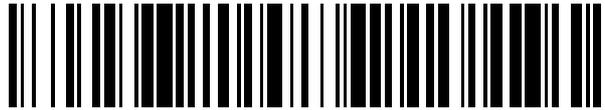


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 413**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2014 E 14725499 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2827988**

54 Título: **Dispositivo compacto de análisis de fluido y método de fabricación**

30 Prioridad:

22.05.2013 EP 13168743

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

20.09.2016

73 Titular/es:

**IMEC VZW (100.0%)
Kapeldreef 75
3001 Leuven, BE**

72 Inventor/es:

**LAGAE, LIESBET y
PEUMANS, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 583 413 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

Dispositivo compacto de análisis de fluido y método de fabricación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los dispositivos de análisis biológico. En particular, la presente invención se refiere a dispositivos compactos para el análisis de una muestra de fluido. Más en particular, la presente invención se refiere a dispositivos de laboratorio en un chip completamente integrados para el análisis de muestras de fluido.

Antecedentes de la invención

10 Actualmente, existen dispositivos de punto de atención de última tecnología para el análisis de sangre. Una desventaja de estos dispositivos es su tamaño que depende de los diferentes componentes necesarios para realizar análisis de sangre. En estos dispositivos, las bombas externas son parte del instrumento de punto de atención. En algunos dispositivos, se usan bombas de escala en miniatura para propagar una muestra a través de los canales
15
15 fluidicos del dispositivo. El uso de bombas aumenta el tamaño y coste del dispositivo lo cual los hace menos adecuados para uso como un dispositivo desechable. Los dispositivos desechables actuales se insertan típicamente en instrumentos de lectura costosos; con muchos componentes electrónicos u ópticos diferentes no desechables para leer las reacciones bioquímicas que tienen lugar en el desechable. Otra desventaja de los dispositivos de punto de atención de última tecnología es su coste de fabricación.

20 Otros dispositivos de última tecnología son tiras de prueba de flujo lateral. Estas tiras de prueba se fabrican generalmente a partir de celulosa que no permite un control preciso del flujo de una muestra de fluido que se propaga a través de las tiras de prueba. Esto reduce el ámbito de aplicación de estos dispositivos.

Hay una necesidad de un dispositivo de bajo coste, fácil de usar, desechable, compacto para el análisis totalmente integrado de una muestra de fluido.

Compendio de la invención

25 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo para analizar una muestra de fluido. El dispositivo comprende: un sustrato fluídico que comprende: un componente microfluídico incorporado en el sustrato fluídico configurado para propagar una muestra de fluido a través de fuerza capilar a través del componente microfluídico; y un medio para proporcionar una muestra de fluido conectada con el componente microfluídico; una
30
30 tapa unida al sustrato fluídico que cubre al menos parcialmente el sustrato fluídico y que cierra al menos parcialmente el componente microfluídico. El sustrato fluídico es un sustrato fluídico de silicio y la tapa es un chip CMOS.

Según las realizaciones de la presente invención, al menos una parte de la tapa está en contacto con la muestra de fluido cuando la muestra de fluido está presente en el dispositivo.

35 Según las realizaciones de la presente invención, la tapa comprende una capa de transistores, la capa de transistores que está conectada eléctricamente a al menos un componente eléctrico, el componente eléctrico que es al menos uno de los siguientes: circuitería de biodetección, electrodos para propósitos de detección, electrodos para propósitos de manipulación de fluidos, circuitería para propósitos de comunicación de datos, circuitería para propósitos de comunicación inalámbrica de datos, sensores de temperatura, electrodos calentadores para control de temperatura y sensores de fluido y electrodos para control de la viscosidad fluídica.

40 Según las realizaciones de la presente invención, el medio para proporcionar una muestra de fluido es una aguja integrada fabricada a partir de silicio y que comprende un canal fluídico interior conectado al componente microfluídico. La aguja es una parte saliente del sustrato fluídico y colocada para penetrar el tejido de la piel cuando se presiona contra el tejido de la piel.

Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico comprende un recorte y la aguja está colocada en el recorte.

45 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico comprende una estructura de protección para proteger la aguja, unida de manera separable al sustrato fluídico.

50 Según las realizaciones de la presente invención, el medio para proporcionar una muestra de fluido es una entrada. Una gota de muestra se puede insertar en el componente microfluídico por medio de succión capilar. El componente de microfluídico puede comprender diferentes compartimentos fluídicos, por ejemplo para análisis multiómico. Los diferentes compartimentos microfluídicos pueden tener las mismas o diferentes profundidades. Los diferentes compartimentos microfluídicos pueden estar separados por válvulas que pueden ser accionadas de cualquier forma adecuada, por ejemplo por fuerzas fluídicas o por electricidad. Los electrodos para accionamiento pueden estar contenidos en el sustrato fluídico o en la tapa.

- Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico o la tapa puede comprender además al menos una guía de ondas óptica para permitir la excitación óptica y detección de la muestra de fluido cuando está presente en el dispositivo. El sustrato fluídico o la tapa también puede comprender filtros para rechazar una excitación óptica de emisión para medir una señal fluorescente. El sustrato fluídico o la tapa puede comprender filtros multispectrales para la medición de señales fluorescentes con múltiples colores. El sustrato fluídico o la tapa puede comprender una guía de ondas óptica y/o un agujero de alfiler para irradiar la muestra para realizar microscopía sin lente.
- 5 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico o la tapa comprende al menos un agujero pasante para la aplicación de un reactivo bioquímico a al menos una región del componente microfluídico o a al menos una región de la tapa.
- 10 Según las realizaciones de la presente invención, la tapa se une al sustrato fluídico usando un polímero estampado litográficamente.
- Según las realizaciones de la presente invención, el dispositivo además puede comprender contactos de metal conectados eléctricamente a la tapa para la lectura de señales eléctricas generadas por el fluido y capturadas por los sistemas de medición en la tapa. Según las realizaciones de la presente invención, la tapa del dispositivo puede comprender además píxeles activos de CMOS para la lectura de señales ópticas desde el fluido.
- 15 Según las realizaciones de la presente invención, al menos parte del sustrato fluídico y/o la tapa está fabricado de un material transparente para permitir la inspección óptica de una muestra de fluido en el componente microfluídico.
- Según las realizaciones de la presente invención, la forma del dispositivo permite la inserción en un dispositivo de comunicación móvil.
- 20 En un segundo aspecto, las realizaciones de la presente invención se refieren a un método para fabricar un dispositivo para analizar una muestra de fluido. El método comprende: proporcionar un sustrato fluídico que comprende un componente microfluídico integrado en el sustrato fluídico configurado para propagar una muestra de fluido a través de una fuerza capilar a través del componente microfluídico y un medio para proporcionar una muestra de fluido conectado al componente fluídico; proporcionar una tapa; unir el sustrato fluídico a la tapa para cerrar el sustrato fluídico al menos parcialmente. El sustrato fluídico es un sustrato fluídico de silicio y la tapa es un chip CMOS; y el sustrato fluídico se une a la tapa usando un proceso de unión compatible con CMOS.
- 25 Según las realizaciones de la presente invención, proporcionar un sustrato fluídico puede comprender: proporcionar un sustrato de silicio, proporcionar una capa de máscara, por ejemplo una máscara de óxido, estampar la máscara de óxido para crear estructuras finas en la máscara de óxido; proporcionar una capa de protección para proteger la máscara de óxido; estampar estructuras gruesas; grabado de las estructuras gruesas; crecer óxido para proteger las estructuras gruesas; retirar la capa de protección y grabar las estructuras finas; retirar el óxido.
- 30 Según las realizaciones de la presente invención, proporcionar un sustrato fluídico puede comprender proporcionar un sustrato de silicio, proporcionar una pluralidad de máscaras en la parte superior unas de otras y usar cada máscara para crear estructuras microfluídicas de diferentes profundidades.
- 35 Según realizaciones particulares de la presente invención, proporcionar un sustrato fluídico puede comprender proporcionar un sustrato de silicio, proporcionar una primera máscara de óxido, estampar estructuras microfluídicas, grabar el sustrato a una profundidad única, proporcionar una segunda máscara de óxido, estampar estructuras microfluídicas, grabar el sustrato a una segunda profundidad y, si se requiere, repetir estos pasos para crear múltiples profundidades de estructuras microfluídicas.
- 40 Según realizaciones particulares, el sustrato fluídico y la tapa de un dispositivo según las realizaciones de la presente invención pueden ser parte de un envase fluídico más grande, que se puede hacer de diferentes materiales como por ejemplo polímeros y que puede contener estructuras fluídicas más grandes, reactivos, interfaces fluídicas y eléctricas. La ventaja de las mismas es que tal sistema llega a ser más rentable.
- 45 Según las realizaciones de la presente invención, las superficies del sustrato fluídico y la tapa pueden estar parcial o totalmente recubiertas para modificar las interacciones de superficie del sustrato con la muestra de fluido.
- En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un dispositivo que se describe en el primer aspecto de la presente invención y sus realizaciones, para realizar microscopía. La microscopía se puede implementar usando la tapa para detectar imágenes sin lente según los principios de la holografía digital.
- 50 El uso del dispositivo que se describe puede realizar análisis multiómico en el que se usa el sustrato fluídico para realizar múltiples ensayos en múltiples canales y cámaras y la tapa CMOS se usa para detectar múltiples señales de todos los ensayos. Esas señales pueden combinar múltiples DNA, RNA, molécula pequeña, señales de células desde un mismo analito.
- En realizaciones particulares, el dispositivo se usa como un dispositivo desechable de un solo uso para análisis de una pequeña cantidad de fluido.

En un cuarto aspecto, los datos de la tapa pueden ser enviados a un dispositivo inteligente, por ejemplo usando una conexión inalámbrica. El dispositivo inteligente se puede usar para procesar, visualizar y/o transferir los datos.

5 En las realizaciones de la presente invención, los datos combinados recopilados a partir de una única misma muestra se pueden usar en un algoritmo de software para calcular un parámetro que se correlaciona con la enfermedad o el bienestar de un individuo.

Los aspectos particulares y preferidos de la invención se exponen en las reivindicaciones independientes y dependientes anexas. Los rasgos de las reivindicaciones dependientes se pueden combinar con rasgos de las reivindicaciones independientes y con rasgos de otras reivindicaciones dependientes según sea adecuado y no meramente como se expone explícitamente en las reivindicaciones.

10 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de y se aclararán con referencia a la(s) realización(realizaciones) descrita(s) a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra una vista en 3D de una realización de un sustrato fluídico que se puede usar en las realizaciones de la presente invención.

15 La FIG. 2 ilustra una vista superior de una primera realización de un dispositivo para analizar una muestra de fluido según las realizaciones de la presente invención.

La FIG. 3 ilustra una vista superior de un sustrato fluídico usado en el dispositivo de la FIG. 2.

La FIG. 4 ilustra una vista lateral del dispositivo de la FIG. 2.

20 La FIG. 5 ilustra una vista superior de una segunda realización de un dispositivo para analizar una muestra de fluido según las realizaciones de la presente invención que presenta un recorte para una aguja.

La FIG. 6 ilustra una vista superior de una realización de un sustrato fluídico que presenta un recorte para una aguja, para uso en el dispositivo de la FIG. 5.

La FIG. 7 ilustra una vista lateral del dispositivo de la FIG. 5.

25 La FIG. 8 ilustra una vista superior de una tercera realización de un dispositivo para analizar una muestra de fluido según las realizaciones de la presente invención, que ofrece una estructura de protección para una aguja.

La FIG. 9 ilustra una vista superior de una realización de un sustrato fluídico que presenta una estructura de protección para una aguja, para uso en el dispositivo de la FIG. 8.

La FIG. 10 ilustra una vista lateral del dispositivo de la FIG. 8.

30 La FIG. 11 a la FIG. 17 ilustran un método para fabricar un sustrato fluídico para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención.

La FIG. 18 ilustra una realización de un chip CMOS para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención.

La FIG. 19 ilustra la unión de un chip CMOS con un sustrato fluídico, según las realizaciones de la presente invención.

35 La FIG. 20 ilustra la unión de un chip CMOS con un sustrato fluídico, según las realizaciones de la presente invención, en donde el chip CMOS comprende una interconexión de I/O de silicio.

La FIG. 21 ilustra una realización de un chip CMOS para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS que comprende una almohadilla de I/O.

40 La FIG. 22 ilustra una realización de un chip CMOS para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS que comprende una almohadilla de I/O unida a un sustrato fluídico, en donde una parte del chip CMOS se solapa con el sustrato fluídico.

La FIG. 23 ilustra la unión de un chip CMOS con un sustrato fluídico, según las realizaciones de la presente invención, en donde el chip CMOS comprende un agujero pasante.

45 La FIG. 24 ilustra la unión de un chip CMOS con un sustrato fluídico, según las realizaciones de la presente invención, en donde el sustrato fluídico comprende dos agujeros pasantes.

La FIG. 25 ilustra una vista en 3D de un dispositivo según una realización de la presente invención.

La FIG. 26 ilustra una vista en 3D de un dispositivo autónomo inalámbrico según una realización de la presente invención.

