

BIOMEMS eszközök TECHNOLOGIÁJA és ORVOSDIAGNOSZTIKAI ALKALMAZÁSAIK



Fürjes Péter

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



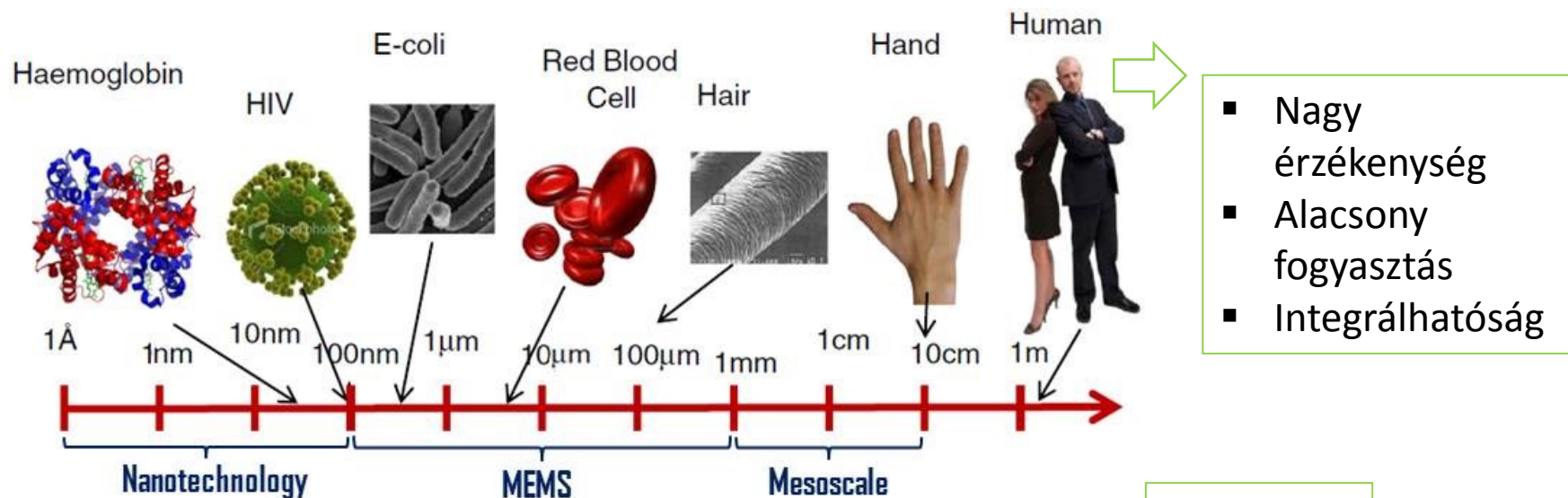
Mai kulcsszavak:

MEMS, BIOMEMS, MINIMAL INVASIVE SURGERY, Point-of-Care (POC)
 DIAGNOSTICS, LAB-ON-A-CHIP, MIKROFLUIDIKA, NANOFLUIDIKA

Mi az? MEMS/BIOMEMS

Micro-ElectroMechanical Systems

Miniatürizált eszközök és rendszerek: 100nm és 1000µm közötti mérettartomány



- Nagy érzékenység
- Alacsony fogyasztás
- Integrálhatóság

Fabrikációs technikák: SZILÍCIUM mikromechanika

- Litográfia
- Fizikai és kémiai rétegleválási eljárások (fémek, dielektrikumok)
- Nedves és száraz marások

Batch processes

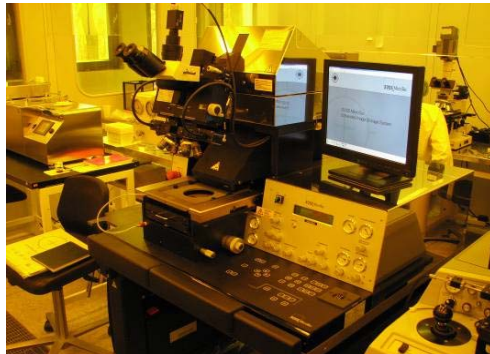
Alacsony költség

SolidState Technology, Ramesh Ramadoss, MEMS devices for biomedical applications
<http://electroi.com/blog/2013/10/mems-devices-for-biomedical-applications/>

Szilícium technológia: a homoktól a processzorig



INFRASTRUKTÚRA – MIKRO / NANO – MTA EK MFA



MEMS labor:

300+150 m² clean room (4inch wafers) - 1µm felbontású maszkkészítés (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

RAITH 150 E-BEAM

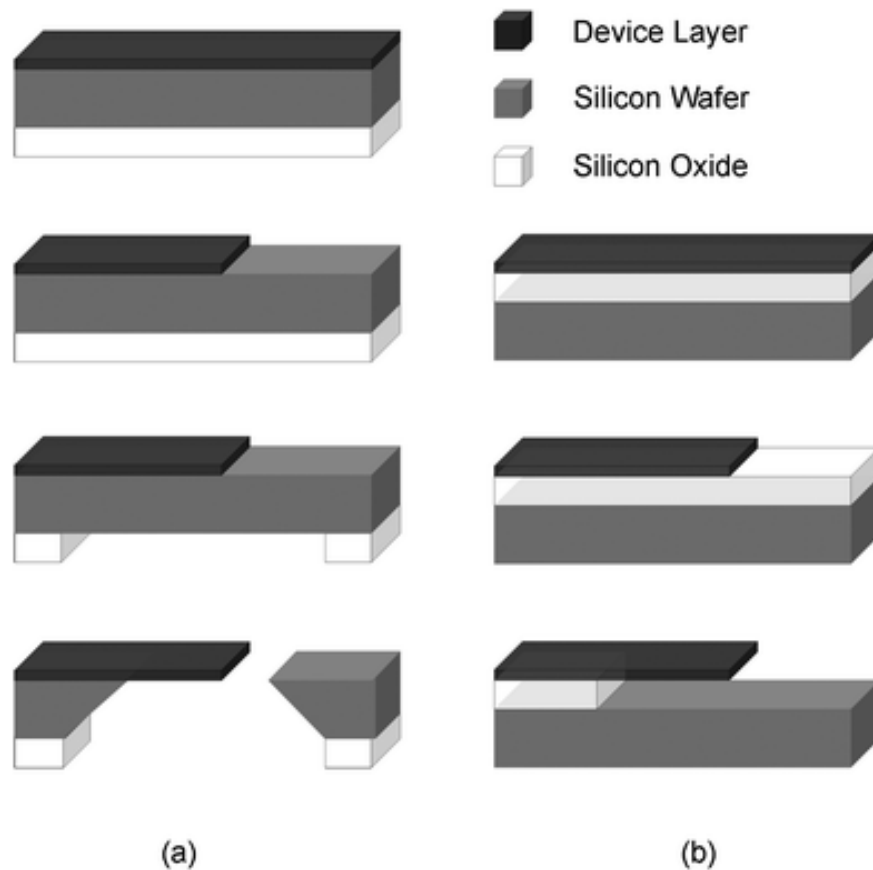
Direct írás / maszkgyártás
 Ultra nagy felbontás (8nm)



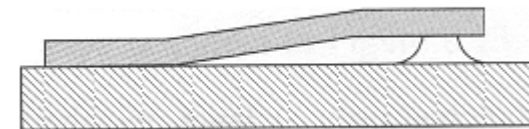
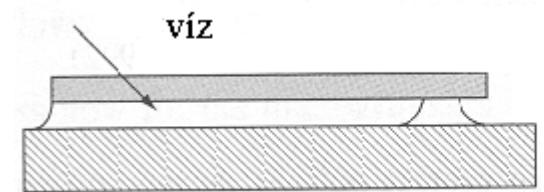
Zeiss-SMT LEO 1540 XB SEM, Canon FIB nanoprocessing system

SEM és fókuszált ionnyaláb (FIB),
 Gáz injektáló rendszer (GIS) (EBAD, IBAD)
 és Energia Diszperzív Spektroszkóp (EDS)

Tömbi vs. felületi mikromechanika

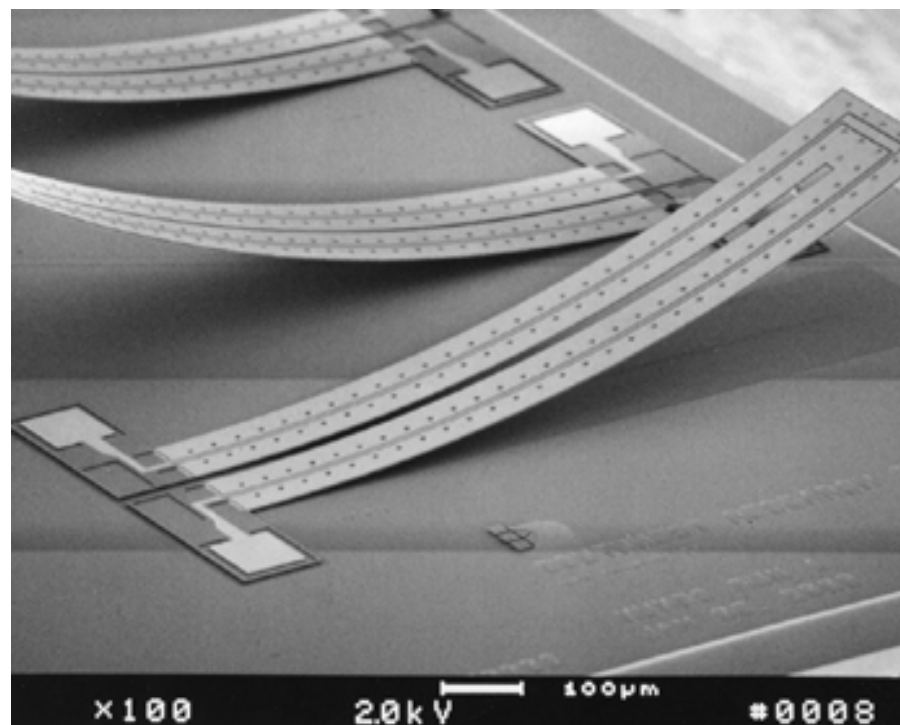
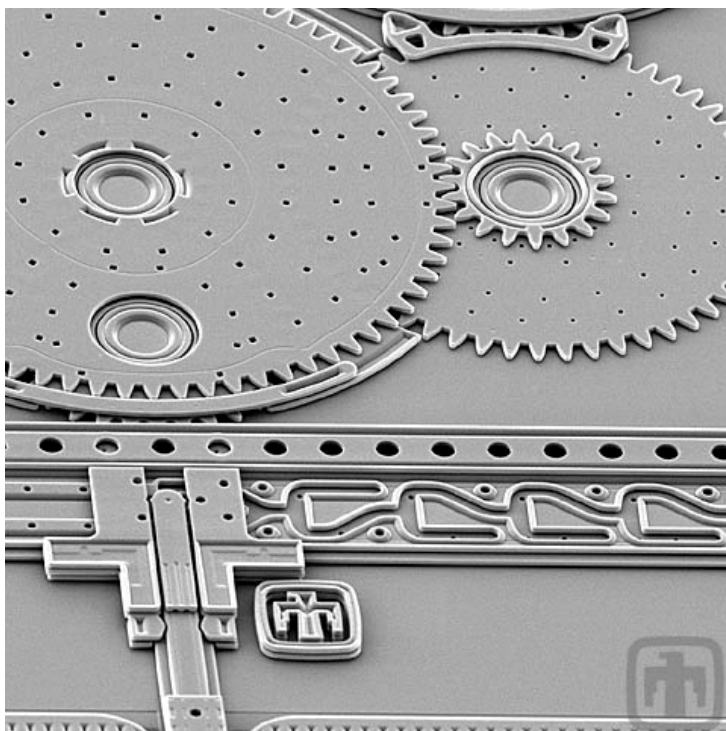


Jellegzetes hiba: letapadás

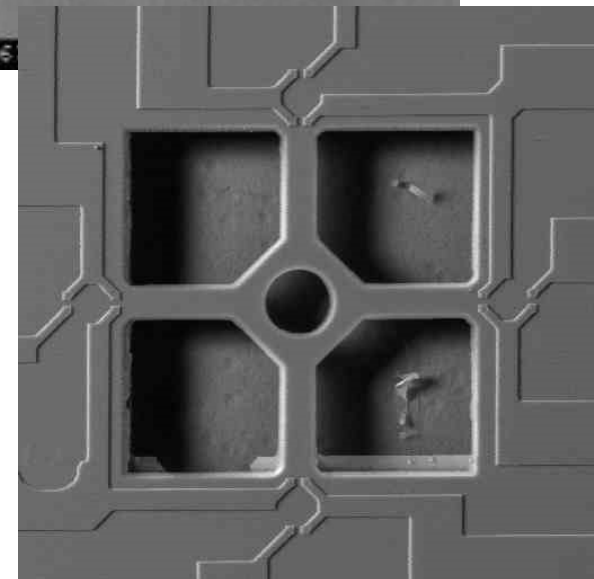
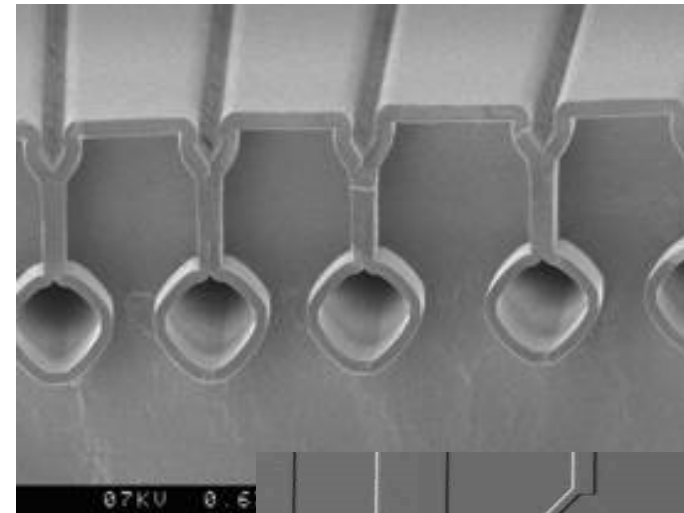
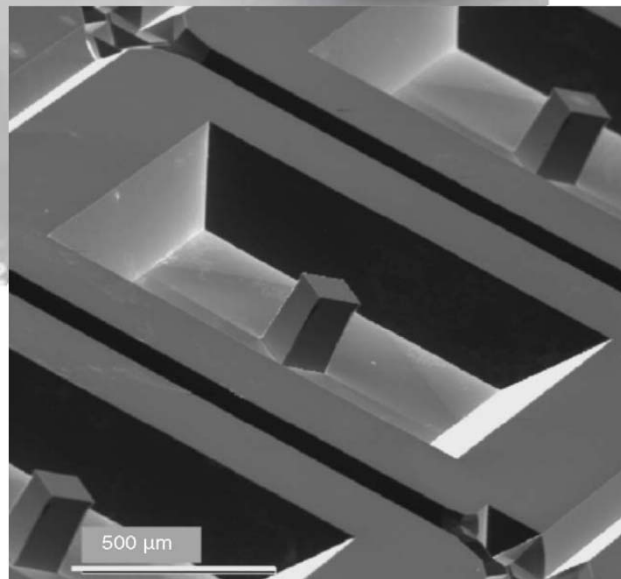
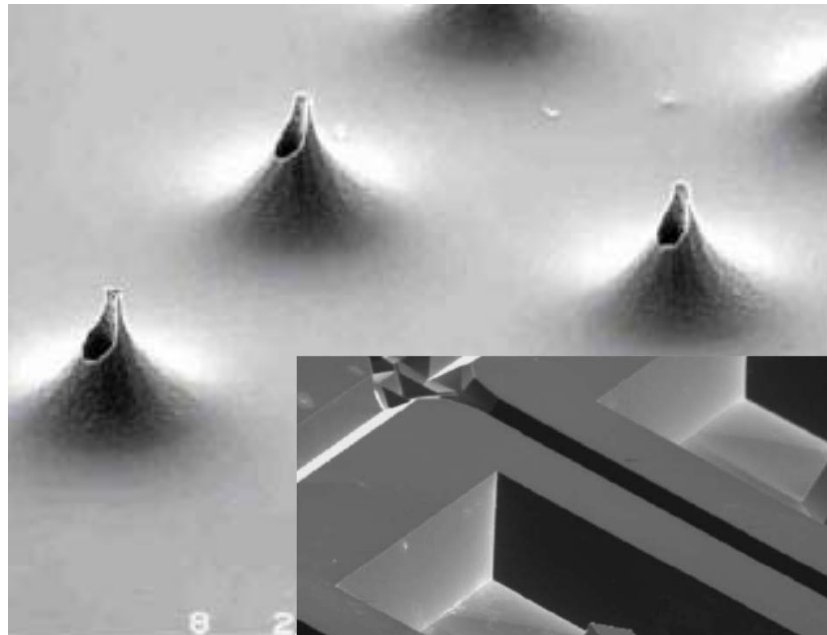


