

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
16. August 2012 (16.08.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/107014 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 27/327 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2012/000043

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Januar 2012 (17.01.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 010 767.3
9. Februar 2011 (09.02.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH**
[DE/DE]; 52425 Jülich (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KÄTELHÖN, Enno**
[DE/DE]; Marienborngard 26, 52062 Aachen (DE).
BANZET, Marco [DE/DE]; Heinsberger Str. 53, 52511
Geilenkirchen (DE). **HOFMANN, Boris** [DE/DE];
Bongardstr. 1a, 52428 Jülich (DE). **MAYER, Dirk**

[DE/DE]; In der Fuchshöhle 53, 52428 Jülich (DE).
OFFENHÄUSSER, Andreas [DE/BE]; Landwehrring 75,
B-4731 Eynatten (BE). **WOLFRUM, Bernhard** [DE/DE];
Alter Vaalser Str. 40 b, 52074 Aachen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **FORSCHUNGSZENTRUM
JÜLICH GMBH**; Fachbereich Patente, 52425 Jülich
(DE).

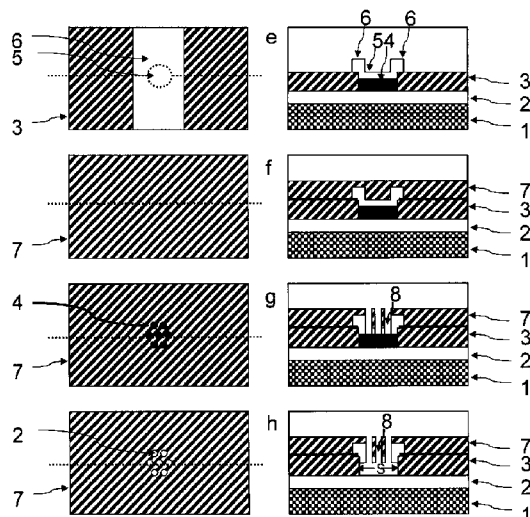
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A DEVICE FOR DETECTING AN ANALYTE AND DEVICE AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER VORRICHTUNG ZUM NACHWEIS EINES ANALYTEN
SOWIE VORRICHTUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to a method for
producing a device for detecting an analyte, comprising the
following steps: a) a first conductor track having an electrode
function is arranged on an insulating substrate, b) a first
passivation layer is arranged on the conductive track, c) the
passivation layer is opened in a locally limited area so that a
locally limited area of the conductive track is exposed, d) a
sacrificial layer is arranged in the opening on the conductive
track, e) an electrode is arranged on the sacrificial opening, f)
a second conductive track is arranged orthogonally to the first
conductive track, wherein the second conductive track
contacts the electrode, g) a second passivation layer is
arranged on the electrode and on the second conductive track,
h) the second passivation layer and the electrode are opened,
so that the sacrificial layer is exposed, i) the sacrificial layer is
removed. The invention relates further to a correspondingly
configured device and to the use thereof.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

Figur 1 (Fortsetzung)

AA

AA continuation

WO 2012/107014 A1



TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Offenbart ist ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten mit den folgenden Schritten: a) auf einem isolierenden Substrat wird eine erste Leiterbahn mit Elektrodenfunktion angeordnet, b) auf der Leiterbahn wird eine erste Passivierungsschicht angeordnet, c) die Passivierungsschicht wird lokal begrenzt geöffnet, so dass die Leiterbahn lokal begrenzt freigelegt wird, d) in die Öffnung wird eine Opferschicht auf der Leiterbahn angeordnet, e) auf die Opferschicht wird eine Elektrode angeordnet, f) eine zweite Leiterbahn wird orthogonal zur ersten Leiterbahn angeordnet, wobei die zweite Leiterbahn die Elektrode kontaktiert, g) eine zweite Passivierungsschicht wird auf der Elektrode, sowie auf der zweiten Leiterbahn angeordnet, h) die zweite Passivierungsschicht und die Elektrode wird geöffnet, so dass die Opferschicht freigelegt wird, i) die Opferschicht wird entfernt. Eine entsprechend ausgestaltete Vorrichtung und deren Verwendung sind ebenfalls offenbart.

B e s c h r e i b u n g

Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten sowie Vorrichtung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten, sowie die Vorrichtung als solche und deren Verwendung.

Zahlreiche Stoffe können elektrochemisch detektiert werden. Dabei wird eine Lösung, die einen oder mehrere der zu messenden Stoffe enthält, mittels einer Referenzelektrode auf ein definiertes Potential gebracht. Weiter wird im einfachsten Fall eine weitere Elektrode hinzugefügt, an der die Detektion stattfinden kann. Befindet sich diese Elektrode auf einem Potential, welches dazu geeignet ist, die Analyte zu oxidieren oder zu reduzieren, findet an der Elektrode eine Reaktion statt. Dabei werden die Analyten an der Elektrodenoberfläche oxidiert bzw. reduziert und erzeugen so einen Stromfluss, der an der Elektrode gemessen werden kann. Dieser Stromfluss ist proportional zu der Anzahl der umgewandelten Moleküle und erlaubt genaue Rückschlüsse auf die Konzentration der Moleküle in der Probe.

Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Glucose-Oxidase-Test, der zur klinischen Blutzuckerbestimmung eingesetzt wird. Bei diesem Test wird Glucose in einem Bioreaktor mittels des Enzyms Glucose-Oxidase zu Gluconolacton und Wasserstoffperoxid katalysiert. Die Wasserstoffperoxid Konzentration kann elektrochemisch gemessen werden. Da diese Konzentration proportional zu der von Glucose ist, kann der Glucoseanteil genau bestimmt werden.

Obwohl das Verfahren erfolgreich in zahlreichen Tests angewendet wird, birgt sie dennoch einige methodische Nachteile, die eine Verwendung in breiteren Anwendungsfeldern ausschließen. Einerseits sind der Elektrodenstrom und damit die Sensitivität des Sensors stets durch den Massentransport des Analyten zur Elektrode begrenzt. Während der Messung werden Moleküle des Analyten, die bereits an der Elektrodenoberfläche reagiert haben, diffusiv mit nativen Molekülen der Probe ersetzt. Da dieser Prozess in der Regel wesentlich langsamer abläuft als die Elektrodenreaktion, begrenzt er den Stromfluss an der Elektrode und damit auch die Sensitivität des Sensors. Andererseits können die Sensoren nur bis zu einem bestimmten Grad miniaturisiert werden. Je kleiner die Elektrodenoberfläche ist, desto weniger Moleküle können an ihr reagieren. Daher kann diese Methode nur eingeschränkt in Lab-on-a-

Chip Anwendungen eingesetzt werden. Außerdem ist die Packungsdichte dieser Sensoren auf einem Chip begrenzt, da jeder Sensor durch eine eigene Leiterbahn kontaktiert werden muss.

