

УДК 53.086+681.7: 681.7.024+666.1.054+543.4

© А. А. Евстрапов, Т. А. Лукашенко, Г. Е. Рудницкая, А. Л. Буляница,
В. Е. Курочкин, В. С. Гусев, О. Г. Иванов, И. Ф. Беркутова, А. А. Савицкая

МИКРОФЛЮИДНЫЕ ЧИПЫ ИЗ СТЕКЛЯННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Микрофлюидные чипы являются основой современных аналитических приборов для научных исследований и медицинской диагностики. В статье рассмотрены этапы создания микрофлюидных чипов из стеклянных материалов методами фотолитографии и жидкостного травления с последующей термической герметизацией структур. Исследуется влияние процессов и стадий изготовления на характеристики и свойства получаемых чипов. Обсуждаемые технологии использованы при изготовлении небольших серий микрофлюидных чипов различного назначения.

Кл. сл.: микрофлюидный чип, фотолитография, жидкостное травление, микроструктура, герметизация, спектрофотометрия, сканирующая ближнеполевая микроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Микроаналитические устройства появились как системы, основанные на достижениях микроэлектронной промышленности и других наукоемких технологий и методов аналитической химии. Первое такое устройство — газовый хроматограф на кремниевой пластине было разработано в 1975 г. в Стэнфордском университете Стефаном Терри (S.C. Terry) и его коллегами [1] с применением технологий микроэлектроники. Спустя почти пятнадцать лет была создана микроколонка для высокоэффективной жидкостной хроматографии на основе кремний-стеклянного (Si-Pyrex) микрочипа [2]. Примерно в это же время были разработаны микроклапаны и микронасосы на кремниевой подложке. Все это было преддверием появления аналитических приборов на микрочиповой платформе, концепция которых была предложена в конце 1980-х годов Андреасом Манцем (A. Manz) [3]. Первоначально предполагалось применение методов фотолитографии и химической обработки материала с целью получения микроаналитической системы на единой подложке, что позволяло проводить подготовку пробы, осуществлять химические реакции, электрофоретическое разделение и детектирование нанолитровых или пиколитровых объемов пробы. Исследовательские группы А. Манца и Д. Гаррисона (D.J. Garrison) продемонстрировали практическую возможность создания микрофлюидного устройства из стеклянных материалов для быстрого электрофоретического разделения пробы на компоненты [4, 5]. Аналитические системы на основе микрофлюидных чипов за рубежом получили названия "lab on a chip" (лаборатория на чипе) и "micro total analysis systems"

(микросистемы полного анализа) [6].

Стремительное развитие микрофлюидики привело к появлению приборов, в которых осуществлялось воспроизводимое управление нано- и пиколитровыми объемами жидкости [7]. Возникла возможность реализации новых методик анализа и создания приборов с отличными от макроаналогов техническими характеристиками. Если в первых микрофлюидных чипах (МФЧ) реализовались методики электрофоретического разделения, то впоследствии стали создаваться микрочипы и для других методов анализа, в том числе для полимеразной цепной реакции (ПЦР). В микрообъеме можно ускорить нагрев и охлаждение реакционной смеси, что делало привлекательным применение микрочиповых технологий для методов ПЦР.

Для обеспечения возможности проведения анализа система помимо основного элемента — МФЧ — должна включать:

- гидравлические и электрические интерфейсы, обеспечивающие ввод пробы, реагентов и буферных растворов, электрические потенциалы на электродах МФЧ и т. д.;
- устройства детектирования результатов анализа (разделения) пробы;
- микропроцессорное устройство управления;
- источники питания (в том числе прецизионные высоковольтные источники напряжений для электрофоретических методов и т. п.);
- вспомогательные приспособления для подготовки, транспортировки и хранения МФЧ;
- специализированные методики анализа;
- программное обеспечение;
- базу данных.

Все вместе образует микрофлюидную аналити-

ческую систему — МФАС. Современные технологии позволяют разместить все функциональные компоненты МФАС в небольшом объеме, в формате микрочипа расположить устройства детектирования, системы управления микропотоками (клапаны, микронасосы), различные датчики, нагревательные устройства, некоторые электронные компоненты и т. д. Но стоимость такой интегрированной аналитической системы на настоящий момент времени является весьма высокой, поэтому для ее создания нужна веская мотивация. Вследствие этого в настоящее время распространена частичная интеграция функциональных устройств в МФЧ.

Достоинствами МФАС, по мнению автора [8], являются:

- мобильность / износостойкость,
- высокая чувствительность,
- низкая стоимость одного анализа,
- малое время анализа,
- малые габариты и низкое энергопотребление.

Также считается, что приборы на основе МФЧ обладают преимуществами по сравнению с макроаналогами: работа с малыми объемами анализируемых проб — до долей нанолитров; малый расход реагентов; возможность встраивания микрочипа в аналитические системы со сложной архитектурой. МФЧ можно тиражировать в массовом количестве, применяя современные технологии производства.

Большинство МФЧ, в том числе и для ПЦР, изготавливают из кремния [9–11], стекла [12–14] или в сочетании кремний—стекло [15, 16]. В настоящее время наметилась устойчивая тенденция широкого использования полимерных материалов в конструкциях микрочипов. Наиболее применяемыми являются: полидиметилсилоксан (ПДМС), поликарбонат (ПК), полиметилметакрилат (РММА), полиэтилентерефталат (ПЕТ), полиимид (ПИ), SU-8 и т. д. Каждый материал обладает различными свойствами и физико-химическими характеристиками и поэтому имеет свои преимущества и недостатки.

Хотя со времени появления первых МФЧ прошло порядка 20 лет и технологии изготовления аналитических микрочипов непрерывно совершенствуются, актуальным остается получение недорогих микрочипов, пригодных как для научных исследований, так и для решения практических задач диагностики. В этой статье приводятся результаты работ по развитию отечественных технологий получения МФЧ из стеклянных материалов.

В наиболее простом случае МФЧ представляет конструкцию из двух герметично соединенных пластин: в одной изготовлены микро- и наноразмерные структуры, вторая пластина является за-

щитной и позволяет сформировать герметичные каналы, реакторы и другие функциональные элементы. В аналитическом микрочипе необходимо наличие: резервуаров, в которые помещается транспортный буферный раствор и анализируемая проба; резервуаров для слива отработанного материала; системы каналов, соединяющих эти резервуары; элементов, обеспечивающих транспорт буфера и пробы, а в некоторых случаях — их смешивание.

Изготовление МФЧ проводится в несколько этапов: а) подготовка заготовок; б) формирование микро- и наноразмерных структур в подложке; в) изготовление защитных пластин; г) герметизация; д) очистка и модификация внутренних поверхностей (каналов, реакторов, смесителей и т. п.); е) контроль и выборочное тестирование; ж) упаковка изготовленных изделий. Следует подчеркнуть, что каждый этап должен завершаться обязательным контролем проведенных процедур. Так, например, после формирования микро- и наноразмерных структур, следует осуществить контроль их размеров и свойств, т. к. отклонение их характеристик существенным образом повлияет на работоспособность получаемого чипа. Характеристики защитной пластины в первую очередь влияют на процесс герметизации МФЧ, определяют качество получаемых каналов, реакторов и других замкнутых структур. Очень часто предъявляются высокие требования к шероховатости поверхности защитной пластины, ее чистоте и физико-химическим свойствам, что также подлежит контролю. Герметизация микрочипа — сложный процесс, который подробно будет рассмотрен ниже. В некоторых случаях при герметизации возможно изменение свойств поверхности и геометрических характеристик каналов и реакторов, что также должно контролироваться. Существуют определенные проблемы при измерении герметичных структур микрочипа — только некоторые методы оптической микроскопии и интерферометрии можно использовать для получения адекватной информации. Кроме того, эти методы обладают ограниченным пространственным разрешением. Очистка и модификация внутренней поверхности, как правило, осуществляется химическими методами. При этом качество их проведения может быть оценено только косвенными методами при тестировании готового изделия.

Материал подложки микрочипа определяет перечень технологий, которые можно использовать для формирования требуемых структур. Обширный ассортимент марок стекол позволяет выбрать доступный и недорогой материал, отвечающий необходимым требованиям. Электроосмотические свойства стекла дают возможность реализовать широкий круг электрофоретических методов разделения, хорошо разработанных для разных проб.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА СТЕКЛЯННЫХ МАТЕРИАЛОВ, ВАЖНЫЕ ДЛЯ МИКРОФЛЮИДИКИ

В качестве базового материала МФЧ было выбрано натриево-силикатное оптическое стекло крон К8 (аналог BK7 Schott Glass), как биоустойчивый, доступный, относительно недорогой материал, подходящий для решения многих задач при исследовании биологических объектов. Известно, что наиболее химически устойчивыми к действию влажной атмосферы считаются кроны, кронфлинты, баритовые флинты, флинты и легкие флинты. Защитные пластины изготавливались из стекла крон К8 или флинт Ф1 (оптическое стекло, в состав которого входит свинец). Эти стекла имеют сложный состав, что определяет особенности как процессов изготовления МФЧ, так и методов анализа на стеклянных чипах. В настоящее время стекла сложного состава рассматривают как взаимный раствор различных структурных образований, среди которых могут находиться определенные химические соединения. В табл. 1 приведены сравнительные характеристики состава некоторых стекол, применяющихся для создания МФЧ.

