

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000027521
Data Deposito	27/10/2021
Data Pubblicazione	27/04/2023

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	12	Q	1	68

Titolo

CHIP PER ANALISI BIOLOGICA, SISTEMA PER ANALISI BIOLOGICA E PROCEDIMENTO DI FABBRICAZIONE DEL CHIP

DESCRIZIONE

del brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"CHIP PER ANALISI BIOLOGICA, SISTEMA PER ANALISI BIOLOGICA
E PROCEDIMENTO DI FABBRICAZIONE DEL CHIP"

di STMICROELECTRONICS S.R.L.

di nazionalità italiana

con sede: VIA C. OLIVETTI 2

20864 AGRATE BRIANZA (MB)

Inventori: RAIA Lillo, FREGUGLIA Alessandro, PESATURO
Massimiliano

*** ***** ***

La presente invenzione è relativa ad un chip per analisi biologiche, ad un sistema per analisi biologiche includente tale chip, e ad un procedimento di fabbricazione del chip.

Come è noto, l'analisi degli acidi nucleici richiede, secondo varie modalità di riconoscimento, fasi preliminari di preparazione di un campione di materiale biologico (in particolare, acidi nucleici), di amplificazione del materiale nucleico in esso contenuto e di ibridazione di singoli filamenti obiettivo o di riferimento, corrispondenti alle sequenze ricercate.

Al termine delle fasi preparatorie, il campione deve essere esaminato per controllare se l'amplificazione è avvenuta regolarmente.

Secondo la metodologia denominata PCR in tempo reale

("real time PCR"), l'acido nucleico viene amplificato attraverso cicli termici opportunamente selezionati e l'evolversi dell'amplificazione viene rilevata e monitorata mediante fluorescenza durante l'intero processo.

Le reazioni di amplificazione sono condotte in modo che le catene di acidi nucleici , contenuti in una camera di riconoscimento ricavata in un supporto, includano molecole fluorescenti o fluorofori.

Sono noti chip provvisti di camere di riconoscimento aventi una porzione di base idrofila ed una porzione di bordo laterale idrofoba. Tale necessità è raggiunta, secondo lo stato della tecnica, disponendo su un chip con superficie idrofila una struttura di contenimento di materiale idrofobo, definente una pluralità di camere.

In mancanza di un confinamento idrofobo, la soluzione contenuta nelle camere (comprendente il campione biologico e i reagenti) può assumere una distribuzione eccessivamente periferica, a scapito sia delle condizioni di reazione, la cui uniformità può essere compromessa fino a rallentare fortemente o addirittura impedire la reazione stessa, sia del rilevamento esterno del segnale indicativo del risultato della reazione.

Scopo della presente invenzione è fornire un chip per analisi biologiche, un sistema per analisi biologiche che include tale chip, e un procedimento di fabbricazione del

chip che siano alternativi alla tecnica nota, che permettano di semplificare il procedimento di fabbricazione, e altresì ridurre i costi dei prodotti intermedio e finale.

Secondo la presente invenzione vengono forniti ("provided") un chip per analisi biologiche, un sistema per analisi biologiche che include tale chip, e un procedimento di fabbricazione del chip, come definiti nelle rivendicazioni allegate.

Per una migliore comprensione dell'invenzione, ne verranno ora descritte alcune forme di realizzazione, a puro titolo di esempio non limitativo e con riferimento ai disegni allegati, nei quali:

- la figura 1A è una vista prospettica esplosa di una struttura includente un microreattore, o chip, per analisi biochimiche, in accordo a una forma di realizzazione della presente invenzione;

- la figura 1B è una vista prospettica della struttura includente il microreattore di figura 1A;

- le figure 2A e 2B mostrano, in vista in sezione, gocce di un liquido disposte sopra una superficie idrofila e, rispettivamente, idrofoba;

- le figure 3-6 illustrano, in vista in sezione laterale, fasi di fabbricazione del microreattore delle figure 1A, 1B, secondo la presente invenzione;

- la figura 7 illustra, in vista in sezione laterale,

un dettaglio di una singola camera di reazione del microreattore delle figure 1A, 1B, fabbricato secondo quanto descritto con riferimento alle figure 3-6; e

- la figura 8 illustra un sistema per analisi biologiche includente il microreattore delle figure 1A, 1B.

Con riferimento congiunto alle figure 1A e 1B, viene mostrato, nell'insieme, una porzione di un chip 1 per analisi biochimiche (anche noto come microreattore). Il chip 1 comprende una prima piastrina ("die") 3, ad esempio in materiale polimerico (es. materiale plastico, tipicamente polipropilene o policarbonato), e una seconda piastrina ("die") 4, ad esempio includente un substrato 2 di materiale semiconduttore, quale Silicio. Altri materiali sono comunque possibili, secondo necessità.

Uno strato idrofilo 8, ad esempio di Ossido di Silicio (SiO_2), si estende su un lato fronte 4a della seconda piastrina 4 (in questo esempio, coincidente con una superficie superiore del substrato 2).

Uno strato di accoppiamento e modifica superficiale 10, con caratteristiche di bassa bagnabilità, ovvero uno strato idrofobo, si estende tra la prima piastrina 3 e la seconda piastrina 4, al di sopra dello strato idrofilo 8. Tale strato 10 ha la doppia funzione di consentire un accoppiamento fisico (incollaggio) tra la prima piastrina 3 e la seconda piastrina 4 e di modificare selettivamente e localmente,

come meglio illustrato in seguito, le caratteristiche di bagnabilità dello strato idrofilo 8.

Nel seguito ci si riferirà, per semplicità, allo strato di accoppiamento e modifica superficiale 10 come "strato idrofobo" 10.

Lo strato idrofobo 10 si estende con continuità sullo strato idrofilo 8 e presenta una pluralità di aperture passanti 12 attraverso cui sono esposte, o rese accessibili, rispettive regioni 8' dello strato idrofilo 8.

In uso, nelle regioni 8' viene depositata una soluzione liquida contenente campioni biologici da analizzare. La forma, in vista in pianta (ovvero sul piano XY), delle aperture passanti 12 viene definita secondo necessità ed è ad esempio circolare. Il diametro delle aperture passanti è progettato nell'intervallo 0.2-3.0 mm.

In una forma di realizzazione, le aperture passanti 12 sono disposte, in vista sul piano XY, secondo uno schema ("pattern") a matrice (in figura 1, in particolare, una matrice 3x2). Altri schemi di disposizione sono comunque possibili.

La prima piastrina 3 comprende una pluralità di pozzetti 5 (in particolare, in numero pari al numero di aperture passanti 12), ciascuno delimitato da una parete interna 5a; i pozzetti 5 sono atti a ricevere ciascuno la soluzione contenente campioni biologici da analizzare. I pozzetti 5

hanno, in vista superiore, forma genericamente poligonale, ad esempio quadrangolare, con lati a e b , misurati lungo assi X e Y , di lunghezza liberamente scelta nell'intervallo 3-6 mm. La profondità c dei pozzetti 5, misurata lungo un asse Z ortogonale al piano definito dagli assi X e Y , è scelta nell'intervallo 2-4 mm. La profondità c dei pozzetti 5 è pari allo spessore della prima piastrina 3.

