РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



<u>密路路路路</u>

招

密

招

肉

密

斑

密

密

密

路路

怒

密

怒

怒

密

招

密

密

密

密

密

密

密

密

斑

招

密

斑

密

密

密

密

密

密

密

田

密

段

密

密

密

密

• HATEHT•

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2411180

ПОДЛОЖКА ДЛЯ БИОЧИПА И СПОСОБ ЕЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Патентообладатель(ли): Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики" (RU)

Автор(ы): см. на обороте

Заявка № 2009147910

Приоритет изобретения 22 декабря 2009 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 февраля 2011 г. Срок действия патента истекает 22 декабря 2029 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам

Б.П. Симонов

密

密

密

斑

敬敬

斑

斑

密

密

斑

斑

斑

密

密

密

斑

斑

密

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

斑

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА

$^{(19)}$ RU $^{(11)}$ 2 411 180 $^{(13)}$ C1

(51) ΜΠΚ **B82B** 1/00 (2006.01) **B82B** 3/00 (2006.01) **G01N** 33/48 (2006.01)

Ю ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ, ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ		
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ		
 (21)(22) Заявка: 2009147910/28, 22.12.2009 (24) Дата начала отсчета срока действия патента: 22.12.2009 Приоритет(ы): (22) Дата подачи заявки: 22.12.2009 (45) Опубликовано: 10.02.2011 Бюл. № 4 (56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5770721 A, 23.06.1998. RU 2309959 C1, 10.11.2007. RU 2298797 C2, 10.05.2007. RU 2280247 C1, 20.07.2006. Адрес для переписки: 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49, ГОУВПО "СПбГУ ИТМО", ОИСиНТИ 	 (72) Автор(ы): Сидоров Александр Иванович (RU), Никоноров Николай Валентинович (RU), Цехомский Виктор Алексеевич (RU), Игнатьев Александр Иванович (RU), Подсвиров Олег Алексеевич (RU), Нащекин Алексей Викторович (RU), Усов Олег Алексеевич (RU) (73) Патентообладатель(и): Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики" (RU) 	

(54) ПОДЛОЖКА ДЛЯ БИОЧИПА И СПОСОБ ЕЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

C

0

ω

~

~

4

2

Ľ

Изобретения относятся к оптике, технологиям обработки оптических материалов и нанотехнологиям. Подложка для биочипа представляет собой стеклянную пластину с наночастицами металла (Au, Ag, Pt). Согласно изобретению пластина выполнена из силикатного фотохромного или фототерморефрактивного стекла и содержит матрицу сквозных стеклянных каналов, ориентированных перпендикулярно поверхности или под углом к ней и имеющих

оптическую плотность не более 0.2, а окружающее матрицу каналов стекло с наночастицами металла в его объеме имеет оптическую плотность более 0.4. Торцы каналов, выходящих на рабочую поверхность подложки, имеют углубления, содержащие приповерхностный слой наночастиц металла (Au, Ag, Pt) толщиной 10-50 нм. Также предложен способ изготовления стеклянной подложки для биочипа. Изобретение обеспечивает оптическую изоляцию потоков излучения, идущих из каждого пикселя матричного биочипа, защиту металлических наночастиц или наноструктур от с исследуемой средой взаимодействия И повышение чувствительности биочипа. 2 н.п. флы, 4 ил.

Σ

1 8 0

C

.

Стр.: 1

RUSSIAN FEDERATION



$^{(19)}$ RU $^{(11)}$ 2 411 180 $^{(13)}$ C1

(51) Int. Cl. **B82B** 1/00 (2006.01) **B82B** 3/00 (2006.01) **G01N** 33/48 (2006.01)

FEDERAL SERVICE FOR INTELLECTUAL PROPERTY, PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

 (21)(22) Application: 2009147910/28, 22.12.2009 (24) Effective date for property rights: 22.12.2009 Priority: (22) Date of filing: 22.12.2009 (45) Date of publication: 10.02.2011 Bull. 4 	 (72) Inventor(s): Sidorov Aleksandr Ivanovich (RU), Nikonorov Nikolaj Valentinovich (RU), Tsekhomskij Viktor Alekseevich (RU), Ignat'ev Aleksandr Ivanovich (RU), Podsvirov Oleg Alekseevich (RU), Nashchekin Aleksej Viktorovich (RU), Usov Oleg Alekseevich (RU)
Mail address: 197101, Sankt-Peterburg, Kronverkskij pr., 49, GOUVPO "SPbGU ITMO", OISiNTI	 (73) Proprietor(s): Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Sankt- Peterburgskij gosudarstvennyj universitet informatsionnykh tekhnologij, mekhaniki i optiki" (RU)

