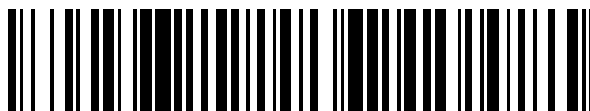


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 723**

51 Int. Cl.:

B01J 13/04 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2013** **PCT/EP2013/062221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013** **WO13186292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2013** **E 13728393 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019** **EP 2861338**

54 Título: **Método para la obtención de una estructura de cápsula nanométrica**

30 Prioridad:

14.06.2012 FR 1255561

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2019

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)
3 rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR y
UNIVERSITÉ DE LORRAINE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MC MURTRY, STEFAN y
ELMAZRIA, OMAR**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 719 723 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

Método para la obtención de una estructura de cápsula nanométrica

[0001] La presente invención se refiere al campo de las estructuras de cápsula nanométrica.

[0002] La presente invención podrá encontrar aplicación en muchos campos debido a las propiedades particulares de estas estructuras. A modo de ejemplo, la invención encontrará una aplicación en el campo de la producción de energía, o incluso en el campo de encapsulación de compuestos, siendo estos últimos sólidos, líquidos o gaseosos, incluido el vacío, es decir, a una presión inferior a la presión atmosférica.

[0003] La invención se refiere más en concreto a un método para la obtención de estructuras de cápsula nanométrica capaces de permitir la encapsulación de un compuesto. De esta manera, estas estructuras también pueden denominarse nanorreservorios, y permitir una encapsulación física de compuestos diversos en los tres estados habituales de la materia: sólidos, líquidos o gaseosos. También es posible encapsular vacío.

[0004] Hoy en día, se conoce muy bien la encapsulación química de compuestos. Los métodos de encapsulación química consisten en recubrir una molécula con el objetivo de protegerla. El objetivo principal perseguido por estos métodos es el de permitir una liberación de la molécula, encapsulada por vía química, en una situación particular. Por ejemplo, se puede desear obtener una disolución progresiva del recubrimiento en el tubo digestivo para liberar el principio activo que contiene.

[0005] De esta manera, se conoce, mediante el documento del estado de la técnica WO 2009/039458, la encapsulación de microestructuras o de nanoestructuras con geles poliméricos, más en concreto, microgeles. En particular, estas estructuras pueden permitir la encapsulación de virus, pudiendo servir estos últimos como matriz en la síntesis de nanoestructuras o de microestructuras.

[0006] Se conoce también, mediante el documento WO 2007/003054, un método relativo a la inmovilización de biomoléculas sobre polímeros, de origen natural u obtenidos mediante síntesis química, pudiendo estos últimos funcionalizarse en forma de nanopartículas para permitir un enlace de la biomolécula a la nanopartícula. El enlace entre biomoléculas y partículas de polímeros, por ejemplo, las nanopartículas, se realiza según una reacción química que es una cicloadición. Pueden encapsularse moléculas o agentes terapéuticos en el interior de las partículas, para permitir su suministro, en particular, por vía intravenosa.

[0007] No obstante, la encapsulación por vía química presenta varios inconvenientes. Por una parte, cada tipo de molécula necesita una encapsulación particular; de hecho, ciertas moléculas son más frágiles que otras y son susceptibles de ser destruidas por la solución de recubrimiento. En consecuencia, no todas las moléculas pueden recubrirse mediante encapsulación química. Por otra parte, este tipo de encapsulación presenta también limitaciones sobre el estado del compuesto que se ha de encapsular y sobre la cantidad. En particular, los compuestos gaseosos y líquidos no pueden encapsularse según la vía química. Además, los agregados moleculares solo pueden encapsularse en el caso en el que la solución de recubrimiento no los disuelva. Finalmente, el hecho de colocar moléculas encapsuladas por vía química sobre un sustrato es particularmente laborioso, lo que limita los posibles campos de aplicación.

[0008] Los métodos que consisten en recubrir un compuesto por vía química presentan determinadas limitaciones y no producen una satisfacción completa.

[0009] También se conoce, a partir del documento de patente WO 2011/102809, un método de encapsulación por vía química que intenta responder a los inconvenientes citados anteriormente, en particular, que permite una encapsulación de compuestos líquidos, sólidos o gaseosos.

[0010] Este documento se refiere a un método para la obtención de una pluralidad de microcámaras. En una primera etapa de este método, se imprime una red de micropocillos por nanoimpresión o litografía electrónica sobre un sustrato de polímero. En una segunda etapa se aplica una primera capa, también de polímero, sobre este sustrato estructurado.

[0011] Más en concreto, esta primera capa consiste en una sucesión de varias bicapas, al menos 10, que constan cada una de dos capas cargadas de forma diferente. En otras palabras, cada bicapa consta de una capa de polímero aniónico y una capa de polímero catiónico.

[0012] A continuación, se carga cualquier compuesto en los micropocillos y después se aplica una capa de sellado.

[0013] El depósito capa por capa (o *layer by layer*) sobre el sustrato se realiza por inmersión del sustrato en las diferentes soluciones de polímero o empleando una técnica de pulverización. Esta técnica, denominada *spray coating* en inglés, es adecuada para el depósito de polímeros en fase líquida y consiste en una propulsión, por un flujo de aire, de dicho polímero disuelto en un solvente.

[0014] No obstante, el método descrito en este documento presenta todavía una serie de inconvenientes.

[0015] En particular, las técnicas de depósito de la primera capa son imprecisas y los materiales poliméricos utilizados no son adecuados para la obtención de una capa encapsulante de grosor perfectamente controlado aun siendo una capa extremadamente fina y particularmente resistente; por ello, el método permite únicamente la obtención de una matriz de microcámaras, y no estructuras aisladas, y la matriz obtenida de esta manera no permite liberar cada una de las microcámaras de forma independiente unas de otras sin conllevar la desestructuración de esta capa de polímero. Se observará también que, dado que el sustrato, así como la primera capa, están hechos de material polimérico, se plantea el primer problema de la separación de las microcámaras del sustrato. En cualquier caso, esto impone la elección de polímeros particulares, por una parte, para el sustrato y, por otra parte, para dicha primera capa.

[0016] Además, resulta difícil obtener estructuras de tamaño muy pequeño, del orden del nanómetro, mediante la implementación de las etapas del método descrito en este documento. En efecto, el depósito de la primera capa por inmersión en solución, o por cualquier otra técnica mencionada, no permite una penetración óptima de dicha solución en una cavidad que presentaría dimensiones nanométricas, debido a las fuerzas de capilaridad y de tensión existentes entre la primera capa y el sustrato.

[0017] Sin embargo, la obtención de estructuras individualizadas y de tamaño nanométrico presenta un interés particular en numerosos campos de aplicación y, en particular, en el sector médico.

[0018] Finalmente, el método descrito en este documento es tedioso y largo de implementar. De hecho, además de la pluralidad de inmersiones en diversas soluciones de polímeros necesaria para la obtención del producto, conviene proceder a una sonicación del sustrato para eliminar las burbujas de aire susceptibles de provocar la formación de una capa discontinua y no uniforme durante las operaciones de inmersión.

[0019] Por consiguiente, los inventores han buscado desarrollar una técnica con el fin de remediar los inconvenientes de las técnicas químicas de encapsulación, y que permita la obtención de estructuras de cápsula nanométrica que puedan, en particular, dar lugar a una encapsulación física de compuestos.

[0020] Por lo que respecta a las técnicas físicas, en el estado de la técnica se conoce en particular un método denominado *lift off* que permite estructurar una resina generalmente depositada sobre un sustrato. Más en concreto, el *lift off* consiste en imprimir, en una capa de resina depositada sobre la superficie de un sustrato, un motivo inverso por litografía electrónica u óptica. A continuación, se deposita una fina capa de metal por evaporación, para intentar recubrir la resina restante y las partes del sustrato de las que se ha eliminado dicha resina por litografía. Para finalizar, se elimina la resina restante, por ejemplo, mediante disolución, para conservar únicamente la capa de metal que se encuentra en contacto con el sustrato.

[0021] De esta manera, al realizar una etapa de litografía seguida de un depósito de metal por evaporación y de un desengolado de la resina, resulta posible, por ejemplo, obtener una estructuración de bloques de oro sobre silicio.

[0022] Se conoce también, por el documento de patente WO 2007/072247 un método *lift off* particular en el que se forma un perfil en forma de casco para permitir la obtención de una capa de metal que presenta una forma lateral predefinida, en una posición predefinida de una superficie de un material semiconductor. De la misma manera que la técnica citada anteriormente, esta permite únicamente la estructuración de bloques en la superficie de una capa de sustrato.

[0023] De esta manera, las técnicas existentes actualmente en el campo de la estructuración de superficies permiten únicamente la obtención de estructuras monolíticas, tales como bloques, y no de estructuras huecas y que constan de paredes finas, destinadas a permitir la encapsulación de compuestos, ya sean líquidos, sólidos o gaseosos.

[0024] Además, la técnica de depósito de un metal por evaporación no es del todo satisfactoria. De hecho, existen dificultades para la obtención de una capa de metal continua, o isótropa, en la superficie de una resina. Asimismo, las técnicas de estructuración de resina no son totalmente adecuadas, y conducen a una perforación de la resina, lo que conlleva dificultades adicionales en la fabricación de estructuras cerradas.

[0025] La invención ofrece la posibilidad de paliar los numerosos inconvenientes del estado de la técnica proponiendo un método original que permite la obtención de estructuras de cápsula nanométrica que presentan cualquier forma, que constan de una capa fina y continua de al menos un material que forma dichas estructuras que, según el caso, facilita la separación en cápsulas nanométricas individuales.

[0026] Además, estas cápsulas nanométricas son susceptibles de encapsular un compuesto sólido, líquido o gaseoso, incluido el vacío.

[0027] A tal fin, la presente invención se refiere a un método, para la obtención de una estructura de cápsula nanométrica, que consta de al menos una cápsula de tamaño nanométrico, constando dicho método de las siguientes etapas:

- depositar al menos una capa de resina sobre una capa de sustrato;
- 5 - estructurar dicha capa de resina, por litografía electrónica de baja tensión, o por litografía óptica o por nanoimpresión para obtener al menos una cavidad en el grosor de dicha capa de resina, presentando dicha cavidad una profundidad p inferior al grosor E de dicha capa de resina;
- realizar un depósito isótropo de al menos una capa de un material encapsulante por pulverización catódica al vacío de dicho material;
- 10 - obturar la(s) cavidad(es) con un material de obturación;
- disolver la capa de resina mediante inmersión en un solvente adecuado.

[0028] Preferiblemente, el método según la presente invención permite la obtención de una estructura de cápsula nanométrica capaz de permitir la encapsulación de un compuesto.

- 15 **[0029]** Por depósito isótropo se entiende un depósito de una capa fina, preferiblemente constituida por un material metálico, semiconductor, aislante o piezoeléctrico, y que es continua sobre el conjunto de la resina. En particular, el método según la presente invención permite la deposición de una capa fina de material metálico, semiconductor, piezoeléctrico o aislante sobre el conjunto de la capa de resina y en las cavidades formadas en esta, estando las paredes laterales de dichas cavidades recubiertas también por el material depositado, gracias a la etapa de deposición por pulverización catódica al vacío.

