

RESEARCH FIELD

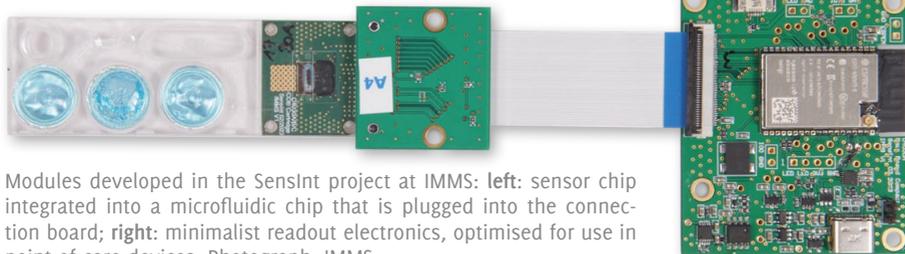
INTEGRATED SENSOR SYSTEMS

In the SensInt project IMMS developed a CMOS image sensor for time-resolved fluorescence detection for direct integration into microfluidic cartridges using 3D screen printing. It can be used for point-of-care devices for fast, patient-centred diagnostics. Fluorescent dyes are used as markers in in-vitro diagnostics, among other applications, because they can be easily distinguished from background and interference signals. The SensInt sensor utilises the second generation of IMMS lock-in pixel technology, specifically developed for integration into a microfluidic cartridge. Compared to the first generation from the MEDIKIT project, it achieves approximately 10 times higher sensitivity for europium-based fluorophores, thus broadening its applicability. Photograph: IMMS.

REACT-EU – Als Teil der Reaktion der Union auf die COVID-19-Pandemie finanziert.



The SensInt project was funded as part of the European Union's response to the COVID-19 pandemic through the European Regional Development Fund (ERDF-OP 2014 – 2022) under the reference 2021 FE 9072.



Modules developed in the SensInt project at IMMS: **left:** sensor chip integrated into a microfluidic chip that is plugged into the connection board; **right:** minimalist readout electronics, optimised for use in point-of-care devices. Photograph: IMMS.

- > *Integrated sensor systems*
- > *Distributed measurement + test systems*
- > *Mag6D nm direct drives*
- > *Contents*
- * *Funding*

Highlights of 2023 in our research on integrated sensor systems

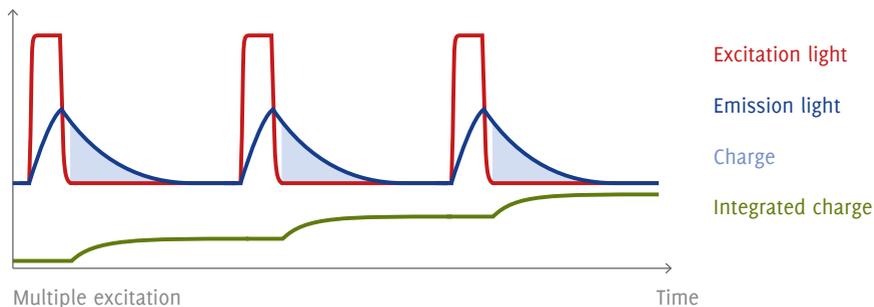
Project completion SensInt*: CMOS image sensor for time-resolved fluorescence detection for direct integration into microfluidic cartridges using 3D screen printing

In the SensInt project, a CMOS image sensor for time-resolved fluorescence measurement was developed at IMMS. This sensor can be directly integrated into microfluidic cartridges for point-of-care devices using 3D screen printing, enabling rapid, patient-near diagnostics. **Fluorescent dyes** are used as markers in in-vitro diagnostics, among other applications, because they can be easily distinguished from background and interference signals. Many diagnostic questions require quantitative statements about concentrations and ratios rather than simple yes/no statements provided by strip tests. Common combinations of mobile reader systems and strip tests with classic dye particles like gold are not sensitive enough for this purpose. New combinations with fluorescent dyes such as europium offer much higher readout sensitivities. An imager developed in the previous MEDIKIT project already provided the sensitivity required for the diagnosis of cancer and heart diseases. The lock-in principle of the chip eliminates the need for complex optical filters.

The SensInt sensor utilises the **second generation** of IMMS **lock-in pixel technology**, specifically developed for integration into a microfluidic cartridge. Compared to the first generation from the MEDIKIT project, it achieves approximately 10 times higher sensitivity for europium-based fluorophores, thus broadening its applicability. The demand for point-of-care solutions and dense testing regimes has grown significantly, not only due to the SARS-CoV-2 pandemic. Microfluidics has established itself as the key technology in this field for years, enabling highly accurate results on a molecular biological basis, such as PCR. To make such systems smaller, more portable, and potentially more affordable, sensors for detection are increasingly being integrated into microfluidic cartridges.

www.imms.de/
ivd

www.imms.de/
trf



In the Sensint chip, lock-in pixel technology has been implemented to eliminate the need for optical filters to block out the excitation light: As soon as the excitation light has faded, the emitted fluorescent light is measured until this has also faded. This can be repeated several times. The fluorescence emission light is accumulated cycle by cycle, which amplifies the output signal. Diagram: IMMS.