Megoldás:
 beépített ütköző
 vagy perforált alakzatok
 vagy száraz marások

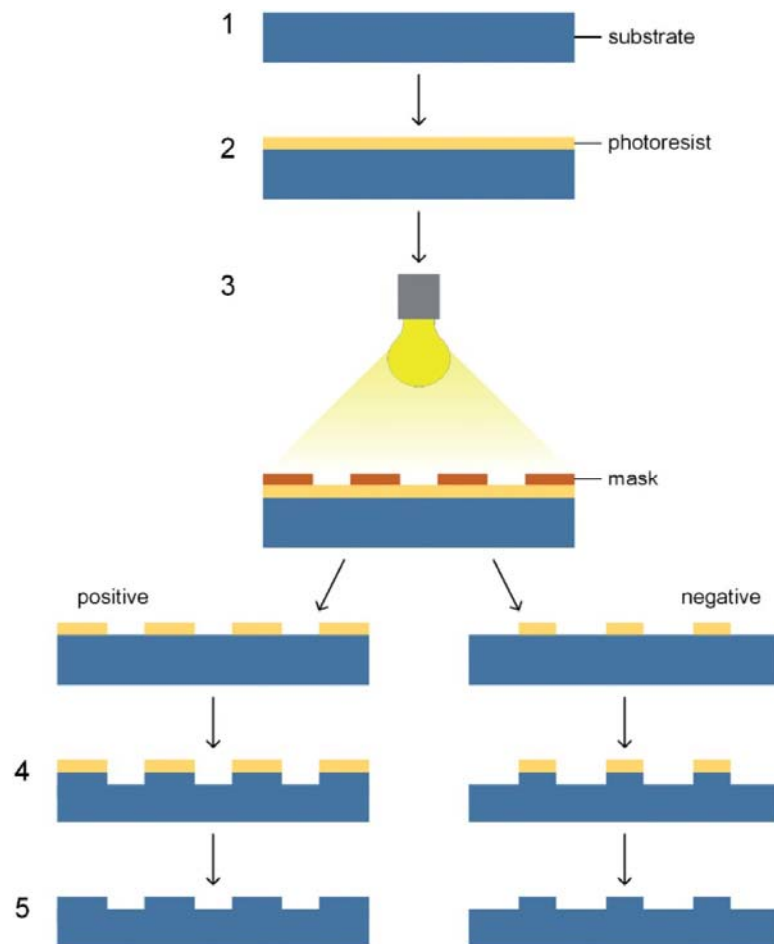
Példák felületi mikromechanikára



Tömbi mikromechanika

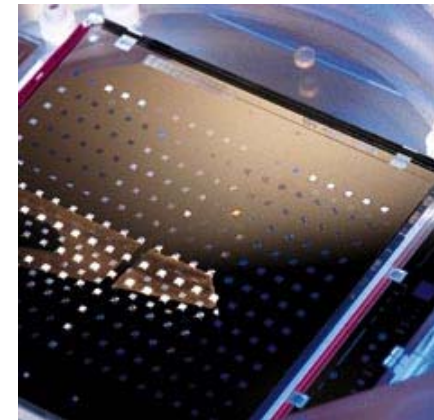


FOTOLITOGRÁFIAI MŰVELETSOR



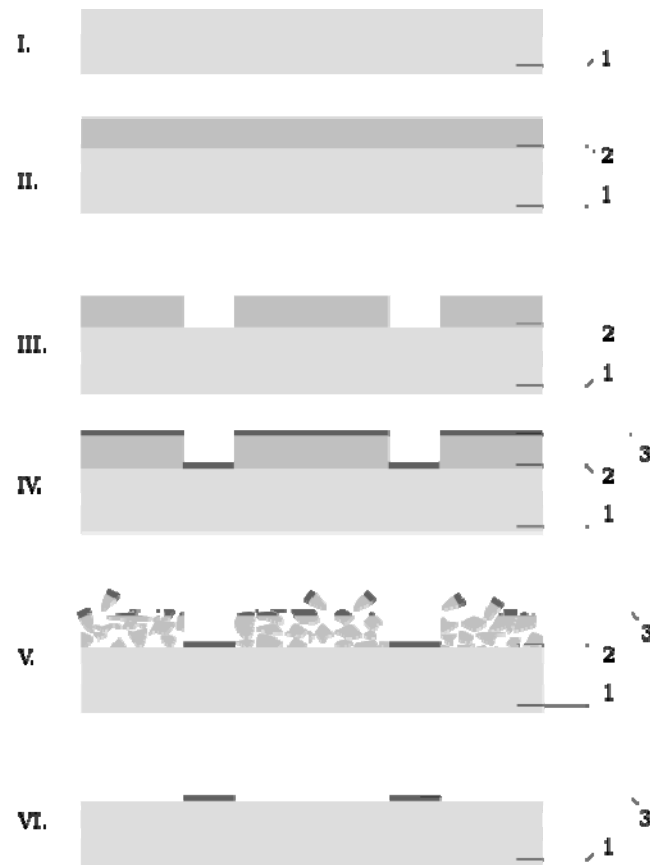
1. Megmunkálandó felület előkészítése
2. Lakkfelvitel / lakkszáritás
3. Exponálás / előhívás

Exponálást követő
hőkezelés /
keményítés



4. Megmunkálás a maszkoló fotolakk mintázat segítségével
5. Lakkeltávolítás, tisztítás

FOTOLITOGRÁFIAI MŰVELETSOR – LIFT-OFF



1. Megmunkálandó felület előkészítése

2. Lakkfelvitel / lakkszáritás

3. Exponálás / előhívás

Exponálást követő hőkezelés

4. Rétegleválasztás

5. Lakkeltávolítás, tisztítás

A MEMS ESZKÖZÖK TÖRTÉNETE az autópártól a kommunikációs elektronikaig



BioMEMS ALKALMAZÁSOK és a PIAC

Fizikai

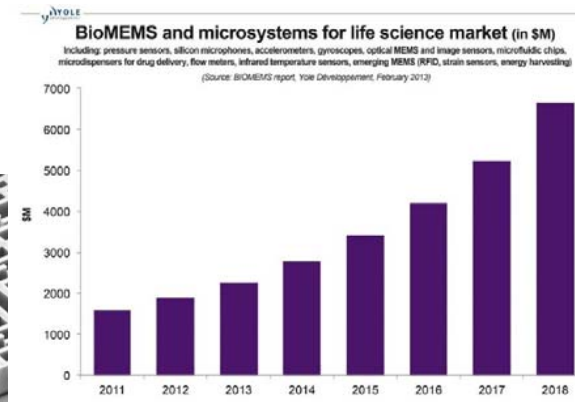
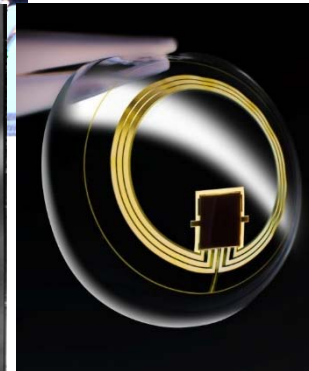
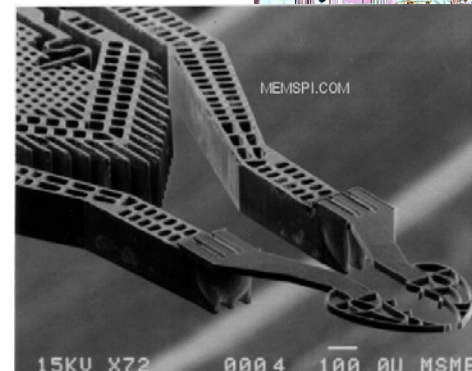
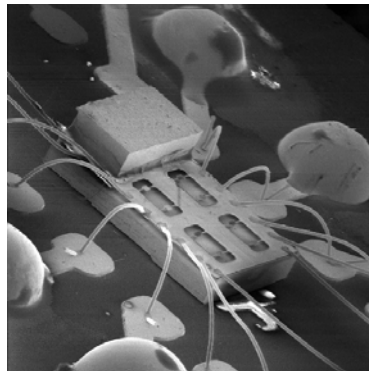
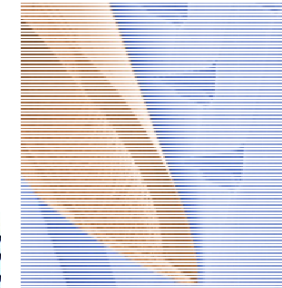
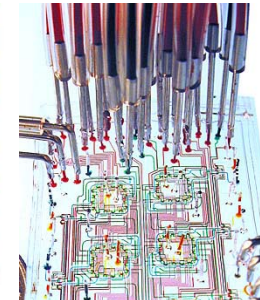
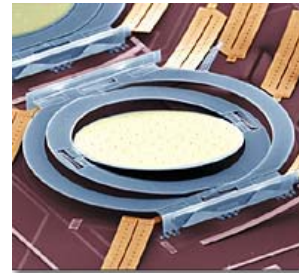
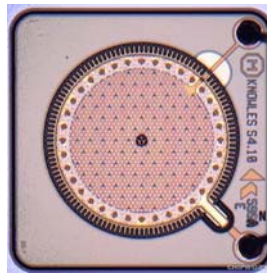
- Mechanikai szenzorok (pressure, accelerometers, gyroscopes, force...)
- Akusztikus eszközök
- RF MEMS
- Optikai MEMS és képérzékelők
- Mikrofluidika

Kémiai:

- Gáz és kémiai szenzorok
- uTAS (mikrofluidika)
- Üzemanyag cellák

BioMedical:

- Mikrosebészeti eszközök
- Szövet mérnökség
- Orvosdiagnosztikai szenzorok
- Implantálható mikrorendszerek
- Mikrofluidika (drug delivery)



BIOMEMS: MESTRESÉGES TAPINTÁS

HOGYAN UTÁNOZZUK az EMBERI ÉRZÉKELÉST?

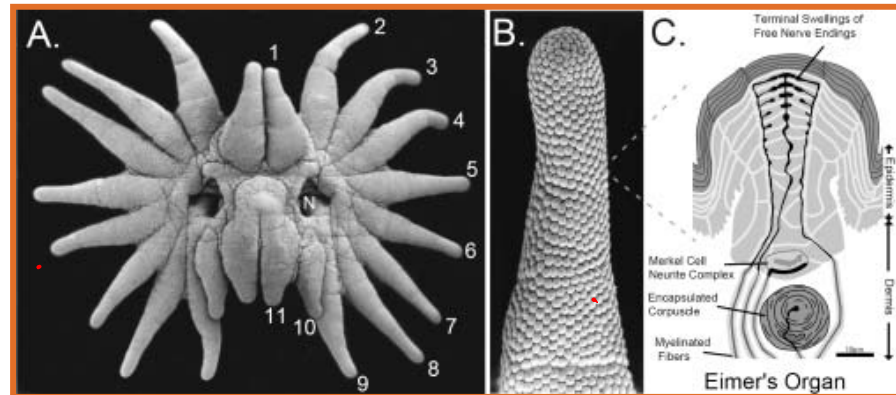


MESTERSÉGES TAPINTÁS

and the WORLD CHAMPION is ...



Csillagorrú vakond:
tapintó szem – Eimer szerv

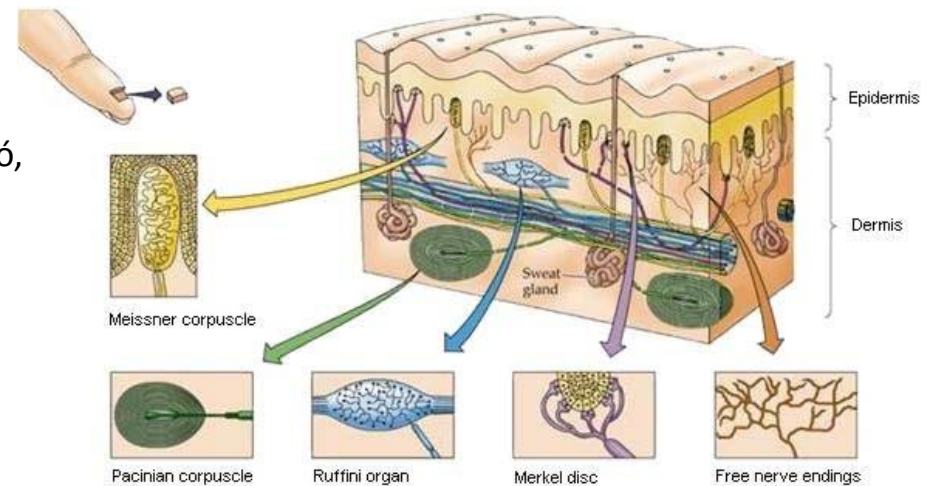


MESTERSÉGES TAPINTÁS

BIOMIMETIKUS ERŐÉRZÉKELÉS

A tapintás analógiája

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



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

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

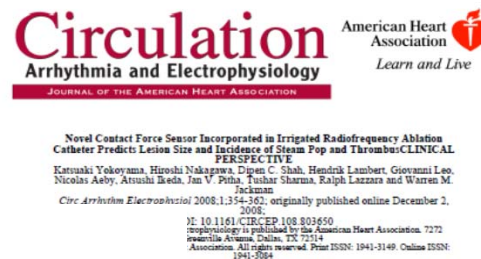
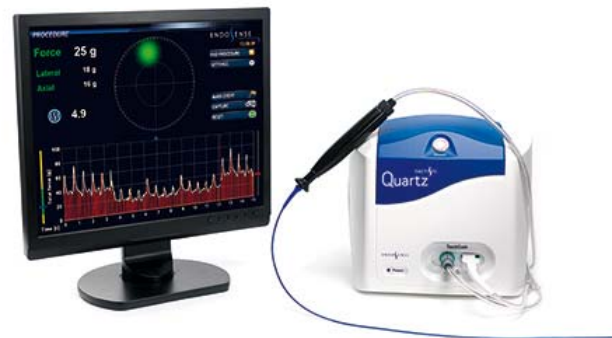
KATÉTERABLÁCIÓ

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

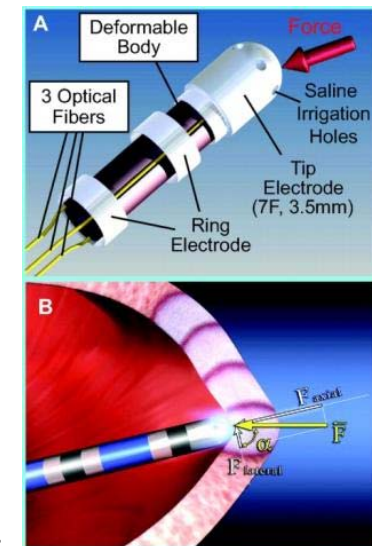
IN VIVO KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

a katéter-fej és a szívfallal közti 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:

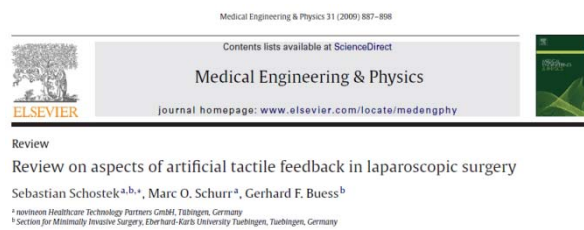
Információ: szövet alakja, színe, objektumok helye, sebessége.

