

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 081**

51 Int. Cl.:  
**C12M 1/34** (2006.01)  
**B01J 19/00** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2006.01)  
**G01N 27/447** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00976960 .5**  
96 Fecha de presentación: **03.11.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1230340**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2002**

54 Título: **MÉTODOS PARA EL ENSAMBLAJE HOMOGÉNEO, ELECTRÓNICO Y FABRICACIÓN DE DISPOSITIVOS.**

30 Prioridad:  
**08.11.1999 US 436311**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.12.2011**

73 Titular/es:  
**Gamida for Life B.V.**  
**Marten Meesweg 51**  
**3068 Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:  
**EDMAN, Carl, F.;**  
**HELLER, Michael, J.;**  
**FORMOSA, Rachel y**  
**GURTNER, Christian**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 370 081 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos para el ensamblaje homogéneo, electrónico y fabricación de dispositivos.

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a metodologías y técnicas para el diseño, la fabricación y el uso de un sistema fluido que incorpora medios mediante los cuales se aplican campos eléctricos para llevar a cabo el ensamblaje de materiales de escala micrométrica. A modo de ejemplo, las invenciones sirven para formar dispositivos o conjuntos microelectrónicos, micromecánicos, microópticos y de función mixta, tanto en dos dimensiones como en tres dimensiones. Esta invención también se refiere a dispositivos microelectrónicos y optoelectrónicos asociados, sistemas, y plataformas de manufacturación que proporcionan transporte de campo eléctrico, y opcionalmente, 10 direccionamiento selectivo de componentes, que incluyen componentes autoensamblables, de tamaño micrométrico y submicrométrico hasta ubicaciones seleccionadas sobre el propio dispositivo o sobre otros materiales de sustrato.

**Antecedentes de la invención**

15 Los campos de la electrónica/fotónica molecular y la nanotecnología ofrecen enormes promesas tecnológicas para el futuro. La nanotecnología se define como una tecnología proyectada basándose en una capacidad generalizada para construir objetos con complejas especificaciones atómicas. Drexler, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 78:5275-5278, (1981). Nanotecnología generalmente quiere decir controlar átomo a átomo o molécula a molécula para organizar y construir estructuras complejas hasta el nivel macroscópico. La nanotecnología es un enfoque de abajo a arriba, en contraste con una estrategia de arriba a abajo como las técnicas litográficas actuales usadas en las industrias de semiconductores y circuitos integrados. El éxito de la nanotecnología puede basarse en el desarrollo de unidades 20 moleculares autoensamblables programables y herramientas de máquina de nivel molecular, denominadas ensambladores, que posibilitarán la construcción de un amplio rango de estructuras moleculares y dispositivos. Drexler, "Engines of Creation," Doubleday Publishing Co., Nueva York, NY (1986).

25 La tecnología electrónica/fotónica molecular actual incluye numerosos esfuerzos desde diversos campos de científicos e ingenieros. Carter, ed., "Molecular Electronic Devices II," Marcel Dekker, Inc, Nueva York, NY (1987). Esos campos incluyen rectificadores basados en polímeros orgánicos, Metzger *et al.*, "Molecular Electronic Devices II," Carter, ed., Marcel Dekker, Nueva York, NY, pág. 5-25 (1987), la conducción de polímeros conjugados, MacDiarmid *et al.*, Synthetic Metals, 18:285 (1987), propiedades electrónicas de películas orgánicas finas o películas Langmuir-Blgett, Watanabe *et al.*, Synthetic Metals, 28:C473 (1989), registros de desplazamiento molecular basado en transferencia electrónica, Hopfield *et al.*, Science, 241:817 (1988), y un sistema de autoensamblaje basado en 30 lípidos modificados sintéticamente que forman una variedad de microestructuras "tubulares" diferentes. Singh *et al.*, "Applied Bioactive Polymeric Materials," Plenum Press, Nueva York, NY, pág. 239-249 (1988). Dispositivos ópticos o fotónicos moleculares basados en polímeros orgánicos conjugados, Baker *et al.*, Synthetic Metals, 28:D639 (1989), y también se han descrito materiales orgánicos no lineales. Potember *et al.*, Proc. Annual Conf. IEEE in Medicine and Biology, Part 4/6:1302-1303 (1989).

35 Sin embargo, ninguna de las referencias citadas describe un nivel sofisticado o programable de autoensamblaje o autoorganización de manufacturación. Habitualmente, el mismo componente molecular que lleva a cabo el mecanismo fotónico y/o electrónico es una proteína biológica natural u otra molécula. Akaike *et al.*, Proc. Annual Conf. IEEE in Medicine and Biology, Part 4/6:1337-1338 (1989). En este momento no hay ejemplos de una molécula autoensamblable programable completamente sintética que produzca un dispositivo, mecanismo o 40 estructura electrónica o fotónicamente eficiente.

45 El progreso en la comprensión del autoensamblaje en sistemas biológicos es relevante para la nanotecnología. Drexler, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 78:5275-5278 (1981), y Drexler, "Engines of Creation," Doubleday Publishing Co., Nueva York, NY (1986). Áreas de progreso significativo incluyen la organización de los sistemas fotosintéticos que recogen luz, los sistemas de transporte de electrones transductores de energía, el proceso visual, la conducción nerviosa y la estructura y función de los componentes proteínicos que forman estos sistemas. Los denominados biochips han descrito el uso de proteínas modificadas sintética o biológicamente para construir dispositivos electrónicos moleculares. Haddon *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:1874-1878 (1985), McAlear *et al.*, "Molecular Electronic Devices II," Carter ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York NY, pág. 623-633 (1987).

50 Se han llevado a cabo algunos trabajos sobre proteínas sintéticas (polipéptidos) con el objetivo de desarrollar redes conductoras. McAlear *et al.*, "Molecular Electronic Devices," Carter ed., Marcel Dekker, Nueva York, NY, pág. 175-180 (1982). Otros trabajadores han especulado con que los biochips basados en ácido nucleico pueden ser más prometedores. Robinson *et al.*, "The Design of a Biochip: a Self-Assembling Molecular-Scale Memory Device," Protein Engineering, 1:295-300 (1987).

55 También se han hecho grandes avances en la comprensión de la estructura y función de los ácidos nucleicos, ácido desoxirribonucleico o ADN, Watson, *et al.*, en "Biology molecular of the Gene," Vol. 1, Benjamin Publishing Co., Menlo Park, CA (1987), que es el portador de la información genética en todos los organismos vivos (véase la figura 1). En el ADN, la información se codifica en la secuencia lineal de nucleótidos mediante sus unidades básicas adenina, guanina, citosina, y timidina (A, G, C, y T). Cadenas simples de ADN (o polinucleótido) tienen la propiedad

única de reconocer y unir, por hibridación, a su secuencia complementaria para formar una estructura doble de ácido nucleico de doble cadena. Esto es posible debido a las propiedades inherentes de emparejamiento de base de los ácidos nucleicos: A reconoce a T, y G reconoce a C. Esta propiedad conduce a un muy alto grado de especificidad puesto que cualquier secuencia polinucleótida dada se hibridará solamente con su secuencia complementaria exacta.

Además de la biología molecular de ácidos nucleicos, también se han hecho grandes progresos en el área de la síntesis química de ácidos nucleicos. Esta tecnología ha desarrollado tales instrumentos automáticos que pueden ahora sintetizar eficazmente secuencias de más de 100 nucleótidos de longitud, con una velocidad de síntesis de 15 nucleótidos por hora. Además, se han desarrollado muchas técnicas para la modificación de ácidos nucleicos con grupos funcionales, incluyendo: fluoróforos, cromóforos, marcadores de afinidad, quelatos metálicos, grupos químicamente reactivos y enzimas. Smith *et al.*, *Nature*, 321:674-679 (1986); Agarawal *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 14:6227- 6245 (1986); Chu *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 16:3671-3691 (1988).

Un ímpetu para desarrollar tanto la síntesis como la modificación de ácidos nucleicos ha sido el potencial para su uso en ensayos de diagnóstico clínico, un área a la que también se hace referencia como diagnósticos con sonda de ADN. Los mecanismos fotónicos simples se han incorporado a oligonucleótidos modificados en un esfuerzo para conferir propiedades de detección fluorescente sensible a los sistemas de ensayo de diagnóstico con sonda de ADN. Este enfoque incluye oligonucleótidos fluoróforos y marcados quimioluminiscentemente que llevan a cabo transferencia de energía no radiactiva de Förster. Heller *et al.*, "Rapid Detection and Identification of Infectious Agents," Kingsbury *et al.*, eds., Academic Press, Nueva York, NY pág. 345-356 (1985). La transferencia de energía no radiactiva de Förster es un proceso mediante el cual un grupo dador fluorescente excitado a una longitud de onda transfiere su energía absorbida por un proceso de acoplamiento de dipolo resonante a un grupo aceptor fluorescente adecuado. La eficacia de la transferencia de energía entre un grupo dador y un grupo aceptor adecuados tiene una dependencia de la distancia de  $1/r^6$  (véase Lakowicz *et al.*, "Principles of Fluorescent Spectroscopy," Plenum Press, Nueva York, NY, cap. 10, pág. 305-337 (1983)).

En cuanto a los dispositivos fotónicos, pueden fabricarse generalmente en disposiciones densas usando técnicas de microfabricación bien desarrolladas. Sin embargo, sólo pueden integrarse sobre pequeñas áreas limitadas por las densidades de defecto relativamente altas de los sustratos empleados. Para ser útiles y económicamente viables, estos dispositivos deben en muchos casos, usarse dentro de circuitos integrados de silicio de gran área. Un buen ejemplo de este tema son los láseres de cavidad vertical y emisión superficial. Para dirigir muchas aplicaciones de potencial, sería altamente deseable integrar estos dispositivos con silicio de gran área IC. Un obstáculo muy importante en la integración de estos nuevos dispositivos con silicio es la existencia de incompatibilidades materiales y geométricas. Estos dispositivos necesitan integrarse en el silicio en grandes disposiciones dispersas con una degradación de rendimiento mínima, y sin afectar a los circuitos de silicio subyacente. Durante los últimos años, se ha investigado extensivamente un número de tecnologías de ensamblaje de componentes atendiendo a la integración de tales dispositivos semiconductores de compuestos en silicio. Estos incluyen uniones híbridas de flip-chip o crecimiento epitaxial y otros métodos de unión directos. Aunque estas tecnologías híbridas han hecho progresos significativos y varias demostraciones de componentes han mostrado la viabilidad de estas técnicas, estos métodos no encaran el problema de la incompatibilidad geométrica. Es decir, las dimensiones con que los dispositivos de especialidad se fabrican sobre su sustrato madre deben conservarse cuando estén acoplados sobre el sustrato anfitrión. Esto hace la integración de dispositivos de área pequeña sobre componentes de área grande económicamente inviable.

Un obstáculo muy importante en la integración de estos nuevos dispositivos con silicio es la existencia de incompatibilidades materiales y geométricas. Estos dispositivos necesitan integrarse sobre silicio en grandes disposiciones dispersas con una mínima degradación del funcionamiento, y sin afectar a los circuitos de silicio subyacentes. Durante los últimos años, varias tecnologías de ensamblaje de componente se han investigado extensivamente en relación a la integración de tales dispositivos semiconductores de compuesto en silicio. Éstos incluyen uniones híbridas de flip-chip (chip invertido) o crecimiento epitaxial y otros métodos de unión directos. Aunque estas tecnologías híbridas han hecho progresos significativos y varias demostraciones de componente han mostrado la viabilidad de estas técnicas, estos métodos no encaran el problema de la incompatibilidad geométrica. Es decir, las dimensiones con que los dispositivos de especialidad se fabrican sobre su sustrato madre deben conservarse cuando estén acoplados o injertados sobre la placa de silicio.

Se han hecho esfuerzos para fabricar microestructuras autoensamblables sobre un sustrato a través de transporte de fluido. Por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.783.856, titulada "Método para fabricar microestructuras autoensamblables", se dan a conocer métodos y un aparato que utilizan microestructuras con bloques conformados que se autoalinean en las regiones rebajadas ubicadas sobre un sustrato de forma tal que la microestructura se integra en el sustrato. Un lodo que contiene dispositivos múltiples se vierte entonces sobre el sustrato que soporta las regiones rebajadas de forma tal que las microestructuras se enlazan selectivamente con el sustrato.

La técnica anterior no tiene ninguna técnica de integración que sea capaz de crear una disposición dispersa de dispositivos distribuidos sobre una gran área, cuando los dispositivos se fabrican originalmente de forma densa sobre áreas pequeñas. Esto hace económicamente inviables los componentes de área grande hechos a partir de la integración de dispositivos de tamaño micrométrico. Para solucionar este problema, la industria electrónica emplea

- 5 una jerarquía de técnicas de empaquetado. Sin embargo, este problema permanece sin resolver cuando una disposición regular de dispositivos se necesita sobre grandes áreas con una inclinación relativamente pequeña. Este problema es probablemente más evidente a través del alto coste asociado con la implementación de visualizadores dirigidos a la matriz, donde la matriz activa de silicio consiste en transistores pequeños que necesitan distribuirse sobre una gran área. Por tanto, las técnicas de microfabricación de la técnica anterior limitan los dispositivos a componentes de área pequeña donde se integra una disposición densa de dispositivos. Sin embargo, hay varias aplicaciones importantes que podrían beneficiarse de dispositivos de especialidad que se integran de forma más dispersa sobre grandes áreas.
- 10 Un método posible para eliminar las limitaciones geométricas es el desarrollo adicional de los materiales de sustrato semiconductor hasta el punto en donde sus densidades defectuosas se aproximan a las del silicio. Éste es un proceso largo y caro que requiere de un progreso incremental. Un segundo enfoque es el desarrollo de robots especiales capaces de manejar dispositivos de tamaño micrométrico y submicrométrico y capaces de injertarlos en los lugares apropiados. Esto parece también poco práctico porque el proceso de injerto permanecerá secuencial donde puede injertarse un dispositivo tras otro, requiriendo tiempos de proceso poco prácticos. En cualquier caso, estos dos enfoques pueden limitarse a dimensiones de placa base del orden de 10 cm.
- 15 Con respecto a las memorias, las máquinas de proceso de datos se han separado física y conceptualmente de la memoria que almacena las instrucciones de programas y datos. Como la velocidad del procesador se ha incrementado con el paso del tiempo, ha habido una demanda continua de memorias mayores y accesos más rápidos. Los avances recientes en velocidad del procesador han provocado atascos del sistema en el acceso a la memoria. Esta restricción es crítica ya que los retrasos en la obtención de instrucciones o datos pueden provocar tiempos de espera de procesador significativos, que dan como resultado pérdidas de tiempo de procesamiento valiosas.
- 20 Varios enfoques se han adoptado para solucionar estos asuntos. Generalmente, las soluciones incluyen el uso de varios tipos de memoria que tengan diferentes atributos. Por ejemplo, Es habitual usar una cantidad relativamente pequeña de memoria rápida, y habitualmente cara, directamente asociada con las unidades del procesador, llamada habitualmente memoria caché. Además, una memoria de mayor capacidad, pero generalmente más lenta, tal como DRAM o SRAM se asocia con la CPU. Esta memoria intermedia es a menudo suficientemente grande para un pequeño número de aplicaciones actuales, pero no lo suficientemente grande como para mantener todos los programas y datos del sistema. La memoria de almacenamiento masivo, que normalmente es muy grande, pero relativamente barata, es relativamente lenta. Mientras que se han hecho continuamente avances en mejorar el tamaño y la velocidad de todos los tipos de memoria, y generalmente en reducir el coste por bit de memoria, permanece una necesidad sustancial especialmente para servir procesadores aún más rápidos.
- 25 Durante los últimos 20 años la mayoría de los dispositivos de almacenamiento masivo han utilizado un medio de memoria rotante. Los medios magnéticos se han usado para unidades tanto de disco "floppy" (flexible) como de disco "hard" (duro). La información se almacena mediante la presencia o ausencia de magnetización en ubicaciones físicas definidas en el disco. Normalmente, los medios magnéticos son memorias "lee-escibe" en las que la memoria puede tanto escribirse como leerse por el sistema. Los datos se escriben en o se leen desde el disco mediante cabezas colocadas cerca de la superficie del disco.
- 30 Un desarrollo más reciente en medios de almacenamiento masivos rotantes son los medios ópticos. Los discos compactos son memorias de sólo lectura en los que la presencia o ausencia de deformaciones físicas en el disco indica los datos. La información se lee usando un haz de láser dirigido, en el que el cambio de las propiedades de reflectancia del disco indica los estados de datos. Además en el terreno óptico hay varias memorias ópticas que utilizan propiedades magnetoópticas en la escritura y lectura de datos. Estos discos son unidades de solo lectura, de escritura única lectura múltiple ("WORM") y memorias de múltiple lectura-escritura. Generalmente, los medios ópticos han demostrado tener una mayor capacidad de almacenamiento, pero mayores costes por bit y una capacidad de escritura limitada, en comparación con los medios magnéticos.
- 35 Se han hecho varias propuestas para usar polímeros para memorias moleculares de base electrónica. Por ejemplo, Hopfield, J.J., Onuchic, J.N. y Beratan, D.N., "A Molecular Shift Register", *Science*, 241, pág. 817, 1988, da a conocer una memoria de registrador variable basada en polímero que incorpora grupos de transferencia de carga. Otros trabajadores han propuesto una memoria de ADN de base electrónica (véase Robinson *et al.*, "The Design of a Biochip: A Self-Assembling Molecular-Scale Memory Device", *Protein Engineering*, 1:295-300 (1987)). En este caso, el ADN se usa con polímeros conductores de electrones para un dispositivo de memoria molecular. Ambos conceptos para estas memorias electrónicas moleculares no proporcionan un mecanismo viable para introducir datos (escritura) y para extraer datos (lectura).
- 40 Las memorias electrónicas moleculares han sido particularmente decepcionantes en sus resultados prácticos. Mientras que se han hecho proposiciones, y se han realizado pruebas de existencia mínimas, generalmente estos sistemas no se han convertido en una realidad comercial. Además, una deficiencia específica del sistema descrito previamente es que una memoria secuencial es de manera sustancialmente habitual más lenta que una memoria de acceso aleatorio para el uso en la mayoría de los sistemas.
- 45
- 50
- 55

Las memorias ópticas descritas previamente sufren el problema particular de requerir el uso de sistemas ópticos que están limitados por la difracción. Esto impone restricciones de tamaño sobre el tamaño mínimo de un bit de datos, limitando de este modo la densidad de memoria. Esto es un límite inherente en sistemas que almacenan un único bit de datos en una ubicación de memoria física dada.

5 Además, en todos los sistemas de memoria óptica descritos previamente, la información se almacena en una base bit a bit, tal que sólo se obtiene un único bit de datos accediendo a una ubicación física dada en memoria. Si bien los sistemas de acceso de memoria por palabra sí existen, generalmente sólo almacenan un único bit de información en una ubicación dada, requiriendo de este modo sustancialmente la misma cantidad de espacio de memoria física tanto si se accede de un modo bit o de modo palabra.

10 Si bien los sistemas generalmente han aumentado en velocidad y densidad de almacenamiento, y decrecido en coste por bit, existe un hueco claro en este momento entre la velocidad del procesador y los requerimientos del sistema. Véase generalmente, "New Memory Architectures to Boost Performance", Tom R. Halfhill, Byte, julio de 1993, págs. 86 y 87. A pesar del atractivo general de memorias que sean más rápidas, más densas y más baratas por bit, y la necesidad crítica específica de memoria masiva que pueda cumplir las exigencias de velocidad de sistemas de procesador de hoy en día, ninguna solución completamente satisfactoria ha llegado tan lejos hasta este momento. Las limitaciones fundamentales en los ejemplos existentes actualmente no pueden vencerse mediante mejoras evolutivas en esos sistemas.

15 El documento WO 98/28320 da a conocer un método para la fabricación de dispositivos a microescala y nanoescala y se refiere a técnicas que utilizan ácidos nucleicos autoensamblables funcionalizados programables, estructuras modificadas de ácido nucleico, y otras porciones de unión o afinidad selectiva como bloques de construcción. El documento US 5.972.187 da a conocer técnicas para mover electroosmóticamente material a tratar a través de los canales de un microsistema fluido, que incluye transportar los materiales a tratar en las regiones de alta concentración iónica, cerca de las regiones de material espaciador de alta concentración iónica separadas por regiones de material espaciador de baja concentración iónica, evitando de ese modo la mezcla de los materiales. Según la descripción de '187, el término, "materiales a tratar" se refiere a materiales tales como compuestos químicos o biológicos.

