



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113607795 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 31

(21) 申请号 202011185482.4

(22) 申请日 2020.10.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113607795 A

(43) 申请公布日 2021.11.05

(30) 优先权数据
15/929,455 2020.05.04 US

(73) 专利权人 香港理工大学
地址 中国香港九龙

(72) 发明人 严锋 杨安能

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 卓霖 许向彤

(51) Int.Cl.
G01N 27/414 (2006.01)
H10K 10/46 (2023.01)

(56) 对比文件

EP 3045902 A1,2016.07.20

US 2015115227 A1,2015.04.30

WO 2018234905 A1,2018.12.27

US 2019229284 A1,2019.07.25

US 2018252675 A1,2018.09.06

CN 102985814 A,2013.03.20

CN 107328838 A,2017.11.07

US 2013204107 A1,2013.08.08

胡吉永.《纺织敏感材料与传感器》.中国纺织出版社,2019,第238-243页.

胡吉永.《纺织敏感材料与传感器》.中国纺织出版社,2019,第238-243页.

Liao etc.Flexible Organic Electrochemical Transistors for Highly Selective Enzyme Biosensors and used for saliva testing.《Advanced Materials》.2015,第27卷卷(第 第4期期),第676-681页.

审查员 张雨梦

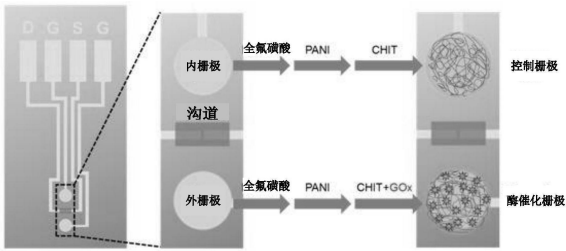
权利要求书4页 说明书14页 附图9页

(54) 发明名称

双栅极有机电化学晶体管

(57) 摘要

本发明提供了一种晶体管以及使用晶体管检测和/或确定样本中的分析物浓度的方法,该晶体管包括:源极电极;漏极电极;沟道,其包括在源极电极和漏极电极之间的有机半导体;多个栅极电极;以及电解质,其中电解质接触栅极电极和沟道,并且其中至少一个栅极电极包括氧化还原酶,且至少一个栅极电极不包括氧化还原酶,并且所述方法包括:(i)将电压施加到不包括氧化还原酶的至少一个栅极电极;(ii)接触晶体管中的测试样本;(iii)将在(i)中使用的电压施加到包括氧化还原酶的至少一个栅极电极;(iv)将电压从不包括氧化还原酶的至少一个栅极电极去除;其中(iii)和(iv)同时发生。



1. 一种晶体管,其包括:

源极电极;

漏极电极;

沟道,该沟道包括在所述源极电极和所述漏极电极之间的有机半导体;

多个栅极电极;以及

电解质,

其中,所述电解质接触所述栅极电极和所述沟道,并且其中,所述栅极电极中的至少一个是包括氧化还原酶的酶催化栅极,并且所述栅极电极中的至少另一个是不包括氧化还原酶的控制栅极,

其中,所述酶催化栅极和所述控制栅极首先涂覆有四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物,在所述共聚物上方滴涂覆有聚苯胺溶液,所述酶催化栅极在所述聚苯胺溶液上方涂覆有承载酶的磷酸缓冲盐水PBS溶液,所述控制栅极在所述聚苯胺溶液上方涂覆有未承载所述酶的PBS溶液,其中,所述酶催化栅极在干燥后的承载所述酶的PBS层上方滴涂覆有壳聚糖乙酸溶液或纤维素并被固定化,

其中,所述控制栅极进行栅控的转移曲线和所述酶催化栅极进行栅控的转移曲线重叠并具有一致性,

其中,分别连接到所述控制栅极和所述酶催化栅极的两个开关在初始状态下被关断,在检测目标分析物样本时,连接到所述控制栅极的开关被开启,栅极电压被施加到所述控制栅极,其中存在包含所述目标分析物样本,一旦沟道电流稳定,通过将连接到所述控制栅极的开关关断同时将连接到所述酶催化栅极的开关开启,而将所述栅极电压转换到所述酶催化栅极,电流变化在所述栅极电压从所述控制栅极转换到所述酶催化栅极的过程中被记录并被转化成有效栅极电压变化,指示所述目标分析物样本中目标分析物存在和/或其浓度的指标,其中在所述栅极电压被施加到所述酶催化栅极的同时从所述控制栅极被移除。

2. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述有机半导体包括聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚苯乙烯磺酸盐或聚(2-(3,3'-二(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-[2,2'-联噻吩]-5-基)噻吩并[3,2-b]噻吩)。

3. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于200nm。

4. 根据权利要求3所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于190nm。

5. 根据权利要求4所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于180nm。

6. 根据权利要求5所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于170nm。

7. 根据权利要求6所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于160nm。

8. 根据权利要求7所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于150nm。

9. 根据权利要求8所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于140nm。

10. 根据权利要求9所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于130nm。

11. 根据权利要求10所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于120nm。

12. 根据权利要求11所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于110nm。

13. 根据权利要求12所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于100nm。

14. 根据权利要求13所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于90nm。

15. 根据权利要求14所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于80nm。

16. 根据权利要求15所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于70nm。
17. 根据权利要求16所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于60nm。
18. 根据权利要求17所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于50nm。
19. 根据权利要求18所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于40nm。
20. 根据权利要求19所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于30nm。
21. 根据权利要求20所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于20nm。
22. 根据权利要求21所述的晶体管,其中,所述沟道的厚度小于10nm。
23. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于100 μm 。
24. 根据权利要求23所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于90 μm 。
25. 根据权利要求24所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于80 μm 。
26. 根据权利要求25所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于70 μm 。
27. 根据权利要求26所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于60 μm 。
28. 根据权利要求27所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于50 μm 。
29. 根据权利要求28所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于40 μm 。
30. 根据权利要求29所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于30 μm 。
31. 根据权利要求30所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于20 μm 。
32. 根据权利要求31所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于10 μm 。
33. 根据权利要求32所述的晶体管,其中,所述沟道的长度小于5 μm 。
34. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述氧化还原酶是葡萄糖氧化酶、尿酸氧化酶、胆固醇氧化酶或乳酸氧化酶。
35. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:
 - 葡萄糖氧化酶,
 - 尿酸氧化酶,
 - 胆固醇氧化酶,以及
 - 乳酸氧化酶。
36. 根据权利要求1所述的晶体管,其中,所述晶体管是包括亲水性材料和收集容器的可穿戴传感器。
37. 根据权利要求36所述的晶体管,进一步包括用于测量电流的计量器,其中,所述计量器能够连接至手机应用。
38. 一种使用根据权利要求1所述的晶体管检测测试样本中的分析物的方法,所述方法包括:
 - (i) 将电压施加到所述栅极电极中不包括氧化还原酶的至少一个;
 - (ii) 将所述测试样本施加到所述晶体管;
 - (iii) 将(i)中使用的所述电压施加到所述栅极电极中包括氧化还原酶的至少一个;
 - (iv) 将所述电压从(i)部分的所述栅极电极去除;其中,(iii)和(iv)同时发生,并且其中,在(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化指示所述测试样本中所述分析物的存在。
39. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述检测进一步包括替代(ii)中的所述测试样

本使用对照样本重复(i)至(iv),以及将使用所述测试样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化与使用所述对照样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化进行比较。

40. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述电压小于1V。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中,所述电压小于0.9V。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中,所述电压小于0.8V。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中,所述电压小于0.7V。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中,所述电压小于0.6V。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中,所述电压小于0.5V。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中,所述电压小于0.4V。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述电压小于0.3V。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中,所述电压小于0.2V。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中,所述电压小于0.1V。

50. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述测试样本包括

-汗液,

-唾液,

-眼泪,

-尿液,或

-血液。

51. 根据权利要求38所述的方法,其中

-所述氧化还原酶是葡萄糖氧化酶,并且所述分析物是葡萄糖,

-所述氧化还原酶是乳酸氧化酶,并且所述分析物是乳酸,

-所述氧化还原酶是尿酸氧化酶,并且所述分析物是尿酸,或

-所述氧化还原酶是胆固醇氧化酶,并且所述分析物是胆固醇。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中,所述晶体管的所述多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:

-葡萄糖氧化酶,

-尿酸氧化酶,

-胆固醇氧化酶,以及

-乳酸氧化酶。

53. 一种使用根据权利要求1所述的晶体管确定测试样本中的分析物的浓度的方法,所述方法包括:

(i) 将电压施加到所述栅极电极中不包括氧化还原酶的至少一个;

(ii) 将所述测试样本施加到所述晶体管;

(iii) 将(i)中使用的所述电压施加到所述栅极电极中包括氧化还原酶的至少一个;

(iv) 将所述电压从(i)的所述栅极电极去除;

其中,(iii)和(iv)同时发生,并且其中,在(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化指示所述测试样本中所述分析物的浓度。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中,所述确定进一步包括替代(ii)中的所述测试样本使用对照样本重复(i)至(iv),以及将使用所述测试样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流

的变化与使用所述对照样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化进行比较。

55. 根据权利要求53所述的方法,其中,所述电压小于1V。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中,所述电压小于0.9V。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中,所述电压小于0.8V。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中,所述电压小于0.7V。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中,所述电压小于0.6V。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中,所述电压小于0.5V。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中,所述电压小于0.4V。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中,所述电压小于0.3V。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中,所述电压小于0.2V。

64. 根据权利要求63所述的方法,其中,所述电压小于0.1V。

65. 根据权利要求53所述的方法,其中,所述测试样本包括

-汗液,

-唾液,

-眼泪,

-尿液,或

-血液。

66. 根据权利要求53所述的方法,其中,所述晶体管的所述多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:

-葡萄糖氧化酶,

-尿酸氧化酶,

-胆固醇氧化酶,以及

-乳酸氧化酶。

双栅极有机电化学晶体管

技术领域

[0001] 本发明涉及大体生物传感器领域。更具体地,本发明涉及基于有机电化学晶体管(OECT)的生物传感器及使用其的方法。

背景技术

[0002] 本发明背景技术的以下讨论仅提供用于帮助读者理解本发明,并且不作为描述或构成本发明现有技术的认可。

[0003] 当前用于在样本中检测分析物的存在和/或确定分析物浓度的方法一般复杂且昂贵。敏感度通常以低的选择性为代价并且有时以缓慢的操作为代价。

[0004] 质谱测定法是一种常用的分析技术,其中样本被电离且离子之后根据它们的质荷比被分离。通过能够检测带电粒子的设备(例如电子倍增器)进行离子的检测。样本中的原子或分子能够通过碎裂过程图型来识别。质谱测定法需要大规模且昂贵的仪器,并且需要全面的训练来操作仪器和分析结果。破坏性样本制备过程对于质谱测定法也是必要的,这使得这一方法不适于分析活细胞。

