



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 490**

(51) Int. Cl.:

G01N 27/00 (2006.01)

C30B 29/60 (2006.01)

H01J 1/304 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01990181 .8**

(96) Fecha de presentación : **11.12.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1342075**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

(54) Título: **Dispositivo que contiene nanosensores para detectar un analito y su método de fabricación.**

(30) Prioridad: **11.12.2000 US 254745 P**
18.05.2001 US 292035 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(73) Titular/es:
President and Fellows of Harvard College
Suite 727, Holyoke Center
1350 Massachusetts Avenue
Cambridge, Massachusetts 02138, US

(72) Inventor/es: **Lieber, Charles, M.;**
Park, Hongkun;
Wei, Qingqiao;
Cui, Yi y
Liang, Wenjie

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 312 490 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

Dispositivo que contiene nanosensores para detectar un analito y su método de fabricación.

5 La presente invención se refiere, en sentido general, a nanoalambres y dispositivos de escala nanométrica y, más particularmente, a un dispositivo de escala nanométrica que tiene un nanoalambre o nanoalambres funcionalizados para detectar la presencia o ausencia de un analito que se piensa que está presente en una muestra, así como el método para utilizar el mismo.

10 Los nanoalambres son muy apropiados para el transporte eficiente de portadores de carga y excitones y, en consecuencia, se espera que sean componentes constitutivos críticos de los dispositivos de electrónica y optoelectrónica de escala nanométrica. Determinados estudios de transporte eléctrico en nanotubos de carbono han conducido a la creación de transistores de efecto de campo, transistores de un solo electrón y uniones rectificadoras.

15 Se hace referencia al documento de la patente de Estados Unidos US-A-6123819, el cual describe un sensor molecular que tiene un sustrato sobre el cual se forma una hilera de sitios o lugares de enlace o agrupaciones ("clusters"), comprendiendo cada uno de ellos electrodos múltiples.

20 También se hace referencia a "Nanotube Molecular Wires as chemicals Sensors", por Kong *et al.*, páginas 622-625, vol. 287 (2000), que describe un sensor químico basado en nanotubos de carbono de pared única.

La presente invención busca proporcionar un dispositivo mejorado para usarlo como sensor o en un sensor.

25 Según la presente invención, se proporciona un dispositivo para detectar un analito que comprende: una zona de exposición a muestras, un primer y un segundo electrodos, un nanoalambre conectado entre el primer y el segundo electrodos y dispuesto de tal forma que al menos una parte del mismo es directamente accesible por una muestra en la zona de exposición a muestras, siendo depositado el nanoalambre sobre un sustrato tras el crecimiento del nanoalambre y una entidad de reacción unida y acoplada eléctricamente al nanoalambre, de tal modo que una interacción entre la entidad de reacción y un analito de la muestra provoca un cambio detectable en una propiedad eléctrica del nanoalambre.

30 La zona de exposición a la muestra puede comprender un microcanal. La zona de exposición a la muestra puede comprender un pozo.

35 El nanoalambre puede ser un nanoalambre de semiconductor, tal como un nanoalambre de silicio. El nanoalambre de semiconductor puede contener una unión p-n.

40 La entidad de reacción puede comprender un socio de enlace del analito. El socio enlazante puede ser específico o no específico. El socio enlazante puede comprender un grupo químico sobre la superficie del nanoalambre, en donde el grupo químico se escoge en el grupo que consiste en: -OH, -CHO, -COOH, -SO₃H, -CN, -NH₂, -COSH, -COOR, haluro. El socio enlazante puede comprender un receptor biomolecular específico escogido en el grupo que consiste en ADN, fragmentos de un ADN, anticuerpos, antígenos, proteínas y enzimas. El socio enlazante puede comprender cadenas de polímero cortas injertadas sobre la superficie del nanoalambre, en donde las cadenas se escogen en un grupo de polímeros que consiste en: poliamidas, poliésteres, poliacrílicos, poliimidas. El socio enlazante puede comprender una capa de hidrogel delgada depositada sobre la superficie del nanoalambre. El socio enlazante puede comprender un revestimiento delgado sobre la superficie de los nanoalambres, en donde el revestimiento se escoge en el grupo que consiste en óxidos, sulfuros y seleniuros.

50 La entidad de reacción se puede colocar respecto de los nanoalambres de tal modo que esté acoplada ópticamente al nanoalambre y que una interacción detectable entre el analito de la muestra y la entidad de reacción pueda provocar un cambio detectable en una propiedad del nanoalambre. La entidad de reacción se puede escoger en el grupo que consiste en: un ácido nucleico, un anticuerpo, un azúcar, un carbohidrato y una proteína. La entidad de reacción puede comprender un catalizador, un punto cuántico o un polímero. La entidad de reacción puede estar sujeta al nanoalambre a través de un sistema de enlace o enlazador. La entidad de reacción puede estar sujeta al nanoalambre de forma directa.

55 El nanoalambre puede ser uno de un grupo de numerosos nanoalambres que comprenden un sensor. Cada uno de los nanoalambres del grupo de numerosos nanoalambres puede incluir al menos una parte colocada en la región de exposición a la muestra. El grupo de numerosos nanoalambres pueden comprender al menos 10 nanoalambres. Los nanoalambres del grupo de numerosos nanoalambres pueden estar dispuestos en paralelo y ser accesibles mediante un único par de electrodos. Los nanoalambres del grupo de numerosos nanoalambres pueden estar dispuesta en paralelo unos respecto de otros y dirigidos individualmente mediante pares de electrodos múltiples. Los nanoalambres del grupo de numerosos nanoalambres pueden ser diferentes, cada uno de ellos capaz de detectar un analito distinto. Los nanoalambres del grupo de numerosos nanoalambres pueden estar orientados al azar.

60 El nanoalambre puede estar colocado sobre la superficie de un sustrato. La zona de exposición a muestras puede comprender un microcanal y el nanoalambre está suspendido en el microcanal.

El dispositivo puede ser uno dentro de un grupo de numerosos sensores de nanoalambres en un montaje o disposición de sensores formado sobre una superficie de un sustrato. El sustrato se puede escoger en el grupo que consiste en vidrio, silicio revestido con dióxido de silicio y un polímero. El dispositivo se puede construir y disponer para recibir una muestra en forma de fluido en la zona de exposición a las muestras. La muestra puede ser una corriente gaseosa o un líquido. El dispositivo puede comprender un grupo numeroso de nanoalambres y un grupo numeroso de entidades de reacción, al menos algunas de las cuales están colocadas respecto de los nanoalambres de tal modo que una interacción entre la entidad de reacción y un analito pueda provocar un cambio detectable en una propiedad del nanoalambre. La zona de exposición a las muestras puede directamente accesible por una muestra biológica.

El dispositivo puede formar elementos de detección para un sensor integrado en una sonda de inmersión. El dispositivo puede formar elementos de detección para un montaje de un sensor fácil de conectar.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un dispositivo que comprende un estuche de muestra que comprende el dispositivo, en el que el estuche de muestra se puede conectar operativamente a un aparato detector capaz de determinar una propiedad asociada con el nanoalambre. El dispositivo puede incluir al menos un nanoalambre y el sensor comprende medios para medir un cambio en una propiedad de al menos un nanoalambre.

El dispositivo puede comprender una zona central del nanoalambre y una zona exterior, en donde la zona exterior comprende grupos funcionales que están química o físicamente enlazados a la zona central del nanoalambre. El núcleo o zona central puede comprender un nanoalambre de semiconductor, que comprende material escogido en el grupo que consiste en: Si, GaN, AlN, InN, GaAs, AlAs, InAs, InP, GaP, SiC, CdSe, ZnSe, ZnTe, ZnO, SnO₂ y TiO₂. El núcleo del nanoalambre puede tener un diámetro que varía de 0,5 nm a 200 nm. El núcleo del nanoalambre puede tener una relación entre dimensiones mayor de 2. Los grupos funcionales de la zona exterior pueden ser grupos o combinaciones de grupos escogidos entre los siguientes: -OH, -CHO, -COOH, -SO₃H, -CN, -NH₂, -SH, -COSH, -COOR y haluro. Los grupos funcionales pueden ser grupos escogidos en el grupo que consiste en: aminoácidos, proteínas, ADN, anticuerpos, antígenos y enzimas. Los grupos funcionales pueden comprender cadenas de polímero injertadas con longitud de cadena inferior al diámetro de la zona central del nanoalambre, escogidos en un grupo de polímeros que incluye poliamidas, poliésteres, poliimida y poliacrílicos. Los grupos funcionales pueden comprender un revestimiento delgado que cubre la superficie del núcleo del nanoalambre, escogido en el grupo que consiste en metales, semiconductores y aislantes. El revestimiento se puede escoger en el grupo que consiste en: un elemento metálico, un óxido, un sulfuro, un nitruro, un seleniuro, un polímero y un gel de polímero.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona además un dispositivo sensor de nanoalambre, que comprende el dispositivo, en el que el nanoalambre es un alambre semiconductor, teniendo el nanoalambre semiconductor un primer extremo en contacto eléctrico con un conductor para formar un electrodo fuente; un segundo extremo en contacto eléctrico con un conductor para formar un electrodo sumidero y una superficie exterior con un óxido formado sobre ella para formar un electrodo puerta y donde la entidad de reacción es un agente enlazante que tiene especificidad para un grupo seleccionado y que está enlazado a la superficie exterior, de tal modo que un voltaje en el electrodo puerta varía en respuesta a la unión o enlace del grupo al agente enlazante para proporcionar un dispositivo sensor de efecto de campo con puerta química.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona también un transistor de efecto de campo de puerta de analito que tiene una característica corriente-voltaje predeterminada y que está adaptado para ser usado como un sensor químico o biológico, que comprende el dispositivo, en donde el nanoalambre es un alambre de semiconductor y la entidad de reacción es un agente enlazante específico del analito dispuesto sobre una superficie del nanoalambre; un sustrato formado de un primer material aislante; un electrodo fuente dispuesto sobre el sustrato y un electrodo sumidero dispuesto sobre el sustrato, en donde el alambre semiconductor está situado entre los electrodos fuente y drenaje para formar un transistor de efecto de campo que tiene una característica corriente-voltaje predeterminada; y donde un acontecimiento enlazante que ocurre entre un analito objetivo y el agente enlazante provoca un cambio detectable en la característica corriente-voltaje de dicho transistor de efecto de campo.

El analito puede ser un grupo químico. El grupo químico puede ser un compuesto orgánico pequeño, un ion o un compuesto biológico. El analito se puede escoger en el grupo que consiste en proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos y esteroides.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona también un dispositivo que comprende un montaje de al menos 100 de dichos transistores de efecto de campo de puerta de analito.

El dispositivo puede ser homogéneo respecto de una población de agentes enlazantes específicos de un analito asociada con el dispositivo o heterólogo con respecto a una población de agentes enlazantes específicos de un analito asociada con el dispositivo.

Según la presente invención también se proporciona un método que comprende hacer crecer un nanoalambre; depositar el nanoalambre sobre un sustrato tras el crecimiento del mismo; conectar el nanoalambre entre el primero y el segundo electrodos; unir y acoplar eléctricamente una entidad de reacción al nanoalambre conectado entre los electrodos primero y segundo, en donde la entidad de reacción y el nanoalambre se montan o disponen de tal forma que una interacción entre la entidad de reacción y un analito provoca un cambio detectable en una propiedad del

nanoalambre; poner en contacto un nanoalambre con una muestra que se piensa que contenga el analito y determinar un cambio en una propiedad eléctrica del nanoalambre.

El método puede comprender en primer lugar medir una propiedad del nanoalambre, luego poner en contacto el nanoalambre con la muestra y luego determinar un cambio en una propiedad asociada con el nanoalambre. El método puede comprender poner en contacto el nanoalambre con una muestra que tiene un volumen de menos de aproximadamente 10 microlitros y medir un cambio en una propiedad del nanoalambre, resultante del contacto. El método puede comprender determinar la presencia o cantidad del analito midiendo un cambio en una propiedad del nanoalambre resultante del contacto, en donde menos de diez moléculas del analito contribuyen al cambio en la propiedad detectada. Menos de 5 moléculas de la especie pueden contribuir al cambio en la propiedad eléctrica. Una única molécula de la especie en cuestión puede contribuir al cambio en la propiedad eléctrica detectada.

De acuerdo con la presente invención se proporciona además un método de detección de un analito.

A continuación, se describirán realizaciones de la presente invención, a modo de ejemplos, haciendo referencia a los dibujos que acompañan esta memoria, en los cuales:

La figura 1a ilustra, de forma esquemática, un dispositivo detector de escala nanométrica.

La figura 1b ilustra, de forma esquemática, un dispositivo detector de escala nanométrica con un montaje de nanoalambres en paralelo.

La figura 2a ilustra, de forma esquemática, un dispositivo detector de escala nanométrica en el cual se ha modificado un nanoalambre con un agente enlazante para la detección de un socio enlazante complementario.

La figura 2b ilustra, de forma esquemática, el dispositivo detector de escala nanométrica de la figura 2a, en el cual se sujeta al agente enlazante un socio enlazante complementario.

La figura 3a es una micrografía electrónica de barrido de baja resolución de un nanoalambre individual de silicio conectado a dos electrodos metálicos.

La figura 3b es una micrografía electrónica de barrido de alta resolución de un dispositivo de un nanoalambre individual de silicio conectado a dos electrodos metálicos.

La figura 4a muestra, de manera esquemática, otra realización de un sensor de escala nanométrica que tiene una puerta trasera.

La figura 4b muestra gráficas de conductancia frente a tiempo para diversos voltajes de la puerta trasera.

La figura 4c muestra una gráfica de conductancia frente a voltaje de puerta trasera.

La figura 5a muestra la conductancia de un nanoalambre individual de silicio como una función del pH.

La figura 5b muestra la conductancia frente al pH para un nanoalambre individual de silicio que se ha modificado para exponer grupos amino en la superficie.

La figura 6 muestra una gráfica de conductancia frente a tiempo para un nanoalambre de silicio con una superficie modificada con agentes oligonucleótidos.

La figura 7 es una imagen de microscopio de fuerza atómica de un dispositivo detector de nanotubo de pared única.

La figura 8a muestra medidas de intensidad de corriente y voltaje (I-V) para un dispositivo de un nanotubo de pared única en aire.

La figura 8b muestra medidas de intensidad de corriente y voltaje (I-V) para el dispositivo de un nanotubo de pared única de la figura 8a en NaCl.

La figura 8c muestra medidas de intensidad de corriente y voltaje (I-V) para el dispositivo de un nanotubo de pared única de la figura 8a en CrCl₃.

La figura 9a muestra la conductancia de nanosensores con grupos superficiales hidroxilo cuando se exponen a niveles de pH de 2 a 9.

La figura 9b muestra la conductancia de nanosensores modificados con grupos amino cuando se exponen a niveles de pH de 2 a 9.

La figura 9c muestra la conductancia relativa de los nanosensores cuando cambian los valores del pH.

ES 2 312 490 T3

La figura 10a muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con biotina BSA, cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene 250 nM de estreptavidina.

5 La figura 10b muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con biotina BSA, cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene 250 pM de estreptavidina.

La figura 10c muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar, cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene estreptavidina.

10 La figura 10d muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con biotina BSA, cuando se expone primero a una disolución tampón y luego a una disolución que contiene 250 pM de estreptavidina d-biotina.

15 La figura 10e muestra la conductancia de un nanosensor modificado con Biotina expuesto a una disolución tampón blanco, luego a una disolución que contiene estreptavidina y luego, de nuevo, a una disolución tampón de referencia.

La figura 10f muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar, cuando se expone de manera alternativa a una disolución tampón y a una disolución que contiene estreptavidina.

20 La figura 11a muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con biotina BSA, cuando se expone primero a una disolución tampón y luego a una disolución que contiene antibiotina.

La figura 11b muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar durante el contacto con una disolución tampón y luego con una disolución que contiene antibiotina.

25 La figura 11c muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con biotina BSA, durante la exposición a una disolución tampón, luego a otros anticuerpos de tipo IgG y luego a antibiotina.

30 La figura 12a muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con amina cuando se expone, de manera alternativa, a una disolución tampón y a una disolución que contiene 1 mM de Cu(II).

La figura 12b muestra la conductancia del nanoalambre de silicio modificado con amina cuando se expone a concentraciones de Cu(II) que varían desde 0,1 mM a 1 mM.

35 La figura 12c muestra la conductancia frente a la concentración de Cu(II).

La figura 12d muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar cuando se expone, en primer lugar, a una disolución tampón de referencia y luego, a una disolución 1 mM Cu(II).

40 La figura 12e muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar cuando se expone, en primer lugar, a una disolución tampón de referencia y luego, a una disolución 1 mM Cu(II)-EDTA.

La figura 13a muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con calmodulina expuesto a una disolución tampón y luego a una disolución que contiene iones calcio.

45 La figura 13b muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio sin modificar expuesto a una disolución tampón y luego a una disolución que contiene iones calcio.

50 La figura 14a muestra un cálculo de la sensibilidad para detectar hasta 5 cargas comparada con la concentración de dopante y el diámetro del nanoalambre.

La figura 14b muestra un cálculo de la densidad dopante umbral comparada con el diámetro del nanoalambre para detectar una carga única.

55 La figura 15a es una vista esquemática de un nanoalambre de InP.

La figura 15b muestra el cambio en la luminiscencia de un nanoalambre de la figura 15a a lo largo del tiempo, a medida que varía el pH.

60 La figura 16a representa una realización de un sensor de nanoalambres, concretamente un transistor de efecto de campo (FET, por sus siglas en inglés) con una puerta química o de ligando.

La figura 16b muestra otra vista del nanoalambre de la figura 16a.

65 La figura 16c ilustra el nanoalambre de la figura 16a con grupos químicos en la superficie.

La figura 16d ilustra el nanoalambre de la figura 16a una zona de reducción o disminución.

La presente invención proporciona una serie de técnicas y dispositivos que emplean nanoalambres. Un aspecto de la invención proporciona alambres funcionalizados. Si bien se han desarrollado muchos usos para los nanoalambres, se facilitan muchos más importantes y diferentes usos mediante la presente invención en la que se funcionalizan los nanoalambres en su superficie, o muy cerca de su superficie. En un caso particular, la funcionalización (por ejemplo, con una entidad de reacción), bien sea uniformemente o bien no uniformemente, permite la interacción del nanoalambre funcionalizado con diversas entidades, tal como entidades moleculares, y la interacción induce un cambio en una propiedad del nanoalambre funcionalizado, lo cual proporciona un mecanismo para un dispositivo que actúe como sensor a escala nanométrica. Otro aspecto de la invención es un sensor que comprende un nanoalambre o un nanoalambre funcionalizado. A continuación, se describen diversos aspectos de la invención con mayor detalle.

