

Potentialités d'architectures de biocapteurs basées sur des oscillateurs hyperfréquences verrouillés par injection

M. Babay¹, C. Dalmay¹, E.C. Dumaz³, C. Baristiran Kaynak³, M. Kaynak³, D. Cordeau², A. Pothier¹

¹Univ. Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, Limoges, France

²Université de Poitiers – CNRS-XLIM, UMR 7252, Angoulême, France

³IHP – Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik, 15236 Frankfurt (Oder), Germany
meissa.babay@xlim.fr

Résumé – Ce résumé pose les bases d'une architecture de capteur capacitif hyperfréquence lab-on-chip, à base d'oscillateurs intégrés sur une technologie BiCMOS SiGe dédiée à l'analyse de cellules biologiques par spectroscopie diélectrique. Ce capteur devrait permettre d'évaluer les spécificités diélectriques de cellules en suspension circulant dans un canal microfluidique. Dans ces conditions, une résolution de détection de quelques attoF est nécessaire pour espérer discriminer des différences entre cellules, ce qui, dans le cas d'oscillateurs en oscillation libre ne serait susceptible d'engendrer que des variations de la fréquence d'oscillation de l'ordre de 10 kHz au voisinage de 5 GHz. Nous montrons ici qu'une architecture d'oscillateurs verrouillés par injection peut s'avérer être une approche bien plus pertinente.

1. Introduction

De nos jours, de grands progrès ont été réalisés dans le domaine biomédical grâce au développement des systèmes hyperfréquences qui apportent de nouvelles possibilités et perspectives en terme de diagnostic [1,2]. En particulier, de récents travaux ont montré les potentialités de la technologie CMOS pour l'intégration de dispositifs de caractérisation RF par spectroscopie diélectrique [3,4]. Ce mode de détection consiste à mesurer au moyen d'ondes hyperfréquences les propriétés diélectriques intracellulaires de substances biologiques et peut permettre, sous condition de sensibilité de détection suffisante, de mesurer l'influence de différences de physiologie, de pathologie ou encore de morphologie entre différentes cellules. Pour atteindre les seuils de sensibilité requis, des architectures actives et notamment à base d'oscillateurs semblent particulièrement attrayantes. Plusieurs approches sont envisageables que ce soit au moyen de comptage de fréquence [5], de PLL (Phase Locked Loop) [6] ou d'oscillateurs verrouillés par injection [7]. Pour ces applications de bio-détection, l'utilisation de capteurs à base d'oscillateurs exige une très grande stabilité de fréquence de ces derniers, car il est nécessaire de pouvoir détecter de faibles décalages de fréquence, synonyme de forte résolution de détection.

Dans ce papier, nous avons choisi de présenter la conception et l'implémentation d'un système de détection à base d'oscillateurs verrouillés par injection ayant les potentialités d'atteindre le fort niveau de sensibilité requis pour détecter les différences de permittivité complexe

pouvant apparaître entre différents éléments biologiques immergés dans un milieu de suspension (milieu de survie ou milieu de culture).

L'article est organisé de la manière suivante. La section II rappelle le principe de l'oscillateur verrouillé par injection et décrit l'architecture du circuit proposé. La section III présente la conception du système de détection choisi et dans la section IV, l'implémentation du circuit et les résultats des simulations post layout sont présentés. Enfin, une conclusion est donnée dans la section V.

2. Architecture du système de détection

Ce système vise à évaluer la permittivité des cellules biologiques à caractériser, en mesurant la différence de phase induite entre deux oscillateurs LC identiques, implémentés dans le même canal microfluidique et verrouillés sur la même fréquence d'injection. Au passage d'une cellule au voisinage du capteur capacitif (détecteur) du premier oscillateur, la fréquence d'oscillation libre de ce dernier va être amenée à varier par rapport à celle du second oscillateur dont la capacité de détection (utilisée ici en référence) ne sera pas influencée. Comme l'illustre la Figure 1, cette approche de mesure différentielle devrait garantir une meilleure précision de mesure en autocorrigant de potentiels écarts de fréquence induits par des perturbations environnementales.

