

На правах рукописи



КУЗНЕЦОВ
Александр Евгеньевич

**ГЕТЕРОГЕННЫЕ БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ
ПОЛЕВЫХ СТРУКТУР**

2.2.2 – Электронная компонентная база микро- и наноэлектроники,
квантовых устройств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-производственный комплекс «Технологический центр».

Научный консультант:

Доктор технических наук, академик РАН, профессор,
Сауров Александр Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор физико-математических наук,
академик РАН, профессор,
Сигов Александр Сергеевич,
президент РТУ МИРЭА

Доктор технических наук, профессор,
Гаврилов Сергей Александрович,
проректор по научной работе НИУ МИЭТ

Доктор технических наук, профессор,
Сергеев Вячеслав Андреевич,
директор УФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

Доктор физико-математических наук, профессор,
Чистяков Александр Александрович,
Заведующий кафедрой физики микро- и наносистем НИЯУ МИФИ

Защита диссертации состоится **«18» июля 2023 года в 16 ч 00 мин** на заседании диссертационного совета МИФИ.2.01 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (115409, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <https://ds.mephi.ru/> федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.т.н.



Веселов Д.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Одним из активно развивающимся направлением современного приборостроения является создание портативных систем химического анализа. С увеличением уровня жизни значительно увеличилось внимание, уделяемое химическому контролю качества продуктов, мониторингу экологической обстановки окружающей среды, совершенствованию методов ранней медицинской диагностики. В этом контексте, биосенсоры [1] как универсальные анализаторы химического состава, использующие биологические принципы распознавания, получают все большее распространение в различных областях аналитической химии из-за способности быстро и селективно детектировать широкий спектр различных соединений. Они находят применение при детекции биомаркеров в биологических жидкостях для постановки диагнозов в медицине, определении вредных веществ в сточных водах во время мониторинга экологической обстановки, контроле свежести сырья и наличия антибиотиков в пищевой промышленности.

Биосенсоры рассматриваются как класс устройств, которые позволяют проводить быстрый химический анализ без использования специального оборудования химических лабораторий, без проведения сложной пробоподготовки анализируемых образцов и без наличия специальной квалификационной подготовки пользователя устройства. Обозначенные преимущества и сценарии использования устройств диктуют дальнейшее развитие данных приборов – увеличение степени автоматизации и миниатюризации с одной стороны и снижение себестоимости при улучшении сенсорных характеристик с другой стороны для расширения возможности их повсеместного массового использования. Дополнительно стоит отметить, что большинство существующих биосенсоров предназначены для определения химического состава в водной среде, так как избирательность взаимодействия биорецепторов с определяемым веществом во многом основана на взаимодействии водородных связей. Вместе с тем многие практические задачи аналитической химии требуют селективное определение веществ из газовой фазы, которое не доступно газовым микросенсорам, но теоретически может быть решено биосенсорами, если конструктивно будет решена задача эффективной и быстрой экстракции веществ из газовой фазы в жидкость с биорецепторами.

Современные тенденции приборостроения направлены на развитие «умных» технологий, когда система не только детектирует взаимодействие с интересующим химическим агентом, но и проводит сложную обработку, осуществляет интерпретацию полученных данных, выполняет их передачу по беспроводной сети или запускает соответствующую реакцию системы. Ионно-чувствительный полевой транзистор (или химически чувствительный полевой транзистор), или ISFET (в англ. ion-sensitive field-effect transistor) является видом МОП-структуры, у которой вместо металлического затвора используется раствор электролита, контакт к которому осуществляется через

электрод сравнения [2], может быть использован в качестве чувствительного элемента электрохимического биосенсора.

Несмотря на то, что интеграция сенсорных структур на основе полевого эффекта со схемами обработки сигнала в монолитное устройство на кристалле несет ряд очевидных преимуществ [3,4], доля подобных работ в общем количестве прикладных исследований на данный момент остается незначительной. Среди причин, которые ограничивают данные исследования, можно выделить целый ряд ограничивающих факторов. В первую очередь, технологии стандартного КМОП имеют ряд зафиксированных технологических процессов, и использование новых перспективных материалов для биосенсорных приложений в нем изначально не предусмотрено. С другой стороны, важно отметить, что сенсорные структуры, которые можно изготовить по стандартным немодифицированным КМОП маршрутам, имеют ряд значительных недостатков сенсорных параметров, вызванных их конструкцией и наложенными технологическими ограничениями [5-8].

В этом контексте разработка гетерогенных технологий в рамках концепции «Больше, чем Мур», которые в перспективе могут позволить производить биосенсорные системы с интегрированной обработкой сигнала на уровне кристалла, является очень перспективным направлением, так как позволяет решить многие из обозначенных задач конструирования биосенсоров с улучшенными характеристиками.

Одним из способов преодоления обозначенных ограничений функциональных характеристик является разработка подходов, включающие введение дополнительных процессов и материалов, которые были бы совместимы со стандартными циклами микроэлектронного производства. Таким образом, для развития биосенсорных технологий на основе ISFET актуальным является разработка новых конструкций и модифицированных КМОП-маршрутов их изготовления с использованием подходов гетерогенной интеграции.

В России разработками и исследованиями параметров биосенсоров на основе полевого эффекта активно занимаются в лаборатории физических основ материаловедения кремния под руководством д.ф.-м.н. В.П. Попова в ФГБУН «Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова», в лаборатории межмолекулярных взаимодействий под руководством д.б.н. А.С. Иванова в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии В.Н. Ореховича», в лаборатории «Радиоспектроскопии и спиновой электроники» под руководством к.ф.-м.н. А.С. Тарасова в институте физики им Л.В. Киренского ФИЦ КНЦ СО РАН.

Объектами исследований в данной работе являются биосенсоры на основе ISFET, принципы их работы, конструкции и методы интеграции процессов для их изготовления в стандартные технологии полупроводникового производства.

Цель исследований создание научных основ разработки ISFET с эффективными функциональными характеристиками для биосенсоров за счет совершенствования технологии их изготовления.

Для реализации поставленной цели исследования в работе решались следующие **задачи**:

1. Создание математической модели, позволяющей моделировать параметры МОП-структур типа «электролит-полупроводник-диэлектрик» для последующего проектирования конструкций чувствительных элементов.

2. Обоснование и разработка базовых принципов и подходов, позволяющих конструировать эффективные ISFET для систем химической детекции.

3. Разработка эффективного и высокочувствительного метода регистрации аналитического сигнала, формируемого ISFET при взаимодействии биорецепторов с определяемыми химическими соединениями

4. Разработка конструктивно-технологических методов формирования ISFET в составе технологий изготовления интегральных микросхем.

5. Экспериментальные исследования и проверка функциональных характеристик разработанных конструкций ISFET.

Научная новизна работы

1. Разработана физическая модель ISFET и определены её параметры, влияющие на чувствительность к изменению поверхностного потенциала на границе раздела фаз «диэлектрик – электролит».

2. На основе параметров моделей определены требования к проектированию ISFET в составе БИС, предназначенных для детектирования относительного изменения поверхностного потенциала в системе «электролит-полупроводник-диэлектрик».

3. Научно обоснован и предложен компенсационный метод измерения аналитического сигнала на основе регистрации относительного изменения поверхностного потенциала в допороговом режиме ISFET, находящегося в состоянии квазиравновесия.

4. Предложена концепция микросистемы «биоэлектронный нос» для детекции низкомолекулярных соединений из газовой фазы на основе ДНК-аптамеров и ISFET расположенного в микроканале под гидрофобной мембраной. Для детекции взаимодействия ДНК-аптамера с низкомолекулярным соединением предложена конструкция ISFET на основе обедненного самосовмещенного ISFET с «плавающим» танталовым затвором, изготовленного по КНИ-технологии.

Практическая значимость

1. Предложены технологические подходы, позволяющие реализовать изготовление ISFET с улучшенными характеристиками для детекции низкомолекулярных соединений по КМОП-совместимым технологиям в цикле финишных обработок пластин. Данные подходы могут быть распространены для

промышленного производства МОП-структур для гетерогенных биосенсоров с использованием различных проектных норм изготовления БИС.

2. Предложены и реализованы на отечественных фабриках конструкции ISFET на основе обедненных самосовмещенных КНИ-структур и обедненных самосовмещенных структур на объемном кремнии с «плавающим» танталовым затвором для детектирования относительного изменения поверхностного потенциала в системе «электролит-полупроводник-диэлектрик».

3. Разработаны и охарактеризованы гетерогенные биосенсоры на основе ферментативных реакций оксидоредуктаз, гидролаз, трансфераз, которые могут быть использованы для решения задач экологического мониторинга и медицинской диагностики в полевых условиях.

4. Предложены и экспериментально опробованы технологические подходы, которые позволяют формировать интерфейс «газ-жидкость» на основе гидрофобной мембраны на поверхности интегральных микросхем в цикле финишных обработок пластин. С использованием данных подходов продемонстрирована возможность работы нового типа газоанализатора на основе ДНК-аптасенсора, интегрированного с интерфейсом «газ-жидкость» для детекции летучих органических соединений, что в значительной степени расширяет возможности современных биосенсоров, открывая возможность их использования для анализа газовых сред.

5. Технологии гетерогенных биосенсоров в составе КМОП БИС освоены в производстве Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-производственный комплекс «Технологический центр», которое обеспечивает возможность их серийного изготовления.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Научное обоснование физической модели ISFET и её отличия от классической модели МДП-транзистора.

2. Компенсационный метод измерения аналитического сигнала на основе регистрации относительного изменения поверхностного потенциала в допороговом режиме ISFET, находящегося в состоянии квазиравновесия.

3. Применение для ISFET в составе КМОП ИС транзисторов с исходной концентрацией примеси в области канала и плавающим затвором на основе тантала для детекции химических реакций.

4. Результаты экспериментальных исследований гетерогенных биосенсоров на основе ферментативных реакций оксидоредуктаз, гидролаз, трансфераз.

5. Технология изготовления гидрофобных мембран для интерфейса «газ-жидкость», совместимая со стандартной КМОП-технологией в цикле финишных групповых обработок пластины.

6. Конструкция микросистемы «биоэлектронный нос» на основе интегрированных гидрофобных мембран, ISFET и ДНК-аптамеров для детекции летучих соединений.

Соответствие паспорту специальности

Работа соответствует пункту 1, 2, 4 и 5 паспорта специальности 2.2.2 «Электронная компонентная база микро- и нанoeлектроники, квантовых устройств».

Степень достоверности

Достоверность результатов базируется на использовании в ходе работы современного поверенного оборудования и стандартных статистических методов анализа экспериментальных данных.

Апробация результатов и публикации

Основные результаты исследований и разработок, представленных в диссертационной работе, были изложены и обсуждались на следующих профильных научных конференциях: Международной научно-технической конференции «Технологии микро- и нанoeлектроники в микро- и наносистемной технике» Москва 2014, 2016, 2018; «International Conference «Biocatalysis-2015: Fundamentals & Applications», Москва 2015, «The 5th Annual Conference of AnalytiX», Япония, Фукуока; 2017; «4th International Symposium on Sensor Science», Швейцария, Базель, 2017; «Bio-engineering for Smart Technologies (BioSMART) 2nd International Conference IEEE», Франция, Париж, 2017; «5th International Symposium on Sensor Science», Испания, Барселона, 2017; «SENSORS 2018», Индия, Дели, 2018.

По материалам диссертационной работы подготовлено 30 печатных работ, из них 15 относятся к статьям в журналах из Перечня ВАК РФ) тезисы 7 докладов научно-технических конференций. Практические результаты работы защищены 8 патентами (из них два международных, WO).

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, 6 глав, основных результатов и выводов, списка литературы. Общий объем диссертационной работы составляет 225 страниц, включая 14 таблиц и 101 иллюстрацию. Список литературы содержит 358 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, отмечается новизна и практическая значимость работы, приводятся выносимые на защиту положения, сведения о публикациях, апробации и структуре диссертации.

В начале **первой главы** кратко рассмотрены основные термины, которые используются в биосенсорных технологиях и описаны различные подходы, которые в настоящее время используются для классификации биосенсоров как на основе

принципов биохимического распознавания определяемого вещества, так и на основе используемых преобразователей сигнала. Рассмотрены современные тенденции приборостроения в аналитической химии и обоснована актуальность использования технологий микроэлектроники для формирования структур на основе полевого эффекта для биосенсорных приложений. В дальнейшем рассмотрены наноразмерные чувствительные элементы на основе 1D и 2D материалов, такие как кремниевые наноструктурные транзисторы, элементы на основе углеродных нанотрубок и графена, а также нанопроволочные органические транзисторы. Детально описаны примеры и характеристики биосенсоров на основе ферментативных реакций. Среди ферментативных реакций отдельно выделен пример использования полимеразной цепной реакции для построения систем секвенирования и биосенсоров для детекции нуклеиновых кислот. Для определения различных белковых биомаркеров рассмотрены биосенсоры, работающие на взаимодействиях антиген-антитело и ДНК-аптамер - целевое соединение. Для определения нуклеиновых зондов описаны встречающиеся в литературе подходы реализации ДНК-чипов с идентификацией нуклеиновых кислот через реакцию гибридизации с иммобилизованными ДНК-зондами и специфического взаимодействия нуклеиновая кислота-лиганд. Рассмотрены подходы к реализации биосенсоров для определения различных низкомолекулярных соединений и отмечено, что в настоящее время отсутствуют биосенсоры для эффективного определения летучих веществ из газовой фазы. В конце главы отмечена актуальность разработки методов интеграции изготовления биосенсоров на основе полевого эффекта в микроэлектронное производства для получения устройств с улучшенными характеристиками.

