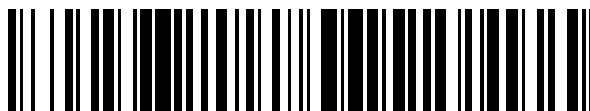


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 930**

51 Int. Cl.:

G01N 27/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/IB2013/000397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13102850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13717305 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2800970**

54 Título: **Dispositivo monolítico que combina CMOS con sensores magnetorresistivos**

30 Prioridad:

04.01.2012 PT 12106084

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

17.04.2017

73 Titular/es:

**MAGNOMICS, S.A. (100.0%)
Parque Tecnológico de Cantanhede, Núcleo 4,
Lote 2
3060-197 Cantanhede, PT**

72 Inventor/es:

**CARDOSO, FILIPE ARROYO;
DA COSTA, TIAGO MIGUEL LOPES MARTA;
GERMANO, JOSE ANTONIO HENRIQUES y
PIEADADE, MOISES SIMOES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 608 930 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 monolítico que combina CMOS con sensores magnetorresistivos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere en general a sensores magnetorresistivos y más específicamente a la detección de campos magnéticos, temperatura, una presencia de una especie diana en una muestra, etc., usando sensores magnetorresistivos.

10

Antecedentes de la técnica

Los instrumentos miniaturizados que usan biochips o tecnologías de laboratorio en un chip acopladas a detectores de señal de alta sensibilidad, señal potente y procesadores de control, y asociadas con sistemas inteligentes de software de alto nivel, es probable que conciban microsistemas portátiles para análisis biológico, clínico o químico. Las aplicaciones para tales microsistemas portátiles incluyen detección de secuencias de ADN para diagnósticos de enfermedades genéticas, detección de mutación o cuantificación de expresión de genes y detección de interacción de anticuerpos-antígenos para diagnósticos de enfermedades (p. ej., cáncer, virus, enfermedades autoinmunes, etc.), caracterización bacteriológica de una muestra (p. ej., agua, alimentos, etc.), análisis de toxinas (p. ej., agua, carne, leche, etc.), etc.

Un biochip normal consiste en un conjunto de sondas biológicas, una cámara de hibridación con una disposición de canal microfluídica, biomoléculas diana, moléculas de etiqueta (p. ej., un tipo fluorescente de molécula tal como etiquetas de fluorocromo que pueden unirse a la diana) y un mecanismo de detección de hibridación que puede integrarse en un chip o colocarse externamente. Uno de tales sistemas basado en el etiquetado magnético se describe en "A Portable and Autonomous Magnetic Detection Platform for Biosensing" de Germano *et al.*, 'Sensors 2009, 9, 4119-4137'.

Otros ejemplos de sistemas de detección magnética pueden encontrarse en "nanoLAB: an ultraportable, handheld diagnostic laboratory for global health", de Gaster *et al.*, 'Lab on a chip', 2011, 11, 950; "CMOS Integrated DNA Microarray Based on GMR Sensors" de Han *et al.*, 'Electron Devices Meeting 2006, 1-4; el documento WO 2006/080571 A1 de Takashi *et al.*; "Diode/magnetic tunnel junction cell for fully scalable matrix-based biochip" de Cardoso *et al.*, 'Journal of applied physics, 2006, 99, 8B307-08B307; "Noise characteristics and Particle Detection Limits in DiodeMTJ Matrix Elements for Biochip Applications" de Cardoso *et al.*, 'IEEE Transactions on magnetics, 2007, 43, 2403-2405; "Giant Magnetoresistive Sensors for DNA Microarray" de Xu *et al.*, 'IEEE Transactions on magnetics, 2008, 44, 3989-3991; el documento WO 2010/086772 A1 de Dittmer *et al.*; "Integration of Magnetoresistive Biochips on a CMOS Circuit" de Cardoso *et al.*, 'IEEE Transactions on Magnetism, 2012, 48, 3784-3787; el documento WO 2005/116661 A1 de Kahlman *et al.*; el documento WO 2008/020365 A2 de Kahlman *et al.*; y el documento EP 2017619 A1.

40

Divulgación de la invención

De acuerdo aspectos de la presente invención, se divulga un dispositivo monolítico. El dispositivo monolítico puede usarse en aplicaciones tales como detectar una presencia de una especie diana, o más generalmente, para detectar campos magnéticos, temperatura o ambas. El dispositivo monolítico comprende una agrupación de elementos de detección, un generador de impulso eléctrico analógico, un multiplexor analógico y un circuito de acondicionamiento de señal analógica que juntos forman un circuito integrado monolítico en un sustrato. Cada elemento de detección de la agrupación de elementos de detección incluye un sensor magnetorresistivo. Además, el generador de impulso eléctrico produce una señal de desviación de sensor que desvía los sensores magnetorresistivos de la agrupación. Además, las salidas de la agrupación se acoplan a entradas del multiplexor y una salida del multiplexor se acopla a una entrada del circuito de acondicionamiento de señal.

De acuerdo con otros aspectos adicionales de la presente invención, se proporciona un método. El método puede implementarse para aplicaciones tal como detectar una presencia de una especie diana en una muestra. El método comprende proporcionar un dispositivo monolítico que tiene una agrupación de elementos de detección, un generador de impulso eléctrico analógico, un multiplexor analógico y un circuito de acondicionamiento de señal analógica que juntos forman un circuito integrado monolítico en un sustrato. Cada elemento de detección de la agrupación de elementos de detección incluye un sensor magnetorresistivo. Además, el generador de impulso eléctrico produce una señal de desviación de sensor que desvía los sensores magnetorresistivos de la agrupación. Además, las salidas de la agrupación se acoplan a entradas del multiplexor y una salida del multiplexor se acopla a una entrada del circuito de acondicionamiento de señal. El método comprende además etiquetar moléculas de la especie diana en una muestra con partículas de etiqueta magnetizables y generar un campo magnético. El método incluye además atraer las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión del dispositivo monolítico usando el campo magnético y unir las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión del dispositivo monolítico. Las partículas sin unir se retiran. Además, el método comprende magnetizar las partículas de etiqueta magnetizables unidas a las moléculas de unión, en el que las partículas de etiqueta magnetizables se unen a las moléculas de

65

unión por medio de las moléculas de la especie diana. Además, el método incluye detectar las partículas de etiqueta magnetizadas con la agrupación de elementos de detección y calcular una presencia de la especie diana en la muestra basándose al menos en parte en las partículas de etiqueta magnetizadas detectadas.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de bloques que ilustra un dispositivo monolítico, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

10 la Figura 2 es una vista esquemática que ilustra una porción del dispositivo monolítico de la Figura 1 que incluye una agrupación de sensores magnetorresistivos, un generador de impulso eléctrico analógico, un multiplexor y una estructura metálica, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

la Figura 3 es un diagrama de bloques que ilustra un sistema que incluye el dispositivo monolítico de las Figuras 1-2, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

15 la Figura 4 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo monolítico de las Figuras 1-2 con moléculas de unión, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

la Figura 5 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo monolítico de la Figura 4 y una partícula de etiqueta magnetizable unida a una molécula de una especie de interés, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

20 la Figura 6 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo monolítico de las Figuras 4-5 que atrae las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

la Figura 7 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo monolítico de las Figuras 4-6 que une las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión y retira las partículas sin unir, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención;

25 la Figura 8 es un diagrama de bloques que ilustra el dispositivo monolítico de las Figuras 4-7 con partículas de etiqueta magnetizadas unidas que afectan a los sensores magnetorresistivos del dispositivo monolítico, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención; y

30 la Figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra un método para detectar una presencia de una especie diana en una muestra usando el dispositivo monolítico de la Figura 1, de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención.

Modos para llevar a cabo la invención

35 Diversos aspectos de la presente invención se refieren a un dispositivo monolítico que se fabrica usando una combinación de tecnología de semiconductor complementario de óxido metálico (es decir, CMOS) y tecnología de película fina. Más en particular, la fabricación del dispositivo utiliza tecnología CMOS para la conmutación de matriz, desviación de sensor, multiplexación y acondicionamiento y amplificación de señal. Correspondientemente, la fabricación del dispositivo utiliza tecnología de película fina para la fabricación de sensores magnetorresistivos, estructuras de generación de campo magnético o ambas.

40 Los sensores magnetorresistivos, que detectan un cambio de campo magnético creado por moléculas etiquetadas magnéticamente, pueden usarse para detectar una presencia de una especie diana. En estos sistemas, las etiquetas de fluorocromo se sustituyen por marcadores magnéticos (p. ej., partículas ferromagnéticas no remanentes, partículas paramagnéticas, etc.), y la detección se realiza usando sensores de campo magnético altamente sensibles. Los marcadores (es decir, partículas de etiqueta) se unen específicamente a las moléculas diana, y el campo de dispersión magnética de las partículas de etiqueta se detecta mediante el sensor magnetorresistivo como un cambio de la resistencia eléctrica del sensor.

50 Los biosensores magnéticos exhiben una resolución de detección molecular relativamente alta, una alta sensibilidad y la disponibilidad directa de una señal electrónica adecuada para un procesamiento y análisis automatizados adicionalmente. Por ejemplo, las señales medidas para la detección de cadenas de ADN muestran que los biosensores magnéticos son más sensibles que las unidades de detección fluorescentes actuales.

