

Thiết kế và mô phỏng tính toán cấu hình khuếch đại và tập trung từ thông tích hợp trong các hệ vi từ kế cho các ứng dụng y-sinh

Hồ Anh Tâm

PTN Trọng điểm Công nghệ Micro và Nano, Trường ĐH Công nghệ, ĐHQGHN

Tóm tắt

Cùng với sự phát triển của công nghệ Micro và Nano và sự tiến bộ của khoa học công nghệ trong lĩnh vực vi cảm biến kích thước micro, nhiều ứng dụng trên các sản phẩm này đặc biệt trong khoa học sự sống như y, sinh học và môi trường đã được phát triển mạnh mẽ và đem lại nhiều thành tựu. Trong những năm gần đây, công nghệ vi lưu nhận được sự quan tâm lớn từ phía các nhà khoa học, đặc biệt là từ các quốc gia có nền khoa học chưa thực sự phát triển. Một trong những định hướng nghiên cứu trong nghiên cứu này là hướng đến ứng dụng sản phẩm trong thử nghiệm, đo đạc, xét nghiệm nhanh các thông tin liên quan đến Hemoglobin và các ứng dụng khác liên quan như bệnh sốt rét và phát hiện một số chủng vi khuẩn/vi-rút khác, dựa vào sự thay đổi tính chất từ của chúng trong những điều kiện khác nhau. Đối với các phần tử sinh học không thể hiện rõ tính chất từ, phương án lai hóa các phần tử sinh học sau với các hạt từ có thể dễ dàng được phát hiện bởi các vi cảm biến từ độ nhạy cao là một trong các hướng nghiên cứu trọng tâm của Phòng thí nghiệm Trọng điểm Công nghệ Micro và Nano, Trường ĐH Công nghệ, ĐHQGHN. Theo định hướng nghiên cứu này, việc tìm ra giải pháp giúp tăng cường độ nhạy, độ phân giải của hệ thống cảm biến nhưng đồng thời mang lại hiệu quả kinh tế đã được nhóm nghiên cứu tập trung theo hướng sử dụng các bộ tập trung và khuếch đại từ trường – concentrator được thiết kế tính toán và chế tạo phù hợp tích hợp với vi cảm biến. Báo cáo này sẽ tập trung trình bày các kết quả thiết kế và mô phỏng tính toán cấu hình khuếch đại và tập trung từ thông cho các ứng dụng này. Đây là hướng nghiên cứu có tiềm năng, không chỉ tạo ra các sản phẩm nghiên cứu có chất lượng cao mà còn định hướng ứng dụng cho ra các sản phẩm thương mại trong mục đích y-sinh chuẩn đoán và phát hiện nhanh các bệnh thông qua phương pháp đánh dấu từ.

Từ khóa: Microfluidics, kênh vi lưu, vi kênh, PMMA, laser CO₂, thủy tinh hữu cơ, , Bio MEMS.

1. Tổng quan

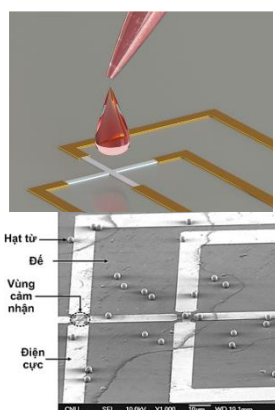
Những thành tựu nghiên cứu trong lĩnh vực chế tạo các cảm biến từ độ nhạy cao, cũng như sự hoàn thiện về công nghệ chế tạo các hệ thống vi lưu đã cho phép mở ra các hướng nghiên cứu và khả năng ứng dụng mới mẻ. Lĩnh vực hứa hẹn được hưởng lợi nhất từ đó chính là lĩnh vực y sinh. Trong tương lai gần, các thiết bị cầm tay được tích hợp các thành tựu từ công nghệ vi lưu với các hệ vi cảm biến độ nhạy cao hoàn toàn có thể phân tích và cho ra kết quả chẩn đoán tới người dùng chỉ trong ít phút đồng hồ.

