



Budapesti Műszaki és Gazdasagtudományi  
Egyetem, Elektronikai Technológia Tanszék



MTA Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Kutatóintézet  
Mikrotechnológia Osztály

# Szilícium alapú mikrofluidikai eszközök és rendszerek kidolgozása és vizsgálata

PhD téziszfüzet

Fekete Zoltán

Témavezető: Dr. Fürjes Péter

BUDAPEST, 2012

# A kutatás előzménye

## 1. Mélyagyi elektródák kutatása

A társadalom öregedésével egyre nő a száma azoknak a klinikai eseteknek, melyek a páciensek agyi eredetű betegségével kapcsolatosak, így pl. a paralízises, epilepsziás és Parkinson kóros betegek kezelése is egyre jelentősebb megoldandó probléma az orvostudomány számára. Ezen esetek orvosi ellátása, rehabilitációja rendkívül megterhelő mind a páciensek, mind családtagjaik számára. Ezt a helyzetet szándékozik javítani a modern neurofiziológia. A neurofiziológiában az agyi idegsejtek által keltett bioelektromos jelek detektálása és feldolgozása igen fontos, hiszen ezáltal jutunk információhoz az idegrendszer dinamikájáról, illetve a motoros és az agyi aktivitás kapcsolatáról. Az utóbbi évtizedekben e kutatások hatására számos strukturális anyagból – köztük szilíciumból is- fejlesztettek olyan agyszövetbe implantálható elektródákat, mellyel nem humán kísérletekben agysejtek aktivitását regisztrálták, segítve ezzel a neurológiai folyamatok *in situ* követését.

Farmakológiai beavatkozással – szisztematikus injektálással – gyulladáscsökkentő ágenseket juttattak be a tütest környezetébe, és azt tapasztalták, hogy a sejtek és idegszövetek elektromos válasza megváltozik a tütest körül. A gyógyszeradagolás akut esetben könnyen kivitelezhető, azonban krónikus implantáció során már célszerű az ágens lokális bejuttatása az idegszövetbe. Utóbbi igen nagy előnye a kisebb szükséges mintamennyiség, a sejtek közvetlen ingerelhetősége, ill. a perifériás metabolizmus lehetőségének kizárása, továbbá az idegszövet reaktív válaszáinak csökkentése, mely által növelhető az eszköz hosszú távú stabilitása.

## 2. Kardiovaszkuláris megbetegedések diagnosztizálása

A szív- és érrendszeri betegségek napjaink egyik vezető halálokának számítanak, amelyek világszerte közel minden harmadik halálesetért felelősek. A gyors diagnosztizálás elengedhetetlen ahhoz, hogy a különböző betegségek súlyosbodása megelőzhető legyen. Ennek megfelelően az analitikai rendszerek méretcsökkentése, illetve költséghatékony előállítására irányuló erők, egyre inkább előtérbe tolják a mikroanalitikai rendszerek fejlesztését és kutatását. Ezen rendszerek (Lab-on-a-chip,  $\mu$ TAS – mikro-Total-Analysis-System) mikroméretekben képesek megvalósítani olyan – akár bonyolultabb – analitikai feladatokat is, amelyek korábban nagy eszközigény mellett voltak csak kivitelezhetőek. Az analitikai elvek sikeres alkalmazása mellett mikroméretekben komoly problémát okoz a mintakezelés is, különösen biológiai minták esetén. A mintakezelés (mintavétel, hígítás, keverés, a mintának a chip aktív területére történő juttatása) komoly kihívást jelent, tekintettel a mikroméretekben makroszkópikustól eltérő áramlástani folyamatokra. Ennek megfelelően a mikro-, illetve nanofluidikai rendszerek kutatása, tervezése és kialakítása a mikroanalitikai eszközök fejlesztésének kulcskérdése.