Для создания математической модели, позволяющей моделировать параметры МОП-структур типа «электролит-полупроводник-диэлектрик» для последующего проектирования конструкций чувствительных элементов, **во второй главе** структура ISFET рассматривается с точки зрения системы «электролит-диэлектрик-полупроводник», которая находится в состоянии квазиравновесия из-за подключенного внешнего питания.

В структуре «электролит-диэлектрик-полупроводник» (ЭПД-структура) общее падение напряжения $\Delta\varphi$ будет складываться из падения потенциала на электролите $\Delta\varphi_E$ и падения на твердотельной части структуры (диэлектрик и полупроводник) $\Delta\varphi_{DS}$:

$$\Delta\varphi = \Delta\varphi_E + \Delta\varphi_{DE} = (\varphi_E - \varphi_S) + (\varphi_S - \varphi_{DS}), \quad (1)$$

здесь величины φ_E , φ_{DS} – равновесные потенциалы в объеме раствора и полупроводника, соответственно. Эти равновесные потенциалы определяются подключенными к ним контактами, на которые может подаваться разность потенциалов V_A , а также разностями электрохимических потенциалов. Предположим, что на электрод, который является контактом к полупроводнику, подается нулевое смещение, а на электрод сравнения разность потенциалов V_A . Тогда

$$\varphi_E = (V_A + \mu_G/q) - \mu_E/q, \quad (2)$$

$$\varphi_{DS} = (\mu_{SC} - \mu_{CS})/q \quad (3)$$

$$\Delta\varphi = V_A + \frac{(\mu_G - \mu_E)}{q} - \frac{(\mu_{SC} - \mu_{CS})}{q}, \quad (4)$$

где μ_{CS} , μ_{SC} , μ_G , μ_E – электрохимические потенциалы материала контакта к полупроводнику, полупроводника, материала электрода сравнения и раствора, соответственно.

Эквивалентную малосигнальную схему структуры «электролит-диэлектрик-полупроводник» можно составить, объединив эквивалентные малосигнальные схемы структур – «металл-электролит» и «металл-диэлектрик-полупроводник» (рисунок 1). При этом стоит отметить, что включение адсорбционной емкости в схему следует рассмотреть отдельно.

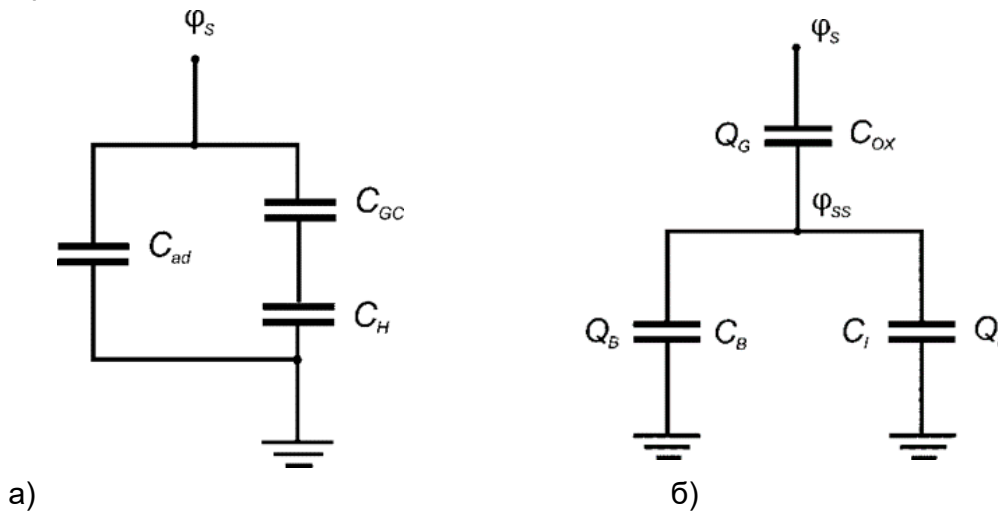


Рисунок 1 - Малосигнальная электрическая схема емкости а) структура металл-электролит с учетом емкостей Гуи-Чапмена, емкости Гельмгольца и адсорбционной емкости б) МОП-структура

При внесении адсорбционного заряда в систему общее уравнение баланса заряда принимает вид:

$$Q_E + Q_{SC} + Q_{ad} = 0, \quad (5)$$

Где Q_E - заряд в электролите, Q_{SC} – заряд в полупроводнике, Q_{ad} - адсорбционный заряд. Адсорбционный заряд приводит к перераспределению зарядов в электролите и в полупроводнике, т.е. противоположный ему заряд распределится между дополнительными зарядами в электролите Q_{ad}^E и полупроводнике Q_{ad}^{SC}

$$Q_{ad} = -(Q_{ad}^{SC} + Q_{ad}^E) \quad (6)$$

$$(Q_{SC0} - Q_{ad}^{SC}) + (Q_{E0} - Q_{ad}^E) + Q_{ad} = 0, \quad (7)$$

где Q_{SC0} и Q_{E0} – поверхностные заряды в металле и электролите до формирования адсорбционного слоя. Пусть x_a и x_b – условные границы адсорбционного слоя, для которых $\rho_{ad}(x_a) = -\rho_{ad}(x_b)$, где ρ_{ad} – плотность адсорбционного заряда. При этом существует точка относительно x_c (центроид) внутри адсорбционного слоя, относительно которой

$$-Q_{ad}^{SC} + \int_{x_c}^{x_a} \rho_{ad} dx = -Q_{ad}^E + \int_{x_b}^{x_c} \rho_{ad} dx = 0. \quad (8)$$

Из последнего соотношения видно, что относительно x_c адсорбционную емкость можно условно разбить на две емкости: C_{ad}^E – емкость, на которой накапливается заряд Q_{ad}^E и C_{ad}^{SC} – емкость, которой соответствует заряд Q_{ad}^{SC} . Пусть φ_c – потенциал в этой точке x_c . При малой толщине адсорбционного слоя можно считать, что x_c совпадает с поверхностью, тогда $\varphi_c \approx \varphi_s$. Тогда C_{ad}^E на эквивалентной малосигнальной схеме будет параллельна емкости двойного диффузионного слоя, C_{ad}^{SC} – параллельна емкости структуры диэлектрик-полупроводник. При рассмотрении структуры «металл-электролит» $C_{ad} \approx C_{ad}^E$, поскольку аналогичная емкости полупроводника емкость металла намного больше и можно считать, что $Q_{ad}^{SC} = 0$.

В ISFET, в отличие от ЭДП-структуры, дополнительно присутствуют электроды стока и истока, между которыми приложено напряжение. При определенных значениях φ_E , задаваемых при помощи погруженного в раствор затворного электрода, в приповерхностной области образуется инверсный заряд, что приводит к току между стоком и истоком. Так как плотность заряда в канале транзистора не изменяется во времени, то условия можно считать квазиравновесными. При таких условиях потенциал стока влияет на распределение потенциала в структуре, при этом изменяется как величина φ_{SS} на границе диэлектрик-полупроводник, так и значения φ_s на поверхности диэлектрик – электролит. В МОП-транзисторе аналогичный потенциал на границе раздела диэлектрик-металл остается постоянным, следовательно, все аналитические выражения, применяемые для МОП-транзистора, при замене V_G на φ_s становятся для ISFET некорректными. Из-за этого для общего случая необходимо сравнить трехэлектродную ЭДП-структуру и трехэлектродную МОП-структуру, на основе которой базируются построение компактных моделей управления зарядом МОП-транзистора.

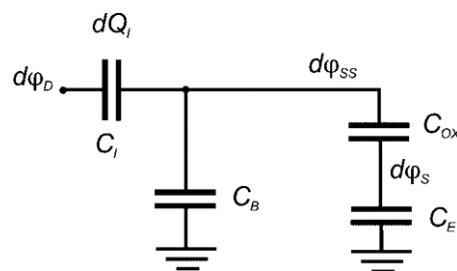


Рисунок 2 – Эквивалентная малосигнальная электрическая схема емкости трехэлектродной ЭДП-структуры при условии постоянных напряжений на затворе V_G и подложке V_B

На рисунке 2 приведена малосигнальная трехэлектродная схема ЭДП-структуры, аналогичная малосигнальной трехэлектродной схеме МОП-структуры, при условии постоянных напряжений на затворе V_G и на подложке V_B . Различие состоит в добавлении дополнительной емкости электролита C_E , включенной между емкостью C_{ox} и общим потенциалом. Таким образом, трехэлектродную ЭДП-структуру можно

свести к трехэлектродной МОП-структуре, используя эффективную затворную емкость, равную:

$$C_{OX}^E = \frac{C_E C_{OX}}{C_E + C_{OX}} = \frac{C_{OX}}{1 + \frac{C_{OX}}{C_E}} = \frac{C_{OX}}{n_E}, \quad n_E = 1 + \frac{C_{OX}}{C_E}. \quad (9)$$

Тогда при условии, что удельная емкость электролита C_E постоянна вдоль канала транзистора, все выражения, используемые для трехэлектродной МОП-структуры будут верны для ISFET с введением эффективного коэффициента наклона:

$$n_{ES} = n_E n. \quad (10)$$

Трехэлектродная МОП-структура используется как промежуточная структура для построения физической модели транзистора и характеризуется наличием высоколегированной области, которая служит контактом к инверсной области. С использованием выражений из универсальной модели управления зарядом [9] и уравнения Пао-Саха [10], для режима слабой инверсии ток стока I_D в ISFET определяется выражением:

$$I_D \cong I_0 \exp\left(\frac{V_G - V_{T0}}{n\varphi_T}\right) \exp\left(-\frac{V_S}{\varphi_T}\right), \quad (11)$$

где V_{T0} – пороговое напряжение транзистора (напряжение на затворе при $Q=Q_{IP}$), V_S – напряжение на истоке, а I_0 соответствует выражению:

$$I_0 \cong \frac{W}{2L} \mu_n n C_{OX} \varphi_T^2 \exp(1). \quad (12)$$

Принцип действия ISFET основан на изменении вольтамперных характеристик в ответ на происходящие в жидкости или на границе раздела фаз процессы. Используя предположение, что все происходящие процессы не приводят к изменениям в твердотельной части прибора и изменениям электрических напряжений на внутренних электродах (сток, исток и подложка), изменения ВАХ можно однозначно описать изменением потенциала φ_S на границе диэлектрик-жидкость.

Компенсационная схема измерений для получения аналитического сигнала с полевых структур

Одним из основных ограничений чувствительных элементов на основе ISFET является временная нестабильность порогового напряжения, являющаяся следствием медленно протекающих процессов на границе раздела фаз подзатворный диэлектрик – жидкость. Если предположить, что изменение V_T во времени значительно меньше изменений, вызванных формированием истинного сигнала, то относительное изменение тока стока в допороговом режиме позволяет обойти обозначенную нестабильность чувствительного элемента. В этом случае изменение поверхностного потенциала на границе раздела фаз диэлектрик – электролит можно записать как $\Delta\varphi_S = \varphi_S - \varphi_{S_0}$, а соответствующая временная функция $\Delta\varphi_S(t) = \Delta\varphi_{ch}(t) + \Delta V_T(t)$, где функция $\Delta\varphi_{ch}(t)$ – изменение поверхностного потенциала во времени из-за протекающих на поверхности процессов, функция $\Delta V_T(t)$ – это изменение порогового

напряжения, включающего в себя нестабильности на поверхности электрода сравнения за весь период t после начала аналитических измерений. Если протекающая реакция в электролите значительно превышает изменение порогового напряжения (т.е. $\Delta\varphi_{ch}(t) \gg \Delta V_T(t)$), то значениями $\Delta V_T(t)$ можно пренебречь. Поскольку предполагается, что разрабатываемые химические сенсоры предназначены для относительно быстрых измерений, то, ориентировочно, времена измерения поверхностного потенциала не будут превышать 400 – 600 с.

В режиме слабой инверсии ток стока I_D ISFET зависит от поверхностного потенциала согласно выражению (11). Из этого выражения невозможно напрямую получить $\Delta\varphi_S(t)$ из измерения $I_D(t)$, так как V_T не определено точно в конкретный момент времени из-за временного дрейфа. Однако, временная зависимость $\Delta\varphi_S(t)$ может быть получена из функции относительного изменения тока стока $\delta I_D/I_D$

$$\frac{\delta I_D}{I_D} = \frac{\delta\varphi_S}{n\varphi_T} + \frac{1}{2} \left(\frac{\delta\varphi_S}{n\varphi_T} \right)^2 + \dots = f \left(\frac{\delta\varphi_S}{n\varphi_T} \right). \quad (13)$$

В свою очередь отношение $\delta I_D/I_D$ не зависит от $V_T(t)$ и является функцией от потенциала $\delta\varphi_S$. С точки зрения экспериментальных измерений $I_{DS}(t)$ всегда проводится через некоторый интервал времени. Обозначив $I_i = I_D(t_i)$ и $\varphi_i = \varphi_S(t_i)$, где i – количество измерений во времени, получим: $\delta\varphi_i = \varphi_{i+1} - \varphi_i \ll n\varphi_T$ (это условие, определяющее временной интервал между измерениями), тогда относительное изменение поверхностного потенциала можно свести к выражению:

$$\Delta\varphi_{i+1} \approx \Delta\varphi_i + n\varphi_T \frac{I_{i+1} - I_i}{I_i}. \quad (14)$$

Таким образом, последнее выражение позволяет определить функцию $\Delta\varphi_S(t)$ из измерения зависимости стока от времени $I_D(t)$, при этом изменение потенциала между двумя измерениями должно быть значительно меньше $n\varphi_T$ ($n\varphi_T \approx 30$ эВ). Выбор внутреннего тока стока I_{D0} позволяет гарантировать нахождение транзистора в допороговом режиме, для которого верны используемые закономерности. При экспериментальных измерениях, начальный ток I_{D0} может быть задан напряжением на электроде сравнения перед измерениями. I_{D0} так же определяет рабочий диапазон, при котором транзистор будет оставаться в допороговом режиме. Этот диапазон соответствует изменению тока приблизительно на 4 декады и ограничен снизу токовыми утечками р-п перехода.

