



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115803624 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 14

(21) 申请号 202180043443.7

(22) 申请日 2021.04.29

(30) 优先权数据

2016874.6 2020.10.23 GB

2105787.2 2021.04.23 GB

63/040455 2020.06.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2021/051029 2021.04.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/255414 EN 2021.12.23

(71) 申请人 牛津纳米孔科技公开有限公司

地址 英国牛津市

(72) 发明人 平·谢 贾斯廷·米里斯

肯·希利 詹姆斯·A·克拉克

杰森·R·海得

理查德·K·J·威尔夏

乔纳森·E·麦肯德里

罗伯特·格利斯迪

克莱夫·G·布朗 伊万娜·佩拉

古迪尔·S·桑盖拉

马克·海蓝德

佩德罗·M·O·巴哈蒙

马克·D·杰克逊

保罗·R·麦基特

罗德里·R·戴维斯

(74) 专利代理机构 上海君立衡知识产权代理事
务所(特殊普通合伙) 31389

专利代理师 黄庆

(51) Int.Cl.

G01N 33/487 (2006.01)

权利要求书5页 说明书30页 附图35页

(54) 发明名称

纳米孔支撑结构及其制造

(57) 摘要

公开了一种纳米孔支撑结构,其包括:壁层,所述壁层包括界定多个阱的壁;以及悬垂物,所述悬垂物从所述壁跨所述阱中的每一个延伸,所述悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。进一步公开了一种包括纳米孔支撑结构的纳米孔感测装置,以及制造所述纳米孔支撑结构和所述纳米孔感测装置的方法。

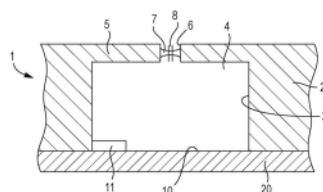


图1a

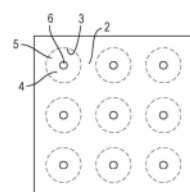


图1b

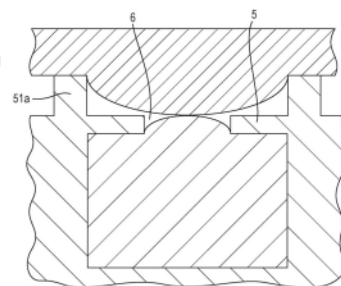


图1c

1. 一种纳米孔支撑结构,其包括:
壁层,所述壁层包括界定多个阱的壁;以及
悬垂物,所述悬垂物从所述壁跨所述阱中的每一个延伸,所述悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。
2. 根据权利要求1所述的纳米孔支撑结构,其进一步包括在所述悬垂物的范围横向地突出的突起。
3. 根据权利要求2所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起包含在相应阱内部的所述悬垂物的所述范围横向地突出的内突起。
4. 根据权利要求2或3所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起包含在所述相应阱外部的所述悬垂物的所述范围横向地突出的外突起,和/或其中所述纳米孔支撑结构包括在所述阱之间的所述壁层的外表面的所述范围横向地突出的外突起。
5. 根据权利要求4所述的纳米孔支撑结构,其中,对于每个孔隙,所述外突起界定至少部分地围绕所述孔隙且从所述孔隙后移的相应突起壁。
6. 根据权利要求5所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起壁部分地围绕所述孔隙且在其中具有间隙。
7. 根据权利要求5或权利要求6所述的纳米孔支撑结构,其中每个突起壁配置成使得弯月面能够跨所述相应孔隙形成,使得所述弯月面至少部分地延伸到所述相应孔隙中。
8. 根据权利要求5至7中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起壁围绕所述孔隙的75%到95%。
9. 根据权利要求5至8中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,对于每个孔隙,其包括多个周边外突起,所述周边外突起包括面向所述孔隙界定所述突起壁的内表面,和背对所述孔隙的外表面。
10. 根据权利要求9所述的纳米孔支撑结构,其中所述外表面包括微图案化结构。
11. 根据权利要求9或权利要求10所述的纳米孔支撑结构,其进一步包括布置在所述周边外突起之间的区域中的中间外突起。
12. 根据权利要求11所述的纳米孔支撑结构,其中所述中间外突起中的一个或多个包括微图案化结构。
13. 根据权利要求2至12中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起布置成增加所述悬垂物对非极性介质的保持。
14. 根据权利要求2至513中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述突起布置成增加所述悬垂物的刚度。
15. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述阱具有相应基底。
16. 根据权利要求15所述的纳米孔支撑结构,其中所述壁层进一步界定所述基底。
17. 根据权利要求15所述的纳米孔支撑结构,其中所述纳米孔支撑结构进一步包括衬底,所述壁层固定到所述衬底且所述衬底界定所述阱的所述基底。
18. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述悬垂物和所述壁层包括固化的负性光致抗蚀剂材料。
19. 根据权利要求18所述的纳米孔支撑结构,其进一步包括设置在所述阱中的屏障,所

述屏障能够减少用于固化所述负性光致抗蚀剂材料的波长的电磁辐射的散射。

20. 根据权利要求19所述的纳米孔支撑结构,其中所述阱具有相应基底且所述屏障从所述基底延伸到所述悬垂物。

21. 根据权利要求19或20所述的纳米孔支撑结构,其中所述屏障从所述壁向内延伸到所述阱中。

22. 根据权利要求21所述的纳米孔支撑结构,其中所述屏障沿着其范围向内弯曲到所述阱中。

23. 根据权利要求1至17中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其中所述壁层和所述悬垂物是固定在一起的相应模制组件。

24. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,其进一步包括跨相应孔隙延伸的隔膜,且任选地还包括插入在所述隔膜中的至少一些中的纳米孔。

25. 一种纳米孔感测装置,其包括:

第一腔室和第二腔室;

平面结构,其包括根据前述权利要求中任一权利要求所述的纳米孔支撑结构,所述平面结构配备有多个流体通道,所述流体通道在所述第一腔室与所述第二腔室之间延伸且包含所述纳米孔支撑结构的相应阱和孔隙,所述孔隙通向所述第一腔室;以及

电极,其布置成感测纳米孔与所述第二腔室之间的相应通道中的流体电势。

26. 根据权利要求25所述的纳米孔感测装置,其中所述通道包括所述电极与所述第二腔室之间的流体电阻器部分。

27. 根据权利要求25或26所述的纳米孔感测装置,其中所述平面结构包括另一层,所述流体电阻器部分形成于所述另一层中。

28. 根据权利要求25至27中任一权利要求所述的纳米孔感测装置,其中所述第一腔室和所述第二腔室位于所述平面结构的相对侧上,且所述通道延伸穿过所述平面结构。

29. 根据权利要求25至28中任一权利要求所述的纳米孔感测装置,其进一步包括所述第一腔室和所述第二腔室中的驱动电极。

30. 一种纳米孔支撑结构的制造方法,其包括形成包括界定多个阱的壁的壁层且形成从所述壁跨所述阱延伸的悬垂物,所述悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。

31. 根据权利要求30所述的方法,其进一步包括形成在所述悬垂物的范围横向地突出的突起。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述突起包含在相应阱内部的所述悬垂物的所述范围横向地突出的内突起。

33. 根据权利要求31或32所述的方法,其中所述突起包含在所述相应阱外部的所述悬垂物的所述范围横向地突出的外突起,和/或其中所述方法包括形成在所述阱之间的所述壁层的外表面的所述范围横向地突出的外突起。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中对于每个孔隙,所述外突起界定至少部分地围绕所述孔隙且从所述孔隙后移的相应突起壁。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述突起壁部分地围绕所述孔隙且在其中具有间隙。

36. 根据权利要求34或权利要求35所述的方法, 其中每个突起壁配置成使得弯月面能够跨所述相应孔隙形成, 使得所述弯月面至少部分地延伸到所述相应孔隙中。

37. 根据权利要求34至36中任一权利要求所述的方法, 对于每个孔隙, 其包括形成多个周边外突起, 所述周边外突起包括面向所述孔隙界定所述突起壁的内表面, 和背对所述孔隙的外表面。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述外表面包括微图案化结构。

39. 根据权利要求37或权利要求38所述的方法, 其进一步包括形成布置在所述周边外突起之间的区域中的中间外突起。

40. 根据权利要求31至39中任一权利要求所述的方法, 其中所述突起布置成增加所述悬垂物对非极性介质的保持。

41. 根据权利要求31至39中任一权利要求所述的方法, 其中所述突起布置成增加所述悬垂物的刚度。

42. 根据权利要求30至41中任一权利要求所述的方法, 其进一步包括形成所述阱的基底。

43. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述壁层包括所述基底。

44. 根据权利要求30至43中任一权利要求所述的方法, 其中所述方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料, 曝光所述负性光致抗蚀剂材料以便固化呈所述纳米孔支撑结构形式的所述负性光致抗蚀剂材料, 和去除所述未固化的负性光致抗蚀剂材料。

45. 根据权利要求44所述的方法, 其中所述方法包括:

沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料;

利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料以便固化呈所述纳米孔支撑结构形式的所述负性光致抗蚀剂材料; 以及

去除所述未固化的负性光致抗蚀剂材料。

46. 根据权利要求45所述的方法, 其中进行利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料的步骤, 以便将呈所述悬垂物和所述壁层的至少上部部分形式的所述负性光致抗蚀剂材料固化到比所述悬垂物更深的水平。

47. 根据权利要求45或46所述的方法, 其中利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料的所述步骤包括在单独曝光步骤中曝光所述负性光致抗蚀剂材料。

48. 根据权利要求45或46所述的方法, 其中利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料的所述步骤包括利用强度的空间调制曝光所述负性光致抗蚀剂材料。

49. 根据权利要求45至46中任一权利要求所述的方法, 其进一步包括在执行沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料且利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料的所述步骤之前, 执行包括以下的初始阶段:

沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的初始层; 以及

曝光负性光致抗蚀剂材料的所述初始层以便固化呈所述壁层的下部部分形式的所述负性光致抗蚀剂材料,

利用多次曝光技术曝光的所述未固化的负性光致抗蚀剂材料作为另一层沉积在未固化的负性光致抗蚀剂材料的所述初始层上。

50. 根据权利要求44至49中任一权利要求所述的方法, 其中所述方法包括曝光所述负

性光致抗蚀剂材料以便固化呈所述悬垂物和在所述悬垂物的范围横向地突出的突起形式的所述负性光致抗蚀剂材料。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其中所述方法包括利用多次曝光技术曝光所述负性光致抗蚀剂材料以便固化呈所述悬垂物和在相应阱内部的所述悬垂物的范围横向地突出的内突起形式的所述负性光致抗蚀剂材料。

52. 根据权利要求50或51所述的方法, 其中所述方法包括

沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的悬垂物层;

曝光负性光致抗蚀剂材料的第一层以便固化呈所述悬垂物形式的所述负性光致抗蚀剂材料;

在未固化的负性光致抗蚀剂材料的所述悬垂物层上沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的顶部层;

曝光负性光致抗蚀剂材料的所述顶部层以便固化呈在所述相应阱外部的范围横向地突出的外突起形式的所述负性光致抗蚀剂材料。

53. 根据权利要求50至52中任一权利要求所述的方法, 其中去除所述未固化的负性光致抗蚀剂材料的所述步骤仅在所述负性光致抗蚀剂已经以所述悬垂物和所述突起的形式固化之后执行。

54. 根据权利要求44所述的方法, 其中所述方法包括:

沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的第一层;

曝光负性光致抗蚀剂材料的所述第一层以便固化呈所述壁层和设置在所述阱中的屏障形式的所述负性光致抗蚀剂材料;

去除所述第一层的所述未固化的负性光致抗蚀剂材料以形成所述阱和所述屏障;

将未固化的负性光致抗蚀剂材料的第二层沉积在未固化的负性光致抗蚀剂材料的所述第一层上;

曝光负性光致抗蚀剂材料的所述第二层以便固化呈所述悬垂物形式的所述负性光致抗蚀剂材料, 所述屏障被塑形以便减少在所述曝光中所施加的电磁辐射的散射; 以及

去除所述第二层的所述未固化的负性光致抗蚀剂材料。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述阱具有相应基底且所述屏障从所述基底延伸到所述悬垂物。

56. 根据权利要求54或55所述的方法, 其中所述屏障从所述壁向内延伸到所述阱中。

57. 根据权利要求56所述的方法, 其中所述屏障沿着其范围向内弯曲到所述阱中。

58. 根据权利要求30至43中任一权利要求所述的方法, 其中所述方法包括形成包括界定多个阱的壁的所述壁层且在单独步骤中形成所述悬垂物, 所述悬垂物固定到所述壁层以便从所述壁跨所述阱延伸。

59. 根据权利要求58所述的方法, 其中形成所述壁层的所述步骤包括将所述壁层模制在衬底上。

60. 根据权利要求59所述的方法, 其中所述衬底具有形成于其上的电极, 所述壁层模制在所述衬底上以将所述电极定位在所述阱中。

61. 根据权利要求58至60中任一权利要求所述的方法, 其中形成所述悬垂物的所述步骤包括模制具有在所述悬垂物所述悬垂物的所述范围横向地突出的突起的所述悬垂物。

62. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述突起包括远离所述相应阱突出的外突起, 且形成所述悬垂物的所述步骤包括将具有所述外突起的所述悬垂物模制在所述壁层上。

63. 根据权利要求58至60中任一权利要求所述的方法, 其中形成所述悬垂物的所述步骤包括将所述悬垂物模制在所述壁层上。

64. 根据权利要求30至41中任一权利要求所述的方法, 其进一步包括形成跨相应孔隙延伸的隔膜且任选地还包括将纳米孔插入到所述隔膜中的至少一些中。

65. 一种纳米孔感测装置的制造方法, 其包括:

通过根据权利要求30至63中任一权利要求所述的方法制成纳米孔支撑结构; 以及

制成纳米孔感测装置, 其包括:

第一腔室和第二腔室;

平面结构, 其包括所述纳米孔支撑结构, 所述平面结构配备有多个流体通道, 所述流体通道在所述第一腔室与所述第二腔室之间延伸且包含所述纳米孔支撑结构的相应阱和孔隙, 所述孔隙通向所述第一腔室; 以及

电极, 其布置成感测纳米孔与所述第二腔室之间的相应通道中的流体电势。

纳米孔支撑结构及其制造

技术领域

[0001] 本发明涉及纳米孔支撑结构和纳米孔支撑结构的制造方法。

背景技术

[0002] 已开发纳米孔传感器以用于感测广泛范围的物质,包含单分子,例如聚合物分子。已知纳米孔传感器装置为由牛津纳米孔科技有限公司(Oxford Nanopore Technologies Ltd)制造和销售的MinIONTM。其中基于纳米孔的感测采用流动穿过位于高电阻性两亲膜中的生物纳米孔的离子电流的测量。MinIONTM具有纳米孔传感器阵列。当使分子,例如DNA的聚合物分析物使纳米孔移位时,可使用离子电流的波动的测量来确定DNA链的序列。用于检测除多核苷酸(例如,蛋白质)以外的分析物的纳米孔装置也从W02013/123379中已知,其以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 纳米孔定位于其中的两亲膜通常被支撑于支撑结构上。此类结构的许多设计是已知的。举例来说,以全文引用的方式并入本文中的US2015/265994公开用于隔膜阵列的支撑件的设计。US2015/265994公开纳米孔支撑结构,其包括内部部分和外部部分,所述内部部分界定充当阱的内凹槽,其间没有间隙,且所述外部部分看起来类似于从内部部分向外延伸的柱且其间具有间隙。在此类纳米孔支撑结构中,外部部分(柱)在内部部分的内凹槽(阱)的占据面积之外。支撑隔膜跨内凹槽的开口延伸。因此,实际隔膜相对较大,这产生较大隔膜电容且使得隔膜在机械上不稳固。然而,如果内凹槽的大小减小,那么内凹槽中流体的储集器的体积减小且因此更快速地耗尽。因此,内凹槽的大小是隔膜特性与内凹槽中可用流体的体积之间的平衡。

[0004] 不仅已知例如US2015/265994中所公开的纳米孔支撑结构、隔膜特性与内凹槽中可用流体的体积之间的平衡,且已发现其对隔膜具有影响,其中使用进出孔在每个阱的底部处打开的此类型的纳米孔支撑结构,隔膜跨整个支撑结构移动。在由隔膜表面张力引起的额外压力的情况下,阱内部的溶液具有通过进出孔缓慢地排放的倾向,且隔膜将最终塌陷。

[0005] 可靠地形成具有所需特性的隔膜总是困难的。提供改进的支撑结构将是有利的,所述改进的支撑结构促进更稳定且具有较好地适合于其所使用的感测应用的特性的隔膜的形成。

发明内容

[0006] 本发明涉及此类改进的纳米孔支撑结构和用于制造其的方法。

[0007] 根据本发明的第一方面,提供一种纳米孔支撑结构,其包括:壁层,其包括界定多个阱的壁;以及悬垂物,其从壁跨阱中的每一个延伸,悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。

[0008] 包含悬垂物界定可跨其形成隔膜的孔隙。这允许使阱大小较大,同时减小实际隔膜大小和面积。反过来,这降低隔膜的电容,且改进隔膜的稳定性。还可独立于阱大小选择

孔隙大小,从而在纳米孔支撑结构的设计参数中提供较大灵活性。可增加阱大小的深度和/或横截面积。增加阱大小允许将更多缓冲溶液存储在阱中,允许包含此类纳米孔支撑结构的纳米孔感测装置在缓冲剂耗尽之前操作更长时间段。

[0009] 在一些实施例中,壁可不提供保持非极性介质(例如,油)的特征,例如凹陷或突起。壁可以无特征。壁可基本上是光滑的。提供不具有非极性介质保持特征的壁具有以下优点:在其壁上或在其相应基底处具有电极的阱具有较大深度和纵横比而不会使非极性介质进入阱中的电极上。这使得较大阱体积和大量的氧化还原电极介体能够设置在阱中,从而实现在操作中的装置的较长使用期限。

[0010] 在其它实施例中,壁可配备有非极性介质控制特征,例如突起。此类非极性介质控制特征可跨整个壁或从悬垂物延伸的壁的一部分延伸。

[0011] 在一些实施例中,纳米孔支撑结构进一步包括在悬垂物的范围横向地突出的突起。突起允许进一步控制悬垂物的表面和结构特性,由此改进纳米孔支撑结构和纳米孔支撑结构在其中起作用的感测装置的性能。

[0012] 在一些实施例中,突起包含在相应阱内部的悬垂物的范围横向地突出的内突起,和/或在相应阱外部的悬垂物的范围横向地突出的外突起。内突起和外突起提供对在阱内部和外部的悬垂物的表面和结构特性的控制。

[0013] 在一些实施例中,突起布置成增加悬垂物对非极性介质的保持。非极性介质保持在纳米孔支撑结构的悬垂物的表面上促进隔膜形成在纳米孔支撑结构上。替代地或另外,在一些实施例中,纳米孔支撑结构包括在阱之间的壁层的外表面的范围横向地突出的外突起。一些外突起可从壁层的外表面和从一个或多个悬垂物延伸。

[0014] 在一些实施例中,对于每个孔隙,外突起界定至少部分地围绕孔隙且从孔隙后移的相应突起壁。提供突起壁可使得弯月面能够跨相应孔隙形成,使得弯月面至少部分地延伸到相应孔隙中。这种对弯月面的更大控制可用于辅助在孔隙中形成隔膜,且可避免需要预处理以促进隔膜形成。

[0015] 在一些实施例中,对于每个孔隙纳米孔支撑结构包括多个周边外突起,所述周边外突起包括面向孔隙界定突起壁的内表面,和背对孔隙的外表面。周边外突起中的一个或多个的内表面和/或外表面可包括微图案化结构。

[0016] 在一些实施例中,外突起进一步包括布置在周边外突起之间的区域中的中间外突起。中间外突起可帮助递送和控制跨孔隙形成隔膜时使用的非极性介质。一个或多个中间外突起可包括微图案化结构。特别地,一个或多个中间外突起的一个或多个表面可包括微图案化结构。

[0017] 在一些实施例中,突起布置成增加悬垂物的刚度。这降低损坏的可能性,由此改进结构的使用期限且改进装置的性能的一致性。

[0018] 在一些实施例中,阱具有相应基底。阱的基底可用于支撑纳米孔感测装置中重要的其它结构,例如电极或其它孔隙。

[0019] 在一些实施例中,壁层进一步界定基底。这在一些应用中可为方便的,因为基底层可形成界定壁层的同一工艺的部分。

[0020] 在一些实施例中,纳米孔支撑结构进一步包括衬底,壁层固定到衬底,且衬底界定阱的基底。使用单独衬底界定基底可取决于制造方法而为有利的,且其中需要使用与用于

壁层的材料不同的材料来界定基底。

[0021] 在一些实施例中,悬垂物和壁层包括固化的负性光致抗蚀剂材料。这是有利的,因为光致抗蚀剂材料可通过控制抗蚀剂曝光在光下而形成所需结构。

[0022] 在一些实施例中,纳米孔支撑结构进一步包括设置在阱中的屏障,所述屏障能够减少用于固化负性光致抗蚀剂材料的波长的电磁辐射的散射。散射可能导致光致抗蚀剂材料暴露于非所需区中,由此从纳米孔支撑结构的既定设计改变纳米孔支撑结构的结构。屏障通过减少光的散射而减少此影响。

[0023] 在阱具有相应基底的一些实施例中,屏障从基底延伸到悬垂物。这改进由屏障提供的散射减少,且在一些实施例中,允许屏障还向悬垂物提供结构支撑。

[0024] 在一些实施例中,屏障从壁向内延伸到阱中,且任选地屏障沿着其范围向内弯曲到阱中。这可改进屏障提供结构支撑的能力,尤其在制造方法的一些实施例中。

[0025] 在一些实施例中,壁层和悬垂物为固定在一起的相应模制组件。模制为使用光致抗蚀剂的替代性生产方法,其可取决于对形成纳米孔支撑结构的材料的要求而为优选的。

[0026] 在一些实施例中,纳米孔支撑结构进一步包括跨相应孔隙延伸的隔膜,且任选地还包括插入隔膜中的至少一些中的纳米孔。

[0027] 根据本发明的第二方面,提供一种纳米孔感测装置,其包括:第一腔室和第二腔室;平面结构,其包括根据本发明的第一方面的纳米孔支撑结构,平面结构配备有多个流体通道,所述流体通道在第一腔室和第二腔室之间延伸且包含所述纳米孔支撑结构的相应阱和孔隙,孔隙通向第一腔室,以及电极,其布置成感测纳米孔与第二室之间的相应通道中的流体电势。

[0028] 纳米孔感测装置可包括隔膜阵列,每个隔膜跨相应孔隙提供。每个隔膜可包括纳米孔。

[0029] 如上文所论述,本发明的第一方面的纳米孔支撑结构在其结构和电特性方面提供优点。包括这些纳米孔支撑结构的纳米孔感测装置因此将具有其设计的改进的可靠性和灵活性。举例来说,纳米孔支撑结构有助于平衡跨隔膜的压力且将隔膜固定到孔隙位置。这使得其与在底部处具有开口或穿孔的阱兼容,所述开口或穿孔可用于在纳米孔与第二腔室之间提供通道。

[0030] 在一些实施例中,通道可包括电极与第二腔室之间的流体电阻器部分。这些流体电阻器部分可在电极与第二腔室之间产生与通过电极与第一腔室之间的纳米孔的电阻相当的流体电阻。这准许用于流体电势的测量的有利配置。

[0031] 在一些实施例中,平面结构包括另一层,流体电阻器部分形成于另一层中。相对于要求其由纳米孔支撑结构的壁层或衬底形成,将流体电阻器部分放置在另一层中准许额外设计灵活性。

[0032] 在一些实施例中,第一腔室和第二腔室在平面结构的相对侧上,且通道延伸穿过平面结构。这准许离子流动穿过纳米孔,以允许测量传送通过纳米孔的分子的特性。

[0033] 在一些实施例中,纳米孔感测装置进一步包括第一腔室和第二腔室中的驱动电极。这些准许施加电压以驱动两个腔室之间的离子电流,且允许测量传送通过纳米孔的分子的特性。

[0034] 根据本发明的第三方面,提供一种纳米孔支撑结构的制造方法,其包括形成包括

界定多个阱的壁的壁层且形成从壁跨阱延伸的悬垂物,所述悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。

[0035] 如上文所论述,形成纳米孔支撑结构,包含悬垂物界定可跨其形成隔膜的孔隙。这允许阱大小保持较大同时减小实际隔膜大小和面积。反过来,这降低隔膜的电容且改进隔膜的稳定性。还可独立于阱大小选择孔隙大小,从而在纳米孔支撑结构的设计参数中提供较大灵活性。

[0036] 在一些实施例中,所述方法进一步包括形成在悬垂物的范围横向地突出的突起。突起允许进一步控制悬垂物的表面和结构特性,由此改进纳米孔支撑结构的性能。

[0037] 在一些实施例中,突起包含在相应阱内部的悬垂物的范围横向地突出的内突起,和/或在相应阱外部的悬垂物的范围横向地突出的外突起。内突起和外突起提供对在阱内部和外部的悬垂物的表面和结构特性的控制。

[0038] 在一些实施例中,突起布置成增加悬垂物对非极性介质的保持。非极性介质保持在纳米孔支撑结构的表面上促进隔膜形成在纳米孔支撑结构上。

[0039] 在一些实施例中,突起布置成增加悬垂物的刚度。这降低损坏的可能性,由此改进结构的使用期限且改进装置的性能的一致性。

[0040] 在一些实施例中,所述方法进一步包括形成阱的基底。阱的基底可用于支撑纳米孔感测装置中重要的其它结构,例如电极或其它孔隙,如关于以上纳米孔感测装置所提及。

[0041] 在一些实施例中,壁层包括基底。这在一些应用中可为方便的,因为基底层可与壁层同时形成。

[0042] 在一些实施例中,所述方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料,曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈纳米孔支撑结构形式的负性光致抗蚀剂材料,以及去除未固化的负性光致抗蚀剂材料。使用光致抗蚀剂材料形成结构可为有利的,因为其可使用光学技术精确地图案化,且多次曝光和/或沉积和去除步骤可用于控制不同区中的结构。

[0043] 在一些实施例中,所述方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈纳米孔支撑结构形式的负性光致抗蚀剂材料,以及去除未固化的负性光致抗蚀剂材料。使用具有单一去除步骤的多次曝光技术是有利的,因为可沉积光致抗蚀剂的多个层,其中较低曝光层支撑其它层以防止抗蚀剂结构的非所需移动。

[0044] 在一些实施例中,进行利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤,以便将呈悬垂物和壁层的至少上部部分形式的负性光致抗蚀剂材料固化到比悬垂物更深的水平。不同深度的曝光允许形成两个结构,而不必沉积光致抗蚀剂的额外层,这可减少制造时间。

[0045] 在一些实施例中,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤包括在单独曝光步骤中曝光负性光致抗蚀剂材料。这可取决于可用光学设备的能力而为优选的,例如,是否仅大区域上的均匀照射是可能的。

[0046] 在一些实施例中,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤包括利用强度的空间调制曝光负性光致抗蚀剂材料。这可为有利的,因为其可例如消除针对单独曝光步骤产生多个掩模的需要。

[0047] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在执行沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料

和利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的所述步骤之前,执行初始阶段,其包括:沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的初始层;以及曝光负性光致抗蚀剂材料的初始层以便固化呈壁层的下部部分形式的负性光致抗蚀剂材料,利用多次曝光技术曝光的未固化的负性光致抗蚀剂材料作为另一层沉积在未固化的负性光致抗蚀剂材料的初始层上。此多次沉积技术可准许形成更深的阱,这在一些应用中是有利的。

[0048] 在一些实施例中,所述方法包括曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈悬垂物和在悬垂物的范围横向地突出的突起形式的负性光致抗蚀剂材料。突起允许进一步控制悬垂物的表面和结构特性,由此改进纳米孔支撑结构的性能。

[0049] 在一些实施例中,所述方法包括利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈悬垂物和相应阱内部的悬垂物的范围横向地突出的内突起形式的负性光致抗蚀剂材料。

[0050] 在一些实施例中,所述方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的悬垂物层,曝光负性光致抗蚀剂材料的第一层以便固化呈悬垂物形式的负性光致抗蚀剂材料,在未固化的负性光致抗蚀剂材料的悬垂物层上沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的顶部层,曝光负性光致抗蚀剂材料的顶部层以便固化呈在相应阱外部的范围横向地突出的外突起形式的负性光致抗蚀剂材料。