Một trong những định hướng nghiên cứu trong nghiên cứu này là hướng đến ứng dụng sản

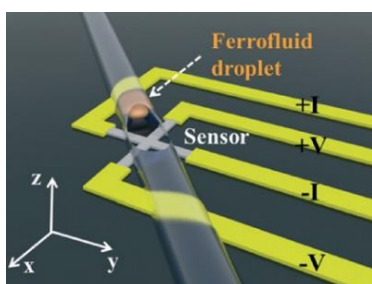
phẩm trong thử nghiệm, đo đạc, xét nghiệm nhanh các thông tin liên quan đến các phần tử sinh học sử dụng các cảm biến từ [1,2]. Đối với các phần tử sinh học không thể hiện rõ tính chất từ, có thể kết hợp với các phương án lai hóa đã được các nhóm nghiên cứu tại trường Đại học công nghệ nghiên cứu thành công để gắn các phần tử sinh học với các hạt từ thương phẩm.

Các phần tử sinh học sau khi được gắn hạt từ có thể dễ dàng được phát hiện bởi các cảm biến từ độ nhạy cao đã được chế tạo thành công bởi Phòng thí nghiệm. Để phát hiện các phần tử sinh học thông qua tính chất từ (hay còn gọi là đánh dấu từ), thông thường các mẫu sinh-hóa chứa phần tử sinh học cần xét nghiệm sẽ được giọt

trực tiếp lên bề mặt cảm biến từ hoặc được bơm qua bề mặt cảm biến bằng hệ thống kênh dẫn vi lưu. Trên Hình 1 minh họa cho việc đo đặc tính chất từ của các phân tử sinh học theo phương pháp thông thường bằng cách nhỏ trực tiếp các mẫu đã được đánh dấu từ lên trên bề mặt cảm biến (Hình 1a) và cách làm này thường dẫn đến hư hại bề mặt cảm biến (ảnh chụp Hình 1b), gây sai số cho các phép đo sau nếu muốn tái sử dụng. Với cách làm này thì cảm biến không thể tái sử dụng lại sau khi dùng do vậy hiệu quả kinh tế không cao [3,4]. Nhiều nhóm nghiên cứu đã đưa ra giải pháp tích hợp với hệ thống vi kênh giúp dẫn các phân tử đo chạy bên trong kênh dẫn này (Hình 2) và sau mỗi lần sử dụng chỉ cần làm sạch vi kênh nhờ bơm dung môi chuyên dụng với áp lực lớn đẩy qua vi kênh [5-8]



Hình 1. Hình minh họa đo theo phương pháp nhỏ trực tiếp các mẫu đã được đánh dấu từ lên trên bề mặt cảm biến (a) và ảnh chụp minh chứng cho hư hại bề mặt cảm biến sau khi nhỏ (b).

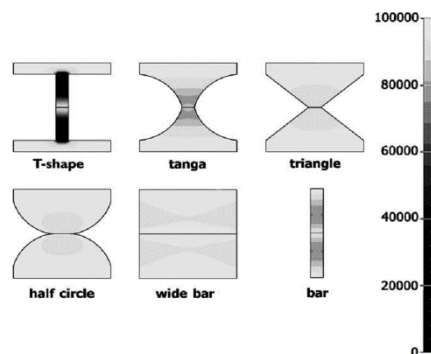


Hình 2. Hệ vi từ kế có tích hợp với kênh dẫn vi lưu

Trong báo cáo này, chúng tôi đề xuất một giải pháp đơn giản và hiệu quả kinh tế hơn nhờ sử dụng các mạch dẫn từ, khuếch đại và tập trung từ thông với cấu trúc từ và thiết kế được tính toán mô phỏng và chế tạo phù hợp để tích hợp vào các