Diese Probleme lassen sich zum Teil durch die Methode der wechselseitigen Reduktion und Oxidation des Analyten, im Weiteren kurz auch Redox-Cycling-Verfahren genannt, lösen. Bei diesem Ansatz wird dem oben beschriebenen Messaufbau eine zweite Elektrode hinzugefügt, die sich in unmittelbarer Nähe zur ersten Elektrode befindet. Während der Messung wird eine Elektrode auf ein oxidierendes Potential und die andere auf ein reduzierendes Potential gelegt. So reagieren einzelne Moleküle wiederholt an den Elektroden und erzeugen einen stetigen Stromfluss zwischen den Elektroden, der sich proportional zur Konzentration des Analyten verhält. Dieser Stromfluss ist nicht mehr durch den Massetransport des nativen Analyten zur Elektrode begrenzt, sondern nur noch durch die Diffusionsgeschwindigkeit des Analyten zwischen den Elektroden. Auf diese Weise lässt sich bei kleinen Elektrodenabständen im Nanometerbereich eine Steigerung der Sensitivität um mehrere Größenordnungen erreichen. Die Methode und der Sensor wurde in Wolfrum et al. beschrieben (B. Wolfrum, M. Zevenbergen, und S. Lemay, "Nanofluidic Redox Cycling Amplification for the Selective Detection of Catechol", *Analytical Chemistry*, Bd. 80, Nr. 4, S. 972-977, Feb. 2008). Des Weiteren zeigen Redox-Cycling Sensoren eine höhere Selektivität, da nicht alle elektrochemisch detektierbaren Moleküle an wiederholten Redox Reaktionen teilnehmen können. Geeignet für diese Detektionsmethode sind jedoch z. B. zahlreiche Neurotransmitter, wie z. B. Dopamin, Adrenalin oder Serotonin.

Aus Kätelhön et al. ist ein Herstellungsverfahren für eine Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten über Redox-Cycling bekannt (E. Kätelhön, B. Hofmann, S. G. Lemay, M. A. G. Zevenbergen, A. Offenhäusser, und B. Wolfrum, (2010). Nanocavity Redox Cycling Sensors for the Detection of Dopamine Fluctuations in Microfluidic Gradients. *Analytical Chemistry*, 82, 8502-8509). Auf einem SiO₂ Substrat wird eine erste Elektrode aus übereinander abgeschiedenem Titan, Platin und Chrom angeordnet, sodann eine dicke Chrom Opferschicht aufgebracht und hierauf eine zweite Elektrode aus übereinander abgeschiedenem Chrom Platin und Titan angeordnet. Die zweite Elektrode wird geöffnet, sodass die dicke Chrom Opferschicht für ein Ätzmittel zugänglich ist. Die genannten Titan- und Chromschichten dienen der Adhäsion der Elektrode an das Substrat bzw. an der Passivierung.

Nach Entfernung der Opferschicht ist das für das Redox-Cycling notwendige Design aus zwei übereinander angeordneten Elektroden in einer Kavität erreicht. Die Elektroden sind jeweils mit Leiterbahnen und Kontaktflächen versehen und parallel zueinander ausgerichtet. Bis zu 29 Kavitäten sind auf derartige Weise in einem Biochip angeordnet und gegen die Referenzelektrode geschaltet. Das Verfahren zum Nachweis sieht vor, den Analyten über einen mikrofluidischen Zugang aus PDMS an die Bottom- und an die Top-Elektrode heranzuführen und nach Anlegen der Spannung gegen die Testelektrode durch die Spannungsänderung nachzuweisen. Dieses Verfahren kann zur Herstellung eines Sensorfeldes mit mehreren Sensoren angewendet werden.

10 Nachteilig ist die auf diese Weise hergestellte Sensorik in Bezug auf die maximal erreichbare Ortsauflösung limitiert. Eine räumlich hoch aufgelöste elektrochemische Detektion von Analyten ist nicht möglich, da eine hohe Anzahl Messgeräte benötigt werden. Bei paralleler Datenakquise muss jeder Sensor bestehend aus den zwei Elektroden mit einem separaten Messgerät ausgelesen werden. Dies erhöht bei hoher Pixelzahl die Kosten und erschwert den
15 Aufbau einer Messapparatur erheblich. Bei einer seriellen Datenakquise hingegen werden zwar weniger Messgeräte benötigt, jeder Sensor muss jedoch dennoch separat mit einem geeigneten Schalter verbunden werden, so dass ebenfalls eine aufwendige Ausleseapparatur benötigt wird.

Ein weiterer Nachteil besteht in der Packungsdichte der Sensoren auf dem Chip, die die räumliche Auflösung des Sensors bestimmt. Mit den beschriebenen Vorrichtungen zum Redox-Cycling, ist es auf Grund der Anzahl der Leiterbahnen unmöglich die Ortsauflösung zu erhöhen. Da jeder Sensor zwei Leiterbahnen benötigt, kann bei großen Sensormatrizen nur eine niedrige Ortsauflösung erreicht werden. Eine höhere Auflösung kann daher nur bei deutlich reduzierten Pixelzahlen realisiert werden.

25 Aus Lin et al. ist bekannt, eine Elektrodenstruktur aus je zwei Elektroden schachbrettmusterartig anzuordnen. Versuche, die Vorrichtung aus Wolfrum et al. und Kätelhön et al. nach dem dort beschriebenen Verfahren schachbrettartig auszugestalten verliefen jedoch nicht erfolgversprechend.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung bereit zu
30 stellen, mit dem ein ortsauflöser und hochempfindlicher Nachweis eines Analyten gelingt.

Weiterhin ist es eine Aufgabe der Erfindung, eine entsprechend ausgestaltete Vorrichtung bereit zu stellen, mit der ein orts aufgelöster und hochsensitiver Nachweis eines Analyten ermöglicht wird. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, einen vorteilhaften Verwendungszweck für die Vorrichtung anzugeben.

- 5 Die Aufgabe wird gelöst nach dem Verfahren nach Patentanspruch 1 und der Vorrichtung sowie der Verwendung der Vorrichtung gemäß den beiden Nebenansprüchen. Vorteilhafte Ausgestaltungen hierzu ergeben sich jeweils aus den hierauf rückbezogenen Patentansprüchen.

10 Das Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten weist die nachfolgenden Schritte auf.

- 15 a) Auf einem isolierenden Substrat wird eine erste Leiterbahn mit Elektrodenfunktion angeordnet. Die Leiterbahn ist entsprechend linienförmig auf dem Substrat angeordnet. Die Leiterbahn besteht vorteilhaft aus einem Material wie Gold, Platin und dergleichen. Selbstverständlich können eine Vielzahl an ersten Leiterbahnen gleichzeitig angeordnet werden. Die erste Leiterbahn und möglicherweise darunter und darüber angeordnete Adhäsionsschichten zur Befestigung der ersten Leiterbahn an das Substrat und an die Passivierung bestehen in einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung aus Materialien, die bei der Entfernung der später angeordneten Opferschicht nicht entfernt werden. Wird die Opferschicht durch Ätzung entfernt, besteht 20 die erste Leiterbahn aus einem nicht ätzbaren Material im Vergleich zu der Opferschicht.
- 25 b) Auf der Leiterbahn wird eine erste dünne Passivierungsschicht angeordnet, das heißt die Leiterbahn wird passiviert. Die Leiterbahn weist im Effekt keine frei zugängliche Oberfläche mehr auf sondern ist vollständig durch die Passivierung bedeckt. Vorzugsweise wird damit gleichzeitig auch das Substrat nebenan passiviert. An den Stellen der Passivierung erfolgt im Einsatz des Sensors vorteilhaft kein vertikaler oder horizontaler Ladungstransport. Vorteilhaft wird durch die Passivierung eine Einkapselung der Leiterbahn bewirkt. Da die Leiterbahn aus leitfähigem Material besteht und im Weiteren zusammen mit der abzuscheidenden Elektrode an diesem 30 Ort einen Sensor ausbildet ist durch diesen Schritt gewährleistet, dass bei einer Viel-

