

BIOMEMS / LAB-on-a-CHIP ESZKÖZÖK és ORVOSDIAGNOSZTIKAI ALKALMAZÁSAIK

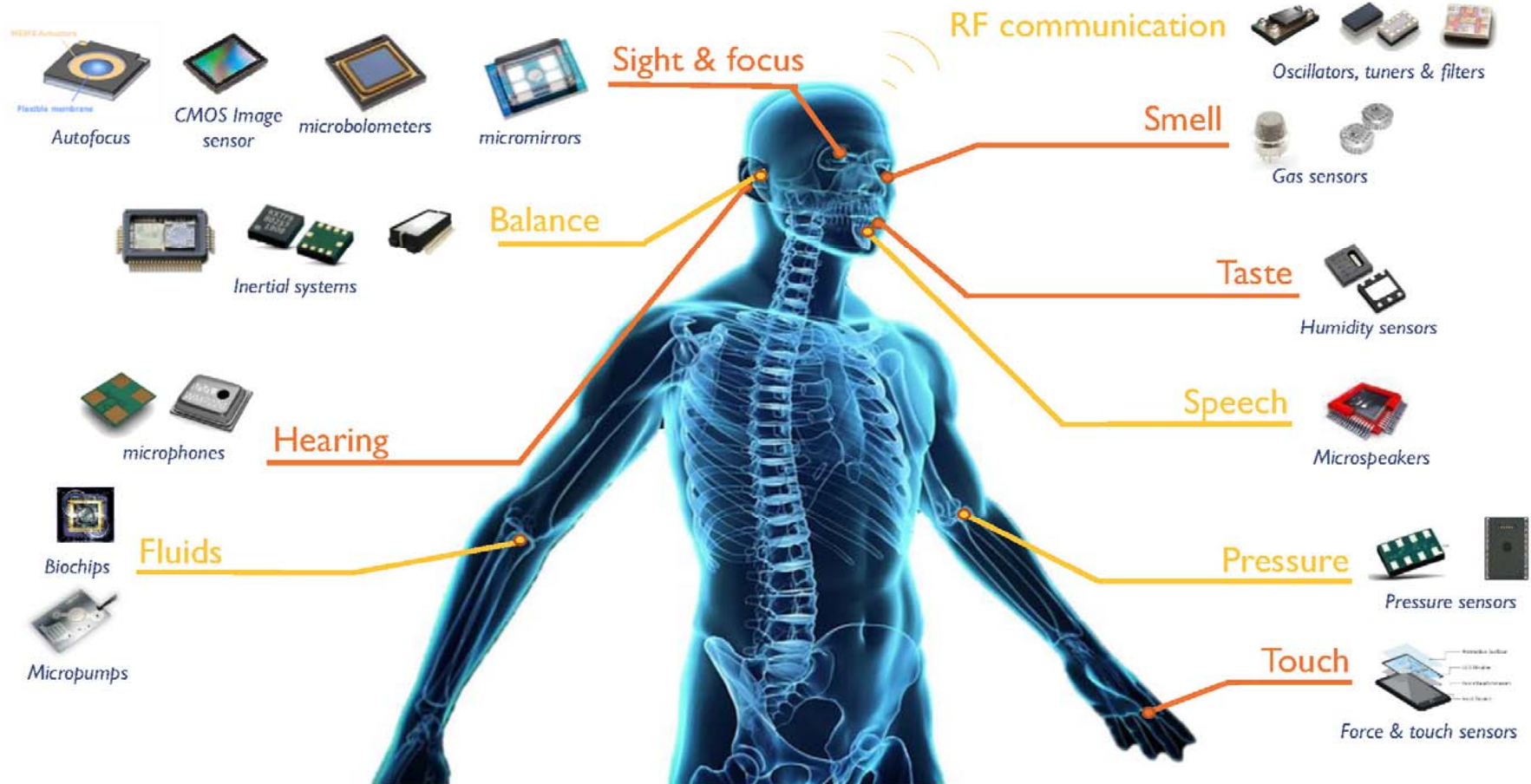


Fürjes Péter

MTA Energiatudományi Kutatóközpont
 Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet, MEMS Lab.



MEMS FORRADALOM: szenzorok és beavatkozók



MIKROMECHANIKA

MEMS: a „2D” IC technológia ➡ 3D szerkezetek

- membránok, felfüggesztett elemek, mozgó alkatrészek,
- mikrofluidikai alkalmazások: csatornák, üregek, reaktorok stb.

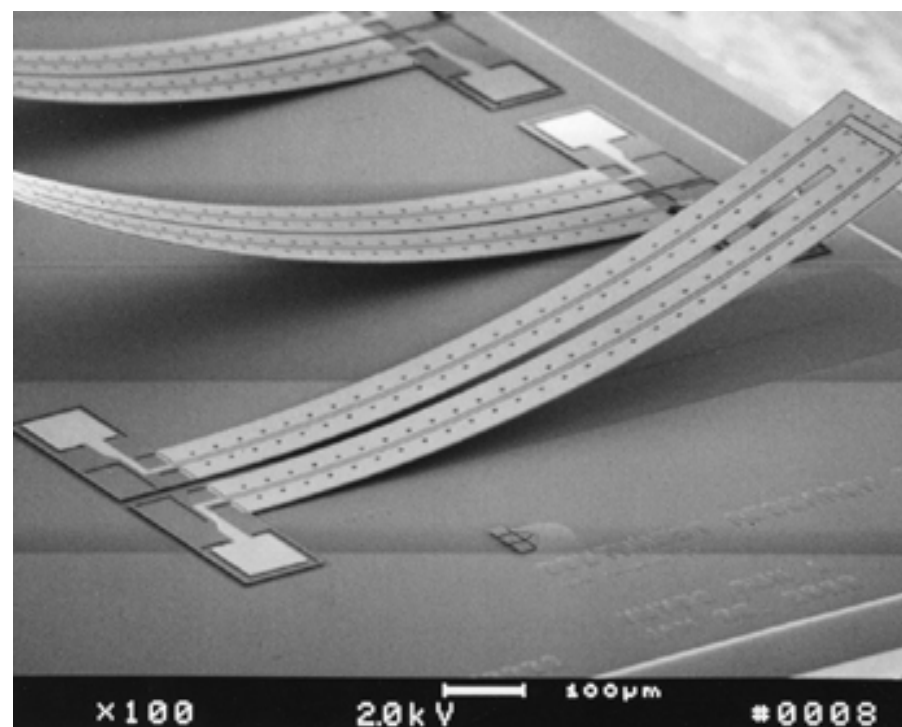
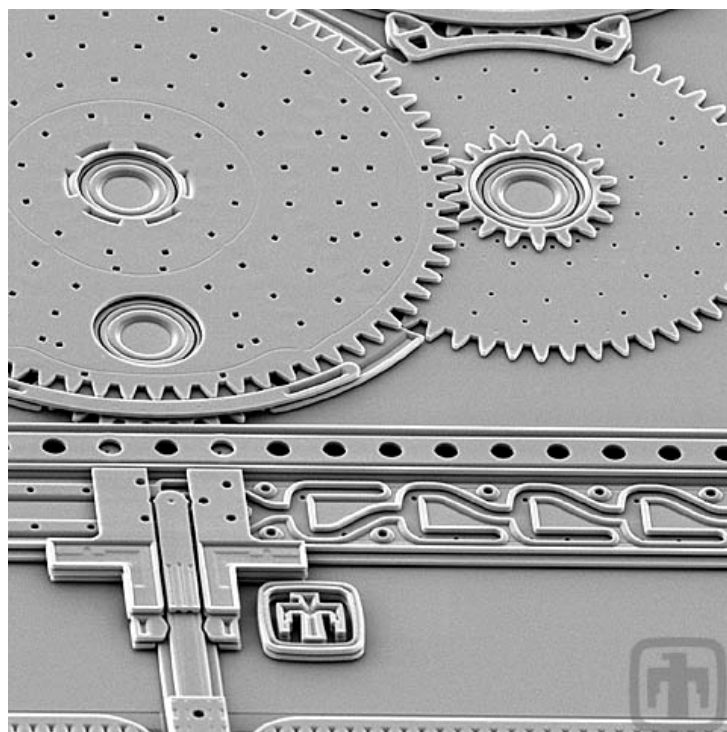
Mikromegmunkálás:

- eljárások és eszközök:
döntő többségében eltérnek a hagyományos mechanikai megmunkálásoktól
- elsősorban „száraz” ill. „nedves” kémiai marások és elektrokémiai módszerek,
de klasszikus eljárások is lehetnek (lézer, v. gyémánttárcsás vágás)

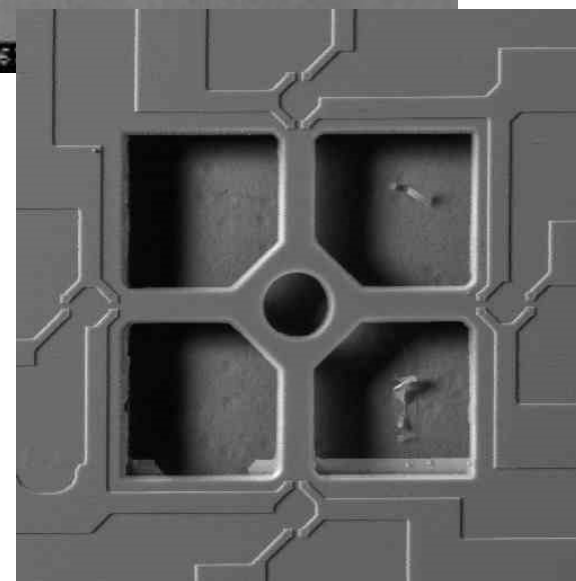
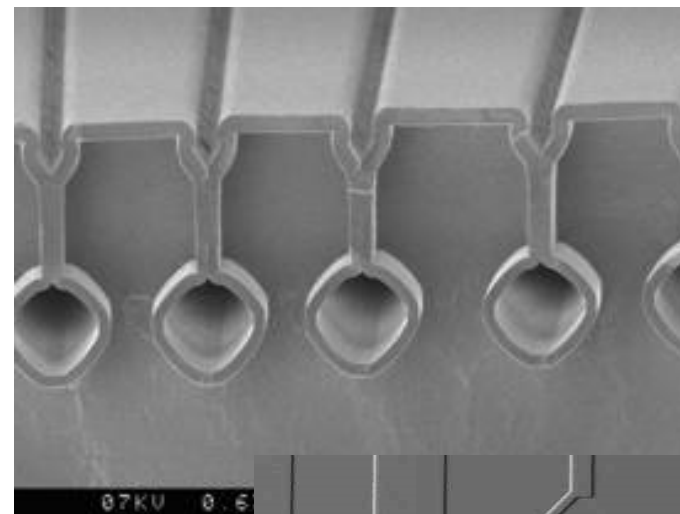
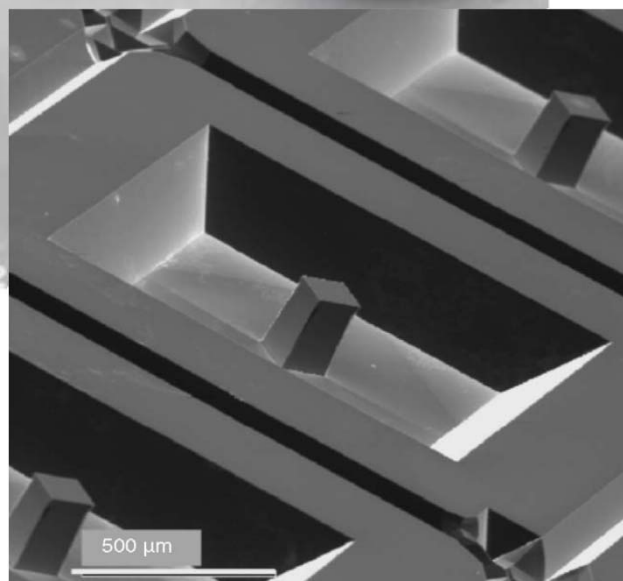
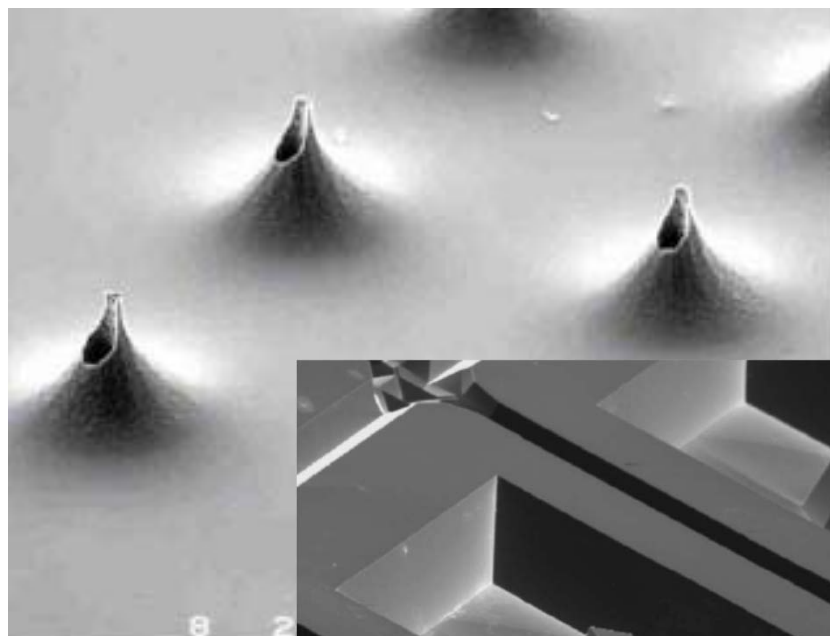
jellemző méretek: 1-500 μm

Si kristály vastagsága 380-500-1000 μm

Példák felületi mikromechanikára



Tömbi mikromechanika



MECHANIKAI ÉRZÉKELŐK

MECHANIKAI ÉRZÉKELŐK

Mechanikai mennyiségeket (erő, súly, tömeg, elmozdulás, gyorsulás, nyomás, áramlási sebesség, folyadék szint, sűrűség...) mérnek.

A mérés közvetlenül a szenzor paramétereire gyakorolt hatáson keresztül történik, ez többnyire szintén mechanikai természetű.