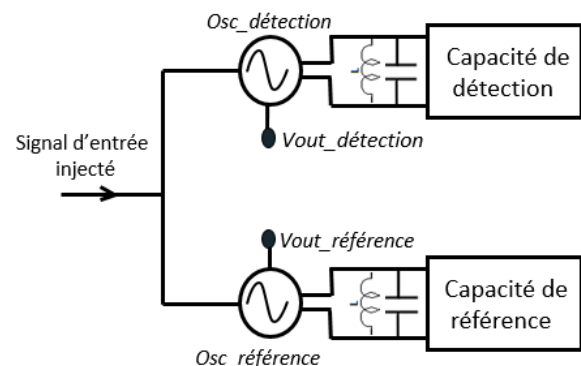


Figure 1. Schéma de principe du système de détection

Le système de détection proposé est à base d'injection. Le principe de l'injection repose sur le fait qu'un

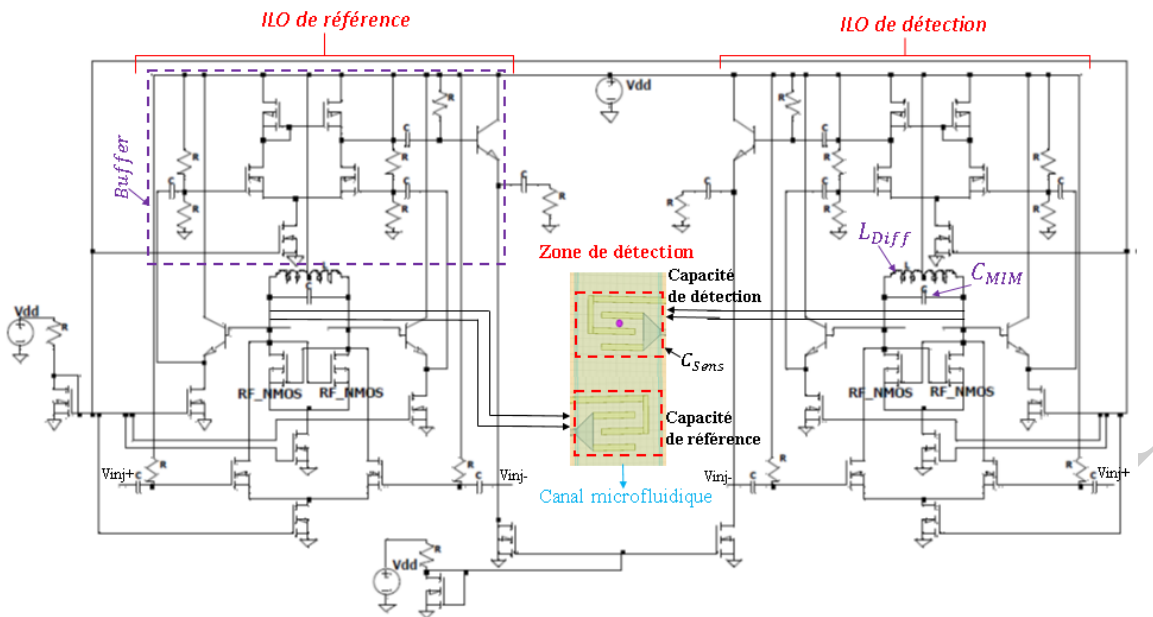


Figure 2. Architecture globale du biocapteur.

