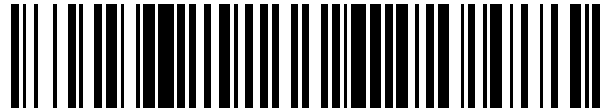


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 325**

51 Int. Cl.:

G01N 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06808733 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1955056**

54 Título: **Detector de partículas**

30 Prioridad:

03.11.2005 GB 0522461

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

26.11.2013

73 Titular/es:

**IMMUNOCLIN LIMITED (50.0%)
Rowlandson House, 289-293 Ballards Lane
London, Greater London N12 8NP, GB y
FRITH, RAILTON (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FRITH, RAILTON;
BRAY, DOROTHY;
BENHLASSAN-CHAHOUR, KADIJA;
STRIZHOV, VADIM y
KARBAN, MAXIM**

ES 2 431 325 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

Detector de partículas.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la detección de partículas y, en particular, a un detector de partículas novedoso adaptado para su uso en la detección de partículas que incluyen, pero no se limitan a, compuestos biológicos, partículas no biológicas tales como polvo y fibras y organismos tales como bacterias y virus. La presente invención se refiere adicionalmente a un método de fabricación de un detector de partículas de este tipo.

10 Antecedentes de la técnica

Uno de los métodos actuales para detectar partículas orgánicas e inorgánicas se basa en el uso de canales en combinación con un medio de detección para detectar la presencia de una partícula. Cuando una partícula queda atrapada en el canal, una o más propiedades físicas del medio de detección se ve afectada. Por tanto, en el documento WO 2005/071393 se describe un dispositivo de detección de partículas en el que un microcanal de fluido se proporciona en un sustrato. Se proporcionan múltiples sitios de atrapamiento de partículas dentro del microcanal con sustancias de atrapamiento específicas de partículas proporcionadas sobre las superficies del microcanal en cada sitio de atrapamiento. Las partículas atrapadas se identifican usando, por ejemplo, etiquetas fluorescentes que se unen a las partículas atrapadas.

De manera similar, se conocen chips de detector biológico en los que una disposición de sondas oligonucleotídicas, por ejemplo, se inmovilizan en un sustrato plano tal como el que se describe en el documento US 5861242. La superficie del chip de detector se expone entonces a una muestra, que puede contener las partículas biológicas de interés, y cuando las partículas biológicas están presentes éstas quedan atrapadas mediante unión a las sondas oligonucleotídicas. Aquí también, se usan etiquetas ópticamente activas para unirse con las partículas biológicas atrapadas, para los fines de identificación.

El documento US 2005/0190058 da a conocer un colector de partículas que comprende un sustrato con salientes distribuidos aleatoriamente.

También se conocen detectores para su uso en la identificación de la presencia de iones en una disolución de muestra en masa tal como el sensor de transistor de efecto de campo (FET) sensible a iones descrito en el documento WO 2005/073706.

Estas disposiciones de detector conocidas tienen la desventaja de que están diseñadas intrínsecamente para ser altamente sensibles a partículas biológicas específicas e insensible a todas las demás. Sin embargo, con frecuencia, se desea la detección de muchas partículas diferentes. Existe, por tanto, la necesidad percibida de un detector que pueda identificar la presencia de varias partículas, especies químicas u organismos biológicos diferentes en una muestra.

En un artículo de Günther Zeck, *et al.* titulado "Noninvasive neuroelectronic interfacing with synaptically connected snail neurons immobilized on a semiconductor chip" publicado en Proceedings of the National Academy of Sciences of USA vol. 98, nº. 18, 28 de agosto de 2001 se describe un chip de semiconductor que tiene una serie de varillas dispuestas de manera regular que forman vallas de varillas para inmovilizar neuronas de caracol individuales.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un detector de partículas que sea más flexible que los conocidos en la técnica anterior porque está adaptado para poder detectar la presencia en su entorno inmediato de más de un tipo de partículas o especies químicas. A este respecto ha de entenderse que el término partícula pretende abarcar cualquier molécula, organismo u otro cuerpo físico.

Por tanto, la presente invención proporciona un detector de partículas según la reivindicación 6 o la reivindicación 8. El detector de partículas comprende un sustrato que tiene una superficie de detección de partículas y una pluralidad de salientes que se extienden desde la misma, estando dispuestos los salientes para definir espacios entre los mismos para recibir partículas, caracterizado porque los salientes están dispuestos de manera cuasi o pseudoaleatoria sobre la superficie de detección de partículas.

En una realización preferida los salientes están dispuestos de manera cuasi o pseudoaleatoria por la superficie de detección de partículas con una distribución dimensional fractal y la densidad promedio de los salientes puede variar

por la superficie de detección de partículas con respecto a al menos uno de los ejes de la superficie de detección de partículas.

5 En una realización, la superficie de detección de partículas se proporciona en una primera capa de sustrato y se proporciona una segunda capa de sustrato para detectar la presencia de partículas próximas a o en contacto con la superficie de detección de partículas. La capa de detección puede comprender una disposición de transistores de efecto de campo de detección de carga de puerta expuesta y de manera ideal los salientes están aislados eléctricamente con respecto a la superficie de detección de partículas. Además, pueden proporcionarse medios para aplicar un potencial de tensión por la superficie de detección de partículas.

10 El detector está adaptado para discriminar entre una gama de partículas que tienen tamaños que oscilan entre por encima de 10 nm y 10 μ m o más.

15 En un segundo aspecto la presente invención proporciona un método de fabricación de un detector de partículas según la reivindicación 1. El método comprende las etapas de: proporcionar un sustrato que tiene una superficie de detección de partículas; proporcionar una pluralidad de salientes que se extienden desde la superficie de detección de partículas, estando dispuestos los salientes para definir espacios entre los mismos para recibir partículas, caracterizado porque los salientes están dispuestos de manera cuasi o pseudoaleatoria sobre la superficie de detección de partículas.

De manera ideal, el sustrato se graba para formar la pluralidad de salientes y los salientes están dispuestos de manera aleatoria por la superficie de detección de partículas con una distribución dimensional fractal.

20 En una realización preferida la densidad promedio de los salientes se varía por la superficie de detección de partículas con respecto a al menos uno de los ejes de la superficie de detección de partículas.

25 Por tanto, con la presente invención como resultado de la disposición cuasi o pseudoaleatoria de los salientes por la superficie del detector, y especialmente en combinación con una variación en su densidad, el detector puede distinguir partículas de muchas formas y tamaños diferentes. Además, el detector puede discriminar entre partículas sin la necesidad de unirse a o etiquetar las partículas usando colorantes o compuestos biológicamente activos como anticuerpos.