[0005] 生物传感器通过将生物反应转化成电信号来确定分析物浓度。紫外可见(UV-vis)光谱测定法常用于生物感测;示例性应用包括测量葡萄糖、乳酸和各种离子的浓度。然而,涉及使用紫外可见光谱测定法的生物感测典型地耗时且费力。紫外可见光谱测定法测量特定波长的特定分析物吸收峰。由于分析物的浓度与特定吸收峰的值相关,一旦获得分析物的校准曲线,样本中分析物的浓度就能够根据校准曲线得出。然而,样本中的杂质能够影响目标分析物测量的精确度。而且,校准需要在每批样本测试中执行。

[0006] 典型的分析方法通常包括例如电流测定和电势测定方法的电化学测量,其分别测量流经工作电极和反电极的电流变化或工作电极与参比电极之间的电势变化。在这种方法中,设备的电流/电势变化充当溶液中目标分析物浓度的指标。电流测定和电势测定方法当前都存在着低敏感度和低选择性问题的。

[0007] 除了降低成本之外,有机半导体材料的制造进展已经允许了生物传感器的敏感度的一些改进。在其沟道中使用有机半导体并使用电场来控制电流流动的有机场效应晶体管(OFET)当前用于各种生物感测应用。然而,这些设备的跨导仅足够用于有限范围的生物感测应用。

[0008] 有机电化学晶体管(OECT)是对OFET的有希望的替代方案,并且已经在很多不同类型生物传感器中使用。典型的OECT包括栅极、电解质、以及通过有机半导体沟道连接的源极和漏极,其能够通过电解质溶液调制。在施加栅电势以掺杂/脱掺杂沟道之后,溶液中的离子被推入/推出半导体沟道的整个层,由此调制沟道导电性。OECT因此能够充当以低操作电压(少于1V)获得高增益的离子-电子转换器,因为通过施加相对低的栅极电压能够实现漏电流的较大调制。

[0009] 由于其高增益,OECT已经用于各种感测应用,包括感测物理信号、化学物质、离子、细胞屏障、蛋白质、DNA和RNA。然而,OECT的反应时间是较慢的。由于栅极电极处的干扰效

应,基于OECT的生物传感器还存在着选择性差的问题;例如,OECT的沟道电流会受到分析物溶液的离子浓度影响,这在实践中很难控制。当这种情况发生时,目标分析物引起的沟道电流反应就无法选择性地获得。

[0010] 对于能够用于检测和/或量化样本内特定分析物的高敏感度、选择性、低成本、快速和/或简单的方法/设备存在未满足的需求。

发明内容

[0011] 本发明通过提供用于对样本内分析物进行快速、高敏感度和/或高选择性检测的设备和方法来满足以上提及的需求中的至少一个。本发明提供一种基于有机电化学晶体管(OECT)的生物传感器,其在栅极电极处使用目标分析物与氧化还原酶的反应来调制漏极电极处的电流。本申请发明人已发现栅极电极处的干扰能够通过引入未经氧化还原酶修改的“参考”或“控制”栅极电极而有效地最小化。通过将电压施加到控制栅极电极,能够建立稳定的沟道电流。将电压转换到被氧化还原酶修改的栅极电极提供了能够被用作感兴趣的分析物水平的选择性指标的测量值。

[0012] 在第一方面,本发明提供了一种晶体管,其包括:

[0013] 源极电极;

[0014] 漏极电极;

[0015] 沟道,其包括在源极电极和漏极电极之间的有机半导体;

[0016] 多个栅极电极;以及

[0017] 电解质,

[0018] 其中,电解质接触栅极电极和沟道,并且其中,栅极中的至少一个包括氧化还原酶,并且栅极中的至少一个不包括氧化还原酶。

[0019] 在第一方面的一个实施例中,栅极电极中的至少一个包括以下中的一种或多种:

[0020] -四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物,和/或

[0021] -聚苯胺,和/或

[0022] -壳聚糖或纤维素。

[0023] 在第一方面的一个实施例中,有机半导体包括聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)。

[0024] 在第一方面的一个实施例中,有机半导体包括聚(2-(3,3'-二(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-[2,2'-联噻吩]-5-基)噻吩并[3,2-b]噻吩),p(g2T-TT)。

[0025] 在第一方面的一个实施例中,沟道的厚度小于200nm、小于190nm、小于180nm、小于170nm、小于160nm、小于150nm、小于140nm、小于130nm、小于120nm、小于110nm、小于100nm、小于90nm、小于80nm、小于70nm、小于60nm、小于50nm、小于40nm、小于30nm、小于20nm、或者小于10nm。

[0026] 在第一方面的一个实施例中,沟道宽度与长度的比为5、4.5、4、3.5或3。

[0027] 在第一方面的一个实施例中,沟道的长度小于100 μm 、小于90 μm 、小于80 μm 、小于70 μm 、小于60 μm 、小于50 μm 、小于40 μm 、小于30 μm 、小于20 μm 、小于10 μm 、或小于5 μm 。

[0028] 在第一方面的一个实施例中,栅极电极中的至少一个包括铂。

[0029] 在第一方面的一个实施例中,源极电极和/或漏极电极包括铬和/或金。

[0030] 在第一方面的一个实施例中,氧化还原酶形成包括石墨烯和/或碳纳米管的混合物的部分。

[0031] 在第一方面的一个实施例中,氧化还原酶是葡萄糖氧化酶、尿酸氧化酶、胆固醇氧化酶或乳酸氧化酶。

[0032] 在第一方面的一个实施例中,多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:

[0033] -葡萄糖氧化酶,

[0034] -尿酸氧化酶,

[0035] -胆固醇氧化酶,以及

[0036] -乳酸氧化酶。

[0037] 在第一方面的一个实施例中,晶体管是可穿戴传感器。

[0038] 在第一方面的一个实施例中,晶体管进一步包括亲水性材料和收集容器。

[0039] 在第一方面的一个实施例中,收集容器包括聚二甲基硅氧烷 (PDMS)。

[0040] 在第一方面的一个实施例中,晶体管进一步包括用于测量电流的计量器。

[0041] 在第一方面的一个实施例中,计量器能够连接至手机应用。

[0042] 在第一方面的一个实施例中,连接是通过短波长UHF无线电波。

[0043] 在第二方面,本发明提供了一种使用根据第一方面所述的晶体管检测测试样本中的分析物的方法,所述方法包括:

[0044] (i) 将电压施加到不包括氧化还原酶的栅极电极中的至少一个;

[0045] (ii) 将测试样本施加到晶体管;

[0046] (iii) 将(i)中使用的电压施加到包括氧化还原酶的栅极电极中的至少一个;

[0047] (iv) 将电压从(i)部分的栅极电极去除;

[0048] 其中,(iii)和(iv)同时发生,并且其中,在(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化指示测试样本中分析物的存在。

[0049] 在第二方面的一个实施例中,所述检测进一步包括替代(ii)中的测试样本使用对照样本重复(i)至(iv),以及将使用测试样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化与使用对照样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化进行比较。

[0050] 在第二方面的一个实施例中,所述电压小于1V、小于0.9V、小于0.8V、小于0.7V、小于0.6V、小于0.5V、小于0.4V、小于0.3V、小于0.2V、或小于0.1V。

[0051] 在第二方面的一个实施例中,所述测试样本包括

[0052] -汗液,

[0053] -唾液,

[0054] -眼泪,

[0055] -尿液,或

[0056] -血液。

[0057] 在第二方面的一个实施例中,

[0058] -氧化还原酶是葡萄糖氧化酶,并且分析物是葡萄糖,或

[0059] -氧化还原酶是乳酸氧化酶,并且分析物是乳酸,或

[0060] -氧化还原酶是尿酸氧化酶,并且分析物是尿酸,或

[0061] -氧化还原酶是胆固醇氧化酶,并且分析物是胆固醇。

[0062] 在第二方面的一个实施例中,晶体管的多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:

[0063] -葡萄糖氧化酶,

[0064] -尿酸氧化酶,

[0065] -胆固醇氧化酶,

[0066] -乳酸氧化酶。

[0067] 在第二方面的一个实施例中,分析物包括以下中的任一种或多种:

[0068] -葡萄糖,

[0069] -尿酸,

[0070] -胆固醇,

[0071] -乳酸。

[0072] 在第三方面,本发明提供了一种使用根据第一方面所述的晶体管确定测试样本中的分析物的浓度的方法,所述方法包括:

[0073] (i) 将电压施加到不包括氧化还原酶的栅极电极中的至少一个;

[0074] (ii) 将测试样本施加到晶体管;

[0075] (iii) 将(i)中使用的电压施加到包括氧化还原酶的栅极电极中的至少一个;

[0076] (iv) 将电压从(i)的栅极去除;

[0077] 其中,(iii)和(iv)同时发生,并且其中,在(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化指示测试样本中分析物的浓度。

[0078] 在第三方面的一个实施例中,所述确定进一步包括替代(ii)中的测试样本而使用对照样本重复(i)至(iv),以及将使用测试样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化与使用对照样本的(iii)和(iv)之后的沟道电流的变化进行比较。

[0079] 在第三方面的一个实施例中,电压小于1V、小于0.9V、小于0.8V、小于0.7V、小于0.6V、小于0.5V、小于0.4V、小于0.3V、小于0.2V、或小于0.1V。

[0080] 在第三方面的一个实施例中,测试样本包括

[0081] -汗液,

[0082] -唾液,

[0083] -眼泪,

[0084] -尿液,或

[0085] -血液。

[0086] 在第三方面的一个实施例中,晶体管的多个电极包括选自以下中的两种或更多种的不同的氧化还原酶:

[0087] -葡萄糖氧化酶,

[0088] -尿酸氧化酶,

[0089] -胆固醇氧化酶,以及

[0090] -乳酸氧化酶。

[0091] 在第三方面的一个实施例中,所述电解质包括以下中的任一种或多种:

[0092] -葡萄糖,

[0093] -尿酸,

[0094] -胆固醇,

[0095] -乳酸。

[0096] 定义

[0097] 本文中使用的某些术语应具有以下列出的含义。

[0098] 如本申请中所使用的,除非上下文明确指出其他情况,单数形式的“一”、“一个”和“该”包括复数引用。

[0099] 如本申请中所使用的,术语“包括”表示“包含”。词语“包括”的变型(例如单数形式“包括”以及复数形式“包括”)具有相应的变型含义。

[0100] 如本文所使用的,术语“多个”表示超过一个。在某些特定方面或实施例,多个可以表示2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51或更多以及由此衍生的任何数值以及由此衍生的任何范围。