[0051] 内突起和外突起提供对在阱内部和外部的悬垂物的表面和结构特性的控制。需要额外的沉积步骤以使用光致抗蚀剂形成外突起,以便悬垂物恰当地形成于突起下方。

[0052] 在一些实施例中,去除未固化的负性光致抗蚀剂材料的步骤仅在负性光致抗蚀剂已经以悬垂物和突起的形式固化之后执行。在所有固化步骤之后在单一步骤中去除所有未固化的光致抗蚀剂改进制造工艺的效率,且允许光致抗蚀剂的较低层在涉及多个沉积步骤的实施例中的固化期间支撑较高层。

[0053] 在一些实施例中,所述方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的第一层,曝光负性光致抗蚀剂材料的第一层以便固化呈壁层和设置在阱中的屏障形式的负性光致抗蚀剂材料,去除第一层的未固化的负性光致抗蚀剂材料以形成阱和屏障,在未固化的负性光致抗蚀剂材料的第一层上沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的第二层,曝光负性光致抗蚀剂材料的第二层以便固化呈悬垂物形式的负性光致抗蚀剂材料,屏障被塑形以便减少在曝光中所施加的电磁辐射的散射,以及去除第二层的未固化的负性光致抗蚀剂材料。屏障的使用防止可导致光致抗蚀剂在非所需区中固化从而导致结构中的缺陷的散射。屏障还向较高层提供结构支撑,其中在具有多个沉积步骤的实施例中的步骤之间去除未固化的光致抗蚀剂中的至少一些。

[0054] 在一些实施例中,所述方法包括形成包括界定多个阱的壁的壁层且在单独步骤中形成悬垂物,悬垂物固定到壁层以便从壁跨阱延伸。执行单独步骤可改进制造方法的灵活性。

[0055] 在一些实施例中,形成壁层的步骤包括将壁层模制在衬底上。在一些情况下,模制可为有利的,这取决于例如待用于纳米孔支撑结构的材料。将壁层模制到衬底上可方便地将壁层连接到衬底上。

[0056] 在一些实施例中,衬底具有形成于其上的电极,壁层模制在衬底上以将电极定位在阱中。可执行电极,且衬底由与壁层不同的材料形成。这改进电极的设计和制造灵活性。

[0057] 在一些实施例中,形成悬垂物的步骤包括模制具有在悬垂物的范围横向地突出的突起的悬垂物。在一些实施例中,突起包括远离相应阱突出的外突起,且形成悬垂物的步骤包括将具有外突起的悬垂物模制在壁层上。在一些实施例中,形成悬垂物包括将悬垂物模制在壁层上。突起具有如上所述的优点。突起可围绕孔隙同心地配置。将悬垂物与壁层分开模制且将其模制到壁层上可在选择用于壁层和悬垂物的材料时提供较大灵活性,且可取决于所使用的准确模制工艺而为必要的。

[0058] 在一些实施例中,所述方法进一步包括形成跨相应孔隙延伸的隔膜且任选地还包括将纳米孔插入到隔膜中的至少一些中。这使得纳米孔支撑结构准备好包含在纳米孔感测装置中。在一些实施例中,隔膜在平面方向上延伸。

[0059] 根据本发明的第四方面,提供一种纳米孔感测装置的制造方法,其包括:通过根据本发明的第三方面的方法制成纳米孔支撑结构,以及制成纳米孔感测装置,其包括:第一腔室和第二腔室;平面结构,其包括纳米孔支撑结构,平面结构配备有多个流体通道,所述流体通道在第一腔室与第二腔室之间延伸且包含所述纳米孔支撑结构的相应阱和孔隙,孔隙通向第一腔室;以及电极,其布置成感测纳米孔与第二腔室之间的相应通道中的流体电势。

[0060] 根据第五方面,提供一种制成纳米孔阵列支撑结构的方法,所述方法包括以下步骤:提供包括电极阵列的平面衬底;在衬底上设置壁层以形成阱,其中每个阱包括电极;清洁电极以去除由设置壁层的步骤产生的任何残余物;以及在壁层上提供界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的对应孔隙阵列的顶部层。

[0061] 壁层和/或顶部层可通过模制工艺形成。

[0062] 顶部层可包括从壁跨阱中的每一个延伸的悬垂物,悬垂物界定配置成支撑适用于插入纳米孔的隔膜的孔隙。

[0063] 清洁电极的步骤可包括将电极的表面暴露于等离子体处理、化学处理、UV处理、热处理和激光处理中的至少一个的步骤。

[0064] 所述方法可进一步包括跨对应的孔隙阵列形成隔膜阵列的步骤。

[0065] 所述方法还可进一步包括在阵列的隔膜中的每一个中设置纳米孔的步骤。

[0066] 在添加顶部层之前提供清洁过程允许清洁电极,同时确保顶部层并不经历清洁过程,所述清洁过程可损坏表面且使表面对形成于其上的隔膜为次优的。

附图说明

[0067] 为了允许更好地理解,现在将参考附图借助于非限制性实例描述本发明的实施例,在附图中:

[0068] 图1a为纳米孔支撑结构的横截面侧视图,图1b为图1a中的纳米孔支撑结构的阵列的平面图,图1c说明纳米孔支撑结构中的双层;

[0069] 图2为具有替代形式的纳米孔支撑结构的横截面侧视图;

[0070] 图3为并有纳米孔支撑结构的纳米孔感测装置的横截面侧视图;

[0071] 图4为具有突起的阱的悬垂物的横截面侧视图;

[0072] 图5a到图5e为在使用光致抗蚀剂的第一制造方法的步骤期间的纳米孔支撑结构的横截面侧视图;

[0073] 图6a到图6c为在使用光致抗蚀剂的第二制造方法的步骤期间的纳米孔支撑结构

的侧视图,且图6d为隔膜形成于其中的所得纳米孔支撑结构的侧视图;

[0074] 图7a为不具有悬垂物的纳米孔支撑结构的比较实例的侧视图,且图7b为使用隔膜形成于其中的第二制造方法制成的纳米孔支撑结构的侧视图;

[0075] 图8a和图8b为在使用光致抗蚀剂的第三制造方法的步骤期间的纳米孔支撑结构的侧视图;

[0076] 图9a和图9b为在使用光致抗蚀剂的第四制造方法的步骤期间的纳米孔支撑结构的侧视图,且图9c为所得纳米孔支撑结构的平面图;

[0077] 图10a到图10l为在使用模制的第四制造方法的步骤期间的纳米孔支撑结构的侧视图;

[0078] 图11为开孔电流与用于常规纳米孔支撑结构和纳米孔支撑结构的时间的图;

[0079] 图12展示纳米孔支撑结构中的孔隙的可能形状。

[0080] 图13为感测装置或其组件的示意性横截面表示,所述感测装置或其组件具有连接到在壁的基底处具有电极的衬底的塔状阱阵列结构;

[0081] 图14(a)到图14(f)为可用于制成图13的组件的处理步骤的横截面图;

[0082] 图15为具有突起的模具的透视图,所述突起具有缩短的鳍片;

[0083] 图16为改进的阱阵列结构的单一隔室的透视图,其中在隔室的基底处提供凹槽;

[0084] 图17(a)到图17(e)为用于形成感测装置或其组件的方法步骤的示意性横截面表示,所述感测装置或其组件具有连接到衬底的塔状阱阵列结构,所述衬底在连接阱阵列结构之前进行涂布、钻孔、填充和蚀刻;

[0085] 图18为衬底中的导电通孔的横截面图;

[0086] 图19(a)和(b)为在用金属膜涂布之前穿过衬底的通孔的横截面图;

[0087] 图20(a)到(g)为用于从一侧具有金属化涂层的薄片,包含形成和填充通孔,且在另一侧上,在薄片上形成阱阵列结构形成感测装置的方法步骤的示意性横截面表示;

[0088] 图21为在由分析物(TBA)阻挡孔期间获得的当前测量的屏幕截图的表示,孔已插入到支撑于本发明的感测结构上的隔膜中;

[0089] 图22(a)为穿过两侧上具有金属膜的薄片的导电通孔的横截面图,而图22(b)为穿过一侧上具有金属膜且另一侧上具有丝网印刷衬垫的薄片的导电通孔的横截面图;

[0090] 图23(a)为衬底的表面上的轨道和衬垫的示意性平面图,其与连接到衬垫的导电通孔的截面图对准,而图23(b)为具有毛细管阻挡件的衬垫的横截面图和平面图的示意图;

[0091] 图24为薄片材料的表和对应特性;

[0092] 图25为在使用本文公开的技术形成的衬底上形成传感器的层的横截面;

[0093] 图26(a)到(d)为在单层材料中制造悬垂物所采用的步骤;

[0094] 图27为形成于衬底中的阱的横截面,其中悬垂物层在适当位置附接到所述衬底以形成阱;

[0095] 图28为具有外突起的纳米孔支撑结构的示意性自上而下表示;

[0096] 图29(a)为具有外突起的纳米孔支撑结构的示意性自上而下表示,且图29(b)为具有外突起的纳米孔支撑结构的横截面侧视图;且

[0097] 图30为具有拥有替代形式的外突起的外突起的纳米孔支撑结构的俯视图。

具体实施方式

[0098] 图1a和图1b展示纳米孔支撑结构1,其中减少了已知问题。纳米孔支撑结构1设计成支撑隔膜7且由此支撑插入在隔膜7中的纳米孔8。纳米孔8用于实现基于纳米孔的感测,其可采用流动穿过纳米孔8的离子电流的测量。当例如DNA的分子移位纳米孔8时,产生离子电流流动变化,其允许分子的表征。合适的隔膜7和纳米孔8的实例在下文进一步论述。

[0099] 纳米孔支撑结构1包括壁层2,其包括界定多个阱4的壁3。为了清楚起见,图1a中说明单个阱,但是如图1b中所示,当沿着垂直于阵列的平面的阱4的纵向轴线(在图1中为竖直的)观察时,多个阱4可在平面中布置成具有重复结构的规则平面阵列。阵列可布置成长方体网格或六边形布局。为简单起见,图1b仅展示九个阱4,但通常纳米孔支撑结构1可具有任何数量的阱,通常远多于九个,例如约1000个或更多,甚至高达1000000个或更多。

[0100] 阱4的壁3可从阱的基底11竖直地延伸。阱4的占据面积可为圆形的,但是这并非必需的,且可使用其它形状,例如正方形、矩形、椭圆形或六边形。在一些实施例中,阱4沿着至少一个轴线具有大体上恒定的横截面,例如具有棱柱形状。在一些实施例中,阱4可不具有恒定的横截面。举例来说,阱4可呈半球或“凹坑”的形式。

[0101] 纳米孔支撑结构1包括从壁3跨阱4中的每一个延伸的悬垂物5。悬垂物5沿着阱4的纵向轴线界定阱4的上部范围。悬垂物5在平行于阱4的阵列的平面且垂直于阱4的纵向轴线的平面中延伸。在图1中,在阱4为圆柱形的情况下,悬垂物5垂直于壁3延伸,但在阱4具有其它形状的情况下可能并非如此。悬垂物5从壁3向内延伸至阱4的中心。悬垂物5可围绕阱4的纵向轴线基本上对称,使得其在阱4周围的所有点处从壁3延伸相同距离,但这并非必需的,且阱4可具有围绕阱4的纵向轴线不对称的不同形状。

[0102] 悬垂物5界定配置成支撑适用于插入纳米孔8的隔膜7的孔隙6。孔隙6可为圆形,但在其它实施例中可具有其它形状,例如正方形。孔隙6的形状可独立于阱4的形状,例如阱的横截面。

[0103] 孔隙6还可具有更复杂的形状,例如在其周边周围具有朝向孔隙6的中心向内延伸的一个或多个部分。此类形状的实例展示于图12中,其中黑色部分指示孔隙6。这些可采取围绕孔隙6的圆周的指状结构的形式,或使孔隙6具有齿轮外观的规则间隔的三角形特征。此类结构将有助于更好地递送和控制用于促进隔膜形成的油。

[0104] 使用由悬垂物5界定的孔隙6允许阱4的大小和覆盖阱4所需的隔膜7的大小被解耦。特别地,可相对于阱4的直径限制孔隙6的大小。在孔隙6处的此限制可减小实际隔膜大小和面积,因此降低隔膜7的电容,且改进隔膜7的稳定性。

[0105] 当隔膜7形成于纳米孔支撑结构1上时,这还可以消除对预处理步骤的需要。此预处理步骤可包括使非极性介质在纳米孔支撑结构1上流动以促进隔膜7与纳米孔支撑结构1的粘合。具有受限孔隙6可使得此步骤不必要。

[0106] 受限孔隙6可进一步平衡跨隔膜7的压力且将隔膜7固定到孔隙6的位置。特别地,隔膜7的顶部表面和底部表面可从相同表面(即,悬垂物5的界定孔隙6的端表面)延伸。这减小隔膜7的深度且改进沿着阱的纵向轴线的隔膜7的对称性,这反过来降低可导致在使用时的隔膜7的迁移和阱4的排放的任何偏置,如下文所描述。这允许在阱4的基底10处使用具有开口或穿孔的阱4。

[0107] 阱中的双层可被配置为如图1c中所示,其中阱中的流体的弯月面至少部分地突出

穿过孔隙6,而顺式腔室中的流体的弯月面朝向孔隙延伸以形成双层界面。形成隔膜的双层界面可接近由平面界定的孔隙的区,所述平面由悬垂物5的表面界定。双层界面,且可与孔隙的上部边缘齐平。形成隔膜的半月板可为不对称的。图1c展示下文关于图28和图29所论述的外突起51a。

[0108] 此外,可增加阱4的大小而不需要较大隔膜7,这在许多情况下是有利的。特别地,这可允许较高离子电流通过纳米孔8维持较长时间段。图11比较(i)通过缺少悬垂物5的纳米孔支撑结构1的常规设计测量的开孔电流(如最下部轨迹中所示)和(ii)具有界定根据本发明的孔隙6的悬垂物5的纳米孔支撑结构1(如最上部轨迹中所示)。常规设计遭遇开孔电流的更快速下降,其随着介体溶液耗尽在小于25小时之后突然下降到零。相比之下,通过具有悬垂物5的纳米孔支撑结构1的开孔电流更缓慢地下降,且甚至在40小时之后仍处于其原始值的约50%。还可通过提供与阱4分离的第二腔室32来解决溶液耗尽的此问题,下文将进一步论述。

[0109] 通常可通过增加深度和/或增加横向于深度的横截面积(即,占据面积)来增加阱4的大小。然而,横截面的增加减小跨阵列的孔隙6的密度,因此优选地增加深度以便提供高密度阵列。

[0110] 通常,阱的宽度:深度的纵横比可为至少1:3,优选地至少1:5且更优选地至少1:10。在阱4为圆形的情况下,“宽度”在此上下文中可为直径,或可为例如横截面积的平方根等特性宽度。

[0111] 通常,孔隙的宽度与阱的宽度的纵横比可为至少2:3,优选地在1:2和1:5的范围内,但可为至多1:10。在阱4为圆形的情况下,“宽度”在此上下文中可为直径,或可为例如横截面积的平方根等特性宽度。

[0112] 通常,阱4可具有至少50 μm ,且优选地至少120 μm 的深度,但这并非限制性的,且阱可具有例如至多1mm的深度。

[0113] 柱的高度可在5 μm 与30 μm 之间的范围内,使得柱高度与阱深度的纵横比可在1:10与1:200之间的范围内。

[0114] 阱4具有相应基底10。基底10沿着阱4的纵向轴线界定阱4的下部范围。基底10在平行于阱4的阵列的平面的平面中延伸。在图1中,基底10垂直于纳米孔支撑结构1的壁3,但通常这可能取决于阱4的形状而并非如此。

[0115] 纳米孔支撑结构1进一步包括衬底20。衬底20可由与壁层2不同的材料形成。举例来说,衬底20可由硅或塑料(例如,KaptonTM)形成。壁层2固定到衬底20,且衬底20界定阱4的基底10。壁层2可直接形成在衬底20上,或可单独地形成且在后续步骤中固定到衬底20。

[0116] 纳米孔支撑结构1可包括形成在阱4的基底10上的电极11,且阱可填充有离子溶液,所述离子溶液可为水溶液。离子溶液可包括可溶性电极介体,例如铁/亚铁氰化物。

[0117] 在阱4闭合的实例中,电极11可用于相对于阱4外部的参考测量阱4中的离子电流。在阱形成通道的部分的实例中,例如图3中所示的类型,电极11可用于测量阱4中的流体电势。

[0118] 图1a展示跨相应孔隙6延伸的隔膜7和插入在隔膜7中的纳米孔8。纳米孔8可为生物纳米孔,且隔膜7能够具有插入其中的生物纳米孔。隔膜7可为例如由磷脂双层形成的两亲膜。然而,可在不具有隔膜7和纳米孔8的情况下提供包括根据本发明的纳米孔支撑结构1

的纳米孔感测装置30。在此情况下,终端用户进行所述步骤以形成隔膜7且使得纳米孔8插入其中。

[0119] 图2展示具有替代形式的纳米孔支撑结构1,其中阱4具有相应基底10,但壁层2进一步界定基底10。在此情况下,基底10和壁层2由相同材料形成,且可在相同制造步骤中形成,但这并非必需的。即使在壁层2界定基底10的情况下,纳米孔支撑结构1仍可包括衬底20,其中壁层2固定到衬底20。

[0120] 如图1或图2中所示的纳米孔支撑结构1可并入到纳米孔感测装置中。当阱4闭合时的一个可能的方法是为纳米孔支撑结构1提供通向腔室25的孔隙6,例如如图1中所示。

[0121] 另一方法为将纳米孔支撑结构1布置在两个腔室之间,其中阱4布置成形成那些腔室之间的通道的部分,现将描述其实例。

[0122] 图3展示如下布置的纳米孔感测装置30。纳米孔感测装置30包括第一腔室31和第二腔室32,其中平面结构40在第一腔室31与第二腔室32之间。第一腔室31和第二腔室32填充有流体。第一腔室31和第二腔室32在图3中示意性地展示,但可以任何合适的结构布置。第一腔室31和第二腔室32可闭合或可布置为准许溶液流动穿过其中的流动池的部分。在图3中,阱4与第一腔室31和第二腔室32分离。然而,在一些实施例中,例如图1和图2中所示,第二腔室32由阱4自身提供。在阱4与第二腔室32分离的情况下,每个阱4可具有其自身的第二腔室32,或替代地,一个或多个阱4可共享共同的第二腔室32。在一些实施例中,纳米孔感测装置30的所有阱4可共享单个第二腔室32。

[0123] 平面结构40配备有在第一腔室31与第二腔室32之间延伸的多个流体通道41。因此,流体通道41填充有流体,且以流体方式连接第一腔室31和第二腔室32。流体通道41中的每一个连接到第一腔室31和第二腔室32,因此纳米孔8处于流体连通的平行路径中。多个流体通道41可布置成跨平面结构40的二维阵列。

[0124] 在图3中,未展示平面结构40的构造,且因此示意性地展示流体通道41。下文详细描述平面结构40和流体通道41的配置。

[0125] 在此实例中,当第一腔室31和第二腔室32在平面结构40的相对侧上时,流体通道41延伸穿过平面结构40。然而,作为替代方案,第一腔室31和第二腔室32可布置在平面结构40的同一侧上的不同位置中。

[0126] 在此实例中,驱动电极33、34设置在第一腔室31和第二腔室32中。在使用时,可跨驱动电极33、34且因此跨每个流体通道41施加电势差,以诱使分析物在第一腔室31与第二腔室32之间流动。驱动电极33、34可配置成跨所有流体通道41施加基本上相同的电势差。另外或替代地,纳米孔感测装置30可配置成使用其它技术诱使分析物流动穿过流体通道41。

[0127] 第一腔室31可充当顺式腔室,且保持待由纳米孔感测装置30分析的分析物。第二腔室32可充当反式腔室,且从第一腔室31接收分析物。

[0128] 因此,平面结构40支撑跨相应流体通道41延伸的隔膜7中的纳米孔8。

[0129] 流体通道41各自配备有电极11,其布置成感测纳米孔8与第二腔室32之间的相应流体通道41中的流体电势。当分析物传递通过纳米孔8时,由离子电流流动变化引起的电势的波动通过电极11检测。因此,给定流体通道41中的纳米孔8和电极11充当纳米孔传感器装置30中的相应传感器。平面结构40包括固定在一起的纳米孔支撑结构1和基底层42。如图3中所示,基底层42在此实例中代替纳米孔支撑结构1的衬底20,但作为替代方案,如图1或图

2中所示的整个纳米孔支撑结构1可固定到基底层42。

[0130] 纳米孔支撑结构1配置成支撑跨流体通道41延伸的隔膜7中的纳米孔8。特别地,纳米孔支撑结构1配备有通向第一腔室31的阱4。阱4形成流体通道41的部分且因此在其基底10中具有开口。

[0131] 如已经描述,阱4配置成支撑跨流体通道41延伸,尤其跨阱4的开口延伸的隔膜7,且由此支撑纳米孔8。纳米孔支撑结构1包含壁层2,其包括界定阱4的壁3。

[0132] 基底层42在纳米孔支撑结构1与第二腔室32之间且包含以下层。基底层42包含半导体晶片43,其在此实例中由纳米孔支撑结构1的衬底20形成。半导体晶片43支撑电路层44。电路层44包括连接到电极11的电路组件。电路组件可允许电极11处的流体电势被外部电路感测。

[0133] 流体通道41可提供电极11与第二腔室32之间的流体电阻器的功能。其间在流体移动的意义上使用,使得电极11与第二腔室32之间的流动路径包括流体电阻器部分50。在所有实施例中,流体电阻器部分50可以不完全物理上位于电极11与第二腔室32之间。更具体来说,流体通道41延伸穿过基底层42且包含如上文所描述的与形成于基底层42中的流体电阻器部分50流体地串联连接的阱4。流体电阻器部分包括延伸穿过电路层44的电路层进出孔80和延伸穿过半导体晶片43且流体地连接到电路层进出孔80的晶片进出孔82。

[0134] 流体电阻器部分50配置成形成流体电阻器。以此方式,流体通道41配置成提供电极11与第二腔室32之间的流体电阻器。

[0135] 所述晶片进出孔82形成流体电阻器部分50和流体通道41的部分,且其尺寸可配置成确定流体电阻器部分50的流体电阻。晶片进出孔82在结构上和几何学上被配置成充当流体电阻器。这可通过界定晶片进出孔82的纵横比来实现。另外,或替代地,可使用用于在晶片进出孔82中实施流体电阻的其它技术,例如配置电路层进出孔80的尺寸以充当流体电阻器。

[0136] 晶片进出孔82的流体电阻可通过改变其尺寸(特别地,其纵横比)且通过改变第一腔室31和第二腔室32中的流体的离子浓度来改变。举例来说,晶片进出孔82可配置有高纵横比以增加电阻。另外或替代地,晶片进出孔82中的流体与第一腔室31和第二腔室32中的流体相比可具有较低离子浓度以增加晶片进出孔82的电阻。在第一腔室31和第二腔室32中维持较高离子浓度改进信噪比。

[0137] 因此,流体通道41跨电极11形成分压器。

[0138] 纳米孔8的电阻存在于电极11与第一腔室31之间的分压器的第一支路中。阱4设计成与纳米孔8相比具有极小的流体电阻。

[0139] 流体电阻器部分50的流体电阻存在于电极11与第二腔室32之间的分压器的第二支路中。电路层进出孔80和晶片进出孔82可设计成提供与流体电阻器部分50的流体电阻相比可忽略不计的流体电阻,但这不是必需的,且所述电路层进出孔和晶片进出孔可设计成提供额外流体电阻。

[0140] 由于分压器,通过电极11在流体通道41中感测的流体电势准许感测流动穿过流体通道41且因此穿过纳米孔8的电流。这允许纳米孔感测。

[0141] 流体通道41,且特别地流体电阻器部分50,可配置成使得当流体通道41被流体填充时,分压器的两个支路的电阻基本上匹配,且相对于第一腔室31和第二腔室32中的流体

的电阻相对较高,使得第一腔室31和第二腔室32的电阻不会明显地影响测量。

[0142] 信噪比可通过将分压器的两个支路的流体电阻选择为相等来优化。然而,这不是必需的,且可改变流体电阻器部分50的流体电阻以考虑其它因素,同时仍然获得可接受的信噪比。可接受的信噪比可通过使分压器的第二支路的流体电阻显著小于分压器的第一支路的电阻,例如通过使分压器的第二支路的流体电阻为分压器的第一支路的电阻的10%或更小,例如其2%来实现。在一些实施例中,分压器的第二支路的流体电阻的下限可通过所需信噪比设置。

[0143] 在选择分压器的第二支路的流体电阻(且特别地,流体电阻器部分50)时可以考虑的其它因素如下。

[0144] 随着第二支路的流体电阻增加,离子的扩散减小,从而导致靠近孔的离子的消耗增加,且由此导致信号在获得信号的典型事件的时间标度内衰减。为了增加受到此效应的限制的可用的读取时间,可减小流体电阻器部分150的流体电阻。在许多实施例中,这种因素可对流体电阻器部分50的流体电阻设置上限。

[0145] 随着流体电阻器部分50的流体电阻增加,跨纳米孔8的电压变化增加,这可使信号处理复杂化。为了限制这种效应,可减小流体电阻器部分50的流体电阻。减小流体电阻器部分50的流体电阻可增加带宽或为流体通道41中的额外电容提供余地。

[0146] 考虑到这些因素,分压器的第二支路的流体电阻可小于纳米孔8的电阻,通常为纳米孔8的电阻的至多50%,或至多25%。在一些实施例中,分压器的第二支路的最优流体电阻可为纳米孔8的电阻的约10%。

[0147] 当减小分压器的第二支路的流体电阻与分压器的第一支路的电阻的比率时,信噪比并不以所述电阻比率直接调整。举例来说,在一些实施例中,当分压器的第二支路的流体电阻为纳米孔8的电阻的约10%时,那么信噪比为其最优值的约30%。

[0148] 图3中所说明的悬垂物可在以全文引用的方式并入本文中的W02020/183172中所描述和展示的感测装置上实施。

[0149] 现将描述上文所描述的纳米孔支撑结构1的各种制造方法。方法尤其涉及图1中所示的纳米孔支撑结构1,其中阱4的基底10由单独衬底20形成,但可同样适于图2中所示的纳米孔支撑结构1,其中阱的基底10由壁层2的一部分形成。

[0150] 如在图4的实例中所展示,方法中的一些产生悬垂物5,所述悬垂物另外包括在悬垂物5的范围横向地突出的突起51、52。如下文中进一步论述,在一些实施例中,这可通过在悬垂物5的顶部上沉积(或层压)光致抗蚀剂材料的额外层来实现。突起51、52可用于支撑隔膜7或控制油(或更通常为非极性介质)保留在纳米孔支撑结构1上。出于此原因,突起51、52也可称为油控制特征(或更通常为非极性介质控制特征)。在一些实施例中,突起51、52的油保持特性可有助于防止油覆盖电极11,这可降低其电气性能。

[0151] 阱4的壁3还可设计成考虑到对油(或更通常为非极性介质)的控制。

[0152] 在一些实施例中,壁3可为无特征的。这可能是因为在填充阱、形成隔膜和在隔膜中插入纳米孔的工艺期间壁将不希望暴露于非极性介质-因此不需要控制特征。这可减少壁3上的非极性介质的收集,这在一些情况下可为有利的,例如减少电极11上的非极性介质的收集。

[0153] 在其它实施例中,壁3可配备有非极性介质控制特征,例如突起。此类非极性介质

控制特征可跨整个壁3从悬垂物5延伸到基底11,或可仅在壁3的邻近悬垂物5的一部分中提供,例如在图4的实例中的区60。举例来说,突起52可设置在悬垂物5与阱4的壁之间的界面处。举例来说,阱的壁3可併有类似于US2015/265994中所公开的那些鳍类特征。

[0154] 突起51、52包括在相应阱4内部的悬垂物5的范围横向地突出的内突起52,和在相应阱4外部的悬垂物5的范围横向地突出的外突起51。突起51、52沿着与阱4的纵向轴线相同的同一轴线在相对方向上延伸。然而,这不是必需的,且通常外突起51和内突起52可沿着彼此不同的轴线和/或沿着不同于阱4的纵向轴线的轴线延伸。图4中的突起51、52具有基本上正方形的形状,但取决于突起51、52的特定应用或预期功能性,其它形状也是可能的。

[0155] 典型地,突起51、52为小柱的阵列,或具有小指状的柱的阵列。特别地,突起51、52可用于增加悬垂物5对非极性介质的保持。这有利于促进隔膜7在孔隙6中的正确形成。另外或替代地,突起51、52可用于增加悬垂物5的刚度。可通过在悬垂物5上形成笔直或弯曲的脊,例如从壁3延伸到悬垂物5上(在内突起52的情况下)或从壁3上方延伸到悬垂物5上(在外突起51的情况下)来增加刚度。

