

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
6 de Agosto de 2009 (06.08.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/095520 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
G03F 7/00 (2006.01) *B81C 1/00* (2006.01)
B41M 3/00 (2006.01) *C12Q 1/00* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2009/070006

(22) Fecha de presentación internacional:
23 de Enero de 2009 (23.01.2009)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200800221 29 de Enero de 2008 (29.01.2008) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/ Serrano, 117, 28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **DE LA RICA QUESADA, Roberto** [ES/ES]; CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA-INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA BARCELONA (CNM-IMB), Campus de la UAB, 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, César** [ES/ES]; CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA-INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA BARCELONA (CNM-IMB), Campus de la UAB, 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **BALDI COLL, Antonio** [ES/ES]; CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA-INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA BARCELONA (CNM-IMB), Campus de la UAB, 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES).

DOMÍNGUEZ HORNA, Carlos [ES/ES]; CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA-INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA BARCELONA (CNM-IMB), Campus de la UAB, 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **JIMÉNEZ JORQUERA, Cecilia** [ES/ES]; CENTRO NACIONAL DE MICROELECTRÓNICA-INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA BARCELONA (CNM-IMB), Campus de la UAB, 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Angel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, 28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

(54) Title: METHOD FOR DEFINING AND PRODUCING REACTIVE CHEMICAL NANOMETRIC SURFACE PATTERNS BY MEANS OF GASEOUS-PHASE SOFT LITHOGRAPHY, RESULTING PATTERNS AND DEVICES AND USES THEREOF

(54) Título: MÉTODO PARA DEFINIR Y FABRICAR MOTIVOS SUPERFICIALES NANOMÉTRICOS QUÍMICO REACTIVOS MEDIANTE LITOGRAFÍA BLANDA EN FASE GASEOSA, MOTIVOS Y DISPOSITIVOS ASÍ OBTENIDOS Y SUS APLICACIONES

(57) Abstract: The invention relates to a method for defining and producing patterns on wafers made from monocrystalline silicon or another semiconductive material or solid surface, said patterns comprising a pre-sprayed reactive chemical pattern or a series of patterns, preferably a silane molecule such as MPTMS and APTMS with an exposed thiol and amino functional group respectively. Said nanometric functionalised media can be used to produce microelectronic and biotechnological devices such as, for example, a PNA or DNA microchip or microarray.

(57) Resumen: El método propuesto en esta patente de invención permite definir, y, fabricar, sobre obleas de silicio monocristalino u otro material semiconductor o superficie sólida, un motivo químico reactivo previamente proyectado o una serie de ellos, preferentemente una molécula de silano como el MPTMS y APTMS con un grupo tiol y amino funcional expuesto, respectivamente. Estos soportes funcionalizados a nivel nanométrico pueden ser utilizados para la fabricación de dispositivos microelectrónicos o biotecnológicos como, por ejemplo, un microarray o microchip de DNA o PNA.

WO 2009/095520 A1

**MÉTODO PARA DEFINIR Y FABRICAR MOTIVOS SUPERFICIALES
NANOMÉTRICOS QUÍMICO REACTIVOS MEDIANTE LITOGRAFÍA
BLANDA EN FASE GASEOSA, MOTIVOS Y DISPOSITIVOS ASÍ
OBTENIDOS Y SUS APLICACIONES**

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención pertenece al dominio de la nanotecnología, más concretamente, a la definición y preparación de superficies estructuradas en el rango del nanómetro con el objetivo de ser aplicables en electrónica y en biotecnología. En este último aspecto, y de forma más concreta la invención se relaciona, en general, con un procedimiento de obtención y aplicaciones de un biosensor basado en la inmovilización de moléculas biológicas (por ejemplo, ADN y PNA) sobre superficies, pudiéndose ser aplicado en la detección y caracterización de moléculas de ácidos nucleicos (DNA o RNA) de interés biotecnológico, biosanitario humano o veterinario, medioambiental, agrario o alimentario.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Los procedimientos industriales para reproducir un motivo (layout) en la microelectrónica de estado sólido, fabricación de circuitos integrados y CMOS, constituyen un cuerpo tecnológico denominado litografía. La demanda de nuevos dispositivos cada uno de ellos con un grado de integración más alto implica la elaboración de métodos y aparatos nuevos que tratan de sobreponerse a los límites físicos de las técnicas clásicas. En este sentido, la formación de motivos superficiales de silanos ha sido propuesta como una herramienta versátil para el nanoestructurado de substratos de silicio [S. Onclin, B. J. Ravoo, D. N. Reinhoudt, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 6282-6304] en el rango del nanómetro. Los organoalkoxisilanos combinan la capacidad de enlace covalente a superficies oxidadas de silicio con una amplia variedad de funcionalidades para posteriores uniones químicas. Estas capacidades hacen de los

