

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad

Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
25 de Enero de 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/010076 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2006/070104

(22) Fecha de presentación internacional:

13 de Julio de 2006 (13.07.2006)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200501736 15 de Julio de 2005 (15.07.2005) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006
Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MILLÁN

GÓMEZ, José [ES/ES]; Insto. de Microelectronica de
Barcelona, Centro Nacional de Microelectrónica, Consejo
Superior de Investigaciones Científicas, Campus Uab,
E-08193 Bellaterra (barcelona) (ES). GODIGNON,
Philippe [FR/ES]; Insto. de Microelectronica de
Barcelona, Centro Nacional de Microelectrónica, Consejo
Superior de Investigaciones Científicas, Campus Uab,
E-08193 Bellaterra (barcelona) (ES). ERILL SAGALÉS,
Iván [ES/ES]; Insto. de Microelectronica de Barcelona,
Centro Nacional de Microelectrónica, Consejo Superior
de Investigaciones Científicas, Campus Uab, E-08193
Bellaterra (barcelona) (ES). GÓMEZ MARTÍNEZ, Ro-
drigo [CO/ES]; Insto. de Microelectronica de Barcelona,

Centro Nacional de Microelectrónica, Consejo Superior
de Investigaciones Científicas, Campus Uab, E-08193
Bellaterra (barcelona) (ES). AGUILÓ LLOBET, Jordi
[ES/ES]; Insto. de Microelectronica de Barcelona, Centro
Nacional de Microelectrónica, Consejo Superior de Inves-
tigaciones Científicas, Campus Uab, E-08193 Bellaterra
(barcelona) (ES). VILLA SANZ, Rosa [ES/ES]; Insto.
de Microelectronica de Barcelona, Centro Nacional de
Microelectrónica, Consejo Superior de Investigaciones
Científicas, Campus Uab, E-08193 Bellaterra (barcelona)
(ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: SEMI-INSULATING SILICON CARBIDE (SIC) SENSOR SYSTEM, PRODUCTION METHOD THEREOF AND
USE OF SAME

(54) Título: SISTEMA SENSOR EN CARBURO DE SILICIO (SIC) SEMIAISLANTE, PROCEDIMIENTO DE ELABORA-
CIÓN Y SUS APLICACIONES

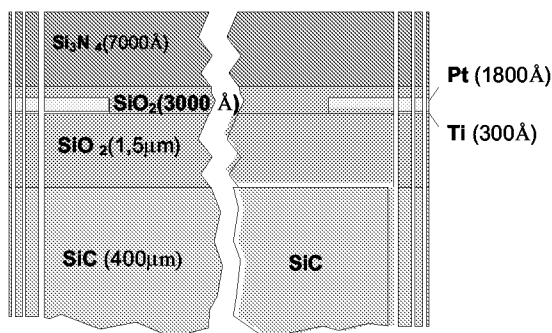
4ª Etapa

3ª Etapa

2ª Etapa

1ª Etapa

Etapa = Step



(57) Abstract: The invention relates to devices which are made using microelectronic technologies on a semi-insulating silicon carbide substrate and which are used to monitor the biological behaviour of organs, tissues, cells or organic molecules. The invention also relates to the associated production method.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a dispositivos realizados con tecnologías microelectrónicas sobre un sustrato de carburo de Si semi-aislante para la monitorización

del comportamiento biológico de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas. Igualmente se refiere a su proceso de fabricación.



*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

TÍTULO**SISTEMA SENSOR EN CARBURO DE SILICIO (SiC) SEMIAISLANTE, PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN Y SUS APLICACIONES****5 SECTOR DE LA TÉCNICA**

Esta invención se encuadra en el sector de tecnologías de semiconductores en lo que al material y proceso de fabricación se refiere y en el sector biomédico en cuanto a la aplicación.

El objetivo de la presente invención es la utilización del SiC
10 Semiaislante como sustrato de cualquier microsistema o microdispositivo para aplicaciones biomédicas de monitorización y registro y que resuelva al menos en parte los inconvenientes y limitaciones de los sistemas realizados sobre otros sustratos semiconductores para aplicaciones biomédicas.

15

ESTADO DE LA TÉCNICA

La presente invención hace relación a sistemas de registro y monitorización de señales biológicas originadas en entes vivos, ya sean células o cultivos celulares, tejidos, órganos u organismos enteros. En
20 particular, la presente invención hace referencia al uso de nuevos materiales en los dispositivos físicos para la captación simultánea y/o multifrecuencial de diferentes señales biológicas.

El registro de señales biológicas es una actividad de suma
25 importancia en el desarrollo de dispositivos médicos y para la exploración de los seres vivos. Existen multitud de técnicas y métodos para el registro de señales biológicas. Estos difieren entre sí principalmente en función de (1) la naturaleza de la señal biológica a registrar, (2) el principio de aplicación para la captación de la señal, (3)
30 el periodo de registro y (4) el sistema de aplicación del dispositivo sobre la entidad biológica.

En los últimos años, y gracias a los avances realizados en tecnologías de microelectrónica y microsistemas, se han desarrollado microsistemas capaces de monitorizar diferentes parámetros fisicoquímicos en una única plataforma y de forma simultánea.

5 Utilizando múltiples microsensores dispuestos sobre un mismo sustrato, este tipo de dispositivos permiten medir diversos parámetros fisiológicos (e.g. temperatura, impedancia eléctrica, pH y $[K^+]$) de un cultivo celular o de un órgano de forma simultánea, mínimamente invasiva y espacialmente localizada, facilitando la extracción de

10 correlaciones útiles para el diagnóstico y la prognosis entre los parámetros monitorizados [1] [2] [3].

A pesar de sus enormes ventajas, un problema común en estos dispositivos reside en su herencia tecnológica. El Si cristalino ultrapuro es el material por antonomasia en microelectrónica y, por ende, también

15 en el desarrollo de microsistemas. A pesar de sus numerosas ventajas, como la posibilidad de incorporar circuitería microelectrónica y fotoelectrónica e incluso nanotecnologías, el Si presenta también fuertes desventajas. Su opacidad a las radiaciones ultravioleta y visible, por ejemplo, dificulta la inspección óptica y su acoplamiento con sistemas

20 de detección por fluorescencia en aplicaciones como los cultivos celulares. Por otra parte, su relativa fragilidad dificulta enormemente su manejo en aplicaciones clínicas y supone un riesgo en su introducción e/o implante en seres vivos. Finalmente, la resistividad del sustrato de Si distorsiona el registro eléctrico a ciertas frecuencias, ya que las

25 corrientes aplicadas para el registro fugan parcialmente a través del sustrato. Este fenómeno disminuye también la efectividad de técnicas necesarias en la creación de electrodos de registro, como la platinización por electromigración, e impide su uso como dispositivo en otras técnicas analíticas de interés que requieren voltajes significativos,

30 como la electroforesis.