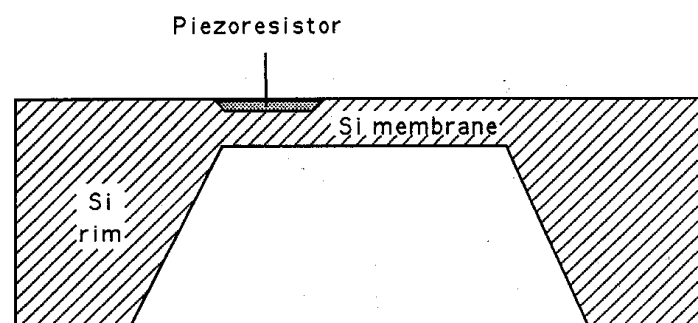
Membrán → deformáció → jelátalakítás

Csoportosítás:

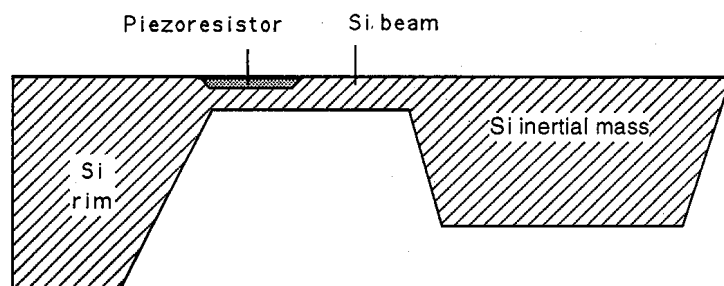
- A mérendő mennyiség szerint (pl. nyomásmérő, gyorsulásmérő)
- A jelátalakítás módszere szerint:
 - optikai
 - piezoelektromos
 - piezorezisztív
 - kapacitív

Piezorezisztív érzékelők

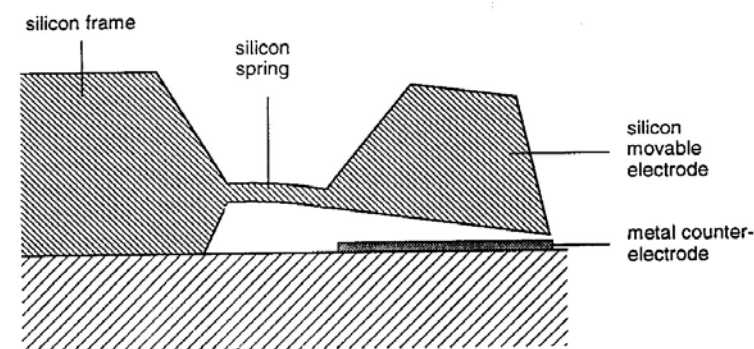
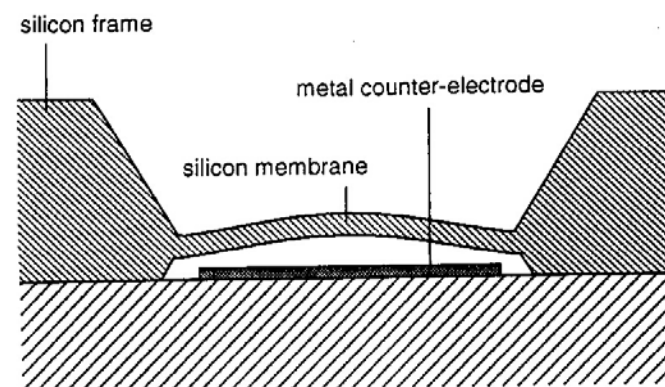
Membrán típusú szenzor:



Befogott tartó típusú szenzor:



Kapacitív érzékelők



A kapacitív érzékelés elve

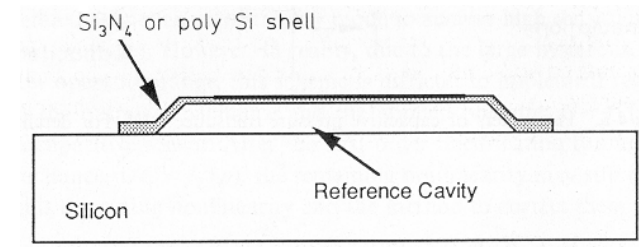
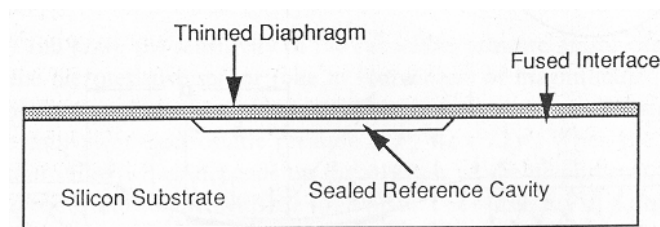
Párhuzamos elektródájú elrendezésben a kapacitás:

$$C_o = \epsilon \frac{A}{d}$$

kis elmozdulásokra, ha a kondenzátor síkkondenzátor marad az elektróda Δd -vel való elmozdulására:

$$\frac{\Delta C}{\Delta d} = -\epsilon \frac{A}{d^2}$$

Kapacitív érzékelők tömbi és felületi mikromechanikai megmunkálással:



Előnyök:

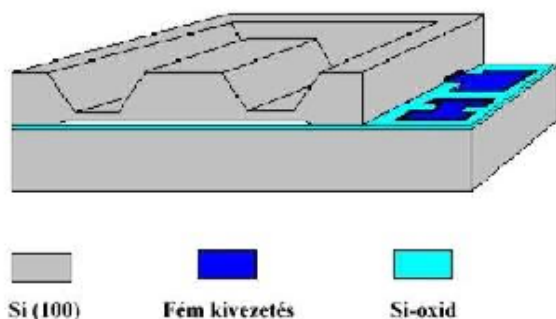
- nagy érzékenység
- a konverzió csak a mechanikai méretekől és a rugalmassági állandótól függ → a hőmérséklet függés csak a Si hőtágulásából adódik

Hátrányai:

- nemlineáris karakterisztika, ez különösen nagy lehajlásoknál
- a közel lineáris szakaszban nem elhanyagolhatóak a szórt kapacitások

A Si alapú mechanikai érzékelők tulajdonságai

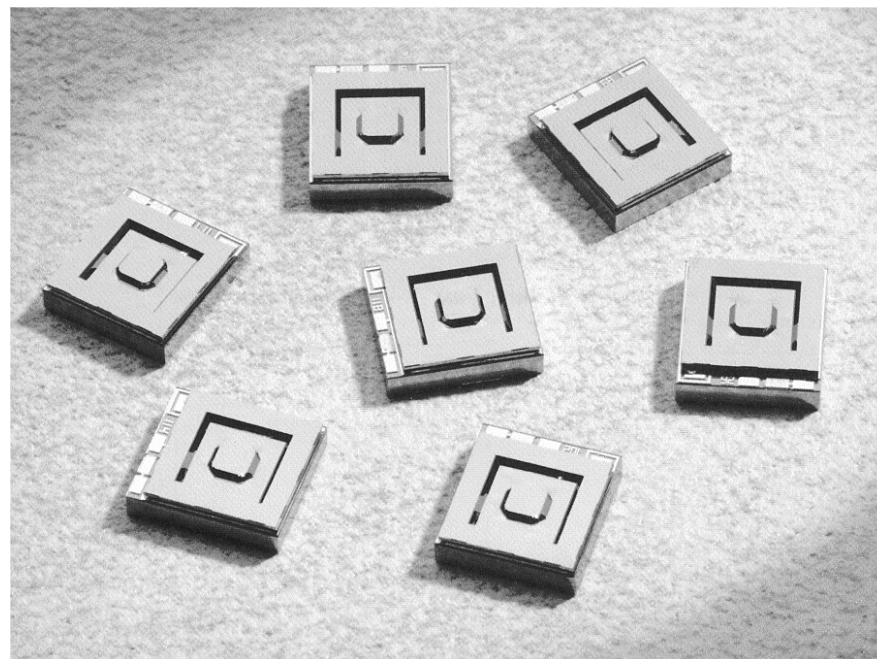
- jól meghatározott elektromos tulajdonságok mellett rendkívül *jó mechanikai tulajdonságok*
- jelentős a *méretcsökkentés* lehetősége
- *tömeggyárthatóság*
- *integrálhatóság*



Felső elektróda: anizotrópan mart Si

Alsó elektróda: Si vagy Pyrex üveg

Kivezetés: Al vagy adalékolt poli Si



MESTRESÉGES TAPINTÁS

MESTERSÉGES TAPINTÁS

BIOMIMETIKUS ERŐÉRZÉKELÉS

A tapintás analógiája

- statikus nyomás, alacsony és magas frekvenciás vibráció, NYÍRÓERŐ!!!,
- csúszás, érdesség, mintázat, alak...

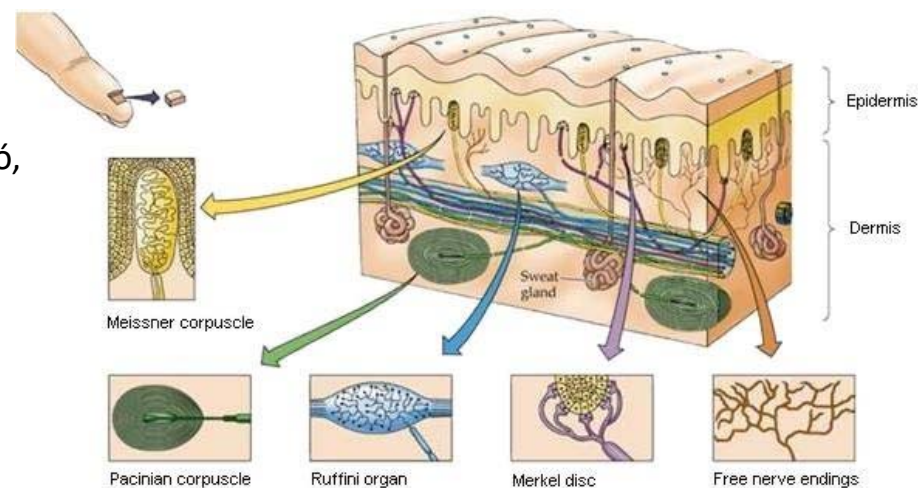


Review

A review of tactile sensing technologies with applications in biomedical engineering

Mohsin I. Tiwana, Stephen J. Redmond, Nigel H. Lovell*

Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia



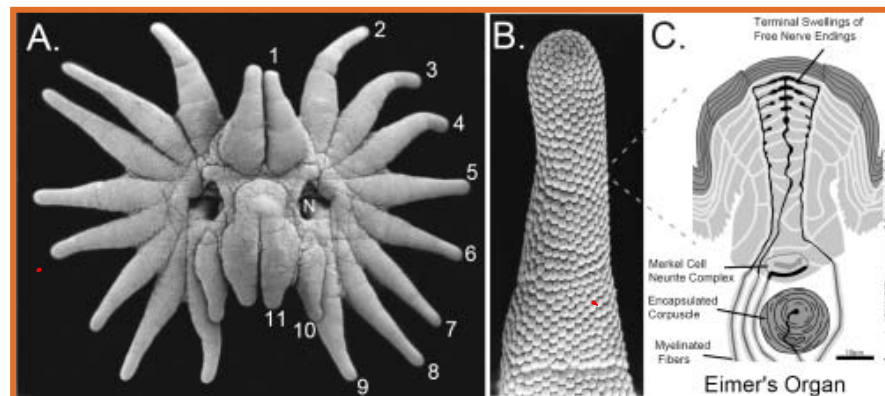
Type	Merkel	Ruffini	Meissner	Pacini
Number	25%	19%	43%	13%
Adaptivity	Slow	Slow	Fast	Fast
Receptor type	SAI	SAII	FAI	FAII
Field diameter	3–4 mm	>10 mm	3–4 mm	>20 mm
Frequency range	0–30 Hz	0–15 Hz	10–60 Hz	50–1000 Hz
Response to indentation $S(t)$	$S, \frac{dS}{dt}$	S	$\frac{dS}{dt}$	$\frac{d^2S}{dt^2}$
Response to constant indentation	Yes	Yes	No	No
Location	Superficial	Deep	Superficial	Deep
Receptive field	Small	Large	Small	Large
Innervation density	High, variable	Low, constant	High, variable	Low constant
Sensed parameter	Local skin curvature	Directional skin stretch	Skin stretch	Non localized vibration

MESTERSÉGES TAPINTÁS

and the WORLD CHAMPION is ...



Csillagorrú vakond:
tapintó szem – Eimer szerv



MESTERSÉGES TAPINTÁS

Application industry	Key utility and application areas	Design challenges
Robotics	Dexterous manipulation Tele-robotics Service robots Exploration robots Rescue robots	Arrayed sensors Discrimination and classification algorithms Repeatability, wear resistance and wide dynamic range Customization Characterized response over wide temperature range High frequency response
Biomedical	MIS tools Tele-robotic operations Diagnostics tools Rehabilitation medicine Dentistry Patient care Gait analysis systems	Biocompatibility Rugged to withstand sterilization process Cost due to their disposable nature Characterization and classification algorithms Wireless interfaces Power consumption High frequency response Electrocutaneous feedback mechanisms Safety and reliability Ergonomics
Sports	Posture analysis Sports training	Conformable and customizable sensors Durability Wiring and power constraints Wireless interfaces
Agriculture and food processing	Service robots, such as for fruit picking	Adaptability to unstructured environments Toxin and allergin free construction Hygiene and cleanliness Safe for food handling Dexterous movement Soft grippers Unexplored application area
Aerospace and automobiles industry	Safety studies Safety devices Diagnostic tools Acceleration optimization systems Navigation interfaces for mobile devices	Device centered sensor design Safety and reliability Rugged to withstand high shear, tensile and normal forces Unexplored application area
Consumers products	Healthcare products such as intelligent toothbrushes Service Robots for elderly Textile and clothing	User acceptance Wear resistance and reliability Cost, so that it can target wider application market Rugged to bear abuse

3D KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

Elektro-anatomiai térképezés és katéterabláció

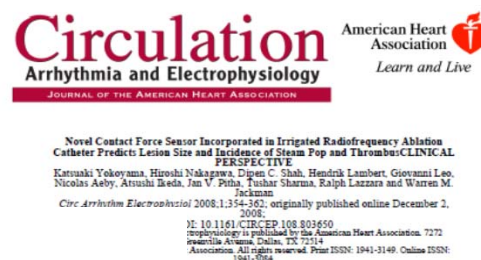
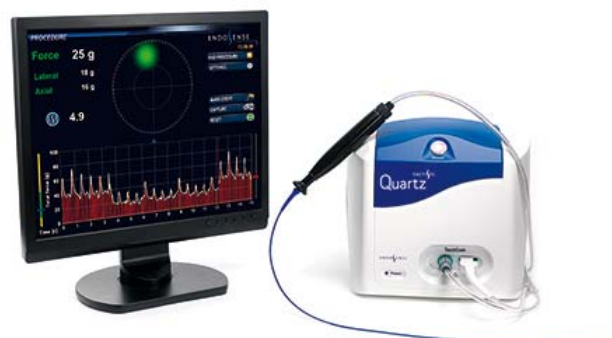
KATÉTERABLÁCIÓ

- ventrikuláris tachycardia kezelése
- ingerületvezetési rendellenesség felderítése impedancia térképezéssel
- nehézség: jó kontaktus a szívfal és a katéter-elektroda között

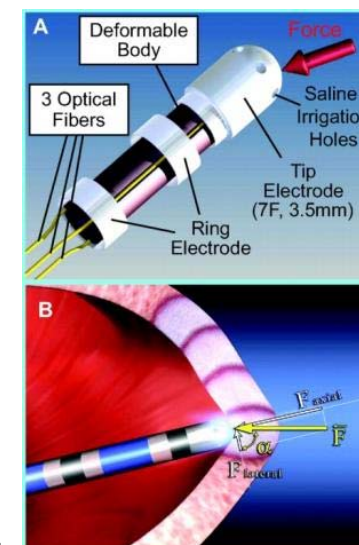
IN VIVO KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

a katéter-fej és a szívfal közötti kontakterő vizualizációja

TACTICATH QUARTZ



Yokoyama et al.



