

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 534**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

C12Q 1/6825 (2008.01)

H01L 21/02 (2006.01)

H01L 29/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2013 E 13178519 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2708876**

54 Título: **Procedimiento para fabricar un dispositivo sensor para detectar especies químicas o biológicas y procedimiento para fabricar un dispositivo microfluídico con un dispositivo sensor de este tipo**

30 Prioridad:

17.09.2012 DE 102012216497

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

11.09.2019

73 Titular/es:

**ROBERT BOSCH GMBH (100.0%)
Postfach 30 02 20
70442 Stuttgart, DE**

72 Inventor/es:

**BISCHOPINK, GEORG;
BRETTSCHEIDER, THOMAS;
LAERMER, FRANZ y
DORRER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 724 534 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

Procedimiento para fabricar un dispositivo sensor para detectar especies químicas o biológicas y procedimiento para fabricar un dispositivo microfluídico con un dispositivo sensor de este tipo.

5 La invención se refiere a un dispositivo sensor electrónico para detectar especies químicas o biológicas, un dispositivo microfluídico con un dispositivo sensor de este tipo, un procedimiento para fabricar un dispositivo sensor de este tipo, así como un procedimiento para fabricar un dispositivo microfluídico de este tipo.

Estado de la técnica

10 Se conocen quimiosensores y biosensores en los que sobre un sustrato de silicio está realizado un transistor de efecto de campo cuya compuerta forma un electrodo de detección del sensor, tal como se detecta por ejemplo en los documentos KR 10 2010 00100083 A y EP 2 378 559 A1.

También se conocen quimiosensores o biosensores en los que sobre un sustrato de silicio se separa un electrodo de oro, tal como se da a conocer por ejemplo en el documento US 7 776 794 B2.

Igualmente se dan a conocer sistemas microfluídicos contruidos como disposiciones multicapa de polímero con quimiosensores o biosensores integrados en las mismas, como por ejemplo en el documento US 2007/0122314 A1.

15 El documento US 2004/0200734 A1 da a conocer un sensor para detectar biomoléculas, por ejemplo proteínas, ácidos nucleicos o anticuerpos. El sensor comprende nanotubos que están conectados con dos electrodos y están integrados en un sistema microfluídico y biomoléculas inmovilizadas en los nanotubos. Este sensor minimiza el volumen reactivo y permite un cribado rápido con alto rendimiento de compuestos de medicamentos potencialmente activos.

20 El documento WO 2009/014390 A2 da a conocer una estructura de sensor microfluídica para el análisis cuantitativo de muestras, como por ejemplo mioglobina y antibióticos. La estructura comprende una placa inferior, una placa central y una placa superior. Sobre la placa inferior está configurado un electrodo de referencia, un electrodo de trabajo y una conexión de electrodos. La placa central se coloca sobre la placa inferior y comprende un canal de entrada de muestra, un paso de canal microfluídico, que se extiende desde el canal de entrada de muestra y que sirve como guía para el flujo de muestra a través de toda la placa central y que se ramifica en dos canales parciales en una posición cercana al canal de entrada de muestra. En un canal parcial está previsto un depósito de conjugado de enzimas y en la otra rama está previsto un depósito de sustrato. Los dos canales parciales confluyen aguas arriba de un canal de identificación en cuya zona el electrodo de referencia y el electrodo de trabajo quedan al descubierto sobre la primera placa. La placa central presenta además un canal de mezcla que está dispuesto en una posición de la confluencia aguas abajo del depósito de sustrato y que presenta un canal de salida de aire de modo que una muestra, que fluye a través del depósito de sustrato alcanza el canal de identificación más tarde que una muestra que circula a través del depósito de conjugado de enzimas. Finalmente la placa central presenta también un canal de absorción en el que se absorbe el fluido de muestra que sale del canal de detección, y un canal de salida de aire que desemboca en un extremo del canal de absorción.

35 Otros ejemplos para quimiosensores y biosensores se describen en los documentos DE 101 22 133 A1, US 2004/0000713 A1, WO 2010/089226 A1 y DE 101 11 458 A1.