Actualmente existen alternativas frente al Si para solventar estos problemas. Diferentes materiales, como el vidrio o varios tipos de

polímeros plásticos y siliconas como el PMMA, el PMMS o las polymidas, y combinaciones entre ellos han sido utilizados como sustratos para, por ejemplo, la creación de microsistemas de electroforesis, la fabricación de dispositivos para cultivo celular o para
5 monitorización local de diversos parámetros en tejido vivo. Estos sustratos requieren de diversas técnicas para su fabricación, como el proceso fotolitográfico de gravado húmedo en vidrio, técnicas de hot-embossing y moldeo en polímeros, etc. Aun así, y pese a su demostrada funcionalidad, estos dispositivos no resuelven algunos de
10 los problemas del Si e incluso introducen algunos propios. Ni el vidrio ni los polímeros permiten crear todo el abanico de estructuras tridimensionales disponible en tecnologías de Si. Además, ninguno de estos dos tipos de sustrato permite la integración de circuitería microelectrónica, fotoelectrónica o de nanotecnologías. Muchos
15 polímeros son fuertemente opacos a longitudes de ondas visibles y ultravioletas, y el vidrio es notablemente opaco a estas últimas. La mayoría de polímeros, además, no permiten la deposición de metales para electrodos ni su platinización mediante técnicas estándar, disminuyendo la fiabilidad de los mismos. El aumento en resistencia
20 mecánica no es excesivamente significativo en vidrio, y se consigue a cambio de una alta flexibilidad en la mayoría de polímeros, haciéndolos poco indicados para su penetración en tejidos vivos.

El SiC es un material semiconductor con una larga historia como material abrasivo en la industria. Sin embargo, no ha sido hasta la
25 última década del siglo XX cuando, gracias al desarrollo de nuevos procesos de obtención de SiC ultra puro (calidad microelectrónica), este material ha alcanzado una notable relevancia en el área de la microelectrónica como nuevo sustrato para la creación de dispositivos de alta potencia, alta frecuencia y alta temperatura. El SiC posee
30 numerosas propiedades que lo hacen indicado para este tipo de aplicaciones: gran anchura de gap electrónico, alta conductividad térmica, alta tensión de ruptura, alta velocidad de saturación de los

portadores de carga, alta estabilidad térmica, bajo coeficiente de expansión térmica, baja densidad y elevada inactividad y resistividad química [4].

Estas características del SiC como sustrato en microtecnologías ha hecho que se utilizara mucho en el área de aplicaciones 5 aeroespaciales y de la industria automovilística por ejemplo [5].

Aparte de estas características, como material semiconductor, el SiC posee también otras características que lo hacen idóneo para su uso en el ámbito biomédico.

10 Tanto el sustrato de Si como el SiC son considerados materiales tan biocompatibles como el titanio y por tanto ideales para sistemas implantables, por ejemplo. Pero además el SiC tiene ventajas sobre el Si en cuanto presenta una menor adhesión de proteínas y menor agregación de plaquetas, cuando se pone en contacto con la sangre) [6].

15 Debido a que además es muy inerte químicamente y muy resistente en condiciones extremas mecánicas y de medio ambiente se ha comenzado mucho a utilizar para recubrimientos de superficies para prótesis articulares implantables y últimamente como recubrimiento para *stents* y otras prótesis intravasculares por su buena 20 hemocompatibilidad (menor adhesión de proteínas y menor agregación de plaquetas)

Un estudio reciente concluye que SiC posee propiedades superiores mecánicas y tribológicas (dureza, resistencia a la fricción y al uso prolongado) que lo hacen un material idóneo para uso en ortopedia 25 respecto a otros materiales habitualmente mas utilizados para estas aplicaciones como son las aleaciones de cromo-cobalto y molibdeno (CoCrMo) o la de titanio-6 aluminio-4 vanadio Ti-6Al-4V e incluso la de acero inoxidable 316L (SS 316L) [7].

En el campo biomédico y ya con tecnologías microelectrónicas se han creado estructuras nanoporosas de SiC que permiten sus 30 utilización como material semi-permeable para la creación de membranas que puedan actuar como interfase in vivo en aplicaciones

biomédicas. Por ello, puede utilizarse, por ejemplo, para su utilización en implante artificial de páncreas, de riñón o para dispensador implantable oral de medicamentos [8].

El SiC semiaislante presenta otras características, además de las
5 anteriormente mencionadas (biocompatibilidad y resistencia), que
pueden ser de gran utilidad en el campo biomédico. Características
como que presenta una resistividad intrínseca notablemente elevada, si
bien puede ser dopado para llegar a niveles de semiconducción propios
del Si y aunque presenta una multitud de politipos con diferentes
10 características superficiales (e.g., polar, no-polar), es manipulable a
escalas nanométricas, y permite la integración de componentes activos
de mayor resistencia y rango de aplicación que el propio Si. Otra
característica es que el SiC semiaislante es transparente en el rango
visible e infrarrojo.

15 Todas estas características pueden ser muy útiles en según que
microdispositivos biomédicos. No se ha encontrado ninguna referencia
de su utilización como sustrato para dispositivos para aplicaciones
biomédicas y en concreto para la monitorización de señales biológicas.
Su utilización puede mejorar las prestaciones que actualmente
20 presentan los dispositivos realizados en sustrato de Si para aplicaciones
biomédicas de monitorización y registro.

REFERENCIAS

- [1] Minimally invasive silicon probe for electrical impedance measurements in small animals. Ivorra A, Gomez R, Noguera N, Villa R, Sola A, Palacios L, Hotter G, Aguilo J, *Biosensors and Bioelectronics*, Volume 19, Issue 4, 15 December 2003, Pages 391-399.
- [2] New technology for multi-sensor silicon needle for biomedical application. A. Errachid, A. Ivorra, J. Aguió, R. Villa, J. Millán, J. Bausells, N. Zine. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 78 (1-3) (2001) pp. 279-284.
- [3] Patente ES 2 154 241 A1. *Microsistema multisensor basado en Si*. Solicitante: CSIC
- [4] Silicon carbide electronic devices. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. ISBN: 0-08-0431526. pp 8508-8519
- [5] Silicon carbide: Recent major advances. Choyke WJ, Matsunami H, Pensl G. *Berlin: Springer Verlag*, 2003.
- [6] Evaluation of MEMS materials of construction for implantable medical devices. Kotzar, G., Freas, M., Abel, P., Fleischman, A., Roy, A., Zorman, C., Moran, J.M., and J. Melzak (2002) *Biomaterials* 23:2737-2750.
- [7] Micro/nanoscale mechanical and tribological characterization of SiC for orthopedic applications. Xiaodong Li , Xinnan Wang , Robert Bondokov , Julie Morris , Yuehuei H. An , Tangali S. Sudarshan. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2004, Volume 72B, Issue 2 , Pages 353 – 361
- [8] Nanoporous SiC: A Candidate Semi-Permeable Material for Biomedical Applications. A.J. Rosenbloom; D.M. Sipe; Y. Shishkin; Y. Ke; R.P. Devaty; W.J. Choyke. *Biomedical Microdevices*, December 2004, vol. 6, no. 4, pp. 261-267(7)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la fabricación y uso de dispositivos realizados con tecnologías microelectrónicas sobre un sustrato de SiC semi-aislante para la monitorización del comportamiento biológico de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas. Lo novedoso de esta invención es que mediante tecnologías de microelectrónicas y la utilización del SiC semiaislante como sustrato se han obtenido microsistemas tipo sensores para dispositivos médicos que ofrecen mejores prestaciones respecto a otros sustratos actualmente utilizados como Si, SiC no semiaislante etc.