motivos de silano una excelente plataforma para procesos sintéticos basados en autoensamblado, como por ejemplo en la fabricación de matrices de nanohilos [M. Geissler, H. Wolf, R. Stutz, E. Delamarche, U.-W. Grummt, B. Michel, A. Bietsch, *Langmuir* 2003, 19, 6301–6311] y biomoléculas [K.-B. Lee, S.-J. Park, C. A. Mirkin, J. C. Smith, M. Mrksich, *Science* 2002, 295, 1702-1705]. La técnica del Dip-pen nanolithography [A. Ivanisevic, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7887-7889; H. Jung, R. Kulkarni, C. P. Collier, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12096-12097; S. E. Kooi, L. A. Baker, P. E. Sheehan, L. J. Whitman, *Adv. Mater.* 2004, 16, 1013-1016; D. J. Pena, M. P. Raphael, J. M. Byers, *Langmuir* 2003, 19, 9028-9032] y micro-contact printing [B. D. Gates, Q. Xu, M. Stewart, D. Ryan, C. G. Willson, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* 2005, 105, 1171-1196; Y. Xia, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 550-575; Y. Xia, G. M. Whitesides, *Annu. Rev. Mater. Sci.* 1998, 28, 153–184; A. Kumar, G. M. Whitesides, *Appl. Phys. Lett.* 1993, 63, 2002–2004; D. Wang, S. G. Thomas, K. L. Wang, Y. Xia, G. M. Whitesides, *Appl. Phys. Lett.* 1997, 70, 1593-1595; T. Pompe, A. Fery, S. Herminghaus, *Langmuir* 1999, 15, 2398-2401 han sido propuestas como metodologías adecuadas para la formación directa de motivos químicos. En estas técnicas, una punta de AFM o un sello elastomérico se mojan con una solución que contiene las moléculas de interés y se ponen en contacto con el substrato receptor, donde estas reaccionan con la superficie en las áreas de contacto. A pesar de su gran atractivo, su uso se ha restringido a la formación de motivos en substratos de oro, formando capas autoensambladas de alkanetioles. La mayor desventaja de estas técnicas para la formación de nanomotivos de silano esta relacionada con el uso de procesos húmedos para el anclaje de las moléculas. Bajo estas condiciones, los silanos tienden a reaccionar con ellos mismos formando oligómeros y multicapas tanto en la superficie donadora como en la superficie receptora. De esta manera, el proceso de formación de los motivos es menos fiable y produce motivos poco

uniformes que contienen agregados. Estas técnicas han conseguido producir motivos con dimensiones mínimas de 30 nm.

Por otro lado, en el ámbito de la biotecnología ha supuesto un avance importante el desarrollo reciente de la tecnología de microarrays de distintos elementos biológicos –DNA, PNA (ácidos nucleicos peptídicos), anticuerpos, enzimas, proteínas, entre otras-, también llamados chips o microchips, según la cual miles de sondas moleculares se pueden fijar covalentemente a un soporte sólido (vidrio, nitrocelulosa, nylon etc.). Mediante estos microarrays se pueden realizar por ejemplo experimentos de expresión génica, estudios de polimorfismos de nucleótidos (SNPs), minisequenciación y tipado de microorganismos.

Diferentes tecnologías han sido aplicadas para la fabricación de estos microarrays. Sin embargo estas adolecen de limitaciones muy importantes como son la resolución de los mismos (que impide obtener arrays de muy alta densidad-nanoarrays) y el número de puntos de reconocimiento que pueden ser fabricados simultáneamente.

La presente invención trata de resolver estos problemas mediante un proceso de litografía blanda (término empleado habitual en la bibliografía para designar los métodos basados en compuestos elastómeros) en fase gaseosa.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Descripción Breve

Un objeto de la invención lo constituye un procedimiento para definir y fabricar un substrato plano de silicio u otro material silanizable con un motivo superficial nanométrico químico reactivo, o una serie de ellos, en adelante proceso de fabricación de un nanoestructurado de la invención, basado en una técnica de litografía blanda en fase gaseosa y que comprende las siguientes etapas (Figura 1):

a) Preparación del master o patrón con un motivo mediante adsorción de nanotubos de carbono con diámetro en el rango del

manómetro sobre una superficie plana de silicio, u otro material silanizable, oxidada, preferentemente nanotubos menores de 10 nm,

b) preparación para el proceso de moldeo de la mezcla de, preferentemente prepolímeros de Polydimetilsiloxano (PDMS) con el agente de curado, eliminación de las burbujas de su interior, preferentemente mediante tratamiento al vacío, su adición sobre el master o patrón de a), donde adopta la forma de los motivos originales en relieve y su curación con un tratamiento térmico,

c) una vez curado, el molde de PDMS (4) resultante se extrae o separa del patrón y se coloca en una atmósfera saturada de las moléculas de silano de interés (6) y donde estas moléculas volátiles de silano difunden y se insertan en la matriz de PDMS gracias a su permeabilidad a los gases de la atmósfera a la cual se somete,

d) transferencia de los motivos al sustrato, mediante el depósito o adhesión del molde cargado de c) sobre el sustrato receptor, que provoca la formación en éste de cavidades (8) con la forma y dimensiones de los motivos originales del patrón (el gas contenido en el seno del PDMS difunde hacia estas cavidades y reacciona con la superficie expuesta del sustrato receptor), y, finalmente,

e) retirada del molde del sustrato receptor, el cual se lava, preferentemente, en agua desionizada y se seca con nitrógeno, obteniéndose una superficie réplica con los motivos químicos reactivos de silano grabados (9).

Un aspecto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención en el que la molécula de silano de c) utilizada pertenece, a título ilustrativo y sin que limite la invención, al siguiente grupo: MPTMS y APTMS.

Otro aspecto de la invención lo constituye un sustrato plano de silicio u otro material silanizable con un motivo superficial nanométrico químico reactivo, en adelante sustrato de la invención, fabricado según el procedimiento de la invención.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sustrato de la invención en el que el motivo químico reactivo comprende un APTMS con grupo amino expuesto.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sustrato de la invención en el que el motivo químico reactivo comprende un MPTMS con un grupo tiol expuesto.

