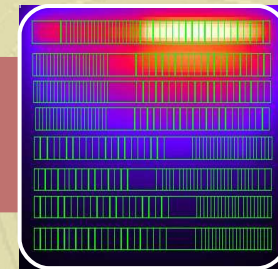
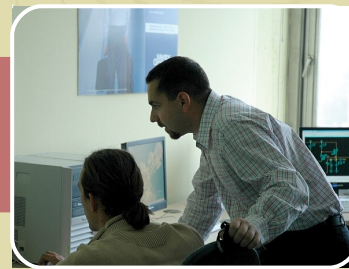
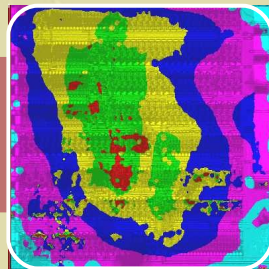
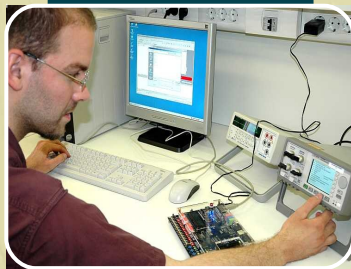


Budapest Műszaki és
Gazdaságtudományi
Egyetem



Mikro – és nanotechnika
Mikrofluidika
I. - Alapok

Elektronikus Eszközök Tanszéke



www.eet.bme.hu

eet.bme.hu

Ender Ferenc | ender@eet.bme.hu

▶ 1. előadás

- Bevezetés
- Mikrofluidikai hatások, arányos méretcsökkentés
- Mikrofluidikai platformok
- Szenzorok és beavatkozók

▶ 2. előadás

- Technológia
- Alkalmazási példák



Bevezetés – Mi a mikrofluidika?

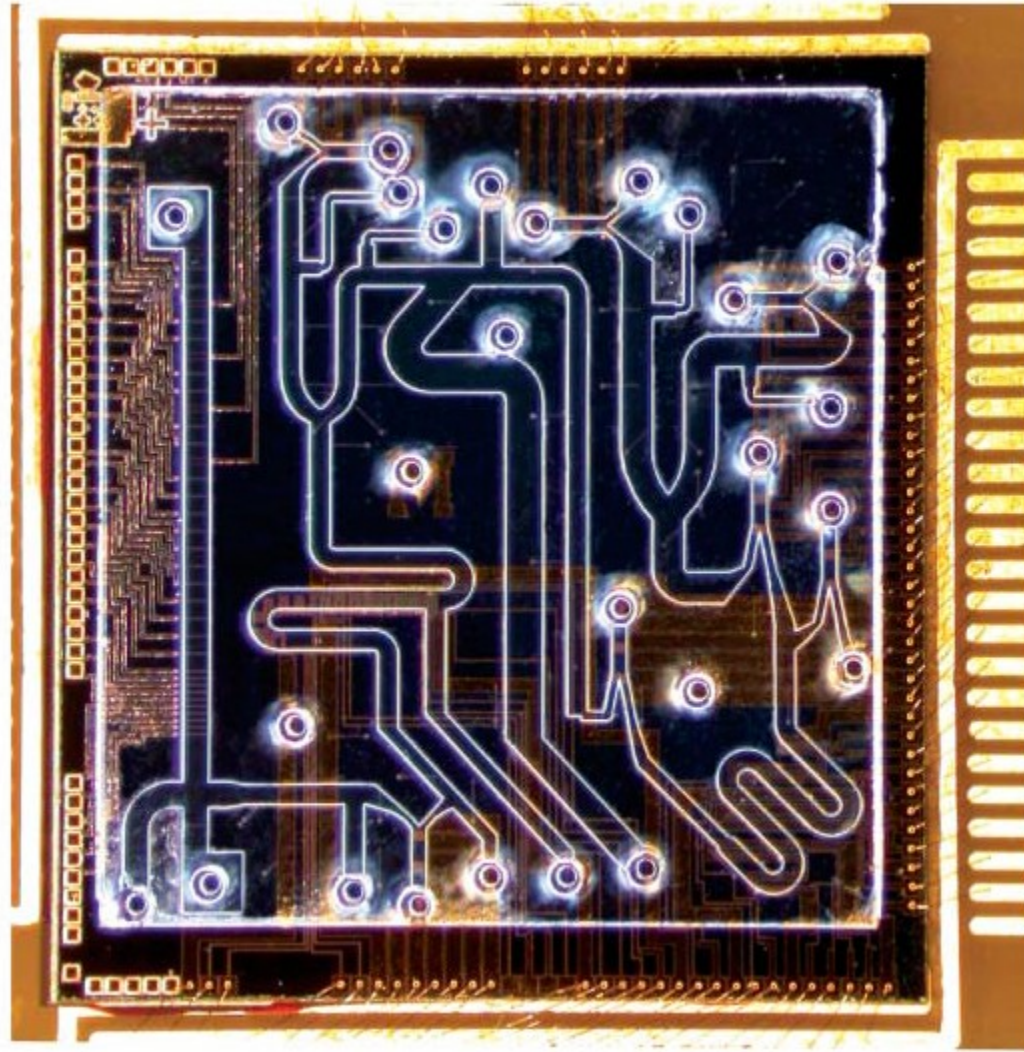
- ▶ Minden olyan mikrorendszer mikrofluidikának tekinthető, ahol a rendszerben mozgó folyadékok nem makroszkópikus módon viselkednek
- ▶ A mikrofluidika fő felhasználási területei manapság:
 - Orvosi és kémiai diagnosztika
 - Integrált áramkörök hűtése
 - Nyomtatóipar
- ▶ A mikrofluidikai rendszerek kutatása, tervezése és alkalmazása kapcsán érintett tudományterületek:
 - Villamosmérnök (kutatás és fejlesztés: szenzorok, aktuátorok, technológia)
 - Fizikus (kutatás: a mikrotartomány hatásai)
 - Gépészmérnök (kutatás és tervezés: az áramlás leírása)
 - Orvos és biológus (kutatás és fejlesztés: alkalmazások)

“Mikro” és “fluidika”

- ▶ “Fluidika” - tehát folyadékokkal foglalkozó
- ▶ “Mikro”, ebben a jelentésben legalább egy az alábbiakból:
 - Kis térfogatok (μl , nl , pl)
 - Kis méret (mm , μm)
 - Alacsony energiafelhasználás
 - A mikrotartomány hatásai (lamináris áramlás, felületi feszültség, diffúzió, csatolt hőtranszfer)
 - A mikrorendszerek tipikus erősségei (sorozatgyárthatóság, párhuzamosíthatóság, reprodukálhatóság)

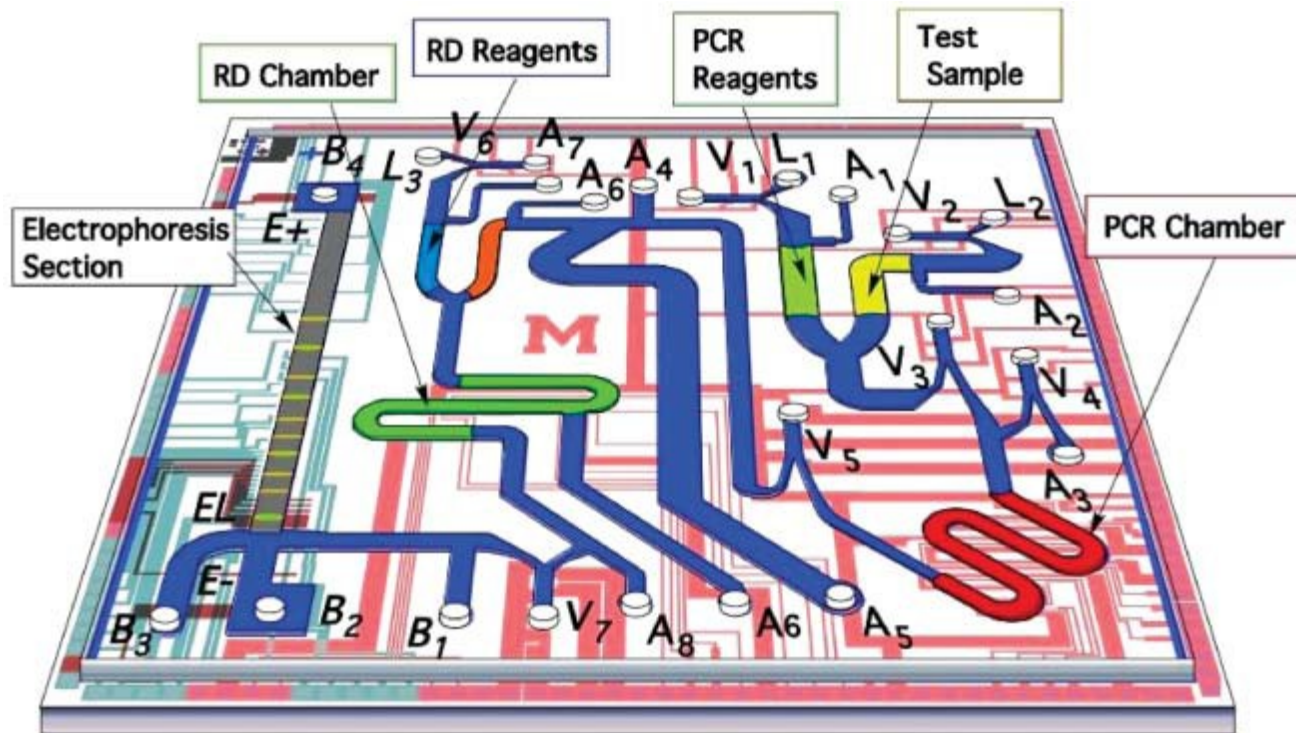


Esettanulmány: Lab-On-a-Chip

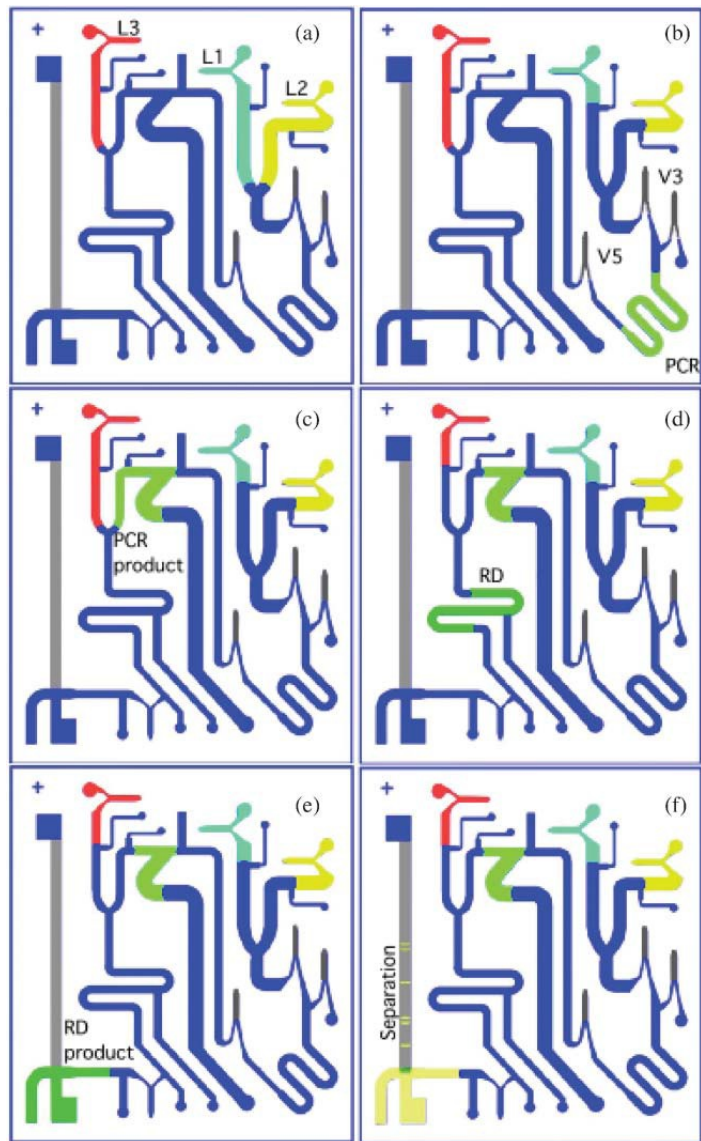


Esettanulmány: Lab-On-a-Chip

- ▶ Az influenzavírus kimutatása 240 nl mintából



Esettanulmány: Lab-On-a-Chip

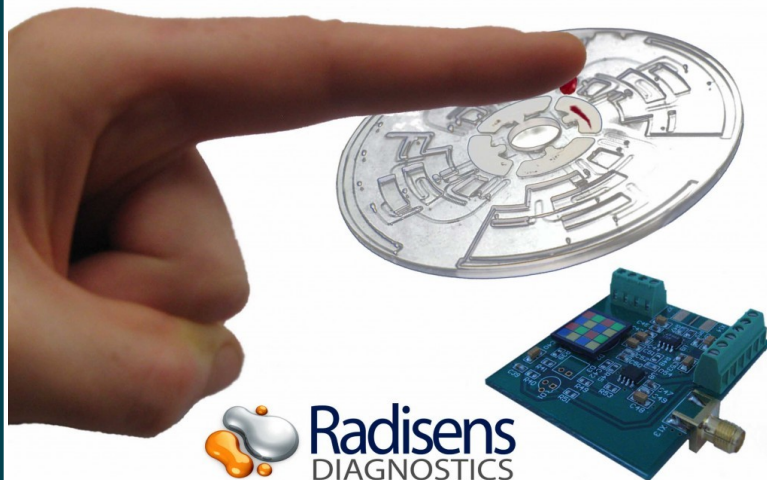


- ▶ Minta betöltés
 - ▶ Polimeráz láncreakció (PCR)
 - ▶ Restrikciós enzimes bontás
 - ▶ Elektroforézis
-
- ▶ Villamosmérnöki feladatok
 - Folyamatvezérlés
 - Termikus vezérlés
 - Termikus tervezés
 - Szelepvezérlés
 - Folyadék aktuáció vezérlése

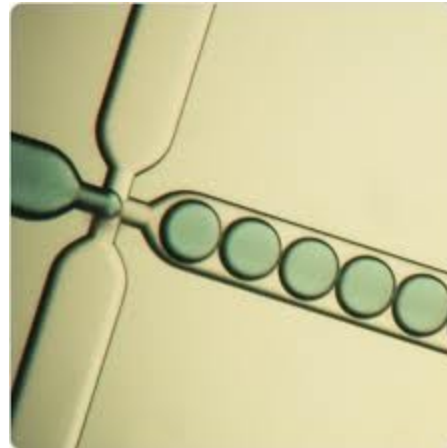
Mikrofluidikai platform

► Egy mikrofluidikai platform...