[0101] 如本文所使用的,在针对数值范围使用时,术语“之间”包括在范围的每个端点处的数值。

[0102] 如本文所使用的,在针对晶体管使用时,术语“源极电极”和“漏极电极”表示在半导体材料上分别发射和接收电流的电极。

[0103] 如本文所使用的,在针对晶体管使用时,术语“栅极电极”表示控制源极电极和漏极电极之间的电流流动的电极。

[0104] 如本文所使用的,术语“掺杂”将被理解为表示将一种或多种杂质引入纯净形式的半导体以调制其导电性的过程。所述杂质在本文中将被表示为“掺杂剂”。术语“脱掺杂”将被理解为表示将一种或多种杂质从纯净形式的半导体移除以调制其导电性的过程。

[0105] 如本文所使用的,术语“氧化还原酶”表示催化电子从一种分子(氧化剂)向另一种分子(还原剂)迁移的酶。通过术语的非限制性示例,氧化还原酶在本领域中通常被认为包括“电化学活性酶”和“氧化还原酶”。氧化还原酶的非限制性示例包括氧化酶、脱氢酶、过氧化物酶、羟化酶、氧合酶、以及还原酶。

附图说明

[0106] 本公开的以上和其他方面以及实施例将在结合附图时从本公开的以下描述中变得明显,在附图中:

[0107] 图1提供了双栅极OECT的示例性示意图,其显示了源极电极和漏极电极、两个栅极电极、沟道以及电解质。两个栅极电极被显示为外栅极(栅极1)和内栅极(栅极2)。

[0108] 图2提供了针对用作生物传感器的双栅极OECT的栅极修改策略的示例性示意图。聚苯胺、壳聚糖和葡萄糖氧化酶分别缩写为PANI、CHIT和GO_x。

[0109] 图3提供了分别由铂内栅极、铂外栅极和铂线进行栅控的双栅极OECT的转移曲线。沟道尺寸:W=120μm,L=30μm,并且d=30nm。 $V_D=0.05V$,并且 $V_G=0.3V$ 。

[0110] 图4是显示了在添加PBS溶液并转换到铂外栅极之后双栅极OECT的电流反应的图表。沟道尺寸:W=120μm,L=30μm,并且d=30nm。 $V_D=0.05V$,并且 $V_G=0.3V$ 。

[0111] 图5是显示了在添加PBS溶液(曲线的第一下降点)之后沟道厚度对于OECT的沟道

电流的稳定时间的影响的图表。设备具有 $30\mu\text{m}$ 的沟道长度(L)和 $60\mu\text{m}$ 的沟道宽度(W)。

[0112] 图6是显示了在添加PBS溶液(曲线的第一下降点)之后沟道长度对于OECT的沟道电流的稳定时间的影响的图表。沟道厚度固定为 30nm 。 V_D (漏极电压)和 V_G (栅极电压)分别固定在 0.05V 和 0.3V 。

[0113] 图7提供了显示用于范围在 1nM 至 100nM 的葡萄糖检测的双栅极OECT的沟道电流反应曲线的图表。黑色箭头显示了葡萄糖溶液的添加(通过控制栅极进行栅控),并且红色箭头显示了从控制栅极转换到酶催化栅极的栅极电压。

[0114] 图8提供了显示双栅极OECT响应于添加不同浓度的葡萄糖的有效栅极电压变化的图表。

[0115] 图9提供了显示双栅极OECT在引入生理水平的干扰化合物并从栅极电压转换到酶催化栅极之后可忽略不计的沟道电流反应的图表:(A)乙醇;(B)抗坏血酸;(C)尿素;(D)尿酸;(E)乳酸。

[0116] 图10提供了(A)四个不同种类商业布料的照片和接触角度;(B)提供了汗液捕获结构的示例性设计,其将与PDMS收集井部一体的汗液吸收层结合在双栅极生物传感器中。

[0117] 图11是穿戴在受试者手腕上的一体式双栅极设备的照片,该设备执行高效汗液收集并且快速和无线检测人类体液中的代谢物。

[0118] 图12是显示如何将该一体式双栅极生物传感器穿戴在人体不同部分上的示意图。

[0119] 图13是显示穿戴在指尖上的一体式双栅极生物传感器对汗液分泌物的身体上沟道电流反应的图表。

[0120] 图14是显示穿戴在指尖上的一体式双栅极生物传感器随着汗液分泌物的转移曲线。

具体实施方式

[0121] 本发明提供了用于对样本内电解质进行快速、高敏感度和/或高选择性检测的设备。

[0122] 本发明的设备是基于有机电化学晶体管(OECT)的生物传感器。由于一些因素,该设备能够提供比基于OECT的等价的生物传感器更优的选择性水平,这些因素包括:(i)双或多栅极电极配置;和/或(ii)栅极电极中的一个或多个的目标分析物特异性功能化;和/或(iii)至少一个栅极电极没有目标分析物特异性功能化。

[0123] 本发明涉及这些设备以及在检测和/或量化分析物中使用其的方法。以下描述的本发明的各种特征不应被考虑为限制性的,除非上下文明确指示如此。

[0124] 晶体管的设计和制造

[0125] 本发明提供了基于OECT的生物传感器以及用于其使用的方法。OECT首次二十世纪八十年代中期开发并在本领域中被熟知。典型的OECT包括一个栅极电极、源极电极、漏极电极、电解质、以及有机半导体沟道。栅极电极被浸入电解质中,电解质与有机半导体沟道接触。本发明的OECT包括至少一个额外的栅极电极,其也被浸入电解质中。OECT的栅极电压控制离子从电解质到半导体沟道中的注入,并且由此导致沟道氧化还原状态以及源极电极和漏极电极之间流动的电流。本领域技术人员充分意识到OECT的设备构架中相当可观的灵

活性,并且对于本发明的OECT内的组件设置没有任何特定限制。

[0126] 各种各样的材料可以被用于制造本发明的OECT的电极。用于栅极电极的材料应当在功能上与有机半导体沟道的材料匹配,其还可以选自各种替代材料。用于栅极电极、源极电极和/或漏极电极的合适材料的非限制性示例包括铂、金、钛、铬、银、氯化银、钨、不锈钢、铌、甘汞(氯化汞)、铂-钌合金、钼和基于碳的材料(例如碳纳米管、石墨烯、还原氧化石墨烯)、或其任意组合。

[0127] 栅极电极、源极电极和/或漏极电极可以是可极化或非可极化的。可以用于制造可极化电极的材料非限制性示例包括铂和/或金。非可极化电极的非限制性示例包括银和/或氯化银电极。在本发明的一些实施例中,栅极电极中的一个或多个包括铂,和/或源极和/或漏极中的一个或多个包括铬、银或这两种金属的组合。

[0128] 本发明的OECT的沟道包括半导体化聚合物,其通过将电压施加到栅极经由将离子从电解质注入而“掺杂/脱掺杂”。“掺杂”是将一种或多种杂质引入纯净形式的半导体的过程,以调制其导电性。这以两种主要方式发生:电子能够从共轭聚合物主链被移除并且所产生的正电荷被抗衡阴离子(counter anion)中和(“p-型掺杂”),或者电子能够从掺杂剂被添加到共轭聚合物主链并且所形成的负电荷被抗衡阳离子(counter cation)平衡(“n-型掺杂”)。在前者过程中,移动孔产生,其成为电荷载体(耗尽模式)并且在后者场景下移动电子承载电荷(累积模式)。本发明的OECT可以以耗尽模式或累积模式工作。

[0129] 在对可以用作本发明的OECT的沟道中的半导体的材料没有任何特定限制的情况下,某些特性可以是期望的。例如,半导体化聚合物可以具有水性电解质的高电传导性、易于沉积、电化学稳定性的能力和/或可以在商业上以水性分散剂形式获得。交联剂可以被添加到聚合物以使它们不溶于水。合适的交联剂的非限制性示例包括(3-环氧丙基丙氧基)三甲氧基甲硅烷和/或二乙烯砜。

[0130] 在本发明的一些实施例中,有机半导体沟道包括以聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)掺杂的聚(3,4-乙烯二氧噻吩),其为p-型掺杂并且以耗尽模式工作。在进一步的实施例中,沟道包括聚(2-(3,3'-二(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-[2,2'-联噻吩]-5-基)噻吩并[3,2-b]噻吩),p(g2T-TT),其以累积模式工作并且为n-型掺杂。用于沟道的合适材料的其他非限制性示例包括聚(3-甲基噻吩)(P3MT)、聚吡咯(Ppy)、聚苯胺、聚吡唑、聚((乙氧基)乙基2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)醋酸酯)-萘-1,4,5,8-四羧基-二酰亚胺-共-3,3'-二(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-(联噻吩))(p(gNDI-g2T))、2,6-二溴萘-1,4,5,8-四羧基二酰亚胺-共-单体p(gNDI-gT2)、聚(3-己基噻吩)(P3HT)、烷氧基-苯并[1,2-b:4,5-b']二噻吩(BDT)共聚物、聚(苯并咪唑苯并菲咯啉)(BBL)和/或聚(3-羧基-戊烷基-噻吩)(P3CPT)。合适的半导体化聚合物可以通过溶液、气相和/或电化学聚合作用合成,其全部为本领域技术人员非常熟悉的技术。

[0131] 基于PEDOT的其他共轭聚合物复合材料可以适于沟道材料。例如,(三氟甲磺酰)磺酰基酰亚胺(TFSI)侧基能够附于聚苯乙烯或聚甲基丙烯酸酯并且在沟道中与PEDOT一起使用——分别为(PEDOT:PSTFSI)或PEDOT:PMATFSI。甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)(PEDOT:Tos)是另一种合适的材料。不存在相对于在OECT中使用的电解质的特定限制。合适的电解质的非限制性示例包括氯化钠、氯化钾、氯化钙和氯化镁。

[0132] 额外的聚合物可以涂覆在一个或多个电极上。在一些实施例中,一种或多种额外

的聚合物被添加到栅极的一个或多个。四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物可以被添加到一个或多个栅极。这一聚合物通常被本领域技术人员称为全氟磺酸(Nafion)。四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物的涂层可以阻挡干扰分子(例如负极性种类分子)接近栅极。可以被添加到电极的聚合物的其他非限制性示例包括聚苯胺、壳聚糖、和/或纤维素。在本发明的一些实施例中,石墨烯和/或还原氧化石墨烯(rGO)碎片被固定化在一个或多个电极上。这些电极可以是栅极电极。将功能性聚合物添加到栅极可以提高栅选择性和/或酶承载能力。在一些实施例中,壳聚糖和/或纤维素可以用于将酶固定到一个或多个栅极电极。另外或替代地,将一层或多层的聚合物添加到电极可以阻挡干扰化合物,有助于针对目标分析物的更高选择性。

[0133] 在本发明的一些实施例中,通过阻挡干扰化合物的检测,多个栅极电极的配置和/或将一层或多层的聚合物添加到栅极有助于设备对目标分析物的更高选择性。这种干扰化合物的非限制性示例包括尿酸、抗坏血酸、胆固醇和多巴胺、以及离子(例如钠和/或钾)。