hệ vi từ kế. Ý tưởng được đưa ra ở đây là sử dụng các bộ tập trung và khuếch đại từ trường - concentrator. Các phân tử sinh học có từ tính sẽ tương tác với các concentrator này và tín hiệu từ sẽ được truyền tới sensor nằm cách ly với các phân tử sinh học. Đồng thời, các concentrator này kết hợp với hệ thống kênh dẫn vi lưu giúp kiểm soát được lượng mẫu thử nghiệm, có thể thu nhận đồng thời tín hiệu từ tính của một lượng lớn các phân tử sinh học, sau đó khuếch đại và đưa tín hiệu tới cảm biến, nhờ đó sẽ khắc phục được các giới hạn về độ nhạy và phân giải của cảm biến từ.

Nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới đã công bố nhiều công trình về các bộ concentrator sử dụng cho các loại cảm biến từ khác nhau, với mục đích giảm nhiễu nền, tăng độ nhạy và độ phân giải... Tuy nhiên các bộ concentrator này chỉ có thể được ứng dụng thành công với từ trường đồng nhất, chủ yếu dùng cho mục đích đo lường để tăng mức độ đáp ứng của cảm biến với từ trường cần đo [9,10]. Trên Hình 3 là một số cấu trúc concentrator đã được nghiên cứu và phát triển bởi một số nhóm nghiên cứu phục vụ cho các ứng dụng đo lường. Để phục vụ cho các ứng dụng trong lĩnh vực đánh dấu từ hay đo các phân tử có từ tính yếu chủ yếu phục vụ trong lĩnh vực y-sinh, cho đến nay, hầu như chưa có nghiên cứu nào dựa trên ý tưởng tập trung từ thông này được sử dụng. Khai thác ý tưởng nghiên cứu này cho các ứng dụng đo và phân tích phân tử từ có kích thước bé như các phân tử sinh học hứa hẹn sẽ đem lại hiệu quả cao so với phương pháp phân tích không có cấu trúc hỗ trợ từ này. Các phân tử từ trong các phân tích y-sinh thường có kích thước rất nhỏ và rất đặc thù tùy theo từng đối tượng muốn đánh dấu và phân tích cụ thể, do đó, cần thiết phải tính toán mô phỏng các cấu hình concentrator tối ưu cho từng ứng dụng y sinh.



Hình 3. Một số cấu trúc concentrator

Nhóm nghiên cứu mạnh tại Phòng thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Micro-Nano đã làm chủ được công nghệ chế tạo kênh vi lưu và các cảm biến từ trường với độ nhạy và độ phân giải cao. Do vậy, việc đầu tư nghiên cứu giải pháp sử dụng cấu trúc mạch dẫn từ và tập trung từ thông là rất cần thiết để tích hợp và chế tạo hoàn thiện bộ kit thử nghiệm phát hiện nhanh sử dụng trong y sinh các phần tử sinh có có đánh dấu từ hoặc có từ tính yếu. Nhìn từ nhu cầu thực tế của thị trường thiết bị y tế có thể thấy nước ta đang rất thiếu các thiết bị phụ trợ cho chuẩn đoán và phát hiện sớm bởi vì đa số những thiết bị đang sử dụng hiện tại là những thiết bị ngoại nhập với chi phí vô cùng lớn. Trong khi đó nếu chúng ta chủ động được công nghệ chế tạo thì chúng ta hoàn toàn có thể chiếm được 15% của thị trường các thiết bị y-sinh khoảng hơn 1 tỷ đô.

Đây là hướng nghiên cứu có tiềm năng, không chỉ tạo ra các sản phẩm nghiên cứu có chất lượng cao mà còn định hướng ứng dụng cho ra các sản phẩm thương mại trong mục đích y-sinh chuẩn đoán và phát hiện nhanh các bệnh thông qua phương pháp đánh dấu từ.