Breve descripción de los dibujos

Ahora se describirán realizaciones de la presente invención, sólo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 la figura 1 es una ilustración esquemática de una sección pequeña de un detector de partículas según la presente invención;

la figura 2 muestra esquemáticamente un FET para su uso con el detector de partículas de la figura 1;

la figura 3 muestra un ejemplo de curvas de Hilbert y Hilbert II de cuadrícula cuadrada (del orden de 1 a 4 y del orden de 1 a 3 respectivamente);

35 la figura 4 ilustra las posiciones de dedos por la superficie de un detector de partículas de muestra según la presente invención;

la figura 5 ilustra tres partículas en 2D artificiales a modo de ejemplo para su uso para analizar el rendimiento del detector de partículas de la figura 4;

la figura 6 ilustra ubicaciones en las que la partícula 'A' puede quedar atrapada entre dedos sobre la superficie del detector de la figura 4;

40 la figura 7 ilustra ubicaciones en las que la partícula 'B' puede quedar atrapada entre dedos sobre la superficie del detector de la figura 4;

la figura 8 ilustra ubicaciones en las que una cualquiera o más de las tres partículas en 2D artificiales pueden quedar atrapada entre dedos sobre la superficie del detector de la figura 4;

45 la figura 9 es una vista en despiece ordenado de una región del detector de partículas de la figura 4 que muestra sólo los dedos, sólo el confinamiento de partículas 'A' y los dedos y el confinamiento de partículas 'A' conjuntamente;

la figura 10 es una vista en despiece ordenado de una región del detector de partículas de la figura 4 que muestra sólo los dedos, sólo el confinamiento de partículas 'B' y los dedos y el confinamiento de partículas 'B' conjuntamente;

5 la figura 11 es una vista en despiece ordenado de una región del detector de partículas de la figura 4 que muestra sólo los dedos, sólo el confinamiento de partículas 'C' y los dedos y el confinamiento de partículas 'C' conjuntamente;

la figura 12 es una vista en despiece ordenado de una región del detector de partículas de la figura 4 que muestra sólo los dedos, el confinamiento de sólo las tres partículas y los dedos y el confinamiento de las partículas conjuntamente;

la figura 13 muestra diferentes vistas de una partícula de colesterol LDL;

10 la figura 14a ilustra una serie de superficies de contacto diferentes de la partícula de colesterol LDL y la figura 14b muestra las mismas superficies de contacto de manera simplista;

la figura 15 ilustra la superficie de un detector de partículas alternativo que tiene una densidad alta pero variable de dedos, según la presente invención;

15 la figura 16 ilustra dónde podrían quedar atrapadas partículas de colesterol LDL en jaulas de confinamiento sobre la superficie del detector de la figura 15;

la figura 17 ilustra una partícula de VIH;

la figura 18a ilustra una serie de superficies de contacto diferentes de la partícula de VIH y la figura 18b muestra las mismas superficies de contacto de manera simplista;

la figura 19 ilustra la superficie de un detector de partículas alternativo adicional según la presente invención;

20 la figura 20 ilustra dónde podrían quedar atrapadas partículas de VIH en jaulas de confinamiento sobre la superficie del detector de la figura 19;

la figura 21 ilustra una bacteria *E. coli*;

la figura 22a ilustra una serie de superficies de contacto diferentes de la bacteria *E. coli* y la figura 22b muestra las mismas superficies de contacto de manera simplista;

25 la figura 23 ilustra la superficie de un detector de partículas alternativo adicional según la presente invención; y

la figura 24 ilustra dónde podrían quedar atrapada la bacteria *E. coli* en jaulas de confinamiento sobre la superficie del detector de la figura 23.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

30 El detector 10 de partículas ilustrado esquemáticamente en la figura 1 comprende generalmente una capa 11 de atrapamiento que tiene una superficie 12 de detección de partículas y una capa 13 de detección que detecta la presencia de una partícula atrapada próxima a (es decir, dentro del rango de detección de) o en la superficie 12 de detección de partículas. La capa 11 de atrapamiento está diseñada para tener la capacidad de encerrar muchas partículas diferentes que tienen dimensiones físicas diferentes por medio de espacios delimitados, que se denominan en el presente documento jaulas 14 de confinamiento, cada una de las cuales corresponde generalmente a las dimensiones de una o más partículas (y/o sus protuberancias) que van a atraparse. La identificación de una partícula atrapada se logra identificando una jaula de confinamiento particular en la que se ha atrapado una partícula.

35 Cada jaula 14 de confinamiento, una de las cuales se ilustra en la figura 1, está formada por una región sobre la superficie 12 de detección de partículas de la capa 11 de atrapamiento que puede delimitarse completa o incompletamente por una pluralidad de salientes 15, que se denominan en el presente documento "dedos". Los dedos 15 están dispuestos preferiblemente de manera sustancial perpendiculares a la superficie 12 de detección. Sin embargo, se prevén también dedos dispuestos en un ángulo agudo respecto a la superficie 12 de detección. Los dedos 15 pueden ser de altura uniforme o pueden variar en altura y aunque se ilustran con una sección transversal cuadrada, por facilidad de referencia, los dedos pueden tener cualquier sección transversal. Por tanto, los dedos 15 limitan la aproximación de partículas a la superficie 12 de detección de partículas a aquellas partículas que tienen formas y/o protuberancias que son menores que las formas de las jaulas 14 de confinamiento.

La distribución de los dedos 15 por la capa 11 de atrapamiento es cuasi o pseudoaleatoria. Por consiguiente, las jaulas 14 de confinamiento, definidas entre los dedos, pueden diferir ampliamente tanto en cuanto a sus dimensiones como a sus formas que pueden ser regulares o irregulares. Esta variación en las formas y dimensiones para las jaulas de confinamiento por la superficie del detector 10 de partículas significa que un único detector de partículas puede detectar una amplia gama de partículas biológicas y no biológicas diferentes. El diseño de la disposición de los dedos por el detector 10 de partículas se describe en mayor detalle a continuación.

La capa 11 de atrapamiento puede producirse a partir de una gama de materiales, dependiendo de la aplicación requerida. Un ejemplo es una oblea de semiconductor de/sobre la que se forman los dedos individuales por ejemplo por ablación, deposición de iones, grabado con UV profundo, etc. Con la realización de la figura 1, los dedos 15 están formados para aislarse eléctricamente de manera sustancial de la superficie 12 de detección de partículas y la capa 13 de detección subyacente.

En la realización ilustrada en la figura 1, la capa 13 de detección comprende una disposición de transistores 16 de efecto de campo (FET) de detección de carga de puerta expuesta direccionables individualmente ubicados por debajo de la superficie 12 de detección de partículas. Los FET 16 permiten la ubicación espacial de una partícula confinada próxima a o sobre la superficie 12 de detección de partículas que va a identificarse con respecto a la jaula de confinamiento de la partícula. Un ejemplo de un FET adecuado se ilustra en la figura 2. Aunque los FET de detección de iones convencionales (ISFET) pueden tener un tamaño de $20 \mu\text{m}^2$, el principio de su función sigue siendo sustancialmente el mismo incluso a la escala menor requerida para el detector 10 de partículas, ya que no se aplica la detección en masa asociada con los usos convencionales de FET. Opcionalmente puede proporcionarse un electrodo de referencia para permitir la expresión de la carga.

Por supuesto, se entenderá que pueden emplearse medios alternativos para detectar la proximidad de la partícula a la superficie de detección de partículas. Por ejemplo, una capa de detección alternativa puede comprender una cuadrícula de tablero de ajedrez metalizada proporcionada por debajo de la superficie 12 de detección de partículas funcionando cada cuadrado de la cuadrícula como un condensador a escala nanométrica en un circuito eléctrico oscilante.

La cuadrícula de tablero de ajedrez metalizada puede sustituirse por una única trayectoria metalizada que describe una curva fractal o una espiral en la capa 13 de detección. Con esta realización, puede usarse el tiempo requerido por un impulso de tensión para recorrer la trayectoria metalizada para identificar la posición de la partícula en la jaula de confinamiento y múltiples reflexiones permiten que se detecten múltiples partículas diferentes puesto que la diferencia de trayectoria permite la discriminación entre las diferentes partículas.