Alternativamente, i pozzetti 5 possono avere forma circolare o ellittica (rispettivamente con diametro o assi di dimensioni comparabili a quelle dei lati a e b e profondità analoghe).

I pozzetti 5 sono disposti, in vista sul piano XY , secondo lo stesso schema a matrice descritto per le aperture passanti 12 e sono tra loro separati, lungo le direzioni X e Y , di una quantità scelta secondo necessità, in particolare per garantire l'assenza di contaminazione incrociata ("cross contamination") tra pozzetti adiacenti (soprattutto durante le fasi di inserimento della soluzione da analizzare). Risulta tuttavia evidente che lo schema di disposizione dei pozzetti 5 può essere diverso da quanto illustrato, e può essere scelto liberamente, secondo necessità.

La forma e la disposizione dei pozzetti 5 è tale per cui, quando la prima piastrina 3 viene accoppiata allo strato idrofobo 10 e alla seconda piastrina 4, le aperture passanti 12 sono accessibili attraverso i pozzetti 5 per ricevere la

soluzione da analizzare. In particolare, le aperture passanti 12 sono, in vista sul piano XY, completamente contenute all'interno dei pozzetti 5.

In particolare, in vista sul piano XY, il diametro delle aperture passanti 12 è inferiore al diametro dei pozzetti 5, cosicché la forma della goccia di soluzione da analizzare è definita dalla forma e dimensione delle aperture passanti 12 e non dalla forma e dimensione dei pozzetti 5. In altre parole, quando la soluzione da analizzare viene inserita nei pozzetti 5, la differenza tra le caratteristiche di bagnabilità delle regioni 8' esposte attraverso le aperture passanti 12 e le caratteristiche di bagnabilità dello strato idrofobo 10 fa sì che la soluzione da analizzare risulti confinata all'interno delle aperture passanti 12.

Ciascun pozzetto 5, insieme con la regione 8' e con la porzione di strato idrofobo 10 esposti attraverso il rispettivo pozzetto 5, definisce una camera di reazione per la PCR.

Secondo una forma di realizzazione, nella seconda piastrina 4 sono inoltre integrati riscaldatori 6 e sensori di temperatura 7. I sensori di temperatura 7 sono ad esempio di tipo termoresistivo (altri tipi di sensori sono comunque possibili). In pratica, la loro resistenza varia in funzione della temperatura e quindi una lettura della resistenza è indicativa della temperatura a un dato istante. I

riscaldatori 6 e i sensori di temperatura 7 sono, ad esempio, formati in corrispondenza di un lato retro 4b, opposto al lato fronte 4a, della seconda piastrina 4. In questo esempio, il lato retro 4b coincide con una superficie inferiore del substrato 2.

In una forma di realizzazione esemplificativa e non limitativa della presente invenzione, la seconda piastrina 4 sporge leggermente su un lato rispetto alla prima piastrina 3 e sulla parte sporgente ospita piazzole di contatto 9, per realizzare regioni di connessione elettrica dei riscaldatori 6 e dei sensori di temperatura 7 con una scheda di comando e lettura (non mostrata).

I riscaldatori 6 e i sensori di temperatura 7 sono comandati al fine di implementare le noti fasi di amplificazione per eseguire la PCR, in modo di per sé noto e non oggetto della presente invenzione.

Risulta evidente che diverse forme di realizzazione possono prevedere che uno o entrambi tra i riscaldatori 6 e i sensori di temperatura 7 sia di tipo non integrato, ovvero altrimenti accoppiato al chip 1.

Secondo la presente invenzione, lo strato idrofobo 10 funge sia da strato contenitivo per la soluzione da analizzare, come già discusso, sia da strato di accoppiamento tra la prima e la seconda piastrina 3, 4. A questo fine, lo strato idrofobo 10 è realizzato mediante una colla, in

particolare a base siliconica, che offre allo stesso tempo caratteristiche di idrofobicità e compatibilità con il materiale biologico da analizzare.

Esempi di materiali utilizzabili per formare lo strato idrofobo 10 includono: siliconi, acrilati, colle epossidiche, silani propriamente funzionalizzati o teflon.

Nel contesto della presente invenzione, si considera idrofoba una superficie avente ridotta bagnabilità, ovvero tale per cui, l'interazione superficiale tra un liquido (es., acqua) e la superficie stessa è minima. Tale interazione può essere valutata in termini di angolo di contatto di una goccia di acqua depositata sulla superficie considerata, misurato come angolo formato all'interfaccia superficie-liquido. Un ridotto angolo di contatto è dovuto alla tendenza della goccia ad appiattirsi sulla superficie, e viceversa. La figura 2A mostra una goccia di acqua L_1 disposta su una superficie S_1 idrofila. In questo caso, la goccia L_1 mostra un angolo di contatto $\theta=\theta_1$ con la superficie S_1 inferiore a 90° . In generale, si considera idrofila una superficie avente caratteristiche di bagnabilità tali per cui, quando una goccia è depositata su essa, l'angolo di contatto tra la superficie e la goccia (angolo θ) ha valore inferiore a 90° , in particolare pari o inferiore a circa 40° .

La figura 2B mostra una goccia di acqua L_2 disposta su una superficie S_2 idrofoba. In questo caso, l'angolo di

contatto $\theta = \theta_2$ è superiore a 90° . Si considera idrofoba una superficie avente caratteristiche di bagnabilità tali per cui, quando una goccia è depositata su essa, l'angolo di contatto tra la superficie e la goccia (angolo θ) ha valore maggiore di 90° .

Dunque, in generale, lo strato idrofobo 10 è di un materiale avente caratteristiche idrofobe, ovvero tale per cui una goccia di liquido (es., acqua) depositata su di esso mostra un angolo di contatto θ maggiore di 90° . Preferibilmente, l'angolo di contatto è maggiore di 100° , ad esempio 106° . Viene ora descritto un procedimento di fabbricazione del chip 1 di figura 1.

Con riferimento alla figura 3, viene disposta una fetta ("wafer") 50, ad esempio in materiale semiconduttore, in particolare Silicio, con spessore, lungo Z, ad esempio nell'intervallo 200 - 800 μm . La fetta 50 comprende il substrato 2. La fetta 50 comprende lo strato idrofilo 8, ad esempio formato mediante deposizione di opportuno materiale (es., SiO_2 , SiN , SiC , Si , metallo idrofilo, o generalmente altri materiali idrofili e compatibili con il processo - es. PCR - da eseguire mediante il chip 1), o ossidazione termica (formando, in questo caso, uno strato di Ossido di Silicio).

Lo strato idrofilo 8 ha spessore, lungo Z, ad esempio nell'intervallo 10-100 μm .

La fetta 50 viene altresì lavorata per formare i

riscaldatori 6 e i sensori di temperatura 7, nel caso in cui questi siano di tipo integrato. Tali fasi di lavorazione sono note e non vengono qui descritte in dettaglio.

