

(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00025

(22) Data de depozit: 25/01/2022

(41) Data publicării cererii:  
30/08/2023 BOPI nr. 8/2023

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
MICROTEHNOLOGIE-IMT BUCUREȘTI,  
STR. EROU IANCU NICOLAE 126A,  
VOLUNTARI, IF, RO

(72) Inventatori:  
• AVRAM MARIOARA, STR.FELEACU  
NR.19, BL.12 C, SC.3, AP.31, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• ADIACONIȚĂ BIANCA CĂTĂLINA,  
STR.POPEȘTI-VEST, NR.31, BL.C4, ET.3,  
AP.24, POPEȘTI-LEORDENI, IF, RO;

• AVRAM MARIUS ANDREI, STR.FELEACU  
NR.19, BL.12 C, SC.3, AP.31, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• PREDĂ PETRUȚA, BD. 1 DECEMBRIE NR.  
52, BL. A2, SC. E, AP. 13, OLTENIȚA, CL,  
RO;  
• VOIȚINCU CORNELIU, STR. SG.  
MAJ.EROU SIMION I.BUSUIOC NR.98,  
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;  
• CHIRIAC EUGEN, STR.TELEGRAF SUD,  
NR.58, COMUNA JIJILA, TL, RO;  
• BURINARU TIBERIU ALECU,  
STR.TÂRGU NEAMȚ NR.12, BL.TD24, SC.1,  
ET.7, AP.44, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• MĂRCULESCU CĂTĂLIN VALENTIN,  
ȘOS. OLTENIȚEI NR. 224, BL. 6, SC. 2,  
ET. 8, AP. 105, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO

(54) TRANZISTOR CU EFECT DE CÂMP PE BAZĂ DE GRAFIT  
NANOCRISTALIN PENTRU DETECȚIA CELULELOR  
TUMORALE CIRCULANTE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un tranzistor cu efect de câmp realizat pe bază de grafit nanocristalin folosit pentru detecția celulelor tumorale circulante. Tranzistorul conform invenției cuprinde patru electrozi și anume: sursă, drenă, poartă față și poartă spate și un canal de grafit nanocristalin decorat cu nanoparticule de aur, realizat între sursă și drenă, grafitul nanocristalin, obținut prin depunere chimică din fază de vapori asistată de plasmă, fiind un substrat activ care poate fi funcționalizat pentru detecția specifică a celulelor tumorale circulante.

Revendicări: 4  
Figuri: 3

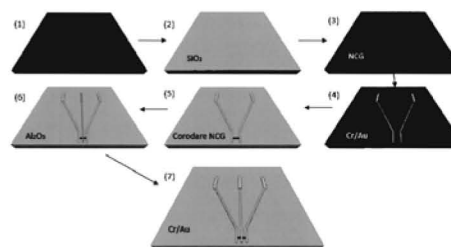


Fig. 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



## TRANZISTOR CU EFECT DE CÂMP PE BAZĂ DE GRAFIT NANOCRISTALIN PENTRU DETECȚIA CELULELOR TUMORALE CIRCULANTE

**Autori:** Marioara AVRAM, Bianca Cătălina (ȚÎNCU) ADIACONIȚEI, Andrei Marius AVRAM, Petruța PREDA, Corneliu VOIȚINCU, Eugen CHIRIAC, Tiberiu Alecu BURINARU, Cătălin Valentin MĂRCULESCU

### Descriere:

Invenția se referă la realizarea unui tranzistor cu efect de câmp pe bază de grafit nanocristalin decorat cu nanoparticule de aur în vederea creșterii conductibilității electrice și implicit mărirea sensibilității de biodetecție a celulelor tumorale circulante. Grafitul nanocristalin (sau grafena nanocristalină) este obținut prin depunere chimică din fază de vapori asistată de plasmă (PECVD) direct pe substratul de interes.

