

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

EVALDAS SAPELIAUSKAS

**TALPINIŲ MIKROMONTUOJAMŲ
ULTRAGARSINIŲ KEITIKLIŲ
PANAUDOJIMAS BIOJUTIKLIAMS**

Daktaro disertacija
Technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija (01T)

2017, Kaunas

Disertacija rengta 2012–2017 metais Kauno technologijos universitete, Panevėžio technologijų ir verslo fakultete, Technologijų katedroje.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Darius Viržonis (Kauno technologijos universitetas, Technologijos mokslai, elektronikos inžinerija – 01T).

Interneto svetainės, kurioje skelbiama disertacija, adresas:

<http://ktu.edu>

Redagavo: dr. Vilija Celiešienė (KTU).

© E.Sapeliauskas, 2017

ISBN 978-609-02-1381-0

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

SIMBOLIŲ, VIENETŲ IR SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

Mechaniniai parametrai

F – jėga, N;

P – slėgis, Pa;

M – jėgos momentas, Nm;

E – Jungo modulis, GPa;

W_p – potencinė energija, J;

W_k – kinetinė energija, J;

W_s – sklaidos energija, J;

W_E – elektrinio lauko energija, J;

ρ – tankis, kg/m³;

m – masė, ekvivalentinė masė, kg;

τ – šlyties įtempiai, MPa;

ε – santykinė deformacija;

γ – santykinė šlyties deformacija;

k, k_s – tamprumo koeficientas, N/m;

b_v – slopinimo koeficientas;

u_1, u_2, u_3 – absoliutinės deformacijos atitinkamai X, Y, Z ašių kryptimis, m;

$\varepsilon_x, \varepsilon_y, \varepsilon_z$ – santykinės deformacijos atitinkamai X, Y, Z ašių kryptimis;

u_m – švytavimų amplitudė, m;

t – laikas, s.

Geometriniai matmenys

A_m – membranos plotas, m²;

A_e – elektrodo plotas, m²;

a_m – membranos matmuo X, Y plokštumoje, m (kraštinės ilgis keturkampei membranai, spindulys apvaliai membranai);

a_e – elektrodo matmuo X, Y plokštumoje, m (kraštinės ilgis keturkampei membranai, spindulys apvaliai membranai);

r – atstumas nuo membranos centro iki analizuojamo taško, m;

d_m – membranos storis, m;

d_g – vakuuminio tarpelio dydis, m;

d_i – izoliacinio sluoksnio storis, m;

v_g – greitis, m/s.

Elektriniai parametrai

U – įtampa, V;

I – srovė, A;

R – varža, Ω ;

Z – impedansas, Ω ;

C – talpis, F;

ε – elektrinės skverbties koeficientas;

Q – krūvis, C.

Sutrumpinimai

CMOS – komplementinė struktūra metalas-oksidas-puslaidininkis (angl. *Complementary Metal Oxide Semiconductor*);

CMUT – talpiniai mikromechaniniai ultragarsiniai keitikliai (angl. *Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers*);

ELISA – biocheminis metodas, dažniausiai naudojamas imunologijos srityje, siekiant nustatyti antikūnių ar antigeno sąveiką mėginėlyje (angl. *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*);

FBAR – plonasluoksniai tūriniai akustiniai rezonatoriai (angl. *thin Film Bulk Acoustic Resonators*);

FEM – baigtinių elementų metodas (angl. *Finite Elements Method*);

FFT – greitoji Furjė transformacija (angl. *Fast Fourier Transform*);

FSI – FEM modelyje naudojamas struktūros ir skysčio sąlytis (angl. *Fluid Structure Interface*);

IDT – šukų tipo struktūrą turintis keitiklis (angl. *Interdigital transducer*);

LPCVD – žemo slėgio nusodinimo iš dujinio būvio procesas (angl. *Low Pressure Chemical Vapor Deposition*);

MEMS – mikroelektromechaninės sistemos (angl. *Micro-Electro-Mechanical Systems*);

PDMS – polidimetilsiloksanas (angl. *Polydimethylsiloxane*);

PECVD – plazminis nusodinimo iš dujinio būvio procesas (angl. *Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition*);

PMMA – polimetilmetakrilatas (angl. *Polymethyl methacrylate*);

PZT – švino cirkonatas titanatas (angl. lead circonate titanate), pjezokeraminė medžiaga, naudojama ultragarso keitiklių gamyboje;

Q faktorius – nedimensinis rezonansinės grandies rezonanso kokybės koeficientas, šiame darbe apskaičiuojamas $Q = \frac{f_r}{\Delta f}$; čia f_r yra rezonanso dažnis, o Δf – rezonansinio piko plotis pusės maksimumo lygio;

QCM – kvarcinės rezonansinės svarstyklės (angl. *Quartz Crystal Microbalance*);

SAM – savitvarkiai monosluoksniai (angl. *Self-assembled monolayers*);

SAW – paviršinės akustinės bangos (angl. *Surface Acoustic Waves*);

SMR – rezonansinėje struktūroje įmontuotas mikrokanalas (angl. *suspended microchannel resonator*);

V_{pp} – amplitudė tarp neigiamo ir teigiamo maksimumo (angl. *peak to peak*);

Tekste vartojamas terminas „struktūrinis rezonansas“ yra laikomas ekvivalentu čia pavartotam sudėtingesniai terminui „vandeniu apkrautos celės dažninės charakteristikos maksimumas“.

TURINYS

| | |
|--|----|
| SIMBOLIŲ, VIENETŲ IR SANTRUMPŲ SĄRAŠAS | 3 |
| 1. TALPINIŲ MIKROMONTUOJAMŲ ULTRAGARSO KEITIKLIŲ STRUKTŪRA IR JOS PANAUDOJIMAS DARBE ATLIKTIEMS EKSPERIMENTAMS | 16 |
| 1.1. Bendroji talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių struktūrinė sandara | 17 |
| 1.2. „Šukų“ tipo talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių struktūrinė sandara | 19 |
| 1.3. Mikrokanalo formavimas ir integravimas su CMUT | 23 |
| 1.4. CMUT kaip elektromechaninė sistema | 23 |
| 1.5. Biojutiklio funkcinė dalis | 29 |
| 2. DINAMINIŲ EFEKTŲ JUTIKLIŲ STRUKTŪROSE MODELIAVIMAS | 34 |
| 2.1. Baigtinių elementų modelio taikymas modeliuojant CMUT struktūros rezonansą | 34 |
| 2.2. Analitinis bangos sklidimo modeliavimas, esant kieto kūno ir skysčio sąlyčiui | 36 |
| 2.3. Analitinis „šukų“ tipo CMUT struktūrą turinčio keitiklio siunčiamų ir priimamų signalų modeliavimas | 39 |
| 2.4. Baigtinių elementų modelis, skirtas CMUT struktūrai su mikrokanalu | 40 |
| 2.5. Skysčio maišymo ir manipuliavimo efektyvumo problematika | 41 |
| 3. EKSPERIMENTINIAI TYRIMŲ METODAI | 42 |
| 3.1. Rezonansinio dažnio matavimas naudojant CMUT rezonatorių osciliatoriaus grandinėje | 42 |
| 3.2.1. Šukų tipo CMUT prototipo gamyba | 45 |
| 3.2.2. Specifinės sąveikos matavimas mikrokanale | 46 |
| 3.3. CMUT jutiklio jautraus paviršiaus modifikavimas antigenais | 49 |
| 3.4. Skysčio difuzijos ir manipuliavimo tyrimo metodai | 51 |
| 4. CMUT JUTIKLIŲ TYRIMŲ REZULTATAI | 55 |
| 4.1.2. Struktūrinio CMUT rezonansinio dažnio matavimas skystyje | 55 |
| 4.2. Analitinis šukų tipo CMUT struktūrą turinčio keitiklio siunčiamų ir priimamų signalų modeliavimas | 57 |
| 4.2.1. Pagaminto prototipinio šukų tipo CMUT testavimas | 58 |
| 4.2.2. Analitinio, baigtinių elementų modeliavimo rezultatų verifikavimas eksperimentiniais duomenimis | 61 |
| 4.3. Dinaminiai skysčių mišinio sudėties matavimo eksperimentai | 64 |
| 4.3.1. Baigtinių elementų modelio verifikavimas matuojant <i>Scholte</i> bangos fazinį greitį | 66 |
| 4.3.2. Analitės paviršiuje inkaruotos fosfolipidų membranos tamprumo modeliavimo rezultatai | 68 |
| 4.4. CMUT jutiklio jautraus paviršiaus padengto antikūniais tyrimas | 69 |
| 4.4.1. Biocheminių elementų eksperimentai, atliekami detekcijos sukurtu jutikliu | 71 |

| | |
|--|----|
| 4.5. CMUT struktūros panaudojimas manipuliavimui skysčiais..... | 72 |
| 4.5.1. „Šukų“ tipo CMUT panaudojimas mikrosiurblio funkcijai | 73 |
| IŠVADOS..... | 75 |
| LITERATŪRA..... | 76 |
| MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS | 85 |
| PRIEDAS NR. 1 | 86 |
| MIKROKANALO FORMAVIMO IR SUJUNGIMO SU <i>CMUT</i> LUSTU TECHNOLOGIJA..... | 86 |
| Mikrokanalo liejimas..... | 87 |

IVADAS

Šiuolaikinių cheminių, biologinių ir biocheminių jutiklių sistemų kūrimo poreikis kyla iš augančios tokių jutiklių paklausos komercijai, medicinai ir saugai. Daugelis cheminių, biologinių ir biocheminių jutiklių yra grindžiami specifine medžiagų sąveika. Sąveikos detekcijai gali būti naudojami masės matavimo rezonansiniai cheminiai jutikliai (t. y. gravimetriniai jutikliai) funkcionalizuotu paviršiumi, specifiskai adsorbuojančiu tikslines molekules iš aplinkos. Iš esmės tai yra elektromechaninės rezonansinės sistemos, potencialiai neribotos funkcinių medžiagų įvairovės, pritaikomos įvairiose srityse. Įvairioms analitėms (cheminiams, biocheminiams komponentams, kurie turi būti nustatomi analitinės procedūros metu) išmatuoti turi būti pritaikomos atitinkamos funkcinės medžiagos, imobilizuojamos jutiklio paviršiuje. Specifinė tikslių medžiagos molekulių sąveika su mikroelektromechanine struktūra padeda aptikti dažniausiai randamus biologinius elementus, tokius, kaip fermentai, antikūnai, DNR oligonukleotidai, baltymai [1, 2]. Baltymų mikrogardelė, kaip pirminė detekcinė priemonė, veiksmingai panaudojama analizuojant gaubtinės žarnos vėžio ląsteles, krūties vėžio biologinius žymenis bei daugybę žmogaus imuninių ligų [3, 4].

Mikroelektromechaninių sistemų (MEMS) technologijų ir kūrimo augimas pastaraisiais dešimtmečiais, vykęs lygiagrečiai su silicio mikrotechnologijų vystymusi, kilo iš poreikio daugelį funkcinių struktūrų koncentruoti mažame įtaiso plote [5]. Įtaisai, turintys mikrometrais ir netgi nanometrais matuojamas struktūras, gali būti gaminami naudojant įvairius technologinius modulius, tokius kaip fotolitografija, inžektorinis liejimas, karštas štampavimas, ėsdinimas ir trimatis spausdinimas [6]. Mikroelektromechaninių sistemų gamybai gali būti naudojama didelė medžiagų įvairovė: silicis ir jo junginiai, metalai, įvairios keramikos bei polimerai. MEMS koncepcija naudojama įvairiausiose srityse, nuo elektromechaninių rezonatorių elektroninių osciliatorių grandinėse bei ultragarso keitiklių [7, 8], integruotų laboratorijų lustų (*lab-on-chip* (LoC), [9]) iki ypač sudėtingų įtaisų, jungiančių mikrobiologijos, biochemijos ir mikroelektromechanikos elementus, tokių kaip luste integruoti organai (*organ-on-chip* (OoC), [10]). Paprastai mikroelektromechaninis lustas turi pagrindinį sistemos funkcionalumą, o jo veikimą užtikrina elektronikos įtaisai, kurie gali būti integruojami tiek monolitiniu būdu, naudojant tuos pačius technologinius procesus kaip ir elektromechaninių elementų formavimui, tiek heterogeniniu būdu, skirtingais technologiniais procesais gaminant mikroelektromechanikos ir elektronikos lustus, o po to juos surenkant į vieną sistemą, panaudojant mikrosurinkimo technologijas [9].

Kai mikroelektromechaninės sistemos yra naudojamos biojutikliams, greta kitų privalumų, atsiranda išskirtinės integravimo su mikrosrautų lustais (*microfluidic chips*). Mikrosrautų lustai pasižymi ypač mažais tūriais ir dažnai naudojami pavienių biologinių ląstelių ar biomolekulių analizei, tokiu būdu žymiai atpiginant ir paspartinant biocheminę ar mikrobiologinę analizę. Tačiau įprastinei mikrosrautų technologijai naudojama optinė detekcija, pasitelkiant mikroskopiją. Vienoje sistemoje integravus mikrosrautų įtaisy ir mikroelektromechaninius įtaisy

gaunamas naujas hibridinio lusto funkcionalumas, užtikrinantis tiesioginį elektrinio signalo gavimą ir perdavimą, dažnai išvengiant sudėtingų ir brangių optinių įtaisų. Daugelyje mobilių šiuolaikinių biodetekcijos įtaisų tokie hibridiniai lustai yra optimizuojami ne tik biodetekcijos kaštų mažinimui, bet ir energetiniam efektyvumui.

Greta įprastinių medicininių taikymų, biodetekcija turi nesuskaičiuojamas galimybes būti naudojama ir tokiose srityse kaip karinės ar kosminės misijos, aplinkosauga ir maisto kontrolė. Šiuo metu žinomos technologijos yra pakankamai patikimos, kad būtų galima pagaminti heterogeniškai integruotas sistemas skirtas naudoti kosminių tyrimų stotyse svarbiausių gyvybės palaikymo funkcijų užtikrinimui [11]. Mikroelektromechaninių sistemų naudojimas kosminiuose aparatuose leidžia sumažinti įvairius komponentus iki mikrometrų ir nanometrų dydžio. Tam tikslui jau keletą dešimtmečių kosminiuose aparatuose naudojami MEMS technologijomis pagaminti mikrojutikliai, mikrovykdikliai, akselerometrai, temperatūros valdymo įtaisai, mikrosrautų technologijas naudojantys variklių sprendimai (*microfluidic microthrusters*), mikrobangų įtaisai, palydovinių komunikacijų įtaisai ir kiti. Tai suteikia galimybę sukurti palydovų sistemas, kurios pasižymi aukštu energetiniu ekonomišku, mažiau kainuoja ir suteikia beprecedentes fizinių bei cheminių procesų analizės galimybes. Pavyzdžiui, kenksmingos ore esančios dalelės, į atmosferą patenkančios iš smėlio audrų ar ugnikalnių, jau šiandien gali būti stebimos naudojant minėtas palydovų sistemas [12, 13]. Nėgana to, aukštas funkcinio integravimo lygis (jutikliai ir komunikacijos viename įtaise) leidžia realiuoju laiku nuskaityti informaciją nuotoliniu būdu [14]. Įprastiniai biodetekcijos metodai, grindžiami bioląstelių ar biomolekulių inkubacija ir po to sekančia biochemine analize, yra ne tik riboto prieinamumo dėl ilgos tyrimo eigos trukmės, susijusių medžiagų, infrastruktūros bei personalo kaštų, bet ir dėl to, kad turi ribotas galimybes nustatyti susijusius su svarbiomis gyvų ląstelių funkcijomis parametrus. Taip, pavyzdžiui, svarbius metabolizmo parametrus, charakterizuojantis urea (karbamido, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$) išsiskyrimas iš gyvų ląstelių, nustatomas densitometrija, po to sekančiu formaldehido titravimu, po kurio analizės koncentracija nustatoma iš duomenų lentelių. Vienas analizės procesas, taikant šį metodą, užtrunka apie pusantros valandos. Tuo tarpu, naudojant biojutiklį ir susijusią bioanalizės sistemą, urea koncentracija yra išmatuojama per mažiau nei dvi minutes [15]. Kitas pavyzdys yra biocheminis specifinės antikūno-antigeno sąveikos nustatymo metodas, naudojamas imunologijos srityje, sutrumpintai vadinamas ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Atliekant tyrimą šiuo metodu, analizuojamojo pavyzdžio (analitės) antigenai yra imobilizuojami ant specialaus pagrindo paviršiaus. Tuomet paviršius yra paveikiamas specifinio antikūno tirpalu. Jei antikūnas sudaro imuninę porą su imobilizuotu antigenu, jie susijungia cheminėmis jungtimis. Tuo pačiu metu, antikūnai yra modifikuoti fermentais, kurie aktyvuojami paskutiniame analizės žingsnyje, pavyzdžiui pridėdant fermentus aktyvuojantį substrato tirpalą. Aktyvuoti fermentai išskiria fizinėmis priemonėmis išmatuojamą detekcijos signalą (pakeičia substrato spalvą, emituoja šviesos ar kito elektromagnetinių bangų ruožo kvantus), pagal kurio intensyvumą yra nustatoma

analitėje esančių antigenų koncentracija. Po kiekvieno analizės žingsnio pagrindo paviršius yra skalaujamas specialiaje tirpale, kad būtų pašalinti nespecifiškai prisijungę baltymai ir antikūnai [16]. Toks analizės metodas paprastai taip pat užima keletą valandų, reikalauja kvalifikuoto personalo ir brangių reagentų, o išmatuoto rezultato patikimumas nėra aukštas. Tuo tarpu, naudojant mikroelektromechaninę biodetekciją, specifinio imuninio komplekso susidarymo detekcijos laikas gali būti matuojamas minutėmis [17].

Šiandien biojutikliuose plačiausiai naudojami cheminės ir biocheminės detekcijos metodai yra susiję su elektrocheminių procesų, vykstančių cheminės sąveikos metu, detekcija. Tokie metodai grindžiami elektros krūvininkų ir susijusio elektros krūvio kaupimusi ar elektrinio laidumo pokyčiais ir jau yra siūlomi rinkoje kaip lustuose integruoti produktai [15, 18]. Tinkamiausiu pagrindu elektrocheminiams jutikliams laikomi įvairūs metalų oksidai ir puslaidininkiai. Pastaruoju metu yra atlikta daug tyrimų nanostruktūrizuojant funkcines medžiagas ir taip didinant jų aktyvaus paviršiaus plotą, modifikuojant potencialinius barjerus ir taip didinant elektrocheminių jutiklių jautrį [19, 20]. Vis dėlto, elektrocheminiai procesai pasižymi ypač mažais elektriniais signalais, kuriems padidinti reikalingos ypatingos jutiklių darbo sąlygos, tokios kaip aukšta temperatūra (šimtai Celsijaus laipsnių). Tai toli gražu ne visuomet yra priimtina biojutiklių kontekste. Dar daugiau, specialių sąveikos sąlygų sukūrimas mažina jutiklių energetinį efektyvumą, net jei efektyvumui padidinti naudojamos MEMS struktūros, tokios kaip mikrogembės, mikrotilteliai, mikrovielos ir kit.[21-23].

Rezonansiniai, gravimetriniai specifinės medžiagų sąveikos jutikliai ne tik turi didelį miniatiūrizavimo potencialą, bet ir yra pranašesni nei klasikinės cheminės analizės sistemos tiek greitaveikos, tiek informatyvumo prasme [24]. Rezonansiniai įtaisai, sukurti praeito amžiaus antroje pusėje, pavyzdžiui, kvarcinių rezonansinių svarstyklių QCM [25], paviršinių akustinių bangų SAW [26] bei plonasluoksnių tūrinių rezonatorių FBAR [27] pagrindu veikiantys jutikliai, turi didelį jautrio potencialą labai mažiems virpančiosios dalies masės pokyčiams. Pirmieji gravimetriniai jutikliai buvo sukurti aptikti palyginti dideles daleles dujų aplinkoje: dulkes, mikrodaleles, nanodaleles, aerozolius. Naujausi mikroelektromechaninių sistemų tyrimai rodo gravimetrinio principo tinkamumą tiek lengvų dujų molekulių, tokių kaip anglies dvideginio molekulės, aptikimui [28, 29], tiek molekulinio lygio biodetekcijai [30-32]. Lyginant šiuo metu žinomų elektrocheminių ir mikroelektromechaninių gravimetrinių jutiklių jautrį, matome pastarosios technologijos pranašumą, nes naudojant mikroelektromechaninę struktūrą dujų aplinkoje yra pasiekiamas 4 Hz/ppm (hercai milijoninei santykinai koncentracijos daliai) jautris [29], kai adekvačios paskirties elektrocheminiais jutikliais, grindžiamais metalų oksidų struktūromis, aptikimo riba yra šimtai milijoninių koncentracijos dalių [33, 34].

Molekulinio lygio gravimetrinė detekcija galima, kai sukuriamas funkcinis įtaiso sluoksnis, kuriuo modifikuojamas jutiklio paviršius. Šis modifikuotas sluoksnis medžiagų sąveikos metu turi specifiskai ir selektyviai prisijungti tikslines

molekules iš analitės. Analitė gali būti dujinė terpė, jei jutiklis naudojamas dujų molekulių detekcijai arba tirpalas skystyje, jei atliekama biodetekcija.

Geriausiai žinoma gravimetrinių jutiklių technologinė bazė yra kvarcinės svarstyklės (QCM). Šios technologijos jautrusis elementas yra gaminamas iš pjezoelektrinės medžiagos (dažniausiai kvarco, iš čia ir kyla angliškas technologijos pavadinimas), mechaniniu būdu išpjaunant diską. Šis elementas paprastai pasižymi aukštos kokybės savųjų virpesių rezonansu, kurį nulemia elemento storio ir medžiagos, iš kurios pagamintas elementas, savybės. Tokio įtaiso jautris jo paviršiuje įmobilizuotos masės pokyčiui yra proporcingas rezonansinio dažnio kvadratui [2]. Pastaroji savybė lemia tendenciją QCM tipo biojutikliams naudoti kaip galima didesnę rezonansinį dažnį turinčius rezonansinius elementus. Parengtas jautrusis elementas yra prijungiamas prie elektroninio osciliatoriaus grandinės, tokiu būdu nuskaitant prisijungusios masės pokyčių sukeltus virpesių dažnio pokyčius. Pjezoelektrinių medžiagų savybės ir jų pjaustymo technologijos riboja didžiausią įmanomą rezonansinį dažnį. Įprastinėmis technologijomis įmanoma pagaminti 25–30 μm storio elementus, kurių rezonansinis dažnis paprastai neviršija kelių dešimčių megahercų. Be to, siekiant aukštos rezonansinio kontūro kokybės, pjezoelektrinės medžiagos diskas turi būti pakankamai didelio skersmens. Tai apriboja QCM tipo jutiklių panaudojimą miniatiūrinėse integruotose sistemose, pavyzdžiui, mikrošrautų ar integruotų laboratorijų (*lab-on-a-chip, organ-on-a-chip*) įtaisuose [35, 36].

Logiškas QCM technologijos raidos tęsinys yra plonasluoksniai tūriniai akustiniai rezonatoriai (FBAR) [37]. Jų struktūrą sudaro plonųjų sluoksnių technologijomis ant kristalinio (pavyzdžiui, monokristalinio silicio) pagrindo sufomuoti pjezoelektriniai elementai [4]. Šio tipo įtaisais galima pasiekti gigahercinius rezonansinius dažnius ir puikų šio tipo jutiklių jautrį žemos koncentracijos biocheminėms analitėms, pavyzdžiui, nustatant specifinę baltymų tarpusavio sąveiką bei DNR oligomerų hibridizaciją [38, 39]. Panaudojant šlyties rezonansą, šie įtaisai gali būti sėkmingai naudojami tiek ore, tiek skystyje. Vis dėlto labai aukštų dažnių praktinis naudojimas yra kompliktuotas dėl elektromagnetinės elektrinių signalų sąveikos bei siauros labai aukštų dažnių elektronikos grandynų tolerancijos elektrinio impedanso nuokrypiais. Todėl FBAR jutikliams reikia specifinių integravimo su elektronika priemonių, o tai reikšmingai didina tokio tipo biojutiklių integravimo savikainą [4]. Kitas reikšmingas FBAR technologijos trūkumas yra plonasluoksnių pjezoelektrinių medžiagų nusodinimo bei poliarizavimo būdai, kurie nėra suderinami su integruotos elektronikos gamybos technologijų (pavyzdžiui, CMOS) reikalavimais. Todėl tokių jutiklių gamybos procesas yra labai sudėtingas ir brangus, o integravimo galimybės ribotos. Panašiais privalumais bei trūkumais pasižymi ir paviršinių akustinių bangų (SAW) rezonansiniai medžiagų sąveikos jutikliai [40, 41]. SAW tipo jutikliai taip pat formuojami nusodinant plonus pjezoelektrinių medžiagų sluoksnius, tačiau šiuo atveju darbiniai virpesiai sukeliama ne medžiagos tūryje, kaip FBAR atveju, o jos paviršiuje. Tam sukuriama specialios skersinėms bangoms siūsti ir priimti skirtos paviršinės šukų tipo struktūros (angl. *interdigital structure*).

Siekiant mažinti biojutiklių dydį, didinti jų integravimo potencialą bei informatyvumą, atliekami įvairių mikroelektromechaninių (MEMS) struktūrų, galinčių veikti kaip elektromechaniniai rezonatoriai, neturintys savo struktūrose pjezoelektrinių medžiagų, tyrimai. Viena plačiausiai paplitusių MEMS struktūrų yra mikrogembės (angl. *microcantilevers*) [17, 42]. Mikrogembių konstrukcija yra iš dalies paprasta, jos gali būti gaminamos tiek naudojant standartinius CMOS procesus ir medžiagas, tiek silicio mikromontavimo technologijas, kurios yra suderinamos su CMOS procesais. Pavyzdžiui, paviršinis mikromontavimas, naudojant aukojamojo sluoksnio technologiją arba tūrinis mikromontavimas, plokštelių sujungimo technologijos [43]. Mikrogembės struktūra leidžia atlikti biodetekciją statiniu režimu, matuojant gembės išlinkimą, kintantį vykstant molekulių adsorbacijai arba rezonansiniu metodu, taip nustatant adsorbuotų molekulių masę [44]. Dirbant rezonansiniu metodu, ore ar vakuume gali būti pasiekiamas pakankamai aukštas rezonansinio kontūro kokybės faktorius Q , užtikrinantis reikiamą jautrį. Tačiau skystyje, dėl didelių energijos nuostolių, susijusių su klampiaja trintimi, gembės struktūros rezonanso Q vertė drastiškai sumažėja. Dėl to įprastinė mikrogembių struktūra nenaudojama detekcijai skystose terpėse. Vis dėlto yra sukurta rezonansiniu režimu veikiančioje mikrogembėje įmontuoto mikrokanoalo struktūra (SMR), leidžianti atlikti rezonansinę skystoje terpėje esančių biomolekulių masės spektroskopiją [45, 46]. SMR įtaiso Q vertė yra labai aukšta – 15 000 ir daugiau, todėl šis metodas atskleidžia puikias biodetekcijos galimybes, leidžia aptikti skystyje esančias biomolekules su femtogramine ($fg = 10^{-15}g$) skyra. Tačiau SMR technologija yra susijusi su tokiais apribojimais: mikrogembės veikimui būtina vakuumo aplinka, prototipinio mikrokanoalo skerspjūvio plotas yra kelių dešimčių kvadratinė mikrometrų, dėl to yra labai sudėtinga ir brangu mechaniškai prijungti skystos analizės jungtis. Dėl šių apribojimų praktinis SMR panaudojimas kol kas nėra labai tikėtinas.

Kita plataus panaudojimo MEMS cheminiam rezonansiniam jutikliui sukurti tinkama struktūra yra talpinis mikromontuojamas ultragarso keitiklis – CMUT. Kaip ir gembinė struktūra, CMUT struktūra gaminama nenaudojant pjezoelektrinių medžiagų (veikia dėl Kulono sąveikos), todėl ji yra technologiška, struktūros gamyba lengvai integruojama su CMOS procesais [47, 48]. Šio keitiklio elektromechaninė struktūra turi tris svarbius privalumus, lyginant su kitomis MEMS struktūromis. Pirma, rezonansinė CMUT struktūra yra hermetiška, perimetru įtvirtinta plona plokštelė, tik iš vienos pusės kontaktuojanti su aplinka. Kita plokštelės (dažnai vadinamos membrana) pusė yra virš vakuumo tarpelio. Vakuumo buvimas struktūroje sumažina energijos nuostolius ir Q faktorius yra gaunamas didesnis nei gembinių jutiklių tiek ore, tiek skystose terpėse. Antra, CMUT struktūrą paprastai sudaro lygiagrečiai sujungti 100–1000 rezonansinių elementų. Toks multirezonatorius turi svarbių praktinių pranašumų: parenkant rezonansinių elementų (celių) kiekį galima plačiu ruožu keisti įtaiso elektrinį impedansą ir taip struktūrą padaryti suderinamą su įvairių tipų elektronikos grandynais. Didelis individualių, tarpusavyje mechaniškai nesusijusių, rezonatorių skaičius užtikrina didesnę patikimumą, lyginant su vieno rezonatoriaus sistema [49, 50]. Trečia,

CMUT gamybos metodai yra pakankamai išstobulinti. Šio tipo įtaisai gali būti ne tik visiškai suderinami su CMOS technologija [51, 52], bet ir gaminami naudojant labai nedaug pakeistą CMOS procesą. Geresnis multirezonatorinės struktūros patikimumas turi ir savo kainą: dėl kelių geometrinių parametrų išsibarstymo bendras multirezonatoriaus kokybės faktorius, paprastai neviršija kelių šimtų. Pademonstruotas 10^{-15} g/celei CMUT jutiklio jautris masės pokyčiui bei išskirtinis informatyvumas registruojant specifinę baltymų sąveiką ar dujų molekules [30, 53].

Apibendrinant, galima teigti, kad ankstesniuose darbuose tirtas funkcinis potencialas bei adekvačios gamybos technologijos daro CMUT struktūrą ypač tinkamą specifinės medžiagų sąveikos jutikliams kurti. Specifine medžiagų sąveika šiame darbe vadinsime biocheminio pobūdžio sąveiką tarp imuninio komplekso elementų arba kito tipo biocheminę sąveiką, keičiančią membranos darbo sąlygas.

Darbo aktualumas

Vienas iš šiuolaikinės medicininės diagnostikos prioritetų – lėtinių, neurodegeneracinių ir su gyvenimo būdu susijusių ligų ankstyvoji diagnostika. Efektyviausias tokios diagnostikos būdas yra biomolekulinė diagnostika, leidžianti aptikti patogenines molekules ankstyvojoje ligos stadijoje. Klinikinėje praktikoje molekulinei diagnostikai naudojami įvairūs analitinės biochemijos metodai, iš kurių žinomiausias yra ELISA, labiausiai paplitęs imunologijoje. Šis metodas susideda iš keleto procesų: analitėje esančių nežinomų antigenų imobilizavimo, specifinės jų sąveikos su fermentais žymėtais antikūnais sukėlimo ir fermentų aktyvavimo. Aktyvuoti fermentai nudažo biocheminio tirpalo substratą spalva, pagal kurios intensyvumą nustatomas įvykusios sąveikos intensyvumas. Tai ilgai trunkantis (nuo kelių valandų iki kelių dienų) metodas, reikalaujantis specifinės personalo kompetencijos ir specialios laboratorijos [30]. Siekiant ELISA ir kitus panašius molekulinės diagnostikos metodus paspartinti, atpiginti ir padaryti labiau prieinamus, yra kuriami biojutikliai, turintys didelį automatizuoto matavimo potencialą. Būtent biojutiklių naudojimas leido iš esmės paspartinti ir atpiginti genų sekvenavimo procesą [54]. Biojutikliams tapus pagrindine molekulinės diagnostikos priemone, naudojama įvairiuose medicininės diagnostikos metoduose, iš esmės keistusi molekulinės diagnostikos paradigma – nuo ilgai trunkančių brangių tyrimų laboratorijoje būtų pereita prie greitų ir informatyvių tyrimų įvairiomis sąlygomis: pirminės sveikatos priežiūros punktuose, buityje, karo lauke, kosmose ir kt. Tokia paradigmė slinktis jau yra prasidėjusi tam tikrose diagnostikos srityse, pavyzdžiui, matuojant cukraus kiekį kraujyje, kompaktiški, kiekvienam diabetikui prieinami biojutikliai dažnai yra pakeitę laboratorinius tyrimus ir sukūrę atitinkamą rinkos nišą [55]. Todėl tarptautinėje rinkoje identifikuojamas didelis biojutiklių, ypač skirtų specifinei medžiagų sąveikai nustatyti, sukūrimo poreikis.

Šiame darbe atlikti tyrimai buvo skirti gauti esminių fundamentinių ir inžinerinių žinių, kurių reikia siekiant panaudoti talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių struktūrą biodetekcijai [56-59]. Gautos žinios apie CMUT struktūros modifikavimo būdų tinkamumą biojutiklio funkcionalumui. Informacija apie specifinės medžiagų sąveikos keitimo į elektrinį signalą principus, leidusi nustatyti kiekybinius specifinės sąveikos parametrus. Analitiškai ir eksperimentiškai

pagrįstas su specifine medžiagų sąveika siejamų elektrinių signalų informatyvumas. Inžinerine prasme, atlikti tyrimai leido pagrįsti CMUT struktūra grindžiamų biojutiklių technologiškumą, atskleisti jų miniatiūrizavimo, integravimo su elektronika ir molekulinės diagnostikos savikainos mažinimo potencialą.

Darbo tikslas – sukurti ir pademonstruoti specifinės biologinės kilmės medžiagų sąveikos jutiklį, grindžiamą CMUT struktūros dinaminėmis ir elektromechaninėmis savybėmis.

Nagrinėjama problema

Ankstesniuose paskelbtuose moksliniuose darbuose yra patvirtintas principinis CMUT struktūros tinkamumas biojutiklio funkcijai atlikti, panaudojant specifinę biocheminių elementų sąveiką. Biocheminė sąveika aptinkama matuojant jutiklio biodetektoriaus struktūrinį rezonansą dujų aplinkoje. Taip pat ankstesniuose darbuose parodyta, kad CMUT struktūra pasižymi didesniu informatyvumu nei konkuruojančios biodetektorių platformos. Neišspręsta problema, reikalaujanti naujų mokslo žinių, yra tai, kad didžioji dauguma diagnostinę prasmę turinčių biocheminių sąveikų vyksta skystoje terpėje, o ne dujų aplinkoje. Skystoje terpėje rezonansinis matavimas nėra parankus dėl didelių energijos nuostolių. Anksčiau naudotas matavimo būdas, kai jutiklis sąveikos metu yra patalpinamas į skystį, o rezonansui matuoti yra išdžiovinamas, susijęs su nepateisinamai dideliais neapibrėžtumais. Todėl šiame darbe yra siekiama atsakyti į klausimą, kokiomis priemonėmis ir metodais, panaudojant talpinių mikromontuojamų ultragarsinių keitiklių struktūrą, įmanoma gauti informaciją apie įvykusią arba neįvykusią specifinę biocheminių medžiagų sąveiką skystyje realiu laiku.

