

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901931768A1

Publication Date

20121001

Applicant

STMICROELECTRONICS S.R.L.

Title

RILEVATORE OTTICO CONFOCALE, SCHIERA DI RILEVATORI E RELATIVO
PROCEDIMENTO DI FABBRICAZIONE

DESCRIZIONE

del brevetto per invenzione industriale dal titolo:
"RILEVATORE OTTICO CONFOCALE, SCHIERA DI RILEVATORI E
RELATIVO PROCEDIMENTO DI FABBRICAZIONE"

di STMICROELECTRONICS S.R.L.

di nazionalità italiana

con sede: VIA C. OLIVETTI, 2

AGRATE BRIANZA (MB)

Inventori: RENNA Lucio, GALATI Clelia, FALLICA Piero Giorgio

* * *

La presente invenzione è relativa ad un rilevatore ottico confocale, ad una schiera di rilevatori ed al relativo metodo di fabbricazione.

Come è noto, sono oggi disponibili rilevatori di luce ("light detector"), anche miniaturizzati, nonché microanalizzatori, questi ultimi essendo anche noti come "micro-scanner".

In generale, i rilevatori di luce consentono di effettuare una scansione di piccole porzioni di campioni di analizzare, al fine di determinare caratteristiche e/o proprietà dei campioni. A tal fine, i rilevatori di luce, anche noti semplicemente come rilevatori ottici, comprendono solitamente elementi ottici e dispositivi di movimentazione aventi dimensioni particolarmente ridotte, ad esempio dell'ordine di qualche millimetro. Inoltre, sono

stati proposti rilevatori ottici in cui i dispositivi di movimentazione sono formati da microsistemi elettromeccanici ("Micro Electromechanical Machine", MEMS).

In generale, i rilevatori ottici prevedono di illuminare con un primo fascio di luce una porzione di un campione, e successivamente di ricevere ed analizzare un secondo fascio di luce proveniente dal campione stesso, sia esso generato per riflessione del primo fascio di luce da parte del campione, oppure per eccitazione del campione in seguito all'incidenza del primo fascio di luce. In quest'ultimo caso, è comune riferirsi ai rilevatori ottici basati sul fenomeno della fluorescenza indotta dalla luce ("light induced fluorescence"), oppure, più brevemente, ai rilevatori a fluorescenza.

Indipendentemente dai dettagli realizzativi, i rilevatori ottici trovano largo impiego in settori quali, ad esempio, la diagnostica a fini di ricerca medica. Ad esempio, in ambito diagnostico è noto accoppiare rilevatori ottici a dispositivi diagnostici.

In generale, i dispositivi diagnostici includono, ciascuno, un rispettivo saggio ("assay"). A sua volta, il saggio può comprendere un substrato solido, il quale è tipicamente di tipo piatto ("flat") ed ha una superficie funzionalizzata in modo da presentare aree di rilevamento, al cui interno sono immobilizzati recettori provvisti di

marcatori specifici, descritti in seguito.

In pratica, con "recettore" si intende un qualsiasi membro di una coppia o di una n-upla di elementi che si possono legare ("bind") tra loro; pertanto, ciascun recettore è in grado di accoppiarsi, o comunque di reagire, con un rispettivo compagno ("binding mate"), oppure con una rispettiva pluralità di compagni, consentendone la rilevazione. Ad esempio, i recettori possono comprendere biomolecole (DNA, RNA, proteine, antigeni, anticorpi, apteni, zuccheri, ecc.) o specie chimiche, o microrganismi o parti di essi (batteri, virus, spore, cellule, ecc.).

Per quanto concerne i marcatori, ciascuno di essi è tale per cui, quando il corrispondente recettore si accoppia o interagisce con il proprio compagno, oppure con i propri compagni, si attiva. In particolare, nei cosiddetti dispositivi diagnostici a fluorescenza, un marcatore attivato, se eccitato con una radiazione luminosa ad una certa lunghezza d'onda λ_e , emette una propria radiazione luminosa avente lunghezza d'onda λ_f diversa dalla lunghezza d'onda λ_e . In generale, tali marcatori sono appunto noti come marcatori a fluorescenza.

A titolo esemplificativo, sono noti saggi a tre componenti di accoppiamento ("three component binding assay"), i quali utilizzano, ciascuno, una prima immobilizzazione di un primo anticorpo ad un substrato

solido, tale primo anticorpo potendo accoppiarsi con un antigene presente in una soluzione campione. L'accoppiamento con l'antigene è quindi rilevato grazie ad un secondo anticorpo, il quale funge da marcatore e si accoppia ad un diverso epitopo dello stesso antigene. Il secondo anticorpo presenta un'etichetta ("label") fluorescente attaccata ad esso, pertanto, l'ammontare di fluorescenza è correlato all'ammontare di antigeni presenti nella soluzione campione.

In pratica, rilevando, mediante un opportuno rilevatore ottico, la radiazione luminosa alla lunghezza d'onda λ_f , è possibile desumere informazioni circa le caratteristiche chimico-fisiche del campione da analizzare, dal momento che l'intensità luminosa rilevata è funzione della quantità di marcatori attivati nel saggio, e dunque della quantità di molecole o biomolecole rilevate dal saggio. A tal fine, il rilevatore ottico deve essere sensibile alla lunghezza d'onda λ_f della radiazione luminosa emessa dai marcatori.

Ciò premesso, sono noti rilevatori ottici particolarmente adatti alla rilevazione della radiazione elettromagnetica emessa da marcatori, specialmente da marcatori fluorescenti.

In particolare, sono noti i cosiddetti rilevatori confocali, come descritti ad esempio nel brevetto US

3,013,467 ed un cui schema di principio è mostrato in figura 1.

In dettaglio, un rilevatore confocale 1, anche noto come microscopio confocale, è formato da una sorgente laser 2, da un sensore optoelettronico 4, da un divisore di fascio ottico ("optical beam splitter") 6, da una prima lente 8, da un cosiddetto foro di spillo ("pin-hole") 10 e da una seconda lente 12. In figura 1, è altresì mostrato un elemento da analizzare S, il quale può appunto essere formato da un saggio su cui è stato deposto un campione da analizzare.

In maggior dettaglio, il pin-hole 10 e la prima e la seconda lente 8, 12 sono otticamente allineati, cioè hanno assi ottici sostanzialmente coincidenti, i quali definiscono dunque un asse di sistema OA. In pratica, assumendo per semplicità che la prima e la seconda lente 8, 12 siano sottili ed abbiano, rispettivamente, un primo centro ottico O_1 ed un secondo centro ottico O_2 , il primo ed il secondo centro ottico O_1 , O_2 giacciono lungo l'asse di sistema OA. Inoltre, indicando con P il centro del pin-hole 10, anch'esso giace lungo l'asse di sistema OA. In aggiunta, il pin-hole 10 si trova interposto tra la prima e la seconda lente 8, 12.

Il sensore optoelettronico 4 è solitamente allineato rispetto all'asse di sistema OA. Inoltre, il divisore di

fascio ottico 6 intercetta anch'esso l'asse di sistema OA ed è disposto tra il sensore optoelettronico 4 ed il pin-hole 10.

Per quanto concerne, invece, la sorgente laser 2 e l'elemento da analizzare S, la sorgente laser 2 è disposta lateralmente rispetto all'asse di sistema OA, mentre l'elemento da analizzare S intercetta l'asse di sistema OA, rispetto al quale è sostanzialmente allineato.

In maggior dettaglio, la sorgente laser 2 ed il divisore di fascio ottico 6 sono disposti in modo tale per cui, riferendosi al primo fascio ottico F_1 per indicare la radiazione elettromagnetica emessa della sorgente laser 2, il primo fascio ottico F_1 si propaga dalla sorgente laser 2 lungo una prima direzione di propagazione D, fino ad incidere sul divisore di fascio ottico 6, il quale ne riflette una prima porzione in direzione della prima lente 8, lungo l'asse di sistema OA. In particolare, la prima direzione di propagazione D forma un angolo di 90° con l'asse di sistema OA, dunque, riferendosi alla porzione riflessa dal divisore di fascio ottico 6 ancora come al primo fascio ottico F_1 (cioè, trascurando la porzione di primo fascio ottico F_1 che non viene riflessa dal divisore di fascio ottico 6), il primo fascio ottico F_1 segue un cammino ottico che presenta un angolo di 90° .

Dopo essere stato riflesso dal divisore di fascio

ottico 6, il primo fascio ottico F_1 viene focalizzato dalla prima lente 8 nel centro P del pin-hole 10, e successivamente si propaga fino ad incidere sulla seconda lente 12, la quale lo focalizza su un punto immagine A, il quale si trova all'intersezione dell'asse di sistema OA con un piano immagine PF della seconda lente 12 stessa.

In pratica, al fine di far percorrere al primo fascio ottico F_1 il cammino descritto, ed assumendo per semplicità che la prima e la seconda lente 6, 12, oltre ad essere sottili, siano biconvesse, il centro P del pin-hole 10 ed il punto immagine A sono punti coniugati, cioè, assumendo di porre, in assenza dell'elemento da analizzare S, un oggetto puntiforme nel punto immagine A, esso forma una corrispondente immagine nel centro P del pin-hole 10, ed inoltre, assumendo di porre tale oggetto puntiforme nel centro P del pin-hole 10, esso forma una corrispondente immagine nel punto immagine A. Ancora in altre parole, indicando con PP il piano del pin-hole 10, ortogonale all'asse di sistema OA e contenente il centro P, il piano PP del pin-hole 10 ed il piano immagine PF della seconda lente 12 sono piani coniugati della seconda lente 12. Ciò spiega perché il rilevatore confocale 1 sia appunto detto "confocale".

Operativamente, qualora nel punto immagine A sia presente un marcatore attivato, quando illuminato dal primo

fascio ottico F_1 , esso genera un secondo fascio ottico F_2 ; il primo ed il secondo fascio ottico F_1 , F_2 possono avere, rispettivamente, la lunghezza d'onda λ_e e la lunghezza d'onda λ_f .

Il secondo fascio ottico F_2 si propaga dal punto immagine A fino alla seconda lente 12, dalla quale viene focalizzato nel centro P del pin-hole 10. Successivamente, il secondo fascio ottico F_2 si propaga attraverso la prima lente 8 ed il divisore di fascio ottico 6, fino ad incidere sul sensore optoelettronico 4. In particolare, per quanto concerne il divisore di fascio ottico 6, esso esibisce un comportamento dicroico, cioè, pur riflettendo almeno in parte radiazione alla lunghezza d'onda λ_e , è trasparente per radiazione avente lunghezza d'onda λ_f , dunque non interferisce con il secondo fascio ottico F_2 .

Il sensore optoelettronico 4 è quindi in grado di rilevare ed elaborare il secondo fascio ottico F_2 , sulla cui base determina caratteristiche chimico-fisiche dell'elemento da analizzare S. In particolare, grazie alla presenza del pin-hole 10, sul sensore optoelettronico 4 incidono, in prima approssimazione, solo raggi ottici che, oltre appunto a formare il secondo fascio ottico F_2 , sono originati esattamente dalla porzione di elemento da analizzare S presente nel punto immagine A. Infatti, eventuali altri raggi ottici (indicati con F_3 in figura 1)

generati da porzioni dell'elemento da analizzare S disposte in punti differenti dal punto immagine A, vengono filtrati dal pin-hole 10 prima di raggiungere la prima lente 8, quindi non pervengono al sensore optoelettronico 4. Ciò consente di prevenire la formazione di cosiddetti artefatti, cioè segnali luminosi spuri generati da punti differenti dal punto immagine A, ad esempio punti disposti all'intersezione dell'asse di sistema OA con piani paralleli al piano immagine PF della seconda lente 12, i quali potrebbero causare un deterioramento delle prestazioni del rilevatore confocale 1.

Se equipaggiato con un opportuno dispositivo di movimentazione (non mostrato) dell'elemento da analizzare S, il rilevatore confocale 1 consente dunque di ottenere immagini tridimensionali dell'elemento da analizzare S, consentendo una rapida ed efficace analisi del campione da analizzare S stesso. Alternativamente, e sempre a tale fine, il rilevatore confocale 1 può essere equipaggiato con un sistema di movimentazione di almeno un suo componente, quale ad esempio il divisore di fascio ottico 6.

Sebbene il rilevatore confocale 1 si presti dunque all'analisi di campioni, a causa dei cammini ottici seguiti dal primo e dal secondo fascio ottico F_1 e F_2 , esso risulta di non facile impiego nel caso in cui si voglia realizzare una schiera di rilevatori, cioè una matrice di rilevatori

confocali tra loro complanari. Infatti, l'ingombro del rilevatore confocale 1 può risultare eccessivo per questo genere di applicazioni.

Scopo della presente invenzione è fornire un rilevatore ottico confocale che risolva almeno in parte gli inconvenienti dell'arte nota.

Secondo la presente invenzione sono forniti un rilevatore ottico confocale, una schiera di rilevatori ottici, un sistema di diagnosi, un sistema optoelettronico di analisi ed un procedimento di fabbricazione come definiti nelle rivendicazioni 1, 8, 10, 11 e 12.

Per una migliore comprensione della presente invenzione vengono ora descritte forme di realizzazione, a puro titolo di esempio non limitativo, con riferimento ai disegni allegati, nei quali:

- la figura 1 mostra uno schema a blocchi semplificato di un rilevatore confocale di tipo noto;

- la figura 2 mostra uno schema a blocchi semplificato del presente rilevatore ottico;

- la figura 3 mostra schematicamente una vista prospettica di una schiera di rilevatori ottici sovrapposta ad un saggio;

- la figura 4 mostra uno schema geometrico relativo a distanze tra componenti del presente rilevatore ottico;

- la figura 5 mostra schematicamente una vista

dall'alto di un sensore optoelettronico del rilevatore ottico mostrato in figura 2;

- la figura 6 mostra schematicamente una vista in sezione del sensore optoelettronico mostrato in figura 5, presa lungo la linea di sezione VI-VI mostrata in figura 5;

- le figure 7 e 8 mostrano schemi a blocchi semplificati di varianti del rilevatore ottico mostrato in figura 2;

- la figura 9 mostra schematicamente una sezione trasversale di una porzione di una schiera di rilevatori ottici;

- la figura 10 mostra uno schema a blocchi di un sistema che utilizza una schiera di rilevatori ottici;

- la figura 11 mostra una vista prospettica di un dispositivo diagnostico;

- la figura 12 mostra schematicamente una vista di una sezione, presa lungo la linea di sezione XII-XII mostrata in figura 11, del dispositivo diagnostico mostrato in figura 11 e di una schiera di rilevatori ottici ad esso accoppiata; e

- la figura 13 mostra schematicamente una sezione di una porzione del dispositivo diagnostico mostrato nelle figure 11 e 12;

- le figure 14-26 mostrano schematicamente sezioni trasversali di una schiera di rilevatori ottici durante successive fasi di fabbricazione.

La figura 2 mostra un esempio di realizzazione di un rilevatore ottico 20 di tipo confocale. In dettaglio, come illustrato in figura 3, il rilevatore ottico 20 può appartenere, ad esempio, ad una schiera 220 di rilevatori ottici, la quale può comprendere un numero qualsiasi di rilevatori ottici 20, a seconda delle necessità. A titolo di precisazione, la figura 3, descritta in maggior dettaglio in seguito, mostra anche un saggio 230 di tipo noto, il quale ha una superficie superiore 232 funzionalizzata in modo da presentare una pluralità di aree di rilevamento 234, al cui interno sono immobilizzati recettori provvisti di marcatori, non mostrati.

Nuovamente con riferimento alla figura 2, il rilevatore ottico 20 comprende una sorgente luminosa 22, una prima lente 24, un sensore optoelettronico 26, un pin-hole 30 ed una seconda lente 32, disposti in successione ed allineati.

In dettaglio, la sorgente luminosa 22 è formata, ad esempio, da una sorgente laser, la quale emette una radiazione in prima approssimazione monocromatica ad una prima lunghezza d'onda λ_1 . In seguito, per brevità ci si riferisce alla radiazione emessa dalla sorgente luminosa 22

come al primo fascio ottico B_1 .