oscillateur maître (idéalement une source spectralement pure) vient, sous certaines conditions, imposer sa fréquence à un oscillateur esclave, générant ainsi un déphasage entre les signaux de sortie des deux oscillateurs. Ce déphasage variera donc en fonction de la différence de fréquence d'oscillation libre entre l'esclave et le maître [8]. Le comportement de l'oscillateur verrouillé par injection peut être modélisé à l'aide de l'équation d'Adler (1) :

$$\omega_{\text{dét}} - \omega_{\text{inj}} = \frac{\omega_{\text{dét}}}{2Q} \cdot \frac{A_{\text{inj}}}{A_{\text{osc}}} \cdot \sin(\phi_{\text{dét}} - \phi_{\text{inj}}) \quad (1)$$

où ω_{inj} , ϕ_{inj} et A_{inj} sont respectivement la pulsation, la phase et l'amplitude du signal d'injection et $\omega_{\text{dét}}$, $\phi_{\text{dét}}$ et A_{osc} la pulsation, la phase et l'amplitude du signal de sortie de l'oscillateur esclave. La variation de la capacité attendue pourrait être très faible, typiquement de quelques centaines à quelques dizaines d'attoFarads. Ainsi, dans ces conditions et afin de détecter les variations capacitatives souhaitées, il est nécessaire de travailler en mode faible injection ($A_{\text{inj}} \ll A_{\text{osc}}$) pour assurer un déphasage généré pouvant varier linéairement entre $[-30^\circ, +30^\circ]$.

3. Conception du système de détection

Le circuit proposé est constitué de deux oscillateurs différentiels (Détection et Référence) verrouillés par injection. Chaque oscillateur différentiel est basé sur l'architecture à paire croisée NMOS comme illustré sur la Figure 2. Dans cette architecture, les transistors RF_NMOS, de dimension égale à $W = 14 \mu\text{m} / L = 0,25 \mu\text{m}$, forment la résistance négative permettant de compenser les pertes associées au circuit résonnant. Le résonateur est formé d'une inductance différentielle (L_{Diff}) et d'une capacité (C_{MIM}) à laquelle est associée en parallèle la capacité inter-digitée de détection (C_{Sens}) immergée dans la solution de suspension cellulaire. La source de courant est réalisée à l'aide d'un miroir de

courant NMOS classique et permet de fournir le courant de polarisation. Un amplificateur différentiel suivi d'un étage tampon a été implémenté à la sortie de l'oscillateur afin de combiner la sortie différentielle en une seule sortie adaptée sur 50Ω .

Ainsi, le passage d'une cellule dans la zone de détection engendre une faible variation de capacité du résonateur induisant un changement de la fréquence d'oscillation libre de l'oscillateur de détection dans des proportions similaires et cela, sans que celle de l'oscillateur de référence ne soit modifiée. Ce faisant, sous injection, cette variation de capacité se traduira par un déphasage entre les signaux de sortie de l'oscillateur de détection et de l'oscillateur de référence. La valeur de ce déphasage dépendra de l'amplitude du signal maître mais également de la différence de propriétés diélectriques des cellules étudiées par rapport à leur milieu de suspension. Dans notre cas, l'élément de détection est basé sur un capteur capacitif (une capacité inter-digitée immergée au fond d'un canal microfluidique). Cette capacité verra sa valeur changer chaque fois qu'une cellule circulant dans le canal passera à son voisinage; du fait de la différence de permittivité complexe intrinsèque entre cette dernière et son milieu d'immersion. Un modèle électrique équivalent pour la capacité de détection a été réalisé à l'aide du logiciel de simulation 3D HFSS (Figure 2) nous permettant de modéliser plus finement les effets des variations de propriétés diélectriques auxquelles nous pouvons nous attendre. Comme la zone de détection est immergée dans un milieu à pertes (canal microfluidique rempli d'un milieu aqueux de conductivité $20 \text{ mS} \cdot \text{m}^{-1}$), le modèle présente un faible facteur de qualité voisin de 15 à la fréquence de 5 GHz.

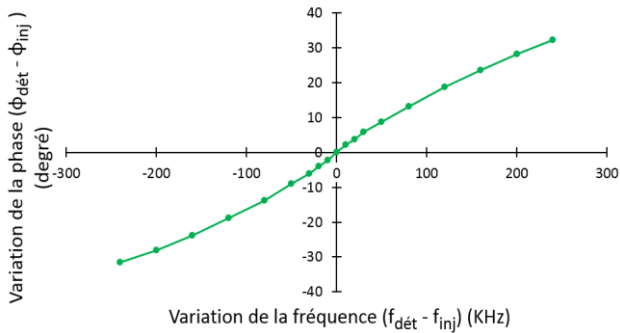


Figure 3. Variation du déphasage en fonction de la variation de fréquence.