En una alternativa adicional, la capa de detección puede comprender una disposición de diodos emisores de luz (LED) incrustados en la superficie 12 de detección de partículas. Cuando las partículas se ubican en las jaulas de confinamiento, actuarán para bloquear al menos parcialmente la luz emitida por los LED subyacentes. Por tanto, monitorizando la distribución de intensidad de luz por el detector de partículas puede detectarse el atrapamiento de partículas en las jaulas de confinamiento.

La presencia de partículas en las jaulas 14 de confinamiento puede detectarse alternativamente de manera remota en cuyo caso puede omitirse la capa 13 de detección. Por ejemplo, las partículas pueden atraparse en las jaulas de confinamiento por medio de un campo eléctrico o magnético que atrae las partículas a la superficie de detección de partículas. Tras retirar las partículas colocadas fuera de las jaulas de confinamiento, por ejemplo mediante limpieza, la presencia de partículas en las jaulas de confinamiento puede detectarse por ejemplo por medio de un microscopio de sonda de barrido. Alternativamente, puede usarse un láser de alta potencia para barrer la superficie del detector de partículas que provoca la ionización de la partícula atrapada o luminiscencia: la fuente espacial de la ionización o luminiscencia puede detectarse para permitir la identificación de la partícula.

En una alternativa adicional, puede aplicarse una tensión alterna a la superficie del detector de partículas. Esto es útil en asociación con un electrodo de referencia, en el que la capa de detección comprende una disposición de FET. También, el uso de una tensión alterna en asociación con la polaridad natural de las partículas que van a detectarse mejora la capacidad del detector para discriminar tales partículas.

Para determinar las posiciones de los dedos sobre un detector de partículas, puede usarse un generador de números aleatorios que usa cualquier algoritmo de números cuasi o pseudoaleatorios convencional u otra técnica de generación de números aleatorios. Para cada posición espacial sobre el detector de partículas, se usa el generador de números aleatorios para determinar si un dedo debe situarse o no en esa posición.

Adicionalmente, para garantizar que el tamaño promedio de las jaulas de confinamiento individuales varía sobre la superficie del detector de partículas y aumentar de este modo la variedad de partículas que el detector puede atrapar, también puede variarse la densidad de los dedos. Para cambiar la densidad de dedos, la decisión de situar un

dedo en cada posición se combina con una función de modulación que varía la frecuencia con la que se eligen los dedos del generador de números aleatorios. Las funciones de modulación pueden incluir funciones lineales rectas y/o polinomiales.

5 Cuando se usa la función de modulación el método para determinar la distribución espacial de los dedos sobre el detector (el método de situación) es importante. Por ejemplo, cuando se usa un generador de números aleatorios para identificar coordenadas x, y aleatorias, y ya se deba situarse o no un dedo en esas coordenadas, la función de modulación tendrá poco impacto sobre la densidad de dedos.

10 Alternativamente, cuando la situación de dedos se determina en 1 dimensión mediante una trayectoria barrida simple como espirales/zigzags sobre la superficie del detector, la combinación de una función de modulación proporcionará una distribución de dedos aleatoria en la que variará el tamaño promedio de las jaulas de confinamiento en una dimensión. De manera similar, los dedos pueden estar dispuestos sobre la superficie del detector en trayectorias en 2D tales como anillos concéntricos o cajas.

15 En una realización preferida la situación de dedos aleatoria se determina en una dimensión fractal ($1 < \text{dimensión} < 2$) a lo largo de una trayectoria fractal. Algunas de estas dimensiones se denominan curvas (por ejemplo las curvas de Hilbert, Peano o Sierpinski), que se desplazan por la superficie del detector. Cuando se combina con una función de modulación, esto proporciona una distribución de dedos aleatoria en la que la longitud y anchura promedio de las jaulas de confinamiento varían por la superficie del detector de partículas. Ejemplos de curvas de Hilbert y Hilbert II de cuadrícula cuadrada se ilustran en la figura 3. Como el tamaño promedio de las jaulas de confinamiento en el espacio fractal es una línea enrevesada, la distribución espacial de las jaulas es menos sensible a defectos menores que pueden surgir durante la fabricación.

20 Los métodos de situación descritos anteriormente pueden ajustarse a escala a cualquier tamaño de construcción adecuado. En el caso de curvas fractales, cada línea en una curva fractal puede sustituirse por la misma curva fractal de modo que la trayectoria tomada es recursiva. Esto significa que puede lograrse un detalle más fino aumentando el número de recursiones u orden de la curva fractal. Las jaulas de confinamiento están dispuestas sobre la superficie del detector de partículas de modo que no existe ningún patrón regular de dedos a este nivel. Sin embargo, pueden surgir patrones repetitivos de dedos en 2 ó 3 o más órdenes de magnitud a escala, lo que es beneficioso puesto que permite el empleo de técnicas de fabricación de 'avance y repetición'.

25 A continuación se describe un detector de partículas según la presente invención que se ha modelado usando dedos situados aleatoriamente, perpendiculares de igual altura. Cada dedo tiene una sección transversal de $5 \times 5 \text{ nm}$ y la superficie de detector se fijó a 512×512 dedos ($6,55 \mu\text{m}^2$). Se entenderá, por supuesto, que la presente invención no se restringe a detectores de partículas de estas dimensiones y que se prevé cualquier área de detector. Por ejemplo la superficie a escala nanométrica de 512×512 dedos del detector de partículas modelado puede ajustarse a escala a un tamaño físico en el que existen 10^{12} o más posiciones de dedos. Además se eligió una altura de cuadrícula cuadrada de 5 nm puramente para facilitar el modelado. En la práctica, la situación de los dedos no se limita a encontrarse sobre una cuadrícula y las dimensiones de dedos pueden variar con respecto a las empleadas en este ejemplo.

30 La función de distribución pseudoaleatoria para los dedos del detector de partículas modelado es $x = a + b \xi^{1/2}$, donde a y b son las coordenadas espaciales y ξ es una variable aleatoria distribuida uniformemente. Los parámetros de la distribución se alinearon de modo que la distancia promedio mínima inicial entre dos dedos es 35 nm , cuando ξ tiende a cero y el área promedio mínima inicial de la jaula de confinamiento más pequeña formada por los dedos es 530 nm cuando ξ tiende a 1.

35 La figura 4 ilustra la distribución de dedos por la superficie del detector de partículas modelado. Se eligió una curva Hilbert de orden 9 para la disposición de los dedos por la superficie del detector de partículas comenzando la trayectoria en la parte izquierda superior de la figura 4. La distribución de densidad de los dedos se redujo con respecto a la longitud de trayectoria (L) desde la esquina izquierda superior del detector. Se eligió la reducción de densidad para ser proporcional a la raíz cuarta de la longitud de trayectoria.

40 Para ilustrar la función de las jaulas de confinamiento definidas por los dedos del detector de partículas modelado, tres partículas en 2D a modo de ejemplo arbitrarias y artificiales (partícula 'A', partícula 'B' y partícula 'C') se muestran en la figura 5. Cada partícula a modo de ejemplo está definida por una pluralidad de puntos de contacto en su perímetro y cada partícula a modo de ejemplo tiene un área aproximada delimitada por los puntos de contacto de 20×20 dedos ($0,01 \mu\text{m}^2$).

Tal como se describió anteriormente, los dedos salientes evitan que las partículas se aproximen a la superficie de detección de partículas del detector de partículas excepto cuando una partícula o sus protuberancias tienen dimensiones que son menores que las dimensiones de una jaula de confinamiento a la que está próxima. Los puntos de

contacto de las partículas a modo de ejemplo se usan para determinar si la partícula a modo de ejemplo entraría dentro de las jaulas de confinamiento definidas por la distribución de dedos por la superficie del detector. Por tanto, para analizar el detector de partículas modelado, sólo cuando todos los puntos de contacto de una partícula a modo de ejemplo están en contacto con la superficie de detección de partículas, y no con uno u otro de los dedos, se considera que la jaula de confinamiento para esa región de la superficie de detección de partículas puede atrapar y por tanto identificar la partícula a modo de ejemplo.