zahl gebildeter Sensoren auf dem Substrat, die einzelnen Sensoren entlang einer Leiterbahn und zu benachbarten Leiterbahnen keinen Kontakt zueinander aufweisen. Da an jeder Leiterbahn eine Vielzahl an Sensoren gebildet wird, wird vorteilhaft bewirkt, dass auch entlang einer einzigen Leiterbahn die hieran ausgebildeten Sensoren bzw. Kavitäten keinerlei Kontakt zueinander aufweisen. Die erste Passivierung besteht besonders vorteilhaft aus einem Material, das bei der Entfernung der danach angeordneten Opferschicht nicht entfernt wird. Wird die Opferschicht durch Ätzung entfernt, besteht die Passivierung aus einem nicht ätzbaren Material im Vergleich zu der Opferschicht.

5

10

c) Die Passivierungsschicht wird sodann lokal begrenzt, z. B. punktförmig durch eine entsprechend ausgestaltete Maske z. B. durch Ätzung geöffnet, so dass die Leiterbahn lokal begrenzt, z. B. punktuell freigelegt wird. Lithographische Verfahren können hierzu angewendet werden.

15

d) In die Öffnung wird sodann eine Opferschicht auf der Leiterbahn angeordnet. Die Opferschicht ist zur Ausbildung der späteren Nanokavität zwischen den Elektroden notwendig. Die Opferschicht ist vorzugsweise ätzbar und besteht z. B. aus Chrom oder einem anderen ätzbaren Material.

20

e) Auf die Opferschicht wird zum Verschluss der Öffnung eine Elektrode, z. B. ebenfalls aus Gold angeordnet. Die Elektrode hat die Aufgabe gemeinsam mit der auf der der Opferschicht gegenüberliegenden Abschnitt der ersten Leiterbahn einen Sensor auszubilden. Da die erste Leiterbahn auf Grund der Wahl des Materials aus Gold, Platin und so weiter immer eine Elektrodenfunktion aufweist, ist gewährleistet, dass zwischen der Elektrode und der ersten Leiterbahn ein Sensor ausgebildet werden kann.

25

Die Schritte c) bis e) werden besonders vorteilhaft in einem einzigen Lithographieschritt durchgeführt, so dass ein perfektes Alignment der Opferschicht und der Elektrode auf der ersten Leiterbahn am Ort des Sensors erfolgt. Es können alternativ auch die Schritte Verfahren e) und f) in einem einzigen Lithographieschritt unter Verwendung derselben Maske durchgeführt werden.

30

f) Eine zweite Leiterbahn wird sodann orthogonal zur ersten Leiterbahn auf der Elektrode angeordnet, wobei die zweite Leiterbahn die Elektrode vorzugsweise nur an de-

ren Rand kontaktiert. Die Leiterbahn wird vorzugsweise lithographisch so abgeschieden, dass sie an der Stelle der Elektrode eine Öffnung aufweist. Mit der Trennung der Schritte e) und f) werden die Elektrode und die Leiterbahn getrennt voneinander abgeschieden. Dadurch wird vorteilhaft bewirkt, dass die Elektrode und die Opferschicht mit derselben Maske in einem einzigen Lithographieschritt abgeschieden werden können. Die zweite Leiterbahn und möglicherweise darunter und darüber angeordnete Adhäsionsschichten zur Befestigung der zweiten Leiterbahn an die erste und die danach angeordnete zweite Passivierung bestehen in einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung aus Materialien, die bei der Entfernung der Opferschicht nicht entfernt werden. Wird die Opferschicht durch Ätzung entfernt, besteht die zweite Leiterbahn aus einem nicht ätzbaren Material im Vergleich zu der Opferschicht.

g) Eine zweite Passivierungsschicht wird sodann auf der Elektrode, sowie auf der zweiten Leiterbahn und vorzugsweise auch auf der ersten Passivierungsschicht angeordnet. Sinn und Zweck der zweiten Passivierung sind identisch zu dem der ersten Passivierung. Die Passivierung erfolgt insbesondere ganzflächig auf dem Substrat und der gesamten Schichtstruktur.

h) Die zweite Passivierungsschicht und die Elektrode werden mindestens an einer Stelle geöffnet, so dass die unter der Elektrode angeordnete Opferschicht freigelegt wird. Hierdurch wird mindestens eine Apertur für den Sensor bereit gestellt, durch die der Analyt an die Sensorelektroden gelangen kann.

i) Die Opferschicht wird sodann entfernt. Hierdurch wird die Nanokavität bereit gestellt.

Selbstverständlich können die Schritte a) - i) mehrfach nacheinander oder gleichzeitig ausgeführt werden. Es kann z. B. eine Vielzahl erster Leiterbahnen jeweils parallel zueinander gleichzeitig auf dem Substrat angeordnet werden und eine Vielzahl an Elektroden gleichzeitig angeordnet werden. Selbiges gilt für die übrigen Verfahrensschritte, wie z. B. die Anordnung der zweiten Leiterbahnen. Auf diese Weise wird ein schachbrettartiges Sensorfeld ausgebildet, bei dem in jedem Kreuzungspunkt einer ersten und einer zweiten Leiterbahn ein Sensor mit zwei Elektroden zur Ausbildung einer Nanokavität ausgebildet ist.

Besonders vorteilhaft wird die erste Passivierungsschicht auf der ersten Leiterbahn während der Entfernung der Opferschicht nicht entfernt. Dadurch wird eine Kavität ausschließlich im Bereich des Kreuzungspunktes zwischen einer ersten Leiterbahn und einer zweiten Leiterbahn ausgebildet.

- 5 Für die Umsetzung des erfindungsgemäßen Sensors wird ein neuartiger Fabrikationsprozess eingesetzt. Wolfrum et al. und Kätelhön et al. beschreiben in ihren Veröffentlichungen Fabrikationsprozesse, bei denen die Leiterbahnen mittels Adhäsionsschichten aus Chrom an die sich anfügenden Schichten befestigt werden. Dies ist nötig um die Adhäsionsschichten zusammen mit einer Chrom Opferschicht zu entfernen und so Elektroden aus dem gewünschten
- 10 Material zu erhalten, die nicht mit einer Adhäsionsschicht bedeckt sind.