Quindi, figura 4, viene formato in parte lo strato idrofobo 10, in particolare mediante tecnica di screen printing.

A questo fine, come illustrato in figura 5A, la fetta 50 viene disposta in un telaio 55, provvisto di un reticolo 56 definente forma e dimensioni dello strato idrofobo 8 da formare sulla fetta 50.

Come illustrato in figura 5B (che mostra una vista in pianta, sul piano XY, della fetta 50) uno strato di colla viene quindi "stampato" sulla fetta 50, in particolare sullo strato idrofilo 8, formando prime regioni 51 e seconde regioni 52 non connesse tra loro. Le prime regioni 51 hanno forma, in questo esempio, quadrangolare (altre forme generalmente poligonali sono possibili) e delimitano internamente le aperture passanti 12. Le seconde regioni 52 formano una "ragnatela" che circonda a distanza le prime regioni 51. Le seconde regioni 52 hanno, in questa fase di processo, spessore compreso tra 50 e 150 μm .

Come precedentemente discusso, la scelta del materiale della colla è effettuata in funzione delle caratteristiche desiderate di bagnabilità e biocompatibilità.

Quindi, figura 6, viene eseguita una fase di

accoppiamento meccanico tra la fetta 50 ed una ulteriore fetta 60; la fetta 60 presenta i pozzetti 5 precedentemente descritti in riferimento alla prima piastrina 3. A questo riguardo, mediante tecnica di "pick and place", la fetta 60, presentante i pozzetti 5, viene accoppiata alla fetta 50 in corrispondenza dello strato idrofobo 10. Segni di allineamento, o altri metodi, sono previsti per allineare correttamente ciascun pozzetto 5 con una rispettiva apertura passante 12. Si esegue quindi una pressione reciproca delle fette 50, 60 tale per cui lo strato di colla delle seconde regioni 52 si espande raggiungendo ed unendosi alle prime regioni 51, formando lo strato idrofobo 10 completamente connesso precedentemente descritto.

Viene quindi eseguita una fase di polimerizzazione per consentire la solidificazione della colla. Questa fase varia a seconda del tipo di chimica di funzionalizzazione che viene aggiunta alla colla utilizzata. Ad esempio, colle acriliche, epossidiche o siliconiche possono essere polimerizzate mediante raggi UV e/o in temperatura, oppure non richiedono una particolare fase di polimerizzazione, solidificando a temperatura e umidità ambientale in un tempo predeterminato (es. alcune ore) e tipicamente indicato dal produttore della colla.

Le fasi precedentemente descritte vengono eseguite per formare contemporaneamente una pluralità di chip 1. Una fase

di taglio, o dicing, della pila (stack) formata dalle fette 50 e 60 incollate tra loro consente di separare tra loro i chip 1.

La figura 7 mostra, in vista in sezione laterale, una porzione del chip 1 includente una singola camera di reazione, in cui si apprezza che lo strato idrofobo 10 nel realizza contemporaneamente l'incollaggio delle piastrine 3, 4 e delimita (o definisce) la regione destinata ad ospitare la soluzione da analizzare (qui rappresentata con una goccia 70 in linea tratteggiata).

In uso, gocce di un fluido, o liquido, 70 che rappresentano il campione da analizzare sono selettivamente depositate in corrispondenza delle aperture passanti 12, in contatto diretto con le porzioni superficiali 8' dello strato idrofilo 8 esposte attraverso lo strato idrofobo 10. Il liquido si estende a coprire completamente o parzialmente tali porzioni superficiali 8' (aventi buona bagnabilità e ridotto angolo di contatto), ma non copre porzioni dello strato idrofobo 10 circondanti le rispettive porzioni superficiali 8'. Infatti, come detto, lo strato idrofobo 10 ha bassa bagnabilità ed elevato angolo di contatto. In questo modo, si ha un elevato confinamento delle gocce di liquido all'interno delle aperture passanti 12.

Il chip 1 può trovare applicazione in sistemi o dispositivi di analisi biologiche (tipicamente di tipo usa

e getta), ad esempio sistemi per PCR (reazione a catena della polimerasi - "Polymerase Chain Reaction"), o generici sistemi di diagnostica basata su fluorescenza. Ad esempio, secondo un aspetto della presente invenzione, una o più tra le regioni 8' (ovvero le porzioni superficiali dello strato idrofilo 8 esposte attraverso le aperture passanti 12) sono funzionalizzate tramite immobilizzazione (o grafting) di recettori o simili (in particolare, biomolecole recettori).

La fase di funzionalizzazione può essere eseguita mediante una tecnica di spotting automatizzato ("automated spotting technique"), di tipo di per sé noto, che sostanzialmente prevede l'utilizzo di un braccio meccanico che, in modo automatico, preleva il materiale biologico da depositare (in soluzione liquida) e, con precisione micrometrica, deposita gocce di tale materiale biologico selettivamente nelle camere di reazione, formando regioni rilevamento. Tipicamente, ciascuna di tali gocce è di pochi picolitri, ma le gocce possono essere ampie fino a 1-5 μ l, o più larghe, a seconda dell'applicazione e della dimensione di ciascuna camera di reazione.

Le regioni rilevamento comprendono, ad esempio, un dato tipo di recettori, come ad esempio biomolecole (DNA, RNA, proteine, antigeni, anticorpi, ecc.) o microrganismi o parti di essi (batteri, virus, spore, cellule, organelli, ecc.) o qualsiasi elemento chimico utilizzato per rilevare un

analita. I recettori, provvisti di marcatori specifici, ad esempio marcatori fluorescenti, sono immobilizzati in corrispondenza della superficie 8'. Secondo forme di realizzazione alternative, i recettori possono essere liberi in soluzione invece che immobilizzati al dispositivo, a seconda dell'applicazione per cui il dispositivo è impiegato. Tuttavia, saggi a fase solida sono generalmente preferiti poiché essi consentono il lavaggio di materiale non immobilizzato e quindi aumentano la sensibilità e semplicità dei saggi di rilevamento.

Con "recettori" si intende qui qualsiasi membro di una coppia o multiplo di elementi che si possono legare tra loro ("binding pair"), così che il recettore si accoppierà o reagirà con, e quindi rileverà, il proprio (o i propri) compagno (o compagni) ("binding mate") con cui si può legare. Quindi, recettori includono recettori tradizionali, come recettori proteine e ligandi, ma anche qualsiasi membro di una molteplicità di elementi atti a interagire o atti ad accoppiarsi, come ad esempio lectine, carboidrati, streptavidine, biotine, proteine, substrati, oligonucleotidi, acidi nucleici, porfirine, ioni metallici, anticorpi, antigeni, e simili.

Quando questi recettori vengono posti in contatto diretto con un campione da analizzare, la presenza in tale campione di molecole in grado di accoppiarsi o interagire

con il recettore attiva marcatori specifici, ad esempio marcatori fluorescenti, che, quando eccitati con una radiazione luminosa ad una certa lunghezza d'onda λ_e emettono una propria radiazione luminosa avente lunghezza d'onda λ_f diversa dalla lunghezza d'onda λ_e . I marcatori sono attivati (cioè essi emettono una radiazione fluorescente ad una lunghezza d'onda λ_f) solo quando il compagno (o compagni) con cui il recettore si può legare si accoppia o interagisce con il recettore.