Finalmente, otro aspecto de la invención lo constituye un dispositivo microelectrónico o biotecnológico que comprende el sustrato de la invención, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: microarray o microchip de DNA o PNA.

Descripción Detallada

La presente invención se basa en que los inventores han observado que es posible obtener motivos, definidos previamente, químicos reactivos nanoestructurados de silanos sobre una superficie de un sustrato con dimensiones nanométricas, menores de 10 nm mediante un procedimiento de litografía blanda, en la fase gaseosa, donde sorprendentemente se ha sido capaz de inducir una difusión controlada de ciertos contenidos gaseosos, en el interior de un compuesto elastómero (como el PDMS), hacia las cavidades del molde y su posterior reacción con la superficie expuesta del sustrato receptor (ver etapa d)). Actualmente, la limitación en la reproducción de motivos con moldes de PDMS es inferior a 1 nm.

Para caracterizar tanto el master como el resultado satisfactorio del proceso litográfico se utilizó AM-AFM (Amplitude Modulation Atomic Force Microscope) [R. Garcia, R. Perez, Surf. Sci. Rep. 2002, 47, 197-301] pudiéndose comprobar que el ancho de los motivos químicos obtenidos es nanométrico. (Ejemplo 1). Por otro lado, la presencia y reactividad química de los grupos amino en los motivos con APTMS se demostró con la adsorción de oligonucleótidos sobre los mismos (Ejemplo 2).

Las ventajas del procedimiento propuesto en comparación con otras técnicas basadas en métodos anteriores de impresión son:

- 1) El anclaje de las moléculas ocurre en una cavidad bien delimitada, y por lo tanto se evita que estas se desplacen fuera de los motivos.
- 2) En la metodología propuesta la presión y el tiempo de aplicación del molde no son críticos.
- 5 3) Por el hecho de ocurrir las reacciones de anclaje de los silanos a la superficie en fase gaseosa, se evita la formación de aglomerados y se obtienen motivos con monocapas de moléculas

En definitiva, el procedimiento propuesto tiene la capacidad de producir motivos químicos con dimensiones menores de 10 nm., ya que la

10 limitación en la reproducción de motivos con moldes de PDMS es inferior a 1 nm. Estas dimensiones se podrían conseguir con técnicas indirectas como las llamadas "electron beam lithography", "field-induced oxidation" o "scanning probe anodization" [a) A. Pallandre, K. Glinel, A. M. Jonas, B. Nysten, Nano Letters 2004, 4, 365-371; b) A. Inoue, T. Ishida, N. Choi, W. Mizutani, H. Tokumoto, Appl. Phys. Lett. 1998, 73, 1976-1978; c) H. Sugimura, N. Nakagiri, N. Ichinose, Appl. Phys. Lett. 1995, 66, 3686-3688]

15 pero son mucho más complejas y lentas. En conclusión, el procedimiento propuesto combina las ventajas de una alta resolución con la capacidad de producción rápida de grandes áreas nanoestructuradas y con una

20 simplicidad a un muy bajo coste.

Por lo tanto, un objeto de la invención lo constituye un procedimiento para definir y fabricar un substrato plano de silicio u otro material silanizable con un motivo superficial nanométrico químico reactivo, o una serie de ellos, en adelante proceso de fabricación de un

25 nanoestructurado de la invención, basado en una técnica de litografía blanda en fase gaseosa y que comprende las siguientes etapas (Figura 1):

- a) Preparación del master o patrón con un motivo mediante adsorción de nanotubos de carbono con diámetro en el rango del manómetro sobre una superficie plana de silicio, u otro material silanizable,
- 30 oxidada, preferentemente nanotubos de menores de 10 nm,

b) preparación para el proceso de moldeo de la mezcla de, preferentemente prepolímeros de Polydimetilsiloxano (PDMS) con el agente de curado, eliminación de las burbujas de su interior, preferentemente mediante tratamiento al vacío, su adición sobre el master o patrón de a), donde adopta la forma de los motivos originales en relieve y su curación con un tratamiento térmico,

c) una vez curado, el molde de PDMS (4) resultante se extrae o separa del patrón y se coloca en una atmósfera saturada de las moléculas de silano de interés (6) y donde estas moléculas volátiles de silano difunden y se insertan en la matriz de PDMS gracias a su permeabilidad a los gases de la atmósfera a la cual se somete,

d) transferencia de los motivos al substrato, mediante el depósito o adhesión del molde cargado de c) sobre el substrato receptor, que provoca la formación en éste de cavidades (8) con la forma y dimensiones de los motivos originales del patrón (el gas contenido en el seno del PDMS difunde hacia estas cavidades y reacciona con la superficie expuesta del substrato receptor), y, finalmente,

e) retirada del molde del substrato receptor, el cual se lava, preferentemente, en agua desionizada y se seca con nitrógeno, obteniéndose una superficie réplica con los motivos químicos reactivos de silano grabados (9).

Tal como se utiliza en la presente invención el término "silicio u otro material silanizable" se refiere a un material con un alto contenido superficial de grupos -OH perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: vidrio. Los motivos químicos reactivos sobre el substrato plano se diseñan previamente, diseño electrónico y lógico, con el objetivo que el motivo final pueda operar como un circuito o dispositivo nanoelectrónico o un dispositivo nanobiotecnológico, como por ejemplo un micro-array de ADN, de interés.