- 20 **[0030]** Un depósito isótropo se opone a un depósito anisótropo, obtenido por la implementación de técnicas empleadas actualmente, para el que persisten zonas de no deposición, no recubiertas por el material.

[0031] Según otras características de la invención:

- 25 - después de la etapa de depósito isótropo de al menos una capa de un material encapsulante mediante pulverización catódica al vacío, se rellena(n) la(s) cavidad(es) con cualquier compuesto, pudiendo dicho compuesto ser líquido, sólido o gaseoso, incluido el vacío;
- se estructura la capa de resina por litografía electrónica de baja tensión, estando esta última comprendida entre 1 kV y 15 kV; antes de la estructuración de la capa de resina por litografía electrónica, se puede realizar una prueba de enfoque iterativo para determinar la dosis de electrones que se ha de enviar sobre la capa de resina, con el fin de evitar una perforación de dicha capa de resina hasta la capa de sustrato;
- 30 - se deposita por recubrimiento centrífugo una capa de resina que presenta un grosor E comprendido entre 300 nm y 2 μ m y se estructura dicha capa de resina para obtener una cavidad que presenta una profundidad p comprendida entre 20 nm y 1 μ m, preferiblemente entre 50 nm y 500 nm, preferiblemente entre 50 nm y 300 nm, siendo dicha profundidad p inferior a dicho grosor E ;
- 35 - se lleva a cabo el depósito isótropo mediante pulverización catódica al vacío de material encapsulante a una potencia comprendida entre 80 y 120 vatios, preferiblemente igual a 100 W;
- todas las etapas de dicho método se llevan a cabo a una temperatura controlada comprendida entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente entre 18 °C y 25 °C, preferiblemente igual a 20 °C;
- se pulveriza al menos una capa de material encapsulante cuyo grosor e está comprendido entre 10 nm y 200 nm;
- 40 - se deposita una capa de resina constituida por poli(metilmetacrilato) y/o por poli(metilmetacrilato ácido metacrílico);
- el sustrato está constituido por un material flexible o rígido seleccionado de entre silicio, óxido de cinc, nitruro de aluminio, óxido de silicio, óxido de aluminio, polímeros, materiales plásticos;
- 45 - se deposita un material encapsulante pulverizable seleccionado de entre materiales metálicos, materiales semiconductores, materiales piezoeléctricos y materiales aislantes;
- se obtura(n) la(s) cavidad(es) con un material de obturación seleccionado de entre polímeros, metales, resinas epoxídicas y resinas biocompatibles, siendo dicho material de obturación capaz de soportar el solvente utilizado en la etapa de disolución de la resina;
- 50 - antes de la etapa de disolución de la capa de resina, se transfiere la estructura de cápsula nanométrica sobre un segundo sustrato aplicando una resina de encolado en la superficie del material de obturación y se deposita después un segundo sustrato sobre dicha resina de encolado; también se puede transferir la estructura de cápsula nanométrica sobre un segundo sustrato depositando dicho segundo sustrato en la

superficie del material de obturación, constituyendo este último una resina de encolado para la transferencia de la estructura de cápsula nanométrica sobre un segundo sustrato;

- después de la etapa de transferencia de la estructura de cápsula nanométrica sobre un segundo sustrato, se lleva a cabo una pulverización catódica al vacío de al menos una segunda capa de un material metálico o aislante o semiconductor o piezoeléctrico sobre la capa de material encapsulante;

- después de la obtención de la estructura de cápsula nanométrica por obturación de la(s) cavidad(es) con un material de obturación, el método consta además de las siguientes etapas:

- estructurar, por alineamiento con la primera estructuración de la capa de resina, la capa de material de obturación por litografía electrónica o por litografía óptica o por nanoimpresión, para eliminar dicho material salvo con respecto a la(s) cápsula(s) nanométrica(s) que permanece(n) obturada(s);
- eliminar la capa de material encapsulante por grabado químico o por inmersión o por grabado iónico reactivo o por grabado por haz de iones;
- después de la disolución de la capa de resina por inmersión en un solvente adecuado, se libera(n) dicha(s) cápsula(s) nanométrica(s) en solución.

[0032] La presente divulgación se refiere también a una estructura de cápsula nanométrica que consta de al menos una cápsula de tamaño nanométrico capaz de permitir la encapsulación de un compuesto y formada por un recipiente de una profundidad p dada y que presenta un abertura obturada por un opérculo formado por el material de obturación, comprendiendo el recipiente una envoltura que consta de al menos una capa de un material encapsulante cuyo grosor e respeta la siguiente relación: p/e superior a 2, preferiblemente superior a 6 y preferiblemente superior a 10.

[0033] La divulgación se refiere además a la utilización de al menos una estructura de cápsula nanométrica para la encapsulación de cualquier compuesto.

[0034] Preferiblemente, se puede utilizar una estructura de cápsula nanométrica según la invención para la liberación del compuesto según demanda, mediante aplicación de un medio que permite la destrucción de la envoltura de la(s) cápsula(s) nanométrica(s) de dicha estructura.

[0035] La divulgación se refiere además a la utilización de la estructura de cápsula nanométrica para generar electricidad o para fabricar un nanorresonador de ondas acústicas o para fabricar un fotodiodo o para fabricar una fuente óptica omnidireccional.

[0036] La presente invención consta de numerosas ventajas. Por una parte, el método según la invención es fácil de implementar y no necesita un número demasiado grande de etapas. Por otra parte, permite la obtención de estructuras de cápsula nanométrica que constan de al menos una cápsula nanométrica cerrada y hueca en el interior, para permitir el posible llenado de la cápsula con cualquier compuesto.

[0037] En particular, dicho compuesto puede consistir en un principio activo de tipo medicamento, y la presente invención permite encapsular dicho principio activo para favorecer una liberación controlada de este último.

[0038] El método según la presente invención, y la estructura de cápsula nanométrica que se deriva, pueden permitir la incorporación de un compuesto de cualquier naturaleza física (sólido, líquido o gaseoso, comprendido el vacío), al contrario que las estructuras químicas existentes que no permiten en particular una encapsulación de moléculas en estado gaseoso o en estado líquido.

[0039] Finalmente, el presente método permite, de forma inédita, la obtención de una estructura de cápsula nanométrica que presenta una capa fina y resistente de un material encapsulante, pudiendo dicha estructura permitir la encapsulación de un compuesto y la liberación de las cápsulas nanométricas de forma individual. Además, estas estructuras de cápsula nanométrica son susceptibles de utilizarse en campos de aplicación variados, por ejemplo, en medicina o en el campo de la producción de energía.

[0040] Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la siguiente descripción detallada de los modos de realización no limitativos de la invención, en referencia a las figuras adjuntas, en las que:

- la figura 1 representa de forma esquemática las etapas del método conocido de encapsulación química;
- las figuras 2A a 2C ilustran de forma esquemática las etapas del método según la presente invención para la obtención de una estructura de cápsula nanométrica;
- las figuras 3A a 3D representan un modo de realización particular para la liberación de cápsulas nanométricas;

- la figura 4 ilustra de forma esquemática un modo de realización de una de las etapas del método según la invención, en la que la estructura de cápsula nanométrica se transfiere por encolado sobre un segundo sustrato;
 - 5 - la figura 5A representa de forma esquemática una estructura de cápsula nanométrica capaz de permitir la encapsulación de un compuesto; la figura 5B corresponde a una vista de la estructura según la divulgación que consta de una pluralidad de cápsulas nanométricas; dichas cápsulas nanométricas presentan un diámetro de 300 nm y se observan en el microscopio electrónico de barrido con un aumento de 13000; la figura 5C corresponde a una cápsula nanométrica individual, obturada con un material de obturación de tipo resina SU8, y vista en el microscopio electrónico de barrido con un aumento de 40000;
 - 10 - la figura 6 ilustra de forma esquemática una de las aplicaciones posibles de la estructura de cápsula nanométrica según la divulgación:
 - la figura 7 representa de forma esquemática una segunda aplicación posible de la estructura de cápsula nanométrica;
 - 15 - la figura 8 representa de forma esquemática una tercera aplicación posible de cápsulas nanométricas individuales;
 - las figuras 9A y 9B representan respectivamente una fotografía del microscopio electrónico de barrido (aumento de 8000) y una representación esquemática de una cuarta aplicación posible de la estructura de cápsula nanométrica obtenida por la implementación del método según la invención;
 - 20 - las figuras 10A y 10B representan respectivamente una fotografía del microscopio electrónico de barrido (aumento de 7500) y una representación esquemática de una quinta aplicación posible de la estructura de cápsula nanométrica obtenida por la implementación del método según la invención;
 - la figura 11 es una representación esquemática de una sexta aplicación posible de la estructura de cápsula nanométrica obtenida por la implementación del presente método.
- 25 **[0041]** La figura 1 ilustra de forma esquemática una de las técnicas utilizadas en el estado de la técnica para encapsular de forma química moléculas, por ejemplo, principios activos medicamentosos. Las moléculas 1 que deben encapsularse pueden ponerse en presencia de una solución de recubrimiento 2 que consta de un material de recubrimiento 3, tal como un polímero, que presenta una afinidad por la molécula 1 que debe encapsularse.
- 30 **[0042]** Como se ha mencionado anteriormente, determinadas técnicas de encapsulación por vía química presentan el inconveniente de no permitir una encapsulación de compuestos líquidos o gaseosos y, sobre todo, una imposibilidad casi absoluta de obtener, de forma reproducible y controlada, estructuras cuyas dimensiones sean del orden del nanómetro.
- 35 **[0043]** Para subsanar este problema, la presente invención se refiere a un método que permite la obtención de una estructura S de cápsula nanométrica 4 que consta de al menos una cápsula de tamaño nanométrico 4, en particular capaz de permitir una encapsulación de un compuesto, y preferiblemente una pluralidad de cápsulas nanométricas 4, como se ilustra en particular en la figura 2C.
- [0044]** De esta manera, una estructura S que consta de una única cápsula nanométrica 4 corresponde a una cápsula nanométrica 4 individual.
- [0045]** También puede obtenerse una cápsula nanométrica 4 individual a partir de una estructura S que consta de una pluralidad de cápsulas nanométricas 4 separadas unas de otras por un medio adecuado.
- 40 **[0046]** Más en concreto, el método según la invención, esquematizado en las figuras 2A, 2B y 2C, consta de una etapa de depósito de al menos una capa de resina 5 sobre una capa de sustrato 6 seguida de una etapa durante la que dicha capa de resina 5 se estructura por litografía electrónica de baja tensión o por litografía óptica o por nanoimpresión, para obtener la formación de cavidades 7 en el grosor de esta capa 5. De forma particularmente ventajosa, la cavidad 7 presenta una profundidad p inferior al grosor E de la capa de resina 5, para no perforar
- 45 totalmente el grosor de la capa de resina 5.
- [0047]** A continuación, como se puede observar en la figura 2A, se realiza un depósito de al menos una capa de un material encapsulante 8 sobre toda la superficie de la resina 5 por pulverización catódica al vacío, utilizando un equipo de pulverización catódica al vacío.
- 50 **[0048]** Dicho depósito se califica de depósito «isótropo». En otras palabras, esto significa que el depósito es continuo sobre el conjunto de la superficie de la capa de resina 5, en particular con respecto a las paredes laterales y al fondo de las cavidades 7, resultante de la etapa de estructuración de la resina 5, así como sobre el resto de la resina 5 que no se ha estructurado.

