



⑫A Terinzagelegging ⑪ 8303792

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 Inrichting voorzien van een op een ISFET gebaseerd meetcircuit; voor toepassing in het meetcircuit geschikte ISFET en werkwijze ter vervaardiging van een in het meetcircuit toe te passen ISFET.
- ⑤1 Int.Cl.: G01N 33/84, G01N 21/80, G01N 27/56, A61B 5/05, G05D 21/02.
- ⑦1 Aanvrager: Cordis Europa N.V. te Roden.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8303792.
- ②2 Ingediend 3 november 1983.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 3 juni 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Inrichting voorzien van een op een ISFET gebaseerd meetcircuit;
voor toepassing in het meetcircuit geschikte ISFET en werkwijze
ter vervaardiging van een in het meetcircuit toe te passen ISFET.

De uitvinding heeft betrekking op een inrichting waarin
een meetcircuit is opgenomen, omvattende een ISFET als een chemisch
selectieve ionensensor, een referentieëlektrode en een versterker die is
voorzien van middelen ter handhaving van de drain - source stroom I_{DS}
5 op een constante waarde.

Het is bekend dat drifteffecten in ISFET sensoren, zoals
de Si_3N_4 en Al_2O_3 gate ISFET sensoren zeer nadelig zijn voor de nauw-
keurigheid en stabiliteit van op deze ISFET sensoren gebaseerde meet-
systemen. Deze drifteffecten houden daarom een fundamentele beperking
10 van de toepasbaarheid van dergelijke sensoren in, in het bijzonder bij
toepassingen op medisch gebied.

Een ander nadeel van ISFET sensoren is de lange insteltijd
die nodig is van het begin van een meting af tot het moment dat een
aanvaardbaar stabiele meting kan worden uitgevoerd.

15 De nauwkeurigheid, die voor een biomedische pH-sensor vereist
is, is zeer hoog en dient ten minste 0,03 pH te bedragen binnen een
meetperiode van een aantal uren waarbij deze nauwkeurigheid liefst di-
rect aan het begin van de meetperiode bereikbaar moet zijn. De huidige
ISFET sensoren kunnen nauwelijks aan deze nauwkeurigheidseisen voldoen.

20 Zo blijkt de drift op lange termijn van Al_2O_3 en Si_3N_4
pH ISFET membranen 0,02-0,06 pH/uur te bedragen terwijl daarbij de
initiële drift nog veel hoger is en in het eerste bedrijfsuur van de
sensor zelfs 0,1-0,2 pH/uur kan bedragen. Hieruit is duidelijk dat de
thans in de techniek beschikbare ISFET sensoren in feite niet in de
25 biomedische sector toepasbaar zijn.

De uitvinding beoogt een oplossing te bieden voor bovenver-
melde bezwaren.

Experimenteel is nu aan Al_2O_3 pH ISFET membranen vastgesteld
dat de drifteffecten en de instabiliteit van de ISFET sensoren terug te
30 voeren zijn op een reversibel bulkpolarisatieproces van het Al_2O_3 . Dit
bulkpolarisatieproces wordt daarbij geïnduceerd door de wijze waarop de

hedendaagse ISFET versterkers worden bedreven en die berust op toepassing van gelijkstroom in het systeem: veranderingen in de elektrochemische interactie van de elektrolyt met het membraan worden gecompenseerd door bijstelling van de referentieëlektrode potentiaal met
5 behulp van een terugkoppelingssysteem zodanig dat de drain-source stroom constant blijft. Het gevolg hiervan is dat de referentie-source- en de drain-sourcepotentiaal continu werkzaam zijn. Tengevolge hiervan dragen alle vaste-stofdrifteffecten, waarbij de aangelegde spanningen de drijvende krachten zijn, bijvoorbeeld dielektrische membraanpolarisatie, ionen-
10 beweging in het dielektricum enz., bij tot de instabiliteit van de inrichting gedurende de gehele periode dat de genoemde spanningen (V_{DS} en V_{RS}) werkzaam zijn.