Darbinė hipotezė

Struktūrinį rezonansą, naudotą ankstesniuose darbuose, galima pakeisti skersinių bangų, sklindančių esant jutiklio paviršiaus ir skysčio sąlytyje, pavyzdžiui, *Scholte* tipo akustinių bangų rezonansu su „šukų“ tipo struktūrą turinčiu CMUT. Vykstant specifinei biocheminių medžiagų sąveikai, jutiklio paviršiuje formuojasi biomolekulių sluoksnis, dėl kurio keičiasi *Scholte* tipo bangų sklidimo greitis, atitinkamai – ir rezonanso su „šukų“ tipo struktūra dažnis. Matuojant bangų sklidimo greitį ir (arba) rezonanso su CMUT struktūra dažnį galima realiu laiku aptikti dėl specifinės medžiagų sąveikos besiformuojantį biomolekulių sluoksnį bei išmatuoti dinamines specifinės sąveikos savybes.

Darbo uždaviniai:

1. išanalizuoti CMUT struktūros taikymo biodetekcijai realiu laiku būdus ir atskleisti potencialias darbo su skysta analite galimybes;
2. ištirti akustinius ir mechaninius pereinamuosius procesus, vykstančius CMUT su integruotu mikrosrautų kanalu;
3. pagrįsti CMUT su integruotu mikrokanalu tinkamumą specifinei biologinės kilmės medžiagų sąveikai registruoti;
4. ištirti galimybę tą pačią CMUT struktūrą panaudoti jutiklio funkcijai ir skysčio mikrosrauto manipuliavimo funkcijoms atlikti.

Mokslinė vertė

1. Gautos mokslinės žinios apie galimybę talpinių mikromontuojamų ultragarsinių jutiklių struktūrą su integruotų mikrosrautų kanalu panaudoti biodetekcijai, skysčio terpėje specifiskai sąveikaujant biomolekulėms. Laboratorijoje pagaminti ir eksperimentiškai bei skaitmeniniu modeliavimu ištirti prototipiniai CMUT lustai, turintys „šukų“ tipo struktūrą. Nustatėme, kad tokia struktūra yra tinkama žadinti ir priimti *Scholte* tipo akustines bangas.
2. Moksliskai pagrįstas *Scholte* tipo akustinių bangų fazinio greičio informatyvumas realiuoju laiku aptinkant specifinį biomolekulių sluoksniu sėdimą iš skysčio ant jutiklio paviršiaus .
3. Panaudojus prototipinį CMUT jutiklį su integruotu mikrokanalu, sukurta skysčio mikrosrautų manipuliavimo matavimo metodika, kuria pagrįstas sukurtos struktūros tinkamumas valdyti skysčio difuziją per mikrokanalą; šis taikymas praplečia jutiklio panaudojimo ribas.

Darbo rezultatų praktinė vertė

Gautos esminės inžinerinės ir fundamentinės žinios, kurių reikia CMUT struktūra grindžiamiems biojutikliams sukurti ir panaudoti. Sukurti biojutiklio funkcionalizavimo būdai, pagrįstas matuojamų signalų informatyvumas ir naudingumas aptinkant analitę. Pagrįstas sukurtos koncepcijos technologiškumas, pademonstruotas prototipinio „šukų“ tipo CMUT su integruotu mikrokanalu jutiklio veikimas skystyje realiu laiku, prietaisais stebint biocheminių elementų sąveiką.

Ginamieji teiginiai

1. Biojutiklis, kurį sudaro su mikrokanalu integruotos CMUT struktūros, siunčiančios ir priimančios *Scholte* tipo bangas per specifinės biocheminės sąveikos zoną, gali aptikti biocheminę analitę skystoje terpėje realiuoju laiku.

2. *Scholte* tipo bangos, sklindančios per specifinės biocheminės sąveikos zoną, fazinis greitis priklauso nuo minimoje zonoje vykstančių fizikinių mechaninių procesų, tarp jų – nuo iš analitės adsorbuojamų medžiagų tamprumo modulio ir tankio.

3. Biojutiklio prototipo jautris yra pakankamas tam, kad realiuoju laiku būtų galima matuoti fosfolipidinių bisluoksnių tamprumo pokyčius.

4. CMUT struktūros, funkcionuojančios kaip biodetektoriai, taip pat gali būti panaudotos ir kaip priemonė valdyti skysčio difuziją mikrokanale, keisti medžiagų specifinės sąveikos sąlygas.

Darbo aprobavimas

Pagrindiniai daktaro disertacijos tyrimų rezultatai aprobuoti 2 publikacijose mokslinės informacijos instituto (ISI) pagrindinio sąrašo leidiniuose su citavimo indeksu, 5 publikacijose konferencijų pranešimų medžiagoje ir 7 pranešimais tarptautinėse mokslo konferencijose.

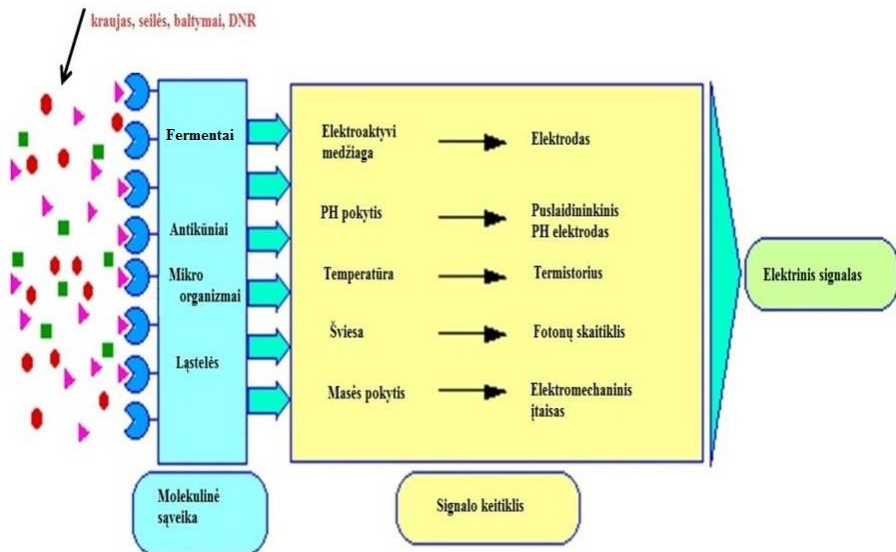
Disertacijos struktūra ir apimtis

Disertaciją sudaro įvadas, 4 skyriai, išvados, naudotos literatūros sąrašas ir autoriaus publikacijų sąrašas. Bendra disertacijos apimtis yra 85 puslapiai, 46 paveikslai, 1 lentelė, 1 priedas ir 133 bibliografinės nuorodos.

1. TALPINIŲ MIKROMONTUOJAMŲ ULTRAGARSO KEITIKLIŲ STRUKTŪRA IR JOS PANAUDOJIMAS DARBE ATLIKTIEMS EKSPERIMENTAMS

Viena iš biomedicininų tyrimų šakų, sudarančių svarbią rinkos dalį tarp specifinės sąveikos biocheminių elementų jutiklių, yra imunologija. Svarbiausias specifinės sąveikos tipas čia yra antikūno ir antigeno sąveika. Kita ypač svarbi jutiklių skirtų specifinei medžiagų sąveikai biomedicinos tyrimų rinkoje yra genetika, kurioje naudojama kito tipo specifinė biocheminių elementų sąveika, grindžiama DNR grandinių hibridizacija. Darbe vartojama biojutiklių sąvoka, kompaktiškai apibrėžianti nagrinėjamą specifinės medžiagų sąveikos kontekstą. Biojutiklis – tai analizės sistema, sudaryta iš analizei specifinių molekulių, sujungtų su signalo keitikliais ar detektoriais, kurie gali užregistruoti fizikinius-cheminius minėtų molekulių pokyčius, įvykstančius prisijungus analizei ir šiuos pokyčius paversti išmatuojamais elektriniais signalais, proporcingais analitės koncentracijai. Biojutiklių privalumai, lyginant su kitomis šiuo metu plačiai naudojamomis analizės sistemomis, yra didelis jautris, specifiskumas bei realaus laiko matavimai, nereikalaujantys sudėtingo mėginio apdorojimo bei žymėjimo [60, 61]. Apibendrinta biojutiklio struktūra parodyta 1 pav. Biojutiklį sudaro dvi funkcinės dalys:

- 1) bioaktyvus elementas, užtikrinantis specifinę biocheminę sąveiką tarp jutiklio ir tikslių molekulių analizėje;
- 2) sąveikos detektorius, keičiantis dėl biocheminės sąveikos atsiradusią fizikinio pobūdžio informaciją į elektrinį signalą.



1 pav. Biojutiklio sandara. Biojutiklis – tai įtaisas, keičiantis molekulinės sąveikos tarp specifiskai sąveikaujančių medžiagų rezultata į elektrinį signalą

Šiuo metu pasaulyje yra kuriama nemažai biojutiklių, skirtų molekulinei diagnostikai, tačiau dėl naudojamų specifinės sąveikos atpažinimo metodų sudėtingumo, analitinių lustų gamybos kaštų ir dėl specifinių reikalavimų rengiant analitę, daugelis šių priemonių nėra tinkamos naudoti neklinikinėmis sąlygomis. Tuo tarpu vis populiarėjant personalizuotai medicinai, neklinikinių tyrimų poreikis vis didėja. Daugelis jutiklių vis dar turi sudėtingas miniatiūrizavimo ir integravimo su kompaktiška elektronika galimybes, pavyzdžiui, integracija su CMOS [62, 63]. Imuniniai jutikliai priklauso afininių biologinių jutiklių grupei, taigi jie yra pagrįsti specifine dviejų imuninės sistemos molekulių sąveika. Dažniausiai pasitelkiama specifinė antikūno ir antigeno sistema. Prie signalo keitiklio kaip atpažįstančią molekulę galima prijungti tiek antikūną, tiek antigeną. Vienos iš sąveikaujančių molekulių buvimą mėginyje galima nustatyti tiesiogiai po sąveikos su imobilizuota afiniškai sąveikaujančia molekule, arba netiesiogiai, paviršiuje susidariusiam imuniniam kompleksui užregistruoti naudojant papildomus reagentus, dažniausia antrinius antikūnus. Biochemijoje antikūnai pasižymi savo specifiskumu, todėl labai tinkami ir dažnai naudojami kaip atpažinimo molekulės. Yra gerai išvystyta antikūnų, atpažįstančių skirtingas analites, gamyba [61].

Imuninio jutiklio charakteristikas nulemia tiek „atpažįstančios“, analitei specifinės molekulės savybės, tiek molekulių sąveikos detektoriaus jautrumas. Tinkama techninė detekcijos platforma gali padidinti sistemos jautrį, specifiskumą ir stabilumą. Dėl šios priežasties, kuriant imuninius jutiklius svarbu vienodą dėmesį skirti tiek biocheminio specifiskumo analizei, tiek jutiklio funkcionalumo sprendimams, tiek detekcijos principo jautrio potencialui. Kalbant apie imuninius jutiklius, nepriklausomai nuo to, kokie antikūnai naudojami, jų savybes ypač veikia paviršiaus funkcionalumo būdas [64]. Bioorganinės molekulės, ypač baltymai, gali denatūruoti sąveikaudami su neorganinėmis struktūromis, kurios dažniausiai yra imuninės sąveikos detektoriaus paviršius (taip pat ir CMUT paviršius). Naudojant afinines sąveikas suardančius regeneracijos tirpalus, baltymai gali denatūruoti prarasdami savo antrinę ir tretinę struktūras [65]. Tai tiesiogiai neigiamai veikia jutiklio analizines charakteristikas, kadangi denatūravę baltymai ne tik negali atpažinti analitės, bet ir gali padidinti nespecifines sąveikas kompleksiniuose mėginiuose, pavyzdžiui, kraujo serume [66].

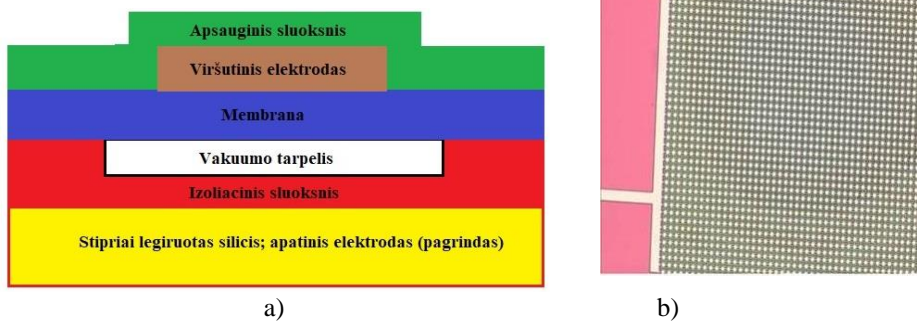
1.1. Bendroji talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių struktūrinė sandara

Talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių (CMUT) sąvoka pradėta vartoti nuo 1997-ųjų, kai buvo publikuotas M.I. Haller ir B.T. Khuri-Yakub patentas „Elektrostatinis ultragarso keitiklis“ [61]. Šiuo patentu buvo užregistruota intelektinė nuosavybė, apibrėžusi ultragarso keitiklio struktūrą kaip gaminamą naudojant silicio mikromontavimo technologijas ir turinčią kondensatoriaus su vakuumu tarpeliu bei vienu judriu elektrodu, struktūrinę sandarą. Per du dešimtmečius nuo šio patento pasirodymo buvo sukurta daug šios struktūrinės sandaros modifikacijų bei susijusių technologinių sprendimų.

Ankstyvoji mikromontavimo technologija [67] buvo grindžiama aukojamojo sluoksnio naudojimu, ir judrioji keitiklio plokštelė, susieta su judriuoju kondensatorinės struktūros elektrodu, buvo atlaisvinama nuo pagrindo didelio selektyvumo išdėsinimo procesu išdėsinant aukojamąjį sluoksnį iš po plokštelės medžiagos, kontroliuojant atlaisvintų struktūrų dydį pagal išdėsinimo laiką. Toks technologinis procesas leido palyginti pigiai formuoti didelius membranų masyvus, tačiau po aukojamojo išdėsinimo membranos buvo gaunamos atviros, su technologine kiaurome membranos centre, ir galėjo veikti tik dujų aplinkoje. Taip pat, dėl medžiagų savybių sklaidos ir išdėsinimo proceso netolygumo ši technologija neužtikrino vienodų techninių savybių visoms gaminamojo įtaiso membranoms.

Netrukus buvo sukurta visa eilė technologinių patobulinimų, leidusių geriau kontroliuoti aukojamuoju sluoksniu atlaisvintų struktūrų dydį ir pagaminti hermetiškas kondensatorines struktūras, galinčias veikti tame tarpe ir elektriškai laidžiuose skysčiuose [68, 69]. Vis dėlto, aukojamojo sluoksnio technologija, ypač didelių matmenų ultragarso keitikliams su galimybe išvesti įtaiso prijungimo kontaktus į priešingą silicio plokštelės pusę, ilgainiui tapo pernelyg sudėtinga ir vis dar nepakankamai užtikrinanti techninių savybių tolygumą. Todėl buvo pasiūlyta alternatyvi mikromontavimo technologija, naudojanti silicio plokštelių sujungimo techniką [70]. Būtent naudojant šią technologiją buvo pagaminti tūkstančius individualių elementų turintys ultragarso keitikliai, taip pademonstruojant, kad pastaroji technologinė platforma yra tinkama sąlyginai sudėtingiems ir aukštus techninius reikalavimus atitinkantiems ultragarso keitikliams gaminti [71, 72].

Bazinis CMUT struktūros elementas yra talpinė mikromembraninė celė, turinti du elektrodus – vieną tamprumo jėgomis atsvertą judantį ir vieną fiksuotą kondensatoriaus. Elektrodus (judantis elektrodas paprastai būna sutapdintas su membrana) skiria vakuumo arba dujų tarpelis, kuris užtikrina membranos judėjimo galimybę.



2 pav. a – bazinė CMUT struktūra (vertikalus skerspjūvis); b – CMUT celių masyvo mikrofotografija (vaizdas iš viršaus; vaizdo horizontalios kraštinės ilgis 1 mm)

Tarp elektrodų sukūrus elektrinį lauką, atsiranda Kulono jėga, kurią iš dalies atsveria membranos mechaninio tamprumo jėga. Šių dviejų jėgų balansas nulemia membranos ir judriojo elektrodo padėtį, judėjimo greitį, pagreitį ir elektrines įtaiso

savybes. CMUT celės struktūros vertikalus pjūvis schematiškai pateiktas paveiksle (žr. 2 pav., a). Judrusis viršutinis elektrodas čia sutapdintas su membrana, kurią sudaro kritinio storio sluoksnis ir apsauginis sluoksnis [73, 74]. Kritinis sluoksnis lemia pagrindines elektromechanines membranos savybes, o struktūrą papildantis apsauginis sluoksnis yra skirtas apsaugoti viršutinį elektrodą nuo mechaninio, cheminio ir elektrinio išorės poveikio. Vakuomo tarpelis čia suformuojamas izoliaciniame sluoksnyje, kuris apsaugo įtaisą nuo trumpojo jungimo, kai įlinkusi membrana susiliečia su apatine tarpelio sienele. Paprastai dešimčių mikrometrų matmenis horizontalia kryptimi (žr. 2 pav., a) turinčios CMUT celės yra grupuojamos į didesnius masyvus (žr. 2 pav., b), siekiant padidinti mechanškai aktyvų įtaiso plotą bei elektrines įtaiso savybes suderinti su elektronikos grandimis, prie kurių įtaisas yra jungiamas.

Pjezoelektrinių mikroelektromechaninių įtaisų veikimo principas grindžiamas elektrinio lauko poveikiui jautria kristalo gardele, kai tuo tarpu CMUT – elektrostatine sąveika tarp elektrodų, aprašoma Kulono dėsnio.

Toks veikimo principas suteikia palyginti plačias galimybes rinktis medžiagas, iš kurių galima suformuoti CMUT tipo struktūrą. Vakuomo tarpelis, skiriantis membraną nuo pagrindo, gaunamas įprastinio mikromontavimo technologinio proceso metu, yra papildomas įtaiso privalumas, lyginant jį su kitomis giminingomis mikroelektromechaninių įtaisų klasėmis (pavyzdžiui, elektrostatikai žadinamomis mikrogembėmis) – membranai judant vakuume, sumažėja energijos nuostoliai [75]. Dėl to CMUT struktūros pasižymi geresnėmis rezonansinėmis savybėmis aukštų dažnių srityje bei dirbant slopinančiose terpėse (pavyzdžiui, skystyje) [76, 77], nei mikrogembių struktūros.

1.2. „Šukų“ tipo talpinių mikromontuojamų ultragarso keitiklių struktūrinė sandara

Ankstesniuose tyrimuose tyrinėjant pereinamuosius procesus mikrokanalinėje sistemoje [78, 79] buvo tyrinėjami įvairūs mechaniniai pereinamieji procesai, iš kurių įdomiausias yra *Scholte* bangos, nes jos sklinda esant jutiklio paviršiaus sąlyčiui su skysčiu. Tokio tipo bangoms sužadinti ir priimti reikalinga speciali planarinė periodinė „šukų“ tipo arba „interdigital“ elektromechaninio keitiklio struktūra, su kuria sklindanti banga sudaro rezonansą. Šukų tipo struktūros rezonanso su skersine banga kokybė priklauso ne tik nuo to, kiek virpesių energijos patenka į CMUT membranas, bet ir nuo to, kiek keitiklio „pirštų“ porų yra sklindančios bangos kelyje. Tokiu būdu, optimizuojant CMUT struktūros konstrukciją, galima pasiekti didelį jautrio potencialą skystyje turintį jutiklį. Kadangi biologinė ar biocheminė medžiagų sąveika daugeliu atvejų vyksta skystoje terpėje, taip optimizuota konstrukcija turi akivaizdžių privalumų lyginant su struktūrinio rezonanso principu veikiančiais CMUT jutikliais.

Yra trys tarpusavyje susiję teoriniai modeliai, kuriuose aprašytas skersinių paviršinių ir mechaninių (akustinių) bangų, sklindančių esant sąlyčiui tarp skysčio ir kūno paviršiaus, sklidimas. Pirmasis, aprašęs bangą, sklindančią kieto kūno paviršiuje, yra gerai žinomas L. Rayleigh'o darbas; šio tipo bangos vadinamos

paviršinėmis arba *Rayleigh* bangomis [80]. Paprastai šio tipo bangos yra charakterizuojamos kaip atliekančios išilginį ir skersinį judesį, sklindančios elastingo kūno paviršiumi, kurio dalelės juda elipsine trajektorija, o virpesių amplitudė eksponentiškai mažėja didėjant atstumui nuo paviršiaus. Sąveika tarp judesį atliekančio elastingo kūno ir bet kokios kontaktuojančios terpės, kurios savybės skiriasi nuo vakuumo, ypač veikia bangos amplitudę, slopinimą ir greitį [81, 82]. Šis fenomenas plačiai taikomas jutikliuose, veikiančiuose vakuumo ar dujų aplinkoje [83].

Kai sklindanti paviršinė banga susiduria su kito tipo medžiagų sąlyčiu, pavyzdžiui, sąsaja tarp elastingos ir skystos medžiagos, bangos energija gali transformuotis į daugelį kitų akustinių bangų. Bangos, sklindančios dviejų kietų kūnų sandūroje, teorija yra suformuluota gerai žinomame R. Stoneley'io darbe, kuris papildė klasikinę *Rayleigh*'o teoriją [80, 84]. Akustinės bangos, sklindančios kieto kūno ir skysčio sandūros ribomis, yra vadinamos *Stoneley* bangomis. Kitą *Rayleigh*'o teorijos išplėtimą pasiūlė J. G. Scholte'ė, matematiškai aprašydamas bangų, sklindančių esant kieto kūno ir skysčio sąlyčiui, savybes [85]. Todėl akustinės bangos, sklindančios esant kieto kūno ir skysčio sąlyčiui („interfeise“), vadinamos *Scholte* bangomis.

Elektromechaninis keitiklis (CMUT) keičia elektrinius signalus į akustines bangas ir atvirkščiai. „Šukų“ tipo keitiklių panaudojimo idėja yra iliustruota 3 pav. Keitiklio elementai („pirštai“) yra išdėstyti plokštumoje taip, kad galėtų būti žadinami signalais $Tx1(t)$ ir $Tx2(t)$. Šie signalai yra palyginti siauro spektro ir skiriasi savo faze:

$$Tx1(t) = A \sin(\omega t); Tx2(t) = A \sin(\omega t + \varphi); \quad (1)$$

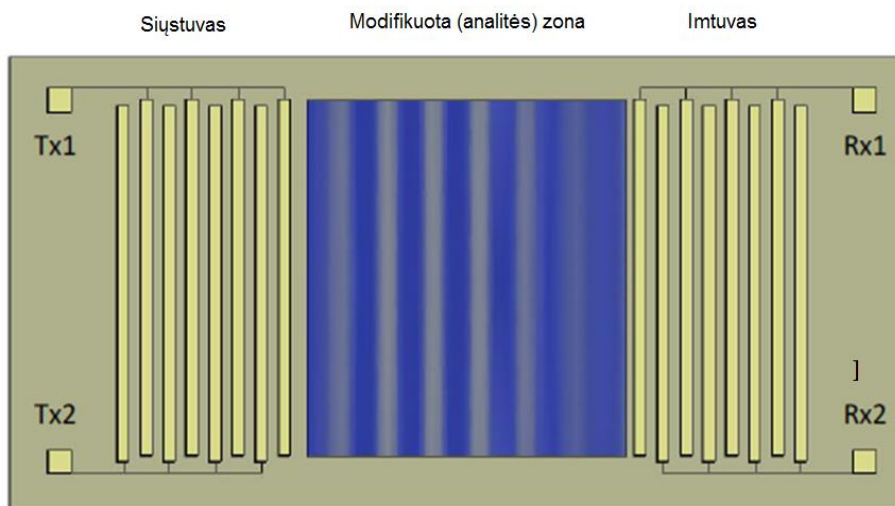
čia ω ir φ atitinkamai yra kampinis dažnis ir fazės poslinkis.

Žadinamos $Tx1$ ir $Tx2$ signalų, CMUT „šukų pirštus“ sudarančios membranos, veikiamos Kulono jėgos, deformuojasi link pagrindo (žr. taip pat 2 pav.) ir atgal. Atitinkamai deformuojasi ir membranų aplinkoje esanti keitiklio medžiaga (žr. 3 pav.). Taip sukuriama įtaiso paviršiumi sklindanti skersinė mechaninė banga, kuri tampa *Scholte* banga, jei įtaiso paviršius kontaktuoja su skysčiu.

Skersinių bangų žadinimas gali būti:

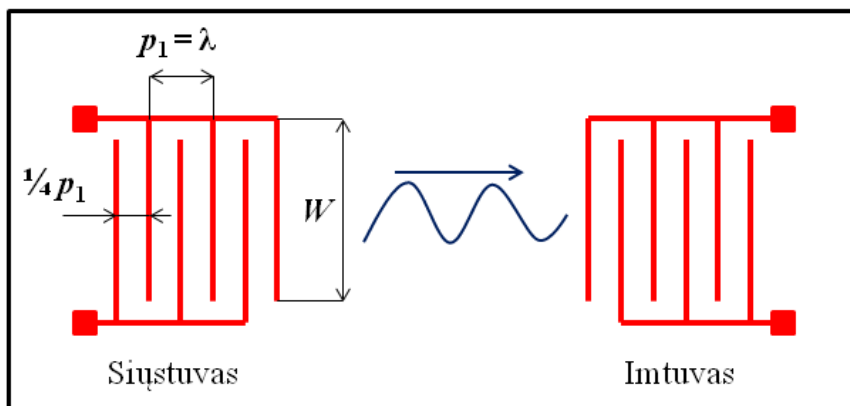
a – nekryptinis, kai bangos nuo CMUT „šukų“ tipo struktūros sklinda į kairę ir į dešinę vienoda energija;

b – kryptinis, kai bangos sklidimo kryptį galima valdyti keičiant fazių skirtumą tarp $Tx1$ ir $Tx2$ signalų [86].



3 pav. Paviršinių ir sąlyčio bangų jutiklio schema

Scholte bangos rezonanso panaudojimo CMUT struktūrą turinčiam jutikliui, veikiančiam skystoje terpėje, galimybę pirmą kartą pademonstravo tarptautinė mokslininkų grupė 2009 metais [87]. Tačiau jų sukurta jutiklio koncepcija, virš jutiklio sumontuoti kiuvetę, tiko tik statiniam skysčio savybių (tankio, klampio, nuostolių koeficiento) matavimui, nebuvo pasiūlyta ilgalaikio dinaminio matavimo realiu laiku technologija [88]. Sąveika tarp antikūnio ir antigeno įvyksta per 20–60 min, jei matuojama įprastiniais metodais, pavyzdžiui, ELISA. Sąveikos dinamika, turinti charakteringos eksponentinio didėjimo iki didžiausios reikšmės „exponential raise to maximum“ funkcijos formą, yra svarbus diagnostinis parametras, leidžiantis charakterizuoti ankstyvąją ir vėlyvąją sąveikos fazes. Tuo tarpu realaus laiko matavimai turi žymiai didesnę diagnostinį potencialą [30, 89]. Kadangi *Scholte* bangos fazinis greitis yra tiek jutiklio pagrindo medžiagos, tiek skysčio savybių funkcija, darome prielaidą, kad matuojamas *Scholte* bangos savybes galima vienareikšmiškai susieti su jutiklio pagrindą modifikuojančios medžiagos (pavyzdžiui, prie pagrindo inkarinėmis molekulėmis prikabintų natūralių arba dirbtinių fosfolipidinių membranų, antigenų monosluoksniu ir kt.) savybėmis. Tyrinėdami įvairias *Scholte* bangų sklidimo fizines savybes ruošiamės eksperimentiniam darbui su fosfolipidinėmis membranomis, kurios būtų dedamos ant jutiklio sąveikos zonos. Sukurtos kelios „šukų“ tipo CMUT jutiklių struktūrų modifikacijos. Visos sukurtos struktūros yra akustinės vėlinimo linijos tipo, t. y. turi skersinę *Scholte* bangą siunčiančias ir priimančias „šukų“ tipo struktūras, tarp kurių yra vienu ar kitu būdu modifikuojamas tarpas, skirtas analitės savybėms matuoti. Apibendrinta CMUT struktūra, skirta jutikliui, parodyta 4 paveiksle.



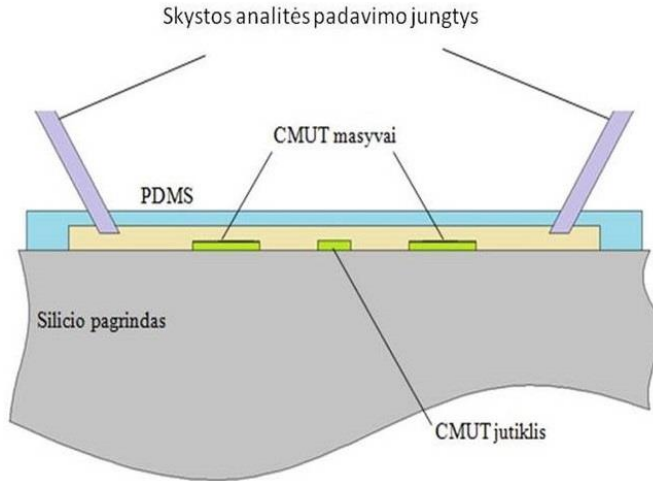
4 pav. Akustinė vėlinimo linija su dviem šukų tipo CMUT struktūromis

Lustą sudaro keturios dviejų fazių CMUT struktūros, skirtos darbui su dviem mikrosrautų įtaisų kanalais. Analitės zona šiame jutiklyje nespecifikuota ir gali būti palikta nemodifikuota (taip supaprastinamas matavimo duomenų interpretavimas, bet apsiribojama tik skysčio savybių matavimu) arba modifikuojama įvairios kilmės medžiagomis po to, kai kristalas yra praėjęs pilną CMUT struktūrų formavimo ciklą. Dvikanalės jutiklio struktūros realizavimas leidžia turėti atraminį matavimo kanalą, kurio informacija galima naudotis eliminuojant matavimo sąlygų slinkties sukeltą matavimo neapibrėžtį. Struktūros parametras p_1 yra „šukų“ periodas, o W – „pirštų“ ilgis arba apertūros plotis. Skirtingai nuo pjezoelektrinių panašios paskirties įtaisų, kur vieną „pirštą“ sudaro elektrodų pora [90], CMUT struktūrai reikalingas tik vienas paviršinis elektrodas, nes antrasis yra įtaiso apačioje, sutapdintas su konstrukciniu įtaiso pagrindu. Tai sudaro galimybę palyginti lengvai sukurti dviejų fazių struktūrą, sudarytą iš dvigubų „pirštų“, kurių elementai vienas kito atžvilgiu paslinkti $\frac{1}{4}$ periodo p_1 . Savo ruožtu, p_1 paprastai yra lygus *Scholte* bangos ilgiui.

Ankstesniuose tyrimuose buvo surastas šios bangos greitis, esant distiliuoto vandens ir monokristalinio silicio sąlyčiui: 1480 m/s [91]. Žadinant *Scholte* bangą 10 MHz signalu, minėtam sąlyčiui optimalus $p_1 = 0.148$ mm; tuomet $p_1/4 = 36.6$ μm . Tokie dvigubi „pirštai“ sudaro galimybę kontroliuoti siunčiamos *Scholte* bangos kryptingumo diagramą, valdant fazių skirtumą tarp vieno ir kito „puspirščio“ žadinimo (žr. 4. pav.). Tyrimuose naudotose struktūrose CMUT siųstuvai ir imtuvai turi tą patį „pirštų“ kiekį, lygų 20 [92]. Jutiklių CMUT membraninės celės buvo suprojektuotos taip, kad turėtų 22 MHz struktūrinį rezonansą ore ir 10 MHz amplitudinės dažninės charakteristikos maksimumą, dirbant vandenyje. Taip optimizuota mikroelektromechaninė struktūra užtikrina didžiausią santykį tarp signalo ir triukšmo. Idealiomis sąlygomis (monokristalinis silicis, distiliuotas vanduo ir 10 MHz žadinimas) „šukų“ tipo CMUT struktūros *Scholte* bangos rezonansas sutampa su vandeniu apkrautos CMUT membraninės celės dažninės charakteristikos maksimumu.

1.3. Mikrokanalo formavimas ir integravimas su CMUT

Su mikrokanalu integruotos CMUT struktūros idėja schematiškai parodyta 6 pav. Vertikalus išilginis mikrokanalo pjūvis čia parodytas geltona spalva. Biojutiklio sistemą sudaro ant monokristalinio silicio pagrindo paviršinio mikromontavimo būdu suformuotos CMUT struktūros, uždengtos polidimetilsiloksano mikrokanalu, kuriame šalia jutiklio zonos yra vamzdeliai – skystos analizės jungtys.



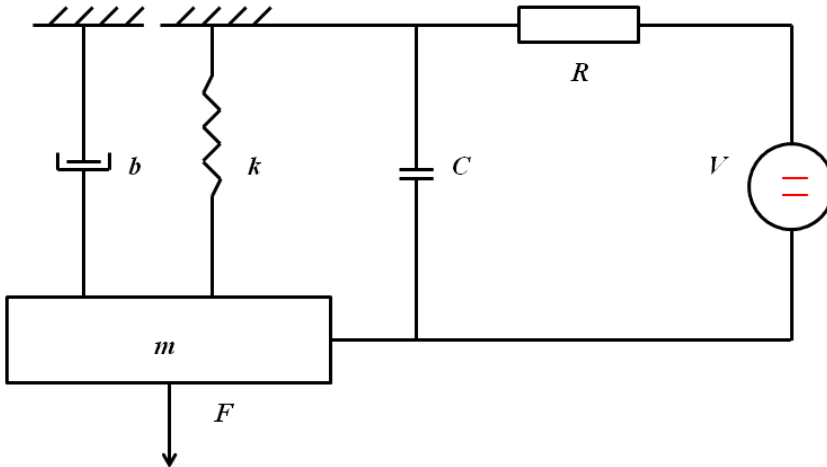
6 pav. CMUT integravimo į mikroskysčių sistemą koncepcija

Jutiklio šonuose numatyti dviejų fazių „šukų“ tipo CMUT masyvai, kurie siunčia ir priima skersines akustines bangas, dažniausiai pasireiškiančias kaip *Scholte* tipo bangos. Silicio lustas su CMUT struktūromis epoksidiniais klijais klijuojamas prie specialiai parengtos spausdinto montažo plokštės. Luste esančios kontaktinės aikštelės sujungiamos su spausdinto montažo plokštės laidininkais termokompresinio mikrosurinkimo būdu. Mikrokanalas prie CMUT lusto klijuojamas deguonies plazmoje suaktyvintus CMUT lusto ir PDMS paviršius. Suaktyvinimui naudojamas įrenginio *Vision 320-RIE* procesas: 50 Pa, 30 W, 30 s, O₂ 40 sccm. Pasibaigus plazminiam procesui, mikrokanalas prispaudžiamas prie lusto ir surinktas jutiklis kaitinamas 100 °C temperatūroje. Surinkimas baigiamas prie spausdinto montažo plokštės prijungiant elektrinius įvadus bei skystos analizės įvadus. Išsamesnė informacija apie mikrokanalo formavimo ir sujungimo su CMUT lustu technologiją yra pateikta 1 priede.

