



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:





# Agradecimientos

En primer lugar, agradecer encarecidamente, la confianza, interés y trabajo que tanto mi tutor, Javier Martí Sendra, como mi cotutor, Amadeu Griol Barres, han depositado en mí. Ofreciéndome la gran oportunidad que ha sido trabajar en el entorno nanotecnológico del NTC y que tanto he disfrutado.

El trabajo desarrollado no podría haberse llevado a cabo sin la inestimable ayuda y colaboración de Aina Serrano y Laurent Bellieres del NTC, Lluís Plá y Ramón Martínez del IDM y Clara Gonçalves del IST-ID. A todos ellos gracias por su esfuerzo y trabajo que han permitido la realización de este trabajo.

A mis padres, por el gran apoyo emocional que he recibido para la realización de este trabajo y para el trabajo global de estos cuatro años de grado y, sobre todo, darles las gracias a mis padres, por brindarme la posibilidad de cursar unos estudios universitarios, así como todo el apoyo y motivación que he recibido por su parte y que seguro, seguiré recibiendo.

Finalmente, agradecer a una persona muy especial para mí, Amparo, y a todas las personas de mi entorno próximo, por los grandes momentos que han ido de la mano de estos cuatro años de estudio.

**Muchísimas gracias a todos.**

**Valencia, Julio de 2016**

---



DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES  
FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

---





## Resumen

En este trabajo, se ha demostrado experimentalmente el uso de un array de nanodiscos de oro funcionalizados sobre un sustrato de Silicio para la detección precoz de la Insuficiencia Pancreática Exocrina. Para ello, se realizó un estudio previo con el software CST STUDIO SUITE, para observar previa fabricación, que valores paramétricos del modelo, ofrecían mejores resultados. Más tarde, se fabricó el array de nanodiscos de Oro sobre Silicio mediante tecnología CMOS en la sala limpia del NTC. Se realizaron medidas de la capacidad de sensado de la muestra mediante el dispositivo FTIR. La muestra se envió al Instituto Superior Técnico para a Investigaçã o e Desenvolvimento (IST-ID) en Portugal, para su recubrimiento con Óxido poroso. La parte química del sensor y su funcionalización para la detección de Pancreatina fue implementada por el Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) encabezado por el profesor Ramón Martínez, también de la Universitat Politècnica de València.



## Tabla de contenido

Capítulo 1 .....	7
Introducción y Fundamentos Teóricos .....	7
Capítulo 2 .....	11
Diseño y Simulación.....	11
2.1.- Introducción al Proceso de Simulación .....	11
2.2.- Simulación del Sensor Basado en Nanodiscos.....	12
2.2.1.- Características del Diseño .....	12
2.2.2.- Proceso de Diseño y Simulación .....	13
2.2.3.- Resultados .....	24
2.3.- Simulación del Sensor Basado en Nanoanillos (Línea Futura).....	28
2.3.1.- Características del Diseño .....	28
2.3.2.- Proceso de Diseño y Simulación .....	30
2.3.3.- Resultados .....	31
Capítulo 3 .....	33
Fabricación .....	33
3.1.- Etapas del Proceso de Fabricación .....	33
3.2.- Proceso Tecnológico de Nanofabricación.....	34
3.3.- Pasos del Proceso de Fabricación.....	35
3.3.1.- Obleas .....	35
3.3.2.- Limpieza de la Oblea.....	36
3.3.3.- Deposición de la Resina (Spin Coating) .....	38
3.3.4.- Curado (Soft Baking) .....	39
3.3.5.- Exposición .....	40
3.3.6.- Revelado .....	42
3.3.7.- Ataque .....	43
3.3.8.- Eliminación de la Resina.....	44
3.3.9.- Deposición del Metal (Lift-off).....	45
3.3.10.- Eliminación de la Resina (Lift-off).....	46
3.4.- Características del Sensor Fabricado.....	47
Capítulo 4 .....	49
Medidas y Funcionalización.....	49
4.1.- FTIR .....	49
4.2.- Proceso de Medición del Sensor .....	50



DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES  
FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

---



4.3.- Medidas del Sensor No Funcionalizado.....	51
4.4.- Funcionalización del Sensor.....	52
4.4.1.- <i>Recubrimiento con Óxido Poroso</i> .....	52
4.4.2.- <i>Puertas Moleculares</i> .....	53
4.4.3.- <i>Procedimiento Práctico</i> .....	54
4.5.- Medidas del Sensor Funcionalizado.....	57
Capítulo 5 .....	59
Presupuesto.....	59
Capítulo 6 .....	61
Conclusiones.....	61
Capítulo 7 .....	63
Referencias Bibliográficas.....	63

---



DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES  
FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

---



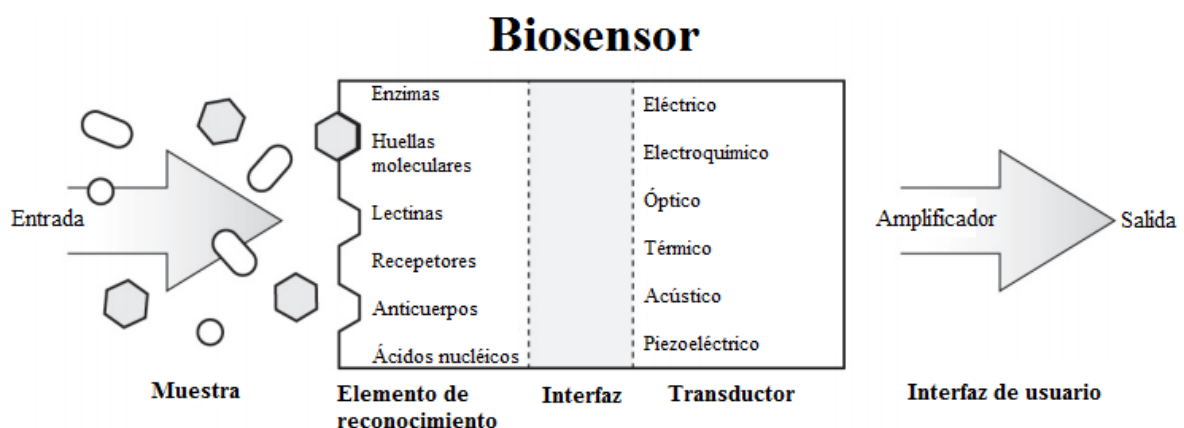


# Capítulo 1

## Introducción y Fundamentos Teóricos

En las últimas dos décadas hemos sido testigos de un asombroso progreso en torno al desarrollo de biosensores de afinidad como los explicados en las referencias [1] y [2], y sus respectivas aplicaciones en áreas tales como monitorización medioambiental, biotecnología, diagnósticos médicos, análisis de medicamentos, sanidad en los alimentos y seguridad entre otros aspectos.

Un biosensor (ver figura 1.1) es un sensor que integra un elemento biológico con un transductor físico-químico para producir una señal eléctrica proporcional al análisis que, posteriormente, es convertida en el detector [3]. Por tanto, un biosensor de afinidad está formado por un transductor (electroquímico, piezoeléctrico u óptico) y un elemento de reconocimiento biológico, el cual tiene la capacidad de interactuar con el analito seleccionado. Varios métodos ópticos han sido explotados en biosensores, incluyendo espectroscopia de fluorescencia, interferometría (por luz blanca reflectométrica y modal en estructuras ópticas de guía onda), espectroscopia de modos guiados de estructuras ópticas de guía onda (acoplador de rejilla y espejo resonante) y Resonancia Plasmónica Superficial (SPR).



**Figura 1.1** – Representación gráfica de un biosensor. Fuente: Modificación de [4].



## DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

---



Los biosensores basados en fluorescencia ofrecen una alta sensibilidad pero debido al uso de etiquetas, pueden requerir la detección de múltiples pasos, o bien afinidades de interacción de biomoléculas delicadamente equilibradas para ensayos de desplazamiento (*causing sensor cross-sensitivity to non-target analytes*)[5]. Sensores tales como interferómetros ópticos, acopladores de rejilla, espejo resonante y SPR están basados en la medida del cambio del índice de refracción debido a la unión inducida, y de esta manera están libres del etiquetado tecnológico [6].

La tecnología de los sensores fotónicos ha alcanzado un grado de madurez muy alto y muchos dispositivos comerciales ya se encuentran disponibles en el mercado. Sin embargo, estos dispositivos suelen tener problemas de estabilidad, sensibilidad y tamaño, lo que ha generado que se use en general, este tipo de sensores para ciertas aplicaciones en diversos campos. Los sensores basados en tecnología de silicio pueden solucionar algunos de estos inconvenientes, ofreciendo unas herramientas de diagnóstico realmente rápido con una mayor sensibilidad y una gran fiabilidad [7].

La demanda cada vez mayor de una detección rápida y precisa de cualquier tipo de sustancias ha significado el desarrollo de una extensa variedad de sensores cada vez más específicos. Para muchas aplicaciones es deseable tener un dispositivo que sea compacto, con una alta sensibilidad, una rápida respuesta y que sea capaz de ofrecer los resultados en tiempo real. Estos requisitos pueden llegar a ser alcanzados principalmente por los sensores fotónicos, debido a que la propia naturaleza de las medidas ópticas permite un gran número de técnicas como emisión, recepción, absorción, fluorescencia, refractometría o polarimetría, entre otras. Además, los sensores fotónicos basados en campo evanescente, es decir, que el campo circula también por fuera de la guía, son tan altamente sensibles que son los indicados para la realización de las medidas directas de las interacciones biomoleculares en tiempo real [7].

Hoy en día, existen distintos tipos de dispositivos fotónicos en el mercado utilizados para diversas aplicaciones específicas, por ejemplo, sensores basados en fibra óptica mediante las propiedades de las redes de Bragg, como se observa en el artículo de la referencia, pero generalmente se trata de dispositivos muy costosos ya que su fabricación es altamente compleja. Por todo ello, tanto la comunidad científica como numerosas empresas, han encaminado sus tareas de investigación hacia la búsqueda de una tecnología capaz de desarrollar circuitos fotónicos integrados mediante diversos materiales [8].

Fruto de todas las investigaciones realizadas en las últimas décadas, nace la nanofotónica, que es la ciencia que se encarga del estudio de las interacciones entre la materia y la luz a escala nanométrica {Un nanómetro es  $10^{-9}$  metros}. Además, se ocupa del diseño de circuitos integrados para la tecnología fotónica [9].

Si nos aproximamos a la tecnología fotónica integrada, las ventajas del sensado fotónico son significativamente mejores que las soluciones no integradas. Esta tecnología nos permite la integración tanto de componentes pasivos como componentes activos, incluyendo láseres, detectores, estructuras guiadas e infinidad de elementos en el mismo sustrato, es decir, que la misma oblea final incorporará una multitud de circuitos integrados.



De esta manera, se podría desarrollar dispositivos mucho más compactos con la posibilidad de fabricar un amplio número de sensores en un solo chip [10].

También, cabe decir, que la integración permite lograr ventajas como la miniaturización, la fiabilidad y la fabricación en masa de los dispositivos por lo que se lograría una disminución de costes y evitaría la obligación de alinear ópticamente cada dispositivo uno por uno.

Esta capacidad de integración, se alcanzó gracias a la tecnología que se había desarrollado en torno al Silicio (Si). Su principal ventaja es su compatibilidad con los procesos de fabricación CMOS (*Complementary Metal Oxide Semiconductor*). Este proceso de fabricación es el utilizado por la industria microelectrónica, permitiendo fabricar componentes en masa y con un bajo coste [10]. Utilizando este tipo de tecnología, se pueden construir varios tipos de estructuras para sensado, como por ejemplo, estructuras basadas en cristales fotónicos, la tecnología basada en guiado por contraste de índice o sensores basados en plasmónica. En el caso particular de este proyecto, las estructuras a utilizar están basadas en estructuras de plasmones de superficie localizados sobre la muestra (LSPR). La fabricación de los mismos se llevará a cabo empleando técnicas CMOS, en concreto de lift-off.

Los biosensores de resonancia plasmónica superficial son sensores ópticos que aprovechan las características especiales de las ondas electromagnéticas (polarizaciones plasmónicas superficiales), para de esta manera probar las interacciones entre el analito de la solución y reconocimiento biomolecular del elemento inmovilizado en la superficie del sensor SPR. Grandes áreas de aplicación, incluyendo la detección de analitos biológicos y el análisis de interacciones biomoleculares, donde el biosensor SPR obtiene beneficios debido al uso de tecnología *label-free real-time* (sin etiquetado y en tiempo real) [11].

La resonancia por plasmones superficiales (SPR) basada en sensores ha demostrado ser una poderosa técnica a implementar para numerosas aplicaciones. En particular, los sensores basados en SPRs localizados (LSPR) en nanopartículas metálicas es una de las técnicas preferidas para las plataformas de sensado y biosensado [12]. Las estructuras LSPRs basados en arrays de nanopartículas metálicas provocan una caída, a la frecuencia de resonancia, en la transmisión del espectro. La frecuencia de las estructuras LSPRs depende del tamaño y forma de las nanopartículas [13], que es también extremadamente sensible a la constante dieléctrica del entorno. De este modo, la presencia de analitos cerca de la superficie metálica puede ser detectada mediante la monitorización de la frecuencia de la LSPR. Existen diferentes procedimientos para la inmovilización de moléculas a la superficie metálica, como son la adsorción física [14], incrustación en polímeros [15], autoensamblaje [16], o deposición de Langmuir-Blodgett [17].

El objetivo que se pretende con este trabajo es reunir todo el potencial que poseen este tipo de dispositivos, en concreto los que funcionan mediante la LSPR, para aplicarlo a la detección de una enfermedad grave como es la Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) y así conseguir un diagnóstico más rápido y sencillo.



La Insuficiencia Pancreática Exocrina, es un grave trastorno del organismo que se produce cuando el páncreas no produce la cantidad suficiente de enzimas digestivas o directamente no las produce. La consecuencia directa, es una alteración en la digestión de los alimentos, lo que conlleva a una mala absorción de los nutrientes [18]. La IPE suele producirse como desencadenamiento de un amplio rango de enfermedades que producen una alteración pancreática anormal. Entre las principales enfermedades relacionadas se encuentran importantes trastornos como:

- Pancreatitis aguda (PA)
- Pancreatitis crónica (PC)
- Cáncer de páncreas
- Cirugía pancreática
- Cirugía gástrica
- Fibrosis quística
- Diabetes

La IPE es considerada como un trastorno infradiagnosticado, ya que muchos de los síntomas son difíciles de atribuir a la enfermedad. En esta, el diagnóstico y el tratamiento precoz son claves, ya que de lo contrario pueden aparecer otras enfermedades agravantes como osteoporosis o episodios cardiovasculares, entre otras [19].

En concreto, la molécula a detectar en este caso será la Pancreatina, una mezcla de enzimas del páncreas, como son la lipasa, amilasa o proteasa. Para el caso, por ejemplo, de una pancreatitis aguda, se analizan los niveles de lipasa y amilasa en sangre u orina, ya que estos pueden llegar a ser muy altos. En general, cualquier problema del páncreas, genera niveles anormales de lipasa, amilasa y otras enzimas en sangre. Los análisis de laboratorio tardan horas o días, no obstante con el desarrollo de un nanosensor el resultado puede obtenerse en apenas unos minutos.

Por ello, en este trabajo se va a realizar un estudio de simulación con un *software* específico para ordenador, mediante el cual se diseñarán y simularán dos posibles sensores (uno a fabricar y otro como línea futura). Seguidamente, se analizarán los resultados obtenidos para conocer que combinación de valores dentro de los parámetros del primer sensor presenta una mayor capacidad de sensado. El dispositivo finalmente seleccionado será fabricado en la sala limpia del Centro de Tecnología Nanofotónica (NTC), aplicando la tecnología CMOS nombrada anteriormente. Siguiendo además, unas condiciones ambientales y de seguridad estrictas, redactadas ampliamente en la referencia [20]. Una vez fabricado el sensor, será medido para más tarde ser funcionalizado de manera que sea capaz de detectar mediante una simple medición si una persona padece o no de Insuficiencia Pancreática Exocrina. La funcionalización será llevada a cabo, cubriendo la muestra fabricada con un óxido poroso fabricado por el Instituto Superior Técnico para a Investigaçã o Desenvolvimento (IST-ID) en Portugal. La parte química del sensor y su funcionalización ha sido implementada por el Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) encabezado por el profesor Ramón Martínez, también de la Universitat Politècnica de València.



# Capítulo 2

## Diseño y Simulación

---

En este segundo capítulo, se va a llevar a cabo el diseño y la simulación de una estructura fotónica, con altas expectativas de ser un nanosensor potencial. Para ello, se realizará un estudio en el que quedarán establecidas las condiciones técnicas, de las que parte el diseño, para más tarde extrapolar estas, al software con el que se llevarán a cabo las simulaciones mediante distintas variaciones de los valores paramétricos previos. Finalmente, se realizará una comparativa de los resultados obtenidos en las simulaciones, con el objetivo de seleccionar cuál de las posibles combinaciones presenta las mejores características de sensado y por tanto, de ser finalmente seleccionado como el dispositivo final a fabricar en el laboratorio. También se añade como línea futura, el proceso de diseño y simulación llevado a cabo, para un sensor basado en nanoanillos.

### 2.1.- Introducción al Proceso de Simulación

Antes de comenzar con el proceso de fabricación del dispositivo, se debe diseñar y simular las características que el biosensor va a poseer, tanto estructurales como funcionales. De esta forma, se realizará un estudio previo sobre uno o más prototipos, midiendo sus características principales de sensado, para optar por diseñar finalmente aquel que ofrezca las mejores prestaciones.

En el caso concreto de este proyecto, el software que se va a utilizar es el “*CST STUDIO SUITE*”. Este software, ofrece una amplia gama de soluciones precisas y eficientes dentro del campo de los diseños electromagnéticos. Posee una gran cantidad de herramientas para el diseño y optimización de dispositivos operacionales en un amplio rango de frecuencias, desde procesos estáticos hasta ópticos. Además, los análisis pueden incluir características térmicas y mecánicas, así como una simulación de circuitos. Dentro de la amplia gama de módulos que el software CST ofrece para el diseño y simulación de dispositivos, este proyecto se centra en la utilización del módulo “*CST MICROWAVE STUDIO*” (estudio de microondas mediante tecnología de simulación por ordenador), el cual posee una alta precisión y velocidad para la simulación 3D de dispositivos de alta frecuencia, como los que se pretenden diseñar [21].

