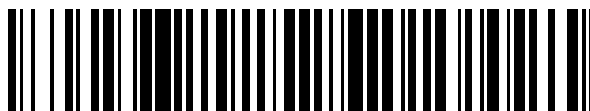


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 279**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2001 E 01926347 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2011 EP 1261427**

54 Título: **Dispositivos microfabricados y métodos para almacenamiento y exposición selectiva de productos químicos**

30 Prioridad:

02.03.2000 US 186545 P

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

23.08.2013

73 Titular/es:

**MICROCHIPS, INC. (100.0%)
6B PRESTON COURT
BEDFORD, MA 01730, US**

72 Inventor/es:

**SANTINI, JOHN T., JR.;
SHEPPARD, NORMAN F., JR.;
YOUNG, CHUNG CHANG y
LANGER, ROBERT S.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 420 279 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

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Se reivindica prioridad serie de la solicitud provisional número US 60/186,545, presentada el 2 de marzo de 2000.

5 **Antecedentes de la invención**

[0002] **está** invención **está** en el campo de dispositivos miniaturizados que tienen depósitos que contienen pequeños dispositivos o componentes de dispositivo y/o productos químicos.

10 [0003] Han sido desarrollados sistemas de microarrays para analizar numerosos compuestos, tales como para actividad de medicamento o análisis de hibridación de secuencias moleculares nucleótidas. Por ejemplo, la patente US 5,843,767 a Beattie revela un microfabricado, "genosensores" fluyentes para la detección discreta de reacciones de unión. El aparato incluye una oblea de vidrio nanoporoso que tiene pocillos cónicos en los cuales se inmovilizan elementos de reconocimiento de ácido nucleico. La patente US 6,083,763 a Balch revela un aparato para analizar estructuras moleculares dentro de una sustancia de muestra usando una matriz que tiene una pluralidad de sitios de prueba en los cuales se aplica la sustancia de muestra. Los sitios de ensayo están normalmente en baterías de
15 microplacas, tal como placas de microtitulación. Estos aparatos, sin embargo, no proporcionan ningún medio para hermetizar uno o más de los pocillos o para exponer selectivamente uno o más de los pocillos, por ejemplo, bajo demanda o en exposición pasiva a ciertas situaciones.

20 [0004] Las patentes US 5,797,898 y US 6,123,861 a Santini, et al. describen dispositivos microchip que liberan moléculas de medicamento desde depósitos que tienen tapas de dispositivo que se desintegran activamente o pasivamente. Sería ventajoso adaptar estos dispositivos para uso en aplicaciones de detección y para usar en iniciar o medir reacciones químicas en un área o volumen de micro escala en momentos específicos.

25 [0005] La patente US 5,252,294 a Kroy revela estructuras micromecánicas teniendo cavidades cerradas para usar en almacenaje y manipulación de sustancias, por ejemplo, en investigación y ensayo de las sustancias. No hay revelación, sin embargo, de control selectivo de exposición de cavidades individuales sin microválvulas, ni hay ninguna revelación de aislamiento de medios individuales de detección.

[0006] DE 197 16 683 C describe una estructura fabricada micromecánicamente, que permite la mezcla automática de dos sustancias. Proporciona la recepción encapsulado por separado de una pluralidad de sustancias en una pluralidad de espacios huecos cerrados. Una membrana separa al menos dos de los espacios huecos. Un calentador eléctrico destruye la membrana y permite la mezcla y reacción de las sustancias.

30 [0007] US-A-3952741 revela un dispensador osmótico específico capaz de liberar a su ambiente externo concentraciones del agente activo.

[0008] DE 19610293 C1 describe un dispositivo que tiene una cavidad cubierta por un diafragma y que encapsula un material en la cavidad. El dispositivo además incluye un medio de calentamiento para causar una tensión térmica en el diafragma, lo cual causa que el diafragma se rompa en trozos individuales.

35 [0009] Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar dispositivos miniaturizados para usar en la iniciación y control de reacciones químicas, análisis, o mediciones en un área/volumen de micro escala, en momentos específicos.

[0010] Es otro objeto de la invención proporcionar métodos para crear y usar tales dispositivos miniaturizados.

Resumen de la invención

40 [0011] La invención proporciona un dispositivo como se establece en la Reivindicación 1. Realizaciones adicionales son definidas en las Reivindicaciones 2 a 23. La invención también proporciona métodos según las Reivindicaciones 25, 26 y 28 a 32. La invención también proporciona usos según las Reivindicaciones 33 y 34.

Breve descripción de los dibujos

45 [0012] Las figuras 1A-C son diagramas en sección mostrando varias realizaciones comparativas de un depósito individual del dispositivo, que tiene una capa de barrera sobre el depósito y enzima del sustrato (Fig 1A), una capa de barrera dentro de la abertura del depósito (Fig. 1B), y una combinación de ellas en un dispositivo que tiene dos porciones de sustrato unidas entre sí (Fig. 1C).

50 Las Figuras 2A-C son diagramas en sección mostrando un dispositivo que tiene un depósito cubierto por una capa de barrera semipermeable que permite el paso de molécula A dentro o fuera del depósito (Fig. 2A), en donde el depósito inicialmente está cubierto por otra capa de barrera impermeable (Fig. 2B) hasta que la capa de barrera es retirada selectivamente (Fig. 2C).

La Figura 3 es un diagrama de flujo de proceso que ilustra una realización para controlar y comunicar con sensores localizados en depósitos de un dispositivo de microchip.

Las Figuras 4A-D son diagramas en sección mostrando depósitos que tienen formas complejas de depósito, las cuales pueden ser hechas, por ejemplo, utilizando métodos de unión de oblea u otros sustratos o adaptando métodos de fabricación con aislante de silicio (SOI).

Descripción detallada de la invención

[0013] Se proporcionan dispositivos microchip para almacenar y proteger un dispositivo secundario que es un biosensor del ambiente durante un periodo de tiempo hasta que se desea exposición al ambiente. Los dispositivos microchip, que proporcionan exposición selectiva y controlada de estos contenidos, incluye una pluralidad de depósitos, el contenido de los cuales son aislados completa o parcialmente hasta que se desea exponer el dispositivo secundario en el depósito al ambiente, o una porción del mismo, fuera del depósito. Los dispositivos son diseñados para restringir, mejorar, o controlar de otra forma el paso de moléculas a los depósitos. Estas funciones son logradas cubriendo al menos una abertura de cada depósito del dispositivo microchip por al menos una capa de barrera activa y una capa de barrera semipermeable.

[0014] Como se usa aquí, un "microchip" es un dispositivo miniaturizado fabricado usando métodos comúnmente aplicados a la fabricación de circuitos integrados y MEMS (Micro-ElectroMechanical Systems) tal como fotolitografía ultravioleta (UV), grabado reactivo de iones, y evaporación de haz de electrones, como se describe, por ejemplo, por Wolf & Tauber, Silicon Processing for the VLSI Era, Volume 1 - Process Technology (Lattice Press, Sunset Beach, CA, 1986); y Jaeger, Introduction to Microelectronic Fabrication, Volume V in The Modular Series on Solid State Devices (Addison-Wesley, Reading, MA, 1988), así como métodos MEMS que no son normalizados en la creación de microchips para ordenadores, incluyendo aquellos descritos, por ejemplo, en Madou, Fundamentals of Microfabrication (CRC Press, 1997) y técnicas de micromoldeado y micromecanizado conocidos en la técnica. El procedimiento de fabricación de microchips permite la fabricación de dispositivos con dimensiones principales (longitud de un lado si cuadrado o rectangular, o diámetro si circular) que van desde menos de un milímetro a varios centímetros. Un grosor típico de dispositivo es 500 μm . Sin embargo, el grosor del dispositivo puede variar desde aproximadamente 10 μm a varios milímetros, dependiendo de la aplicación del dispositivo. El grosor total del dispositivo y volumen del depósito puede ser también incrementado uniendo o adjuntando obleas de silicio adicionales u otros materiales de sustrato al dispositivo microchip fabricado. En general, cambiar el espesor del dispositivo afecta al volumen de cada depósito y puede afectar al número máximo de depósitos que pueden ser incorporados sobre un microchip. Aplicaciones in vivo del dispositivo requieren normalmente dispositivos con una dimensión principal de 3 cm o menores para implantación subcutánea, pero puede ser de hasta varios centímetros para implantación peritoneal y craneal. Los dispositivos para aplicaciones in vivo son preferiblemente lo suficientemente pequeños para ser tragados o implantados usando procedimientos mínimamente invasivos. Dispositivos in vivo más pequeños (del orden de un milímetro) pueden ser implantados usando un catéter u otros medios de inyección. Dispositivos de microchips que permanecen fuera del cuerpo, pero que son usados en un sistema para aplicaciones in vivo (por ejemplo detección de extracción de una muestra de fluido biológico), tienen mucho menores restricciones de tamaño. Dispositivos para aplicaciones in vitro también tienen menores restricciones de tamaño y, si es necesario, pueden ser hechos más grandes que los rangos de dimensión para dispositivos in vivo.

