(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 750 635**

(51) Int. Cl.:

G01N 1/34 (2006.01)
G01N 27/414 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2013 PCT/US2013/065233**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14062799**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013 E 13783780 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2909601**

(54) Título: **Método de aumento de la longitud de Debye sobre la superficie de un sensor dentro de una solución de muestra y el correspondiente medio de almacenamiento legible para una computadora**

(30) Prioridad:

16.10.2012 US 201261714658 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2020

(73) Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-3500 , US

(72) Inventor/es:

FISCHER, ANDREW T.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 750 635 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de aumento de la longitud de Debye sobre la superficie de un sensor dentro de una solución de muestra y el correspondiente medio de almacenamiento legible para una computadora

Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a un método de aumento de la longitud de Debye y la determinación de la presencia de un analito en una solución de muestra como se define en la reivindicación 1 así como el correspondiente medio de almacenamiento legible para una computadora como se define en la reivindicación 16. Los detalles del método se especifican en las reivindicaciones adjuntas.

Antecedentes

Los sensores nanoestructurados se utilizan ampliamnete en las industrias médica y química para medir la presencia y/o concentración de un compuesto deseado en una muestra tal como un analito u otras moléculas. Los sensores nanoestructurados necesitan normalmente solo una muestra muy pequeña y normalmente son muy sensibles. Los sensores nanoestructurados comunes utilizan una detección con base eléctrica tal como, por ejemplo, transistores que afectan el campo (FET). Normalmente, estos sensores incluyen un material semiconductor localizado entre dos electrodos, de manera que el material semiconductor está funcionalizado con un agente de unión tal como un anticuerpo o aptámero. La unión de un compuesto de interés o una molécula diana al agente de unión en la superficie del sensor induce cambios en las propiedades eléctricas a través del material semiconductor y, por lo tanto, se puede medir y correlacionar con la concentración del compuesto dentro de la muestra. Cuando se busca la concentración de una muestra biológica o biomolécula tal como, por ejemplo, en los analizadores médicos y clínicos, a menudo se hace referencia a estos sensores nanoestructurados como biosensores. Los biosensores se utilizan comúnmente para medir la concentración de un analito tal como un anticuerpo, un antígeno, etc., en una muestra de fluido tal como el suero, sangre u orina.

Las sales o iones se acumulan en los biosensores y reducen la sensibilidad. Algunos métodos ejemplares de desalinización o desionización de muestras utiliza tratamientos fuera de línea con una membrana de ultrafiltración. Estos métodos padecen de que los analitos que están presentes en bajas concentraciones pueden perderse durante las etapas de filtración. Otros métodos ejemplares utilizan soluciones desaladoras tales como la diálisis, columnas de filtración en gel, y membranas sobre un chip. Estos métodos también pedecen de inconvenientes que incluyen la pérdida potencial de proteínas en bajas cantidades, un aumento del coste, y un aumento de la complejidad.

El documento US 2009/142825 desvela un dispositivo de detección de un compuesto que tiene una desalinización en línea. El dispositivo de detección del compuesto comprende una membrana configurada para la desalinización de al menos una parte de una corriente de analito, y una nanoestructura para la detección de una biomolécula o una interacción con la biomolécula. La nanoestructura y la membrana están dispuestas de manera que la corriente de analito desalinizada al menos en parte por la membrana es detectada por la nanoestructura. También se proporcionan un sistema de detección de bio-envío que tiene el dispositivo de detección del compuesto y un método de fabricación del dispositivo de detección del compuesto.

El documento US 2011/198225 desvela un dispositivo y un método de uso del mismo para desalinizar una solución. El método utiliza un dispositivo que comprende microcanales, que están unidos a conductos, por los que la inducción de un campo eléctrico en el conducto da como resultado la formación de una capa de espacio de carga dentro del microcanal. La capa de espacio de carga proporciona una barrera energética para los iones de sales y genera una zona de agotamiento iónico a la región de unión entre el microcanal y el conducto. El método, por lo tanto, hace posible la retirada de iones salinos de la región proximal al conducto y su acumulación en una región distante del conducto dentro del microcanal.

Risveden et al., desvelan en "The region ion sensitive field effect transistor, a novel bioelectric nanosensor" un nanosensor con transistor que afecta el campo (RISFET) sensible a la región iónica construido sobre un chip sensor para medir glucosa. El nanosensor RISFET incluye dos electrodos sensibles que se espacian separados enttre ellos y se colocan en un centro de cuatro palcas de metal externas. Los productos de la reacción iónica se enfocan selectivamente entre los electrodos sensibles utilizando una región de enfoque de campo eléctrico. En particular, se aplica una caída de tensión entre una placa capacitadora inferior y las cuatro placas metálicas externas que produce una carga positiva neta en el fondo de la placa capacitadora. El campo eléctrico creado a partir de la placa capacitadora inferior cargada se utiliza para aumentar el número de iones dentro del volumen de sensibilización. Las placas metálicas se utilizan de esta manera para crear un campo eléctrico que mueve los iones hacia el centro de los electrodos sensibles.

Ghallab Y H et al desvelan en "A single CMOS chip for biocell trapping, levitation, detection and characterization" un chip que incluye (1) un gneerador de campo eléctrico, que tiene una configuración de electrodo cuatripolar para producir un perfil de campo eléctrico no uniforme, y en consecuencia una fureza DEP para elevar una célula que se desea caracterizar, y (2) una parte sensible, que es una matriz de transistores que afectan el campo eléctrico

sensible diferencial (DeFET). La configuración cuatripolar se utiliza para atrapar y elevar una biocelda en un punto central donde se localiza la matriz de DeFET. La enseñanza también se enfoca en la creación de un campo eléctrico que concentra o mueve una biocelda hacia el sensor.

El documento US 2010/096268 desvela un dispositivo que incluye un canal de fluídica con electrodos electromóviles, dispuestos en los extremos opuestos del canal aplicando un potencial a lo largo del canal de fluido.

Se dispone un par de electrodos sensibles en dos localizaciones separadas a lo largo de la longitud del canal.

Los electrodos electromóviles dirigen un analito a través del canal de fluido y el analito pasa entre el par de electrodos sensibles, que mide los cambios de conductancia del volumen electrolítico entre ellos.

El documento WO 2012/138357 desvela un sensor de nanoporo que incluye una membrana que tiene un nanoporo, que forma un paso entre dos depósitos de fluiídica. El nanoporo se utiliza para medir el potencial eléctrico para la detección de especies que se mueven a través del nanoporo. Se proporcionan electrodos para producir una fuerza electroforética entre los depósitos para la dirección electroforética de una solución de fluídica (que contiene las especies) a través del nanopor de un depósito al otro.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra una vista lateral de un sensor nanoestructurado ejemplar para medir y detectar un compuesto en una muestra.
La FIG. 2 ilustra una disposición de electrodos ejemplar para los iones en movimiento.
La FIG. 3 es un diagrama en bloque de un sistema de ejemplo para la desalinización de las muestras.
La FIG. 4A muestra otro sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tiene un electrodo ejemplar dispuesto por encima de un sensor ejemplar.
La FIG. 4B muestra un sistema o aparato ejemplar alternativo para la desalinización de muestras que tiene un electrodo ejemplar dispuesto sobre un sustrato de un sensor ejemplar.
La FIG. 5 es una ilustración de otro sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tiene dos electrodos.
La FIG. 6 es un gráfico de la sensibilidad respecto al tiempo para el sistema ejemplar de la FIG. 5.
La FIG. 7 muestra el sistema o aparato ejemplar de la FIG. 5 después de la operación durante un periodo de tiempo.
La FIG. 8 es un gráfico de la sensibilidad respecto al tiempo para el sistema ejemplar de las FIG. 5 y 7.
La FIG. 9 muestra otro sistema o aparato de ejemplo para la desalinización de muestras que tiene dos electrodos ejemplares dispuestos sobre un sustrato de un sensor ejemplar.
La FIG. 10 es una vista en perspectiva de un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tiene dos electrodos ejemplares dispuestos en un sustrat o de un sensor ejemplar en el que un electrodo aplica un potencal.
La FIG. 11 es una vista en perspectiva del sistema o aparato ejemplar de la FIG. 10 donde ambos electrodos aplican un potencial.
La FIG. 12 ilustra un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras en uso en un sistema de suministro de muestra en bruto que tiene un canal de flujo.
La FIG. 13A es un gráfico de un trazado ejemplar de la corriente en un electrodo de desalinización frente al tiempo.
La FIG. 13B es un gráfico de un trazado ejemplar de corriente en un electrodo de desalinización ejemplar frente al tiempo.
La FIG. 13C es un gráfico de un trazado ejemplar de corriente en un electrodo de desalinización frente al tiempo.
La FIG. 13D es un gráfico de un trazado ejemplar de corriente en un electrodo de drenaje frente a la tensión en un electrodo de desalinización ejemplar.
La FIG. 13E es un gráfico de trazados ejemplares de volúmenes de muestra desalinizada frente a tensiones de un electrodo de desalinización ejemplar.
La FIG. 14 ilustra un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tienen electrodos ejemplares con un aumento de la altura.
height.
La FIG. 15A es una vista superior del sistema o aparato ejemplar de la FIG. 14 que incluye los electrodos que tiene una primera anchura.
La FIG. 15B es una vista superior del sistema o aparato ejemplar de la FIG. 14 que incluye los electrodos que tiene una segunda anchura.
La FIG. 16A es una vista lateral de un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras con un canal de flujo ejemplar.
La FIG. 16B es una vista superior del sistema o aparato ejemplar de la FIG. 16A tomada a lo largo de la línea A-A.
La FIG. 17 es un esquema de un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tiene múltiples electrodos ejemplares dispuestos alrededor de un sensor ejemplar.
La FIG. 18 muestra un microchip ejemplar que implementa el sistema o aparato de la FIG. 17.

La FIG. 19 es una vista en perspectiva de otro sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras con múltiples electrodos y múltiples sensores.
La FIG. 20A es una vista lateral de un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras.
La FIG. 20B es una vista lateral de un sistema o aparato ejemplar alternativo para la desalinización de muestras.
Las FIG. 21A-D ilustran un procedimiento de fabricación ejemplar para crear un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de las muestras en un chip.
La FIG. 22 es una vista en perspectiva de un sistema o aparato ejemplar para la desalinización de muestras que tiene electrodos ejemplares que están pasivados.
La FIG. 23 es una vista en perspectiva del sistema o aparato de la FIG. 22 donde los electrodos están sustancialmente expuestos.
La FIG. 24 es un diagrama de flujo que representa un método ejemplar de desalinización de muestras de acuerdo con las enseñanzas de la presente divulgación.
La FIG. 25 ilustra una plataforma de procesador de ejemplo que se puede utilizar para implementar los métodos, sistema y/o aparato ejemplares desvelados en el presente documento.

Descripción detallada

Algunos sensores nanoestructurados (por ejemplo, los biosensores) utilizando una detección con base eléctrica tal como, por ejemplo, transistores que afectan al campo (FET), para detectar una concentración de un compuesto deseado en una muestra. Dichos sensores nanoestructurados operan midiendo un cambio en una propiedad eléctrica que se modifica al unirse o aproximarse a una molécula (por ejemplo, un compuesto, un analito, un anticuerpo, un antígeno, un aptámero y/u otra sustancia). Una superficie del sensor está funcionalizada con un agente de unión (por ejemplo, una proteína, una célula, un virus, un ácido nucleico, un antígeno, un anticuerpo, una matriz proteica, una enzima, una coenzima, un ligando, un aptámero, un receptor, etc.) para unirse específicamente con una molécula particular (por ejemplo, un analito) conocida como analito de inter´res o molécula diana. Si la concentración iónica dentro de la solución de muestra es baja, las propiedades eléctricas de la superficie del sensor pueden cambiar al unirse con el analito y, por lo tanto, el sensor puede detectar el analito de interés. Específicamente, el analito de interés tiene una una carga neta asociada con él, y al unirse, la carga del analito modula la densidad de carga con un componente del sensor tal como, por ejemplo, un electrodo regulador semiconductor de un FET. Esta modulación de densidad de carga en el electrodo regulador del FET se caracteriza por un cambio en una o más de una corriente, una tensión, una capacitancia, una impedancia, etc.

En algunos ejemplos, el electrodo regulador en los sensores FET incluye un nanocable. Un nanoclave es una estructura semiconductora que puede incluir, por ejemplo, nanobastones, nanotubos, nanolazos, etc. Además, los nanocables ejemplares tienen una gran relación de aspecto (por ejemplo, longitud respecto a anchura). En algunos ejemplos, los sensores con nanocable incluyen material semiconductor localizado entre los dos electrodos (por ejemplo, electrodos reguladores), de esta manera el matrial semiconductor está funcionalizado con un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo, aptámero, etc.). También, en algunos ejemplos, los electrodos reguladores se fabrican con materiales que incluyen, por ejemplo, un material semiconductor tal como, por ejemplo, silicio. En algunos ejemplos, el material semiconductor está dopado para ser un semiconductor de tipo n, y en algunos ejemplos, el material semiconductor está dopado para ser un semiconductor de tipo p.

Debido al nivel de sensibilidad, los sensores de nanocable son capaces de medir ventajosamente concentraciones de un analito de interés en muestras peqeuñas. Por ejemplo, cuando se mide material biológico, la unión de un analito de interés a la superficie del sensor induce cambios en las propiedades eléctricas mediante el material semiconductor, como se ha descrito anteriormente. La propiedad eléctrica se mide y se correlaciona con la concentración del analito dentro de la muestra, y esta detección puede producirse con tamaños de muestra muy pequeños.

Además, debido a la escala, los sensores de nanocable son sensibles y tienen límites de detección bajos (a nivel molar) en las soluciones de baja fuerza iónica. Sin embargo, la sensibilidad de los sensores de nanocable está limitada por la exploración de carga con fuerzas iónicas altas. En otras palabras, estos sensores nanoestructurados están afectados por cambios iónicos (por ejemplo, sales) en la muestra de fluido que puede distorsionar las operaciones de detección.

La longitud de Debye se define como la distancia desde una superficie del sensor a cuyyos iones (por ejemplo, sales) de una solución explora eficazmente una respuesta eléctrica inducida por un analito. Las soluciones con alta fuerza iónica tienen una pequeña longitud de Debye debido a que el alto número de iones de carga negativa influye a largas distancias. Las muestrea se desionizan (por ejemplo, se desalinizan) para mantener los bajos límites de detección de analitos en soluciones fisiológicas. Por ejemplo, una fuerza iónica de una solución fisiológica que es alrededor de 200 milimolar (mM) se iguala a una lontigue de Debye de alrededor de 1 nanómetro (nm). Debido a que el tamaño de los anticuerpos es aproximadamente de 5 nm a aproximadamente 10 nm, los eventos de unión al analito serían difíciles de detectar y puede que no se detecten.

Un aparato ejemplar, que se puede utilizar para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención, incluye un sustrato, un sensor acoplado al sustrato donde el sensor es para detectar un analito de la muestra, y un primer

electrodo para crear un potencial eléctrico de iones de reposición en la muestra con respecto a la superficie del sensor.

En algunos ejemplos, la muesra es una muestra en bruto y no contiene una solución tampón de baja concentración iónica. En algunos ejemplos, el sensor comprende un transistor que afecta un campo que tiene un regulador. En algunos ejempllos, el regulador está funcionalizado con un agente de unión para interactuar con el analito. En algunos de dichos ejemplos, el regulador comprende una nanoestructura. En otros ejemplos, el primer electrodo es para la reposición de iones en la muestra cerca del regulador del transistor que afecta al campo.

En otros ejemplos, el primer electrodo es sustancialmente coplanar con el sensor sobre el sustrato.

En algunos ejemplos, el aparato incluye un segundo electrodo dispuesto sobre el sustrato. En algunos de dichos ejemplos, el sensor se localiza entre el primer electrodo y el segundo electrodo. En algunos ejemplos, el primer electrodo es para proporcionar una tensión eléctrica positiva o una tensión eléctrica negativa y el segundo electrodo es un electrodo de toma de tierra. En otros ejemplos, el primer electrodo es para proporcionar una tensión eléctrica y el segundo electrodo es para proporcionar una tensión eléctrica negativa. En otros ejemplos más, tanto el primer como el segundo electrodo son para proporcionar una tensión eléctrica positiva o tanto el primer como el segundo electrodo son para proporcionar una tensión eléctrica negativa. En algunos ejemplos, la magnitud del voltaje se diferencia entre el primer y el segundo electrodo.

En algunos ejemplos, el aparato incluye un tercer electrodo y un cuarto electrodo dispuesto sobre el sustrato. En alguno de dichos ejemplos, el primer electrodo, el segundo electrodo, el tercer electrodo y el cuarto electrodo se disponen a cada uno de los cuatro lados alrededor del sensor.

En algunos ejemplos, el sensor comprende un transistor que afecta el campo que tiene un electrodo fuente, un electrodo de drenaje y un regulador, y donde el primer electrodo se dispone en al menos uno del electrodo fuente o el electrodo de drenaje.

El método de aumento de una longitud de Debye y la detección de la presencia de un analito en una solución de muestra de acuerdo con la presente invención incluye la introducción de una muestra en un aparato que comprende un sensor dispuesto sobre un sustrato, configurado el sensor para detectar un cambio a través del sensor de una propiedad eléctrica de una superficie del sensor que cambia al unirse al analito, y un electrodo, separado del sensor, dispuesto en proximdad al sensor, que aplica un potencial eléctrico a la muetra para redistribuir iones en la muestra con respecto al sensor moviendo los iones lejos del sensor utilizando un potencial eléctrico para aumentar la longitud de Debye en la superficie del sensor y aumentar la sensibilidad del sensor; y
la detección, mediante el sensor, de la presencia del analito en la solución de muestra.

En alguno de dichos ejemplos, la detección de la presencia del analito coprende la medición de un cambio en al menos una resistencia, una corriente, una capacitancia, una impedancia o una tensión a través del sensor. En algunos ejemplos, el método inlcuye adicionalmente la detención del potencial eléctrico antes de la detección de la presencia del analito en la muestra.

La FIG. 1 ilustra un dispositivo o sensor de detección ejemmplar 100 para la medición de una concentración de una molécula diana en una muestra. En este ejemplo, el sensor 100 es un transistor que afecta al campo (FET) con un regulador funcionalizado (por ejemplo, un material semiconductor). SiN embargo, en otros ejemplos, el sensor 100 puede ser, por ejemplo, un transistor que afecta el campo semiconductor de óxido metálico (MOSFET) o cualquier otro sensor o biosensor adecuado para la detección y medición de la concnetración de una molécula diana. Como se muestra en el ejemplo ilustrado en la FIG. 1, el sensor 100 se dispone sobre un sustrato 102 e incluye un electrod fuente 104, un electrodo de drenaje 106 y un regulador 108. El sustrato 102 puede comprender, por ejemplo, uno o más de óxido de silicio, óxido de titanio, resina acrílica, resina epoxi o poliimida. El regulador 108 está funcionalizado (poer ejemplo, revestido o dopado) con un agente de unión 110, que se adapta para reaccionar con una molécula diana (por ejemplo, un analito de interés). En la operación, se coloca una muestra en contacto con el sensor. Por ejemplo, como se describe posteriormente, se puede colocar una gota de muestra sobre el sensor, se puede disponer el sensor en un canal de flujo que contiene la muestra y/o el sensor puede estar de alguna manera en comunicación fluida con una muestra. Cuando la molécula diana de la muestra interactúa (por ejemplo, se une, conecta, reacciona) con el agente de unión 110, la densidad de carga en el regulador 108 se altera. Como resultado, se pueden medir una o más de entre una corriente, una tensión y/o una resistencia a través del regulador 108 entre el electrodo fuente 104 y el electrodo de drenaje 106. Este cambio en la propiedad eléctrica a través del regulador 108 se correlaciona con la presencia y/o concentración de una molécula diana en la muestra. En el ejemplo que se muestra, el agente de unión 110 se ha agrandado para ilustrar el concepto del regulador 110. Sin embargo, en las aplicaciones prácticas, el agente de unión 110 puede ser del orden de pocos átomos o moléculas y, por lo tanto, la relación del tamaño del agente de unión 110 respecto a otros elementos del sensor 110 puede ser diferente.