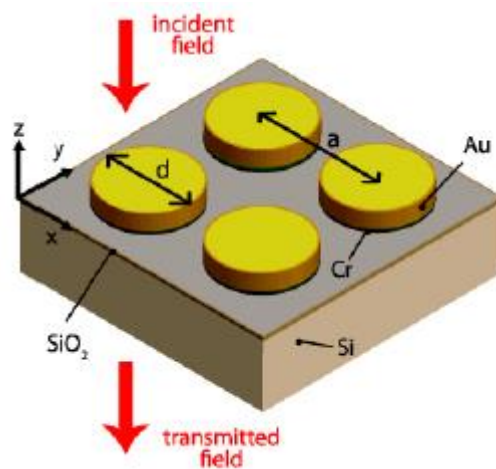
En este apartado, se van a simular dos tipos distintos de biosensores: el primero de ellos estará basado en nanodiscos y el segundo en nanoanillos. Se realizará una explicación detallada de los pasos realizados con el software para la obtención de las estructuras simuladas, así como un estudio de los resultados obtenidos, para finalmente comparar los resultados y concluir en la elección de una combinación concreta en base a estos.

## 2.2.- Simulación del Sensor Basado en Nanodiscos

### 2.2.1.- Características del Diseño

La base sobre la que se parte para la realización de este diseño es el artículo de la referencia [22]. Con respecto al diseño inicial en el que se basa, se realizarán diferentes modificaciones en los distintos tamaños de algunos componentes durante la simulación.

Se ha optado por la utilización de nanodiscos de oro sobre un sustrato de Silicio, representado esquemáticamente en la figura 2.1, diseñado de esta manera con el objetivo de conseguir una fuerte resonancia por plasmones superficiales localizados (LSPR) en el régimen infrarrojo.



**Figura 2.1** – Diseño base del sensor de nanodiscos plasmónicos y sustrato de Silicio. Fuente: [22].

Como se ha explicado en la introducción previa, el diseño fue desarrollado mediante CST Studio Microwave para obtener la respuesta de transmisión espectral de la muestra. El grosor de los nanodiscos de Oro (Au) fue de 20nm. Para mejorar la mala adherencia que el oro presenta con el cristal, se añadió una capa de 3nm de Cromo (Cr). Tanto el Oro como el Cromo fueron modulados usando el modelo de Drude [23], siguiendo los siguientes valores:

$$\epsilon_{\infty} = 9 \quad (2.1)$$

$$\omega_{\rho-oro} = 1.33 \times 10^{16} \text{ rad/s} \quad (2.2)$$

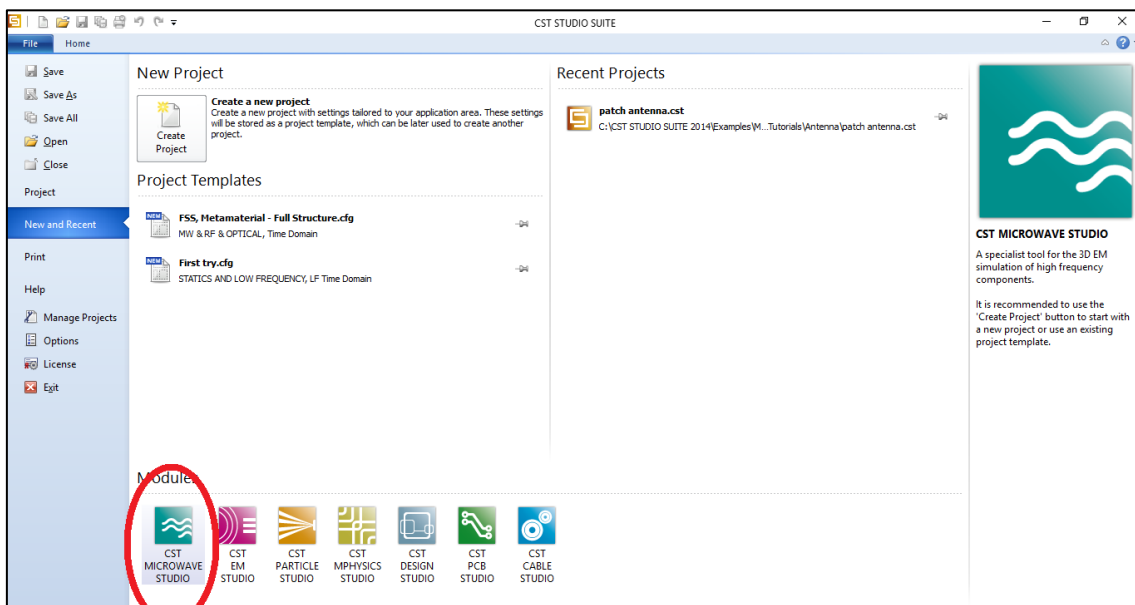
$$\omega_{\rho-cromo} = 6.69 \times 10^{15} \text{ rad/s} \quad (2.3)$$

$$\gamma = 1 \times 10^{14} \text{ s}^{-1} \quad (2.4)$$

Sobre la estructura de Silicio nombrada anteriormente, se tomó en cuenta una capa de 2 nm de SiO<sub>2</sub> (Óxido de Silicio), para obtener una predicción más precisa. El diámetro de los nanodiscos fue de 200 nm y la periodicidad del bloque fue de 400 nm.

### 2.2.2.- Proceso de Diseño y Simulación

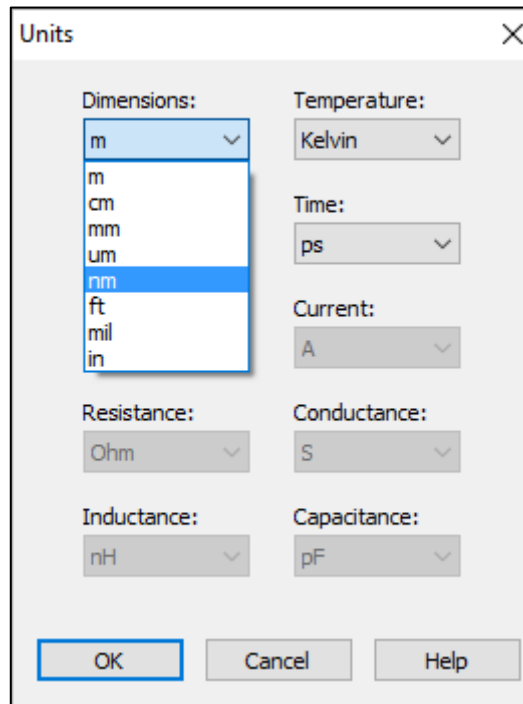
Se procede al inicio del programa CST STUDIO SUITE, donde se elige como módulo de trabajo el CST Microwave Studio, que se puede observar en el apartado de módulos presentes en la figura 2.2 en la esquina inferior izquierda.



**Figura 2.2** – Pantalla de inicio del software CST STUDIO SUITE. Fuente: Elaboración propia.

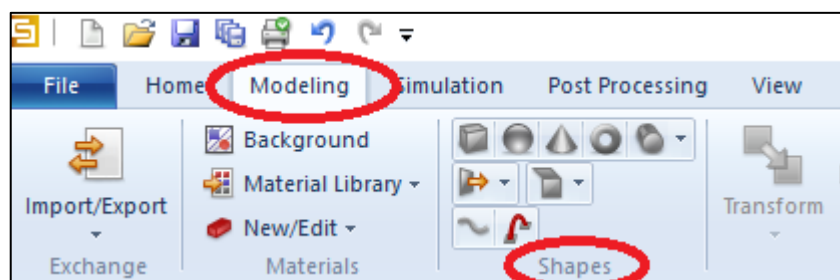
Una vez se ha iniciado el módulo de estudio por microondas, se procede a la introducción de las unidades con las cuales se va a trabajar para el diseño. Mediante un click en la esquina inferior izquierda, donde aparecen las unidades por defecto abrimos la ventana que aparece en la figura 2.3.

Para este caso, en la sección de dimensiones, frecuencia y tiempo se trabaja con las unidades de nanómetros (nm), Terahercios (THz) y picosegundos (ps) respectivamente.



**Figura 2.3** – Apartado de dimensiones del software. Fuente: Elaboración propia.

Tras establecer las unidades de trabajo, se comienza a trabajar con la barra de comandos de la parte superior del programa. Concretamente, se utiliza la pestaña denominada “*Modeling*”, sobre la que se clicca para entrar a dicha sección. Se puede observar que en esta sección se encuentran todas las herramientas para la creación de todo tipo de estructuras, dividida ésta en distintas subsecciones según el cometido en concreto a realizar. La subsección que previamente interesa para el comienzo del diseño es “*Shapes*”, donde se encuentran distintas formas geométricas base a las que se les puede otorgar valores deseados para un diseño propio (ver figura 2.4). Además, en el caso de que el diseño no siguiese un patrón geométrico establecido, el software dispone de herramientas en otras subsecciones con las que crear nuevas figuras.

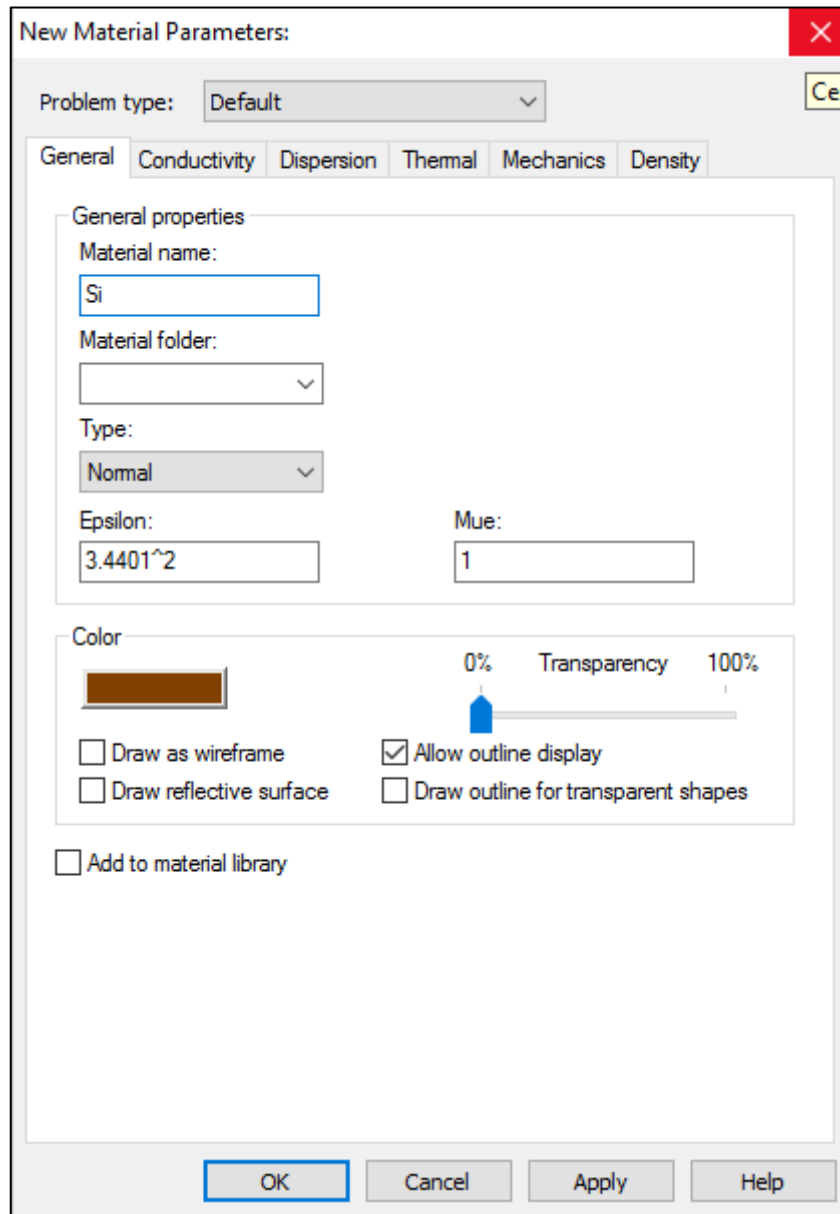


**Figura 2.4** – Secciones de CST STUDIO SUITE. Fuente: Elaboración propia.



Dentro de la sección de “*Shapes*”, se elige el cubo como figura geométrica base para la creación de la primera capa de silicio presente en el biosensor. Tras seleccionar el cubo, se pulsa el botón “Esc” del teclado para obtener la ventana donde introducir las características del diseño de esta primera capa que se denominará “*CubeSi*”. En la figura 2.5, en la ventana emergida, se puede observar que los parámetros del diseño no se han introducido directamente, sino que se han introducido variables a las que más tarde se les otorgará valor. De esta manera durante el diseño previo se tiene la posibilidad de variar los valores de estas variables para ajustar el modelo a las competencias deseadas. Tras ello, se crea el nuevo material (silicio) del que va a estar formado este primer componente (ver figura 2.6). Para ello, se nombra como “*Si*” a este material, se introduce como  $\epsilon$  el índice de refracción de este material al cuadrado ( $3.4401^2$ ) y se elige el color deseado para este material.

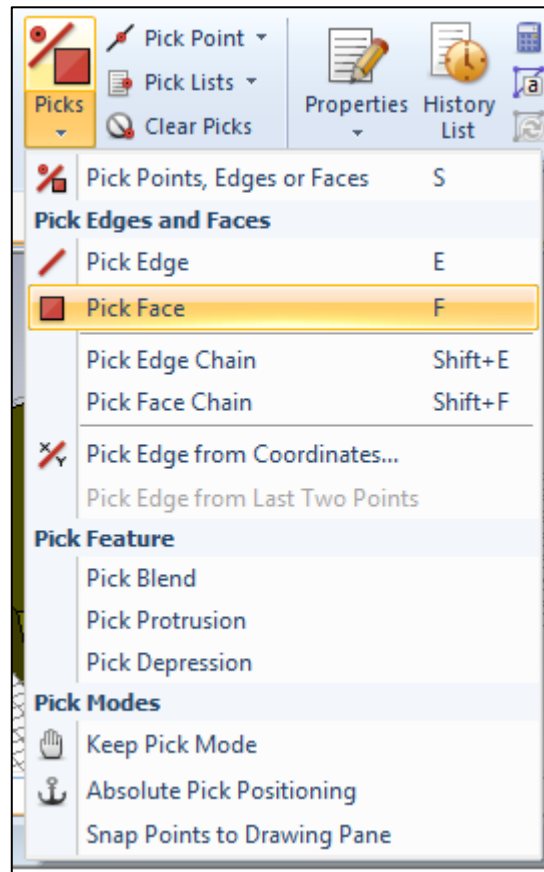
**Figura 2.5** – Introducción de los parámetros de la capa de silicio. Fuente: Elaboración propia.



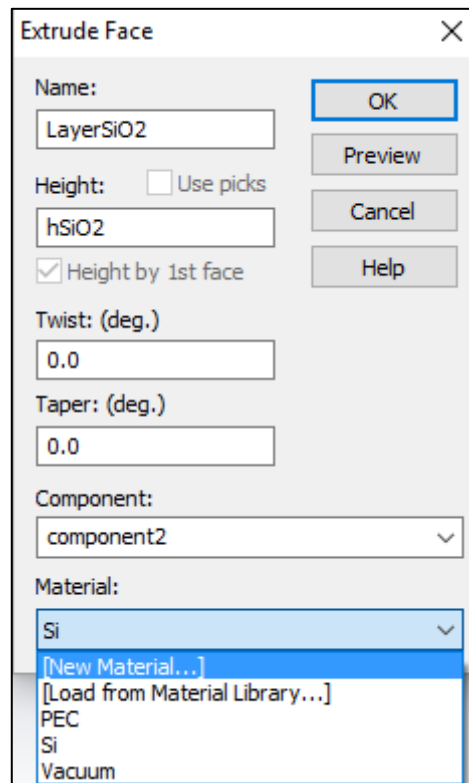
**Figura 2.6** – Creación del material de silicio para la primera capa. Fuente: Elaboración propia.

Ahora, se pretende crear una pequeña capa de  $\text{SiO}_2$  sobre la capa de Si ya creada, por ello, no es necesario volver a realizar de nuevo los pasos anteriores sino que se puede crear a partir de la que ya se tiene mediante la subsección “Picks”, en la que se elige la opción de “Pick face” (ver figura 2.7) y se selecciona la capa con la que se va a trabajar haciendo doble clic en ella, en este caso la superior. Tras seleccionar, hay que volver a la subsección de “Shapes” y seleccionar la opción “Extrude” que aparece debajo del cubo para crear el grosor de nuestra nueva capa.

Como se observa en la figura 2.8, se introduce de nuevo una variable para este grosor, que en este caso va a ser  $hSiO_2$ , y se crea el nuevo material  $SiO_2$  de igual modo que se hizo con el silicio pero en este caso, cambiando el índice de refracción con su correspondiente ( $1.45^2$ ) y el color elegido para este nuevo material.



**Figura 2.7** – Opción picks, pick face para extruir la nueva capa a partir de la de Silicio.  
Fuente: Elaboración propia.



**Figura 2.8** – Introducción de los parámetros del SiO<sub>2</sub>. Fuente: Elaboración propia.

Una vez se ha creado la estructura base, se procede a la creación del disco de Cromo sobre los que más tarde, se estructurará el de Oro. Para ello, nuevamente en la subsección de “Shapes”, se elige la opción de cilindro y se pulsa el botón “Esc” del teclado para obtener la ventana donde introducir las características de diseño de este. De nuevo y como se puede ver en la figura 2.9, se trabaja con variables. Se introducen estas variables de manera que el disco de cromo siempre quede justo por encima de la superficie de SiO<sub>2</sub>. Nuevamente, se debe crear el tercer componente con su nuevo material (Cromo), que en este caso sí tendrá un color diferente pero ya no irá regido únicamente por el  $\epsilon$ , dado que al tratarse de un metal, posee dispersión, y esta variable debe ser introducida para que el proceso de simulación posterior sea lo más preciso posible. Se puede observar en la figura 2.10, como se introducen los valores propios de la dispersión para el cromo.