55 Por consiguiente, diversos aspectos de la presente invención se refieren además al uso de un dispositivo monolítico antes descrito, en combinación con un dispositivo de procesamiento y otros componentes opcionales para derivar sistemas y métodos para detectar una presencia de una especie diana además de detectar campos magnéticos.

60 En referencia ahora a las figuras y específicamente a la Figura 1, se muestra un diagrama de bloques de un dispositivo monolítico 100. El dispositivo monolítico 100 incluye una agrupación 102 de elementos de detección; un generador de impulso eléctrico analógico 104; un multiplexor analógico 106; y un circuito de acondicionamiento de señal analógica 108. El dispositivo monolítico 100 incluye además una estructura metálica 110 que genera un campo magnético, tal como se describirá en más detalle a continuación.

65 La agrupación 102 está dispuesta generalmente en una matriz de filas y columnas de elementos de detección, donde cada elemento de detección incluye un sensor magnetorresistivo, tal como se describirá en más detalle en el presente documento.

- 5 El generador de impulso eléctrico analógico 104 produce una señal de desviación de sensor que desvía los sensores magnetorresistivos de la agrupación 102. En diversas realizaciones, el generador de impulso eléctrico analógico 104 también produce una señal de accionamiento que acciona la estructura metálica 110 para producir un campo magnético, para calentar el dispositivo o ambos. En la práctica, el generador de impulso eléctrico analógico 104 puede ser un generador estático (es decir, siempre produce la misma señal) o un generador configurable (es decir, cambia la señal dependiendo de una entrada de usuario). Además, el generador de impulso eléctrico 104 puede generar una corriente de impulso como una corriente alterna (es decir, CA) o una corriente continua (es decir, CC).
- 10 El multiplexor analógico 106 tiene entradas que se acoplan a salidas de la agrupación 102. De esta manera, la agrupación 102 suministra señales analógicas al multiplexor analógico. El multiplexor analógico adopta esas señales analógicas desde la agrupación 102 y determina qué señal colocar en una salida del multiplexor 106. La selección de qué señal analógica pasa a la salida del multiplexor 106 puede realizarse en serie o en paralelo y se realiza basándose en multiplexación de división de tiempo. En una implementación ilustrativa, sobre un periodo de tiempo predeterminado, una salida de señal analógica desde cada uno de los sensores magnetorresistivos de la agrupación 102 pasa eventualmente a la salida del multiplexor analógico 106.
- 15 El circuito de acondicionamiento de señal 108 se acopla al multiplexor analógico 106 de manera que la salida del multiplexor analógico 106 suministra una entrada del circuito de acondicionamiento de señal 108. El circuito de acondicionamiento de señal 108 puede proporcionar un ajuste de ganancia/nivel de señal, acondicionamiento de señal o ambos para acondicionar una señal para un procesamiento adicional. Por ejemplo, el circuito de acondicionamiento de señal 108, ilustrado en la Figura 1, incluye un amplificador 112 (p. ej., un amplificador lineal de bajo ruido) y un filtro 114, por ejemplo, un filtro de paso bajo. Sin embargo, en la práctica, el circuito de acondicionamiento de señal 108 no necesita comprender tanto un amplificador 112 como un filtro 114. Además, en implementaciones ilustrativas, la ganancia del amplificador 112 incluye una ganancia programable y puede establecerse para desacoplar la señal del multiplexor 106. El filtro 114 puede usarse para suprimir cualquier interferencia y limitar el ancho de banda requerido para un procesamiento adicional.
- 20 En una implementación ilustrativa, el dispositivo monolítico 100 se fabrica usando tanto tecnología CMOS como tecnología de película fina. Por ejemplo, los sensores magnetorresistivos de la agrupación 102 se fabrican con tecnología de película fina. Correspondientemente, el generador de impulso eléctrico analógico 104, el multiplexor analógico 106 y el circuito de acondicionamiento de señal analógica 108 se fabrican con tecnología CMOS. Además, la tecnología CMOS puede utilizarse para la conmutación de matriz, por ejemplo para transferir la señal de desviación de sensor del generador de impulso eléctrico 104 a una o más entradas de la agrupación 102, para transferir señales desde las salidas de la agrupación 102 al multiplexor 106, o ambos. La estructura metálica 110 puede fabricarse usando tecnología de película fina, usando tecnología CMOS, o ambas.
- 25 Durante el funcionamiento de la realización ejemplar de la Figura 1, el generador de señal eléctrica analógica 104 desvía los sensores magnetorresistivos de la agrupación 102. Las salidas de la agrupación 102 suministran las entradas al multiplexor 106, lo que multiplexa por tiempo las señales para pasar una señal a la vez al circuito de acondicionamiento de señal 108. El circuito de acondicionamiento de señal 108, que incluye el amplificador 112 y el filtro de paso bajo 114, produce una señal filtrada resultante que se proporciona como una salida que puede propagarse fuera del dispositivo monolítico 100 para un procesamiento adicional.
- 30 En general, cuando la señal de impulso desde el generador de impulso eléctrico 104 acciona la estructura metálica 110, la estructura metálica 110 genera un campo magnético que abarca los elementos de detección de la agrupación 102. Como se ha mencionado antes, esta corriente de impulso puede ser una corriente alterna (es decir, CA) o una corriente continua (es decir, CC).
- 35 Además, el campo magnético generado puede usarse para implementar diferentes funciones en diferentes momentos durante el funcionamiento. Como tal, la estructura metálica 110 puede implementarse en la práctica como uno o más componentes que pueden acoplarse o ser independientes. Por ejemplo, la estructura metálica 110 puede usarse para generar un campo magnético homogéneo, un gradiente de campo magnético, o ambos. Como tal, la estructura metálica 110 incluye un generador de campo magnético de gradiente y un generador de campo magnético homogéneo (tal como se describe en mayor detalle en referencia a las Figuras 4-8). Cada generador puede implementarse como un componente metálico independiente de la estructura metálica 110, o dos o más generadores pueden acoplarse o implementarse de otra manera mediante el mismo componente metálico de la estructura metálica 110. Además, la estructura metálica 110 también puede generar calor para calentar el dispositivo monolítico 100 a una temperatura predeterminada.
- 40 La agrupación 102 de elementos de detección, el generador de impulso eléctrico 104, el multiplexor 106 y la estructura metálica 110 abarcan un extremo delantero 116 del dispositivo monolítico, que se describe en más detalle en referencia a la Figura 2.
- 45 En referencia ahora a la Figura 2, se muestra una vista esquemática del extremo delantero 116 del dispositivo monolítico 100. El extremo delantero 116 incluye la agrupación 102 de elementos de detección, el generador de

impulso eléctrico (mostrado esquemáticamente como dos fuentes de corriente, etiquetadas con 104a, 104b), el multiplexor 106 y la estructura metálica 110. La agrupación ejemplar 102 de elementos de detección está dispuesta en columnas 202 y filas 204. Como se muestra, la agrupación 102 incluye columnas N_x y filas N_y .

5 En intersecciones de las filas 204 y las columnas 202, la agrupación 102 incluye un elemento de detección 206. Cada elemento de detección 206 incluye un sensor magnetorresistivo 208 y un dispositivo de conmutación 210. El dispositivo de conmutación 210 acopla el sensor magnetorresistivo 208 asociado con la columna 202 correspondiente del elemento de detección 206. Por ejemplo, el dispositivo de conmutación 210 puede ser un diodo o un transistor con la compuerta del transistor unida a la fuente del transistor. Además, el dispositivo de conmutación 210, el sensor magnetorresistivo 208, la estructura metálica 110, o combinaciones de los mismos o asociaciones de estos elementos pueden usarse como un sensor de temperatura localizado donde la temperatura está relacionada con una señal pasada por el dispositivo de conmutación 210.

15 El sensor magnetorresistivo 208 es un transductor cuya resistencia eléctrica cambia linealmente con un campo magnético aplicado. Cuando se desvía mediante una señal de desviación de sensor $i_{\text{DESVIACIÓN}}$, que se suministra mediante el generador de impulso eléctrico analógico 104, el sensor magnetorresistivo 208 produce una señal de tensión analógica, por ejemplo, proporcional al campo magnético detectado. Los sensores magnetorresistivos 208 pueden ser de cualquier tecnología apropiada incluyendo, pero sin limitarse a: Magnetorresistencia Anisotrópica (es decir, AMR), Magnetorresistencia Gigante (es decir, GMR) o Unión de Túnel Magnético (es decir, MTJ).