5 La FIG. 27 ilustra una vista superior de una parte de una primera realización de un componente microfluídico para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, el componente microfluídico que comprende micropilares.

La FIG. 28 ilustra una vista en 3D de una parte del componente microfluídico de la FIG. 27.

La FIG. 29 ilustra una vista superior de una parte de una segunda realización de un componente microfluídico para uso en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, el componente microfluídico que comprende micropilares.

10 La FIG. 30 ilustra una vista en 3D de una parte del componente microfluídico de la FIG. 29.

La FIG. 31 ilustra una realización de un dispositivo según las realizaciones de la presente invención en forma de una tarjeta SD.

La FIG. 32 ilustra otra realización de un dispositivo según las realizaciones de la presente invención en forma de una tarjeta SD.

15 La FIG. 33 es una vista en sección transversal de un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, en donde una pluralidad de funcionalidades se soporta por una única tecnología CMOS.

Los dibujos son solamente esquemáticos y no limitativos. En los dibujos, el tamaño de algunos de los elementos puede estar exagerado y no dibujado a escala con propósitos ilustrativos.

Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no se deberá interpretar como limitante del alcance.

20 En los diferentes dibujos, los mismos signos de referencia se refieren a los mismos o análogos elementos.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

25 La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares y con referencia a ciertos dibujos pero la invención no está limitada a los mismos sino solamente por las reivindicaciones. Los dibujos descritos son solamente esquemáticos y no limitativos. En los dibujos, el tamaño de algunos de los elementos puede estar exagerado y no dibujado a escala con propósitos ilustrativos. Las dimensiones y las dimensiones relativas no corresponden a reducciones reales para la práctica de la invención.

30 Además, los términos primero, segundo y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir una secuencia, ya sea temporalmente, espacialmente, en clasificación o de cualquier otra manera. Se tiene que entender que los términos así usados son intercambiables bajo las circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en la presente memoria son capaces de funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en la presente memoria.

35 Por otra parte, los términos superior, debajo y similares en la descripción y en las reivindicaciones se usan con propósitos descriptivos y no necesariamente para describir posiciones relativas. Se tiene que entender que los términos así usados son intercambiables bajo las circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en la presente memoria son capaces de funcionar en otras orientaciones distintas de las descritas o ilustradas en la presente memoria.

40 Se tiene que señalar que el término "que comprende", usado en las reivindicaciones, no se debería interpretar como que está restringido a los medios enumerados a continuación; no excluye otros elementos o pasos. De esta manera se tiene que interpretar como que especifica la presencia de los rasgos, enteros, pasos o componentes indicados a los que se refiere, pero no excluye la presencia o adición de una o más de otros rasgos, enteros, pasos o componentes o grupos de los mismos. De esta manera, el alcance de la expresión "un dispositivo que comprende un medio A y B" no se debería limitar a dispositivos que constan solamente de los componentes A y B. Ello significa que con respecto a la presente invención, los únicos componentes relevantes del dispositivo son A y B.

45 La referencia en toda esta especificación a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. De esta manera, las apariciones de la frase "en una realización" en diversos lugares a lo largo de esta especificación no están necesariamente refiriéndose todas a la misma realización, pero puede. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como sería evidente para un experto ordinario en la técnica a partir de esta descripción, en una o más realizaciones.

50 De manera similar se debería apreciar que en la descripción de las realizaciones ejemplares de la invención, diversos rasgos de la invención se agrupan algunas veces juntos en una única realización, figura o descripción de

los mismos con el propósito de racionalizar la descripción y ayudar en la comprensión de uno o más de los diversos aspectos inventivos. Este método de descripción, no obstante, no se tiene que interpretar como que refleja una intención de que la invención reivindicada requiera más rasgos que los expresamente recitados en cada reivindicación. En su lugar, como reflejan las siguientes reivindicaciones, los aspectos inventivos se encuentran en menos de todos los rasgos de una única realización descrita anteriormente. De esta manera, las reivindicaciones que siguen a la descripción detallada se incorporan expresamente por este medio en esta descripción detallada, con cada reivindicación que es por sí misma como una realización separada de esta invención.

Además, aunque algunas realizaciones descritas en la presente memoria incluyen algunos rasgos pero no otros incluidos en otras realizaciones, combinaciones de rasgos de diferentes realizaciones se pretende que estén dentro del alcance de la invención y formen realizaciones diferentes, como se entendería los expertos en la técnica. Por ejemplo, en las siguientes reivindicaciones, cualquiera de las realizaciones reivindicadas se puede usar en cualquier combinación.

En la descripción proporcionada en la presente memoria, se exponen numerosos detalles específicos. No obstante, se entiende que las realizaciones de la invención se pueden poner en práctica sin estos detalles específicos. En otros casos, métodos, estructuras y técnicas bien conocidos no se han mostrado en detalle a fin de no oscurecer la comprensión de esta descripción.

Donde en las realizaciones de la presente invención se hace referencia a una "muestra de fluido", se hace referencia a cualquier fluido corporal tal como sangre, orina, saliva.

Donde en las realizaciones de la presente invención se hace referencia a una "almohadilla de I/O" o un "contacto de I/O", se hace referencia a un contacto tal como un contacto de metal que permite la entrada y salida de señales eléctricas de un microchip .

Donde en las realizaciones de la presente invención se hace referencia a "CMOS", se hace referencia a un Semiconductor Complementario de Óxido Metálico.

En un primer aspecto la presente invención se refiere a un dispositivo 100 para analizar una muestra de fluido, como por ejemplo se ilustra en la FIG. 26. El dispositivo 100 comprende: un sustrato fluidoico 101 y una tapa 103 unida al sustrato fluidoico 101 que cubre al menos parcialmente el sustrato 101. El sustrato fluidoico 101 comprende un componente microfluídico 102 (ilustrado por una pluralidad de componentes microfluídicos tales como una almohadilla de muestra 102a (= una entrada), un almacenamiento de reactivo 102b, una válvula hermética de uso una sola vez 102c, una primera válvula de gatillo 102d, un mezclador 102e, una línea de retardo 102f, una segunda válvula de gatillo 102g, un calentador 102h y una mecha 102i) incorporado en el sustrato fluidoico 101 configurado para propagar una muestra de fluido a través de fuerza capilar a través del componente microfluídico 102; y un medio para proporcionar una muestra de fluido conectada al componente microfluídico 102. La tapa 103, cubriendo al menos parcialmente el sustrato 101, cierra al menos parcialmente el componente microfluídico 102. En las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluidoico 101 es un sustrato fluidoico de silicio; y la tapa 103 es un chip CMOS.

Ya que el sustrato fluidoico 101 es un sustrato de silicio y la tapa 103 es un chip CMOS, ambos se pueden fabricar usando tecnologías de proceso de silicio compatible con producción en masa. Como ventaja adicional, se pueden usar técnicas de envasado CMOS baratas para unir el sustrato de silicio con el chip CMOS. Esto reduce el coste total del dispositivo y le permite ser usado como un dispositivo desechable y producido en alto volumen.

La FIG. 1 ilustra una vista en 3D de una realización de un sustrato fluidoico 101.

Una vista superior de una realización del dispositivo 100 se ilustra en la FIG. 2, el sustrato fluidoico 101 y la tapa 103 están unidos uno al otro. Una vista superior de un sustrato fluidoico ejemplar 101 usado en el dispositivo de la FIG. 2 se ilustra en la FIG. 3. Una vista lateral de una realización del dispositivo 100 de la FIG. 2 donde el sustrato fluidoico 101 se une a la tapa 103 se ilustra en la FIG. 4.

Un dispositivo 100 según las realizaciones de la presente invención comprende un sustrato fluidoico 101 que está acoplado o unido a una tapa 103. El sustrato fluidoico 101 comprende un componente microfluídico 102. El componente microfluídico 102 puede comprender canales microfluídicos, microrreactivos u otras partes/estructuras microfluídicas que se interconectan para permitir que una muestra de fluido se propague a través del componente microfluídico completo 102. El componente microfluídico 102 puede comprender una pluralidad de micropilares o microestructuras a distancias regulares o irregulares para permitir el filtrado y separación, el accionamiento de válvulas (= función como una válvula), la mezcla de una muestra de fluido durante el flujo capilar. La FIG. 27 ilustra una vista superior de una parte de un componente microfluídico abierto 102 que comprende los micropilares 270 para permitir el filtrado y separación, el accionamiento de válvulas, la mezcla de una muestra de fluido durante el flujo capilar. La FIG. 28 ilustra una vista en 3D del componente microfluídico abierto 102 de la FIG. 27 que comprende los micropilares 270. Los micropilares 270 en la FIG. 27 y la FIG. 28 están colocados para formar un gradiente. Este gradiente es ventajoso para filtrar las partículas más grandes en una primera parte del componente microfluídico 102 y para filtrar las partículas más pequeñas en una segunda parte de componente microfluídico 102. La FIG. 29 y la FIG. 30 ilustran otra realización de un gradiente de micropilares 270 en el componente microfluídico

102. El componente microfluidoico 102 se puede configurar para crear una acción capilar para propagar una muestra de fluido a través del dispositivo 100. Las dimensiones del componente microfluidoico 102 se pueden adaptar para crear una acción capilar en el componente microfluidoico 102 cuando está presente una muestra de fluido. Por ejemplo, las dimensiones y la distancia entre los micropilares 270 en el componente microfluidoico 102 se pueden configurar para crear una acción capilar en el componente microfluidoico 102. Como ventaja, en las realizaciones de la presente invención, el dispositivo 100 no necesita componentes activos adicionales (por ejemplo, una bomba activa) para propagar una muestra de fluido a través del dispositivo 100. De esta manera, la complejidad del dispositivo 100 se reduce en comparación con las implementaciones de la técnica anterior, lo que reduce el coste de fabricación y el consumo de potencia. Como los costes de fabricación son bajos, el dispositivo se puede usar como un dispositivo de análisis de fluido desechable.

Es una ventaja de las realizaciones de la presente invención que se puede lograr un control preciso sobre el flujo de una muestra de fluido en el componente microfluidoico 102 por ejemplo dimensionando correctamente los canales microfluidoicos y/o los tamaños de los micropilares y las distancias que están presentes en el componente microfluidoico 102. Se puede usar estampado litográfico para fabricar el componente microfluidoico 102 en el sustrato fluidoico 101. Es una ventaja que el estampado litográfico de los micropilares y los canales microfluidoicos del componente microfluidoico 102 permita controlar con precisión las dimensiones, el tamaño y la forma de los micropilares y los canales microfluidoicos, controlando por ello con precisión el flujo capilar. Este control preciso sobre las dimensiones, alcanzable a través de procesos litográficos presenta una ventaja en el logro de un flujo lateral más reproducible que tiras de prueba de flujo lateral de última tecnología, que se hacen de papel poroso con flujo lateral incontrolado. Variando las dimensiones sobre la longitud del dispositivo es posible disminuir y/o aumentar la velocidad del flujo de una muestra de fluido donde se desee. Esto permite la implementación de reacciones bioquímicas más complejas que el simple flujo usado en pruebas de inmunoensayo de flujo lateral existentes. La combinación con las funciones implementadas en el chip CMOS unido como una tapa sobre el sustrato fluidoico 101 añade, además, control de temperatura, accionamiento de fluido eléctrico y accionamiento de válvulas, biodetección y lectura integradas donde sea necesario. Por lo tanto llega a ser posible implementar ensayos complejos, incluyendo ensayos de DNA/RNA, proteínas, moléculas y células pequeñas y combinaciones de los mismos en un sistema capilar integrado a partir de fluidos corporales. Por otra parte, la implementación de flujo capilar en silicio con flujo lateral controlado y con control sobre la temperatura y tasa de flujo provoca resultados de prueba de punto de atención más precisos.

En realizaciones de la presente invención, el sustrato fluidoico 101 comprende un medio para proporcionar una muestra de fluido que se conecta al componente microfluidoico 102.

La tapa 103 funciona como una cubierta para el sustrato fluidoico 101 en donde la tapa 103 cierra total o parcialmente el componente microfluidoico 102. La FIG. 25 ilustra una realización de la presente invención en donde la tapa 103 cubre parcialmente el sustrato fluidoico 101. El componente microfluidoico 102 puede ser un componente microfluidoico 102 abierto en el sustrato fluidoico 101. Según realizaciones alternativas de la presente invención, las dimensiones de la tapa 103 pueden ser idénticas a las dimensiones del sustrato fluidoico 101. La tapa 103 puede cubrir completamente o también parcialmente el sustrato fluidoico 101. Cuando el medio para proporcionar una muestra de fluido es una entrada 109 (como se ilustra en la FIG. 26), por ejemplo una almohadilla de muestra 102a, la tapa 103 puede cubrir parcialmente el sustrato fluidoico 101, lo que permite a un usuario acceder a la entrada 109 para depositar una muestra de fluido.