Cylinder

Name:

Orientation  X  Y  Z

Outer radius:  Inner radius:

Xcenter:  Ycenter:

Zmin:  Zmax:

Segments:

Component:

Material:

**Figura 2.9** – Introducción de los parámetros del cromo. Fuente: Elaboración propia.

Dielectric Dispersion Fit

Eps

Fitting scheme:   Use data in frequency range

Max. order:  Error limit:

Used order:  Error:

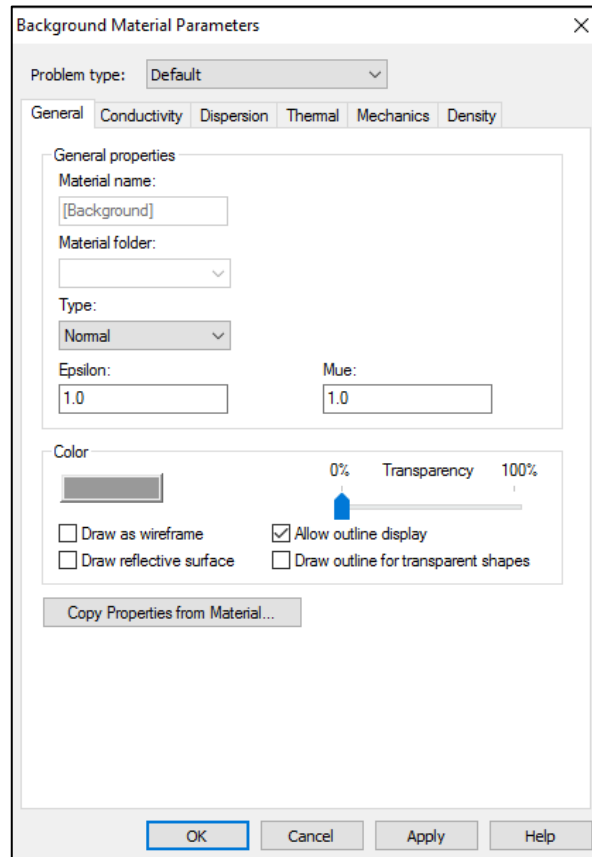
Data format:

Freq. [THz]	Eps'	Eps''	Weight
1176.8	-3.9453	3.8255	1.0
1188.4	-3.8239	3.7302	1.0
1200	-3.7042	3.6388	1.0
			1.0

**Figura 2.10** – Valores de dispersión eléctrica para el cromo. Fuente: Elaboración propia.

De igual forma que se ha realizado para la creación de la capa de  $\text{SiO}_2$ , se procede mediante la opción “*Pick face*” del disco de cromo, a extruir el disco de oro a partir de éste. Este disco, también será introducido por variables a las que más tarde se les otorgarán valores. De igual forma que el cromo, al tratarse de un metal, se introducen los valores propios de la dispersión del oro en el proceso de creación de este nuevo material. Tras este último paso, la estructura quedaría completamente diseñada, faltando introducir las condiciones del entorno, así como los modos estimulación que se emplearán en su simulación.

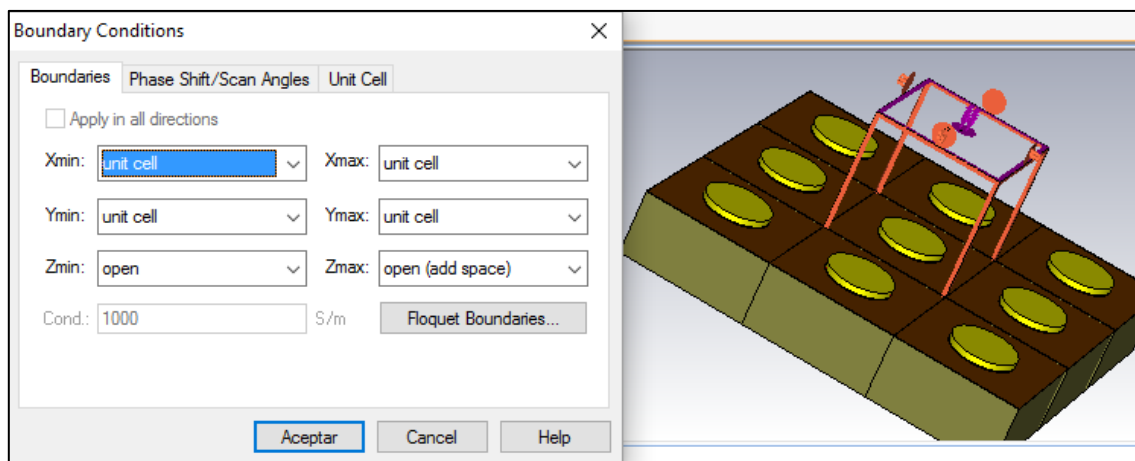
Uno de los parámetros clave a la hora de realizar la simulación, es el medio en el cual se va a realizar esta. Por ello, se debe especificar el entorno, que en este caso va a ser el aire. Para ello, dentro de la misma sección en la que se ha trabajado anteriormente (“*Modeling*”), en la subsección “*Materials*” se encuentra la opción de “*Background*”, en la que se entra y dentro de la opción “*Material type*” especificaremos el tipo de material normal (ver figura 2.11). Una vez fijado, se abre la opción de propiedades que aparece justo a la derecha de “*Material type*” y se modifica la  $\epsilon$ , de manera que coincida con el propio del aire, que en este caso es 1. Más adelante se sustituirá el valor de esta  $\epsilon$  por 2 para de este modo hallar el RIU, que representa la mayor o menor especificidad de un sensor tras su simulación.



**Figura 2.11** – Parámetros del material de entorno. Fuente: Elaboración propia.

Se deja de utilizar la pestaña de “*Modeling*” para utilizar la pestaña de “*Simulation*”, donde previamente se trabaja con la subsección de “*Settings*”, en la que se establece la frecuencia de trabajo y el modo de estimulación a realizar. Como los resultados que se quieren obtener, en términos de longitud de onda, se encuentran entre 1000 y 2500 nm, la frecuencia con la que se trabaja y que se va a introducir en el apartado de “*Frequency*” dentro de “*Settings*”, es de 120 THz como mínima y 300 THz como máxima.

Siguiendo en la subsección “*Settings*”, tras establecer la frecuencia de trabajo, se escoge la opción de “*Boundaries*” para establecer el tipo de estimulación que se va a llevar a cabo durante la simulación, como en este caso la estimulación que se desea es que sea desde el eje superior “z” hacia el inferior, se elegirá como celda unidad los apartados “x” e “y”, y se establecerá la opción “*open*” para Zmin y la opción “*open (add space)*” para Zmax, como se aprecia en la figura 2.12.

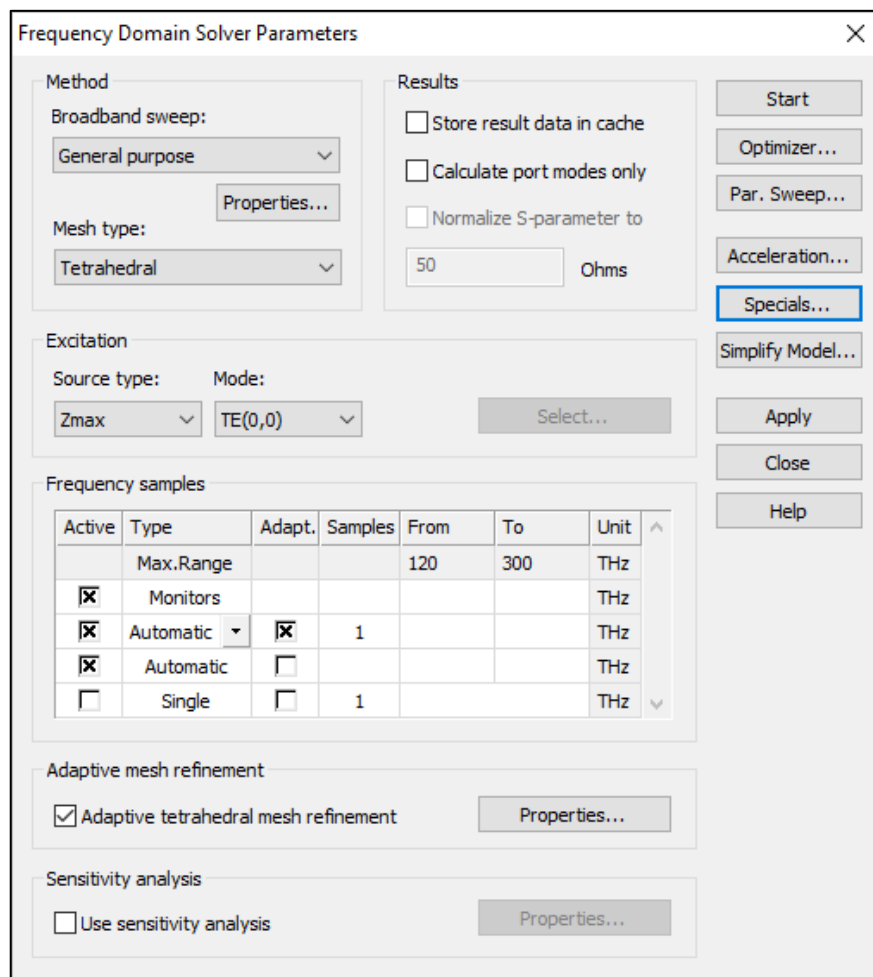


**Figura 2.12** – Condiciones de estimulación para la celda unidad. Fuente: Elaboración propia.

Con la opción de “*Field monitor*” que aparece en la subsección de “*Monitors*” dentro de “*Simulation*”, se puede crear un monitor donde visualizar la acción de diferentes campos como el eléctrico sobre la muestra de la celda unidad. Existe la opción de extraer de los resultados obtenidos con la simulación, una zona concreta dentro del rango de frecuencias con el que se trabaja en el estudio, aquella zona que sea más específica o donde se encuentre el principal punto de información que interese para el “*Field monitor*” e introducirlo en éste.

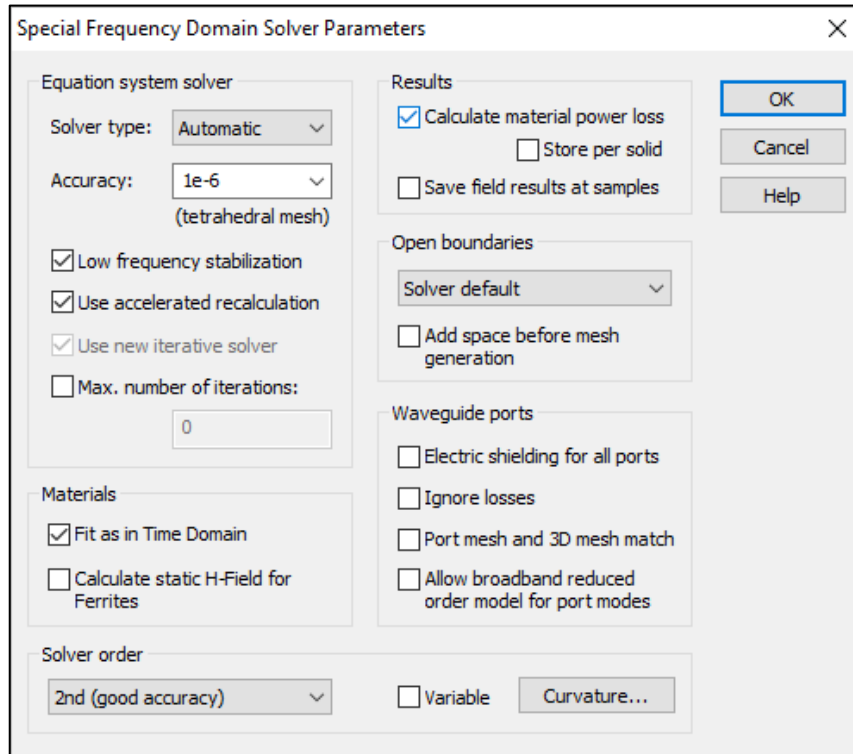
En “*Mesh view*” de la subsección de “*Mesh*”, dentro de la sección de “*Simulation*”, se puede variar tanto la forma como la repetibilidad de la malla para ajustarla a los deseos potenciales de la simulación. En este caso concreto, al haber utilizado la opción de celda unidad en el apartado de “*Boundary conditions*”, el programa crea una malla predeterminada y que ya es suficientemente precisa para el estudio que se quiere realizar y por lo tanto, este apartado no se modifica.

Finalmente, antes de dar proceso al inicio de la simulación, existe la posibilidad de elegir qué parámetros o partes de ellos se quieren simular realmente, así como también existe la posibilidad de realizar varias simulaciones en una, como por ejemplo, realizar varias veces la misma simulación variando únicamente el valor de uno o varios parámetros, como puede ser el grosor de la capa de silicio. Esto se realiza en el apartado de “*Setup solver*” dentro de la subsección “*Solver*” de la sección “*Simulation*”. En este caso, se abre “*Setup solver*” y en el apartado de “*Excitation*” se introduce como “*Source type*”, Zmax y como “*Mode*”, TE (0,0). Una vez hecho, se debe entrar en el apartado de “*Specials*” que se observa a la derecha de la figura 2.13, e introducir como “*Solver type*”, “*Automatic*” y como “*Accuracy*”, 1e-6. Además, como se observa en la parte inferior izquierda de la figura 2.14, en el apartado “*Materials*”, la opción “*Fit as in Time Domain*” debe estar marcada.



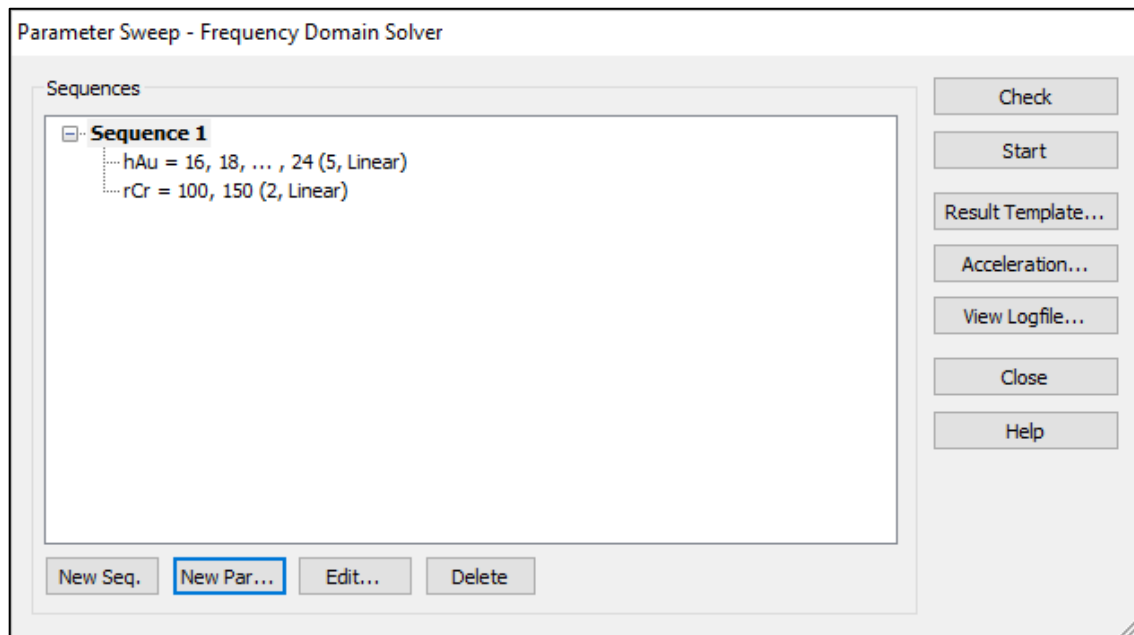
**Figura 2.13** – Parámetros del solver en el dominio de la frecuencia. Fuente: Elaboración propia.





**Figura 2.14** – Parámetros especiales del solver en el dominio de la frecuencia. Fuente: Elaboración propia.

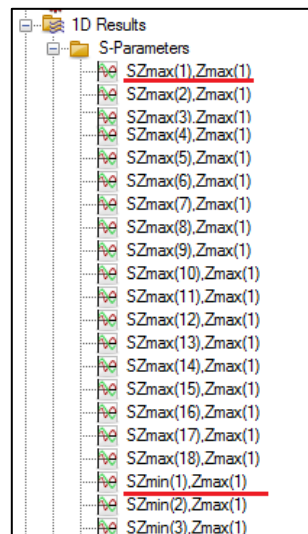
Tras haber establecido todos estos parámetros, el software ya está listo para comenzar la simulación, por lo que únicamente falta otorgar los diferentes valores que se desean establecer para algunos parámetros, para una vez realizada la simulación, observar la combinación que mejor resultado final ofrece. Para ello, dentro del apartado de “*Simulation*”, en el subapartado de “*Solver*” se encuentra la opción “*Par.Sweep*”, en la que pinchando, se pueden crear estos diferentes valores para los distintos parámetros como se ha mencionado anteriormente (ver figura 2.15). En este caso, los parámetros a los que se le han otorgado diferentes valores para observar sus resultados de simulación, han sido “*a*”, “*hAu*” y “*rCr*”. En “*a*”, se ha creado una secuencia de 5 pasos entre los valores 200 y 500, estableciendo un *rCr* de 75. En “*hAu*”, una secuencia de 5 pasos entre 16 y 24, alternándola con valores de *rCr* de 100 y 150. Y finalmente, para “*rCr*”, una secuencia de 6 pasos entre los valores 50 y 175. Tras esta última aportación a la simulación, desde el mismo menú de “*Par.Sweep*”, pulsando el botón “*Start*”, se comienza la simulación.



**Figura 2.15** – Otorgación de secuencia de valores para diferentes parámetros dentro de la simulación. Fuente: Elaboración propia.

### 2.2.3.- Resultados

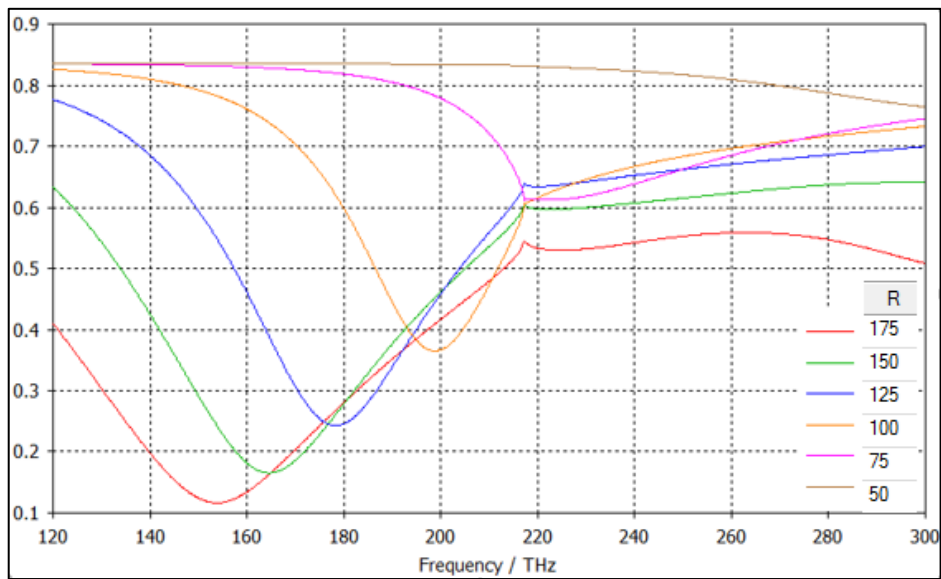
Una vez finalizado el proceso de simulación, el cual conlleva un largo período de espera debido a la gran cantidad de datos que se deben de manejar. Los resultados aparecen en el margen inferior izquierdo del software, en las cinco últimas carpetas que se aprecian. En este caso, nos centramos en la carpeta “S-parameters” (ver figura 2.16) dentro de la carpeta “1D Results”. Dentro de esta carpeta nos interesan dos variables, “SZmax(1).Zmax(1)” y “SZmin(1).Zmax(1)”, dependiendo si se desea observar los resultados en reflexión o transmisión, respectivamente.



