

(19)



(10) **LT 6394 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **6394**

(51) Int. Cl. (2017.01): **H01R 13/00**

(21) Paraiškos numeris: **2015 052**

(22) Paraiškos padavimo data: **2015-07-03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2017-02-27**

(45) Patent paskelbimo data: **2017-06-12**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(72) Išradėjas:

Gailius VANAGAS, LT
Darius VIRŽONIS, LT
Gvidas ŠERGALIS, LT
Almira RAMANAVIČIENĖ, LT
Arūnas RAMANAVIČIUS, LT

(73) Patent savininkas:

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, K. Donelaičio g. 73, 44249
Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Otilija KLIMAITIENĖ, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Skysto mėginio analizavimo sistema ir būdas

(57) Referatas:

Programuojama, kintamo žingsnio skystų biologinių tirpalų užnešimo sistema ant CMUT jutiklių pasirinktų individualių masyvų elementų paviršiaus gali užnešti skirtingus jutiklių elementų modifikavimo medžiagos ir analizuojamos medžiagos kiekius. Pakeitus ežektoriaus antgalį gali būti užnešami skirtingų medžiagų tirpalai arba keičiama medžiagų koncentracija. Tirpalų užnešimo sistema turi mėginio ežektoriaus pozicionavimo prietaisą su skysčio dozavimo ežektoriumi su dozavimo antgaliu, kurio matmenys priklauso nuo užnešamo ant CMUT jutiklio masyvų elementų skysčio tūrio, ir kurio padėtis yra valdoma elektrine arba pjezoelektrine pavara. CMUT ląstelių masyvo paviršius yra modifikuojamas ir ant jo yra nusodinamas skysto biologinio tirpalo mėginys, kad būtų gautas mėginį charakterizuojantis signalas. CMUT jutiklio celių masyvai yra nuosekliai prijungti prie signalo matavimo ir apdorojimo prietaiso, matuojančio elektromechaninį CMUT jutiklių membranų impedansą.

Išradimo sritis

Išradimas yra susijęs su automatinėms biologinių mėginių analizės sistemomis su CMUT jutikliais ir tokių sistemų naudojimo būdu skystų biologinių mėginių analizei.

Technikos lygis

Mikroelektromechaninių sistemų (MEMS) prietaisai, tokie kaip mikro/nano gembės, plonasluoksniai rezonatoriai (FBAR), paviršiaus akustinių bangų (SAW) įtaisai ir talpiniai mikromontuojami ultragarso keitikliai (CMUT) šiandien yra naudojami kaip rezonansiniai, akustiniai arba gravimetriniai cheminiai ir biocheminiai jutikliai. CMUT struktūra sudaryta iš celių, kurios yra kondensatoriai su viena judančia plokšte (membrana), kuri yra sutapdinta su viršutiniu elektrodu, nuo struktūrinio pagrindo yra atskirta vakuumo tarpeliu ir izoliuojančiais laikikliais. Dažniausiai naudojama disko formos membrana, bet gali būti keturkampė, daugiakampė ar kitos formos. Vienos celės struktūra suformuojama ant silicio ar kitos medžiagos plokštelės, kuri atlieka ir apatinio elektrodo funkciją. Prie elektrodų prijungus įtampą, nepriklausomai nuo poliškumo, membrana dėl kuloninės sąveikos įlinksta į pagrindo pusę. Membranos vibravimas sužadinamas, membranos įlinkį keičiant kintančiu elektriniu lauku. CMUT elementą apkraunant papildoma mase, pasikeičia dinaminiai celės parametrai: rezonansinis dažnis ir elektromechaninis impedansas.

CMUT jutikliai gali būti gaminami kaip vienmačiai arba dvimačiai masyvai, sudaryti iš atitinkama tvarka sujungtų celių. Celių masyvai vadinami elementais. Jutiklis gali turėti vieną ar daugelį elementų. Naudojant daugiaelementį jutiklį, vienu metu galima atlikti matavimus keliais kanalais, išlaikant mažus įtaiso matmenis. Tai sukuria potencialą atlikti daugiakanalius matavimus, kas yra didelis pranašumas, kai yra poreikis turėti didelį matavimo zonduų skaičių mažame jutiklio plote.

Skystų biologinių mėginių tyrimams CMUT jutiklių darbinis paviršius yra modifikuojamas naudojant molekules, kurios specifiškai sąveikauja su analite, kuri selektyviai prisijungia prie modifikuoto paviršiaus ir taip sudaro sąlygas atsirasti fizikiniams, cheminiams ir/arba biocheminiams pasikeitimams jutiklio paviršiuje. Tokiu būdu galima aptikti masės ir klampio pasikeitimus analizuojant rezonansinio dažnio, akustinės bangos sklidimo greičio ir slopimo pasikeitimus. Įprastai, skystos

medžiagos ant CMUT jutiklio yra nusodinamos pamerkimo, lašinimo, centrifugavimo, purškimo ir kitais būdais. Tačiau visi paminėti būdai yra labai netikslūs, kuomet mėginys turi būti užnešamas ant labai mažų, dešimčių ar šimtų mikrometrų dydžio, CMUT jutiklių elementų.

Artimiausias analogas yra atskleidžiamas patentinėje paraiškoje Nr. US 12/686,916. Šioje paraiškoje yra atskleidžiama skysto mėginio analizavimo sistema; joje naudojamas CMUT celių masyvas ir skysto mėginio analizavimo būdas minėtoje sistemoje. Sistemoje naudojamą CMUT jutiklį sudaro CMUT celės, turinčios funkcionalizuotą membraną, kurią virš pagrindo laiko atraminis rėmas, taip apibrėžiant vakuuminę ertmę po membrana. Su membrana ir pagrindu sutapdintais elektrodais žadinant keitiklį, membranos reakcija yra aptinkama elektrinio talpio, optinių, mechaninių įtempimų ar kito tipo detektoriais. Iš CMUT celių masyvų suformuoti jutikliai yra atskirti vienas nuo kito mechaniniais barjeriais, kad būtų išvengta matavimo signalų trukdžių tarp CMUT masyvų. Skystų mėginių tyrimo, naudojant atskleistą sistemą, būdas apima skysto mėginio užnešimą ant CMUT prietaiso pamerkiant CMUT prietaisą į skystą mėginį, CMUT prietaiso džiovinimą, elektromechaninį išdžiovintos medžiagos aptikimą ant CMUT prietaiso, tos medžiagos masės nustatymą. Šio išradimo pagrindinis trūkumas yra tas, kad skystas mėginys yra nusodinamas ant visų analizavimo sistemos CMUT masyvų elementų vienu metu. Tai nesuteikia galimybių turėti atraminių kanalų biologinių mėginių analizei ir palyginimui. Palyginimas galimas tik atliekant tyrimus su kitu keitikliu, arba nuvalius keitiklį, kas padidina matavimo neapibrėžtumą dėl skirtingų matavimo sąlygų. Kitas trūkumas yra tai, kad analogą atskleidžiantis išradimas nenumato jutiklio selektyvumo tarp specifiškai ir nespecifiškai prie membranos prisijungusių medžiagų. Todėl tokios skysto mėginio analizavimo sistemos panaudojimas yra labai apribotas gaunamos informacijos prasme.