Según se emplea en este documento, un “nanoalambre” es un semiconductor alargado de escala nanométrica que, en cualquier punto de toda su longitud, tiene al menos una dimensión de una sección transversal y, en algunas realizaciones, dos dimensiones de secciones transversales perpendiculares menores de 500 nanómetros, preferentemente menores de 200 nanómetros, más preferentemente menores de 150 nanómetros, todavía más preferentemente menores de 100 nanómetros, incluso más preferentemente menores de 70, todavía más preferentemente menores de 50 nanómetros, incluso más preferentemente menores de 20 nanómetros, todavía más preferentemente menores de 10 nanómetros e incluso menores de 5 nanómetros. En otras realizaciones la dimensión de la sección transversal puede ser menor de 2 nanómetros o de 1 nanómetro. En un conjunto de realizaciones, el nanoalambre tiene al menos una dimensión transversal que varía de 0,5 a 200 nanómetros. Donde los nanoalambres se describen formados por un núcleo y una zona exterior, las dimensiones precedentes se refieren a las del núcleo o región central. La sección transversal de un semiconductor alargado puede tener cualquier forma arbitraria incluyendo formas circular, cuadrada, rectangular, elíptica y tubular, si bien las posibilidades no se limitan a éstas. Se incluyen formas regulares e irregulares. Una lista no limitante de ejemplos de materiales a partir de los cuales se pueden preparar los nanoalambres de la invención aparecerá más adelante en el texto. Los nanotubos son una clase de nanoalambres que encuentran uso en la invención y, en una realización, dispositivos de la invención incluyen alambres de escala que corresponde a nanotubos. Tal y como se usa en este documento, un “nanotubo” es un nanoalambre que tiene un núcleo o región central huecos y el término incluye aquellos nanotubos que son conocidos por las personas habituadas con esta técnica. Un “nanoalambre no nanotubo” es cualquier nanoalambre que no es un nanotubo. En un conjunto de realizaciones de la invención, se emplea un nanoalambre no nanotubo que tiene una superficie sin modificar (sin incluir una entidad de reacción auxiliar no inherente al nanotubo en el medio ambiente en el cual se coloca) en cualquier montaje de la invención descrito en este documento en el cual se use un nanoalambre o nanotubo. Un “alambre” es cualquier material que tiene una conductividad al menos como la de un semiconductor o metal. Por ejemplo, los términos “eléctricamente conductor” o un “conductor” o un “conductor eléctrico”, cuando se usan referidos a un alambre o nanoalambre “que conduce”, se refieren a la capacidad de que por ese alambre pase carga. Los materiales conductores eléctricamente preferidos tienen una resistividad menor de aproximadamente 10^{-3} , más preferentemente menor de aproximadamente 10^{-4} y, lo más preferible, menor de aproximadamente 10^{-6} o 10^{-7} ohm-metro.

La invención proporciona un nanoalambre o nanoalambres que forman parte, preferentemente, de un sistema montado y construido para determinar un analito en una muestra a la cual se expone el nanoalambre o los nanoalambres. En este contexto, “determinar” quiere decir determinar la presencia y/o la cantidad del analito en la muestra. La presencia del analito se puede determinar determinando un cambio en una característica del nanoalambre, típicamente una característica eléctrica u óptica. Esto es, un analito produce un cambio detectable en la conductividad eléctrica del nanoalambre o en las propiedades ópticas. En una realización, el nanoalambre incluye, de forma inherente, la capacidad de determinar el analito. El nanoalambre puede estar funcionalizado; es decir, puede comprender grupos funcionales en la superficie a los que se unen los analitos y que inducen un cambio medible en una propiedad del nanoalambre. Las uniones pueden ser específicas o no específicas. Los grupos funcionales pueden incluir grupos sencillos, escogidos entre los siguientes, si bien las posibilidades no se limitan a ellos: -OH, -CHO, -COOH, -SO₃H, -CN, -NH₂, -SH, -COSH, COOR, haluro; entidades biomoleculares, entre las que se incluyen las siguientes, si bien las posibilidades no se limitan a éstas: aminoácidos, proteínas, azúcares, ADN, anticuerpos, antígenos y enzimas; cadenas de polímero injertadas con longitudes de cadena menor del diámetro del núcleo del nanoalambre, escogidas en el grupo de polímeros siguientes: poliamidas, poliésteres, polimidas, poliacrílicos, si bien las posibilidades no se reducen a ellos; un revestimiento delgado que cubre la superficie del núcleo del nanoalambre, incluyendo los siguientes grupos de materiales, si bien las posibilidades no se limitan a ellos: metales, semiconductores y aislantes, los cuales pueden ser un elemento metálico, un óxido, un sulfuro, un nitruro, un seleniuro, un polímero y un gel de polímero. En otra realización, la invención proporciona un nanoalambre y una entidad de reacción con la cual interacciona el analito, colocada respecto del nanoalambre de tal forma que el analito se puede determinar mediante la determinación de un cambio en una característica del nanoalambre.

El término “entidad de reacción” se refiere a cualquier entidad que puede interaccionar con un analito de tal forma que produzca un cambio detectable en una propiedad del nanoalambre. La entidad de reacción puede aumentar la interacción entre el nanoalambre y el analito o generar una nueva especie química que tiene una mayor afinidad respecto del nanoalambre o enriquecer el analito alrededor del nanoalambre. La entidad de reacción puede comprender un socio enlazante al cual se une el analito. La entidad de reacción, cuando tiene un socio enlazante, puede comprender un socio enlazante específico del analito. Por ejemplo, la entidad de reacción puede ser un ácido nucleico, un anticuerpo, un azúcar, un carbohidrato o una proteína. De manera alternativa, la entidad de reacción puede ser un polímero, un catalizador o un punto cuántico. Una entidad de reacción que es un catalizador puede catalizar una reacción en la que interviene el analito, dando como resultado un producto que provoca un cambio detectable en el nanoalambre, por ejemplo, a través de una unión con un socio enlazante auxiliar del producto acoplado eléctricamente al nanoalambre.

Otro ejemplo de entidad de reacción es un reactivo que reacciona con el analito, produciendo un producto que puede provocar un cambio detectable en el nanoalambre. La entidad de reacción puede comprender un revestimiento sobre el nanoalambre, por ejemplo un revestimiento de un polímero que reconoce moléculas, por ejemplo en una muestra gaseosa, provocando un cambio en la conductividad del polímero lo cual, a su vez, provoca un cambio detectable en el nanoalambre.

El término “punto cuántico” es conocido por las personas que conocen la técnica y se refiere generalmente a nanopartículas de un metal o un semiconductor que absorben luz y que la reemiten rápidamente en un color diferente, dependiendo del tamaño del punto. Por ejemplo, un punto de luz de 2 nanómetros emite luz verde, mientras que un punto de luz de 5 nanómetros emite luz roja. Puntos cuánticos de nanocristales de seleniuro de cadmio se pueden conseguir comercialmente en la compañía Quantum Dot Corporation de Hayward, California, USA.

El término “socio enlazante” se refiere a una molécula que se puede enlazar o unir con un analito concreto, o “socio enlazante” suyo, e incluye socios enlazantes específicos, semiespecíficos y no específicos como los conocidos por aquellas personas adiestradas en la técnica. Por ejemplo, la proteína A se considera usualmente un enlazante “no específico” o semiespecífico. El término “enlaces o uniones específicos”, cuando se aplica a un socio enlazante (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos, etc), se refiere a una reacción que es determinante de la presencia y/o de la identidad de uno u otro miembro de la pareja enlazante en una mezcla de moléculas heterogéneas (por ejemplo, proteínas u otras moléculas biológicas). De este modo, por ejemplo, en el caso de un par enlazante receptor/ligando, el ligando seleccionaría selectiva y/o preferentemente su receptor dentro de una mezcla compleja de moléculas y viceversa. Una enzima se enlazaría de manera específica a su sustrato, un ácido nucleico se enlazaría de forma específica a su complemento, un anticuerpo se uniría de manera específica a su antígeno. Otros ejemplos son: ácidos nucleicos que se unen específicamente a su complemento (se hibridan), anticuerpos que se unen específicamente a su antígeno y similares.

El enlace puede ser uno o más de entre toda una variedad de mecanismos, entre los que se incluyen interacciones iónicas y/o interacciones covalentes y/o interacciones hidrofóbicas y/o interacciones de Van der Waals, etc, si bien las posibilidades no se limitan a estos.

El término “fluido” se define como una sustancia que tiende a fluir y a adoptar la forma del recipiente que lo contiene. Típicamente, los fluidos son materiales que no son capaces de resistir una tensión de cizallamiento estática. Cuando se aplica a un fluido una tensión de cizallamiento, éste experimenta una distorsión continua y permanente. Los fluidos típicos son los líquidos y los gases, pero se pueden incluir también en esta categoría partículas sólidas que fluyen libremente.

El término “muestra” se refiere a cualquier célula, tejido o fluido que proviene de una fuente biológica (o “muestra biológica”), o cualquier otro medio, biológico o no biológico, que se pueda evaluar, de acuerdo con la invención, incluyendo medios como suero o agua. Una muestra incluye, pero no se limita a ello, una muestra biológica extraída de un organismo (por ejemplo, un ser humano, un mamífero no humano, un invertebrado, una planta, un hongo, un alga, una bacteria, un virus, etc); una muestra extraída de comida destinada al consumo humano; una muestra que incluye comida destinada al consumo animal, tal como alimentos para ganadería; leche; una muestra de un órgano para donación; una muestra de sangre destinada a una transfusión o suministro de sangre; una muestra del suministro de agua o similares. Un ejemplo de muestra es una muestra extraída de un ser humano o un animal para determinar la presencia o ausencia de una secuencia específica de ácido nucleico.

Una “muestra de la cual se piensa o se sospecha que contenga” un componente concreto significa una muestra de la cual no se conoce el contenido del componente. Por ejemplo, una muestra de fluido de un ser humano del cual se sospecha que tiene una enfermedad, como una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad no neurodegenerativa, pero del cual no se sabe si tiene la enfermedad, define una muestra sospechosa de contener la enfermedad neurodegenerativa. El término “muestra” incluye en este contexto las muestras de origen natural, tales como muestras fisiológicas de seres humanos u otros animales, muestras de comida, de alimentos para ganadería, etc. Entre las muestras típicas tomadas de humanos u otros animales se incluyen biopsias de tejidos, células, sangre entera, suero u otras fracciones de la sangre, orina, fluido ocular, saliva, fluido cerebroespinal, fluido u otras muestras procedentes de las amígdalas, de nódulos linfáticos, de biopsias con agujas, etc.

El término “acoplado eléctricamente”, cuando se usa respecto de un nanoalambre y un analito, u otro grupo tal como una entidad de reacción, se refiere a una asociación entre cualquiera de los tres (el analito, el otro grupo y el nanoalambre) de tal modo que se pueden mover los electrones de uno a otro o en la cual se puede determinar un cambio en una característica eléctrica de uno de ellos por el otro. Esto puede incluir flujo de electrones entre estas entidades o un cambio en un estado de carga, oxidación o similar que puede ser determinado por el nanoalambre. Como ejemplos de acoplamientos eléctricos se pueden incluir: enlaces covalentes directos entre el analito u otra parte o grupo y el nanoalambre; acoplamientos covalentes indirectos (esto es, a través de un elemento de enlace); enlaces iónicos directos o indirectos entre el analito (u otro grupo) y el nanoalambre u otros enlaces (por ejemplo, enlaces hidrofóbicos). En algunos casos puede no ser necesario un enlace real y el analito u otro grupo pueden simplemente estar en contacto con la superficie del nanoalambre. Tampoco es imprescindible necesariamente que haya contacto de cualquier tipo entre el nanoalambre y el analito u otro grupo en los casos en que el nanoalambre está suficientemente cerca del analito como para permitir un efecto túnel electrónico entre el analito y el nanoalambre.

Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” se usan de manera intercambiable en este documento para referirse a un polímero de restos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los cuales uno o más restos de aminoácidos son análogos químicos artificiales de un aminoácido correspondiente que aparece de forma natural, así como a polímeros de aminoácidos que aparecen naturalmente. El término incluye también variantes en el enlace peptídico clásico que une los aminoácidos que forman el polipéptido.

Los términos “ácido nucleico” u “oligonucleótido” o equivalentes gramaticales de los mismos usados en este documento se refieren a al menos dos nucleótidos unidos entre sí de forma covalente. Un ácido nucleico de la presente invención es preferentemente de una sola cadena o de doble cadena y contendrá generalmente enlaces fosfodiéster, aunque en algunos casos, como se esboza más adelante, se incluyen análogos de ácidos nucleicos que pueden tener otras columnas vertebrales que comprenden, por ejemplo, fosforamida (Beaucage *et al.* (1993) *Tetrahedron* 49(10): 1925 y las referencias allí citadas; Letsinger (1970), *J. Org. Chem.* 35: 3800; Sprinzl *et al.* (1977) *Eur. J. Biochem.* 81: 579; Letsinger *et al.* (1986) *Nucl. Acids Res.* 14: 3487; Sawai *et al.* (1984) *Chem. Lett.* 805; Letsinger *et al.* (1988) *J. Am. Chem. Soc.* 110: 4470 y Pauwels *et al.* (1986) *Chemica Scripta* 26: 1419); fosforotioato (Mag *et al.* (1991) *Nucleic Acid Res.* 19: 1437 y patente de Estados Unidos número 5.644.048); fosforoditioato (Briu *et al.* (1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111: 2321); uniones O-metilfosforoamidita (véase Eckstein, *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, Oxford University Press) y uniones y columnas vertebrales de ácidos nucleicos y péptidos (véase Egholm (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114: 1895; Meier *et al.* (1992) *Chem. Int. Ed. Engl.* 31: 1008; Nielsen (1993) *Nature*, 365: 566; Carlsson *et al.* (1996) *Nature*, 380: 207). Otros análogos de ácidos nucleicos son aquellos con columnas vertebrales positivas (Denpcy *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6097); columnas vertebrales no iónicas (patentes de los Estados Unidos números 5.386.023, 5.637.684, 5.602.240, 5.216.141 y 4.469.863; Angew (1991) *Chem. Int. Ed. Engl.* 30: 423; Letsinger *et al.* (1988) *J. Am. Chem. Soc.* 110: 4470; Letsinger *et al.* (1994) *Nucleoside & Nucleotide* 13: 1597; capítulos 2 y 3, ASC Symposium Series 580, “*Carbohydrate Modifications in Antisense Research*”, editado por Y.S. Sanghui y P. Dan Cook; Mesmaeker *et al.* (1994) *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* 4: 395; Jeffs *et al.* (1994) *J. Biomolecular NMR* 34: 17; *Tetrahedron Lett.* 37: 743 (1996)) y columnas vertebrales no de ribosa, incluyendo las descritas en las patentes de Estados Unidos números 5.235.033 y 5.034.506 y en los capítulos 6 y 7, ASC Symposium Series 580, “*Carbohydrate Modifications in Antisense Research*”, editado por Y.S. Sanghui y P. Dan Cook. También se incluyen dentro de la definición de ácidos nucleicos los ácidos nucleicos que contienen uno o más azúcares carbocíclicos (véase Jenkins *et al.* (1995), *Chem. Soc. Rev.*, pp 169-176). Se describen varios análogos de ácidos nucleicos en Rawls, C & E News, 2 de junio de 1997, página 35. Estas modificaciones de la columna vertebral ribosa-fosfato se pueden hacer para facilitar la adición de otros grupos tales como etiquetas o para aumentar la estabilidad y vida media de tales moléculas en los medioambientes fisiológicos.

Según se usa en el presente documento, el término “anticuerpo” se refiere a una proteína o glicoproteína que consiste en uno o más polipéptidos codificados por genes de inmunoglobulina o por fragmentos de genes de inmunoglobulina. Los genes de inmunoglobulina reconocidos incluyen los genes de región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu, así como una miríada de genes de región variable de inmunoglobulina. Las cadenas ligeras se clasifican como kappa o lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como gamma, mu, alfa, delta o épsilon, lo que, a su vez, define las clases de inmunoglobulina, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. Es conocido que una unidad estructural de inmunoglobulina (anticuerpo) comprende un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas; cada par tiene una cadena “ligera” (aproximadamente 25 kD) y una cadena “pesada” (aproximadamente 50-70 kD). El N terminal de cada cadena define una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos responsables primariamente del reconocimiento del antígeno. Los términos cadena ligera variable (VL, por sus siglas en inglés) y cadena pesada variable (VH, por sus siglas en inglés) se refieren a estas cadenas ligera y pesada, respectivamente.

Los anticuerpos existen como inmunoglobulinas intactas o como varios fragmentos bien caracterizados producidos mediante digestión con diversas peptidasas. De este modo, por ejemplo, la pepsina digiere un anticuerpo por debajo (esto es, hacia el dominio Fc) de los enlaces disulfuro en la zona de bisagra o unión para producir F(ab)², un dímero de Fab el cual es en si mismo una cadena ligera unida a V_H-C_H1 mediante un enlace disulfuro. El F(ab)² puede reducirse en condiciones suaves para romper la unión disulfuro en la zona de bisagra, convirtiendo de este modo el dímero F(ab)² en un monómero Fab'. El monómero Fab' es esencialmente un Fab con parte de la región de bisagra (véase Paul (1993), *Fundamental Immunology*, Raven Press, N.Y., para una descripción más detallada de otros fragmentos de anticuerpos). Si bien varios fragmentos de anticuerpos se definen en términos de la digestión de un anticuerpo intacto, las personas conocedoras de la técnica se darán cuenta de que tales fragmentos se pueden sintetizar ex novo bien químicamente, bien utilizando la metodología del ADN recombinante o bien mediante métodos de “expresión de fagos” (véase, por ejemplo, Vaughan *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14(3): 309-314 y PCT/US96/10287). Entre los anticuerpos preferidos se incluyen los anticuerpos de cadena única, por ejemplo anticuerpos Fv de cadena única (scFv) en los cuales se unen juntas una cadena ligera variable y una cadena pesada variable (directamente o a través de un sistema de enlace peptídico) para formar un polipéptido continuo.

Un aspecto de la invención involucra un elemento detector, el cual puede ser un elemento detector electrónico, y un nanoalambre capaz de detectar la presencia, o ausencia, de un analito en una muestra (por ejemplo, una muestra de fluido) que contiene, o se piensa que contiene, el analito. Los sensores de escala nanométrica de la invención se pueden usar, por ejemplo, en aplicaciones químicas para determinar el pH o detectar la presencia de iones metálicos; en aplicaciones biológicas para detectar una proteína, un ácido nucleico (es decir, ADN, ARN, etc), un azúcar o un carbohidrato y/o iones metálicos y en aplicaciones medioambientales para determinar el pH, detectar iones metálicos u otros analitos de interés.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un artículo que comprende un nanoalambre y un detector construido y montado para determinar un cambio en una propiedad eléctrica del nanoalambre. Al menos una parte del nanoalambre es directamente accesible por una muestra que contiene, o se piensa que contiene, un analito. La expresión “directamente accesible por un fluido” se refiere a la capacidad del fluido para colocarse respecto del nanoalambre de tal modo que un analito que se piensa que está en el fluido es capaz de interactuar con el nanoalambre. El fluido puede estar próximo al nanoalambre o en contacto con él.