- lehetővé tesz egy sor fluidikai műveletet
- fluidikai elemeken (reagensek, pufferek)
- melyeket úgy terveztek, hogy egymással keveredve reakciót végezzenek
- a reakciók lefolyása a rendszerbe ágyazott szenzorokkal figyelhető
- a folyamat a platformról, külső vagy belső aktuátorokkal irányítható
- mindezt jól körülírt és lehetőleg olcsó technológián valósítja meg



 **Radisens**
DIAGNOSTICS



Mikrofluidikai platform

- ▶ Minden platform egyedi műveletek sorozatát valósítja meg
 - Egy komplett műveleti sor integrálható egy eszközbe → Lab-On-a-Chip
- ▶ A fluidikai elemek kombinálhatók a platformon belül külső (makroszkópikus) csatlakozás nélkül
 - Egy-egy fluidikai elem szimulációs modellként is rendelkezésre áll, és a mikrokörnyezet miatt alacsony az egymásrahatás, tehát önállóan kezelhetők
 - További elemek hozzáadása lineárisan növeli a rendszer kapacitását (nincs kapacitás telítődés)
- ▶ A technológia a platform része
 - Emiatt a technológiai kockázat minimális. A mikrofluidikai rendszer minden eleme azonos technológián készül

A méretcsökkentés hatása

- ▶ a) Mikrorendszerek és méretcsökkentés
- ▶ b) Mikrofluidikai hatások
- ▶ c) Az áramlás fajtái
- ▶ d) Diffúzió
- ▶ e) Kapillaritás
- ▶ f) Csatolt hőtranszfer



A skálázási törvény

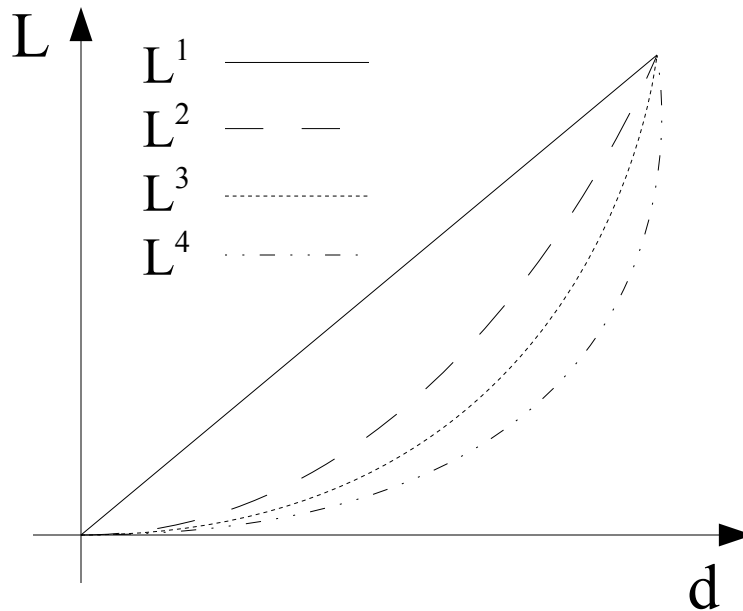
- ▶ A makrovilágban elhanyagolható hatások dominánssá válhatnak mikrotartományban és fordítva
- ▶ A Trimmer féle jelölés: “Bracket notation”
 - Példa: a térfogati erők gyorsabban csökkennek, mint a felületek
 - Térfogat $V \sim [m^3]$
 - Felület $A \sim [m^2]$
 - A kettő aránya $A/V \sim [m^{-1}]$ nagyon nagy lesz, ha a méret kicsi
 - de pl. a tömeg $M \sim V \sim [m^3]$ és a tömeggel kapcsolatos erők elhanyagolhatóvá válnak

▶

$$a = \frac{F}{m} = \frac{[L^F]}{[L^3]} = [L^{F-3}] \quad F = \begin{vmatrix} L^1 \\ L^2 \\ L^3 \\ L^4 \end{vmatrix} \Rightarrow a = \begin{vmatrix} L^{-2} \\ L^{-1} \\ L^0 \\ L^1 \end{vmatrix} \Rightarrow t = \begin{vmatrix} L^{1.5} \\ L^1 \\ L^{0.5} \\ L^0 \end{vmatrix}$$

$$t = \sqrt{\frac{2xm}{F}} = \sqrt{[L^1] \frac{[L^3]}{[L^F]}} = ([L^{4-F}])^{1/2} = [L^{\frac{4-F}{2}}]$$

Skálázási törvény



- ▶ pl. elektrosztatikus erő [L^{-2}] mikrométerben domináns a gravitációs erővel [L^1] szemben
- ▶ Piezoelektromos, termikus, elektrosztatikus aktuáció
- ▶ Az időskála eltolódása: ms, kHz
- ▶ Az anyagok viszkozitása nő (súrlódás)

Az áramlás fajtái

▶ Lamináris áramlás

- Folyadék rétegek (*lamellae*) különböző sebességgel áramlanak egymással párhuzamosan
- A folyadék dinamikáját főleg a belső súrlódás határozza meg (viszkózus erők)
- Parabolikus áramlási profil jellemző
- A folyadék hidrodinamikai ellenállása arányos a sebességgel:
 $R \sim v$

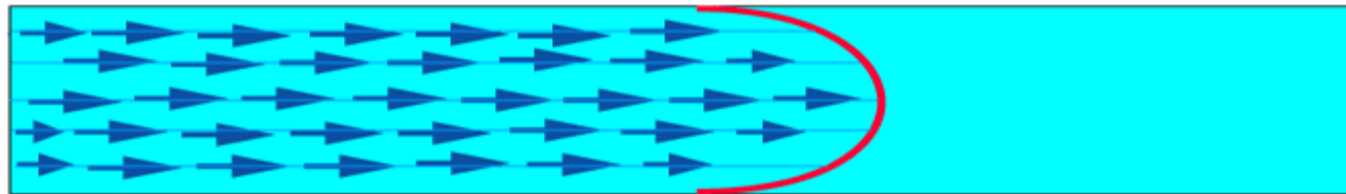
▶ Turbulens áramlás

- A folyadék rétegek rövid időn belül szétválnak és örvényeket formálnak
- A folyadék dinamikáját a mechanikai konvekció határozza meg (külső erők)
- Közel konstans áramlási profil
- A folyadék hidrodinamikai ellenállása: $R \sim v^2$

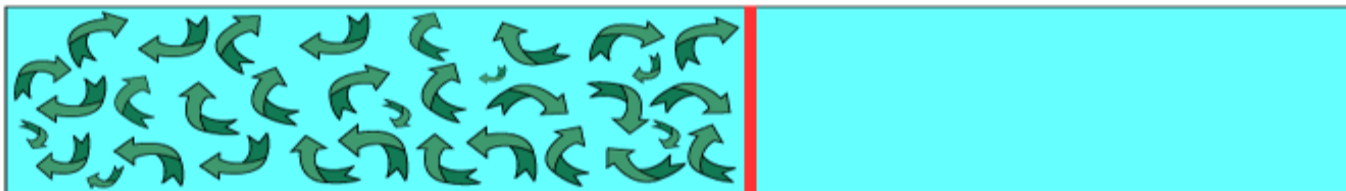
Az áramlás fajtái



Laminar Flow 



Turbulent Flow 



Reynolds szám

► Reynolds kutatásai

- A súrlódási és kinetikai energiára:

$$E_{\text{súrlódási}} \propto F_{\text{súrlódási}} l = \eta \frac{v}{l} \cdot A \cdot l = \eta \frac{v}{l} V$$

$$E_{\text{kinetikai}} \propto mv^2$$

- E kettő aránya adja a Reynolds számot

$$\frac{E_{\text{kinetikai}}}{E_{\text{súrlódási}}} = \frac{mv^2 l}{\eta v V} = \frac{\rho l v}{\eta} = \text{Re}$$

- Figyeljük meg, hogy mikrofluidikai környezetben Re értéke kicsi lesz!

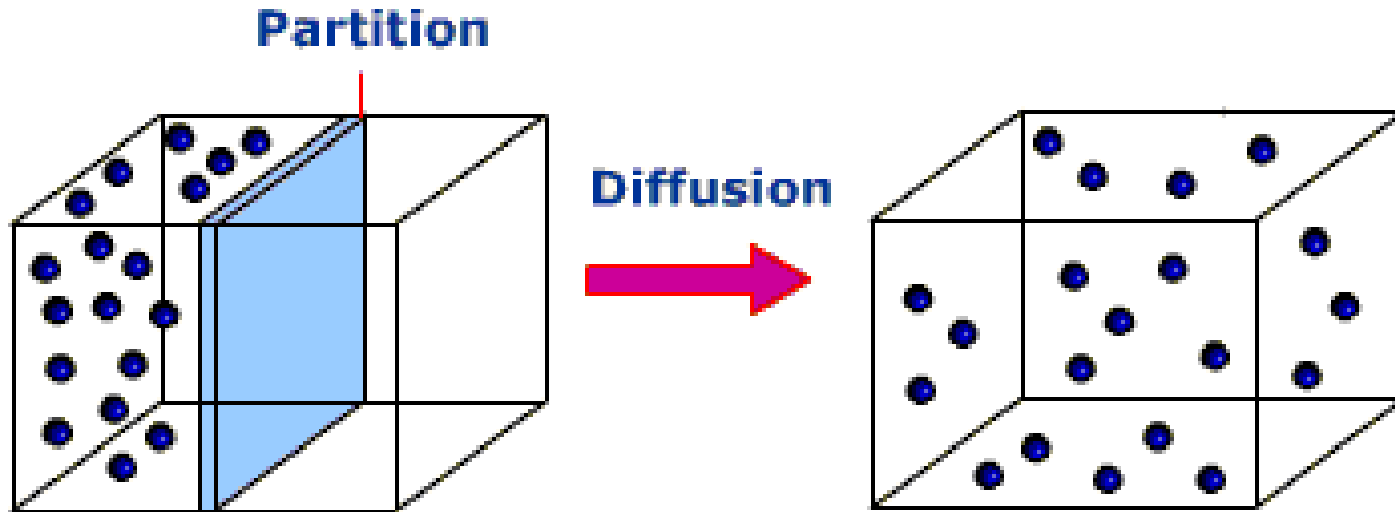


Osborne Reynolds
1842-1912

Reynolds szám

- ▶ Reynolds kutatásai alapján létezik egy Re^* kritikus szám, ami felett ($Re > 2300$) az áramlás turbulenssé válik.
 - Lamináris Stokes áramlás ($Re < 1$)
 - A mechanikai konvekció elhanyagolható
 - A párhuzamos folyadék rétegek nincsenek kapcsolatban
 - A sebesség vektor időben konstans
 - Köztes lamináris áramlás ($1 < Re < Re^*$)
 - A konvekció egyre meghatározóbbá válik
 - Turbulens áramlás ($Re > Re^*$)
 - A párhuzamos rétegek összekeverednek
 - A sebesség vektor időfüggvénye nem számolható

Diffúzió

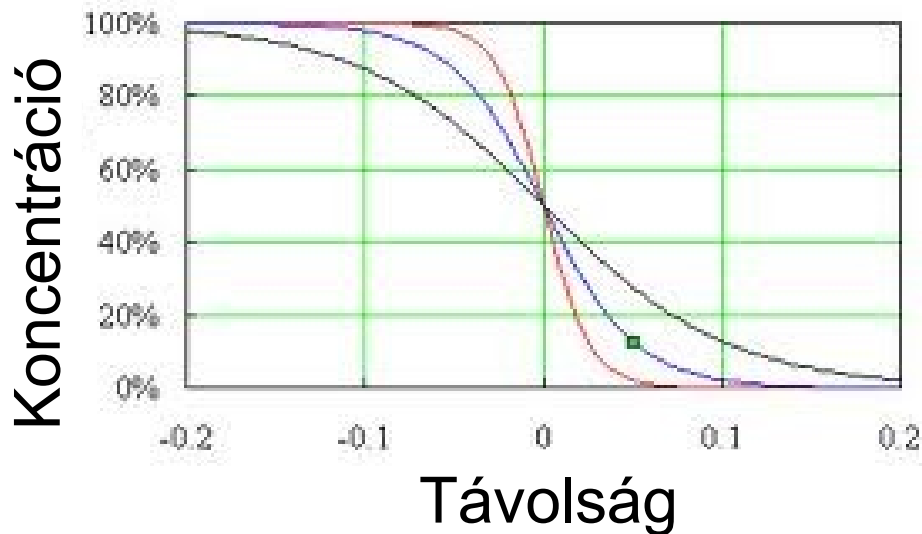


- ▶ A diffúzió (dis+funderere=szét+terjedés) homogén eloszláshoz vezet
- ▶ A diffúziót minden esetben koncentráció gradiens hajtja
- ▶ A diffúzió által a rendszer entrópiája növekszik
- ▶ Fick törvény: $j_n = -D \frac{\partial c}{\partial x} \rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$
 $\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial j_n}{\partial x}$
- ▶ Különbségek: termikus mozgás, Brown mozgás, diffúzió

Fick törvényei

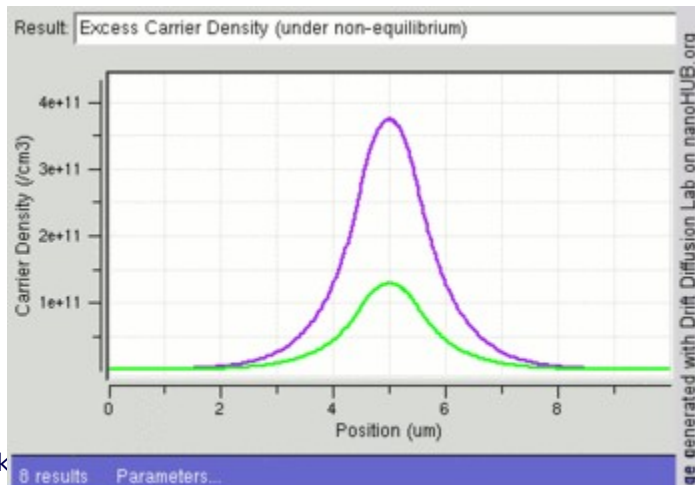
- ▶ Fick I. törvénye – a diffúziót a koncentráció gradiens hajtja

$$j_n = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$



- ▶ Fick II. törvénye – a rendszer az entrópia maximumra törekszik

$$\rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$



Diffúziós idő és hossz

- ▶ Adott difúziós hosszhoz tartozó diffúziós idő négyzetes függést mutat (a Fick egyenlet megoldásából)

