

Microfiltratie

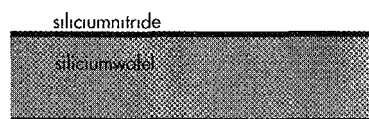
C.J.M. van Rijn en W. Nijdam

Microzeven

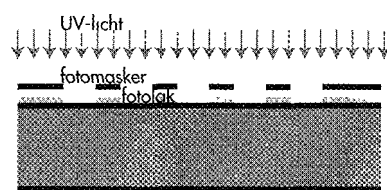
Recente ontwikkelingen in de micro-mechanica maken het mogelijk miniatuurelementen te maken, zoals druk- en flowmeters, inkjet-nozzles, kleppen, vloeistofkanalen, verwarmingselementen, micropompen, mixers, micro-tandwielen en zelfs miniaturkoelers. De revolutie van de micromechanica is mogelijk gemaakt door het gebruik van dunnefilm- en fotolithografische technieken die oorspronkelijk waren bedoeld voor de fabricage van elektronische componenten. In de micromechanica wordt tevens dankbaar gebruik gemaakt van de uitstekende mechanische eigenschappen van materialen die van oudsher in de halfgeleiderindustrie gebruikt worden, zoals silicium, siliciumnitride, aluminiumoxyde, etc. Siliciumnitride is één van de hardste materialen na diamant, de treksterkte van silicium en siliciumnitride is hoger dan van roestvaststaal, terwijl de elasticiteitsconstantes van vergelijkbare grootte zijn. We zullen laten zien dat deze materialen ook gebruikt kunnen worden voor het met grote precisie maken van dunne maar zeer robuuste microzeven.

Fabricage

De constructie van een microzeef begint met het aanbrengen van een zeer dunne uniforme laag, bijvoorbeeld siliciumnitride met een dikte van $1 \mu\text{m}$, op een zeer vlakke drager, bijvoorbeeld een siliciumplak met een dikte van $380 \mu\text{m}$ en een oppervlakteruwheid kleiner dan 10 nm . Het siliciumnitride wordt gegroeid door een reactie van de gassen silaan en ammoniak op de drager bij een lage druk en een verhoogde temperatuur (800°C); zie figuur 1. Dit proces heet Low Pressure Chemical Vapour Deposition. Vervolgens wordt een zeer dunne uniforme fotogevoelige laag met een dikte



Figuur 1 Een siliciumplak met daarop en siliciumnitridelaag gegroeid, vormt de basis van de microzeef



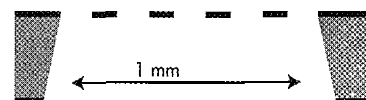
Figuur 2 Op de siliciumnitridelaag wordt een laag fotolak aangebracht, die met UV-licht alleen belicht zal worden op die plaatsen waar het fotomasker lichtdoorlatend is

van ongeveer $1 \mu\text{m}$ op het oppervlak aangebracht door middel van 'spin coating'. In deze fotogevoelige laag wordt een patroon afgebeeld en na het ontwikkelen wordt dit patroon gebruikt als een etsmasker om het patroon ook in de laag siliciumnitride aan te brengen, zie figuur 2. Door de hulp in te roepen van reactieve ionen, het zogenaamde droog etsen, kan dit heel nauwkeurig geschieden. Hiertoe wordt bij verlaagde druk in een etskamer een plasma gemaakt met behulp van een elektrisch veld van $13,56 \text{ Mhz}$ en 50 Watt door een gasontlading van bijvoorbeeld SF_6 en O_2 . In het plasma ontstaan daarbij fluorradicalen die gasvormige verbindingen aangaan met het siliciumnitride, zoals siliciumfluoridegas dat vervolgens wordt afgepompt. Variaties in de samenstelling van het gasmengsel geven de mogelijkheid om zowel anisotroop (met rechte wanden naar beneden) als ook isotroop (met onderetsing van het masker) te etsen. In dit geval wordt de membraanlaag anisotroop geëtsd, zie figuur 3.

