

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ

Hoàng Bảo Anh

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN HỆ VI LƯU
TÍCH HỢP CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC
ĐỊNH HƯỚNG TRONG XÉT NGHIỆM Y SINH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ
NGÀNH CÔNG NGHỆ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ - VIỄN THÔNG

Hà Nội – 2025

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ**

Hoàng Bảo Anh

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN HỆ VI LƯU
TÍCH HỢP CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC
ĐỊNH HƯỚNG TRONG XÉT NGHIỆM Y SINH**

Chuyên ngành: Kỹ thuật điện tử

Mã số: 9520203

LUẬN ÁN TIẾN SĨ
NGÀNH CÔNG NGHỆ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ - VIỄN THÔNG

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS Bùi Thanh Tùng

Hà Nội – 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan các kết quả trình bày trong luận án là công trình nghiên cứu của tôi dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Bùi Thanh Tùng. Các số liệu kết quả chính trong luận án đã được công bố và xuất bản trong các bài báo là của tôi và các cộng sự. Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính xác thực của những kết quả này và đảm bảo rằng chúng chưa từng xuất hiện trong bất kỳ công trình nào trước đây. Mọi nguồn tham khảo được sử dụng đều đã được trích dẫn một cách đầy đủ và chính xác theo quy định.

Hà Nội, ngày 15 tháng 09 năm 2025

Cán bộ hướng dẫn

Tác giả luận án

PGS.TS Bùi Thanh Tùng

Hoàng Bảo Anh

LỜI CẢM ƠN

Trong luận án tiến sĩ này, tôi xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Bùi Thanh Tùng, thầy đã giúp tôi định hướng và triển khai hướng nghiên cứu. Với sự giúp đỡ của thầy, tôi đã hoàn thành được các khảo sát nghiên cứu và có được các kết quả quan trọng nhằm giải quyết các vấn đề trong quá trình thực hiện luận án này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến GS. TS. Chử Đức Trình đã giúp đỡ và đưa ra những đánh giá có giá trị cho quá trình học tập và nghiên cứu của tôi. Tiếp đến, tôi xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ, hỗ trợ, tư vấn của Tiến sĩ Đỗ Quang Lộc và Tiến sĩ Vũ Quốc Tuấn trong quá trình chế tạo chip và quá trình thực nghiệm.

Bên cạnh đó, tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, cô giáo trong Bộ môn Vi cơ Điện tử và Vi hệ thống, Khoa Điện tử - Viễn thông, Trường Đại Học Công Nghệ, Đại Học Quốc Gia Hà Nội đã hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu tại trường.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn Tiến sĩ Đỗ Trung Kiên, Tiến sĩ Phạm Văn Thành, Thạc sĩ Nguyễn Văn Phú và các thầy cô Bộ môn Vật lý Vô tuyến, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã hỗ trợ tôi rất nhiều và giúp tôi có cơ hội được thực hiện nghiên cứu tại phòng thí nghiệm của bộ môn.

Cuối cùng, tôi muốn gửi lời biết ơn sâu sắc nhất dành cho gia đình và những người bạn của mình vì sự hỗ trợ tinh thần của họ trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Hà Nội, ngày 15 tháng 09 năm 2025

Hoàng Bảo Anh

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC LỤC	iii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT.....	vi
DANH MỤC HÌNH VẼ.....	viii
MỞ ĐẦU.....	1
A. Lý do chọn đề tài.....	1
B. Mục tiêu của luận án	1
C. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu	2
D. Phương pháp nghiên cứu	3
E. Đóng góp của luận án	5
F. Bố cục của luận án	5
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN VỀ CÔNG NGHỆ VI LƯU VÀ CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC.....	7
1.1. Công nghệ vi lưu.....	7
1.1.1. Đặc điểm của hệ thống vi lưu.....	7
1.1.2. Ứng dụng của công nghệ vi lưu	9
1.1.3. Xu hướng phát triển	13
1.2. Cảm biến điện dung	14
1.2.1. Nguyên lý hoạt động và đặc điểm.....	14
1.2.2. Cảm biến điện dung không tiếp xúc.....	16
1.2.3. Hiệu suất của cảm biến	19
1.2.4. Ứng dụng của cảm biến điện dung trong y sinh	24
1.3. Cảm biến LC	27
1.3.1. Cấu trúc và nguyên lý hoạt động.....	27
1.3.2. Ứng dụng của cảm biến LC	30
1.4. Tích hợp cảm biến điện dung trong hệ thống vi lưu cho các ứng dụng y sinh.....	32
1.4.1. Đánh giá chung.....	32
1.4.2. Các phương pháp tích hợp và thiết kế tiêu biểu.....	34
1.4.3. Những ưu điểm và thách thức	42
1.5. Các nghiên cứu ứng dụng công nghệ vi lưu trong lĩnh vực y sinh.....	45
1.5.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới.....	45
1.5.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam.....	47
1.6. Hệ thống cảm biến PC4D đề xuất.....	48
1.6.1. Nguyên lý hoạt động	48

1.6.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới tần số cộng hưởng của khung cảm biến LC	51
Kết luận chương	53
CHƯƠNG 2. THIẾT KẾ VÀ MÔ PHỎNG CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC..	54
2.1. Nguyên lý hoạt động và đặc điểm động học của dòng chảy vi lưu	54
2.1.1. Đặc điểm động lực học chất lỏng vi mô.	54
2.1.2. Các phương trình chi phối trong nghiên cứu hệ thống vi lưu	55
2.2. Thiết kế cảm biến tích hợp hệ vi lưu	56
2.2.1. Lựa chọn vật liệu.....	57
2.2.2. Thiết kế kênh dẫn vi lưu và cuộn cảm LC	58
2.3. Mô hình hóa và mô phỏng hệ thống cảm biến tích hợp.....	60
2.3.1. Mô hình cảm biến điện – vi lưu	61
2.3.2. Kỹ thuật mô phỏng	62
Kết luận chương	65
CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM CHẾ TẠO CẤU TRÚC KÊNH DẪN VI LƯU TÍCH HỢP CẢM BIẾN LC	66
3.1. Thực nghiệm chế tạo.....	66
3.1.1. Chế tạo khuôn mẫu của kênh dẫn	66
3.1.2. Chế tạo kênh dẫn vi lưu.....	68
3.1.3. Tích hợp hệ thống cảm biến – vi lưu	69
3.2. Hệ thống đo lường, thu nhận và xử lý tín hiệu	72
Kết luận chương	73
CHƯƠNG 4. ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ THỐNG CẢM BIẾN VI LƯU KHÔNG DÂY LC	74
4.1. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cảm biến điện cực đối xứng	74
4.1.1. Đánh giá hệ thống khi tích hợp với cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông 74	
4.1.2. Đánh giá hệ thống khi tích hợp với cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng tròn....	89
4.2. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cảm biến điện cực răng lược	95
4.2.1. Thiết lập mô phỏng hệ thống cảm biến.....	96
4.2.2. Thiết lập hệ thống đo lường và thử nghiệm	97
4.3. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cuộn cảm xoắn tròn và kênh dẫn PMMA cho ứng dụng phát hiện protein không đánh dấu (label-free)	101
4.3.1. Cấu trúc tích hợp trong hệ thống cảm biến vi lưu đề xuất.....	101
4.3.2. Đối tượng đánh giá.....	103
4.3.3. Thiết lập mô phỏng hệ thống cảm biến.....	104
4.3.4. Thiết lập hệ thống đo lường và thử nghiệm	110
4.3.5. Kết quả thực nghiệm và thảo luận.....	112
4.4. Thảo luận.....	118

Kết luận chương	121
KẾT LUẬN	123
DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	125
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	127

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

STT	Chữ viết tắt	Nghĩa tiếng anh	Nghĩa tiếng việt
1.	C4D	Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection	Phát hiện độ dẫn không tiếp xúc kiểu cặp điện dung
2.	EDL	Electrical Double Layer	Lớp điện kép
3.	IDE	Interdigitated Electrodes	Điện cực răng lược
4.	LoC	Lab-on-a-Chip	Phòng thí nghiệm trên chip
5.	LOD	Limit of detection	Giới hạn phát hiện
6.	MEMS	Micro-electromechanical systems	Hệ thống vi cơ điện tử
7.	OoC	Organ-on-a-chip	Cơ quan trên chip
8.	PC4D	Passive Capacitive Contactless Conductivity Detection	Phát hiện độ dẫn không tiếp xúc điện dung thụ động
9.	PCE	Planar Capacitive Electrode	Điện cực phẳng
10.	PDMS	Polydimethylsiloxan	
11.	PoC	Point-of-Care	Xét nghiệm tại điểm chăm sóc
12.	PMMA	Polymethyl methacrylate	
13.	PML	Perfectly Matched Layer	Lớp hấp thụ sóng phi phản xạ
14.	VNA	Vector Network Analyzer	Thiết bị phân tích mạng Network Analyzer

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 1.1. So sánh các vật liệu chế tạo chip vi lưu [88]	36
Bảng 1.2. So sánh các dạng cuộn cảm.....	39
Bảng 2.1. Tham số điện của các vật liệu sử dụng trong mô phỏng [32]	64
Bảng 4.1. Các tham số hình học của cấu trúc PC4D với cấu trúc cuộn cảm hình xoắn ốc vuông	76
Bảng 4.2. So sánh giá trị độ nhạy và giới hạn phát hiện của cảm biến khi thay đổi khoảng cách giữa các cuộn cảm.....	84
Bảng 4.3. Tần số cộng hưởng ứng với các giọt NaCl có nồng độ muối khác nhau trong môi trường không khí.	88
Bảng 4.4. Các thông số của cảm biến với hai điện cực đối xứng.....	90
Bảng 4.5. Tần số cộng hưởng ứng với các giọt NaCl có nồng độ muối khác nhau.	94
Bảng 4.6. Các tham số của cảm biến với Điện cực răng lược.....	96
Bảng 4.7. Các tham số hình học của cấu trúc cảm biến vi lưu LC với cấu trúc cuộn cảm xoắn tròn và kênh dẫn PMMA	105
Bảng 4.8. Độ nhạy và giới hạn phát hiện của cảm biến với các loại dung dịch khác nhau	116
Bảng 4.9. So sánh kết quả giữa các cấu trúc cảm biến.....	120

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Nền tảng chip vi lưu của hệ thống phát hiện và phân tích dựa trên công nghệ MEMS [3].....	8
Hình 1.2. Một số ứng dụng của công nghệ vi lưu [6]	9
Hình 1.3. Sơ đồ nguyên lý để bắt RNA tế bào đơn trên hạt [15]	11
Hình 1.4. Sơ đồ kỹ thuật vi tiêm [16]	12
Hình 1.5. (a) Cấu trúc cảm biến đo độ dẫn tiếp xúc; (b) Cấu trúc cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc [30].....	17
Hình 1.6. Mẫu thiết kế cảm biến C4D sử dụng chủ yếu để phát hiện vật thể [31].	18
Hình 1.7. Cấu trúc của cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc C4D [32]	18
Hình 1.8.(a) Sơ đồ nguyên lý của cảm biến; (b) Sơ đồ nguyên lý rút gọn của cảm biến [32].....	19
Hình 1.9. Sơ đồ chế tạo cảm biến sinh học dopamine điện hóa không đánh dấu dựa trên sợi nano kéo sợi bằng điện của vật liệu composite PANI/f-CNT và PABA f-CNT [37]	21
Hình 1.10. Sơ đồ minh họa thiết kế vật liệu, cấu trúc và ứng dụng cho cảm biến điện dung [45].....	25
Hình 1.11. (a) Cơ chế cảm biến của cảm biến kính áp tròng điện dung dùng để theo dõi áp lực nội nhãn; (b) Sơ đồ cảm biến ở chế độ cắt ngang và chế độ phân tích.[50].....	26
Hình 1.12. (a) Cấu trúc cảm biến LC [57]; (b) Sơ đồ mạch cảm biến không dây LC ..	28
Hình 1.13. Sơ đồ cảm biến LC ứng dụng trong việc theo dõi vết thương thông qua băng bó [65].....	31
Hình 1.14. Cảm biến áp suất LC để đo tín hiệu chuyển động vật lý [64]	32
Hình 1.15. Cấu trúc điện cực cảm biến: (a) Điện cực đối xứng; (b) Điện cực răng lược [63].....	38
Hình 1.16. Một số cấu trúc cuộn cảm phẳng xoắn ốc: (a) Hình vuông; (b) Hình lục giác; (c) Hình bát giác; (d) Hình tròn [93]	40
Hình 1.17. Hệ vi lưu tích hợp cảm biến trở kháng để phát hiện vi khuẩn [105].....	47
Hình 1.18. (a) Sơ đồ mạch của cảm biến không dây thụ động LC; (b) mạch tương đương của mạch phát hiện kết hợp với cấu trúc C4D [32].....	49
Hình 1.19. Sơ đồ nguyên lý của hệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC đề xuất...	52
Hình 2.1. Sơ đồ hệ thống cảm biến LC tích hợp vi điện cực [P1]	56
Hình 2.2. Bản thiết kế Solidwork: (a) Đơn kênh chiều cao 100 μm ; (b) Kênh dẫn kiểu chữ Y chiều cao 600 μm	58
Hình 2.3. Thiết kế các cấu trúc cuộn cảm: (a) Cuộn cảm xoắn ốc tròn; (b) Cuộn cảm xoắn ốc vuông.....	60
Hình 2.4. Giao diện của phần mềm COMSOL Multiphysics.	61
Hình 3.1. Một số sản phẩm khuôn mẫu chế tạo bằng công nghệ in 3D: (a), (b): Vật liệu VeroWhite RGD450; (c) Vật liệu VeroBlue RGD840; (d)VeroGreen RGD5161-DM67	

Hình 3.2. Quy trình chế tạo kênh dẫn vi lưu PDMS [P1]	68
Hình 3.3. Hình ảnh mẫu trước và sau công đoạn hút chân không.	68
Hình 3.4. Quy trình tích hợp cảm biến với kênh dẫn PDMS	69
Hình 3.5. Quy trình tích hợp cảm biến với kênh dẫn PMMA	71
Hình 3.6. Sơ đồ khối của hệ thống đo lường	72
Hình 4.1. Thiết kế cảm biến không dây thụ động LC với cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông tích hợp kênh dẫn vi lưu sử dụng điện cực đối xứng	75
Hình 4.2. Cấu trúc mô hình cảm biến LC cho kênh dẫn vi lưu sử dụng cho quá trình mô hình hóa và mô phỏng	76
Hình 4.3. Cấu trúc lưới phần tử trong mô hình mô phỏng cảm biến vi lưu sử dụng phần mềm COMSOL Multiphysics.....	77
Hình 4.4. Kết quả mô phỏng thể hiện sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích với các nồng độ dung dịch NaCl khác nhau.....	78
Hình 4.5. Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào khoảng cách giữa các cuộn cảm khi kênh vi lưu chứa dung dịch NaCl 1 M.	79
Hình 4.6. Thiết lập hệ đo trong thực tế.....	81
Hình 4.7. Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích theo nồng độ dung dịch NaCl (từ nước DI đến 1 M) khi khoảng cách giữa cuộn cảm đọc và cuộn cảm phát hiện là (a) 4 mm; (b) 6 mm; (c) 8 mm; (d) 10 mm.....	82
Hình 4.8. Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào nồng độ dung dịch NaCl với các khoảng cách khác nhau giữa các cuộn cảm (4mm, 6 mm, 8 mm, và 10 mm).	83
Hình 4.9. Sự thay đổi tần số cộng hưởng của đường dẫn phát hiện do sự đi qua của nước khử ion trong môi trường không khí qua vùng cảm biến.	85
Hình 4.10. Tần số cộng hưởng của các giọt dung dịch NaCl đi qua kênh chứa không khí: (a) NaCl 0,1 M; (b) NaCl 0,5 M; và (c) NaCl 1 M	86
Hình 4.11. Tần số cộng hưởng của các giọt nước khử ion và dung dịch NaCl nồng độ từ 0,1 M đến 1 M	87
Hình 4.12. Cấu trúc cảm biến LC hai điện cực đối xứng: (a) Nguyên lý của kỹ thuật cảm biến LC; (b) Hệ đo thực tế.....	91
Hình 4.13. Kết quả thực nghiệm: (a) Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích theo nồng độ NaCl khác nhau; (b) Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng thu được vào nồng độ NaCl.	92
Hình 4.14. Phát hiện các giọt nồng độ NaCl khác nhau trong dòng dầu: (a) Theo dõi tần số cộng hưởng; (b) Sự phụ thuộc của giá trị đỉnh vào nồng độ NaCl.	93
Hình 4.15. Kết quả mô phỏng biểu diễn sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số trong trường hợp kênh chứa các dung dịch khác nhau.....	97
Hình 4.16. Thiết lập hệ thống đo lường để đánh giá hiệu năng của cảm biến tích hợp chip vi lưu với cấu trúc vi điện cực răng lược.....	98

