

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

G03F 7/20

G03F 7/00 H01L 21/00



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410010620. X

[43] 公开日 2004 年 12 月 22 日

[11] 公开号 CN 1556443A

[22] 申请日 2004.1.9

[21] 申请号 200410010620. X

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 董绍俊 邵 勇

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 表面等离子体共振图像分析金膜点阵列的制备方法

[57] 摘要

本发明属于提供一种表面等离子体共振图像分析金膜点阵列的制备方法。采用软件设计所需的点阵阵列图样，用透明胶片高精度打印的方法制备掩模(Mask)。把正性光刻胶旋涂于 SPR 金片表面，紫外光通过掩模曝光后，用碱液显影。然后采用选择性化学刻蚀暴露出的金膜，最后用剥离液去掉未曝光的光胶层，从而构建所需的金膜点阵列，点的大小和间距可方便地由掩模来控制。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种表面等离子体共振图像分析金膜点阵列的制备方法，采用以下3个步骤进行：

(1) 有表面等离子体共振响应的连续金膜的制备

在3-氨基丙基三甲氧基硅烷(APTMS)修饰的玻璃片上自组装一层细小的金胶纳米粒子，然后以此为催化模板，采用化学镀技术在nm尺度范围内控制金膜的均匀增长，紫外可见吸收光谱法和现场表面等离子体共振光谱法用于实时监测金膜的沉积过程，原子力显微镜和循环伏安法分别用于表征金膜的表面粗糙度和化学稳定性；

(2) 图案化光学掩模的制备

用CorelDRAW软件设计所需的点阵阵列图样，用透明胶片高精度打印的方法制备图案化光学掩模；

(3) 金膜点阵列的制备

把正性光刻胶旋涂于表面等离子体共振金片表面，紫外光通过掩模曝光后，用碱液显影，然后采用选择性化学刻蚀暴露出的金膜，最后用剥离液去掉未曝光的光胶层，点的大小和间距由掩模来控制。

## 表面等离子体共振图像分析金膜点阵列的制备方法

### 技术领域

本发明属于表面等离子体共振图像分析（Surface Plasmon Resonance Imaging）金膜点阵列的制备方法。

### 背景技术

表面等离子体共振 (SPR) 是入射光波与金属薄膜界面自由电子耦合产生的一种表面电荷电磁波，该技术是一种对界面厚度在纳米数量级的传感层物质折射率变化相当敏感的光学传感技术。目前，该技术主要用于生物分子相互作用分析，它可在非标记的情况下监测生物分子间的相互作用。该技术相对于其它分子间相互作用技术的优越性表现在：(a)：无需任何标记，生物分子相互作用分析技术可适用于研究任何形式的相互作用，甚至无需样品纯化；(b)：实时分析可以记录整个反应的结合与解离过程，提供了反应的动力学过程，这是其它技术无法比拟的。采用该技术可以回答的具体问题包括：(a)：在什么条件下，哪些分子或生物分子有相互作用，即结合特性及选择性分析；(b)：它们结合与解离的快慢程度；(c)：它们结合强度；(d)：样品中有效成分浓度为多少等。

由于传统的表面等离子体共振技术每次只能研究一个结合对的相互作用，不适于蛋白组分析等单次高通量筛选的需要。在结合 SPR 技术的无需标记和阵列技术的同时高通量筛选方面，SPR 图像分析已受到国内外的广泛关注。其中关键的技术就是点阵列的构建。到目前为止，已报道的 SPR 图像分析所用的点阵构建方式主要有两种。一种为在连续的金膜表面采用自组装单层膜的多步化学修饰和紫外光照射下的光敏化学基团刻蚀相结合来产生样品点阵列 (Robert M. Corn et al, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 8044-8051)。另一种方法是首先构建 PDMS 的微流通道或微通道的交叉阵列，相互作用在这些微通道中发生并被检测 (Hye Jin Lee et al, Anal. Chem., 2001, 73, 5525-5531)。较为通行的方法是采用象 DNA 芯片构建方式那样采用自动点样机点样。这些方法由于阵列间无样品的裸金膜有较大的 SPR 背景，或待分析生物样品在点阵列间的非特性吸附使得样品阵列边缘模糊，或微通道本身的构建复杂性及样品与微通道的疏水作用给样品的分析带来困难。如果金膜本身能制成点阵列，点阵列间无样品的裸露表面为玻璃，它没有 SPR 响应及非特性吸附，上述限制则不难克服。另外，为增强金属金、银镀层与玻璃表面的粘附强度，通常需预镀铬作薄层打底。但对于有 SPR 响应的金、银薄镀层，铬金属易于通过表面晶粒扩散而玷污金、银镀层，导致金、银表面性质的改变。此外，铬镀层会使 SPR 响应曲线变宽，SPR 角处的光反射强度增大，导致灵敏度下降。采用化学无电电镀的方法制备金膜可克服以上问题。

#### 发明内容

本发明的目的是提供一种表面等离子体共振图像分析金膜点阵列的制

备方法。

本发明采用光刻法构建 SPR 阵列传感器的金膜点阵列。由于工业上用于电路板制造的铬掩模 (Mask) 非常昂贵, 因此本发明用透明胶片高精度打印的方法制备掩模 (Mask)。把正性光刻胶旋涂于 SPR 金片表面, 紫外光通过掩模曝光后, 用碱液显影。然后采用选择性化学刻蚀暴露出的金膜, 最后用剥离液去掉未曝光的光胶层, 从而构建所需的金膜点阵列, 点的大小和间距可方便地由掩模来控制。

本发明采用以下 3 个步骤进行:

(1) 有表面等离子体共振响应的连续金膜的制备

在 3-氨基丙基三甲氧基硅烷 (APTMS) 修饰的玻璃片上自组装一层细小的金胶纳米粒子, 然后以此为催化模板, 采用化学镀技术在 nm 尺度范围内控制金膜的均匀增长, 紫外可见吸收光谱法和现场 SPR 光谱法用于实时监测金膜的沉积过程, 原子力显微镜和循环伏安法分别用于表征金膜的表面粗糙度和化学稳定性。

(2) 图案化光学掩模的制备

用 CorelDRAW 软件设计所需的点阵阵列图样, 用透明胶片高精度打印的方法制备图案化光学掩模。

(3) 金膜点阵列的制备

把正性光刻胶旋涂于表面等离子体共振金片表面, 紫外光通过掩模曝光后, 用碱液显影, 然后采用选择性化学刻蚀暴露出的金膜, 最后用剥离液去掉未曝光的光胶层, 从而构建所需的金膜点阵列, 点的大小和间距可方便地由掩模来控制。

## 具体实施方式

### 实施例 1:

#### (1) 有表面等离子体共振响应的连续金膜的制备

所有玻璃器皿在使用前用新配制的王水  $\text{HCl} : \text{HNO}_3$  (3:1) 洗液清洗, 然后用蒸馏水冲洗干净。平均直径为 2.5 nm 的胶体金溶液制备如下: 1ml 1%  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  溶液加入到 100ml 水中, 剧烈搅拌一分钟后, 再加入 1ml 1% 柠檬酸钠溶液, 混匀等待 1 min 后, 加入 1 ml 含 0.075%  $\text{NaBH}_4$  的 1% 柠檬酸钠溶液, 剧烈搅拌 5min, 然后在 4°C 环境下贮存备用。

将面积为  $2\text{cm} \times 2\text{cm}$  的玻璃片在使用前用  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  : 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  混合液浸泡过夜, 二次水冲洗; 然后放入到新制备的 Piranha 溶液 (3 : 1 硫酸 : 30% 过氧化氢) 中在 70°C 温浴 20 min, 以除去表面的杂质。取出玻璃片, 用去离子水和甲醇溶液冲洗, 随后浸入到 10% (V/V) 的 APTMS 的甲醇溶液中进行表面硅烷化修饰, 12 小时后取出玻片, 用甲醇溶液冲洗干净。随后立即浸入到胶体金溶液中进行金纳米粒子的组装。

所用化学镀金液为 0.4 mM  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  和 0.1%  $\text{HAuCl}_4$  的混合溶液。将上述修饰有纳米 Au 单层膜的玻片浸入到 6ml 的镀金液中, 在摇动的状态下进行湿法镀金。随着镀金时间的增长, 玻片表面的颜色逐渐从粉红、紫色到最终金色的变化。具有良好 SPR 响应的镀金时间为  $10 \pm 1$  min。化学镀膜结束后, 基片表面用大量二次水冲洗干净, 并在氮气氛围中干燥。镀金膜在氮气保护下于 250°C 退火 3 小时, 备用。

#### (2) 图案化光学掩模的制备

用 CorelDRAW 软件设计  $3 \times 3$  圆点阵列, 点的直径为 1mm, 点与点中心间距离为 2mm, 用透明胶片高精度打印的方法制备图案化光学掩模。

### (3) 金膜点阵列的制备

取  $4 \mu\text{l}$  RZJ-390 正性光刻胶均匀地涂布于上述制得的干净的金膜表面, 迅速放入旋涂仪中, 于 2000rpm 条件下操作 2min, 这样得到的光刻胶厚度约为  $1 \sim 2 \mu\text{m}$ 。将该金片在  $100^\circ\text{C}$  烘箱中加热 90 秒钟, 取出, 冷却后, 把图案化光学掩模直接置于光胶层上, 于波长范围在  $300 \sim 460\text{nm}$ , 强度为  $7\text{mW}/\text{cm}^2$  的超高压汞灯照射下曝光 100 秒。然后浸入  $25^\circ\text{C}$  的 0.4% 的 NaOH 溶液中显影 120 秒, 则光学曝光处的光刻胶被溶解掉, 暴露出裸金膜表面。显影后的金膜在  $130^\circ\text{C}$  烘箱中加热 120 秒。用选择性的金刻蚀剂去掉暴露出的裸金膜。最后, 用 4% 的 NaOH 溶液在  $50^\circ\text{C}$  时剥离未曝光的光刻胶。所得到的金膜点阵列的密度约为 36 点/平方厘米。

### 实施例 2:

(1) 有 SPR 响应的连续金膜的制备同实施例 1 (1)。

### (2) 图案化光学掩模的制备

用 CorelDRAW 软件设计  $8 \times 8$  圆点阵列, 点的直径为  $300 \mu\text{m}$ , 点与点中心间距离为  $600 \mu\text{m}$ , 用透明胶片高精度打印的方法制备图案化光学掩模。

(3) 金膜点阵列的制备同实施例 1 (3), 所得到的金膜点阵列的密度约为 289 点/平方厘米。

### 实施例 3:

(1) 有 SPR 响应的连续金膜的制备同实施例 1 (1)。

(2) 图案化光学掩模的制备

用 CorelDRAW 软件设计  $16 \times 16$  圆点阵列, 点的直径为  $50 \mu\text{m}$ , 点与点中心间距离为  $200 \mu\text{m}$ , 用透明胶片高精度打印的方法制备图案化光学掩模。

(3) 金膜点阵列的制备同实施例 1 (3), 所得到的金膜点阵列的密度约为 2600 点/平方厘米。