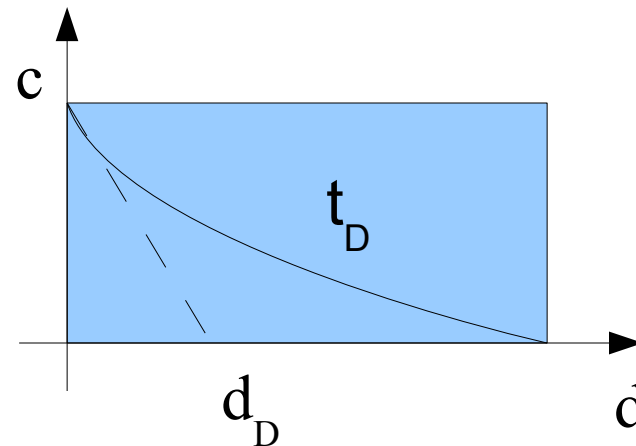
$$t_D = \frac{l_D^2}{D}$$

- ▶ **Példa:**

30 bp DNS molekulát diffundáltatunk desztillált vízbe. $D=5 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. Mennyi idő alatt jut át a DNS molekula a kémcső egyik falától a másikig ($d=1 \text{ cm}$), mennyi idő alatt jut át egy mikrofluidikai csatornán keresztül ($d=100 \text{ }\mu\text{m}$)?

$$\text{víz} \rightarrow t_D = \frac{(1 \cdot 10^{-2})^2}{5 \cdot 10^{-11}} = 2 \cdot 10^6 \text{ s} \quad (23 \text{ nap})$$

$$\text{mikrocsatorna} \rightarrow t_D = \frac{(100 \cdot 10^{-6})^2}{5 \cdot 10^{-11}} = 200 \text{ s}$$



Keverés makro és mikrovilágban

▶ Makro eszközök

- Nagy Reynolds szám
- Gyors keverés → turbulencia
- Rázás, kavarási

▶ Mikro eszközök

- Alacsony Reynolds szám
- Lamináris áramlás
- Nincs turbulencia → keverés kizárólag diffúzió útján a két réteg közös határfelületén!



Mikrofluidikai keverés – Y mixer

▶ d_D a geometria által

▶ Interakciós idő: $t_{inter} = \frac{l_{csatorna}}{v_{\text{átlag}}}$

▶ Szükséges keverési hossz:

$$l_{kev} > v_{\text{átlag}} \cdot t_{inter} = \frac{v_{\text{átlag}} \cdot l_D^2}{D}$$

▪ Példa:

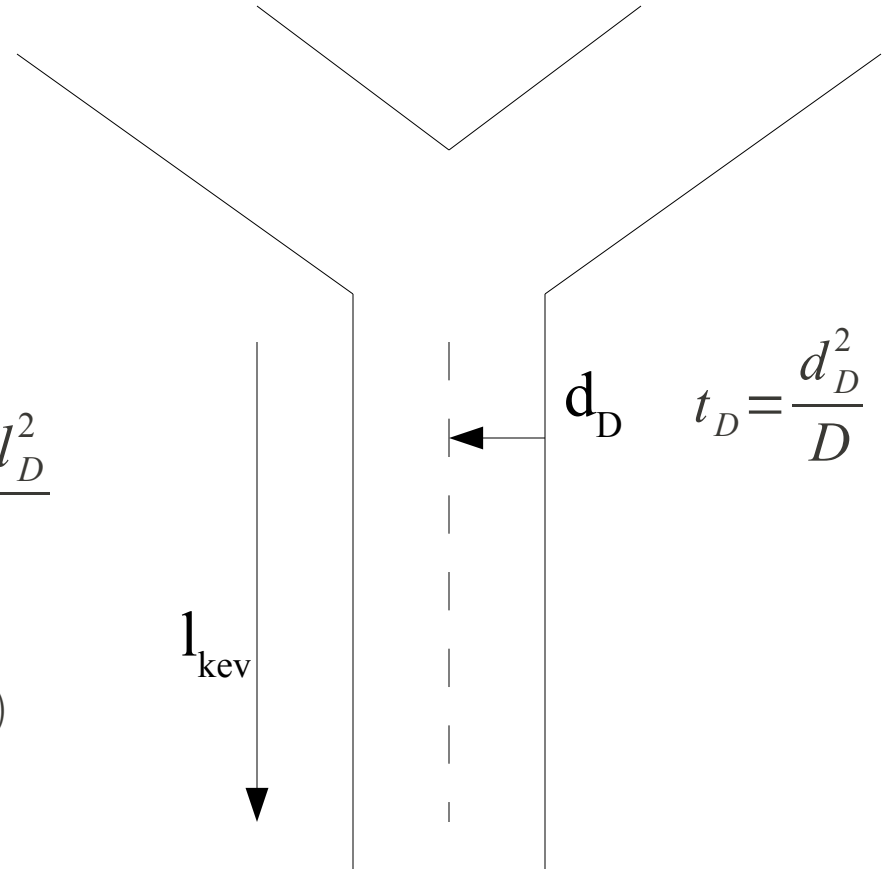
Csatorna $200 \times 200 \mu m$

$\mu_{\text{átlag}} = 2.5 \text{ cm/s}$ (áramlási ráta = $1 \mu l/s$)

$$D = 0.3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$$

$$l_{kev} > 83 \text{ cm} (!)$$

▶ Lehetséges megoldások?



Kapilláris erők

▶ Molekuláris szinten

- A felületi feszültséget két erő kiegyensúlyozatlansága okozza:

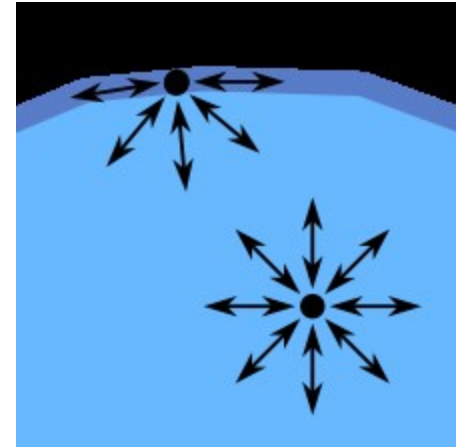
▶ Taszító erők, a molekulák kinetikai energiája

$$E_{kin} = 1/2 mv^2 = 3/2 kT$$

▶ Vonzó erők

- Diszperziós erők (molekulák, atomok között. pl. Van der Waals)
- Poláris erők
 - pl. hidrogén kötések

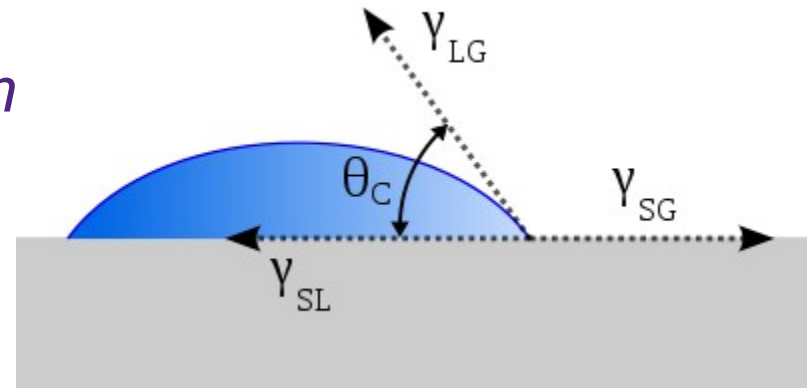
▶ A felületi feszültséget tehát a vonzó erők túlsúlya okozza a felületen



Kontaktszög

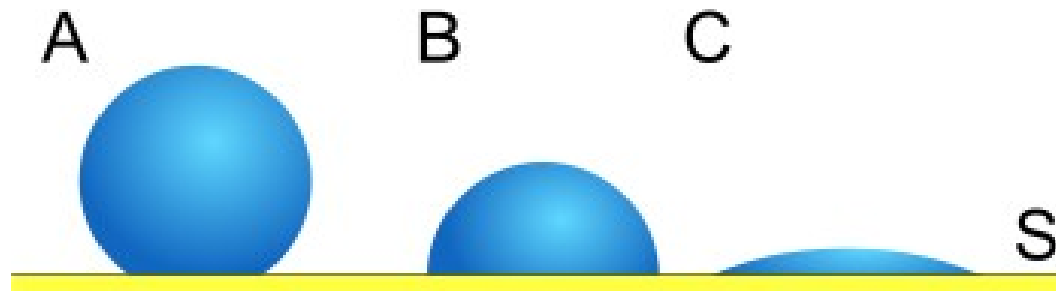
- ▶ Egy folyadék gáz és szilárd közeg határán a *kontaktszögben* fekszik fel
- ▶ Young törvény:

$$F_{SL} - F_{SG} + F_{LG} \cos \Theta = 0$$



▶ Nedvesítés

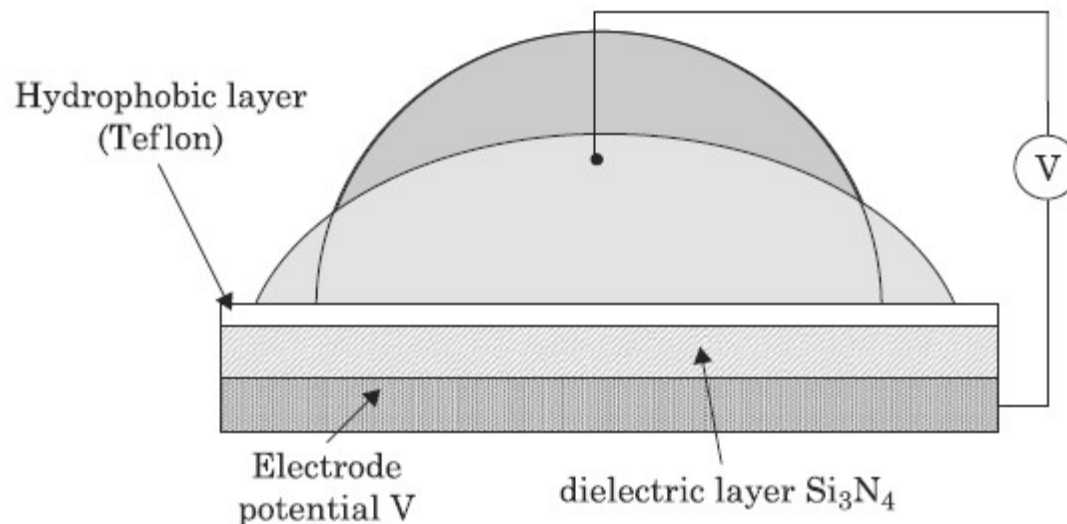
- A) nem-nedvesítés ($\cos\theta < 0$) B) résznedvesítés ($\cos\theta = 0$) C) nedvesítés ($\cos\theta > 0$)



Elektronedvesítés

► Lippmann-Young törvény

$$\cos \theta = \cos \theta_0 + \frac{C}{2\gamma_{LG}} V^2$$



<http://microfluidics.ee.duke.edu/videos/mpegs/electrowetting.mpg>

Mikrofluidikai platformok generációi

- ▶ Zéró generáció
 - Kizárólag diffúziós folyadékmozgatás
 - Egylépéses reakció
 - pl. terhességi teszt
- ▶ Első generáció
 - Mikrofluidikai csatorna, kapilláriserő
 - A csatornán belül egy reakció zajlik le
 - pl. diagnosing DVT
- ▶ Második generáció
 - Mikrofluidikai csatorna
 - kézi vagy külső aktuáció
 - Több, komplex reakció, útválasztás
 - ThinXXS Datkari project
- ▶ Harmadik generáció
 - True Lab-on-a-Chip
 - Teljes autonóm működés



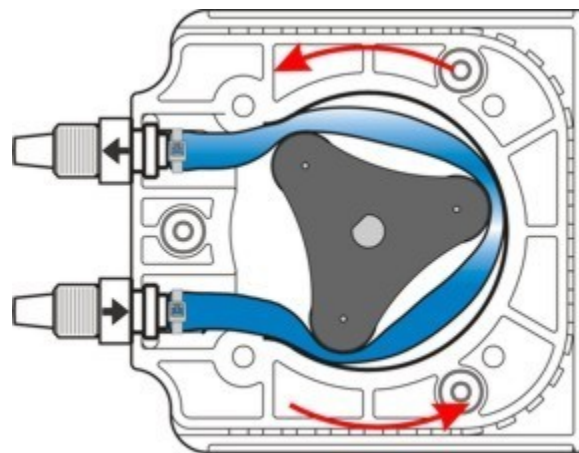
Szenzorok és beavatkozók

- ▶ a) Külső beavatkozók: pumpák
- ▶ b) EWOD
- ▶ d) Fizikai szenzorok: áramlásmérő szenzor
- ▶ e) Bioszenzorok alapjai



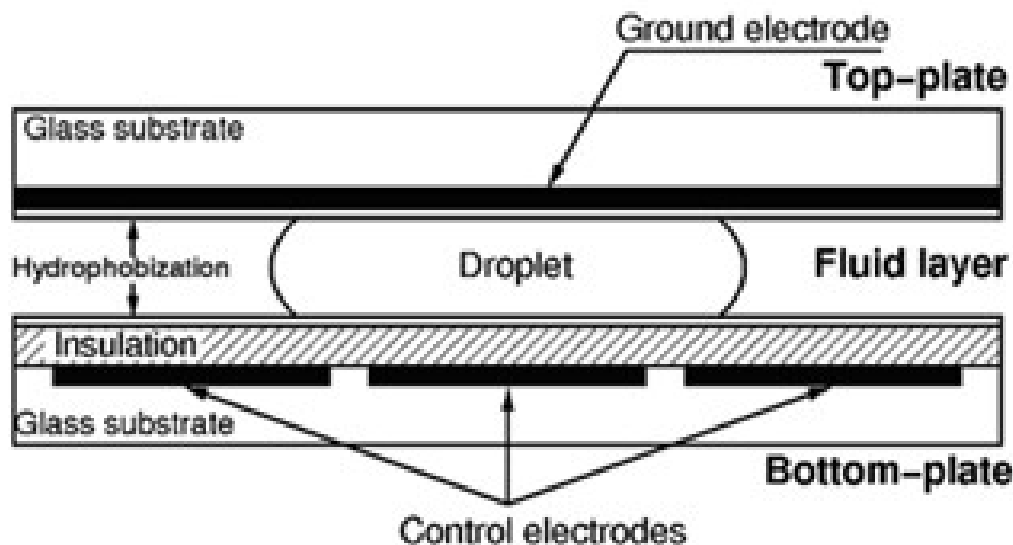
Folyadék aktuátorok

Folyadék aktuátor	Ideális folyadékáram generátor	Beállítható	Pontosság	Egyenletes	Áramlási ráta [ml/min]
Túlnyomásos edény	Nem	Nyomás	Pontatlan	Igen	10-80
Perisztaltikus pumpa	Igen	Fordulatszám	Jó	Nem	0.0002 - 380
Piezo-aktuátor	Igen	Frekvencia	Precíziós	Nem	max 5
Infúziós pumpa	Igen	Dugattyú sebesség	Precíziós	Igen	10^{-6} - 200