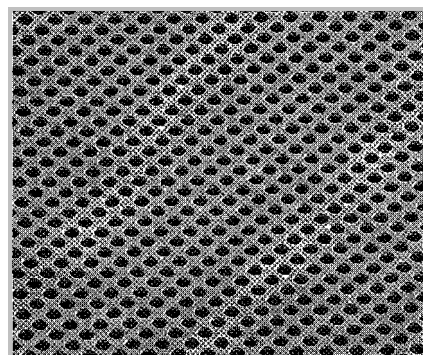
Nadat eerst een etsmasker is aangebracht worden vervolgens via de achterzijde grote openingen in de drager geëtsd. De drager van monokristallijn



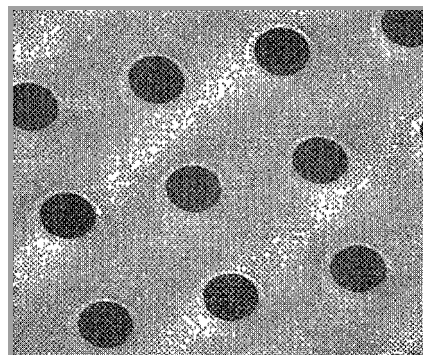
Figuur 3 Door middel van droog etsen wordt het patroon dat in de fotolak staat in het siliciumnitride recht naar beneden geëtsd. Daarna wordt de fotolak verwijderd



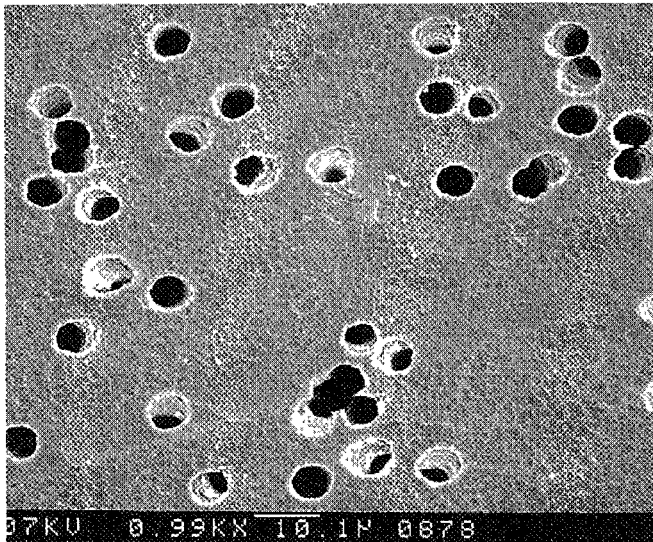
Figuur 4 Nadat ook de achterkant van de plak belicht is met een patroon, wordt ook hier met droog etsen het siliciumnitride weggeëtsd. Het dan vrijliggende silicium wordt vanaf de achterkant met KOH weggeëtsd. Hierdoor komt de microzeef vrij te hangen



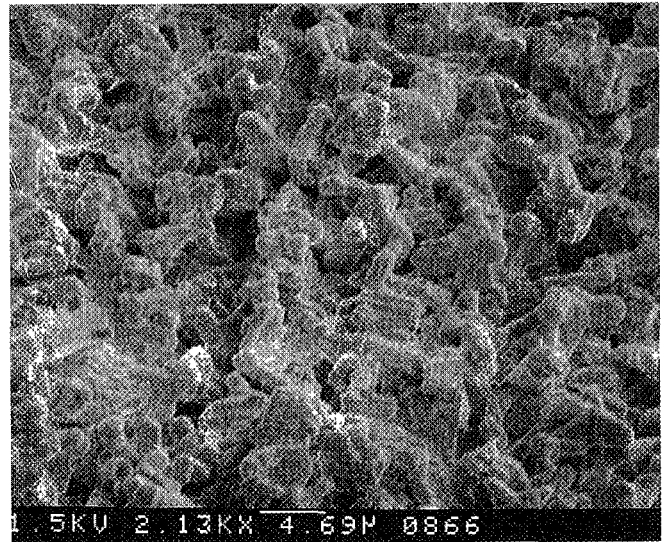
Figuur 5 Een SEM foto (gemaakt met behulp van een elektronenmicroscop) van een microzeef. De poriën hebben een doorsnede van ongeveer $5 \mu\text{m}$



Figuur 6 Detail opname van figuur 5. Duidelijk is het gladde oppervlak te zien



Figuur 7 Een SEM foto van een 'track etched' polymeerfilter waarin de gaten met behulp van een ionenbombardelement (een "random" proces) zijn gemaakt



Figuur 8 Een SEM foto van een 'tortuous path' filter met een zeer grillige porie-structuur

silicium kan heel goed via de $\langle 111 \rangle$ -kristalvlakken worden geëts in een geconcentreerde KOH oplossing bij 70°C , zie figuur 4. Dit levert een drager op met zeer gladde wanden.

