

國立交通大學

奈米科技研究所

碩士論文

利用半導體製程製作微小化之 QCM

陣列生物感測器



Fabrication of minaturied QCM bio-sensing matrix  
by semiconductor processing

研究生：蕭文宏

學 號：9252508

指導教授：黃國華 副教授

中華民國九十四年六月

## 論文摘要

石英晶體微天平 (QCM) 為一種高靈敏度、選擇性及穩定性之感測元件，近年來也成為一種廣泛研發之生物感測器。QCM的振盪頻率會隨著表面質量因生化反應產生的變化而改變，例如抗原、抗體專一結合的免疫反應、以及序列互補的核酸雜交反應等，訊號可即時偵測，故時效性優於一般傳統的生化檢測。

本文擬藉由半導體之製程方法在AT切面石英上加工以解決石英震盪器不易縮小化之問題。探討製程中石英振盪器結構對應諧振頻率的影響，進而提出石英振盪器微小化及陣列化的初步流程，並建構一套適合平行檢測大量資訊的生物微陣列感測石英晶體微天平系統，對於石英震盪器在檢測器上之應用是一大進展。



## Abstract

Quartz crystal microbalance (QCM) is widely used in the biosensor field due to its high sensitivity, selectivity, and stability. The resonance frequency of QCM is associated with a mass change by some biological specific reaction such as hybridization between the complementary oligonucleotides or immunoreactions between antibody and antigen.

One subject is performed in this paper. Systematical experiments are designed to study the fabrication parameters in semiconductor process. An improved fabrication process can achieve miniature and array bio-QCM sensor system.



## 致謝

兩年顛沛流離的研究所生活終將進入尾聲，感謝上天能給我這個機會進入這個新的系所，體驗與其他研究生不一樣的過程。首先，感謝指導教授 黃國華老師以及師母；這兩年除了在傳道、授業以及解惑之外，更時時耳提面命的提醒我做人處事的道理；最後仍對老師感到抱歉，經過這兩年我的缺點還是沒有改過來，但出了社會後，我會更努力做到老師送給我的「踏實少言」四字真言。亦要感謝 柯富祥老師，沒有您的引薦，我是無法在南科NDL順利做完實驗的。當然，也要感謝兩位學長，尤其是在電學測量方面，若是沒有孟德學長的幫助，所做出來的元件仍是無法做動的裝飾品；謝謝凱明學長，常常麻煩你晚上開車載我們去吃宵夜，介紹新竹小吃給我們讓我們在實驗之餘能充電繼續向前。

除此之外，感謝生科院院長 毛仁淡院長提供生物實驗相關的設備與技術，亦感謝彰威學長、阿亮學長以及 Bill 學長，除了指導我實驗技巧外，常常陪著我實驗一整個晝夜，謝謝。其中，彰威學長更是陪著我度過了許多的難關，也給我有一次開手排車的機會，在這特別感謝他。

第一屆奈米科技所的同學們：佳慧、老大、人豪、峻銘、祖德、子耀、天佑、俊佑，我想說的是：恭喜大家，這兩年的經驗相信是讓大家學到不少東西了。別忘了還有正淇學長，以後距離雖然有點遠，但是想吃麻辣鍋時別忘了我喔。

實驗室的學弟妹們：維揚、昱勳、士紋、老李、阿虎、Mouse、大黃、佳典、坤霖、志威，希望你們能順利畢業。維揚、昱勳，能當你們的學長是我的幸運與驕傲，希望我對你們說過的一些「正經」的話要記得，身體要顧阿。佩珊妳已經不是小孩啦，成熟點阿，碩士甚至是博士要加油阿。

在南科實驗時，感謝機械所准博士畢業生 邵雲龍學長，雖然是在不同的實驗室，但仍無私的屢次從新竹開車帶著我認識南科的環境，以及提供我實驗的經驗，謝謝。感謝鄭宗杰 博士以及幾位南科NDL的工程師：漢鼎、來福、湯圓、阿德、米糕、永明、永祥以及文碩，除了指導機台的操作以及故障排除外，亦不厭煩的對我的實驗參數提出許多寶貴的意見。畢業後將先在南科半導體相關產業服務，到時候還請各位多多指教。也感謝新竹NDL的工程師旭君，在實驗前段如果沒有你的大力奔走，不知道在實驗材料上的取得會遇到多大的困難，謝謝。