La figura 6 ilustra posiciones sobre la superficie de detector en las que se considera que la primera partícula a modo de ejemplo (partícula 'A') queda atrapada en jaulas de confinamiento. De manera similar, la figura 7 ilustra las posiciones sobre la superficie de detector en las que se considera que la segunda partícula a modo de ejemplo (partícula 'B') queda atrapada y la figura 8 ilustra posiciones en las que cualquiera o todas las partículas a modo de ejemplo se consideraron confinadas.

Tal como puede verse a partir de la figura 8, una jaula de confinamiento puede ser de un tamaño que haga posible atrapar muchas partículas diferentes. En estas circunstancias la jaula de confinamiento puede no contribuir a la discriminación de partículas en cuyo caso puede rechazarse (es decir se ignora la detección de una partícula en esa jaula de confinamiento).

En las figuras 9, 10, 11 y 12 se muestran vistas en despiece ordenado ($0,25 \mu\text{m}^2$) de la misma área de la superficie del detector de partículas. En la figura 9 se muestran una serie de tres imágenes del área: la primera ilustra las posiciones de los dedos en ese área; la segunda muestra las posiciones de las jaulas de confinamiento en funcionamiento, es decir, las jaulas de confinamiento en las que entraría la partícula 'A'; y la tercera muestra las posiciones de los dedos y las partículas 'A' en las jaulas de confinamiento en funcionamiento. Las figuras 10 y 11 proporcionan ilustraciones similares con respecto a las partículas 'B' y partículas 'C' y la figura 12 ilustra los tres tipos de partícula.

En la siguiente descripción se describe el uso de un detector de partículas según la presente invención para detectar una partícula real, la partícula de colesterol LDL. En la figura 13 se ilustra una partícula de colesterol LDL en 3D con los tamaños de dimensiones diferentes de la partícula identificados. Con estas dimensiones conocidas de la partícula, pueden identificarse los puntos de contacto para la partícula de colesterol LDL y se ilustran en las figuras 14a y 14b. Como la partícula de colesterol LDL puede rotar en las tres dimensiones, en la figura 14a se muestran perímetros de superficies de contacto diferentes de la partícula de colesterol LDL en 3D y en la figura 14b éstos se presentan en la versión simplificada empleada en el siguiente análisis.

Una superficie de detector de dedos de alta densidad variable se ilustra en la figura 15 y en la figura 16 se ilustran regiones de esa superficie en las que la partícula de colesterol LDL podría ponerse en contacto con la superficie de detección del detector. Por tanto, puede observarse que cuando la densidad de dedos es inferior, es decir en el cuadrante derecho inferior del detector, las oportunidades de que la partícula de colesterol entre en contacto con la superficie del detector son altas. Sin embargo, cuando la densidad de dedos es superior, es decir hacia el cuadrante izquierdo superior del detector, existen menos casos de atrapamiento. Por tanto, con fines de discriminación, las jaulas de contención en el cuadrante izquierdo superior serían las más eficaces.

Las figuras 17 y 18a y 18b ilustran la molécula de VIH de la misma manera que las figuras 13 y 14 ilustraron la molécula de colesterol LDL. La figura 19 ilustra una superficie de detector de dedos fractal diferente usando una curva Hilbert de orden 10 con 1024×1024 ubicaciones de dedos ($26,2 \mu\text{m}^2$) y la figura 20 muestra dónde podría quedar atrapada la molécula de VIH por las jaulas de confinamiento en el detector.

Las figuras 20 y 21 a y 21 b ilustran una bacteria *E. coli* de la misma manera que las figuras 13 y 14 ilustraron la molécula de colesterol LDL. La figura 22 ilustra una superficie de detector de dedos fractal diferente adicional y la figura 23 muestra dónde podría quedar atrapado el organismo *E. coli* por jaulas de confinamiento en el detector.

Los detectores descritos anteriormente para colesterol LDL, el virus VIH y la bacteria *E. coli* ilustran el alcance dinámico de la presente invención. Los dedos en la figura 22 están en una cuadrícula de 25 nm pero esto es lo mismo que alejarse del área de alta densidad de la superficie cuando existen un millón de ubicaciones de dedos en un chip cuadrado de 5 mm.

Tal como se ha mostrado, el detector de partículas descrito en el presente documento, con parámetros de diseño elegidos de manera adecuada, puede detectar muchas partículas diferentes tanto compuestos biológicos, como partículas no biológicas tales como polvo y fibras como organismos biológicos tales como bacterias y virus. De la manera más simple, puede analizarse el detector de partículas para identificar las jaulas de confinamiento que atraparán partículas específicas. Esto puede basarse en las dimensiones conocidas de partículas y/o muestreando con partículas conocidas. Adicionalmente, no siempre es necesario que las jaulas de confinamiento sean exclusivas para una partícula individual. Un ordenador puede estar programado para extraer información sobre qué sensores y jaula(s) asociada(s) se han activado con estos datos que se comparan con el dato de referencia. La identificación de

una partícula o combinación de partículas específica puede lograrse mediante técnicas de procesamiento digital (tal como coincidencia de patrones, redes neurales, análisis de Fourier u otros métodos estadísticos), para mejorar la detección de partículas específicas.

5 Aunque se hace referencia en el presente documento a una capa de atrapamiento y jaulas de confinamiento, resultará evidente a partir de lo anterior que las partículas pueden no sujetarse o retenerse dentro de las jaulas de confinamiento. En cambio, la referencia al confinamiento y atrapamiento pretende abarcar partículas y/o sus protuberancias que tienen un tamaño que les permite entrar dentro del límite de una jaula de confinamiento. Además, la jaula de confinamiento no requiere necesariamente estar libre de dedos dentro del límite de la jaula de confinamiento. Para más partículas que tienen estructuras más complejas, como las partículas artificiales ilustradas anteriormente, los puntos de contacto de la partícula pueden ser discontinuos y arquearse alrededor de los dedos dentro de la jaula de confinamiento.

10 El detector de partículas de la presente invención debe contrastarse con los detectores conocidos en la técnica anterior que están limitados en su capacidad para detectar partículas ampliamente variables. La disposición aleatoria intrínseca de los dedos especialmente en combinación con una variación en su densidad, da como resultado un detector que puede distinguir partículas de muchas formas y tamaños diferentes.

15 La presente invención no pretende quedar restringida a los detalles de los ejemplos específicos descritos en el presente documento y en cambio sólo está limitada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Método de fabricación de un detector de partículas para la detección e identificación de partículas, comprendiendo el método las etapas de:

proporcionar un sustrato que tiene una superficie (12) de detección de partículas; y

5 proporcionar una pluralidad de salientes (15) que se extienden desde la superficie (12) de sustrato, estando dispuestos los salientes (15) por la superficie (12) de sustrato para definir límites de espacios (14) para recibir partículas y teniendo al menos algunos de los espacios (14) definidos por los salientes (15) diferentes tamaños,

caracterizado porque

10 la etapa de proporcionar una pluralidad de salientes (15) incluye usar una distribución cuasi o pseudoaleatoria para determinar las posiciones de los salientes (15) por la superficie (12) de sustrato, seleccionar posiciones para cada uno de los salientes usando un algoritmo de distribución cuasi o pseudoaleatoria, proporcionando los salientes (15) y la superficie (12) de sustrato una capa (11) de atrapamiento mediante lo cual los diferentes tamaños de los espacios (14) en la capa (11) de atrapamiento reciben selectivamente una o más partículas de manera que partículas que tienen dimensiones físicas diferentes quedan atrapadas con respecto al uno o más espacios (14) sobre la superficie (12) de detección de partículas que reciben la partícula.