I. Materiales y componentes del dispositivo

[0015] Cada dispositivo microchip incluye un sustrato con depósitos que contienen el dispositivo secundario, en donde al menos una abertura de cada depósito está cubierta por una capa de barrera que protege el contenido de uno o más componentes del entorno circundante. Los ejemplos de esos componentes ambientales incluyen productos químicos, agua, fluidos biológicos, células, moléculas, y una o más formas de energía, tal como luz o calor.

[0016] Las figuras 1A-C ilustran una vista en sección de varias realizaciones comparativas del dispositivo microchip comprendiendo sustrato **12**, depósito **14**, placa trasera **16**, y capa de barrera **18**. En la realización de la Figura 1C, el sustrato está compuesto de porciones de sustrato **12a** y **12b**, y el dispositivo microchip además incluye capa de barrera semipermeable **20**. Debería ser notado que la placa trasera es normalmente utilizada únicamente en realizaciones del dispositivo producidas por un proceso en que los depósitos se forman de un agujero que pasa completamente a través del sustrato. La placa trasera esencialmente puede ser cualquier placa o capa impermeable de material rígido o flexible que sirve la función de cierreestanco.

[0017] Los dispositivos microchip son dispositivos activos, en los cuales el controlador del dispositivo inicia una acción que hace la capa de barrera permeable. Los dispositivos activos pueden incluir circuitos de control, memoria, y una fuente de energía, y pueden ser operables usando comunicación inalámbrica o remota, control y transmisión de datos y energía.

A. El sustrato

[0018] El sustrato contiene los depósitos y sirve de soporte para el microchip. Cualquier material que puede servir como un soporte, que es adecuado para impresión o mecanizado o que puede ser fundido o moldeado, y que es impermeable a el contenido del depósito y al medio ambiente (por ejemplo, agua, sangre, electrolitos, otras soluciones,

o aire) puede ser usado como un sustrato. Ejemplos de materiales de sustrato adecuado incluyen cerámicas, cristales, ciertos metales, semiconductores, y polímeros degradables y no degradables. Se prefiere la biocompatibilidad del material de sustrato, pero no es necesaria. Para aplicaciones in vivo, materiales no biocompatibles pueden ser encapsulados en un material biocompatible, tal como materiales de poli (etilenglicol) o de tipo politetrafluoroetileno, antes del uso. Unos pocos ejemplos de sustratos fuertes, no degradables, fácilmente grabables que son impermeables a las moléculas o dispositivos secundarios contenidos en los depósitos y a los fluidos circundantes son silicio, cristal, y titanio. En otra realización el sustrato está hecho de un material fuerte que se degrada o disuelve en un periodo de tiempo en componentes biocompatibles. Esta realización es preferida para aplicaciones in vivo donde el dispositivo es implantado y la eliminación física del dispositivo posteriormente no es factible o es difícil, por ejemplo, implantes de cerebro. Un ejemplo de una clase de materiales fuertes, biocompatibles son los poli(anidrido-co-imidas) descritos en Urich et al; "Synthesis and characterization of degradable poli(anidrido-co-imidas)", *Macromolecules*, 28:2184-93 (1995).

[0019] El sustrato puede estar formado de solamente un material o puede ser un material compuesto o multilaminado, por ejemplo, dos o más porciones de sustrato pueden ser unidas juntas (ver Figuras 4A-C, descritas abajo). Sustratos multi-parte pueden estar formado del mismo o diferente material, incluyendo por ejemplo, silicio, vidrios, cerámicas, semiconductores, metales y polímeros. Dos o más dispositivos microchip completos también pueden unirse entre sí para formar dispositivos de sustrato multi-parte (ver la Figura 4D).

B. Dispositivos secundarios y componentes reactivos

[0020] Los depósitos contienen dispositivos secundarios que necesitan ser protegidos de componentes ambientales hasta que su exposición sea deseada.

Dispositivos secundarios

[0021] El dispositivo secundario es un biosensor.

[0022] El dispositivo secundario está integrado dentro de cada depósito. Los dispositivos secundarios pueden comprender un dispositivo o sistema completo o pueden ser un componente de un dispositivo más grande o más complejo. Un biosensor presente dentro un depósito permanece aislado del ambiente circundante hasta que la permeabilidad de la capa de barrera activa del depósito es alterada. Cuando se desea usar el sensor, la capa de barrera se retira. Las moléculas a detectar que están presentes en el ambiente circundante se difunden en el depósito e interactúan con el sensor.

[0023] Los dispositivos microchip pueden almacenar y exponer cualquier combinación de productos químicos y dispositivos. Por ejemplo, cada depósito puede contener un producto químico diferente o molécula para liberar. En otra realización, el producto químico contenido en el depósito es un catalizador de enzima, glucosa oxidasa, que es usado en algunos dispositivos detectores de glucosa. También se entiende que dispositivos múltiples con funciones completamente diferentes pueden ser colocados dentro de cada depósito de un dispositivo microchip. Por ejemplo, en una realización, tres sensores para detectar y cuantificar tres moléculas pueden ser situados en el mismo depósito, mientras que tres sensores completamente diferentes para detectar tres moléculas diferentes pueden ser colocadas en el depósito vecino. Alternativamente, un dispositivo único puede estar comprendido de tres componentes, cada uno de los cuales es situado en un depósito diferente. Con esta tecnología, un microchip tiene la capacidad de exponer selectivamente cada producto químico, dispositivo, o componente de dispositivo al ambiente fuera del depósito y variar el número y tipo de productos químicos y dispositivos asociados con cada depósito.

[0024] El dispositivo secundario es un biosensor. Estos pueden ser sensores discretos (por ejemplo, sensores "off-the-shelf") o sensores integrados dentro del sustrato. Los biosensores normalmente incluyen un elemento de reconocimiento tal como un enzima o anticuerpo. El transductor usado para convertir la interacción entre el analito y elemento de reconocimiento dentro de una señal electrónica puede ser, por ejemplo, de naturaleza electroquímica, óptica, piezoeléctrica, o térmica. Ejemplos representativos de biosensores construidos usando métodos de microfabricación son descritos en las patentes estadounidenses nº 5,200,051; 5,466,575; 5,837,446; y 5,466,575 a Cozzette et al.

[0025] Existen diversas opciones diferentes para recibir y analizar datos obtenidos con dispositivos situados en los dispositivos microchip. Primero, la señal de salida del dispositivo puede ser registrada y almacenada en chips de memoria de escritura de ordenador. Segundo, la señal de salida del dispositivo puede ser dirigida a un microprocesador para análisis y procesamiento inmediato. Tercero, la señal puede ser enviada a una localización alejada del microchip. Por ejemplo, un microchip puede estar integrado con un transmisor de radio con el fin de transmitir una señal (por ejemplo datos) desde el microchip a un ordenador u otra fuente receptora remota. El microchip puede ser controlado también usando el mismo mecanismo de transmisión. La energía puede ser suministrada al microchip localmente por una microbatería o a distancia por una transmisión inalámbrica.

Componentes reactivos.

[0026] Como aquí se usa, a menos que se indique explícitamente otra cosa, el término "componente reactivo" incluye cualquier especie química que puede estar involucrada en una reacción, incluyendo, pero sin limitarse a,

reactivos; catalizadores, incluyendo enzimas, metales, y zeolitas; proteínas; ácidos nucleicos; polisacáridos; polímeros; células; así como moléculas orgánicas e inorgánicas, incluyendo agentes diagnósticos.

[0027] El componente reactivo contenido dentro de un depósito puede estar presente en cualquier forma (por ejemplo, sólida, líquida, gel, o vapor). Pueden estar presentes en un depósito en forma pura o como una mezcla con otros materiales. Por ejemplo, los productos químicos pueden estar en forma de mezclas sólidas, tales como polvos cristalinos y amorfos mezclados, mezclas sólidas monolíticas porosas o no porosas, y redes sólidas interpenetrantes; mezclas líquidas o soluciones; incluyendo emulsiones, suspensiones coloidales; y pastas; y mezclas de gel, tal como hidrogeles. Cuando la capa de barrera es retirada de un depósito, los productos químicos dentro del depósito pueden permanecer en el depósito o pueden ser liberados del depósito.

[0028] En una realización en la que los productos químicos permanecen en el depósito, los productos químicos son zeolitas usadas para una reacción heterogénea. Cuando la capa de barrera es eliminada, los reactivos se difunden dentro del depósito para reaccionar en la superficie del catalizador de zeolita, que permanece en el depósito. En una realización en donde los productos químicos son liberados del depósito, moléculas originalmente en el depósito son liberadas del depósito in Vitro donde se desea la liberación controlada de una pequeña (miligramo a nanogramo) cantidad de una o más moléculas en una particular secuencia, por ejemplo, en los campos de química analítica o diagnósticos médicos. Los productos químicos liberados de tal modo pueden ser efectivos como agentes buffer de PH, agentes de diagnóstico, y reactivos en reacciones complejas tales la reacción en cadena de polimerasa u otros procedimientos de amplificación de ácido nucleico.