Descripción de la invención

La invención crea un procedimiento para fabricar un gran número de dispositivos sensores electrónicos con las características de la reivindicación 1, así como un procedimiento para fabricar un dispositivo microfluídico para detectar especies químicas o biológicas con las características de la reivindicación 2.

40 **Breve descripción de las figuras**

La invención se describe a continuación a modo de ejemplo mediante formas de realización, descritas sobre la base de las figuras adjuntas, del sensor electrónico de acuerdo con la invención, del dispositivo microfluídico y formas de realización de procedimientos para su fabricación en detalles adicionales. Muestran:

45 la figura 1 una vista esquemática en perspectiva de un dispositivo sensor electrónico, que está fabricado mediante el procedimiento de acuerdo con la invención;

la figura 2 una vista en sección transversal esquemática del dispositivo sensor electrónico de la figura 1 y una ampliación detallada de esta vista en sección transversal; y

la figura 3 una vista en sección transversal esquemática de una forma de realización de un dispositivo microfluídico, en el que está integrado el dispositivo sensor de la figura 1.

50 **Formas de realización de la invención**

En el dispositivo sensor 10 electrónico mostrado en la figura 1 este comprende un sustrato 20 fabricado a partir de un material que puede deformarse al estado fundido (masa de moldeo) con una superficie de sustrato 22, un chip semiconductor 30 fabricado previamente a partir de un sustrato de silicio 36 (véase también la figura 2, imagen inferior), que está aplicado en una primera zona de la superficie de sustrato 22, incrustado o al menos parcialmente incrustado, un gran número de equipos sensores 40, 40', que están aplicados en un gran número de segundas zonas respectivas correspondientes sobre la superficie de sustrato 22, incrustados o al menos parcialmente incrustados, un gran número correspondiente de conexiones 44, 44' por conductividad eléctrica, que están aplicadas sobre la superficie de sustrato 22 y configuran una conexión por conductividad eléctrica entre un equipo sensor 40, 44 respectivo y el chip semiconductor 30. El dispositivo sensor 10 electrónico comprende además un gran número de capas de contacto eléctrico 50, 50', que están aplicadas en terceras zonas respectivas sobre la superficie de sustrato 22 o están incrustadas al menos parcialmente y un gran número correspondiente de conexiones conductoras 54, que están aplicadas sobre la superficie de sustrato 22 o incrustadas al menos parcialmente y que configuran una conexión por conductividad eléctrica entre una capa de contacto eléctrico 50, 50' respectiva y el chip semiconductor 30.

El chip semiconductor 30 se prefabricó con procesos de fabricación conocidos por el campo de las tecnología de semiconductores. El chip semiconductor 30 comprende al menos un equipo para amplificar tensiones, corrientes, cargas eléctricas y/o la lectura de variaciones de capacitancia que pueden generarse en uno de los equipos sensores 40, 40' durante su empleo a consecuencia de una detección de una especie química o biológica 12, 12', 12" (véase la figura 2, imagen superior) en el equipo sensor 40, 40'. El chip semiconductor 30 comprende además un microcontrolador para el control de equipo o equipos de amplificación. El chip semiconductor 30 está configurado como un circuito de aplicación específica (ASIC, en inglés: *Application Specific Integrated Circuit*).

Los elementos eléctricos 40, 40', 44, 50, 50', 54 restantes se crean o se aplican con tecnologías de capa delgada o por medio de procedimientos de impresión, por ejemplo procedimientos de serigrafía, con impresoras matriciales o de inyección de tinta, sobre la superficie de sustrato 22 del material deformable al estado fundido (masa de moldeo). En la figura 1, para simplificar la representación no se muestran todas las conexiones 44 por conductividad eléctrica que parten del chip semiconductor 30 y que conducen hacia los equipos sensores 40, 40' y ni tampoco todas las conexiones 54 por conductividad eléctrica que parten del chip semiconductor 30 y que conducen a las capas de contacto eléctrico 50, 50' respectivas.