[0156] 尽管图4中的实施例包括内突起52和外突起51,但作为替代方案,悬垂物5可仅包括内突起52或仅包括外突起51。

[0157] 在一些实施例中,外突起51可形成为界定至少部分地围绕每个孔隙6的突起壁101。图28展示此实施例。在此类实施例中,外突起51可在相应阱4外部的悬垂物5的范围横向地突出和/或在阱4之间的壁层2的外表面(即,壁层31面向第一腔室31的表面)的范围横向地突出。形成于壁层2或悬垂物5上的外突起51可使用下文更详细地描述的工艺形成。

[0158] 图28展示包括数个阱4的纳米孔支撑结构1的俯视图,其中相应悬垂物4界定孔隙6。为了清楚起见,所说明的阱4中的仅一个在图式中完全标记。尽管仅说明四个阱4,但应了解,可使用任何数量的阱4和对应特征。

[0159] 对于每个孔隙6,外突起51包括多个周边外突起51a,其界定至少部分地围绕孔隙6且从孔隙后移的相应突起壁101。在所说明的实施例中,对于每个孔隙6,外突起51包括多个周边外突起51a。周边外突起51a部分地围绕其相应孔隙6布置,从而在周边外突起51a之间留下间隙。周边外突起51a包括面向孔隙6界定突起壁101的内表面,和背对孔隙6的外表面。周边外突起51a可围绕孔隙6同心地布置。

[0160] 在所说明的实施例中,对于每个孔隙6提供三个周边外突起51a。任何其它数量的周边外突起51a可用于界定围绕每个孔隙6的周边壁101,包含一个。周边外突起51a的数量可在2与20之间变化。周边外突起51a中的一个或多个对于多个孔隙6可为共同的。

[0161] 突起壁101配置成使得弯月面能够跨相应孔隙6形成,使得弯月面至少部分地延伸到相应孔隙6中。特别地,突起壁101高于孔隙6的高度和/或孔隙6与突起壁之间的距离(即,突起壁101从孔隙6的边缘后移的程度)可配置成使得弯月面能够至少部分地延伸到孔隙6中形成。一般来说,突起壁6可使得上流体与下流体之间的界面处于Fakir状态。用于形成Fakir状态的条件论述于Afferrante等人,J.Phys.:Condens.Matter 22(2010) 325107,其以引用的方式并入本文中。这种对弯月面的控制可用于辅助在孔隙6中形成隔膜,且可避免需要预处理以促进隔膜形成。

[0162] 在所说明的实施例中,周边外突起51a之间布置有间隙,使得突起壁101仅部分地围绕孔隙6。虽然突起壁101在图28中展示为围绕孔隙6的大约85%,但壁内的间隙的大小可以

变化,使得突起壁围绕包括孔隙6在内的75%到95%。此处,围绕的百分比等于突起壁101的总方位角范围(当考虑相对于孔隙6的中心的极坐标时)相对于全圆(即,360°)的比率。此类覆盖范围提供控制周边壁101内的弯月面与允许非极性介质通过间隙朝向孔隙6流动之间的平衡。

[0163] 所说明的实施例的外突起51进一步包括中间外突起51b。中间外突起51b布置在周边外突起51a之间的区域中。中间外突起51b进一步辅助非极性介质的流动且将缓冲液体润湿限制到突起壁101内。所说明的中间突起51b具有基本上三角形的横截面,但可使用其它形状的横截面。

[0164] 图29a和图29b说明图28的纳米孔支撑结构1的其它视图。图29a展示围绕单个孔隙6的外突起51a、51b。如可看到,周边外突起51a和中间外突起51b围绕孔隙6同心地布置。虽然中间外突起51b可在多个孔隙6之间共享,但如在图28中,当从单个孔隙6的角度观察时,一组中间外突起51b可围绕孔隙6布置,与孔隙6和周边外壁51a同心。

[0165] 图29b说明穿过个别阱4的横截面,展示用于所述阱4的周边外突起51b。图29a和图29b说明纳米孔支撑结构1的各种组件的实例相对尺寸。应了解,这些尺寸仅作为实例提供,且并不意图为限制性的。

[0166] 在图28的实施例中,周边外突起51a的内表面和外表面基本上是光滑的。在其它实施例中,内表面和/或外表面可包括微图案化结构。图30展示此实施例,其中周边外突起51a的外表面具有微图案化结构102。微图案化结构102可进一步辅助非极性介质的流动,且限制远离孔隙6的润湿。微图案化可通过处理模制结构形成,其中模制结构用于形成外突起51,如下文更详细地描述。微图案化还可可在一个或多个中间外突起51a的一个或多个表面上使用。举例来说,将微图案化结构设置于图28的中间外突起51b上作为具有基本上正方形轮廓的齿状物,但可实施其它形状。微图案化结构102可保持用于形成隔膜的油。周边外突起51a之间的间隙可促进用于形成隔膜的油跨阱阵列的表面流动。为了抑制隔膜在间隙中递减和隔膜破裂,微图案化结构102可配置成与间隙对准,和用以支撑隔膜,同时使得油能够跨结构之间的表面流动。因此,在一些实施例中,一个或多个中间外突起51b可包括中间外突起51b的一个或多个表面上的微图案化结构102,微图案化结构朝向周边外突起51a之间的间隙延伸。

[0167] 一种类型的方法涉及使用具有控制曝光时间或使用灰度曝光技术的多次曝光步骤以利用仅单一最终显影步骤形成悬垂物结构。首先,将描述纳米孔支撑结构1通过使用负性光致抗蚀剂材料的曝光和固化的方法形成的实例,使得悬垂物5和壁层2包括固化的负性光致抗蚀剂材料。此类方法通常包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料,曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈纳米孔支撑结构1形式的负性光致抗蚀剂材料,和去除未固化的负性光致抗蚀剂材料。

[0168] 在一些实施例中,方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈纳米孔支撑结构1形式的负性光致抗蚀剂材料,和去除未固化的负性光致抗蚀剂材料。这种类型的多次曝光方法的实例在图5中展示。在此实例中,纳米孔支撑结构1利用仅一个最终显影步骤通过悬垂物结构的多次曝光形成。

[0169] 在图5中,方法包括:在执行沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料和利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的所述步骤之前,执行初始阶段,其包括:沉积未固化的负性光

致抗蚀剂材料的初始层和曝光负性光致抗蚀剂材料的初始层以便固化呈壁层2的下部部分形式的负性光致抗蚀剂材料。这在图5a中展示,其中曝光初始层。

[0170] 在图5b中,利用多次曝光技术曝光的未固化的负性光致抗蚀剂材料作为另一层沉积在未固化的负性光致抗蚀剂材料的初始层上。随后,进行利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤,以便将呈悬垂物5和壁层2的至少上部部分形式的负性光致抗蚀剂材料固化到比悬垂物5更深的水平。

[0171] 在图5中,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤包括在单独曝光步骤中曝光负性光致抗蚀剂材料。这在图5c和图5d中展示。在图5c中,负性光致抗蚀剂材料以悬垂物5的形式固化。在图5d中,在单独曝光步骤中,负性光致抗蚀剂材料以壁层2的至少上部部分的形式固化到比悬垂物5更深的水平。在图5e中,针对负性光致抗蚀剂材料层的整个堆叠执行单一显影步骤以去除所有未固化的光致抗蚀剂材料。在图5d中将光致抗蚀剂材料固化到比在图5c中更深的水平可以各种方式实现。举例来说,图5d中的光致抗蚀剂材料可比图5c中曝光更长的时间,或图5d中用于曝光光致抗蚀剂材料的光强度可高于图5c中的光强度。

[0172] 此类型的技术可通过光致抗蚀剂材料的特定选择来促进。举例来说,厚的SU-8类的永久性光致抗蚀剂材料的有利性质为曝光的光归因于曝光期间/曝光之后的材料的吸收系数的改变而在曝光工艺期间从顶部到底部逐渐地穿透。这促进仅在正确选择曝光时序的情况下曝光抗蚀剂层的顶部部分。与多次曝光组合,这使得悬垂物5能够被曝光,同时在下方留下未曝光的光致抗蚀剂材料。这意味着不必在沉积利用多次曝光技术曝光的未固化的负性光致抗蚀剂材料之前显影初始层,且未固化的光致抗蚀剂材料可在后续步骤期间自然地充当以上光致抗蚀剂材料的支撑。

[0173] 多次曝光技术不限于在两个单独曝光步骤中提供的两个不同曝光水平。替代方法为灰度光刻/曝光。在此技术中,利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料的步骤包括利用强度的空间调制曝光负性光致抗蚀剂材料。这可用于取决于曝光剂量而形成光致抗蚀剂材料的固化部分的各种厚度(直到总抗蚀剂厚度)。以此方式,可容易地调谐孔隙6的横截面以促进正确的隔膜7形成。

[0174] 如上文所提及,在一些实施例中,方法包括曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈悬垂物5和在悬垂物5的范围横向地突出的突起51、52形式的负性光致抗蚀剂材料。突起可为内突起52和/或外突起51。

[0175] 在形成内突起的一些实施例中,方法包括利用多次曝光技术曝光负性光致抗蚀剂材料以便固化呈悬垂物5和在相应阱4内部的悬垂物5的范围横向地突出的内突起52形式的负性光致抗蚀剂材料。内突起52可在多次曝光技术中与悬垂物5同时形成。举例来说,在图5c中所示的步骤中,可在沿着悬垂物5的一些点处提供较大曝光强度或曝光时间,以便将光致抗蚀剂材料曝光到较大深度且形成内突起52。替代地,可在单一曝光步骤中对曝光强度进行空间调制。多次曝光或灰度曝光技术使用悬垂物5下方的未曝光的光致抗蚀剂材料的支撑以允许不仅在悬垂物表面的顶部上,而且在悬垂物5下方形成这些突起。这可带来更好的隔膜形成、更好的油控制和整体隔膜稳定性。

[0176] 图6展示形成外突起51和内突起52的方法的实施例。在此实施例中,方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的悬垂物层和曝光负性光致抗蚀剂材料的第一层以便固化

呈悬垂物5形式的负性光致抗蚀剂材料。这对应于图5b到图5d中所示的步骤,但此时形成壁3的顶部并不是必需的,与图5d所示一样。可在完全形成悬垂物5和突起51、52之后形成壁3的顶部部分。

[0177] 在形成悬垂物之后,方法包括在未固化的负性光致抗蚀剂材料的悬垂物层上沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的顶部层,如图6a所示。随后,执行曝光负性光致抗蚀剂材料的第二层以便固化呈在相应阱4外部的范围横向地突出的外突起51形式的负性光致抗蚀剂材料的步骤,如图6b中所示。在图6b中,内突起52与外突起51同时形成。这可通过在待形成内突起52的区中以较高的强度或更长的时间曝光光致抗蚀剂材料来实现。

[0178] 在一些实施例中,如图6b中所示,外突起51在内突起52的正上方。这是因为如果将形成内突起52,光致抗蚀剂材料的顶部层将同样被曝光。如果外突起51不在内突起52的正上方,那么内突起必须在沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的顶部层之前形成。去除未固化的负性光致抗蚀剂材料的步骤仅在负性光致抗蚀剂已经以悬垂物5和突起51、52的形式固化之后执行。此最终显影步骤在图6c中展示,且去除所有未曝光(且因此未固化)的光致抗蚀剂材料。在此之后,可使用油和聚合物跨孔隙6形成隔膜7,如图6d中所示。然而,如上文所提及,隔膜的形成可由终端用户执行,因此可在产品运送之前不执行图6d中所示的步骤。

[0179] 外突起51可以与内突起52成一直线、偏离或组合形成。这可以通过单独的层压体和曝光步骤实现。当纳米孔支撑结构1包括电极11以准许电压感测时,每个阱4在底部处具有呈流体通道41形式的进出孔以连接到流体电阻器部分50。如果使用已知结构(例如,US2015/265994中所公开)跨具有进出孔的阱形成隔膜,那么来自隔膜的表面张力的额外压力或甚至流体中的压力扰动可推动液体通过流体通道41且将缓冲溶液从阱4缓慢排放直到隔膜7塌陷到阱4的底部为止。

[0180] 相反,在悬垂物5的情况下,跨孔隙6形成的隔膜7具有以下至少一种:(i)减小的大小,从而增加其稳定性,(ii)在其稳态条件下的最小表面张力,(iii)主要平坦表面,和(iv)可由悬垂物的厚度控制的浅深度。推动隔膜7远离孔隙6的任何小扰动将增加隔膜大小,这在能量上是不利的。这些特征中的一个或多个用以有效地将隔膜7固定在孔隙6的位置且可帮助形成用于电压感测应用的长期稳定的隔膜7,如图7中所说明。

[0181] 图7a展示无悬垂物5的纳米孔支撑结构。隔膜7的较大的大小意味着隔膜7长期不稳定。相反,图7b展示根据本发明的纳米孔支撑结构1。较小孔隙6意味着隔膜7小得多且长期更稳定。在本文所论述的所有实例中,悬垂物5和孔隙6结构去除在使用期间油/隔膜的表面涂层穿透到阱4的底部的需要,如在先前纳米孔支撑结构中为必要的。只要油/隔膜混合覆盖悬垂物5(和以例如柱/指状物形式存在的任何突起,如在图7b中所见),纳米孔支撑结构1将提供必要的油控制和隔膜支撑功能。这为阱结构的材料的选择提供了更大的灵活性,因为阱不限于用于构造先前促进油粘合所需的壁层2的疏水性材料。就流体电阻器填充和气泡耐受性而言,亲水性壁层2和/或基底10可为有帮助的。这还可消除其中施加油的预处理步骤,且由此简化使用纳米孔支撑结构1组装纳米孔感测装置30的工艺。只需对阱4进行真空或加压填充,从前侧排放并夹止缓冲溶液,将油/隔膜混合添加到阱4的顶部,其中存在悬垂物5和可能的突起51、52,以及溶液流动穿过顺式腔室。

[0182] 尝试使用在初始层曝光和显影后沉积的光致抗蚀剂材料的额外层来产生悬垂物5可能会产生使曝光工艺的可靠性低于所需的可靠性的挑战。首先,在悬浮于阱4上方的光致

抗蚀剂材料的额外层下缺乏支撑件致使额外层跨阱4向下下垂,从而使其弯曲。其次,归因于阱4的显影结构而形成光学空腔。这使得来自后续曝光步骤的光散射离开固化的光致抗蚀剂材料的边界。因此,在最终显影步骤之后,固化的光致抗蚀剂材料的部分曝光的薄膜保持在预期孔隙6上,这是由于折射/散射光进入未曝光的区中。这些影响在图8中说明。图8a展示未曝光的光致抗蚀剂材料的后续层下垂到阱4中。除了非所需的下垂之外,光向光致抗蚀剂材料层的掩模下部分折射/反射,导致光致抗蚀剂材料的非所需的区曝光。因此,在后续显影步骤之后,固化的光致抗蚀剂材料的部分曝光的膜密封孔隙6,如图8b中所示。

[0183] 最小化这些影响的一种方式是在上文已经提到的多次曝光技术。替代地或另外,阱4内部的额外支撑结构可设置在光致抗蚀剂材料的第一层中,因此可减少光致抗蚀剂材料的后续层的下垂。这些支撑结构也可称为屏障70。在此类实施例中,纳米孔支撑结构1进一步包括设置在阱4中的屏障70,屏障70能够减少用于固化负性光致抗蚀剂材料的波长的电磁辐射的散射。

[0184] 形成包含屏障70的纳米孔支撑结构1的方法包括沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的第一层,曝光负性光致抗蚀剂材料的第一层以便固化呈壁层2和设置在阱4中的屏障70形式的负性光致抗蚀剂材料,去除第一层的未固化的负性光致抗蚀剂材料以形成阱4和屏障70,在未固化的负性光致抗蚀剂材料的第一层上沉积未固化的负性光致抗蚀剂材料的第二层,曝光负性光致抗蚀剂材料的第二层以便固化呈悬垂物5形式的负性光致抗蚀剂材料,屏障70被塑形以便减少在曝光中所施加的电磁辐射的散射,和去除第二层的未固化的负性光致抗蚀剂材料。

[0185] 屏障70减少阱4中的光的折射/反射且还可减少悬浮的光致抗蚀剂材料层的下垂,如图9a中所示。图9b展示在显影和去除未固化的光致抗蚀剂材料之后,孔隙6为透明的。在图9a和图9b中,阱4具有相应基底10且屏障70从基底10延伸到悬垂物5。

[0186] 对于在底部处不具有流体通道41的阱4,阱4的体积非常重要,与纳米孔支撑结构1的运行时间成比例。因此,需要使屏障70体积最小化而不显著影响其刚度。存在用于设计小体积硬性屏障70以保持光致抗蚀剂材料的悬浮层的许多方式。屏障70意味着光致抗蚀剂材料的悬浮额外层仅跨小得多的距离,且因此不会下垂。图9c展示纳米孔支撑结构1的俯视图中的此类屏障70的实例。较暗的区展示光致抗蚀剂材料的第一层,其中五瓣弯曲屏障70清晰可见。屏障70从壁3向内延伸到阱4中。屏障70设计成使其占用的体积最小化,且在图9c中屏障70沿着其范围向内弯曲到阱4中。曲率增加刚度且帮助反射/阻挡光远离阱4的中心。光致抗蚀剂材料的第二层覆盖深绿色和浅绿色区,留下用于形成隔膜7的小得多的孔隙6。

[0187] 到目前为止,形成纳米孔支撑结构1的所有方法涉及光致抗蚀剂材料的层的曝光。替代地,纳米孔支撑结构1可通过模制形成。在此情况下,壁层2和悬垂物5为固定在一起的相应模制组件。使用模制制造纳米孔支撑结构1的方法的实例在图10中展示。方法包括形成包括界定多个阱4的壁3的壁层2,且在单独的步骤中形成悬垂物5,悬垂物5固定到壁层2以便从壁3跨阱4延伸。

[0188] 形成壁层2的步骤包括将壁层2模制在衬底20上,所述衬底在此实例中由硅形成。这在图10a到图10d中展示。在图10a中,将未固化的模塑剂102真空填充到由聚二甲基硅氧烷(PDMS)形成的壁层模具100中。在此实例中,壁3的高度H为大约90 μm 。衬底20具有形成于其上的电极11,在此实例中由铂形成。在图10b中,壁层模具100与电极11对准,使得壁层2被

模制在衬底20上以将电极11定位在阱4中。施加压力以将未固化的模塑剂102压缩到衬底20上并压入壁层模具中。

[0189] 在图10c中,模塑剂通过用紫外线(UV)照射固化,从而产生壁层2形状的固化的模塑剂104。在此实例中,使用具有大约365nm的波长的UV光。取决于对模塑剂的选择,可使用其它方法来固化模塑剂102,例如通过加热模塑剂。在图10d中,壁层模具100被去除。在一些情况下,此可在电极11的表面上留下固化的模塑剂104的薄层,如图10d中所示。这是非所需的,因为它可能妨碍纳米孔支撑结构1集成到其中的纳米孔感测装置30的电气性能。为了去除此层,执行已知的“去渣”的工艺。这在图10e中说明,其中可以应用氧等离子体或激光来清洁电极11的表面。此步骤在方法的所有实施例中可能不是必需的,这取决于是否在电极11上留下一层固化的模塑剂104。

[0190] 在衬底20上形成壁层2之后,单独地形成悬垂物5。这在图10f到图10i中说明。在图10f中,将未固化的模塑剂102真空填充到由PDMS形成的悬垂物模具110中。在此实例中,悬垂物具有大约30 μm 的厚度,且配置成一旦悬垂物固定到壁层2,使得阱4的孔隙6将在约10 μm 到约60 μm 之间,且优选地约40 μm 。悬垂物模具110配置成使得多个悬垂物5同时形成,具有正确的对准和间距以直接放置在对壁3上以界定多个阱4的孔隙6。这意味着可同时形成多个阱4,由此与单独地形成悬垂物5且必须将其与对应壁3个别地对准相比增加制造速度。

[0191] 在图10g中,悬垂物模具110压缩到基底112上,所述基底在此实例中由与悬垂物模具110相同的PDMS材料形成。施加压力以将未固化的模塑剂102压缩到悬垂物模具110中。任选地,如图10h中所示执行部分固化步骤。这促进悬垂物5的正确形状的保持,同时仍允许悬垂物5的一些变形,所述变形可用于将其固定到壁层2。在图10i中,悬垂物模具110从基底112去除,且悬垂物5与悬垂物模具110保持在一起,如悬垂物部分103所说明。这通过剥离基底112而留下保持在上的预对准的悬垂物模具110,其中悬垂物5的部分固化模制阵列仍然存在并准备对准和固定到壁层2上来实现。

[0192] 图10j到图10l说明在形成悬垂物5的步骤中悬垂物5如何固定到壁层2。形成悬垂物5包括将悬垂物5模制在壁层2上。在图10j中,具有悬垂物5的悬垂物模具110与衬底20上的壁层2对准。一旦悬垂物模具110向下触碰,就施加压力以将悬垂物5压靠在壁层2的顶部。在图10k中,UV光被应用于固化悬垂物5且将其连接到壁层2。在图10l中,悬垂物模具110被去除,留下完成的纳米孔支撑结构1。任选地,可执行额外加热步骤以进一步固化模塑剂,但这可以减少或完全省略。另外或替代地,可在步骤10i与10j之间应用氧等离子体清洁步骤。这不仅起到清洁电极11表面的作用,而且所述工艺使固化的模塑剂104的表面具有增强与悬垂物部分103的接合的粘合特性。

[0193] 在图10f到图10i中,形成悬垂物5的步骤包括模制具有在悬垂物5的范围横向地突出的突起的悬垂物5。特别地,突起包括远离相应阱4突出的外突起51,且形成悬垂物5的步骤包括将具有外突起的悬垂物5模制在壁层2上。在此实例中,外突起51具有高于悬垂物5大约15 μm 的高度。突起还可包括在相应阱4内部的悬垂物5的范围横向地突出的内突起。

[0194] 另外或替代地,对模制组件的表面上任何残余物(例如,PDMS印章)的等离子体清洁可能会在模塑剂的表面上留下残余的寡聚DMS材料,从而导致模制芯片的表面能发生变化,溶剂萃取可用于去除非所需的残余物,例如未反应的DMS寡聚物。

[0195] 在以上实例中,阱阵列结构2附接到具有电极11的衬底20。衬底可包含以下中的一

个：印刷电路板；由激光消融的塑料薄片制成的塑料插入件；硅插入件；和在其一个面上具有暴露端子以充当电极的专用集成电路 (ASIC) 的表面。衬底20可为具有激光消融到一侧表面中的阱阵列结构的塑料薄片。塑料薄片可涂布有金属膜。

[0196] 阱阵列结构2可由单一组件形成，所述组件可包含以下中的一个：模制材料，例如模制聚合物102；三维印刷对象；或图案化光致抗蚀剂材料。三维印刷对象可由包含介电油墨 (UV可固化丙烯酸酯)、伪聚酰亚胺油墨、聚醚酮、聚乳酸、介电陶瓷 (例如， Li_2MoO_4 和陶瓷颗粒的水溶液)、聚醚酰亚胺和聚酰亚胺的材料制成。

[0197] 替代地，阱阵列结构2可包含两个单独层。也就是说，阱阵列结构可具有形成阱层2的基底层，例如固化的模塑剂104和悬垂物层5。因此，悬垂物层5可称为从阱阵列结构2延伸到另一层级或层处。

[0198] 基底层2可配置为装置100中的永久层，且界定悬垂物的支撑层5可从其可移除地附接以使得装置能够被处理以用于再使用或再定位。

[0199] 界定阱4的基底层2可包含以下中的至少一个：模制聚合物102；三维印刷层；由激光消融的塑料薄片制成的塑料插入件；图案化光致抗蚀剂材料；玻璃；硅或二氧化硅。在连接到衬底20时基底层具有界定通孔的壁3的阵列，所述通孔具有孔隙用于界定阱4。

[0200] 界定悬垂物的支撑层5可包含以下中的至少一个：模制聚合物102；三维印刷层；由激光消融的塑料薄片制成的塑料插入件；图案化光致抗蚀剂材料；玻璃；或二氧化硅。支撑层具有呈突起51、52形式的柱，所述柱支持油的保持以用于跨阱4形成两亲膜。替代地，支撑层可包括固态纳米孔或混合纳米孔 (位于固态孔隙中的生物纳米孔)。

[0201] 根据本文中的教导、制造方法和以下实例，衬底20、界定阱阵列的基底层2和界定悬垂物的支撑层5的各种组合是可配置的。

[0202] 图13展示可用于制成纳米孔感测装置30或其部分的纳米孔支撑结构1的实例，所述纳米孔支撑结构用于支撑阱4的阵列上的多个纳米孔-仅展示其中的三个。感测装置具有衬底20，所述衬底具有电极11的阵列定位于其上的表面10。如所观察到，电极11暴露于孔隙或阱的底部处的开放区域158处。电极可连接到电子电路或被配置在电子电路上。当连接到衬底20时在衬底20上的是具有界定通孔160的壁3的阵列的阱阵列结构2，所述通孔具有孔隙158用于界定阱4。阱阵列结构可直接连接到衬底20，但这种连接已用粘合层162展示。另外或替代地，连接可使用粘合表面或其它此类接合材料或方法。当连接到衬底20时，界定阱4和孔隙158的通孔与电极11的阵列对准，使得所述阱阵列结构的阱的基底至少部分地由电极界定。阱的基底还可至少部分地由衬底20的表面10界定。

[0203] 为了形成感测装置30，在将多个纳米孔支撑在阱阵列上之前，可提供衬底20。也就是说，在衬底或阱阵列结构连接到将不利地影响感测装置30的性能的阱阵列结构之后，衬底或阱阵列结构不需要进一步处理或制造步骤。

[0204] 还单独地提供阱阵列结构2，在一侧上具有柱164且在另一侧上具有孔隙158。通过单独地提供衬底和阱阵列结构，它们可以被制造，而制造它们的条件不会对其他组件造成任何损害。

[0205] 衬底20在表面10上可具有电子电路，或衬底可为印刷电路板。电子电路和电极可设置于专用集成电路 (ASIC) 的表面上。

[0206] 单独提供阱阵列结构可包含在衬底10的表面上形成阱阵列结构2，即在已经提供

衬底20之后,表面10可用作在其上形成阱阵列结构的基底。阱阵列结构可被模制且随后施加到衬底或可直接模制到衬底表面10上。

[0207] 电极11在图13中展示为衬底202的表面10的部分。在替代实例中,衬底可配备有通孔且填充有导电材料以提供导电通孔,且通孔的暴露部分充当至少部分地形成阱阵列结构的孔隙158中的阱4的基底的电极。

[0208] 阱阵列结构的厚度可在10微米与1000微米之间,且优选地在10微米与500微米之间,且更优选地在100微米与500微米之间。阱的深度可在约5微米与约1500微米之间,且优选地在10微米与500微米之间,且更优选地在100微米与500微米之间。阱阵列结构中的阱之间的间距可在约10微米与约1000微米之间,且优选地在10微米与500微米之间,且更优选地在20微米与100微米之间。通孔的直径可小于200微米,且优选地在10微米200微米之间。

[0209] 在形成感测装置30之后,在将纳米孔插入隔膜中之前,阱4可填充有液体和跨阱形成的隔膜。隔膜可包含(i)两亲膜,且支撑生物纳米孔,(ii)固态隔膜,且具有固态纳米孔,(iii)固态隔膜,且支撑所述固态隔膜内的孔中的生物纳米孔。

[0210] 感测装置30可以多种方式制造。感测装置的功能还可通过并有本文中所描述的不同模块化组件(例如,衬底20和阱阵列结构2)的混合来实施,所述模块化组件可使用不同材料以不同方式自行制造。然而,总的来说,重要元件(即,衬底20和阱阵列2)在制造传感器的稍后阶段中连接在一起。在本文中的许多实例中,阱阵列结构2可移除地附接到衬底,使得其可被去除且被新衬底替换,因此使得感测装置可回收。在一个实例中,形成感测装置30包含形成具有通孔160的阱阵列结构2,且进一步在阱阵列结构2或衬底20中的至少一个上设置可为粘合层162的图案化的粘合表面,其中所述图案化的粘合表面界定多个没有粘合剂的部分。

[0211] 没有粘合剂的部分可为例如图案化的粘合表面中的孔或空隙的区域,其将电极11暴露于阱阵列结构中的通孔。图案化的粘合表面还可为已制备或处理以得到连接表面粘合特性(例如,通过将表面暴露于UV光或等离子体处理)的阱阵列结构2或衬底20的表面10中的一个。