Il fenomeno della fluorescenza è particolarmente utile nella ricerca e in metodi di diagnosi che prevedono l'impiego di dispositivi realizzati con tecnologia MEMS.

Con riferimento alla figura 8, per l'amplificazione del materiale nucleico e per la fase di riconoscimento è possibile utilizzare il chip 1, fabbricato come descritto con riferimento alle figure 3-6. In questo esempio, il chip 1 comprende i riscaldatori fabbricati in forma integrata in corrispondenza retro del substrato 2, oppure accoppiati in corrispondenza retro del substrato 2. Possono inoltre essere presenti i sensori di temperatura, anch'essi integrati in corrispondenza del retro del substrato 2, oppure accoppiati ad esso.

Il chip 1 viene caricato con gocce di liquido formanti i campioni biologici da analizzare e, quindi, esso viene introdotto in un termociclatore 105 per l'effettuazione di

analisi biochimiche. Il termociclatore 105, noto nello stato dell'arte, è configurato per accogliere uno o più chip 1 montati su apposite schede e comprende, in genere, almeno un'unità di controllo 106, un dispositivo di raffreddamento(es., una ventola) 107, e un dispositivo di rivelazione 108 includente una sorgente luminosa 108a per illuminare il campione da analizzare con una radiazione luminosa avente una prima lunghezza d'onda ed un fotorivelatore 108b per acquisire una radiazione luminosa, avente una seconda lunghezza d'onda, emessa dal campione in risposta alla radiazione luminosa di illuminazione.

L'unità di controllo 106 è collegabile ai riscaldatori e ai sensori di temperatura del chip 1 attraverso opportuni connettori e, sfruttando i sensori di temperatura a bordo del chip 1 stesso, controlla i riscaldatori e il dispositivo di raffreddamento 107 per eseguire cicli termici prestabiliti.

Una volta che i processi biochimici sono terminati, il dispositivo di rivelazione 108, che è tipicamente di tipo ottico, verifica se nel campione elaborato (ovvero nella rispettiva goccia di liquido) sono presenti o meno determinate sostanze (ad esempio, determinate sequenze di nucleotidi). La rivelazione ottica sfrutta, tipicamente, fluorofori che, durante l'elaborazione del campione, si legano selettivamente alle sostanze da riconoscere,

emettendo una radiazione luminosa caratteristica. Altri tipi di rivelazione sono comunque possibili, secondo necessità e disponibilità dello stato della tecnica.

I vantaggi della presente invenzione risultano chiari dalla precedente descrizione.

In particolare, secondo la presente invenzione è possibile controllare le caratteristiche di bagnabilità di superfici con precisione molto elevata, data dalla precisione consentita dalla tecnica di screen printing usata.

Inoltre, le fasi di fabbricazione sono considerevolmente semplificate in quanto non sono richieste ulteriori fasi di litografia e attacco ("etching") per la definizione dello strato idrofobo.

Inoltre, la forma di realizzazione dello strato idrofobo 10 descritta garantisce allo stesso tempo resistenza termica, controllo dello spessore, alta risoluzione di "patterning" ed inerzia chimica.

A quanto precedentemente descritto ed illustrato possono essere apportate modifiche e varianti, senza uscire dall'ambito della presente invenzione, come definita nelle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Chip (1) per reazioni biochimiche comprendente:

- un primo corpo (3) includente una pluralità di prime aperture passanti (5) disposte secondo uno schema ("pattern") di disposizione;

- un secondo corpo (4), avente una superficie idrofila (8), accoppiato al primo corpo (3) in corrispondenza della superficie idrofila (8);

- uno strato intermedio (10) estendentesi sulla superficie idrofila (8) e formante una interfaccia di accoppiamento tra il primo ed il secondo corpo,

caratterizzato dal fatto che lo strato intermedio (10) è di materiale idrofobo e presenta una pluralità di seconde aperture passanti (12) disposte secondo detto schema di disposizione e attraverso le quali sono esposte rispettive regioni (8') della superficie idrofila (8),

in cui il primo ed il secondo corpo (3, 4) sono tra loro accoppiati in modo tale per cui attraverso ciascuna di dette prime aperture passanti (5) è esposta una rispettiva seconda apertura passante (12) ed una porzione dello strato intermedio (10) circondante detta rispettiva seconda apertura passante (12).

2. Chip secondo la rivendicazione 1, in cui lo strato intermedio (10) si estende con continuità in contatto diretto con la superficie idrofila

3. Chip secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il secondo corpo (4) comprende un substrato (2) di materiale semiconduttore ed uno strato di materiale idrofilo (8) sul substrato, detto strato di materiale idrofilo (8) formando detta superficie idrofila del secondo corpo (4).

4. Chip secondo la rivendicazione 3, in cui il substrato è di Silicio, e lo strato di materiale idrofilo (8) è di un materiale tra: ossido di silicio, nitruro di silicio, carburo di silicio, silicio, metallo idrofilo.

5. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui lo strato intermedio (10) ha viscosità nell'intervallo 10 - 80 Pa per secondo, e caratteristiche di bagnabilità determinate da un angolo di contatto di almeno 40° superiore rispetto allo strato idrofilo.

6. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui lo strato intermedio (10) è di una colla siliconica.

7. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui lo strato intermedio (10) è di un materiale scelto tra: colle siliconiche, epossidiche o acriliche.

8. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui le seconde aperture passanti (12) hanno forma ovale, o circolare, o poligonale avente un primo diametro, e in cui le prime aperture passanti (5) hanno forma

ovale, o circolare, o poligonale avente un secondo diametro, il secondo diametro essendo maggiore del primo diametro.

9. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il primo corpo (3) è di materiale idrofobo.

10. Chip secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui una o più tra dette seconde aperture passanti (12) alloggia almeno una regione di rilevamento comprendente uno o più recettori atti a stabilire un legame con rispettivi uno o più compagni di legame ("binding mates").

11. Sistema per analisi biologiche, includente almeno un chip (1) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10.

12. Procedimento di fabbricazione di un chip (1) per reazioni biochimiche, comprendente le fasi di:

- fornire un primo corpo (3) includente una pluralità di prime aperture passanti (5) disposte secondo uno schema ("pattern") di disposizione;

- fornire un secondo corpo (4), avente una superficie idrofila (8);

- formare uno strato intermedio (10) sulla superficie idrofila (8);

- accoppiare tra loro il primo corpo ed il secondo corpo mediante lo strato intermedio (10),

caratterizzato dal fatto che la fase di formare lo

strato intermedio (10) comprende depositare materiale idrofobo mediante tecnica di screen printing, formando una pluralità di seconde aperture passanti (12) attraverso detto materiale idrofobo disposte secondo detto schema di disposizione e attraverso le quali sono esposte rispettive regioni (8') della superficie idrofila (8),

in cui la fase di accoppiare tra loro il primo ed il secondo corpo include allineare ciascuna di dette prime aperture passanti (5) ad una rispettiva seconda apertura passante (12).

