



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2017 103 469.2**
(22) Anmeldetag: **21.02.2017**
(43) Offenlegungstag: **19.07.2018**

(51) Int Cl.: **G01N 27/416 (2006.01)**

G01N 35/10 (2006.01)
B01J 4/00 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)
B65D 59/02 (2006.01)
B01L 99/00 (2010.01)
G01N 33/487 (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)
G01N 27/403 (2006.01)
G01N 27/414 (2006.01)
F17D 1/14 (2006.01)
B81B 1/00 (2006.01)
H01L 49/00 (2006.01)
H01L 27/105 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
15/406,066 **13.01.2017** **US**

(71) Anmelder:
**Taiwan Semiconductor Manufacturing Co. Ltd.,
Hsinchu, TW**

(74) Vertreter:
**BOEHMERT & BOEHMERT Anwaltspartnerschaft
mbB - Patentanwälte Rechtsanwälte, 28209
Bremen, DE**

(72) Erfinder:
**Huang, Jui-Cheng, Hsinchu, TW; Wen, Chin-Hua,
Hsinchu, TW; Chen, Tung-Tsun, Hsinchu, TW;
Hsieh, Cheng-Hsiang, Hsinchu, TW; Huang, Yu-
Jie, Hsinchu, TW; Lin, Ching-Hui, Hsinchu, TW**

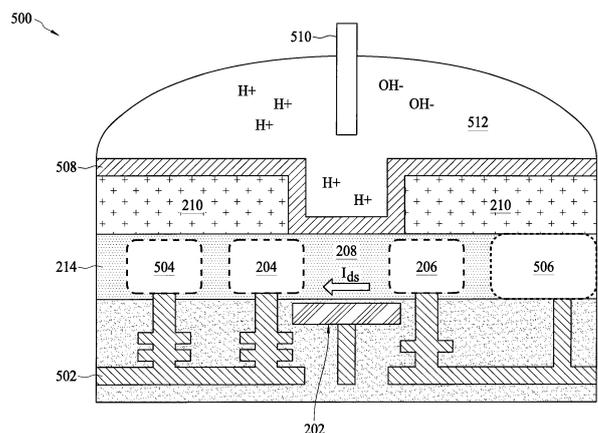
(56) Ermittelter Stand der Technik:
siehe Folgeseiten

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Patrone und Analysator für die Analyse von Fluiden**

(57) Zusammenfassung: Es werden eine Fluidikpatrone und Verfahren für deren Betrieb beschrieben. Die Fluidikpatrone weist ein Substrat mit einer Vielzahl von Kontakt-Pads, die so konfiguriert sind, dass sie sich mit einem Analysator elektrisch verbinden, einen Halbleiterchip mit einem Sensor-Array und eine Referenz-Elektrode auf. Die Fluidikpatrone weist einen ersten Fluidikkanal auf, der einen Einlass hat und mit einem zweiten Fluidikkanal verbunden ist, wobei der zweite Fluidikkanal so ausgerichtet ist, dass das Sensor-Array und die Referenz-Elektrode in dem zweiten Fluidikkanal angeordnet sind. Ein erster Stopfen ist an dem ersten Einlass angeordnet. Der erste Stopfen weist ein nachgiebiges Material auf, das so konfiguriert ist, dass es von einer Kapillare durchstoßen wird, ohne dass Flüssigkeit durch den ersten Stopfen durchsickert.



(56) Ermittelter Stand der Technik:

| | | |
|----|------------------|----|
| DE | 10 2012 205 171 | B3 |
| DE | 693 04 797 | T2 |
| US | 2013 / 0 200 438 | A1 |
| US | 2014 / 0 252 421 | A1 |
| WO | 2014/ 096 977 | A2 |

ELLINGTON, Andrew D. ; SZOSTAK, Jack W.: In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. In: Nature. 1990, Bd. 346, H. 6287, S. 818-822. ISSN 0028-0836 (p); 1476-4687 (e). DOI: 10.1038/346818a0. URL: <http://www.nature.com/nature/journal/v346/n6287/pdf/346818a0.pdf> [abgerufen am 31.01.2014]. Bibliographieinformationen ermittelt über: <http://www.nature.com/nature/journal/v346/n6287/abs/346818a0.html> [abgerufen am 31.01.2014]

GOLDSBY, Richard A. ; KINDT, Thomas J. ; OSBORNE, Barbara A.: Immunology. 4. ed. New York : Freeman, 2000. S. 83-113. - ISBN 0-7167-3331-5

LO, R.; MENG, E. Reusable, adhesiveless and arrayed in-plane microfluidic interconnects. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2011, 21. Jg., Nr. 5, S. 054021.

MOSCHOU, Despina [u.a.]: Surface and Electrical Characterization of Ag/AgCl Pseudo-Reference Electrodes Manufactured with Commercially Available PCB Technologies. In: Sensors. Vol. 15, 2015, H. 8, S. 18102-18113. - ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s150818102

NG, Eugene WM, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. Nature Reviews Drug Discovery, 2006, 5. Jg., Nr. 2, S. 123-132. https://www.researchgate.net/profile/Perry_Calias2/publication/7260480_Pegaptanib_a_targeted_anti-VEGF_aptamer_for_ocular_vascular_disease/links/0c960521362ff78e8d000000.pdf

TEMIZ, Yuksel, et al. Lab-on-a-chip devices: How to close and plug the lab?. Microelectronic Engineering, 2015, 132. Jg., S. 156-175. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2014.10.013>

TUERK, Craig ; GOLD, Larry: Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. In: Science. 1990, Bd. 249, H. 4968, S. 505-510. ISSN 0036-8075 (p); 1095-9203 (e). DOI: 10.1126/science.2200121. URL: <http://www.sciencemag.org/content/249/4968/505.full.pdf?sid=aed113f7-fdaf-45de-89be-617946014c72> [abgerufen am 31.01.2014].

WAGLER, Patrick Fred, et al. General-Purpose, parallel and reversible microfluidic interconnects. IEEE Transactions on Components, Packaging and Manufacturing Technology, 2015, 5. Jg., Nr. 3, S. 291-300.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Biosensoren sind Bauelemente zum Abtasten und Detektieren von Biomolekülen und arbeiten nach elektronischen, elektrochemischen, optischen und mechanischen Detektionsprinzipien. Biosensoren, die Transistoren aufweisen, sind Sensoren, die Ladungen, Photonen und mechanische Eigenschaften von Bio-Entitäten oder Biomolekülen elektrisch erfassen. Die Detektion kann durch Detektieren der Bio-Entitäten oder Biomoleküle selbst oder durch Wechselwirkung und Reaktion zwischen festgelegten Reaktanten und Bio-Entitäten oder Biomolekülen erfolgen. Diese Biosensoren können unter Verwendung von Halbleiterprozessen hergestellt werden, können elektrische Signale rasch umwandeln und können problemlos für integrierte Schaltkreise (ICs) und MEMSs (mikroelektromechanische Systeme) verwendet werden.

[0002] Die Wechselwirkung zwischen der biologischen Probe selbst und dem Biosensor kann eine Herausforderung sein. Normalerweise wird ein Fluid, das die biologische Probe enthält, direkt über dem Abtastteil des Biosensors pipettiert. Dieses Verfahren führt dazu, dass ein großer Teil der Fluidprobe nicht genutzt wird, und es ist zeitaufwändig, jeden Abtastbereich manuell zu laden.

Figurenliste

[0003] Aspekte der vorliegenden Erfindung lassen sich am besten anhand der nachstehenden detaillierten Beschreibung in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen verstehen. Es ist zu beachten, dass entsprechend der üblichen Praxis in der Branche verschiedene Elemente nicht maßstabsgetreu gezeichnet sind. Vielmehr können der Übersichtlichkeit der Erörterung halber die Abmessungen der verschiedenen Elemente beliebig vergrößert oder verkleinert sein.

Fig. 1 ist eine Darstellung, die Komponenten einer beispielhaften Bioabtastpatrone zeigt.

Fig. 2 ist eine Schnittansicht eines beispielhaften Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabtastung.

Fig. 3 ist ein Schaltplan einer Vielzahl von FET-Sensoren, die in einem beispielhaften adressierbaren Array angeordnet sind.

Fig. 4 ist ein Schaltplan eines beispielhaften adressierbaren Arrays von Dual-Gate-FET-Sensoren und Heizelementen.

Fig. 5 ist eine Schnittansicht eines beispielhaften Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabtastung, der als ein pH-Sensor konfiguriert ist.

Fig. 6A zeigt ein Beispiel für das Binden von Ionen an eine Rezeptorschicht.

Fig. 6B zeigt eine Änderung der Schwellenspannung in einem beispielhaften FET-Sensor auf Grund des pH-Werts.

Fig. 7 ist ein Lageplan eines beispielhaften Biosensorchips.

Fig. 8 zeigt eine Reihe von Schnittansichten, die ein Herstellungsverfahren für die Montage eines beispielhaften Biosensorchips an eine Handle-Schicht zeigen.

Fig. 9 ist eine Draufsicht der Handle-Schicht mit dem beispielhaften Biosensorchip, der auf ein Substrat montiert ist.

Fig. 10 ist eine schematische Darstellung einer beispielhaften Fluidikpatrone, die einen integrierten Biosensorchip hat.

Fig. 11 ist eine schematische Darstellung einiger Fluidikkanäle in der beispielhaften Fluidikpatrone.

Fig. 12 ist eine schematische Darstellung einer beispielhaften Fluidikpatrone, die mit einem Analysator verbunden ist.

Fig. 13 ist ein Ablaufdiagramm eines beispielhaften Verfahrens zur Nutzung der Fluidikpatrone.

Fig. 14 ist eine Schnittansicht eines beispielhaften Dual-Gate-BioFET mit Rückseitenabtastung zur Detektion von DNA.

Fig. 15A zeigt den Mechanismus des Bindens von DNA an eine Rezeptor-Oberfläche.

Fig. 15B zeigt eine Änderung der Schwellenspannung für den beispielhaften Dual-Gate-BioFET mit Rückseitenabtastung auf Grund einer passenden Analytenbindung.

Fig. 16 ist eine Schnittansicht eines beispielhaften Dual-Gate-BioFET mit Rückseitenabtastung, der Antikörper hat, die auf seiner Abtastschicht immobilisiert sind.

Fig. 17 zeigt den Mechanismus der Bindung von Antigenen und Antikörpern an eine Rezeptor-Oberfläche.

Detaillierte Beschreibung

[0004] Die nachstehende Beschreibung liefert viele verschiedene Ausführungsformen oder Beispiele zum Implementieren verschiedener Merkmale des bereitgestellten Gegenstands. Nachstehend werden spezielle Beispiele für Komponenten und Anordnungen beschrieben, um die vorliegende Erfindung zu vereinfachen. Diese sind natürlich lediglich Beispiele und sollen nicht beschränkend sein. Zum Beispiel kann die Herstellung eines ersten Elements über oder

auf einem zweiten Element in der nachstehenden Beschreibung Ausführungsformen umfassen, bei denen das erste und das zweite Element in direktem Kontakt ausgebildet werden, und sie kann auch Ausführungsformen umfassen, bei denen zusätzliche Elemente zwischen dem ersten und dem zweiten Element so ausgebildet und/oder angeordnet werden können, dass das erste und das zweite Element nicht in direktem Kontakt sind. Darüber hinaus können in der vorliegenden Erfindung Bezugswahlen und/oder -buchstaben in den verschiedenen Beispielen wiederholt werden. Diese Wiederholung schreibt an sich keine Beziehung zwischen den verschiedenen erörterten Ausführungsformen und/oder Konfigurationen vor.

[0005] Darüber hinaus können hier räumlich relative Begriffe, wie etwa „darunter befindlich“, „unter“, „untere(r)“/„unteres“, „darüber befindlich“, „obere(r)“/„oberes“ und dergleichen, zur einfachen Beschreibung der Beziehung eines Elements oder einer Struktur zu einem oder mehreren anderen Elementen oder Strukturen verwendet werden, die in den Figuren dargestellt sind. Die räumlich relativen Begriffe sollen zusätzlich zu der in den Figuren dargestellten Orientierung andere Orientierungen des in Gebrauch oder in Betrieb befindlichen Bauelements umfassen. Die Vorrichtung kann anders ausgerichtet werden (um 90 Grad gedreht oder in einer anderen Orientierung), und die räumlich relativen Deskriptoren, die hier verwendet werden, können ebenso entsprechend interpretiert werden.

Fachausdrücke

[0006] Wenn nicht anders angegeben, haben alle technischen und wissenschaftlichen Begriffe, die hier verwendet werden, die Bedeutung, die einem Durchschnittsfachmann auf dem Fachgebiet gemeinhin bekannt ist, zu dem diese Erfindung gehört. Obwohl Verfahren und Materialien, die denen ähnlich oder mit denen identisch sind, die hier beschrieben werden, in der Praxis oder bei der Prüfung von Ausführungsformen gemäß der Erfindung verwendet werden können, werden die Verfahren, Bauelemente/Vorrichtungen und Materialien jetzt beschrieben. Alle Patente und Veröffentlichungen, die hier erwähnt werden, werden durch Bezugnahme aufgenommen, um die Materialien und Methodologien, die in den Veröffentlichungen berichtet sind und in Verbindung mit der Erfindung verwendet werden könnten, zu beschreiben und zu offenbaren.

[0007] Das hier verwendete Akronym „FET“ bezieht sich auf einen Feldeffekttransistor. Ein sehr gebräuchlicher FET-Typ ist ein Metall-Oxid-Halbleiter-Feldeffekttransistor (MOSFET). Herkömmlich sind MOSFETs planare Strukturen, die in die und auf der planaren Oberfläche eines Substrats, wie etwa eines Halbleiterwafers, integriert werden. Jüngste Fort-

schritte in der Halbleiterfertigung haben jedoch zu dreidimensionalen oder Finnen-basierten MOSFET-Strukturen geführt.

[0008] Der Begriff „BioFET“ bezieht sich auf einen FET, der eine Schicht aus immobilisierten Fangreagenzien aufweist, die als Oberflächenrezeptoren zum Detektieren des Vorhandenseins eines Target-Analyten biologischen Ursprungs fungieren. Ein BioFET ist bei einer Ausführungsform ein Feldeffekttransistor mit einem Halbleiterwandler. Ein Vorteil von BioFETs ist die Aussicht auf einen markierungsfreien Betrieb. Insbesondere ermöglichen BioFETs die Vermeidung von teuren und zeitraubenden Markierungsoperationen, wie etwa die Markierung eines Analyten zum Beispiel mit einer Fluoreszenz- oder radioaktiven Sonde. Eine spezielle Art von BioFET, die hier beschrieben wird, ist ein Dual-Gate-BioFET mit Rückseitenabastung. Die Analyte für die Detektion mittels eines BioFET sind normalerweise biologischen Ursprungs, wie etwa Proteine, Kohlenhydrate, Lipide oder Gewebeteile (die Auflistung ist nicht beschränkend). In einem allgemeineren Sinn ist ein BioFET jedoch ein Teil einer breiteren Gattung von FET-Sensoren, die auch eine chemische Verbindung detektieren können (auf dem Fachgebiet als ChemFET bekannt) oder ein anderes Element, unter anderem Ionen, wie etwa Protonen oder Metallionen, detektieren können (auf dem Fachgebiet als ISFET bekannt). Die vorliegende Erfindung soll für alle Arten von FET-basierten Sensoren („FET-Sensoren“) gelten. Eine spezielle Art von FET-Sensor ist hier ein Dual-Gate-FET-Sensor mit Rückseitenabastung (Dual-Gate Back-Side Sensing FET Sensor; DG-BSS-FET-Sensor).

[0009] „S/D“ bezieht sich auf die Source-Drain-Verbindungen, die zwei der vier Anschlüsse eines FET bilden.

[0010] Der Ausdruck „High-k“ bezieht sich auf eine hohe Dielektrizitätskonstante. Auf dem Gebiet der Strukturen und Fertigungsprozesse für Halbleiter-Bauelemente bezieht sich High-k auf eine Dielektrizitätskonstante, die größer als die Dielektrizitätskonstante von SiO₂ (d. h. größer als 3,9) ist.

[0011] Der Begriff „Analyse“ bezieht sich in der Regel auf einen Prozess oder Schritt, der eine physikalische, chemische, biochemische oder biologische Analyse beinhaltet, die unter anderem Charakterisierung, Prüfung, Messung, Optimierung, Trennung, Synthese, Zugabe, Filtration, Auflösung oder Mischung umfasst.

[0012] Der Begriff „Assay“ bezieht sich im Allgemeinen auf einen Prozess oder Schritt, der die Analyse einer Chemikalie oder eines Target-Analyten beinhaltet und unter anderem Folgendes umfasst: zellenbasierte Assays, biochemische Assays, Assays und Screening mit hohem Durchsatz, dia-

agnostische Assays, pH-Wert-Bestimmung, Nucleinsäurehybridisierungs-Assays, Polymeraseaktivitäts-Assays, Nucleinsäure- und Proteinsequenzierung, Immunoassays (z. B. Antikörper-Antigen-Bindungsassays, ELISAs und iqPCR), Bisulfitmethylierungs-Assays zum Detektieren von Methylierungsmustern von Genen, Protein-Assays, Proteinbindungs-Assays (z. B. Protein-Protein-, Protein-Nucleinsäure- und Protein-Ligand-Bindungsassays), enzymatische Assays, gekoppelte enzymatische Assays, kinetische Messungen (z. B. Kinetik der Proteinfaltung und Kinetik enzymatischer Reaktionen), Ezym-Inhibitor- und -Aktivator-Screening, Chemilumineszenz- und Elektrochemilumineszenz-Assays, Fluoreszenz-Assays, Fluoreszenzpolarisations- und Anisotropie-Assays, Extinktions- und kalorimetrische Assays (z. B. Bradford-Assay, Lowry-Assay, Hartree-Lowry-Assay, Biuret-Assay und BCA-Assay), chemische Assays (z. B. zur Detektion von Umweltschadstoffen, Nanopartikeln oder Polymeren) und Drogenauffindungs-Assays. Die Vorrichtungen, Systeme und Verfahren, die hier beschrieben werden, können eine oder mehrere dieser Assays nutzen, die zusammen mit einer der beschriebenen FET-Sensor-Konfigurationen verwendet werden sollen.

[0013] Der Begriff „Flüssigkeitsbiopsie“ bezieht sich im Allgemeinen auf eine Biopsieprobe, die, im Gegensatz zu einer Gewebeprobe, aus der Körperflüssigkeit eines Patienten gewonnen wird. Die Durchführung von Assays unter Verwendung einer Körperflüssigkeit ist oftmals zweckmäßiger als bei Verwendung einer Gewebeprobe. Das weniger invasive Verfahren der Verwendung einer Körperflüssigkeitsprobe hat weit reichende Auswirkungen auf das Wohl des Patienten, das Vermögen, eine Langzeit-Krankheitsüberwachung durchzuführen, und das Vermögen, Expressionsprofile auch dann zu erhalten, wenn Gewebezellen nicht leicht zugänglich sind, z. B. in der Prostata. Assays, die zum Detektieren von Target-Analyten in flüssigen Biopsieproben verwendet werden, sind unter anderem die vorgenannten. Als ein nicht beschränkendes Beispiel kann ein CTC-Assay (CTC: circulating tumor cell; zirkulierende Tumorzelle) an einer flüssigen Biopsieprobe durchgeführt werden.

[0014] Zum Beispiel kann ein Fangreagens (z. B. ein Antikörper), das auf einem FET-Sensor immobilisiert ist, zur Detektion eines Target-Analyten (z. B. eines Tumorzellenmarkers) in einer flüssigen Biopsieprobe mittels eines CTC-Assays verwendet werden. CTCs sind Zellen, die sich von einem Tumor in das Gefäßsystem verbreitet haben und z. B. im Blutkreislauf zirkulieren. In der Regel sind CTCs in extrem niedrigen Konzentrationen im Kreislauf vorhanden. Um die CTCs zu untersuchen, werden sie aus dem Blut oder Plasma des Patienten mittels verschiedener Verfahren angereichert, die auf dem Fachgebiet bekannt sind. CTCs können mit spezifischen Markern

unter Verwendung von Verfahren angefärbt werden, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, unter anderem Zytometrie-basierten Verfahren (z. B. Durchflusszytometrie) und IHC-basierten Verfahren. Für die hier beschriebenen Vorrichtungen, Systeme und Verfahren können CTCs unter Verwendung eines Fangreagens immobilisiert oder detektiert werden, oder die Nucleinsäuren, Proteine oder anderes zelluläres Milieu aus den CTCs können als Target-Analyten für die Bindung an ein Fangreagens oder zur Detektion mit einem Fangreagens targetiert werden.

[0015] Wenn ein Target-Analyt an oder aus einer CTC detektiert wird, kann ein Anstieg des Target-Analyten, der CTCs exprimiert oder enthält, die Identifizierung des Patienten als einen Krebspatienten unterstützen, der wahrscheinlich auf eine spezifische Therapie anspricht (z. B. eine, die mit einem Target-Analyten assoziiert ist), oder kann eine Optimierung eines Behandlungsregimes z. B. mit einem Antikörper zu dem Target-Analyten ermöglichen. Eine CTC-Messung und quantitative Bestimmung können Informationen z. B. über das Stadium des Tumors, das Ansprechen auf die Therapie, den Krankheitsverlauf oder eine Kombination davon liefern. Die Informationen, die durch das Detektieren des Target-Analyten an der CTC erhalten werden, können z. B. als ein prognostischer, prädiktiver oder pharmakodynamischer Biomarker verwendet werden. Darüber hinaus können CTC-Assays für eine flüssige Biopsieprobe entweder allein oder in Kombination mit einer weiteren Tumormarker-Analyse von festen Biopsieproben verwendet werden.

[0016] Der Begriff „Identifizierung“ bezieht sich im Allgemeinen auf den Prozess der Bestimmung der Identität eines Target-Analyten auf Grund seiner Bindung an ein Fangreagens, dessen Identität bekannt ist.

[0017] Der Begriff „Messung“ bezieht sich im Allgemeinen auf den Prozess der Bestimmung der Menge, Qualität oder Eigenschaften eines Target-Analyten auf Grund seiner Bindung an ein Fangreagens.

[0018] Der Begriff „quantitative Bestimmung“ bezieht sich im Allgemeinen auf den Prozess der Bestimmung der Menge oder Konzentration eines Target-Analyten auf Grund seiner Bindung an ein Fangreagens.