En particular, las ventajas que ofrece el SiC semiaislante, como nuevo material biocompatible para uso en dispositivos para monitorización del comportamiento biológico de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas, son las siguientes:

- Transparencia a longitudes de onda visibles e infrarrojos.
- Alta resistencia mecánica respecto al Si
- Alta resistividad que hace que mejore significativamente el registro eléctrico multifrecuencial y permitiendo además una deposición mejorada de metales para electrodos, es decir se optimiza el proceso de platinización. Además el mayor campo eléctrico critico permite una aplicación de voltajes mas elevados.
- Mayor biocompatibilidad que la que proporciona el Si
- Permite procesado usando tecnologías de microsistemas adaptadas y entornos de fabricación propios del Si.
- Permite la integración de tecnología microelectrónica con fotoelectrónica a la vez.
- Permite la integración de nanotecnologías como nanotubos de carbono.

Así, un objeto de la invención lo constituye un microsistema útil como sensor de señales biológicas, en adelante microsistema de la invención, que comprende SiC semiaislante como sustrato para

aplicaciones biomédicas de monitorización de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas.

Además, el microsistema de la invención puede incluir otros elementos necesarios, definidos y conocidos por un técnico medio del sector de la técnica, para la aplicación final del microsistema como sensor.

Así, un objeto particular de la presente invención lo constituye el microsistema de la invención en el que se incluye uno o más electrodos u otro tipo de sensores, realizados con tecnologías microelectrónicas, para la monitorización de parámetros físicos, químicos, ópticos, eléctricos y biológicos en diferentes rangos y frecuencias.

Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el microsistema de la invención en el que se incluye un dispositivo y/o procesos nanotecnológicos para mejorar o incrementar la prestaciones para la monitorización de parámetros físicos, químicos, eléctricos y biológicos (como p.e. la incorporación de nanotubos de carbono como nanoelectrodos, adhesión de polímeros para funcionalizar la superficie etc), o un sistema de alimentación por batería integrada o externa, conexión a red u onda portadora de radiofrecuencia; o circuitería integrada en el mismo sustrato para adquisición, tratamiento, amplificación, proceso, multiplexado o envío telemétrico de las señales captadas.

Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el microsistema de la invención en el que, en función de la aplicación concreta y de las necesidades técnicas, dicho microsistema presenta diferentes formas, dimensiones y mecanismos de proceso y encapsulado. Una realización concreta de la presente invención es un microsistema en forma de microaguja, tal y como se muestra en el ejemplo 1.

Otra realización concreta de la presente invención es un microsistema en forma de placa para cultivos celulares o de tejidos "in vitro" tal y como se muestra en el ejemplo 2.

Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el microsistema de la invención en el que se incluye un sistema de alimentación por batería integrada o externa, conexión a red u onda portadora de radiofrecuencia.

- 5 Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el microsistema de la invención en el que se incluye circuitería integrada en el mismo sustrato para adquisición, tratamiento, amplificación, proceso, multiplexado o envío telemétrico de las señales captadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de
10 fabricación del microsistema de la invención caracterizado por las siguientes etapas:

- a. Limpieza del sustrato de SiC semiaislante con disolventes y ácidos adecuados,
- b. Depósito de una capa dieléctrica: esta capa puede estar compuesta
15 de uno o varios materiales dieléctricos apilados; como óxido de silicio, nitruro de silicio, nitruro de aluminio, alúmina, dieléctricos de alto K, etc.,
- c. Depósito de una capa metálica para la formación de los electrodos: esta capa puede ser compuesta de uno o varios metales apilados como
20 Titanio, Platino, Oro o Cobalto,
- d. Grabado de la capa metálica,
- e. Depósito de la capa de pasivación: esta capa puede estar compuesta de uno o varios materiales dieléctricos apilados.
- f. Apertura de contactos en la capa de pasivación, y
- 25 g. Separación de los componentes mediante el serrado del sustrato procesado.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema de la invención, descrito anteriormente, en el que, dado el carácter intrínseco del sustrato de
30 SiC semiaislante, se obvia la etapa b) de depósito de una capa dieléctrica en el proceso de fabricación, a diferencia de otros sustratos

semiconductores como el Silicio. El espesor de esta capa puede variar entre 0 (en el caso de ausencia de capa dieléctrica) y 3 micrómetros.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema de la invención descrito
5 anteriormente, en el que la definición de los motivos de los electrodos y sus pistas de interconexión se realiza mediante un proceso fotolitográfico con resina fotosensible o usando una máscara metálica. En el caso de un proceso litográfico, éste se puede realizar antes o después del depósito de los metales.

10 Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema de la invención descrito anteriormente, en el que el grabado de la capa metálica d) se puede hacer por la técnica de "lift-off", mediante un grabado húmedo con ácidos o bien por grabado seco por plasma (RIE / ICP / DECR).

15 Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema la invención en el que el material dielectrico de apilación descrito en e) pertenece al siguiente grupo: óxido de silicio, nitruro de silicio, nitruro de aluminio, alúmina, dieléctricos de alto K, etc.,

20 Otro objeto particular de la invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema de la invención descrito anteriormente, en el que la definición de las zonas de contactos de la etapa de Apertura de contactos en la capa de pasivación (f)) se realiza mediante un proceso fotolitográfico con resina fotosensible. El grabado
25 puede ser del tipo húmedo con ácidos, o bien tipo seco por plasma (RIE / ICP / DECR).

Otro objeto particular de la presente invención lo constituye el procedimiento de fabricación del microsistema de la invención en el que el material dielectrico de apilación de b) pertenece al siguiente grupo:
30 óxido de silicio, nitruro de silicio, nitruro de aluminio, alúmina, dieléctricos de alto K.

Finalmente, otro objeto de la invención es el uso del microsistema de la invención en procedimientos de medidas de señales biológicas con aplicaciones biomédicas de monitorización de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas.

5

Otro objeto particular de la presente invención es el uso del microsistema de la invención de forma invasiva o no invasiva sobre la muestra biológica.

Otro objeto particular de la presente invención es el uso del microsistema de la invención mediante el implante en seres y/o tejidos vivos de forma temporal o permanente.

Otro objeto particular de la presente invención es el uso del microsistema de la invención mediante el implante en un ser humano.

15 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Esquema de la aguja diseñada para ser fabricada con tecnologías microelectrónicas con substratos semiconductores (Si y SiC).

Figura 2.- Proceso de fabricación y sección de corte de la aguja realizada con sustrato de SiC. El diagrama indica la arquitectura del proceso tecnológico.