Según las realizaciones de la presente invención, el dispositivo 100 puede comprender además uno o más electrodos que se colocan en el componente microfluidoico 102 del sustrato fluidoico 101. Estos electrodos pueden ser electrodos biocompatibles. Los electrodos se pueden conectar eléctricamente a la tapa 103 y se les permite interactuar con una muestra de fluido en el componente microfluidoico 102 del dispositivo 100 ya que pueden estar en contacto directo con una muestra de fluido en el componente microfluidoico 102. Aunque la tapa 103 en sí misma puede comprender electrodos, es ventajoso separar los electrodos de la tapa 103 para permitir que la tapa 103 sea más pequeña lo que reduce los costes.

Según las realizaciones de la presente invención, el componente microfluidoico 102 puede comprender una bomba capilar.

Según las realizaciones de la presente invención, el medio para proporcionar una muestra de fluido puede ser una aguja integrada 104, por ejemplo fabricada a partir de silicio y que comprende un canal fluidoico interior 105 conectado al componente microfluidoico 102. La aguja 104 puede ser una parte saliente del sustrato fluidoico 101 y se puede colocar para penetrar en el tejido de la piel cuando se presiona contra ese tejido de la piel.

El sustrato fluidoico 101 y la aguja 104 se pueden fabricar de una sola pieza de silicio. Esto simplifica la fabricación del dispositivo 100 según las realizaciones de la presente invención, ya que no se requieren pasos separados para unir una aguja 104 al sustrato fluidoico 101. También, se pueden usar técnicas de procesamiento CMOS estándar para fabricar la aguja 104. Preferiblemente, la aguja 104 es una aguja afilada que permite que el tejido de la piel sea penetrado. El sustrato fluidoico 101 y la aguja 104 ambos se pueden fabricar a partir de silicio. Como ventaja, la resistencia del silicio permite que la aguja 104 sea muy afilada lo que facilita la penetración de la aguja 104 en el

tejido de la piel. Además, la resistencia del silicio permite que el tejido de la piel sea presionado firmemente contra la aguja 104, permitiendo la penetración del tejido de la piel sin doblar o romper la aguja 104.

5 Según las realizaciones de la presente invención, la aguja 104 se puede colocar en un plano horizontal del sustrato
 fluido 101 en donde la aguja 104 se coloca en una pared lateral del sustrato fluido 101. La aguja 104 puede ser
 una parte saliente de una pared lateral del sustrato fluido 101. Según una realización diferente, la aguja 104 se
 puede colocar en un plano horizontal del sustrato fluido 101 en donde la aguja se coloca perpendicular en una
 superficie principal del sustrato fluido 101. Según las realizaciones de la presente invención, la aguja 104 puede
 presentar un canal abierto conectado al componente microfluido 102, en donde, en uso, el tejido de la piel funciona
 como una pared lateral de la aguja 104 cuando se penetra el tejido de la piel.

10 El dispositivo 100 según las realizaciones de la presente invención se puede usar presionando el tejido de la piel de
 un usuario contra la aguja 104. Cuando se usa una fuerza suficiente, la aguja 104 penetra el tejido de la piel,
 permitiendo que la sangre entre en el canal fluido interior 105 de la aguja 104. La aguja 104 comprende una punta
 que está abierta para permitir que una muestra de fluido entre en el canal fluido interior 105. Cuando la aguja es
 15 afilada con un diámetro exterior pequeño (preferiblemente menor que 200 μm) la penetración del tejido de la piel no
 causará ninguna molestia al usuario. Ya que el canal fluido interior 105 de la aguja 104 está conectado al
 componente microfluido 102 del sustrato fluido 101, la sangre puede entrar en el componente microfluido 102.
 Debido a la fuerza capilar, la sangre se propagará a través del componente microfluido 102.

20 La FIG. 1 ilustra una realización del sustrato fluido 101 con una aguja integrada 104 (como parte del sustrato
 fluido 101), la aguja que tiene un canal fluido interior 105 conectado a un componente microfluido 102. El
 componente microfluido 102 puede comprender: una almohadilla de muestra 102a (= una entrada), un
 almacenamiento de reactivo 102b, una válvula hermética de uso una sola vez 102c, una primera válvula de gatillo
 102d, un mezclador 102e, una línea de retardo 102f, una segunda válvula de gatillo 102g, un calentador 102h y una
 mecha 102i. Como se ilustra en la FIG. 1, todos los componentes fluidos en el sustrato fluido 101 están abiertos.
 La tapa 103 puede funcionar como una cubierta para cerrar algunos o todos componentes fluidos.

25 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluido 101 puede comprender un recorte 106 en
 donde la aguja 104 está colocada en el recorte 106. El recorte 106 es una parte retirada del sustrato fluido 101
 para ofrecer protección mecánica para la aguja 104 que reside en el recorte 106.

30 La FIG. 5 ilustra una vista superior de una realización de la presente invención en donde la tapa 103 se une al
 sustrato fluido 101. La FIG. 6 ilustra una vista superior de un sustrato fluido ejemplar 101 de una realización de la
 presente invención. La FIG. 7 ilustra una vista lateral de una realización de la presente invención en donde la tapa
 103 se une al sustrato fluido 101.

35 Como se ilustra en las FIG. 5, 6 y 7, la aguja 104 está situada en un recorte 106 del sustrato fluido 101. El recorte
 106 protege la aguja 104 de que se rompa por ejemplo cuando el dispositivo 100 se inserta en una ranura de un
 dispositivo externo, por ejemplo, un dispositivo móvil tal como un teléfono inteligente, por ejemplo para lectura. La
 pared lateral del sustrato fluido 101 puede presentar el recorte 106. La aguja 104 se puede colocar en el recorte
 106 para permitir a un usuario penetrar el tejido de la piel cuando se presiona firmemente contra el recorte 106.
 Como ventaja adicional, durante la fabricación, la aguja 104 se puede fabricar al tiempo que se fabrica el recorte
 106. Como resultado, se desperdicia menos material ya que solamente necesita ser retirado el material para el
 40 recorte 106, excluyendo el material para la aguja 104. El recorte 106 y la aguja 104 se pueden fabricar usando
 técnicas estándar de procesamiento de silicio.

45 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluido 101 puede comprender una estructura de
 protección 107 para proteger la aguja 104, unida de forma desmontable al sustrato fluido 101. Según las
 realizaciones de la presente invención, la estructura de protección 107 se puede unir al sustrato fluido 101 a través
 de al menos un mecanismo de anclaje 108. La estructura de protección 107 se puede separar rompiendo el al
 menos un mecanismo de anclaje 108. La estructura de protección 107 puede ser parte del sustrato fluido 101 en
 donde el mecanismo de anclaje 108 es un surco en el sustrato fluido 101 para permitir la rotura de la estructura
 de protección 107 en la ranura. La FIG. 8 es una vista superior de tal realización de un dispositivo 100. Como se
 puede ver en la FIG. 9 (se ilustra una vista superior de una realización ejemplar de un sustrato fluido 101 para uso
 50 en un dispositivo según las realizaciones de la presente invención, por ejemplo un dispositivo como se ilustra en la
 FIG. 8), la estructura de protección 107 es parte del sustrato fluido 101 y presenta dos mecanismos de anclaje 108
 que permiten la separación de la estructura de protección 107 del sustrato fluido 101. La FIG. 10 ilustra una vista
 lateral del dispositivo 100 de la FIG. 8.

55 Según las realizaciones de la presente invención, el medio para proporcionar una muestra de fluido es una entrada
 109. La entrada 109 puede ser una mella en el sustrato fluido 101 que está conectada al componente microfluido
 102 por un canal fluido. Para usar el dispositivo, un usuario puede depositar una gota de fluido corporal tal como
 sangre o saliva en la entrada 109 del dispositivo. Debido a la fuerza capilar, el fluido corporal se propagará a través
 del componente microfluido 102.

La FIG. 26 ilustra un dispositivo 100 desmontado según las realizaciones de la presente invención, que comprende un sustrato fluídico 101 que comprende una entrada 109 y un componente microfluídico 102, una tapa 103 y un envase 110. El envase 110 puede comprender una base y una parte superior que se pueden montar juntas para envasar el sustrato fluídico 101 y la tapa 103, protegiendo de esta manera éstas de influencias ambientales tales como el polvo. El envase puede comprender un orificio pasante 260 para depositar una muestra de fluido en una entrada 109 del sustrato fluídico 101. Cuando todas las partes están ensambladas, el dispositivo 100 puede funcionar como un dispositivo inalámbrico autónomo para analizar una muestra de fluido.

Según las realizaciones de la presente invención, al menos una parte de la tapa 103 puede estar en contacto con la muestra de fluido cuando la muestra de fluido está presente en el dispositivo 100. Como la tapa 103 es un chip CMOS, la circuitería electrónica presente en una superficie del chip puede estar en contacto directo con la muestra de fluido cuando la tapa 103 está funcionando como una pared lateral de un componente microfluídico 102 abierto en el sustrato fluídico 101. En este caso, el lado del chip que comprende circuitería electrónica puede estar unido a un componente microfluídico 102 abierto del sustrato fluídico 101 en donde la circuitería electrónica se alinea con partes del componente microfluídico 102 donde se desea la interacción con una muestra de fluido. Como ventaja, esto puede mejorar la interacción entre la circuitería electrónica y la muestra de fluido.

Según las realizaciones de la presente invención, la tapa 103 puede comprender capas de unión para permitir la unión de la tapa 103 al sustrato fluídico 101.

Según las realizaciones de la presente invención, un primer lado del sustrato fluídico 101 que comprende un componente microfluídico 102 abierto se puede unir a un primer lado del chip CMOS 103 que comprende al menos un componente eléctrico.

Según una realización, la tapa 103 comprende una capa de transistores, la capa de transistores que está conectada eléctricamente a al menos un componente eléctrico, el componente eléctrico que es al menos uno de los siguientes: circuitería de biodetección, electrodos para propósitos de detección, electrodos para propósitos de manipulación de fluido, circuitería para propósitos de comunicación de datos, circuitería para propósitos de comunicación de datos inalámbrica, sensores de temperatura, electrodos calentadores para control de la temperatura o ciclos de temperatura y sensores de fluidos y electrodos para control de la viscosidad fluídica. La circuitería para comunicación de datos inalámbrica puede comprender disposiciones para comunicación a través de una radio Bluetooth o un módulo WiFi para transmitir de forma inalámbrica datos desde la circuitería electrónica en la tapa 103. Como ventaja, el dispositivo 100 puede comunicar con un dispositivo externo tal como un dispositivo móvil que se puede usar para procesar aún más los datos.

La tapa 103 es un chip CMOS. Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS comprende un sustrato de silicio 111, una capa de transistores 112, al menos un componente eléctrico conectado eléctricamente a la capa de transistores 112 y al menos una capa de unión 115. El al menos un componente eléctrico puede ser circuitería de biodetección, electrodos para propósitos de detección, electrodos para propósitos de manipulación de fluido, circuitería para propósitos de comunicación de datos, circuitería para propósitos de comunicación de datos inalámbrica, sensores de temperatura, electrodos calentadores para control de la temperatura y sensores de fluidos y electrodos para control de la viscosidad fluídica.

Una realización particular de una tapa 103 según las realizaciones de la presente invención se ilustra en la FIG. 18. En esta realización, el chip CMOS 103 comprende un sustrato de silicio 111. Encima del sustrato de silicio 111 puede estar presente una capa de transistores 112. Encima de la capa de transistores 112 puede estar presente una capa de interconexión 113. Encima de la capa de transistores 112, puede estar presente al menos un componente eléctrico conectado eléctricamente a la capa de transistores 112 a través de la capa de interconexión 113. La capa de interconexión 113 puede comprender una pluralidad de capas de metal. Según las realizaciones de la presente invención, encima de la capa de transistores 112, pueden estar presentes una capa de unión 115 y al menos un electrodo 114. El electrodo 114 se puede conectar eléctricamente a la capa de transistores a través de la capa de interconexión 113.

Según las realizaciones de la presente invención, el al menos un componente eléctrico puede ser un electrodo biocompatible que esté libre de corrosión de fluidos y sea inerte químicamente. Según una realización específica, el al menos un electrodo 114 es un electrodo de estaño.

Según las realizaciones de la presente invención, la capa de unión 115 puede ser una capa que permite la unión del chip CMOS 103 al sustrato fluídico 101 a temperaturas y voltajes bajos. Esto es ventajoso ya que estas condiciones no dañan el chip CMOS, ni tampoco dañan los reactivos o por ejemplo las proteínas que se pueden proporcionar sobre el sustrato microfluídico 101. Según una realización específica, la capa de unión 115 puede ser una capa de SiO₂ o de polímero.

La FIG. 19 ilustra un dispositivo 100 según las realizaciones de la presente invención, en donde un chip CMOS 103 que se ilustra en la FIG. 18 está unido a un sustrato fluídico 101. El lado del chip CMOS 103 que comprende la capa de unión 115 y el electrodo 114 está unido al lado del sustrato fluídico 101 que comprende un componente microfluídico 102 abierto. Esto significa que el chip CMOS 103 que se ilustra en la FIG. 18 está volteado al revés con

respecto a su posición que se ilustra en la FIG. 18. El electrodo 114 está por ello en contacto directo con una muestra de fluido presente en el componente microfluídico 102. La capa de unión 115 se usa para unir el chip CMOS 103 al sustrato fluídico 101.