Hình 4.17. (a) Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích khi kênh lỏng chứa các môi trường khác nhau; (b) Độ thay đổi tần số cộng hưởng của cảm biến theo nồng độ dung dịch KCl.....	99
Hình 4.18. Ảnh hưởng của khoảng cách cuộn cảm và nồng độ dung dịch đến tần số cộng hưởng.....	100
Hình 4.19. Kênh dẫn PMMA sau khi được chế tạo	102
Hình 4.20. Cấu trúc cảm biến Lab-on-PBC cải tiến được chế tạo để phát hiện protein	103
Hình 4.21. Mô hình 3D của thiết bị vi lưu đề xuất trong COMSOL Multiphysics, có kênh vi lưu PMMA với hai điện cực đồng để cảm biến dung dịch NaCl.	106
Hình 4.22. Kết quả mô phỏng sự dịch chuyển tần số cộng hưởng của cảm biến LC khi thay đổi các thông số điện dung và điện trở của mẫu: (a) Ảnh hưởng của sự thay đổi điện dung ghép C_{co} (từ 0,18 pF đến 0,22 pF) với điện trở dung dịch R_s cố định là 11 k Ω ; (b) Ảnh hưởng của sự thay đổi điện trở dung dịch R_s (từ 5 k Ω đến 20 k Ω) với điện dung ghép C_{co} cố định là 0,2 pF.....	108
Hình 4.23. Kết quả mô phỏng đáp ứng tần số cộng hưởng của cảm biến LC với ba trường hợp nồng độ dung dịch NaCl khác nhau (10 mM, 20 mM và 50 mM).....	109
Hình 4.24. (a) Thiết kế nền tảng PCB với cảm biến điện dung đồng phẳng tích hợp và cuộn cảm, (b) Chip cảm biến được chế tạo thành công.	110
Hình 4.25. Thiết lập phép đo để đánh giá hoạt động của cảm biến đã chế tạo để phát hiện protein.....	111
Hình 4.26. Sự phụ thuộc của S_{11} và tần số cộng hưởng của cảm biến LC đối với các hỗn hợp nồng độ khác nhau trong dung dịch đậm PBS 1X: (a) NaCl trong PBS 1X; (b) Protein ALc-B8 trong PBS 1X; (c) Protein BSA trong PBS 1X; (d) Protein BSA trong hỗn hợp NaCl và PBS.....	113
Hình 4.27. Sự thay đổi tần số cộng hưởng đối với protein BSA và ALc-B8 trong đậm PBS 1X.	114
Hình 4.28. Bảng thông hợp thành tách biệt cho BSA và NaCl trong đậm PBS 1X, cho phép nhận dạng protein	115
Hình 4.29. Bảng thông hỗn hợp của hai trường hợp: (a) Trường hợp 1: 6,65-133 ng/ μ l BSA trong PBS 1X và 1,1-22 ng/ μ l ALc-B8 (A8) trong PBS 1X; (b) Trường hợp 2: 6,65-133 ng/ μ l BSA trong hỗn hợp NaCl 2mM với đậm PBS 1X và nồng độ NaCl thay đổi từ 0,5 mM đến 10 mM NaCl trong đậm PBS 1X.....	116
Hình 4.30. Tần số cộng hưởng phụ thuộc vào: (a) Nồng độ BSA trong PBS 1X; (b) Nồng độ ALc-B8 trong PBS 1X.....	117

MỞ ĐẦU

A. Lý do chọn đề tài

Đề tài nghiên cứu “Nghiên cứu phát triển hệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC định hướng trong xét nghiệm y sinh” được lựa chọn xuất phát từ nhu cầu và tiềm năng ứng dụng rộng rãi của công nghệ này trong lĩnh vực phân tích xét nghiệm y sinh. Trong bối cảnh nhu cầu xét nghiệm nhanh, chính xác và thuận tiện ngày càng tăng cao, việc phát triển các hệ thống vi lưu tích hợp cảm biến là xu hướng tất yếu, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và theo dõi sức khỏe.

Nghiên cứu này tập trung vào việc phát triển một hệ vi lưu có khả năng phát hiện và định lượng các dung dịch sinh học cơ bản như muối NaCl, KCl, protein BSA, ALc-B8. Đây là những hợp chất đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh hóa và có liên quan mật thiết đến các trạng thái bệnh lý khác nhau. Thông qua việc nghiên cứu và tối ưu hóa hệ thống với các cấu trúc cảm biến tích hợp, đề tài hướng tới việc phát triển một hệ cảm biến chuyên biệt có độ chính xác cao cho các đối tượng y sinh, làm nền tảng cho các ứng dụng lâm sàng trong tương lai.

Việc ứng dụng công nghệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC (cuộn cảm và tụ điện) mang lại nhiều ưu việt so với các phương pháp xét nghiệm truyền thống. Kích thước nhỏ gọn của hệ thống vi lưu giúp giảm thiểu thể tích mẫu và lượng thuốc thử, đồng thời rút ngắn thời gian phân tích. Ngoài ra, với kích thước nhỏ gọn và khả năng tích hợp cao của hệ thống vi lưu cho phép hiện thực hóa các thiết bị xét nghiệm chăm sóc tại chỗ (Point-of-Care Testing - POCT), góp phần cải thiện khả năng tiếp cận dịch vụ y tế, đặc biệt trong các khu vực khó khăn. Bên cạnh đó, việc tích hợp cảm biến không dây thụ động LC trong hệ thống xét nghiệm giúp nâng cao tính linh hoạt và khả năng triển khai thuận tiện, nhờ đặc tính không yêu cầu kết nối vật lý, cho phép đo lường không dây. Đây cũng là một hướng nghiên cứu tiềm năng, hứa hẹn mang lại nhiều đóng góp trong lĩnh vực cảm biến và công nghệ vi lưu ứng dụng trong y học.

B. Mục tiêu của luận án

Mục tiêu tổng quát của luận án là nghiên cứu, thiết kế và phát triển một hệ thống xét nghiệm sinh học tích hợp công nghệ vi lưu và cảm biến không dây thụ động LC, hướng

tới việc thực hiện phát hiện và định lượng các đối tượng sinh học cho ứng dụng phân tích xét nghiệm y sinh.

Các mục tiêu cụ thể bao gồm:

- Nghiên cứu phát triển hệ thống cảm biến không dây LC phù hợp với môi trường vi lưu, có khả năng thay đổi đáp ứng điện từ tương ứng với đặc tính điện môi của các mẫu sinh học.
- Nghiên cứu tích hợp hệ thống vi lưu và cảm biến LC thành một nền tảng phân tích xét nghiệm.
- Thực nghiệm và đánh giá khả năng phát hiện và định lượng các dung dịch sinh học thông qua phân tích tín hiệu cộng hưởng của khung cảm biến cộng hưởng LC. Phân tích ảnh hưởng của các yếu tố công nghệ và sinh học đến đáp ứng cảm biến, từ đó đề xuất hướng tối ưu hóa và phát triển các hệ thống cảm biến chuyên biệt trong tương lai.

Luận án tập trung vào việc nghiên cứu và phát triển một hệ thống vi lưu có tích hợp cảm biến cộng hưởng LC, với khả năng phân tích hiệu quả các loại dung dịch khác nhau hướng đến ứng dụng trong phân tích và xét nghiệm y sinh. Để đạt được mục tiêu này, luận án đề xuất một phương pháp cảm biến dựa trên nguyên lý thay đổi tần số cộng hưởng của khung cảm biến cộng hưởng LC: khi các dung dịch với đặc tính điện môi khác nhau được đưa vào kênh vi lưu của chip, chúng sẽ làm thay đổi tham số về điện của môi trường xung quanh khu vực cảm biến điện dung, từ đó dẫn đến sự thay đổi có thể đo lường được của tần số cộng hưởng. Bằng cách thiết lập mối quan hệ giữa từng loại dung dịch và độ thay đổi tần số cộng hưởng tương ứng, nghiên cứu này hướng đến việc chứng minh khả năng ứng dụng của hệ thống đề xuất như một công cụ phân tích nhanh chóng và chính xác. Thành công của nghiên cứu này sẽ góp phần thúc đẩy sự phát triển các nền tảng cảm biến vi lưu, phục vụ cho các lĩnh vực như phân tích hóa học, chẩn đoán y sinh và giám sát môi trường.

C. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu

Luận án tập trung vào nghiên cứu phát triển một hệ thống xét nghiệm dựa trên công nghệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC, từ khâu xây dựng mô hình lý thuyết, mô

phỏng số, thiết kế, chế tạo đến thử nghiệm và đánh giá hoạt động của hệ thống trên các đối tượng khác nhau. Thử nghiệm bao gồm khảo sát khả năng phát hiện và định lượng các dung dịch sinh học cơ bản như NaCl, KCl, cũng như các protein đại diện như BSA và kháng thể đơn chuỗi ALc-B8 trong môi trường dung dịch đệm phosphate (PBS). Các đối tượng của nghiên cứu được lựa chọn có tính điển hình cho các nhóm chất điện li và phân tử sinh học, nhằm làm rõ cơ chế đáp ứng của hệ cảm biến LC đối với các thay đổi tính chất điện, bao gồm hằng số điện môi và độ dẫn điện của mẫu. Các thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện phòng thí nghiệm được kiểm soát, với cấu hình vi lưu và cảm biến được tối ưu hóa nhằm đảm bảo tính lặp lại và độ chính xác.

- Giới hạn và phạm vi của nghiên cứu

Phạm vi nghiên cứu của luận án bao trùm các công đoạn từ thiết kế lý thuyết, mô phỏng số, chế tạo thực nghiệm đến thử nghiệm và đánh giá hiệu suất của nhiều cấu hình chip vi lưu tích hợp khung cảm biến cộng hưởng LC. Các thử nghiệm tập trung vào khả năng phân biệt và định lượng các nồng độ khác nhau của dung dịch NaCl (nồng độ từ 0,1 mM đến 1 M), dung dịch KCl (nồng độ từ 0,01 mM đến 1 M), và bước đầu hướng tới phát hiện protein (BSA, ALc-B8 trong dung dịch đệm phosphate - PBS). Các thí nghiệm giới hạn ở việc tập trung chứng minh nguyên lý hoạt động và khả năng ứng dụng cơ bản của hệ thống cảm biến vi lưu tích hợp, chưa mở rộng cho các mẫu sinh học thực tế như huyết thanh, huyết tương hay nước tiểu, nơi tồn tại nhiều yếu tố gây nhiễu khó kiểm soát, cần thời gian tối ưu thêm. Tuy nhiên, những kết quả bước đầu đạt được trong nghiên cứu này là nền tảng cho các nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo, hướng đến phát triển cảm biến chuyên biệt cho các ứng dụng chẩn đoán y sinh không xâm lấn và tại chỗ (PoC).

D. Phương pháp nghiên cứu

Luận án đã áp dụng một cách tiếp cận đa phương pháp, từ nghiên cứu lý thuyết, tổng quan tài liệu đến tính toán thiết kế mô phỏng, chế tạo thực nghiệm và đo đạc kiểm chứng.

Nền tảng lý thuyết của hệ thống đề xuất được trình bày ở chương 1. Các nghiên cứu dựa trên các nguyên lý cơ bản của cảm biến điện dung, trong đó sự thay đổi tính chất điện của mẫu thử so với môi trường xung quanh làm thay đổi điện dung của cảm biến, dẫn tới sự thay đổi tần số dao động riêng của khung cảm biến cộng hưởng LC. Sự thay đổi điện dung cảm biến dẫn đến sự dịch chuyển tần số cộng hưởng của mạch LC, cho

phép đo lường không tiếp xúc. Nguyên lý hoạt động của cảm biến điện dung không tiếp xúc C4D (Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection) đã được tổng quan, phân tích, và triển khai tích hợp cho phép đo độ dẫn điện của dung dịch mà không cần có sự tiếp xúc trực tiếp điện cực với mẫu xét nghiệm.

Chương 2 trình bày phương pháp mô phỏng số sử dụng phần mềm COMSOL Multiphysics®, công cụ chính dựa trên phương pháp phần tử hữu hạn (FEM). Các phương trình toán học mô tả điện dung, tần số cộng hưởng, trở kháng và các thông số điện từ liên quan đã được sử dụng trong phân tích và thiết kế cảm biến. Các module như tần số vô tuyến (RF Module) để phân tích đáp ứng tần số (S_{11}) và tĩnh điện (Electrostatics Module) để tính toán điện dung đã được sử dụng trong nghiên cứu mô phỏng số. Các mô hình 3D chi tiết của cảm biến được xây dựng, các thuộc tính vật liệu được định nghĩa, và các phương trình vật lý (sóng Helmholtz, Poisson) được giải để đánh giá hiệu quả của các cấu trúc cảm biến đề xuất, đồng thời khảo sát ảnh hưởng của các thông số thiết kế và tối ưu hóa trước khi chế tạo.

Phương pháp chế tạo thực nghiệm được trình bày ở chương 3. Luận án đã áp dụng các quy trình chế tạo linh hoạt cho các nghiên cứu khảo sát hệ thống. Công nghệ in 3D sử dụng máy Objet 500 Connex3 đã chế tạo khuôn mẫu dương bản cho kênh vi lưu từ các vật liệu quang trùng hợp (VeroBlue, VeroWhite). Kỹ thuật khắc mềm (soft lithography) được dùng để tạo kênh dẫn vi lưu (chủ yếu sử dụng Polydimethylsiloxane - PDMS) từ các khuôn SU-8 được chế tạo bằng phương pháp quang khắc (photolithography). Đối với ứng dụng phát hiện protein - một chỉ dấu sinh học (bio-marker), kênh dẫn sử dụng vật liệu Polymethyl Methacrylate (PMMA) được chế tạo bằng phương pháp khắc laser. Công nghệ mạch in (PCB) tiêu chuẩn trên nền FR4 được dùng để chế tạo các thành phần điện tử như vi điện cực (điện cực răng lược, điện cực đối xứng) và các cuộn cảm phẳng (xoắn ốc dạng vuông, xoắn ốc dạng tròn). Quá trình liên kết giữa kênh vi lưu và đế PCB được thực hiện bằng phương pháp quay phủ PDMS lỏng hoặc nhựa đóng rắn bằng tia UV. Thiết bị và phương pháp đo lường thực nghiệm cũng được trình bày trong chương này. Máy phân tích mạng vector được sử dụng để đo hệ số phản xạ S_{11} và xác định tần số cộng hưởng. Các thiết bị vi bơm tiêm được sử dụng để dẫn dòng dung dịch mẫu vào kênh vi lưu với tốc độ kiểm soát. Chương trình Visual Basic đã được phát triển để tự động hóa quá trình đo, thu thập và xử lý dữ liệu tần số cộng hưởng.

E. Đóng góp của luận án

Luận án đã mang lại nhiều đóng góp cả về mặt khoa học, kỹ thuật và tiềm năng ứng dụng trong việc phát hiện không đánh dấu dựa trên sự khác biệt trong đặc tính điện của các đối tượng đo. Luận án đã xây dựng mô hình toán học của cảm biến không dây thụ động LC để tiến hành thực nghiệm nghiên cứu khảo sát trên một số đối tượng trước khi thử nghiệm trên các đối tượng sinh học. Luận án đã thành công trong việc phát triển một hệ thống xét nghiệm vi lưu, thử nghiệm khả năng phát hiện và định lượng các loại dung dịch sinh học cơ bản, bao gồm các dung dịch điện li như NaCl và KCl, và bước đầu hướng tới các phân tử sinh học phức tạp hơn như protein (BSA, ALc-B8).