[0134] 氧化还原酶可以被添加到一个或多个栅极电极。至少一个栅极电极将不包括氧化还原酶。可以被涂覆在一个或多个栅极电极上的氧化还原酶的非限制性示例包括葡萄糖氧化酶、尿酸氧化酶、胆固醇氧化酶、过氧化物酶和/或乳酸氧化酶。在一些实施例中,氧化还原酶可以与纳米材料(例如石墨烯和/或碳纳米管)混合。将酶与纳米材料混合可以具有提高酶的催化活性的效果,其进而能够提高OECT的敏感度。交联剂可以被用于将氧化还原酶固定化在一个或多个栅极电极上。戊二醛是可以用于这一目的的很多交联剂中的一种。在本发明的一些实施例中,一种氧化还原酶被用于每个设备中。在进一步的实施例中,超过一种氧化还原酶被用在设备中,并且不同的氧化还原酶被固定化到不同的栅极电极上。在另一非限制性实施例中,批量的固定化氧化还原酶被用于一个设备内,以用于多路检测样本中的代谢物。本领域技术人员将充分意识到可以适于与本发明一起使用的很多酶-底物对(通过非限制性示例的方式,参见Nguyen等人,Materials12(121)2019:1-34)。

[0135] 在无限制的情况下,本发明的一个示例性实施例可以具有两个栅极电极,栅极1和栅极2。栅极1可以包括多层四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物、聚苯胺和/或壳聚糖,并且将不包括氧化还原酶。栅极2可以包括多层四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物、聚苯胺和/或壳聚糖、以及氧化还原酶。替代一个或两个栅极电极上的壳聚糖或除此之外,进一步的实施例可以包括纤维素。

[0136] 不存在关于OECT的任意组件的尺寸的特定限制。在一些实施例中,沟道具有小于200nm、小于190nm、小于180nm、小于170nm、小于160nm、小于150nm、小于140nm、小于130nm、小于120nm、小于110nm、小于100nm、小于90nm、小于80nm、小于70nm、小于60nm、小于50nm、小于40nm、小于30nm、小于20nm、或者小于10nm的厚度。另外或替代地,沟道宽度与长度的比可以为5、4.5、4、3.5或3。再次,不存在针对沟道的相对尺寸的限制。

[0137] 沟道的长度可以小于100 μm 、小于90 μm 、小于80 μm 、小于70 μm 、小于60 μm 、小于50 μm 、小于40 μm 、小于30 μm 、小于20 μm 、小于10 μm 、或小于5 μm 。

[0138] 针对任何电极的面积不进行限制。电极的大小可以由本领域技术人员选择以适配他们的应用。具有较大表面面积的栅极电极可以能够容纳更多氧化还原酶。

[0139] 本发明的OECT的尺寸的全部可以由本领域技术人员调整以调制结果,例如沟道电流稳定时间。通过非限制性示例的方式,OECT的全面评论、其制造的方法以及在其制造中使

用的材料包括在Liao等人,Advanced Materials 27(46)2015:7493-7527中。

[0140] 晶体管的操作

[0141] 在使用本发明的设备的示例性方法中,电压被施加到不包括氧化还原酶的至少一个栅极电极(控制栅),其中存在包含目标分析物的样本(测试样本)。一旦沟道电流稳定,栅极电压被转换到包括氧化还原酶的至少一个栅极电极(酶催化栅极)。电流变化在栅极电压从控制栅极转换到酶催化栅极的过程中被记录并被转化成有效栅极电压变化(V_G^{eff})。该 V_G^{eff} 能够被视为测试样本中目标分析物存在和/或其浓度的指标。在进一步的示例性方法中,前述过程通过接触不包含目标分析物(对照样本)的晶体管中的样本而重复。使用测试样本获得的 V_G^{eff} 与使用对照样本获得的 V_G^{eff} 进行比较。在一些实施例中,使用测试样本获得的 V_G^{eff} 减去使用对照样本获得的 V_G^{eff} 能够被视为测试样本中目标分析物存在和/或其浓度的指标。在进一步的实施例中,栅极电压在其被施加到至少一个酶催化栅极的同时从至少一个控制栅极被移除。

[0142] 解释栅极转换期间电解质反应的等式为:

$$[0143] \quad I_{DS} = \frac{2\pi D}{L} \mu_p C_i \left(V_p - V_G^{eff} + \frac{V_{DS}}{2} \right) V_{DS} \quad \left(\text{当 } |V_{DS}| \ll |V_p - V_G^{eff}| \text{ 时} \right)$$

$$[0144] \quad V_p = qD_0 t / C_i$$

$$[0145] \quad V_G^{eff} = V_G + V_{offset}$$

[0146] 在将栅极电压施加到第一栅极之后,沟道电流由于栅极电压的栅控效应降低:

$$[0147] \quad I_{DS} = \frac{2\pi D}{L} \mu_p C_i \left(V_p - V_G + \frac{V_{DS}}{2} \right) V_{DS} \quad \left(\text{当 } |V_{DS}| \ll |V_p - V_G| \text{ 时} \right)$$

$$[0148] \quad V_p = qD_0 t / C_i$$

[0149] 在本发明的一些实施例中,施加到控制栅极和/或酶催化栅极的电压小于1V、小于0.9V、小于0.8V、小于0.7V、小于0.6V、小于0.5V、小于0.4V、小于0.3V、小于0.2V、或小于0.1V。

[0150] 在进一步的实施例中,漏极-源极电压小于0.1V、小于0.09V、小于0.08V、小于0.07V、小于0.06V、小于0.05V、小于0.04V、小于0.03V、小于0.02V、或小于0.01V。

[0151] 晶体管的示例性应用

[0152] 本发明的晶体管可以作为可穿戴传感器特定应用。本领域技术人员将容易意识到,本文描述的OECT可以容易地包含到可用于实时、个人化和/或非侵入式原位监控样本(例如体液)中目标分析物的可穿戴产品中。

[0153] 在一个示例性且非限制性的实施例中,本发明的OECT可以被包含到可穿戴设备中。该设备可以进一步包括亲水性材料和/或收集容器。亲水性材料可以是任何合适的亲水性布料或织物。用于收集容器的合适材料的非限制性示例是聚二甲基硅氧烷(PDMS)。PDMS可以包括微流体沟道。不存在关于可穿戴传感器应该放置的身体部分的特定限制。放置可穿戴产品的位置的非限制性示例包括前臂、指尖、手腕、前额、胸部、以及腹部。在本发明的一些可穿戴实施例中,亲水性布料或织物可以充当皮肤-设备交界面处的过滤器,以减少来自皮肤表面的样本污染。

[0154] 本发明的进一步可穿戴实施例包括移动计量器。计量器可以无线检测和/或测量

样本内的分析物浓度。在一些示例性实施例中,计量器能够连接至手机应用。连接可以经由短波长UHF无线电波。本发明的一些实施例可以使用蓝牙。在本发明的一些非限制性实施例中,计量器包括中央微处理器、模拟数字电路(ADC)、数字模拟电路(DAC)、和/或蓝牙模块。计量器和/或手机应用还可以能够分析从晶体管获得的数据。

[0155] 本发明的可穿戴设备可以由具有经济、社会或研究重要性的任何动物(包括牛、马、羊、灵长类动物、鸟类和啮齿动物物种)穿戴。因此,受试者可以是哺乳动物,例如人类或非人类哺乳动物。

[0156] 本发明的设备可以用于检测和测量一系列样本类型中的一系列分析物。可以使用晶体管测试的样本的非限制性示例包括汗液、唾液、眼泪、尿液、和/或血液。目标分析物的非限制性示例包括葡萄糖、乳酸、尿酸、和/或胆固醇。在本发明的一些非限制性实施例中,氧化还原酶是葡萄糖氧化酶并且分析物是葡萄糖,和/或氧化还原酶是乳酸氧化酶并且分析物是乳酸,和/或氧化还原酶是尿酸氧化酶并且分析物是尿酸,和/或氧化还原酶是胆固醇氧化酶并且分析物是胆固醇。

[0157] 在一个非限制性示例中,本发明的可穿戴设备可以实时使用以监控汗液中的葡萄糖、乳酸和/或尿酸水平。亲水性布料或织物和/或收集容器的使用可以消除对减少汗液以获得足够量的样本用于测试的需求。这种监控具有例如用于预测性健康护理和用于监控运动期间运动员的生理机能的潜能。

[0158] 可以使用本发明的设备检测和/或测量的很多分析物具有重要的健康启示。例如,设备和方法可以用于监控糖尿病患者的葡萄糖水平、使用尿酸水平测试痛风、和/或使用胆固醇水平评估心血管疾病的风险。

[0159] 本领域技术人员将意识到,在不背离所宽泛地描述的本发明的精神或范围的情况下,可以对特定实施例中所公开的本发明作出各种变型和/或修改。因此,目前的实施例在全部方面将被认为是示例性的且无限制性。

[0160] 示例-可穿戴双栅极基于OECT的生物传感器的制造和测试

[0161] 现将参考以下特定示例描述本发明,其不应以任何限制性方式解释。

[0162] 材料和试剂

[0163] 聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)(Clevios PH500)和磷酸盐缓冲盐水(PBS)以4℃存储。AZ5214和SU-8 2002光刻胶远离直射光存储。基本弹性体和固化剂以10:1的重量比混合并以70℃固化3小时,以形成聚二甲基硅氧烷(PDMS)用于进一步使用。

[0164] OECT设备制造

[0165] 通过多层光刻法,示例性OECT精密制造包括金属、PEDOT:PSS、以及绝缘层的沉积。聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)膜(0.2mm)以120℃退火1小时,以在进一步的制造过程期间促进聚合物链重组并减少其变形。膜之后通过声波降解法分别利用丙酮、脱离子水、以及异丙醇彻底清洗,随后利用高纯度氮风干。通过使用Karl Suss MA6光刻机,AZ5214光刻胶旋转涂覆在PET膜上并且暴露于紫外线辐射。所暴露的膜在AZ 300K显影剂中显影,以限定OECT的金属垫、互连件、和源极/漏极接触部的图案。之后通过RF磁溅射将铬(约10nm)/金(约100nm)电极沉积在PET膜的限定图案上,并且使用丙酮执行剥离过程。使用类似过程将双铂栅极电极(约90nm)图案化和沉积。沟道区域之后通过另一种光刻法过程图案化。补充有5%

二甲基亚砜(DMSO)、5%甘油、以及0.25%十二烷基苯磺酸(DBSA)的PEDOT:PSS含水溶液被旋转涂覆在图案化沟道区域上并且以110℃退火20分钟,以形成薄且半导体化的PEDOT:PSS膜。PEDOT:PSS图案随后通过进一步的剥离过程限定。使用最终的光刻法过程将设备以SU-8 2002负极性光刻胶包装,以打开沟道和双栅极窗口。