In maggior dettaglio, gli assi ottici della prima e della seconda lente 24, 32 sono coincidenti e definiscono un asse di sistema H; inoltre, il pin-hole 30 giace in un piano PH ortogonale all'asse di sistema H, presenta un centro CP, il quale giace lungo l'asse di sistema H, e può avere un diametro ad esempio pari a $1\mu\text{m}$. In aggiunta, la prima e la seconda lente 24, 32 possono essere entrambe, ad esempio, piano-convesse, con convessità rivolte verso la sorgente luminosa 22 e con i rispettivi lati piani disposti perpendicolarmente all'asse di sistema H.

Il sensore optoelettronico 26 e la sorgente luminosa 22 sono disposti in modo da intercettare l'asse di sistema H, ed ortogonalmente rispetto ad esso. In particolare, la sorgente luminosa 22 emette il primo fascio ottico B_1 lungo l'asse di sistema H; inoltre, il sensore optoelettronico 26 definisce un'apertura di sensore 35, ad esempio di forma cilindrica con base avente diametro pari a $20\mu\text{m}$, il cui asse coincide con l'asse di sistema H. In aggiunta, come precedentemente accennato, la sorgente luminosa 22 ed il sensore optoelettronico 26 sono disposti in maniera tale per cui la prima lente 24 risulta interposta tra la sorgente luminosa 22 ed il sensore optoelettronico 26, il quale, a sua volta, risulta interposto tra la prima lente 24 ed il pin-hole 30. A titolo puramente esemplificativo,

nella forma di realizzazione mostrata in figura 2, la prima lente 24 è disposta a contatto diretto con il sensore optoelettronico 26. In particolare, il lato piano della prima lente 24 è disposto al di sopra del, ed in contatto diretto con, il sensore optoelettronico 26.

In maggior dettaglio, la sorgente luminosa 22 è disposta in maniera tale per cui il primo fascio ottico B_1 si propaga lungo l'asse di sistema H, fino ad incidere sulla prima lente 24, la quale lo focalizza nel centro CP del pin-hole 30. In particolare, la prima lente 24 focalizza il primo fascio ottico B_1 in maniera tale per cui esso attraversa l'apertura di sensore 35 senza interferire, cioè senza essere riflesso né assorbito, dal sensore optoelettronico 26.

Dopo essere stato focalizzato nel centro CP del pin-hole 30, in corrispondenza del quale assume minimo "beam waist", il primo fascio ottico B_1 si propaga in direzione della seconda lente 32, incrementando man mano il proprio "beam waist". Successivamente, la seconda lente 32 focalizza il primo fascio ottico B_1 in un punto immagine X, il quale si trova in corrispondenza dell'intersezione tra l'asse ottico della seconda lente 32, e quindi l'asse di sistema H, ed un piano immagine PX della seconda lente 32 stessa.

In maggior dettaglio, la seconda lente 32 ed il pin-

hole 30 sono tali per cui il centro CP del pin-hole 30 ed il punto immagine X sono punti coniugati rispetto alla seconda lente 32. In altre parole, assumendo di porre un oggetto puntiforme nel punto immagine X, esso forma una corrispondente immagine nel centro CP del pin-hole 30; inoltre, assumendo di porre l'oggetto puntiforme nel centro CP del pin-hole 30, esso forma una corrispondente immagine nel punto immagine X.

In pratica, se la seconda lente fosse biconvessa e sottile, indicando con p e q le distanze dal centro ottico della seconda lente 32 rispettivamente del centro CP del pin-hole 30 e del punto immagine X, ed indicando con f la focale della seconda lente, si avrebbe $1/p + 1/q = 1/f$. Invece, con riferimento specifico alla forma di realizzazione mostrata in figura 2, in cui la seconda lente 32, non necessariamente sottile, è piano-convessa, dunque è formata, come mostrato in maggior dettaglio in figura 4, da una superficie piana 32a e da una superficie curva 32b, le distanze del centro CP e del punto immagine X dalla seconda lente 32 si modificano, in modo di per sé noto. In particolare, assumendo che la superficie curva 32b definisca una porzione di sfera di raggio r , ed indicando con 32c un punto sommitale della seconda lente 32, il quale è il punto della seconda lente 32 più prossimo al centro CP del pin-hole 30, cioè è il punto che si trova

all'intersezione tra la superficie curva 32b e l'asse di sistema H, si ha che il centro CP del pin-hole 30 dista dal punto sommitale 32c una distanza pari a quattro volte il raggio r . Inoltre, si ha che il punto sommitale 32c dista a sua volta dal punto immagine X una distanza pari a quattro volte il raggio r .

In generale è comunque sempre possibile determinare la posizione reciproca del centro CP e del punto immagine X rispetto alla seconda lente 32, in modo che il centro CP del pin-hole 30 ed il punto immagine X siano punti coniugati della seconda lente 32, quale che sia la forma della seconda lente 32. Peraltro, la seconda lente 32 potrebbe anche essere sostituita da un gruppo ottico formato da più lenti.

Ciò premesso, nel caso in cui, in corrispondenza del punto immagine X, sia presente un marcatore attivato di un elemento da analizzare S (figura 2), esso viene eccitato dal primo fascio ottico B_1 , dunque genera un secondo fascio ottico B_2 , formato da una radiazione in prima approssimazione monocromatica ad una seconda lunghezza d'onda λ_2 .

Come mostrato in maggior dettaglio in figura 4, assumendo che il secondo fascio ottico B_2 sia emesso dal marcatore attivato con un angolo di divergenza θ non superiore ad un angolo limite $\theta_{\max}$, cioè assumendo che il

secondo fascio ottico B_2 sia formato da raggi ottici che si propagano a partire dal punto immagine X formando con l'asse di sistema H angoli aventi modulo non superiore all'angolo limite $\theta_{\max}$, tutto il secondo fascio ottico B_2 viene raccolto dalla seconda lente 32, ed in particolare dalla superficie piana 32a della seconda lente 32.

A titolo puramente esemplificativo, indicando con NA l'apertura numerica della seconda lente 32 e con n_{ex} l'indice di rifrazione del mezzo interposto tra la seconda lente 32 e l'elemento da analizzare S, si ha all'incirca che $NA = n_{\text{ex}} \cdot \sin(\theta_{\max})$. Nel caso in cui il mezzo interposto tra la seconda lente 32 e l'elemento da analizzare S sia l'aria, si ha $n_{\text{ex}} = 1$; pertanto, assumendo ad esempio $NA = 0,5$, si ottiene un angolo limite $\theta_{\max}$ all'incirca pari a 30° .

Nuovamente con riferimento alla figura 2, il secondo fascio ottico B_2 viene quindi focalizzato dalla seconda lente 32 nel centro CP del pin-hole 30, laddove assume minimo "beam waist". Successivamente, il secondo fascio ottico B_2 si propaga fino a raggiungere il sensore optoelettronico 26, assumendo man mano "beam waist" crescenti rispetto al minimo "beam waist" assunto in corrispondenza del centro CP del pin-hole 30.

Come mostrato in maggior dettaglio in figura 5, il sensore optoelettronico 26 può essere formato all'interno di una piastrina ("die") 40 di materiale semiconduttore,

avente forma, in vista dall'alto, circolare o poligonale, ed al cui interno sono formati una pluralità di fotodiodi; in particolare, nella forma di realizzazione mostrata in figura 5, la piastrina 40 ha forma, in vista dall'alto, quadrata; inoltre, il lato della piastrina 40 può avere una lunghezza dell'ordine di qualche decina di micrometri.

All'interno della piastrina 40 è formata una pluralità di fotodiodi a valanga operanti in modalità Geiger 42, anche noti come diodi a valanga a singolo fotone ("Single Photon Avalanche Diode", SPAD), i quali, nel loro insieme, formano un fotomoltiplicatore di silicio ("Silicon PhotoMultiplier", SiPM) 44.

Più in particolare, come mostrato in figura 6, la piastrina 40 ha una prima superficie 40a, rivolta verso la sorgente 22, ed una seconda superficie 40b, rivolta verso il pin-hole 30. Inoltre, i fotodiodi SPAD 42 si affacciano alla seconda superficie 40b, la quale è dunque una superficie sensibile del sensore optoelettronico 26. In pratica, dal momento che il sensore optoelettronico 26 è allineato all'asse di sistema H, la superficie sensibile 40b è disposta perpendicolarmente rispetto all'asse di sistema H.

Al di sotto della seconda superficie 40b, e a contatto con essa, può altresì essere presente un filtro ottico 50, quale ad esempio un filtro di Bragg, il quale è trasparente

per radiazioni alla seconda lunghezza d'onda λ_2 , ma filtra radiazioni alla prima lunghezza d'onda λ_1 .

Più in dettaglio, l'apertura di sensore 35 attraversa anche il filtro ottico 50, il quale si estende al di sotto di ciascun fotodiodo SPAD 42. Inoltre, l'apertura di sensore 35 può essere vuota, oppure, come nel caso della forma di realizzazione mostrata nelle figure 5 e 6, può essere riempita da una regione trasparente 47, la quale è sostanzialmente trasparente al primo fascio ottico B_1 ed è sovrastata, in contatto diretto, dalla prima lente 24, la quale peraltro si estende almeno in parte al di sopra della prima superficie 40a, con cui è in contatto diretto. In pratica, come mostrato ancora in figura 6, la regione trasparente 47 può protendersi in parte al di sotto della seconda superficie 40b, in modo da essere circondata almeno in parte dal filtro ottico 50.

A titolo puramente esemplificativo, la regione trasparente 47 può essere formata, in modo di per sé noto, mediante la cosiddetta tecnologia delle vie attraverso il silicio ("Through Silicon Vias technology, TSV technology"), la quale, come è noto, prevede l'iterazione di attacchi al plasma.

All'interno della piastrina 40 è inoltre formato un circuito elettronico di elaborazione 52, collegato (collegamento non mostrato) elettricamente ai fotodiodi

SPAD 42 ed avente la funzione di elaborare, in modo di per sé noto, segnali elettrici generati dai fotodiodi SPAD 42 in seguito alla ricezione del secondo fascio ottico B_2 . Il circuito elettronico di elaborazione 52 può inoltre essere collegato elettricamente ad un sistema elettronico di elaborazione 53, esterno al rilevatore ottico 20.

In pratica, quando il sensore optoelettronico 26 riceve il secondo fascio ottico B_2 , i fotodiodi SPAD 42 ed il circuito elettronico di elaborazione 52 operano in modo di per sé noto. In particolare, il circuito elettronico di elaborazione 52 fornisce al sistema elettronico di elaborazione 53 segnali di immagine, generati sulla base dei segnali elettrici forniti dai fotodiodi SPAD 42.

Da un punto di vista ottico, grazie alla presenza del pin-hole 30, si verifica che, sostanzialmente, il secondo fascio ottico B_2 non contiene contributi ottici (radiazioni) emessi da marcatori disposti in punti differenti dal punto immagine X. Infatti, tali eventuali contributi ottici, o meglio i corrispondenti raggi ottici, dopo aver attraversato la seconda lente 32, non passano attraverso il pin-hole 30. In figura 2 è mostrato qualitativamente un esempio di tali raggi ottici, i quali sono indicati con B_3 . Quand'anche alcuni di tali raggi ottici dovessero passare attraverso il pin-hole 30, essi sarebbero filtrati dal filtro ottico 50 prima di

raggiungere i fotodiodi SPAD 42.

Pertanto, il rilevatore ottico 20 presenta i medesimi vantaggi dei ricevitori confocali tradizionali, in termini di qualità delle immagini e della possibilità di effettuare scansioni tridimensionali dei saggi. Inoltre, dal momento che la sorgente luminosa 22, il sensore optoelettronico 26 e la seconda lente 32, nonché il pin-hole 30, sono disposti allineati, il rilevatore ottico 20 si caratterizza per un ingombro ridotto, e dunque può essere integrato con maggiore facilità; esso può quindi formare schiere di ricevitori ottici ad elevata densità, in cui un gran numero di rilevatori ottici è formato all'interno di un'area di dimensioni ridotte.

In altre parole, grazie alla disposizione assiale della sorgente luminosa 22, del sensore optoelettronico 26 e della seconda lente 32, il primo ed il secondo fascio ottico B_1 , B_2 si propagano lungo l'asse di sistema H, dunque seguono cammini ottici sostanzialmente paralleli e coincidenti, senza la necessità che nessuno di essi formi un angolo di 90° .

Come mostrato in figura 7, al fine di migliorare le prestazioni ottiche del rilevatore ottico 20, in particolar modo per quanto concerne l'immunità a fenomeni quali, ad esempio, l'aberrazione sferica, sono inoltre possibili forme di realizzazione in cui è presente una terza lente

62, ad esempio uguale alla seconda lente 32, interposta tra il pin-hole 30 e la seconda lente 32. In maggior dettaglio, anche la terza lente 62 ha convessità rivolta verso il pin-hole 30, ed inoltre ha l'asse ottico che coincide con l'asse di sistema H.

In pratica, la seconda e la terza lente 32, 62 formano un gruppo ottico 64. Inoltre, la seconda e la terza lente 64 sono disposte in modo che il centro CP del pin-hole 30 ed il punto immagine X siano punti coniugati del gruppo ottico 64. In tal modo, l'immagine di un ipotetico oggetto puntiforme posto nel punto immagine X si forma ancora nel centro CP del pin-hole 30.

Nelle forme di realizzazione mostrate nelle figure 2 e 7, tra il sensore optoelettronico 26, il pin-hole 30 e la seconda lente 32 (e la terza lente 62, se presente), è presente aria. Tuttavia, come mostrato in figura 8, sono possibili forme di realizzazione in cui il sensore optoelettronico 26, il pin-hole 30 e la seconda lente 32 sono formati all'interno di una regione dielettrica 66, trasparente sia per la prima che per la seconda lunghezza d'onda λ_1 , λ_2 e formata, ad esempio, di ossido di silicio SiO_2 . In pratica, come mostrato appunto in figura 8, la quale, senza alcuna perdita di generalità, fa riferimento al caso in cui è presente anche la terza lente 62, il sensore optoelettronico 26, il pin-hole 30 e la seconda

lente 32, nonché la terza lente 62, sono formati in modo monolitico. A titolo puramente esemplificativo, in tale forma di realizzazione, la seconda e la terza lente 32, 62 possono essere formate, ad esempio, di ossido di antimonio Sb_2O_3 . In tal caso, la presenza di ossido di silicio, invece che di aria, comporta modifiche di per sé note nella disposizione del pin-hole 30 e del gruppo ottico 64, al fine di garantire che il centro CP del pin-hole 30 sia ancora un punto coniugato del punto immagine X rispetto al gruppo ottico 64.

Come mostrato con riferimento, a titolo esemplificativo, alla forma di realizzazione mostrata in figura 8, è inoltre possibile che il rilevatore ottico 20 includa un sistema di movimentazione 70 di tipo di per sé noto, il quale è atto a movimentare l'elemento da analizzare S rispetto al punto immagine X del rilevatore ottico 20. In tal caso, in modo di per sé noto, il sistema di elaborazione 53 (figura 6) è in grado di effettuare una scansione tridimensionale dell'elemento da analizzare S.

Per quanto concerne la schiera 220 di rilevatori ottici 20, è possibile che, come mostrato in figura 9, i rilevatori ottici 20 della schiera stessa siano formati in modo monolitico. In particolare, in figura 9 sono mostrati due rilevatori ottici 20, i quali, senza alcuna perdita di generalità, sono privi della terza lente 62. Per semplicità

di visualizzazione, in figura 9 non sono mostrate le sorgenti luminose 22 dei due rilevatori ottici 20, le quali possono essere realizzate a parte rispetto a quanto mostrato nella stessa figura 9.

In maggior dettaglio, i due rilevatori ottici 20 sono formati entrambi all'interno della piastrina 40; più precisamente, i circuiti elettronici di elaborazione ed i fotodiodi SPAD (non mostrati in figura 9) di tali due rilevatori ottici 20 sono formati all'interno della piastrina 40, al di sotto della quale si estende il filtro ottico 50.