De bijdrage van het bulkpolarisatieproces van het Al_2O_3 gate materiaal aan de potentiaaldrift is bovendien goed beschrijfbaar
15 gebleken met de logaritmische betrekking:

$$\Delta V_p = A \ln(t/t_0 + 1)$$

waarin:

ΔV_p = spanningsdrift

A = schaalfactor voor de drift en amplitude

20 t_0 = een de tijdafhankelijkheid beschrijvende tijdconstante

t = tijdsduur binnen welke de sensor werkzaam is bij continu bedrijf.

De uitvinding berust nu op de hierboven beschreven experimenteel verworven inzichten en in overeenstemming hiermede wordt een
25 inrichting van de in de aanhef vermelde soort verschaft die daardoor is gekenmerkt, dat de inrichting voorzien is van middelen waarmede drift-effecten corrigeerbaar zijn op basis van de logaritmische betrekking:

$$\Delta V_p = A \ln(t/t_0 + 1)$$

30 waarin de diverse symbolen de bovenvermelde betekenis bezitten.

Hoewel het aan de uitvinding ten grondslag liggende inzicht ontleend is aan experimenten met een Al_2O_3 gate ISFET is de uitvinding niet tot dit type ISFET sensoren beperkt, maar is van toepassing op alle gevallen waarbij het driftverschijnsel het gevolg is van door een spanning teweeggebrachte vaste-stofeffecten.

8303792

Volgens een uitvoeringsvorm is de inrichting volgens de uitvinding die daarbij is voorzien van een op het meetcircuit aangesloten correctiecircuit, dat een geheugencomponent bevat, daardoor gekenmerkt dat de drifteffecten corrigeerbaar zijn via de in de geheugencomponent opgeslagen logaritmische betrekking met voor de kenmerkende grootheden A en t ingevulde waarden.

Met behulp van de in vorenstaande alinea genoemde uitvoeringsvorm van de inrichting volgens de uitvinding kan in gevallen waarbij de meetduur relatief kort is, een lange stabilisatieperiode toelaatbaar is of wanneer minder hoge eisen aan de nauwkeurigheid kunnen worden gesteld, een lineaire correctie van de drift als een eerste benadering van de logaritmische correctie worden gerealiseerd.

Zonder de waarden A en t te kennen of te bepalen, kan men bij metingen waarvoor de lineaire correctie van de drift toelaatbaar is, onder toepassing van de genoemde uitvoeringsvorm van de inrichting, die is voorzien van een op het meetcircuit aangesloten correctiecircuit ook zo te werk gaan dat van de inrichting eerst de tijdafhankelijkheid van de drift grafisch wordt vastgesteld. Op de aldus verkregen kromme worden de waarden van de drift opgezocht, geldend voor bijvoorbeeld $t_1 = 1$ uur en $t_2 = 4$ uur na het aktiveringsbegin van de inrichting. Beide punten worden vervolgens door een rechte verbonden en de helling van deze rechte in de geheugencomponent van het correctiecircuit ingevoerd. Bij later in de praktijk met behulp van de inrichting uit te voeren metingen vindt op basis van de in de geheugencomponent ingevoerde hellingshoek automatisch correctie voor de drift plaats. Voor metingen die 1-4 uur na aktivering van de inrichting worden verricht. Het heeft echter voorkeur indien het drifteffect wordt tegengegaan in, liefst, zo volledig mogelijke mate. In overeenstemming hiermede is volgens een voorkeursuitvoeringsvorm de inrichting volgens de uitvinding gekenmerkt door middelen tot pulserend exciteren van de referentie-source potentiaal V_{RS} en de drain-source potentiaal V_{DS} . Gebleken is dat veranderingen die optreden als gevolg van een over het ISFET membraan aangelegde spanning zoals het eerder genoemde bulkpolarisatieverschijnsel van het Al_2O_3 gate materiaal kunnen worden geminimaliseerd door intermitterend activeren met een lage frequentie en een korte activatietijd van de spanningen aan de referentie-elektrode en over de drain-source aansluitingen.