Một đóng góp khác của luận án là việc đề xuất và thử nghiệm thực nghiệm phương pháp phân biệt các loại dung dịch dựa trên sự thay đổi tần số cộng hưởng của cảm biến LC khi được tích hợp với kênh dẫn vi lưu. Sự thay đổi đặc tính điện môi của mẫu chất lỏng khi đi qua vùng cảm biến gây ra sự dịch chuyển tần số có thể đo lường được, tạo cơ sở cho việc phân tích định lượng không đánh dấu. Bên cạnh đó là ứng dụng và tối ưu hóa công nghệ thể hiện ở sự áp dụng thành công công nghệ vi lưu và các nguyên lý cảm biến LC để thu nhỏ kích thước hệ thống, giảm thiểu lượng mẫu và hóa chất cần thiết, đồng thời tăng tốc độ phân tích so với các phương pháp truyền thống. Việc nghiên cứu và ứng dụng thành công các cảm biến LC hoạt động theo nguyên lý không dây thụ động đã mở ra tiềm năng cho các hệ thống xét nghiệm từ xa, không yêu cầu kết nối vật lý giữa thiết bị đọc và cấu trúc cảm biến, tăng tính linh hoạt và tiện lợi. Các kết quả này đặt nền tảng cho khả năng ứng dụng trong các thiết bị theo dõi sức khỏe cấy dưới da.

Việc làm sáng tỏ mối quan hệ định lượng giữa đặc tính điện môi của dung dịch trong kênh vi lưu (bị ảnh hưởng bởi loại chất tan và nồng độ của đối tượng đo) và đáp ứng tần số của cảm biến LC là một đóng góp khoa học quan trọng trong các nghiên cứu thử nghiệm của luận án này. Điều này không chỉ xác nhận nguyên lý hoạt động mà còn cung cấp cơ sở cho việc hiệu chuẩn và sử dụng các cảm biến này như một công cụ phân tích định lượng không cần có nhãn.

F. Bố cục của luận án

Luận án được trình bày bao gồm phần mở đầu, phần kết luận và 4 chương nội dung. Bố cục chi tiết của luận án như sau:

Chương 1 cung cấp các nội dung tổng quan về lĩnh vực công nghệ vi lưu và cảm biến không dây LC, bao gồm các nguyên lý cơ bản, các phương pháp tích hợp, ứng dụng, cũng như tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước.

Chương 2 trình bày thiết kế cảm biến tích hợp hệ vi lưu và mô hình hoá mô phỏng hệ thống cảm biến.

Chương 3 mô tả chi tiết phương pháp chế tạo thực nghiệm hệ thống cảm biến và thiết lập hệ đo lường của hệ thống.

Chương 4 trình bày các thử nghiệm và đánh giá hoạt động của các cấu hình hệ thống đề xuất và đánh giá thử nghiệm hệ thống với các đối tượng y sinh.

Phần kết luận tóm lược các kết quả đạt được của luận án và đề xuất hướng phát triển tiếp theo.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN VỀ CÔNG NGHỆ VI LƯU VÀ CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC

Chương này được xây dựng nhằm cung cấp nội dung tổng quan về công nghệ vi lưu và cảm biến không dây LC. Nội dung của chương sẽ bắt đầu bằng việc trình bày định nghĩa, nguyên lý cơ bản và các ứng dụng tiêu biểu của công nghệ vi lưu và cảm biến không dây LC. Tiếp theo, nội dung sẽ đi sâu vào phân tích sự kết hợp giữa hai kỹ thuật, trình bày ngắn gọn về các kỹ thuật tích hợp, những ưu điểm mà sự kết hợp này mang lại, và ứng dụng của hệ thống cảm biến trong xét nghiệm y sinh. Thông qua việc phân tích này, chương 1 đặt nền tảng cho các nghiên cứu thực nghiệm được trình bày trong các chương sau của luận án.

1.1. Công nghệ vi lưu

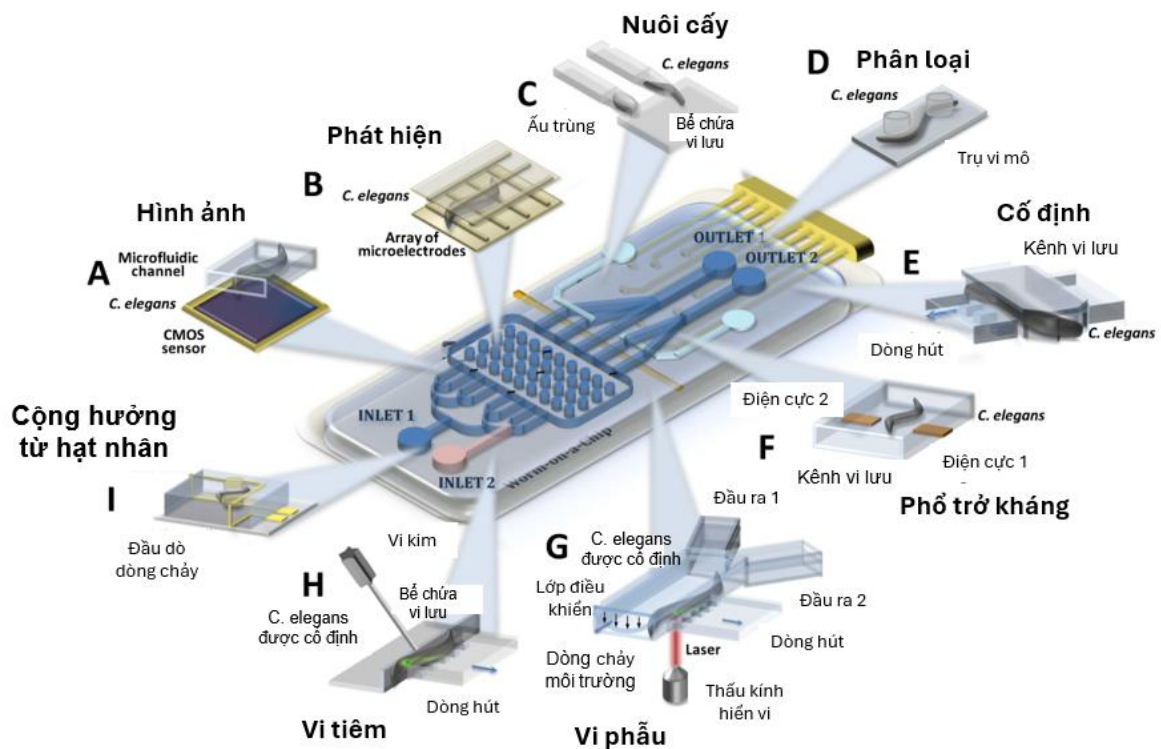
Công nghệ vi lưu là công nghệ về các hệ thống xử lý hoặc thao tác một lượng nhỏ chất lỏng (thường trong khoảng từ nanolít đến picolít) trong các kênh có kích thước từ hàng chục đến hàng trăm micromet, đã nổi lên như một nền tảng công nghệ cốt lõi của nhiều tiến bộ trong các lĩnh vực như sinh học phân tử, hóa học phân tích, y học, kỹ thuật sinh học và các hệ thống cảm biến tích hợp [1], [2]. Ở kích thước vi mô, các đáp ứng của chất lỏng không còn tuân theo các quy luật vĩ mô thông thường mà bị chi phối bởi các yếu tố đặc trưng của dòng chảy tầng, khuếch tán phân tử, và tương tác giữa chất lỏng với bề mặt rắn.

1.1.1. Đặc điểm của hệ thống vi lưu

Cốt lõi của công nghệ vi lưu là khả năng thu nhỏ các quy trình phân tích và thao tác chất lỏng truyền thống thành các thiết bị kích thước nhỏ gọn, với yêu cầu thể tích mẫu và thuốc thử rất thấp. Sự thu nhỏ này không chỉ giúp giảm chi phí vận hành và thời gian phản ứng mà còn cho phép tích hợp nhiều chức năng (bơm, trộn, tách, phân tích, và phát hiện) vào một thiết bị duy nhất, thường được gọi là Lab-on-a-Chip (LoC) trong lĩnh vực y sinh.

Hình 1.1 mô tả một chip vi lưu có thể đồng thời thực hiện nhiều thao tác xử lý phức tạp đối với mẫu sinh học, với nhiều chức năng như quan sát hình ảnh động vật mô hình *C. elegans* bằng cảm biến CMOS (A), phát hiện tín hiệu điện sinh lý với mảng vi điện cực (B), nuôi cấy (C), phân loại dựa trên hình thái (D), cố định vị trí bằng dòng hút vi mô (E), đo trở kháng sinh học (F), vi phẫu bằng laser (G), tiêm vi mô chính xác (H), và

phân tích cộng hưởng từ hạt nhân (I – NMR) với vi cuộn từ [3]. Tính năng tích hợp này giúp giảm thiểu khối lượng mẫu và thuốc thử, đồng thời tăng độ chính xác, độ lặp lại và khả năng tự động hóa. Ngoài ra, nó còn cho phép thiết kế các hệ thống phân tích đa thông số, mở ra tiềm năng lớn trong chẩn đoán y sinh, nghiên cứu di truyền, và phát triển thuốc ở cấp độ vi mô. Việc kết hợp các chức năng sinh học, điều khiển dòng chảy và tương tác điện – quang – nhiệt trên một nền tảng chip duy nhất chính là trọng tâm của nhiều nghiên cứu tiên tiến trong lĩnh vực vi lưu và BioMEMS hiện nay.



Hình 1.1. Nền tảng chip vi lưu của hệ thống phát hiện và phân tích dựa trên công nghệ MEMS [3].

Vi lưu không chỉ là một giải pháp kỹ thuật mà còn là một cuộc cách mạng trong cách thức con người tiến hành các thí nghiệm sinh hóa. Trong khi các phương pháp truyền thống yêu cầu nhiều bước xử lý thủ công, thiết bị cồng kềnh và thể tích mẫu lớn, hệ vi lưu cho phép tự động hóa và di động hóa các quy trình, tạo tiền đề cho các ứng dụng thực địa và lâm sàng hiện đại [4].

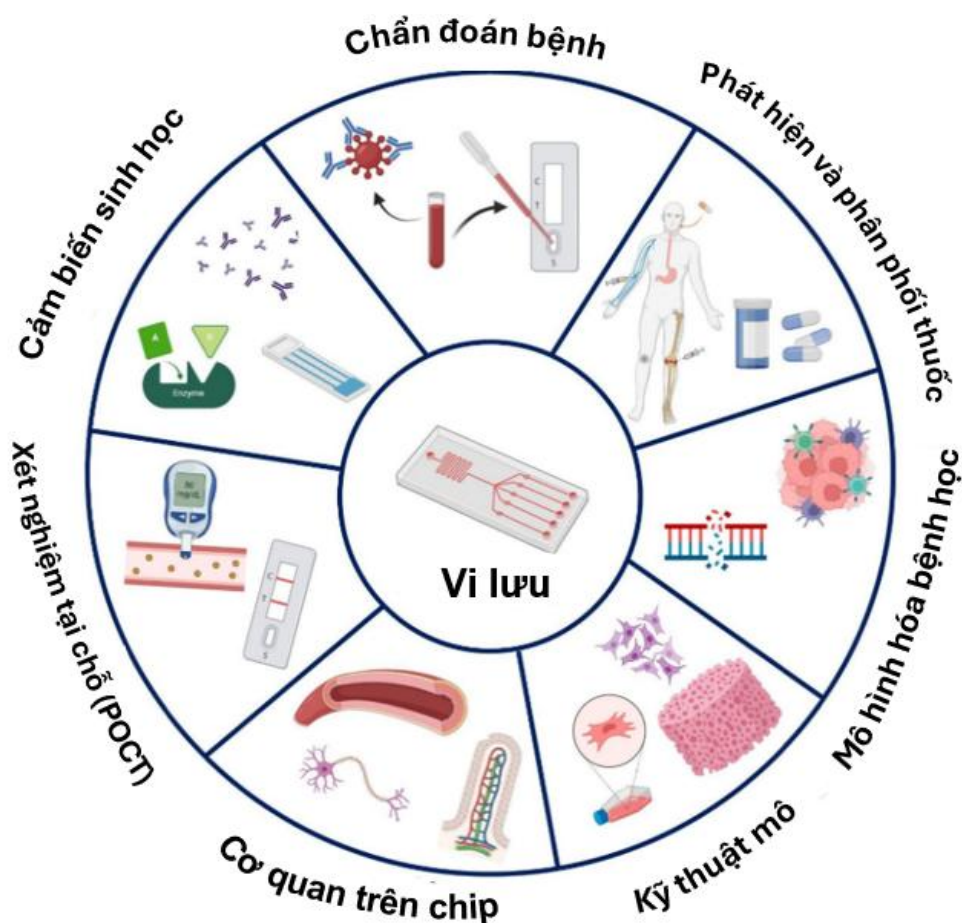
Một điểm nổi bật khác của công nghệ vi lưu là khả năng kết hợp chặt chẽ với các hệ thống điện tử, quang học và cảm biến. Công nghệ này cho phép thiết bị không chỉ thao tác với chất lỏng mà còn thu nhận và xử lý tín hiệu ngay tại chỗ [5]. Ví dụ, việc tích hợp các cảm biến không dây LC trong luận án này là một minh chứng cho khả năng kết hợp

giữa công nghệ vi lưu và hệ thống đo lường tần số cao, mở ra hướng mới cho các thiết bị chẩn đoán thông minh, không tiếp xúc và theo dõi thời gian thực.

Mặt khác, do tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích lớn, các hiện tượng bề mặt như sức căng, lực mao dẫn, và hiệu ứng điện mao dẫn đóng vai trò chi phối, tạo ra những đặc trưng vật lý riêng biệt cho các hệ vi lưu. Những hiện tượng này không chỉ ảnh hưởng đến khả năng điều khiển dòng chảy mà còn mang lại những công cụ hiệu quả để thiết kế các hệ thống bơm không cơ học, van vi mô, và cơ cấu định hướng dòng một chiều.

1.1.2. Ứng dụng của công nghệ vi lưu

Hiện nay, công nghệ vi lưu không chỉ đơn thuần là một giải pháp thay thế thu nhỏ cho các hệ thống vĩ mô mà còn là một nền tảng công nghệ mới, nơi mà các quy luật vật lý, hoá học và sinh học được khai thác ở cấp độ vi mô để tạo ra các giải pháp cho những thách thức trong phân tích, giám sát và điều trị y sinh hiện đại, tạo nền tảng cho nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau. Hình 1.2 minh họa các ứng dụng đa dạng của công nghệ vi lưu.

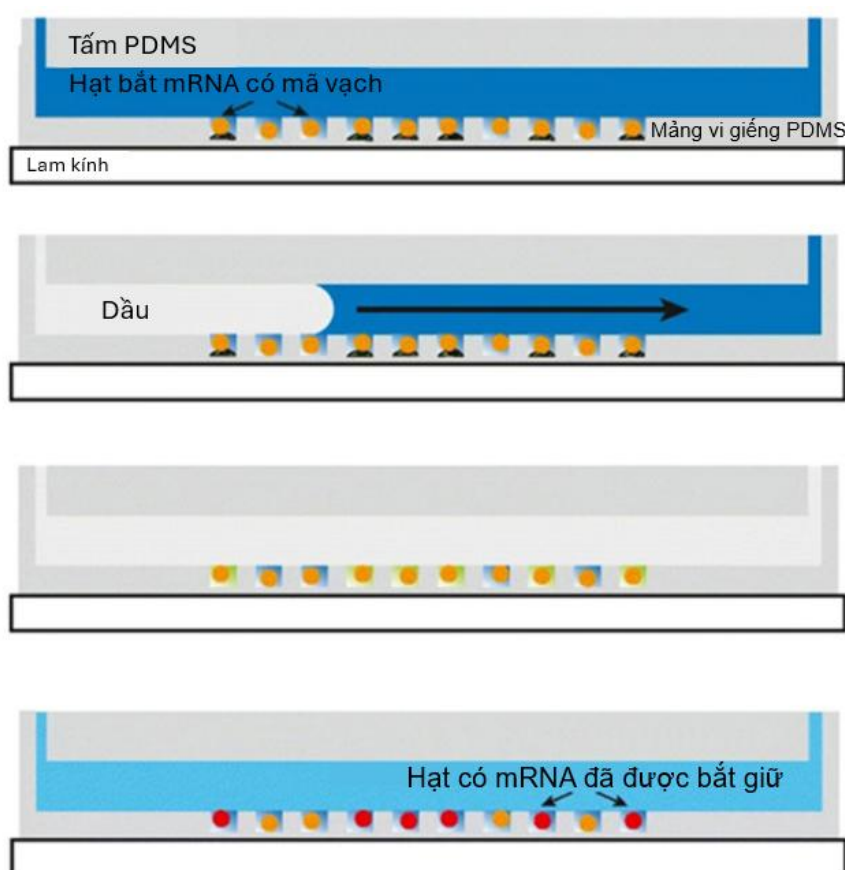


Hình 1.2. Một số ứng dụng của công nghệ vi lưu [6]