In pratica, i due rilevatori ottici 20 sono disposti in modo che i rispettivi assi di sistema H siano paralleli tra loro. Inoltre, i due rilevatori ottici 20 adiacenti sono separati da una trincea 80. In particolare, indicando con h la distanza che separa il filtro ottico 50 dalle superfici piane delle seconde lenti 32, le quali definiscono una superficie inferiore S_{220} della schiera 220, la trincea 80 si estende verticalmente con uno spessore pari ad h ed è aperta inferiormente, cioè in corrispondenza della superficie inferiore S_{220} della schiera 220. Inoltre, la trincea 80 è rivestita internamente da un rivestimento opaco 82 formato ad esempio di materiale metallico, e pertanto assolve la funzione di disaccoppiare otticamente i due rilevatori ottici 20. Ancora, il rivestimento opaco 82

è connesso ai pin-hole 30 dei due rilevatori ottici 20, e più precisamente, considerando che ciascun pin-hole 30 è formato da una porzione schermante 30s e da un foro 30f (avente forma ad esempio circolare) definito dalla porzione schermante 30s, è connesso alle porzioni schermanti 30s dei pin-hole 30.

La schiera 220 di rilevatori ottici 20, sia essa monolitica o meno, può essere utilizzata in un generico sistema optoelettronico di analisi 500 del tipo mostrato in figura 10, in cui un alimentatore 510 alimenta la schiera 220 di rilevatori ottici 20 ed almeno un microcontrollore 520 collegato alla schiera 220 stessa. Il microcontrollore 520 elabora il segnale di uscita della schiera 220, formato nella fattispecie dai segnali di immagine forniti dai circuiti elettronici di elaborazione 52 dei rilevatori ottici 20, e fornisce un segnale elaborato ad un elaboratore 320, che consente di analizzare tale segnale elaborato e di visualizzare le informazioni associate a tale segnale elaborato su uno schermo 330.

A titolo puramente esemplificativo, la schiera 220 di rilevatori ottici 20 può trovare un impiego vantaggioso se accoppiata ad un dispositivo diagnostico 100 di tipo microfluidico, ad esempio del tipo descritto nella domanda di brevetto italiano TO2010A000437 depositata il 25 maggio 2010, un cui esempio è mostrato nelle figure 11 e 12.

In dettaglio, il dispositivo diagnostico 100 comprende un substrato 104 di materiale semiconduttore, ad esempio di silicio, e uno strato compatibile 106, formato ad esempio di ossido di silicio (SiO_2) e disposto al di sopra del, ed in contatto diretto con, il substrato 104; a sua volta, il substrato 104 è disposto al di sopra di un supporto 120, formato ad esempio di materiale plastico (ad esempio, polycarbonato). Lo strato compatibile 106 è in particolare uno strato compatibile con un saggio e con i recettori utilizzati nel dispositivo diagnostico 100 stesso (descritti in seguito), cioè uno strato che non denatura tali recettori. In alternativa allo strato compatibile 106, può essere presente uno strato non biocompatibile (non mostrato) opportunamente passivato.

Il dispositivo diagnostico 100 comprende inoltre uno strato strutturale 108, formato ad esempio da fotoresist a base di polimeri acrilici e disposto al di sopra dello, ed in contatto diretto con, lo strato compatibile 106. Lo strato strutturale 108 presenta un canale 110 formato mediante rimozione selettiva di porzioni dello strato strutturale 108, fino a raggiungere e scoprire lo strato compatibile 106. In tal modo, il fondo del canale 110 è formato dallo strato compatibile 106, mentre le pareti laterali del canale 110 sono formate dallo strato strutturale 108.

In maggior dettaglio, indicando con 110a una superficie inferiore del canale 110, la quale definisce il fondo del canale 110 ed ha forma, in vista dall'alto, rettangolare, essa è circondata su tutti e quattro i lati dallo strato strutturale 108. Ad esempio, la superficie inferiore 110a del canale 110 può avere una lunghezza all'incirca pari 1mm, ed una larghezza all'incirca pari a 200µm.

Il canale 110 alloggia una o più regioni di rilevamento 112, ad esempio nella forma di "spot" disposti in serie lungo il canale 110 e separati tra loro di circa 100µm, ciascuna delle quali, come mostrato in figura 13, comprende recettori 111, ad esempio formati da biomolecole e depositati in modo noto.

Il dispositivo diagnostico 100 comprende inoltre un foro di ingresso 114 ed un foro di uscita 116, formati attraverso il substrato 104, lo strato compatibile 106 ed il supporto 120, ed atti a formare, rispettivamente, un percorso di accesso (si veda la freccia 130) dall'esterno del dispositivo diagnostico 100 verso il canale 110 ed un percorso di uscita (si veda la freccia 134) dal canale 110 verso l'esterno del dispositivo diagnostico 100.

Il dispositivo diagnostico 100 comprende inoltre uno strato di copertura ("cover") 118 disposto al di sopra dello strato strutturale 108, in modo da sigillare

superiormente il canale 110, in modo ermetico. In questo modo, gli unici punti di accesso al canale 110 sono il foro di ingresso 114 ed il foro di uscita 116. Lo strato di copertura 118 è di materiale trasparente alla luce (o, comunque, trasparente alla prima ed alla seconda lunghezza d'onda λ_1 , λ_2). In questo modo, il canale 110 è completamente accessibile otticamente dall'esterno del dispositivo diagnostico 1. Ad esempio, lo strato di copertura 118 può essere un nastro adesivo ("adhesive tape") o una pellicola ("film") adesiva, o ancora uno strato di materiale reso adesivo e disposto al di sopra del canale 110 in modo da sigillarlo.

In pratica, tramite il foro di ingresso 114, è possibile far fluire un campione da analizzare lungo l'intero canale 110 (si veda la freccia 132), in modo tale che esso entri in contatto con le regioni di rilevamento 112, e successivamente fuoriesca attraverso il foro di uscita 116. In tal modo, possono stabilirsi legami tra i recettori 111 disposti nelle regioni di rilevazione 112 e molecole bersaglio MB (figura 13) presenti nel campione da analizzare che fluisce nel canale 110. E' quindi possibile fare in modo che marcatori specifici 113, quali ad esempio marcatori fluorescenti, si accoppino alle molecole bersaglio legatesi ai recettori, in maniera tale per cui tali marcatori specifici etichettano i recettori 111

stessi.

Vantaggiosamente, i marcatori specifici 113 impiegati all'interno delle regioni di rilevazione 112 sono del tipo tale per cui, quando eccitati da radiazione alla prima lunghezza d'onda λ_1 , emettono radiazione alla seconda lunghezza d'onda λ_2 . Pertanto, come mostrato in figura 12, in cui si assume per semplicità che la schiera 220 sia lineare, è possibile disporre la schiera 220 al di sopra del dispositivo diagnostico 100 in modo che ciascun rilevatore ottico 20 della schiera 220 abbia il rispettivo punto immagine X che giace all'interno di una corrispondente regione di rilevazione 112. La schiera 220 è dunque disposta in modo l'asse di sistema H di ciascun rilevatore ottico 20 intercetti una corrispondente regione di rilevazione 112.

In tal modo, considerato un singolo rilevatore ottico 20 della schiera 220, la corrispondente sorgente luminosa 22 genera radiazione alla prima lunghezza d'onda λ_1 , la quale incide nella corrispondente regione di rilevazione 112. Se tale regione di rilevazione 112 contiene marcatori attivati, essi emettono radiazione alla seconda lunghezza d'onda λ_2 , la quale viene ricevuta dal sensore optoelettronico 26 del rilevatore ottico considerato, come descritto in precedenza. L'intensità della radiazione alla seconda lunghezza d'onda λ_2 rilevata dal sensore

optoelettronico 26 è funzione della quantità di marcatori effettivamente attivati all'interno della corrispondente regione di rilevazione 112, ed è dunque funzione dei legami effettivamente intercorsi tra i recettori 111 disposti nella regione di rilevazione 112 ed il campione da analizzare che fluisce nel canale 110. Vantaggiosamente, al fine di incrementare la radiazione alla seconda lunghezza d'onda λ_2 ricevuta dal sensore optoelettronico 26, è possibile che lo strato compatibile 106 abbia spessore pari ad un multiplo dispari di un quarto della prima lunghezza d'onda λ_1 diviso per l'indice di rifrazione dello strato compatibile 106. Inoltre, lo strato compatibile 106 può essere trasparente sia alla prima che alla seconda lunghezza d'onda λ_1, λ_2 .

Il rivelatore ottico 20 può essere realizzato usando il procedimento di fabbricazione descritto nel seguito e rappresentato nelle figure 14-26, in cui si fa riferimento, a titolo esemplificativo, ad una schiera 220 formata da almeno un primo ed un secondo rilevatore ottico, qui indicati con 20a e 20b (figura 26).

In dettaglio, come mostrato in figura 14, si realizza, in modo di per sé noto, la piastrina 40, sovrastata dal filtro ottico 50 e ospitante almeno una prima ed una seconda regione di rilevazione 142a, 142b, nonché almeno un primo ed un secondo circuito elettronico di rilevazione

52a, 52b. Si noti che, a differenza di quanto mostrato ad esempio in figura 6, in figura 14 e nelle figure successive la piastrina 40 è orientata in modo che la prima superficie 40a funga da superficie inferiore della piastrina 40, e che la seconda superficie 40b funga da superficie superiore della piastrina 40.

In maggior dettaglio, ciascuna tra la prima e la seconda regione di rilevazione 142a, 142b ospita almeno un fotodiodo SPAD. Inoltre, la prima regione di rilevazione 142a ed il primo circuito elettronico di rilevazione 52a sono disposti all'interno della piastrina 40 in modo da definire una prima area A_1 , al cui interno non si estende alcuna porzione della prima regione di rilevazione 142a, né del primo circuito elettronico di rilevazione 52a. Similmente, la seconda regione di rilevazione 142b ed il secondo circuito elettronico di rilevazione 52b sono disposti all'interno della piastrina 40 in modo da definire una seconda area A_2 , al cui interno non si estende alcuna porzione della seconda regione di rilevazione 142b, né del secondo circuito elettronico di rilevazione 52b.

Successivamente (figura 15), si rimuovono selettivamente porzioni del filtro ottico 50 e della piastrina 40, ad esempio mediante impiego della cosiddetta tecnologia delle vie attraverso il silicio, al fine di formare una prima ed una seconda apertura 35a, 35b. In

particolare, la prima e la seconda apertura 35a, 35b sono formate all'interno, rispettivamente, della prima e della seconda area A_1 , A_2 , in maniera tale da non danneggiare né la prima né la seconda regione di rilevazione 142a, 142b, né il primo né il secondo circuito elettronico di rilevazione 52a, 52b. Per semplicità di visualizzazione, nelle figure successive il primo ed il secondo circuito elettronico di rilevazione 52a, 52b non sono più mostrati.

In seguito (figura 16), viene formato un primo strato dielettrico 200 al di sopra del filtro ottico 50, con cui è a contatto diretto; il primo strato dielettrico 200 è dunque disposto al di sopra della superficie superiore 40b. Inoltre, il primo strato dielettrico 200 può essere formato, ad esempio, di ossido di silicio SiO_2 e può essere realizzato mediante tecniche di deposizione chimica da fase vapore ("chemical vapor deposition", CVD), oppure mediante "sputtering", oppure ancora mediante le cosiddette tecniche di rivestimento mediante rotazione ("spin-coating").

Successivamente (figura 17), si effettua un attacco ("etching") del primo strato dielettrico 200, al fine di formare una terza apertura 201, la quale si estende attraverso l'intero spessore del primo strato dielettrico 200, fino a scoprire parte del filtro ottico 50. A titolo esemplificativo, l'attacco può essere un attacco al plasma, oppure un attacco umido ("wet").

In seguito (figura 18), si forma un primo strato conduttivo 202 al di sopra di, ed in contatto diretto con, il primo strato dielettrico 200, ad esempio mediante "sputtering" di particelle metalliche. In particolare, il primo strato conduttivo 202 viene formato in modo da non riempire completamente la terza apertura 201, bensì in modo da rivestirne le pareti laterali, nonché il fondo, cioè la porzione delimitata del filtro ottico 50.

Successivamente (figura 19), si rimuovono selettivamente porzioni del primo strato conduttivo 202, ad esempio mediante impiego di tecniche di fotolitografia, al fine di formare una quarta ed una quinta apertura 205a, 205b, le quali si estendono attraverso l'intero spessore del primo strato conduttivo 202 e sono rispettivamente allineate verticalmente alla prima ed alla seconda apertura 35a, 35b. In particolare, la quarta e la quinta apertura 205a, 205b non si estendono attraverso il primo strato dielettrico 200.

In seguito (figura 20), si forma un secondo strato dielettrico 206, formato ad esempio da ossido silicio SiO_2 e disposto al di sopra del, e a contatto diretto con, il primo strato conduttivo 202. In particolare, il secondo strato dielettrico 206 può essere formato mediante, ad esempio, deposizione chimica da fase vapore. Inoltre, il secondo strato dielettrico 206 può estendersi all'interno

della terza, della quarta e della quinta apertura 201, 205a, 205b, fino a riempirle completamente, come mostrato in figura 20. E' tuttavia possibile che il secondo strato dielettrico 206 non riempia completamente, ad esempio, la terza apertura 201. In pratica, il primo ed il secondo strato dielettrico 200, 206 formano la regione dielettrica 66.

Successivamente (figura 21), si effettua un attacco ("etching") del secondo strato dielettrico 206, al fine di rimuovere selettivamente una porzione di esso e formare la trincea 80. In particolare, indicando con 206a la superficie superiore del secondo strato dielettrico 206, la trincea 80 si estende a partire dalla superficie superiore 206a del secondo strato dielettrico 206, fino al filtro ottico 50. Inoltre, la trincea 80 occupa, tra l'altro, lo spazio precedentemente occupato dalla terza apertura 201. Ancora, indicando con 202a una prima porzione del primo strato conduttivo 202 disposta a contatto diretto con il filtro ottico 50, e con 202v una seconda porzione del primo strato conduttivo 202 disposta verticalmente, la trincea 80 è rivestita internamente dalla prima e dalla seconda porzione 202a, 202v del primo strato conduttivo 202. A titolo esemplificativo, l'attacco per formare la trincea 80 può essere un attacco al plasma, oppure un attacco umido ("wet").

In seguito (figura 22), si forma un secondo strato conduttivo 210, ad esempio mediante "sputtering" di particelle metalliche.

In particolare, il secondo strato conduttivo 210 viene formato al di sopra della superficie superiore 206a del secondo strato dielettrico 206, con cui è in contatto diretto. Inoltre, il secondo strato conduttivo 210 riveste internamente la trincea 80, formando, insieme al primo strato conduttivo 202, il rivestimento opaco 82.

Successivamente (figura 23), si rimuove selettivamente, ad esempio mediante impiego di tecniche di fotolitografia, una porzione di secondo strato conduttivo 210 disposta al di sopra della superficie superiore 206a del secondo strato dielettrico 206, e dunque al di sopra della quarta e della quinta apertura 205a, 205b.

In seguito (figura 24), si effettua un attacco isotropo del secondo strato dielettrico 206, a partire dalla superficie superiore 206a del medesimo, ad esempio mediante impiego di acido fluoridrico HF. In tal modo, la superficie superiore 206a del secondo strato dielettrico 206 assume una curvatura sferica sia al di sopra della quarta che della quinta apertura 205a, 205b, definendo così una prima ed una seconda concavità 209a, 209b.

Si esegue quindi (figura 25) una deposizione di ossido di antimonio Sb_2O_3 al di sopra del secondo strato

dielettrico 206, all'interno della prima e della seconda concavità 209a, 209b, ed una successiva lappatura chimico-meccanica ("chemical-mechanical polishing"), al fine di formare due seconde lenti 32.

In modo di per sé noto, si realizzano quindi (figura 26) due prime lenti 24 e due regioni trasparenti 47, ed infine si predispongono le sorgenti luminose, formando così il primo ed il secondo rilevatore ottico 20a, 20b. In particolare, sebbene non mostrato, è possibile predisporre un'ulteriore piastrina, al cui interno sono formate almeno una prima ed una seconda sorgente luminosa, ed accoppiare tale ulteriore piastrina alla piastrina 40, ad esempio mediante tecniche note come "wafer-bonding".

I vantaggi che il presente rilevatore ottico consente di ottenere emergono chiaramente dalla descrizione precedente. In particolare, esso si caratterizza per un ingombro limitato e per la conseguente facilità di essere integrato in una schiera di dimensioni ridotte, consentendo di parallelizzare le operazioni di analisi di un saggio.