A klinikai tesztek jelentős részének célja nem a vérben található sejtek mennyiségi vagy minőségi jellemzése, hanem valamilyen, a vérplazmában található fehérje, ion, krisztalloid vagy oldott gáz jelenlétének kimutatása illetve mennyiségének mérése. Mivel az alakos elemek jelenléte nem kívánatos a mérés során, ezért a tesztek első lépése ezek eltávolítása a plazmából. Ha a teljes mérési folyamatot szeretnénk átültetni mikrofluidikai környezetbe, fontos feladat a sejtszeparáció integrálása is. A fehérjék mennyiségi meghatározási technikája a legtöbb esetben megköveteli a sejtmentes plazma biztosítását. A fehérjék jelenlétét igen jó

érzékenységgel detektálhatjuk, ha az ún. nanopórus membránokon keresztül kialakuló transzport modulációs mechanizmust használjuk fel érzékelési elvként.

A detektálás azon az elven alapul, hogy a pórusok szelektív kölcsönhatása a meghatározandó komponenssel megváltoztatja a pórus átteresztőképességét a mért marker ionok vagy molekulák számára, ez a fluxusváltozás szolgáltatja az analitikai jelet. Ennek feltétele, hogy a membránokban kialakított nanopórus átmérője elég kicsi ahhoz, hogy a pórus felszín (receptorok) és a mintaoldat molekulái között kialakuló kölcsönhatások ion- vagy molekulatranszport meghatározók legyenek. A módszer érzékenységét az adja, hogy a meghatározandó komponens már rendkívül kis mennyiségének a bekötődése is jelentős modulációt okozhat a nagy koncentrációban alkalmazott marker ionok vagy molekulák fluxusában.

## Célkitűzések

### Célkitűzés 1.

A neurális elektródák területén olyan multifunkciós elektróda kialakítása volt a célom, mellyel az elektromos jelelvezetés vagy ingerlés, ill. a lokális gyógyszeradagolás funkciói egy eszközben integrálhatók, ill. a mérés során párhuzamosan használhatók. A zárt, szivárgásmentes mikrofluidikai csatornát úgy kell szilíciumban létrehozni, hogy szubsztrát felületén a rendelkezésre álló hely ne csökkenjen, ezáltal a jelelvezetés fémzése sűrű hálózatban megvalósítható legyen. Ezáltal lehetővé válik a tútest méreteinek, és ennek köszönhetően az implantáció során fellépő sejtroncsolás mértékének a limitálása is.

### Célkitűzés 2.

Az érrendszeri betegségek diagnosztizálását célozva, egy olyan szilícium alapú mikrofluidikai rendszer tervezése és megvalósítása volt a célom, mely tartalmaz minta előkészítő és érzékelő funkciókat is. A véranalízis első lépéseként a plazma szeparációját és a hígítást biztosító mikrofluidikai egység optimalizálása szükséges. Ezt követően terveztem a mikrofluidikai rendszert a vérproteinek nagy érzékenységgű szelektív detektálására alkalmas további egységgel – jelen esetben egy nanopórusos érzékelő membránnal – integrálni. Az így létrejövő rendszer alkalmas lehet gyors beavatkozást igénylő érrendszeri megbetegedések esetén (pl. stroke) az *in situ* diagnosztikára.

## Kísérleti módszerek

A mintakészítés során a szilícium technológia (mikromechanika) műveleti lépéseire (vékonyréteg leválasztások, fotolitográfia és marási eljárások) támaszkodtam.

A technológiai kutatások eredményeit mikroszkópos eljárások (optikai, pásztázó elektronmikroszkóp, pásztázó atomerő mikroszkóp), továbbá SILVACO ELITE technológiai szimulációs programcsomag segítségével értékeltem ki.

Az elkészült mikrorendszerek karakterizációjához saját kezűleg előállított egyedi mérési elrendezéseket hoztam létre (tüimplantáló és mikrofluidikai tesztkörnyezet). Ezek eredményeit leíró statisztikai módszerekkel, ill. a COMSOL Multiphysics szimulációs szoftvercsomaggal elemeztem.

Az agyi elektródák *in vivo* teszteléséhez a szakszerű műtéti környezet az MTA TTK KPI intézete biztosította.