(54) BIOCHIP SUBSTRATE AND METHOD OF ITS FABRICATION

(57) Abstract:

FIELD: physics, optics.

SUBSTANCE: biochip substrate represents a glass plate with metal nanoparticles (Au, Ag, Pt). In compliance with this invention, said plate is made from silicate photochromic glass or photo-thermo-refracting glass and comprises matrix of through glass channels oriented perpendicular to surface or at angle to is that feature optical density not exceeding 0.2, while glass with metal nanoparticles that surrounds said matrix features optical density

exceeding 0.4. Faces of channels on substrate working surface have recesses that comprises surface 10-50 nm-thick layer of metal nanoparticles. Invention covers also the method of producing describe biochip.

EFFECT: optical isolation of radiation flows, protection of nanoparticles or nanostructures against interaction with analysed medium, higher sensitivity of biochip.

2 cl, 4 dwg

Изобретение относится к оптике, технологиям обработки оптических материалов и нанотехнологиям. Изобретение также относится к способам изготовления биочипов, биосенсоров и химических сенсоров люминесцентного типа, находящих применение в молекулярной биологии, медицине, химической промышленности и экологическом

5 мониторинге.

В настоящее время для изготовления биочипов и биосенсоров используются подложки из стекла [E.Eltzov, D.Prilutsky, A.Kushmaro, R.S.Marks, C.D.Geddes // Appl. Phys. Lett. V.94. 083901. 2009.] или полимера [патент RU №2309959, C07K 17/08, опубл.

- 10 10.11.2007], содержащие активные области в виде матрицы, иммобилизированные биологически активными соединениями, способными связывать определенный тип биологического объекта или молекулы, например молекулы ДНК [патент RU №2309959, С07К 17/08, опубл. 10.11.2007, US Патент №5770721, 23.06.98, С07, патент RU №2216547, С07К 17/08, 20.11.2003]. При облучении подложки видимым или
- ¹⁵ ультрафиолетовым излучением возникает люминесценция связанной молекулы, которая регистрируется матрицей фотоприемников. Для повышения чувствительности биочипов используют наночастицы или наноструктуры из благородных металлов или меди [Л.А.Дыкман, В.А.Богатырев, С.Ю.Щеголев, Н.Г.Хлебцов Золотые
- 20 наночастицы. Синтез, свойства, медицинские применения. М.: Наука. 2008. 319 с.; В.В.Климов Наноплазмоника. М.: Физматлит. 2009. 480 с.]. Металлические наночастицы обладают плазменным резонансом, увеличивающим 5-10 раз локальную амплитуду поля электромагнитной волны вблизи наночастицы, что приводит к усилению люминесценции детектируемого объекта [K.Asian, C.D.Geddes // Plasmonics.
- ²⁵ V.3. 89. 2008]. Металлические наноструктуры заданной геометрии (концентраторы плазмонов, наноантенны) также обладают способностью увеличивать локальную амплитуду поля электромагнитной волны, причем это увеличение может достигать 1500, что приводит к существенному усилению люминесценции
- 30 детектируемого объекта [В.В.Климов. Наноплазмоника. М.: Физматлит. 2009. 480 с.]. Известен способ изготовления подложки для биочипа [E.Eltzov, D.Prilutsky, A.Kushmaro, R.S.Marks, C.D.Geddes // Appl. Phys. Lett. V.94. 083901. 2009], в котором наночастицы серебра осаждаются на стеклянную подложку. Недостатком способа является то, что при матричной конструкции подложки биочипа излучение
- ³⁵ люминесценции, выходящее из одного пикселя, может попадать в фотоприемные каналы, предназначенные для соседних пикселей, что будет приводить к искажению получаемой информации.