D. Capa de Barrera

[0029] Al menos una abertura de cada depósito del dispositivo de microchip está cubierta por una capa de barrera, que separa (por ejemplo aísla) el contenido del depósito del ambiente circundante de porciones del mismo. La capa de barrera puede ser impermeable, permeable, o semipermeable a moléculas o energía (por ejemplo, a luz o campo eléctrico). La permeabilidad de la capa de barrera a moléculas o energía está activamente controlada por la eliminación selectiva en tiempo real de toda o parte de la capa de barrera por, por ejemplo, un estímulo aplicado (por ejemplo, campo o corriente eléctrica, campo magnético, cambio en el PH, o por medios térmicos, fotoquímicos, químicos, electroquímicos, o mecánicos). Por ejemplo, el paso de moléculas o energía a cada depósito de un dispositivo puede estar controlado por presión osmótica, gradientes iónicos, campos eléctricos o actuales, fuerzas capilares, o tensión superficial.

[0030] La capa de barrera puede multi-capa. Puede incluir una membrana, una tapa de depósito, un tapón, una película gruesa o fina sólida o semi sólida, una interfaz de dos fases (por ejemplo líquido-sólido, líquido-líquido, o líquido-gas), o cualquier estructura otra estructura física o química adecuada para separar el contenido de un depósito del ambiente externo del depósito. Generalmente se autosoporta a lo largo de la abertura del depósito. Eliminando selectivamente la capa de barrera entonces “expondrá” el contenido del depósito al ambiente (o componentes seleccionados del mismo) que rodea el depósito.

[0031] La capa de barrera activa es desintegrada selectivamente. Como aquí se usa, el término “desintegrar” es usado para incluir disolver así como una pérdida de integridad estructural debida a una reacción química o cambio de fase, por ejemplo, fusión, en respuesta a un cambio de temperatura. Pinchar la capa de barrera, tal como inyectar una aguja a través de la capa de barrera al depósito, generalmente no es un medio de desintegrar la capa de barrera.

[0032] En dispositivos pasivos, la capa de barrera está formada de un material o mezcla de materiales que degradan, disuelven, o desintegran con el tiempo, o no degradan, disuelven, o se desintegran, pero son permeables o se vuelven permeables a moléculas o energía. Los materiales de capa de barrera para microchips pasivos son preferentemente materiales poliméricos, pero las capas de barrera pueden también estar hechas de materiales no poliméricos tal como formas porosas de metales, semiconductores, y cerámicas. Ejemplos representativos de materiales de capa de barrera semiconductores pasivos incluyen membranas de silicio nanoporosas o microporosas. Los materiales pueden ser seleccionados para usar como capas de barrera para dar una variedad de permeabilidades o velocidades de degradación, disolución, o desintegración. Para obtener diferentes tiempos de retraso (tiempo requerido para que la capa de barrera se vuelva permeable y “exponga” el contenido del depósito) usando realizaciones poliméricas, las capas de barrera pueden estar formadas de diferentes polímeros, el mismo polímero con diferentes espesores, grados de reticulación, o un polímero polimerizable de luz ultravioleta (UV). En el último caso, variando la exposición de este polímero a luz UV resulta en grados variables de reticulación y da a la capa de barrera diferentes propiedades de difusión (es decir permeabilidades) o velocidades de degradación, disolución, o desintegración. Otra manera de controlar el tiempo en que la capa de barrera se vuelve permeable es usando un polímero, pero variando el grosor del polímero. Películas más gruesas de algunos polímeros dan un retraso en el tiempo para la permeabilidad de la capa de barrera. Cualquier combinación de polímero, grado de reticulación, o grosor de polímero puede ser modificada para obtener un retraso específico de tiempo. En una realización, el depósito es cubierto por una capa de barrera degradable que es prácticamente impermeable a las moléculas de interés. El tiempo hasta la iniciación de la exposición del contenido del depósito estará limitado por el tiempo necesario para que se degrade el material de la capa de barrera. En otra realización, la capa de barrera es no degradable y es permeable a moléculas específicas o tipos de energía (por ejemplo, luz) en el ambiente. Las

propiedades físicas del material usado, su grado de reticulación, su porosidad, y su grosor determinará el tiempo necesario para que las moléculas o energía se difundan o pasen a través de la capa de barrera.

[0033] En dispositivos activos, la capa de barrera puede incluir cualquier material que puede ser desintegrado en respuesta a un estímulo aplicado (por ejemplo, campo o corriente eléctrica, campo magnético, cambio en el PH, o por medios térmicos, químicos, electroquímicos, o mecánicos). En otra realización preferida, la capa de barrera es una fina membrana de metal (por ejemplo, oro) y es impermeable al ambiente circundante (por ejemplo, fluidos corporales u otra solución conteniendo cloruro). Basado en el tipo de metal y el ambiente circundante, un potencial eléctrico (por ejemplo, +1.04 voltios contra un electrodo de referencia calomelanos saturado) es aplicado a la capa de barrera de metal. La capa de barrera de metal se oxida y se disuelve por una reacción electromecánica, "exponiendo" el contenido del depósito al ambiente circundante. Además, pueden usarse materiales que normalmente forman iones insolubles o productos de oxidación en respuesta a un potencial eléctrico si, por ejemplo, cambios de PH local cerca del ánodo causan que estos productos de oxidación se vuelvan solubles. Ejemplos de polímeros de capa de barrera adecuados incluyen metales tales como cobre, oro, plata, y zinc, y algunos polímeros, como se describe, por ejemplo, en Kwon et al., *Nature*, 354:291-93 (1991); y Bae et al, *ACS Symposium Series*, 545: 98-110 (1994). En otra realización, la capa de barrera es un polímero con un punto de fusión ligeramente por encima de la temperatura ambiente. Cuan la temperatura local cerca de la capa de barrera de polímero es incrementad por encima del punto de fusión del polímero por resistores de película fina situados cerca de la capa de barrera, la capa de barrera se funde y expone el contenido del depósito al ambiente circundante.

[0034] Capas de barrera pasivas y activas pueden también combinarse para formar una capa de barrera multilaminada o compuesta. En tal realización, una capa de barrera impermeable activa puede colocarse encima de una capa de barrera permeable pasiva. Cuando se desee exponer el contenido del depósito al ambiente circundante, la capa de barrera impermeable activa es eliminada por la aplicación de un estímulo, tal como una corriente eléctrica. Tras la eliminación de una capa de barrera activa, la capa pasiva aún permanece sobre el depósito. La capa de barrera pasiva es permeable a las moléculas en el ambiente circundante. Sin embargo, la velocidad a la que las moléculas pasan a través la capa de barrera pasiva se predeterminó durante la fabricación del dispositivo por la elección del material usado para la capa de barrera pasiva, su grosor, y otras de sus propiedades físicas y químicas.

E. Empaquetado del Dispositivo, Circuitos de Control y Fuente de Alimentación

[0035] Los dispositivos activos requieren actuación, que es hecha bajo el control de un microprocesador. El microprocesador está programado para iniciar la desintegración de la capa de barrera en respuesta a una variedad de condiciones, incluyendo un tiempo específico, recepción de una señal de otro dispositivo (por ejemplo por control remoto o métodos inalámbricos), o detección de una condición particular usando un sensor tal como un biosensor.

[0036] Los paquetes de dispositivo microelectronico estan normalmente hechos de un material aislante o dieléctrico tal como óxido de aluminio o nitruro de silicio: Paquetes de bajo coste puede estar hechos también de plástico. Su propósito es permitir que todos los componentes del dispositivo seran colocados en proximidad cercana y facilitar la interconexión de los componentes a fuentes de energía y entre sí. Para aplicaciones in vivo del dispositivo microchip, todo el paquete, incluyendo todos los componentes (por ejemplo el dispositivo, el microprocesador y la fuente de energía), son recubiertos o encapsulados en un material biocompatible tal como poli (etilenglicol) o materiales tipo politetrafluoroetileno. Los requisitos materiales para aplicaciones in Vitro son normalmente menos restrictivos y dependen de una situación particular.

[0037] El circuito de control consiste en un microprocesador, un temporizador, un desmultiplexor, y una fuente de entrada, por ejemplo, una fuente de memoria, una receptor de señal, o un biosensor. Pueden ser añadidos componentes adicionales al sistema dependiendo del modo deseado de actuación de la barrera (por ejemplo, resistores de película fina para capas de barrera derretibles) Los circuitos de temporizador y desmultiplexor pueden ser diseñados e incorporados directamente sobre la superficie del microchip durante la fabricación del electrodo. Los criterios de selección de un microprocesador son tamaño pequeño, baja potencia, y capacidad de traducir la salida de fuentes de memoria, receptores de señal, o biosensores a una dirección para dirigir la energía a través del desmultiplexor a un depósito específico en el dispositivo microchip (ver, por ejemplo, Ji, et al., *IEEE J. Solid-State Circuits* 27:433-43 (1992)). La selección de una fuente de entrada al microprocesador tal como fuentes de memoria, receptores de señal o biosensores depende de la aplicación particular del dispositivo microchip y de si la operación del dispositivo es preprogramada o no, controlada por medios remotos, o controlada por realimentación de su entorno (por ejemplo, biorealimentación).