20 Durante el funcionamiento, el generador de impulso eléctrico 104a genera la señal de desviación de sensor $i_{\text{DESVIACIÓN}}$. Un demultiplexor (es decir, demux) 212 coloca la señal de desviación de sensor $i_{\text{DESVIACIÓN}}$ en una fila 204 de la agrupación 102, que suministra todos los elementos de detección 206 en esa fila 204. Los sensores magnetorresistivos 208 de los elementos de detección 206 accionan sus dispositivos de conmutación 210 correspondientes, que hacen pasar señales que resultan del sensor 208 a las columnas 202 de la agrupación 102. Sin embargo, cuando una fila 204 no se acciona mediante el generador de impulso eléctrico 104a, las señales de esos sensores 208 no son suficientemente fuertes para pasar a través del dispositivo de conmutación 210 para accionar las columnas 202. De esta manera, cada columna 202 solo se acciona mediante un elemento de detección 206 a la vez. Aunque el demux 212 se muestra con fines de claridad del análisis como parte del generador de impulso eléctrico analógico 104, el demux 212 puede colocarse en otras posiciones en el dispositivo 100. Además, en algunas implementaciones, el demux 212 puede no ser necesario, o su función puede implementarse de otras maneras adecuadas.

35 Las columnas 202 suministran las salidas de la agrupación 102, que suministran las entradas al multiplexor 106. La salida del multiplexor 106 se lleva a la línea de salida 214. El multiplexor 106 pasa por ciclos a través de cada columna 202 (p. ej., columna 1-columna N_x) a lo largo del tiempo, por ejemplo, en sucesión. Mientras se leen las columnas 1- N_x , el generador de impulso eléctrico 104 puede mantener la señal $i_{\text{DESVIACIÓN}}$ constante para la fila 204 actualmente seleccionada. Después de que todas las columnas 202 hayan pasado por ciclos, el demux 212 hace pasar la señal de desviación de sensor $i_{\text{DESVIACIÓN}}$ a la siguiente fila 204 de la agrupación 102 y el multiplexor 106 pasa por ciclos a través de las columnas 202 de nuevo para leer todos los sensores 208 de esa fila 204. De esta manera, con el paso del tiempo, una señal desde cada sensor magnetorresistivo 208 (p. ej., cada sensor magnetorresistivo al que se dirigen las filas 1- N_y y columnas 1- N_x) se hace pasar fuera del extremo delantero 116 por medio de la línea de salida 214 al circuito de acondicionamiento de señal (108 en la Figura 1) y eventualmente fuera del dispositivo monolítico 100. Tal como se ilustra, el multiplexor 106 se controla mediante líneas de control 216 y el demux 212 se controla mediante líneas de control 218 para facilitar el esquema de multiplexación de tiempo deseado. En implementaciones ilustrativas, el Acceso Múltiple por División de Tiempo (TDMA) se utiliza de tal manera que se permite la reducción de la respuesta no lineal de la señal analógica del circuito de multiplexación con la señal a multiplexar.

50 Para crear el campo magnético, el generador de impulso eléctrico 104 crea una señal de impulso i_{IMPULSO} (representada esquemáticamente mediante la fuente de corriente 104b) que suministra la estructura metálica 110. Como tal, el generador de impulso eléctrico 104 puede ser un componente que produce dos señales $i_{\text{DESVIACIÓN}}$ e i_{IMPULSO} o el generador de impulso eléctrico 104 puede estar compuesto por dos o más componentes 104a, 104b, produciendo cada uno una señal $i_{\text{DESVIACIÓN}}$, i_{IMPULSO} respectivamente.

55 Además, tal como se describirá más completamente en el presente documento, la estructura metálica 110 incluye diferentes componentes, uno o más generadores de gradiente magnético integrados en el dispositivo monolítico y un generador de campo homogéneo integrado en el dispositivo monolítico. Como tal, en la práctica, el generador de impulso eléctrico 104 puede generar actualmente una o más señales i_{IMPULSO} . Por ejemplo, una primera señal i_{IMPULSO} puede generarse para el generador de campo homogéneo. Una segunda señal i_{IMPULSO} puede generarse para los generadores de gradiente magnéticos. Además, donde se implementan múltiples generadores de gradiente magnético, una señal i_{IMPULSO} separada puede generarse para cada generador de gradiente magnético, o una única señal i_{IMPULSO} puede generarse para accionar múltiples generadores de gradiente magnético. Cada señal i_{IMPULSO} puede implementarse desde un único generador de impulso eléctrico analógico 104, o múltiples generadores de impulso eléctrico analógicos 104 pueden implementarse en el dispositivo monolítico para generar cada señal i_{IMPULSO} .

En referencia ahora a la Figura 3, el dispositivo monolítico 100 se muestra en un sistema 300 para detectar una presencia de una especie diana en una muestra. El dispositivo monolítico 100 se acopla a un conversor de analógico a digital (es decir, CAD) 302, que convierte la salida analógica del dispositivo monolítico 100 en señales digitales. Por ejemplo, el CAD 302 puede convertir la salida analógica en una señal digital en serie o una señal en paralelo. El CAD 302 suministra un dispositivo de procesamiento 304. El dispositivo de procesamiento 304 puede ser cualquier dispositivo incluyendo, pero sin limitarse a, un procesador, microprocesador, microcontrolador, una lógica compleja programable (CPLD), un antenaje de compuerta de campo programable (FPGA), etc. Además, el dispositivo de procesamiento puede implementarse usando más de un dispositivo (p. ej., un procesador y un FPGA, etc.). De esta manera, el dispositivo de procesamiento 304 recibe la salida del circuito de acondicionamiento de señal del dispositivo monolítico 100. El dispositivo de procesamiento 304 calcula la presencia de la especie diana basándose al menos en parte en la salida recibida del circuito de acondicionamiento de señal del dispositivo monolítico 100.

En referencia ahora a las Figuras 4-8, se muestra un método de uso de un dispositivo monolítico 100 para detectar una presencia de una especie diana. En la Figura 4, el dispositivo monolítico 100 incluye un sustrato 402. Los componentes 102, 104, 106, 108, 110 de la Figura 1, se acoplan al sustrato 402 para formar un circuito integrado monolítico en el sustrato 402 para definir el dispositivo monolítico 100 de una manera análoga a la descrita anteriormente en referencia a las Figuras 1-3. En las realizaciones ejemplares de las Figuras 4-8, la estructura metálica 110 incluye dos líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406 opuestas y una línea de generador de campo magnético homogéneo 408. El sensor magnetorresistivo 208 de la agrupación 102 se muestra entre las líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406 opuestas y sobre la línea de generador de campo magnético homogéneo 408.

Las moléculas de unión 410 se unen al dispositivo monolítico 100, y esas moléculas de unión 410 se unen selectivamente a moléculas de la especie diana. Las moléculas de unión 410 pueden ser anticuerpos de la especie diana. Además, diferentes tipos de moléculas de unión pueden unirse en grupos a la superficie del dispositivo 100. Por ejemplo, unas moléculas de unión para diferentes especies diana pueden unirse a cada sensor 208 o grupo de sensores en el dispositivo 100. De esta manera, una multitud de especies diana pueden detectarse con un dispositivo monolítico.

En referencia ahora a la Figura 5, las moléculas 412 de la especie diana se etiquetan con partículas de etiqueta magnetizables 414. Sin embargo, las moléculas 416 que no son de la especie diana no se etiquetan.

En referencia a la Figura 6, las líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406 se activan con una señal $i_{IMPULSO}$ adecuada para generar un gradiente de campo magnético, que atrae tanto las partículas de etiqueta 414 con moléculas de etiquetado 412 de la especie diana como las partículas de etiqueta sin unir 418 a las moléculas de unión 410 en el dispositivo monolítico 100. Como se ha indicado antes, cada línea de generador de campo magnético 404, 406 puede accionarse mediante la misma señal $i_{IMPULSO}$, o cada línea de generador de campo magnético 404, 406 puede accionarse mediante una señal $i_{IMPULSO}$ separada. Un generador de campo magnético externo (no se muestra) puede usarse para complementar las líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406.

En referencia a la Figura 7, las moléculas etiquetadas 412 de la especie diana se unen a las moléculas de unión 410. Cualquier partícula de etiqueta sin unir 418 se retira. Por ejemplo, las partículas de etiqueta sin unir 418 pueden retirarse: pasando una solución de lavado en un canal microfluídico (no se muestra) del dispositivo monolítico 100, usando el gradiente de campo magnético para impulsar las partículas de etiqueta sin unir 418 lejos del sensor 208 o ambos, y por tanto, las partículas retiradas no se magnetizarán ni detectarán.

En la Figura 8, las líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406 se desactivan, y la línea de generador de campo magnético homogéneo 408 se activa para generar un campo magnético homogéneo que magnetiza la partícula de etiqueta magnetizable 414 unida a la molécula 412 de la especie diana unida a la molécula de unión 410. La partícula de etiqueta magnetizada 414 produce entonces un campo magnético, que se detecta mediante el sensor magnetorresistivo 208. Ese sensor 208 produce una señal que, junto con los otros sensores magnetorresistivos en la agrupación, se envían al dispositivo de procesamiento (p. ej., 304 de la Figura 3), que usa las señales para determinar la presencia de la especie diana.

Un generador de campo magnético externo (no se muestra) puede usarse para complementar las líneas de generador de campo magnético de gradiente 404, 406, la línea de generador de campo magnético homogéneo 408, o ambas.

La Figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra un método 900 para detectar una presencia de una especie diana en una muestra usando el dispositivo monolítico 100. En 902, se proporciona un dispositivo monolítico (100 de la Figura 4). El dispositivo monolítico comprende moléculas de unión (410 de la Figura 4) para unir moléculas de una especie diana. Por ejemplo, las moléculas de unión pueden ser anticuerpos de la especie diana. De esta manera, las moléculas de la especie diana pueden unirse al dispositivo monolítico, pero otras moléculas no se unirán al dispositivo monolítico.

En 904, las moléculas de la especie diana en la muestra se etiquetan con partículas de etiqueta magnetizable. En 906, las líneas de generador de campo magnético de gradiente del dispositivo monolítico generan un gradiente de campo magnético. El gradiente de campo magnético puede complementarse mediante un generador de campo magnético ubicado de manera externa al dispositivo monolítico.

5 Ese gradiente de campo magnético atrae las partículas de etiqueta hacia el dispositivo en 908; de esta manera, las moléculas de la especie diana son atraídas hacia las moléculas de unión del dispositivo monolítico. En 910, las moléculas de la especie diana se unen a las moléculas de unión del dispositivo monolítico.

10 En 912, cualquier partícula de etiqueta sin unir se retira. Por ejemplo, las partículas de etiqueta sin unir pueden retirarse: pasando una solución de lavado en un canal microfluídico del dispositivo monolítico, usando el gradiente de campo magnético para impulsar las partículas de etiqueta sin unir lejos del dispositivo monolítico o ambas. Las partículas de etiqueta que se unen a las moléculas de unión por medio de las moléculas de la especie diana (es decir, las partículas de etiqueta que permanecen después de que las partículas de etiqueta sin unir se retiren) se magnetizan en 914. Esas partículas de etiqueta magnetizadas producen un campo magnético que se detecta mediante los sensores magnetorresistivos del dispositivo monolítico en 916.

La respuesta magnetorresistiva de los sensores magnetorresistivos se supervisa, y la respuesta supervisada se usa para calcular la presencia y concentración de la especie diana dentro de la muestra en 918. Para calcular la presencia de la especie diana basándose al menos en parte en las partículas de etiqueta magnetizadas detectadas, el generador de impulso eléctrico analógico desvía los sensores de los elementos de detección. El demultiplexor selecciona una fila de elementos de detección a desviar, y el multiplexor selecciona una columna que pasa una señal. El circuito de acondicionamiento de señal condiciona la señal resultante y pasa la señal condicionada al procesador. Allí, el dispositivo de procesamiento usa una serie recibida de la señal recibida con el paso del tiempo para calcular la presencia, concentración o ambas de la especie diana en la muestra.

El método 900 puede realizarse con una temperatura controlada o con una secuencia de diferentes temperaturas controladas. Para controlar la temperatura a una temperatura predeterminada, la estructura metálica del dispositivo monolítico calienta el dispositivo monolítico 100 (p. ej., desde la corriente suministrada mediante el generador de impulso eléctrico) y el dispositivo de conmutación 210, el sensor magnetorresistivo 208, la estructura metálica 110 o una combinación de los mismos se usan como sensores de temperatura.

El dispositivo monolítico 100 puede usarse en una multitud de aplicaciones que requieren la detección de campos magnéticos muy débiles mediante un gran número de sensores. El uso de un único dispositivo monolítico que combina tecnología CMOS con sensores magnetorresistivos de película fina altamente sensibles tiene la ventaja de reducir las interferencias electromagnéticas entre los sensores y los otros componentes electrónicos (p. ej., mux, demux, generador de impulso eléctrico, circuito de acondicionamiento de señal, etc.), lo que mejora la relación de señal respecto a ruido de señales resultantes, y permite que los componentes electrónicos se hagan a medida para las necesidades específicas de cada aplicación. Además, el dispositivo monolítico es adecuado para dispositivos portátiles ya que permite la fabricación de un pequeño dispositivo con una alta densidad de sensores, lo que requiere pocos componentes electrónicos externos.

Un ejemplo de aplicación del dispositivo monolítico es la detección de reconocimiento biomolecular. Tal como se ha explicado antes, el dispositivo monolítico detecta moléculas diana etiquetadas magnéticamente que se unirán específicamente a moléculas de una especie diana previamente unida en diferentes lugares de la superficie del dispositivo. Después, tras retirar las partículas sin unir usando un sistema microfluídico, un campo magnético a partir de las estructuras metálicas fabricadas en el dispositivo, otros métodos, o combinaciones de los mismos, las etiquetas magnéticas restantes se detectan usando un sensor magnetorresistivo.

El método puede aplicarse a diferentes tipos de moléculas que permiten un gran espectro de aplicaciones, tales como las industrias biomédicas, alimentarias, veterinarias y de la salud pública. En la mayoría de estas aplicaciones, deben detectarse un gran número de moléculas. El dispositivo monolítico y los métodos descritos en el presente documento suministran sensores de alta sensibilidad, una velocidad de evaluación rápida y portabilidad, que son características muy importantes cuando se detectan estos tipos de moléculas. Por tanto, la presente invención es adecuada para estas aplicaciones ya que el dispositivo monolítico descrito más completamente en el presente documento proporciona una alta densidad de sensores, relaciones mejoradas de señal respecto a ruido, y por tanto una alta sensibilidad, un número reducido de dispositivos externos necesarios, un pequeño tamaño del dispositivo, etc.

De acuerdo con aspectos adicionales de la presente invención, el dispositivo monolítico puede comprender al menos una agrupación de sensor magnetorresistivo y circuitos de lectura y accionamiento correspondientes. Tal como se describe más completamente en el presente documento, la tecnología CMOS se usa para implementar un circuito para abordar, accionar, controlar y leer digitalmente las señales desde los elementos de detección que se colocan sobre el circuito postprocesado CMOS. La tecnología de película fina se usa para conseguir sensores magnetorresistivos comprendidos en cada elemento de detección.

Cada agrupación de sensor presenta una arquitectura escalable en una configuración de matriz con elementos de detección que pueden abordarse mediante su posición en la matriz. El acondicionamiento de señal se realiza en el dispositivo monolítico mediante un amplificador de ruido bajo y mediante un conjunto de filtros. La señal resultante se digitaliza y se procesa para extraer los campos magnéticos y/o la temperatura detectada.

5 El diagrama de flujo y los diagramas de bloques en las figuras ilustran la arquitectura, funcionalidad y funcionamiento de posibles implementaciones de sistemas, métodos y dispositivos de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención. En este sentido, cada bloque en el diagrama de flujo o diagramas de bloques pueden representar un módulo, segmento o porción de código, que comprende una o más instrucciones ejecutables para
10 implementar las funciones lógicas específicas. También debería apreciarse que, en algunas implementaciones alternativas, las funciones mencionadas en el bloque pueden ocurrir fuera del orden mencionado en las figuras. Por ejemplo, dos bloques mostrados en sucesión pueden, de hecho, ejecutarse sustancialmente al mismo tiempo, o los bloques pueden a veces ejecutarse en orden inverso, dependiendo de la funcionalidad implicada. También se
15 apreciará que cada bloque de los diagramas de bloques y/o la ilustración de diagrama de flujo, y combinaciones de bloques en los diagramas de bloques y/o ilustración de diagrama de flujo, pueden implementarse mediante sistemas basados en hardware de fin especial que realizan las funciones o actos específicos, o combinaciones de hardware de fin especial e instrucciones informáticas.

20 La terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones particulares únicamente y no va destinada a limitar la invención, cuyo alcance se define mediante las reivindicaciones. Tal como se usan en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el" van destinadas a incluir las formas plurales también, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entenderá además que los términos "comprende" y/o "que comprende", cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes mencionados, pero no excluyen la presencia o adición de
25 una o más de otras características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) que comprende

5 un sustrato (402);
 una agrupación (102) de elementos de detección (206) acoplados al sustrato, en el que cada elemento de
 detección incluye un sensor magnetorresistivo (208) lineal y un dispositivo de conmutación (210);
 una estructura metálica (110) acoplada al sustrato, en el que la estructura metálica se configura para accionarse
 mediante una señal de accionamiento para generar un campo magnético que abarca los elementos de detección
 10 de la agrupación de elementos de detección;
 un generador de impulso eléctrico analógico (104) acoplado al sustrato, en el que el generador de impulso
 eléctrico analógico se configura para producir una señal de desviación de sensor que desvía los sensores
 magnetorresistivos lineales de la agrupación;
 un multiplexor analógico (106) acoplado al sustrato, en el que las salidas de la agrupación se acoplan a las
 15 entradas del multiplexor analógico; y
 un circuito de acondicionamiento de señal analógica (108) acoplado al sustrato, en el que una salida del
 multiplexor analógico se acopla a una entrada del circuito de acondicionamiento de señal analógica;
 en el que la estructura metálica incluye dos líneas de generador de campo magnético (404, 406) opuestas,
 caracterizado por que
 20 el dispositivo es un dispositivo monolítico,
 la agrupación, el generador de impulso eléctrico analógico, el multiplexor analógico y el circuito de
 acondicionamiento de señal analógica forman un circuito integrado monolítico en el sustrato, y
 la estructura metálica incluye además una tercera línea de generador de campo magnético (408) dispuesta de
 manera que un sensor magnetorresistivo (208) lineal de la agrupación (102) de los elementos de detección (206)
 25 se encuentra entre las líneas de generador de campo magnético (404, 406) opuestas y sobre la tercera línea de
 generador de campo magnético (408).