En todas las realizaciones ilustrativas que se describen en este documento, se puede usar cualquier nanoalambre, incluyendo nanotubos de carbono, nanovarillas, nanoalambres, polímeros conductores y semiconductores orgánicos e inorgánicos y similares, a menos que se indique otra cosa. También se pueden usar en algunos casos otros elementos conductores o semiconductores que pueden no ser alambres moleculares, pero si ser diversas estructuras pequeñas de dimensión de escala nanoscópica, por ejemplo, estructuras inorgánicas tales como silicio de tipo alambre a base de átomos metálicos y grupo principal, alambres que contienen metales de transición, estructuras de arseniuro de galio, nitruro de galio, fosfuro de indio, seleniuro de cadmio y de germanio. Se puede hacer crecer sobre superficies y/o aplicar sobre ellas una amplia variedad de estos y otros nanoalambres en patrones útiles para dispositivos electrónicos de una manera similar a las técnicas descritas en este documento que emplean nanoalambres, sin excesiva experimentación. Los nanoalambres deberían ser capaces de formarse de una longitud de al menos un micrómetro, preferentemente al menos tres micrómetros, más preferentemente al menos cinco micrómetros y más preferentemente todavía al menos diez o veinte micrómetros y preferentemente de un espesor (anchura y altura) de menos de aproximadamente 100 nanómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 75 nanómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 50 nanómetros y más preferentemente todavía menos de aproximadamente 25 nanómetros. Los alambres deberían tener una relación entre dimensiones (longitud a espesor) de al menos aproximadamente 2:1, preferentemente mayor de aproximadamente 10:1 y más preferentemente mayor de aproximadamente 1000:1. Un nanoalambre preferido para ser usado en dispositivos de la invención puede ser un nanotubo o un nanoalambre. Los nanotubos (por ejemplo, los nanotubos de carbono) son huecos. Los nanoalambres (por ejemplo, nanoalambres de silicio) no lo son.

Si se escogen nanotubos o nanoalambres, los criterios para elegir los nanoalambres y otros conductores o semiconductores que se usan en la invención se basan, en algunos casos, principalmente en el hecho de si el propio nanoalambre es capaz de interactuar con un analito, o si la entidad de reacción adecuada, por ejemplo, un socio enlazante, se puede unir fácilmente a la superficie del nanoalambre, o si la entidad de reacción adecuada, por ejemplo, un socio enlazante, está cerca de la superficie del nanoalambre. La selección de los conductores o semiconductores adecuados, incluyendo los nanoalambres, resultará clara y fácilmente reproducible para las personas con una destreza normal en la técnica con la ventaja de la presente descripción.

Los nanotubos que se pueden usar en la presente invención incluyen los nanotubos de pared única (SWNT, por sus siglas en inglés) que muestran propiedades químicas y electrónicas únicas que son especialmente adecuadas para la electrónica molecular. Estructuralmente, los SWNT están formados por una sola lámina de grafeno enrollada en un tubo sin costura con un diámetro del orden de aproximadamente 0,5 nm a aproximadamente 5 nm y una longitud que puede sobrepasar aproximadamente 10 micrómetros. Dependiendo del diámetro y de la helicidad, los SWNT se pueden comportar como metales unidimensionales o semiconductores y en la actualidad están disponibles como una mezcla de nanotubos metálicos y semiconductores. Se conocen métodos de fabricación y caracterización de nanotubos, incluyendo los SWNT. También se conocen métodos de funcionalización selectiva de los extremos y de los lados de los nanotubos y la presente invención hace uso de estas capacidades para la electrónica molecular. Las propiedades estructurales y electrónicas básicas de los nanotubos se pueden usar para crear conexiones o señales de entrada y salida y los nanotubos tienen un tamaño consistente con la arquitectura de escala molecular.

Los nanoalambres de la presente invención preferidos son nanoalambres individuales. Según se usa en este texto, “nanoalambre individual” quiere decir un nanoalambre libre de contacto con otro nanoalambre (pero sin excluir contacto de un tipo que puede ser conveniente entre nanoalambres individuales en un montaje de barras cruzadas). Por ejemplo, un nanoalambre individual típico puede tener un espesor tan pequeño como aproximadamente 0,5 nm. Esto contrasta con los nanoalambres producidos ante todo mediante técnicas de vaporización con láser que producen materiales de alta calidad, pero materiales formados como cuerdas que tienen diámetros de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 nanómetros o más y que contienen muchos nanoalambres individuales (véase, por ejemplo, Thess *et al.*, “Crystalline Ropes of Metallic Carbon Nanotubes”, *Science* 273, 483-486 (1996), incorporada aquí como referencia). Si bien en la invención se pueden usar cuerdas de nanoalambres, se prefieren los nanoalambres individuales.

La invención puede utilizar CVD catalizada por metales para sintetizar nanoalambres individuales de alta calidad (CVD: deposición química en fase de vapor, por sus siglas en inglés), tales como nanotubos para electrónica molecular. Se conocen los procedimientos sintéticos mediante CVD necesarios para preparar alambres individuales directamente sobre superficies y a granel y se pueden llevar a la práctica fácilmente por las personas con conocimientos normales de la técnica. Véase, por ejemplo, Kong *et al.*, “Synthesis of Individual Single-Walled Carbon Nanotubes on Patterned Silicon Wafers”, *Nature* 395, 878-881 (1998); Kong *et al.*, “Chemical Vapour Deposition of Methane for Single-Walled Carbon Nanotubes” *Chem. Phys. Lett* 292, 567-574 (1998), ambos artículos incorporados a este documento como referencias. También se pueden hacer crecer nanoalambres mediante crecimiento catalítico con láser. Véase, por ejemplo, Morales *et al.* “A Laser Ablation Method for the Synthesis of Crystalline Semiconductor Nanowires” *Science* 279, 208-211 (1998), incorporado a este documento como referencia.

De manera alternativa, el nanoalambre puede comprender un semiconductor que está dopado con un dopante o impurificador adecuado para crear un semiconductor de tipo n o de tipo p, según lo que se desee. Por ejemplo, el silicio se puede dopar con boro, aluminio, fósforo o arsénico. Para introducir de manera controlable los dopantes durante el crecimiento en fase de vapor de nanoalambres de silicio se puede usar la técnica de crecimiento catalítico mediante láser.

Se puede llevar a cabo el dopado controlado de nanoalambres para formar, por ejemplo, semiconductores de tipo n o de tipo p. En diversas realizaciones, esta invención utiliza el dopado controlado de semiconductores escogidos entre fosfuro de indio, arseniuro de galio, nitruro de galio, seleniuro de cadmio y seleniuro de zinc. En este conjunto de realizaciones, para formar semiconductores de tipo p se pueden usar dopantes entre los que se incluyen, si bien la relación no se limita a ellos: zinc, cadmio o magnesio y para formar semiconductores de tipo n a partir de estos materiales se pueden usar dopantes entre los que se incluyen, si bien la posible lista no se limita a ellos: telurio, azufre, selenio o germanio. Estos materiales definen materiales semiconductores de banda prohibida directa y estos mismos y el silicio dopado son bien conocidos por las personas que trabajan habitualmente en esta técnica. La presente invención tiene en cuenta y propone el uso de cualquier material de silicio dopado o de semiconductor de banda prohibida directa para diversos usos.

Como ejemplos de crecimiento de nanoalambres, colocación y dopado, se pueden sintetizar SiNW (semiconductores de escala nanométrica alargados) utilizando crecimiento catalítico asistido por láser (LCG, por sus siglas en inglés). Como se muestra en las figuras 2 y 3, la vaporización con láser de un blanco compuesto de un material deseado (por ejemplo, InP) y un material catalítico (por ejemplo, Au), crea un vapor denso, caliente que condensa rápidamente en nanoagregados líquidos mediante colisión con el gas tampón. El crecimiento comienza cuando los nanoagregados líquidos devienen supersaturados en la fase deseada y continúa mientras continúe habiendo reactivo. El crecimiento termina cuando los nanoalambres salen de la zona de reacción caliente o cuando se baja la temperatura. Generalmente se usa el oro como catalizador para hacer crecer un amplio intervalo de semiconductores de escala nanométrica alargados. Sin embargo, el catalizador no está limitado solamente al Au. Se puede usar como catalizador un amplio abanico de materiales, tales como Ag, Cu, Zn, Cd, Fe, Ni, Co,... Generalmente, se puede usar como catalizador cualquier metal que pueda formar una aleación con el material semiconductor deseado, pero que no forme un compuesto más estable que con los elementos del semiconductor deseado. El gas tampón puede ser Ar, N₂ y otros gases inertes. Algunas veces se emplea una mezcla de H₂ y gas tampón para evitar oxidaciones no deseadas por el oxígeno residual. Cuando se desee, también se pueden introducir gases como reactivos (por ejemplo, amoníaco para GaN). El punto clave de este proceso es que la ablación o desgaste por el láser genera nanoagregados líquidos que definen posteriormente el tamaño y dirigen la dirección de crecimiento de los nanoalambres cristalinos. Los diámetros de los nanoalambres resultantes están determinados por el tamaño del agregado de catalizador, el cual a su vez se puede variar controlando las condiciones de crecimiento (por ejemplo la presión de fondo, la temperatura, la velocidad de flujo,...). Por ejemplo, presiones menores producen generalmente nanoalambres con diámetros más pequeños. Se puede realizar un control adicional del diámetro utilizando agregados de catalizador de diámetro uniforme.

Con el mismo principio básico del LCG, si se utilizan nanoagregados de diámetro uniforme (menos del 10-20% de variación, dependiendo de lo uniformes que sean los nanoagregados), como agregado catalítico, se pueden producir nanoalambres con una distribución de tamaños (diámetros) uniforme, en donde el diámetro de los nanoalambres está determinado por el tamaño de los agregados catalíticos, como se ilustra en la figura 4. Controlando el tiempo de crecimiento, se pueden hacer crecer nanoalambres de diferentes longitudes.

Con el LCG, se pueden dopar de manera flexible los nanoalambres introduciendo uno o más dopantes en el blanco compuesto (por ejemplo, Ge para un dopado de tipo n de InP). La concentración de dopante se puede controlar controlando la cantidad relativa del elemento dopante introducida en el blanco compuesto, típicamente de 0 a 20%.

El desgaste o ablación mediante láser se puede usar como una vía para generar los agregados catalíticos y el reactivo en fase de vapor para el crecimiento de nanoalambres y otras estructuras de escala nanométrica alargadas relacionadas, pero la fabricación no se limita a la ablación por láser. Se pueden utilizar muchas formas de generar la fase de vapor y los agregados catalíticos para el crecimiento de nanoalambres (por ejemplo, evaporación térmica).

Otra técnica que se puede utilizar para hacer crecer nanoalambres es la deposición química en fase de vapor catalítica (C-CVD, por sus siglas en inglés). La C-CVD utiliza los mismos principios básicos que el LCG, excepto por el hecho de que en el método C-CVD, las moléculas de los reactivos (por ejemplo, silano y el dopante) son de moléculas en fase de vapor (en vez de una fuente de vapor de la vaporización láser).

En la C-CVD, se pueden dopar los nanoalambres introduciendo el elemento dopante en el reactivo en fase de vapor (por ejemplo, diborano y fosfano para nanoalambres dopados de tipo p y de tipo n). La concentración de dopante se puede controlar controlando la cantidad relativa del elemento dopante introducida en el blanco compuesto. No es necesario obtener semiconductores de escala nanométrica alargados con la misma proporción de dopante que en el reactivo gas. Sin embargo, controlando las condiciones de crecimiento (por ejemplo, la temperatura, la presión,...), se pueden reproducir nanoalambres con la misma concentración de dopante. Y la concentración dopante se puede variar en un amplio intervalo simplemente variando la proporción de reactivo gas (por ejemplo de 1 ppm a 10%).

Hay varias otras técnicas que se pueden usar para hacer crecer semiconductores de escala nanométrica alargados como los nanoalambres. Por ejemplo, se pueden hacer crecer nanoalambres de cualquier material de diversos tipos de

materiales directamente a partir de una fase de vapor, a través de un proceso sólido-vapor. También se pueden producir mediante deposición sobre el borde de escalones superficiales u otras superficies modeladas, como se muestra en la figura 5. Además, los nanoalambres se pueden hacer crecer mediante deposición de vapor en o sobre cualquier plantilla alargada general, por ejemplo, como se muestra en la figura 6. La membrana porosa puede ser silicio poroso, alúmina anódica o copolímeros dibloque o cualquier otra estructura similar. La fibra natural pueden ser moléculas de ADN, moléculas de proteína, nanotubos de carbono y cualesquiera otras estructuras alargadas. Para todas las técnicas descritas previamente, los materiales fuente pueden provenir de una fase disolución, en vez de una fase vapor. En el caso de una fase disolución, la plantilla pueden también ser micelas columnares formadas por moléculas de tensioactivo, además de las plantillas previamente descritas en el texto.

Se pueden hacer crecer semiconductores alargados de escala nanométrica, incluyendo nanoalambres de semiconductores y nanoalambres de semiconductores dopados, utilizando una o más de las técnicas que se acaban de describir. Tales semiconductores dopados a granel pueden incluir diversas combinaciones de materiales, incluyendo semiconductores y dopantes. Las siguientes listas son listas no exhaustivas de tales materiales. Se pueden usar otros materiales. Tales materiales incluyen, si bien las posibilidades no se limitan a ellos:

Semiconductores elementales:

Si, Ge, Sn, Se, Te, B, diamante, P

Disoluciones sólidas de semiconductores elementales:

B-C, B-P(BP6), B-Si, Si-C, Si-Ge, Si-Sn, Ge-Sn

Semiconductores del grupo IV-IV:

SiC

Semiconductores III-V:

BN/BP/BAs, AlN/AlP/AlAs/AlSb, GaN/GaP/GaAs/GaSb, InN/InP/InAs/InSb

Aleaciones de los grupos III-V:

Cualquier combinación de dos o más de los compuestos previamente mencionados (por ejemplo, AlGaIn, GaPAs, InPAs, GaInN, AlGaInN, GaInAsP,...)

Semiconductores II-VI:

ZnO/ZnS/ZnSe/ZnTe, CdS/CdSe/CdTe, HgS/HgSe/HgTe, BeS/BeSe/BeTe/MgS/MgSe

Aleaciones de los grupos II-VI:

Cualquier combinación de dos o más de los compuestos previamente mencionados (por ejemplo, (ZnCd)Se, Zn(SSe)..)

Aleaciones de semiconductores II-VI y III-V:

Combinación de cualquier compuesto II-VI y III-V, por ejemplo $(\text{GaAs})_x(\text{ZnS})_{1-x}$

Semiconductores IV-VI:

GeS, GeSe, GeTe, SnS, SnSe, SnTe, PbO, PbS, PbSe, PbTe

Semiconductores I-VII:

CuF, CuCl, CuBr, CuI, AgF, AgCl, AgBr, AgI

Otros compuestos semiconductores:

II-IV-V₂: BeSiN₂, CaCN₂, ZnGeP₂, CdSnAs₂, ZnSnSb₂,...

I-IV₂-V₃: CuGeP₃, CuSi₂P₃,...

I-III-VI₂: (Cu, Ag)(Al, Ga, In, Tl, Fe)(S, Se, Te)₂

IV₃-V₄: Si₃N₄, Ge₃N₄,...

III₂-VI₃: Al₂O₃, (Al, Ga, In)₂(S, Se, Te)₃...

III₂-IV-VI: Al₂CO...

Para los materiales semiconductores del grupo IV, se puede escoger un dopante del tipo p en el grupo III y un dopante de tipo n en el grupo V. Para materiales semiconductores de silicio, se puede escoger un dopante de tipo p en el grupo consistente en B, Al e In y se puede escoger un dopante de tipo n en el grupo que consiste en P, As y Sb. Para los materiales semiconductores del grupo III-V, se puede escoger un dopante de tipo p en el grupo II, que incluye Mg, Zn, Cd y Hg, o en el grupo IV, que incluye C y Si. Se puede escoger un dopante de tipo n en el grupo que consiste en Si, Ge, Sn, S, Se y Te. Se comprenderá que la invención no se limita a estos dopantes.

Los nanoalambres se depositan tras su crecimiento. El montaje o colocación controlada de los nanoalambres sobre las superficies tras su crecimiento se puede llevar a cabo alineando los nanoalambres utilizando un campo eléctrico. Se genera un campo eléctrico entre electrodos, los nanoalambres se colocan entre los electrodos (opcionalmente fluyendo sueltos en una zona entre los electrodos en un fluido suspensor) y se alinearán en el campo eléctrico y así, de este modo, se puede franquear la distancia entre ellos y poner en contacto cada uno de los electrodos.

En otro montaje, se disponen puntos de contacto individuales en relación opuesta entre sí, estando los puntos de contacto individual dispuestos en variación progresiva para formar un punto dirigido hacia cada uno de los otros. Un campo eléctrico generado entre tales puntos atraerá un nanoalambre solo franqueando la distancia entre los electrodos y poniendo en contacto cada uno de ellos. De esta forma, se pueden montar fácilmente nanoalambres concretos entre pares concretos de contactos eléctricos. Se pueden formar fácilmente montajes de alambres cruzados, incluyendo cruces múltiples (múltiples alambres paralelos en una primera dirección cruzados por múltiples alambres paralelos en una segunda dirección perpendicular o aproximadamente perpendicular), colocando en primer lugar puntos de contacto (electrodos) en ubicaciones en las que estarán situados convenientemente los extremos opuestos de los alambres cruzados. Los electrodos o puntos de contacto se pueden fabricar utilizando las técnicas típicas de microfabricación.

Estas técnicas de montaje se pueden sustituir o complementar por una disposición de colocación que supone colocar un equipo director de flujo de fluidos para dirigir el fluido que contiene nanoalambres suspendidos hacia ubicaciones en las que se colocan convenientemente los nanoalambres y en su dirección de alineamiento.

Otros montajes o planes de colocación suponen formar superficies que incluyen regiones que atraen selectivamente los nanoalambres rodeadas de regiones que no los atraen selectivamente. Por ejemplo, puede estar presente -NH₂ en un patrón concreto en una superficie y ese patrón atraerá nanoalambres o nanotubos que tienen funcionalidad superficial atractiva para las aminas. Las superficies se pueden estampar o grabar con patrones concretos utilizando técnicas conocidas tales como la estampación con haces de electrones, "litografía blanda", tal como se describe en el documento de la patente internacional número WO 96/29629, publicada el 26 de julio de 1996 o en el documento de la patente de Estados Unidos número 5.512.131, publicada el 30 de abril de 1996; ambos documentos se incorporan a éste como referencias.

Se conoce también una técnica para dirigir el montaje de un nanoalambre preformado sobre una monocapa autoensamblada (SAM, por sus siglas en inglés) estampada químicamente con un patrón. En un ejemplo de estampación con un patrón de la SAM para el montaje directo de circuitería de escala nanométrica, se utiliza un microscopio de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés) para escribir, con alta resolución, un patrón en la SAM en el cual se elimina la SAM. El patrón puede ser, por ejemplo, lineal para montajes paralelos o una disposición cruzada de líneas lineal en realizaciones para fabricar disposiciones cruzadas nanoscópicas. En otra técnica, se puede utilizar impresión de microcontactos para aplicar SAM estampadas al sustrato. Luego, las áreas abiertas en la superficie estampada (la región lineal libre de SAM entre SAM lineal) se rellena con una SAM terminada con aminas que interacciona de manera altamente específica con un nanoalambre tal como un nanotubo. El resultado es una SAM estampada, sobre un sustrato, incluyendo partes de SAM lineal separadas por una línea de material SAM terminado con aminas. Por supuesto, se puede formar cualquier patrón donde las regiones del material SAM terminado con aminas corresponden a regiones en las cuales se desea la deposición. La superficie estampada se sumerge luego en una suspensión de alambres, por ejemplo nanotubos, y se enjuaga para crear un montaje o disposición en el cual los alambres se sitúan en regiones de la SAM. Cuando se usan nanotubos, para crear la suspensión de nanotubos se puede utilizar un disolvente orgánico tal como dimetilformamida. Se puede conseguir la suspensión y deposición de otros nanolambres con disolventes que se pueden escoger fácilmente.