1.4. CMUT kaip elektromechaninė sistema

Kai tarp CMUT elektrodų sukuriama elektrinė lauka, susidariusi Kulono jėga traukia elektrodą prie pagrindo. Šią jėgą atsverianti membranos tamprumo jėga realios aplinkos atveju gali sumuotis su kitomis struktūrą veikiančiomis mechaninėmis jėgomis. Šios jėgų sąveikos efektas yra elektrinės energijos konversija į mechaninę energiją, kuri pasireiškia membranos judesiu bei membranos ekvivalentinėje „spyruoklėje“ sukaupia energija [93]. Taip pat, jei struktūra veikia

ne vakuume, dalis energijos perduodama į aplinką. Kai membraną įlenkia išorinė jėga, esant nenuliniam elektriniam laukui tarp elektrodų, elektros krūvis, sukauptas tarp elektrodų, pasikeičia, sukeldamas srovę imtuvo grandinėje. Tokios sąveikos rezultatas yra mechaninės energijos keitimas į elektrinę. Supaprastinta CMUT celės elektromechaninė schema yra parodyta 7 pav., kur mechaninė įtaiso dalis yra pavaizduota kaip masės, spyruoklės ir slopintuvo sistema, o elektrinė dalis – kaip įtampos šaltinio, elektrinio talpio ir varžos grandinė.

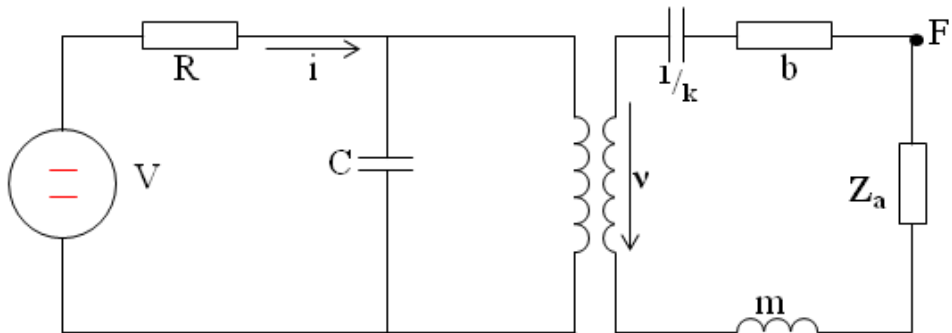


7 pav. Supaprastinta CMUT elektromechaninė schema. Mechaninėje dalyje m – judančios struktūros masė; k – ekvivalentinės membranos spyruoklės standumo koeficientas; b – mechaniniai nuostoliai; elektrinėje dalyje C – elektrinis celės struktūros talpis; R – elektriniai nuostoliai; V – žadinimo įtampa

Elektrinis talpis C (žr. 7 pav.) yra netiesinis dydis, nes priklauso nuo įtampos tarp elektrodų ir išorinio poveikio, kurie keičia atstumą tarp elektrodų („elektrinį tarpelį“). Šis atstumas keičiasi, judant membranai. Pažymėkime atstumą tarp elektrodų raide g ir laikykime, kad tarp elektrodų yra tik vakuumas, o membranos įlinkis modeliuojamas lygiagrečiu judančiojo elektrodo poslinkiu [94, 95]. Šios prielaidos neįvertina to, kad tarp elektrodų dar gali būti membranos medžiaga ir izoliacinis sluoksnis (žr. 2 pav., a), o reali membrana link pagrindo deformuojasi sferiškai [96]. Tarpelis g yra esminis CMUT struktūros mechaninės dalies funkcinis elementas. Tačiau šio tarpelio dydis priklauso nuo mechaninio ir elektrinio poveikio t. y., jį gali pakeisti tiek elektrinė energija (elektros krūvis), tiek mechaninė energija, veikianti membraną. Vienas populiariausių būdų matematiškai aprašyti CMUT veikimą yra ekvivalentinės elektrinės grandinės metodas, leidžiantis aprašyti mechaninę ir elektrinę dalis kaip visumą, naudojant elektros grandinių simboliką ir analizės priemones [97]. Supaprastinta CMUT ekvivalentinė grandinė, jungianti mechaninę ir elektrinę dalį, parodyta 8 pav.. Mechaninę ir elektrinę įtaiso dalis šioje schemoje skiria idealus transformatorius, kuris šioje grandinėje įjungtas siekiant atvaizduoti netiesinį įtaiso pobūdį per energijos mainus tarp elektrinės bei mechaninės srities. Dešinioji 8 paveikslėlio schema dalis naudoja tuos pačius

pažymėjimus, kaip mechaninė dalis kairiojoje 7 paveikslo schemos pusėje. Atitinkamai, kairiojoje 8 paveikslo schemos dalyje naudojami elektrinės 7 paveikslo dalies žymėjimai.

Taip talpis $1/k$ modeliuoja ekvivalentinės membranos spyruoklės koeficientą, varža b – mechaninius nuostolius, induktyvumas m modeliuoja judančią masę, srovę, v – membranos judėjimo greitį, Z_a – aplinkos mechaninį impedansą, o F – pridėtų išorinių jėgų sumą.



8 pav. Supaprastinta CMUT celės ekvivalentinė schema, jungianti mechaninę ir elektrinę įtaiso dalį

Remdamiesi Omo dėsniu, elektrinei ekvivalentinės schemos daliai galime užrašyti pusiausvyros lygtį:

$$\frac{1}{R} \left(V - \frac{\varepsilon Q g}{A} \right) - i = 0; \quad (2.1)$$

čia V keitklį žadinanti įtampa; Q yra talpoje C sukauptas elektros krūvis; ε – vakuumo dielektrinės skverbties koeficientas; A – efektyvus elektrodų plotas.

Talpoje C sukaupto elektros krūvio sukurta jėga surandama naudojant Kulono dėsnio matematinį aprašą:

$$F_C = \frac{Q^2}{2\varepsilon A}. \quad (2.2)$$

Mechaninės dalies balanso lygtis surandama naudojant Kirchhofo įtampų dėsnį:

$$F_C + bv + m\dot{v} + k(g - g_0) - F = 0; \quad (2.3)$$

čia g_0 yra tarpelio dydis, kai membrana yra pradinės pusiausvyros padėties, t. y. kai elektrinis krūvis ir išorinių jėgų suma yra lygūs nuliui.

Sujungiant 2.1–2.3 lygtis į vieną sistemą galima pasinaudoti būsenų erdvės lygčių sudarymo principu.

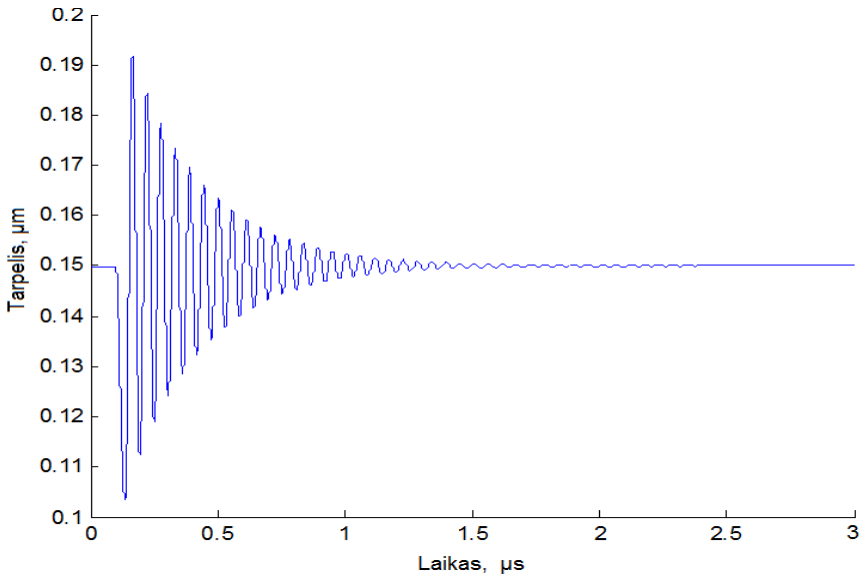
Tam naudojame tokius pažymėjimus:

$$x_1 = Q; \quad x_2 = g; \quad x_3 = v.$$

Tuomet, laikantis prielaidos, kad išorinių jėgų suma bei aplinkos impedansas yra lygūs nuliui, CMUT celės veikimas gali būti aprašytas tokiu modeliu:

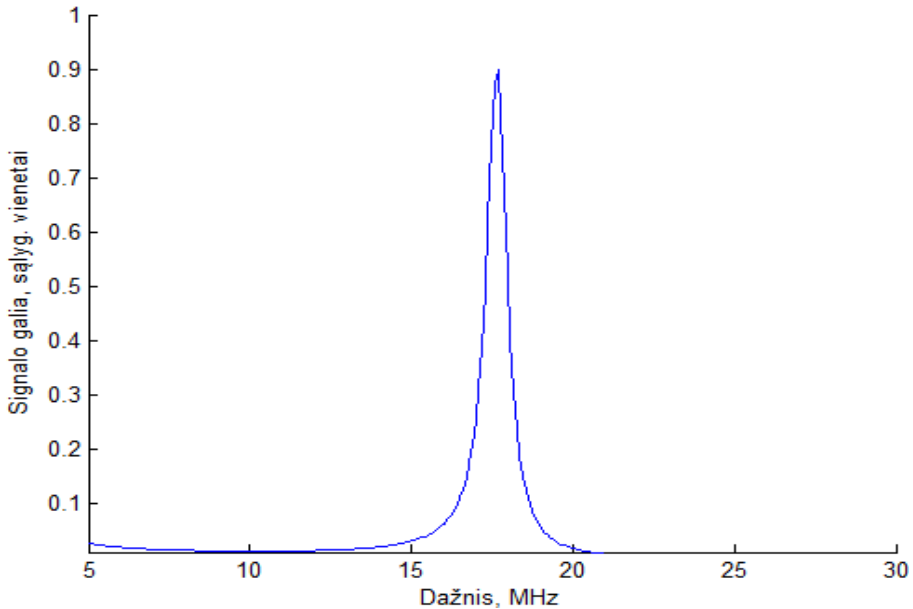
$$\left. \begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{1}{R} \left(V - \frac{x_1 x_2}{\varepsilon A} \right) \\ \dot{x}_2 &= x_3 \\ \dot{x}_3 &= -\frac{1}{m} \left(\frac{x_1^2}{2\varepsilon A} + b x_3 + k(x_2 - g_0) \right) \end{aligned} \right\} \quad (2.4)$$

Sprendžiant šią lygčių sistemą galima surasti pagrindinius CMUT veikimą aprašančius dinaminis parametrus, bei tirti jų priklausomybes nuo CMUT celės konstrukcijos, struktūrinių medžiagų savybių bei aplinkos įtakos. CMUT celės, turinčios 40 μm skersmens, 1 μm storio silicio membraną ir 150 nm pradinį vakuumo tarpelį, žadinamos unipoliariniu 50 V 40 ns trukmės impulsu. Apskaičiuotas membranos judesio procesas parodytas 9 paveiksle.



9 pav. Apskaičiuotas CMUT celės tarpelio pereinamasis procesas su dominuojančiu mikromembraninės struktūros rezonansu, gaunamas membraną žadinant impulsu, turinčiu 50 V amplitudę ir 40 ns trukmę

Paveiksle 10 pateiktas membranos judesio dažninis spektras. Čia parodytas spektras iliustruoja struktūrinį CMUT rezonansą, kuris vyrauja mažai slopinančioje aplinkoje, pavyzdžiui dujose.



10 pav. Membranos judesio dažninis spektras

Aptartas dinaminis modelis neįvertina priešįtampos naudojimo galimybių. Naudojant nuolatinės įtampos priešįtampį galima keisti pradinį membranos įtempimą, tarpelio dydį, taigi ir 8 pav. parodytos ekvivalentinės schemos parametrų C bei $1/k$ vertes. Taip galima ne tik pakeisti natūralų CMUT celės virpesių dažnį, bet ir užtikrinti celės veikimo tiesiškumą (ypač harmoninio žadinimo atveju), pagerinti žadinimo signalo jautrį. Įtampa valdomas elektrostatinis CMUT yra pusiausvyros padėties, kai elektrostatinė jėga, traukianti plokšteles vieną prie kitos, yra lygi ekvivalentinės spyruoklės, veikiančios priešinga kryptimi, tamprumo jėgai.

Pagal 7 pav. parodytą schemą, į viršų veikiančioms jėgoms suteikiamas teigiamas ženklas. Atstojamoji jėga, esant įtampai V ir tarpeliui g , gali būti apskaičiuojama taip:

$$F_{at} = -\frac{\varepsilon AV_{in}^2}{2g^2} + k(g_0 - g); \quad (2.5)$$

čia g_0 yra tarpelis esant 0 V įtampai ir nuliniam ekvivalentinės spyruoklės išsitempimui.

Pusiausvyros atveju $F_{at} = 0$. Jei tokiomis sąlygomis suteiktume tarpeliui nedidelį trikdį $g + \delta g$, atstojamosios jėgos pokytis galėtų būti aprašomas taip:

$$\delta F_{at} = \left. \frac{\partial F_{at}}{\partial g} \right|_{V,g}. \quad (2.6)$$

Jei δF_{at} teigiamas, esant teigiamam tarpelio pokyčiui ∂g , vadinasi, dirbama nestabiliame pusiausvyros taške: nedidelis tarpelio padidėjimas sukelia didesnę jėgą, kuri jį dar labiau didina. Jei esant teigiamam tarpelio ∂g pokyčiui, δF_{at} yra neigiamas, vadinasi, dirbama stabiliaame pusiausvyros taške, nes atstojamoji jėga mažėja, leisdamą mažėti tarpeliui. Spręsdami (2.5) lygtį, galime įvertinti sistemos stabilumą:

$$\delta F_{at} = \left(\frac{\varepsilon AV_{in}^2}{g^3} - k \right) \delta g. \quad (2.7)$$

Atsižvelgiant į aptartas stabilumo sąlygas, tam, kad sistema būtų stabili, reikia, kad skliausteliuose esanti išraiška būtų neigiama, t. y. $k > \frac{\varepsilon AV_{in}^2}{g^3}$.

Kadangi pusiausvyros tašką garantuojantis tarpelis mažėja didėjant įtampai, konkrečiai sistemai egzistuoja tokia įtampa, kada stabilumas prarandamas. Tokia įtampa vadinama pritraukimo (kolapso) įtampa ir žymima V_{pr} . Pritraukimo momentu turi būti tenkinamos dvi sąlygos: pirminė lygybė $F_{at} = 0$ ir naujai suformuluotas reikalavimas:

$$k > \frac{\varepsilon AV_{pr}^2}{g_{pr}^3}. \quad (2.8)$$

(2.8) nelygybė tarpelio g atžvilgiu turi tris sprendinius, iš kurių tik vienas ($g_{pr} = \frac{2}{3}g_0$) turi fizikinę prasmę. Pritraukimas įvyksta, kai patenkinama nelygybė $g < \frac{2}{3}g_0$; šiai tarpelio vertei galime surasti kolapso įtampą:

$$V_{pr} = \sqrt{\frac{8kg_0^3}{27\varepsilon A}}. \quad (2.9)$$

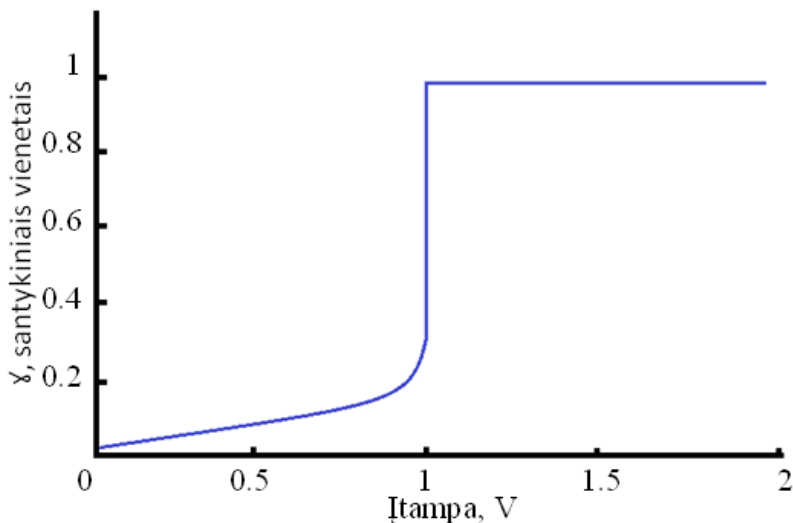
Papildomai kolapso fenomeną galima išnagrinėti grafiškai analizuojant F_{at} komponentes, naudojant normuotas kintamųjų vertes. Tai yra, valdančią įtampą normuosime pagal kolapso įtampą, o poslinkį normuosime pagal pirminę (pusiausvyrą) tarpelio vertę g_0 :

$$\text{normuota įtampa: } V_n = \frac{V}{V_{pr}}; \quad (2.10)$$

$$\text{normuotas tarpelis: } \gamma = 1 - \frac{g}{g_0}. \quad (2.11)$$

Ribinis pusiausvyros taškas yra, kai $V_n = 1$ (įtampa lygi kolapso įtampai) ir $\gamma = \frac{1}{3}$.

Esant šioms vertėms, jėgų sistema yra lūžio taške. Toliau bent minimaliai padidinus įtampą ar minimaliai sumažinus tarpelį, sistema patenka į nestabilią būseną visame γ verčių ruože.



11 pav. Normuoto tarpelio priklausomybė nuo normuotos valdymo įtampos

11 pav. parodyta diagrama iliustruoja netiesinę priklausomybę tarp normuoto tarpelio ir normuotos įtampos, gautą skaitmeniniu būdu integruojant lygčių sistemą (2.4). Matome, kad ties kolapso įtampa priklausomybė turi staigų šuolį iki $\gamma = 1$. Tai yra būdingas kolapso požymis.

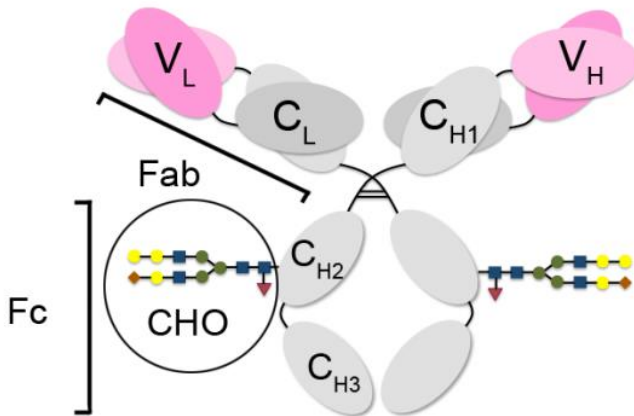
1.5. Biojutiklio funkcinė dalis

Imuniniai jutikliai priklauso afininių biologinių jutiklių grupei, taigi jie yra pagrįsti specifine dviejų imuninės sistemos molekulių sąveika. Dažniausiai pasitelkiama specifinė antikūno ir antigeno sistema. Prie signalo vertiklio, kaip atpažįstančią molekulę, galima prijungti tiek antikūną, tiek antigeną. Vienos iš sąveikaujančių molekulių buvimą mėginyje galima nustatyti tiesiogiai po sąveikos su imobilizuota afiniškai sąveikaujančia molekule, arba netiesiogiai, paviršiuje susidariusio imuninio komplekso užregistravimui panaudojant papildomus reagentus, dažniausia antrinius antikūnus [61].

Imuninio jutiklio charakteristikas nulemia tiek atpažįstančios molekulės savybės, tiek molekulių sąveikos detektoriaus jautrumas. Tinkama techninė detekcijos platforma gali padidinti sistemos jautrį, specifiškumą ir stabilumą. Dėl šios priežasties kuriant imuninius jutiklius, svarbu vienodą dėmesį skirti tiek detekcijos, tiek jutiklio funkcionalizavimo sprendimams. Nepriklausomai nuo to, kokie antikūnai naudojami imuninio jutiklio kūrimui, jų savybės stipriai įtakoja paviršiaus funkcionalizavimo būdas [64]. Bioorganinės molekulės, ypač baltymai,

gali denatūruoti sąveikaudami su neorganinėmis struktūromis, kurios dažniausiai yra imuninės sąveikos detektoriaus paviršių. Taip pat naudojant afinines sąveikas suardančius regeneracijos tirpalus, baltymai gali denatūruoti prarasdami savo antrinę ir tretinę struktūras [65]. Tai tiesiogiai neigiamai veikia jutiklio analizines charakteristikas, kadangi denatūravę baltymai ne tik negali atpažinti analitės, bet ir gali padidinti nespecifines sąveikas kompleksiniuose mėginiuose, pavyzdžiui, kraujo serume [66].

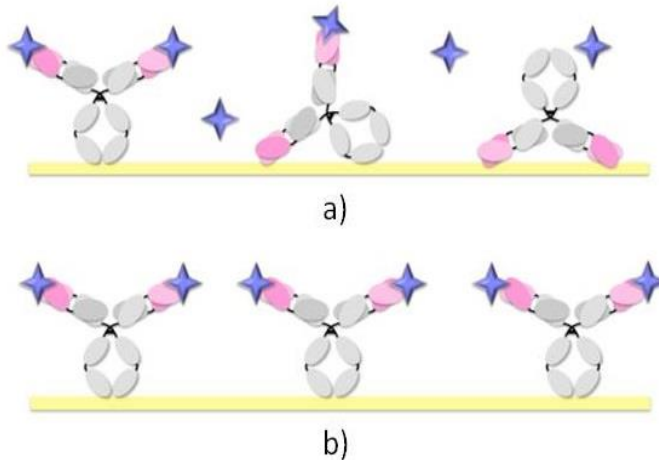
Antikūno ir antigeno sistema yra specifinės medžiagų sąveikos atvejis, kuris šiame darbe yra pasirinktas kaip reprezentatyvus specifinės medžiagų sąveikos modelis dėl anksčiau atliktų susijusių tyrimų, smulkiai aprašytų sąveikos protokolų bei turimos kompetencijos. Antikūnai yra nesimetriškos „Y“ formos molekulės, turinčios dvi antigeno atpažinimo sritis (žr. 12 pav.).



12 pav. Antikūno schema. Fab – antigeną surišanti sritis (angl. *fragment, antigen-binding*); Fc – antikūno efektorinė sritis (angl. *fragment, crystallizable*); CHO – oligosacharido liekana; C_{H1-3} – sunkiosios grandinės pastoviojo regiono domenai; C_L – lengvosios grandinės pastoviojo regiono domenai; V_H – sunkiosios grandinės variabilaus (galinčio kisti) regiono domenai; V_L – lengvosios grandinės variabilaus regiono domenai [98]

Pasirinkta antikūnų imobilizacijos procedūra nulemia tai, ar antikūnai funkcionalizuojamame paviršiuje bus išsidėstę kryptingai, ar nekryptingai. Nekryptingos imobilizacijos atveju antigeną surišančios sritys yra išsidėstę atsitiktinai. Šis išsidėstymas nulemia, kad tik dalis atpažįstančių sričių bus prieinamos analitei (žr. 13 pav., a). Kryptingos imobilizacijos atveju antigeną surišančios sritys yra orientuojamos taip, kad būtų nukreiptos į tiriamąjį tirpalą (žr. 13 pav., b). Išnagrinėjus mokslinių straipsnių informaciją apie galimus panaudoti antikūnų imobilizacijos metodus aukso ir silicio junginių paviršiuose bei pasirinkus kelis tinkamiausius metodus antikūnų prieš žmogaus augimo hormoną (anti-ŽAH) imobilizacijai, buvo ištirta jų įtaka imuninio jutiklio veikimui. Apibendrinant galima teigti, kad daugeliu atvejų antikūnai imobilizuojami kovalentiškai ir nekryptingai.

Nekryptingo imobilizavimo atveju dažniausiai pasitelkiami savitvarkiai monosluoksniai – SAM [64, 99]. Labai dažnai SAM naudojami padengti aukso paviršiams, prie kurių funkcinės molekulės prijungiamos per merkapto grupę (-SH), padedančią palaikyti sudėtingas baltymų struktūras. Suformavus konkretų monosluoksnį, gaunamas karboksilo grupėmis padengtas paviršius.



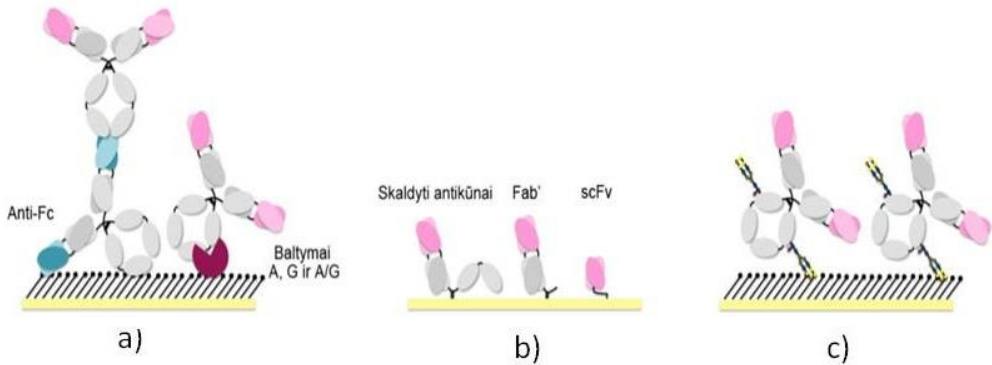
13 pav. Nekryptingos (a) ir kryptingos (b) antikūnų imobilizacijos schemas [100]

Per šias grupes paviršiuje kovalentiškai imobilizuojami antikūnai arba kiti baltymai, susidarant ryšiams su lizino amino grupėmis, atsitiktinai išsidėsčiusiomis antikūno molekulės paviršiuje. Nors ši sistema yra palyginti nesunkiai suformuojama bei pasižymi stabilumu, jos didžiausias trūkumas yra atsitiktinė molekulių orientacija bei nedidelis antigenų surišančių sričių tankis paviršiuje [101]. Siekiant to išvengti ir padidinti kuriamos sistemos jautrumą, pasitelkiamas kryptingas antikūnų imobilizavimo metodas.

Išskirtinos trys kryptingo antikūnų imobilizavimo strategijos.

Pirmoji strategija – per antikūnų Fc dalį prijungiančius baltymus (Anti-Fc – antikūnai prieš antikūnų Fc dalį) (žr. 14 pav., a). Dažniausiai naudojami antikūnus per Fc dalį prijungiantys bakteriniai baltymai – baltymas A ir baltymas G, rekombinantinis baltymas A/G bei antikūnai prieš Fc dalį. Šie baltymai gali būti kovalentiškai imobilizuojami tiesiogiai ant jutiklio ar per SAM. Prijungdami antikūno Fc dalį minėti baltymai nepažeidžia antigenų surišančių sričių, todėl gaunamas didesnis imuninio jutiklio analizinis signalas. Prieš naudojant A ir G baltymus svarbu atsižvelgti į tai, kad kiekvienam antikūnui reikia parinkti atitinkamą baltymą, kadangi jiems būdingas rūšinis specifiškumas bei didesnis giminingumas. Abiejų baltymų savybes sujungia rekombinantinis baltymas A/G, tačiau imuninių jutiklių kūrimui jis naudojamas gana retai. Kitas, rečiau naudojamas antikūnų imobilizacijos variantas, yra polikloniniai antikūnai prieš antikūnų Fc sritį. Vienas iš svarbesnių trūkumų yra afininė sąveikos prigimtis tarp baltymo ir kryptingai imobilizuojamo antikūno. Antikūno ir antigeno sąveikos taip pat yra pagrįstos afinine sąveika, todėl norint sukurti daugkartinio panaudojimo imuninį jutiklį ir atliekant paviršiaus regeneraciją (siekiant pašalinti paviršiuje prijungtą analizę) yra

suardoma ir baltymo, prijungiančio antikūno Fc ir antikūnų srities, sistema. Tai labai didina tyrimų kainą ir trukmę [98, 100].



14 pav. Kryptingos antikūnų imobilizacijos strategijos

Antroji strategija – antikūnų fragmentų imobilizacija (žr. 14 pav.,b) (Fab' – redukuotas antikūno fragmentas, sudarytas iš vieno Fab fragmento ir lanksto srities; scFv – genų inžinerijos būdu pagamintas antikūno fragmentas, sudarytas iš lengvosios ir sunkiosios grandinių kintamųjų regionų ir peptidinio jungiklio (angl. *single chain variable fragment* (scFv)). Funkcionalizavimo antikūnais variantas yra natyviuosiu baltymo molekulės suardymas iki fragmentų ir po to einantis pastarųjų imobilizavimas. Vienas iš tokių sistemų privalumų yra galimybė pasiekti didelį atpažinimo molekulių tankį paviršiuje, nes antikūnų fragmentai yra mažesni nei antikūnai ir užima mažesnį paviršiaus plotą, taigi daugiau jų tenka į tą patį paviršiaus ploto vienetą. Antikūnų fragmentai gali būti gaunami natyviais molekules veikiant fermentais pepsinu, bromelainu ir ficinu. Vėliau $F(ab')_2$ fragmentai redukuojami cheminiais reduktoriais suardant sunkiąsias grandines jungiančius disulfidinius tiltelius ir išlaisvinant merkaptido grupes, kurios gali būti panaudojamos imobilizacijai aukso ar SAM modifikuotuose paviršiuose. Galima chemiškai redukuoti (skaldyti) ir natyviuosius antikūnus. Tokiu atveju gaunami „pusės antikūno“ fragmentai, dar vadinami skaldytais antikūnais. Jie taip pat gali būti imobilizuojami per merkaptido grupes ir kai kuriais atvejais pasižymi didesniu stabilumu [102]. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad po redukcijos mišinys susidaro įvairių fragmentų mišinys ir kiekvieno komponento santykinė koncentracija priklauso nuo redukcijos sąlygų, kurias reikia empiriškai parinkti kiekvienai sistemai. Antikūnų fragmentus galima gauti ir genų inžinerijos būdu, tačiau šių fragmentų pagrindiniai trūkumai yra nedidelis stabilumas bei didesnė gamybos kaina [103]. Nepastovus fragmentų stabilumas tiek gamybos, tiek imobilizavimo metu yra vienas svarbiausių šio imobilizavimo metodo trūkumų, nepriklausomai nuo to, ar naudojami chemiškai, ar genų inžinerijos būdu sukonstruoti fragmentai. Fragmentai gali denatūruoti, kai yra imobilizuojami tiesiai ant aukso paviršiaus, taip ne tik sumažindami analizinį signalą, bet ir sudarydami sąlygas nespecifinėms

sąveikoms. Siekiant to išvengti, antikūnų fragmentai imobilizuojami ant SAM arba kartu su specialiais polimerais [104].

Trečioji kryptingo imobilizavimo strategija yra imobilizacija per oligosacharido liekaną (žr. 14 pav., c). Imunoglobulinų G klasės antikūnams yra būdingos dvi liekanos CH₂ domenuose prijungtos prie 297 asparagino [105]. Minėta oligosacharido liekana gali būti oksiduojama iki aldehidų [106]. Plačiausiai naudojamas oksidavimo reagentas yra *m*-natrio perjodatas [107]. Nustatyta, kad antikūnų imobilizavimas per oksiduotą angliavandenilio liekaną yra labai tinkamas polikloniniams antikūnams, kai kurių monokloninių antikūnų atveju inaktyvavo molekules net esant labai švelnioms oksidavimo sąlygoms. Taigi kiekvienu konkrečiu antikūnų atveju reikia empiriškai patikrinti šio metodo tinkamumą. Brangesnė alternatyva antikūnų oligosacharido liekanai oksiduoti *m*-natrio perjodatu yra oksidacija pasitelkiant fermentus – neuraminidazę sialo rūgšties liekanoms pašalinti ir galaktozės oksidazę galaktozės liekanoms oksiduoti [108]. Naujausioje mokslinėje spaudoje minimas ir dar vienas antikūnų imobilizavimo per oligosacharido liekaną metodas. Tai boronio rūgšties naudojimas [109]. Kol kas ši metodika nėra detalai iširta, tačiau yra daug žadanti.

Apžvelgus literatūrą matyti, kad nors kryptinga antikūnų orientacija iš esmės duoda geresnius rezultatus nei nekryptinga, tačiau kiekvienu konkrečiu atveju šiais metodais gaunami skirtingi rezultatai. Tyrėme nekryptingo imobilizavimo bei kryptingo imobilizavimo per baltymą G įtaką monokloninių antikūnų prieš žmogaus augimo hormoną (anti-ŽAH) bei sąveikos su antigenu efektyvumą [110]. Kryptingo imobilizavimo per baltymą G metodas pasižymi didesniu jautrumu lyginant su sistemomis naudojančiomis nekryptingą orientaciją, užtikrina monokloninių antikūnų imobilizavimą nepažeidžiant jų aktyvaus centro, tačiau kiekvienu konkrečiu atveju sistemos veikimas yra susijęs su naudojama antigeno ir antikūno pora, galimomis sterinėmis kliūtimis ir nespecifine sąveika bei pasirinkto regeneravimo tirpalo prigimtimi. Be to, galimas imobilizuotų antikūnų tolimesnis pritaikymas kuriant stabilesnes sistemas, naudojant surišiklį.

2. DINAMINIŲ EFEKTŲ JUTIKLIŲ STRUKTŪROSE MODELIAVIMAS

2.1. Baigtinių elementų modelio taikymas modeliuojant CMUT struktūros rezonansą

Skaitmeninis modeliavimas reikalingas tam, kad būtų galima įvertinti netiesiškumus, kurių neįvertina analitinis sutelktųjų parametrų modelis, sudarytas pagal ekvivalentinę grandinę. Taip pat skaitmeninis modeliavimas reikalingas analitinio modelio rezultatams verifikuoti bei eksperimentiniams duomenims interpretuoti [95, 111].

2.1.1. Skysčiu apkrautos CMUT struktūros modeliavimas BEM

Iki šiol daugumoje publikuotų darbų apie CMUT, kaip jutiklį, naudojamą cheminių medžiagų ar specifinės medžiagų sąveikos detekcijai, medžiagų sąveikos matavimai buvo atliekami mažai slopinančioje aplinkoje – ore [112]. Dujų aplinkoje rezonansinis neapkrautos CMUT struktūros dažnis yra praktiškai lygus membraninės struktūros savųjų virpesių dažniui:

$$\omega = \sqrt{k/m}; \quad (2.1)$$

čia k – ekvivalentinės spyruoklės standumas; o m – membranos judančios dalies efektyvi masė.