Для того чтобы оптические стекла имели химическую устойчивость, они не должны содержать более 10–13 мол. % оксидов щелочных металлов. При этом желательно, чтобы были введены по крайней мере два щелочных оксида вместо одного. Al_2O_3 и B_2O_3 (последний — не более 16 %) способствуют повышению химической устойчивости [17, 18]. Однако в каждом конкретном случае могут существовать и другие пути повышения устойчивости. Сложные процессы химического разрушения стекла еще недостаточно хорошо изучены, поэтому в некоторых случаях оказывается проще использовать специальные методы защиты поверхности, например тонкослойными покрытиями из полимерных или других материалов.

При контакте с водным раствором поверхность стекла подвергается химическим и структурным изменениям: происходят процессы растворения, ионного обмена, гидратации, образования продуктов реакции на поверхности и гидролиза. Устойчивость стекла к воздействию внешних факторов, в том числе и водных растворов веществ, определяется его составом, температурой среды, давлением, длительностью воздействия, составом воздействующей среды и т. д.

Табл. 1. Состав стекол (компоненты, %), применяемых при изготовлении микрофлюидных чипов. Используются данные из [18–20]

Компонент	Марка стекла					Примечания
	К8	Ф* (флинты)	Пирекс	Float glass	Corning SLC	
SiO ₂	73.75	47	80.5	73.1	73	T _{пл} = 1132 °С (в инерт. атм.) T _{пл} = 325–450 °С. Имеет слоистую структуру. Расплавленный B ₂ O ₃ растворяет оксиды многих металлов. T _{кип} = 1500 °С
Na ₂ O	10.74	—	4.0	13.7	14	
B ₂ O ₃	9.83	—	12	—	—	
CaO	—	—	0.5	8.9	7	T _{пл} = 740 °С
MgO	—	—	—	3.8	4	
Al ₂ O ₃	—	—	2.0	0.1	2	
K ₂ O	4.28	6.4	1.0	0.1	—	
P ₂ O ₅	—	—	—	0.1	—	
BaO	1.28	—	—	—	—	T _{пл} = 2017 °С
As ₂ O ₃	0.12	0.2	—	—	—	В интервале 550–590 °С α-PbO обратимо переходит в β-PbO. Растворимость α-PbO в воде составляет 0.6·10 ⁻³ % (масс.)
PbO	—	46.4	—	—	—	

* — Химическая энциклопедия. В 5 т. / И.Л. Клунынец (гл. ред.). М.: Большая Российская Энцикл.

Применение стеклянных материалов в микрофлюидике, подразумевает знание этих процессов и возможность их контроля с целью получения заявленных характеристик МФЧ. Иногда применяется другой подход, заключающийся в модификации рабочих поверхностей МФЧ, в том числе полимерами, для получения стабильных результатов, практически не зависящих от свойств материала подложки чипа.

Целью химической модификации стекла в большинстве случаев является изменение механических, структурных и химических свойств поверхности. Обычно химическая модификация осуществляется с использованием силанольных или силоксановых групп или непосредственно кремния. В зависимости от требуемых задач возможны различные варианты химической модификации стекол. Она должна обеспечивать гидрофильность поверхности, химическую и механическую стабильность, неизменность электрических свойств и т. д. Более подробную информацию о методах модификации кремнеземных поверхностей можно получить из соответствующих монографий и справочников, например [21].

По характеру воздействия на стекла реагенты подразделяют на две группы. К первой группе относятся вода, влажная атмосфера, растворы кислот (кроме фосфорной и плавиковой), нейтральные или кислые растворы солей, т. е. реагенты с $\text{pH} \leq 7$. Ко второй — реагенты с $\text{pH} > 7$, т. е. растворы щелочей, карбонатов и т. п., а также фосфорная и плавиковая кислоты [22]. Температура заметно влияет на процессы взаимодействия стекла со средой: при ее повышении скорость реакций возрастает.

Химическая стойкость стекла зависит также от его состава. Для стекол, в состав которых входят ионы щелочных металлов, в присутствии реагентов первой группы наблюдаются следующие явления. Воздействие на стекло воды, влажной атмосферы приводит к удалению из поверхностного слоя щелочных компонентов через гидролиз силикатов с образованием гидроксидов. Далее растворимые гидроксиды диффундируют в раствор, а труднорастворимые гидроксиды остаются на поверхности стекла вместе с кремнеземистым остовом. Образовавшийся поверхностный слой отличается от исходного повышенной концентрацией оксида кремния и пронизан порами, заполненными продуктами гидролиза. Когда его толщина достигает 50 нм процесс дальнейшего разрушения стекла резко замедляется вследствие затруднения диффузии молекул воды к неразрушенному слою в объеме стекла [22]. При воздействии на поверхность стекла растворов кислот (соляной, азотной, муравьиной) в основном протекают те же процессы. При разбавлении кислот гидролиз усиливается и возрастает количество вещества, переходящего в раствор. В результате образуется более крупнопористый, толстый слой. Образование на поверхности стекла кремнеземистого слоя снижает химическую активность поверхности, ее электропроводность, коэффициент отражения, в то время как прозрачность стекла остается высокой.

Кислоты даже в концентрированном виде не реагируют с SiO_2 , но в кислой среде вероятен ионный обмен между ионами щелочных металлов из стекла и протонами. Размер последних меньше,

Табл. 2. Химическая стойкость промышленных стекол к щелочным реагентам (использованы данные из [20])

Реагент	Марка стекла		
	Кварцевое	Пирекс	K8
	Толщина растворенного слоя, мкм		
NaOH	0.75	7.3	26
Na ₂ CO ₃	0.31	5.3	34
NaOH + Na ₂ CO ₃	0.6	6.0	2.6

Примечание. Приводится толщина растворенного слоя стекла (мкм) под действием 0.5 М растворов щелочей при 90 С в течение 4 ч.

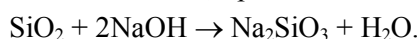
Табл. 3. Теплофизические свойства промышленных материалов, используемых при изготовлении аналитических чипов [25]

Марка стекла	Характеристика					
	$\alpha \cdot 10^7$ (в интервале 20÷300 °С), °С ⁻¹	Термостойкость Δt , °С	Температура плавления t , °С	Теплоемкость C_p , кДж/(кг·°С)	Коэффициент теплопроводности λ , Вт/(м·°С)	Коэффициент температуропроводности $\lambda_G \cdot 10^7$, м ² /с
Кремний	25.5*	—	1688 (1412*)	0.712*	159*	—
Кварцевое	5 (4*)	1000	1900*	0.89 (0.728*)	1.34	6.8
Пирекс	32	280	—	0.76	1.05	2.5
К8	7.1* (-30)÷(+70)	—	559*	0.73 (0.858*)	0.96 (1.114*)	1.9

* — по данным <http://www.optotl.ru/mat/>

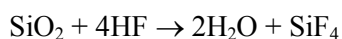
и вследствие диффузии они заменяют вакантные места, оставленные ионами щелочных металлов. Разница в размерах ионов может привести к ослаблению каркаса стекла. Кроме того, на поверхности образуется гелевый слой. Вымывание ионов щелочных металлов приводит к повышению pH приповерхностного слоя, что создает условия для растворения каркаса кремнезема.

Реагенты второй группы разрушают кремнекислородный каркас стекла. При этом полностью удаляются поверхностные слои, скорость травления остается постоянной, а глубина травления пропорциональна времени действия раствора. В результате воздействия растворов щелочей на силикатное стекло образуются стабильные ионы и соответствующие легко растворимые силикаты щелочных металлов. Наиболее сильно воздействует на стекло NaOH, при этом



Растворы карбонатов натрия и калия оказывают более сильное разрушающее действие на стекло, чем растворы едких щелочей равной нормальности. Щелочеустойчивость стекол слабо зависит от состава. Кислоты же даже в концентрированном виде не реагируют с SiO₂, но могут взаимодействовать с металлами и окислами, присутствующими в стекле. В табл. 2 приведены данные химической стойкости некоторых промышленных стекол к щелочным реагентам.

При взаимодействии SiO₂ с плавиковой кислотой происходит травление поверхностного слоя, сопровождающееся образованием фтористых соединений кремния



и фторидов компонентов, входящих в состав стекла.

Химическая устойчивость силикатных стекол к

реагентам второй группы примерно в 100 раз ниже, чем к реагентам первой группы. После действия реагентов второй группы поверхность стекла становится матовой, ухудшается прозрачность [22].