2. Método según la reivindicación 1, en el que se graba el sustrato para proporcionar la pluralidad de salientes (15).

3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que la distribución cuasi o pseudoaleatoria usada para determinar las posiciones de los salientes (15) se aplica a una trayectoria dimensional 1, 2, o fractal.

20 4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se aplica una función de modulación a la distribución cuasi o pseudoaleatoria de modo que varía la densidad promedio de los salientes (15) por la superficie (12) de detección de partículas con respecto a al menos uno de los ejes de la superficie (12) de detección de partículas.

25 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se varía la altura y/o densidad de los salientes (15).

6. Dispositivo que comprende un sustrato que tiene una superficie (12) de detección de partículas y una pluralidad de salientes (15) que se extienden desde la misma, estando dispuestos los salientes (15) por la superficie (12) de sustrato para definir los límites de los espacios (14) para recibir partículas,

caracterizado porque

30 los salientes (15) están dispuestos por la superficie (12) de detección de partículas según una distribución cuasi o pseudoaleatoria, formando los salientes (15) y la superficie (12) de sustrato una capa (11) de atrapamiento, y

comprendiendo además el dispositivo una capa (13) de detección para detectar e identificar partículas próximas a o en contacto con la superficie (12) de sustrato, comprendiendo la capa (13) de detección:

(i) una disposición de transistores (16) de efecto de campo de detección de carga de puerta expuesta,

35 (ii) una disposición de diodos emisores de luz incrustados en la superficie (12) de detección de partículas, o

(iii) una cuadrícula de tablero de ajedrez metalizada,

40 mediante lo cual el dispositivo es un detector (10) de partículas adaptado para su uso en la detección e identificación de partículas, recibiendo selectivamente los diferentes tamaños de los espacios (14) en la capa (11) de atrapamiento una o más partículas que se detectan mediante la capa (13) de detección de manera que las partículas que tienen dimensiones físicas diferentes se identifican con respecto al uno o más espacios sobre la superficie (12) de detección de partículas que recibe la partícula.

7. Dispositivo según la reivindicación 6, en el que la disposición de transistores (16) de efecto de campo de detección de carga de puerta expuesta comprende un electrodo de referencia con tensión constante o variable.

8. Dispositivo que comprende un sustrato que tiene una superficie (12) de detección de partículas y una pluralidad de salientes (15) que se extienden desde la misma, estando dispuestos los salientes (15) por la superficie (12) de sustrato para definir los límites de los espacios (14) para recibir partículas

caracterizado porque

5 los salientes (15) están dispuestos por la superficie (12) de detección de partículas según una distribución cuasi o pseudoaleatoria, formando los salientes (15) y la superficie (12) de sustrato una capa (11) de atrapamiento, y

comprendiendo además el dispositivo un detector remoto que es un microscopio de sonda de barrido o láser,

10 mediante lo cual el dispositivo es un detector de partículas adaptado para su uso en la detección e identificación de partículas, recibiendo selectivamente los diferentes tamaños de los espacios (14) en la capa (11) de atrapamiento una o más partículas que se detectan mediante el detector remoto de manera que las partículas que tienen dimensiones físicas diferentes se identifican con respecto al uno o más espacios sobre la superficie (12) de detección de partículas que recibe la partícula.

15 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el que los salientes (15) están dispuestos por la superficie (12) de detección de partículas según una distribución cuasi o pseudoaleatoria en una trayectoria dimensional 1, 2, o fractal.

10. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que varía la densidad promedio de los salientes (15) por la superficie (12) de detección de partículas con respecto a al menos uno de los ejes de la superficie (12) de detección de partículas.

20 11. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que varía la altura y/o la densidad de los salientes (15).

12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, estando adaptado el dispositivo para discriminar entre una gama de partículas que tienen tamaños por encima de los 10 nm.

25 13. Uso del dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que el dispositivo está adaptado para su uso con un microscopio de sonda de barrido o un láser para la detección remota de la fuente de luminiscencia o ionización espacial y la identificación de partículas en espacios (14).