Didelė dalis cheminių, ypač biocheminių, sąveikų vyksta skysčiuose, o jutiklio džiovinimas [113] yra susijęs su neinformatyvių jutiklio rodmenų atsiradimu. Skystyje dirbanti CMUT struktūra yra papildomai apkraunama ne tik prie judančios membranos prisijungusia analite, bet ir patiria reikšmingus energijos nuostolius dėl viskoelastinių skysčio savybių. Ekvivalentinė CMUT struktūros apkrova skystyje gali būti modelyje atvaizduota papildoma ekvivalentine mase [114]:

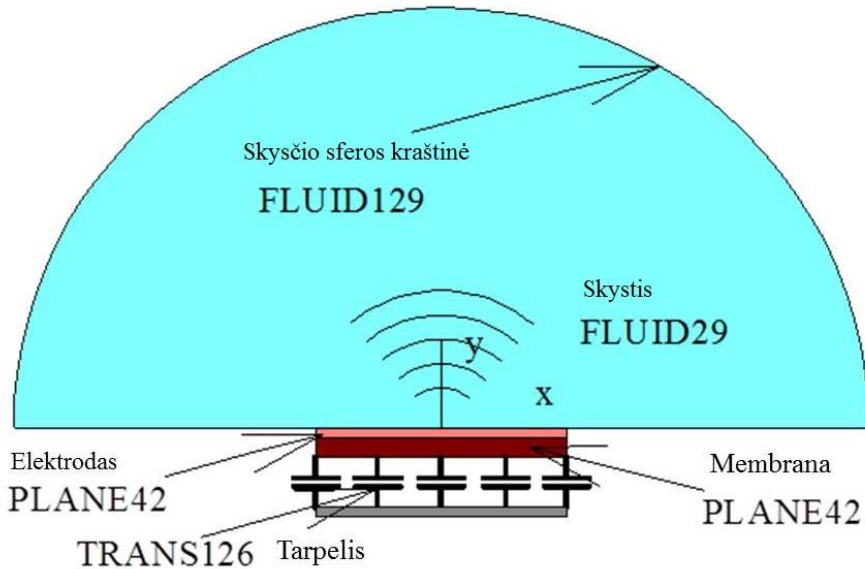
$$m_a = 0.25\rho\pi a_m^3; \quad (2.2)$$

čia ρ – skysčio tankis; o a_m – CMUT membranos spindulys.

Daugeliu atvejų m_a yra žymiai didesnė ne tik už analitės, bet ir už pačios membranos masę. Tokios apkrovos sąlygomis CMUT struktūros rezonanso kokybė pasidaro mažesnė už vieneta [115], todėl įprastinės rezonansinio matavimo priemonės, tokios kaip osciliatorius, naudojantis CMUT kaip elektromechaninį rezonatorių [116], čia netinka: žema rezonanso kokybė neuztikrina korektiško osciliatoriaus veikimo.

Kadangi (2.2) aproksimacija neįvertina energijos nuostolių dėl klampiosios trinties arba siekiant adekvačiai modeliuoti pereinamųjų procesų įvairovę, analizuojant skysčiu apkrautos CMUT struktūros darbą buvo pasitelktas modeliavimas baigtiniais elementais. Modeliuojant buvo išanalizuotas skysčiu apkrautos CMUT struktūros darbas ir susiję mechaniniai pereinamieji procesai

vienos CMUT celės ar celių grupės aplinkoje. Baigtinių elementų modelio schema parodyta 15 paveiksle.



15 pav. Baigtinių elementų modelio, skirto harmoninei analizei, struktūra

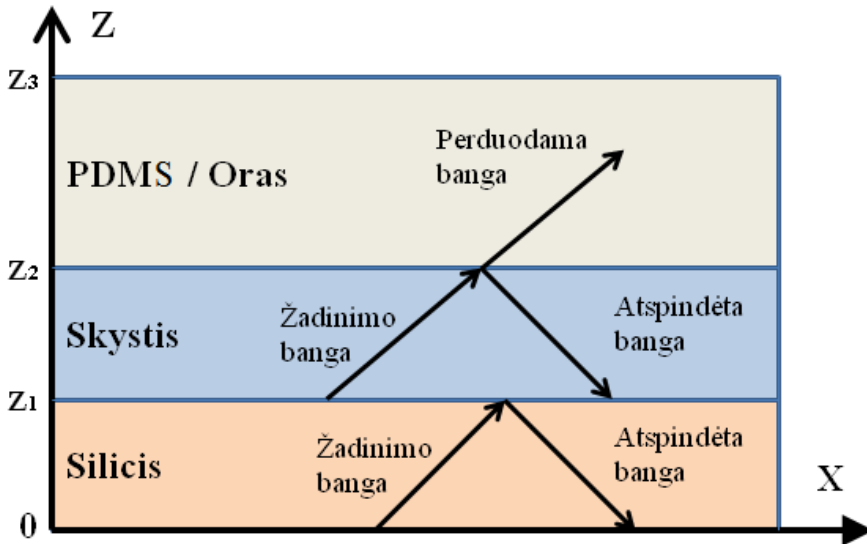
Dvimatis baigtinių elementų modelis buvo sukurtas naudojant komercinį baigtinių elementų analizės paketą ANSYS. Membrana buvo sudalinta 2D PLANE42 elementais, o vakuuminis tarpelis – atitinkamai TRANS126 elementais. Darbinė terpė (skystis) modeliuojama kaip pusė sferos, kuri sudalinta 2D FLUID29 elementais. Siekiant pašalinti neinformatyvius atspindžius nuo modeliuojamos aplinkos (sferos) kraštų, sferos kraštuose esantiems 2D FLUID29 elementams buvo numatyta / pasirinkta absoliutaus akustinės energijos sugėrimo savybė. Struktūrinių ir akustinių elementų sąveika buvo modeliuojama atitinkamiems elementams numatant skysčio ir kieto kūno sąsajos savybes.

Mechaninių nuostolių koeficientas pačioje modeliuojamoje CMUT struktūroje buvo parinktas taip, kad vakuume vibruojančios struktūros rezonansinių virpesių kokybės faktorius Q būtų lygus įprastinei eksperimentiškai gaunamai vertei 100. Harmoninės analizės duomenys buvo perskaičiuojami į skystyje veikiančio CMUT elektromechaninį impedansą Z_m pagal metodiką, aprašytą darbe [117]. Naudojantis ekvivalentinės grandinės ir baigtinių elementų modeliais buvo išanalizuotas CMUT struktūros, veikiančios struktūrinio rezonanso režimu skystyje, jautris. Baigtinių elementų analizės rezultatus lyginant su analitinių skaičiavimų, atliktų naudojant ekvivalentinės grandinės modelį (2.4) ir aproksimaciją (3.2), rezultatais matyti nesutapimai dėl netiesiškumų, kurių neįvertina analitinis modelis, pavyzdžiui, netiesinės priklausomybės tarp CMUT membranos matmenų ir akustinių virpesių sąveikos su sklaidimo aplinka. Modeliuojant abiem metodais buvo laikoma, kad CMUT struktūra dirba su priešįtampiu, kurio vertė yra 80 % kolapso įtampos, o

membranos paviršiuje besiformuojanti masė ($10^{-21} \text{ kg}/\mu\text{m}^2$) nesudaro papildomų įtempių, tamprumo ar slopinimo.

2.2. Analitinis bangos sklidimo modeliavimas, esant kieto kūno ir skysčio sąlyčiui

Modeliavimui buvo naudojamas analitinis harmoninės analizės metodas, kuriuo suradome sluoksnioje silicio / skysčio / mikrokanalo struktūroje sklindančių akustinių bangų savybes: fazinį greitį ir fazinio greičio dispersiją. Sudarant modelį buvo remtasi J. McLeano darbu [90]. Analitinis modeliavimas reikalingas pagrįsti fundamentinius pereinamuosius procesus, juo galima pasinaudoti aiškinantis rezultatus ir verifikuojant modelį. Modeliuojama bangų sklidimo aplinka parodyta 16 paveiksle. Apatinis sluoksnis yra izotropines savybes turinti silicio plokštelė, apkrauta ribotu skysčio sluoksniu. Skysčio sluoksnis yra apribotas silicio paviršiumi ir polimerinės mikrokanalo medžiagos – polidimetilsiloksano (PDMS) paviršiumi. Modeliuojant atvirą mikrokanalą, vietoje polimero savybių (tankio, tamprumo modulio) į modelį buvo įtraukiamos atitinkamos oro savybės. Viršutinė modeliuojamos terpės dalis (PDMS arba oras) yra neapribota (begalinė). Gauti analitinio modeliavimo rezultatai buvo panaudoti baigtinių elementų modelio rezultatams verifikuoti ir eksperimentiniams duomenims interpretuoti.



16 pav. Analizuojama analitinė struktūra

Pereinamieji procesai plokštelės paviršiuje gali būti aprašomi elastinės deformacijos lygtimi [118]:

$$(\lambda + \mu)\nabla \cdot \nabla u + \mu \nabla^2 u = \rho \ddot{\mathbf{u}}; \quad (2.3)$$

čia λ ir μ – Lamé konstantos [119]; ρ – medžiagos tankis; u – poslinkio vektorius; o ∇ – vektorinio diferencialo operatorius.

Bendras šios lygties sprendimas yra gana sudėtingas, todėl ji dažnai sprendžiama išskaidant judesio vektorių į skaliarinį φ ir vektorinį ψ judėjimo potencialus. Taip atskiriami šlyties ir išilginiai judesio komponentai:

$$u = \nabla \varphi + \nabla \cdot \psi ; \quad (2.4)$$

$$\nabla \left[(\lambda + 2\mu) \nabla^2 \varphi - \rho \ddot{\varphi} \right] + \nabla \cdot \left[\mu \nabla^2 \psi - \rho \ddot{\psi} \right] = 0. \quad (2.5)$$

Panaudojus Huko dėsnį ir Lame konstantą susiejamas įtempio tenzorius su deformacija.

$$\tau_{ij} = \lambda \varepsilon_{kk} \delta_{ij} + 2\mu \varepsilon_{ij} ; \quad (2.6)$$

čia $\varepsilon = \frac{1}{2} \left[\nabla u + (\nabla u)^T \right]$ – mažos deformacijos tenzorius; δ_{ij} – Kronekerio delta.

Tai parodo ryšį tarp įtempių tenzoriaus ir judesio potencialų:

$$\begin{bmatrix} \tau_{11} \\ \tau_{22} \\ \tau_{33} \\ \tau_{23} \\ \tau_{13} \\ \tau_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda \nabla^2 \varphi + 2\mu \left[\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \psi}{\partial y} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) \right] \\ \lambda \nabla^2 \varphi + 2\mu \left[\frac{\partial^2 \varphi}{\partial y^2} - \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) \right] \\ \lambda \nabla^2 \varphi + 2\mu \left[\frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial y} \right) \right] \\ \mu \left[2 \frac{\partial^2 \varphi}{\partial y \partial z} - \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial y} \right) \right] \\ \mu \left[2 \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x \partial z} - \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial \psi}{\partial y} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial y} \right) \right] \\ \mu \left[2 \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x \partial y} + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial \psi}{\partial y} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \psi}{\partial x} - \frac{\partial \psi}{\partial z} \right) \right] \end{bmatrix}. \quad (2.7)$$

Kadangi skystyje nesusidaro šlyties bangos, bangų sklidimo vandenyje analizei naudojama tik skaliarinė dalis. Darant prielaidą, kad akustinių bangų sklidimas Z (vertikalia) kryptimi yra apribotas skirtingų terpių sandūromis ir yra begalinis X (horizontalia) kryptimi, galima analizę trimatėje erdvėje supaprastinti į analizę dvimatėje erdvėje. Dvimatės erdvės atveju lygtis (2.7) supaprastėja:

$$\begin{bmatrix} \tau_{33} \\ \tau_{13} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda \left[\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} \right] + 2\mu \left[\frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial z \partial x} \right] \\ \mu \left[2 \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x \partial z} - \frac{\partial^2 \psi}{\partial^2 z} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial^2 x} \right] \end{bmatrix}. \quad (2.8)$$

Įvertinant aptartas sąlygas, lygties (2.3) sprendinys gali būti išreikštas tokiomis judesio potencialo lygtimis:

$$\begin{aligned} \varphi_{Si}^- &= U_1 e^{jk_l y} e^{j\omega t - \beta x} \\ \varphi_{Si}^+ &= U_2 e^{-jk_l y} e^{j\omega t - \beta x} \\ \psi_{Si}^- &= U_3 e^{jk_s y} e^{j\omega t - \beta x} \\ \psi_{Si}^+ &= U_4 e^{-jk_s y} e^{j\omega t - \beta x}; \\ \varphi_f^- &= U_5 e^{jk_f y} e^{j\omega t - \beta x} \\ \varphi_f^+ &= U_6 e^{-jk_f y} e^{j\omega t - \beta x} \end{aligned} \quad (2.9)$$

čia k_l, k_s, k_f yra bangų numeriai:

$$k_l = \sqrt{\left(\frac{\omega}{c_L}\right)^2 - \beta^2}, \quad k_s = \sqrt{\left(\frac{\omega}{c_S}\right)^2 - \beta^2}, \quad k_f = \sqrt{\left(\frac{\omega}{c_f}\right)^2 - \beta^2};$$

c_f – bangos sklidimo greitis skystyje;

$\omega = 2\pi f$, f – virpesių dažnis;

$\beta = \frac{\omega}{v_{ph}}$, v_{ph} – fazinis bangos greitis;

$U_1 \div U_6$ – koeficientai.

Koeficientai $U_1 \div U_6$ randami dalines judesio potencialų išvestines (2.9) įstatant į lygčių sistemą (2.8) ir pritaikant šias ribines sąlygas:

$$z = 0, \quad \tau_{33} = \tau_{13} = 0; \quad \text{kai } z = z_1, \quad \tau_{33} = p, \quad \tau_{13} = 0, \quad u_{3f} = u_{3s}.$$

Taip mes sudarome 6x6 koeficientų matricą:

$$\begin{bmatrix} u_{11} & u_{12} & u_{13} & u_{14} & u_{15} & u_{16} \\ u_{21} & u_{22} & u_{23} & u_{24} & u_{25} & u_{26} \\ u_{31} & u_{32} & u_{33} & u_{34} & u_{35} & u_{36} \\ u_{41} & u_{42} & u_{43} & u_{44} & u_{45} & u_{46} \\ u_{51} & u_{52} & u_{53} & u_{54} & u_{55} & u_{56} \\ u_{61} & u_{62} & u_{63} & u_{64} & u_{65} & u_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \\ U_4 \\ U_5 \\ U_6 \end{bmatrix} = 0. \quad (2.10)$$

Modeliuojant lygtis (2.9) naudojama surasti sistemos (žr. 16 pav.) virpesių modą, skaitmeniniu būdu surandant minimalią (artimą nuliui) matricos (2.10) determinanto vertę.

2.3. Analitinis „šukų“ tipo CMUT struktūrą turinčio keitiklio siunčiamų ir priimamų signalų modeliavimas

Kai vienai iš dviejų CMUT „šukų“ tipo struktūros (angl. *interdigital transducer* – IDT) fazių suteikiamas elektrinis impulsas, atitinkamų CMUT celių membranos, veikiamos Kulono sąveikos, išlinksta į vakuumo tarpelio pusę (žr. 2 pav., a), kartu deformuodamos ir aplinkui esančias struktūras. Impulsui pasibaigus, membranos sukuriama tamprumo jėga grąžina visas struktūras į pradinę padėtį. Sukurti mechaniniai pereinamieji procesai deformuoja aplinkinių struktūrų elementus, taip sukeldami nuo CMUT struktūros tolyn sklindančias akustines bangas. Dalis akustinės energijos sklinda nuo CMUT membranos išorinio paviršiaus į terpę, su kuria kontaktuoja keitiklis išilginės akustinės bangos pavidalu. Kita energijos dalis persiduoda į įtaiso pagrindą, ir tik nedidelė pradinio impulso sukeltų akustinių bangų dalis ima sklisti įtaiso paviršiumi. 18 pav., a) dalyje schematiškai iliustruotas vienos IDT fazės sužadintas bipolarinis impulsas, stebimas iš fiksuoto taško už IDT ribų. Sužadintos bangos periodas:

$$\tau_1 = \frac{p_1}{V_s}; \quad (2.11)$$

čia V_s – skersinės bangos fazinis greitis, p_1 – šukų dantelių periodas. IDT struktūros siunčiamo impulso amplitudė gali būti apskaičiuota naudojant tokią lygtį [120]:

$$h_1^S(t) = \frac{c_s W^2}{2} \sum_{n=0}^{N_1-1} (-1)^n (t - L_n/V_s); \quad (2.12)$$

čia c_s – proporcingumo konstanta, atitinkanti skersinių bangų žadinimo efektyvumą, V_s – SAW sklidimo greitis, W – „pirštelio“ ilgis.

Vieno elektrodo IDT tradiciškai apibrėžiama kaip „pirštų pora“, o skaičiuojama kaip viena. Skaičiavimuose N_1 priskiriama reikšmė yra lygi pusei tarpelių tarp elektrodų kiekiai.

$$L_n = (n - N_1 + 1/2) p_1/2 + x; \quad (2.13)$$

čia x – atstumas tarp siunčiančiojo IDT centro ir stebėjimo taško. Siunčiančiam IDT sužadinus akustinę bangą, ji su tam tikru vėlavimu pasieks priimančią IDT. Iš vieno IDT centro į kito IDT centrą perduoto impulso $h_{21}(t)$ amplitudė gali būti apskaičiuojama naudojant tokią lygtį:

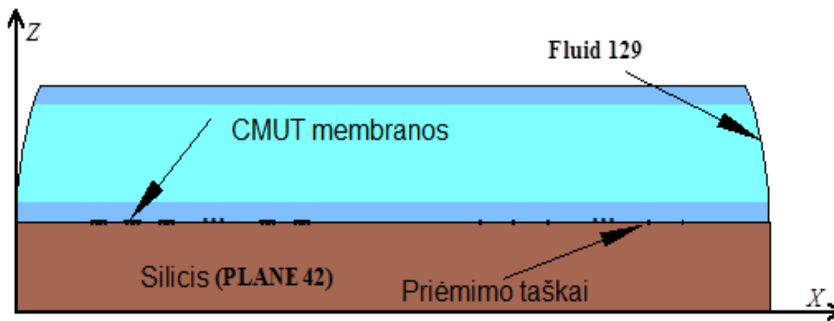
$$h_{21}(t) = \frac{c_S^2 W}{4} \sum_{m=0}^{2N_1-1} \sum_{n=0}^{2N_2-1} (-1)^{m+n} \delta(t - L_{mn}/V_S); \quad (2.14)$$

$$\text{čia: } L_{mn} = (m + n - N_1 - N_2 + 1) p_1/2 + L_T;$$

čia L_T – atstumas tarp dviejų IDT centrų; N_1 – „pirštų“ skaičius pirmame (siuntimo) IDT; N_2 – „pirštų“ skaičius antrame IDT.

2.4. Baigtinių elementų modelis, skirtas CMUT struktūrai su mikrokanalu

Baigtinių elementų modelis buvo sukurtas netiesiniams elektromechaniniams procesams CMUT mikrokanalo struktūroje modeliuoti bei CMUT struktūros konstrukciniams parametrams, apskaičiuotiems analitinėmis priemonėmis, patikslinti [121]. Kita svarbi sudaryto modelio panaudojimo sritis buvo jutklio paviršiuje inkarinėmis molekulėmis pritvirtintų fosfolipidinių bisluoksnių mechaninių savybių matavimo galimybių tyrimas. Modelio struktūra yra parodyta 17 pav.



17 pav. Baigtinių elementų modelio struktūra

Modeliavimui buvo naudojamas komercinis baigtinių elementų analizės paketas ANSYS (Canonsburg, PA). Silicio pagrindas ir CMUT membranos buvo sudalintos dvimačiais PLANE42 elementais. Skystis buvo modeliuojamas FLUID29 elementais. Modeliuojama skysčio erdvė buvo apribota FLUID129 elementais, turinčiais didelį slopinimo koeficientą. Taip buvo išvengta neinformatyvių tūrinių akustinių bangų atspindžių nuo modeliuojamos terpės kraštų. Sąlytis tarp skysčio ir kieto kūno buvo modeliuojamas aktyvuojant FSI (angl. *Fluid Structure Interface*) funkciją.

CMUT membranos čia buvo modeliuojamos jų dvimačio skersinio pjūvio pavidalu [122]. Kaip ir prototipinio CMUT atveju, kuris buvo pagamintas naudojant modeliu gautą informaciją, atstumas tarp membranų buvo 146 μm ; iš viso modeliuojame dvidešimt „pirštelių“ membranų. Per analizės zoną praėjusios

skersinės bangos signalas buvo gautas nuskaitant slėgio ir judesio amplitudės vertes 20-tyje priėmimo taškų, išdėliotų tuo pačiu 146 μm periodu. Kiekvienam diskrečiam skaičiavimų erdvės laiko momentui buvo apskaičiuojama visuose šiuose taškuose gautų verčių aritmetinė suma. Modeliuojamos analizės zonos ilgis buvo 1,46 mm, kuris atitiko dešimtį nominalios (sklindančios esant vandens ir monokristalinio silicio sąlyčiui) *Scholte* bangos periodų.

Atliekant pereinamųjų procesų analizę modeliuojamos membranos buvo žadinamos vienpoliu stačiakampiu 40 ns trukmės, 1 μN amplitudės jėgos impulsu. Skaičiavimų diskretizavimo periodas buvo 10 ns, tai leido dideliu patikimumu apskaičiuoti pereinamuosius procesus, kurių dažnių spektras siekia 50 MHz. Naudojome kintamo dydžio baigtinių elementų tinklą, su 0,25 μm žingsniu svarbiausių struktūrinių elementų dalyje ir keleto mikronų matmenis mažai svarbiose vietose. Kintamo dydžio tinklo naudojimas leido optimizuoti kompiuterio laiko naudojimą, neprarandant informacijos. Kita vertus, turimi skaičiavimų pajėgumai neleido dar labiau smulkinti baigtinių elementų tinklo netgi svarbiose vietose, todėl mažiausias objektas, kurį galėjome modeliuoti, buvo 0,25 μm dydžio.

Mechaninių paviršiuje inkaruotos fosfolipidinės membranos parametrams modeliuoti naudojome vienmatį FLUID29 elementų masyvą, esantį tarp modeliuojamo CMUT paviršiaus ir vandens. Šio masyvo elementams numatytas tamprumo modulis buvo keičiamas nuo 1 iki 5 GPa, kuris atitinka įprastinį fosfolipidinių membranų tamprumo modulio ruožą.

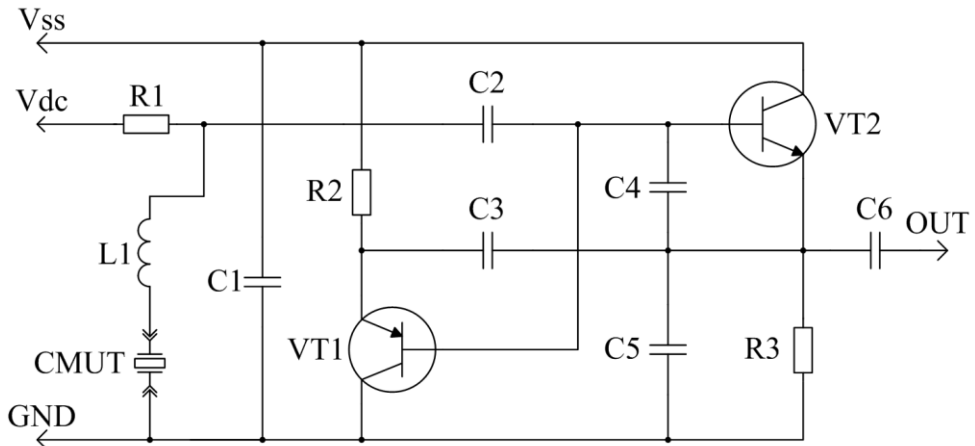
2.5. Skysčio maišymo ir manipuliavimo efektyvumo problematika

Viena iš pagrindinių mikroskysčių naudojimo problemų – skystis, tekėdamas mikrokanalu, dėl pastarojo mažo skersmens ir iš dalies didelio ilgio, visada teka laminariniu srautu, nes Reinoldso skaičius mikrokanalų sąlygomis daugeliu atvejų yra žymiai mažesnis už 100, o dažnai mažesnis ir už 1 [123]. Laminarinis srautas reiškia, kad skysčio molekulės transportuojamos daugiau ar mažiau prognozuojamomis trajektorijomis, vadinasi, mikrokanale esančių medžiagų sąveikos plotas yra ribotas. Ribotas sąveikos plotas reiškia ir ribotą sąveikos greitį. Todėl dažnai, projektuojant mikrokanalus, tenka numatyti specialias struktūras laminariniam srautui suardyti ir suaktyvinti skysčių maišymąsi [92]. Todėl šiame darbe atlikome eksperimentą tirdami skysčių dinaminį maišymąsi mikrokanale. Kitu eksperimentu tyrėme CMUT „šukų“ tipo jutiklio galimybę pačiam, be papildomos įrangos, atlikti mikrosiurblio funkciją, taip išplečiant jutiklio pritaikymo ir funkcionalumo galimybes.

3. EKSPERIMENTINIAI TYRIMŲ METODAI

3.1. Rezonansinio dažnio matavimas naudojant CMUT rezonatorių osciliatoriaus grandinėje

Šio tyrimo metu buvo atlikti eksperimentai su didelį stiprinimo koeficientą grįžtamojo ryšio grandinėje turinčio osciliatoriaus schema, CMUT naudojant kaip netiesinį šios schemos elementą, keičiantį autogeneracijos dažnį. Principinė tyrimo naudoto osciliatoriaus schema parodyta 18 paveiksle. Varža R1 ir kondensatorius C2 yra skiriamoji grandinė, apsauganti grandis nuo prieštampio V_{dc} . VT1, VT2 tranzistoriai yra sujungti į autogeneratoriaus schemą, kurios veikimo dažnį nurodo kondensatoriai C3, C4 ir C5. L1 yra parazitinis jungiamųjų laidų induktyvumas, turintis įtakos osciliatoriaus veikimui. CMUT elektromechaninis rezonansas papildomai reguliuoja osciliatoriaus veikimo dažnį. Kondensatorius C1 yra maitinimo įtampos filtras, C6 – skiriamasis išėjimo kondensatorius. Tokia schema turi didelį autogeneracijos potencialą, o CMUT rezonansas veikia kaip autogeneratoriaus dažniui įtaką darantis parametras [124, 125].



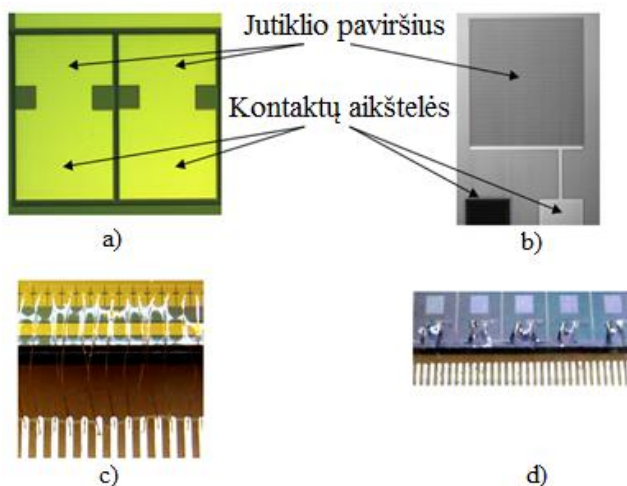
18 pav. Principinė osciliatoriaus su stiprintuvu grįžtamojo ryšio grandinėje schema

Osciliatoriaus išėjimo virpesių dažniui registruoti buvo panaudotas skaitmeninis oscilografas „Fluke 199C“ bei jame integruotas realiu laiku veikiantis greitos Furje transformacijos (FFT) algoritmas. Šiam tyrimui buvo suprojektuoti ir pagaminti dviejų tipų CMUT: dirbantys 7 MHz nominaliu rezonansiniu dažniu ore (žemo dažnio CMUT) ir dirbantys 40 MHz rezonansiniu dažniu (aukšto dažnio CMUT) analogiškomis sąlygomis. Be to, žemo dažnio CMUT turėjo auksu dengtą darbinį paviršių, o aukšto dažnio CMUT paviršiuje buvo silicio nitridas, saugantis įtaiso elektrodus nuo cheminio, mechaninio ir elektrinio poveikio. Šie du CMUT konstrukcijų variantai buvo pasirinkti siekiant palyginti skirtingame detektoriaus paviršiuje vykstančias specifines sąveikas per jų sukeltus informatyvių signalų pokyčius. Eksperimentui naudoto CMUT geometriniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

1. lentelė. Eksperimentui naudoto CMUT geometriniai duomenys

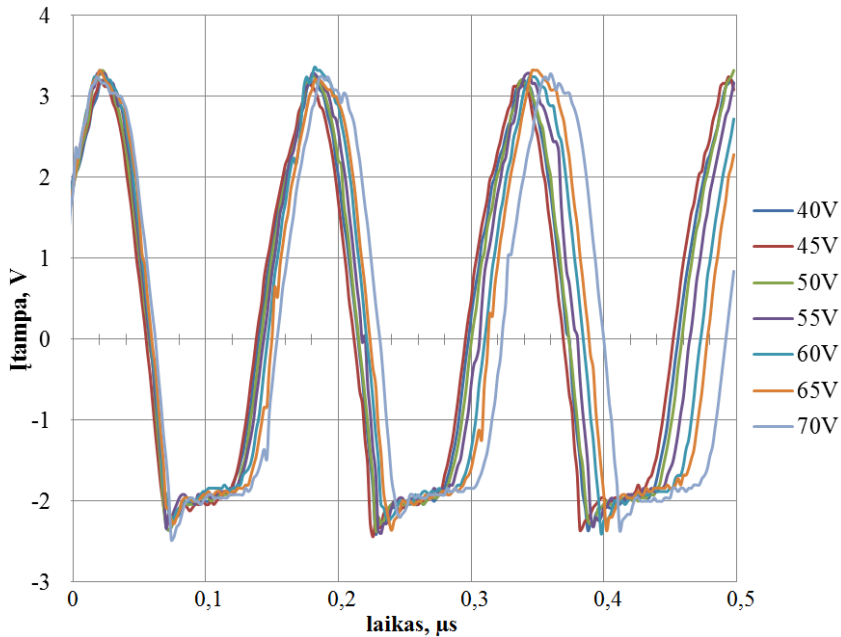
| Parametras | Žymėjimas | Vertė |
|-------------------------------------|----------------|---|
| Membranos forma | | keturkampė |
| Membranos ilgis | $2*a_m$ | 38 μm |
| Jautraus elemento dydis | | 500x8000 μm |
| Membranos jautrių elementų skaičius | | 1600 |
| Membranos storis | d_m | 1 μm |
| Vakuumo tarpelis | d_g | 0,15 μm |
| Dielektrinis sluoksnis | d_i | 0,35 μm |
| Elektrodo ilgis | a_e | $a_e = a_m$ |
| Elektrodo storis | d_e | 0,3 μm |
| Elektrodo medžiaga | Au | $E = 75 \text{ GPa}$, $\rho = 19300 \text{ kg/m}^3$, $\nu = 0,42$ |
| Izoliacinio sluoksnio medžiaga | SiO_2 | $\epsilon_i = 3,7$ |
| Membranos medžiaga | Si | $E = 148 \text{ GPa}$, $\rho = 2329 \text{ kg/m}^3$, $\nu = 0,18$ |

Taip pat buvo siekiama patikrinti ar silicio nitridu pasyvuotas CMUT paviršius yra tinkamas registruoti specifinę medžiagų sąveiką. Abiejų tipų CMUT parodyti 19 pav.



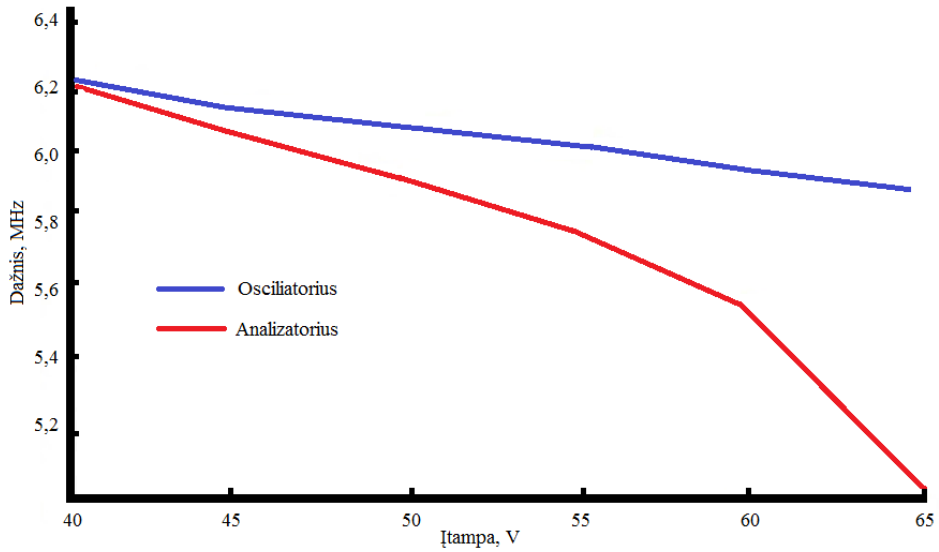
19 pav. Parengtų eksperimentams jutiklių vaizdai, gauti mikroskopu: a – du 7 MHz jutiklio funkciniai elementai; b – 40 MHz jutiklis; c – multielementinis 7 MHz jutiklis mikrolaidais (pasyvuoti epoksidine derva) prijungtas prie spausdinto montažo plokštės; d – eilė 40 MHz jutiklių, prijungtų prie spausdinto montažo plokštės mikrolaidais

Kompleksinės elektromechaninės CMUT varžos dažninis spektras buvo matuojamas dipolio metodu, naudojant grandinių analizatorių „Agilent 4395A“ su impedanso matavimo priedu. Žemo dažnio CMUT, veikiančio osciliatoriaus grandinėje, testavimo rezultatai parodyti 20 ir 21 pav. Atliekant eksperimentus buvo naudojamas priešįtampio šaltinis „Agilent N5752A“. Matavimų rezultatai buvo interpretuojami naudojant ekvivalentinės grandinės modelį [86] ir baigtinių elementų analizę. Osciliatoriaus įėjimas, pavaizduotas 20 pav., rodo CMUT priešįtampio vertės įtaką osciliatoriaus virpesių dažniui.