[0212] 阱阵列结构2使用粘合层162对准且连接到衬底20,使得位于其表面上的电极阵列6至少部分地界定单个阱的一部分。

[0213] 衬底20支撑或并有具有电极11的电子电路,且独立于接触或包括所述电极的所述阱阵列结构而形成。可加热粘合层162的粘合表面以辅助将阱阵列结构黏附到衬底。加热可限于低于电子电路的组件的除气温度的温度。电磁辐射可另外或替代地用于将阱阵列结构黏附到衬底20。粘合层162可为在粘合之前暴露于光的光可图案化粘合剂。另外或替代地,位于阱的基底处的阱阵列结构和/或电极可暴露于等离子体处理,其用以以下中的至少一个:清洁暴露表面和暂时改变暴露表面的特性以在本质上变得粘合(例如,粘性)。

[0214] 如图13中所示,粘合层162可为阱阵列结构或衬底的独立层。然而,其可集成到阱阵列结构或衬底中的一个中。或者,其可为已被修饰以具有粘合特性(例如,通过加热)的阱阵列和/或衬底的区。

[0215] 本发明的一个实例方法允许将阱阵列结构2与衬底20分开制造,且随后将阱阵列结构和衬底在其已经最优地处理之后组合。方法包括(i)由可从TOKYO OHKA KOGYO CO., LTD (TOK) 获得的约120微米厚的厚膜光致抗蚀剂制成独立的微流体阱阵列结构2., (ii)用

光可定义的粘合剂(也可从TOK获得)、激光切割粘合剂或液态粘合剂中的至少一种和衬底/抗蚀剂界面的受控润湿来制成独立的图案化的粘合剂层162,或制备阱阵列结构或衬底的表面以具有粘合特性(iii)粘合剂在衬底20上的对准和放置,例如通过机器人放置,(iv)微流体结构2的对准和放置,例如通过机器人放置,和(v)使用例如UV曝光或加热来交联材料的后处理。

[0216] 更详细地说,光致抗蚀剂可采取层压到牺牲层上的厚膜层压物的形式。牺牲层可例如为可旋涂到Si晶片上的Omniccoat (RTM)或聚苯乙烯。硅层的使用仅是使得阱阵列结构能够独立于连接到的衬底制造的一种技术。如本文中所描述,单独地制成组件避免一个组件的制造工艺对另一个组件产生不利影响。

[0217] 为了减少光刻步骤期间掩模的粘附,采用后处理加热工艺,或可以预先处理掩模以避免粘附。

[0218] 为了最小化层压体中由于与其它表面的连接而产生的应力,采用后处理温度控制。

[0219] 当粘合层由光可定义的粘合剂制成时,提供多个通孔,其与微流体结构中的孔隙158对准,使得其用以延伸通孔160。可选择粘合层162以具有与阱阵列结构2相同的表面能。举例来说,其可从TOK (NC-00075S;厚度为20um和50um)获得。

[0220] 形成独立的图案化的粘合层的其他方法包含(但不限于):使用激光机消融例如压敏粘合层(PSA)的预先存在的粘合材料中的适当的通孔,使用液态粘合剂和阱阵列结构和衬底的界面处的受控润湿,使用气溶胶喷雾或微滴分配器,使用用液态粘合剂的毛细管作用。粘合材料可具有与阱阵列结构相同的表面能。

[0221] 确保完全交联可以通过烘烤实现。烘烤的温度限于低于衬底20的除气温度,所述衬底可为例如存在于PCB上的聚合物。

[0222] 在例如Si晶片上独立形成阱阵列结构2之后,将其去除。去除步骤可包含在使用粘合附接到衬底之前去除甲苯。

[0223] 粘合层可为粘合表面,即阱阵列结构在与孔隙158相邻的表面上具有粘合特性。这可通过不硬烘烤阱阵列结构且留下残余溶剂和/或未交联材料来实现。可使用热和压力来实现粘合。

[0224] 阱阵列结构可具有在印章转移工艺中转移到其表面上的粘合剂的薄膜。印章可由聚二甲基硅氧烷(PDMS)制成。印章可具有精细的刷毛来控制粘合剂的转移量。PDMS的表面能适用于控制固定在刷毛顶部的粘合剂的体积,因为其表面能低。对阱阵列结构2优选地进行印章转移。这是因为衬底在其上可具有电极,且虽然可布置刷毛的布局 and 密度以抑制粘合剂向衬底20上的电极表面的任何转移,但将粘合剂施加到阱阵列结构可以减轻这种情况的发生。

[0225] 在另一实例中,形成感测装置30包含使用模制技术形成阱阵列结构2。这可独立于衬底20的制造而实现。阱阵列结构的独立形成可在后续去除和施加到衬底之前在参考表面上发生,或替代地,模制可直接发生在衬底上。

[0226] 模制实例的基本步骤在图14(a)到图14(f)中说明。初始地,分配器166在具有电极11的衬底20的表面上沉积模塑剂102,在下文中称为例如聚合物102。聚合物102均匀地分布在衬底的表面上。

[0227] 单独地,在第二步骤中,将聚合物102分配到模具100中,其中所述模具为待形成的阱阵列结构2的负面。模具100可由母版168制造,其中所述母版与待形成的阱阵列结构相同。在研发和开发的过程中,本发明人选择使用当前MinION (RTM) 的阱阵列结构,但本发明的实例不限于此。替代地,模具100可在没有母版的情况下从头开始制造。通过这种方式,可以在创建模具时减轻缺陷。

[0228] 在第三步骤中,如图14(c)中所示,模具100已填充有聚合物102且均匀地覆盖,使得模具没有暴露部分,与覆盖有聚合物102的衬底20对准。对准将模具100和衬底20结合在一起,使得突起170对准且对应于电极11。

[0229] 在第四步骤中,当模具100和衬底20在压力下结合在一起时,突起170将多余的聚合物从电极表面挤出。模具100的弹性特性允许其顺应和适应衬底20的表面变化,例如圆顶形电极、不平坦的表面特征或衬底20的表面曲率。在第五步骤中,聚合物102在模具与衬底分离之前固化,在第六步骤中,使聚合物附接到衬底20上。聚合物已变为阱阵列结构2。

[0230] 图15和图16展示模具100和其可生产的所得聚合物102的形状。突起170展示为具有在聚合物形成期间从电极清除聚合物的鳍片172和延伸部174。阱阵列结构2的目的清楚地记录在W02014/064443中。从已知技术中不能理解的是模制技术和对具有改进的阱阵列结构的纳米孔感测装置的制造工艺和后续性能进行优化所需的硬件调适。图16展示可在在阱阵列结构上形成隔膜之前控制预处理油的分布的特征(例如,三个凹槽176)。在此实例中,凹槽展示为矩形凹口或沟槽。其可均匀地间隔开,但可为任何数量或布置的用于保持预处理油等的凹槽或凹部。凹槽用以抑制油汇集在隔室4的底部处且覆盖电极11。

[0231] 突起170用以形成每个隔室4的通孔且从电极11移位聚合物。可发生平坦电极的部分污垢,且导致模制材料的膜保持覆盖电极表面的一部分。为了解决这个问题,突起170配备有延伸部,所述延伸部可在突起的端部弯曲或呈圆顶状,如图15所示,或者具有逐渐变小的圆盘的阶梯式延伸部。在模具100上的突起的末端处的这些延伸部174的目的是在压缩模具的弹性体时在作为液态模制材料的聚合物上产生压力梯度。这用以在模具贴合电极表面且接触电极时挤出液体。在图15中,归因于光刻缺陷,凹坑驻留在中心。事实证明,这种缺陷允许模塑剂在凹坑中积聚,同时清除电极的周围区域。一个或多个凹坑可设置在突起的顶部,以便允许模塑剂在凹坑中积聚。凹坑可例如为星形的,例如5边星形。

[0232] 替代地,可将模具100放置在衬底上,且可将模塑剂102在处理前注入模具和衬底之间,以将模塑剂固化和固定到衬底上。随后可去除模具以在衬底上留下阱阵列结构。

[0233] 已将模塑剂102描述为聚合物,例如聚(甲基丙烯酸甲酯)。聚合物可在沉积到模具100的下侧之前溶解在溶剂中。举例来说,PS (35KDa) 可溶解在500mg/mL的氯仿中。在模制之后,可在从衬底去除模具之前加热聚合物以蒸发溶剂。

[0234] 当易于吸收一些溶剂并失去一定程度的结构刚度时,可选择模塑剂中的溶剂量以抑制模具100的尺寸的任何变化。

[0235] 模具可为热塑性塑料,或其还可由有机硅材料(例如,聚二甲基硅氧烷(PDMS))制成。母版168可由在尺寸上稳固的稳定材料(例如,硅晶片)制成。

[0236] 模塑剂可为双组分热固化环氧树脂或UV可固化材料。发现热固化环氧树脂比UV可固化环氧树脂固化慢,且需要模具在较长时间段内保持在适当位置。

[0237] 模塑剂材料可包含以下中的一个或多个:环氧树脂、丙烯酰胺/甲基丙烯酰胺、聚

酯、苯乙烯共聚物、乙烯基、聚氨酯(异氰酸酯/胺化学)或聚酰亚胺。

[0238] 许多模塑剂材料可供各种制造商使用,且包含:DYMAX (RTM) 材料,包含6-621、431、3069、3069-GEL、3099和1072-M部分;LOCTITE材料,包含AA 3321LC、AA 3936、3922、3921、3311、3301和3211部分;EPOXIES材料,包含7108、7156和7159部分;NORLAND PRODUCTS INCORPORATED材料,包含NOA81、NOA61、NOA88和NOA 83H部分;MasterBond材料,包含UV10MED、UV22DC80-1MED、UV10、UV10TKLO-2、UV16和UV15LV部分;环氧树脂技术材料,包含OG198-54、MED-OG198-54、OG142-87和OG-112部分;Permabond材料,包含4UV80和UV605部分;和Ostemer材料,包含‘322’部分。举例来说,两种适合的材料来自Masterbond (RTM) UN10MED部分和EpoTek (RTM) OG198-54部分。阱阵列结构2与衬底20之间的连接可为半永久性的。换句话说,其可被剥离开使得可去除所形成的阱阵列结构且将其再施加到另一衬底。或者,在去除之后,可在其位置形成新的阱阵列结构。以这种方式,可以回收衬底和相关联装置或组件。

[0239] 尽管上述工艺描述形成阱阵列结构或将阱阵列结构附接到衬底,使得电极可通过通孔存取,但电极11可经历进一步处理以清洁其表面。清洁可包括化学清洁或等离子体处理中的至少一个。

[0240] 本发明的模具100可独立地形成在已知的TSV 4上,这将最小化处理对阱阵列结构2的表面能的影响,或模具可独立地形成在例如印刷电路板的衬底上。

[0241] 虽然可将阱阵列模制为具有用于油控制的精细特征,例如图16中所示的那些,但是阱4的形状可以像图1至图4中所示的那样形成,即可邻近电极11形成具有无特征壁3的阱4,而上部悬垂物5层可形成成为具有类似于鳍片172的突起51、52。本文中的模制实例显示阱可模制为具有在20:1的区中具有高纵横比的特征和复杂结构,例如图16中所示的那些。因此,模制在3:1到2:1的区中可产生高纵横比的阱和/或具有较低纵横比的悬垂物5。

[0242] 在本发明的另一实例中,改进的衬底20可使用上文所描述的材料和制造方法的替代材料和制造方法。这可使得能够制造具有成本效益的消耗品、高吞吐量和低材料成本的传感器。此实例提供使用激光机械加工和丝网印刷方法的集成电极。所述方法与卷到卷或面板到面板处理兼容。

[0243] 举例来说,图17(a)到(e)说明可采取以提供具有电极11的衬底20的渐进步骤,在该电极上可形成阱阵列结构2。方法涉及采取热塑性箔的薄片180,其可为例如聚酰亚胺、聚醚酰亚胺、聚醚-醚-酮(PEEK)、聚碳酸酯或聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)。厚度为约0.5mm或更小。如所观察到,使用金属化工艺在顶部和底部侧上形成金属膜182。金属化工艺可为溅射,且所应用的金属可为例如银、金或铂。金属化提供待形成于薄片的表面上的再分布线(RDL)。

[0244] 图17(a)展示具有金属膜182的此类薄片180。激光用于加工穿过金属化膜的多个通孔184,如图17(b)中所示。通孔184随后在被固化以提供导电通孔186之前填充有导电膏(例如,碳或银膏)。每个导电通孔186具有在约200与约300欧姆之间的低电阻。可使用丝网印刷填充膏体。当丝网印刷时,导电通孔186与金属膜182之间的接触通过在通孔184的开口处形成过量膏的圆顶形蘑菇状区域而增加,如图17(c)中所示。此溢出可用以提供在薄片180的每一侧上的金属膜之间的连接。此后,RDL图案形成在顶部表面和底部表面上的金属膜182上以提供在一侧或两侧上具有特征188的电路,例如接触轨道188、轨道188或接触衬

垫188,包含电极11,如图17(d)中所示。图17(e)展示可如何保留金属膜142的一部分以界定电极11且关闭孔隙158和界定阱阵列结构2的隔壁4的底部。

[0245] 如上文所描述,阱阵列结构2可使用(i)具有或不具有单独粘合层的光致抗蚀剂层或(ii)模具100独立地形成。模具的使用适应由轨道188和/或导电通孔186的圆顶端引起的不均匀表面,且尤其适合于适应衬底20的表面上的高度变化。

[0246] 为了实施金属膜182,可通过在随后使用激光消融来界定电极11和任何电路系统之前将金属溅射到薄片上来形成薄片180。举例来说,为了提供高纯度电极11,铂可溅射到PEEK薄片上。可提供高质量电极以在传感器装置30操作时最大化电子转移。

[0247] 图18说明通孔184的形状对金属膜182的电极或其它电路系统的界面的尺寸的影响。显然,通过激光钻孔在薄片180的表面处形成的通孔的孔隙大小影响导电通孔接触面积的大小。图17(b)中形成的通孔具有在表面中产生小孔隙的平行侧和高纵横比,且随后在薄片180的表面上具有最小暴露。当用丝网印刷填充时,会形成小圆顶形接触。实际上,通孔184的形状由薄片180的厚度和钻孔几何形状(即,激光钻孔工艺)确定。为了最大化薄片180的表面的利用,应最小化通孔184和导电通孔186的占据面积。

[0248] 作为用金属化膜182涂布薄片180的替代方案,钻孔且随后用导电膏填充所形成的通孔184,可首先钻孔不具有金属化表面的裸薄片且随后使用物理气相沉积(PVD)工艺涂布。PVD金属涂层可形成为从薄片的平面表面延伸且延伸到通孔184,因此形成图18中所示的导电通孔的替代导电通孔186。

[0249] 实际上,如图17(b)中所示,从薄片的一侧竖直延伸到另一侧的高纵横比通孔184在表面上具有极小的孔隙且具有90度的锥角。因此,由于存取受到限制,所以PVD涂布距薄片的表面最远的通孔的壁是困难的。

[0250] 图19(a)展示从一侧钻孔的薄片和形成具有平坦侧的通孔的金属涂层182涂层的尺寸,而图19(b)展示从两侧钻孔的薄片,和随后施加的形成具有脊或凸块侧的通孔的PVD涂层182。薄片的平坦表面与从其延伸的通孔的侧之间的角度为锥角。因此,一侧或两侧的锥角大于90度。

[0251] 当锥角在薄片180的仅一侧上大于90度(如图19(a)中所示)时,通孔的一个开口的大小大于另一个开口的大小。在此情况下,一侧与另一侧的孔隙大小或直径的比率可为约1:4,或优选地约1:3,且更优选地约1:2。在此布置中,一侧具有接受PVD的孔隙,使得通孔的壁一直被涂布。

[0252] 从两侧钻孔在薄片180的两侧上产生大于90度的锥角,如图19(b)中所示。开口可具有不同大小,但如所观察到,通孔可基本对称-呈现为具有两个对称线,一个水平和一个竖直。在此情况下,在一侧上的孔隙大小或直径之间的比率与相对侧相比可为约1:1。如从薄片的表面观察和从两侧观察,这最小化了通孔的占据面积。此外,在图19(b)的布置中,通孔的两侧都接受PVD,使得通孔的壁一直被涂布。

[0253] 图20(a)到(g)展示将上文所描述的衬底20和阱阵列结构2的功能并入到用于纳米孔感测的单件式组件中的混合阱阵列190的制造步骤。相同的附图标记指代相同的特征。混合阱阵列190的制造从仅在一侧上形成金属膜182或仅在一侧上沉积金属膜的薄片180开始,以提供如图20(a)中所示的薄片。如图20(b)中所示,在将部分通孔184钻孔穿过在薄片180的与通风口192相对的一侧上的金属膜之前,在薄片的与金属膜相对的一侧上钻孔通风

孔192。可在图20(c)中看到所得结构,其具有从薄片的一侧延伸到另一侧的通孔184,所述通孔具有宽钻孔部分和窄通风口192。在图20(d)和图20(e)中,在修整金属膜以形成连接到导电通孔186的电路之前,通孔184的宽端填充有导电膏。应注意,通风口太窄而无法用导电膏填充或完全填充。通风口的目的是通过抑制滞留的空气阻止通孔被填充而允许通孔的宽部分完全填充。此后,在去除那些柱周围的材料以界定隔壁4的壁3且暴露导电通孔186(如图20(g)中所示)之前,处理薄片180的通风口192侧以形成柱164,如图20(f)中所示。

[0254] 衬底20上的电极11的特性影响感测装置30的性能。如上文所描述,可使用金属溅射薄片180且随后激光消融。在聚(醚醚酮)PEEK薄片上溅射铂已实现最优性能。随后可填充通孔184。隔壁4的基底可由连接到导电通孔186的溅射金属膜182界定,如借助于图17(e)中的实例展示。导电通孔186配置成提供具有在150欧姆与300欧姆之间或在200欧姆与300欧姆之间的电阻值的低电阻电触点。

[0255] 选择用于薄片180的材料为PEEK。在实例中,薄片具有双重光泽饰面和0.25mm的厚度。选择PEEK是基于数个因素中的至少一个,其包含:机械稳定性,用以提供与连接器(例如,Samtec z阵列连接器)的可靠连接,

[0256] (<https://www.samtec.com/connectors/high-speed-board-to-board/high-density-arrays/zray>); PEEK与溅射铂层具有良好的粘合特性,从而允许形成高分辨率的轨道和间隙而不会剥落;和PEEK适用于实现高纵横比的激光钻孔贯通孔。发现具有相当性能的其它合适的材料包含聚醚酰亚胺(PEI)。

[0257] 在溅射之前,在将薄片180装载到溅射腔室中之前用例如乙醇清洁薄片。在实例中,在膜的两侧上涂布50nm的铂。

[0258] 使用激光对金属化薄片180进行图案化和钻孔。图案激光可为例如SMI激光(MSV-301)。钻孔激光可为例如直接写入激光(MSV-101UV)。

[0259] 使用DEKTM丝网印刷工艺进行通孔184填充。在翻转面板并盖住前侧的通孔之前,使用银油墨从背侧填充通孔。随后将油墨在烘箱中在110℃下固化。

[0260] 在实例中的每一个中,通过制造具有组合的阱阵列结构2和衬底20或混合阱阵列190的已知的MinION(RTM)装置代替已知结构和晶片来评估感测装置30的性能。在组装之后,将阱阵列结构流体填充,且将跨隔壁2形成的隔膜填充有生物纳米孔。在评估期间,足够性能的指标包含:在约180到200pA之间的开孔电流,其中跨孔施加180mV;开孔电流的约2到3pA标准差之间的噪声水平;和指示在装置中没有额外的高RC时间常数的急性凝血酶结合适体(TBA)事件。TBA使用的细节描述于W02014/064443中。在实例中的每一个上具有TBA的离子通道记录展现类似于图21中展示的结果的结果,所述图展示通过由分析物(TBA)阻挡的孔测量的离子电流,所述孔插入在支撑在由塑料薄片180制成的衬底20上的由光致抗蚀剂制成的阱阵列结构2上的隔膜中,如上文所描述。

[0261] 数个实例已经被描述为具有在两侧上具有金属膜182的薄片180,轨道和/或接触衬垫形成于所述或每个金属膜中。作为较低成本的替代方案,薄片可在一侧上涂布有金属膜,而接触衬垫丝网印刷在非金属化侧上,因此不需要金属图案。可在单个步骤中填充通孔140且形成接触衬垫。图22(a)展示在两侧上具有金属膜的薄片的示意图,其中导电通孔186穿过其连接到接触衬垫188。已修整两个金属膜182的表面-此示意图展示为在实际衬垫的图像上方。在图22(a)的实例中,金属膜为铂。

[0262] 图22 (b) 为在一侧上具有金属膜的薄片的示意图,且当导电通孔186丝网印刷在薄片180上时,同时形成接触衬垫188。导电通孔186和接触衬垫188都具有相同材料,在此实例中所述材料为银。

[0263] 在丝网印刷工艺期间形成的通孔184、轨道188或接触衬垫188的密度受膏的受控扩散影响。通道密度由轨道或衬垫大小、其间的间隙和印刷大小的组合定义。在印刷期间防止油墨扩散对于严格定义印刷大小是重要的。这还通过控制导电膏的沉积和扩散来抑制短路。可邻近通孔184形成毛细管止挡件194以抑制丝网印刷的油墨扩散。图23 (a) 中展示邻近轨道的导电通孔186的平面图,其与具有导电通孔186的薄片180的截面正视图对准且在薄片下方是PCB。形成电极的导电通孔186的直径为100微米,而毛细管止挡件展示为围绕由通孔184产生的孔隙延伸,这将印刷直径限制为110微米。图23 (b) 更详细地展示毛细管止挡件194的几何形状。沟槽邻近薄片180中的通孔184的孔隙但与其分离而形成。孔隙的水平面在与薄片180相同的平面中,且沟槽延伸到薄片180中。在展示的实例中,沟槽不包封通孔以允许轨道沿着薄片180的平坦表面延伸。毛细管止挡件的沟槽为提供固定点以防止油墨扩散的有效方式。

[0264] 针对薄片180所选择的材料考虑其在纳米孔感测装置30中应用为阱阵列结构。薄片材料的分散组分所需的值为40-55mN/m,且极性组分应小于<3mN/m。评估PEI、PEEK、PC和PET的接触值,且列出其特性,如图24中所示。在这些材料的评估期间,其通过激光消融工艺的原生表面特性也是关键的。这些表面特性可在消融步骤期间基于环境调节,使氧化降到最低。

[0265] 为了获得所需表面能同时不依赖于维持整体特性,所述方法可涉及:消融后表面处剩余的官能基,其可被修饰以实现所需表面特性(硅烷);和使用等离子体处理/薄膜沉积的表面涂层。

[0266] 如在以上装置和形成装置的方法中所描述,感测装置30可具有附接到具有电极11的衬底20的阱阵列结构2。阱阵列结构2可由单一组件形成。替代地,阱阵列结构2可包含两个单独层,即形成阱层2的基底层和悬垂物层5。

[0267] 并有使用不同技术(例如,上文所描述的那些)制造的层的组合的感测装置30的实例在图25中展示。

[0268] 图25包含使用具有已被激光蚀刻以具有通孔184和界定电极11的图案化表面的金属膜182的薄片180形成的衬底20。电极通过导电通孔186连接到衬底的相对侧到接触衬垫188。替代地,薄片和金属膜可由印刷电路板实施,或设置于具有暴露电极的ASIC装置的表面上。阱阵列结构2形成在衬底20上,所述衬底具有由壁界定且位于电极11上方的阱4。阱阵列结构可由3D印刷、模制、激光蚀刻的塑料或蚀刻的层压薄片形成。

[0269] 阱阵列结构2和电极11可在悬垂物5层的附接之前进行等离子体清洁,所述悬垂物5层设置于阱阵列结构2上,且类似地,可由3D印刷、模制、激光蚀刻的塑料或蚀刻的层压薄片形成。悬垂物层5可以可拆卸方式附接到阱阵列结构2。突起51展示在阱外部的悬垂物上,且可类似地施加到悬垂物的其它表面,即面向电极和/或在由悬垂物层界定的平面中延伸。

[0270] 用于制成阱阵列结构2和悬垂物层的技术可由本文所教导的不同技术组成。举例来说,阱阵列结构2具有由模制形成的高纵横比阱。阱的纵横比由阱的深度和宽度定义,所述深度和宽度受阱阵列结构材料2影响,且可达到为约3:1。悬垂物层还可由模具或替代地

激光消融的塑料薄片180形成。膜的厚度与突起51、52的高度之间的纵横比低于阱的纵横比,且可低至约2:1。

[0271] 图26(a)到(d)为在单个裸薄片180中制造悬垂物所采取的步骤,其中如所观察到,在钻孔穿过薄片以产生界定阱4的壁3之前可在上部表面上激光形成可达到为约2:1的低纵横比的突起。应注意,钻孔所述孔以形成如上文关于图19所描述的锥形壁,使得悬垂物形成于单层中。在钻孔所述孔之后,优选地使用铂溅射涂布壁3的表面,以形成电极11和接触衬垫188。铂涂层可使用激光修整。最后,可在具有电极11和接触衬垫的衬底20的表面上施加封闭件196以界定阱4的基底。封闭件可为另外的衬底20。

[0272] 可应用任何电极材料,且借助于实例提出铂,因为其尤其适用于感测目的。允许激光直接穿过薄片180改进制造工艺,因为电极或其他此类结构不抑制激光钻孔的性能。激光钻孔的使用适合于角度钻孔。激光钻孔还适合于形成低纵横比特征,例如突起。在单个零件中并有材料的悬垂物层可简化制造工艺。穿过薄片和后续电极涂层的后激光钻孔的孔可产生与圆柱形阱4的基底处的电极相比具有增大的表面积的电极。

[0273] 图27为形成于衬底上的感测装置30的一部分,所述衬底可为激光蚀刻薄片180或具有界定阱4的盲孔198的PCB。阱可具有锥形侧以增加阱中的电极11区域,且这也使得覆盖更容易。激光钻孔不具有形状限制,且可形成各种形状的阱轮廓。在填充通孔184、186且在衬底20的一侧上产生接触衬垫186之前,用激光蚀刻处理衬底。阱4优选地使用铂类似地涂布,以界定阱中的电极11和接触衬垫。电极从阱延伸以用于连接到通孔186。阱由在附接之前展示在衬底上的具有突起51的悬垂物5层盖住。

[0274] 用于形成纳米孔支撑结构1的替代性方法也是可能的。在一些实施例中,UV辐射为UVA辐射。在一些实施例中,UV辐射由UV激光(例如,气体激光器、激光二极管或固态激光器)提供。在一些实施例中,提供使用UV灯的UV辐射。在一些实施例中,UV辐射为高强度UV辐射。方法的组合还可用于不同组件。举例来说,模制可用于一些组件,且其它组件可由光致抗蚀剂材料形成。例如电极等一些组件可通过蚀刻、任选地化学蚀刻形成。

[0275] 在例如使用以上方法中的任一个制成纳米孔支撑结构1之后,纳米孔支撑结构1可用于制成纳米孔感测装置30,例如如图3中所示。在此情况下,纳米孔支撑结构1并入到平面结构40中,且纳米孔感测装置30组装成并有平面结构40。

[0276] 图1和图2展示跨孔隙6延伸的隔膜7和插入在隔膜7中的纳米孔8,但可在不具有隔膜7和纳米孔8的情况下提供一些类型的纳米孔支撑结构1。在此情况下,纳米孔支撑结构1的终端用户进行所述步骤以形成隔膜7且使得纳米孔8插入其中。

[0277] 隔膜7和纳米孔8的实例如下。

[0278] 在一种类型的纳米孔支撑结构1中,纳米孔8为生物纳米孔且隔膜7能够使生物纳米孔8插入其中。

[0279] 隔膜7可为两亲层,所述两亲层为由具有亲水性和亲脂性特性的两亲分子(例如,磷脂)形成的层。两亲分子可为合成的或天然存在的。非天然存在的两亲物和形成单层的两亲物在本领域中是已知的,且包含例如嵌段共聚物(Gonzalez-Perez等人,《朗缪尔(Langmuir)》,2009,25,10447-10450)。隔膜7可为三嵌段或二嵌段共聚物隔膜。

[0280] 隔膜7可为以全文引用的方式并入本文中的W02014/064443或W02014/064444中公开的隔膜中的一个。这些文件还公开了合适的聚合物。

[0281] 两亲分子可经化学修饰的或经官能化以促进多核苷酸的偶联。

[0282] 两亲层可为单层或双层。

[0283] 隔膜7可为脂质双层。合适的脂质双层公开于以全文引用的方式并入本文中的W02008/102121、W02009/077734和W02006/100484中。用于形成脂质双层的方法是本领域已知的。脂质双层通常通过Montal和Mueller的方法(《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA.)》,1972;69:3561-3566)形成。