В методах анализа на МФЧ используются буферные растворы, а для промывки и очистки микрофлюидных каналов применяются различные щелочные и кислотные среды, компоненты которых могут взаимодействовать с поверхностным слоем стекла. Это может привести к изменению поверхности стекла и как следствие — нестабильности характеристик МФЧ. Кроме того, в электрофоретических методах анализа пробы на МФЧ под воздействием внешнего потенциала формируется электрическое поле, которое приводит к образованию двойного электрического слоя (ДЭС). Наличие ДЭС определяет поперечное электрическое поле с соответствующей напряженностью. Это поле в свою очередь влияет на процессы растворения стекла, ускоряя ионный обмен между поверхностью стекла и раствором. Электроосмотический поток вымывает продукты в камеру слива. По-видимому, этими сложными явлениями и объясняются нелинейные процессы, наблюдаемые нами при измерениях электрофоретической подвижности [23–24].

Теплофизические свойства стекла играют важную роль, т. к. аналитические микрочипы в некоторых случаях должны обладать высокой термостойкостью, хорошей теплопроводностью, чтобы обеспечивать возможность эффективного термостатирования рабочего объема (например, при реализации электрокинетических методов анализа) или быстрого нагрева-охлаждения рабочего объема (в устройствах для методов амплификации генетического материала). В табл. 3 приведены сравнительные характеристики теплофизических

свойств материалов, применяемых при изготовлении аналитических микрочипов. Для стекла К8 температура спекания, при которой происходит термическое связывание образцов стекла размером $20 \times 20 \times 10$ мм с полированными поверхностями, уложенными друг на друга, оценивается в 620°C [19].

На электропроводность стекол оказывает влияние их состав. Окислы двухвалентных металлов, а также B_2O_3 и SiO_2 снижают электропроводность материала. При рассмотрении электрокинетических эффектов, например, в микроканалах следует учитывать поверхностную проводимость стекла, которую в основном обуславливает пленка, образующаяся на ее поверхности в результате гидролиза силикатов.

Оптические стекла в зависимости от значений показателя преломления и дисперсии подразделяют на две группы: кроны и флинты. Для кроны характерны сравнительно низкий показатель преломления в отличие от флинтов с высокими значениями показателя преломления. Полную информацию о характеристиках оптических стекол можно почерпнуть в соответствующих каталогах и справочниках (например, [26]).

Важным требованием к используемым стеклам является высокое светопропускание и отсутствие собственной флуоресценции на длинах волн, в которых предполагается осуществлять измерения. Создаваемые МФЧ ориентированы на применение методов оптической микроскопии и флуоресцентной спектроскопии. Поэтому к материалам микрочипов предъявляются требования высокой прозрачности (светопропускания) в видимом диапазоне спектра и низкой фоновой (собственной) флуоресценции при возбуждении на длинах волн, соответствующих максимуму поглощения флуоресцентных маркеров (FITC, FAM, CY-3, CY-5, ROX).

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОРАЗМЕРНЫХ СТРУКТУР В СТЕКЛЯННЫХ ПОДЛОЖКАХ МЕТОДОМ ФОТОЛИТОГРАФИИ И КИСЛОТНОГО ТРАВЛЕНИЯ

Метод фотолитографии и кислотного травления (ФЛ-КТ) является наиболее часто применяемым методом для получения микроразмерных, а иногда и наноразмерных структур в стеклянных и кремниевых подложках. Здесь подразумевается, что могут быть сформированы каналы и другие элементы, имеющие нанометровую глубину или высоту структур. Этот метод наиболее разработан, все его стадии хорошо контролируются, и он может использоваться как при мелкосерийном, так и при крупносерийном производстве. К ограничениям и недостаткам метода следует отнести следующие: минимальный размер формируемых

структур на плоскости ограничен несколькими микрометрами; низкие аспектные соотношения получаемых структур; необходимость изготовления точного фотошаблона; воздействие кислоты при травлении приводит к изменению свойств поверхности, что в некоторых случаях нежелательно. Кроме того, при травлении применяются агрессивные среды — кислоты, что накладывает соответствующие ограничения на распространенность метода. В обычных лабораториях без специального оснащения невозможно получить качественную заготовку для МФЧ. Материал подложки также во многом определяет характеристики изготавливаемых структур. Если для кремния, кварца и некоторых марок стекол технологии формирования микроструктур для микрофлюидных устройств хорошо проработаны, то для стекол, имеющих другой состав, приходится подбирать режимы, условия и состав травителя для достижения приемлемого результата. Это относится также и к стеклу марки К8. При травлении оптического стекла К8 в плавиковой кислоте наблюдается снижение интегрального светопропускания. Это обусловлено избирательным характером травления, приводящим к проявлению (декорированию) точечных неоднородностей и локальных трещин, образованию "кожаной" поверхности и соответственно к увеличению коэффициента рассеяния света. Поэтому важным условием получения качественной поверхности, подходящей для оптических методов детектирования является тщательный подбор состава травителя и условий травления.

Подробно остановимся на основных стадиях и этапах формирования структур метода ФЛ-КТ. В общем случае процесс фотолитографии и жидкостного травления включает: а) приготовление исходной заготовки; б) разработку и изготовление фотошаблона; в) формирование структур в подложке. Приготовление исходной заготовки содержит стадии: химической очистки и активации поверхности, нанесения тонкого металлизированного слоя, нанесения однородного слоя фоторезиста и удаления растворителей, используемых при применении фоторезиста. При разработке и изготовлении фотошаблона выполняются следующие работы: расчет фотошаблона, оформление топологии в стандартном графическом пакете, изготовление фотошаблона и контроль его качества и соответствия исходным требованиям. При формировании структур на поверхности заготовки осуществляются: экспонирование фоторезиста через фотошаблон, проявление фоторезиста, промывка заготовки, снятие защитного слоя металла в местах травления, снятие фоторезиста, промывка, жидкостное (кислотное) травление подложки (иногда в присутствии образца-свидетеля, если требуется точная информация о глубине/высоте изготавливаемых структур), снятие фоторезиста с обратной

стороны стеклянной пластины и финишная промывка изделия. Основные стадии изготовления микроструктур поясняются рис. 1. В настоящее время можно несколько упростить процесс изготовления стеклянных пластин с функциональными структурами, т. к. возможно приобретение заготовок пластин с уже нанесенными слоями металла (например, хрома) и фоторезиста. Но тем не менее обязательными стадиями изготовления остаются разработка и изготовление фотошаблона, а также формирование структур. Если необходимо получить структуры с различной глубиной/высотой, то следует проводить дополнительные стадии изготовления: защита поверхности сформированных структур, нанесение слоя фоторезиста, повторное экспонирование с дополнительным фотошаблоном и т. д. Таким образом, можно изготавливать каналы с различной глубиной на одной подложке или формировать ступеньки разной высоты в одном канале. При этом весьма существенную роль будет играть точность совмещения первого и последующих фотошаблонов.

Химическое (мокрое или жидкостное) травление используется для избирательного удаления материала из субстрата. Жидкостные травители изотропны (т. е. процесс травления происходит с одинаковой скоростью во всех направлениях) и обладают большей селективностью относительно масок по сравнению с сухими методами травления. Глубина травления может регулироваться от

нескольких нанометров. Из-за бокового подтравливания минимальный воспроизводимый размер, достигаемый при жидкостном травлении, зависит от глубины травления и при глубинах травления в несколько микрометров составляет более 3 мкм. Диоксид кремния обычно травится в разбавленном (6:1, 10:1 или 20:1 по объему) или буферном растворе HF (BHF, HF+NH₄F) [27]. Аналогичные травители применяются и в случае стеклянных подложек. Химическая активность при травлении зависит от температуры травителя, его состава, условий перемешивания растворителя и т. д. После завершения процесса травления на подложке формируется заданный фотошаблоном рисунок. В данной работе для изготовления МФЧ использовался процесс травления стекла в буферном травителе, разработанный на ЗАО "Светлана-полупроводники" (СПб.).

При изготовлении микрочипов применялись стеклянные заготовки ПХФ 102×102 мм (или 127×127 мм) толщиной от 0.5 до 2 мм с фоторезистом S 18050-2 (ОАО "ИНТЕГРАЛ", Республика Беларусь [28]). Оптическая плотность хромовой маски составляла не менее 2.0. В зависимости от топологии микрочипов требовалась разная глубина травления. В ходе экспериментов было выявлено, что для глубокого травления желательно нанесение дополнительного слоя более кислотоустойчивого фоторезиста типа Шипли.

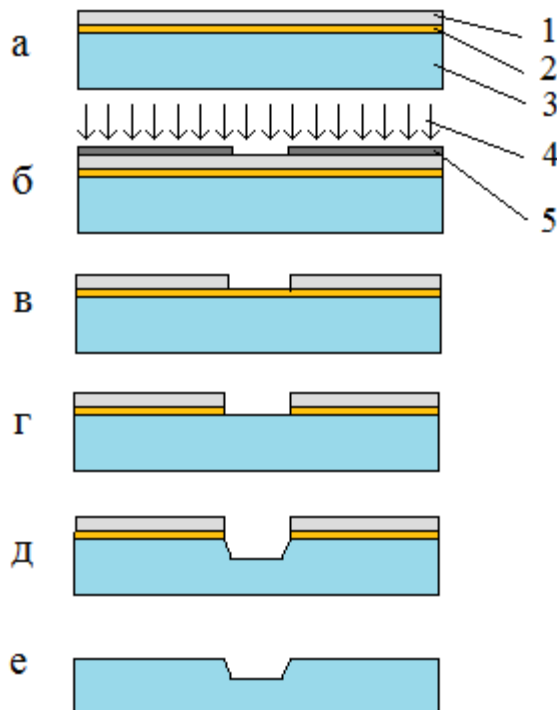


Рис. 1. Формирование микро- и наноразмерных структур в стеклянной подложке.