Kinaestetikus feedback:

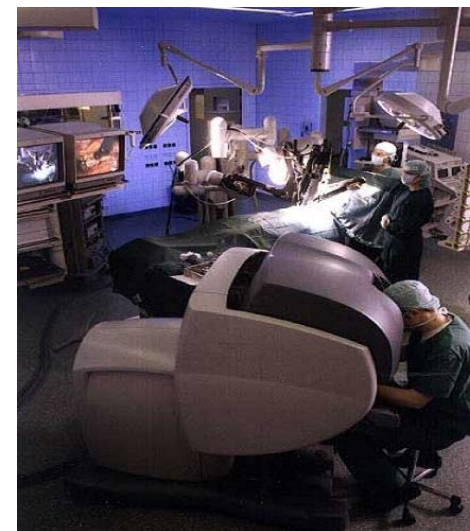
Információ az objektum helyéről, sebességéről, erőről.

Tapintásos feedback:

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

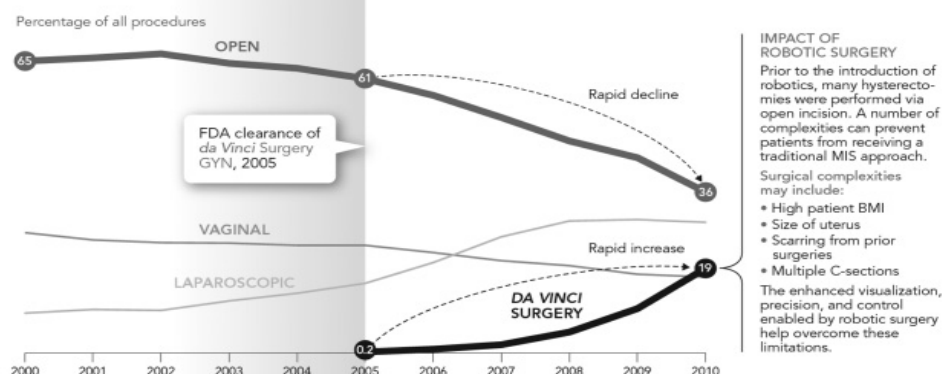


Da Vinci (MIS) Sebészeti Robot



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

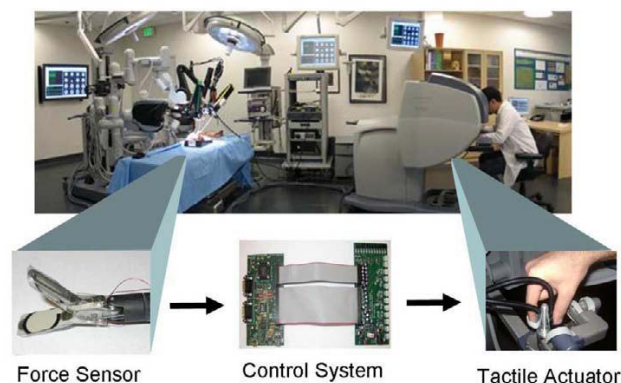
3D KONTAKT-ERŐ MÉRÉS

Minimálisan Invazív Műtéti (MIS) beavatkozások esetén

ROBOTIC SURGERY – STATE OF THE ART

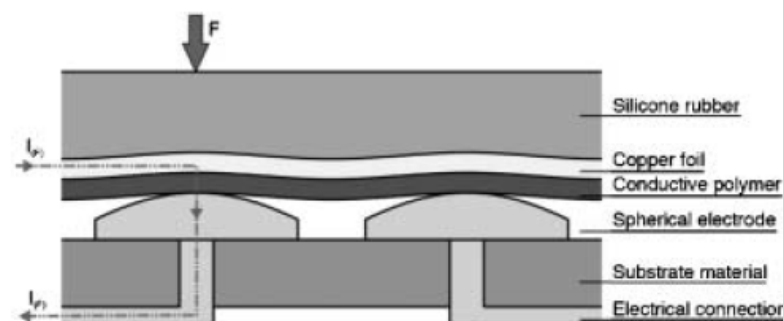
DaVinci és Zeus rendszerek (Remote Surgery - Távoperáció)

- a pontos erővisszajelzés hiánya



Tapintás érzékelő mátrix a laparoszkóp-csipeszek között:
nyomáseloszlás

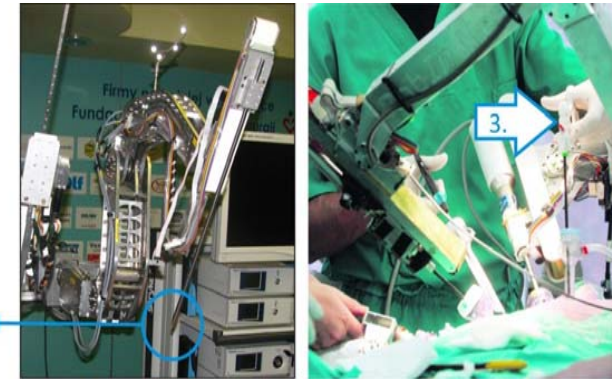
[Grundfest
2009]



Erőmérő fejlesztés a ROBINHEART laparoszkópiás sebészeti robot rendszerhez

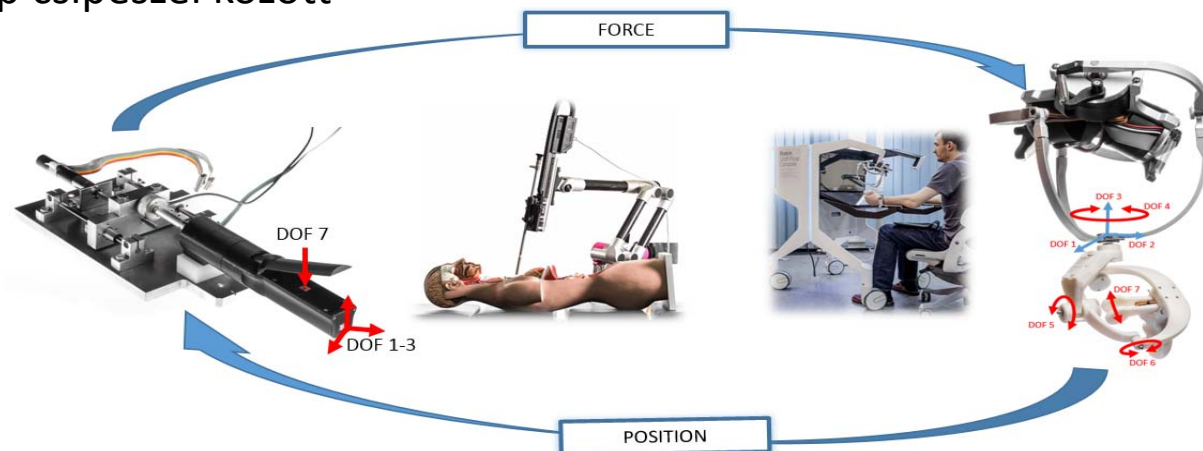
Vezérlés és ERŐVISSZAJELZÉS

1. Tapintás érzékelés a laparoszkóp csúcsában:
szövetvizsgálat (3D, 10g)



2. Erőmérés a laparoszkóp csipeszei között
(1D, 10kg)

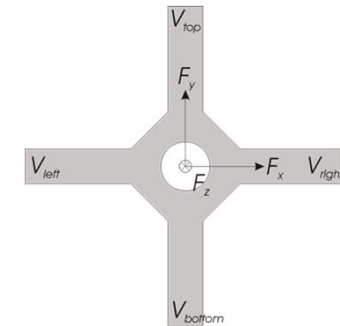
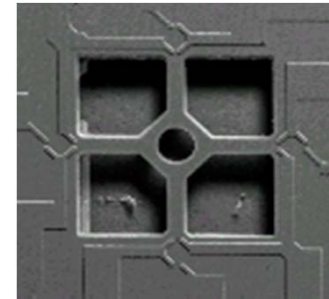
3. A laparoszkóp kamera vezérlése közvetlenül a laparoskópról
(3D, 100g)



Project: *Intelligent Catheters in Advanced Systems for Interventions – INCITE, ENIAC CALL 2013-1*
(partners: Philips Research – The Netherlands, FRK – Poland, BME, SE)

3D PIEZOREZISZTÍV ERŐDETEKTOR

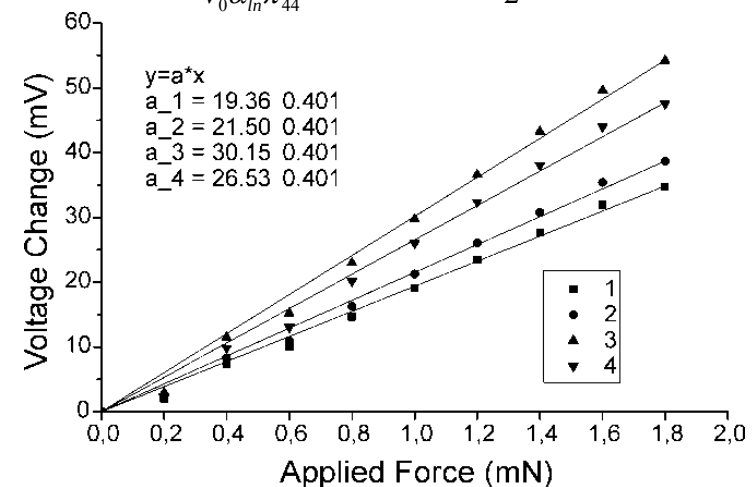
- Egyoldalas Si mikromechanikai megmunkálás
- Piezorezisztív érzékelés
- Lineáris elmélet: a felületi erők és a mért feszültségek között egyszerű összefüggés
- A három erőkomponens egymástól függetlenül mérhető
- Minden érzékelő erővektort (nagyság + irány) mér!
- Érzékenység: 20-30 mV/mN (5V)



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

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

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



3D PIEZOREZISZTÍV ERŐDETEKTOR

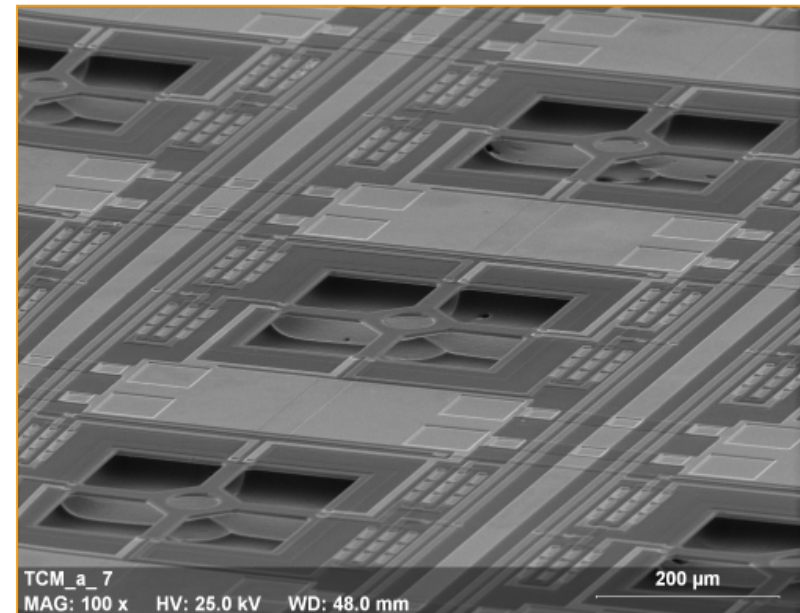
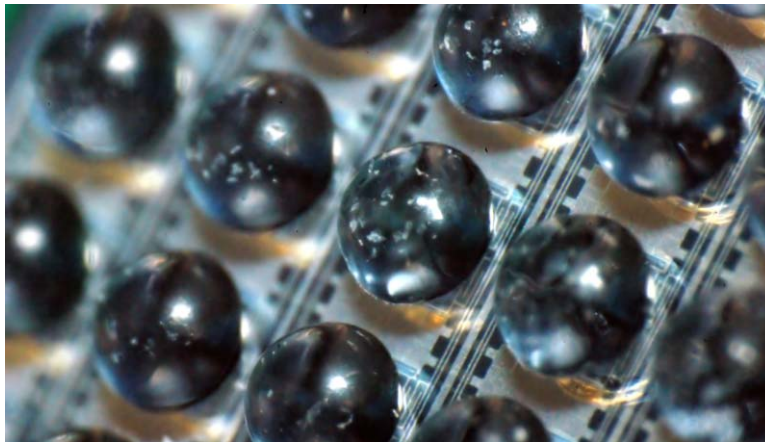
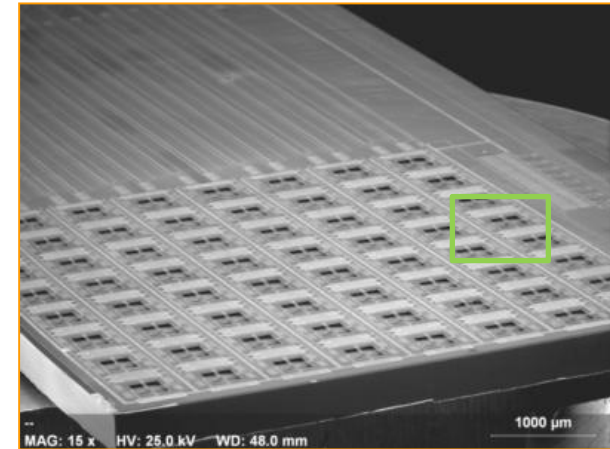
3D erőterkép 2D felületen

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

INTEGRÁLT KIOLVASÓ ELEKTRONIKA

Pórusos Si mikromechanika és CMOS technológia

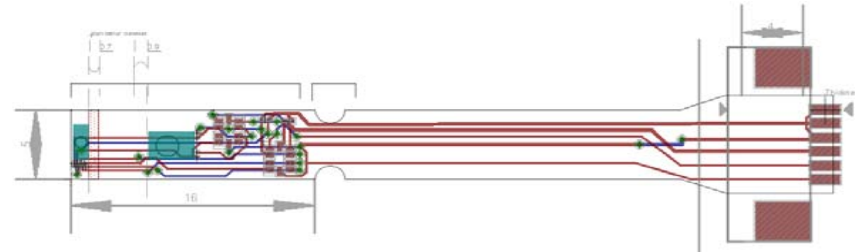
- érzékelő tömbök 64 (8x8) taxel méretig
- az ujjbegyhez hasonló felbontás és érzékenység
- neuromorf rugalmas borítás