La Figure 3 montre l'impact escompté de la variation de la fréquence d'oscillation libre (f_{det}) sur le déphasage obtenu entre le signal de sortie de l'oscillateur de détection et le signal maître (f_{inj}). Sur la Figure 3, nous démontrons, par des simulations électriques, qu'avec une conception appropriée et une injection de l'ordre de quelques mV (≈ 10 mV), une variation de fréquence aussi fine que -240 à $+240$ kHz autour de 5 GHz peut se traduire par une plage de déphasage comprise entre -30° et $+30^\circ$. Dans le cas où deux cellules consécutives présenteraient une différence de permittivité relative de 1, les simulations HFSS prédisent une variation au niveau de la capacité de détection de l'ordre de 2 attoF. Comme le montre la Figure 4, le circuit proposé, lorsque le système est verrouillé par injection, devrait être capable de détecter cette faible variation capacitive en générant un déphasage égal à $2,5^\circ$. Ces résultats de simulations prouvent que l'architecture du système de détection proposée est extrêmement sensible et peut répondre à nos attentes.

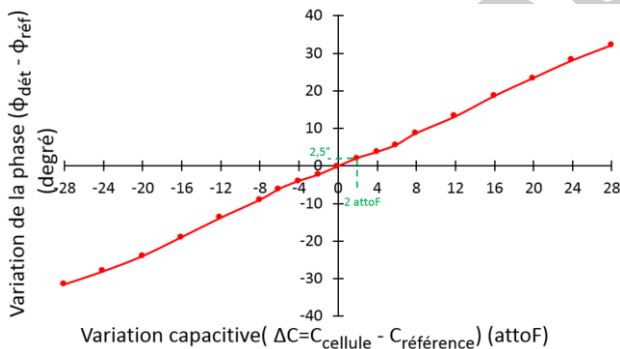


Figure 4. Déphasage entre les 2 oscillateurs en fonction de la variation de la capacité de détection.

4. Implémentation et résultats de simulation post layout

Le circuit proposé a été implémenté sur la technologie SG25H4 SiGe: C BiCMOS $0,25 \mu\text{m}$ d'IHP. Le dessin des masques de la puce est illustré Figure 5 (a). La dimension de la puce complète est de $2 \times 7 \text{ mm}^2$. La puce présente deux systèmes de détection identiques (1 & 2), implémentés face à face vis-à-vis du canal microfluidique. L'idée est ici de pouvoir effectuer une seconde mesure (de confirmation) des propriétés diélectriques de chaque cellule circulant dans le canal microfluidique. La Figure 5

(b) montre l'architecture du cœur de la fonction électronique du système de détection implémenté avec ses principales sous fonctions. L'espace latéral supplémentaire est occupé par des lignes RF micro-rubans 50Ω à faible perte, de $2,5 \text{ mm}$ de long, utilisées pour transmettre les signaux RF jusqu'au cœur du circuit. La Figure 5 (c) illustre comment la puce devrait être emballée à l'aide d'un capot de PDMS (polydiméthylsiloxane), d'une largeur de 6 mm , pour former le canal microfluidique.