[0284] 纳米孔8可为任何跨膜孔。纳米孔8可为生物的或人工的。合适的纳米孔8包含但不限于蛋白质孔、多核苷酸孔和固态孔。纳米孔8可为DNA折纸孔(origami pore)(Langecker等人,《科学(Science)》,2012;338:932-936)。

[0285] 跨膜蛋白孔可包括离子可流动穿过的桶或通道。跨膜蛋白孔的桶或通道通常包括促进与核苷酸、多核苷酸或核酸的相互作用的氨基酸。

[0286] 根据本发明使用的跨膜蛋白质孔可衍生自 β 桶形孔或 α 螺旋束孔。跨膜孔可衍生自或基于例如Msp、 α 溶血素(α -HL)、胞溶素、CsgG、ClyA、Spl和溶血蛋白溶血毒素(fragaceatoxin)C(FraC)。跨膜蛋白孔可衍生自CsgG。在W0 2016/034591中公开了衍生自CsgG的合适的孔。跨膜孔可衍生自胞溶素。W0 2013/153359中公开了衍生自胞溶素的合适的孔。

[0287] 分析物(包含例如蛋白质、肽、小分子、多肽、多核苷酸)可存在于分析物中。分析物可为任何合适的样本。分析物可为生物样本。可在体外对从任何生物体或微生物获得或提取的分析物执行本文所描述方法的任何实施例。生物或微生物通常是古细菌、原核或真核生物,且通常属于以下五界中的一种:植物界、动物界、真菌界、原核生物界和原生生物界。在一些实施例中,可在体外对从任何病毒中获得或提取的分析物执行本文所描述的各个方面的方法。

[0288] 分析物可为衍生自任何来源(例如,生物、工业或环境)的流体样本。分析物可包括体液。体液可从人或动物获得。人或动物可能患有疾病、被怀疑患有疾病或有患病风险。分析物可为尿液、淋巴液、唾液、粘液、精液或羊水,但是可为全血、血浆或血清。通常,分析物来源于人,但是可替代地,其可来自另一种哺乳动物,例如来自商业养殖的动物,例如马、牛、绵羊或猪,或者可替代地可为宠物,例如猫或狗。替代地,分析物可来源于植物。

[0289] 分析物可为非生物样本。非生物样本可为流体样本。可将例如氯化钾等离子盐添加到样本中以影响离子流过纳米孔。

[0290] 多核苷酸可为单链或双链的。多核苷酸的至少一部分可为双链的。

[0291] 多核苷酸可为核酸,例如脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)。多核苷酸可包括与一条DNA链杂交的一条RNA链。多核苷酸可为本领域已知的任何合成核酸。

[0292] 多核苷酸可为天然存在的或人工的。

[0293] 所述方法可涉及测量多核苷酸的两个、三个、四个或五个或更多个特性。一个或多个特性可选自:(i)多核苷酸的长度,(ii)多核苷酸的同源性,(iii)多核苷酸的序列,(iv)多核苷酸的二级结构,和(v)多核苷酸是否被修饰。

[0294] 纳米孔可为包括多个纳米孔的阵列的一部分,例如W02014064443中所公开。可使多核苷酸易位纳米孔阵列和随时间测量的诸如电流的参数,从其中可以确定多核苷酸的序列,例如如W0 2013041878和W02014135838中所公开。合适的电测量描述于Stoddart D等

人,《美国国家科学院院刊》,12;106 (19):7702-7;Lieberman KR等人,《美国化学会志》2010;132 (50):17961-72;和国际申请W0 2000/28312。可进行其它类型的测量,例如光学测量,例如荧光测量和FET测量。光学测量和电测量可同时进行,参见例如Heron AJ等人,《美国化学会志》2009;131 (5):1652-3。

[0295] 可标记多核苷酸,且可进行测量以根据标记的测量确定多核苷酸序列。分析物可为膨胀剂,例如W02014/074922所公开。

[0296] 二级结构可以多种方式测量。举例来说,如果所述方法涉及电测量,那么可使用停留时间的变化或流动穿过孔的离子电流的变化来测量二级结构。这允许区分单链多核苷酸和双链多核苷酸的区。

[0297] 可测量任何修饰的存在或不存在。所述方法可包括用一个或多个蛋白质或用一个或多个标记、标签或间隔子来确定多核苷酸是否通过甲基化、通过氧化、通过损坏来修饰。特定修饰将引起与孔的特定相互作用,这可以使用下文所描述的方法测量。

[0298] 在本文描述的各个方面的一些实施例中,所述方法可涉及进一步表征靶多核苷酸。在靶多核苷酸与孔接触时,随着多核苷酸相对于孔移动进行一种或多种测量,所述一种或多种测量指示靶多核苷酸的一个或多个特性。

[0299] 所述方法可涉及确定多核苷酸是否经修饰。可测量任何修饰的存在或不存在。所述方法可包括用一个或多个蛋白质或用一个或多个标记、标签或间隔子来确定多核苷酸是否通过甲基化、通过氧化、通过损坏来修饰。

[0300] 还提供了一种用于表征例如靶多核苷酸等目标分析物的设备。所述设备包括如本文所公开的多个孔和多个隔膜。所述多个孔可存在于多个隔膜中。孔和隔膜的数量可以相等。每个隔膜中可存在单个孔。

[0301] 用于表征目标分析物的设备在多个隔膜中可包括如本文所公开的孔阵列。

[0302] 设备可进一步包括用于进行方法的指令。设备可为用于分析物分析的任何常规设备,例如阵列或芯片。上文参考方法所讨论的任何实施例同样适用于本发明的设备。设备可进一步包括存在于如本文所公开的试剂盒中的任何特征。

[0303] 设备可安设成进行如本文所公开的方法。

[0304] 设备可包括:纳米孔感测装置30,其能够支撑多个孔和隔膜且可操作以使用所述孔和隔膜来执行分析物表征;和至少一个端口,其用于递送用于执行所述表征的材料。

[0305] 替代地,设备可包括:纳米孔感测装置30,其能够支撑多个孔和隔膜且可操作以使用所述孔和隔膜来执行分析物表征;和至少一个储集器,其用于保存用于执行所述表征的材料。

[0306] 所述设备可包括:传感器装置,其能够支撑所述隔膜和多个孔和隔膜且可操作以使用所述孔和隔膜来执行分析物表征;至少一个储集器,其用于保存用于执行所述表征的材料;流体系统,其配置成将材料从所述至少一个储集器可控地供应到所述传感器装置;和一个或多个容器,其用于容纳相应样本,所述流体系统配置成将分析物从一个或多个容器选择性地供应到所述传感器装置。

[0307] 设备可为在W0 2009/077734、W0 2010/122293、W0 2011/067559或W0 00/28312中描述的那些设备中的任何一个。

[0308] 对分析物相对于纳米孔的移动(例如,移位速度、分析物排斥等)的控制可通过以

全文引用的方式并入本文中的W02016/059427中所公开的系统和方法来管理。纳米孔传感器对分析物的排斥可包括分析物从纳米孔喷射。

[0309] 根据本文的教导,以上描述和附图中的特征可互换且可兼容。上文仅借助于实例描述了本发明,且可在本发明的精神和范围内进行修改,本发明的精神和范围扩展到所描述的特征的等同形式和本文所描述的一个或多个特征的组合。本发明还在于本文所描述或暗示的任何个别特征。

