

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



T3

1 Número de publicación: 2 453 902

(2006.01)
(2006.01)
(2006.01)

(12)	TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA			
<ul> <li>(96) Fecha de presentación y núm</li> <li>(97) Fecha y número de publicació</li> </ul>	ero de la solicitud europea: In de la concesión europea:	10.10.2001 01.01.2014	E 01974483 (8) EP 1336089	

54 Título: Sistema de detección

30 Prioridad:	73   Titular/es:
22.11.2000 GB 0028482	MOLECULAR VISION LIMITED (100.0%)
(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 08.04.2014	Level 1, Prince Consort Road London SW7 2BP, GB
	BRADLEY, DONAL; DE MELLO, JOHN y DE MELLO, ANDREW
	(74) Agente/Representante:
	ISERN JARA, Jorge

ES 2 453 902 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

Sistema de detección

5 La presente invención se refiere a un sistema de detección óptica.

La determinación precisa de parámetros químicos y biológicos ha sido siempre de vital importancia en la ciencia. Sin embargo, recientemente ha surgido una verdadera necesidad de mediciones rápidas, en línea y a bajas concentraciones en campos tales como la producción química, el análisis de ADN, el descubrimiento de fármacos, la investigación farmacéutica, los diagnósticos médicos y el análisis medioambiental [1].

En estos campos, los analitos, ya sean pequeñas moléculas orgánicas o biopolímeros mucho mayores, están presentes normalmente como componentes menores. Como resultado, la identificación de los analitos con respecto a otros componentes, que tienden a interferir en la detección de los analitos, es normalmente la etapa crítica en cualquier análisis.

15

10

20

40

45

50

55

Se han desarrollado sensores químicos que permiten un análisis directo, convirtiendo información molecular de un analito particular en información electrónica. Estos sensores proporcionan información en tiempo real que excluye a todos los demás componentes. El análisis puede perfeccionarse añadiendo una etapa de separación antes de la conversión, separación que reduce los requisitos de selección en la detección y mejora la sensibilidad.

Se han desarrollado sistemas de análisis total (químico) (TAS) que proporcionan todas las fases de un análisis completo de manera integrada y automatizada. Estas fases incluyen muestreo, tratamiento previo, reacciones químicas, separaciones analíticas, detección de analitos, aislamiento de productos y análisis de datos. Tales TAS 25 han permitido mejoras en los análisis en línea, pero tienen varios inconvenientes importantes. Estos incluyen un lento transporte de las muestras, un alto consumo de reactivos y la necesidad de fabricar interfaces entre cada uno de los componentes del sistema.

Más recientemente se han desarrollado sistemas de análisis total (químico) miniaturizados (µ-TAS) [2] que presentan un mayor rendimiento analítico gracias a su reducido tamaño. Normalmente, un µ-TAS es un dispositivo 30 microfabricado que se fabrica usando tecnologías de micromecanizado convencionales, por ejemplo fotolitografía, arabado químico, deposición de película delgada y unión, donde canales, reactores, filtros, invectores y detectores se crean sobre sustratos planos de vidrio, silicio o polímeros. Se han observado mejoras en el rendimiento tanto en la teoría como de manera experimental [3]. En particular, la miniaturización de los colectores de flujo da lugar a un 35 menor consumo de reactivos, una mayor eficacia de separación y tiempos de análisis más cortos.

En los  $\mu$ -TAS, por ejemplo en chips de electroforesis capilar (CE), los volúmenes de inyección están comprendidos normalmente entre  $10^{-14}$  y  $10^{-10}$  dm<sup>3</sup>. A una concentración objetivo de 1 nanomolar, relevante para el diagnóstico, estos volúmenes incluyen solamente entre 10 y 10<sup>4</sup> moléculas detectables aproximadamente. Por tanto, una detección de alta sensibilidad es un prerrequisito previo para llevar a cabo un microanálisis.