20 pav. Dažnio priklausomybė nuo priešįtampio, kintančio nuo 40 iki 70 V

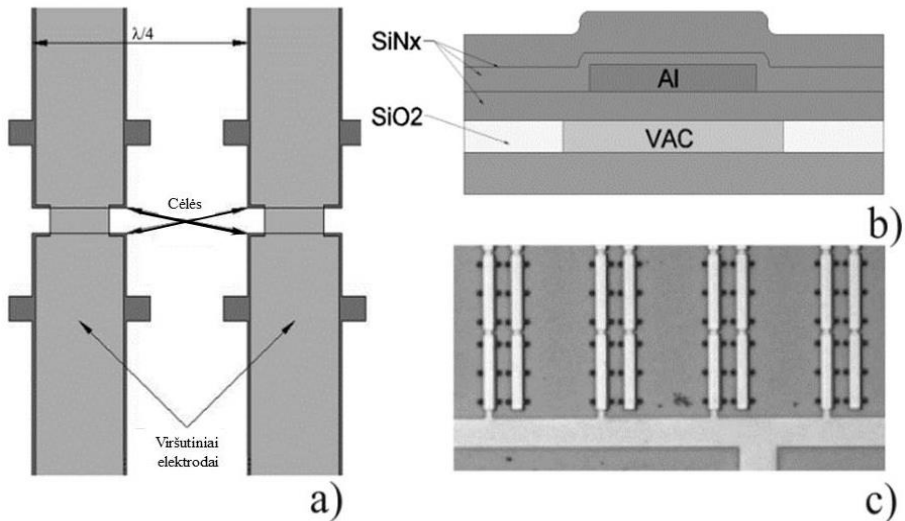
Didėjant priešįtampio vertei, CMUT rezonansinis dažnis mažėja dėl „ekvivalentinės spyruoklės silpnėjimo“ [117], ir ši priklausomybė yra netiesinė. Lyginant grandinių analizatoriumi išmatuotą CMUT rezonansinį dažnį su osciliatoriaus išėjimo dažniu (žr. 21 pav.) matyti, kad osciliatoriaus išėjimo virpesių dažnio priklausomybė nuo priešįtampio, skirtingai nuo atskirai veikiančio CMUT rezonansinio dažnio, yra artima tiesinei. Tai susiję su rezonatoriaus grandinės veikimo ypatybėmis: CMUT šioje grandinėje yra tik vienas iš autogeneracijos dažnį nustatančių ar pan. komponentų, todėl priklausomybė tarp CMUT rezonansinio dažnio ir osciliatoriaus išėjimo dažnio gaunama netiesinė.



21 pav. Osciliatoriaus išėjimo dažnio ir CMUT rezonansinio dažnio priklausomybės nuo priešįtampio

3.2.1. Šukų tipo CMUT prototipo gamyba

Šukų tipo CMUT prototipui pagaminti buvo naudojama visiškai su CMOS suderinta technologija. Pagrindui ir bendram apatiniam elektrodai buvo naudojamos stipriai legiruotos ($0.01 \Omega\text{cm}$), $500 \mu\text{m}$ storio 4“ ($\sim 101 \text{ mm}$) skersmens monokristalinio silicio plokštelės.



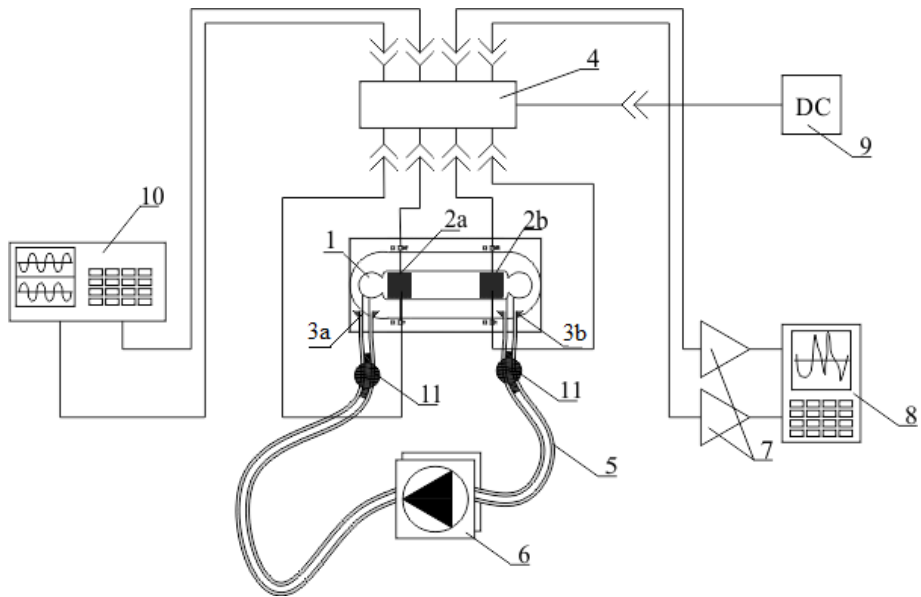
22 pav. Šukų tipo CMUT mikrostruktūra: a – celių vaizdas iš viršaus; b – vienos cėlės sandaros skerspjūvis su elementų išdėstymu: SiNx – silicio nitridas, SiO₂ – silicio dioksidas, Al – aliuminis, VAC – vakuumas; c – pagaminto įtaiso fragmento mikrofotografija

Prieš mikromontavimą plokštelės buvo sausai oksiduojamos, nusodinant 100 nm silicio oksido. Šiame oksido sluoksnyje formuojamos 100 nm gylio pomembraninės ertmės, kurios vėliau buvo užpildomos 100 nm storio aukojamu chromo sluoksniu. Suformavus aukojamąjį sluoksnį buvo nusodinamas pirmasis 255 nm storio žemų įtempių silicio nitrido sluoksnis, naudojant mažos temperatūros plazmos procesą (PECVD) [91]. Virš šio sluoksnio buvo nusodintas 200 nm storio viršutinio elektrodo sluoksnis ir kontaktinės aikštelės. Elektroduų ir kontaktinių aikštelių metalizavimas buvo atliekamas vakuume nusodinant Ti, Al ir Ti metalų sluoksnius, kurių storiai atitinkamai yra 25, 150 ir 25 nm. Metalų nusodinimas atliekamas vakuuminio garinimo būdu, vakuume.

Metallų sluoksniai apsaugomi nuo aukojamojo sluoksnio ėsdiklio poveikio, nusodinant apsauginį 100 nm storio žemų įtempių silicio nitrido sluoksnį. Aukojamojo sluoksnio ėsdinimo kiaurymės buvo atveriamos reaktyvaus joninio ėsdinimo būdu, naudojant reaktyvaus joninio ėsdinimo įrenginį „Vision 320RIE“, o aukojamasis chromo sluoksnis išėsdintas naudojant standartinį chromo ėsdiklio tirpalą (cerio amonio nitratas vandenyje). Po aukojamojo sluoksnio ėsdinimo, atlikus kelis difuzinius plovimo dejonizuotu vandeniu etapus, ertmės buvo džiovinamos naudojant kritinio taško džiovinimo procesą džiovintuvu „Quorum K850WM“. Po to išlaisvintos membranos buvo sandarinamos trečiuoju 300 nm storio žemų įtempių PECVD silicio nitrido sluoksniu. Taip buvo gautas galutinis 850 nm CMUT membranų storis (žr. 22 pav.). Trečias silicio nitrido sluoksnis taip pat veikia kaip chemiškai inertiška keitiklio struktūros apsauga nuo aplinkos poveikio.

3.2.2. Specifinės sąveikos matavimas mikrokanale

Eksperimentinės matavimo sistemos struktūrinė schema parodyta 23 paveiksle. CMUT struktūros 2a ir 2b yra patalpintos mikrokanale 1. Viena iš CMUT struktūrų prijungta prie dviejų kanalų generatoriaus 10 („Agilent 33522A“), šioje schemoje veikiančio kaip siųstuvas. Antroji CMUT struktūra prijungta prie dviejų pirminių stiprintuvų 7 (atliekančių imtuvo funkciją), kurių išėjimai prijungti prie oscilografo 8 („Fluke 190-502/AM“). Priešįtampio šaltinis 9 („Agilent N5752A“) yra bendras siunčiančiajai ir priimančiajai CMUT struktūroms. Taip pat yra siųstuvų ir imtuvų sinchronizuojantis ryšys, naudojamas oscilografo skleistinei paleisti žadinimo impulso išsiuntimo metu. Paveiksle sinchronizacija neparodyta. Tokia matavimų sistema yra tinkama vėlinimo laiko elektromechaninėje jutiklio dalyje eksperimentiniams matavimams atlikti. Taip pat, naudojant papildomą pasirinktų laikinių signalų apdorojimą, buvo atliekama rezonansinio dažnio ir fazinio bangos greičio analizė. Ši analizė leido susieti bangos sklidimo sąlygų pokyčius su bangos fazinio greičio pokyčiais. Pereinamieji procesai mikrokanale buvo žadinami sinuso formos 10 V amplitudės impulsu, naudojant generatoriaus „burst“ funkciją.



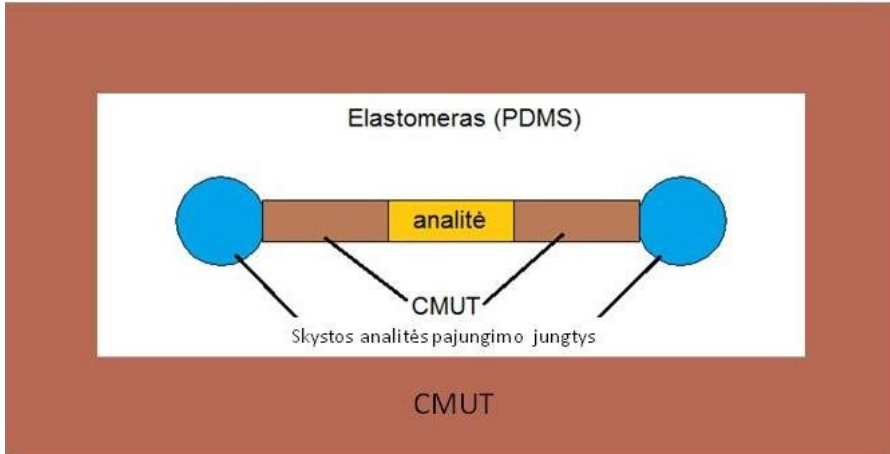
23 pav. Eksperimentinės matavimų sistemos struktūra: 1 – mikrokanalas; 2a ir 2b – dvi CMUT mikrostruktūros viename luste; 3a, 3b – skystos analizės įvedimo / išvedimo jungtys; 4 – T šakotuvai priešįtampiui prijungti; 5 – jungiamieji vamzdeliai; 6 – peristaltinis siurblys; 7 – imtuvai; 8 – skaitmeninis oscilografas; 9 – nuolatinės įtampos šaltinis; 10 – dviejų fazių laisvai pasirenkamos formos signalų generatorius; 11 – skysčio sklendės

Impulso trukmė buvo parenkama nuo vieno iki dvidešimties periodų. Papildomam apdorojimui buvo įrašomos oscilogramos, turinčios ne mažiau kaip 1200 diskretinių verčių ir turinčių ne blogesnę kaip 4,2 ns / vertei laikinę skyrą. Tokia skyra leido patikimai identifikuoti dažninę signalo sudėtį iki 10 MHz. Grandinių analizatorius „Agilent 4395A“ buvo naudojamas CMUT struktūrai testuoti ir kaip atraminis dažninio spektro matavimo kanalas, naudojamas dvipolio impedanso matavimo režimu.

Mikrokanaliniams miniatiūrizuotų fosfolipidinių jutiklių įtaisams pagaminti buvo pasirinkta kompozitinio elastomero liejimo ant neigiamos matricos technologija. Tokia technologija ne tik užtikrina didelį mikrokanalinių įtaisų ir susijusių elementų formų bei konstrukcijų pasirinkimą, bet ir leidžia minimizuoti neinformatyvių akustinių atspindžių mikrokanale kiekį, kuris gali neigiamai įtakoti matavimo procesą [126]. Mikrokanalų liejimui buvo pasirinktas elastomeras polidimetilsiloksanas (PDMS), kuriame (po sukietinimo) mechaninių virpesių sklaidimo greitis yra labai artimas garso sklaidimo greičiui analizės tirpale. Taip buvo užtikrinta minimali interferencija tarp informatyvių signalų (*Scholte* bangų) bei kitų mechaninių virpesių (pavyzdžiui, tūrinės bangos atspindžių nuo mikrokanalų sienelių). Mikrokanalą sudaro elastomero polidimetilsiloksano (PDMS) masyvas, kuriame yra išlietos 100–200 μm aukščio mikrokanalo struktūros. Mikrokanalas konstruojamas taip, kad jis apimtų CMUT struktūras, suformuotas lusto paviršiuje, t. y. mikrokanalo ilgis ir plotis yra suderintas su CMUT luste esančių struktūrų ilgiu ir

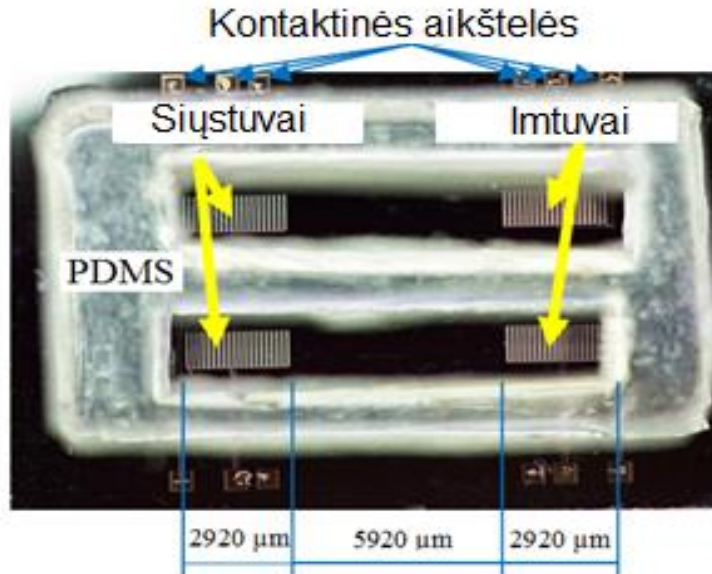
pločiu. Centrinė mikrokanalo dalis yra skirta apimti analizės zoną, kurios matmenys, priklausomai nuo CMUT struktūrų matmenų ir jų išdėstymo, gali keistis nuo 3x1 mm iki 6x3 mm.

Simetriškai nuo mikrokanalo centro yra išdėstytos adhezinės mikrokanalo zonos (žr. 24 pav.).



24 pav. Apibendrinta mikrokanalinio įtaiso konstrukcija

Mikrokanalo kraštuose formuojamos sferinės 2 mm skersmens skystos analizės įvedimo / išvedimo jungtys, į kurias mikrokanalo liejimo proceso metu gali būti įliejami vamzdeliai arba, jei įvedimui / išvedimui naudojamos medicininės adatos, jos gali būti panaudojamos mikrokanalą surinkus su jautiklio lustu. Mikrokanalas buvo pagamintas liejant elastomerą ant negatyvinės formos (žr. 1 priedą). Negatyvinė matrica formuojama ant silicio ar stiklo plokštelės paviršiaus. Plokštelė valoma organiniais tirpikliais ir deguonies plazmoje. Plazminiam valymui buvo naudojamas reaktyvaus joninio ėsdinimo įrenginys „Vision 320-RIE“. Valoma dviem etapais: esant žemam slėgiui ir aukštam slėgiui. Žemo slėgio etapo parametrai: 20 Pa, 300 W, O₂ 40 sccm, taikant 5 min laiko tarpą; aukšto slėgio parametrai: 60 Pa, 250 W, O₂ 80 sccm. Negatyvinė matrica formuojama iš didelio klampio negatyvinio rezisto SU-8, jį paskleidžiant plokštelės paviršiuje centrifuguojant. Dėl didelio rezisto klampio ant parengtos plokštelės jis dedamas laboratorine mentele, o ne įprastiniais būdais. Matricos storis kontroliuojamas centrifugos sukimosi greičiu. Pavyzdžiui, SU-8/2100 rezistą centrifuguojant 2000 apsisukimų per minutę greičiu 50 s, kambario temperatūroje (22 °C), gaunamas 150 μm storio rezisto sluoksnis. Po padengimo daugeliu atvejų pasklidusio rezisto tūryje susidaro oro burbuliukai, kuriuos reikia pašalinti įdedant plokštelę 30 min periodui į vakuumo kamerą. Paskleisto rezisto džiovinimo procesas yra kritiškas žingsnis, nes nuo jo priklauso negatyvinės matricos adhezijos su pagrindu kokybė. Parenkant optimaliausią džiovinimo laiką ir temperatūrą, nustatyta, kad storam (100–200 μm) rezisto sluoksniui tinkamiausias dviejų etapų džiovinimas ant kaitlentės: 5 minutės 65 °C temperatūroje ir 25 minutės 95 °C temperatūroje.



25 pav. Dviejų analitės kanalų CMUT įtaisas su atviru mikrokanalu. Viršutinė mikrokanalo sienelė buvo pašalinta geresnei vizualinei kontrolei bei (kai kuriais atvejais) lengvesniam mikrokanalo viduje esančių objektų prieinamumui eksperimentinio darbo metu

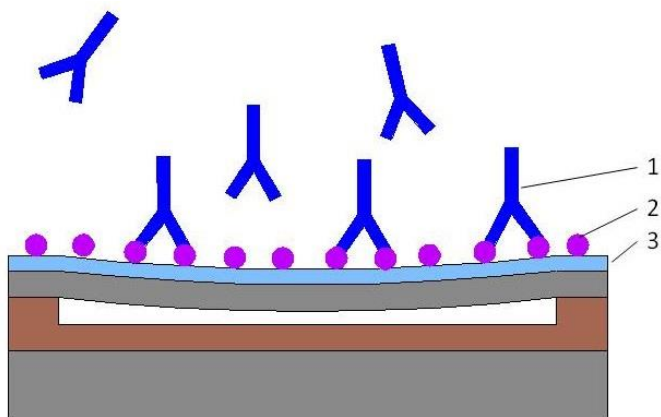
Dviejų analitės kanalų su atviru mikrokanalu CMUT įtaisas parodytas 25 paveikslėlyje. Fazinis *Scholte* bangos greitis buvo apskaičiuojamas remiantis *Scholte* bangos ir keitiklio struktūros rezonansinio dažniu ir „šukų“ periodu:

$$v_f = f_r \cdot p_1; \quad (2.15)$$

čia f_r – keitiklio struktūros rezonansinis dažnis; p_1 – CMUT „šukų“ periodas.

3.3. CMUT jutiklio jautraus paviršiaus modifikavimas antigenais

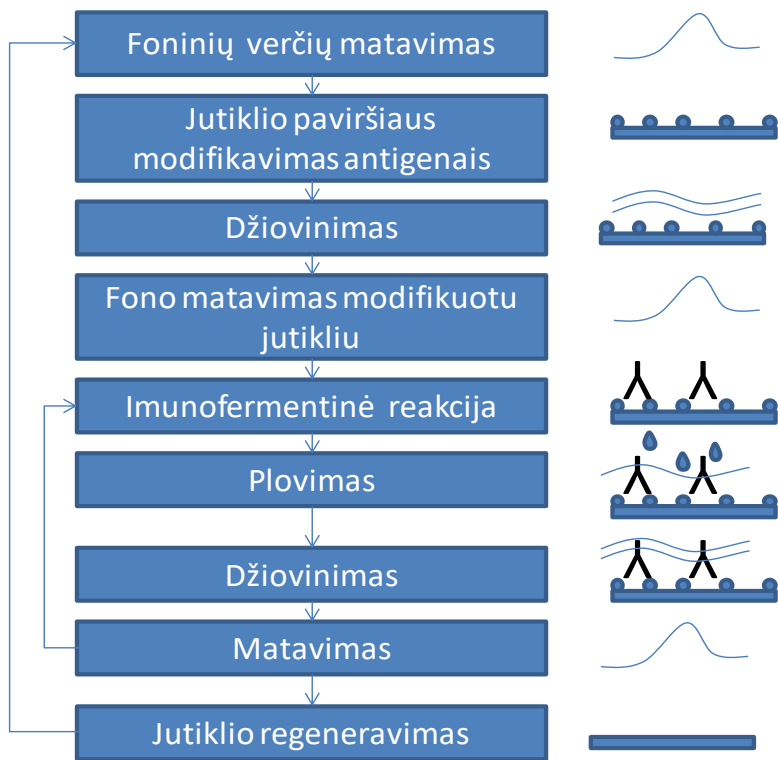
Imuninės poros elementai ant jutiklio paviršiaus buvo imobilizuojami adsorbuojant juos iš skysto tirpalo ir surišant gliutaro aldehido garais. Prototipinis jutiklis buvo modifikuojamas galvijų leukemijos viruso antigenais, pasižyminčiu specifine sąveika su to paties viruso antikūnu [30]. 26 paveikslėlyje parodytas CMUT jutiklio skerspjūvis modifikuojant membraną atliekant tyrimą.



26 pav. Imobilizuotos antigenais CMUT celės skerspjūvis: 1 – viruso antikūnis; 2 – imobilizuoti ant elektrodo paviršiaus antigenai; 3 – elektrodas

Prieš atliekant eksperimentą buvo atlikti nepadengto antikūniais CMUT struktūrinio rezonanso matavimai, panaudojant grandinių analizatorių „Agilent 4395“. Užfiksavus pradinę „švaraus“ CMUT rezonanso vertę, atliekamas jutiklio paviršiaus modifikavimas. Aktyvus membranos paviršius buvo modifikuotas naudojant GLV antigeną gp51, užlašinant 1,5 μ l baltymo vandeninio tirpalo (1 mg/ml). Džiovinami CMUT elementai buvo laikomi 20 min. didesniame nei 5 % glutaro aldehido tirpale. Neįsimobilizavę baltymai nuplaunami nuo paviršiaus dionizuotu vandeniu. Po plovimo keitiklis išdžiovinamas ir išmatuotas pradinis rezonansinis dažnis bei impedansas. Plovimo procedūra kartojama, kol nelieta rezonansinio dažnio ir impedanso verčių slinkties. Siekiant išvengti galimos nespecifinių proteinų, esančių kraujyje, sąveikos ir rezultatų iškraipymo, modifikuotas keitiklio elementų paviršius 20 min. buvo veikiamas 3 kartus atskiestu neinfekuotų galvijų kraujo serumu. Po kiekvieno plovimo, kad nebūtų elektrinių permušimų dėl atvirų kontaktų, buvo atliekamas keitiklio džiovinimas.

Eksperimentas buvo pakartotas naudojant 3 kartus atskiestą GLV infekuotų galvijų kraujo serumą, 10 kartų atskiestą GLV infekuotų galvijų kraujo serumą ir 3 kartus atskiestą neinfekuotų galvijų kraujo serumo pavyzdį [30]. Jutiklio modifikavimo algoritmas pateiktas 27 pav.

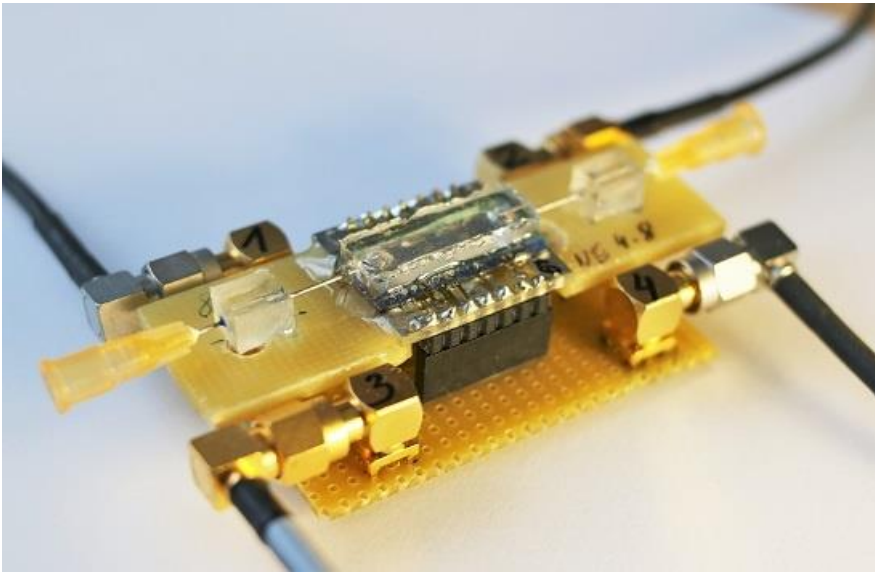


27 pav. Jutiklio modifikavimo imobilizuojant antikūnius algoritmas

Yra žinoma visa eilė imuninio komplekso bioelementų (antikūnų ir antigenų) imobilizavimo jutiklių paviršiuje technikų, tačiau jų panaudojimas drauge su CMUT struktūra reikalavo papildomų tyrimų dėl to, kad įprastines imobilizavimo technikas reikėjo pritaikyti darbui su CMUT kristalu, kurio paviršius turi specifines fizines ir chemines savybes. Buvo atrinktos tokios CMUT paviršiaus modifikavimo technikos, kurios būtų pakankamai universalios įvairioms bioelementų kombinacijoms ir kurias būtų galima imobilizuoti ant jau surinkto ir parengto matavimams CMUT jutiklio [98].

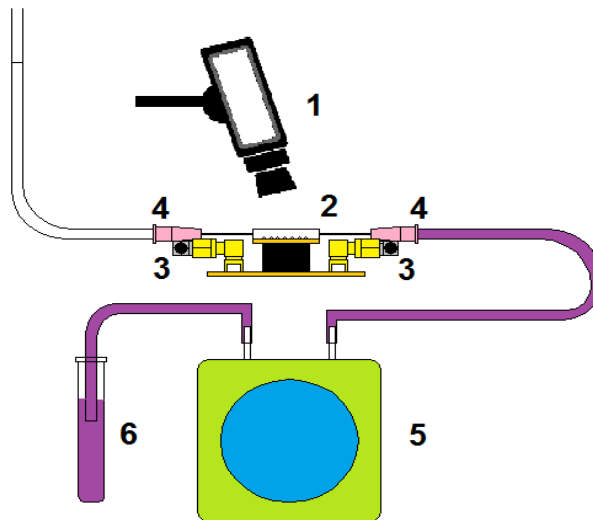
3.4. Skysčio difuzijos ir manipuliavimo tyrimo metodai

Šiame darbe buvo atlikti eksperimentai dinaminio poveikio skysčio difuzijos per mikrokanalą greičiui iširti. Eksperimentui buvo naudojamas keturių elementų CMUT „šukų“ tipo jutiklis, turintis dviejų fazių 20 pirštų IDT siųstuvą ir dviejų fazių identišką IDT imtuvą. Buvo surinktas CMUT jutiklis, turintis uždara iš PDMS pagamintą mikrokanalą ir skysčio įtekėjimo ir ištekėjimo jungtis. Bendras jutiklio vaizdas parodytas 28 pav.



28 pav. „Šukų“ tipo CMUT su mikrokanalu ir visomis jungtimis, paruoštas manipuliavimo skysčiais eksperimentams

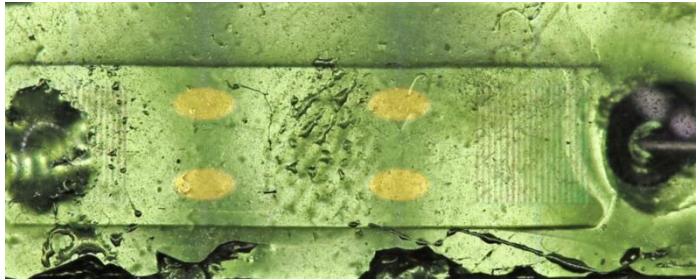
Skysčio difuzijos greičio matavimo eksperimento schema parodyta 29 pav. Skysčio srautą per mikrokanalą (2) užtikrina išorinis peristaltinis siurblys (5). Skystis į mikrokanalą patenka vamzdeliais per skysčio jungtis (4). Elektriniai signalai į CMUT kristalą tiekiami ir iš jo nuskaitomi per elektrines jungtis (3).



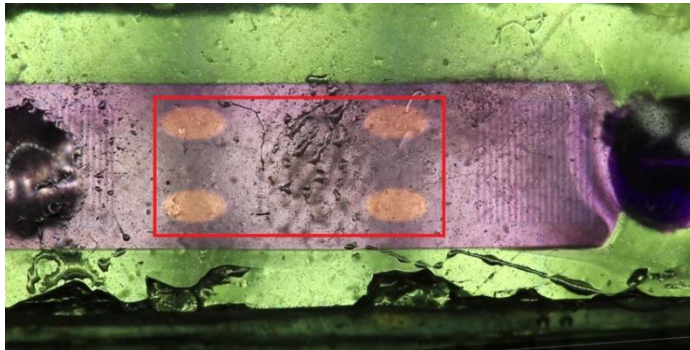
29 pav. Skysčio maišymo mikrokanale eksperimento schema: 1 – vaizdo kamera; 2 – šukų tipo CMUT; 3 – elektrinės jungtys; 4 – skysčio tiekimo vietos; 5 – peristaltinis siurblys; 6 – mėgintuvėlis su IPA

Akustinio maišymo įtaka skysčio difuzijai per mikrokanalą buvo matuojama peristaltinio siurblio įėjimą perjungiant tarp skaidraus ir spalvoto skysčio konteinerių. Eksperimentui buvo naudojamas izopropilo alkoholis su 0,1 % jame ištirpdyto kalio permanganato, kad skysčiui būtų suteikta violetinė spalva. Skysčio difuzijos kinetika buvo matuojama iš vaizdo įrašo, kuris eksperimento metu buvo atliktas vaizdo kamera (1), turinčia 1920x1080 raiškos makro - (židinio nuotolio) objektyvą, 50 kadrų per sekundę dažniu. Vaizdo atpažinimo algoritmas buvo suderintas taip, kad būtų automatiškai išmatuotas mikrokanale esančio skysčio spalvos intensyvumas.

Skirtingos eksperimento fazės iliustruotos 30 pav., a), kur matomas skaidriu skysčiu užpildyto mikrokanalo vaizdas prieš eksperimentą. Mikrokanalo vaizdas pasiekus maksimalų spalvos intensyvumą pavaizduotas 30 pav., b), taip pat pažymėtas raudonai intereso regionas, kuris buvo naudojamas automatiniam spalvos intensyvumui matuoti.



a)



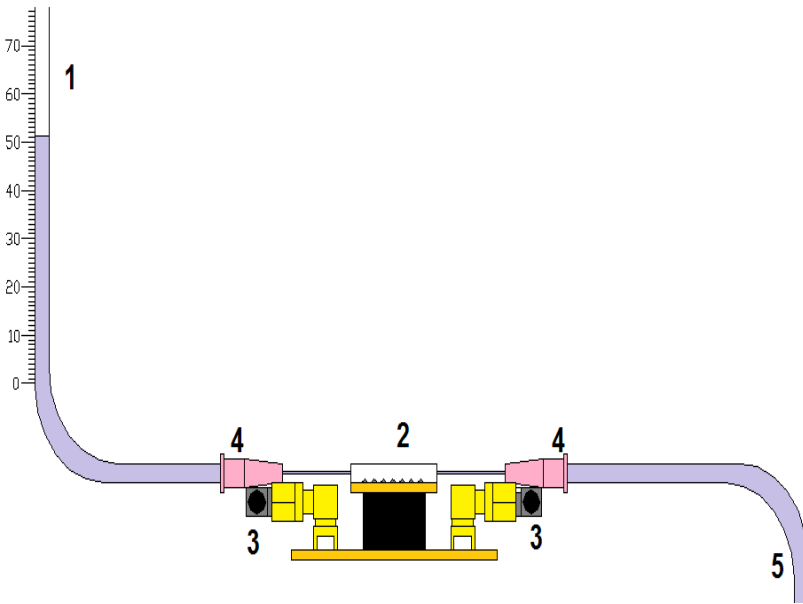
b)

30 pav. Eksperimento vaizdo kadras: a – mikrokanalas, užpildytas IPA eksperimento pradžioje; b – IPA su 0,1 % kalio permanganato tirpalu, pasiekus maksimalų intensyvumą eksperimento pabaigoje, raudonai pažymėta apribota darbinė zona

Pirmojoje eksperimento dalyje buvo siekiama išmatuoti dažyto skysčio difuzijos per mikrokanalą dinamiką. Vaizdui apdoroti ir atpažinti buvo sukurtas MATLAB algoritmas. Pirmiausiai apribojome darbinę mikrokanalo zoną

(createMask) iki tyrimui aktualios zonos. Pažymėtos zonos RGB spalvų reikšmės buvo konvertuotos į ekvivalentinius pilkus pustonius.

Antroji eksperimento dalis – išsiaiškinti šukų tipo CMUT struktūros galimybę dirbti akustinio mikrosiurblio režimu, sukuriant skystyje kryptingą slėgį. Eksperimentui buvo naudojamas tas pats CMUT jutiklis, kurio bendras vaizdas parodytas 28 pav. Eksperimento schema parodyta 31 pav. Šiuo atveju nebuvo naudojamas peristaltinis siurblys, o akustiniu būdu sukuriamas slėgis buvo matuojamas pagal vertikalaus skysčio stulpelio 1 aukštį.

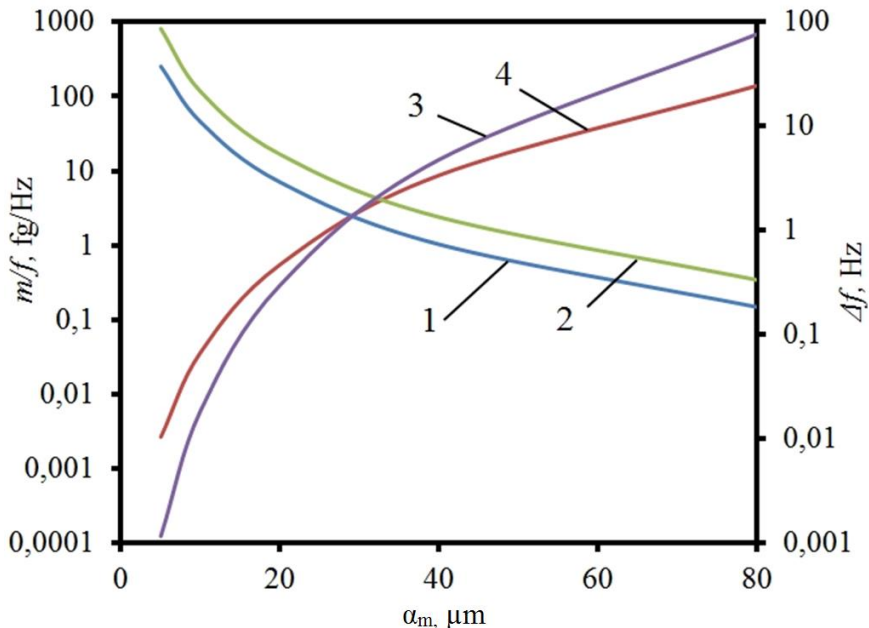


31 pav. Akustinio pumpavimo eksperimento schema: 1 – skysčio stulpelis; 2 – jutiklis; 3 – elektriniai sujungimai; 4 – skysčio prijungimai; 5 – mėgintuvėlis

4. CMUT JUTIKLIŲ TYRIMŲ REZULTATAI

4.1.1. Skysčių apkrautos CMUT struktūros modeliavimas BEM

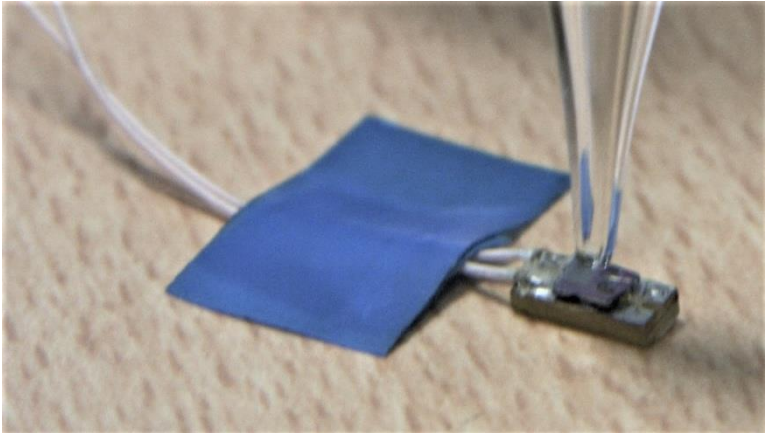
Fundamentaliosios virpesių harmonikos priklausomybė nuo CMUT celės matmenų bei atitinkamus matmenis turinčios CMUT celės fundamentaliosios harmonikos jautris papildomai masei parodyti 32 paveiksle. Modeliavimo rezultatai rodo, kad didesnius matmenis turinčios membranos pasižymi ir didesniu santykinu jautriu (dažnio pokyčio dėl papildomos masės santykio su fundamentaliosios harmonikos dažniu), tačiau absoliutinė dažnio pokyčio vertė yra mažesnė. Taip pat modeliuojant apskaičiuota, kad dažnio pokytis praktinę prasmę turinčiose ribose nuo 20 iki 80 μm yra artimas tiesinei papildomos masės funkcijai.