Figura 3: Estudio “*in vitro*” de las agujas con sustrato de Si. Se muestran los resultados del comportamiento de las agujas con sustrato de SiC semiaislante inmersas en suero fisiológico simulando un medio biológico

Figura 4: Estudio “*in vitro*” con sustrato de SiC Semiaislante. Se muestran los resultados del comportamiento de las agujas con sustrato de Si inmersas en suero fisiológico simulando un medio biológico.

Figura 5.- (A) Mascara para la fabricación de microsistemas o dispositivos en SiC semiaislante para aplicaciones biomedicas como plataformas de monitorización de cultivos celulares **(B)** Detalle de una de estas plataformas que en este ejemplo contiene 16 electrodos de

platino. (C) Esquema de corte del proceso de fabricación. (D) Resultados experimentales de la monitorización de un cultivo celular a distintas frecuencias.

Figura 6.- Esquema del dispositivo genérico propuesto. Dispositivo de electroforesis con inyección en T, cuatro cubetas y dos canales.

Figura 7.- Detalle de una zona de la cruz en los canales de electroforesis realizados en SiC semiaislante mediante ataque en seco por RIE.

10 EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Como descripción de modos de realización de la presente invención se detallan tres ejemplos de dispositivos, no limitantes del alcance de la invención, realizados en sustrato de SiC semiaislante para monitorización del comportamiento biológico de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas:

Ejemplo 1.- Sensor tipo microaguja en sustrato de SiC semiaislante.

La novedad que se presenta en este primer ejemplo es la realización en SiC semiaislante de un microdispositivo en forma de aguja en la que pueden integrarse uno o más sensores eléctricos, químicos o ópticos mediante procesos micro o nano tecnológicos.

En el ejemplo de la figura 1 se muestra un microdispositivo tipo aguja realizado con procesos microelectrónicos en SiC semiaislante con las siguientes dimensiones: 15 mm de longitud, 525 μm de anchura y 350 μm de espesor, con 4 electrodos de platino de 300x300 μm cada uno y de 1.800 Å de espesor.

Materiales de partida:

- Oblea de SiC 4" y Oblea Si semiaislante 4"
- 30 - 1ª etapa: depósito del óxido de campo (FOX, Field Oxide): 1.5 μm de SiO₂.
- 2ª etapa: Depósito de Ti/Pt: metal para electrodo.

- 3ª etapa: Lift-off de la capa Ti/Pt
- 4ª etapa: depósito de la pasivación (SiO₂-Si₃N₄).

En la figura 2 se muestra el esquema del proceso tecnológico para la realización de este dispositivo. El microdispositivo se ha elaborado con el procedimiento que se describe en la descripción detallada.

En este ejemplo concreto, su aplicación es para la monitorización de la bioimpedancia intratisular de órganos o tejidos. Ejemplos de aplicaciones biomédicas pueden ser, monitorización de la isquemia y isquemia-reperfusión de órganos o tejidos en experimentación animal, cirugía cardíaca, transplante de órganos etc.

En la Figura 3 se muestran los resultados del comportamiento de las agujas con sustrato de SiC semiaislante inmersas en suero fisiológico simulando un medio biológico. En la Figura 4 se muestran los resultados del comportamiento de las agujas con sustrato de SiC semi-aislante inmersas en suero fisiológico simulando un medio biológico. Ambos resultados muestran que el SiC semiaislante ofrece las siguientes ventajas respecto al Si en los microsistema en forma de aguja para monitorizar la bioimpedancia de órganos, tejidos o células vivas:

- Alta resistividad que mejoran significativamente:
 - El registro eléctrico multifrecuencial.
 - El rendimiento del proceso de platinización de los electrodos
 - La aplicación de mayores voltajes
- Mayor resistencia mecánica

Ejemplo 2.- Microdispositivo para cultivos celulares

La novedad que se presenta en este segundo ejemplo es la realización de un microdispositivo en sustrato de SiC semiaislante para monitorización de cultivos celulares. Son microsistemas que consisten en una plataforma de SiC semiaislante de dimensiones adaptadas a medios de cultivos, con uno o más sensores eléctricos, químicos u ópticos incorporados mediante procesos micro o nano tecnológicos

sobre los que se asienta el cultivo celular. Los cultivos pueden ser de diferentes tipos celulares y a ellos se pueden añadir productos químicos tóxicos, fármacos o otras sustancias que interesen para analizar su influencia sobre el medio de cultivo. Esta influencia será monitorizada a través del microdispositivo.

Estas plataformas realizadas sobre sustratos de SiC semiaislante tienen las ventajas anteriormente enunciadas para monitorización de cultivos celulares y además otra que resulta de mucha utilidad para esta aplicación y es su transparencia lo que permite la utilización a la vez de técnicas de microscopía (Ver figura 5).

Ejemplo 3.- Microdispositivo con microcanales para electroforesis

La novedad que se presenta en este tercer ejemplo es la realización de un microdispositivo en sustrato de SiC semiaislante con microcanales y cubetas realizados con procesos micro o nanotecnológicos para ser aplicados como sistemas de análisis de biomoléculas. Además de las ventajas anteriormente enunciadas se añade la posibilidad de aplicar grandes voltajes y su facilidad de ensamblaje con el vidrio por *anodic bonding*.

En concreto, el sistema que se presenta en este ejemplo corresponde a un microsistema para electroforesis mediante inyección en cruz. Para su uso, el sistema se rellena con solución tampón y/o gel de electroforesis (e.g. acrilamida, agarosa, etc.) mediante inyección a través de los distintos receptáculos. La sustancia a analizar se deposita en el pocillo 1 y se inyecta típicamente mediante la aplicación de un voltaje entre los electrodos 1 y 2. Una vez el soluto de interés ha sido insertado en la cruz, se aplica después un voltaje alto (de 0.2 a 5 kV) entre los electrodos 3 y 4 para la separación electroforética del soluto en el canal de separación. Las dimensiones habituales de los canales son de 1-2 cm para el de inyección y 3-6 cm para el de separación, y las cubetas

acostumbran a tener un diámetro aproximado de 1 cm, aunque ninguna de estas dimensiones es limitante.

El sistema está realizado en SiC semiaislante. El SiC semiaislante se ha
5 grabado para definir los canales hasta una profundidad de ~20 μ m mediante grabado en seco por RIE (Reactive Ion Etching), aunque se pueden obtener los canales también mediante técnicas de grabado húmedo. La profundidad de los canales ha sido establecida en este caso para una aplicación propuesta (electroforesis de proteínas) pero puede
10 variar dependiendo de la aplicación entre 0.5 y 200 μ m y en ningún caso está limitada por el proceso tecnológico aquí usado. El sistema está cubierto por un sustrato también aislante (vidrio) que se ha pegado de forma hermética (para evitar fugas) al SiC semiaislante mediante la técnica de soldado anódico. Se pueden usar también otras técnicas y
15 materiales para realizar el sellado, como vidrio pegado con diferentes tipos de resinas y pegamentos, soldado térmico del vidrio al SiC semiaislante, usar SiC semiaislante como cobertura mediante soldado térmico o pegado con capas intermedias, o usar cualquier otro material aislante eléctrico susceptible de ser soldado/pegado al SiC semiaislante
20 de forma que cubra de forma hermética los canales de separación. El vidrio se ha agujereado en las zonas que quedan inmediatamente encima de las cubetas para permitir el acceso a los pocillos, aunque existe la alternativa de usar un trozo de vidrio cortado para no cubrir las cubetas si el diseño (como en este caso) lo permite. La técnica usada
25 para agujerear el vidrio en este caso ha sido un ataque en solución HF, aunque se pueden usar técnicas alternativas (como *sandblasting*, taladro ultrasónico o láser). Es también posible, aunque no recomendable, realizar este tipo de sistemas en abierto (sin cobertura).