Het is mogelijk relatief stevige zeven te realiseren op een drager met openingen van $1 \times 1 \text{ mm}$, waarbij de membraanlaag slechts éénduizendste millimeter dik is.

Eigenschappen

De microzeven (zie figuren 5 en 6) hebben in vergelijking met de bestaande microfiltratiemembranen (zie figuren 7 en 8) onder andere het grote voordeel dat de poriegrootte nauwkeurig is in te

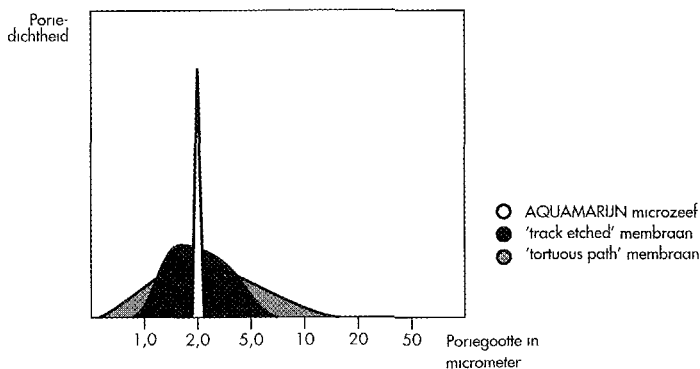
stellen (tussen $0,2$ en $20 \mu\text{m}$), waarbij de variatie in poriewijdte kleiner is dan $0,1 \mu\text{m}$ (zie ook figuur 9).

De filtreerlaag is van verschillende materialen te maken, waaronder siliciumnitride een materiaal met een zeer hoge treksterkte en chemisch inert of metalen zoals chroom, aluminium of titanium (een biocompatibel materiaal). Daarbij is de filtreerlaag optisch vlak en daarmee bij uitstek geschikt voor 'cross flow' toepassingen. Het is duidelijk dat een microzeef in vergelijking met andere filters een zeer klein contactoppervlak met de vloeistof heeft. Daardoor zal er nauwelijks eiwitadsorptie optreden, wat een microzeef zeer geschikt maakt voor biotechnologische toepas-

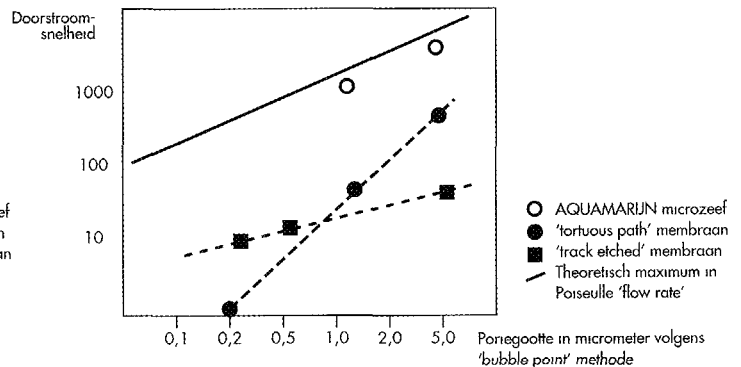
singen. Omdat ook de oppervlakteruimte minder is dan enkele nanometers bestaat er nagenoeg geen kans op celbeschadiging, hetgeen belangrijk is voor medische of diagnostische toepassingen.

De filtreerlaag is uiterst dun (zeker 10 maal dunner dan de huidige filters), waardoor de doorstroomsnelheid (flow rate) ten minste 20 maal hoger is dan van de huidige kunststoffilters en ten minste 100 maal hoger dan van de huidige keramische, zie figuur 10.

Door de gebruikte materialen zijn de membranen opnieuw te gebruiken en steriliseerbaar tot zeer hoge temperaturen, omdat het siliciumnitride temperaturen van 800°C kan weerstaan.



Figuur 9 De poriegrootteverdeling van een microzeef, een 'track etched' membraan en een 'tortuous path' membraan



Figuur 10 De doorstroomsnelheid in $\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^2$ bij $0,7 \text{ bar}$ als functie van de poriegrootte voor een microzeef, een 'track etched' membraan en een 'tortuous path' membraan

Membraansterkte

We zullen hier kort ingaan op de berekening van de maximaal toelaatbare druk en de daarbij behorende doorbuiging van een vierkant membraan.