Pateikiamas išradimas išsprendžia tikslaus skystų medžiagų užnešimo ant CMUT celių masyvų pagrindu veikiančių skystų biologinių mėginių tyrimų sistemų CMUT jutiklių individualių masyvų elementų problemą. Tai leidžia turėti daugiau negu vieną matavimo kanalą ir analizuoti skirtingus biologinius mėginius ar skirtingas jų koncentracijas vienu metu. Taip pat mūsų išradimas pagerina skysčio užnešimo ant CMUT jutiklių masyvų elementų valdomumą ir atsikartojamumą tiek užnešamo skysčio tūrio, tiek skysčiu padengiamo CMUT jutiklio masyvo ploto prasme. Tai

leidžia atlikti žymiai sudėtingesnius matavimo algoritmus, pavyzdžiui turinčius eilę skirtingų skysčių užnešimo, džiovinimo ir plovimo etapų, tokių kaip modifikavimas antigenų, plovimas vandenių, analizės su antikūnu užnešimas, plovimas vandenių, džiovinimas ir matavimas. Tai sumažina matavimo neapibrėžtumą, padidina jutiklio signalo informatyvumą, pavyzdžiui nustatant specifinę ir nespecifinę analizės sąveiką su membrana.

Trumpas išradimo aprašymas

Programuojama, kintamo žingsnio skystų biologinių tirpalų užnešimo sistema ant CMUT jutiklių pasirinktų individualių masių elementų paviršiaus gali užnešti skirtingus jutiklių elementų modifikavimo medžiagos ir analizuojamos medžiagos kiekius. Pakeitus ežektoriaus antgalį gali būti užnešami skirtingų medžiagų tirpalai arba keičiama medžiagų koncentracija. Tirpalų užnešimo sistema turi mėginio ežektoriaus pozicionavimo prietaisą su skysčio dozavimo ežektoriumi su dozavimo antgaliu, kurio matmenys priklauso nuo užnešamo ant CMUT jutiklio masių elementų skysčio tūrio, ir kurio padėtis yra valdoma elektrine arba pjezoelektrine pavara. CMUT ląstelių masių paviršius yra modifikuojamas, pavyzdžiui imobilizuojant ant jų aktyvų biocheminį elementą, pavyzdžiui antigeną, ir ant jo yra nusodinamas skysto biologinio tirpalo mėginys, pavyzdžiui antikūnas tam, kad būtų gautas mėginį charakterizuojantis signalas. CMUT jutiklio celių masės yra nuosekliai prijungti prie signalo matavimo ir apdorojimo prietaiso, matuojančio elektromechaninį CMUT jutiklių membranų impedansą, kuris yra tiesiogiai susijęs su susiformavusios po tirpalo užnešimo dangos fizikinėmis savybėmis, kaip pavyzdžiui Jungo moduliui, klampiui, tankiui. Kompiuterinis prietaisas yra naudojamas duomenų kaupimui ir apdorojimui. Prieš atliekant matavimus, CMUT jutiklių membranų paviršius yra modifikuojamas ant kiekvieno jutiklio CMUT jutiklio masių elemento užnešant tikslią modifikuojančio skysčio dozę, kuri yra valdoma keičiant ežektoriaus judėjimo greitį, jo antgalio galo atstumą iki jutiklio paviršiaus, keičiant jutiklio paviršiaus medžiagą, jutiklio ląstelių masių vieną nuo kito atblokuojant hidrofobiniais barjeriais. Po to yra tiriama nusodinto skysto biologinio mėginio sąveika su specifinėmis analizės molekulėmis ant numatytų CMUT jutiklių membranų paviršių užnešant tikslią analizės dozę, kuri yra valdoma valdant ežektoriaus judėjimo greitį, jo antgalio galo atstumą iki jutiklio paviršiaus, keičiant jutiklio paviršiaus medžiagą, jutiklio masių elementus vieną nuo kito atblokuojant hidrofobiniais barjeriais.

Trumas brėžinių aprašymas

Kiti išradimo požymiai ir privalumai yra aprašomi detaliame išradimo aprašyme su nuoroda į žemiau pateiktus brėžinius. Priedami brėžiniai yra sudedamoji išradimo aprašymo dalis. Brėžiniai ir schemos gali nebūtinai atitikti mastelį. Detalės, kurios nėra būtinos aiškinant veikimo prasmę ir neturi ryšio su šiuo aprašymu, nėra pateikiamos.

Pav. 1 yra pavaizduota CMUT jutiklio celės veikimo principą iliustruojanti schema;

Pav. 2 yra pavaizduota CMUT jutiklis, suskirstytas į atskirus CMUT jutiklio masyvus, kurie yra atskirti vienas nuo kito hidrofobiniais barjeriais;

Pav. 3a yra pavaizduotas vienas CMUT jutiklio masyvo elementas, ežektoriaus antgalis su išspaustu pusės sferos formos skysčio tūriu;

Pav. 3b yra pavaizduotas vienas CMUT jutiklio masyvo elementas, ežektoriaus antgalis su išspaustu sferos formos skysčio tūriu;

Pav. 4 yra pavaizduotas užnešto skysto biologinio mėginio matavimo atlikimo algoritmas;

Pav. 5 yra pavaizduota matavimo sistemos struktūrinė schema;

Pav. 6 yra pavaizduota programuojamos automatinės, kintamo žingsnio tirpalų užnešimo sistemos schema.