2. El dispositivo monolítico de la reivindicación 1, en el que:

30 la agrupación de elementos de detección está dispuesta en columnas (202) y filas (204) de elementos de
 detección;
 el sensor magnetorresistivo lineal de cada elemento de detección se forma usando tecnología de película fina; y
 cada dispositivo de conmutación acopla el sensor magnetorresistivo lineal correspondiente a una columna
 asociada.
 35

3. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

las líneas de generador de campo magnético (404, 406) opuestas definen al menos un generador de campo
 magnético de gradiente configurado para generar un gradiente de campo magnético que atrae tanto partículas de
 40 etiqueta (414) con moléculas de etiquetado (412) de una especie diana como partículas de etiqueta sin unir (418)
 a moléculas de unión (410) en el dispositivo monolítico (100); y
 la tercera línea de generador de campo magnético (408) comprende al menos un generador de campo
 magnético (408) configurado para generar un campo magnético que magnetiza las partículas de etiqueta
 magnetizables (414) unidas a las moléculas de etiquetado (412) de la especie diana unida a las moléculas de
 45 unión (410).

4. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

la estructura metálica se configura para calentar el dispositivo monolítico; y
 50 cada dispositivo de conmutación de la agrupación, sensor magnetorresistivo lineal o estructura metálica se
 configura para detectar la temperatura de manera que la temperatura detectada se relaciona con la señal del
 dispositivo de conmutación correspondiente.

5. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos un generador de
 impulso eléctrico analógico se configura para producir una señal de accionamiento que acciona la estructura
 55 metálica para producir un campo magnético.

6. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el generador de impulso
 eléctrico analógico puede configurarse para producir una señal basada en una entrada de usuario.
 60

7. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el multiplexor analógico se
 configura para implementar Acceso Múltiple por División de Tiempo para elegir una entrada seleccionada del
 multiplexor analógico para transferir a la salida del multiplexor analógico.

8. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el circuito de
 acondicionamiento de señal analógica incluye un amplificador (112) de bajo ruido lineal con una ganancia

programable y capaz de desacoplar las señales de entrada.

9. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el circuito de acondicionamiento de señal analógica incluye un filtro de paso bajo (114).

10. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye además un canal microfluídico para hacer pasar una solución de lavado.

11. El dispositivo monolítico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo incorporado en un sistema incluye además:

un dispositivo de procesamiento (304) acoplado al dispositivo monolítico, en el que el dispositivo de procesamiento se programa para:

recibir la salida del circuito de acondicionamiento de señal analógica; y
calcular una presencia y concentración de una especie diana (412) basándose al menos en parte en la salida del circuito de acondicionamiento de señal analógica.

12. Un método (900) que comprende:

proporcionar (902) un dispositivo monolítico que comprende:

un sustrato (402);

una agrupación (102) de elementos de detección (206) acoplados al sustrato, en el que cada elemento de detección incluye un sensor magnetorresistivo (208) lineal y un dispositivo de conmutación (210);

una estructura metálica (110) acoplada al sustrato, en el que la estructura metálica se acciona mediante una señal de accionamiento para generar un campo magnético que abarca los elementos de detección de la agrupación de elementos de detección;

un generador de impulso eléctrico analógico (104) acoplado al sustrato, en el que el generador de impulso eléctrico analógico produce una señal de desviación de sensor que desvía los sensores magnetorresistivos lineales de la agrupación;

un multiplexor analógico (106) acoplado al sustrato, en el que las salidas de la agrupación se acoplan a entradas del multiplexor analógico;

un circuito de acondicionamiento de señal analógica (108) acoplado al sustrato, en el que una salida del multiplexor analógico se acopla a una entrada del circuito de acondicionamiento de señal analógica y el circuito de acondicionamiento de señal analógica produce una salida basándose al menos en parte en la entrada del circuito de acondicionamiento de señal analógica;

en el que la estructura metálica incluye dos líneas de generador de campo magnético de gradiente (404, 406) opuestas y una tercera línea de generador de campo magnético (408) dispuesta de manera que un sensor magnetorresistivo (208) lineal de la agrupación (102) de elementos de detección (206) esté entre las líneas de generador de campo magnético de gradiente (404, 406) opuestas y sobre la línea de generador de campo magnético (408) adicional; y

la agrupación, el generador de impulso eléctrico analógico, el multiplexor analógico y el circuito de acondicionamiento de señal analógica forman un circuito integrado monolítico en el sustrato; y
moléculas de unión (410) que se unen selectivamente a moléculas de una especie diana (412);

etiquetar (904) moléculas de la especie diana en la muestra con partículas de etiqueta magnetizables (414);

generar (906) un campo magnético accionando la estructura metálica (110);

atraer (908) las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión del dispositivo monolítico usando el campo magnético;

unir (910) las moléculas de la especie diana a las moléculas de unión del dispositivo monolítico;

retirar (912) las partículas de etiqueta sin unir;

magnetizar (914) las partículas de etiqueta magnetizables unidas a las moléculas de unión, en el que las partículas de etiqueta magnetizables se unen a las moléculas de unión por medio de las moléculas de la especie diana;

detectar (916) las partículas de etiqueta magnetizadas con la agrupación de elementos de detección; y

calcular (918) una presencia de la especie diana en la muestra basándose al menos en parte en las partículas de etiqueta magnetizadas detectadas.

13. El método de la reivindicación 12, en el que generar un campo magnético incluye generar el campo magnético al menos a partir de una estructura metálica (110) integrada en el dispositivo monolítico, en el que la estructura metálica se acciona mediante el generador de impulso eléctrico analógico.

14. El método de la reivindicación 12, que comprende además:

calentar el dispositivo monolítico; y
detectar una temperatura del dispositivo monolítico;

en el que calcular una presencia de la especie diana comprende además calcular una presencia de la especie diana en la muestra basándose al menos en parte en la temperatura detectada.

5 15. El método de la reivindicación 12, en el que detectar las partículas de etiqueta magnetizadas con la agrupación de elementos de detección comprende:

seleccionar una salida de la agrupación con el multiplexor analógico para generar una señal de salida; y acondicionar la señal de salida desde el multiplexor analógico con el circuito de acondicionamiento de señal analógica.