感謝一起苦命到南科實驗的柏誠，我想，所謂的「革命情感」就是這麼回是也。東霖、立軒，雖然不是在南科，但是一起吐嘈鼓勵的過程少了你們也是不行的。

成大航太所的 劉建惟博士、小柯學長以及弘達，感謝你們在我急需鍍金的時候伸出援手，尤其是弘達，其實你大可不必淌這渾水的，但你還是願意幫我鍍了幾個夜晚，這又是另一位「革命情感」代表，真的很謝謝你，預祝你博士順利。

尤物，每次都要麻煩你抽空幫我照SEM，謝謝你，之後我會在台南啦，到時再讓你凹吧。

康家的熱血同志：義泉、雲帆、漢洲、穎奇、尚儒、Kouka、原彰、國航及其他在台南的朋友，謝謝你們除了提供我在台南的容身之處外，偶而還願意陪我聊天散心。我想說的是：我們是一輩子的朋友。

感謝一同在南科NDL努力熬夜奮戰、互相搶機台幹活的戰友們：小白、協宇、智弘、松濤、松儒、竣逸，祝大家順利。宏偉、政源，謝謝你們在我休息的時候陪我喇勒，還教我怎樣在南科NDL洗澡。

最後感謝爸媽，兒子已經要 30 歲了還在當米蟲，真是對不起你們，接下來終於可以開始賺錢了，你們可以稍微休息一下，壓力不用那麼大了，希望你們兩位身體健康。如珊，原本以為考上新竹終於能常見面了，誰知道命運弄人，我又跑到台南實驗去了。在一起要滿七年了，總是聚少離多，接下來我又是到南科工作，真是對不起妳。不過相信我，到南科工作是為了之後能一直在一起，我們一起努力吧。



# 目錄

論文摘要	i
Abstract	ii
致謝	iii
圖目錄	viii
表目錄	xii
<b>第一章 緒論</b>	<b>1</b>
1.1 前言	1
1.2 研究動機與目的	2
1.3 生物感測器	3
1.3.1 生物感測器的簡介	3
1.3.2 壓電晶體生物感測器 (Piezoelectric crystal biosensor)	5
1.4 石英晶體微天平法(Quartz Crystal Microbalance, QCM)簡介及應用	6
1.5 研究方法與架構	11
<b>第二章 理論基礎</b>	<b>12</b>
2.1 石英晶體微天秤法(Quartz Crystal Microbalance, QCM)	12
2.1.1 壓電效應	12
2.1.2 石英晶體的特性	15
2.1.3 QCM原理	18
2.1.4 震盪頻率與吸附質量的關係式-Sauerbrey Equation	19
2.1.4.1 無負載時的QCM	20
2.1.4.2 理想質量負載於QCM表面	22
2.1.4.3 液體負載於QCM表面	23
2.1.4.4 理想質量和液體負載於QCM表面	24
<b>第三章 陣列式生醫感測器之應用與設計感測器之設計及製作</b>	<b>26</b>
3.1 感測器的設計	26
3.1.1 單一感測器設計	26
3.1.2 陣列感測器設計	29