Elektromechanikai környezet az erőmérő szenzorokhoz

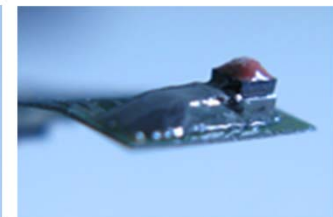
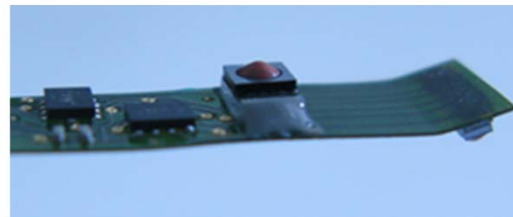
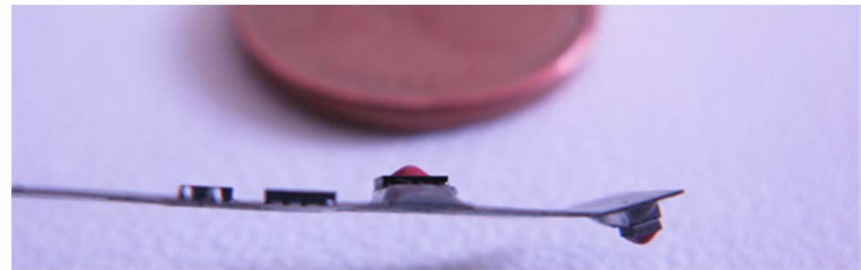
Elő-feldolgozó áramkör

- 3.3V szűrt referencia tápfeszültség
- jeldigitalizáció
(erő (feszültségosztó) jelek és hőmérséklet)
- I2C protokoll



Communication Board – I2C to CAN konverter

- kommunikáció az elő-feldolgozó áramkör és a robot vezérlő rendszere között
- inicializálás
- jelkondicionálás
- adatgyűjtés
- szűrés
- kalibráció

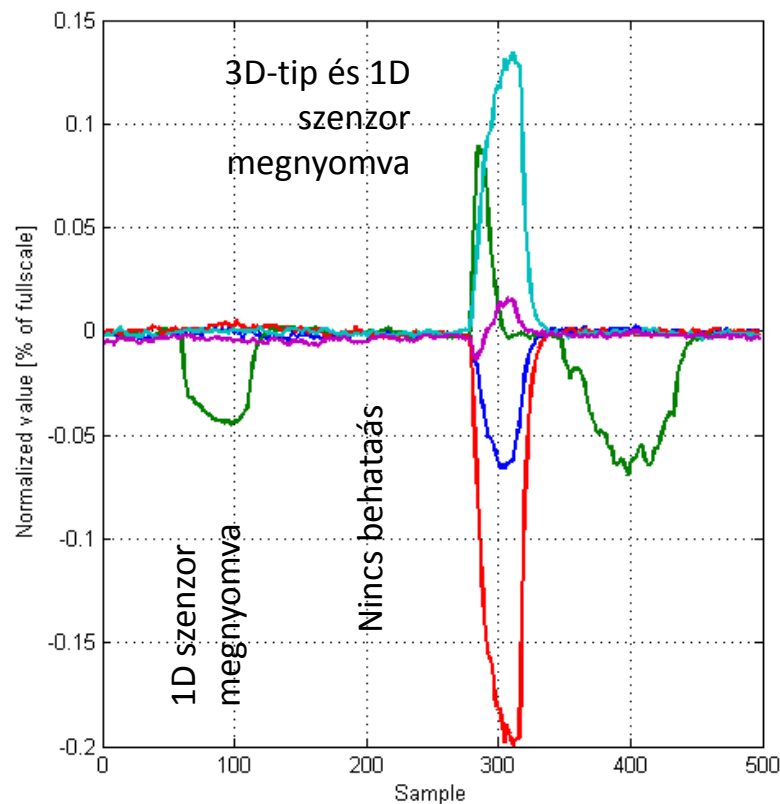


16-bit microchip kontroller:

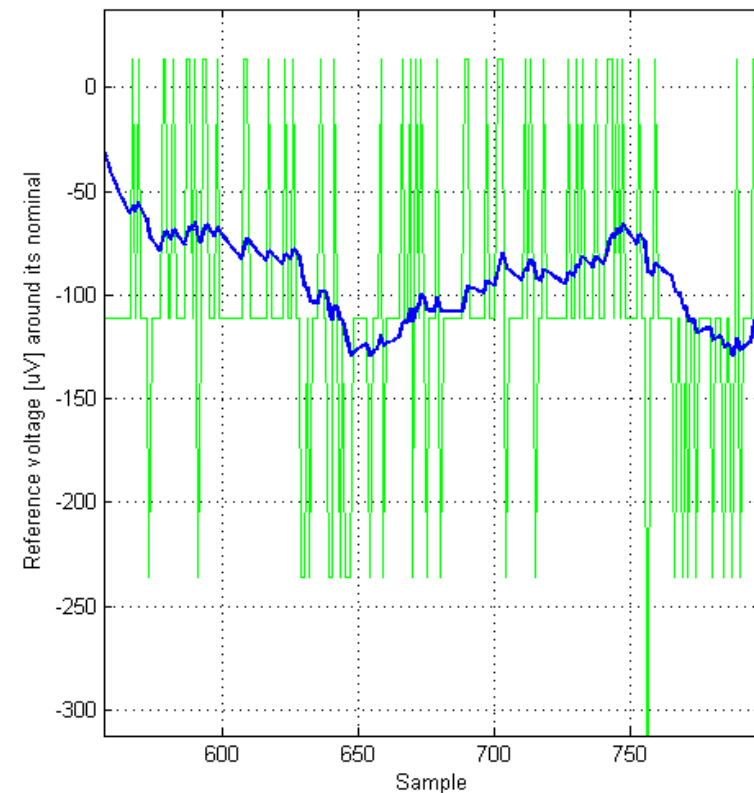
- Alacsony zajú táp / referencia feszültség
- Zajsűrés

Elektromechanikai környezet az erőmérő szenzorokhoz

Funkcionális tesztek



Normalizált hídkiemeneti feszültségek

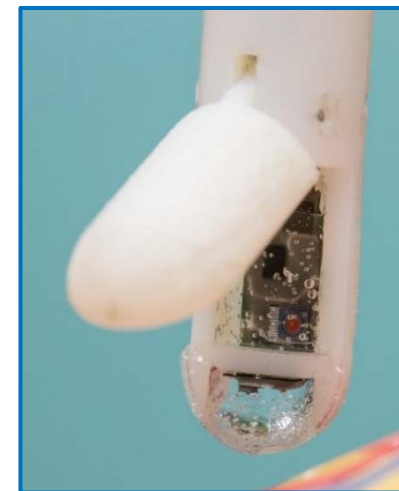
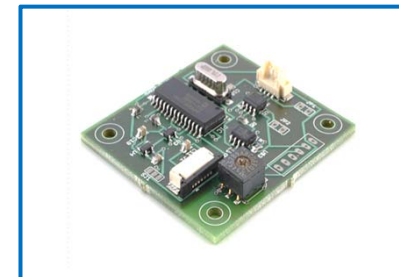


A zajszűrt referencia feszültség

Az erőmérő szenzor integrációja a ROBINHEART robot vezérlő rendszerébe

Partner: FRK - Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi

Zbigniew Nawrat, Kamil Rohr



Az erőmérő szenzor integrációja a ROBINHEART robot vezérlő rendszerébe

Partner: FRK - Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi

Zbigniew Nawrat, Kamil Rohr



BIOMEMS LAB-on-a-CHIP RENDSZEREK

Bioanalitikai rendszerek

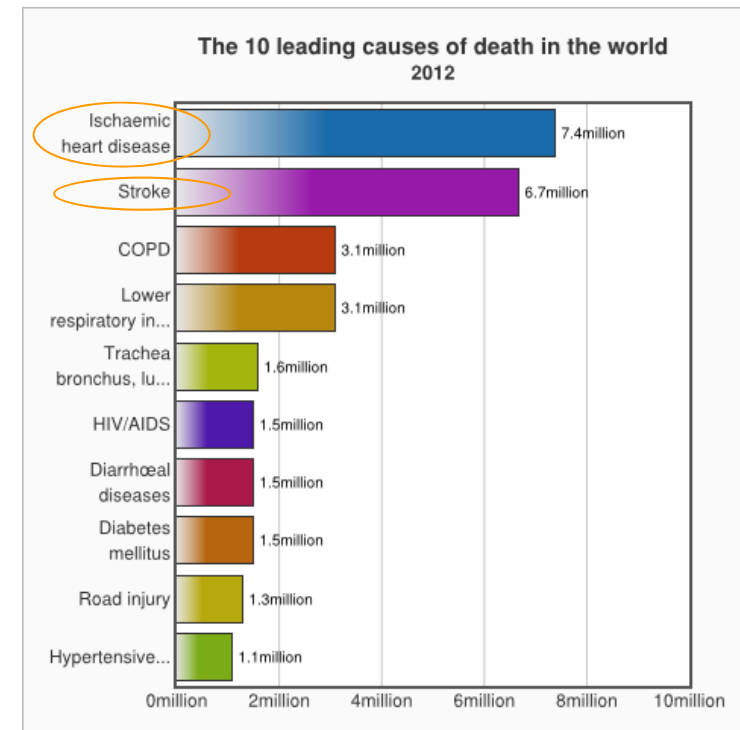
Motiváció: nagy áteresztőképességű, gyors és olcsó analitikai megoldások

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

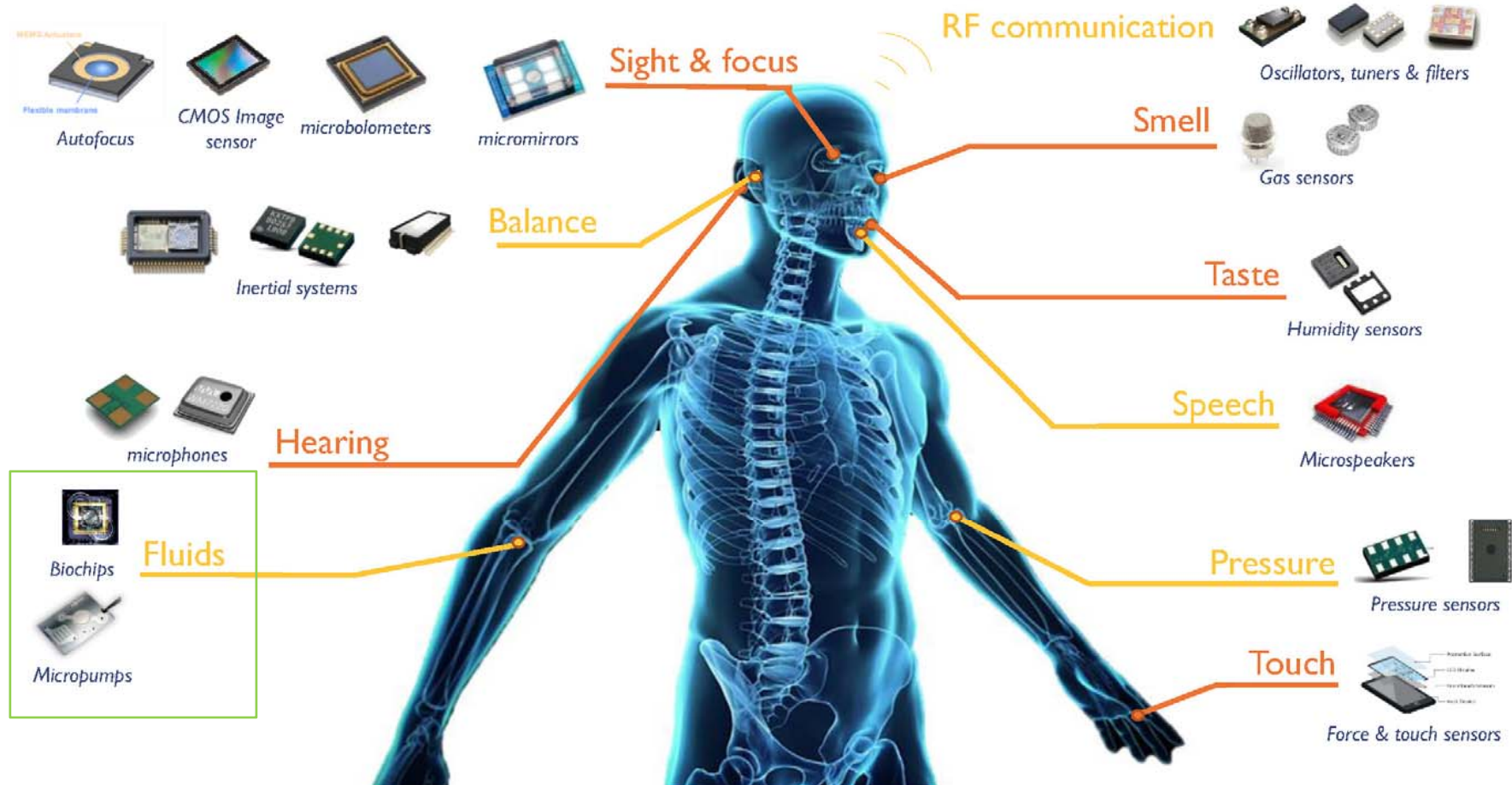


<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

Projekt háttér:

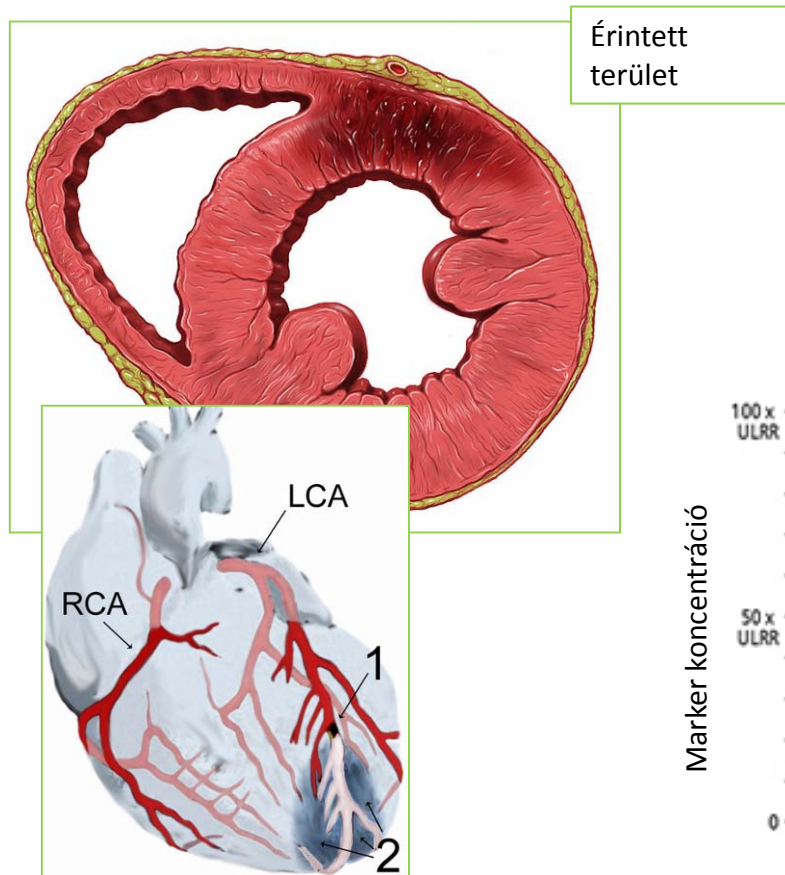
Chip Architectures by Joint Associated Labs for European diagnostics

HOGYAN UTÁNOZZUK az EMBERI ÉRZÉKELÉST?