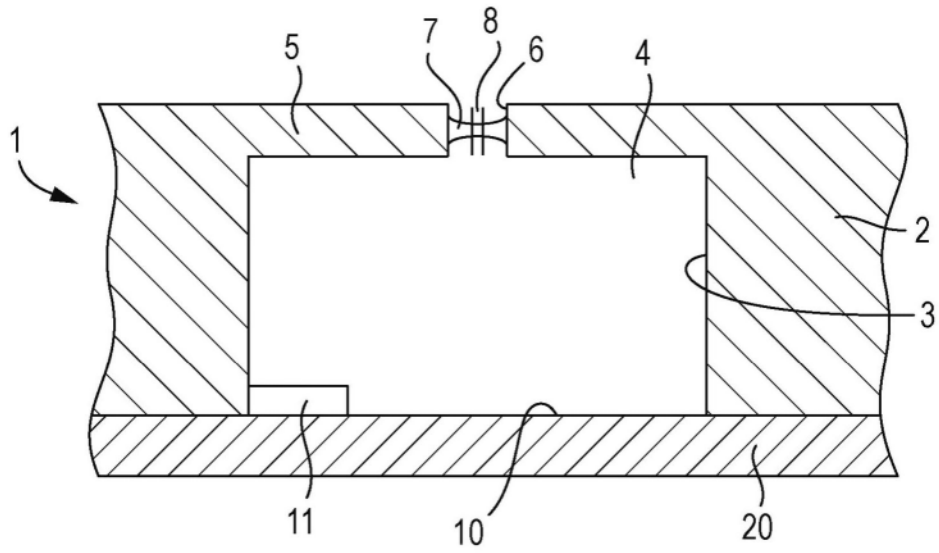


图1a

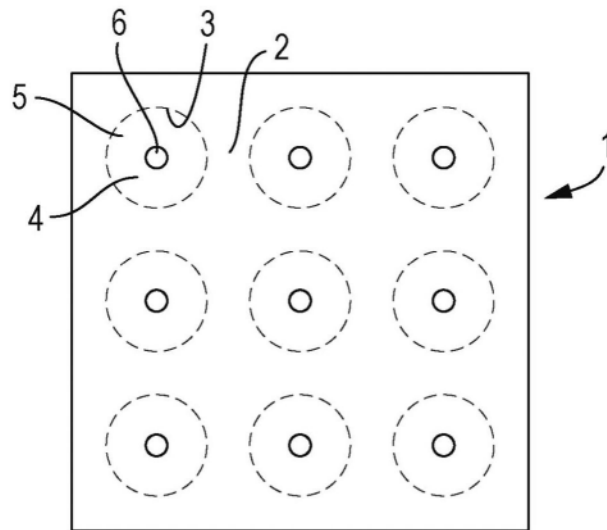


图1b

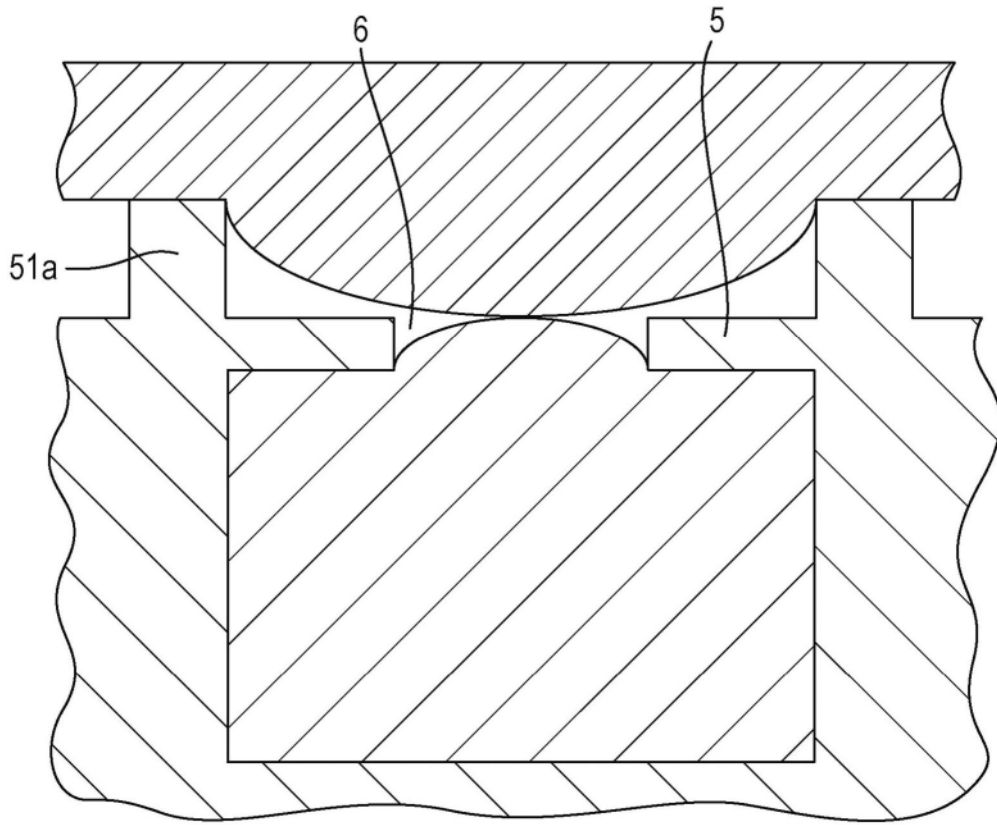


图1c

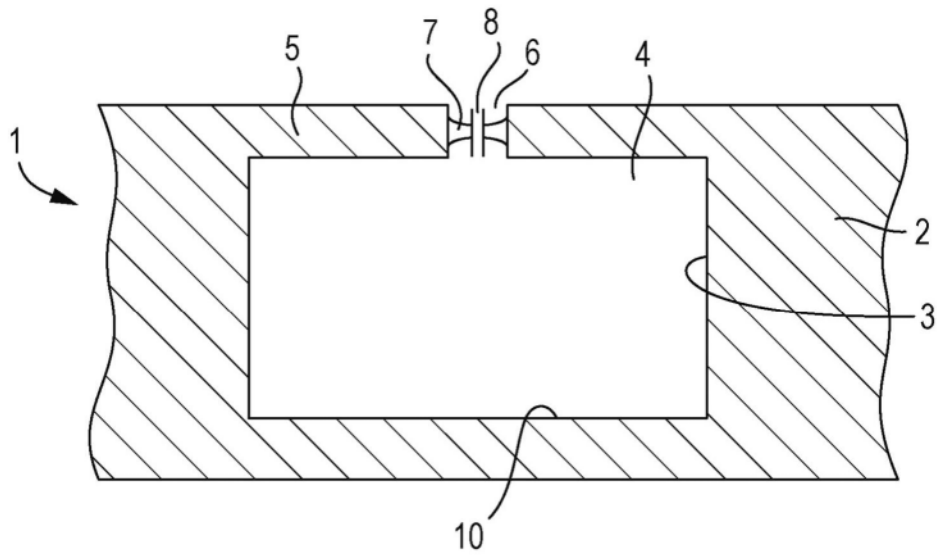


图2

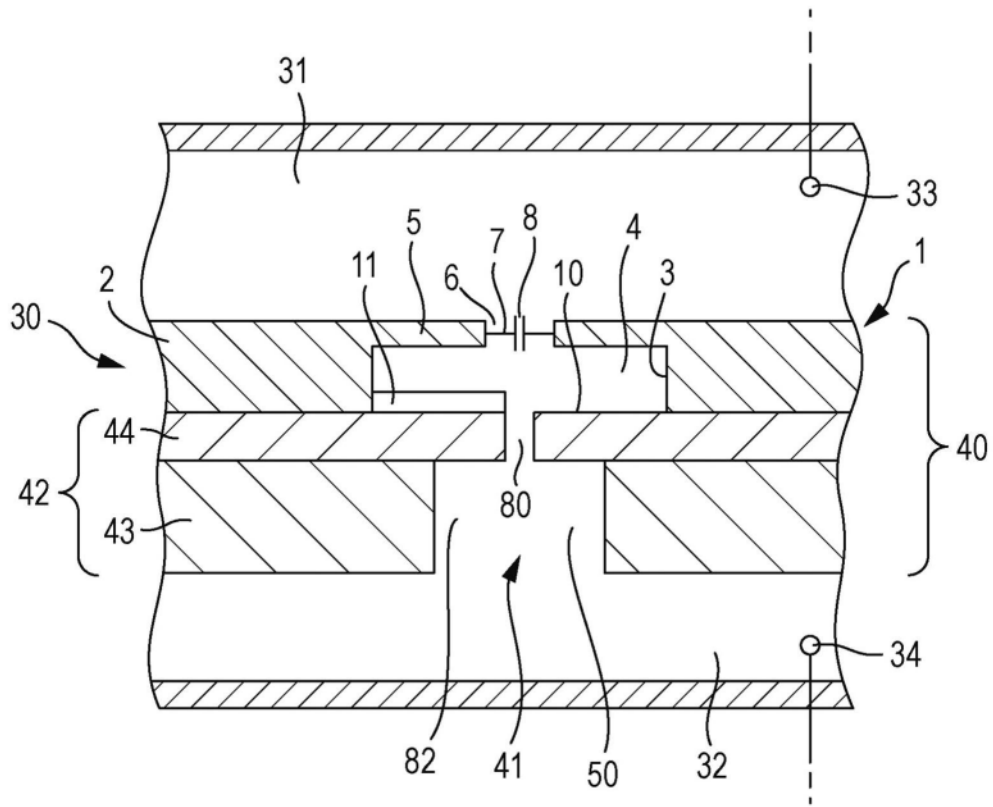


图3

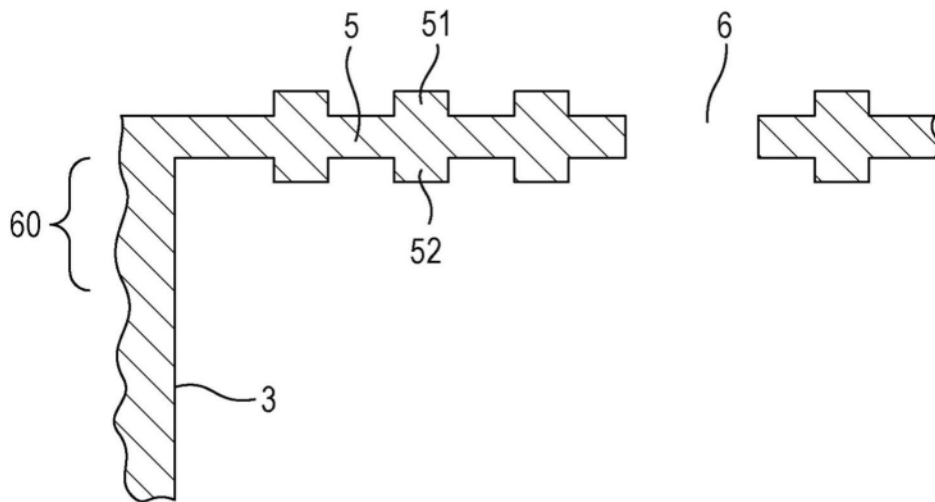


图4

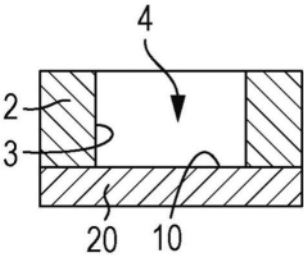


图5a

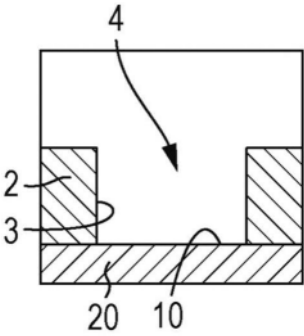


图5b

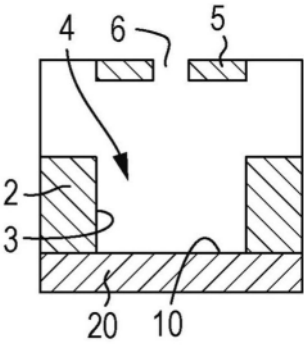


图5c

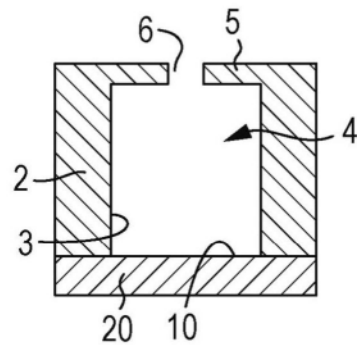


图5d

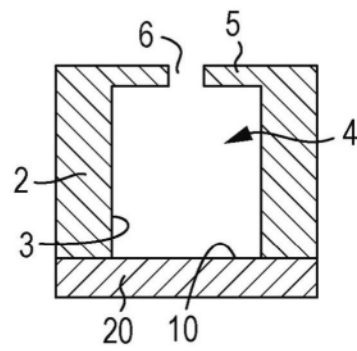


图5e

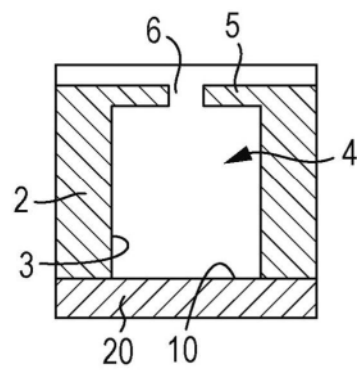


图6a

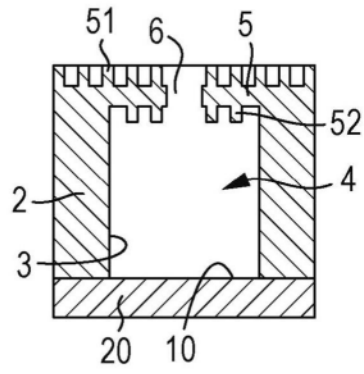


图6b

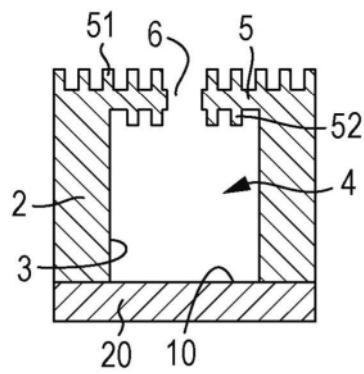


图6c

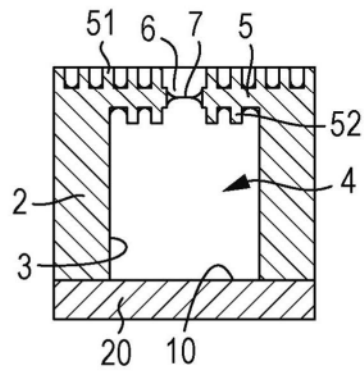


图6d

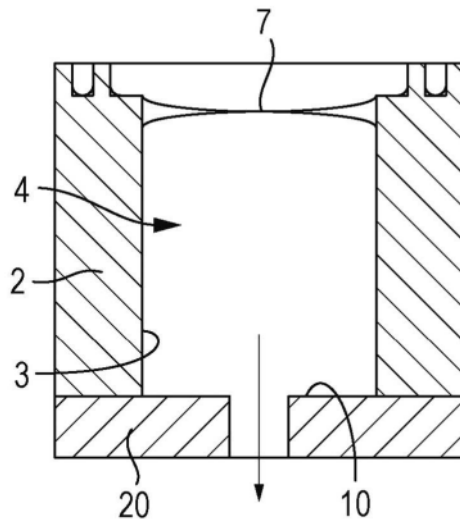


图7a

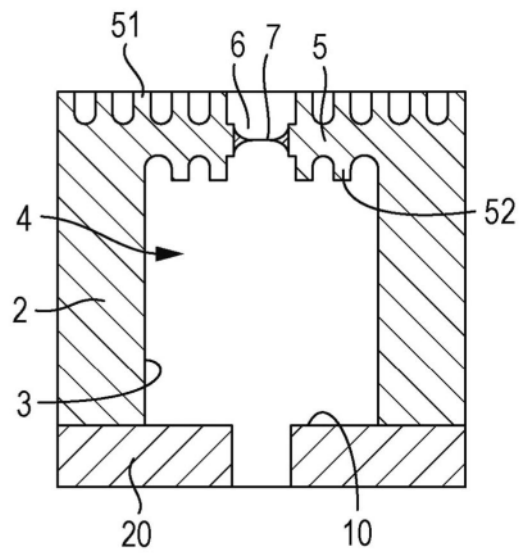


图7b

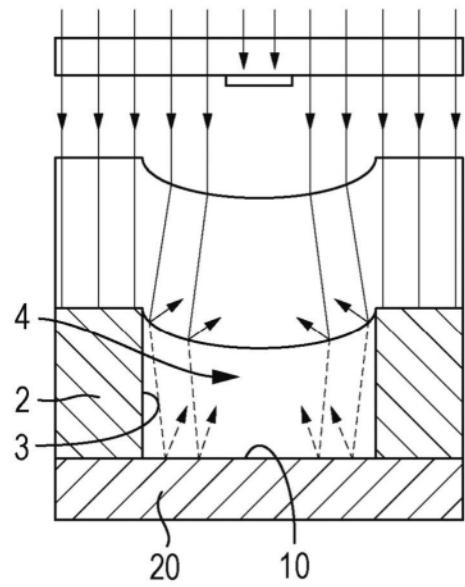


图8a

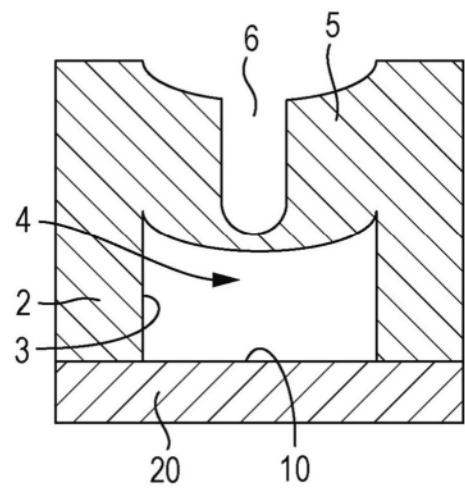


图8b

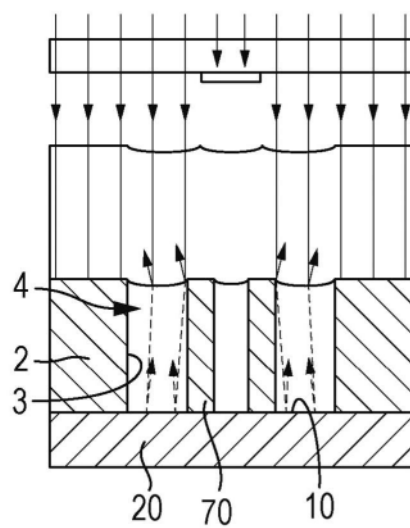


图9a

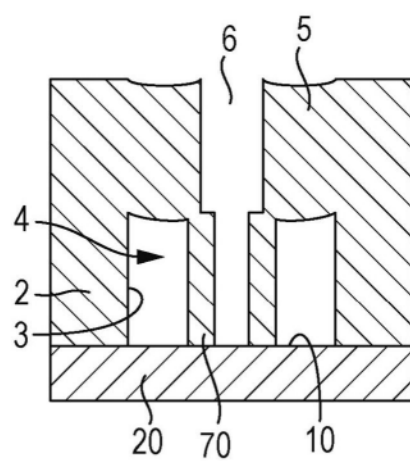


图9b

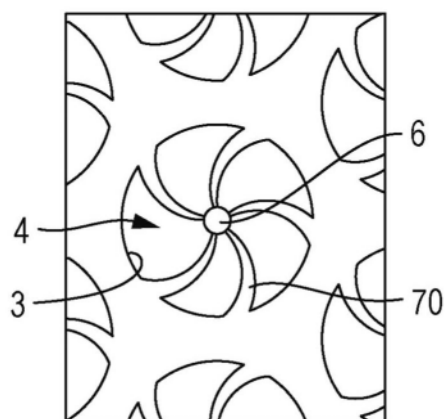


图9c

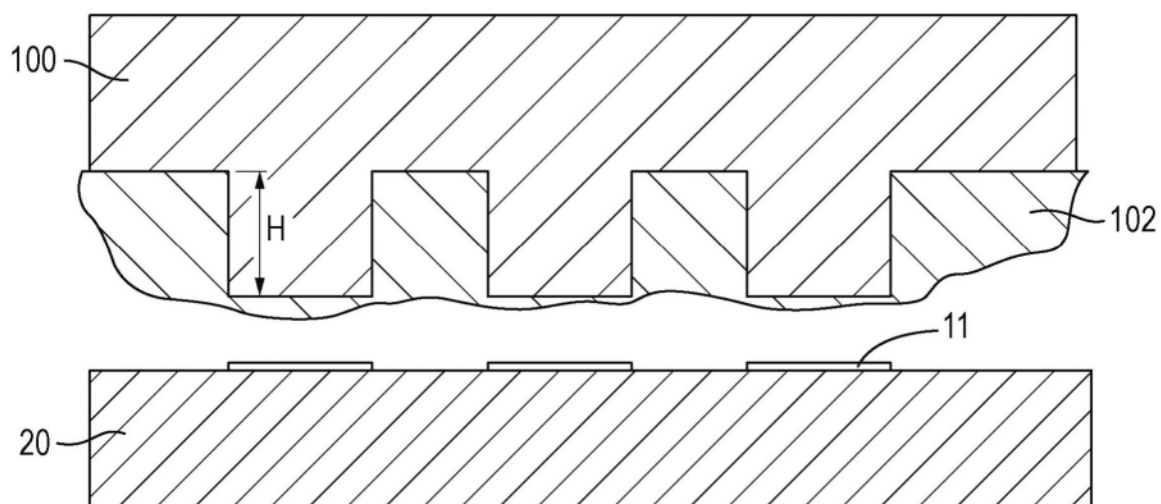


图10a

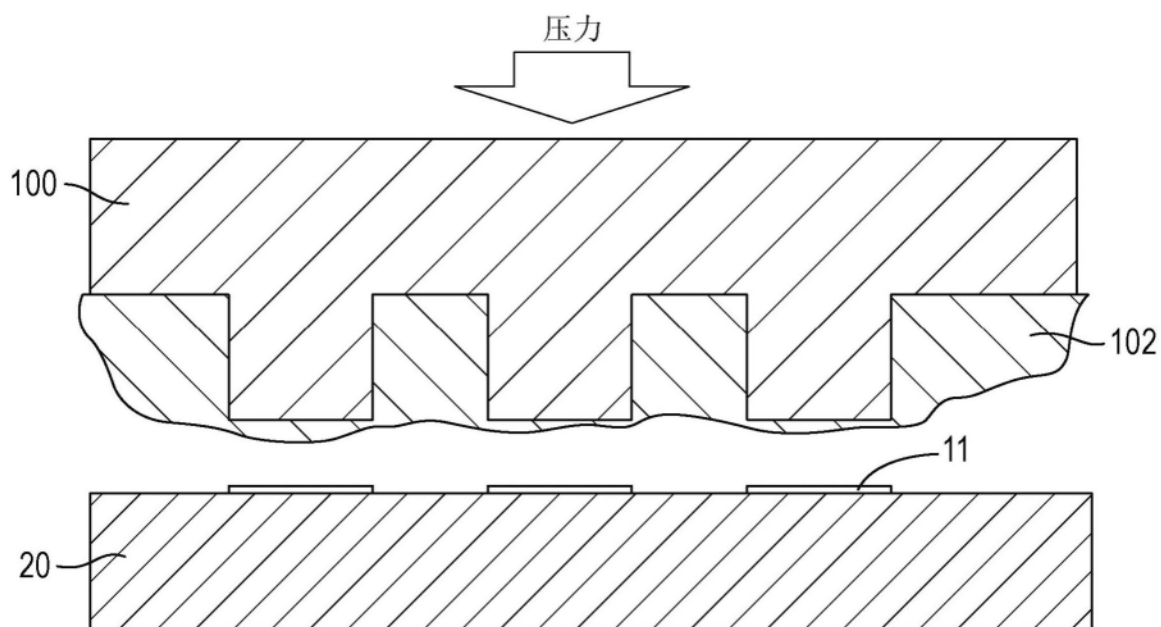


图10b

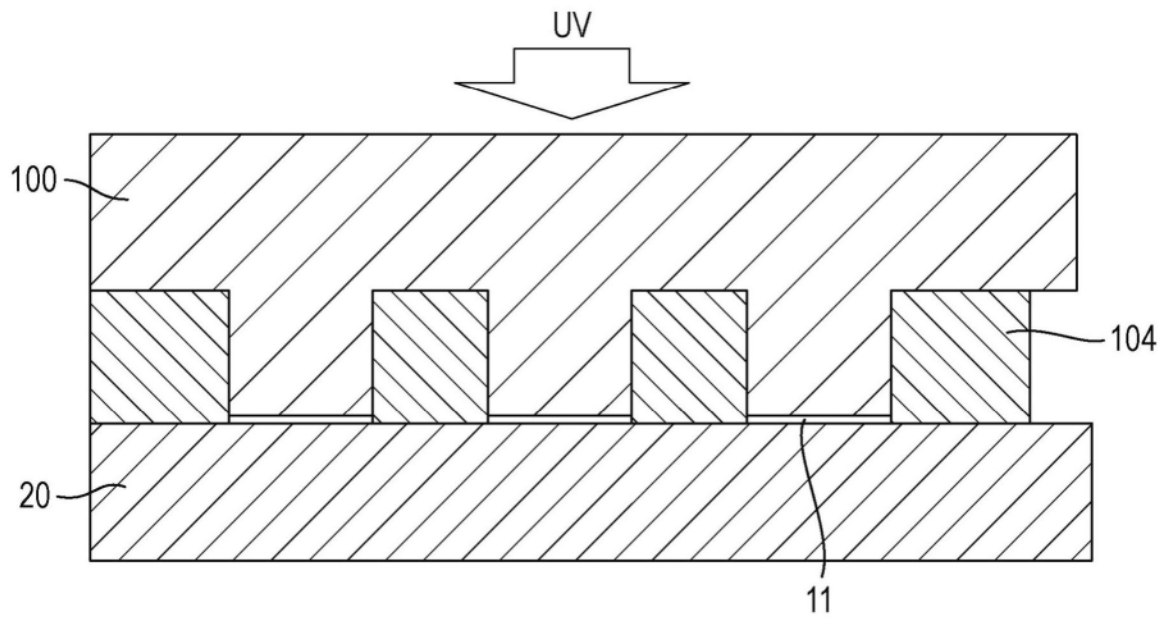