Известен способ изготовления подложки для биочипа [патент RU №2309959, C07К

- 17/08, опубл. 10.11.2007], в котором наночастицы серебра или золота либо их сплава формируются в приповерхностном слое стеклянной подложки методом ионной имплантации. Недостатком способа является то, что при матричной конструкции подложки биочипа излучение люминесценции, выходящее из одного пикселя, может попадать в фотоприемные каналы, предназначенные для соседних пикселей, что будет
 ⁴⁵ приводить к искажению получаемой информации.
 - Наиболее близким техническим решением к предлагаемому являются конструкция и способ изготовления подложки для биочипа [патент US №5770721, 23.06.98, С07], где наночастицы золота наносятся методом микроконтактной печати на тонкую пленку
- 30лота, расположенную на стеклянной подложке. Недостатком способа является то, что при матричной конструкции подложки биочипа излучение люминесценции, выходящее из одного пикселя, может попадать в фотоприемные каналы, предназначенные для соседних пикселей, что будет приводить к искажению

получаемой информации. Для разделения световых потоков, идущих от соседних пикселей, необходимо использовать проекционную оптическую систему, что усложняет конструкцию всего биочипа. Вторым недостатком является то, что металлические наночастицы не имеют защитной оболочки, что может приводить к их

- ⁵ химической реакции со средами, содержащими соединения серы или азота [Г.Б.Сергеев. Нанохимия. М.: Изд. МГУ. 2003. 288 с.], уменьшению интенсивности люминесценции и искажению получаемой информации. Третьим недостатком является то, что метод микроконтактной печати не позволяет формировать наноразмерные
- *10* области заданной геометрии в виде концентраторов плазмонов или наноантенн, что ограничивает чувствительность биочипа.

Изобретения решают задачу оптической изоляции потоков излучения, идущих из каждого пикселя матричного биочипа с целью уменьшения искажения получаемой информации, защиты металлических наночастиц или наноструктур от взаимодействия

с исследуемой средой и повышения чувствительности биочипа.

Поставленная задача решается следующим образом.

Подложка для биочипа, представляющая собой стеклянную пластину с наночастицами металла (Au, Ag, Pt), выполнена из силикатного фотохромного или

- 20 фототерморефрактивного стекла и содержит матрицу сквозных стеклянных каналов, ориентированных перпендикулярно поверхности или под углом к ней и имеющих оптическую плотность не более 0.2, а окружающее матрицу каналов стекло с наночастицами металла в его объеме имеет оптическую плотность более 0.4, причем торцы каналов, выходящих на рабочую поверхность подложки, имеют углубления,
- ²⁵ содержащие приповерхностный слой наночастиц металла (Au, Ag, Pt) толщиной 10-50 нм.

Способ изготовления подложки для биочипа из стеклянной пластины с наночастицами металла (Au, Ag, Pt), заключающийся в том, что в объеме стеклянной

- 30 пластины из силикатного фотохромного или фототерморефрактивного стекла с фотосенсибилизаторами формируют наночастицы металла путем облучения ее ультрафиолетовым излучением спектрального диапазона 250-350 нм с дозой облучения 500-1000 Дж/см² и последующей термообработки при температуре 520-560°С в течение 10-20 ч, формируют в пластине матрицу сквозных стеклянных каналов
- ³⁵ путем облучения области формирования каналов импульсно-периодическим лазерным излучением спектрального диапазона 240-550 нм с плотностью энергии в импульсе 30-100 мДж/см, на торцах сформированных каналов, выходящих на рабочую поверхность подложки, методом лазерной абляции формируют углубления, а в
- 40 приповерхностном слое каждого из углублений формируют металлические наночастицы путем облучения поверхности углублений электронным лучом с энергией электронов 2-10 кэВ, плотностью электронного тока 30-50 мкА/см² и дозой 30-100 мК/см², а затем пластину термообрабатывают при температуре 520-560°С в течение 2-3 ч.
- 45 560°С в течение 2-3 ч

15

Сущность заявляемых изобретений поясняется следующим. В предлагаемой конструкции подложки биочипа каждый пиксель матрицы представляет собой углубление в поверхности подложки, в которое помещается исследуемое вещество. От пикселя на противоположную сторону подложки идет стеклянный канал с низким