Параметры, влияющие на чувствительность ISFET

Изменение φ_S может быть связано со сдвигом электрохимического потенциала в жидкости, и сменой количества связанных зарядов в рассматриваемой системе. Электрохимический потенциал жидкости в свою очередь зависит от концентрации ионов и диэлектрической проницаемости среды. Предположим, что в упомянутых процессах емкость остается постоянной, а процессы, вызывающие изменение ВАХ транзистора, не влияют на границу раздела фаз между затворным электродом и электролитом. Тогда, зафиксировав напряжение V_A , подаваемое на затворный электрод ISFET, можно однозначно определить поверхностный потенциал φ_S в

состоянии квазиравновесия в системе. Зададим постоянное смещение сток-исток V_{DS} , тогда ток стока будет функцией от $\varphi_S - I_D(\varphi_S)$, и любые изменения φ_S будут приводить к изменениям этого тока, который можно детектировать. При этом изменение поверхностного потенциала при указанных условиях может быть сведено к двум основным причинам:

1. Изменение свободной энергии в электролите и, следовательно, его электрохимического потенциала;
2. Изменение количества специфически адсорбируемых частиц на поверхности за счет появления новых адсорбентов.

При перемене электрохимического потенциала раствора $\Delta\mu_E$ система будет стремиться принять новое квазиравновесное состояние, что приводит к сдвигу электрического потенциала на всей структуре $\Delta\varphi = \Delta\varphi_E$. На основании выражения (4)

$$\varphi_E = -\frac{\Delta\mu_E}{q}. \quad (15)$$

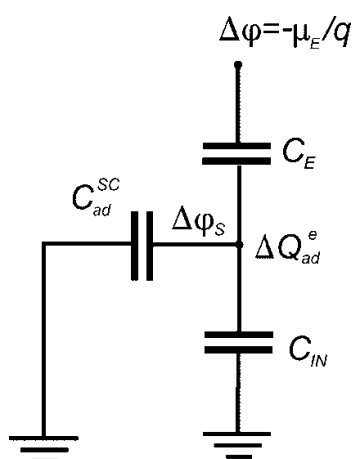


Рисунок 3 – Эквивалентная малосигнальная схема, поясняющая изменение поверхностного потенциала $\Delta\varphi_S$ с изменением электрохимического потенциала и специфической адсорбции при изменении в растворе

Из малосигнальной схемы на рисунке 3 и (15) следует:

$$\Delta\varphi_S^\mu = -\frac{\Delta\mu_E}{q} \times \frac{C_E}{C_E + C_{ad}^{SC} + C_I}, \quad (16)$$

где

$$\frac{1}{C_I} = \frac{1}{C_{OX}} + \frac{1}{C_I + C_B}. \quad (17)$$

При этом изменение адсорбции частиц раствора и растворителя, связанных со сдвигом потенциала, учтено через емкость C_{ad}^{SC} . Если же в результате изменений в электролите появились новые адсорбируемые частицы, приводящие к увеличению или снижению адсорбционного заряда ΔQ_{ad}^e , то связанное с этим изменение поверхностного потенциала будет равно:

$$\Delta\varphi_S^{ad} = \frac{\Delta Q_{ad}^e}{C_E + C_{ad}^{SC} + C_I}. \quad (18)$$

Разницу в токе стока ISFET при изменении поверхностного потенциала можно найти из уравнения компактной модели МОП-транзистора с использованием эффективной емкости (9), определив соответствующий сдвиг напряжения на электроде сравнения ΔV_G :

$$\Delta V_G = \Delta\varphi = \Delta\varphi_S \frac{C_E + C_{ad}^{SC} + C_I}{C_E} = -\frac{\Delta\mu_E}{q} + \frac{\Delta Q_{ad}^e}{C_E} \quad (19)$$

Определим чувствительность ISFET s как

$$s = \frac{\Delta I_D}{I_D}. \quad (20)$$

Тогда малые изменения поверхностного потенциала $\Delta\varphi_S$ эквивалентны разнице в величине ΔV_G в обычном МОП-транзисторе, и можно записать

$$s = \frac{1}{I_D} \frac{\partial I_D}{\partial \varphi_S} \Delta\varphi_S = \frac{\partial(\ln I_D)}{\partial \varphi} \Delta\varphi_S. \quad (21)$$

Для режима слабой инверсии, в котором относительная чувствительность ISFET всегда выше (11)

$$s = \frac{\Delta\varphi_S}{n\varphi_T}. \quad (22)$$

С учетом (16) и 18 для этого режима:

$$s = \frac{1}{n\varphi_T} \left(\frac{C_E}{C_E + C_{ad}^{SC} + C_I} \right) \left(-\frac{\Delta\mu_E}{q} + \frac{\Delta Q_{ad}^e}{C_E} \right). \quad (23)$$

Первое слагаемое в формуле – вклад изменений в объеме раствора, второе связано с изменениями условий адсорбции, вызванных появлением в растворе новых адсорбатов. Выражение (23) позволяет сформулировать требования к структуре ISFET для достижения высокой чувствительности.

Чувствительность ISFET к детектированию любых рассматриваемых процессов будет выше у транзисторов с параметром s близким к 1 и условии, что $C_E \gg C_I, C_{ad}^{SC}$. Снизить адсорбционную емкость, связанную с изменением поверхностного потенциала, можно выбором таких материалов растворителя, растворенных ионов и изолирующего диэлектрика, чтобы в такой системе отсутствовала специфическая адсорбция. Если система предназначена для детектирования процессов, происходящих в растворе, то емкость электролита непосредственно не влияет на чувствительность прибора (однако может влиять косвенно на изменение $\Delta\mu_E$). В приборах же для детектирования новых адсорбатов чувствительность в значительной степени зависит от емкости C_E , поэтому необходимо выбирать системы с минимально возможным значением C_E .

Из выражения (23) следует, что материал полупроводника не влияет на относительную чувствительность ISFET. Однако стоит отметить, что чем выше подвижность носителей, тем при более высоких рабочих токах и меньших шумах возможна регистрация аналитического сигнала. С технологической точки зрения и

потенциальной монолитной интеграции со схемами обработки сигнала материалом полупроводника в ISFET предпочтителен кремний.

В качестве типа ISFET можно выбрать как р-канальный, так и n-канальный транзистор. Однако стоит учитывать, что у n-канального транзистора носители заряда обладают большей подвижностью. При этом рабочее напряжение на электроде сравнения будет положительным даже с учетом эффективного заряда в диэлектрике, что совместимо с рабочими напряжениями КМОП.

Емкость диэлектрика C_{ox} должна иметь наибольшее значение. С технологической точки зрения это можно обеспечить путем уменьшения толщины диэлектрика. При этом утоненный диэлектрик должен обеспечивать минимальный уровень утечек при заданных рабочих напряжениях. Дополнительно, снижение емкости можно достичь, используя диэлектрики с высокой диэлектрической постоянной. Стоит отметить, что высокое значение емкости необходимо и для обеспечения низкого значения C_i в режиме слабой инверсии и низкого значения коэффициента допорогового наклона.

Биосенсоры, построенные на ISFET

С учетом эквивалентной малосигнальной электрической схемы, приведенной на рисунке 3, и, принимая во внимание, что входная емкость полевого транзистора в допороговом режиме определяется емкостью инверсного слоя, которая стремится к нулю, $\Delta\varphi_S$ описывается следующим образом

$$\Delta\varphi_S = \frac{\Delta\mu E}{q} \cdot \left(\frac{1}{1 + \frac{C_{ad}}{C_E}} \right). \quad (24)$$

Из этого выражения следует, что биосенсоры могут быть построены на детекции изменения электрохимического потенциала в электролите. Выражение в скобках — это интегральный фактор α чувствительности поверхности к pH . Интегральный фактор α чувствительности поверхности к pH является универсальным параметром, позволяющим экспериментально оценить чувствительность ISFET сенсора к изменению химического потенциала электронов в электролите.

Вторым эффектом, на который реагируют ISFET, является перераспределение заряда на поверхности, вызванного адсорбцией. С использованием соотношения (23) можно сформулировать следующие требования к ISFET-системе для детектирования на основе адсорбции с целью оптимизации ее чувствительности.

В первую очередь, чувствительность системы определяется емкостью электролита C_E . Для ее увеличения необходимо снижать молярность растворов. Однако это снижение не должно приводить к возможным колебаниям электрохимического потенциала раствора во время измерений, т. е. раствор должен обладать достаточной буферной емкостью. С экспериментальной точки зрения значения общей молярности рабочих растворов следует выбирать в диапазоне 10^{-2} - 10^{-3} М. Использование менее поляризованных растворителей также может

увеличить чувствительность системы посредством снижения диэлектрической проницаемости и соответствующего снижения емкости.

Во-вторых, введение адсорбанта в систему не должно приводить к изменению химического потенциала электронов в системе. Иными словами, в общем случае адсорбент не должен запускать химические реакции в системе, так как объемный эффект значительно сильнее поверхностного. Однако, эффект изменения химического потенциала электронов может быть использован, если он способствует усилению адсорбционного эффекта. Например, пусть появление адсорбанта в растворе приводит к увеличению химического потенциала электронов в растворе, что будет приводить к уменьшению поверхностного потенциала и снижению тока n-канального транзистора, тогда для усиления эффекта необходимо, чтобы адсорбируемый слой приносил эффективный отрицательный заряд.

В-третьих, для повышения чувствительности системы при анализируемых изменениях поверхностного потенциала соответствующая неспецифической адсорбции емкость должна быть близка к нулю. Как и в случае с датчиками измерения электрохимического потенциала электролита, экспериментально влияние неспецифической адсорбции можно оценивать по *pH*-чувствительности полевой структуры. Из выражений (19) при условии $C_E \gg C_i$ следует, что

$$\frac{C_{ad}^{SC}}{C_E} = 1 - \frac{2,3\varphi_T \ln(\Delta pH)}{\Delta\varphi_S}. \quad (25)$$

Предельное изменение поверхностного потенциала будет равно 59 мВ/*pH*, поэтому необходимо выбирать системы с *pH*-чувствительностью, близкой к предельным значениям в диапазоне рабочего поверхностного потенциала. Таким образом, для построения систем измерения адсорбционного заряда предпочтительным является использовать в качестве контактирующего с электролитом диэлектрика поверхности с максимальной *pH*-чувствительностью.

В **третьей главе** описаны и обоснованы конструктивно-технологические методы формирования ISFET и примеры их реализации на отечественной фабрике в составе технологии БИС.

ISFET на основе технологии «кремний на изоляторе»

При проведении аналитических измерений можно считать, что удельная емкость электролита C_E остается постоянной. При выполнении данного условия повышения чувствительности ISFET можно достичь путем снижения коэффициента наклона n . Существенно снизить n , а значит и повысить чувствительность ISFET, можно путем уменьшения объема рабочего слоя и соответствующей ему емкости C_B , например, если транзистор формировать в ограниченной по размерам кристаллической пленке кремния. Группа технологий, подразумевающих формирование канала МОП-транзисторов в тонких пленках кремния, получила общее название «кремний на изоляторе» (КНИ). При использовании КНИ-технологии транзистор формируется не в кремниевой подложке, а в тонкой кристаллической пленке кремния толщиной d_{Si} ,

отделенной от подложки изолирующим диэлектриком толщиной d_{BOX} . Если толщина d_{Si} меньше толщины слоя заряда обеднения, то пленка кремния полностью обедняется затворным потенциалом в области рабочих напряжений, и в этом случае C_B определяется выражением

$$\frac{1}{C_B} = \frac{1}{C_{Si}} + \frac{1}{C_{BOX}}, \quad (26)$$

где C_{Si} и C_{BOX} – емкости обедненной пленки кремния и скрытого диэлектрика, соответственно. Как правило $C_{Si} \gg C_{BOX}$, тогда $C_B = C_{BOX}$ и коэффициент наклона определяется соотношениями толщин диэлектрика, между которыми находится канал. КНИ-структуры, поведение которых описывается подобным образом, в литературе получили название полностью обедненных КНИ-транзисторов (в англ. литературе FD SOI MOSFET).

В НПК «Технологический центр» был разработан технологический маршрут, позволяющий производить самосовмещенные ISFET с наноразмерным каналом на основе полностью обедненной КНИ-структуры. Схематическое изображение структуры приведено на рисунке 4.