Hasta ahora, la detección de pequeños volúmenes en los sistemas analíticos ha necesitado, por lo general, mediciones ópticas. Esto se debe principalmente a que la mayoría de dispositivos con chips planos se fabrican a partir de materiales de vidriosos que son transparentes en la región visible del espectro electromagnético. Las dos técnicas más comunes de detección óptica son la absorción y la fluorescencia.

Las técnicas de absorción presentan varios problemas, ya que los pequeños volúmenes utilizados no pueden adaptarse fácilmente al requisito de longitudes de trayectoria ópticas suficientemente largas. Se han propuesto soluciones para el problema de la longitud de trayectoria [5-6]. Sin embargo, cualquier ganancia de sensibilidad se obtiene normalmente a expensas de la resolución de los componentes, en particular cuando se aplican para la detección en dispositivos electroforéticos o cromatográficos.

Por lo general, se ha observado que las técnicas de fluorescencia son mejores que las técnicas de absorción. Por ejemplo, las mediciones de fluorescencia inducidas con láser pueden detectar de manera rutinaria 10<sup>5</sup> moléculas, y desarrollos recientes en la detección de fluorescencia de sensibilidad ultra alta han permitido la detección de una sola molécula en sistemas con chips planos. Sin embargo, aunque las técnicas de fluorescencia son intrínsecamente sensibles, estas técnicas sufren algunas limitaciones en lo que se refiere al coste, la portabilidad y la aplicabilidad.

- Se han desarrollado técnicas alternativas que permiten la detección de moléculas no fluorescentes. Estas técnicas 60 incluyen electroquimioluminiscencia [7], fluorescencia indirecta [8] y técnicas electroquímicas y de variación de índice de refracción [1, 9]. Además, microchips de electroforesis capilar se han acoplado con éxito mediante espectrometría de masas (MS) con electropulverización [10].
- El documento WO 00/05166 da a conocer un sistema de microanálisis que comprende un microtubo, por ejemplo 65 una microcubeta, formado en una oblea de silicio, una fuente de luz (un LED o un LÁSER) y un detector. El sistema de microanálisis puede comprender una serie de microcubetas.

Aunque estas técnicas proporcionan por separado mejoras en la miniaturización, el coste y la aplicabilidad, ninguna técnica proporciona un sistema de detección miniaturizado de alta sensibilidad y bajo coste. Un sistema de detección que posea estas características, aunque no sean esenciales para un análisis realizado en laboratorio, es un prerrequisito para desarrollar μ-TAS portátiles capaces de realizar mediciones de alta sensibilidad en aplicaciones de centro de atención y aplicaciones sobre el terreno. Aplicaciones típicas incluyen el control medioambiental,

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de detección microfabricado que tenga
una alta sensibilidad y bajos límites de detección. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de detección que tenga un bajo coste.

diagnósticos clínicos y médicos, control de procesos industriales y análisis forense.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un sistema de detección microfabricado, definido en la reivindicación 1.

15

5

Preferentemente, la cámara tiene una profundidad comprendida entre 10  $\mu$ m aproximadamente y 500  $\mu$ m aproximadamente.

Más preferentemente, la cámara tiene una profundidad comprendida entre 50 μm aproximadamente y 100 μm 20 aproximadamente.

Preferentemente, la cámara tiene una anchura comprendida entre 10  $\mu m$  aproximadamente y 100  $\mu m$  aproximadamente.

25 Más preferentemente, la cámara tiene una anchura comprendida entre 10 μm aproximadamente y 50 μm aproximadamente.

Preferentemente, la cámara tiene una relación de aspecto entre profundidad y anchura mayor que 1.

30 Más preferentemente, la cámara tiene una relación de aspecto entre profundidad y anchura de al menos 10 aproximadamente.

Preferentemente, la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector está orientada hacia la profundidad de la cámara.

35

Más preferentemente, la al menos una fotocélula de cada detector está orientada hacia la profundidad de la cámara.

Preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz y la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector están en relación opuesta.

40

45

60

65

Más preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz y la al menos una fotocélula de cada detector están en relación opuesta.

Preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz de al menos uno del al menos un detector está incluido en una microcavidad.

Más preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz de cada detector está incluido en una microcavidad.