50 коэффициентом поглощения, окруженный стеклом с наночастицами металла, имеющим высокий коэффициент поглощения. Стекло с высоким коэффициентом поглощения играет роль экрана и обеспечивает оптическую изоляцию соседних пикселей. Благодаря используемой технологии формирования канала показатель

Стр.: 4

преломления стекла внутри канала выше, чем показатель преломления окружающего стекла. Это обеспечивает волноводный режим распространения излучения люминесценции от пикселя к противоположной поверхности подложки, что уменьшает потери излучения и обеспечивает дополнительную оптическую изоляцию

- ⁵ пикселей. Благодаря оптической изоляции каналов и волноводному распространению излучения повышается чувствительность биочипа и уменьшается искажение получаемой информации. Приповерхностный слой стекла в углублении содержит наночастицы металла либо металлические наноструктуры, которые за счет
- 10 плазмонного резонанса либо концентрации плазмонов усиливают люминесценцию молекул исследуемого вещества. Так как наночастицы или наноструктуры окружены тонким слоем стекла, то их химическое взаимодействие с исследуемым веществом исключается.
- Для изготовления подложки биочипа используют пластину из силикатного ¹⁵ фотохромного или фототерморефрактивного стекла [A.V.Dotsenko, L.B.Glebov, V.A.Tsekhomsky Physics and Chemistry of Photochromic Glasses. CRC Press LLC, 1998, 190 p.], содержащего ионы металла, например Ag, и фотосенсибилизатор, например CeO₂. Исходное стекло прозрачно, бесцветно и имеет низкий коэффициент поглощения. При
- 20 облучении поверхности пластины ультрафиолетовым излучением спектрального диапазона 250-350 нм с дозой облучения 500-1000 Дж/см² ион церия отдает электрон иону серебра, в результате чего он переходит в атомарное состояние. При последующей термообработке пластины при температуре 520-560°C в течение 10-20 ч атомы металла в результате термической диффузии формируют металлические
- ²⁵ наночастицы размером 3-5 нм во всем объеме стеклянной подложки. В результате коэффициент поглощения стекла в видимой области спектра резко увеличивается и стекло приобретает окраску от темно-красной до черной в зависимости от концентрации наночастиц. После этого в подложке формируют каналы из стекла с
- 30 низким коэффициентом поглощения, для чего области формирования каналов облучают импульсно-периодическим лазерным излучением спектрального диапазона 240-550 нм с плотностью энергии в импульсе 30-100 мДж/см². Облучение может производиться как отдельно для каждого пикселя, так и одновременно для всей
- ³⁵ матрицы при использовании, например, проекционной системы, формирующей изображение в виде заданной матрицы на поверхности подложки. Под действием лазерного излучения происходит разрушение наночастиц металла, причем атомы металла в результате окисления переходят в ионизированное состояние. При этом в области канала коэффициент поглощения стекла уменьшается и оно становится
- 40 прозрачным и бесцветным. Благодаря тому что внутри канала металл находится в ионизированном состоянии, а вне канала - в виде металлических наночастиц, показатель преломления стекла внутри канала выше, чем показатель преломления стекла вне канала. Это вызвано тем, что показатель преломления наночастиц
- благородных металлов в видимой области спектра значительно меньше 1. Например, показатель преломления Ад в видимой области спектра не превышает 0.09
 [В.М.Золотарев, В.Н.Морозов, Е.В.Смирнова. Оптические постоянные природных и технических сред. Справочник. Л.: Химия. 1984. 216 с.]. После этого формируют углубления на торцах каналов методом лазерной абляции. Для этого торец канала
- 50 облучают наносекундными импульсами лазерного излучения, сфокусированного на поверхность торца канала. Импульсная плотность мощности излучения в фокусе должна составлять 10⁷-10¹⁰ Вт/см² в зависимости от длины волны лазерного излучения [Г.А.Мачулка. Лазерная обработка стекла. М.: Сов. Радио. 1979. 136 с.].