A pesar del claro atractivo para métodos y aparatos nuevos y mejorados en este campo, no se ha propuesto ninguna solución óptima previamente.

### Sumario de la invención

30 Cada vez más, las tecnologías de comunicación, proceso de información, y almacenamiento de datos están empezando a depender de disposiciones altamente integrados de pequeños dispositivos rápidos electrónicos y fotónicos. Como las dimensiones del dispositivo disminuyen y las dimensiones de la disposición aumentan, las técnicas de integración convencional aumentan cada vez más sus costes. Las dimensiones de los dispositivos fotónicos y electrónicos permiten el uso de ensamblaje electrónico y/o ingeniería biológica molecular para la integración y manufacturación de componentes de disposición fotónicos y electrónicos. La presente invención se refiere a un método para el transporte de un dispositivo microelectrónico o micromecánico que comprende las etapas de a) proporcionar una plataforma de ensamblaje plana que tiene al menos un electrodo objetivo, b) proporcionar un primer dispositivo microelectrónico o micromecánico y un medio fluido en contacto con la plataforma de ensamblaje plana, y c) colocar el dispositivo en relación con la plataforma de ensamblaje plana mediante la acción de al menos una fuerza electroosmótica a lo largo de la plataforma de ensamblaje plana sobre el dispositivo. En este documento están descritos también los dispositivos microelectrónicos y optoelectrónicos, los sistemas, y las plataformas de manufacturación que proporcionan transporte de campo eléctrico y direccionamiento selectivo de autoensamblables, nanoestructuras, componentes de tamaño microscópico y submicroscópico a ubicaciones seleccionadas en el propio dispositivo o sobre otros materiales de sustrato.

45 También se da a conocer un método para la fabricación de dispositivos a microescala y nanoescala que comprende las etapas de fabricar dispositivos de primer componente sobre un primer soporte, liberando al menos un dispositivo de primer componente del primer soporte, transportar el dispositivo de primer componente hasta un segundo soporte, y fijar el dispositivo de primer componente al segundo soporte. En particular, las fuerzas electroosmóticas, electrostáticas y electroforéticas pueden emplearse para transportar, posicionar y orientar componentes sobre un sustrato diseñado adecuadamente o bien en etapas secuenciales o bien en paralelo. Opcionalmente, la hibridación del ácido nucleico u otras formas de sistemas biológicos moleculares u otras formas de sistemas de uniones reversibles pueden emplearse para promover el autoensamblaje y la autoclasificación de materiales como componentes dentro o entre componentes de estos ensamblajes. Los diversos ensamblajes asistidos de campo eléctrico pueden procesarse en condiciones de gravedad reducida, que pueden mejorar el rendimiento general.

55 En este documento también se describen medios que posibilitan el ensamblaje a microescala y nanoescala en un medio fluido usando campos eléctricos para colocar los componentes y subensamblajes. Éste también puede englobar el diseño, la composición y la manufactura de componentes, sustratos o plataformas de ensamblaje y sistemas de distribución de componentes así como la composición del medio fluido. Esta tecnología se presta ella misma al escalado de dimensiones en el intervalo desde lo molecular (subnanométrico) hasta lo micrométrico.

Además, el uso de moléculas autoensamblables o autoorganizables, tales como los poliacidos nucleicos, puede servir para aumentar la utilidad global de este enfoque. Esta amplia flexibilidad es especial de esta tecnología y representa una aplicación novedosa de campos eléctricos, dispositivos y materiales. El ensamblaje heterogéneo de componentes microelectrónicos, microópticos y micromecánicos sobre un circuito de silicio integrado representa un uso tal de este enfoque. En este documento se describen el empleo de los campos eléctricos, la naturaleza y escala de los materiales a ensamblar, las propiedades eléctricas y químicas de la superficie de ensamblaje o el entorno, los medios mediante los que las interconexiones eléctricas pueden formarse y la utilidad potencial de tales dispositivos ensamblados.

Los campos eléctricos pueden ser electrostáticos, electroforéticos, electroosmóticos, o dielectroforéticos en la naturaleza. Además, las fuerzas resultantes usadas para el posicionamiento de componente deben comprender varias combinaciones de éstas. En una aplicación, un medio fluido, habitualmente acuoso en composición, se depositaría sobre la superficie de ensamblaje. Esta superficie tiene una o más microubicaciones que rigen la aplicación de estos campos eléctricos a través del medio fluido. Los dispositivos o componentes para ensamblar se añaden al medio fluido y después se seleccionan como objetivo mediante el control de los campos eléctricos para posiciones definidas sobre la superficie de ensamblaje. El transporte se logra mediante interacciones entre el dispositivo y la naturaleza y los efectos de las fuerzas engendradas por los campos eléctricos. En particular, si aparecen cargas de red sobre los componentes o dispositivos, las fuerzas electroforéticas o posiblemente electrostáticas serían factores que rigen el movimiento de los materiales. Alternativamente, si no aparece ninguna carga de red sobre estos materiales, fuerzas tales como la electroósmosis que posibilita el movimiento de fluido en masa o la dielectroforesis puede emplearse para maniobrar y ubicar los dispositivos en ubicaciones específicas sobre la superficie. En ciertas circunstancias, las electroforéticas y electroosmóticas (u otras combinaciones de fuerzas) pueden trabajar en combinación para guiar la posición y orientación de ensamblaje de componentes.

El uso de campos eléctricos se ha descrito para el movimiento de moléculas biológicas, habitualmente ácidos nucleicos o proteínas, para el propósito de análisis, diagnóstico o separación. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.605.662. Los métodos dados a conocer en este documento se redireccionan más particularmente al ensamblaje de microescala a submicroescala a ensamblaje a nanoescala de componentes para formar dispositivos o subensamblajes de compuestos funcionales. Tal integración heterogénea usando estos campos representa medio novedoso por el cual la tecnología de ensamblaje puede progresar hasta nuevas dimensiones y materiales. Una ventaja de esta tecnología de ensamblaje "toma y coloca" no mecánica es la capacidad de manejar una variedad de formas y tamaños de componentes sobre una plataforma común. Además, las fuerzas empleadas se rigen a sí mismas siempre y cuando el movimiento de los componentes se regule por los propios componentes, es decir, su forma, sus dimensiones y su carga de superficie y sin depender de un dispositivo mecánico externo. Esta característica disminuye o minimiza así la probabilidad de un posible daño mecánico sobre componentes posiblemente frágiles durante la colocación.

La clave de la utilización de esta tecnología es una plataforma de ensamblaje adecuadamente diseñada y compuesta. Una plataforma tal contiene electrodos en la superficie de ensamblaje que posibilitan la formación de campos eléctricos que establecen las fuerzas necesarias para el transporte de dispositivos y componentes durante el proceso de ensamblaje. Estos electrodos pueden o bien estar en el punto en el que los componentes están listos para ubicarse o bien adyacentes a estas ubicaciones (es decir, electrodos "de accionamiento"). La última forma de electrodos habitualmente no serviría como punto de conexión eléctrica al ensamblaje, sino más bien como ayuda al proceso de ensamblaje. Otros electrodos pueden servir para ambos roles, operando ambos como puntos de accionamiento para el ensamblaje y como ubicaciones para el contacto eléctrico entre los componentes y la plataforma de ensamblaje subyacente. Combinaciones de tanto de electrodos de accionamiento como de electrodos "de contacto" pueden estar presentes en cualquiera de las ubicaciones de ensamblaje o por toda la plataforma de ensamblaje.

Además, la superficie de la plataforma de ensamblaje puede adoptarse o modificarse a través de técnicas litográficas para presentar puntos de tope o de rebaje en los que los componentes pueden posicionarse electrónicamente. Estos puntos de detención están contruidos por sí mismos de forma tal que en ausencia de control electrónico aplicado, no sería posible el movimiento de los dispositivos y componentes así como su orientación a estas posiciones.

La composición de la superficie de ensamblaje también puede modificarse para ajustar de forma más precisa las necesidades del proceso de ensamblaje. En particular, la superficie puede cubrirse con una capa permeable compuesta por hidrogeles, SiO<sub>2</sub>, u otros materiales afines adecuados para proporcionar sitios de fijación para moléculas útiles para anclar dispositivos, componentes, materiales de nanoescala y escala molecular así como para servir como medio para distanciar el sitio de ensamblaje de la instalación de la zona reactiva cuando suceda la electrólisis del agua.

La otra forma de recubrimiento sería una que modifica la carga inherente de la superficie y la velocidad del fluido, o bien aumentando, neutralizando o revirtiendo el flujo electroosmótico a lo largo de esta superficie. En contraste con la capa de permeación cuya funcionalidad y role es útil en o adyacente a los electrodos de trabajo, este recubrimiento que modifica la superficie funcionaría no en los electrodos activos por sí mismos sino en la superficie de ensamblaje entre ubicaciones de electrodo.

5 Se diseñaría una nueva clase de componentes o dispositivos para usar con este sistema. Es decir, estos componentes contendrían características tanto que posibilitan la derivatización con una química adecuada para proporcionar carga y/o sitios de fijación para las moléculas que proporcionan carga y/o funcionalidad de autoensamblaje, por ejemplo, ácidos nucleicos, y se construiría de una manera tal como para proporcionar características de contacto que posibilitan la conexión eléctrica entre el componente y o bien la plataforma de ensamblaje subyacente o bien otros dispositivos o materiales fijados a este componente mismo. Los contactos podrían construirse de modo tal que eliminarán la necesidad de orientación específica del dispositivo sobre la plataforma de ensamblaje. Es decir, mediante el uso de electrodos de anillo concéntrico en el dispositivo de componente, la necesidad de orientar el dispositivo sobre la plataforma de ensamblaje se elimina al tener un número infinito de orientaciones mientras sea adecuado en ese plano. Alternativamente, las caras exteriores del componente o dispositivo podrían conformarse de modo que posibiliten la ubicación en las características de superficie del ensamblaje modificado, por ejemplo, usar los dispositivos conformados de ajuste con las correspondientes depresiones o topes de superficie. Tales diseños servirían para proporcionar el alineamiento de los contactos eléctricos y mecánicos para los dispositivos y componentes a la plataforma de ensamblaje y a otros componentes, dispositivos, y subensamblajes.

10 Una característica importante sería el mecanismo para distribuir los componentes y materiales en la plataforma de ensamblaje. Una cabeza de distribución de microfluído comprendida tanto por los medios para contener los componentes antes de la aplicación a la plataforma de trabajo y el contraelectrodo necesario para ajustar la geometría de campo eléctrico apropiada que ayuda al ensamblaje es un diseño tal que puede emplearse. Cada uno de estos dos aspectos representa una aplicación (y modificación) novedosa de tecnología existente, por ejemplo, diseño de electrodo y microfluídica. Además, los medios de distribución de fluido mismos pueden combinarse con el contraelectrodo de modo tal que los dispositivos se transportan o bien electroforéticamente o bien electroosmóticamente a través de la cabeza del dispositivo hacia el interior del fluido que recubre la plataforma de ensamblaje. En una realización alternativa, un dispositivo plataforma puede recibir una placa base y proporcionar el electrodo de retorno o la ruta de conducción para los sitios de electrodo en la placa base. De este modo, el número de electrodos en la placa base puede reducirse, y el dispositivo simplificarse. La plataforma de dispositivo puede contener fuentes de dispositivos de componente, tales como sustratos a partir de los que los dispositivos de componente se someten a crecimiento.

15 Las conexiones eléctricas o mecánicas entre los componentes ensamblados pueden tener lugar en serie, cuando se dispone cada conjunto de componentes o como una etapa final en el proceso de ensamblaje. Estas conexiones dependen en parte de las superficies a unir y del tipo de unión a formar. En particular, los investigadores han descubierto que los metales pueden electrodepositarse a través de capas de permeación para formar contactos eléctricos con los materiales posicionados en estas ubicaciones. Además, los materiales conductores, por ejemplo, los polímeros orgánicos, podrían usarse para recubrir el andamiaje polinucleótido empleado para autoensamblaje.

20 Algunas posibles aplicaciones para estas técnicas son: (1) fabricar disposiciones de emisores de luz sobre grandes superficies; (2) ensamblar estructuras de cristales fotónicos bi o tridimensionales; (3) materiales, dispositivos y sistemas de almacenamiento de datos de alta densidad bi y tridimensionales; y (4) fabricar diversos componentes integrados híbridos que incluyen pantallas de panel plano, dispositivos integrados inalámbricos/RF, dispositivos de laboratorio en un chip, dispositivos sensores de microvoladizo, dispositivos de microscopio de fuerza atómica, dispositivos integrados MEMS/ópticos/microelectrónicos, dispositivos de diagnóstico y analíticos microscópicos integrados, y dispositivos y sistema de diagnóstico médico compactos/portátiles.

25 A medida que la fotónica desempeña un papel cada vez más importante en sistemas de procesamiento, comunicación y almacenamiento de la información proporcionará sistemas integrados más rápidos, más pequeños, de menor consumo de energía, y funcionalmente versátiles a menor coste. Se usan nuevas tecnologías de fabricación incluyendo técnicas de fabricación, integración y autoensamblaje de nanoestructuras. Dado que las dimensiones del dispositivo disminuyen hasta niveles submicrométricos, se vuelve importante usar los diseños inventivos empleando conceptos y principios de ingeniería biológica molecular como técnicas de fabricación para la fabricación de dispositivos fotónicos y electrónicos integrados.

30 En una implementación particular, pueden fabricarse diodos emisores de luz (LED) sobre un soporte y retirarse del mismo usando una técnica de crecimiento. Entonces pueden colocarse dispositivos componentes tales como los LED sobre la placa base o dispositivo objetivo generalmente en la posición objetivo mediante el uso de fuerza electroosmótica. Una vez colocado apropiadamente el dispositivo de componente, se realiza un contacto eléctrico sustancialmente permanente con la placa base o dispositivo objetivo. En la realización preferida, el dispositivo de componente se somete a una técnica de soldadura, tal como mediante una técnica de soldadura por reflujo.

35 En aún otro aspecto, se proporcionan métodos para el ensamblaje de dispositivos en un entorno de gravedad reducida dados a conocer en el presente documento. Más particularmente, puede usarse transporte eléctrico, preferiblemente electrostático o electroforético, pero también posiblemente electroosmótico o dielectroforético, en un entorno de gravedad reducida para colocar dispositivos desde una fuente de dispositivos sobre placas base o estructuras objetivo y después fijar y activar esos dispositivos sobre esa placa base o dispositivo objetivo.

40 Por consiguiente, es posible permitir el transporte micrométrico y submicrométrico (incluyendo nanotecnología)

mediante el uso de transporte eléctrico y la colocación de dispositivos componentes desde una fuente a ubicaciones objetivo, y fijar y, si se requiere por la naturaleza del dispositivo, activar el dispositivo mediante acción conjunta con la placa base o el dispositivo objetivo.

5 En un aspecto, estos métodos buscan emplear fuerzas eléctricas, tales como fuerzas electrostáticas, electroforéticas y electroosmóticas, para transportar, colocar y orientar componentes sobre un sustrato designado.

Los métodos y aparatos dados a conocer en el presente documento están diseñados para proporcionar de manera óptima acciones paralelas, tales como mediante el transporte paralelo de diversos dispositivos componentes a múltiples ubicaciones objetivo.

10 Los métodos y dispositivos dados a conocer en el presente documento permiten la nanotecnología y la tecnología de autoensamblaje mediante el desarrollo de unidades de construcción molecular autoensamblables programables.

### **Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1A y 1B muestran una estructura de ADN y sus dimensiones físicas relacionadas.

La figura 2 es un diagrama de flujo del proceso global a un nivel de generalidad.

La figura 3 es un diagrama de flujo de procesos de autoensamblaje.

15 La figura 4A es un dibujo en perspectiva del aparato y método para la redistribución de dispositivos fotónicos fabricados como disposiciones densas sobre el sustrato huésped si limitaciones de trazado de sustrato base.

La figura 4B es una vista en perspectiva de una agrupación de nanoesferas mediante autoensamblaje asistido de ADN para formar cristales fotónicos sintéticos.

La figura 5 es una vista en planta de las partes de contacto y conexión de la placa base o sustrato objetivo.

20 La figura 6 es una vista en sección transversal de un diodo emisor de luz (LED) adaptado para transportarse a través de un medio fluido hacia el objetivo mostrado en la figura 5.

La figura 7 es una vista en planta de un LED colocado adyacente a electrodos de ubicación.

25 Las figuras 8A, 8B y 8C muestran una placa base y dispositivo asociado para la colocación y fijación, incluyendo trayectorias de flujo fluido. Las figuras 8A y 8B muestran trayectorias de flujo desde un electrodo de accionamiento y la figura 8C muestra la trayectoria de flujo para el electrodo central.

La figura 9 es una vista en perspectiva de una disposición de unión de flip-chip que conserva las dimensiones geométricas que conducen al acoplamiento de pequeñas disposiciones densas de dispositivos de especialidad sobre regiones locales de placas base.

30 La figura 10 muestra una vista en perspectiva de la distribución global de estructuras densas pequeñas a partir de chips densos pequeños sobre placas base menos densas.

La figura 11 muestra una vista en sección transversal de una estructura para el autoensamblaje de micro o nanoestructuras usando un adhesivo selectivo sobre las que se proporcionan dispositivos de especialidad del tipo dado con un adhesivo de polímero de ADN específico, cubriéndose las zonas en las que deben fijarse esos dispositivos con el adhesivo de ADN complementario.

35 La figura 12 muestra una vista en sección transversal de deposición de campo eléctrico selectiva de DNA sobre superficies de microelectrodos especialmente derivatizados.

La figura 13 muestra una vista en sección transversal de una estructura a microescala o nanoescala acoplada a su sustrato de placa base huésped mediante hibridación de ADN selectiva entre cadenas de ADN complementarias.

40 La figura 14 muestra una vista en sección transversal de nanoestructuras sujetas en su sitio mediante una unión de ADN (lado izquierdo) y nanoestructura sujeta mediante contacto metalúrgico tras un ciclo a alta temperatura (lado derecho).

La figura 15 muestra una vista en sección transversal de un aparato para la orientación de dispositivos de especialidad antes de la hibridación mediante enmascaramiento físico y guiado de carga.

45 La figura 16 muestra un aparato para la fijación y orientación de dispositivos de mayor tamaño sobre un sustrato o placa base.

La figura 17 muestra un aparato para la fabricación de nanoestructuras.

### **Aspectos importantes de estructura, propiedades y síntesis de ADN**



5 El ADN sintético presenta varias propiedades importantes que lo hacen un material útil para las aplicaciones de estas invenciones. Las más importantes son las propiedades de reconocimiento molecular (mediante apareamiento de bases) y el autoensamblaje (mediante hibridación) que son inherentes en todas las moléculas de ADN. Otras ventajas importantes incluyen la capacidad para sintetizar fácilmente ADN, y para modificar fácilmente su estructura con una variedad de grupos funcionales. Se han investigado exhaustivamente los mecanismos de transferencia de energía fotónica y electrónica en disposiciones autoensambladas de ADN sintético funcionalizado con una amplia variedad de grupos cromóforos dadores y aceptores. Se ha prestado particular atención a los problemas básicos implicados en la comunicación o la obtención de información hacia el interior y hacia el exterior de esas estructuras moleculares. Este trabajo básico está aplicándose ahora a posibles aplicaciones para materiales de almacenamiento óptico de alta densidad, que se han diseñado para absorber energía luminosa a una única longitud de onda y reemitir a múltiples longitudes de onda predeterminadas. Ahora están usándose polímeros de ADN para la organización bi y tridimensional de estructuras de tamaño micrométrico y submicrométrico sobre superficies de silicio. Este trabajo está dirigiéndose al desarrollo de dispositivos optoelectrónicos novedosos.

10 La molécula de ADN se considera importante para determinados aspectos de esta invención y las aplicaciones propuestas porque es inherentemente programable y puede autoensamblarse. Diseñar, sintetizar y organizar estos sistemas requiere un control a escala nanométrica que pocos de los demás sistemas poliméricos sintéticos pueden igualar. Adicionalmente, las moléculas de ADN son relativamente estables y tienen varios otros atributos que las hacen un material preferido para la nanofabricación.