[0038] Los criterios de selección de una fuente de energía son tamaño pequeño, capacidad suficiente de energía, capacidad de estar integrada con el circuito de control, la capacidad de ser recargada, y la duración temporal antes de recargar si es necesario. Las pilas pueden ser fabricadas por separado (por ejemplo off-the-shelf) o pueden estar integradas con el propio microchip. Diversas microbaterías recargables basadas en litio son descritas en Jones & Akridge, "Development and performance of a rechargeable thin-film solid-state microbattery", *J. Power Sources*, 54:63-67 (1995); y Bates et al., "New amorphous thin-film lithium electrolyte and rechargeable microbattery", *IEEE 35th International Power Sources Symposium*, pp. 337-39 (1992). Estas baterías son normalmente de sólo diez micras de espesor y ocupan 1 cm² de superficie. Una o más de estas baterías pueden ser incorporadas

directamente en el dispositivo microchip. Binyamin, et al., J. Electrochem. Soc., 147:2780-83 (2000) describe un trabajo dirigido hacia el desarrollo de pilas de biocombustible, que si se desarrollan, pueden proporcionar una fuente de baja energía adecuada para el funcionamiento de los dispositivos microchip aquí descrito, así como otros dispositivos microelectronicos, in vivo.

5 II. Métodos para hacer dispositivos microchip

A. Fabricación de los sustratos con depósitos

[0039] Los dispositivos son fabricados usando métodos conocidos en la técnica, revisados por ejemplo, por Wolf et al. (1986), Jaeger (1988), y Madou, Fundamentals of Microfabrication (CRC Press 1997). Los dispositivos microchip pueden hacerse usando los métodos abajo descritos, solos o en combinación con los métodos descritos en las patentes US 5,797,898 and US 6,123,861, a Santini, et al.

[0040] En un método preferido de fabricación de microchip, la fabricación comienza por depositar y modelar fotolitográficamente un material, normalmente un material aislante o dieléctrico, sobre el sustrato para servir como una máscara de grabado químico durante el grabado químico del depósito. Materiales aislantes típicos para usar como una máscara incluyen nitruro de silicio, dióxido de silicio, y algunos polímeros, tales como poliamida. En una realización preferida, una fina película (aproximadamente 1000-3000 Å) de nitruro rico en silicio de baja tensión es depositada en ambos lados de una oblea de silicio en un Reactor de Tubo Vertical (VTR). Alternativamente, un nitruro de silicio policristalino estequiométrico (Si_3N_4) puede ser depositado por Deposición Química de Vapor a Baja Presión (LPCVD), o puede ser depositado nitruro de silicio amorfo por Deposición Química de Vapor mejorada por Plasma (PECVD). Los depósitos son modelados en la película de nitruro de silicio en un lado de la oblea por fotolitografía ultravioleta y bien por grabado con plasma o grabado químico consistiendo en ácido fosfórico caliente o ácido fluorhídrico tamponado. El nitruro de silicio modelado sirve como una máscara de grabado para el grabado químico del silicio expuesto por una solución concentrada de hidróxido potásico (aproximadamente 20-40% KOH en peso a una temperatura de 75-90 °C). Alternativamente, los depósitos pueden ser grabados dentro del sustrato por técnicas de grabado seco tales como grabado de ión reactivo, grabado profundo, o grabado por haz iónico. El uso de estas técnicas de microfabricación permite la incorporación de cientos de miles de depósitos en un simple microchip. El espaciado entre cada depósito depende de su aplicación particular y de si el dispositivo es un dispositivo pasivo o activo. Dependiendo de la forma de los depósitos y el método de cierre estanco usado, los depósitos de dispositivos pasivos o activos pueden estar separados por tan sólo unas pocas micras. Los depósitos pueden tener casi cualquier forma y profundidad, y no necesitan pasar completamente a través del sustrato. En una realización preferida, los depósitos son grabados dentro de un sustrato de silicio, orientado (100) mediante hidróxido potásico, en forma de una pirámide cuadrada con paredes laterales inclinadas 54.7°, y pasan completamente a través del sustrato (aproximadamente 300 a 600 µm de espesor) a la película de nitruro de silicio en el otro lado del sustrato, formando una membrana de nitruro de silicio. (Aquí, la película de nitruro de silicio sirve freno del grabado por hidróxido potásico). La forma piramidal permite el fácil relleno de los depósitos con productos químicos o dispositivos a través la abertura grande del depósito (aproximadamente 500 µm por 500 µm para una oblea de 300 µm de grosor) en el lado modelado del sustrato, exposición a través de la abertura pequeña del depósito (aproximadamente 50 µm por 50 µm) en el otro lado del sustrato, y proporciona una gran cavidad dentro del dispositivo para almacenar componentes reactivos y dispositivos secundarios.

[0041] Dispositivos de sustrato multi-parte pueden estar formados simplemente haciendo dos o más porciones individuales de sustrato y uniéndolas luego entre sí con las aberturas concordantes alineadas de las porciones del depósito. Existen dos tipos principales de uniones que pueden formarse entre porciones de sustrato. La primera son uniones a escala atómica o molecular. Estos tipos de uniones normalmente incluyen la interpenetración, entremezclado, o interdifusión de átomos o moléculas de una o ambos de los sustratos en la interfaz entre los materiales de sustrato. Un método preferido de este tipo de unión de sustrato para usar principalmente con sustratos de silicio o vidrio incluye usar calor y/o voltajes eléctricos para permitir la interdifusión de material entre los dos sustratos, causando que se forme una unión a escala molecular en la interfaz entre el silicio, cristal, y otros materiales similares. Este proceso anódico de unión es bien conocido por los entendidos en la técnica. Otra realización de este tipo de unión incluye la fusión y resolidificación de la capa superior de uno o de ambos sustratos. El material derretido se entremezcla y tras la solidificación, una unión se forma entre los dos sustratos. En una realización, esta clase de fusión y resolidificación puede ser causada por la aplicación breve de un disolvente, tal como cloruro de metileno, al sustrato, tal como poli(metil metacrilato) o PLEXIGLASS™. El segundo tipo de métodos de unión implica usar un material distinto al sustrato para formar la unión. Una realización preferida de este tipo de unión incluyen el uso de adhesivos químicos, epoxis, y cementos. Una realización que puede ser usada con materiales de sustrato transparente a UV implica epoxi endurecible por UV. El epoxi endurecible por UV se extiende entre las dos porciones de sustrato usando un método tal como recubrimiento por rotación, los depósitos se alinean, y una fuente de luz ultravioleta es usada para reticular, o endurecer, el epoxi y unir los sustratos juntos.

[0042] Alternativamente, pueden formarse depósitos usando técnicas de silicio sobre aislante (SOI), tal como se describe en Renard, J. Micromech. Microeng. 10:245-49 (2000). Los métodos SOI pueden ser útilmente adaptados para formar depósitos con formas complejas de depósito, por ejemplo como se muestra en las Figuras 12A-C. Las obleas SOI se comportan esencialmente como dos sustratos que han sido unidos a una escala atómica o molecular antes que cualquier depósito haya sido grabado en cualquier sustrato. Los sustratos SOI permiten fácilmente a los

depósitos a cada lado de la capa aislante ser grabados independientemente, permitiendo que los depósitos a cada lado de la capa aislante tengan diferentes formas. Los depósitos a cada lado de la capa aislante pueden entonces conectarse para crear un depósito único con una geometría compleja eliminando la capa aislante entre los dos depósitos usando métodos tales como grabado por ión reactivo, láser, ultrasonidos, o grabado químico húmedo.

- 5 [0043] En otros métodos, el sustrato se forma de polímero, cerámica, o metal por ejemplo por polvos de moldeo por compresión o pastas de polímero, cerámica, metal, o combinaciones de las mismas. Otros métodos útiles de formación con estos materiales incluyen moldeo por inyección, termoformado, fundición, mecanizado, y otros métodos conocidos por los entendidos en la técnica. Los sustratos formados usando estos métodos pueden formarse (por ejemplo, moldearse) para tener los depósitos o los depósitos pueden ser añadidos en pasos
10 posteriores, tales como por grabado.

B. Fabricación de Capas de Barrera Pasivas

- [0044] En la fabricación de dispositivos microchip pasivos, el material de capa de barrera es inyectado con una microjeringa, impresa con un cartucho de impresora de inyección de tinta, o recubierta por rotación en un depósito con la membrana fina de material de máscara aislante aún presente sobre la pequeña abertura del depósito. Si son
15 empleados métodos de inyección o impresión por inyección de tinta, la formación de capa de barrera es completa después de que el material es inyectado o impreso en el depósito y no requiere más procesamiento. Si se usa recubrimiento por rotación, el material de capa de barrera es aplanado por múltiples recubrimientos por rotación. La superficie de la película es entonces grabada por un plasma, un haz iónico, o grabador químico hasta que sea obtenido el grosor deseado de capa de barrera. Tras la deposición del material de capa de barrera, y posiblemente
20 después de llenar el depósito, el material de máscara aislante es retirado, normalmente por medio de técnicas de grabado seco o húmedo. En una realización preferida, el material aislante usado es nitruro de silicio y el material de capa de barrera es impreso en el depósito con un cartucho de inyección de tinta relleno con una solución o suspensión del material de capa de barrera.

