



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102520160 A

(43) 申请公布日 2012.06.27

(21) 申请号 201110394854.9

(22) 申请日 2011.12.02

(71) 申请人 苏州生物医学工程技术研究所
地址 215000 江苏省苏州市高新区科灵路
88 号

(72) 发明人 周连群 吴一辉

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限
公司 32200

代理人 曹毅

(51) Int. Cl.

G01N 33/551 (2006.01)

G01N 33/531 (2006.01)

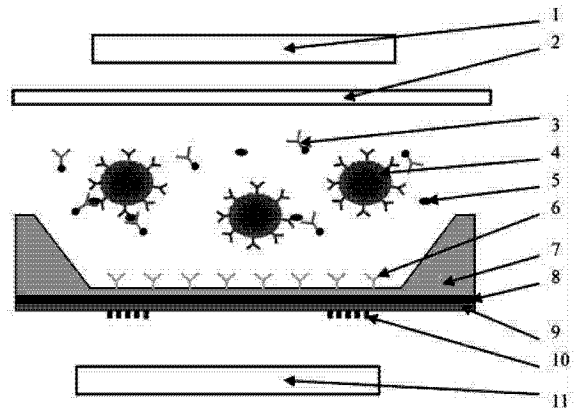
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

Lamb 波免疫传感器及其器件的制作方法

(57) 摘要

本发明公开了一种可以实现免疫反应的阵列化、高通量、大样本、快速测量的 Lamb 波免疫传感器,其包括一上磁铁和一下磁铁,上磁铁与下磁铁之间设置有一 Lamb 波传感器,Lamb 波传感器上方胶合有一管道压盖;Lamb 波传感器包括一设置有多样品池的硅薄膜结构,硅薄膜结构下方为一导电地层,导电地层下方为一压电材料层,压电材料层上设置由一层 IDT 电极层,IDT 电极层包括若干插齿电极和若干焊点端口,所述的若干插齿电极上分别设置有一对电极端口,样品池内培养有标记抗体、免疫微磁珠和捕获抗体;管道压盖与所述 Lamb 波传感器贴合的管道表面上开置有一样品池通道,样品池通道的两端分别开设有一通孔。



1. 一种 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:包括一上磁铁(1)和一下磁铁(11),所述上磁铁(1)与下磁铁(11)之间设置有一 Lamb 波传感器(12),所述 Lamb 波传感器(12)上方胶合有一管道压盖(2);所述 Lamb 波传感器(12)包括一设置有多个样品池(701)的硅薄膜结构(7),所述硅薄膜结构(7)下方为一导电地层(8),所述导电地层(8)下方为一压电材料层(9),所述压电材料层(9)上设置由一层 IDT 电极层,所述 IDT 电极层包括若干插齿电极(10)和若干焊点端口(13),所述的若干插齿电极(10)上分别设置有一对电极端口(14),所述样品池(701)内培养有标记抗体(3)、免疫微磁珠(4)和捕获抗体(6);所述管道压盖(2)与所述 Lamb 波传感器(12)贴合的管道表面(17)上开置有一样品池通道(18),所述样品池通道(18)的两端分别开设有一通孔(19)。

2. 根据权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:所述硅薄膜结构(7)的薄膜处的厚度为 $0.1\ \mu\text{m}$ – $100\ \mu\text{m}$ 之间。

3. 根据权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:所述电极端口(14)和焊点端口(13)之间通过金丝球焊接连接。

4. 根据权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:所述插齿电极(10)凸出所述压电材料层(9)的高度为 20nm – 200nm 。

5. 根据权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:所述样品池通道(18)的表面与管道表面(17)之间的距离为 $1\ \mu\text{m}$ – $10\ \mu\text{m}$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器,其特征在于:所述通孔(19)的孔直径为 $0.2\ \mu\text{m}$ – $10\ \mu\text{m}$ 。