а — заготовка микрочипа (1 — фоторезист, 2 — защитный слой хрома, 3 — стеклянная подложка); б — экспонирование фоторезиста через фотошаблон (4 — УФ-излучение, 5 — фотошаблон); в — проявление фоторезиста; г — снятие слоя хрома; д — травление подложки; е — снятие слоя фоторезиста и защитного слоя металла

На исходную заготовку методом контактной печати переносился с фотошаблона рисунок формируемой структуры (топологии). Затем проводилось экспонирование и проявление фоторезиста в растворе КОН с последующей промывкой. Контроль полученного рисунка проводился на микроскопе в отраженном свете с зеленым фильтром. Дефекты, обнаруженные в слое фоторезиста, ретушировались фоторезистом локально. Далее проводилось травление хромового покрытия в местах формирования структур в цериевом травителе. Перед травлением стекла осуществлялась защита обратной стороны подложки с помощью слоя фоторезиста Шипли толщиной 10–15 мкм. После высушивания в термостате при температуре 90 °С в течение 60 мин фоторезист дополнительно защищался лавсановой пленкой.

Травление стекла осуществлялось в буферном травителе следующего состава: аммоний фтор — 3640 мл; деионизованная вода — 800 мл; плавиковая кислота — 480 мл; смачиватель 5 % — 20 мл. Соблюдался следующий режим травления: 30 с активного травления с постоянным покачиванием, затем 30-секундная промывка изделия под сильной струей воды для удаления продуктов травления из "окон" изделия. Желательно, чтобы температура травителя и воды была одинаковой — от этого зависит скорость травления. Скорость травления также зависит от концентрации раствора, которая постепенно ослабевает вследствие частых промывок. Расчетная скорость травления стекла К8 составила (0.8–1.0) мкм/мин при температуре травителя 21 °С. Сравнительная зависимость глубины травления δ стекла и кварца от времени t в буферном растворе представлена на рис. 2.

Полученные зависимости могут быть аппроксимированы линейными или степенными функциями вида $\delta = at + b$ или $\delta = at^b$. Таким образом, для стекла К8 зависимость глубины травления от времени адекватно описывается зависимостями: $\delta = (4.54 + 6.90t) \cdot 10^{-3}$ мкм, или для обеспечения "физического" поведения при $t = 0$ $\delta \approx 7.76t \cdot 10^{-3}$ мкм. Степенная оптимальная по МНК зависимость достаточно близка к линейной, исходя из показателя степени:

$$\delta = 8.82t^{0.95} \cdot 10^{-3} \text{ мкм.}$$

Объединяющей особенностью процессов травления применительно к различным материалам является совпадение качественной динамики: на относительно малых временах близкий к линейному рост глубины δ , на больших временах $d\delta/dt$ убывает. Подобные сценарии аналогичны динамике концентрации компонента при проведении реакции первого порядка при монотонном уменьшении константы скорости реакции (эффективности

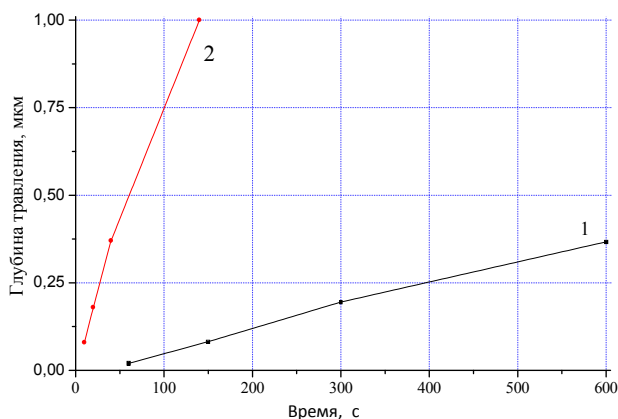


Рис. 2. Сравнительная зависимость глубины травления от времени, при травлении кварца (1) и стекла К8 (2) в буферном травителе (по данным ЗАО "Светлана-полупроводники", Санкт-Петербург)

реакции) или при наличии ингибирующей реакции второго порядка, изначально пренебрежимо малой.

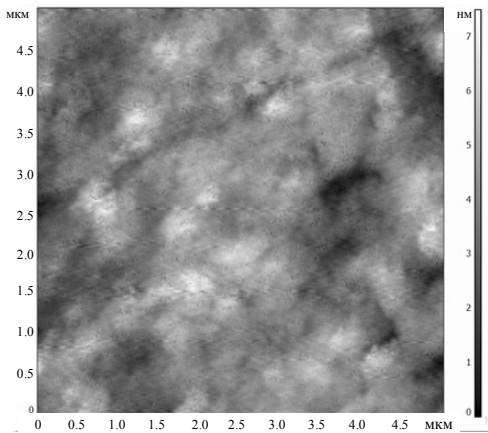
При контактной печати наличие любых загрязнений на поверхности фоторезиста и пластины может привести к некачественному отпечатку структуры. Во-первых, твердая пылинка или загрязнение на поверхности заготовки может привести к повреждению поверхности фотошаблона при его соприкосновении с пластиной. Поврежденный участок шаблона воспроизводится как дефектный топологический рисунок на пластинах. Во-вторых, достаточно крупное загрязнение влияет на экспонирование поверхности фоторезиста. Иногда может образоваться даже изображение загрязнения, приводя к нарушению топологии рисунка. Кроме того, неплотное прилегание фотошаблона к поверхности фоторезиста при экспонировании искажает границы изображения, что также влияет на формируемую топологию.

Важной особенностью изотропного травления стекла является то, что наряду с глубинным травлением имеет место и боковое протравливание. Наличие бокового протравливания существенно ограничивает область формируемых размеров микроструктур и достигаемых аспектных соотношений. Т. е. минимально достижимая ширина канала a_{ch} в случае изготовления пластин с микроканалами зависит от глубины канала h_{ch} так, что ($a_{ch} > 2h_{ch}$). Другой особенностью является влияние дефектов материала на качество получаемых структур. К таким дефектам помимо пузырьности и свиелей относятся царапины и повреждения поверхности стекла после механической полировки. Сравнительно малые повреждения (до несколь-

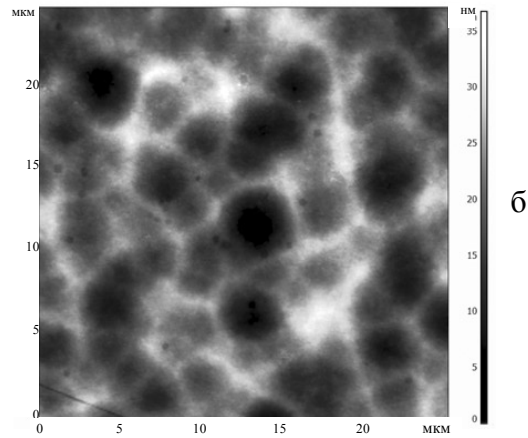
ких мкм) могут быть устранены путем предварительного травления (химической полировки) поверхности стекла перед осаждением металлического слоя. В некоторых работах рекомендуется осуществлять термический отжиг пластин перед травлением, что улучшает качество травления.

Жидкостное химическое травление стекла позволяет формировать каналы с трапециевидным или близким к полукруглому сечениями. Максимальная глубина получаемых каналов определяется многими факторами, в том числе степенью устойчивости защитного слоя к травителю. Обычно

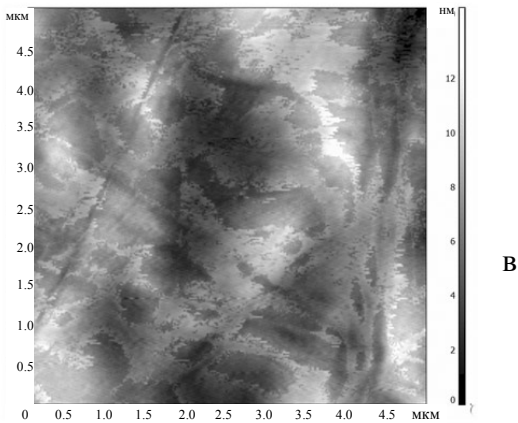
Ст- или Au-слои используются для относительно неглубокого травления — порядка 50 мкм, т. к. длительное воздействие травителя приводит к локальным "проколам" защитной поверхности. Для более глубоких каналов используются разные технологические приемы, в том числе — применение жертвенного слоя кремния, усиление защитного покрытия слоем фоторезиста и т. д. В частности, используя усиленный слой фоторезиста, нами были получены реакционные камеры и каналы глубиной 200 мкм в микрочипах для ПЦР в геле.