Nền tảng của các ứng dụng này là sự tích hợp chặt chẽ của vi lưu với các cảm biến sinh học, nơi các đầu dò quang học hoặc điện hóa được tích hợp sẵn để phát hiện các phân tử, protein, DNA hoặc tế bào cụ thể với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [6], [7]. Khả năng này được khai thác trực tiếp trong lĩnh vực chẩn đoán bệnh, cho phép phát hiện nhanh và nhạy các bệnh truyền nhiễm và ung thư từ những mẫu sinh học có thể tích rất nhỏ, như một giọt máu. Hơn nữa, việc thu nhỏ và tự động hóa các quy trình này đã thúc đẩy sự phát triển của các thiết bị xét nghiệm chăm sóc tại chỗ (Point of Care Testing - POCT), bệnh nhân có thể tự xét nghiệm ngay tại nhà mà không cần đến các phòng xét nghiệm tập trung. Đây là một giải pháp lý tưởng cho các khu vực có nguồn lực hạn chế hoặc trong các tình huống y tế khẩn cấp. Bên cạnh chẩn đoán, công nghệ vi lưu còn đóng vai trò then chốt trong khám phá và phân phối thuốc [8], [9]. Công nghệ này cho phép chế tạo các hạt tải thuốc như liposome với kích thước đồng đều và có thể kiểm soát, tối ưu hóa việc giải phóng thuốc có mục tiêu, đồng thời cung cấp các nền tảng sàng lọc thuốc thông lượng cao để đẩy nhanh quá trình tìm kiếm các hợp chất trị liệu mới. Tiềm năng của vi lưu còn được thể hiện rõ nét trong việc tạo ra các mô hình sinh học phức tạp [10], [11]. Trong kỹ thuật mô và mô hình hóa bệnh tật, các nhà khoa học sử dụng chip vi lưu để tạo ra các môi trường vi mô 3D, tái tạo cấu trúc và chức năng của mô sống, từ đó nghiên cứu bệnh và thử nghiệm thuốc một cách chính xác hơn, dần thay thế cho các thử nghiệm trên động vật. Các nghiên cứu mới nhất của ứng dụng này là công nghệ Organ-on-a-Chip - OoC (cơ quan nội tạng trên chip), nơi các hệ thống vi lưu mô phỏng các chức năng sinh lý và cơ học của toàn bộ cơ quan như gan, phổi, hoặc tim, cung cấp một nền tảng để nghiên cứu độc tính của thuốc và các cơ chế bệnh sinh với độ chính xác cao [12], [13]. Tóm lại, bằng cách tích hợp các quy trình từ cảm biến, chẩn đoán đến mô hình hóa và phát triển thuốc, công nghệ vi lưu được nhận định là có tiềm năng to lớn trong việc thu nhỏ và tự động hóa các quy trình sinh hóa phức tạp, mở ra những hướng đi mới cho y học cá thể hóa, chẩn đoán sớm và phát triển các liệu pháp điều trị hiệu quả hơn.

Một trong những ứng dụng đột phá và có ảnh hưởng nhất của công nghệ vi lưu đã được thực hiện trong lĩnh vực thao tác và phân tích tế bào. Với kích thước kênh dẫn tương đương với kích thước của tế bào sinh học, các hệ thống vi lưu tạo ra một môi trường lý tưởng để cô lập, sắp xếp, nuôi cấy và phân tích các quá trình sinh học ở cấp độ đơn bào. Tính năng này cho phép các nhà khoa học nghiên cứu sâu về sự không đồng

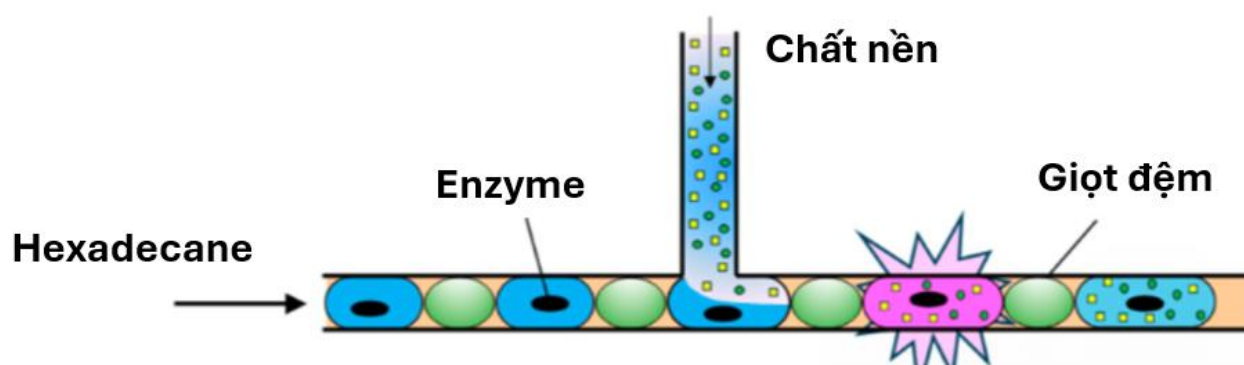
nhất trong một quần thể tế bào, một yếu tố then chốt trong việc tìm hiểu các cơ chế phức tạp của ung thư, miễn dịch học, khoa học thần kinh và sự phát triển của bệnh tật ở cấp độ phân tử [14]. Hình 1.3 biểu diễn sơ đồ nguyên lý để bắt RNA tế bào đơn trên hạt polymer. Để thực hiện việc bắt giữ mRNA trên các hạt polymer, một mảng vi giếng được chế tạo trong một lớp PDMS mỏng đặt trên tấm kính, với một kênh dẫn vi lưu nằm phía trên. Quy trình được thực hiện bắt đầu bằng việc đưa các tế bào vào mảng vi giếng, để chúng lắng xuống nhờ trọng lực. Tiếp tục, đưa vào các hạt vi cầu (biểu thị bằng vòng tròn màu trắng) đã được chức năng hóa cộng hóa trị bằng các đoạn môi oligo(dT) (biểu thị bằng viền tròn màu cam). Tiếp theo, bơm vào kênh một dung dịch đệm phá màng (lysis buffer). Ngay sau đó, chất lỏng trong kênh được thay thế nhanh chóng bằng dầu, giúp niêm phong vừa khít toàn bộ mảng giếng. Lúc này, dịch ly giải từ tế bào đơn lẻ (viền tròn màu xanh lá) sẽ bị giữ lại trong từng vi giếng, và các phân tử mRNA sẽ lai hóa với các đoạn môi oligo(dT) trên bề mặt hạt (biểu thị bằng viền tròn màu đỏ) [15].



Hình 1.3. Sơ đồ nguyên lý để bắt RNA tế bào đơn trên hạt [15]

Bên cạnh việc thao tác các thực thể sinh học, khả năng kiểm soát chính xác môi trường phản ứng ở cấp độ vi mô đã mở ra những hướng đi sáng tạo trong hóa học và

sinh học phân tử. Một tính năng độc đáo là tạo ra các giọt và hệ nhũ tương đơn phân tán, cho phép mỗi giọt chất lỏng hoạt động như một "ống nghiệm" vi mô hoàn toàn độc lập. Tính năng này là nền tảng cho các kỹ thuật sàng lọc thông lượng cao, cho phép thực hiện và phân tích hàng triệu phản ứng song song mỗi giây, mang lại hiệu quả cho các lĩnh vực như khám phá thuốc, phát triển định hướng phân tử và sàng lọc vi sinh vật. Hơn nữa, đặc tính dòng chảy tầng (laminar flow) trong các kênh vi lưu còn cho phép tạo ra các gradient nồng độ hóa chất ổn định và có thể định lượng, từ đó trở thành một công cụ mạnh mẽ trong nghiên cứu các hiện tượng phụ thuộc vào nồng độ của tế bào hay đáp ứng liều lượng của thuốc [16], [17]. Kỹ thuật vi tiêm (Hình 1.4) là một quy trình thực hiện ngay trên chip, trong đó một dung dịch thuốc thử từ một kênh dẫn phụ được tiêm trực tiếp vào các giọt đã được tạo sẵn. Ban đầu, kỹ thuật này được ứng dụng để thực hiện xét nghiệm enzyme và chất ức chế, bằng cách tiêm dung dịch cơ chất vào các giọt dung dịch đệm có chứa enzyme và chất ức chế. Một dòng chảy liên tục của hexadecane (pha dầu) mang theo các giọt được tạo ra một cách xen kẽ. Các giọt chứa enzyme được ngăn cách bởi các giọt đệm để chống lại sự hợp nhất. Tại vị trí giao nhau hình chữ T giữa kênh chính và kênh phụ, dung dịch cơ chất được tiêm chính xác từ kênh nhánh trên vào bên trong từng vi giọt chứa enzyme, đánh dấu sự khởi phát của các phản ứng hóa sinh, được minh họa bằng biểu tượng phát quang trong hình.



Hình 1.4. Sơ đồ kỹ thuật vi tiêm [16]

Không chỉ giới hạn ở các chức năng phân tích đơn lẻ, công nghệ vi lưu đã chứng tỏ tiềm năng vượt trội trong tổng hợp vật liệu tiên tiến và tích hợp các quy trình hóa học ở quy mô vi mô. Khả năng kiểm soát chặt chẽ các điều kiện phản ứng như thời gian, nhiệt độ và nồng độ cho phép tổng hợp các vi hạt và hạt nano (ví dụ: liposome, tiểu phân polymer) với kích thước và cấu trúc đồng đều, một yếu tố quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả của hệ thống phân phối thuốc. Song song với đó, việc tiểu hình hóa và tự

động hóa các quy trình phân tích truyền thống như phản ứng chuỗi polymerase (PCR) hay điện di mao quản ngay trên một chip không chỉ làm tăng tốc độ và hiệu suất phân tích mà còn là tiền đề cơ bản cho việc xây dựng các hệ thống vi phân tích tổng thể (Micro Total Analysis Systems - μ TAS) [18].

1.1.3. Xu hướng phát triển

Hiện nay, công nghệ vi lưu vẫn còn một số thách thức liên quan đến bề mặt, tiêu chuẩn hóa và chế tạo hàng loạt. Các xu hướng phát triển trong tương lai, đặc biệt là sự kết hợp với trí tuệ nhân tạo, công nghệ Lab-on-PCB và các phương pháp chế tạo tiên tiến hứa hẹn sẽ giải quyết những rào cản này.

Việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo và học máy trong lĩnh vực vi lưu đã và đang mở ra nhiều hướng phát triển mới. Những công nghệ này hỗ trợ tối ưu hóa thiết kế chip vi lưu, tự động hóa quy trình thực nghiệm, cũng như phân tích các tập dữ liệu lớn và phức tạp từ các hệ thống thông lượng cao, từ đó cho phép nhận diện các mẫu tinh vi và đưa ra quyết định chính xác hơn. Song song với đó, xu hướng tích hợp các hệ thống vi lưu trực tiếp lên nền tảng mạch in (PCB) đang thu hút sự quan tâm mạnh mẽ. Cách tiếp cận này khai thác lợi thế của ngành công nghiệp PCB vốn đã phát triển toàn diện với mức độ tiêu chuẩn hóa cao và chi phí thấp. Điều này mở ra khả năng chế tạo các thiết bị tích hợp hoàn chỉnh giữa hệ vi lưu và hệ điện tử, đồng thời tạo tiền đề vững chắc cho việc mở rộng quy mô chế tạo hàng loạt. Bên cạnh đó, các công nghệ in 3D hiện đại với độ phân giải ngày càng cao, tốc độ in nhanh hơn và khả năng in đa vật liệu đang thúc đẩy mạnh mẽ quá trình tạo mẫu nhanh và chế tạo các cấu trúc vi lưu 3D phức tạp. Trong tương lai, lĩnh vực vi lưu được kỳ vọng sẽ hướng tới các hệ thống hoàn toàn tự động, có thể thực hiện toàn bộ chuỗi phân tích từ mẫu sinh học thô đến kết quả cuối cùng mà không cần sự can thiệp của con người. Điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với các ứng dụng chẩn đoán từ xa hoặc giám sát sức khỏe liên tục.

Sự phát triển của công nghệ vi lưu đóng quan trọng trong việc thúc đẩy các tiến bộ y học, công nghệ sinh học và nhiều lĩnh vực khoa học khác, biến những khái niệm như y học cá nhân hóa và chẩn đoán tức thời trở thành hiện thực.

1.2. Cảm biến điện dung

Hiện nay, nhu cầu về các thiết bị theo dõi sinh lý liên tục, không xâm lấn và đáng tin cậy đã trở nên cấp thiết hơn bao giờ hết. Các thiết bị này có thể là các cấu trúc dán, đeo được trên da đến các hệ thống cấy ghép tinh vi, đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm bệnh tật, quản lý các bệnh mãn tính và cung cấp dữ liệu thời gian thực cho các quyết định điều trị lâm sàng. Cảm biến điện dung là một trong những loại cảm biến được ứng dụng nhiều nhất trong y sinh nhờ vào ưu điểm của các đặc tính như tiêu thụ điện năng cực thấp, độ nhạy, độ tuyến tính cao và cấu trúc đơn giản [19], [20].

Cảm biến điện dung có khả năng chuyển đổi các thay đổi vật lý, hóa học hoặc sinh học thành tín hiệu điện dung có thể đo lường được, mở ra một loạt các ứng dụng rộng rãi trong y tế. Các ứng dụng này bao gồm từ việc theo dõi các thông số vật lý như huyết áp, nhịp tim, nhịp thở và chuyển động cơ thể, đến việc phát hiện các phân tử sinh học cụ thể như protein, DNA và tế bào. Sự phát triển của khoa học vật liệu, đặc biệt là các polyme dẻo và tương thích sinh học, cùng với những tiến bộ trong công nghệ vi chế tạo (MEMS/NEMS), đã cho phép tạo ra các cảm biến điện dung có thể tích hợp liền mạch với cơ thể người, mang lại sự thoải mái và khả năng theo dõi dài hạn.

1.2.1. Nguyên lý hoạt động và đặc điểm

a. Nguyên lý hoạt động

Cảm biến điện dung là cảm biến có cấu tạo dạng tụ điện, là một loại thiết bị chuyển đổi hoạt động dựa trên nguyên lý thay đổi điện dung của một cấu trúc tụ điện khi có sự tác động của các yếu tố vật lý hoặc hóa học từ môi trường xung quanh. Trong lĩnh vực y sinh, nơi các tín hiệu thường rất nhỏ và đòi hỏi độ chính xác cao, nguyên lý này cung cấp một nền tảng để đo lường các đại lượng sinh lý (áp suất, biến dạng) và sinh hóa (sự hiện diện của các phân tử sinh học). Nền tảng lý thuyết của tất cả các cảm biến điện dung đều xuất phát từ công thức cơ bản của tụ điện phẳng. Thông thường cảm biến điện dung có một trong các thông số bao gồm: khoảng cách giữa hai bản cực (d), diện tích điện cực (A), và hằng số điện môi (ϵ_r) thay đổi theo các thông số môi trường và được thể hiện trên công thức sau :

$$C = \frac{\epsilon_r \epsilon_0 A}{d} \quad (1)$$

Trong đó:

A là diện tích chồng lấn giữa hai bản cực.

d là khoảng cách giữa hai bản cực.

ϵ_r là hằng số điện môi tương đối của vật liệu giữa hai bản cực.

ϵ_0 là hằng số điện môi chân không.

Sự thay đổi của các thông số môi trường mà cảm biến cần đo lường sẽ tác động đến một hoặc nhiều yếu tố cấu thành điện dung (A , d , hoặc ϵ_r), từ đó làm thay đổi giá trị điện dung của cảm biến. Lớp điện môi có thể được cấu tạo từ nhiều loại vật liệu cách điện khác nhau như không khí, chất lỏng điện môi, polypropylene, mica, mylar, hoặc các vật liệu cách điện khác. Dựa trên thông số thay đổi của tụ điện mà các cảm biến điện dung có thể chia ra thành ba loại chính là cảm biến điện dung loại ϵ , loại A và loại D . Nhìn chung, nguyên lý hoạt động của cảm biến điện dung dựa trên mối quan hệ trực tiếp giữa thông số vật lý cần đo và sự thay đổi cấu trúc của tụ điện, dẫn đến sự biến đổi điện dung có thể định lượng được.