3D KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

Minimálisan Invazív Műtéti (MIS) beavatkozások esetén

LAPAROSZKÓPIÁS beavatkozás

Előny a páciensek számára:

- kisebb fájdalom,
- gyorsabb felépülés,
- kisebb vágás.

Hátrány a sebész számára:

- 2D kép / endoszkópkamera
- tükrözött kép,
- **A TAPINTÁS HIÁNYA!!!**

Vizuális feedback:

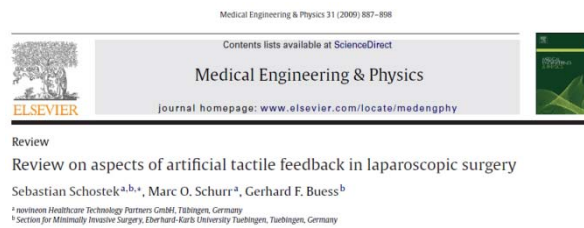
Információ: szövet alakja, színe, objektumok helye, sebessége.

Kinaestetikus feedback:

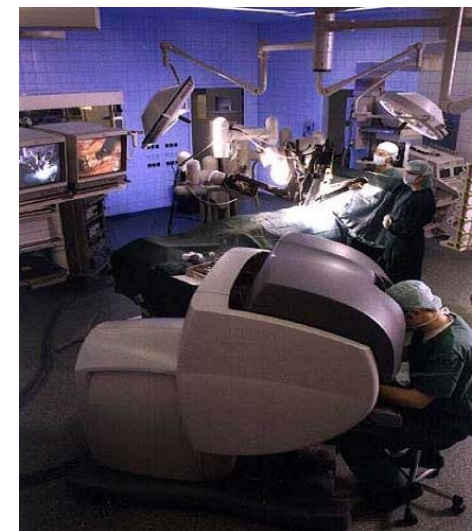
Információ az objektum helyéről, sebességéről, erőről.

Tapintásos feedback:

Információ: hőmérséklet, nyomáseloszlás, textúra, nyújthatóság, benyomhatóság, vibráció.

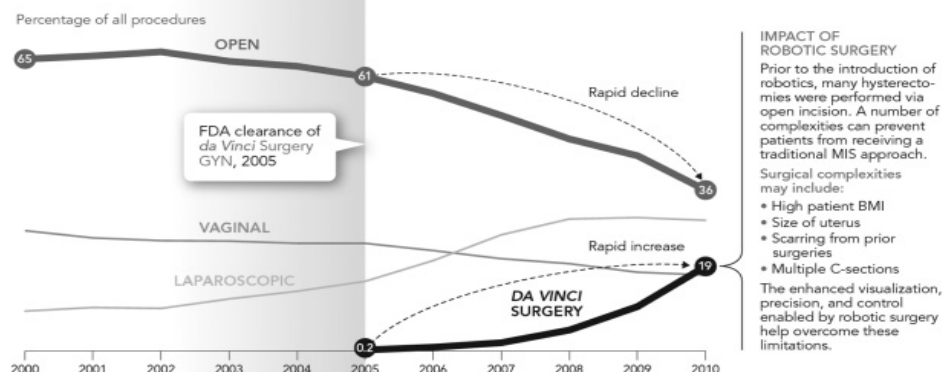


Da Vinci (MIS) Sebészeti Robot



U.S. BENIGN HYSTERECTOMY MARKET BY MODALITY

Estimated Adoption of Minimally Invasive Surgery (MIS)



1. Inpatient data: Nationwide Inpatient Sample (NIS), Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), Agency for Healthcare Research and Quality.
 2. Outpatient data: Solucient® Database - Truven Health Analytics (Formerly Thomson-Reuters) 3. da Vinci data: ISI Internal Estimates

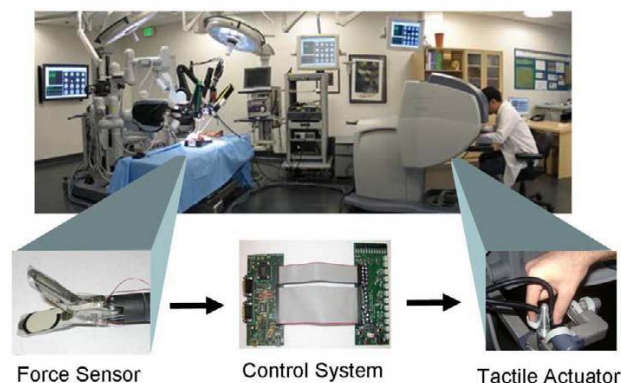
3D KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

Minimálisan Invazív Műtéti (MIS) beavatkozások esetén

ROBOTIC SURGERY – STATE OF THE ART

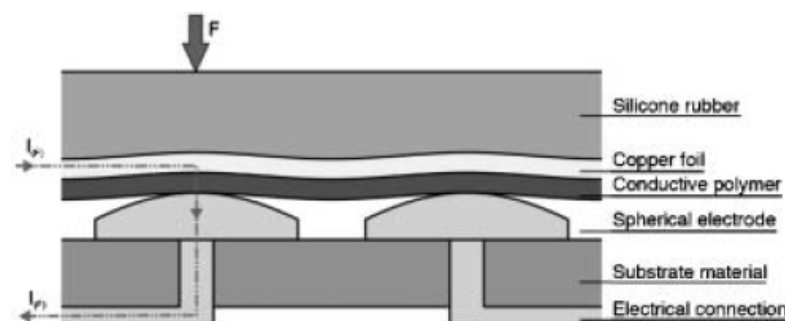
DaVinci és Zeus rendszerek (Remote Surgery - Távoperáció)

- a pontos erővisszajelzés hiánya



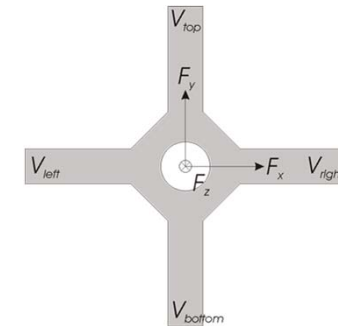
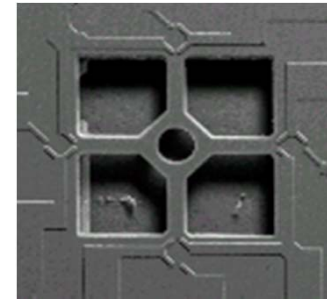
Tapintás érzékelő mátrix a laparoszkóp-csipeszek között: nyomáseloszlás

[Grundfest 2009]



3D PIEZOREZISZTÍV ERŐDETEKTOR

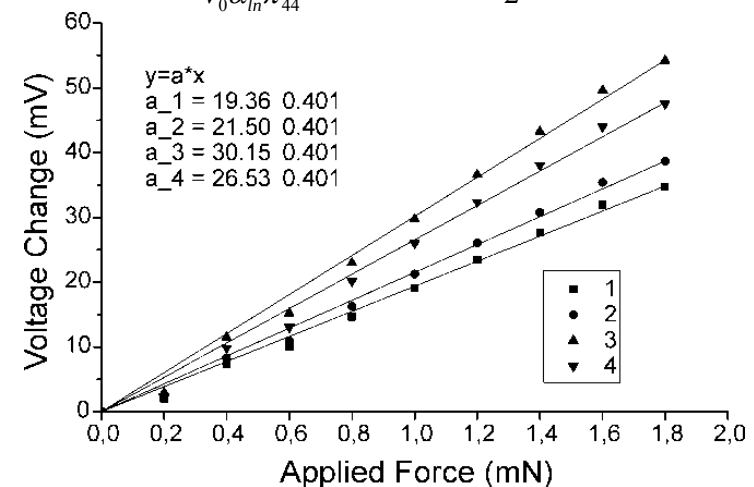
- Egyoldalas Si mikromechanikai megmunkálás
- Piezorezisztív érzékelés
- Lineáris elmélet: a felületi erők és a mért feszültségek között egyszerű összefüggés
- A három erőkomponens egymástól függetlenül mérhető
- Minden érzékelő erővektort (nagyság + irány) mér!
- Érzékenység: 20-30 mV/mN (5V)



$$F_x = \frac{1}{V_0 \alpha_{ls} \pi_{44}} (\Delta V_{right} - \Delta V_{left}),$$

$$F_y = \frac{1}{V_0 \alpha_{ls} \pi_{44}} (\Delta V_{top} - \Delta V_{bottom}),$$

$$F_z = \frac{1}{V_0 \alpha_{ln} \pi_{44}} \frac{(\Delta V_{left} + \Delta V_{right} + \Delta V_{top} + \Delta V_{bottom})}{2}.$$



3D PIEZOREZISZTÍV ERŐDETEKTOR

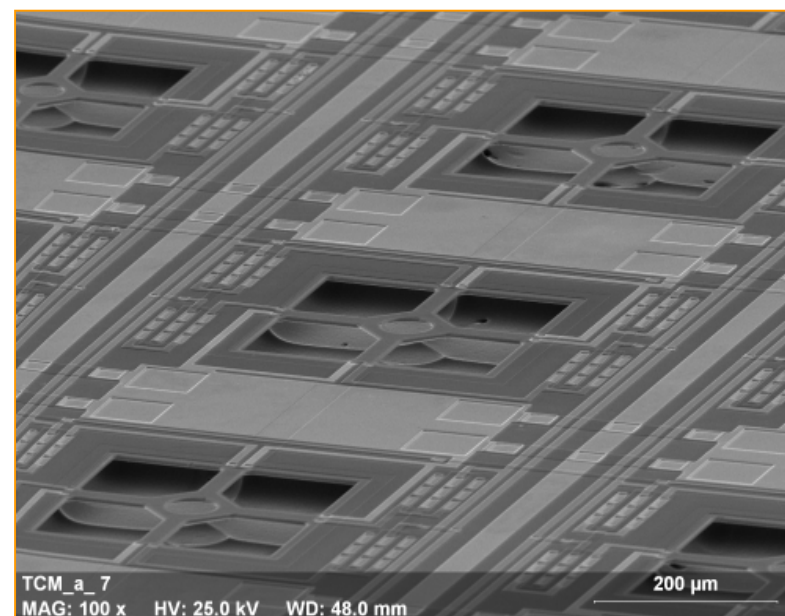
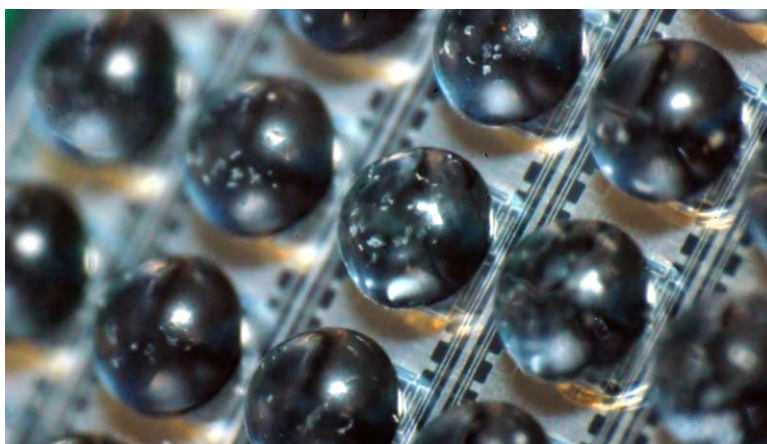
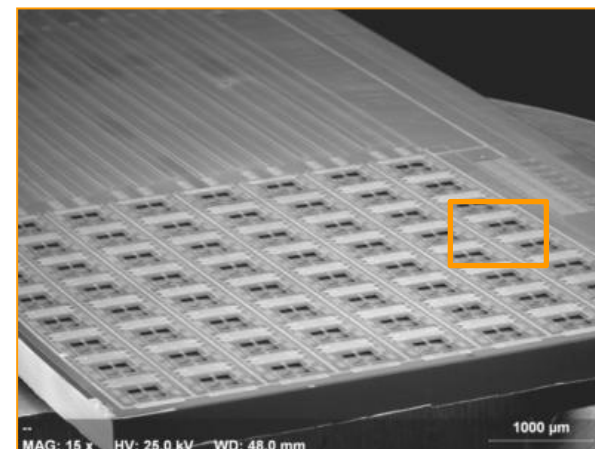
3D erőterkép 2D felületen

8x8 (7x7mm)
 40 kontaktus,
 MEMS + CMOS

INTEGRÁLT KIOLVASÓ ELEKTRONIKA

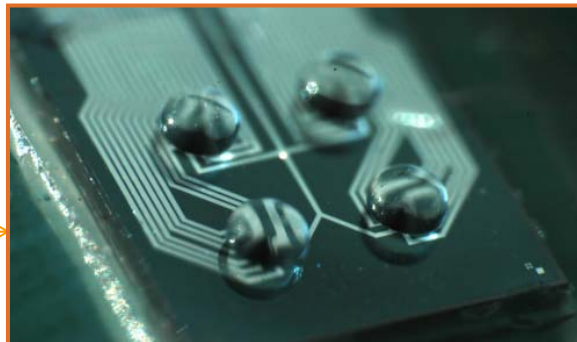
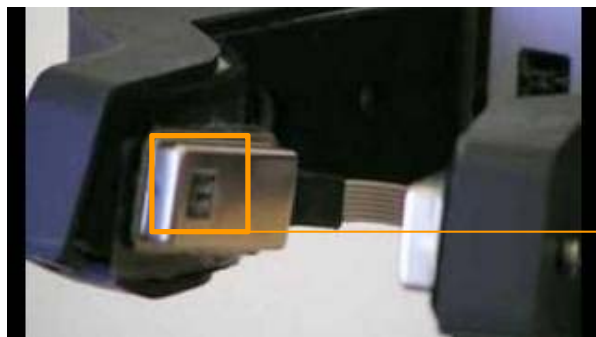
Pórusos Si mikromechanika és CMOS technológia