[0049] A continuación, la(s) cavidad(es) 7, recubierta(s) de material encapsulante 8, puede(n) rellenarse de forma ventajosa con cualquier compuesto 14 que se desee encapsular, como se ilustra en la figura 2B. Dicho compuesto 14 puede estar de forma indiferente en el estado líquido, gaseoso o sólido. El compuesto encapsulado puede consistir también en vacío, cuya presión es inferior a la presión atmosférica. Una operación de este tipo se realiza por depósito de dicho compuesto 14 dentro de la cavidad 7, mediante cualquier medio conocido por el experto en la materia y adecuado a tal fin.

[0050] La o las cavidades 7, que constan posiblemente, pero no obligatoriamente, de un compuesto 14 adecuado, se obturan entonces mediante un material de obturación 10, depositándose este último sobre el conjunto de la superficie, por encima de la capa de material encapsulante 8 y por encima de las cavidades 7 que contienen opcionalmente el compuesto 14. Esta etapa del método se ilustra en la figura 2C adjunta.

[0051] Una vez se ha realizado esta operación, se obtiene, dentro de la capa de resina 5, una estructura S de cápsula nanométrica 4 capaz de permitir la encapsulación de un compuesto, y que consta preferiblemente de una pluralidad de cápsulas nanométricas 4. Esta estructura S de cápsula nanométrica 4 también puede designarse bajo el término de nanorreservorio o nanoestructura, estando obturada dicha estructura S de cápsula nanométrica 4 y pudiendo contener, dentro de las cápsulas 4, un compuesto 14 que se ha de encapsular.

[0052] A continuación, la capa de resina 5 se disuelve sumergiendo la misma en un solvente adecuado.

[0053] Las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S de cápsula nanométrica pueden entonces librarse de dicha resina 5. Cuando se ha obtenido una estructura S que consta de varias cápsulas nanométricas 4 mediante el método según la invención, resulta posible entonces separar dichas cápsulas 4 por agitación; de esta manera, se pueden obtener cápsulas nanométricas 4 individuales en solución, constandingo estas de forma ventajosa de cualquier compuesto 14 en el interior.

[0054] En las figuras 3A a 3D se ilustra un modo de realización particular, que permite también la obtención de cápsulas nanométricas 4 en solución.

[0055] En este modo de realización, después del depósito de una capa del material de obturación 10, esta capa se estructura preferiblemente mediante la técnica de litografía electrónica; sin embargo, también se pueden implementar las técnicas de litografía óptica o de nanoimpresión para la estructuración de la capa del material de obturación 10. Independientemente de la técnica implementada para estructurar la capa de material de obturación 10, esta se alinea con la primera litografía que permite la estructuración de la capa de resina 5, para eliminar dicho material 10 de toda la superficie de dicha resina 5, salvo con respecto a las cápsulas 4, que permanecen obturadas.

[0056] El resultado es visible en la figura 3A: se obtiene una estructura S de cápsula nanométrica 4 que consta de una pluralidad de cápsulas nanométricas 4 capaces de permitir la encapsulación de un compuesto y cerradas por el material de obturación 10, habiendo sido eliminado este último del resto de la superficie.

[0057] El material encapsulante 8, visible en la figura 3A, se elimina a continuación de la superficie de la resina 5 preferiblemente mediante la técnica de grabado químico, o por inmersión, o por grabado por haz de iones (IBE) o por grabado iónico reactivo (RIE). Estas técnicas permiten una disolución del material encapsulante 8, como se ilustra en la figura 3B. Por su parte, el material de obturación 10 restante se conserva.

[0058] A continuación, la resina 5 se disuelve por acción de un solvente adecuado, como se muestra en la figura 3C, lo que permite una liberación de las cápsulas nanométricas 4 individuales en solución. Esta etapa se ilustra en la figura 3D. Las cápsulas nanométricas 4 liberadas comprenden al menos una cápsula formada por un recipiente 12 de una profundidad p dada, equivalente a la de la cavidad 7. Dicho recipiente 12 consta de una envoltura 13, formada por al menos una capa de material encapsulante 8, y presenta una abertura cerrada por un opérculo, formado por el material de obturación 10. Las cápsulas nanométricas 4 también pueden constar de cualquier compuesto 14, encapsulado en el interior de dichas cápsulas 4.

[0059] También es posible, según un modo de realización particular del presente método representado en la figura 4, transferir la estructura S de cápsula nanométrica 4 capaz de encapsular un compuesto sobre un segundo sustrato 11, antes de la disolución de la capa de resina 5 en un solvente.

[0060] Según un modo de realización, para transferir la estructura S de cápsula nanométrica 4, encapsulando posiblemente un compuesto 14, sobre un segundo sustrato 11, se puede depositar una resina de encolado 9 por encima de la capa de material de obturación 10.

[0061] Según otro modo de realización, la resina de encolado 9 puede depositarse directamente por encima del material encapsulante 8. En este caso, la resina de encolado 9 cumple igualmente la función de material de obturación 10.

[0062] En determinados casos, la capa de material de obturación 10 puede servir igualmente para el encolado durante la transferencia de la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11. Se entiende

entonces que, en el caso de una transferencia de dicha estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11, la capa de material de obturación 10 puede constituir la resina de encolado 9.

[0063] De esta manera, se obtiene el encolado mediante el depósito del segundo sustrato 11 sobre la resina de encolado 9 o directamente sobre la capa de material de obturación 10 y posiblemente mediante la aplicación de un ligero prensado.

[0064] En el caso de una transferencia de la estructura S de cápsula nanométrica 4, capaz de permitir la encapsulación de un compuesto, sobre un segundo sustrato 11, se obtienen las estructuras S tal y como se representan en las figuras 5A y 5B juntas, es decir, asociadas a un segundo sustrato 11 representado en la figura 5A. Con respecto a esta figura, también se ilustra de forma esquemática el compuesto 14 posiblemente encapsulado en la estructura S de cápsula nanométrica 4.

[0065] Volviendo a la capa de sustrato 6, sobre la que se deposita la resina 5 durante la primera etapa del método según la invención, esta puede estar constituida por cualquier tipo de material, ya sean rígidos o no.

[0066] Dicha capa de sustrato 6 puede, por ejemplo, estar constituida por un material semiconductor, como el silicio (Si), el óxido de cinc (ZnO), el nitruro de aluminio (AlN).

[0067] El sustrato 6 también puede consistir en un material aislante seleccionado en particular de entre el óxido de silicio (SiO₂), el óxido de aluminio (Al₂O₃) o incluso el vidrio.

[0068] El sustrato 6 también puede estar constituido por un material plástico preferiblemente flexible, como por ejemplo poli(metilmetacrilato), o incluso por un polímero.

[0069] El empleo de una capa de sustrato 6, presentando esta última de forma ventajosa una superficie perfectamente plana, permite un depósito preciso y uniforme en cuanto a grosor de una capa de resina 5 que presenta también entonces una planicidad y una regularidad óptimas. Esto garantiza, en el resto del método según la invención, una reproducibilidad excelente durante la estructuración de una resina 5, en particular cuando esta presenta una superficie importante, así como un control minucioso del tamaño de las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S obtenidas durante la implementación del método según la invención.

[0070] De hecho, la utilización de placas de resina que no tuvieran una planicidad perfecta y que presentaran una rugosidad del orden de la micra no permitiría controlar de forma precisa el tamaño de las cápsulas, ni obtener cápsulas de tamaño inferior a la micra.

[0071] El depósito de la resina 5 sobre la capa de sustrato 6 se lleva a cabo de forma ventajosa mediante la técnica de recubrimiento centrífugo, también denominada *spin coating* en inglés.

[0072] En esta técnica, la capa de sustrato 6 se coloca y se mantiene por vacío sobre una placa que gira a una velocidad considerable y constante para permitir un esparcimiento del material depositado, en este caso la resina 5, de forma perfectamente uniforme y controlada, bajo el efecto de la fuerza centrífuga.

[0073] Por lo que respecta ahora a la resina 5, que se deposita sobre la capa de sustrato 6, esta está constituida preferiblemente por poli(metilmetacrilato) (PMMA) y/o por poli(metilmetacrilato ácido metacrílico) (PMMA-MA). Estos compuestos son termoplásticos transparentes; más en concreto, el PMMA consiste en un polímero transparente de metacrilato de metilo, también conocido por el nombre de Plexiglas®, y que presenta una baja resistencia a los solventes.

[0074] Sin embargo, este modo de realización no debe comprenderse como limitativo de la invención; de hecho, la capa de resina 5 también puede estar constituida por cualquier resina electrosensible que sea disuelta por un solvente que no disuelva la resina de encolado 9, y en particular cuando se implementa una etapa de transferencia de las estructuras 4 sobre un segundo sustrato 11.

[0075] Uno de los puntos importantes del método según la invención reside en el hecho de que las cavidades 7, obtenidas durante la etapa de estructuración de dicha resina 5, deben presentar una profundidad p inferior al grosor E de la capa de resina 5, para no perforar dicha capa de resina 5 y para facilitar, a continuación, la liberación de la estructura S de cápsula nanométrica 4 por disolución de la resina 5.

[0076] De esta manera, para la estructuración de la capa de resina 5 se pueden emplear diversas técnicas; preferiblemente, la etapa de estructuración de la resina 5 se lleva a cabo o por litografía electrónica, o por litografía óptica, o incluso por nanoimpresión.

[0077] Según un modo de realización particularmente preferible del método según la invención, la estructuración de la capa de resina 5 se lleva a cabo utilizando la técnica de litografía electrónica. De forma aún más preferible, esta técnica se implementa en condiciones particulares para controlar minuciosamente la formación de las cavidades 7.

[0078] De esta manera, de forma ventajosa, la litografía electrónica se implementa a baja tensión, por ejemplo, entre 1 kV y 15 kV, con respecto a las tensiones de aceleración que se emplean normalmente en litografía electrónica (superior a 30 kV) para la estructuración de una resina y la obtención de cavidades que presentan dimensiones del orden del nanómetro. Una baja tensión de aceleración resulta particularmente ventajosa para controlar la penetración del haz de electrones en la capa de resina 5 y, de esta manera, la profundidad p de la(s) cavidad(es) 7 en el grosor E de dicha resina 5, para que la(s) cavidad(es) 7 no alcance(n) la capa de sustrato 6.

[0079] Los inventores han demostrado también que una baja tensión de aceleración del haz de electrones, combinada con un grosor adecuado de la capa de resina 5, permitía facilitar, de forma particularmente interesante, el control de la penetración de los electrones en dicha resina 5. De esta manera, resulta todavía más sencillo obtener cavidades 7 que no alcancen la capa de sustrato 6. De hecho, en el caso en el que la profundidad p de la cavidad 7 correspondiera al grosor E de la resina 5, resultaría extremadamente difícil, una vez depositados el material encapsulante 8 y el material de obturación 10, separar las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S, estando estas últimas, por tanto, unidas a la capa de sustrato 6.