7. 一种制作如权利要求 1 所述的 Lamb 波免疫传感器的 Lamb 波器件的方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤 1) 准备硅片:取一 3 英寸、 $380\ \mu\text{m}$ 厚、双面氧化、表面厚度变化小于 $3\ \mu\text{m}$ 的 P 型(100) 硅片;

步骤 2) 甩光刻胶:硅片首先用丙酮和酒精的混合液清洗,后用去离子水浸泡 5 分钟,之后烘干,然后在硅片的双面甩粘结剂和光刻胶;

步骤 3) 光刻和显影:利用光刻机对硅片进行曝光,在硅片表面生成模板的图形,之后,放入显影液中腐蚀,在光刻胶层生成所需图形;

步骤 4) 腐蚀二氧化硅:把硅片放入氢氟酸溶液中,腐蚀二氧化硅层,使光刻胶层表面图形转移到二氧化硅层;

步骤 5) 腐蚀硅:把硅片放入氢氧化钾溶液中,各向异性腐蚀硅生成薄膜,得到硅薄膜结构(7);

步骤 6) 去除光刻:把硅片放入丙酮中,把光刻胶去除;

步骤 7) 去除二氧化硅:把硅片放入氢氟酸溶液中,去除所有二氧化硅层;

步骤 8) 溅射金属钛/钼:通过使用溅射仪,在硅薄膜结构(7)的背面上溅射钛/钼,生成一层导电地层(8);

步骤 9) 溅射氮化铝:在层导电地层(8)上反应溅射一层氮化铝,生成一层压电材料层(9);

步骤 10) 溅射电极层:在压电材料层(9)上溅射铝、铬或金,生成电极层;

步骤 11) 甩光刻胶:在电极层上,甩一层光刻胶;

- 步骤 12) 曝光和显影 :在光刻胶层上形成 IDT 图形 ;
- 步骤 13) 腐蚀电极层 :通过腐蚀电极层,形成 IDT 电极 ;
- 步骤 14) 去光刻胶 :把光刻胶去除,清洗并烘干。

8. 根据权利要求 7 所述的 Lamb 波器件的方法,其特征在于,在步骤 9 之前还包括以下处理步骤:为了使器件的导电地层(8)中用于电路连接处暴露出来,使用另外一硅片放置在所述硅薄膜结构(7)上用于保护电路连接处。

Lamb 波免疫传感器及其器件的制作方法

技术领域

[0001] 本发明属于微机电系统(MEMS)和生物免疫传感器交叉领域,具体的说,涉及 Lamb 波和微磁珠相融合方法,及其 Lamb 波器件的制作方法以及该 Lamb 波器件的应用。

[0002]

背景技术

[0003] 近年来,基于微机电系统(MEMS)技术的阵列免疫传感器是当今高新技术发展前沿之一,将传感器技术的高灵敏度和免疫反应的特异性融合起来,把抗原-抗体反应过程中产生的信号,经过换能器转变成电信号,从而对抗原或抗体进行定量检测。

[0004] 生物传感器对生物物质敏感并将其浓度转换为电信号进行检测的仪器,已逐渐应用于临床医学食品、工业和环境检测等领域。免疫传感器作为生物传感器最重要的一类,是利用抗原(抗体)对抗体(抗原)的识别功能而研制成的生物传感器,以其鉴定物质的高度特异性、敏感性和稳定性受到青睐,它的问世使传统的免疫分析发生了很大的变化。

[0005] 然而常规的免疫生物传感器,例如表面等离子共振免疫传感器、石英谐振型传感器,仅实现单次测量,很难实现传感器的阵列化、高通量、大样本的快速的分子水平测量。

[0006]

发明内容

[0007] 为克服现有技术中的不足,本发明的目的在于提供一种可以实现免疫反应的阵列化、高通量、大样本、快速测量的 Lamb 波免疫传感器。

[0008] 本发明的另一个目的在于提供一种的 Lamb 波免疫传感器的 Lamb 波器件的制作方法。

[0009] 本发明的再一个目的在于提供一种 Lamb 波免疫传感器的检测方法。

[0010] 为实现上述技术目的,达到上述技术效果,本发明采用了以下技术方案:

一种 Lamb 波免疫传感器,其包括一上磁铁和一下磁铁,所述上磁铁与下磁铁之间设置有一 Lamb 波传感器,所述 Lamb 波传感器上方胶合有一管道压盖;所述 Lamb 波传感器包括一设置有多个样品池的硅薄膜结构,所述硅薄膜结构下方为一导电地层,所述导电地层下方为一压电材料层,所述压电材料层上设置由一层 IDT 电极层,所述 IDT 电极层包括若干插齿电极和若干焊点端口,所述的若干插齿电极上分别设置有一对电极端口,所述样品池内培养有标记抗体、免疫微磁珠和捕获抗体;所述管道压盖与所述 Lamb 波传感器贴合的管道表面上开置有一样品池通道,所述样品池通道的两端分别开设有一通孔。

[0011] 一种 Lamb 波器件的制作方法,其包括以下步骤:

步骤 1) 准备硅片:取一 3 英寸、380 μm 厚、双面氧化、表面厚度变化小于 3 μm 的 P 型(100) 硅片;

步骤 2) 甩光刻胶:硅片首先用丙酮和酒精的混合液清洗,后用去离子水浸泡 5 分钟,之后烘干,然后在硅片的双面甩粘结剂和光刻胶;

步骤 3) 光刻和显影 : 利用光刻机对硅片进行曝光, 在硅片表面生成模板的图形, 之后, 放入显影液中腐蚀, 在光刻胶层生成所需图形 ;

步骤 4) 腐蚀二氧化硅 : 把硅片放入氢氟酸溶液中, 腐蚀二氧化硅层, 使光刻胶层表面图形转移到二氧化硅层 ;

步骤 5) 腐蚀硅 : 把硅片放入氢氧化钾溶液中, 各向异性腐蚀硅生成薄膜, 得到硅薄膜结构 ;

步骤 6) 去除光刻 : 把硅片放入丙酮中, 把光刻胶去除 ;

步骤 7) 去除二氧化硅 : 把硅片放入氢氟酸溶液中, 去除所有二氧化硅层 ;

步骤 8) 溅射金属钛 / 钼 : 通过使用溅射仪, 在硅薄膜结构的背面上溅射钛 / 钼, 生成一层导电地层 ;

步骤 9) 溅射氮化铝 : 在层导电地层上反应溅射一层氮化铝, 生成一层压电材料层 ;

步骤 10) 溅射电极层 : 在压电材料层上溅射铝、铬或金, 生成电极层 ;

步骤 11) 甩光刻胶 : 在电极上, 甩一层光刻胶 ;

步骤 12) 曝光和显影 : 在光刻胶层上形成 IDT 图形 ;

步骤 13) 腐蚀电极层 : 通过腐蚀电极层, 形成 IDT 电极 ;

步骤 14) 去光刻胶 : 把光刻胶去除, 清洗并烘干。

[0012] 一种检测癌胚抗原的方法, 其包括以下步骤 :

步骤 1) 将待分析物与免疫微磁珠混合, 注入 Lamb 波器件的样品池中共同孵育, 免疫微磁珠表面包被有一定癌胚抗原抗体 ;

步骤 2) 开启 Lamb 波免疫传感器下方磁场, 使免疫磁球吸附至 Lamb 波器件表面, 并与 Lamb 波器件表面的捕获抗体共同组成“免疫磁球 - 待分析物 - 抗体”三元复合物 ;

步骤 3) 开启 Lamb 波免疫传感器上方磁场, 使未形成“免疫磁球 - 待分析物 - 抗体”三元复合物的免疫微磁珠吸附至 Lamb 波器件上方 ;

步骤 4) 从通孔中加入洗涤液, 除去未结合的免疫微磁珠, 同时通过 Lamb 波免疫传感器同步测量癌胚抗原浓度 ;