30 La detección de la muestra separada se realiza típicamente al final del canal de separación. En este caso se ha usado un sistema de fluorescencia inducida por láser, marcando las moléculas a separar y

detectándolas luego con un microscopio confocal y fotomultiplicador. No obstante, la muestra se puede marcar de muchas otras maneras (e.g. radioactividad) y detectar con sistemas ópticos, de medición radioactiva, electromecánicos o eléctricos.

5

El diseño mostrado en la figura corresponde a un microsistema sencillo para electroforesis de proteínas, que podría ser también usado para la separación de DNA insertando un gel de separación, o de cualquier otra molécula susceptible de ser separada electroforéticamente. Este diseño
10 básico puede ser ampliado y mejorado de muchas formas. Por ejemplo, se pueden añadir canales de inyección/separación para realizar múltiples electroforesis paralelas o electroforesis bidimensionales, también se puede modificar el canal de separación para convertirlo en una zona ancha de separación tipo *slab-gel*.

15

Además, el sistema puede ser modificado ampliamente para adaptarse a las diferentes necesidades que presente la muestra. Por ejemplo, los pocillos de inyección pueden ser modificados para convertirse en pocillos donde tenga lugar una reacción en cadena de la polimerasa
20 (PCR), una ligación, una restricción, una fosforilación o una lisis celular (entre otras reacciones), mediante la inclusión de electrodos y/o resistencias para llevar a cabo ciclos térmicos o aplicar voltajes localmente, y mediante la adición de los reactivos requeridos al pocillo. Asimismo, los canales también pueden adaptarse para convertirse en
25 canales de captura inmuno-magnética de células o moléculas, canales de distribución de solutos como marcadores fluorescentes, etc. También se pueden integrar detectores para realizar la detección in situ, tales como fotodiodos, electrodos o contadores de radioactividad.

30 Así pues, partiendo del ejemplo aquí propuesto como desmostrador y usando microtecnologías convencionales, el microsistema aquí descrito puede ser ampliado y mejorado para dar lugar a un microsistema de

análisis total (m-TAS), en el que tengan lugar otras reacciones (aparte de la electroforesis) de importancia para el análisis o preparación de la muestra, tales como la PCR u otras técnicas de amplificación, hibridación, ligación, restricción, magneto-captura, fosforilación, 5 marcaje radioactivo, fluorescente o de otros tipos, y un largo etcétera.

La realización de esta invención en carburo de silicio semiaislante (SiC semiaislante) resulta innovadora y presenta numerosas ventajas frente a tecnologías alternativas. Respecto al silicio, el SiC semiaislante es 10 netamente superior en su resistencia eléctrica, lo que permite la aplicación de altos voltajes (e.g. 1 kV), hecho que da lugar a electroforesis de alta resolución y muy rápidas. Además, el SiC semiaislante es transparente a las longitudes de onda usadas típicamente en detección y esto permite mejorar mucho la calidad de 15 esta comparándola con sustratos opacos como el silicio. Su baja resistividad térmica permite una disipación de calor más efectiva que en silicio y mucho más eficaz que en vidrio y en polímeros, minimizando los efectos Joule de calentamiento local debidos al campo eléctrico aplicado que distorsionan las badnas de electroforesis. Esto permite de 20 nuevo la aplicación de altos potenciales eléctricos sin pérdida de resolución por distorsión de efectos Joule. Respecto también al vidrio y a otros polímeros, el SiC semiaislante presenta la ventaja de ser completamente integrable en un entorno de proceso microtecnológico, lo que permite la integración de dispositivos activos y de control sobre el 25 mismo sustrato, así como todo tipo de sensores, tales como fotodiodos o sensores químicos para la detección de las moléculas a separar.

Estos son tres ejemplos de microsistema o microdispositivos que fabricados con sustratos de SiC semiaislante presentan unas ventajas 30 novedosas respecto a los actuales lo que permite mejorar y ampliar su aplicabilidad biomédica en cuanto monitorización de seres vivos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Microsistema útil como sensor de señales biológicas caracterizado porque comprende SiC semiaislante como sustrato para aplicaciones biomédicas de monitorización de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas.
- 2.- Microsistema según la reivindicación 1 caracterizado porque se incluye uno o más electrodos u otro tipo de sensores, realizados con tecnologías microelectrónicas, para la monitorización de parámetros físicos, químicos, ópticos, eléctricos y biológicos en diferentes rangos y frecuencias.
- 3.- Microsistema según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque se incluye un dispositivo y/o procesos nanotecnológicos para la monitorización de parámetros físicos, químicos, eléctricos y biológicos.
- 4.- Microsistema según las reivindicaciones 1 a la 3 caracterizado porque presenta diferentes formas, dimensiones y mecanismos de proceso y encapsulado en función de las aplicaciones finales.
- 5.- Microsistema según la reivindicación 4 caracterizado porque tiene forma de aguja.
- 6.- Microsistema según las reivindicaciones 1 a la 5 caracterizado porque incluye un sistema de alimentación por batería integrada o externa, conexión a red u onda portadora de radiofrecuencia.
- 7.- Microsistema según las reivindicaciones 1 a la 6 caracterizado porque incluye circuitería integrada en el mismo sustrato para adquisición, tratamiento, amplificación, proceso, multiplexado o envío telemétrico de las señales captadas.
- 8.- Procedimiento de fabricación de un microsistema según las reivindicaciones 1 a la 7 caracterizado por las siguientes etapas:
- a). Limpieza del sustrato de SiC semiaislante con disolventes y ácidos adecuados,
 - b) Depósito de una capa dieléctrica: esta capa puede estar compuesta de uno o varios materiales dieléctricos apilados,

c) Depósito de una capa metálica para la formación de los electrodos: esta capa puede ser compuesta de uno o varios metales apilados como Titanio, Platino, Oro o Cobalto,

d) Grabado de la capa metálica,

5 e) Depósito de la capa de pasivación: esta capa puede estar compuesta de uno o varios materiales dieléctricos apilados ,

f) Apertura de contactos en la capa de pasivación, y

g) Separación de los componentes mediante el serrado del sustrato procesado.

10 9.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque la etapa b) se ha obviado.