Szívinfarktus – szívelégtelenség – gyulladás

A szív vérellátásában bekövetkező elégtelenség



Kardiológiai biomarkerek:

cTnT/cTnI: Troponin T / Troponin I

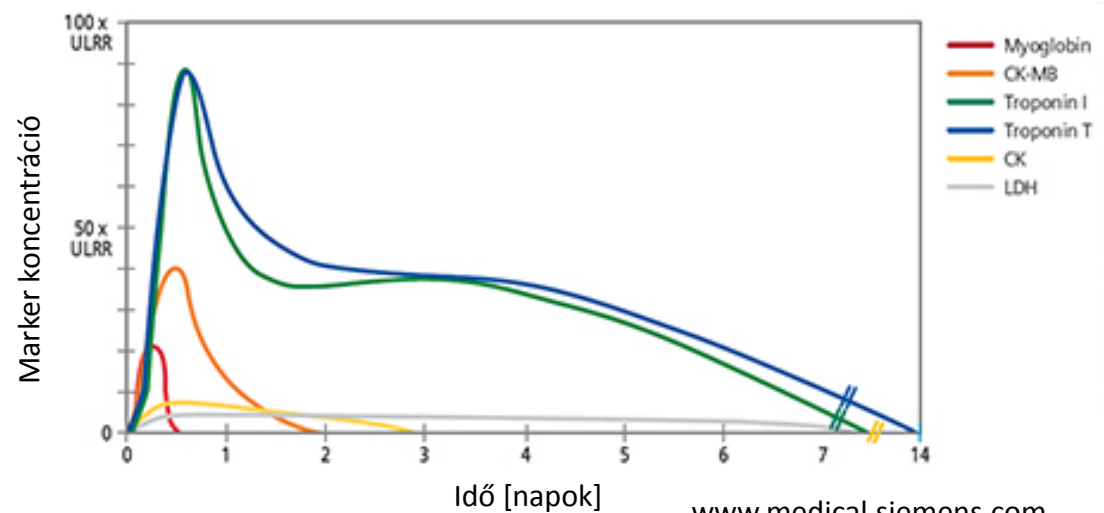
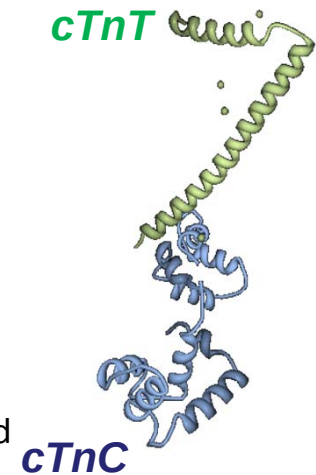
CK-MB: kreatin-kináz enzim

Myoglobin: citoplazmatikus oxigén kötő fehérje

BNP: B típusú átriális natriuretikus peptid

NT-proBNP: N-terminális BNP

CRP: C-reaktív fehérje



BIOANALITIKAI – ORVOSDIAGNOSZTIKAI ESZKÖZÖK

Motiváció:

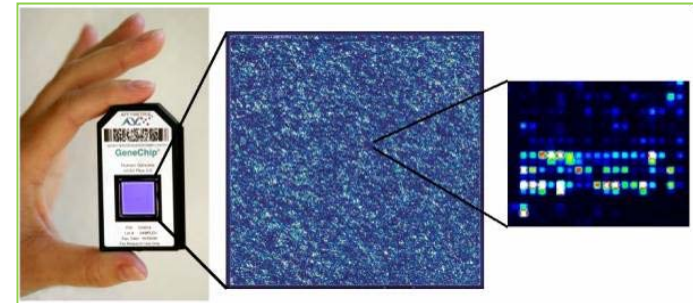
nagy áteresztőképességű, gyors és olcsó analitikai megoldások

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



State-of-the-art (2014):

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



Mikrofluidika

LAB-ON-A-CHIP RENDSZER

Minta injektálás:

- Pipetta
- Luer csatlakozó
- Szeptum

Folyadékmozgatás:

- Perisztaltikus pumpa
- Fecskendőpumpa
- Integrált rendszer
- Mikropumpa
- Kapilláris erők

Keverés:

- Passzív kígyókeverő
- Kaotikus keverő (HB)
- Piezo technika
- Felületi / akusztikus hullámok

Reakció

Tárolás:

- Liofilizált reagens
- Folyadék tárolás
- Száraz tárolás

Kimenet

Technológia:

- Bondolás
- Felületmódosítás

Mérés / érzékelés

- Optikai
- Elektromos
- Elektrokémiai
- Integrált szenzor

Aktív / passzív szelepek

Szűrés, szeparáció:

- Inerciális (Dean...)
- Akusztikus
- Magnetoforetikus
- Elektroforetikus
- Dead-end / Cross-flow

Előnyei: nl-es mintatérfogat / reakcióidő csökkenése / eldobható / olcsó

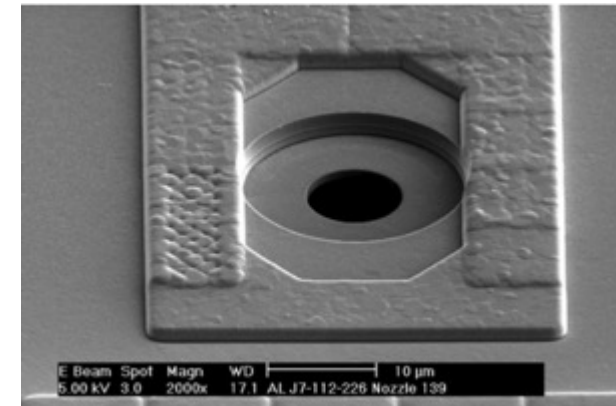
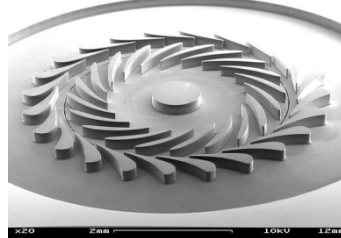
MIKROFLUIDIKAI ESZKÖZÖK

folyadékok (gázok) manipulációja mikrométeres skálán

Mikro-

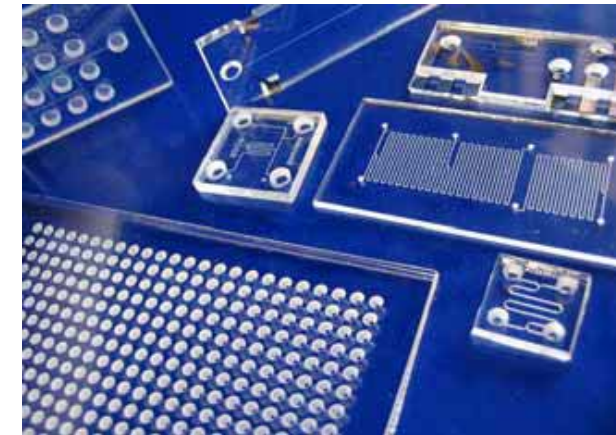
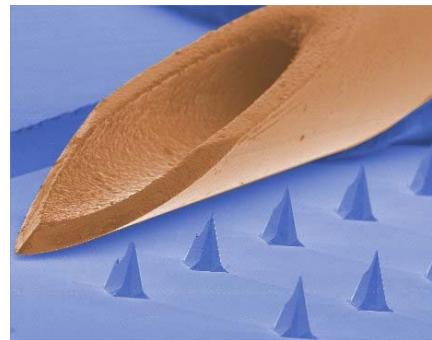
- fúvóka
- diszpenzer / adagoló
- tű
- turbina
- pumpa (pl. kapilláris)
- szelep
- filter
- mixer
- szeparátor
- reaktor

MIT



Kodak - 2008

Tyndall



Micronit

- szenzorok



Lab-on-a-Chip

MIKROFLUIDIKA

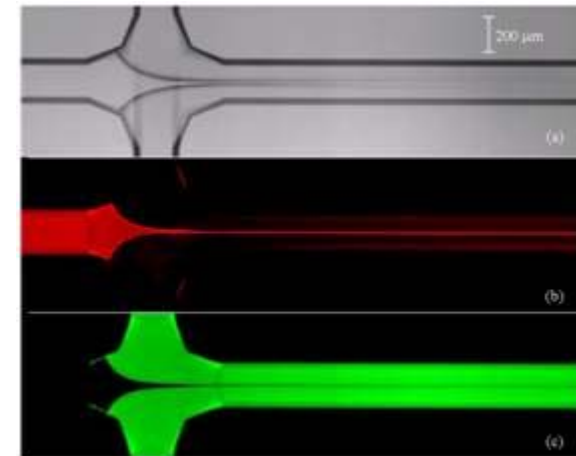
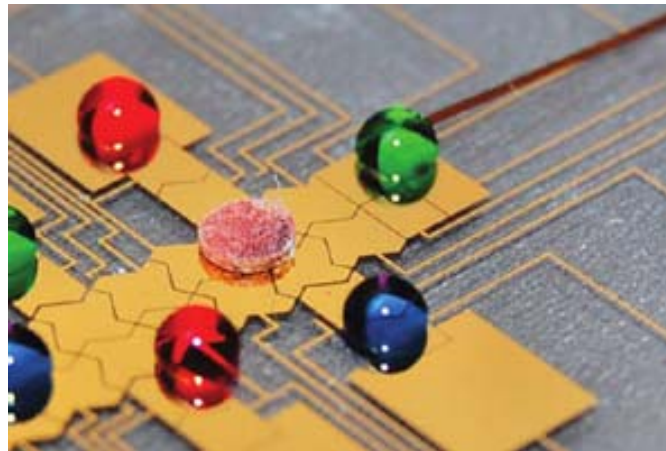
folyadékok manipulációja mikrométeres skálán

FOLYTONOS mikrofluidika

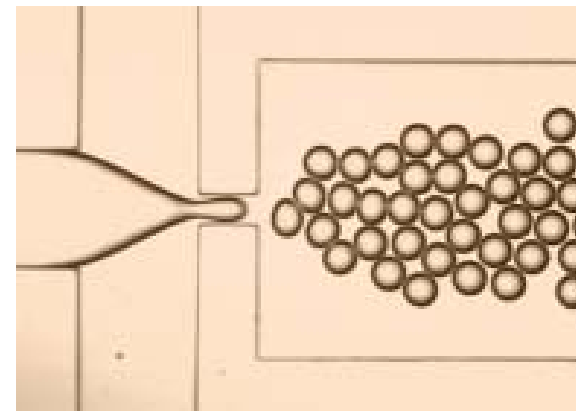
KÉT (vagy több) FÁZISÚ mikrofluidika

különböző, nem keveredő folyadékok vagy folyadék-gáz elegyek egymástól határozott fázishatárral elválasztott áramlása

DIGITÁLIS mikrofluidika elektrowetting



Flow focusing geometry (MML)



Droplet generation (Twente)

FOLYTONOS MIKROFLUIDIKA

folyadékok (gázok) manipulációja mikrométeres skálán

- Folytonos közelítés (Newtoni folyadék)
- Lamináris vs. keresztirányú vagy turbulens áramlás
- Reynolds szám
**az alacsony Reynolds szám
 pl. akadályozza a keveredést**
- Diffúzió

$$Re = \frac{\rho V D}{\mu}$$

ρ a folyadék sűrűsége,
 V az átlagos sebesség,
 D a kör keresztmetszetű cső átmérője
 μ a folyadék viszkozitása



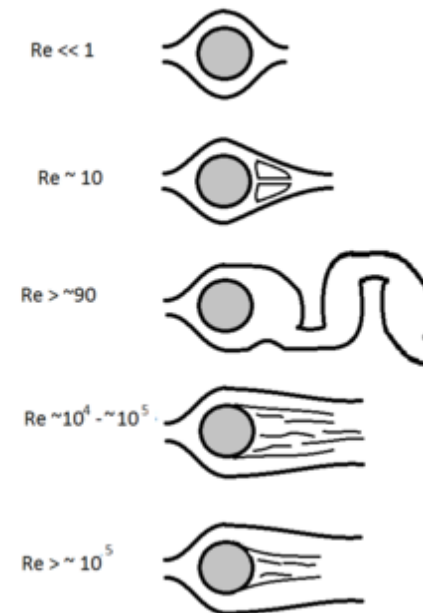
Folyadék kinematika

- Tér reprezentáció

$$\mathbf{v} = u(x, y, z, t)\mathbf{i} + v(x, y, z, t)\mathbf{j} + w(x, y, z, t)\mathbf{k}$$

ahol u , v , w a sebességvektor x , y , z komponensei, t az idő

Felület / térfogat arány ➡ **növekvő felületi erők**



DIGITÁLIS MIKROFLUIDIKA

electrowetting: elektromos potenciál hatása
a víz felületi kontaktszögére

$$\cos \theta(V) - \cos \theta(0) = \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{2\gamma_{LG}t} V^2$$

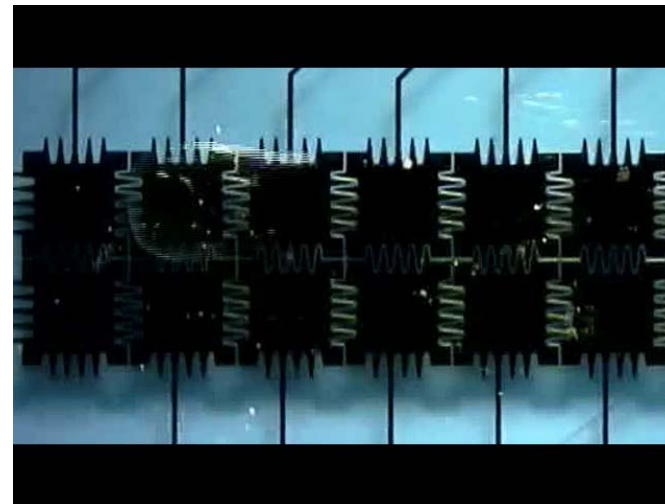
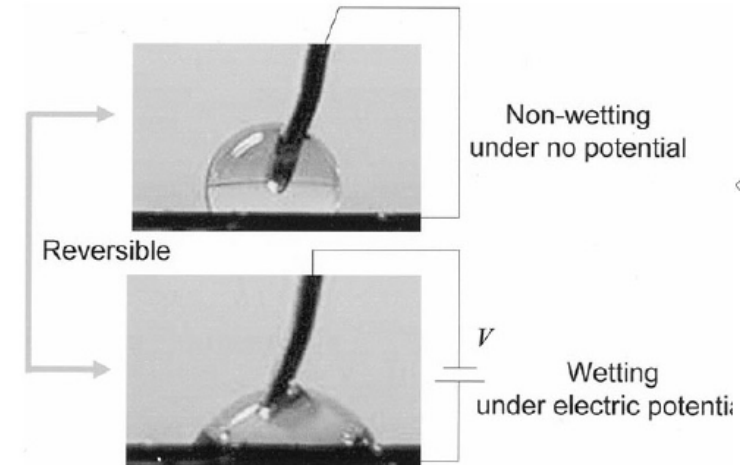
θ a kontaktszög,

V az elektromos potenciál,

ϵ_r a szigetelő réteg relatív dielektromos állandója,

ϵ_0 a vákuum dielektromos permittivitása (8.85×10^{-12} F/m),

t a szigetelő réteg vastagsága.



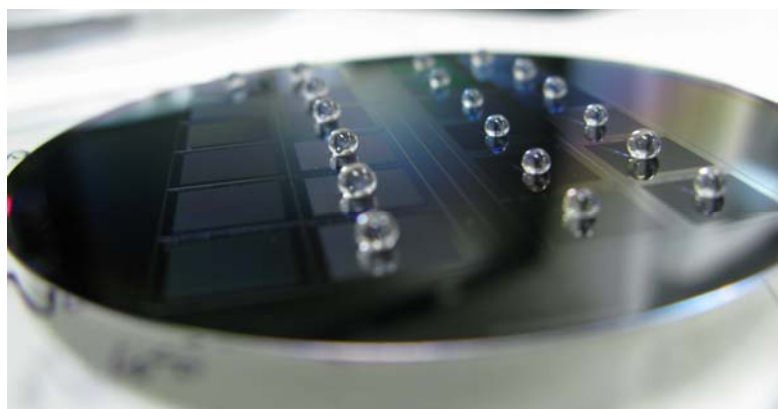
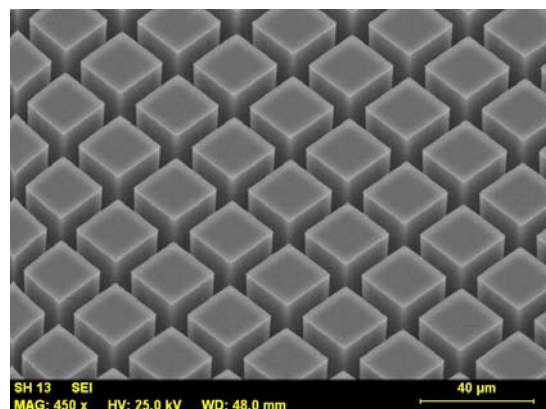
BIOINSPIRÁLT MIKROSZERKEZETEK

- Lótuszvirág: vízlepergetés
- Alkalmazások: öntisztuló felületek
- Biomimetika – a „természet utánzása”

Mi okozza?