Preferentemente, la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector está configurada para 50 seleccionar una longitud de onda.

Más preferentemente, la al menos una fotocélula de cada detector está configurada para seleccionar una longitud de onda.

55 Preferentemente, la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector incluye un filtro aguas arriba de su elemento semiconductor orgánico.

Más preferentemente, la al menos una fotocélula de cada detector incluye un filtro aguas arriba de su elemento semiconductor orgánico.

En una realización, el o cada filtro es un filtro de muesca.

Preferentemente, al menos uno del al menos un detector incluye una pluralidad de fotocélulas, donde los elementos semiconductores orgánicos de las fotocélulas presentan diferentes espectros de absorción y proporcionan una respuesta diferencial en el espacio cromático.

Más preferentemente, cada detector incluye una pluralidad de fotocélulas.

En una realización, el o cada detector incluye tres fotocélulas.

Preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz de al menos uno del al menos un detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato.

Más preferentemente, el al menos un diodo emisor de luz de cada detector es una estructura multicapa depositada 10 sobre una superficie del chip de sustrato.

Preferentemente, la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato.

15 Más preferentemente, la al menos una fotocélula de cada detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato.

Preferentemente, el sistema de detección comprende una pluralidad de detectores espaciados.

20 Preferentemente, la separación entre los detectores es inferior a 500 µm aproximadamente.

Más preferentemente, los detectores están espaciados de manera uniforme.

En una realización, los detectores están espaciados a lo largo del canal de flujo.

Preferentemente, el sistema de detección comprende una unidad de activación para activar el o cada diodo emisor de luz para que emita luz.

Más preferentemente, la unidad de activación está configurada para activar el o cada diodo emisor de luz en un modo pulsado para que emita luz de un elevado brillo instantáneo.

Aún más preferentemente, la unidad de activación está configurada para activar el o cada diodo emisor de luz para que emita luz que tenga un brillo instantáneo de al menos 10<sup>7</sup> cdm<sup>-2</sup> aproximadamente.

35 Preferentemente, el sistema de detección comprende además una unidad de detección para recibir señales desde la o cada fotocélula.

En realizaciones preferidas, la yuxtaposición de los diodos emisores de luz y las fotocélulas receptoras de luz con respecto al chip de sustrato garantiza que se minimicen las pérdidas en la emisión/captación. Los cálculos sencillos
 mostrados en el apéndice adjunto indican que concentraciones de analitos de al menos 10<sup>-8</sup> mol dm<sup>-3</sup> deberían detectarse fácilmente, pudiendo conseguirse límites de detección más bajos con el uso de técnicas de bajo ruido, tal como la detección sensible a las fases.

El sistema de detección también permite de manera ventajosa una detección simultánea e independiente en un gran número de ubicaciones muy próximas entre sí a lo largo de una trayectoria de flujo. Tal detección multipunto en puntos espaciados normalmente a menos de 500 µm proporciona la resolución espacial para un análisis particularmente útil. Tal resolución no es posible usando detectores convencionales, tales como tubos fotomultiplicadores (PMT), ya que el mero tamaño físico de esos detectores hace que no sean adecuados para una detección en el plano.

50

55

5

25

30

Además, el sistema de detección solo requiere de manera ventajosa unas cantidades minúsculas de muestras, es de acción rápida, no invasivo, selectivo, de alta eficacia y tiene un bajo coste unitario. La presente invención puede aplicarse, en particular, en los campos clínicos/biológicos genéricos gracias a su capacidad de llevar a cabo análisis estándar de manera superior a los instrumentos convencionales, ofreciendo tiempos de análisis muy reducidos y permitiendo un rápido diagnóstico de centros de atención.

A continuación se describirá una realización preferida de la presente invención, solamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

60 La figura 1 ilustra de manera esquemática un sistema de detección microfabricado según una realización preferida de la presente invención.

La figura 2 ilustra uno de los detectores del sistema de detección de la figura 1.