[0166] 栅极修改策略

[0167] 双栅极PECT的示例性图解提供在图1中。示例性设备的两个栅极分别以功能性聚合物和功能性聚合物/酶修改,以制造高敏感度生物传感器。两个栅极首先以四氟乙烯和全氟-3,6-二氧杂-4-甲基-7-辛烯-磺酸的共聚物(5mg/mL的全氟磺酸)涂覆以阻挡来自大部分带负电荷的分子的干扰。聚苯胺溶液(10mg/mL)之后滴涂覆到全氟磺酸涂覆的栅极上,以增大栅极电极的提高酶的承载性的特定区域。设备的一个栅极(酶催化栅极)以来自PBS溶液中的黑曲霉(10mg/mL)的葡萄糖氧化酶涂覆,并且在湿润环境中以4℃干燥。相同设备的另一栅极(控制栅极)以PBS溶液涂覆,并且也在湿润环境中以4℃干燥。酶催化栅极上的涂覆的酶之后通过滴涂覆壳聚糖乙酸溶液(5mg/mL;乙酸:50mM)被固定化。这一栅极修改策略的示例性图解提供在图2中。所得的设备在湿润环境中以4℃被存储。在感测测量之前,设备以PBS溶液漂洗以移除任何非固定的酶。

[0168] 汗液吸收层设计和设备组

[0169] 汗液吸收层包括两层结构。具有超疏水性的布料被精细裁剪以适配沟道和两个栅极的面积(大约 0.5cm^2)并通过密封布料的边缘而附接至其上。在井部顶上具有微流体沟道的薄PDMS井部然后与布料绑定以形成汗液吸收层(面积:约 1.5cm^2)。最后,使用PDMS的固有粘合性将汗液吸收层与功能性OECT设备集成。先前所准备的设备在4℃下存储以用于未来可穿戴应用。

[0170] 设备表征

[0171] 电压(V_D)被施加在漏极电极和源极电极之间,PEDOT:PSS膜被旋转涂覆在漏极电极和源极电极上并且流经沟道的电流(I_D)被监控。两个相同的电压(V_{G1} 和 V_{G2})被分别施加在两个铂栅极上。连接到两个栅极的两个开关在初始状态下被关闭。之后内栅极开关被打开并且电解质随后滴到设备的感测区域。电解质中的阳离子被注入沟道的整个容积中,其补偿了PEDOT:PSS膜中的抗衡离子(PSS⁻)并将其脱掺杂,由此减小了沟道的导电性。

[0172] 某一栅极电压下转移曲线和实时沟道电流反应的测量由通过笔记本电脑上的Labview程序控制的两个源计量器“source meter”(Keithley 2400)执行。为了测量设备的转移曲线,漏极-源极电压(V_{DS})固定在0.05V,并且沟道电流利用栅极电压(V_G)的扫描来测量。如图3中所示,由其内栅极和其外栅极进行栅控的双栅极设备的转移曲线几乎重叠。这指示了设备的两个栅极的一致性已经成功实现。通过使用双栅极生物感测方法,栅极一致性保证了更少干扰的引入并且因此保证了更高的精确性。

[0173] 在进一步的生物感测测试中,在沟道电流稳定之后,外栅极电压被打开并且内栅极电压被关闭。当如上所述利用功能性聚合物和相应的酶进一步修改两个栅极时,在栅极电压转换之后沟道电流的改变能够被认为是特定分析物水平的指标。在将栅极电压从内栅极转换到外栅极之后,沟道的电流变化是可以忽略不计的,这进一步证实了良好的栅极一致性(图4)。

[0174] 为了研究在施加0.3V的栅极电压之后沟道尺寸对设备的沟道电流的稳定性的影

响,选择了四个沟道厚度:30nm、80nm、200nm、以及1 μ m。PEDOT:PSS膜厚度通过在PEDOT旋转涂覆过程期间改变旋转速度来调整。所有四个设备的沟道长度为30 μ m并且铂栅极根据其尺寸用在设备沟道电流反应时间的表征期间。使用不同制造条件的PEDOT膜的剖面曲线被用于证实膜厚度。由此,膜厚度在不同的膜旋转速度(6000rpm、1500rpm*2、500rpm*2、以及滴铸)下预估。具有四个不同沟道厚度的设备的沟道电流的两种反应表现提供在图5中。

[0175] 图5显示了在施加0.3V栅极电压之后具有较厚沟道的设备的渐进电流衰减以及具有较薄沟道的设备的峰值电流和恢复沟道电流。沟道电流的瞬时表现能够由以下等式确定:

$$[0176] \quad I(t, V_G) = I_D(V_G) + \Delta I_D \left(1 - f \frac{\tau_e}{\tau_i} \right) \exp \left(-\frac{t}{\tau_i} \right) \quad (1)$$

[0177] I_D 是稳定状态以及固定栅极电压(V_G)下的沟道电流,并且 $\Delta I_D = I_D(V_G=0) - I_D(V_G)$ 。 f 是几何因子(当 $V_G \gg V_D$ 时,其能够被认为是1/2)。 τ_e 和 τ_i 分别是电子和离子传送时间,其中 $\tau_e = L^2 / \mu V_D$ (L 是沟道长度,并且 μ 是PEDOT:PSS膜的迁移率),并且 $\tau_i = C_d \cdot R_s$ (C_d 是设备电容,并且 R_s 是电解质的电阻)。根据等式1,沟道电流对所施加的电压($V_G=0.3V$)的瞬时反应能够为峰值-恢复(spike-and-recovery)曲线($f\tau_e > \tau_i$)或者是单调衰减曲线($f\tau_e < \tau_i$)。电子传送时间在这种环境下能够被认为是常量。离子传送时间与设备的电容成比例。根据电容等式: $C = \epsilon_0 \cdot A/d$,沟道的电容随着膜厚度的增加而增大,原因基本上在于膜的面积由于厚度增加和多孔结构而增大。由于 $V_G \gg V_D$ (分别为 $V_G=0.3V$, $V_D=0.05V$),几何因子(f)为大约1/2。当设备具有较薄的沟道(30nm)时,沟通电流的瞬时反应显示了单调衰减表现。随着沟道厚度增加,沟道电流的瞬时反应从单调衰减变换到加标回收表现。如图5中所示,与具有80nm和30nm的沟道厚度的设备的电流反应相比,具有200nm和1 μ m沟道厚度的设备的电流反应显示出更长的等待时间来达到相对稳定状态。具有最薄沟道的设备能够在施加某一栅极电压之后快速达到稳定状态,原因在于较薄的沟道允许设备在容积掺杂和脱掺杂过程期间快速执行离子交换。

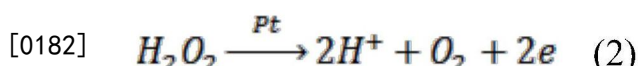
[0178] 为了查看沟道长度对设备沟道电流的反应速度的影响,具有不同沟道长度(10 μ m、30 μ m、60 μ m、和100 μ m)的OECT设备被制造并在Leica显微镜(DM1750M)下查看。沟道的宽度与长度的比对于全部设备均固定在4。全部设备的沟道厚度为30nm,因为这一厚度能够实现快速的沟道电流反应。PBS溶液被添加到沟道区域并且具有不同尺寸的沟道的沟道电流被进行比较。如图6中所示,观察了具有全部四个沟道长度的设备中沟道电流的峰值-恢复响应行为。根据等式: $\tau_e = L^2 / \mu V_D$, τ_e 随着沟道长度(L)的增加而增加,由此使得对于设备能够有更大的峰值以及更长的沟道电流反应时间。更大的 τ_e 能够引起更大的峰值-恢复响应行为并因此在施加栅极电压之后引起沟道电流的更长稳定时间,这与等式1相符合。已发现具有10 μ m和30 μ m的沟道长度的设备的沟道电流的稳定时间非常类似。所以,具有30 μ m沟道长度的OECT设备足以快速稳定沟道电流并且适于快速检测。

[0179] 在对如上所述的栅极进行修改之后,双栅极葡萄糖设备被用于执行校准测试,其中PBS溶液中不同浓度的葡萄糖被添加到设备的沟道和栅极区域,并且沟道电流变化(ΔI_D)被记录并转化成在栅极电压(0.3V)从控制栅极转换到酶催化栅极期间栅极电压的有效变化(ΔV_g^{eff})。双栅极OECT设备的沟道电流首先在添加具有一定浓度葡萄糖溶液的PBS期间在控制栅极电压下被测量,并且之后在沟道电流稳定后栅极电压被转换到酶催化栅极。

电流变化在将栅极电压从控制栅极转换到酶催化栅极期间被记录并被转化成有效栅极电压变化 (V_g^{eff})。 V_g^{eff} 能够被认为是葡萄糖溶液浓度的指标。通过使用这一方法,不同浓度的葡萄糖溶液被测量作为 V_g^{eff} 的函数 (图7和8)。

[0180] 沟道的电流反应显示了在如所预期的全部校准曲线中的峰值-恢复响应行为。这与图6中显示的之前的电流反应是相符的。沟道电流在添加PBS溶液之后快速 (在小于40s内) 达到稳定 (图7A中黑色箭头)。控制测试 (没有将葡萄糖添加到PBS溶液) 显示出在转换到酶催化栅极之后没有电流反应 (图7A中红色箭头)。在添加了100nM葡萄糖溶液之后,双栅极OECT开始显示出明显反应,其检测灵敏度为20.69mV/数量级浓度 (图7D)。在将栅极电压转换到酶催化栅极之后,沟道电流快速下降并达到稳定 (图7D中红色箭头)。

[0181] 具有铂栅极的双栅极设备对于根据发生在栅极上的阳极反应的 H_2O_2 敏感:



[0183] 栅极上的葡萄糖氧化酶催化了葡萄糖转化成葡萄糖酸内酯并在过程中被还原。进一步的氧化还原反应再活化了的被还原的酶并产生了过氧化氢。前述的氧化还原反应被循环,并在溶液中存在足够的葡萄糖时产生了更多的过氧化氢。所产生的过氧化氢被铂栅极电极催化并氧化成氧 (如等式2中所示),栅电极表面的电化学反应改变了 V_g^{eff} 并因此影响了沟道电流。根据上述反应机制感测葡萄糖,并且其浓度与酶催化氧化还原反应期间过氧化氢的产量以及相应的沟道电流变化成比例。

[0184] 干扰剂 (乙醇、抗坏血酸、尿素、尿酸、以及乳酸) 被引入PBS溶液中以检查双栅极葡萄糖传感器的选择性。在添加生理水平的干扰剂并将栅极电压转换到酶催化栅极之后观察到可忽略不计的沟道电流 (图9)。这确认了设备的选择性已经通过多层修改策略成功实现。