- érzékelő tömbök 64 (8x8) taxel méretig
- az ujjbegyhez hasonló felbontás és érzékenység
- neuromorf rugalmas borítás

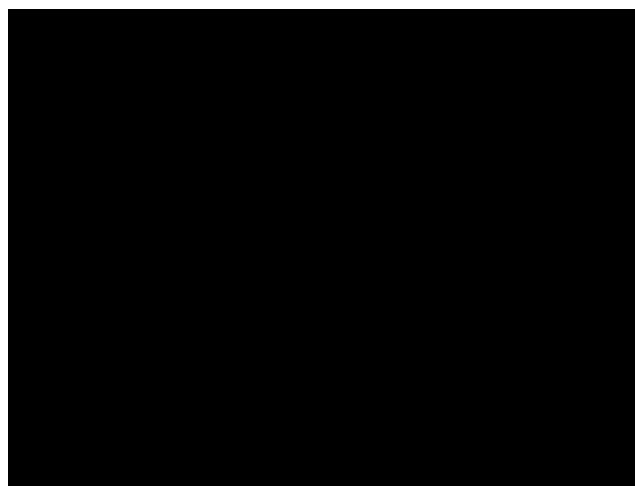
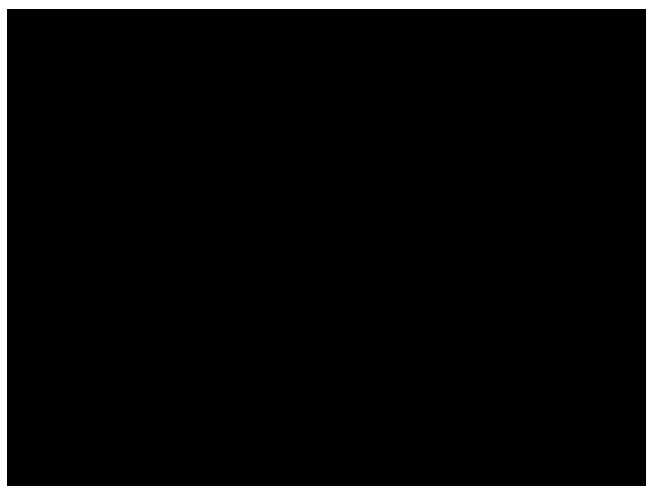


3D TAPINTÁSÉRZÉKELÉS ROBOTOKBAN

<http://www.youtube.com/user/tactologic/videos>

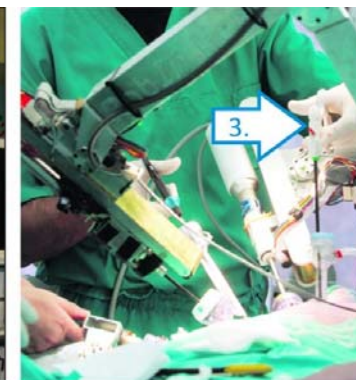
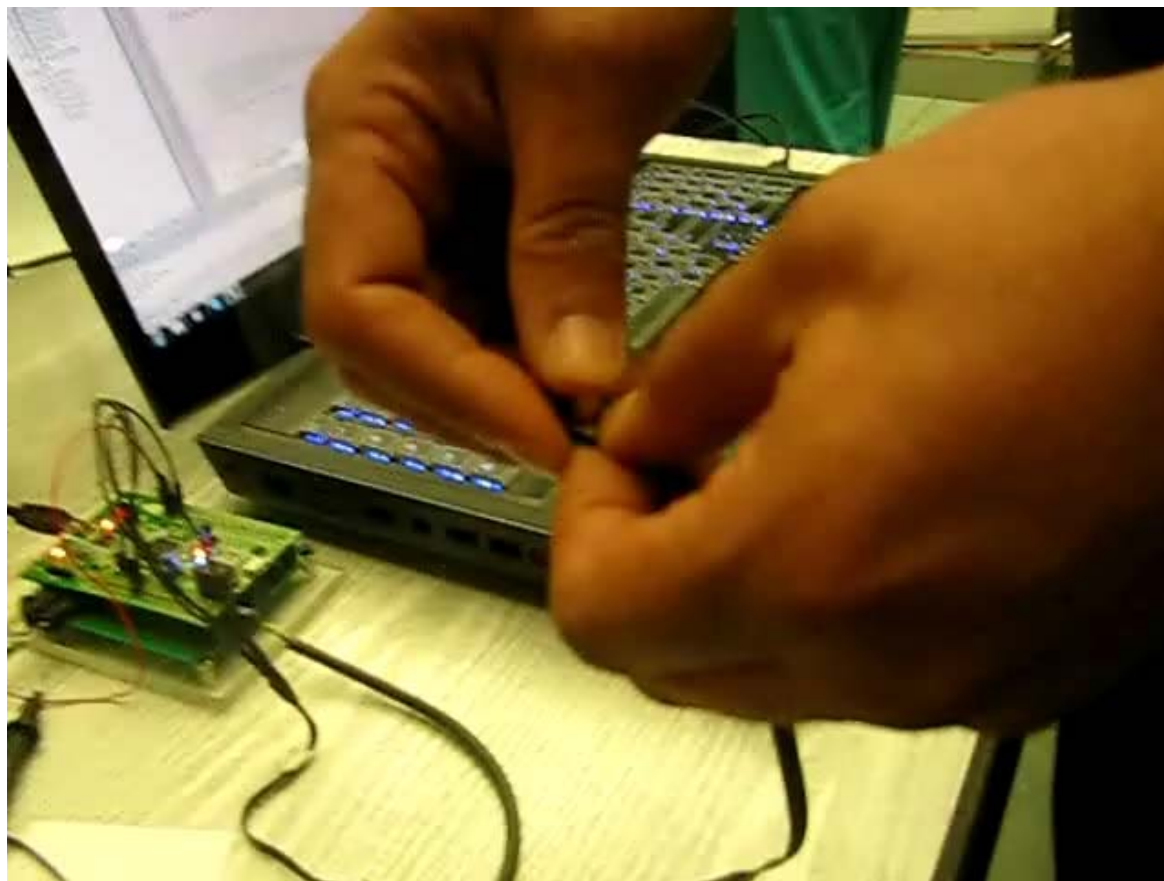


Erőmérő:
PDMS félgömbökkel



3D TAPINTÁSÉRZÉKELÉS ROBOTOKBAN

Minimálisan Invazív Műtési (MIS) beavatkozások esetén



KÉMIAI SZENZOROK

Pelliszor típusú gázérzékelő éghető gázok mérésére

Heterogén katalízis során keletkező hő detektálása
 (exoterm reakció emelt hőmérsékleten)

Alacsony teljesítményfelvétel

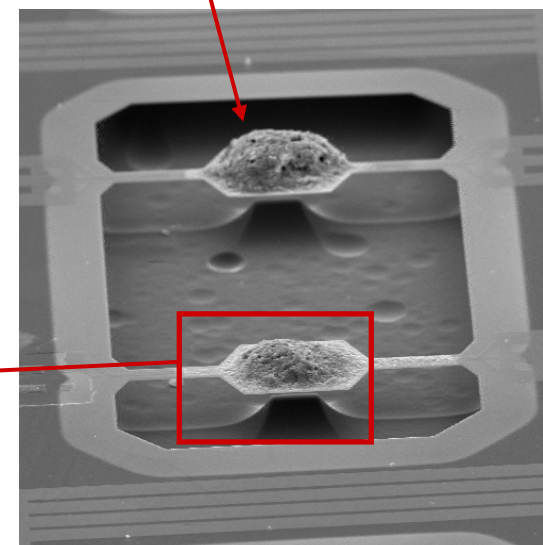
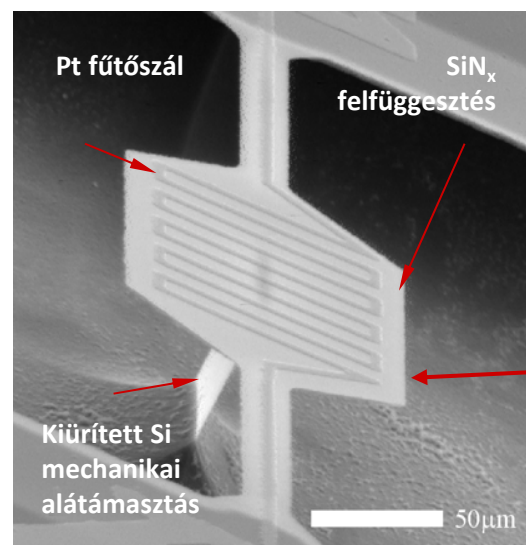
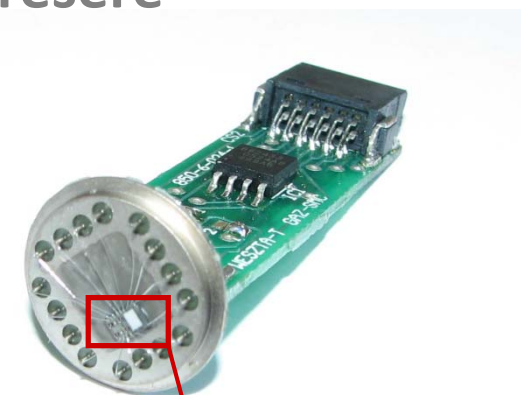
Éghető gázok robbanásbiztos detektálása

- robbanási határértékek (ARH-LEL, FRH-UEL)
 - koncentrációk
- gyulladási hőmérséklet: ahonnan az égés magától továbbterjed
 - megengedett felszíni hőmérséklet

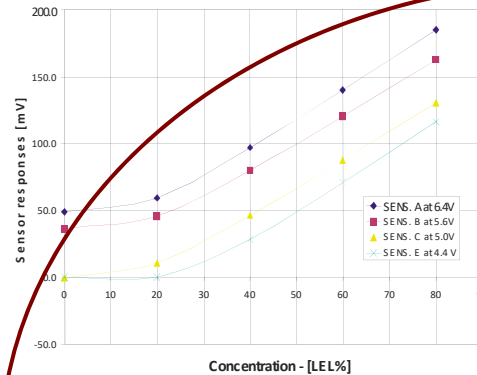
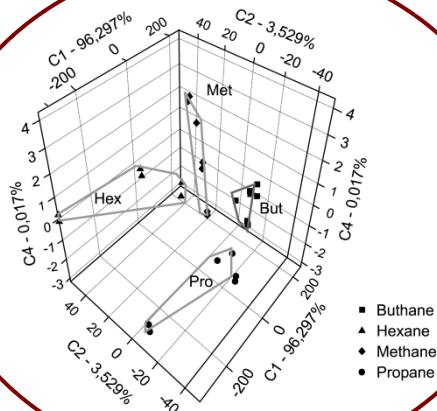
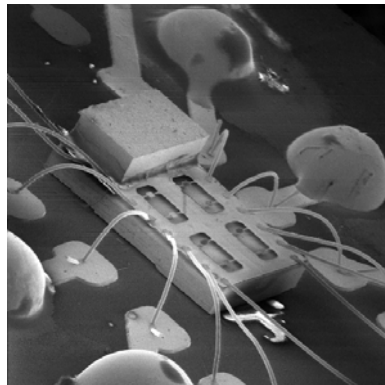
Termikusan szigetelt
 platina mikro-fűtőtest

Strukturális anyagok:

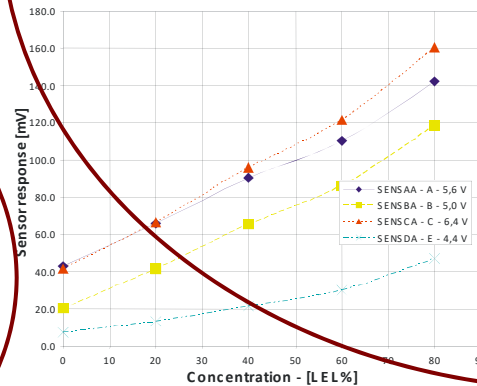
- Si_3N_4
- SiN_x
- SiO_2
- SiO_xN_y
- rétegek kombinációk



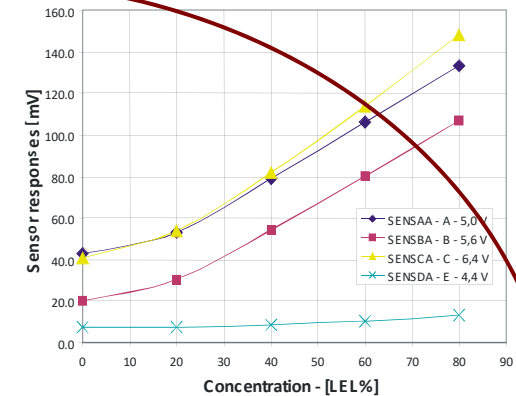
A szenzor alkalmazása



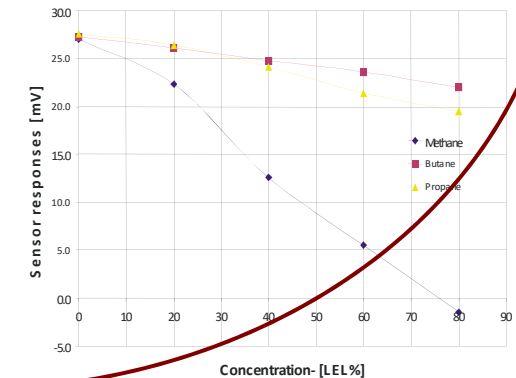
A szenzor válasza különböző bután koncentrációkra az ARH 80%-ig, különböző fűtőáramoknál



A szenzor válasza különböző hexán koncentrációkra az ARH 80%-ig, különböző fűtőáramoknál



A szenzor válasza különböző propán koncentrációkra az ARH 80%-ig, különböző fűtőáramoknál