5 Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS 103 puede comprender al menos una conexión de I/O de silicio 116, como se ilustra en la FIG. 20. La conexión de I/O de silicio 116 puede ser una abertura trasera a través del sustrato 111 para acceder a señales eléctricas del chip CMOS 103 en la capa de transistores 112. Además, aún en realizaciones alternativas, la conexión de I/O de silicio 116 puede ser una abertura trasera a través tanto del sustrato 111 como de la capa de transistores 112 para acceder a señales eléctricas del chip CMOS 103 en la capa de interconexión 113. La FIG. 20 ilustra el dispositivo 100 en donde un chip CMOS 103 está unido a un sustrato fluídico 101 y en donde el chip CMOS 103 presenta una conexión de I/O de silicio 116 a través tanto del sustrato 111 como de la capa de transistores 112.

15 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico puede comprender un componente microfluídico 102 abierto y el sustrato fluídico se puede cubrir parcialmente por el chip CMOS 103. Es ventajoso que una parte del componente microfluídico 102 no esté cubierto ya que esto permite que sean aplicados/moteados reactivos en partes abiertas específicas del componente microfluídico 102. En este caso, no se necesitan agujeros pasantes extra para aplicar reactivos después de la unión del sustrato fluídico 101 al chip CMOS 103. También es ventajoso que el área del chip CMOS sea más pequeña, ya que la electrónica activa es la parte más cara del desechable.

20 Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS 103 puede comprender además al menos una almohadilla de I/O 117. La al menos una almohadilla de I/O 117 se puede situar en la capa de interconexión 113.

25 La FIG. 21 ilustra una realización de un chip CMOS 103. El chip CMOS 103 comprende un sustrato de silicio 111. Encima del sustrato de silicio está presente una capa de transistores 112. Encima de la capa de transistores 112, está presente una capa de interconexión 113. La capa de interconexión 113 puede comprender una pluralidad de capas de metal para interconectar la capa de transistores 112 con los componentes eléctricos. Encima de la capa de transistores 112, están presentes una capa de unión 115, una almohadilla de I/O 117 y, en la realización ilustrada, una pluralidad de electrodos 114. Los electrodos 114 están conectados eléctricamente a la capa de transistores 112 a través de la capa de interconexión 113. La almohadilla de I/O 117 también está conectada eléctricamente a la capa de transistores 112 a través de la capa de interconexión 113.

30 Según las realizaciones de la presente invención, una primera parte de una primera superficie principal del chip CMOS 103 puede cubrir el sustrato fluídico 101, una segunda parte de la primera superficie principal del chip CMOS 103 puede no cubrir el sustrato fluídico 101. En estas realizaciones, el chip CMOS 103 puede o bien ser mayor que el sustrato fluídico 101 o bien puede estar desplazado lateralmente con respecto al sustrato fluídico 101 de manera que una parte del chip CMOS 103 forme un saliente con respecto al sustrato fluídico 101. La segunda parte de la primera superficie principal del chip CMOS 103 puede comprender al menos una almohadilla de I/O 117 para tener acceso a la almohadilla de I/O 117.

35 La FIG. 22 ilustra un chip CMOS 103 como se ilustra en la FIG. 21, unido a un sustrato fluídico 101. Una primera parte del chip CMOS 103 al menos parcialmente y en la realización ilustrada, cubre completamente el sustrato fluídico 101 en donde los electrodos 114 están en contacto directo con una muestra de fluido cuando está presente en el componente microfluídico 102 del dispositivo 100. Las capas de unión 115 se usan para unir una primera parte del chip CMOS 103 al sustrato fluídico 101. Una segunda parte del chip CMOS 103 forma un saliente que no cubre el sustrato fluídico 101. La segunda parte comprende la almohadilla de I/O 117. Como ventaja, este saliente permite un fácil acceso a la almohadilla de I/O 117. Esto permite que planteamientos estándar de dimensiones de almohadilla de I/O y envasado sean usados para insertar el sustrato en ranuras usadas típicamente para tarjetas inteligentes. Es una ventaja adicional que no se requieren pasos de procesamiento adicionales para fabricar conexiones de I/O de silicio (por ejemplo un agujero a través del sustrato y la capa de transistores) para acceder a señales eléctricas en el chip CMOS 103.

Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico 101 comprende además al menos una guía de ondas óptica para permitir la excitación óptica y detección de la muestra de fluido cuando está presente en el dispositivo 100.

40 Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluídico 101 o la tapa 103 comprende al menos un agujero pasante para la aplicación de un reactivo bioquímico a una región del componente microfluídico 102 o a una región de la tapa 103. Los agujeros pasantes en el sustrato fluídico 101 o la tapa 103 permiten la aplicación de reactivos bioquímicos a regiones específicas del componente microfluídico 102 o a regiones específicas de la tapa 103. Esto es ventajoso ya que permite que los reactivos sean aplicados después de la fijación de la tapa 103 al sustrato fluídico 101.

Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS 103 puede comprender al menos un agujero pasante 118. Cuando está unido al sustrato fluídico 101, el agujero pasante 118 en el chip CMOS 103 permite el moteado de reactivo en una ubicación específica del componente microfluídico 102 en el sustrato fluídico 101 o en

una parte específica del chip CMOS 103. La FIG. 23 ilustra tal realización en donde el chip CMOS 103 comprende un agujero pasante 118. En esta realización, el chip CMOS comprende además una conexión de I/O de silicio 116. Como se ilustra, el chip CMOS 103 cubre completamente una parte del sustrato fluídico 101.

5 Según las mismas realizaciones o alternativas de la presente invención, un primer lado del sustrato fluídico 101 comprende el componente microfluídico 102 abierto. El otro lado, opuesto al lado donde se proporciona el componente microfluídico 102, puede comprender al menos un agujero pasante 119. El agujero pasante 119 permite el moteado de reactivo en una ubicación específica del componente microfluídico 102 en el sustrato fluídico 101 o en una parte específica del chip CMOS 103. La FIG. 24 ilustra tal realización en donde el sustrato fluídico comprende dos agujeros pasantes 119. Una parte del chip CMOS 103 cubre el sustrato fluídico 101, la parte que no cubre el sustrato fluídico 101 pero que forma un saliente comprende una almohadilla de I/O 117.

10 Según las realizaciones de la presente invención, la tapa 103 se puede unir al sustrato fluídico 101 usando un polímero, que puede ser preferiblemente un polímero estampado litográficamente. El material para formar la unión entre la tapa 103 y el sustrato fluídico 101 debería ser adecuado para realizar una unión Si-Si, preferiblemente a temperatura baja, por ejemplo a temperatura ambiente. Esto es compatible los circuitos CMOS que están presentes en la tapa 103 y que no deberían ser destruidos por el proceso de unión y con los reactivos que están presentes sobre o en el sustrato fluídico 101 y que tampoco deberían ser destruidos por el proceso de unión. Materiales de unión adecuados para la unión de la tapa 103 al sustrato fluídico 101 son, por ejemplo PDMS fotoestampable, obtenible de Dow Corning; SU8, obtenible de Micr Chem; u OSTE, obtenible de Mercene Labs. Estos materiales de unión todos tienen la temperatura ambiente como temperatura de unión.

15 Según otra realización de la presente invención, la tapa 103 se une al sustrato fluídico 101 usando una técnica de envasado compatible con CMOS. El uso de técnicas de envasado de CMOS se puede usar cuando el sustrato fluídico 101 es un sustrato de silicio y la tapa 103 es un chip CMOS.

20 Según las realizaciones de la presente invención, el dispositivo 100 puede comprender además contactos de metal conectados eléctricamente a la tapa 103 para la lectura de señales eléctricas de la tapa 103. Los contactos de metal se pueden situar en la tapa 103, conectados eléctricamente a la circuitería electrónica en la tapa 103. La posición y forma de los contactos de metal se pueden seleccionar según estándares, lo que permite la inserción del dispositivo en ranuras estandarizadas tales como ranuras para tarjetas de memoria (por ejemplo, tarjetas de memoria CompactFlash, SmartMedia, MultiMedia Card o Secure Digital (SD)) que se usan comúnmente en dispositivos de comunicación tales como dispositivos móviles. La inserción del dispositivo 100 en un dispositivo móvil permite el procesamiento de las señales eléctricas desde la tapa 103 por un procesador y/u otros componentes electrónicos presentes en el dispositivo móvil. Por ejemplo, se puede usar un procesador de un teléfono inteligente para procesar señales eléctricas y/o para visualizar datos.

25 Según las realizaciones de la presente invención, al menos una parte del sustrato fluídico 101 y/o la tapa 103 se pueden fabricar de un material transparente para permitir la inspección óptica de una muestra de fluido cuando la muestra de fluido está presente en el componente microfluídico 102. La parte del sustrato fluídico 101 que se fabrica a partir de un material transparente puede ser parte del componente microfluídico 102 del dispositivo 100. La parte transparente puede ser una pared lateral del componente microfluídico 102 del dispositivo 100. El material transparente permite la inspección óptica de una muestra de fluido en el dispositivo 100. Un detector óptico se puede usar para inspeccionar ópticamente una muestra de fluido, a fin de, por ejemplo, detectar un analito. El detector óptico puede ser un sensor de imagen que puede ser parte de un dispositivo externo o puede estar integrado en el dispositivo 100. El material transparente puede ser un óxido o polímero transparente. Para propósitos de microscopía, una parte de la tapa 103 o una parte del sustrato fluídico 101 puede ser transparente. Para propósitos de generación de imágenes sin lente, una parte de la tapa 103 y una parte del sustrato fluídico 101 pueden ser transparentes para permitir trabajar en modo de transmisión en donde se puede usar una fuente de radiación para irradiar un objeto en una muestra de fluido en el dispositivo 100 a través de la parte transparente de la tapa 103 y se puede usar un detector para detectar señales del objeto irradiado a través de la parte transparente del sustrato fluídico 101. Las señales pueden ser patrones de difracción de un objeto irradiado en la muestra de fluido.

30 La FIG. 33 ilustra un dispositivo 100 según las realizaciones de la presente invención, donde un sustrato fluídico 101 y una tapa 103 están unidos uno al otro. El sustrato fluídico 101 comprende diferentes componentes microfluídicos para análisis multiómico, en la realización ilustrada que comprende una pluralidad de cámaras 330, 331, 332, 333 y los canales microfluídicos (no ilustrados). Las cámaras pueden tener diferentes profundidades, dependiendo de su función y del tipo de medición que se realiza. Las cámaras pueden estar separadas por válvulas que se pueden accionar de cualquier forma adecuada, por ejemplo por fuerzas fluídicas o por electricidad. Los electrodos para el accionamiento se pueden proporcionar en el sustrato fluídico 101 o en la tapa 103. El chip CMOS de la tapa 103 de esta manera puede incorporar diferentes funcionalidades, tales como por ejemplo un generador de imágenes microscópico CMOS 334, detectores ópticos CMOS 335, 336 y circuitería eléctrica CMOS 337 para calentamiento y/o detección. El generador de imágenes microscópico CMOS 334 puede comprender píxeles activos CMOS para la lectura de señales ópticas a partir de la muestra de fluido en el componente microfluídico 102. El detector óptico CMOS 335 comprende un resonador óptico 338. Una guía de ondas 339 puede estar presente para el transporte de luz de medición desde una ubicación del chip CMOS 103 a otra ubicación. La guía de ondas se puede usar, por ejemplo, para irradiar la muestra para realizar microscopía sin lente. Además, se pueden proporcionar filtros en el

sustrato fluídico 101 o en la tapa 103 para rechazar excitación óptica de emisión, para permitir la medición de una señal fluorescente. También se pueden proporcionar filtros multispectrales en el sustrato fluídico 101 o en la tapa, para medición de señales fluorescentes con múltiples colores.

5 De esta forma, la detección de diferentes tipos de marcadores se puede realizar dentro de un único dispositivo de detección, preferiblemente desechable, según las realizaciones de la presente invención.

10 Según las realizaciones de la presente invención, la forma del dispositivo 100 permite la inserción en un dispositivo de comunicación móvil. Según las realizaciones de la presente invención, el dispositivo 100 tiene la forma/dimensiones de una tarjeta de memoria. Es una ventaja de las realizaciones de la presente invención que las dimensiones del dispositivo 100 pueden estar de acuerdo con los estándares, por ejemplo, de acuerdo con los estándares de tarjetas de memoria usadas en dispositivos móviles tales como: tarjetas de memoria CompactFlash, SmartMedia, MultiMedia Card, Secure Digital o cualquier otro tipo.

15 Las FIG. 31 y 32 ilustran una realización de la presente invención en donde el dispositivo 100 tiene la forma de una tarjeta SD. Dentro del recorte 106 (que siempre está presente de acuerdo con los estándares de tarjetas SD), está presente una aguja 104. En el otro lado de la tarjeta SD, están presentes los contactos de metal y conectados eléctricamente a la tapa 103 para permitir la lectura de señales eléctricas a partir de la tapa 103 que se pueden procesar además por el dispositivo en el que se inserta la tarjeta SD.