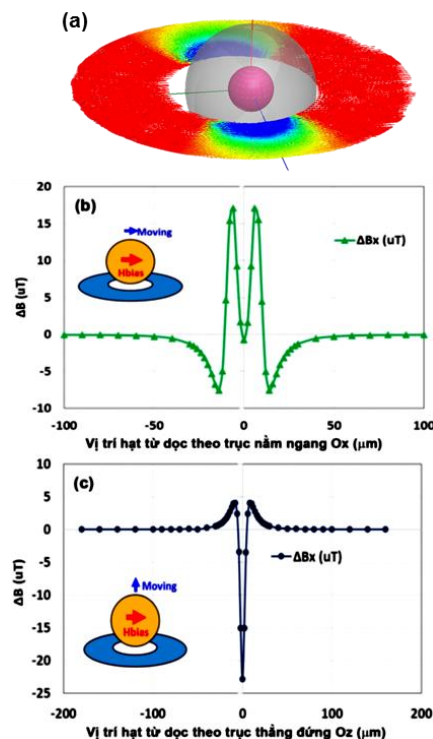
2. Kết quả mô phỏng và tính toán

Mô phỏng được thực hiện sử dụng phần mềm mô phỏng chuyên dụng Ansys Maxwell được thực hiện trên 2 cấu hình: (i) hình xuyên và (ii) hình khuyên. Để tăng cường được từ thông mạnh nhất, mạch dẫn khuếch đại từ nên sử dụng vật liệu từ siêu mềm với độ thấm từ cao. Kết quả mô phỏng được thực hiện với hạt từ cứng NbFeB đường kính $2,8\text{ }\mu\text{m}$ được bọc trong lớp vỏ polyme đường kính ngoài $8\text{ }\mu\text{m}$. Vật liệu làm cấu hình khuếch đại từ được lựa chọn là hợp kim từ mềm NiFe (Metglas) dạng băng mỏng vô định hình đi qua đường kính lỗ $10\text{ }\mu\text{m}$.

2.1. Cấu hình hình xuyên

Cấu hình mạch khuếch đại từ phổ biến thường được chế tạo hình xuyên để đảm bảo có tính đối xứng giống hạt từ. Kết quả được đưa ra trên Hình 4 cho hạt từ có từ độ theo phương nằm ngang, chạy theo 2 phương song song và vuông góc đi qua lỗ xuyên tâm của hình xuyên. Kết quả cho thấy từ thông tập trung mạnh nhất trong

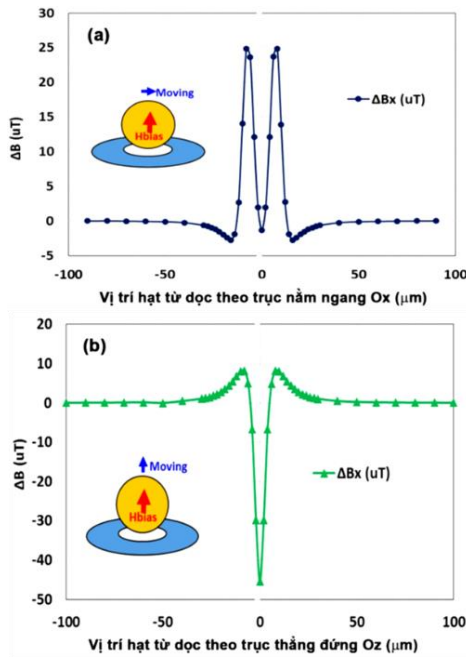
mạch dẫn từ khi hạt từ được đi xuyên qua tâm của hình xuyên với mật độ từ thông gấp đôi so với khi hạt từ chạy qua bề mặt. Với lý do này, việc nhỏ hạt từ trực tiếp trên bề mặt cảm biến với cách thực hiện truyền thống sẽ không đem lại hiệu quả đo lường cao bằng khi cho hạt từ chạy xuyên qua các phần tử cảm nhận.