步骤 5) 加入再生液冲洗 Lamb 波器件表面, 破坏“免疫磁球 - 待分析物 - 抗体”三元复合物形式, 开启 Lamb 波免疫传感器上方磁场, 使免疫微磁珠脱离 Lamb 波器件表面, 并被洗涤除去, 达到 Lamb 波免疫传感器的再生。

[0013] 与现有技术相比, 本发明具有以下有益效果 :

1、本发明提出的基于 MEMS 的 Lamb 波免疫传感器制作方法, 易于和集成电路结合, 易于实现器件的阵列化, 实现多通道检测 ; 在本发明中采用硅片作为基底, 进行 MEMS 工艺操作, 可以在一个器件上制作出一维或者二维传感器, 通过金丝球焊接或者倒装焊的方式, 把传感器和电子控制系统相连, 解决了传统光学传感器不能阵列化的问题。

[0014] 2、利用本发明中 MEMS 工艺制作薄膜, 其厚度可以从 0.1 微米到 100 微米之间任意选择, 完全满足传感器灵敏度对薄膜的厚度要求。

[0015] 3、本发明利用 MEMS 工艺制作的 Lamb 波免疫传感器, 更适合批量化生产 ; 由于本发明提出的免疫磁珠和 Lamb 波传感器相融合的方法, 免疫磁珠的快速富集和 Lamb 波高灵敏度融为一体, 集两者的诸多优点于一身, 不仅减少了分析时间、提高了灵敏度和测试精度, 也使得测定过程变得简单, 易于实现自动化。

[0016] 4、本发明的基于 MEMS 的 Lamb 波免疫传感器的免疫磁珠载体特异性好,固液经磁力作用能较容易分离,洗脱条件较环保无害。

[0017] 5、本发明的基于 MEMS 的 Lamb 波免疫传感器对于低于检测限的样品经过免疫磁珠富集浓缩后检测,从而间接改变检测极限,提高检测的灵敏度,避免漏检。

[0018] 6、本发明的基于 MEMS 的 Lamb 波免疫传感器,融合免疫磁珠分析方法,可以实现免疫反应的阵列化、高通量、大样本、快速测量的目的。与传统的免疫学分析检测技术相对比,如酶免疫测定法,具有高灵敏度、高特异性、操作简单、分析速度快、价格低廉等优势,且易于实现自动化操作,将在临床诊断、医疗保健、环境监测、食品安全等领域得到广泛应用。

[0019] 上述说明仅是本发明技术方案的概述,为了能够更清楚了解本发明的技术手段,并可依照说明书的内容予以实施,以下以本发明的较佳实施例并配合附图详细说明如后。

[0020]

附图说明

[0021] 此处所说明的附图用来提供对本发明的进一步理解,构成本申请的一部分,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。在附图中:

图 1 为本发明的 Lamb 波免疫传感器的原理图。

[0022] 图 2 为本发明的 Lamb 波免疫传感器的结构示意图。

[0023] 图 3 为本发明的 Lamb 波器件的俯视图。

[0024] 图 4 为本发明的 Lamb 波器件的仰视图。

[0025] 图 5 为本发明的管道压盖的立体图。

[0026]

具体实施方式

[0027] 下面将参考附图并结合实施例,来详细说明本发明。

[0028] 实施例 1:

参见图 1、图 2 所示,一种 Lamb 波免疫传感器,其包括一上磁铁 1 和一下磁铁 11,所述上磁铁 1 与下磁铁 11 之间设置有一 Lamb 波传感器 12,所述 Lamb 波传感器 12 上方胶合有一管道压盖 2;进一步的,结合图 3 所示,所述 Lamb 波传感器 12 包括一设置有多个样品池 701 的硅薄膜结构 7,所述硅薄膜结构 7 下方为一导电地层 8,所述导电地层 8 下方为一压电材料层 9,所述压电材料层 9 上设置由一层 IDT 电极层,进一步的,结合图 4 所示,所述 IDT 电极层包括若干插齿电极 10 和若干焊点端口 13,所述的若干插齿电极 10 上分别设置有一对电极端口 14,所述样品池 701 内培养有标记抗体 3、免疫微磁珠 4 和捕获抗体 6;进一步的,结合图 5 所示,所述管道压盖 2 与所述 Lamb 波传感器 12 贴合的管道表面 17 上开置有一样品池通道 18,所述样品池通道 18 的两端分别开设有一通孔 19。