La preparación del master o patrón de a) se lleva a cabo mediante la adsorción de nanotubos de carbono sobre la superficie plana del

sustrato, por ejemplo, una oblea de silicio donde se ha crecido una capa de oxido, con un espesor a conveniencia de la aplicación posterior. Los nanotubos de carbono tienen un diámetro en el rango del nanómetro (nm., 10^{-9} metros) y una longitud de cientos de nanómetros y pueden ser
5 producidos por un experto en la materia u obtenidos comercialmente acorde a las necesidades de cada caso. Masteres similares han sido utilizados previamente para testar el potencial de otras técnicas de litografía basadas en molde [F. Hua, Y. Sun, A. Gaur, M. A. Meitl, L. Billhaut, L. Rotkina, J. Wang, P. Geil, M. Shim, J. A. Rogers, A. Shim, Nano
10 Letters 2004, 4, 2467-2471]. La adsorción de nanotubos es una manera sencilla de obtener masteres con dimensiones por debajo de los 10 nm. sin necesidad de utilizar técnicas complejas de nanoestructurado como el FIB (Focus Ion Beam) o el EBL (Electron Beam Lithography).

Por otro lado, la oxidación del sustrato puede llevarse a cabo por un
15 experto fácilmente de distintas formas, por ejemplo, mediante un tratamiento térmico en un horno con atmósfera inerte que permite controlar el espesor a conveniencia.

Por otro lado, el prepolímero para el proceso de moldeado consiste en una mezcla, en la proporción debida, Polydimetilsiloxano (PDMS) con el
20 agente de curado, por ejemplo una mezcla PDMS-Sylgard Silicone Elastomer 184 y Sylgard Curing Agent 184 (Dow Corning Corp.). Una vez curado, el molde de PDMS se arranca y se coloca en una cámara (5) con atmósfera saturada con las moléculas de interés (etapa d)). Aquí el PDMS se carga con las moléculas volátiles de silano gracias a su permeabilidad a
25 los gases. Dentro del alcance de la presente invención, el procedimiento de la invención puede abarcar el uso de otras moléculas volátiles -distintas de los silanos- que sean capaces de difundir a través de un molde de un material polimérico de la molécula volátil al soporte y funcionalizarlo con distintos grupos químicos.

30 Los silanos 3-mercaptopropiltrimetoxisilano (MPTMS) y 3-aminopropiltrimetoxisilano (APTMS), se han tomado como ejemplos de

realizaciones particulares con el objetivo de formar motivos reactivos (Ejemplo 1 y 2). Estos silanos tienen la capacidad de unirse covalentemente a superficies de óxido de silicio. Por otra parte, tanto los grupos tiol (del MPTMS) como los grupos amino (del APTMS) que quedan
5 expuestos al ambiente tras la unión con la superficie, son nucleofílicos y tienen una química bien conocida que los hace excelentes candidatos para subsecuentes pasos de síntesis. Además, los grupos tiol tienen una gran afinidad por los metales nobles, y los grupos amino proveen de carga positiva a la superficie y permiten la adhesión de moléculas y estructuras
10 cargadas negativamente como el ADN (ácido desoxirribonucleico). En este mismo sentido, se podrían utilizar otros derivados de silano con el objeto de proporcionar grupos funcionales distintos del grupo amino y tiol mencionados, por ejemplo aldehído, a los soportes en función de la aplicación concreta que se desee.

15 Un aspecto particular de la invención lo constituye el procedimiento de la invención en el que la molécula de silano de c) utilizada pertenece, a título ilustrativo y sin que limite la invención, al siguiente grupo: MPTMS y APTMS.

El siguiente paso consiste en poner el molde sobre el sustrato receptor, como por ejemplo una oblea de silicio oxidada. Al adherirse el PDMS al sustrato receptor forma cavidades con la forma de los motivos originales del master. El gas contenido en el seno del PDMS difunde térmicamente hacia estas cavidades y reacciona con la superficie expuesta del sustrato receptor, obteniéndose una superficie con los
20 motivos reactivos de silano deseados tras retirar el molde del sustrato receptor (ver ejemplo 1).

Otro aspecto de la invención lo constituye un sustrato plano de silicio u otro material silanizable con un motivo superficial nanométrico químico reactivo, en adelante sustrato de la invención, fabricado según el
30 procedimiento de la invención.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sustrato de la invención en el que el motivo químico reactivo comprende un APTMS con grupo amino expuesto.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sustrato de la invención en el que el motivo químico reactivo comprende un MPTMS con un grupo tiol expuesto.

El sustrato químico reactivo de la invención puede utilizarse en la fabricación de dispositivos electrónicos o biotecnológicos, por ejemplo microarrays de elementos biológicos (ADN, PNA, anticuerpos, enzimas, etc.), que pueden comprender otras moléculas espaciadoras además de los propios elementos biológicos, incrementando así el abanico de combinaciones de grupos funcionales y ligandos. La sustitución del grupo tiol por un ion metálico posibilita la obtención de un electrodo o contacto ohmico en nanoelectrónica.

Así, otro aspecto de la invención lo constituye un dispositivo microelectrónico o biotecnológico que comprende el sustrato de la invención, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: microarray o microchip de DNA o PNA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Esquema del proceso de fabricación de un motivo nanoestructurado de la invención. a) Master formado por nanotubos (1) adsorbidos sobre una oblea de silicio oxidada (2). **b)** El prepolimero de PDMS (3) se vierte sobre el master y se cura. **c)** El molde de PDMS (4), una vez separado del master, mantiene los relieves del master en negativo. **d)** El molde se introduce en una cámara (5) que contiene una atmósfera saturada de las moléculas de interés (6). **e)** El molde se sitúa sobre otra oblea de silicio oxidada (7) de manera que se forman cavidades (8) con las dimensiones de los motivos en el master. **f)** Motivos químicos (9) obtenidos sobre la oblea de silicio tras retirar el molde.