In both chips, the fluorescent dye is optically excited by a light source and the emitted photons are detected by the chip. Time-resolved fluorescence measurement involves measuring this emission after the excitation light has decayed and accumulating it over several illumination cycles. This allows even very weak fluorescence to be quantitatively detected, thus achieving higher sensor sensitivities.

The focus of the new chip generation was also on increasing the degree of integration and simplifying the required external hardware. The chip now includes an SRAM as image memory and features a QSPI interface in addition to an I²C interface.

Video explaining the lock-in principle, which eliminates the need for expensive optical filters for both chips. Source: IMMS.

UV light source ...

Europium-marked analyte ...

pixel

CMOS image sensor platform
for time-resolved fluorescence measurements with europium

<https://youtu.be/pEXdMNZZKPA>

For the application, the collaboration with industry partners aimed to enable seamless integration of the image sensor into the fluidic cartridges, accelerating and making the production of point-of-care tests more cost-effective. The sensor layout is specifically optimised for applying a silicone seal through the 3D screen printing process of our project partner Axenoll. The project partner Microfluidic ChipShop integrated the sensor into a microfluidic cartridge, enabling real-time PCR to be performed directly over the sensor's image field.

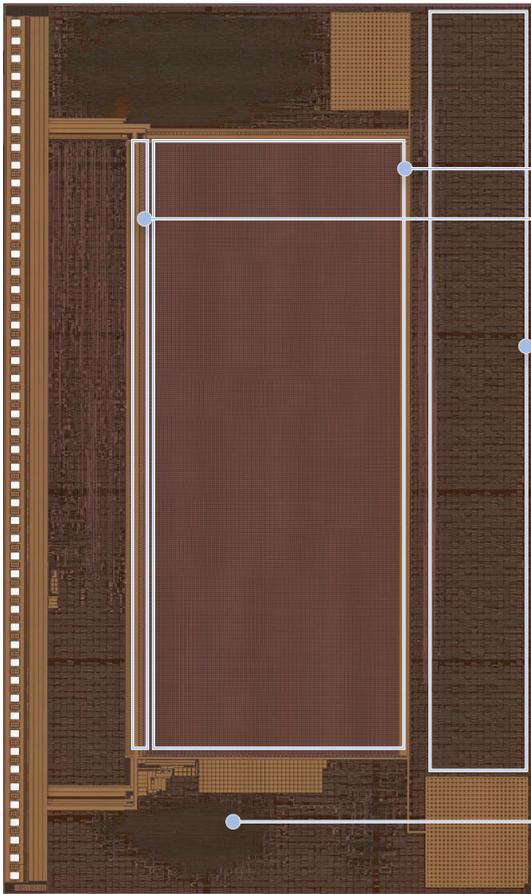
> *Integrated sensor systems*

> *Distributed measurement + test systems*

> *Mag6D nm direct drives*

> *Contents*

* *Funding*



Features of the SensInt chip:

Lock-in pixel with dppda photodiodes
 . Pixel size of $15\ \mu\text{m} \times 15\ \mu\text{m}$
 . Image field size of 128 rows \times 310 columns

Row-wise single-slope ADC: advanced features to improve accuracy like ramp buffer and bias sampling

82kB SRAM allows to buffer a full image

Freely configurable image capturing via programmable sequencer

- Easy interfacing via I²C & QSPI
- Centred pixel array for maximum fluidic seal area
- XS018 CMOS technology
- Total chip size of $6800\ \mu\text{m} \times 4075\ \mu\text{m}$

Photograph: IMMS.

FORSCHUNGSFELD

INTEGRIERTE SENSORSYSTEME

Im Projekt SensInt wurde am IMMS ein CMOS-Bildsensor zur zeitaufgelösten Fluoreszenzmessung entwickelt, der mittels 3D-Siebdruck direkt in mikrofluidische Kartuschen für Point-of-Care-Geräte für eine schnelle, patientennahe Diagnostik integriert werden kann. Fluoreszenzfarbstoffe werden u.a. in der In-vitro-Diagnostik als Marker eingesetzt, da sie sich leicht von Hintergrund- und Störsignalen unterscheiden lassen. Im SensInt-Sensor kommt die zweite Generation der IMMS-Lock-In-Pixel-Technologie zum Einsatz, durch die aufwändige optische Filter eingespart werden und welche speziell für die Integration in eine mikrofluidische Kartusche entwickelt wurde. Der SensInt-Chip erreicht damit im Vergleich zur ersten Generation aus dem Projekt MEDIKIT eine circa um Faktor 10 erhöhte Sensitivität für Europium-basierte Fluorophore und somit eine breitere Anwendbarkeit. Foto: IMMS.