[0019] Der Begriff „Detektion“ bezieht sich im Allgemeinen auf den Prozess der Bestimmung des Vorhandenseins oder Fehlens eines Target-Analyten auf Grund seiner Bindung an ein Fangreagens. Die Detektion umfasst unter anderem die Identifizierung, Messung und quantitative Bestimmung.

[0020] Der Begriff „Chemikalie“ bezieht sich auf eine Substanz, eine Verbindung, ein Gemisch, eine

Lösung, eine Emulsion, eine Dispersion, ein Molekül, ein Ion, ein Dimer, ein Makromolekül, wie etwa ein Polymer oder Protein, ein Biomolekül, einen Niederschlag, einen Kristall, eine funktionelle chemische Gruppe, Teilchen, Nanopartikel, ein Reagens, ein Reaktionsprodukt, ein Lösungsmittel oder ein Fluid, die jeweils im festen, flüssigen oder gasförmigen Zustand vorliegen können und normalerweise der Gegenstand einer Analyse sind.

[0021] Der Begriff „Reaktion“ bezieht sich auf eine physikalische, chemische, biochemische oder biologische Umwandlung, bei der mindestens eine Chemikalie beteiligt ist und die im Allgemeinen (bei chemischen, biochemischen und biologischen Umwandlungen) das Aufspalten oder Bilden einer oder mehrerer Bindungen, wie etwa kovalenter, nichtkovalenter, Van-der-Waals-, Wasserstoff- oder Ionenbindungen, umfasst. Der Begriff umfasst typische chemische Reaktionen, wie etwa Synthese-, Neutralisations-, Zersetzungs-, Verdrängungs-, Redox-, Fällungs-, Kristallisations-, Verbrennungs- und Polymerisationsreaktionen sowie kovalente und nichtkovalente Bindung, Phasenumwandlung, Farbänderung, Phasenbildung, Kristallisation, Auflösung, Lichtemission, Änderungen der Lichtabsorptions- oder -emissionseigenschaften, Temperaturänderung oder Wärme-Absorption oder -Emission, Konformationsänderung und Faltung oder Entfaltung von Makromolekülen, wie etwa eines Proteins.

[0022] Ein „Fangreagens“, das hier verwendet wird, ist ein Molekül oder eine Verbindung, das/die den Target-Analyten oder das Target-Reagens binden kann und sich direkt oder indirekt an ein im Wesentlichen festes Material anlagern kann. Das Fangreagens kann eine Chemikalie und insbesondere eine Substanz sein, für die es einen natürlich vorkommenden Target-Analyten gibt (z. B. ein Antikörper, Polypeptid, DNA, RNA, Zelle, Virus usw.) oder für die ein Target-Analyt hergestellt werden kann, und das Fangreagens kann sich an einen oder mehrere Target-Analyten in einem Assay binden.

[0023] Ein „Target-Analyt“, der hier verwendet wird, ist die Substanz, die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung in der Untersuchungsprobe detektiert werden soll. Der Target-Analyt kann eine Chemikalie und insbesondere eine Substanz sein, für die es einen natürlich vorkommenden Target-Analyten gibt (z. B. ein Antikörper, Polypeptid, DNA, RNA, Zelle, Virus usw.) oder für die ein Fangreagens hergestellt werden kann, und der Target-Analyt kann sich an eine oder mehrere Fangreagenzien in einem Assay binden. Ein „Target-Analyt“ umfasst auch antigene Substanzen, Antikörper und Kombinationen davon. Der Target-Analyt kann Folgendes umfassen: ein Protein, ein Peptid, eine Aminosäure, ein Kohlenhydrat, ein Hormon, ein Steroid, ein Vitamin, ein Arzneimittel, wie etwa solche, die zu therapeutischen Zwecken verab-

reicht werden, sowie solche, die mit illegalen Absichten eingenommen werden, ein Bakterium, ein Virus und Metaboliten von, oder Antikörper gegen, eine der vorgenannten Substanzen.

[0024] Eine „Untersuchungsprobe“, die hier verwendet wird, bedeutet die Zusammensetzung, Lösung, Substanz, Gas oder Flüssigkeit, die den Target-Analyten enthält, der unter Verwendung der vorliegenden Erfindung detektiert und untersucht werden soll. Die Untersuchungsprobe kann außer dem Target-Analyten auch andere Komponenten enthalten, kann die physikalischen Merkmale einer Flüssigkeit oder eines Gases haben und kann jede Größe oder jedes Volumen haben, zum Beispiel ein wandernder Flüssigkeits- oder Gasstrom sein. Die Untersuchungsprobe kann alle Substanzen außer dem Target-Analyten enthalten, solange die anderen Substanzen die Verbindung des Target-Analyten mit dem Fangreagens oder die spezifische Bindung des ersten Bindungsteils an den zweiten Bindungsteil nicht beeinträchtigt. Beispiele für Untersuchungsproben sind unter anderem natürlich vorkommende und nicht natürlich vorkommende Proben oder Kombinationen davon. Natürlich vorkommende Proben können synthetisch sein oder synthetisch hergestellt sein. Natürlich vorkommende Proben sind Körperflüssigkeiten, die von einer Stelle in oder auf dem Körper eines Patienten isoliert werden, unter anderem Blut, Plasma, Serum, Urin, Speichel oder Sputum, Spinalflüssigkeit, Hirnflüssigkeit, Flüssigkeit im Pleuraraum, Brustwarzenaspirate, Lymphe, Flüssigkeit der Atemwege und des Darm- und Urogenitaltrakts, Tränenflüssigkeit, Speichel, Muttermilch, Flüssigkeit aus dem lymphatischen System, Sperma, Flüssigkeit in einem Organsystem, Aszitesflüssigkeit, Tumorzystenflüssigkeit, Fruchtwasser und Kombinationen davon; und Umweltproben, wie etwa Grundwasser oder Abwasser, Bodenextrakte, Luft und Pestizidrückstände, oder Lebensmittel-bezogene Proben.

[0025] Detektierte Substanzen können die folgenden Substanzen sein: Nucleinsäuren (DNA und RNA), Hormone, verschiedene Pathogene [unter anderem biologische Agenzien, die ihren Wirt krank machen, wie etwa Viren (z. B. H7N9 oder HIV), Protozoen (z. B. Plasmodium verursachende Malaria) oder Bakterien (z. B. E. coli oder Mocybacterium tuberculosis)], Proteine, Antikörper, verschiedene Arzneimittel oder Therapeutika oder andere chemische oder biologische Substanzen, die Wasserstoff oder andere Ionen, nichtionische Moleküle oder Verbindungen, Polysaccharide, kleine chemische Verbindungen, wie etwa chemische kombinatorische Bankteile, und dergleichen aufweisen. Detektierte oder ermittelte Parameter können unter anderem die folgenden Parameter sein: pH-Änderungen, Lactose-Änderungen, sich ändernde Konzentrationen, Teilchen je Zeiteinheit, wobei ein Fluid eine Zeit lang über die Vorrichtung

fließt, um Teilchen, z. B. spärlich vorhandene Teilchen, zu detektieren, und andere Parameter.

[0026] Der hier verwendete Begriff „immobilisiert“ umfasst, wenn er z. B. für ein Fangreagens verwendet wird, das wesentliche Anlagern des Fangreagens an eine Oberfläche auf einer molekularen Ebene. Zum Beispiel kann ein Fangreagens an eine Oberfläche des Substratmaterials gebunden werden, wobei Adsorptionsverfahren verwendet werden, die nichtkovalente Wechselwirkungen (z. B. elektrostatische Kräfte, Van-der-Waals-Kräfte und Dehydratisierung von hydrophoben Grenzflächen) und kovalente Bindungsverfahren umfassen, bei denen funktionelle Gruppen oder Linker das Anlagern des Fangreagens an die Oberfläche unterstützen. Die Bindung eines Fangreagens an eine Oberfläche eines Substratmaterials kann von den Eigenschaften der Substratoberfläche, dem Medium, das das Fangreagens trägt, und den Eigenschaften des Fangreagens abhängig sein. In einigen Fällen kann eine Substratoberfläche zunächst so modifiziert werden, dass sie funktionelle Gruppen hat, die an die Oberfläche gebunden sind. Die funktionellen Gruppen können sich dann an Biomoleküle oder biologische oder chemische Substanzen anlagern, um sie darauf zu immobilisieren.

[0027] Der Begriff „Nucleinsäure“ bezieht sich im Allgemeinen auf eine Gruppe von Nucleotiden, die miteinander durch eine Phosphodiesterbindung verbunden sind, und bezieht sich auf natürlich vorkommende Nucleinsäuren, an die ein natürlich vorkommendes Nucleotid, das in der Natur vorkommt, angelagert ist, wie etwa eine DNA, die Desoxyribonucleotide hat, bei denen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin miteinander verbunden sind, und/oder eine RNA, die Ribonucleotide hat, bei denen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil miteinander verbunden sind. Außerdem liegen nicht natürlich vorkommende Nucleotide und nicht natürlich vorkommende Nucleinsäuren innerhalb des Schutzzumfangs der Nucleinsäuren der vorliegenden Erfindung. Beispiele sind Peptid-Nucleinsäuren (PNA), Peptid-Nucleinsäuren mit Phosphatgruppen (PHONA), Brücken-Nucleinsäuren / Schleusen-Nucleinsäuren (BNA/LNA) und Morpholino-Nucleinsäuren. Weitere Beispiele sind chemisch modifizierte Nucleinsäuren und Nucleinsäuren-Analoga, wie etwa Methylphosphonat-DNA/RNA, Phosphorothiotat-DNA/RNA, Phosphoramidat-DNA/RNA und 2'-O-Methyl-DNA/RNA. Nucleinsäuren sind solche, die modifiziert werden können. Zum Beispiel können bei Bedarf eine Phosphorsäuregruppe, ein Zucker und/oder eine Base in einer Nucleinsäure markiert werden. Für die Nucleinsäure-Markierung können alle Substanzen verwendet werden, die auf dem Fachgebiet bekannt sind. Beispiele sind unter anderem radioaktive Isotope (z. B. ^{32}P , ^3H und ^{14}C), DIG, Biotin, Fluoreszenzfarbstoffe (z. B. FITC, Texas, cy3, cy5, cY7, FAM, HEX, VIC, JOE, Rox, TET, Bodipy

493, NBD und TAMRA) und Lumineszenzstrahler (z. B. Acridinester).

[0028] Ein „Aptamer“, das hier verwendet wird, bezieht sich auf Oligonucleinsäuren oder Peptidmoleküle, die sich an ein spezifisches Target-Molekül binden. Die Idee, einzelsträngige Nucleinsäuren (Aptamere) als Affinitätsmoleküle für die Proteinbindung zu verwenden, wurde erstmalig in 1990 offenbart (Elington und Szostak, 1990, 1992; Tuerk und Gold, 1990) und beruht auf der Fähigkeit von kurzen Sequenzen, sich in Gegenwart eines Targets zu nur einmal vorhandenen dreidimensionalen Strukturen zu falten, die das Target mit hoher Affinität und Spezifität binden. Eugene W. M Ng et al., 2006 offenbaren, dass Aptamere Oligonucleotidliganden sind, die für eine hochaffine Bindung an Molekül-Targets gewählt werden.

[0029] Der hier verwendete Begriff „Antikörper“ bezieht sich auf ein Polypeptid aus der Immunglobulin-Familie, das ein entsprechendes Antigen nichtkovalent, reversibel und spezifisch binden kann. Zum Beispiel ist ein natürlich vorkommender IgG-Antikörper ein Tetramer, das mindestens zwei schwere (heavy; H) Ketten und zwei leichte (L) Ketten hat, die durch Disulfidbindungen miteinander verbunden sind. Jede schwere Kette hat einen variablen Bereich (hier als VH abgekürzt) und einen konstanten Bereich. Der konstante Bereich der schweren Kette besteht aus den drei Domänen CH1, CH2 und CH3. Jede leichte Kette hat einen variablen Bereich (hier als VL abgekürzt) und einen konstanten Bereich. Der konstante Bereich der leichten Kette besteht aus der einzigen Domäne CL. Die VH- und LH-Bereiche können weiter in hypervariable Bereiche unterteilt werden, die als Komplementaritätsbestimmungsbereiche (complementarity determining regions; CDR) bezeichnet werden und mit als Gerüstregionen (framework regions; FRs) bezeichneten Bereichen durchsetzt sind, die konservativer sind. Jeder VH- und LH-Bereich besteht aus drei CDRs und vier FRs, die vom Amino-Terminus zum Carboxy-Terminus in der folgenden Reihenfolge angeordnet sind: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 und FR4. Die drei CDRs bilden etwa 15 bis 20 % der variablen Domänen. Die variablen Regionen der schweren und leichten Ketten enthalten eine Bindungsdomäne, die mit einem Antigen wechselwirkt. Die konstanten Regionen der Antikörper vermitteln die Bindung des Immunglobulins an Wirtsgewebe oder -faktoren, unter anderem verschiedene Zellen des Immunsystems (z. B. Effektorzellen) und die erste Komponente (C1q) des klassischen Komplementsystems (Kuby, Immunology, 4. Aufl., Kapitel 4, W. H. Freeman & Co., NewYork, 2000).

[0030] Der Begriff „Antikörper“ umfasst unter anderem monoklonale Antikörper, humane Antikörper, humanisierte Antikörper, chimäre Antikörper und anti-

idiotypische (Anti-Id-) Antikörper (z. B. Anti-Id-Antikörper gegen Antikörper der Erfindung). Die Antikörper können jedes Isotop/Klasse (z. B. IgG, IgE, IgM, IgD, IgA und IgY) oder Unterklasse (z. B. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 und IgA2) umfassen.

[0031] Der Begriff „Polymer“ bedeutet eine Substanz oder Verbindung, die aus zwei oder mehr Bausteinen („mers“) besteht, die repetitiv miteinander verbunden sind. Zum Beispiel ist ein „Dimer“ eine Verbindung, bei der zwei Bausteine miteinander verbunden worden sind. Polymere umfassen Kondensations- und Additionspolymere. Typische Beispiele für Kondensationspolymere sind Polyamid, Polyester, Protein, Wolle, Seide, Polyurethan, Cellulose und Polysiloxan. Beispiele für Additionspolymere sind Polyethylen, Polyisobutylen, Polyacrylnitril, Polyvinylchlorid und Polystyren. Weitere Beispiele sind Polymere, die verbesserte elektrische oder optische Eigenschaften (z. B. nichtlineare optische Eigenschaften) haben, wie etwa elektrisch leitende oder lichtbrechende Polymere. Polymere umfassen lineare und verzweigte Polymere.

Überblick über die Bioab tastpatrone

[0032] Fig. 1 zeigt einen Überblick über verschiedene Komponenten, die zu einer beispielhaften Bioab tastpatrone **102** kombiniert sind. Die Bioab tastpatrone **102** kann eine Vielzahl von Fluidikkanälen haben, die so konfiguriert sind, dass sie den Fluidfluss zu oder von einer Ab tastposition steuern, an der das Vorhandensein eines Target-Analyten detektiert werden kann.

[0033] Bei dieser beispielhaften Ausführungsform weist die Bioab tastpatrone **102** ein Array von FET-Sensoren **104** auf. Die FET-Sensoren **104** bilden die Wandler-Komponente der Bioab tastpatrone **102**. Die FET-Sensoren **104** können in einem Array angeordnet werden und einzeln adressiert werden, um Bindungsvorgänge an der Oberfläche der FET-Sensor-Ab tastschicht zu detektieren. Bei einer Ausführungsform sind die FET-Sensoren **104** Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenab tastung. Bei anderen Ausführungsformen können andere Arten von Sensoren auf FET-Sensor-Basis verwendet werden.

[0034] Die Bioab tastpatrone **102** weist eine biologische Schnittstelle **106** auf. Die biologische Schnittstelle **106** kann mit den Dual-Gate-FET-Sensoren **104** mit Rückseitenab tastung verbunden werden, um Bindungsreaktionen an der Oberfläche der Dual-Gate-FET-Sensoren **104** mit Rückseitenab tastung zu unterstützen, die dann detektiert werden können. Verschiedene Arten von Biomolekülen können einen Teil der biologischen Schnittstelle **106** bilden, wie etwa DNA- oder RNA-Aptamere und Antikörper, um nur einige Beispiele zu nennen. Weitere Einzelheiten zu der biologischen Schnittstelle und die mit dieser as-

soziierte Chemie und biologische Mechanik werden später näher erörtert.

[0035] Die Bioab tastpatrone **102** weist verschiedene Ebenen der Chip-Verkappung **108** auf, um einen Dual-Gate-FET-Sensor-Chip mit Rückseitenab tastung in eine flüssige Umgebung zu integrieren. Die Bioab tastpatrone **102** weist außerdem eine Fluidikkomponente **110** auf, die Mikrofluidikkanäle hat, um die Zuführung von Flüssigkeiten zu den FET-Sensoren **104** zu bewerkstelligen. Die Fluidikkomponente **110** hat außerdem Fluid-Einlässe zum Zusammenführen mit Fluiden, die von außerhalb der Bioab tastpatrone **102** zugeführt werden.

[0036] Die Integration verschiedener Komponenten in die Bioab tastpatrone **102** führt zu einer kompakten und transportablen Plattform, die für viele verschiedene Bioab tastungsanwendungen genutzt werden kann. Die Verwendung von FET-Sensoren mit der integrierten Fluidikkomponente führt zu exakten Ergebnissen, wobei nur geringe Probenvolumina verwendet werden. Außerdem kann die Bioab tastpatrone **102** so konfiguriert werden, dass sie völlig autonom mit einem Analysator betrieben werden kann und nach Gebrauch entsorgt werden kann.

[0037] Die nachstehende Beschreibung ist in vier Hauptabschnitte unterteilt, um die Komponenten der Bioab tastpatrone **102** näher zu beschreiben. Der erste Abschnitt beschreibt die Anordnung und Herstellung der Dual-Gate-BioFET-Sensoren **104** mit Rückseitenab tastung. Der zweite Abschnitt beschreibt den Verkappungsprozess. Der dritte Abschnitt beschreibt die Fluidikkomponente **110** sowie die Wechselwirkung zwischen der Bioab tastpatrone **102** und einem Analysator. Der letzte Abschnitt liefert Einzelheiten zur Biologie und den verschiedenen Bioab tast-Anwendungen, bei denen die Dual-Gate-FET-Sensoren **104** mit Rückseitenab tastung verwendet werden.

Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenab tastung

[0038] Für Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenab tastung werden Halbleiter-Fertigungsverfahren und biologische Fangreagenzien zur Herstellung von empfindlichen und leicht anzuordnenden Sensoren verwendet. Während herkömmliche MOSFETs nur eine Gate-Elektrode haben, die mit nur einem elektrischen Knoten verbunden ist, hat der Dual-Gate-FET-Sensor mit Rückseitenab tastung zwei Gate-Elektroden, die jeweils mit einem anderen elektrischen Knoten verbunden sind. Eine erste der beiden Gate-Elektroden wird hier als vorderseitiges Gate bezeichnet, und die zweite der beiden Gate-Elektroden wird als rückseitiges Gate bezeichnet. Sowohl das vorderseitige Gate als auch das rückseitige Gate sind so konfiguriert, dass bei Betrieb jedes Gate elektrisch geladen und/oder entladen werden kann und dadurch jedes Gate das elektrische Feld zwischen den Source-/

Drain-Anschlüssen des Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabtastung beeinflusst. Das vorderseitige Gate ist elektrisch leitend, ist von einem Kanalbereich durch ein vorderseitiges Gate-Dielektrikum getrennt und ist so konfiguriert, dass es mit einem elektrischen Schaltkreis, mit dem es verbunden ist, geladen und entladen werden kann. Das rückseitige Gate ist normalerweise von dem Kanalbereich durch ein rückseitiges Gate-Dielektrikum getrennt und weist eine bio-funktionalisierte Abtastschicht auf, die auf dem rückseitigen Gate-Dielektrikum angeordnet ist. Die Größe der elektrischen Ladung an dem rückseitigen Gate ist eine Funktion davon, ob eine biologische Erkennungsreaktion aufgetreten ist. Bei normalem Betrieb von Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung wird das vorderseitige Gate auf eine Spannung in einem festgelegten Bereich von Spannungen geladen. Die Spannung an dem vorderseitigen Gate bestimmt eine entsprechende Leitfähigkeit des Kanalbereichs des FET-Sensors. Schon eine relativ geringe Änderung der elektrischen Ladung an dem rückseitigen Gate ändert die Leitfähigkeit des Kanalbereichs. Es ist diese Änderung der Leitfähigkeit, die eine biologische Erkennungsreaktion anzeigt.

[0039] Ein Vorteil von FET-Sensoren ist die Aussicht auf einen markierungsfreien Betrieb. Insbesondere ermöglichen FET-Sensoren die Vermeidung von teuren und zeitaufwändigen Markierungsoperationen, wie etwa der Markierung eines Analyten zum Beispiel mit einer Fluoreszenz- oder radioaktiven Sonde.

[0040] In Fig. 2 ist ein beispielhafter Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung gezeigt. Der Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung weist ein Steuer-Gate **202** auf, das über einem Substrat **214** hergestellt ist und von diesem durch ein Zwischenschicht-Dielektrikum **215** getrennt ist, das auf dem Substrat **214** angeordnet ist. Das Substrat **214** weist weiterhin einen Source-Bereich **204**, einen Drain-Bereich **206** und einen Kanalbereich **208** zwischen dem Source-Bereich **204** und dem Drain-Bereich **206** auf. Bei einer Ausführungsform hat das Substrat eine Dicke von etwa 100 nm bis etwa 130 nm. Das Gate **202**, der Source-Bereich **204**, der Drain-Bereich **206** und der Kanalbereich **208** können mit einer geeigneten CMOS-Prozesstechnologie hergestellt werden. Das Gate **202**, der Source-Bereich **204**, der Drain-Bereich **206** und der Kanalbereich **208** bilden einen FET. Eine Trennschicht **210** ist auf der Seite des Substrats **214** angeordnet, die dem Gate **202** gegenüberliegt. Bei einer Ausführungsform hat die Trennschicht **210** eine Dicke von etwa 1 µm. In dieser Erfindung wird die Seite des Substrats **214**, über der das Gate **202** angeordnet ist, als die „Vorderseite“ des Substrats **214** bezeichnet. In ähnlicher Weise wird die Seite des Substrats **214**, auf der die Trennschicht **210** angeordnet ist, als die „Rückseite“ bezeichnet.