Figura 2.- Imágenes de microscopio de fuerzas atómicas, AFM, de un motivo de la invención: a) topografía en proceso; **b)**, replicas del motivo químico de MPTMS; **c)** topografía en proceso; **d)**, replicas del motivo químico de APTMS; **e)** topografía en el proceso; **f)** replicas del motivo químico de APTMS más oligonucleótidos; **g)** topografía. **h)** Gráficos de una sección recta: color negro: nanotubo, color amarillo: replica MPTMS, color azul: replica de APTMS, color rojo: replica de APTMS más oligonucleótidos.

10 EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Ejemplo 1.- Fabricación de un molde químico reactivo mediante litografía en fase gaseosa con elastómeros PDMS

A modo de ejemplo de realización se ha aplicado el método descrito en las líneas anteriores con el fin de comprobar que la invención posee la capacidad de obtener motivos reactivos con dimensiones menores de 10 nm.

Para la preparación del master o patrón antes de su uso se utilizó una solución de diclorobenceno que contiene nanotubos de carbono "multi-wall" (Nanocyl -3100), a la que se sometió a una fuente de ultrasonidos durante 10 minutos y, a continuación, se centrifugó a 14.000 rpm durante 15 minutos. 1 ml de la cantidad del sobrenadante se extrajo con una micropipeta y se esparció sobre una oblea de silicio de 4-inch en la que se había crecido térmicamente una capa de óxido de silicio de 36 nm. Tras una hora a temperatura ambiente la oblea se lavó varias veces, con agua desionizada, y se secó gracias a una corriente de gas nitrógeno.

La mezcla de elastómero o prepolímero PDMS Sylgard Silicone Elastomer 184 y el agente de curado Sylgard Curing Agent 184 (Dow Corning Corp.) fue en, es este caso, de 10:1 y se puso en vacío para eliminar las burbujas de oxígeno disuelto. El curado se realizó en un horno a 80°C durante 30 minutos tras verter la mezcla sobre el master. Una vez curado, el molde de PDMS resultante se arrancó o retiró del patrón y se

colocó, cortándolo en dados (moldes) de 0.8 cm. x 0.8 cm, en una cámara con atmósfera saturada en 3-aminopropyltrimethoxysilaneAPTMS, más concretamente, junto con un vaso de precipitados que contengan los silanos, en cada caso, en estado líquido y se guardaron a temperatura ambiente durante más de diez horas. Así, el PDMS se cargó con las moléculas volátiles gracias a su permeabilidad a los gases. Los resultados obtenidos en esta preparación se muestran en la Figura 2.

El proceso se continúa depositándolos sobre los substratos receptores durante 5 minutos. Tras quitar los moldes de los substratos receptores, estos se lavan en agua desionizada y se secan con nitrógeno. Los substratos receptores utilizados son trozos de 1cm x 1.5 cm del material semiconductor, cortados a partir de una oblea oxidada térmicamente, hasta alcanzar un determinado espesor de oxido de silicio, y limpiados en solución 2.5% de KOH.

El diámetro de los nanotubos estimado a partir de la altura medida fue de 9 nm. Las imágenes obtenidas con el AFM de replicas de MPTMS y APTMS mostraron que los motivos formados replican la forma de los nanotubos en el master original. La altura promediada de ocho perfiles transversales indicó una altura de los motivos de 0.5 nm. Esta altura es consistente con la formación de una monocapa [S. Flinck, F. C. J. M. Van Veggel, D. N. Reinhoudt, J. Phys. Org. Chem. 2001, 14, 407-415]. Las medidas se realizaron con un AFM Pico Plus de Molecular Imaging trabajando en modo dinámico de modulación de amplitud. Se utilizaron, en este ejemplo, puntas de alta relación de aspecto (de Nanosensors) con radio nominal por debajo de 10 nm y constante elástica y frecuencia de resonancia de 40 N/m y 300 kHz, respectivamente.

El resultado obtenido es que el ancho aparente del nanotubo medido con el AFM no corresponde con su diámetro debido al efecto de convolución de los motivos en relieve con la punta del AFM. De todas las maneras, se observó una coincidencia en el ancho de los motivos del master y de las replicas. Se puede afirmar, por tanto, que el ancho de los

motivos del master, por estar éstos formados por nanotubos perfectamente circulares, es igual a su altura (9 nm). Por lo tanto se puede afirmar que el ancho de los motivos químicos obtenidos con el presente procedimiento es cercano a este valor.

5

Ejemplo 2. - Análisis de la capacidad químico reactiva de los motivos APTMS con grupos amino de moléculas de ADN

La presencia y la reactividad de los grupos amino en los motivos con APTMS se demostró adsorbiendo oligonucleótidos de ADN sobre los mismos. Los grupos amino de estas moléculas están cargados positivamente y por este motivo atraen electrostáticamente los grupos fosfato negativamente cargados de los oligonucleótidos. La superficie del substrato no posee carga positiva, de manera que los oligonucleótidos se adsorben sólo sobre los motivos de APTMS. El proceso de adsorción se realizó sumergiendo los substratos con los motivos de APTMS en solución 100 nM de oligonucleótidos de 12 bases de longitud en agua desionizada durante 1 hora y posteriormente limpiándolos en agua y secándolos con nitrógeno.