Prieš pateikiant detalų išradimo aprašymą su nuoroda į išradimo įgyvendinimo pavyzdžių brėžinius, atkreipiame dėmesį, kad identiški elementai yra pažymėti tokiais pačiais skaitmenimis visuose brėžiniuose.

Detalus išradimo aprašymas

Pagal šį išradimą yra atskleidžiamas skystų biologinių mėginių tyrimui skirtas CMUT jutiklis, jutiklio elementų tikslus paviršių modifikavimo ir tikslus skystų biologinių tirpalų mėginių nusodinimo būdas, naudojant sistemą su CMUT jutikliais.

CMUT jutiklis (201, 304) yra sudarytas iš bent vieno masyvo elemento (202), apimančio bent vieną celę (101), kurios skersmuo yra pavyzdžiui 10 - 100 μm . Pageidautinai ląstelių skaičius viename elemente (202) yra daugiau negu viena. Bent viena celė (101) apima membraną (102), kuri izoliuojančiais laikikliais (103) yra

atskirta nuo struktūrinio pagrindo (104), sudarant vakuumo tarpelį (105). Membranos viršutinis sluoksnis (106) gaminamas iš medžiagos, pavyzdžiui aukso, ant kurios technologiškai galima suformuoti aktyvų medžiagos sluoksnį (107), skirtą keitiklio membranos modifikavimui. Membranos forma, neapsiribojant pateiktais pavyzdžiais, gali būti disko formos, keturkampė, daugiakampė ar kitos formos. Bent vienas membranos sluoksnis (102) yra laidus elektros srovei ir yra naudojamas kaip viršutinis elektrodas (106). Tarp membranos (102) ir pagrindo (104) suformuojamas izoliacinis sluoksnis (103), elektrodų atskyrimui ir vakuuminis tarpelis (105) reikalingas membranos vibravimui. Jutiklių celės (101) yra suformuotos ant legiruoto silicio plokštelės (104), kuri atlieka apatinio elektrodo funkciją. Prie jutiklio elektrodų (104, 106) yra prijungiama įtampa, nepriklausomai nuo poliškumo. Membrana (102) dėl kuloninės sąveikos įlinksta į pagrindo pusę, o membranos vibravimas yra sužadinamas membranos įlinkį keičiant kintančiu elektriniu lauku. Mechaninės galios ir elektrinės impedanso dedamosios padidinimui CMUT celės (101) yra jungiamos lygiagrečiai, suformuojant jutiklio (201) elementų (202), apimančių vieną ar daugiau celių (101), masyvus. CMUT celės vibravimo dažnis, priklausomai nuo membranos konstrukcijos ir funkcinių medžiagų, apima $100 \text{ kHz} \div 60 \text{ MHz}$ dažnių ruožą. CMUT masyvą apkraunant papildoma mase pasikeičia dinaminiai jutiklio parametrai: rezonansinis dažnis ir elektromechaninis impedansas. Tam, kad CMUT jutiklis (201) veiktų kaip cheminis ir/arba biologinis jutiklis, jo ląstelių (101) paviršius yra modifikuotas, t.y. padengtas aktyvios medžiagos sluoksniu (107) su kuriuo sąveikauja analizuojamos skystos medžiagos sudedamosios dalys. Dėl atsirandančių ryšių su analizuojamos medžiagos sudedamosiomis dalimis, vibruojančios membranos masė ir viskoelastinės savybės pasikeičia, tuo pačiu pakeisdamos sistemos rezonansinį dažnį, virpesių amplitudę ir rezonanso kokybę. Tokio tipo CMUT jutikliai pasižymi dideliu jautrumu (iki 10^{-15} g), membranų masės pokyčiams. Jutiklio (201) masyvų elementų (202, 303) paviršiaus modifikavimo skystos medžiagos užnešimui ir analizei jutiklio (201) skirtos skystos medžiagos užnešimo tikslumui pagerinti, ir užnešamų skystų medžiagų nutekėjimo į šalia esantį keitiklio elementą prevencijai, keitiklių elementai yra papildomai atskirti hidrofobinėmis pertvaromis (203). Hidrofobinės pertvaros gali būti suformuotos iš ultravioletine spinduliuote formuojamos polimerinės medžiagos, pavyzdžiui SU8, EpoCore, EpoClad ir kit, ar hidrofobinio PECVD silicio nitrido.

Skysto mėginio, kaip pavyzdžiui skysto biologinio mėginio, tokio, kaip žmogaus ar gyvūno kraujo plazma, jos preparatas ar kito natūralaus biologinio skysčio preparatas, analizės procesas yra pradedamas minėto bent vieno CMUT jutiklio (201) bent vieno masyvo elemento (202, 303) paviršiaus modifikavimu (401). Tai yra atliekama ant jutiklio elemento (202, 303) paviršius užnešant paviršiaus modifikavimo molekulių (108) turintį tirpalą (205). Paviršiaus modifikavimui yra naudojamos skirtingos imobilizavimo metodikos (402), priklausomai nuo paviršiaus sluoksnio (auksas, silicio nitridas ir k.t.), ir viena iš jų (neapribojant kitų adekvačių imobilizavimo būdų naudojimo) yra tirpale esančių molekulių surišimas membranos paviršiuje glutaro aldehido garais. Po šios procedūros membrana plaunama ir džiovinama (402), jei tyrimai atliekami ore, arba po plovimo paliekama tirpale, jei sąveika su analite yra registruojama skystoje terpėje. Plovimo metu yra pašalinamos nespēcifiškai paviršiuje įsimobilizavusios medžiagos. Tirpale esančios medžiagos yra imobilizuojamos (402) ant jutiklio (201) elementų (202, 303) paviršiaus naudojant papildomus fizikinius ir/ar cheminius procesus, pavyzdžiui džiovinamą, surišimą bifunkciniais reagentų garais ar tirpalu. Imobilizuojamų medžiagų perteklius pašalinamas nuo paviršiaus plaunant.