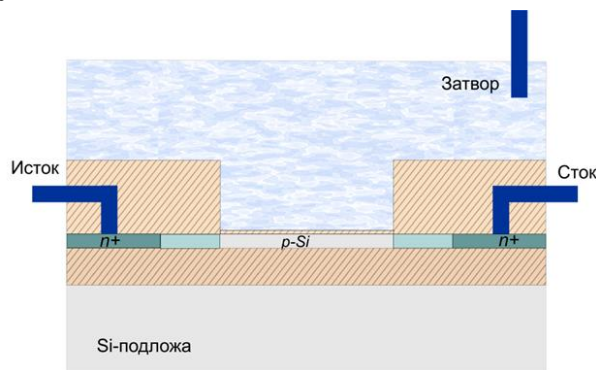
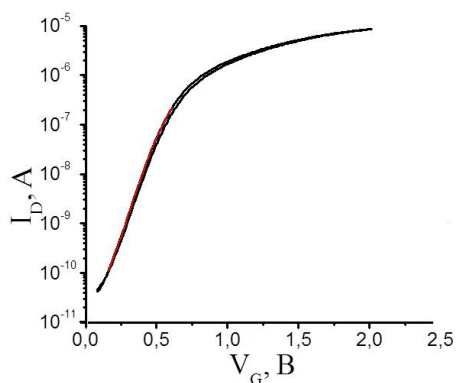


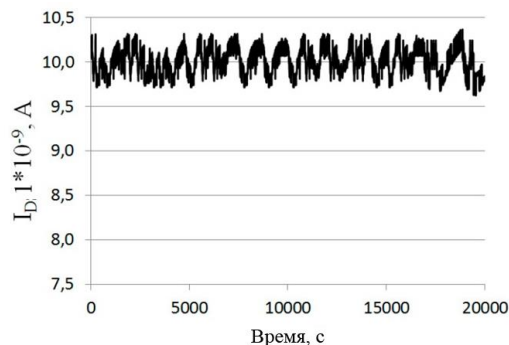
Рисунок 4 – Схематическое изображение ISFET на основе полностью обедненной КНИ-структуры

В отличие от стандартного маршрута изготовления КМОП ИС на последнем этапе производилось вскрытие слоя пассивации к области канала ISFET с последующим формированием подзатворного диэлектрика. В дальнейшем проводилось окисление кремния в растворе пероксида водорода с образованием чувствительной поверхности из оксида кремния. Исследование вольтамперных характеристик ISFET показывает (рисунок 5А), что SiO_2 , полученный таким образом, является достаточно стабильной поверхностью с воспроизводимым гистерезисом $\Delta V_T = 0,01 - 0,05$ В в диапазоне измерений $[0; +2]$ В. Стабилизация тока стока I_D обычно происходила в течение первых 10 измерений при постоянном напряжении на затворе в допороговом режиме. Ток электрода сравнения из-за внешних утечек не превышал 10^{-9} А. Таким образом, наличие гистерезиса может быть объяснено медленными обратимыми процессами, протекающими в самой полупроводниковой структуре под действием изменений, вызванных электрическим полем. Исследование стабильности тока стока I_D от времени в течение 5,5 ч при pH 8,5 показало отсутствие какого-либо

значительного изменение сигнала, а среднее отклонение составило 4% от исходного сигнала I_D (100 нА), при этом максимальное отклонение по V_T не превышало 125 мкВ/мин (рисунок 5Б). Хотя изменение тока I_D в допороговом режиме носит экспоненциальный характер, и реальное изменение химического потенциала после перерасчета из силы тока превышает указанные 4%, флуктуации φ_s не превышают 2 мВ.



а)



б)

Рисунок 5 – а) ВАХ транзистора; б) Изменение тока стока во времени.

При исследовании полученных ISFET на чувствительность к изменению pH раствора были изучены зависимости $I_D - V_G$ для буферных растворов с разными значениями pH . Чувствительность изготовленных ISFET составила 40 мВ/ pH , что приблизительно соответствует максимальной чувствительности для поверхности из оксида кремния [11]. Гистерезис для диапазона pH , который использовался в последующих экспериментах, не превышал 15 мВ.

ISFET с «плавающим» танталовым затвором

Конструкции на основе КНИ позволяют снизить коэффициент наклона n путем уменьшения емкости C_B . Вторым параметром, который можно варьировать на этапе проектирования МОП-структуры, является емкость подзатворного диэлектрика C_{ox} . Для понижения коэффициента наклона n нужно стремиться к наибольшему значению C_{ox} в структуре. С технологической точки зрения это можно обеспечить путем уменьшения толщины диэлектрика. При утонении слоя подзатворного диэлектрика повышается требование к его диэлектрической проницаемости - диэлектрик должен обеспечивать минимальный уровень утечек при заданных рабочих напряжениях. В отличие от обычной МОП-структуры, ISFET должен работать при непосредственном контакте с анализируемой средой, что ставит условие высокой химической стабильности затворного диэлектрика. Отсутствие химической стабильности при контакте с жидкостью будет приводить к образованию гистерезиса и возникновению побочных реакций на границе «жидкость-твердое тело». Эти процессы приводят к повышению уровня шума базовой линии, увеличивают временную нестабильность

чувствительного элемента. Химическая деградация поверхности потенциально может приводить к полному выходу датчика из строя в процессе проведения измерений.

Обозначенные требования по проектированию возможно решить, интегрируя в технологию диэлектрики с высокой диэлектрической постоянной, обладающие высокой химической стабильностью. Технологически этого можно достигнуть, используя конструкцию с плавающим затвором. Применительно к ISFET под плавающим затвором подразумевается металлический проводник, находящийся между двумя изоляторами. Нижний изолятор - это подзатворный диэлектрик между металлом и каналом МОП структуры, а верхний изолятор расположен между металлом и электролитом. Использование процесса напыления тантала после формирования МОП-структуры, с последующим окислением поверхности металла, позволяет получить чувствительную поверхность Ta_2O_5 . Ta_2O_5 является диэлектриком с высокой диэлектрической постоянной ($\epsilon \approx 20$) и обладает высокой химической стабильностью. При этом в характерном диапазоне пороговых напряжений Ta_2O_5 имеет рН-чувствительность около 58 мВ/рН, что очень близко к теоретическому максимуму [11].

Тратим параметром, от которого зависит чувствительность s ISFET является значения C_i , определенное выражением (17). В режиме слабой инверсии доминирует емкость C_{ox} , емкость инверсного слоя C_i мала, поэтому $C_i \approx C_B$ и высокое значение емкости C_{ox} обеспечивает низкое значение емкости C_i в допороговом режиме транзистора. Для обеспечения высокой чувствительности ISFET из (21) следует необходимость выполнения условия $C_E \gg C_i$. При этом в условиях реального химического анализа емкости C_E и C_B становятся соизмеримы, что ведет к уменьшению чувствительности ISFET из-за не выполнения условия $C_E \gg C_i$ и, соответственно, для высокочувствительного ISFET требуется другой подход к проектированию структуры.

C_i можно снизить, уменьшив концентрацию легированной примеси в подложке. В стандартной КМОП-технологии уровень легирования подложки определяет пороговое напряжение транзистора. В случае ISFET рабочее напряжение задается электродом сравнения, что позволяет менять концентрацию в подложке в широких пределах, уменьшая ее вплоть до концентрации примесей в области канала. Дополнительно стоит учитывать, что большой вклад в C_i могут вносить паразитные емкости между электродами стока-истока и чувствительной поверхностью элемента. Для минимизации этих паразитных емкостей следует минимизировать перекрытие областей контакта жидкости и n+-электродов стока/истока. В МОП-транзисторе этого можно достичь технологическим приемом – самосовмещением, когда области стока/истока формируются с использованием затвора в качестве масочного слоя. В случае использования n-канального ISFET в режиме слабой инверсии, возможно обойтись без перекрытия области n+-стоков/истоков. В современной интегральной технологии эффективный положительный встроенный заряд изолирующих оксидов составляет $10^{12}q \text{ см}^{-2}$, что приводит к индуцированному отрицательного заряда того же порядка и инверсии проводимости в слабелегированных приповерхностных областях кремния. Наличие таких областей в конструкции транзистора вносит дополнительное

последовательное сопротивление, однако оно не влияет на характеристики транзистора в режиме слабой инверсии, поскольку в этом режиме сопротивление канала будет намного больше.

На основе вышеизложенного был разработан технологический маршрут изготовления самосовмещенного n-канального ISFET на объемной кремниевой подложке с плавающим танталовым затвором в едином цикле изготовления с аналого-цифровой интегральной КМОП-схемой с напряжением питания 3÷5 В для обработки сигнала с биохимического сенсора. Маршрут формирования ISFET был реализован в рамках 1.5 мкм КМОП НПК «Технологический центр». Интеграция плавающего затвора на основе тантала была произведена путем напыления тантала между операциями формирования МОП-структур и стандартной металлизации, с вскрытием в области затвора на завершающем этапе. Перед реализацией маршрута были отработаны процессы напыления наноразмерных пленок тантала, их селективное плазмохимическое травление на подслое из оксида кремния, а также изучена химическая стабильность тантала по отношению к основным химическим растворам, используемым в КМОП-технологии. В результате оптимизации условий были подобраны процессы, позволяющие напылять пленку тантала толщиной 50 нм, с селективностью 5:1 к слою тантала удалять оксид кремния и сформировать необходимый топологический рисунок из тантала через фоторезистивную маску селективно к SiO_2 (5:1) с использованием плазмохимического травления на основе $\text{BCl}_3 + \text{Cl}_2$. Формирование затворного диэлектрика проводилось путем окисления Ta в деионизованной воде при 50°C.

В разработанной структуре контакт с каналом транзистора достигается за счет областей инверсии n-типа, которые образуются под изолирующим оксидным слоем за счет наличия фиксированного заряда. Сравнение ВАХ данных структур с ВАХ аналогичных ISFET, в которых было реализовано перекрытие областей затвора и стока, показало, что разница в допороговых наклонах не превышала 2 мВ/дек, что сопоставимо с полученным разбросом параметра n в полученной партии. Следовательно, наличие областей инверсии не ухудшает итоговые ВАХ ISFET. CV-анализ структуры электролит-оксид в 0,1 М цитрат-фосфатным буферном растворе показал, что толщина сформированного Ta_2O_5 составляет 3-4 нм на поверхности танталового затвора. В рабочем диапазоне напряжений ± 2 В ток утечек через Ta_2O_5 был незначителен и не оказывал влияние на функционал ISFET. ВАХ ISFET были воспроизводимы, допороговый наклон составил 82 мВ/дек, а гистерезис менее 2 мВ (рисунок 6). Ток внешних утечек через электрод сравнении не превышал 5 нА во время измерений.

Чувствительность ISFET к изменению pH была исследована в различных буферных растворах: 0,1 М цитрат-фосфатном и 0,1 М MES / NaOH путем определения зависимости сдвига порогового напряжения при фиксированном токе стока 100 нА от значений pH (рисунок 7). Чувствительность изготовленного ISFET составляла ~ 52

мВ/рН, что близко к теоретическому максимуму [11]. При измерениях в разных буферных растворах наблюдался небольшой дрейф напряжения около 5 мВ.

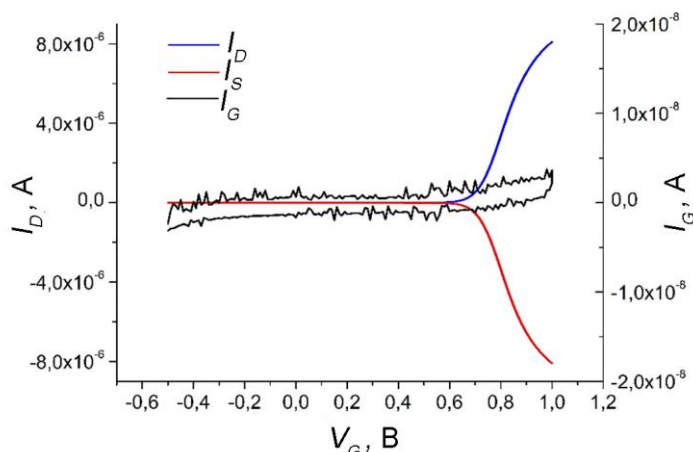


Рисунок 6 – ВАХ самосовмещенного n-канального ISFET с плавающим затвором

Из расчета продемонстрированной чувствительности структуры, данный дрейф соответствует точности измерения 0,1 рН. Исследование гистерезиса по сдвигу порогового напряжения в буферном растворе MES / NaOH в направлении рН 3,40-5,68-6,02-6,39-6,39-6,02-5,68-3,40-3,40-5,68-6,02-6,39 показал наличие сдвига менее 0,1 рН.

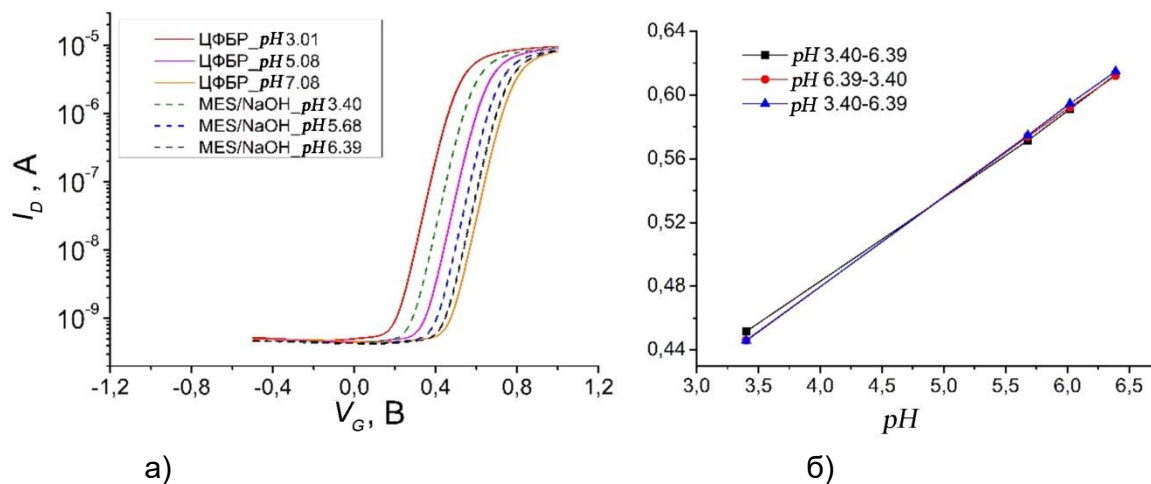


Рисунок 7 – а) ВАХ при разных значениях рН раствора в 0,1 М цитрат-фосфатном буферном растворе и 0,1 М MES / NaOH буферном растворе; б) Зависимость сдвига порогового напряжения от значения рН раствора в цитрат-фосфатном буферном растворе

Разработанные подходы к оптимизации полупроводниковой структуры, таким образом, позволили получить на объемном кремнии (технологии, которая значительно дешевле КНИ-технологии) чувствительные элементы, которые по своим характеристикам оказались значительно лучше КНИ-структур с чувствительной

поверхностью SiO₂ по основным разработанным критериям сравнения: pH-чувствительности, крутизне допорогового наклона, временной стабильности и размерам гистерезиса.