A hővezetőképességi szenzor válasza különböző szénhidrogén koncentrációk esetén

MEMS / NEMS

Orvosdiagnosztikai alkalmazások

Bioanalitikai rendszerek

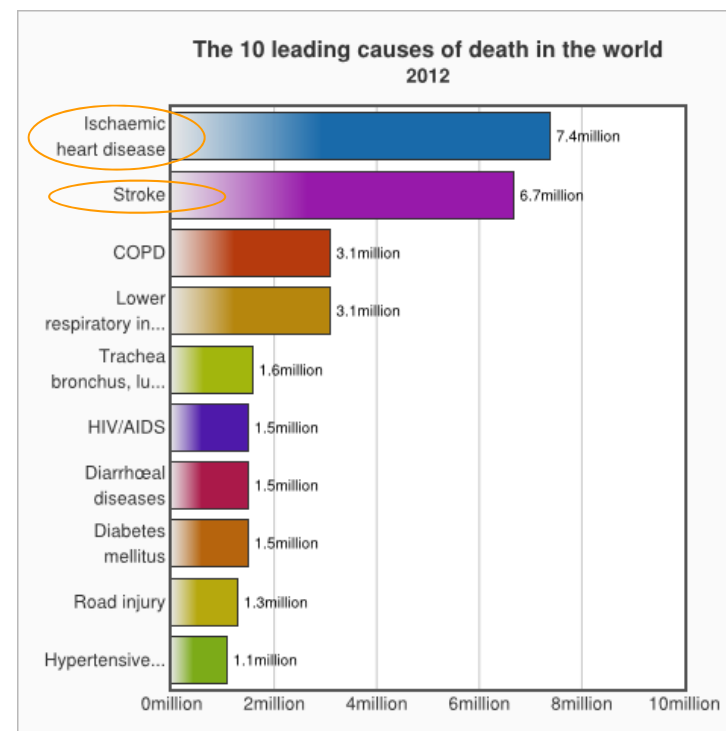
Motiváció: nagy áteresztőképességű, gyors és olcsó analitikai megoldások

1. - 2. KARDIOVASZKULÁRIS /
CEREBROVASZKULÁRIS megbetegedések / katasztrófák
3. – 6. Fertőzőes megbetegedések
(vírusos, bakteriális, parazitás)

Magyarország:

1. CVD, 2. Rák, 3. Stroke

- Multi-paraméteres tesztek antitest / DNS / marker-fehérjék detektálására
- Legyen: olcsó / gyors / eldobható kazetta
- Minta: teljes vér vagy vérplazma



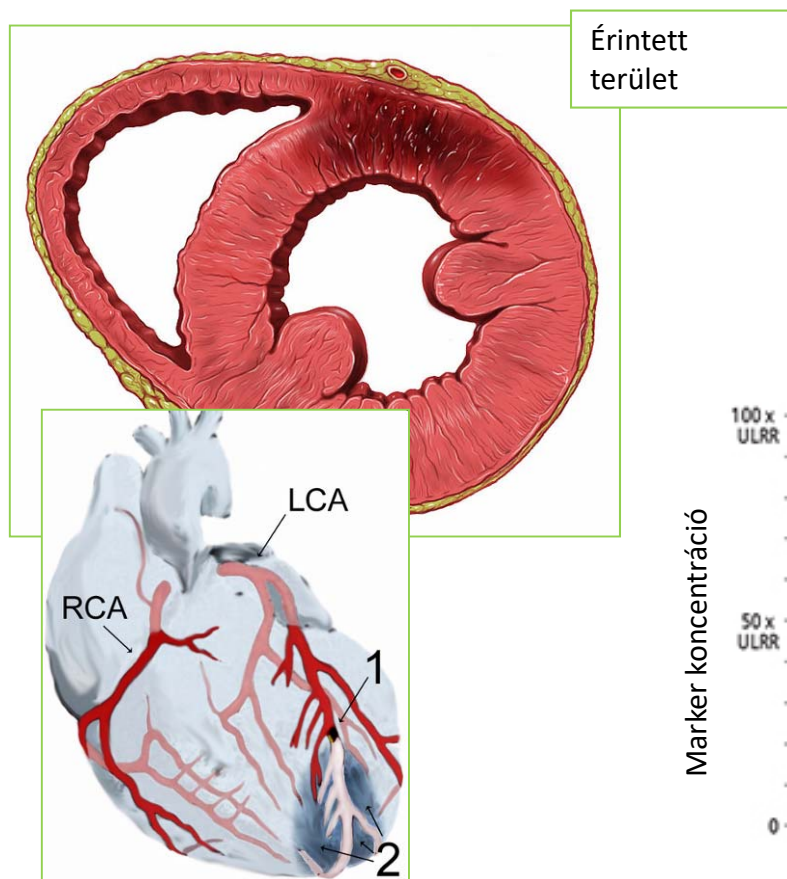
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

Projekt háttér:

Chip Architectures by Joint Associated Labs for European diagnostics

Szívinfarktus – szívelégtelenség – gyulladás

A szív vérellátásában bekövetkező elégtelenség



Kardiológiai biomarkerek:

cTnT/cTnI: Troponin T / Troponin I

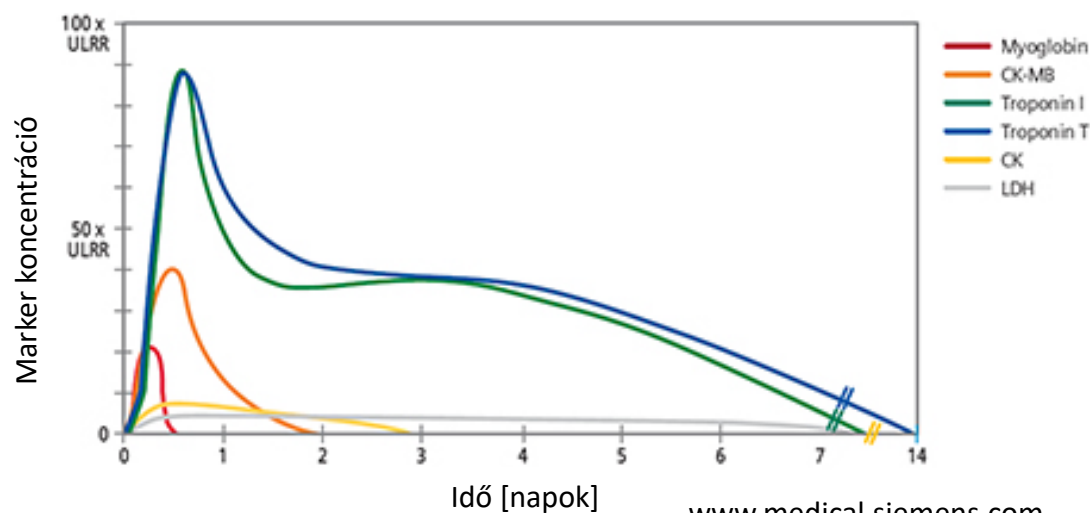
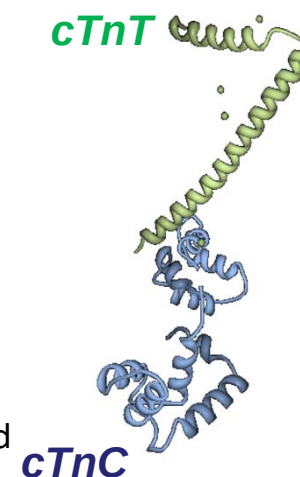
CK-MB: kreatin-kináz enzim

Myoglobin: citoplazmatikus oxigén kötő fehérje

BNP: B típusú átrialis natriuretikus peptid

NT-proBNP: N-terminális BNP

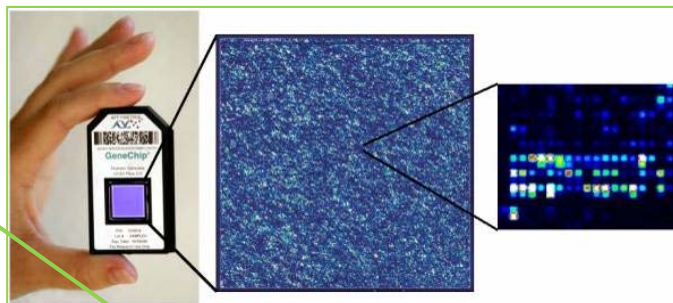
CRP: C-reaktív fehérje



Point-of-Care diagnosztikai eszközök szív és érrendszeri problémák

State-of-the-art (2014):

- SPR (Bio-Rad, Biacore – GE Helthcare)
- Optikai jelölés
(Affymetrix, Alere - Triage)
- Elektrokémiai
(Abbott - i-STAT, Roche - Cobas)

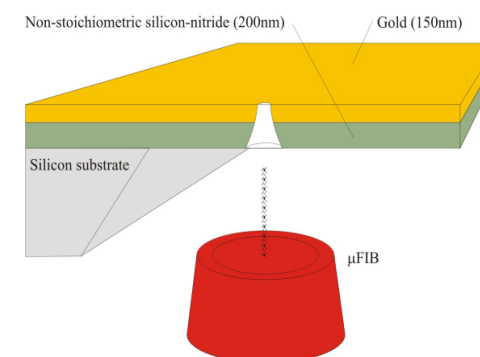
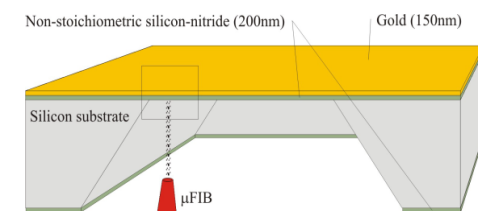
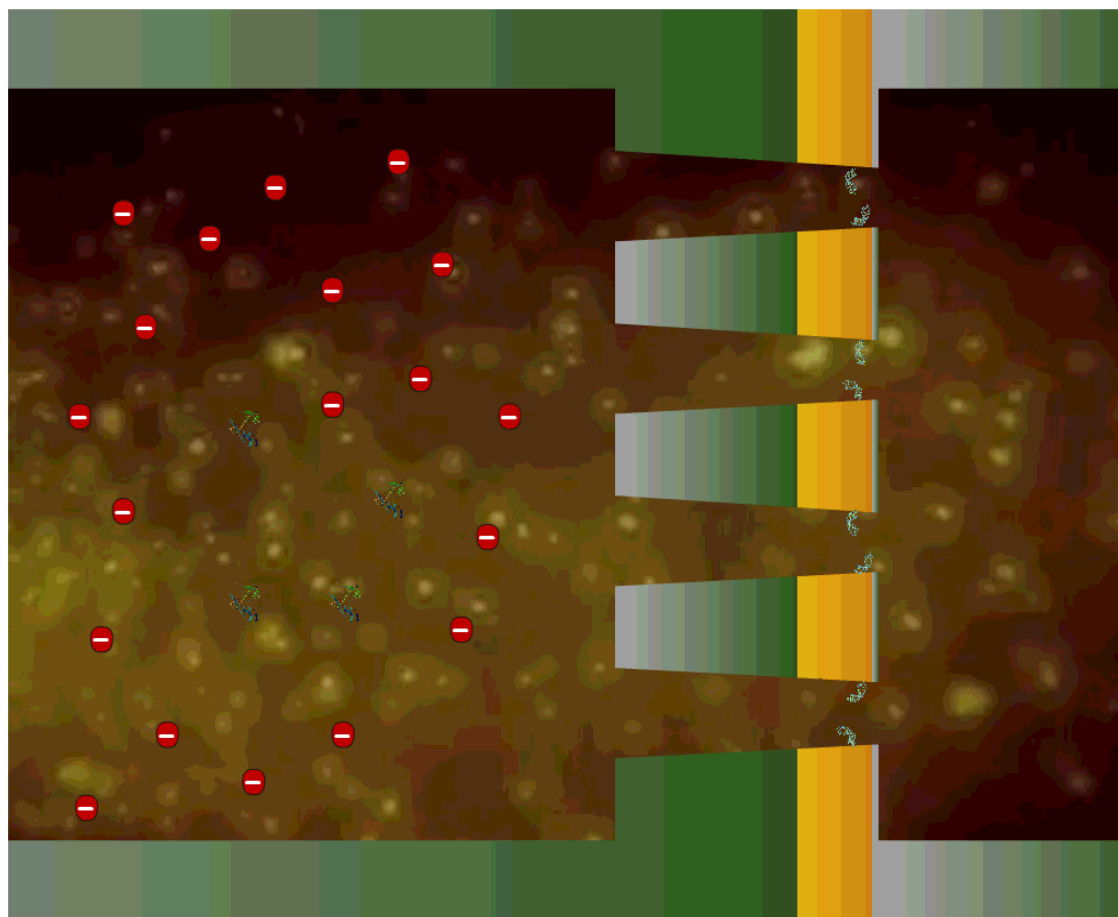


- **EXTRÉM ÉRZÉKENYSÉG,**
NANOskálás érzékelő
- **JELÖLÉSMENTES** módszer
- **MULTIPARAMETRIKUS**



Szenzor technológia

Érzékelési elv és a tervezett technológiai megvalósítás



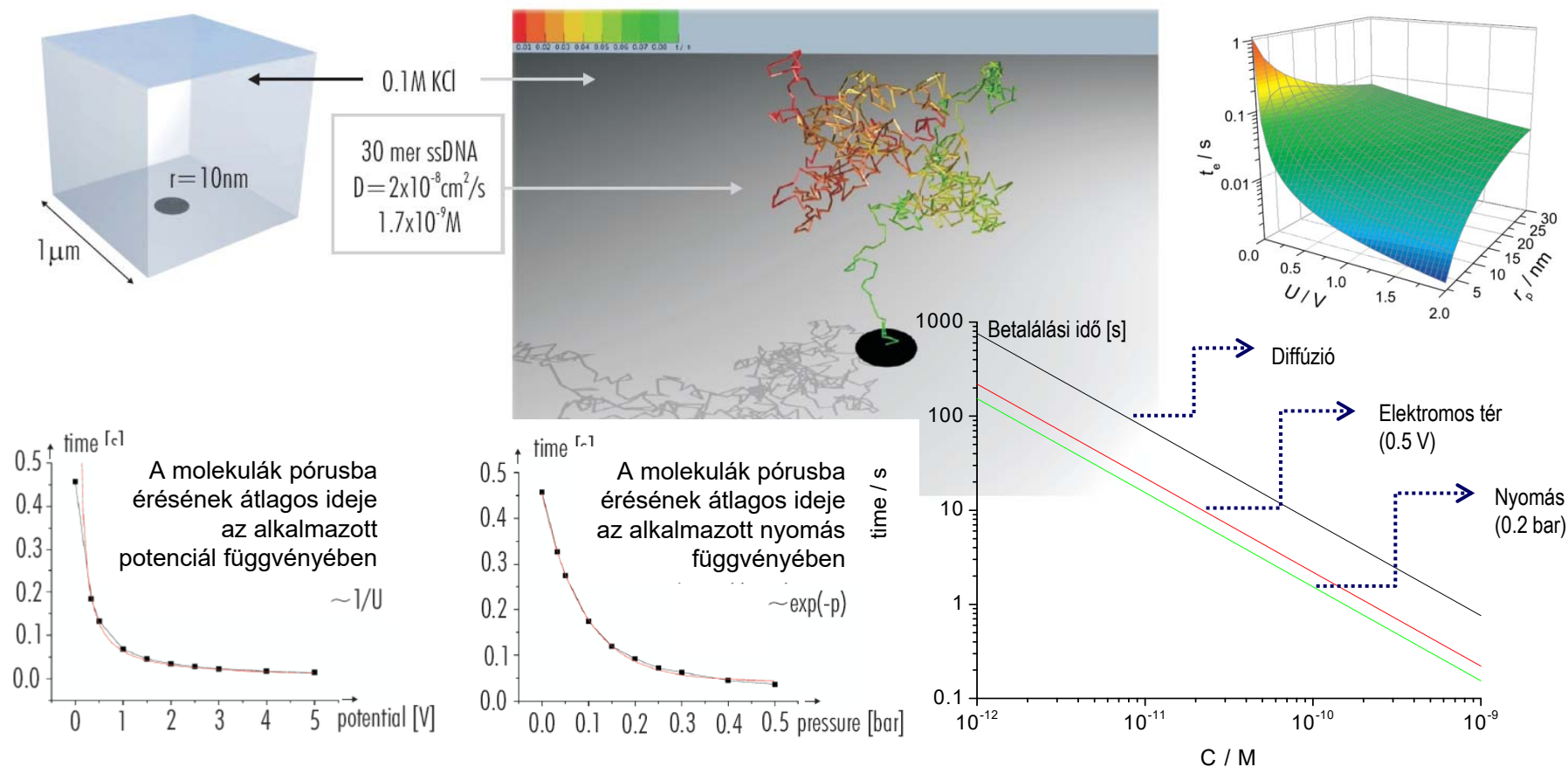
Jóslt érzékelési határ Numerikus véletlen bolyongási modell a molekulamozgás becslésére