[0080] Preferiblemente, la capa de resina 5 presenta un grosor E comprendido entre 300 nm y unos cuantos micrómetros, por ejemplo 2 μm , y la profundidad p de las cavidades 7 está comprendida entre 20 nm y 1 μm , preferiblemente entre 50 nm y 500 nm y más preferiblemente aún entre 50 nm y 300 nm.

[0081] No obstante, tal modo de realización no es limitativo de la invención, y la capa de resina 5 puede presentar cualquier grosor E, mientras la cavidad 7, obtenida durante la etapa de estructuración de dicha resina 5, presente una profundidad p inferior a dicho grosor E.

[0082] Durante la estructuración de la capa de resina 5 mediante la técnica de litografía electrónica, la dosis de electrones enviada sobre dicha resina 5 es también un parámetro importante para evitar estructurar esta resina 5 hasta la capa de sustrato 6, dicho de otra manera, para evitar una perforación de la capa de resina 5 hasta la capa de sustrato 6. Sin embargo, esta dosis de electrones que se puede enviar en el momento de la estructuración depende en particular de la constitución de la capa de resina 5, de la densidad de las cavidades 7 con respecto a la resina 5 y de las dimensiones de dichas cavidades 7.

[0083] De esta manera, de forma interesante, antes de la etapa de estructuración por litografía electrónica, se realiza una prueba de enfoque iterativo para determinar la dosis de electrones que se es posible enviar sobre la capa de resina 5, con el fin de evitar una perforación de dicha capa de resina 5 hasta la capa de sustrato 6.

[0084] Para ello, es posible, en particular, utilizar un proceso denominado de «variación de dosis»: a partir de dos valores extremos que se han estimado previamente, se envía una cantidad de electrones creciente sobre la capa de resina 5. Después de una etapa de transferencia sobre un segundo sustrato 11, se observa en el microscopio electrónico de barrido si las cápsulas 4 obtenidas están deterioradas o no, en función de la dosis de electrones recibida. Si están deterioradas, esto significa que la dosis de electrones enviada en la etapa de litografía electrónica es demasiado alta y que se ha perforado la totalidad del grosor E de la capa de resina 5.

[0085] Preferiblemente, la dosis de electrones que es posible enviar en la estructuración de la capa de resina 5 por litografía electrónica es inferior o igual a 250 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$, preferiblemente inferior a 150 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$.

[0086] Una vez creadas las cavidades 7 en la capa de resina 5, se realiza el depósito isótropo de al menos una capa de material encapsulante 8 sobre el conjunto de la superficie de dicha capa de resina 5. De forma ventajosa, tal depósito isótropo se realiza por pulverización.

[0087] De forma más precisa, la técnica de pulverización utilizada en el método según la invención es la pulverización catódica (o *sputtering* en inglés) que se realiza al vacío.

[0088] La pulverización catódica es una técnica que permite la síntesis de materiales, a partir de la condensación de un vapor metálico procedente de una fuente sólida, sobre un sustrato.

[0089] Los solicitantes han demostrado que esta técnica permitía el depósito isótropo de al menos una capa fina y de grosor controlado de un material metálico o semiconductor o piezoeléctrico como material encapsulante 8.

[0090] Toda la dificultad que superar para conseguir realizar un depósito isótropo de material encapsulante 8 residía, en efecto, en el hecho de recubrir de forma uniforme y continua toda la superficie de la cavidad 7 y, en particular, los flancos inversos, o paredes laterales, de esta última. Además, una exposición de la capa de resina 5 a electrones y a fotones durante la etapa de pulverización es susceptible de degradar dicha resina 5. Por consiguiente, debe reducirse la duración durante la que se expone la resina 5 a los electrones, normalmente inferior a 5 minutos y, preferiblemente, inferior a 1 minuto.

[0091] La alteración de la capa de resina 5, por insolación de esta última por fotones y/o electrones, puede ser problemática, puesto que afecta a la etapa posterior de disolución de dicha resina 5, permitiendo la liberación de la estructura S de cápsula nanométrica 4 o de las cápsulas nanométricas 4 por ellas mismas. De hecho, cuando la capa de resina 5 está alterada, su disolución por inmersión en un solvente no es posible y resulta necesario,

por tanto, proceder a un tratamiento ultrasónico. No obstante, este tratamiento presenta el inconveniente de dañar la estructura S de cápsula nanométrica 4 y, por lo tanto, es preferible evitarlo.

[0092] Por consiguiente, para evitar una alteración de la capa de resina 5 durante la etapa de pulverización catódica al vacío, esta se lleva a cabo preferiblemente a una potencia moderada, comprendida entre 80 y 120 vatios, y más preferiblemente aún del orden de 100 W. En particular, se aplica una potencia moderada al pulverizar una capa de material metálico.

[0093] También resulta ventajoso pulverizar el material encapsulante 8 lo suficientemente lejos de la muestra 21, representada en la figura 2A, que consta de la capa de sustrato 6 y la resina 5. Además, dicha muestra 21 se debe proteger también de cualquier contaminación de partículas, en concreto mediante electrones y/o fotones, antes o después del depósito de material encapsulante 8. De forma ventajosa, para paliar el riesgo de contaminación, se puede colocar un conjunto de cubierta de tamaño suficiente, lo que permite evitar cualquier insolación de la resina 5, en particular durante el periodo de ajuste del plasma de la pulverización.

[0094] Durante la implementación del método según la invención, la capa de resina 5 también es susceptible de sufrir una degradación debido a una elevación local de la temperatura, lo que dificultaría también la posterior disolución de dicha resina 5 mediante un solvente; de esta manera, preferiblemente, se controla la temperatura a la que se expone la resina 5 durante todo el método. Más preferiblemente aún, se mantiene la temperatura entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente entre 18 °C y 25 °C, y normalmente alrededor de 20°C.

[0095] La aplicación de estas condiciones particulares facilita en gran medida el depósito de material encapsulante 8; por tanto, es posible obtener al menos una envoltura fina de este encapsulante 8 sobre toda la superficie de la resina 5 y, en particular, sobre los flancos inversos de estas cavidades 7. Aplicando el método según la invención, puede controlarse minuciosamente el grosor e de una capa de material encapsulante 8 y se puede obtener, por tanto, una capa de tamaño nanométrico, cuyo grosor está comprendido normalmente entre 10 nm y 200 nm.

[0096] También es posible pulverizar varias capas de material encapsulante 8, presentando entonces cada una de las capas un grosor controlado comprendido entre 10 nm y 200 nm.

[0097] Con respecto al material encapsulante 8, este puede consistir en cualquier tipo de material pulverizable.

[0098] Preferiblemente, dicho material encapsulante 8 se selecciona de entre materiales metálicos, como aluminio (Al), platino (Pt), tántalo (Ta), oro (Au). El material encapsulante 8 también puede seleccionarse de entre materiales semiconductores, como silicio (Si), germanio (Ge), fosforo de indio (InP) o incluso piezoeléctricos, tales como, en particular, nitruro de aluminio (AlN), óxido de cinc (ZnO), nitruro de galio (GaN), tantalato de litio (LiTaO₃), niobato de potasio (KNbO₃) o incluso niobato de litio (LiNbO₃); los materiales piezoeléctricos presentan, en particular, la propiedad de deformarse cuando se les somete a un campo eléctrico. Por consiguiente, una estructura S de cápsula nanométrica 4 obtenida a partir de un material encapsulante 8 de tipo piezoeléctrico podrá romperse por aplicación de un campo eléctrico y liberar de esta manera el compuesto 14 posiblemente encapsulado en el interior de la cavidad 7.

[0099] Finalmente, el material encapsulante 8 puede consistir en un material aislante, tal como, en particular, óxido de silicio, (SiO₂), nitruro de silicio (Si₃N₄) o alúmina (Al₂O₃) o incluso vidrio.

[0100] El oro, el platino y el tántalo son particularmente interesantes, puesto que se consideran materiales biocompatibles. Se califica de «biocompatible» un material que no interfiere en el medio biológico en el que se utiliza ni lo degrada.

[0101] De forma ventajosa, en el método según la invención, se pueden pulverizar sucesivamente varias capas que constan cada una de un material encapsulante.

[0102] De este modo, resulta ventajoso pulverizar en primer lugar, en la cavidad 7, una capa 8 de un material metálico, en particular, Al, Pt, Ta, Si o Au, después, en segundo lugar, una capa de material piezoeléctrico (ZnO, AlN, GaN, LiTaO₃, KNbO₃, LiNbO₃) y, finalmente, para terminar, una tercera capa de un material metálico tal como se define anteriormente.

[0103] Esta secuencia de pulverización permite fabricar, por ejemplo, una estructura S de cápsula nanométrica 4 con una envoltura 13 que consta de una capa de un material piezoeléctrico, rodeada por dos capas de un material metálico, siendo por tanto dicha estructura S de cápsula nanométrica 4 capaz de generar energía eléctrica por interacción entre el metal y el material piezoeléctrico, pudiendo recuperarse esta energía.

[0104] Una vez se ha conseguido la etapa de depósito por pulverización de al menos una capa de un material encapsulante 8, se puede rellenar ventajosamente cada una de las cavidades 7 con un compuesto 14, representado en particular en la figura 2B, que puede ser sólido, líquido o gaseoso. La cavidad 7 también se puede rellenar de vacío, cuya presión es inferior a la presión atmosférica.

[0105] A continuación, se obtura la cavidad o las cavidades 7 mediante un material de obturación 10, permitiendo este último cerrar la cavidad o las cavidades 7 para obtener una estructura S de cápsula nanométrica 4 que incorpora dicho compuesto 14.

5 [0106] El material de obturación 10 puede presentar cualquier composición, en particular, flexible o rígida. De esta manera, puede ser de una composición idéntica, o diferente, a la del material encapsulante 8 o de la resina de encolado 9.

10 [0107] El material de obturación 10 puede consistir ventajosamente en un polímero o en un metal, o incluso en una resina **epoxídica**. Sin embargo, se prefiere que dicho material de obturación 10 sea resistente al solvente que se utiliza durante la etapa de disolución de la capa de resina 5. De hecho, se comprende fácilmente que, de no ser este el caso, resulta imposible obtener una estructura S cuyas cápsulas nanométricas 4 estén cerradas.

15 [0108] Además, también resulta ventajoso que el material de obturación 10 utilizado en el método según la invención permita un encolado de la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11, en el caso particular en el que se procede a una etapa de transferencia de dicha estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11. Cuando el material de obturación 10 permite el encolado durante la etapa de transferencia, no se requiere entonces el depósito de una resina de encolado 9 suplementaria. El material de obturación 10 constituye en este caso la resina de encolado que permite la transferencia de la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11.

[0109] Dicho material de obturación 10 puede consistir preferiblemente en una resina biocompatible, en particular, la resina fotosensible de tipo SU8 constituida por un polímero viscoso de tipo epoxídico.