32 pav. Sumodeliuotos priklausomybės tarp CMUT membranos matmenų, fundamentaliosios virpesių harmonikos dažnio ir santykinio jautrio papildomai membranos masei: 1 – dažnio pokytis (BEM); 2 – dažnio pokytis (analitinis); 3 – jautris (BEM); 4 – jautris (analitinis)

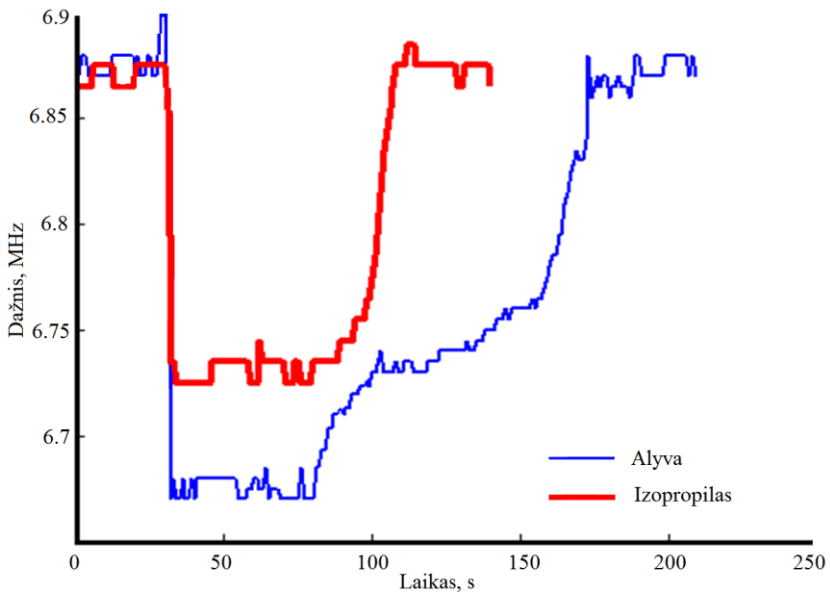
4.1.2. Struktūrinio CMUT rezonansinio dažnio matavimas skystyje

Osciliatoriaus veikimo stabilumas bei CMUT, įjungto į osciliatoriaus grandinę (žr. 18 pav.), jutiklinio veikimo informatyvumas buvo patvirtintas atlikus skirtingų skysčių užlašinimo ant CMUT jutiklio aktyviosios zonos eksperimentus. Šiam eksperimentui atlikti naudojome jau išbandytus dujų aplinkoje struktūrinio rezonanso CMUT jutiklius (žr. 33 pav.).



33 pav. Skysčio užlašinimo ant jutlikio paviršiaus eksperimentas

Šioje atlikto eksperimento realaus laiko diagramoje (žr. 34 pav.) matome osciliatoriaus, kurio dažnį nustato CMUT rezonatorius, išėjimą, kai CMUT yra 30-čiai sekundžių apkraunamas transformatorinės alyvos („Neste TRAF0 10X“, 895 kg/m³, mėlyna linija) arba izopropilo alkoholiu (786 kg/m³, raudona linija). Dėl to matuojamas osciliatoriaus dažnis staigiai sumažėja: apie 0.2 MHz alyvos atveju ir apie 0.15 MHz IPA atveju.



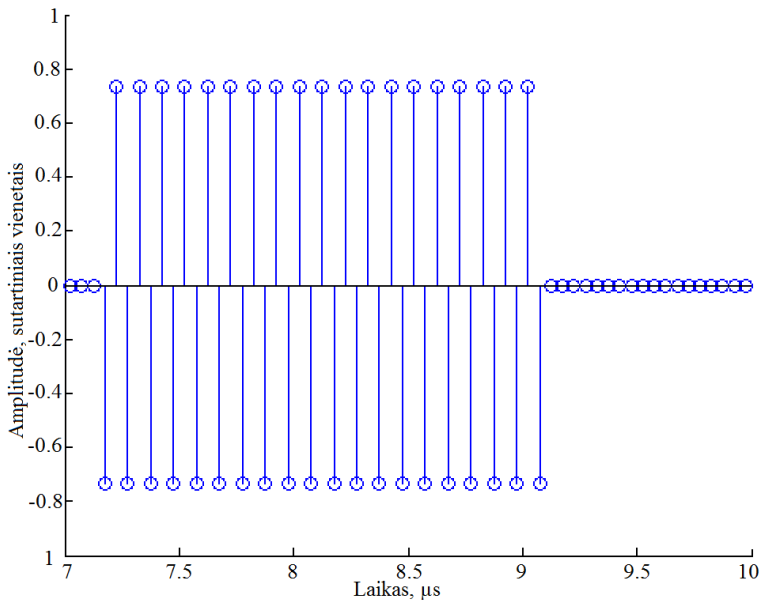
34 pav. Realio laiku užregistruotas osciliatoriaus išėjimo dažnio pokytis įmerkus CMUT jutiklį į transformatorinės alyvos (plona mėlyna linija) ir izopropilo spirito (stora raudona linija) vonią

Čia svarbus faktas yra tas, kad transformatorinės alyvos sukeltas dažnio pokytis yra didesnis, nei izopropilo alkoholio, ir tai gali būti paaikškinta didesniu

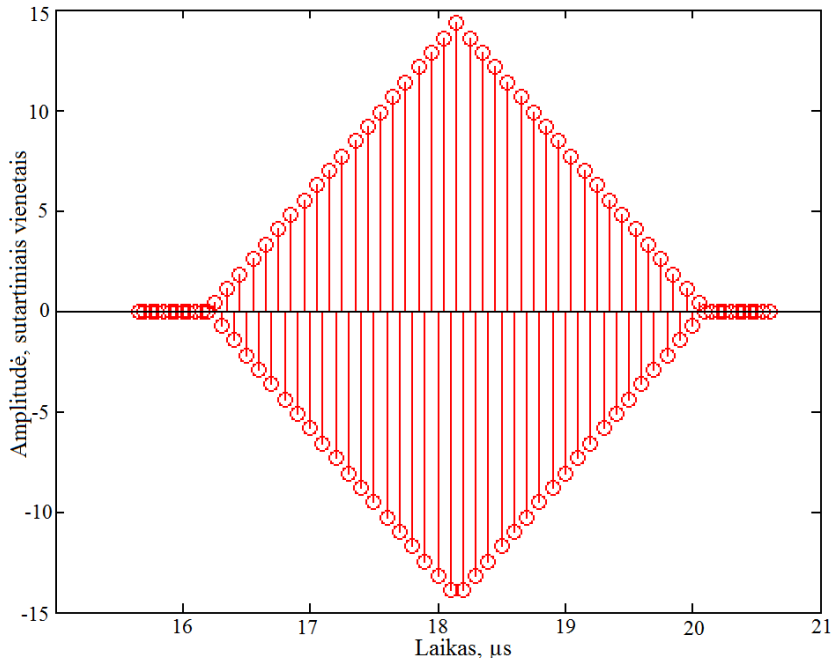
alyvos tankiu. Vėlesnį, IPA atveju 100-ąją sekundę, grįžimą į pradinį rezonanso dažnį aiškiname kaip IPA išgaravimą, o maždaug 180-ą sekundę, alyvos atveju, kaip minimalios plėvelės susidarymu ant CMUT paviršiaus. Gautas priklausomybes galima vertinti kaip pagrindžiančias sukurto matavimo kanalo tinkamumą matuoti skysčio mišinio sudėtį. Vis dėlto dėl palyginti prastos skystyje dirbančio CMUT struktūrinio rezonanso kokybės, t. y., dėl aukšto triukšmo lygio (apytikriai 20 % signalo amplitudės), matavimo informatyvumas yra ribotas. Dėl to šio eksperimento rezultatai buvo priimti kaip pagrindimas, kad struktūrinio rezonanso naudojimas didelio jautrio matavimams skystyje nėra perspektyvus.

4.2. Analitinis šukų tipo CMUT struktūrą turinčio keitiklio siunčiamų ir priimamų signalų modeliavimas

Sumodeliuoti impulsai (žr. 35 pav., a) pavaizduoti stačiakampiu 20 periodų impulsu, gautu vienetiniu impulsu sužadinus siunčiantį IDT, turintį 20 „pirštų“. Priimtame impulse (žr. 35 pav., b) periodų skaičius yra dvigubai didesnis už išsiųsto impulso periodų skaičių, o impulso gaubtinė turi rombo formą.



a)



b)

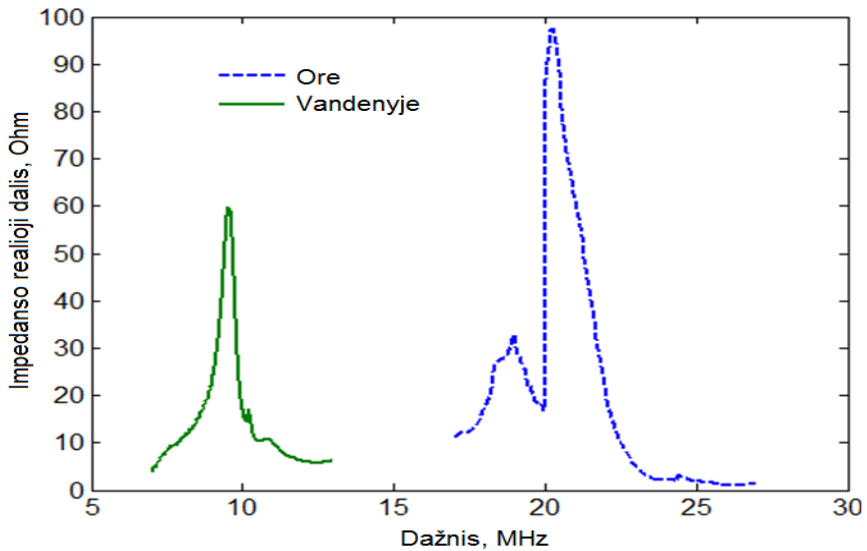
35 pav. a – delta modelis impulso siuntimo per 20 pirštelių IDT, b – priimtas su 20 pirštelių IDT signalas

Taip yra todėl, kad perduodamas impulsas paeiliui sužadina priimančiojo IDT „pirštus“: pirmiausiai pirmasis perduodamo impulso periodas sužadina artimiausią priimančiojo IDT „pirštą“, po to jau du perduodamo impulso periodai sužadina du kraštinius priimančiojo IDT „pirštus“, ir taip yra žadinama vis daugiau IDT pirštų. Priimtojo impulso amplitudės maksimumas gaunamas tuo laiko momentu, kai visas perduodamas impulsas „uždengia“ priimančią IDT. Impulsui sklindant toliau, žadinamas vis mažesnis „pirštų“ kiekis, dėl to amplitudė mažėja. Šie signalo formos modeliavimo rezultatai vizualizuoja idealizuotus šukų tipo keitiklių signalus ir yra svarbūs atpažįstant bei interpretuojant eksperimento metu priimamus signalus.

4.2.1. Pagaminto prototipinio šukų tipo CMUT testavimas

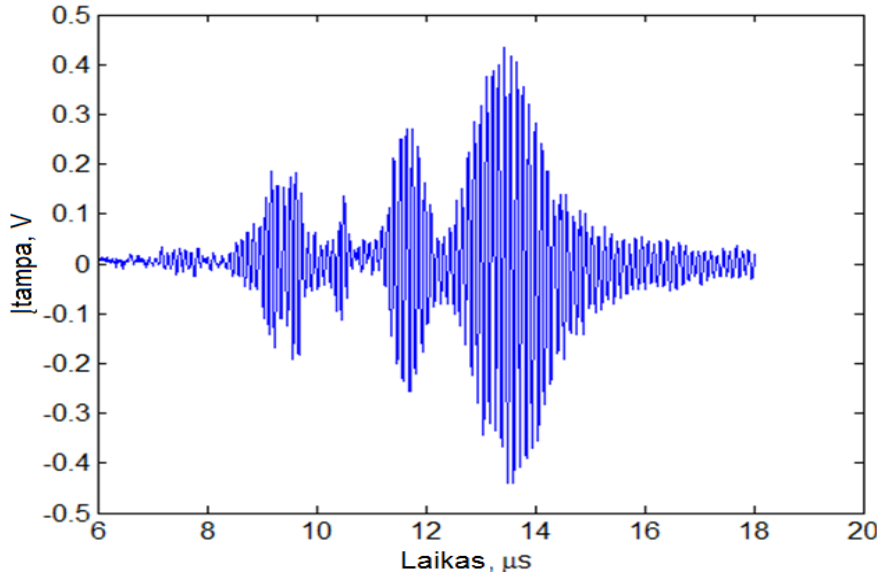
Funkcionalumo testams CMUT įtaisai buvo surinkti naudojant spausdinto montažo plokštes ir mikrokanalinius įtaisus. Po surinkimo įtaisai buvo testuojami grandinių analizatoriumi („Agilent 4395A“). Realiosios impedanso dalies dažnių spektras, išmatuotas grandinių analizatoriumi, CMUT struktūrai veikiant ore ir dejonizuotame vandenyje, parodytas 36 pav.. Matome, kad ore veikianti CMUT struktūra pasižymi didesne maksimalia kompleksinės elektromechaninės varžos verte (98Ω) ir didesniu rezonansiniu dažniu (21 MHz, esant 40 V priešįtampiu). Dėl slopinimo skystyje (dejonizuotame vandenyje) veikiančio CMUT, rezonansinis dažnis bei maksimali kompleksinės elektromechaninės varžos vertė yra mažesni

(atitinkamai 9,5 MHz ir 60 Ω). Tai yra įprastos CMUT savybės, rodančios korektišką struktūros funkcionalumą. Šalutinis rezonansinis pikas, stebimas ties 19 MHz įtaisui veikiant ore, siejamas su nevienodomis individualių CMUT celių darbo sąlygomis.



36 pav. CMUT šukų tipo struktūros testavimas ore ir dejonizuotame vandenyje

Antrame funkcionalumo testavimo etape buvo išbandytas pagamintos struktūros gebėjimas siųsti ir priimti *Scholte* tipo akustinės bangas.



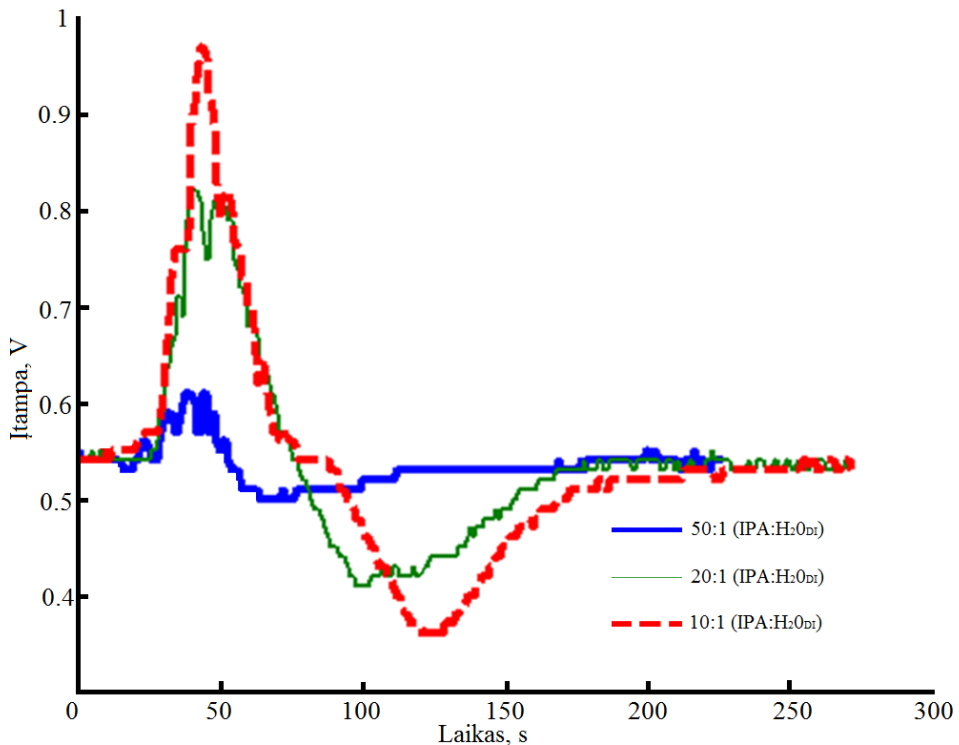
37 pav. CMUT struktūra priimtas skersinių bangų signalas, žadinant siunčiantį keitiklį harmoniniu 10 MHz, 10 periodų, 10 V amplitudės impulsu

Tam vienoje analizės zonos pusėje esanti CMUT šukų tipo struktūra buvo prijungta prie dviejų fazių generatoriaus „Agilent 33522A“, o kitoje pusėje analogiška struktūra buvo prijungta prie pirminio priimto signalo stiprintuvo bei oscilografo („Fluke 190-502/AM“).

Užpildžius jutiklio mikrokanalą dejonizuotu vandeniu, *Scholte* banga buvo žadinama harmoniniu 10 MHz 10 periodų 10 V amplitudės impulsu. Priimtas signalas parodytas 37 pav.

Užregistruotam signalui interpretuoti ir *Scholte* bangos parametrams identifikuoti buvo sukurti analitiniai ir baigtinių elementų modeliai [127, 128]. Priimto signalo laikinė forma rodo keletą delta impulsų (žr. taip pat 35 pav.), kurie sietini su priimtomis skersinėmis bangomis. Didžiausią amplitudę turintis impulsas siejamas su priimta *Scholte* banga. Kiti priimti impulsai sietini su bangų atspindžiais nuo CMUT lusto kraštų, t. y. bangolaidinėmis akustinių procesų dedamosiomis.

Trečiasis sukurtų jutiklių struktūrų funkcionalumo testas buvo priimtos *Scholte* bangos parametrų priklausomumo nuo nedidelių skysčio sudėties pokyčių registravimas realiu laiku. Tam per analizės zoną buvo sudarytas 1 ml/min skysčio srautas. Testavimui kaip skysčio substratas buvo naudojamas izopropilo alkoholis (IPA), kuris 30 s periodui buvo pakeičiamas įvairių proporcijų IPA ir dejonizuoto vandens tirpalu: 10:1, 20:1, 50:1 (IPA:vanduo).



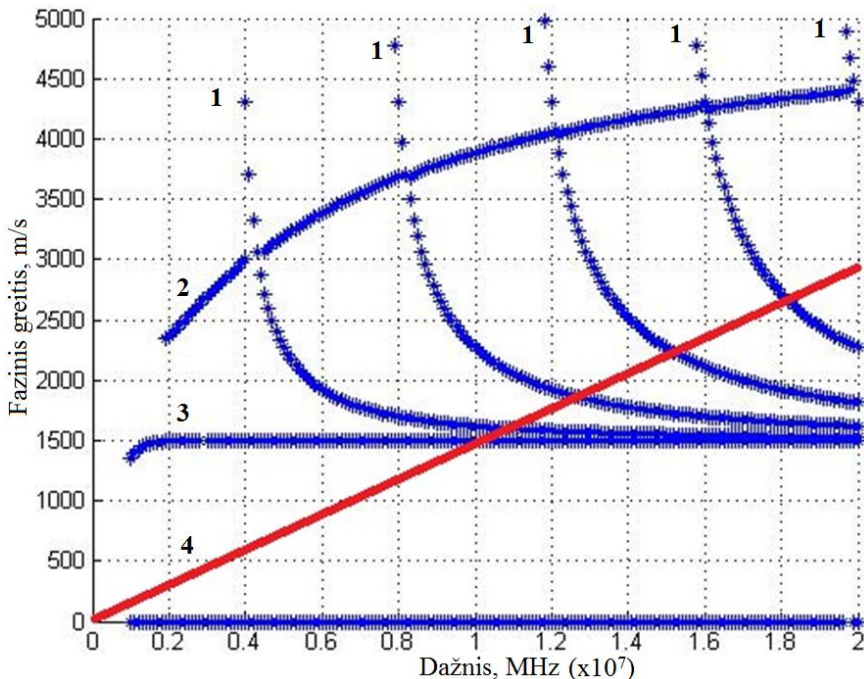
38 pav. Sukurtos „šukų“ tipo jutiklio priimančios CMUT struktūros signalo testavimas, realiu laiku kintant skysčio koncentracijai

Skysčio srautą užtikrino peristaltinis siurblys, kurio įėjimas reikiamam laiko periodui buvo perjungiamas tarp skirtingų skysčių talpų. Priimto signalo amplitudė buvo matuojama naudojant atitinkamą oscilografo funkciją ir registruojama realiuoju laiku, naudojant asmeninį kompiuterį bei jame esančią programinę įrangą. Šio testinio matavimo rezultatai pateikti 38 pav.

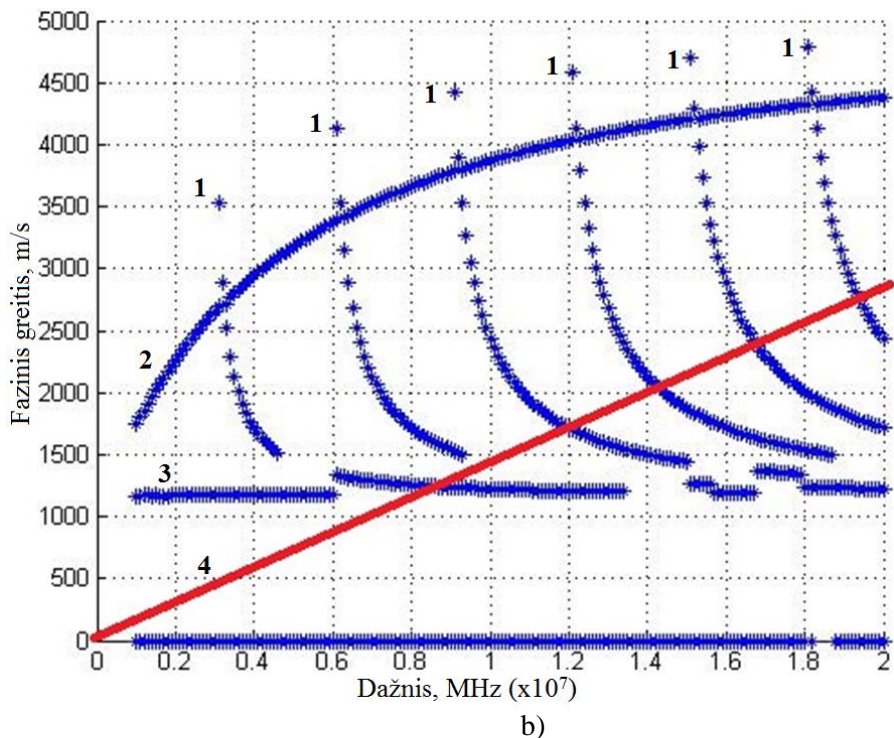
Iš pateiktų testo rezultatų matyti, kad mažiausiai vienas *Scholte* bangos parametru – priimto signalo amplitudė, yra jautrus analitės zonoje esančio skysčio sudėčiai (žr. 38 pav.). Šių testų rezultatai leido suplanuoti sudėtingesnius eksperimentus, kuriais buvo pademonstruotas miniatiūrizuoto fosfolipidinio jutiklio su mikroelektromechaniniais elementais koncepcijos tinkamumas biodetekcijai.

4.2.2. Analitinio, baigtinių elementų modeliavimo rezultatų verifikavimas eksperimentiniais duomenimis

Ieškant priimtinos alternatyvos struktūrinio CMUT rezonanso naudojimui veikiant jutikliui, buvo sukurti dviejų tipų modeliai, leidžiantys fiziniu lygmeniu tyrinėti akustinius pereinamuosius procesus, vykstančius kieto kūno, kontaktuojančio su skysčiu ir turinčio CMUT struktūrą, sistemoje. Abiejų rūšių modeliai (analitinis ir baigtinių elementų) buvo tarpusavyje verifikuojami, pasitelkiant ir eksperimentinius duomenis. Analitinis metodas suteikė galimybę apskaičiuoti skirtingų rūšių pereinamųjų akustinių procesų, kurie egzistuoja mikrokanale, dispersines priklausomybes.



a)



39 pav. Dispersinės pereinamųjų akustinių procesų kreivės 200 μm aukščio mikrokanale: a – mikrokanalas, užpildytas dejonizuotu vandeniu; b – mikrokanalas, užpildytas IPA. Taškais parodytos dažnio į skersinių bangų fazinį greitį perskaičiavimo funkcijos, atitinkančios šukų tipo CMUT, esant 146 μm periodui tarp pirštų, atveji. 1 – dispersinės bangolaidinės dedamosios; 2 – nuo mikrokanalo kraštinės atsispindėjusi dedamoji; 3 – *Scholte* banga; 4 – skersinės bangos rezonanso, paremto „šukų“ tipo CMUT struktūra, perskaičiavimo į fazinį greitį funkcija

Abiem modeliais buvo tyrinėjami du atvejai 200 μm aukščio mikrokanale. Pirmu atveju mikrokanalas buvo užpildytas dejonizuotu vandeniu ($c_L = 1500 \text{ m/s}$, $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$). Antru atveju užpildomas izopropilo alkoholiu ($c_L = 1170 \text{ m/s}$, $\rho = 785 \text{ kg/m}^3$). Gautos dispersijos kreivės parodytos 39 pav. Iš jų galime identifikuoti bent dvi akustinių bangų rūšis – dispersines bangolaidines dedamąsias, kurių fazinis greitis labai priklauso nuo dažnio ir mažai dispersišką *Scholte* bangą, kurios fazinis greitis 10,0 MHz aplinkoje vandenyje buvo gautas lygus 1450 m/s, o izopropilo alkoholyje, 8,3 MHz aplinkoje – 1153 m/s. Raudonomis tiesėmis diagramose parodytos skersinės bangos rezonanso, paremto „šukų“ tipo CMUT struktūra, perskaičiavimo į fazinį greitį funkcijos, kai atstumas tarp CMUT struktūros „pirštų“ yra 146 μm .

Naudodami baigtinių elementų metodą ir siuntimo-priėmimo eksperimentą su šukų tipo CMUT struktūromis (4, 20 pav.), palyginome baigtinių elementų modelio (žr. 3.4 poskyrį) išėjimą su eksperimento duomenimis. Eksperimento metu mikrokanalas buvo užpildytas izopropilo alkoholiu. Siunčiantysis IDT buvo

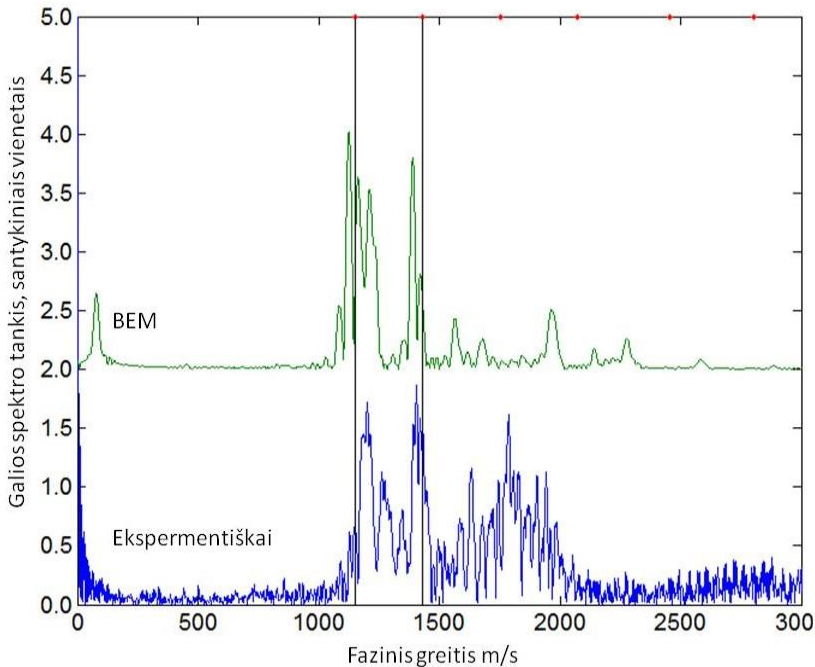
žadinamas vienu 10 MHz dažnio sinusinio signalo, turinčio 10 V_{pp} (V_{pp} – amplitudė tarp neigiamo ir teigiamo maksimumo) verte, 100 ns trukmės periodu. Naudota 60 V prieštampio vertė. Per analizės zoną perėjusio ir priimto signalo dažnių spektras buvo perskaičiuojamas į skersinių bangų fazinio greičio spektrą, perskaičiavimui naudojant atstumo tarp CMUT „pirštų“ ($p_1 = 146 \mu\text{m}$, 4 pav.) vertę:

$$v_{ph} = f \cdot p_1; \quad (4.1)$$

čia p_1 – atstumas tarp CMUT „pirštų“.

Analogiškai buvo perskaičiuojami ir baigtinių elementų modeliavimo rezultatai.

Fazinių greičių, gautų eksperimentiniu būdu ir modeliuojant, spektrai parodyti 40 paveiksle. Vertikalios linijos rodo analitiniu modeliu suskaičiuotą CMUT struktūrinio rezonanso dažnį, lygų 9,3 MHz (arba 1538 m/s perskaičiavus į fazinį greitį) ir *Scholte* bangos fazinį greitį, lygų 1153 m/s (arba 7,9 MHz, vertinant kaip bangos rezonanso su CMUT struktūra dažnį).



40 pav. Priimto signalo spektras IPA užpildytame mikrokanale, modeliuota baigtinių elementų metodu ir užfiksuota eksperimentiškai. Vertikalios linijos rodo analitinio modelio CMUT struktūrinio rezonanso apskaičiuotas reikšmes (esant 9,3 MHz arba 1538 m/s) ir *Scholte* bangos (esant 7,9 MHz arba 1153 m/s)

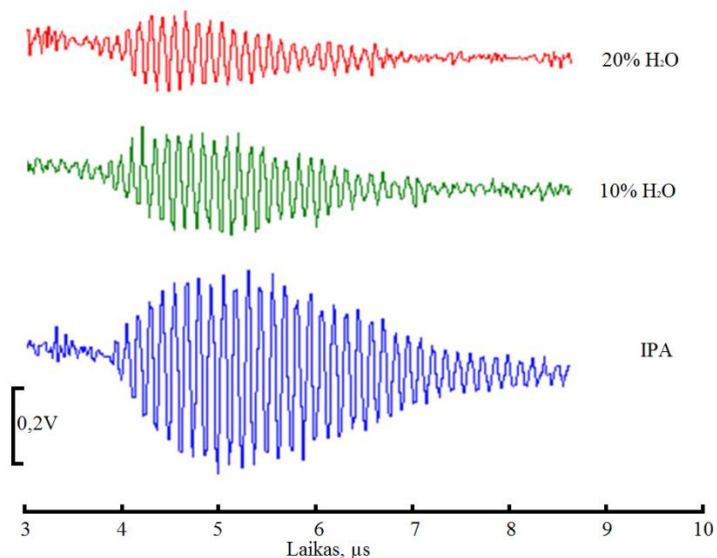
Iš paveikslo matyti, kad tiek baigtinių elementų modelio, tiek eksperimento atveju yra gaunami du spektriniai maksimumai, atitinkantys struktūrinį ir *Scholte* bangos rezonansus. Galime pastebėti, kad analitiškai surastos fazinių greičių vertės

yra pakankamai artimos minėtiems spektriniais maksimumams tiek remiantis baigtinių elementų modelio išėjimo duomenimis, tiek eksperimentiškai gautais duomenimis. Tai patvirtina abiejų tipų modelių adekvatumą. Be to, modeliavimo būdu gautų duomenų atitikimas eksperimentiniams duomenims leidžia sukurtus modelius plačiai naudoti interpretuojant eksperimentinius duomenis.

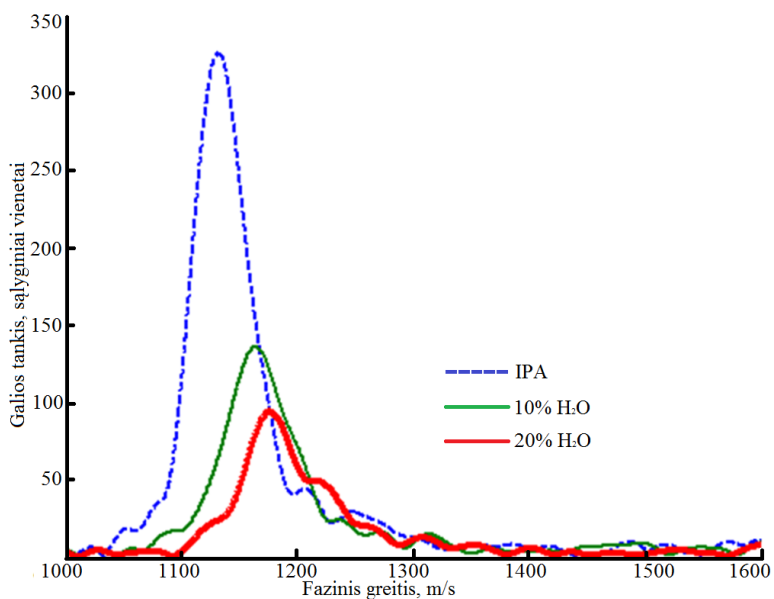
Svarbiausias šio poskyrio rezultatų apibendrinimas yra tai, kad *Scholte* bangos fazinis greitis buvo identifikuotas kaip informatyvus dydis, kurį potencialiai galima naudoti jutiklio funkcijai skystyje užtikrinti. Taip pat šiame poskyryje parodyta informacija leidžia pagrįsti sukurto baigtinių elementų analizės modelio adekvatumą tyrinėjant svarbius pereinamųjų procesų aspektus jutiklio matavimo kanale. Todėl kituose tyrimuose šis modelis buvo naudojamas ne tik kaip eksperimentinių duomenų interpretavimo priemonė, bet ir kaip jutiklio rodmenų prognozavimo įrankis rengiant ir planuojant eksperimentus.