El sistema de detección comprende un chip de sustrato 2, en esta realización un chip plano, que incluye un canal 4 a través del cual un fluido, tal como un líquido o un gas, es dirigido para el análisis, y una pluralidad de detectores 6a a

6j dispuestos en el chip de sustrato 2 en una relación espaciada a lo largo de la longitud del canal 4. En esta realización, la separación de los detectores 6a a 6j es inferior a 500 μm aproximadamente. Este sistema de detección se denomina sistema de detección polimérica.

- 5 Los detectores 6a a 6j, que en esta realización están configurados para seleccionar una longitud de onda particular, comprenden un diodo emisor de luz 8a a 8j (LED) y una fotocélula receptora de luz 10a a 10j dispuestos en relación opuesta con respecto a las superficies opuestas del chip de sustrato 2.
- En esta realización, el chip de sustrato 2 está formado por material de vidrio y/o material de plástico, tal como polidimetilsiloxano (PDMS), donde el canal 4 se forma normalmente mediante grabado iónico reactivo. En realizaciones preferidas, el canal 4 tiene una profundidad comprendida entre 10 μm aproximadamente y 500 μm aproximadamente, preferentemente entre 50 μm aproximadamente y 100 μm aproximadamente, y una anchura comprendida entre 10 μm aproximadamente y 100 μm aproximadamente, preferentemente entre 10 μm aproximadamente, preferentemente entre 10 μm aproximadamente y 100 μm aproximadamente, preferentemente entre 10 μm
   15 proporcionarse una mayor sensibilidad de detección dotando al canal 4 de una alta relación de aspecto entre la
- profundidad y la anchura. En realizaciones preferidas, el canal 4 tiene una relación de aspecto entre profundidad y anchura de al menos 10 aproximadamente.
- Como se ilustra en la figura 2, los diodos emisores de luz 8a a 8j y las fotocélulas 10a a 10j de los detectores 6a a 6j
  son estructuras multicapa, en esta realización estructuras de polímero semiconductor (SP) fabricadas de manera conocida mediante la deposición secuencial de materiales de polímero y de electrodo [11]. Los diodos emisores de luz 8a a 8j y las fotocélulas 10a a 10j comprenden cada uno al menos una capa semiconductora orgánica 12, en esta realización una capa de polímero semiconductor, intercalada entre una capa de ánodo sustancialmente transparente 14, en esta realización de óxido de estaño e indio (ITO), y una capa de cátodo 16, en esta realización un metal. En realizaciones preferidas, la una o más capas semiconductoras 12 pueden ser mezclas de polímeros semiconductores.
- En realizaciones preferidas, los polímeros semiconductores son polímeros solubles y las capas semiconductoras 12 se fabrican mediante una técnica de impresión, preferentemente impresión con chorros de tinta. De esta manera, los diodos emisores de luz 8a a 8j y las fotocélulas 10a a 10j de los detectores 6a a 6j pueden colocarse de manera precisa a lo largo del canal 4. Además, pueden obtenerse patrones complejos usando técnicas de impresión de chorro de tinta, permitiendo de este modo la deposición de series intrincadas de los detectores 6a a 6j a escala submilimétrica con alta precisión. Esta técnica es adecuada para las demandas de bajo coste de aplicaciones desechables. Además, debido a la fabricación capa a capa de los diodos emisores de luz 8a a 8j y de las fotocélulas 35

El funcionamiento de cada uno de los diodos emisores de luz 8a a 8j es tal que, cuando una diferencia de potencial suficientemente alta se aplica a través de los mismos, electrones y huecos se inyectan desde las capas de ánodo 14 y las capas de cátodo 16 respectivas y se recombinan en la capa semiconductora 12 para formar excitones, excitones que se relajan posteriormente al estado fundamental con la emisión de fotones. El funcionamiento de cada una de las fotocélulas 10a a 10j es esencialmente el inverso al de los diodos emisores de luz 8a a 8j, donde la absorción de los fotones por la capa semiconductora 12 crea excitones que posteriormente se disociarán para formar electrones no ligados y huecos, donde las cargas separadas se desplazan bajo la influencia del campo eléctrico interno hacia las capas de ánodo 14 y las capas de cátodo 16 respectivas y hacia un circuito externo.