Облучение может производиться как отдельно для каждого пикселя, так и одновременно для всей матрицы при использовании, например, проекционной системы, формирующей изображение в виде заданной матрицы на поверхности

- ⁵ подложки. При плотности мощности излучения в фокусе 10⁹-10¹⁰ Вт/см² происходит испарение части материала поверхности и образование углубления в виде лунки, диаметр и глубина которой определяются плотностью мощности излучения и диаметром фокального пятна. Затем облучают поверхность углублений электронным лучом с энергией электронов 2-10 кэВ, плотностью электронного тока 30-50 мкА/см² и
- ¹⁰ дозой 30-100 мК/см². Для улучшения стока заряда на поверхность стекла может быть нанесена вспомогательная тонкая пленка металла, которую после облучения необходимо удалить, например, химическим травлением. При электронном облучении происходит полевая диффузия положительных ионов металла в область
- отрицательного заряда, формируемую в стекле электронным лучом, и восстановление электронами ионов металла до нейтральных атомов. При энергии электронов 2-10 кэВ их глубина проникновения в стекло не превышает 400-500 нм, а максимум потерь энергии электронами находится на расстоянии 50-100 нм от поверхности стекла. Поэтому высокая концентрация атомов металла возникает непосредственно вблизи
- ²⁰ поверхности стекла. Для создания равномерного распределения наночастиц облучение производят равномерно по всей поверхности углублений, а для создания матрицы наноструктур производят сканирование сфокусированным электронным лучом по заданной программе, соответствующей геометрии матрицы и отдельной
- 25 наноструктуры. В первом случае атомы металла будут равномерно распределены по площади поверхности углубления, во втором случае - в виде геометрических фигур требуемой формы (в форме концентраторов плазмонов или наноантенн). После этого в приповерхностном слое стекла в области углубления формируют наночастицы металла либо матрицу металлических наноструктур путем термообработки пластины
- ³⁰ при температуре 520-560°С в течение 2-3 ч. При этом атомы металла в результате термической диффузии формируют металлические наночастицы размером 3-5 нм, распределенные равномерно в приповерхностном слое стекла, либо концентрируются в форме концентраторов плазмонов или наноантенн. При дозе электронного
- 35 облучения более 50 мК/см² происходит выделение металла вблизи поверхности стекла в виде слоя близкорасположенных наночастиц с сильным электромагнитным взаимодействием, что позволяет формировать на их основе концентраторы плазмонов [C.Rockstuhl, C.R.Simovski, S.A.Tretyakov, F.Lederer // Appl. Phys. Lett. V.94. 113110. 2009] и наноантенны. Такие концентраторы плазмонов и наноантенны могут
- ⁴⁰ быть изготовлены записью электронным лучом без последнего этапа термообработки. При необходимости, после завершения технологического процесса поверхность каждого пикселя может быть обработана биологически или химически активными реагентами для связывания молекул или биологических компонент
- 45 исследуемого вещества. Так как наночастицы или наноструктуры расположены под тонким наноразмерным слоем стекла, то они изолированы от исследуемого вещества, что предотвращает нежелательные химические реакции.

Изобретения иллюстрируются следующими чертежами.

На фиг.1 схематично показаны подложки биочипа на каждом этапе

⁵⁰ технологического процесса. А - облучение ультрафиолетовым излучением. 1 ультрафиолетовое излучение; В - первая термообработка. 1 - наночастицы серебра; С формирование прозрачного канала. 1 - лазерный луч; D - формирование углубления на торце канала. 1 - лазерный луч; Е - облучение электронами. 1 - электронный луч; F -

вторая термообработка. 1 - наночастицы серебра; G - матрица пикселей в подложке биочипа. Вид сбоку; Н - матрица пикселей в подложке биочипа. Вид сверху.

На фиг.2, А показаны спектры оптической плотности исходного стекла с ионами серебра (1), стекла, облученного ультрафиолетовым излучением (2), и стекла,

- ⁵ прошедшего первую термообработку (3). На фиг.2, В приведено изображение стекла с наночастицами серебра, полученное с помощью просвечивающего электронного микроскопа. Масштаб 20 нм. Стрелкой отмечена одна из наночастиц серебра. На фиг.2, С показаны спектры оптической плотности исходного стекла с ионами
- 10 серебра (1), стекла, подвергнутого ультрафиолетовому облучению и прошедшего первую термообработку (2), и стекла, подвергнутого лазерной обработке в области формирования прозрачного канала.