Tranzistorul cu efect de câmp construit, conform invenției, are patru electrozi (sursa, drena, poarta față și poarta spate) și un canal de grafit nanocristalin între sursă și drenă. Acesta este mult mai sensibil prin comparație cu alte dispozitive de biodetecție. Creșterea sensibilității se datorează conductibilității electrice mari. Aceasta este direct proporțională cu mobilitatea și concentrația electronilor. Grafitul nanocristalin este un material cu mobilitatea electronilor foarte mare, iar concentrația electronilor crește prin mărirea suprafeței de biodetecție ca urmare a decorării grafitelui nanocristalin cu nanoparticule de aur.

Tranzistorul cu efect de câmp (FET) este un dispozitiv electronic semiconductor utilizat pentru a controla și comanda intensitatea curentului electric dintr-un circuit. Funcționarea lui se bazează pe modificarea conductibilității electrice a canalului dintre sursă și drenă la aplicarea unui câmp electric. FET-ul reprezintă unul dintre cele mai sensibile dispozitive de detecție a analiților, extrem de sensibile în diagnosticarea cancerului. Proprietățile electrice excepționale, raportul suprafață/volum mare și costurile reduse ale materialelor carbonice fac ca acestea să fie materiale ideale pentru microfabricarea canalelor sursă-drenă.

La fel ca în cazul FET-urilor pe bază de siliciu, potențialele aplicate pe poarta față modulează electrostatic concentrația purtătorilor de sarcină electrică în



canalul sursă-drenă. În cazul FET-urilor pe bază de grafene, la aplicarea unui potențial pozitiv pe poarta față, nivelul Fermi se mută din punctul Dirac (punctul în care banda de conducție atinge banda de valență), unde potențialul pe poartă este nul, în banda de conducție, grafena devenind dopată n, iar la aplicarea unui potențial între sursă și drenă, curentul electric în canal se va datora unui flux de electroni. Același efect se întâmplă dacă se aplică un potențial negativ pe poarta față, când nivelul Fermi coboară în banda de valență, iar materialul devine dopat p. Astfel, la aplicarea unui potențial între sursă și drenă apare un curent de goluri.

În cazul unei structuri tipice FET, selectivitatea și sensibilitatea pot fi reglate prin funcționalizarea suprafeței. Materialele carbonice nu interacționează cu moleculele, dar grupările funcționale modificate la suprafață ale radicalilor specifici pot absorbi chimic molecule țintă prin legături covalente, legături de hidrogen sau forțe electrostatice. Aceste legături duc la transferul electronilor sau la modificarea distribuției sarcinii electronilor de pe suprafața materialului carbonic. În cele din urmă, conductibilitatea canalului din material carbonic se modifică odată cu concentrația moleculelor chemisorbite [1].

De la primele dispozitive cu tranzistori cu efect de câmp cu nanotuburi de carbon raportate în 1998, nanomaterialele carbonice, cum ar fi nanotuburile de carbon și grafena, în diferitele sale forme, au atras un interes considerabil din partea comunității de cercetare a biosenzorilor, deoarece oferă potențialul de îmbunătățire a sensibilității și biocompatibilității. Datorită proprietăților chimice, electrice și fizice unice ale acestor alotropi ai carbonului, aceste nanomateriale au fost de interes deosebit în aplicațiile biosenzorilor bazați pe tranzistori cu efect de câmp (FET) [2].

În literatură, majoritatea tranzistorilor cu efect de câmp (FET) bazați pe materiale carbonice au canalul sursă-drenă realizat din grafenă monostrat (SLG) ca material de îmbunătățire a conductivității canalului sursă-drenă. Mobilitatea teoretică a electronilor în SLG suspendată la temperatura camerei este de peste  $200000 \text{ cm}^2/\text{V}\cdot\text{s}$ , dar în realitate este imposibil de realizat un canal SLG suspendat, ceea ce implică scăderea drastică a mobilității, atingând valori de până  $1000 \text{ cm}^2/\text{V}\cdot\text{s}$  [3].