Como se muestra en la FIG. 1, los iones 112 (representados por "+" y "-") (por ejemplo, iones salinos) de la muestra se congregan cerca de la superficie (por ejemplo, en el regulador 108) del sensor 100. Las cargas iónicas asociadas con los iones 112 disominuyen la sensibilidad del sensor 100 interfiriendo en la capaciadad del sensor 100 para

detectar el cambio de densidad de carga producida por la unión de la molécula diana y el agente de unión 110. La separación de los iones 112 de la superficie del sensor 100 una distancia pequeña del orden de nanómetros puede aumentar mucho la sensibilidad del sensor 100, permitiendo de esta manera que el sensor 100 obtenga una lectura más precisa de la molécula diana. Como se ha mencionado anteriormente, la longitud de Debye se define como la distancia desde la superficie de un sensor qne el que se explora una respuesta eléctrica de los iones de una solución (por ejemplo, negativa, de interferencia) inducida por una molécula diana. El ejemplo de distancias D1-D4 representa diferentes longitudes de Debye asociada con distintas concentraciones de iones. La longitud de Debye λ_d se da por:

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{\varepsilon_r \varepsilon_0 k_B T}{2 N_A e^2 I}} \qquad \text{Ecuación (1)}$$

En la ecuación (1), ε_r representa la constante dieléctrica, ε_0 representa la permisividad de espacio libre, k_B representa la constante de Boltzman, T representa la temperatura en grados Kelvin (K), N_A representa la constante de Avogadro, e representa la carga elemental y I representa la fuerza iónica del electrolito. Por ejemplo, en la FIG. 1, la longitud de Debye D1 puede ser de 0,5 nanómetros (nm), que se produce con concnetracionese iónicas muy altas tales como solucionese de 100 milimolar (mM). En otras palabras, en una muestra que tiene una concentración iónica relativamente alta tal como de 100 mM, la longitud de Debye es de 0,5 nm, que es la distancia a la que los iones de la muestra explorar las respuestas eléctricas generadas por una molécula diana sobre el regulador 108. En algunos ejemplos, cuando la molécula diana tiene aproximadamente 5 nm, la detección de la molécula diana se vuelve extremadamente difícil. En algunos ejemplos, la D2 representa una longitud de Debye de 1,5 nm que se produce a una concentración iónica de 10 mM, D3 representa una longitud de Debye de 4,6 nm que se produce a una concentración iónica de 1 mM y D4 representa una longitud de Debye de 14,5 nm que se produce con una concentración iónica de 0,1 nM. Según aumenta la concentración iónica, disminuye la longitud de Debye. Por lo tanto, en algunos ejemplos, para aumentar la capacidad de detectar eficazmente moléculas diana, la concentración iónica de la muestra en o cerca del sensor disminuye, aumentando de esta manera la longitud de Debye.

La FIG. 2 ilustra un dispositivo de electrodo ejemplar 200 utilizado para mover iones. En el ejemplo el dispositivo 200 se puede uitlzar para desionizar o desalinizar una muestra para mover los iones lejos de una superficie de sensor. Como se desvela en el presente documento, el dispositivo 200 de la FIG. 2 se puede utilizar para manipular la posición de iones incluyendo, por ejemplo, el movimiento de iones a través de la membrana 202. Como se muestra, un primer electrodo 204a y un segundo electrodo 204b crean un potencial eléctrico que dirige los iones 206 a través de un nanoporo 208 en la membrana 202 hacia el respectivo contraelectrodo 204a, 204b. En el ejemplo que se muestra, el primer electrodo 204a proporciona una carga positiva (por ejemplo, una tensión) y el segundo electrodo 204b proporciona una carga negativa, y, por lo tanto, los iones cargados positivamente (+) 206 son atraídos por el segundo electrodo 204b y los iones cargados negativamente (-) son atraídos hacia el primer electrodo 204a. En el ejemplo que se muestra, el primer y segundo electrodo 204a, 204b están fabricados de plata y cloruro de plata. Sin embargo, en otros ejemplos, se pueden utilizar otros materiales adecuados tales como, por ejemplo, titanio, platino, oro y/o cualquier otro material adecuado.

Los aparatos, sistemas y métodos ejemplares que se desvelan en el presente documento proporcionan una metodología rápida, pasiva para mitigar los efectos desensibilizantes de los iones salinos en solución. Los aparatos, sistemas y métodos que se desvelan utilizan uno o más electrodos localizados (por ejemplo, con un potencial DC) para atraer iones salinos lejos de la superficie de un sensor durante al menos un periodo de tiempo para asegurar una lectura precisa del sensor.

La FIG. 3 es un diagrama de bloques de un ejemplo de desalinización 300. El sistema de desalinización 300 ejemplar incluye un procesador 302 acoplado comunicativamente a uno o más sensores 304 y uno o más electrodos 306. Los sensores 304 pueden ser, por ejemplo, sensores de nanocable utilzados para medir una concentración o presencia de un analito de interérs en una muestra. Los electrodos 306 se utilizan para crear un potencial eléctric (por ejemplo, un campo eléctrico, una carga) cerca de los sensores 304 para atraer o migrar los iones salinos problemáticos lejos de los sensores 304 y hacia los electrodos 306. En algunos ejemplos, el tipo (por ejemplo, DC, AC, DC+AC, etc.) y/o la fuerza (por ejemplo, +1V, +2V, etc.) del potencial eléctrico generado por los electrodos es variado. En algunos ejemplos, la frecuencia y/o tiempo de un campo eléctrico AC y/o campo DC sobreimpuestos varían.

Las FIG. 4A y 4B muestran un sistema o aparato 400 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. Como se muestra en las FIG. 4A y 4B, se utiliza un sensor 401 para medir la presencia y/o concnetración de un analito de interés en una muestra. En el ejemplo que se muestra, el sensor 401 es un FET y se dispone sobre un sustrato 402. El sensor 401 incluye un electrodo fuente 404, un electrodo de drenaje 406 y un regulador 408, que está funcionalizado con un agente de unión 410. En la operación, la muestra se coloca en contacto con la superficie del sensor 401 y el analito de interés de la muestra interactúa con el agente de unión 410 afectando la densidad de carga en el regulador 408. Como se muestra, está presente una pluralidad de iones 412 en la muestra y se congregan alrededor de la superficie del sensor 401. En los

ejemplos que se muestan en las FIG. 4A y 4B se proporciona un único electrodo 414 (por ejemplo, un electrodo de desalinizaicón) para desionizar (por ejemplo, desalinizar) la muestra para aumentar la sensibilidad del sensor 401. En el ejemplo que se muestra en la FIG. 4A, el electrodo de desalinización 414 se dispone por encima o espaciado de otra manera lejos del sensor 401 y es para atraer o repeler los iones 412 dependiendo de la carga creada por el electrodo de desalinización 414 y la carga de los iones 412.

En el aparato o sistema 400 ejemplar que se muestra en la FIG. 4B, el electrodo de desalinización 414 está dispuesto sobre el sustrato 402 adyacente al sensor 401. En este ejemplo, el electrodo de desalinización 414 es sustancialmente coplanar con el electrodo fuente 404, electrodo de drenaje 406 y/o el regulador 408. Cuando el electrodo de desalinización 414 produce un potencial eléctrico, los iones 412 son atraídos y/o repelidos hacia o por el electrodo de desalinización 414, dependiendo de la carga del electrodo de desalinización 414 y la carga de los iones 412. Moviendo los iones 412 lejos del regulador 408, aumenta la longitud de Debye y, por lo tanto, la sensibilidad del sensor 401 también aumenta.

La FIG. 5 muestra una vista lateral de otro sistema o aparato 500 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede utilizar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. Como se muestra en el ejemplo ilustrado en la FIG. 5, un sensor 501 se dispone sobre un sustrato 502 e incluye un electrodo fuente 504, un electrodo de drenaje 506 y un regulador 508, que está funcionalizado con un agente de unión 510. En la operación, la muestra se coloca en contacto con la superficie del sensor 501 y el analito de interés de la muestra interactúa con el agente de unión 510 afectando la densidad de carga en el regulador 508. Como se muestra, está presente una pluralidad de iones 512 en la muestra y se congregan alrededor de la superficie del sensor 501. Como se ha mencionado anteriormente, los iones tienden a explorar o interferir en las propiedades eléctricas generadas en el regulador 508. En el ejemplo que se ilustra, se proporcionan un primer electrodo de desalinización 514 y un segundo electrodo de desalinizaicón 516 para mover los iones salinos 512 lejos de la superficie del sensor 501. La aplicación de un potencial eléctrico, por ejemplo, una corriente continua (DC) mueve los iones lejos del sensor 501 y hacia el primer y segundo electrodos de desalinización 514, 516. Al mover los iones lejos del sensor 500 aumenta la longitud de Debye (por ejemplo, de D1 a D2) y aumenta la sensibildad y capacidad de detección del sensor 501. Por ejemplo, antes de la desalinización, la muestra puede tener una longitud de Debye de D1, que puede ser menor que el tamaño del agente de unión 510 y/o la molécula diana. En tal caso, los iones contrarrestan las cargas eléctricas generadas en el regulaador 508 e interfieren en la sensibilidad del sensor 501. Sin embargo, cuando se aplica el potencial eléctrico, los iones salinos negativos (-) 512 son atraídos por el primer electrodo de desalinzación 514, y los iones salinos positivos (+) son atraídos por el segundo electrodo de desalinización 516 (o viceversa, dependiendo de las cargas en los respectivos electrodos de desalinización 514, 516). Como se muestra, la longitud de Debye aumenta a aproximadamente D2 (por ejemplo, aproximadamente 20 nm) y aumenta la sensibilidad del sensor 501. En el ejemplo que se muestra, el primer y segundo electrodos de desalinización 514, 516 son electrodos de plata o cloruro de plata. Sin embargo, en otros ejemplos, se pueden utilizar otros materiales adecuados tales como, por ejemplo, titanio, platino, oro y/o cualquier otro material adecuado.

Para conseguir una baja concentración iónica en la superficie del sensor 501, el aparato o sistema 500 incluye específicamente electrodos 514, 516 posicionados. Aunque se muestran dos electrodos en la FIG. 5, también se puede utilizar cualqueir otro número de electrodos adecuado tal como, por ejemplo, uno tres, cuatro, diez, o más electrodos. Los electrodos 514, 516 se pueden colocar en localizaciones particulares y/o configuraciones geométricas para optimizar el movimiento de iones lejos del sensor 501. Además, el uno o más electrodos están embebidos en el mismo chip que el sensor 501 (es decir, coplanares).

Además, en algunos ejemplos, el potencial eléctrico se aplica al primer y segundo electrodos de desalanización 514, 516 después de haber incubado la muestra. En dichos ejemplos, si el analito de interés estuviera cargado, el analito de interés se podría unir a la superficie del sensor 501 antes de afectarse por el potencial de DC. También, en algunos ejemplos, el potencial eléctrico del primer y segundo electrodos de desalinización 514, 516 se apaga antes de medir el analito de interés. En otros ejemplos, el potencial eléctrico se aplica a lo largo del procedimiento de medición.

También, en el aparato o sistema 500 ejemplar que se muestra en la FIG. 5, la corriente no fluye a través de la muestra, más bien, se crea un potencial en los primer y segundo electrodos de desalinización 514, 516. Por lo tanto, la disposición que se muestra en la FIG. 5 no desalaniza la muestra completa y/o cambia las propiedades químicas de la muestra, sino que mueve los iones salinos lejos del sensor 501.

El potencial eléctrico produce que los iones salinos en la solución migren electroforéticamente hacia el primer y seguno electrodo de desalinización contra-cargado 514, 516. La velocidad de los iones en una solución se puede representar por:

$$v(m/s) = \mu_{ep} E \qquad \text{Ecuación (2)}$$

En esta ecuación, m_{ep} representa la movilidad electroforética, y E rerpresenta la fuerza del campo eléctrico. La movilidad electroforética, m_{ep}, se puede determinar por:

$$\mu_{ep} = q / f = \frac{q}{6\pi\eta r}$$ Ecuación (3)

En la Ecuación 3, *q* es la carga elemental de una molécula (por ejemplo, la carga iónica), *f* es un componente friccional (por ejemplo, un componente de colisión), *η* es la viscosidad de la solución, y *r* es el radio hidrodinámico del ión (por ejemplo, el radio iónico).

En un ejemplo, la viscosidad de la muestra puede ser de aproximadamente 1,27 megapascales (MPa) (asumiendo las aproximaciones de Stokes), el campo eléctrico es de aproximadamente 100 V/m (1 voltio (V) separado por aproximadamente 1 cm), la carga iónica del sodio es de aproximadamente 1,6 x 10^{-19}, y el radio hidrodinámico del sodio es de aproximadamente 0,358 nm. La velocidad del sodio resultante de este ejemplo es de aproximadamente 3,28 µm/s (que se tienen en cuenta para las diferencias en los radios hidrodinámicos de los iones de sodio).

En otro ejemplo, la viscosidad es de aproximadamente 1,27 MPa, y el campo eléctrico es de aproximadamente 500 V/m (5 V separados por aproximadamente 1 cm), y los iones incluyen iones de sodio que tienen un radio de aproximadamente 0,358 nm y una carga iónica de 1,6 x 10^{-19}. La velocidad iónica resultante de este ejemplo es de aproximadamente 9,35 µm/s.

En algunos ejemplos, la disposición que se muestra en la FIG. 5 reduce la unión no específica a la superficie del sensor 501. En dichos ejemplos, la fuerza sentida por una especie cargada puede determinarse por:

$$F = -qE$$ Ecuación (4)

En la Ecuación 4. *q* es la carga elemental de la molécula, y *E* es la fuerza del campo eléctrico. Aplicando una fuerza de atracción que sea mayor que el potencial de unión, se puede despegar una especie de la superficie del sensor 501. La aplicación directa de un potencial eléctrico permite que las especies no unidas específicamente se despeguen de la superficie del sensor 501 mientras que el material unido específicamente se mantenga unido.

La FIG. 6 es un gráfico de la sensibilidad del sensor 501 a lo largo del tiempo. Como se muestra, la sensibilidad aumenta con el tiempo debido a que según pasa el tiempo, más iones de la solución se alejan del sensor 501 y se dirigen hacia los potenciales eléctricos generados en el primer y segundo electrodos de desalinización 514, 516.

La FIG. 7 ilustra el aparato o sistema ejemplar 500 de la FIG. 5 después de un periodo de tiempo de operación cuando los iones salinos 512 se han unido al primer y el segundo electrodos de desalinización 514, 516. Como se muestra, los iones salinos 512 cargados negativamente se han reunido alrededor del primer electrodo de desalinización 514 y los iones salinos 512 cargados positivamente se han reunido alrededor del segundo electrodo 516 y, por lo tanto, los iones negativos (-) y positivos (+) se han alejado de la superficie del sensor 501.

La FIG. 8 es otro gráfico de la sensibilidad del sensor 501 a lo largo del tiempo. Como se muestra, la sensibilidad experimenta una tasa de caída a lo largo del tiempo, que puede ocurrir, por ejemplo, cuando se ha perdido el potencial eléctrico de desalinización. La velocidad de caída depende de variables tales como, por ejemplo, una tasa de difusión, y/o una concentración de iones que dirigen la tasa de difusión. La difusión se puede determinar por:

$$\frac{\partial\phi(r,t)}{\partial t} = \nabla \bullet [D(\phi,r)\nabla\phi(r,t)] \sim D\nabla^2\phi(r,t)$$ Ecuación (5)

En la Ecuación (5), D es una constante de difusión, *φ* (*r*, *t*) es la densidad del material de difusión en la localización *r* y el tiempo *t, D* (*φ*, *r*) es el coeficiente de difusión colectiva para la densidad *φ* en la localización *r*, y □ representa el vector diferencial operador del. La ecuación de difusión describe las dinámicas de densidad en un material sometido a difusión. La tasa de difusión es prooprcional a la concentración de iones de la solución y, por lo tanto, una concentración original de iones se puede estimar midiendo la tasa de cambio de concentración.

Los ejemplos desvelados en el presente documento también se tienen en cuenta para el fenómeno de transporte tales como, por ejemplo, la difusión, que puede ocurrir cuando el potencial eléctrico se apaga antes o de alguna manera no es continuo. Por ejemplo, un ion de sodio, Na+, puede tener una tasa de difusión en el suero de aproximadamente 11,5 $\mu m^2/s$. Un segundo de difusión puede mover el ion aproximadamente 7 µm. Los aparatos y sistemas de ejemplo desvelados en el presente documento pueden tener en cuenta la difusión cuando se determina la duración durante la cual operar o aplicar el potencial eléctrico para aclarar suficientemente la superficie del sensor de iones para conseguir la longitud de Debye deseada, la sensibilidad deseada del sensor y la lectura de concentración deseada.

La FIG. 9 ilustra otro sistema o aparato 900 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede utilizar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. Como se muestra en la FIG. 9 el sensor 901 es un FET y se dispone sobre

un sustrato 902. El sensor 901 incluye un electrodo fuente 904, un electrodo de drenaje 906 y un regulador 908, que se ha funcionalizado con un agente de unión 910. En la operación, la muestra se coloca en contacto con la superficie del sensor 901 y el analito de interés interactúa con el agente de unión 910 sobre el regulador 908. Como se muestra, los iones 912 se congregan cerca de la superficie del sensor 901 y pueden enmascarar la respuesta eléctrica generada en el regulador 910. En este ejemplo, se proporcionan un primer electrodo de desalinización 914 y un segundo electrodo de desalinizaicón 916 sobre el sustrato 902 para mover los iones 912 lejos de la superficie del regulador 908. El primer y segundo electrodo de desalinización 914, 916 son sustancialmente coplanares con el electrodo fuente 904, el electrodo de drenaje 906 y/o el regulador 908. En la disposición ejemplar que se muesta en la FIG. 9, el primer electrodo de desalinización 914 se separa del electrodo fuente 904 y el segundo electrodo de desalinización 916 se separa del electrodo de drenaje 906. En este ejemplo, el primer electrodo de desalinización 914, el electrodo fuente 904, el electrodo de drenaje 906 y el segundo electrodo de desalinización 916 están en una disposición lineal con el regulador 908. El potencial eléctrico creado por el primer y segundo electrodos de desalinización 914, 916 atraen los iones 912, mueve los iones 912 de la muestra lejos del regulador 908 y, por lo tanto, reduce el enmascaramiento producido en el regulador 908.

Las FIG. 10 y 11 muestran otro un sistema o aparato 1000 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. En el ejemplo que se muestra, un sensor 1001 se dispone sobre un sustrato 1002 e incluye un electrodo fuente 1004, un electrodo de drenaje 1006 y un regulador 1008, que está funcionalizado con un agente de unión. Un primer electrodo de desalinización 1010 y un segundo electrodo de desalinización 1012 se disponen sobre el sustrato 1002 y se proporcionan para mover los iones de una muestra lejos de la superficie del regulador 1008. El primer y segundo electrodo de desalinización 1010, 1012 son sustancialmente coplanares con el electrodo fuente 1004, el electrodo de drenaje 1006 y/o el regulador 1008. En la disposición que se muestra, el electrodo fuente 1004, el regulador 1008 y el electrodo de drenaje 1006 se alinean linealmente a lo largo de un eje 1013. Además, el primer electrodo de desalinización 1010 se dispone en un primer lado del eje 1013 y el segundo electrodo de desalinización 1012 se dispone en un segundo lado del eje 1013 opuesto al primer lado. También en este ejemplo, el primer y segundo electrodos de desalinización 1010, 1012 se separan del eje 1013. Las longitudes relativas del primer y segundo electrodos de desalinización 1010, 1012 y/o las distancias respectivas del primer y segundo electrodos de desalinización 1010, 1012 del regulador 1008 afectan al comportamiento sensible del sensor 1001. En algunos ejemplos, unos electrodos de desalinización más pequeños colocadoss desde el eje 1013 aumentará la sensibilidad del sensor 1001 menos que electrodos de desalinización más grandes colocados más cerca del eje 1013. En algunos ejemplos, el posicionamiento de los electrodos de desalinización 1010, 1012 demasiado cerca del sensor 1001 pueden crear un campo eléctrico que puede producir el colapso de distintos materiales de la muestra. Por lo tanto, las dimensiones y parámetros anteriores se pueden ajustar para optimizar el comportamiento sensible del sensor 1001.

En los ejemplos que se ilustran en las FIG. 10 y 11, el primer electrodo de desalinización 1010 tiene un potencial eléctrico representado por V_1, y el segundo electrodo de desalinización 1012 tiene un potencial eléctrico representado por V_2. El potencial eléctrico V_1 puede ser una tensión positiva o negativa que se aplica al primer electrodo de desalinización 1010 (por ejemplo, +1 V, - 1 V, +0.25 mV, -0.25 mV, etc.). En el ejemplo ilustrado que se muestra en la FIG. 10, el segundo electrodo de desalinización 1012 es la toma de tierra, y el potencial eléctrico V_2 del segundo electrodo de desalinización 1012 es sustancialmente cero (0). En este ejemplo si V_1 tiene una tensión positiva, los iones negativos de la muestra son atraídos hacia el primer electrodo de desalinización 1010. Por el contrario, si V_1 tiene una tensión negativa, los iones cargados positivamente de la muestra son atraídos hacia el primer electrodo de desalinización 1010.

En el ejemplo ilustrado que se muestra en la FIG. 11, la carga eléctrica V_2 es V_1 más o menos (6) una tensión fuera de línea ($V_{\text{fuera de línea}}$) y, por lo tanto, el segundo electrodo de desalinización 1012 también tiene un potencial positivo o negativo (por ejemplo, +1 V, -1 V, +0.25 mV, -0.25 mV). Por lo tanto, en algunos ejemplos, el primer electrodo de desalinización 1010 produce un potencial positivo y el segundo electrodo de desalinizaicón 1012 produce un potencial negativo (por ejemplo, V_1 = +1 V y V_2= -1 V). Por lo tanto, en algunos ejemplos, el primer electrodo de desalinización 1010 produce un potencial positivo y el segundo electrodo de desalinización 1012 produce un potencial negativo (por ejemplo, V_1 = +0,5 V y V_2= +1,5 V). Por lo tanto, en algunos ejemplos, solo uno de los electrodos de desalinización tiene un potencial sustancial mientras que el otro electrodo de desalinización es un electrodo neutro o de toma de tierra, y en otros ejemplos, ambos electrodos de desalinización tienen cargas sustanciales.

