

RAZVOJ MIKROFLUIDNOG ČIPA ZA DETEKCIJU PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI DEVELOPMENT OF A MICROFLUIDIC CHIP FOR PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Jelena Laketa, *Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad*

Oblast – ELEKTROTEHNIKA I RAČUNARSTVO

Kratak sadržaj – U radu je razmatran problem detekcije droge primenom mikrofluidnih čipova. Za potrebe ovog rada izradili smo tri vrste mikrofluidnog čipa. Svaki čip se sastoji od 7 PVC slojeva i 2 zlatne elektrode, a različitog geometrijskog oblika mikrofluidnih kanala. Nakon laminacije, testiranje čipa se prvo vršilo ručno, a potom korišćenjem špric pumpe. Kada tečnost prođe kroz mikrofluidni kanal, dolazi do promene električnih parametara kondenzatorske strukture. Ova promena se merila korišćenjem analizatora impedanse. Na osnovu dobijenih rezultata zaključuje se da se korišćenjem ove metode mogu detektovati različite koncentracije trodona u rastvoru kao što je veštačka pljuvačka.

Ključne reči: mikrofluidika, medicinska elektronika, psihoaktivne supstance, analizator impedanse

Abstract – The paper studies the problem of drug detection using microfluidic chips. For the purpose of this thesis we have developed three types of microfluidic chips. Each chip is composed of 7 layers of PVC and 2 gold electrodes, and the different geometry of the microfluidic channel. After lamination, the first testing of chip was performed manually, and then using a syringe pump. When the liquid passes through a microfluidic channel, there is a change of the electrical parameters of the capacitor structure. This change is measured using impedance analyzer. Based on these results it is concluded that the using this method we can detect various concentrations of Tramadol (Trodon) in a solution such as an artificial saliva.

Keywords: microfluidics, medical electronics, psychoactive substances, impedance analyzer

1. UVOD

Najnovija svetska istraživanja pokazuju da je danas na svetu oko 25 miliona ljudi zavisno od neke vrste ilegalne droge ili psihoaktivne supstance. Zbog velike pristupačnosti, broj se povećava iz dana u dan.

Prednost mikrofluidnih uređaja za detekciju psihoaktivnih supstancu su: mali protok fluida, brze analize, sigurna i jeftina izrada. Zbog ovih prednosti u poređenju sa ostalim tehnikama, koje se uveliko već primenjuju, kao što su masena spektrometrija, UV spektroskopija ili NMR spektroskopija njihova primena postaje sve rasprostranjenija. U proteklom periodu sve je češća primena

NAPOMENA:

Ovaj rad proistekao je iz master rada čiji mentor je bio dr Goran Stojanović, red. prof.

mikrofluidnih uređaja u različitim istraživanjima vezanim za drogu kao i u forenzičkoj analizi droge.

Primena mikroelektroda za detekciju ilegalnih droga je takođe ispitivana. Različite tehnologije i materijali mogu se koristiti za izradu mikrofluidnih uređaja: polidimetilsiloksan (PDMS), staklo kao i drugi polimeri ili papir. Kombinacija tehnika detekcije impedanse zasnovane na mikrofluidnim sistemima je već istražena. Vrednost impedanse zavisi od geometrije elektroda. Sistem interdigitalnih elektroda sa kanalom između njih prilikom prolaska tečnosti omogućuje promenu električnih karakteristika.

Ovaj rad opisuje novi dizajn mikrofluidnog čipa u kombinaciji interdigitalnih struktura elektroda sa mikrofluidnim kanalima radi detekcije različite koncentracije opijata kroz promene električnih parametara kao što su impedansa, fazni ugao, kapacitivnost itd. Kompaktnost mikrofluidnog uređaja je postignuta primenom xurografik tehnike, zasnovane na laminaciji PVC folija. Nakon dizajna i fabrikacije mikrofluidnog uređaja u kratkom vremenskom periodu, zbog dužine mikrofluidnog kanala (malog rastojanja između inlet-a i outlet-a) mogu se dobiti rezultati varijacija električnih parametara za različite koncentracije opijata merenjem analizatorom impedanse.

Na ovaj način razvili smo manje subjektivan metod za detekciju nelegalnih droga u odnosu na dugotrajne laboratorijske analize i metod zasnovan na promeni boja.

2. MIKROFLUIDIKA

Mikrofluidika je mlada grana inženjstva, tehnologije i nauke koja se bavi proučavanjem i primenom fluida u protočnim sistemima submilimetarskih dimenzija.

Veličina mikrofluidnih sistema su veoma male, mikrofluidni kanali su dimenzija od nekoliko milimetara pa do mikrometa. Na slici 1 je prikazana tabela koja pokazuje odnos zapremine fluida koja može da teče kroz određene dimenzije mikrofluidnih kanala.