[0041] In der Trennschicht **210** ist eine Öffnung **212** vorgesehen. Die Öffnung **212** kann im Wesentlichen zu dem Gate **202** ausgerichtet sein. Bei anderen Ausführungsformen ist die Öffnung **212** größer als das Gate **202** und kann sich über mehrere Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung erstrecken. In der Öffnung **212** auf der Oberfläche des Kanalbereichs **208** kann eine Grenzschicht (nicht dargestellt) angeordnet sein. Die Grenzschicht kann so betreibbar sein, dass sie eine Grenzfläche zum Positionieren und Immobilisieren eines oder mehrerer Rezeptoren für die Detektion von Biomolekülen oder Bio-Entitäten bereitstellt. Weitere Einzelheiten zu der Grenzschicht werden später beschrieben.

[0042] Der Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung weist elektrische Kontakte zu dem Drain-Bereich **206** (Vd **216**), dem Source-Bereich **204** (Vs **218**), der Gate-Struktur **202** (das vorderseitige Gate **220**) und/oder zu dem aktiven Bereich **208** (z. B. das rückseitige Gate **222**) auf. Es ist zu beachten, dass das rückseitige Gate **222** nicht in physischem Kontakt mit dem Substrat **214** oder einer Grenzschicht über dem Substrat **214** zu sein braucht. Während ein herkömmlicher FET einen Gate-Kontakt zum Steuern des Leitwerts des Halbleiters zwischen der Source und dem Drain (z. B. dem Kanal) verwendet, können bei dem Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung Rezeptoren, die sich auf der gegenüberliegenden Seite des FET-Bauelements befinden, den Leitwert steuern, wobei die Gate-Struktur **202** ein weiteres Gate zum Steuern des Leitwerts bereitstellt. Daher kann der Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung zum Detektieren eines oder mehrerer spezifischer Biomoleküle oder Bio-Entitäten in der Umgebung um die und/oder in der Öffnung **212** verwendet werden, wie später anhand verschiedener Beispiele näher erörtert wird.

[0043] Der Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung kann mit folgenden Komponenten verbunden werden: weiteren passiven Komponenten, wie etwa Widerständen, Kondensatoren, Induktoren und/oder Sicherungen; und anderen aktiven Bauelementen, wie etwa p-Kanal-Feldeffekttransistoren (P-FETs), n-Kanal-Feldeffekttransistoren (N-FETs), Metall-Oxid-Halbleiter-Feldeffekttransistoren (MOS-FETs), Hochspannungstransistoren und/oder Hochfrequenztransistoren; anderen geeigneten Komponenten; und/oder Kombinationen davon. Darüber hinaus ist klar, dass für weitere Ausführungsformen des Dual-Gate-FET-Sensors **200** mit Rückseitenabtastung weitere Strukturelemente in dem Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung zusätzlich verwendet werden können und einige der beschriebenen Strukturelemente ersetzt oder weggelassen werden können. Weitere Einzelheiten zu beispielhaften Herstellungsverfahren für den Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung sind in dem US-

Patent Nr. 2013/0200438 und dem US-Patent Nr. 2014/0252421 zu finden, deren Mitinhaber die Erfinder der vorliegenden Anmeldung sind.

[0044] In Fig. 3 ist ein Schaltbild eines beispielhaften adressierbaren Arrays **300** von FET-Sensoren **304** gezeigt, die mit Bitleitungen **306** und Wortleitungen **308** verbunden sind. Es ist zu beachten, dass die Begriffe „Bitleitungen“ und „Wortleitungen“ hier verwendet werden, um auf Ähnlichkeiten mit der Array-Konfiguration bei Speicher-Bauelementen hinzuweisen, was jedoch nicht bedeutet, dass unbedingt Speicher-Bauelemente oder ein Speicher-Array in dem Array enthalten sein müssen. Das adressierbare Array **300** kann Ähnlichkeiten mit dem haben, das bei anderen Halbleiter-Bauelementen, wie etwa DRAM-Arrays (DRAM: dynamischer Direktzugriffsspeicher), verwendet wird. Zum Beispiel kann der Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung, der vorstehend unter Bezugnahme auf Fig. 2 beschrieben worden ist, an einer Position hergestellt werden, an der ein Kondensator in einem DRAM-Array zu finden wäre. Das Schaltbild **300** ist nur beispielhaft, und es dürfte zu erkennen sein, dass andere Konfigurationen möglich sind.

[0045] Die FET-Sensoren **304** können jeweils im Wesentlichen dem Dual-Gate-FET-Sensor **200** mit Rückseitenabtastung ähnlich sein. FETs **302** sind so konfiguriert, dass sie eine Verbindung zwischen einem Drain-Anschluss des FET-Sensors **304** und einer Bitleitung **306** herstellen. Auf diese Weise sind die FETs **302** mit Zugriffstransistoren in einem DRAM-Array vergleichbar. In dieser beispielhaften Ausführungsform ist der FET-Sensor **304** ein Dual-Gate-FET-Sensor mit Rückseitenabtastung und weist ein Abtast-Gate, das von einem Rezeptor-Material bereitgestellt wird, das auf einer dielektrischen Schicht über einem aktiven FET-Bereich angeordnet ist, der sich an einem Reaktionsort befindet, und ein Steuer-Gate auf, das von einer Gate-Elektrode (z. B. Polysilicium) bereitgestellt wird, die auf einer dielektrischen Schicht über dem aktiven FET-Bereich angeordnet ist.

[0046] Das Schaltbild **300** zeigt eine Array-Formatierung, die beim Detektieren von geringen Signaländerungen durch minimale Biomoleküle oder Bio-Entitäten, die in die FET-Sensoren **304** eingebracht werden, vorteilhaft sein kann. Das Array-Format, das die Bitleitungen **306** und die Wortleitungen **308** verwendet, ermöglicht eine geringere Anzahl von Eingangs-/Ausgangs-Pads. Zum Verbessern des Detektionsvermögens des Bausteins, der die Schaltungsanordnung des Schaltbilds **300** hat, können Verstärker zum Vergrößern der Signalstärke verwendet werden. Bei einer Ausführungsform werden, wenn spezielle Wortleitungen **308** und Bitleitungen **306** in einen aktiven Zustand gebracht werden, die entsprechenden Zugriffstransistoren **302** eingeschaltet (z. B. wie

ein Schalter). Wenn die Ladung des Gates des zugehörigen FET-Sensors **304** (wie etwa des rückseitigen Gates **222** des Dual-Gate-FET-Sensors **200** mit Rückseitenabtastung) durch das Vorhandensein von Biomolekülen beeinflusst wird, überträgt der FET-Sensor **304** Elektronen und induziert die Feldeffektladung des Bauelements, wodurch der Strom (z. B. I_{ds}) moduliert wird. Die Änderung des Stroms (z. B. I_{ds}) oder der Schwellenspannung (V_t) kann zum Anzeigen der Detektion der relevanten Biomoleküle oder Bio-Entitäten dienen. Somit kann mit dem Baustein, der das Schaltbild **300** hat, eine Biosensor-Anwendung erreicht werden, die eine Anwendung mit differentieller Abtastung für eine verbesserte Empfindlichkeit umfasst.

[0047] In Fig. 4 ist ein beispielhaftes Layout **400** dargestellt. Das beispielhafte Layout **400** weist Zugriffstransistoren **302** und FET-Sensoren **304** auf, die als ein Array **401** von einzeln adressierbaren Pixeln **402** angeordnet sind. Das Array **401** kann jede Anzahl von Pixeln **402** haben. Das Array **401** kann zum Beispiel 128×128 Pixel haben. Weitere Anordnungen können 256×256 Pixel haben oder nicht-quadratische Arrays sein, wie etwa 128×256 Pixel.

[0048] Jedes Pixel **402** umfasst den Zugriffstransistor **302** und den Dual-Gate-FET-Sensor **304** mit Rückseitenabtastung zusammen mit anderen Komponenten, die ein oder mehrere Heizelemente **408** und einen Temperatursensor **410** umfassen können. In diesem Beispiel ist der Zugriffstransistor **302** ein n-Kanal-FET. Ein n-Kanal-FET **412** kann auch als ein Zugriffstransistor für den Temperatursensor **410** fungieren. In diesem erläuternden Beispiel sind die Gates der FETs **302** und **412** zusammengeschaltet, obwohl das nicht notwendig ist. Die Pixel **402** (und seine zugehörigen Komponenten) können jeweils unter Verwendung eines Spaltendecoders **406** und eines Zeilendecoders **404** einzeln adressiert werden. In einem Beispiel hat jedes Pixel **402** eine Größe von etwa $10 \mu\text{m}$ mal etwa $10 \mu\text{m}$. In einem anderen Beispiel hat jedes Pixel **402** eine Größe von etwa $5 \mu\text{m}$ mal etwa $5 \mu\text{m}$ oder eine Größe von etwa $2 \mu\text{m}$ mal etwa $2 \mu\text{m}$.

[0049] Der Spaltendecoder **406** und der Zeilendecoder **404** können zum Ermitteln des EIN-/AUS-Zustands der n-Kanal-FETs **302** und **412** verwendet werden. Durch Einschalten des n-Kanal-FET **302** wird ein Strom in einen S/D-Bereich des Dual-Gate-FET-Sensors **304** mit Rückseitenabtastung eingespeist. Wenn diese Bauelemente eingeschaltet sind, fließt ein Strom I_{ds} durch den FET-Sensor **304**, und dieser Strom kann gemessen werden.

[0050] Das Heizelement **408** kann dazu verwendet, die Temperatur um einen Dual-Gate-FET-Sensor **304** mit Rückseitenabtastung lokal zu erhöhen. Das Heizelement **408** kann mit einem bekannten Ver-

fahren konfiguriert werden, wie etwa durch Herstellen einer Metallstruktur, durch die ein hoher Strom fließt. Das Heizelement **408** kann auch ein thermoelektrisches Heiz- oder Kühlelement sein, wie etwa ein Peltier-Element. Das Heizelement **408** kann bei bestimmten biologischen Tests verwendet werden, wie etwa zum Denaturieren von DNA oder RNA, oder zum Bereitstellen einer idealeren Bindungsumgebung für bestimmte Biomoleküle. Der Temperatursensor **410** kann zum Messen der lokalen Temperatur um den Dual-Gate-FET-Sensor **304** mit Rückseitenabastung verwendet werden. Bei einer Ausführungsform kann ein Regelkreis zum Regeln der Temperatur unter Verwendung des Heizelements **408** und der von dem Temperatursensor **410** empfangenen Rückmeldung erzeugt werden. Bei einer anderen Ausführungsform kann das Heizelement **408** ein thermoelektrisches Heiz- oder Kühlelement sein, das eine lokale aktive Kühlung der Komponenten in dem Pixel **402** ermöglicht.

[0051] In **Fig. 5** ist eine Schnittansicht eines beispielhaften Dual-Gate-FET-Sensors **500** mit Rückseitenabastung gezeigt. Der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung ist eine Implementierung des Dual-Gate-FET-Sensors **200** mit Rückseitenabastung, und daher werden Elemente, die zuvor in **Fig. 2** beschrieben worden sind, mit den gleichen Bezugssymbolen wie in **Fig. 2** bezeichnet und nicht nochmals beschrieben. Der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung weist ein Gate **202**, einen Source-Bereich **204**, einen Drain-Bereich **206** und einen Kanalbereich **208** auf, wobei der Source-Bereich **204** und der Drain-Bereich **206** in dem Substrat **214** hergestellt sind. Das Gate **202**, der Source-Bereich **204**, der Drain-Bereich **206** und der Kanalbereich **208** bilden einen FET. Es ist zu beachten, dass die verschiedenen Komponenten von **Fig. 5** nicht maßstabsgerecht gezeichnet sind und für eine bessere Sichtbarkeit überspitzt dargestellt sind, wie es ein Fachmann verstehen dürfte.

[0052] Bei einer beispielhaften Ausführungsform ist der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung mit verschiedenen Schichten von Metallverbindungen **502** verbunden, die eine elektrische Verbindung mit den verschiedenen dotierten Bereichen und anderen Bauelementen herstellen, die in dem Substrat **214** hergestellt sind. Die Metallverbindungen **502** können mit Herstellungsverfahren hergestellt werden, die einem Fachmann bekannt sind.

[0053] Der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung kann einen Body-Bereich **504** haben, der von dem Source-Bereich **204** und dem Drain-Bereich **206** getrennt ist. Der Body-Bereich **504** kann zum Beeinflussen (to bias; Vorspannen) der Trägerkonzentration in dem aktiven Bereich **208** zwischen dem Source-Bereich **204** und dem Drain-Bereich **206** verwendet werden. An sich kann eine negative Vor-

spannung an den Body-Bereich **504** angelegt werden, um die Empfindlichkeit des Dual-Gate-FET-Sensors **500** mit Rückseitenabastung zu verbessern. Bei einer Ausführungsform wird der Body-Bereich **504** mit dem Source-Bereich **204** elektrisch verbunden. Bei einer weiteren Ausführungsform wird der Body-Bereich **504** elektrisch geerdet.

[0054] Der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung kann mit einer weiteren Schaltung **506** verbunden werden, die in dem Substrat **214** hergestellt ist. Die Schaltung **506** kann eine Anzahl von MOSFET-Bauelementen, Widerständen, Kondensatoren oder Induktoren umfassen, um eine Schaltung zur Unterstützung des Betriebs des Dual-Gate-FET-Sensors **500** mit Rückseitenabastung herzustellen. Zum Beispiel können ein Spaltendecoder **406** und ein Zeilendecoder **404** in der Schaltung **506** hergestellt werden. Die Schaltung **506** kann Verstärker, Analog-Digital-Wandler (ADCs), Digital-Analog-Wandler (DACs), Spannungsgeneratoren, Logikschaltungen und DRAM-Speicher aufweisen, um nur einige Beispiele zu nennen. Alle oder einige der Komponenten der zusätzlichen Schaltung **506** können in das gleiche Substrat **214** wie der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung integriert werden. Es ist zu beachten, dass mehrere FET-Sensoren, die jeweils im Wesentlichen dem Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung ähnlich sind, auf dem Substrat **214** integriert werden können und mit der zusätzlichen Schaltung **506** verbunden werden können. In einem anderen Beispiel werden alle oder einige der Komponenten der zusätzlichen Schaltung **506** auf einem anderen Halbleitersubstrat als dem Substrat **214** vorgesehen. Bei einem noch weiteren Beispiel werden einige Komponenten der zusätzlichen Schaltung **506** in dem gleichen Substrat **214** wie der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung integriert, und einige Komponenten der zusätzlichen Schaltung **506** werden auf einem anderen Halbleitersubstrat als dem Substrat **214** vorgesehen.

[0055] Bleiben wir bei dem erläuternden Beispiel von **Fig. 5**. Der Dual-Gate-FET-Sensor **500** mit Rückseitenabastung weist eine Grenzschicht **508** auf, die über der Trennschicht **210** und in der Öffnung über dem Kanalbereich **208** abgeschieden ist. Bei einer Ausführungsform hat die Grenzschicht **508** eine Dicke von etwa 20 Å bis etwa 40 Å. Die Grenzschicht **508** kann ein dielektrisches High-k-Material sein, wie etwa Hafniumsilicat, Hafniumoxid, Zirconiumoxid, Aluminiumoxid, Tantalpentoxid, Hafniumdioxid-Aluminiumoxid (HfO₂-Al₂O₃)-Legierung oder eine Kombination davon. Die Grenzschicht **508** kann als ein Träger für die Bindung von Fangreagenzien fungieren, wie in dem Abschnitt, der sich mit biologischer Abtastung befasst, näher erörtert wird.

[0056] Nun wird ein beispielhafter Betrieb des Dual-Gate-FET-Sensors **500** mit Rückseitenabastung be-

schrieben, der als ein pH-Sensor fungiert. Kurz gesagt, ein Fluid-Gate 510 wird zum Herstellen des elektrischen Kontakts mit dem „zweiten Gate“ des Dual-Gate-FET-Sensors 500 mit Rückseitenabtastung verwendet. Eine Lösung 512, die einen bestimmten pH-Wert hat, wird über dem Reaktionsort des Dual-Gate-FET-Sensors 500 mit Rückseitenabtastung bereitgestellt, und das Fluid-Gate 510 wird in der Lösung 512 platziert. Der pH-Wert der Lösung bezieht sich im Allgemeinen auf die Konzentration von Wasserstoffionen $[H^+]$ in der Lösung. Die Ansammlung der Ionen in der Nähe der Oberfläche der Grenzschicht 508 über dem Kanalbereich 208 beeinflusst die Bildung der Inversionsschicht in dem Kanalbereich 208, der den Strompfad zwischen dem Source-Bereich 204 und dem Drain-Bereich 206 bildet. Das kann durch die Änderung der Leitfähigkeit des FET-Sensors gemessen werden. Bei einer Ausführungsform dient das Fluid-Gate 510 als das Gate des Transistors bei der Abtastung, während das Gate 202 floatend bleibt. Bei einer anderen Ausführungsform dient das Fluid-Gate 510 als das Gate des Transistors bei der Abtastung, während das Gate 202 auf ein bestimmtes Potential vorgespannt wird. Das Gate 202 kann in Abhängigkeit von der Anwendung zum Beispiel auf ein Potential zwischen -2 V und 2 V vorgespannt werden, während das Fluid-Gate 510 innerhalb eines Bereichs von Spannungen abgetastet wird. Bei einer anderen Ausführungsform wird das Fluid-Gate 510 auf ein bestimmtes Potential vorgespannt (oder geerdet), während das Gate 202 als das Gate des Transistors bei der Abtastung verwendet wird (z. B. wird seine Spannung über einen Bereich von Potentialen hinweg abgetastet). Das Fluid-Gate 510 kann aus Platin oder aus einem oder mehreren anderen Materialien hergestellt werden, die üblicherweise für Referenz-Elektroden bei der elektrochemischen Analyse verwendet werden. Die am häufigsten verwendete Referenz-Elektrode ist die AG/AgCl-Elektrode, die einen stabilen Potentialwert von etwa 0,230 V hat.

[0057] Fig. 6A zeigt Ionen in einer Lösung, die sich an eine Oberfläche der Grenzschicht 508 binden. Eine oberste Atomlage der Grenzschicht 508 ist als die verschiedenen $[O^-]$, $[OH^-]$ und $[OH_2^-]$ -Schlenkerbindungen dargestellt. Wenn sich die Ionen auf der Oberfläche ansammeln, beeinflusst die Oberflächen-Gesamtladung die Schwellenspannung des Transistors. Die hier verwendete Schwellenspannung ist das Mindestpotential zwischen dem Gate und der Source eines FET-Sensors, das zum Herstellen eines Strompfads von Minoritätsträgern zwischen der Source und dem Drain des FET-Sensors notwendig ist. Die Gesamtladung steht außerdem in direktem Zusammenhang mit dem pH-Wert der Lösung, da eine größere Speicherung einer positiven Ladung einen niedrigen pH-Wert bedeutet, während eine größere Speicherung einer negativen Ladung einen hohen pH-Wert bedeutet. Fig. 6B zeigt die Änderung der Schwellen-

spannung, die durch unterschiedliche pH-Werte in einem n-Kanal-FET-Sensor entsteht. Wie in der Figur zu erkennen ist, bedeutet ein Anstieg der Schwellenspannung von 59 mV einen Anstieg des pH-Werts der Lösung von etwa 1. Mit anderen Worten, eine pH-Änderung von 1 führt zu einer Oberflächen-Gesamtladung, die einer Spannung von 59 mV entspricht, wenn sie als die Spannung gemessen wird, die zum Einschalten des Transistors erforderlich ist.

Chipverkappung

[0058] In Fig. 7 ist ein beispielhafter Lageplan für einen Halbleiterchip 702 gezeigt. Der Chip 702 weist ein Sensor-Array 704, eine optionale Referenz-Elektrode 706, einen Anlogschaltkreis 708 und E/A-Pads 716 auf. Der Chip 702 kann Silicium, Galliumarsenid oder Indiumphosphid sein, um nur einige Beispiele zu nennen. Der Chip 702 kann Abmessungen von etwa 3 mm mal etwa 2,5 mm haben.

[0059] Das Sensor-Array 704 stellt das Array von Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung dar, wie etwa derjenigen, die vorstehend in den Fig. 2 und Fig. 5 gezeigt sind. Das Array kann als eine Zeilen-Spalten-Matrix von Pixeln angeordnet werden, wie es zum Beispiel in Fig. 4 gezeigt ist. Die verschiedenen FET-Sensoren in dem Sensor-Array 704 können mit den gleichen oder verschiedenen Fangreagenzien funktionalisiert werden, um eine Bioabtastung für verschiedene Analyte durchzuführen.

[0060] Die Referenz-Elektrode 706 kann auf dem Chip 702 strukturiert werden, das auch das Sensor-Array 704 aufweist. Die Referenz-Elektrode 706 kann annähernd zu dem Sensor-Array 704 entlang einer X- oder Y-Richtung ausgerichtet werden, sodass sich ein Fluidikkanal über dem Sensor-Array 704 und der Referenz-Elektrode 706 befinden kann. Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Referenz-Elektrode 706 an einer anderen Stelle außerhalb des Chips 702 vorgesehen.

[0061] Die Referenz-Elektrode 706 kann ein Material aufweisen, das ein relativ stabiles Potential hat. Beispielhafte Referenz-Elektrodenmaterialien sind Platin oder Ag/AgCl. Die Herstellung einer Ag/AgCl-Elektrode auf einer Substratoberfläche ist auf dem Fachgebiet hinlänglich bekannt und wird zum Beispiel von Moschou et al. in „Surface and Electrical Characterization of Ag/AgCl Pseudo-Reference Electrodes Manufactured with Commercially Available PCB Technologies“ („Oberflächen- und elektrische Charakterisierung von Ag/AgCl-Pseudo-Referenz-Elektroden, die mit Technologien für handelsübliche Leiterplatten hergestellt werden“), Sensors, Jg. 15(8), 2015, S. 18102 - 18113, beschrieben.