Nanosensors lost in space. A random walk study of single molecule detection with single-nanopore sensors

Lajos Höfler^{a,1}, Róbert E. Gyurcsányi^{a,b,*}

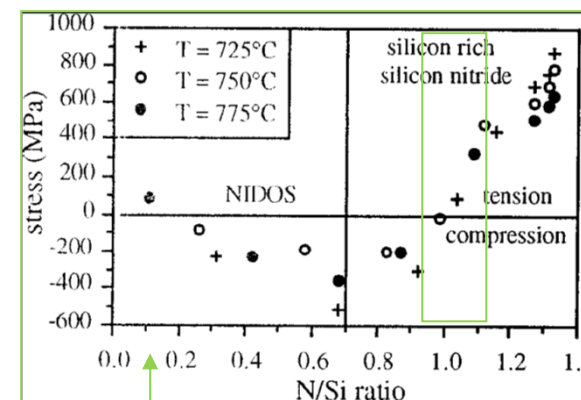
^a Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Budapest University of Technology and Economics, Szt. Gellért tér 4, H-1111 Budapest, Hungary
^b Research Group for Technical Analytical Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Szt. Gellért tér 4, H-1111 Budapest, Hungary



A membrán strukturális anyagai

Elvárások:

- kiváló elektromos szigetelés és kémiai ellenállóság
- alacsony maradó feszültségek a strukturális rétegekben



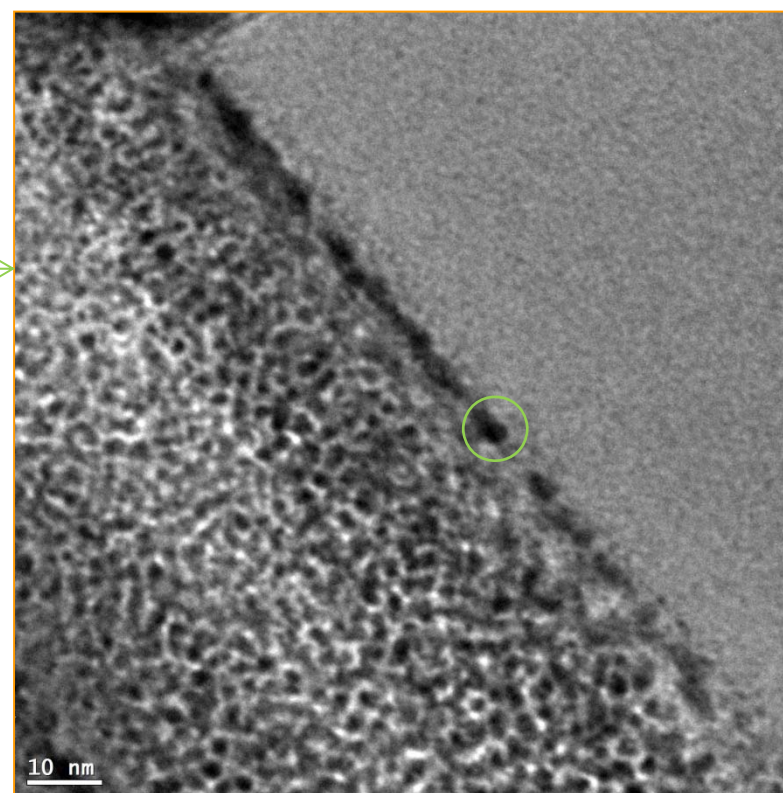
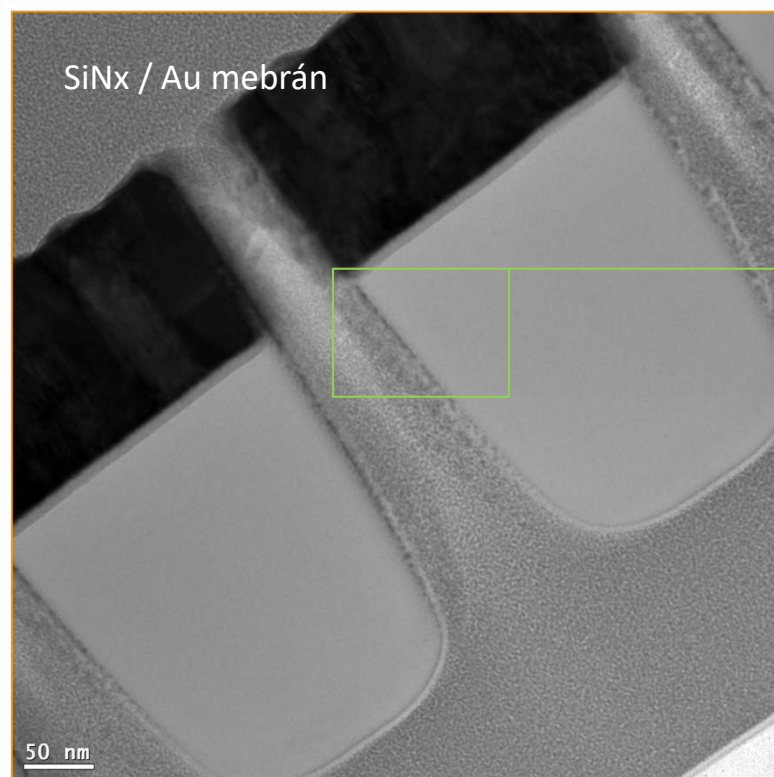
Lehetséges strukturális anyagok:

	Sztöchiometrikus szilícium-nitrid	Nem-sztöchiometrikus szilícium-nitrid	Termikus vagy CVD szilícium-oxid
Mechanikai feszültség	0,97 – 1,03 GPa (húzó)	alacsony feszültség	–225–275 MPa (kompresszív / nyomó)
Kémiai ellenállóság	Stop réteg KOH számára	Stop réteg KOH számára	KOH: 7–8 nm/min Stop réteg DRIE számára
A membrán DC ellenállása	–	kb. 3×10^{10} Ohm	kb. 2×10^{11} Ohm

Feszültség kompenzált rétegszerkezetek: SiN_x vagy SiN_x / Au vagy $\text{Au} / \text{SiN}_x / \text{Au}$

Nanopórusok szerkezete

XTEM felvétel a nanopórus belsejéből (sötét Au réteg a plazmon képen), visszaporlódott Au nanorészecskék a SiN_x felületén



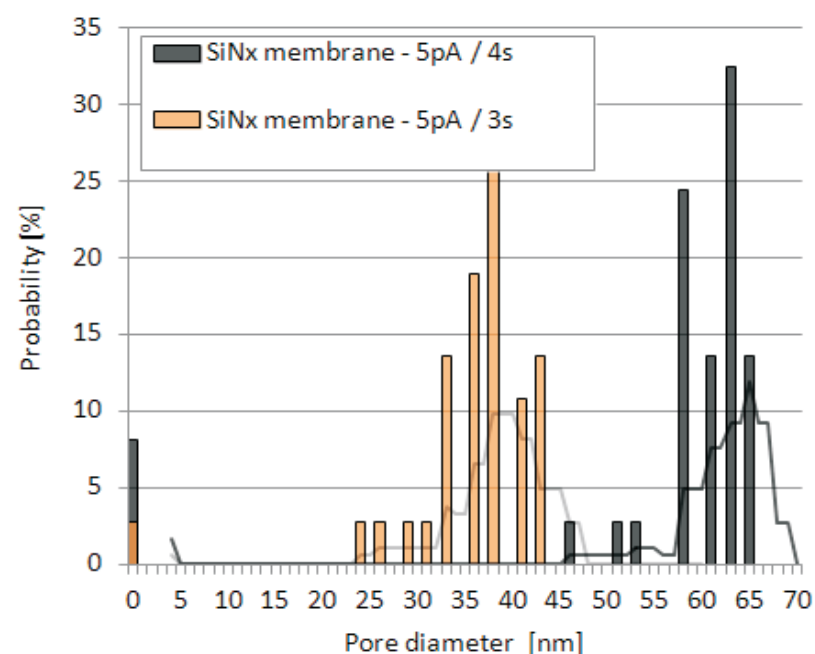
Reprodukálható / kontrolált nanopórus geometriák a célmolekula méretéhez igazítva

Nanopórus mátrixok (1-7-37 pórus / membrán)

- Fókusz instabilitás a vezérelt fúrás során
- SiN_x membrán



Több, mint 100 nanopórus
statisztikája, számos nem átmenő

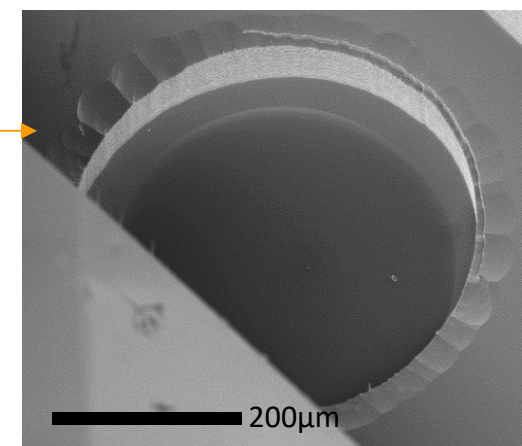
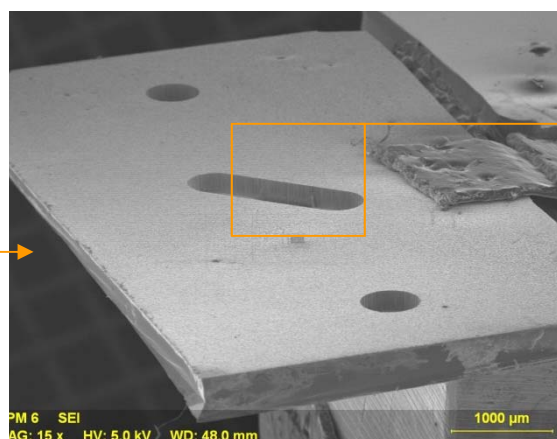
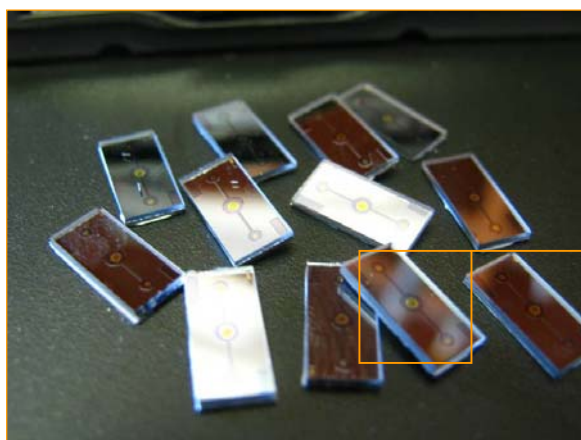
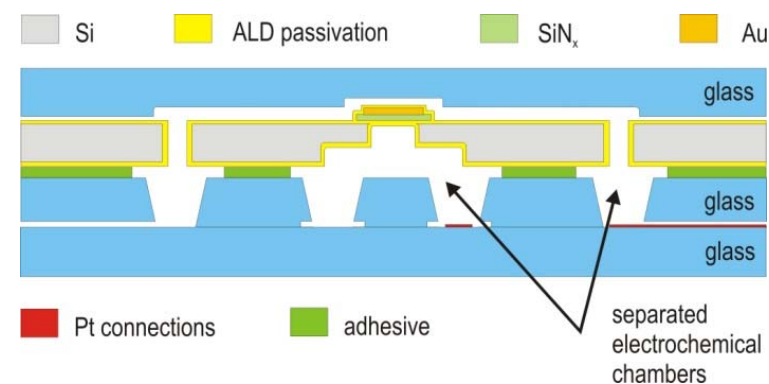