Zapremina fluida		Dužina mikrofluidnog kanala
1 nL	10^{-3} mm^3	100 μm
1 μL	1 mm^3	1 mm
1 mL	1 cm^3	1 cm

Slika 1. Tabelarni prikaz dimenzija mikrofluidnih sistema [1]

Mikrofluidni čipovi se na osnovu materijala od kog su izrađeni dele na meke i čvrste.

Danas se sve više izrađuju čipovi od mekih materijala kao što su PVC folije kako zbog cene tako i zbog brže izrade (Slika 2).



Slika 2. Izgled mikrofluidnog čipa izrađen od mekog materijala [2]

Prednosti mikrofluidnih sistema sa ekonomskog aspekta: manja potrošnja reagenata, manja potreba uzoraka, smanjena potrošnja energije kao i velika efikasnost.

Mikrofluidika je mlada i još uvek neistražena oblast inženjerstva, koja nam omogućava da kontrolišemo tečnosti na mikro i nano skali, omogućavajući naukama kao što su medicina, hemija i biologija da zakorače van poznatih granica. Zamislite, na primer, rastvor u kom se nalazi milion sićušnih ćelija koje treba prebrojati i analizirati kako bi se detektovale anomalije ili bolesti.

Uraditi ovo ručno veoma je teško, dugotrajno i nedovoljno precizno. Mikrofluidika nam omogućava da ovu vrstu analiza sprovedemo veoma brzo i precizno, analizirajući ćelije jednu po jednu.

3. RAZLIČITE STRUKTURE MIKROFLUIDNIH ČIPOVA

Za mikrofluidni sistem detekcija pomoću pljuvačke predstavlja veliki izazov zbog svoje kompleksnosti. Pogodna je za analizu malih molekula kao što je kokain, ali zbog svog sastava lako može doći do začepjenja kanala na čipu. Dokazano je da se sastav pljuvačke menja u toku dana. Mikrofluidni sistemi uglavnom se sastoje od fluidnih kanala kroz koje se propušta tečnost, pumpnih delova i elektronike za prikupljanje podataka i kontrolu. Da ne bi došlo do začepjenja prilikom protoka fluida posebno se mora voditi računa o materijalu od kojeg se izrađuju mikrofluidni kanali [3].

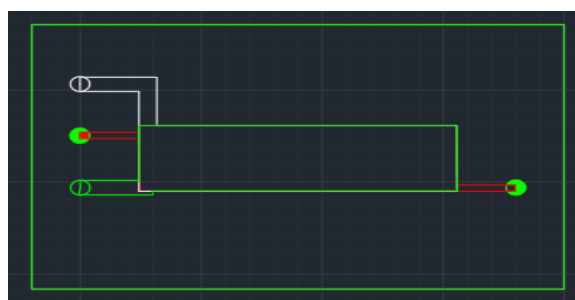
Za detekciju kokaina u ljudskoj pljuvački postoji nekoliko različitih mikrofluidnih čipova za koje je dokazano da uspešno mogu detektovati psihoaktivnu supstancu.

4. POSTUPAK IZRADE MIKROFLUIDNOG ČIPA

Svaki mikrofluidni čip sastoji se od 7 slojeva. Prvi sloj je PVC folija koja služi kao podloga- debljina PVC folije koju smo koristili za sve PVC slojeve iznosi 80 μ m. Drugi sloj predstavlja elektrodu izrađenu od zlata - elektroda, kao i ostali slojevi sečeni su korišćenjem Cutter plotting mašine.

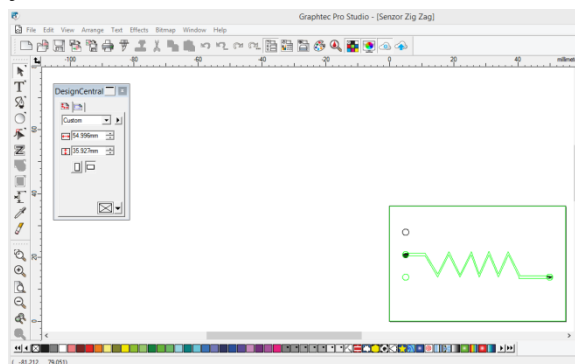
Treći sloj predstavlja PVC foliju na kojoj je izrađen mikrofluidni kanal za protok fluida - radi poboljšanja protoka fluida kroz kanal, četvrti i peti sloj su isti kao i treći. Šesti sloj predstavlja drugu elektrodu, takođe izrađenu od zlata - koja zajedno sa prvom elektrodom čini željenu strukturu. Dok je sedmi sloj PVC folija koja sadrži ulaz i izlaz pomoću kojih vršimo testiranje čipa.