Risulta infine evidente che ai presenti rilevatore ottico 20, schiera 220 e procedimento di fabbricazione possono essere apportate modifiche e varianti, senza uscire dall'ambito della presente invenzione.

Ad esempio, la regione dielettrica 66, e conseguentemente il primo ed il secondo strato dielettrico

200, 206, possono essere formati di materiale plastico quale ad esempio policarbonato, oppure polietilene, oppure polidimetilsilossano (PDMS). In tal caso, al fine di formare la seconda lente 32, invece di effettuare un attacco isotropo del secondo strato dielettrico 206 (figura 24), è possibile effettuare una goffratura a caldo ("hot embossing"), al di sopra della temperatura di deformazione del materiale plastico formante il secondo strato dielettrico 206.

Inoltre, invece dei fotodiodi SPAD 42, il sensore optoelettronico 26 può comprendere fotorilevatori di tipo differente. Ad esempio, il sensore optoelettronico 26 può essere formato da un dispositivo ad accoppiamento di carica ("charge-coupled device").

Per quanto concerne la prima lente 24, essa può non essere a contatto diretto con il sensore optoelettronico 26. Inoltre, il rivestimento opaco 82 può essere formato, invece che di materiale metallico, di materiale plastico opaco alla prima ed alla seconda lunghezza d'onda λ_1 , λ_2 .

E' infine possibile che la prima e/o la seconda lente 24, 32 siano formate da regioni di materiale polimerico e siano meccanicamente accoppiate a corrispondenti regioni di materiale piezoelettrico, le quali, se sottoposte a tensioni, modificano le proprie forme geometriche. In particolare, le regioni di materiale polimerico possono

essere accoppiate meccanicamente alle regioni di materiale piezoelettrico in maniera tale per cui modificazioni delle forme geometriche delle regioni di materiale piezoelettrico inducono corrispondenti modifiche delle forme geometriche delle regioni di materiale polimerico, ed in particolare inducono modifiche di raggi di curvatura delle regioni di materiale polimerico. Pertanto, la prima e/o la seconda lente 24, 32 hanno raggi di curvatura variabili in modo controllabile elettronicamente.

RIVENDICAZIONI

1. Rilevatore ottico confocale comprendente:

- una sorgente luminosa (22) configurata per generare un primo fascio ottico (B_1) lungo un asse (H);

- un sensore optoelettronico (26);

- un dispositivo ottico focalizzatore (32;64) configurato per ricevere e focalizzare il primo fascio ottico;

- un foro (30) configurato per ricevere il primo fascio ottico ed interposto tra il sensore optoelettronico ed il dispositivo ottico focalizzatore;

caratterizzato dal fatto che il sensore optoelettronico è interposto tra la sorgente luminosa ed il foro, ed inoltre il sensore optoelettronico ed il dispositivo ottico focalizzatore sono allineati lungo l'asse.

2. Rilevatore ottico confocale secondo la rivendicazione 1, in cui in cui il foro (30) ha un centro (CP) disposto lungo l'asse (H), ed in cui il foro ed il dispositivo focalizzatore (32;64) sono configurati in maniera tale per cui detto centro è un punto coniugato di un punto immagine (X) rispetto al dispositivo ottico focalizzatore.

3. Rilevatore ottico confocale secondo la rivendicazione 2, in cui il sensore optoelettronico (26) è configurato per essere attraversato dal primo fascio ottico (B_1), e comprendente inoltre uno stadio di prima focalizzazione (24)

interposto tra la sorgente luminosa (22) ed il foro (30) e configurato per focalizzare il primo fascio ottico nel centro del foro, il dispositivo ottico focalizzatore (32;64) essendo inoltre configurato in maniera tale per cui il primo fascio ottico, dopo aver attraversato il foro, viene focalizzato nel punto immagine (X); ed in cui il foro ed il dispositivo ottico focalizzatore sono inoltre configurati in maniera tale da dirigere sul sensore optoelettronico un secondo fascio ottico (B_2) generato da un elemento da analizzare (S) posto nel punto immagine.

4. Rilevatore ottico confocale secondo la rivendicazione 3, in cui il foro (30) ed il dispositivo ottico focalizzatore (32;64) sono inoltre configurati in maniera tale da dirigere il secondo fascio ottico (B_2) lungo detto asse (H), in direzione opposta rispetto al primo fascio ottico (B_1).

5. Rilevatore ottico confocale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 4, in cui il sensore elettronico (26) è formato all'interno di una piastrina (40) avente una prima ed una seconda superficie (40a,40b) e comprende una regione trasparente (47) estendentesi tra la prima e la seconda superficie (40a, 40b) e trasparente al primo fascio ottico (B_1).

6. Rilevatore ottico confocale secondo la rivendicazione 5, in cui il sensore optoelettronico (26), il dispositivo ottico focalizzatore (32;64) ed il foro (30) sono formati in

modo monolitico.

7. Rilevatore ottico confocale secondo la rivendicazione 6, comprendente inoltre una regione dielettrica (66) estendentesi tra il sensore optoelettronico (26) ed il dispositivo ottico focalizzatore (32;64), il foro (30) essendo disposto all'interno della regione dielettrica.

8. Schiera (220) di rilevatori ottici (20) comprendente una pluralità di rilevatori ottici confocali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 7.

9. Schiera (220) di rilevatori ottici secondo la rivendicazione 8 quando dipendente dalla rivendicazione 7, in cui i sensori optoelettronici (26) dei rilevatori ottici (20) sono formati tutti all'interno della piastrina (40), e comprendente almeno una trincea (80) rivestita internamente di un rivestimento opaco (82) ed interposta tra le regioni dielettriche (66) di due rilevatori ottici adiacenti.

10. Sistema di diagnosi comprendente un dispositivo diagnostico microfluidico (100) ed una schiera (220) di rilevatori ottici (20) secondo la rivendicazione 8 o 9, in cui il dispositivo diagnostico microfluidico comprende:

- un substrato (104);
- uno strato compatibile (106) formato al di sopra del substrato;
- uno strato strutturale (108) formato al di sopra dello strato compatibile;

- un canale (110) formato nello strato strutturale e limitato inferiormente dallo strato compatibile;

- uno strato di copertura (118) di materiale trasparente al primo fascio ottico (B_1) e sigillante superiormente il canale; e

- una pluralità di regioni di rilevamento (112) alloggiate all'interno del canale e comprendenti molecole recettrici (111) atte a rilevare molecole bersaglio (MB);

e in cui la schiera ed il dispositivo diagnostico sono disposti in maniera tale per cui ciascuno tra i punti immagine (X) dei rilevatori ottici della schiera si trova all'interno di una corrispondente regione di rilevamento.

11. Sistema optoelettronico di analisi (500) comprendente:

- un'unità di elaborazione (520);

- una schiera (220) di rilevatori ottici (20) secondo la rivendicazione 8 o 9, accoppiata all'unità di elaborazione (520);

- un alimentatore (510) accoppiato a detta unità di elaborazione (520) e a detta schiera di rilevatori ottici.

12. Procedimento per la fabbricazione di un rilevatore ottico confocale, comprendente le fasi di:

- predisporre una sorgente luminosa (22) configurata per generare un primo fascio ottico (B_1) lungo un asse (H);

- predisporre un sensore optoelettronico (26);

- predisporre un dispositivo ottico focalizzatore (32;64) configurato per ricevere e focalizzare il primo fascio ottico;

- predisporre un foro (30) configurato per ricevere il primo fascio ottico ed interposto tra il sensore optoelettronico ed il dispositivo ottico focalizzatore;

caratterizzato dal fatto di comprendere le fasi di interporre il sensore optoelettronico tra la sorgente luminosa ed il foro, ed allineare il sensore optoelettronico ed il dispositivo ottico focalizzatore lungo l'asse.

13. Procedimento di fabbricazione secondo la rivendicazione 12, in cui la fase di predisporre un sensore optoelettronico (26) include le fasi di:

- formare, all'interno di una piastrina (40) avente una superficie superiore (40b) e una superficie inferiore (40a), una regione di rilevazione (142a) comprendente almeno un fotorilevatore (42) ed un primo circuito elettronico di rilevazione (52a), la prima regione di rilevazione ed il primo circuito elettronico di rilevazione delimitando una prima area (A_1) della piastrina;

- rimuovere selettivamente una porzione della prima area, formando un'apertura di sensore (35a) attraverso la piastrina;

ed in cui la fase di predisporre un foro (30) include le fasi di:

- formare un primo strato dielettrico (200) al di sopra della superficie superiore della piastrina;

- formare un primo strato conduttivo (202) al di sopra del primo strato dielettrico;

- rimuovere selettivamente una porzione del primo strato conduttivo, formando un'apertura di foro (205a) verticalmente allineata all'apertura di sensore;

ed in cui la fase di predisporre un dispositivo ottico focalizzatore (32;64) include le fasi di:

- formare un secondo strato dielettrico (206) al di sopra del primo strato conduttivo;

- formare una concavità (209a) nel secondo strato dielettrico; e

- formare il dispositivo ottico focalizzatore (32) all'interno della concavità, allineato verticalmente all'apertura di foro ed all'apertura di sensore.

14. Procedimento di fabbricazione secondo la rivendicazione 13, in cui il primo ed il secondo strato dielettrico (200,206) sono formati di ossido di silicio (SiO_2), ed in cui la fase di formare una concavità (209a) nel secondo strato dielettrico comprende effettuare un attacco isotropo del secondo strato dielettrico.

15. Procedimento di fabbricazione secondo la rivendicazione 13, in cui il primo ed il secondo strato dielettrico (200,206) sono formati di materiale plastico, ed

in cui la fase di formare una concavità (209a) nel secondo strato dielettrico comprende effettuare una goffratura a caldo del secondo strato dielettrico.

16. Procedimento di fabbricazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 15, comprendente inoltre le fasi di:

- dopo la fase di formare un secondo strato dielettrico (206) e prima della fase di formare una concavità (209a) nel secondo strato dielettrico, rimuovere selettivamente una porzione del secondo strato dielettrico, formando una trincea (80) lateralmente sfalsata rispetto all'apertura di sensore (35a) ed all'apertura di foro (205a);

- prima della fase di formare una concavità (209a) nel secondo strato dielettrico, formare un secondo strato conduttivo (210) al di sopra del secondo strato dielettrico ed all'interno della trincea, e successivamente rimuovere selettivamente una porzione del secondo strato conduttivo disposta al di sopra dell'apertura di foro.

p.i.: STMICROELECTRONICS S.R.L.

Elena CERBARO

CLAIMS

1. A confocal optical detector comprising:

- a light source (22) configured for generating a first
5 optical beam (B_1) along an axis (H);

- an optoelectronic sensor (26);

- an optical focusing device (32;64) configured for receiving
and focusing the first optical beam; and

- a hole (30), which is configured for receiving the first
10 optical beam and is arranged between the optoelectronic sensor
and the optical focusing device;

characterized in that the optoelectronic sensor is arranged
between the light source and the hole, and moreover the
optoelectronic sensor and the optical focusing device are
15 aligned along the axis.

2. The confocal optical detector according to claim 1, wherein
the hole (30) has a centre (CP) arranged along the axis (H),
and wherein the hole and the focusing device (32;64) are
20 configured in such a way that said centre is a conjugate point
of an image point (X) with respect to the optical focusing
device.

3. The confocal optical detector according to claim 2, wherein
25 the optoelectronic sensor (26) is configured for being
traversed by the first optical beam (B_1), and further
comprising a first-focusing stage (24) arranged between the
light source (22) and the hole (30) and configured for
focusing the first optical beam at the centre of the hole, the
30 optical focusing device (32;64) being moreover configured in
such a way that the first optical beam, after traversing the
hole, is focused in the image point (X); and wherein the hole
and the optical focusing device are moreover configured so as
to direct on the optoelectronic sensor a second optical beam
35 (B_2) generated by an element to be analysed (S) arranged in
the image point.

4. The confocal optical detector according to claim 3, wherein the hole (30) and the optical focusing device (32; 64) are moreover configured so to direct the second optical beam (B_2) along said axis (H), in direction opposite with respect to the first optical beam (B_1).

5. The confocal optical detector according to any one of claims 2 to 4, wherein the electronic sensor (26) is formed within a die (40) having a first surface (40a) and a second surface (40b) and comprises a transparent region (47) extending between the first surface (40a) and the second surface (40b) and transparent to the first optical beam (B_1).

6. The confocal optical detector according to claim 5, wherein the optoelectronic sensor (26), the optical focusing device (32;64), and the hole (30) are formed in a monolithic way.

7. The confocal optical detector according to claim 6, further comprising a dielectric region (66) extending between the optoelectronic sensor (26) and the optical focusing device (32;64), the hole (30) being arranged within the dielectric region.

8. An array (220) of optical detectors (20) comprising a plurality of confocal optical detectors according to any one of claims 2 to 7.

9. The array (220) of optical detectors according to claim 8 when depending upon claim 7, wherein the optoelectronic sensors (26) of the optical detectors (20) are all formed within the die (40), and comprising at least one trench (80) internally coated with an opaque coating (82) and arranged between the dielectric regions (66) of two adjacent optical detectors.

10. A diagnostic system comprising a microfluidic diagnostic device (100) and an array (220) of optical detectors (20) according to claim 8 or claim 9, wherein the microfluidic diagnostic device comprises:

- 5 - a substrate (104);
 - a compatible layer (106) formed on top of the substrate;
 - a structural layer (108) formed on top of the compatible layer;
 - a channel (110) formed in the structural layer and limited
10 at the bottom by the compatible layer;
 - a cover layer (118), which is made of a material transparent to the first optical beam (B_1) and seals the channel at the top; and
 - a plurality of detection regions (112), which are housed
15 within the channel and comprise receptive molecules (111) designed to detect target molecules (MB);
- and wherein the array and the diagnostic device are arranged in such a way that each of the image points (X) of the optical detectors of the array is located within a corresponding
20 detection region.

11. An optoelectronic system of analysis (500) comprising:

- a processing unit (520);
- an array (220) of optical detectors (20) according to claim
25 8 or Claim 9, coupled to the processing unit (520); and
- a power supply (510) coupled to said processing unit (520) and to said array of optical detectors.

12. A method for manufacturing a confocal optical detector,
30 comprising the steps of:

- providing a light source (22) configured for generating a first optical beam (B_1) along an axis (H);
- providing an optoelectronic sensor (26);
- providing an optical focusing device (32;64) configured for
35 receiving and focusing the first optical beam;
- providing a hole (30), which is configured for receiving the

first optical beam and is arranged between the optoelectronic sensor and the optical focusing device;

characterized in that it comprises the steps of setting the optoelectronic sensor between the light source and the hole,

5 and aligning the optoelectronic sensor and the optical focusing device along the axis.