- Es wurde im Rahmen der Erfindung erkannt, dass der Ätzfortschritt dieser Opferschicht nur ungenau kontrolliert werden kann. Es entstehen bei Wolfrum et al. und Kätelhön et al. nachteilig während der Fabrikation Nanokanäle über bzw. unter den Leiterbahnen, die von einer Nanokavität zu einer benachbarten Nanokavität reichen. In einer Schachbrettstruktur
- 15 entsteht so eine direkte Verbindung zwischen einzelnen benachbarten Sensoren, so dass räumlich hoch aufgelöste Messungen nicht möglich sind. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Erfindung der Schritt b) in Patentanspruch 1 eingeführt. Diese Passivierung erlaubt die Separation der Nanokavitäten voneinander.

- Dies bewirkt vorteilhaft auch den Verzicht auf Chrom Adhäsionsschichten wie im Stand der
- 20 Technik nach Wolfrum et al. und Kätelhön et al., so dass alle Leiterbahnen z. B. mit Titan Adhäsionsschichten an dem Substrat und an der Passivierung befestigt werden können. Diese bleiben bei der nachfolgenden Entfernung der Opferschicht ebenso unangetastet wie die Passivierung.

- Das heißt, zwischen der im Kreuzungspunkt abgeschiedenen (Top-)Elektrode und dem Abschnitt der ersten Leiterbahn an diesem Punkt kommt es zur Ausbildung eines Elektrodenpaares (Sensor), das für Redoxreaktionen am Analyten genutzt wird. Da die Nanokavität mit Spalt S von außen nur über die Apertur zugänglich ist, kann ein Analyt hierin von oben (siehe Figur) eindringen und durch Diffusion an die Elektroden nacheinander reduziert und oxidiert werden, je nachdem an welcher der beiden Elektroden eine positive bzw. negative Spannung
- 25
- 30 angelegt ist.

Das Verfahren ist vorteilhaft durch die Wahl einer Opferschicht gekennzeichnet, die ätzbar ist. Geätzt werden kann auf nasschemischen wie auf trockenchemischen Weg.

Besonders vorteilhaft werden die Schritte c) bis e) in einem einzigen Lithographischritt unter Verwendung nur einer Maske ausgeführt. Dies garantiert eine exakte Ausrichtung der Elektrode auf der Opferschicht oberhalb der ersten Leiterbahn. Dadurch wird gewährleistet, dass die Elektrode und der gegenüberliegende Abschnitt der ersten Leiterbahn exakt aneinander ausgerichtet sind und somit einen Sensor zum Nachweis des Analyten ausbilden.

Es können alternativ auch die Schritte e) und f) in einem einzigen Lithographischritt unter Verwendung derselben Maske durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft erfolgt die Öffnung der zweiten Passivierungsschicht und der Elektrode mit Löchern in hexagonaler Anordnung. Der Fachmann wird hierzu abwägen zwischen einem Erhalt der Sensorfläche einerseits, denn Material der Top-Elektrode wird bei der Bildung der Löcher entfernt, und einer Zugänglichkeit der Nanokavität für den Analyten andererseits. Mehrere kleine Löcher mit einem Durchmesser im Nanometermaßstab (z. B. bis 250 nm) gewährleisten, dass der nachzuweisende Analyt gut über die Löcher in den Spalt S zwischen die Elektroden diffundieren kann, und dass gleichzeitig bei Erhalt der im Vergleich hierzu sehr großen Elektrodenfläche (z. B. bis 100 µm Durchmesser) der Nachweis durch nacheinander abfolgende Redoxreaktionen des Analyten sicher gestellt wird. Mehrere Löcher verringern besonders vorteilhaft die Ansprechzeit des Sensors.

Mehrere Löcher verbessern vorteilhaft außerdem das Ansprechverhalten des Sensors hinsichtlich schneller Änderungen der Analytkonzentration nahe eines messenden Kreuzungspunktes, wie sie zum Beispiel bei der Ausschüttung von Neurotransmittern durch darüber lokalisierte Neuronen zu erwarten wären. Da in diesem Fall nur eine extrem kurze Exposition des Sensors durch den Analyten vorliegt und nur die Analytmoleküle detektiert werden können, die sich tatsächlich innerhalb der Nanokavität zwischen den Elektroden befinden, skaliert die Größe der Sensorantwort hier vor allem mit der Spatlänge der Öffnung zu der Nanokavität. Das heißt, eine stark lokalisierte Verlängerung der Spaltöffnung durch viele kleine Öffnungen ist grundsätzlich vorteilhaft zur Detektion kurzer, positiver Konzentrationspulse.

Die Vorrichtung zum Nachweis von Analyten ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen mindestens zwei orthogonal zueinander verlaufenden Leiterbahnen im Kreuzungspunkt eine

in sich abgeschlossene Nanokavität zur Aufnahme des Analyten zwischen den Leiterbahnen angeordnet ist, wobei oberhalb und Unterhalb eines Spalts S zur Ausbildung der Nanokavität zwei sich gegenüberliegende Bereiche der ersten und der zweiten Leiterbahnen Elektroden für einen Sensor ausbilden, der den Nachweis eines Analyten durch nacheinander abfolgende
5 Oxidation und Reduktion des Analyten an den Elektroden ermöglicht. Die Elektrode besteht aus demselben Material wie die zweite Leiterbahn und ist in derselben Ebene wie diese angeordnet. Die Nanokavität ist in sich abgeschlossen, da sie abgesehen von den in Schritt h) gebildeten Öffnungen keinerlei weitere Zu- oder Abgänge aufweist. Die Nanokavitäten stehen insbesondere nicht in lateraler Verbindung mit anderen Nanokavitäten. Eine Verbindung
10 zwischen den Nanokavitäten kann nur über die Sensoreingänge erfolgen (Apertur). Die Leiterbahnen sind vorteilhaft mit Ausnahme der Kreuzungspunkte passiviert.

In einer Ausgestaltung der Erfindung ist in der Vorrichtung eine Vielzahl an Kreuzungspunkten von einer Vielzahl orthogonal zueinander angeordneter Leiterbahnen angeordnet. An jedem Kreuzungspunkt ist eine Nanokavität zwischen zwei orthogonalen Leiterbahnen ausge-
15 bildet. Zwischen benachbarten Nanokavitäten besteht keine Verbindung, insbesondere keinerlei Verbindung über eine Diffusion des Analyten außer über den Sensoreingang (Apertur) selbst. Dies bewirkt vorteilhaft eine hohe Ortsauflösung des Sensorfeldes, da jede Nanokavität und die sie umgebenden Abschnitte der Leiterbahnen ein in sich abgeschlossenes Sensorsystem zum Nachweis ausbilden. Die Sensitivität jedes einzelnen Sensors wird wiederum über
20 das Redox-Cycling gewährleistet.

Auf diese Weise können besonders vorteilhaft auf einer Substratfläche von $100\ \mu\text{m}^2$ etwa 6 Sensoren angeordnet sein. Im Vergleich zum Stand der Technik nach Lin et al. sei darauf hingewiesen, dass dort jeder Sensor eine Fläche von etwa $60000\ \mu\text{m}^2$ einnimmt.