**Figura 2.16** – Variables a escoger para estudio en reflexión o transmisión respectivamente.  
Fuente: Elaboración propia.

Para este caso, la lectura de los resultados se llevó a cabo en transmisión, por lo que dentro de la variable “SZmin(1).Zmax(1)”, se pincha en la opción “Parametric plot” de la subsección “Plot mode” de la sección “ID Plot”. De esta forma, se obtienen las medidas en frecuencia de todas las combinaciones de variables que se han lanzado en la simulación. Como se indicó en el apartado “2.2.2.- *Proceso de Diseño y Simulación*”, las variables que cambian de diseño son “a” (separación entre nanodiscos) y “rCr” (radio del disco), y también cambia la variable “hAu” (grosor del Oro).

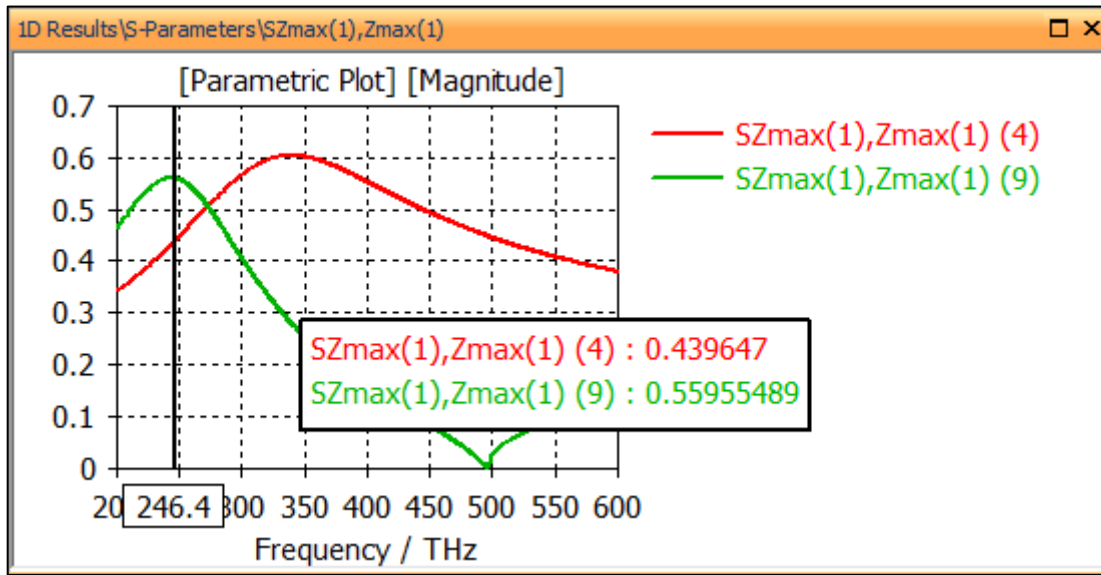
Previamente, se han ido seleccionando las distintas variables en grupo más reducidos para facilitar la visión de los resultados. Se comienza observando la respuesta, que la muestra ofrece a la variación del radio de los discos. En este caso, rCr (R) varía entre los valores 50, 75, 100, 125, 150 y 175. Para seleccionar, simplemente se pincha en los números externos representativos de las variables a estudiar, mientras se mantiene pulsado el botón “Ctrl”, una vez seleccionado el conjunto, se pulsa el botón derecho del ratón y se pincha en la opción “Plot Selected”, apareciendo de esta manera, una gráfica únicamente con los valores que han sido seleccionados (ver figura 2.17). Lo que se busca en la siguiente gráfica, son aquellas líneas que presenta una curvatura más aguda, ya que eso indica una resonancia más específica. Para este primer agrupamiento, llaman la atención los resultados para los valores de rCr= 100 y 125, los cuales coinciden con las líneas azul y naranja.



**Figura 2.17** – Resultados gráficos en transmisión del sensor de nanodiscos para  $a=400$  nm,  $R=50$  a 175 nm y  $h_{Au}=20$  nm. Fuente: Elaboración propia.

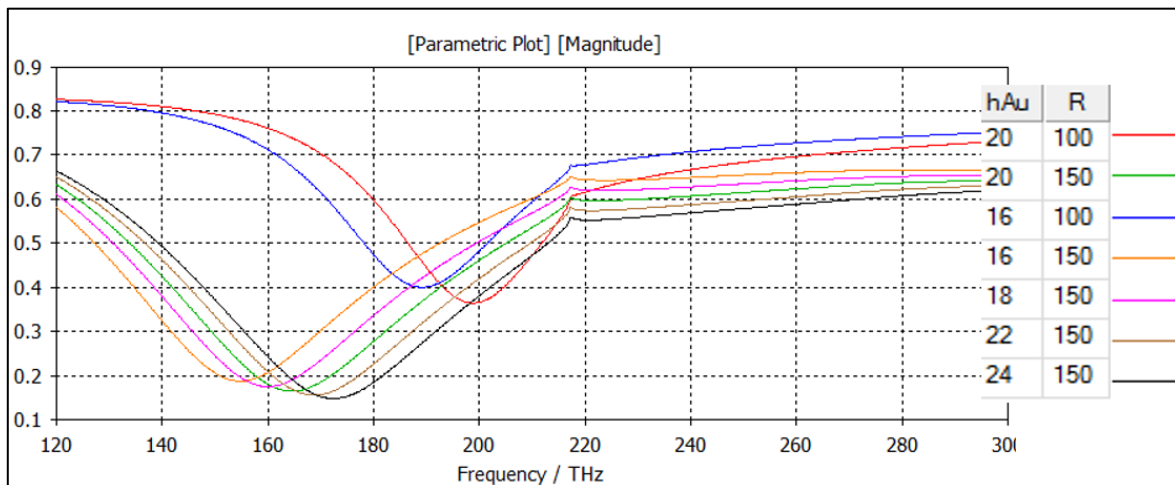
Se comprueba que para mayores radios (150 nm), aunque la altura de la resonancia es mayor, tiene una gran amplitud. Para radios intermedios (entorno 100 nm), existe un buen compromiso entre altura y amplitud. Conforme se disminuye el radio (50-75 nm), la altura de la resonancia va disminuyendo hasta desaparecer.

En aquellos casos en los que no se aprecie una diferencia clara entre dos resonancias, se debe proceder al cálculo del RIU de ambas. Para ello, se deben seleccionar los valores de interés en  $n=1$  y en  $n=2$ . El RIU mide la translación que sufre la resonancia debido al cambio de medio, calculando la diferencia entre ambas. Para calcular el punto exacto en el que el pico de reflexión de la curva es máximo, se recurre a la opción de “*Axis Marker*” de la subsección “*Markers*” dentro de la sección “*ID Plot*”. Mediante esta opción, se puede colocar una línea de medida sobre la gráfica, en el punto exacto donde se encuentre el pico de reflexión (véase figura 2.18). Al colocar esta línea, aparece un recuadro con el resultado en THz correspondiente a ese punto. El cálculo del RIU se realiza en nanómetros, por lo que se deben convertir estos resultados y posteriormente realizar la resta del valor obtenido para  $n=2$  menos el del valor obtenido para  $n=1$ .



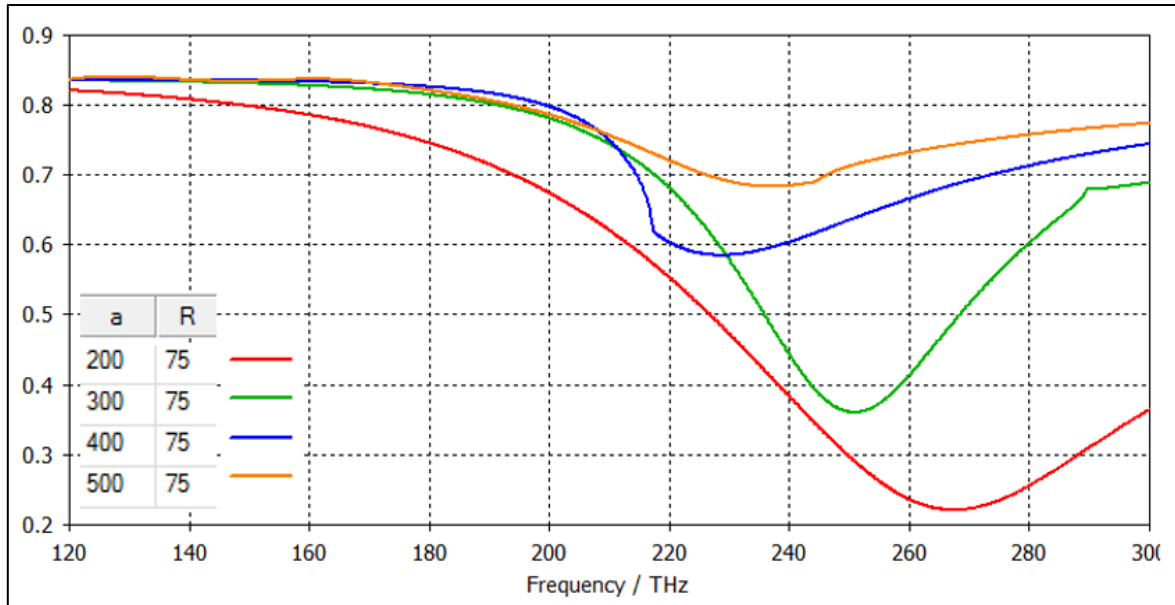
**Figura 2.18** – Procedimiento de cálculo del pico de reflexión con CST STUDIO. Fuente: Elaboración propia.

Referido a la altura, se comprueba en la figura 2.19, que a mayores a alturas, se consigue, desplazar la resonancia hacia mayores frecuencias.



**Figura 2.19** – Desplazamiento de frecuencia debido al aumento de los valores de hAu. Fuente: Elaboración propia.

Con respecto a la variación del radio, se obtiene que el comportamiento es similar al del radio, en la que existe una distancia intermedia óptima, con la que se consigue una buena resonancia. También destacar que a mayores valores de “a” menor frecuencia (ver figura 2.20)



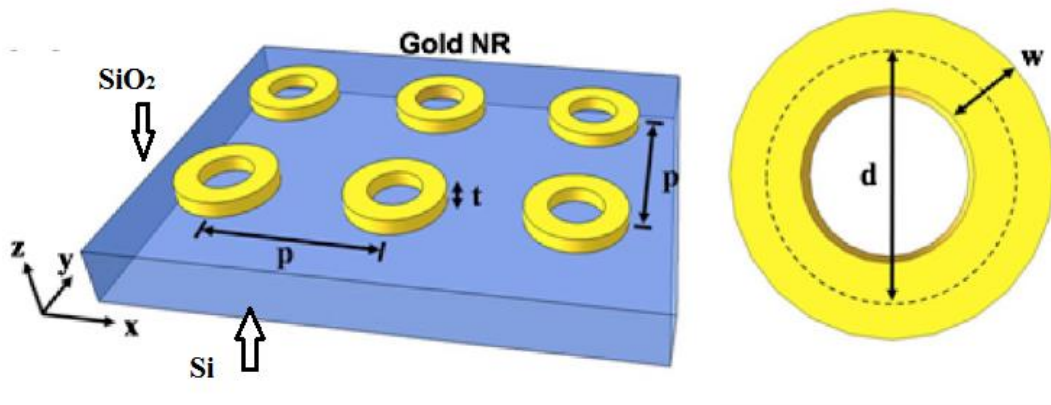
**Figura 2.20** – Representación gráfica de variación de resonancia en transmisión con la variación de “a” para un radio de 75. Fuente: Elaboración propia.

## 2.3.- Simulación del Sensor Basado en Nanoanillos (Línea Futura)

### 2.3.1.- Características del Diseño

Como línea futura se propone la realización del diseño basado en la referencia [24], sobre el cual se efectuarán unos pequeños ajustes, como es el cambio de componentes para el soporte sobre el cual se dibujaran los motivos plasmónicos. Además de esta variación con respecto al diseño inicial en el que se basa, se podrían realizar diferentes modificaciones en los distintos tamaños algunos componentes durante la simulación.

Se ha optado por la utilización de nanoanillos de oro sobre un sustrato de silicio, representado esquemáticamente en la figura 2.21, diseñado de esta manera con el objetivo de conseguir una fuerte resonancias por plasmones superficiales localizados (LSPR) en el régimen infrarrojo. Los cambios efectuados en este caso, en comparación con el artículo, son el cambio de elemento en los elementos del sustrato y del elemento de adherencia al plasmon de Oro, que han pasado de ser ITO y Titanio, a Silicio y Cromo respectivamente. Además, el grosor de la capa de adherencia entre el plasmon y el sustrato ha pasado de ser 4 nm a 2 nm, al igual que en el diseño anterior.



**Figura 2.21** - Diseño base del sensor de nanoanillos plasmónicos y sustrato de Silicio. Fuente: Modificación de [24].

Como se ha explicado para el diseño previo de sensor de nanodiscos, el diseño fue desarrollado mediante CST Studio Microwave para obtener la respuesta de transmisión espectral de la muestra. El grosor de los nanoanillos de oro fue de 20 nm. Para mejorar la mala adherencia que el Oro presenta con el cristal, se añadió una capa de 2 nm de Cromo. Tanto el Oro como el Cromo fueron modulados usando el modelo de Drude [23], siguiendo los siguientes valores:

$$\epsilon_{\infty} = 9 \quad (2.5)$$

$$\omega_{\rho\text{-oro}} = 1.33 \times 10^{16} \text{ rad/s} \quad (2.6)$$

$$\omega_{\rho\text{-cromo}} = 6.69 \times 10^{15} \text{ rad/s} \quad (2.7)$$

$$\gamma = 1 \times 10^{14} \text{ s}^{-1} \quad (2.8)$$

Sobre la estructura de silicio mencionada anteriormente, se tuvo en cuenta una capa de 2 nm de SiO<sub>2</sub>, para obtener una predicción más precisa. El diámetro de los nanoanillos fue de 200 nm, con un ancho de los mismos partir de este radio de 40 nm y la periodicidad del bloque fue de 400 nm.

### 2.3.2.- Proceso de Diseño y Simulación

El proceso de diseño y simulación realizado para el sensor basado en nanoanillos, sigue un procedimiento prácticamente idéntico al explicado en el apartado “2.2.2.- Proceso de Diseño y Simulación”. Por ello, únicamente se va a hacer una breve descripción del proceso llevado a cabo sin hacer hincapié en explicaciones del procedimiento.

Previamente, se crea la base de silicio que se utilizará como sustrato, introduciendo parámetros para más tarde, otorgar a estos valores. Seguidamente, extruyendo esta primera capa creada, se crea la capa superior de SiO<sub>2</sub>. Para la creación del anillo de cobre sobre la superficie de SiO<sub>2</sub>, primero se debe crear un cilindro de la misma forma que se realizó para los discos en la anterior simulación. Una vez creado este primer cilindro, se crea otro nuevo cilindro con las dimensiones que se deseen tener para el interior del anillo, o dicho de otra forma, para el grosor que se desee obtener del anillo conforme al radio introducido para el primer cilindro. Al estar superponiendo dos componentes en un mismo espacio, el propio software crea un alerta donde se puede elegir la forma de relacionar ambos componentes. En el caso de que esto no suceda, dentro del apartado “Modeling”, en el subapartado “Tools” aparece una opción denominada “Boolean”, con la que tenemos diferentes formas de relacionar dos componentes, como puede ser la adición, sustracción, intersección o inserción (ver figura 2.22).

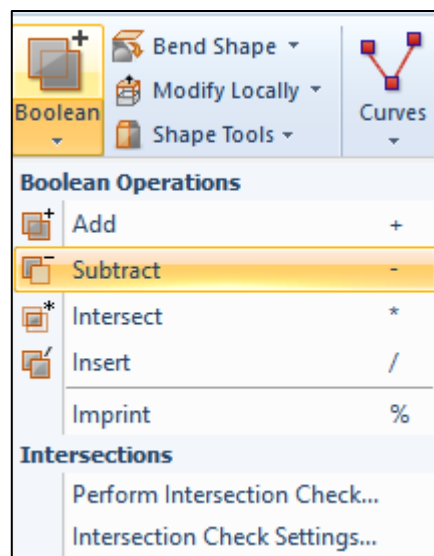


Figura 2.22 – Opción de “Boolean” dentro del apartado “Tools” de CST STUDIO SUITE.

Fuente: Elaboración propia.



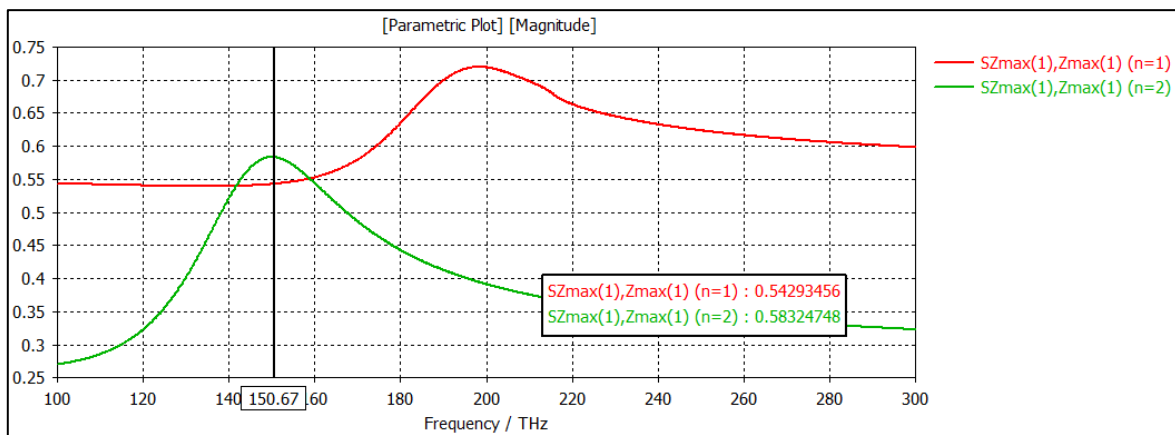
En este caso, como lo que se quiere es realizar un orificio en medio del cilindro, se elige la operación de sustracción. Por lo tanto, ya se tiene creado el anillo de Cromo como un único componente en lugar de dos cilindros. Ahora, se debe extruir este nuevo anillo para crear la capa final de Oro sobre la de Cromo.