Za izradu dizajna čipa koristili smo AutoCad koji je jedan od najpoznatijih softverskih programa za računarsko projektovanje (Slika 3). AutoCAD je specifičan po izuzetnoj preciznosti (koja može ići i ispod milimikrona) za merenje sistema i dimenzioniranje sistema sa automatskim računanjem koji zadovoljava najstrožije tehničke standarde.



Slika 3. Prikaz krajnjeg izgleda čipa sa širokim elektrodama

Ovaj dizajn se potom uvuče u GraptecPro Studio 2.10 softverski program. Korišćenjem ovog programa vrše se dodatna podešavanja kao što su promena dimenzija, pozicioniranje čipa, rotiranje, promena boja linija po kojima cutter vrši isecanje kao i podešavanje sile i brzine kojom će se izvršiti, slika 4.



Slika 4. Izgled softverskog programa koji je povezan sa cutter-om

Kada se podese svi parametri možemo početi isecanje označene strukture na foliji. Folija je prethodno zalepljena na karton.

Postupak lepljenja folije obavlja se na sledeći način. Isećemo karton odgovarajućih dimenzija (dimenzije se određuju na osnovu površine koju cutter uređaj može da pređe). Zatim na karton pažljivo zalepimo lepljivu traku, vodeći računa da se ne pojave nabori (ukoliko je neophodno može se preći valjkom kako bi se traka izravnala). Preko lepljive trake stavljamo PVC foliju debljine 80 μ m. Folija ima dve strane sjajnu i mat (lepljivu), prilikom postavke folije mat strana se stavlja na lepljivu.

Ukoliko se radi sa folijom zlata postupak je malo drugačiji. Preko PVC folije pređe se lepkom. U ovom radu korišćen je Mixition lepak koji obezbeđuje dobru adheziju zlatnim listićima. Treba ostaviti da se lepak delimično osuši pre nanošenja zlata. Na tako pripremljenu podlogu postavi se tanak zlatan list na kome se nalazi zlato, a potom se list odvoji.

Isecanje struktura na foliji vrši se pomoću cutter plotter mašine (slika 5). Pre početka isecanja potrebno je proveriti da li je postavka podloge (na kojoj se nalazi materijal za isecanje) dobro postavljena kako ne bi došlo do kačenja ili preskakanje igle koja vrši isecanje.



Slika 5. Izgled cutter uređaja sa postavkom za sečenje

Nakon isecanja vrši se odvajanje strukture sa folije. Laminaciju (spajanje) izdvojenih struktura obavljamo korišćenjem termalnog laminatora. Prilikom spajanja treba voditi računa da lepljiva strana folije (mat) ide na lepljivu stranu, takođe treba voditi računa o zaštiti slojeva prilikom ubacivanja u laminator.

Laminator ima mogućnost podešavanja brzine i temperature kojom se vrši laminacija. U zavisnosti od izbora materijala zavisi i izbor ovih parametara. Za izradu naših čipova podesili smo brzinu 2 i temperaturu od 120°C (slika 6).



Slika 6. Radi zaštite prilikom laminiranja, slojevi se postave prvo u kaptan pa se potom ubace u laminator

Nakon laminacije dobijamo krajnji izgleda čipa na kojem vršimo testiranje (slika 7).



Slika 7. Prikaz krajnjeg izgleda čipa sa meandriranim kanalom

Za merenje željenih električnih parametara koristili smo Impedance Analyzer HP4194A. Pomoću ovog instrumenta želeli smo da ispitamo promenu kapacitivnosti u zavisnosti od frekvencije za različite vrednosti koncentracije fluida u kanalu (slika 8).

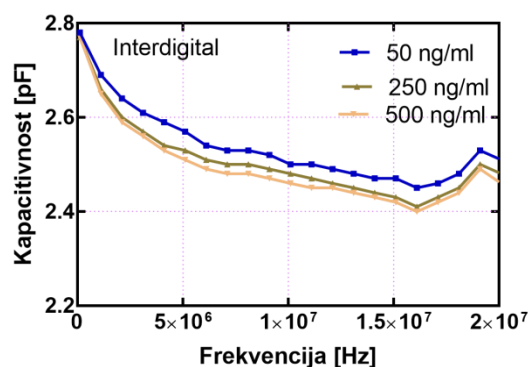


Slika 8. Postavka instrumenta za merenje različitih koncentracija uzorka

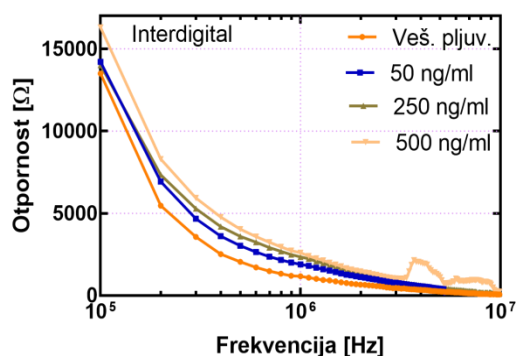
5. REZULTATI MERENJA

Merenja su se vršila za različite vrednosti koncentracije trozona (50mg/ml, 250mg/ml i 500mg/ml) rastvorenog u veštačkoj pljuvački korišćenjem analizator impedanse. Tečnost se ubrizgavala ručno korišćenjem šprica u inlet mikrofluidnog čipa.