Tras la adsorción se controló el aumento en la altura de los motivos de 1 nm., lo cual es consistente con el valor del diámetro del ADN monocadena medido por AFM [A. M.O. Brett, A.-M. C. Paquim, V. Diculescu, T. S. Oretskaya, Bioelectrochemistry 2005, 67, 181-190]. Los resultados obtenidos demuestran la utilidad de la litografía blanda en fase gas descrita aquí para procesos de fabricación basados en autoensamblado.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para definir y fabricar un motivo superficial nanométrico químico reactivo, o una serie de ellos caracterizado porque se basado en
5 litografía blanda en fase gaseosa y porque comprende las siguientes etapas:

a) preparación del master o patrón con un motivo mediante adsorción de nanotubos de carbono con diámetro en el rango del manómetro sobre una superficie plana de silicio, u otro material silanizable,
10 oxidada, preferentemente nanotubos menores de 10 nm,

b) preparación para el proceso de moldeado de la mezcla del silano, preferentemente prepolímeros de Polydimetilsiloxano (PDMS) con el agente de curado, eliminación de las burbujas de su interior, preferentemente mediante tratamiento al vacío, su adición sobre el master
15 o patrón de a), donde adopta la forma de los motivos originales en relieve y su curación con un tratamiento térmico,

c) una vez curado, el molde de PDMS (4) resultante se extrae o separa del patrón y se coloca en una atmósfera saturada de las moléculas de silano de interés y donde estas moléculas volátiles de silano difunden y
20 se insertan en la matriz de PDMS gracias a su permeabilidad a los gases de la atmósfera a la cual se somete,

d) transferencia de los motivos al substrato, mediante el depósito o adhesión del molde cargado de c) sobre el substrato receptor, que provoca la formación en éste de cavidades con la forma y dimensiones de los
25 motivos originales del patrón y,

e) retirada del molde del substrato receptor, el cual se lava, preferentemente, en agua desionizada y se seca con nitrógeno, obteniéndose una superficie réplica con los motivos químicos reactivos de silano grabados.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el material silanizable de a) es un material con un alto contenido superficial de grupos –OH perteneciente, preferentemente al siguiente grupo: vidrio y silicio.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque las moléculas de silano utilizado de c) pertenece al siguiente grupo: MPTMS y APTMS.

10 4.- Sustrato plano de silicio u otro material silanizable caracterizado porque comprende un motivo superficial nanométrico químico reactivo fabricado según el procedimiento de las reivindicaciones 1 a la 3.

15 5.- Sustrato según la reivindicación 4 caracterizado porque el motivo químico reactivo comprende un APTMS con grupo amino expuesto.

6.- Sustrato según la reivindicación 4 caracterizado porque el motivo químico reactivo comprende un MPTMS con un grupo tiol expuesto.

20 7.- Dispositivo microelectrónico o biotecnológico caracterizado porque comprende un sustrato según las reivindicaciones 4 a la 6.

25 8.- Dispositivo según la reivindicación 7 caracterizado porque es un dispositivo biotecnológico perteneciente al siguiente grupo: microarray o microchip de DNA o PNA.