En una configuración para el análisis de fluorescencia, cuando un analito fluorescente, tal como un cromóforo, pasa a través del canal 4, el analito fluorescente absorbe fotones emitidos por los diodos emisores de luz 8a a 8j respectivos y posteriormente vuelve a emitir fotones de fluorescencia, fotones de fluorescencia que son detectados por las fotocélulas 10a a 10j respectivas.

50

40

45

En otra configuración para el análisis de fosforescencia, cuando un analito fosforescente pasa a través del canal 4, el analito fosforescente absorbe fotones emitidos por los diodos emisores de luz 8a a 8j respectivos y posteriormente vuelve a emitir fotones de fosforescencia, fotones de fosforescencia que son detectados por las fotocélulas respectivas 10a a 10j.

55

60

En una configuración adicional para el análisis de absorción, donde una longitud de trayectoria óptica suficientemente larga está prevista entre los diodos emisores de luz 8a a 8j y las fotocélulas 10a a 10j de cada uno de los detectores 6a a 6j, cuando un analito absorbente pasa a través del canal 4, el analito absorbente absorbe fotones emitidos por los diodos emisores de luz 8a a 8j respectivos, absorción que es detectada como una reducción en la transmisión de fotones desde los diodos emisores de luz 8a a 8j respectivos, detectados por las fotocélulas 10a

a 10j respectivas.

En un modo de análisis, las concentraciones de analitos se miden en cada uno de los detectores 6a a 6j simultáneamente.

65

En otro modo de análisis se utiliza la detección mediante la transformada de Fourier de convolución Shah (SCOFT) [15]. En la SCOFT, las intensidades de emisión procedentes de clavijas de analitos móviles se miden por los detectores 6a a 6j en ubicaciones uniformemente espaciadas a lo largo del canal 4. Puesto que en la mayoría de técnicas de separación, por ejemplo la electroforesis capilar y la cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC),

- 5 clavijas de analitos se mueven a velocidad constante, las intensidades de emisión en cada detector 6a a 6j pueden sumarse de manera electrónica para proporcionar una señal dependiente de tiempo de frecuencia fija. La frecuencia de la señal se determina de manera unívoca mediante la movilidad del analito y, por tanto, puede usarse como un medio de identificación de analitos. En sistemas de múltiples componentes habrá componentes adicionales en el dominio de frecuencia, de nuevo en ubicaciones determinadas de manera unívoca mediante las movilidades.
- 10

15

20

En un modo de análisis adicional, la intensidad de emisión se mide en cada uno de los detectores 6a a 6j de manera independiente, y análisis de ondículas, que garantiza una localización casi óptima en el espacio real y en el espacio recíproco [16], se utiliza para procesar los datos. De esta manera, y a diferencia de la detección SCOFT, se conserva la información espacial, lo que aumenta el contenido de información y permite la determinación de variaciones en, por ejemplo, la movilidad electroforética con la distancia.

Finalmente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito en su realización preferida y que puede modificarse de muchas maneras diferentes sin apartarse del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

En una modificación, los diodos emisores de luz 8a a 8j pueden estar incluidos en una microcavidad para proporcionar fuentes de excitación que tengan propiedades espectrales mejoradas. Semiconductores orgánicos, en particular polímeros semiconductores, tienen normalmente amplias propiedades de emisión, mientras que, para los fines de la detección óptica, es deseable una fuente de excitación estrecha. Incluyendo cada uno de los diodos emisores de luz 8a a 8j en una microcavidad de longitud de trayectoria óptica apropiada, la luz de excitación procedente de cada uno de los diodos emisores de luz 8a a 8j en una microcavidad de luz 8a a 8j presenta una monocromaticidad mejorada. Tales cavidades pueden fabricarse mediante la deposición térmica alterna de materiales con índices de refracción muy diferentes para formar reflectores Bragg sencillos de bajo coste [14].