8303792

In het onderhavige geval zal de sensor de drift slechts ver-
tonen gedurende de perioden dat het meetcircuit is ingeschakeld. In de
periode dat het meetcircuit uitgeschakeld is, herstelt de sensor van het
door de spanning teweeggebrachte drifteffect. De mate van drift blijkt
5 aldus te kunnen worden teruggebracht met een factor die globaal genomen
gelijk is aan de werkelijke bedrijfsperiode, vergeleken met de drift, die
het resultaat is van continue handhaving van de aangelegde spanningen.

Het intermitterend bedrijven van de inrichting volgens de uit-
vinding is ook met het oog op het toepassingsdoel van de inrichting geen
10 bezwaar. Zo kan voor de meeste toepassingen, waarbij de pH dient te wor-
den bepaald, een pH-bemonsteringsfrequentie van 1/sec worden aangehouden.

Gebleken is, dat tijdens de vervaardiging van een ISFET gemak-
kelijk een elektrische oplading van het oppervlak van het droge gate iso-
latiemateriaal kan optreden. De spanning die hiervan het gevolg is, zal
15 ook aanleiding geven tot polarisatie van het gate materiaal in een mate
tot evenwicht met de heersende elektrostatische spanning is bereikt:
tijdens opslag van de ISFET sensor kan deze derhalve voortdurend onder
spanning staan. Wanneer een dergelijke ISFET in het kader van een meet-
circuit volgens de uitvinding wordt blootgesteld aan een elektrolyt-
20 oplossing waarin ook de referentieëlektrode gedompeld is, zal bij het
sluiten van het meetcircuit het ISFET gate isolatiemateriaal neigen tot
instelling van een nieuw evenwicht met de dan werkzame spanning, samen-
gesteld uit de referentieëlektrodepotentiaal tezamen met een kleine bij-
drage van de pH. Verwacht mag worden dat indien de referentieëlektrode-
25 potentiaal en de statische spanning tijdens opslag aanmerkelijk zijn
(bijvoorbeeld groter zijn dan 0,1 V) daarvan drift anomalieën en niet-
reproduceerbare driftverschijnselen het gevolg zullen zijn. Daarom is
het van belang dat de potentiaal aan het oppervlak van het ISFET gate
isolatiemateriaal tijdens opslag zo goed mogelijk in overeenstemming is
30 met de referentieëlektrodepotentiaal tijdens de meting. In overeenstem-
ming hiermede heeft de uitvinding eveneens betrekking op een ISFET die
geschikt is voor toepassing in het meetcircuit volgens de uitvinding,
waarbij op de ISFET chip een elektrode is aangebracht nabij het ISFET
gate gebied, welke elektrode elektrisch in verbinding staat met de source
35 of met de bulk, waarbij de verbinding een hoge gelijkstroomimpedantie
bezit in het werkgebied van de ISFET bij bedrijven ervan en de elektrode

8303792

vervaardigd is uit een materiaal waarbij het potentiaalverschil met de referentieëlektrode minimaal is. Door de verbinding van de bescherm-elektrode met de source of de bulk met een hoge gelijkstroomimpedantie uit te voeren, wordt bereikt dat de beschermelektrode niet interfereert met het gedrag van de ISFET tijdens de beoogde toepassing daarvan. Een dergelijke situatie kan men bereiken indien de elektrische verbinding via een Zenerdiode of een avalanchediode loopt. Tijdens opslag kan deze elektrode ook direct worden kortgesloten met de source- of de bulkaansluitingen via een uitwendige verbinding.