[0062] Der Anlogschaltkreis 708 kann ein Schaltkreis sein, der sich auf den Betrieb des Sensor-Arrays

704 bezieht. An sich kann der Analogschaltkreis **708** so konfiguriert sein, dass er Signale für das Sensor-Array **704** bereitstellt und Signale von dem Sensor-Array **704** misst, während er mit verschiedenen E/A-Pads 716 verbunden ist. Bei einer Ausführungsform weist der Analogschaltkreis **708** eine serielle periphere Schnittstelle (serial peripheral interface; SPI) 712 und einen Sensor-Array-Schaltkreis **714** auf. Bei dieser Ausführungsform ist ein Abstand zwischen dem Sensor-Array **704** und dem Sensor-Array-Schaltkreis **714** nicht kleiner als etwa 135 μm .

[0063] Die SPI **712** kann ein serieller Schnittstellen-Schaltkreis zum Unterstützen der Datenübertragung zwischen dem Sensor-Array-Schaltkreis **714** und einer Analysator-Einheit sein, die später näher beschrieben wird. Der allgemeine Betrieb einer SPI dürfte einem Fachmann hinlänglich bekannt sein. Der Sensor-Array-Schaltkreis **714** kann eine Anzahl von Referenzspannungsgeneratoren, Operationsverstärkern, Tiefpassfiltern, Analog-Digital-Wandlern und Digital-Analog-Wandlern aufweisen, um Signale für das Sensor-Array **704** bereitzustellen und von diesem zu empfangen.

[0064] In einem Beispiel kann eine Referenz-Vorspannung unter Verwendung des Sensor-Array-Schaltkreises **714** erzeugt werden, um eine negative Vorspannung von etwa -0,24 V für den Body-Bereich eines bestimmten FET-Sensors oder einer bestimmten Gruppe von FET-Sensoren in dem Sensor-Array **704** bereitzustellen. Eine anpassbare Spannung kann auch für das Fluid-Gate eines bestimmten FET-Sensors oder einer bestimmten Gruppe von FET-Sensoren in dem Sensor-Array **704** bereitgestellt werden, wenn eine Abtastung durchgeführt wird.

[0065] Wenn Signale (wie etwa I_{ds}) gemessen werden, die von einem bestimmten FET-Sensor oder einer bestimmten Gruppe von FET-Sensoren in dem Sensor-Array **704** empfangen werden, kann der Sensor-Array-Schaltkreis **714** die gemessenen Signale empfangen und sie durch einen Transimpedanzverstärker, d. h. einen Strom-Spannungs-Wandler, leiten, woran sich eine oder mehrere weitere Verstärkungsstufen, Tiefpassfilter und schließlich ein Analog-Digital-Wandler anschließen, bevor das resultierende Signal an ein E/A-Pad 716 ausgegeben wird. Durch Subtrahieren eines Hintergrund-WS-Signals von dem gemessenen Signal, bevor das gemessene Signal verstärkt wird, kann auch das Rauschen in dem gemessenen Signal verringert werden. Ein Temperatursignal (das von einem oder mehreren Temperatursensoren in dem Sensor-Array **704** empfangen wird) kann ebenfalls verstärkt, gefiltert und durch einen Analog-Digital-Wandler geleitet werden, bevor es an ein E/A-Pad 716 ausgegeben wird.

[0066] Bei verschiedenen Ausführungsformen kann eine Vielzahl von E/A-Pads 716 entlang der Peripherie des Chips **702** angeordnet werden. Es können viel mehr E/A-Pads als tatsächliche Eingänge und Ausgänge vorgesehen werden, die von den verschiedenen Komponenten des Chips **702** verwendet werden. Bei einer Ausführungsform können Drahtbondverfahren verwendet werden, um verschiedene E/A-Pads 716 mit einem anderen Substrat oder Package zu verbinden, das an den Chip **702** gebondet ist. Bei einer speziellen Ausführungsform können 32 E/A-Pads um die Peripherie des Chips **702** angeordnet werden. Die Größe eines gegebenen E/A-Pads 716 kann etwa 80 μm mal etwa 70 μm betragen, und der Abstand zwischen den E/A-Pads 716 kann etwa 150 μm betragen. Ein Abstand zwischen dem Sensor-Array **704** und einem nächstgelegenen E/A-Pad 716 kann mindestens 400 μm betragen, während ein Abstand zwischen E/A-Pads 716 und einem äußersten Rand des Chips **702** mindestens etwa 177,5 μm betragen kann.

[0067] In Fig. 8 ist ein beispielhaftes Verkappungsschema für den Chip **702** gezeigt. Der Chip **702** mit seinen E/A-Pads 716 wird an eine Trägerschicht **802** gebondet. Die Trägerschicht 802 kann ein anderes Halbleitersubstrat sein, wie etwa ein Siliciumsubstrat. In einem anderen Beispiel ist die Trägerschicht **802** ein Isolator, wie etwa ein Hartkunststoff-Material. Der Chip **702** kann mit einem bekannten Verbindungsverfahren, wie etwa unter Verwendung von Lot oder Klebstoff, mit der Trägerschicht **802** verbunden werden.

[0068] Bei einer Ausführungsform weist die Trägerschicht **802** eine Vielzahl von Durchkontaktlöchern auf, die mit einem leitenden Material **804** gefüllt sind. Das leitende Material **804** kann ein Metall sein, unter anderem Zinn, Kupfer, Aluminium, Gold oder eine Legierung davon. Das leitende Material **804** kann ein Lötkontakthügel oder eine Lotkugel an einer Unterseite **805** der Trägerschicht **802** sein. Das Lot kann über die Unterseite **805** hinaus reichen.

[0069] Das Chip-Package weist bei einer Ausführungsform auch eine erste Isolierschicht 806 auf, die an die Seiten des Chips **702** angrenzt. Die erste Isolierschicht **806** kann ebenfalls ein Kunststoff-Material oder Harz sein, das die Bereiche um den Chip **702** füllt, und kann dazu beitragen, den Chip **702** in der richtigen Lage zu halten. Bei einer beispielhaften Ausführungsform weist die erste Isolierschicht **806** Durchkontaktlöcher auf, die mit leitenden Stiften **808** gefüllt sind. Die leitenden Stifte **808** können aus dem gleichen Material wie das leitende Material **804** bestehen. Die leitenden Stifte **808** sind im Wesentlichen über entsprechenden Bereichen des leitenden Materials **804** ausgerichtet, sodass ein ohmscher Kontakt zwischen den leitenden Stiften **808** und dem leitenden Material **804** entsteht.

[0070] Nachdem der Chip **702** an der Trägerschicht **802** befestigt worden ist und von der ersten Isolierschicht **806** umgeben wird, können elektrische Verbindungen **812** zwischen den E/A-Pads 716 und den leitenden Stiften **808** hergestellt werden. Die elektrischen Verbindungen **812** können unter Verwendung von Drahtbondverfahren hergestellt werden, die einem Fachmann bekannt sein dürften. In einem weiteren Beispiel werden die elektrischen Verbindungen **812** unter Verwendung von lithografischen Strukturierungsverfahren hergestellt, um eine Leiterbahn zum elektrischen Verbinden von E/A-Pads 716 mit entsprechenden leitenden Stiften **808** zu strukturieren. Nachdem die elektrischen Verbindungen **812** hergestellt worden sind, kann eine zweite Isolierschicht **810** abgeschieden werden, um die elektrischen Verbindungen **812** vor der Umgebung zu schützen. Die zweite Isolierschicht **810** kann aus dem gleichen Material wie die erste Isolierschicht **806** bestehen. Die zweite Isolierschicht **810** kann ein Harzmaterial sein, das um die elektrischen Verbindungen **812** fließt und dann zu einer Schutzhülle aushärtet. In der zweiten Isolierschicht **810** wird eine Öffnung **814** hergestellt, um einen Pfad zu dem Sensor-Array zu begründen, das sich auf dem Chip **702** befindet. Bei einer Ausführungsform, bei der auch eine Referenz-Elektrode auf dem Chip **702** strukturiert wird, würde die Öffnung **814** dann einen Pfad zu dem Sensor-Array und der Referenz-Elektrode begründen.

[0071] Ein endgültiges Chip-Package **816** weist den Chip **702** auf, der mit der Trägerschicht **802** verbunden ist und elektrisch mit verschiedenen leitenden Lötunkten oder Metall-Pads auf der Unterseite **805** der Trägerschicht **802** verbunden ist. Der Chip **702** wird auch durch die erste Isolierschicht **806** und die zweite Isolierschicht **810** vor der Umgebung geschützt. Das Chip-Package **816** kann leichter gehandhabt werden und kann mit einem größeren Substrat, wie etwa einer Leiterplatte, verbunden werden. Bei einigen Ausführungsformen kann das Chip-Package **816** mit einem oder mehreren Kühlkörpern verbunden werden, um einen effizienteren Wärme-Ableitungspfad von dem Chip **702** entweder in die Umgebungsluft oder in ein Substrat bereitzustellen, an dem das Chip-Package **816** befestigt ist. Bei anderen Ausführungsformen kann das Chip-Package **816** mit einem Peltier-Element verbunden werden, um eine thermoelektrische Erwärmung und/oder Abkühlung zu ermöglichen.

[0072] Bei der beispielhaften Ausführungsform von **Fig. 9** wird ein Chip-Package **816** an ein Substrat **902** gebondet. Das Substrat **902** kann eine Leiterplatte sein, die leitende Kontakt-Pads zum Herstellen eines elektrischen Kontakts mit den Löt- oder leitenden Pads auf der Unterseite der Trägerschicht **802** aufweist. Zum Bonden des Chip-Packages **816** an die Oberfläche des Substrats **902** kann eine Flip-Chip-Bondtechnik verwendet werden. Kurz gesagt, die Löt-

oder leitenden Pads entlang der Unterseite der Trägerschicht **802** werden zu entsprechenden leitenden Pads ausgerichtet, die auf dem Substrat **902** strukturiert sind, und werden aneinander gebondet, um das Chip-Package **816** physisch an dem Substrat **902** zu befestigen und die E/A-Pads von dem Chip **702** mit Leiterbahnen elektrisch zu verbinden, die sich auf dem Substrat **902** befinden. Die Leiterbahnen auf dem Substrat **902** können in Randverbindern **908** enden.

[0073] Ein oder mehrere Randverbinder **908** können eine elektrische Verbindung zu dem Chip **702** herstellen. Ein oder mehrere Randverbinder **908** können eine elektrische Verbindung zu einer Referenz-Elektrode **906** herstellen, die auf einer Oberfläche des Substrats **902** strukturiert ist. Durch Verwenden der Referenz-Elektrode **906** kann die Notwendigkeit entfallen, eine Referenz-Elektrode auf dem Chip **702** vorzusehen. Der eine oder die mehreren Randverbinder **908** können jeweils unter Verwendung eines Metalls hergestellt werden, unter anderem Kupfer, Gold oder Aluminium. Die Referenz-Elektrode **906** kann mit ähnlichen Verfahren wie denen hergestellt werden, die vorstehend für die Referenz-Elektrode **706** auf dem Chip **702** erörtert worden sind.

[0074] Die Abmessungen des beispielhaften Chip-Packages **816** können etwa 1 bis 2 cm mal 1 bis 2 cm oder weniger betragen, während die Abmessungen des Substrats **902** 3 bis 4 cm mal 3 bis 4 cm oder weniger betragen können.

[0075] Die Öffnung **814** ist über dem Chip **702** dargestellt und legt zumindest das Sensor-Array des Chips **702** frei. Bei einer beispielhaften Ausführungsform wird die Öffnung **814** ungefähr zu der Referenz-Elektrode **906** entlang einer X- oder Y-Richtung ausgerichtet, sodass sich ein Fluidikkanal über der Öffnung **814** und der Referenz-Elektrode **906** befinden kann.

Fluidikdesign

[0076] In **Fig. 10** ist ein Schema einer beispielhaften Fluidikpatrone **1000** dargestellt. Das Schema zeigt eine Top-Down-Ansicht der Patrone **1000**, und es ist zu beachten, dass nicht alle gezeigten Elemente auf ein und derselben horizontalen Ebene liegen. Außerdem sind die speziellen Abmessungen und der spezielle Maßstab der verschiedenen Fluidikkanäle zur besseren Veranschaulichung absichtlich nicht maßstabsgerecht dargestellt. Die Patrone **1000** weist ein Gehäuse **1002** auf. Das Gehäuse **1002** kann aus einem Kunststoff-Material, wie etwa Polymethylmethacrylat (PMMA), durch Spritzgieß-, Gieß- oder 3-D-Druckverfahren hergestellt werden, um nur einige Beispiele zu nennen. Das Gehäuse **1002** kann aus mehr als einem Segment hergestellt werden, die entweder mechanisch oder durch Verwendung eines Klebstoffs miteinander verbunden werden. Bei einer Aus-

föhrungsform werden die verschiedenen Fluidikkanäle und -kammern in einer oder mehreren Komponenten des Gehäuses **1002** geformt. Bei einer anderen Ausführungsform werden die verschiedenen Fluidikkanäle und -kammern aus einem anderen Polymerformstoff hergestellt, wie etwa Polydimethylsiloxan (PDMS). Die Gesamtabmessungen des Gehäuses **1002** können etwa 4 cm bis etwa 7 cm mal etwa 4 cm bis etwa 7 cm betragen. Mit dem technologischen Fortschritt kann das Gehäuse **1002** noch kleiner werden. Bei einer Ausführungsform wird das Substrat **902** mit dem verkappten Chip **802** in dem Gehäuse **1002** angeordnet. In einem Beispiel wird nur ein Teil des Substrats **902** von dem Gehäuse **1002** umschlossen, während die Randverbinder **908** außerhalb des Gehäuses **1002** freiliegen.

[0077] Das Fluidikdesign des beispielhaften Gehäuses **1002** weist mindestens einen ersten Kanal **1004**, einen zweiten Kanal **1006** und einen dritten Kanal **1008** auf. Die erste Kanal **1004** und der zweite Kanal **1006** weisen jeweils einen entsprechenden Fluid-Einlass **1010a** bzw. **1010b** auf. Die Fluid-Einlässe stellen Bereiche zum Einspritzen von Fluid in die Patrone **1000** von außerhalb der Patrone **1000** bereit. Die Fluid-Einlässe können auch Bereiche zum Ausstoßen von Fluid aus der Patrone **1000** in die Umgebung der Patrone **1000** bereitstellen. Der dritte Kanal **1008** kann über dem verkappten Chip **802**, der an das Substrat **902** gebondet ist, ausgerichtet werden. Bei einer Ausführungsform befindet sich die Öffnung **814** über dem Sensor-Array im Wesentlichen in dem dritten Kanal **1008**. Bei einer Ausführungsform wird die Referenz-Elektrode **906**, die auf dem Substrat **902** strukturiert ist, ebenfalls so ausgerichtet, dass sie sich in dem dritten Kanal **1008** befindet.

[0078] Der erste Kanal **1004**, der zweite Kanal **1006** und der dritte Kanal **1008** können jeweils Kanalbreiten von etwa 1 mm bis 3 mm haben. Die Kanalhöhe kann etwa 1 mm betragen. Bei einer anderen Ausführungsform sind der erste Kanal **1004**, der zweite Kanal **1006** und/oder der dritte Kanal **1008** Mikrofluidikkanäle mit einer Breiten- und Höhen-Abmessung von weniger als 1 mm. Der erste Kanal **1004**, der zweite Kanal **1006** und der dritte Kanal **1008** können jeweils einen rechteckigen, quadratischen oder halbkreisförmigen Querschnitt haben.

[0079] Bei einigen Ausführungsformen sind der erste Kanal **1004** und/oder der zweite Kanal **1006** mit dem dritten Kanal **1008** verbunden. Auf diese Weise fließt Fluid, das durch den ersten Kanal **1004** fließt, schließlich durch den dritten Kanal **1008**, und ebenso fließt Fluid, das durch den zweiten Kanal **1006** fließt, schließlich ebenfalls durch den dritten Kanal **1008**. Bei einigen Ausführungsformen fließt Fluid aus dem dritten Kanal **1008** schließlich in eine Abwasserkammer **1016**, die alle Fluide sammelt, die durch die Patrone **1000** fließen. Die Abwasserkammer **1016** kann

eine Entlüftungsöffnung (nicht dargestellt) in die Atmosphäre haben, um einen Rückstau-Aufbau in dem Fluidiksystem zu vermeiden.

[0080] Bei einigen Ausführungsformen weisen die Einlässe **1010a** und **1010b** jeweils einen Stopfen **1012a** bzw. **1012b** auf. Die Stopfen **1012a** und **1012b** können aus einem weichen, nachgiebigen Material bestehen, das genau in den Einlass **1010a** oder **1010b** passt, um ihn gegen einen Fluidverlust zu schützen. Der Stopfen **1012a** oder **1012b** kann aus einem Polymermaterial, wie etwa Polytetrafluorethylen (PTFE), oder Kork bestehen. Der Stopfen **1012a** oder **1012b** kann den Einlass **1010a** oder **1010b** abdichten, wobei eine Kapillare den Stopfen **1012a** oder **1012b** durchstechen kann, ohne die Fluidikdichtung zu beeinträchtigen. Die Kapillare kann ein nadelartiges Röhrchen sein, wie etwa eine Spritzenadel. Die Kapillare kann ein hartes, steifes Material aufweisen, wie etwa ein Metall oder einen Hartkunststoff. Die Verbindung der Kapillare mit der Patrone **1000** wird später näher beschrieben, wenn die Verbindung der Patrone **1000** mit einem Analysator erörtert wird.

[0081] Die Patrone **1000** weist einen Probeneinlass **1014** auf, der so eingerichtet ist, dass er eine Probe in den ersten Kanal **1004** (der in **Fig. 10** gezeigt ist) oder den zweiten Kanal **1006** einleitet. In einem Beispiel kann eine Blutprobe über den Probeneinlass **1014** in das Fluidiksystem platziert werden. Nachdem die Probe eingeleitet worden ist, kann der Probeneinlass **1014** unter Verwendung einer Kappe oder einer anderen ähnlichen Struktur abgedichtet werden, um eine lecksichere Dichtung um den Probeneinlass **1014** herzustellen. Bei der Kanal-Anordnung, die in **Fig. 10** gezeigt ist, vermischt sich Fluid, das von dem Einlass **1010a** durch den ersten Kanal **1004** fließt, mit einer Probe, die über den Probeneinlass **1014** eingeleitet wird, und das Gemisch fließt über die Öffnung **814** und die Referenz-Elektrode **906** in den dritten Kanal **1008**. Nachdem die Probe dem Sensor-Array, das über die Öffnung **814** freigelegt ist, zugeführt worden ist, kann eine Wechselwirkung zwischen den Biomolekülen erfolgen, und die FET-Sensoren können zum Detektieren des Vorhandenseins bestimmter Analyten in der Probe oder zum Messen ihrer Konzentration verwendet werden. Das Fluid kann mittels einer durch Druck angetriebenen Strömung entlang und zwischen den verschiedenen Kanälen bewegt werden. Der Druck kann mit einer Spritze erzeugt werden, die Flüssigkeit oder Luft durch die Patrone **1000** drückt, oder durch Druckluft, die gegen die Flüssigkeit drückt, um nur einige Beispiele zu nennen. Weitere Beispiele für Verfahren zum Transportieren von Flüssigkeit durch die Patrone **1000** sind Elektrobefeuchtung oder Verwendung einer chipintegrierten peristaltischen Pumpe. Bei einigen Ausführungsformen kann eine Fluidvermischung in der Patrone **1000** unter Verwendung eines von mehreren Verfahren zum chipintegrierten Mischen durchgeführt werden, die auf dem

Fachgebiet bekannt sind. Die Abmessungen der Fluidikkanäle der Patrone **1000** können so groß sein, dass eine gewisse Fluidvermischung auf Grund der turbulenten Strömung der Flüssigkeit bei ihrer Bewegung durch den Kanal erfolgt. Es dürfte klar sein, dass sich die Position des Probeneinlasses **1014** ändern kann. Zum Beispiel kann sich der Probeneinlass **1014** direkt über der Öffnung **814** befinden, sodass eine Probe, die in den Probeneinlass **1014** eingeleitet wird, auch über das Sensor-Array eingeleitet wird, das durch die Öffnung **814** freigelegt ist.

[0082] Nachdem das Substrat **902** in das Gehäuse ¹⁰⁰² integriert worden ist, kann bei einer Ausführungsform das Sensor-Array, auf das über die Öffnung **814** zugegriffen wird, mit verschiedenen Fangreagenzien funktionalisiert werden. Dieser Prozess kann das Leiten einer Pufferlösung, die die Fangreagenzien aufweist, durch den dritten Kanal **1008** umfassen, sodass die Fangreagenzien die Möglichkeit haben, sich an die verschiedenen FET-Sensoren in dem Sensor-Array zu binden. In einem anderen Beispiel werden die Fangreagenzien direkt über der Öffnung **814** zugeführt, wenn sich der Probeneinlass **1014** über der Öffnung **814** befindet. Nachdem die Fangreagenzien immobilisiert worden sind, kann der Probeneinlass **1014** abgedichtet werden, sodass die Patrone **1000** bis zur Durchführung eines biologischen Abtasttests gelagert werden kann. Die Fangreagenzien können in ihrer Anfangspufferlösung verbleiben, oder es kann eine frische Pufferlösung zugeführt werden, um die Fangreagenzien zu konservieren, während die Patrone **1000** auf den Test wartet. Nachstehend werden Beispiele für verschiedene Fangreagenzien und Tests beschrieben, die mit den Fangreagenzien durchgeführt werden.

[0083] In Fig. 11 ist ein weiteres Design für die verschiedenen Fluidikkanäle der Patrone **1000** gezeigt. Bei diesem Design laufen ein erster Kanal **1104**, der einen ersten Einlass **1102a** hat, und ein zweiter Kanal **1106**, der einen Einlass **1102b** hat, in einem Bereich zusammen, der einen Probeneinlass **1110** hat. Ein dritter Kanal **1108**, der eine Öffnung **814** hat, die darin ausgerichtet ist, verbindet den ersten Kanal **1104** an dem Probeneinlass **1110** mit dem zweiten Kanal **1106**. Die Öffnung **814** stellt einen Pfad hinunter zu einem Chip bereit, um zumindest das Sensor-Array auf dem Chip für das Fluid in dem dritten Kanal **1108** freizulegen. Fluid, das entweder von dem ersten Kanal **1104** oder dem zweiten Kanal **1106** durch den dritten Kanal **1108** fließt, wird schließlich in einer Abwasserkammer **1112** gesammelt. Das Fluid kann auf Grund der Geometrie der verschiedenen Kanäle oder durch Verwenden von Ventilen zum Absperren bestimmter Kanäle zu der Abwasserkammer **1112** geleitet werden. Der Probeneinlass **1110** kann sich ebenfalls über der Öffnung **814** befinden.