Die Messung erfolgt jeweils an den Kreuzungspunkten der Leiterbahn, wobei der Redox-
25 Cycling Effekt genutzt wird. Während des Messvorganges können die Signale an den einzelnen Kreuzungspunkten wahlweise seriell oder zeilenweise ausgelesen werden.

Bei der seriellen Datenerhebung werden jeweils zwei zueinander orthogonale Leiterbahnen auf oxidierende und reduzierende Potentiale gelegt, während alle anderen Elektroden idealerweise nicht angeschlossen sind, oder auf ein Potential gelegt werden bei der kein Redox-
30 Cycling zwischen den Elektroden stattfinden kann. So findet Redox-Cycling an genau einem Kreuzungspunkt statt, wobei die entsprechenden Redox-Cycling Ströme an einer der beiden

aktiven Elektroden ausgelesen werden können. Während der Messung treten neben den Redox-Cycling Strömen auch Faradaysche Ströme an den Nanokavitäten entlang der aktiven Elektroden auf. Auf Grund der massiven Verstärkung des elektrochemischen Signals durch den Redox-Cycling Effekt können diese Ströme jedoch gegen das Redox-Cycling Signal vernachlässigt werden.

Bei der zeilenweisen, parallelen Datenerhebung werden jeweils mehrere parallele Elektroden (A) auf ein oxidierendes oder reduzierendes Potential gelegt, während eine dazu orthogonale Elektrode (B) auf ein reduzierendes oder oxidierendes Potential eingestellt wird. Alle anderen Elektroden werden dabei entweder nicht angeschlossen oder auf das Potential gelegt, bei dem kein Redox-Cycling auftritt. So findet Redox-Cycling an allen Kreuzungspunkten von (A) und (B) gleichzeitig statt. Die Redox-Cycling Ströme können dann parallel an den Elektroden (A) für den jeweiligen Kreuzungspunkt gemessen werden, wohingegen an Elektrode (B) die Summe der Redoxströme von (A) anliegt.

Die vorteilhafte Verwendung der Vorrichtung liegt im Nachweis von Neurotransmittern als Analyten.

Da die Vorrichtung wie beschrieben passiviert ist, ist sie auch biokompatibel. Nervenzellen können durch Aufbringen von Proteinen auf der Oberfläche der Vorrichtung direkt auf der Vorrichtung kultiviert werden. Die ausgeschütteten Neurotransmitter werden in Echtzeit nachgewiesen.

Im Weiteren wird die Erfindung an Hand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert, ohne dass es hierdurch zu einer Beschränkung der Erfindung kommen soll.

Es zeigt:

Figur 1: Erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren.

Kurzbeschreibung:

Nach der Abscheidung der ersten Gold Leiterbahn 2 auf dem Substrat 1 wird eine dünne SiO₂ Passivierung 3 aufgetragen (Figur 1a). Diese wird am späteren Kreuzungspunkt der ersten 2 und zweiten 6 Leiterbahn durch reaktives Ionenätzen geöffnet (Figur 1b). Im gleichen Strukturierungsschritt werden dann in die Öffnung eine Chrom Opferschicht 4 und eine dünne

Schicht aus dem Elektrodenmaterial Gold 5 abgeschieden. Anschließend wird die obere Leiterbahn 6 und eine weitere Passivierungsschicht 7 aufgetragen. Die weitere, zweite Passivierung und die Elektrode werden an den Kreuzungspunkten zu den unteren Leiterbahnen mittels reaktiven Ionenätzen geöffnet (Figur 1g), so dass die Chrom Opferschicht 4 nasschemisch entfernt werden kann (Figur 1h). Da die Leiterbahnen mit Titan (nicht gezeigt) Adhäsionsschichten befestigt wurden, entstehen durch diesen Ätzschritt keinerlei Nanokanäle zwischen den verschiedenen Kreuzungspunkten.

Es versteht sich, dass diese Schritte vielfach nacheinander bzw. gleichzeitig ausgeführt werden, um zu einem schachbrettartigen Sensorfeld zu kommen, das so viele Sensoren umfasst, wie Kreuzungspunkte zwischen den ersten und den zweiten Leiterbahnen gebildet werden.

Detaillierte Beschreibung:

Der Fabrikationsprozess ist in Figur 1 zur Bildung eines einzigen Kreuzungspunktes exemplarisch angegeben. Die Aufsicht ist jeweils links, der Querschnitt hierzu jeweils rechts im Bild gezeigt. Die gepunktete Linie gibt den Ort des Schnitts wieder.

Es erfolgt die Deposition der unteren Leiterbahn 2 (Breite B: 1 bis 100 μm , vorliegend 5 μm , Dicke: 30 nm- 1 μm , vorliegend z. B. 150 nm) mittels optischer Lithographie und Lift-Off. Hierzu wird auf dem oxidierten Wafer 1 zunächst eine Adhäsionsschicht aus Titan (nicht dargestellt) mit einer Breite von 5 μm und einer Dicke von 7 nm abgeschieden. Hierauf wird die Goldschicht 2 angeordnet (Figur 1a).

Figur 1b zeigt die Deposition einer dünnen Passivierung 3 mittels PE-CVD. Die Dicke kann 50 nm bis 2 μm betragen, im vorliegenden Ausführungsbeispiel wurden 400 nm aufgebracht.

Figur 1b zeigt auch die Öffnung der Passivierung 3 an einem zukünftigen Kreuzungspunkt. Der Durchmesser der Öffnung kann 0,8 bis 80 μm betragen und über reaktives Ionenätzen erfolgen. Vorliegend wurde mit einem Durchmesser von 4 μm gearbeitet.

Sodann erfolgt das Abscheiden einer Chrom Opferschicht 4 direkt in die Öffnung (Figur 1c). Die Dicke kann 10 nm bis 1 μm , vorliegend 50 nm betragen. Die Schicht 4 weist denselben Durchmesser wie die Öffnung auf und erfolgt wiederum mittels optischer Lithographie und Lift-Off.

Sodann wird eine dünne Top-Elektrode 5 direkt auf die Opferschicht aus Chrom 4, mittels optischer Lithographie und Lift-Off abgeschieden. Die Dicke der Elektrode 5 beträgt zwischen 10 bis 100 nm, vorliegend 30 nm. Sie weist denselben Durchmesser auf wie die Opferschicht 4.

- 5 Es ist sinnvoll die Schritte der Figuren 1b (Bildung der Öffnung), 1c (Anordnung der Opferschicht) und 1d (Anordnung der Top-Elektrode 5) in einem Lithographieschritt und nur mit einem Lift-Off durchzuführen. Dadurch wird zwar der Lift-Off etwas schwieriger, aber es sichert ein absolut exaktes Ausrichten der Opferschicht 4 und der Elektrode 5 oberhalb der Leiterbahn 2 zueinander.
- 10 Im nächsten Schritt erfolgt die Deposition der oberen Leiterbahn 6 mit einer Breite von z. B. 1 bis 100 μm , vorliegend 5 μm und einer Dicke von 30 nm bis 1 μm , vorliegend 150 nm mittels optischer Lithographie und Lift-Off. Die obere Leiterbahn besitzt ein Loch an der Stelle wo die obere dünne Elektrode 5 sitzt, das heißt sie wird an dieser Stelle nicht abgeschieden. Ein Überlapp von 1 bis 5 μm muss auf die Top-Elektrode 5 an deren Rand gegeben sein, um den
- 15 Kontakt hierzu zu ermöglichen (Figur 1e). Auf die obere zweite Leiterbahn 6 wird wie schon bei der unteren ersten Leiterbahn 2 eine Titanschicht wie dort angezeigt abgeschieden. Diese ermöglicht die Adhäsion der Goldschicht 6 auf der nachfolgenden Passivierung 7.