10 Teneinde te voldoen aan de wens dat tijdens opslag de potentiaal aan het oppervlak van het ISFET gate materiaal zo goed mogelijk in overeenstemming is met de referentieëlektrodepotentiaal tijdens de meting wordt bij de vervaardiging van de ISFET er voor gezorgd dat men op de ISFET chip een elektrode aanbrengt nabij het ISFET gate gebied, 15 vervaardigd uit een materiaal met een minimaal potentiaalverschil ten opzichte van de referentieëlektrode; de beschermelektrode elektrisch verbindt met de source of de bulk onder vorming van een hoge gelijkstroomimpedantie in het werkgebied van de ISFET tijdens bedrijven hiervan en men tussende beschermelektrode en de ISFET gate een plaatse- 20 lijk beheerst elektrolytisch contact realiseert.

Een zorgvuldige keuze van het elektrodemateriaal en van de referentieëlektrode verdient op grond van het vorenstaande sterke aanbeveling. In onderstaande tabel wordt van een aantal elektrodematerialen het potentiaalverschil, gemeten ten opzichte van een Ag/AgCl referentieëlektrode, in een met bloed vergelijkbare oplossing van elektrolyten opgegeven. De metingen zijn daarbij uitgevoerd bij kamertemperatuur.

Tabel. Elektrochemische potentiaal (EMK) van verschillende materialen, gemeten tegen een referentieëlektrode van het Ag/AgCl-type, in een fysiologische zoutoplossing bij kamertemperatuur.

Elektrode-materiaal	EMK tegen referentieëlektrode van het Ag/AgCl-type
Aluminium (Al)	~ - 750 mV
Goud (Au)	- 60 mV
Titaan (Ti)	- 670 mV
35 Zilver (Ag)	- 100 mV

8303792

Uit bovenstaande tabel blijkt dat aluminium niet het meest gunstige elektrodemateriaal is in combinatie met de Ag/AgCl referentie-elektrode. Zilver is een duidelijk gunstiger materiaal en uiteraard zal de combinatie Ag/AgCl zelf het beste voldoen.

- 5 Het eerdervermelde plaatselijk beheerste elektrolytische contact kan volgens een voorkeursuitvoeringsvorm zo worden bereikt dat men het ISFET gate gebied verontreinigt met een hygroscopische zout-verbinding, in het bijzonder NaCl, door onderdompeling in een NaCl-oplossing. Een andere mogelijkheid hiertoe is om zowel de elektrode
10 als het ISFET gate gebied te bedekken met een hydrogel, b.v agar-agar.

De uitvinding wordt aan de hand van de tekening nader toegelicht. In de tekening toont

figuur 1 een prinsipeschema voor het pulserend exciteren van een ISFET;

- 15 figuur 2 de invloed op de spanning van het pulserend exciteren
figuur 3 grafisch het verloop van de drift bij een met een Al_2O_3 gate ISFET vergelijkbaar gebleken MAOSFET in geval van continu bedrijf ($D=100\%$) en bij intermitterend bedrijven ($D=10\%$); en
figuur 4 een ISFET die voorzien is van een elektrode nabij
20 het gate-gebied.

In figuur 1 stelt 1 de combinatie van ISFET en referentie-elektrode voor; De pulse-generator wordt door 2 aangegeven, de versterker door 4 terwijl 3 de "Sample & Hold" voorstelt.

- In figuur 2 is langs de Y-as de spanning uitgezet: in het
25 bovenste deel van figuur 2 de pulse-spanning en in het benedendeel de op de pulserende excitatie reagerende spanning. Langs de X-as is de tijd uitgezet. t_p stelt de pulstijd en t_c de cyclustijd voor. Het symbool n heeft betrekking op de n^{de} puls enzovoorts.

- In figuur 3 is de afhankelijkheid van het driftgedrag ΔV van
30 de actieve bedrijfsduur van de ISFET weergegeven in het geval van continue belasting, $D = 100\%$, en intermitterende belasting $D = 10\%$.

De in figuur 4 weergegeven ISFET met de bulk 4 uit p-Si en de n + source 5, n+-drain 6 en de gate 7 is voorzien van elektrode 8 die via een Zenerdiode 9 verbonden is met de source 5.