[0185] 由于双栅极设计,本发明的设备能够实现沟道电流的快速稳定并实现对目标分析溶液快速反应。该设备解决了传统单栅极OECT检测技术在其达到稳定之前的长等待时间 (通常需要大约几百秒) 问题。

[0186] 设备的快速稳定和反应使其适于在可穿戴应用中使用,例如用于快速检测和实时监控生理和生物化学参数。沟道电流反应随着葡萄糖浓度的升高而增强并且在葡萄糖浓度超过100 μ M时逐渐达到饱和 (图7和8)。由此,这一示例中双栅极葡萄糖传感器的检测限制降至100nM,其中灵敏度为20.69mV/数量级浓度。

[0187] 移动计量器设计和可穿戴测量

[0188] 双栅极设备能够作为可穿戴产品被穿戴在手腕或指尖上,并且用于汗液的生物化学检测。然而,如果不在人类受试者上施加外部刺激,出汗速度会相对慢。在静坐状态下,普通健康人类的出汗速度约为每个汗腺体1-100nL/分钟。根据人体表约有200个汗腺体/ cm^2 (人体表不同位置差异很大),当设备被贴附到人类皮肤的表面时,设备的沟道以及相邻两个栅极的面积为大约10 mm^2 并且其仅仅能够每分钟收集20-2000nL汗液 (不考虑汗液蒸发)。如果人类静止超过半小时,并处于自然蒸发状态,所收集的汗液 (大于20 μ L) 因此不足以在几十分钟的收集时间内完全覆盖设备的栅极和沟道区域。

[0189] 为了实现原位有效汗液收集以用于生物感测应用,汗液吸收层被开发以减少等待时间。如图10A中所示,白色薄布料是超亲水的,并且根据其与人造汗液的接触角度,三种其他商业布料被证实具有较弱的吸收汗液能力。设备的沟道区域以及相邻栅极由超亲水布料

覆盖。除了金属垫之外,设备的其余部分由一个薄PDMS井部覆盖,其中微流体沟道抵靠皮肤表面(图10B)。

[0190] 具有汗液吸收层的设备快速收集布料上足够的汗液,以在少于10分钟内执行生物感测。超亲水布料能够快速从附近腺体吸收分泌的汗液并在下方的沟道和栅极之间形成汗液连接。而且,亲水性PDMS层能够排斥所分泌的汗液通过微流体沟道到其井部,这加速了汗液收集进入超亲水布料中。

[0191] 如图11中所示,集成设备很好地贴合皮肤并允许对人类汗水中的一组代谢物快速且选择性的检测。与PDMS层集成的柔性基底保证了稳定的皮肤-传感器接触。集成的超亲水布料避免了人类皮肤与沟道和修改的栅极直接接触,并且减少了由传感器和皮肤之间的摩擦引起的干扰。

[0192] 便携计量器包括四个主要模块:中央微处理器、模拟数字电路(ADC)、数字模拟电路(DAC)以及蓝牙模块。集成有微处理器、控制电路、读出电路、电源管理模块、以及无线传输模块的便携计量器通过柔性电缆连接至传感器并且由可充电锂离子电池(电池容量:340mAh)以较低功率消耗供电。计量器可以由手机远程控制并且启用感测数据,其中感测数据从传感器收集以传输到具有可视化界面和数据登录功能的定制app。便携计量器可以执行转移曲线表征以及沟道电流反应表征,并且所测试的结果几乎不与从Keithley2400源计量器获得的测试结构有所差别。便携计量器的精确性和可靠性保证其进一步与双栅极OECT的可穿戴一体化。

[0193] 如图12中所示,连接到便携计量器的示例性一体化可穿戴设备可以被穿戴在身体的各种部分上,例如前臂、指尖、前额、胸部、和腹部。连接到传感器的便携计量器能够容易地被放在护臂或口袋中。

[0194] 在中度运动水平下穿戴在志愿者指尖上的实时沟道电流反应由移动计量器监控并经由蓝牙在手机上的定制app上可视化,用以检测汗液中的葡萄糖(图13)。栅极电压在第一个七分钟内不被施加到传感器的沟道,因为在PDMS井部中没有足够的汗液来连接它的沟道和栅极。在大约420s的时间点,沟道电流急剧降低,因为PDMS井部中的超亲水布料已经收集了足够的汗液并建立了其溶液连接。由于新颖的设备设计,在急剧降低之后,沟道电流在较短的时间段内快速达到稳定。在将栅极电压转换到酶催化栅极之后,沟道电流经历另一个较小的降低,这能够被认为是汗液葡萄糖指标。根据 ΔV_G^{eff} (图14)以及校准曲线,志愿者的葡萄糖浓度为大约77 μ M,其在健康人的预期范围内。平均葡萄糖浓度的偏差在三次重复测试期间比预期的略大,这可能是由于出汗速度的变化对葡萄糖浓度的影响。可穿戴设备能够用于感测不同代谢物,例如不同人类体液中的葡萄糖、乳酸、以及尿酸。