Según las realizaciones de la presente invención, la tapa 103 o el sustrato fluídico 101 puede comprender además un compartimiento para la alimentación del dispositivo 100, tal como un compartimiento de baterías (no ilustrado) que se conecta eléctricamente con la tapa 103.

20 En un segundo aspecto las realizaciones de la presente invención se refieren a un método para fabricar un dispositivo como se describe en el primer aspecto de la presente invención. El método comprende: proporcionar un sustrato fluídico 101; proporcionar una tapa 103; unir el sustrato fluídico 101 a la tapa 103 para cerrar el sustrato fluídico 101 al menos parcialmente; caracterizado por que: el sustrato fluídico 101 es un sustrato fluídico de silicio y la tapa 103 es un chip CMOS; y en donde el sustrato fluídico 101 se une a la tapa 103 usando un proceso de unión compatible con CMOS.

25 Es ventajoso que el sustrato fluídico 101 se una a la tapa 103 usando un proceso de unión compatible con CMOS. En los dispositivos de última tecnología, se realiza la unión usando técnicas de unión de temperatura/voltaje alto. Estas técnicas de unión pueden dañar la circuitería electrónica presente en el chip CMOS y/o los reactivos presentes en el sustrato microfluídico 101. El uso de una unión compatible con CMOS permite la unión a temperaturas/voltajes más bajos y por lo tanto preserva la circuitería electrónica de la tapa 103 y los reactivos presentes en el sustrato microfluídico 101. Según las realizaciones de la presente invención, la unión se puede realizar a través de un proceso de unión de oblea a oblea o molde a oblea tal como unión óxido a óxido directa o unión a través de un polímero moldeable. Adicionalmente, también puede ser ventajoso ser capaz de realizar la unión a una temperatura baja en caso de que algunos reactivos ya estén moteados en uno de los sustratos durante el flujo de fabricación.

35 El sustrato fluídico 101 se puede fabricar usando una combinación de estructuras gruesas y finas en una única pieza de sustrato de silicio mediante una combinación de dos máscaras duras, protección y desprotección de capas, grabado des estructuras gruesas y grabado de estructuras finas. Las estructuras finas pueden ser estructuras configuradas para permitir una succión capilar controlada en el componente microfluídico 102 del dispositivo 100. Las estructuras finas pueden comprender los micropilares 270 y/u otras microestructuras. Las estructuras gruesas pueden ser estructuras para almacenar volúmenes de fluidos más grandes, por ejemplo, almacenamiento de reactivos 102b para almacenamiento de reactivos o una mecha 102i. Es una ventaja usar silicio en lugar de materiales microfluídicos más comunes tales como vidrio o polímeros ya que el grabado anisotrópico muy alto de silicio provoca estructuras finas con relaciones de aspecto extremadamente altas. Los micropilares 270 de silicio típicamente tienen dimensiones laterales desde 1 um hasta 20 um con relaciones de aspecto de 20-50. Las relaciones de aspecto altas son ventajosas en que tienen una relación de superficie a volumen alta, esencial para el flujo capilar. Las estructuras finas de relación de aspecto alta, combinadas con las estructuras gruesas permiten implementar funciones fluidicas capilares más complejas en una huella más compacta que se puede lograr con cualquier otro material. Funciones más complejas incluyen separación (por ejemplo, de células a partir de moléculas), mezcla, accionamiento de válvulas, reacciones controladas térmicamente,... Por otra parte, el silicio es un material inerte con claras ventajas hacia la implementación de reacciones bioquímicas. La ventaja del dispositivo desechable totalmente integrado extremadamente compacto resulta del uso avanzado de silicio, tanto para el sustrato fluídico como para la tapa CMOS. La huella reducida también provoca un coste reducido del dispositivo entero.

50 Según las realizaciones de la presente invención, proporcionar un sustrato fluídico 101 comprende proporcionar un sustrato de silicio 201, ilustrado en la FIG. 11 y estampar el sustrato de silicio para formar un componente microfluídico 102 y un medio para proporcionar una muestra de fluido en el dispositivo 100, el componente microfluídico 102 que se configura para propagar una muestra de fluido a través de una fuerza capilar a través del dispositivo 100.

Según las realizaciones de la presente invención, proporcionar un sustrato fluidoico 101 comprende: proporcionar un sustrato de silicio 201, proporcionando una máscara de óxido 202, estampando la máscara de óxido 202 usando una primera capa de máscara estampable 210, para crear estructuras finas 203 en la máscara de óxido 202 (FIG. 12); proporcionar una capa de protección 204 para proteger la máscara de óxido estampada; estampar estructuras gruesas en una segunda capa de máscara estampable 211 (FIG. 13); grabado de las estructuras gruesas 205 en el sustrato de silicio 201 a través de la segunda capa de máscara 211 (FIG. 14); retirar la segunda capa de máscara 211 y crecer óxido 206 (FIG. 15) para proteger las estructuras gruesas 205; retirar la capa de protección 204 (FIG. 16) y grabar las estructuras finas 203 usando la capa de óxido 206 como una máscara de grabado (FIG. 16); retirar el óxido 206 (FIG. 17). La estructura resultante es un sustrato fluidoico 101 que se puede usar en un dispositivo según las realizaciones del primer aspecto de la presente invención.

Las FIG. 11-17 ilustran cómo se puede fabricar el sustrato fluidoico 101. Según las realizaciones de la presente invención, el sustrato fluidoico 101 se puede fabricar realizando:

- Estampación de estructuras finas 203 que comprende: proporcionar un sustrato de silicio 201, proporcionar una máscara de óxido 202, estampar la máscara de óxido 202 para crear estructuras finas 203 en la máscara de óxido 202;
- suministro de una capa de protección 204 para proteger el óxido 202;
- realización de litografía de estructuras gruesas 205;
- realización de grabado de las estructuras gruesas 205;
- crecimiento de óxido 206 para proteger las estructuras gruesas 205 en donde la capa de protección 204 en las estructuras finas 203 previene el crecimiento de óxido;
- retirada de la capa de protección 204 y grabado de las estructuras finas 203;
- retirada del óxido 206.

Según las realizaciones de la presente invención, la capa de protección 204 puede ser una capa de nitruro.

Según las realizaciones de la presente invención, proporcionar el chip CMOS 103 comprende: proporcionar un sustrato de silicio 111, fabricar una capa de transistores 112 encima del sustrato de silicio y proporcionar una capa de interconexión 113 encima de la capa de transistores. La capa de interconexión puede comprender al menos una capa de metal. El chip CMOS 103 se fabrica usando técnicas estándar de proceso CMOS.

Además, en la parte superior de los flujos de proceso CMOS estándar, se pueden depositar o estampar componentes adicionales en la capa de interconexión 113 tales como electrodos biocompatibles, una capa de unión, almohadillas de I/O u otros componentes.

Según las realizaciones de la presente invención, los agujeros pasantes 109, 118 se pueden grabar a través del sustrato fluidoico 101 o el chip CMOS 103 para permitir el acceso fluidoico para la aplicación de reactivos al sustrato fluidoico 101 o chip CMOS 103. Los agujeros pasantes en el chip CMOS 103 se pueden fabricar mientras que se fabrican las interconexiones de I/O de silicio 116 en el chip CMOS 103. Los agujeros pasantes en el sustrato fluidoico 101 se pueden fabricar adelgazando primero el sustrato fluidoico 101 y luego grabando los agujeros pasantes.

Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS 103 se puede unir al sustrato fluidoico 101 usando un proceso de unión de molde a oblea o de oblea a oblea.

Para acceder a señales eléctricas del chip CMOS 103, se pueden proporcionar los contactos de I/O de silicio 116. Según las realizaciones de la presente invención, los contactos se pueden fabricar adelgazando el sustrato de silicio 111 del chip CMOS 103 y realizando un grabado trasero sobre el sustrato de silicio 111 para obtener acceso a una capa de metal de la capa de interconexión 113.

Alternativamente, se puede proporcionar un chip CMOS 103 que comprende una almohadilla de I/O 117 en un primer lado del chip 103, en donde el primer lado del chip CMOS 103 se une al sustrato fluidoico 101 y en donde el primer lado del chip CMOS 103 que comprende la almohadilla de I/O 117 no cubre el sustrato fluidoico 101. Esto, por ejemplo, se ilustra en la FIG. 22. La almohadilla de I/O 117 es accesible cuando el chip CMOS 103 se une al sustrato fluidoico 101. La almohadilla de I/O 117 se puede usar como un contacto de metal en una tarjeta de memoria.

Según las realizaciones de la presente invención, el chip CMOS 103 se une al sustrato fluidoico 101 al tiempo que se alinea al menos un componente eléctrico en un primer lado de un chip CMOS 103 con el componente microfluidico 102. Por ejemplo, los electrodos de detección y accionamiento en el primer lado del chip CMOS 103 están alineados con un lado de detección o accionamiento en el sustrato fluidoico 101. Esto permite el contacto directo de una muestra de fluido con los componentes eléctricos presentes en el chip CMOS 103 cuando está presente una muestra de fluido en el dispositivo 100.

Según las realizaciones de la presente invención, las superficies del sustrato fluídico 101 y la tapa 103 se recubren parcial o totalmente para modificar las interacciones de la superficie con la muestra de fluido. Las superficies pueden ser superficies interiores del componente microfluídico 102 o una superficie del chip CMOS 103 que está unida al sustrato fluídico 101. En particular aquellas partes de la superficie del chip CMOS 103 que están en contacto con una muestra de fluido presente en el componente microfluídico 102. El recubrimiento puede ser un recubrimiento hidrófilo.

Las superficies del componente microfluídico 102 y/o el lado del chip CMOS 103 unido al sustrato fluídico 101 se pueden hacer hidrófilas a fin de mejorar el comportamiento de humectación de las superficies, fomentando por ello el flujo capilar. Las superficies también se pueden tratar a fin de evitar la absorción o la adhesión de biomoléculas en las paredes. El recubrimiento se puede hacer por ejemplo mediante recubrimiento por vapor con silanos. Según las realizaciones de la presente invención el recubrimiento se puede realizar localmente en ciertas partes del sustrato fluídico 101 (por ejemplo, en algunos canales microfluídicos) o en ciertas partes del chip CMOS 103.

Según las realizaciones de la presente invención, se fabrica al menos un agujero pasante en el sustrato fluídico 101 grabando primero el agujero pasante y luego llenando los agujeros pasantes con un óxido de polímero transparente.

Las realizaciones de la presente invención mejoran la funcionalidad, portabilidad y capacidad de fabricación de dispositivos de punto de atención desechables compactos. Una realización particular de la presente invención es un dispositivo de silicio totalmente integrado con una aguja o una entrada para la toma de sangre o cualquier otro fluido corporal. El dispositivo presenta un sistema fluídico capilar para la propagación de una muestra de fluido a través del dispositivo a través de acción capilar. Una bomba capilar que funciona como la zona de mecha del sistema fluídico capilar se puede usar para propagar la muestra de fluido en el dispositivo. Un chip detector que lee señales producidas por reacciones de detección bioquímicas dentro del sistema capilar se puede usar para añadir funcionalidad de biodetección al dispositivo. Además, el dispositivo presenta una interfaz de comunicación de datos para enviar datos a un ordenador personal, una unidad de cálculo, teléfono inteligente o cualquier otro dispositivo de comunicación inalámbrica. El dispositivo puede funcionar como un sistema autónomo, en donde una interfaz de potencia tal como una batería alimenta circuitería electrónica tal como un microchip en el dispositivo. Alternativamente, el dispositivo se puede alimentar a través de un puerto de comunicación del dispositivo.

El dispositivo puede comprender además estructuras de manipulación fluídica incluyendo filtrado, mezcla, estructuras de válvulas. Una estructura de protección con una zona de corte para proteger y evitar romper la aguja antes de su uso puede estar presente para evitar la contaminación antes de su uso. Estructuras tales como las estructuras de manipulación fluídica controlables eléctricamente incluyendo electrohumectación, manipulación electro y dielectroforética pueden estar presentes para interactuar con una muestra de fluido en el dispositivo. Pueden estar presentes calentadores controlables electrónicos para controlar con precisión la temperatura del chip o con propósitos de ciclo térmico.