Die Passivierung 7 (Figur 1f) wird mittels PE-CVD herbei geführt. Die Dicke kann zwischen 50 nm bis 2 μm betragen, im vorliegenden Ausführungsbeispiel wurden 800 nm SiO_2 abgeschieden.

20

Sodann erfolgt die Öffnung der Passivierung 7 und der Goldelektrode 5 nach optischer Lithographie mit reaktivem Ionenätzen, z. B. mit vorliegend sieben Öffnungen 8 in hexagonaler Kugelpackung bei einem Öffnungsdurchmesser von 10 nm bis 20 μm . Es wurden im Ausführungsbeispiel die Löcher mit Elektronenstrahlolithographie herbei geführt. Die Löcher sind an

25 die Größe des Sensors 2, 5 im Kreuzungspunkt anzupassen. Die dadurch entstehende Apertur erlaubt das Eindringen des Analyten an die Elektroden eines Sensors auf diesem Weg, vorteilhaft aber nicht lateral über innere Kanäle von Sensor zu Sensor.

Andere Designs an Öffnungen 8 sind ebenfalls möglich. Das Design der Öffnungen 8 hat Einfluss auf die Ansprechzeiten und auf die Effizienz des Sensors. Viele dicht gesäte kleine

Löcher 8 im Verhältnis zur oberen Elektrode 5 verbessern die Ansprechzeit des Sensors durch schnelle Diffusion im Gegensatz zu einem einzelnen kleinen Loch 8. Damit sind schnellere Messungen möglich. Dafür wird die Effizienz des Redox-Cycling etwas verringert, da die Sensorfläche durch die Wegnahme von Material der Top-Elektrode 5 verringert wird. Ein
5 großes einzelnes Loch 8 verbessert ebenfalls die Ansprechzeit, verringert aber die Verstärkung des Redox-Cycling aufgrund der geringeren effektiven Elektrodenfläche 5, 2 im Kreuzungspunkt.

Im letzten Schritt erfolgt ein nasschemisches Ätzen der Chrom Opferschicht 4.

Der fertige Sensor ist in Figur 1h gezeigt. Ein Spalt S gibt die Breite der Nanokavität zwischen der geöffneten Top-Elektrode 5 und dem gegenüberliegenden Abschnitt der unteren
10 Leiterbahn 2 an. Beide stellen gemeinsam den Sensor am Kreuzungspunkt der Leiterbahnen 2 und 6. Wären die Goldleiterbahnen mit Chrom adhärirt (siehe Wolfrum et al. und Kätelhön et al.), so würden während der Ätzung weitere Kanäle im innern der Schichtstruktur gebildet, und die Nanokavität an diesen Stellen offen. Dies würde zu einem Übersprechen benachbarter
15 Nanokavitäten durch Diffusion des Analyten führen. Die Ortsauflösung wäre dann gestört.

Als Substrat 1 dient ein 100 mm Si Wafer mit einer 1 μm dicken SiO_2 Passivierungsschicht. Die Dicke spielt eine untergeordnete Rolle. Sie sollte so gewählt werden, dass eine ausreichende Isolierung vorhanden ist. Die Leiterbahnen 2, 6 werden mittels Elektronenstrahlverdampfung aufgebracht und mittels Lift-Off strukturiert.

Dabei wird folgendem Protokoll gefolgt: Es erfolgt das Aufschleudern des Lackes LOR3b™ bei 3000 rpm und ein Aushärten auf einer Heizplatte für 5 min bei 180 °C. Sodann erfolgt das Aufschleudern des Lackes nLof 2020™ bei 3000 rpm und das Aushärten auf einer Heizplatte für 90 s bei 115 °C. Die Belichtung erfolgt durch eine Maske im Mask Aligner. Die Entwicklung der Lacke geschieht in MIF326™ für 45 s. Das Lift-Off der Metallschicht erfolgt in
25 Aceton.

Das Protokoll wird mehrmals durchgeführt, wobei die folgenden Schichten abgeschieden wurden. Die ersten, unteren Leiterbahnen umfassen 150 nm Gold auf 7 nm Titan als Adhäsionsschicht. Die oberen zweiten Leiterbahnen umfassen 7 nm Titan, 150 nm Gold und wiederum 7 nm Titan.

- Passivierungen aus SiO_2 und / oder Si_3N_4 werden mit PE-CVD abgeschieden und haben Dicken zwischen 50 und 800 nm. Diese Passivierung wird dann mit dem Lack AZ 5214e™ und reaktivem Ionenätzen an Hand des folgenden Protokolls strukturiert. Es erfolgt ein Aufschleudern des Lackes AZ 5214e™ bei 4000 rpm und das Aushärten auf einer Heizplatte für 5 min bei 90 °C. Es wird belichtet. Sodann erfolgt die Entwicklung des Lacks in MIF326™ für 60 s und reaktives Ionenätzen bei 200 W, 20 ml/s CHF_3 , 20 ml/s CF_4 und 1 ml/s O_2 .

In den Schritten der Figuren 1b-d wird dieser Lack sowohl für die Öffnung der Passivierung als auch für den Lift-Off der Chrom Opferschicht 4 und der oberen Elektrode 5 mit Aceton benutzt. Diese haben Dicken von jeweils 50 nm (Chrom) und 20 nm (Gold).

- 10 Die Chrom Opferschicht 4 wird nasschemisch mit einer chrome etch™ Lösung entfernt. Dazu wird das Sensorfeld mit der Ätzlösung für etwa 30 min bedeckt und anschließend mit Wasser gespült.