- [0045] Las capas de barrera controlan el tiempo en el que los dispositivos secundarios y/o componentes reactivos son expuestos a los componentes del ambiente circundante o liberados de los depósitos. Cada capa de barrera puede ser de un grosor diferente o tener propiedades físicas diferentes para variar el tiempo en que el contenido del depósito son expuestos a los fluidos circundantes. Inyección, impresión por inyección de tinta, y recubrimiento por rotación son métodos preferidos de rellenado de depósitos y cualquiera de estos métodos puede ser usado para rellenar los depósitos, sin distinción de forma o tamaño. Sin embargo, la inyección e impresión por inyección de tinta son los métodos preferidos para rellenar depósitos profundos (mayores a 10 μm) o depósitos con grandes aberturas (mayores a 100 μm). Por ejemplo, para obtener diferentes grosores de capa de barrera usando inyección o impresión por inyección de tinta, se inyectan diferentes cantidades de material capa de barrera o imprimen directamente sobre cada depósito individual. El recubrimiento por rotación es el método preferido para rellenar depósitos someros (menos de 10 μm), depósitos que no pasan completamente a través del sustrato o depósitos con pequeñas aberturas (menos de 100 μm). Puede lograrse variación en el espesor o material de capa de barrera por recubrimiento por rotación por un proceso paso-a-paso repetido de recubrimiento por rotación, enmascarado de depósitos seleccionados, y grabado. Por ejemplo, para variar el grosor de la capa de barrera con recubrimiento por rotación, el material de capa de barrera es recubierto por rotación sobre todo el sustrato. El recubrimiento por rotación es repetido, si es necesario, hasta que el material esté prácticamente aplanado. Un material de máscara tal como fotoresist es modelado para cubrir el material de capa de barrera en todos los depósitos excepto uno. El plasma, haz iónico, o grabadores químicos son usados para grabar el material de capa de barrera en el depósito expuesto al grosor deseado. El fotoresist es entonces eliminado del sustrato. El proceso es repetido al depositar una nueva capa de fotoresist y modelada para cubrir el material de capa de barrera en todos los depósitos excepto uno (el depósito expuesto no es el mismo ya grabado a su espesor deseado). El grabado del material de capa de barrera expuesto en este depósito continúa hasta que sea obtenido el grosor deseado de la capa de barrera. Este proceso de depositar y modelar un material de máscara tal como fotoresist, grabado, y eliminación de máscara puede ser repetido hasta que cada depósito tenga su propio grosor único de capa de barrera. Las técnicas, tales como la fotolitografía UV, y grabado por plasma o haz de iones, son bien conocidas por los entendidos en el campo de la microfabricación.

- 50 [0046] Aunque la inyección, la impresión por inyección de tinta y el recubrimiento por rotación son los métodos preferidos de fabricación de capa de barrera, es entendido que cada depósito puede ser cubierto individualmente por acción capilar, sacando o empujando el material dentro del depósito usando un vacío u otro gradiente de presión, fundiendo el material dentro del depósito, por centrifugación y procesos relacionados, envasando manualmente sólidos dentro del depósito, o cualquier combinación de éstas o técnicas similares de relleno del depósito.

55 C. Fabricación de Capas de Barrera Activas

- [0047] En dispositivos activos, la capa de barrera se sitúa sobre, en, o cubriendo cada depósito. Las capas de barrera activas consisten de cualquier material que puede ser eliminado (por ejemplo, desintegrado) en respuesta a un estímulo aplicado (por ejemplo, campo o corriente eléctrica, campo magnético, cambio en el PH, o por medios térmicos, fotomecánicos, químicos, electroquímicos, o mecánicos) Ejemplos de materiales de capa de barrera activa incluyen metales tales como cobre, oro, plata, y zinc, y algún polímero como se describe, por ejemplo, en Kwon et al,
60

Nature. 354:291-93 (1991); y Bae et al., ACS Symposium Series, 545: 98-110 (1994). Las capas de barrera y cualquier circuito relacionado son depositados, modelados y grabados usando métodos microelectrónicos y de fabricación MEMS bien conocidos por los entendidos en la técnica, revisados, por ejemplo, por Wolf et al. (1986), Jaeger (1988), y Madou, Fundamentals of Microfabrication (CRC Press, 1997). Además, las capas de barrera activas y circuitos asociados pueden también formarse sobre la superficie de dispositivos microchip usando impresión por microcontacto y métodos de litografía blanda, como se describe, por ejemplo, en Yan, et al., J. Amer. Chem. Soc., 120:6179-80 (1998); Xia, et al., Adv. Mater., 8(12):1015-17 (1996); Gorman, et al., Chem. Mater., 7:52-59 (1995); Xia, et al., Annu. Rev. Mater. Sci., 28:153-84 (1998); and Xia, et al., Angew. Chem. Int. Ed, 37:550-75 (1998).

5
10
15
20
25

[0048] En una realización preferida, la capa de barrera se define usando una técnica de despegado. Brevemente, el fotoresist se modela en la forma de electrodos en la superficie del sustrato con los depósitos cubiertos por una membrana fina de material aislante o dieléctrico. El fotoresist es desarrollado de tal modo que la superficie directamente sobre la abertura cubierta del depósito es dejada descubierta por fotoresist y está en la forma de un ánodo. Una fina película de material conductor capaz de disolverse dentro de una solución o formar iones solubles o compuestos de oxidación por la aplicación de un potencial eléctrico es depositado por toda la superficie usando técnicas de deposición tales como deposición química de vapor, evaporación de haz de electrones o iones, pulverización, recubrimiento por rotación, y otras técnicas conocidas en la técnica. Materiales ejemplares incluyen metales tales como cobre, oro, plata, y zinc y algunos polímeros, como se revela por Kwon et al. (1991) y Bae et al. (1994). Tras la deposición de la película, el fotoresist es despegado del sustrato. Esto elimina la película depositada, excepto en esas zonas no cubiertas por fotoresist, lo que deja el material conductor sobre la superficie del sustrato en forma de electrodos. Un método alternativo implica depositar el material conductor sobre toda la superficie del dispositivo, modelar fotoresist encima de la película conductora usando fotolitografía ultravioleta (UV) o infrarroja (IR), de tal modo que el fotoresist descansa sobre los depósitos en forma de ánodos, y grabar el material conductor desenmascarado usando plasma, haz iónico, o técnicas de grabado químico. El fotoresist es entonces pelado, dejando los ánodos de película conductora cubriendo los depósitos. El grosor típico de la película del material conductor puede oscilar de 0.05 a varias micras. El ánodo sirve como capa de barrera activa y la colocación de los catodos en el dispositivo depende de la aplicación del dispositivo y el método de control del potencial eléctrico.

30
35

[0049] Después de la deposición de los electrodos, un material aislante o dieléctrico tal como el óxido de silicio (SiO_x) o nitruro de silicio (SiN_x) es depositado por toda la superficie del dispositivo por métodos tales como deposición química de vapor (CVD), evaporación por haz de electrones o iones, pulverización, o recubrimiento por rotación. El fotoresist es modelado encima del dieléctrico para protegerlo de grabado excepto en los cátodos y las porciones de los ánodos directamente sobre cada depósito. El material dieléctrico puede ser grabado por plasma, haz iónico, o técnicas químicas de grabado. El propósito de esta película es proteger los electrodos de la corrosión, degradación, o disolución en todas las zonas donde no es necesaria la eliminación de la película de electrodos.

[0050] Los electrodos son posicionados de tal modo que cuando un potencial eléctrico adecuado es aplicado entre un ánodo y un cátodo, la parte desprotegida (no cubierta por dieléctrico) de la capa de barrera de ánodo se oxida para formar compuestos o iones solubles que se disuelven en la solución, comprometiendo a la barrera que separa el contenido del depósito del ambiente circundante.

40 **D. Eliminación de la Membrana Aislante (Paro de Grabado del Depósito)**

45
50

[0051] La fina membrana de material aislante o dieléctrico cubriendo el depósito usado como una máscara y un freno de grabado durante la fabricación del depósito debe ser eliminada del dispositivo microchip activo antes de rellenar el depósito y del dispositivo microchip pasivo (si el depósito se extiende completamente por el sustrato) tras rellenar el depósito. La membrana puede ser eliminada de dos maneras. Primero, la membrana puede ser eliminada por un haz iónico o plasma iónico reactivo. En una realización preferente, el nitruro de silicio usado como el material aislante puede ser eliminado por un plasma iónico reactivo compuesto de oxígeno y flúor conteniendo gases tales como CHF₃, CF₄, o SF₆. Segundo, la membrana puede ser eliminada por grabado químico. Por ejemplo, puede usarse ácido fluorhídrico tamponado (BHF o BOE) para atacar dióxido de silicio y ácido fosfórico caliente puede usarse para atacar nitruro de silicio. Si se usan otros materiales como una máscara de membrana o paro de grabado, pueden ser eliminados usando composiciones de plasma o productos químicos conocidos por los entendidos en la técnica de grabado.