[0084] Der erste Kanal **1104**, der zweite Kanal **1106** und/oder der dritte Kanal **1108** können eine Blasenfalle **1114** haben. Die Blasenfalle **1114** kann einen Bereich des Fluidikkanals verkörpern, der einen abrupt größeren Querschnitt (oder eine höhere „Decke“) hat, sodass Luft, die sich in der Lösung befindet, in den zusätzlichen Raum aufsteigen kann, der an der Blasenfalle **1114** entsteht. Es können auch andere Blasenfallen-Konfigurationen verwendet werden, wie ein Fachmann erkennen dürfte. Das Entfernen von Luftblasen aus der Lösung, bevor sie das Sensor-Array unter der Öffnung **814** erreicht, kann wichtig sein, um exakte Abtastergebnisse zu gewährleisten.

[0085] In Fig. 12 ist die Patrone **1000** gezeigt, die mit einem Analysator **1200** zum Durchführen der biologischen Abtastung verbunden ist. Die Patrone **1000** kann zum Beispiel durch Drücken der Patrone **1000** gegen eine Aufnahme-Öffnung des Analysators **1200** in physischen Kontakt mit dem Analysator **1200** gebracht werden. Die Aufnahme-Öffnung des Analysators **1200** kann elektrische Kontaktstellen zum Herstellen von ohmschen Kontakten mit einigen oder allen Randverbindern **908** aufweisen. Ein Rand des Substrats **902** kann genau in eine Aufnahme-Öffnung des Analysators **1200** passen, sodass die Randverbinder **908** gegen entsprechende leitende Kontaktstellen des Analysators **1200** drücken. Weitere Methoden zum Verbinden der Patrone **1000** mit dem Analysator **1200** sind unter anderem, sie miteinander zu verrasten oder sie ineinander zu stecken. Der Analysator **1200** kann so klein sein, dass er leicht transportiert werden kann, und kann in den Handteller eines Erwachsenen passen.

[0086] Bei einigen Ausführungsformen weist der Analysator **1200** mindestens eine erste Spritze **1202a** und eine zweite Spritze **1202b** auf. Die erste Spritze **1202a** und die zweite Spritze **1202b** können jeweils Pufferlösungen oder andere Flüssigkeiten enthalten, die beim Betrieb der Patrone **1000** verwendet werden. Die Spritzen **1202a** und **1202b** haben jeweils eine Nadel **1204a** bzw. **1204b**, die so ausgerichtet sein kann, dass sie in einen Raum außerhalb des übrigen Teils des Analysators **1200** hinein reicht. Bei einigen Ausführungsformen kann die Nadel **1204a** bzw. **1204b** so ausgerichtet werden, dass sie durch Drücken der Patrone **1000** gegen die Aufnahme-Öffnung des Analysators **1200** den entsprechenden Stopfen **1012a** bzw. **1012b** durchsticht und in den Einlass **1010a** bzw. **1010b** eindringt. Bei dieser Ausführungsform ist die Nadel **1204a** bzw. **1204b** ein Beispiel für eine Kapillare, die den entsprechenden Stopfen **1012a** bzw. **1012b** durchsticht. So entsteht eine leaksichere Dichtung zum Überführen einer Lösung von der Spritze **1202a** bzw. **1202b** in den entsprechenden Einlass **1010a** bzw. **1010b** der Patrone **1000**. Es dürfte klar sein, dass, obwohl hier nur zwei Spritzen, die zu zwei Einlässen ausgerichtet sind, beschrieben werden, jede Anzahl von Sprit-

zen und Fluidikeinlässen verwendet werden kann, wie etwa in einem Beispiel, in dem nur eine Spritze zum Verbinden mit nur einem Einlass verwendet wird. Jede Spritze **1202a** bzw. **1202b** kann mit einer Lösung zur Verwendung bei verschiedenen Tests vorgeladen werden. Bei einer weiteren Ausführungsform kann jede Spritze **1202a** bzw. **1202b** von einem Nutzer problemlos herausgenommen und durch eine andere Spritze ersetzt werden.

[0087] Der Kolben, der zu jeder Spritze **1202a** bzw. **1202b** gehört, kann über einen entsprechenden Aktor **1206a** bzw. **1206b** gesteuert werden. Beispiele für den Aktor **1206a** bzw. **1206b** sind ein Schrittmotor und ein Induktionsmotor. Die Geschwindigkeit, mit der die Aktoren **1206a** und **1206b** den Kolben der Spritze **1202a** bzw. **1202b** betätigen, beeinflusst direkt den Durchsatz der Lösung in den Fluidikkanälen der Patrone **1000**. Der Aktor **1206a** bzw. **1206b** kann über ein Motorsteuermodul **1208a** bzw. **1208b** gesteuert werden. Das Motorsteuermodul **1208a** bzw. **1208b** umfasst die Schaltungen, die zum Erzeugen von Spannungen zum Steuern der Geschwindigkeit und des Betriebs des Aktors **1206a** bzw. **1206b** benötigt werden, wie einem Fachmann klar sein dürfte.

[0088] Alle elektrischen Verbindungen, die zu den Randverbindern **908** der Patrone **1000** hergestellt werden, können zu einer Abtastelektronik **1210** geführt werden. Die Abtastelektronik **1210** kann jede Anzahl von diskreten Schaltkreisen, integrierten Schaltkreisen und diskreten anlogen Schaltkreiskomponenten umfassen, die so konfiguriert sind, dass sie zahlreiche verschiedene elektrische Signale zwischen der Abtastelektronik **1210** und den Randverbindern **908** sowohl bereitstellen als auch empfangen. Zum Beispiel kann die Abtastelektronik **1210** so konfiguriert sein, dass sie Strom-, Erdungs- und Taktsignale für die Randverbinder **908** bereitstellt, die im Wesentlichen dazu dienen können, das Sensor-Array und andere Elektronik auf dem Chip **702** mit Strom zu versorgen und zu betreiben. Die Abtastelektronik **1210** kann außerdem verschiedene Vorspannungspegel zum Aktivieren der Gates bestimmter FET-Sensoren in dem Sensor-Array bereitstellen. Die Abtastelektronik **1210** kann Signale empfangen, die Drain-Ströme darstellen, die von bestimmten FET-Sensoren gemessen werden, und kann Signale empfangen, die Ausgangssignale von Temperatursensoren auf dem Chip **702** darstellen. Die Abtastelektronik **1210** kann diese empfangenen Daten in einem Speicher speichern oder kann die empfangenen Daten dazu verwenden, die Vorspannungspegel zu ändern oder die Wärmemenge zu ändern, die von den Heizelementen auf dem Chip **702** erzeugt wird. Im Allgemeinen steuert die Abtastelektronik **1210** alle Signale, die in Zusammenhang mit der Bioabtastung stehen, die von dem Sensor-Array der Patrone **1000** durchgeführt wird.

[0089] Bei einigen Ausführungsformen weist der Analysator **1200** außerdem einen Prozessor **1212** auf, der die Funktionen und die Zeitsteuerung jedes der anderen Module des Analysators **1200** steuert, wie etwa des Motorsteuermoduls **1208a** bzw. **1208b** und der Abtastelektronik **1210**. Der Prozessor **1212** kann eine Art zentrale Verarbeitungseinheit (CPU) oder Microcontroller sein und kann von einem Nutzer so programmiert werden, dass er bestimmte Funktionen in Zusammenhang mit dem Betrieb des Analysators **1200** ausführt. Der Prozessor **1212** kann so konfiguriert sein, dass er Signale analysiert, die von der Abtastelektronik **1210** empfangen werden, um einen Konzentrationswert eines gegebenen Analyten aus der Probe in der Patrone **1000** zu bestimmen. Daten, die sich auf die ermittelten Konzentrationswerte beziehen, können in einem Speicher des Analysators **1200** gespeichert werden. Bei einer weiteren Ausführungsform bestimmt die Abtastelektronik **1210** einen Konzentrationswert eines gegebenen Analyten aus der Probe in der Patrone **1000** und ist weiterhin so konfiguriert, dass sie Daten, die sich auf die ermittelten Konzentrationswerte beziehen, in einem Speicher des Analysators **1200** speichert.

[0090] Bei einigen Ausführungsformen weist der Analysator **1200** ein Kommunikationsmodul **1214** auf, das so konfiguriert ist, dass es Daten an eine externe Verarbeitungsvorrichtung sendet. Der Prozessor **1212** kann mit dem Kommunikationsmodul **1214** elektrisch verbunden werden, um die Datenübertragung zu steuern. Die Kommunikation kann drahtgebunden oder drahtlos erfolgen. Beispiele für die drahtgebundene Kommunikation sind Datenübertragung über ein Netzkabel oder Datenübertragung über ein USB-Kabel (USB: universal serial bus). Die drahtlose Kommunikation kann Hochfrequenz-Übertragung, Bluetooth, WiFi, 3G oder 4G umfassen. Das Kommunikationsmodul **1214** kann ebenfalls so konfiguriert sein, dass es Daten von der externen Verarbeitungsvorrichtung empfängt. Zum Beispiel kann ein Programm für die Verfahrensweise zum Betreiben der verschiedenen Komponenten des Analysators **1200** an das Kommunikationsmodul **1214** gesendet werden und von dem Prozessor **1212** abgearbeitet werden. Das Kommunikationsmodul **1214** kann jede Anzahl von bekannten Hardware-Komponenten zum Unterstützen von analoger und/oder digitaler Datenübertragung und -empfang umfassen.

[0091] Nachdem eine Bioabtastung durchgeführt worden ist, kann die Patrone **1000** aus dem Analysator **1200** herausgenommen werden und verworfen werden. Außerdem können die Spritzen **1202a** und **1202b** aus dem Analysator **1200** herausgenommen werden und verworfen werden. Somit verbleiben alle Reagenzien entweder in der Patrone **1000** oder in den Spritzen **1202a** und **1202b**, und es wird kein anderer Teil des Analysators **1200** verunreinigt. Auf diese Weise kann ein einzelner Analysator **1200** zum

Testen einer Anzahl von weiteren Patronen wieder verwendet werden, wobei jede Patrone einzeln mit verschiedenen Fangreagenzien funktionalisiert werden kann, um einen anderen Bioabtest durchzuführen.

[0092] Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Spritzen **1202a** und **1202b** an der Patrone **1000** integriert, und durch die Verbindung zwischen der Patrone **1000** und dem Analysator **1200** werden die zugehörigen Kolben der Spritzen **1202a** und **1202b** zu den Aktoren 1206a und 1206b an dem Analysator **1200** ausgerichtet. Bei dieser Ausführungsform weist der Analysator **1200** überhaupt keine Behälter auf, die Reagenzien enthalten.

[0093] Bei einer weiteren Ausführungsform weist die Patrone **1000** eine oder mehrere Kapillaren auf, die durch den entsprechenden Stopfen **1012a** bzw. **1012b** gestochen werden. Bei dieser Ausführungsform verbinden sich die Kapillaren fluidisch mit den übrigen Spritzen **1202a** bzw. **1202b** in dem Analysator **1200**, wenn die Patrone **1000** mit dem Analysator **1200** verbunden wird. Nachdem ein Bioabtest durchgeführt worden ist, kann die Patrone **1000** zusammen mit ihren Kapillaren aus dem Analysator **1200** herausgenommen werden und entsorgt werden.

[0094] In **Fig. 13** ist ein beispielhaftes Verfahren **1300** dargestellt. Das Verfahren **1300** kann von dem Analysator **1200** durchgeführt werden, nachdem die Patrone **1000** mit dem Analysator **1200** verbunden worden ist. Weitere Schritte, die sich auf den Fluidtransport und die elektrische Messung beziehen und nicht in **Fig. 13** gezeigt sind, können vor, zwischen oder nach den angegebenen Schritten des Verfahrens **1300** ausgeführt werden. Die verschiedenen Schritte des Verfahrens **1300** können in einer anderen Reihenfolge als der dargestellten ausgeführt werden. Bei einer Ausführungsform wird das Verfahren **1300** erst dann durchgeführt, nachdem die Fangreagenzien in der Patrone **1000** immobilisiert worden sind.

[0095] Im Bock **1302** fließt eine erste Lösung durch einen ersten Kanal einer Patrone. Die erste Lösung kann über einen Einlass, der mit dem ersten Kanal verbunden ist, in die Patrone gelangen. Die erste Lösung kann von einer Spritze bereitgestellt werden, die eine Nadel hat, die einen Stopfen durchsticht, der sich an dem Einlass des ersten Kanals befindet. Die erste Lösung kann eine Pufferlösung zum Herstellen eines stabilen pH-Milieus sein.

[0096] Im Bock **1304** werden die Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabstastung des Sensor-Arrays in der ersten Lösung kalibriert. Die Kalibrierung kann zum Messen eines Rausch- oder Hintergrundsignals der verschiedenen FET-Sensoren durchge-

führt werden. Die Messergebnisse können gespeichert und später bei der Detektion von Biomolekülen von dem gemessenen Signal subtrahiert werden, um zu versuchen, das Rauschen zu verringern und ein deutlicheres Detektionssignal zu erzielen. Die erste Lösung muss sich über dem Sensor-Array und der Referenz-Elektrode, die in dem Hauptdetektionskanal angeordnet ist, befinden, um die Kalibrierung durchzuführen. Bei einigen Ausführungsformen fließt die erste Lösung während der Kalibrierungsmessung nicht. Bei einigen Ausführungsformen stellt die Kalibrierungsmessung die Grundschwelenspannung für die FET-Sensoren dar.

[0097] Im Bock **1306** wird eine Probe über einen Probeneinlass in das Fluidik-Netzwerk der Patrone eingeleitet. Die Probe kann eine flüssige Probe, wie etwa eine Blutprobe, sein. Bei einigen Ausführungsformen ist die Probe eine halb feste Probe, die in der Lösung zerfällt. Nachdem die Probe über den Probeneinlass eingeleitet worden ist, kann der Probeneinlass unter Verwendung einer Kappe oder einer anderen ähnlichen Struktur abgedichtet werden.

[0098] Im Bock **1308** fließt eine zweite Lösung durch einen zweiten Kanal der Patrone. Die zweite Lösung kann die gleiche Lösung wie die erste Lösung sein. Die Wege der zweiten Lösung können sich mit denen der Probe kreuzen, die im Bock **1306** in das Fluidiksystem eingeleitet worden ist, und die zweite Lösung kann sich mit der Probe vermischen. Das Gemisch aus der Probe und der zweiten Lösung kann dann durch den zweiten Kanal und in den Hauptdetektionskanal fließen, in dem sich das Sensor-Array befindet. Die zweite Lösung kann einer Pufferlösung sein. In einem Beispiel ist die zweite Lösung eine Lysepufferlösung. Die zweite Lösung kann mittels einer durch Druck angetriebenen Strömung entlang und zwischen den verschiedenen Kanälen bewegt werden. Der Druck kann mit einer Spritze erzeugt werden, die Flüssigkeit oder Luft durch die Patrone drückt, oder durch Druckluft, die gegen die zweite Lösung drückt, um nur einige Beispiele zu nennen. Weitere Beispiele für Verfahren zum Befördern der zweiten Lösung durch die Patrone sind Elektrobefeuchtung und Verwendung einer chipintegrierten peristaltischen Pumpe.

[0099] Im Bock **1310** werden Biomoleküle, die sich in der Probe befinden, über dem Sensor-Array inkubiert. Die Inkubation kann eine bestimmte Zeit lang, zum Beispiel 30 s bis 10 min, durchgeführt werden. Während der Inkubation fließt die Probe, die mit der zweiten Lösung vermischt ist, möglicherweise nicht, oder sie fließt mit einer sehr geringen Fließgeschwindigkeit. Die Fließgeschwindigkeit kann so konzipiert werden, dass eine Zeit lang frische Lösung über dem Sensor-Array bereitgestellt wird, aber die Strömung nicht so stark ist, dass die Fangreagenzien beschä-

diget werden oder keine Bindungsreaktionen auftreten können.

[0100] Im Bock **1312** wird nach dem Ablauf der Inkubationszeit eine dritte Lösung durch den ersten Kanal der Patrone und durch den Hauptdetektionskanal geleitet, um im Wesentlichen die gesamte Probe, die mit der zweiten Lösung vermischt ist, in die Abwasserkammer zu drücken. Die dritte Lösung kann eine bestimmte Zeit lang durch den Hauptdetektionskanal eingespritzt werden, um zu gewährleisten, dass die Probe aus dem Hauptdetektionskanal entfernt worden ist. Die dritte Lösung, die in dem Bock **1312** verwendet wird, sollte idealerweise die Gleiche wie die erste Lösung sein. Bei einer weiteren Ausführungsform ist die dritte Lösung von der ersten Lösung verschieden. Die dritte Lösung kann einer Pufferlösung sein.

[0101] Im Bock **1314** wird das Ausgangssignal von dem Sensor-Array gemessen, um zu ermitteln, ob Bindungsreaktionen aufgetreten sind. Das Sensor-Ausgangssignal kann ein Drain-Strom sein, der von einem oder mehreren der Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung in dem Sensor-Array gemessen wird. Der gemessene Drain-Strom kann mit einem Drain-Strom verglichen werden, der während der Kalibrierung dieses Sensors im Bock **1304** gemessen worden ist. Wenn sich die Schwellenspannung (die z. B. annähernd der Spannung entspricht, die zum Einschalten des FET und zum Fließenlassen des Drain-Stroms erforderlich ist) gegenüber dem Zeitpunkt der Kalibrierung des Sensors geändert hat, kann festgestellt werden, dass eine Bindungsreaktion aufgetreten ist und ein Target-Analyt in der Probe vorhanden war. Die Größe und das Vorzeichen der Änderung der Schwellenspannung können von zahlreichen Faktoren abhängen, wie etwa davon, ob der Dual-Gate-FET-Sensor mit Rückseitenabtastung ein n-Kanal-Bauelement oder ein p-Kanal-Bauelement ist, von der Art des detektierten Analyten und von der Größe der positiven oder negativen Ladung, die mit den Analyten verbunden ist. In einem anderen Beispiel ist das gemessene Ausgangssignal von dem Sensor-Array die Schwellenspannung selbst, die mit einer Schwellenspannung verglichen werden kann, die bei der Kalibrierung dieses Sensors im Bock **1304** gemessen worden ist.

Chemie, Biologie und Schnittstelle

[0102] Die Vorrichtungen, Systeme und Verfahren der Erfindung, die in dieser Anmeldung beschrieben sind, können zum Detektieren und/oder Überwachen von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Entitäten verwendet werden. Die Wechselwirkungen umfassen biologische und chemische Reaktionen zum Detektieren von Target-Analyten in einer Testprobe. Als ein Beispiel können Reaktionen, wie etwa physikalische, chemische, biochemische oder

biologische Umwandlungen, überwacht werden, um die Entstehung von Zwischenprodukten, Nebenprodukten, Produkten und Kombinationen davon zu detektieren. Darüber hinaus können die Vorrichtungen, Systeme und Verfahren der Erfindung zum Detektieren dieser Reaktionen in verschiedenen Assays, die hier beschrieben sind, verwendet werden, unter anderem Assays von zirkulierenden Tumorzellen, die bei Flüssigkeitsbiopsien verwendet werden, und Chelatbildungs-Assays zum Detektieren von Schwermetallen und anderen Umweltschadstoffen. Diese Assays und Reaktionen können in einem einzelnen Format oder in einem Array-Format, z. B. zum Detektieren mehrerer Target-Analyten, überwacht werden.

Beispiele für die biologische Abtastung mit einem DGBSS-FET-Sensor

[0103] In Fig. **14** wird ein beispielhafter Bioabtasttest unter Verwendung des vorstehend beschriebenen Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabtastung durchgeführt. Eine Proben-DNA **1404** (ein Beispiel für ein Fangreagens) wird mittels eines Verbindungsmoleküls **1402** an die Grenzschicht **508** gebunden. Das Verbindungsmolekül **1402** kann eine reaktive chemische Gruppe haben, die sich an einen Teil der Grenzschicht **508** bindet. Ein Beispiel für Verbindungsmoleküle sind Thiole. Verbindungsmoleküle können auch durch Silanisierung der Oberfläche der Grenzschicht **508** oder durch Behandeln der Oberfläche der Grenzschicht **508** mit Ammoniak(NH₃)-Plasma zur Bildung von reaktiven NH₂-Gruppen auf der Oberfläche gebildet werden. Der Silanisierungsprozess umfasst das Behandeln der Oberfläche der Grenzschicht **508** nacheinander mit verschiedenen Chemikalien zur Bildung von kovalent gebundenen Molekülen auf der Oberfläche der Grenzschicht **508**, wie einem Fachmann bekannt sein dürfte. Die Proben-DNA **1404** stellt eine einzelsträngige DNA dar. Bei einer Ausführungsform wird das Verbindungsmolekül **1402** an die Grenzschicht **508** gebunden, bevor Schritte des Verfahrens **1300** ausgeführt werden. Die Proben-DNA **1404** kann auch an das Verbindungsmolekül **1402** gebunden werden, bevor Schritte des Verfahrens **1300** ausgeführt werden. In einem weiteren Beispiel wird die Proben-DNA **1404** bereits im Bock **1302** des Verfahrens **1300** an das Verbindungsmolekül **1402** gebunden.

[0104] Der Dual-Gate-FET-Sensor mit Rückseitenabtastung, der in Fig. **14** gezeigt ist, ist bei einer Ausführungsform ein FET in einem Sensor-Array, das sich auf einem Chip befindet, wie etwa dem vorstehend beschriebenen Chip **702**. Das Verbindungsmolekül **1402** kann an die Grenzschicht **508** gebunden werden, bevor ein Wafer, der den Chip **702** enthält, zersägt wird, um den Chip **702** von dem Wafer zu trennen.

[0105] Die Proben-DNA **1404** kann auf der Grenzschicht **508** immobilisiert werden, bevor der FET-Sensor eine Probe **1401** erhält. Die Probe **1401** kann eine passende einzelsträngige DNA-Sequenz **1406** umfassen, die sich fest an die zu ihr passende Proben-DNA **1404** bindet. Die Bindung weiterer DNA erhöht die negative Ladung, die auf der Grenzschicht **508** und direkt über dem Kanalbereich **208** des FET-Sensors vorhanden ist.