10.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque la definición de los motivos de los electrodos y sus pistas de interconexión para el depósito de la capa metálica de c) se realiza mediante un
15 proceso fotolitográfico con resina fotosensible o usando una máscara metálica o mediante un proceso litográfico que se puede realizar antes o después del depósito de los metales.

11.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque el grabado de la capa metálica d) se puede hacer por la técnica de "lift-off",
20 mediante un grabado húmedo con ácidos o bien por grabado seco por plasma (RIE / ICP / DECR).

12.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque el material dieléctrico de apilado de e) pertenece al siguiente grupo: óxido de silicio, nitruro de silicio, nitruro de aluminio, alúmina y dieléctricos
25 de alto K.

13.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque la definición de las zonas de contactos de la etapa de apertura de contactos en la capa de pasivación (f) se realiza mediante un proceso fotolitográfico con resina fotosensible y donde el grabado puede ser del
30 tipo húmedo con ácidos, o bien tipo seco por plasma (RIE / ICP / DECR).

14.- Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque el material dieléctrico de apilado de b) pertenece al siguiente grupo: óxido de silicio, nitruro de silicio, nitruro de aluminio, alúmina y dieléctricos de alto K.

- 5 15.- Uso del microsistema según las reivindicaciones 1 a la 7 en procedimientos de medidas de señales biológicas con aplicaciones biomédicas de monitorización de órganos, tejidos, células o moléculas orgánicas.

- 10 16.- Uso según la reivindicación 14 caracterizado porque se aplica de forma invasiva o no invasiva sobre la muestra biológica.

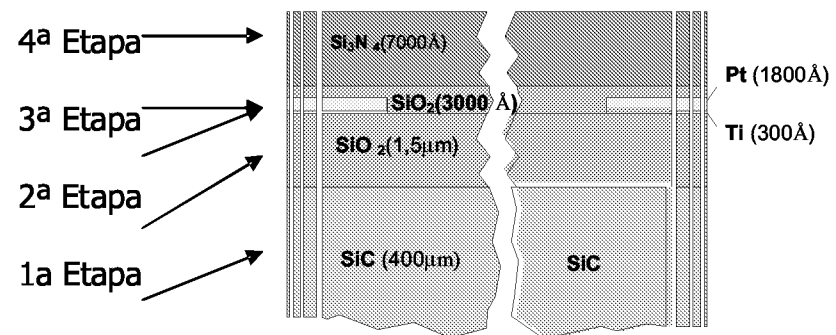
17.- Uso según la reivindicación 14 caracterizado porque el microdispositivo se implanta en seres y/o tejidos vivos de forma temporal o permanente.

- 15 18.- Uso según la reivindicación 16 caracterizado porque el ser vivo es un ser humano.