[0029] 优选的,所述硅薄膜结构 7 的薄膜处的厚度为 $0.1\mu\text{m}$ – $100\mu\text{m}$ 之间。

[0030] 优选的,所述电极端口 14 和焊点端口 13 之间通过金丝球焊接连接。

[0031] 优选的,所述插齿电极 10 凸出所述压电材料层 9 的高度为 20nm – 200nm 。

[0032] 优选的,所述样品池通道 18 的表面与管道表面 17 之间的距离为 $1\mu\text{m}$ – $10\mu\text{m}$ 。

[0033] 优选的,所述通孔 19 的孔直径为 $0.2\mu\text{m}$ – $10\mu\text{m}$ 。

[0034] 实施例 2 :

参见图 1 所示,一种 Lamb 波器件的制作方法,其包括以下步骤:

步骤 1) 准备硅片:取一 3 英寸、380 μm 厚、双面氧化、表面厚度变化小于 3 μm 的 P 型 (100) 硅片;

步骤 2) 甩光刻胶:硅片首先用丙酮和酒精的混合液清洗,后用去离子水浸泡 5 分钟,之后烘干,然后在硅片的双面甩粘结剂和光刻胶;

步骤 3) 光刻和显影:利用光刻机对硅片进行曝光,在硅片表面生成模板的图形,之后,放入显影液中腐蚀,在光刻胶层生成所需图形;

步骤 4) 腐蚀二氧化硅:把硅片放入氢氟酸溶液中,腐蚀二氧化硅层,使光刻胶层表面图形转移到二氧化硅层;

步骤 5) 腐蚀硅:把硅片放入氢氧化钾溶液中,各向异性腐蚀硅生成薄膜,得到硅薄膜结构 7;

步骤 6) 去除光刻:把硅片放入丙酮中,把光刻胶去除;

步骤 7) 去除二氧化硅:把硅片放入氢氟酸溶液中,去除所有二氧化硅层;

步骤 8) 溅射金属钛/钼:通过使用溅射仪,在硅薄膜结构 7 的背面上溅射钛/钼,生成一层导电地层 8;

步骤 9) 溅射氮化铝:在层导电地层 8 上反应溅射一层氮化铝,生成一层压电材料层 9;

步骤 10) 溅射电极层:在压电材料层 9 上溅射铝、铬或金,生成电极层;

步骤 11) 甩光刻胶:在电极层上,甩一层光刻胶;

步骤 12) 曝光和显影:在光刻胶层上形成 IDT 图形;

步骤 13) 腐蚀电极层:通过腐蚀电极层,形成 IDT 电极;

步骤 14) 去光刻胶:把光刻胶去除,清洗并烘干。

[0035] 进一步的,在步骤 9 之前还包括以下处理步骤:为了使器件的导电地层 8 中用于电路连接处暴露出来,使用另外一硅片放置在所述硅薄膜结构 7 上用于保护电路连接处。

[0036] 实施例 3 :

参见图 1 所示,一种检测癌胚抗原的方法,其包括以下步骤:

步骤 1) 将待分析物 5 与免疫微磁珠 4 混合,注入 Lamb 波器件 12 的样品池 701 中共同孵育,免疫微磁珠 4 表面包被有一定癌胚抗原抗体;

步骤 2) 开启 Lamb 波免疫传感器下方磁场,使免疫磁球吸附至 Lamb 波器件 12 表面,并与 Lamb 波器件 12 表面的捕获抗体 6 共同组成“免疫磁球-待分析物-抗体”三元复合物;

步骤 3) 开启 Lamb 波免疫传感器上方磁场,使未形成“免疫磁球-待分析物-抗体”三元复合物的免疫微磁珠 4 吸附至 Lamb 波器件 12 上方;