Tras este último paso, la estructura quedaría completamente diseñada, faltando introducir las condiciones del entorno, así como los modos estimulación que se emplearán en su simulación. Que en este caso son y se realizan, de forma idéntica a los nombrados en el apartado “2.2.2.-Proceso de Diseño y Simulación”.

Tras haber establecido todos estos parámetros, el software ya está listo para comenzar la simulación, por lo que únicamente faltaría otorgar los diferentes valores que se deseen establecer para algunos parámetros, para una vez realizada la simulación, observar, al igual que se realizó en la anterior simulación, la combinación que mejor resultado final ofrece. En este caso, los parámetros han mantenido sus valores iniciales, y el resultado de la resonancia se presentará gráficamente en el próximo apartado.

### 2.3.3.- Resultados

Los resultados obtenidos muestran un posible biosensor muy potencial, con un RIU muy elevado. Debido a un fallo en la simulación, los resultados en transmisión, no se apreciaban con claridad, por lo que se muestran únicamente los resultados obtenidos para reflexión en la figura 2.23.



**Figura 2.23** – Resultados de la simulación en reflexión para el diseño basado en nanoanillos. Fuente: Elaboración propia.

La línea roja corresponde a la resonancia sufrida por el sensor para  $n=1$  y la verde para  $n=2$ . En la tabla 2.1, se recogen los cálculos realizados para la obtención del RIU de la muestra.



Valor de N	Resonancia (THz)	Resonancia (nm)	RIU (nm)
1	199.1	1506.80	484.31
2	150.67	1991.11	

**Tabla 2.1** – Cálculo del RIU en base a la simulación del sensor basado en nanoanillos.  
Fuente: Elaboración propia.

El sensor basado en nanoanillos posee una gran capacidad como sensor, en base a la comparación con el RIU obtenido mediante la simulación del sensor basado en nanodiscos, que fue de 160 nm, para las mismos valores de radio, separación y grosores de Silicio, Vidrio, Cromo y Oro. Se observa, que el sensor basado en nanoanillos presenta un RIU más de dos veces superior al obtenido para el sensor basado en nanodiscos. Por ello, y en base a estos resultados, en el futuro se llevará cabo la implementación de este sensor simulado, siguiendo los mismos procedimientos, que se explican para el sensor basado en nanodiscos, en los próximos capítulos.



# Capítulo 3

## Fabricación

---

En este capítulo se encuentran las etapas y procesos seguidos para la consecución de la fabricación del dispositivo simulado en el “Capítulo 2”, así como una breve explicación del funcionamiento de todos los dispositivos que intervienen en el proceso. Todo el contenido teórico que se presenta a continuación, susceptible de ambigüedad ha sido acompañado de figuras que interpretan gráficamente estos procesos con ánimo de ayudar a la comprensión del contenido.

### 3.1.- Etapas del Proceso de Fabricación

Desde que se diseña, simula y parametriza el dispositivo hasta que finalmente se caracteriza físicamente en el laboratorio, este debe pasar por una serie de etapas:

- **Diseño teórico de la estructura:** En esta primera etapa, se diseña el dispositivo fotónico y se caracteriza mediante herramientas de simulación, con el fin de encontrar los parámetros ideales de funcionamiento para el desarrollo de la aplicación concreta, así como la frecuencia de trabajo deseada. Para ello se emplean herramientas de simulación de estructuras ópticas como el ya mencionado, CST STUDIO SUITE.
- **Proceso tecnológico de nanofabricación:** En esta esta etapa, se procede al desarrollo del proceso tecnológico, mediante el cual, se fabrica la nanoestructura partiendo de los parámetros obtenidos en la estructura simulada. En este caso, como elemento base, se parte de una estructura de Silicio (Si).
- **Inspección y caracterización del dispositivo:** Tras la fabricación final del dispositivo, se procede a la inspección del mismo para detectar y analizar posibles imperfecciones que hayan podido surgir tras los distintos procesos de fabricación. Esta detección y análisis, la podemos llevar a cabo mediante el cañón de electrones (*E-Beam*), el mismo con el que se realiza la previa exposición de la muestra, o bien, se puede realizar también con el SEM (*Scanning Electron Microscope*). Con ambos, podemos medir el tamaño de las estructuras y observar las posibles imperfecciones que se hayan podido producir.



- Todo este proceso de caracterización del dispositivo tanto física como óptica, se mostrará en posteriores capítulos que estarán dedicados íntegramente a estas particularidades.

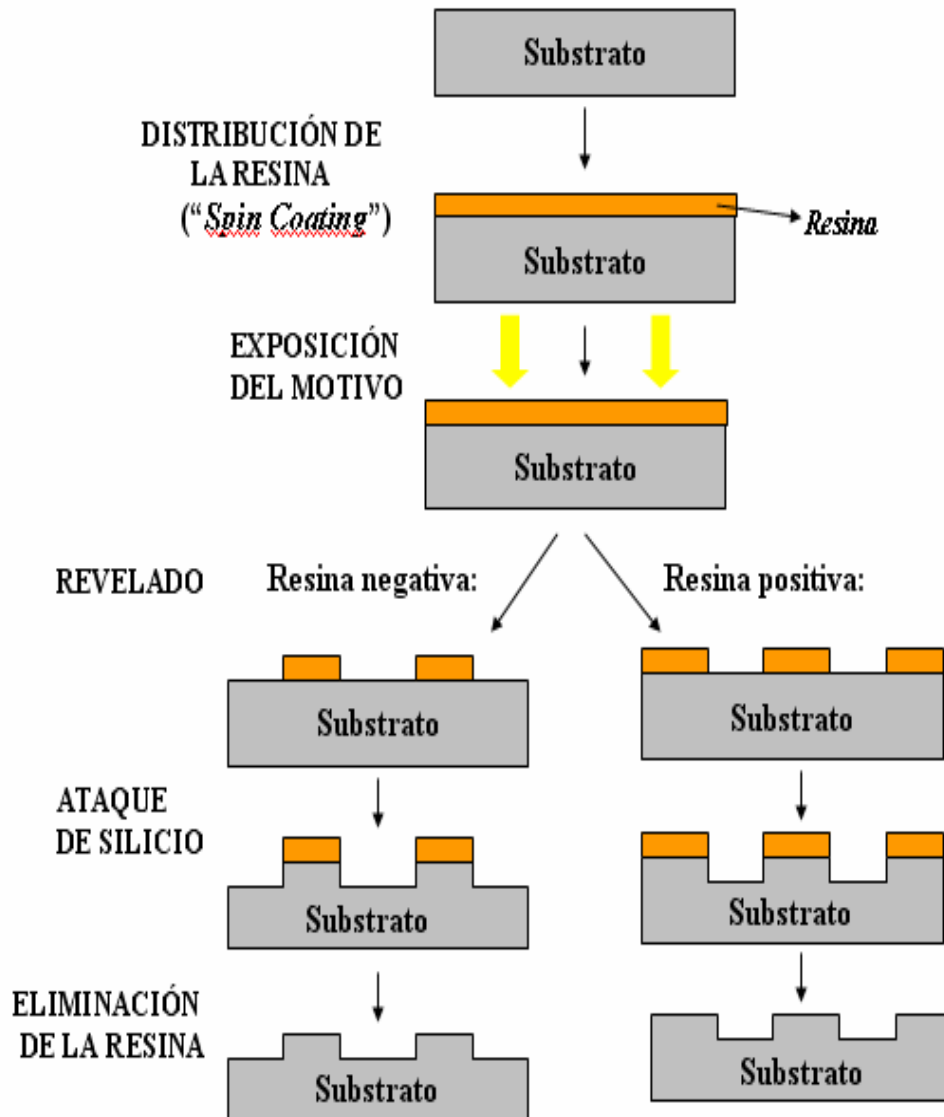
### 3.2.- Proceso Tecnológico de Nanofabricación

En este apartado, se comentan los diferentes pasos que el dispositivo ha seguido en el proceso de fabricación en el Centro de Tecnología Nanofotónica (NTC).

Los pasos generales que se realizan en el proceso de fabricación son los que se detallan en la figura 3.1. Se partirá de una oblea virgen, sobre la cual se modulará el diseño previamente realizado. Existen dos vías diferentes para la realización de la litografía, dependiendo del tipo de resina utilizada: positiva o negativa.

- **Resina positiva:** Cuando se utiliza este tipo de resina, se deben exponer aquellas zonas de la oblea donde se quiere atacar el sustrato. Por ello, a este método se le denomina diseño inverso ya que, por ejemplo, si se quiere exponer una franja o guía, no se debe exponer ésta directamente, sino que se deberá exponer dos franjas a ambos lados de la que queremos realizar, denominadas trincheras, para así formar la guía original. El proceso de fabricación se muestra en la figura 3.1, y el tipo de resina más utilizado para este tipo de litografía es la PMMA (Polimetilmetacrilato).
- **Resina negativa:** En este caso, la parte no expuesta será la que se eliminará cuando se realice el revelado, es por ello que, únicamente habrá que exponer las regiones de la oblea en las que el silicio no será atacado. A este proceso se le denomina diseño directo ya que en este caso y siguiendo el ejemplo anterior, si queremos fabricar una guía, únicamente tenemos que exponerla. El proceso de fabricación se muestra en la figura 3.1, y el tipo de resina más utilizado es la HSQ.

Para este proyecto se ha optado por utilizar una litografía mediante resina positiva, en concreto la resina PMMA.



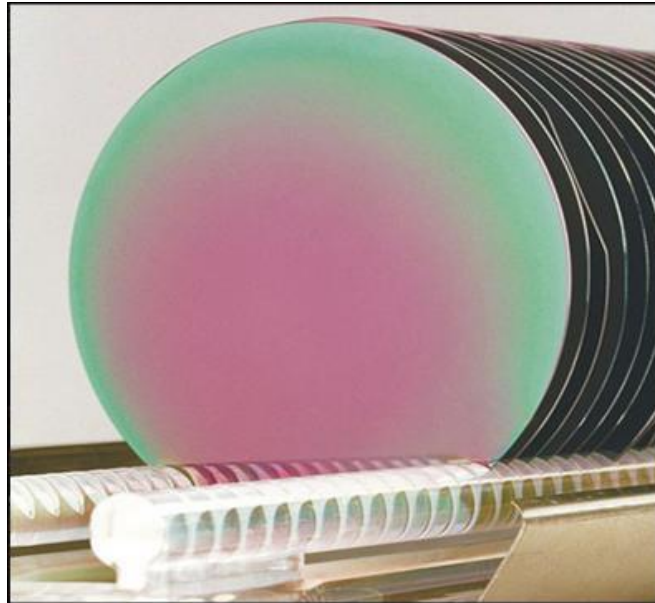
**Figura 3.1** – Pasos generales del proceso de fabricación. Fuente: NTC.

### 3.3.- Pasos del Proceso de Fabricación

#### 3.3.1.- Obleas

Se suelen utilizar dos tipos de obleas, de Silicio y de Óxido de Silicio (también cuarzo, vidrio o Sodalime). Salvo casos concretos, se trabaja con obleas de 6 pulgadas de diámetro (ver figura 3.2). Sin embargo, la mayoría de prototipos y pruebas se realizan sobre muestras obtenidas al cortar en varios fragmentos una oblea completa, de esta forma se abarata el proceso de fabricación, no desperdiciando una oblea entera si únicamente necesitamos una pequeña parte de la misma.

A la hora de trabajar con estas pequeñas muestras, éstas se pegan en el centro una oblea base de 6 pulgadas de diámetro, para que de esta forma, las muestras sean compatibles con los dispositivos de fabricación disponibles, ya que estos están diseñados para trabajar únicamente con obleas de 6 pulgadas. La oblea sobre la que se pega el pequeño fragmento virgen es reutilizable, ya que su cometido es de hacer de soporte para las diferentes muestras que se vayan lanzando.



**Figura 3.2** - Rack de obleas no estructuradas. Fuente: NTC.

### **3.3.2.- Limpieza de la Oblea**

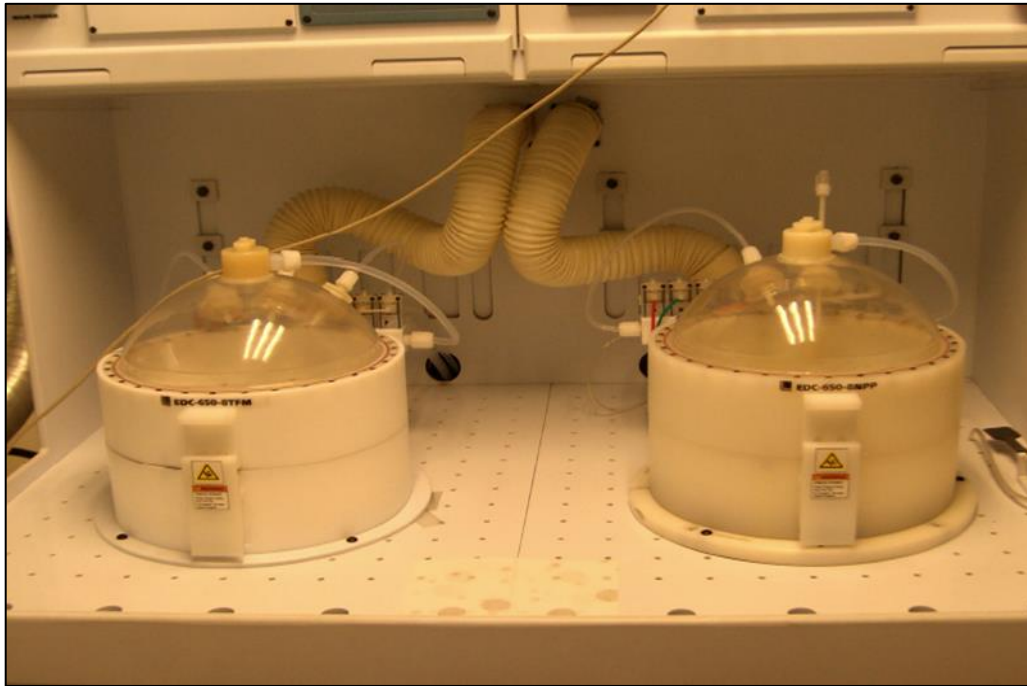
La limpieza de la oblea es imprescindible antes de la aplicación de la resina sobre ella, ya que factores como la humedad o contaminantes pueden provocar problemas en las etapas posteriores de la fabricación. Las dos técnicas principales que se realizan para la limpieza en el Centro de Tecnología Nanofotónica (NTC) son: limpieza con agua a presión y mediante plasma de oxígeno.

Para la limpieza mediante plasma de oxígeno se utiliza un equipo denominado Tepla, el cual se observa en la figura 3.3. La oblea se introduce en este equipo durante 5-10 minutos a 400 W.



**Figura 3.3** - PVA TePla. Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, si la limpieza se realiza mediante agua a presión, el equipo utilizado será el procesador de químicos, el cual se muestra en la figura 3.4. En el proceso se utiliza una de las cabinas de las que dispone y se echa agua a presión sobre la oblea, realizando posteriormente un secado con nitrógeno.



**Figura 3.4** - Cabina de manipulación de químicos. Fuente: Elaboración propia.

### 3.3.3.- Deposición de la Resina (*Spin Coating*)

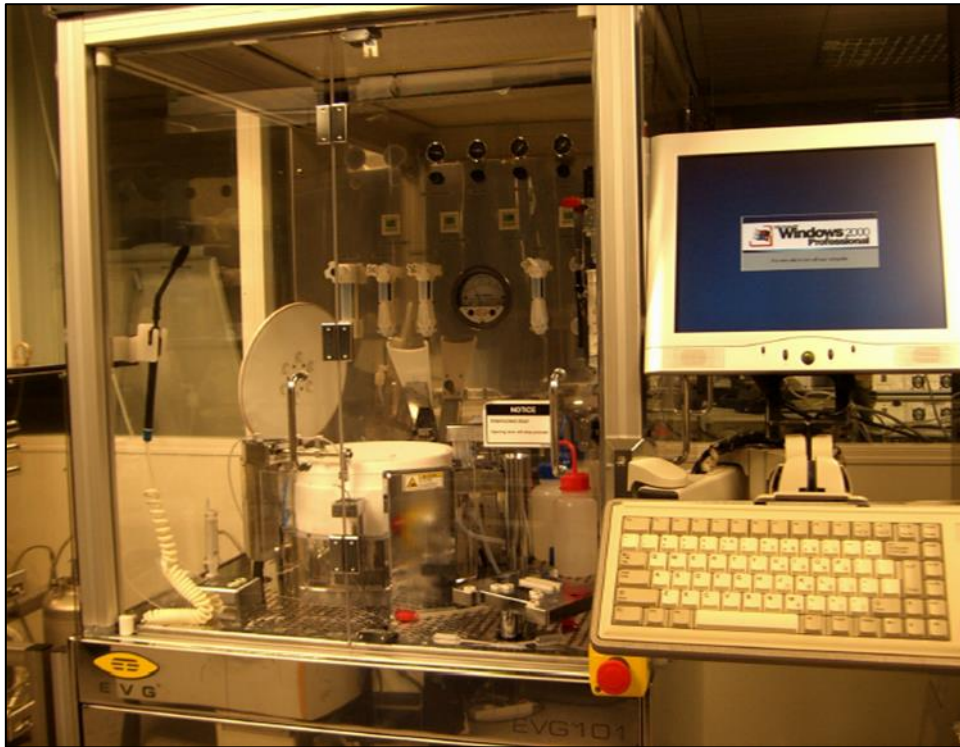
Tal y como se ha explicado en los apartados anteriores, el objetivo previo a la exposición, es la creación de una película de resina uniforme sobre la oblea, adherente, libre de defectos y con un grosor adecuado (alrededor de 100 nm).

Este proceso de deposición de la resina, se realiza con el equipo Coater EVG 101. Este equipo, permite la deposición de polímeros y resina de forma semiautomática sobre las obleas de 6 pulgadas de diámetro.

La técnica que se utiliza para este proceso, es la denominada como *spin coating*, que consiste en depositar la resina en el centro de la oblea y hacerla girar rápidamente para que la resina se distribuya formando una fina capa homogénea de aproximadamente 100 nm. Este espesor es el más usado, sin embargo, también pueden utilizarse otros espesores que van desde 30nm hasta 20  $\mu\text{m}$ , con una uniformidad mejor del 1 %. Mediante un PC se controla todo el proceso de forma automática, a excepción de la colocación de la oblea que es manual, consiguiendo de esta forma, que el proceso sea estable y repetible las veces que fueran necesarias.