# Új tudományos eredmények

**I. Téziscsoport: Elsőként alkottam meg és jellemeztem olyan mélyagyi stimulációra alkalmas szilícium alapú integrált elektródákat (7 cm-es hosszúságig), melyek a gyógyszeradagolás és az elektromos jelelvezetés funkcióit egy hordozón kialakítva képesek ellátni.**

**I.1. Kidolgoztam egy olyan MEMS műveleti sort, melynek segítségével szilícium tütestben gyógyszeradagoló csatorna és a szubsztrát felületén a jelelvezetést biztosító fémezés is integrálható.**

a) Mély reaktív ionmarás és szelektív alumínium leválasztás segítségével egykristályos szilíciumban olyan eltemetett mikrocsatornák kialakítási technológiáját dolgoztam ki, melyek – a szubsztrát felület planaritásának megőrzése mellett – lehetővé teszik további integrált áramköri és/vagy MEMS komponensek létrehozásához szükséges fotolitográfias lépések elvégzését is [K1, L1, Sz1].

b) Megállapítottam, hogy a csatornák ideális körkeresztmetszethez viszonyított torzulása SF<sub>6</sub> alapú plazmában történő marás során a növekvő (110µm-nél kisebb) árokmélységgel szintén növekszik. Kísérletekkel bizonyítottam, hogy az árokszélesség növelésével (2-6 µm között) vagy az árok szélesség-mélység arányának (aspect ratio) csökkentésével (12-3 között) a marási sebesség növelhető a 6-20µm/marási ciklus tartományban [L2].

c) Kidolgoztam egy olyan eljárást, melynek alkalmazásával eltemetett mikrocsatornák multi-elektrodák tütestébe integrálhatók [K2].

**I.2. Elvégeztem az eltemetett mikrocsatornát tartalmazó mélyagyi szilícium tütestek fluidikai és mechanikai karakterizációját.**

a) Megvizsgáltam, hogy az integrált mikrocsatornákkal ill. azokkal nem rendelkező tütestek geometriai tulajdonságai (keresztmetszet, hosszúság) hogyan befolyásolják az axiális terhelésre fellépő törési erőket. Megállapítottam, hogy a DRIE eljárással előállított szilícium tütestekhez rendelhető törési erők a keresztmetszet növelésével növelhetők, amennyiben az elektródák szélessége és vastagsága 200-400 µm közötti mérettartományban van. Igazoltam, hogy az integrált mikrocsatornák jelenléte akár 80%-kal is csökkentheti az eredeti erőértékeket. Megállapítottam továbbá, hogy amennyiben a mikrocsatornák tengelyét a 30°-os nyílásszögű hegygel rendelkező tütestek tengelyéhez képest eltolva tervezem, akkor az üreges tűkhöz rendelt törési erő akár háromszorosára is növelhető.

b) A DRIE eljárással előállított szilícium tütestek mechanikai viselkedését *in vivo* környezetben patkány agyszövetben teszteltem. Megvizsgáltam, hogy a 200-400 µm közötti szélességű és vastagságú mélyagyi tütestek esetén a betolási sebesség hogyan befolyásolja a penetráció során tapasztalható axiális irányú erőt és a benyomódás (dimpling) értéket. 1-10,2 mm/min közötti betolási sebességtartomány esetére megállapítottam, hogy a keményagyhártya átszakításához szükséges erő (penetration force - 30-160 mN között) a sebességgel egyenesen arányos. A benyomódás értéke (1-1,7 mm között) a tütestek keresztmetszetével arányosan növekszik.

c) Kísérletileg megvizsgáltam a tütestekbe integrált eltemetett mikrocsatornák hidrodinamikai viselkedését 0-250 kPa nyomástartományban. Megállapítottam, hogy a szivárgásmentes hatóanyag bejuttatást a technológia az alkalmazott méréshatárig képes garantálni. Meghatároztam, hogy a vizsgált 200-405 µm<sup>2</sup> keresztmetszet tartományban az üreges tütestek nyomás-térfogatáram karakterisztikája lineáris, tehát az áramlás a tütestben laminárisnak tekinthető. Az elérhető µl/min nagyságrendbe eső térfogatáram alkalmassá teszi az eszközt lokális gyógyszeradagolási célokra is. *In vivo* kísérletekkel igazoltam, hogy az üreges tütestek megfelelnek neurológiai hatóanyagok kontrollált bejuttatására [K2].