E. Rellenado del Depósito y Sellado

55

[0052] Los productos químicos y dispositivos a almacenar y proteger dentro de los depósitos son insertados en una de las aberturas de cada depósito (por ejemplo, la abertura grande de depósitos con forma de pirámide cuadrada). Los productos químicos pueden ser insertados en el depósito por inyección, impresión por inyección de tinta, o recubrimiento por rotación. Los dispositivos o componentes de dispositivo pueden ser fabricados dentro o cerca de cada depósito, o pueden ser fabricados lejos del microchip e insertados dentro de o colocados cerca de un depósito durante el montaje del microchip y envase. Cada depósito puede contener diferentes productos químicos, dispositivos, o componentes de dispositivo.

[0053] La distribución por el microchip de los depósitos rellenos con los productos químicos o dispositivos de interés puede variar. Para aplicaciones en diagnósticos médicos, por ejemplo, puede usarse la impresión por inyección de tinta para rellenar cada fila de depósitos en un microchip con diferentes productos químicos, cada uno usado para detectar un analito particular en solución. En otra realización, cada depósito es rellenado con un catalizador para una reacción química diferente. En otra realización, cada depósito es rellenado con una pasta de partículas catalizadoras por microinyección. Si se desea, cada depósito puede ser rellenado con un catalizador para una reacción química diferente. En otra realización más una solución de un catalizador biológico (por ejemplo, enzima) o una molécula marcadora de ADN es inyectada dentro de un depósito y dejada a secar, inmovilizando el enzima o el marcador de ADN en la superficie interna del depósito. Aunque la inyección, la impresión por inyección de tinta printing, y el recubrimiento por rotación son los métodos preferidos para insertar productos químicos dentro de los depósitos, se entiende que cada depósito puede ser rellenado individualmente por acción capilar, atrayendo o empujando el material dentro del depósito usando vacío u otro gradiente de presión, fundiendo el material dentro del depósito, por centrifugación y procesos relacionados, envasando sólidos manualmente dentro del depósito, o por cualquier combinación de éstas o similares técnicas de relleno del depósito.

[0054] Cada depósito puede también contener un dispositivo o componente de dispositivo diferente. Tales dispositivos pueden ser fabricados directamente en cada depósito. En una realización, pueden fabricarse electrodos finos de metal para usar en una aplicación detectora sobre las paredes laterales de un depósito con forma de pirámide cuadrada usando fotolitografía y evaporación por haz de electrones. Es también posible fabricar componentes del dispositivo por separado del microchip y luego integrarlos con el microchip durante el proceso de ensamblaje. En otra realización, un sensor completamente funcional es fabricado en otra parte del sustrato. La parte del sustrato que contiene el sensor está alineada con el depósito en la otra parte del sustrato, y las dos partes se unen entre sí, sellando el sensor dentro del depósito.

[0055] En realizaciones preferidas de ambos dispositivos de liberación activos y pasivos, las aberturas del depósito usadas para rellenar productos químicos o para inserción del dispositivo (por ejemplo las aberturas opuestas al extremo de capa de barrera) son selladas después del relleno del depósito, usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, el cierre hermético puede ser proporcionado por compresión de una película fina a lo largo de las aberturas con una placa de respaldo rígida. Alternativamente, la abertura puede ser sellada aplicando un material fluido (por ejemplo, un adhesivo, cera, o polímero) que tapona la abertura y se endurece para formar un cierre. En otra realización, una segunda porción de sustrato, por ejemplo, de un segundo dispositivo, por ejemplo, de un segundo dispositivo, puede ser unida a lo largo de las aberturas de los depósitos.

F. Envasado del Dispositivo, Circuitos de Control, y Fuente de Energía

[0056] Las aberturas a través de las cuales los depósitos de dispositivos activos y pasivos se rellenan por compresión, por unión de obleas, por un epoxi resistente al agua, o por otro material apropiado impermeable al ambiente circundante. Para aplicaciones in vitro, toda la unidad, excepto la cara del dispositivo que contiene los depósitos y capas de barrera, es empaquetada en un material apropiado para el sistema. Para aplicaciones in vivo, la unidad es preferiblemente encapsulada en un material biocompatible tal como poli (etilenglicol) o politetrafluoroetileno, o un envase hecho de metal o cerámica biocompatible.

[0057] El mecanismo para exponer el contenido del depósito del dispositivo no depende de partes múltiples ajustadas o pegadas entre sí que deban retraerse o desacoplarse. La exposición del contenido de cada depósito puede ser controlada por un microprocesador preprogramado, por control remoto, por una señal desde un biosensor, o por cualquier combinación de estos métodos.

[0058] Se usa un microprocesador en conjunción con una fuente de memoria tal como una memoria programable de sólo lectura (PROM), un temporizador, un desmultiplexor, y una fuente de energía tal como una microbatería, como se describe, por ejemplo, por Jones et al. (1995) y Bates et al. (1992), o una pila de biocombustible, como se ha descrito por Binyamin, et al. (2000). Una secuencia programada de sucesos incluyendo el momento en que un depósito tiene que ser abierto y la localización o dirección del depósito es almacenada dentro del PROM por el usuario. Cuando el tiempo de exposición o liberación ha sido alcanzado como indicado por el temporizador, el microprocesador envía una señal correspondiente a la dirección (localización) de un depósito particular al desmultiplexor. El desmultiplexor encamina una entrada, tal como un potencial o corriente eléctrica, al depósito dirigido por el microprocesador. Una microbatería proporciona la energía para operar el microprocesador, PROM, y temporizador, y proporciona la entrada de potencial eléctrico que es dirigida a un depósito particular por el desmultiplexor. La fabricación, tamaño, y localización de cada uno de estos componentes depende de los requisitos de una aplicación particular. En una realización preferida, los circuitos de memoria, temporizador, microprocesador, y desmultiplexor se integran directamente sobre la superficie del chip. La microbatería se fija al otro lado del chip y es conectada a los circuitos del dispositivo por vías o hilos finos. Sin embargo, en algunos casos, es posible usar chips componentes separados, prefabricados, para la memoria, temporizador, procesamiento, y desmultiplexación. En una realización preferida, estos componentes se fijan al lado trasero del dispositivo microchip con la batería. En otra realización preferida, los chips componentes y batería son colocados en la parte frontal de o cerca del dispositivo microchip, por ejemplo como se hace en módulos multichip (MCMs) y paquetes híbridos. El tamaño y tipo de chips prefabricados usados depende de las dimensiones totales del dispositivo microchip y el número de depósitos.

[0059] La activación de un depósito particular por la aplicación de un potencial o corriente eléctrica puede ser controlada externamente por control remoto. Muchos de los circuitos usados para el control remoto son los mismos que los usados en el método preprogramado. Una señal, tal como energía de radiofrecuencia (RF), microondas, láser de baja potencia, o generadores de ultrasonido se envía a un receptor por una fuente externa, por ejemplo ordenadores o generadores de ultrasonidos. La señal es recibida por el microprocesador donde es traducida a una dirección de depósito. La energía es luego dirigida a través del desmultiplexor al depósito que tiene la dirección apropiada.

[0060] Un biosensor puede estar integrado dentro o sobre el dispositivo microchip para detectar moléculas en los fluidos circundantes. Cuando la concentración de las moléculas alcanza un cierto nivel, el sensor manda una señal al microprocesador para activar uno o más depósitos. El microprocesador dirige energía a través del desmultiplexor al depósito(s) particular(es).

III. Aplicaciones para los Dispositivo Microchip

[0061] Los dispositivos microchip pasivos y activos tienen numerosas aplicaciones in vitro e in vivo. El dispositivo microchip puede ser usado en una variedad de aplicaciones en las que se desea exponer selectivamente dispositivos a otro ambiente fuera de ese volumen. Las aplicaciones incluyen detección bajo demanda controlada o selectiva, por ejemplo para detectar la presencia o ausencia de un tipo de molécula, para ensayar actividad o reactividad biológica de moléculas expuestas al detector.

[0062] En una realización preferida, el dispositivo microchip contiene uno o más sensores para usar en supervisión de glucosa y control de insulina. Por ejemplo, uno o más depósitos podrían contener un sensor mientras que otros depósitos contienen insulinas para liberar. La formación del sensor podría usarse para controlar activamente la liberación de insulina.