10

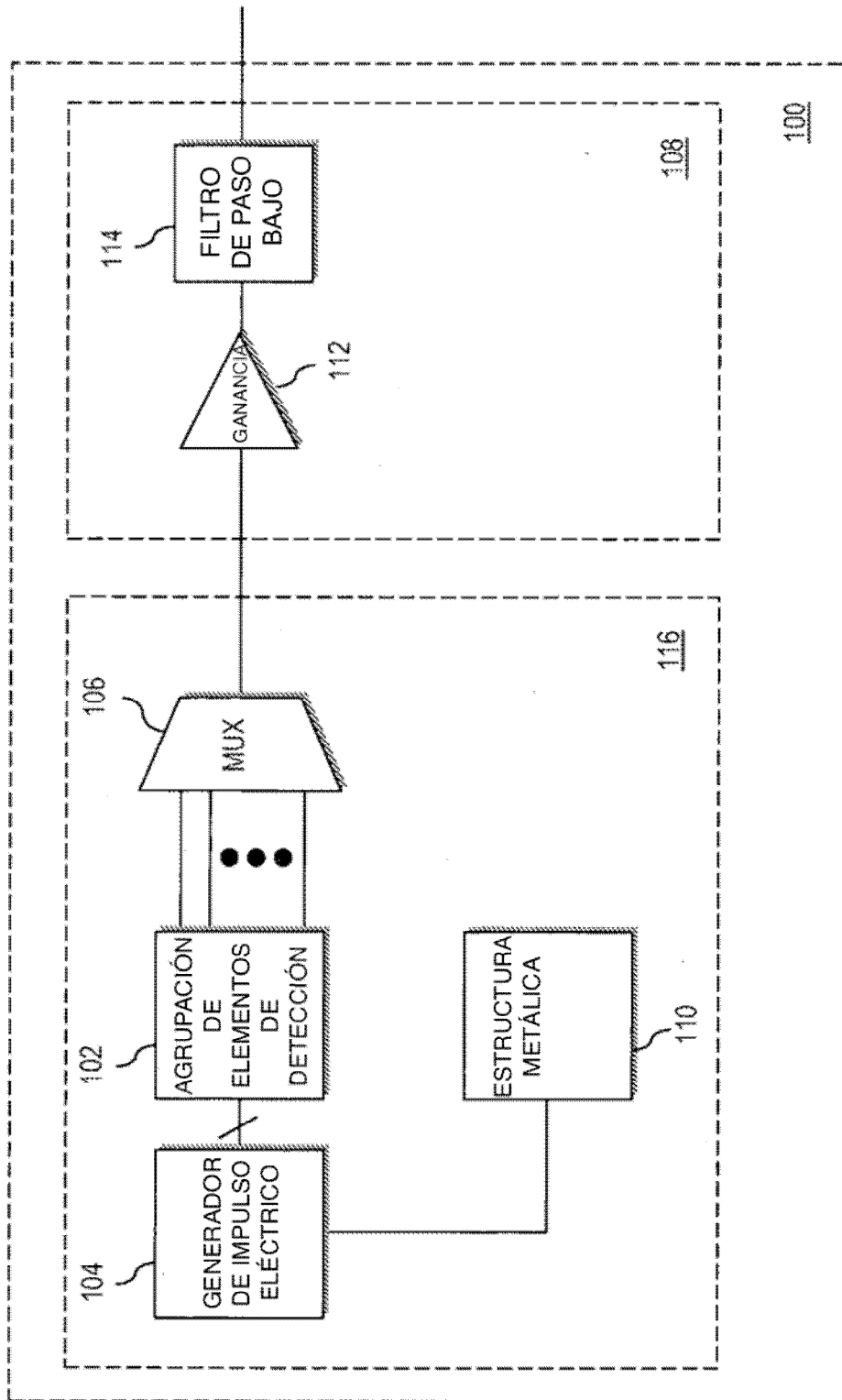


FIG. 1

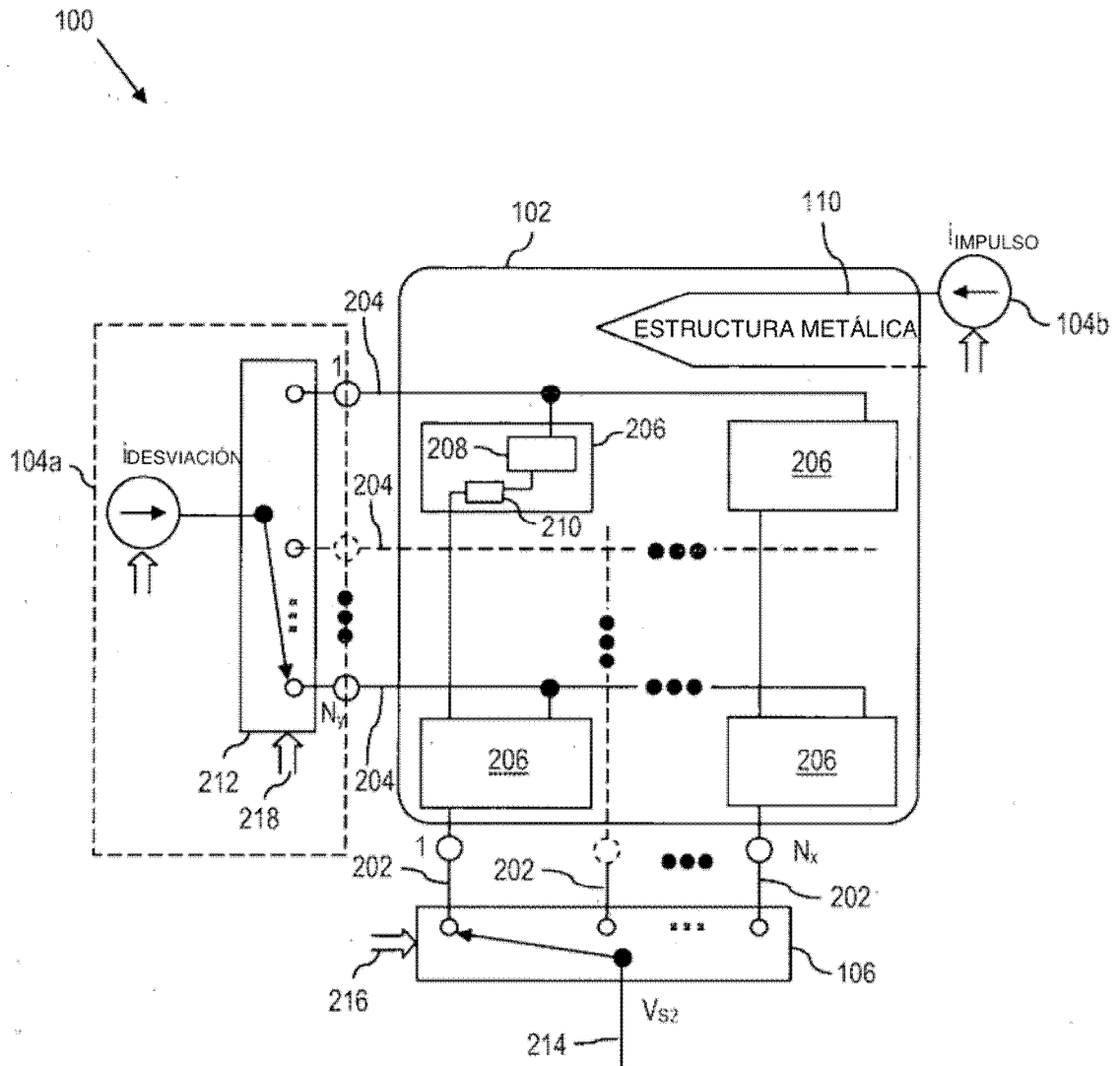


FIG. 2

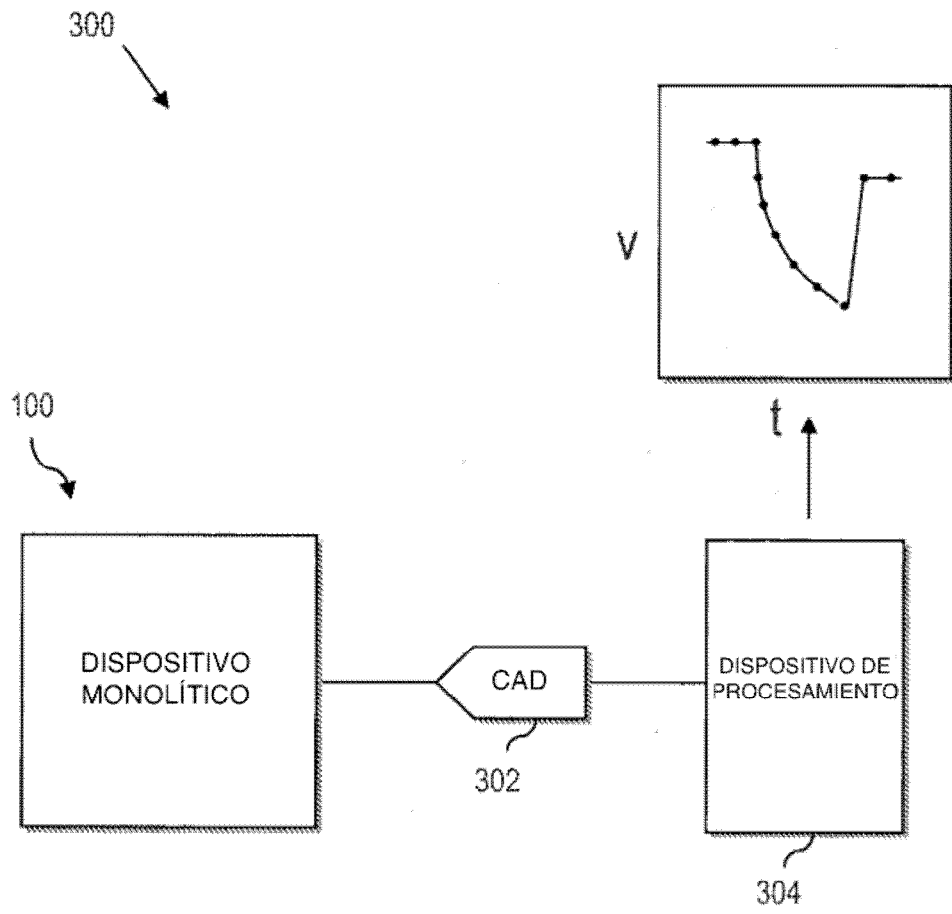


FIG. 3