8303792

Uiteraard kan de uitvinding zoals hierboven besproken en in de tekening getoond is, worden gewijzigd zonder dat men daarbij het kader van de uitvinding verlaat.

8303792

C O N C L U S I E S

1. Inrichting waarin een meetcircuit is opgenomen, omvattende een ISFET als een chemisch selectieve ionensensor, een referentieëlektrode en een versterker die is voorzien van middelen ter handhaving van de drain - source stroom I_{DS} op een constante waarde, met het kenmerk,
5 dat de inrichting voorzien is van middelen waarmee drifteffecten corrigeerbaar zijn op basis van de logaritmische betrekking:

$$\Delta V_p = A \ln(t/t_0 + 1)$$

waarin:

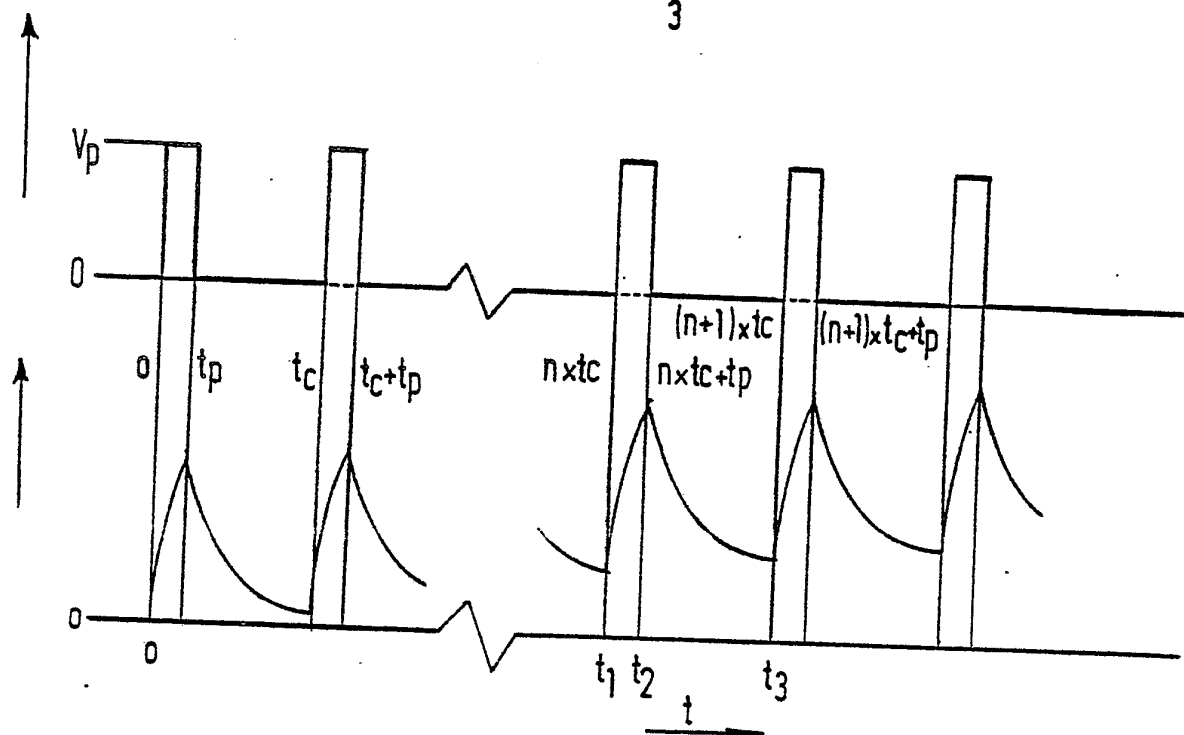
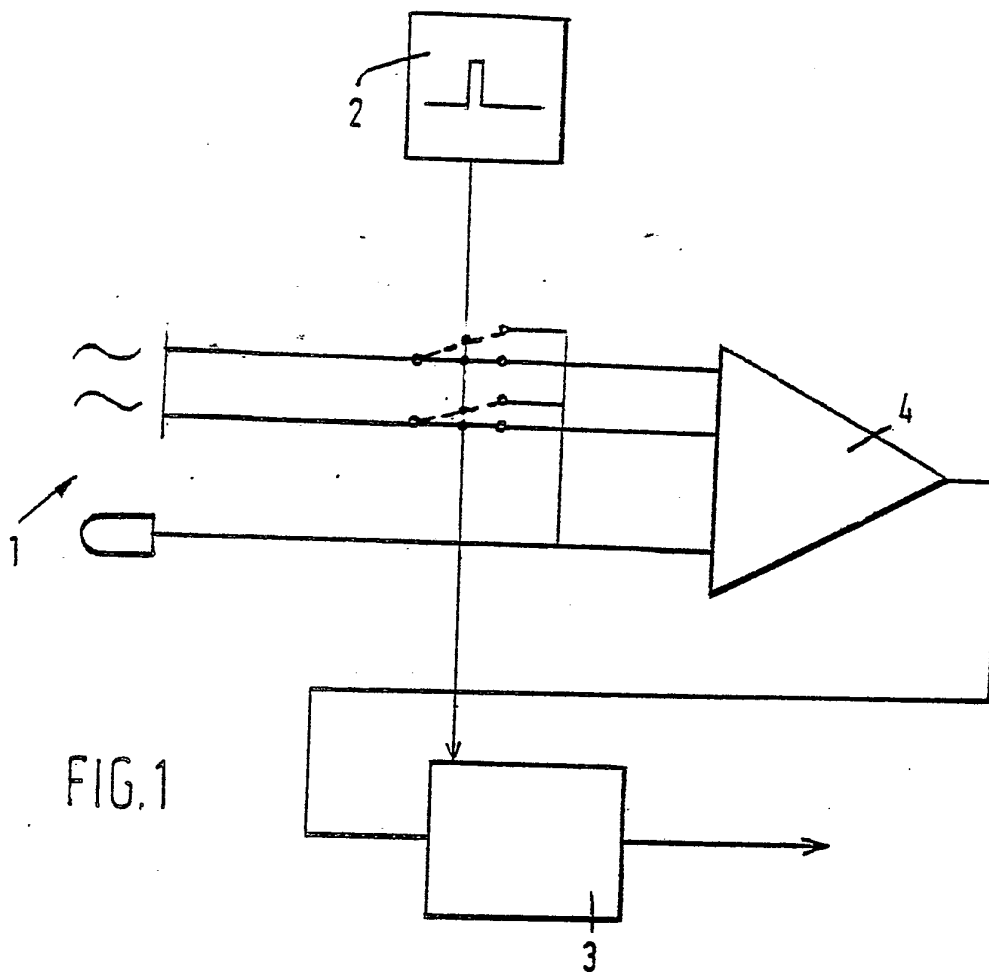
- 10 ΔV_p = spanningsdrift
A = schaalfactor voor de drift en amplitude
 t_0 = een de tijdafhankelijkheid beschrijvende tijd-constante
t = tijdsduur binnen welke de sensor werkzaam is bij continu bedrijf.

- 15 2. Inrichting volgens conclusie 1, waarbij op het meetcircuit een correctiecircuit is aangesloten dat een geheugencomponent bevat, met het kenmerk, dat in de geheugencomponent de helling kan worden opgeslagen van een rechte, getrokken door twee punten a en b op een proef-
20 ondervindelijk vastgestelde kromme die de tijdafhankelijkheid van het driftgedrag van de inrichting weergeeft, waarbij punt a correspondeert met het tijdstip t_a dat ten minste 1 uur na het aktiveringsbegin van de inrichting ligt, en punt b met het tijdstip t_b waarbij $t_b > t_a$, via welke helling de tussen t_a en t_b uit te voeren metingen automatisch
25 corrigeerbaar zijn.
3. Inrichting volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat t_b
4 uur na het aktiveringsbegin van de inrichting ligt.
4. Inrichting volgens conclusie 1 waarbij op het meetcircuit een
een geheugencomponent bevattend correctiecircuit is aangesloten, met het
kenmerk, dat de drifteffecten corrigeerbaar zijn via de in de geheugen-
30 component opgeslagen logaritmische betrekking met voor de kenmerkende
grootheden A en t ingevulde waarden.