[0063] El dispositivo microchip puede ser usado in vitro para exponer selectivamente dispositivos secundarios y componentes reactivos al ambiente circundante o componentes del mismo. Para algunas aplicaciones in vitro, pequeños sensores pueden ser protegidos del ambiente circundante hasta que se necesiten. La química analítica y los diagnósticos médicos son ejemplos de campos donde pueden usarse microchips con capacidad de exponer selectivamente productos químicos y dispositivos. Tales microchips pueden también ser usados in vivo como dispositivos de suministro. Los microchips pueden ser implantados dentro de un paciente, bien por técnicas quirúrgicas o por inyección, o pueden ser tragados. Los microchips pueden proporcionar suministro y detección de muchas moléculas y dispositivos diferentes a velocidades variables y en momentos variables. Estas y otras aplicaciones son detalladas en las realizaciones no limitativas antes descritas, en donde es entendido que el número, geometría, y colocación de cada depósito, capa de barrera, u otro objeto (por ejemplo, calentadores, electrodos, canales, etc.) en o cerca de cada depósito puede ser modificado para una aplicación particular. Por simplicidad, únicamente uno o dos depósitos se muestran en cada Figura. Sin embargo, se entiende que un componente o dispositivo de microchip contendría al menos dos, y preferiblemente muchos más, depósitos distribuidos a lo largo del sustrato.

A. Dispositivo Selectivo de Detección

[0064] En una realización, ilustrada en las Figuras 2A-C, un sensor **22** para detectar una molécula particular es fabricado o colocado en el fondo o en un lado interno de un depósito **14** en el sustrato **12** del dispositivo microchip **10**, teniendo una chapa posterior **16** y una capa de barrera semipermeable **20**. En la Figura 2A, la capa de barrera **20** cubre el depósito, permitiendo el paso de la molécula de interés "A" dentro o fuera del depósito **14** al tiempo que restringiendo el paso de otras moléculas o materiales (por ejemplo, células o componentes celulares) que pueden afectar la detección de la molécula de interés. Cuando el dispositivo microchip es puesto por vez primera en operación, la capa de barrera semipermeable **20** está cubierta por otra capa de barrera **18** que es impermeable a la molécula "A", como se muestra en la Figura 2B. En el último caso, la capa de barrera impermeable **18** prohíbe el paso de material dentro y fuera del depósito **14** hasta que la capa de barrera impermeable **18** está parcialmente o completamente eliminada, como se muestra en la Figura 2C, en cuyo momento el sensor **22** puede entonces detectar la presencia o ausencia de la molécula de interés "A".

[0065] Cuando la capa de barrera impermeable puede ser eliminada parcialmente o completamente por la aplicación de un estímulo (por ejemplo, potencial eléctrico), el operador o usuario del dispositivo microfabricado tiene la capacidad de iniciar el funcionamiento del sensor bajo demanda. Tales componentes o dispositivos podrían ser útiles en aplicaciones donde el funcionamiento o rendimiento del sensor es disminuido por exposición a un entorno particular. Por ejemplo, ha sido observado que el rendimiento de algunos sensores implantables disminuye mientras se recubren con células, proteínas, y otros componentes encontrados en otros entornos operativos in vivo.

B. Control de Dispositivos Detectores

[0066] En una realización, ilustrada en la Figura 3, un dispositivo microchip **32** contiene dos depósitos, **14a** y **14b**, cada uno de ellos conteniendo dos sensores: sensor de referencia **26** y sensor **28**. El sensor de referencia **26** es usado para revisar el funcionamiento del sensor **28** en cada depósito. Un microprocesador **36**, alimentado por la fuente de energía **38**, puede ser programado para comparar continuamente, usando unidades de comparación **34a** o

5 **34b**, (por ejemplo, voltímetros u otra instrumentación), el funcionamiento del sensor **28** respecto al sensor de referencia **26** en el depósito **14a** o **14b**. Si por ejemplo el sensor **28** en el depósito **14a** no está funcionando apropiadamente, puede ser enviada una señal de retorno al microprocesador **36**. El microprocesador **36**, a su vez, puede activar el depósito **14b** y exponer el nuevo par de electrodos (por ejemplo el sensor **28** y el sensor de referencia **26**) en el depósito **14b**. Además, el microprocesador **36** puede enviar una señal a un transmisor **37** para notificar a un ordenador localizado a distancia **39** que solamente permanece un sensor bueno, o para señalar otra información operativa. Mientras la figura muestra los depósitos como abiertos, se entiende que uno o más de los depósitos se provee en un estado inicialmente cerrado, que es cubierto por una capa de barrera según la invención hasta que se desee la exposición.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) para la exposición controlada de un dispositivo secundario que comprende:
- un sustrato (12, 12a, 12b) teniendo una pluralidad de depósitos (14, 14a, 14b);
 - un dispositivo secundario en uno o más de los depósitos, en donde el dispositivo secundario es un biosensor (22) para detectar una molécula de interés y al menos una capa de barrera activa (18) impermeable a la molécula de interés y cubriendo uno o más depósitos (14, 14a, 14b) para aislar el dispositivo secundario (22) de uno o más componentes ambientales exteriores a los depósitos (14, 14a, 14b);
 - una capa de barrera semi permeable (20) que es permeable a la molécula de interés y que restringe el paso de otras moléculas o materiales que afectan la detección de la molécula de interés por el biosensor (22), en donde la capa de barrera semipermeable (20) está cubierta por la capa de barrera activa (18); y
 - medios para desintegrar selectivamente la capa de barrera activa (18) para exponer el biosensor a la molécula de interés por paso de la molécula de interés a través de la capa de barrera semipermeable (20), en donde la capa de barrera activa (18) se desintegra por reacción química, cambio de fase, o disolución.
2. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 1, en donde cada depósito (14a, 14b) comprende un biosensor (28) y un sensor de referencia (26).
3. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 1 o 2, en donde el biosensor (22,28) es un biosensor formado por un enzima o anticuerpo.
4. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 1, en donde el biosensor (22, 28) comprende uno o más electrodos.
5. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el biosensor (22, 28) es para uso en supervisión de glucosa.
6. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 1, que además comprende un componente reactivo en uno o más depósitos (14, 14a, 14b).
7. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 6, en donde el componente reactivo es seleccionado del grupo formado por microorganismos, células, proteínas, enzimas, ácidos nucleicos, y polisacáridos.
8. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 6, en donde el componente reactivo comprende un reactivo o catalizador de ensayo.
9. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 8, donde el componente reactivo comprende glucosa oxidasa.
10. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, donde la capa de barrera activa (18) comprende una membrana de metal.
11. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 1, que además comprende un cátodo, en donde la capa de barrera activa (18) comprende un ánodo, por lo que a la aplicación de un potencial eléctrico entre el cátodo y el ánodo la capa de barrera activa (18) se desintegra.
12. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 11, que además comprende un microprocesador (36) que puede estar dirigido a controlar la aplicación del potencial eléctrico.
13. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 1, además comprendiendo circuitos de control para controlar dichos medios para desintegrar la capa de barrera activa (18).
14. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 13, además comprendiendo una fuente de energía (38).
15. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 1, en donde la molécula de interés es glucosa que es supervisada por el biosensor (22).
16. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, que además comprende depósitos (14, 14a, 14b) que contienen un medicamento para liberar.
17. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 16, en donde la información del biosensor (22, 28) controla activamente la liberación del medicamento desde los depósitos (14, 14a, 14b).

18. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 16 o 17, en donde el medicamento comprende insulina.
19. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 1, en donde el biosensor (22) es usado en medir una actividad biológica.
- 5 20. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de la Reivindicación 6, en donde el componente reactivo (62) es inmovilizado en el depósito (14, 14a, 14b).
21. El dispositivo microchip (10, 30, 40, 50) de la Reivindicación 20, que además comprende un componente de control de reacción (54) montado dentro de los depósitos (14, 14a, 14b).
- 10 22. El dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50) de cualquier de las Reivindicaciones 1 a 21, que está adaptado para la implantación en un paciente.
23. Un dispositivo microchip según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, para uso en medicina.
24. Un método para controlar la exposición de un dispositivo secundario dentro de depósitos (14, 14a, 14b, 71, 72, 84) de un dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50, 60, 70, 80) a uno o más componentes ambientales fuera de los depósitos (14, 14a, 14b, 71, 72, 84), el método comprendiendo:
- 15 proporcionar el dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50, 60, 70, 80) de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 o las Reivindicaciones 19 a 22 en un sitio que comprende uno o más componentes ambientales; y
- 20 desintegrar dicha capa de barrera activa (18, 18a, 18b, 75, 88) para exponer el dispositivo secundario dentro de un depósito seleccionado (14, 14a, 14b, 71, 72, 84) a dichos uno o más componentes ambientales, en donde la desintegración de la capa de barrera activa (18, 18a, 18b, 75, 88) es por reacción química, cambio de fase, o disolución, en donde el método es no terapéutico *in vivo*.
25. El método de la Reivindicación 24, en donde la desintegración de la capa de barrera activa (18, 18a, 18b, 75, 88) es iniciada por aplicación de un estímulo seleccionado del grupo formado por un campo o corriente eléctrica, campo magnético, calor, productos químicos, presión osmótica, gradientes iónicos, fuerzas capilares, y tensión superficial.
- 25 26. El método de la Reivindicación 24, en donde la desintegración es controlada por un microprocesador preprogramado (31), control remoto, una señal desde un biosensor, o una combinación de las mismas.
27. Un método para detectar o medir una propiedad en un sitio, el método comprendiendo:
- proporcionar el dispositivo microchip (10, 30, 32, 40, 50, 60) de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 o 19 a 22, en el sitio; y
- 30 utilizar el biosensor (22, 28) para detectar o medir una propiedad en el sitio o una propiedad en o adyacente a al menos uno de los depósitos (14, 14a, 14b) que corresponde a una propiedad en el sitio, en donde el método es no terapéutico *in vivo*.
28. El método según la Reivindicación 24 o la Reivindicación 27, en donde cada dispositivo microchip comprende dos depósitos (14a, 14b), cada uno conteniendo dos sensores, sensor de referencia (26) y biosensor (28).
- 35 29. El método según la Reivindicación 28, en donde el sensor de referencia (26) es usado para comprobar la operación del biosensor (28) en cada depósito.
30. El método según la Reivindicación 29, en donde un microprocesador (36), alimentado por una fuente de energía (38) es programado para comparar continuamente, usando unidades de comparación (34a o 34b) la operación del biosensor (28) respecto al sensor de referencia (26).
- 40 31. El método según la Reivindicación 30, donde cuando el biosensor (28) en un depósito (14a) no está funcionando apropiadamente se envía una señal al microprocesador y el microprocesador activa otro depósito (14b) para exponer los sensores dentro del mismo.
32. El método según la Reivindicación 28, en donde los biosensores (26, 28) comprenden electrodos.
33. Uso de un dispositivo microchip según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un producto para detectar o medir una propiedad en un sitio.
- 45 34. Un dispositivo microchip según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 para detectar o medir una propiedad en un sitio *in vivo*.