- Mikro-nanostrukturáltság (oszlopocskák)
- Viaszos hidrofób réteg (paraffinszerű anyag)

Mesterséges megvalósítás



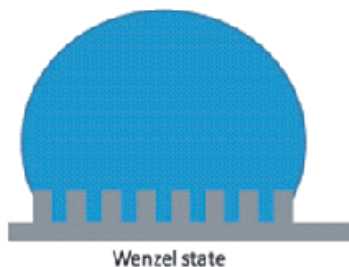
DRIE és
 plazma
 polimerizált
 fluorokarbon
 réteg

KAPILLÁRIS RENDSZEREK VALÓS BIOLÓGIAI RENDSZEREKBEN

Fák vízszállító szöve: **xylem**

- Alapanyag: cellulóz és lignin, nedvesíthetősége korlátozott
- Szárazság tűrő fák esetében másodlagos xylem struktúrák:
 - mechanikai stabilitás
 - megnövekedett vízszállító képesség**

Látszólagos kontaktszög:

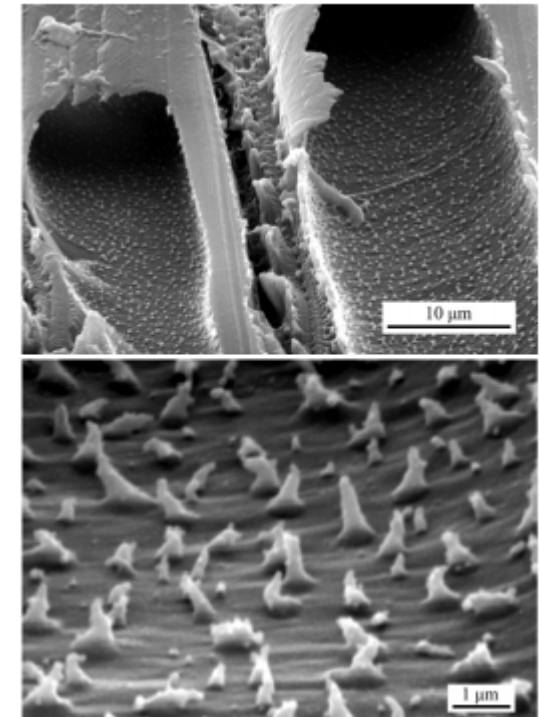
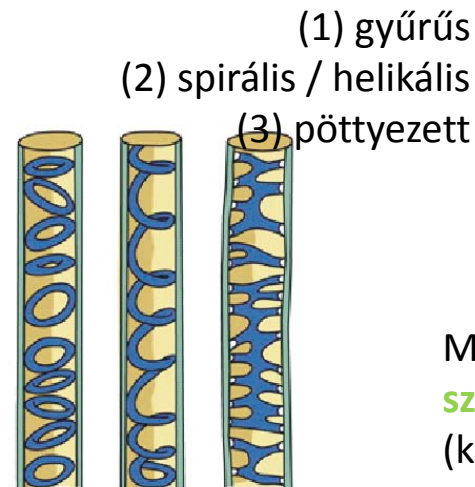


$$\cos\theta_a = r_W \cos\theta$$

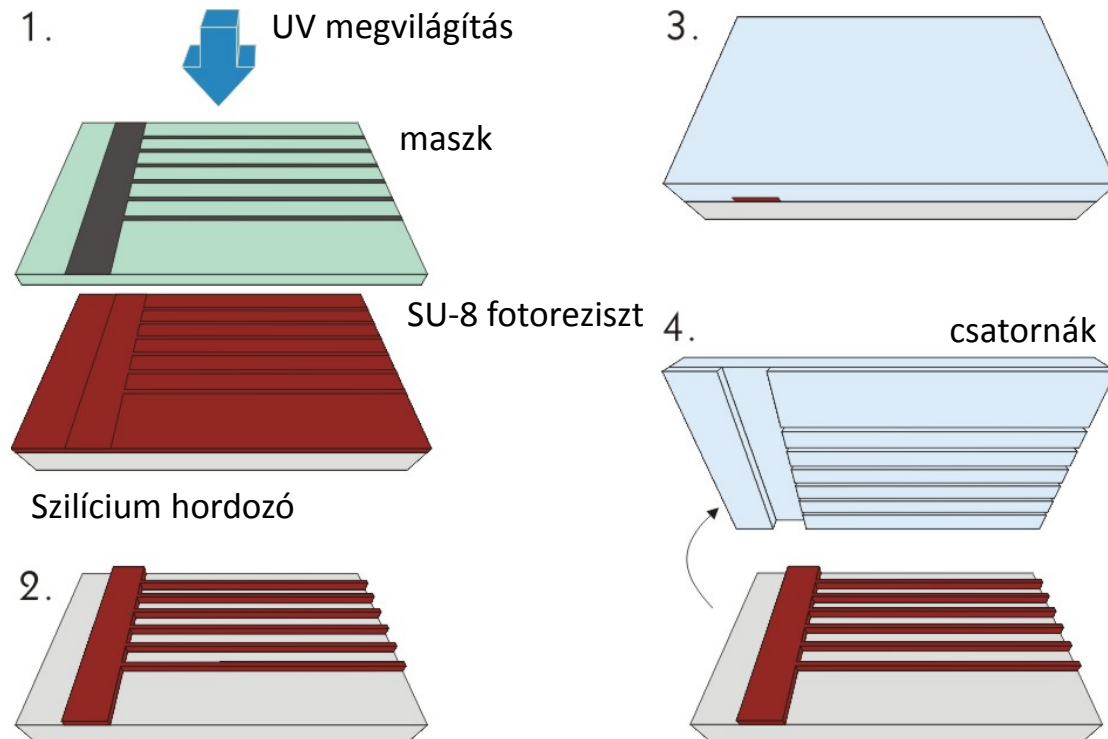
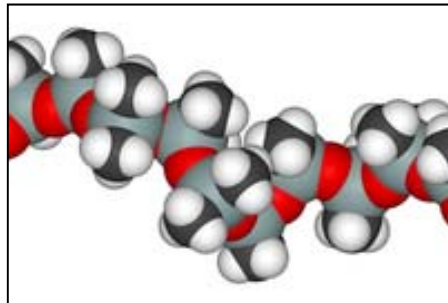
 érdesség eredeti kontaktszög

Tipikus másodlagos szerkezetek:



Mikroszerkezetek + felületmódosítás:
szabályozott autonóm mintaszállítás
 (kapilláris pumpa)

Mikrofluidika kialakítása PDMS polimerben

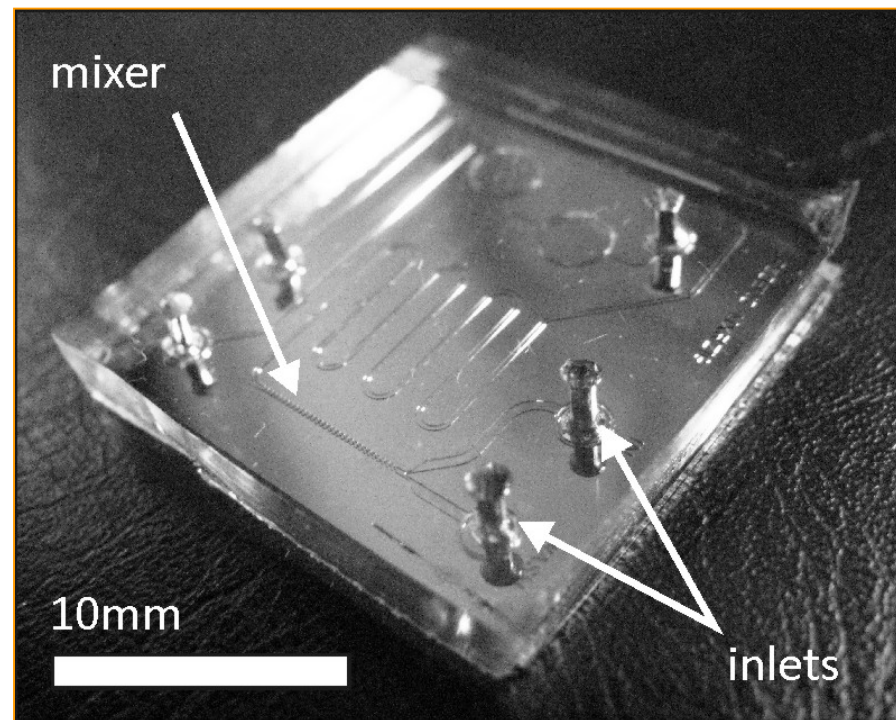
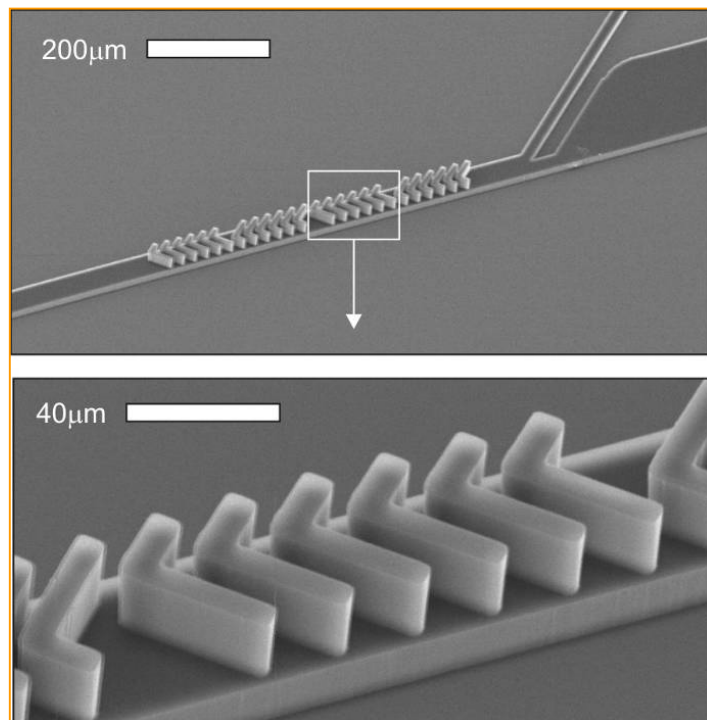


Előnyei:

- biokompatibilis, rugalmas, transzparens
- olcsó, gyors és egyszerű felhasználás
- kovalens kötés önmagával, Si és üveg felülettel

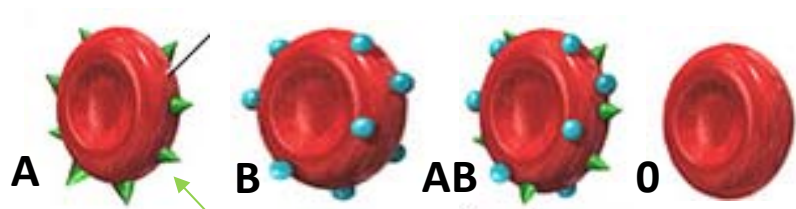
A mikrofluidikai rendszer kialakítása polimerben

- Többrétegű 3D SU-8 technológia az öntőforma kialakításához
- Gyors prototípusgyártás – PDMS öntés



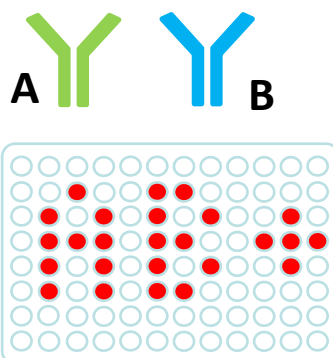
Hering-csont típusú kaotikus keverő

AUTONÓM MIKROFLUIDIKA: VÉRSEJT VIZSGÁLATOK



antigének

antitestek:



IMMUNOLÓGIA: reumathoid arthritis

RA specifikus
peptid
antigének



IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	HCP2	VCP2
Pozitív RA szérum					
Negatív RA szérum					

Dihydrorhodamine
treated neutrofil
granulocita binding

P. Fürjes et al, Multiplex determination of antigen specific antibodies with cell binding capability in a self-driven microfluidic system, Sensors and Actuators B: Chemical 238 2017 1092–1097

Nanofluidika

LAB-ON-A-CHIP RENDSZER

Minta injektálás:

- Pipetta
- Luer csatlakozó
- Szeptum

Folyadékmozgatás:

- Perisztaltikus pumpa
- Fecskendőpumpa
- Integrált rendszer
- Mikropumpa
- Kapilláris erők

Keverés:

- Passzív kígyókeverő
- Kaotikus keverő (HB)
- Piezo technika
- Felületi / akusztikus hullámok

Reakció

Tárolás:

- Liofilizált reagens
- Folyadék tárolás
- Száraz tárolás

Kimenet

Technológia:

- Bondolás
- Felületmódosítás

Mérés / érzékelés

- Optikai
- Elektromos
- Elektrokémiai
- Integrált szenzor

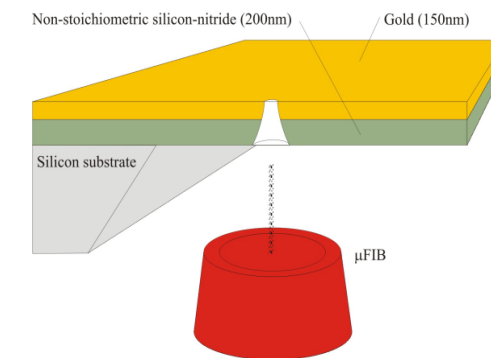
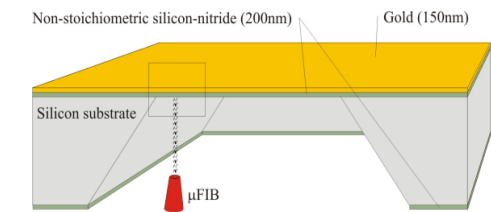
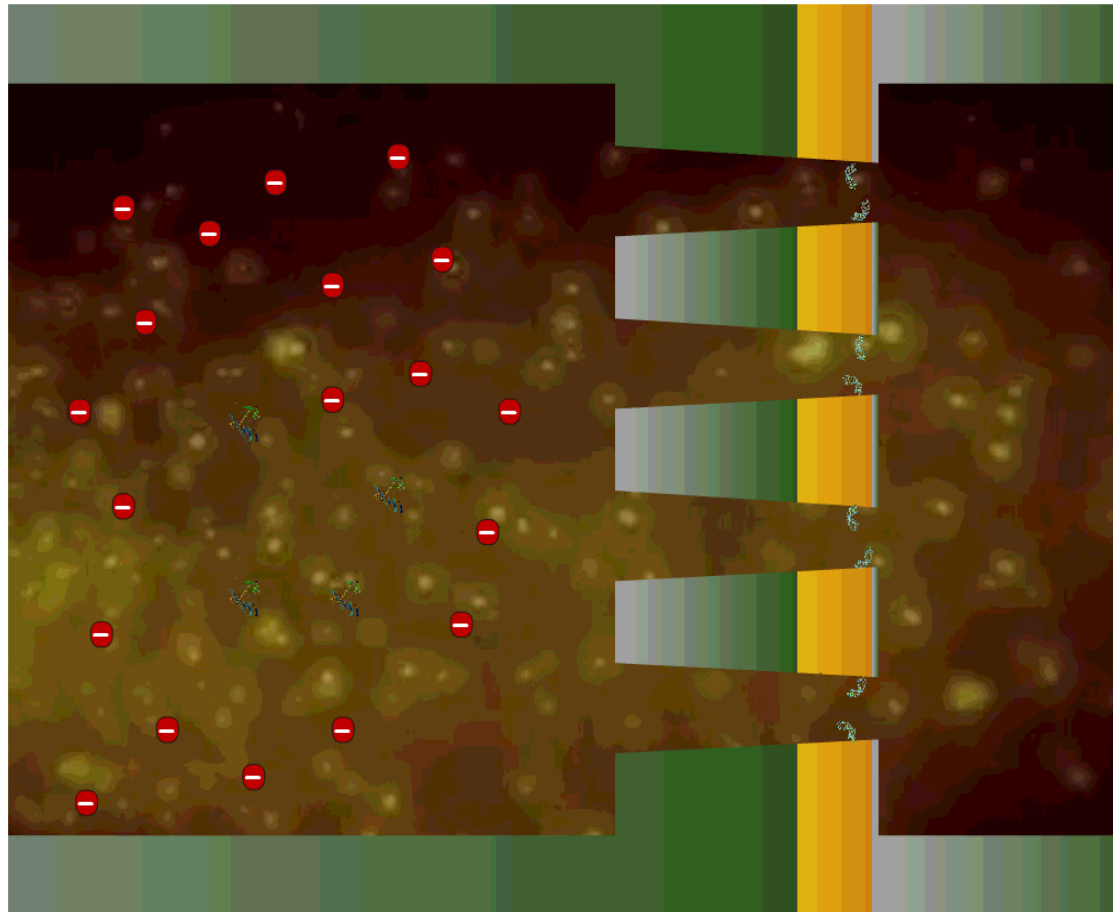
Aktív / passzív szelepek