Mikrofluidikai technológia

A tervezett bioszenzor kazetta

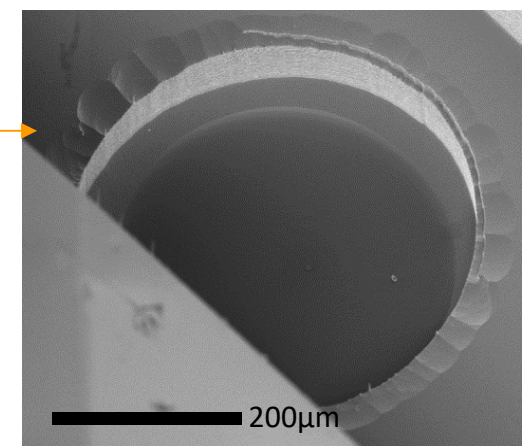
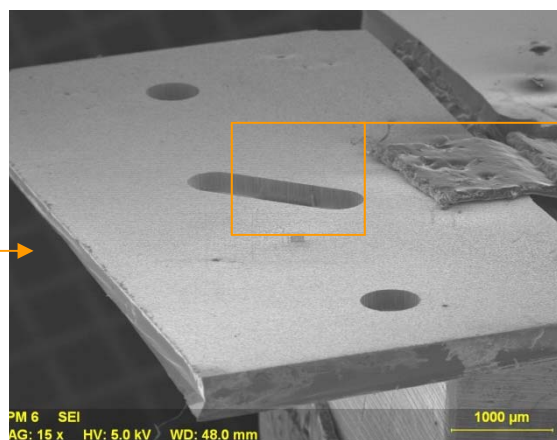
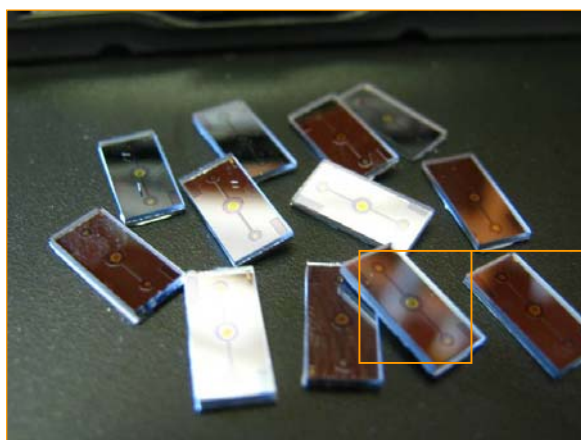
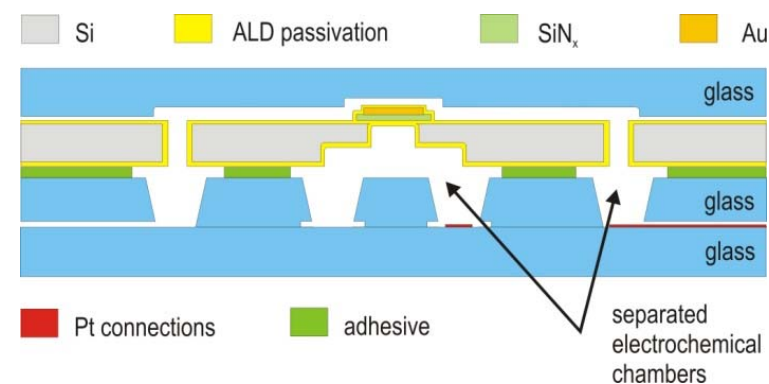
integrált funkciói:

- **Fluidikusan integrált** nanopórus membránok
- Egyedi és **multiplexált fluidikai architektúra**
- A nanopórus alapú érzékelő
fluidikai / **elektromos címzése**
- **Integrált plazma filter**



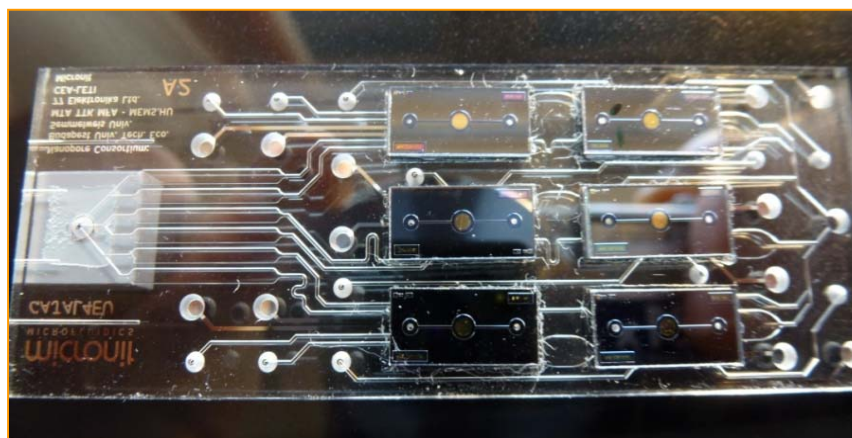
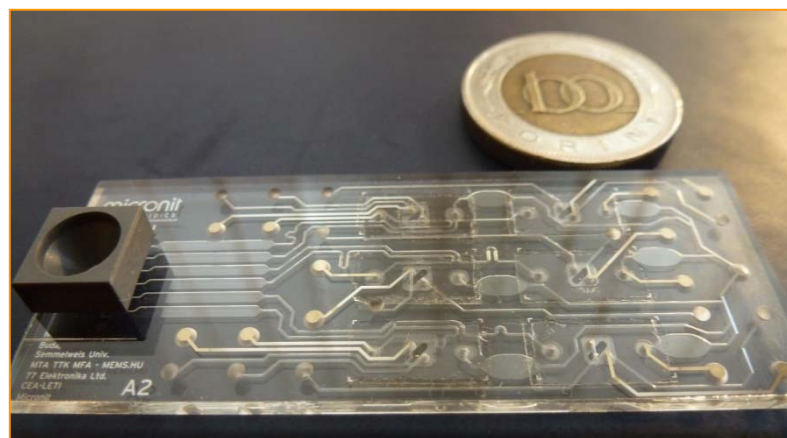
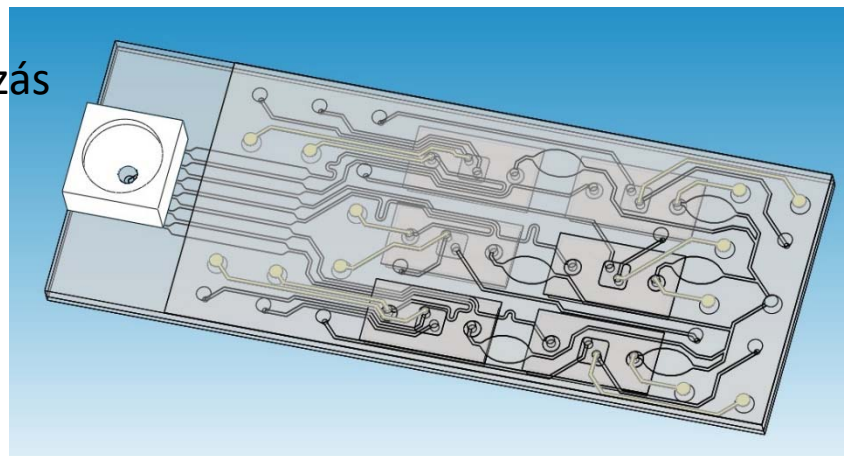
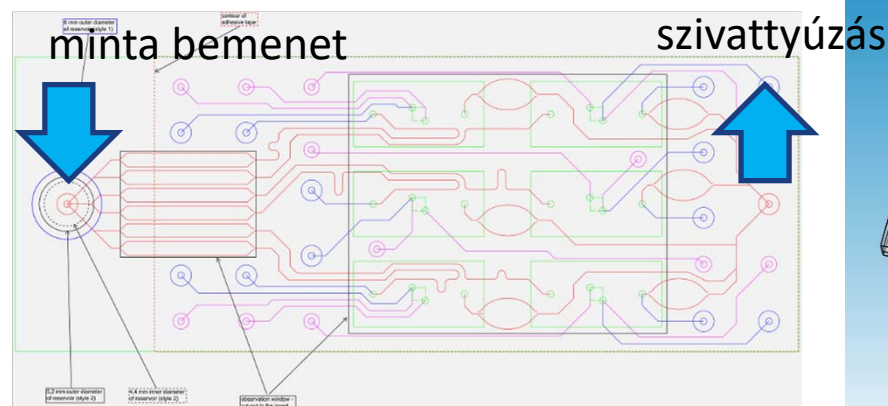
Az integrált nanopórus szerkezet kialakítása

- MEMS technológia: DRIE szilícium viák és membrán
- A szilícium és üveg szerkezet anódikus kötése
- **Elektromos passziváció**
ALD AlO_x / TiO_x réteg leválasztásával
- FIB nanopórus fúrás
- Illesztés a mikrofluidikai kazettába (Micronit)



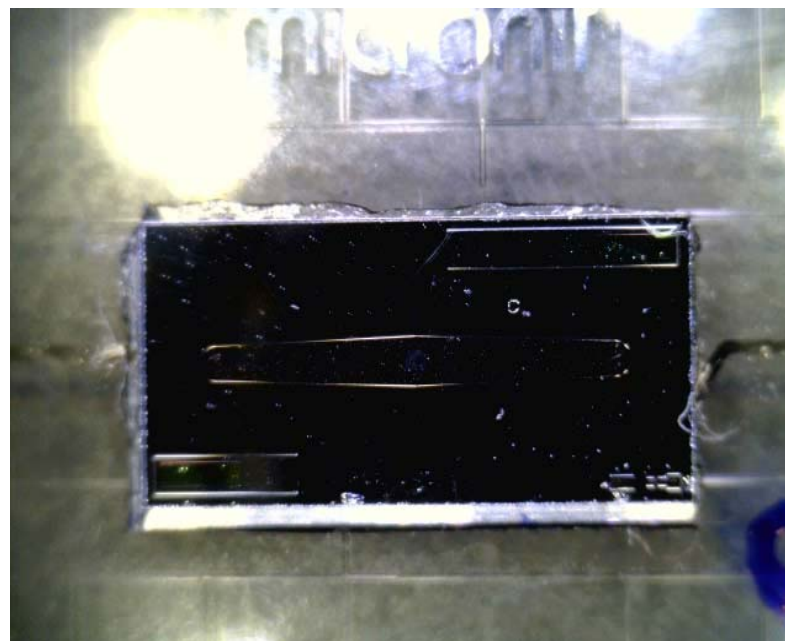
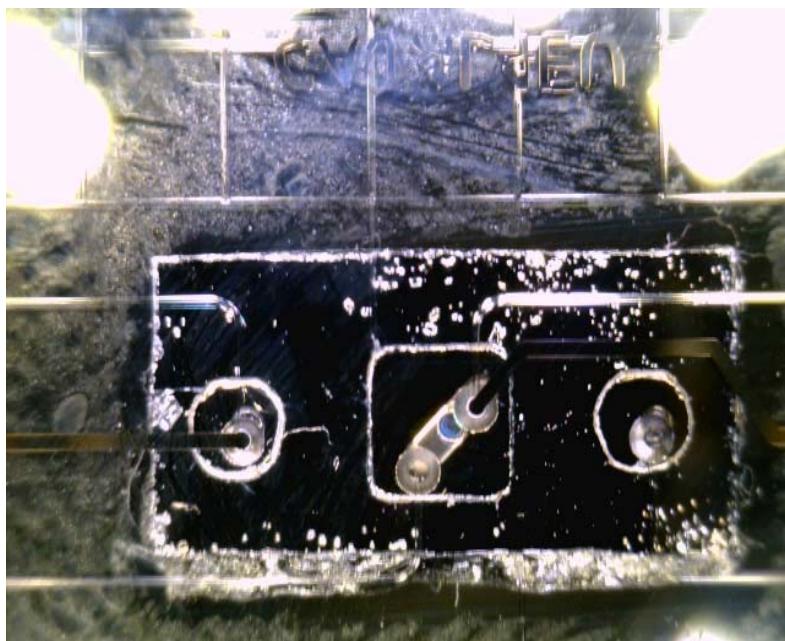
Mikrofluidikai kazetta – összeszerelés és csatlakoztatás

Multi-csatornás (6) mikrofluidikai szerkezet

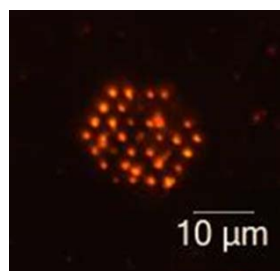
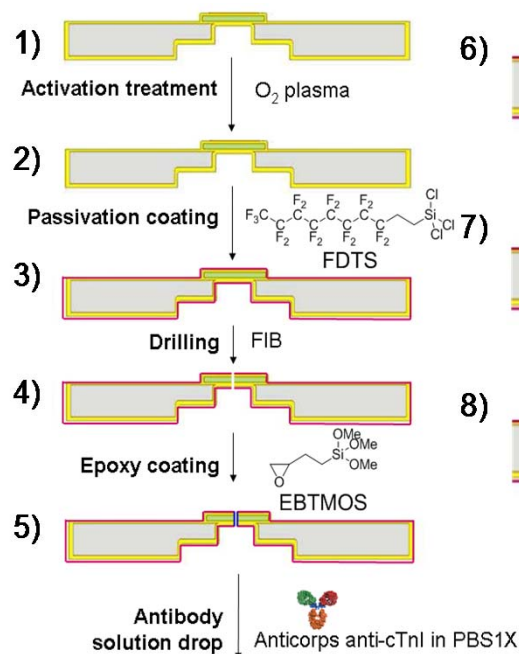


Mikrofluidikai funkcionalitás

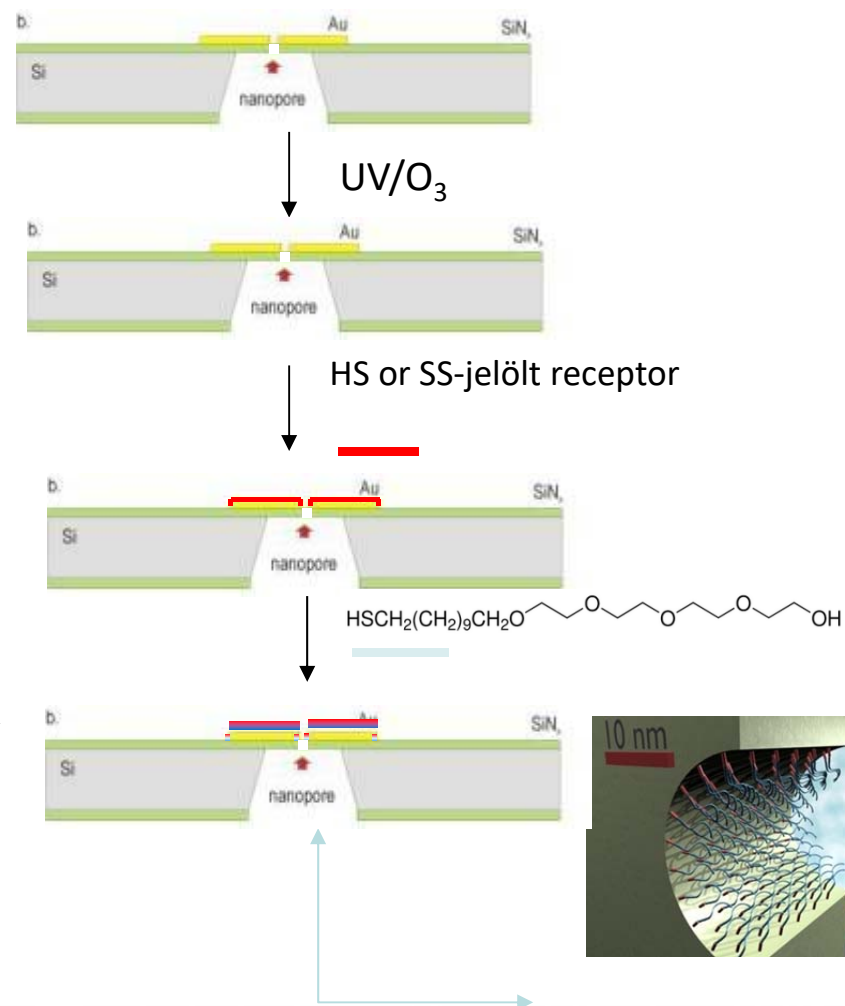
A fluidikai csatornák és a nanopórusos membránok feltöltése