Hình 4. Kết quả mô phỏng khi cho hạt từ từ hóa theo phương ngang chạy qua mạch khuếch đại từ hình xuyên: (a) từ thông phân bố trên bề mặt hình xuyên và mật độ từ thông tính trên thể tích xuyên khi hạt từ chạy theo phương nằm ngang (b) và thẳng đứng (c)

Kết quả mô phỏng tương tự cũng được thực hiện với hạt từ được từ hóa theo phương vuông góc khi cho hạt từ chạy theo 2 phương được đưa ra trên Hình 5. Với hạt từ này khi cho chạy theo phương thẳng đứng, mật độ từ thông được tăng lên gấp đôi khi cho hạt từ từ hóa theo phương nằm ngang. Điều này có thể lý giải do cấu trúc hình xuyên có tính đối xứng trong không gian giống với đường sức của hạt từ được tạo ra khi hạt từ được từ hóa theo phương thẳng đứng hơn so với phương nằm ngang. Tuy nhiên, trong các đo đạc sử dụng trong lĩnh vực y sinh, các cảm biến thông dụng được sử dụng thường là các cảm biến có dị hướng từ mặt phẳng do vậy việc sử

dụng các hạt từ theo phương vuông góc là không dễ dàng để bố trí phép đo. Chính vì vậy, việc sử dụng cấu hình mạch dẫn và khuếch đại hình xuyên là không phù hợp cho các ứng dụng này. Do vậy, theo cách tiếp cận này, chúng tôi tiếp tục tiến hành thiết kế và mô phỏng và tối ưu cấu hình để phù hợp với hạt từ được từ hóa trong mặt phẳng cho các cảm biến từ ứng dụng trong lĩnh vực y-sinh.

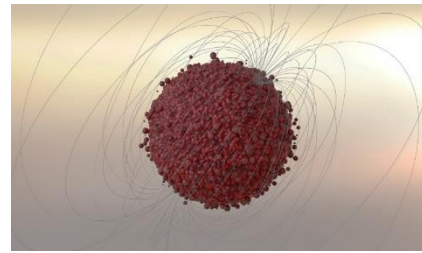


Hình 5. Kết quả mô phỏng khi cho hạt từ từ hóa theo phương thẳng đứng chạy qua mạch khuếch đại từ hình xuyên: (a) mật độ từ thông tính trên thể tích xuyên khi hạt từ chạy theo phương nằm ngang (a) và thẳng đứng (b)

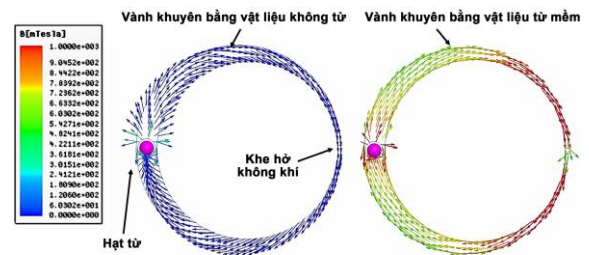
2.2. Cấu hình hình khuyên

Theo phân tích phân bố trong không gian của đường sức từ do các hạt từ tạo ra (Hình 6), cấu hình mạch dẫn từ phù hợp nhất là chạy theo hình dáng của đường sức trong không gian. Với hạt từ được từ hóa trong mặt phẳng thì cấu hình phù hợp nhất sẽ là hình khuyên với 2 phần: (i) phần to cho hạt từ đi qua và (ii) phần đầu nhỏ có khe hở không khí với độ rộng có kích thước vừa đủ để đặt cảm biến. Độ rộng lỗ và kích thước hạt từ cũng được khống chế với đường kính như với hình xuyên. Kết quả mô phỏng với phân bố véc tơ cảm ứng từ trên bề mặt mạch khuếch đại hình khuyên được đưa ra trên Hình 7 trong 2 trường