EWOD

- ▶ EWOD = electrowetting on dielectricum
- ▶ A Lippmann-Young törvény alapján → folyadék aktuáció kétfázisú mikrofluidikában elektrosztatikus térrel



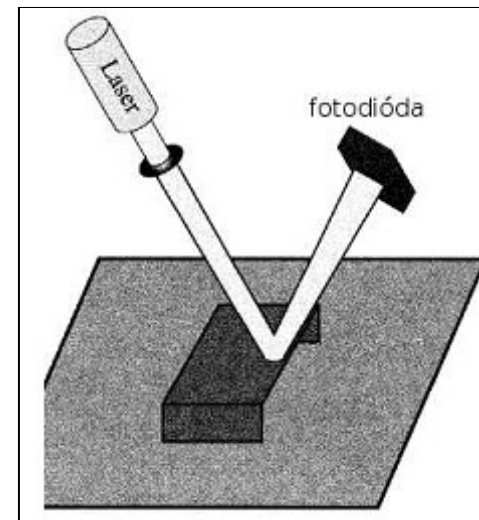
http://microfluidics.ee.duke.edu/videos/2d_flow.jpg

<http://www.liquid-logic.com/technology.html>

Áramlásmérő szenzor

► Az áramlásmérő szenzorok felosztása

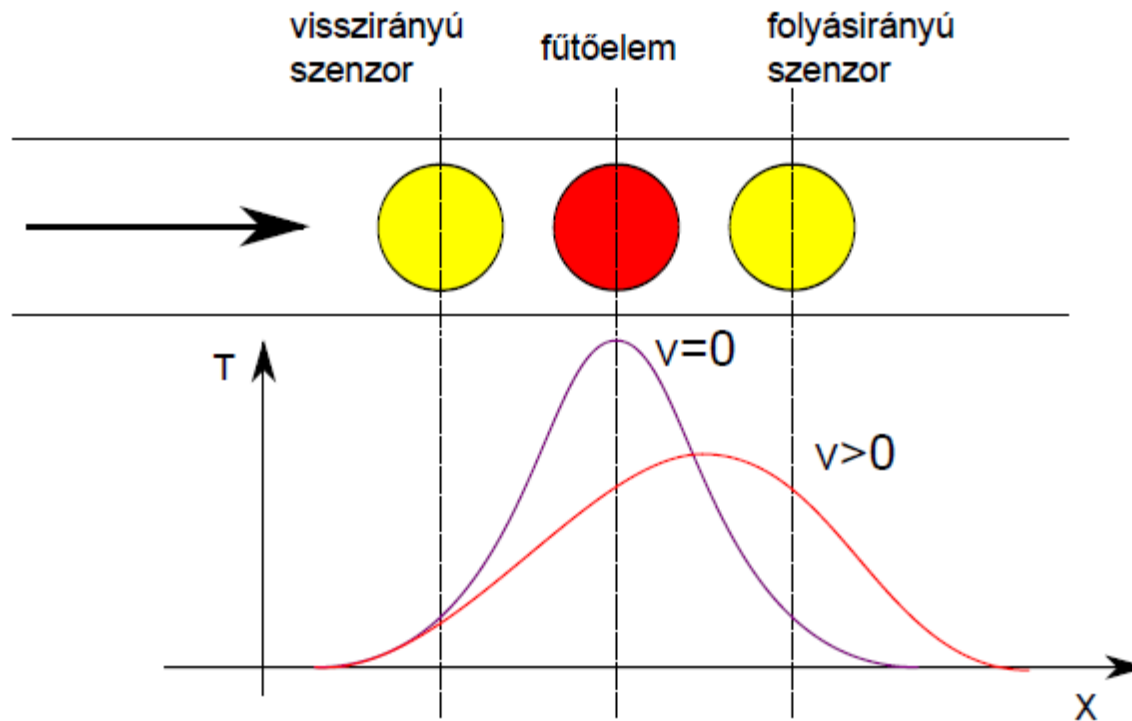
- Mechanikus elvű
- Doppler jelenségen alapuló
- Termikus elvű



	Felépítés	Kimenő jel konstans fűtőteljesítménynél	Kimenő jel konstans hőmérséklet esetén
Hőszálas típus	Fűtőelem	A fűtőelem hőmérséklete	A fűtőelem fűtőteljesítménye
Kalorimetrikus típus	Fűtőelem, hőmérő elemek	Hőmérséklet különbség	A fűtőelem fűtőteljesítménye
Fázisidő típus	Fűtőelem, hőmérő elemek	A fűtött térfogat megérkezési ideje	A fűtött térfogat megérkezési ideje

Termikus elvű áramlásmérő szenzor

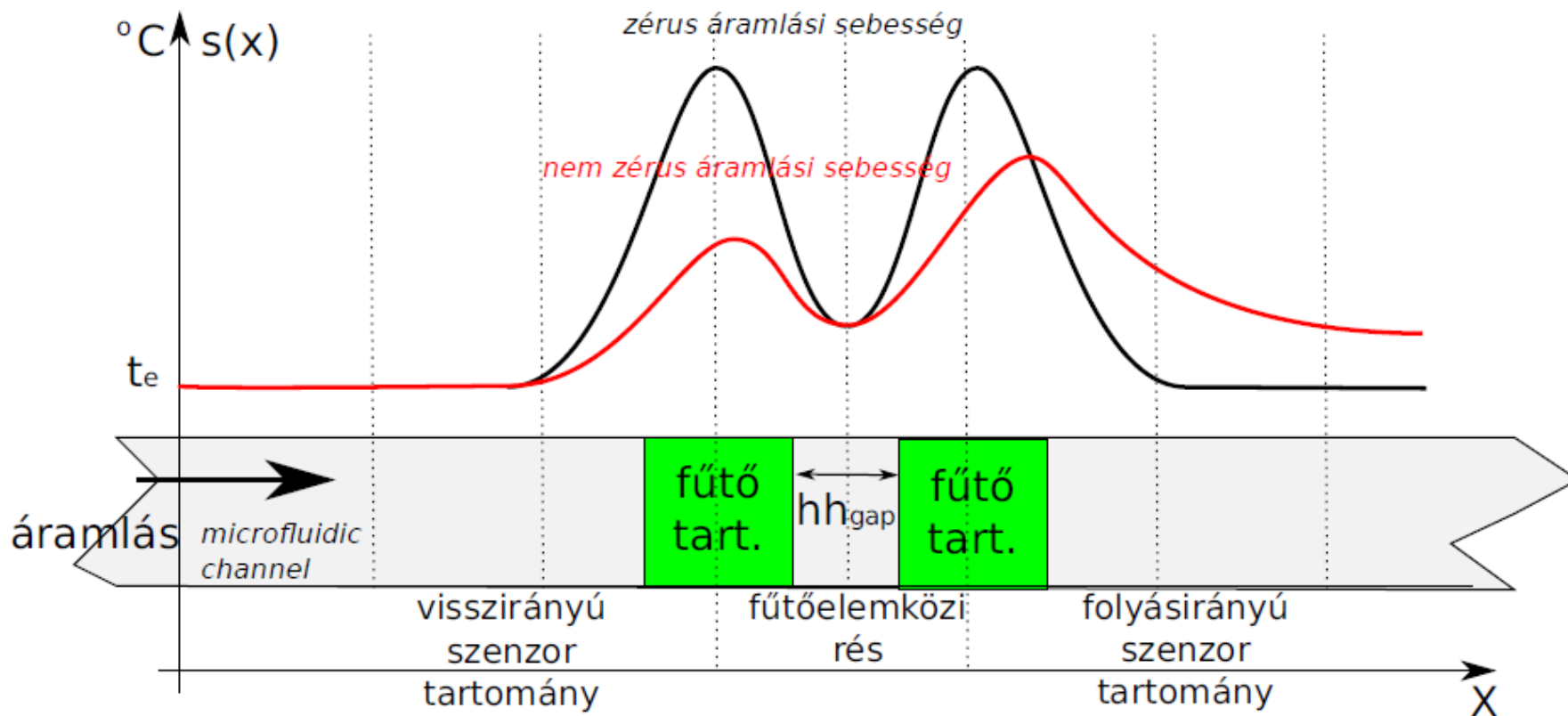
- ▶ Kalorimetrikus elvű, konstans teljesítményű
 - A sebességet a belső kényszerkonvekció korlátozza



Termikus elvű áramlásszenzor

► Konstans hőmérsékletű áramlásszenzor

- A sebességet a kívülről bevitt energia és a szabályozókör beállási ideje korlátozza



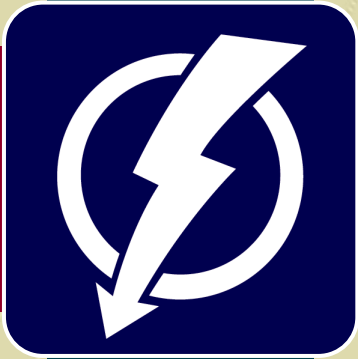
Bioszenzorok

▶ A bioszenzorok felépítése

- Érzékeny és specifikus biológiai elem (pl. DNS, RNS, enzim)
- Transzducer, ami a biológiai elem valamely tulajdonságának megváltozását elektromos jellé alakítja (fotoelektromos, elektrokémiai, fizikai)
- Kiolvasó és jelfeldolgozó elektronika

<http://www.sensedu.com/menu.html>





Budapest Műszaki és
Gazdaságtudományi
Egyetem

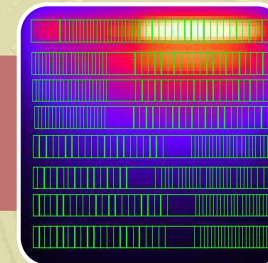
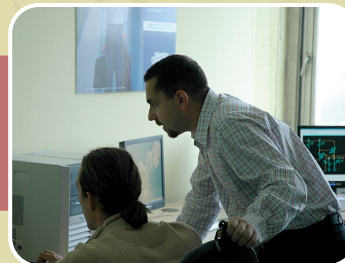
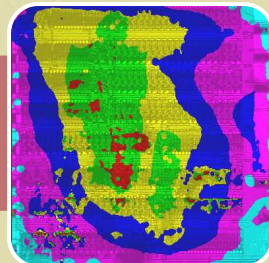
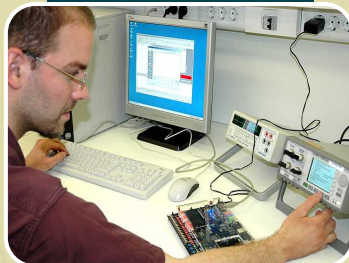


Mikro – és nanotechnika

Mikrofluidika

II. - Alkalmazások

Elektronikus Eszközök Tanszéke



www.eet.bme.hu

eet.bme.hu

Ender Ferenc | ender@eet.bme.hu

Technológiák - összefoglaló

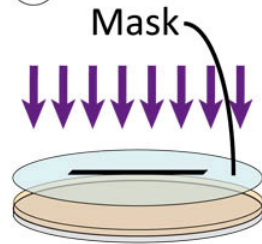
Fotoreziszt alapú technológiák – SU-8

①



Photoresist
on Si wafer

②



UV exposition

③



Photoresist
photopatterned

④



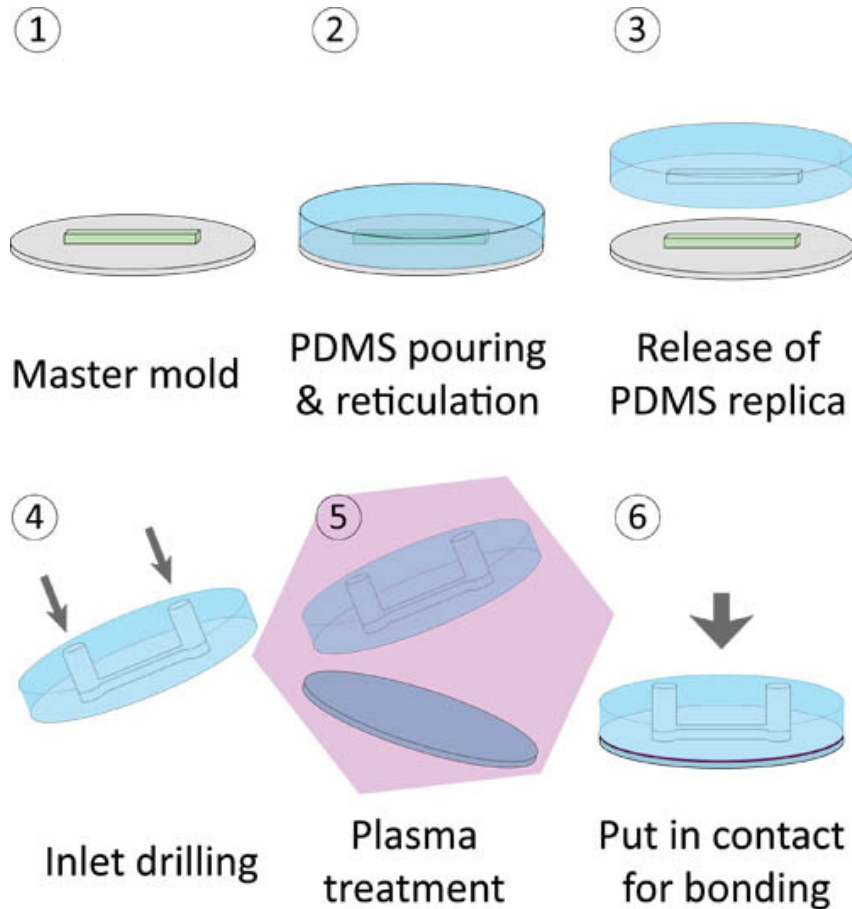
Master mold

1. Előkészítés (tisztítás, vékony oxid)
2. Spin-coating (több fázisban)
3. Soft-bake
4. Levilágítás (UV fényben)
5. Hard-bake
6. Megmunkálás (oldószerben)