30

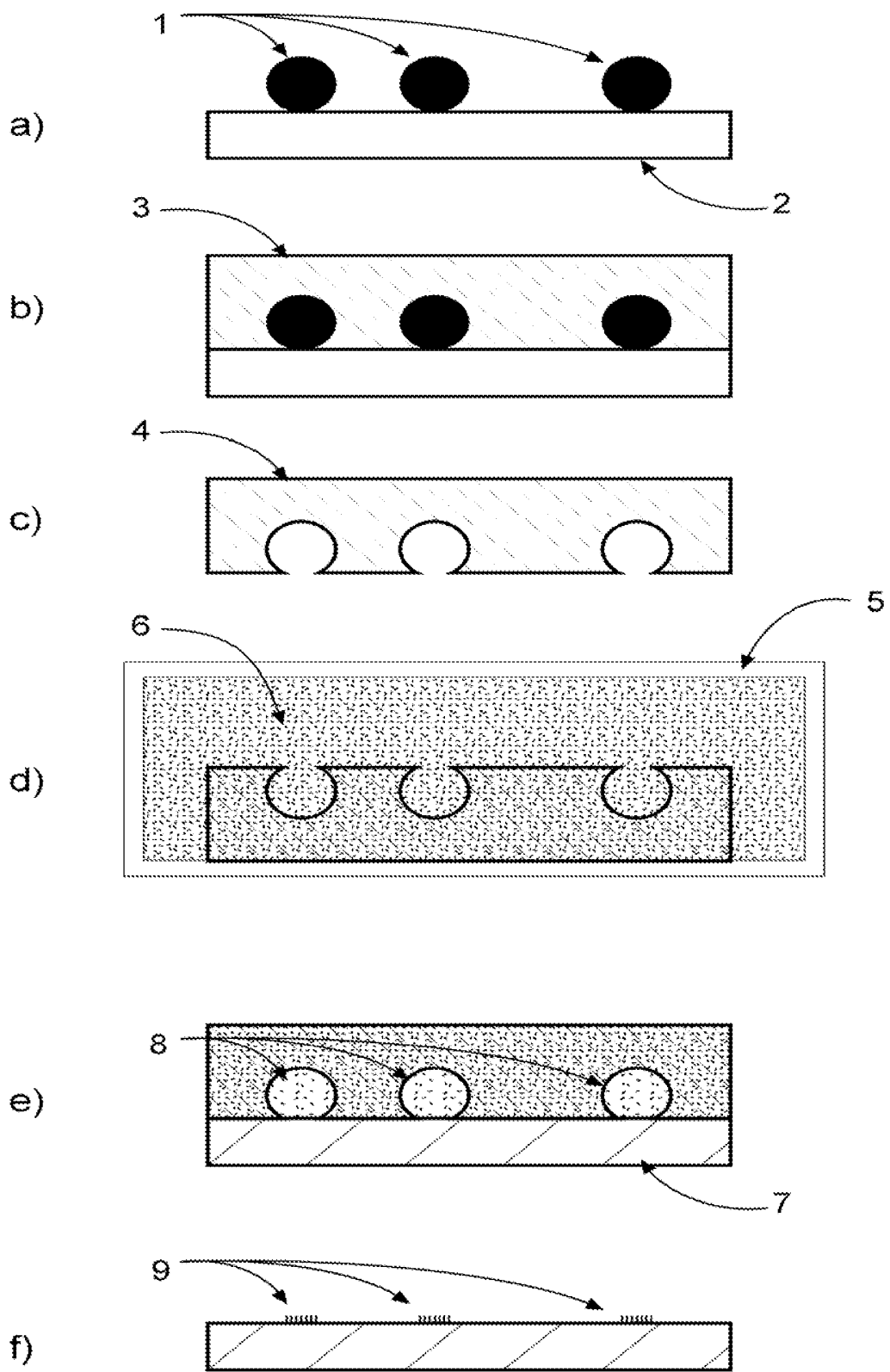


FIG. 1

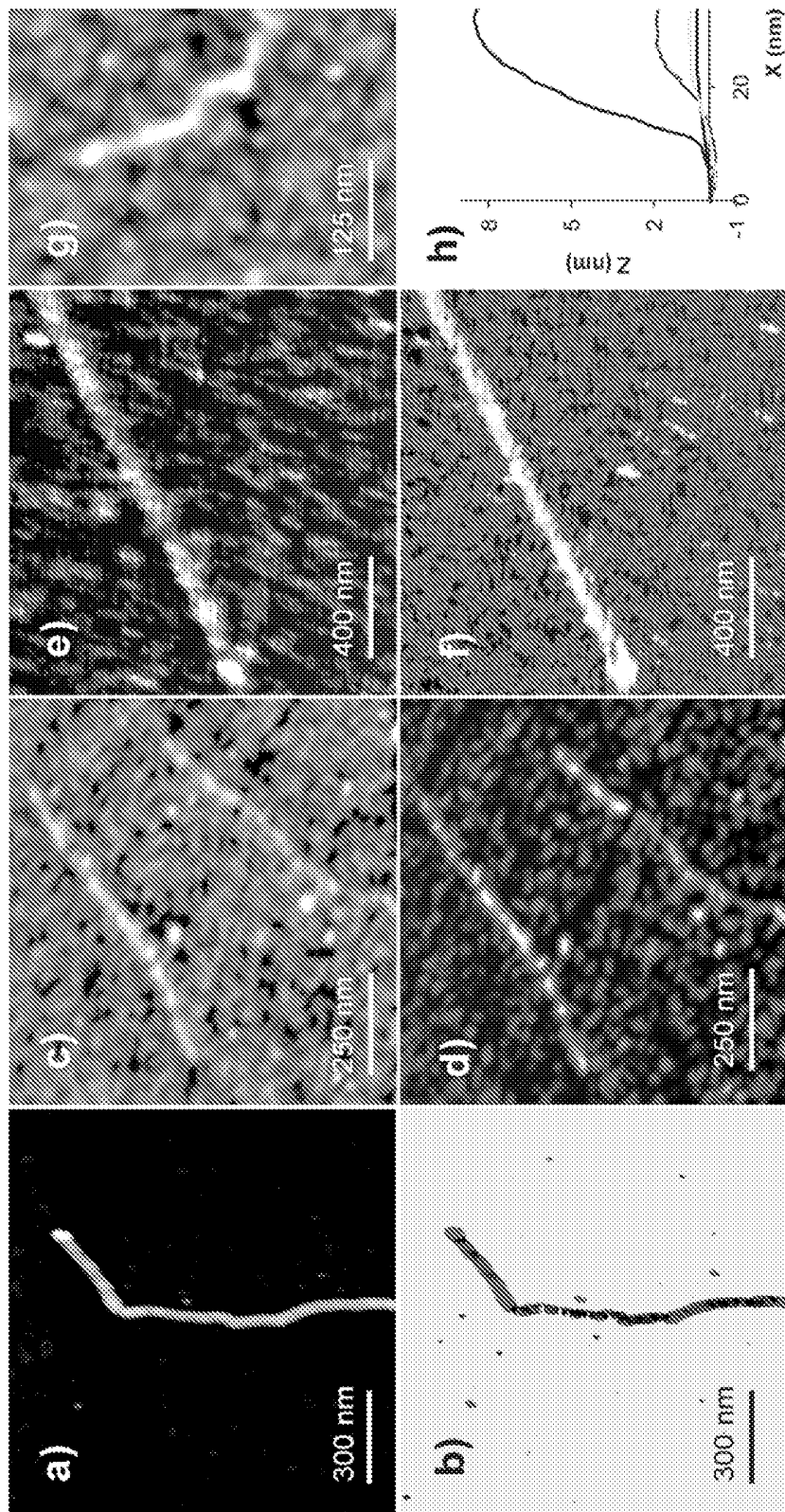


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 2009/070006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G03F,B14M,B81C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC,WPI,XPESP,STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE LA RICA QUESADA, R., New concepts for electrical detection of biomolecules. Tesis doctoral, Universidad Autónoma of Barcelona, ISBN:9788469165423 [online], September 2007 [retrieved on 23/02/2009]. Retrieved from the Internet: <URL:http://www.tesisenred.net/TDX-1027108-160001>. Pages A2-A13.	1-8
X	TOPRAK, M., et al., Patterning 2D metallic surfaces by soft lithography, Mat. Res. Soc. Symp. Proc., 2002, Vol. 705, pages Y7.22.1-Y7.22. 6. Abstract, paragraph "Stam preparation and printing".	4-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 March 2009 (25.03.2009)