[0195] 工业可应用性

[0196] 本发明的目的在于提供实现生物标记的更高敏感度、简单、快速、低成本和/或选择性检测。

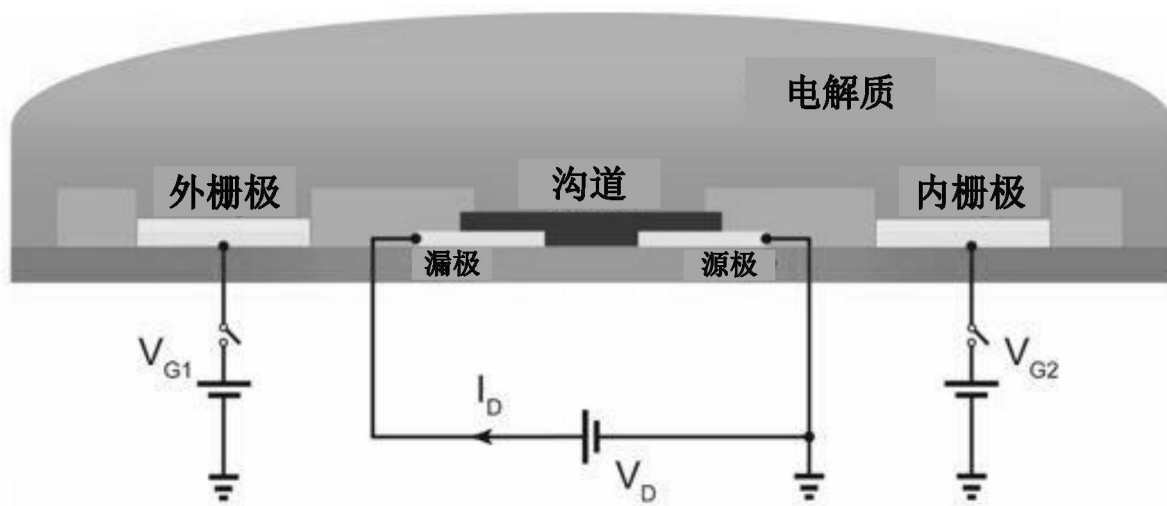


图1

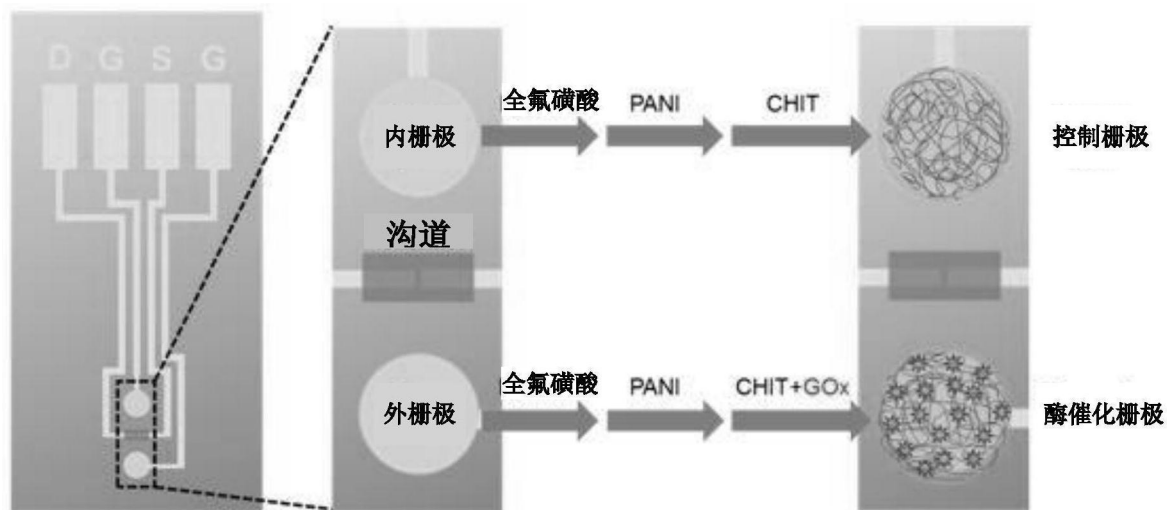


图2

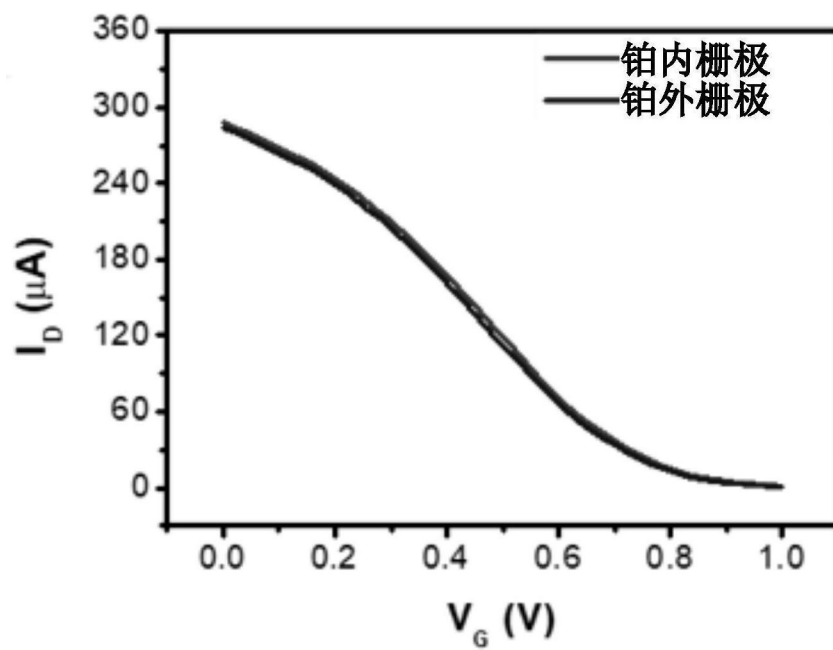


图3

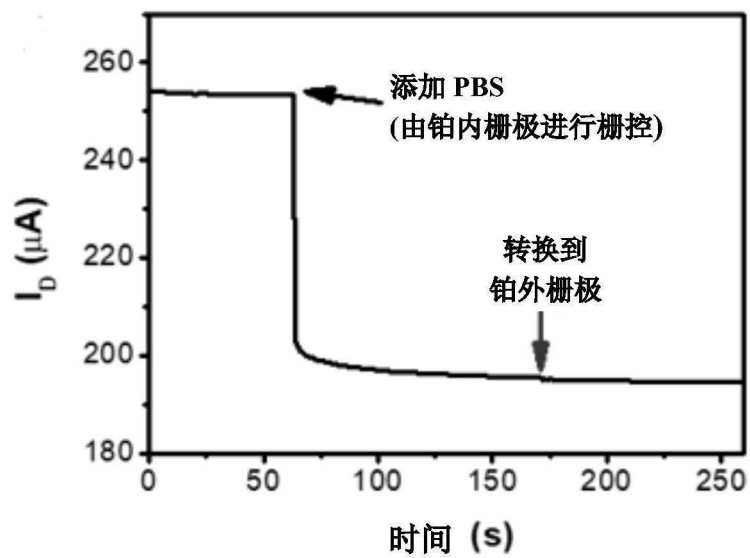


图4

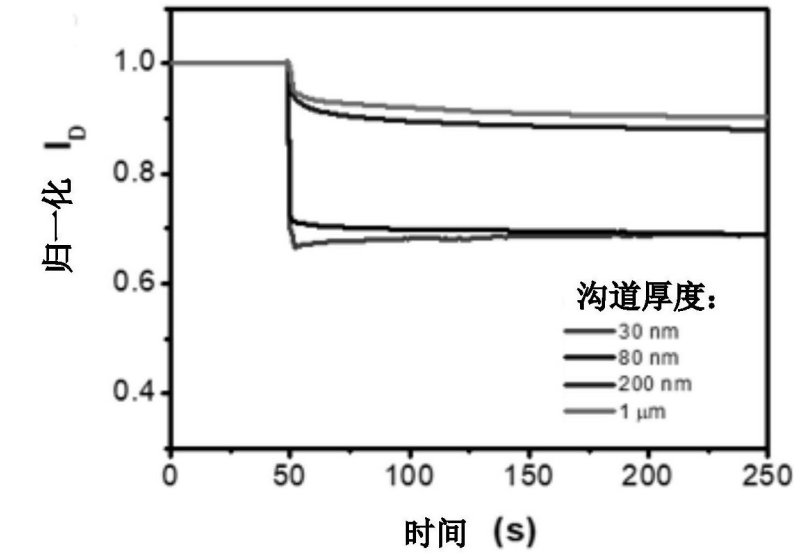


图5

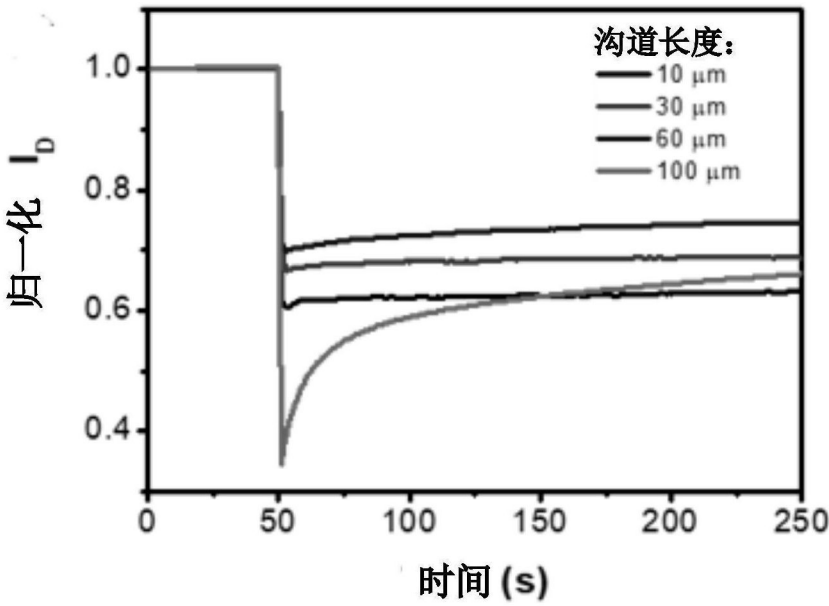


图6