15 La tecnología subyacente para los polímeros de ADN y de otro tipo de ácido nucleico procede del enorme esfuerzo que se ha investigado en los últimos quince años en la química de ácidos nucleicos sintéticos. Los biólogos moleculares han refinado técnicas y materiales de ADN en su búsqueda del descubrimiento de diagnóstico, secuenciación genética y de fármacos. La química básica para la síntesis eficaz de ADN, su modificación, su marcaje con ligandos y cromóforos, y su unión covalente a soportes sólidos son ahora tecnologías bien desarrolladas. El ADN sintético representa el material preferido en el que pueden combinarse tantas propiedades estructurales, funcionales y de mecanismo importantes.

20 Los polímeros de ADN tienen tres ventajas importantes con respecto a cualquiera de los actuales materiales poliméricos usados para aplicaciones electrónicas y fotónicas. En primer lugar, los polímeros de ADN proporcionan una manera para codificar identidades de sitio de unión altamente específicas o superficies semiconductoras o fotónicas. Estos sitios, producidos en ubicaciones definidas, pueden ser de dimensiones microscópicas (micrómetro), submicroscópicas o incluso moleculares (nanómetro). En segundo lugar, los polímeros de ADN proporcionan una manera de conectar específicamente cualquiera de estas ubicaciones. Los polímeros de ADN previamente programados se autoorganizan automáticamente. Finalmente, los polímeros de ADN proporcionan bloques de construcción para la nanotecnología; son materiales autoorganizantes para crear auténticos dispositivos electrónicos y fotónicos a nivel molecular.

25 La especificidad del ADN es inherente en las propiedades de unión a hidrógeno de los componentes de base (la adenina sólo se une a la timina, y la guanina sólo se une a la citosina). Estas propiedades de apareamiento de bases específico del ADN permiten que secuencias complementarias de ADN se "hibriden" juntas para formar la estructura bicatenaria. Es esta propiedad inherente la que permite usar los polímeros de ADN para formar estructuras autoensamblables programables. Por tanto, cuando un dispositivo fotónico tiene una secuencia de polímero de ADN específica fijada al mismo, sólo se unirá (hibridará) a un dispositivo o superficie recubierto con la secuencia de polímero de ADN complementaria. Dado que puede usarse una gran variedad de secuencias de ADN, en principio pueden autoensamblarse simultáneamente múltiples dispositivos, cada uno fijado a una secuencia de ADN diferente. A continuación se indican las importantes ventajas de usar polímeros de ADN para aplicaciones de nanofabricación de autoensamblaje:

30 1. Los polímeros de ADN pueden sintetizarse tanto rápida como eficazmente con instrumentos automatizados. Las químicas de polímeros convencionales pueden ser significativamente más complejas y costosas de desarrollar.

2. Los polímeros de ADN pueden sintetizarse en longitudes de desde 2 hasta 150 nucleótidos, lo que es el intervalo de tamaño apropiado (de 1 nm a 60 nm) para células unitarias de autoensamblaje.

3. Los polímeros de ADN pueden sintetizarse con cualquier secuencia de bases deseada, proporcionando en la misma un reconocimiento programable para un número casi ilimitado de conexiones específicas.

4. Los polímeros de ADN con secuencias únicas de tan sólo diez nucleótidos son altamente específicos y sólo se unirán a su secuencia complementaria. Por tanto, el material permite realizar conexiones específicas de tan sólo 3,4 nm entre unidades moleculares.

5. Los polímeros de ADN pueden marcarse covalentemente con fluoróforos, cromóforos, marcadores de afinidad, quelatos de metal, grupos funcionales químicamente reactivos y enzimas. Esto permite incorporar directamente importantes propiedades fotónicas y electrónicas en los polímeros de ADN.

6. Los polímeros de ADN pueden modificarse en cualquier posición en su secuencia, y en varios lugares dentro de la unidad de nucleótido individual. Esto proporciona un medio para colocar grupos funcionales para un rendimiento

máximo.

7. Los polímeros de ADN pueden unirse tanto covalente como no covalentemente a superficies sólidas: vidrio, metales, silicio, polímeros orgánicos y biopolímeros. Estas químicas de unión tanto existen como se desarrollan fácilmente.

5 8. La estructura principal de la propia molécula de ADN puede modificarse altamente para producir diferentes propiedades. Por tanto, hay compatibilidad con materiales de sustrato semiconductores y fotónicos existentes.

9. Pueden usarse polímeros de ADN modificados para formar estructuras tridimensionales, conduciendo así a esquemas de almacenamiento secundario de ultraalta densidad.

10 10. Los polímeros de ADN pueden ensamblarse y desensamblarse de manera reversible mediante enfriamiento y calentamiento, o modificarse para permanecer en el estado ensamblado. Esto es una propiedad crítica para los materiales de autoorganización ya que permite más opciones en la fabricación de sistemas resultantes.

11. Las propiedades estructurales y de organización de los polímeros de ADN (ácidos nucleicos en general) se entienden bien y pueden modelarse fácilmente mediante programas informáticos sencillos. Por tanto, pueden diseñarse dispositivos fotónicos y electrónicos moleculares más complejos.

## 15 Descripción detallada de la invención

La figura 2 es un diagrama de flujo que muestra componentes principales incluidos habitualmente en la implementación de los métodos y aparatos dados a conocer en el presente documento. A un nivel de generalidad, los métodos usan la combinación de mecánica de fluidos y electrónica para el transporte y la colocación de un dispositivo de componente sobre un dispositivo objetivo (algunas veces denominado placa base). Diversos modos de transporte que usan electrónica, habitualmente en un medio, lo más habitualmente un medio fluido, incluyen transporte electroforético, transporte electrosmótico, y acción dielectroforética, incluyendo orientación y transporte. Pueden usarse potenciales electrostáticos con o sin la presencia de fluido. El transporte electrosmótico se considera habitualmente un fenómeno de superficie, y por consiguiente, tal transporte se encuentra habitualmente cerca de la superficie, lo más habitualmente una superficie cargada, lo que da como resultado un flujo fluido neto.

25 La figura 2 identifica dos componentes primarios, un chip o placa base 20 y un dispositivo componente 22. Habitualmente, el chip o placa base 20 incluirá determinados aspectos de diseño, descritos a continuación, que ayudan a lograr las funciones de colocación, fijación y activación, si se requiere, del dispositivo componente 22. De manera similar, el dispositivo componente 22 se diseña y fabrica para lograr los requisitos de colocación, fijación y activación, si se requiere. Habitualmente, el dispositivo componente 22 se suministra en la etapa 24 a la proximidad del chip o placa base 20. El dispositivo componente 22 puede suministrarse en la etapa 24 de diversas maneras, descritas a continuación, aunque en la realización preferida, al menos una parte de la trayectoria de suministro incluye una parte de suministro fluido. La etapa de colocación 26 sirve para colocar el dispositivo componente 22 en relación apropiada con el chip o placa base 20 para permitir la fijación y activación eficaz, si se requiere, del dispositivo componente 22. La etapa de fijación 28 puede lograrse mediante cualquier técnica que concuerde con los demás objetivos mencionados en funciones de la invención, aunque en la realización preferida comprende una técnica de soldadura por reflujo. Concretamente, puede realizarse una soldadura previamente colocada sobre el chip o placa base 20, y/o el dispositivo componente 22 para formar una fijación eléctrica y mecánica del dispositivo componente 22 al chip/placa base 20. Pueden usarse estructuras o fuerzas de fijación mecánica adicionales según sea necesario. Si se requiere por la naturaleza del dispositivo, la etapa de activación 30 sirve para permitir la interacción electrónica entre el chip o placa base 20 y el dispositivo componente 22.

La figura 2 incluye determinados datos específicos referentes a la colocación, fijación y activación de un diodo emisor de luz (LED) como dispositivo componente 22. Un chip o placa base 20 puede diseñarse y fabricarse de tal manera que el dispositivo componente 22 LED puede fijarse sobre el mismo y activarse mediante la operación del chip o placa base 20. En una realización, el dispositivo componente 22 LED es de un tamaño (aproximadamente 20 micrómetros de diámetro) y peso tales que una colocación electroforética eficaz no sería viable. Tal transporte no sería viable si la razón de carga con respecto a masa necesaria para realizar el transporte electroforético es tan alta que provoca un daño al dispositivo componente 22, o no puede lograrse mediante colocación de carga sobre el dispositivo componente 22. En un caso de este tipo, puede usarse flujo electrosmótico, o bien solo o bien en combinación con otras fuerzas (fluida, electrostática, electroforética y/o dielectroforética) con el fin de mover el dispositivo componente 22 con respecto al chip o placa base 20 para lograr la colocación deseada. Una vez lograda la etapa de colocación 26 para el dispositivo componente 22 LED con respecto al chip 20, puede lograrse la fijación eléctrica realizando una etapa de soldadura 28 por reflujo. En el caso de un dispositivo componente 22 LED, proporcionar energía a partir del chip o placa base 20 puede dar como resultado la activación del LED.

55 En el presente documento también se dan a conocer metodologías, técnicas y dispositivos que usan polímeros de ADN de autoensamblaje, polímeros de ADN modificados, estructuras derivatizadas con ADN y otros restos de unión de afinidad para la nanofabricación y microfabricación de mecanismos, dispositivos y sistemas electrónicos y fotónicos. Estas metodologías y tecnologías también se refieren a procesos que permiten la fabricación, organización y ensamblaje en multiplex y en múltiples etapas de polímeros de ADN modificados, estructuras

derivatizadas con ADN, y otros tipos de estructuras de afinidad o cargadas para dar estructuras más complejas sobre o dentro de silicio u otras superficies. Para los fines de esta invención "polímeros de ADN" se define ampliamente como formas poliméricas u oligoméricas (lineales o tridimensionales) de ácidos nucleicos incluyendo: ácido desoxirribonucleico, ácidos ribonucleicos (sintéticos o naturales); ácidos nucleicos peptídicos (ANP); metilfosfonatos; y otras formas de ADN en las que la estructura principal se ha modificado para producir especies negativas, positivas o neutras, o enlaces distintos del éster de fosfato natural. También se incluyen formas de ADN en las que los restos de azúcar o base se han modificado o sustituido, y formas poliméricas de ADN en las que las unidades de nucleótido o polinucleótido are intercaladas con otras unidades incluyendo, pero sin limitarse a, restos espaciadores de éster de fosfato, aminoácidos, péptidos, polisacáridos, polímeros orgánicos sintéticos, silicio o polímeros inorgánicos, polímeros conductores, polímeros cromóforos y nanopartículas o nanoestructuras.

Para los fines de esta invención "electroosmótico" se define ampliamente como un aspecto de electroforesis en el que el campo eléctrico provoca que se produzca el movimiento relativo de moléculas de agua y otras entidades en o cerca de una superficie cargada.

Para los fines de esta invención "electroforético" se define ampliamente como un proceso para transportar entidades eléctricamente cargadas en disolución usando un campo eléctrico.

Para los fines de esta invención "dielectroforético" se define ampliamente como un proceso que supone campos eléctricos de CA de alta frecuencia que provoca el movimiento relativo de moléculas u otras entidades en disolución.

Para los fines de esta invención "electrostático" se define ampliamente como la carga eléctrica neta (positiva o negativa) en una molécula u otra entidad.

Para los fines de esta invención "polímeros de ADN modificados o derivatizados" se define ampliamente como ácidos nucleicos que se han funcionalizado con restos químicos o biológicos (por ejemplo, aminas, tioles, aldehídos, grupos carboxilo, ésteres activo, biotina y haptenos) lo que permitirá que el ADN se fije de manera covalente o no covalente a otras moléculas, estructuras, o materiales. También se incluyen formas de ADN que se han modificado o derivatizado con cromóforos, fluoróforos, quelatos, iones metálicos, aminoácidos, péptidos, proteínas, enzimas, anticuerpos, o restos alifáticos o aromáticos que cambian la solubilidad, y restos que cambian la carga neta en la molécula de ADN.

Para los fines de esta invención "estructuras derivatizadas con ADN" se define ampliamente como nanoestructuras (orgánicas, inorgánicas, biológicas); nanopartículas (oro, sílice, y otros materiales inorgánicos); nanopelotas orgánicas o poliméricas; dispositivos, componentes, partículas submicrométricos (dispositivos a base de silicio producidos mediante fotolitografía o litografía con haz de electrones); y dispositivos o partículas a microescala que se han funcionalizado con una secuencia de ADN específica que permite fijar o interconectar la estructura específicamente a otra estructura, dispositivo, o a una ubicación específica sobre una superficie.

Aunque el término "nanoestructura" se refiere a estructuras de tamaño submicrométrico, no se pretende limitar términos tales como "nano" o "micro" en el sentido de que un dispositivo a microescala puede funcionalizarse con polímeros de ADN que técnicamente tienen longitudes de 10-180 nanómetros.

Las propiedades únicas del ADN proporcionan un código de reconocimiento programable (mediante la secuencia de bases del ADN) que puede usarse para la colocación específica y alineación de estructuras a submicroescala y nanoescala. La química de base y la tecnología requerida para fijar secuencias de ADN específicas a compuestos orgánicos, semiconductores y metálicos se conocen en la técnica y se describen químicas específicas para llevar a cabo tales aplicaciones.

Esta técnica de fabricación tiene aplicaciones principales en el campo de la optoelectrónica y en la fabricación de diversos componentes integrados híbridos que incluyen pantallas de panel plano, equipo de diagnóstico médico y sistemas de almacenamiento de datos. Dispositivos novedosos con dimensiones físicas muy pequeñas aprovechan diversas técnicas de confinamiento cuántico. En la mayoría de los casos, estos dispositivos se distribuyen preferiblemente sobre grandes áreas (por ejemplo pantallas y píxeles inteligentes). Otros dispositivos pueden juntarse en redes cristalinas regulares densas (por ejemplo cristales de banda prohibida fotónica). En ambos casos, ahora se entiende la física de los dispositivos, y se requieren técnicas de fabricación viables de estas invenciones. Con respecto a nuevas técnicas de procesamiento, la tecnología de autoensamblaje de ADN permite construir estos dispositivos.

Sistemas fotónicos y electrónicos integrados usan las tecnologías de fabricación inventivas incluyendo técnicas de fabricación, integración, interconexión y autoensamblaje de nanoestructuras. Para tales aplicaciones, la tecnología de fabricación por autoensamblaje de ADN implica las siguientes etapas. Se diseñan polímeros de ADN sintético con afinidades de unión altamente específicas. Cuando se fijan covalentemente a dispositivos componentes orgánicos, metálicos o semiconductores a nanoescala, los polímeros de ADN proporcionan un mecanismo de fabricación por autoensamblaje. Este mecanismo puede usarse tanto para el injerto selectivo de dispositivos en ubicaciones previamente programadas específicas sobre una superficie deseada, como para la agrupación de dispositivos en redes bi y tridimensionales previamente programadas.

Para injertar una disposición de dispositivos componentes fotónicos sobre un sustrato huésped, en primer lugar se sintetizan polímeros de ADN con secuencias complementarias tal como se muestra en la figura 2. Se recubren los dispositivos componentes fotónicos y las áreas deseadas del sustrato huésped (áreas receptoras) con las secuencias de ADN complementarias. Entonces se introduce el sustrato huésped en una disolución de hibridación. También se liberan los dispositivos recubiertos con los polímeros de ADN específicos de su sustrato base en la disolución. Los dispositivos liberados pueden transportarse activamente a sus áreas receptoras bajo la influencia de campos locales eléctrica u ópticamente inducidos (electroforesis). La hibridación se lleva a cabo controlando cuidadosamente la temperatura, fuerza iónica, o la fuerza de campo eléctrico de la disolución. Una vez injertados los dispositivos mediante hibridación en sus áreas receptoras específicas, se retira la disolución y se seca el sustrato. Ahora puede llevarse a cabo una unión metalúrgica (o eutéctica) a una temperatura superior para unir completamente los dispositivos al material de sustrato huésped. La agrupación de elementos a submicroescala y nanoescala en estructuras de 2D y 3D (por ejemplo, cristales de banda prohibida fotónica), puede llevarse a cabo de una manera similar. En este caso, el sustrato huésped se sustituye por otros elementos a nanoescala. Sin embargo, una diferencia principal es la técnica de fijación usada para colocar diferentes cadenas de ADN sobre los elementos a nanoescala.

La técnica de fabricación de autoensamblaje basada en polímeros de ADN ofrece dos características únicas. En primer lugar, eliminando la necesidad de conservación de separación de dispositivos relativa (tal como se define por el sustrato madre) durante el proceso de injerto (hibridación) del dispositivo, la técnica permite que se fabriquen dispositivos a microescala, submicroescala o nanoescala densamente sobre sus sustratos madre y que luego se redistribuyan de una forma programada previamente sobre el sustrato huésped (figura 4A).

Esta característica tiene un impacto profundo sobre la viabilidad de interconexiones ópticas de intra-chip dentro de chips grandes. Disminuye el coste de los píxeles inteligentes a base de silicio en los que los dispositivos fotónicos deben fabricarse sobre sustratos más pequeños más caros. La segunda característica es la capacidad para manipular y orientar unos con respecto a otros un gran número de dispositivos a nanoescala (por ejemplo nanoesferas orgánicas o metálicas). Esta característica permite el "crecimiento" de cristales fotónicos sintéticos grandes constantes de red cristalina que poseen simetrías de orientación deseadas para mostrar propiedades de banda prohibida fotónica (figura 4B).

Por tanto, las afinidades de unión altamente específicas y el autoensamblaje de polímeros de ADN puede conducir a:

- (1) Dispositivos de píxeles inteligentes y pantalla de bajo coste permitiendo que dispositivos a microescala o nanoescala fotónicos o electrónicos se sometan a autoensamblaje y se integren sobre áreas muy grandes de silicio u otros sustratos, es decir, el autoensamblaje de una disposición de emisores de luz sobre un sustrato de silicio,
- (2) dispositivos sintonizables y de longitud de onda altamente selectiva permitiendo que nanoestructuras dieléctricas se sometan a autoensamblaje para formar cristales de banda prohibida fotónica, es decir, la encapsulación de dispositivos emisores dentro de una capa de cristal de banda prohibida fotónica creada por el autoensamblaje de nanoesferas de ADN,
- (3) medios de almacenamiento óptico de ultra alta densidad permitiendo que unidades de nanoestructura y moléculas de cromóforo se sometan a autoposicionamiento selectivamente, y
- (4) el posicionamiento selectivo de estructuras de unión, tales como estructuras de oro, estaño o soldadura como pastillas de unión, por ejemplo, para lograr el procesamiento troquel a troquel automático de bajo coste, por ejemplo, para aplicaciones flip-chip.

En algunos aspectos, estas aplicaciones requieren cuatro etapas en el procedimiento. La primera implica el diseño y la síntesis de las secuencias del polímero de ADN y su unión selectiva al dispositivo a microescala y nanoescala de interés. En segundo lugar, la unión de polímeros de ADN complementarios específicos a ubicaciones de receptor seleccionadas previamente sobre una superficie de sustrato huésped. En tercer lugar, el autoensamblaje de los dispositivos mediante el proceso de hibridación de ADN. El cuarto proceso implica establecer los contactos eléctricos.

Los métodos dados a conocer en el presente documento reúnen principios biológicos moleculares (estructura y función de ADN) y de dispositivo electrónico y fotónico de una manera sinérgica. En cuando al dispositivo fotónico, los dispositivos novedosos con dimensiones físicas muy pequeñas se aprovechan de diversas técnicas de confinamiento cuántico. En la mayoría de los casos, estos dispositivos deben distribuirse sobre grandes áreas (por ejemplo, píxeles inteligentes y pantallas). En otros casos, estos dispositivos deben reunirse densamente para formar redes cristalinas regulares (por ejemplo cristales de banda prohibida fotónica). Con respecto a las técnicas de procesamiento, las técnicas de ADN de autoensamblaje, con su base bien desarrollada de síntesis, modificación e hibridación de ADN es una tecnología que permite estas aplicaciones. La unión del ADN a soportes sólidos y otros materiales diversos es posible mediante una variedad de procedimientos para unir el ADN selectivamente a silicio, oro, aluminio y otros materiales orgánicos e inorgánicos. Varias técnicas de procesamiento de película fina son altamente complementarias con estos procedimientos de ADN. Por ejemplo, tal como se describirá más tarde, el

procedimiento de crecimiento puede adaptarse fácilmente para producir dispositivos a microescala y submicroescala con secuencias de ADN unidas.

PARTE EXPERIMENTAL – TRANSPORTE DE LED COMO DISPOSITIVO COMPONENTE PARA UNA PLACA BASE

5 Un diodo emisor de luz (LED) se ha transportado y colocado principalmente mediante fuerza electroosmótica sobre una parte objetivo de un chip o placa base, se ha conectado eléctricamente y se ha fijado mecánicamente a la misma, y se ha activado. La figura 5 es una vista en planta de los contactos y las estructuras en el chip o placa base. La figura 6 es un dibujo en sección transversal de un LED de dispositivo componente adaptado para colocarse, fijarse y activarse mediante la estructura de contacto de la figura 5.