REACT-EU – Als Teil der Reaktion der Union auf die COVID-19-Pandemie finanziert.



Das Projekt SensInt wurde als Teil der Reaktion der Europäischen Union auf die COVID-19-Pandemie über den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE-OP 2014 – 2022) unter dem Kennzeichen 2021 FE 9072 gefördert.



Im Projekt SensInt am IMMS entwickelte Module: Links: Sensorchip, der in einen mikrofluidischen Chip integriert ist, der in die Anschlussplatine gesteckt wird; Rechts: minimalistische Ausleseelektronik, optimiert für den Einsatz in Point-of-Care-Geräten. Foto: IMMS.

- > Integrierte Sensorsysteme
- > Intelligente vernetzte Mess- u. Testsysteme
- > Mag6D-nm-Direktantriebe
- > Inhalt
- * Förderung

Highlights 2023 im Forschungsfeld Integrierte Sensorsysteme

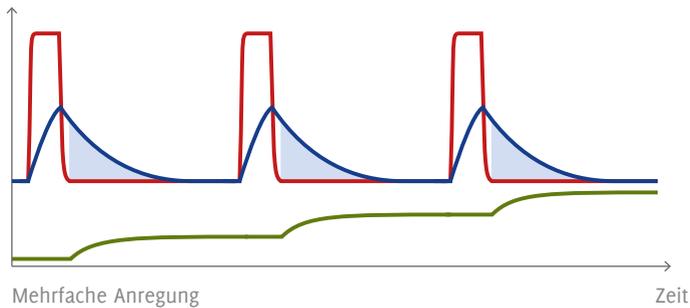
Projektabschluss SensInt*: CMOS-Bildsensor zur zeitaufgelösten Fluoreszenzdetektion für die direkte Integration in mikrofluidische Kartuschen mittels 3D-Siebdruck

Im Projekt SensInt wurde am IMMS ein CMOS-Bildsensor zur zeitaufgelösten Fluoreszenzmessung entwickelt, der mittels 3D-Siebdruck direkt in mikrofluidische Kartuschen für Point-of-Care-Geräte für eine schnelle, patientennahe Diagnostik integriert werden kann. **Fluoreszenzfarbstoffe** werden u.a. in der In-vitro-Diagnostik als Marker eingesetzt, da sie sich leicht von Hintergrund- und Störsignalen unterscheiden lassen. Für viele diagnostische Fragen sind quantitative Aussagen zu Konzentrationen und Verhältnissen notwendig anstatt einfacher Ja-Nein-Aussagen, die Streifentests liefern. Gängige Kombinationen aus mobilen Reader-Systemen und Streifentests mit klassischen Farbstoffpartikeln wie Gold sind dafür nicht empfindlich genug. Neue Kombinationen mit Fluoreszenzfarbstoffen wie Europium bieten weitaus höhere Ausleseempfindlichkeiten. Ein im Vorprojekt MEDIKIT entwickelter Imager lieferte bereits die für die dortige Anwendung notwendige Empfindlichkeit zur Diagnostik von Krebs- und Herzerkrankungen. Durch das Lock-In-Prinzip des Chips können aufwändige optische Filter eingespart werden.

www.imms.de/ivd

Im SensInt-Sensor kommt die **zweite Generation** der **IMMS-Lock-In-Pixel-Technologie** zum Einsatz, welche speziell für die Integration in eine mikrofluidische Kartusche entwickelt wurde und im Vergleich zur ersten Generation aus dem Projekt MEDIKIT eine circa um Faktor 10 erhöhte Sensitivität für Europium-basierte Fluorophore und somit eine breitere Anwendbarkeit erreicht. Nicht erst durch die SARS-CoV-2-Pandemie ist die Nachfrage nach Point-of-Care-Lösungen sowie dichte Testregimes stark angewachsen. Die Mikrofluidik hat sich bereits seit Jahren als die Schlüsseltechnologie in diesem Bereich etabliert, mit der sehr genaue Ergebnisse auf molekularbiologischer

www.imms.de/trf



Anregungslicht

Emissionslicht

Ladung

integrierte Ladung

Im SensInt-Chip realisierte Lock-In-Pixel-Technologie, durch die keine optischen Filter zum Ausblenden des Anregungslichts benötigt werden: Sobald das Anregungslicht abgeklungen ist, wird das emittierte Fluoreszenzlicht gemessen, bis auch dieses abgeklungen ist. Das kann mehrfach wiederholt werden. Das Fluoreszenzemissionslicht wird Zyklus für Zyklus akkumuliert, wodurch das Ausgangssignal verstärkt wird. Grafik: IMMS.