Aktyvaus modifikuojančio tirpalo kiekis ant jutiklio (201) elemento (202, 303) paviršiaus yra užnešamas ežektoriumi (204, 301, 301', 614), kuris yra įtaisytas elektrinėmis pavaromis (601, 604, 608, 611) valdomame laikiklyje (618). Ežektoriaus judėjimo valdymas yra atliekamas programuojamomis pavaromis (501, 601, 604, 608, 611) per kompiuterinę priemonę (506). Tirpalo užnešimas yra atliekamas prilietimo būdu ant ežektoriaus antgalio išspaudžiant tokį tirpalo kiekį, kuris dėl skysčio paviršinių įtempimų yra apribojamas antgalio skersmeniu ir sudaro apytiksliai pusės sferos formos darinį (205, 302). Išspaudžiamo tirpalo tūris tokioje formoje gali būti valdomas keičiant ežektoriaus antgalio parametrus. Vienu atveju, norint užtikrinti kuo mažesnę išspaudžiamo tirpalo tūrį yra naudojamas hidrofobinis, atitinkamo skersmens ežektoriaus antgalis (204, 301), taip suformuojant pusės sferos formos vandens darinį ant ežektoriaus antgalio (204, 301) galo. Pavyzdžiui naudojant adatą iš hidrofobinės medžiagos, kurios išorinis skersmuo yra 0.8 mm, o vidinis skylės – 0.4 mm, galima suformuoti 0.4 mm skersmens pusės sferos formos lašą (205, 302). Ežektoriaus antgalį su 0.4 mm skersmens pusės sferos lašu vertikalčiai pozicionuojant 1 mikrometro tikslumu nuo CMUT jutiklio masyvo elemento (202, 303) paviršiaus,

vandens savybes turinčiu skysčiu galima modifikuoti 80 μm skersmens arba didesnį jutiklio elementą (202, 303). Sumažinus adatos skylės skersmenį iki 0.2 mm, pusės sferos lašu atitinkamai galima modifikuoti 56 μm skersmens arba didesnį jutiklio elementą (202, 303). Kitu atveju, kaip ežektoriaus antgalį naudojant, pavyzdžiui medicininę adatą (301'), kuri yra iš hidrofilinės medžiagos ir kurios išorinis skersmuo yra 0.8 mm, o vidinis – 0.4 mm, galima suformuoti pusės sferos formos lašą (302'). Ežektoriaus antgalį su 0.8 mm skersmens pusės sferos lašu vertikalčiai pozicionuojant 1 mikrometro tikslumu nuo CMUT jutiklio elemento (202, 303) paviršiaus, vandens savybes turinčiu skysčiu galima modifikuoti 160 mikrometrų skersmens arba didesnį jutiklio elementą, sumažinus adatos skersmenį iki 0.4 mm, pusės sferos lašu atitinkamai galima modifikuoti 80 mikrometrų skersmens arba didesnį jutiklio elementą (202, 303). Minėtų matmenų adata formuoja ne mažesnę kaip 1 mm skersmens vandens sferą, kurios nusodinimas, pavyzdžiui lašinimo būdu, sudrėkintų žymiai didesnį jutiklio plotą.

Prie jutiklio (201, 304) kiekvieno elemento (202, 303) ežektoriaus antgalis (204, 301) yra privedamas taip, kad suformuotas skysčio darinys (205, 302) priliestų CMUT keitiklio elemento (202, 303) paviršių. Nusodinto skysčio tūris papildomai gali būti valdomas valdant skysčio paviršiaus (202, 303) prilietimo trukmę prie CMUT elemento paviršiaus, sinchronizuojant ežektoriaus stūmoklio atitraukimą su pačio ežektoriaus atitraukimu. Tokiu būdu nusodintas tūris mažiau priklauso nuo ežektoriaus antgalio skersmens. Valdant prilietimo trukmę, galima individualizuoti kiekvieną jutiklio elementą jau jo naudojimo metu (nereikia keisti konstrukcijos bei fotošablonų), galima užnešti skirtingus analizuojamos medžiagos kiekius bei tūrius ant laisvai pasirinktų keitiklio elementų, tokiu būdu suformuojant atraminius kanalus ir kanalus medžiagų sąveikos parametrų išsibarstymo tyrimams. Kadangi skysčio sklidimo hidrofiliniame jutiklio elemento plote greitis yra ribotas, trumpesnis prilietimo laikas reiškia mažesnę nusodinto skysčio kiekį ir atvirkščiai. Praktiškai, mažiausias nusodinamas tūris yra apribotas mažiausia prilietimo trukme apie 10 ms. Skystį nusodinant trumpais prisilietimais, kurių trukmę sąlygoja maži jutiklių elementų matmenys ir (kaip pasekmė) mažas nusodinamo skysčio tūris, galima reikšmingai padidinti viso jutiklio modifikavimo greitį. Praktinė trumpiausia ežektoriaus antgalio pastatymo x-y ašių kryptimi trukmė yra apie 50 ms, z ašies kryptimi visas pastatymo ir prilietimo ciklas trunka 30 ms. Taip vienam elementui modifikuoti sugaištama apie

80 ms, kas reiškia maksimalų 12.5 masyvų elementų (202, 303) per sekundę modifikavimo našumą.

Po modifikavimo žingsnio yra atliekami atraminiai matavimai (403), tam kad įvertinti po CMUT jutiklio paviršiaus modifikavimo pasikeitusį rezonansinį dažnį, virpesių amplitudę ir rezonanso kokybę. Tai svarbu nustatant selektyvią jutiklio reakciją į nesusijusias ir specifiskas su membrana sąveikaujančias molekules.

Ant modifikuoto jutiklio paviršiaus (108) yra užnešamas tirpalas su analite (109), kurios sąveika keitiklio (101) paviršiuje (108) yra registruojama (404). Analitės sąveika su CMUT keitiklių membranomis (405) gali būti kontroliuojama palaikant temperatūrą, naudojant katalizatorius, matuojant ir valdant sąveikos laiką arba kitomis panašiomis priemonėmis.