3.2 微影技術	34
3.2.1 光罩設計與製作	34
3.2.2 光阻製程	37
3.2.2.1 光阻塗佈	38
3.2.2.2 軟烤 (Soft Bake)	40
3.2.2.3 曝光	41
3.2.2.4 反轉烤以及反轉曝光	41
3.2.2.5 顯影	41
3.2.2.6 硬烤 (Hard Bake)	42
3.2.2.7 光阻去除	43
3.2.3 蝕刻製程	44
3.2.3.1 蝕刻簡介	44
3.2.3.2 濕式蝕刻	45
3.2.3.3 濕式蝕刻原理	45
3.2.3.4 乾式蝕刻	46
3.2.3.4.1 反應性蝕刻	46
3.2.3.4.2 感應耦合式電漿(inductively coupled plasma, ICP)	48
3.2.3.4.3 影響ICP電漿蝕刻之參數	50
3.2.4 感測器之製作流程	56
3.2.4.1 晶片的清潔	56
3.2.4.2 微影製程	56
3.2.4.3 濺鍍金屬鋁薄膜	58
3.2.4.4 蒸鍍金屬層	58
3.2.4.5 乾式蝕刻石英	58
3.2.4.6 溼式蝕刻石英	58
3.2.4.7 蝕刻金屬	59
3.2.4.7.1 鋁的蝕刻	59
3.2.4.7.2 金之蝕刻	59
3.2.5 生物DNA分子檢測	60
3.2.5.1 晶片表面清潔	60
3.2.5.2 待測物 cDNA (complementary DNA)製備	60
3.2.5.3 生物感測器表面的修飾與處理	61
3.2.5.3.1 生物分子固定化	61
3.2.5.3.2 以glutaraldehyde 法進行抗體固定化	65
3.2.5.4 石英晶體微天秤晶片與注流式分析系統	66
第四章 結果與討論	68
4.1 蝕刻條件	68
4.1.1 濕蝕刻	68
4.1.1.1 蝕刻速率	69



4.1.1.2 表面粗糙度	73
4.1.2 乾蝕刻	76
4.1.2.1 蝕刻結果	77
4.1.3 元件設計分析	84
4.1.3.1 電極結構不同對頻率的影響	84
4.1.3.1.1 單一電極結構對頻率的影響	84
4.1.3.1.2 軸向轉換對頻率的影響	86
4.1.3.2 感測重量與頻率比較	89
4.2 生物分子感測結果與討論	95
4.2.1 偵測系統最佳條件之確立	95
4.2.1.1 最適Glutaraldehyde (GA) 作用時間之確立	95
4.2.1.2 最適抗體固定時間之確立	96
4.3 感測器之感測	98
第五章 結論與未來展望	100
5.1 結論	100
5.2 未來展望	101
第六章 參考文獻	107



## 圖目錄

圖 1-1 生物感測器之結構及其反應過程示意圖.....	4
圖 1-2 各種生物感測器偵測範圍之比較.....	6
圖 1-3 壓電石英晶體示意圖：.....	7
圖 1-4 動相液體壓電感測器.....	8
圖 1-5 靜相液體壓電感測器.....	8
圖 1-6 典型感測曲線示意圖：.....	10
圖 1-7 實際感測感測曲線圖：.....	11
圖 2-1 壓電材料單位晶格示意圖:.....	13
圖 2-2 壓電效應示意圖：.....	14
圖 2-3 定義的切割座標系統與不同的切割種類.....	16
圖 2-4 石英晶體切割方式與溫度的關係圖.....	17
圖 2-5 簡單之QCM 振盪模式：.....	20
圖 2-6 QCM的共振頻率.....	21
圖 2-7 QCM的共振頻率在結構上的示意圖.....	22
圖 2-8 各種負載於QCM表面：.....	25
圖 3-1 靈敏度與感測頻率關係圖：.....	27
圖 3-2 單一感測器之結構設計：.....	28
圖 3-3 同一平面雙感測器結構示意圖.....	30
圖 3-4 同一平面雙感測器頻率耦合示意圖：.....	30
圖 3-5 理想陣列結構示意圖.....	31
圖 3-6 軸向轉換示意圖：.....	32
圖 3-7 軸向轉換溫度與金屬厚度關係圖：.....	32