Kỹ thuật đọc tín hiệu điện dung khá đa dạng, bao gồm phương pháp đo trực tiếp sử dụng các bộ chuyển đổi điện dung sang tín hiệu, phương pháp điều chế tần số khi cảm biến được ghép vào mạch dao động LC , và các phương pháp đo pha hoặc biên độ thay đổi của tín hiệu. Ngoài ra, còn có kỹ thuật đo thời gian sạc tích phân hoặc đo thời gian nạp xả của tụ điện để suy ra giá trị điện dung. Đặc biệt, trong cảm biến không dây thụ động LC , điện dung cảm biến là một phần của mạch LC , sự thay đổi điện dung dẫn đến thay đổi tần số cộng hưởng của mạch. Tần số này có thể được đo lường và trích xuất từ xa thông qua sóng vô tuyến, cho phép cấu trúc cảm biến thụ động hoạt động mà không cần nguồn điện riêng.

b. Đặc điểm

Cảm biến điện dung có nhiều ưu điểm nổi bật như độ nhạy cao, khả năng phát hiện các thay đổi rất nhỏ về điện dung giúp đo lường chính xác các đại lượng vật lý như độ ẩm, áp suất hay khoảng cách. Bên cạnh đó, cảm biến điện dung tiêu thụ năng lượng rất thấp, phù hợp với các ứng dụng yêu cầu tiết kiệm năng lượng hoặc cảm biến thụ động. Thiết kế cảm biến có thể nhỏ gọn, dễ dàng tích hợp trên các vi mạch hoặc bề mặt nhỏ, đồng thời có thời gian phản hồi nhanh, đáp ứng tốt cho các ứng dụng đo thời gian thực.

Ngoài ra, cảm biến điện dung cũng có khả năng chịu đựng tốt trong nhiều điều kiện môi trường nếu được lựa chọn và thiết kế vật liệu phù hợp.

Việc lựa chọn vật liệu chế tạo đóng vai trò quyết định đến hiệu suất và tính tương thích sinh học của cảm biến. Đối với các thiết bị đeo được hoặc cấy ghép, chất nền phải linh hoạt, co giãn và tương thích với cơ thể. Các polyme như Polydimethylsiloxane (PDMS), Polyimide (PI), và Ecoflex thường được sử dụng do có các đặc tính cơ học và sinh học phù hợp. Bên cạnh đó, vật liệu chế tạo điện cực cần có độ dẫn điện cao và duy trì được tính chất này khi bị biến dạng. Các vật liệu nano carbon, kim loại, và các polyme dẫn điện nội tại thường được tích hợp vào một ma trận polyme đàn hồi để tạo ra các điện cực dẻo và co giãn. Thành phần cảm biến cốt lõi của cảm biến điện dung là chất điện môi. Ngoài các polyme truyền thống như PDMS, các vật liệu tiên tiến như hydrogel ion đang được nghiên cứu rộng rãi. Hydrogel có khả năng hình thành một lớp điện kép siêu mỏng tại bề mặt điện cực, tạo ra một điện dung cực kỳ cao trên một đơn vị diện tích, giúp tăng cường đáng kể độ nhạy của cảm biến [20], [21].

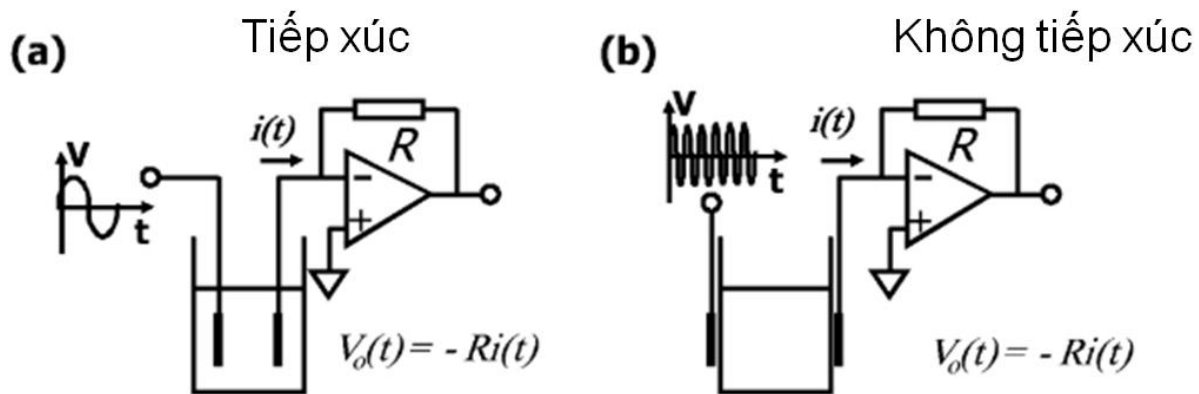
Tuy nhiên, cảm biến điện dung cũng có một số hạn chế như dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường như độ ẩm, nhiệt độ hoặc các nhiễu điện từ bên ngoài, gây sai lệch trong việc thu thập tín hiệu đo. Để đọc tín hiệu điện dung rất nhỏ, thường cần các mạch đo phức tạp và chính xác, điều này làm tăng chi phí và độ phức tạp của hệ thống. Ngoài ra, mặc dù không yêu cầu các giao tiếp trực tiếp, cảm biến điện dung thụ động không dây thường có giới hạn về khoảng cách truyền tín hiệu, không phù hợp cho các ứng dụng yêu cầu đo lường trong phạm vi quá xa. Cảm biến điện dung cũng không tối ưu khi đo các đại lượng có biên độ thay đổi quá lớn vì dải điện dung có thể không đủ để phản ánh chính xác sự thay đổi đó.

1.2.2. Cảm biến điện dung không tiếp xúc

Trong số các loại cảm biến điện dung thông thường, cảm biến điện dung tiếp xúc trực tiếp thường được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực nhờ cấu tạo đơn giản và khả năng đo lường chính xác trong điều kiện kiểm soát. Trong kỹ thuật đo độ dẫn truyền thống (phát hiện độ dẫn tiếp xúc), bộ thiết bị đo được kết nối với các điện cực cảm biến được nhúng ngập trong dung dịch. Kỹ thuật này đã được áp dụng rộng rãi trong nhiều năm [22]. Tuy nhiên việc tiếp xúc trực tiếp giữa các điện cực kim loại và dung dịch điện li có thể dẫn tới việc dễ bị đóng bám trên bề mặt điện cực và gây ra một số tác động tiêu

cực như hiện tượng phân cực, xói mòn điện hóa [23], [24], [25]. Những hiệu ứng này không chỉ làm sai lệch kết quả đo lường mà còn có nguy cơ gây nhiễm bẩn mẫu dung dịch, từ đó hạn chế khả năng ứng dụng trong thực tiễn. Để khắc phục các nhược điểm của phương pháp tiếp xúc, các kỹ thuật đo độ dẫn không tiếp xúc đã được nghiên cứu và phát triển. Trong số đó, kỹ thuật phát hiện độ dẫn không tiếp xúc kiểu cặp điện dung (Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection – C4D) đã cho thấy là một giải pháp tối ưu. Cấu trúc C4D khắc phục được các vấn đề về bám bẩn và ăn mòn, đồng thời mang lại nhiều ưu điểm như quy trình chế tạo và đo lường đơn giản, chi phí thấp, cùng khả năng thu nhỏ hóa cao, phù hợp cho nhiều ứng dụng đa dạng [26], [27], [28], [29].

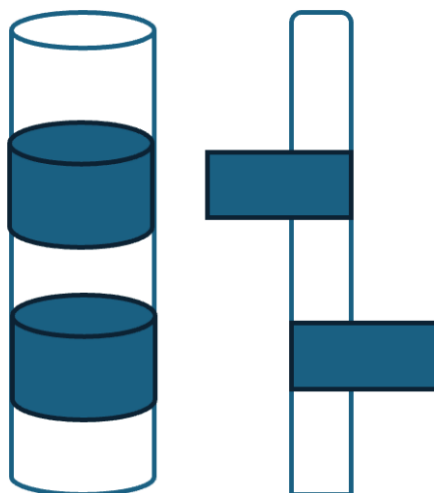
Hình 1.5 biểu diễn cấu trúc của cảm biến đo độ dẫn tiếp xúc và cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc [30]. Đối với cảm biến tiếp xúc, hai điện cực được nhúng vào dung dịch. Một điện áp được áp vào giữa hai điện cực, khiến các ion trong dung dịch di chuyển và tạo ra một dòng điện, độ lớn của dòng điện này tỷ lệ với độ dẫn của dung dịch. Đối với cảm biến không tiếp xúc, hai điện cực (phát và thu) được đặt bên ngoài thành của kênh chứa dung dịch. Một tín hiệu xoay chiều (AC) có điện áp V và tần số f được cấp vào điện cực phát. Tín hiệu này được ghép cặp điện dung qua thành kênh và dung dịch đến điện cực thu. Dòng điện I đo được tại điện cực thu sẽ phụ thuộc vào các tính chất điện của hệ thống, bao gồm độ dẫn của dung dịch.



Hình 1.5. (a) Cấu trúc cảm biến đo độ dẫn tiếp xúc; (b) Cấu trúc cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc [30].

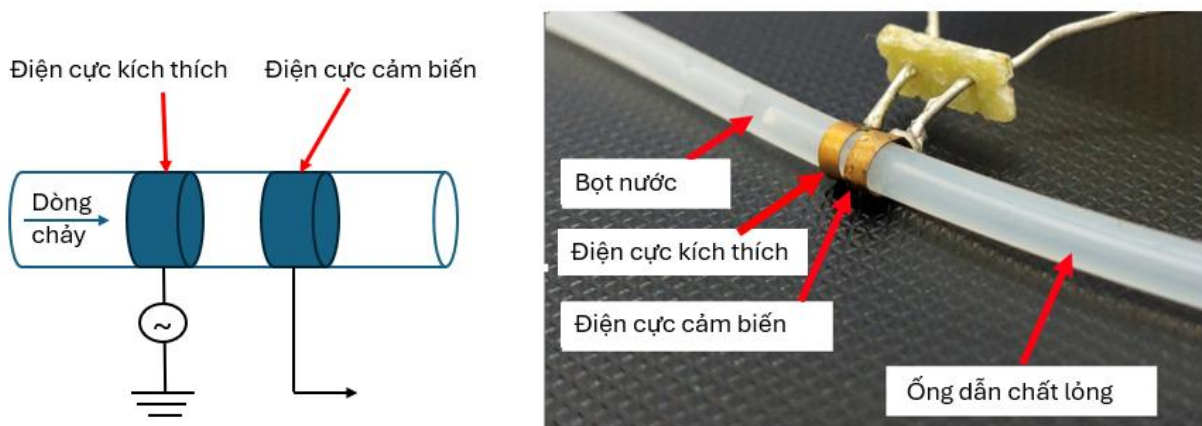
Hệ thống cảm biến độ dẫn cặp điện dung không tiếp xúc là cấu trúc được dùng phổ biến với ưu điểm cấu trúc nhỏ gọn, dễ chế tạo, dùng trong các kỹ thuật xét nghiệm sinh hóa và môi trường. Cấu trúc này cho phép phát hiện nồng độ, độ dẫn điện trong kênh

dẫn lỏng. Hình 1.6 thể hiện một thiết kế điển hình của cấu trúc C4D. Điện cực trụ rỗng và các điện cực bán trụ là cấu trúc phổ biến trong các ứng dụng về phát hiện dòng chảy, sắc ký lỏng và điện dịch mao dẫn.



Hình 1.6. Mẫu thiết kế cảm biến C4D sử dụng chủ yếu để phát hiện vật thể [31].

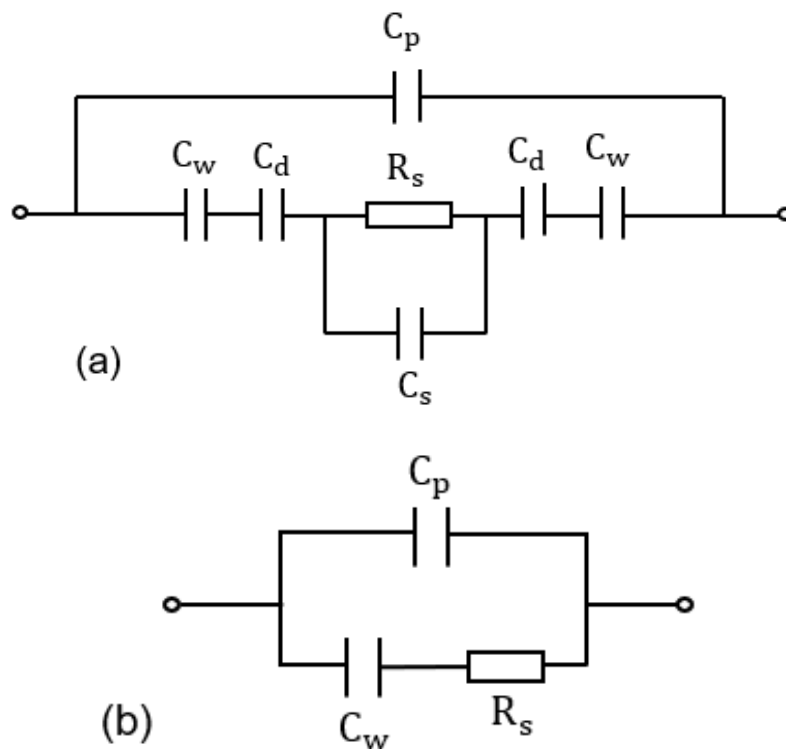
Hình 1.7 mô tả cấu trúc của một cảm biến C4D gồm hai điện cực. Một tín hiệu điện áp xoay chiều hình sin được cấp vào điện cực kích thích. Dòng điện đáp ứng sau khi truyền qua môi trường đo sẽ được ghi nhận ở điện cực cảm biến.



Hình 1.7. Cấu trúc của cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc C4D [32]

Cấu trúc vật lý của cảm biến được mô hình hóa thành các thành phần điện như trên Hình 1.8 (a). Hai điện cực kim loại dạng ống được đặt bên ngoài một thành kênh dẫn cách điện (thường bằng thủy tinh hoặc polymer). Mỗi điện cực cùng với dung dịch bên trong lòng mao quản tạo thành một tụ điện ghép nối C_w . Giá trị của tụ điện này phụ

thuộc vào kích thước điện cực, cũng như độ dày và hằng số điện môi của vật liệu làm mao quản. Tại bề mặt tiếp xúc giữa thành trong của mao quản và dung dịch điện, một lớp điện kép được hình thành, có điện dung tương đương là C_d . Khi có dòng dung dịch đi qua hai điện cực sẽ được mô hình hóa bằng điện trở R_s mắc song song với tụ điện C_s . Trong đó, R_s là điện trở của dung dịch (thành phần mang thông tin về độ dẫn điện) và C_s là điện dung của chính khối dung dịch đó. C_p là điện dung ký sinh, tồn tại song song với toàn bộ mạch đo. Điện dung này được tạo ra do sự tương tác điện trường trực tiếp giữa hai điện cực qua không khí hoặc qua vật liệu của cảm biến mà không đi qua dung dịch. Hình 1.8 (b) biểu diễn một sơ đồ mạch điện tương đương ở dạng đơn giản hóa của cảm biến C4D, được rút gọn từ mô hình đầy đủ ở Hình 1.8 (a). Mô hình này thường được sử dụng để phân tích hoạt động của cảm biến trong những điều kiện tần số cụ thể, nơi ảnh hưởng của một số thành phần điện có thể bỏ qua. Các hiệu ứng của điện dung dung dịch có thể được bỏ qua, và C_{w1} , C_{w2} được đơn giản hóa thành C_w do $R_s \ll C_s$.