Размер кадра 5×5 мкм
 Ry = 7.47 нм
 Rz = 3.744 нм
 Av = 3.87 нм
 Ra = 0.8116 нм
 RMS = 1.02106 нм



Размер кадра 25×25 мкм
 Ry = 36.63 нм
 Rz = 18.045 нм
 Av = 19.620 нм
 Ra = 4.258 нм
 RMS = 5.2976 нм



Размер кадра 5×5 мкм
 Ry = 14.58 нм
 Rz = 7.209 нм
 Av = 6.57 нм
 Ra = 1.826 нм
 RMS = 2.2461 нм

Рис. 3. Изображения поверхности стекла К8 до (а) и после (б, в) кислотного травления, полученные на СБОМ "NTEGRA Solaris" (НТ-МДТ, Россия)

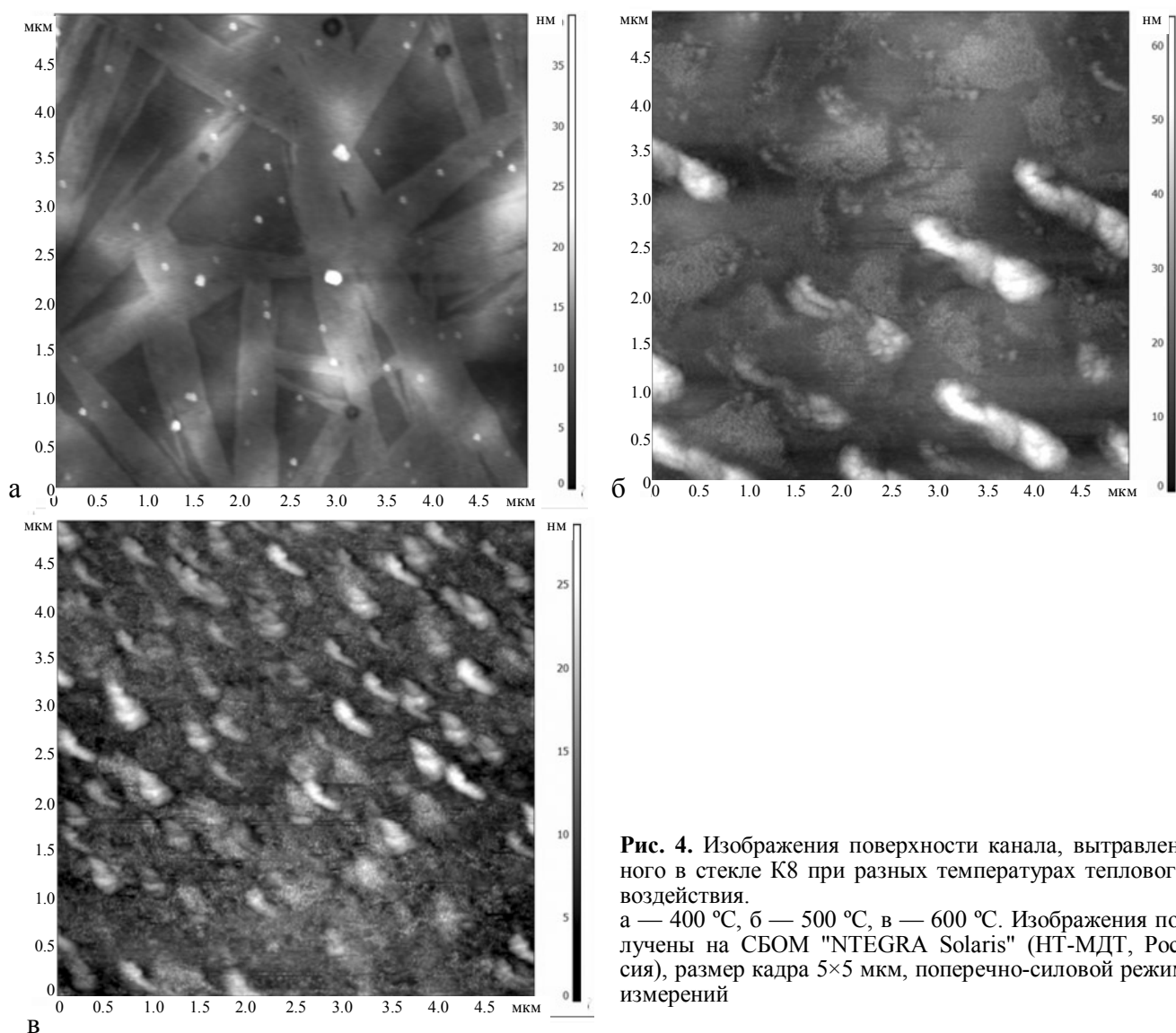


Рис. 4. Изображения поверхности канала, вытравленного в стекле К8 при разных температурах теплового воздействия. а — 400 °С, б — 500 °С, в — 600 °С. Изображения получены на СБОМ "NTEGRA Solaris" (НТ-МДТ, Россия), размер кадра 5×5 мкм, поперечно-силовой режим измерений

При травлении происходит удаление материала и формирование новой поверхности со своими структурными особенностями. На рис. 3 представлены изображения поверхности стекла К8 до и после травления, полученные методом сканирующей ближнеполевой микроскопии в поперечно-силовом режиме измерений. Определялись оценки неоднородности поверхности, а именно: R_y — размах высот, R_z — шероховатость поверхности по выбранным пяти максимальным высотам и впадинам, A_v — средняя высота, R_a — средняя арифметическая шероховатость, RMS — средняя квадратичная шероховатость. Очевидно, что после травления стекла образуется неоднородная поверхность с достаточно большим перепадом высот. Но тем не менее эта поверхность также является оптически прозрачной, что не препятствует применению оптических методов детектирования.

Увеличение шероховатости в данных пределах не является существенным для изменения гидродинамических характеристик, т. к. размеры канала достаточно велики: ширина порядка 80–90 мкм, глубина ~ 15 мкм. Наверное, в какой-то степени, такая шероховатость поверхности должна оказывать влияние на ДЭС, но значительная протяженность поверхности приводит к усреднению и, следовательно, незначительности такого влияния.

ГЕРМЕТИЗАЦИЯ МИКРОЧИПОВ

Среди методов и способов герметичного соединения пластин можно выделить следующие: термическое связывание, анодное связывание (используется для кремниевых и стеклянных пластин), оптический контакт (ОК), склеивание скот-

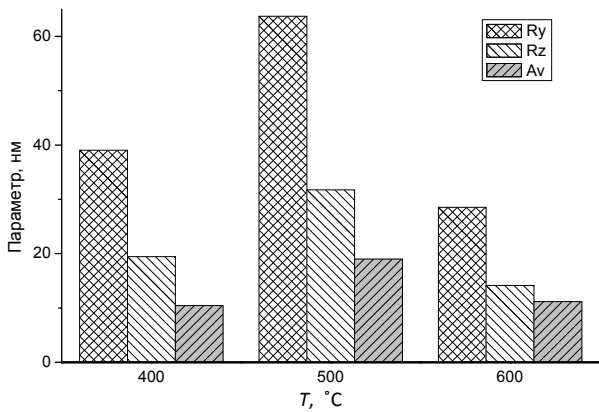


Рис. 5. Изменение размаха высоты (Ry), шероховатости поверхности по пяти максимальным высотам и впадинам (Rz) и средней высоты (Av) поверхности при температурной обработке стекла К8

чами, склеивание полимерными материалами (в том числе термо- и фотоотверждаемыми композициями). Методы соединения стеклянных пластин условно можно разделить на методы: а) в которых используются высокие температуры и давление; б) методы с применением пониженных температур и других физических воздействий; в) методы химического соединения.

Методы термического связывания или спекания осуществляются при температурах от 400 до 1050 °С. В методах анодного связывания используются более низкие температуры от 70 до 550 °С и напряжения от 50 до 1200 В. К температурным методам соединения также можно отнести методы оптического контакта (ОК) и глубокого оптического контакта (ГОК).