13. The manufacturing method according to claim 12, wherein the step of providing an optoelectronic sensor (26) includes the steps of:

10 - forming, within a die (40) having a top surface (40b) and a bottom surface (40a), a detection region (142a) comprising at least one photodetector (42) and a first electronic detection circuit (52a), the first detection region and the first electronic detection circuit delimiting a first area (A_1) of the die; and

- selectively removing a portion of the first area to form a sensor opening (35a) through the die;

and wherein the step of providing a hole (30) includes the steps of:

20 - forming a first dielectric layer (200) on the top surface of the die;

- forming a first conductive layer (202) on top of the first dielectric layer; and

25 - selectively removing a portion of the first conductive layer to form a hole opening (205a), vertically aligned to the sensor opening;

and wherein the step of providing an optical focusing device (32;64) includes the steps of:

30 - forming a second dielectric layer (206) on top of the first conductive layer;

- forming a concavity (209a) in the second dielectric layer; and

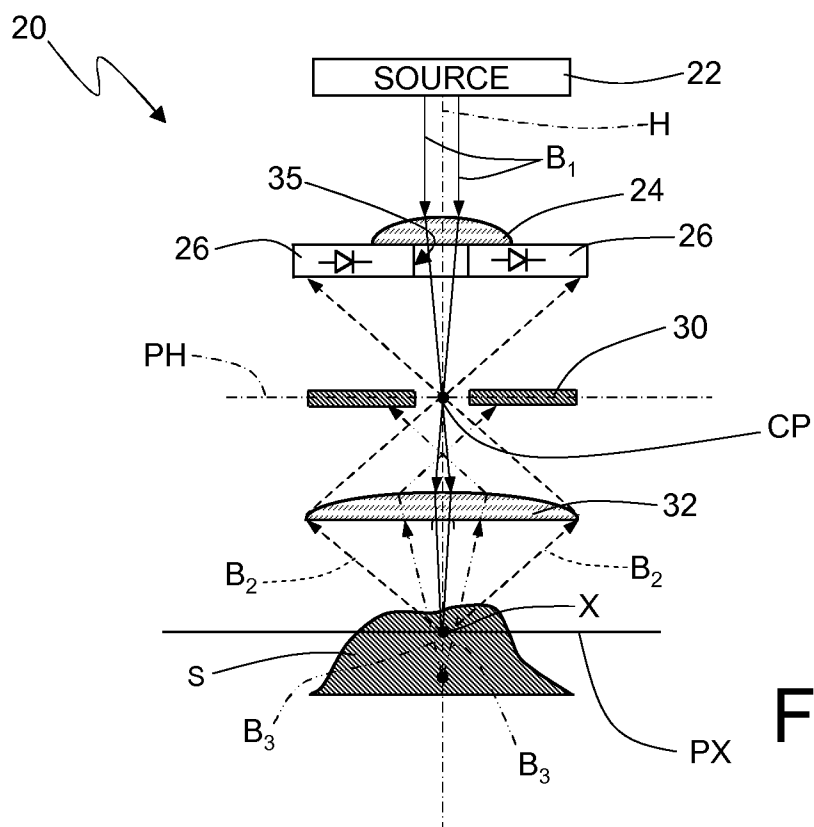
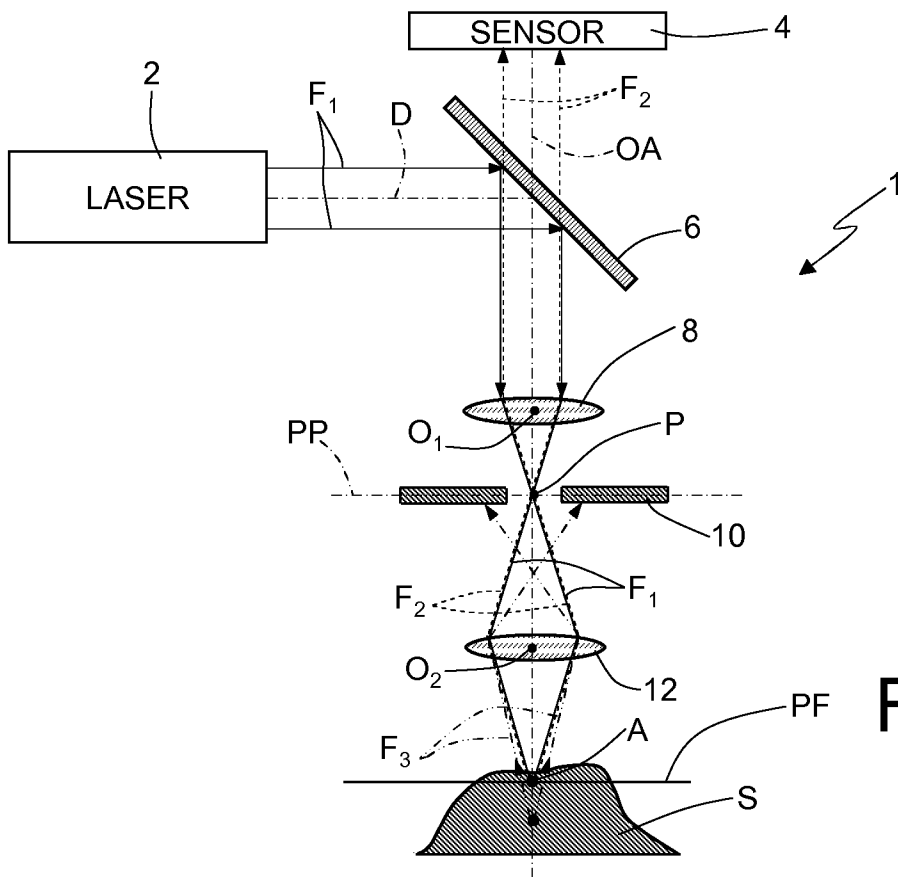
35 - forming the optical focusing device (32) within the concavity, aligned vertically to the hole opening and to the sensor opening.

14. The manufacturing method according to claim 13, wherein the first and second dielectric layers (200, 206) are made of silicon oxide (SiO_2), and wherein the step of forming a
5 concavity (209a) in the second dielectric layer comprises performing an isotropic etch of the second dielectric layer.

15. The manufacturing method according to claim 13, wherein the first and second dielectric layers (200, 206) are made of
10 plastic material, and wherein the step of forming a concavity (209a) in the second dielectric layer comprises carrying out a hot embossing of the second dielectric layer.

16. The manufacturing method according to any one of claims 12
15 to 15, further comprising the steps of:

- after the step of forming a second dielectric layer (206) and prior to the step of forming a concavity (209a) in the second dielectric layer, selectively removing a portion of the second dielectric layer, to form a trench (80) laterally
20 staggered with respect to the sensor opening (35a) and to the hole opening (205a); and
- prior to the step of forming a concavity (209a) in the second dielectric layer, forming a second conductive layer (210) on top of the second dielectric layer and within the
25 trench, and then selectively removing a portion of the second conductive layer arranged on top of the hole opening.