Met het principe van de 'virtuele arbeid' heeft Timoshenko [3, 4] het verband uitgerekend tussen de doorbuiging w , in het midden van een vierkant membraan, de gemiddelde trekspanning σ , in dat midden en de aangelegde druk P . Dit verband wordt gegeven door:

$$P = \frac{\pi^4 h \sigma_\epsilon \omega_\epsilon}{8a^2} \quad (1)$$

waarin h de dikte van het membraan is en a de lengte van een zijde.

Timoshenko [5] toont eveneens dat:

$$\sigma_\epsilon = \frac{E}{(1-\nu^2)} \epsilon = \frac{E}{(1-\nu^2)} 1,848 \frac{\omega_\epsilon}{a^2} \quad (2)$$

met ϵ de rek in het midden van de membraan, E de elasticiteitsmodulus en ν de constante van Poisson.

Formule (2) kan ook als volgt worden geschreven:

$$w_\epsilon = a \sqrt{\frac{(1-\nu^2)}{1,848 E}} \cdot \sigma_\epsilon \quad (3)$$

Ingevuld in (1) geeft dit:

$$P = \frac{\pi^4 h}{8a} \sigma_\epsilon \sqrt{\frac{(1-\nu^2)}{1,848 E}} \cdot \sigma_\epsilon = 9,957 \frac{h}{a} \sqrt{\frac{(1-\nu^2)}{E}} \cdot \sigma_\epsilon^3 \quad (4)$$

Als gevolg van het fabricageproces van de membraan wordt deze reeds belast door een voorspanning (trek) σ_0 . De totale spanning bedraagt dus $\sigma_0 + \sigma_\epsilon$, die gelijk of kleiner moet zijn dan de toelaatbare trekspanning σ_s van het membraanmateriaal, dus

$$\sigma_0 + \sigma_\epsilon \leq \sigma_s, \text{ of } \sigma_\epsilon \leq \sigma_s - \sigma_0$$

De maximaal toelaatbare druk P_{\max} kan nu worden gevonden uit (4):

$$P_{\max} = 8,957 \frac{h}{a} \sqrt{\frac{(1-\nu^2)}{E}} \cdot (\sigma_s - \sigma_0)^3$$

en de maximum doorbuiging uit (3):

$$w_{\max} = a \sqrt{\frac{(1-\nu^2)}{E}} \cdot \sigma_s$$

Uit recente data [6, 7] blijkt dat in een siliciumnitride membraan met een dikte van $h = 1 \mu\text{m}$ en de lengte van een zijde $a = 1000 \mu\text{m}$ de voorspanning σ_0 varieert tussen $0,8 \cdot 10^8$ en $1,6 \cdot 10^8$ Pa. Voor de toelaatbare trekspanning σ_s kiezen we $3 \cdot 10^9$ Pa (deze waarde is wel afhankelijk van de homogeniteit van het materiaal).

Kiezen we verder voor de materiaalconstanten van siliciumnitride de elasticiteitsmodulus $E = 2,5 \cdot 10^{11}$ Pa [6], $\sigma_0 = 1,2 \cdot 10^8$ Pa en $\nu = 0,3$, dan vinden we uit (1) en (4):

$$w_{\max} = 0,075a$$

en

$$P_{\max} = 2,7 \cdot 10^9 \frac{h}{a}$$

Membraansterkte

Keramiek wordt toegepast op plaatsen waar hittevastheid en chemische inertie nodig zijn, maar het heeft het nadeel dat het niet breukvast is. Voor een vierkant keramisch membraan geldt dat de maximaal toegestane druk P_{\max} wordt aangegeven door (zie het kader voor een uitgewerkte afleiding):

$$P_{\max} = 2,7 \cdot 10^9 \frac{h}{a}$$

De daarbij behorende maximale doorbuiging w_{\max} van het midden van het membraan is dan gelijk aan:

$$w_{\max} = 0,075a$$

Dit betekent dat een siliciumnitride membraan met een dikte $h = 1 \mu\text{m}$ en een grootte van $a \times a = 1000 \times 1000 \mu\text{m}$ maximaal belast zou kunnen worden met een druk van $2,7 \cdot 10^6$ Pa (= 27 bar). De maximaal toelaatbare druk ligt in de praktijk lager, onder andere door inhomogeniteiten in het siliciumnitride die voor een lagere maximum treksterkte σ_s zorgen.