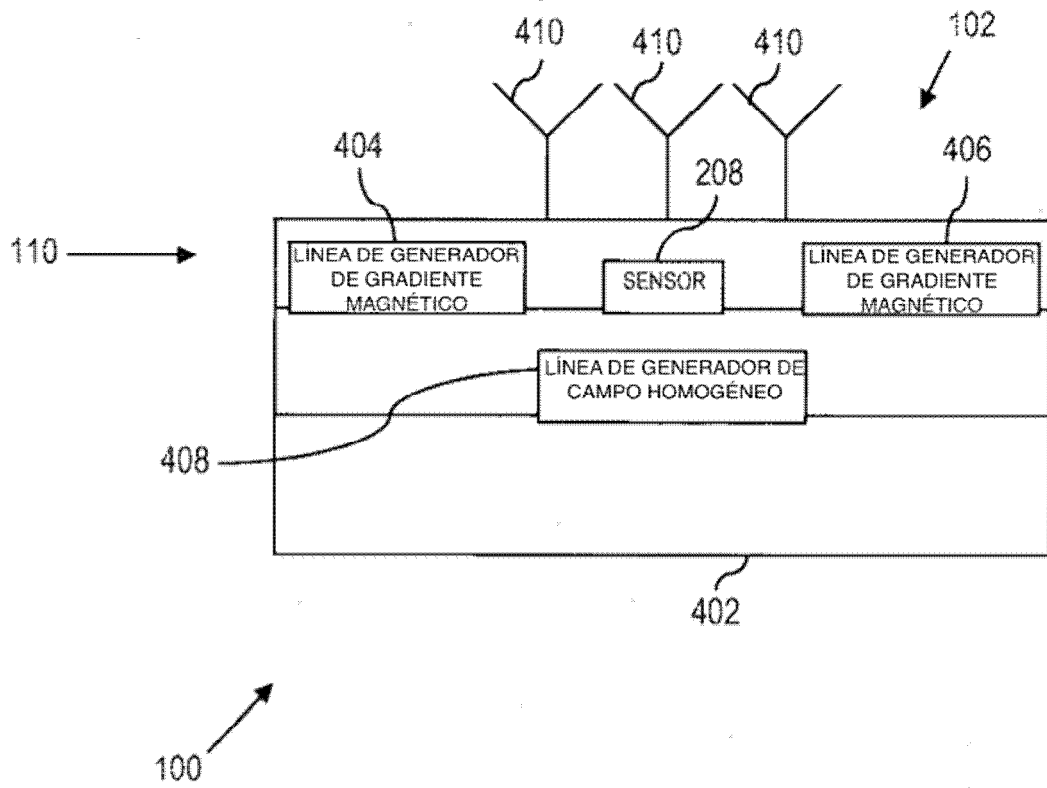


FIG. 4

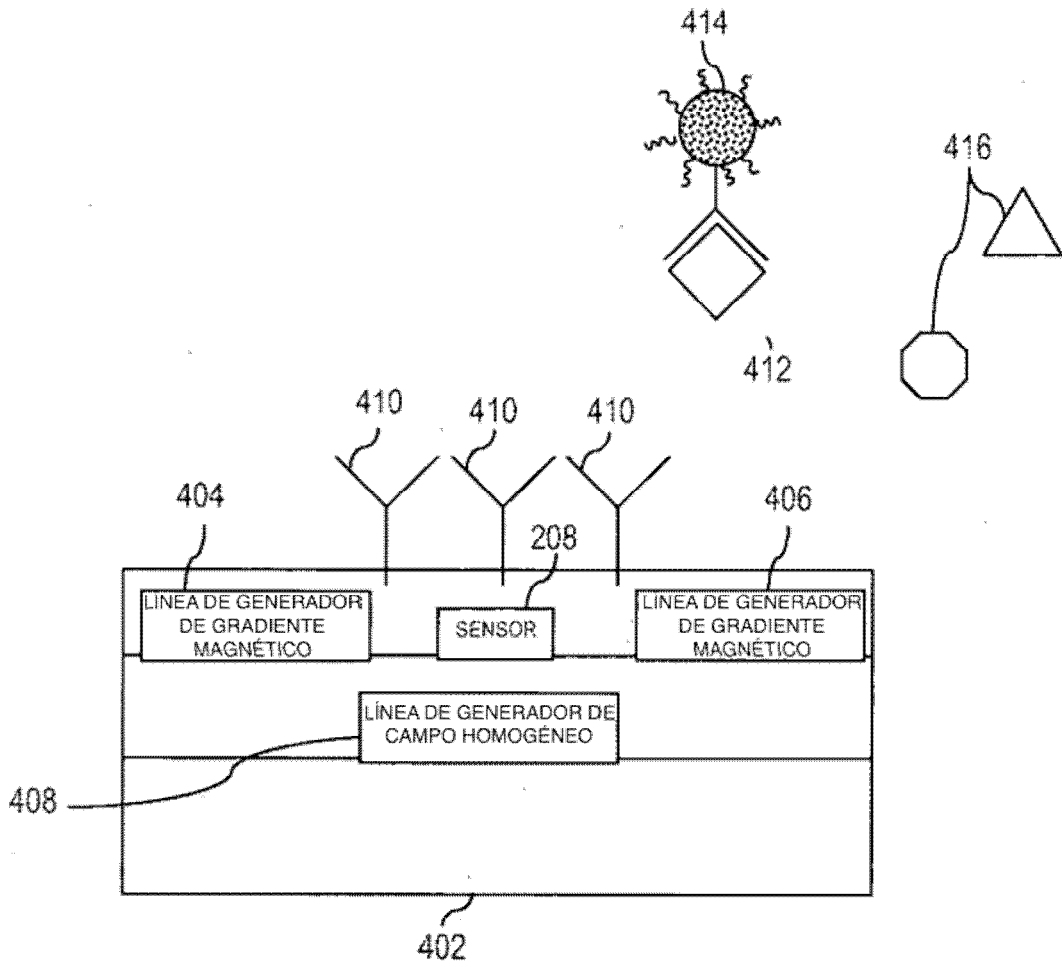


FIG. 5

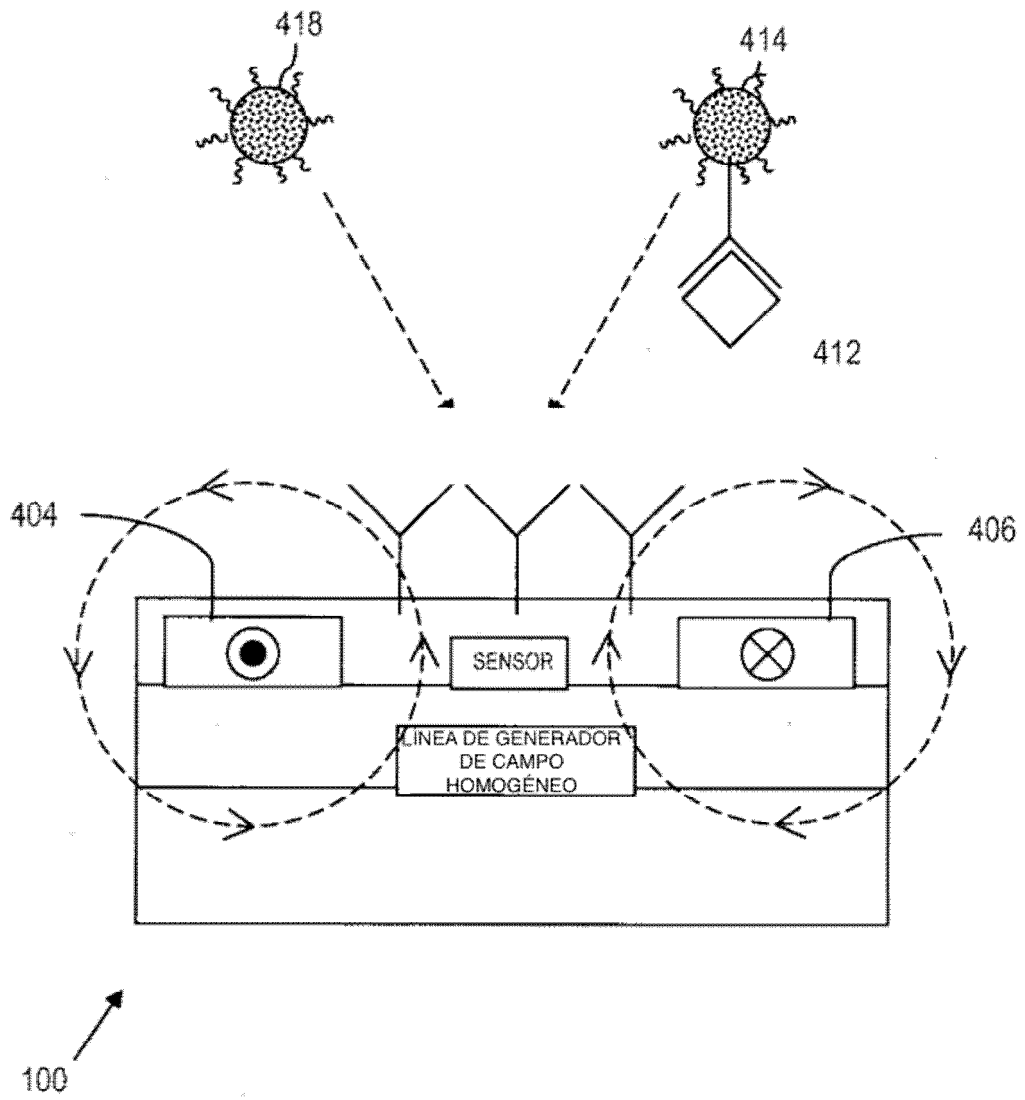


FIG. 6