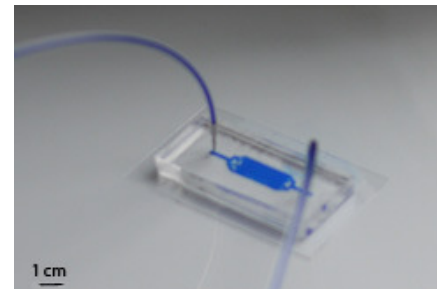


Technológiák - összefoglaló

PDMS – Polydimethylsyloxane technológia

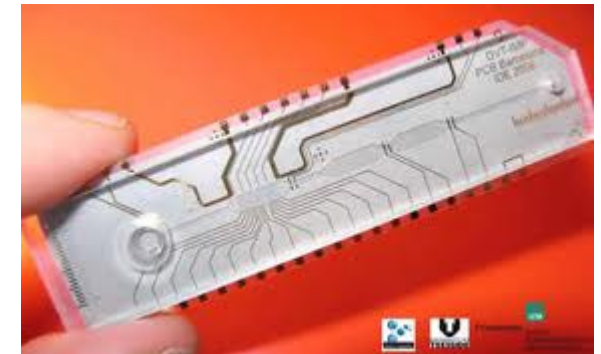


1. Előkészítés (tisztítás), PDMS+katalizátor összekeverés+ vákuumozás
2. Kiöntés + Hőkezelés (80 °C, 1 óra)
3. Leválasztás
4. Csatlakozók lyukasztása
5. Plazma-bondolás
6. Csatlakoztatás



Mikrofluidikai platformok generációi

- ▶ Zéró generáció
 - Kizárólag diffúziós folyadékmozgatás
 - Egylépéses reakció
 - pl. terhességi teszt
- ▶ Első generáció
 - Mikrofluidikai csatorna, kapilláriserő
 - A csatornán belül egy reakció zajlik le
 - pl. diagnosing DVT
- ▶ Második generáció
 - Mikrofluidikai csatorna
 - kézi vagy külső aktuáció
 - Több, komplex reakció, útválasztás
 - ThinXXS Datkari project
- ▶ Harmadik generáció
 - True Lab-on-a-Chip
 - Teljes autonóm működés

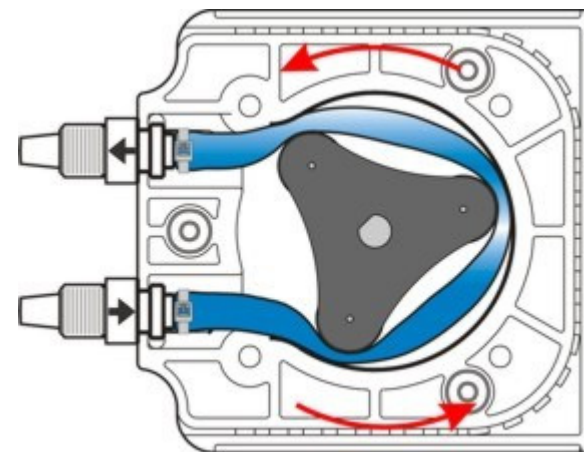


Mikrofluidikai mérőrendszer



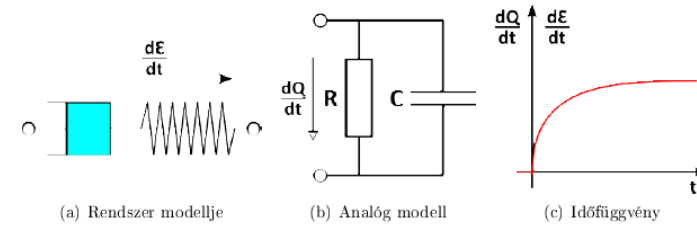
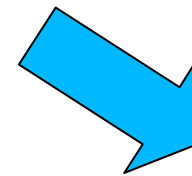
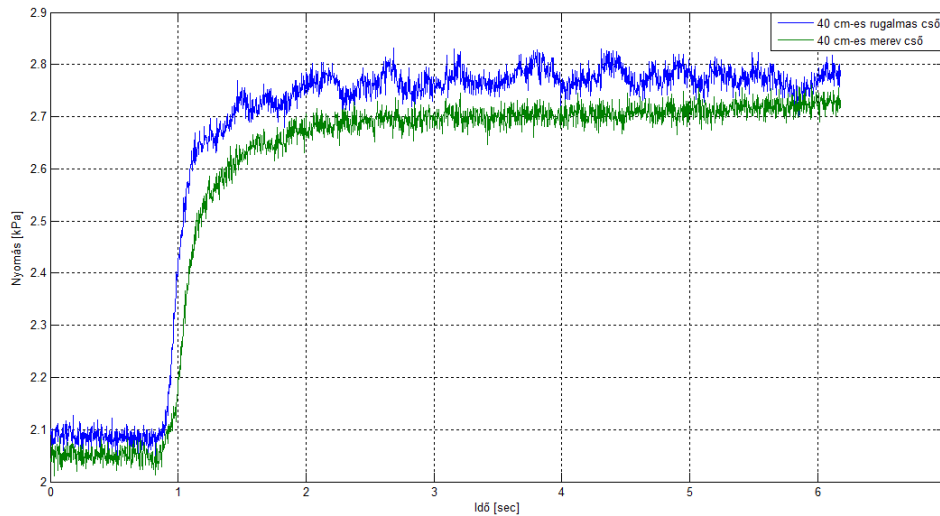
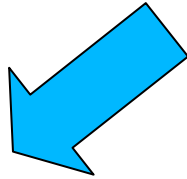
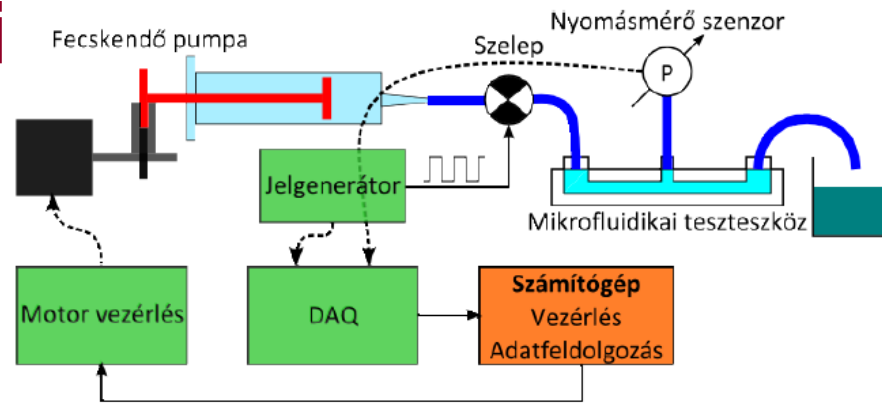
Folyadék aktuátorok

Folyadék aktuátor	Ideális folyadékáram generátor	Beállítható	Pontosság	Egyenletes	Áramlási ráta [ml/min]
Túlnyomásos edény	Nem	Nyomás	Pontatlan	Igen	10-80
Perisztaltikus pumpa	Igen	Fordulatszám	Jó	Nem	0.0002 - 380
Piezo-aktuátor	Igen	Frekvencia	Precíziós	Nem	max 5
Infúziós pumpa	Igen	Dugattyú sebesség	Precíziós	Igen	10^{-6} - 200



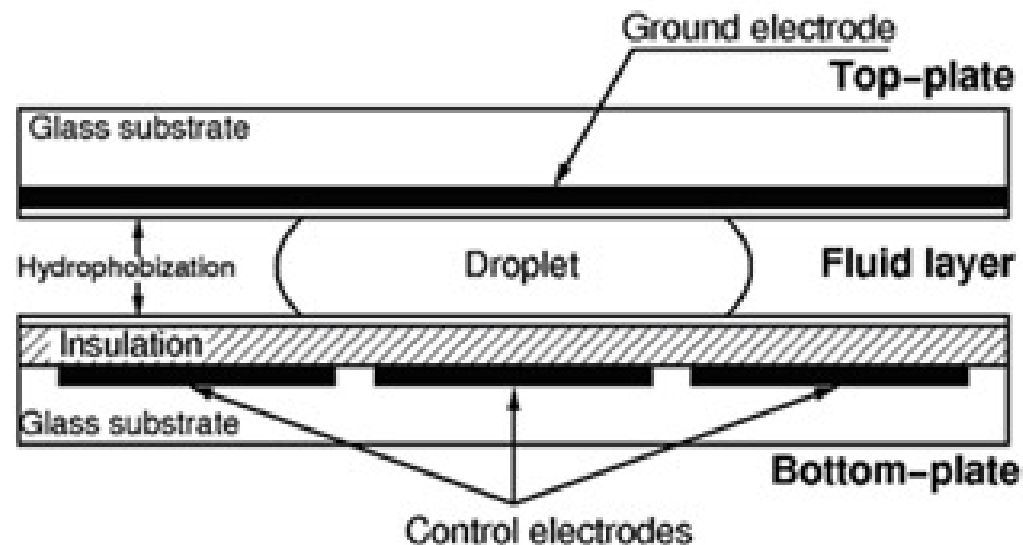
Az aktuátorok hatása a

mi



EWOD

- ▶ EWOD = electrowetting on dielectricum
- ▶ A Lippmann-Young törvény alapján → folyadék aktuáció kétfázisú mikrofluidikában elektrosztatikus térrel



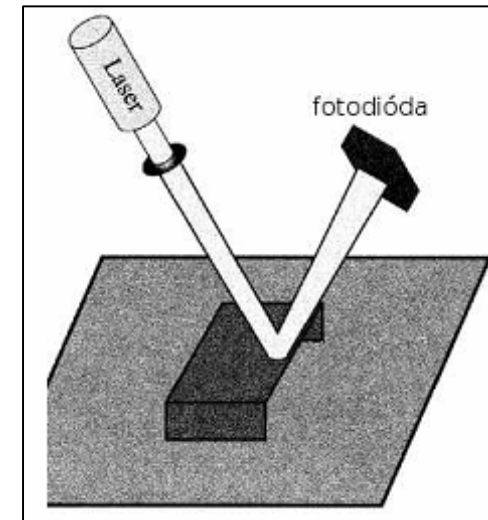
<http://microfluidics.ee.duke.edu/>

<http://www.liquid-logic.com/>



Áramlásmérő szenzor

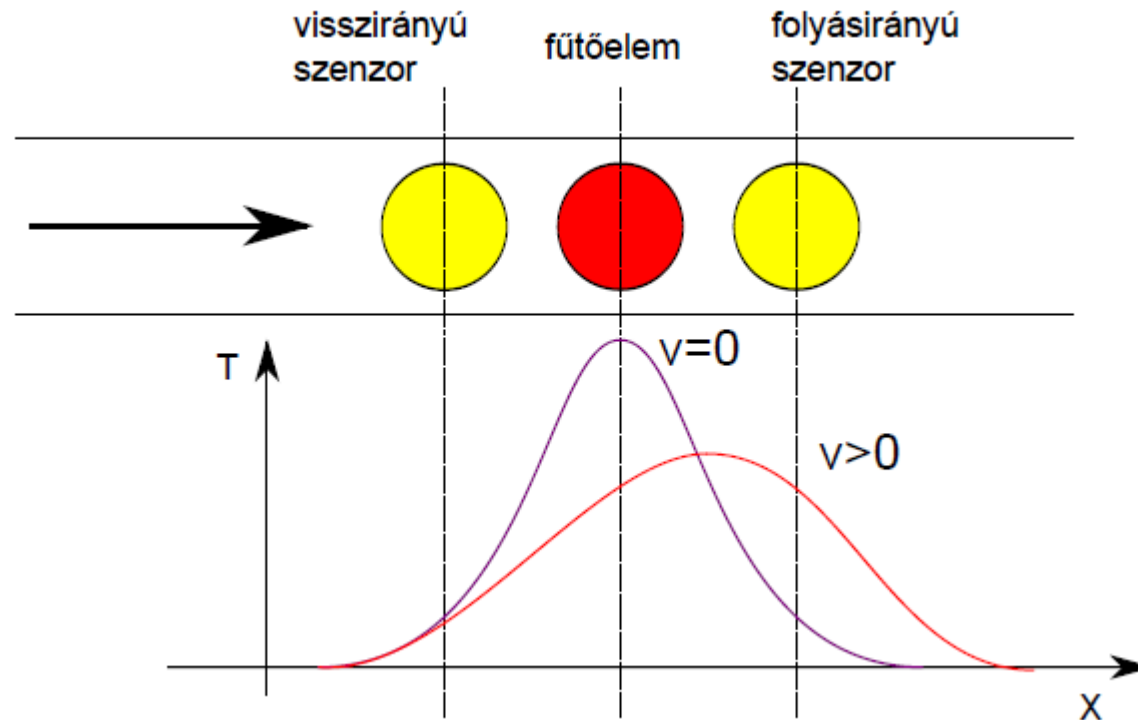
- ▶ Az áramlásmérő szenzorok felosztása
 - Mechanikus elvű
 - Doppler jelenségen alapuló
 - Termikus elvű