Los equipos sensores (por ejemplo electrodos) 40, 40' presentan en cada caso una superficie de sensor activa 42 sobre la que está aplicado un revestimiento que permite detectar selectivamente, al contacto con una solución de analito, especies químicas o biológicas 12, 12', 12" determinadas, como por ejemplo iones, moléculas, proteínas, moléculas de ARN, secuencia de ADN, antígenos, virus, bacterias o células. Para ello sobre las superficies de sensor activas 42 en una forma de realización se aplicaron determinadas moléculas captadoras 46, como por ejemplo anticuerpos o fragmentos de ADN, y dado el caso, por ejemplo, por medio de moléculas de unión 48 adecuadas (denominadas por el experto también conectores o moléculas conectoras) se inmovilizaron sobre la superficie de sensor activa 42. En una forma de realización alternativa a esta, sobre la superficie de sensor activa 42 también puede estar aplicada una capa selectiva de iones, véase la figura 2, imagen superior (detalle ampliado).

La figura 2 muestra un dispositivo sensor 10 electrónico separado en sección transversal. Para la fabricación de gran número de dispositivos sensores 10 electrónicos de este tipo, en un proceso de fabricación de procesamiento en paralelo se colocó un gran número de chips semiconductores prefabricados 30 sobre una lámina adhesiva (no mostrada), donde la superficie de chip 32 está dirigida a la lámina adhesiva, y se recubre por extrusión con un material moldeable al estado fundido (masa de moldeo) y de este modo se incrusta en el material 26 moldeable al estado fundido. Después se retiró la lámina adhesiva de modo que se obtiene un sustrato de material 26 moldeable al estado fundido con un gran número de chips semiconductores 30 incrustados en el mismo. Sobre este sustrato de masas de moldeo se aplicó un primer barniz fotorresistente como capa de pasivación 28 de barniz fotorresistente y a continuación se abrió por encima de superficies de contacto 38, 38' predeterminadas sobre las superficies de chip 32 de los chips semiconductores 30. Después sobre la capa de pasivación de barniz fotorresistente 28 se crean las conexiones 44, 44' por conductividad eléctrica y los equipos sensores 40, 40' conectados por conducción eléctrica por ello con los chips semiconductores 30 que pueden estar configurados como electrodos.

Para producir las conexiones 44, 44' por conductividad eléctrica y/o los equipos sensores 40, 40' pueden emplearse métodos de galvanización y aplicarse con ello materiales eléctricamente conductores, en particular metales, por ejemplo cobre, aluminio, plata u oro.

Sobre la capa de pasivación de barniz fotorresistente 28 se aplican las conexiones 54 por conductividad eléctrica y las capas de contacto eléctrico 50, 50' conectadas por conducción eléctrica por ello con los chips semiconductores 30. Para ello pueden emplearse igualmente métodos de galvanización.

Después se aplica un segundo barniz fotorresistente como capa de detención 29 de barniz fotorresistente. Esta capa de detención 29 se abre solo por encima de los equipos sensores 40, 40', es decir en las segundas zonas, y por encima de las capas de contacto eléctrico 50, 50'.

Los equipos sensores 40, 40' y/o las capas de contacto eléctrico 50, 50' se cubren en procesos subsiguientes con capas adicionales respectivas. Por ejemplo las superficies de contacto eléctrico 50, 50' pueden cubrirse con oro. En

particular los equipos sensores 40, 40' se cubren con el revestimiento que permite detectar selectivamente, durante el contacto con una solución de analito, determinadas especies químicas o biológicas 12, 12', 12". A este respecto pueden funcionalizarse diferentes equipos sensores 40, 40' o grupos de equipos sensores con diferentes recubrimientos adecuados para la detección de diferentes especies químicas o biológicas predeterminadas de modo que con los equipos sensores 40, 40' funcionalizados de diferente manera pueden detectarse diferentes especies químicas o biológicas.

La figura 3 muestra una forma de realización de la integración de un dispositivo sensor 10 electrónico de la figura 1 en un dispositivo microfluídico 100. Este último comprende una estructura multicapa con dos sustratos de polímero 110, 120 estructurados.

10 El primer sustrato de polímero 110 (en la figura 3 abajo) presenta una superficie 111 estructurada en la que está configurada una entalladura 112. En esta entalladura 112 está alojado un dispositivo sensor 10 electrónico de modo que la superficie superior del dispositivo sensor 10 electrónico está dispuesto al mismo nivel que la superficie 111 del primer sustrato de polímero 110 en las zonas fuera de la entalladura 112.