Процесс термического связывания — это прежде всего воздействие высоких температур на материал связываемых образцов, что должно приводить по крайней мере к структурным изменениям на поверхности материала. Важным является вопрос, а как температурное воздействие влияет на поверхность рабочих структур: каналов, реакторов и других элементов, которые герметизируются. Нами были проведены измерения рабочей поверхности микроканала, сформированной в стекле К8 методом ФЛ-КТ, и поверхности защитной пластины из стекла Ф1 после термического воздействия. Полученные изображения результатов сканирования поверхности вытравленного канала в стекле К8 после воздействия температур (400, 500 и 600 °С) представлены на рис. 4. Соблюдались следующие условия термообработки: скорость нагрева 25 °С/мин, время выдержки при заданной температуре 5 ч. Можно предположить, что в диапазоне температур 400–600 °С происходит фазовое разделение, приводящее к образованию на по-

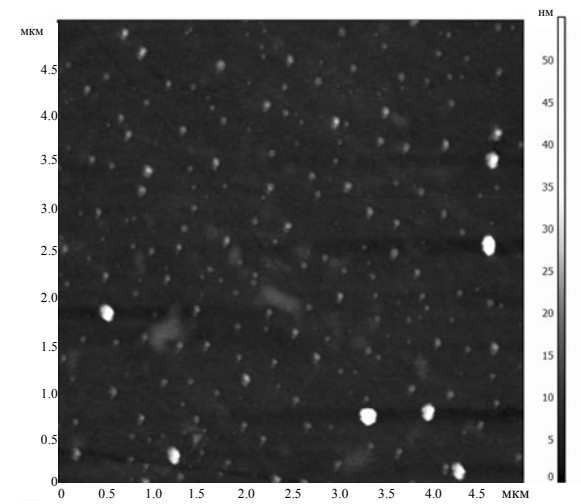
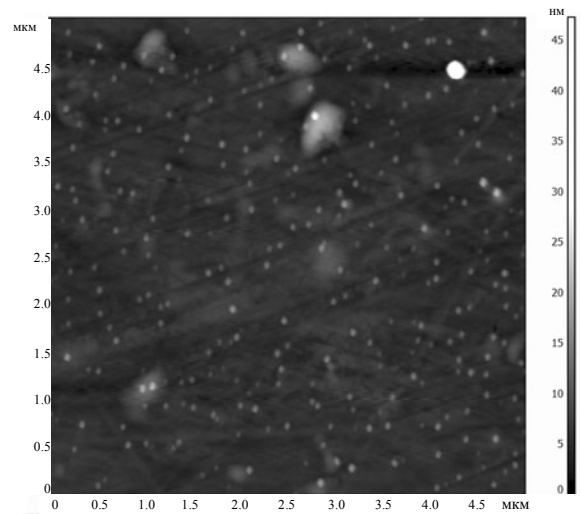


Рис. 6. Изображения поверхности защитного стекла Ф1 при разных температурах теплового воздействия. а — 400, б — 500 °С. Изображения получены на СБОМ "NTEGRA Solaris" (НТ-МДТ, Россия), размер кадра 5×5 мкм, поперечно-силовой режим измерений

верхности структурных неоднородностей. На изображении, соответствующем нагреву до 400 °С, можно наблюдать структуры в виде переплетенных полос, среди которых ярко выделяются точечные образования. Повышение температуры приводит к исчезновению полос и образованию более крупных структурных элементов, напоминающих продолговатые капли. Изменение характеристик поверхности (размаха высоты, шероховатости поверхности по пяти максимальным высотам и впадинам и средней высоты поверхности) при температурной обработке стекла К8 представлено на рис. 5. Из полученных данных следует,

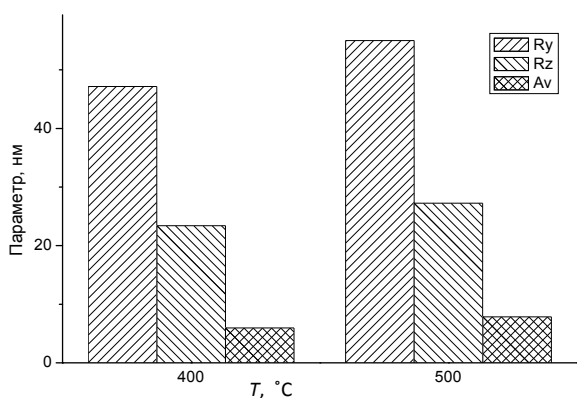


Рис. 7. Изменение размаха высоты (R_y), шероховатости поверхности по пяти максимальным высотам и впадинам (R_z) и средней высоты (A_v) поверхности при температурной обработке стекла $\Phi 1$

что после термической обработки при $600\text{ }^\circ\text{C}$ поверхность становится более однородной, а средняя шероховатость ее уменьшается. Анализ температур плавления компонентов стекла К8 (см. табл. 1) позволяет сделать вывод, что при этих условиях возможно выделение и уход на поверхность оксида бора B_2O_3 . С точки зрения технологии спекания важно, что для протекания этого процесса достаточно 5 ч.

Для стекла $\Phi 1$ нами были проведены аналогичные измерения при температуре 400 и $500\text{ }^\circ\text{C}$. Полученные изображения представлены на рис. 6, а на рис. 7 приведены соответствующие диаграммы изменения характеристик стекла.

Стекланные пластины после формирования микроструктур подвергаются тщательной очистке и сушке. Наличие повреждений, органических загрязнений, пыли, неполностью снятой защитной металлической маски влияет на качество герметизации. В некоторых случаях пластины предварительно могут быть посажены на оптический контакт — это улучшает качество соединения.

Для сохранения качества герметизируемых поверхностей и обеспечения равномерности распределяемого тепла при нагреве, соединяемые пластины помещают между двух других пластин с более высокотемпературными характеристиками.

Спекание — один из самых надежных способов герметизации при изготовлении стекланных микрофлюидных устройств, суть которого в нагревании соприкасающихся стекланных пластин и выдерживании их при определенной температуре. Использование данного метода позволяет получить неразъемное соединение, прочность которого соизмерима с прочностью самого стекла. Природа спекания обусловлена характером теплового дви-

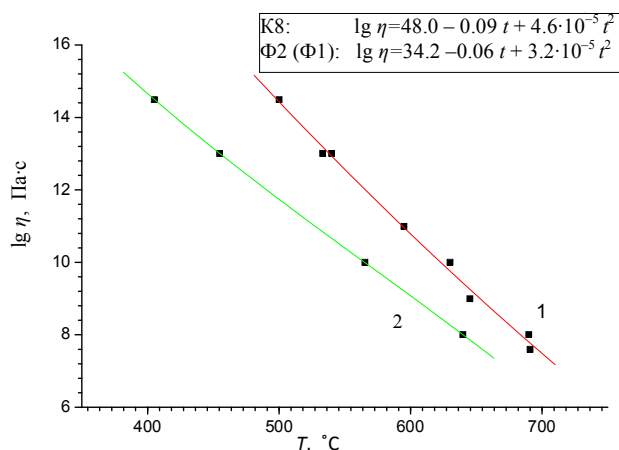


Рис. 8. Зависимость вязкости стекол (η) от температуры.

1 — крон К8; 2 — флинт $\Phi 1$

жения частиц [29–30]. При низких температурах частицы, находящиеся в узлах кристаллической решетки, совершают колебания около своих равновесных положений. При нагревании амплитуда колебаний увеличивается, и некоторые из атомов могут проникать через межфазное пространство. Возрастание количества активных частиц при дальнейшем повышении температуры приводит к исчезновению межфазных границ между стеклами. Считается, что при спекании стекол увеличение площади контакта происходит главным образом по механизму вязкого течения [29, 31, 32].

Качество спекания и прочностные характеристики соединения зависят от температуры и скорости нагревания, давления, длительности соприкосновения поверхностей, а также от присутствия на них инородных частиц. Различают спекание при приложении давления и при нормальном давлении. Первый способ является более простым и удобным с точки зрения требований, предъявляемых к чистоте спекаемых поверхностей и контролю технологических параметров, однако для его проведения требуется дорогостоящее оборудование. Второй способ может быть реализован путем нагревания двух стекланных образцов с заметно различающимися температурами спекания (T_c). Температурой спекания стекол принято считать самую низкую температуру, при которой наблюдается спекание стекланных образцов. Она соответствует вязкости стекла, равной примерно 10^{10} Па, и зависит от его состава. Так, для стекол марок К8 и $\Phi 1$ температура спекания по данным отечественных авторов [29, 33] составляет соответственно 620 – 630 и $540\text{ }^\circ\text{C}$. В другой справочной литературе [34] приводятся следующие данные: для крона К8 $T_c = 630\text{ }^\circ\text{C}$, для флинта $\Phi 1$ $T_c =$

= 565 °С. Спекание такой пары стекол должно наступать при температуре на 10–15 °С выше T_c более легкоплавкого стекла [29]. Следовательно, можно ожидать, что в случае пары К8/Ф1 (канализированная пластина/защитная пластина) спекание будет начинаться при температурах от 560 °С и выше. Таким образом, для разработки технологии герметизации МФЧ представляло интерес изучить процессы, которые могут протекать при нагревании пары К8/Ф1. На рис. 8 приведены зависимости вязкости стекол К8 и Ф1 от температуры, построенные по литературным данным [34, 35]. Анализ температурных зависимостей вязкости позволил выделить несколько последовательных стадий спекания пары К8/Ф1 при обычном давлении и выбрать базовый режим спекания:

1) нагрев образцов от комнатной температуры до 400 °С, выдержка при максимальной температуре;

2) нагрев от 400 до 500 °С и выдержка при максимальной температуре;

3) нагрев от 500 до 550 °С и выдержка при максимальной температуре;

4) нагрев от 550 до 610 °С и выдержка при максимальной температуре.