Otra realización ejemplar de la presente invención incluye una manera elegante, de bajo coste y compacta para fabricar todas las funciones anteriores proporcionando un sustrato de silicio que puede comprender canales definidos mediante litografía, micropilares y microestructuras de diversas formas fabricados mediante Grabado por lones Reactivos profundo y diseñados para funcionar como una plataforma de fluido capilar. El sustrato de silicio puede tener una disposición para hacer una aguja y una zona de recorte para proteger la aguja. El sustrato de silicio puede tener diferentes profundidades de grabado que permiten un control preciso sobre el volumen y flujo capilar de una muestra de fluido en el dispositivo. El sustrato de silicio se puede cerrar por un sustrato CMOS (= tapa 103) que comprende electrónica CMOS que contiene una capa de transistores. La electrónica se puede diseñar para proporcionar una funcionalidad incluyendo detección, actuación, señalización, procesamiento de datos y comunicación de datos y por lo tanto sustituye el instrumento de punto de atención. Algunos de los electrodos pueden estar en contacto directo con el fluido, estos electrodos se pueden proteger de una manera compatible con el fluido. El sustrato de silicio se puede cerrar por el sustrato CMOS uniendo ambos sustratos de una manera libre de fugas y biocompatible. Esto se puede hacer a través de un proceso de unión de oblea a oblea o de molde a oblea tal como una unión a través de un polímero estampable. Las superficies interiores del sustrato de silicio que pueden estar en contacto con los fluidos corporales pueden presentar una capa hidrófila a través de recubrimiento de los canales interiores. Adicionalmente, se pueden fabricar en el sustrato de silicio agujeros pasantes de oblea para suministrar reactivos después de que se haya unido el dispositivo. Para cada análisis, se pueden suministrar diferentes reactivos. Como ventaja, el mismo dispositivo llega a ser configurable para diferentes enfermedades añadiendo simplemente reactivos a través de los orificios pasantes en el último paso de producción. El dispositivo se puede fabricar usando pasos de procesamiento compatibles con CMOS que disminuyen el coste de producción y permiten que el dispositivo sea usado como un dispositivo desechable.

Además, el dispositivo puede comprender componentes para permitir la interconexión con interfaces estándar de usuario. Por ejemplo, el uso de tal dispositivo como una tarjeta inteligente en dispositivos de comunicación inalámbrica insertado en ranuras típicamente previstas para tarjetas inteligentes. Por ejemplo, el uso de tal dispositivo junto con una batería compacta y barata y dispositivo de comunicación de bajo coste (por ejemplo, Bluetooth, NFC). Por ejemplo, el uso de tal dispositivo junto con una interfaz de comunicación cableada (por ejemplo, USB).

Las realizaciones de la presente invención se pueden usar para detectar el DNA/RNA a partir de fluidos corporales y realizar un análisis para detectar: mutaciones (ascendencia, dosificación de fármacos, predisposición a enfermedades), miRNA (marcador para el cáncer y otras enfermedades), DNA/RNA patógeno (enfermedades infecciosas como HepC, HIV, etc.), DNA microbioma. Además, el dispositivo se puede usar para detectar proteínas tales como biomarcadores para una enfermedad específica (cáncer, Alzheimer, enfermedades infecciosas, enfermedades del corazón, cáncer, etc.). Además, el dispositivo se puede usar para detectar moléculas pequeñas y metabolitos para revelar información metabólica (colesterol). Además, el dispositivo se puede usar para detectar biomarcadores de exosomas. Además, el dispositivo se puede usar para realizar microscopía para realizar un recuento de sangre, analizar células presentes en la sangre (por ejemplo, células tumorales circulantes), identificar agentes infecciosos (por ejemplo, malaria) y detectar trastornos de la sangre (por ejemplo, anemia de células falciformes).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para analizar una muestra de fluido, el dispositivo que comprende:
- un sustrato fluídico (101) que comprende:
 - una tapa (103) unida al sustrato fluídico (101) que cubre al menos parcialmente el sustrato fluídico (101) y que cierra al menos parcialmente el componente microfluídico (102);
- 5
- caracterizado por que:
- el sustrato fluídico (101) es un sustrato fluídico de silicio y en donde la tapa (103) es un chip CMOS.
2. El dispositivo (100) según la reivindicación 1, en donde al menos una parte de la tapa (103) está en contacto con la muestra de fluido cuando la muestra de fluido está presente en el dispositivo (100).
- 10
3. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la tapa (103) comprende una capa de transistores, la capa de transistores que se conecta eléctricamente a al menos un componente eléctrico, el componente eléctrico que es al menos uno de los siguientes: circuitería de biodetección, electrodos para propósitos de detección, electrodos para propósitos de manipulación de fluidos, circuitería para propósitos de comunicación de datos, circuitería para propósitos de comunicación de datos inalámbrica, sensores de temperatura, electrodos calentadores para control de temperatura y sensores de fluido y electrodos para control de la viscosidad fluídica.
- 15
4. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el medio para proporcionar una muestra de fluido es una aguja integrada (104) fabricada de silicio y que comprende un canal fluídico interior (105) conectado al componente microfluídico (102) y en donde la aguja (104) es una parte saliente del sustrato fluídico (101) y colocada para penetrar el tejido de la piel cuando se presiona contra el tejido de la piel.
- 20
5. El dispositivo (100) según la reivindicación 4 en donde el sustrato fluídico (101) comprende un recorte (106) y en donde la aguja (104) se coloca en el recorte (106).
6. El dispositivo (100) según la reivindicación 4 en donde el sustrato fluídico (101) comprende una estructura de protección (107) para proteger la aguja (104), unida de manera desmontable al sustrato fluídico (101).
- 25
7. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 3, en donde el medio para proporcionar una muestra de fluido es una entrada (109).
8. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sustrato fluídico (101) además comprende al menos una guía de ondas óptica para permitir excitación óptica y detección de la muestra de fluido cuando está presente en el dispositivo (100).
- 30
9. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sustrato fluídico (101) o la tapa (103) comprende al menos un agujero pasante para aplicación de un reactivo bioquímico a al menos una región del componente microfluídico (102) o a al menos una región de la tapa (103).
10. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la tapa (103) se une al sustrato fluídico (101) usando un polímero estampado litográficamente.
- 35
11. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende contactos de metal conectados eléctricamente a la tapa (103) para la lectura de señales eléctricas a partir de la tapa (103).
12. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos parte del sustrato fluídico (101) y/o la tapa (103) está fabricada de un material transparente para permitir la inspección óptica de una muestra de fluido cuando la muestra de fluido está presente en el componente microfluídico (102).
- 40
13. El dispositivo (100) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la forma del dispositivo (100) permite la inserción en un dispositivo de comunicación móvil.
14. Un método para fabricar un dispositivo (100) para analizar una muestra de fluido, el método que comprende:
- proporcionar un sustrato fluídico (101) que comprende:
 - o un componente microfluídico (102) incorporado en el sustrato fluídico (101) configurado para propagar una muestra de fluido a través de fuerza capilar a través del componente microfluídico (102); y
 - o un medio para proporcionar una muestra de fluido conectado al componente microfluídico (102);
 - proporcionar una tapa (103);
 - unir el sustrato fluídico (101) a la tapa (103) para cerrar el sustrato fluídico (101) al menos parcialmente;
- 45

caracterizado por que:

el sustrato fluídico (101) es un sustrato fluídico de silicio y la tapa (103) es un chip CMOS; y

en donde el sustrato fluídico (101) se une a la tapa (103) usando un proceso de unión compatible con CMOS.

15. El método según la reivindicación 14 en donde proporcionar un sustrato fluídico (101) comprende:

- 5 - proporcionar un sustrato de silicio (201), proporcionar una máscara de óxido (202), estampar la máscara de óxido para crear estructuras finas (203) en la máscara de óxido (202);
- proporcionar una capa de protección (204) para proteger la máscara de óxido (202);
- estampar estructuras gruesas (205);
- grabación de las estructuras gruesas (205);
- 10 - crecer óxido (206) para proteger las estructuras gruesas (205);
- retirar la capa de protección (204) y grabar las estructuras finas (203);
- retirar el óxido (206).

16. El método según la reivindicación 14 en donde las superficies del sustrato fluídico (101) y la tapa (103) están parcial o totalmente recubiertas para modificar las interacciones de superficie del sustrato con la muestra de fluido.

- 15 17. El uso del dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para realizar microscopía.