**II. Téziscsoport: Jellemeztem és optimalizáltam egy vérszeparációra alkalmas üveg-szilícium alapú mikrofluidikai rendszert, melyet sikeresen integráltam egy nanopórusos transzducert tartalmazó érzékelő rendszer részeként.**

**II.1. Előállítottam, megvizsgáltam és optimalizáltam egy Zweifach-Fung elvű részecske szeparációt megvalósító mikrofluidikai egységet.**

a) Terveztem és megvalósítottam olyan szilícium-üveg heteroszerkezeteken alapuló tesztstruktúrákat, melyekkel a Zweifach-Fung elven működő passzív részecske szeparáció teljesítményét vizsgálhattam a geometriai paraméterek függvényében, különböző hidrodinamikai ellenállás arányú bifurkációs ágak (2-10 között) és rögzített csatornamélység (10  $\mu\text{m}$ ) esetén. A kísérletek során megállapítottam, hogy a fő- (15-37  $\mu\text{m}$  közötti szélesség) és mellékcatornák (10-25 $\mu\text{m}$  közötti szélesség) keresztmetszetének növelésével a szeparációs hatásfok akár 20%-kal javítható, de eközben a tisztaság (szeparált plazmában jelenlevő alakos elemek hányada) akár 10%-kal is csökkenhet. Igazoltam, hogy a bifurkáció szögének növelésével a tisztaság akár 7%-kal is romolhat [K3, L3].

b) Kísérletileg és modell számításokkal igazoltam, hogy a laterális migráció a Zweifach-Fung elvű szeparációs jelenség domináns összetevője. Az eredmények alapján megalkottam egy olyan kaszkád részecske szeparációs rendszert, mely – a kritikus áramvonalakat figyelembe véve és előzetes strukturális fókuszálást alkalmazva - tovább javíthatja mind a szeparációs mind a tisztasági hatékonyságot [K3, L3].

**II.2. Megalkottam egy mikrofluidikai rendszert egy integrált Lab-on-a-chip koncepció részeként, mely alkalmas teljes vérből, egy korábban kidolgozott nanopórusos detektálási elvet felhasználva, érrendszeri megbetegedésekre utaló protein markerek kritikus koncentrációjának kimutatására.**

a) Megterveztem és kidolgoztam egy olyan szilícium-üveg alapú mikrofluidikai rendszert, mely a mintaelőkészítő és transzport funkciók biztosítása mellett a szilárdtest nanopórus transzducerre épülő biokémiai érzékelőt is integráltan tartalmazza [K4, K5].

b) Impedancia spektroszkópián alapuló elektromos mérésekkel igazoltam, hogy az előállított rendszer funkcionálisan használható. Megállapítottam, hogy a tervezett mikrofluidikai környezet által képviselt soros, illetve a szilárdtestben kialakuló párhuzamos parazita impedancia mellett is mérhető marad a pórus impedancia megváltozása, így az érzékelési elv a mikrofluidikai integráció esetén is működőképes [K4, K5].

## **Az eredmények hasznosulása**

Az I. téziscsoportban megfogalmazott eredmények felhasználásával lehetőségünk nyílt az MTA Műszaki Fizikai- és Anyagtudományi Kutatóintézetben olyan agyi elektródák előállítására, melyek segítségével mind a hazai, mind az együttműködő nemzetközi neurofiziológiai mérésekkel foglalkozó kutatócsoportok a mélyagyi funkcionalitás jobb megértését érhetik el.

A II. téziscsoportban megfogalmazott eredmények jelentősen hozzájárultak egy olyan analitikai chip prototípusának megvalósításához, melyet az MTA Műszaki Fizikai- és Anyagtudományi Kutatóintézet európai konzorciális partnerekkel közösen a FP7 P3SENS (Polymer Photonic multiparametric biochemical SENSor for Point-of-care diagnostics) és a CAJAL4EU (ENIAC project on Nanoelectronics-based biosensor technology platforms) nemzetközi platform keretein belül célként kitűzött.