- 30 En otra modificación, según sea apropiado, filtros de muesca pueden estar previstos directamente delante de cada una de las fotocélulas 10 a 10j para filtrar de manera selectiva fotones transmitidos directamente desde los diodos emisores de luz 8a a 8j, fotones de excitación que enmascararían de otro modo los fotones de fluorescencia o fosforescencia menos intensos.
- 35 En una modificación adicional, técnicas de sincronización sensibles a la fase pueden utilizarse para diferenciar los fotones de excitación transmitidos directamente desde los diodos emisores de luz 8a a 8j y los fotones de emisión menos intensos de un analito fosforescente. Con esta configuración, el uso de filtros, por ejemplo filtros de muesca, es opcional.
- 40 En otra modificación adicional, cada uno de los detectores 6a a 6j incluye una pluralidad de fotocélulas 10a a 10j adyacentes, en esta realización tres, que presentan capas semiconductoras 12 formadas por materiales con espectros de absorción muy separados. La respuesta diferencial de la pluralidad de fotocélulas 10a a 10j permite asignar un 'color' o, de manera más precisa, una coordenada bidimensional en el espacio cromático (definido por la Comisión Internacional de la Iluminación [17]), al analito emisor, proporcionando un medio de identificación sencillo y
- 45 eficaz. Esta disposición de detección plana puede compararse con los espectrómetros ópticos convencionales, donde una rejilla o prisma de difracción/reflexión se usa normalmente para dispersar la luz que después se escaneará sobre un detector de puntos fijos o de la que se formarán imágenes sobre una serie de detectores para extraer información espectral.
- 50 En una modificación adicional, los diodos emisores de luz 8a a 8j con una disipación de calor apropiada se activan con un funcionamiento pulsado de ciclo de trabajo relativamente bajo, funcionamiento pulsado que permite la formación de un alto brillo instantáneo, normalmente del orden de 10<sup>7</sup> cd/m<sup>2</sup> [18]. Los grandes cambios instantáneos de fotoluminiscencia, junto con el uso de técnicas de detección sensibles a la fase y de bajo ruido, por ejemplo amplificación sincronizada, permiten la detección óptica en concentraciones particularmente bajas. En una
- 55 realización preferida, los diodos emisores de luz 8a a 8j son activados por una fuente de voltaje de onda cuadrada. A este respecto, se espera que el cercamiento de los diodos emisores de luz 8a a 8j en microcavidades, junto con el uso de voltajes de activación pulsados, proporcionen la fabricación de microdisposiciones de diodos de láser muy próximos entre sí.
- 60 Referencias
  - 1. S. C. Jakeway, A. J. de Mello, E. L. Russell, Fres. J. Anal. Chem., 366, 525 (2000).

2. A. Manz, N. Graber, H. M. Widmer, Sens Actuators, B1, 244 (1990).

65

3. A. Manz, D. J. Harrison, E. M. J. Verpoorte, J. C. Fettinger, A. Paulus, H. Ludi, H. M. Widmer, J. Chromatogr., 593, 253 (1992).

- 4. A. T. Woolley, D. Hadley, P. Landre, A. J. deMello, R. A. Mathies, M. A. Northrup, Anal. Chem., 68, 4081 (1996).
- 5. Z. Liang et al, Anal. Chem., 68, 1040 (1996).
- 6. A. Manz et al, J. High Resolut. Chromatogr., 16, 433 (1993).
- 10 7. A. Arora, A. J. deMello, A. Manz, Anal. Commun., 34, 393 (1997).
  - 8. S. Sirichai, A. J. de Mello, Analyst, 125, 133 (2000).
  - 9. N. Burggraf, B. Krattiger, A. J. de Mello, N. F. de Rooij, A. Manz, Analyst, 123, 1443 (1998).
- 10. Q. Xue, F. Foret, Y. M. Dunayevskiy, P. M. Zavracky, N. E. McGruer, B. L. Karger, Anal. Chem., 69, 426 (1997). 11. R. H. Friend et al, Nature, 397, 121 (1999).
- 20 12. H. Shirakawa, E. J. Lewis, A. G. Lewis, A. G. MacDiarmid, C. K. Chiang, A. J. Heeger, Chem. Commun., 578 (1977).