U zavisnosti od različite vrednosti koncentracije uzoraka kao i različitog geometrijskog oblika mikrofluidnog kana i elektroda dobijali smo različite vrednosti električnih parametara. Na slikama 9 i 10 prikazani su rezultati dobijeni za mikrofluidni čip sa interdigitalnim kanalom.

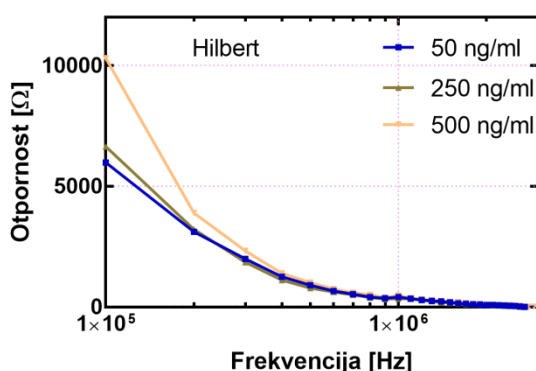


Slika 9. Prikaz zavisnosti kapacitivnosti od frekvencije za različite koncentracije trozona

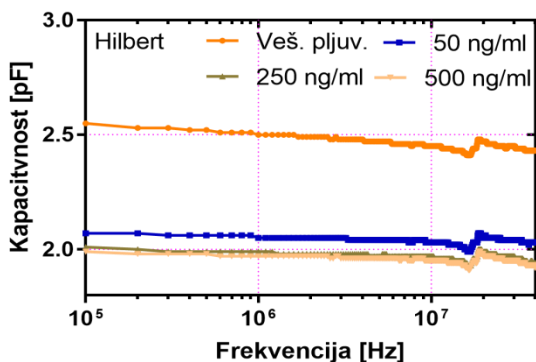


Slika 10. Prikaz zavisnosti otpornosti od frekvencije za različite koncentracije trozona

Na slikama 11 i 12 prikazani su rezultati za mikrofluidni čip sa hilbertovim kanalom.



Slika 11. Prikaz zavisnosti otpornosti od frekvencije za različite koncentracije trozona



Slika 12. Prikaz zavisnosti kapacitivnosti od frekvencije za različite koncentracije trozona

Dobijeni rezultati pokazuju uspešno detektovanje varijacije koncentracije trozona u uzorku prilikom prolaska tečnosti kroz mikrofluidni kanal koji se nalazi između dve elektrode.

6. ZAKLJUČAK

Ovaj rad ima cilj da objasni dizajn i fabrikaciju mikrofluidnih čipova kao i njegovu primenu u detektovanju droga i prihoaktivnih supstanci u vodenim i biološkim sredinama kao što je pljuvačka. Ovakav princip detektovanja doprinosi uštedi novca, zbog pristupačnosti materijala koji se koristi za izradu kao i lakoj prenosivosti uređaja. Pored toga predstavlja neinvanzivan metod uzorkovanja kao i brzu analizu.

7. LITERATURA

- [1] H. Bruus, "Theoretical Microfluidics", Oxford University Press, 2008.
- [2] N. Blow, "Microfluidics: in search of a killer application", Nature Methods, 4:665 – 670, 2007.
- [3] A. Manz and J.C.T. Eijkel, "Miniaturization and chip technology. what can we expect?", Pure and Applied Chemistry, 73(10):1555–1561, 2001.

Kratka biografija:



Jelena Laketa rođena je u Kikindi 1993. god. Diplomski rad na Fakultetu tehničkih nauka iz oblasti Elektrotehnike i računarstva- Medicinska elektronika, odbranila je 2017. god. na temu "Određivanje električnih parametara u uzorku krvi na papiru".



Goran Stojanović doktorirao je na Fakultetu tehničkih nauka 2005. godine, a od 2015. godine je u zvanju redovnog profesora za užu naučnu oblast Elektronika. U svojoj dosadašnjoj karijeri je publikovao 70 naučnih radova u časopisima sa SCI liste, sa impakt faktorom. Koordinator je velikog broja međunarodnih projekata.