8303792

5. Inrichting volgens conclusie 1, gekenmerkt door middelen tot pulserend exciteren van de referentie-source potentiaal V_{RS} en de drain-source potentiaal V_{DS} .
6. Inrichting volgens conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de
5 ionensensor een meervoudige ISFET-sensor is waarvan de ISFET's achter-eenvolgens activeerbaar zijn.
7. ISFET, geschikt voor toepassing als chemisch selectieve ionensensor in de inrichting volgens conclusies 1-6, met het kenmerk, dat op de ISFET-chip een elektrode is aangebracht nabij het ISFET-gate
10 gebied, welke elektrode elektrisch in verbinding staat met de source of met de bulk, waarbij de verbinding een hoge gelijkstroomimpedantie bezit in het werkgebied van de ISFET bij bedrijven ervan en de elektrode vervaardigd is uit een materiaal waarbij het potentiaalverschil met de referentieëlektrode minimaal is.
- 15 8. ISFET volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de elektrode tijdens opslag van de ISFET rechtstreeks met de source of de bulk kan worden kortgesloten.
9. ISFET volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de elektrische verbinding van de elektrode met de source of de bulk verloopt
20 via een Zenerdiode of een avalanchediode.
10. Werkwijze ter vervaardiging van een ISFET volgens conclusies 7-9, met het kenmerk, dat men op de ISFET-chip een elektrode aanbrengt nabij het ISFET-gate gebied, vervaardigd uit een materiaal met een minimaal potentiaalverschil ten opzichte van de referentieëlektrode; de
25 elektrode elektrisch verbindt met de source of met de bulk onder vorming van een hoge gelijkstroomimpedantie in het werkgebied van de ISFET tijdens het bedrijven ervan en men tussen de elektrode en de ISFET-gate een plaatselijk beheerst elektrolytisch contact realiseert.
11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat men ter
30 verkrijging van het elektrolytische contact het ISFET-gate gebied verontreinigt met een hygroscopische zoutverbinding.
12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men het ISFET-gate gebied verontreinigt met NaCl door onderdompeling in een NaCl-oplossing.
- 35 13. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat men zowel de beschermelektrode als het ISFET-gate gebied bedekt met een hydrogel.