ISFET на основе «кремний на изоляторе» с «плавающим» танталовым затвором

Дальнейшее усовершенствование конструкции самосовмещённого n-канального ISFET с плавающим затвором может быть достигнуто путем дополнительного снижения C_B при помощи применения технологии КНИ. На рисунке 8а представлена конструкция подобной структуры. В этой структуре объединены подходы, которые были первоначально использованы при проектировании КНИ ISFET с подзатворным диэлектриком SiO₂ с целью минимизации величины емкости C_B и подходы, реализованные на самосовмещённом ISFET с плавающим затвором из оксида тантала для минимизации значений емкости C_I в режиме слабой инверсии. Кроме того, в данной конструкции изначально заложена уменьшенная, по сравнению с размерами ISFET площадь плавающего затвора, контактирующего с электролитом для минимизации величины C_E.

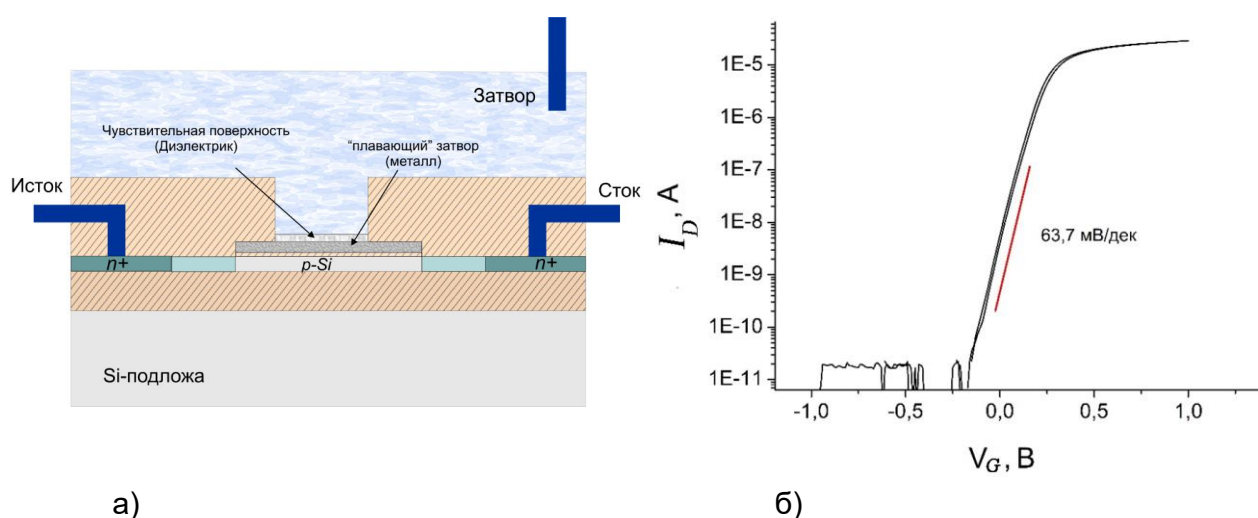


Рисунок 8 – а) Конструкция КНИ самосовмещенного n-канального ISFET с плавающим танталовым затвором, оптимизированная для работы в режиме слабой инверсии; б) ВАХ КНИ одиночного ISFET с плавающим танталовым затвором с размерами $W_{Sen}/L_{Sen} = 96/2$ мкм

Технологический маршрут интегрального изготовления КНИ КМОП самосовмещенных ISFET с плавающим танталовым затвором, был реализован на технологической линейке кристального полупроводникового производства НПК «Технологический Центр» по 1,2мкм фотолитографическим проектным нормам. Для изготовления структур использовались исходные пластины КНИ КДБ-12 (толщина рабочего слоя – 180 нм, изолирующего диэлектрика 380 нм).

Характеристики полученных структур были изучены на примере одиночного ISFET с плавающим танталовым затвором $W_{Sen}/L_{Sen} = 96/2$ мкм. Допороговая крутизна для исследуемых структур составляла приблизительно $s = 65$ мВ / дек (рисунок 8б). Как и ожидалось, это значение оказалось очень близко к теоретическому пределу 60 мВ/дек. Изучение изменения напряжения на затворе от времени продемонстрировало стабильность с изменением во времени, не превышающим 0,2 мВ, а аналитическим сигналом можно считывать изменение, превышающее 1 мВ.

Характеристики изготовленных структур наглядно показывают, что снижение емкости C_B за счет использования КНИ-технологии позволяет эффективно снизить коэффициент допорогового наклона. При этом, если при проектировании дополнительно проводить оптимизацию с целью уменьшения паразитных емкостей, вносящих вклад в C_i , можно проектировать структуры, для которых параметр крутизны наклона будет приближаться к теоретическому минимуму в 60 мВ/дек, а универсальный параметр оценки чувствительности структуры – чувствительность к изменению pH к своему теоретическому пределу для выбранной поверхности. При этом данные структуры обладают достаточной временной стабильностью аналитического сигнала во времени, необходимой для реализации химических протоколов экспресс-диагностики, и могут быть использованы для создания различных биосенсоров.

Стоит отдельно отметить, что при необходимости разработанные подходы по оптимизации конструкции ISFET могут быть распространены и использоваться для технологии изготовления КМОП ИС с произвольными проектными нормами с использованием гетерогенных технологий.

Разработка аддитивной технологии корпусирования гетерогенных биосенсоров

Конструкция гетерогенного биосенсора подразумевает формирование микрофлюидной системы, которая осуществляет доступ анализируемой пробы к чувствительному элементу. Во время стандартного процесса корпусирования через контактные окна при помощи электрических межсоединений формируются внешние контакты, а сама ИС полностью изолируется от внешней среды. В процессе корпусирования гетерогенного биосенсора дополнительно требуется создание микрофлюидных межсоединений, которые обеспечивают соединение микрофлюидики на поверхности микросхемы с внешней средой. Из-за этого по сравнению с обычным корпусированием микросхем и микросистем технология корпусирования биосенсоров является более сложной. С одной стороны, к ней предъявляются стандартные требования по корпусированию микроэлектронных изделий, с другой стороны – требования, диктуемые микрофлюидной технологией и функциональным назначением системы, т.е. детектированием химических веществ.

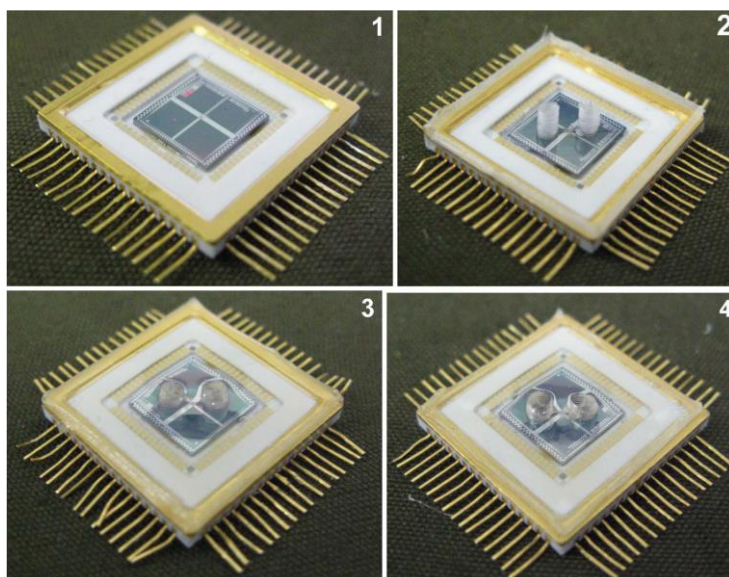


Рисунок 10 – Этапы корпусирования биосенсора с использованием 3D – печати. 1 – фотография разваренного в корпусе кристалла с ISFET, 2 – фотография сформированного 3D-печатью «жертвенного» слоя, 3 – фотография на этапе герметизации корпуса эпоксидной смолой, 4 – Фотография корпусированной микросистемы

В работе предложен и рассмотрен метод формирования микрофлюидной системы с использованием 3D-печати. Метод подразумевает формирование «жертвенных» трехмерных конструкций с последующей заливкой их эпоксидной смолой, используемые при герметизации в процессе сборки микроэлектронных компонентов. После застывания эпоксидной смолы, напечатанный «жертвенный» слой экстрагируют из твердой полимерной смолы. Маршрут сборки подразумевает, что пластины режутся на отдельные кристаллы, кристаллы вклеиваются в керамические корпуса и производится разварка кристалла. После формирования электрических межсоединений между кристаллом и корпусом производится формирование «жертвенного» слоя на поверхности разваренного кристалла, с последующей заливкой корпуса эпоксидной смолой. После отверждения полимера чернила удаляются, образуя микроканалы в структуре эпоксидной смолы (рисунок 10).

Серия контрольных измерений вольтамперных характеристик корпусируемых ISFET, проводимая после каждого этапа в процессе отработки маршрута сборки показала, что используемые процессы не оказывают значительного влияния на функциональные характеристики структур (рисунок 11). Изменение ВАХ на рисунке 11а объясняется использованием электрода сравнения с разной работой выхода (в первоначальном измерении был использован платиновый электрод сравнения, в процессе сборки производилась разварка золотой проволоки, которая использовалась в качестве встроенного в микросистему электрода сравнения). Крутизна допорогового наклона оставалась неизменной на всех этапах сборки, однако требуется дополнительная стадия отмычки водой после того, как из системы удаляется «жертвенный» слой с использованием гексана (рисунок 11б).

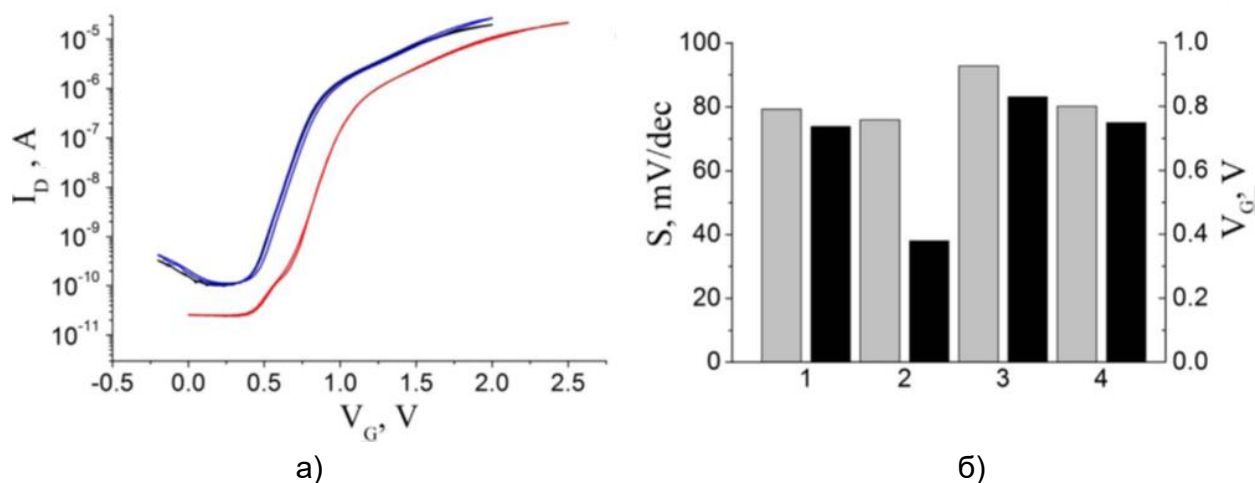


Рисунок 11 – а) ВАХ КНИ ISFET 100 мкм × 100 мкм при $V_{DS}=0.1$ В в 10^{-3} М буферном растворе: красный – исходный ISFET, черный – после вклейки и разварки в керамический корпус, синий – после формирования микрофлюидной системы. б) Влияние гексана на крутизну допорогового наклона ISFET. Серый цвет – перед операцией, черный – после операции: 1 – исходный ISFET до и после отмывки в воде, 2 – отмывка в гексане в процессе удаления чернил, 3 – отмывка водой (30 мин) после использования гексана, 4 – отмывка водой (2.5ч) после использования гексана.

Описанный маршрут позволяет формировать микроканалы с диаметром 150-250 мкм (в зависимости от диаметра насадки) с точностью их позиционирования относительно топологии в 5 мкм, что позволяет формировать реакционную камеру непосредственно над чувствительной поверхностью ISFET с объемом равным 1 мкл и общим объемом микрофлюидной системы, размещенной в корпусе, менее 3 мкл. Микрофлюидная система также содержит переходные отверстия для подключения внешних микрошлангов. Исследования герметичности показали, что сформированная микрофлюидная система позволяет прокачивать через нее водные растворы в диапазоне скоростей от 0.1 мкл/сек до 1.7 мл/сек без образования утечек. Дополнительно, для удаления побочного эффекта, связанного с чувствительностью ISFET к свету, в состав эпоксидных смол непосредственно перед их заливкой в корпус могут быть введены красители.

Таким образом, разработанный технологический подход к корпусированию ISFET с использованием метода 3D-печати позволяет интегрировать процесс формирования микрофлюидных структур в стандартный процесс сборки ИС. При этом 3D-печать открывает широкие возможности для формирования различных пассивных элементов из микроканалов на поверхности ИС, позволяя в перспективе при необходимости создавать многоуровневые микрофлюидные системы на поверхности ИС.