În ultimii ani, studiile au confirmat că celulele tumorale circulante (CTC) din sângele periferic sunt îndeaproape legate de metastazele tumorale. Odată cu progresul treptat al tehnologiei de detecție, semnificația CTC în diagnosticul, efectul tratamentului și prognosticul pacienților cu tumori maligne a atras o atenție sporită. În prezent, tehnologiile de detectare CTC includ în principal metode fizice, cum ar fi dimensiunea, densitatea și încărcarea CTC și metode biochimice bazate pe reacția antigen-anticorp [4], dispozitive microfluidice [5], etc.

Grafitul nanocristalin, sau grafena nanocristalină, este definit ca o stare de tranziție între grafitul ordonat și carbonul amorf, studiat cu mult înainte ca grafena să fie obținută în 2004, dar ignorat de comunitatea științifică în aplicații [6].

Procedeul de microfabricație a tranzistorului cu efect de câmp pe bază de grafit nanocristalin, conform invenției, este prezentat schematic în figura 1 și detaliat astfel:

(1) Procesul de fabricație începe cu o plachetă de siliciu dopată p, care servește drept substrat, curățată prin imersie în soluție Piranha timp de 30 min;

(2) Plachetele de Si au fost supuse procesului de oxidare termică într-un cuptor de oxidare la temperatura de 900°C, timp de 340 min;

(3) Procedeul de realizare a canalului dintre Sursă și Drenă prin metoda de depunere chimică din fază de vapori asistată de plasmă (PECVD) a grafitului nanocristalin la o temperatura de 890 °C, timp de creștere 65 min, în fluxul de gaze CH<sub>4</sub> - 60 sccm, H<sub>2</sub> – 75 sccm;

(4) Fabricarea electrozilor sursă și drenă: pe placheta de Si/SiO<sub>2</sub> se etalează prin centrifugare doi polimeri fotosensibili (LOR 5A și HPR 504) și se expune la UV prin masca fotolitografică specifică. Are loc depunerea Cr/Au (30/365 nm) urmată de procesul "lift-off" în acetonă, ultrasunete pentru îndepărtarea metalului și a fotoreziștilor, în urma căruia sunt configurați electrozii Sursă-Drenă.

(5) Corodare cu ioni reactivi (RIE) din plasmă de O<sub>2</sub> a grafitului nanocristalin pentru obținerea canalului sursă-drenă.

(6) Depunerea prin ALD (Atomic Layer Deposition) a unui film subțire de oxid de aluminiu cu grosimea de 20 nm, la 120°C cu rolul de izolare a contactului de poartă față.



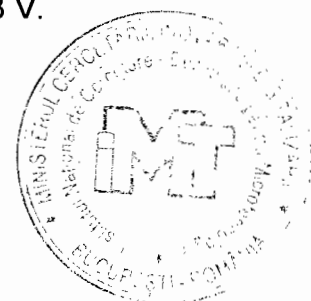
(7) Procedul de realizare a contactului de poartă față este următorul: "lift-off" prin depunerea a doi fotoreziști, cu rol de sacrificiu peste care este aliniată și expusă masca specifică cu designul porții față. Urmează depunere Cr cu o grosime de 30 nm și depunere Au cu o grosime a filmului de 335 nm și configurarea ulterioară a electrodului prin tehnica "lift-off". Ultimul pas este trasarea senzorilor individuali conform geometriei dispozitivului.

Funcționalizarea grafitului nanocristalin din canalul sursă – drenă a decurs astfel: în prima etapă a fost decorat canalul de grafit nanocristalin cu nanoparticule de aur (AuNPs), iar apoi AuNPs au fost conjugate cu anticorpi. Decorarea cu AuNPs a grafitului nanocristalin s-a realizat pentru a spori viteza de transfer a electronilor și implicit pentru a oferi o suprafață mai mare de biodetecție, pentru a îmbunătăți semnalul de răspuns al senzorului, așa cum am descris mai sus. AuNPs au fost sintetizate folosind ca precursor metalic acid clorauric, iar ca agent reducător s-a folosit citrat de sodiu. Imobilizarea anticorpilor pe suprafața senzorului s-a realizat prin conjugarea AuNPs cu anticorpi anti-EpCAM. Pentru a minimiza adsorbția nespecifică s-a folosit o soluție de albumină serică bovină.