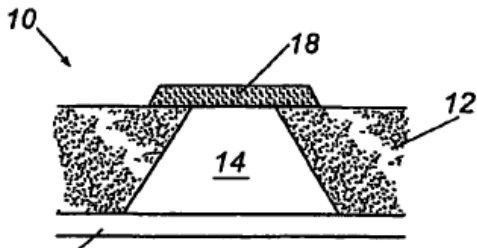


Fig. 1A

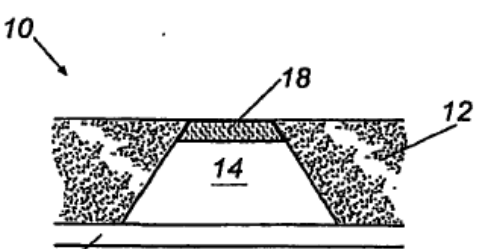


Fig. 1B

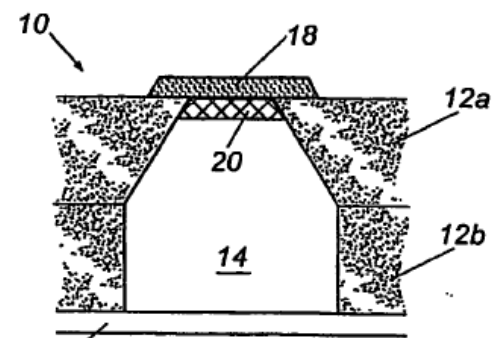


Fig. 1C

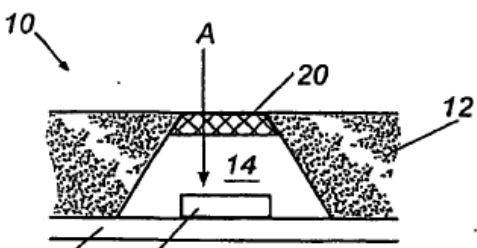


Fig. 2A

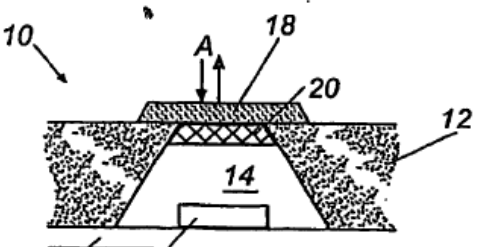


Fig. 2B

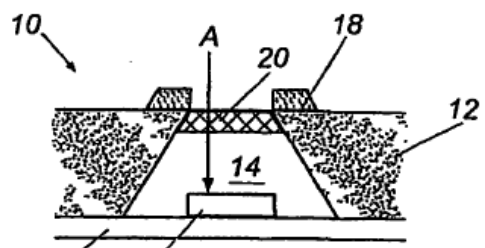


Fig. 2C

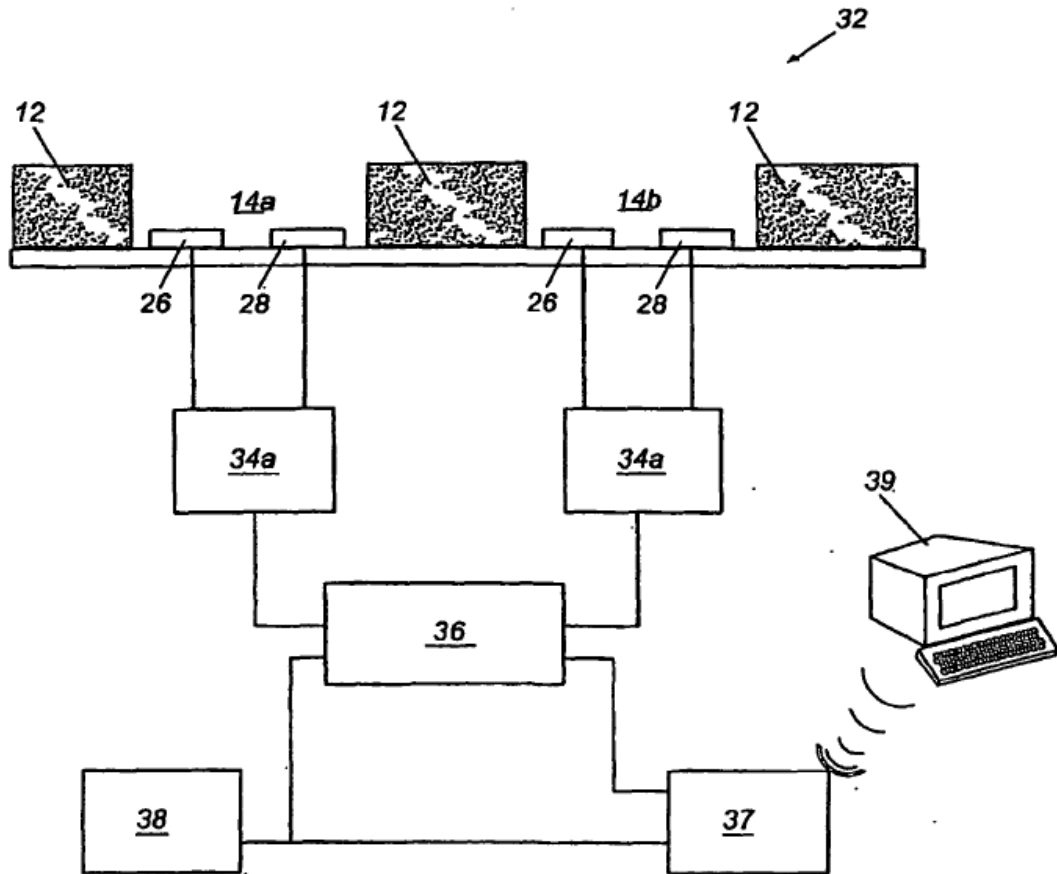


Fig.3

Fig. 4A

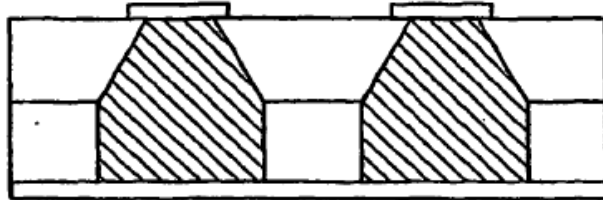


Fig. 4B

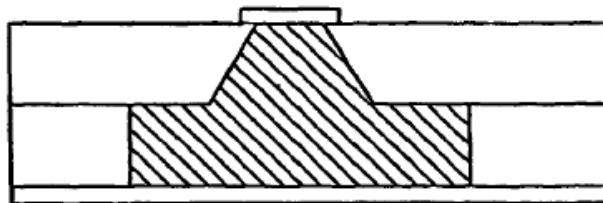


Fig. 4C

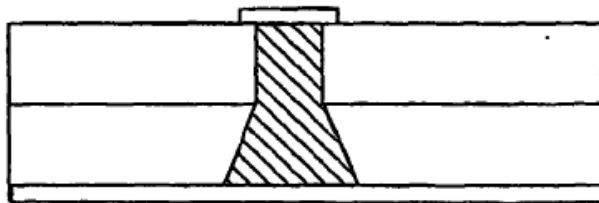


Fig. 4D