8303792



8303792

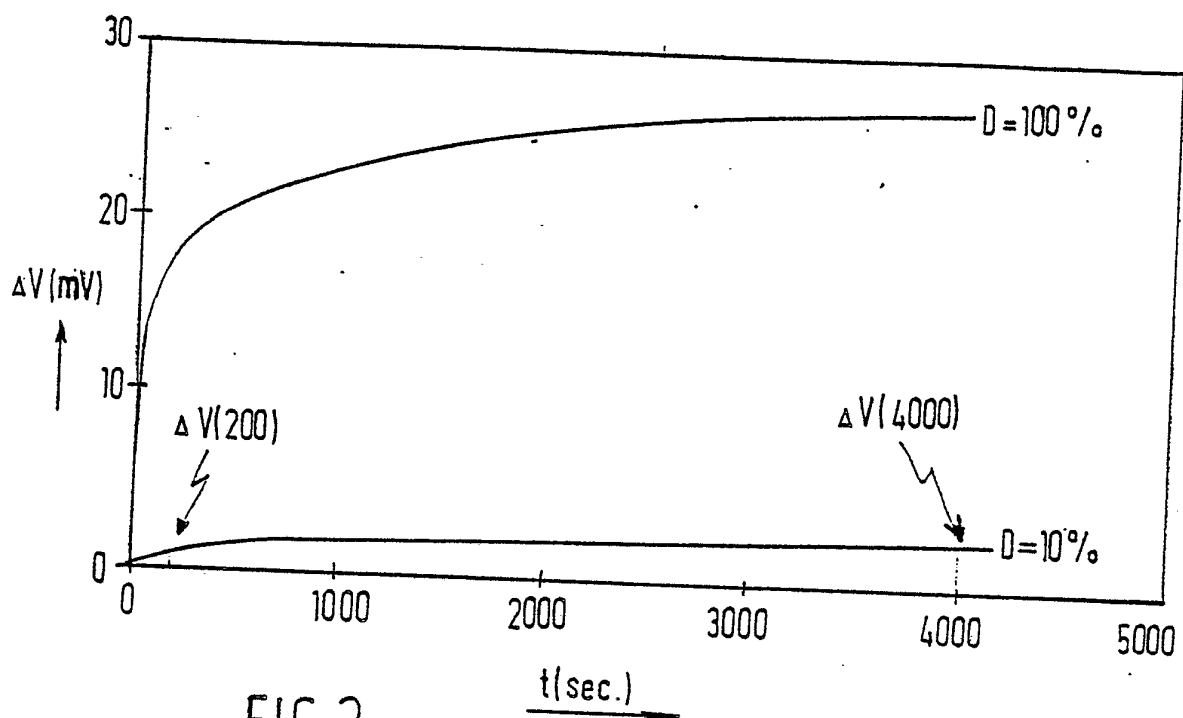


FIG.3

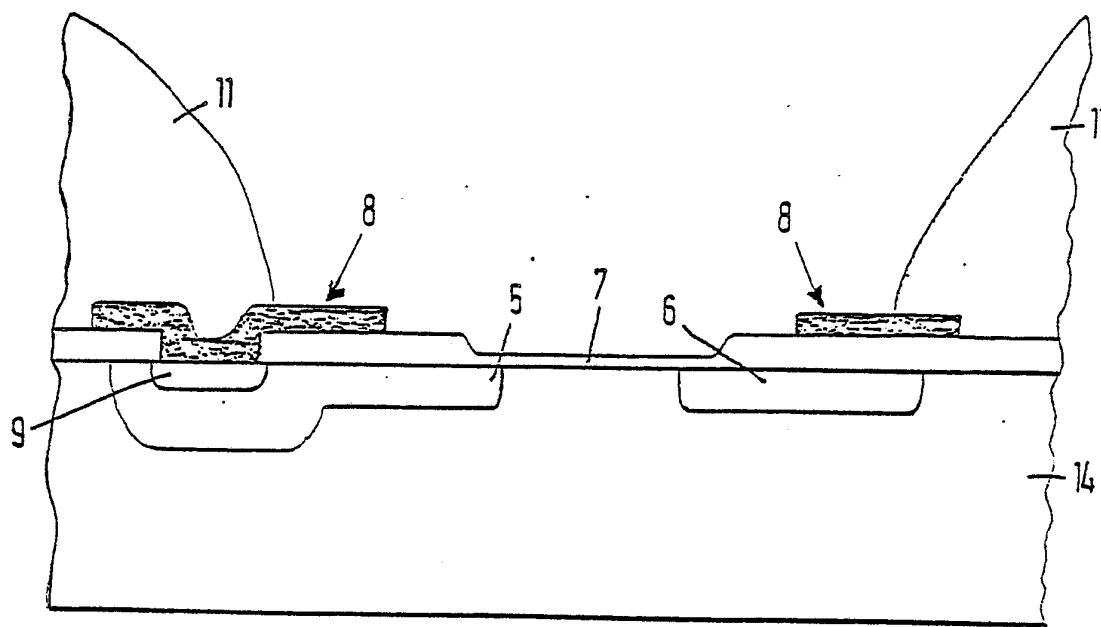


FIG.4

8303792