En la figura 3.5 se observa el equipo utilizado para el proceso de deposición de la resina y la cámara de *spin coating* que corresponde a la zona superior del dispositivo.





**Figura 3.5** - Coater EVG 101. Fuente: Elaboración propia.

Tras depositar la capa de resina, se mide el grosor de la capa formada mediante el equipo Thermo-wave Opti-probe 5220. De igual manera que el resto, este dispositivo también trabaja con obleas de 6 pulgadas. Además, permite el reconocimiento de patrón, realizando medidas de automáticas de espesor y ofreciendo un control estadístico de los procesos. Este equipo también permite medir la reflectividad con un láser mediante comparación con un modelo que se introduce previamente en el sistema.

### **3.3.4.- Curado (Soft Baking)**

Tras haber depositado la resina en la oblea, se procede al curado de la muestra para separar el disolvente de la resina depositada y además, mejorar la adhesión de la resina a la oblea. Este procedimiento se realiza en los denominados platos calientes (*hot plates*). Los platos calientes son un tipo especial de hornos en los que la temperatura está distribuida uniformemente, en un rango de temperatura entre 90°C y 200°C. De igual forma que el resto de la maquinaria empleada en el resto del proceso, estos hornos presentan un alto grado de limpieza.

La máquina que se utiliza en el NTC para la realización del curado, es la Tel Reve 20 Hot Plate (ver figura 3.6). Esta máquina sigue un proceso totalmente automatizado mediante un controlador situado en su parte frontal.

El sistema funciona mediante radiación ultravioleta (UV), dispone de ocho platos programables, y posee como función principal el revelado y curado de las muestras resinadas. Los parámetros que influyen en el correcto curado de la muestra, son principalmente, la temperatura y el tiempo.



**Figura 3.6** - Tel Reve20 Hot Plate. Fuente: Elaboración propia.

### **3.3.5.- Exposición**

Una vez se ha retirado el disolvente y se ha fijado adecuadamente la resina, se procede a la exposición sobre la resina de los motivos diseñados previamente.

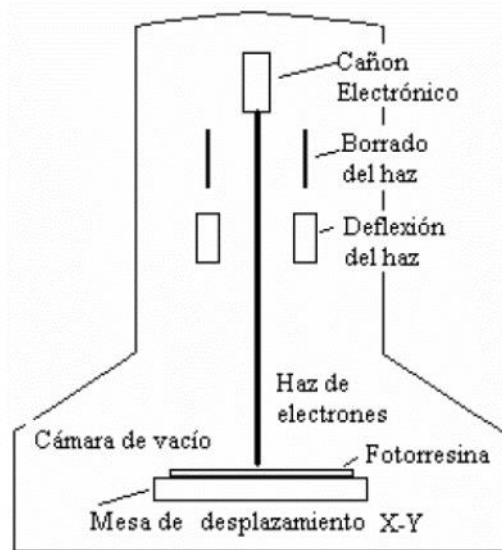
Para realizar la exposición, existen diferentes métodos: impresión por contacto, litografía óptica y litografía por haz de electrones. La que el NTC utiliza generalmente para la exposición de muestra, es la litografía por haz de electrones EBL (*Electron Beam Lithography*). Se trata de un método con una alta resolución y flexibilidad. Para este proceso se utiliza el dispositivo Raith 150 (Ver figura 3.7).



**Figura 3.7** – Raith 150. Fuente: NTC.

La litografía por haz de electrones está basada en la exposición selectiva de un material sensible a los electrones, que es atacado por un haz de electrones focalizado. Esta cesión de energía de los electrones sobre las zonas del material que incide, modifica localmente sus propiedades, de tal forma que atacando químicamente a posteriori permite eliminar selectivamente las áreas expuestas a los electrones (resina positiva) o contrariamente, las áreas no expuestas (resina negativa). Generalmente, se utilizan materiales poliméricos para este tipo de procedimientos, en los que la cesión de esta energía mencionada provoca la ruptura de las cadenas poliméricas (en resinas positivas), consiguiendo que el material sea más soluble para el líquido revelador. Dentro de los polímeros utilizados, destaca el Polimetacrilato de Metilo (PMMA), con el que es posible definir motivos por debajo de los 40 nanómetros de manera reproducible.

En la figura 3.8 se muestran las principales partes constituyentes de un dispositivo de litografía por haz de electrones EBL.



**Figura 3.8** –Partes fundamentales de un EBL. Fuente: NTC.

Debido al procedimiento que sigue este dispositivo, en el que expone píxel a píxel mediante el haz de electrones que se desplaza, posee un alto tiempo de operación. Existen otras técnicas de operación en las que se puede trabajar exponiendo varios píxeles a la vez, pero de esta manera, se pierde resolución de los motivos.

A la hora utilizar el dispositivo, hay que tener en cuenta el enfoque del haz de electrones, éste debe tener un diámetro menor de  $0,1 \mu\text{m}$  y una densidad de corriente enfocada muy alta para disminuir el tiempo de exposición. El haz formado por los cañones electrónicos posee una dimensión total de  $10$  a  $100 \mu\text{m}$ . Por ello, se necesita una óptica-electrónica que reduzca este haz a las dimensiones requeridas. Se requiere controlar computacionalmente el barrido que dicho haz realiza en todo el campo de barrido, con una velocidad del orden de MHz.

### 3.3.6.- Revelado

Una vez realizada la litografía, se debe eliminar la resina soluble que se ha formado. Dependiendo de si la resina que se ha utilizado es positiva o negativa, será expuesta la resina soluble o la que no ha sido atacada por los electrones.

Este proceso se realiza de manera automática en el mismo dispositivo utilizado para el curado (soft baking), el Tel Reve 20, en los platos de revelado. Para el caso concreto de la resina positiva PMMA que se ha utilizado en este trabajo, se utiliza como agente revelador el MIBK+Isopropílico y como *Stopper* el Isopropílico. En los casos en los que se utilice resina negativa como puede ser la HSQ mencionada en apartados anteriores, se utiliza como agente revelador el KOH y como *Stopper* agua desionizada.

No obstante, en la actualidad para el caso de la resina negativa, el revelado que se está utilizando es el revelado manual, introduciendo las obleas en las disoluciones nombradas y controlando el tiempo de inmersión.

### 3.3.7.- Ataque

En el caso concreto de este proyecto, no se realiza un ataque sobre la muestra a fabricar, sin embargo, dada la importancia de este paso en la fabricación de otro tipo de muestras, se describe a continuación: Una vez realizado el revelado de la muestra, se debe eliminar el Nitruro que la resina no protege, por ello se procede al ataque de la muestra. Se trata de un proceso anisotrópico, en el cual, los parámetros de velocidad y tiempo de ataque son muy importantes. Es un proceso anisotrópico ya que el ataque únicamente se realiza en dirección vertical y no en todas direcciones, para así conseguir tener las paredes del Nitruro lo más cerca posible.

El dispositivo con el que se realiza este ataque, denominado RIEICP (*Reactive Ion Etching with Inductived Coupling Plasma Source*) se muestra en la figura 3.9. La muestra es atacada con un plasma formado a partir de diferentes gases, que se introducen en el dispositivo por hasta ocho entradas diferentes. En la figura 3.9 se pueden observar con claridad estas entradas. Tras este proceso, se pueden realizar o bien procesos físicos como el *Sputtering*, o bien químicos como la recombinación.



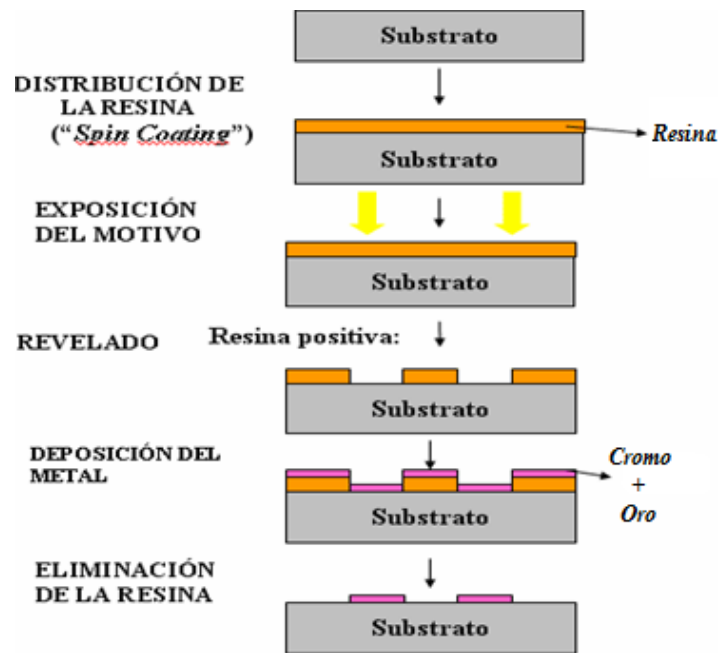
**Figura 3.9** – Reactive Ion Etching with Inductived Coupling Plasma Source. Fuente: Elaboración propia.

### 3.3.8.- Eliminación de la Resina

Este apartado explica la eliminación de la resina que ha sido utilizado como máscara durante el proceso de ataque, y que por consiguiente, dejará al descubierto la estructura final fabricada. El equipo utilizado para este procedimiento es el Tepla, mediante el cual se crea un plasma de Oxígeno que eliminara la resina.

En última instancia, se realizará una limpieza de la oblea, de manera que ésta quede en las mejores condiciones posibles para su posterior caracterización e inspección.

Como ya se ha nombrado anteriormente, la resina utilizada en el proceso de fabricación para este proyecto será el PMMA (resina positiva), se evalúa otra técnica para la creación de estructuras en la escala nanométrica. Ésta se denomina *Lift-off* y los pasos a realizar son los mostrados en la figura 3.10.



**Figura 3.10** – Proceso Lift-Off. Fuente: modificación NTC.

Este tipo de procedimiento se lleva a cabo cuando se quiere crear estructuras mediante resinas positivas y un metal, que en este caso, será previamente el Cromo y seguidamente el Oro.

### 3.3.9.- *Deposición del Metal (Lift-off)*

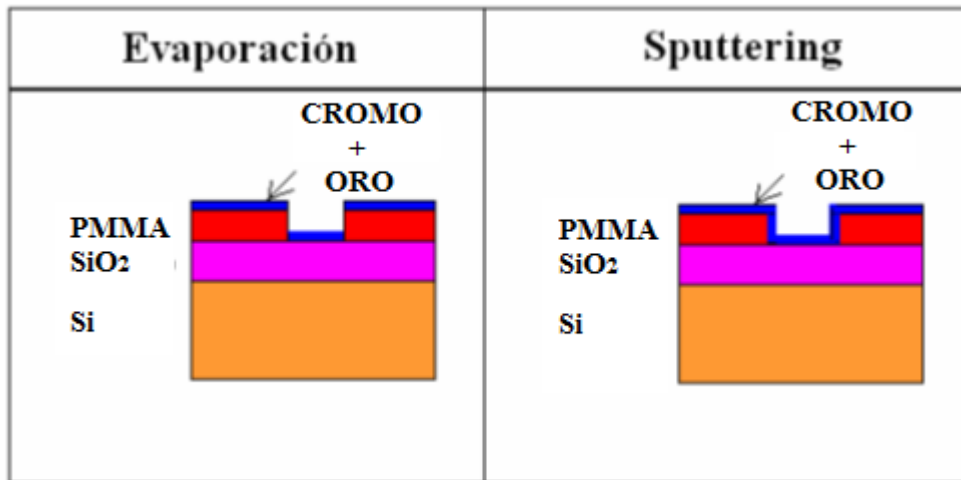
Previamente, y para eliminar cualquier posible resto de resina que pudiera permanecer en la parte expuesta (donde únicamente debería haber Silicio), se rebaja el espesor de la resina mediante plasma de Oxígeno unos 15 nm aproximadamente.

Este proceso permite cubrir completamente la estructura con el metal seleccionado, que para este caso, previamente será el Cromo. El mismo se realiza mediante la evaporación por calentamiento de una piedra del material seleccionado que se encuentra dentro del equipo. De esta forma, el material queda evaporado por el interior del equipo, depositándose finalmente sobre la estructura, cubriendo tanto las partes con Silicio, como las partes con resina. Este proceso, se realiza mediante el equipo PFEIFFER Vacuum Classic 500. (ver figura 3.11)



**Figura 3.11** – Equipo PFEIFFER Vacuum Classic 500. Fuente: Elaboración propia.

La ventaja que presenta la técnica de evaporación frente a otras, es que la dirección de depositación, es únicamente vertical, por lo que el metal únicamente cubre la superficie de la estructura y no las paredes laterales. Por ello, la eliminación de la resina se puede realizar a través de las paredes laterales como se observa en la figura 3.12.

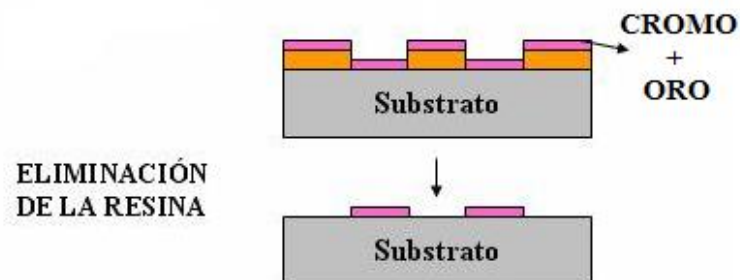


**Figura 3.12** – Diferencia entre Evaporación y Sputtering. Fuente: Elaboración propia.

Previamente al proceso de evaporación, tiene lugar un proceso de vacío con propósito de limpiar de partículas el entorno donde posteriormente se moverá el Cromo. La evaporación de la piedra de Cromo tiene lugar por el calentamiento de la misma mediante un haz de electrones, que provoca la liberación de las partículas de metal. La potencia eléctrica empleada en este proceso es bastante elevada, entre 1 y 10 kW.

### 3.3.10.- Eliminación de la Resina (*Lift-off*)

Mediante la utilización del dispositivo EVG101 se realiza un baño de agua y acetona para conseguir eliminar la resina empleada. En este procedimiento el Cromo y el Oro actúan de máscara, protegiendo el diseño final, como se puede observar en la figura 3.13.



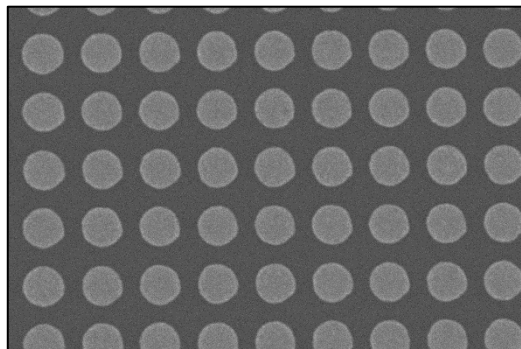
**Figura 3.13** – Eliminación de la resina. Fuente: Modificación de NTC.



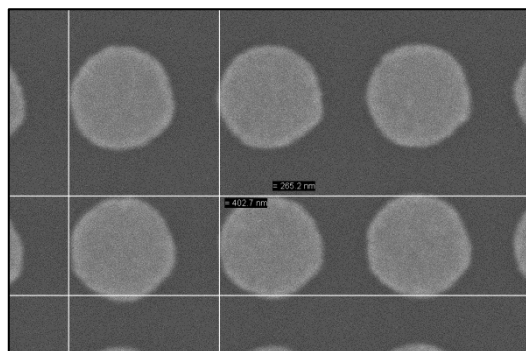
### 3.4.- Características del Sensor Fabricado

Finalmente, se quiere dejar constancia en este apartado de las características físicas que dispone el sensor fabricado en la sala limpia. Se fabricó un sensor con un tamaño de celda unidad de 400x400 nm, con dos capas diferenciadas, una primera y principal de Silicio de aproximadamente unos 300 nm de grosor, y otra superior a ésta, de unos 2 nm de SiO<sub>2</sub>, creada debido a la oxidación del Silicio. Una vez estructurada la base, se creó el disco de Cromo de 3 nm de grosor y 100 nm de radio, para más tarde crear encima de éste, uno de Oro con el mismo radio y con un grosor de 20 nm.

Tras la fabricación completa del sensor, se realizó la inspección y caracterización del dispositivo, con el ánimo de detectar y analizar posibles imperfecciones que han podido surgir durante la fabricación. Esta detección se llevó a cabo con el SEM, con el que se comprobó que la estructura se encontraba correctamente en base al diseño previo. Se tomaron entonces capturas del mismo que aparecen en la figura 3.14 y en la figura 3.15.



**Figura 3.14** – SEM del sensor fabricado. Fuente: Elaboración propia.



**Figura 3.15** – SEM del sensor fabricado. Fuente: Elaboración propia.



DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES  
FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

---



# Capítulo 4

## Medidas y Funcionalización

---

Tras la fabricación del dispositivo, se procede a la realización de las diferentes medidas del sensor fabricado, con el objetivo de obtener la capacidad de funcionamiento que este ofrece. En este capítulo, se exponen las características del dispositivo utilizado para la realización de las mediciones del sensor, así como los resultados obtenidos de éste antes y después de la funcionalización. Además de la explicación detallada del proceso llevado a cabo para la realización de la funcionalización y las medidas.

### 4.1.- FTIR

Las medidas que se desean obtener para conocer la capacidad y sensibilidad final que nuestro sensor posee, las vamos a realizar mediante un espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) mediante un dispositivo de la marca Bruker (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos) que se puede observar en la figura 4.1, compuesto por espectrómetro TENSOR Series FTIR y un microscopio HIPERION Series FTIR [25].



**Figura 4.1** – Dispositivo FTIR de la marca Bruker. Fuente: [26].



FTIR es una técnica analítica usada para obtener un espectro infrarrojo de sólidos, líquidos o gases. Simultáneamente, recolecta datos espectrales en un amplio rango espectral. Normalmente, es usado para la evaluación e identificación rápida de materiales, contaminantes, funcionamiento de adhesivos, así como proyecciones de calidad de comportamiento [27].

Los sistemas FTIR ofrecen por lo tanto, avanzada velocidad y sensibilidad sobre los predecesores que medían en rango espectral mucho más estrecho. Esta capacidad permite realizar análisis rápidos de micro-muestras por debajo inclusive, del nivel nanométrico, haciendo de FTIR, sin par a una herramienta solucionadora de problemas en análisis orgánicos.