В четвертой главе рассмотрены примеры реализации гетерогенных биосенсоров на основе ферментативных реакций и разработанных ISFET.

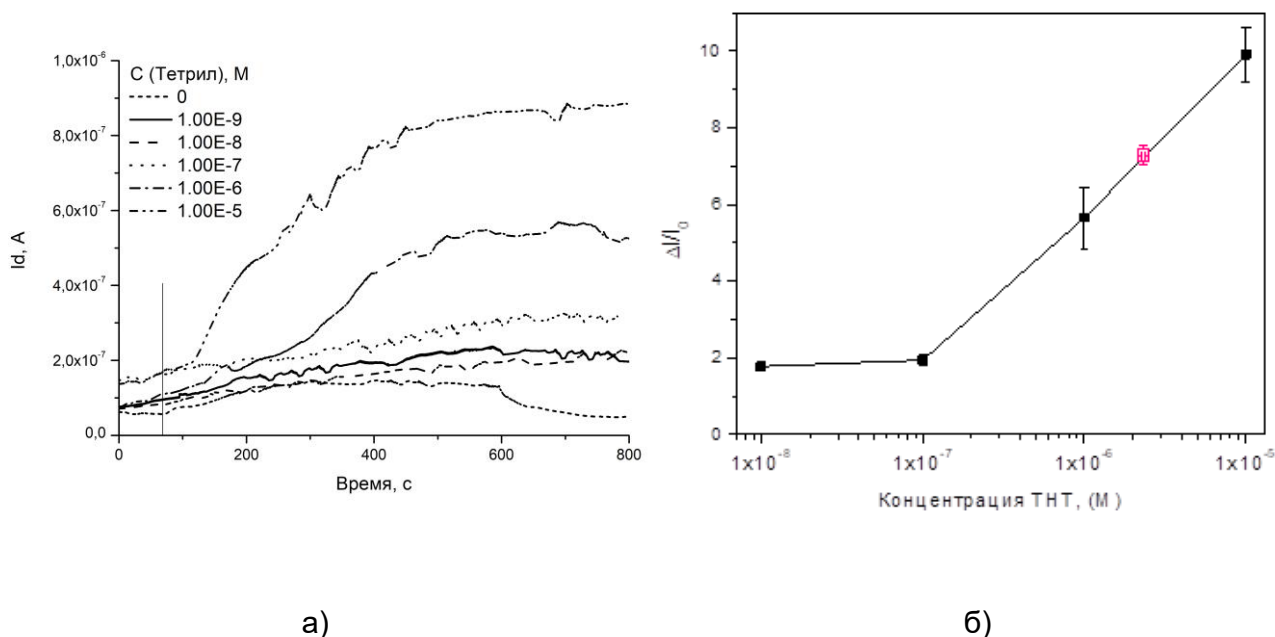


Рисунок 12 – а) Зависимость сигнала корпусированного биосенсора от времени при добавлении разной концентрации тетрила; б) определение концентрации тринитротолуола в образце, имитирующем реальный анализ.

Приведены результаты по разработки биосенсора для определения нитробензольных соединений. Представлены результаты по характеристике нитроредуктазы из *E.coli*, которая в дальнейшем используется в качестве биорецептора гетерогенного ферментативного биосенсора. Описаны подходы к ковалентной иммобилизации фермента на поверхность оксида кремния и приведено сравнение активности иммобилизованного фермента для разных методов иммобилизации. На рисунке 12 представлены результаты по исследованию сенсорных параметров изготовленного биосенсора на основе самосамещенной КНИ-структуры и ковалентно иммобилизованной на поверхности подзатворного оксида нитроредуктазы из *E.Coli*.

Рассмотрен пример реализации гетерогенного биосенсора для определения фосфорорганических пестицидов на основе каталитической реакции фосфотриэстеразы из *B.diminuta* и самосамещенной КНИ-структуры. Приведены результаты экспериментальных исследований сенсорных параметров устройства с иммобилизованным на подзатворном диэлектрике ферменте (рисунок 13) и результаты по временной стабильности иммобилизованного фермента.

Для определения биомаркера L-карнитина, являющегося индикатором процесса окисления жирных кислот, протекающем в организме человека, реализован ферментативный биосенсор на основе МОП- структуры на собственной проводимости с инверсионными областями контакта сток-исток и плавающим затвором на основе тантала. Приведены результаты по оптимизации процесса иммобилизации фермента карнитин ацетилтрансферазы из сердца голубя на поверхность оксида тантала. Рассмотрены аналитические характеристики разработанного гетерогенного биосенсора в контексте существующих методов анализа L-карнитина (рисунок 14).

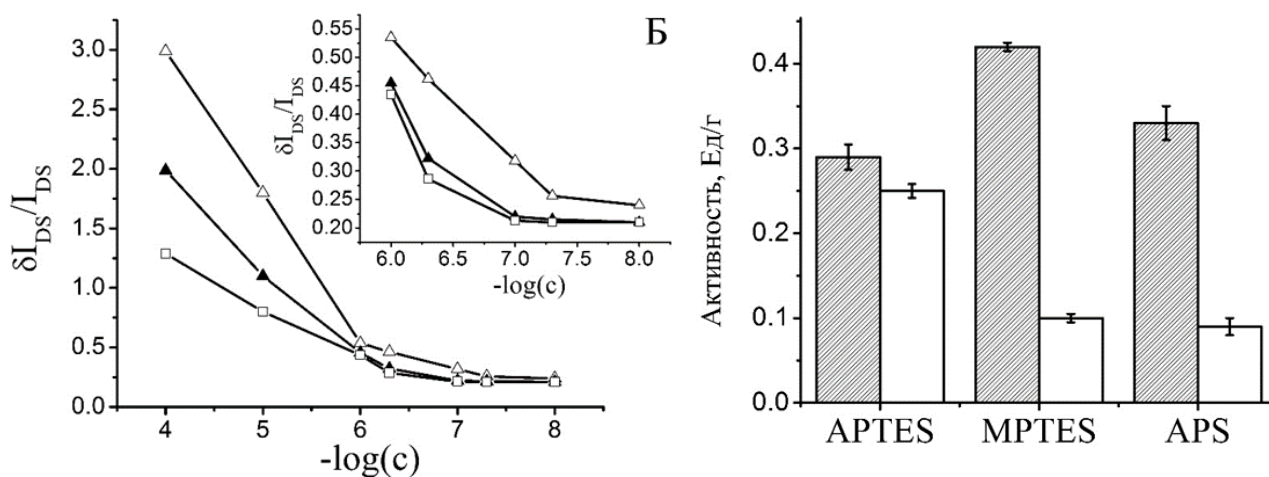


Рисунок 13 – а) Полулогарифмическая зависимость сигнала корпусированного биосенсора с иммобилизованным ферментом от концентрации вводимых в систему пестицидов: Δ - параоксон, \bullet – паратион, \square – метилпаратион; б) Начальная активность тестовых пластинок с иммобилизованным ферментом и активность тех же пластинок через 70 суток хранения в 50 мМ натрий-фосфатном буфере с рН 7.4 при температуре +4°C (незаполненные столбцы).

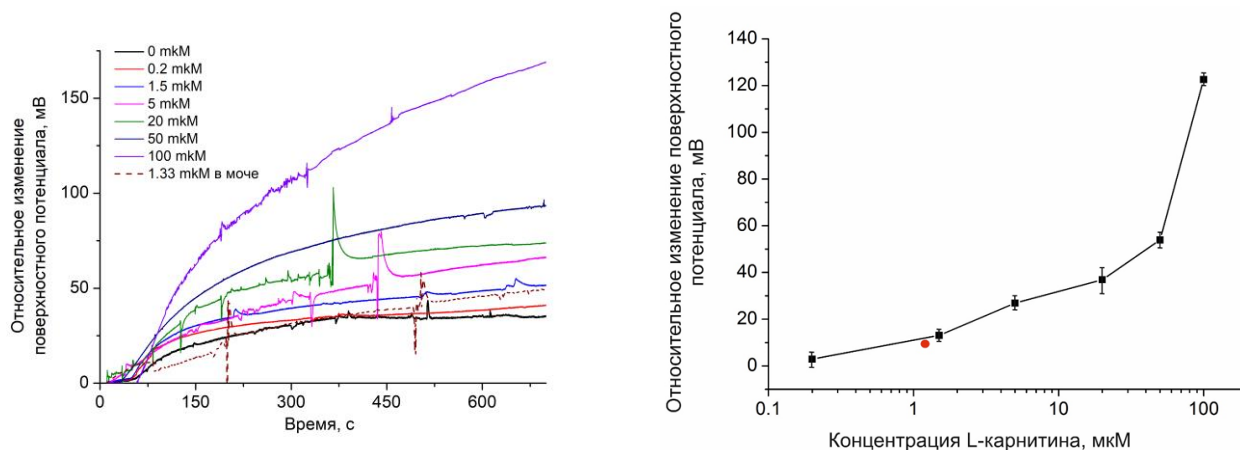


Рисунок 14 – а) Зависимость сигнала биосенсора от времени при добавлении в микросистему разной концентрации L-карнитина; б) Зависимость сигнала биосенсора от вводимой в микросистему концентрации L-карнитина, красным обозначено измерение в образце искусственной мочи

В Пятой главе описаны технологические подходы, которые позволяют формировать интерфейс «газ-жидкость» в последнем слое металлизации ИС в цикле финишных обработок пластин. Для создания интерфейса «газ-жидкость» представлены результаты экспериментальных исследований по оптимизации селективного процесса жертвенного травления алюминия в микроканалах.

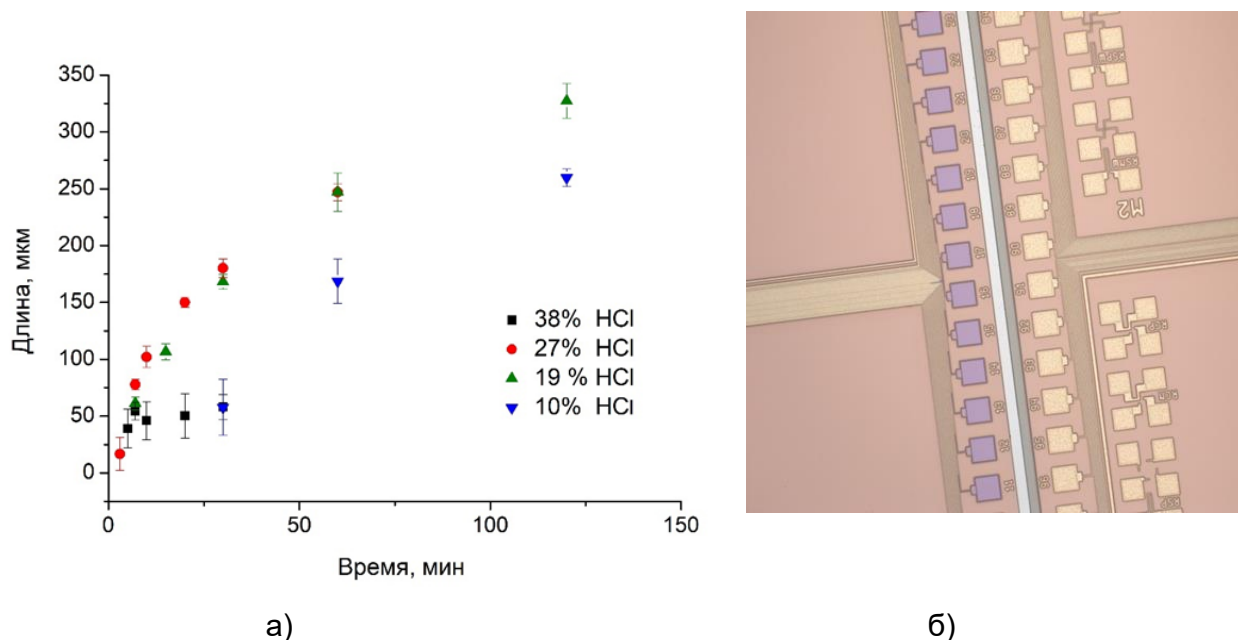


Рисунок 15 – а) Зависимость скорости травления «жертвенного» слоя алюминия в капилляре от концентрации соляной кислоты. б) Граница раздела пластины после травления. Слева – без фоторезиста, справа – с фоторезистом

Рассмотрены подходы к формированию гидрофобной поверхности на основе различных силановых прекурсоров и сформулированы требования, которые предъявляются к процессу осаждения силановых пленок. Приведены результаты экспериментальных исследований по отработке процесса функционализации поверхности с целью создания стабильного гидрофобного покрытия на поверхности пассивации ИС.

Описан подход к созданию стабильных гидрофильных пленок на основе модификации поверхности. Для иммобилизации биорецепторов исключительно на чувствительную поверхность сенсора приведены результаты экспериментальных исследований по оптимизации процесса функционализации поверхности микроканалов на основе силана с карбоксильной концевой группой (рисунок 16).