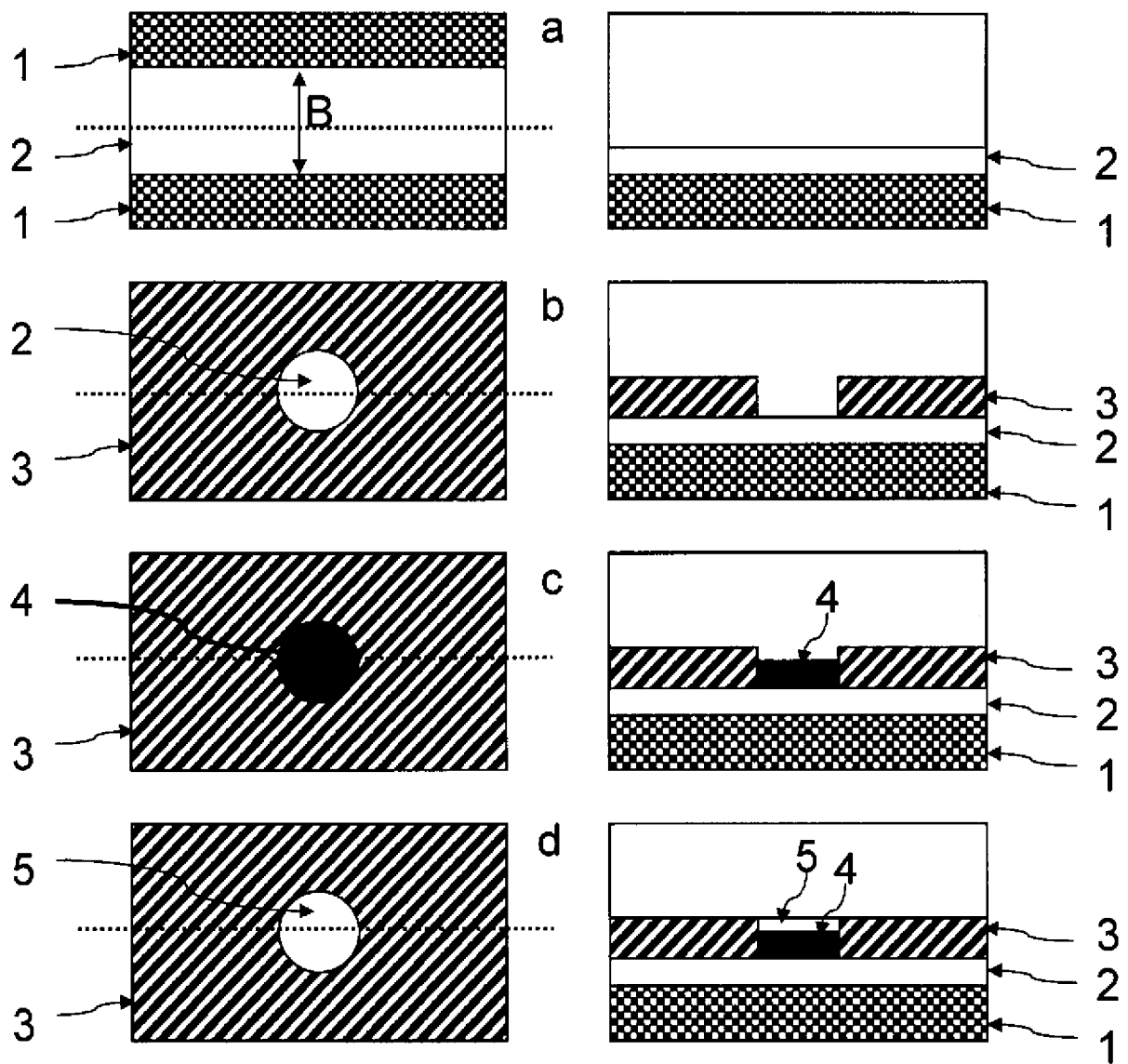
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten, mit den folgenden Schritten:
 - a) auf einem isolierenden Substrat (1) wird eine erste Leiterbahn (2) mit Elektrodenfunktion angeordnet,
 - 5 b) auf der Leiterbahn wird eine erste Passivierungsschicht (3) angeordnet,
 - c) die Passivierungsschicht wird lokal begrenzt geöffnet, so dass die Leiterbahn (2) lokal begrenzt freigelegt wird,
 - d) in die Öffnung wird eine Opferschicht (4) auf der Leiterbahn angeordnet,
 - e) auf die Opferschicht wird eine Elektrode (5) angeordnet,
 - 10 f) eine zweite Leiterbahn (6) wird orthogonal zur ersten Leiterbahn (2) angeordnet, wobei die zweite Leiterbahn (6) die Elektrode (5) kontaktiert,
 - g) eine zweite Passivierungsschicht (7) wird auf der Elektrode sowie auf der zweiten Leiterbahn angeordnet,
 - h) die zweite Passivierungsschicht (7) und die Elektrode (5) werden geöffnet, so dass
15 die Opferschicht (4) freigelegt wird,
 - i) die Opferschicht (4) wird entfernt.
2. Verfahren nach vorherigem Anspruch
gekennzeichnet durch
Wahl einer Opferschicht, die ätzbar ist.
- 20 3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Schritte c), d) und e) in einem einzigen Lithographischritt unter Verwendung derselben Maske durchgeführt werden.

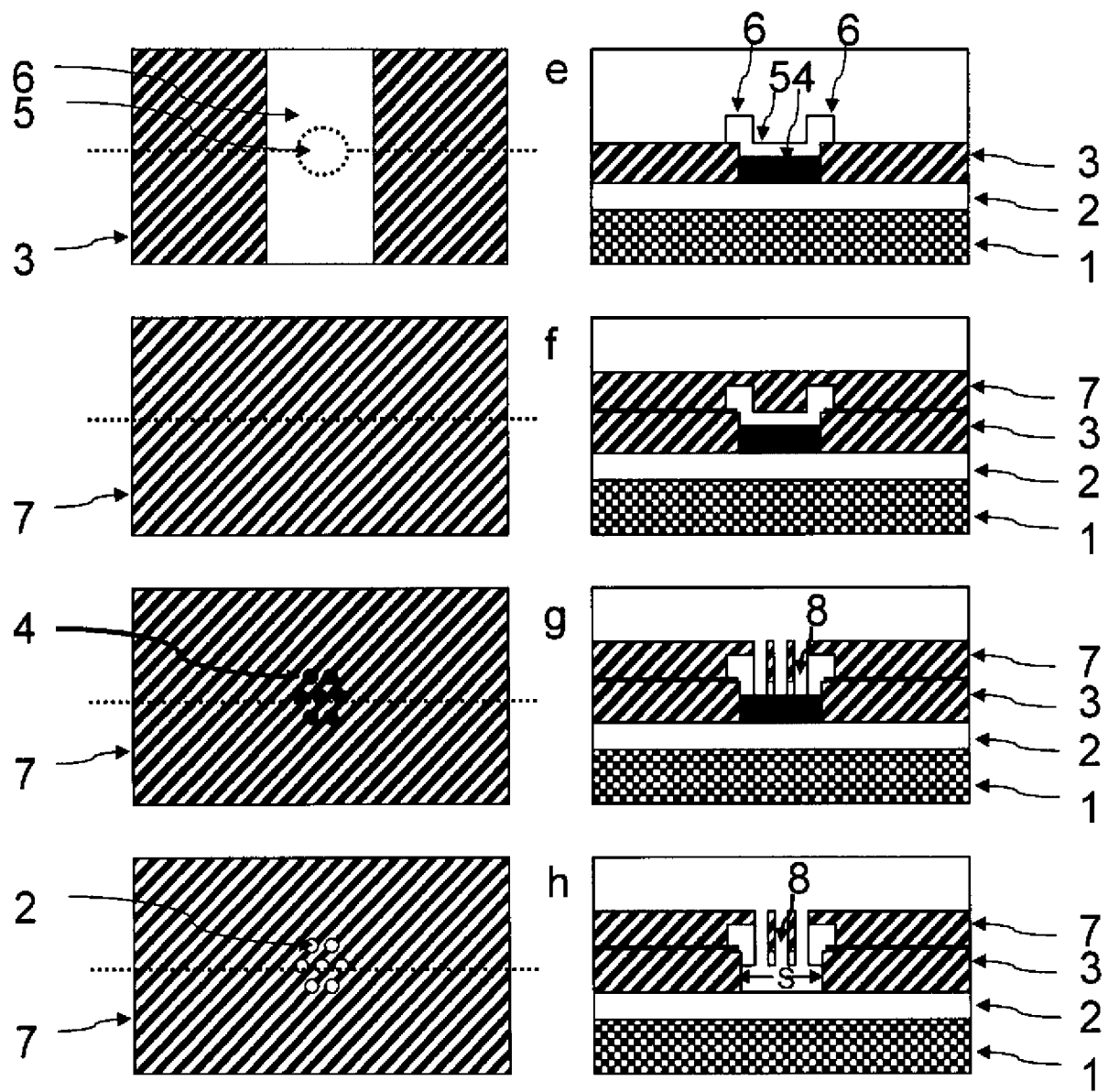
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Schritte e) und f) in einem einzigen Lithographischritt unter Verwendung derselben
Maske durchgeführt werden.
- 5 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Öffnung der zweiten Passivierungsschicht und der Elektrode mit Löchern (8) in he-
xagonaler Anordnung erfolgt.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
10 in Schritt i) nur die Opferschicht (4) entfernt wird.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
in Schritt b) auch das Substrat passiviert wird.
- 15 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
in Schritt g) die zweite Passivierungsschicht (7) auch auf der ersten Passivierungs-
schicht (3) angeordnet wird.
9. Vorrichtung zum Nachweis eines Analyten,
20 bei dem zwischen mindestens zwei orthogonal zueinander verlaufenden Leiterbahnen
(2, 6) am Kreuzungspunkt eine Nanokavität zur Aufnahme des Analyten zwischen den
Leiterbahnen angeordnet ist und oberhalb und unterhalb eines Spalts S zur Ausbildung
der Nanokavität zwei sich gegenüberliegende Bereiche der ersten Leiterbahn und an der
zweiten Leiterbahn Elektroden zur Ausbildung eines Sensors ausbilden, der den Nach-
25 weis eines Analyten durch nacheinander abfolgende Oxidation und Reduktion des Ana-
lyten an den Elektroden ermöglicht.
10. Vorrichtung nach vorherigem Anspruch
gekennzeichnet durch
eine Vielzahl an Kreuzungspunkten, gebildet von einer Vielzahl orthogonal zueinander
30 angeordneter Leiterbahnen, wobei an jedem Kreuzungspunkt eine Nanokavität zwi-