Am ales decorarea grafitului nanocristalin cu AuNPs pentru a exploata câteva avantaje, cum ar fi creșterea raportului suprafață-volum pentru a îmbunătăți limitele de detecție. S-a demonstrat că prin atașarea AuNPs conjugate cu bioreceptori pe suprafața canalului se păstrează proprietățile electrice ale grafitului nanocristalin și crește semnalul de biodetecție. Nanoparticulele funcționalizate îmbunătățesc caracteristicile biosenzorului prin îmbunătățirea procesului de transfer al electronilor prin canal și prin creșterea densității bioreceptorilor atașați, îmbunătățind astfel semnalul electric.

În figura 2 este prezentată o imagine cu structura finală a dispozitivului NCG/FET - detaliu din zona contactelor sursă – drenă, contactul poartă față între ele și un detaliu al grafitului nanocristalin decorat cu nanoparticule de aur.

Procesul de biodetecție NCG/FET se bazează pe aplicarea unei tensiuni constante  $V_{DS}$  și  $V_G$  în timp ce curenții  $I_{DS}$  sunt măsurați în timp. În Figura 3 avem reprezentată variația curentului sursă-drenă (scară logaritmică) în funcție de potențialul aplicat pe poarta față pentru potențialul sursă-drenă de 3 V.



Conform cu principiul de funcționare a NCG/FET-ului enunțat mai sus putem extrage următoarele concluzii din caracteristicile electrice: (i) pentru potențiale pozitive aplicate pe poartă prin canal există curent de electroni, iar la aplicarea potențialelor negative pe poartă, curentul prin canal este de goluri; (ii) deplasarea Punctului Dirac (care este un indicator al sensibilității) este semnificativă în cazul imobilizării anticorpilor față de NCG/FET-ul martor, nefuncționalizat, această deplasare fiind între 0,75 V și 1,1 V în funcție de tensiunea aplicată între sursă și drenă; (iii) raportul  $I_{ON}/I_{OFF}$  are valoarea 500 pentru NCG/FET-ul martor și 375 pentru NCG/FET-ul pe canalul căruia au fost imobilizați anticorpi. Acest raport este cu mult mai mare decât cel raportat în literatura de specialitate (5÷10), dar cu observația că în literatura de specialitate nu am găsit această informație decât pentru FET-ul cu canal de grafenă monostrat.

Până în prezent, nu au fost identificate brevete care să raporteze direct obiectivele sau revendicările acestui brevet și anume utilizarea unui FET îmbunătățit cu NCG, funcționalizat specific pentru detecția celulelor tumorale circulante. Vom aduce în discuție câteva din brevetele studiate, în același domeniu.

Brevetul US 2021/0278396 A1 din septembrie 2021 se referă la un sistem care include un cip cu un circuit integrat cu biosenzor (IC) cu zone de detectare și/sau structuri configurate pentru a primi un lichid cu analiți biologici. Cipul include un strat de pasivare cu o deschidere peste un strat de canal și o serie de tranzistori cu efect de câmp pe bază de grafenă (GFET) având individual un canal de grafenă 2D dispus pe un strat de oxid dielectric, drenă și sursă. GFET-urile individuale sunt operabile pentru a permite un set de măsurători pentru a detecta parametrii analiților biologici pe baza modificărilor formei curbelor de transconductanță  $I_d-V_{gs}$ .

Brevetul US 10429342 B2 din Octombrie 2019 se referă la un tranzistor cu efect de câmp sensibil din punct de vedere chimic care rezolvă multe dintre problemele actuale asociat cu secvențierea acidului nucleic și diagnosticul genetic.