La FIG. 12 muestra el aparato o sistema 1000 ejemplar que se muestra en las FIG. 10 y 11 que se utiliza en un sistema de suministro de muestras en masa. En el ejemplo que se ilustra, se proporciona un flujo de muestra 1014 que pasa o sobre el sensor 1001. El flujo de muestra 1014 puede proporcionarse en un canal de flujo (por ejemplo, un canal de flujo de microfluídica) que tenga una muestra que se va a ensayar. Como se ha mencionado anteriormente, el primer y segundo electrodos de desalinización 1010, 1012 se prporpocionan para mover los iones de la muestra 1014 lejos de la superficie del sensor 1001. Según la muestra 1014 fluye sobre el sensor 1001, el primer y el segundo electrodos de desalinización 1010, 1012 se activan para alejar los iones del sensor 1001. Como se muestra, los iones negativos (-) se han movido a o cerca del primer electrodo de desalinización 1010 y lejos de la superficie del sensor 1001, y los iones positivos (+) se han movido a o cerca del segundo electrodo de desalinización 1012 y lejos de la superficie del sensor 1001. El sensor 1001 de ejemplo puede estar en cualquier disposición de

sensor/electrodo que se desvela en el presente documento. Por lo tanto, cualquier disposición de sensor/electrodo descrita en el presente documento se puede incorporar en un canal de flujo de muestra para ensayar una muestra mientras que la muestra fluye a través del canal de flujo y en contacto con el sensor y la disposición de electrodos. En otros ejemplos, la muestra está estacionada sobre el sensor y el electrodo tal como, por ejemplo, en un pocillo.

Las FIG. 13A-E son gráficos que representan las relaciones entre diferentes propiedades de las disposiciones ejemplares del sensor y electrodo descritas en el presente docuemento. Específicametne, la FIG. 13A muestra la corriente en el electrodo de drenaje ($I_{drenaje}$) (por ejemplo, el electrodo de drenaje 1006) a lo largo del tiempo. Los electrodos de desalación se activan en el momento cero (0), y, según aumenta el tiempo, generalmente aumenta la corriente en el drenaje. La corriente en el drenaje es indicativa de la densidad de carga producida por las moléculas diana de la muestra. Por lo tanto, según aumenta el tiempo y más iones se alejan del sensor (por ejemplo, el sensor 1000), la cantidad de corriente detectada a través del regulador (por ejemplo, el regulador 1008) también aumenta. Despues de un perido de tiempo, la cantidad de corriente en el drenaje eventualmente se nivela o se mantiene constatn o casi constante a lo largo del tiempo. En algunos ejemplos, la nivelación de la corriente de drenaje se produce debido a que se han retirado una cantidad potencialmente máxima de los iones de la muestra o se han alejado del sensor. En otros ejemplos, tales como en muestras con altas concentraciones iónicas, los electrodos de desalinización pueden atraer una capacidad de iones limitada. Una vez que las superficies de los electrodos de desalinización se cubren sustancialmente con iones, los iones adicionales de la muestra se mantienen dispersos por la muestra.

La FIG. 13B es un gráfico que muestra la corriente generada en los electrodos de desalinización ($I_{electrodos}$) frente al tempo como la media de difrentes tensiones de los electrodos. Los electrodos de desalinización se activan en el momento cero (0). Cuando los electrodos de desalinización se activan inicialmente, hay una alta corriente en los electrodos de desalinización, que es el resultado del movimiento rápido de los iones hacia los electrodos de desalinización. Según aumenta el tiempo, la corriente en los electrodos de desalinización disminuye y generalmente se nivela (por ejemplo, se mantiene constante o casi constante) a lo largo del tiempo. En algunos ejemplos, la nivelacion se produce debido a que el movimiento de los iones ha disminuido y ya se ha atraído una cantidad potencialmente máxima de los iones a los electrodos de desalinizaicón. En otros ejemplos, tales como en muestras con altas concentraciones iónicas, los electrodos de desalinización pueden atraer una capacidad de iones limitada. Una vez que las superficies de los electrodos de desalinización se cubren sustancialmente con iones, los iones adicionales de la muestra se mantienen dispersos por la muestra.

La FIG. 13C es un gráfico que muestra la corriente generada en los electrodos de desalinización frente al tempo como la media de diferentes concentraciones iónicas de las muestras. Los electrodos de desalinización se activan en el momento cero (0). Como se muestra, cuando los electrodos se activan inicialmente, hay una alta corriente en los electrodos, que es el resultado del movimiento rápido de los iones hacia los electrodos. De manera similar a la tendencia que se muestra en la FIG. 13B, según pasa el tiempo, la corriente en los electrodos disminuye y en general disminuye por las razones señaladas anteriormente.

La FIG. 13D es un gráfico que muestra la corriente en el electrodo de drenaje ($I_{drenaje}$) con respecto a la tensión del electrodo(s) de desalinización. Como se muestra, según aumenta la tensión en los electrodos de desalinización, la coriente en el drenaje (por ejemplo, a través del regulador) también aumenta. Como se ha mencionado anteriormente, según los iones de la muestra se alejan del sensor, el cambio de densidad de carga en el sensor se detecta más fácilmente y la corriente puede fluir desde el electrodo fuente hasta el electrodo de drenaje. El aumento de tensión del electrodo(s) de desalinización, crea un mayor campo eléctrico para atraer/repeler más rápida y eficazmente los iones de la muestra.

La FIG. 13E es un gráfico que muestra la cantidad de tensión necesaria para la desalinación de diferentes volúmenes de muestra que tienen diferentes concentraciones iónicas a aproximadamente un 1 % de su concentración en bruto. La línea 1300 representa una muestra que tiene una cocentración iónica relativamente alta (por ejemplo, 1000 mM) y la línea 1302 representa una muestra que tiene una concentración iónica relativamente baja (por ejemplo, 0,0001 mM). Las líneas entre la línea 1300 y 1302 representan la muestra con concentraciones iónicas crecientes entre 1300 y 1302. Como se muestra, con las muestras que tienen concentraciones iónicas menores (por ejemplo, línea 1302), la cantidad de muestras que podrían desalinizarse (por ejemplo, hasta aproximadamente un 1 % de su concentración en bruto) es mayor que en las muestras con altas concentraciones iónicas (por ejemplo, la línea 1300). Este ejemplo ilustra las muestras con concentraciones iónicas menores que se pueden desalinizar más fácilmente y con tensiones de en el electrodo menores que para las muestas con concentraciones iónicas más altas.

La FIG. 14 muestra una vista lateral de un sistema o aparato 1400 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. En el ejemplo que se muestra, se dispone un sensor 1401 sobre un sustrato 1402 entre un primer electrodo 1404 y un segundo electrodo 1406. El primer y segundo electrodos 1404, 1406 proporcionan un potencial eléctrico para mover los iones de la muestra, que fluyen a través del canal 1408 lejos de la superficie del sensor 1401. En este ejemplo, la altura del primer y segundo electrodos 1404,1406 con respecto a la altura del sensor 1401 está aumentada. Aumentando la altura del primer y segundo electrodos 1404, 1406, el primer y segundo electrodos 1404, 1406 tienen más área de superficie para

atraer iones en la muestra 1408. Por lo tanto, pueden atraer más iones por el primer y segundo electrodo 1404, 1406.

En algunos ejemplos, la longitud del primer y segundo electrodos 1404, 1406 también se pueden cambiar. La FIG. 15A es una vista superior del aparato o sistema ejemplar que se muestra en la FIG. 14. En el ejemplo que se muestra en la FIG. 15A, un pocillo 1500 definido por el sensor 1401 y el primer y segundo electrodes 1404, 1406 es sustancialmente rectangular. Como se muestra, la anchura W1 del primer y segundo electrodos 1404, 1406 es relativamente más estrecha en comparación con la anchura W2 del sustrato 1402. La FIG. 15B muestra una vista superior alternativa del aparato o sistema de la FIG. 14, donde la anchura W3 del primer y segundo electrodos 1404, 1406 es más ancha con respecto a W2 que el ejemplo que se muestra en la FIG. 15A. Como se muestra en el ejemplo de la FIG. 15B, un pocillo 1502 definido por el sensor 1401 y el primer y segundo electrodos 1404, 1406 es sustancialmente rectangular. En ambos de los ejemplos que se muestran en las FIG. 15A y 15B la muestra puede viajar entre el primer y el segundo electrodos 1404, 1406 y sobre la superficie del sensor 1401. Cambiando la altura y la anchura de los electrodos, el área relativa de superficie del primer y segundo electrodos 1404, 1406 se cambia y, por lo tanto, puede afectar el comportamiento sensible del sensor 1401. Por ejemplo, los electrodos de desalinización más anchos y/o más altos o profundos pueden mover un gran número de hiones y aumentar la sensibilidad del sensor 1401.

La FIG. 16A es una vista lateral de otro sistema o aparato 1600 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. En el ejemplo que se muestra, se dispone un sensor 1601 sobre un primer sustrato 1602 entre un primer electrodo 1604 y un segundo electrodo 1606. Un segundo sustrato 1608 se dispone en la parte superior del primer y segundo electrodos 1604, 1606 y, por lo tanto, se forma un canal de flujo 1610 por el segundo sustrato 1608, el primer y el segundo electrodos 1604, 1606, el sensor 1601 y el primer sustrato 1602. El primer y segundo electrodos 1604, 1606 proporcionan un potencial eléctrico para mover los iones de la muestra, que fluyen a través del canal 1610 lejos de la superficie del sensor 1601. En este ejemplo, de manera similar al ejemplo que se muestra en la FIG. 14, la altura del primer y segundo electrodos 1604,1606 con respecto a la altura del sensor 1601 está aumentada respecto la que se muestra en algunos ejemplos anteriores. Aumentando la altura del primer y segundo electrodos 1604, 1606, el primer y segundo electrodos 1604, 1606 tienen más área de superficie para atraer iones de la muestra.

La FIG. 16B es una vista de un corte transversal del sensor y disposición de electrodos que se muestra en la FIG. 16A tomada a lo largo de la línea A-A. Como se muestra, el canal de flujo 1610 incluye ramificaciones, y el fluido de muestra puede entrear a través de uno o más de los lados y a través de la superficie del sensor 1601 entre el primer y segundo electrodos 1604, 1606.

La FIG. 17 ilustra otro sistema o aparato 1700 ejemplar para la desalinización de muestras, que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. En el ejemplo que se muestra, se dispone un sensor 1701 sobre un sustrato 1702 entre un primer electrodo 1704 y un segundo electrodo 1706, un tercer electrodo 1708 y un cuarto electrodo 1710. En algunos ejemplos, el primer, segundo, tercer y cuarto electrodos 1704-1710 son electrodos de desalinización y proporcionan potenciales eléctricos para alejar los iones del sensor 1701. En algunos ejemplos, los electrodos 1704-1710 pueden emparejarse, de manera que un electrodo proporcione un potecial eléctrico positivo y el otro electrodo proporcione un potencial eléctrico negativo. Por ejemplo, el primer electrodo 1704 y el tercer electrodo 1708 pueden proporcionar un potencial eléctrico positivo y el segundo electrodo 1706 y el cuarto electrodo 1710 pueden proporcionar un potencial eléctrico negativo. En dicho ejemplo, los iones negativos de la muestra migrarían hacia el potencial eléctrico positivo creado por el primer electrodo 1704 y el tercer electrodo 1708. De la misma manera, los iones cargados positivamente de la muestra migrarían hacia el potencial eléctrico negativo creado por el segundo electrodo 1706 y el cuarto electrodo 1710. En otros ejemplos, uno de los pares de electrodos puede proporcionar un potencial sustancial (por ejemplo, un potencial positivo o negativo) y el otro electrodo puede ser de toma de tierra (por ejemplo, proporcionando sustancialmente un potencial cero (0)).

En el sistema o aparato 1700 ejemplar que se muestra, el primer, segundo, tercero, y cuarto electrodo 1704-1710 son sustancialmente coplanares con el sensor 1701 y se disponen en un patrón cuadrado alrededor del sensor 1701. La distancia entre cada uno de los electrodos 1704-1710 y el sensor 1701 puede alterarse para quae cambie el comportamiento sensibledel sensor 1701, como se desvela en el presente documento. También, en este ejemplo, el primer y segundo electrodos 1704, 1704 son relativamente más largos que el tercer y cuarto electrodo 1708, 1710. En otros ejemplos, se proporcionan más o menos electrodos sobre el sustrato 1702 y se puede configurar en otras disposiciones. También, en algunos ejemplos, cada electrodo puede tener dimensiones únicas, todos pueden tener las mismas dimensiones, y/o cualquier combinación de formas y/o tamaños únicos o repetidos.

En algunos ejemplos, el primer y segundo electrodos 1704, 1706 son electrodos de desalinización y el tercer y cuarto electrodos 1708, 1710 son electrodos sensibles para un dispositivo adicional tal como, por ejemplo, un sensor de impedancia. En dicho ejemplo, el tercer y cuarto electrodos 1708, 1710 se utilizan para medir la resistencia eléctrica en una muestra que se puede utilizar para verificar la operación de desalinización.

La FIG. 18 muestra una parte de un sensor del microchip 1800 que tiene el sistema o aparato ejemplar 1700 de la FIG. 17 y que se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. Como se muestra, el sensor 1701 y

los electrodos 1704-1710 se disponen en la superficie del microchip 1800. Se puede aplicar una muetra en el microchip 1800 y el sensor 1701 detecta la concentración de una molécula diana en la muestra. De manera similar al ejemplo descrito en la FIG. 17, uno o más de los electrodos 1704-1710 funcionan como electrodos de desalinización para mover los iones lejos del sensor 1701. En algunos ejemplos, los electrodos 1704-1710 operan en pareja.

La FIG. 19 es un sistema o aparato ejemplar 1900 para la desalinización de muestras. La disposición ejemplar de 1900 se puede incorporar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. El sistema o aparato 1900 ejemplar incluye un chip 1902 sobre el cual se disponen los sensores 1904a, 1904b, 1904c, 1904d (por ejemplo, biosensores, sensores de nanocable, FET) y una pluralidad de electrodos 1906a, 1906b, 1906c, 1906d, 1906e, 1906f, 1906g, 1906h. En otros ejemplos, el sistema o aparato 1900 puede incluir más o menos electrodos. Los sensores ejemplares 1904a-d detectan biomoléculas o eventos de unión biomolecular. Además, los electrodos de ejemplo 1906a-h pueden estar aislados de manera que la corriente no fluya a través de la solución.

En el ejemplo que se muestra, los sensores 1904a-d están rodeados sustancialmente por los electrodos 1906a-h en el chip 1902. Los electrodos 1906a-h se posicionan lejos y separados de los sensores 804a-d y cran un potencial eléctrico de manera que las especies de sales iónicas contra-cargadas de la muestra migren hacia los electrodos 1906a-h y lejos de los sensores 1904a-d. La migración de los iones salinos aumntan tanto la longitud de Debye como la sensibildad de los sensores 1904a-d. El seistema o aparato ejemplar 1900 que se muestra permite desalinizar la muestra (es decir, desionizar) en el chip más que necesitar un procedimiento externo.

Como se muestra en el sistema o aparato ejemplar 1900 (y otros ejemplos desvelados en el presente documento), los electrodos 1906a-h (y los electrodos de otros ejemplos desvelados en el presente documento) también retiran las proteínas unidas no específicamente de la superficie del sensor. Muchas proteínas en solución mantienen una carga iónica neta y, por lo tanto, las proteínas pueden ser atraídas hacia los electrodos 1906a-h. Debido a que las proteínas unidas específicamente están unidas más fuertemente, el potencial necesario para despegar las proteínas es mayor que el potecian necesario para despegar las proteínas unidas no específicamente. Por lo tanto, es posible minimizar la unión no específica en la superfice de un sensor. Otros iones tales como, por ejemplo, sodio, potasio, y cloro también se pueden dirigir hacia los electrodos de la superficie del sensor, dealinizando de esta manera localmente la muestra y permitiendo un bajo contenido iónico durante las mediciones del sensor.

En el ejemplo de la FIG. 19, hay ocho electrodos 1906a-h que forman un perímtero de forma cuadrada alrededor de la pluralidad de sensores 1904a-d. En particular hay dos electrodos por lado del cuadrado. En otros ejemplos, hay otras múltiples disposiciones. Por ejemplo, el número de electrodos puede variarse. La forma y/o geometría de uno o más de los electrodos se puede variar. Algunos ejemplos pueden incluir electrodos con forma de anillo, electrodos con forma elíptica, dos líneas paralelas de electrodos, líneas de electrodos que se cortan, un arco de electrodos, un único lado de electrodos, y/o cualquier patrón adecuado. También, en algunos ejempolos, uno o más de los electrodos pueden ser coplanares con los sensores y en otros ejemplos, el uno o más electrodos pueden no ser coplanares con el uno o más sensores.

Las FIG. 20A y 20B muestran vistas del corte transversal de un sistema o aparato ejemplar para la desalinizaicón de muestras 2000 ddispuestas sobre un sustrato 2002, que puede incluir, por ejemplo, un chip de silicio, un microchip, etc. En el ejemplo de las FIG. 20A y 20B, se dispone una capa aislante 2004 (por ejemplo, una capa de óxido oculto, dióxido de silicio) sobre el sustrato 2002. Se dispone un sensor 2005 tal como, por ejemplo, un sensor FET, sobre el sustrato 2002 e incluye un regulador 2006 (por ejemplo, un regulador extendido TiN) que, en este ejemplo, incluye una capa ailsante 2008 (por ejemplo, de óxido de hafnio (HfO_2)). El regulador 2006 se dispone entre un primer aislante dieléctrico 2010 intercapa y un segundo aislante dieléctrico 2012 intercapa. En el ejemplo que se muestra, un primer electrodo 2014 (por ejemplo, un electrodo de desalinización) se extiende sobre el primer aislante 2010 dieléctrico intercapa y un segundo electrodo 2016 (por ejemplo, un electrodo de dealinización) se extiende sobre el segundo aislante 2012 dieléctrico intercapa. El primer y segundo electrodos 2014, 2016, pueden comprender cualquier material de electrodo adecuado tal como, por ejemplo, oro, platino, plata, cloruro de plata, titanio y/ou otros materiales adecuados.

En el ejemplo que se muestra en la FIG. 20A, el primer y segundo electrodos 2014, 2016 se extiende sobre el primer y segundo aislantes 2010, 2012 dieléctricos intercapa, respectivamente, y están separados una distancia d_1 del final del primer y segundo aislante 2010, 2012 dieléctrico intercapa respectivo y, por lo tanto, el final del regulador 2006 del sensor 2005. Adicionalmente, en el ejemplo que se muestra en la FIG. 20A, el primer y segundo electrodos 2014, 2016 tienen una anchura o longitud de w_1. Las distancias d_1 y w_1 pueden variarse para que afecten el comportamiento de sensibilidad del sensor 2000. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 20B, la distancia d_2 es mayor que d_1 y la distancia w_2 es menor que la distancia w_1 de la FIG. 20A.

Las FIG. 21A-D muestran vistas de la sección transversal de un sistema o aparato ejemplar 2100 para la desalinización de muestras, que puede ser, por ejemplo, un electrodo sensor y un dispositivo de electrodos sobre un chip. Las FIG. 21A-D ilustran un procedimiento de fabricación ejemplar del sistema o aparato ejemplar 2100. El sensor ejemplar 2100 incluye un sustrato 2101, que puede ser, poer ejemplo, un chip sensible FET. El sensor 2100 incluye también una capa aislante 2102, que puede incluir, por ejemplo, un óxido oculto. Además, el sensor ejemplar 2100 incluye una primera capa de electrodo 2104, que puede incluir, por ejemplo, oro. También se incluye un sensor

2105 que tiene un regulador 2106 (por ejemplo, un regulador extendido TiN) que está dispuesto sobre la primera capa aislante 2102. El regulador 2106 se dispone entre un primer aislante dieléctrico 2108 intercapa y un segundo aislante dieléctrico 2110 intercapa. Además, se disopne una capa aislante 2112 sobre el regulador 2106. La capa aislante 2112 puede ser, por ejemplo, de HfO_2.

Una pa rte de la capa aislante 2112 se retira, por ejemplo, decapado húmedo para exponer la capa de electrodo 2104 como se muestra en la FIG. 21B. La retirada de una parte de la capa aislante 2112 para exponer al menos una parte de la capa de electrodo 2104 ayuda a la unión por cable a baja temperatura para el acoplamiento de los electrodos de desalinización a nivel macroscópico, por ejemplo, un circuito impreso (PCB) y/o un lector de tarjetas.