Hình 1.8.(a) Sơ đồ nguyên lý của cảm biến; (b) Sơ đồ nguyên lý rút gọn của cảm biến [32]

1.2.3. Hiệu suất của cảm biến

Để một cảm biến điện dung có thể được ứng dụng hiệu quả trong lĩnh vực y sinh, đặc biệt là trong chẩn đoán lâm sàng, việc đánh giá và định lượng hiệu suất cảm biến là

một yêu cầu bắt buộc. Ba trong số các chỉ số quan trọng nhất để đặc trưng hóa hiệu suất của một cảm biến là độ nhạy (Sensitivity), tính chọn lọc (Specificity), và giới hạn phát hiện (Limit of detection - LOD). Các chỉ số này không chỉ cung cấp một thước đo khách quan về khả năng của cảm biến mà còn quyết định sự phù hợp của nó đối với một ứng dụng cụ thể, từ việc theo dõi các tín hiệu sinh lý đến phát hiện các dấu ấn sinh học ở nồng độ từ thấp tới rất thấp.

a. Độ nhạy

Độ nhạy là chỉ số cơ bản nhất, phản ánh mức độ thay đổi của tín hiệu đầu ra của cảm biến khi có một sự thay đổi ở đại lượng đầu vào. Trong việc đánh giá cảm biến, độ nhạy cho biết tín hiệu điện dung thay đổi như thế nào khi nồng độ của chất phân tích hay đối tượng mục tiêu thay đổi. Độ nhạy (S) của một cảm biến thường được định nghĩa là độ dốc của đường cong hiệu chuẩn trong vùng tuyến tính. Đường cong hiệu chuẩn được xây dựng bằng cách đo đáp ứng của cảm biến (ví dụ: sự thay đổi điện dung, ΔC) tại các nồng độ khác nhau của chất phân tích ($[A]$). Công thức tính độ nhạy có thể được biểu diễn như sau:

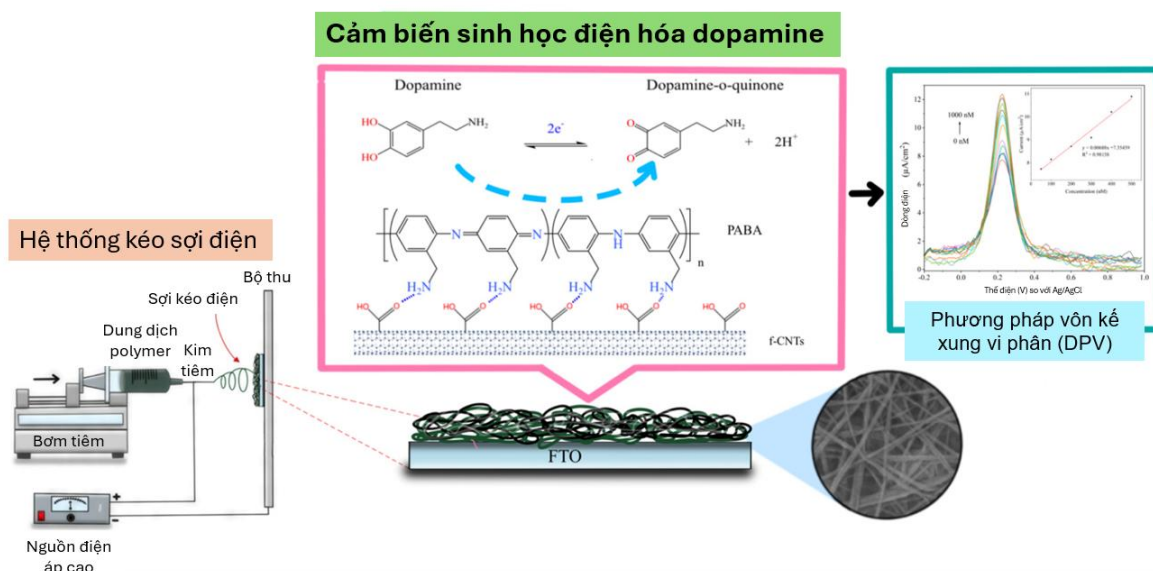
$$S = \frac{\Delta \text{Tín hiệu đầu ra}}{\Delta \text{Đại lượng đầu vào}} = \frac{d(\Delta C)}{d([A])} \quad (2)$$

Trong nhiều trường hợp, đặc biệt là khi dải nồng độ kéo dài qua nhiều bậc độ lớn, người ta thường sử dụng thang đo logarit cho nồng độ. Khi đó, đường cong hiệu chuẩn sẽ biểu diễn sự thay đổi điện dung theo logarit của nồng độ, và độ nhạy được tính bằng:

$$S = \frac{d(\Delta C)}{d(\log[A])} \quad (3)$$

Một cảm biến có độ nhạy cao có khả năng ghi nhận được những biến thiên rất nhỏ về nồng độ chất phân tích đưa vào [33]. Điều này đặc biệt quan trọng khi phát hiện các dấu ấn sinh học có nồng độ rất thấp trong các mẫu xét nghiệm lâm sàng [34]. Ví dụ, một cảm biến áp suất điện dung dẻo dùng để theo dõi huyết áp đã được báo cáo có độ nhạy cao lên tới $0,021 \text{ Pa}^{-1}$ [35], trong khi một cảm biến khác chỉ có độ nhạy $0,694 \text{ kPa}^{-1}$ trong dải áp suất thấp [36]. Trong một nghiên cứu khác, một cảm biến điện hóa phát hiện dopamine dựa trên sợi nano PABA/f-CNTs đã đạt độ nhạy $7,27 \mu\text{A.cm}^{-2}.\mu\text{M}^{-1}$, cho thấy khả năng tạo ra tín hiệu dòng điện mạnh mẽ khi nồng độ dopamine thay đổi. Hình

1.9 minh họa sơ đồ chế tạo cảm biến sinh học dopamine điện hóa không đánh dấu dựa trên sợi nano kéo sợi bằng điện của vật liệu composite PANI/f-CNT và PABA f-CNT này [37]. Trong lĩnh vực cảm biến áp điện, độ nhạy được thể hiện qua sự thay đổi tần số. Một cảm biến phát hiện kháng thể SARS-CoV-2 đã ghi nhận sự thay đổi tần số lên tới -109,86 kHz, một tín hiệu cực kỳ lớn cho thấy khả năng phát hiện những thay đổi khối lượng rất nhỏ trên bề mặt [38].



Hình 1.9. Sơ đồ chế tạo cảm biến sinh học dopamine điện hóa không đánh dấu dựa trên sợi nano kéo sợi bằng điện của vật liệu composite PANI/f-CNT và PABA f-CNT [37]

Độ nhạy của cảm biến điện dung không phải là một hằng số cố định mà phụ thuộc vào thiết kế vật lý và vật liệu của cảm biến, trong đó lớp điện môi và các điện cực đóng vai trò quyết định. Dựa trên công thức điện dung cơ bản, các phương pháp để tăng độ nhạy thường tập trung vào việc tối đa hóa sự thay đổi tương đối của điện dung ($\Delta C/C_0$) khi có kích thích. Yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất chính là vật liệu và cấu trúc của lớp điện môi. Đối với các cảm biến áp suất, việc sử dụng một lớp điện môi có khả năng nén cao là yếu tố quan trọng. Để đạt được điều này, các nhà nghiên cứu đã phát triển nhiều chiến lược nhằm tạo ra các cấu trúc vi mô trên bề mặt lớp điện môi, chẳng hạn như các mảng hình chóp, hình nón, hoặc các cấu trúc xếp [36]. Các cấu trúc này khuếch đại tín hiệu thông qua hai cơ chế đồng thời: chúng không chỉ làm tăng khả năng biến dạng cơ học của lớp điện môi dưới tác động của áp suất nhỏ, mà còn tạo ra các túi khí. Khi áp suất được áp dụng, các túi khí này bị ép lại, làm tăng hằng số điện môi hiệu dụng của toàn bộ lớp, dẫn đến sự thay đổi điện dung lớn hơn nhiều so với một lớp điện môi rắn, phẳng.

Bên cạnh các đặc tính cơ học, hằng số điện môi (ϵ_r) của vật liệu cũng là một thông số quan trọng. Trong các cảm biến sinh học, sự thay đổi của hằng số điện môi hiệu dụng khi có sự kiện cảm biến là cơ chế chính tạo ra tín hiệu. Cụ thể, sự liên kết của các phân tử mục tiêu (thường có ϵ_r thấp) sẽ thay thế các phân tử nước (có ϵ_r cao) tại bề mặt điện cực, dẫn đến sự thay đổi điện dung có thể đo được. Một cách tiếp cận tiên tiến hơn là sử dụng các vật liệu như hydrogel ion. Các vật liệu này có thể hình thành một lớp điện kép (Electric Double Layer - EDL) cực mỏng, ở quy mô nanomet, tại bề mặt điện cực-hydrogel. Lớp EDL này hoạt động như một tụ điện có điện dung trên một đơn vị diện tích cực kỳ cao, tạo ra các siêu cảm biến điện dung với độ nhạy vượt trội.

Ngoài lớp điện môi, cấu trúc hình học và bề mặt của điện cực cũng là một yếu tố quan trọng. Một cách phổ biến để tăng cường độ nhạy, đặc biệt trong các cảm biến sinh học, là tăng diện tích bề mặt hiệu dụng của điện cực (A). Điều này thường được thực hiện bằng cách biến đổi bề mặt điện cực với các vật liệu nano, chẳng hạn như các hạt nano vàng (AuNPs). Chúng không chỉ làm tăng diện tích bề mặt, cho phép cố định nhiều phân tử nhận dạng hơn, mà còn cải thiện các đặc tính truyền điện tử tại bề mặt, từ đó góp phần khuếch đại tín hiệu cảm biến một cách hiệu quả.

b. Tính chọn lọc

Một trong những thông số quan trọng nhất quyết định tính ứng dụng thực tế của một cảm biến cho các đối tượng sinh học là tính chọn lọc. Đây là đặc tính thể hiện khả năng của bộ cảm biến trong việc chỉ đáp ứng với chất phân tích mục tiêu mà không bị gây nhiễu bởi sự hiện diện của các phân tử khác, kể cả những chất có cấu trúc tương tự hoặc các thành phần phổ biến trong một mẫu phức tạp. Trong một mẫu sinh học thực tế như máu hoặc nước tiểu, chất phân tích mục tiêu thường tồn tại cùng với hàng ngàn loại protein, muối và các phân tử khác có cấu trúc tương tự. Một cảm biến có tính chọn lọc kém sẽ tạo ra tín hiệu dương tính giả khi tiếp xúc với các chất gây nhiễu, dẫn đến chẩn đoán sai. Một cảm biến chỉ thực sự hữu dụng khi nó có thể phân biệt rõ ràng tín hiệu của chất phân tích khỏi tín hiệu nền của môi trường.

Đối với cảm biến sinh học điện dung, tính chọn lọc gần như được quyết định bởi lớp nhận dạng sinh học được cố định trên bề mặt điện cực. Các phân tử nhận dạng sinh học phổ biến bao gồm: Kháng thể, aptamer, enzyme, polyme in dấu phân tử (MIP),... Thách thức lớn nhất đối với tính chọn lọc là hiện tượng liên kết không đặc hiệu, trong đó các

phân tử không mong muốn trong mẫu bám vào bề mặt cảm biến, gây ra tín hiệu nhiễu. Để giảm thiểu liên kết không đặc hiệu có thể dùng cách phủ lên các khu vực không hoạt động của cảm biến một lớp các phân tử trơ như polyethylene glycol (PEG) hoặc bovine serum albumin (BSA).

c. Giới hạn phát hiện (Limit of Detection - LOD)

Bên cạnh độ nhạy và tính chọn lọc, thông số quan trọng khác của cảm biến là giới hạn phát hiện LOD. Giới hạn phát hiện được định nghĩa là nồng độ chất phân tích thấp nhất mà tại đó cảm biến có thể tạo ra một tín hiệu có thể phân biệt một cách đáng tin cậy so với tín hiệu nền. LOD được tính toán dựa trên tín hiệu của mẫu trắng (blank sample - mẫu không chứa chất phân tích) và độ nhạy của cảm biến. Công thức phổ biến nhất để xác định LOD là [39]:

$$LOD = \frac{3,3 \times \sigma_{blank}}{S} \quad (4)$$

Trong đó:

σ_{blank} là độ lệch chuẩn của tín hiệu đo được từ một số lượng lớn các mẫu trắng. Giá trị này đại diện cho mức độ nhiễu của hệ thống.

S là độ nhạy của cảm biến, tức là độ dốc của đường cong hiệu chuẩn trong vùng nồng độ thấp.

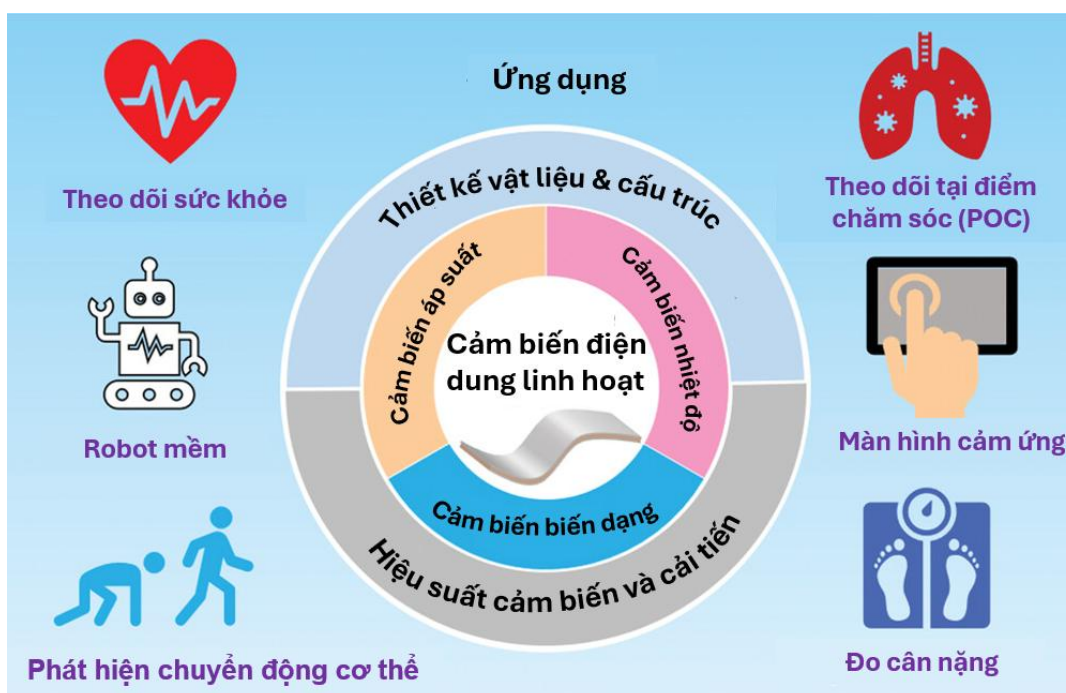
Hệ số 3,3 được sử dụng để đảm bảo mức độ tin cậy thống kê cao, thường tương ứng với mức tin cậy 95%, giúp phân biệt rõ ràng giữa tín hiệu thực của chất phân tích và nhiễu nền của phép đo. Để đạt được một LOD thấp hơn (tốt hơn), có thể sử dụng một trong hai phương pháp: tăng độ nhạy (S) hoặc giảm nhiễu hệ thống (σ_{blank}). Việc tăng độ nhạy có thể đạt được bằng cách tối ưu hóa vật liệu và cấu trúc của cảm biến để tạo ra sự thay đổi tín hiệu lớn nhất có thể cho một lượng chất phân tích nhất định. Trong khi đó, nhiễu trong hệ thống cảm biến điện dung có thể đến từ nhiều nguồn, bao gồm nhiễu nhiệt trong các linh kiện điện tử, nhiễu điện từ (EMI) từ môi trường bên ngoài, và sự không ổn định của bề mặt điện hóa. Việc giảm nhiễu đòi hỏi các biện pháp kỹ thuật cẩn thận như sử dụng các linh kiện điện tử có độ nhiễu thấp, thiết kế mạch khuếch đại tối ưu, và đặc biệt là các kỹ thuật che chắn hiệu quả để bảo vệ cảm biến khỏi EMI.

Đạt được giới hạn phát hiện (LOD) thấp là cực kỳ quan trọng cho các ứng dụng chẩn đoán sớm, nơi các dấu ấn sinh học của bệnh thường chỉ xuất hiện ở nồng độ rất thấp (pM hoặc fM). Ví dụ, trong việc phát hiện dopamine, các cảm biến điện hóa đã đạt được LOD ở mức picomolar (pM), chẳng hạn như 1,98 pM với cảm biến PANI–Graphene–Aptamer, và thậm chí là femtomolar (fM) với cảm biến MIP đạt 0,017 pM [40]. Trong giám sát môi trường, các cảm biến "xanh" dựa trên biopolymer đã phát hiện thủy ngân (Hg(II)) với LOD cực thấp là 100,0 fM và 4 fM [41]. Đối với an toàn thực phẩm, một cảm biến sinh học dựa trên aptamer (aptasensor) huỳnh quang đã phát hiện độc tố nấm Ochratoxin A (OTA) với LOD là 0,247 pg/mL [42], trong khi một cảm biến áp điện có thể phát hiện Salmonella ở mức 1 log CFU/g trong các sản phẩm thịt [43]. Trong theo dõi sức khỏe và chẩn đoán sinh học, các thiết bị cảm biến mới dựa trên transistor hiệu ứng trường graphene (GFET) đã đạt được LOD đáng chú ý ở mức 1 aM (attomolar) trong phát hiện glucose, cho thấy tiềm năng đặc biệt trong các ứng dụng chẩn đoán không xâm lấn, theo dõi liên tục và có độ nhạy cực cao [44].