步骤 4) 从通孔 19 中加入洗涤液,除去未结合的免疫微磁珠 4,同时通过 Lamb 波免疫传感器同步测量癌胚抗原浓度;

步骤 5) 加入再生液冲洗 Lamb 波器件 12 表面,破坏“免疫磁球-待分析物-抗体”三元复合物形式,开启 Lamb 波免疫传感器上方磁场,使免疫微磁珠 4 脱离 Lamb 波器件 12 表面,并被洗涤除去,达到 Lamb 波免疫传感器的再生。

[0037] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修

改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

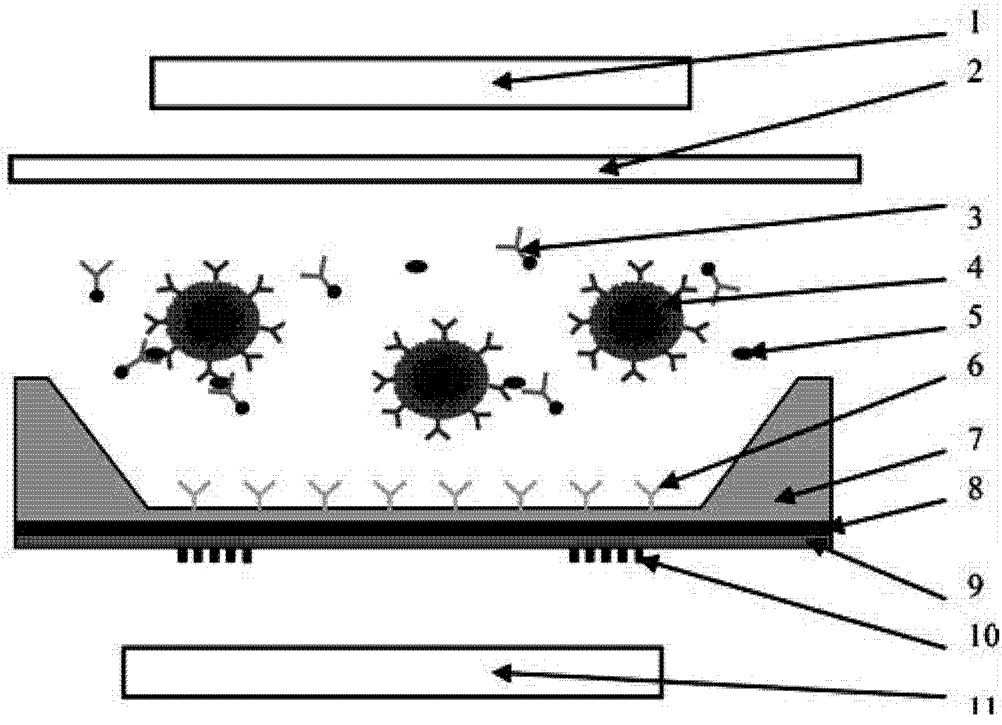


图 1

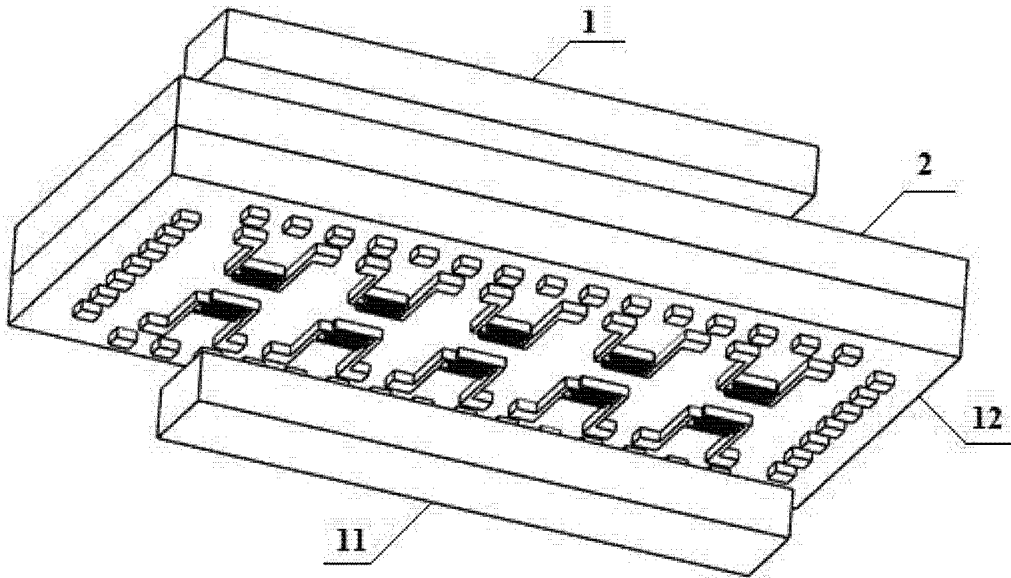