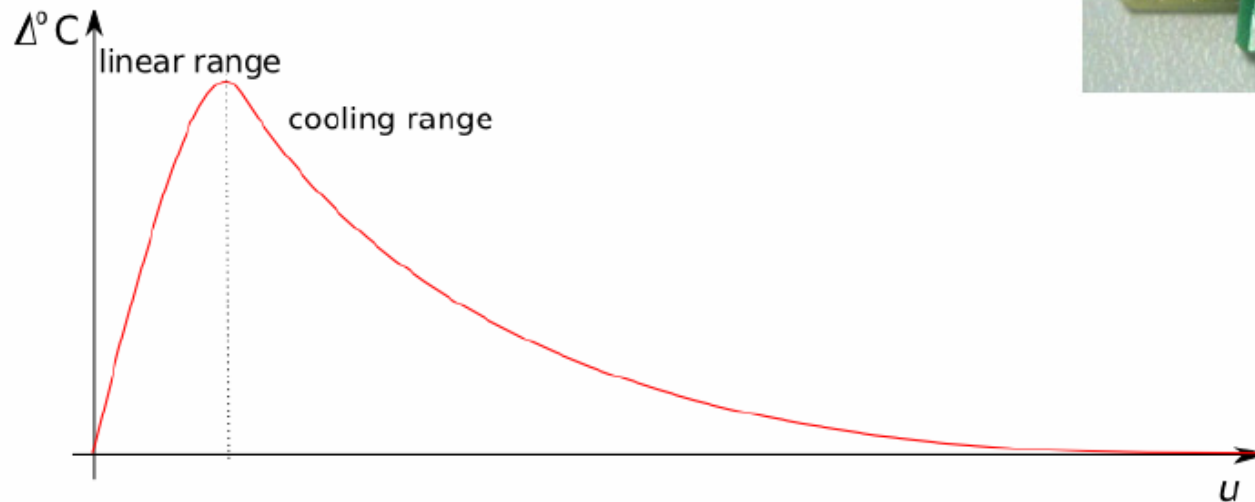
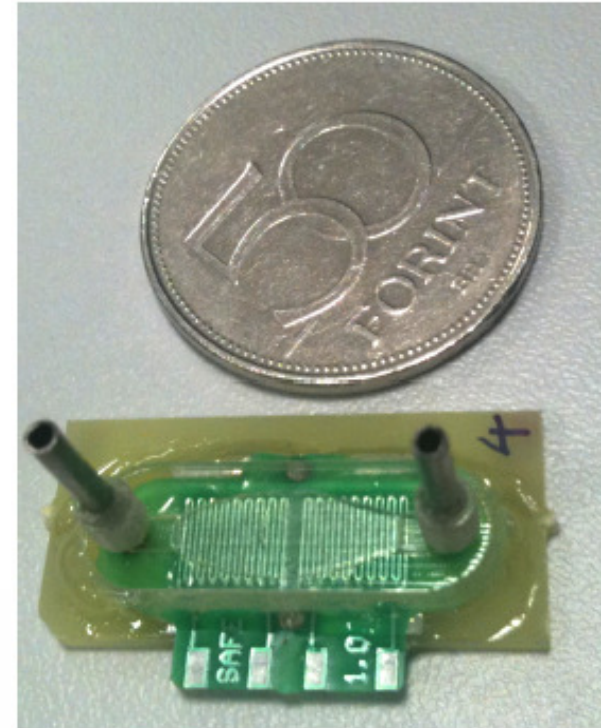
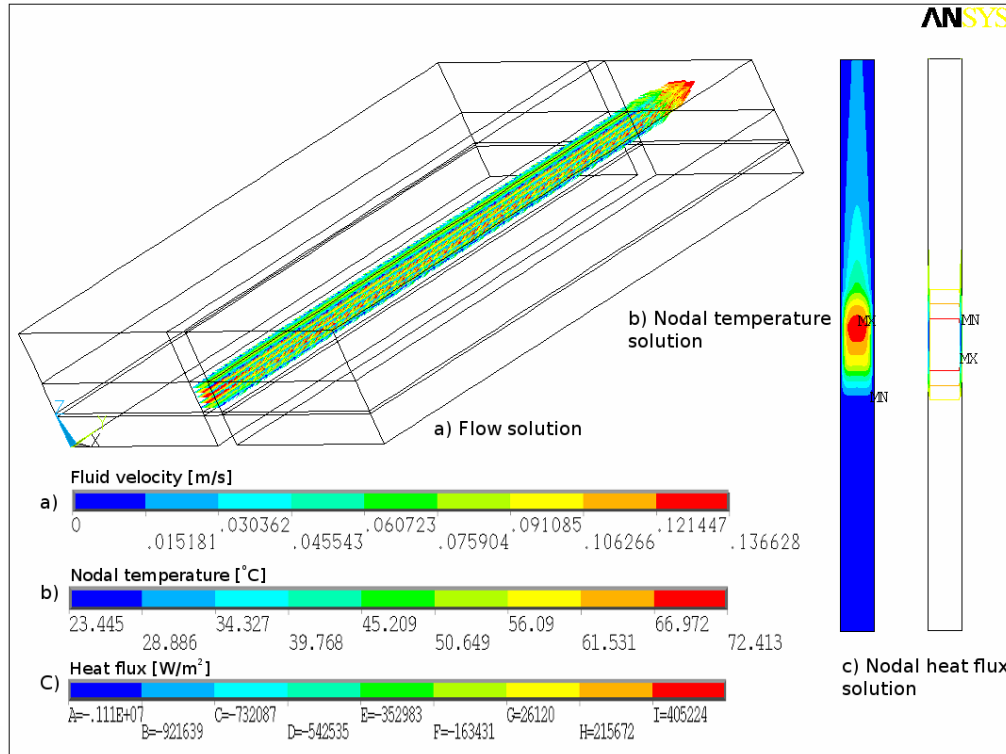
	Felépítés	Kimenő jel konstans fűtőteljesítménynél	Kimenő jel konstans hőmérséklet esetén
Hőszálas típus	Fűtőelem	A fűtőelem hőmérséklete	A fűtőelem fűtőteljesítménye
Kalorimetrikus típus	Fűtőelem, hőmérő elemek	Hőmérséklet különbség	A fűtőelem fűtőteljesítménye
Fázisidő típus	Fűtőelem, hőmérő elemek	A fűtött térfogat megérkezési ideje	A fűtött térfogat megérkezési ideje

Termikus elvű áramlásmérő szenzor

- ▶ Kalorimetrikus elvű, konstans teljesítményű
 - A sebességet a belső kényszerkonvekció korlátozza



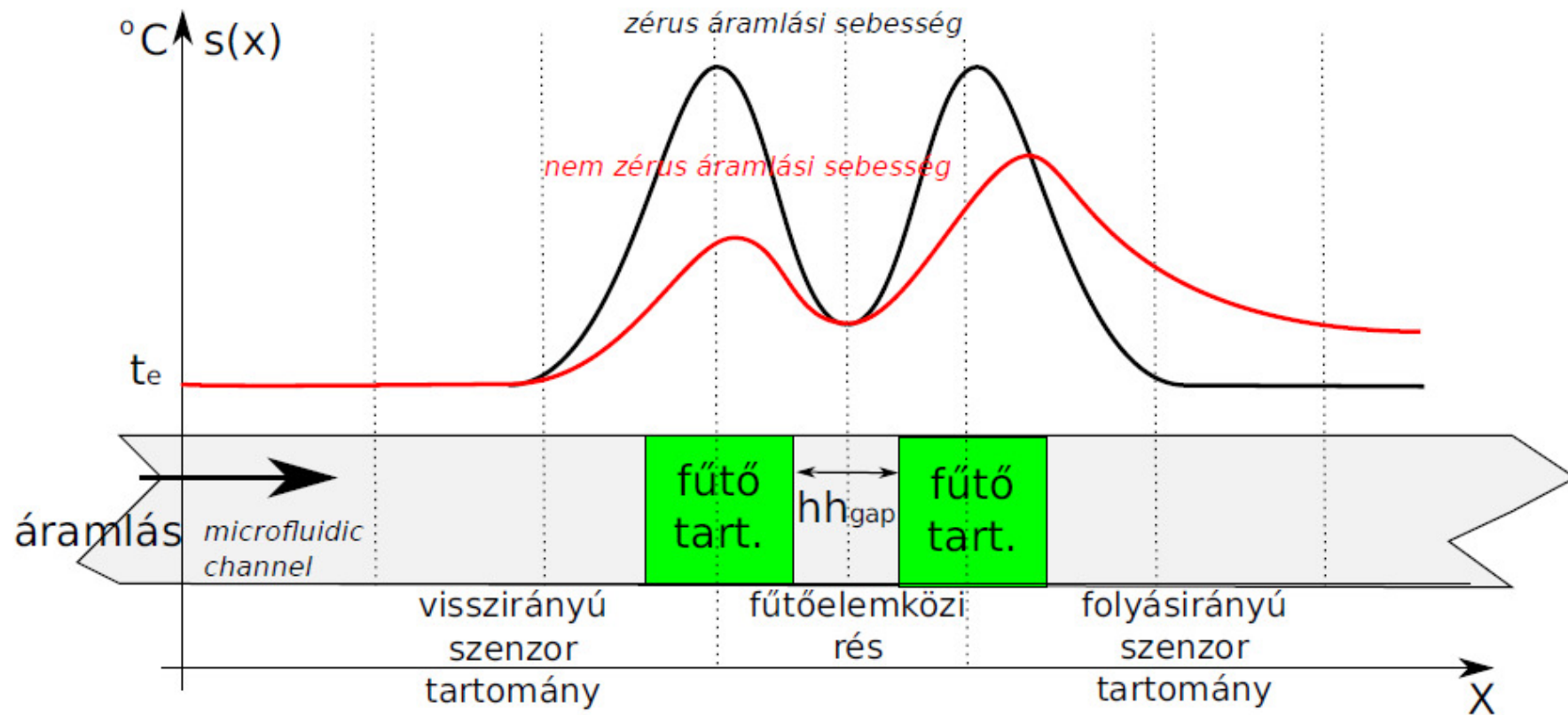
Termikus elvű áramlásérzékelő



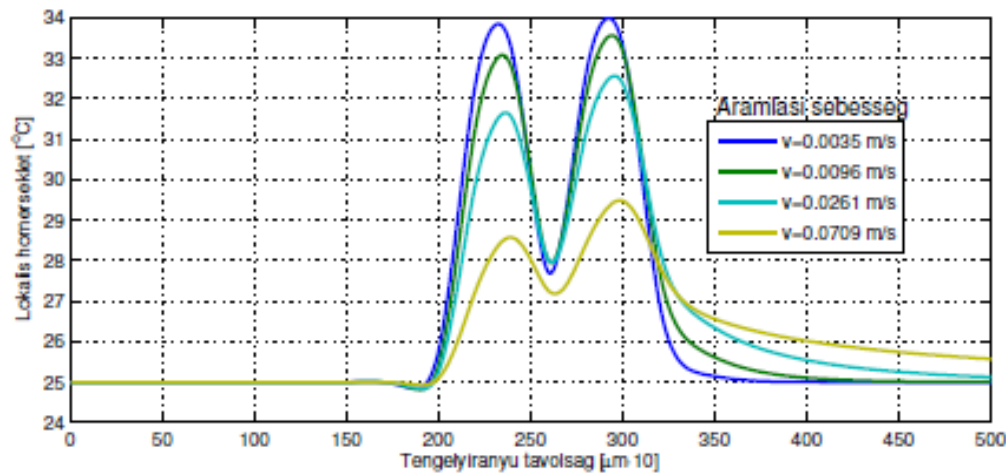
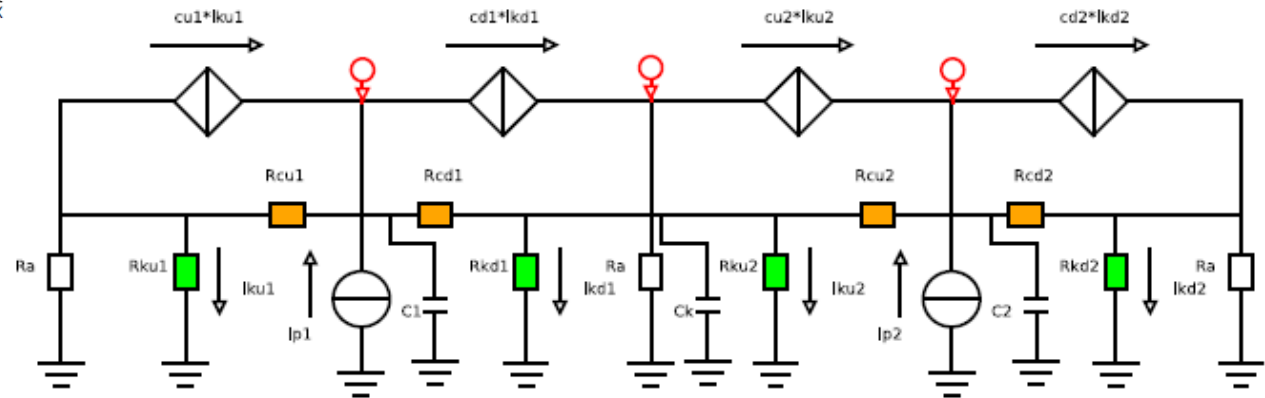
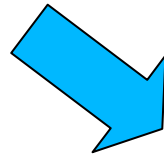
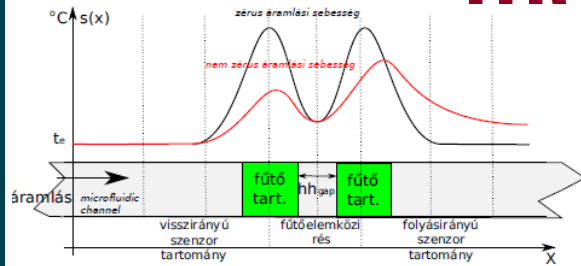
Termikus elvű áramlásszenzor