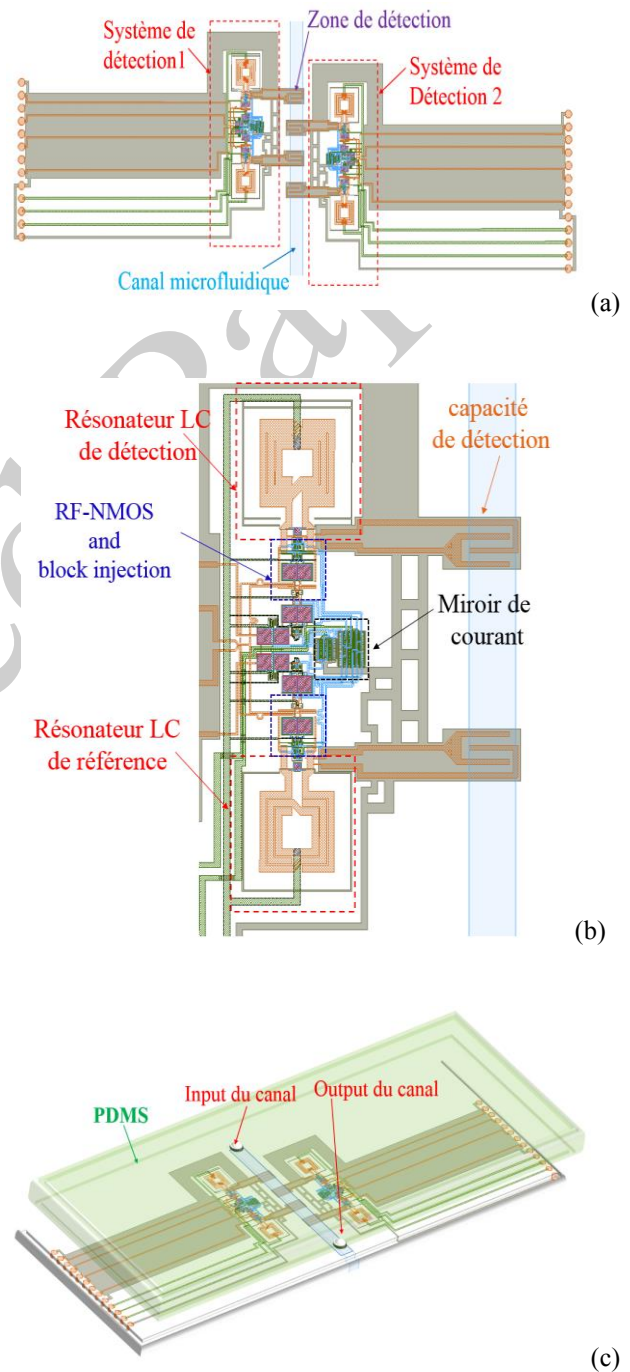


Figure 5. Layout de la puce montrant les 2 biocapteurs de détection avec leurs références implémentés sur la même puce microfluidique (a), structure du système de détection (b), la puce avec son canal microfluidique en PDMS (c).

Une procédure d'extraction de parasites a été effectuée, à l'aide du logiciel Cadence, pour estimer les couplages et pertes supplémentaires liés au layout. En prenant en compte tous les éléments parasites générés par la structure, les simulations post-layout effectuées avec Cadence Spectre RF montrent que la fréquence d'oscillation libre de l'oscillateur LC devrait bien être voisine de 4,96 GHz comme attendu.

Comme le montrent les simulations post layout présentées sur la Figure 6, en considérant un signal d'injection d'amplitude de 50 mV (A_{inj}) centré à 4,96 GHz, les deux oscillateurs de référence et de détection sont bien verrouillés et génèrent, lorsqu'aucune cellule n'est passée par la zone de détection, un déphasage $\phi_{dét} - \phi_{inj} = 0^\circ$. Considérant maintenant le cas d'une seule cellule passant au voisinage de la capacité de détection et induisant un changement de capacité de 500 attoF par rapport à la capacité de référence, la simulation post-layout prédit un décalage de phase résultant entre les signaux de sortie de l'oscillateur de détection et de référence égal à 12,6°, comme le montre la Figure 7.