SiNx és SiNx / Au nanopórus membránok funkcionálizálása

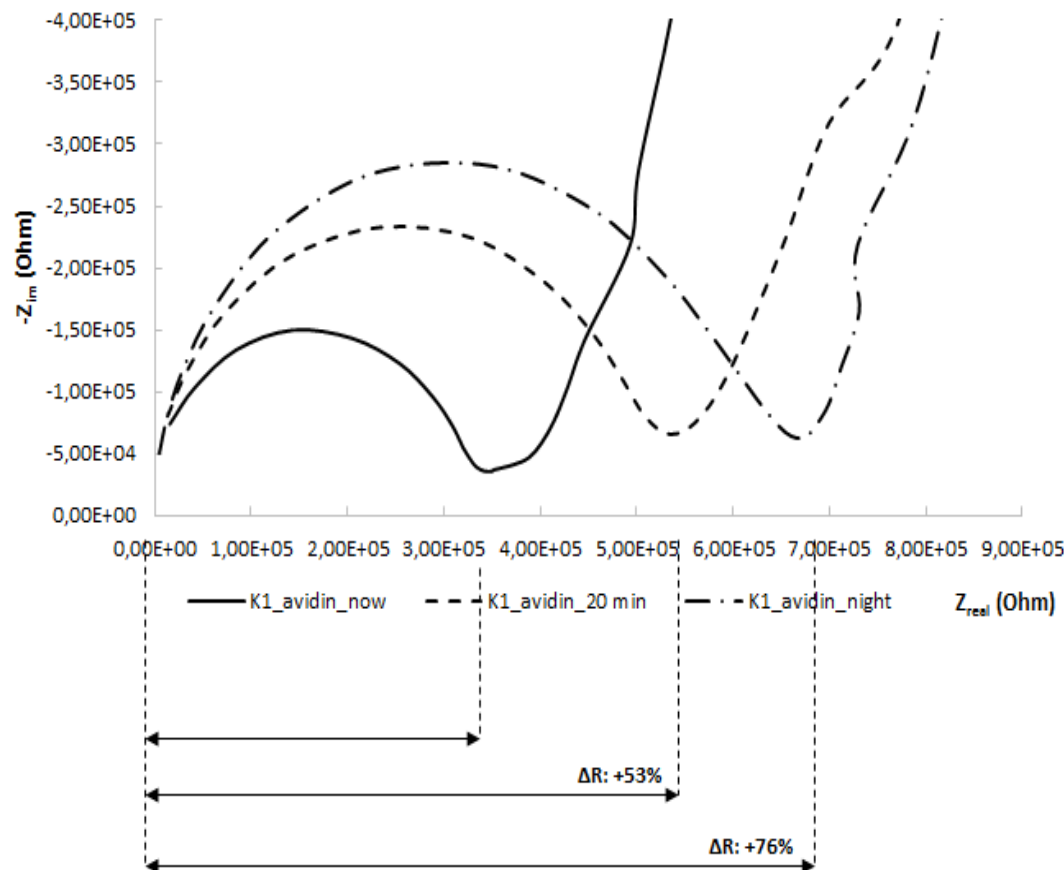


Fluoreszcensen jelölt receptor molekulák
Bekötődése a pórusokban



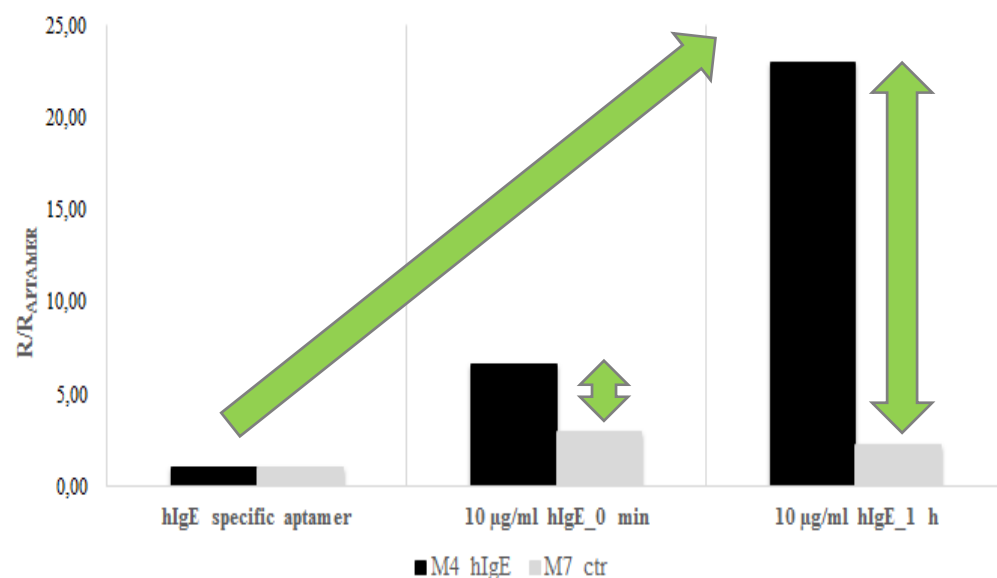
Demonstráció és preklinikai validáció

Demonstráció: Avidin bekötődés (asztali impedancia spektroszkóppal (Gamry) mérve)



- Nanopórusok: biotin funkcionizáció (tiol kémia)
- Pórus átmérő: $\sim 50 \text{ nm} \pm 10 \%$
- Póruszám : 64
- Avidin-biotin kötés: $t = 0 \text{ min}$, $t = 20 \text{ min}$ és $t = 10 \text{ h}$
- Jelentős válasz - növekvő R_{ct} :
 $t = 20 \text{ min} \rightarrow +53\%$
 $t = 10 \text{ h} \rightarrow +76\%$

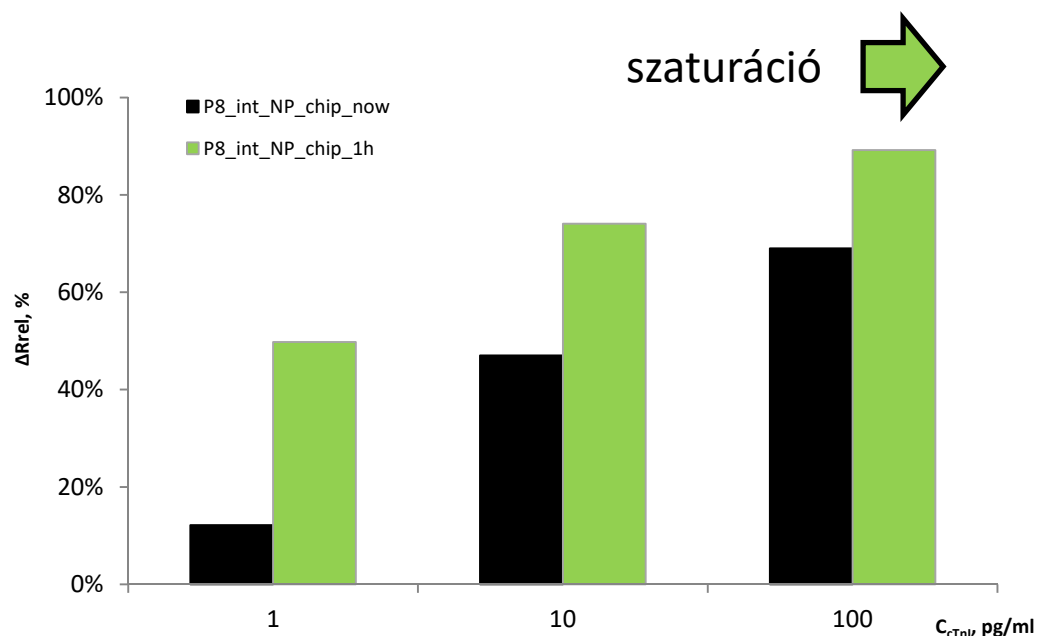
Demonstráció: Humán Immunoglobulin-E (hIgE) bekötődés (asztali impedancia spektroszkóppal (Gamry) mérve)



- Receptor: hIgE specifikus aptamer
- hIgE koncentráció: 10 µg/ml
- Pórus átmérő: ~ 50 nm ± 10 %
- Póruszám : 64

- Nedvesítési protokoll
- Kontrol mérés (M7 - szürke): receptorok immobilizálása nélkül
- hIgE bekötődés: t= 0 min és t= 1 h
- Jelentős jelváltozás (R_{ct}) a célchipen (M4 - fekete)
- Nem jelentős a jelváltozás a kontrol chipen (M7 - szürke)

Validáció: humán kardiális Troponin I (cTnI) bekötődés (asztali impedancia spektroszkóppal (Gamry) mérve)



- Receptor: cTnI specifikus aptamer
- Pórus átmérő: ~ 50 nm ± 10 %
- Póruszám : 64
- Alappont: cTnI mentes szérum

Érzékenység: 1pg/ml!

Klinikai tartomány!

Problémák:

- Keskeny dinamikai tartomány: szaturáció 100 pg/ml-nél
- Tökéletlen nedvesítés!

Rendszerintegráció

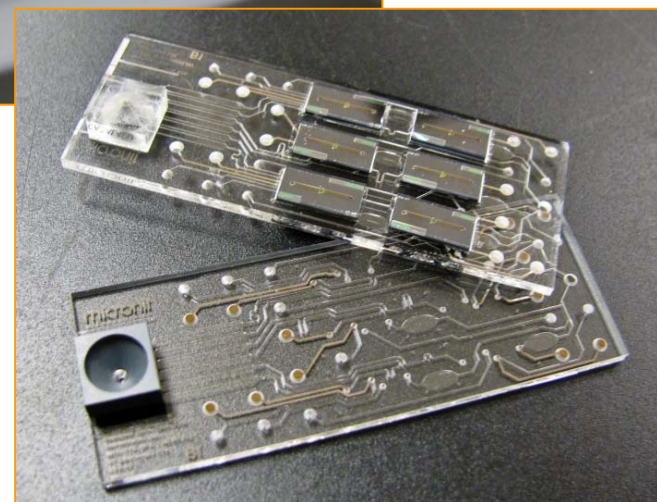
A tervezett prototípus: 14.5 x 8 x 6 cm



Analóg PCB: impedancia spektroszkóp



Digitális PCB: fluidikai vezérlés



A Cajal4EU ENIAC Projekt céljainak és eredményeinek összevetése

Cél	Célérték	Eredmény	
Gyors diagnózis	~15 min	~3 min/nanopórusos chip* ~18 min/mikrofluidikai kazetta*	
Multiplexálhatóság	Max. kapacitás: 6 csatorna Markerek száma: 3	maximum kapacitás: 6 2 markerre tesztelve (cTnI, miRNA)	
Érzékenység	Femtomoláris tartomány (fM)	~ 50fM (pg/mL troponin I esetén) gyors telítődés magasabb koncentrációk esetén: limitált dinamikai tartomány alacsonyabb pórusszámok esetén!	
Minimális mintamennyiség	~10 – 50 µl	8.5 µl – szérum 17 µl – teljes vér	
Alacsony ár	1 – 5 \$ kazettánként	R&D szinten lehetetlen... Technológia-fejlesztés szükséges!	
Autonóm működés	Az összes mintapreparációs funkció egy chipen integrálva	Részben teljesül... (a filter modul áttervezése szükséges)	
Nincs erősítés	Jelölésmentes	Jelölésmentes EIS kiolvasás	

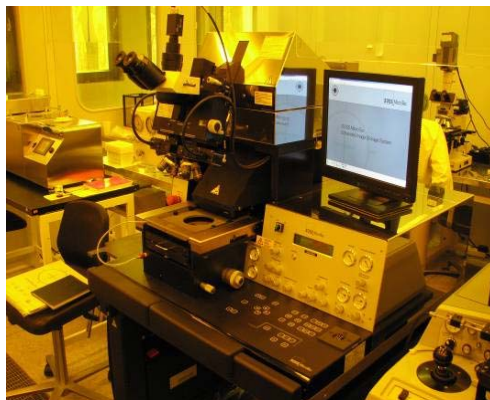
Köszönöm a figyelmet!

Támogatók:

- ENIAC JTI és a Nemzeti Innovációs Hivatal (NIH) a CAJAL4EU projekten keresztül
- MTA Lendület Program (Gyurcsányi E. Róbert)
- MTA MedInProt Program (Fürjes Péter)

INTRO MTA EK MFA

INFRASTRUKTÚRA – MIKRO / NANO



MEMS labor:

300+150 m² clean room (4inch wafers) - 1μm felbontású mask shop (Heidelberg laser PG & direkt írás),

Maszkillesztő / nanoimprinting rendszer (Karl Süss MA 6, Quintel),
DRIE (Oxford Instruments Plasmalab 100),

Fizikai és kémiai rétegleválasztások

(párolgatás, porlasztás, 2x4 diffúziós cső, LPCVD, ALD),

Wafer bonder (Karl Süss BA 6), ion implanter, etc.



Nanoskálás megmunkálás és karakterizáció:

E-BEAM, FIB, SEM, TEM, AFM, XPS, EDX, Auger, SIMS

Zeiss-SMT LEO 1540 XB SEM,

Canion FIB nanoprocessing system

SEM és fókuszált ionnyaláb (FIB),

Gáz injektáló rendszer (GIS) (EBAD, IBAD)

És Energia Diszperzív Spektroszkóp (EDS)

INFRASTRUKTÚRA – MIKRO / NANO

Nanoskálás megmunkálás és karakterizáció:

RAITH 150 E-BEAM

- Direct írás / maszkgyártás - Ultra nagy felbontás
- Thermal field emission (Schottky) source.
- GEMINI (state-of-the-art low kV performance, sugár energia: 200 V – 30 kV.
- 6" lézer interferométer stage
- elektrosztatikus megfogás
- automatikus mintaszintezés 3-pontos piezo motorral
- Írható terület: 0.5 – 800 μm
- Fixed Beam Moving Stage (FBMS)
- Fast Pattern Generator max. 10 MHz írási sebesség
- Minimum dwell time: 2 ns.
- Mérési funkciók: vonalszélesség és long-range mérés a lézer interferométer felbontásában: 2 nm
- Nagyítás: 20 – 900.000 X.