La FIG. 21C muestra que una primera capa de electrodo 2114 (por ejemplo, un electrodo de desalinización) y una segunda capa de electrodo 2116 (por ejemplo, un electrodo de desionización o desalinización) se depositan sobre el sensor 2105. El primer y segundo aislantes dieléctricos 2108, 2110 inercapa aíslan los electrodos de desalinización. En este ejemplo, la primera y segunda capa de electrodo 2114, 2116 son de platino. Sin embargo, en otros ejemplos, la primer y segunda capas de electrodo 2114, 2116 pueden comprender otros materiales de electrodo adecuados tales como, por ejemplo, oro, plata, cloruro de plata, titanio, etc. En algunos ejemplos, los electrodos de desalinización 2114, 2116 se incluyen utilizando una combinación en dos capas de una resistente a despegarse y una delgada fotorresistente de tono positivo. En otros ejemplos, se utilizan otros métodos de depósito de los electrodos.

El sistema o aparato ejemplar, 2100 también incluye una primera capa diélctrica 2118 de óxido y una segunda capa dieléctrica 2120 de óxido, como se muestra en la FIG. 21D. En algunos ejemplos, las capas dieléctricas 2118, 2120 incluyen una capa de depósito químico por vapor aumentado por plasma (PECVD). En los ejemplos que se ilustran, la primera capa dieléctrica 2118 de óxido se acopla con el primer electrodo 2114 y la segunda capa dieléctrica 2120 de óxido se acopla con el segundo electrodo 2116. Además, en algunos ejemplos, hay partesde las capas dieléctricas 2118, 2120 de óxido que se pueden retirar y/o formarse patrones en ellas mediante un procesamiento de sustracción tal como, por ejemplo, fotolitografía, decapado húmedo, etc. La retirada de las partes de capas dieléctricas 2128, 2120 expone el primer y segundo electrods de desalinización 2114, 2116 en la región sensible alrededor del regulador 2106. En algunos ejemplos, se produce una pasivación mediante el uso de capas PECVD, que disminuye la cantidad de superficie del área de los electrodos de desalinización 2114, 2116 en contacto con la muestra.

Las FIG. 22 y 23 muestran una vista en perspectiva de un sistema o aparato ejemplar 2200 para la desalinización de muestras, que se puede utilizar, por ejemplo, en el sistema 300 de la FIG. 3. En los ejemplos que se muestran en las FIG. 22 y 23 ilustran las configuraciones de los electrodos de desalinización expuestos y pasivados. En el ejemplo que se muestra, se dispone un sensor 2201 sobre un sustrato 2202 entre un primer electrodo de desalinización 2204, un segundo electrodo de desalinización 2206, un primer electrodo sensible 2208 y un segundo electrodo sensible 2210. El primer y segundo electrodos sensibles 2208, 2210 peuden utilizarse para medir la tensión y/o impedancia que se produce en la muestra. Sin embargo, en otros ejemplos, el primer y segundo electrodos sensibles 2208, 2210 son electrodos de desalinziación y se utilzian para mover los iones lejos del sensor 2201. El primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 crean un potencial eléctrico para mover los iones de la muestra lejos de la superficie del sensor 2201. La longitud del primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 y la distancia desde el primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 hasta el sensor 2200 afectan al comportamiento sensible.

Una configuración pasivada, tal como la que se muestra en la FIG. 22, incluye una primera capa de pasivación 2212 que cubre, por ejemplo, revistiendo, encapsulando, protegiendo, etc. El primer electrodo de desalinización 2204. El ejemplo inlcuye también una segunda capa de pasivación 2214 que cubre el segundo electrodo de desalinizaicón 2206. La primera y segunda capas de pasivación 2212, 2214 protegen áreas específicas, partes, o seccionese del primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 de la exposición a la actividad electroquímica dentro de la solución de la muestra de manera que solo se expone una pequeña región del sensor 2201. En algunos ejemplos, la pasivación se utiliza para disminuir la probabilidad de un cortocircuito entre el primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206.

En el ejemplo que se muestra en la FIG. 23, la primera y segunda capas de pasivación 2212, 2214 son más pequeñas y cubren menos del primer y seugndo electrodos de desalinizaicón 2204, 2206 que en el ejemplo que se muestra en la FIG. 22. En este ejemplo, el primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 están sustancialmente más expuestos a la muestra y, por lo tanto, está expuesta más superficie del área del primer y segundo electrodos de desalinización 2204, 2206 para mover los iones lejos del sensor 2201.

En algunos ejemplos, uno o más de los electrodos y/o los sensores descritos en el presente documento, pueden tener una posición que se puede mover que cambia durante y/o entre la aplicación de potenciales eléctricos. En algunos ejemplos, la fuerza y/o duración de los campos eléctricos puede variarse. En algunos ejemplos, el tipo de campo eléctrico (por ejemplo, DC, AC, DC y AC, etc.) puede variarse. En algunos ejemplos, el material de electrodo de uno o más de los electrodos es variado. En algunos ejemplos, la frecuencia y/o tiempo de un campo eléctrico AC y/o campo DC sobreimpuestos varían. En algunos ejemplos, uno o más de los electrodos están embebidos y/o

revestidos con un dielécttrico para evitar (o acelerar) las reacciones químicas. Las diferentes configuraciones y variantes múltiples pueden modificarse y/o combinarse de cualquier manera adecuada para optimizar los campos eléctricos.

En algunos ejemplos, la solución de muestra de interés es una muestra biológica. En algunos otros, la solución de interés es una muestra no biológica. En algunos ejemplos, la solución de muestra incluye sangre, suero, plasma y/u orina. En algunos ejemplos, el biosensor detecta proteínas, anticuerpos, antígenos, virus, y/o ácidos nucleicos. En otros ejemplos, el sensor detecta un cambio del pH local, que, por ejemplo, se utiliza en la sensibilización molecular (por ejemplo, de ADN).

La FIG. 24 es un diagrama de flujo que representa las instrucciones que puede leer una máquina para la implementación de los sistemas o aparatos de desalinización ejemplares 300, 400, 500, 900, 1000, 1400, 1600, 1700, 1900, 2000, 2100 y 2200 de las FIG. 3, 4A, 4B, 5, 7, 9-12 y 14-23. En este ejemplo, las instrucciones que puede leer una máquina comprenden un programa para la ejecución por un procesador tal como el procesador 2512 dqeu se muestra en la computadora de ejemplo 2500 que se expone posteriormente en conexión con la FIG. 25. El programa puede materializarse en un software almacenado en un medio físico que pueda leer una computadora tal como un CD-ROM, un disco blando, un disco duro, un disco digital versátil (DVD), un disco de Blu-ray, o una memoria asociada con el procesador 2512, pero todo el programa y/o partes del mismo se podrían ejecutar alternativamente por un dispositivo distinto del procesador 2512 y/o materializarse en un firmware o hardware dedicado.

Como se ha mencionado, los procesamientos ejemplares de la FIG. 24 pueden implementarse utilizando isntrucciones codificadas (por ejemplo, instrucciones que puede leer una computadora o máquina) almacenadas en un medio físico de almacenamiento que pueda leer una computadora tal como un disco duro, una memoria flash, una memoria solo de lectura (ROM), un disco compacto (CD), un disco digital versátil (DVD), un caché, una memoria de acceso aleatorio (RAM) y/o cualuqier otro dispositivo de almacenamiento o disco de almacenamiento en el que se almacene la información durante cualquier duración (por ejemplo, durante periodos de tiempo extensos, permanentemente, durante breves instantes, durante un almacenamiento intermedio temporal y/o para guardar la información). Como se utiliza en el presente documento, la expresión medio físico de almacenamiento que pueda leer una computadora se define expresamente para incluir cualquier tipo de dispositivo de almacenamiento que pueda leer una computadora y/o disco de almacenamiento y para excluir señales de propagación y para excluir medios de transmisión. Como se utiliza en el presente documento "medio físico de almacenamiento que pueda leer una computadora" y "medio físico de almacenamiento que pueda leer una máquina" se utilizan de manera intercambiable. De manera adicional, los procesamientos ejemplares de la FIG. 24 pueden implementarse utilizando instrucciones codificadas (por ejemplo, instrucciones que puede leer una computadora o máquina) almacenadas en un medio no transitorio que pueda leer una computadora tal como un disco duro, una memoria flash, una memoria solo de lectura, un disco compacto, un disco digital versátil, un caché, una memoria de acceso aleatorio y/o cualquier otro dispositivo de almacenamiento o disco de almacenamiento en el que se almacene la información durante cualquier duración (por ejemplo, durante periodos de tiempo extensos, permanentemente, durante breves instantes, durante un almacenamiento intermedio temporal y/o para guardar la información). Como se utiliza en el presente documento, la expresión medio no transitorio que pueda leer una computadora se define expresamente para incluir cualquier tipo de dispositivo de almacenamiento que pueda leer una computadora y/o disco de almacenamiento y para excluir señales de propagación y para excluir medios de transmisión.

Un método ejemplar 2400 de aumento de la longitud de Debye y detección de la presenecia de un analito de interés en una muestra se presenta en la FIG. 24. El método ejemplar 2400 puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el procesaor 302, los sensores 304 y/o los electrods 306 que se muestran en la FIG. 3. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 3, el procesador 302 está acoplado de manera comunicativa con los sensores 304 y los electrodos 306. Los sensores 304 se utilizan para medir la presencia de un analito de interés en una muestra de fluido. El procesdor 302 controla los electrodos 306 para crear un potencial eléctrico y atraer los iones de la muestra lejos del sensor 304 y hacia los electrodos 306.

El procedimiento ejemplar 900 incluye la introducción de una muestra en un dispositivo de detección (bloque 2402) que incluye un sensor, tal como, por ejemplo, los sensores ejemplares 304, 401, 501, 901, 1001, 1401, 1601, 1701, 1904a-d, 2005, 2105 y/o 2201 desvelados anteriormente. La muestra puede ser, por ejemplo, suero, sangre, orina, etc. La muestra se puede cargar manualmente y/o, en algunos ejemplos, introducirse automáticamente en el dispositivo de detección. En algunos ejemplos, la muestra se introduce en el dispositivo de detección mediante un canal de flujo tal como, por jemeplo, el canal de flujo que se muestra en las FIG. 12, 16A y 16B. En otros ejemplos, la muestra está estacionada sobre el sensor (por ejemplo, en un pocillo).

El procesamiento ejemplar 2400 también incluye la incubación (bloque 2404). En algunos ejemplos, la muestra se incuba sobre una superficie del sensor (bloque 2404). En otros ejemplos, el procesamiento ejemplar 2400 continúa sin incubar la muestra.

El procesamiento ejemplar 2400 también incluye la aplicación de un potencial eléctrico (bloque 2406) mediante electrodos de desalinización. El potencial eléctrico puede aplicarse, por ejemplo, durante la incubación y/o después

de la incubación. El potencial eléctrico se produce a partir de los electrodos de desalinización 306, 414, 514, 516, 914, 916, 1010, 1012, 1404, 1406, 1604, 1606, 1704-1710, 1906a-h, 2014, 2016, 2114, 2116, 2204 y/o 2206 desvelados anteriormente. La apolicación de un potencial eléctrico atrae los iones de la mesutra a los electrodos de desalinizaicón contra-cargados y mueve los iones lejos de la superficie del dispositivo de detección o sensor.

El procesamiento ejemplar 900 también incluye la determinación de si apagar o retirar de otra manera o interrumpir el potencial eléctrico (bloque 2408). En algunos ejemplos, el potencial eléctrico puede continuar, y el dispositivo de detección mide la presencia del analito de interés (bloque 2410). En otros ejemplos, el potencial eléctrico se para (bloque 2412), antes de la medición de la presencia del analito de interés (bloque 2414). El analito de interés se mide utilizando un sensor tal como, por ejemplo, los sensores 304, 401, 501, 901, 1001, 1401, 1601, 1701, 1904a-d, 2005, 2105 y/o 2201 desvelados anteriormente.

El procesamiento ejemplar 2400 evita la eliminación de iones salinos de la muestra en bruto, a diferencia de los métodos anteriores. Más bien, con los sistemas, aparatos y métodos ejemplares desvelados en el presente documento, los iones salinos se reposicionan. La longitud de Debye en la superficie del sensor aumenta debido a la migración de los iones hacia los electrodos.

La FIG. 25 es un diagrama de bloques de una plataforma de procesador ejemplar 2500 capaz de ejecutar las instrucciones de la FIG. 24 para la implementación de los sistemas y aparatos 300, 400, 500, 900, 1000, 1400, 1600, 1700, 1900, 2000, 2100 y 2200 de las FIG. 3, 4A, 4B, 5, 7, 9-12 y 14-23. La plataforma del procesador 2500 puede ser, por ejemplo, un servidor, una computadora personal, un dispositivo móvil (por ejemplo, un teléfono móvil, un teléfono inteligente, una tableta tal como un iPad™), un asistente personal digital (PDA), un aparato de internet, un reproductor de DVD, un reproductor de CD, un reproductor de vídeo digital, un reproductor de Blu-ray o cualquier otro tipo de dispositivo de computación.

La plataforma del procesador 2500 del ejemplo ilustrado incluye un procesador 2512. El procesador 2512 del ejemplo ilustrado es hardware. Por ejemplo, el procesador 2512 puede implementarse mediante uno o más circuitos integrados, circuitos lógicos, microprocesadores o controladores de cualquier familia o fabricante deseados.

El procesador 2512 del ejemplo ilustrado incluye una memoria local 2513 (por ejemplo, un caché). El procesador 2512 del ejemplo ilustrado está en comunicación con una memoria principal que incluye una memoria volátil 2514 y una memoria no volátil 2516 mediante un bus 2518. La memoria volátil 2514 puede implementarse por una Memoria de acceso aleatorio dinámica sincrónica (SDRAM), una memoria de acceso aleatorio dinámica (DRAM), una memoria de acceso aleatorio dinámica RAMBUS (RDRAM) y/o cualquier otro tipo de dispositivo de memoria de acceso aleatorio. La memoria no volátil 2516 se puede implementar con una memoria flash y/o cualquier otro tipo de dispositivo de memoria. El acceso a la memoria principal 2514, 2516 se controla mediante un controlador de memoria.

La plataforma del procesador 2500 del ejemplo ilustrado incluye un circuito de interfaz 2520. El circuito de interfaz 2520 se puede implementar con cualquier tipo de interfaz convencional, tal como un interfaz Ethernet, un bus en serie universal (USB) y/o un interfaz PCI express.

En el ejemplo ilustrado se conectan uno o más dispositivos de entrada 2522 al circuito de interfaz 2520. Los dispositivos de entrada 2522 permiten al usuario introducir datos y comandos en el procesador 2512. Los dispositivos de entrada pueden implementarse, por ejemplo, con un sensor de audio, un micrófono, una cámara (fija o de vídeo), un teclado, un botón, un ratón, una pantalla táctil, una almohadilla táctil, una bola de desplazamiento, un isopunto y/o un sistema de reconocimiento de voz.

También se conectan uno o más dispositivos de salida 2524 al circuito de interfaz 2520 del ejemplo ilustrado. Los dispositivos de salida 2524 se pueden implementar, por ejemplo, con dispositivos de pantalla (por ejemplo, de diodos emisores de luz (LED), de diodos orgánicos emisores de luz (OLED), una pantalla de cristal líquido, una pantalla de tubo de rayos catódicos (CRT), una pantalla táctil, un dispositivo de salida táctil, un diodo emisor de luz (LED), una impresora y/o altavoces). El circuito de interfaz 2520 del ejemplo ilustrado, por lo tanto, incluye normalmente una tarjeta controladora de gráficos, un chip controlador de gráficos o un procesador controlador de gráficos.

El circuito de interfaz 2520 del ejemplo ilustrado incluye también un dispositivo de comunicación como un transmisor, un receptor, un transceptor, y/o una tarjeta de interfaz de redes para facilitar el intercambio de datos con máquinas externas (por ejemplo, dispositivos de computación de cualquier tipo) mediante una red 2526 (por ejemplo, una conexión Ethernet, una línea de suscriptor digital (DSL), una línea telefónica, un cable coaxial, un sistema de telefonía móvil, etc.).

La plataforma del procesador 2500 del ejemplo ilustrado también incluye uno o más dispositivos de almacenamiento masivo 2528 para el almacenamiento del software y/o los datos. Ejemplos de dichos dispositivos de almacenamiento masivo 2528 incluye lectores de discos blandos, unidades de disco duro, lectores de discos compactos, lectores de discos Blu-ray, sistemas RAID, y lectores de discos versátiles digitales (DVD).

Las instrucciones codificadas 2532 de la FIG. 24 se pueden almacenar en el dispositivo de almacenamiento masivo 2528, en la memoria volátil 2514, en la memoria no volátil 2516 y/o en un medio extraíble de almacenamiento que pueda leer una computadora tal como un CD o DVD.

A partir de lo anterior, se apreciará que los métodos desvelados anteriormente, proporcionan una metodología rápida, pasiva de mitigación de los efectos desensibilizantes de los iones en una solución.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el aumento de la longitud de Debye y la detección de la presencia de un analito en una solución de muestra, comprendiendo el método:

la introducción de una solución de muestra en un aparato, incluyendo el aparato:

un sensor (401,501) dispuesto sobre un sustrato (402, 502), configurado el sensor (401, 501) para detectar a través del sensor (401, 501) un cambio en una propiedad eléctrica de una superficie del sensor que cambia al unirse con el analito; y
un electrodo (414, 514), separado del sensor (401, 501), dispuesto próximo al sensor (401, 501);

la aplicación de un potencial eléctrico mediante el electrodo (414, 514), a la solución de muestra, moviendo de esta manera los iones salinos de la solución de muestra lejos de la superficie del sensor (401, 501) para aumentar la longitud de Debye en la superficie del sensor y aumentar la sensibilidad del sensor (401, 501); y la detección, mediante el sensor, de la presencia del analito en la solución de muestra.

2. El método de la reivindicación 1, donde la detección de la presencia del analito comprende la medición de un cambio en al menos una resistencia, una corriente, una capacitancia, una impedancia o una tensión a través del sensor (401, 501).

3. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la interrupción del potencial eléctrico aplicado por el electrodo (414, 514) antes de la detección de la presencia del analito en la solución de muestra con el sensor (401, 501).

4. El método de la reivindicación 1, donde la solución de muestra es una muestra en bruto y no contiene una solución tampón de baja concentración iónica.

5. El método de la reivindicación 1, donde el sensor (401, 501) incluye un transistor que afecta el campo que tiene un regulador (408, 508).

6. El método de la reivindicación 5, donde el regulador (408, 508) está funcionalizado con un agente de unión (410, 510) para interactuar con el analito.

7. El método de la reivindicación 5, donde el regulador (408, 408) incluye una nanoestructura.

8. El método de la reivindicación 1, donde el electrodo (414, 514) es coplanar con el sensor (401, 501) sobre el sustrato (402, 502).

9. El método de la reivindicación 1, donde el electrodo (414, 514) es un primer electrodo, que incluye adicionalmente un segundo electrodo (516) dispuesto sobre el sustrato (502).

10. El método de la reivindicación 9, donde el sensor (501) está localizado entre el primer electrodo (514) y el segundo electrodo (516).

11. El método de la reivindicación 10, donde el segundo electrodo (516) está acoplado eléctricamente a tierra, y donde la aplicación del potencial eléctrico incluye la activación del primer electrodo (514) para proporcionar una tensión eléctrica.

12. El método de la reivindicación 10, donde la aplicación del potencial eléctrico incluye la activación del primer electrodo (514) para proporcionar una tensión eléctrica positiva y la activación del segundo electrodo (516) para proporcionar una tensión eléctrica negativa.

13. El método de la reivindicación 10, donde la aplicación del potencial eléctrico incluye la activación del primer y el segundo electrodos (514, 516) para proporcionar una tensión eléctrica positiva o la activación del primer y el segundo electrodos (514, 516) para proporcionar una tensión eléctrica negativa.

14. El método de la reivindicación 9, que incluye adicionalmente un tercer electrodo y un cuarto electrodo (1906a-4906h) dispuestos sobre el sustrato (1902).

15. El método de la reivindicación 14, donde el primer electrodo, el segundo electrodo, el tercer electrodo y el cuarto electrodo (1906a-1906h) se disponen a cada uno de los cuatro lados alrededor del sensor (1904a-1904d).

16. Un medio de almacenamiento que puede leer una computadora que comprende instrucciones, que cuando se ejecutan por un procesador, aumentan la longitud de Debye y determinan la presencia de un analito en una solución de muestra produciendo que el procesador al menos:

active un electrodo (414, 514), dispuesto el electrodo (414, 514) próximo al sensor (401, 501) que está dispuesto sobre un sustrato (402, 502), configurado el sensor (401, 501) para detectar a través del sensor (401, 501) un cambio en una propiedad eléctrica de una superficie del sensor que cambia al unirse al analito, donde la activación del electrodo (414, 514) crea un potencial eléctrico en una solución de muestra dispuesta sobre el sensor (401, 501) y el electrodo (414, 514), siendo el potencial eléctrico de tal manera que mueve los iones de la solución de muestra lejos de la superficie del sensor (401, 501) para aumentar la longitud de Debye en la superficie del sensor y aumentar la sensibilidad del sensor (401, 501); y
determine la presencia del analito en la solución de muestra basándose en el cambio de una propiedad eléctrica a través del sensor (401, 501).