hợp vành khuyên làm bằng vật liệu không từ và khuyên làm bằng vật liệu từ mềm. Kết quả cho thấy rất rõ từ thông tại khe hở không khí (vị trí sẽ đặt cảm biến) trong trường hợp vật liệu từ lớn hơn rất nhiều so với trường hợp vật liệu không từ (tức là không có mạch dẫn từ). Ưu điểm thiết kế này là toàn bộ đường sức từ do hạt từ sinh ra sẽ được dẫn hoàn toàn từ phía đầu to sang phía khe hở không khí và cường độ từ trường tại khe hở này sẽ rất lớn do tỉ lệ số đường sức trên diện tích khe hở lớn. Đây chính là ý tưởng cho mạch dẫn từ và khuếch đại từ thông.



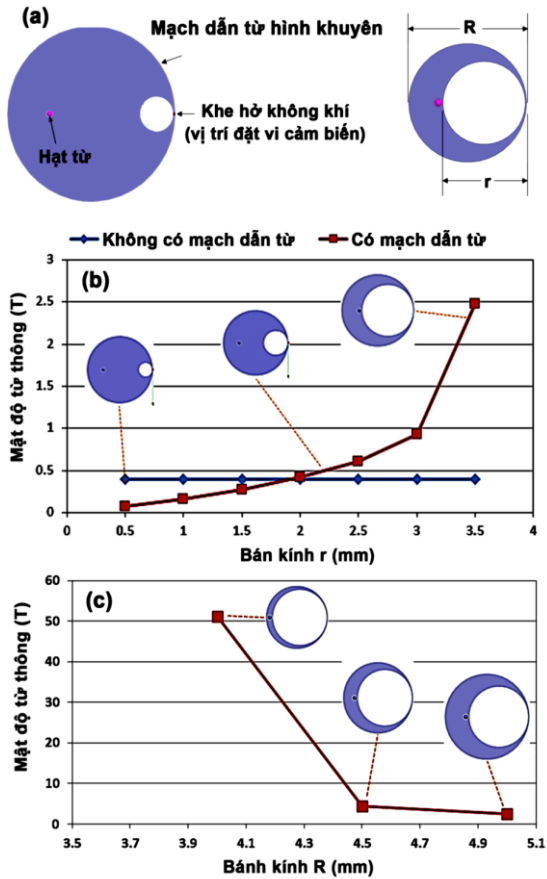
Hình 6. Phân bố trong không gian của đường sức từ do các hạt từ tạo ra



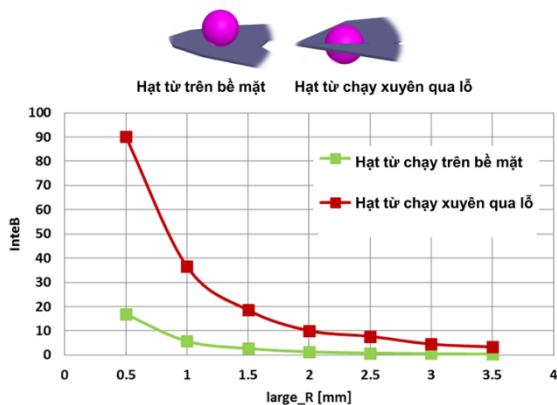
Hình 7. Kết quả mô phỏng khi cho hạt từ từ hóa theo phương mặt phẳng chạy qua mạch khuếch đại từ hình khuyên

Đề lựa chọn cấu hình tối ưu cho thiết kế hình khuyên này, mô phỏng đã được thực hiện với bán kính trong (r) và bán kính ngoài (R) khác nhau (Hình 8a) và tối ưu nhất khi mật độ từ thông tại khe không khí đạt được là lớn nhất. Kết quả mô phỏng với bán kính nhỏ và bán kính lớn được đưa ra trên Hình 8b và 8c tương ứng cho thấy khi lỗ cho hạt từ đi qua càng sát đường biên của 2 viên này thì từ thông được tập trung càng mạnh. Điều đáng chú ý hơn nữa là với thiết kế hình khuyên này, khi cho hạt từ chạy xuyên qua lỗ, cường độ từ trường tại khe không khí được tăng cường mạnh hơn 5 lần so với trường hợp từ trường khi cho hạt từ chạy trên bề mặt (Hình 9).