10 La figura 5 muestra una estructura generalmente plana que tiene un primer electrodo 52, un segundo electrodo 54 y una conexión 56 dispuestos sobre la superficie o el sustrato 50 del chip o placa base. Se muestra que el primer electrodo 52 tiene una conformación de herradura, siendo un electrodo de conformación anular que es sustancialmente continuo en toda la región del electrodo, y que tiene dos extremos terminales. El segundo electrodo 54 también denominarse un electrodo central o contacto o contacto de ánodo. Tal como se muestra, el contacto 54 central se conecta directa y eléctricamente a la conexión 56. La conexión 56 se dispone entre, pero separada de, los extremos terminales del primer electrodo 52.

La figura 6 muestra una implementación de un diodo 60 emisor de luz/estructura de componente. Un sustrato 62 incluye una primera capa 64 dispuesta sobre el mismo, y una segunda capa 66 en contacto con la primera capa 64. La superficie de contacto entre la primera capa 64 y la segunda capa 66 sirve para generar luz a partir del LED 60. La luz generalmente se emite desde el LED 60 en una dirección hacia abajo tal como se muestra en la figura 6 a través del sustrato 62. Un primer electrodo 68 se dispone en el dispositivo 60 de modo que entre en contacto con la segunda capa 66 y la primera capa 64. El primer electrodo 68 tiene conformación generalmente anular y forma una banda o anillo continuo alrededor del dispositivo 60. El segundo electrodo 70 se dispone en la parte orientada hacia el exterior de la segunda capa 66. Generalmente, el segundo electrodo 70 tiene conformación circular de tipo disco. El segundo electrodo 70 comprende el contacto de ánodo para la región P que constituye la segunda capa 66. El primer electrodo 68 sirve como contacto eléctrico para la primera capa 64 que constituye la región de extremo.

20 Cuando se coloca en un estado ensamblado, el LED de la figura 6 se posiciona de manera que el primer electrodo 68 en su parte anular dispuesta en superficie orientada hacia el exterior de la segunda capa 66 está en contacto con el primer electrodo 52 de la figura 5. El segundo electrodo 70 entra en contacto con el contacto 54 central sobre el sustrato 50.

La figura 7 muestra una microfotografía en vista en planta de un sitio objetivo y un LED. El LED 72 se dispone por encima y oculta un contacto 54 central y un cátodo 52 con conformación de herradura (descrito anteriormente en relación con la figura 5). La conexión 74 se conecta directamente al contacto 54 central y la conexión 76 entra en contacto eléctricamente con el contacto 54 central y la conexión 76 entra en contacto eléctricamente con el contacto central. Un primer electrodo de accionamiento 80 se dispone proximal a la ubicación objetivo para el LED 72. Un segundo electrodo 84 de accionamiento se dispone en una imagen especular con respecto al dispositivo transportado, es decir, el LED 72. Los electrodos de accionamiento 80, 84 están en contacto con una primera conexión 82 de electrodo de accionamiento y una segunda conexión 86 de electrodo de accionamiento, respectivamente. Las conexiones 82, 86 sirven para proporcionar contacto eléctrico a los electrodos de accionamiento 80, 84 a partir de una fuente de alimentación y un sistema de control. Tal como se muestra en la figura 7, cada uno de los electrodos de accionamiento 80, 84 tiene una conformación similar a un riñón. Pueden utilizarse conformaciones alternativas con la funcionalidad de transporte, colocación y/o fijación. Por ejemplo, pueden utilizarse secciones de un anillo anular.

La figura 8 es una vista esquemática en sección transversal de una técnica ventajosa para la colocación o posicionamiento de un dispositivo de componente móvil 90. Un dispositivo huésped o placa 92 base incluye una superficie 94. En funcionamiento, la superficie 94 se dispone generalmente en una configuración orientada hacia arriba, y está adaptada para alojar el dispositivo de componente móvil 90. Generalmente, la superficie 94 se dispone en horizontal, de manera que el dispositivo de componente móvil 90 se somete a fuerzas gravitacionales laterales mínimas o no se somete a las mismas. De esta forma, las fuerzas eléctricas controlables, por ejemplo, la fuerza electroosmótica, sirven para colocar el dispositivo de componente móvil 90 en la ubicación deseada. La superficie 94 aloja la disolución, habitualmente una disolución tampón, en la que se coloca el dispositivo de componente móvil 90.

La figura 8 muestra un modo ventajoso de funcionamiento de una placa base con el fin de colocar un dispositivo de componente móvil 90 en una ubicación 96 de electrodo deseada. La figura 8A muestra el dispositivo de componente móvil 90 dispuesto sobre la superficie 94 del sustrato 92. Se muestra la corriente de flujo electroosmótico 100 moviéndose en una dirección generalmente hacia la derecha sobre la superficie 94 del sustrato 92. Un electrodo de accionamiento 98 es el electrodo activo para la creación de la corriente de flujo electroosmótico 100. El dispositivo de componente móvil 90 se somete a una fuerza lateral en una dirección hacia la derecha, produciendo su movimiento hacia la ubicación objetivo, concretamente, la ubicación 96 del electrodo. El flujo electroosmótico 100 cuando alcanza el electrodo de accionamiento 98 es en una dirección generalmente hacia arriba. Tal como se

muestra en la figura 8B, el dispositivo de componente móvil 90 se ha movido hacia la ubicación por encima del electrodo 96. La trayectoria del flujo electroosmótico 100 puede alterarse entonces ligeramente basándose en la presencia física del dispositivo de componente móvil 90. El dispositivo de componente móvil 90 puede posicionarse aproximadamente sobre el electrodo 96 mediante el electrodo de accionamiento 98. La figura 8C muestra una técnica ventajosa para la colocación del dispositivo de componente móvil 90 de manera más precisa sobre la ubicación 96 del electrodo. Mediante la desactivación del electrodo de accionamiento 98, y la activación de la ubicación 96 del electrodo para producir el flujo electroosmótico en la corriente de flujo general 102, puede hacerse que el dispositivo componente móvil se presione afirmativamente hacia el electrodo 96 mediante la acción del flujo electroosmótico y la presión generada a partir del mismo. De esta manera, puede lograrse el posicionamiento o colocación aproximada o burda del dispositivo de componente móvil 90 mediante la acción del electrodo de accionamiento 98, seguido por el posicionamiento preciso del dispositivo de componente móvil 90 logrado mediante la acción de la ubicación 96 del electrodo.

#### Procedimientos detallados para la colocación y la fijación de LED

##### Pretratamiento

Los chips de la disposición de electrodos se someten a una limpieza por plasma de O<sub>2</sub> seguido por una etapa de limpieza por plasma de Ar (10 min. cada una). Los chips se colocan entonces en una placa Petri de plástico de tamaño medio que contiene dos gotitas de agua aproximadamente 100 µl de (heptadecafluoro-1,1,2,2-tetrahidrodecil)dimetilclorosilano (Gelest). La placa Petri se cubre parcialmente y se vacía (vacío por manguito) durante aproximadamente 15 min. Los chips se colocan en una placa Petri de vidrio limpia y se curan a 90°C durante 15-30 min.

##### Electrodeposición

Se determina la zona de electrodo activo para cada chip haciendo circular un voltamograma cíclico (VC) en una disolución acuosa de K<sub>2</sub>K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 0,1 M y KCl 0,5 M y comparando con el VC obtenido a partir de un electrodo circular de 80 µm. La zona determinada se usa entonces para calcular la corriente necesaria correspondiente a 3,75 µA en un electrodo circular de 80 µm. La superficie del chip se enjuaga meticulosamente con agua y luego se cubre con una disolución de electrodeposición de estaño-plomo (40:60) (Techni Solder Matte NF 820 HS, Technic Inc.) Se aplica una corriente constante durante varios segundos para producir la altura de electrodeposición deseada. La disolución de electrodeposición se retira inmediatamente y se sustituye por una disolución tampón de acetato de sodio 0,1 M pH 5,2. Es necesaria la agitación vigorosa para disolver cualquier precipitado. Los chips se enjuagan meticulosamente con agua y se secan al aire.

##### Crecimiento de LED

##### Procedimiento convencional

Se retira el sustrato de GaAs de la oblea de Si fijada calentando por encima de 100°C para fundir la cera que se usa para la fijación. La oblea de GaAs liberada se empapa entonces en diclorometano durante 15-45 min. (para retirar la cera), seguido por un enjuague con isopropanol y agua. Tras secar la oblea se sumerge en HF tamponado (6:1) durante 150 s y luego se empapa en agua. Tras secar la oblea, se sumerge en HCl conc. durante 60 s y luego se empapa en agua. En este punto, habitualmente puede retirarse una mayoría de los LED de sus casquillos con una punta de micromanipulador.

##### Procedimiento modificado

Una corta exposición (20 s) a HF conc./etanol 1:3 logra fácilmente el crecimiento (principalmente se consigue retirar los LED de sus casquillos) sin afectar al rendimiento de los LED.

##### Envejecimiento

Los LED una vez despegados tienden a volver a adherirse fuertemente al sustrato con el tiempo. Pueden volver a liberarse mediante una corta exposición (30 s) a HCl conc.

##### Limpieza por plasma

La limpieza por plasma (Ar u O<sub>2</sub>) no tiene efecto en el crecimiento de los LED. Sin embargo, tiene un impacto en el comportamiento de los LED en disolución. Los LED limpiados por plasma de Ar se adhieren fuertemente a la superficie del chip de SiO<sub>2</sub> y difícilmente pueden voltearse con el lado de oro hacia abajo. Una vez volteados, tienden a volverse de nuevo muy fácilmente.

Derivatización de LED

Ácido tiolacético/tioletilamina

5 Los nuevos LED se empapan en primer lugar en acetona seguido por isopropanol y agua y luego se secan al aire. Los LED usados se limpian por plasma de O<sub>2</sub>/Ar (10 + 10 min.). Los LED limpiados (sobre su sustrato) se sumergen en disoluciones al 1-10% del tiol respectivo en isopropanol/agua 1:1 durante 60-120 min. y luego se empapan en isopropanol/agua 1:1 seguido por agua.

Silanos

Antes de la deposición los LED se limpian por plasma de O (10 min.). Los silanos volátiles se depositan como vapores a presión ambiente o reducida durante 15 min. El curado se realiza a 90°C durante 15-30 min.

10 Los silanos no volátiles se depositan a partir de disoluciones al 2% en etanol 200 proof (10 min.). Tras la deposición, las muestras se enjuagan con etanol y se curan a 90°C durante 15-30 min.

Transferencia de LED

Procedimiento convencional

15 Se prepara un adhesivo soluble en agua mezclando 5-6 g de Ficol 400 en 2,5 ml de glicol y 0,5 ml de agua. Esta mezcla es muy hidrocópica y cambia su consistencia de manera relativamente rápida. Idealmente, el adhesivo debe permanecer en la punta de una punta fina de micromanipulador sin absorberse de nuevo por la fuerza de capilaridad. Los LED se retiran de sus casquillos con una punta de sonda limpia. La propia punta de la sonda se lleva en contacto con el adhesivo. Se usa una cantidad mínima de adhesivo para recoger y transferir el LED. La punta de la sonda con el LED se mueve hacia la superficie de un chip seco. Se añade agua al chip y el LED se libera de la punta de sonda debido a la disolución del adhesivo. La punta de la sonda se retira y se limpia. El chip se enjuaga 2x con agua, se empapa durante 1 min. y luego se enjuaga una vez más (pipeta Eppendorf). Tras la eliminación del agua, se añade una disolución de ácido aminocaproico 10 mM al chip. Si el LED está orientado en la forma incorrecta, puede voltearse o bien introduciendo turbulencia con una punta de sonda o bien movimiento el LED cerca de un electrodo seguido por la aplicación de un pulso corto de corriente (100-200 nA).

20

Movimiento y alimentación del LED

25 Los LED que se orientan con sus contactos de oro hacia arriba tienden a pegarse a la superficie y no moverse. Si los contactos de oro se orientan hacia la superficie del sustrato, los LED tienden a quedar suspendidos y pueden moverse fácilmente (electrónicamente, mediante el movimiento de la punta de sonda o mediante convección).

En ácido ε-aminocaproico 10 mM, son suficientes corrientes de aproximadamente 100-300 nA para mover un LED a través de varios cientos de micrómetros.

30 Procedimiento convencional:

Se aplica una corriente catódica (100-300 nA) a uno de los dos electrodos de accionamiento (el más distante del LED) usando los electrodos de anillo como contraelectrodos. En cuando el LED comienza la aceleración hacia los electrodos, la corriente se ajusta continuamente para mantener un movimiento constante. (Si el movimiento es demasiado lento, los LED pueden atascarse a la superficie. Si el movimiento es demasiado rápido, los LED pueden voltearse en las proximidades de los electrodos.) Una vez que el LED está cerca del espacio entre los dos electrodos de accionamiento, el segundo electrodo de accionamiento se activa sin aumentar la corriente. En este punto, niveles de corriente de aproximadamente 10-30 nA deben ser suficientes para mantener el LED cerca de los electrodos de contacto. Variando la corriente a niveles bajos (5-15 nA), el LED se centra por encima de los electrodos de contacto. Una vez que el LED está centrado, el electrodo de contacto exterior se activa como contraelectrodo mientras que los electrodos de anillo se desconectan. La corriente (2-15 nA) que ahora fluye entre los electrodos de accionamiento y el electrodo de contacto exterior fuerza al LED hacia abajo sobre la superficie. Si el LED no se ha centrado suficientemente, se invierte la etapa anterior y luego se repite. Inmediatamente tras esta etapa, se elimina el líquido y se desconectan los electrodos (son necesarias corrientes más grandes a lo largo del tiempo para mantener el LED posicionado).

35

40

45 Formación del contacto

Procedimiento convencional

El conjunto de LED/sustrato se seca al aire y luego se expone a plasma de Ar (aproximadamente 250 W a 250 mTorr) durante 10 min. Este procedimiento fija físicamente el LED a los electrodos de contacto. Se aplican algunos microlitros de flujo (Alphametals 2491-121) a la superficie. La muestra se encierra en una cámara de reflujo que se purga con un flujo suave de gas de formación (N<sub>2</sub> al 95%, H<sub>2</sub> al 5%). El disolvente de flujo se seca a 60°C hasta que precipitan los componentes de flujo sólidos. La muestra se calienta entonces a una tasa de 90°C/min. hasta una temperatura final de 250°C. El calentador se apaga y se aumenta el flujo de gas de formación para dejar que la

50

muestra se enfríe.

#### Ensamblaje asistido por campo eléctrico en condiciones de baja gravedad

5 Un aspecto de los métodos dados a conocer en el presente documento se refiere a la posibilidad de mejorar el rendimiento de los procedimientos de recogida y colocación asistidos por campo eléctrico para la integración heterogénea en condiciones de baja gravedad. Las condiciones de baja gravedad permitirían que los procedimientos de recogida asistidos por campo eléctrico se llevaran a cabo en condiciones de campo eléctrico global inferiores que a la gravedad normal. Por tanto, ahora podrían transportarse, orientarse y posicionarse objetos a microescala más grandes y más pesados de manera mucho más eficaz que en condiciones de gravedad normal. Por tanto, los procedimientos asistidos por campo eléctrico pueden demostrar ser más útiles y viables cuando se llevan a cabo en plataformas espaciales (estaciones espaciales) donde existen condiciones de baja gravedad. En otro aspecto, el ensamblaje asistido por campo eléctrico en condiciones de baja gravedad puede llevarse a cabo sin necesidad de un entorno fluido, usando campos eléctricos controlados para transportar y manipular objetos que tienen una carga electrostática.

#### PROCEDIMIENTOS CLAVE PARA AUTOENSAMBLAJE DE DISPOSITIVO COMPONENTE A BASE DE ADN

15 Cuatro técnicas son importantes para el procedimiento de automontaje de dispositivo componente a base de ADN. Estos son la síntesis de polímero de ADN, la química de fijación de ADN, la hibridación selectiva de ADN y el crecimiento epitaxial de dispositivos y películas finas semiconductoras. En las siguientes secciones se proporcionan breves resúmenes de estas técnicas.

#### Síntesis y derivatización de ADN

20 La síntesis de las secuencias de oligómero o polímero de ADN, su purificación y su derivatización con los grupos de cromóforo y fijación apropiados puede llevarse a cabo de la siguiente manera preferida. Las secuencias de ADN se sintetizan usando un sintetizador de ADN automatizado y reactivos y procedimientos de química de fosforamida, usando procedimientos bien conocidos. Los polímeros de ADN (polinucleótidos, oligonucleótidos, oligómeros) pueden tener grupos amina primarios incorporados en sitios de unión química para reacciones de funcionalización o fijación posteriores. Estos grupos amina primarios pueden incorporarse en ubicaciones precisas en la estructura del ADN, según la necesidad para esa secuencia particular. Las secuencias de fijación también pueden contener un grupo de ribonucleótido terminal para reacciones de acoplamiento en superficie posteriores. Las secuencias, incluyendo oligómeros modificados con amino, pueden purificarse mediante electroforesis en gel preparativa (PAGE) o cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC). Las secuencias de fijación con grupos amino terminales pueden diseñarse para la unión covalente a características metalizadas de oro, plata o aluminio o a pequeñas áreas en las que está presente dióxido de silicio. Estas secuencias pueden derivatizarse adicionalmente con un reactivo de tiolación denominado succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato (SPDP). Este reactivo particular produce una secuencia con un grupo sulfhidrilo terminal que puede usarse para la fijación posterior a superficies de metal. Otras secuencias de fijación que contienen un grupo terminal de ribonucleótido pueden convertirse en un derivado de dialdehído mediante una reacción de base de Schiffs. Estas secuencias de fijación pueden acoplarse entonces a superficies de dióxido de silicio aminopropiladas. Las secuencias específicas diseñadas para repuestas de transferencia fotónica o electrónica pueden funcionalizarse con sus cromóforo, fluoróforo o grupos de transferencia apropiados. Muchos de estos grupos están disponibles listos para usar como reactivos activados que se acoplan fácilmente con los sitios de unión química descritos anteriormente para formar derivados estables.

#### Fijación de ADN a soportes sólidos y preparación de materiales de sustrato huésped

45 Esta etapa implica el acoplamiento covalente de las secuencias de fijación a materiales de soporte sólidos. En el área general de la fijación de ADN a materiales sólidos, las secuencias se han unido covalentemente a varios materiales que incluyen: (i) Vidrio ( $\text{SiO}_2$ ), (ii) silicio (Si), (iii) metales (oro, plata, aluminio), y (iv) películas de Langmuir-Blodgett (LB). Las estructuras de vidrio, silicio y aluminio se han preparado de la siguiente forma. El vidrio y el silicio ( $\text{SiO}_2$ ) se tratan en primer lugar con disolución de hidróxido de sodio diluido y disolución de fluoruro de hidrógeno diluido con aluminio. Los materiales se derivatizan entonces para el acoplamiento covalente con las secuencias de fijación mediante tratamiento con 3-aminopropiltrióxido de silano (APS). Esto se lleva a cabo sometiendo a reflujo los materiales durante 2-5 minutos en una disolución de APS/tolueno al 10%. Tras el tratamiento con APS, los materiales se lavan una vez con tolueno, luego con metanol y finalmente se secan durante 1 hora a  $100^\circ\text{C}$ . La fijación a los materiales derivatizados con APS se lleva a cabo mediante la reacción con los oligómeros de fijación derivatizados con dialdehído específicos (véase la figura 4) durante 1-2 horas en tampón fosfato de sodio 0,1 M (pH 7,5). Además, puede llevarse a cabo la fijación a características orgánicas y a metal (oro, plata, aluminio).

55 Para delinear las zonas en las que tendrá lugar el injerto de los dispositivos de especialidad, puede llevarse a cabo un procedimiento de fijación selectiva para el polímero de ADN complementario. La fijación selectiva puede realizarse usando la selectividad inherente de las secuencias de ADN, químicas de fijación selectiva, o mediante transporte electroforético dirigido. Alternativamente, tras la fijación, pueden destruirse las cadenas de ADN en regiones no deseadas mediante radiación UV. Este enfoque es útil sólo cuando es necesario el autoensamblaje de un grupo de dispositivos. Este enfoque descartaría en el funcionamiento normal procedimientos de fijación de ADN



posteriores y no permitirá el autoensamblaje de varios grupos de dispositivos de especialidad. La química de fijación depende fuertemente de los materiales usados a los que pueden fijarse los polímeros de ADN.