► Konstans hőmérsékletű áramlásszenzor

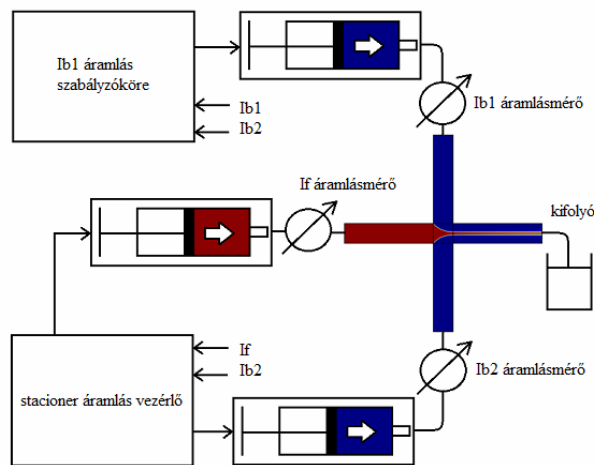
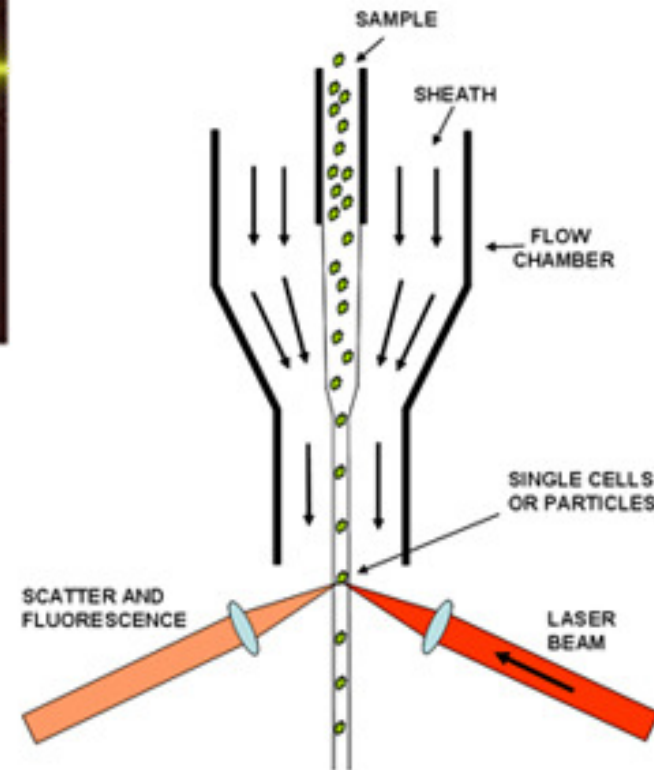
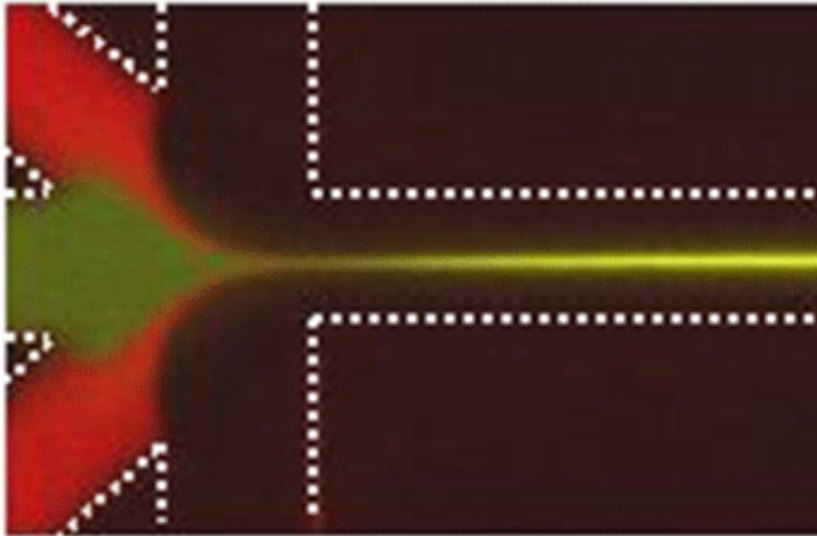
- A sebességet a kívülről bevitt energia és a szabályozókör beállási ideje korlátozza



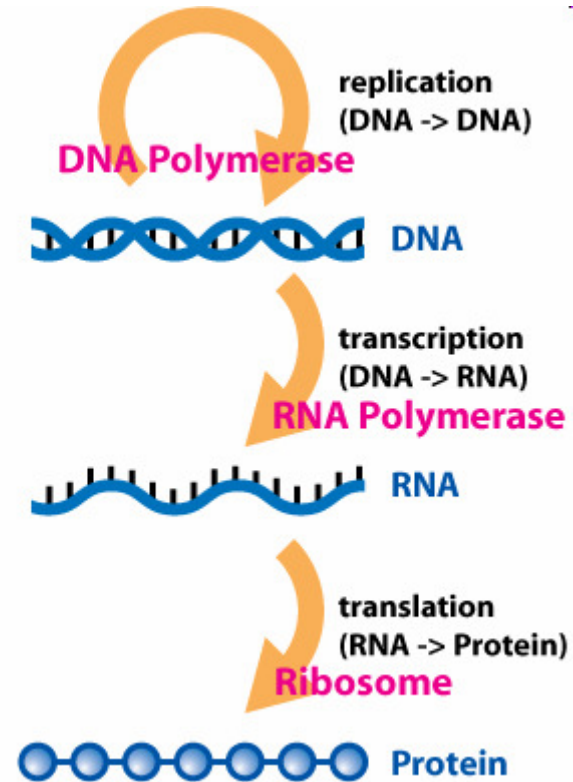
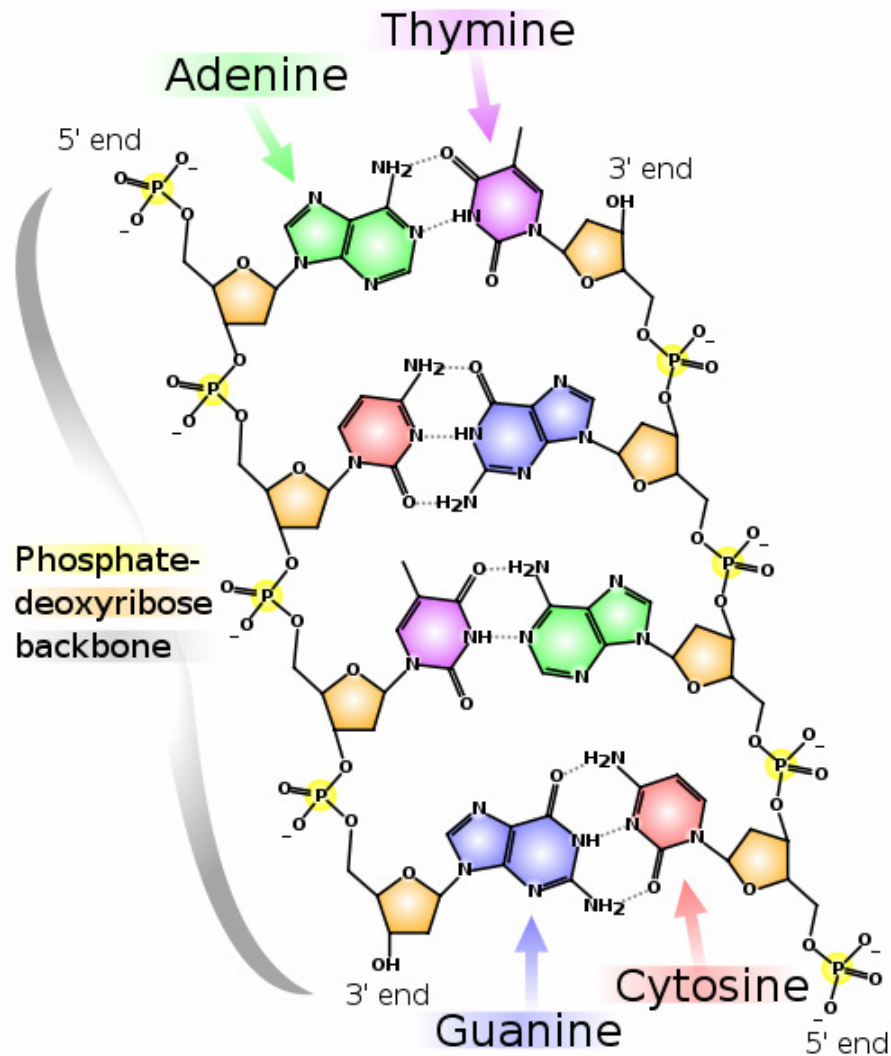
Termikus hatások modellezése



Hidrodinamikai fókusztálás – Sejt cytometria

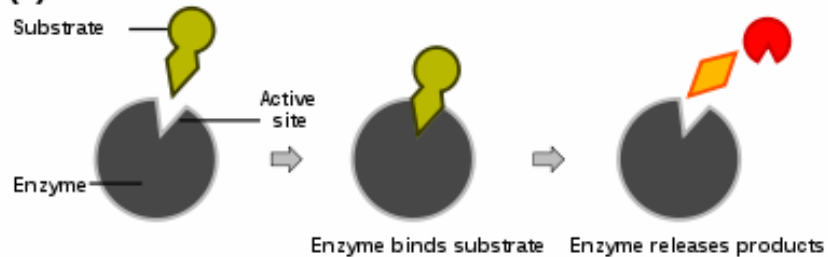


Bioszenzorok – DNS és a centrális dogma

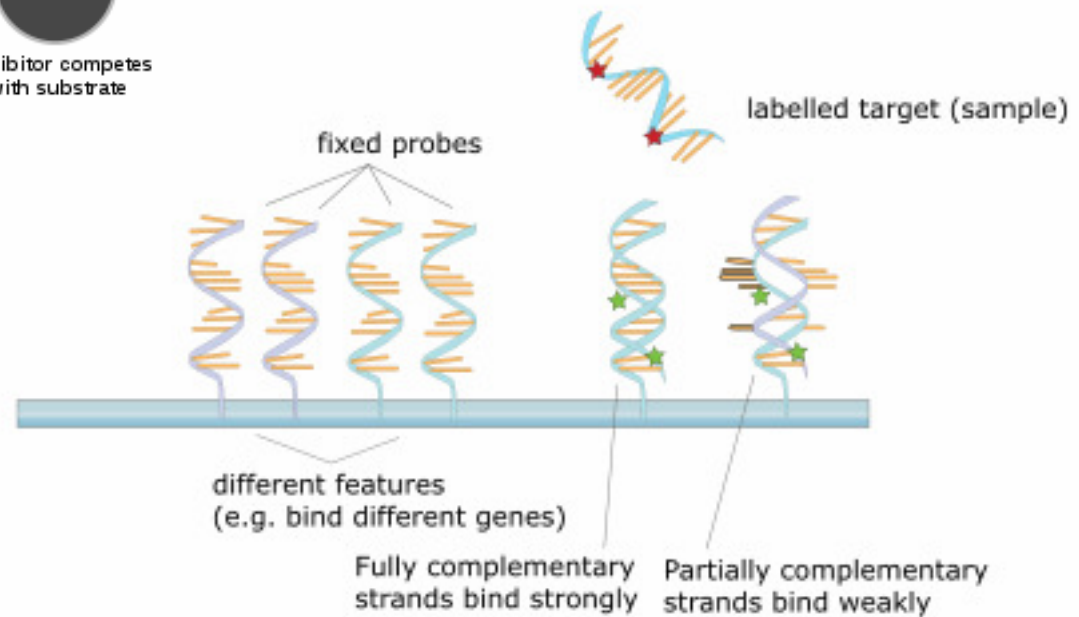
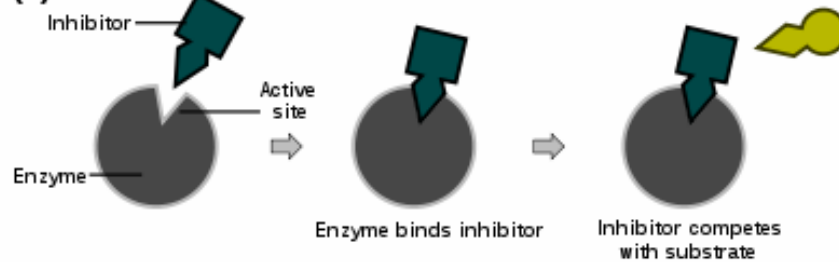


Biszenzorok – Kulcs-zár elmélet

(a) Reaction



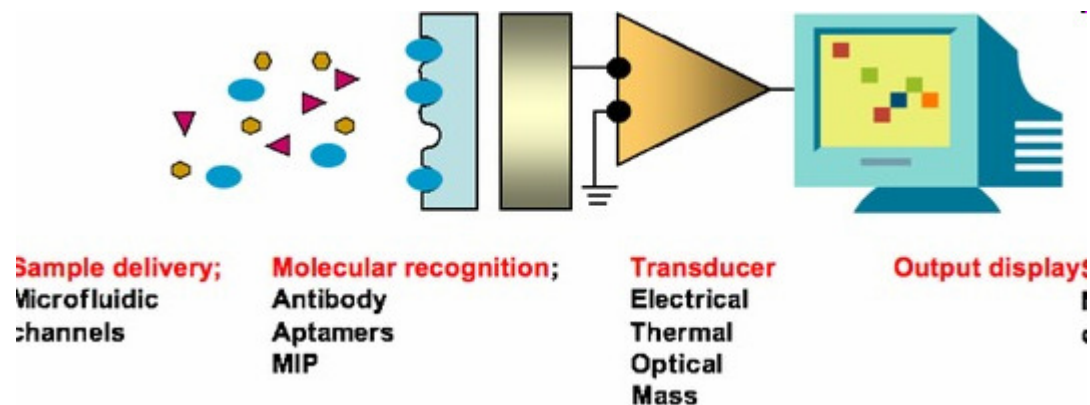
(b) Inhibition



Bioszenzorok

► A bioszenzorok felépítése

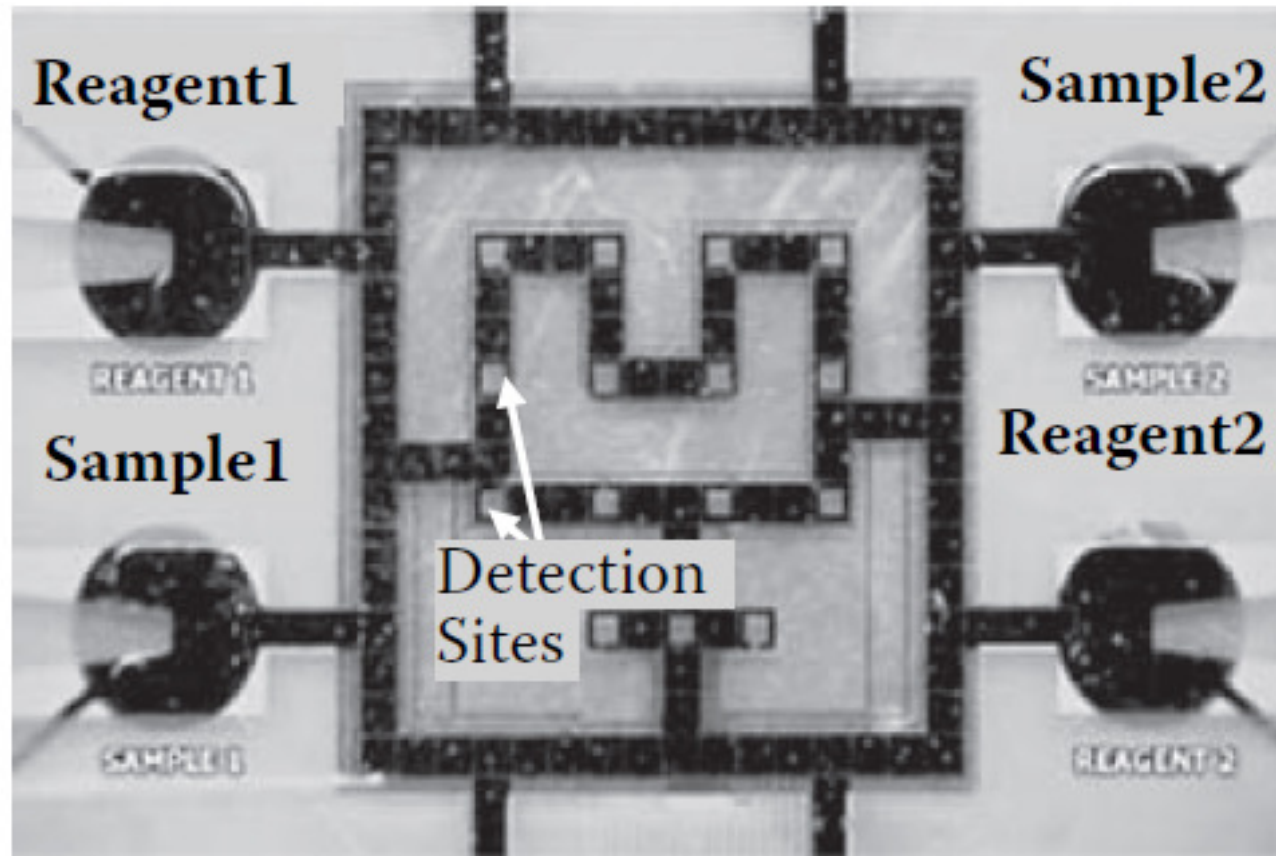
- Érzékeny és specifikus biológiai elem (pl. DNS, RNS, enzim)
- Transzducer, ami a biológiai elem valamely tulajdonságának megváltozását elektromos jellé alakítja (fotoelektromos, elektrokémiai, fizikai)
- Kiolvasó és jelfeldolgozó elektronika