图10c

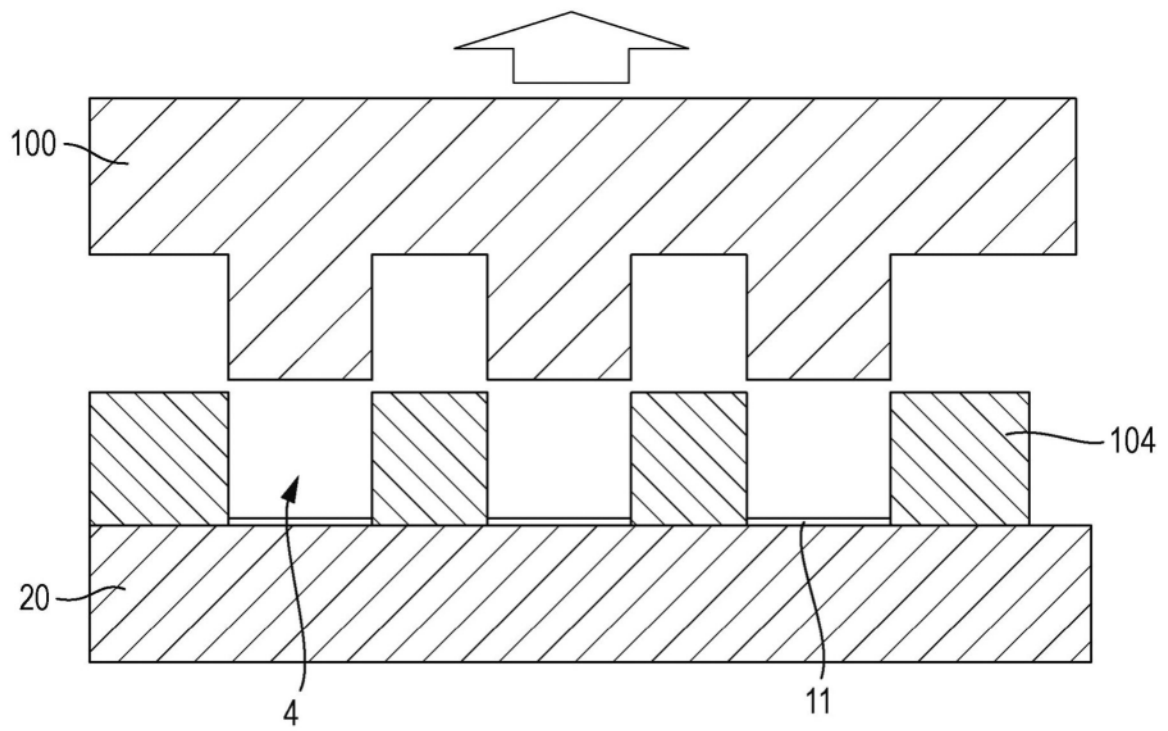


图10d

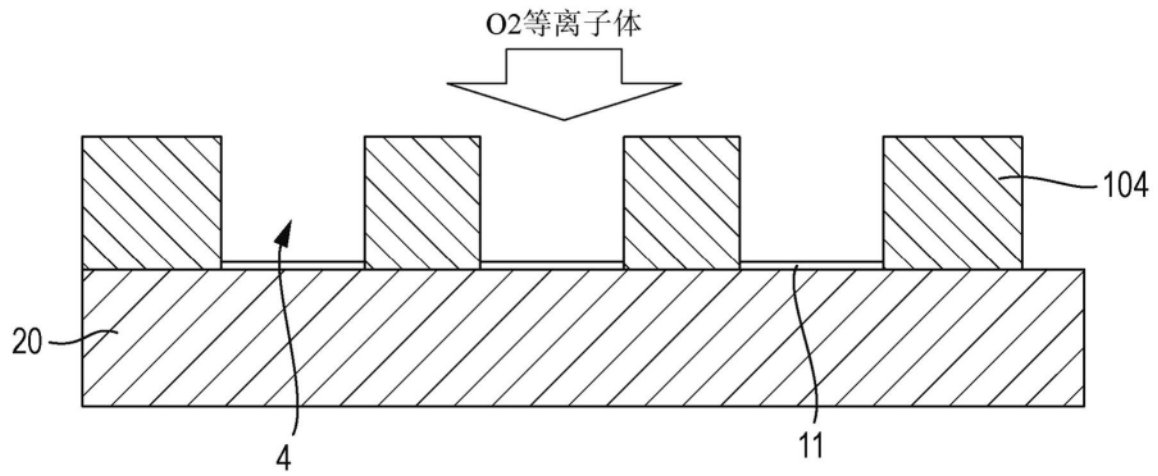


图10e

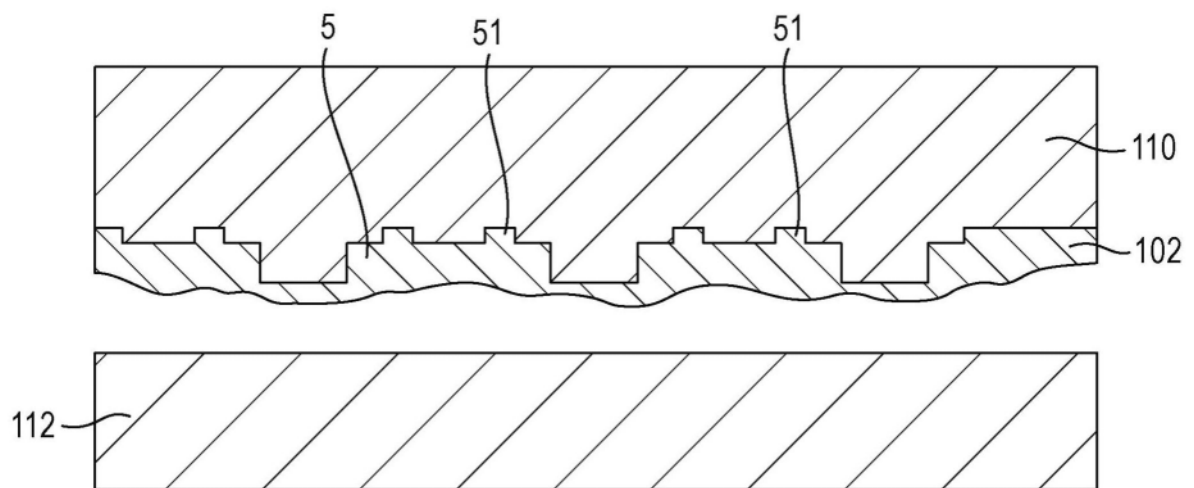


图10f

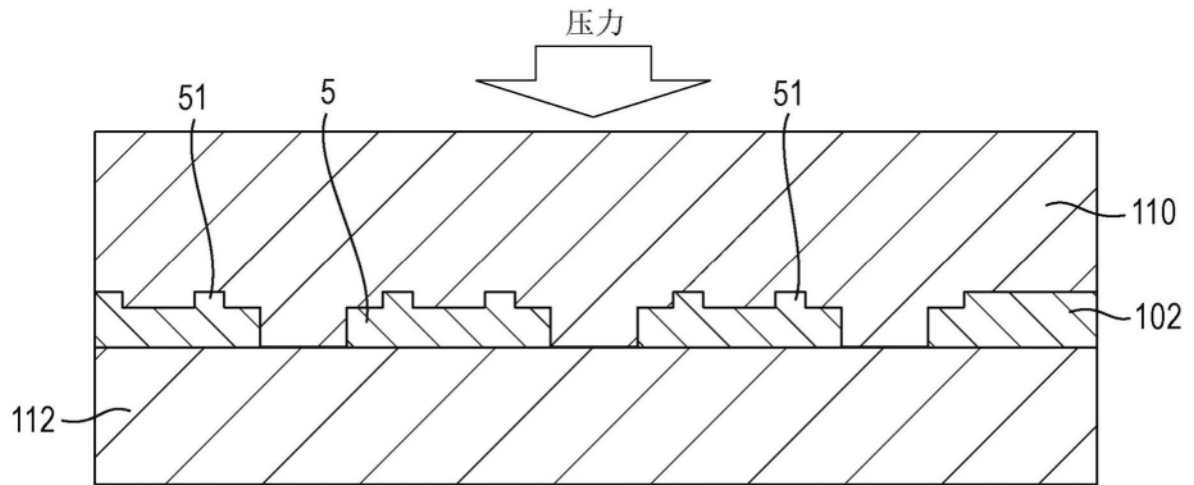


图10g

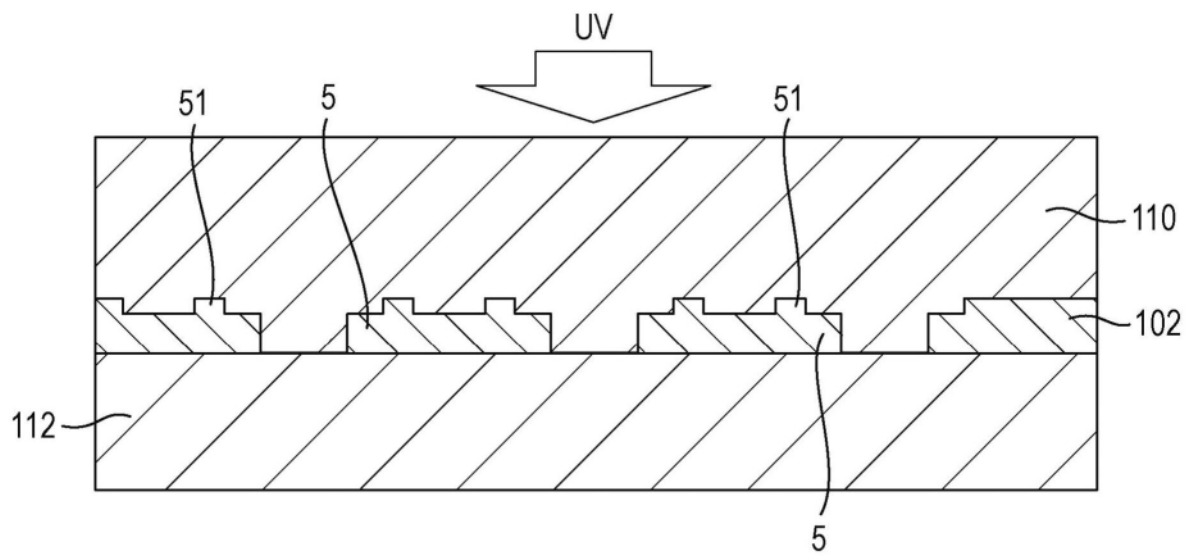


图10h

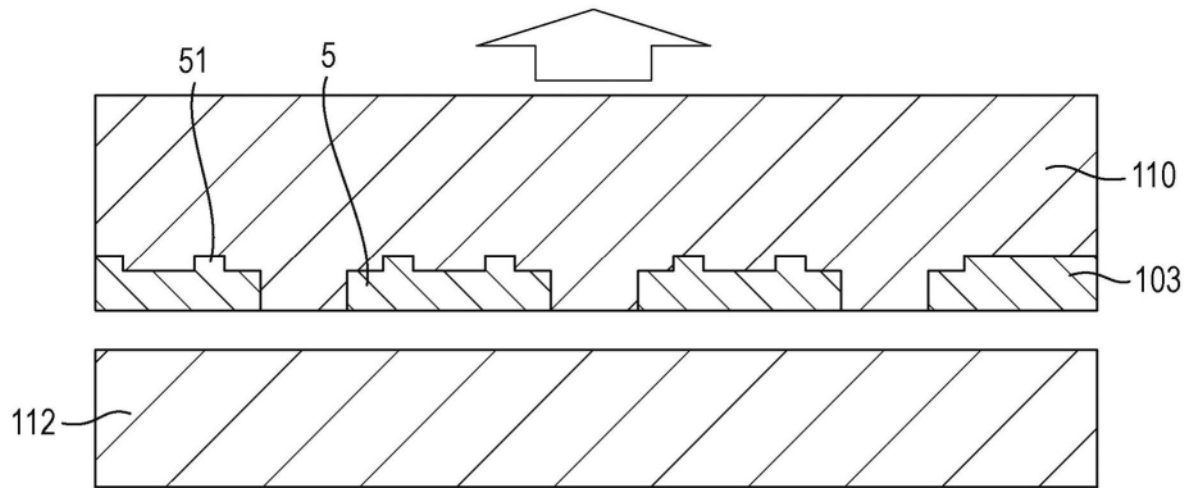


图10i

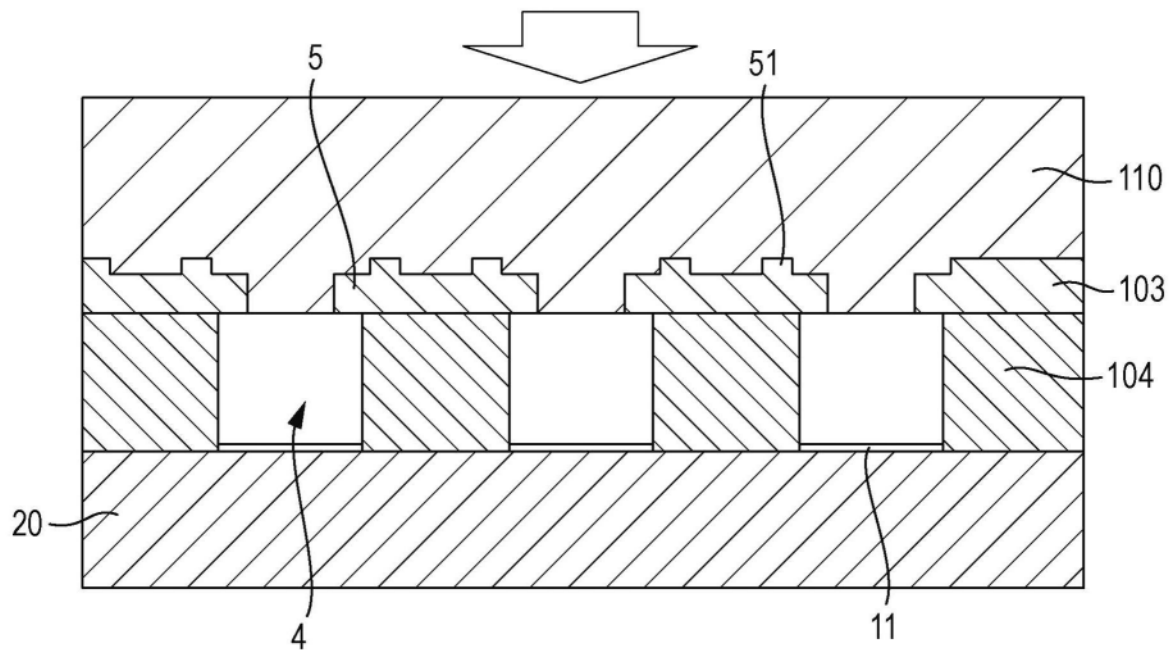


图10j

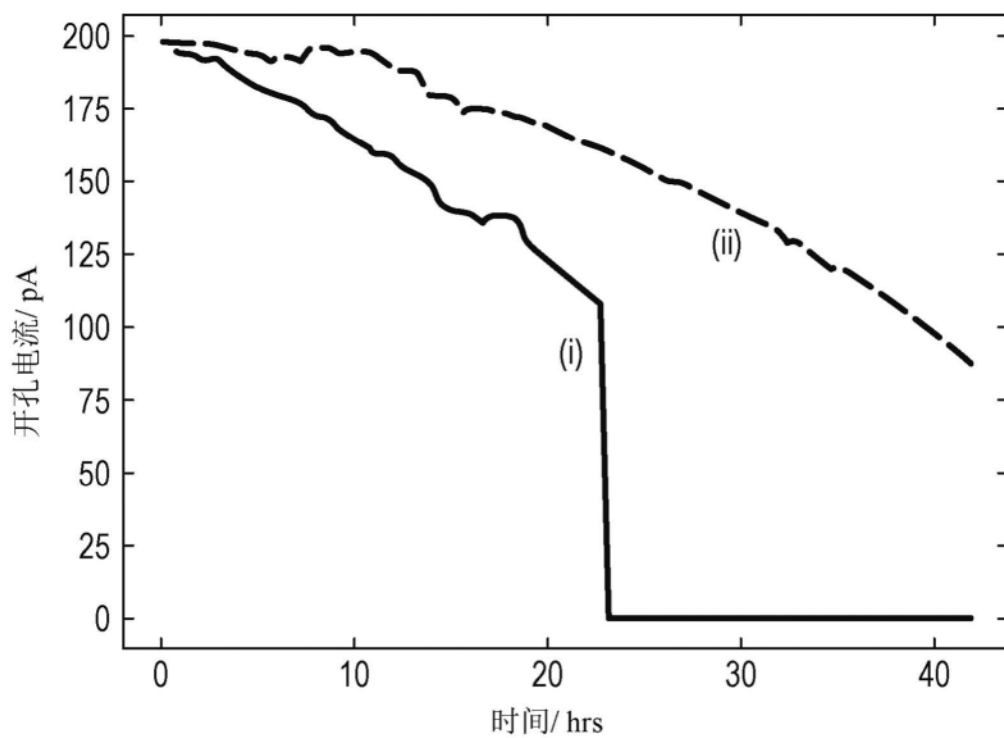


图11

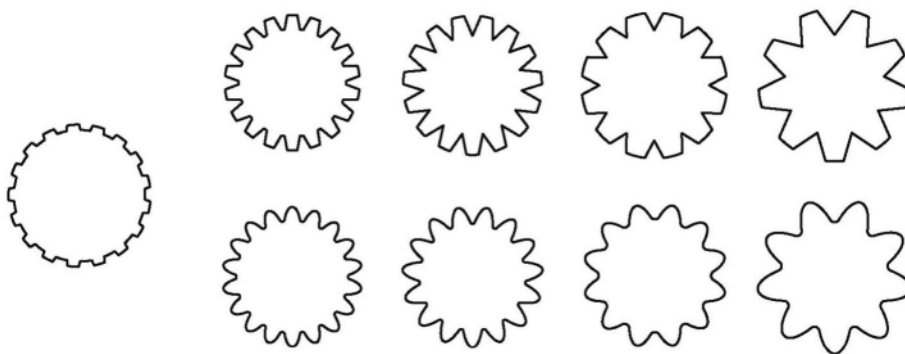


图12

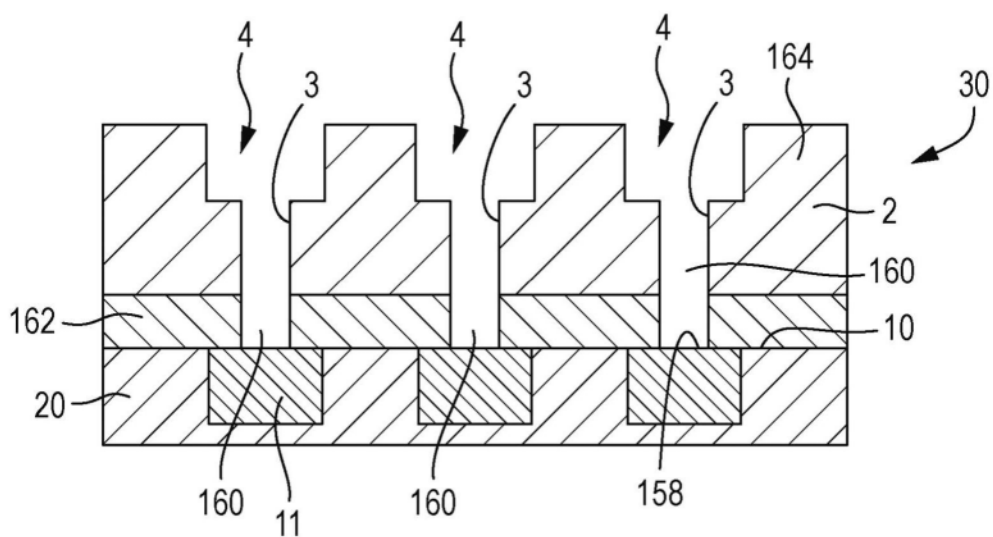


图13

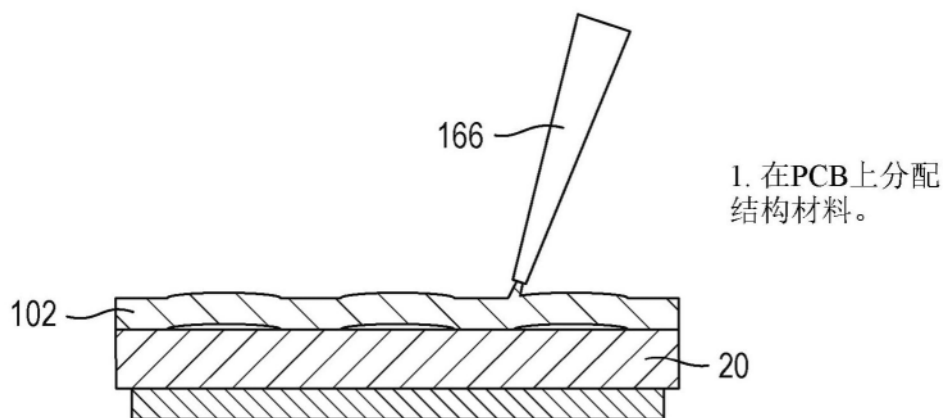


图14a

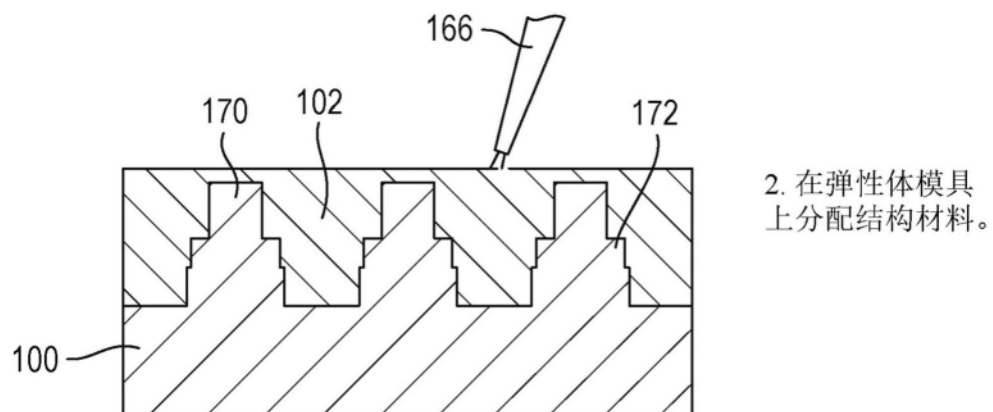


图14b

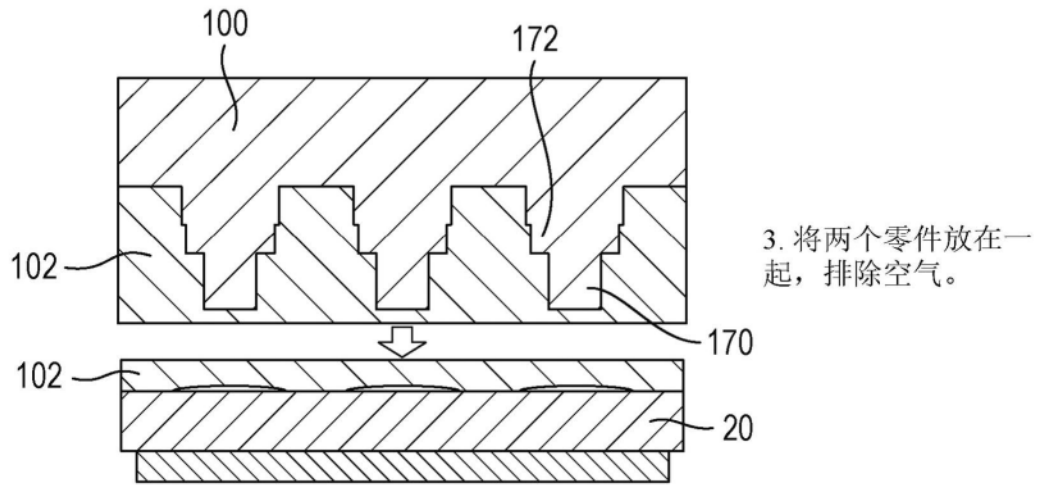


图14c

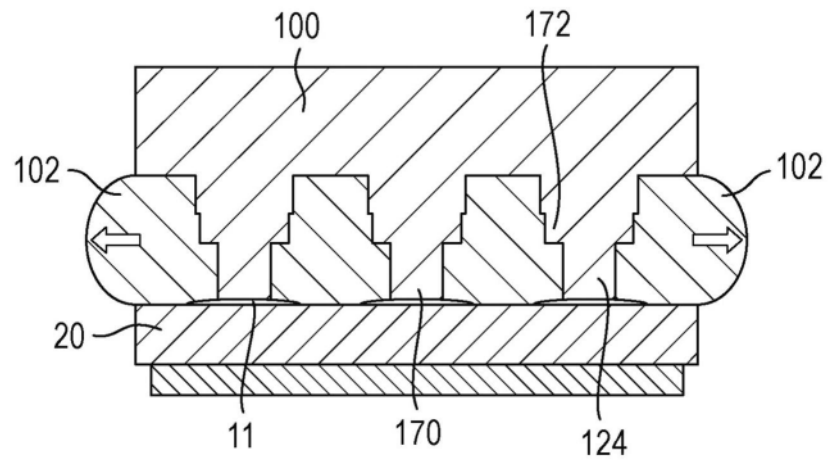


图14d

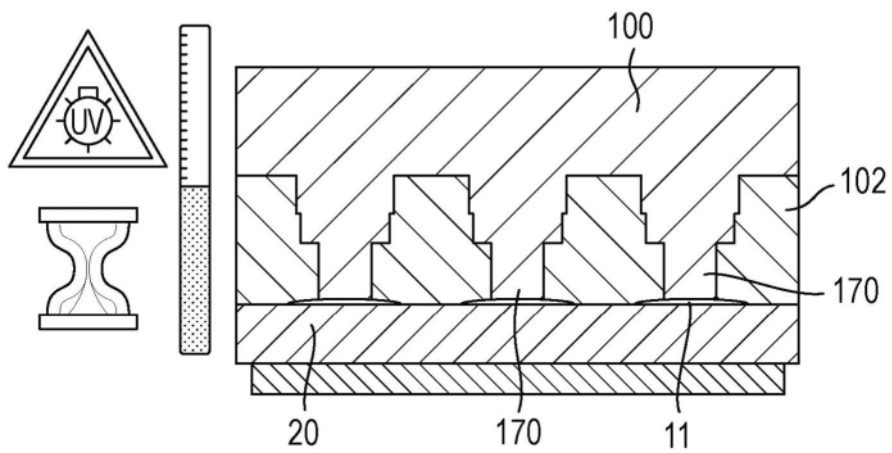


图14e

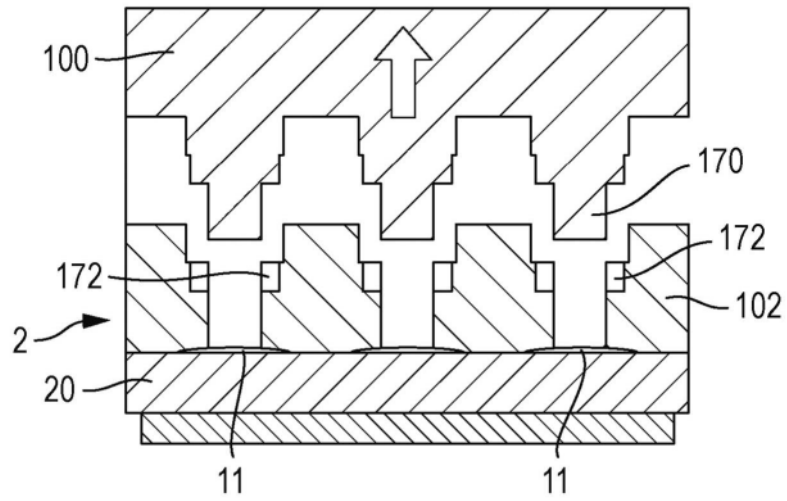


图14f

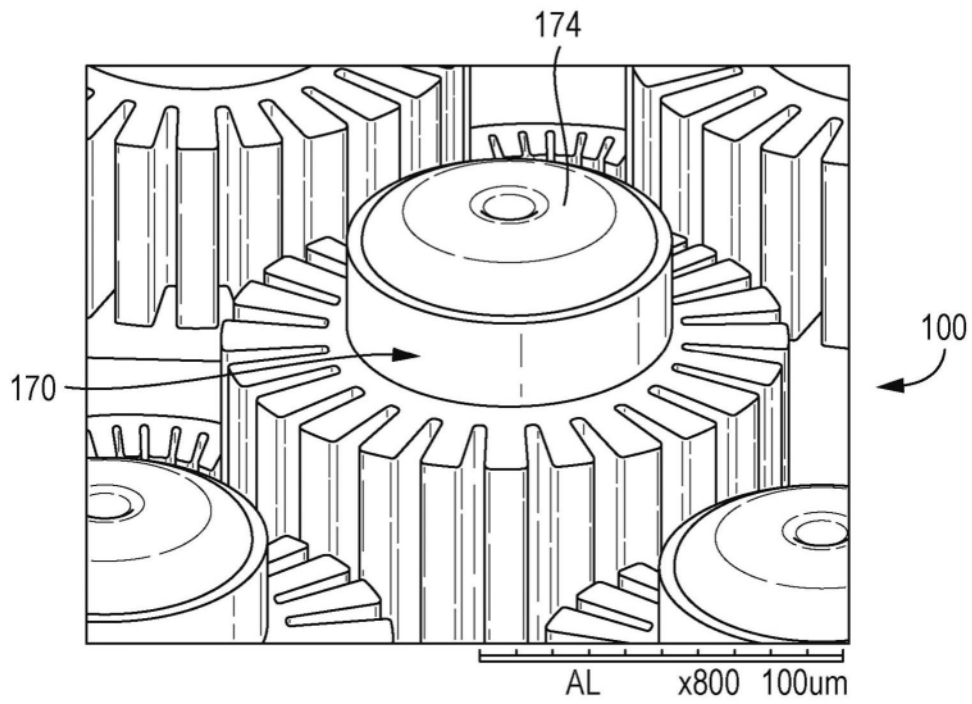


图15

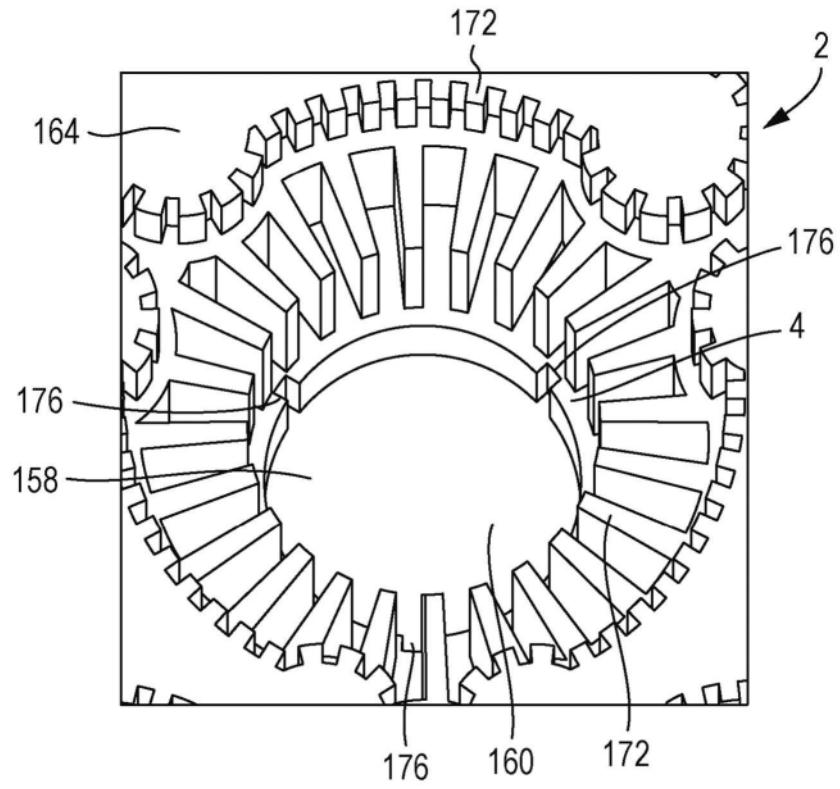


图16

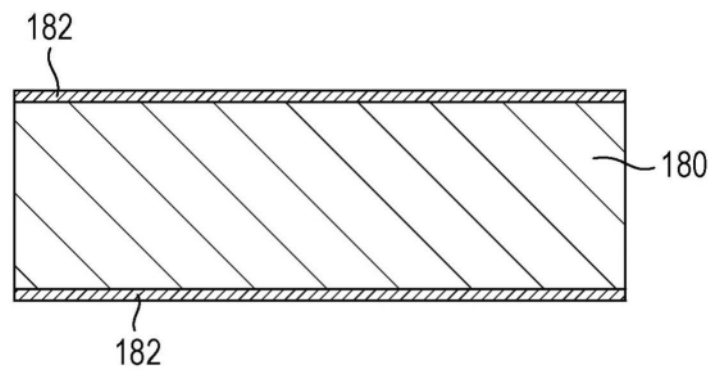


图17a

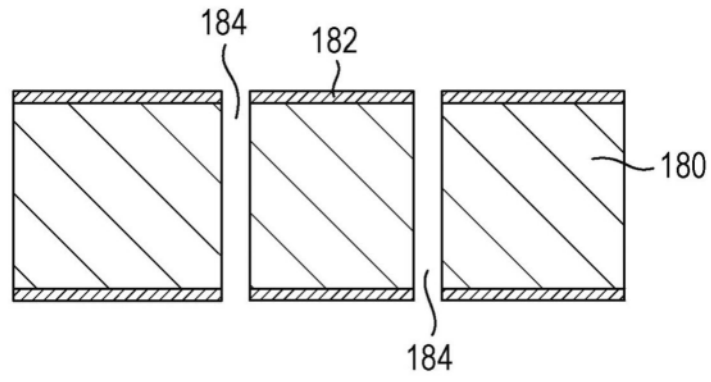


图17b

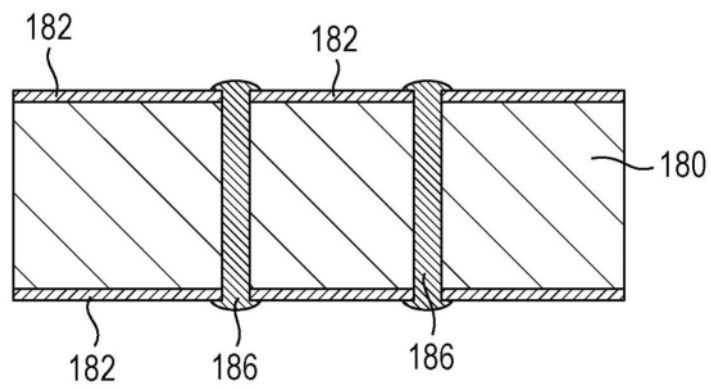


图17c

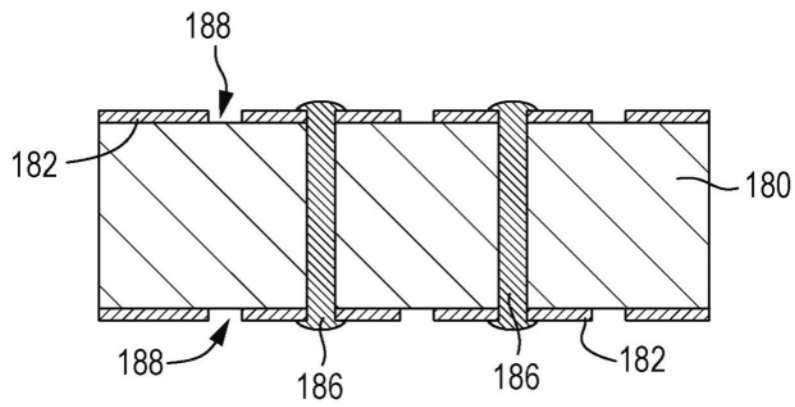


图17d

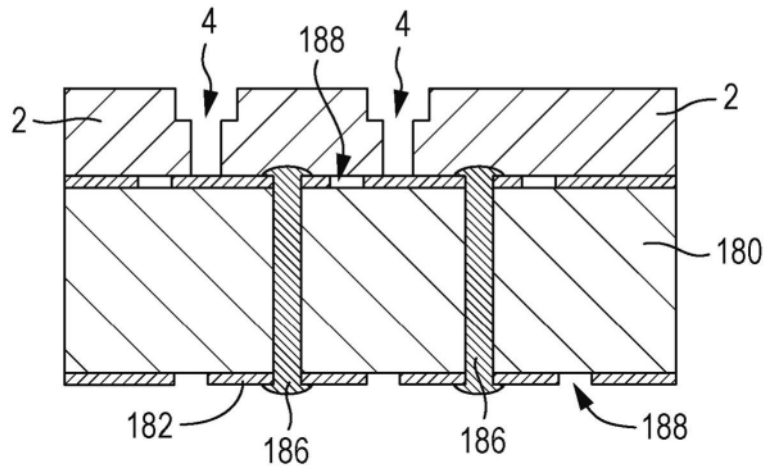


图17e

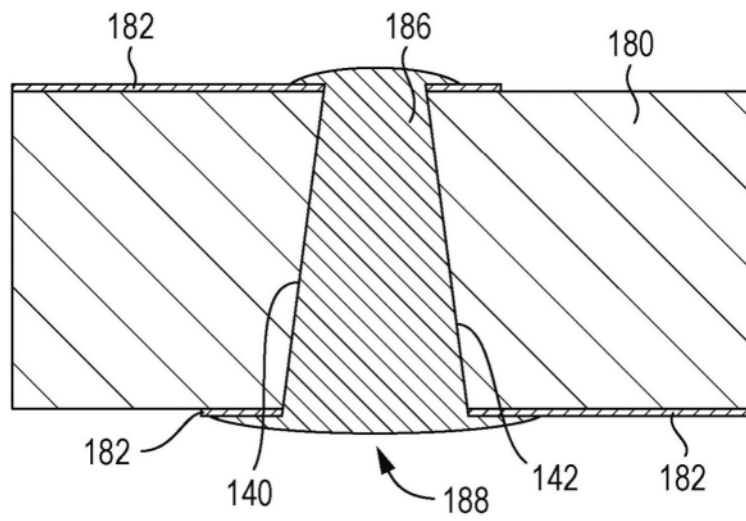


图18