Analitės tirpalo kiekis ant keitiklio (201, 304) elemento (202, 303) paviršiaus yra užnešamas ežektoriumi, kuris yra įtaisytas elektrinėmis pavaromis (601, 604, 608, 611) valdomame laikiklyje (618). Ežektoriaus judėjimo valdymas yra atliekamas programuojamomis pavaromis (501, 601, 604, 608, 611) per kompiuterinę priemonę (506). Tirpalo užnešimas yra atliekamas prilietimo būdu. Ant ežektoriaus antgalio (204, 301) yra išspaudžiant toks tirpalo kiekis, kuris dėl skysčio paviršinių įtempimų yra apribojamas antgalio skersmeniu ir sudaro apytiksliai pusės sferos formos darinį (205, 302). Išspaudžiamo tirpalo tūris tokioje formoje gali būti valdomas keičiant ežektoriaus antgalio parametrus. Vienu atveju, norint užtikrinti kuo mažesnę išspaudžiamo tirpalo tūrį yra naudojamas hidrofobinis, atitinkamo skersmens ežektoriaus antgalis (301), taip suformuojant pusės sferos formos tirpalo darinį (302) ant ežektoriaus antgalio galo. Pavyzdžiui naudojant adatą iš hidrofobinės medžiagos, kurios išorinis skersmuo yra 0.8 mm, o vidinis skylės – 0.4 mm, galima suformuoti 0.4 mm skersmens pusės sferos formos lašą (302). Ežektoriaus antgalį su 0.4 mm skersmens pusės sferos lašu vertikalčiai pozicionuojant 1 mikrometro tikslumu nuo CMUT elemento paviršiaus, vandens savybes turinčiu skysčiu galima modifikuoti 80 mikrometrų skersmens arba didesnę jutiklio masyvo elementą (202, 303), sumažinus adatos skylės skersmenį iki 0.2 mm, pusės sferos lašu atitinkamai galima modifikuoti 56 mikrometrų skersmens arba didesnę jutiklio masyvo elementą (202, 303). Kitu atveju, kaip ežektoriaus antgalį naudojant, pavyzdžiui medicininę adatą (301'), kuri yra iš hidrofilinės medžiagos ir kurios išorinis skersmuo yra 0.8 mm, o vidinis – 0.4 mm, galima suformuoti pusės sferos formos lašą (302'), dengiantį visą ežektoriaus

antgalio galo perimetrą. Ežektoriaus antgalį su 0.8 mm skersmens pusės sferos lašu vertikalčiai pozicionuojant 1 mikrometro tikslumu nuo CMUT elemento paviršiaus (303), vandens savybes turinčiu skysčiu galima modifikuoti 160 mikrometrų skersmens arba didesnį jutiklio elementą, sumažinus adatos skersmenį iki 0.4 mm, pusės sferos lašu atitinkamai galima modifikuoti 80 mikrometrų skersmens arba didesnį jutiklio elementą. Minėtų matmenų adata formuoja ne mažesnę kaip 1 mm skersmens vandens sferą, kurios nusodinimas, pavyzdžiui lašinimo būdu, sudrėkintų žymiai didesnį jutiklio plotą.

Prie keitiklio (304) kiekvieno elemento (303) ežektoriaus antgalis (301) yra privedamas taip, kad suformuotas skysčio darinys (302) priliestų CMUT elemento paviršių. Nusodinto skysčio tūris papildomai gali būti valdomas valdant skysčio paviršiaus (302) prilietimo trukmę prie CMUT elemento (303) paviršiaus, sinchronizuojant ežektoriaus stūmoklio atitraukimą su pačio ežektoriaus atitraukimu. Tokiu būdu nusodintas tūris mažiau priklauso nuo ežektoriaus antgalio skersmens. Valdant prilietimo trukmę, galima individualizuoti kiekvieną jutiklio masyvo elementą (303) jau jo naudojimo metu (nereikia keisti konstrukcijos bei fotošablonų), galima užnešti skirtingus analizuojamos medžiagos kiekius bei tūrius ant laisvai pasirinktų keitiklio elementų, tokiu būdu suformuojant atraminius kanalus ir kanalus reakcijos parametrų išsibarstymo tyrimams. Kadangi skysčio sklidimo hidrofiliiniame jutiklio elemento plote greitis yra ribotas, trumpesnis prilietimo laikas reiškia mažesnį nusodinto skysčio kiekį ir atvirkščiai. Praktiškai, mažiausias nusodinamas tūris yra apribotas mažiausia prilietimo trukme apie 10 ms. Skystį nusodinant trumpais prisilietimais, kurių trukmę sąlygoja maži jutiklių elementų matmenys ir (kaip pasekmė) mažas nusodinamo skysčio tūris, galima reikšmingai padidinti viso jutiklio modifikavimo greitį. Praktinė trumpiausia ežektoriaus antgalio pastatymo x-y ašių kryptimi trukmė yra apie 50 ms, z ašies kryptimi visas pastatymo ir prilietimo ciklas trunka 30 ms. Taip vienam elementui modifikuoti sugaištama apie 80 ms, kas reiškia maksimalų 12.5 elementų per sekundę modifikavimo našumą.

Prieš atliekant matavimus (408), nereikalingi reakcijos produktai ir neįsimobilizavusios medžiagos gali būti pašalintos plaunant (406), arba naudojant kitas priemones. Susiformavusi struktūra ant jutiklio celių masyvų paviršiaus prieš atliekant matavimus gali būti papildomai plaunama, džiovinama ar kitaip apdorojama (407). Atliekami matavimai (408) apima bent elektromechaninio impedanso

parametrų matavimus, matavimo duomenis išsaugant su matavimo įrenginiu sujungto kompiuterinio įrenginio duomenų saugojimo laikmenoje. Atlikus pilną matavimų ciklą, keitiklio (202, 303) paviršius gali būti nuvalomas (409), paruošiant naujam matavimui.

Be išvardintų priemonių, kurių pagalba yra pasiekiamas skystos modifikavimo medžiagos ir analizės tirpalo valdomo tūrio nusodinimas ant CMUT jutiklio elemento (202, 303), papildomai yra naudojami hidrofobiniai barjerai (203), apribojantys individualių CMUT jutiklių masyvų elementų (202, 303) plotą. Hidrofilinės medžiagos (pavyzdžiui, aukso) plotas (darbinis jutiklio elemento plotas) gali būti suformuotas ant CMUT keitiklio elemento, naudojant tiesioginės ar atvirkštinės fotolitografijos techniką. Hidrofilinės medžiagos plotas gali būti apribotas hidrofobine medžiaga (pavyzdžiui, fotopolimeru arba silicio nitridu). Tam, kad ežektoriumi suformuoto skysčio lašo dalis padengtų visą hidrofilinį jutiklio elemento (202, 303) plotą (kurio matmuo gali būti mažesnis už ežektoriaus antgaliu suformuoto lašo skersmenį), užtenka hidrofilinį paviršių paliesti suformuotos skysčio sferos (205, 302) ar pusiau sferos kraštu viename taške. Hidrofilinė sąveika tarp skysčio paviršiaus ir jutiklio paviršiaus suardys skysčio paviršinių jėgų sudarytą barjerą, ir dalis suformuoto lašo pasklis jutiklio darbiname paviršiuje. Tuo pačiu metu jutiklio elemento darbinį paviršių ribojanti hidrofobinė medžiaga (202) neleis skysčiui pasklisti didesniame plote, o nusodinto skysčio kiekis bus proporcingas jutiklio elemento darbinio paviršiaus matmenims bei hidrofilškumo koeficientui. Taip bus pasiektas didesnis jutiklio modifikavimo tikslumas ir atsikartojamumas.