Por ejemplo, para fijar ADN a pastillas de aluminio sobre un chip de silicio recubierto con una capa de vidrio protectora, las regiones de aluminio se activan sumergiendo la muestra durante un corto periodo de tiempo en una disolución de HF tamponada diluida. El resultado final de este procedimiento es que sólo algunas cadenas de ADN se fijan a la capa de vidrio protectora, mientras que las pastillas de aluminio expuestas son sumamente reactivas al ADN. Esta selectividad del material es una forma conveniente y general de fijar ADN a las regiones deseadas. Cuando la selectividad del material se combina con inactivación dirigida por UV y transporte electroforético, esto permite que se lleven a cabo procedimientos de fijación repetibles de manera secuencial.

Considérese el autoensamblaje simultáneo de varios tipos de dispositivos de especialidad. Es necesario agrupar las pastillas receptoras según el dispositivo al que han de acoplarse. En este caso, es necesario recubrir cada grupo de pastillas con una secuencia de ADN específica complementaria a la secuencia de ADN fijada al dispositivo de especialidad al que se uniría. Con el fin de "programar previamente" las pastillas receptoras, cada secuencia de ADN se fija secuencialmente a las pastillas apropiadas. Esto puede lograrse fácilmente usando el procedimiento de transporte electroforético y aplicando un potencial negativo a las pastillas en las que no se desea la fijación de ADN. Simultáneamente, puede aplicarse un voltaje positivo para mejorar la fijación a las ubicaciones deseadas. Alternativamente, puede usarse campo eléctrico inducido ópticamente para hacer migrar las cadenas de ADN a las ubicaciones deseadas. Para un segundo conjunto de fijación de secuencias de ADN, se repite el procedimiento. Debe señalarse que cuando sólo es necesario autoensamblar un tipo de dispositivo sobre el sustrato huésped, es suficiente sólo con el uso de la selectividad del material de la química de fijación de ADN. Se llevaría a cabo la radiación UV de las regiones en las que no se desea la hibridación de ADN.

#### Preparación de dispositivo componente y crecimiento epitaxial

Otra etapa clave para el procedimiento de autoensamblaje es la preparación de dispositivos componentes a submicroescala microescala para la fijación de ADN, su manejo durante el procedimiento de fijación, y su liberación final en la disolución antes de la hibridación. El proceso de crecimiento epitaxial (ELO) puede mejorar sustancialmente estos aspectos de esta técnica. Películas epitaxiales en el intervalo de espesor de 20 nm a 10 µm se han separado de sus sustratos de crecimiento, se han manejado y se han manipulado. Por ejemplo, usando esta técnica, películas finas semiconductoras III-V se han unido directamente a sustratos foráneos, tales como obleas de silicio procesadas. Antes del crecimiento, pueden fabricarse diversos dispositivos sobre las películas mientras que están todavía sobre sus sustratos madre. La primera etapa en la técnica de autoensamblaje es la preparación de dispositivos fotónicos que van a injertarse. La figura 5 describe un flujo de procedimiento preferido para esta etapa de preparación. Los dispositivos fotónicos se fabrican de una manera convencional sobre sus sustratos madre sobre una capa de sacrificio tal como requiere el procedimiento de ELO. Entonces se deposita una capa de recubrimiento adecuada sobre estos dispositivos. Controlando las características del material depositado con respecto a los materiales del dispositivo, puede controlarse el comportamiento de los dispositivos una vez liberado en la solución salina. Por ejemplo, controlando las propiedades del material de recubrimiento puede controlarse la dirección de los dispositivos en la disolución. Se hace girar una película gruesa de poliamida para proporcionar un soporte físico para los dispositivos tras el procedimiento de ELO. El procedimiento de ELO se lleva a cabo y los dispositivos de película fina se separan de sus sustratos madres. Mediante el uso de ataque químico con plasma, se rebaja la membrana de soporte de poliamida en zonas sin dispositivos. Si es necesario, puede depositarse una capa de metal para garantizar buenos contactos eléctricos con los dispositivos fotónicos. Entonces se lleva a cabo el procedimiento de fijación de ADN y se une covalentemente una secuencia de ADN específica sobre todas las superficies de metal. Irradiando la superficie frontal con una luz UV, los dispositivos fotónicos se usan como una máscara autoalineada permitiendo la exposición de las zonas de poliamida recubiertas con polímero de ADN. En estas zonas, los polímeros de ADN reaccionan a una forma que no es adecuada para hibridación adicional. Mediante el uso de un disolvente, puede eliminarse entonces la poliamida y los dispositivos pueden liberarse en la solución salina usada para los procesos de hibridación adicionales.

#### Técnicas de hibridación selectiva de ADN

Una vez que el sustrato huésped se ha programado previamente y que los dispositivos componentes se han liberado en la disolución, puede tener lugar el procedimiento de autoensamblaje. Son aplicables dos enfoques diferentes para la hibridación: (1) hibridación convencional y (2) hibridación activa usando un campo eléctrico.

Para el proceso de hibridación convencional, todos los dispositivos pueden liberarse simultáneamente en la disolución. Agitando suavemente los dispositivos en la disolución a la fuerza iónica y temperatura en condiciones de rigurosidad de hibridación apropiadas, tiene lugar la hibridación de las cadenas de ADN complementarias cuando entran en contacto pares dispositivo-receptor apropiados. La probabilidad de que tenga lugar la hibridación puede relacionarse directamente con la probabilidad de que entren en contacto los pares dispositivo-pastilla huésped apropiados. Puesto que la distribución de probabilidad es lo más posiblemente al azar, este procedimiento puede durar más tiempo para lograr rendimientos de hibridación razonables en grandes áreas superficiales a menos que la disolución se sature con los dispositivos. Con el fin de mejorar la exactitud de alineación y selectividad pueden llevarse a cabo varios ciclos de calentamiento y enfriamiento controlados durante el proceso de hibridación. Durante

el ciclo de calor, los componentes débilmente hibridados se disocian para aumentar las posibilidad de formar uniones más fuertes.

5 Para la hibridación activa o electrónica, se usa la propia placa base u otro dispositivo de fabricación de disposición de electrodos para producir campos eléctricos localizados que atraen y concentran dispositivos componentes seleccionados en ubicaciones seleccionadas. Para este proceso, la placa base o dispositivo de fabricación tiene sitios que pueden usarse como un electrodo. Se aplica un potencial a través de la disolución entre electrodos auxiliares y sitios de receptor seleccionados. Los sitios de receptor desviados opuestos (+) a la carga neta (-) en los dispositivos seleccionados, afectan ahora al transporte electroforético y a la concentración de estos dispositivos aumentando de ese modo la tasa de de hibridación y unión. Estos sitios pueden conectarse o desconectarse selectivamente usando direccionamiento electrónico o fotónico. Puede aplicarse un campo eléctrico de CA desviada o CC pulsada a una frecuencia adecuada para eliminar el efecto de pantalla de los tipos de dispositivo no deseados.

10 El efecto del campo eléctrico también puede usarse de una manera protectora. En este caso, las pastillas receptoras se desvían ahora igual (-) que la carga neta (-) en los dispositivos. Los dispositivos se repelen entonces de estas regiones e interaccionan o se unen sólo a aquellas ubicaciones que tienen la carga opuesta (+) o son neutras. Puede usarse transporte de campo eléctrico activo para llevar a cabo direccionamiento de multiplexado y de múltiples etapas de estructuras y dispositivos componentes a cualquier ubicación sobre la disposición de placas base.

20 Otra consideración importante durante la hibridación es la exactitud de la alineación de los dispositivos fotónicos sobre la placa base o el sustrato huésped. Se supone en los dispositivos fotónicos cilíndricos que la rotación no varía. En este caso, si el diámetro del dispositivo y la pastilla huésped es  $d$ , puede lograrse en primer lugar una exactitud de alineación de  $d/2$  con el proceso de hibridación natural antes del proceso de secado. Los dispositivos que están mal alineados con una desalineación de más de  $d/2$  no formarán una unión fuerte durante el proceso de hibridación y no se mantendrán en su sitio durante los ciclos de calentamiento y enfriamiento en el proceso de hibridación. Una mejor orientación y exactitud de alineación son posibles cuando se usa hibridación de campo eléctrico activo. Una vez que los sustratos se retiran de la disolución, la tensión superficial aumentada durante el proceso de secado podría mejorar adicionalmente la exactitud de la alineación.

#### Unión metalúrgica

30 Tras el proceso de hibridación, los dispositivos de especialidad se mantienen en sus lugares apropiados mediante la formación de la estructura de ADN bicatenario que tiene una fuerza de unión muy alta. Todo el ensamblaje se limpia entonces enjuagando y luego secando. La fuerza de unión del ADN permanece en el estado sólido y sirve para mantener los dispositivos en su sitio. En este punto del procedimiento, no hay sin embargo contacto eléctrico entre el sustrato huésped y los dispositivos fotónicos. Un método para lograr una unión metalúrgica que muestre un contacto óhmico entre el sustrato huésped y los dispositivos fotónicos es usar materiales conductores en las pastillas y dispositivos que pueden unirse entre sí eutécticamente a bajas temperaturas. Un segundo método es usar metales con bajas temperaturas de fusión como soldadura o indio bajo una capa de metal que es activa para la fijación del ADN. Mientras que los dispositivos fotónicos se mantienen en su sitio mediante uniones de ADN, la aplicación de calor dará como resultado la formación de una unión metalúrgica. El polímero de ADN se disgregará dentro de la unión pero sólo puede contribuir a un aumento de la resistencia de contacto dependiendo del factor de carga de ADN inicial usado.

#### Desarrollo de disposiciones de emisor autoensambladas

40 Como ejemplo de la utilidad de estas invenciones, pueden formarse ventajosamente disposiciones de emisor. Las secuencias de polímero de ADN específicas pueden fijarse covalentemente a diodos emisores de luz (LED) semiconductores y las secuencias de ADN complementarias pueden fijarse a pastillas receptoras sobre el sustrato de silicio huésped. Pueden usarse técnicas de modelización de UV/ADN para la activación/inactivación selectivas del ADN sobre las superficies recubiertas. Todos los materiales y estructuras de prueba derivatizadas de ADN se someterán entonces a prueba para determinar la capacidad de hibridación selectiva usando sondas de ADN fluorescentes complementarias. Dispositivos de prueba de LED derivatizados con secuencias de ADN específicas pueden hibridarse con sustratos de prueba derivatizados con secuencias de ADN complementarias.

#### Desarrollo de estructuras de banda prohibida fotónica autoensambladas

50 Pueden formarse cristales fotónicos usando la técnica de autoensamblaje de ADN. Las estructuras son estructuras de red cristalina periódica artificial en disposiciones bi o tridimensionales y están compuestas de elementos de dimensiones, densidad y separaciones apropiadas. Tales estructuras dan como resultado la modificación de la densidad fotónica de estados y una separación en la dispersión de la onda electromagnética. De hecho, se han demostrado estructuras de banda prohibida fotónica que operan a longitudes de onda ópticas específicas. Las posibles aplicaciones de los materiales de banda prohibida fotónica incluyen la adaptación de la emisión espontánea de un láser para lograr tratamiento por láser de umbral ultrabajo, estructuras de guiado de onda mejoradas sin pérdida de radiación, moduladores ópticos novedosos, etc.

Las diversas secuencias de polímero de ADN (oligonucleótido) descritas anteriormente, en el intervalo de tamaño de 20-mero a 50-mero, pueden sintetizarse en sintetizadores de ADN automatizados usando química de fosoramidita. Generalmente se requieren secuencias de ADN más largas para unir objetos más grandes a superficies porque la fuerza de unión debe ser suficiente para superar fuerzas (por ejemplo, fuerzas de cizallamiento) que tienden a retirar el objeto. Pueden construirse secuencias de ADN más largas (> 50 meros) usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de ADN pueden derivatizarse adicionalmente con grupos funcionales apropiados (aminas, tioles, aldehídos, fluoróforos, etc.). Todas las secuencias pueden purificarse o bien mediante electroforesis en gel PAGE o bien mediante HPLC. Tras la purificación, todas las secuencias pueden comprobarse en geles de PAGE analíticos para determinar su pureza, y luego someterse a prueba para determinar la especificidad mediante análisis de hibridación.

Pueden usarse varias secuencias de ADN para desarrollar y someter a pruebas químicas adicionales para la fijación covalente a diversas nanoesferas a base de polímeros, semiconductores, y otros sustratos de material (vidrio, oro, óxido de indio y estaño, etc.). Las químicas de fijación adicionales proporcionan más opciones y flexibilidad para la selectividad de la fijación para diferentes materiales semiconductores.

- 5 Las secuencias de polímero de ADN específicas pueden fijarse covalentemente a estructuras de prueba de semiconductor y las secuencias de ADN complementarias a materiales de sustrato de prueba (placa base). Pueden usarse técnicas de modelización de UV/ADN para la activación/inactivación selectivas del ADN sobre las superficies recubiertas. Todos los materiales y estructuras de prueba derivatizadas de ADN se someterán entonces a prueba para determinar la capacidad de hibridación selectiva usando sondas de ADN fluorescentes complementarias.
- 10 Estructuras de prueba semiconductoras, nanoesferas y nanopartículas derivatizadas con secuencias de ADN específicas se hibridarán ahora usando tanto técnicas convencionales (temperatura, sal y agentes caotrópicos) como electrónicas (electroforéticas) con los sustratos de prueba (placas base) derivatizados con secuencias de ADN complementarias. Las técnicas de hibridación pueden optimizarse para la mayor selectividad y la menor cantidad de unión no específica.

#### 15 Fabricación de una disposición de LED

Las secuencias de polímero de ADN específicas pueden fijarse covalentemente a dispositivos componentes de diodo emisor de luz (LED) semiconductor y las secuencias de ADN complementarias a materiales de placa base. Pueden usarse técnicas de modelización de UV/ADN para la activación/inactivación selectivas de ADN sobre las superficies recubiertas. Los dispositivos componentes de LED derivatizados con secuencias de ADN específicas se hibridan entonces a sustratos de prueba (placas base) derivatizados con secuencias de ADN complementarias.

- 20

#### Fabricación de autoensamblaje de una estructura cristalina fotónica

Pueden incorporarse múltiples identidades de polímero de ADN específicas en nanopartículas o nanoesferas para el autoensamblaje alrededor de dispositivos de prueba emisores ubicados sobre materiales de placa base. Pueden usarse técnicas de modelización de UV/ADN para la activación/inactivación selectivas de ADN sobre las superficies recubiertas. Las nanopartículas derivatizadas con secuencias de ADN específicas hibridarán ahora con los dispositivos de prueba emisores ubicados sobre los sustratos (placas base) derivatizados con polímeros de ADN complementarios.

- 25

#### ASPECTOS ADICIONALES DEL AUTOENSAMBLAJE

También se dan a conocer en el presente documento medios para ensamblar dispositivos de especialidad en paralelo y a lo largo de grandes áreas (hasta varios metros de lado) usando una técnica de "autoensamblaje". En este enfoque, cada dispositivo que va a injertarse "conoce" de algún modo dónde está destinado a situarse sobre la placa base. Estos medios se refieren a una nueva técnica de integración basada en principios de autoensamblaje programables encontrados en sistemas biológicos. Esta nueva técnica elimina la necesidad de conservación de la dimensión durante el proceso de injerto. El objetivo es demostrar el autoensamblaje de microestructuras/nanoestructuras sobre silicio usando polímeros de ADN (ácido desoxirribonucleico) como "adhesivos selectivos", desarrollando así técnicas para integrar estas estructuras escasamente sobre placas base de área grande. Esto va unido a dispositivos de alta precisión, a bajo coste, realizados de diferentes materiales con diferentes densidades reales tal como se muestra en la figura 10. Este enfoque se basa en los principios de autoensamblaje programable encontrados en todos los sistemas biológicos, y usa química de ADN sintética bien conocida como el procedimiento que permite su producción. Estas técnicas incluyen: 1) retirar los dispositivos de especialidad de sus sustratos madre usando el proceso de crecimiento epitaxial, 2) fijar las secuencias de polímero de ADN selectivas sobre los dispositivos de especialidad usando química de fijación de ADN especialmente desarrollada en la empresa, 3) fijar selectivamente secuencias de polímero de ADN complementarias a ubicaciones apropiadas sobre el sustrato de placa base, y 4) llevar a cabo autoensamblaje usando hibridación de las cadenas de ADN complementarias. Esto usa secuencias de polímero de ADN como adhesivo inteligente y muy selectivo para fijar dispositivos de especialidad de microtamaño/natotamaño para designar áreas sobre una placa base (véase la figura 11).

- 30
- 35
- 40
- 45

Hibridación de ADN selectiva y técnicas de transporte por campo eléctrico

Las técnicas para la hibridación de secuencias de ADN a secuencias de ADN complementarias fijadas a materiales de soporte sólidos se conocen bien y se usan en muchas aplicaciones biotecnológicas, de biología molecular y de diagnóstico clínico. En general, la reacción de hibridación se lleva a cabo en disoluciones acuosas que contienen sales electrolíticas tampón apropiadas (por ejemplo, cloruro de sodio, fosfato de sodio). La temperatura es un parámetro importante para controlar la rigurosidad (especificidad) y la velocidad de las reacciones de hibridación. Existen técnicas para la hibridación de secuencias de ADN a materiales semiconductores. La primera es un método litográfico con UV que permite la impresión o modelización de la de hibridación de ADN sobre materiales de soporte sólidos tales como dióxido de silicio y diversos metales. La segunda es un a método para transportar electroforéticamente ADN-nanoestructuras (nanoestructuras a las que se fijan secuencias de ADN específicas) a ubicaciones seleccionadas sobre materiales de sustrato. La técnica para la litografía con UV con ADN implica recubrir primero un material de sustrato con una capa molecular de secuencias de polímero de ADN de fijación específicas. Puede usarse una máscara apropiada para imprimir un modelo en la capa de fijación del ADN mediante la exposición a radiación UV (300 nm) durante varios segundos. El ADN en la zona sobre el sustrato expuesto a luz UV se vuelve inactivo a la hibridación con su secuencia de ADN complementaria, es decir, no puede formar la estructura bicatenaria. La figura 7 muestra que ADN fluorescente sobre una estructura de silicio se modelizó con líneas de 10 micrómetros usando un modelo de cuadrícula de microscopio electrónico. Tras la modelización por UV el material se hibrida con una sonda de ADN marcada fluorescente complementaria y se examina mediante microscopía epifluorescente. El análisis de la imagen fluorescente muestra donde ha hibridado la sonda complementaria (fluorescente), y donde no se ha producido la hibridación (sin fluorescencia). Además de los procedimientos de tipo fotolitográfico con UV basados en ADN, otros procedimientos basados en campo eléctrico permiten que nanoesferas fluorescentes cargadas y derivarizadas con ADN se transporten electroforéticamente y se depositen en ubicaciones microscópicas selectivas sobre soportes sólidos. El aparato y el método básicos para esta tecnología se muestran en la figura 12. Pueden suspenderse estructuras a microescala o submicroescala de ADN cargado negativamente en disoluciones acuosas y transportarse a través de un campo eléctrico (electroforesis en disoluciones) a ubicaciones microscópicas que están desviadas positivamente, con respecto a otras ubicaciones que están desviadas negativamente. Ésta es una técnica particularmente importante porque proporciona un mecanismo para dirigir el transporte de dispositivos marcados específicamente a ubicaciones específicas sobre el material de sustrato.

Preparación de estructura a microescala/nanoescala

La primera etapa en la técnica de autoensamblaje es la preparación de los dispositivos de especialidad para injertarse. En este caso, los dispositivos de especialidad se fabrican de una forma convencional sobre sus sustratos madre sobre una capa de sacrificio tal como requiere el procedimiento de ELO. Una capa de recubrimiento adecuada se deposita entonces sobre estos dispositivos para garantizar que tienen un movimiento de tipo Browniano en la solución salina. Controlando las características del material depositado con respecto a los materiales del dispositivo, puede controlarse el comportamiento de los dispositivos una vez liberados en la solución salina. Por ejemplo, controlando las propiedades del material de recubrimiento se podría controlar la dirección de los dispositivos en la disolución. Una vez recubiertos los dispositivos, puede hacerse girar una película gruesa de poliamida para proporcionar un soporte físico para los dispositivos tras el procedimiento de ELO. El procedimiento de ELO puede llevarse a cabo y los dispositivos de película fina pueden separarse de sus sustratos madre. Mediante el uso de ataque químico con plasma, se rebaja la película de poliamida para proporcionar suficientes etapas para evitar que la capa de metal sea continua. Entonces se lleva a cabo el procedimiento de fijación de ADN y puede unirse covalentemente una secuencia de ADN específica sobre todas las superficies de metal. Irradiando con una luz UV desde la superficie frontal de los dispositivos, las zonas de ADN que se exponen y no se protegen pueden destruirse o ponerse en una forma que no es adecuada para la hibridación adicional. Mediante el uso de un disolvente apropiado, se eliminará entonces la poliamida y los dispositivos pueden liberarse en la solución salina usada para los procesos de hibridación adicionales.