13. J. H. Burroughes, D. D. C. Bradley, A. R. Brown, R. N. Marks, K. MacKay, R. H. Friend, P. L. Burn, A. B. Holmes, Nature, 341, 531 (1990).

25 14. S. Burns, Ph. D. Thesis, Cambridge, 1997.

15. H. J. Crabtree, M. U. Kopp, A. Manz, Anal. Chem., 71, 2130 (1999).

30 16. S. Mallat, 'A Wavelet Tour of Signal Processing', Academic Press Inc, (1999).

17. D. B. Judd, G. Wyszecki, 'Color in Business', Science and Industry (tercera edición), John Wiley, 296 (1975).

- 18. D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley, S. Alvarado, P. F. Seidler, Nature, 386, 135 (1997).
- Apéndice: estimación de la sensibilidad de sistemas de detección polimérica

Una estimación de la sensibilidad del sistema puede obtenerse de la siguiente manera:

# $j_{DET} = \alpha d\sigma Q_{DET} Q_{PL} Q_{EL} N_T j_{LED}$

40

45

35

5

15

donde:

*j*<sub>DET</sub> es la densidad de corriente de la fotocélula 10a a 10j,

 $\alpha$  es la eficacia de captación de la fotocélula 10a a 10j,

d es la separación del diodo emisor de luz 8a a 8j y la fotocélula 10a a 10j,

50  $\sigma$  es la sección transversal de absorción del cromóforo que está estudiándose,

 $Q_{DET}$ ,  $Q_{PL}$  y  $Q_{EL}$  son las eficiencias cuánticas de la fotocélula 10a a 10j, del cromóforo en disolución y del diodo emisor de luz 8a a 8j,

55 *N*<sub>T</sub> es la densidad del cromóforo,

 $j_{LED}$  es la densidad de corriente del diodo emisor de luz 8a a 8j.

Parámetros típicos del sistema de detección son  $\alpha$ =0,1; d=10<sup>-5</sup> m;  $\sigma$ =10<sup>-18</sup> m<sup>2</sup>;  $Q_{DET}$ =0,1;  $Q_{PL}$ =0,1;  $Q_{EL}$ =0,01 y  $j_{LED}$ =10<sup>3</sup> Am<sup>-2</sup>, lo que da como resultado  $j_{DET}$ =10<sup>-25</sup>  $N_T$ .

Por lo tanto, puesto que la corriente de oscuridad en las fotocélulas poliméricas es normalmente de  $10^{-6}$  Am<sup>-2</sup> o menos, densidades de cromóforo superiores a  $10^{19}$  m<sup>-3</sup> ( $\approx 10^{-8}$  mol dm<sup>-3</sup>) deberían detectarse, en principio, usando el sistema de detección con una medición de corriente continua simple y de dos puntos usando un electrómetro.

- 5 De hecho, el cálculo anterior es bastante pesimista. Los LED de última generación tienen eficiencias cuánticas de 0,1 aproximadamente, y eficiencias de fotocélulas superiores a la unidad son comunes con una polarización inversa aplicada. También se ha supuesto una eficacia de captación relativamente baja para la fotocélula 10a a 10j. Además, se ha supuesto una baja densidad de corriente a través del diodo emisor de luz 8a a 8j. En la práctica, las densidades de corriente de estado estable en los LED actuales son normalmente diez veces mayor. Además, cuando el diodo emisor de luz 8a a 8j se usa en un funcionamiento pulsado, puede proporcionar un brillo instantáneo
- 10 cuando el diodo emisor de luz 8a a 8j se usa en un funcionamiento pulsado, puede proporcionar un brillo inst de al menos 10<sup>7</sup> cdm<sup>-2</sup>.

#### REIVINDICACIONES

1.- Un sistema de detección microfabricado, que comprende:

5 un chip de sustrato (2);

un canal de flujo (4) definido por el chip de sustrato al que, durante el uso, se le suministra una muestra de fluido; y

al menos un detector (6a a 6j) que comprende al menos un diodo emisor de luz (8a a 8j) que incluye un elemento
 semiconductor orgánico (12) para emitir luz en el canal de flujo y al menos una fotocélula (10a a 10j) que incluye un elemento semiconductor orgánico (12) para recibir luz desde el canal de flujo.