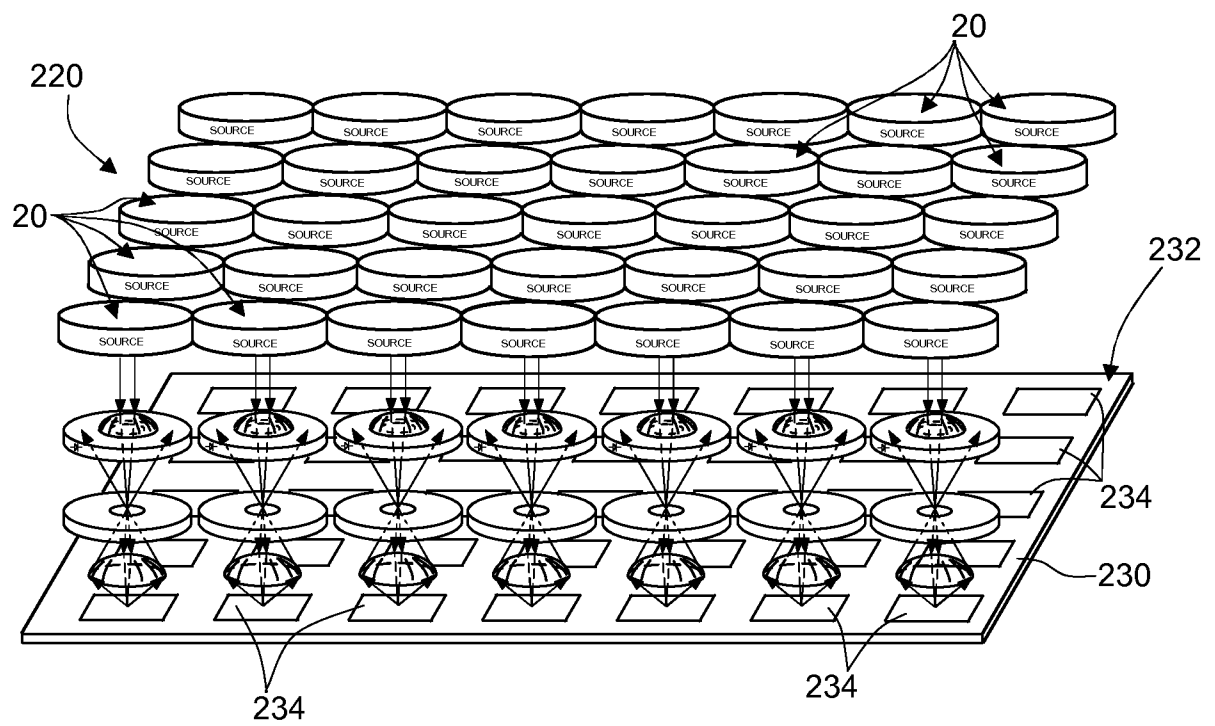


Fig.3

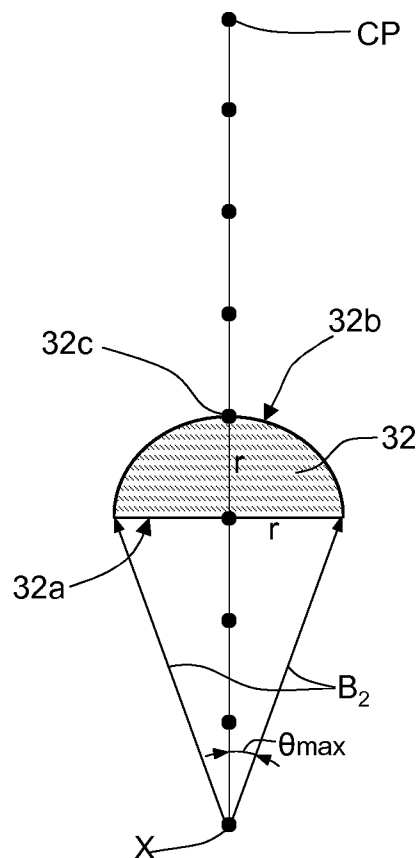


Fig.4

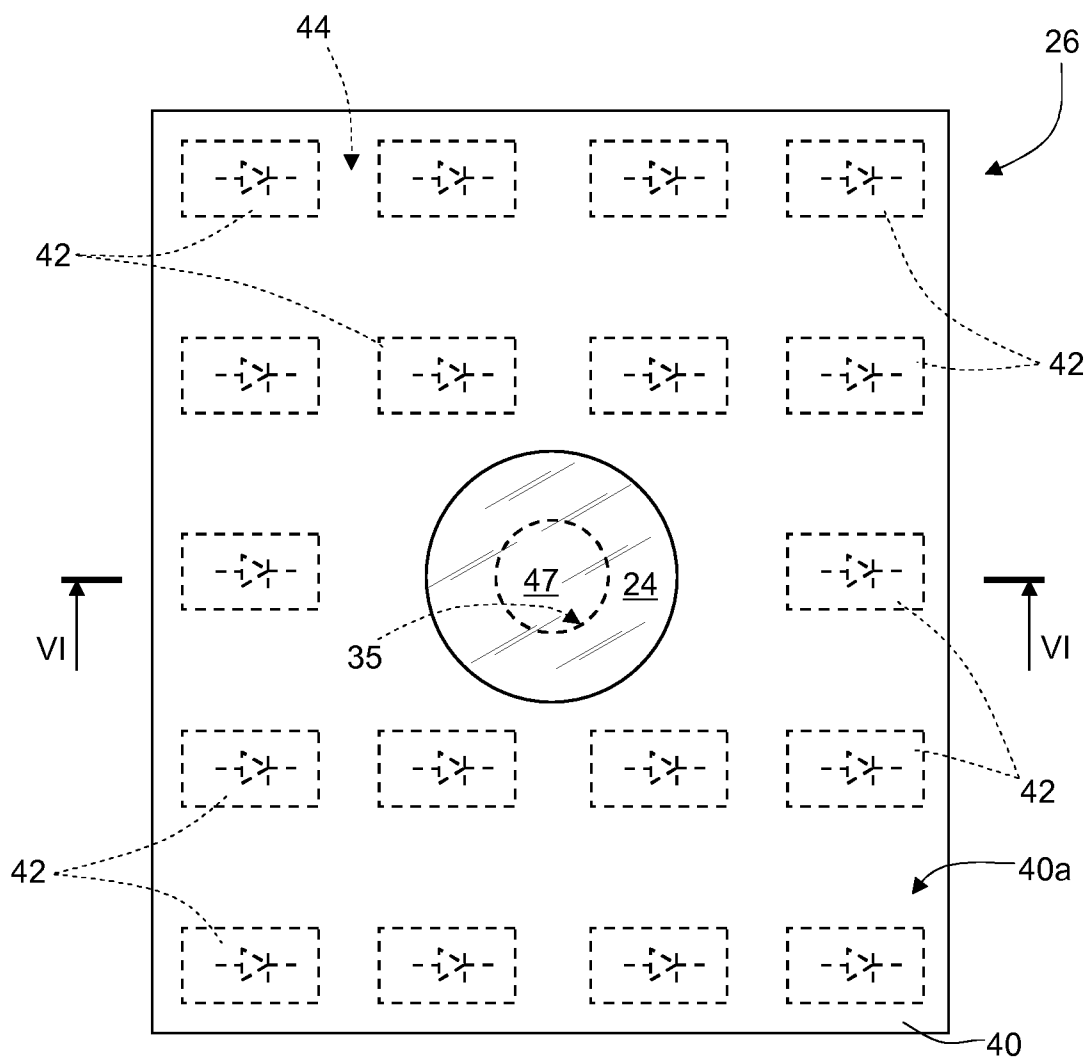


Fig.5

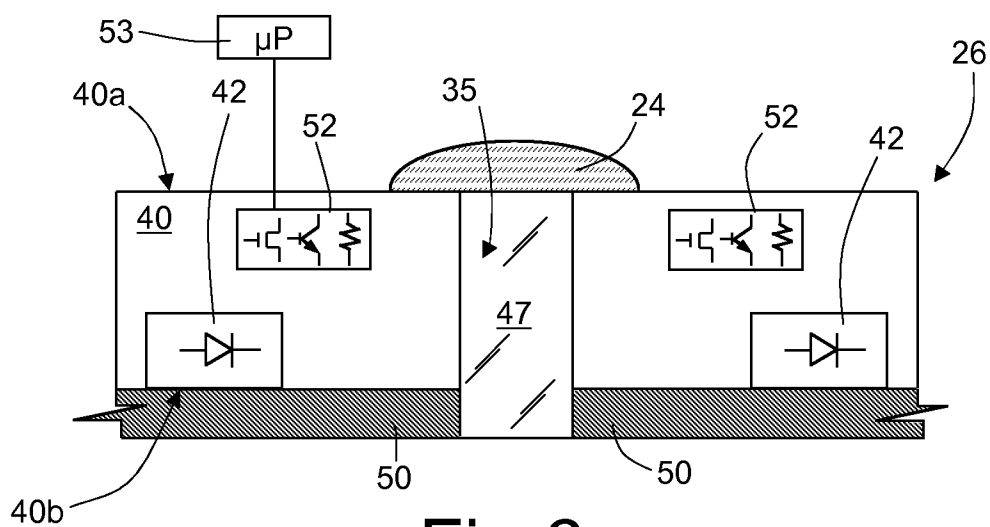


Fig.6

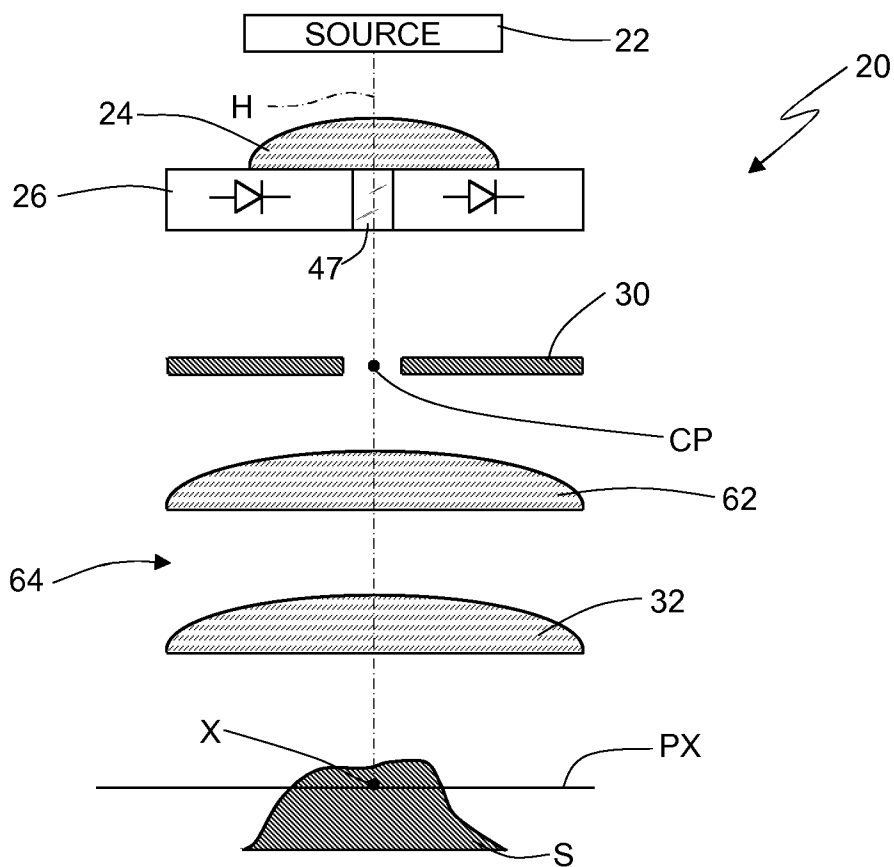


Fig.7

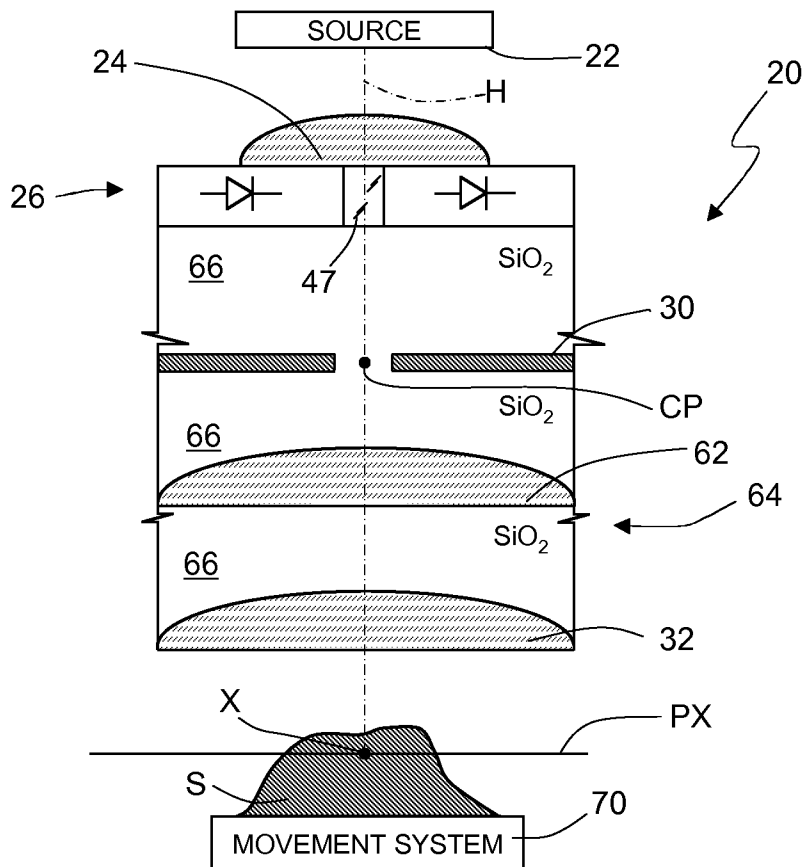


Fig.8

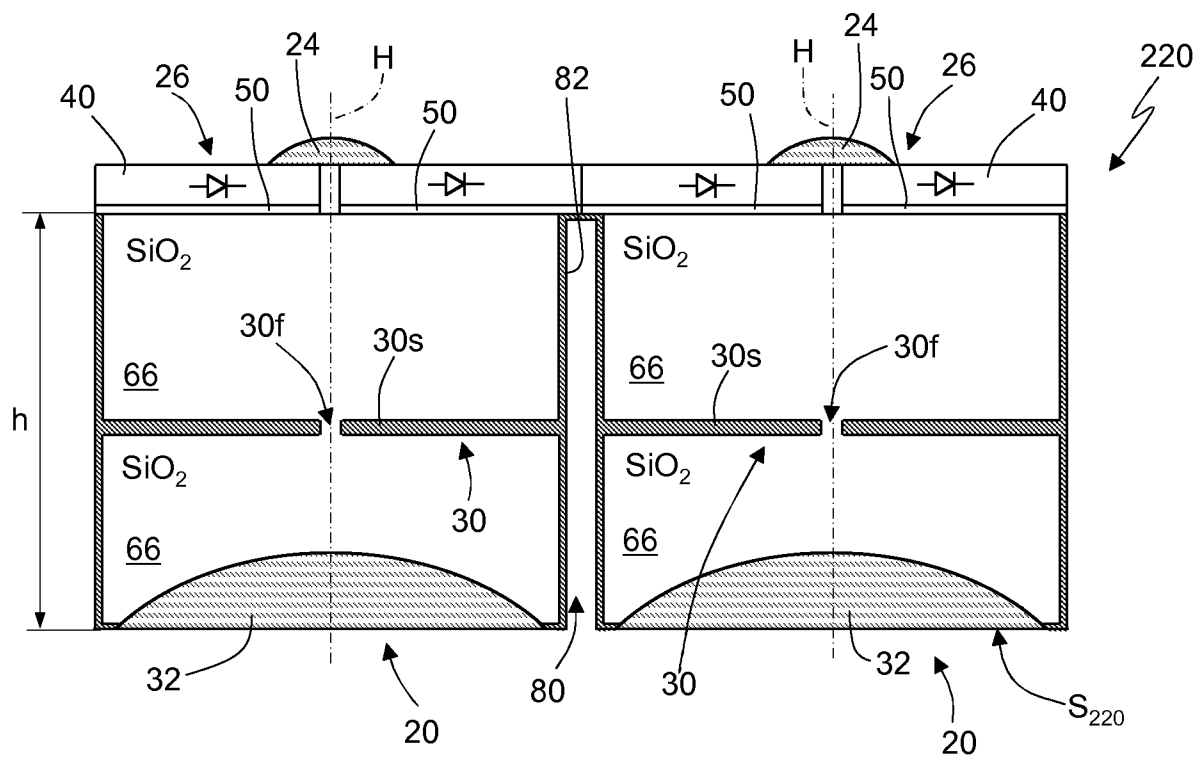


Fig.9

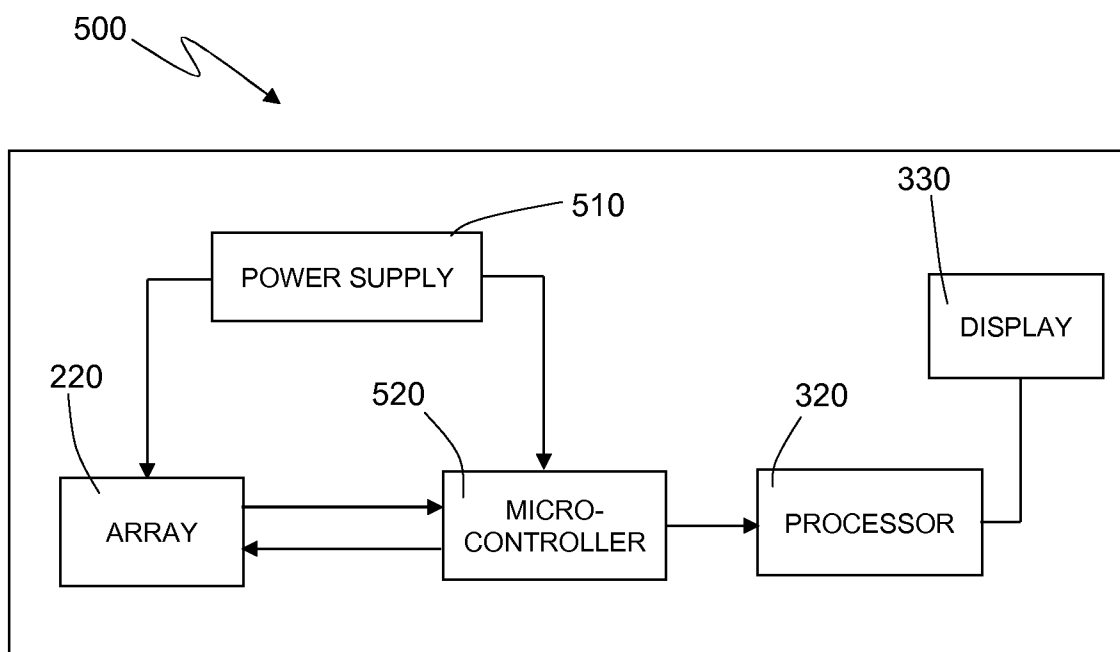