На фиг.3 показаны спектры оптической плотности стекла в области канала после облучения электронами (1) и после второй термообработки (2).

- ¹⁵ На фиг.4, А схематично показано формирование электронным лучом концентратора плазмонов, расположенного перпендикулярно поверхности подложки. 1 - электронный луч, 2 - металлическая пленка для стока заряда, 3 - область торможения электронов в подложке.
- 20 На фиг.4, В схематично показан концентратор плазмонов, состоящий из наночастиц серебра и расположенный перпендикулярно поверхности подложки. 1 наночастица серебра, 2 - область концентрации поля электромагнитной волны. На фиг.4, С схематично показано формирование электронным лучом концентратора плазмонов или наноантенны, расположенных параллельно поверхности подложки. 1 -
- ²⁵ электронный луч, 2 металлическая пленка для стока заряда, 3 направление перемещения электронного луча.

На фиг.4, D схематично показаны концентратор плазмонов и наноантенна. 1 - концентратор плазмонов, 2 - наноантенна, 3 - область концентрации поля электромагнитной волны.

В качестве конкретного примера реализации изобретений предлагаются следующие конструкция подложки биочипа и способ ее получения.

Для изготовления подложки биочипа используют силикатное

30

фототерморефрактивное стекло, содержащее ионы серебра и сенсибилизаторы,

- ³⁵ следующего состава: Na₂O-SiO₂-ZnO-Al₂O₃-Ag₂O-CeO₂-Sb₂O₃-Br-F. Весовая концентрация Ag₂O в стекле равна 0.5%. Толщина подложки равна 400 мкм. Поверхности подложки полированы. Исходное стекло прозрачно, бесцветно и имеет оптическую плотность не более 0.1 в спектральном интервале 400-600 нм.
- 40 Поверхность пластины облучают ультрафиолетовым излучением спектрального диапазона 250-350 нм с дозой облучения 500 Дж/см² (Фиг.1, А). Для облучения используют ртутную лампу высокого давления. Затем проводят термообработку пластины при температуре 520-560°С в течение 15 ч. Термообработку проводят в программируемой печи. При этом атомы серебра в результате термической диффузии
- ⁴⁵ формируют металлические наночастицы размером 3-5 нм во всем объеме стеклянной подложки (Фиг.1, В). В результате коэффициент поглощения стекла в видимой области спектра резко увеличивается и стекло приобретает темно-коричневую окраску. На спектральной зависимости оптической плотности появляется выраженный максимум,
- 50 соответствующий плазменной полосе поглощения наночастиц серебра (Фиг.2, А кривая 3). Оптическая плотность в спектральном интервале 400-500 нм превышает 2. Образование наночастиц серебра в стекле подтверждается изображением, полученным с помощью просвечивающего электронного микроскопа (Фиг.2, В). После этого в

подложке формируют каналы из стекла с низким коэффициентом поглощения, для чего области формирования каналов облучают импульсно-периодическим лазерным излучением спектрального диапазона 532 нм с плотностью энергии в импульсе 80