20 [0110] Esta resina SU8 utilizada como material de obturación 10 resulta particularmente ventajosa; por una parte, como se ha mencionado anteriormente, la resina SU8 es biocompatible, lo que permite utilizarla para la fabricación de estructuras S de cápsula nanométrica 4 destinadas a aplicaciones biomédicas. Por otra parte, esta resina SU8 puede servir en el momento del encolado durante la transferencia de la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11. De esta manera, la utilización de la SU8 permite evitar el depósito de una resina específicamente destinada a permitir el encolado en el momento de la transferencia; la resina SU8 se ha utilizado, en particular, durante la obtención de la estructura S de cápsula nanométrica 4 visible en la figura 5B y de la cápsula nanométrica 4 individual de la figura 5C.

30 [0111] El depósito de dicho material de obturación 10, que puede consistir, en particular, en una resina biocompatible de tipo SU8, puede realizarse mediante cualquier medio conocido por el experto en la materia y adecuado para tal fin.

[0112] Preferiblemente, este depósito se puede realizar mediante la técnica de recubrimiento centrífugo, también denominada *spin coating*, mencionada anteriormente.

35 [0113] Según otro modo de realización, el depósito del material de obturación 10 se realiza por la técnica de proyección, también denominada *spray coating*. Esta técnica implementa un sistema de proyección que utiliza un gas portador con el objetivo de acelerar y de transferir partículas finas del material de obturación 10 al lugar deseado.

40 [0114] Otra técnica que puede utilizarse es la inmersión, también conocida con el nombre de *dip coating*. Esta técnica consiste en formar una capa por inmersión del conjunto que consta del sustrato 6 y de la resina 5, estructurada y a la altura de la que se ha depositado una capa de material encapsulante 8, en una cuba que contiene el material de obturación 10.

45 [0115] Volviendo ahora al solvente utilizado para permitir la disolución de la capa de resina 5, este consiste preferiblemente en acetona, en particular cuando la resina 5 está constituida por poli(metilmetakrilato). Sin embargo, este modo de realización particular no es limitativo de la invención, y se puede imaginar fácilmente que se pueden utilizar otros solventes adecuados para la disolución de la resina 5, en función de la composición de esta última.

[0116] De esta manera, el método según la presente invención permite la obtención de una estructura S de cápsula nanométrica 4 que consta de al menos una cápsula 4 de tamaño nanométrico capaz de permitir la encapsulación de un compuesto y que consta de un material de encapsulación 8, rellanada opcionalmente con cualquier compuesto 14, y cerrada por un material de obturación 10.

50 [0117] Más en concreto, la(s) cápsula(s) nanométrica(s) 4 comprende(n) al menos una cápsula 4 formada por un recipiente 12 de una profundidad p dada, equivalente a la de la cavidad 7. Dicho recipiente 12 consta de una envoltura 13, formada por al menos una capa de material encapsulante 8, y presenta una abertura cerrada por un opérculo, formado por el material de obturación 10.

55 [0118] Preferiblemente, la capa de material encapsulante 8 de dicha envoltura 13 presenta un grosor e que respeta una determinada relación p/e, correspondiendo p a la profundidad del recipiente 12; de esta manera,

ventajosamente, p/e es superior o igual a 2, preferiblemente superior a 6 y, más preferiblemente aún, p/e es superior a 10.

[0119] En la figura 5B, la estructura S de cápsula nanométrica 4 que se ha obtenido y observado en el microscopio electrónico de barrido consta de cápsulas nanométricas 4 que presentan una profundidad p considerablemente igual a 330 nm y un grosor e del orden de 30 nm. De esta manera, la relación p/e es aproximadamente igual a 11.

[0120] La figura 5C muestra una cápsula nanométrica 4 única, también fotografiada en el microscopio electrónico de barrido. La profundidad p es del orden de 800 nm y el diámetro es del orden de 300 nm. El opérculo, formado por el material de obturación 10, en este caso la resina SU8, es muy visible en esta figura.

[0121] Las cápsulas nanométricas 4, que encapsulan cualquier compuesto, también se representan de forma esquemática en la figura 3D, cuando están libres en solución, y en la figura 4, cuando están asociadas a un segundo sustrato 11.

[0122] De forma particularmente ventajosa, la profundidad p del recipiente 12 está comprendida entre 20 nm y 1 µm, preferiblemente entre 50 nm y 500 nm y de forma más ventajosa aún entre 50 nm y 300 nm.

[0123] De hecho, aplicando el método según la invención y, en particular, controlando la penetración del haz en el momento de la etapa de estructuración de la capa de resina 5, resulta sencillo obtener una cápsula nanométrica 4 cuyo recipiente 12 presente la profundidad p deseada, pudiendo variar esta última en particular en función del compuesto 14 que puede encapsularse en dicha cápsula 4.

[0124] Por lo que respecta a la envoltura 13, esta consta de al menos una capa de un material encapsulante 8. El grosor e de una capa de material encapsulante 8 respeta la siguiente relación: p/e superior a 2, preferiblemente superior a 6 y preferiblemente superior a 10.

[0125] Cuando la envoltura 13 consta de una pluralidad de capas de material encapsulante, cada una de las capas presenta un grosor e que respeta la relación p/e tal como se define en el párrafo anterior.

[0126] Preferiblemente, el grosor de una capa de material encapsulante 8 está comprendido ventajosamente entre 10 nm y 200 nm. De esta manera, las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S capaces de permitir la encapsulación de un compuesto presentan una envoltura fina 13, que consta de una o varias capas de material encapsulante 8, que rodean posiblemente el compuesto encapsulado 14. Esto permite proteger de forma eficaz dicho compuesto 14, facilitando al mismo tiempo la liberación de este en el momento oportuno.

[0127] Las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S, obtenida por la implementación del método según la invención, presentan preferiblemente una forma considerablemente cilíndrica con una base considerablemente redonda. En este caso, su diámetro es variable y puede estar comprendido entre 50 nm y varias micras. Sin embargo, como se ilustra en las figuras adjuntas, dichas cápsulas nanométricas 4 también pueden estar ligeramente ensanchadas hacia la parte de la resina 5 en contacto con la capa del sustrato 6, presentando entonces una forma parecida a la de una gota. Las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S también pueden presentar cualquier base y, en concreto, de forma triangular o rectangular.

[0128] La estructura S de cápsula nanométrica 4 según la divulgación se utiliza en particular para encapsular un compuesto 14, que puede ser cualquier tipo de compuesto. En función de la naturaleza del compuesto 14, dicha estructura S de cápsula nanométrica 4 puede presentar diversas aplicaciones en campos diferentes.

[0129] Como se ha mencionado anteriormente en la descripción, las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S, que pueden encapsular un compuesto 14, son susceptibles de liberarse en solución, como se ilustra en la figura 3D. En otro modo de realización, en concreto representado en las figuras 4, 5A y 5B, la estructura S de cápsula nanométrica 4 también puede asociarse a un segundo sustrato 11, después de una etapa de transferencia por encolado.

[0130] La estructura S de cápsula nanométrica 4 según la divulgación, que consta de al menos una cápsula nanométrica 4, es particularmente ventajosa, en particular porque permite una liberación según demanda del compuesto 14 encapsulado en la(s) cápsula(s) nanométrica(s) 4. Esta liberación se puede obtener, en particular, mediante la aplicación, con respecto a la estructura S de cápsula nanométrica 4, de un medio que permita la destrucción de la envoltura 13, en un momento preciso y seleccionado. Este medio puede consistir en particular en una corriente eléctrica o en un campo electromagnético o en un campo ultrasónico o en un campo eléctrico. En función del (de los) material(es) encapsulante(s) 8 que constituye(n) la envoltura 13 de la estructura S de cápsula nanométrica 4, una aplicación de este tipo conllevará una desestructuración y una ruptura de dicha envoltura 13, lo que provocará una liberación del compuesto 14 encerrado en la(s) cápsula(s) nanométrica(s) 4 de la estructura S.

[0131] En particular, cuando el material encapsulante 8 está constituido por un material piezoeléctrico, la estructura S de cápsula nanométrica 4 se somete a un campo eléctrico para provocar una liberación del compuesto 14 encapsulado.

[0132] De forma ventajosa, es posible utilizar estos medios, que permiten una liberación del compuesto 14, que la estructura S de cápsula nanométrica 4 esté asociada a un sustrato o que las cápsulas nanométricas 4 estén libres en solución.

[0133] En este último caso, la estructura S de cápsula nanométrica 4 puede, por ejemplo, transferirse a la superficie de un sustrato 11 calificado de «inteligente» cuyas propiedades intrínsecas permiten una liberación condicional de dicho compuesto encapsulado 14 cuando se aplican a dicho sustrato inteligente restricciones de orden químico y/o térmico y/o mecánico y/o biológico.

[0134] Una primera aplicación de una estructura S de cápsula nanométrica 4 según la divulgación se refiere a la incorporación de un compuesto 14 de tipo lubricante en el interior de dicha estructura S, dentro de las cápsulas nanométricas 4. Estas últimas pueden disponerse entonces sobre una superficie que necesita una lubricación permanente. Una superficie de este tipo puede consistir, en particular, en un sistema de seguridad en un satélite, estando por tanto este último destinado a utilizarse en un medio hostil, por ejemplo, en el espacio, en el que el compuesto lubricante se evapora rápidamente de la superficie. En esta aplicación particular, ilustrada de forma esquemática en la figura 6 adjunta, la estructura S de cápsula nanométrica 4 mantiene el compuesto lubricante en la superficie del sistema, evitando de esta manera una evaporación de dicho compuesto 14 en el espacio. La utilización de una estructura S de cápsula nanométrica 4 según la invención permite, por consiguiente, garantizar una lubricación óptima, y durante un periodo largo, de la superficie sobre la que se disponen. La liberación del compuesto lubricante fuera de las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S puede realizarse entonces según demanda, por ejemplo, mediante un equipo 15, que puede consistir en un raspador, que provoca una destrucción de dichas cápsulas nanométricas 4 y una liberación del compuesto sobre la superficie que se ha de lubricar.

[0135] Según una segunda aplicación particular de la invención, la estructura S de cápsula nanométrica 4 está destinada a una aplicación biomédica. En este caso, el compuesto encapsulado 14 en las cápsulas nanométricas 4 consiste en al menos un principio activo 16 de un medicamento. Por principio activo de un medicamento se entiende el conjunto de los componentes de este medicamento que presentan un efecto terapéutico.

[0136] En particular, en la figura 7, se encapsula un principio activo 16 en las cápsulas 4 de una estructura S dispuesta en la superficie de un sustrato conductor en el que circula una corriente 17 que provoca, por dilatación e hipertermia, una liberación de dicho principio activo 16 en el momento oportuno. Por tanto, la circulación de la corriente 17 en el sustrato conductor permite una liberación según demanda del principio activo 16 encapsulado.