1.2.4. Ứng dụng của cảm biến điện dung trong y sinh

Hiện nay, cảm biến điện dung đã được phát triển nhanh chóng để tạo ra các ứng dụng mới bao gồm cảm biến đeo được để theo dõi sức khỏe con người, cảm biến tích hợp cho các thiết bị phẫu thuật thông minh, bề mặt xúc giác cho rô bốt,... Một số ứng dụng của cảm biến điện dung được mô tả trong Hình 1.10 [45]. Sự phát triển của cảm biến điện dung, với các đặc tính ưu việt như tiêu thụ điện năng thấp, độ nhạy cao, và cấu trúc đơn giản, trở thành công nghệ nền tảng cho các ứng dụng y sinh, từ việc theo dõi các dấu hiệu sinh tồn không xâm lấn đến các công cụ chẩn đoán và phục hồi chức năng tiên tiến. Khả năng tích hợp linh hoạt vào các thiết bị đeo trên cơ thể và thậm chí cấy ghép trong cơ thể, cùng với sự đa dạng trong nguyên lý chuyển đổi, cho phép công nghệ này giải quyết nhiều thách thức trong y học hiện đại [46], [47]. Các ứng dụng của cảm biến điện dung trong y sinh có thể được phân loại thành hai nhóm chính. Nhóm thứ nhất tập trung vào việc theo dõi các tín hiệu sinh lý, nơi các thay đổi cơ học của cơ thể (như áp suất, biến dạng, chuyển động) được chuyển đổi thành sự thay đổi điện dung. Nhóm thứ hai là chẩn đoán phân tử, trong đó các cảm biến sinh học điện dung được sử dụng để phát hiện các phân tử mục tiêu cụ thể (như protein, DNA, tế bào) thông qua sự thay đổi đặc tính điện môi tại bề mặt điện cực. Sự linh hoạt này, kết hợp với những tiến bộ trong vật

liệu dẻo và tương thích sinh học, đã cho phép tạo ra các cảm biến có thể tích hợp liền mạch với cơ thể con người, từ các miếng dán ngoài da đến các hệ thống cấy ghép tinh vi [45], [48].

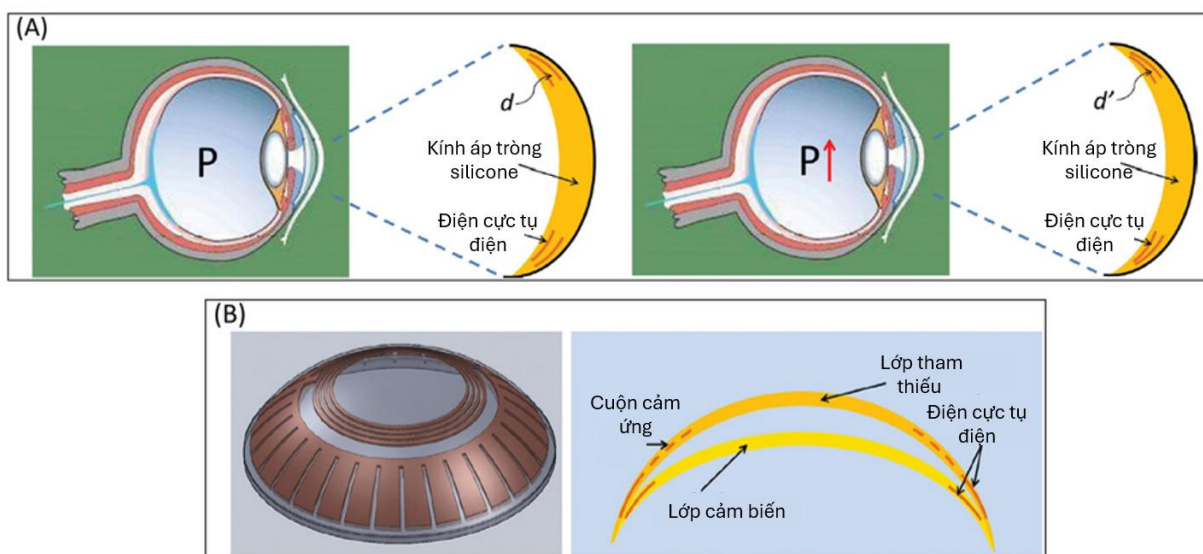


Hình 1.10. Sơ đồ minh họa thiết kế vật liệu, cấu trúc và ứng dụng cho cảm biến điện dung [45]

Một trong những lĩnh vực ứng dụng rộng rãi và thành công nhất của cảm biến điện dung là theo dõi liên tục các tín hiệu sinh lý mà không cần tiếp xúc trực tiếp hoặc gây khó chịu cho bệnh nhân. Các cảm biến điện dung đã được sử dụng trong việc theo dõi tim mạch và huyết áp. Thay vì các điện cực Ag/AgCl truyền thống yêu cầu gel dẫn điện và có thể gây kích ứng da, các hệ thống điện tâm đồ điện dung cho phép ghi lại tín hiệu tim ngay cả qua một lớp quần áo [49]. Các thiết bị này hoạt động dựa trên sự ghép nối điện dung giữa da và điện cực, loại bỏ yêu cầu tiếp xúc dẫn điện trực tiếp, rất lý tưởng cho việc theo dõi tại nhà và theo dõi bệnh nhân lưu động. Hơn nữa, các cảm biến áp suất điện dung linh hoạt khi được tích hợp vào vòng đeo tay hoặc miếng dán da có thể ghi lại dạng sóng mạch đập với độ chính xác cao. Một nghiên cứu của Bijender đã phát triển một cảm biến có giới hạn phát hiện chỉ 1 Pa, cho phép đo huyết áp và nhịp tim với độ chính xác đáp ứng các tiêu chuẩn y tế toàn cầu khi so sánh với huyết áp kế thủy ngân [35]. Các cảm biến điện dung đeo được, đặc biệt là dưới dạng kính áp tròng thông minh, đã được nghiên cứu để theo dõi liên tục áp lực nội nhãn (IOP). Việc theo dõi liên tục áp lực nội nhãn là yếu tố then chốt trong việc chẩn đoán và quản lý bệnh tăng nhãn áp.

Nguyên lý hoạt động của các thiết bị này dựa trên mối tương quan giữa IOP và độ cong của giác mạc. Khi IOP thay đổi sẽ làm thay đổi độ cong của giác mạc, khi đó kính áp tròng mềm chứa cảm biến sẽ biến dạng theo. Cảm biến điện dung tích hợp sẽ phát hiện sự biến dạng cơ học này. Trong một thiết kế điển hình, sự thay đổi độ cong làm thay đổi khoảng cách giữa các bản cực của tụ điện, dẫn đến sự thay đổi điện dung có thể đo được, cơ chế hoạt động của cảm biến được thể hiện trên Hình 1.11 [50].

Bên cạnh đó, cảm biến điện dung cung cấp một phương pháp hiệu quả để theo dõi nhịp thở và kiểu thở. Các cảm biến này có thể được tích hợp vào quần áo thông minh hoặc đai đeo ở ngực và bụng. Nguyên lý hoạt động dựa trên sự thay đổi khoảng cách giữa các điện cực khi lồng ngực và bụng phồng lên - xẹp xuống trong chu kỳ hô hấp. Các hệ thống này không chỉ đo được nhịp thở với sai số rất thấp (dưới 0,2 nhịp/phút) mà còn có khả năng phân biệt các kiểu thở khác nhau như thở bình thường, thở sâu, thở nhanh và các cơn ngưng thở, rất hữu ích trong việc chẩn đoán các bệnh lý như ngưng thở khi ngủ [51].



Hình 1.11. (a) Cơ chế cảm biến của cảm biến kính áp tròng điện dung dùng để theo dõi áp lực nội nhãn; (b) Sơ đồ cảm biến ở chế độ cắt ngang và chế độ phân tích.[50]

Cảm biến điện dung cũng ứng dụng trong kỹ thuật chụp cắt lớp trở kháng điện (EIT). Đây là một kỹ thuật hình ảnh chức năng, không phóng xạ, sử dụng một dãy các điện cực điện dung (hoặc trở kháng) quấn quanh ngực để tạo ra hình ảnh động về sự phân bố không khí trong phổi. Do không khí có trở kháng cao hơn nhiều so với mô, sự thay đổi thể tích không khí khi hít thở sẽ tạo ra sự thay đổi lớn về trở kháng, cho phép tái tạo bản đồ thông khí theo thời gian thực. Trong các phòng hồi sức tích cực (ICU), EIT cho phép

các bác sĩ cá nhân hóa cài đặt máy thở, tối ưu hóa áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP) cho bệnh nhân ARDS, và phát hiện sớm các biến chứng nguy hiểm như tràn khí màng phổi hoặc phù phổi ngay tại giường bệnh [52], [53].

Một trong những lĩnh vực ứng dụng hứa hẹn nhất của cảm biến điện dung là chẩn đoán phân tử tại điểm chăm sóc. Các cảm biến sinh học điện dung có thể hoạt động dựa trên nguyên lý phát hiện không đánh dấu (label-free), loại bỏ nhu cầu sử dụng các chất đánh dấu huỳnh quang hay enzyme đắt tiền. Bên cạnh đó, với cách tiếp cận phổ biến của cảm biến sinh học, bề mặt điện cực được chức năng hóa bằng các phân tử thụ thể sinh học (kháng thể, DNA, aptamer). Khi các phân tử mục tiêu trong mẫu sinh học (máu, nước bọt) liên kết với các thụ thể này, chúng làm thay đổi hằng số điện môi tại bề mặt điện cực-dung dịch, gây ra sự thay đổi điện dung có thể đo được. Công nghệ này có tiềm năng phát hiện các dấu ấn sinh học của bệnh tật với độ nhạy cực cao, đơn giản và nhanh chóng, rất phù hợp cho các môi trường y tế tài nguyên hạn chế [54], [55]

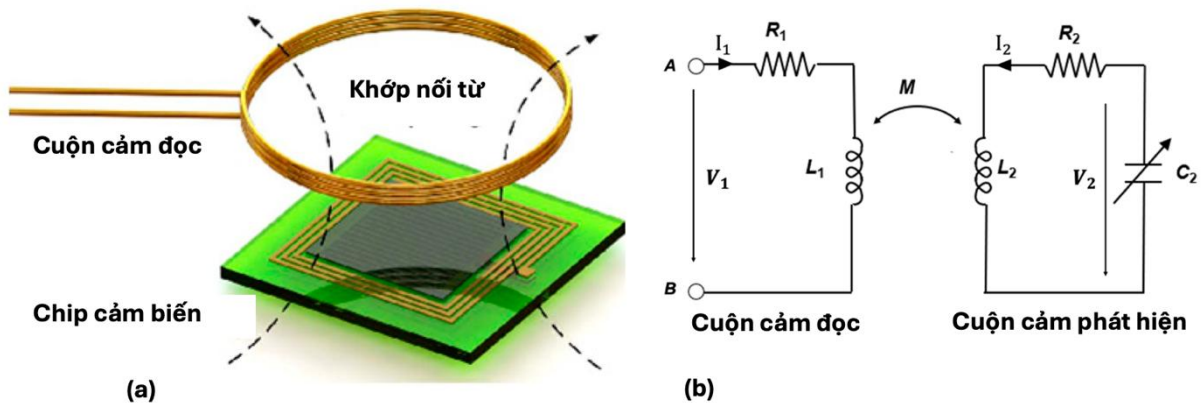
Để đáp ứng nhu cầu đo lường không dây và thụ động trong nhiều môi trường khắc nghiệt, cảm biến điện dung (C) đơn thuần đã được phát triển bằng cách tích hợp thêm một cuộn cảm (L), tạo thành một mạch cộng hưởng LC hoàn chỉnh. Sự kết hợp này không chỉ giữ lại khả năng đo lường đa dạng của cảm biến điện dung từ độ ẩm, áp suất, đến các thông số sinh học mà còn mang lại lợi thế vượt trội về truyền tín hiệu không dây [56]. Chính nhờ cấu trúc cộng hưởng LC này, cảm biến có thể hoạt động mà không cần nguồn điện trực tiếp (thụ động) và truyền dữ liệu hiệu quả, mở ra nhiều ứng dụng trong các thiết bị y tế cấy ghép, hệ thống IoT tiết kiệm năng lượng, và môi trường công nghiệp khó tiếp cận. Đây là bước tiến quan trọng, biến một cảm biến đơn giản thành một giải pháp đo lường không dây mạnh mẽ và linh hoạt.

1.3. Cảm biến LC

1.3.1. Cấu trúc và nguyên lý hoạt động

Trong lĩnh vực kỹ thuật điện và công nghệ cảm biến, các nguyên lý cộng hưởng đóng một vai trò quan trọng trong việc thiết kế các hệ thống đo lường có độ nhạy cao và chọn lọc. Trong số các cấu trúc cộng hưởng, mạch tụ điện - cuộn cảm (LC) là một cấu trúc cơ bản nhưng hiệu quả, bao gồm một cuộn cảm (L) và một tụ điện (C). Trong đó, tụ điện hoạt động như một phần tử cảm biến có giá trị điện dung thay đổi phụ thuộc vào đại lượng vật lý hoặc hóa học cần đo, ví dụ như độ ẩm, áp suất, lực tác động, hoặc nồng độ

các chất sinh học. Khi tụ điện tích điện, một bản cực sẽ được tích điện âm, bản còn lại được tích điện dương. Điều này tương đương với dòng điện chạy từ bản cực này đến bản cực kia và điện tích ở mỗi bản cực bằng nhau. Khi tụ tích điện thì điện áp trên hai bản cực của tụ điện sẽ tăng lên, do đó điện tích được tích lũy trên mỗi bản cực hiển nhiên được lưu trữ trong tụ điện. Điện dung của cảm biến thay đổi dựa trên sự thay đổi của các thông số trong tụ điện, làm cho tần số cộng hưởng của mạch LC thay đổi. Sự thay đổi của tần số cảm biến có thể được xác định thông qua việc sử dụng ăng ten kết nối với hệ thống phân tích được để đo lường công suất hấp thụ và phản xạ của khung cộng hưởng cảm biến LC . Cuộn cảm L thường được chế tạo dưới dạng cuộn dây dẫn điện từ các vật liệu kim loại như đồng, bạc hoặc nhôm với hình dạng và kích thước được tối ưu hóa nhằm đạt được hệ số phẩm chất (Quality Factor – Q) cao, đảm bảo khả năng cộng hưởng ổn định và giảm thiểu tổn thất năng lượng. Hình 1.12 thể hiện cấu trúc và sơ đồ mạch nguyên lý của một cấu trúc cảm biến không dây LC thông thường.



Hình 1.12. (a) Cấu trúc cảm biến LC [57]; (b) Sơ đồ mạch cảm biến không dây LC

Cấu trúc cảm biến LC thụ động không dây không tích hợp nguồn năng lượng riêng mà hoạt động hoàn toàn dựa trên hiện tượng cộng hưởng điện từ, bao gồm các cuộn cảm để truyền và nhận dữ liệu và tụ điện cảm biến. Quá trình đo lường được thực hiện bởi một hệ thống đọc từ xa, bao gồm một cuộn dây ăng-ten. Ăng-ten của bộ đọc phát ra một trường điện từ xoay chiều có tần số thay đổi (quét tần số) trong một dải nhất định. Khi tần số của trường điện từ phát ra trùng với tần số dao động riêng của mạch LC cảm biến, được cho bởi công thức $f_s = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$, hiện tượng cộng hưởng xảy ra. Tại tần số này, khung cộng hưởng cảm biến LC hấp thụ năng lượng từ trường của bộ đọc một cách tối đa. Sự hấp thụ năng lượng này gây ra một sự sụt giảm có thể đo lường được trong biên độ hoặc một sự thay đổi pha trong tín hiệu phản hồi tại ăng-ten của bộ đọc. Tín hiệu phản hồi

này được đầu đọc nhận diện và phân tích, từ đó suy ra được sự thay đổi điện dung và giá trị đại lượng vật lý tương ứng. Cơ chế này cho phép truyền tải thông tin cảm biến không dây, loại bỏ hoàn toàn nhu cầu sử dụng nguồn điện cấp cho cảm biến, đồng thời giảm thiểu kích thước và độ phức tạp của thiết bị [58], [59], [60], [61].