Con las técnicas de impresión de microcontactos se puede utilizar cualquiera de los diversos sustratos y materiales formadores de SAM, tales como los que se describen en el documento de la patente internacional WO 96/29629, de Whitesides *et al.*, publicada el 26 de junio de 1996 e incorporada aquí como referencia. Las superficies SAM estampadas se pueden usar para dirigir diversos nanoalambres o elementos electrónicos de escala nanométrica. Se pueden escoger materiales formadores de SAM, con funcionalidades químicas expuestas adecuadas, para dirigir el montaje de diversos elementos electrónicos. Los elementos electrónicos, incluyendo los nanotubos, se pueden hacer a la medida químicamente para que sean atraídos específicamente a áreas predeterminadas, específicas de una superficie SAM estampada. Entre los grupos funcionales adecuados se incluyen SH, NH₂ y similares, si bien las posibilidades no se limitan a ellos. Como es bien sabido, los nanotubos son especialmente adecuados para la funcionalización química sobre sus superficies exteriores.

Se pueden usar otras superficies estampadas químicamente diferentes de las superficies derivadas de SAM y se conocen muchas técnicas para el estampado químico de las superficies. Se describen procesos químicos y técnicas ejemplares para estampar químicamente superficies en el documento de la patente internacional número WO 97/34025 de Hidber *et al.*, titulada "Microcontact Printing of Catalytic Colloids" y en los documentos de las patentes de Estados Unidos números 3.873.359, 3.873.360 y 3.900.614, todas de Lando, entre otros sitios; todos los documentos anteriores se incorporan aquí como referencias. Otro ejemplo de una superficie estampada químicamente es una estructura de copolímero de bloques separada en microfases. Estas estructuras proporcionan una pila de fases laminares densas. Un corte a través de estas fases revela una serie de "vías o caminos" cada una de las cuales representa una capa individual. El copolímero de bloques es, típicamente, un bloque alternante y puede proporcionar dominios que varían mediante los cuales dirigir el crecimiento y el montaje de un nanoalambre. Se describen otras técnicas más en el documento de la patente internacional número WO 01/03208 publicada el 11 de enero de 2001 por Lieber *et al.*, incorporada en este documento como referencia.

Los cambios químicos asociados con los nanoalambres utilizados en la invención pueden modular las propiedades de los alambres y crear dispositivos electrónicos de diversos tipos. La presencia del analito puede cambiar las propiedades eléctricas del nanoalambre mediante el electroacoplamiento con un agente enlazante del nanoalambre. Si se desea, los nanoalambres se pueden revestir con una entidad de reacción específica, con un socio enlazante o con un socio enlazante específico, escogidos por su especificidad química o biológica frente a un analito concreto.

La entidad de reacción se coloca cerca del nanoalambre para provocar un cambio detectable en el nanoalambre. La entidad de reacción se puede colocar a menos de 100 nanómetros del nanoalambre, preferentemente a menos de 50 nanómetros del nanoalambre y más preferentemente a menos de 10 nanómetros del nanoalambre y las personas con una destreza normal en la técnica pueden determinar la proximidad. En una realización, la entidad de reacción se coloca a menos de 5 nanómetros del alambre nanoscópico. En realizaciones alternativas, la entidad de reacción se coloca a 4 nm, 3 nm, 2 nm y 1 nm del nanoalambre. En una realización preferida, la entidad de reacción se une al nanoalambre mediante un enlazador.

Según se usa en este documento, "unido a", en el contexto de una sustancia o especie respecto a otra sustancia o a una superficie de un artículo, quiere decir que la especie está unida química o bioquímicamente a través de una unión covalente, a través de un enlace o unión biológicos específicos (por ejemplo biotina/estreptavidina), mediante un enlace coordinativo como el enlace metal/quelato, o mediante uniones similares. Por ejemplo, "unido", en este contexto, incluye uniones químicas múltiples, uniones biológicas/químicas múltiples, etc, incluyendo (si bien las posibilidades no se limitan a las siguientes): una especie enlazante tal como un péptido sintetizado sobre una bolita de poliestireno; una especie enlazante específicamente acoplada biológicamente a un anticuerpo que se enlaza a una proteína tal como la proteína A, que está unida covalentemente a una bolita; una especie enlazante que forma una parte (mediante ingeniería genética) de una molécula tal como GST o, la cual a su vez está enlazada biológicamente de forma específica a un socio enlazante unido covalentemente a una superficie (por ejemplo glutatión en el caso de GST), etc. En otro ejemplo, un grupo unido covalentemente a un tiol se adapta para sujetarlo a una superficie de oro, puesto que los tioles se unen covalentemente al oro. "Unido covalentemente" significa unido mediante uno o más enlaces covalentes. Por ejemplo, una especie que está acoplada covalentemente, mediante química EDC/NHS a un alquiltiol que presenta o expone un carboxilato, el cual a su vez está unido a una superficie de oro, está unido covalentemente a esa superficie.

Otro aspecto de la invención implica un artículo que comprende una zona de exposición a muestras y un nanoalambre capaz de detectar la presencia o ausencia de un analito. La zona de exposición a muestras puede ser cualquier zona que esté muy próxima al nanoalambre en la que una muestra en la zona de exposición a muestras directamente accesible por al menos una parte del nanoalambre. Entre los ejemplos de zonas de exposición a muestras se incluyen un pozo, un canal, un microcanal y un gel, si bien las posibilidades no se limitan a ellos. En realizaciones preferidas, la zona de exposición a muestras mantiene una muestra cercana al nanoalambre o puede dirigir una muestra hacia el nanoalambre para la determinación de un analito en la misma. El nanoalambre se puede colocar adyacente a la zona de exposición a muestras o dentro de ella. De manera alternativa, el nanoalambre puede ser una sonda que está insertada en un fluido o en el recorrido de un flujo de fluido. La sonda de nanoalambre puede también comprender una microaguja y la zona de exposición a muestras puede ser directamente accesible por una muestra biológica. En este montaje, un dispositivo construido y dispuesto para insertar una sonda con microaguja en una muestra biológica incluirá una zona que rodea la microaguja que define la zona de exposición a muestras y una muestra en la zona de exposición a muestras es directamente accesible por el nanoalambre y viceversa. Se pueden crear canales de flujo de fluidos con un tamaño y una escala ventajosos para usarse en esta invención (microcanales) utilizando diversas técnicas, tales como

las descritas en el documento de la patente internacional número WO 97/33737, publicada el 18 de septiembre de 1997 e incorporada como referencia en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, un artículo puede comprender una gran cantidad de nanoalambres capaces de detectar la presencia o ausencia de un gran número de uno o más analitos. Los nanoalambres individuales se pueden dopar de manera diferencial según se ha descrito previamente en el texto, variando de este modo la sensibilidad de cada nanoalambre al analito. De forma alternativa, se pueden escoger los nanoalambres individuales sobre la base de su capacidad para interactuar con analitos específicos, permitiendo así la detección de diversos analitos. Los numerosos nanoalambres pueden estar orientados al azar o paralelos entre sí. Alternativamente, los numerosos nanoalambres pueden orientarse en un montaje o disposición sobre un sustrato.

La figura 1a muestra un ejemplo de un artículo de la presente invención. En la figura 1a, el dispositivo detector de escala nanométrica 10 está compuesto por un único nanoalambre 38 colocado encima de la superficie superior 18 del sustrato 16. El portador del chip 12 tiene una superficie superior 14 para soportar el sustrato 16 y las conexiones eléctricas 22. El portador del chip 12 puede estar hecho de cualquier material aislante que permita la conexión de las conexiones eléctricas 22 a los electrodos 36. En una realización preferida, el portador del chip está hecho de epoxi. La superficie superior 14 del portador del chip puede tener cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, formas plana, convexa y cóncava. En una realización preferida, la superficie superior 14 del portador del chip es plana.

Como se muestra en la figura 1a, la superficie inferior 20 del sustrato 16 se coloca adyacente a la superficie superior 14 del portador del chip y sostiene la conexión eléctrica 22. Típicamente, el sustrato 16 puede estar hecho de un polímero, silicio, cuarzo o vidrio, por ejemplo. En una realización preferida, el sustrato 16 está hecho de silicio revestido con 600 nm de óxido de silicio. La superficie superior 18 y la superficie inferior 20 del sustrato 16 pueden tener cualquier forma, como plana, convexa y cóncava. En una realización preferida, la superficie inferior 20 del sustrato 16 contornea la superficie superior 14 del portador del chip 12. De manera similar, el molde 24 tiene una superficie superior 26 y una superficie inferior 28, cada una de las cuales puede tener cualquier forma. En una realización preferida, la superficie inferior 26 del molde 24 contornea la superficie superior 18 del sustrato 16.

El molde 24 tiene una zona o región de exposición a muestras 30, mostrada aquí como un microcanal, que tiene una entrada de fluidos 32 y una salida de fluidos 34, mostradas en la figura 1a sobre la superficie superior 26 del molde 24. El nanoalambre 38 se coloca de tal forma que al menos una parte del mismo se coloque dentro de la zona de exposición a muestras 30. Los electrodos 36 conectan el nanoalambre 38 a la conexión eléctrica 22. Las conexiones eléctricas 22 se conectan, opcionalmente, a un detector (no mostrado) que mide un cambio en una propiedad eléctrica o de otro tipo del nanoalambre. Las figuras 3a y 3b son micrografías electrónicas de barrido de baja y alta resolución, respectivamente, de una realización de la presente invención. Un nanoalambre de silicio único 38 se conecta a dos electrodos metálicos 36. La figura 7 muestra una imagen de microscopía de fuerza atómica de un SWNT típico colocado respecto de dos electrodos. Como se ve en la figura 7, la distancia entre los electrodos 36 es aproximadamente de 500 nm. En ciertas realizaciones preferidas, las distancias entre los electrodos variarán de 50 nm a aproximadamente 20000 nm, más preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10000 nm y, lo más preferible, de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 5000 nm.

Cuando está presente un detector, se puede usar cualquier detector capaz de determinar una propiedad asociada con el nanoalambre. La propiedad puede ser electrónica, óptica o similar. Propiedades electrónicas del nanoalambre pueden ser, por ejemplo, su conductividad, resistividad, etc. Entre las propiedades ópticas asociadas con el nanoalambre pueden incluirse su intensidad de emisión o longitud de onda de emisión, cuando el nanoalambre es un nanoalambre emisor cuya emisión se produce en la unión p-n. Por ejemplo, el detector se puede construir para medir un cambio en una propiedad electrónica o magnética (por ejemplo, voltaje, corriente, conductividad, resistencia, impedancia, inductancia, carga, etc.). Típicamente, el detector incluye una fuente de alimentación y un voltímetro o amperímetro. En una realización, se puede detectar una conductancia menor de 1 nS. En una realización preferida, se puede detectar una conductancia en el intervalo de las milésimas de nS. La concentración de una especie o analito se puede detectar desde valores inferiores a micromoles hasta concentraciones molares y superiores. Utilizando nanoalambres con detectores conocidos, se puede aumentar la sensibilidad hasta una única molécula. En una realización, un artículo de la invención es capaz de proporcionar un estímulo al nanoalambre y el detector se construye y monta para determinar una señal resultante del estímulo. Por ejemplo, se puede proporcionar un estímulo (corriente electrónica) a un nanoalambre que incluye una unión p-n, cuando el detector se construye y monta para determinar una señal (radiación electromagnética) resultante del estímulo. En tal montaje, la interacción de un analito con el nanoalambre, o con una entidad de reacción colocada próxima al nanoalambre, puede afectar a la señal de una forma detectable. En otro ejemplo, cuando la entidad de reacción es un pozo cuántico, el pozo cuántico se puede construir para recibir radiación electromagnética de una longitud de onda y emitir radiación electromagnética de una longitud de onda diferente. Cuando el estímulo es radiación electromagnética, puede ser afectado por la interacción con un analito y el detector puede detectar un cambio en una señal que resulta de ello. Ejemplos de estímulos son una corriente o voltaje constantes, un voltaje alterno y radiación electromagnética como la luz.

En un ejemplo, una muestra tal como un fluido del cual se piensa que contenga un analito que se desea detectar y/o cuantificar, por ejemplo un producto químico específico, se pone en contacto con el alambre nanoscópico 38 que tiene una entidad de reacción correspondiente en el alambre nanoscópico 38 o cerca de él. Un analito presente en el fluido se une a la correspondiente entidad de reacción y provoca un cambio en las propiedades eléctricas del nanoalambre que es detectado, por ejemplo utilizando electrónica convencional. Si el analito no está presente en el fluido, las

propiedades eléctricas del nanoalambre permanecerán sin cambios y el detector medirá un cambio cero. La presencia o ausencia de un producto químico específico se puede determinar controlando cambios, o la ausencia de ellos, en las propiedades eléctricas del nanoalambre. El término “determinar” se refiere a un análisis cuantitativo o cualitativo de una especie a través de medidas piezoeléctricas, electroquímicas, electromagnéticas, a través de fotodetección, de medidas mecánicas, acústicas, gravimétricas y similares. “Determinar” significa también detectar o cuantificar la interacción entre especies, por ejemplo, detectar el enlace o unión entre dos especies.

Los canales de flujo 30 especialmente preferidos para usarse en esta invención son los “microcanales”. El término microcanal se usa en este documento para un canal que tiene dimensiones que proporcionan una operación con número de Reynolds bajo, esto es, un canal para el cual la dinámica de los fluidos está dominada por las fuerzas viscosas o de rozamiento más que por las fuerzas inerciales. El número de Reynolds, al que a veces se define como la relación entre las fuerzas inerciales y las fuerzas viscosas (o de rozamiento) viene dado por:

$$Re = \rho d^2 / \eta \tau + \rho u d / \eta$$

donde u es el módulo del vector velocidad, ρ es la densidad del fluido, η es la viscosidad del fluido, d es la dimensión característica del canal y τ es el tiempo durante el cual está variando la velocidad (donde $u/\tau = \delta u / \delta \tau$). El término “dimensión característica” se utiliza aquí para la dimensión que determina el número de Reynolds, como se conoce en la técnica. Para un canal cilíndrico es el diámetro. Para un canal rectangular, depende principalmente de la más pequeña de las dimensiones entre anchura y profundidad. Para un canal con forma de V, depende de la anchura de la parte superior de la “V”, y así sucesivamente. Se pueden encontrar cálculos de Re para canales de diversas morfologías en los textos estándar de mecánica de fluidos (por ejemplo, Granger (1995) *Fluid Mechanics*, Dover, New York; Meyer (1982) *Introduction to Mathematical Fluid Dynamics*, Dover, New York).

El comportamiento del flujo de un fluido en el estado estacionario ($\tau \rightarrow$ infinito) se caracteriza por el número de Reynolds, $Re = \rho u d / \eta$. Debido a los pequeños tamaños y a las bajas velocidades, los sistemas fluidos microfabricados se hallan a menudo en el régimen de números de Reynolds bajos (Re menos de aproximadamente 1). En este régimen, los efectos inerciales, que causan turbulencia y flujos secundarios y, por lo tanto, mezcla dentro del flujo, son insignificantes y los efectos viscosos dominan la dinámica. En estas condiciones, el flujo a través del canal es generalmente laminar. En realizaciones especialmente preferidas, el canal con un fluido que contiene un analito típico proporciona un número de Reynolds menor de aproximadamente 0,001, más preferentemente menor de aproximadamente 0,0001.

Puesto que el número de Reynolds depende no solo de la dimensión del canal, sino de la densidad del fluido, su viscosidad, su velocidad y el tiempo en el cual está cambiando la velocidad, el límite superior absoluto del diámetro del canal no está definido claramente. De hecho, con geometrías del canal bien diseñadas, se puede evitar la turbulencia para $Re < 100$ y posiblemente para $Re < 1000$, de tal modo que son posibles sistemas de producción alta con tamaños de canal relativamente grandes. El valor de dimensión característica de canal preferido es menor de aproximadamente 1 milímetro, preferentemente menor de aproximadamente 0,5 mm y, lo más preferible, menor de aproximadamente 200 micrómetros.

En una realización, la zona de exposición a muestras, tal como un canal de flujo de fluidos 30, se puede formar usando un molde de polidimetilsiloxano (PDMS). Los canales se pueden crear y aplicar a una superficie y se puede eliminar un molde. En ciertas realizaciones, los canales se hacen fácilmente fabricando una matriz utilizando fotolitografía y fundiendo PDMS sobre la matriz, como se describe en los documentos de las solicitudes de patentes y en las publicaciones internacionales a las que se ha hecho referencia anteriormente en el texto. Asimismo, es posible un montaje a mayor escala.

La figura 1b muestra una realización alternativa de la presente invención en la cual el dispositivo detector de escala nanométrica 10 de la figura 1a incluye además múltiples nanoalambres 38a-h (no mostrados). En la figura 1b, las interconexiones de alambre 40a-h conectan los correspondientes nanoalambres 38a-h a las conexiones eléctricas 22a-h, respectivamente (no mostradas). En una realización preferida, cada nanoalambre 38a-h tiene seleccionada una única entidad de reacción para detectar un analito diferente en el fluido. De esta forma, se puede determinar la presencia o ausencia de varios analitos utilizando una muestra en un único ensayo.

La figura 2a muestra esquemáticamente una parte de un dispositivo detector de escala nanométrica en el cual se ha modificado el nanoalambre 38 con una entidad de reacción que es un socio enlazante 42 para detectar el analito 44. la figura 2b muestra esquemáticamente una parte del dispositivo detector de escala nanométrica de la figura 2a, en el cual el analito 44 está unido al socio enlazante específico 42. La superficie de los nanoalambres se puede funcionalizar de manera selectiva, por ejemplo, funcionalizando el nanoalambre con un derivado de siloxano. Por ejemplo, se puede modificar un nanoalambre tras la construcción del dispositivo detector de escala nanométrica sumergiendo el dispositivo en una disolución que contiene los productos químicos modificadores que van a revestirlo. De manera alternativa, se puede usar un canal microfluídico para proporcionar y entregar los compuestos químicos a los nanoalambres. Por ejemplo, se pueden unir grupos amino haciendo, en primer lugar, hidrofílico el dispositivo detector de escala nanométrica mediante plasma de oxígeno o un ácido y/o un agente oxidante y luego sumergiendo el dispositivo detector de escala nanométrica en una disolución que contiene aminosilano. Como ejemplo, se pueden unir sondas de ADN uniendo en primer lugar grupos amino como se acaba de describir y sumergiendo el dispositivo detector de escala nanométrica en una disolución que contiene reticuladores bifuncionales, si es necesario, y sumergiendo el dispositivo

detector de escala nanométrica modificado en una disolución que contiene la sonda de ADN. El proceso se puede fomentar y acelerar aplicando un voltaje de polarización al nanoalambre; el voltaje de polarización puede ser positivo o negativo, dependiendo de la naturaleza de las especies de la reacción; por ejemplo, un voltaje de polarización positivo ayudará a traer sustancias sondas de ADN cargadas negativamente cerca de la superficie del nanoalambre y a aumentar su probabilidad de reacción con los grupos amino de la superficie.