# Publikációs lista

## Tézispontokhoz kapcsolódó publikációk

*Lektorált, idegen nyelvű, külföldön megjelent folyóiratcikk*

[L1] **Z. Fekete**, A. Pongrácz, P. Fürjes, G. Battistig: Improved process flow for buried channel fabrication in silicon, *Microsystem Technologies* 18 (2012) 353-358, IF: 0.931

[L2] **Z. Fekete**, A. Pongrácz, G. Márton, P. Fürjes: On the fabrication parameters of buried microchannels integrated in in-plane silicon microprobes, *Material Science Forum* 729 (2012) 210-215

[L3] **Z. Fekete**, P. Nagy, G. Huszka, F. Tolner, A. Pongrácz, P. Fürjes: Performance characterization of micromachined particle separation system based on Zweifach-Fung effect, *Sensors & Actuators Chemical B* 162 (2012) 89-94, IF: 3.898

*Idegen nyelvű, nemzetközi kiadványban megjelent konferenciacikk*

[K1] **Z. Fekete**, A. Pongrácz, Szendrey Á., Fürjes P.: Buried microchannels in silicon with planar surface, 22nd Micromechanics and Micro systems Europe Workshop, Toensberg (2011) Paper ID: A3

[K2] A Pongrácz, **Z. Fekete**, G. Marton, R. Fiáth, P. Fürjes, I. Ulbert, G. Battistig: Deep-brain silicon multielectrodes for simultaneous neural recording and drug delivery, *Procedia Engineering*, In Press (2012)

[K3] **Z. Fekete**, P. Nagy, A. Pongrácz, I. Bársony, P. Fürjes: Efficiency test on the experimental design of micromachined blood separation system based on Zweifach-Fung effect, *Procedia Engineering* 25 (2011) 1241-1244

[K4] R. E. Gyurcsányi, I. Makra, Gy. Jágerszki, T. Bakk, **Z. Fekete**, G. Battistig, I. Bársony, P. Fürjes: Characterisation of solid-state gold nanopores applicable for biochemical sensing, *Procedia Engineering* 25 (2011) 904-907

[K5] **Z. Fekete**, G. Huszka, A. Pongrácz, Gy. Jágerszki, R. E. Gyurcsányi, E. Vrouwe, P. Fürjes: Integrated microfluidic environment for solid-state nanopore sensors, *Procedia Engineering*, In Press (2012)

*Szabadalom*

[Sz1] **Fekete Z.**, Pongrácz A., Szendrey Á., Fürjes P., Battistig G.: CMOS technológiába integrálható eljárás egykristályos Si alapú, eltemetett mikrofluidikai csatornahálózattal

rendelkező eszköz előállítására, a szubsztrát felület planaritásának megőrzése mellett, P1100170

### **Egyéb fontosabb publikációk**

*Lektorált, idegen nyelvű, külföldön megjelent folyóiratcikk*

[L6] I. Rajta, S. Z. Szilasi, P. Fürjes, **Z. Fekete**, Cs. Dücső: Si micro-turbine by proton beam writing and porous silicon micromachining, Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B - Beam interactions with materials and atoms 267:(12-13) pp. 2292-2295. (2009), IF: 1.156

[L7] **Z. Fekete**, B. Sinkovics, I. Rajta, G. A. B. Gál, P. Fürjes: Characterisation of the end-of-range geometric effects in complex 3D silicon micro-components formed by proton beam writing, Journal of Micromechanics and Microengineering 20: 064015 (2010) IF: 2.276

[L8] **Z. Fekete**, P. Fürjes, T. Kárpáti, Gál G.A.B, I. Rajta: MEMS-compatible hard coating technique of moveable 3D silicon microstructures, Materials Science Forum 659: pp. 147-152. (2010)

[L9] E. Holczer, **Z. Fekete**, P. Fürjes: Surface modification of PDMS based microfluidic systems by tensides, Material Science Forum 729 (2013) 361-366

*Idegen nyelvű, nemzetközi kiadványban megjelent konferenciaticikk*

[K4] I Rajta, Sz Szilasi, P Fürjes, **Z Fekete**, Cs Dücső: Si Micro-turbine by proton beam writing and porous silicon micromachining, Proceedings of 11th International Conference on Nuclear Micropobe Technology and Applications, Debrecen (2008) Paper P-28.