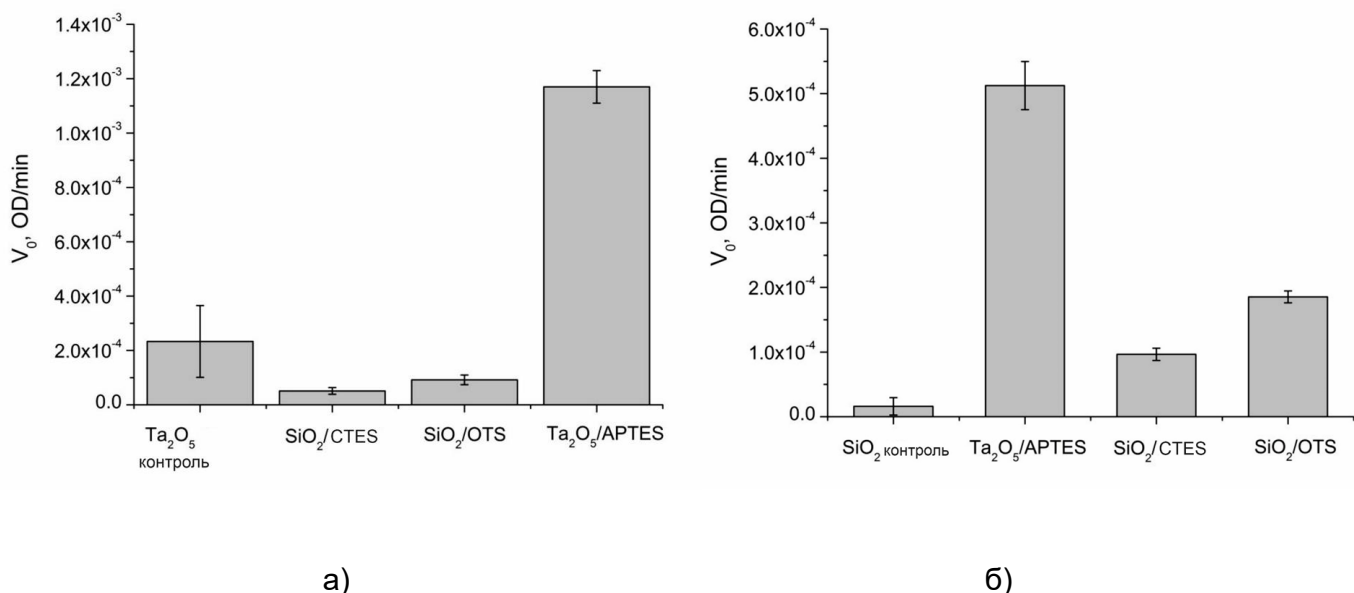


Рисунок 16 – а) Начальная скорость реакции GOX-HRP на слайдах (6×20 мм) с разными пленками, после иммобилизации аптамера Van74: Ta_2O_5 протокол иммобилизации без использования APTES; $SiO_2/CTES$ – иммобилизация на $SiO_2/CTES$; SiO_2/OTS – иммобилизация ДНК-аптамера на OTS; $Ta_2O_5/APTES$ – иммобилизация на оксид тантала с использованием APTES; б) Начальная скорость реакции, катализируемой GOX-HRP на поверхности тестовых слайдов (4×4 мм): SiO_2 контроль – иммобилизация без APTES; $Ta_2O_5/APTES$ – стандартный протокол иммобилизации; $SiO_2/CTES$ – стандартный протокол иммобилизации на пленке CTES; SiO_2/OTS – стандартный протокол иммобилизации на пленке OTS.

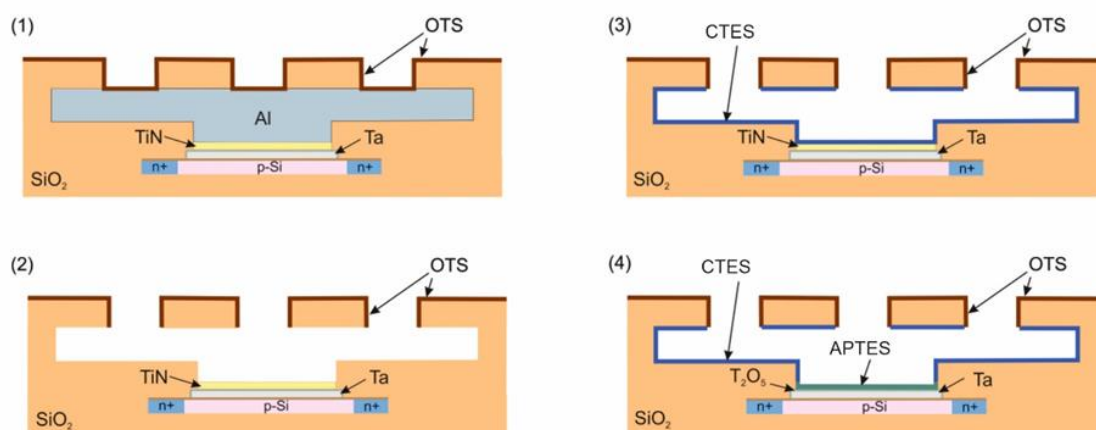


Рисунок 17 – Схематическое изображение интеграции процесса изготовления гидрофобной мембраны с использованием самособирающихся пленок: 1) формирование гидрофобного слоя, 2) травление алюминиевого «жертвенного» слоя, 3) нанесение гидрофильной пленки на внутренние стенки микрофлюидной системы, 4) травление слоя нитрида титана и формирование пленки APTES на вскрытую поверхность оксида тантала

Приведен пример интеграции процесса изготовления интерфейса «газ-жидкость» на основе гидрофобных мембран в технологический маршрут изготовления

МОП-структур с плавающим танталовым затвором (рисунок 17), разработанными ранее. Приведены результаты по исследованию геометрических параметров гидрофобных мембран, сформированных на поверхности ИС с использованием разработанных технологических подходов.

В шестой главе представлена концепция микросистемы «биоэлектронный нос» на основе ДНК-аптамеров и ISFET, интегрированного в микроканале под гидрофобной мембраной. Первоначально рассмотрен биосенсор на основе ДНК-аптамера на ванилин и КНИ ISFET с плавающим танталовым затвором. Приведены результаты экспериментальных исследований по иммобилизации ДНК-аптамеров с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Описаны принципы детекции взаимодействий низкомолекулярного соединения с ДНК-аптамером с использованием реакции гибридизации и приведены характеристики разработанного биосенсора (рисунок 18).

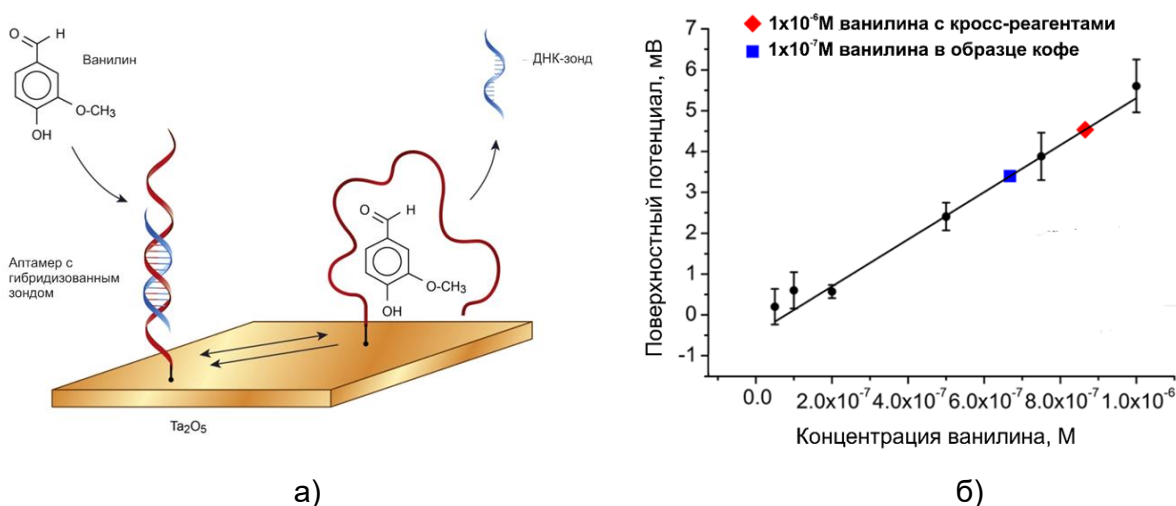
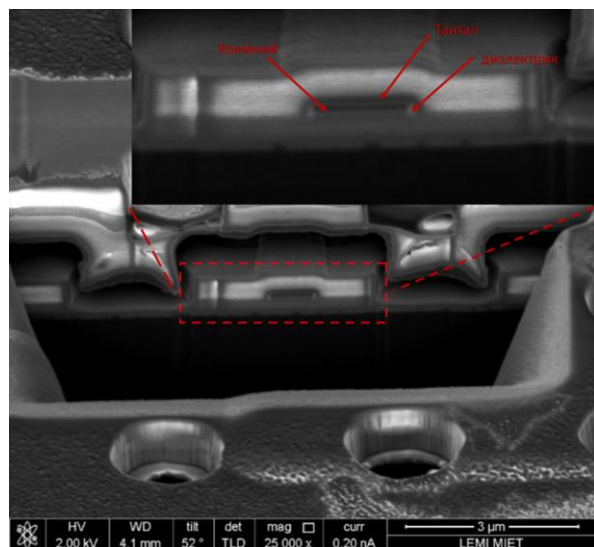


Рисунок 18 – а) Схема детекции, основанная на замещении ванилином ДНК-зонда, б) Определение ванилина в реальном образце: калиброванная кривая, ванилин в смеси с кросс-реактивами, и в приготовленном водном экстракте (3 минуты барботирование с последующим добавлением фиксированной концентрации ванилина) запаха кофе.

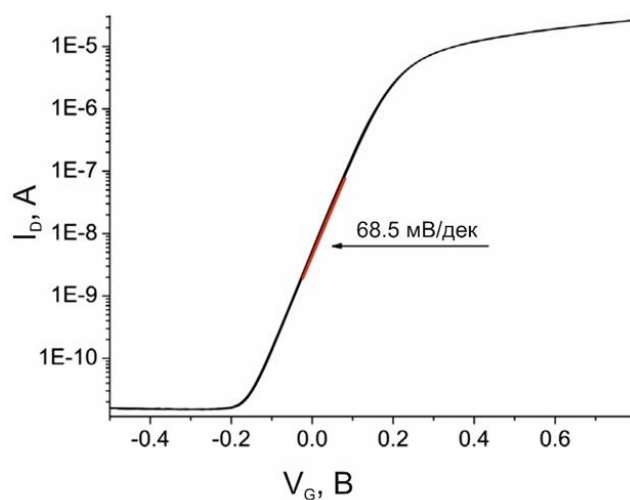
Описан подход к химическому усилению сигнала на основе реакции изотермической амплификации кислот, когда реакция инициируется высвобожденным ДНК-зондом.

Представлено краткое описание технологического маршрута изготовления микросистемы «биоэлектронный нос» по гетерогенной технологии, совмещенной со стандартным КМОП-циклом изготовления ИС в НПК «Технологический центр». Описаны характеристики полученных КНИ ISFET с плавающим затвором на основе тантала, интегрированных в микроканал под гидрофобной мембраной в процессе финишных обработок пластин. На рисунке 19 приведена РЭМ фотография чувствительного элемента под гидрофобной мембраной и его вольтамперная

характеристика, показывающая, что интегрированный под мембрану ISFET сохранил свои исходные характеристики.



а)

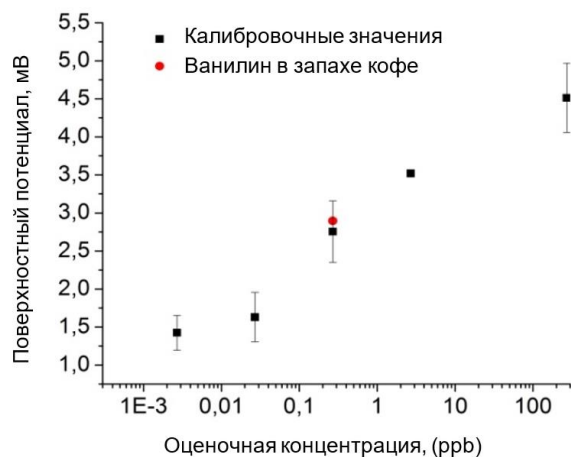


б)

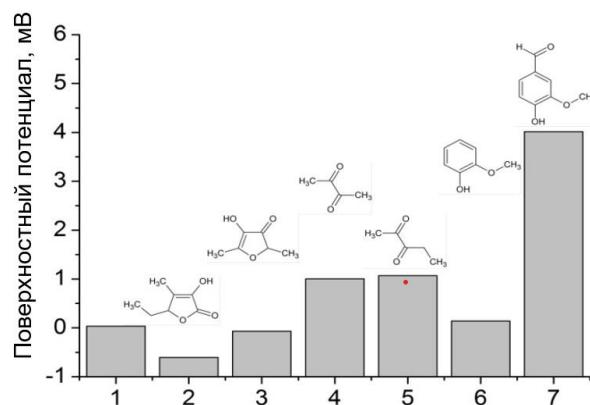
Рисунок 19 – а) РЭМ микрофотография сечения разработанного элемента «биоэлектронный нос» на основе КНИ КМОП-технологии с проектными нормами 1.2 мкм; б) ВАХ n-канального FD SOI ISFET с плавающим Ta-затвором, используемом в конструкции «биоэлектронный нос»

Результаты экспериментальных исследований микросистемы «биоэлектронный нос» на модельной системе с определением ванилина из паров жаренного кофе представлены на рисунке 20. Представленные экспериментальные данные демонстрируют, что разработанный биоэлектронный нос с аптамером Van74, иммобилизованным под гидрофобной мембраной на чувствительной поверхности ISFET, функционирует надлежащим образом и способен имитировать обонятельный рецептор. Разработанная микросистема позволяет детектировать ванилин в широком диапазоне (более шести порядков) с пределом обнаружения в несколько ppt.