4.3. Dinaminiai skysčių mišinio sudėties matavimo eksperimentai

Šių eksperimentų tikslas buvo išbandyti matavimo kanalą ilgalaikės *Scholte* bangos fazinio greičio stebėsenos režimu. Mikrokanalas buvo užpildomas skirtingais izopropilo alkoholio (IPA) ir vandens mišiniais. IPA pagrindu buvo parengti tirpalai, turintys 10 % ir 20 % dejonizuoto vandens. Tam, kad būtų galima aptikti charakteringą priimtų bangų spektrą, *Scholte* bangos buvo žadinamos plačiajuosčiu, vieno periodo trukmės signalu. Tam mes naudojome vienos fazės, vieno periodo 100 ns trukmės, 10 V amplitudės bipoliarinį impulsą. Antroji CMUT struktūrų fazė buvo naudojama tik kontroliniams matavimams atlikti. Trijų skirtingų skysčių atveju priimtų signalų laiko skalė parodyta 41 pav., a) dalyje. Galima vizualiai pastebėti, kad skirtinguose skysčiuose *Scholte* bangos signalas priimamas skirtingu laiku. Trumpesnis bangos sklidimo laikas atitinka didesnę sklidimo greitį, tai yra siejama su didesniu skysčio tankiu. Vis dėlto skysčio savybių matavimas pagal priimto impulso vėlinimo laiką turi ribotą skyrą dėl ribotos oscilogramos skyros. Įvertinę *Scholte* bangos signalo sklidimo laiką, matome, kad trumpiausias impulso vėlinimo laikas (didžiausias bangos sklidimo greitis), vertinant pagal priimto impulso gaubtinės maksimumą, yra 4,9 μ s, o ilgiausias – 5,2 μ s. Perskaičiavus į bangos sklidimo fazinį greitį (atstumas tarp siunčiančios ir priimančios CMUT struktūrų centrų yra 5920 μ m), jis atitinkamai gaunamas 1208,2 m/s ir 1138,5 m/s.



a)



b)

41 pav. Priimti *Scholte* bangos signalai, kai CMUT struktūra veikia izopropilo alkoholio ir dviejų skirtingų izopropilo ir vandens tirpaluose: a – signalai laiko skalėje; b – priimtų bangų fazinio greičio spektrai

Priimtų signalų fazinio greičio spektras parodytas 41 pav., b. Spektrinė analizė leidžia patikimiau įvertinti bangos fazinį greitį, kuris atskaitomas ties spektrinių diagramų maksimumais: 1134 m/s IPA atveju, 1182 m/s 10 % vandens tirpalo atveju

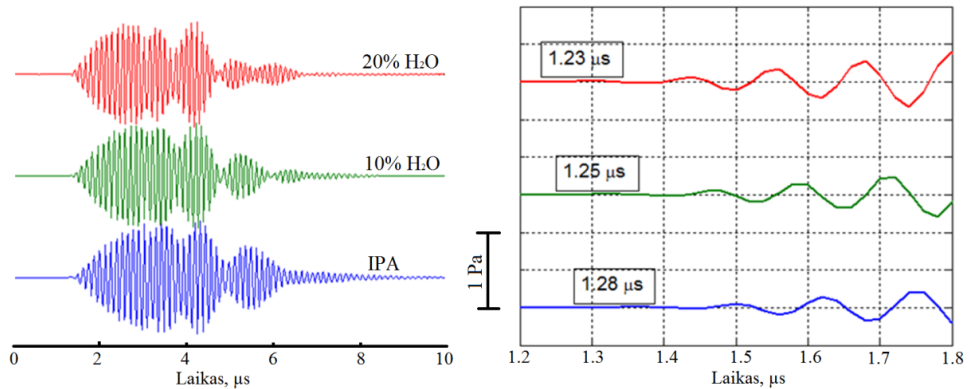
ir 1195 m/s 20 % vandens tirpalo atveju. Šias vertes mes pasirenkame kaip didesnę pasitikėjimo lygį turinčias, nei išmatuotas pagal signalo sklidimo greitį. Išmatuotos *Scholte* bangos fazinio greičio vertės sutampa su vertėmis, kurios gali būti apskaičiuotos naudojant anksčiau publikuotus analitinius metodus [129, 130].

Vertindami matavimo kanalo jautrį, konstatuojame, kad *Scholte* bangos fazinis greitis keičiasi daugiau nei 2 % kiekvienam 10 % skysčio sudėties pokyčiui. Taip pat tikėtina, kad esant didesniems koncentracijos pokyčiams, jautrio funkcija yra netiesinė dėl įvairių kitų fizinės sąveikos parametrų (pavyzdžiui, besikeičiančio jutiklio paviršiaus drėkinimo koeficiento).

4.3.1. Baigtinių elementų modelio verifikavimas matuojant *Scholte* bangos fazinį greitį

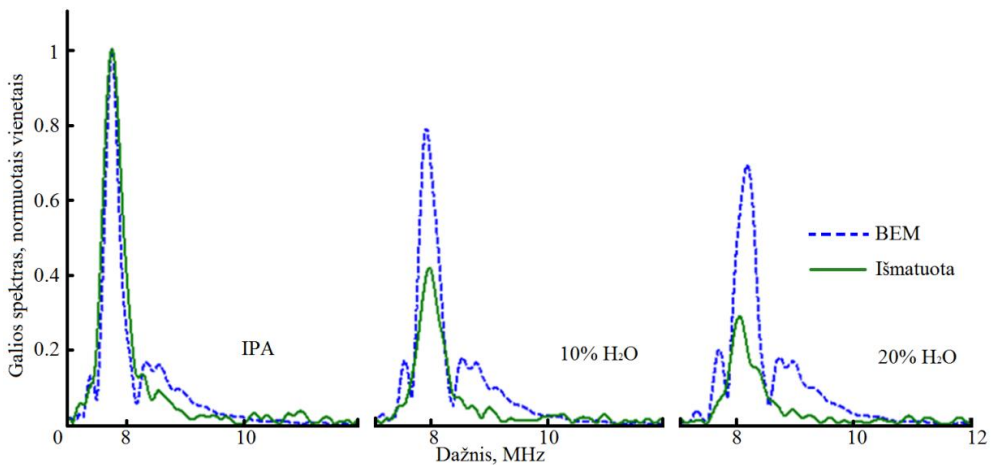
Aprašytus CMUT eksperimentinio testavimo duomenis mes taip pat panaudojome baigtinių elementų modeliui verifikuoti. Atlikdami baigtinių elementų analizę laikėme, kad akustinių bangų sklidimo greitis IPA terpėje yra 1170 m/s, o vandenyje – 1500 m/s. Taip pat pasirinkome šių skysčių tankio vertes: IPA 785 kg/m³ ir vandens 1000 kg/m³. Pereinamųjų procesų analizės metu gauti rezultatai parodyti 41 pav., a ir b. Taip sudaryta galimybė pavaizduoti giminingas kreives vizualiai, nepaslepiant informacijos. Lyginant modeliavimo rezultatus su eksperimento metu gautais duomenimis (žr. 42 pav., a), galima pastebėti panašias eksperimento metu gautų ir sumodeliuotų signalų savybes: didėjant vandens kiekiui, mažėja priimto signalo amplitudė ir didėja slopinimas. Taip pat, didėjant vandens kiekiui tirpale, trumpėja *Scholte* bangos sklidimo trukmė. Taip pat yra ir skirtumų, kuriuos galima paaiškinti modelio parametrais, kurie buvo skirtingi atsižvelgiant į eksperimento sąlygas. Pavyzdžiui, sumodeliuotuose signaluose yra pagrindo „skambėjimas“, kuris papildomai moduliavo priėmimo taškuose gautus slėgio dydžius. Šis efektas eksperimento metu nebuvo stebimas dėl to, kad realus CMUT lusto pagrindas buvo storesnis (500 μm vietoje 200 μm modeliuojant), ir lustas buvo priklijuotas prie spausdinto montažo plokštės, kuri slopino virpesius silicio tūryje. Taip pat atstumas tarp CMUT struktūrų centrų eksperimento metu buvo 5920 μm, o modeliuojant, dėl kompiuterio atminties apribojimų, šis atstumas buvo sumažintas iki 4380 μm. Todėl turime skirtingą slopinimo efektą: sumodeliuoti signalai žymiai mažiau skiriasi savo maksimalia amplitudė. Sumodeliuotų duomenų skyra laiko ir amplitudės ašyse buvo pakankama tam, kad *Scholte* bangos sklidimo laiką būtų galima identifikuoti pagal pirmą pastebimą slėgio vertės padidėjimą. Siauru laiko intervalu, kai prasideda virpesiai, 42 pav., b parodyti atitinkami bangos priėmimo laikai. Šie vėlinimo laikai atitinka *Scholte* bangos sklidimo laikus per analizės zoną, kurios ilgis modelio atveju buvo lygus 1460 μm. Iš šių duomenų galima suskaičiuoti *Scholte* bangos fazinį greitį visais trimis atvejais: IPA atveju jis lygus 1141 m/s, 10 % vandens tirpalo šis greitis yra 1168 m/s, o 20 % vandens atveju bangos sklidimo greitis yra 1195 m/s. Šios vertės atitinka vertes, kurias gavome vertindami eksperimentinius priimto signalo galios spektrus: atitinkamai 1135 m/s, 1182 m/s ir 1195 m/s. Verčių neatitikimas gali būti paaiškintas tuo, kad modelis drėkinimo efekto neįvertina, todėl sumodeliuotuose duomenyse šios priklausomybės nėra, o

eksperimentuose naudotų CMUT paviršiuje yra hidrofobinėmis savybėmis pasižymintis silicio nitridas. Todėl tirpalai, turintys didesnę vandens koncentraciją, šį paviršių blogai drėkina, dėl to sumažėja signalo amplitudė.



a)

b)



c)

42 pav. Baigtinių elementų modelio išėjimo palyginimas su eksperimento duomenimis: a – laikinė sumodeliuotų duomenų realizacija; b – padidinta laikinių duomenų dalis nuo 1,2 iki 1,8 μs , parodant *Scholte* bangos priėmimo laiką; c – modeliavimo rezultatų dažninis spektras lyginamas su atitinkamu priimto signalo dažniu spektru

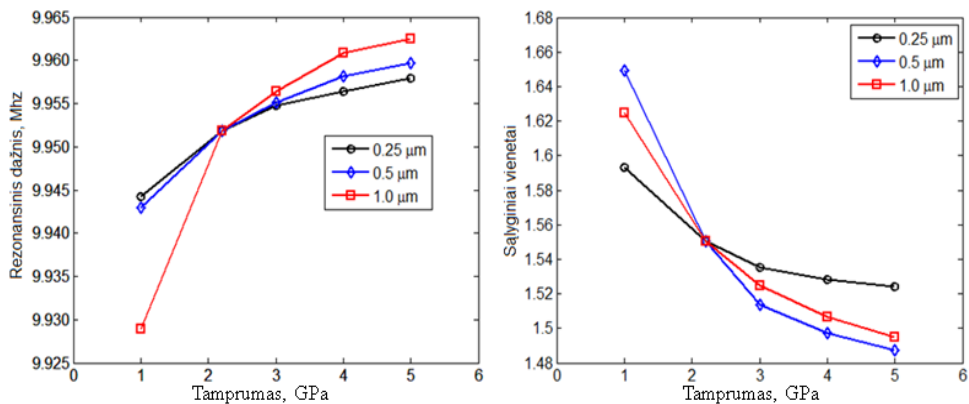
Sumodeliuotų ir eksperimentiškai gautų duomenų dažnių spektrai palyginti 42 pav., c. Matome labai gerą atitikimą rezonansinio dažnio prasme. Santykinis skirtumas tarp rezonansinių pikų dažnių pikų (žr. 42 pav. c) pirmu atveju yra 0,1 %, antru atveju – 1,0 % ir trečiu – 3 %. Pastaruoju atveju, tirpale esant 20 % vandens, turime didesnius skirtumus tarp modelio ir eksperimento duomenų, veikiamų blogesnio santykio tarp signalo ir triukšmo, bei kitų sąlygų, kurias jau aptarėme.

Atlikta analizė ir palyginimas su eksperimento duomenimis leidžia mums daryti apibendrinimą, kad baigtinių elementų modelis yra pakankamai adekvatus,

kad atvaizduotų *Scholte* bangos faziniu greičiu grindžiamo matavimo kanalo pereinamuosius procesus. Todėl kitame analizės etape šis modelis buvo panaudotas patvirtinant matavimo principą.

4.3.2. Analitės paviršiuje inkaruotos fosfolipidų membranos tamprumo modeliavimo rezultatai

Keisdami modeliuojamo fosfolipidinės membranos sluoksnio tamprumo modulį, randame nemažai *Scholte* bangų laike atvaizduotų realizacijų (žr. 43 pav. a). Modeliuojamas tamprumo modulis buvo keičiamas nuo 1 iki 5 GPa [120, 131], o sumodeliuoto *Scholte* bangos signalo maksimali amplitudė bei *Scholte* bangos rezonansas, kuriam būdinga priėmimo taškų struktūra (žr. 35 pav.) buvo laikomi sumodeliuotais jutiklio rodmenimis. Šie sumodeliuoti rodmenys 43 pav. parodyti kaip jutiklio rodmenų priklausomybės nuo fosfolipidų membranos tamprumo.



43 pav. Baigtinių elementų analizės rezultatas, rodantis fosfolipidų membranos tamprumo poveikį *Scholte* bangoms: a – rezonansiniam dažniui; b – amplitudei; skirtingi linijų tipai rodo skirtingą sumodeliuoto membraninio sluoksnio storį

Iš parodytų priklausomybių matyti, kad didėjant fosfolipidų membranos standumui, didėja *Scholte* bangos rezonanso su CMUT struktūra dažnis ir mažėja bangos amplitudė.

Skirtingos linijų spalvos ir žymekliai rodo modeliavimo rezultatus, esant skirtingam fosfolipidų membraną aprašančių elementų dydžiui. Visos linijos kertasi viename taške, atitinkančiame 2,2 GPa vertę, kuri yra dydis, būdingas vandeniui. Virš šio taško vidutinis funkcijos statusas (potencialus jutiklio jautris) yra 3,8 kHz/GPa modeliuojant 1,0 μm dydžio elementais, 2,8 kHz/GPa modeliuojant 0,5 μm dydžio elementais ir 2,2 kHz/GPa modeliuojant 0,25 μm dydžio elementais.

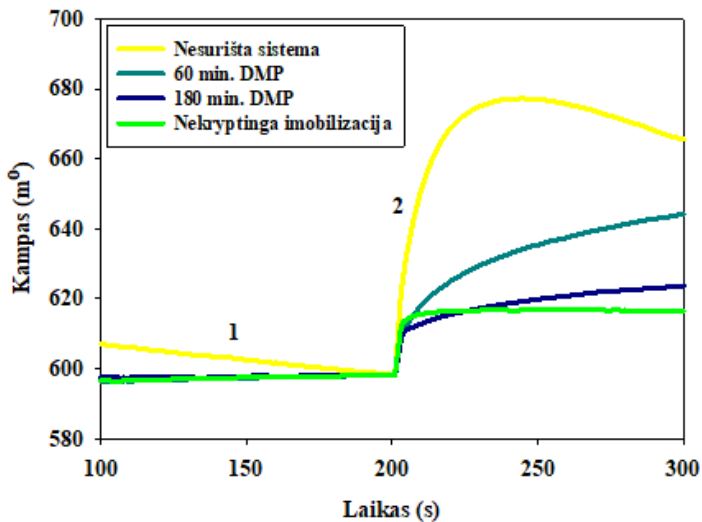
Ekspertiškai išmatuota, kad naudojant „šukų“ tipo jutiklius, *Scholte* bangos fazinis greitis yra jautrus iš dalies nedideliems IPA ir dejonizuoto vandens proporcijų pokyčiams. Išmatavome vidutinį 2,9 m/s jautrį vienam procentui IPA ir dejonizuoto vandens tirpalo 0–20 % procentų diapazonu. Verifikuotas modelis patvirtino teorinį fosfolipidų tamprumo aptikimo principą, kuris gali būti naudojamas fosfolipidų turinčiam toksinui aptikti.

Matuojant realistinius fosfolipidinių membranų elastingumo pokyčius, rodančius, pavyzdžiui, citolizinių buvimą membranose, reikėtų orientuotis į mažesnių už 1 GPa elastingumo verčių pokyčių matavimą. Tokiu atveju Scholte bangos rezonanso su šukų tipo CMUT struktūra dažnio matavimo skyra turi būti ne mažesnė kaip dešimtys hercų. Tokia skyra yra nesunkiai užtikrinama eksperimentuose naudotos elektronikos pagalba. Kuriant specializuotą fosfolipidinio jutiklio elektroniką ši dažnio matavimo skyros rekomendacija turėtų būti įvardijama kaip būtina techninė sąlyga.

4.4. CMUT jutiklio jautraus paviršiaus padengto antikūniais tyrimas

Paviršiaus funkcionalizavimo antikūniais tyrimai buvo vykdomi paviršiaus plazmonų rezonanso (PPR) analizatoriumi. Šis analizės metodas ImunoCMUT jutiklio kūrimo procese naudojamas kaip atraminis.

Prieš naudojimą PPR lustai buvo nuvalyti metanolio ir n-heksanu, o ant nuvalytų lustų buvo suformuotas SAM, sudarantis karboksi grupėmis padengtą paviršių.



44 pav. PPR kampo priklausomybė nuo laiko vykdant pagal skirtingas metodikas imobilizuotų anti-ŽAH sąveiką su 0,57 $\mu\text{mol/L}$ ŽAH. Geltona linija– kryptingas anti-ŽAH imobilizavimas per afininę sąveiką su baltymu G, mėlyna linija – kryptingas anti-ŽAH imobilizavimas su baltymu G po 180 min. kovalentinio surišimo DMP, žalsvai mėlyna linija – kryptingas anti-ŽAH imobilizavimas su baltymu G po 60 min. kovalentinio surišimo DMP, žalia linija – nekryptingas kovalentinis anti-ŽAH imobilizavimas. 1 – bazinė linija PBS su Tween 80 buferiniame tirpale, pH 7,4; 2 – anti-ŽAH sąveika su ŽAH

Nekryptingos anti-ŽAH imobilizavimo atveju ant SAM padengto PPR lusto buvo tiesiogiai kovalentiškai imobilizuojami anti-ŽAH, prieš tai karboksi grupės aktyvavus 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodimido hidroklorido (EDC) ir *N*-hidroksisukcinimido tirpalais. **Kryptingos** anti-ŽAH imobilizavimo atveju ant SAM padengto PPR lusto buvo kovalentiškai imobilizuojamas baltymas G, prieš tai

karboksi grupės aktyvavus EDC ir NHS tirpalais. Vėliau buvo vykdoma afininė sąveika su anti-ŽAH. Kryptingo anti-ŽAH imobilizavimo atveju buvo taip pat lygintos surišikliu dimetilpimelimidatu (DMP) surišta ir nesurیشta sistemos. Baltymo G/anti-ŽAH sistema buvo surišama inkubuojant su DMP tirpalu 60 ir 180 min. Sąveika su antigenu žmogaus augimo hormonu (ŽAH) buvo vykdoma į PPR matavimo kanalą įleidžiant ŽAH ištirpintą PBS buferiniame tirpale pH 7.4 su 0.005% Tween 80, o į palyginamąjį kanalą leidžiant tik buferinį tirpalą.

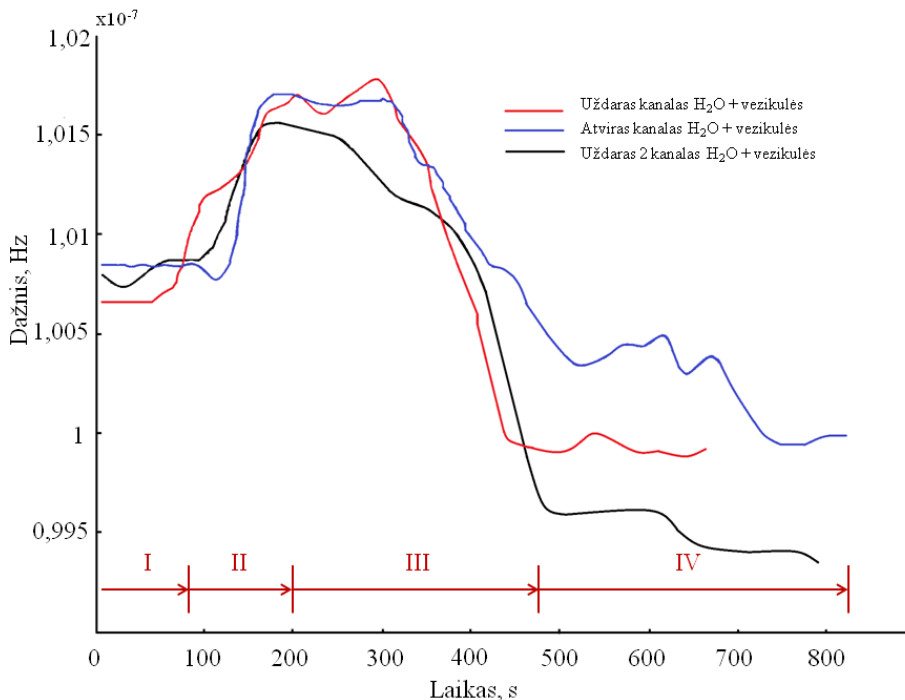
Vykdamas sąveiką su analite, didžiausias PPR kampo pokytis buvo registruojamas per baltymą G afininės sąveikos būdu kryptingai orientuotų anti-ŽAH sistemoje (žr. 44 pav., geltona linija). Vis dėl to, ši sistema pasižymi dideliu nestabilumu. Iš paveikslo galima matyti, kad nespėjus nusistovėti reakcijos pusiausvyrai, registruojamas PPR kampo pokyčio mažėjimas dėl įsivyravusių disociacijos procesų. Šie procesai lemia tai, kad yra neįmanoma tiksliai kiekybiškai įvertinti anti-ŽAH/ŽAH santykio bei reakcijos kinetinių parametrų. Tokia nestabili sistema taip pat sukelia atsikartojamumo problemas. Vykdamas sąveiką ilgesnį laiko tarpą nei pavaizduota paveiksle (duomenys nepateikti), galima stebėti PPR kampo sumažėjimą žemiau nei bazinė linija. Tai rodo, kad vyksta anti-ŽAH disociacija nuo jutiklio paviršiaus.

Per baltymą G kryptingai imobilizuotus anti-ŽAH inkubuojant 180 min. su DMP, įvyksta kovalentinis baltymo G/anti-ŽAH komplekso surišimas. Šio komplekso atsakas į analizę sukelia apytiksliai tris kartus mažesnę PPR kampo pokytį lyginant su nesurیشta sistema (žalsvai mėlyna linija). Tokį signalo sumažėjimą gali lemti tai, kad DMP suriša amino grupės išsidėsčiusias baltymų paviršiuje. Ilgai inkubuojant su DMP yra tikimybė, kad DMP prisijungia prie amino grupių, esančių anti-ŽAH antigeną surišančiuose regionuose, taip apsunkindamas sąveiką su ŽAH. Dėl aukščiau minėtos priežasties, buvo nuspręsta trumpinti inkubavimo su DMP laiką iki 60 min. Po 60 min. trukusio surišimo etapo vykdamas sąveiką su analite, galima stebėti tarpinį atsaką tarp aukščiau aprašytų sistemų. PPR kampo pokytis yra maždaug perpus didesnis nei vykdamas 180 min. surišimą, tačiau mažesnis pusantro karto nei per afininius ryšius imobilizuotų anti-ŽAH sistemoje. Nepaisant to, pastarąją sistemą galima laikyti efektyviausia. Iš visų sistemų jai būdingas didžiausias jautrumas, taip pat ši sistema labai stabili bei suteikia galimybę įvertinti anti-ŽAH/ŽAH santykį, sąveikos kinetinius parametrus bei gali būti naudojama pakartotiniams matavimas. Tiesiogiai ant SAM nekryptingai kovalentiškai imobilizuotų anti-ŽAH atsakas į ŽAH sukelia mažiausią PPR kampo pokytį labai artimą per baltymą G kryptingai orientuotiems anti-ŽAH po 180 min. surišimo DMP, tačiau nekryptingai orientuotai sistemai būdinga kitokia reakcijos kinetika: pusiausvyra nusistovi anksčiau ir nesikeičia laikui bėgant. Remiantis aukščiau pateiktais duomenimis galima apibendrinti, kad mažiausias anti-ŽAH/ŽAH santykis (jautriausia sistema) yra kryptingo afininio imobilizavimo atveju per baltymą G. Tai rodo, kad kryptingo imobilizavimo atveju anti-ŽAH molekulės yra lengviau prieinamos ŽAH nei nekryptingo anti-ŽAH imobilizavimo bei kryptingo anti-ŽAH imobilizavimo atveju po 180 min. kovalentinio surišimo DMP. Deja, ši sistema pasižymi svarbiais trūkumais. Pirmiausia, ji yra nestabili, nes nuo paviršiaus

disocijuoja antikūnų molekules, todėl sunku objektyviai įvertinti gautus duomenis. Taip pat jos negalima naudoti pakartotiniams matavimams. Lyginant kryptingo anti-ŽAH imobilizavimo su baltymu G sistemas skirtingą laiko tarpą vykdyto kovalentinio surišimo DMP atvejais nustatyta, kad po 60 min. surišimo sistema, kurios anti-ŽAH/ŽAH santykis apytiksliai 2 kartus mažesnis lyginant su 180 min. surišta sistema bei 1,3 karto mažesnis nei nekryptingai imobilizuotų anti-ŽAH sistemos yra tinkamiausias imobilizavimo metodas. Ši sistema yra tinkamiausia panaudojimui imuniniame jutiklyje dėl savo jautrumo ir stabilumo, todėl jos panaudojimas kuriamuose ImunoCMUT jutikliuose yra siektinas uždavinys.

4.4.1 Biocheminių elementų eksperimentai, atliekami detekcijos sukurtu jutikliu

Iliustruojant sukurtą matavimo kanalo tinkamumą matuoti biocheminių elementų specifinę sąveiką su jutiklio analitės zona, buvo atlikti realaus laiko eksperimentai, į mikrokanalą įpilant fosfolipidinių vezikulių suspensijos, prieš tai jutiklio analitės zoną modifikavus inkarinėmis molekulėmis, specifiskai sąveikaujančiomis su fosfolipidais. Trijų eksperimentų duomenys pavaizduoti 45 pav. I etape matome neapkrauto jutiklio plato signalą



45 pav. Fosfolipidų membranų nusodinimo stebėseną realiu laiku

. II etape, maždaug apie 100 sekundę, pradinis rezonansinio dažnio padidėjimas iš karto po vezikulių suspensijos panaudojimo, siejamas su efektinio skysčio tankio padidėjimu ir atitinkamu *Scholte* bangos greičio padidėjimu. Tolesnis procesas rodo *Scholte* bangos rezonanso su CMUT struktūra dažnio mažėjimą, kuris

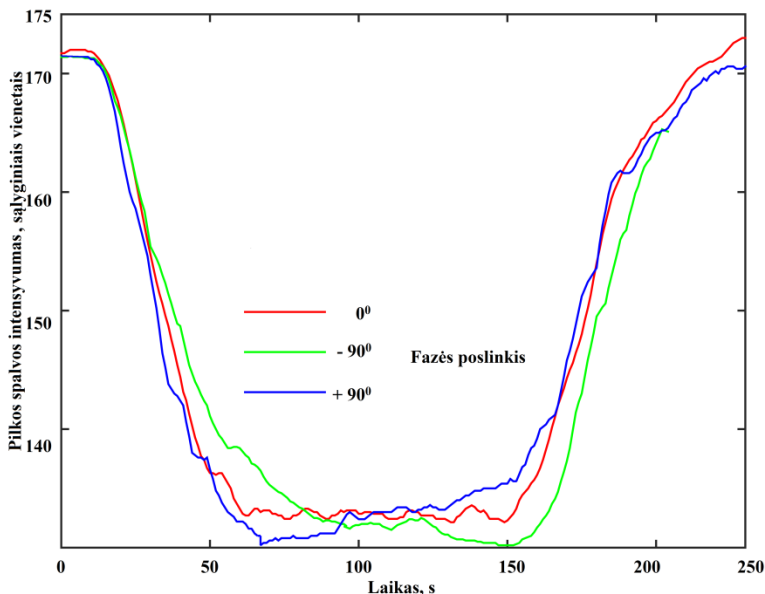
sietinas su mažesniu bangos sklidimo faziniu greičiu (III etapas). Šis efektas aiškintinas tuo, kad fosfolipidams sąveikaujant su inkarinėmis molekulėmis, analitės zonos paviršiuje susidaro kelių nanometrų storio fosfolipidinis bisluoksnius, kuris pakeičia *Scholte* bangos greitį. Bangos greičio mažėjimas (IV etapas) sietinas su jutiklio analitės zonos paviršiuje inkarinėmis molekulėmis įsitvirtinusių fosfolipidinių membranų mechaninėmis savybėmis: tankiu, tamprumo moduliui ir mechaniniais įtempiais.

Iš pateiktų duomenų matyti, kad visais trimis atvejais turime kokybinę prasme atsikartojantį charakteringą signalą. Šis atsikartojantis rezultatas šiame darbe yra laikomas pagrindiniu specifinės medžiagų sąveikos matavimo, matuojant *Scholte* bangos fazinį greitį, koncepcijos tinkamumo pagrindimu.

4.5. CMUT struktūros panaudojimas manipuliavimui skysčiais

Eksperimento tikslas – kiekybiškai įvertinti akustinio pumpavimo, vykstančio jutiklio darbo metu, įtaką skysčių difuzijos per mikrokanalą greičiui [132].

Difuzijos greičio matavimai buvo atlikti trimis skirtingomis sąlygomis: *Scholte* bangą žadinant be fazės poslinkio, žadinant esant $+90^\circ$ poslinkiui, kai akustinio srauto kryptis sutampa su išorinio peristaltinio siurblio pumpuojamo skysčio srautu ir žadinant bangą, esant 90° faziniam poslinkiui, kai sklindančios bangos sukkelto akustinio srauto kryptis yra priešinga išorinio siurblio pumpuojamo skysčio srauto kryptčiai.



46 pav. Spalvos intensyvumo kitimo dinamika veikiant akustiniam srautui. Teigiamas akustinis srautas sutampa su išorinio peristaltinio siurblio skysčio pumpavimo kryptimi

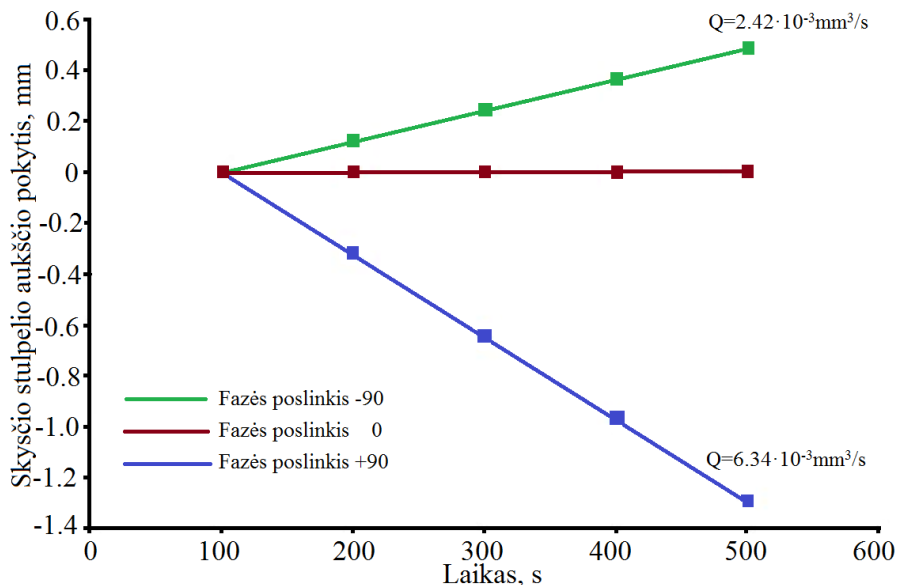
Visais atvejais jutiklio struktūra buvo žadinama nepertraukiamu harmoniniu dviejų kanalų 10 MHz signalu, turinčiu 10 Vpp amplitudę. CMUT priešįtampio vertė visais atvejais buvo 70 V.

Spalvoto skysčio difuzijos per mikrokanalą (žr. 4.4 poskyrį) duomenys pavaizduoti 46 pav.

Eksperimentą pradėjome per jutiklį leisdami skaidrų IPA. Maždaug 20-ąją sekundę siurblio įėjimo vamzdelis buvo perjungiamas į spalvoto skysčio mėgintuvėlį, o po 50 sekundžių perjungiamas vėl į bespalvį. Panaudojus vaizdo analizės sistemą buvo gauta skysčio spalvos intensyvumo kitimo kreivė, parodyta šioje diagramoje. Čia parodyti trys fazavimo variantai: nesant fazės poslinkio, spalvos intensyvumas didėja ir mažėja tuo pačiu greičiu. Kai dėl fazės poslinkio susidariusio akustinio srauto kryptis sutampa su išorinio siurblio sukulto srauto kryptimi, spalvos intensyvumas didėja greičiau, nei mažėja. Kai kryptys priešingos – spalvos intensyvumo didėjimo greitis yra mažesnis už mažėjimo greitį. Tai rodo, kad valdydami fazės poslinkį galime valdyti skysčio mikrokanale difuzijos dinamiką.

4.5.1. „Šukų“ tipo CMUT panaudojimas mikrosiurblio funkcijai

Atlikdami akustinio manipuliavimo skysčiu eksperimentą, mikrokanale panaudoję „šukų“ tipo CMUT [133], gavome akustinio pumpavimo našumo įverčius, parodytus 47 pav.



47 pav. Akustinio manipuliavimo mikrokanale rezultatai esant 0 fazės poslinkiui, esant 90⁰ poslinkiui ir esant 90⁰ fazės poslinkiui

Paveiksle Q raide parodytos debito vertės buvo suskaičiuotos pagal skysčio stulpelio duomenis, apskaičiuojant per mikrokanalą pratekėjusio skysčio tūrį ir jį dalinant iš laiko:

$$Q = \frac{\Delta h \pi r^2}{\Delta t}; \quad (4.2)$$

čia Δh – skysčio stulpelio aukščio pokytis, r – vidinės vamzdelio dalies spindulys, Δt – laiko pokytis.