17. El medio de almacenamiento que puede leer una computadora de la reivindicación 16, donde las instrucciones, cuando se ejecutan, producen que el procesador desactive el electrodo (414, 514) antes de la determinación de la presencia del analito.

18. El medio de almacenamiento que puede leer una computadora de la reivindicación 16, donde el cambio en una propiedad eléctrica incluye un cambio en al menos una resistencia, una corriente, una impedancia, o una tensión a través del sensor (401, 501).

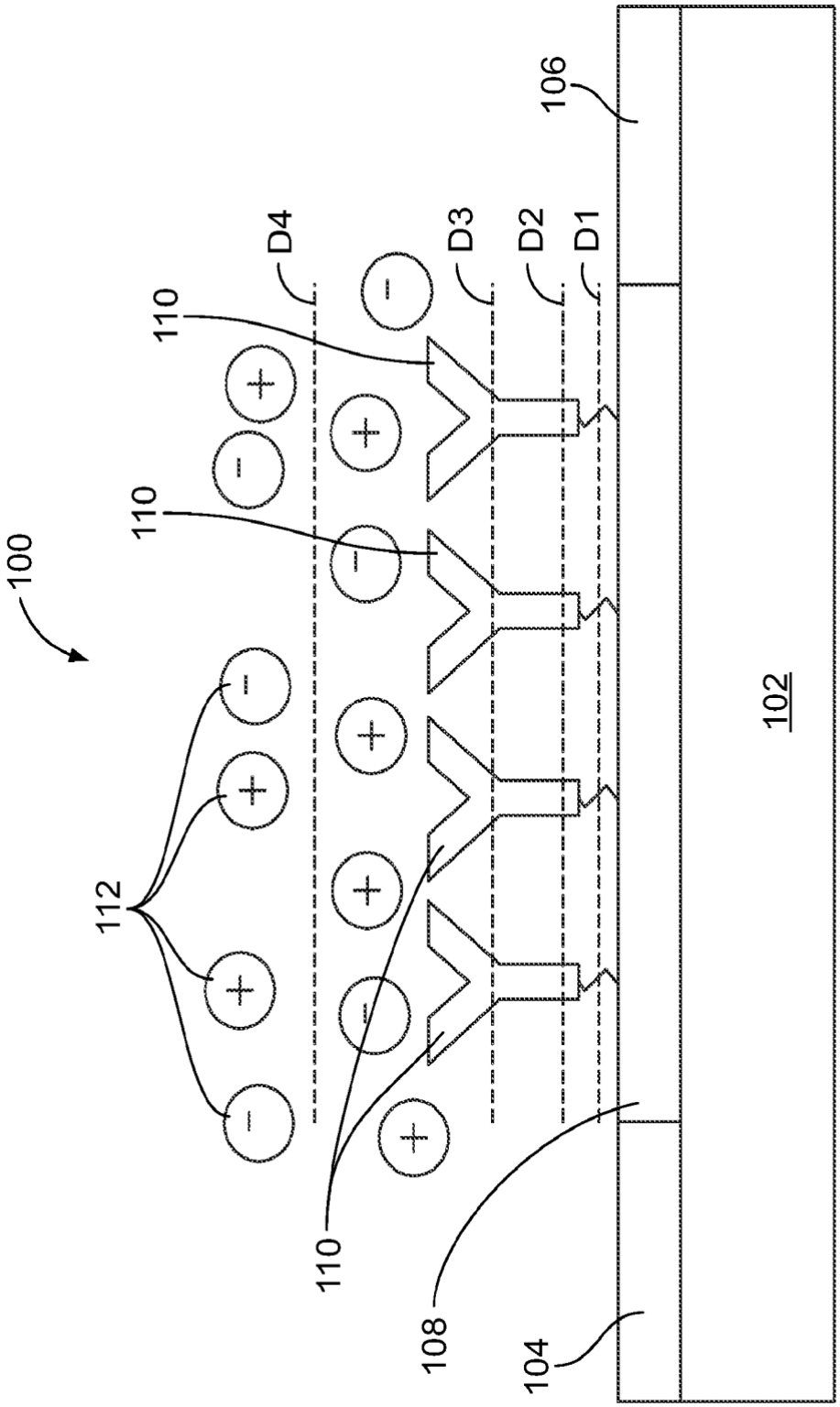

FIG. 1

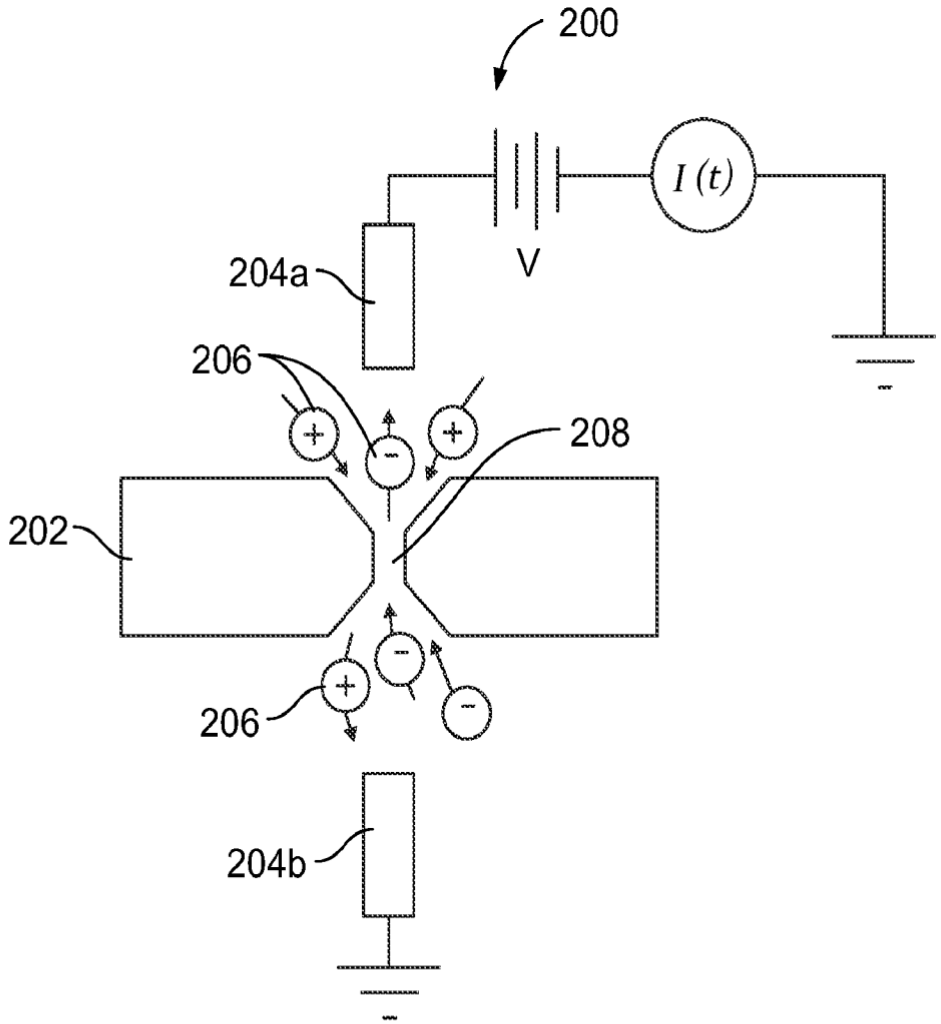
200
I (t)
V
204a
206
208
202
206
204b

FIG. 2

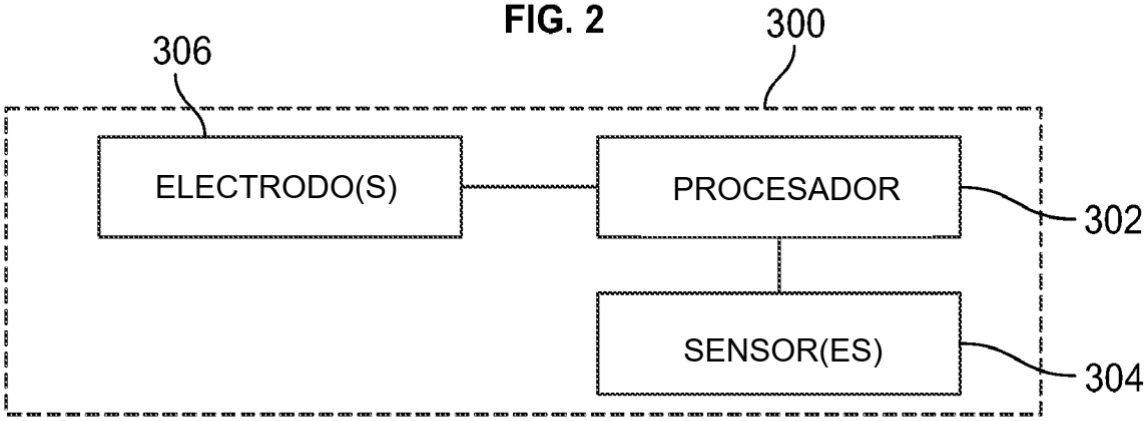
306
300
ELECTRODO(S)
PROCESADOR
302
SENSOR(ES)
304

FIG. 3

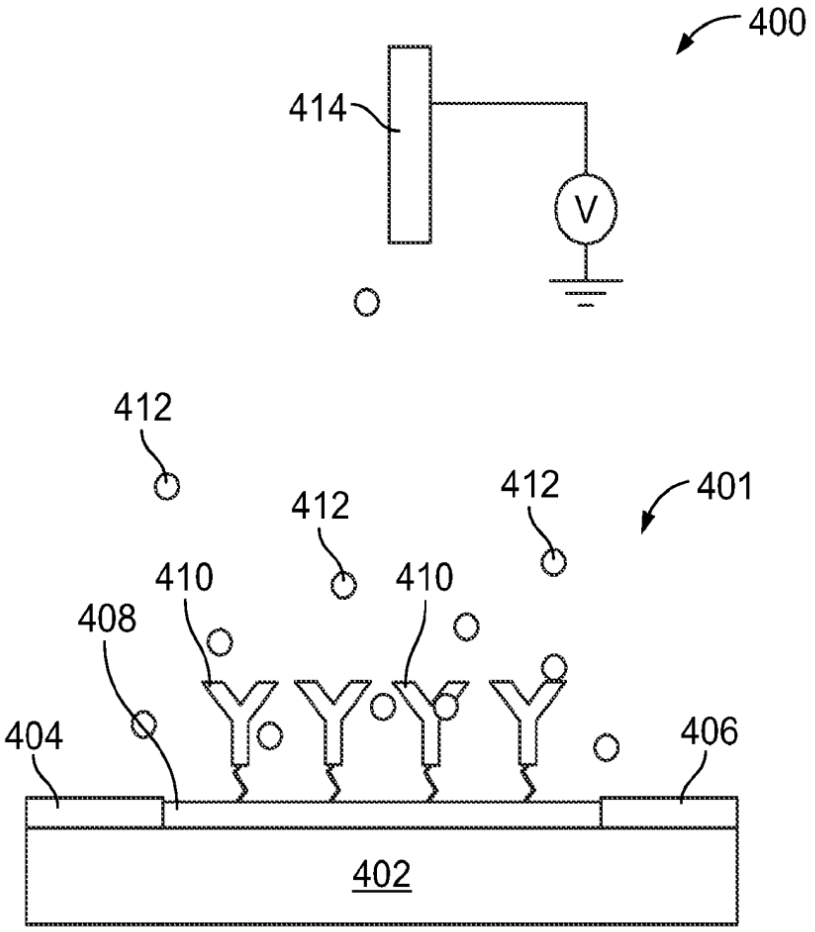
400
414
V
412
412
412
401
410
410
408
404
406
402

FIG. 4A

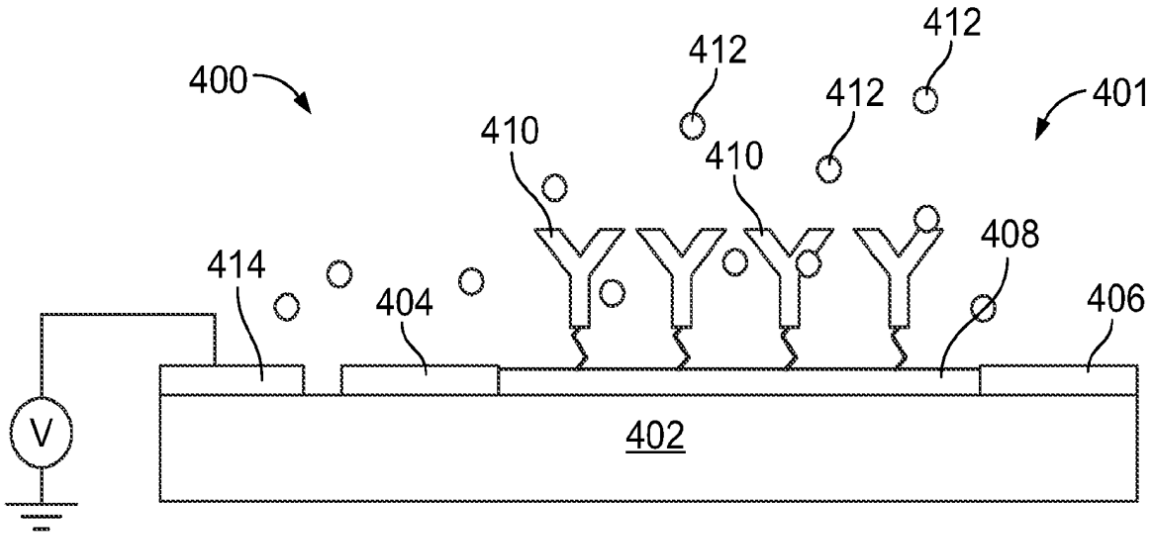
400
412
412
412
401
410
410
408
414
404
406
V
402

FIG. 4B

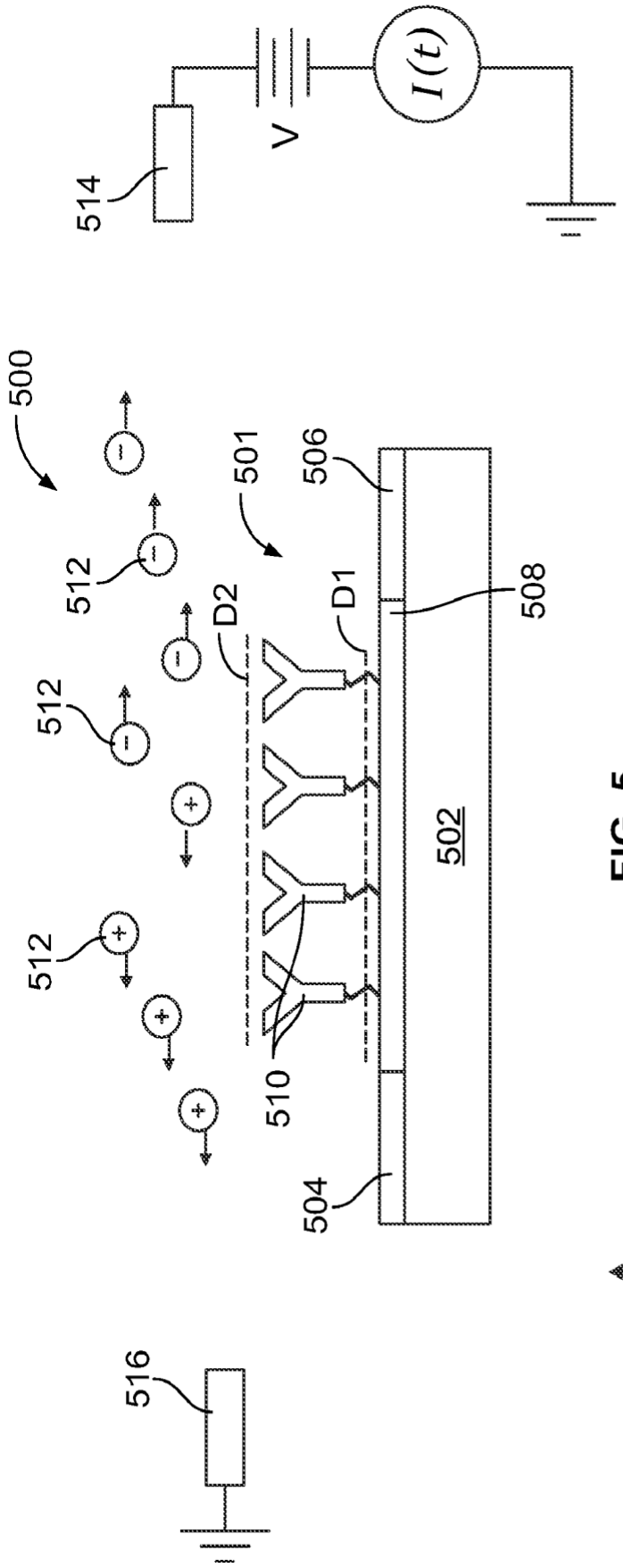
500
501
502
504
506
508
510
512
512
512
514
516
D1
D2
V
I(t)

FIG. 5

Sensibilidad
Tiempo

FIG. 6

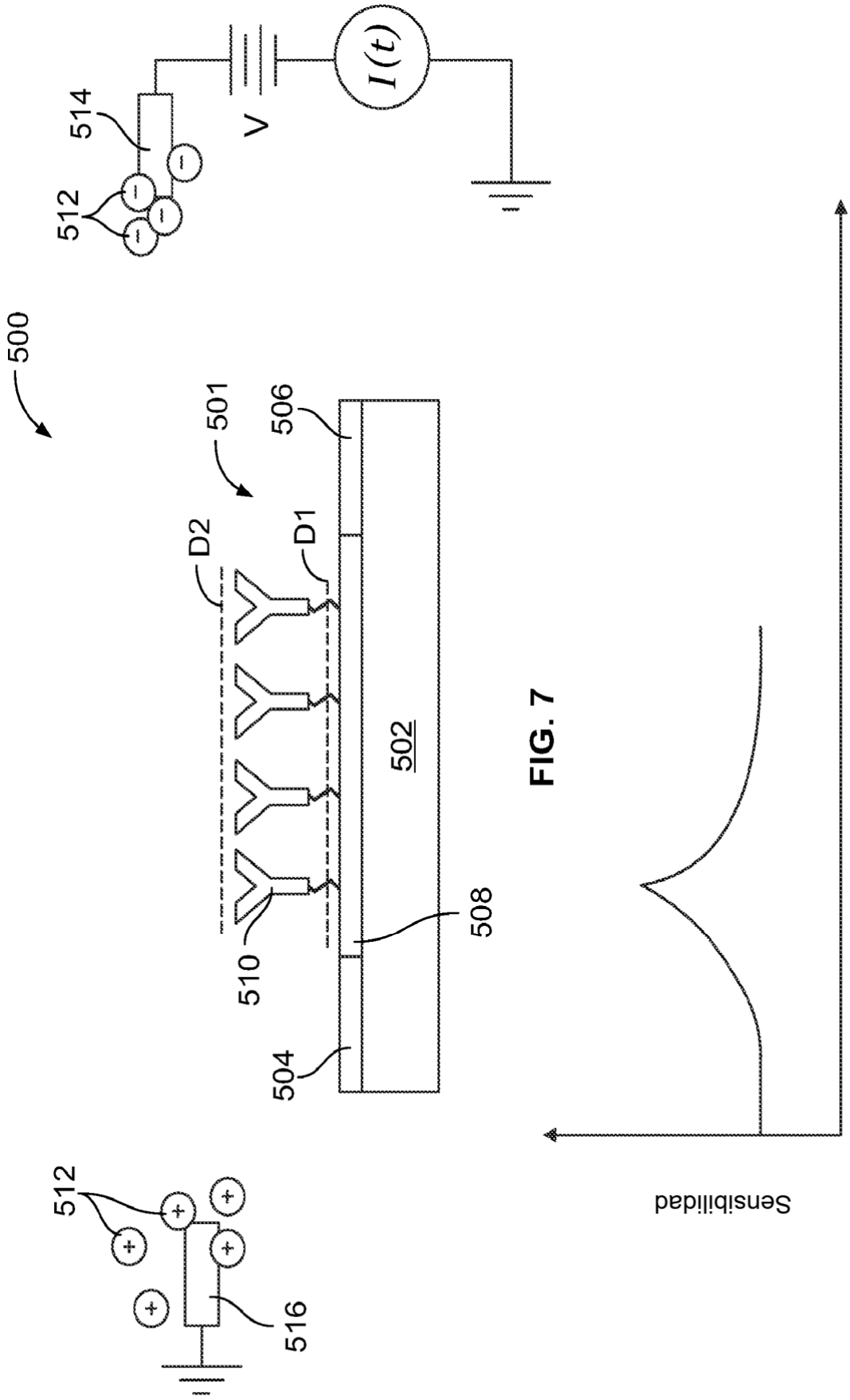
500
512
514
V
I(t)
501
506
D2
D1
502
510
508
504
512
516