Szűrés, szeparáció:

- Inerciális (Dean...)
- Akusztikus
- Magnetoforetikus
- Elektroforetikus
- Dead-end / Cross-flow

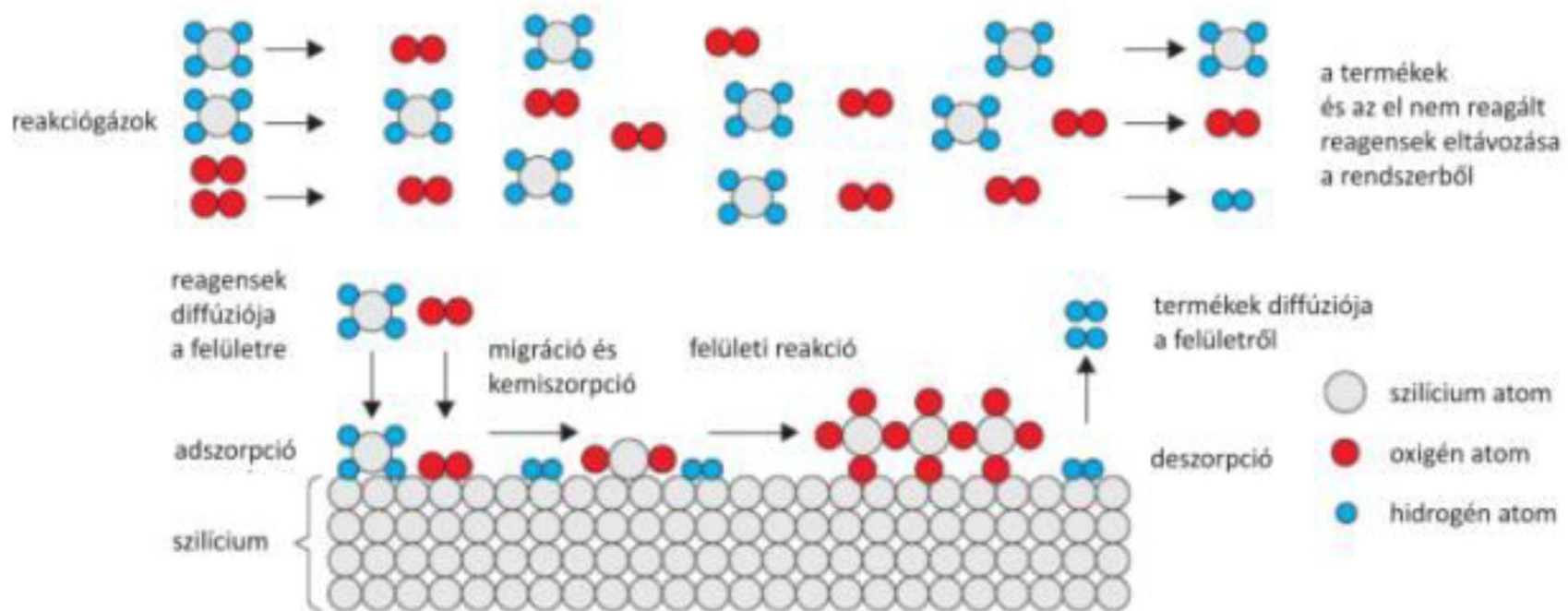
Előnyei: nl-es mintatérfogat / reakcióidő csökkenése / eldobható / olcsó

Érzékelési elv és a tervezett technológiai megvalósítás



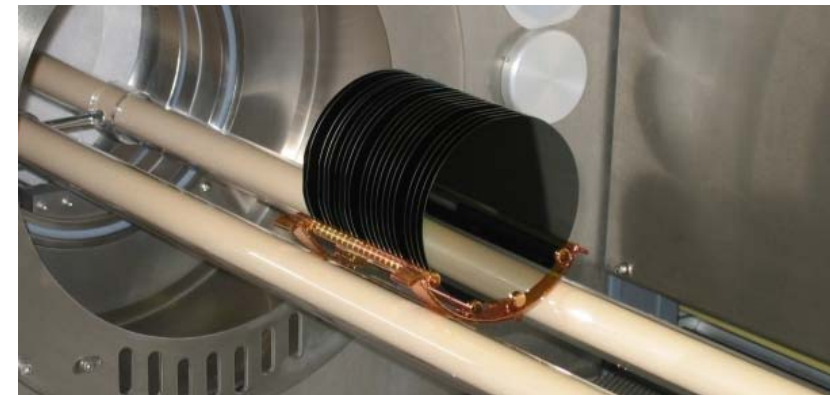
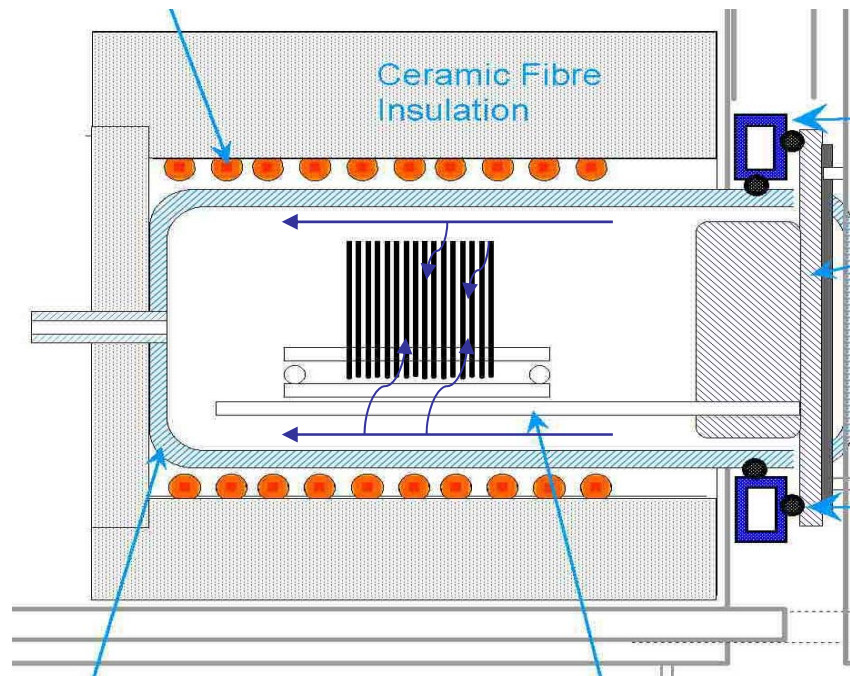
CVD – Kémiai gőzfázisú leválasztás

- egy vagy több gázhalmazállapotú reagens (prekurzor) kémiai reakciója a szilárd szubsztráton
- felületkatalizált reakció
- szilárd termék



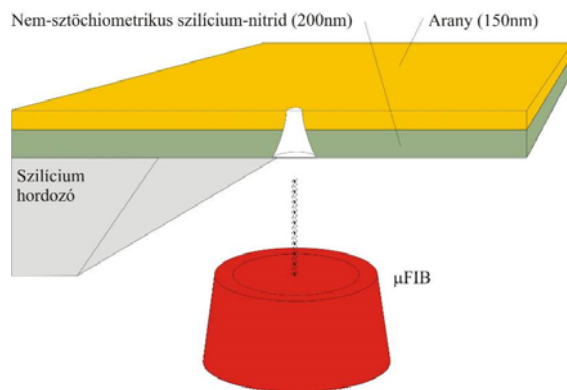
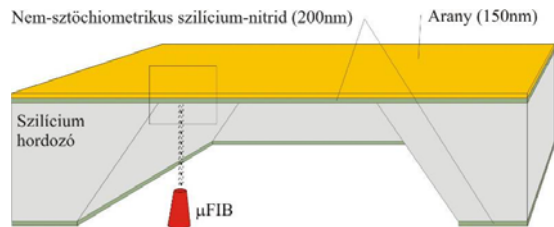
Alacsony nyomású CVD - LPCVD

- Nagy szabadúthossz
- Sebességhatározó: kémiai reakció
- Termikus / plazma aktiváció



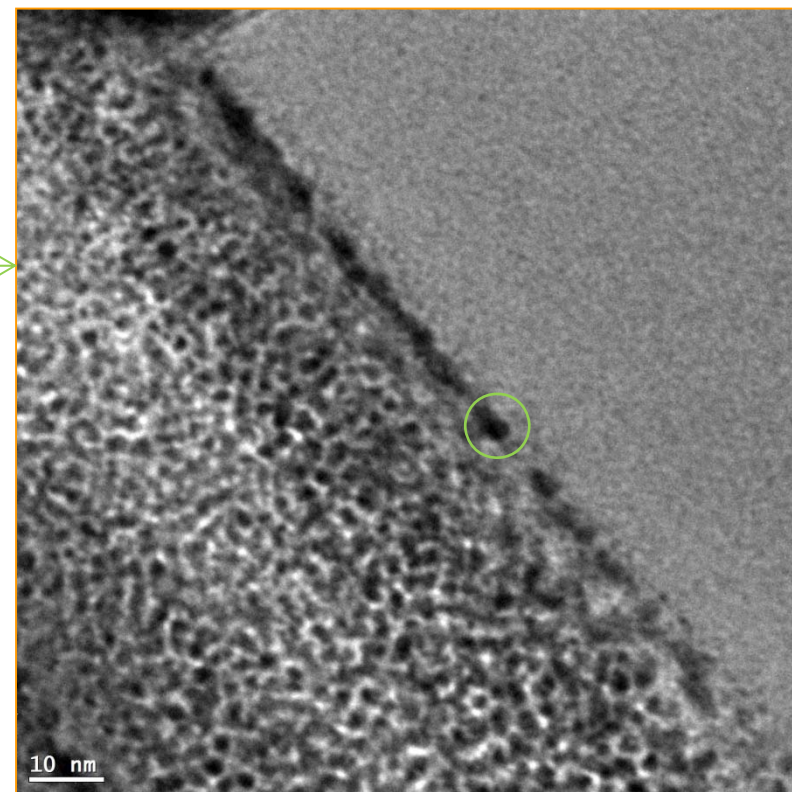
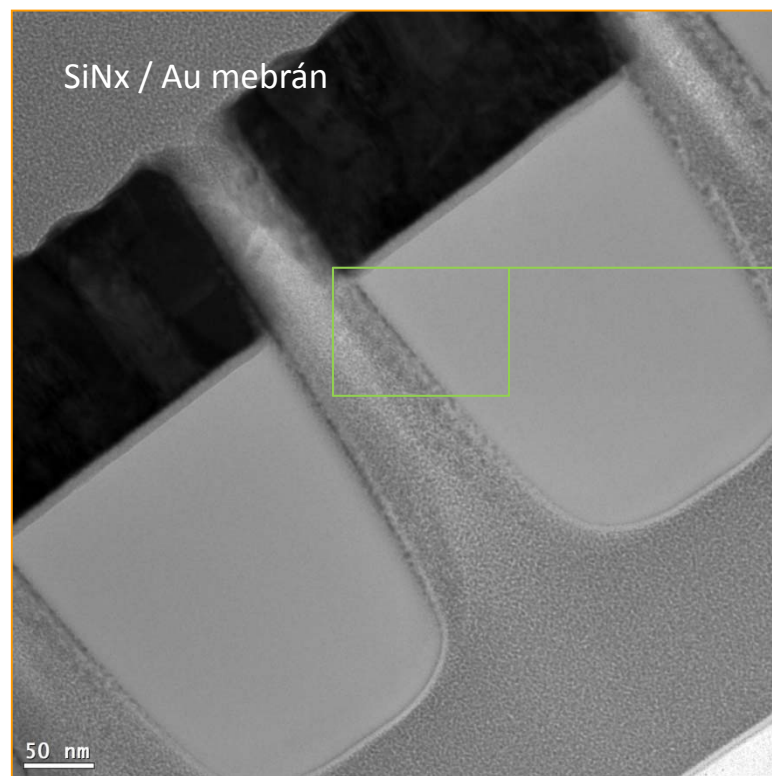
egyenletesség $\pm 2-6\%$, batch és egyszeletes reaktorok

Automatikus pórus fúrás – nano CNC



Nanopórusok szerkezete

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



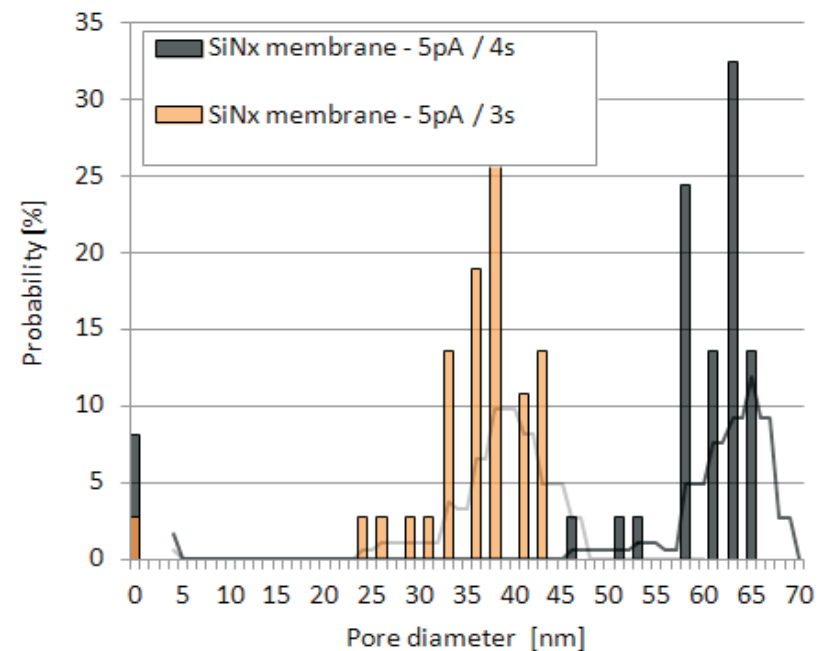
Reprodukálható / kontrolált nanopórus geometriák a célmolekula méretéhez igazítva