[0137] Según otro modo de realización particular, representado en la figura 8, se acoplan cápsulas nanométricas 4, obtenidas por ejemplo por liberación a partir de una estructura S que consta de una pluralidad de cápsulas 4, y que incorporan un principio activo no visible en esta figura, a una secuencia tiol-antígeno o a una secuencia tiol-anticuerpo para una aplicación biomédica. En este caso preciso, el material de encapsulación 8 con el que están constituidas las cápsulas nanométricas 4 es preferiblemente oro, platino o tantalio, debido a la biocompatibilidad de estos metales. Con respecto al material de obturación 10, este consiste preferiblemente en una resina biocompatible del tipo SU8.

[0138] El grupo tiol 18 permite realizar el enlace entre la cápsula nanométrica 4 y el anticuerpo o el antígeno 19. Este último puede dirigirse de forma específica a una célula no deseada presente en el cuerpo humano, en particular una célula cancerosa. El complejo 20 que consta de la cápsula nanométrica 4 y la secuencia tiol-antígeno o anticuerpo se fija, por tanto, sobre la célula objetivo que se ha de eliminar. Por tanto, dicha célula objetivo, sobre la que se fija de forma específica el complejo 20 se destruye, por aplicación de un campo electromagnético, por ejemplo. De hecho, este campo permite una desintegración de la cápsula nanométrica 4 que provoca también la destrucción, por hipertermia, de la célula objetivo sobre la que se fija dicha cápsula 4 mediante la secuencia tiol-antígeno o anticuerpo. La cápsula nanométrica 4 rota de esta manera libera entonces el principio activo, que va a esparcirse en las proximidades de la célula objetivo que se ha destruido.

[0139] De forma particularmente ventajosa, las cápsulas nanométricas 4 según la divulgación permiten, además de facilitar la destrucción de células no deseadas, esparcir un principio activo adecuado con respecto a la zona que se debe tratar.

[0140] Son posibles numerosas aplicaciones distintas, que implementen la estructura S de cápsulas nanométricas 4 o las cápsulas nanométricas 4 según la divulgación.

[0141] Por ejemplo, una estructura S que comprende una gran densidad de cápsulas nanométricas 4 realizada a partir de un material encapsulante 8 metálico permite realizar un espejo reflectante en cualquier ángulo de incidencia.

[0142] Según otro modo de realización, si el material encapsulante 8 utilizado para la fabricación de la estructura S de cápsula nanométrica 4 consiste en vidrio, y el compuesto 14 encapsulado consiste en un gas, en particular ozono (O₃) que presente la propiedad de absorber los rayos ultravioletas, es posible fabricar espejos que reflejten determinadas longitudes de onda y que absorban otras longitudes de onda.

5 **[0143]** En particular, estas aplicaciones son posibles cuando las cápsulas nanométricas 4 de la estructura S presentan una geometría curva.

[0144] Según otra aplicación de la estructura S de cápsula nanométrica 4, cuando las cápsulas nanométricas 4 presentan una base rectangular, es posible fabricar estructuras láser. En particular, para esta aplicación, el compuesto encapsulado es preferiblemente un gas, en particular, helio-neón (HeNe), y la estructura S de cápsula nanométrica 4 está preferiblemente constituida por vidrio y metal.

[0145] En otra aplicación interesante de las estructuras S de cápsula nanométrica 4 según la divulgación, estas incorporan materiales explosivos o un comburente y se disuelven en una solución de carburante. Esto permite ventajosamente un aumento del impulso de los aviones o de los misiles.

15 **[0146]** Las estructuras S de cápsula nanométrica 4 también pueden contener un producto desinfectante o un producto purificador.

[0147] Una estructura S de cápsula nanométrica 4 según la presente divulgación también puede servir de soporte para realizar nanohilos constituidos por un material diferente al de dichas cápsulas 4. En particular, los nanohilos pueden estar constituidos en particular por oro y las cápsulas nanométricas 4 por aluminio. Los nanohilos se obtienen entonces por evaporación a 45 °C de oro y las cápsulas nanométricas 4 se disuelven a continuación. Por tanto, resulta posible obtener nanohilos de oro que se pueden liberar en solución.

[0148] También resulta posible utilizar una estructura S de cápsula nanométrica 4 según la divulgación en aplicaciones particulares que permiten una generación y una recuperación de energía.

[0149] Estas aplicaciones se ilustran en particular en las figuras 9 y 10.

25 **[0150]** En la figura 9B se ilustra de forma esquemática una cápsula nanométrica 4 de una estructura S de cápsula nanométrica 4 cuya envoltura consta de una primera capa metálica 8, por ejemplo, de aluminio y una segunda capa 22 de un material piezoeléctrico, por ejemplo, óxido de cinc.

[0151] No obstante, es posible utilizar otros materiales metálicos o piezoeléctricos que ya se han detallado anteriormente.

30 **[0152]** La figura 9A corresponde a una fotografía tomada con microscopio electrónico de barrido de una estructura S de cápsula nanométrica 4 de este tipo que consta de una pluralidad de cápsulas nanométricas 4.

[0153] Esta estructura S de cápsula nanométrica 4 representada en la figura 9A se puede obtener según dos enfoques. El primero consiste en pulverizar las dos capas 8 y 22 por pulverización catódica al vacío tras la estructuración de la resina 5 en las cavidades 7 obtenidas, después transferir la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11 utilizando o un material de obturación 10 para permitir el encolado de la estructura S sobre dicho segundo sustrato 11, o utilizando una resina de encolado, no estando representado este último modo de realización.

40 **[0154]** El segundo enfoque consiste en pulverizar, siempre utilizando la técnica de pulverización catódica al vacío, una primera capa, en este caso la capa metálica 8, después realizar la transferencia sobre un segundo sustrato 11 y, finalmente, pulverizar de nuevo, después de la etapa de transferencia, una capa 22 de material piezoeléctrico por encima de la primera capa metálica 8. La segunda pulverización también es una pulverización catódica al vacío.

45 **[0155]** Las figuras 10A y 10B ilustran una estructura S de cápsula nanométrica 4 que se puede obtener también mediante los dos enfoques mencionados anteriormente para la obtención de la estructura S de cápsula nanométrica 4 de la figura 9. No obstante, la estructura S de cápsula nanométrica 4 de la figura 10B cuenta con una capa adicional 23 que puede consistir, por ejemplo, en una capa de un material metálico.

[0156] Las estructuras S de cápsula nanométrica 4 obtenidas de esta manera, que constan de una capa de material metálico 8 y una capa de material piezoeléctrico 22, o incluso dos capas metálicas 8 y 23 que encuadran una capa de un material piezoeléctrico 22, permiten, cuando se emplean mecánicamente, una generación de electricidad.

50 **[0157]** De hecho, los materiales piezoeléctricos presentan la capacidad de transformar una deformación mecánica en un campo eléctrico, y viceversa. Por tanto, resulta posible, con las estructuras S de cápsula nanométrica 4 representada en las figuras 9 y 10, captar una deformación mecánica y generar electricidad.

[0158] De esta manera, estas estructuras S de cápsula nanométrica 4 pueden encontrar una aplicación en la fabricación de prendas denominadas «inteligentes».

[0159] En lo que respecta más en concreto a la estructura S de cápsula nanométrica 4 representada en la figura 10B, y que presenta una envoltura que consta de una capa 22 de un material piezoeléctrico encuadrado por dos capas 8 y 23 de un material metálico, esta puede permitir también la realización de nanorresonadores de ondas acústicas, entrando estos últimos en resonancia a su frecuencia adecuada cuando se someten a una señal eléctrica que contiene esta frecuencia.

[0160] De hecho, la frecuencia de resonancia es inversamente proporcional al grosor de la capa 22 de material piezoeléctrico. Por lo tanto, una capa 22 que presenta un grosor comprendido preferiblemente entre 10 nm y 200 nm permite obtener frecuencias de resonancia que van del gigahercio al terahercio.

[0161] Estos nanorresonadores, que son por naturaleza miniaturas, encontrarán una aplicación interesante en sistemas de telecomunicación, en particular radares automóviles o en el campo de la aviación, o incluso en el campo de la telefonía móvil.

[0162] La figura 11 ilustra una aplicación de una estructura S de cápsula nanométrica 4 obtenida por la implementación del método según la invención en el campo óptico.

[0163] Más en concreto, una estructura S de cápsula nanométrica 4 que se pueda utilizar en el campo de la óptica presenta una primera capa 8 de un material metálico y una segunda capa de un material semiconductor 22, tal como, en particular, óxido de cinc.

[0164] Una estructura S de cápsula nanométrica 4 representada de forma esquemática en la figura 11 también puede obtenerse mediante la implementación de dos enfoques, a saber:

- pulverización de dos capas 8 y 22, después estructuración de la resina 5, a continuación transferencia sobre un segundo sustrato 11 mediante una capa 10 de un material de obturación o de una resina de encolado no representada en la figura 11;
- o pulverización de una primera capa 8 metálica, transferencia de la estructura S de cápsula nanométrica 4 sobre un segundo sustrato 11, después nueva etapa de pulverización de una segunda capa 22 de un material semiconductor sobre la primera capa metálica 8.

[0165] Al parecerse la forma de la estructura S de cápsula nanométrica 4 y, en particular, la geometría curva de las cápsulas nanométricas 4, a la de una gota, permite obtener una superficie en la que se mejora considerablemente la absorción o la emisión de fotones. De hecho, independientemente del ángulo de incidencia de los rayos luminosos sobre las cápsulas nanométricas 4, dichos rayos, representados por las flechas de la figura 11, llegan a la superficie de dichas cápsulas nanométricas 4 de la estructura S de cápsula nanométrica 4 con una incidencia normal. Esto permite de forma ventajosa evitar las reflexiones en la superficie cuando el ángulo de incidencia no es normal al plano.

[0166] Cuando una capa de material semiconductor 22 recubre la estructura S de cápsula nanométrica 4, es posible obtener una superficie absorbente de tipo fotodiodo independientemente del ángulo de incidencia de los rayos, o entonces una superficie emisora según una emisión omnidireccional.

[0167] De hecho, los materiales semiconductores son capaces de interactuar con la luz, en particular con los fotones de la luz y con los electrones. Por tanto, con una estructura S de cápsula nanométrica 4 que presenta una primera capa de material metálico 8 y una segunda capa 22 de un material semiconductor, es posible de fabricar un fotodiodo capaz de captar los fotones y de generar electricidad.

[0168] Por consiguiente, la utilización de estas estructuras S de cápsula nanométrica 4 permite una mejora considerable de la eficacia de los paneles solares.

[0169] También es posible fabricar una fuente óptica omnidireccional, de tipo diodo electroluminiscente o láser, capaz de captar los electrones y de generar fotones y, por tanto, de emitir luz.

[0170] Posiblemente, para estas aplicaciones, la estructura S de cápsula nanométrica consta, además de dos capas 8 y 22 anteriormente mencionadas, una tercera capa constituida por un material metálico, no representado en la figura 11, que encuadra la capa de material semiconductor 22 con la primera capa metálica 8.