Aprašyta skysčio nusodinimo prilietimu technika leidžia, naudojant įprastinių matmenų ir medžiagų ežektoriaus antgalį, skystį nusodinti žymiai mažesniame plote, nei kitais žinomais skysčių nusodinimo būdais. Mažesnis nusodinimo plotas reiškia mažesnius jutiklio masyvų elementų matmenis, o tai reiškia – ir mažesnius viso jutiklio matmenis. Kadangi CMUT jutiklių ląstelės yra gaminamos silicio mikromontavimo technologijomis, jų pagaminimo savikainą apibrėžia užimamas kristalo plotas. Kuo mažesni jutiklio matmenys, tuo jis pigesnis. Iš kitos pusės, nusodinimo plotą galima sumažinti nemažinant ežektoriaus antgalio matmenų.

CMUT jutiklio (201, 304, 615) elementų paviršiaus modifikavimui ir analizės tirpalo analizei vykdyti naudojamas prietaisas apima bent rėminę konstrukciją (607, 617), kompiuteriu valdomas x ašies (601), y ašies (604), dozatoriaus pakėlimo/nuleidimo (608) ir dozatoriaus stūmoklio valdymo (611) pavaras,

ežektoriaus laikiklį (613). Su šiomis pavaromis ir kreipiančiąjų (602, 603, 605, 606, 609, 610) pagalba dozatoriaus (613) poslinkis valdomas x ir y ašių kryptimis. Z ašies kryptimi dozatorius pakeliamas arba nuleidžiamas. Kompiuteriu valdomas dozatoriaus stūmoklio (612) poslinkis užtikrina tikslų tirpalo išspaudimą ant ežektoriaus antgalio galo ir vėlesnį jo užnešimą ant pasirinkto CMUT jutiklio (615) masyvų elemento (202, 303). CMUT jutiklis prie staliuko (616) yra tvirtinamas vakuuminio siurbtuko pagalba.

Elektromechaninio impedanso amplitudės ir dažnio matavimams naudojamas grandinių analizatorius arba specializuotas elektronikos blokas (504). Abiejų parametrų pokytis matuojamas tuo pačiu metu, todėl visa informacija surinkta matavimo metu, potencialiai yra patikimesnė ir geriau iliustruojanti reiškinį, negu atliekant vieno iš pasirinktų parametrų, pvz. rezonansinio dažnio, matavimus. Naudojamas elektronikos blokas turi vieną matavimo kanalą. Atskiri CMUT elementų masyvai (202, 303) (matavimo kanalai), prie elektronikos bloko (504) prijungiami per komutatorių (503). Grandinių analizatorius (504) ir tirpalų užnešimo prietaisas (501) yra valdomas kompiuterine priemone (506). Kompiuterinė priemonė taip pat naudojama matavimo proceso metu gaunamos informacijos rinkimui, saugojimui, interpretavimui ir apdorojimui. Reagentų ant keitiklio paviršiaus imobilizavimui, reakcijos proceso valdymui, nereikalingų reakcijos produktų pašalinimui naudojamos papildomos priemonės (plovimas, džiovinimas ir pan.) (505).

Nors šio išradimo išpildymas yra ypatingai tinkamas tirpių biologinių medžiagų tirpalų analizei, turėtų būti savaimė aišku, kad šis išradimas gali būti taikomas tiek skystų, tiek dujinių tiek ir kietų medžiagų analizei.

Išradimo apibrėžtis

1. Skystų mėginių analizės sistema, apimanti CMUT jutiklį, skystos medžiagos užnešimo priemonę, kompiuteriniu prietaisu valdomą ežektoriaus pozicionavimo prietaisą *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad CMUT jutiklio (201, 304, 615) elementai (202, 303) yra mikrometrų skersmens diapazone, CMUT jutiklio elementai (202, 303) vienas nuo kito yra atskirti hidrofobinėmis pertvaromis (203), ir tuo, kad ežektoriaus antgalio pozicionavimo prietaisas apima kreipiančiąsias (602, 603; 605, 606; 60, 610), skirtas ežektoriaus laikiklio (613) padėties nustatymui.

2. Sistema pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad CMUT jutiklio (201, 304, 615) elementai (202, 303) yra dešimčių-šimtų mikrometrų skersmens diapazone.

3. Sistema pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad ežektoriaus antgalis (301) yra hidrofobinis.

4. Sistema pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad ežektoriaus antgalis (301') yra hidrofilinis.

5. Skystų medžiagų užnešimo, naudojant skystų mėginių analizės sistemą su CMUT jutikliu pagal bet kurį vieną 1-4 punktą, būdas, apimantis CMUT jutiklio paviršiaus modifikavimą, skysto mėginio užnešimą ant CMUT jutiklio, CMUT jutiklio džiovinimą, elektrinį medžiagos, išdžiovintos ant jutiklio, aptikimą ir išdžiovintos medžiagos masės nustatymą *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad CMUT jutiklio elementų masyvu paviršiaus modifikavimas yra atliekamas automatiškai, kur CMUT jutiklio kiekvieno elemento (202, 303) paviršiaus nusodinamo modifikavimo skysčio tūris yra valdomas; skystas tyrimų mėginys ant laisvai pasirenkamo individualaus CMUT jutiklio elemento (202, 303) yra nusodinamas skysto tyrimo mėginio prilietimu prie jutiklio elemento (202, 303) paviršiaus, o skysto mėginio nusėdimo ant CMUT jutiklio elemento tūris yra valdomas; ir tuo, kad papildomai apima CMUT jutiklio elementų (202, 303) elektromechaninio impedanso matavimus po paviršiaus modifikavimo ir

po skysto mėginio tikslaus užnešimo ant laisvai pasirinkto CMUT elemento paviršiaus, skysto mėginio sąveikos su CMUT celių membranomis (102) valdymą.