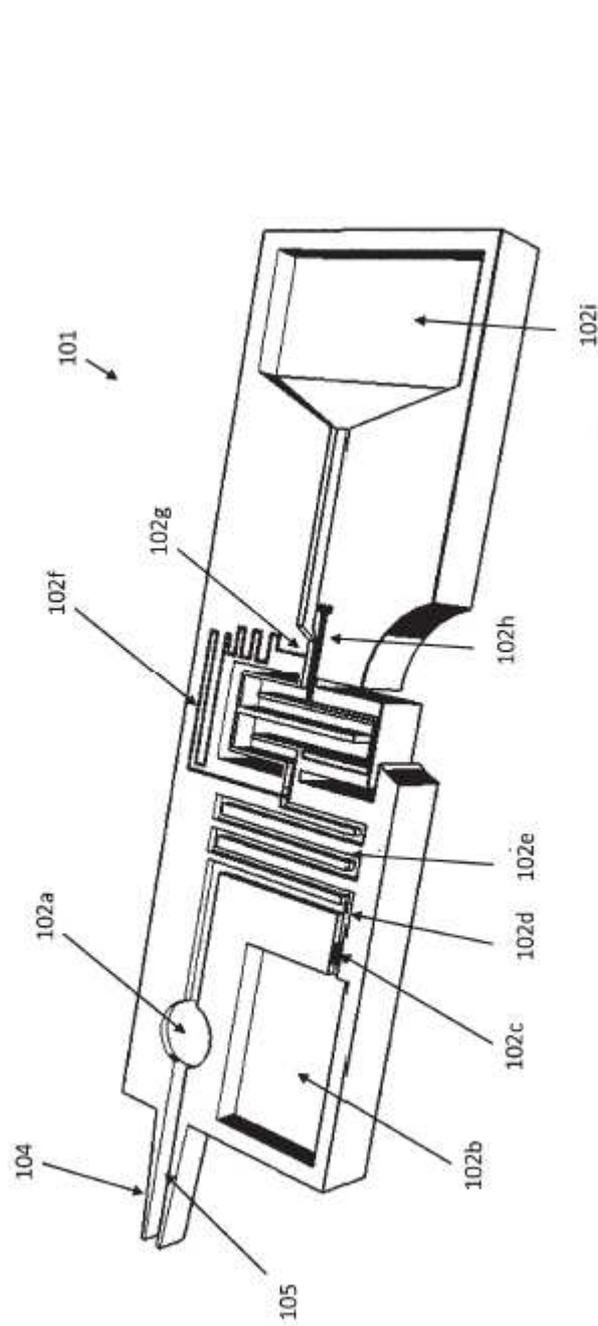


FIG. 1

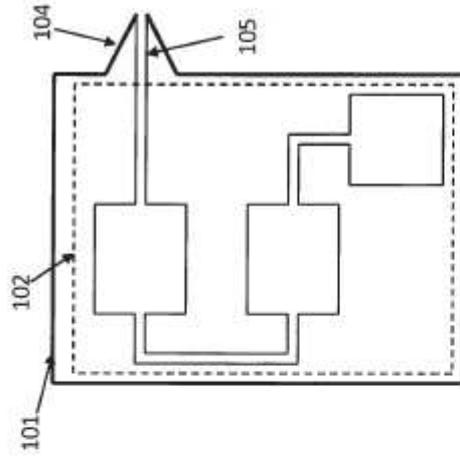


FIG. 3

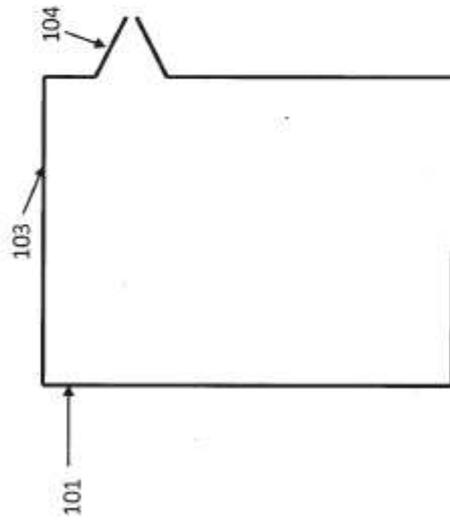


FIG. 2

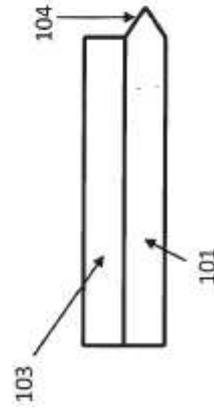


FIG. 4

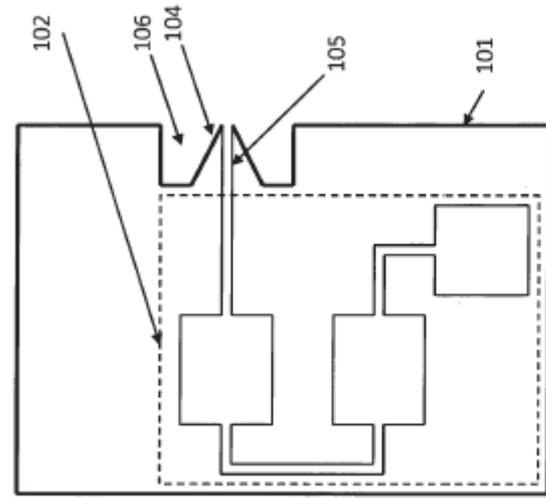


FIG. 6

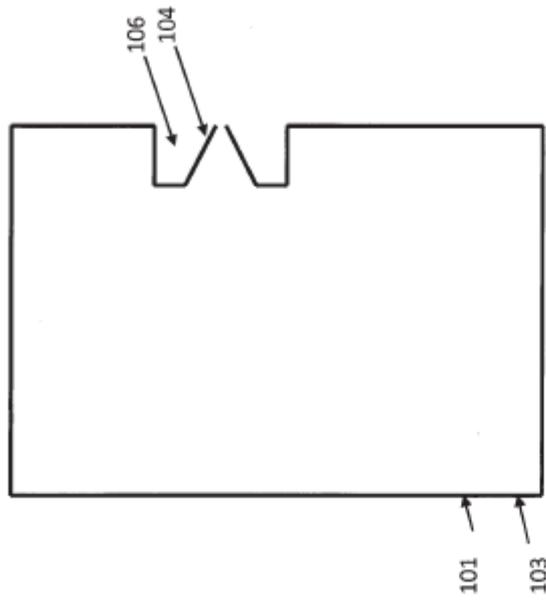


FIG. 5



FIG. 7

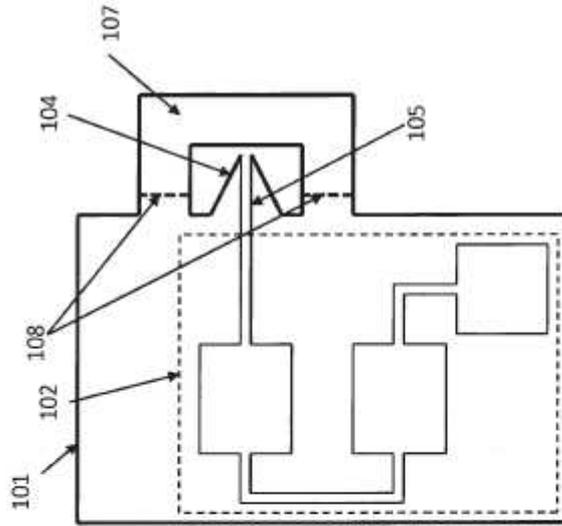


FIG. 9

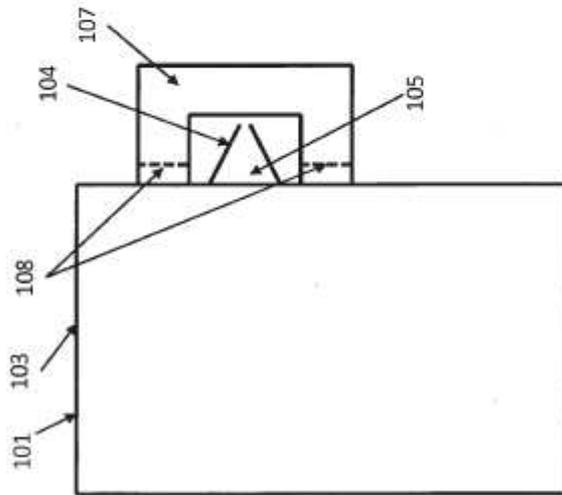


FIG. 8

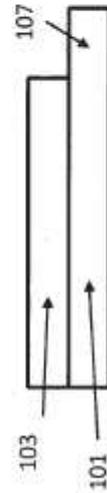
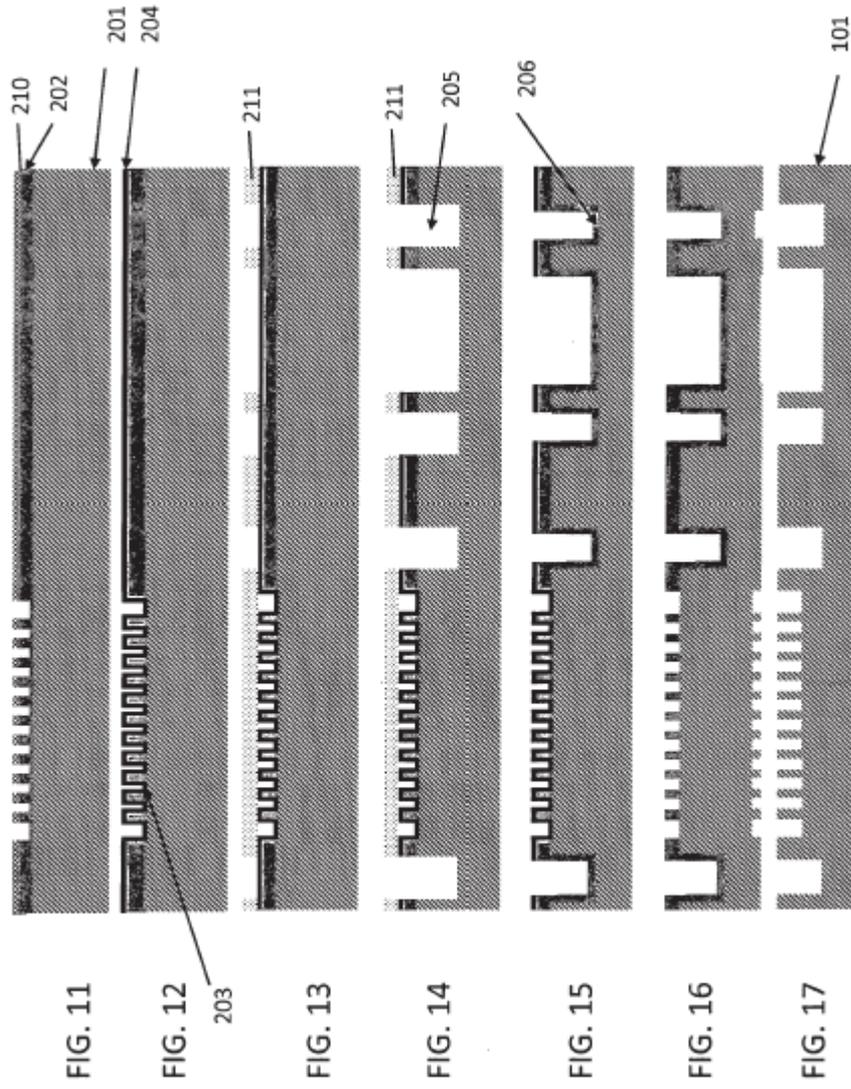


FIG. 10



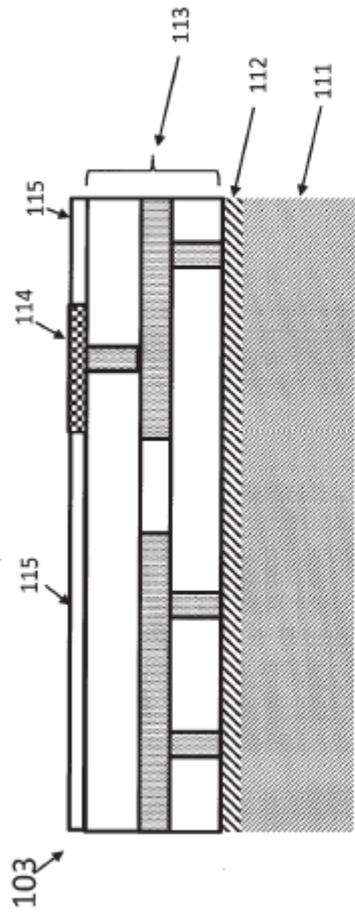


FIG. 18

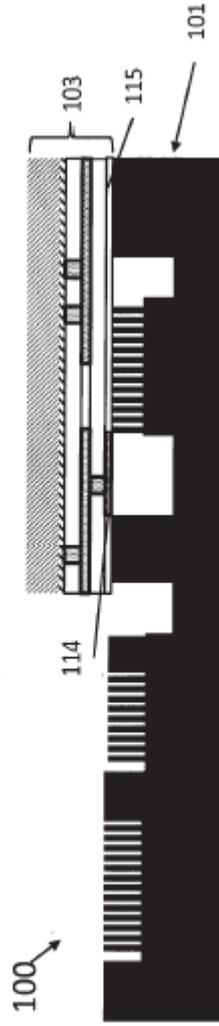


FIG. 19

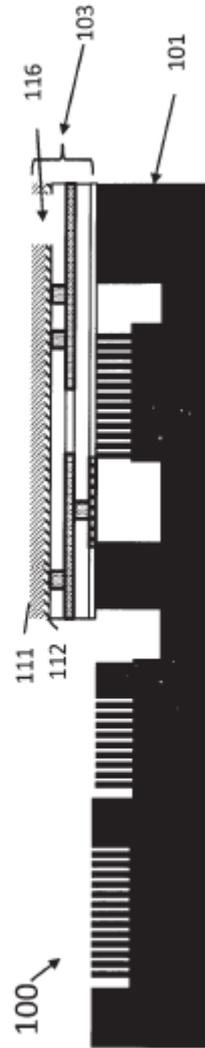


FIG. 20

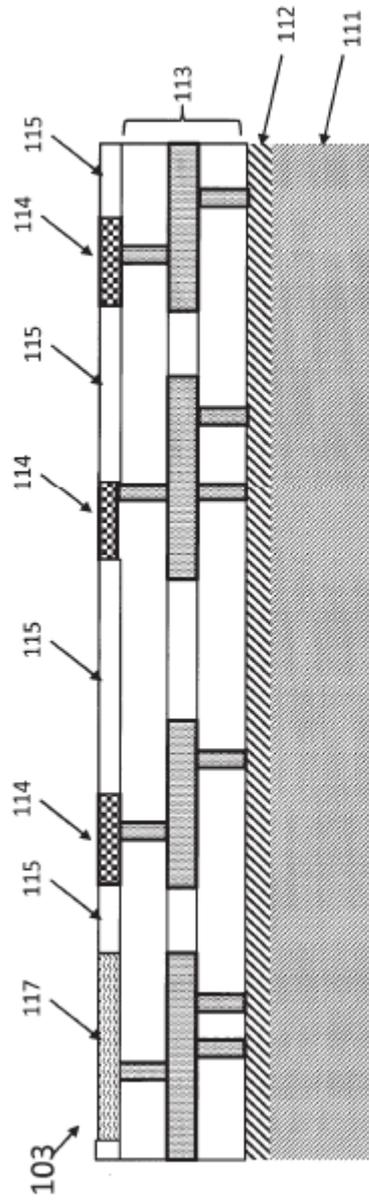


FIG. 21

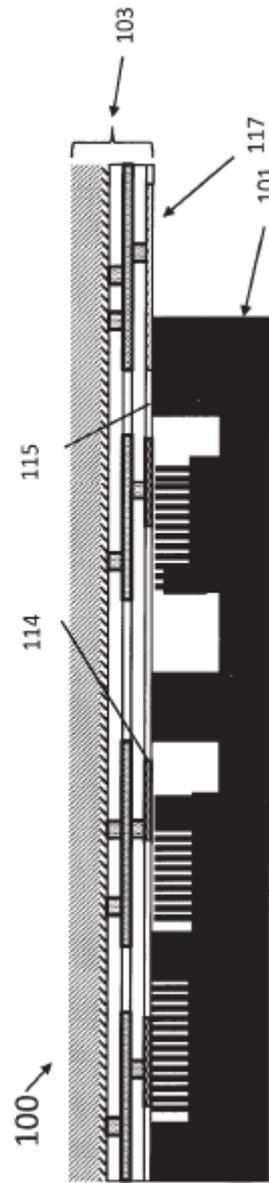


FIG. 22

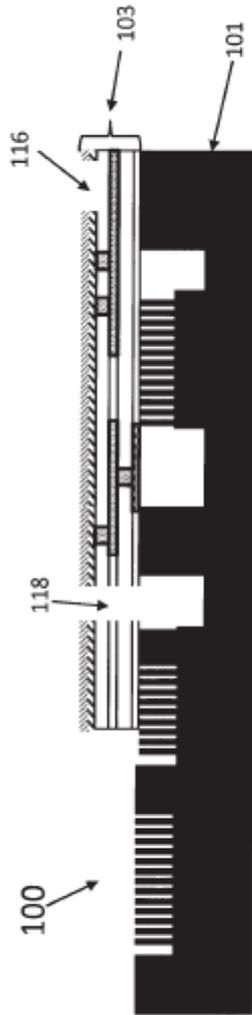


FIG. 23

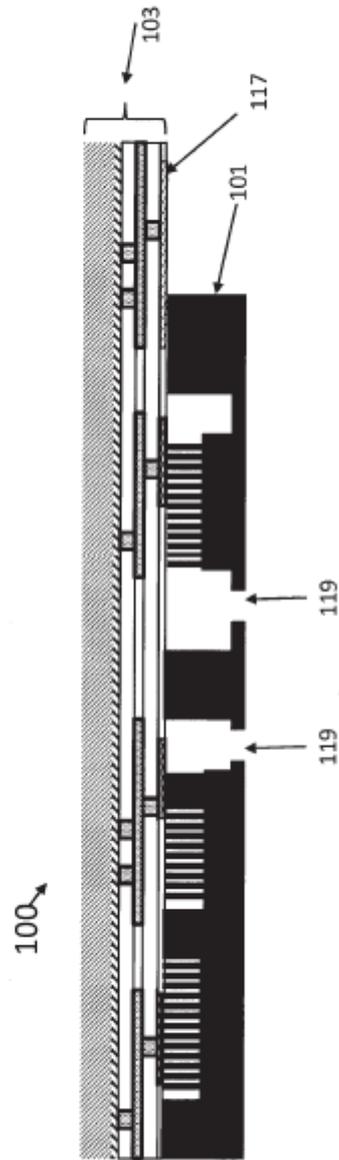
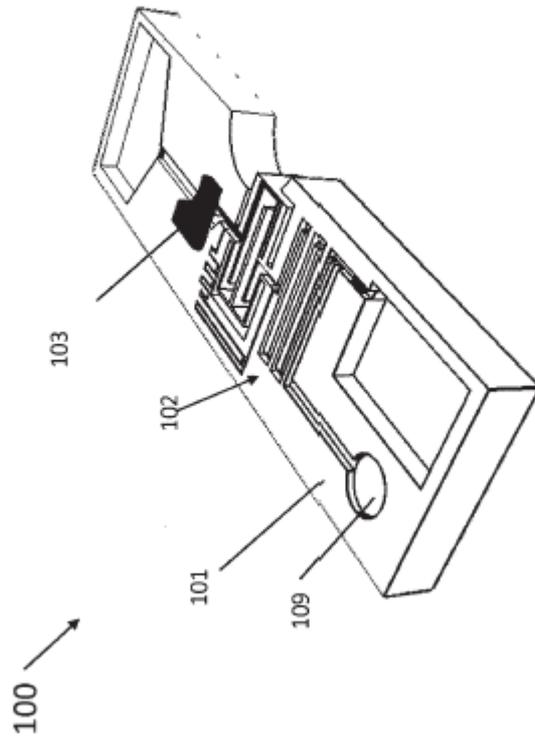