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui le seconde aperture passanti (12) hanno forma ovale, o circolare, o poligonale avente un primo diametro, e in cui le prime aperture passanti (5) hanno forma ovale, o circolare, o poligonale avente un secondo diametro, il secondo diametro essendo maggiore del primo diametro cosicché attraverso le prime aperture passanti (5) sia esposta una rispettiva prime aperture passanti (5) ed una porzione dello strato intermedio (10) circondante detta rispettiva seconda apertura passante (12).

14. Procedimento secondo la rivendicazione 12 o 13, in cui la fase di accoppiare tra loro il primo ed il secondo corpo (3, 4) include effettuare una pressione del primo corpo sul secondo corpo.

15. Procedimento secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni 12-14, in cui detto materiale idrofobo è una colla siliconica.

16. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12-14, in cui detto materiale idrofobo è uno tra: colle siliconiche, epossidiche o acriliche.

17. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12-14, in cui detto materiale idrofobo ha viscosità nell'intervallo 10 - 80 Pa per secondo, e caratteristiche di bagnabilità determinate da un angolo di contatto di almeno 40° superiore rispetto allo strato idrofilico.

18. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12-14, comprendente la fase di funzionalizzare detta regione (8') della superficie idrofila (8) formando almeno una regione di rilevamento comprendente uno o più recettori atti a stabilire un legame con rispettivi uno o più compagni di legame ("binding mates").