6. Būdas pagal 5 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad automatinis CMUT jutiklio elementų masyvu paviršiaus modifikavimas apima tikslaus skystos medžiagos tūrio užnešimą ežektoriumi vienu metu ir atskirai ant kiekvieno modifikuojamo

elemento (202, 303), kur minėtas užnešimas yra atliekamas priličiant skysčio tūrį atskiriamai prie CMUT jutiklio bent vieno elemento (202, 303) paviršiaus, ir kur minimalus priličimo paviršiaus plotas yra ne didesnis negu CMUT jutiklio vieno elemento (202, 303) plotas.

7. Būdas pagal 5 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad automatinis CMUT jutiklio elementų masyvų paviršiaus modifikavimas apima tikslaus skystos medžiagos tūrio užnešimą ežektoriumi paeiliui ir atskirai ant kiekvieno modifikuojamo elemento (202, 303), kur minėtas užnešimas yra atliekamas priličiant skysčio tūrį atskiriamai prie CMUT jutiklio bent vieno elemento (202, 303) paviršiaus, ir kur minimalus priličimo paviršiaus plotas yra ne didesnis negu CMUT jutiklio vieno elemento (202, 303) plotas.

8. Būdas pagal bet kurį vieną iš 5-7 punktų, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad CMUT jutiklio kiekvieno elemento (202, 303) paviršiaus nusodinamo modifikavimo skysčio tūris yra valdomas valdant bent ežektoriaus judėjimą sąlygojančias pavaras (601, 604, 608, 611) ir/arba CMUT jutiklio elementus (202, 303), ir/arba vieną nuo kito atskiriant barjeriais (203), ir/arba keičiant paviršiaus drėkinimo kampą keičiant jutiklio elementų (202, 303) paviršiaus medžiagas.

9. Būdas pagal 5 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad priličimu nusodinama tiksliai skysto mėginio dozė ant CMUT jutiklio kiekvieno laisvai pasirenkamo individualaus elemento (202, 303) yra nusodinama ne didesniame minimaliame priličimo paviršiaus plote negu CMUT jutiklio vieno elemento (202, 303) plotas.

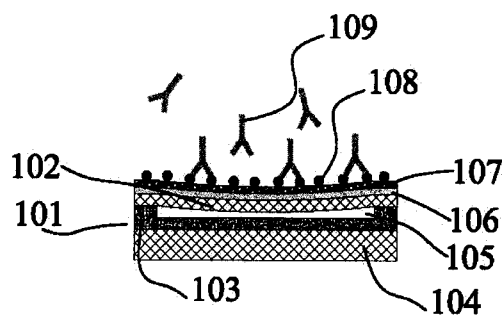
10. Būdas pagal 5 arba 9 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad ant CMUT jutiklio kiekvieno elemento (202, 303) paviršiaus nusodinamo skysto mėginio tūris yra valdomas valdant bent ežektoriaus judėjimą sąlygojančias pavaras (601, 604, 608, 611) ir/arba CMUT jutiklio elementus (202, 303), ir/arba vieną nuo kito atskiriant barjeriais (203), ir/arba keičiant paviršiaus drėkinimo kampą keičiant jutiklio elementų (202, 303) paviršiaus medžiagas.

11. Būdas pagal 5 punktą, **b e s i s k i r i a n t i s** tuo, kad po skysto mėginio tikslaus užnešimo ant laisvai pasirinkto CMUT elemento paviršiaus, skysto mėginio sąveikos su CMUT celių membranomis (102) valdymas apima bent temperatūros palaikymą ir/arba katalizatoriaus naudojimą, ir/arba sąveikos laiko matavimą ir

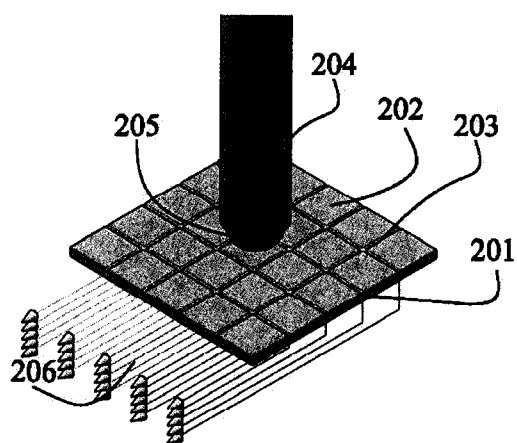
valdymą.

12. Būdas pagal bet kurį vieną 5-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skystos medžiagos užnešimui ant CMUT jutiklio elementų (202, 303) ant ežektoriaus antgalio yra suformuojamas skystos medžiagos pusės sferos darinys (302, 302').

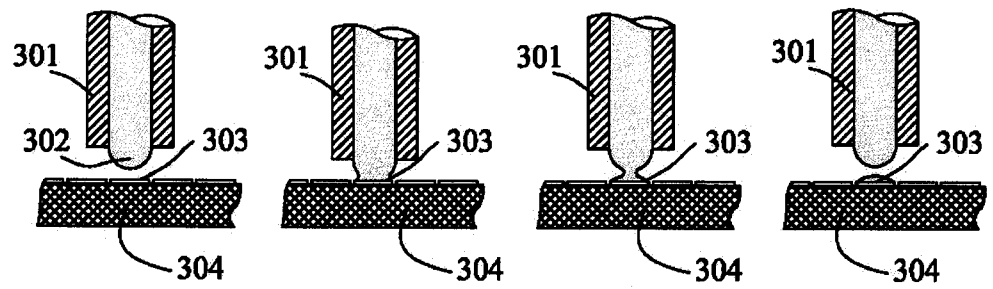
13. Būdas pagal bet kurį vieną iš 5-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nusodinamos skystos medžiagos prilietimo prie CMUT jutiklio elemento paviršiaus trukmė yra apie 10 ms.