La figura 4a muestra esquemáticamente otra realización de un sensor de escala nanométrica que tiene una puerta trasera 46. La figura 4b es una representación de la conductancia frente al tiempo en la cual el voltaje de la puerta trasera varía de -10 V a +10 V. La figura 4c muestra la conductancia frente al voltaje de la puerta trasera. La puerta trasera puede usarse para inyectar o retirar los portadores de carga del nanoalambre. En consecuencia, se puede usar para controlar la sensibilidad y el intervalo dinámico del sensor del nanoalambre y para acercar analitos al nanoalambre.

Las figuras 5a y 5b muestran la conductancia de un único nanoalambre de silicio, en estado natural y revestido, respectivamente, como una función del pH. Como se ve en la figura 4, la conductancia del nanoalambre de silicio cambia de 7 a 2,5 cuando se cambia la muestra. El nanoalambre de silicio de la figura 5 se ha modificado para exponer grupos amino en la superficie del nanoalambre. La figura 5 muestra un cambio en la respuesta al pH cuando se compara con la respuesta en la figura 4. El nanoalambre modificado de la figura 5 muestra una respuesta a condiciones más suaves tales como, por ejemplo, las presentes en la sangre en condiciones fisiológicas.

La figura 6 muestra la conductancia para un nanoalambre de silicio que tiene una superficie modificada con una entidad de reacción de un agente oligonucleótido. La conductancia cambia de forma radical cuando el analito complementario del oligonucleótido se enlaza con el agente oligonucleótido unido.

La figura 8a muestra el cambio en el medio ambiente electrostático cuando cambia el voltaje de la puerta en un nanotubo de pared sencilla. Las figuras 8b y 8c muestran el cambio en la conductancia inducido por la presencia de NaCl y CrCl₃ en un nanotubo de carbono de pared sencilla.

La figura 9b muestra el cambio en la conductancia cuando se exponen nanosensores con grupos superficiales hidroxilo a niveles de pH desde 2 a 9. La figura 9b muestra el cambio en la conductancia cuando se exponen nanosensores con grupos amino a niveles de pH desde 2 a 9. La figura 9c muestra la conductancia relativa de los nanosensores respecto de los cambios en los niveles de pH. Los resultados muestran una respuesta lineal en un amplio intervalo de pH, lo que demuestra claramente que el dispositivo es adecuado para medir o controlar las condiciones de pH de un fluido fisiológico.

La figura 10a muestra un aumento en la conductancia de un nanoalambre de silicio (SiNW, por sus siglas en inglés) modificado con una entidad de reacción Biotina BSA cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene un analito: 250 nM de estreptavidina. La figura 10b muestra un aumento en la conductancia de un SiNW modificado con Biotina BSA cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene 25 pM de estreptavidina. La figura 10c muestra que no se producen cambios en la conductancia de un SiNW desnudo cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene estreptavidina. La figura 10d muestra la conductancia de un SiNW modificado con biotina BSA, cuando se expone a una disolución tampón y luego a una disolución que contiene estreptavidina d-biotina. La figura 10e muestra el cambio en la conductancia de un nanosensor modificado con biotina expuesto a una disolución tampón de referencia, luego a una disolución que contiene estreptavidina y luego, de nuevo, a una disolución tampón de referencia. La sustitución de la estreptavidina por el tampón de referencia no cambia la conductancia, lo que indica que la estreptavidina se ha enlazado de manera irreversible al nanosensor modificado con biotina BSA. La figura 10f muestra que no hay cambios en la conductancia de un SiNW desnudo (sin modificar) cuando se expone de manera alternativa a una disolución tampón y a una disolución que contiene estreptavidina. Estos resultados demuestran que el sensor de nanoalambre es adecuado para la detección específica de biomarcadores a sensibilidad muy alta.

La figura 11a muestra una disminución en la conductancia de un SiNW modificado con biotina BSA cuando se expone en primer lugar a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene antibiotina. La conductancia aumenta luego cuando se sustituye la disolución que contiene antibiotina por una disolución tampón de referencia y luego disminuye de nuevo cuando se expone el nanosensor a una disolución que contiene antibiotina. La figura 11a indica un enlace reversible entre la biotina y la antibiotina. La figura 11b muestra la conductancia de un SiNW desnudo durante el contacto con una disolución tampón y luego con una disolución que contiene antibiotina. La figura 11c muestra el cambio en la conductancia de un SiNW modificado con biotina BSA durante la exposición a un tampón, a otros anticuerpos de tipo IgG y luego antibiotina, un anticuerpo del tipo IgG1 para biotina. La figura 11c indica que el SiNW modificado con biotina BSA detecta la presencia de antibiotina sin que ello resulte impedido por la presencia de otros anticuerpos del tipo IgG. Estos resultados demuestran el potencial del sensor de nanoalambre para el control dinámico de biomarcadores en condiciones fisiológicas reales.

Los SiNW modificados con aminas pueden detectar también la presencia de iones metálicos. La figura 12a muestra como varía la conductancia de un SiNW modificado con aminas cuando se expone de manera alternativa a una disolución tampón de referencia y a una disolución que contiene 1 mM de Cu(II). La figura 12b muestra el aumento en la conductancia cuando el SiNW modificado con aminas se expone a concentraciones de Cu(II) que varían de 0,1 mM a 1 mM. La figura 12c muestra el aumento en la conductancia en función de la concentración de Cu(II). La figura

12d muestra que no se producen cambios en la conductancia de un SiNW sin modificar cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a 1mM de Cu(II). La figura 12e muestra que no se producen cambios en la conductancia de un SiNW modificado con aminos cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a 1mM de Cu(II)-EDTA, en donde el EDTA interfiere con la capacidad del Cu(II) para unirse al SiNW modificado. Estos resultados demuestran el potencial del sensor de nanoalambre para su uso en análisis químico inorgánico.

La figura 13a muestra la conductancia de un nanoalambre de silicio modificado con calmodulina, una proteína que se une al calcio. En la figura 13a, la región 1 muestra la conductancia del silicio modificado con calmodulina cuando se expone a una disolución tampón de referencia. La región 2 muestra la caída de la conductancia del mismo nanoalambre cuando se expone a una disolución que contiene iones de calcio, indicada en la figura con una flecha hacia abajo. La región 3 muestra el aumento de la conductancia del mismo nanoalambre cuando se pone en contacto de nuevo con una disolución tampón de referencia, indicado mediante una flecha dirigida hacia arriba. El retorno posterior de la conductancia a su nivel original indica que los iones de calcio están unidos de manera reversible al nanoalambre modificado con calmodulina. La figura 13b muestra que no se producen variaciones en la conductancia de un nanoalambre sin modificar cuando se expone primero a una disolución tampón de referencia y luego a una disolución que contiene iones de calcio.

Como se ha indicado en la descripción previa, en una realización la invención proporciona un sensor de base eléctrica y escala nanométrica para determinar la presencia o ausencia de analitos que se piensa que pueden estar presentes en una muestra. La nanoescala proporciona mayor sensibilidad en la detección que la proporcionada por los sensores de macroescala. Además, el tamaño de la muestra usada en los sensores de nanoescala es menor o igual de aproximadamente 10 microlitros, preferentemente menor o igual de aproximadamente 1 microlitro y más preferentemente, menor o igual de aproximadamente 0,1 microlitros. El tamaño de muestra puede ser tan pequeño como aproximadamente 10 nanolitros o menos. El sensor de nanoescala permite también una accesibilidad única a las especies biológicas y puede usarse en aplicaciones tanto *in vivo* como *in vitro*. Cuando se usan *in vivo*, el sensor de nanoescala y el método correspondiente dan como resultado un procedimiento mínimamente invasivo.

La figura 14a muestra un cálculo de la sensibilidad para detectar hasta 5 cargas frente a la concentración del dopante y el diámetro del nanoalambre. Como se ha indicado, la sensibilidad del nanoalambre se puede controlar cambiando la concentración del dopante o controlando el diámetro del nanoalambre. Por ejemplo, si se aumenta la concentración de dopante de un nanoalambre aumenta la capacidad del nanoalambre para detectar más cargas. Asimismo, un alambre de 20 nm requiere menos dopante que un nanoalambre de 5 nanómetros para detectar el mismo número de cargas. La figura 14b muestra un cálculo de la densidad de dopante umbral para detectar una carga única respecto del diámetro del nanoalambre. De nuevo, un nanoalambre de 20 nm requiere menos dopante que un nanoalambre de 5 nm para detectar una única carga.

La figura 15a muestra una vista esquemática de un nanoalambre de InP. El nanoalambre puede ser homogéneo o puede comprender segmentos discretos de dopantes de tipo n y tipo p. La figura 15b muestra el cambio en la luminiscencia del nanoalambre de 15a a lo largo del tiempo cuando varía el pH. Como se ha indicado, la intensidad de la emisión de luz de un nanoalambre varía dependiendo del nivel de enlace o unión. A medida que el pH aumenta, la intensidad de la luz disminuye y, cuando el pH disminuye, la intensidad de luz aumenta. Una realización de la presente invención cuenta con detección de la señal de luz directamente accesible individualmente dirigiéndola a través de cada electrodo de un micromontaje. Otra realización de la invención considera un detector de dos señales, tales como un sensor óptico combinado con un detector eléctrico.

La figura 16a representa una realización del sensor de nanoalambre. Como se muestra en la figura 16a, el sensor de nanoalambre de la invención comprende una molécula única de silicio dopado 50. Al silicio dopado se le da forma de tubo y el dopado puede ser n o p. De un modo u otro, el nanoalambre de silicio dopado forma un material semiconductor de alta resistencia a través del cual se puede aplicar un voltaje. La superficie exterior y la superficie interior del tubo tendrán sobre ellas formado un óxido y la superficie del tubo puede actuar como la puerta de un dispositivo FET y los contactos eléctricos a cada extremo del tubo permiten que los extremos del tubo actúen como el sumidero 56 y la fuente 58. En la realización representada, el dispositivo es simétrico y cada extremo del dispositivo se puede considerar el sumidero o la fuente. Para el objetivo de la ilustración, en el nanoalambre de la figura 16a se define el lado izquierdo como fuente y el lado derecho como sumidero. La figura 16a muestra también que el dispositivo del nanoalambre se sitúa entre dos elementos conductores 54 y eléctricamente conectado a ellos.

Las figuras 16a y 16b ilustran un ejemplo de un transistor de efecto de campo (FET, por sus siglas en inglés) químico o con puerta de ligando. Los FET son bien conocidos en la técnica de la electrónica. Brevemente, un FET es un dispositivo de tres terminales en el cual un conductor entre dos electrodos, uno conectado al sumidero y otro conectado a la fuente, depende de la disponibilidad de portadores de carga en un canal entre la fuente y el sumidero. Los FET se describen con más detalle en *The Art of Electronics, Second Edition*, por Paul Horowitz y Winfield Hill, Cambridge University Press, 1989, pp. 113-174, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia. Esta disponibilidad de portadores de carga es controlada por un voltaje aplicado a un tercer "electrodo de control" también conocido como electrodo puerta. La conducción en el canal se controla mediante un voltaje aplicado al electrodo puerta que produce un campo eléctrico a través del canal. El dispositivo de las figuras 16a y 16b se puede considerar un FET químico o de ligando porque el producto químico o ligando proporciona el voltaje en la puerta que produce el campo eléctrico que cambia la conductividad del canal. Este cambio de la conductividad en el canal logra el flujo de

corriente a través del mismo. Por esta razón, un FET es a menudo denominado dispositivo transconductor en el cual un voltaje aplicado en la puerta controla la corriente a través del canal y a través de la fuente y el sumidero. La puerta de un FET está aislada del canal de conducción, por ejemplo utilizando una unión semiconductor, como en los FET de unión (JFET, por sus siglas en inglés) o utilizando un aislante de óxido, como en los FET de semiconductor de óxido metálico (denominados MOSFET por sus siglas en inglés). De este modo, en las figuras A y B, la superficie exterior de SiO₂ del sensor de nanoalambre puede servir como el aislante de la puerta.

En la aplicación, el dispositivo nanoalambre ilustrado en la figura A proporciona un dispositivo FET que puede ponerse en contacto con una muestra o colocarse en el camino del flujo de una muestra. Elementos de interés dentro de la muestra pueden ponerse en contacto con el dispositivo del nanoalambre y, bajo ciertas condiciones, unirse o, de lo contrario, adherirse, a la superficie.

Con este propósito, la superficie exterior del dispositivo puede tener entidades de reacción, por ejemplo, socios enlazantes que son específicos para un grupo de interés. Los socios enlazantes atraerán a los grupos o se unirán a ellos, de tal modo que los grupos de interés dentro de la muestra se adherirán y unirán a la superficie exterior del dispositivo del nanoalambre. Un ejemplo de ello se muestra en la figura 16c donde se representa un grupo de interés 60 (no dibujado a escala) que se ha enlazado a la superficie del dispositivo del nanoalambre.

También se muestra, tomando como referencia la figura 16c que, cuando los grupos se acumulan, se crea una zona de reducción o disminución 62 dentro del dispositivo de nanoalambre que limita la corriente que pasa a través del alambre. La zona de reducción puede estar disminuida en huecos o en electrones, dependiendo del tipo de canal. Esto se muestra de forma esquemática en la figura 16d. El grupo tiene una carga que puede conducir a una diferencia de voltaje a través de la unión puerta/sumidero.

Un sensor de escala nanométrica de la presente invención puede recoger datos en tiempo real. Los datos en tiempo real se pueden usar, por ejemplo, para controlar la velocidad de reacción de una reacción química o biológica. Las condiciones fisiológicas o las concentraciones de medicamentos presentes in vivo pueden producir también una señal en tiempo real que se puede usar para controlar un sistema de liberación de medicamentos. Por ejemplo, la presente invención incluye, en un aspecto, un sistema integrado que comprende un detector nanoalámbrico, un lector y un sistema de respuesta controlado por ordenador. En este ejemplo, el nanoalambre detecta un cambio en el equilibrio de un analito en la muestra alimentando una señal a un sistema de respuesta controlado por ordenador que provoca la retención o liberación de un producto químico o de un medicamento. Esto es especialmente útil como sistema de entrega y liberación de productos químicos o medicamentos implantable, debido a su pequeño tamaño y a las bajas necesidades de energía. Las personas con conocimientos normales de esta técnica están bien al tanto de los parámetros y necesidades para construir dispositivos implantables, lectores y sistemas de respuesta controlados por ordenador adecuados para usarse junto con la presente invención. Esto es, el conocimiento de las personas con habilidades normales en la técnica junto con la descripción de este documento de los nanoalambres como sensores posibilita dispositivos implantables, dispositivos de medida en tiempo real, sistemas integrados y similares. Se puede hacer que tales sistemas sean capaces de controlar una o numerosas características fisiológicas, individual o simultáneamente. Entre tales características fisiológicas se pueden incluir, por ejemplo, la concentración de oxígeno, la concentración de dióxido de carbono, el nivel de glucosa, la concentración de un medicamento concreto, la concentración de un subproducto de un medicamento concreto u otras similares. Se pueden fabricar dispositivos fisiológicos integrados para llevar a cabo una función que depende de una condición detectada por un sensor de la invención. Por ejemplo, un sensor de nanoalambres de la invención puede detectar el nivel de glucosa y, tomando como base el nivel de glucosa determinado, puede provocar la liberación de insulina en un sujeto a través de un mecanismo controlador apropiado.

En otra realización, el artículo puede comprender un estuche que comprende una zona de exposición a muestras y un nanoalambre. La detección de un analito en una muestra en la zona de exposición a muestras puede ocurrir mientras el estuche está desconectado de un aparato detector, lo que permite recoger las muestras en un sitio y detectarlas en otro. El estuche puede ser conectable operativamente a un equipo detector capaz de determinar una propiedad asociada con el nanoalambre. Según se usa en este documento, un dispositivo es “conectable operativamente” cuando tiene la capacidad de unirse a otro equipo o aparato e interactuar con el.

En otra realización, se pueden colocar uno o más nanoalambres en un canal microfluídico. Uno o más nanoalambres distintos pueden cruzar el mismo microcanal en posiciones diferentes para detectar un analito distinto o para medir la velocidad de flujo del mismo analito. En otra realización, uno o más nanoalambres colocados en un canal microfluídico pueden formar uno o numerosos elementos analíticos en una sonda microaguja o en una sonda de inmersión y lectura. La sonda de microaguja es implantable y capaz de detectar varios analitos a la vez en tiempo real. En otra realización, uno o más nanoalambres colocados en un canal microfluídico pueden formar uno de los elementos de análisis en un micromontaje para un estuche o un laboratorio sobre un dispositivo en pastilla (chip). Las personas conocedoras de la técnica podrán saber que tal estuche o laboratorio sobre un dispositivo en pastilla (chip) será adecuado, en especial, para análisis químico de alta producción y descubrimiento de medicamentos combinatorio. Además, el método asociado de usar el sensor de escala nanométrica es rápido y simple, en la medida en que no requiere etiquetado, como en otras técnicas de detección. La capacidad de incluir múltiples nanoalambres en un sensor de escala nanométrica permite también la detección simultánea de diferentes analitos que se piensa que están presentes en una única muestra. Por ejemplo, un sensor de pH de escala nanométrica puede incluir numerosos alambres de escala nanométrica cada uno de los cuales detecta diferentes niveles de pH o un oligo sensor de escala nanométrica con múltiples alambres de escala nanométrica que se pueden usar para detectar múltiples secuencias o combinaciones de secuencias.

ES 2 312 490 T3

Las personas cualificadas en la técnica se darán cuenta fácilmente que todos los parámetros listados aquí se dan a título de ejemplo y que los parámetros reales dependerán de la aplicación específica en la cual se usen los métodos y aparatos o equipos de la presente invención. En consecuencia, se comprenderá que las realizaciones precedentes se han presentado únicamente como ejemplo y que la invención se puede practicar de diferentes maneras a la descrita específicamente, dentro del alcance y enfoque de las reivindicaciones anexas y las equivalentes a ellas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para detectar un analito (44), que comprende:

una zona de exposición a muestras (30);

un primer y un segundo electrodos (36);

un nanoalambre (38) conectado entre el primer y segundo electrodos y montado de tal forma que al menos una parte suya es directamente accesible por una muestra en la zona de exposición a muestras, estando el nanoalambre depositado sobre un sustrato tras el crecimiento del nanoalambre y

una entidad de reacción (42) unida y acoplada eléctricamente al nanoalambre de tal modo que una interacción entre la entidad de reacción y un analito (44) en la muestra provoca un cambio detectable en una propiedad eléctrica del nanoalambre.

2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en el que la zona de exposición a muestras (30) comprende un microcanal.

3. Un dispositivo según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la zona de exposición a muestras (30) comprende un pozo.

4. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el nanoalambre (38) es un nanoalambre semiconductor.

5. Un dispositivo según la reivindicación 4, en el que el nanoalambre semiconductor es un nanoalambre de silicio.

6. Un dispositivo según la reivindicación 4, en el que el nanoalambre semiconductor incluye una unión p-n.

7. Un dispositivo según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el nanoalambre (38) es un nanotubo de carbono.

8. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la entidad de reacción (42) comprende un socio enlazante del analito (44).

9. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante no es específico.

10. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante es específico.

11. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante comprende un grupo químico sobre la superficie del nanoalambre, en el que el grupo químico se escoge en el grupo que consiste en: -OH, -CHO, -COOH, -SO₃H, -CN, -NH₂, -SH, -COSH, -COOR, haluro.

12. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante comprende un receptor biomolecular específico escogido en el grupo que consiste en: ADN, fragmentos de un ADN, anticuerpos, antígenos, proteínas y enzimas.

13. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante comprende cadenas cortas de polímero injertadas sobre la superficie del nanoalambre, en donde las cadenas se escogen en un grupo de polímeros que consiste en: poliamidas, poliésteres, poliacrílicos, poliimidias.

14. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante comprende una capa delgada de hidrogel que reviste la superficie del nanoalambre.

15. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que el socio enlazante comprende un revestimiento delgado sobre la superficie del nanoalambre, en donde el revestimiento se escoge en el grupo que consiste en: óxidos, sulfuros y seleniuros.

16. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en el que la entidad de reacción (42) se escoge en el grupo que consiste en: un ácido nucleico, un anticuerpo, un azúcar, un carbohidrato y una proteína.

17. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la entidad de reacción (42) comprende un catalizador.

18. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la entidad de reacción (42) comprende un punto cuántico.

ES 2 312 490 T3

19. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la entidad de reacción (42) comprende un polímero.

20. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la entidad de reacción (42) se une al nanoalambre (38) a través de un enlazador.

21. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la entidad de reacción (42) se une al nanoalambre (38) directamente.

22. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el nanoalambre (38) es uno entre numerosos nanoalambres que comprenden un sensor.

23. Un dispositivo según la reivindicación 22, en el que cada uno de los numerosos nanoalambres incluye al menos una parte colocada en la zona de exposición a muestras.

24. Un dispositivo según la reivindicación 22, en el que el conjunto de numerosos nanoalambres comprende al menos 10 nanoalambres.

25. Un dispositivo según la reivindicación 24, en el que los numerosos nanoalambres están montados en paralelo y son accesibles directamente mediante un único par de electrodos.

26. Un dispositivo según la reivindicación 24, en el que los numerosos nanoalambres están montados en paralelo cada uno respecto de los otros y son accesibles directamente de manera individual mediante múltiples pares de electrodos.

27. Un dispositivo según la reivindicación 26, en el que los numerosos nanoalambres son distintos, cada uno capaz de detectar un analito (44) diferente.

28. Un dispositivo según la reivindicación 24, en el que los numerosos nanoalambres están orientados al azar.

29. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que el nanoalambre (38) está colocado sobre la superficie de un sustrato.

30. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que la zona de exposición a muestras (30) comprende un microcanal y el nanoalambre (38) se suspende en el microcanal.

31. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en el que el dispositivo es uno entre numerosos sensores de nanoalambres en un montaje de sensores formado sobre una superficie de un sustrato (16).

32. Un dispositivo según la reivindicación 31, en el que el sustrato se escoge en el grupo que consiste en: vidrio, silicio revestido con dióxido de silicio y un polímero.

33. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, construido y montado para recibir una muestra fluida en la zona de exposición a muestras.

34. Un dispositivo según la reivindicación 33, en el que la muestra es una corriente de gas.

35. Un dispositivo según la reivindicación 33, en el que la muestra es un líquido.

36. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, que comprende numerosos nanoalambres y numerosas entidades de reacción, al menos algunas de las cuales están colocadas respecto de los nanoalambres de tal forma que una interacción entre la entidad de reacción (42) y un analito (44) provoca un cambio detectable en una propiedad de un nanoalambre.

37. Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en el que la zona de exposición a muestras (30) es directamente accesible por una muestra biológica.

38. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, que forma elementos sensores para un sensor de tipo sonda de inmersión integrada.

39. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, que forma elementos sensores para un montaje de sensor fácil de conectar.

40. Un dispositivo que comprende:

un estuche de muestra que comprende el dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, que es conectable operativamente a un aparato detector capaz de determinar una propiedad asociada con el nanoalambre.

ES 2 312 490 T3

41. Un sensor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que el dispositivo incluye al menos un nanoalambre y el sensor comprende medios para medir un cambio en una propiedad de al menos un nanoalambre.

42. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, que comprende:

una zona central y una zona exterior del nanoalambre, donde la zona exterior comprende grupos funcionales que están química o físicamente enlazados al núcleo del nanoalambre.

43. Un dispositivo según la reivindicación 42, en el que el núcleo es un nanoalambre semiconductor, que comprende material escogido en el grupo que consiste en: Si, GaN, AlN, InN, GaAs, AlAs, InAs, InP, GaP, SiC, CdSe, ZnSe, ZnTe, ZnO, SnO₂ y TiO₂.

44. Un dispositivo según las reivindicaciones 42 o 43, en el que el núcleo o zona central del nanoalambre tiene un diámetro que varía de 0,5 nm a 200 nm.

45. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en el que el núcleo del nanoalambre tiene una relación entre dimensiones mayor de 2.

46. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en el que los grupos funcionales en la zona exterior son grupos o combinaciones de grupos que se eligen entre los grupos siguientes: -OH, -CHO, -COOH, -SO₃H, -CN, -NH₂, -SH, -COSH, -COOR y haluro.

47. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en el que los grupos funcionales son grupos escogidos entre los del grupo que consiste en: aminoácidos, proteínas, ADN, anticuerpos, antígenos y enzimas.

48. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en el que los grupos funcionales comprenden cadenas poliméricas injertadas con longitudes de cadena menores del diámetro del núcleo del nanoalambre, escogidas en un grupo de polímeros que incluye poliamidas, poliésteres, poliimidas y poliacrílicos.

49. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en el que los grupos funcionales comprenden un revestimiento delgado que cubre la superficie del núcleo del nanoalambre, escogido en el grupo que consiste en: metales, semiconductores y aislantes.

50. Un dispositivo según la reivindicación 49, en el que el revestimiento se escoge en el grupo que consiste en: un elemento metálico, un óxido, un sulfuro, un nitruro, un seleniuro, un polímero y un gel polimérico.

51. Un dispositivo sensor de nanoalambre, que comprende:

un artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que el nanoalambre es un alambre semiconductor, el cual tiene un primer extremo en contacto eléctrico con un conductor para formar un electrodo fuente, un segundo extremo en contacto eléctrico con un conductor para formar un electrodo sumidero y una superficie exterior que tiene un óxido formado sobre ella para formar un electrodo puerta y

en el que la entidad de reacción es un agente enlazante que tiene especificidad para un grupo seleccionado y está enlazado a la superficie exterior, mediante lo cual un voltaje en el electrodo puerta varía en respuesta al enlace del grupo al agente enlazante para proporcionar un dispositivo sensor de efecto de campo de puerta química.

52. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito que tiene una característica voltaje-corriente predeterminada y que está adaptado al uso como sensor químico o biológico, que comprende:

un artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que el nanoalambre es un alambre semiconductor y la entidad de reacción es un agente enlazante específico del analito dispuesto sobre una superficie del nanoalambre;

un sustrato formado de un primer material aislante;

un electrodo fuente dispuesto sobre el sustrato y

un electrodo sumidero dispuesto sobre el sustrato,

en el que el alambre semiconductor está dispuesto entre los electrodos fuente y sumidero para formar un transistor de efecto de campo que tiene una característica voltaje-corriente predeterminada y en el que un acontecimiento de enlace que se produce entre un analito objetivo y el agente enlazante provoca un cambio detectable en la característica voltaje-corriente de dicho transistor de efecto de campo.

53. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito según la reivindicación 52, en el que el analito es un grupo químico.

ES 2 312 490 T3

54. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito según la reivindicación 52, en el que el grupo químico es un compuesto orgánico pequeño.

55. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito según la reivindicación 54, en el que el grupo químico es un ion.

56. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito según la reivindicación 55, en el que el analito es un grupo biológico.

57. Un transistor de efecto de campo de puerta de analito según la reivindicación 56, en el que el analito se escoge en el grupo que consiste en: proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos y esteroides.

58. Un dispositivo que comprende un montaje de al menos 100 de dichos transistores de efecto de campo de puerta de analito según cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57.

59. Un dispositivo según la reivindicación 58, que es homogéneo con respecto a una población de agentes enlazantes específicos de un analito asociados con el dispositivo.

60. Un dispositivo según la reivindicación 58, que es heterólogo con respecto a una población de agentes enlazantes específicos de un analito asociados con el dispositivo.

61. Un método que comprende:

hacer crecer un nanoalambre (38);

depositar el nanoalambre sobre un sustrato una vez crecido dicho nanoalambre;

conectar el nanoalambre entre un primer y un segundo electrodos;

sujetar y acoplar eléctricamente una entidad de reacción (42) al nanoalambre (38) conectado entre el primer y el segundo electrodos de tal modo que la entidad de reacción y el nanoalambre se montan de tal forma que una interacción entre la entidad de reacción y un analito (44) provoca un cambio detectable en una propiedad eléctrica del nanoalambre;

poner en contacto un nanoalambre con una muestra que se piensa que contiene el analito y

determinar un cambio en una propiedad del nanoalambre.

62. Un método según la reivindicación 61, que comprende, en primer lugar, medir una propiedad del nanoalambre (38), luego poner en contacto el nanoalambre con la muestra y luego determinar un cambio en una propiedad asociada con el nanoalambre.

63. Un método según la reivindicación 61, que comprende:

poner en contacto el nanoalambre con una muestra que tiene un volumen de menos de aproximadamente 10 microlitros y

medir un cambio en una propiedad del nanoalambre que resulta del contacto.

64. Un método según la reivindicación 61, que comprende:

determinar la presencia o cantidad del analito midiendo un cambio en una propiedad del nanoalambre que resulta del contacto, en donde menos de diez moléculas del analito contribuyen al cambio detectado de la propiedad.

65. Un método según la reivindicación 64, en el que menos de 5 moléculas del analito contribuyen al cambio en la propiedad eléctrica.

66. Un método según la reivindicación 64, en el que una molécula del analito contribuye al cambio detectado en la propiedad eléctrica.

67. Un método de detectar un analito, que comprende el método según la reivindicación 61.

68. Un método o dispositivo según cualquier reivindicación precedente, en el que el nanoalambre es un nanoalambre que no es un nanotubo.