- ⁵ мДж/см² и полной дозой облучения, равной 1.5 кДж/см². Длительность лазерного импульса равна 5 нс, частота повторения импульсов 10 Гц. Лазерный луч фокусируют таким образом, чтобы длина перетяжки лазерного луча в фокусе была равна или превышала толщину пластины, а диаметр перетяжки был равен заданному диаметру канала или пикселя, например 100 мкм (Фиг.1, С). Облучение может производиться
- 10 как отдельно для каждого пикселя, так и одновременно для всей матрицы при использовании, например, проекционной системы, формирующей изображение в виде заданной матрицы на поверхности подложки. В области канала коэффициент поглощения стекла уменьшается и оно становится прозрачным и бесцветным (Фиг.2, кривая 3). Оптическая плотность стекла в области канала после проведения лазерного
- ¹⁵ облучения становится меньше 0.2 в спектральном интервале 400-800 нм. Измерения показали, что показатель преломления стекла в области канала превышает показатель преломления окружающего стекла на 2.10⁻⁴. Эта величина достаточна для возникновения волноводного режима распространения излучения по каналу от
 ²⁰ исспелуемого вещества до матрицы фотоприемников бионица
- исследуемого вещества до матрицы фотоприемников биочипа.
 После этого формируют углубления на торцах каналов методом лазерной абляции.
 Для этого торец канала облучают наносекундными импульсами лазерного излучения, сфокусированного на поверхность торца канала. Длина волны излучения равна 532
 нм, длительность лазерного импульса равна 5 нс, энергия излучения в импульсе 0.5
- ²⁵ мДж, нулевая поперечная мода. Фокусное расстояние линзы 8 мм. Импульсе 0.5 мДж, нулевая поперечная мода. Фокусное расстояние линзы 8 мм. Импульсная плотность мощности излучения в фокусе составляет 10⁹ Вт/см². Диаметр фокального пятна на торце канала равен диаметру формируемого пикселя, например 100 мкм. Облучение может производиться как отдельно для каждого пикселя, так и
- ³⁰ одновременно для всей матрицы при использовании, например, проекционной системы, формирующей изображение в виде заданной матрицы на поверхности подложки. При лазерной абляции происходит испарение части материала поверхности и образование углубления в виде лунки (Фиг.1, D). При проведении лазерной абляции
- одним лазерным импульсом диаметр сформированного углубления равен 30 мкм,
 глубина 20 мкм. Затем облучают поверхность углубления электронным лучом (Фиг.1,
 E) с энергией электронов 10 кэВ, плотностью электронного тока 50 мкА/см² и
 дозой 50 мК/см² (сканирующий сильноточный электронный микроскоп JEBD-2).
 Облучение проводят при комнатной температуре. Перед облучением для улучшения
- ⁴⁰ стока заряда на поверхность стекла наносят вспомогательную пленку из Al толщиной 190 нм, которую после облучения удаляют химическим травлением в 10% водном растворе КОН, При энергии электронов 10 кэВ их глубина проникновения в стекло не превышает 500 нм, а максимум потерь энергии электронами находится на
- 45 расстоянии 100 нм от поверхности стекла. Поэтому высокая концентрация атомов серебра возникает непосредственно вблизи поверхности стекла в слое толщиной менее 50 нм. После этого в приповерхностном слое стекла в области углубления формируют наночастицы серебра путем термообработки пластины при температуре 520°C в течение 2 ч (Фиг.1, F). При этом атомы металла в результате
- ⁵⁰ термической диффузии формируют серебряные наночастицы размером 3-5 нм, распределенные равномерно в приповерхностном слое стекла. На спектре оптической плотности подложки в области углубления появляется максимум, соответствующий плазменной полосе поглощения наночастиц серебра (Фиг.3). Для создания

равномерного распределения наночастиц облучение производят равномерно по всей поверхности углубления, а для создания матрицы наноструктур производят сканирование сфокусированным электронным лучом по заданной программе, соответствующей геометрии матрицы и отдельной наноструктуры. В первом случае