На первом интервале температур вязкость обоих стекол превышает значение 10^{13} Па·с, вследствие чего оба представителя спекаемой пары еще должны находиться в твердом состоянии. Основными процессами, происходящими на поверхности стекол, должны быть удаление влаги [31, 36] и адсорбированных газообразных веществ, а также окисление и разложение некоторых примесей, вследствие чего расстояние между пластинками должно сократиться. При дальнейшем нагревании пары К8/Ф1 до 500 °С происходит размягчение флинта, чему соответствует значение вязкости 10^{12} Па·с (см. рис. 8). При этом крон К8 еще остается в твердом состоянии, хотя на его поверхности происходят процессы фазового разделения, а флинт приобретает способность деформироваться под действием собственного веса, что должно обеспечить лучшее прилегание стеклянных пластинок друг к другу. Можно предположить, что в данной области температур, наряду с поверхностными процессами начинается удаление из объема флинта газообразных включений, что приводит к увеличению шероховатости поверхности (см. рис. 7) и ухудшению пропускания. При переходе к третьей стадии наряду с вышеперечисленными процессами должно начаться удаление газообразных соединений из объема крона. Повышение температуры до 550 °С способствует переходу пластины К8 в размягченное состояние, в то время как вязкость защитной пластины уже достаточна для наступления спекания. Здесь, по-видимому, активными становятся процессы взаимной диффузии материала. На четвертом температурном диа-

пазоне происходит спекание пластинок друг с другом.

Следует учитывать, что для обеспечения качественного спекания скорость нагревания печи и время выдержки спекаемой пары на каждой стадии следует подобрать так, чтобы не создавать напряженных состояний в материале стекла. В противном случае существует вероятность растрескивания стекол либо на этапе спекания, либо уже после герметизации вследствие разных коэффициентов термического расширения.

Процесс термического связывания проводился в муфельной печи типа СНОЛ. Предварительно осуществлялась химическая и термическая обработка поверхности стекол К8 (стадии а–з) и Ф1 (стадии д–з): а) травление хромовой маски в растворе сульфата церия (IV); б) промывание последовательно в 78 % и 15 % растворах серной кислоты для удаления травильного раствора с поверхности и подавления гидролиза; в) промывание в дистиллированной воде; г) выдерживание сутки в 0.5 М NaOH для удаления остатков клея из канала и отверстий; д) протирание в мыльном растворе и промывание в дистиллированной воде; е) УЗ-промывки в течение 10 мин при 30 °С; ж) сушка при 100 °С; з) отжиг при температурах 400 и 550 °С. При промывании стекла К8 водой после травления хромовой маски происходит разбавление раствора сульфата церия и вследствие гидролиза выпадает тонкодисперсный осадок основной соли CeOSO_4 [37]. Он осаждается на поверхности стекла и значительно ухудшает качество спекания. Поэтому промывание от травильного раствора проводится в растворах серной кислоты. Эта стадия занимает примерно 10–15 мин и, на наш взгляд, не оказывает существенного влияния на состояние поверхности. Далее, согласно технологии, производится обработка в растворе щелочи в течение суток. При этом могут протекать следующие процессы:

– медленное равномерное травление кремнекислородного каркаса стекла К8;

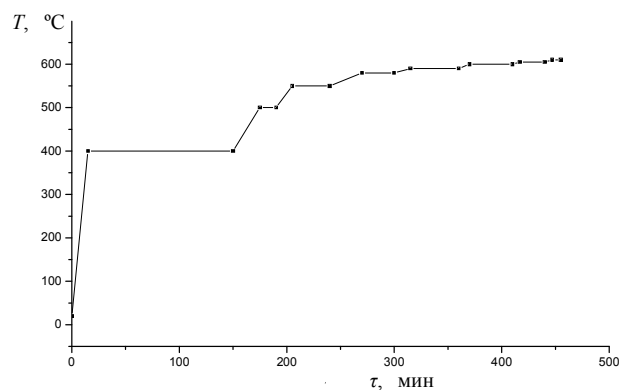


Рис. 9. Диаграмма нагрева соединяемых стекол (К8—Ф1) при герметизации МФЧ

– гидрофилизация поверхности за счет замещения атомов кислорода на поверхности диоксида кремния ОН-группами.

Такое изменение состояния поверхности стекла К8 не должно оказывать существенного влияния

на процесс термического связывания. Технологические исследования, проведенные в течение длительного (несколько лет) времени, позволили выработать режим спекания, представленный на рис. 9.

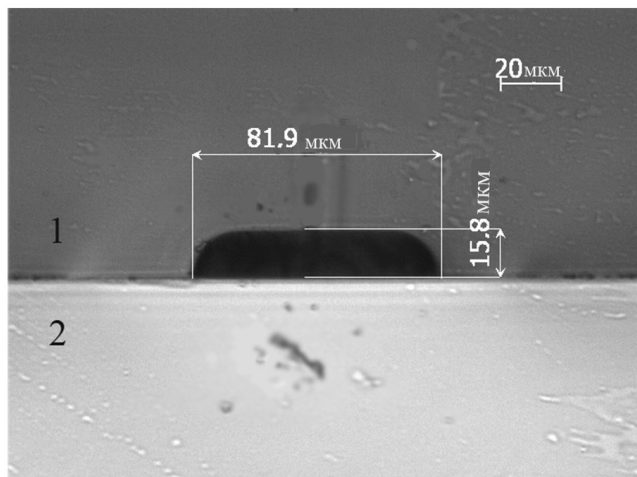
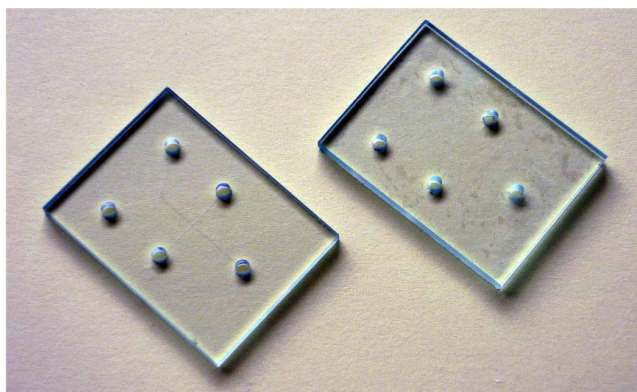
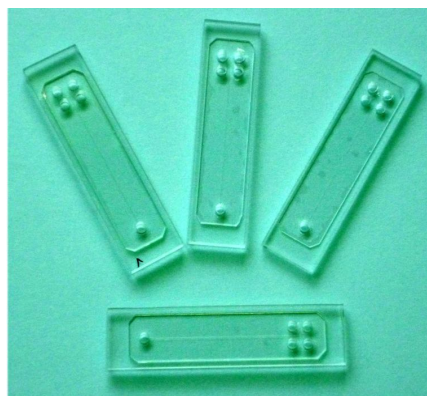


Рис. 10. Изображение поперечного сечения (стекла) канала стеклянного МФЧ, изготовленного методом ФЛ-КТ и термического связывания.

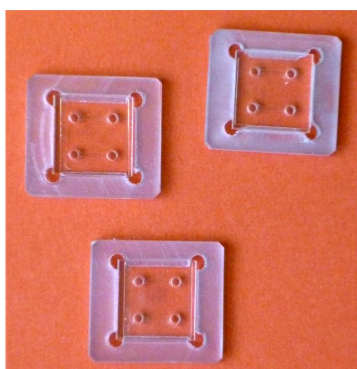
1 — канализированная пластина К8, 2 — защитная пластина Ф1. Изображение получено на оптическом микроскопе Axio Observer D1 (Carl Zeiss, Германия)



а



б



в

Рис. 11. Аналитические микрочипы из стеклянных материалов.

а — МФЧ для исследования клеток и бактерий методами оптической микроскопии; б — МФЧ для электрофоретических методов анализа; в — микрочипы для ПЦР в полимерной оправе

Площадь спекания канализированной и защитной пластин зависит от предыстории поставляемых стекол. Данные входного контроля за несколько лет свидетельствуют о том, что количество частиц в межфазном пространстве после обработки поверхности в среднем составляет от 2 до 5 шт/мм² (фракция диаметром 8 мкм). Поэтому площадь спекания изготовленных микроструктур составляет в среднем около 90–95 %.

В результате выбранного температурного режима спекания получают МФЧ с герметичными внутренними структурами: каналами, реакторами и другими элементами, которые могут выдерживать значительные давления.

На рис. 10 представлено изображение сечения (скола) канала МФЧ для электрофоретических методов анализа. В подложке из стекла К8 (1) сформированы микрогабаритные структуры, которые герметизированы с помощью защитных пластин из стекла Ф1 или К8 (2).

Изложенная технология позволила получить целую гамму изделий — аналитических МФЧ из стекла для различных исследований, в том числе: микрочипов для исследований клеток и бактерий (рис. 11, а), МФЧ для электрофоретических методов разделения пробы (рис. 11, б), микрочипов для проведения ПЦР в реальном времени (рис. 11, в) и ряд других. Метод фотолитографии и жидкостного травления в настоящее время используется для получения заготовок аналитических чипов с микроканалами, в которых формируются наноразмерные структуры [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбранные материалы для МФЧ (стекла крон 8 и флинт 1) в процессе многолетних экспериментальных исследований показали хорошую устойчивость к воздействию различных буферных растворов, слабых щелочных растворов и кислот.

Рассмотренный нами метод использовался для изготовления и герметизации стеклянных микрофлюидных чипов: а) для методов электрофоретического разделения пробы [23, 24, 39, 40], б) для исследований биологических объектов (клеток и бактерий), в) для реализации методов ПЦР [41].