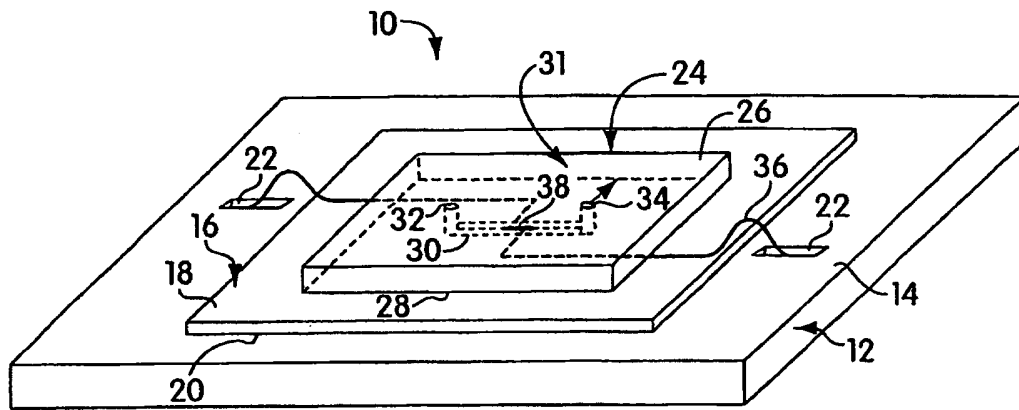


Fig. 1A

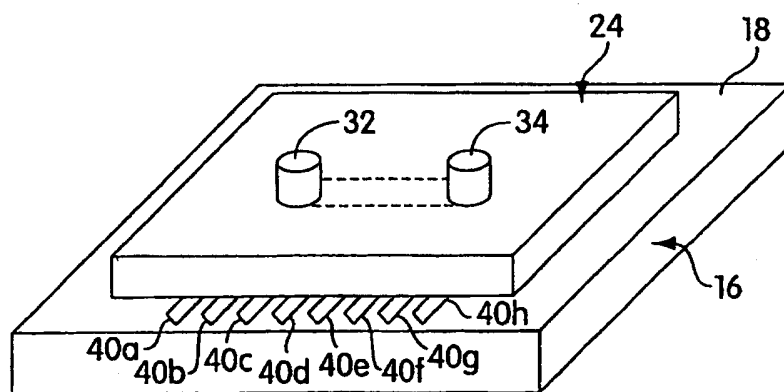


Fig. 1B

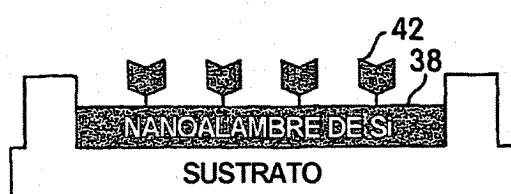


Fig. 2A

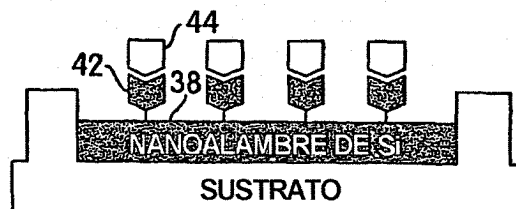


Fig. 2B

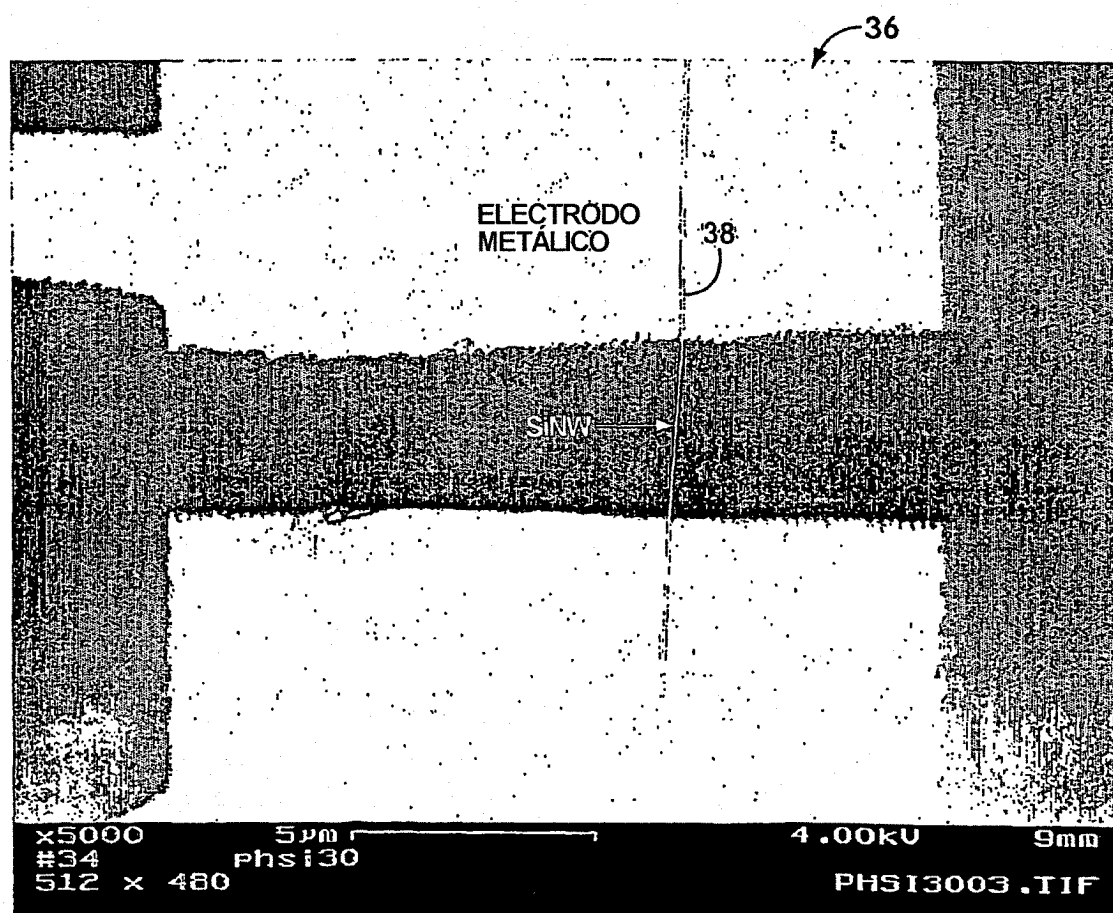


Fig. 3A

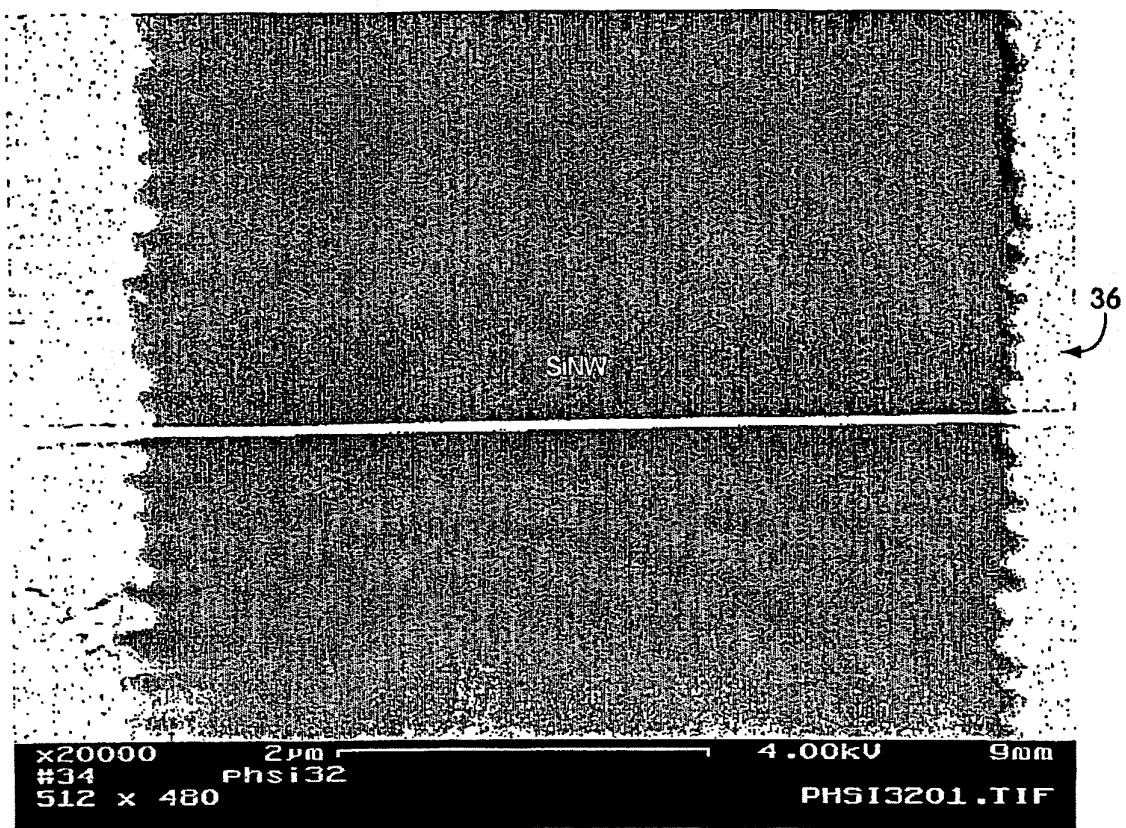


Fig. 3B

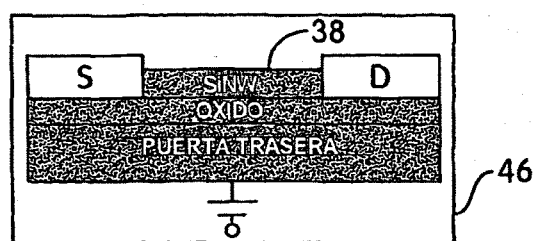


Fig. 4A

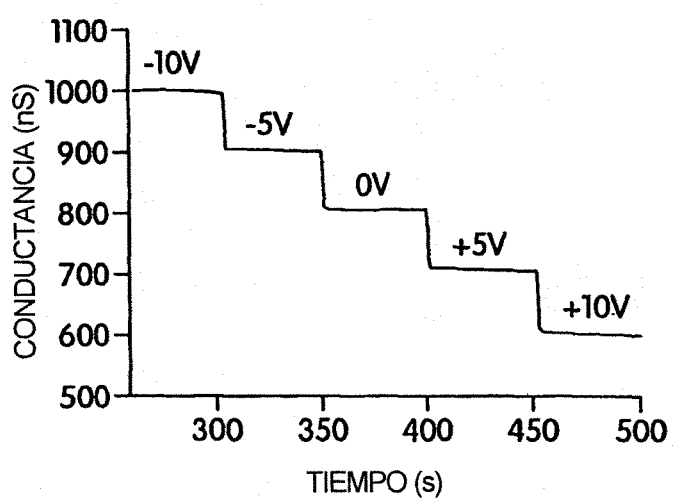


Fig. 4B

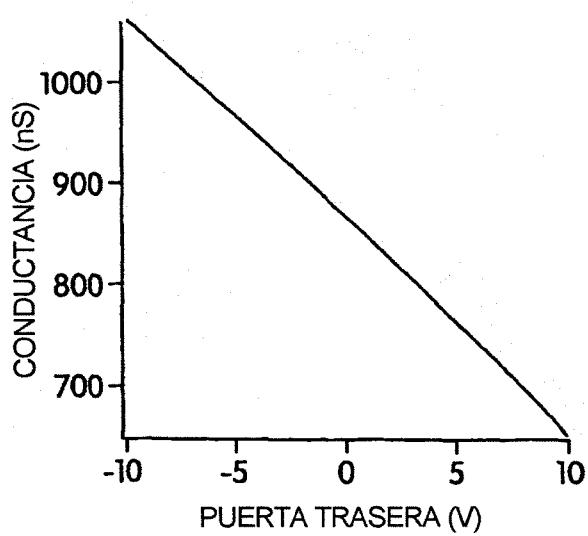


Fig. 4C

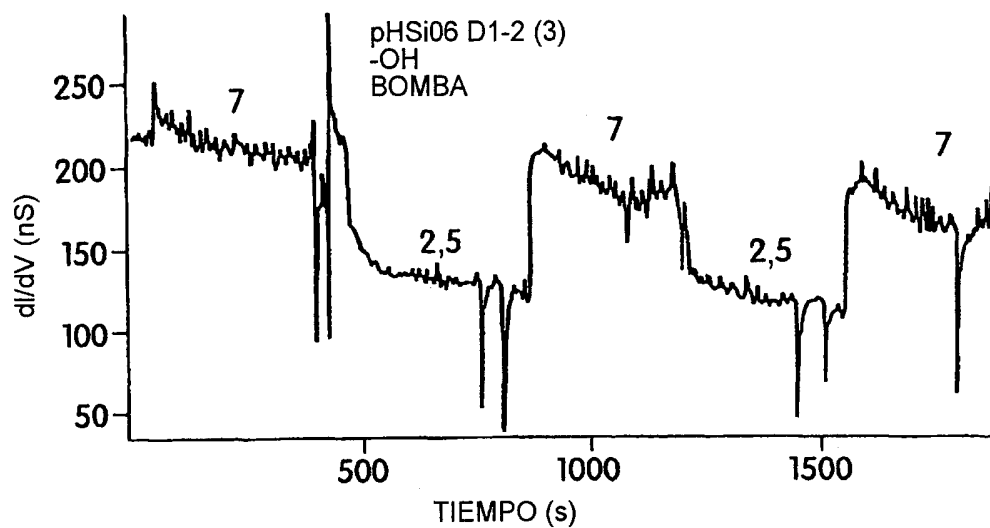


Fig. 5A

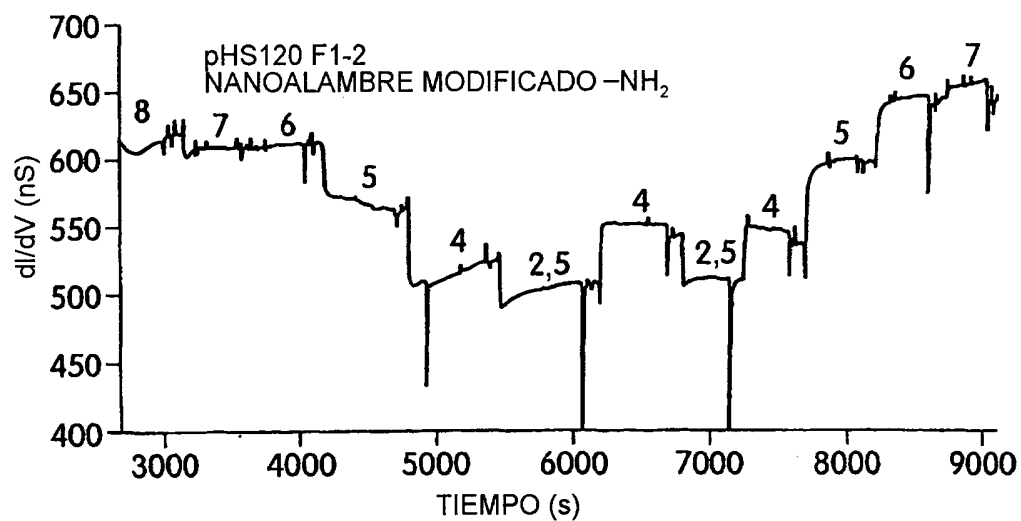


Fig. 5B

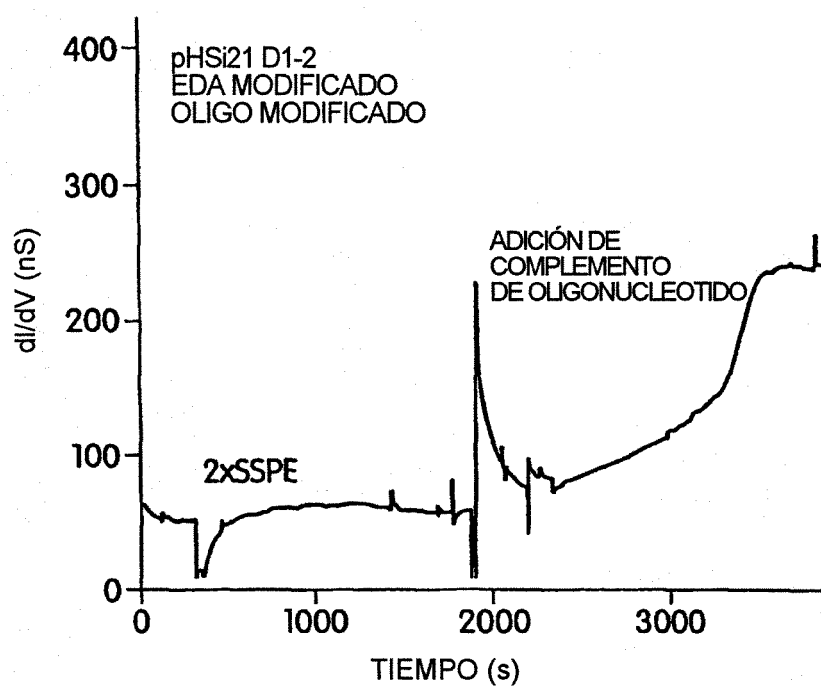
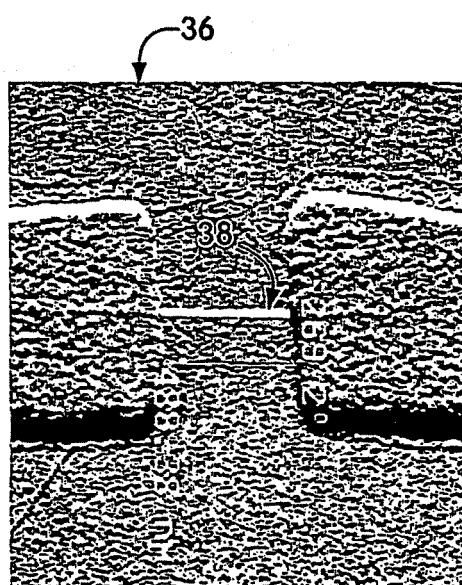