Iš gautų rezultatų jau yra pašalinta hidrostatinė dedamoji, nes akustinio slėgio kryptis sutampa su hidrostatinio slėgio kryptimi. Esant neigiamam 90° fazės poslinkiui – debitas yra mažesnis dėl patiriamų energetinių nuostolių.

IŠVADOS

1. Talpinių mikromontuojamų ultragarsinių keitiklių struktūros taikymo biodetekcijai analizė parodė, kad:
 - 1.1. Sukurta CMUT struktūra gali sukelti ir priimti skysčio ir kieto kūno sąlytyje sklindančias skersines akustines bangas, apibendrintai vadinamas *Scholte* tipo bangomis;
 - 1.2. CMUT lustas, turintis „šukų“ tipo keitiklio struktūrą, integruotą mikrosrautų kanalą, *Scholte* tipo bangų fazinio greičio matavimo elektroniką bei specializuotą programinę įrangą, yra biodetekcijai tinkamas matavimo kanalas;
 - 1.3. *Scholte* bangos fazinis greitis, išmatuotas naudojant „šukų“ tipo CMUT struktūrą, yra jautrus nedideliems skysčio sudėties pokyčiams. Eksperimentų rezultatai rodo, kad sukurtas *Scholte* bangos fazinio greičio matavimo kanalas turi vidutinį 2,9 m/s jautrį vienam izopropilo ir dejonizuoto vandens tirpalo procentui 0–20 % ruože.
2. Ištyrus akustinius ir mechaninius pereinamuosius procesus CMUT „šukų“ tipo struktūroje, nustatyta:
 - 2.1. tikėtinas jutiklio, matuojančio *Scholte* bangos rezonansinį dažnį, jautris jutiklio paviršiuje pritvirtintos fosfolipidinės membranos tamprumui yra ne blogesnis kaip 2 kHz/GPa;
 - 2.2. kad būtų įmanoma aptikti realistinius fosfolipidinių membranų tamprumo pokyčius, kurie praktiniu atveju gali būti mažesni už 1GPa, *Scholte* bangos rezonansinio dažnio matavimo skyra turi būti ne mažesnė kaip dešimtys hercų, tai yra pasiekama naudojant darbe naudotą matavimo sistemą.
3. Atlikti fosfolipidinių membranų nusodinimo iš vezikulių suspensijos stebėsenos realiu laiku eksperimentai, kurie parodė, kad sukurtas matavimo kanalas yra pakankamai jautrus šio biocheminio elemento fiziniams savybėms: gautas rezonansinio dažnio kitimo signalas kokybine prasme atsikartoja netgi nežymiai keičiant eksperimento sąlygas. Galima teigti, kad šie eksperimentai pagrindžia jutiklio veikimo principo tinkamumą. Vis dėlto ateityje reikia iširti temperatūros ir kitų aplinkos veiksnių poveikį matuojamam signalui.
4. CMUT struktūra naudota biojutiklių eksperimentuose, panaudota kaip akustinis mikrosiurblys, tinkantis skysčio debitui iki $6.34 \cdot 10^{-3} \text{mm}^3/\text{s}$.

LITERATŪRA

1. Arntz, Y., et al., *Label-free protein assay based on a nanomechanical cantilever array*. Nanotechnology, 2003. **14**(1): p. 86.
2. Nelson, B.P., et al., *Surface Plasmon Resonance Imaging Measurements of DNA and RNA Hybridization Adsorption onto DNA Microarrays*. Analytical Chemistry, 2001. **73**(1): p. 1-7.
3. Wu, P., D.G. Castner, and D.W. Grainger, *Diagnostic devices as biomaterials: a review of nucleic acid and protein microarray surface performance issues*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2008. **19**(6): p. 725-753.
4. Espina, V., et al., *Protein microarrays: Molecular profiling technologies for clinical specimens*. PROTEOMICS, 2003. **3**(11): p. 2091-2100.
5. Qu, H., *CMOS MEMS Fabrication Technologies and Devices*. Micromachines, 2016. **7**(1): p. 14.
6. Bhatia, S.N. and D.E. Ingber, *Microfluidic organs-on-chips*. Nat Biotech, 2014. **32**(8): p. 760-772.
7. Hajati, A., et al., *Three-dimensional micro electromechanical system piezoelectric ultrasound transducer*. Applied Physics Letters, 2012. **101**(25): p. 253101.
8. Hajati, A., et al., *Monolithic ultrasonic integrated circuits based on micromachined semi-ellipsoidal piezoelectric domes*. Applied Physics Letters, 2013. **103**(20): p. 202906.
9. Louizos, L.-A., P.G. Athanasopoulos, and K. Varty, *Microelectromechanical Systems and Nanotechnology*. Vascular and Endovascular Surgery, 2012. **46**(8): p. 605-609.
10. Nalayanda, D.D., et al., *An open-access microfluidic model for lung-specific functional studies at an air-liquid interface*. Biomedical Microdevices, 2009. **11**(5): p. 1081.
11. Zhu, L., et al., *Formaldehyde (HCHO) As a Hazardous Air Pollutant: Mapping Surface Air Concentrations from Satellite and Inferring Cancer Risks in the United States*. Environmental Science & Technology, 2017. **51**(10): p. 5650-5657.
12. Fiedziuszko, S.J. *Applications of MEMS in communication satellites*. in *13th International Conference on Microwaves, Radar and Wireless Communications. MIKON - 2000. Conference Proceedings (IEEE Cat. No.00EX428)*. 2000.
13. Kong, L., et al., *The empirical correlations between PM_{2.5}, PM₁₀ and AOD in the Beijing metropolitan region and the PM_{2.5}, PM₁₀ distributions retrieved by MODIS*. Environmental Pollution, 2016. **216**: p. 350-360.
14. Team, W.A.Q.I., *The world air quality index project*.
15. A., R.J.G.V.D.M.S.I.J.A.R.L.M.S.S., *Development of Multi-parameter Analyser based on Electrochemical Urea Biosensors and Electrolyte Electrodes for Monitoring of Hemodialysis Patients*. Proceedings of the 9th

- International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2016), 2016.
16. Lequin, R.M., *Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Clinical Chemistry, 2005. **51**(12): p. 2415-2418.
 17. Davis, Z.J., et al., *Fabrication and characterization of nanoresonating devices for mass detection*. Journal of Vacuum Science & Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures Processing, Measurement, and Phenomena, 2000. **18**(2): p. 612-616.
 18. Wetchakun, K., et al., *Semiconducting metal oxides as sensors for environmentally hazardous gases*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2011. **160**(1): p. 580-591.
 19. Comini, E., et al., *Quasi-one dimensional metal oxide semiconductors: Preparation, characterization and application as chemical sensors*. Progress in Materials Science, 2009. **54**(1): p. 1-67.
 20. Heidari, E.K., et al., *WO₃-based NO₂ sensors fabricated through low frequency AC electrophoretic deposition*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2010. **146**(1): p. 165-170.
 21. Gong, J., et al., *Micromachined Nanocrystalline Silver Doped Tin Oxide Hydrogen Sulfide Sensor*. 2005.
 22. Kolmakov, A. and M. Moskovits, *CHEMICAL SENSING AND CATALYSIS BY ONE-DIMENSIONAL METAL-OXIDE NANOSTRUCTURES*. Annual Review of Materials Research, 2004. **34**(1): p. 151-180.
 23. Wang, Z.L., *Characterizing the Structure and Properties of Individual Wire-Like Nanoentities*. Advanced Materials, 2000. **12**(17): p. 1295-1298.
 24. Pinnaduwege, L.A., et al., *A sensitive, handheld vapor sensor based on microcantilevers*. Review of Scientific Instruments, 2004. **75**(11): p. 4554-4557.
 25. al, M.M.e., *Quartz crystal microbalance for the detection of microgram quantities of human serum albumin*. Analytical Chemistry, 1993. **65**: p. 2933-2937.
 26. A. Snow, H.W., *Poly(ethylene maleate)-cyclopentadiene: a model reactive polymer-vapor system for evaluation of a SAW microsensor*. Analytical Chemistry **56**: p. 1411-1416.
 27. Johnston, M.L., I. Kymissis, and K.L. Shepard, *FBAR-CMOS Oscillator Array for Mass-Sensing Applications*. Ieee Sensors Journal, 2010. **10**(6): p. 1042-1047.
 28. Lee, H.J., et al., *Functionalization layers for CO₂ sensing using capacitive micromachined ultrasonic transducers*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2012. **174**: p. 87-93.
 29. Barauskas, D., et al., *Greenhouse Gas Molecule CO₂ Detection Using a Capacitive Micromachined Ultrasound Transducer*. Analytical Chemistry, 2016. **88**(13): p. 6662-6665.
 30. Ramanaviciene, A., et al., *Capacitive micromachined ultrasound transducer (cMUT) for immunosensor design*. Analyst, 2010. **135**(7): p. 1531-1534.

31. Barauskas, D., et al. *Capacitive micromachined ultrasound transducers (CMUT) for resonant gravimetric immunosensing*. in *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium*. 2014.
32. Sarayoot Eaimkhong, M.S., Theresa F. Harper, Michael D. Cable and James Gimzewski, *Label-Free Biodetection Using Capacitive Micromachined Ultrasonic*. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 2012. **3**.
33. Kanan, S., et al., *Semiconducting Metal Oxide Based Sensors for Selective Gas Pollutant Detection*. *Sensors*, 2009. **9**(10): p. 8158.
34. Mirzaei, A., et al., *Metal-core@metal oxide-shell nanomaterials for gas-sensing applications: a review*. *Journal of Nanoparticle Research*, 2015. **17**(9): p. 371.
35. Abgrall, P. and A.M. Gué, *Lab-on-chip technologies: making a microfluidic network and coupling it into a complete microsystem—a review*. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2007. **17**(5): p. R15.
36. Erickson, D., et al., *Smartphone technology can be transformative to the deployment of lab-on-chip diagnostics*. *Lab on a chip*, 2014. **14**(17): p. 3159-3164.
37. Ruby, R. *11E-2 Review and Comparison of Bulk Acoustic Wave FBAR, SMR Technology*. in *2007 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*. 2007.
38. Wingqvist, G., et al., *Immunosensor utilizing a shear mode thin film bulk acoustic sensor*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007. **127**(1): p. 248-252.
39. Balboni, I., et. al.,, *MULTIPLEXED PROTEIN ARRAY PLATFORMS FOR ANALYSIS OF AUTOIMMUNE DISEASES*. *Annual Review of Immunology*, 2006. **24**(1): p. 391-418.
40. Dickert, F.L., et al., *SAW devices-sensitivity enhancement in going from 80 MHz to 1 GHz*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1998. **46**(2): p. 120-125.
41. Ballantine, D.S. and H. Wohltjen, *Surface acoustic wave devices for chemical analysis*. *Analytical Chemistry*, 1989. **61**(11): p. 704A-715A.
42. Battiston, F.M., et al., *A chemical sensor based on a microfabricated cantilever array with simultaneous resonance-frequency and bending readout*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2001. **77**(1–2): p. 122-131.
43. Ergun, A.S., et al., *Capacitive micromachined ultrasonic transducers: Fabrication technology*. *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 2005. **52**(12): p. 2242-2258.
44. Datar, R., et al., *Cantilever Sensors: Nanomechanical Tools for Diagnostics*. *MRS Bulletin*, 2009. **34**(06): p. 449-454.
45. Burg, T.P., et al., *Weighing of biomolecules, single cells and single nanoparticles in fluid*. *Nature*, 2007. **446**(7139): p. 1066-1069.
46. Li, M., H.X. Tang, and M.L. Roukes, *Ultra-sensitive NEMS-based cantilevers for sensing, scanned probe and very high-frequency applications*. *Nat Nano*, 2007. **2**(2): p. 114-120.

47. Zahorian, J., et al., *Monolithic CMUT-on-CMOS integration for intravascular ultrasound applications*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2011. **58**(12): p. 2659-2667.
48. Noble, R.A., et al. *Cost-effective and manufacturable route to the fabrication of high-density 2D micromachined ultrasonic transducer arrays and (CMOS) signal conditioning electronics on the same silicon substrate*. in *2001 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.01CH37263)*. 2001.
49. Nikoozadeh, A., et al. *Forward-looking volumetric intracardiac imaging using a fully integrated CMUT ring array*. in *2009 IEEE International Ultrasonics Symposium*. 2009.
50. Wygant, I.O., et al., *An integrated circuit with transmit beamforming flip-chip bonded to a 2-D CMUT array for 3-D ultrasound imaging*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2009. **56**(10): p. 2145-2156.
51. Ergun, A.S., et al., *Capacitive micromachined ultrasonic transducer technology for medical ultrasound imaging*. Medical Imaging 2005: Ultrasonic Imaging and Signal Processing, 2005. **5750**: p. 58-68.
52. Doody, C.B., et al., *Modeling and Characterization of CMOS-Fabricated Capacitive Micromachined Ultrasound Transducers*. Journal of Microelectromechanical Systems, 2011. **20**(1): p. 104-118.
53. Lee, H.J., et al., *The effect of parallelism of CMUT cells on phase noise for chem/bio sensor applications*. 2008 Ieee Ultrasonics Symposium, Vols 1-4 and Appendix, 2008: p. 1951-1954.
54. Venter, J.C., et al., *The Sequence of the Human Genome*. Science, 2001. **291**(5507): p. 1304-1351.
55. Tonyushkina, K. and J.H. Nichols, *Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results*. Journal of diabetes science and technology (Online), 2009. **3**(4): p. 971-980.
56. Khuri-Yakub, B.T. and Ö. Oralkan, *Capacitive micromachined ultrasonic transducers for medical imaging and therapy*. Journal of micromechanics and microengineering : structures, devices, and systems, 2011. **21**(5): p. 054004-054014.
57. Lee, H.J., et al. *Highly sensitive detection of DMMP using a CMUT-based chemical sensor*. in *2010 IEEE Sensors*. 2010.
58. Eaimkhong, S., *Application of Nanotechnology in Biological Research: Diagnostics and Physical Manipulation*. 2013.
59. Vaseashta, A., *Ecosystem of innovations in nanomaterials based CBRNE sensors and threat mitigation*, in *Advanced sensors for safety and security*. 2013, Springer. p. 3-25.
60. Turner, A.P.F., *Biosensors: sense and sensibility*. Chemical Society Reviews, 2013. **42**(8): p. 3184-3196.
61. Hock, B., *Antibodies for immunosensors a review*. Analytica Chimica Acta, 1997. **347**(1-2): p. 177-186.

62. By Shengbo Sang, W.Z.a.Y.Z., *Review on the Design Art of Biosensors*. Intech, 2013: p. 89.
63. Braun, T., et al., *Micromechanical mass sensors for biomolecular detection in a physiological environment*. Physical Review E, 2005. **72**(3): p. 031907.
64. Kausaite-Minkstimiene, A., et al., *Comparative Study of Random and Oriented Antibody Immobilization Techniques on the Binding Capacity of Immunosensor*. Analytical Chemistry, 2010. **82**(15): p. 6401-6408.
65. O'Brien, J.C., et al., *Immunosensing Platforms Using Spontaneously Adsorbed Antibody Fragments on Gold*. Analytical Chemistry, 2000. **72**(4): p. 703-710.
66. Vikholm-Lundin, I., *Immunosensing Based on Site-Directed Immobilization of Antibody Fragments and Polymers that Reduce Nonspecific Binding*. Langmuir, 2005. **21**(14): p. 6473-6477.
67. Haller, M.I. and B.T. Khuri-Yakub, *Electrostatic ultrasonic transducer*. 1997, Google Patents.
68. Jin, X., I. Ladabaum, and P. Khuri-Yakub, *The microfabrication of capacitive ultrasonic transducers*. Vol. 7. 1998. 295-302.
69. D. Virzonis, V.G., V. Repecka, M. Mikolajunas, *Capacitive micromachined ultrasonic transducer and its fabrication method*. EP2145696 A1, 2008.
70. Huang, Y., et al. *New fabrication process for Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers*. in *The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2003. MEMS-03 Kyoto. IEEE*. 2003.
71. Vanagas, G., et al., *Integrated Front End Electronics Design for Micromachined Ultrasound Transducers*. Elektronika Ir Elektrotechnika, 2010(7): p. 117-120.
72. Demirci, U., et al., *Forward-viewing CMUT arrays for medical Imaging*. Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, 2004. **51**(7): p. 887-895.
73. Bayram, B., et al., *Finite element modeling and experimental characterization of crosstalk in 1-D CMUT arrays*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2007. **54**(2): p. 418-430.
74. Dirksen, P. and A. Van Der Lugt, *Method for production and using a capacitive micro-machined ultrasonic transducer*. 2012, Google Patents.
75. Pappalardo, M., et al. *P2P-1 Multilayer cMUT Structure for Improved Sensitivity and Bandwidth*. in *2006 IEEE Ultrasonics Symposium*. 2006.
76. Daft, C., et al. *Microfabricated ultrasonic transducers monolithically integrated with high voltage electronics*. in *IEEE Ultrasonics Symposium, 2004*. 2004.
77. Park, K.K., et al., *Capacitive micromachined ultrasonic transducer (CMUT) as a chemical sensor for DMMP detection*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2011. **160**(1): p. 1120-1127.
78. Lee, H.J., et al., *Highly Sensitive Detection of DMMP Using a CMUT-based Chemical Sensor*. 2010 Ieee Sensors, 2010: p. 2122-2126.

79. Lee, H.J., et al., *Mesoporous Thin-Film on Highly-Sensitive Resonant Chemical Sensor for Relative Humidity and CO₂ Detection*. Analytical Chemistry, 2012. **84**(7): p. 3063-3066.
80. Rayleigh, L., *On Waves Propagated along the Plane Surface of an Elastic Solid*. Proceedings of the London Mathematical Society, 1885. **s1-17**(1): p. 4-11.
81. Viktorov, I.A., *Rayleigh and Lamb Waves: Physical Theory and Applications*. 2013: Springer US.
82. Rogers, W.P., *Elastic property measurement using Rayleigh-Lamb waves*. Research in Nondestructive Evaluation, 1995. **6**(4): p. 185-208.
83. Ballandras, S., et al., *Periodic finite element/boundary element modeling of capacitive micromachined ultrasonic transducers*. Journal of Applied Physics, 2005. **97**(3): p. 034901.
84. Stoneley, R., *Elastic Waves at the Surface of Separation of Two Solids*. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, 1924. **106**(738): p. 416-428.
85. J.G., S., *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*. 1942. **45**(2): p. 159-164.
86. Viržonis, D., G. Vanagas, and R. Kodzius, *Integration of Capacitive Micromachined Ultrasound Transducers to Microfluidic Devices, in Microfluidics: Control, Manipulation and Behavioral Applications*, S. Panzarella and W. Maroni, Editors. 2013, Nova Science Publishers: New York City.
87. Thranhardt, M., et al. *A resonant CMUT sensor for fluid applications*. in *Sensors, 2009 IEEE*. 2009.
88. M.I. Haller, a.B.T.K.-Y., "A surface micromachined electrostatic ultrasonic air transducer," Ultrasonics Symposium, 1994. Proceedings, 1994. **vol.2**: p. pp.1241-1244.
89. Ramanavicius, A., et al., *Conducting polymer based fluorescence quenching as a new approach to increase the selectivity of immunosensors*. Biosensors and Bioelectronics, 2007. **23**(4): p. 499-505.
90. McLean, J. and F.L. Degertekin. *Interdigital capacitive micromachined ultrasonic transducers for sensing and pumping in microfluidic applications*. in *TRANSDUCERS, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 12th International Conference on, 2003*. 2003. The 12th International Conference on Solid State Sensors, ActualOS and Micmsystems, Boston, June 8-12, 2003.
91. Mikolajunas, M., et al., *A study of stacked PECVD silicon nitride films used for surface micromachined membranes*. Thin Solid Films, 2008. **516**(23): p. 8788-8792.
92. Jagannathan, H., et al., *Micro-fluidic channels with integrated ultrasonic transducers*. 2001 Ieee Ultrasonics Symposium Proceedings, Vols 1 and 2, 2001: p. 859-862.

93. Guldiken, R.O., J. McLean, and F.L. Degertekin, *CMUTS with dual electrode structure for improved transmit and receive performance*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2006. **53**(2): p. 483-491.
94. Bozkurt, A., et al., *Theory and analysis of electrode size optimization for capacitive microfabricated ultrasonic transducers*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 1999. **46**(6): p. 1364-1374.
95. Yaralioglu, G.G., et al., *Calculation and measurement of electromechanical coupling coefficient of capacitive micromachined ultrasonic transducers*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2003. **50**(4): p. 449-456.
96. Bayram, B., et al., *Capacitive micromachined ultrasonic transducer design for high power transmission*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2005. **52**(2): p. 326-339.
97. Senturia, S.D., *Microsystem Design*. 2002: Kluwer Academic Publisher. 689.
98. Makaraviciute, A. and A. Ramanaviciene, *Site-directed antibody immobilization techniques for immunosensors*. Biosensors and Bioelectronics, 2013. **50**(15 December 2013): p. 460-471.
99. Silin, V., H. Weetall, and D.J. Vanderah, *SPR Studies of the Nonspecific Adsorption Kinetics of Human IgG and BSA on Gold Surfaces Modified by Self-Assembled Monolayers (SAMs)*. Journal of Colloid and Interface Science, 1997. **185**(1): p. 94-103.
100. Makaraviciute, A., et al., *Antibody fragment immobilization on planar gold and gold nanoparticle modified quartz crystal microbalance with dissipation sensor surfaces for immunosensor applications*. Analytical Methods, 2014. **6**(7): p. 2134-2140.
101. Bonroy, K., et al., *Comparison of random and oriented immobilisation of antibody fragments on mixed self-assembled monolayers*. Journal of Immunological Methods, 2006. **312**(1-2): p. 167-181.
102. Goding, J.W., *Use of staphylococcal protein A as an immunological reagent*. Journal of Immunological Methods, 1978: p. 241-253.
103. Lindmark, R., K. Thoren-Tolling, and J. Sjoquist, *Binding of immunoglobulins to protein A and immunoglobulin levels in mammalian sera*. Journal of Immunological Methods, 1983. **62**: p. 1-13.
104. Gonzalez-Martinez, M.A., et al., *Immunosensor for the Automatic Determination of the Antifouling Agent Irgarol 1051 in Natural Waters*. Environmental Science & Technology, 1998. **32**: p. 3442-3447.
105. Penalva, J., et al., *Determination of Carbaryl in Vegetables Using an Immunosensor Working in Organic Media*. Food and Agricultural Immunology, 2000. **12**: p. 101-114.

106. Patel, R.a.B.A.A., *Kinetic analysis of a monoclonal therapeutic antibody and its single-chain homolog by surface plasmon resonance*. Analytical Biochemistry, 2010. **396**: p. 59-68.
107. Song, H.Y., et al., *Comparative Study of Random and Oriented Antibody Immobilization as Measured by Dual Polarization Interferometry and Surface Plasmon Resonance Spectroscopy*. Langmuir, 2011. **28**: p. 997-1004.
108. Mariant, M., et al., *A new enzymatic method to obtain high-yield F(ab)₂ suitable for clinical use from mouse IgG1*. Molecular Immunology, 1991. **28**: p. 69-77.
109. Saerens, D., et al., *Antibody Fragments as Probe in Biosensor Development*. Sensors Actuators, 2008. **8**: p. 4669-4686.
110. Balevicius, Z., et al., *Evaluation of intact- and fragmented-antibody based immunosensors by total internal reflection ellipsometry*. Sensors and Actuators B-Chemical, 2011. **160**(1): p. 555-562.
111. Wong, S.H., et al., *Evaluation of wafer bonded CMUTs with rectangular membranes featuring high fill factor*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2008. **55**(9): p. 2053-2065.
112. Nikoozadeh, A., et al. *Analytical calculation of collapse voltage of CMUT membrane [capacitive micromachined ultrasonic transducers]*. in *IEEE Ultrasonics Symposium, 2004*. 2004.
113. Barauskas, D., et al., *Application of CMUT as immunoassay sensor*, in *2013 joint UFFC, EFTF and PFM Symposium*. 2013, IEEE: Prague.
114. Olcum, S., et al. *P2P-5 Radiation Impedance and Equivalent Circuit for Immersed CMUT Array Element*. in *Ultrasonics Symposium, 2006. IEEE*. 2006.
115. Vanagas, G., et al., *Finite-Element Analysis of Microelectromechanical Membranes Vibration*. Materials Science-Medziagotyra, 2009. **15**(4): p. 296-301.
116. Park, K.K., et al., *Capacitive micromachined ultrasonic transducer (CMUT) as a chemical sensor for DMMP detection*. Sensors and Actuators B-Chemical, 2011. **160**(1): p. 1120-1127.
117. Vanagas, G., D. Barauskas, and D. Virzonis. *Analysis and testing of liquid loaded CMUT oscillator in Intelligent technologies in logistics and mechatronics systems, ITELMS'2013* 2013. Panevezys, Lithuania: Kaunas : Technologija.
118. Virzonis, D., T. Jukna, and D. Ramunas, *Design of the embedded software using flexible hardware-in-the-loop simulation scheme*. Melecon 2004: Proceedings of the 12th Ieee Mediterranean Electrotechnical Conference, Vols 1-3, 2004: p. 351-354.
119. K. Feng, Z.-C.S., *Mathematical Theory of Elastic Structures*. 1981: Springer New York.
120. Nakamura.K., *Ultrasonic transducers*, N. K., Editor. 2012, Woodhead publishing: Cambridge. p. 722.

121. Yongrae, R. and B.T. Khuri-Yakub. *Finite element modeling of capacitor micromachined ultrasonic transducers*. in *2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121)*. 2000.
122. Yaralioglu, G.G., S.A. Ergun, and B.T. Khuri-Yakub, *Finite-element analysis of capacitive micromachined ultrasonic transducers*. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2005. **52**(12): p. 2185-2198.
123. X. P. Li, e.a., "*A 3-D Overbridge-Shaped Micromixer for Fast Mixing Over a Wide Range of Reynolds Numbers*,". *Journal of Microelectromechanical Systems*. **24**: p. pp. 1391-1399.
124. Lee, H.J., et al. *A Low-Noise Oscillator based on a Multi-Membrane CMUT for High Sensitivity Resonant Chemical Sensors*. in *2009 IEEE 22nd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*. 2009.
125. Kumar, M., et al. *A low-power integrated circuit for interfacing a capacitive micromachined ultrasonic transducer (CMUT) based resonant gas sensor*. in *2015 IEEE SENSORS*. 2015.
126. Vanagas, G., D. Barauskas, and D. Virzonis. *Study of the CMUT operation in microfluidic application*. in *2012 IEEE International Ultrasonics Symposium*. 2012.
127. Sapeliauskas, E., et al., *CMUT as a sensor in microfluidic environment*. *Sensor Letters*, 2014. **12**: p. pp. 1597-1599(3).
128. Wong, S.H., et al., *Progress in Development of HIFU CMUTs for use under MR-guidance*. 8th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2009. **1113**: p. 327-331.
129. McLean, J. and F.L. Degertekin, *Directional scholte wave generation and detection using interdigital capacitive micromachined ultrasonic transducers*. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, 2004. **51**(6): p. 756-764.
130. Xuecheng, J., et al., *Characterization of one-dimensional capacitive micromachined ultrasonic immersion transducer arrays*. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2001. **48**(3): p. 750-760.
131. Sapeliauskas, E., et al. *Surface micromachined CMUTs for liquid phase sensing*. in *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium*. 2014.
132. Bradley, C.E. and R.M. White. *Acoustically driven flow in flexural plate wave devices: theory and experiment*. in *1994 Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. 1994.
133. Bradley, C.E., J.M. Bustillo, and R.M. White. *Flow measurements in a micromachined flow system with integrated acoustic pumping*. in *1995 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium*. 1995.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS
Tarptautinėse duomenų bazėse esančiuose mokslo leidiniuose paskelbti
straipsniai

Mokslinės informacijos instituto duomenų bazės „ISI Web of Science“
leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. E. Sapeliauskas, *et al.*, "Design, simulation and testing of capacitive micromachined ultrasound transducer-based phospholipidic biosensor elements," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 25, Jul 2015.
2. E.Sapeliauskas, *et al.*, "Design, fabrication and testing of surface micromachined CMUTs for surface and interface waves" , *Journal Elektronika ir elektrotechnika*, vol.22, No.5, 2016.

Kitų tarptautinių duomenų bazių leidiniuose

1. E. Sapeliauskas, *et al.*, "Capacitive Micromachined Ultrasound Transducer as a Sensor in Microfluidic Environment," *Sensor Letters*, vol. 12, pp. 1597-1599, 2014.
2. E. Sapeliauskas, *et al.*, "Surface micromachined CMUTs for liquid phase sensing," *2014 Ieee International Ultrasonics Symposium (Ius)*, pp. 2580-2583, 2014.
3. E. Sapeliauskas and D. Virzonis, "Advances of Ultrasonic Sensing in Microchannels," *Intelligent Technologies in Logistics and Mechatronics Systems, Itelms 2013*, pp. 204-208, 2013.
4. D. Pelenis, *et al.*, "Hardware-adaptive software for automated measurements," *Intelligent Technologies in Logistics and Mechatronics Systems - Itelms'2015*, pp. 211-213, 2015.
5. D. Barauskas, *et al.*, "Research of wide range resonant pressure sensor," *Intelligent Technologies in Logistics and Mechatronics Systems - Itelms'2015*, pp. 51-55, 2015.
6. E.Sapeliauskas, *et al.*, "Application of Capacitive micromachined ultrasound transducers for detection of specific interaction of materials", *ITMS'2016*, pp.147-150, 2016.
7. D.Barauskas, *et al.*, "Capacitive micromachined ultrasound transducer for greenhouse gas detection", *ITMS'2016*, pp. 23-27, 2016.

MIKROKANALO FORMAVIMO IR SUJUNGIMO SU CMUT LUSTU TECHNOLOGIJA

Negatyvinės matricos suformavimas

Negatyvinė matrica formuojama ant silicio ar stiklo plokštelės paviršiaus. Plokštelė valoma organiniais tirpikliais deguonies plazmoje. Plazminiam valymui buvo naudojamas reaktyvaus joninio ėsdinimo įrenginys „Vision 320-RIE“. Valoma dviem etapais: žemame slėgyje ir aukštame slėgyje. Žemo slėgio etapo parametrai: 20 Pa, 300 W, O₂ 40 sccm, 5 minutės; aukšto slėgio parametrai: 60 Pa, 250 W, O₂ 80 sccm. Negatyvinė matrica formuojama iš didelio klampio negatyvino rezisto SU-8, paskleisto plokštelės paviršiuje centrifugavimo būdu. Dėl didelio rezisto klampio ant parengtos plokštelės jis dedamas laboratorine mentele, o ne įprastiniais būdais. Matricos storis kontroliuojamas centrifugos sukimosi greičiu. Pavyzdžiui, SU-8/2100 rezistą centrifuguojant 2000 apsisukimų per minutę greičiu 50 s, kambario temperatūroje (22 °C), gaunamas 150 μm storio rezisto sluoksnis. Po padengimo daugeliu atvejų pasklidusio rezisto tūryje atsiranda oro burbuliukų, kuriuos reikia pašalinti įdedant plokštelę 30 min periodui į vakuumo kamerą. Paskleisto rezisto džiovinimo procesas yra kritiškas etapas, nes nuo jo priklauso negatyvinės matricos adhezijos su pagrindu kokybė. Atlikę džiovinimo laiko bei temperatūros optimizavimą, nustatėme, kad storam (100–200 μm) rezisto sluoksniui tinkamiausias dviejų etapų džiovinimas ant kaitlentės: 5 minutės 65 °C temperatūroje ir 25 minutės 95 °C temperatūroje.



1 pav. Negatyvinė mikrokanalo matrica

Reikiamai negatyvinės matricos formai gauti suprojektuojamas ir pagaminamas atitinkamas fotošablonas. Šis fotošablonas naudojamas rezistui sukietinti ultravioletine spinduliuote. Naudojamas plačiajuostis (400 nm) ultravioletinės šviesos šaltinis, užtikrinantis reikiamą spinduliuotės srautą

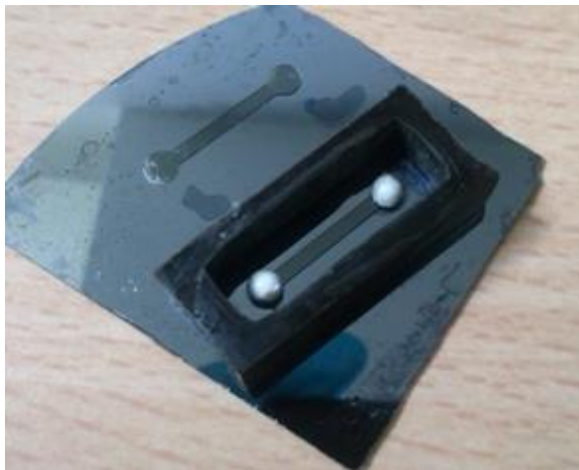
(dažniausiai tapdinimo ir eksponavimo įrenginys). Optimizuota ekspozicijos trukmė – iki 10 min.

Po ekspozicijos plokštelė su rezistu yra atkaitinama, kad būtų užbaigti ultravioletinės spinduliuotės inicijuoti polimerizacijos procesai. Optimizuoti atkaitinimo proceso parametrai: 5 minutės 65 °C temperatūroje ir po to 12 minučių 95 °C temperatūroje, ant kaitlentės. Nereikalingas, nesukietintas rezistas pašalinamas plokštelę ryškinant organiniame tirpiklyje. Ryškinimo procesas trunka 10–15 minučių, rezultataž kontroliuojant vizualiai. Po ryškinimo gauta matrica plaunama izopropilo alkoholiu bei dejonizuotu vandeniu. Suformuota negatyvinė mikrokanalo matrica parodyta 1 pav.

Mikrokanalo liejimas

Elastomero bazė sumaišoma su kietikliu santykiu 10:1. Bendras medžiagos kiekis vienam mikrokanalui išlieti yra 1 g. Elastomero bazės ir kietiklio mišinys vakuumuojamas tol, kol nelieka oro burbuliukų. Paprastai išdujinimo procesas trunka 4–5 minutes.

PDMS liejamas į išorinę 5 mm aukščio formą, kuri uždedama ant negatyvinės matricos (žr. 2 pav.). Analitės portai formuojami reikiamose vietose pritvirtinant 2 mm skersmens sferas, kurios pašalinamos liejimo proceso pabaigoje.



2 pav. Išorinė forma ir sferos prieš mikrokanalo liejimą

Į parengtą formą pilamas išdujintas PDMS, kuris po to dar kartą išdujamas anksčiau aprašytu būdu. Pasibaigus išdujinimui, PDMS sukietinamas 20 min kaitinant iki 110 °C. Sukietintas mikrokanalas nuo negatyvinės matricos atskiriamas 15 min trukmės kambario temperatūros organinio tirpiklio vonelėje.



a)



b)

3 pav. PDMS mikrokanalas: a) išorinėje liejimo formoje; b) atskirtas nuo išorinės formos