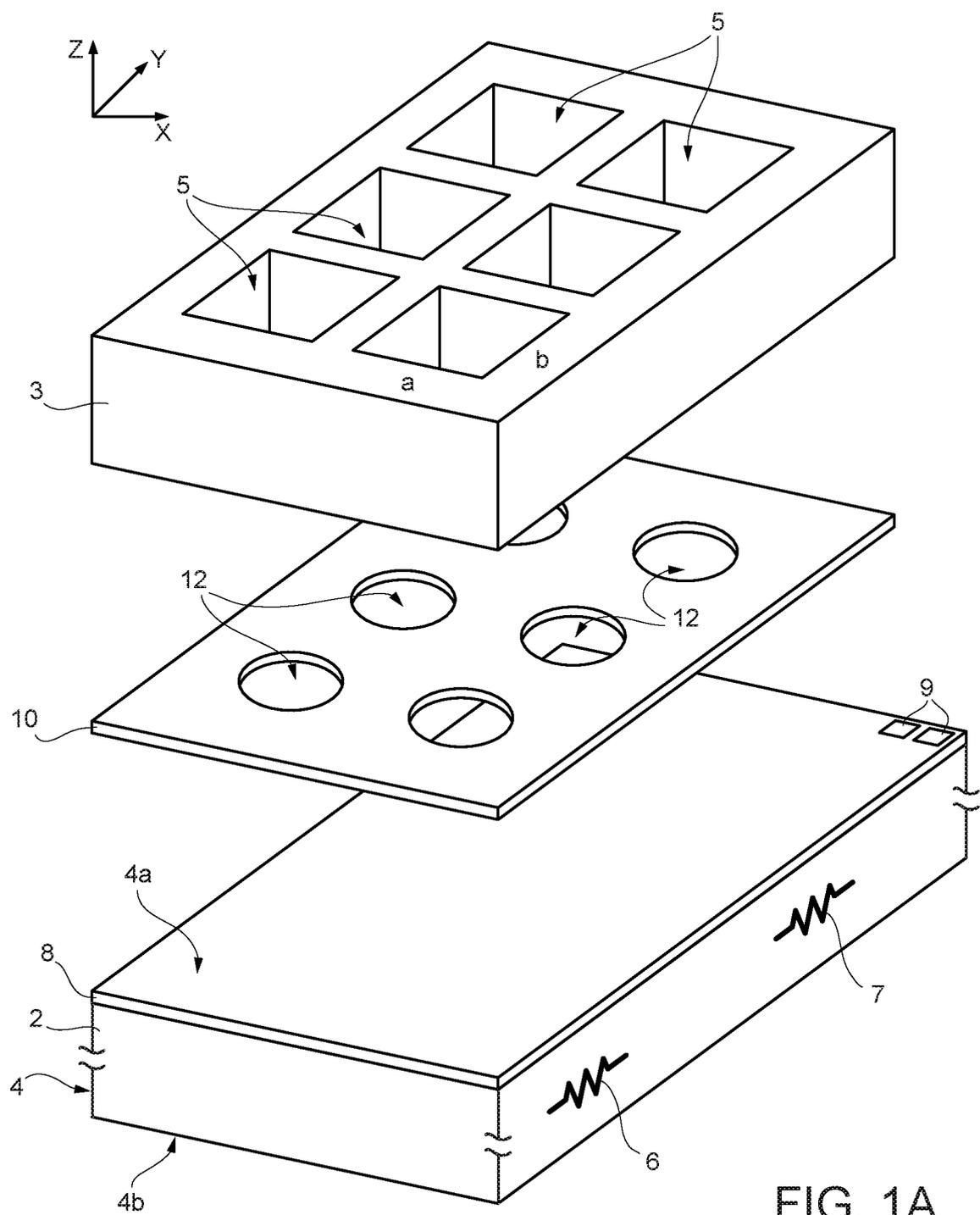
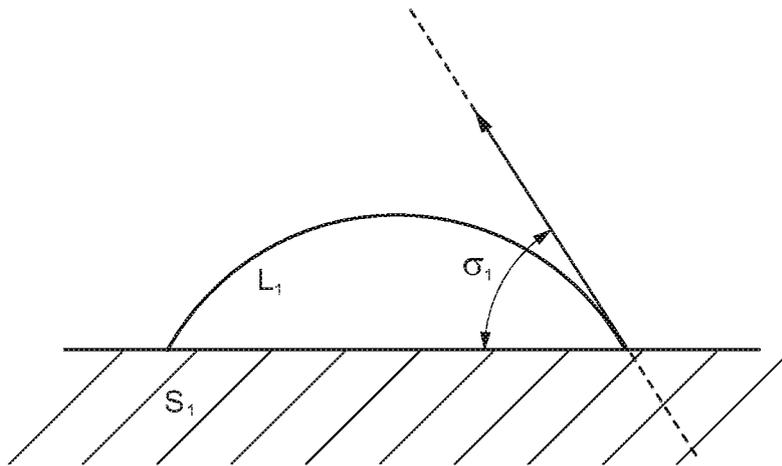
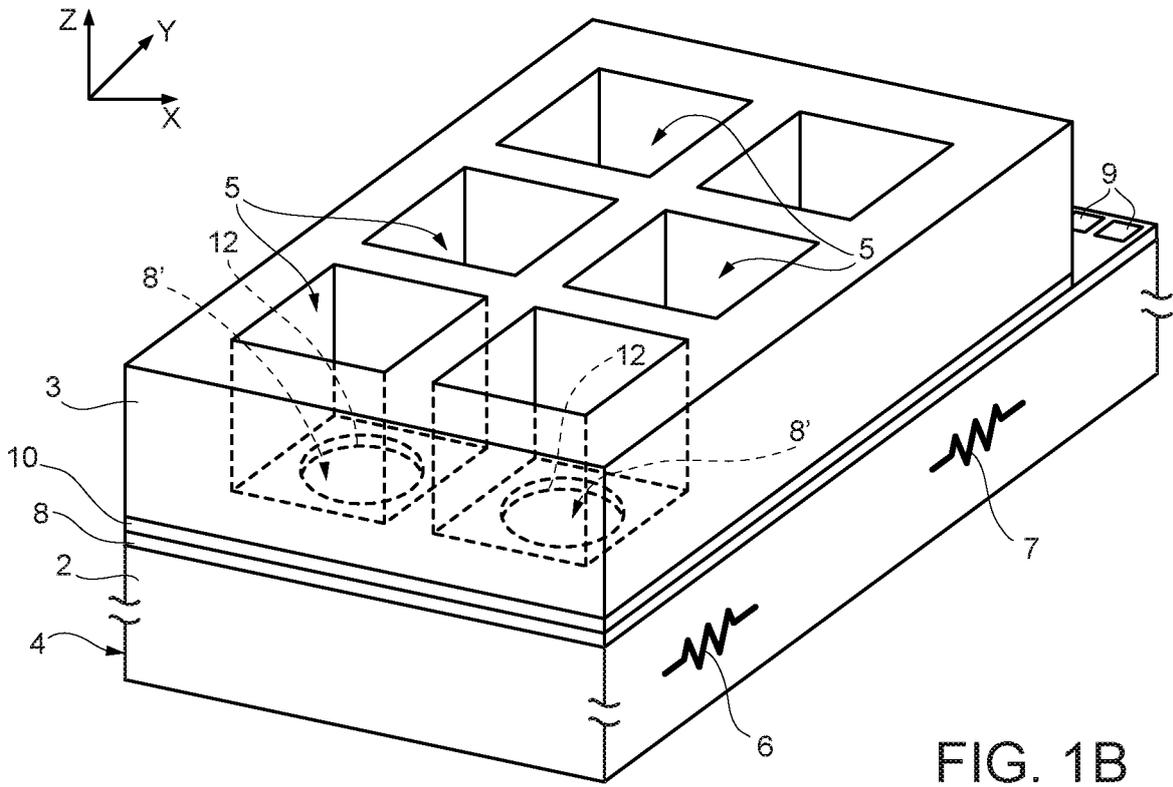