FIG. 7

Sensibilidad
Tiempo

FIG. 8

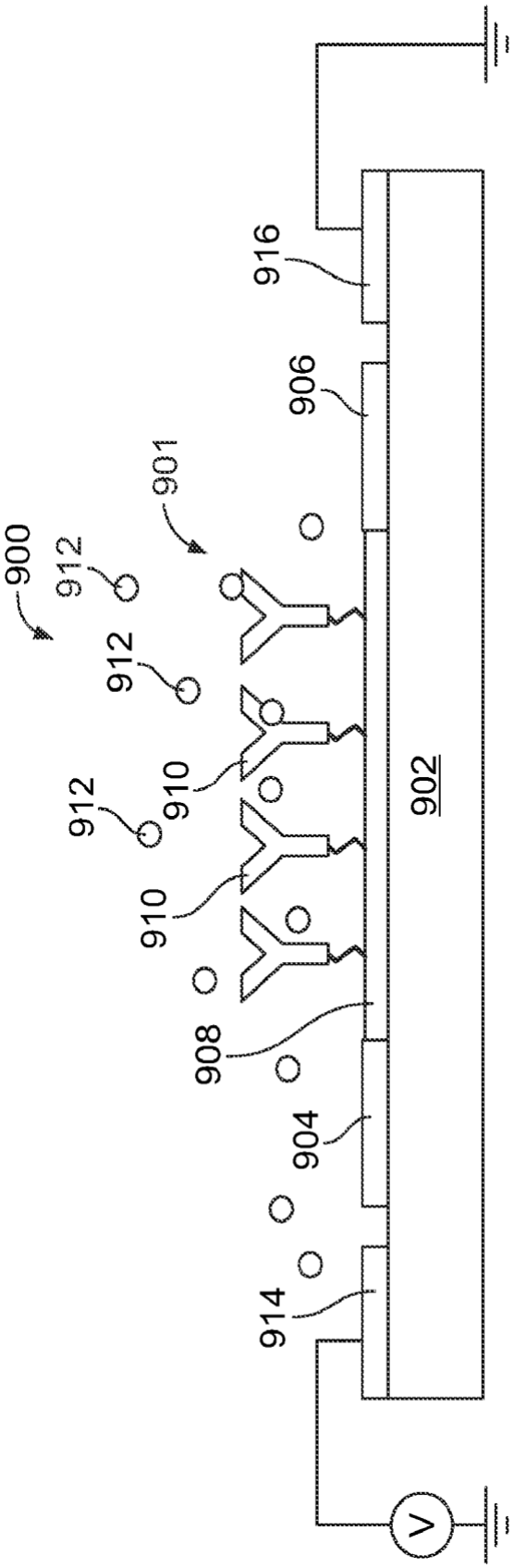

FIG. 9

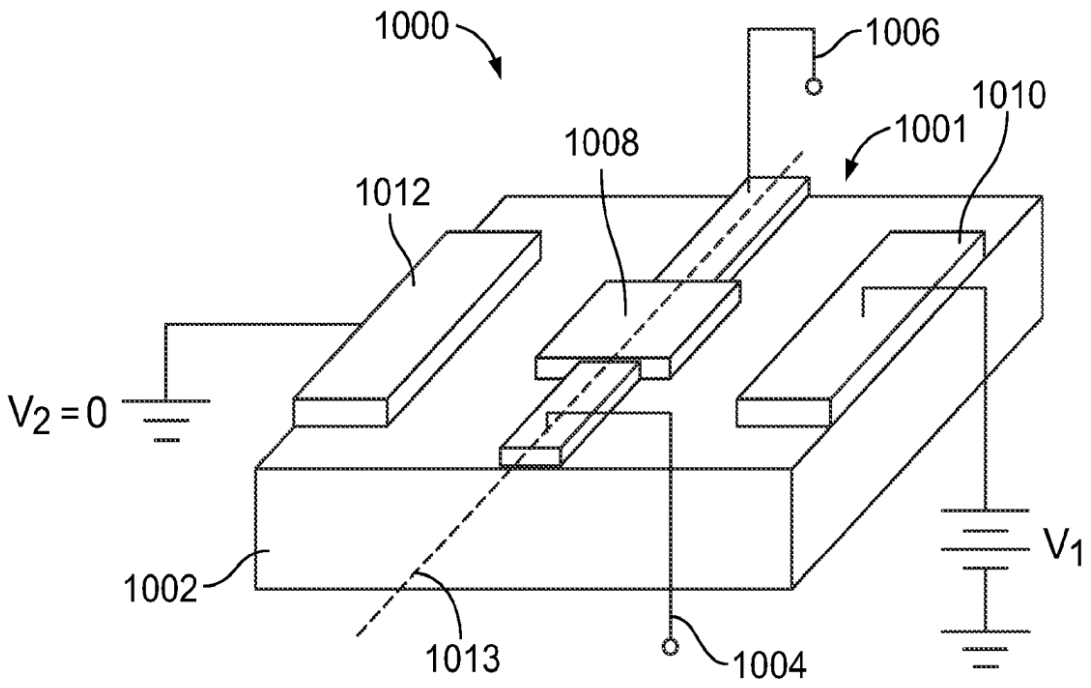
1000
1006
1010
1001
1008
1012
V2 = 0
V1
1002
1013
1004

FIG. 10

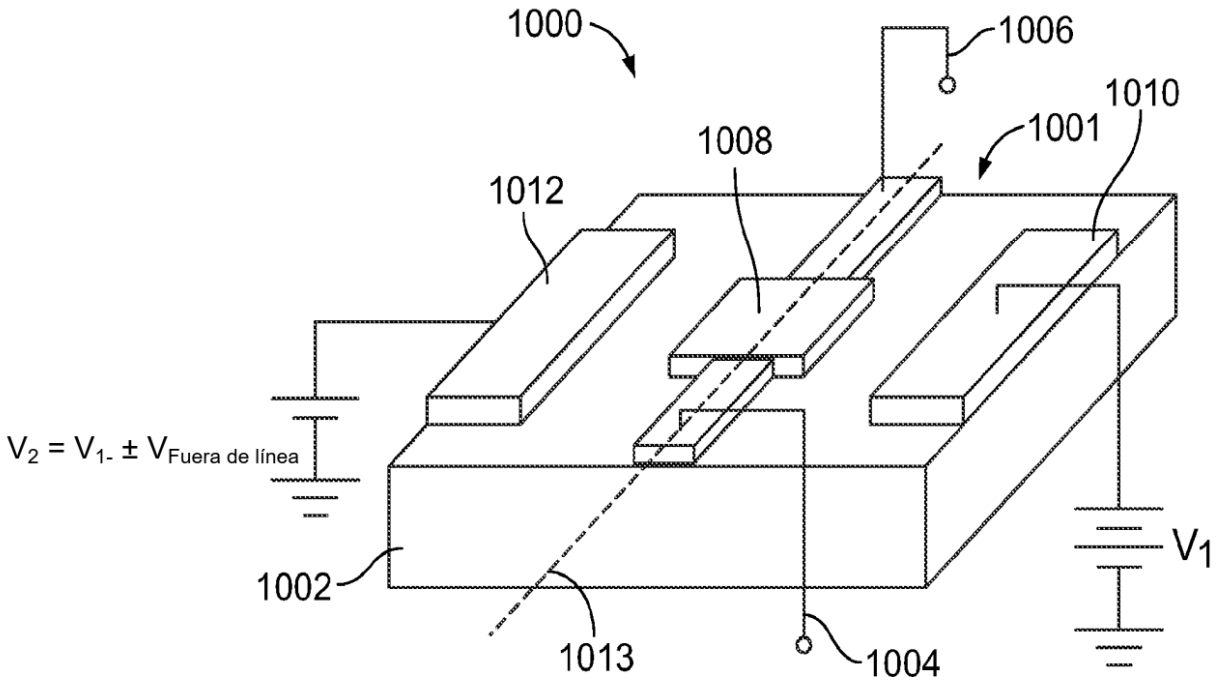
1000
1006
1010
1001
1008
1012
V2 = V1- ± VFuera de línea
V1
1002
1013
1004