[K5] **Z Fekete**, P Fürjes, I Rajta, Cs Dücső: Characterisation of End-of-Range geometric effect in complex 3D silicon micro-components formed by Proton Beam Writing, Proceedings of Micromechanics Europe, Toulouse (2009) Paper 150

[K6] P Fürjes, **Z Fekete**, G Lövey, I Bársony: Thermally actuated valve system for multi-channel microfluidics, Proceedings of Micromechanics Europe, Toulouse (2009) Paper 124

[K7] **Z. Fekete**, D. Gubán, É. Vázsonyi, A. Pongrácz, G. Battistig, P. Fürjes: Development of 3D etching processes and subsequent layer deposition for surface modification of silicon, Proceedings of Micromechanics Europe 2010, Enschede (2010) Paper ID: A05

[K8] F. Dortu, H. Egger, K. Kolari, T. Haatainen, P. Furjes, **Z. Fekete**, D. Bernier, G. Sharp, B. Lahiri, S. Kurunczi, J.-C. Sanchez, N. Turck, P. Petrik, D. Patko, R. Horvath, S. Eiden, T. Aalto, S. Watts, N.P. Johnson, R.M. De La Rue, D. Giannone: Design and process development of a photonic crystal polymer biosensor for point of care diagnostics, Proceedings of the Conference on Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging II, Prague (2011)



[K9] **Z. Fekete**, E. Holczer, E. Tóth, K. Iván, P. Fürjes: Design and realisation microfluidic stochastic mixers Integrable in bioanalytical systems, 22nd Micromechanics and Micro systems Europe Workshop, Toensberg (2011) Paper ID: D71

[K10] G. Márton, A. Pongrácz, L. Grand, É. Vázsonyi, I. Ulbert, G. Karmos, **Z. Fekete**, G. Battistig: Neural signal recordings with a novel multisite silicon probes, 8th European Biophysics Congress, Budapest (2011) Paper ID: 738

[K11] **Z. Fekete**, E. Holczer, E. Tóth, K. Iván, P. Fürjes: Stochastic mixing in microfluidics integrable in bioanalytical systems, Procedia Engineering 25 (2011) 1229-1232

[K12] P Fürjes, **Z Fekete**, E G Holczer, E Tóth, K Iván, I Bársony: Particle mixing by chaotic advection in polymer based microfluidic systems, Procedia Engineering (2012) In Press

[K13] P Fürjes, **Z Fekete**, L Illés, A L Tóth, G Battistig, R E Gyurcsányi: Effects of the Focused Ion Beam parameters on nanopore milling in solid state membranes, Procedia Engineering (2012) In Press

[K14] P Földesy, **Z Fekete**, T Pardy, D Gergelyi, Terahertz spatial light modulator with digital microfluidic array, Procedia Engineering (2012) In Press

*Nem lektorált, magyar nyelvű, Magyarországon megjelent közlemény*

[M1] **Fekete Z.:** Szilícium alapú mikrofluidikai elemek fejlesztése protonnyalábos mikromegmunkálással és pórusos szilícium segédréteg felhasználásával, XXIX. OTDK Műszaki Szekció Tanulmányai Miskolc, Magyarország, 2009.04.14. Miskolc: MTA; Miskolci Egyetem, pp. 28-32

[M2] **Fekete Z.**, Fürjes P.: Szilícium mikroturbina megvalósítása protonszugaras direktírással és pórusos szilícium mikromegmunkálással, Génusz Európa: Diplomázók Nemzetközi Fóruma Budapest, Magyarország, 2009.09.09-2009.09.13. pp. 1-5.  
Link: [http://inventor.hu/genius7/hudolgozatok/Fekete%20Z%20Genius\\_dolgozat.pdf](http://inventor.hu/genius7/hudolgozatok/Fekete%20Z%20Genius_dolgozat.pdf)