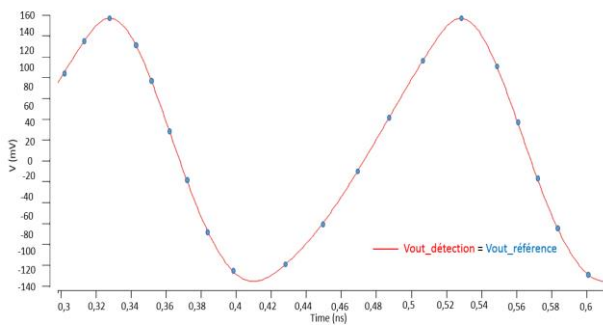


Figure 6: Signaux de sortie du système de détection et de référence lorsque $f_{dét} = f_{inj}$

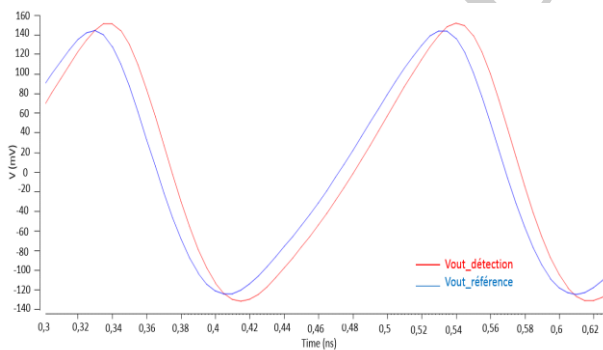


Figure 7: Signaux de sortie du système de détection et de référence lorsqu'une cellule traverse la zone de détection (cas pour $C_{cellule} - C_{référence} = 500 \text{ attoF}$)

Les paramètres de simulation et les performances attendues du système de détection proposé sont récapitulés dans le tableau I. Comme on peut le constater, le système de détection proposé peut détecter des variations capacitatives à minima de 10 attoF et probablement même moins, ce qui devrait permettre d'atteindre une résolution de mesure satisfaisante pour détecter des différences de propriétés diélectriques entre deux cellules analysées par le capteur.

Variation Capacitive	10 attoF		20 attoF	200 attoF	500 attoF	1 fF	2 fF
Signal d'entrée injecté (mV)	10	20	20	50	50	100	100
Déphasage simulé (°)	11.9	8	15.5	5.6	12.6	13.9	25.7

5. Conclusion

Un système de détection à haute sensibilité, basé sur deux oscillateurs verrouillés par injection à 5 GHz et intégré en technologie BiCMOS SiGe :C 0,25µm est présenté dans ce papier. Les simulations post layout, prenant en compte tous les éléments parasites générés, montrent qu'un tel dispositif devrait bien être capable de détecter le passage de cellules biologiques dans un canal microfluidique et pourrait permettre de distinguer les différences de propriétés diélectriques entre ces cellules.

Cette étude a bénéficié du support de l'Union Européenne au travers de son programme Future and Emergent Technologies Horizon 2020 FET et du projet SUMCASTEC (Grant Agreement N° 737164).

Références

- [1] K. Grenier et al., "Recent Advances in Microwave-Based Dielectric Spectroscopy at the Cellular Level for Cancer Investigations", IEEE Transaction on MTT, Vol. 61, no. 5, pp. 2023-2030, May 2013
- [2] L.Y Zhang et al., "Discrimination of Colorectal Cancer Cell Lines using Microwave Biosensors", Sensors and Actuators A: physical, Vol. 216, pp. 405-416, 2014.
- [3] M. Kaynak et al, "BiCMOS integrated microfluidic platform for Bio-MEMS applications", IEEE IMS 2014.
- [4] A.Manickam et al, "A CMOS Electrochemical Impedance Spectroscopy Biosensor Array for Label-Free Biomolecular Detection", IEEE International Solid-State Circuits Conference, 2010.
- [5] Hua Wang et al, "Phase Noise and Fundamental Sensitivity of Oscillator-Based Reactance Sensors", IEEE Transactions on MTT, vol. 61, no. 5, May 2013
- [6] Yunseog Hong et al, "A Label-Free Biosensing Platform Using a PLL", IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 9, no. 3, Jun 2015
- [7] J.-C. Chien et al, "Oscillator-Based Reactance Sensors With Injection Locking for High-Throughput Flow Cytometry using microwave dielectric spectroscopy", IEEE Journal of Solid-State Circuits, vol. 51, no. 2, Feb 2016
- [8] B. Razavi, "A study of injection locking and pulling in oscillators," IEEE J. Solid-State Circuits, Sep. 2004.

Accepted Paper