Preparación del sustrato de la placa base

Para delinear las zonas en las que tendrá lugar el injerto de los dispositivos de especialidad, debe llevarse a cabo un procedimiento de fijación selectiva para el polímero de ADN complementario. La fijación selectiva puede realizarse usando la selectividad inherente de las secuencias de ADN, químicas de fijación selectiva, o mediante transporte electroforético dirigido. Alternativamente, tras la fijación, pueden destruirse las cadenas de ADN en regiones no deseadas mediante radiación UV. Este enfoque es útil sólo cuando es necesario el autoensamblaje de un grupo de dispositivos.

Tal como se ha descrito en secciones anteriores, la química de fijación de ADN depende fuertemente de los materiales usados a los que pueden fijarse los polímeros de ADN. Por ejemplo, para fijar ADN a pastillas de aluminio sobre un chip de silicio recubierto con una capa protectora de vidrio, se activan en primer lugar las regiones de aluminio sumergiendo la muestra durante un corto periodo de tiempo en una disolución de HF tamponada diluida. El resultado final de este procedimiento es que sólo algunas cadenas de ADN se fijan a la capa protectora de vidrio mientras que las pastillas de aluminio expuestas son altamente reactivas al ADN. Esta selectividad del material es una forma conveniente y general de fijar ADN a las regiones deseadas. Cuando la selectividad del material se

combina con inactivación dirigida por UV y proceso de transporte electroforético, esto permite que se lleven a cabo procedimientos de fijación repetibles de manera secuencial. Considérese el autoensamblaje simultáneo de varios tipos de dispositivos de especialidad. Es necesario agrupar entonces las pastillas según el dispositivo al que han de acoplarse. En este caso, es necesario recubrir cada grupo de pastillas con una secuencia de ADN específica complementaria a la secuencia de ADN fijada al dispositivo de especialidad al que se uniría. Con el fin de “programar previamente” las pastillas de la placa base, cada secuencia de ADN puede fijarse secuencialmente a las pastillas apropiadas. Esto puede lograrse fácilmente usando el procedimiento de electroforesis y aplicando un potencial negativo a las pastillas en las que no se desea la fijación de ADN. Simultáneamente, puede aplicarse un voltaje positivo para mejorar la fijación a las ubicaciones deseadas. Para un segundo conjunto de fijación de secuencias de ADN, puede repetirse el procedimiento con un conjunto diferente de voltajes de programación. Por tanto, cuando es necesario llevar a cabo el autoensamblaje de múltiples tipos de dispositivos simultáneamente, las pastillas que alojan la placa base pueden programarse previamente aplicando un conjunto apropiado de potenciales positivos y negativos a las pastillas. Cuando sólo es necesario autoensamblar un tipo de dispositivo sobre la placa base, es suficiente con el uso de la selectividad del material de la química de fijación de ADN.

15 Polímeros de ADN específicos: un adhesivo selectivo

Una vez programada previamente la placa base y liberados los dispositivos de especialidad y están en movimiento libre en el baño de solución salina, puede tener lugar el proceso de autoensamblaje. A la temperatura de rigurosidad (hibridación) apropiada, y agitando suavemente los dispositivos en la disolución, puede permitirse que tenga lugar la hibridación de cadenas de ADN complementarias a medida que los pares de dispositivo-pastilla apropiados entran en contacto (véase la figura 13). Para lograr este proceso pueden investigarse varios métodos diferentes.

20 Hibridación convencional y electrónica

En estos métodos pueden liberarse todos los dispositivos simultáneamente en la disolución, y la probabilidad de que tenga lugar un proceso de hibridación puede relacionarse directamente con la probabilidad de que los pares de dispositivo-pastilla apropiados entren en contacto. En suposiciones muy simplificadas, la probabilidad de una hibridación  $P_h$  puede relacionarse aproximadamente con la razón del área de pastilla disponible total  $A_p$  con respecto al área de placa base  $A_{mb}$

$$P_h = NA_p/A_{mb}$$

donde N es la densidad real de uno de los grupos de dispositivos de especialidad en la disolución. Dado que se espera que la distribución de probabilidad sea al azar, este proceso puede tardar mucho tiempo en lograr rendimientos de hibridación razonables. Alternativamente puede requerir que se sature la disolución con los dispositivos de especialidad. Esto puede aumentar el coste del proceso y limitar el número de tipos de dispositivos de especialidad que pueden autoensamblarse. Con el fin de mejorar la selectividad y precisión de alineación se llevarán a cabo varios ciclos de calentamiento y enfriamiento durante el proceso de hibridación. Durante el ciclo de calentamiento, pueden disociarse componentes poco hibridados para aumentar las posibilidades de formar uniones más fuertes.

35 Proceso de crecimiento epitaxial

Una parte clave del proceso de autoensamblaje es la preparación de los dispositivos a micro/nanoescala para la fijación de ADN, su manipulación durante la fijación y finalmente su liberación a la solución salina antes de la hibridación. El enfoque de ELO más popular es emplear la selectividad de ácido HF diluido sobre la serie AlGaAs de aleaciones. Las aleaciones ricas en aluminio graban a una velocidad de aproximadamente 1 mm/h, mientras que la velocidad de grabado de aleaciones ricas en galio es casi indetectable, inferior a 0,1 nm/h. Se disuelve una capa intermedia de AlAs, permitiendo que las capas epitaxiales superiores simplemente se alejen flotando del sustrato. También se han usado otros métodos de separación, incluyendo escisión mecánica (CLEFT), y desgaste mediante grabado del sustrato total hasta una capa de detención del grabado. Se han separado películas epitaxiales con espesores en el intervalo de entre 20 nm y 10 mm de sus sustratos de crecimiento, se han manejado y manipulado.

Por ejemplo, usando esta técnica se han unido directamente películas semiconductoras III-V finas a sustratos foráneos, tales como obleas de silicio procesadas. La flexibilidad mecánica de las películas de ELO permite una conformación perfecta de las películas a la topografía del sustrato, lo que crea una unión fuerte y completa. Entonces la técnica de ELO produce una película fina epitaxial de tipo monolítico sobre un sustrato diseñado por ingeniería. Antes del crecimiento, pueden fabricarse diversos dispositivos sobre las películas mientras todavía están sobre sus sustratos base. La técnica de ELO se encuentra en algún punto intermedio entre un enfoque híbrido, tal como montaje por protuberancia de soldadura *flip-chip*, y un enfoque completamente monolítico, tal como heteroepitaxia directa; sin embargo, combina las ventajas de ambos. ELO es una auténtica tecnología de película fina, permitiendo cableado de metal de película fina que pasa hacia delante y hacia atrás sobre el borde de una película III-V fina y sobre un sustrato de microchip de silicio. Al mismo tiempo, la película fina se hace crecer de manera que corresponde con la red y de manera esencialmente homoepitaxial. La calidad del material, de la mayor importancia para dispositivos portadores minoritarios tales como emisores de luz, nunca se ve comprometida. Las

ventajas de la tecnología de ELO con respecto a la tecnología de *flip-chip* híbrida incluyen una baja capacitancia de empaquetamiento y una alta densidad de empaquetamiento. Para microcircuitos de alta velocidad, la capacitancia del cableado debe ser muy baja. La penalización no es simplemente la carga de disipación de energía añadida. Dado que la resistencia en serie de interconexiones de metal no es despreciable, la constante de tiempo RC actuará en último lugar para limitar la velocidad de microcircuitos optoelectrónicos independientemente de los problemas de disipación de energía, por muy graves que sean. La densidad de empaquetamiento definitiva que puede lograrse se encuentra en cierta medida a escala con respecto a la dimensión de trabajo de las tecnologías. Por tanto, ELO puede ofrecer más en este aspecto que la técnica de protuberancia de soldadura.

El injerto de películas de ELO sobre microcircuitos de silicio procesados requiere la consideración de rugosidad a escala ultrafina de las superficies de óxido depositadas del microchip. La rugosidad de superficie interfiere con la calidad de las uniones de Van der Waals o metalúrgicas.

#### Hibridación secuencial en campo eléctrico de CC

Para aumentar la probabilidad de hibridación, un segundo método es introducir cada grupo de dispositivos por separado y confinar los dispositivos de especialidad dentro de regiones cerca de las pastillas desviadas positivamente. Este confinamiento puede realizarse bajo la influencia de un campo eléctrico de CC aplicando un voltaje positiva adecuada a las pastillas. Entonces puede observarse el efecto del campo eléctrico como que aumenta la razón de las áreas, o aumenta de manera equivalente la densidad de dispositivos,  $N$ , en la ecuación anterior. Sin embargo, en este caso cada grupo de dispositivos debe introducirse secuencialmente, de modo que los grupos de dispositivos no deseados no eviten mediante apantallamiento que los dispositivos correctos alcancen la pastilla.

#### Hibridación paralela en un campo eléctrico de CA

La desventaja de la hibridación secuencial es que aumenta el coste de fabricación ya que se aumentan los tipos de dispositivos de especialidad. Un método alternativo es introducir todos los tipos de dispositivos simultáneamente en la disolución, aplicar un voltaje de CC inicial para crear una distribución de los dispositivos alrededor de cada pastilla, y después aplicar un voltaje de CA a una frecuencia adecuada para eliminar el efecto de apantallamiento de los tipos de dispositivos no deseados. El efecto del campo de CA puede considerarse como un mecanismo de agitación más fuerte.

#### Uniones metalúrgicas

Tras el proceso de hibridación los dispositivos de especialidad se sujetan en sus lugares apropiados mediante la formación de la estructura de ADN bicatenaria que tiene una fuerza de unión muy alta. Entonces se limpia el conjunto entero mediante aclarado y luego se seca. En este punto no hay ningún contacto eléctrico entre la placa base y los dispositivos de especialidad. La fuerza de unión de ADN permanece en el estado sólido y sirve para mantener los dispositivos en su sitio. Un método para lograr una unión metalúrgica con contacto óhmico es usar materiales conductores sobre las pastillas y los dispositivos que pueden unirse juntos de manera eutéctica a bajas temperaturas. Un segundo método es usar metales con bajas temperaturas de fusión tales como soldadura o indio bajo una capa metálica que es activa para la fijación de ADN. En este caso las protuberancias deben realizarse de dimensiones nanométricas. Mientras se sujeta el dispositivo en su sitio mediante las uniones de ADN, en ambos casos la aplicación de calor dará como resultado la formación de una unión metalúrgica y un contacto óhmico. El polímero de ADN permanecerá dentro de la unión pero sólo puede contribuir a una resistencia de contacto aumentada dependiendo del factor de carga de ADN inicial usado. La figura 14 muestra el proceso descrito anteriormente.

#### Orientación y alimentación de los dispositivos de especialidad

Una de las cuestiones críticas que se necesita tratar en el enfoque de autoensamblaje es la precisión con la que pueden alinearse los dispositivos de especialidad a las pastillas en la placa base. En primer lugar se supondrá que los dispositivos de especialidad tienen una base circular de manera que el proceso es invariable con respecto a la rotación. En este caso, se espera que si el diámetro de la pastilla es  $d$ , puede lograrse una precisión de alineación de  $d/2$  con el proceso de unión de ADN. Los dispositivos que estén alineados erróneamente con una alineación errónea de más de  $d/2$  no formarán una unión fuerte durante el proceso de hibridación y no se sujetarán en su sitio durante los ciclos de calentamiento y enfriamiento del proceso de hibridación. Además, si se emplea la tecnología de nanoprotuberancia expuesta en la sección anterior, tras el ciclo de alta temperatura para formar las uniones metalúrgicas, los dispositivos pueden autoalinearse a las pastillas de una manera similar a con la tecnología de C4 usada para la unión de *flip-chip*.

Una cuestión más difícil surge si el dispositivo de especialidad no tiene una base simétrica circular y se necesita colocarlo con una determinada orientación sobre las pastillas. Pueden usarse dos enfoques diferentes para la unión con la orientación apropiada. Como primer enfoque, se usan capas de dióxido de silicio con patrones apropiados para enmascarar físicamente dispositivos de especialidad con las orientaciones erróneas tal como se muestra en la figura 15. Los dispositivos sólo se ajustarán sobre las pastillas si presentan la orientación correcta. Otro enfoque para orientar el dispositivo es usar fuerzas de Coulomb antes de la hibridación de ADN. Mediante la implantación de

iones, o exposición a litografía por haz de electrones, puede realizarse una acumulación de cargas de signo opuesto en determinadas ubicaciones sobre las pastillas y sobre los dispositivos. Estos patrones de cargas guían a los dispositivos a sus orientaciones apropiadas. Tal como puede observarse en la figura 15, ambos enfoques pueden usarse juntos para proporcionar una unión de ADN con la orientación apropiada de los dispositivos de especialidad.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Método para el transporte de un dispositivo microelectrónico o micromecánico que comprende las etapas de:
  - proporcionar una plataforma de ensamblaje plana que tiene al menos un electrodo objetivo,
  - proporcionar un primer dispositivo microelectrónico o micromecánico y un medio fluido en contacto con la plataforma de ensamblaje plana, y
  - colocar el dispositivo en relación con la plataforma de ensamblaje plana mediante la acción de al menos una fuerza electroosmótica a lo largo de la plataforma de ensamblaje plana sobre el dispositivo.
2. Método según la reivindicación 1, en el que el método comprende además la etapa de fijar el dispositivo a la plataforma de ensamblaje plana.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que el campo eléctrico comprende además fuerzas electrostáticas, electroforéticas y dielectroforéticas.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la fuerza electroosmótica se genera al menos en parte por el electrodo objetivo.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la plataforma de ensamblaje plana está dotada además de un electrodo de accionamiento.
6. Método según la reivindicación 5, en el que el electrodo de accionamiento se proporciona próximo al electrodo objetivo.
7. Método según la reivindicación 5, en el que la fuerza electroosmótica se genera al menos en parte por el electrodo de accionamiento.
8. Método según la reivindicación 2, en el que la etapa de fijación incluye una etapa de reflujo de soldadura.
9. Método según la reivindicación 2 que incluye además una etapa de activación eléctrica del dispositivo fijado a la plataforma de ensamblaje plana.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el dispositivo es un dispositivo microelectrónico.
11. Método según la reivindicación 10, en el que el dispositivo microelectrónico es un diodo emisor de luz (LED).
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el dispositivo es un dispositivo micromecánico.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la etapa de colocación implica etapas en serie de colocación de un único dispositivo.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que múltiples dispositivos se colocan en paralelo.
15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el dispositivo está dotado de un sistema de unión para fijar a la plataforma de ensamblaje plana.
16. Método según la reivindicación 15, en el que el sistema de unión incluye ácidos nucleicos.
17. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que la etapa de colocación incluye proporcionar una característica de superficie para afectar al movimiento de la plataforma de ensamblaje plana.
18. Método según la reivindicación 17, en el que la característica de superficie incluye un tope.
19. Método según la reivindicación 17, en el que la característica de superficie incluye un rebaje.
20. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que al menos ciertas etapas transcurren en un entorno de gravedad reducida.