Brevetul US 8932919 B2 din Ianuarie 2015 se referă la un tranzistor cu efect de câmp pe bază de grafenă. Tranzistorul cu efect de câmp pe bază de grafenă



include: un prim strat de grafenă; un prim strat de poartă cuplat la prima strat de grafenă configurat să influențeze câmpul electric în primul strat de grafenă; și un al doilea strat de grafenă cuplată la primul strat opus primului strat de poartă, în care primul stratul de poartă este configurat pentru a influența câmpul electric din al doilea strat de grafenă.

Brevetul US9162885 B2 din Octombrie 2015 se referă la un tranzistor cu efect de câmp cu un electrod sursă și un electrod drenă distanțate unul de celălalt pe un substrat semiconductor și un electrod de poartă constând dintr-un strat uniform de nanoparticule semiconductoare încapsulate cu oxid de grafenă redus (rGO-NP), în care electrodul de poartă este dispus între și contactează atât electrozii sursă, cât și electrozii drenă. Sunt dezvăluite, de asemenea, metode de realizare și metode de testare folosind FET-uri, inclusiv metode în care rGO-NP-urile sunt funcționalizate cu linkeri de legare pentru biomarkeri.

Invenția numărul RO131004 (A2) din Martie 2016 se referă la o metodă de determinare a frecvenței de tăiere a amplificării în curent a unui FET de RF din grafenă, destinată a fi utilizată în domeniul tranzistoarelor. Metoda conform invenției constă din etapa de polarizare a FET-ului într-un circuit de amplificare având o frecvență variabilă, care se poate mări, pentru obținerea frecvenței  $F$ , etapa de determinare a caracteristicii curentului de drenă  $I$  în funcție de tensiunea de pe drenă  $V$ .

Invenția numărul RO133852 (A2) din Ianuarie 2020 se referă la un procedeu de realizare a unui senzor de presiune pe principiul unei microtriode cu emisie în câmp, al cărui curent de emisie este stabilizat prin intermediul unui tranzistor cu efect de câmp. Procedeu de realizare a senzorului de presiune cu emisie în câmp, caracterizat prin aceea că poarta se obține prin transferul grafenei monostrat, crescute prin depunere chimică din fază de vapori.



## TRANZISTOR CU EFECT DE CÂMP PE BAZĂ DE GRAFIT NANOCRISTALIN PENTRU DETECȚIA CELULELOR TUMORALE CIRCULANTE

**Autori:** Marioara AVRAM, Bianca Cătălina (ȚÎNCU) ADIACONIȚEI, Andrei Marius AVRAM, Petruța PREDA, Corneliu VOIȚINCU, Eugen CHIRIAC, Tiberiu Alecu BURINARU, Cătălin Valentin MĂRCULESCU

### Bibliografie

- [1]. T.T. Tran, A. Mulchandani, Carbon nanotubes and graphene nano field-effect transistor-based biosensors, Trends in Analytical Chemistry 79 (2016) 222–232.
- [2]. R. Martel, T. Schmidt, H.R. Shea, T. Hertel, P. Avouris, Single-and multi-wall carbon nanotube field-effect transistors, Appl. Phys. Lett. 73 (1998) 2447–2449.
- [3]. Q. Han et al., Graphene Biodevices for Early Disease Diagnosis Based on Biomarker Detection, ACS Sensors 2021 6 (11), 3841-3881.
- [4]. Cheung, K.J.; Ewald, A.J. A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters. Science 2016, 352, 167–169.
- [5]. Chaffer, C.L.; San Juan, B.P.; Lim, E.; Weinberg, R.A. EMT, cell plasticity and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2016, 35, 645–654.
- [6]. Simionescu, O. G, Popa, R.C, Avram, A., Dinescu, G., Thin films of nanocrystalline graphene/graphite: An overview of synthesis and applications, Plasma Processes and Polymers, 2020.