Daarnaast zijn bij de bepaling van de maximum druk aannames gemaakt die wel gelden voor een rond, maar niet voor een vierkant membraan. Dit is bijvoorbeeld het geval voor de plaats waar de maximum spanning optreedt. Deze ligt bij een rond membraan in het midden, maar bij een vierkant membraan

bjkt deze in het midden van elke zijde aan de rand van het membraan te liggen. Dit kan echter alleen door computersimulaties aangetoond worden en het voert te ver om hierop in te gaan.

Ook is bij deze berekening alleen uitgegaan van een trekspanning die zich in het membraan uniform verdeelt over de totale laagdikte. Wanneer op het membraan een druk wordt aangelegd, zal er ook een buiging van het membraan optreden die het sterkst is aan de randen en in het midden van het membraan. Dit resulteert in een sterke spanningsvariatie dwars op het membraanoppervlak. In de praktijk wordt daarom bij de gegeven afmetingen een veel lagere belastbaarheid tot enkele bars gevonden.

Toepassingen

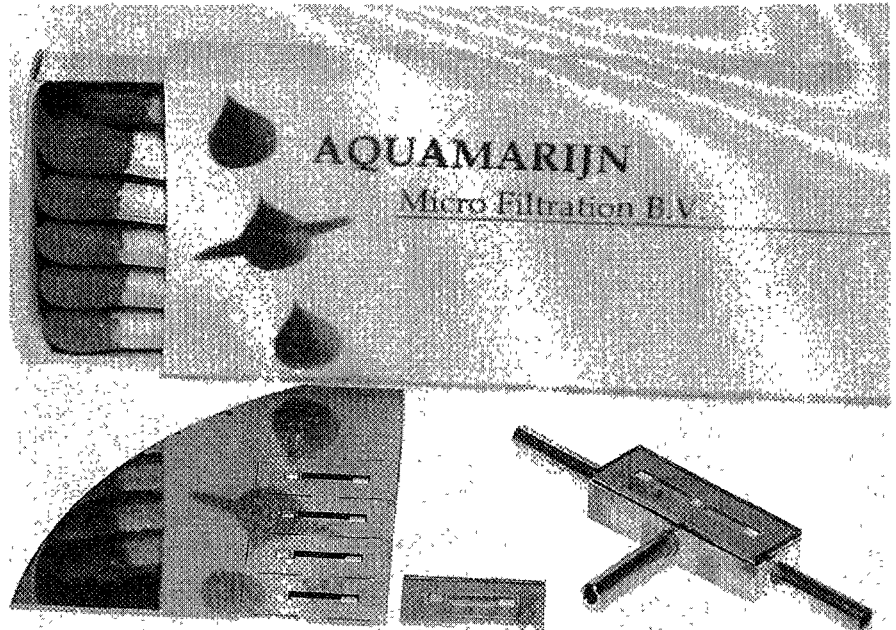
De microzeven zijn compatibel met en integreerbaar in bestaande IC- productieprocessen en daarom zeer geschikt voor microelektronische sensortoepassingen. Door hun hoge doorstroomvermogen zijn ze zeer effectief in Micro Liquid Handling Devices en micro analysystemen, waar kleine oppervlakken een absolute noodzaak zijn.

De microzeven lenen zich ook zeer goed als substraat voor het aanbrengen van allerlei dunne ultrafiltratie- of gas-scheidende lagen –met laagdiktes tussen 10 en 1000 nanometer– in de poriën van de microzeef.

Momenteel worden de microzeven onderzocht op toepassing voor steriele filtratie, absoluutfiltratie, leukocyt(bloed)-filtratie en cel-cel scheidingstechnieken. Het is mogelijk om een biocompatibele microzeef toe te passen in een sensor die in contact staat met bloed. Het filter kan dan dienen als scheidingwand tussen de sensor en het bloed die de bloedlichaampjes tegenhoudt. Het bloedplasma kan dan zonder veel stromingsweerstand in contact komen met een elektrode van de sensor.