FIGURA 1

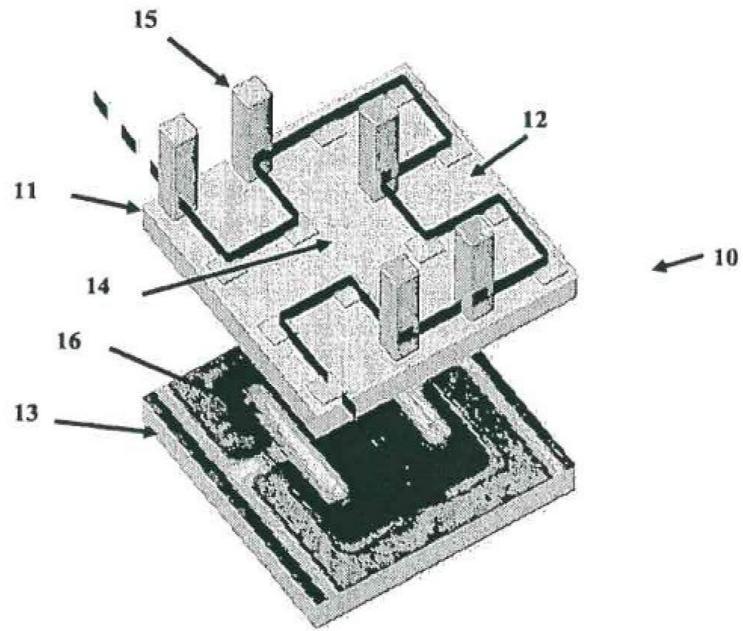


FIGURA 3

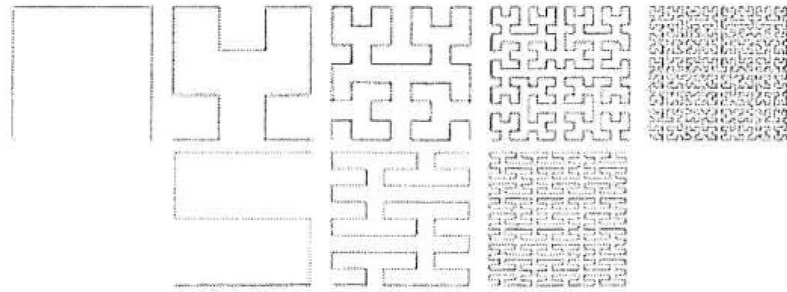


FIGURA 4

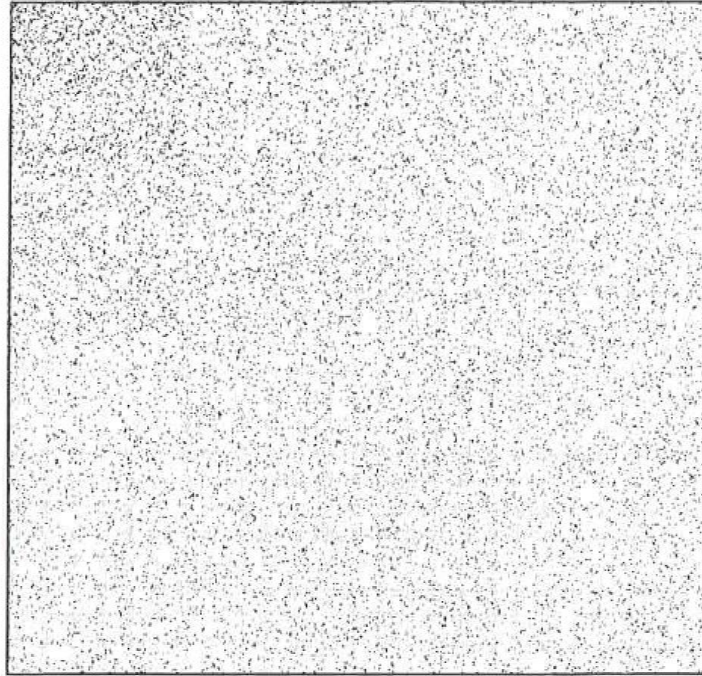


FIGURA 5



FIGURA 6

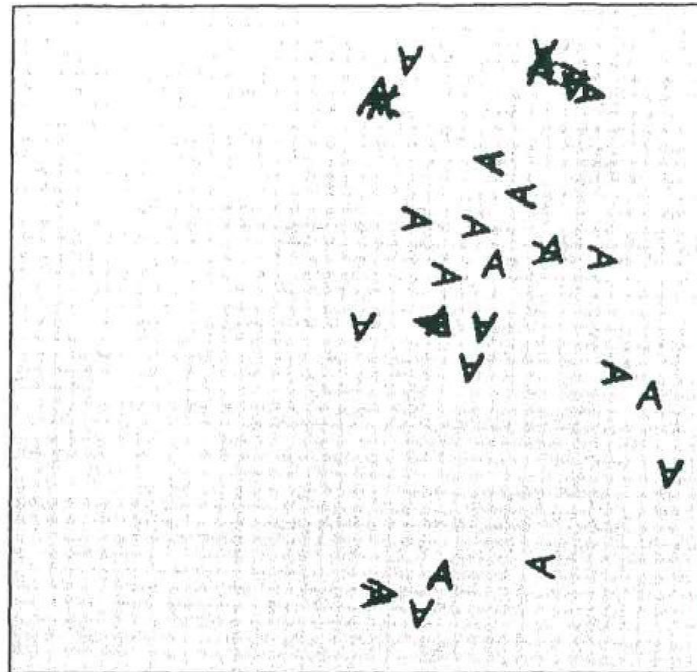


FIGURA 2

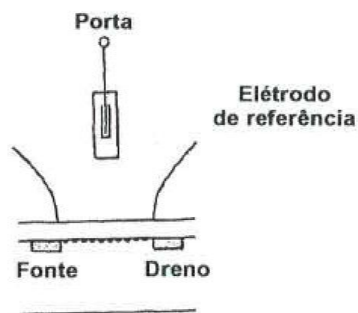


FIGURA 7

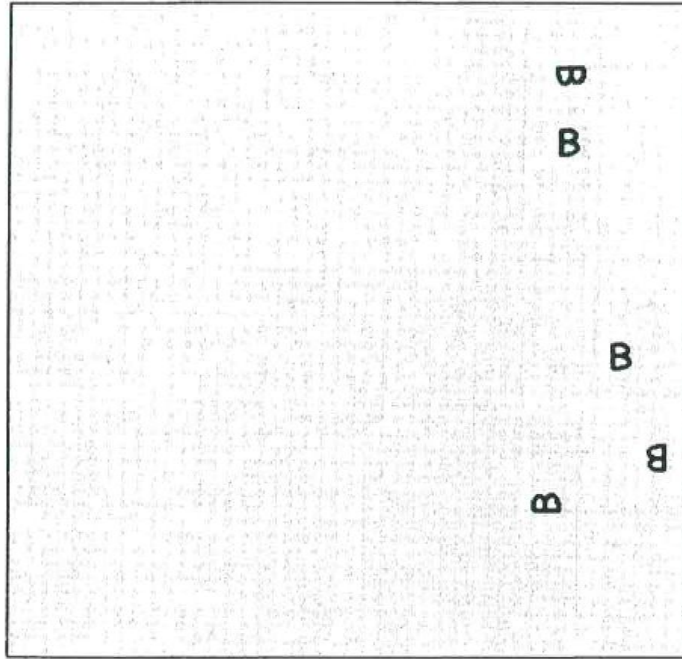


FIGURA 8

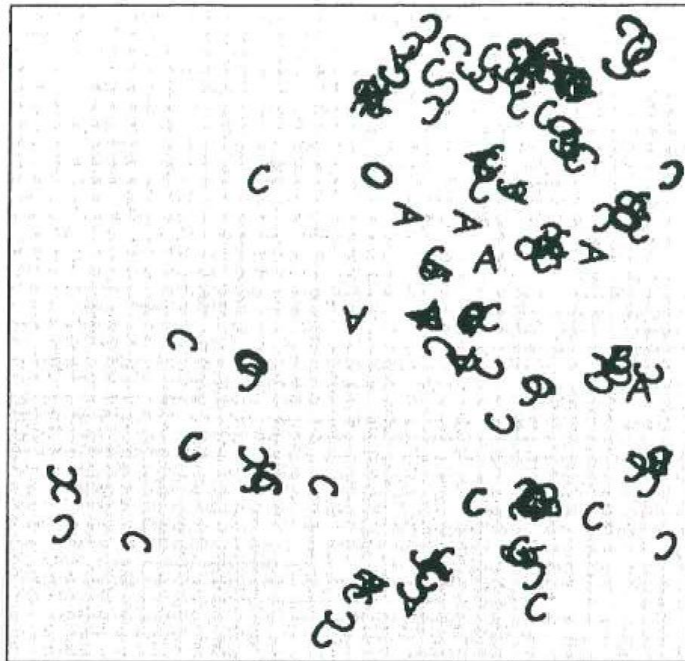


FIGURA 9

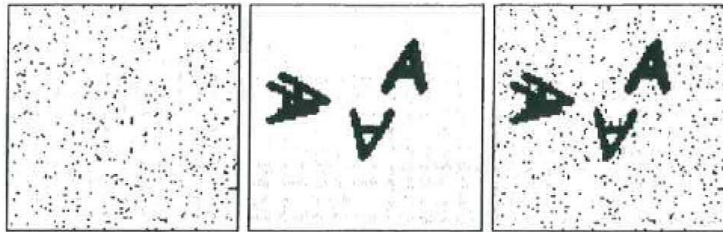


FIGURA 10