En resumen, FTIR es una herramienta vital en la identificación y comparación de partículas y materiales desconocidos, además de muchas investigaciones de control de calidad relacionados con los revestimientos, la heterogeneidad de polímero, los defectos y las diferencias de composición.

## 4.2.- Proceso de Medición del Sensor

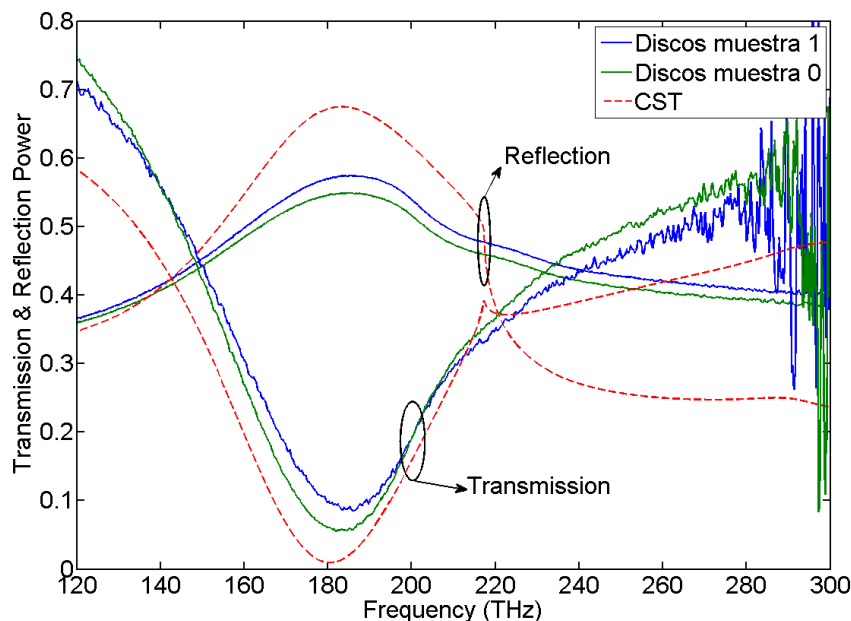
Cuando se utiliza la espectroscopía FTIR para la medición de sensores, hay que seguir una serie de pasos para la consecución de una medida real y sin errores. Ya que cualquier salto o fallo en el procedimiento, puede desencadenar en una medida poco precisa o que no se encuentre dentro de los parámetros esperados. Los pasos a seguir en la medición se van a describir brevemente a continuación:

1. Previamente, se debe enfriar el microscopio HIPERION Series FTIR hasta que el icono del cristal de nieve, presente en la base del mismo, se apague.
2. Se inicia el software OPUS, con el que trabaja el equipo FTIR.
3. Se introducen los valores que para el caso de la medición sean precisos, como es la fuente que se va a utilizar, que en este caso es la infrarroja.
4. Se pone el sensor y una pieza de oro rectangular sobre una lámina metálica, la cual suele tener un agujero en su centro de distintos tamaños, según la necesidad para cuando sea necesario medir en transmisión. Esta lámina con el sensor y la pieza de oro se introducen bajo el objetivo del microscopio.
5. Mirando al microscopio, se debe localizar dentro de la muestra, la zona de ésta en la que se encuentran los motivos. Una vez localizados, el microscopio dispone de unas paredes con la que se pueden ajustar el área de la muestra exacta que se debe medir. Se ajusta el área por medio de cambio de objetivos (diferentes aumentos) y las paredes de ajuste.

6. Con la pieza de oro que se ha puesto sobre la lámina, se va a calibrar el microscopio midiendo el “background”. Para ello, sobre el software, estando sobre la pestaña de “background”, se va cambiando la altura de la muestra en relación al objetivo del microscopio con el objetivo de conseguir la máxima amplitud posible. Una vez conseguida, se realiza el mismo procedimiento sobre la parte de la muestra ya localizada anteriormente, buscando conseguir también la máxima amplitud.
7. Debe marcarse en el software la frecuencia o longitud de onda con la que se va a trabajar. Para el caso de este software, trabaja con  $\text{cm}^{-1}$ , por lo que convertimos la frecuencia o longitud de onda y la introducimos en el programa.
8. Finalmente, iniciamos el proceso de medida con el botón de “Start” en el software y observamos los resultados obtenidos.

### 4.3.- Medidas del Sensor No Funcionalizado

Tras la fabricación del sensor descrita en el “Capítulo 3” detalladamente, se llevaron a cabo las medidas del mismo sin realizar una funcionalización previa, con el ánimo de poder obtener así las diferencias de reflexión y/o transmisión que presentará más tarde con su funcionalización química para la captación de las moléculas necesarias para el propósito del sensor que será detallado detenidamente en apartados siguientes. Por ello, en este apartado se presentan los resultados de respuesta ofrecidos por el sensor que ha sido fabricado finalmente, tanto en reflexión como en transmisión, que pueden observarse en la figura 4.2.



**Figura 4.2** – Medidas obtenidas por FTIR del sensor fabricado sin funcionalizar. Fuente: Elaboración propia.

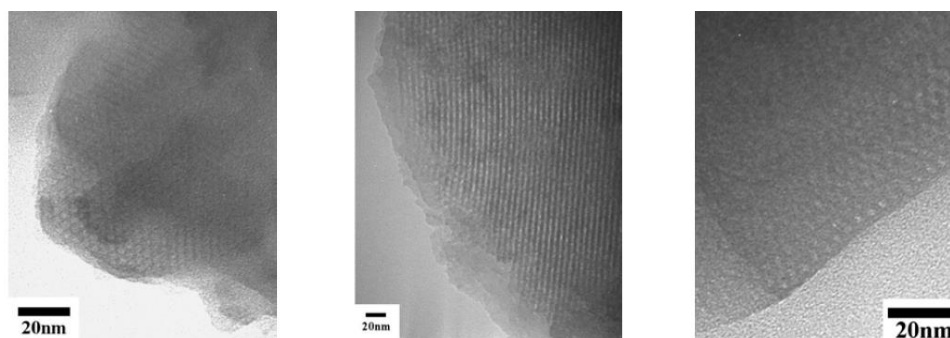


Se puede comprobar que las medidas obtenidas corresponden con las obtenidas en la simulación del apartado “2.2.3.- Resultados”, ya que la zona de reflexión y transmisión de la onda es a la misma frecuencia/longitud. Por tanto, con estos resultados junto con la inspección realizada tras la fabricación, explicada en el “Capítulo 3” se concluye que el dispositivo sensor ha sido correctamente fabricado.

## 4.4.- Funcionalización del Sensor

### 4.4.1.- Recubrimiento con Óxido Poroso

La Sílica se mantiene como uno de los materiales elegidos para aplicaciones de detección biomédica debido a su hidrofilia intrínseca, biocompatibilidad y la posibilidad de una mayor funcionalización. El descubrimiento de la sílica mesoporosa otorgó al final del pasado siglo (donde las fases cristalinas de líquidos liotrópicos han sido utilizadas como platillas para la síntesis de nanomateriales mesoporosos), un amplio abanico de nuevas posibilidades debido a la estructura mesoporosa estable y al enorme aumento de las áreas superficiales que permitan una gran carga del cargamento. Los materiales producidos por el uso de plantillas surfactantes están caracterizados por un sistema regular de poros de tamaño uniforme y áreas superficiales grandes ( $900-1500 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$  en el caso de la Sílica). Así mismo, la forma y el tamaño del soporte (partículas nanométricas o micrométricas, películas finas, estructuras monolíticas, etc.) y el tamaño de poro (micro o mesoporidad) se pueden seleccionar dependiendo de la aplicación final y las características de la molécula cargada. Alternativa y fácilmente producido por un método a mayor escala de películas delgadas de Sílica porosa, puede ser la introducción in situ de diversos grupos funcionales orgánicos durante la síntesis sol-gel de Sílica, dando lugar a matrices de Sílica modificadas orgánicamente, conocidas como ORMOSIL. ORMOSIL destaca en su versatilidad química como una plataforma ideal para la construcción de nanoarquitecturas multimodales. Una gran variedad de funcionalidades de la superficie, es decir, hidroxilo, amino, thiol y grupos carboxilo se consiguen mediante la química de la Sílica. La capacidad de ser sintetizado de forma reproducible y la porosidad altamente sintonizable son otras ventajas que presentan las películas de ORMOSIL sobre las homólogas de Sílica. La presencia de grupos orgánicos imparte un cierto grado de flexibilidad a la matriz rígida de Sílica. Además, una carga superficial controlada se puede introducir en el brazo orgánico de ORMOSILS, haciéndolos óptimos para otras bioconjugaciones con agentes de diagnóstico, orientación o terapéuticos para nanoplataformas teranósticas multimodales. En la figura 4.3 se pueden observar algunas imágenes TEM de sustratos de Sílica mesoporosa preparados por el grupo Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (IST-ID) de Portugal.



**Figura 4.3** - Ejemplos de sustratos ópticos porosos de SiO<sub>2</sub> preparados por el grupo de IST. Fuente: [28].

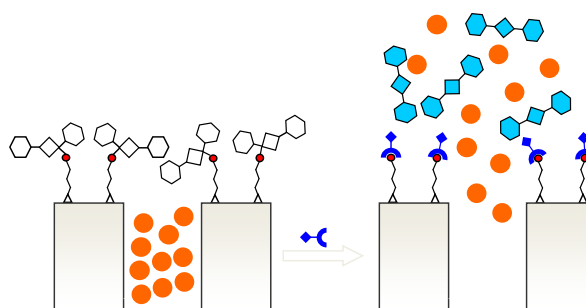
Para la síntesis de la Sílica mesoporosa, dos métodos serán tomados en cuenta. El primero, por plantilla surfactante: ortosilicato de tetrametilo (TMOS), Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TMOS y el surfactante no iónico Brij56<sup>TM</sup> se mezclan mientras son calentados suavemente a una temperatura no superior a 50°C hasta obtener una solución clara y viscosa. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se le añade 7.5 g de metanol. Entonces se añade agua acidificada de pH =2, sobre al cual se observa la hidrólisis exotérmica de TMOS. La mezcla resultante se enfría de nuevo a temperatura ambiente y el primer recubrimiento por inmersión se lleva a cabo. Típicamente, esto sucede tras pasar 5 minutos de la adición del agua acidificada. Las películas de Sílica son procesadas a los 15 minutos de haber añadido el agua acidificada a la mezcla inicial de Brij56<sup>TM</sup>/TMOS/metanol.

El otro método es por adición de ORMOSIL. En la preparación de las películas de Sílica/ORMOSIL, 3mL de mezcla de los precursores de Sílica híbrida inorgánica, con diferentes TEOS (tetraetilo – ortosilicato, Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>) : los relaciones de ORMOSIL, son mezcladas con 6 mL de isopropanol (2-propanol, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH) y 0.48 mL de ácido clorhídrico (HCl 0.01 N), a 70°C, con una agitación continua durante 3 h. Después de esto, Isopropanol (cantidad elegida de acuerdo con el espesor de una sola capa deseada) y 0.5 g de nitrato de aluminio no hidratado (Al(NO<sub>3</sub>) . 9H<sub>2</sub>O) son añadidos y agitados a temperatura ambiente durante 24 h. La síntesis de ORMOSIL no es un equipo específico exigente [28].

#### 4.4.2.- Puertas Moleculares

El Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) ha desarrollado la técnica de puertas moleculares, que puede ser integrada sobre los nanodispositivos, y así controlar el comando de entrega del huésped atrapado.

Las puertas moleculares o supramoleculares pueden ser definidas como un nanoscópico molecular, dispositivos moleculares o supramoleculares, unidos a ciertos soportes porosos, en los cuáles el transporte de masa puede ser provocado por un estímulo externo que puede controlar el estado de la puerta (abierta o cerrada) a voluntad (véase figura 4.4). En estos nanodispositivos, la superficie exterior del soporte poroso es funcionalizada con moléculas adecuadas. Tras un estímulo externo, la puerta se abre permitiendo la liberación de la carga previamente atrapada. En los últimos años, el desarrollo de este tipo de sistemas nanoscópicos basados en puertas ha sido un campo de investigación activo y fértil. El UPVLC-IDM (Centro de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico) ha obtenido una gran experiencia en el desarrollo de este tipo de materiales [29-31].

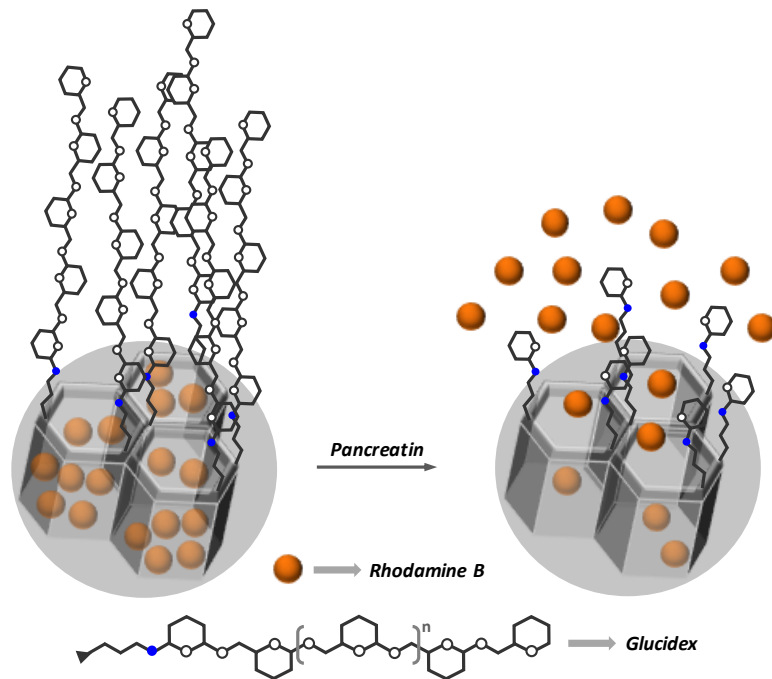


**Figura 4.4** – Representación gráfica de puerta molecular. Fuente: [29].

#### 4.4.3.- Procedimiento Práctico

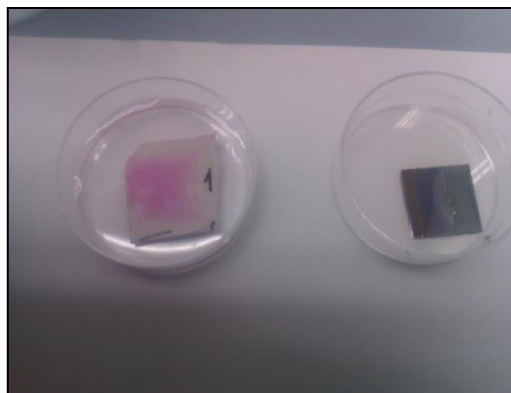
En este caso el chip que hemos funcionalizado consiste en un substrato de silicio u óxido con estructuras plasmónicas que se recubre con óxido poroso. Los poros se rellenan con un colorante (Rodamina B) y se cierran con una puerta molecular, como se aprecia en la figura 4.5.





**Figura 4.5** – Estructura de óxido poroso cerrada mediante puerta molecular. Fuente: [30].

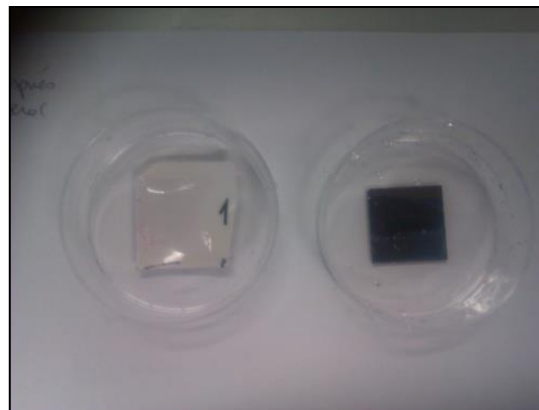
Las siguientes figuras (véase figura 4.6) muestran el chip funcionalizado con las puertas y con el colorante. Como se puede observar en las figuras, éstas han adquirido un color rosado debido a la presencia del colorante en ellas. Se observa el sólido preparado (en el momento de la fotografía aún estaba mojado). Tras el secado de las mismas las podemos observar en la figura 4.7. Y ya finalmente, se puede observar que tras la liberación (ver figura 4.8), la muestra ha cambiado de color.



**Figura 4.6** – Muestras húmedas del sensor funcionalizado. Fuente: IDM.



**Figura 4.7** – Muestras secas del sensor funcionalizado. Fuente: IDM.



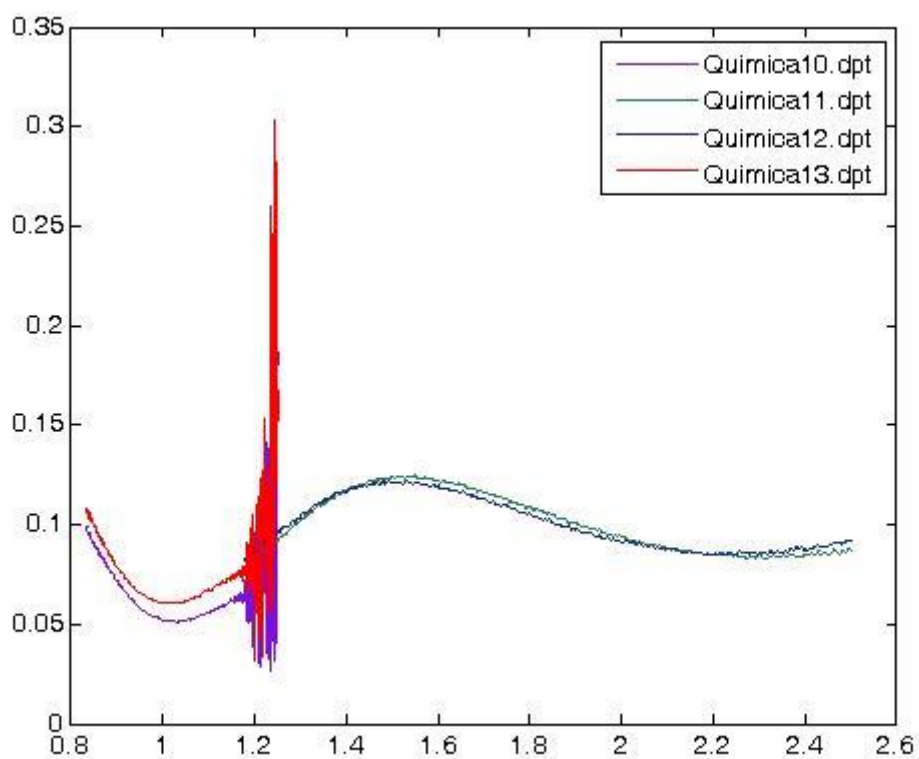
**Figura 4.8** – Muestras del sensor funcionalizado tras la liberación. Fuente: IDM.