Toepassing in een Micro Totaal Analyse Systeem

Een andere toepassing waarin het microzeefje toegepast zal worden, is in het Micro Totaal Analyse Systeem (μ TAS). Het μ TAS is een zeer klein modulair opgebouwd systeem omvattende micromechanische modules met klepjes, mixers, pompjes, reageerkamertjes, etc. voor het manipuleren van vloeistoffen en gassen. Op zeer nauwkeurige en reproduceerbare wijze kunnen zo zeer kleine hoeveelheden vloeistof (microliter bereik) gemanipuleerd worden. Worden deze elementen gecombineerd met optische of biochemische sensoren, dan kan op miniatuurschaal een compleet chemisch analysesysteem worden gemaakt. In zo'n systeem kunnen de verschillende elementen ofwel monolithisch (op één siliciumchip) ofwel hybride (op verschillende chips) worden geïntegreerd. Een dergelijk systeem met zeer kleine toevoerkanalen en beweegbare delen is zeer gevoelig voor uitvlokking van re-



Afbeelding (linksonder) van een deel van een siliciumplak waarin vier microzeven zijn te onderkennen. Rechts daarvan worden een enkel exemplaar en één in gemonteerde toestand getoond.

agentia, aanwezigheid van stofdeeltjes, coagulatie van deeltjes of cellen, etc. Belangrijk hierbij is dat vanaf het begin tot het einde van de analyse het preparaat gefiltreerd wordt zonder dat dit veel invloed heeft op het resultaat of de analyse-snelheid.

Het is duidelijk dat hierin de genoemde microzeven vanwege hun eigenschappen, zoals een hoge doorstroomsnelheid en een lage eiwitadsorptie, toegepast zullen gaan worden. Het maken van de zeven is zelfs integreerbaar met de vervaardiging van de modulaire bouwblokken, omdat voor beide dezelfde silicium micromachining technologie wordt toegepast.

Toepassing in een fractioneringssysteem voor deeltjes op grootte

Een andere toepassing betreft het maken van een fractioneringssysteem voor deeltjes of cellen op grootte voor biotechnologische en microbiologische toepassingen. Het fractioneringssysteem omvat onder meer een aantal microzeven met verschillende poriëngrootten geïntegreerd op één siliciumchip. Hierdoor wordt het fractioneren en manipuleren mogelijk van zeer kleine preparaten met deeltjes van een verschil-

lende grootte, bijvoorbeeld virussen, bacteriën of ééncelligen.

Auteursnoot

Dr. C.J.M. van Rijn is eigenaar, alsmede hoofd research & development van Aquamarijn en heeft ervaring in theoretische en experimentele natuurkunde VU Amsterdam (1974-82) en fysische chemie RU Leiden (1982-86).

Speciale expertise op het gebied van halfgeleider-technologie, fysische en chemische opdamptechnieken, natte en droge etstechnieken Philips Eindhoven (1987-1990). Goed overzicht van anorganische membraan-filtratie-technieken (1991-1994). De Universiteit Twente is toonaangevend in de wereld en heeft uitstekende research & development faciliteiten op het MESA instituut, met name voor 'silicium micromachining'.

W. Nijdam is student elektrotechniek aan de Universiteit Twente en is als afstudeerder verbonden aan de firma Aquamarijn.

Literatuur

- [1] P.W. Bach, Mechanische aspecten bij het ontwerpen en construeren met keramiek, Mikroniek 33(1993)3, p 88-92.
- [2] C.J.M. van Rijn en M.W. Elwenspoek, Micro Filtration Membrane Sieve with Silicon Micro Machining for Industrial and Biomedical Applications, proceedings MEMS '95.
- [3] S.P. Timoshenko and J.M. Gere, Mechanics of Materials, Chapman & Hall 1991.
- [4] S.P. Timoshenko and S. Woinowsky-Krieger, Theory of Plates and Shells, McGraw-Hill, New York 1959, ch 12.
- [5] S.P. Timoshenko and S. Woinowsky-Krieger, Theory of Plates and Shells, McGraw-Hill, New York 1959, p 420.
- [6] V.L. Spiering, S. Bouwstra, J.F. Burger and M. Elwenspoek, J. Micromech. Microeng., 1993(3), p 243-246.
- [7] P. Scheepers, A Silicon Condenser Microphone, Thesis, University Twente, The Netherlands, 1993.