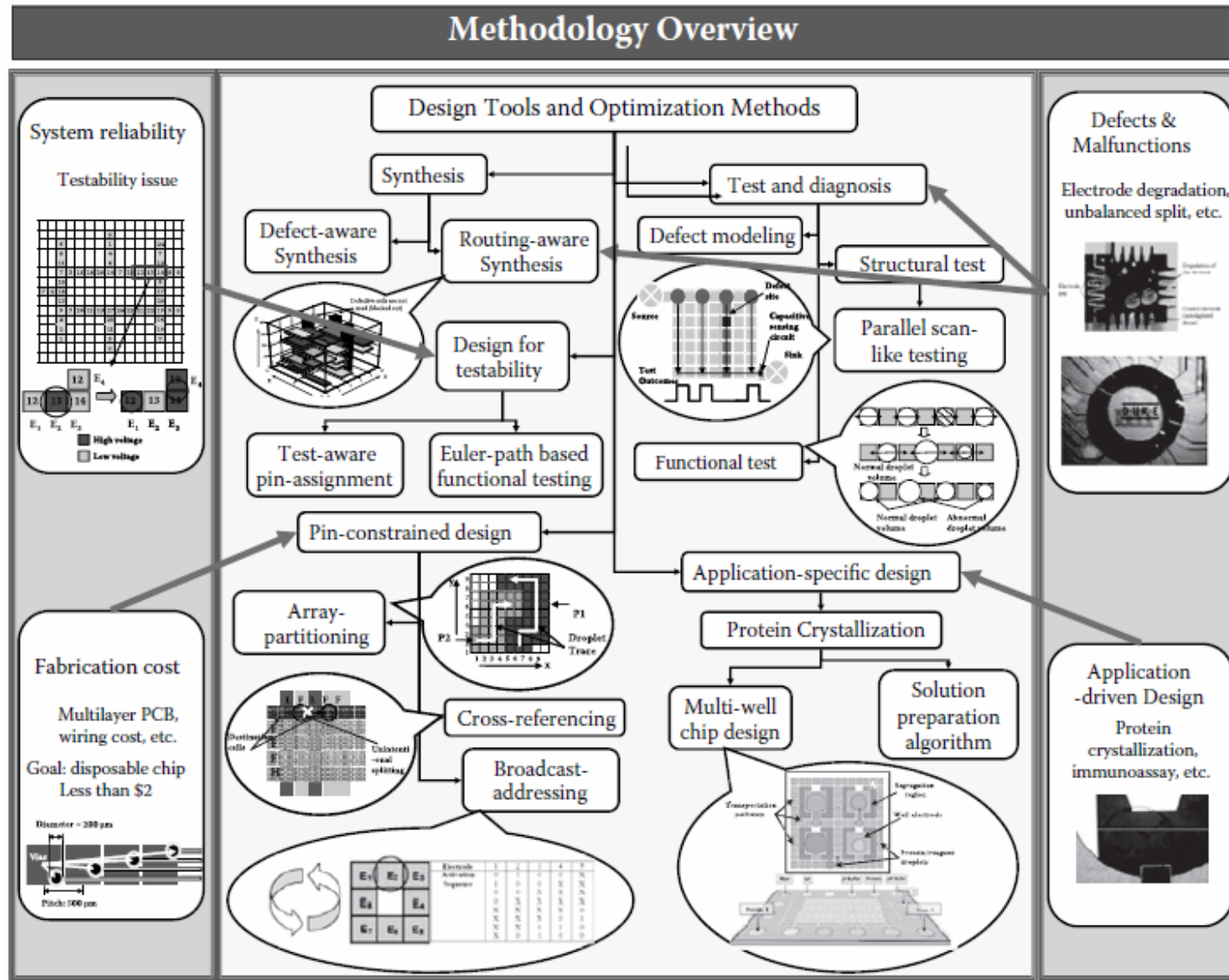
<http://www.sensedu.com/menu.html>



EWOD nanobiochip



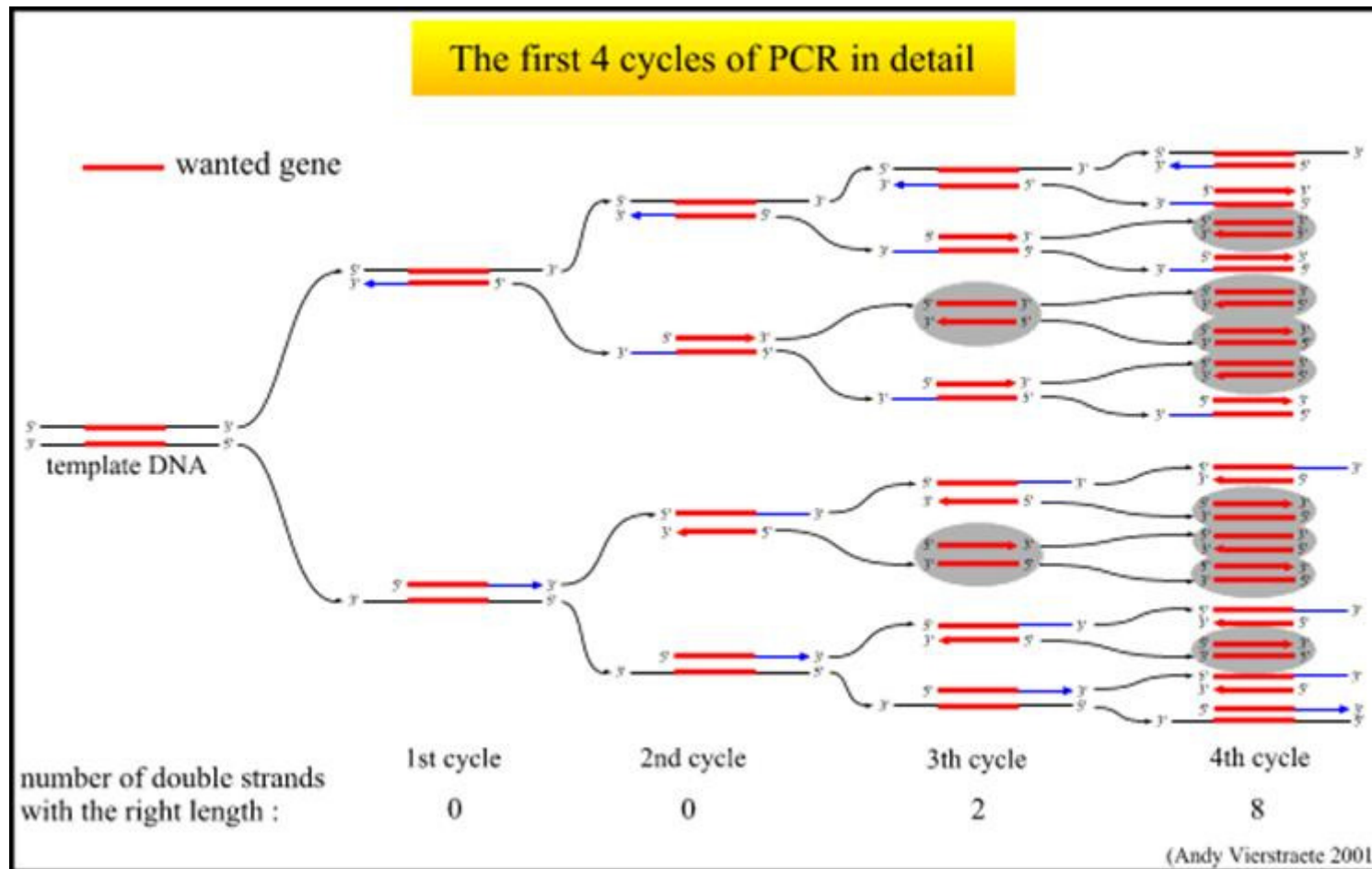
Nanobiochip tervezési metodika



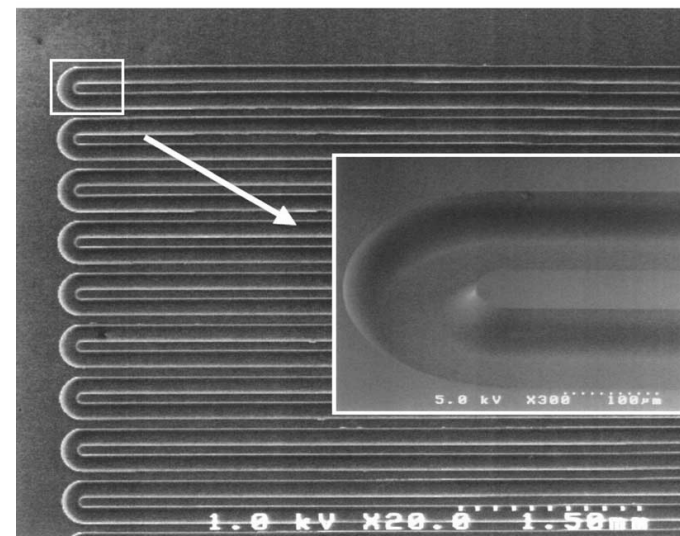
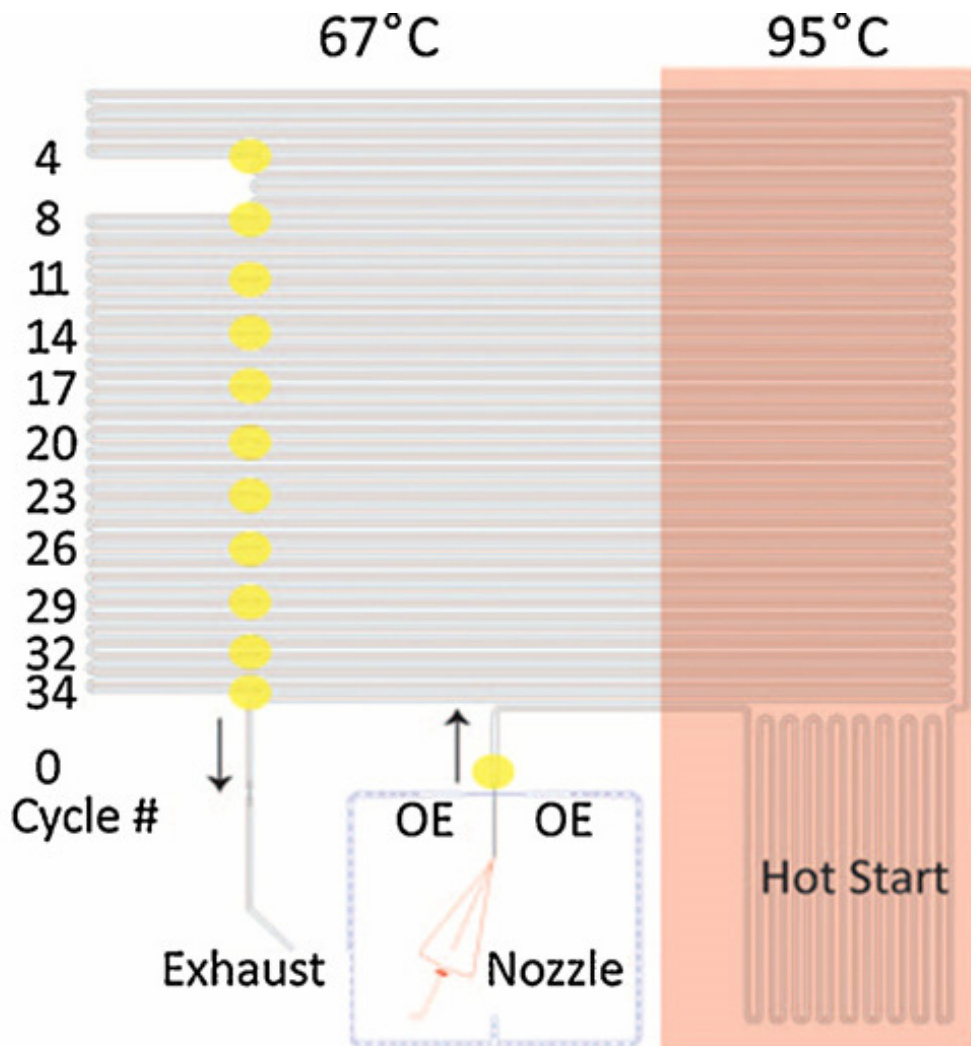
Bio alkalmazások – PCR mikrofluidika

- PCR – polimeráz láncreakció

http://www.youtube.com/watch?v=_YgXcJ4n-kQ



Bio alkalmazások – PCR mikrofluidika



Mikrofluidikai hűtés

Intel Itanium[®]
Processor