Для электрофоретических методов анализа было изготовлено около 80 микрочипов, которые эксплуатировались на протяжении нескольких лет, регулярно подвергались процессу очистки и регенерации [42].

Кроме того, методом фотолитографии и жидкостного травления было изготовлено более 150 чипов с различной топологией, герметизация которых осуществлялась с помощью полимерных материалов и была нами ранее описана в работе [43].

Большинство представленных задач было решено благодаря финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Создание и совершенствование методов химического анализа и исследования структуры веществ и материалов".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Terry S.C., Jerman J.H., Angell J.B. A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer // IEEE Trans. Electron Dev. 1979. V. 26, N 12. P. 1880–1886.
2. Manz A., Miyahara Y., Miura J., et al. Design of an open-tubular column liquid chromatograph using silicon chip technology // Sens. Actuators, B. 1990. V. 1. P. 249–255.
3. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing // Sens. Actuators, B. 1990. V. 1. P. 244–248.
4. Manz A., Harrison D.J., Verpoorte E.M.J. et al. Miniaturization of chemical analysis systems — a look into next century's technology or just a fashionable craze // Chemia. 1991. V. 45. P. 103–105.
5. Harrison D.J., Flury K., Seiler K. et al. Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis based chemical analysis system on a chip // Science. 1993. V. 261. P. 895–897.
6. Reyes D., Iossifidis D., Auroux P., Manz A. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology // Analytical Chemistry. 2002. V. 74. P. 2623–2636.
7. Squires T., Quake S. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale // Reviews of modern physics. 2005. V. 77. P. 977–1007.
8. Whitesides G.M. The origins and the future of microfluidics // Nature. 2006. V. 442. P. 368–373.
9. Baharudin L. Microfluidics: fabrications and applications // Instrumentation Science & Technology. 2008. V. 36, N 2. P. 222–230.
10. Schneegass I., Brautigam R., Kohler J.M. Miniaturized flow-through PCR with different template types in a silicon chip thermocycler // Lab Chip. 2001. V. 1, N 1. P. 42–49.
11. Weiping Y., Liqun D., Jing W. et al. Simulation and experimental study of PCR chip based on silicon // Sens. Actuators, B. 2005. V. 108, N 1-2. P. 695–699.
12. Chen L., Luo G., Liu K. et al. Bonding of glass-based microfluidic chips at low- or room-temperature in routine laboratory // Sens. Actuators, B. 2006. V. 119, N 1. P. 335–344.
13. Kutchoukov V.G., Laugere F., Van Der Vlist et al. A fabrication of nanofluidic devices using glass-to-glass anodic bonding // Sens. Actuators, A. 2004. V. 114, N 2-3. P. 521–527.
14. Easley C.J., Legendre L.A., Landers J.P., Ferrance J.P. Rapid DNA amplification in glass microdevices // Methods Mol. Biol. 2006. V. 339. P. 217–232.
15. Chandrasekaran A., Acharya A., You J.L. et al. Hybrid integrated silicon microfluidic platform for fluorescence based biodetection // Sensors. 2007. V. 7. P. 1901–1915.

16. Neuzil P., Pipper J., Hsieh T.M. Disposable real-time microPCR device: lab-on-a-chip at a low cost // *Mol. Biosyst.* 2006. V. 2, N 6-7. P. 292–298.
17. Никонов Н.В., Евстропьев С.К. Оптическое материаловедение: основы прочности оптического стекла: Учебное пособие. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2009. 102 с.
18. URL: (http://window.edu.ru/window_catalog/files/r73402/itmo538.pdf).
19. Вильчинская С.С., Лисицын В.М. Оптические материалы и технологии. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. 107 с.
20. URL: (http://chemanalytica.com/book/novyy_spravochnik_khimika_i_tekhnologa/05_syre_i_produkty_promyshlennosti_organicheskikh_i_neorganicheskikh_veshchestv_chast_1/5955).
21. Vansant E.E., Van Der Voort R., Vrancken K.C. Characterization and chemical modification of the silica surface // *Studies in Surface Science and Catalysis*. V. 93. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science, 1995. 573 p.
22. URL: (http://kurs.ido.tpu.ru/courses/technology_glass/tema_2.htm).
23. Туник А.Н., Евстратов А.А. Исследование движения потоков вещества в микрофлюидных чипах // *Научно-технический вестник СПбГУ ИТМО*. 2007. № 44. С. 165–169.
24. Туник А.Н., Рудницкая Г.Е., Лукашенко Т.А. Электрокинетические потоки в микрофлюидных устройствах // *Научное приборостроение*. 2007. Т.17, № 3. С. 40–44.
25. URL: (<http://www.optotl.ru/mat/>).
26. URL: (<http://lzos.ru/content/view/77/29/>).
27. Справочник Шпрингера по нанотехнологиям. Том 1 / Под ред. Б. Бхушана. М.: Техносфера, 2010. 864 с.
28. URL: (<http://www.integral.by/>).
29. Когезия и адгезия горячего стекла / Под ред. К.С. Евстропьева. М.: Машиностроение, 1969. 175 с.
30. Артамонова М.В., Рабухин А.И., Савельев В.Г. Электронное строение и свойства силикатных и других тугоплавких материалов: Учебное пособие. М.: МХТИ им. Д.И. Менделеева, 1989. 84 с.
31. Лисицын Ю.В., Торбин И.Д. Соединение оптических элементов: Учебное пособие. Л.: Межотраслевой институт повышения квалификации кадров по новым направлениям развития техники и технологии при Лен. ин-те точной мех. и оптики, 1989. 40 с.
32. Тонкая техническая керамика / Под ред. Х. Янагида. М.: Металлургиздат, 1986. 280 с.
33. Справочник технолога-оптика. 2-е изд. / Под ред. М.А. Окатова. СПб.: Политехника, 2004. 680 с.
34. Оптическое стекло СССР-ГДР. Каталог. М.: Машприбор.
35. Справочник химика. Т. 5 / Под ред. Б.П. Никольского. М.-Л.: Химия, 1966. 974 с.
36. Механизм коррозии стекла и силикатных футеровочных материалов. Методы исследования // *Обзор инф. сер. Противокоррозионная защита* / Рудакова С.В. и др. М.: НИИТЭХИМ, 1984. 46 с.
37. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия, 1974. 408 с.
38. Евстратов А.А., Мухин И.С., Кухтевич И.В., Букатин А.С. Метод сфокусированного ионного пучка при формировании наноразмерных структур в микрофлюидных чипах // *Письма в ЖТФ*. 2011. Т. 37, № 20. С. 32–40.
39. Евстратов А.А., Рудницкая Г.Е., Петухова Н.А. Микроциповые технологии в биологических исследованиях. Экспресс-анализ ДНК: сепарационные матрицы для разделения ДНК // *Научное приборостроение*. 2005. Т. 15, № 2. С. 27–40.
40. Евстратов А.А., Буляница А.Л., Курочкин В.Е. и др. Экспресс-анализ олигонуклеотидов на планарном микрофлюидном чипе // *Журнал аналитической химии*. 2004. Т. 59, № 6. С. 587–594.
41. Курочкин В.Е., Евстратов А.А., Буляница А.Л. и др. Разработка микроциповых устройств для проведения ПЦР в геле // *Научное приборостроение*. 2010. Т. 20, № 4. С. 127–131.
42. Евстратов А.А., Туник А.Н. Обработка поверхности стеклянных микроципов после анализа биологических проб // *Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики*. 2009. № 4. С. 42–47.
43. Евстратов А.А., Лукашенко Т.А., Туник А.Н. Применение фотоотверждаемых оптических клеев для герметизации аналитических микроципов // *Научное приборостроение*. 2010. Т. 20, № 1. С. 29–38.

Институт аналитического приборостроения РАН, г. Санкт-Петербург (Евстратов А.А., Лукашенко Т.А., Рудницкая Г.Е., Буляница А.Л., Курочкин В.Е.)

ЗАО "Светлана-полупроводники", Санкт-Петербург (Гусев В.С., Иванов О.Г., Беркутова И.Ф., Савицкая А.А.)

Контакты: Евстратов Анатолий Александрович, an_evs@mail.ru

Материал поступил в редакцию 14.11.2011.

MICROFLUIDIC CHIPS OF GLASS MATERIALS

**A. A. Evstrapov¹, T. A. Lukashenko¹, G. E. Rudnitskaya¹, A. L. Bulyanitsa¹,
V. E. Kurochkin¹, V. S. Gusev², O. G. Ivanov², I. F. Berkutova², A. A. Savitskaya²**

¹*Institute for Analytical Instrumentation of RAS, Saint-Petersburg*

²*Svetlana-Semiconductors Closed Stock Company, Saint-Petersburg*

Microfluidic chips are the foundation of modern analytical instruments for scientific studies and medical diagnostics. The article deals with the steps for creating microfluidic chips made of glass materials by means of photolithography, wet etching with the following thermal bonding. The influence of the processes and stages of production on the characteristics and properties of the chips was investigated. Technology used in the production of small amounts of analytical chips for various purposes are discussed.

Keywords: microfluidic chip, photolithography, wet etching, the microstructure, sealing, spectrophotometry, scanning near-field microscopy