US20210278396A1 - <https://patents.google.com/patent/US20210278396A1>

US10429342B2- <https://patents.google.com/patent/US10429342B2>

US8932919B2- <https://patents.google.com/patent/US8932919B2>

US9162885 B2 <https://patents.google.com/patent/US9162885B2>

RO131004 (A2)- <https://patents.google.com/patent/RO131004A2>

RO133852 (A2)- <https://patents.google.com/patent/RO133852A2>





## TRANZISTOR CU EFECT DE CÂMP PE BAZĂ DE GRAFIT NANOCRISTALIN PENTRU DETECȚIA CELULELOR TUMORALE CIRCULANTE

**Autori:** Marioara AVRAM, Bianca Cătălina (ȚÎNCU) ADIACONIȚEI, Andrei Marius AVRAM, Petruța PREDA, Corneliu VOIȚINCU, Eugen CHIRIAC, Tiberiu Alecu BURINARU, Cătălin Valentin MĂRCULESCU

### Revendicări:

Invenția se referă la un tranzistor cu efect de câmp în care canalul dintre sursă și drenă este fabricat din grafit nanocristalin (NCG/FET) utilizat pentru detecția celulelor tumorale circulante (CTC). Grafitul nanocristalin este obținut prin depunere chimică din fază de vapori asistată de plasmă (PECVD). NCG/FET-ul este format din patru electrozi: sursa, drenea, poarta spate și poarta față care modulează curentul electric în canalul sursă-drenă, fabricat din grafit nanocristalin (NCG), un substrat activ, care poate fi funcționalizat specific, în funcție de aplicația vizată.

[1] Tranzistor cu efect de câmp caracterizat prin aceea că include patru electrozi (sursă, drenă, poartă față și poartă spate), iar canalul sursă-drenă este fabricat din grafit nanocristalin (NCG).

[2] Canalul din grafit nanocristalin, definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că, este crescut prin metoda de depunere chimică din fază de vapori asistată de plasmă (PECVD), cu rol de canal de conducție;

[3] Canalul din grafit nanocristalin, definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că este decorat cu nanoparticule de aur pentru a îmbunătăți limitele de detecție și pentru a crește semnalul de biodetecție;

[4] Canalul din grafit nanocristalin, definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că poate fi funcționalizat cu anticorpi anti-EpCAM pentru detecția specifică a celulelor tumorale circulante, care exprimă pe suprafața lor molecule de adeziune epiteliale



## TRANZISTOR CU EFECT DE CÂMP PE BAZĂ DE GRAFIT NANOCRISTALIN PENTRU DETECȚIA CELULELOR TUMORALE CIRCULANTE

**Autori:** Marioara AVRAM, Bianca Cătălina (ȚÎNCU) ADIACONIȚEI, Andrei Marius AVRAM, Petruța PREDA, Corneliu VOIȚINCU, Eugen CHIRIAC, Tiberiu Alecu BURINARU, Cătălin Valentin MĂRCULESCU