- ⁵ атомы серебра будут равномерно распределены по площади поверхности углубления, во втором случае - в виде геометрических фигур требуемой формы (в форме концентраторов плазмонов или наноантенн). Для создания концентраторов плазмонов, ориентированных перпендикулярно поверхности углубления, облучение
- 10 электронами проводят остросфокусированным электронным лучом с диаметром фокального пятна на поверхности 10-50 нм (Фиг.4, А). После термообработки в этом случае формируется область с высокой концентрацией наночастиц серебра, показанная на фиг.4, В, дающая максимум амплитуды поля электромагнитной волны на поверхности углубления. Для получения матрицы таких концентраторов облучение
- ¹⁵ электронами проводят в ряде точек внутри углубления, перемещая электронный луч по заданной программе. При дозе электронного облучения более 50 мК/см² происходит выделение серебра вблизи поверхности стекла в виде слоя близкорасположенных наночастиц с сильным электромагнитным взаимодействием,
- 20 что позволяет формировать на их основе концентраторы плазмонов и наноантенны. Такие концентраторы плазмонов и наноантенны могут быть изготовлены путем перемещения электронного луча по поверхности углубления (Фиг.4, С) без последнего этапа термообработки. На фиг.4, D схематично показаны концентратор плазмонов и наноантенна из серебра, расположенные вблизи поверхности стекла и параллельно ей.
- ²⁵ Продольный размер концентратора плазмонов и наноантенны равен 50-100 нм, максимальный поперечный размер 30-50 нм. На фиг.1, G, H схематично показана подложка биочипа после завершения технологического процесса.
- Предлагаемая конструкция подложки биочипа и способ ее изготовления позволяют 30 решить задачи оптической изоляции потоков излучения, идущих из каждого пикселя матричного биочипа с целью уменьшения искажения получаемой информации, защиты металлических наночастиц или наноструктур от взаимодействия с исследуемой средой и повышения чувствительности биочипа.
- Для изготовления подложек биочипов предлагаемой конструкции может быть использовано стандартное технологическое оборудование:
 - для облучения ультрафиолетовым излучением технологические УФ-излучатели;
 - для проведения первой и второй термообработок технологические программируемые печи;
- для формирования прозрачных каналов и углублений технологические импульсно-периодические лазеры, например YAG:Nd лазеры с второй гармоникой генерации или эксимерные лазеры, применяемые в технологических целях и в медицине;
 для электронно-лучевой обработки пикселей - сканирующие электронные
- микроскопы, предназначенные для технологических целей, исследований или ⁴⁵ электронной литографии.
 - Предлагаемая конструкция подложки для биочипа и способ ее изготовления допускают одновременное изготовление большого количества подложек для биочипов, что важно для их промышленного производства.
- 50 Подложки для биочипов, полученные заявляемым способом, предназначены для изготовления биочипов, биосенсоров матричного типа.

Изготовленные согласно изобретению биочипы и биосенсоры могут использоваться как самостоятельные изделия для проведения научных исследований в

области биологии, медицины и экологии; могут входить в состав медицинского диагностического оборудования для быстрого обнаружения и идентификации возбудителей заболеваний и непосредственно заболеваний; могут использоваться для изготовления люминесцентных химических сенсоров матричного типа для проведения

⁵ научных исследований, экологического мониторинга, в химической и пищевой промышленности.

Формула изобретения

- 10 1. Подложка для биочипа, представляющая собой стеклянную пластину с наночастицами металла (Au, Ag, Pt), отличающаяся тем, что пластина выполнена из силикатного фотохромного или фототерморефрактивного стекла и содержит матрицу сквозных стеклянных каналов, ориентированных перпендикулярно поверхности или под углом к ней и имеющих оптическую плотность не более 0.2, а окружающее
- ¹⁵ матрицу каналов стекло с наночастицами металла в его объеме имеет оптическую плотность более 0,4, причем торцы каналов, выходящих на рабочую поверхность подложки, имеют углубления, содержащие приповерхностный слой наночастиц металла (Au, Ag, Pt) толщиной 10-50 нм.
- 20 2. Способ изготовления подложки для биочипа из стеклянной пластины с наночастицами металла (Au, Ag, Pt), отличающийся тем, что в объеме стеклянной пластины из силикатного фотохромного или фототерморефрактивного стекла с фотосенсибилизаторами формируют наночастицы металла путем облучения ее ультрафиолетовым излучением спектрального диапазона 250-350 нм с дозой
- ²⁵ облучения 500-1000 Дж/см² и последующей термообработки при температуре 520-560°С в течение 10-20 ч, формируют в пластине матрицу сквозных стеклянных каналов путем облучения области формирования каналов импульсно-периодическим лазерным излучением спектрального диапазона 240-550 нм с плотностью энергии в импульсе 30-
- 30 100 мДж/см, на торцах сформированных каналов, выходящих на рабочую поверхность подложки, методом лазерной абляции формируют углубления, а в приповерхностном слое каждого из углублений формируют металлические наночастицы путем облучения поверхности углублений электронным лучом с
- ³⁵ энергией электронов 2-10 кэВ, плотностью электронного тока 30-50 мкА/см² и дозой 30-100 мК/см² и последующей термообработки пластины при температуре 520-560°С в течение 2-3 ч.

40

45



Фиг. 1





В



Фиг. 2