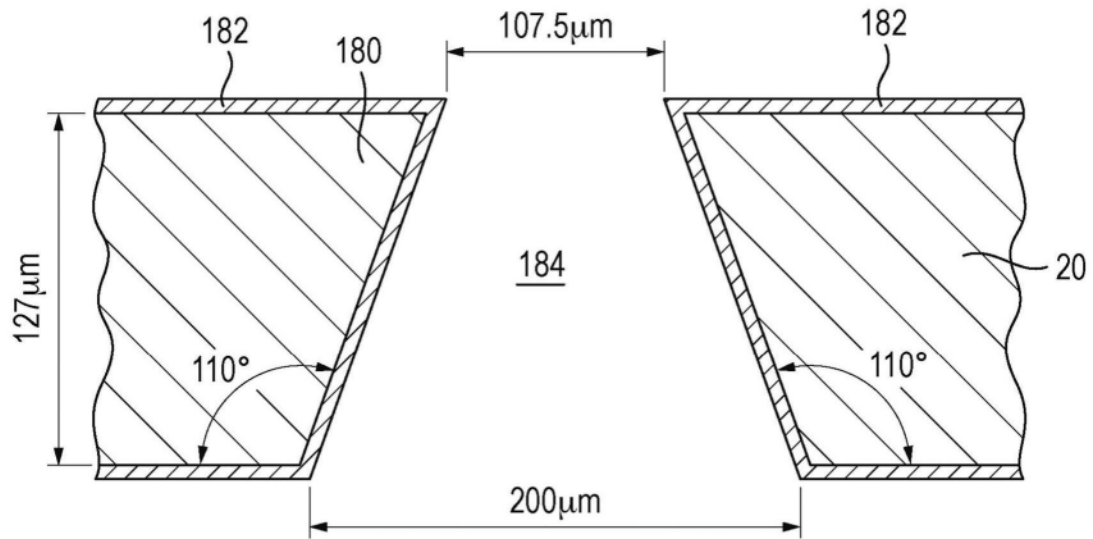


图19a

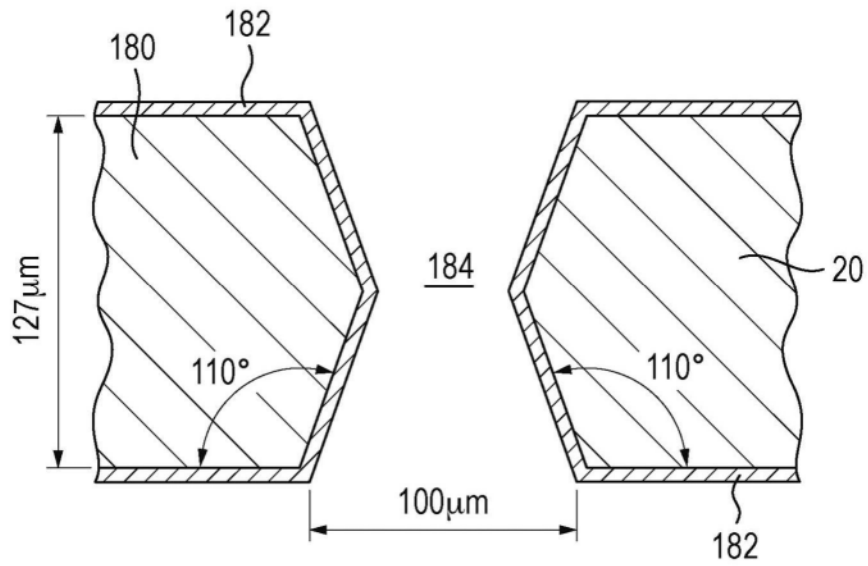


图19b

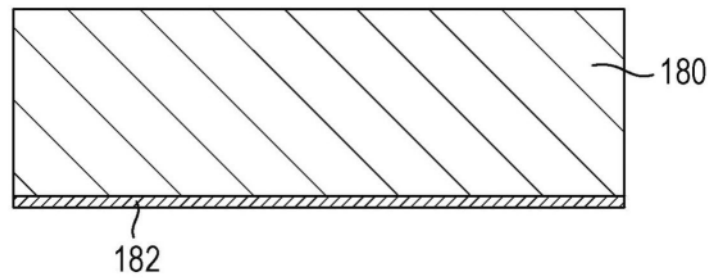


图20a

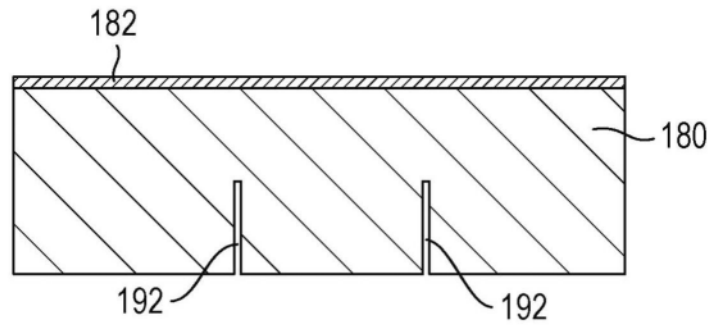


图20b

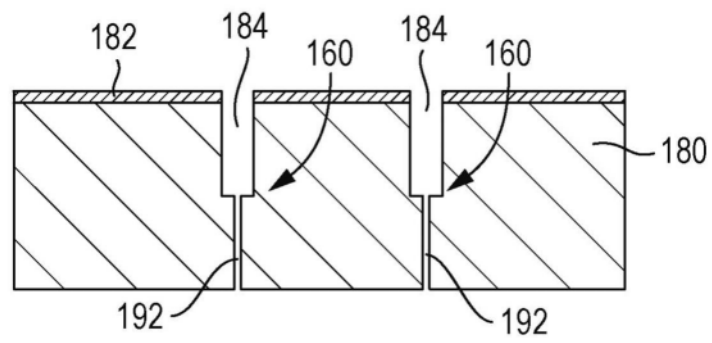


图20c

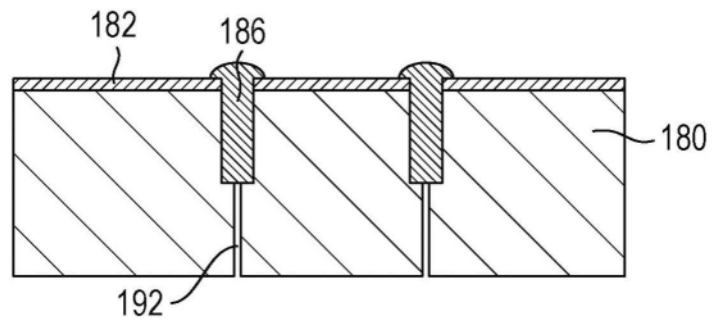


图20d

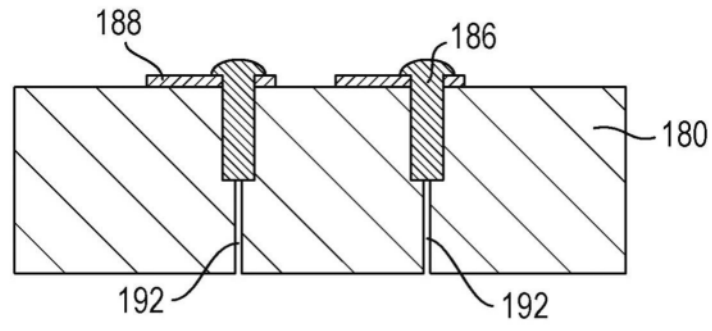


图20e

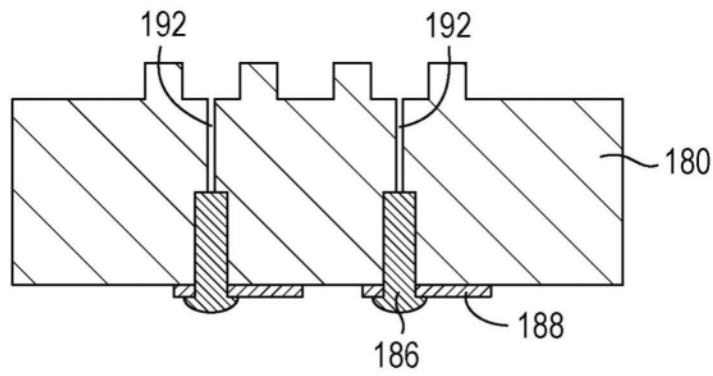


图20f

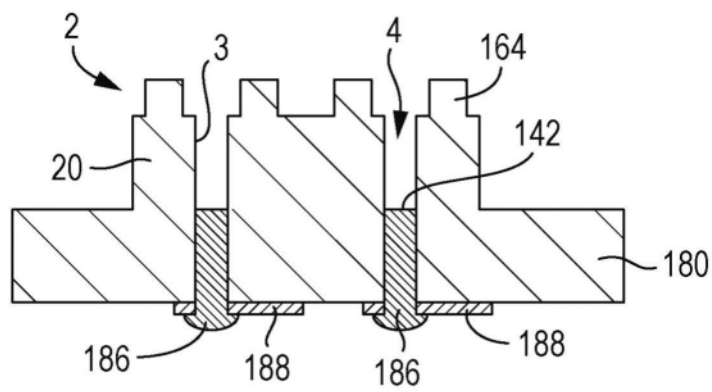


图20g

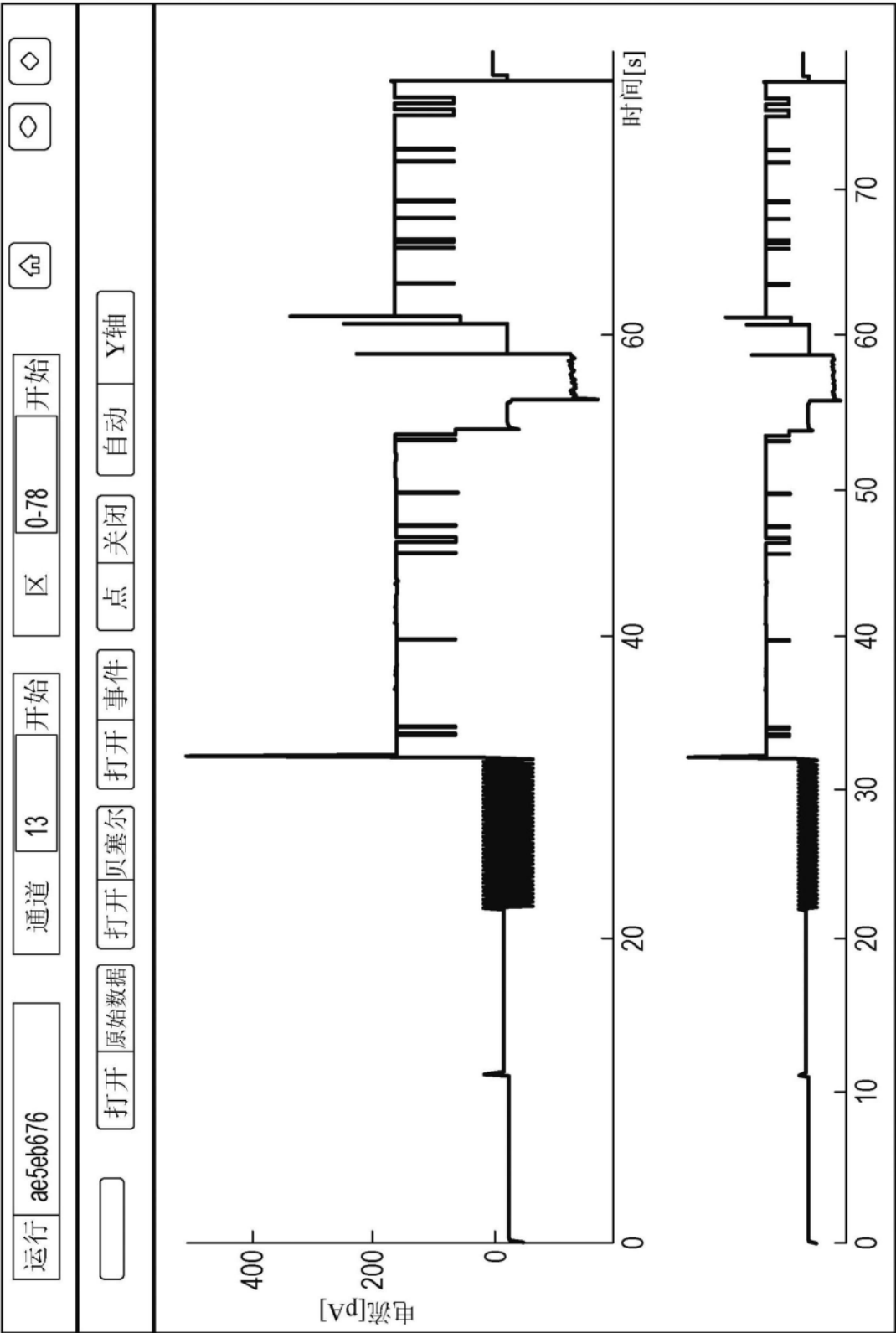


图21

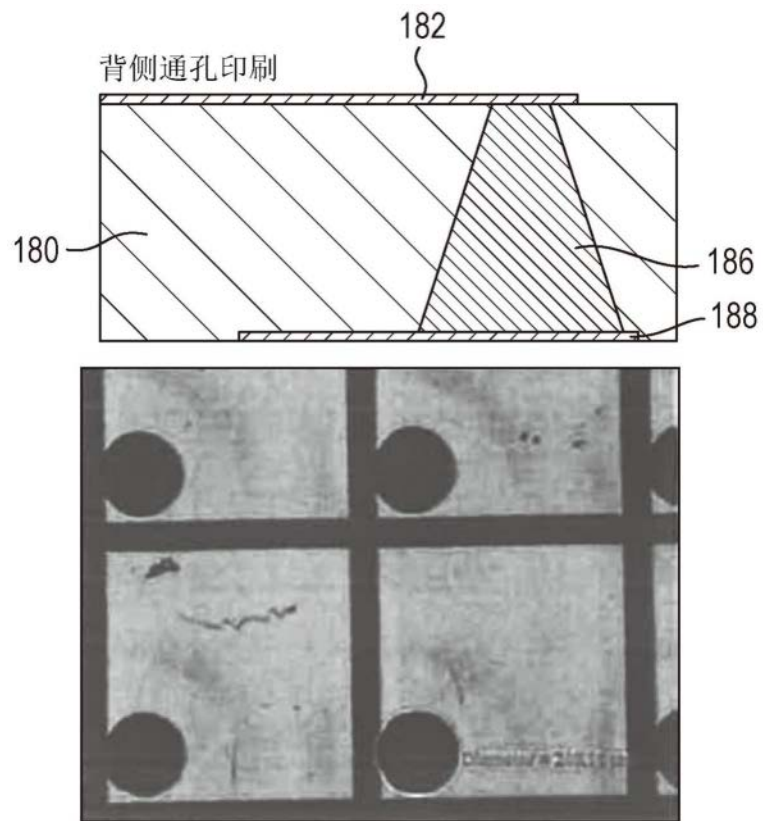


图22a

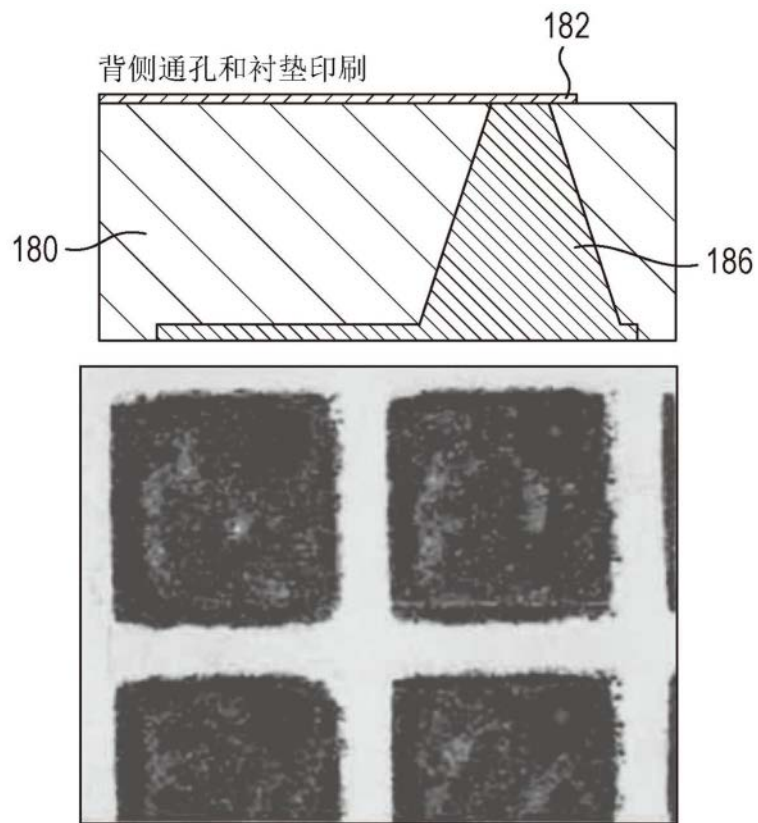


图22b

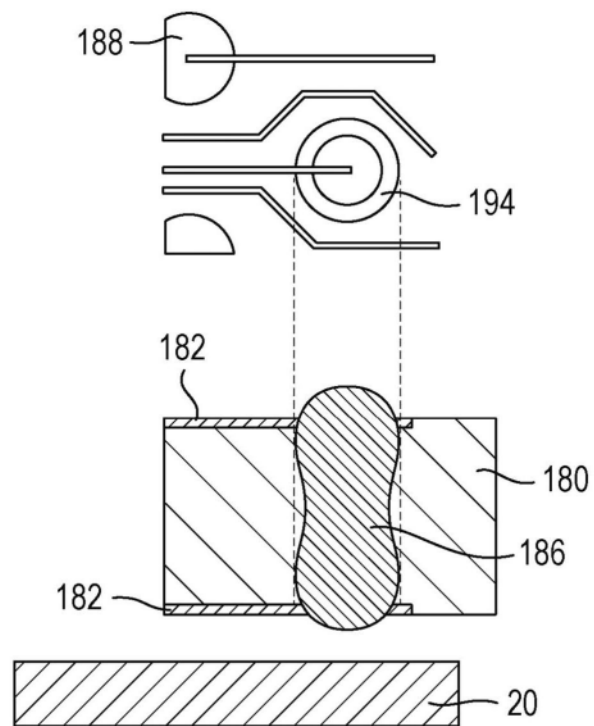


图23a

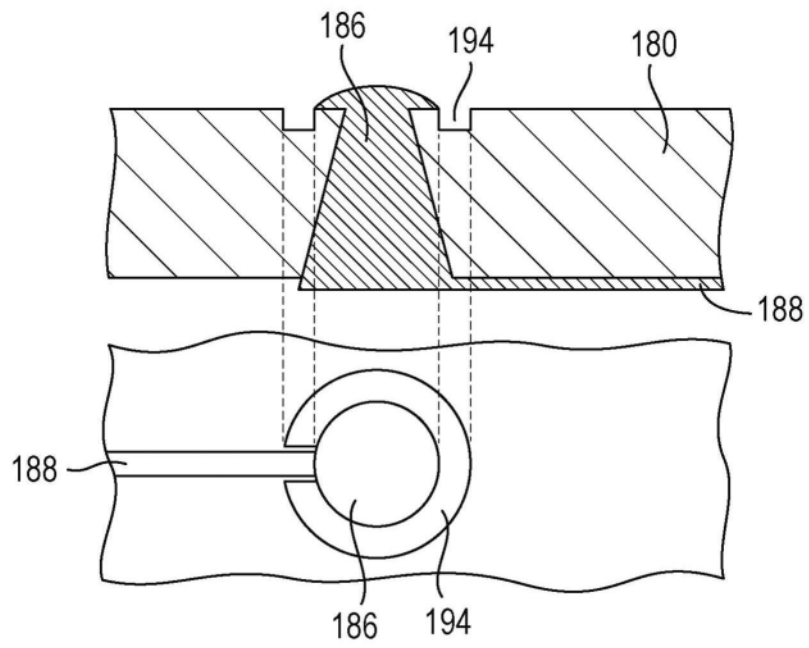


图23b

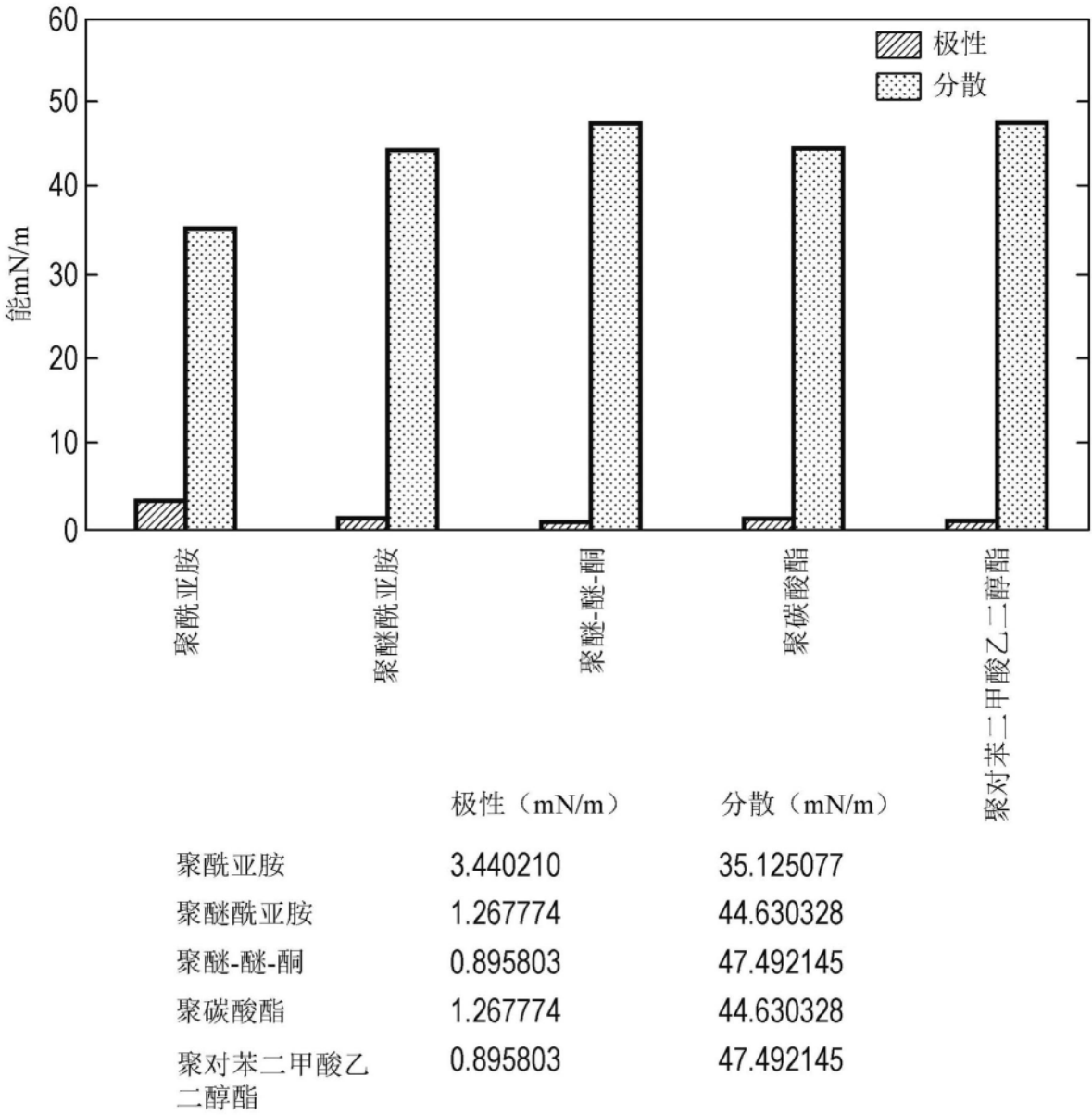


图24

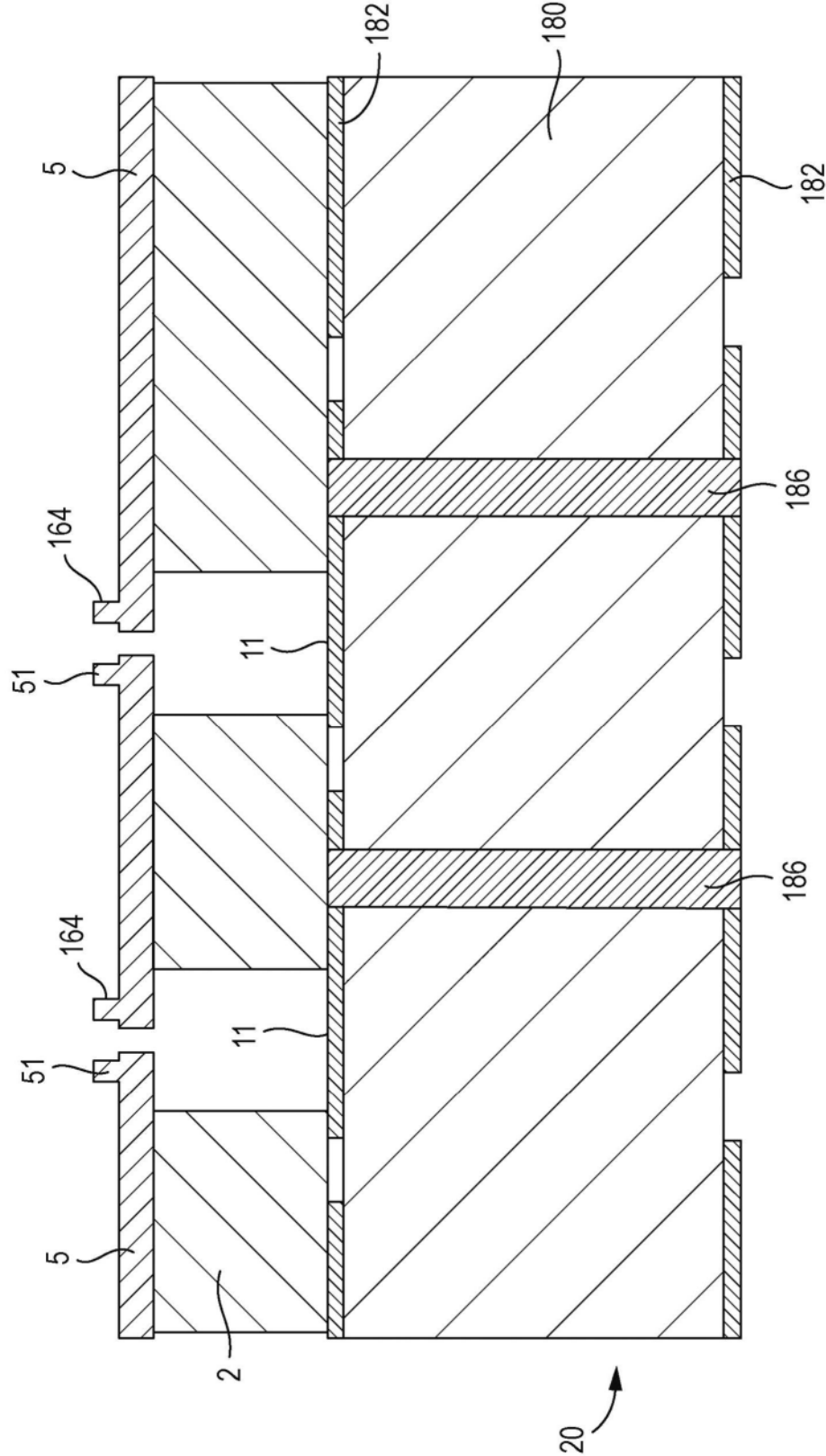


图25

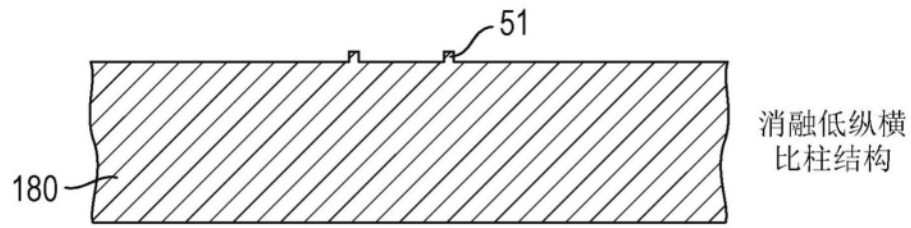


图26a

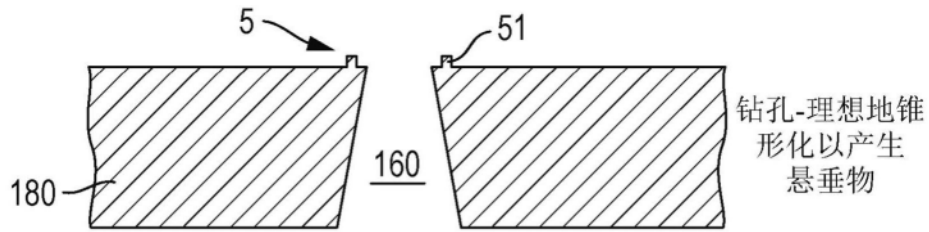


图26b

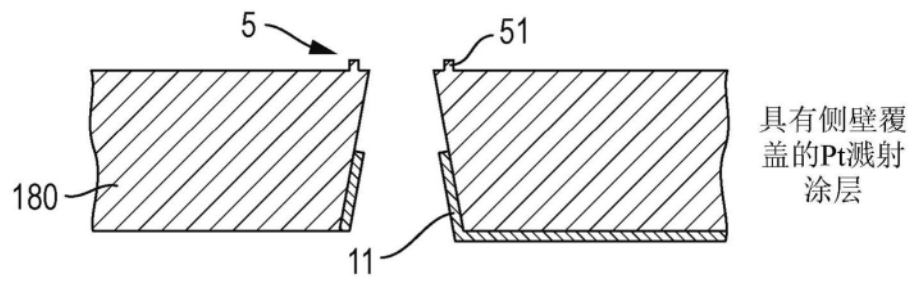


图26c

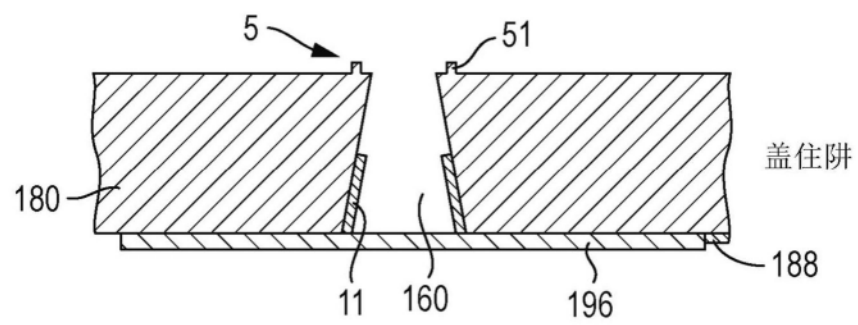


图26d

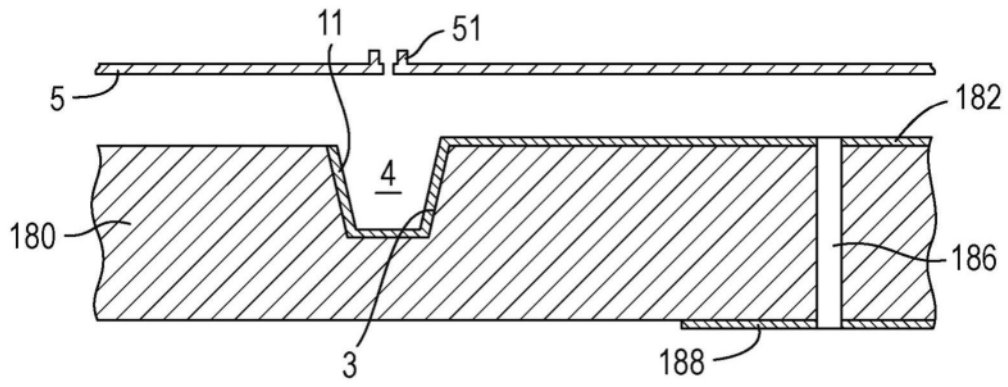


图27

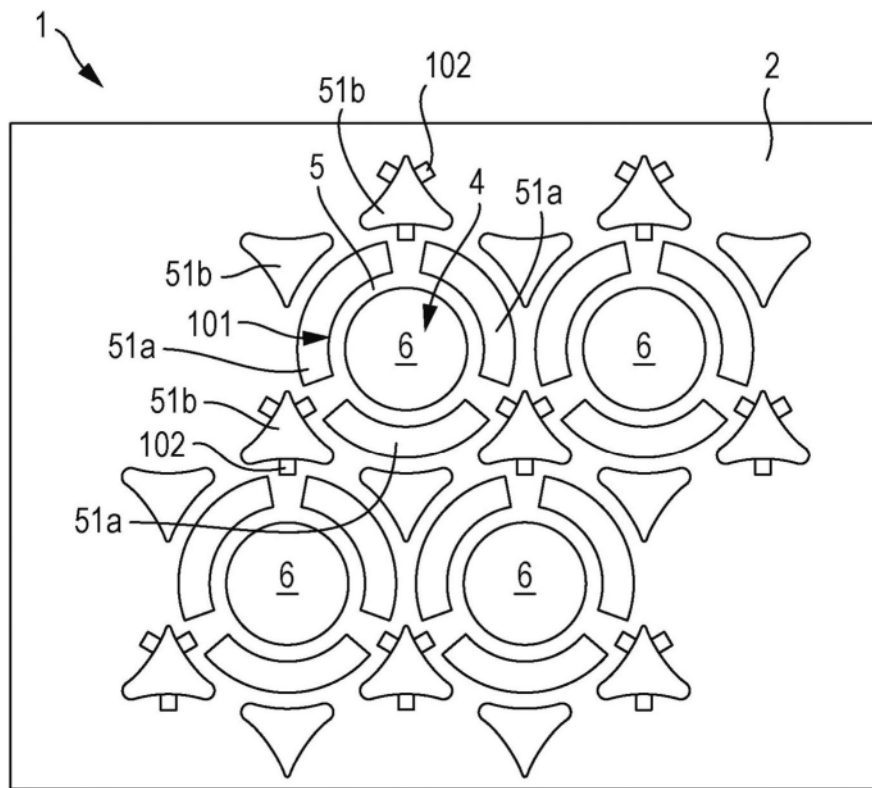


图28

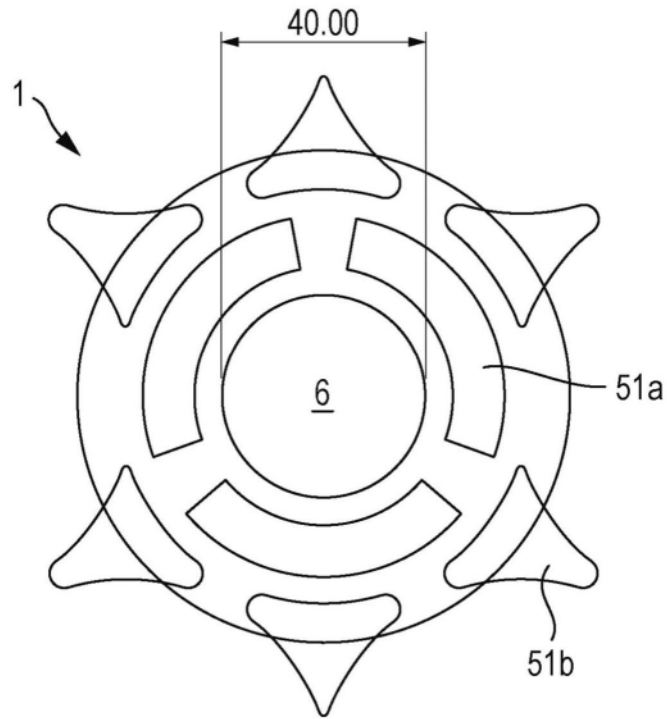


图29a

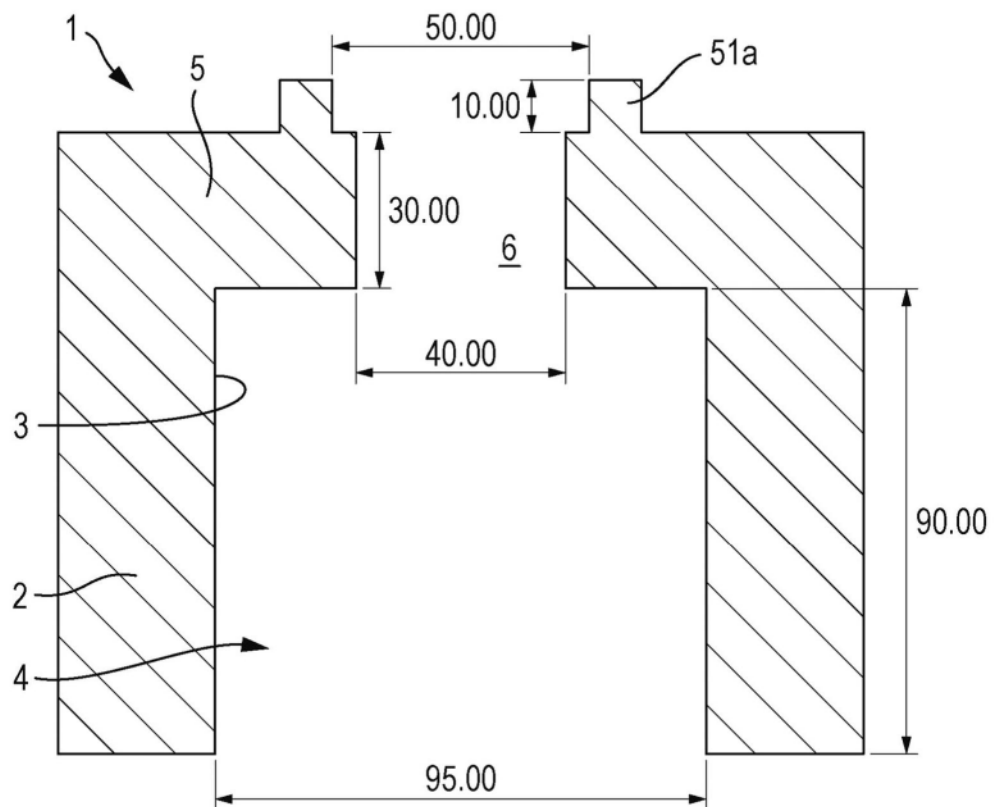


图29b

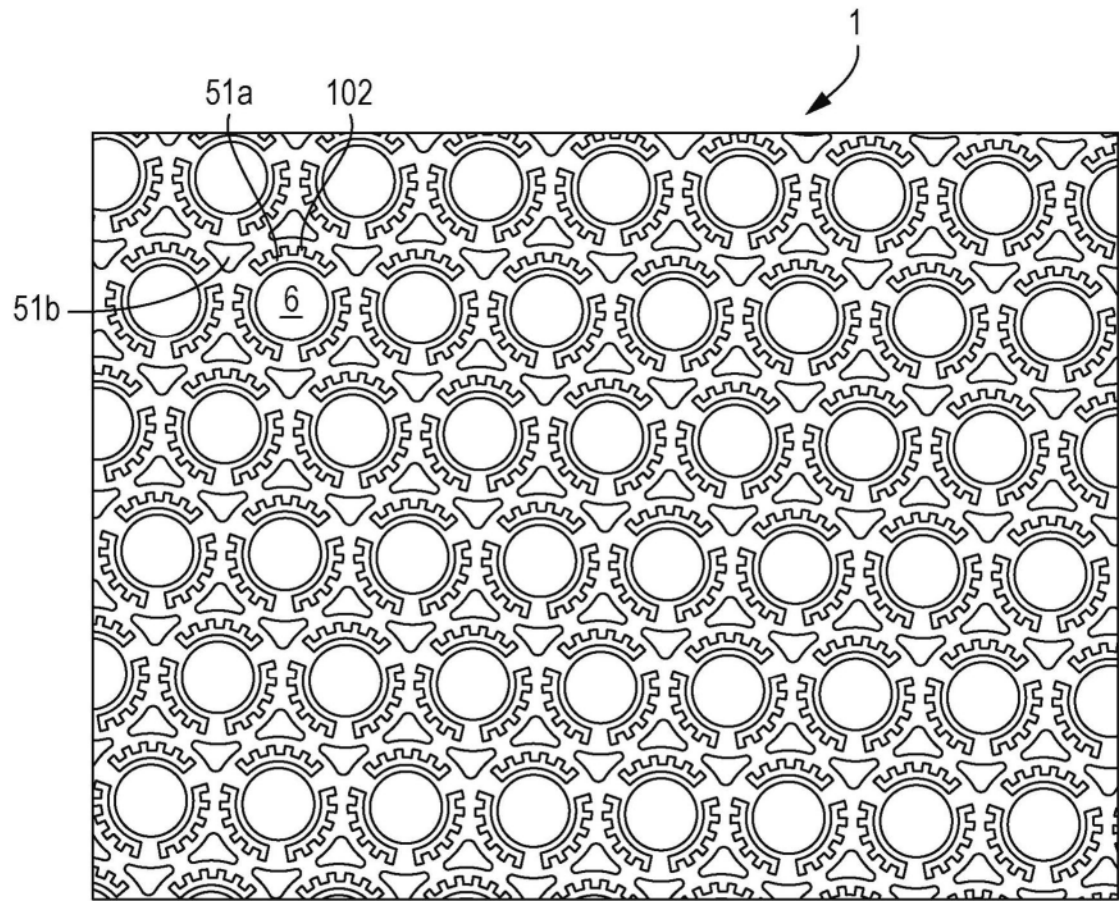


图30