Với kết quả này, hệ thống vi từ kế kết hợp kênh dẫn vi lưu [11] sẽ cho phép phát hiện được các phân tử từ tính nhạy hơn rất nhiều khi có sự tích hợp với mạch dẫn từ và khuếch đại từ thông này.



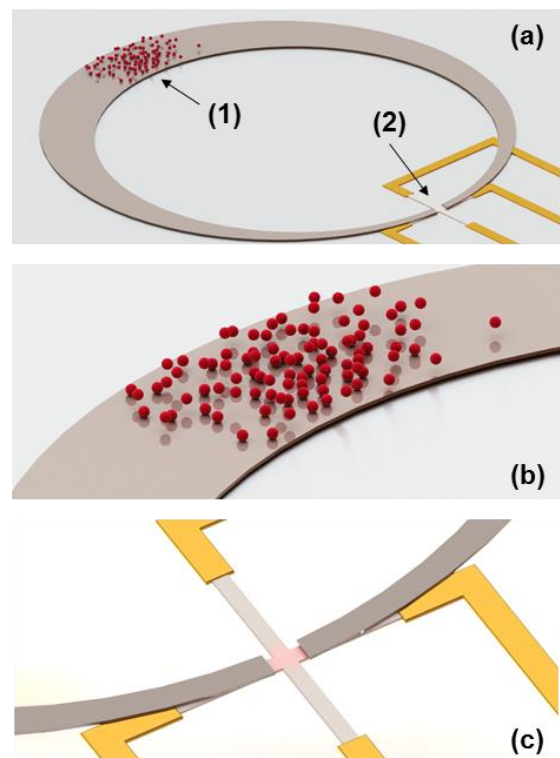
Hình 8. Kết quả mô phỏng với bán kính trong (r) và bán kính ngoài (R) khác nhau



Hình 9. Kết quả mô phỏng với hạt từ chạy trên bề mặt và hạt từ chạy xuyên qua lỗ

3. Thiết kế hệ vi từ kế tích hợp mạch dẫn từ

Trên Hình 10 là sơ đồ thiết kế tổng thể hệ thống vi từ kế tích hợp với mạch dẫn từ và khuếch đại từ thông hình khuyên với 2 phần trong đó ứng với phần tiếp xúc hạt từ (1) và phần tập trung từ thông có khe không khí là vị trí đặt cảm biến từ hình chữ thập (2) có kích thước tương ứng với kích thước của khe hở không khí. Sau mỗi phép đo, việc làm sạch hệ thống được thực hiện tại vị trí tiếp xúc với hạt từ mà không gây ảnh hưởng đến vị trí đặt cảm biến ở đầu còn lại. Chính vì vậy cho phép việc thực hiện phép đo không những đơn giản mà giải quyết được không chỉ bài toán kinh tế cho phép hệ thống có thể được sử dụng nhiều lần mà vẫn cho kết quả chính xác, độ lặp cao mà hơn thế nữa, nhờ sự có mặt của mạch dẫn từ này, cường độ từ trường được tăng cường và do đó độ nhạy độ phân giải của cảm biến sẽ vượt trội hơn nhiều so với phương pháp đo truyền thống khi cho phân tử từ tính tiếp xúc trực tiếp tại bề mặt cảm biến như đã đề cập ở trên.