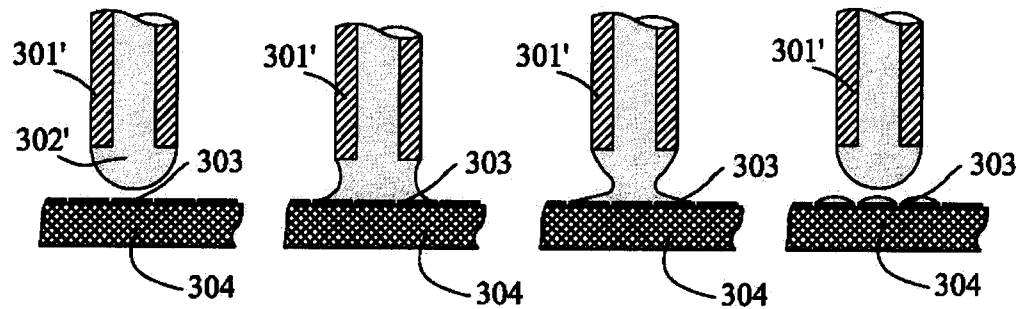
Pav. 1



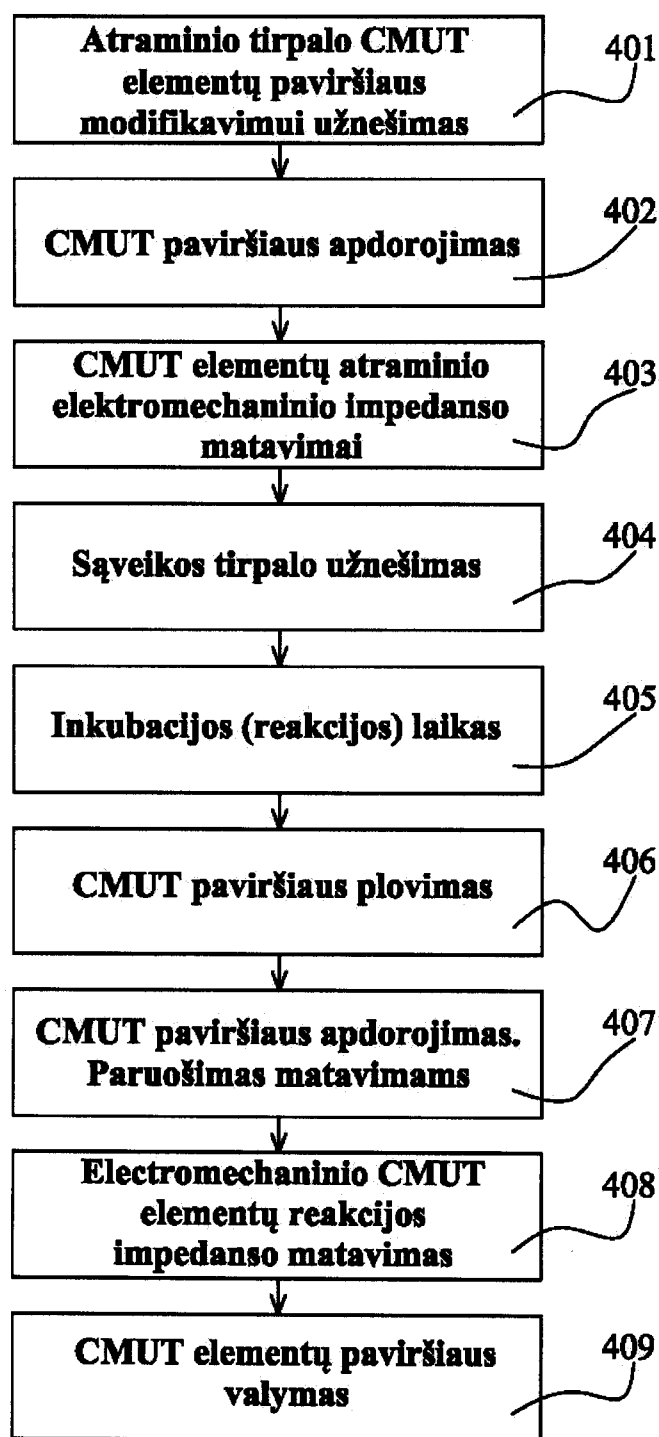
Pav. 2



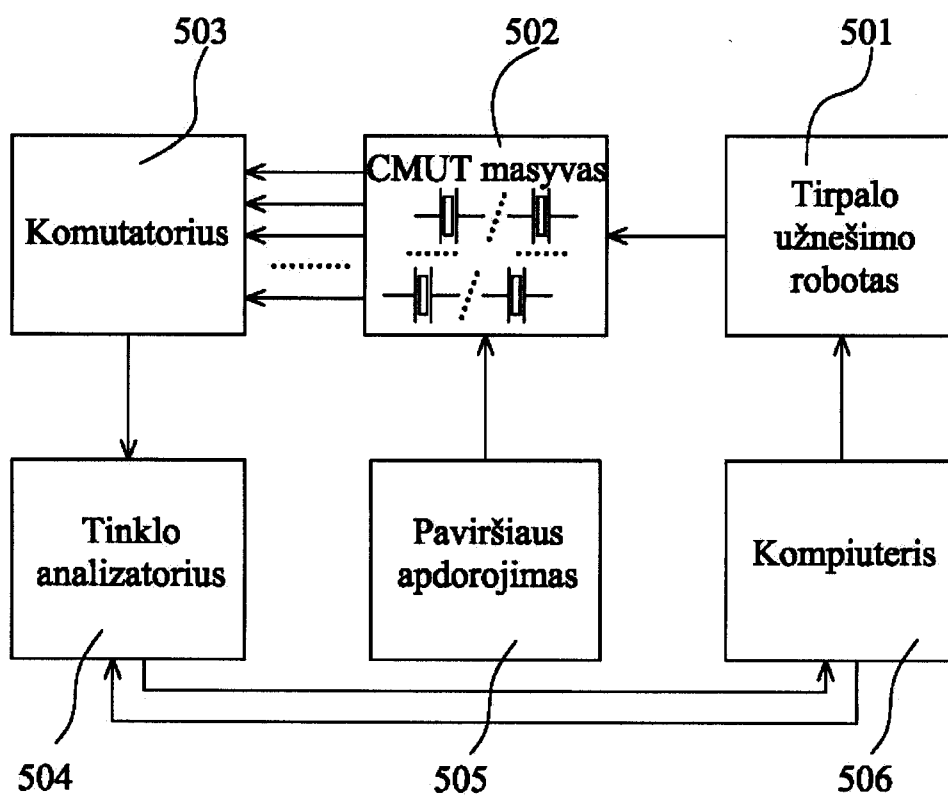
Pav. 3a



Pav. 3b



Pav. 4



Pav. 5