15 El segundo sustrato de polímero 120 (en la figura 3 arriba) presenta una superficie estructurada o que puede estructurarse 121 que está dirigida hacia el primer sustrato de polímero 110. En la superficie 121 está configurada una celda de flujo 122, por ejemplo un canal, que se extiende en la zona de los equipos sensores 40, 40' del equipo sensor 10 electrónico incrustado en la entalladura 112 en el primer sustrato de polímero 110. Una línea de afluencia para alimentar un analito y/o una solución de lavado está asociada a la celda de flujo 122 o al canal 126. A este respecto, la línea de afluencia 126 desemboca en una primera sección de extremo 123 de la celda de flujo 122. A la celda de flujo 122 o al canal está asociada también una línea de descarga 128 para la eliminación del analito o de la solución de lavado. La línea de descarga 128 desemboca en una segunda sección de extremo 124 de la celda de flujo 122 o del canal.

20 El dispositivo sensor 10 electrónico está conectado de manera plana con el segundo sustrato de polímero en zonas fuera de la celda de flujo 122. El segundo sustrato de polímero 120 (en la figura 3 arriba) está conectado de manera plana con el primer sustrato de polímero 110 (en la figura 3 abajo) en zonas fuera de la entalladura 112 en la superficie 111 del primer sustrato de polímero 110. Para la conexión plana está prevista una lámina adhesiva 130 estructurada, por ejemplo una lámina termoplástica. La lámina adhesiva 130 provoca la conexión plana del dispositivo sensor 10 electrónico con el segundo sustrato de polímero 120 en la zona fuera de la celda de flujo 122 y la conexión plana entre el segundo sustrato de polímero 120 y el primer sustrato de polímero 110 en la zona fuera de la entalladura 112.

25 Como alternativa a la unión por medio de la lámina adhesiva 130 estas uniones o la unión plana también puede ocasionarse mediante soldadura, por ejemplo mediante soldadura por termocompresión o soldadura por láser.

30 Sobre una superficie 129 del segundo sustrato de polímero 120 opuesta a la superficie estructurada 121 está aplicada todavía una capa de cubierta 140 para proteger las entradas de la línea de afluencia 126 y de la línea de descarga 128. La capa de cubierta 140 puede estar configurada como una lámina adhesiva adicional o como una placa de polímero.

Además del dispositivo sensor 10 electrónico el dispositivo microfluídico 100 comprende otros elementos microfluídicos adicionales (no mostrados), como por ejemplo válvulas, bombas, cámaras o equipos de mezcla, que se requieren para la carga, funcionamiento y limpieza de las superficies activas del dispositivo sensor 10.

35 Para el suministro eléctrico del dispositivo sensor 10 electrónico integrado en el dispositivo microfluídico 100 el dispositivo sensor 10, en particular por encima de sus capas de contacto eléctrico 50, 50', por ejemplo a través de clavijas de contacto elásticas (no mostradas) u otros equipos de contacto con la misma función (no mostrados) se ponen en contacto eléctricamente con circuitos impresos o soldaduras de metales o de hilos metálico (no mostradas).

40 El dispositivo sensor 10 electrónico o el dispositivo microfluídico 100 equipado con este puede emplearse en sistemas analíticos, en particular para sistemas de laboratorio en un chip (*Lab-on-Chip*) microfluídicos, para la analítica medioambiental o el diagnóstico médico.

Aunque las formas de realización que se han descrito anteriormente emplean un sustrato de silicio como chip semiconductor la invención no está limitada a esto sino que es aplicable para cualquier chip semiconductor.

Lista de referencias:

- 10 dispositivo sensor
- 50 12, 12', 12" especies químicas o biológicas
- 20 sustrato
- 22 superficie de sustrato
- 26 material moldeable al estado fundido