Hình 10. Sơ đồ thiết kế tổng thể hệ vi từ kế tích hợp với mạch dẫn từ và khuếch đại từ thông hình khuyên

4. Kết luận

Thông qua nghiên cứu tổng quan cũng như mô phỏng tính toán, tìm ra được các cấu hình mạch từ tối ưu có tính năng khuếch đại và tập trung từ tính của các phần tử sinh học. Với giải pháp này, việc tích hợp hệ thống vi kênh với vi cảm biến và mạch dẫn từ hình khuyên này có thể chế tạo được hệ thống vi từ kế với độ nhạy, độ phân giải cao, sử dụng được nhiều lần nhưng vẫn đảm bảo độ ổn định và lặp lại tốt cho các ứng dụng trong y-sinh học cho các bộ kit xét nghiệm nhanh các phần tử sinh học có từ tính hoặc được lại hóa với các hạt từ tính. Các nghiên cứu này đang được tiếp tục triển khai nghiên cứu theo hướng chế tạo thử nghiệm trong phòng thí nghiệm và thử nghiệm phát hiện nhanh đến ứng dụng sản phẩm trong thử nghiệm, đo đặc, xét nghiệm nhanh các thông tin liên quan đến Hemoglobin và các ứng dụng khác liên quan như bệnh sốt rét và phát hiện một số chủng vi khuẩn/vi-rút khác.

Tài liệu tham khảo

- [1]. H.H. Yang, Ferromagnetic micromechanical magnetometer, *Sensors and Actuators A* 97-98 (2002) 88-97, 2001
- [2]. Hyun Jung Chung, Cesar M. Castro, Hyungsoon Im, Hakho Lee and Ralph Weissleder, "A magneto-DNA nanoparticle system for rapid detection and phenotyping of bacteria," *NATURE NANOTECHNOLOGY* | VOL 8 | MAY 2013, 2013
- [3]. S. LAU, R. EICHARDT, J. HAUEISEN, L. DI RIENZO AND E. G. SCHUKAT-TALAMAZZINI, "Strategies for Optimal Design of Biomagnetic Sensor Systems," *FRIEDRICH-SCHILLERUNIVERSITÄT JENA*, 2007
- [4]. Orbán A', Butykai A', Molnár A, Prohászka Z, Fülöp G, et al., "Evaluation of a Novel Magneto-Optical Method for the Detection of Malaria Parasites," *PLoS ONE* 9(5): e96981., 2014
- [5]. Kun Woo Kim, Venu Reddy, Sri Ramulu Torati, Xing Hao Hu, Adarsh Sandhu and Cheol Gi Kim, "On-chip magnetometer for characterization of superparamagnetic nanoparticles," *Lab Chip*, 2015, 15, 696, 2015
- [6]. Byeonghwa Lim, Venu Reddy, XingHao Hu, KunWoo Kim, Mital Jadhav, Roozbeh Abedini-Nassab, Young-Woock Noh, Yong Taik Li, Benjamin B. Yellen & CheolGi Kim, "Magnetophoretic circuits for digital control of single particles and cells," *Nat. Commun.* 5:3846, 2014
- [7]. Md. Azahar Ali, Saurabh Srivastava, Pratima R. Solanki, Venu Reddy, Ved V. Agrawal, CheolGi Kim, Renu John & Bansi D. Malhotra, "Highly Efficient Bionzyme Functionalized Nanocomposite-Based Microfluidics Biosensor Platform for Biomedical Application," *Sci. Rep.* 3, 2661, 2013
- [8]. Y. Zhao, Droplet microfluidics for biomolecule separation and detection, *UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON*, 2015
- [9]. Carles Navau, Rosa Mach-Batlle, Albert Parra, Jordi Prat-Camp, Sergi Laut, Nuria Del-Valle, Alvaro Sanchez, *Scientific Reports* 7 (2017) 44762
- [10]. Jinchi Han, Jun Hu, Shan X. Wang, Jinliang He, J. Appl. Phys. 117 (2015) 17A304
- [11]. Reza Amin, Stephanie Knowlton, Alexander Hart, Bekir Yenilmez, Fariba Ghaderinezhad, Sara Katebifar, Michael Messina, Ali Khademhosseini and Savas Tasoglu, "3D-printed micro fluidic devices," *Biofabrication* 8 (2016) 022001, 2016