El procedimiento de ensayo que se lleva a cabo es el siguiente: Se añaden 10 mL de agua a pH 7.5, registrando la absorbancia cada cierto tiempo. A los 90', se añade una disolución de pancreatina, teniendo una concentración final de 1 mg/mL de enzima. Observando las figuras 4.6 a 4.8 se observa el cambio de color de la muestra, lo que supone la apertura de las puertas moleculares y la liberación del colorante. Esto valida el funcionamiento del sensor.

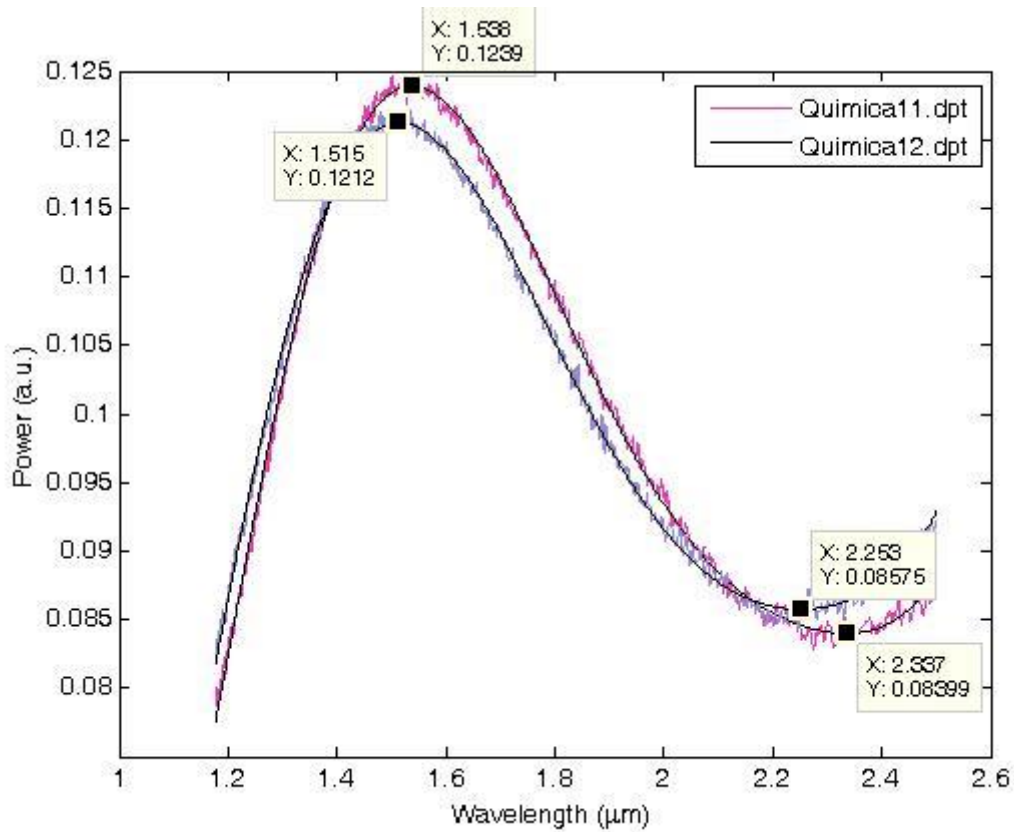
#### 4.5.- Medidas del Sensor Funcionalizado

Para la medición del sensor ya funcionalizado, se utilizan los mismos equipos y pasos nombrados en apartados anteriores para la medición del sensor no funcionalizado, es decir, se llevaron a cabo medidas con FTIR de la reflexión a través de la estructura plasmónica con el óxido poroso funcionalizado encima.

Las mediciones se realizaron para el caso de los poros rellenos (puertas moleculares cerradas) y tras la liberación del colorante (ver figuras 4.9 y 4.10).



**Figura 4.9** – Respuesta de liberación de Rodamina B tras la conexión de Glucidex y Pancreatina. Fuente: Elaboración propia.



**Figura 4.10** – Respuesta de liberación de Rodamina B tras la conexión de Glucidex y Pancreatina (ampliada). Fuente: Elaboración propia.

Se observa una variación de la resonancia debida al cambio de índice del material poroso que puede relacionarse con la concentración de colorante liberada. El siguiente paso es relacionar ese cambio con concentraciones concretas para ver la sensibilidad del dispositivo. Las medidas llevadas a cabo son para el estado inicial y final tras la liberación total. En posteriores trabajos se estudiará el comportamiento dinámico en función de la concentración. Por limitaciones temporales, esta caracterización no ha podido llevarse a cabo durante la realización del presente trabajo.



# Capítulo 5

## Presupuesto

---

En relación al coste final de producción del dispositivo de análisis, lo que es un factor clave para la consideración de su futura explotación, se realiza una estimación global de esta etapa. Para el cálculo del coste del dispositivo de análisis, se procede al cálculo de cada parte del sistema que lo integra:

- El material poroso equipado con la estructuras plasmónica y la etapa microfluídica: Dado que la fabricación del sustrato de sílica porosa consiste básicamente en el uso de una plantilla surfactante y la adición de ORMOSIL mientras que el silicio poroso se fabrica por electrolisis. La producción de estos sustratos es extremadamente simple, rápido y de bajo coste, haciendo de éstos perfectos para la producción en masa. Por otra parte, la fabricación plasmónica y microfluídica está basada en los procesos compatibles CMOS llevados a cabo en una sala limpia con un equipo de producción en masa. Además, las estructuras plasmónicas están limitadas a  $200 \times 200 \mu\text{m}^2$  de área por chip. Una primera evaluación de los costes de fabricación ofrece un coste de ejecución de solo 338 € si se utilizan sustratos de 6" (una oblea completa). Sin embargo, haciendo una estimación del área de  $1.2 \times 1.2 \text{ cm}^2$  por chip, 173 chips por oblea pueden obtenerse, lo que lleva a un precio final por chip de 1.95 €.
- Proceso de funcionalización: El coste de la biofuncionalización de un sustrato de 6" se estima por debajo de 250 € (teniendo en cuenta los productos químicos y la detección de las sondas de captura), por lo que resulta aproximadamente a 1.45€ / chip.
- Integración y envasado del chip: El envasado del chip consiste básicamente en proporcionar a las muestras del dispositivo una carcasa robusta y simple para una carga sencilla en el dispositivo de lectura. Por lo tanto, no se necesitan complejos procesos de alineación y manipulación para empaquetar el chip. Este coste es difícil de estimar, pero puede estar por debajo de 0.36 € por pieza en altos volúmenes en una línea automatizada.

Tomando finalmente todas estas estimaciones de costes en cuenta, el coste de producción de un chip funcionalizado estaría en torno a los 4 €, lo que es un precio perfectamente adecuado para su despliegue como prueba de análisis precoz en el mercado sanitario.



DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NANOSENSORES  
FOTÓNICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA



En la tabla 5.1 se muestran los cálculos nombrados en la descripción presupuestaria anterior. En este presupuesto no se han tenido en cuenta los gastos propios de la mano de obra, ni de tutores ni del alumno, por considerarse irrelevantes en la consecución del proyecto.

Proceso	Nº			Total/oblea	Total/chip
	Oblea completa	chips/oblea	Chip		
Fabricación	338 €	173	1,95 €	650,00 €	3,76 €
Funcionalización	250 €	173	1,45 €		
Integración y envasado	62 €	173	0,36 €		

**Tabla 5.1** – Tabla detallada de precios presupuestarios del proyecto. Fuente: Elaboración propia.



# Capítulo 6

## Conclusiones

---

Gracias al gran avance que se ha dado en el mundo de la nanotecnología, se ha logrado el desarrollo de nanosensores con una capacidad de detección mucho más rápida y precisa, que además se han ampliado a multitud de sectores con distintas funciones en cada uno de ellos. Esto ha llevado a la consecución de nanosensores cada vez más específicos, con una sensibilidad más alta, y con una respuesta rápida y en tiempo real.

En este campo, entran en juego los sensores fotónicos, ya que permiten multitud de técnicas de innovación que logran adaptarse a todos los deseos que demandan los distintos sectores. Dentro de los sensores fotónicos, los que funcionan por resonancia plasmónica superficial, en concreto por plasmones localizados (LSPR), y no por onda guiada (SPR), son los que hasta el momento, mayor sensibilidad y rapidez de respuesta ofrecen. Por ello, ha sido el modelo de nanosensor utilizado en este proyecto en el que se persigue una detección fácil, rápida y precoz de una enfermedad como la Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE), que afecta y, desgraciadamente seguirá afectando, a millones de personas en todo el mundo.

Para la fabricación del dispositivo, previamente se ha realizado un estudio de diseño y simulación de las posibles combinaciones del prototipo, en el cual, se han introducido unos parámetros cuyos valores se han variado para conocer dentro del dispositivo, qué características físicas del diseño del nanosensor ofrecía mejor respuesta final de sensado. Además, se ha descrito como línea futura el diseño y la simulación de un sensor basado en nanoanillos. Este estudio se ha llevado a cabo mediante el software CST STUDIO SUITE, con el cual también se han interpretado estos resultados obtenidos, adjuntándolos en distintas gráficas para observar los resultados de estas combinaciones, con una mayor claridad. Este proceso se realizó para los dos diseños, sin embargo, la alteración de los valores de los parámetros únicamente se llevó a cabo para el diseño basado en nanodiscos. En base a los resultados se eligió aquella combinación que mejores características de sensado ofrecía, para seguidamente fabricarlo. Resultó que el diseño basado en nanodiscos, en concreto, el que disponía de las medidas de  $a=400$  y  $rCr=100$  y  $hAu=20$  nm, además de las características básicas no modificadas, era el que mejor respuesta ofrecía.

Una vez fue elegido el mejor prototipo, se pasó el diseño al software propio del Raith de la sala limpia, con el que más tarde se realizó la exposición de la resina previamente creada sobre la oblea de silicio cortada y apoyada en la oblea completa de 6". Tras esta exposición con el Raith, la muestra fue revelada para más tarde, llevar a cabo la deposición de los motivos metálicos mediante evaporación de Cromo y seguidamente de Oro. A continuación, se realizó el último paso del proceso denominado "*lift-off*" para eliminar la resina sobrante y dejar al descubierto únicamente los motivos con las capas metálicas expuestas.



Tras la fabricación del dispositivo, se realizaron las diferentes medidas del sensor sin funcionalizar, con el objetivo de obtener la capacidad de funcionamiento base que éste ofrecía, para en adelante comprobar los resultados con los ofrecidos por el sensor funcionalizado. Además, se comprobó que el resultado de las mediciones del sensor sin funcionalizar coincidía con las mediciones simuladas previamente con el software CST. Se explicó detalladamente el funcionamiento del dispositivo FTIR utilizado para la realización de estas mediciones, para más tarde explicar el procedimiento llevado a cabo para la funcionalización del sensor creado. En esta funcionalización se creó primeramente una capa de Óxido poroso sobre la capa creada de oro en el proceso de fabricación, en la que se introdujo Rodamina B (un colorante) en los poros, y se creó una puerta que cerrase estos poros. Externamente, estas puertas llevaban ligadas Glucidex, que funcionaba a modo de llave para la apertura de las puertas moleculares. De esta manera, si el Glucidex se encontraba externamente con Pancreatina, reaccionaba y la puerta molecular se abriría dejando escapar la Rodamina B y produciendo un cambio de coloración en la muestra, indicando la presencia de Pancreatina en sangre y por tanto, de presencia o no, de insuficiencia pancreática exocrina en el paciente (IPE).

El presupuesto realizado en este trabajo aporta un resultado muy favorable referido a una posible distribución y comercialización debido al precio mínimo de costo por chip, de unos 4 € aproximadamente, tiene altas posibilidades de introducirse en el mercado sanitario con éxito. De esta manera, los costos derivados de las pruebas de IPE que actualmente se realizan en hospitales y laboratorios externos, podrían verse altamente reducidos. Además, la rapidez, sencillez y facilidad de observación de resultados suponen una ganancia altamente positiva para este tipo de sensores. El paciente ya no deberá realizarse una analítica un día determinado, para luego días más tarde presentarla al doctor responsable de ese caso para la interpretación de los resultados. Sino que podría acudir directamente a la consulta, donde con un leve pinchazo para obtener una gota de sangre, el sensor podría detectar si el paciente presenta un positivo o no en IPE.

Millones de personas que actualmente son propensas a padecer IPE, así como adultos o niños que presenten pequeños síntomas de la enfermedad pueden verse altamente beneficiados de la inclusión en el mercado de este nanosensor fotónico con capacidad para una detección precoz de la IPE de una manera directa y rápida. Esto supondría un increíble avance dentro de la tecnología sanitaria que se ofrece hoy en día, además de un enorme ayuda social y económica a la comunidad.





# Capítulo 7

## Referencias Bibliográficas

---

- [1] B. J. Luff, R. D. Harris, J. S. Wilkinson, R. Wilson, and D. J. Schiffrin, “Integrated-optical directional coupler biosensor,” *Opt. Lett.* 21(8), 618–620 (1996).
- [2] Th. Schubert, N. Haase, H. Kück, and R. Gottfried-Gottfried, “Refractive-index measurements using an integrated Mach-Zehnder interferometer,” *Sens. Actuators A Phys.* 60(1-3), 108–112 (1997).
- [3] Turner, A.P. (2000). Biosensors – sense and sensitivity. *Science* 290, 1315–1317
- [4] James P. Chambers<sup>1</sup>, Bernard P. Arulanandam, Leann L. Matta, Alex Weis, and James J. Valdes. Biosensor Recognition Elements. *Curr. Issues Mol. Biol.* 10: 1–12. (USA).2008; 10(1-2).
- [5] Weiss, S., 1999. Fluorescence spectroscopy of single molecules. *Science* 283, 1676–1683.
- [6] Ramírez Frómata, Nardo, Biosensores: Un Acercamiento a La Resonancia del Plasmon Superficial. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas [en línea]* 2005, 36.
- [7] A.B. González-Guerrero, S. Dante, Daphné Duval, J. Osmond, Laura M. Lechuga, “Advanced photonic biosensors for point-of-care diagnostics,” Elsevier (2011).
- [8] T. E. Murphy, et al.: “Fabrication and characterization of narrow-band Bragg-reflection filters in silicon-on-insulator ridge waveguides”, *J. Lightwave Technol.*, Vol. 19, No. 12, pp. 1938-1942, 2001
- [9] Sergey V. Gaponenko, National Academy of Sciences of Belarus, “Introduction to Nanophotonics”, April 2010
- [10] Roger Chen, Kar Wei Ng, Wai Son Ko, Devang Parekh, Fanglu Lu, Thai-Truong D. Tran, “Nanophotonic integrated circuits from nanoresonators grown on silicon”, *Nature*, Jul 7, 2014.
- [11] Homola J. Present and future of surface plasmon resonance biosensors. *Anal. Bioanal. Chem.* 377, 528–539 (2003).
- [12] J. Zhao, X. Zhang, C. R. Yonzon, A. J. Haes, and R. P. Van Duyne, *Nanomedicine* 1, 219 (2006)
- [13] K.-S. Lee and M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B* 110, 19220 (2006).



- [14] D.R. Shankaran, K. Matsumoto, K. Toko, and N. Miura, *Sens. Actuators B* 114, 71 (2006).
- [15] Cosnier, *Biosens. Bioelectron.* 14, 443 (1999).
- [16] J.W. Lee, S. J. Sim, S. M. Cho, and J. Lee, *Biosens. Bioelectron.* 20, 1422 (2005).
- [17] K. Kato, C. M. Dooling, K. Shinbo, T. H. Richardson, F. Kaneko, R. Tregonning, M. O. Vysotsky, and C. A. Hunter, *Colloids Surf., A* 198–200, 811 (2002).
- [18] Toouli J et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations, *MJA* 2010; 193(8): 461-467 (2010)
- [19] Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *HPB* 2009; 11(Suppl.3): 11-15.
- [20] Manual de Seguridad en Sala Blanca – Instituto NTC - <https://www.ntc.upv.es/documentos/Manual%20de%20Seguridad%20en%20Sala%20Blanca.pdf>
- [21] Software CST STUDIO SUITE - <https://www.cst.com/Products/CSTS2>
- [22] P.J. Rodríguez-Cantó, M. Martínez-Marco, F. J. Rodríguez-Fortuño, B. Tomás-Navarro, R. Ortuño, S. Peransí-Llopis, and A. Martínez, "Demonstration of near infrared gas sensing using gold nanodisks on functionalized silicon," *Opt. Express* 19, 7664-7672 (2011)
- [23] Drude model - [http://www.physics.iisc.ernet.in/~aveek\\_bid/PH208/Lecture%201%20Drude%20model.pdf](http://www.physics.iisc.ernet.in/~aveek_bid/PH208/Lecture%201%20Drude%20model.pdf)
- [24] C. Tsai, S. Lu, J. Lin, and P. Lee, "High sensitivity plasmonic index sensor using slab-like gold nanoring array," in *CLEO:2011 - Laser Applications to Photonic Applications*, OSA Technical Digest (CD) (Optical Society of America, 2011), paper JTU166.
- [25] Teoría FTIR - <http://www.gatewayanalytical.com/blog/featured-instruments/fourier-transform-infrared-spectroscopy-ftir/>
- [26] Imagen FTIR - [http://chemnetwork.dda-usa.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/05/tensor27-hyp.jpg\\_thumb11.jpg](http://chemnetwork.dda-usa.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/05/tensor27-hyp.jpg_thumb11.jpg)
- [27] Teoría FTIR, Bruker - <https://www.bruker.com/es/products/infrared-near-infrared-and-raman-spectroscopy.html>
- [28] Recubrimiento de óxido poroso - [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-010-0157-1\\_16](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-010-0157-1_16)



- [29] Climent, E., Marcos, M., Martínez-Máñez, R., Sancenón, F., Soto, J., Rurack, K. and Amorós, P. (2009), The Determination of Methylmercury in Real Samples Using Organically Capped Mesoporous Inorganic Materials Capable of Signal Amplification. *Angewandte Chemie*, 121: 8671–8674. doi: 10.1002/ange.200904243.
- [30] Climent, E.; Martínez-Máñez, R.; Maquieira, A.; Sancenón, F.; Marcos, M. D.; Brun, E.; Soto, J.; Amorós, P. Antibody-capped mesoporous nanoscopic materials: design of a probe for the selective chromo-fluorogenic detection of finasteride, *Chem. Open* 2012, 1, 251-259.
- [31] Coll, C.; Bernardos, A.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. (2013). Gated silica mesoporous supports for controlled release and signaling applications. *Acc. Chem. Res.*