REIVINDICACIONES

1. Método para la obtención de al menos una estructura (S) de cápsula nanométrica (4) que consta de al menos una cápsula (4) de tamaño nanométrico capaz de permitir la encapsulación de un compuesto, estando dicho método **caracterizado por que** consta de las siguientes etapas:

- 5 - depositar al menos una capa de resina (5) sobre una capa de sustrato (6);
- estructurar dicha capa de resina (5), por litografía electrónica de baja tensión, o por litografía óptica o por nanoimpresión para obtener al menos una cavidad (7) en el grosor de dicha capa de resina (5), presentando dicha cavidad (7) una profundidad p inferior al grosor E de dicha capa de resina (5);
- 10 - realizar un depósito isótropo de al menos una capa de un material encapsulante (8) por pulverización catódica al vacío de dicho material (8);
- obturar la(s) cavidad(es) (7) con un material de obturación (10);
- disolver la capa de resina (5) mediante inmersión en un solvente adecuado.

2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por que**, después de la etapa de depósito isótropo de al menos una capa de un material encapsulante (8) mediante pulverización catódica al vacío, se rellena(n) la(s) cavidad(es) (7) con cualquier compuesto (14), pudiendo dicho compuesto (14) ser líquido, sólido o gaseoso, incluido el vacío.

3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se estructura la capa de resina (5) por litografía electrónica de baja tensión, estando esta última comprendida entre 1 kV y 15 kV.

4. Método según la reivindicación 3, **caracterizado por que**, antes de la estructuración de la capa de resina (5) por litografía electrónica, se realiza una prueba de enfoque iterativo para determinar la dosis de electrones que se ha de enviar sobre la capa de resina (5), con el fin de evitar una perforación de dicha capa de resina (5) hasta la capa de sustrato (6).

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se deposita, sobre la capa de sustrato (6), por recubrimiento centrífugo, una capa de resina (5) que presenta un grosor E comprendido entre 300 nm y 2 µm y por que se estructura dicha capa de resina (5) para obtener una cavidad (7) que presenta una profundidad p comprendida entre 20 nm y 1 µm, preferiblemente entre 50 nm y 500 nm, preferiblemente entre 50 nm y 300 nm, siendo dicha profundidad p inferior a dicho grosor E.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el depósito isótropo se lleva a cabo mediante pulverización catódica al vacío de material encapsulante (8) a una potencia comprendida entre 80 y 120 vatios, preferiblemente igual a 100 W.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** todas las etapas de dicho método se llevan a cabo a una temperatura controlada comprendida entre 15 °C y 30 °C, preferiblemente entre 18 °C y 25 °C, preferiblemente igual a 20 °C.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se pulveriza al menos una capa de material encapsulante (8) cuyo grosor e está comprendido entre 10 nm y 200 nm.

9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se deposita una capa de resina (5) constituida por poli(metilmecacrilato) y/o por poli(metilmecacrilato ácido metacrílico).

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el sustrato (6) está constituido por un material flexible o rígido seleccionado de entre silicio, óxido de cinc, nitrato de aluminio, óxido de silicio, óxido de aluminio, polímeros, materiales plásticos.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se deposita un material encapsulante (8) pulverizable seleccionado de entre materiales metálicos, materiales semiconductores, materiales piezoeléctricos y materiales aislantes.

12. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se obtura(n) la(s) cavidad(es) (7) con un material de obturación (10) seleccionado de entre polímeros, metales, resinas epoxídicas y resinas biocompatibles, siendo dicho material de obturación (10) capaz de soportar el solvente utilizado en la etapa de disolución de la resina (5).

13. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** consta además de una etapa, previa a la etapa de disolución de la capa de resina (5), durante la que se transfiere la estructura (S) de cápsula nanométrica (4) sobre un segundo sustrato (11) aplicando una resina de encolado (9) en la superficie del material de obturación (10) y depositando después un segundo sustrato (11) sobre dicha resina de encolado (9).

- 5 **14.** Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por que** consta además de una etapa, previa a la etapa de disolución de la capa de resina (5), durante la que se transfiere la estructura (S) de cápsula nanométrica (4) sobre un segundo sustrato (11) depositando dicho segundo sustrato (11) en la superficie del material de obturación (10), constituyendo este último una resina de encolado para la transferencia de dicha estructura (S) sobre un segundo sustrato (11).
- 15.** Método según una de las reivindicaciones 13 o 14, **caracterizado por que**, después de la etapa de transferencia de la estructura (S) de cápsula nanométrica (4) sobre un segundo sustrato (11), se lleva a cabo una pulverización catódica al vacío de al menos una segunda capa (22) de un material metálico o semiconductor o piezoeléctrico o aislante sobre la capa de material encapsulante (8).
- 10 **16.** Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por que**, después de la obtención de una estructura (S) de cápsula nanométrica (4) por obturación de la(s) cavidad(es) (7) con un material de obturación (10), dicho método consta además de las siguientes etapas:
- 15 - estructurar, por alineamiento con la primera estructuración de la capa de resina (5), la capa de material de obturación (10) por litografía electrónica o por litografía óptica o por nanoimpresión, para eliminar dicho material (10) salvo con respecto a la(s) cápsula(s) nanométrica(s) (4) que permanece(n) obturada(s);
- eliminar la capa de material encapsulante (8) por grabado químico o por inmersión o por grabado iónico reactivo o por grabado por haz de iones;
- 20 - después de la disolución de la capa de resina (5) por inmersión en un solvente adecuado, se libera(n) dicha(s) cápsula(s) nanométrica(s) (4) en solución.

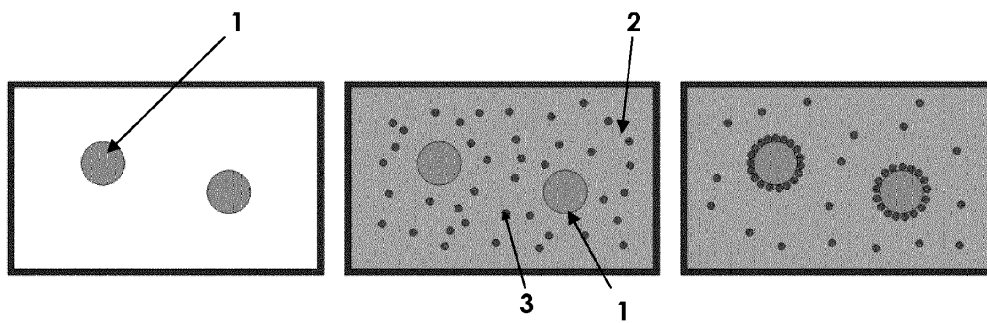
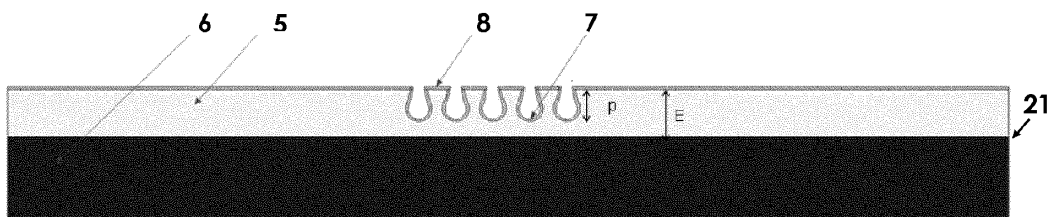
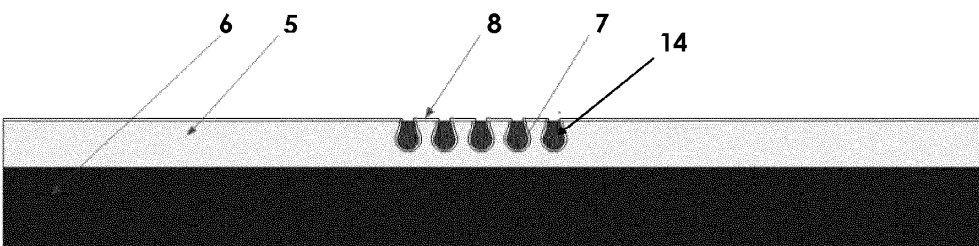