Fig.10

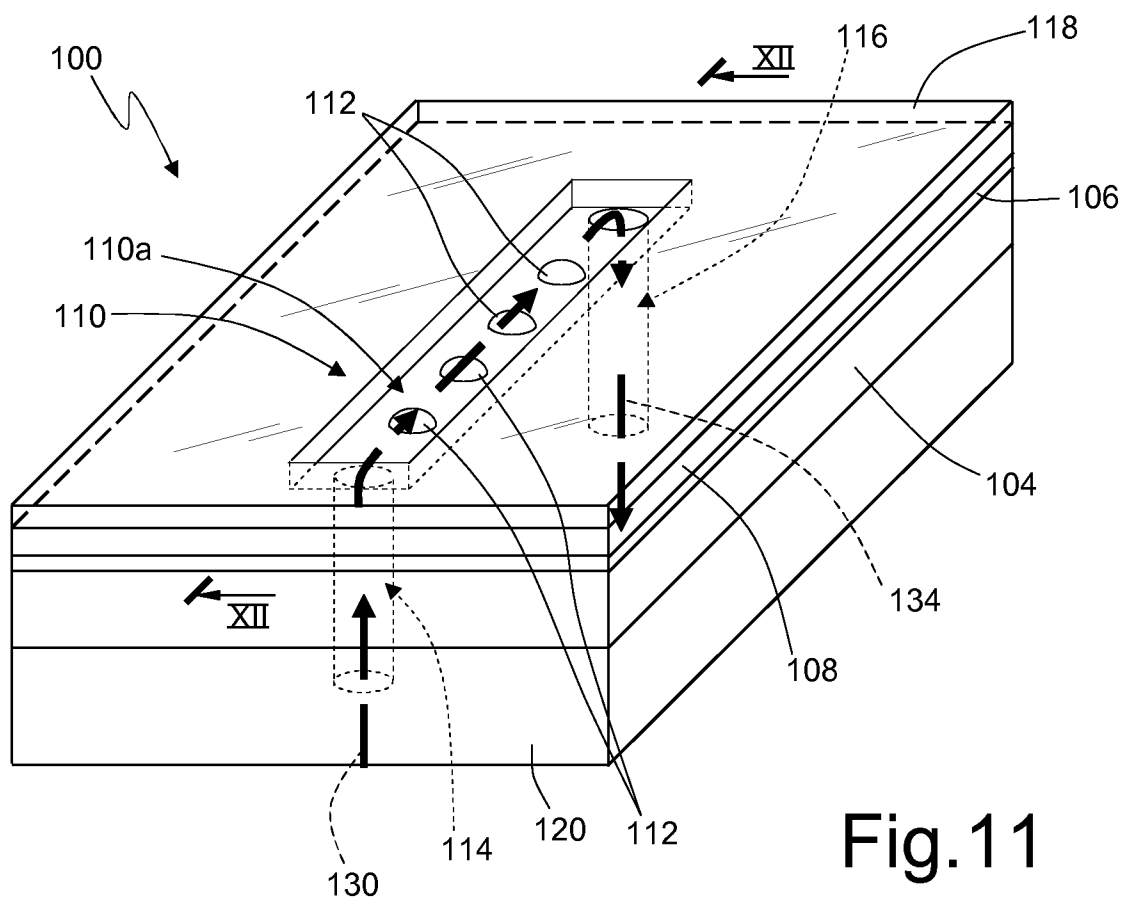


Fig.11

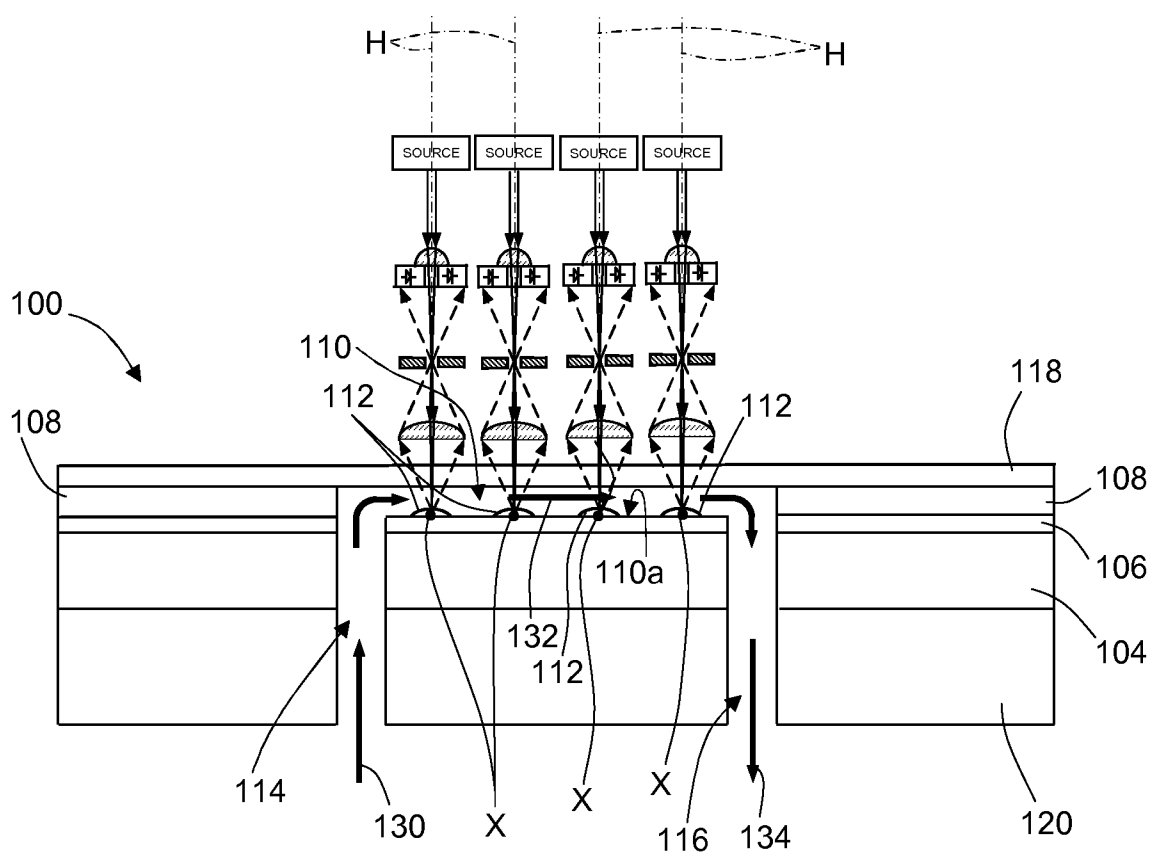


Fig.12

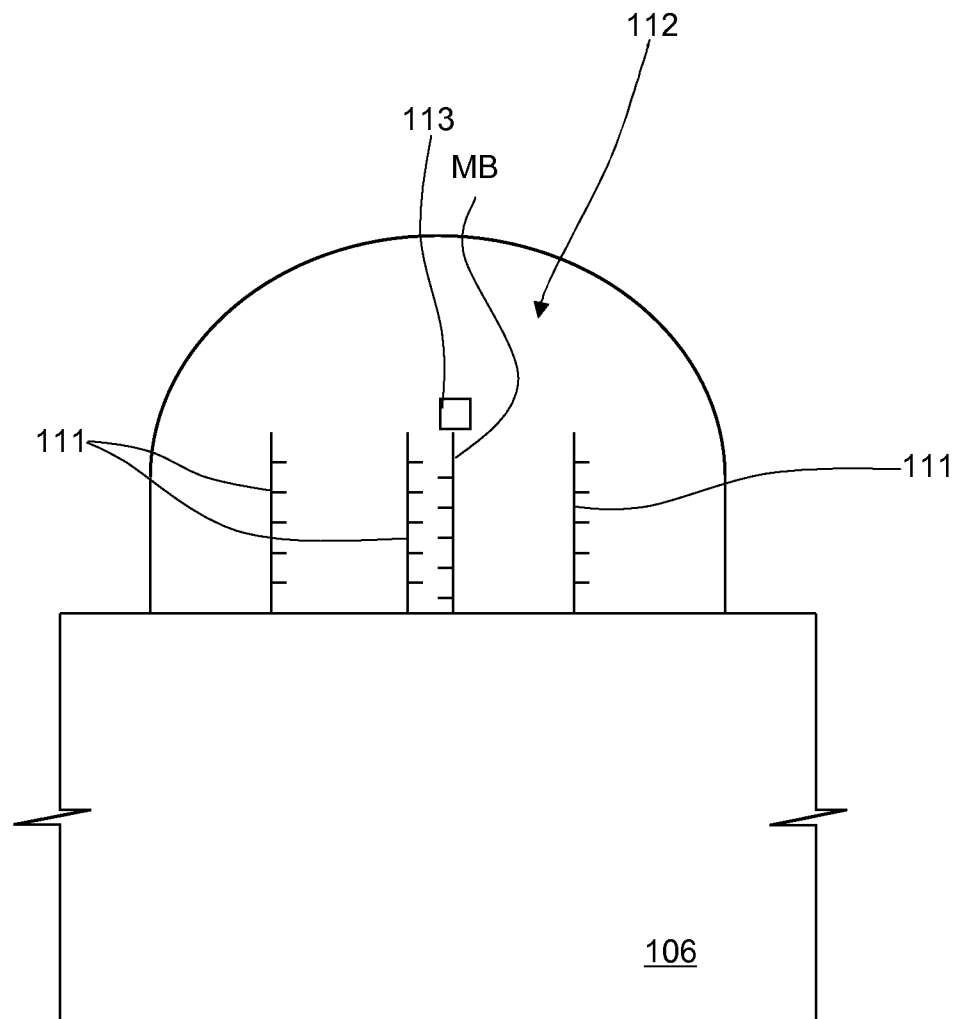


Fig.13

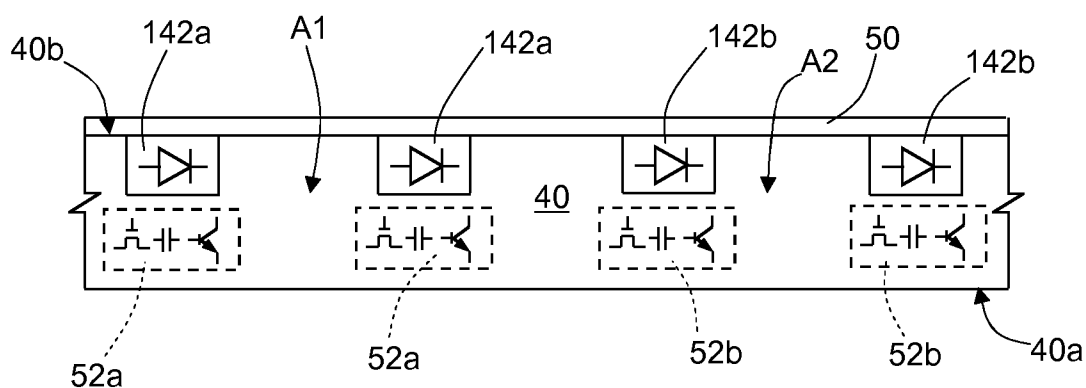


Fig. 14

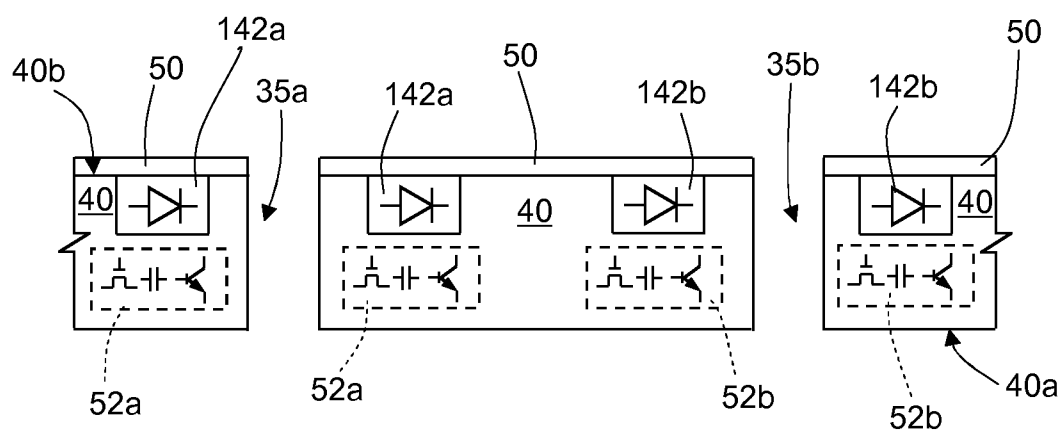


Fig. 15

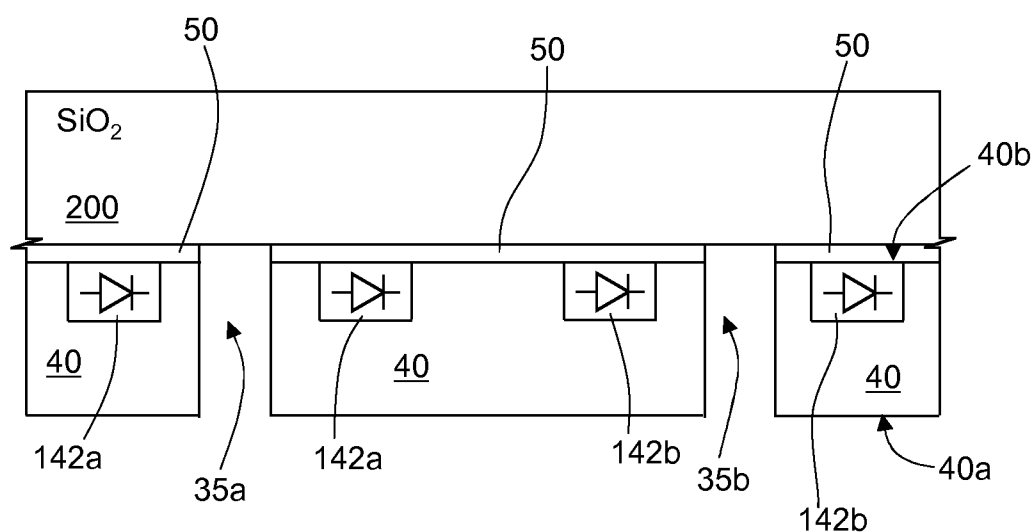


Fig. 16

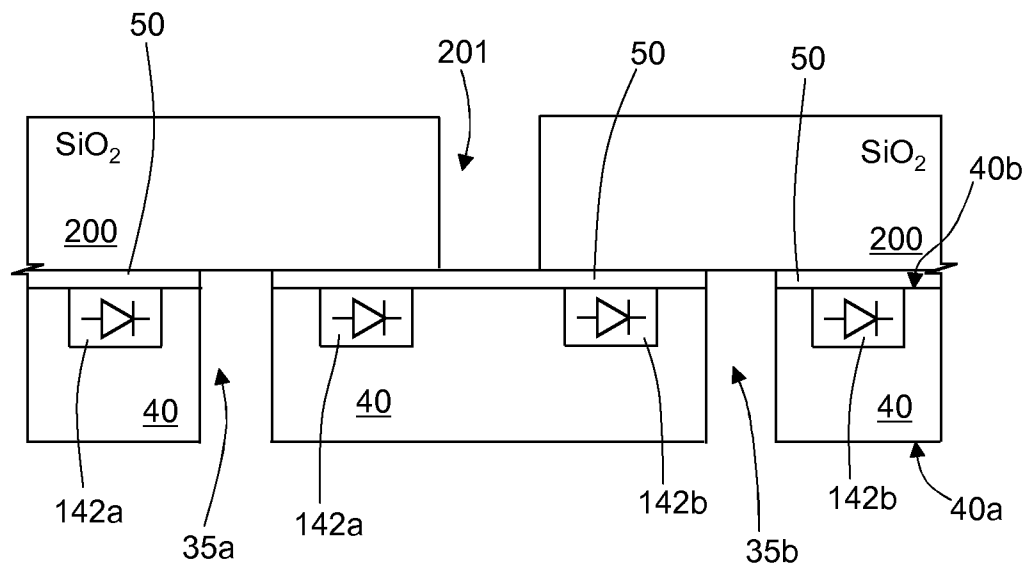


Fig.17

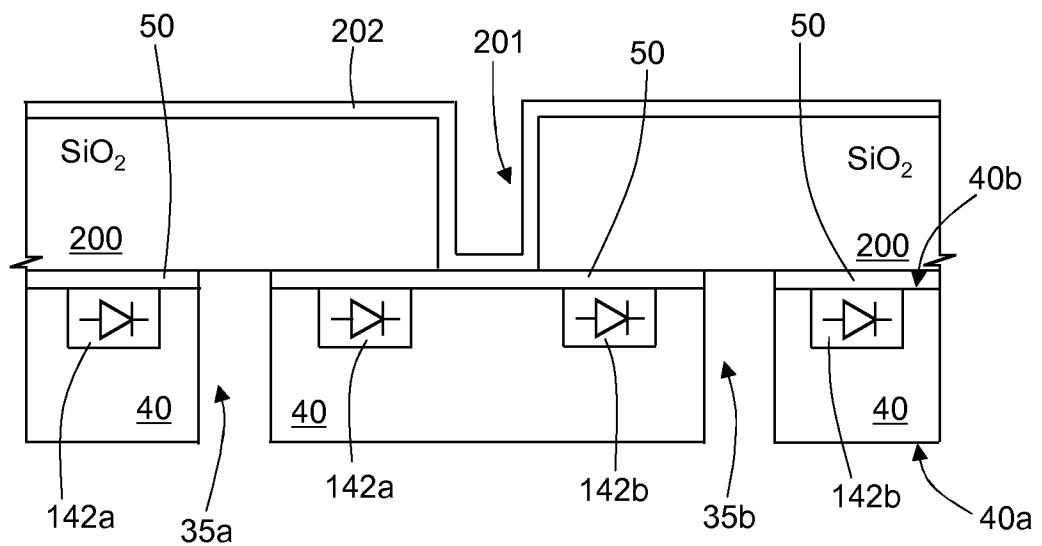