Basis, wie z.B. per PCR, erzielt werden können. Um solche Systeme kleiner, portabler und perspektivisch preiswerter anbieten zu können, werden zunehmend Sensoren zur Detektion in solche Mikrofluidik-Kartuschen integriert.

Der Fluoreszenzfarbstoff wird bei beiden Chips durch eine Lichtquelle optisch angeregt und emittiert Photonen, die von dem Chip detektiert werden. Bei der zeit aufgelösten Fluoreszenzmessung wird diese Emission gemessen, nachdem das Anregungslicht abgeklungen ist und wird über mehrere Beleuchtungszyklen akkumuliert. Dadurch lassen sich selbst sehr schwache Fluoreszenzen quantitativ erfassen und somit höhere Empfindlichkeiten des Sensors erreichen.

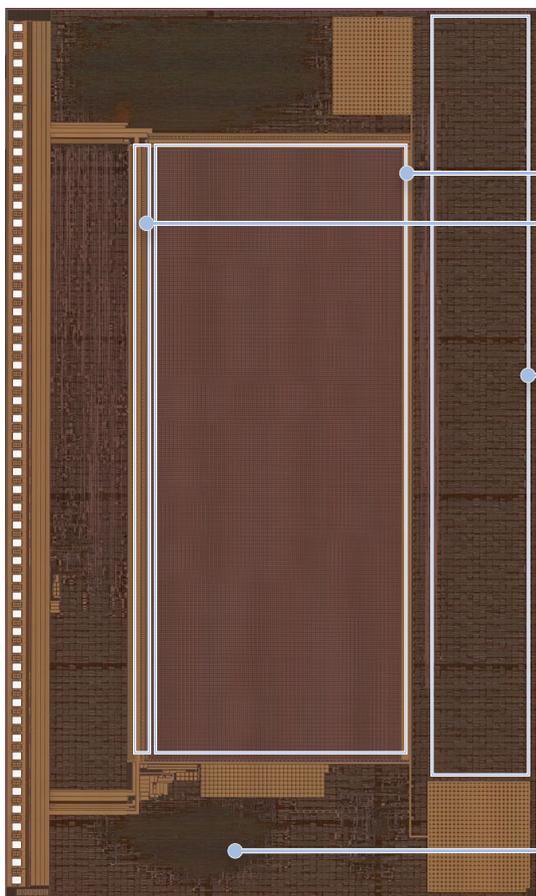
Video, in dem das Lock-In-Prinzip erklärt wird, mit dem für beide Chips aufwändige optische Filter eingespart werden. Quelle: IMMS.



<https://youtu.be/pEXdMNZZKPA>

Der Fokus lag bei der neuen Chip-Generation auch auf einer Steigerung des Integrationsgrads und einer Vereinfachung der notwendigen externen Hardware. So hat der Chip einen SRAM als Bildspeicher erhalten und verfügt neben einer I²C-Schnittstelle nun auch über ein QSPI-Interface.

Für die Anwendung zielte die Zusammenarbeit mit Industriepartnern darauf ab, eine nahtlose Integration des Bildsensors in die fluidische Kartusche zu ermöglichen, um so die Herstellung von Point-of-Care-Tests zu beschleunigen und kosteneffizienter zu gestalten. Das Sensorlayout ist speziell für das Aufbringen einer Silikon-Dichtung durch den 3D-Siebdruckprozess des Projektpartners Axenoll optimiert. Von dem Projektpartner Microfluidic ChipShop wurde der Sensor exemplarisch in eine mikrofluidische Kartusche integriert, die es ermöglicht, eine PCR in Echtzeit direkt über dem Bildfeld des Sensors durchführen zu können.



Eigenschaften des SensInt-Chips:

- Lock-in-Pixel mit dppd-Fotodioden
. Pixelgröße: 15 µm x 15 µm
. Bildfeldgröße:
128 Zeilen x 310 Spalten
- zeilenweiser Single-Slope-ADC:
erweiterte Funktionen zur
Verbesserung der Genauigkeit
wie Ramp-Buffer und Bias-
Sampling
- 82kB SRAM zur Pufferung
eines vollständigen Bildes
- frei konfigurierbare Bildauf-
nahme über programmier-
baren Sequenzer
 - einfache Schnittstellen-
anbindung über I²C & QSPI
 - zentriertes Pixelarray für
maximale fluidische
Dichtungsfläche
 - XSo18-CMOS-Technologie
 - Gesamtchipgröße:
6800 µm x 4075 µm

Foto: IMMS.