圖 3-8 軸向轉換截止頻率示意圖 .....	33
圖 3-9 單一感測器光罩 .....	35
圖 3-10 陣列式感測器光罩 (一) .....	35
圖 3-11 陣列式感測器個別感測區域 (數字單位代表圓形直徑) .....	36
圖 3-12 aligner key .....	36
圖 3-13 陣列以及單一感測器成品 .....	37
圖 3-14 正、負光阻曝光顯影成像及蝕刻後圖形轉移結果剖析圖 .....	38
圖 3-15 蝕刻速率與ICP Power關係 .....	52
圖 3-16 蝕刻速率與RIE Power關係 .....	53
圖 3-17 蝕刻速率與反應腔壓力關係 .....	54
圖 3-18 不同生物分子固定方法示意圖: .....	62
圖 3-19 GA共價鍵結酵素示意圖: .....	65
圖 3-20 注流式分析系統: .....	67
圖 4-1 (A) 做好蝕刻圖形之quartz wafer; (B) 經切割機切割後的die .....	68
圖 4-2 BOE分別蝕刻 0、2、6、10、20 以及 28 小時後的表面輪廓圖.	70
圖 4-3 BOE蝕刻的蝕刻速率 .....	70
圖 4-4 DHF分別蝕刻 1、2、4、6、15.5、29 以及 52 小時後的表面輪廓 圖.....	72
圖 4-5 BOE蝕刻的蝕刻速率 .....	72
圖 4-6 BOE分別蝕刻 0、6、10、20 以及 28 小時後的底面輪廓圖...	74
圖 4-7 DHF分別蝕刻 1、2、4、6、15.5、29 以及 52 小時後的底面輪廓 圖.....	75
圖 4-8 Before etching .....	79

圖 4-9 (A) Condition A:0.5hr .....	80
圖 4-9 (B) Condition A:1hr .....	80
圖 4-9 (C) Condition A:1.5hr .....	80
圖 4-10 (A) Condition B:0.5hr .....	81
圖 4-10 (B) Condition B:1hr .....	81
圖 4-10 (C) Condition B:1.5hr .....	81
圖 4-11 (A) Condition C:0.5hr .....	82
圖 4-11 (B) Condition C:1hr .....	82
圖 4-11 (C) Condition C:1.5hr .....	82
圖 4-12 Condition D (A) 0.5 hr ; (B) 1.0 hr ; (C) 1.5 hr ; (D) 2.0 hr.....	83
圖 4-13 感測電極區域大小與頻率比較做圖 .....	85
圖 4-14 軸向轉換後頻率比較做圖 .....	87
圖 4-15 軸向轉換前後頻率比較做圖 .....	88
圖 4-16 軸向轉換前感測重量與頻率比較做圖 .....	90
圖 4-17 軸向轉換前感測重量極限與頻率比較做圖 .....	91
圖 4-18 分別滴入 0.5、1.0、1.3、1.5、2.0 $\mu$ g的頻率改變圖 .....	92
圖 4-19 軸向轉換後，感測重量頻率比較做圖 .....	93
圖 4-20 軸向轉換後，感測重量極限頻率比較做圖 .....	94
圖 4-21 頻率隨時間變化的 2.5% GA 實驗結果 .....	96
圖 4-22 0.25 mg/mL st- $\beta$ -Gal 抗體經不同時間後所得的結果 .....	97
圖 4-23 Biotin-DNA感測曲線 .....	99
圖 5-1 單一感測器側視圖 .....	104
圖 5-2 陣列式感測器側視圖 .....	104
圖 5-3 陣列式感測器電極分佈與軸向轉換示意圖 .....	105

圖 5-4 陣列式感測器俯視圖 ..... 105

圖 5-5 陣列式感測器斜視圖 ..... 106



## 表目錄

表 1-1 依轉換器之不同對生物感測器的分類.....	5
表 3-1 製程上常用之光阻去除方法.....	44
表 3-2 晶片清洗之步驟.....	56
表 3-3 微影製程之步驟及條件.....	57
表 3-4 不同生物分子固定技術一覽表.....	64
表 4-1 乾蝕刻的參數條件.....	77
表 4-2 感測電極區域大小與頻率比較.....	85
表 4-3 軸向轉換後頻率比較.....	87
表 4-4 軸向轉換前後頻率比較.....	88
表 4-5 軸向轉換前感測重量與頻率比較.....	90
表 4-6 軸向轉換前感測重量極限與頻率比較.....	91
表 4-7 軸向轉換後，感測重量頻率比較.....	93
表 4-8 軸向轉換後，感測重量極限頻率比較.....	94