FIG. 24



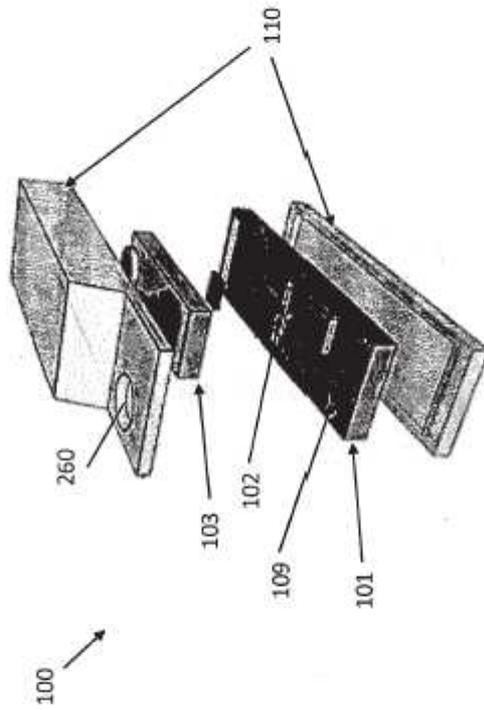


FIG. 26

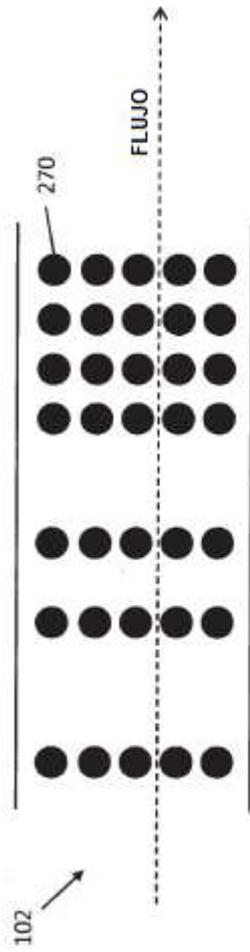


FIG. 27

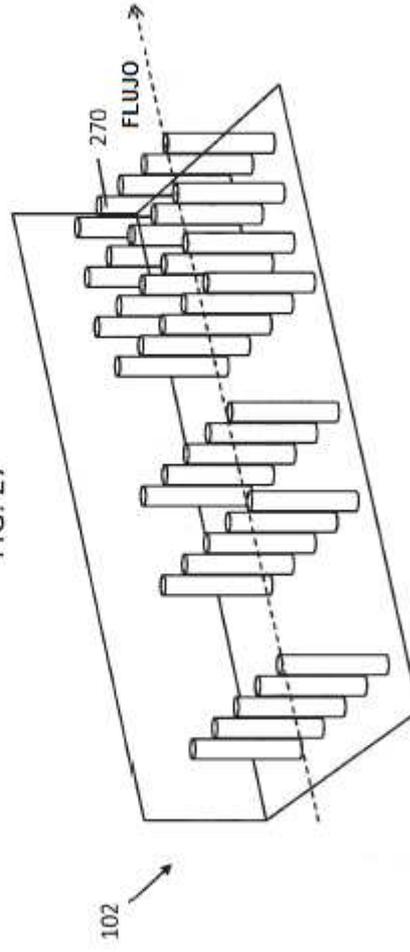


FIG. 28

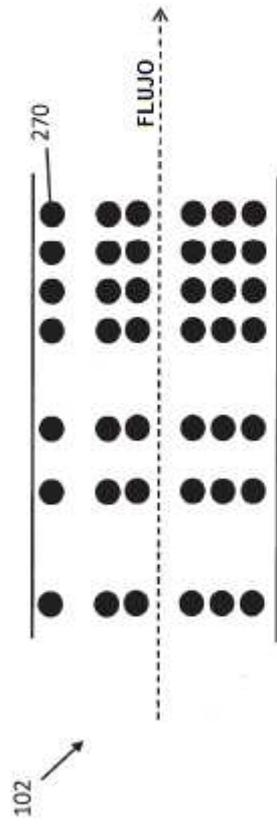


FIG. 29

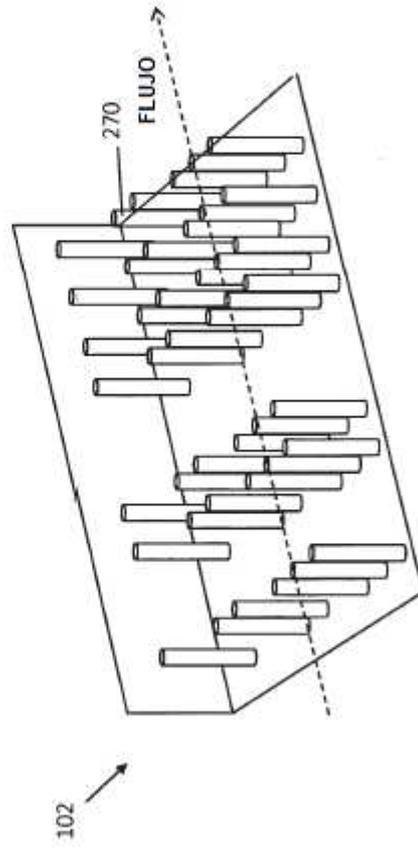


FIG. 30

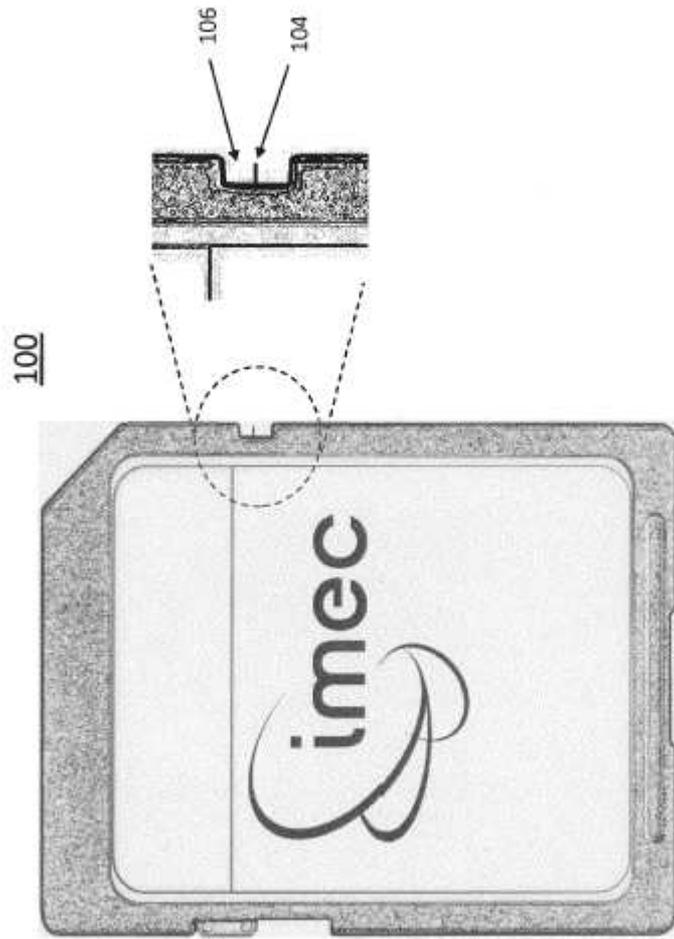


FIG. 31

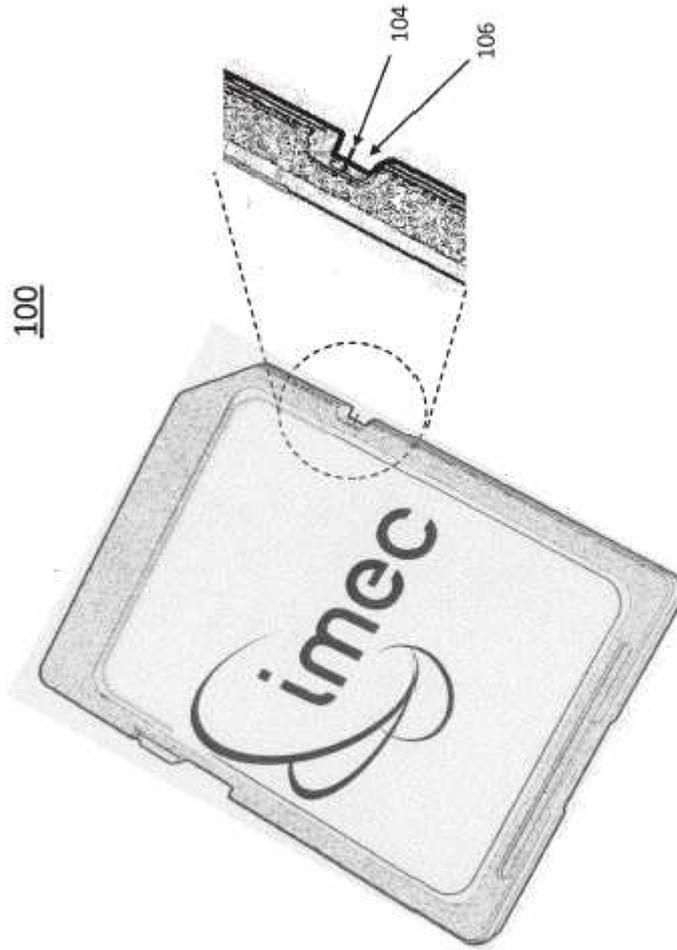


FIG. 32

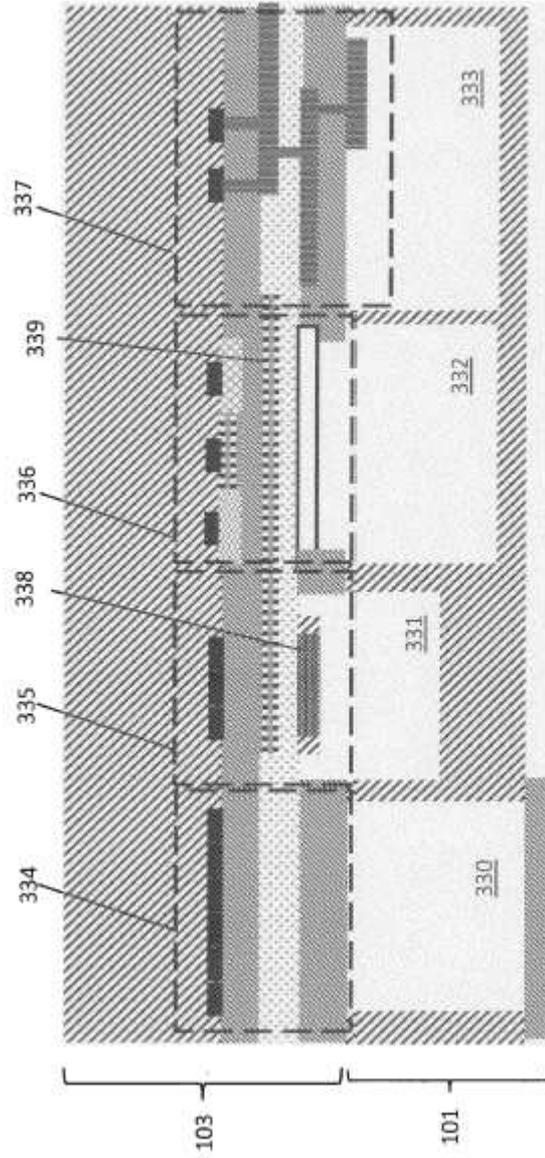


FIG. 33