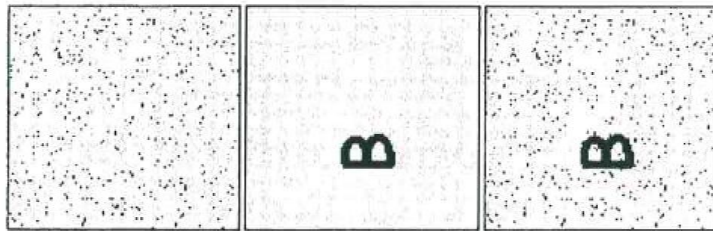


FIGURA 11

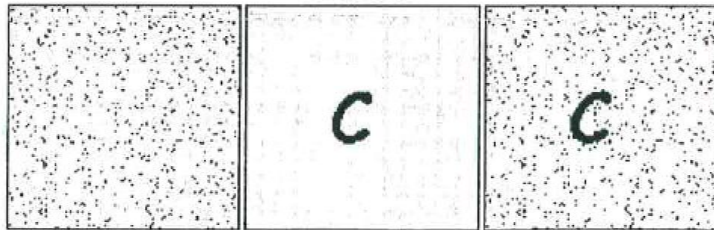


FIGURA 12

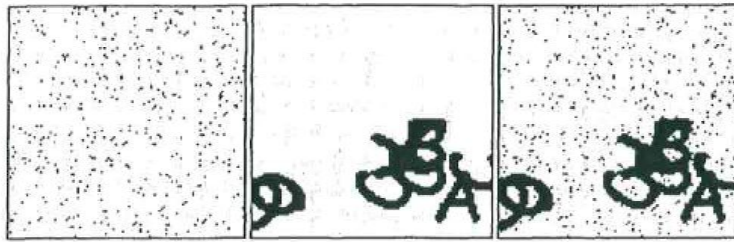


FIGURA 13

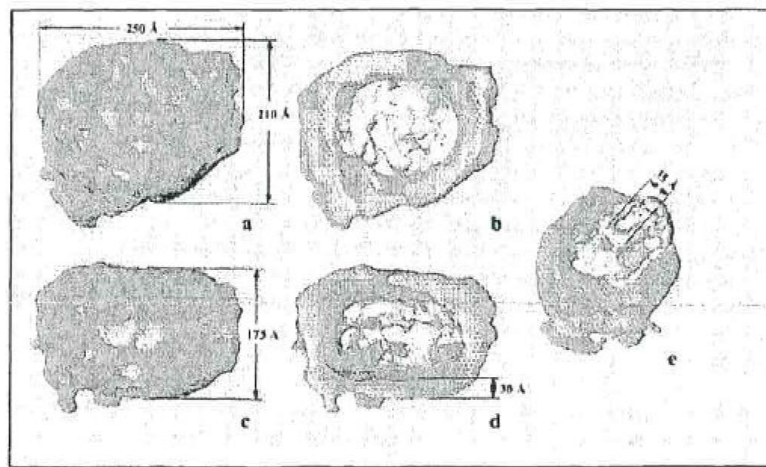


FIGURA 14a

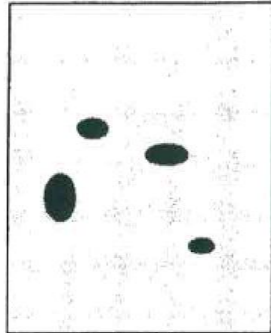


FIGURA 14b

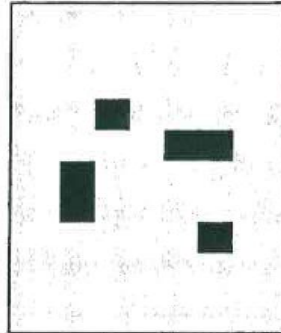


FIGURA 15

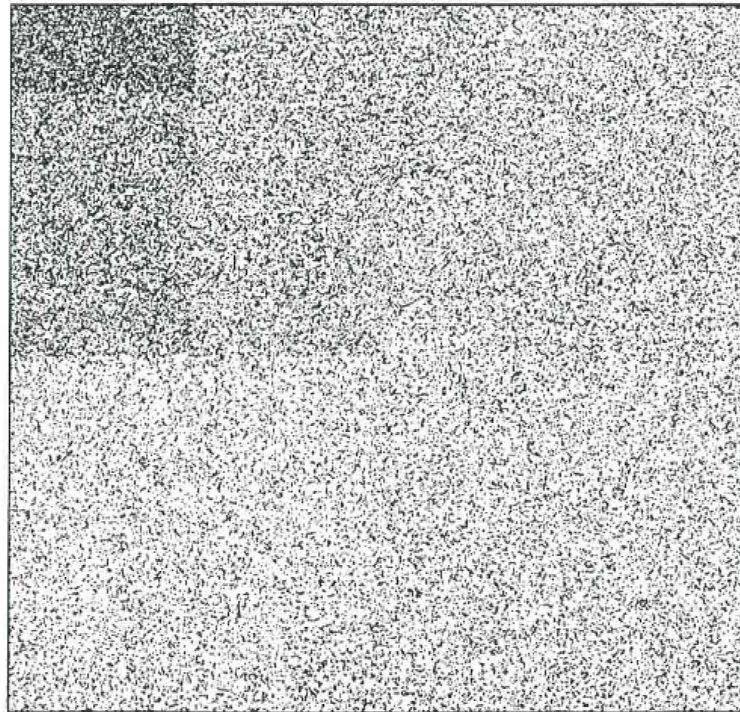


FIGURA 16

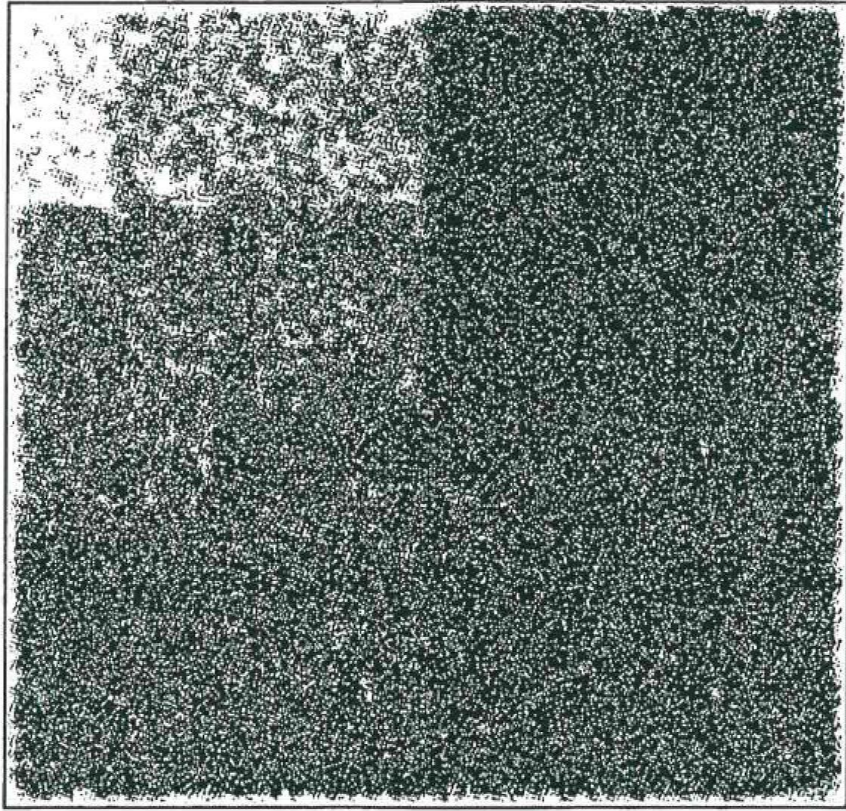


FIGURA 17

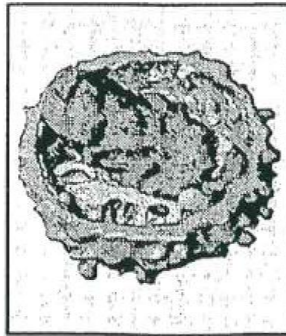