- 28 capa de pasivación de barniz fotorresistente
- 29 capa de detención de barniz fotorresistente
- w ancho del sustrato
- l longitud del sustrato
- 5 h grosor del sustrato
- 30 chip semiconductor
- 32 superficie de chip semiconductor
- 36 sustrato semiconductor
- 38, 38' superficie de contacto
- 10 40, 40' equipo sensor
- 42 superficie de sensor activa
- 44, 44' conexión por conductividad eléctrica
- 46 molécula captora
- 48 molécula conectora
- 15 50, 50' capa de contacto eléctrico
- 54 conexión por conductividad eléctrica
- 100 dispositivo microfluido
- 110 primer sustrato de polímero
- 111 superficie estructurada o que puede estructurarse
- 20 112 entalladura
- 120 segundo sustrato de polímero
- 121 superficie estructurada o que puede estructurarse
- 122 celda de flujo
- 123 primera sección de extremo
- 25 124 segunda sección de extremo
- 126 línea de afluencia
- 128 línea de descarga
- 129 superficie
- 130 lámina adhesiva
- 30 140 capa de cubierta

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para fabricar un gran número de dispositivos sensores (10) electrónicos para detectar especies (12, 12', 12'') químicas o biológicas, con las siguientes etapas:

- 5 - incrustar un gran número de chips semiconductores (30) prefabricados en cada caso a partir de un sustrato semiconductor en una primera zona en cada caso de una superficie de sustrato (22) de un sustrato (20) fabricado a partir de un material (26) moldeable al estado fundido mediante:
 - 10 - colocación del gran número de chips semiconductores (30) prefabricados sobre una lámina adhesiva de modo que en cada caso una superficie de chip (32) de los chips semiconductores (30) prefabricados está dirigida a la lámina adhesiva, estando configurado cada uno de los chips semiconductores (30) para una o varias funciones, que están seleccionados de un grupo que comprende lo siguiente: amplificación o evaluación de una tensión eléctrica, intensificar o evaluación de una corriente eléctrica, intensificación o evaluación de una carga eléctrica y amplificación o lectura de variaciones de capacitancia;
 - 15 - recubrir por extrusión el gran número de chips semiconductores (30) colocados sobre la lámina adhesiva con material (26) moldeable al estado fundido para formar un sustrato de masa de moldeo; y
 - 20 - retirar la lámina adhesiva del sustrato de masa de moldeo con el gran número de chips semiconductor (30) incrustados en el mismo;
 - aplicar un barniz fotorresistente como capa de pasivación (28) de barniz fotorresistente sobre el sustrato de masa de moldeo con el gran número de chips semiconductores (30) incrustados en el mismo y abrir la capa de pasivación (28) de barniz fotorresistente por encima de superficies de contacto (38, 38') predeterminadas sobre las superficies de chip (32) del chip semiconductor (30);
 - aplicar un gran número de equipos sensores (40, 40') por cada chip semiconductor (30) y un gran número de conexiones (44, 44') por conductividad eléctrica entre el gran número de equipos sensores (40, 40') y el chip semiconductor (30) asociado sobre la capa de pasivación (28) de barniz fotorresistente por medio de una tecnología de capa delgada o por medio de un procedimiento de impresión;
 - 25 - separar los dispositivos sensores (10) electrónicos del sustrato de masa de moldeo; y
 - configurar el gran número de equipos sensores (40, 40') de los dispositivo sensores (10) electrónicos separados con una superficie de sensor (42) activa en cada caso sobre o en al menos una segunda zona de la superficie de sustrato (22) del sustrato (20) fabricado a partir del material (26) moldeable al estado fundido, configurándose la superficie de sensor (42) activa para detectar especies (12, 12', 12'') químicas o biológicas y como consecuencia de una interacción característica para las especies con la superficie de sensor activa (42) generar una señal eléctrica que está seleccionada de un grupo que comprende lo siguiente: una tensión eléctrica, una corriente eléctrica, una carga eléctrica y una variación de capacitancia.

2. Procedimiento para fabricar un dispositivo microfluidoico (100) para detectar especies (12, 12', 12''), químicas o biológicas con las siguientes etapas:

- 35 - fabricar un dispositivo sensor (10) electrónico según el procedimiento según la reivindicación 1,
 - facilitar un primer sustrato de polímero (110) con una superficie (111) que puede estructurarse y configurar una entalladura (112) en esta superficie estructurada (111) por este,
 - disponer el dispositivo sensor (10) electrónico en la entalladura (112),
 - 40 - facilitar un segundo sustrato de polímero (120) con una superficie (121) que puede estructurarse y configurar una celda de flujo (122) en esta superficie estructurada (121) por este,
 - colocar el segundo sustrato de polímero (120) sobre el primer sustrato de polímero (110), estando dirigida la superficie (121) estructurada del segundo sustrato de polímero (120) a la superficie (111) estructurada del primer sustrato de polímero (110) y estando dispuesta la celda de flujo (122) del segundo sustrato de polímero (120) adyacente a la entalladura (112) y estando dispuesto el dispositivo sensor (10) electrónico en este lugar, y
 - 45 - conectar de manera plana la superficie (121) estructurada del segundo sustrato de polímero (120) con la superficie (111) estructurada del primer sustrato de polímero (110) al menos en zonas fuera de la entalladura (112) del primer sustrato de polímero (110).

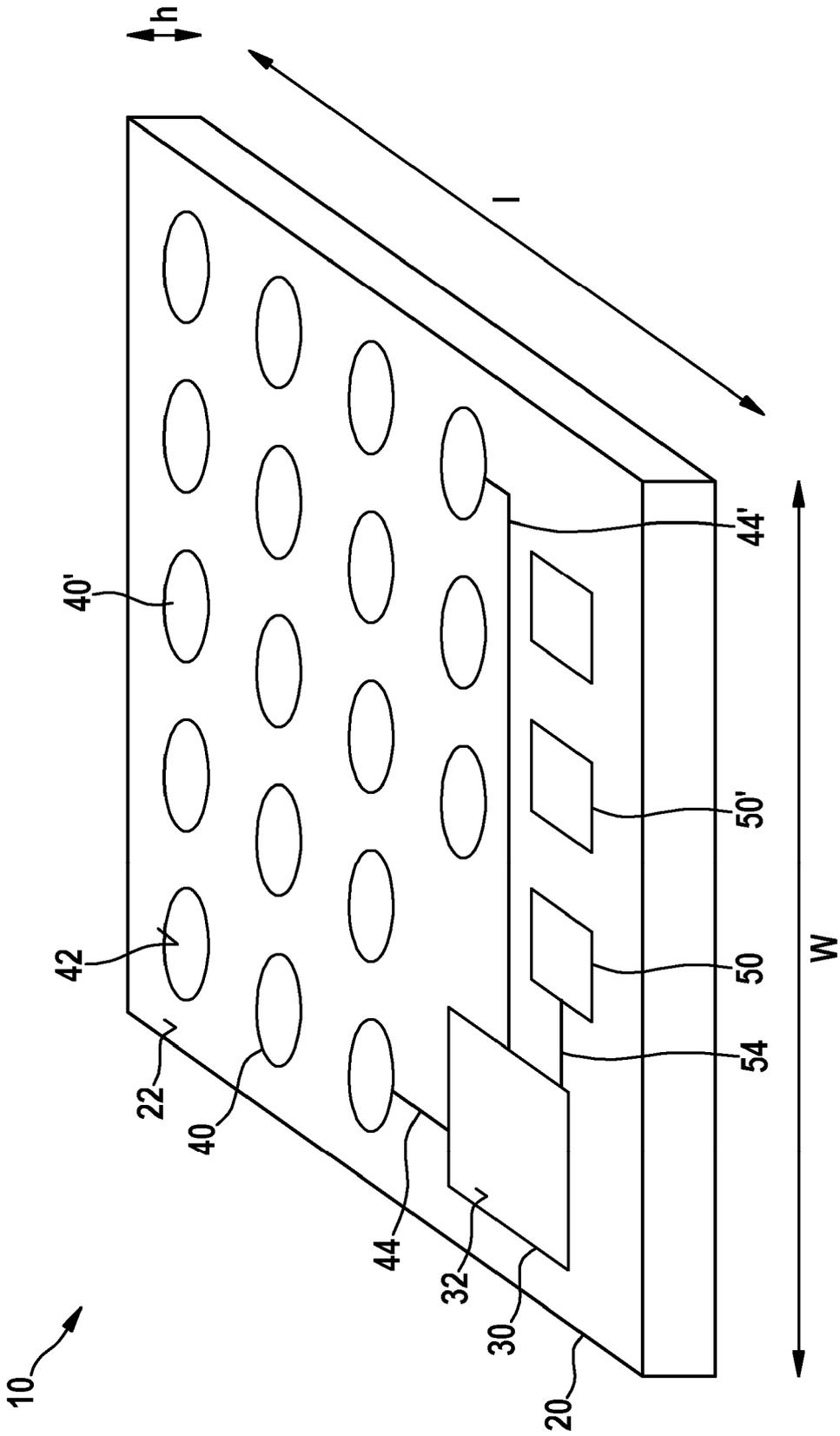


Fig. 1

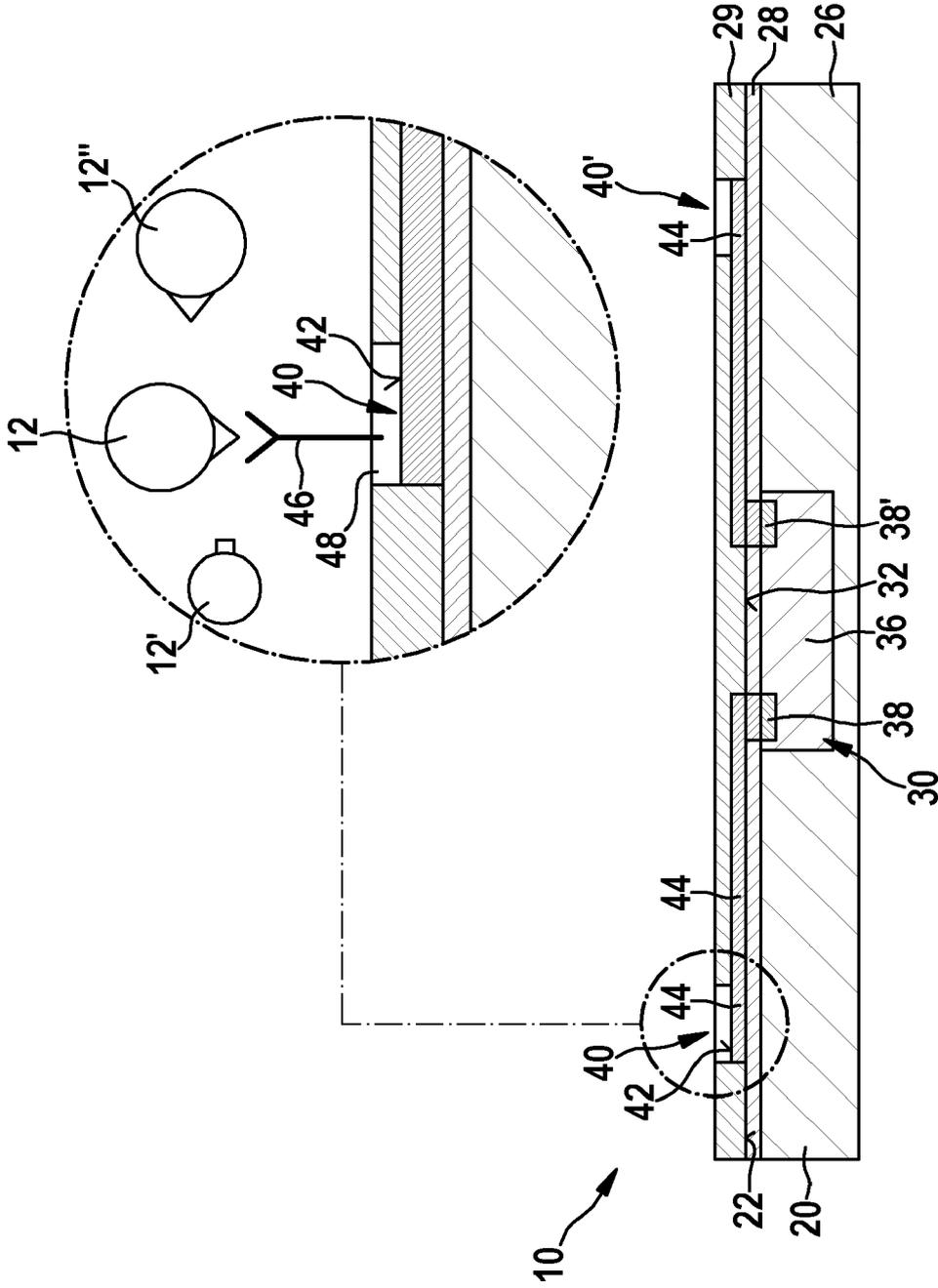


Fig. 2

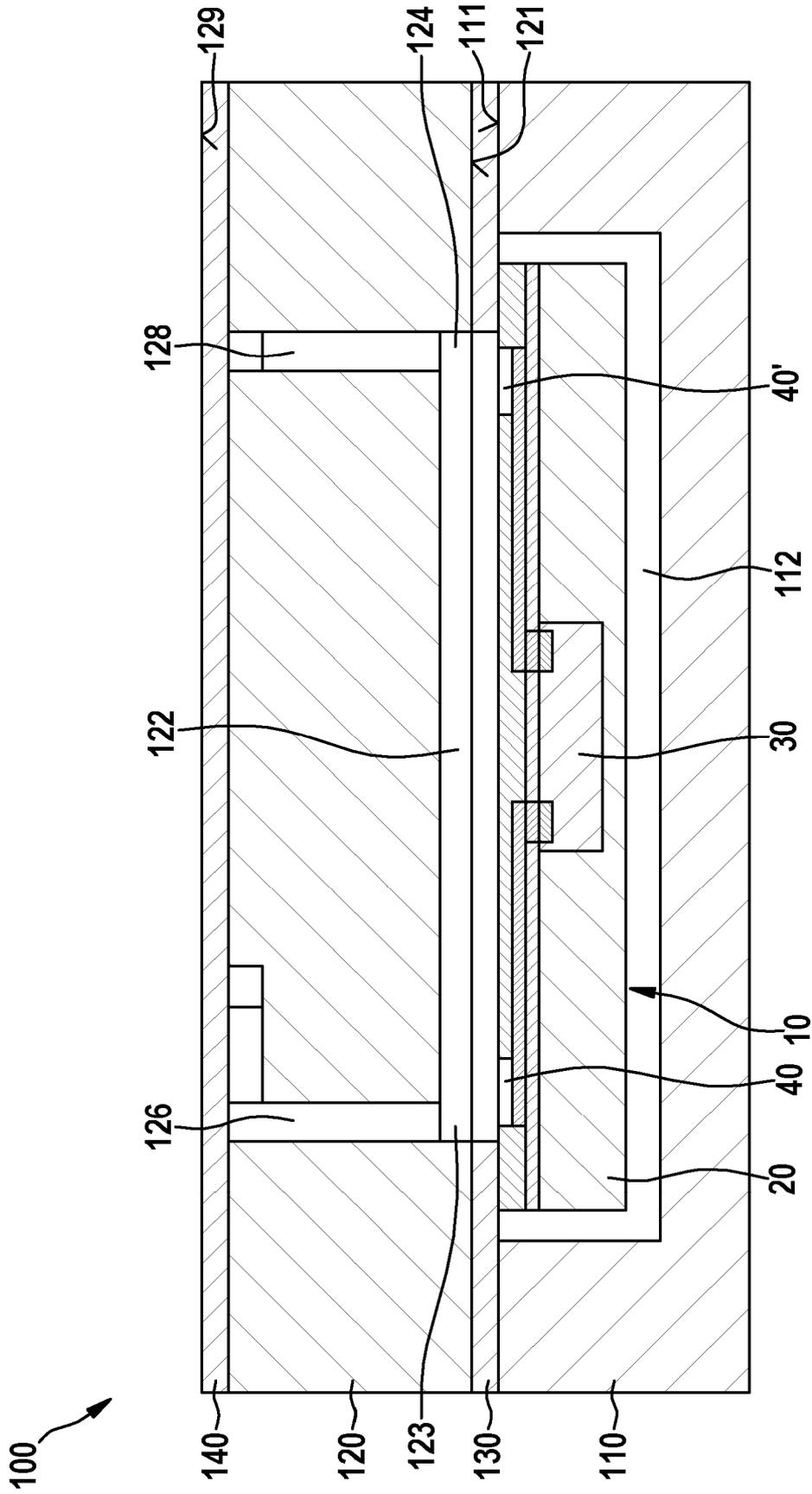


Fig. 3