FIG. 11

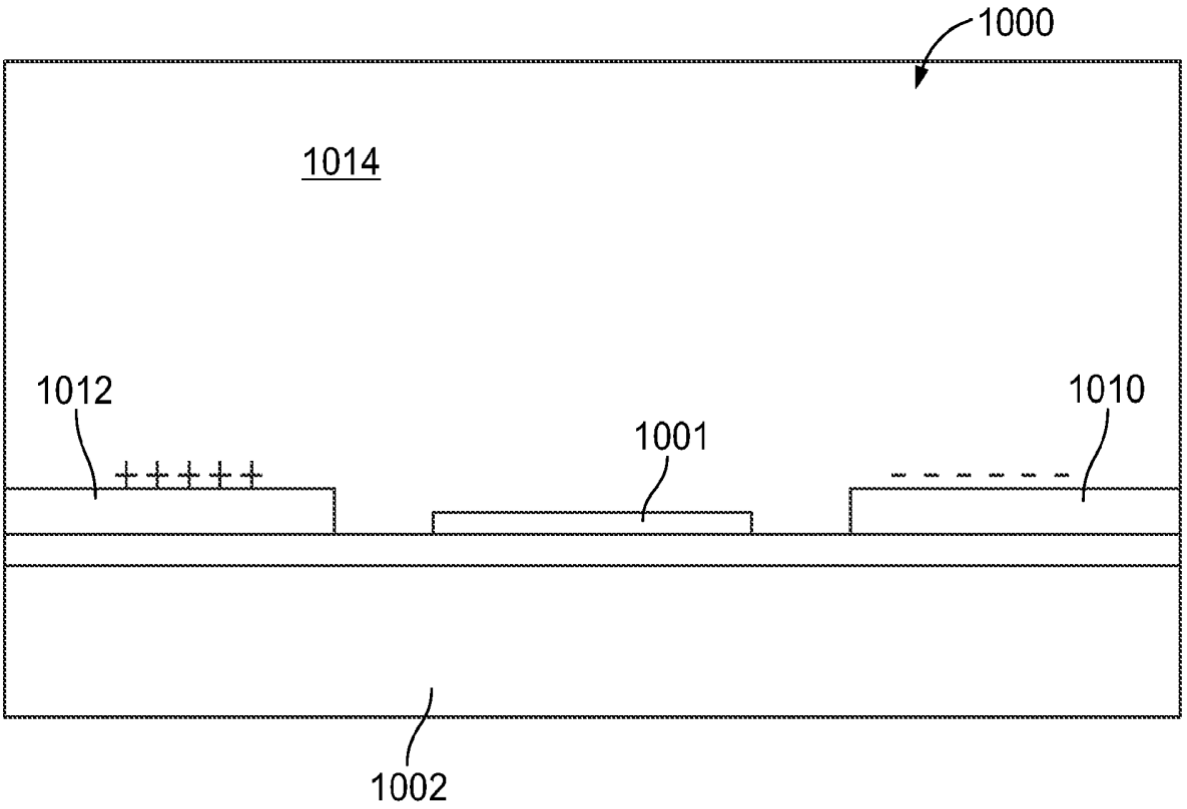

FIG. 12

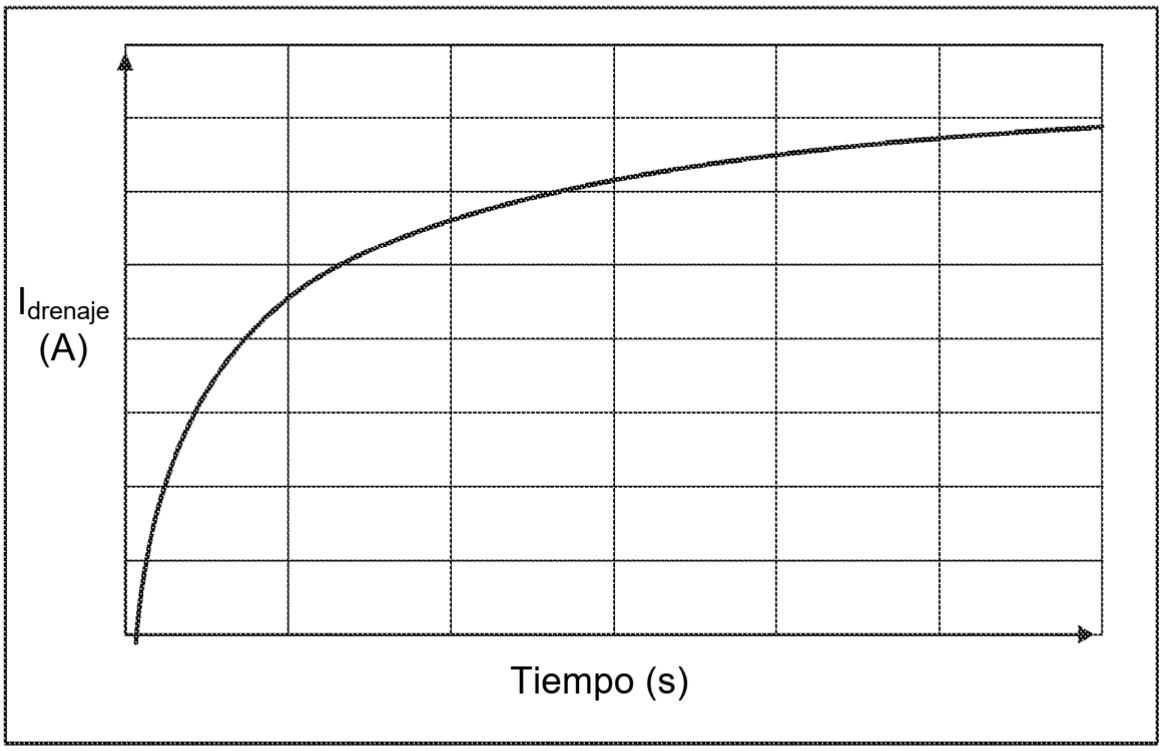

FIG. 13A

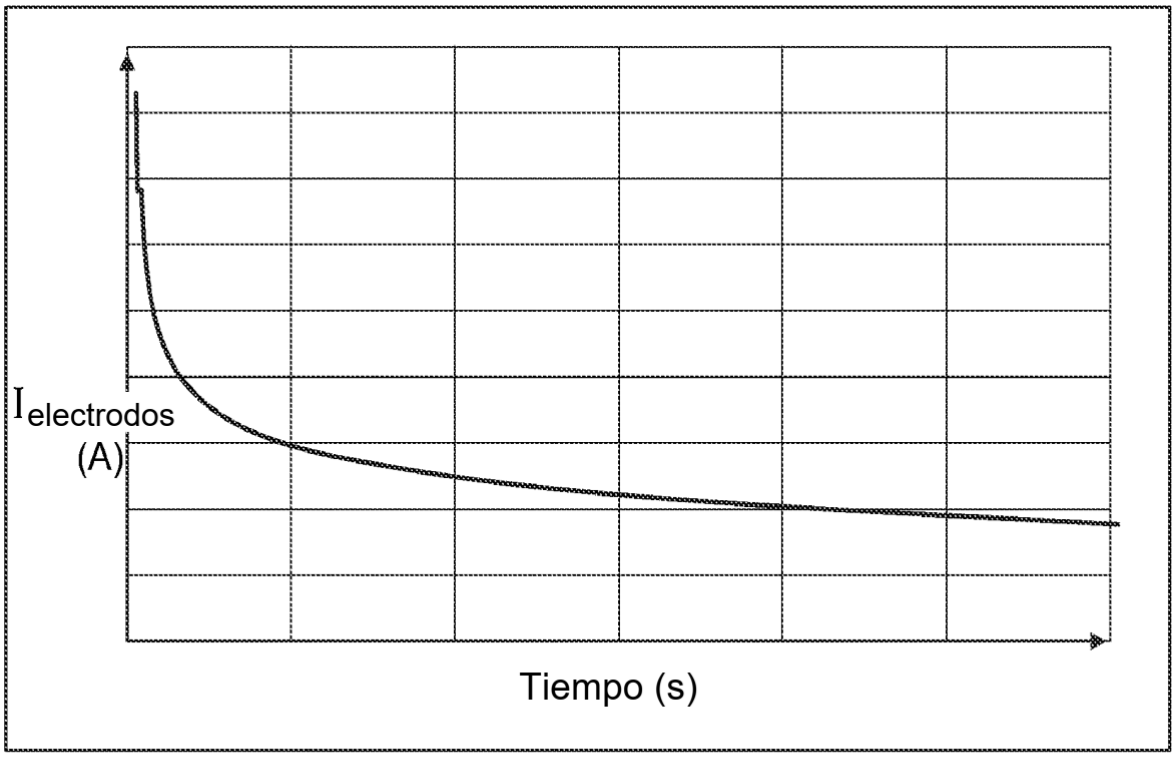

FIG. 13B

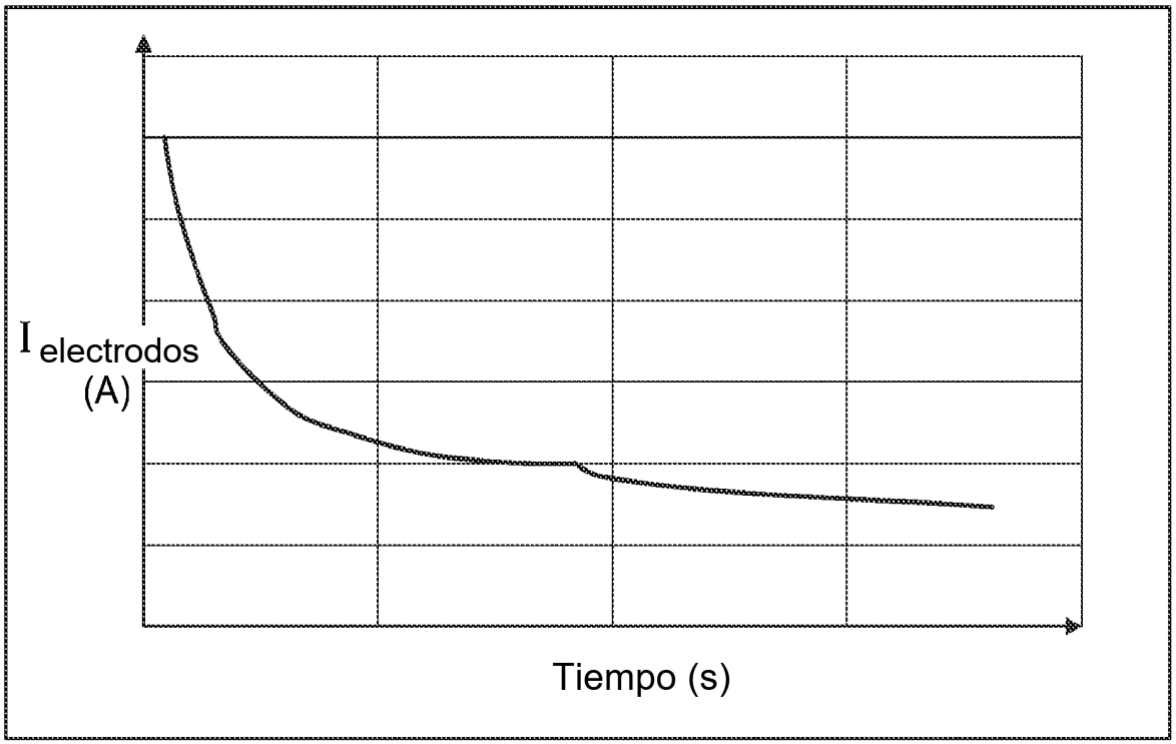

FIG. 13C

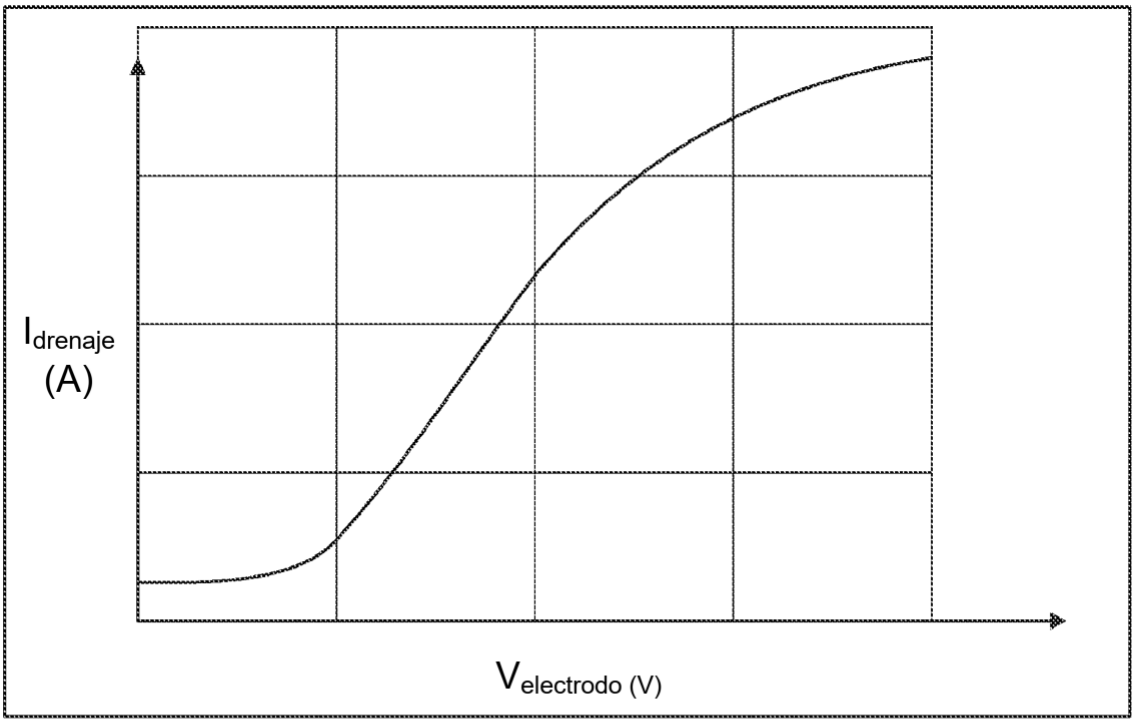

FIG. 13D

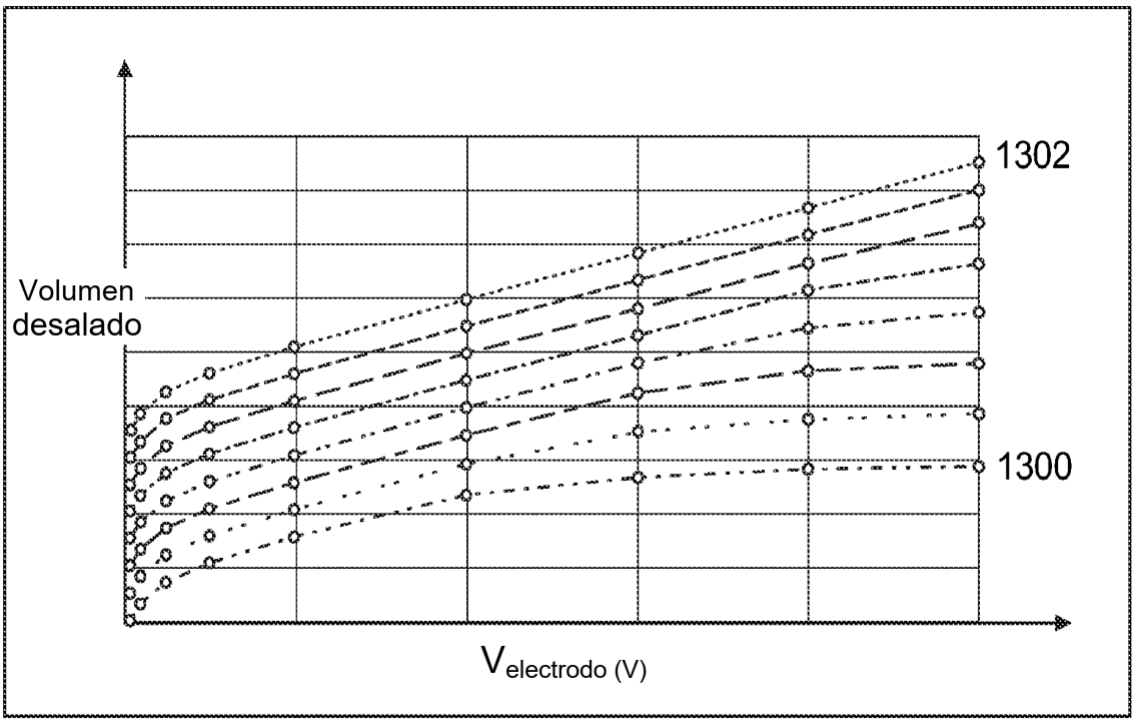

FIG. 13E

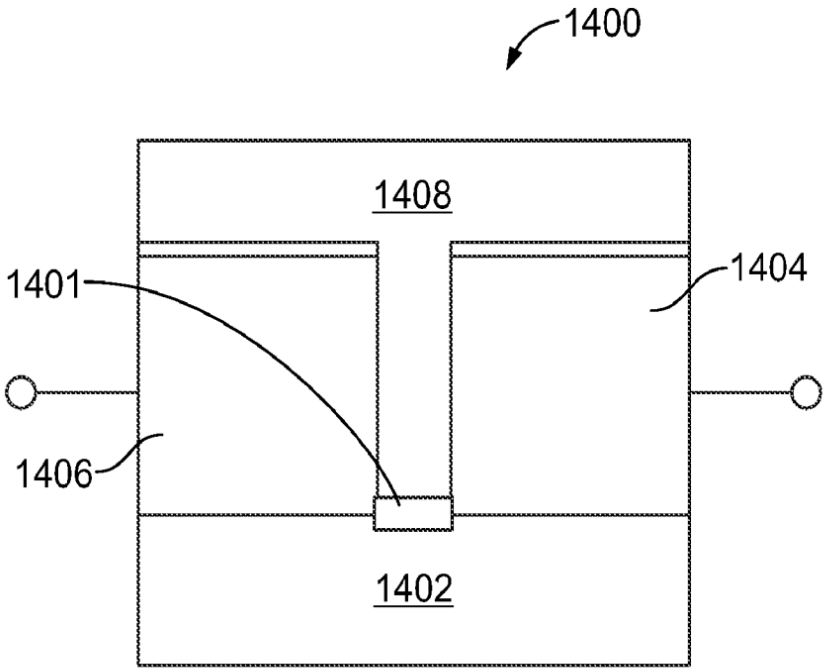

FIG. 14

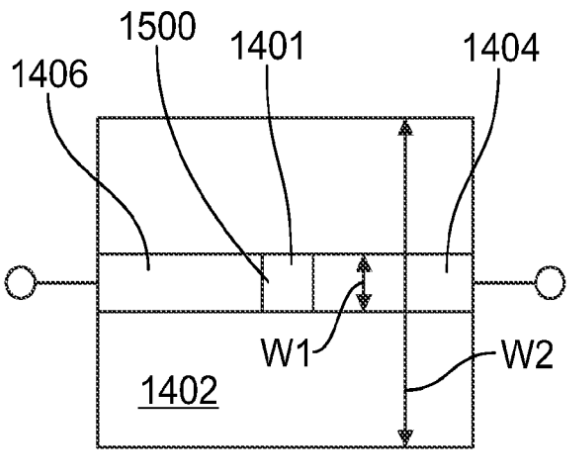

FIG. 15A

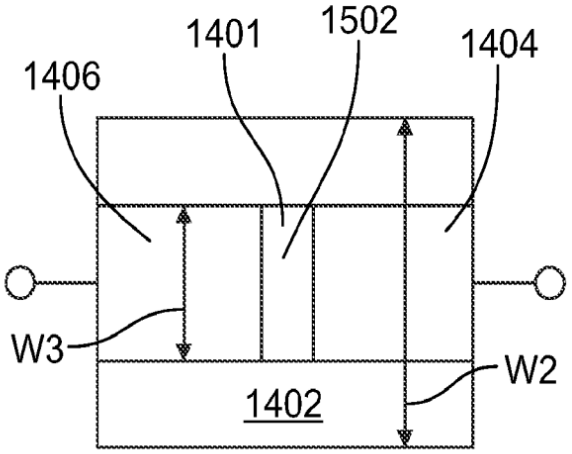

FIG. 15B

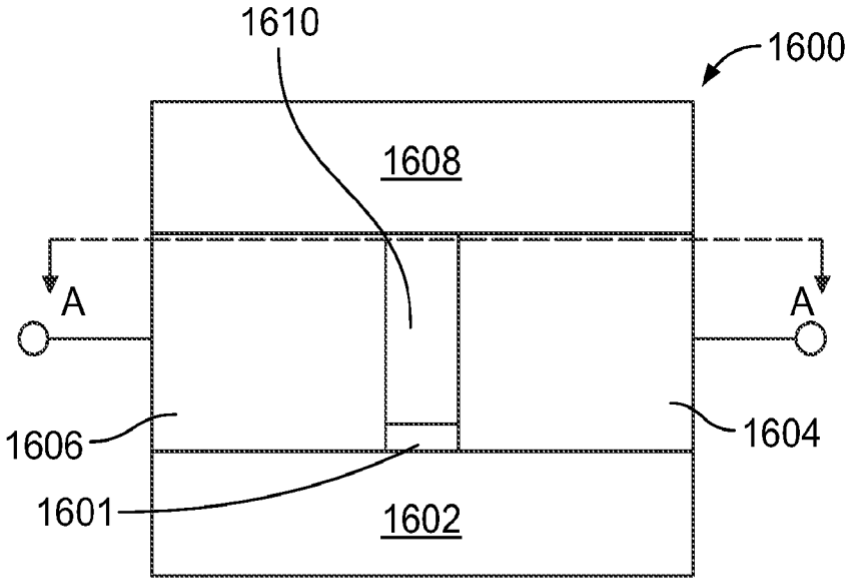

FIG. 16A

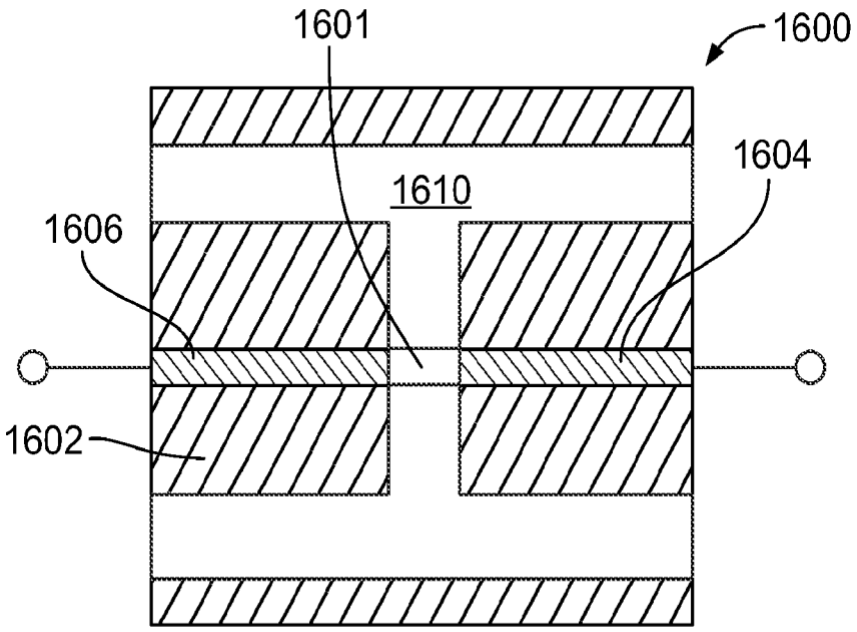

FIG. 16B

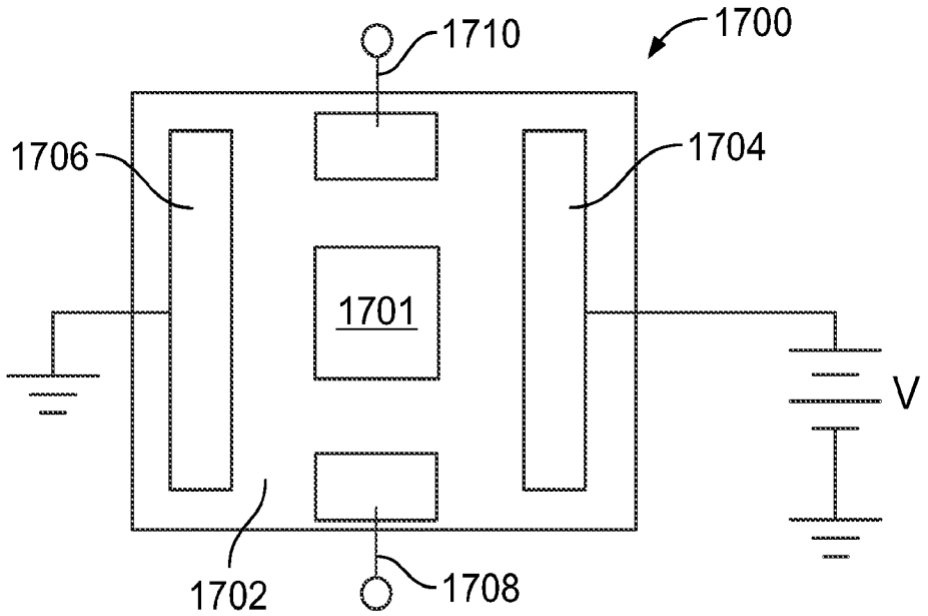
1710
1700
1706
1704
1701
V
1702
1708

FIG. 17

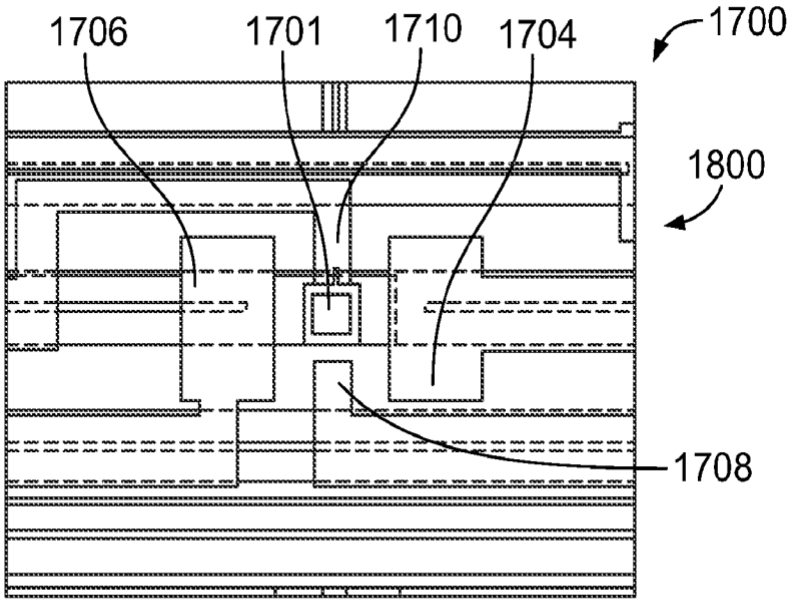
1706
1701
1710
1704
1700
1800
1708

FIG. 18

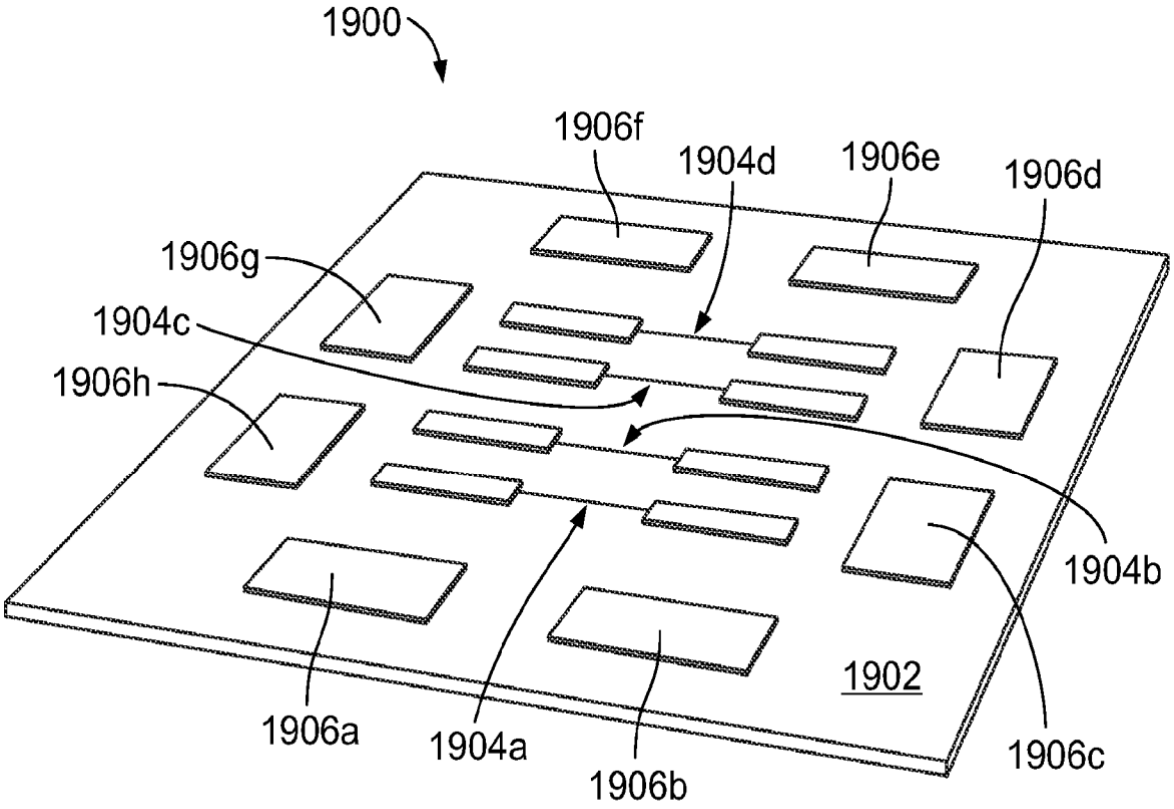
1900
1906f
1904d
1906e
1906d
1906g
1904c
1906h
1904b
1902
1906a
1904a
1906b
1906c