[0106] Die DNA-Bindung ist konzeptionell in **Fig. 15A** dargestellt. Hier bindet sich eine Proben-DNA, die die Nucleinsäuresequenz TCGA hat, an ihren komplementär passenden Strang, der die Nucleinsäuresequenz AGCT hat. Alle nicht passenden Sequenzen hybridisieren nicht mit den Proben-DNA-Sequenzen. Die Bindung der passenden DNA erhöht die negative Ladung, die an der Grenzfläche der Grenzschicht **508** entsteht. In dem Beispiel, das in **Fig. 15A** gezeigt ist, ist die Grenzschicht **508** Hafniumoxid.

[0107] **Fig. 15B** zeigt eine Änderung der Schwellenspannung des Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabastung, wenn passende DNA an die Oberfläche der Grenzschicht **508** gebunden wird. Kurz gesagt, eine Spannung wird an das Fluid-Gate **510** angelegt, bis sich der FET-Sensor „einschaltet“ und Strom zwischen dem Drain-Bereich **206** und dem Source-Bereich **204** fließt. Wenn auf Grund der komplementären DNA-Bindung mehr negative Ladung an der Grenzschicht **508** vorhanden ist, ist eine höhere Spannung zum Herstellen der leitenden Inversionsschicht in dem Kanalbereich **208** erforderlich. Somit kann bei einer Ausführungsform eine höhere Spannung an das Fluid-Gate **510** angelegt werden, bevor der FET-Sensor als Leiter wirkt und ein I_{ds} -Strom fließt. Diese Differenz in der Schwellenspannung kann gemessen werden und zum Ermitteln nicht nur des Vorhandenseins der zu dem Target passenden DNA-Sequenz, sondern auch ihrer Konzentration verwendet werden. Es dürfte klar sein, dass eine netto-positive gespeicherte Ladung an der Grenzschicht **508** zu einem Absinken der Schwellenspannung statt zu einem Anstieg führt. Darüber hinaus hat die Änderung der Schwellenspannung für einen n-Kanal-FET ein Vorzeichen, das dem für einen p-Kanal-FET entgegengesetzt ist.

[0108] In **Fig. 16** wird ein weiterer beispielhafter Bioabtest unter Verwendung des Dual-Gate-FET-Sensors mit Rückseitenabastung durchgeführt. Proben-Antikörper **1604** (ein weiteres Beispiel für Fangreagenzien) werden mittels Verbindungsmolekülen **1602** an die Grenzschicht **508** gebunden. Die Verbindungsmoleküle **1602** können eine reaktive chemische Gruppe haben, die sich an einen Teil der Grenzschicht **508** bindet. Eine Probenlösung **1601** kann über den Proben-Antikörpern **1604** bereitgestellt werden, um zu ermitteln, ob sich die passen-

den Antigene in der Probenlösung **1601** befinden. Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungsmoleküle **1602** an die Grenzschicht **508** gebunden, bevor Schritte des Verfahrens **1300** ausgeführt werden. Die Proben-Antikörper **1604** können auch an die Verbindungsmoleküle **1602** gebunden werden, bevor Schritte des Verfahrens **1300** ausgeführt werden. In einem weiteren Beispiel werden die Proben-Antikörper **1604** bereits im Bock **1302** des Verfahrens **1300** an die Verbindungsmoleküle **1602** gebunden.

[0109] In **Fig. 17** ist der Prozess der Bindung der passenden Antigene an die Proben-Antikörper **1604** dargestellt. Hier binden sich passende Antigene an die immobilisierten Proben-Antikörper, während sich nicht-passende Antigene nicht binden. Ähnlich wie bei dem vorstehend beschriebenen DNA-Hybridisierungsprozess ändern die passenden Antigene die gespeicherte Ladung, die an der Grenzschicht **508** vorhanden ist. Die Änderung der Schwellenspannung auf Grund der gespeicherten Ladung von den passenden Antikörpern, die sich an die Proben-Antikörper binden, wird im Wesentlichen in der gleichen Weise gemessen, die vorstehend unter Bezugnahme auf **Fig. 15B** erörtert worden ist.

Schlussbemerkungen

[0110] Es ist klar, dass der Abschnitt „Detaillierte Beschreibung“ und nicht der Abschnitt „Zusammenfassung“ zum Interpretieren der Ansprüche verwendet werden soll. Der Abschnitt „Zusammenfassung“ kann eine oder mehrere, aber nicht alle, beispielhaften Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung darlegen, die von den Erfindern in Betracht gezogen werden, und soll daher in keiner Weise die vorliegende Erfindung und die beigefügten Ansprüche beschränken.

[0111] Es dürfte klar sein, dass die hier verwendete Phraseologie oder Terminologie der Beschreibung und nicht der Beschränkung dient, sodass die Phraseologie oder Terminologie der vorliegenden Patentbeschreibung von einem Fachmann vor dem Hintergrund der Grundsätze interpretiert werden soll.

[0112] Der Umfang und Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung dürfen nicht durch eine der vorstehend beschriebenen beispielhaften Ausführungsformen beschränkt werden, sondern sollen nur gemäß den beigefügten Ansprüchen und deren Äquivalenten definiert werden.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 2013/0200438 [0043]
- US 2014/0252421 [0043]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Ellington und Szostak, 1990, 1992; Tuerk und Gold, 1990 [0028]
- Eugene W. M Ng et al., 2006 [0028]
- Moschou et al. in „Surface and Electrical Characterization of Ag/AgCl Pseudo-Reference Electrodes Manufactured with Commercially Available PCB Technologies“ („Oberflächen- und elektrische Charakterisierung von Ag/AgCl-Pseudo-Referenz-Elektroden, die mit Technologien für handelsübliche Leiterplatten hergestellt werden“), Sensors, Jg. 15(8), 2015, S. 18102 - 18113 [0061]

Patentansprüche

1. Fluidikpatrone mit:
 einem Substrat, das Folgendes aufweist:
 eine Vielzahl von Kontakt-Pads, die so konfiguriert sind, dass sie sich elektrisch mit einem Analysator verbinden,
 einen Halbleiterchip, der ein Array von Sensoren umfasst, und
 eine Referenz-Elektrode;
 einem ersten Fluidikkanal, der einen ersten Einlass hat und mit einem zweiten Fluidikkanal verbunden ist, wobei der zweite Fluidikkanal so ausgerichtet ist, dass das Array von Sensoren und die Referenz-Elektrode in dem zweiten Fluidikkanal angeordnet sind;
 einem Probeneinlass zum Platzieren einer Probe in einem Pfad des ersten Fluidikkanals oder des zweiten Fluidikkanals; und
 einem ersten Stopfen, der an dem ersten Einlass angeordnet ist und ein nachgiebiges Material aufweist, das so konfiguriert ist, dass es von einer Kapillare durchstoßen werden kann, ohne dass Flüssigkeit durch den ersten Stopfen durchsickert.
2. Fluidikpatrone nach Anspruch 1, die weiterhin einen dritten Fluidikkanal aufweist, der einen zweiten Einlass hat.
3. Fluidikpatrone nach Anspruch 2, wobei der dritte Fluidikkanal mit dem zweiten Fluidikkanal verbunden ist.
4. Fluidikpatrone nach Anspruch 2 oder 3, die weiterhin einen zweiten Stopfen aufweist, der an dem zweiten Einlass angeordnet ist und ein nachgiebiges Material aufweist, das so konfiguriert ist, dass es von einer Kapillare durchstoßen werden kann, ohne dass Flüssigkeit durch den zweiten Stopfen durchsickert.
5. Fluidikpatrone nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
 der erste Stopfen und der zweite Stopfen so konfiguriert sind, dass sie sich zu einer ersten Kapillare und einer zweiten Kapillare ausrichten, die mit dem Analysator verbunden sind, und
 sich die mehreren Kontakt-Pads mit dem Analysator verbinden, wenn die Fluidikpatrone und der Analysator in physischen Kontakt gebracht werden.
6. Fluidikpatrone nach Anspruch 5, wobei die erste Kapillare und die zweite Kapillare den ersten Stopfen bzw. den Stopfen durchstechen, wenn die Fluidikpatrone und der Analysator in physischen Kontakt gebracht werden.
7. Fluidikpatrone nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Substrat eine Leiterplatte ist.
8. Fluidikpatrone nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die weiterhin eine Abwasserkammer aufweist, die mit dem zweiten Fluidikkanal verbunden ist.
9. Fluidikpatrone nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine oder mehrere Sensoren des Arrays von Sensoren eine Vielzahl von Proben-Molekülen aufweisen, die so konfiguriert sind, dass sie sich an ein Target-Molekül binden, das in der Probe vorhanden ist.
10. Fluidikpatrone nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Array von Sensoren ein Array von Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung umfasst.
11. Fluidikpatrone mit:
 einem ersten Fluidikkanal, der einen ersten Einlass hat und mit einem zweiten Fluidikkanal verbunden ist, wobei der zweite Fluidikkanal so ausgerichtet ist, dass ein Array von Sensoren und eine Referenz-Elektrode in dem zweiten Fluidikkanal angeordnet sind;
 einem Probeneinlass zum Platzieren einer Probe in einem Pfad des ersten Fluidikkanals oder des zweiten Fluidikkanals; und
 einem ersten Stopfen, der an dem ersten Einlass angeordnet ist und ein nachgiebiges Material aufweist, das so konfiguriert ist, dass es von einer Kapillare durchstoßen werden kann, ohne dass Flüssigkeit durch den ersten Stopfen durchsickert, wobei die Kapillare mit einem Analysator verbunden wird und den ersten Stopfen durchsticht, wenn die Fluidikpatrone und der Analysator in physischen Kontakt gebracht werden.
12. Fluidikpatrone nach Anspruch 11, wobei das Array von Sensoren ein Array von Dual-Gate-FET-Sensoren mit Rückseitenabtastung umfasst.
13. Fluidikpatrone nach Anspruch 11 oder 12, wobei ein oder mehrere Sensoren des Arrays von Sensoren eine Vielzahl von Proben-Molekülen aufweisen, die so konfiguriert sind, dass sie sich an ein Target-Molekül binden, das in der Probe vorhanden ist.
14. Fluidikpatrone nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die Vielzahl von Proben-Molekülen DNA, RNA und/oder Antikörper umfasst.
15. Fluidikpatrone nach einem der Ansprüche 11 bis 14, die weiterhin ein Substrat mit einer Vielzahl von Kontakt-Pads, die so konfiguriert sind, dass sie sich mit dem Analysator elektrisch verbinden, einen Halbleiterchip mit dem Array von Sensoren und die Referenz-Elektrode aufweist.
16. Analysator, der zum Verbinden mit einer Fluidikpatrone konfiguriert ist, mit:

einer Spritze, die so angeordnet ist, dass sich eine Nadel der Spritze zu einer entsprechenden Einlassöffnung der Fluidikpatrone ausrichtet, wenn die Fluidikpatrone physisch mit dem Analysator verbunden wird;

einem Aktor, der so konfiguriert ist, dass er den Betrieb der Spritze steuert;

einem Abtastmodul, das so konfiguriert ist, dass es Signale über eine Vielzahl von leitenden Pads an die Fluidikpatrone sendet und von dieser empfängt, wobei die leitenden Pads in Kontakt mit einer entsprechenden Vielzahl von leitenden Pads an der Fluidikpatrone kommen, wenn die Fluidikpatrone physisch mit dem Analysator verbunden wird; und

einem Prozessor, der elektrisch mit dem Abtastmodul verbunden ist und so konfiguriert ist, dass er einen Konzentrationswert eines gegebenen Analyten aus einer Probe in der Fluidikpatrone auf Grund von Signalen ermittelt, die von der Fluidikpatrone empfangen werden.

17. Analysator nach Anspruch 16, der weiterhin eine Aktorsteuereinheit aufweist, die so konfiguriert ist, dass sie den Betrieb des Aktors steuert.

18. Analysator nach Anspruch 17, wobei der Prozessor weiterhin mit der Aktorsteuereinheit elektrisch verbunden ist.

19. Analysator nach einem der Ansprüche 16 bis 18, der weiterhin mindestens eine weitere Spritze aufweist, die so angeordnet ist, dass sich die Nadel der mindestens einen weiteren Spritze zu einer entsprechenden Einlassöffnung der Fluidikpatrone ausrichtet, wenn die Fluidikpatrone physisch mit dem Analysator verbunden wird.

20. Analysator nach einem der Ansprüche 16 bis 19, der weiterhin einen Speicher aufweist, der so konfiguriert ist, dass er Daten speichert, die sich auf den von dem Prozessor ermittelten Konzentrationswert eines gegebenen Analyten beziehen.