1/7

Figura 1



Figura 2

3/7

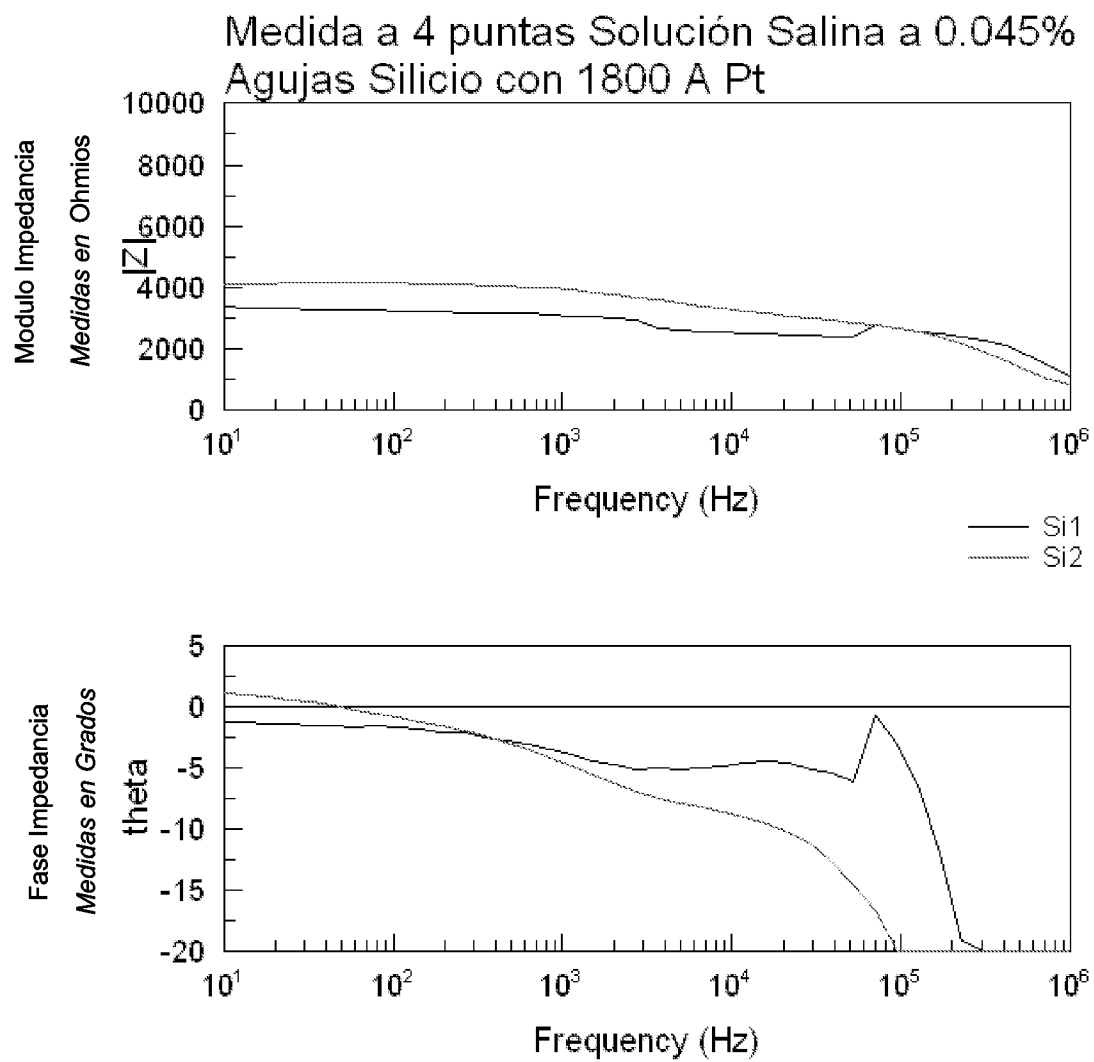
Figura 3

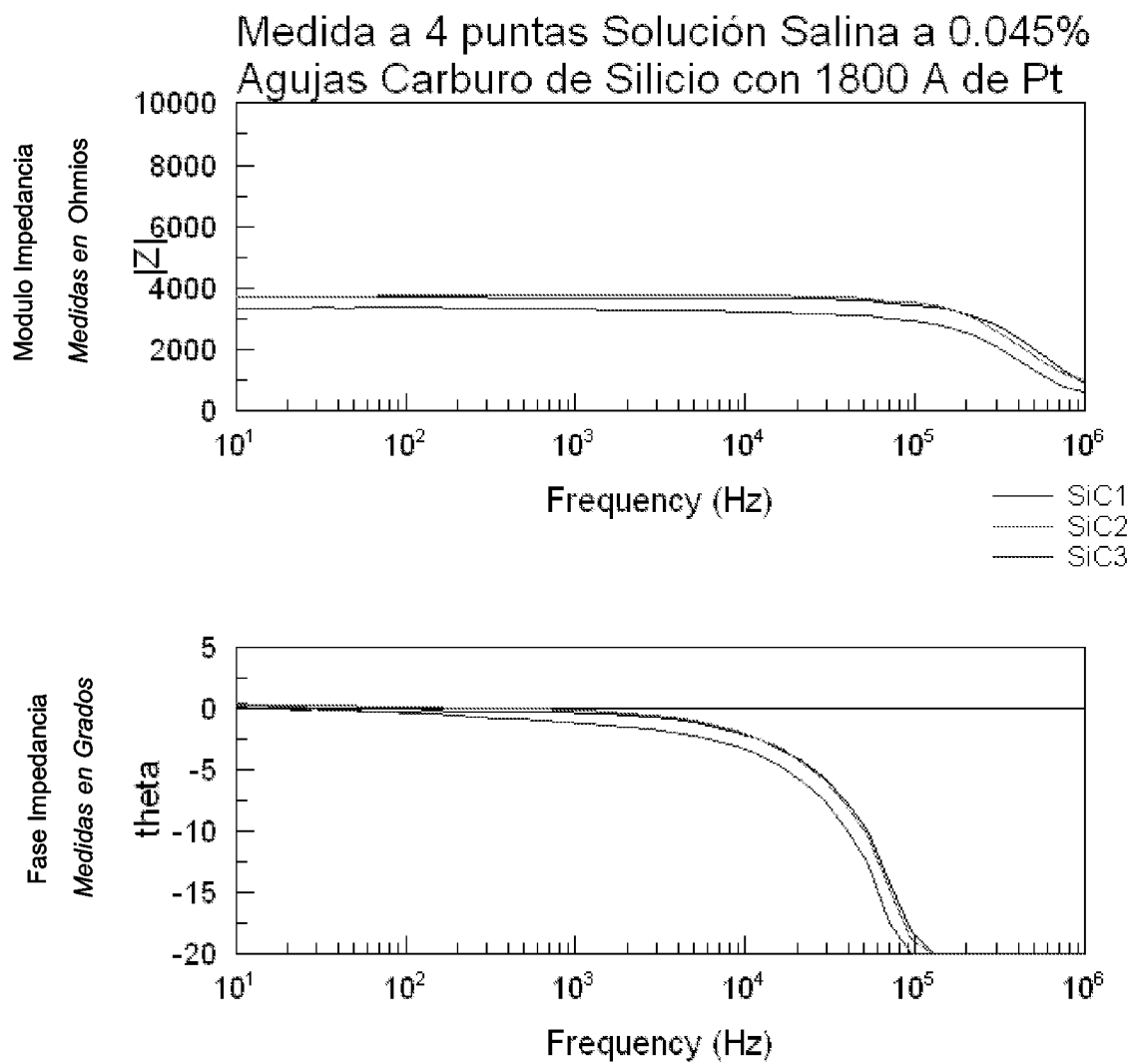
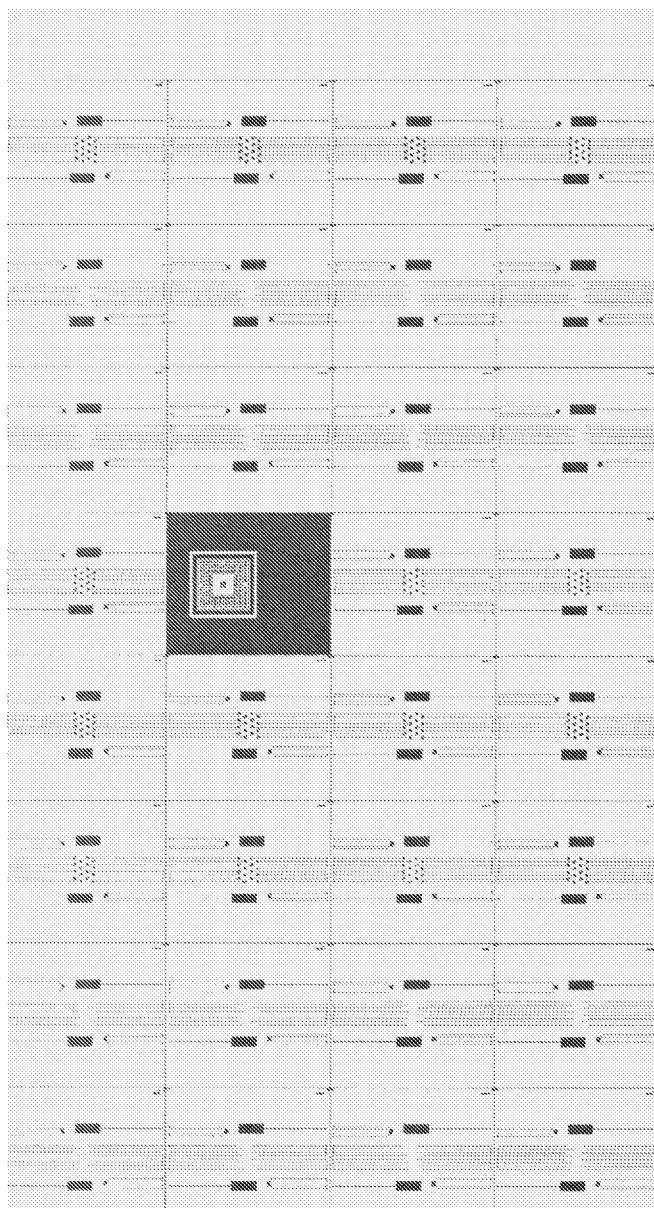
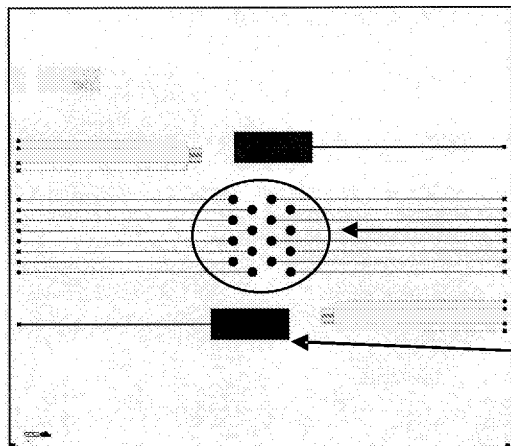
Figura 4

Figura 5 (A)**A**

6/7

B

Dimensiones:

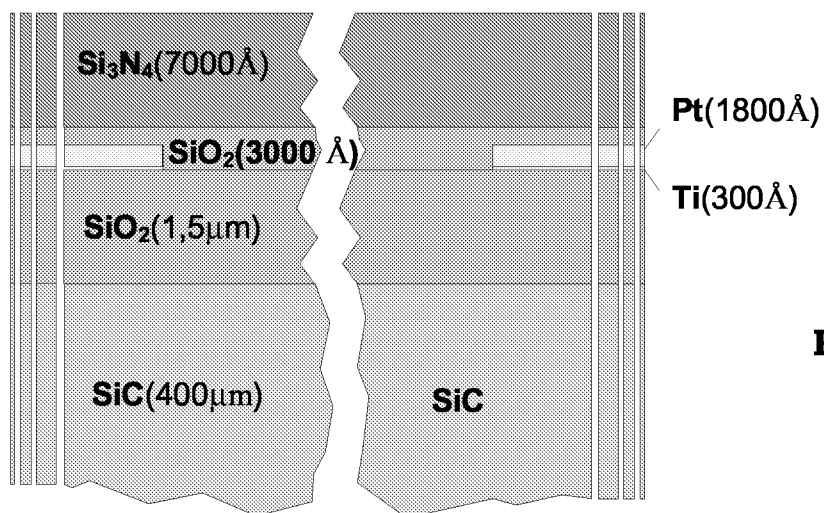
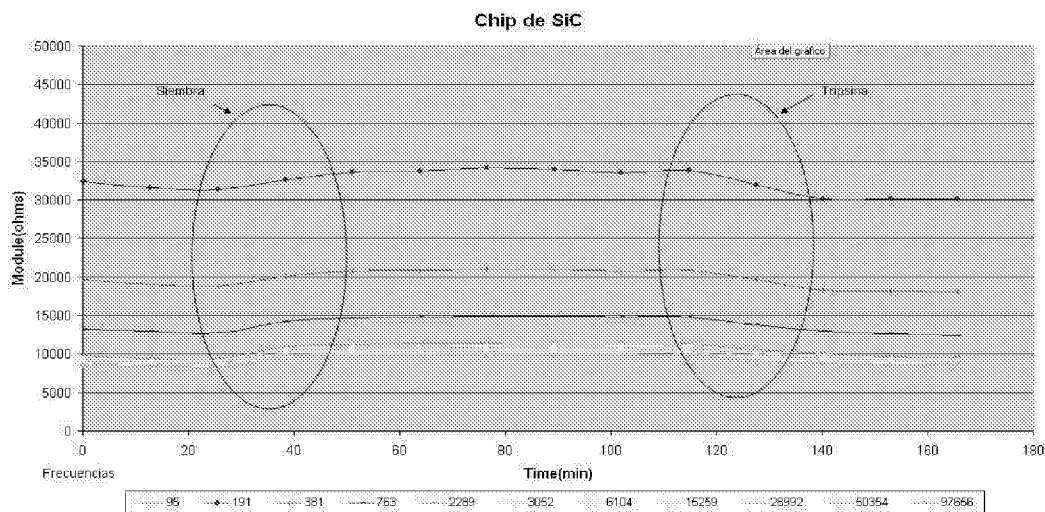
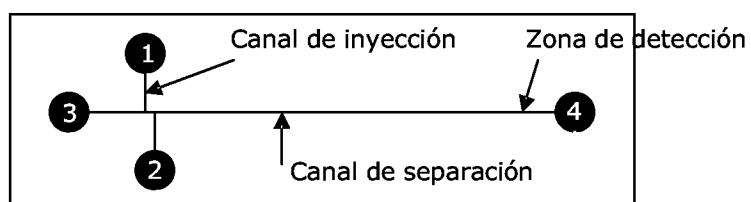
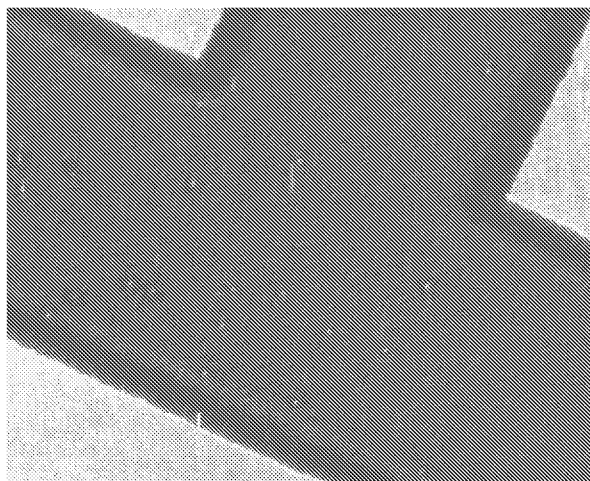
16000 μm X 14000 μm Electrodos: 16, circulares
300 μm x 300 μm Electrodo referencia:
2500 μm x 1000 μm **C****Figura 5 (B, C Y D)****D**

Figura 6**Figura 7**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2006/070104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N33/48, G01N33/483, G01N33/50, A61B5/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003172602 A (SHARP KK) 20.06.2003, *the whole document.	1,2
Y		3,4
Y	US 2003032892 A1 (ERLACH JULIAN VAN et al) 13.02.2003, Page 1, paragraphs 1,2,6-26; Page 2, paragraph 31; *Todas las claims. *the wholes los images.	3,4
A	US 2005123680 A1 (KANG SUN K et al) 09.06.2005,	1
A	WO 2004041996 A2 (UNIV RAMOT et al) 21.05.2004,	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26.October.2006 (26.10.2006)

Date of mailing of the international search report

(07-11-2006)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M^a C. González Vasserot

Telephone No. +34 91 3493087

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2006/070104

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP2003172602A A	20.06.2003	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
US2003032892A A	13.02.2003	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
US2005123680A A	09.06.2005	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
WO 2004041996 A	21.05.2004	AU 2003278586 A	07.06.2004
-----	-----	US 2006129043 A	15.06.2006
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2006/070104

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/483 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2006/070104

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
G01N33/48, G01N33/483, G01N33/50, A61B5/00

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	JP 2003172602 A (SHARP KK) 20.06.2003, *Todo el documento.	1,2
Y		3,4
Y	US 2003032892 A1 (ERLACH JULIAN VAN et al) 13.02.2003, Página 1, párrafos 1,2,6-26; Página 2, párrafo 31; *Todas las reivindicaciones. *Todos los dibujos.	3,4
A	US 2005123680 A1 (KANG SUN K et al) 09.06.2005,	1
A	WO 2004041996 A2 (UNIV RAMOT et al) 21.05.2004,	1

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"I"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

26.Octubre.2006 (26.10.2006)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

07 noviembre 2006 (07-11-2006)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

Mª C. González Vasserot

Nº de teléfono +34 91 3493087

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2006/070104

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
JP2003172602A A	20.06.2003	NINGUNO	-----
US2003032892A A	13.02.2003	NINGUNO	-----
US2005123680A A	09.06.2005	NINGUNO	-----
WO 2004041996 A	21.05.2004	AU 2003278586 A US 2006129043 A	07.06.2004 15.06.2006
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/483 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)