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

- Fókusz instabilitás a vezérelt fúrás során
- SiN_x membrán



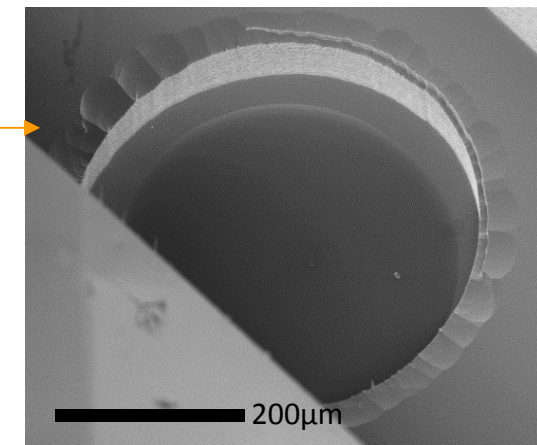
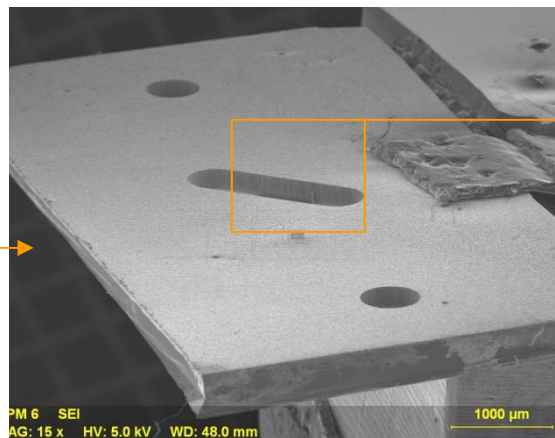
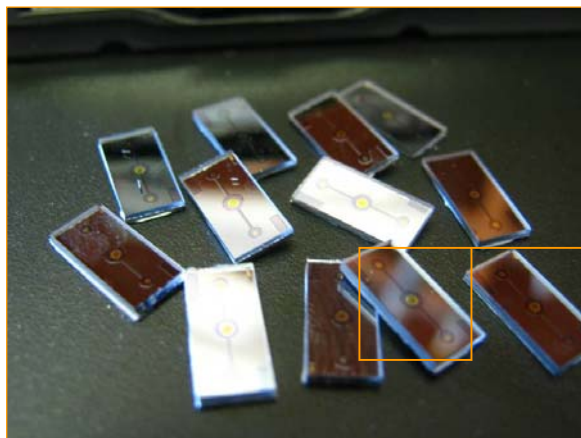
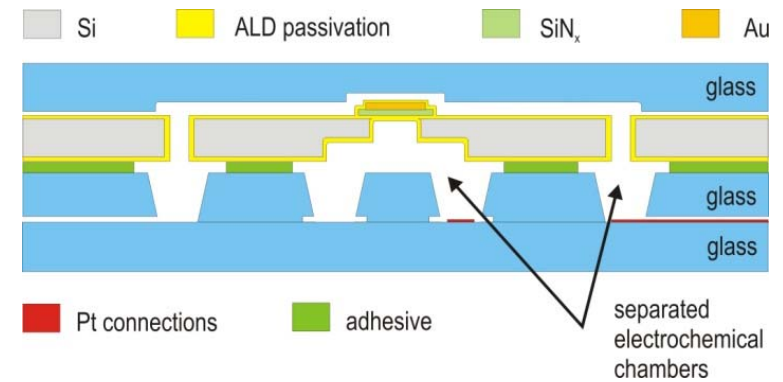
Több, mint 100 nanopórus
statisztikája, számos nem átmenő



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**



DRIE Intro

DRIE – Deep Reactive Ion Etching

Marási mélység : árok szélessége > 10:1 (MEMS, DRAM kapacitások)

Két teljesítmény forrás:

- ICP a nagy reaktív gyök + ion sűrűség képzéshez
- CCP DC self-bias az ion energia meghatározásához

Si DRIE

Gáz összetétel: halogén alapú plazmákkal gyors a marás

- F-alapú, (pl. SF_6) gyors izotróp marás
- Cl-, Br-alapú (pl. Cl_2 , HBr) ion segített marással anizotróp, de lassabb és mérgező

Mixed mode DRIE / Cryo

$\text{SF}_6 + \text{O}_2$ @ cryo °C

Pulsed mode DRIE / Bosch

$\text{SF}_6 + \text{C}_4\text{F}_8$ @ RT

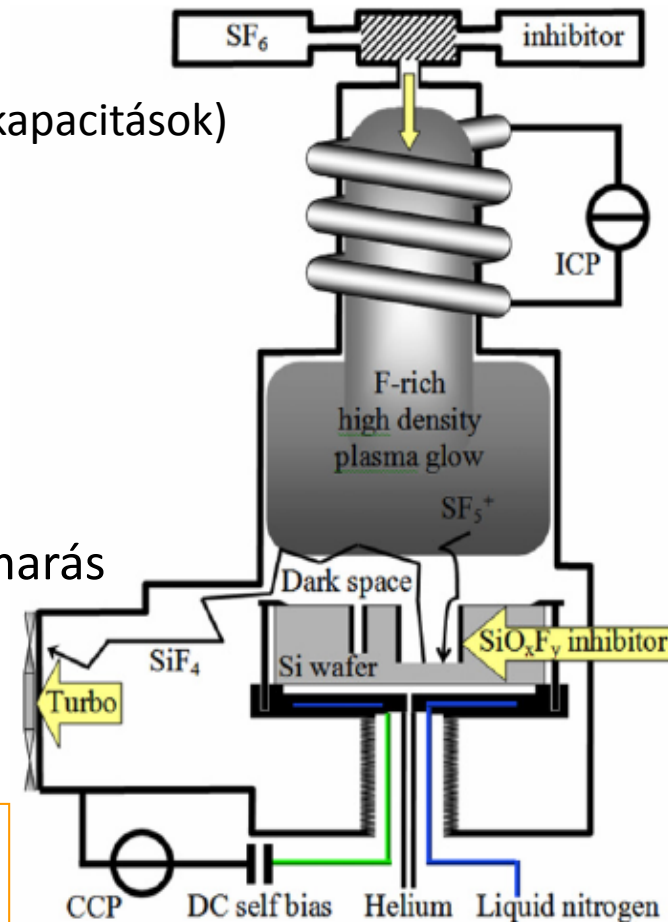
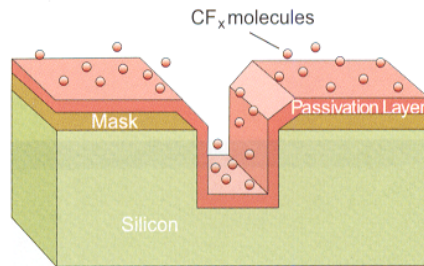
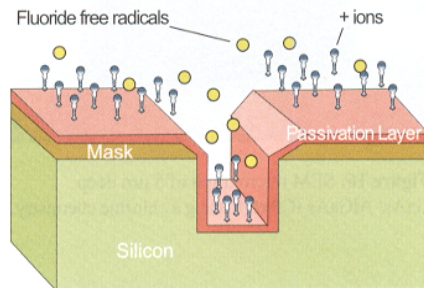


Figure 1. A dual source DRIE system.

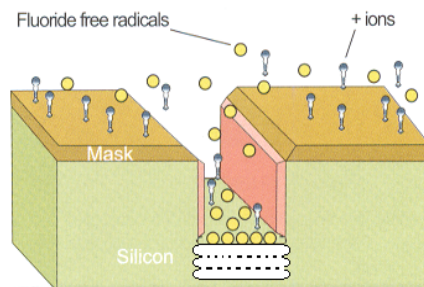
DRIE – Bosch Process



- Passziválás
 $C_4F_8 \rightarrow n CF_2$ (PTFE)



- Marás
 $SF_6 \rightarrow F + \text{ionok}$
 ionbombázás + polimer marás (függőleges falak kivételével)

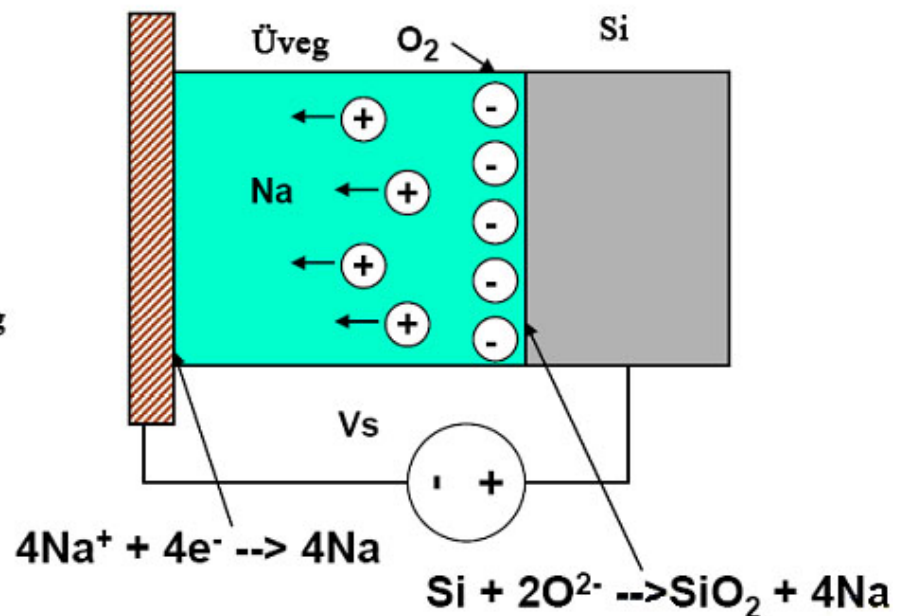
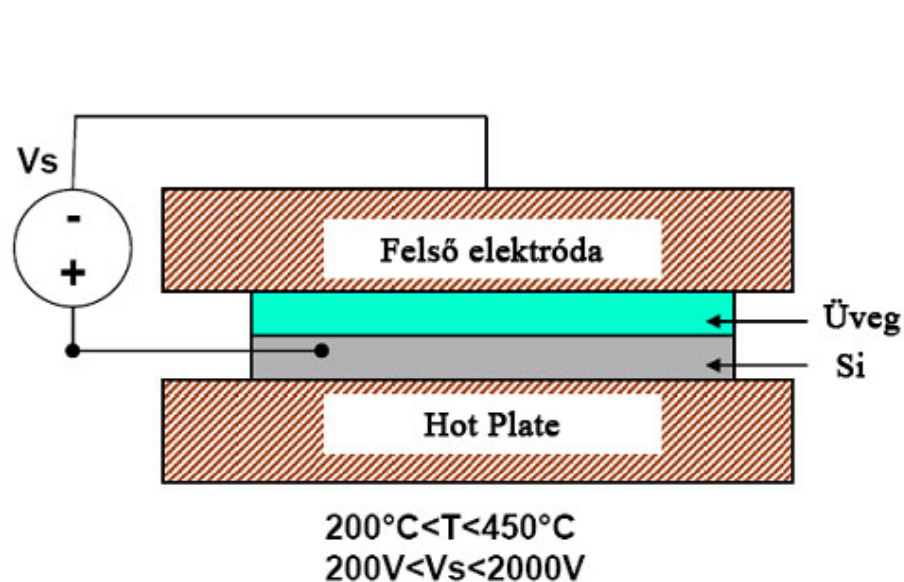


- SF_6 izotróp - enyhén anizotróp Si marás



Anódos szeletkötés

- Speciális üveg (magas alkáli-ion tartalom)
- Na^+ ionok mozgása – kiürített réteg
- Oxigén kötésbe lép a szilíciummal
- Kevésbé érzékeny a felületi simaságra



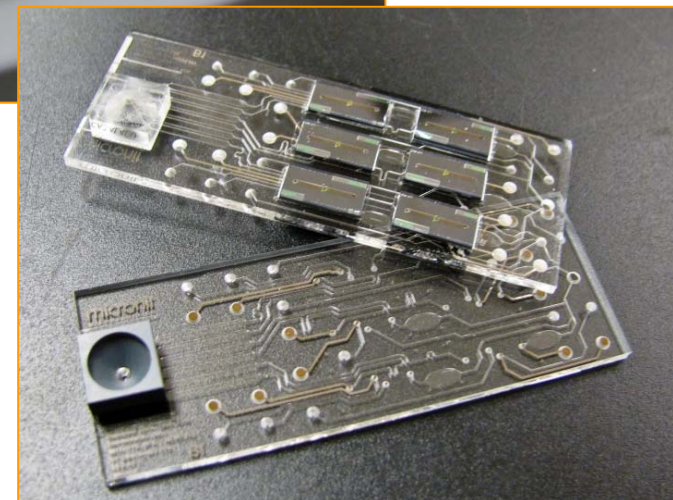
INTEGRÁCIÓ



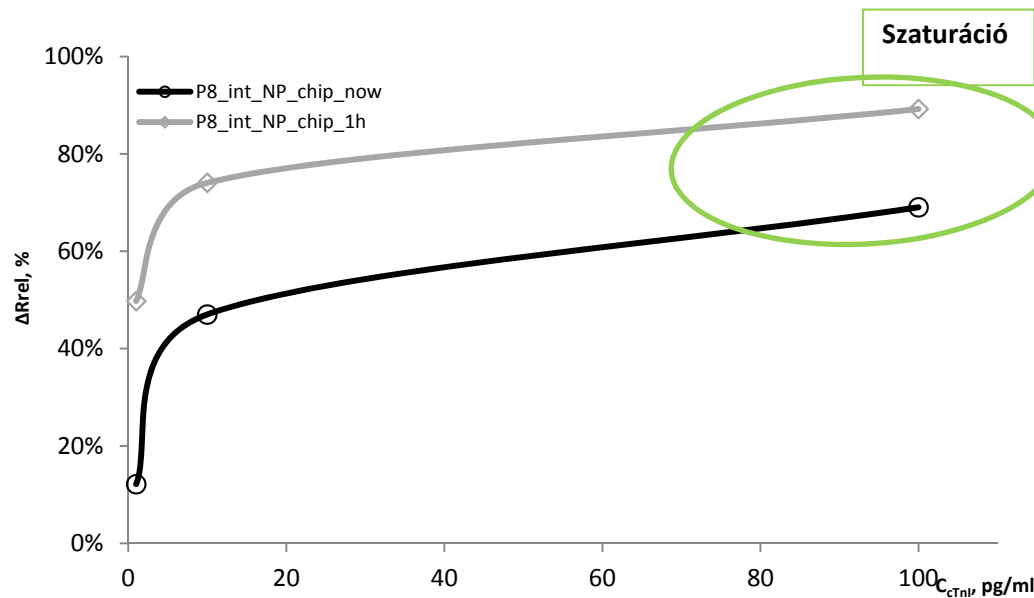
Analóg PCB: impedancia spektroszkóp



Digitális PCB: fluidikai vezérlés



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!

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	

KÖSZÖNET



Z. Nawrat, K. Rohr

Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi



R. E. Gyurcsányi

Budapest University of Technology and Economics



T. Mészáros, P. Soós

Semmelweis University, Hungary



M. Varga, B. Szabó

Elektronika 77 Ltd., Hungary



J. Prechl, K. Pap

Eötvös Loránd University, Immunology Dept.

BioMEMS Csoport:



www.biomems.hu

Támogatók:



via P3SENS / CAJAL4EU / INCITE / PAMIAQ / VKSZ_14 projects



NEMZETI KUTATÁSI,
FEJLESZTÉSI ÉS
INNOVÁCIÓS ALAP
BEFEKTETÉS A JÖVŐBE



Hungarian Academy of Sciences □ Centre for Energy Research □ Institute of Technical Physics and Materials Science
Magyar Tudományos Akadémia □ Energiatechnológiai Kutatóközpont □ Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet

furjes@mfa.kfki.hu
www.biomems.hu