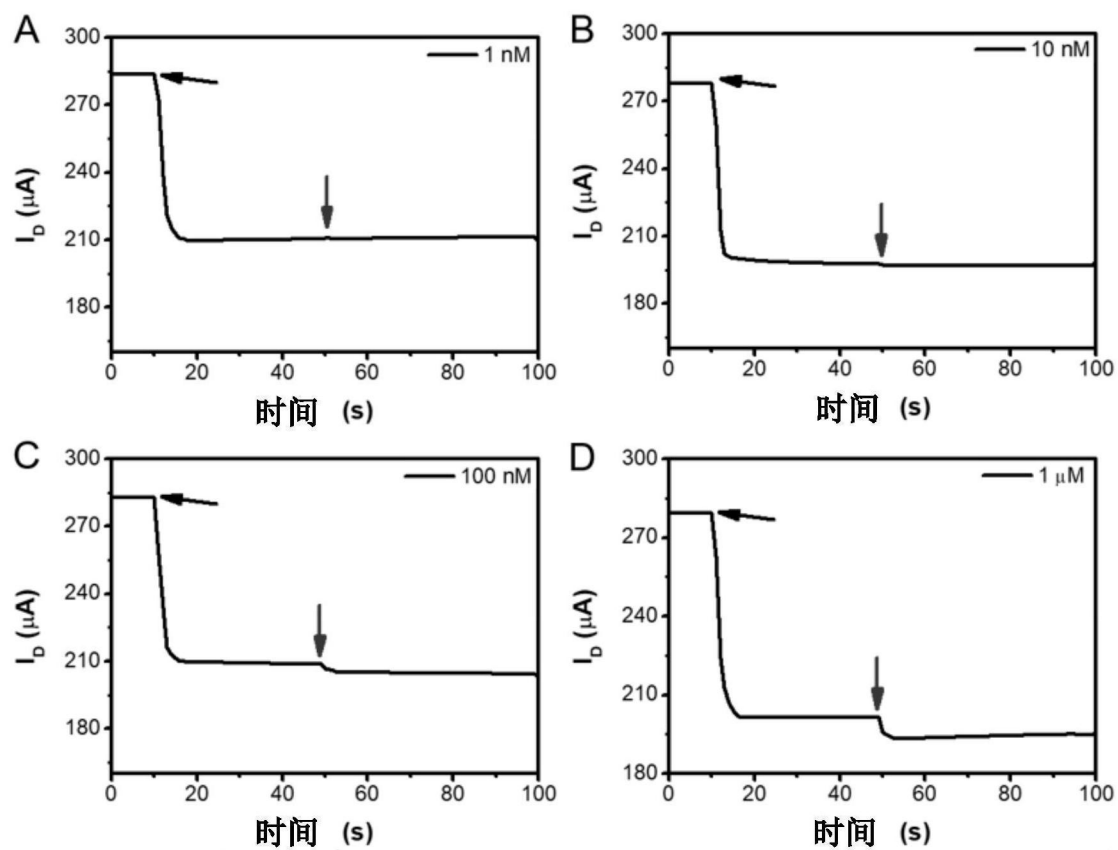


图7

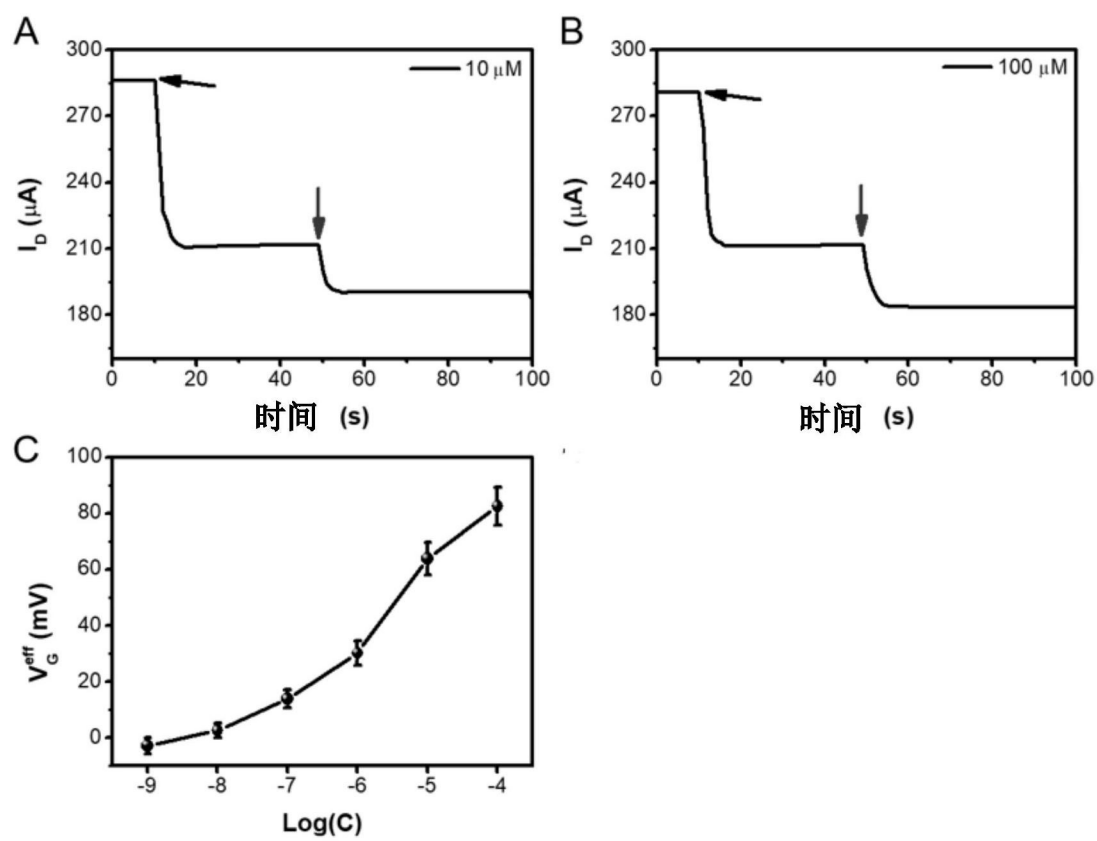


图8

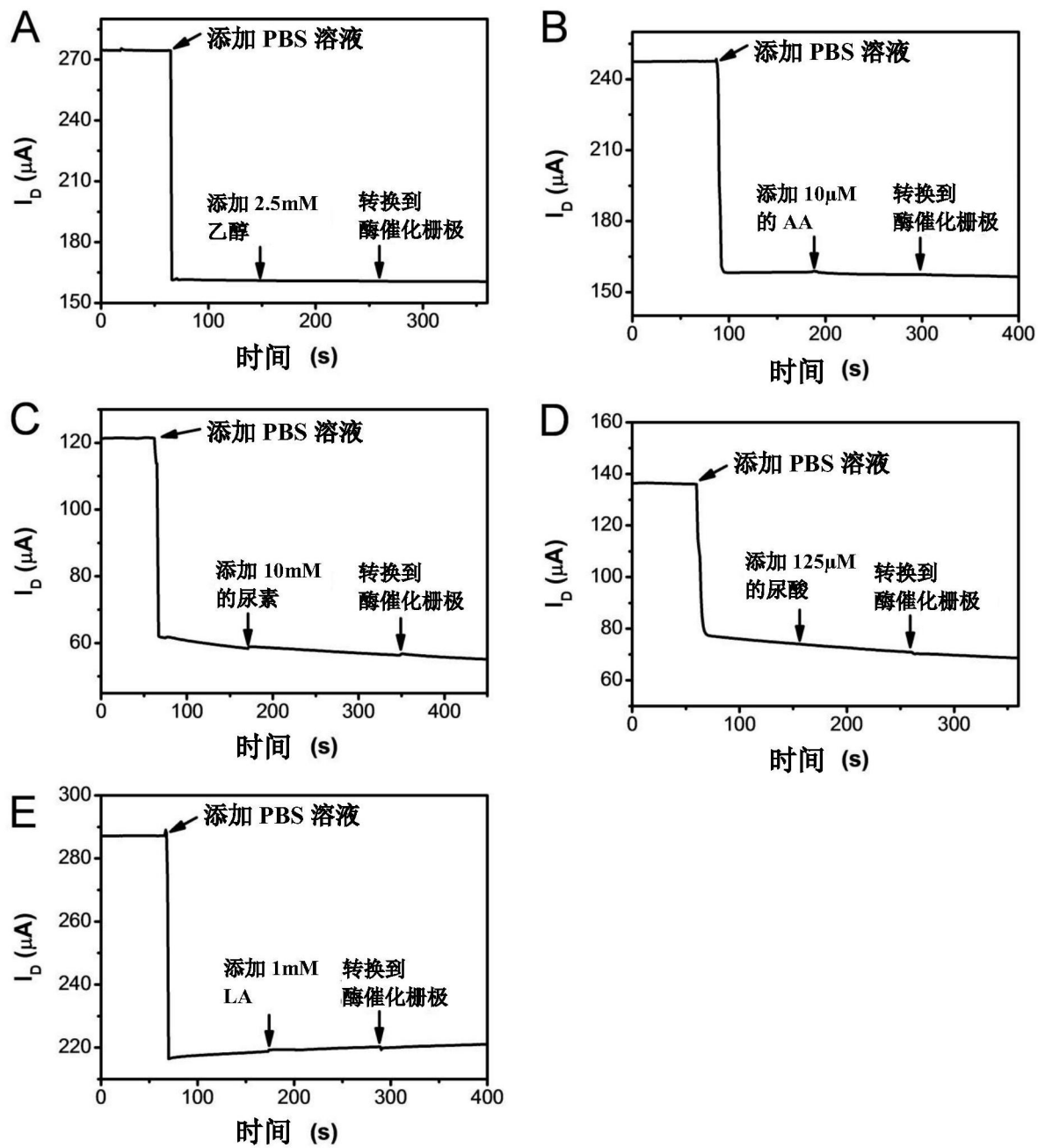


图9

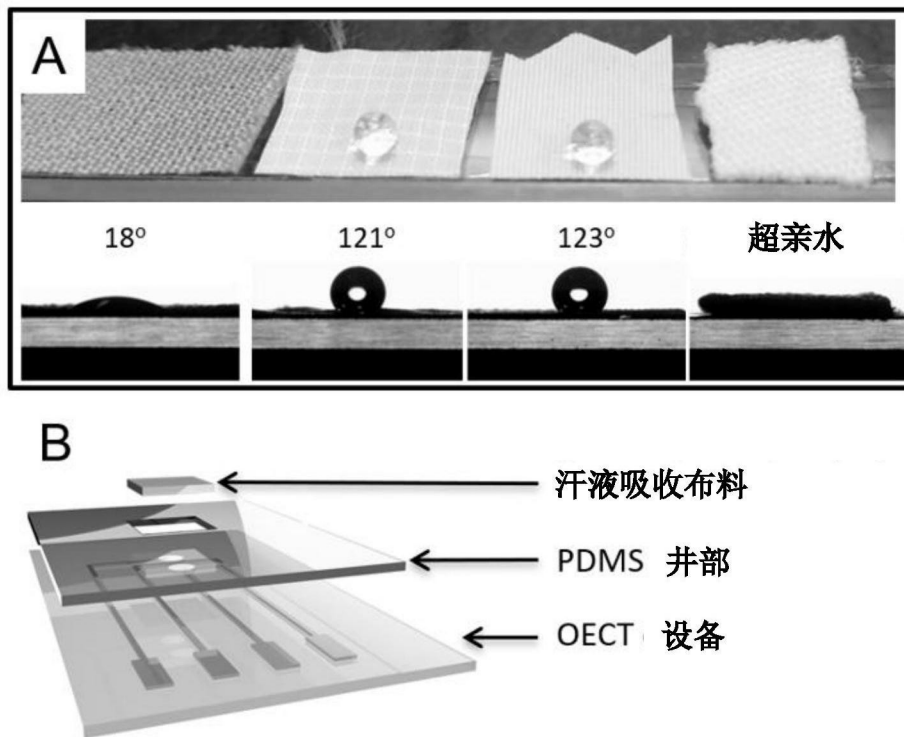


图10

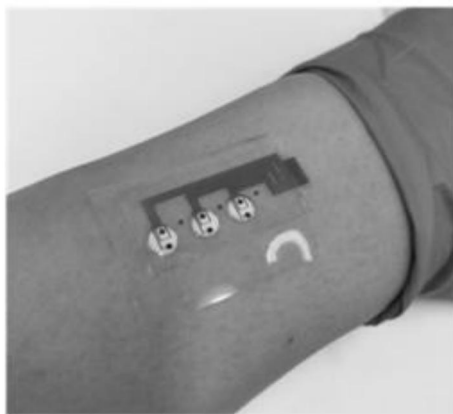


图11

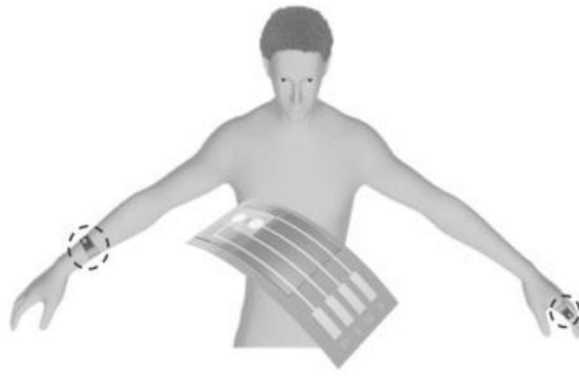


图12

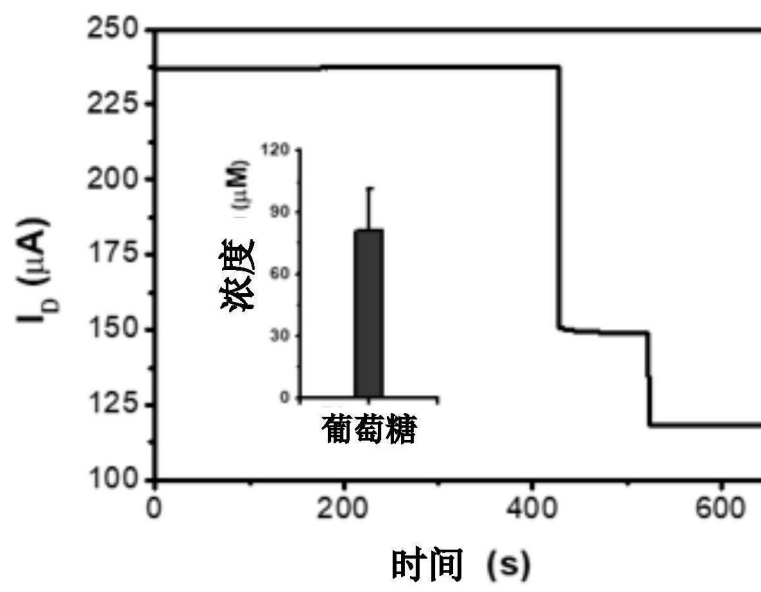


图13

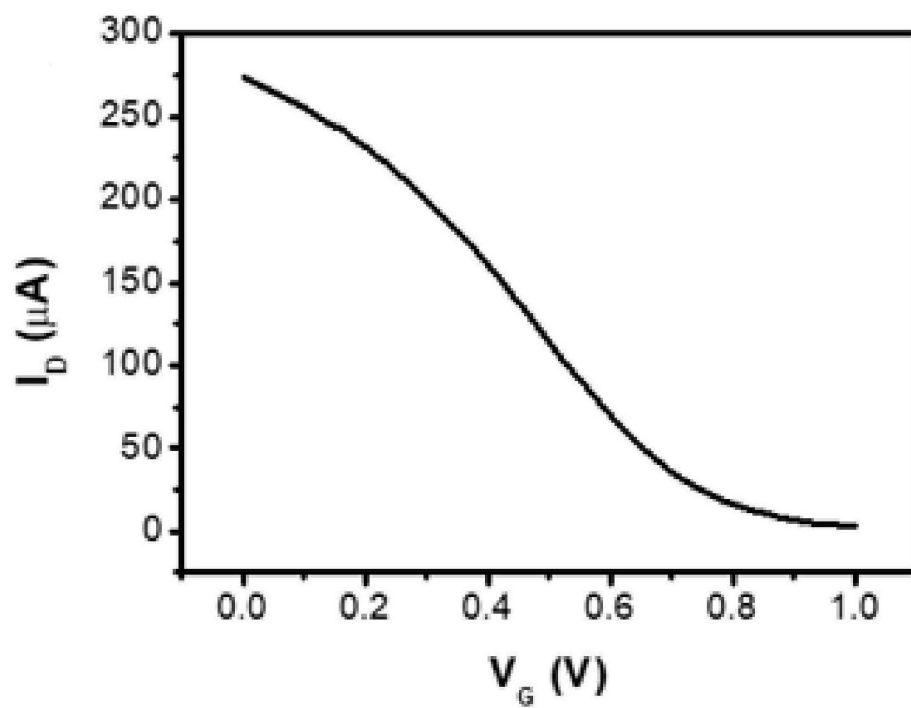


图14