FIG. 19

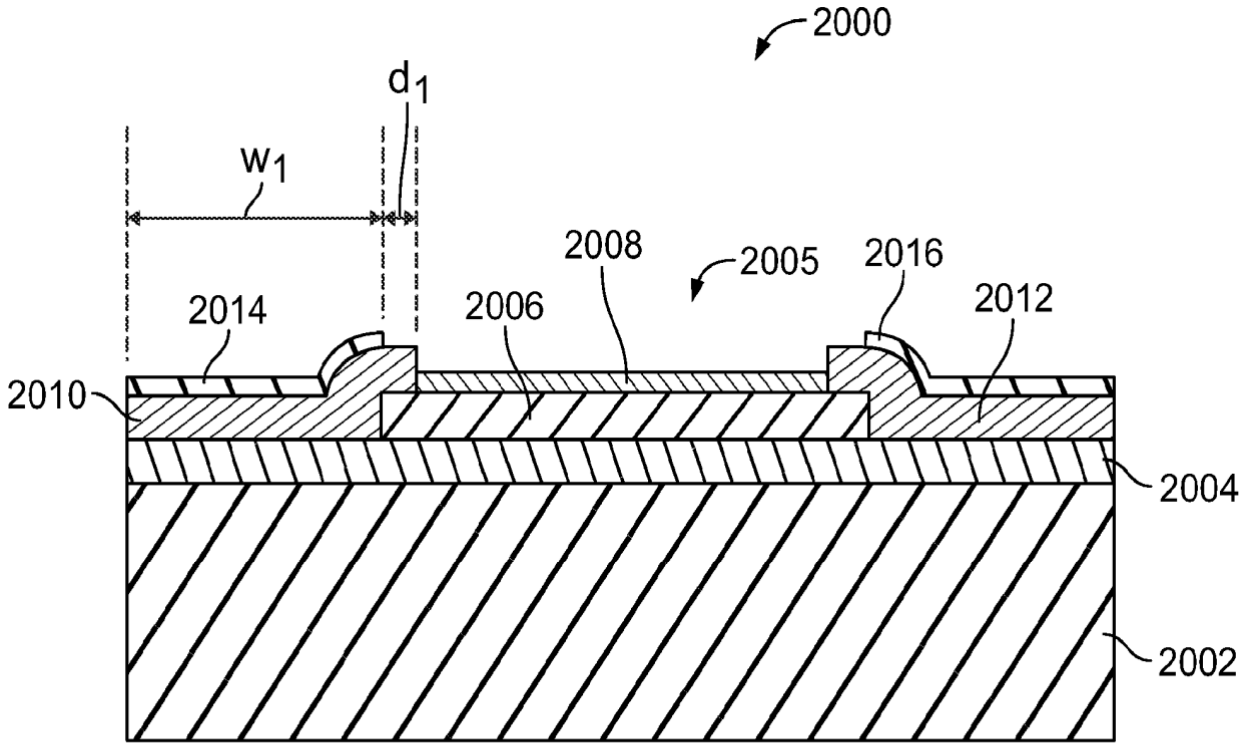

FIG. 20A

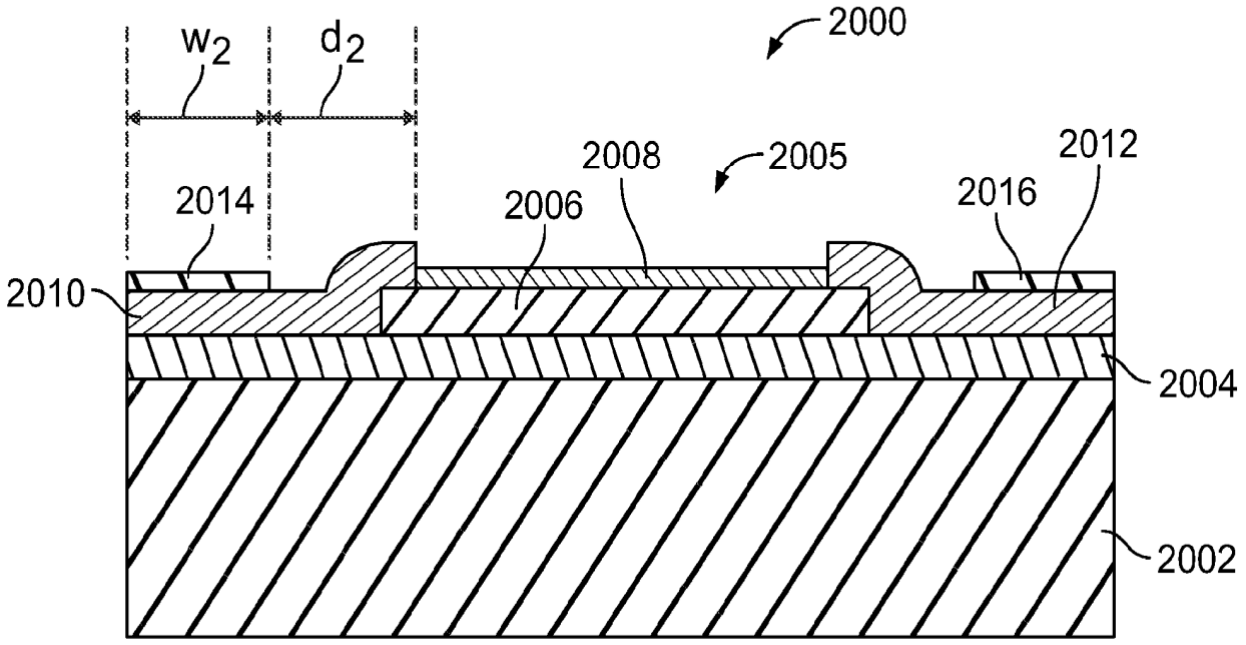

FIG. 20B

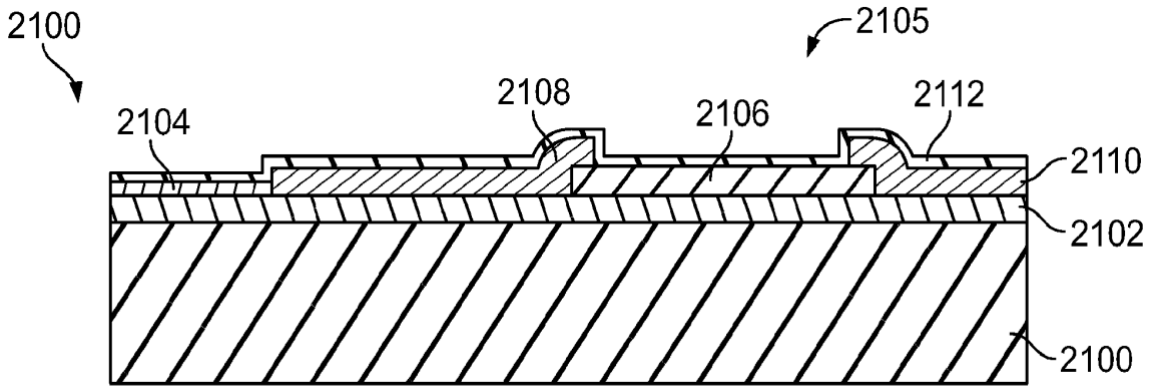

FIG. 21A

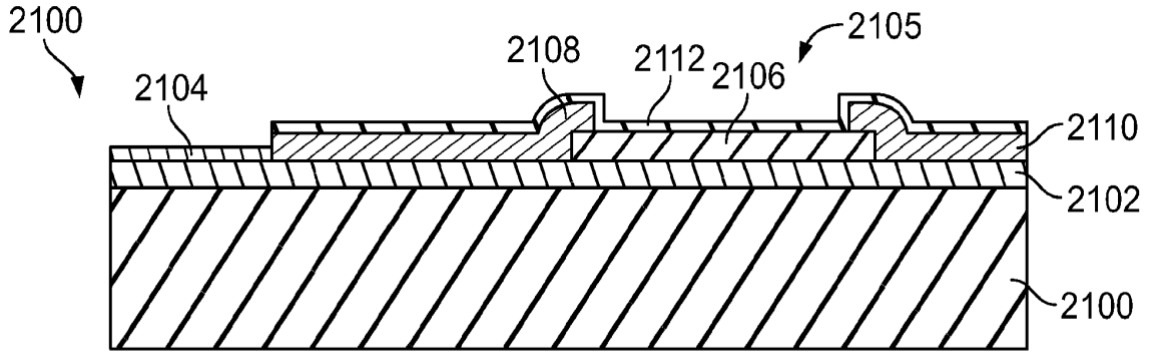

FIG. 21B

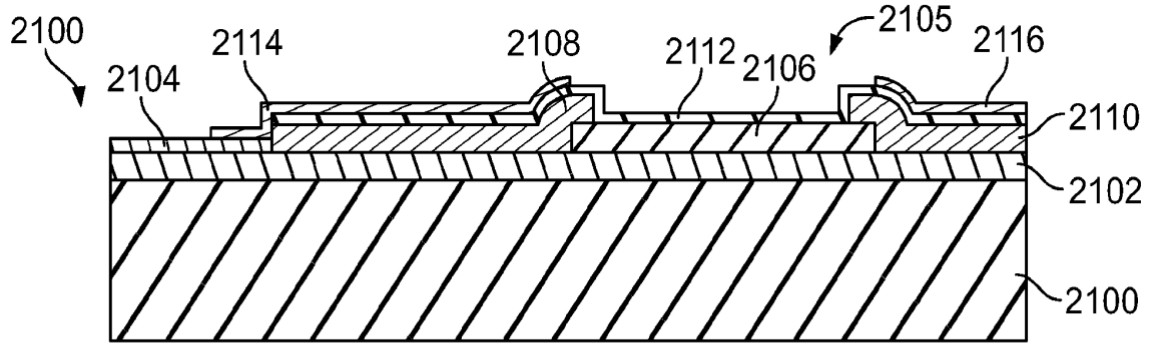

FIG. 21C

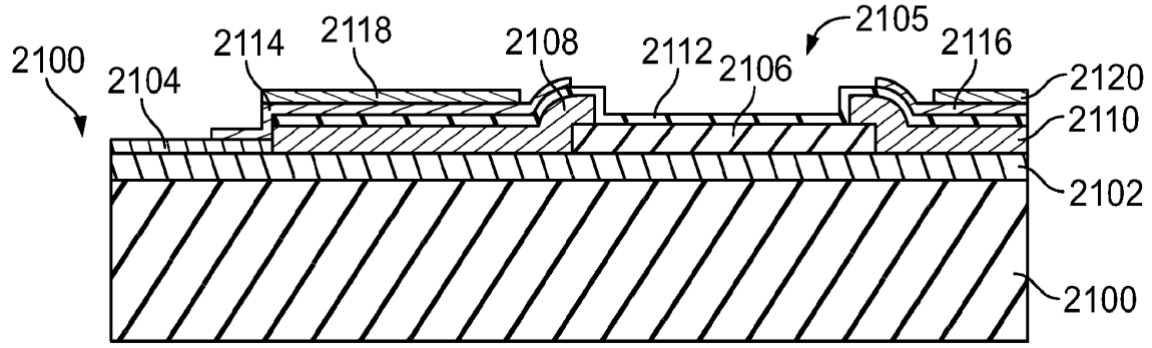

FIG. 21D

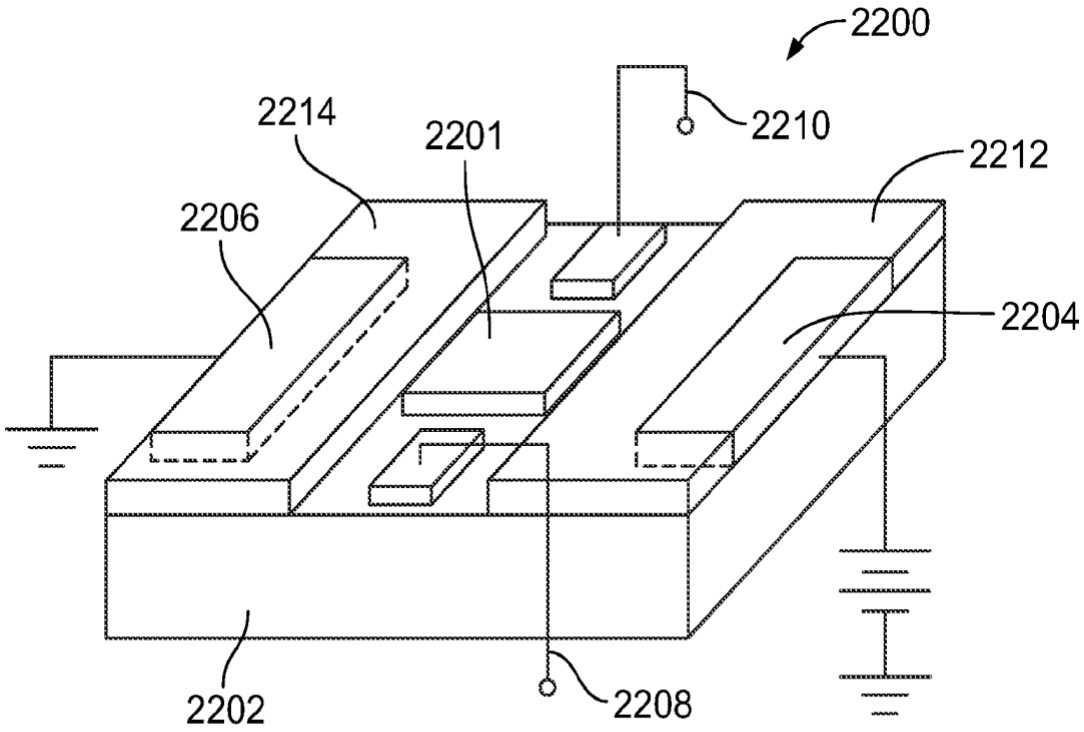
2200
2210
2214
2201
2212
2206
2204
2202
2208

FIG. 22

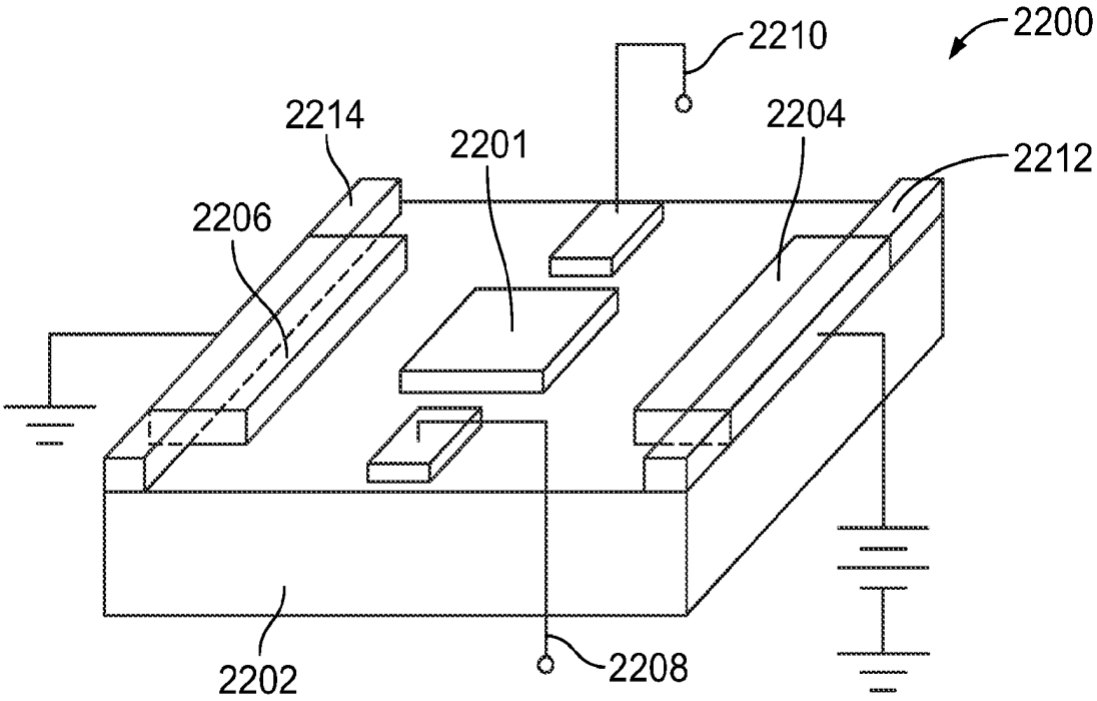
2210
2200
2214
2204
2201
2212
2206
2202
2208

FIG. 23

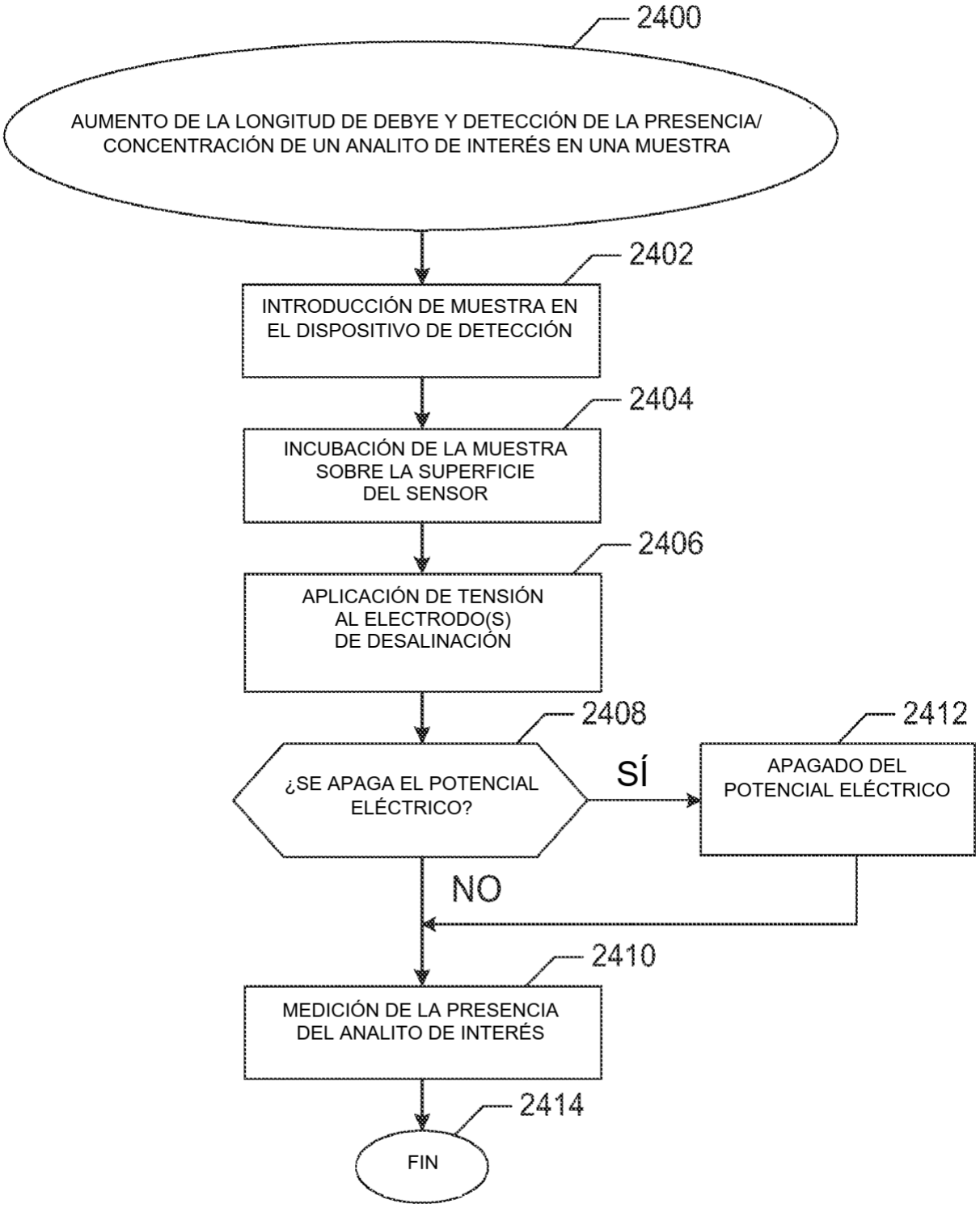
2400
AUMENTO DE LA LONGITUD DE DEBYE Y DETECCIÓN DE LA PRESENCIA/ CONCENTRACIÓN DE UN ANALITO DE INTERÉS EN UNA MUESTRA
2402
INTRODUCCIÓN DE MUESTRA EN EL DISPOSITIVO DE DETECCIÓN
2404
INCUBACIÓN DE LA MUESTRA SOBRE LA SUPERFICIE DEL SENSOR
2406
APLICACIÓN DE TENSIÓN AL ELECTRODO(S) DE DESALINACIÓN
2408
¿SE APAGA EL POTENCIAL ELÉCTRICO?
SÍ
2412
APAGADO DEL POTENCIAL ELÉCTRICO
NO
2410
MEDICIÓN DE LA PRESENCIA DEL ANALITO DE INTERÉS
2414
FIN

FIG. 24

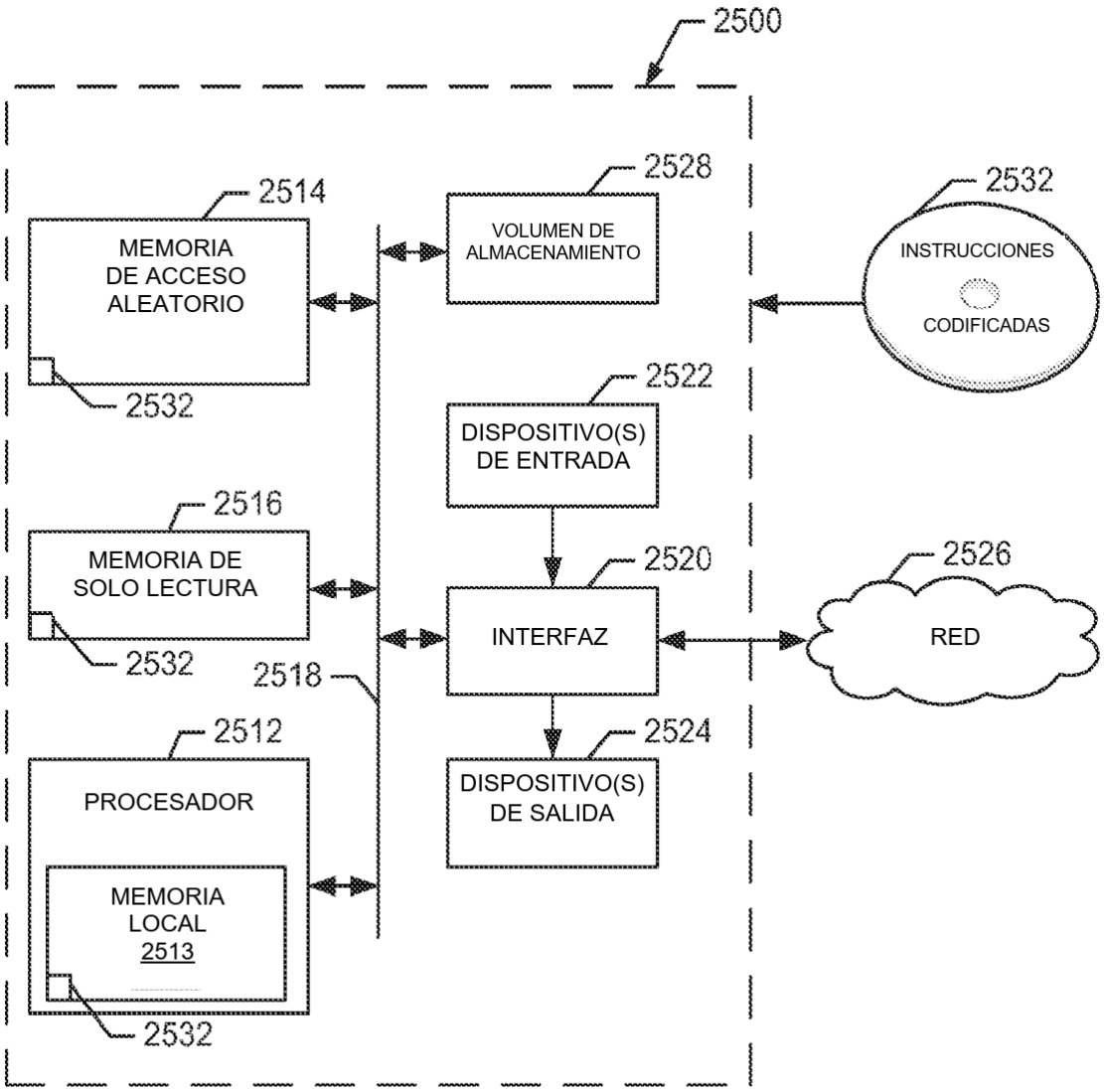
2500
2514
MEMORIA DE ACCESO ALEATORIO
2532
2528
VOLUMEN DE ALMACENAMIENTO
2532
INSTRUCCIONES
CODIFICADAS
2522
DISPOSITIVO(S) DE ENTRADA
2516
MEMORIA DE SOLO LECTURA
2532
2520
INTERFAZ
2526
RED
2518
2512
PROCESADOR
MEMORIA LOCAL
2513
2532
2524
DISPOSITIVO(S) DE SALIDA

FIG. 25