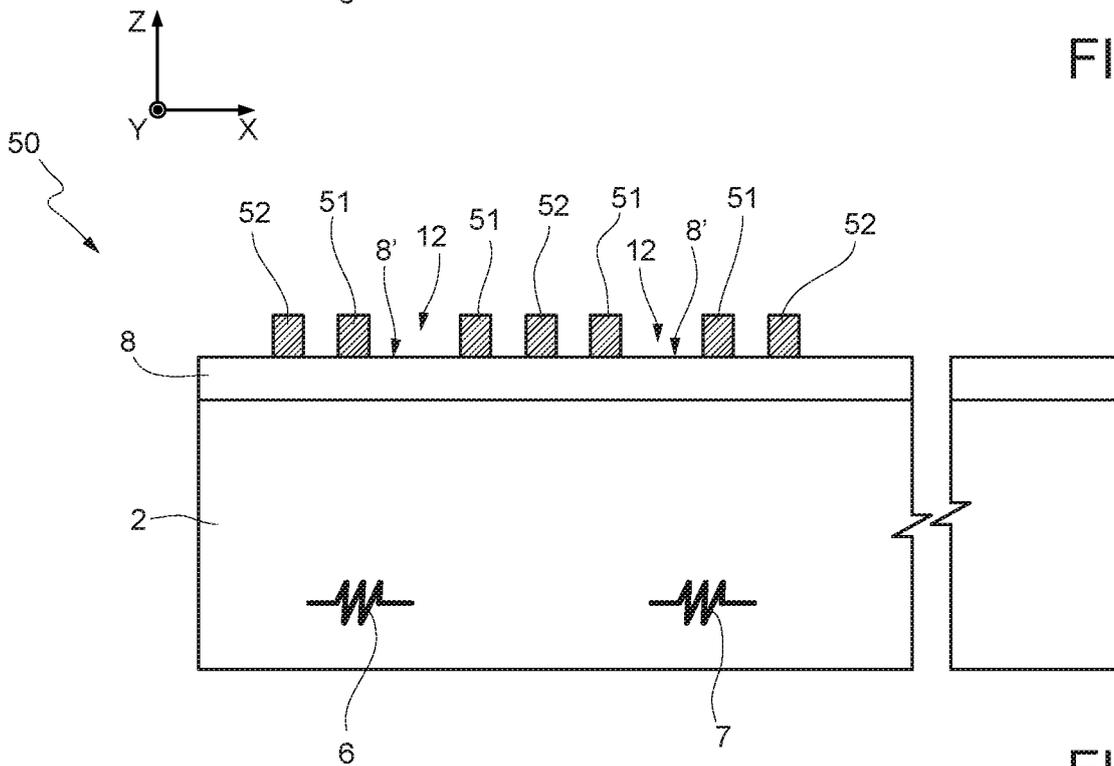
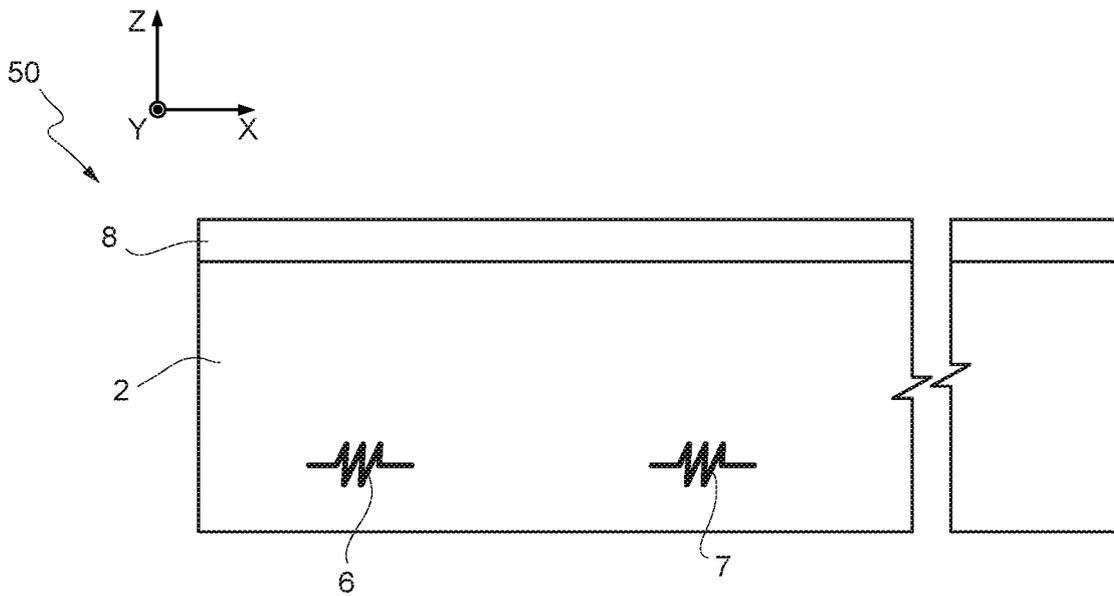
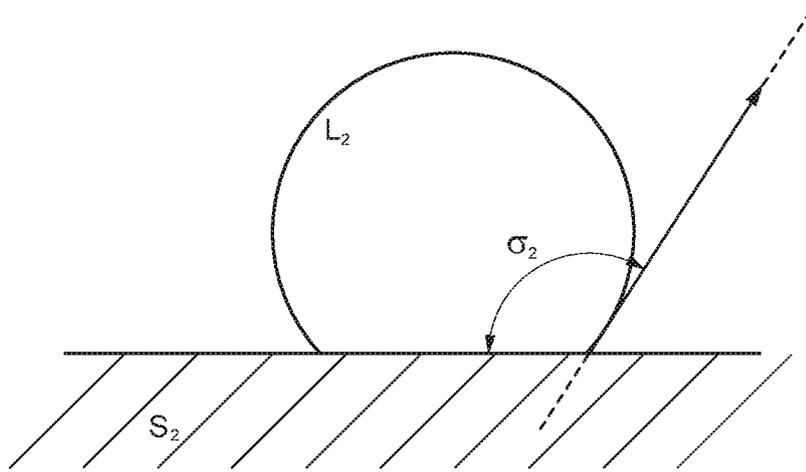