Fig. 6



500 nm

Fig. 7

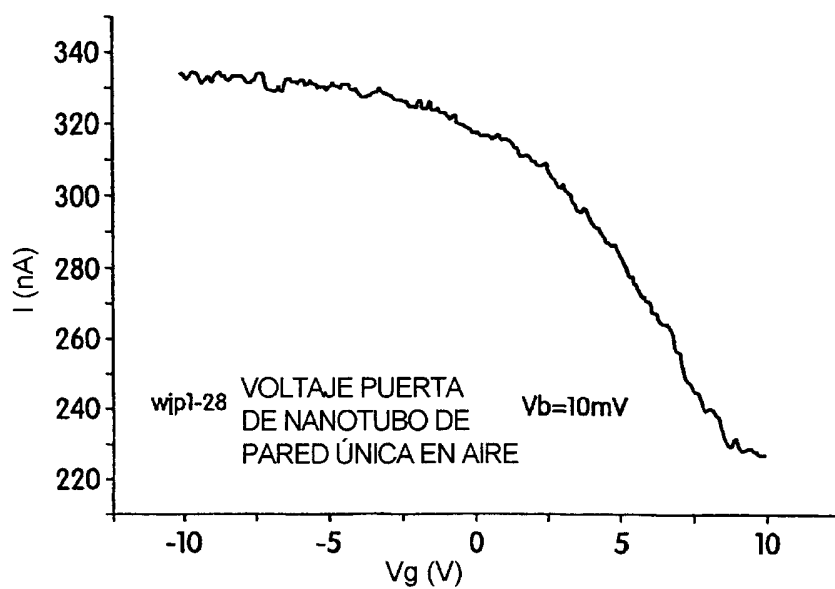


Fig. 8A

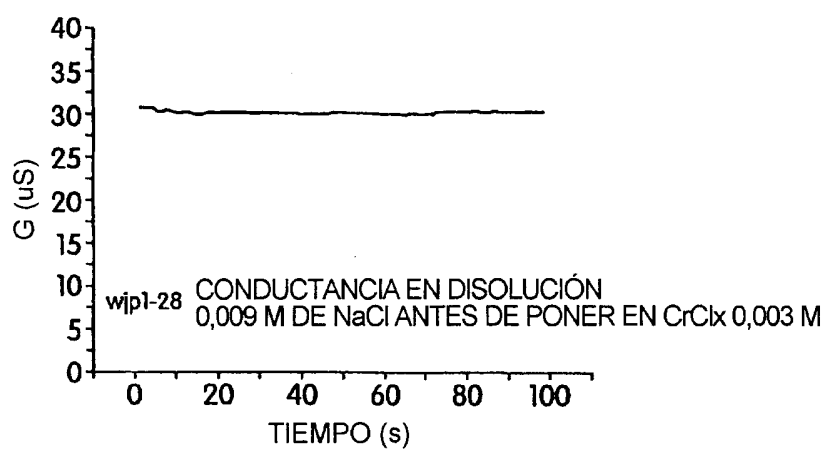


Fig. 8B

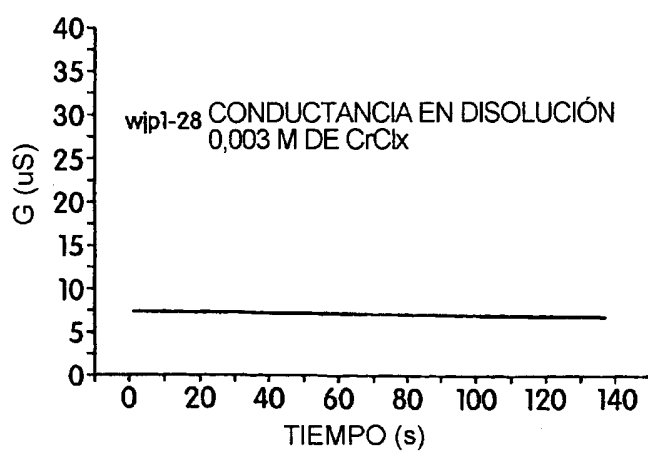


Fig. 8C

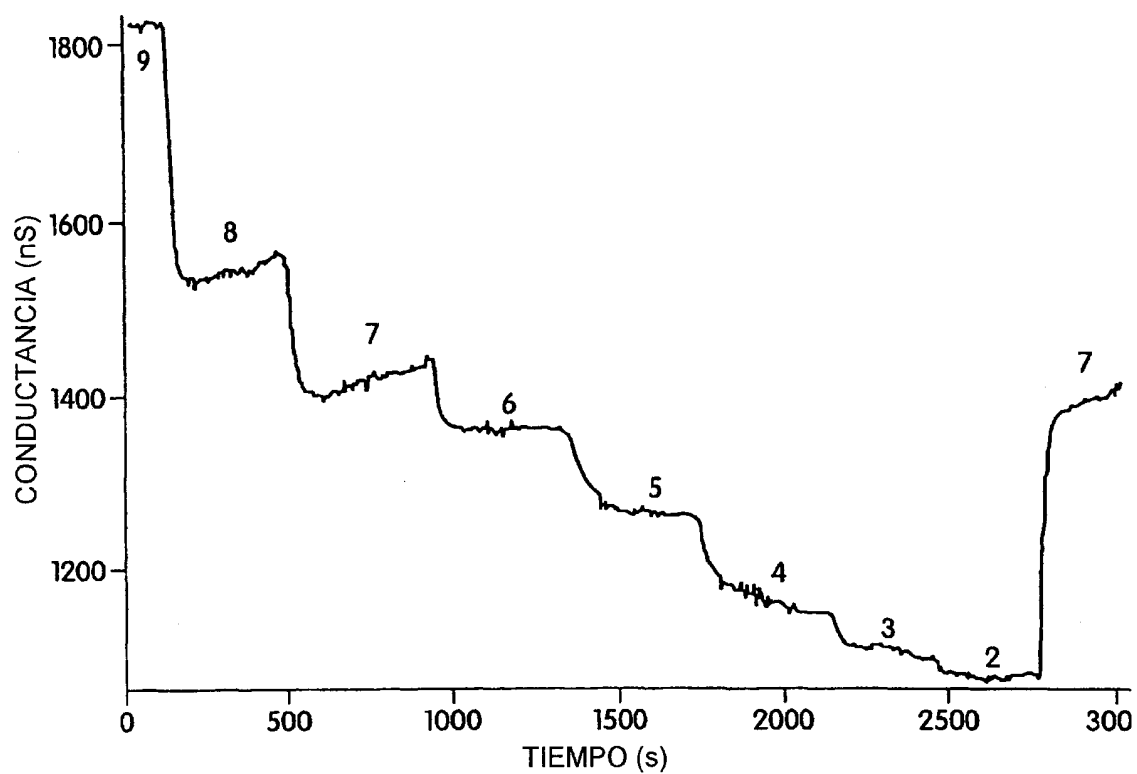


Fig. 9A

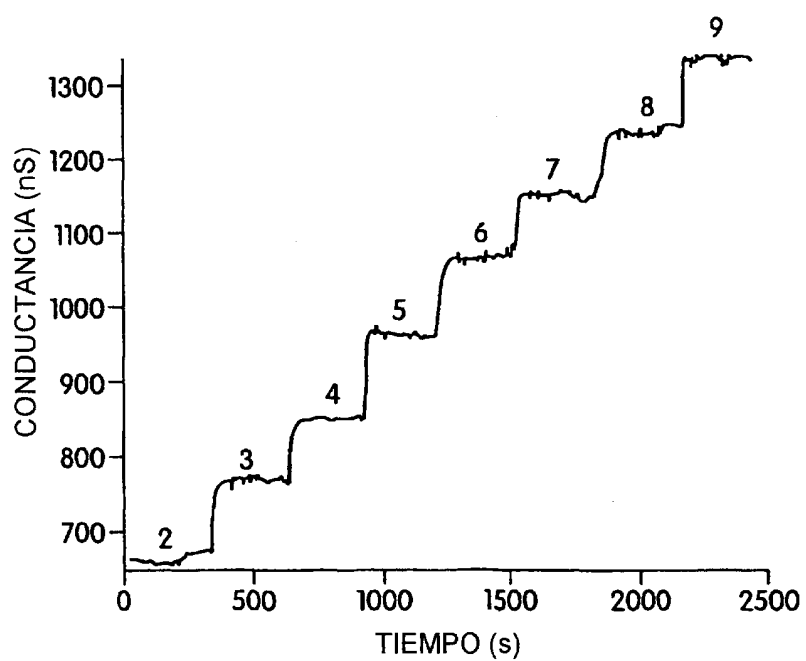


Fig. 9B

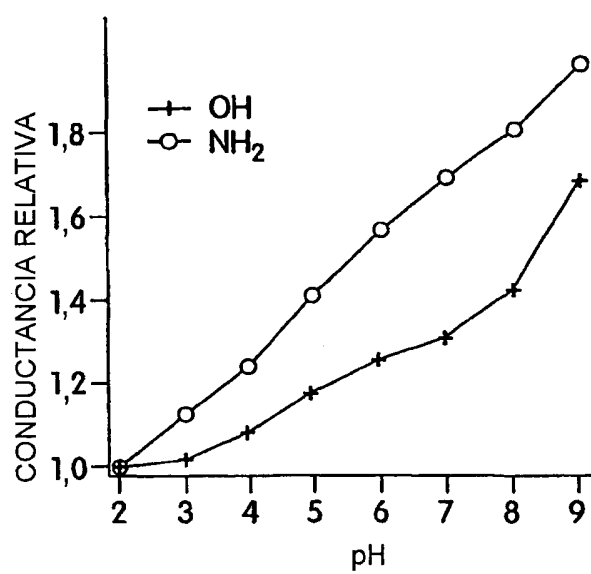


Fig. 9C

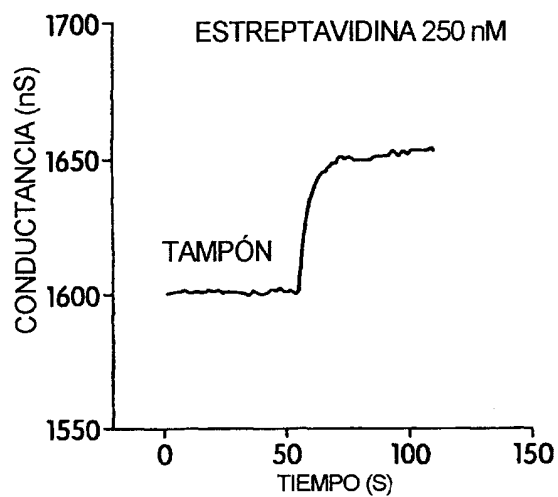


Fig. 10A

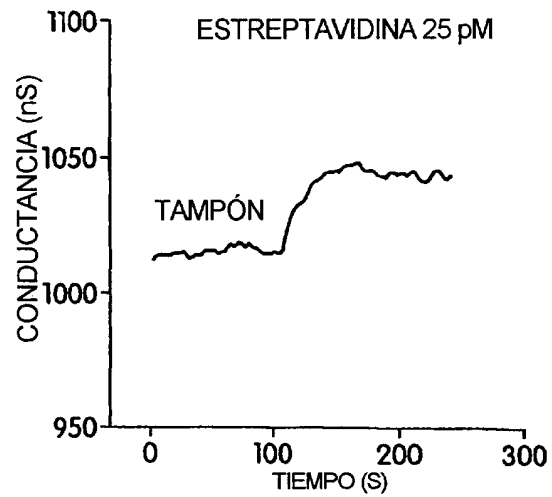


Fig. 10B

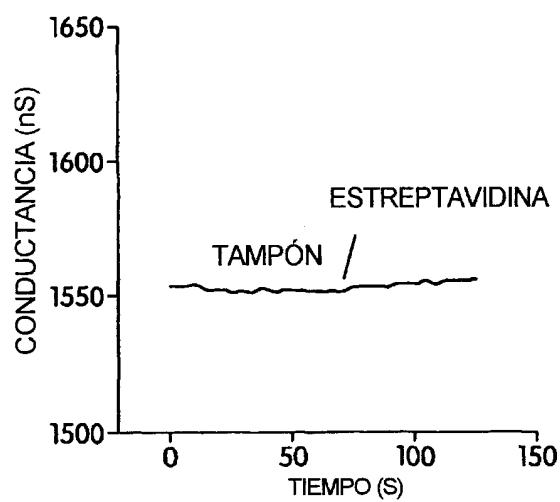


Fig. 10C

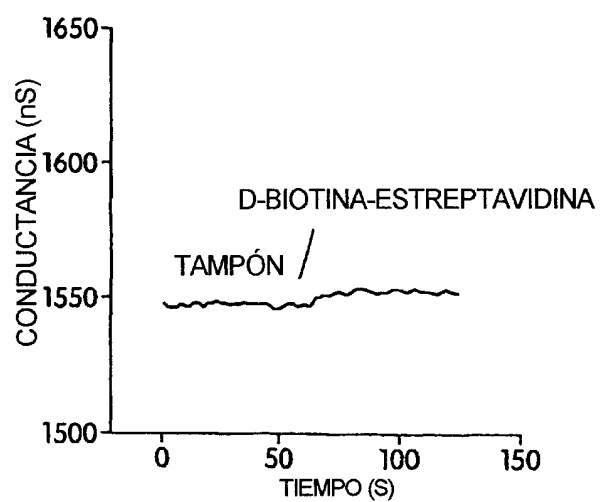


Fig. 10D

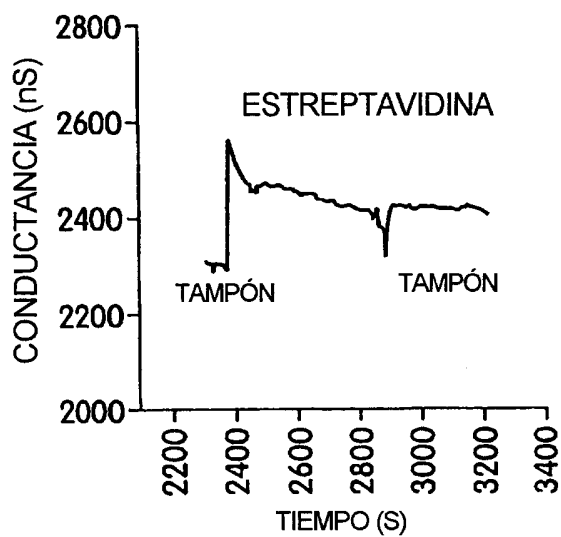


Fig. 10E

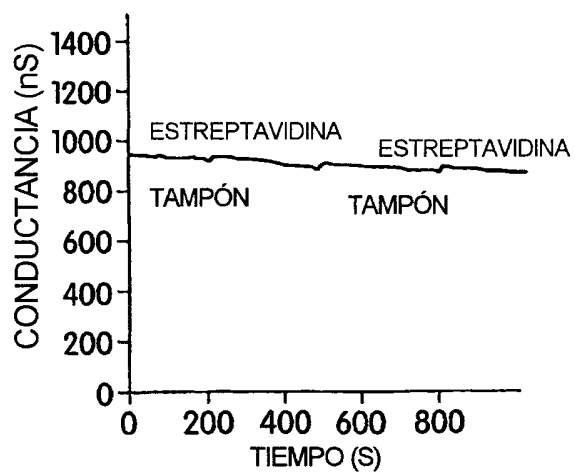


Fig. 10F

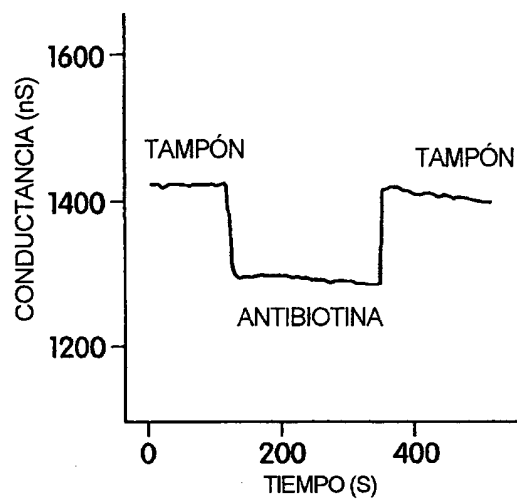


Fig. 11A

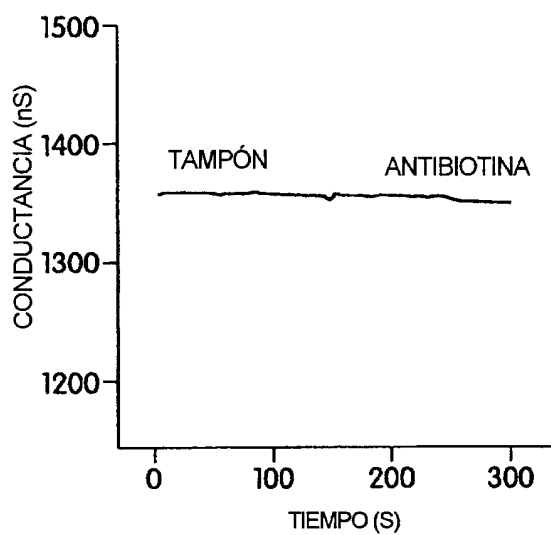


Fig. 11B

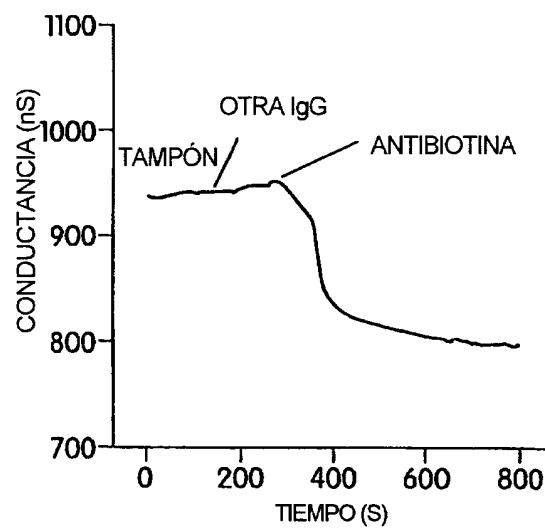


Fig. 11C

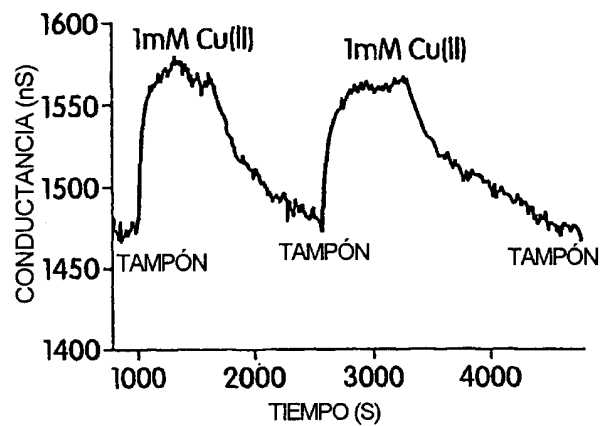


Fig. 12A

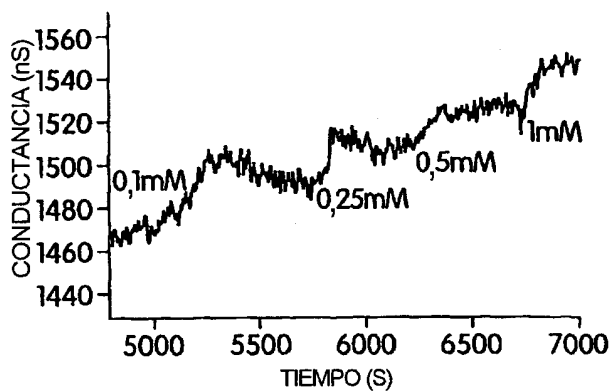


Fig. 12B

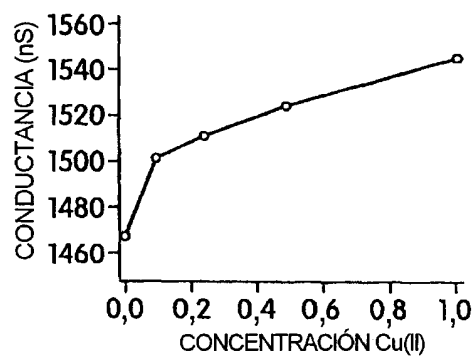


Fig. 12C

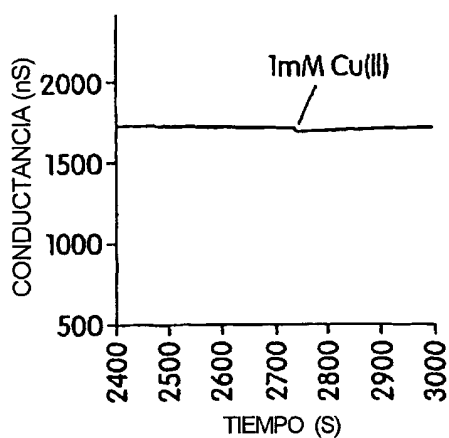


Fig. 12D

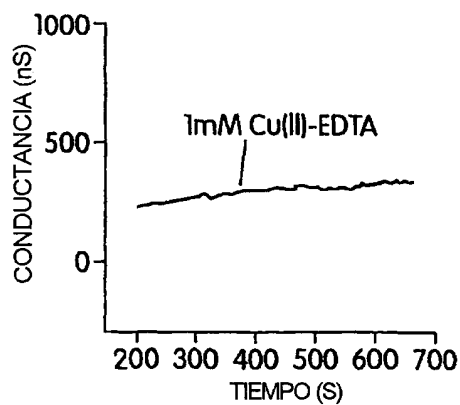


Fig. 12E

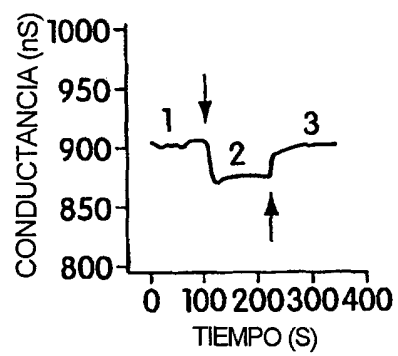


Fig. 13A

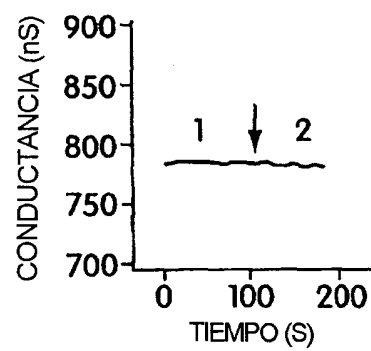


Fig. 13B

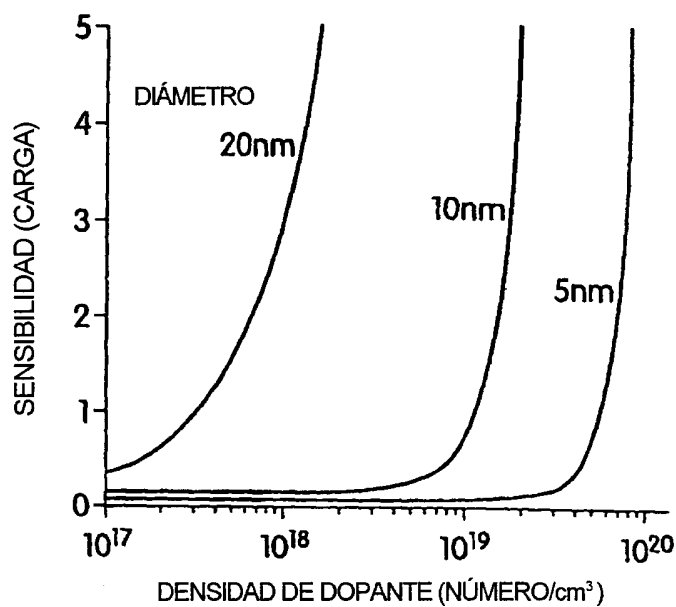


Fig. 14A

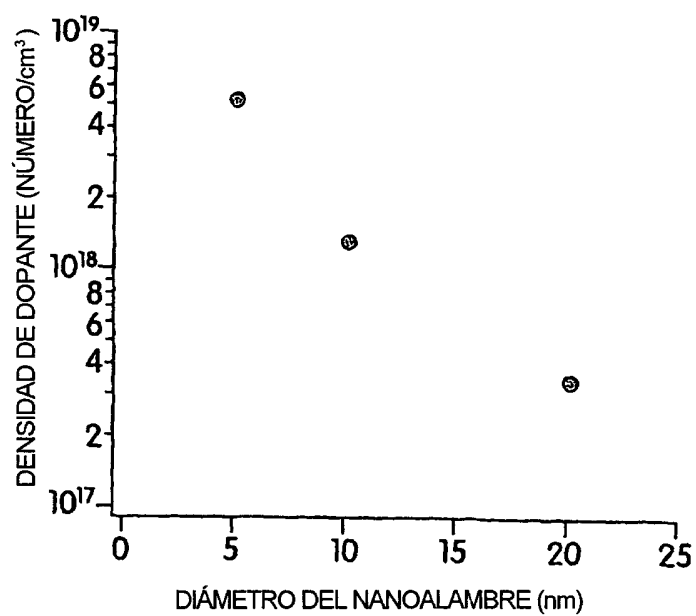


Fig. 14B

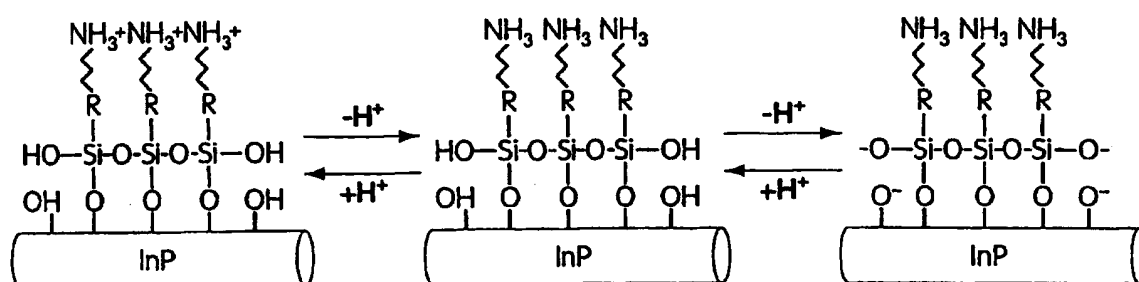


Fig. 15A

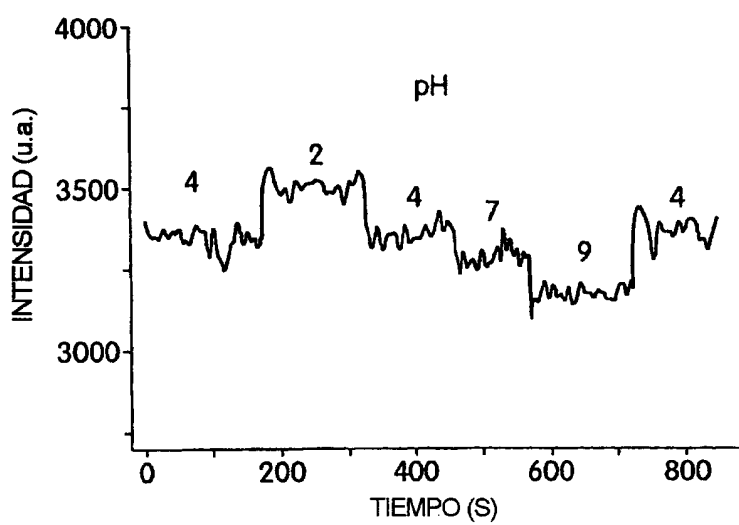


Fig. 15B

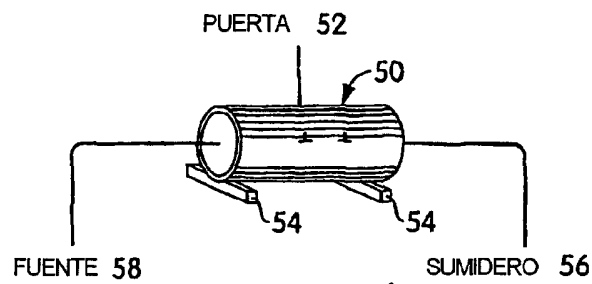


Fig. 16A

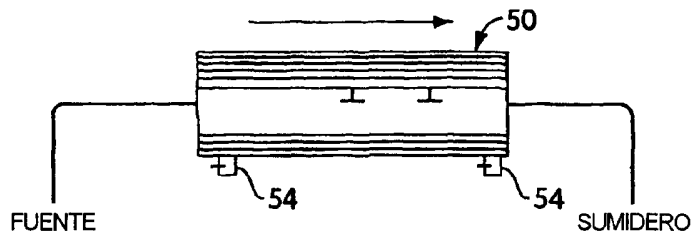


Fig. 16B

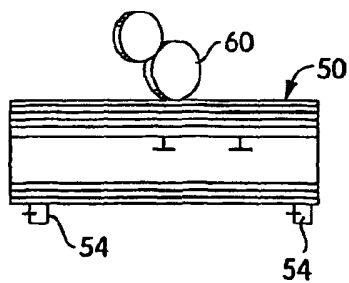


Fig. 16C

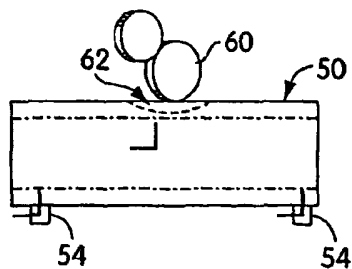


Fig. 16D