Es folgen 17 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

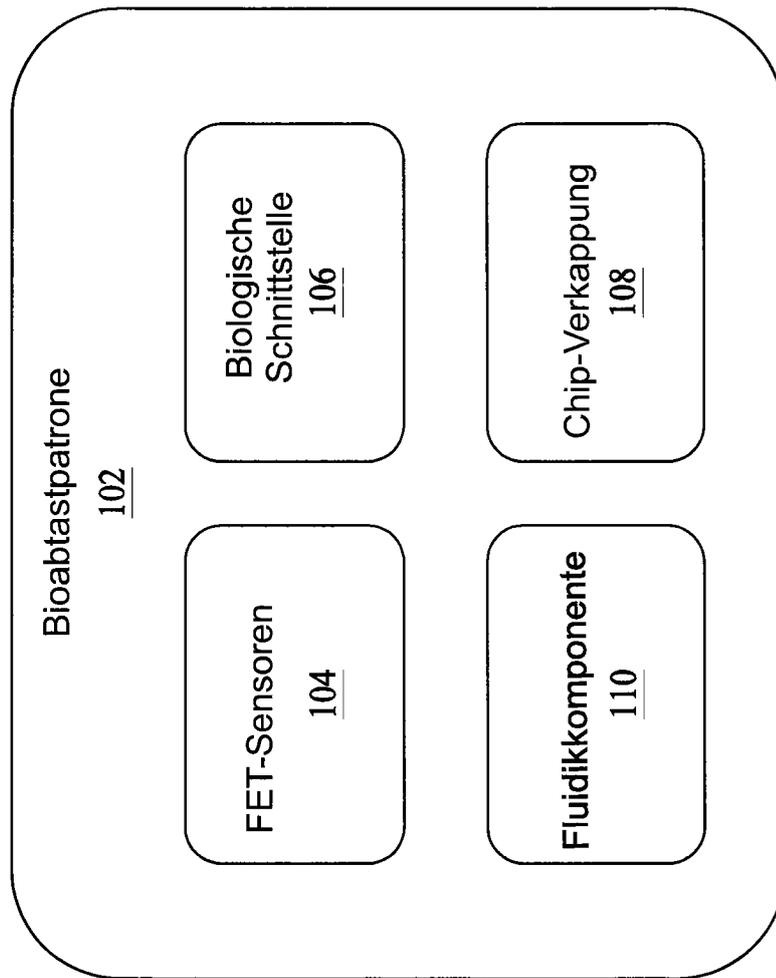


FIG. 1

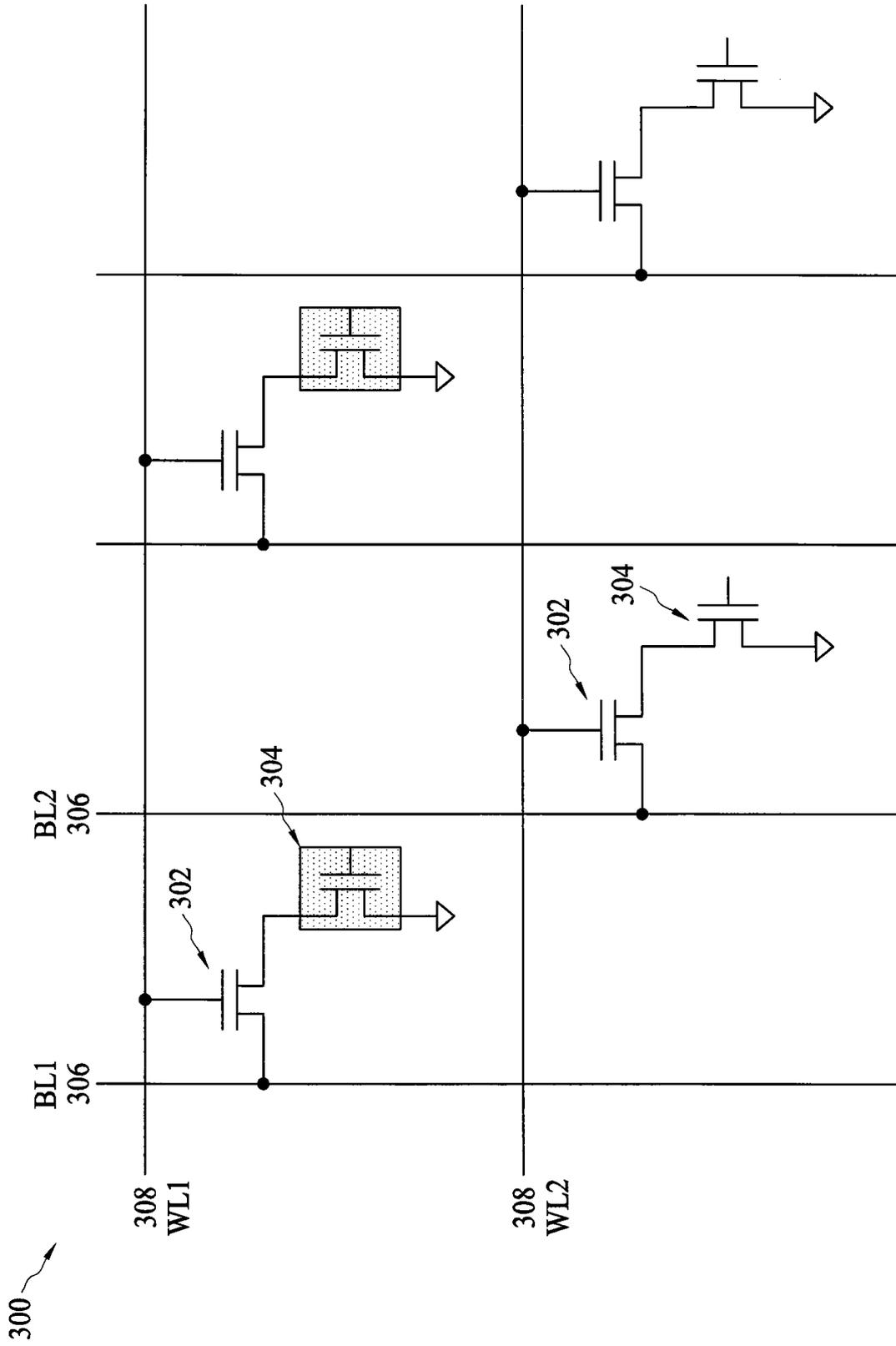


FIG. 3

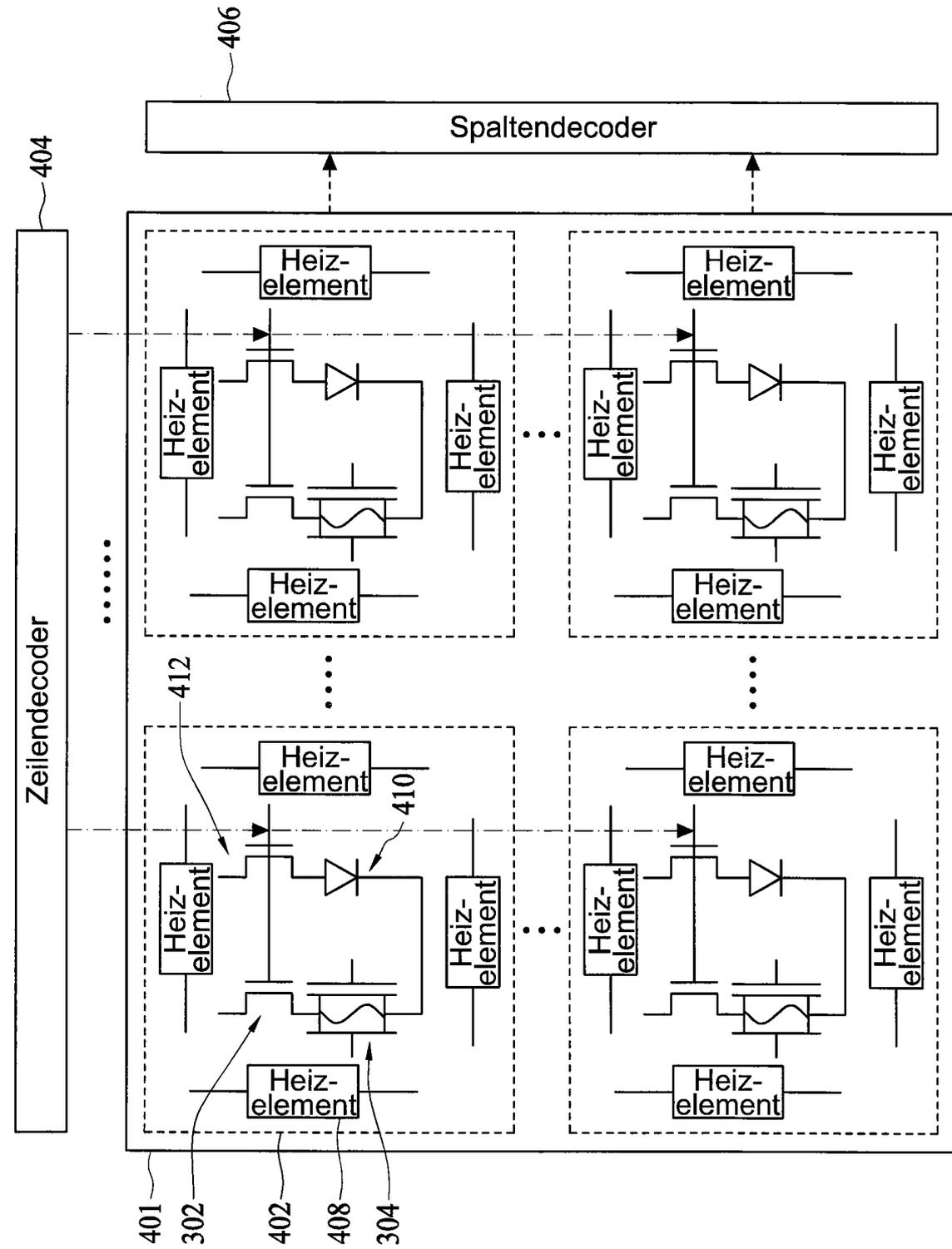


FIG. 4

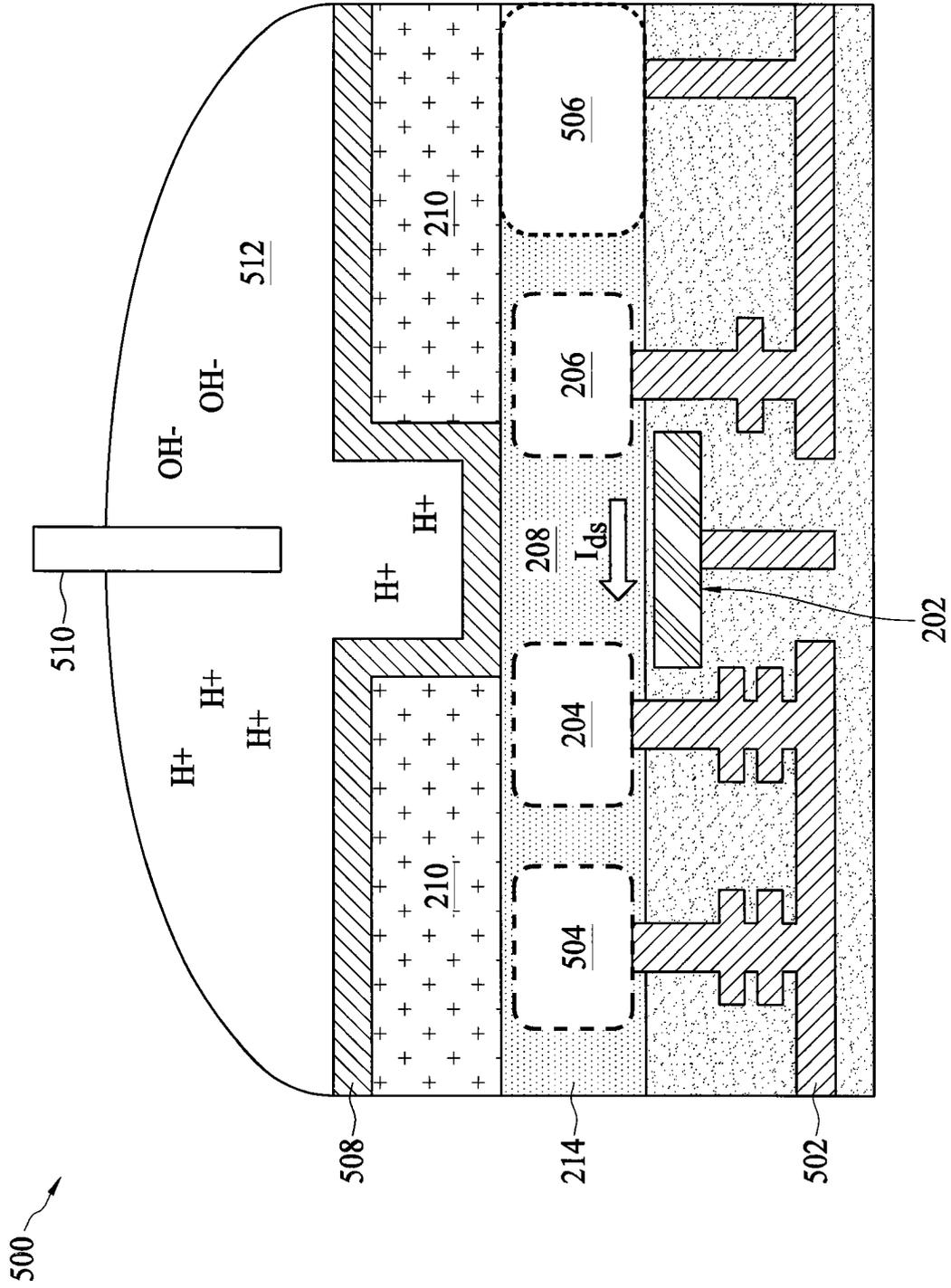


FIG. 5

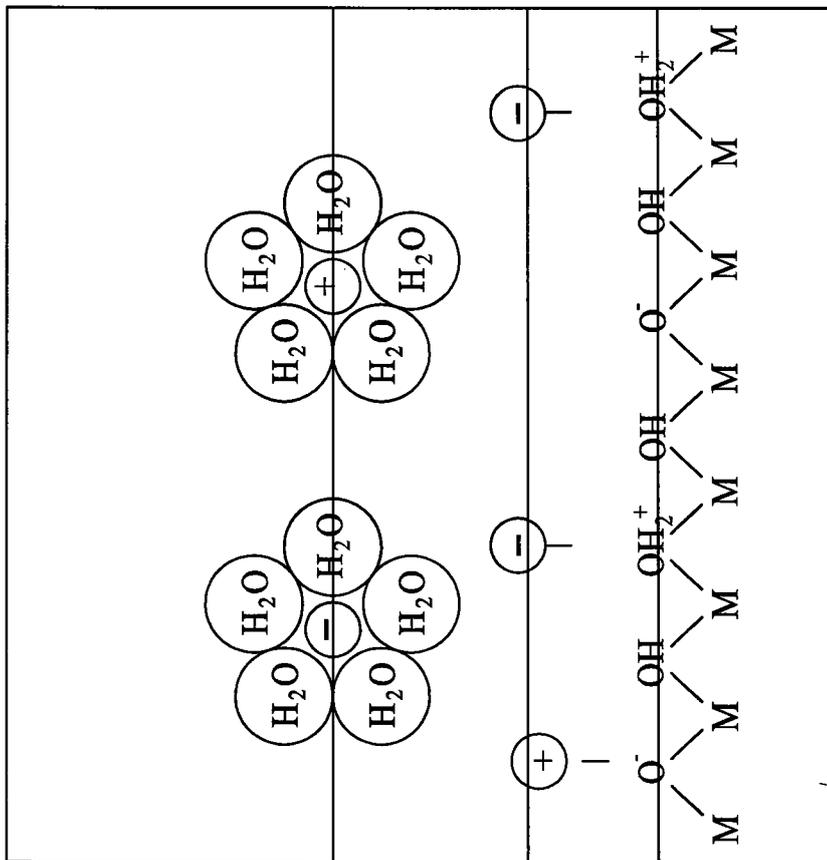


FIG. 6A

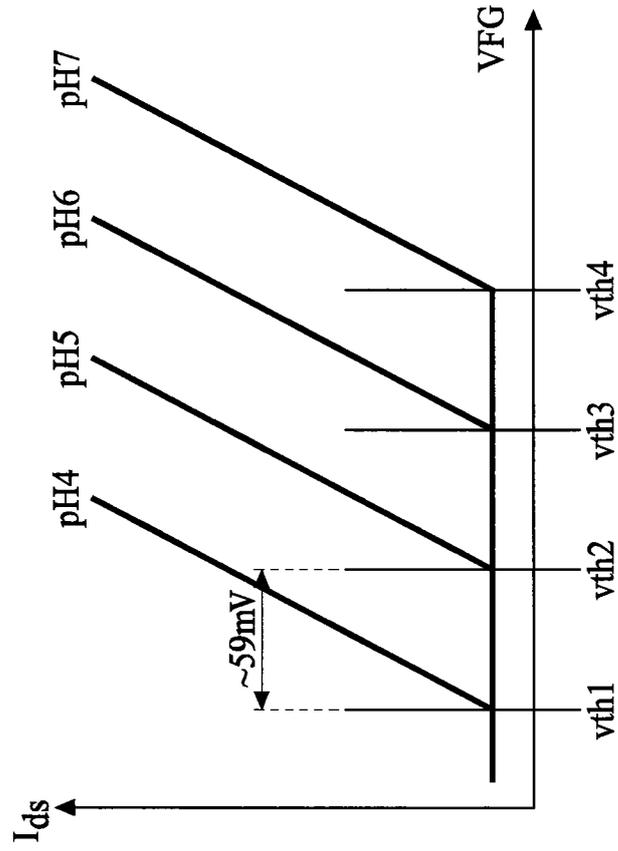


FIG. 6B

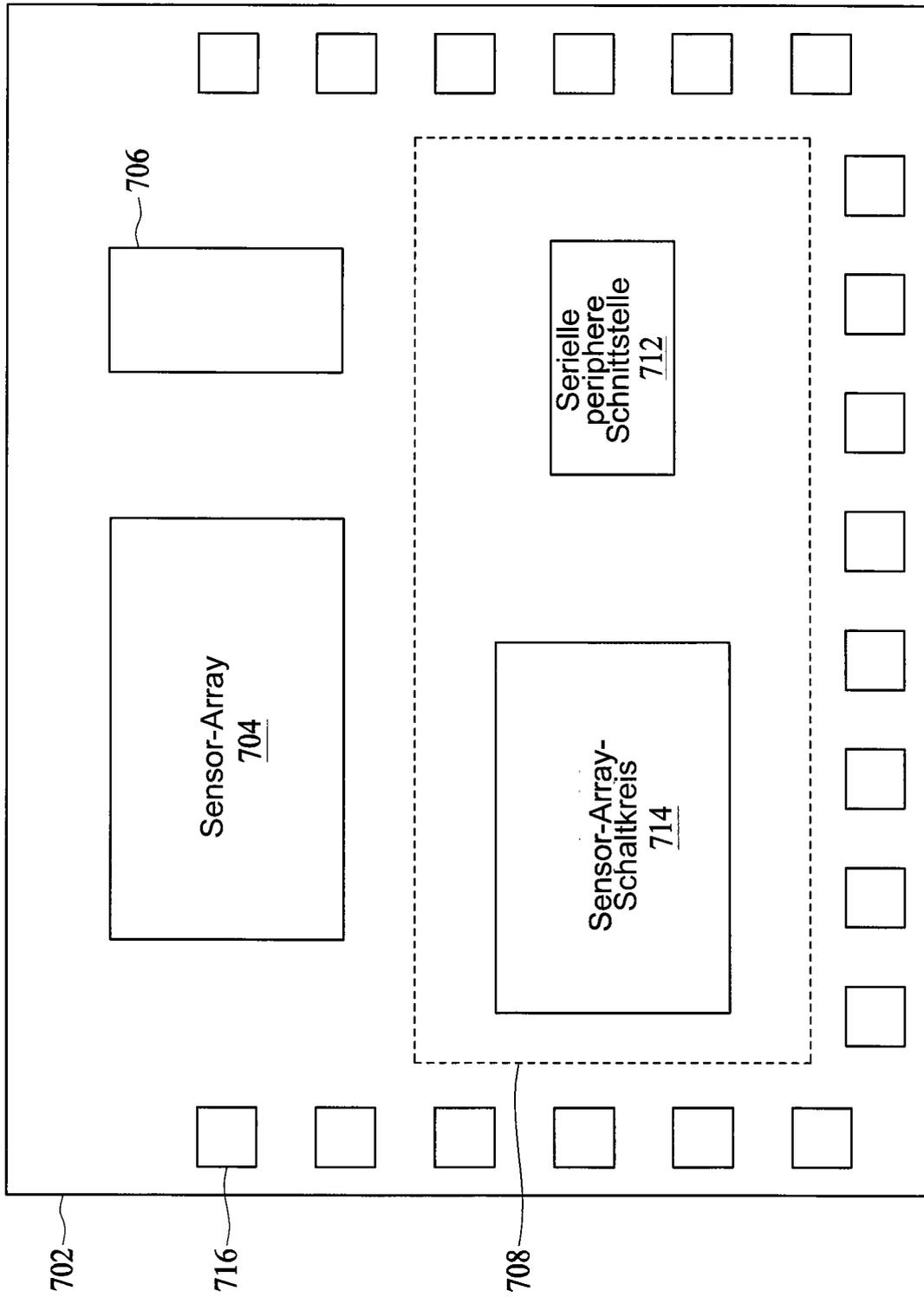


FIG. 7

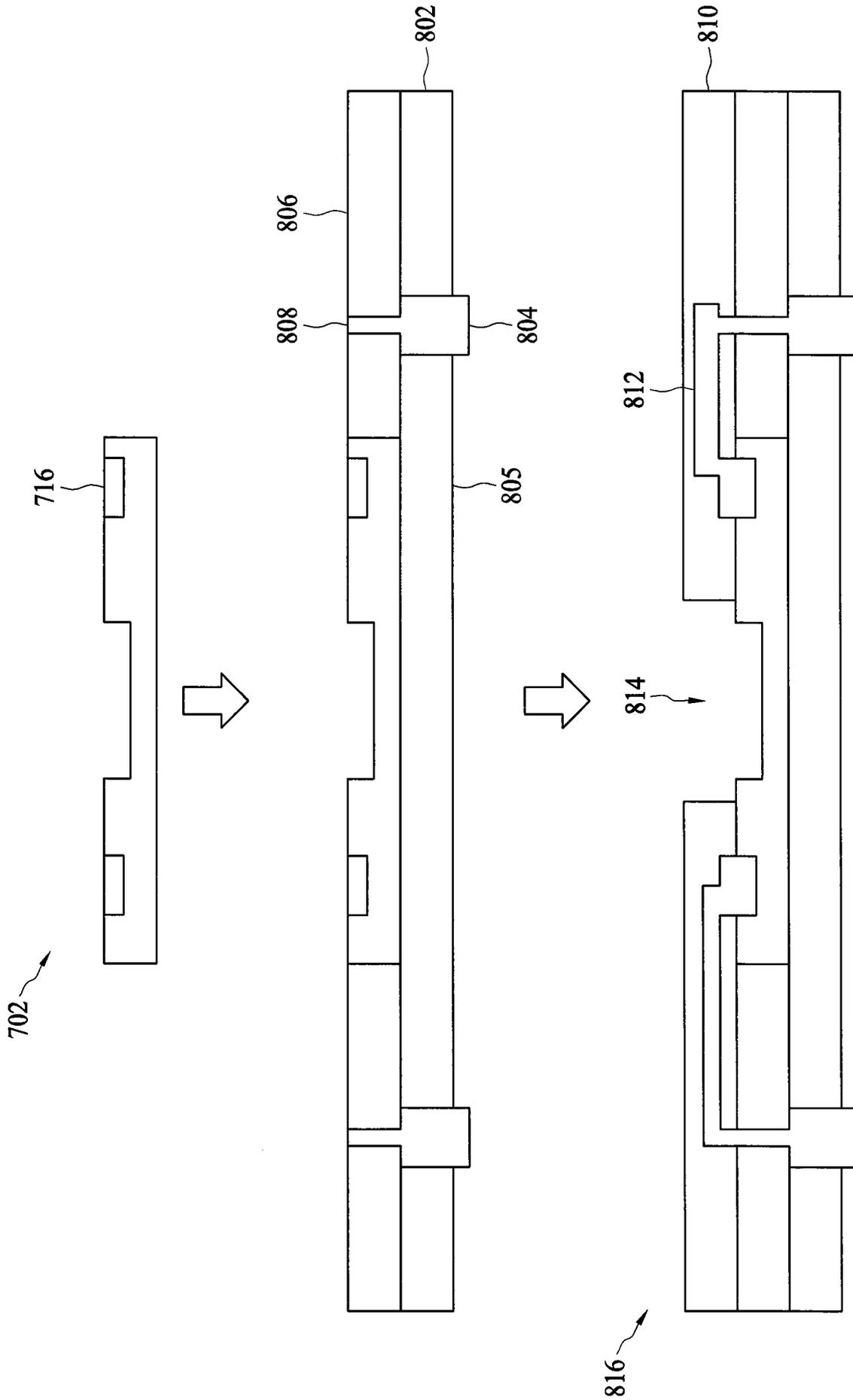


FIG. 8