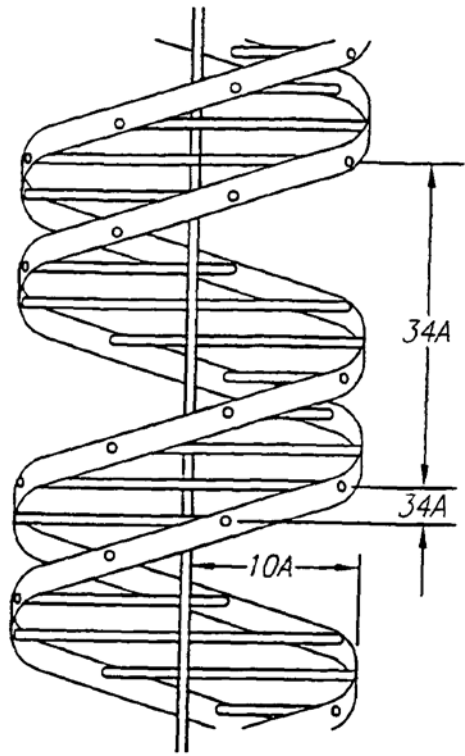


FIG. 1A

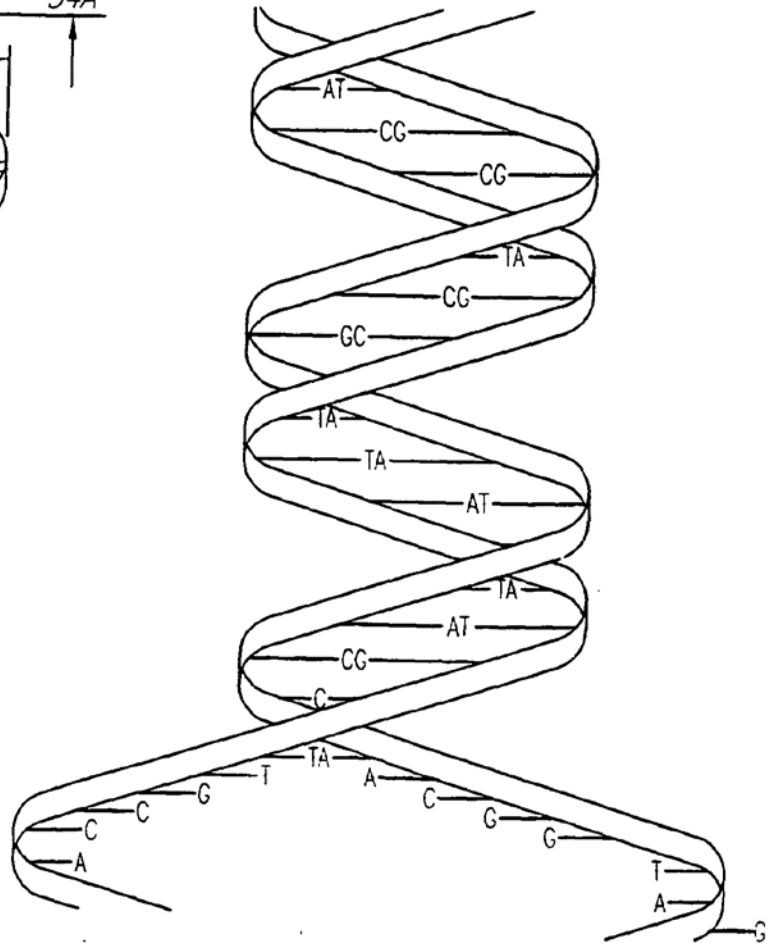


FIG. 1B

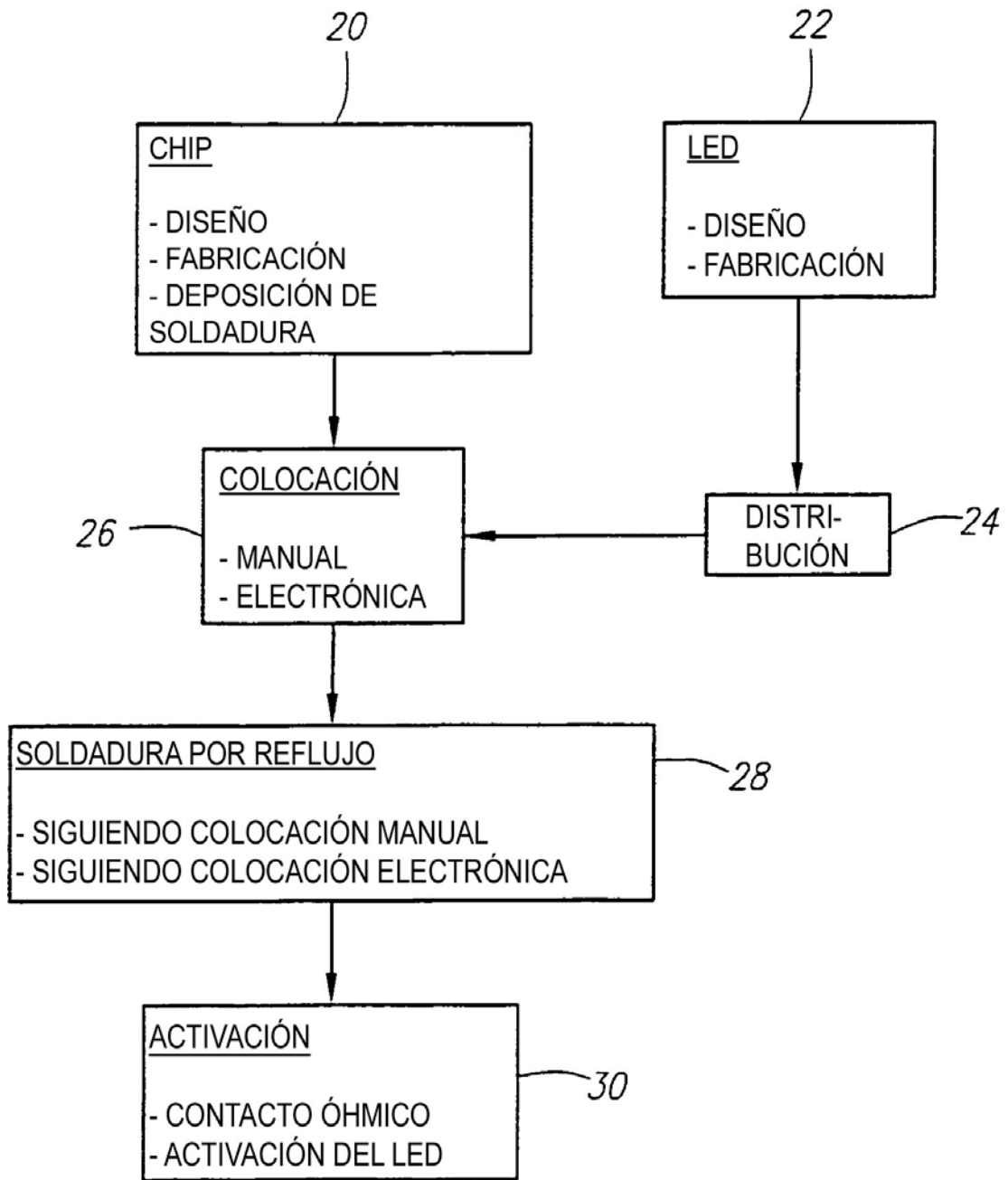


FIG. 2

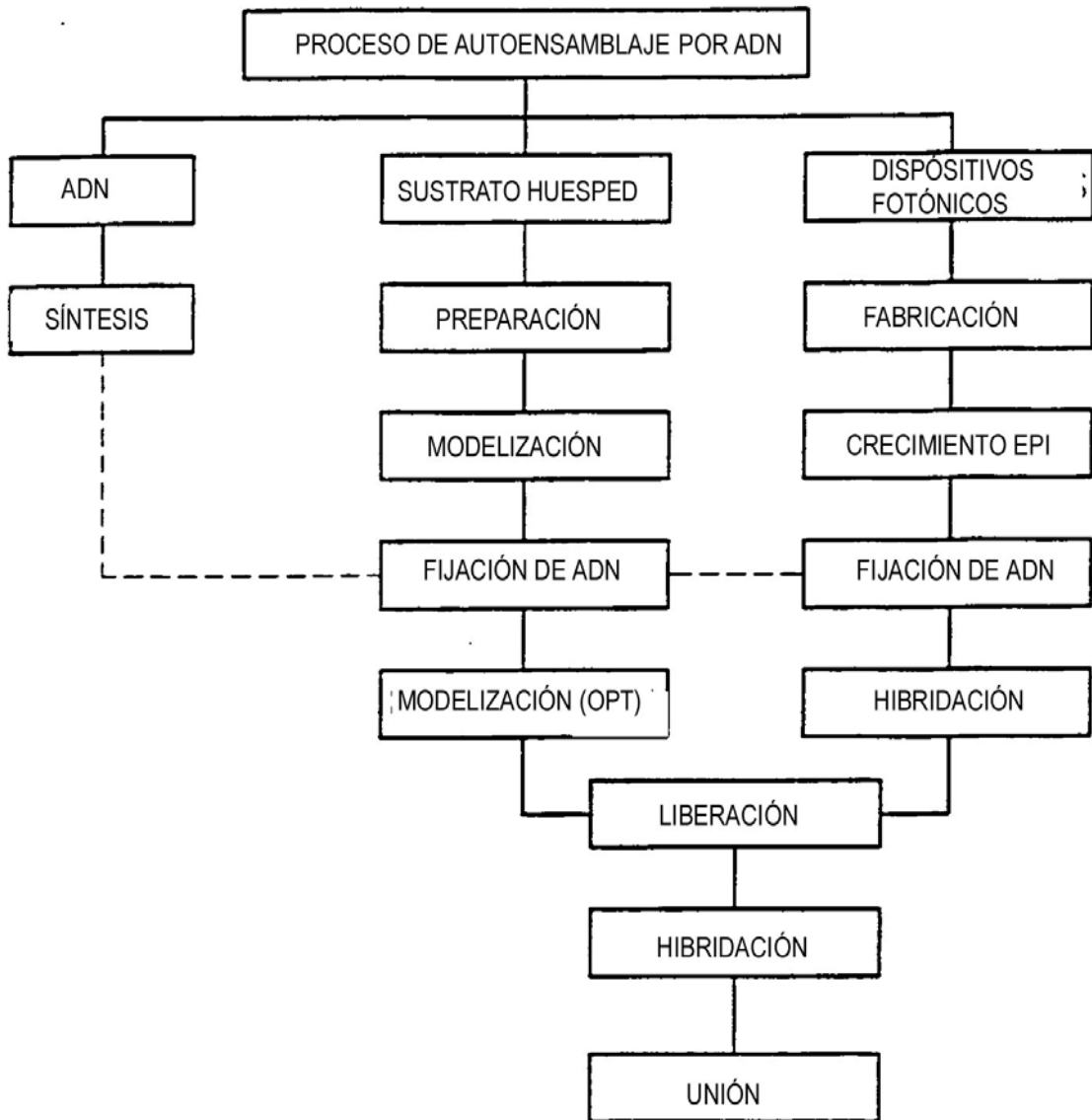


FIG. 3

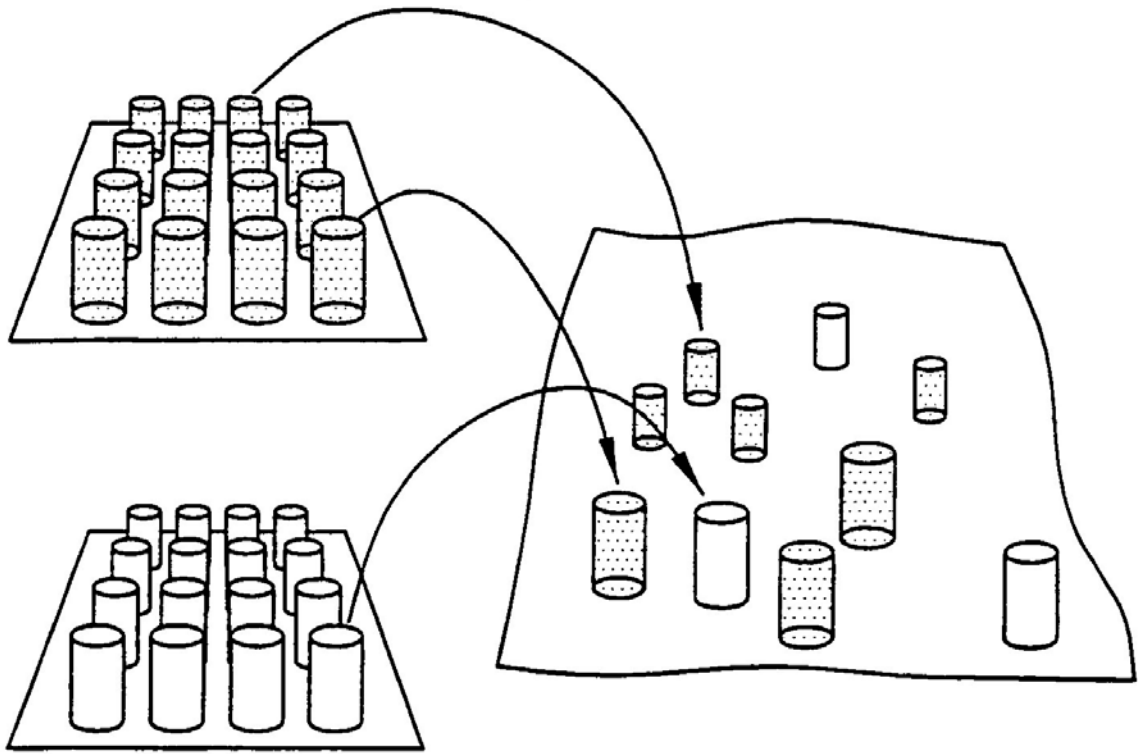


FIG. 4A

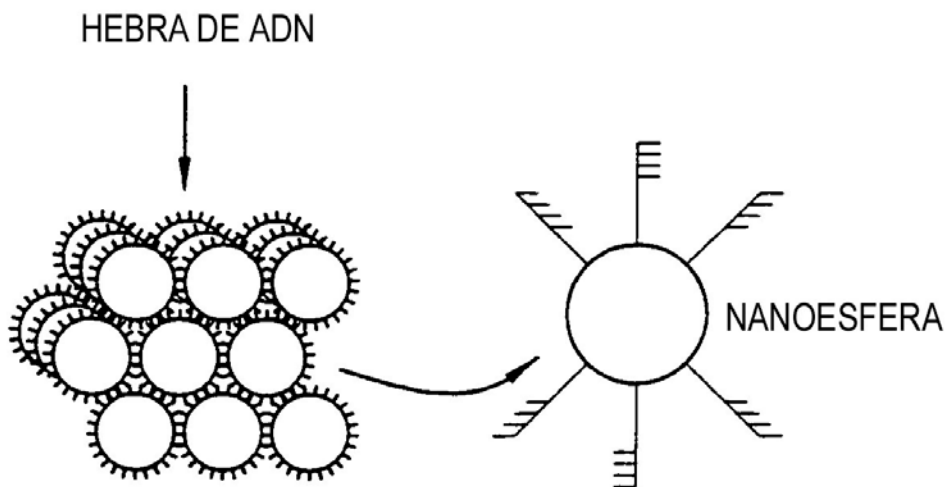


FIG. 4B

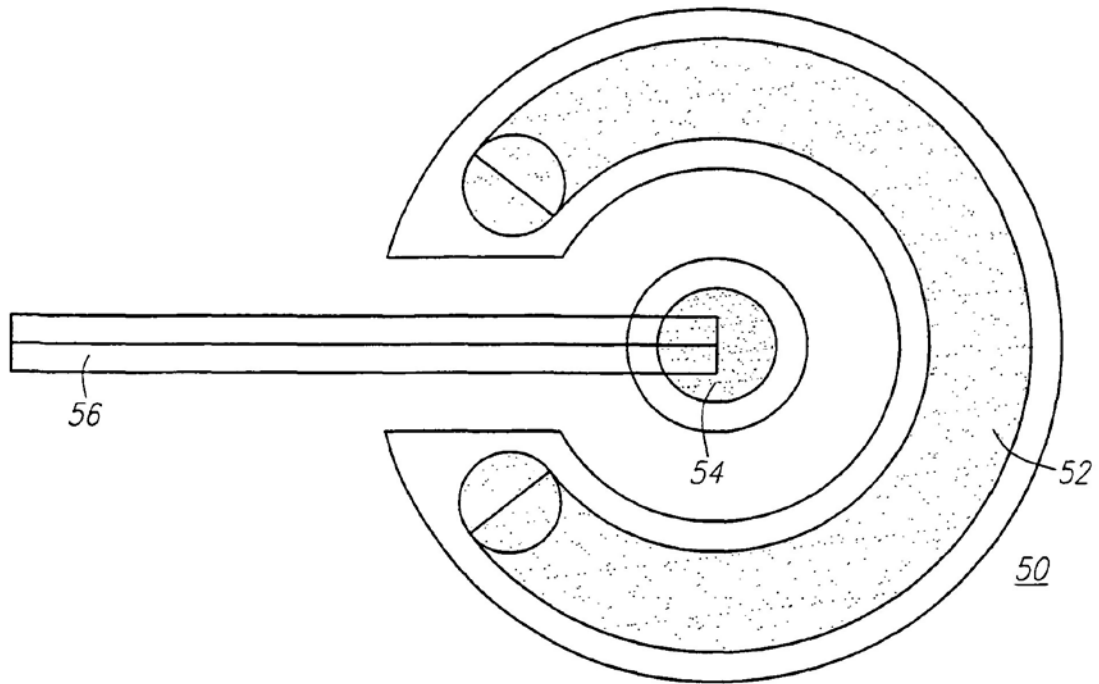


FIG. 5

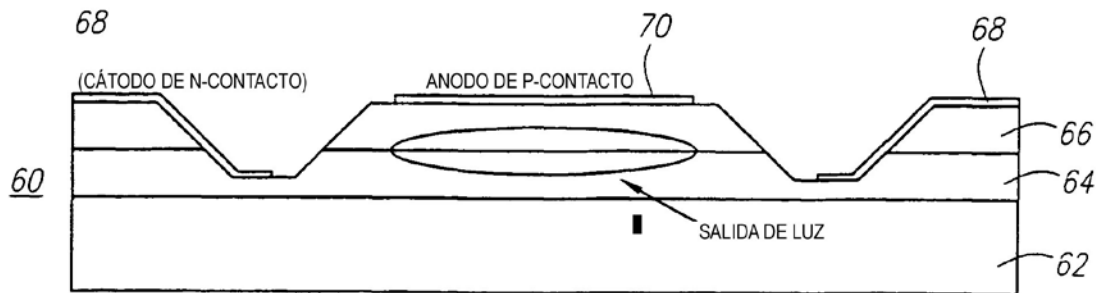


FIG. 6

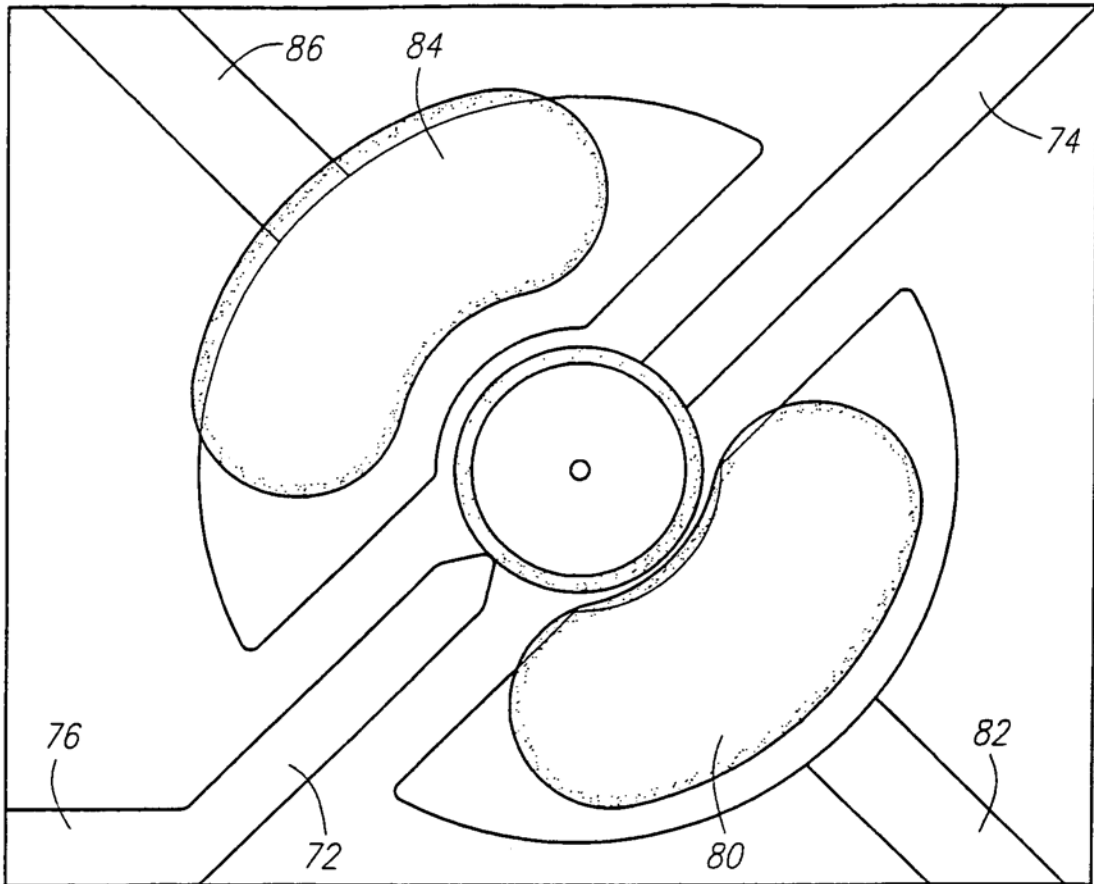


FIG. 7

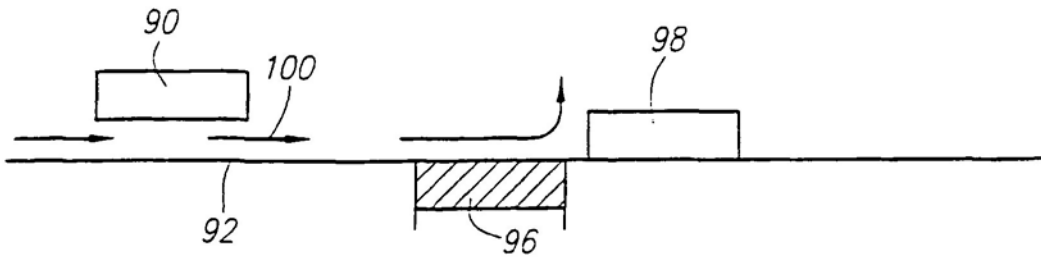


FIG. 8A

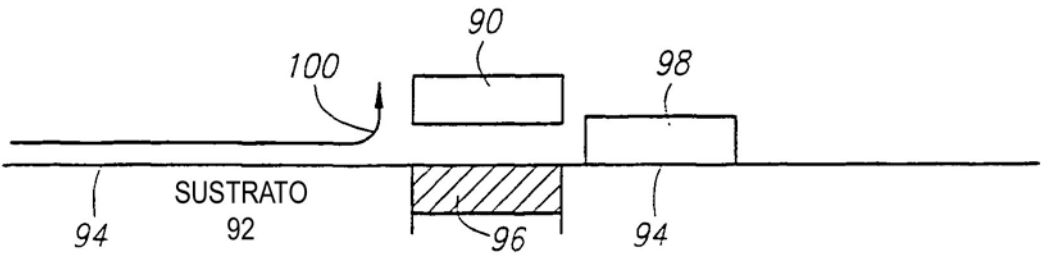