Представленная концепция биоэлектронного носа обладает огромным потенциалом. Разработанные технологии изготовления полностью совместимы со стандартной КМОП-технологией, что позволяет использовать существующие полупроводниковые производства и снижает производственные затраты. Более того, КМОП-технология позволяет интегрировать массив датчиков ISFET с обработкой данных на одном кристалле. Благодаря достижениям в области биотехнологии SELEX, комбинация ISFET с набором аптамеров представляет собой гибкую систему, которая может быть настроена для определения различных запахов. Описанная система может найти практическое применение в областях контроля качества пищевых продуктов и парфюмерии, медицинской диагностики и обнаружения опасных веществ.



а)



б)

Рисунок 20 – а) Калибровочная кривая и определение реального образца ванилина в запахе кофе б) Кросс-селективность разработанного сенсора: 1 – пары воды, 2 – пары кленового фуранона, 3 – пары фуранеола, 4 – пары 2,3-бутандиона, 5 – пары 2,3-пентандиона, 6 – пары гваякола, 7 – пары ванилина.

ВЫВОДЫ

1. Установлены и научно обоснованы параметры, влияющие на чувствительность к изменению поверхностного потенциала на границе раздела фаз «диэлектрик – электролит».

2. Разработан и научно обоснован компенсационный метод измерения аналитического сигнала с ISFET.

3. Спроектированы и исследованы самосовмещенные ISFET с малым значением коэффициента допорогового наклона на основе КНИ-технологии с чувствительной поверхностью на основе оксида кремния, самосовмещенные транзисторные структуры на объемной кремниевой подложке на основе конструкции с плавающим танталовым затвором и транзисторные структуры с танталовым затвором, реализованные по КНИ-технологии с допороговым наклоном близким к теоретическому минимуму.

4. Реализованы и исследованы гетерогенные биосенсоры на основе разработанных ISFET и ферментативных реакций редуктаз, гидролаз и трансфераз.

5. Предложены технологические подходы, которые позволяют формировать интерфейс «газ-жидкость» на основе гидрофобной мембраны и гидрофильных микроканалов на поверхности интегральных микросхем в цикле финишных обработок пластин. Разработаны технологические узлы жертвенного травления алюминия в верхнем слое металлизации и методы управляемого формирования гидрофобных и гидрофильных поверхностей в верхних слоях пассивации.

6. Предложена и исследована конструкция микросистемы «биоэлектронный нос» на основе технологии формирования гидрофобных мембран, сформированных над чувствительными транзисторными структурами с иммобилизованными ДНК-аптамерами для детекции компонентов газовой среды.

Т.о. в диссертационной работе изложены обоснованные технические и технологические решения, обеспечивающие создание и возможности серийного производства биосенсоров для детекции низкомолекулярных соединений, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие социально-значимых для страны методов химической диагностики.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) **Кузнецов А.Е.**, Кузнецов Е.В., Рыбачек Е.Н. (2010) Подготовка поверхности кремниевых нанопроволочных сенсоров для биохимической диагностики (обзор) // *Оборонный комплекс - научно-техническому прогрессу России*, 4, с. 104-108.
- 2) Кузнецов Е.В., Чуйко О.В., **Кузнецов А.Е.**, Рыбачек Е.Н., Белостоцкая С.О. (2011) рН-чувствительный элемент на основе кремниевых наноструктур // *Оборонный комплекс - научно-техническому прогрессу России*, 4, с. 44-48.
- 3) Чуйко О.В., **Кузнецов А.Е.** (2011) Исследование кремниевых наноструктур в качестве рН-чувствительных элементов // *Нано- и микросистемная техника*, 12, с. 40-42.
- 4) Белостоцкая С.О., **Кузнецов А.Е.**, Кузнецов Е.В., Рыбачек Е.Н., Чуйко О.В. (2011) Использование кремниевых нанопроволочных структур в качестве биосенсоров // *Нано- и микросистемная техника*, 1, с. 47-49.
- 5) Komarova N. V., Andrianova M. S., Gubanova O. V., Kuznetsov E. V., **Kuznetsov A. E.** (2015). Development of a novel enzymatic biosensor based on an ion-selective field effect transistor for the detection of explosives // *Sensors and Actuators B: Chemical*, V. 221, p. 1017-1026.
- 6) Komarova, N. V., Andrianova, M. S., Saveliev, M. I., **Kuznetsov, A. E.** (2016). Optimization of silicon dioxide surface functionalization protocol for designing the receptor layer of a biosensor for detecting explosives. // *Moscow University Chemistry Bulletin*, 71(1), 25-31
- 7) M. S. Andrianova, O. V. Gubanova, N. V. Komarova, E. V. Kuznetsov, **A. E. Kuznetsov** (2016). Development of a biosensor based on phosphotriesterase and n-channel ISFET for detection of pesticides // *Electroanalysis*, V. 28, p. 1311-1321.
- 8) Пучнин К. В., Рыбачек Е. Н., Кузнецов Е. В., **Кузнецов А. Е.** (2016). Формирование и селективное травление самособирающихся гидрофобных плёнок на поверхности SiO₂ и Ta₂O₅ // *Нано- и микросистемная техника*, №9, с. 554-557.
- 9) **А.Кузнецов**, К.Пучнин, В.Грудцов. (2016). Методы создания химических рисунков на поверхности // *Наноиндустрия*, 2016, Т.8 №70, с. 110-117.
- 10) O. Gubanova, M. Andrianova, M. Saveliev, N. Komarova, E. Kuznetsov, A. Kuznetsov (2017) Fabrication and package of ISFET biosensor for micro volume analysis with the use of direct ink writing approach // *Materials Science in Semiconductor Processing*, 2016, V.60, p. 71-28
- 11) M.S. Andrianova, V.P. Grudtsov, N.V. Komarova, E.V. Kuznetsov, A.E. Kuznetsov (2017) ISFET-based Aptasensor for Thrombin Detection Using Horseradish Peroxidase // *Procedia Engineering*, V.174, p. 1084–1092
- 12) M. Andrianova, N. Komarova, V. Grudtsov, E. Kuznetsov, A. Kuznetsov. Amplified detection of the aptamer–vanillin complex with the use of Bsm DNA polymerase // *Sensors*, 2018, V. 18(49), 1-13.
- 13) Kuznetsov A. et al. Detection of aroma compound by ISFET modified with aptamer // *Bio-engineering for Smart Technologies (BioSMART)*, 2017 2nd International Conference on. – IEEE, 2017. – С. 1-3.

- 14) M.S. Andrianova, E.V. Kuznetsov, V.P. Grudtsov, A.E. Kuznetsov (2018) CMOS-compatible biosensor for L-carnitine detection // Biosensors and Bioelectronics, V. 119, p. 48-54 <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.07.044>
- 15) Kuznetsov, A.E., Komarova, N.V., Kuznetsov, E.V., Andrianova, M.S., Grudtsov, V.P., Rybachek, E.N., Ryazantsev D.V. Saurov, A. N. (2019). Integration of a field effect transistor-based aptasensor under a hydrophobic membrane for bioelectronic nose applications // Biosensors and Bioelectronics V.129, p 29-35 <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.01.013>
- 16) Кузнецов Е.В., **Кузнецов А.Е.** Топология тестового кристалла для аттестации интегральной 1,2 мкм КМОП технологии с нанопроволочными транзисторами и биосенсорными чувствительными элементами // Патент РФ на топологию интегральной микросхемы № 2014630040 от 04.12.2013, опубликован 03.02.2014
- 17) Кузнецов Е.В., Чуйко О.В., **Кузнецов А.Е.**, Рыбачек Е.Н. Чувствительный элемент датчика // Евразийский патент №020321 от 05.06.2012, опубликован 30.10.2014.
- 18) Кузнецов Е.В., **Кузнецов А.Е.** Гегесова М.Б. Программно-математическое обеспечение для моделирования композитных нанопроволочных структур для детектирования специфической адсорбции//Патент РФ на Программу для ЭВМ №2015663661 от 28.12.2015
- 19) Кузнецов Е.В., **Кузнецов А.Е.** Топология тестовой ячейки для аттестации интегральной 1,2 мкм КМОП технологии с биосенсорными элементами для определения вредных веществ в газовой среде // Патент РФ на топологию интегральной микросхемы №2017630033 от 01.02.2017
- 20) Кузнецов Е.В., **Кузнецов А.Е.** Топология тестовой ячейки для аттестации интегральной 1,2 мкм КМОП технологии с биосенсорными элементами для определения вредных веществ в жидкой среде // Патент РФ на топологию интегральной микросхемы № №2017630032 от 01.02.2017
- 21) Кузнецов Е.В., **Кузнецов А.Е.** Рязанцев Д.В. Топология тестовой ячейки для аттестации интегральной 1,2 мкм КМОП технологии с матрицей биосенсоров и схемой обработки сигнала для анализа веществ в жидкой или газовой среде //Патент РФ на топологию интегральной микросхемы №2018630011 от 24.01.2018
- 22) **Кузнецов А.Е.**, Кузнецов Е.В. «Устройство для обнаружения и распознавания аналитов в многокомпонентной среде и способ его изготовления» // Международный патент WO2021010855A1 от 21.01.2021
- 23) **Кузнецов А.Е.**, Кузнецов Е.В. «Система и способ динамического измерения редокс-потенциала в течение химической реакции» // Международный патент WO2021076000A1 от 22.04.2021

СПИСОК ДОКЛАДОВ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сироткина М.С., Комарова Н.В., Чуйко О.В., **Кузнецов А.Е.**, Кузнецов Е.В. Разработка биосенсора с использованием фермента фосфотриэстеразы и ионно-чувствительного полевого транзистора (ISFET) // 4-ой Международной

научно-технической конференции «Технологии микро- и нанoeлектроники в микро- и наносистемной технике», Москва, 2014, 27-28 марта

2. Komarova N.V., Andrianova M.S., Gubanova O.V., **Kuznetsov A.E.** Enzymatic biosensor for detection of explosives developed from a versatile analytical microsystem // International Conference "Biocatalysis-2015: Fundamentals & Applications", Moscow Region, 2015, June 21-26, p.68.
3. Andrianova M., Gubanova O., Komarova N., **Kuznetsov A.** A Stepwise Formation of Biosensor Microsystems based on the ISFET and its Application in Pesticide Detection // 4th International Symposium on Sensor Science, Switzerland, Basel, July 13-16, 2015, p. 121.
4. M. Andrianova, E. Kuznetsov, **A. Kuznetsov.** Development of biosensors based on n-channel ISFET and aptamers // The 5th Annual Conference of AnalytiX 2017, Japan, Fukuoka, 2017, March 22-24, p. 368
5. Kuznetsov, A., Andrianova, M., Komarova, N., Grudtsov, V., **Kuznetsov, E.**, & Saurov, A. Detection of aroma compound by ISFET modified with aptamer. // Bio-engineering for Smart Technologies (BioSMART) 2017 2nd International Conference IEEE., Paris, 2017, August, p. 1-3.
6. Andrianova M., Komarova N., Glukhov S. and **Kuznetsov A.** Amplified Detection of the Aptamer—Vanillin Complex with the Use of Bsm DNA Polymerase // 5th International Symposium on Sensor Science, Barcelona, Spain, September 27-29, 2017
7. **Kuznetsov A.**, Kuznetsov E., Rybachek E., Puchnin, K., Grudtsov, V., Saurov, A. Development of an Integrated CMOS-Microfluidics for Bioelectronic Nose // SENSORS 2018, India, Delhi; October 28-31, 2018

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Thévenot D.R. et al. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification // International Union of Pure and Applied Chemistry: Physical Chemistry Division, Commission I.7 (Biophysical Chemistry); Analytical Chemistry Division, Commission V.5 (Electroanalytical // Biosens. Bioelectron. 2001. Т. 16, № 1–2. С. 121–131.

2) Bergveld P. Development of an Ion-Sensitive Solid-State Device for Neurophysiological Measurements // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1970. Т. BME-17, № 1. С. 70–71.

3) Poghossian A., Schöning M.J. Label-Free Sensing of Biomolecules with Field-Effect Devices for Clinical Applications // Electroanalysis. 2014. Т. 26, № 6. С. 1197–1213.

4) Lei K.-M. et al. CMOS biosensors for in vitro diagnosis – transducing mechanisms and applications // Lab Chip. 2016. Т. 16, № 19. С. 3664–3681.

5) Georgiou P., Toumazou C. ISFET characteristics in CMOS and their application to weak inversion operation // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2009. – Т. 143. – №. 1. – С. 211-217.

- 6) Shah S. et al. Floating gate ISFET for therapeutic drug screening of breast cancer cells //2014 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS). – IEEE, 2014. – C. 229-232.
- 7) Jakobson C. G. et al. Ion-sensitive field-effect transistors in standard CMOS fabricated by post processing //IEEE sensors journal. – 2002. – T. 2. – №. 4. – C. 279-287.
- 8) Hu Y., Moser N., Georgiou P. A 32×32 ISFET chemical sensing array with integrated trapped charge and gain compensation //IEEE Sensors Journal. – 2017. – T. 17. – №. 16. – C. 5276-5284.
- 9) Park C.K., Lee C.Y., Lee K., Moon B.J., Buin Y.H., Shur M. A unified current-voltage model for long-channel nMOSFETs // IEEE transactions on electronic devices. 1991. T. 38 - №2. – C.399-406.
- 10) Pao H.C., Sah C.T. Effects of diffusion current on characteristics of metal-oxide (insulator)-semiconductor transistors // Solid. State. Electron. 1966. T. 9, № 10. C. 927–937.
- 11) van Hal R.E.G., Eijkel J.C.T., Bergveld P. A general model to describe the electrostatic potential at electrolyte oxide interfaces // Adv. Colloid Interface Sci. 1996. T. 69 - № 1–3. C. 31–62.