FIGURA 18a

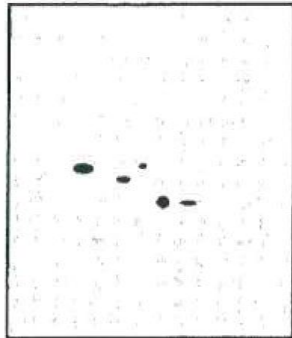


FIGURA 18b

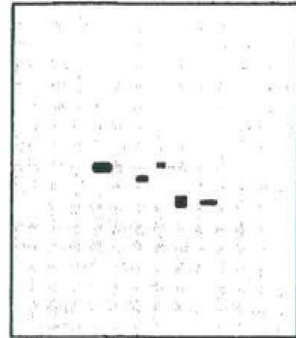


FIGURA 19

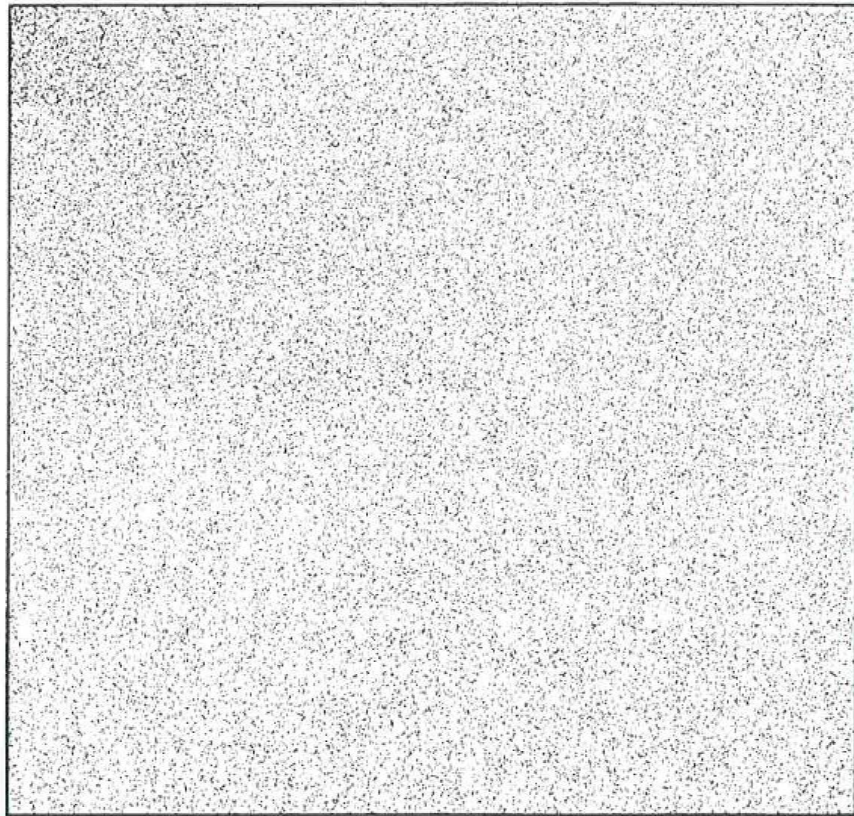


FIGURA 20

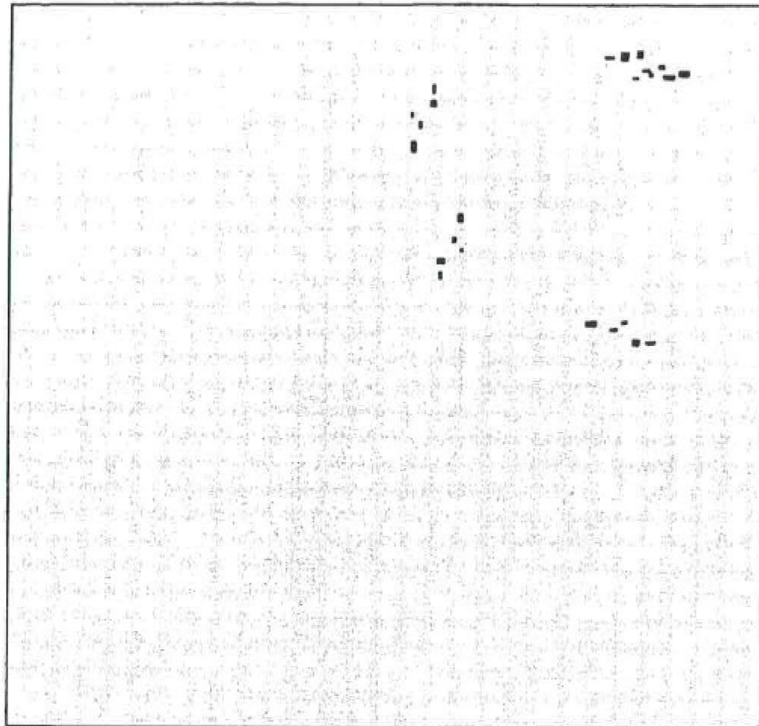


FIGURA 21

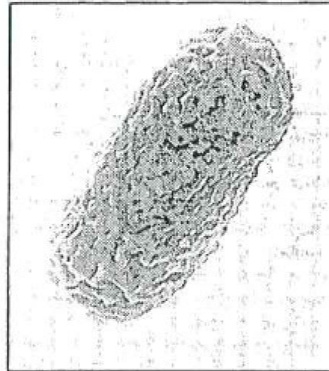


FIGURA 22a

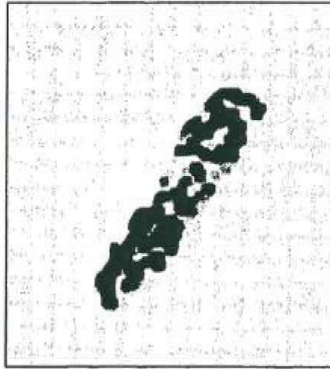


FIGURA 22b

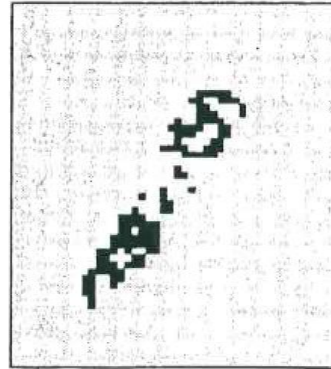


FIGURA 23

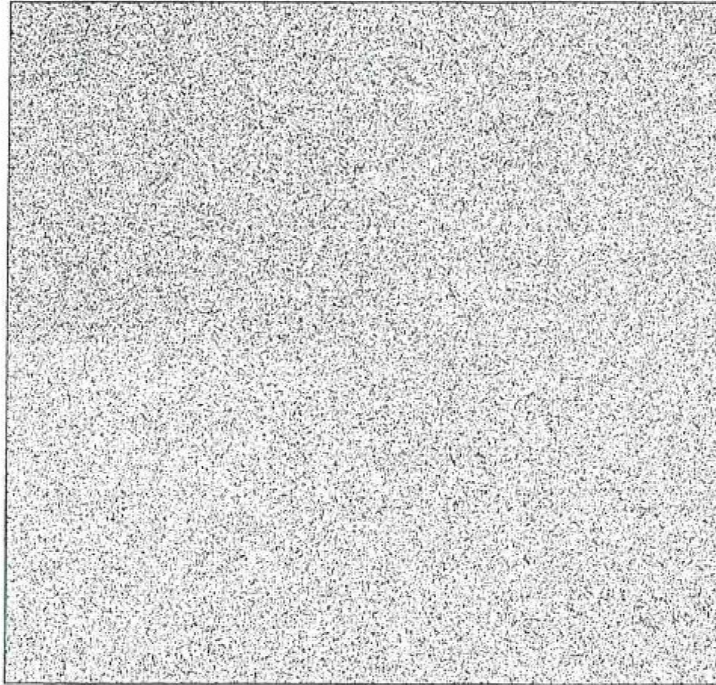


FIGURA 24