Fig.18

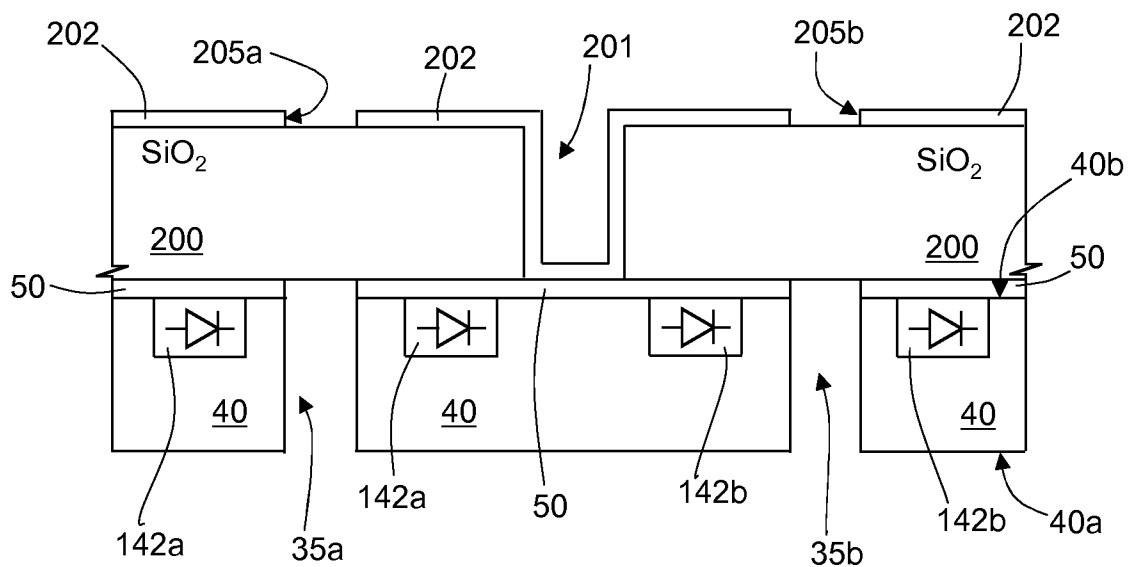


Fig.19

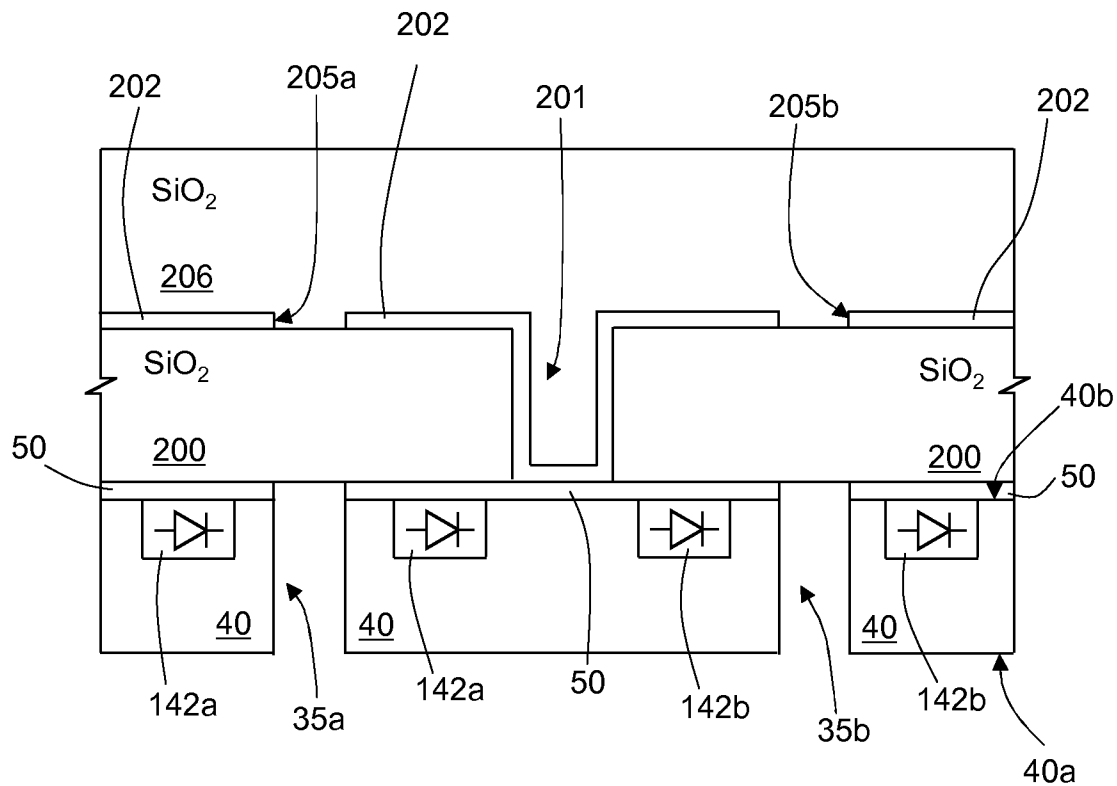
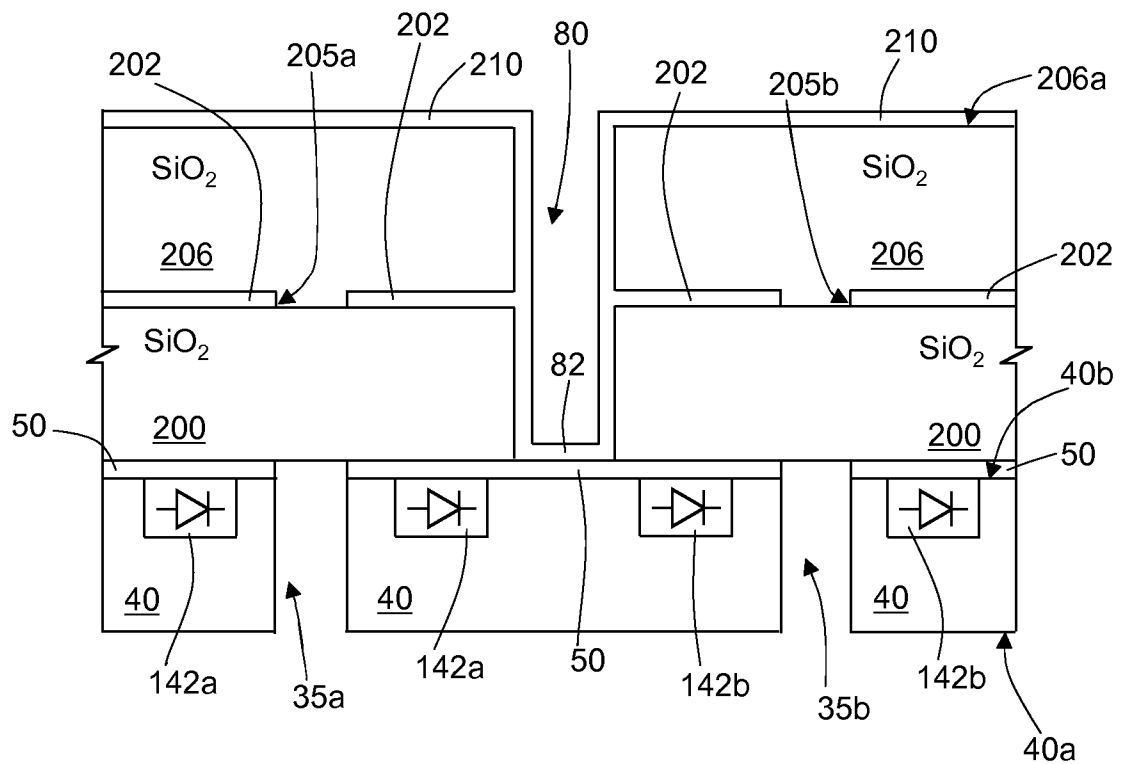
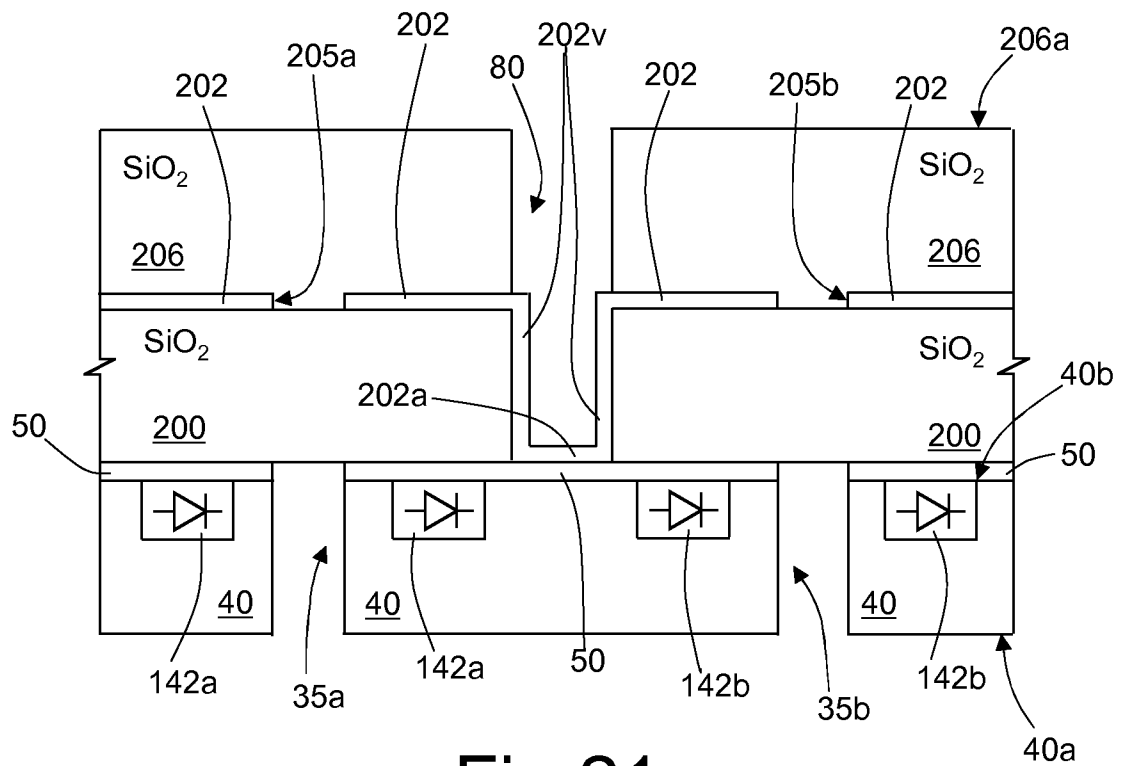
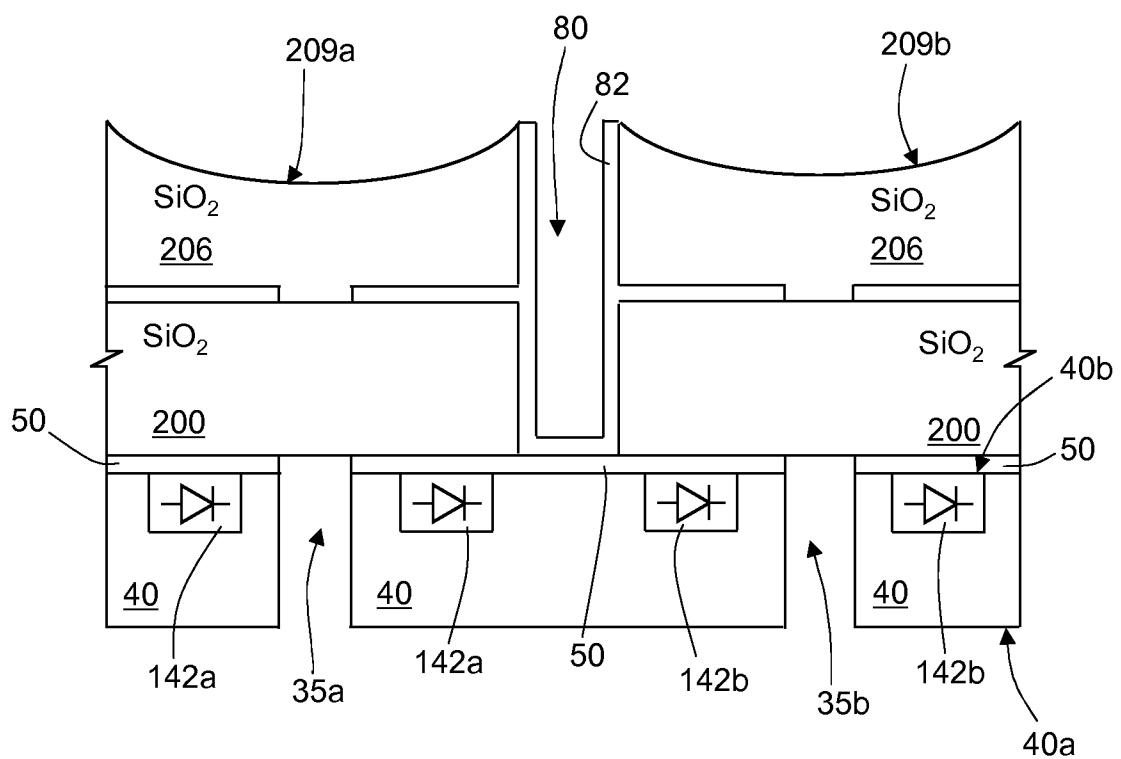
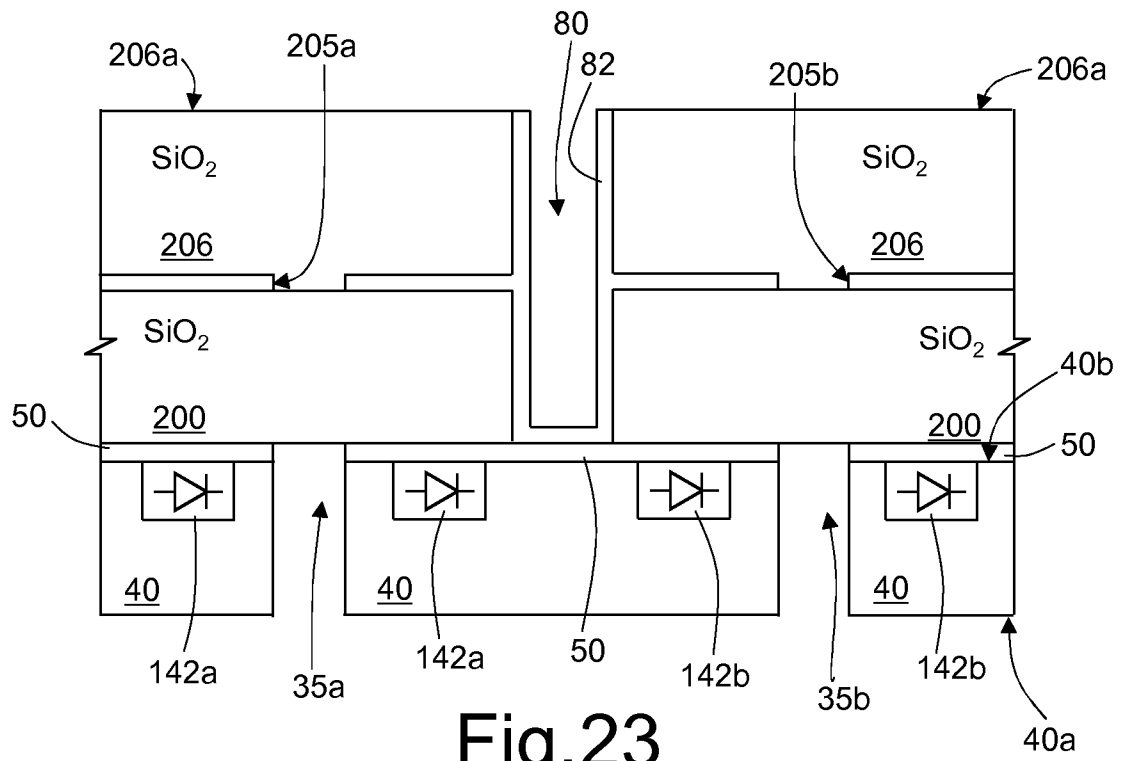


Fig.20





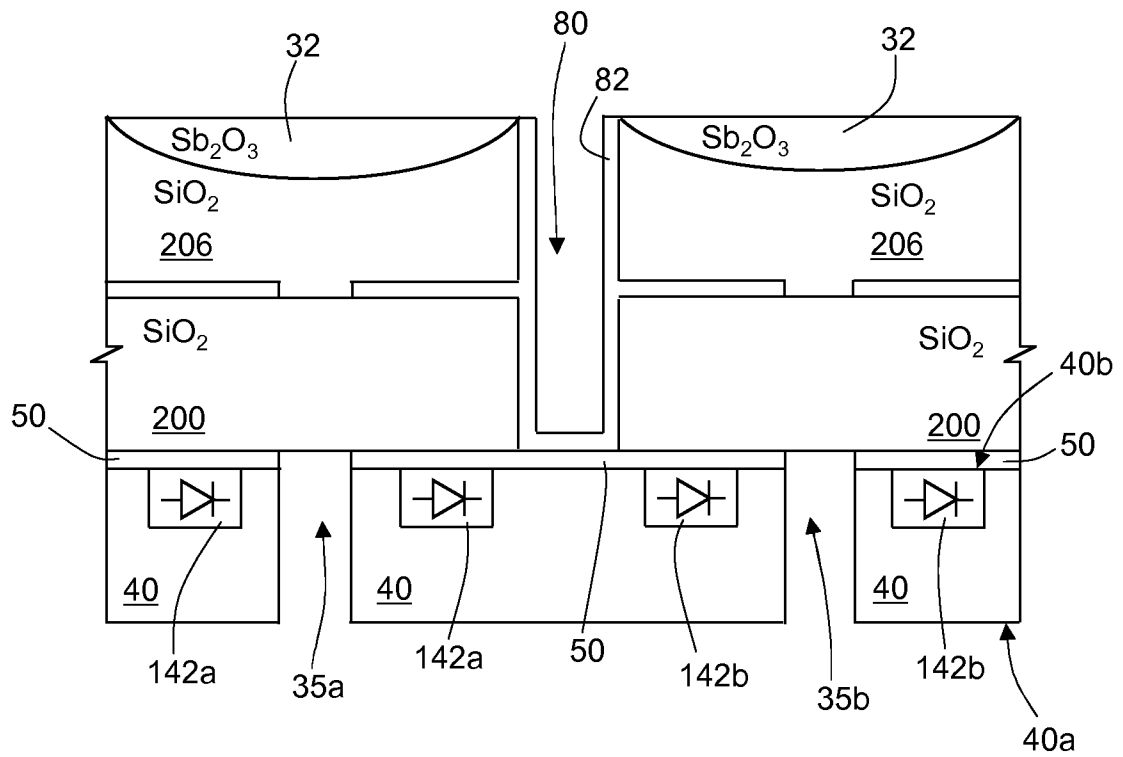


Fig.25

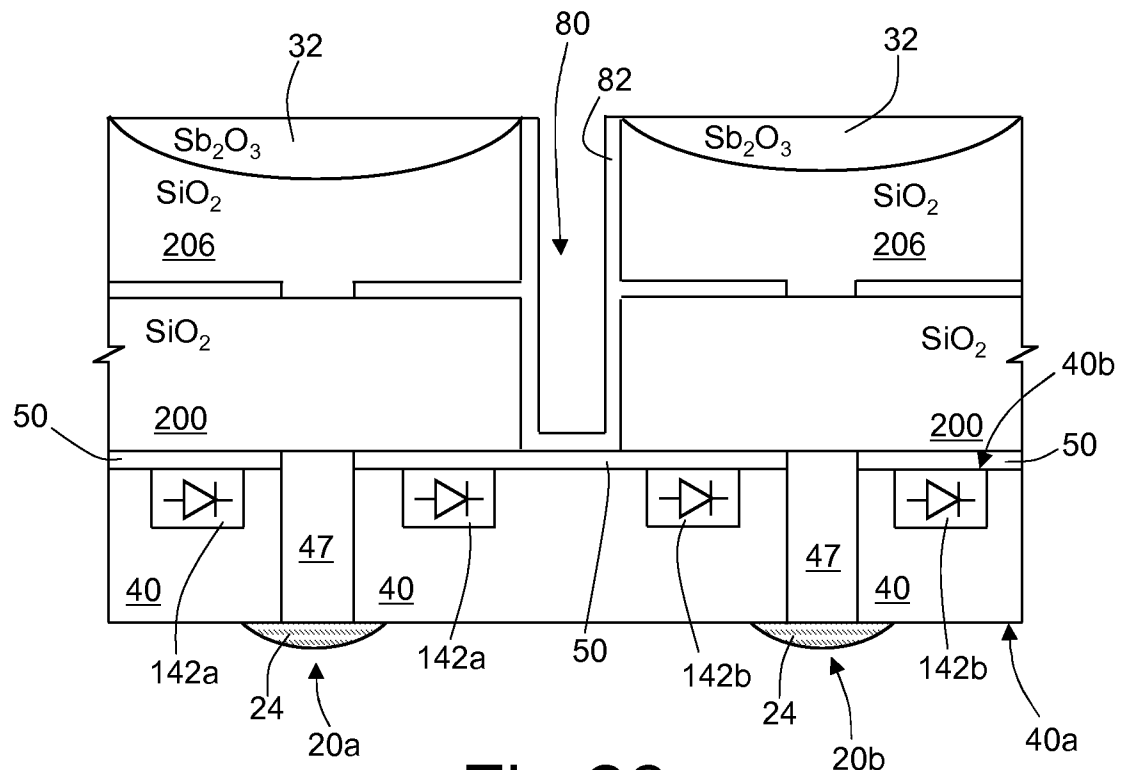


Fig.26