schen den Elektroden und der Leiterbahn ausgebildet ist und zwischen benachbarten Nanokavitäten keine Verbindung vorhanden ist.

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden zwei Ansprüche,
bei der
5 auf einer Fläche von $100\text{ }\mu\text{m}^2$ bis zu 6 Sensoren angeordnet sind.
12. Verwendung der Vorrichtung nach einem der vorhergehenden drei Ansprüche,
gekennzeichnet durch
den Nachweis von Neurotransmittern als Analyten.



Figur 1



Figur 1 (Fortsetzung)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2012/000043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N27/327
ADD.

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)
G01N

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)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ENNO KÄTELHON ET AL: "Nanocavity Redox Cycling Sensors for the Detection of Dopamine Fluctuations in Microfluidic Gradients", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 82, no. 20, 15 October 2010 (2010-10-15), pages 8502-8509, XP55003585, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac101387f section devices and fabrication; page 8503; figures 1,2 ----- -/--	9,10,12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2012

Date of mailing of the international search report

18/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, Marc-Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DE2012/000043

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KATELHON E ET AL: "Time-resolved mapping of neurotransmitter fluctuations by arrays of nanocavity redox-cycling sensors", PROCEDIA ENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 5, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 956-958, XP027483823, ISSN: 1877-7058, DOI: 10.1016/J.PROENG.2010.09.267 [retrieved on 2010-10-25] abstract; figure 1 -----	9-12
X	WO 01/43870 A2 (MOTOROLA INC [US]; SHI SONG [US]; ZHANG PEIMING [US]; MARACAS GEORGE []) 21 June 2001 (2001-06-21) page 11; figures 1-3 -----	9-12
X	WO 03/002249 A2 (IMP COLLEGE INNOVATIONS LTD [GB]; GREEN MINO [GB]) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract; figures 1-5 page 1, line 11 - page 2, line 9 -----	9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2012/000043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0143870	A2	21-06-2001	AU 2108901 A 25-06-2001
		CA 2393766 A1 21-06-2001	
		EP 1251955 A2 30-10-2002	
		JP 2003517149 A 20-05-2003	
		WO 0143870 A2 21-06-2001	

WO 03002249	A2	09-01-2003	AU 2002345162 A1 03-03-2003
		EP 1438127 A2 21-07-2004	
		GB 2377026 A 31-12-2002	
		US 2004194295 A1 07-10-2004	
		WO 03002249 A2 09-01-2003	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2012/000043

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. G01N27/327
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ENNO KÄTELHON ET AL: "Nanocavity Redox Cycling Sensors for the Detection of Dopamine Fluctuations in Microfluidic Gradients", ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 82, Nr. 20, 15. Oktober 2010 (2010-10-15), Seiten 8502-8509, XP55003585, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac101387f section devices and fabrication; Seite 8503; Abbildungen 1,2 ----- -/-	9,10,12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. Juli 2012	18/07/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Klein, Marc-Oliver

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KATELHON E ET AL: "Time-resolved mapping of neurotransmitter fluctuations by arrays of nanocavity redox-cycling sensors", PROCEDIA ENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 5, 1. Januar 2010 (2010-01-01), Seiten 956-958, XP027483823, ISSN: 1877-7058, DOI: 10.1016/J.PROENG.2010.09.267 [gefunden am 2010-10-25] Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	9-12
X	WO 01/43870 A2 (MOTOROLA INC [US]; SHI SONG [US]; ZHANG PEIMING [US]; MARACAS GEORGE []) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Seite 11; Abbildungen 1-3 -----	9-12
X	WO 03/002249 A2 (IMP COLLEGE INNOVATIONS LTD [GB]; GREEN MINO [GB]) 9. Januar 2003 (2003-01-09) Zusammenfassung; Abbildungen 1-5 Seite 1, Zeile 11 - Seite 2, Zeile 9 -----	9,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2012/000043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0143870	A2	21-06-2001	AU 2108901 A 25-06-2001
		CA 2393766 A1 21-06-2001	
		EP 1251955 A2 30-10-2002	
		JP 2003517149 A 20-05-2003	
		WO 0143870 A2 21-06-2001	

WO 03002249	A2	09-01-2003	AU 2002345162 A1 03-03-2003
		EP 1438127 A2 21-07-2004	
		GB 2377026 A 31-12-2002	
		US 2004194295 A1 07-10-2004	
		WO 03002249 A2 09-01-2003	