FIG. 8B

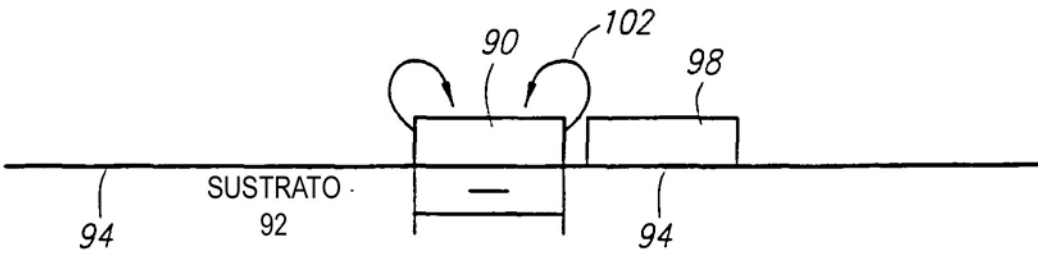


FIG. 8C

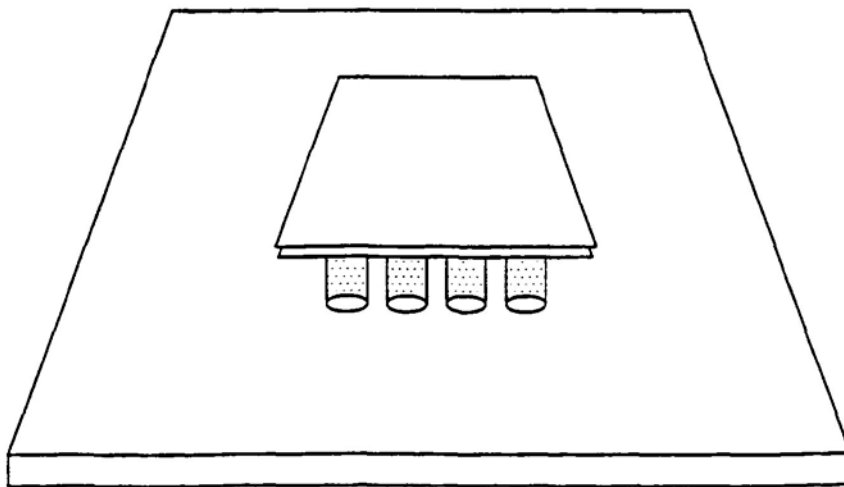


FIG. 9

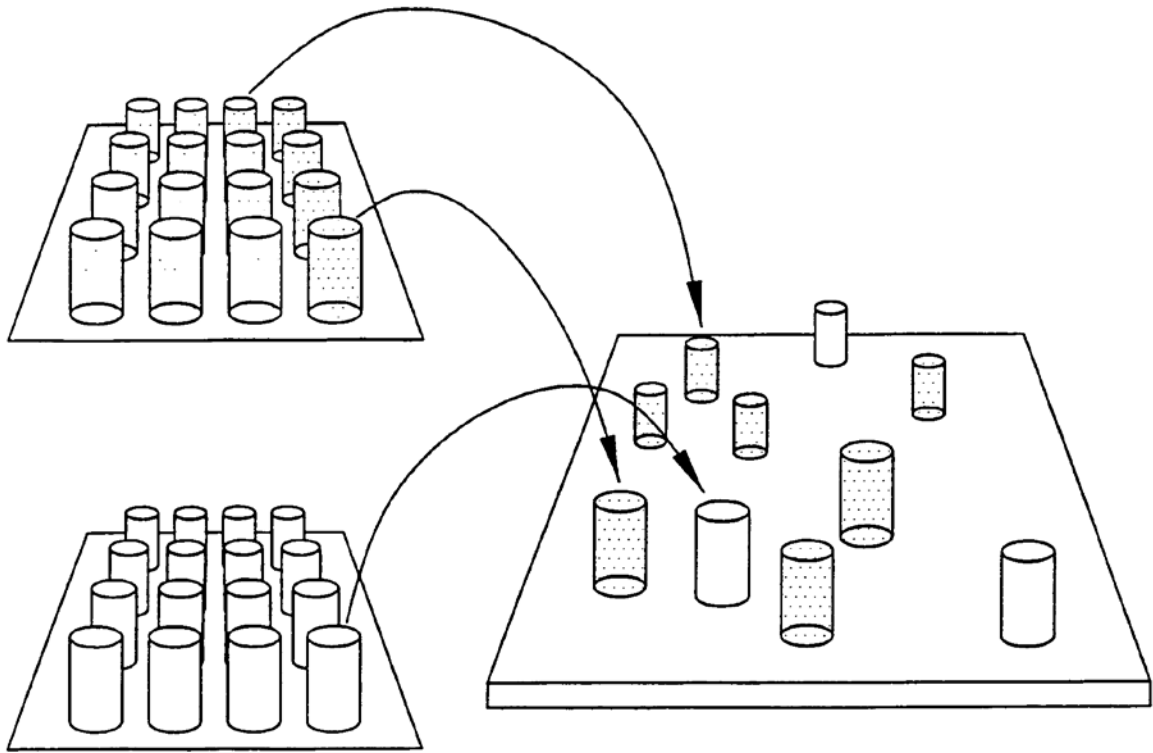


FIG. 10



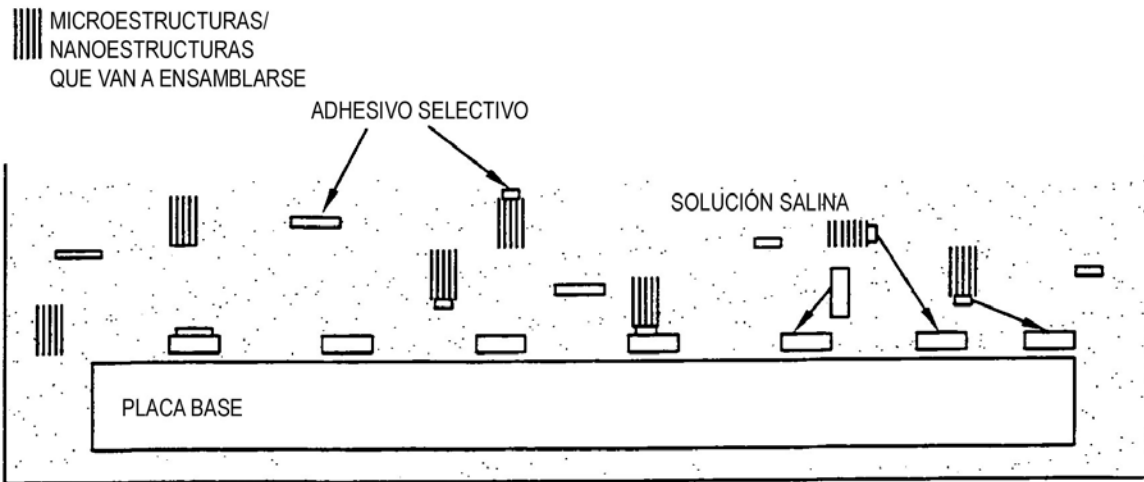


FIG. 11

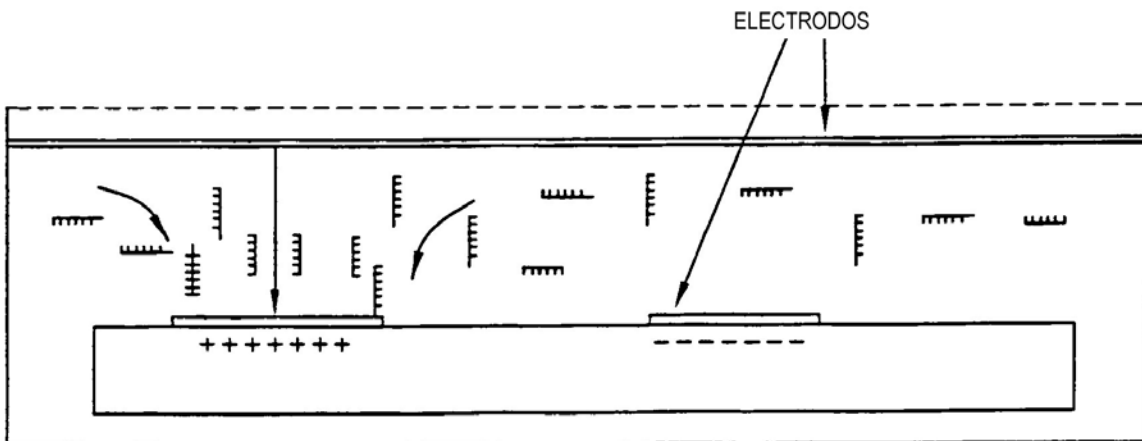


FIG. 12

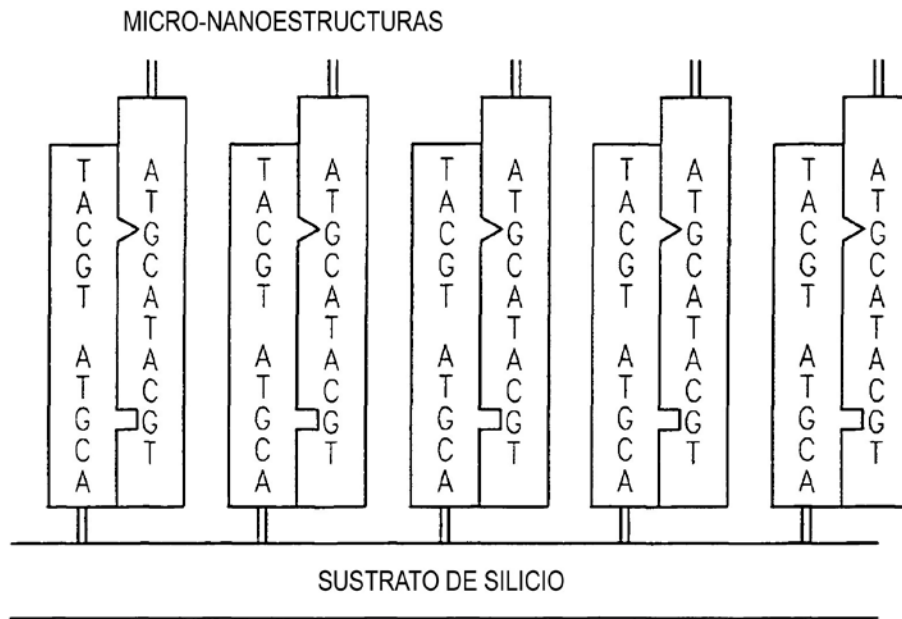


FIG. 13

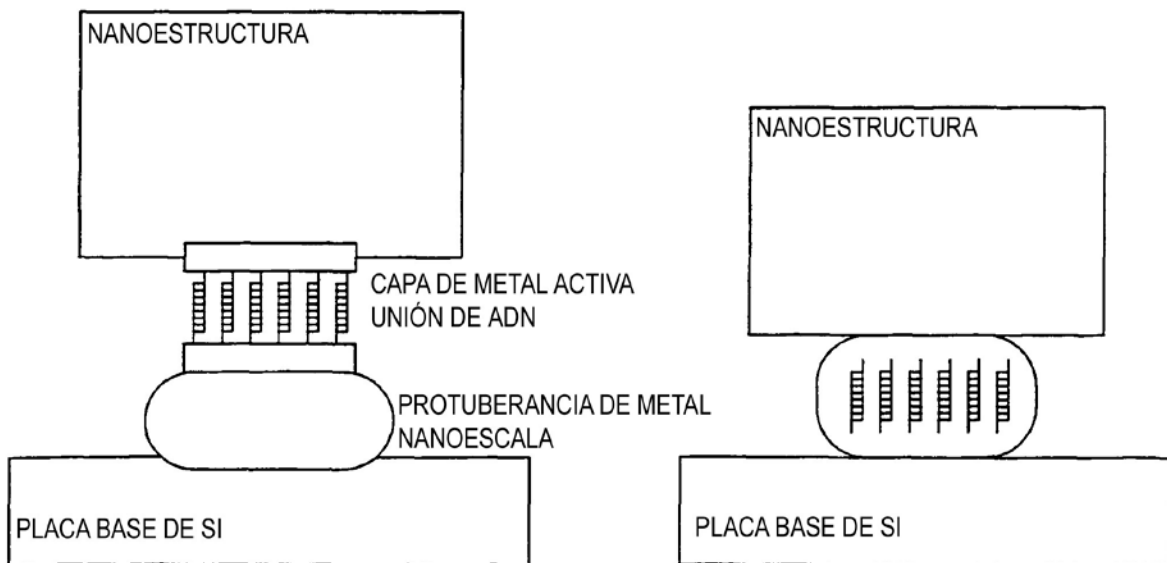


FIG. 14

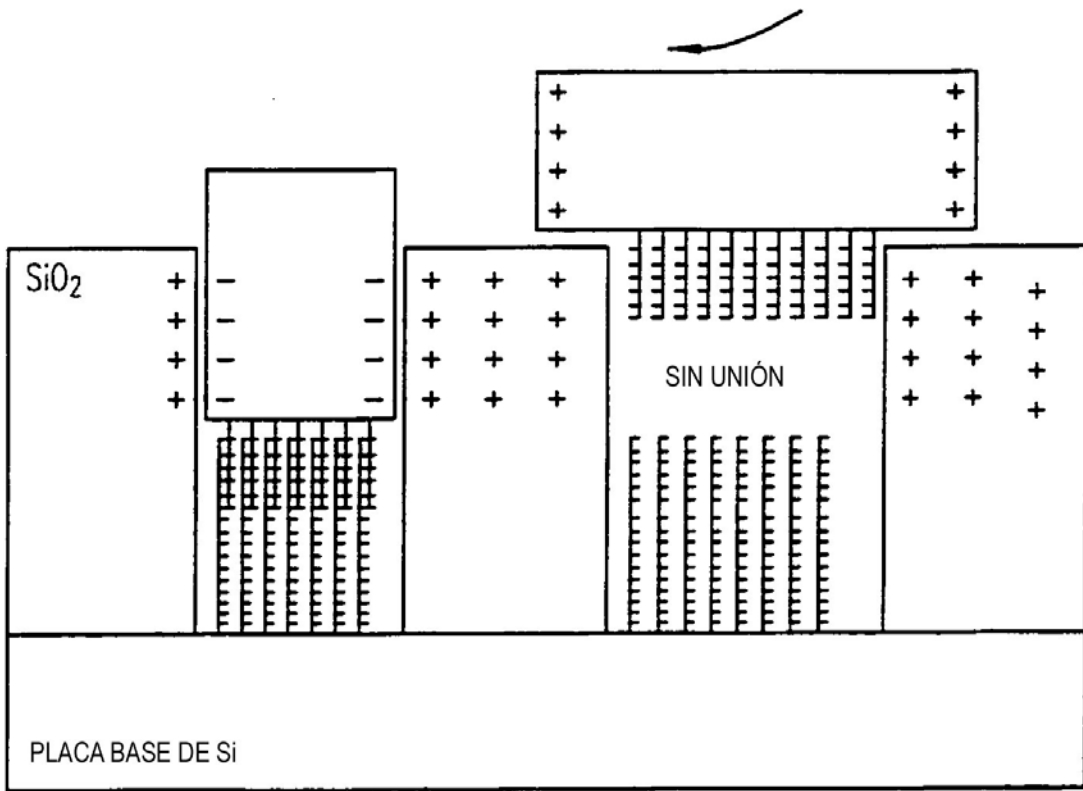


FIG. 15

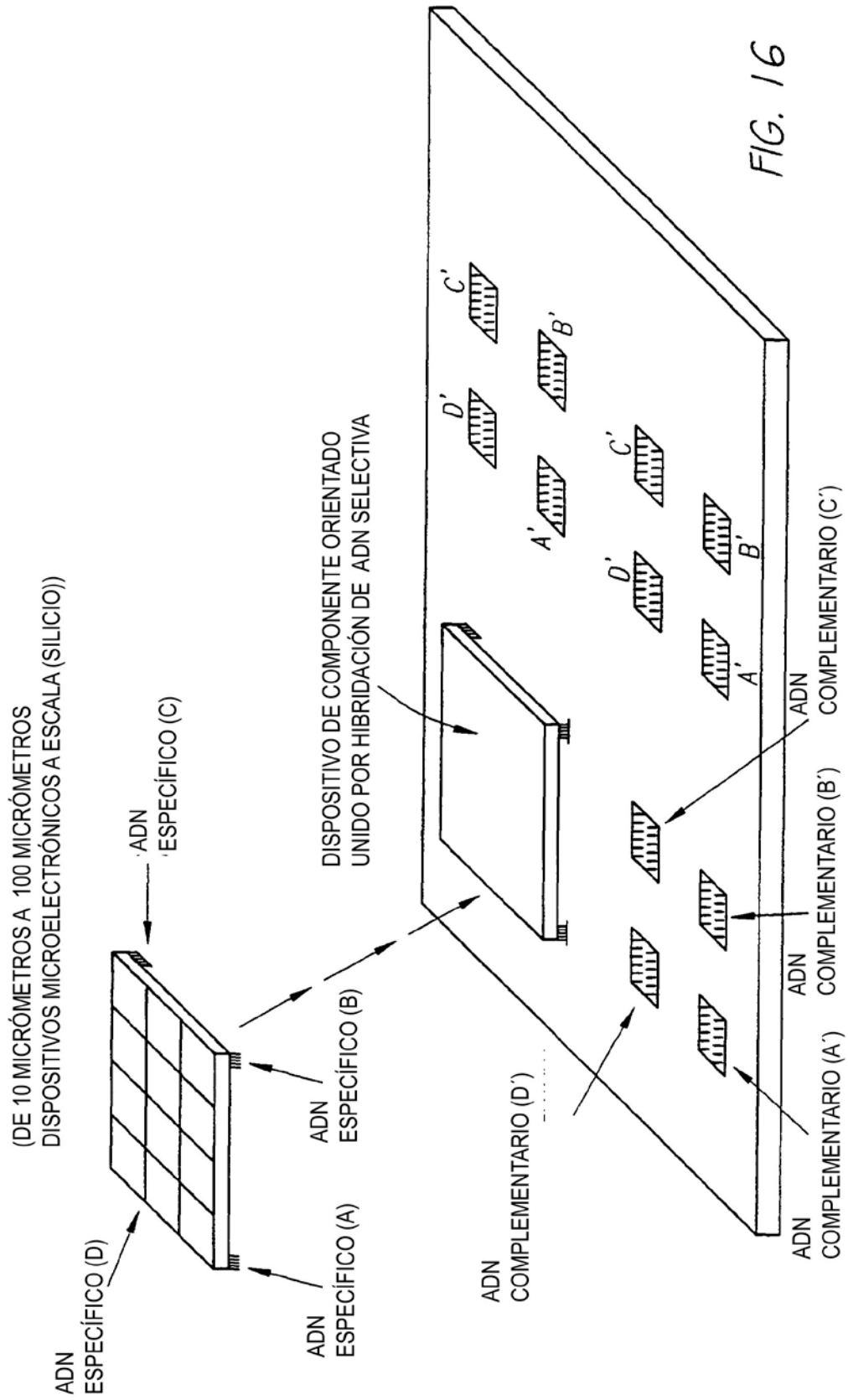


FIG. 16

MATERIAL DE SUSTRATO DE LA PLACA BASE

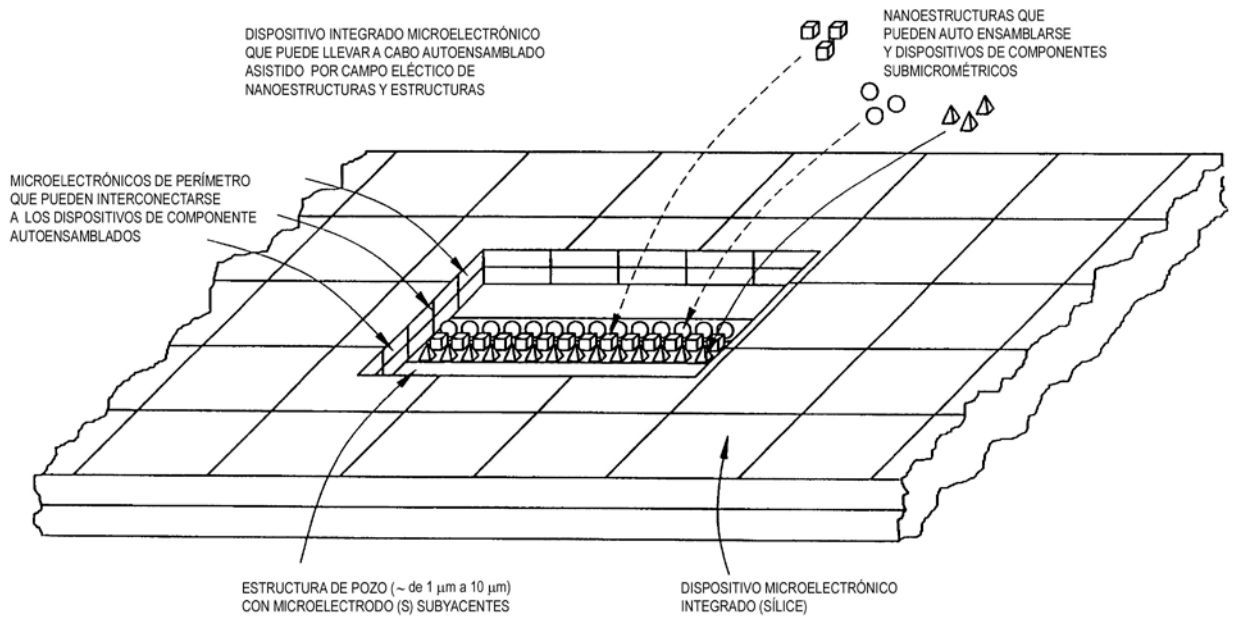


FIG. 17