### Desene:

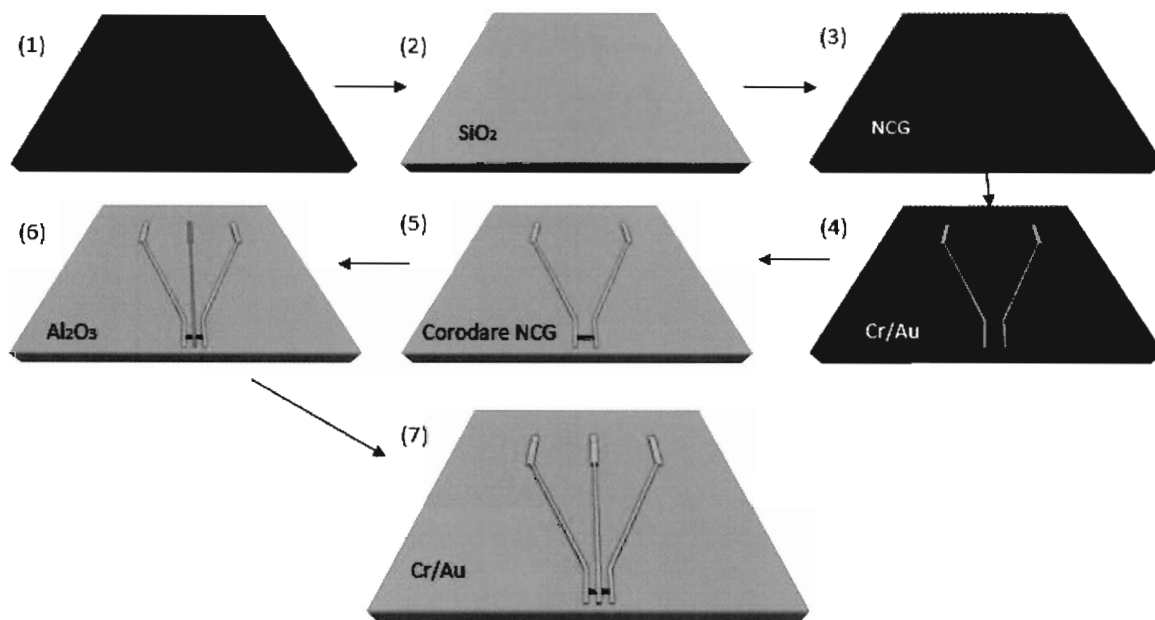


Figura 1. Prezentarea schematică a fluxului tehnologic pentru fabricarea NCG/FET: (1) Placheta de Si folosita ca substrat pentru fabricarea dispozitivului; (2) creșterea  $\text{SiO}_2$ ; (3) Depunerea prin PECVD a grafitului nanocrystalin; (4) Fabricarea electrozilor Sursă-Drenă din Cr/Au prin Lift-off; (5) Corodarea grafitului nanocrystalin și realizarea canalului; (6) Depunerea prin ALD a unui strat de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; (7) Realizarea porții față din Cr/Au prin metoda Lift-off.



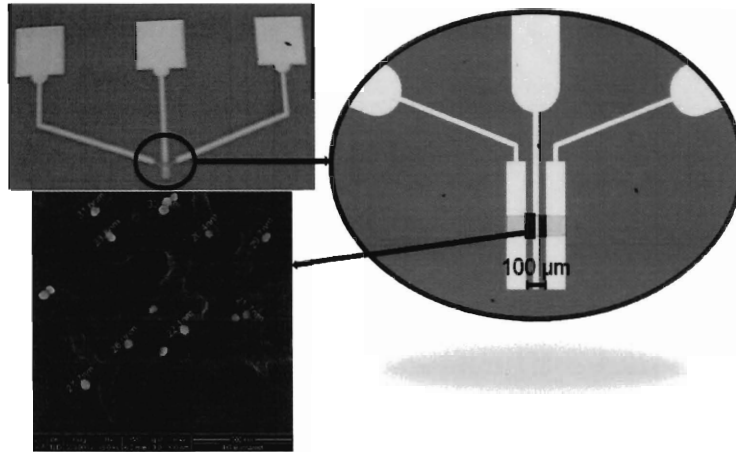


Figura 2- Structură finală – NCG/FET - detaliu din zona contactelor sursă – drenă, contactul poartă față între ele și un detaliu al grafitului nanocristalin decorat cu nanoparticule de aur.  
potențialul sursă-drenă de 3V

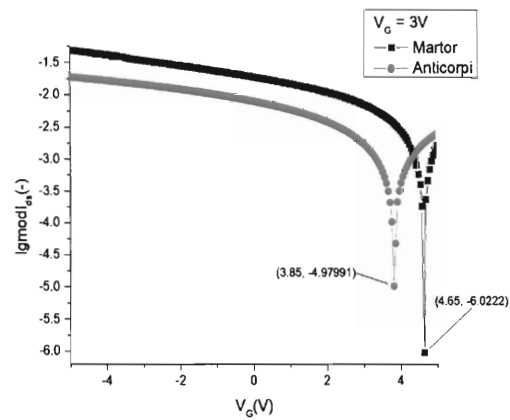


Figura 3. Variația curentului sursă-drenă (scară logaritmică) în funcție de potențialul aplicat pe poarta față pentru potențialul sursă-drenă de 3V