图 2

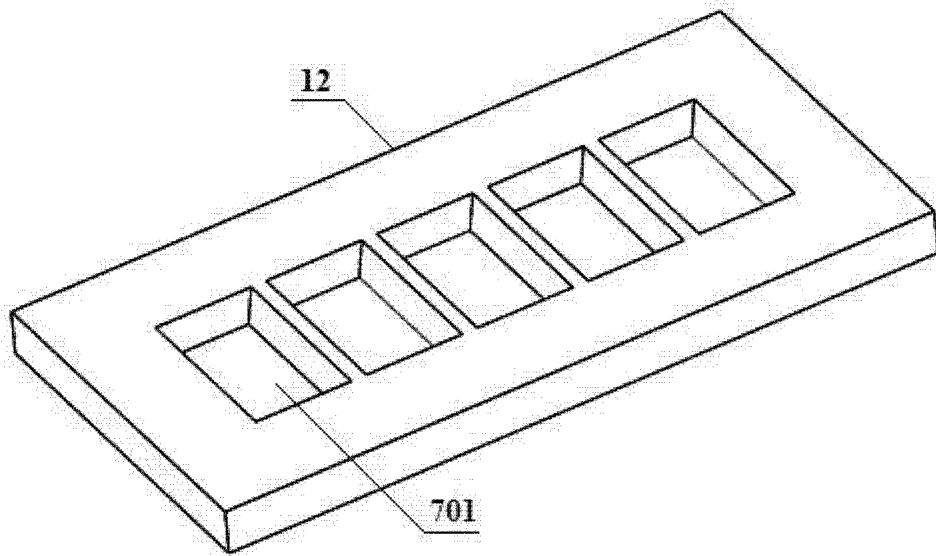


图 3

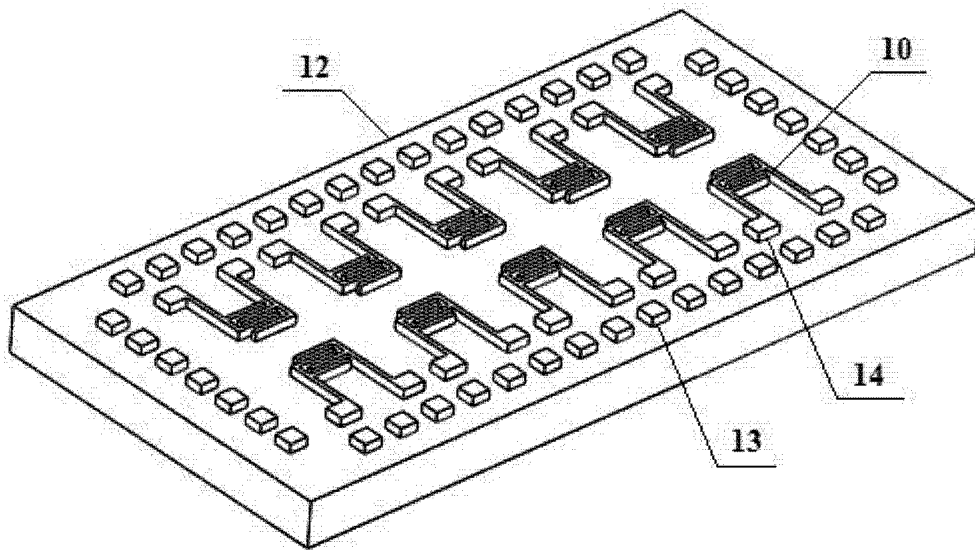


图 4

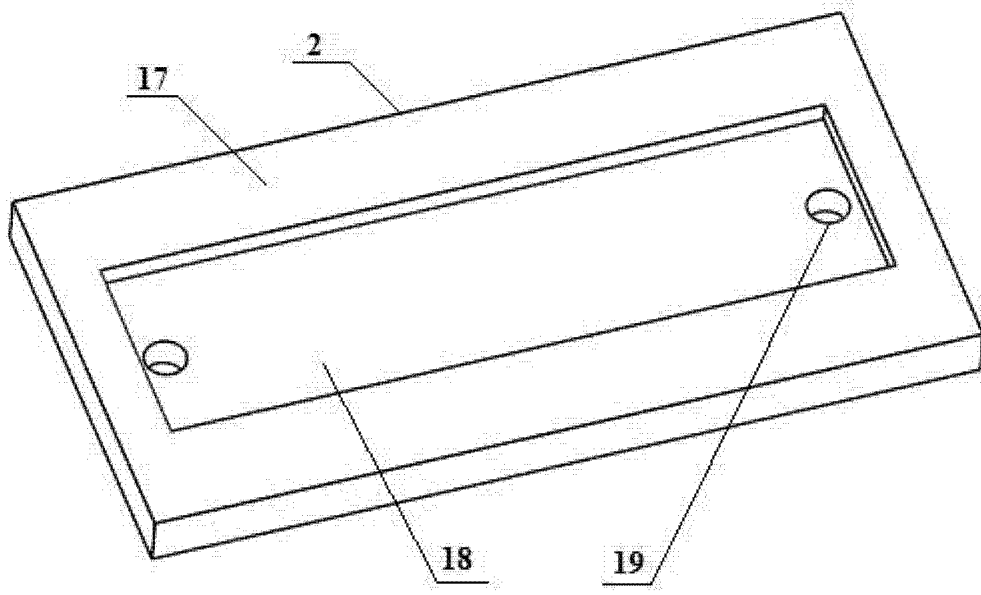


图 5

专利名称(译)	Lamb波免疫传感器及其器件的制作方法		
公开(公告)号	CN102520160A	公开(公告)日	2012-06-27
申请号	CN201110394854.9	申请日	2011-12-02
[标]申请(专利权)人(译)	苏州生物医学工程技术研究所		
申请(专利权)人(译)	苏州生物医学工程技术研究所		
当前申请(专利权)人(译)	苏州生物医学工程技术研究所		
[标]发明人	周连群 吴一辉		
发明人	周连群 吴一辉		
IPC分类号	G01N33/551 G01N33/531		
代理人(译)	曹毅		
其他公开文献	CN102520160B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种可以实现免疫反应的阵列化、高通量、大样本、快速测量的Lamb波免疫传感器，其包括一上磁铁和一下磁铁，上磁铁与下磁铁之间设置有一Lamb波传感器，Lamb波传感器上方胶合有一管道压盖；Lamb波传感器包括一设置有多个样品池的硅薄膜结构，硅薄膜结构下方为一导电地层，导电地层下方为一压电材料层，压电材料层上设置由一层IDT电极层，IDT电极层包括若干插齿电极和若干焊点端口，所述的若干插齿电极上分别设置有一对电极端口，样品池内培养有标记抗体、免疫微磁珠和捕获抗体；管道压盖与所述Lamb波传感器贴合的管道表面上开置有一样品池通道，样品池通道的两端分别开设有一通孔。