2.- El sistema de detección según la reivindicación 1, en el que el canal de flujo tiene una profundidad comprendida entre 10 μm aproximadamente y 500 μm aproximadamente, preferentemente en el que canal de flujo tiene una profundidad comprendida entre 50 μm aproximadamente y 100 μm aproximadamente.

3.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el canal de flujo tiene una anchura comprendida entre 10  $\mu$ m aproximadamente y 100  $\mu$ m aproximadamente, preferentemente en el que el canal de flujo tiene una anchura comprendida entre 10  $\mu$ m aproximadamente y 50  $\mu$ m aproximadamente.

20

15

4.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el canal de flujo tiene una relación de aspecto entre profundidad y anchura mayor que 1, preferentemente en el que el canal de flujo tiene una relación de aspecto entre profundidad y anchura de al menos 10 aproximadamente.

- 5.- El sistema de detección según la reivindicación 4, en el que la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector está orientada hacia la profundidad del canal de flujo, preferentemente en el que la al menos una fotocélula de cada detector está orientada hacia la profundidad del canal de flujo.
- 6. El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el al menos un diodo emisor de
  luz y la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector están en relación opuesta, preferentemente en el que el al menos un diodo emisor de luz y la al menos una fotocélula de cada detector están en relación opuesta.
- 7.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el al menos un diodo emisor de
   luz de al menos uno del al menos un detector está incluido en una microcavidad, preferentemente en el que el al menos un diodo emisor de luz de cada detector está incluido en una microcavidad.

8.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector está configurada para seleccionar una longitud de onda, preferentemente en el que la al menos una fotocélula de cada detector está configurada para seleccionar una longitud de onda.

9.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector incluye un filtro aguas arriba de su elemento semiconductor orgánico, preferentemente en el que la al menos una fotocélula de cada detector incluye un filtro aguas arriba de su elemento semiconductor orgánico.

10.- El sistema de detección según la reivindicación 9, en el que el o cada filtro es un filtro de muesca.

11.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que al menos uno del al menos
 un detector incluye una pluralidad de fotocélulas, donde los elementos semiconductores orgánicos de las fotocélulas
 presentan diferentes espectros de absorción y proporcionan una respuesta diferencial en el espacio cromático.

12.- El sistema de detección según la reivindicación 11, en el que cada detector incluye una pluralidad de fotocélulas.

55

40

45

13.- El sistema de detección según la reivindicación 11 ó 12, en el que el o cada detector incluye tres fotocélulas.

14.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el al menos un diodo emisor de luz de al menos uno del al menos un detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato, preferentemente en el que el al menos un diodo emisor de luz de cada detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato.

15.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la al menos una fotocélula de al menos uno del al menos un detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato, preferentemente en el que la al menos una fotocélula de cada detector es una estructura multicapa depositada sobre una superficie del chip de sustrato.

16.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende una pluralidad de detectores espaciados.

5 17.- El sistema de detección según la reivindicación 16, en el que la separación de los detectores es inferior a 500 μm aproximadamente.

18.- El sistema de detección según la reivindicación 16 ó 17, en el que los detectores están espaciados de manera uniforme.

10

20

19.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que los detectores están espaciados a lo largo del canal de flujo.

20.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende además una unidad de activación para activar el o cada diodo emisor de luz para que emita luz.

21.- El sistema de detección según la reivindicación 20, en el que la unidad de activación está configurada para activar el o cada diodo emisor de luz en un modo pulsado para que emita luz de un elevado brillo instantáneo, preferentemente en el que la unidad de activación está configurada para activar el o cada diodo emisor de luz para que emita luz que tenga un brillo instantáneo de al menos 10<sup>7</sup> cdm<sup>-2</sup> aproximadamente.

22.- El sistema de detección según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende además una unidad de detección para recibir señales procedentes de la o cada fotocélula.



FIG. 1