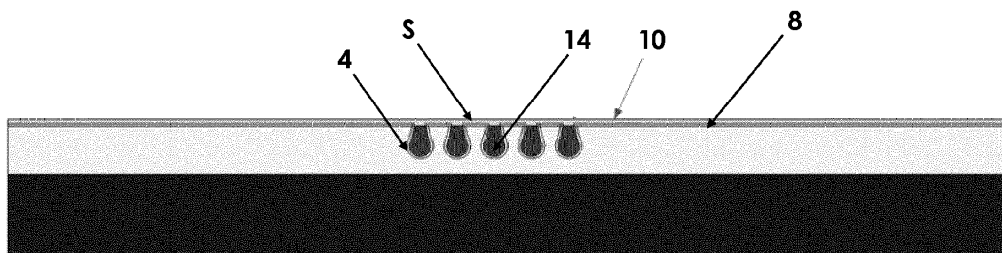
FIG. 1



A



B



C

FIG. 2

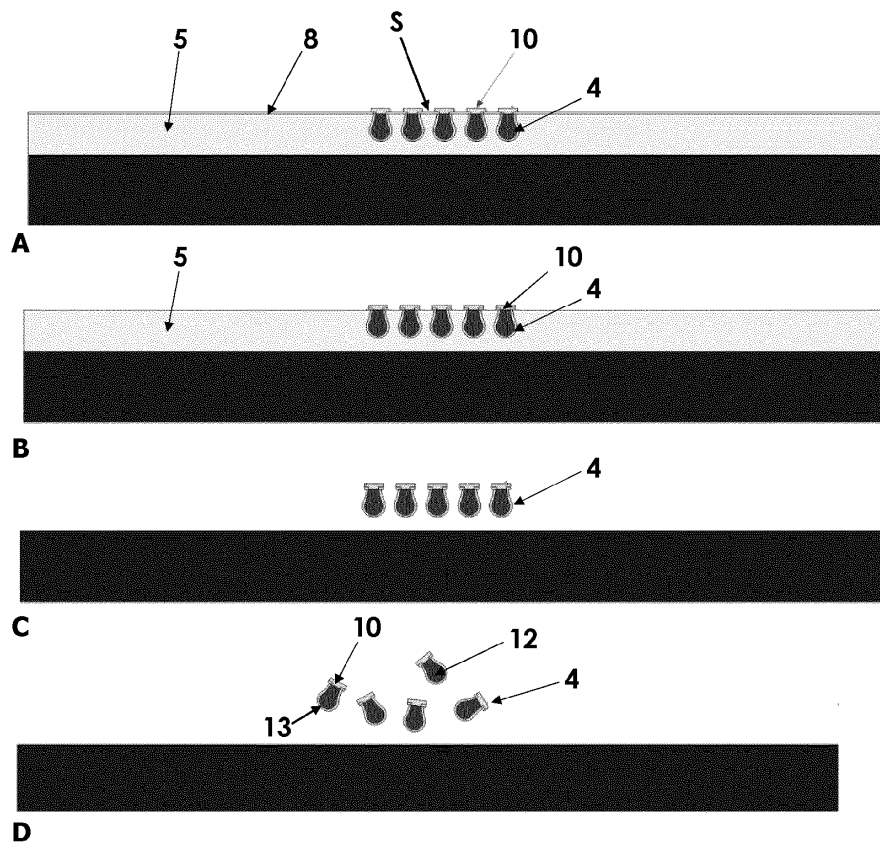


FIG. 3

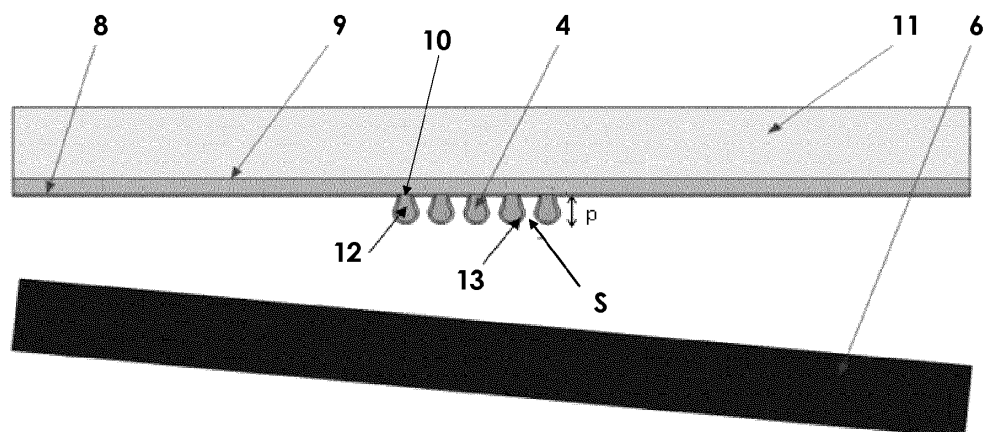


FIG. 4

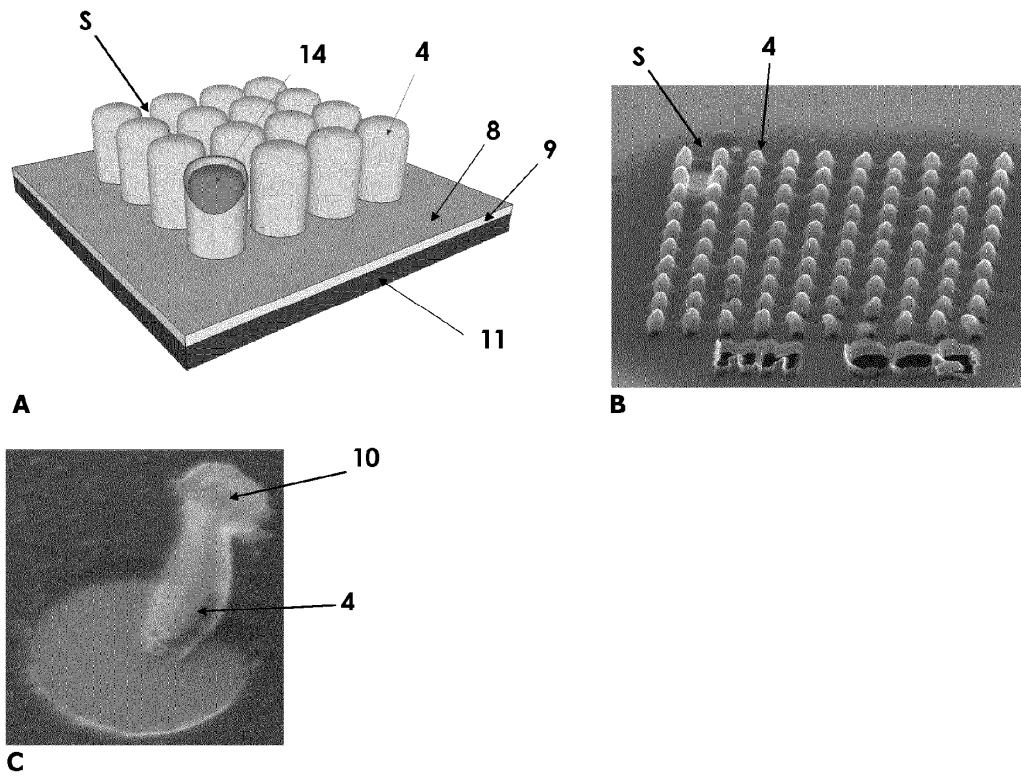


FIG. 5

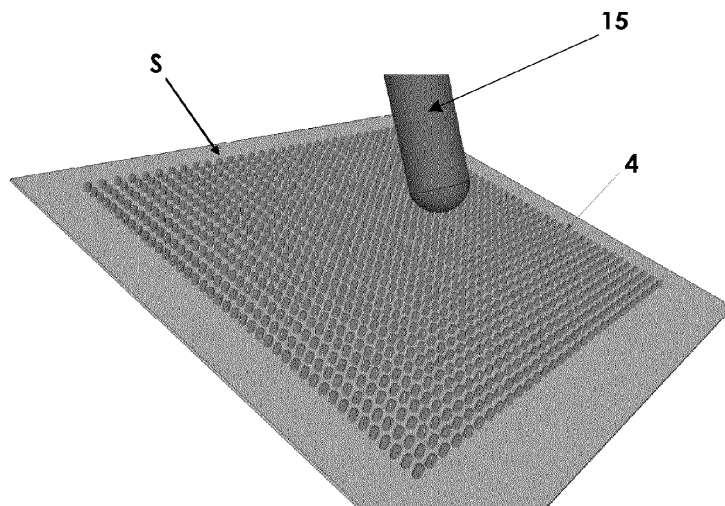


FIG. 6

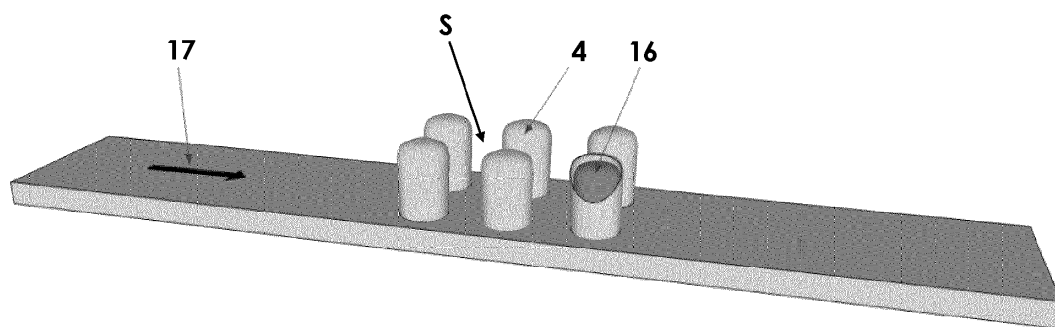


FIG. 7

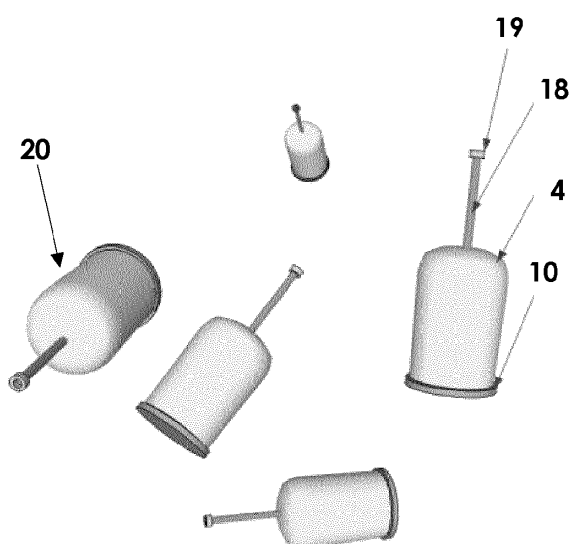
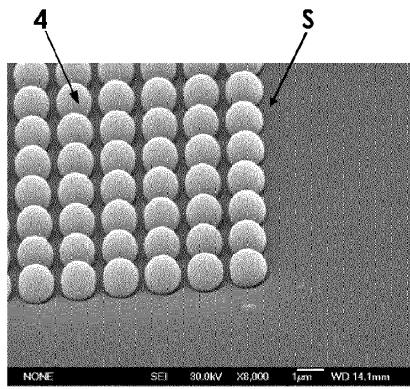
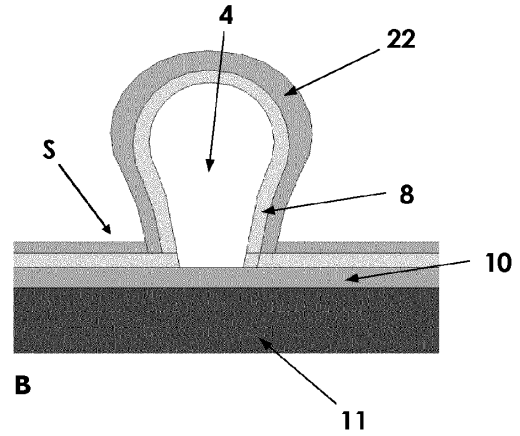


FIG. 8

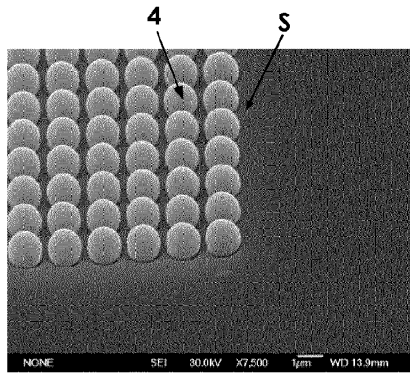


A

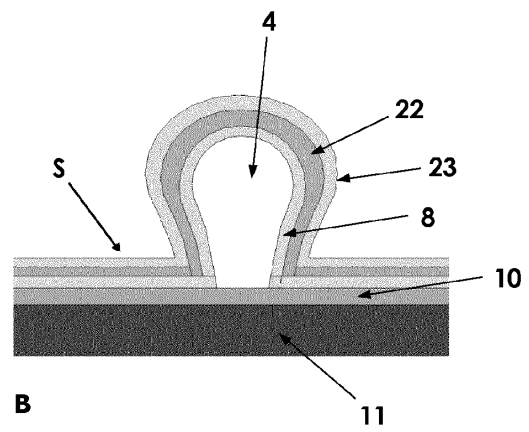


B

FIG. 9



A



B

FIG. 10

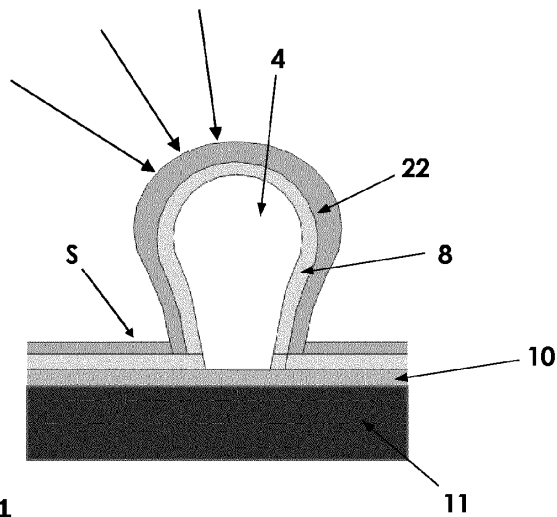


FIG. 11