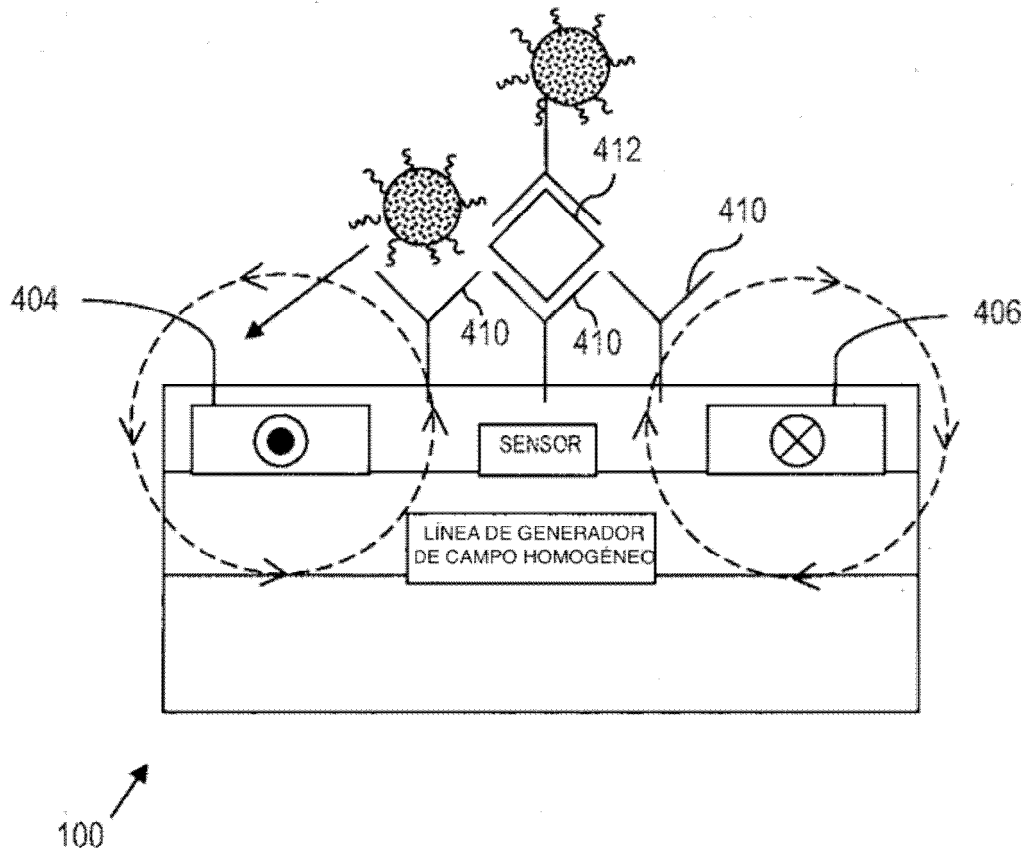


FIG. 7

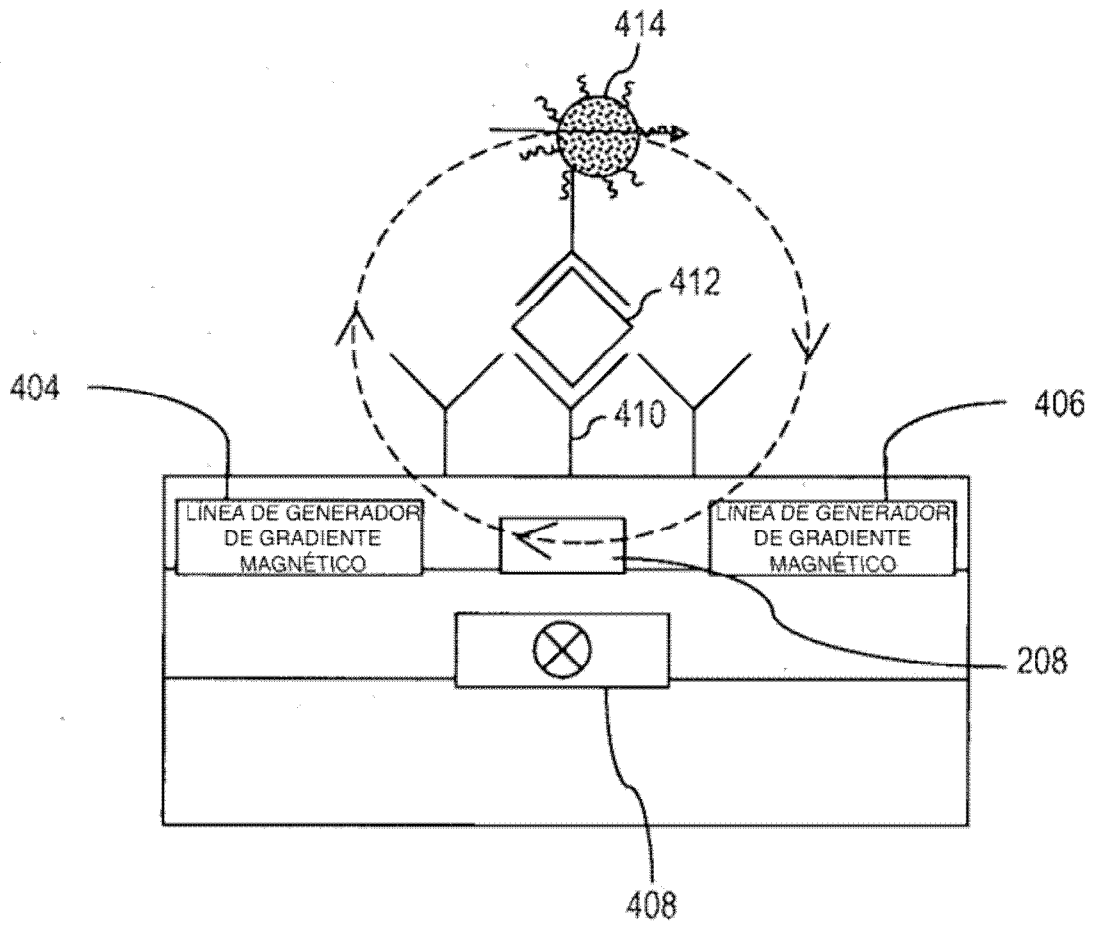


FIG. 8

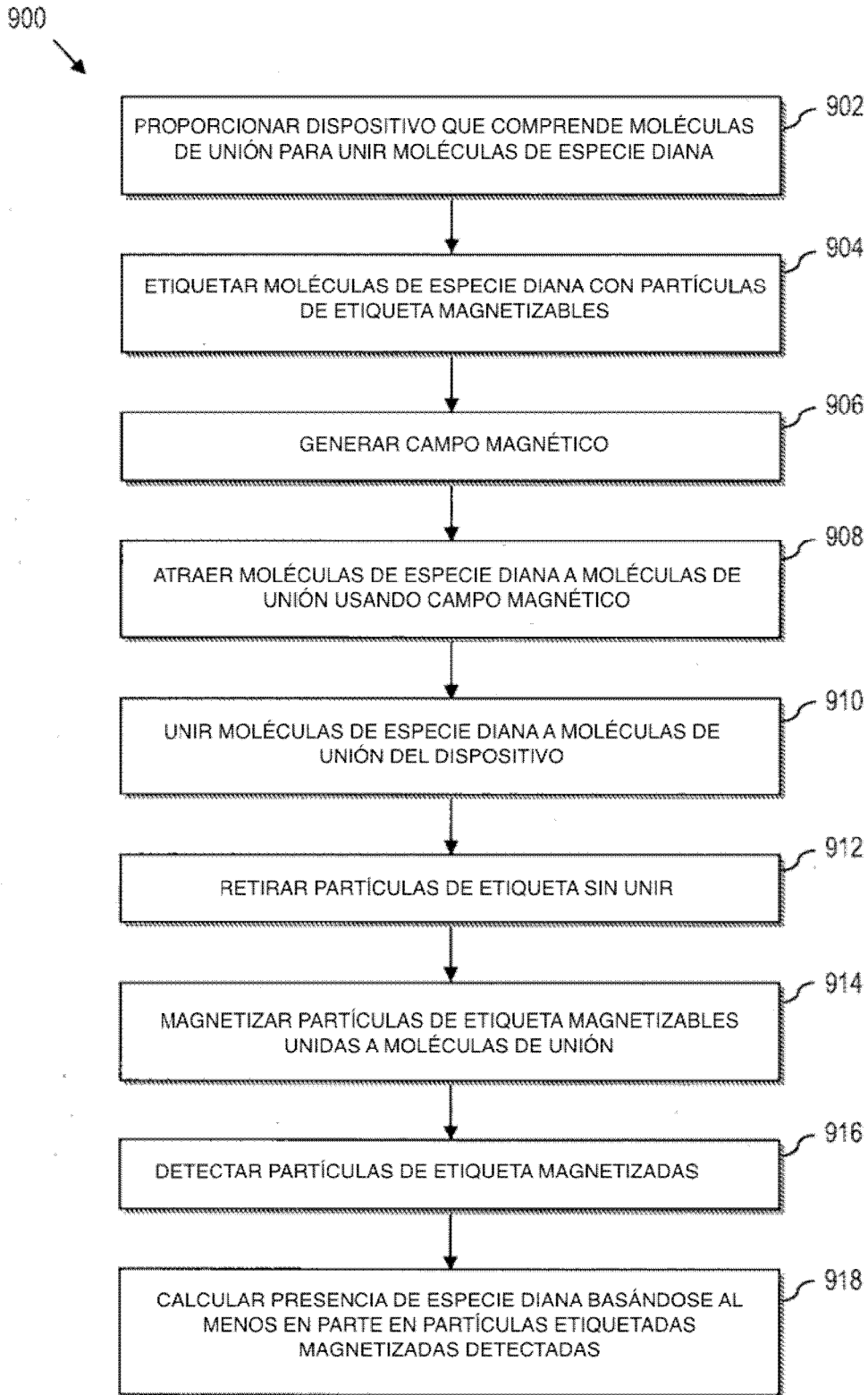


FIG. 9