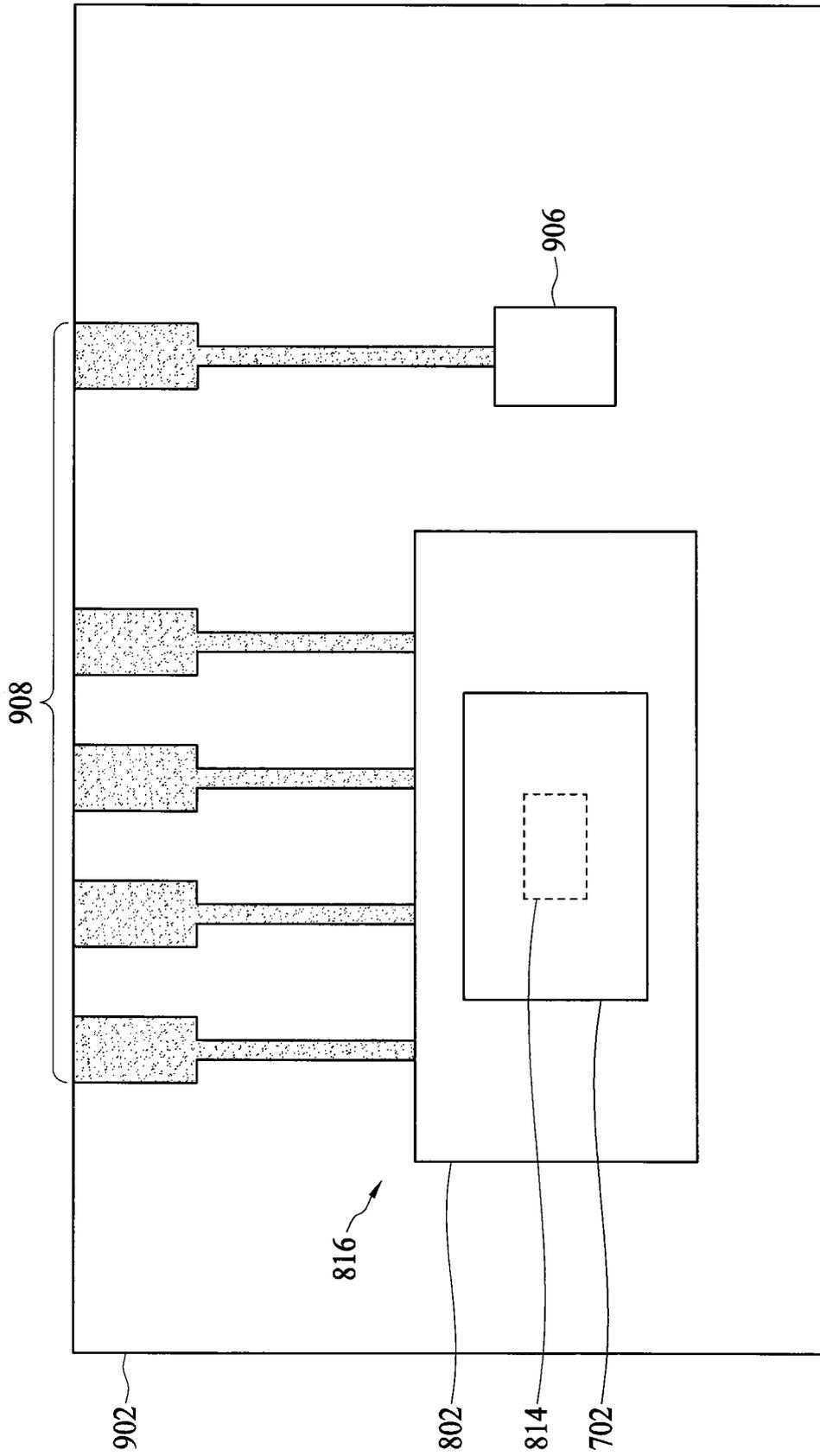


FIG. 9

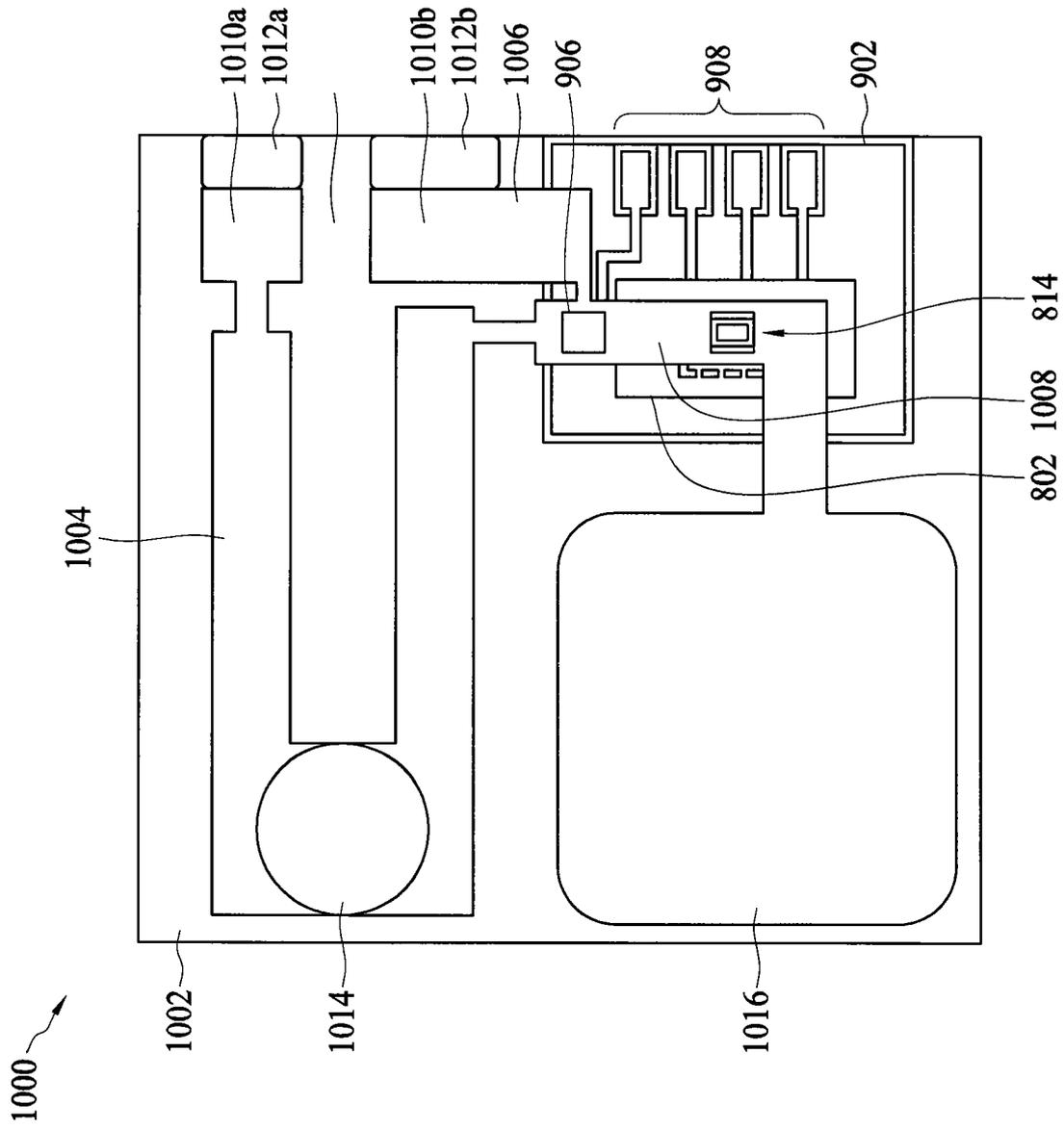


FIG. 10

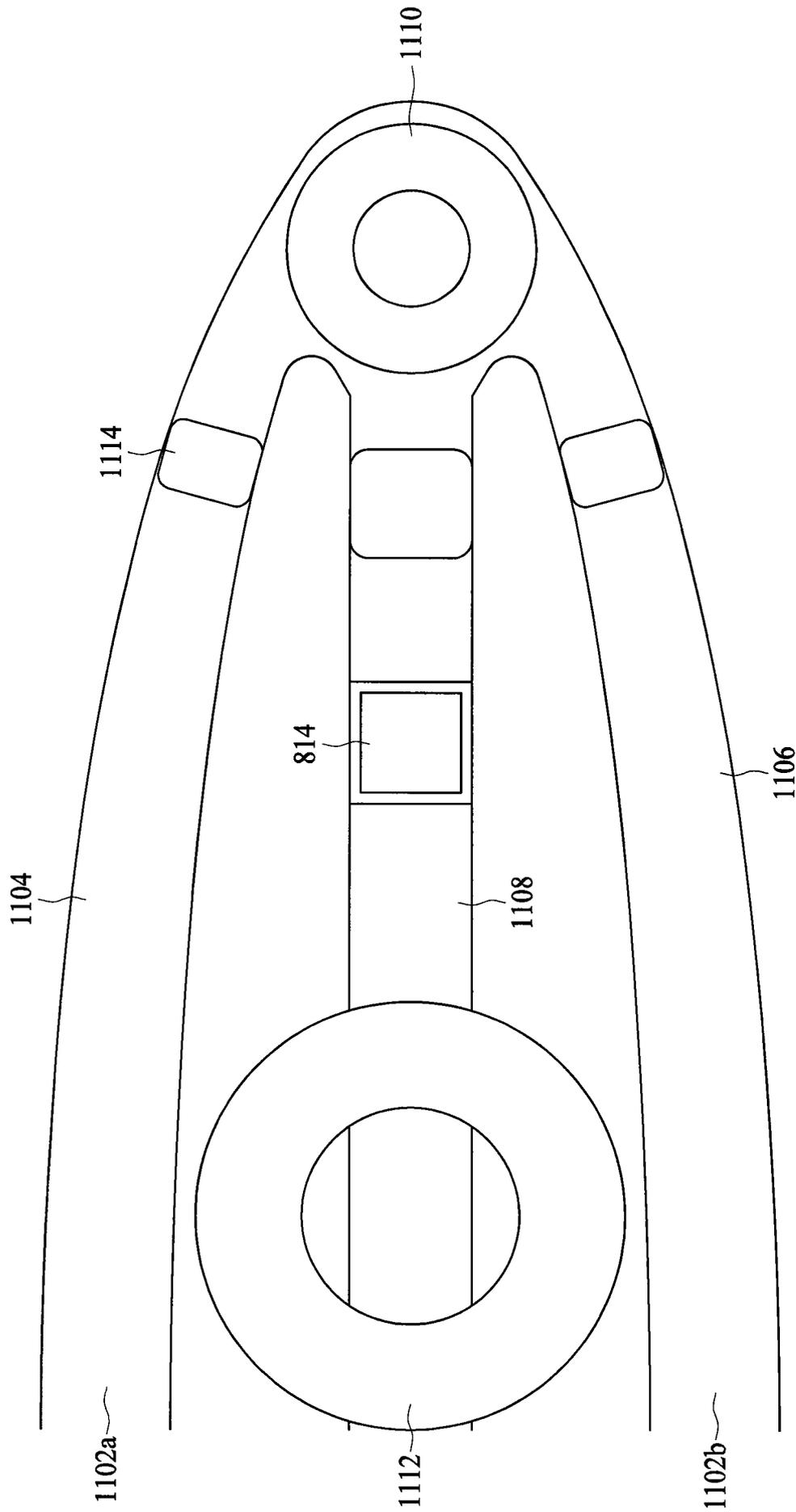


FIG. 11

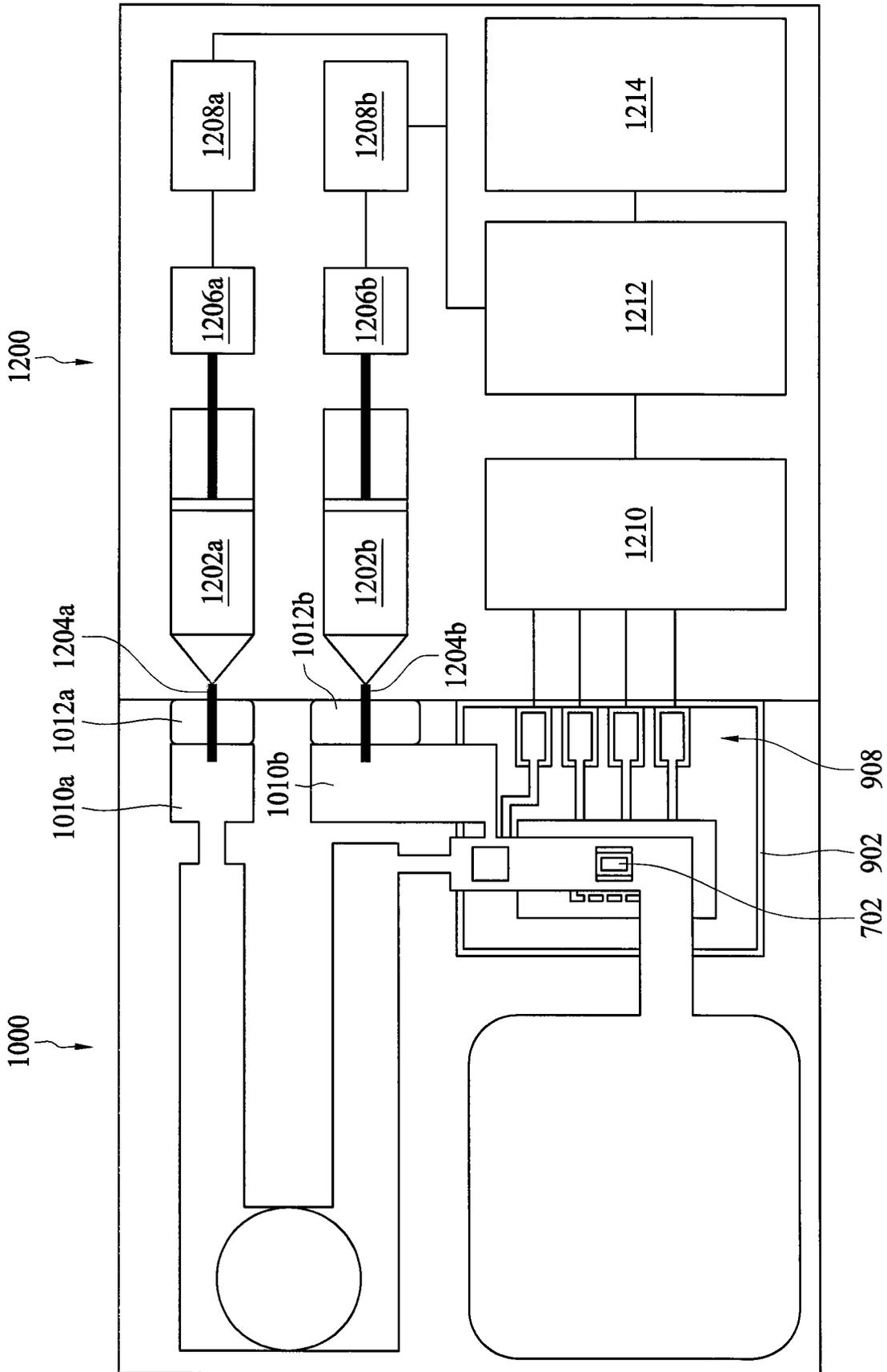


FIG. 12

1300

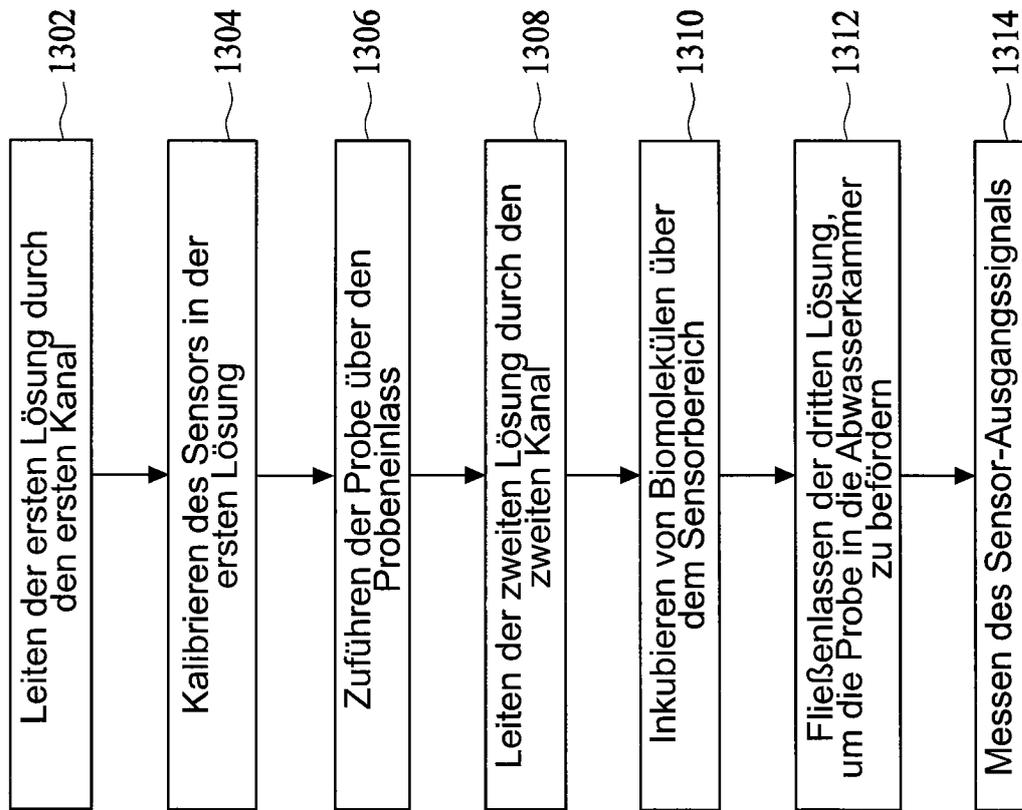
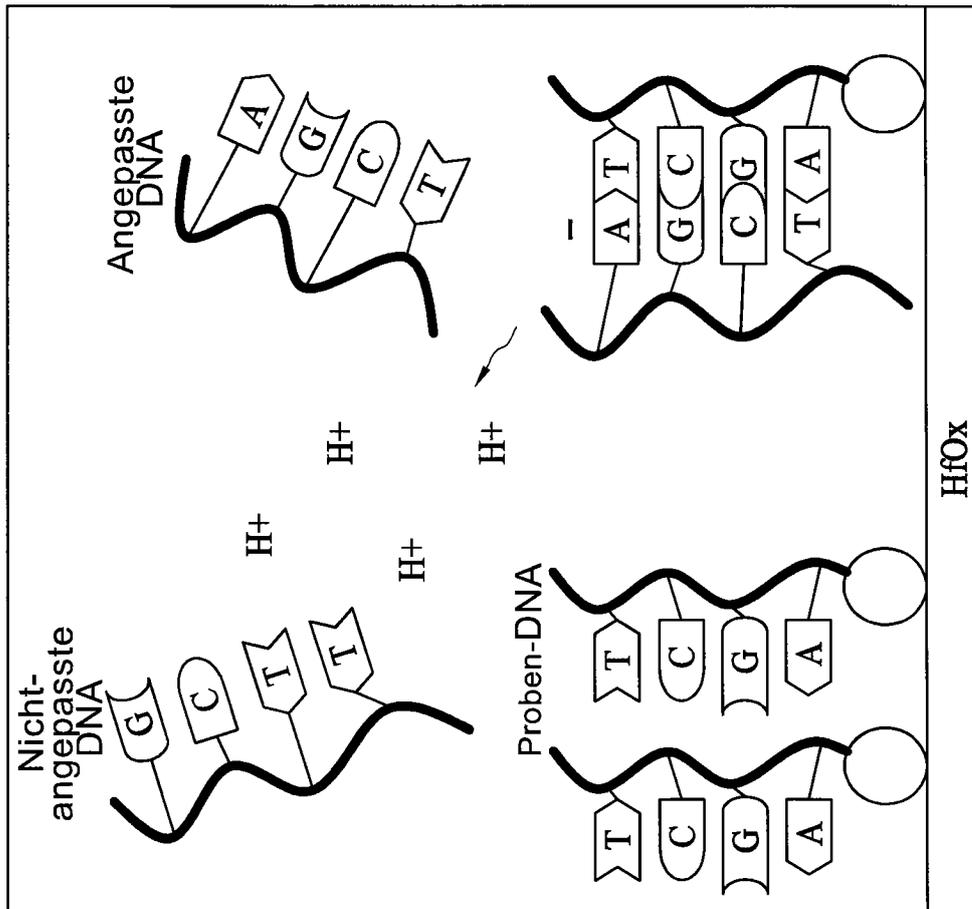


FIG. 13



508

FIG. 15A

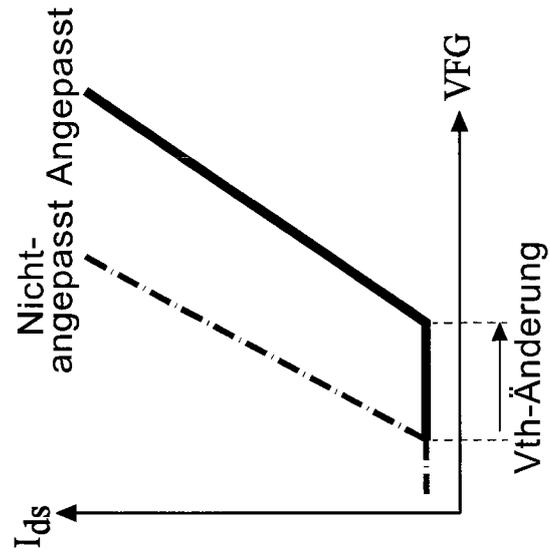


FIG. 15B

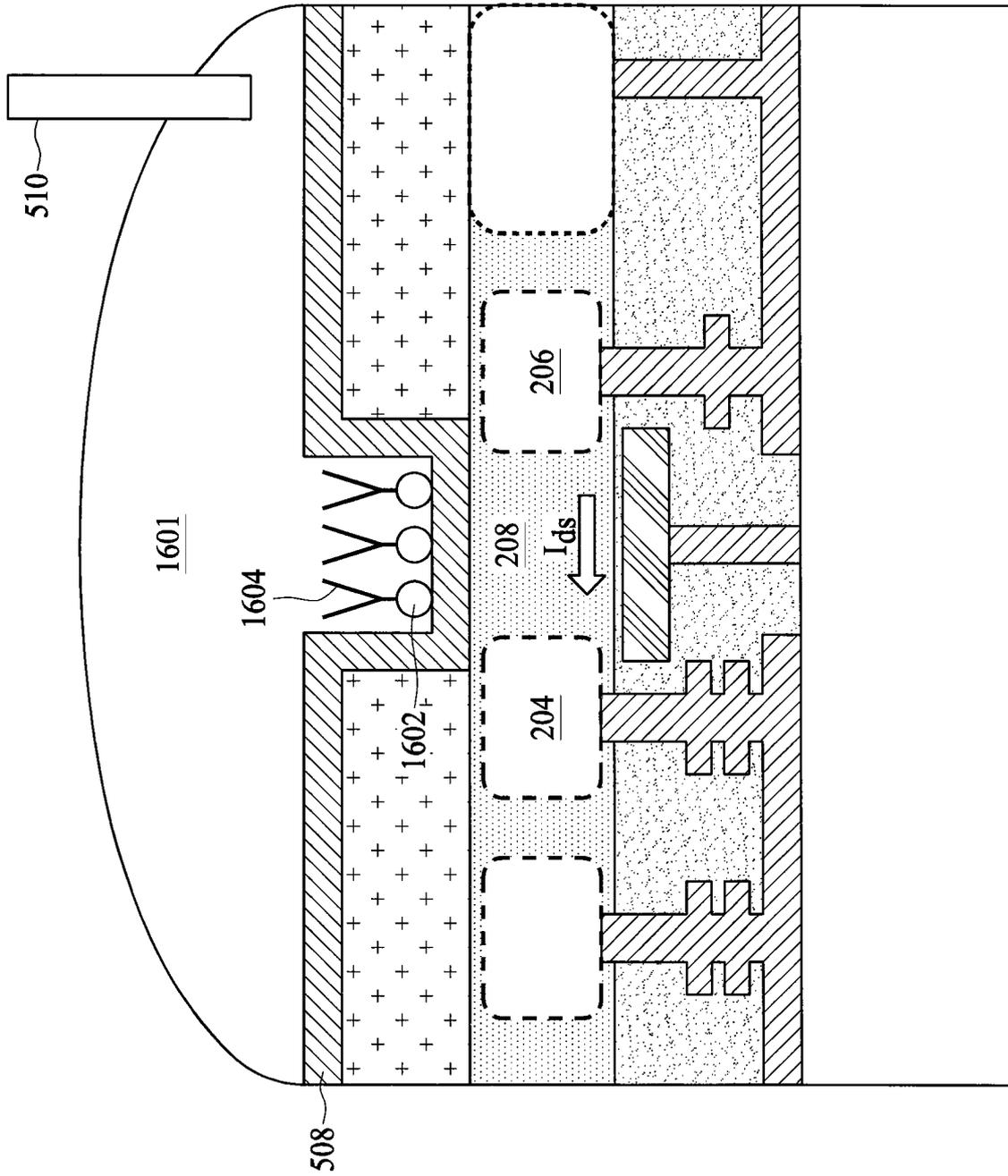


FIG. 16

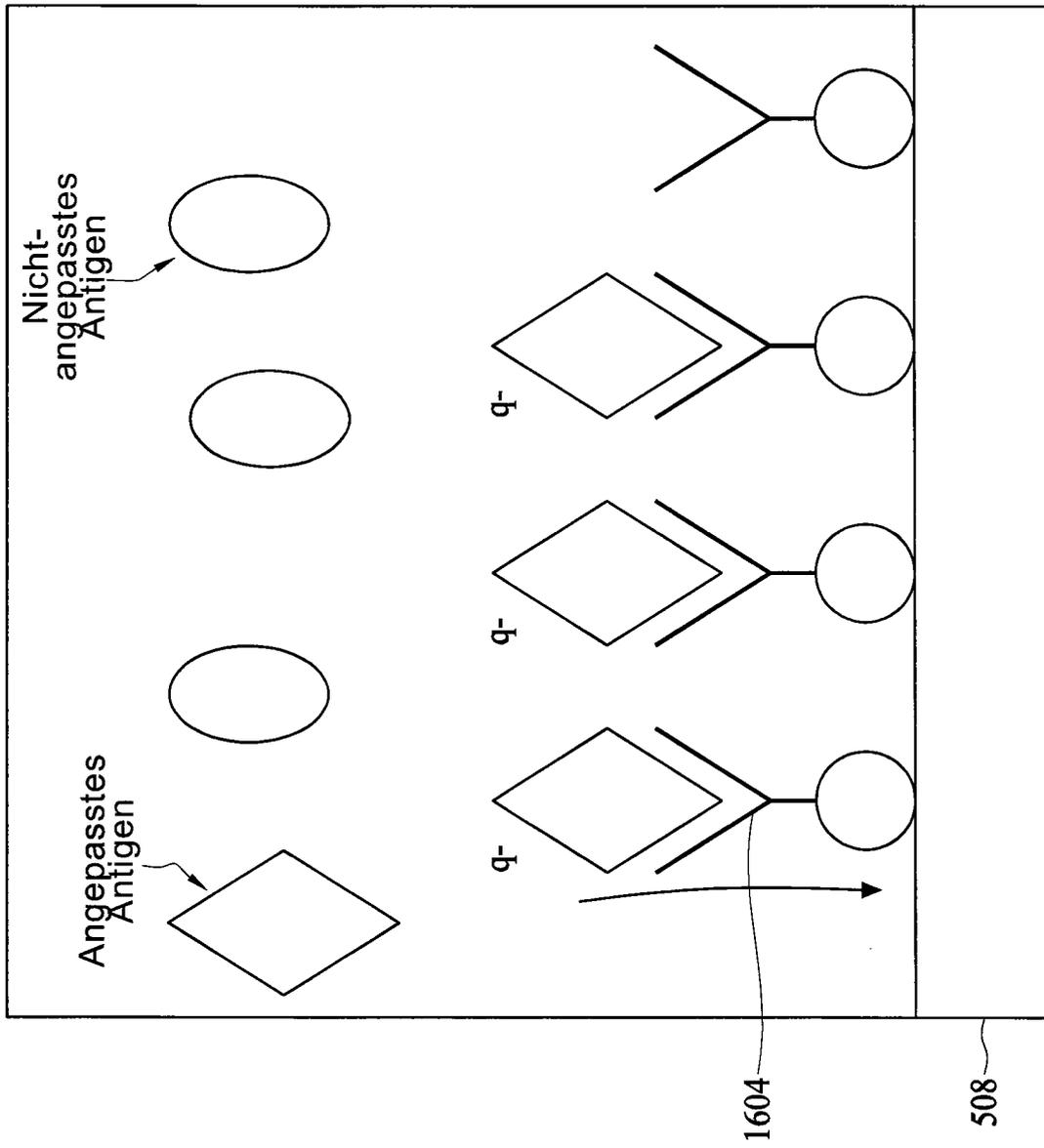


FIG. 17