FIG. 1A





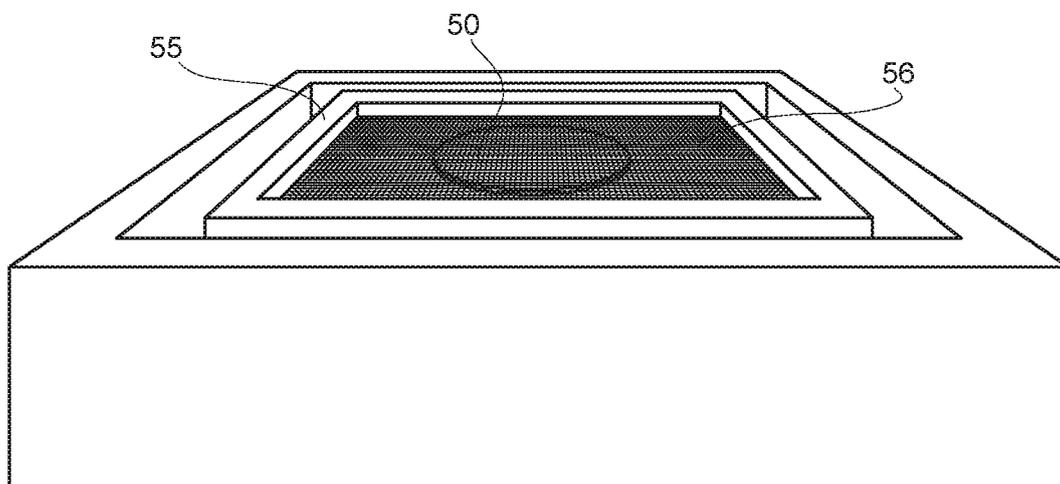


FIG. 5A

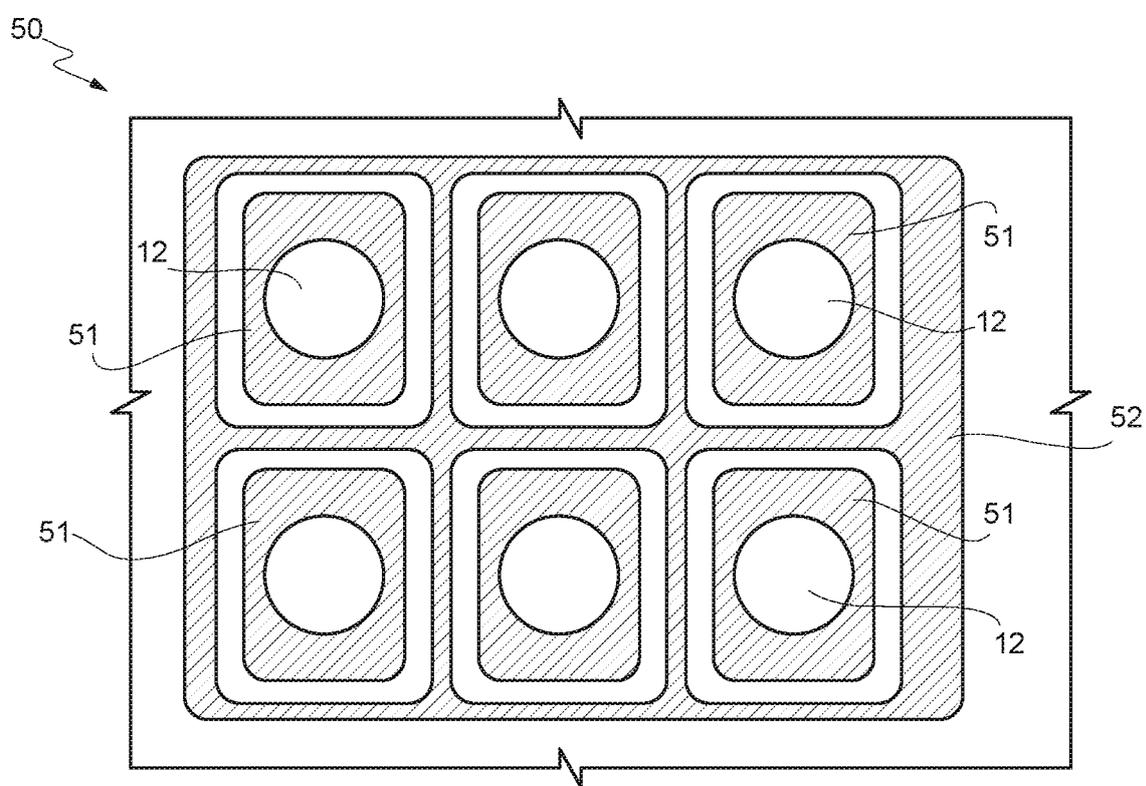


FIG. 5B

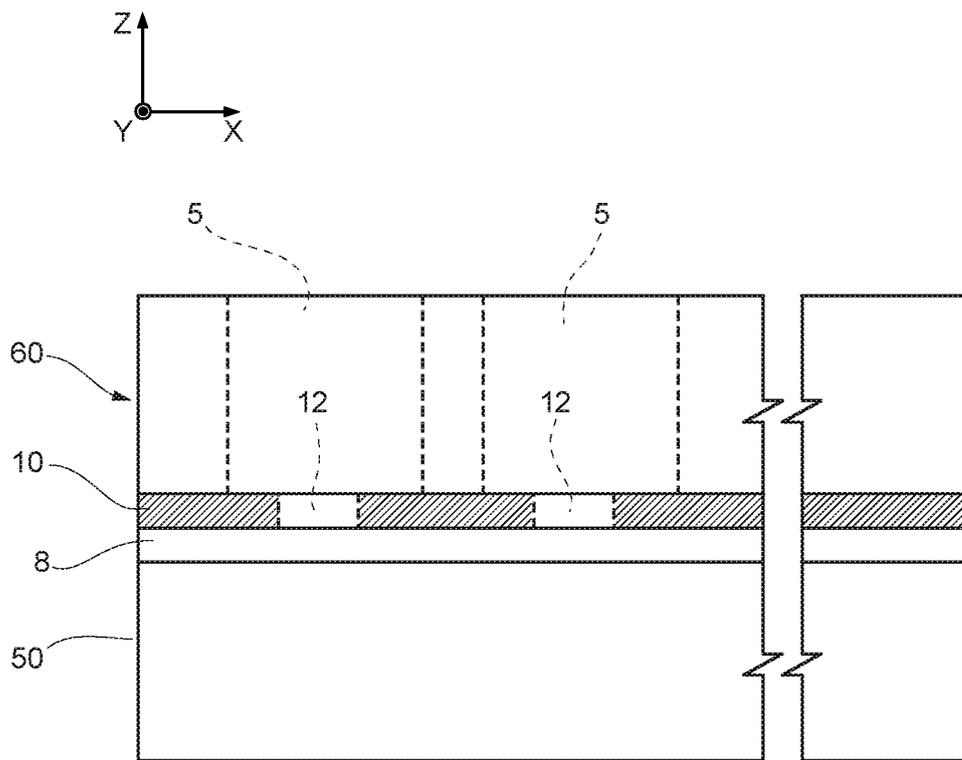


FIG. 6

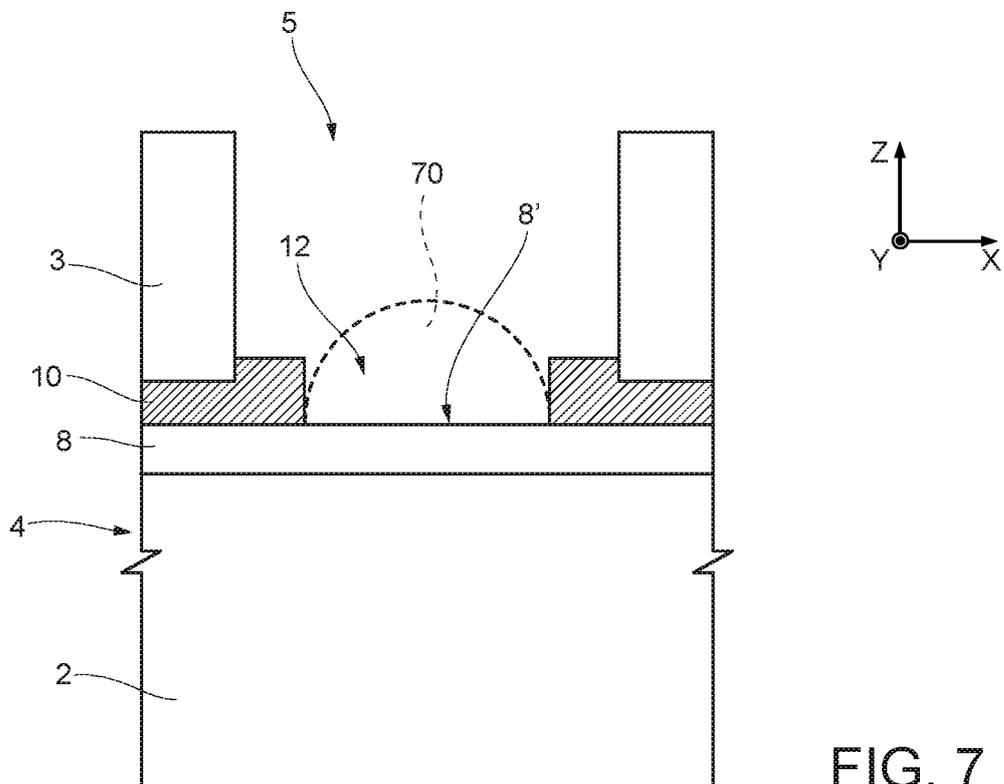


FIG. 7

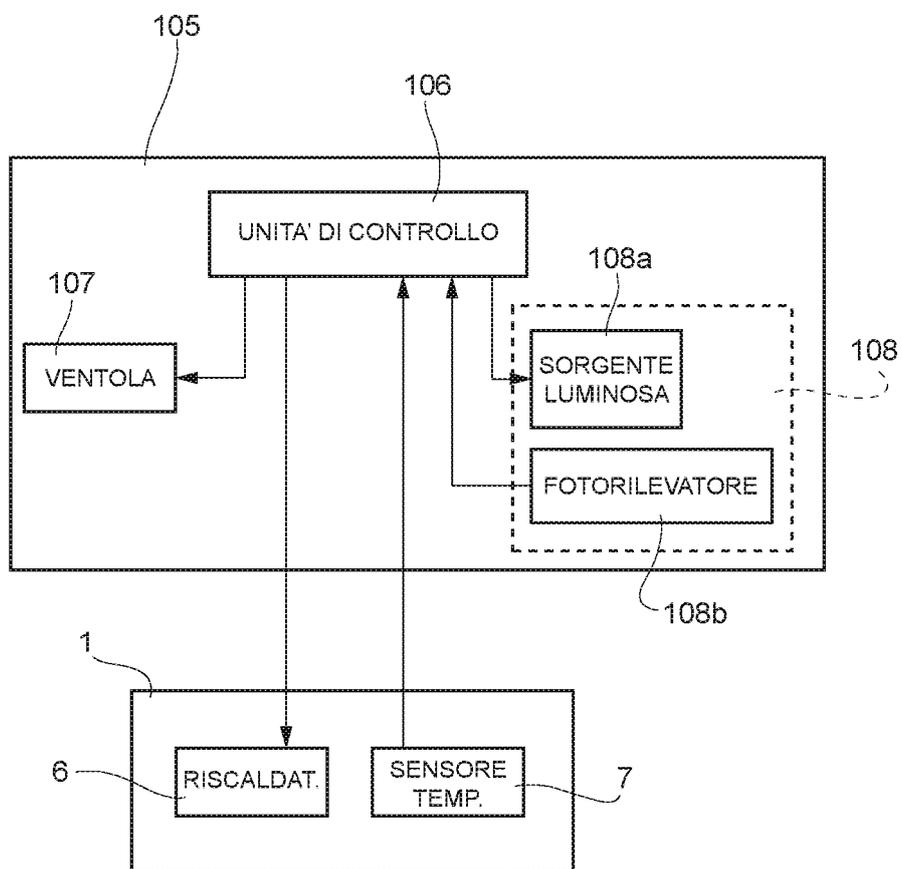


FIG. 8