Date of mailing of the international search report

(22/04/2009)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M. García Poza

Telephone No. +34 91 349 55 68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2009/070006

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ONCLIN, S., et al., Engineering silicon oxide surfaces using self-assembled monolayers, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , 2005, Vol. 44, pages 6282-6304. Paragraphs "Introduction", "3.1. Self-assembly of functionalized alkylsilanes and chemical transformations at the monolayer surface", "3.4. Immobilization of biomolecules", "4.1. Spacing of chemical functionalities" and "4.3. Soft lithography".	1-8
Y	SONG, X., et al., Self-assembly of amino-functionalized monolayers on silicon surfaces and preparation of superhydrophobic surfaces based on alkanolic acid dual layers and surface roughening, <i>J. Colloid Interface Sci.</i> , 2006, Vol. 298, pages 267-273. Abstract and paragraphs "2.2. Preparation of the self-assembled films" and "3.1. Preparation of smooth APTMS surface".	1-6
Y	FINOCCHIO, E., et al., Adsorption of trimethoxysilane and of 3-mercaptopropyltrimethoxysilane on silica and on silicon wafers from vapor phase: an IR study, <i>Langmuir</i> , 2007, Vol. 23, pages 2505-2509. Abstract and paragraph "Experimental section".	1-6
Y	GATES, B.D., et al., New approaches to nanofabrication: molding, printing and other techniques, <i>Chem.Rev.</i> , 2005, Vol. 105, pages 1171-1196. Abstract and paragraph "3.2. Soft pattern transfer elements".	1-6
Y	XIA, Y., et al., Soft lithography, <i>Annu. Rev. Mater. Sci.</i> , 1998, Vol. 28, pages 153-184. Abstract and paragraph "Micromolding and related techniques".	1-6
A	BARBULOVIC-NAD, I., et al., Bio-microarray fabrication techniques-a review, <i>Critical Reviews in Biotechnology</i> , 2006, Vol. 26, pages 237-259.	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/070006

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G03F 7/00 (2006.01)

B41M 3/00 (2006.01)

B81C 1/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2009/070006

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G03F,B14M,B81C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,XPESP,STN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	DE LA RICA QUESADA, R., New concepts for electrical detection of biomolecules. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, ISBN:9788469165423 [en línea], septiembre 2007 [recuperado el 23/02/2009]. Recuperado de Internet: <URL:http://www.tesisenred.net/TDX-1027108-160001>. Páginas A2-A13.	1-8
X	TOPRAK, M., et al., Patterning 2D metallic surfaces by soft lithography, Mat. Res. Soc. Symp. Proc., 2002, Vol. 705, págs. Y7.22.1-Y7.22. 6. Resumen, párrafo "Stam preparation and printing".	4-8

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	“&” documento que forma parte de la misma familia de patentes.
“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

25 Marzo 2009 (25.03.2009)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

22 de Abril de 2009 (22/04/2009)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

M. García Poza

N° de teléfono +34 91 349 55 68

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/070006

C (continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	ONCLIN, S., et al., Engineering silicon oxide surfaces using self-assembled monolayers, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , 2005, Vol. 44, págs. 6282-6304. Apartados "Introduction", "3.1. Self-assembly of functionalized alkylsilanes and chemical transformations at the monolayer surface", "3.4. Immobilization of biomolecules", "4.1. Spacing of chemical functionalities" y "4.3. Soft lithography".	1-8
Y	SONG, X., et al., Self-assembly of amino-functionalized monolayers on silicon surfaces and preparation of superhydrophobic surfaces based on alkanolic acid dual layers and surface roughening, <i>J. Colloid Interface Sci.</i> , 2006, Vol. 298, págs. 267-273. Resumen y apartados "2.2. Preparation of the self-assembled films" y "3.1. Preparation of smooth APTMS surface".	1-6
Y	FINOCCHIO, E., et al., Adsorption of trimethoxysilane and of 3-mercaptopropyltrimethoxysilane on silica and on silicon wafers from vapor phase: an IR study, <i>Langmuir</i> , 2007, Vol. 23, págs. 2505-2509. Resumen y apartado "Experimental section".	1-6
Y	GATES, B.D., et al., New approaches to nanofabrication: molding, printing and other techniques, <i>Chem.Rev.</i> , 2005, Vol. 105, págs. 1171-1196. Resumen y apartado "3.2. Soft pattern transfer elements".	1-6
Y	XIA, Y., et al., Soft lithography, <i>Annu. Rev. Mater. Sci.</i> , 1998, Vol. 28, págs. 153-184. Resumen y apartado "Micromolding and related techniques".	1-6
A	BARBULOVIC-NAD, I., et al., Bio-microarray fabrication techniques-a review, <i>Critical Reviews in Biotechnology</i> , 2006, Vol. 26, págs. 237-259.	1-8

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

G03F 7/00 (2006.01)

B41M 3/00 (2006.01)

B81C 1/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)