Về mặt cấu trúc vật lý, cảm biến LC thụ động thường được chế tạo dưới dạng mạch điện tử in trên bề mặt các đế như PCB, silicon hoặc màng polymer linh hoạt. Cuộn cảm thường được thiết kế dạng cuộn dây hình xoắn ốc nhằm tận dụng tối đa diện tích và tăng độ tự cảm trong khi vẫn giữ kích thước nhỏ gọn và khả năng chế tạo. Tụ điện cảm biến có thể là tụ điện dạng màng mỏng hoặc tụ điện tích hợp, với lớp điện môi đặc trưng cho từng ứng dụng cụ thể để tối ưu độ nhạy và phạm vi đo. Việc lựa chọn vật liệu điện môi cho tụ điện, chất liệu dây dẫn và công nghệ gia công ảnh hưởng trực tiếp đến các đặc tính như độ ổn định tần số, hệ số phẩm chất, khả năng chống nhiễu và độ bền của cảm biến.

Trong cảm biến LC , hệ số phẩm chất Q là một thông số không thứ nguyên quan trọng, đặc trưng cho "chất lượng" của mạch cộng hưởng. Q được định nghĩa là tỷ số giữa năng lượng dự trữ trong mạch và năng lượng bị tiêu hao trong mỗi chu kỳ dao động. Một hệ số Q cao tương ứng với một đỉnh cộng hưởng hẹp và sắc nét. Điều này rất quan trọng vì một đỉnh cộng hưởng sắc nét cho phép phát hiện các thay đổi nhỏ trong tần số cộng hưởng một cách chính xác hơn, từ đó tăng độ nhạy của cảm biến. Hệ số Q tỷ lệ nghịch với điện trở tổn hao R của mạch – thành phần gây suy giảm năng lượng. Do đó, việc giảm thiểu tổn hao và tối ưu thiết kế mạch LC là cần thiết để đạt được độ nhạy cao trong các ứng dụng cảm biến.

Tần số của điểm có độ lớn trở kháng thấp nhất (f_{min}) mà ăng-ten của bộ đọc đo được không hoàn toàn trùng khớp với tần số cộng hưởng thực của cảm biến (f_r) do ảnh hưởng của sự ghép nối. Mối quan hệ này được mô tả bởi công thức:

$$f_{min} = f_r \left(1 + \frac{k^2}{4} + \frac{1}{8Q^2} \right) \quad (5)$$

Trong đó:

f_r là tần số cộng hưởng của cảm biến.

f_{min} là tần số của điểm thấp nhất của góc pha được thấy bởi ăng ten đo.

k là hệ số ghép cặp giữa các cuộn dây điện cảm của ăng ten và cảm biến.

Q là hệ số phẩm chất của cảm biến.

Nếu k đủ thấp và Q đủ cao, thì tần số cộng hưởng của cảm biến trong môi trường có thể được xác định bằng cách theo dõi sự biến thiên thông qua f_{min} . Do đó, cảm biến là một mạch cộng hưởng LC có điện dung thay đổi được có thể kết nối không dây với một ăng ten đo lường bên ngoài.

Cảm biến có thể được tích hợp vào hệ thống đo lường bằng cách ghép kết hợp từ tính với một ăng ten vòng có độ tự cảm L_r để có thể truy xuất không dây độ lớn và pha của trở kháng cảm biến. Phân tích mạch tổng thể chứng minh rằng trở kháng có thể đạt được như sau [62]:

$$Z_{eq} = \frac{V_1}{I_1} = j2\pi f L_r \left[1 + k^2 \frac{\left(\frac{f}{f_s}\right)}{1 - \left(\frac{f}{f_s}\right)^2 + \frac{1}{Q_s} j \frac{f}{f_s}} \right] = F(f_s) \quad (6)$$

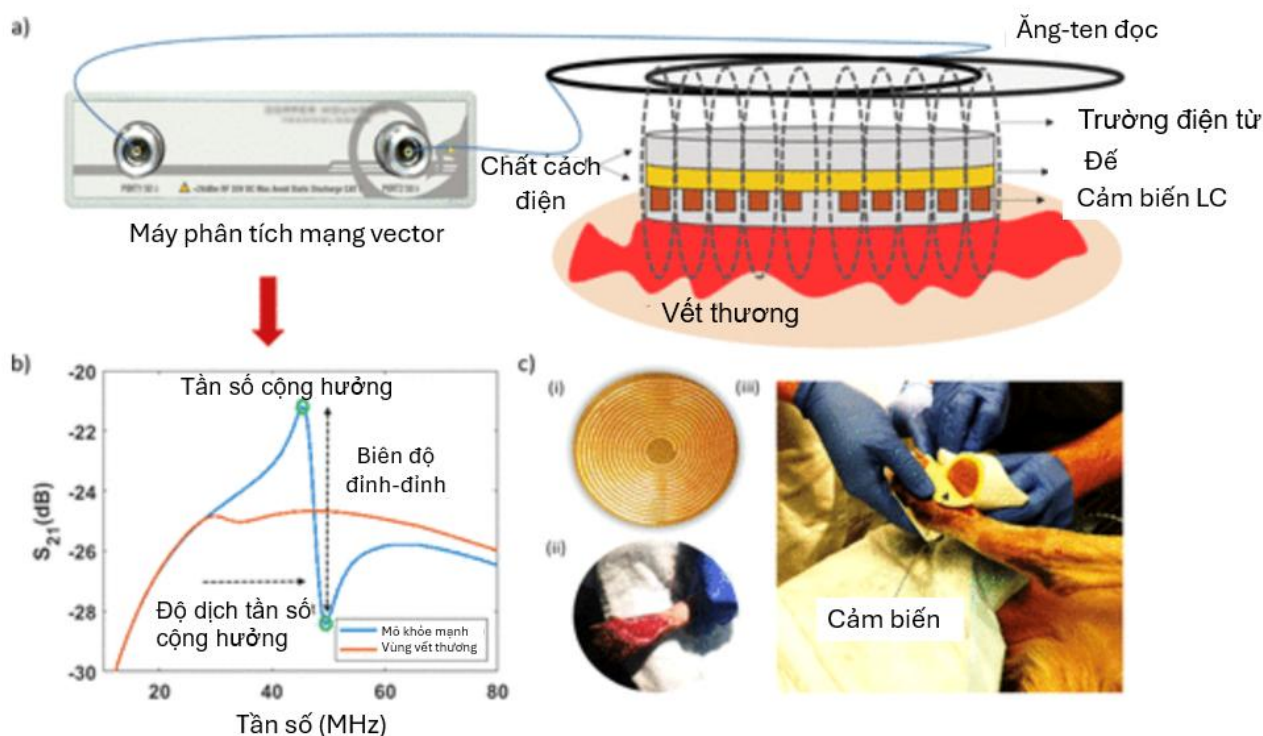
Với V_1 và I_1 lần lượt là điện áp và dòng điện của ăng ten đo, L_r là điện cảm của ăng ten và f là tần số kích thích.

1.3.2. Ứng dụng của cảm biến LC

Cảm biến cộng hưởng LC là một thiết bị đo lường điện tử, có khả năng hoạt động không dây và hoàn toàn thụ động. Cấu trúc này không yêu cầu nguồn điện bên trong như pin hay kết nối dây dẫn vật lý để vận hành và truyền dữ liệu [63]. Đặc tính này đã mở ra một loạt các ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Từ việc theo dõi các thông số sinh lý bên trong cơ thể người đến việc giám sát các điều kiện khắc nghiệt trong môi trường công nghiệp, các cảm biến này cung cấp các giải pháp cho những thách thức đo lường mà các công nghệ cảm biến truyền thống khó có thể giải quyết.

Lĩnh vực y sinh là một trong những lĩnh vực nghiên cứu và phát triển tích cực cho cảm biến LC, được nhiều nhóm nghiên cứu tập trung phát triển gần đây bởi nhu cầu về các thiết bị không dây, thụ động, có thể cấy ghép hoặc đeo được. Khả năng hoạt động mà không cần pin và dây dẫn là một lợi thế lớn cho các ứng dụng theo dõi dài hạn và ít xâm lấn [64]. Trong lĩnh vực thiết bị đeo và gắn trên da, cấu trúc cảm biến này đã được phát triển để theo dõi quá trình lành vết thương [65]. Các cảm biến LC linh hoạt có thể

được nhúng vào băng gạc để theo dõi tình trạng vết thương mà không cần tháo băng, giúp giữ cho vết thương vô trùng và giảm sự khó chịu cho bệnh nhân. Các cảm biến này có thể theo dõi quá trình lành vết thương bằng cách đo sự thay đổi độ điện môi và độ dẫn điện của mô, hoặc bằng cách tích hợp các vật liệu nhạy cảm với các dấu ấn sinh học như pH, nhiệt độ, hoặc độ ẩm.

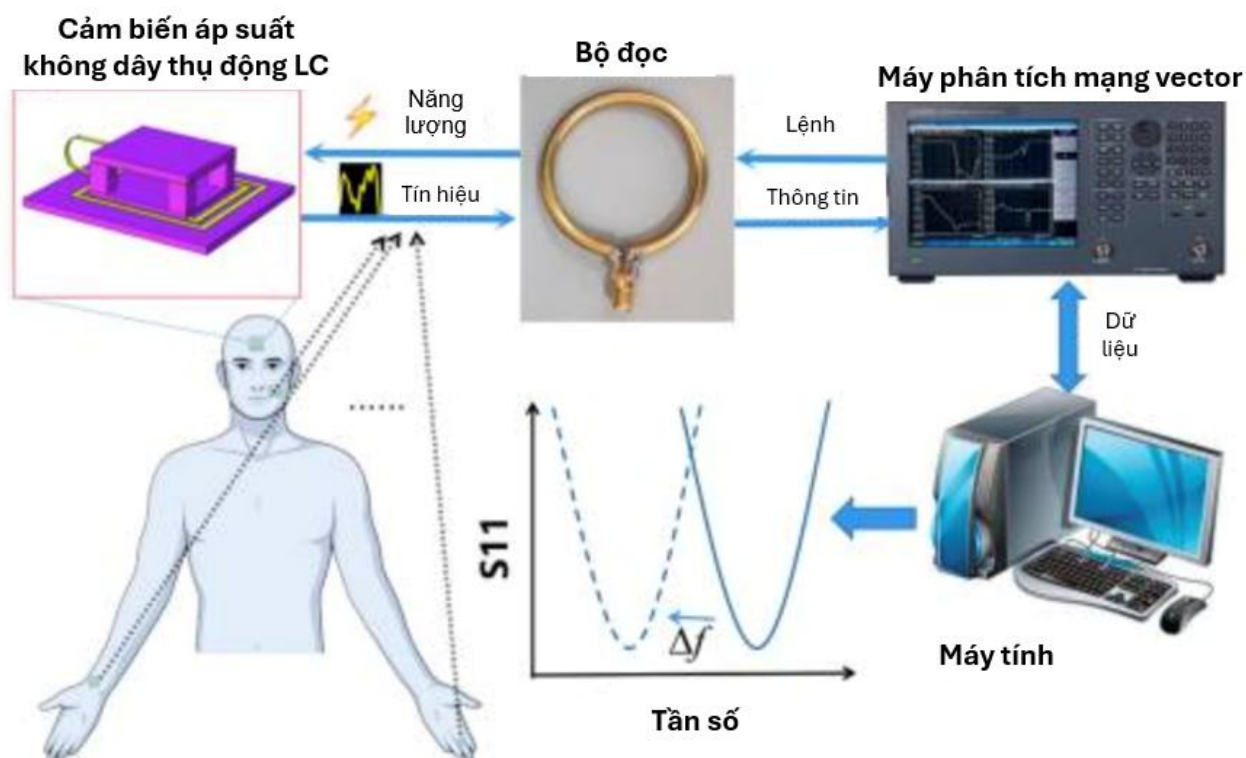


Hình 1.13. Sơ đồ cảm biến LC ứng dụng trong việc theo dõi vết thương thông qua băng bó [65]

Bên cạnh đó, các cảm biến LC linh hoạt và có thể co giãn làm từ các vật liệu như Ecoflex có thể được gắn vào da để theo dõi chuyển động của cơ thể, sự uốn cong của các chi, hoặc các chuyển động của cơ mặt. Bằng cách chức năng hóa bề mặt tụ điện, cảm biến LC cũng có thể được điều chỉnh để phát hiện các chất phân tích sinh học cụ thể, chẳng hạn như axit uric, mở đường cho các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn [66]. Một số nghiên cứu về cảm biến LC cũng được sử dụng làm cảm biến bên trong cơ thể con người ví dụ như theo dõi các chỉ số sinh học như nồng độ glucose, protein [61].

Cảm biến LC thụ động không dây được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực nhờ nhiều tính năng nổi bật, chẳng hạn như phát hiện, cảm biến và đo lường, cho phép triển khai trong nhiều điều kiện phức tạp [67], [68] và khả năng truyền tín hiệu không dây ở khoảng cách phù hợp. Gần đây, nhiều nhà khoa học đã nghiên cứu các cảm biến LC thụ động để đo áp suất, nhiệt độ và độ ẩm, phát hiện các bộ phận chuyển động hoặc quay

[59], [60], cùng với việc giải quyết các vấn đề trong môi trường nhiệt độ cao hoặc các mô hình sinh học [67], [69], [70].



Hình 1.14. Cảm biến áp suất LC để đo tín hiệu chuyển động vật lý [64]

Độ bền của một số thiết kế cảm biến LC làm cho chúng phù hợp với các ứng dụng công nghiệp và kỹ thuật dân dụng đòi hỏi khắt khe. Các cảm biến LC dựa trên gốm được chế tạo bằng công nghệ LTCC được thiết kế để hoạt động trong các môi trường khắc nghiệt nơi các cảm biến thông thường sẽ bị hỏng. Chúng có thể theo dõi áp suất lên đến 60 bar và cho thấy sự trôi tần số giảm ở nhiệt độ cao. Các ứng dụng bao gồm theo dõi ổ bi của máy móc quay và bên trong các lò nung hoặc động cơ [71], [72]. Đồng thời, trong các ứng dụng Internet of Things (IoT), cảm biến LC thụ động góp phần giảm thiểu tiêu hao năng lượng và tối ưu hóa thiết kế các mạng cảm biến phân tán quy mô lớn, đã trở thành một lĩnh vực nghiên cứu được nhiều nhóm nghiên cứu quan tâm [73].

1.4. Tích hợp cảm biến điện dung trong hệ thống vi lưu cho các ứng dụng y sinh

1.4.1. Đánh giá chung

Sự phát triển vượt bậc của công nghệ vi chế tạo đã thúc đẩy sự ra đời và ứng dụng rộng rãi của hệ thống vi lưu. Xu hướng phát triển của lĩnh vực này đã nhanh chóng chuyển dịch từ việc chỉ đơn thuần thu nhỏ hóa sang tích hợp chức năng toàn diện. Việc tích hợp cảm biến là yếu tố then chốt trong quá trình chuyển đổi này. Nó cho phép thực

hiện các phép đo tại chỗ và theo dõi các quá trình theo thời gian thực ngay trên chip, loại bỏ sự phụ thuộc vào các máy móc bên ngoài. Điều này không chỉ làm cho hệ thống trở nên nhỏ gọn và di động mà còn mở ra những khả năng phân tích mới. Khi kết hợp với cảm biến, hệ thống vi lưu mang lại những lợi thế cách mạng, cho phép thực hiện các quy trình phân tích phức tạp trên một nền tảng thu nhỏ, hiệu quả và tự động [74], [75], [76]. Trong một số nghiên cứu, các cảm biến tích hợp có thể theo dõi liên tục các quá trình động học, như tốc độ tiêu thụ glucose của tế bào để đánh giá quá trình trao đổi chất, cung cấp một bức tranh dữ liệu phong phú và chi tiết hơn nhiều so với các phép đo điểm cuối truyền thống. Việc tích hợp chúng cho phép tạo ra các hệ thống "mẫu vào - kết quả ra" hoàn toàn tự động, thu nhỏ và hiệu quả [77], [78]. Một trong những lợi ích trực tiếp và nổi bật nhất của việc tích hợp hệ thống vi lưu là khả năng giảm thiểu đáng kể lượng mẫu và hóa chất tiêu thụ. Kích thước của các vi kênh chỉ ở mức micromet giúp giới hạn thể tích chất lỏng xuống hàng ngàn lần so với các phương pháp truyền thống, ở mức microlít hoặc thậm chí nanolít. Nghiên cứu gần đây cho biết điều này góp phần không nhỏ vào việc giảm tổng chi phí ứng dụng vi lưu [79], [80], [81]. Thực tế cho thấy, một thiết bị vi lưu dạng giọt có thể thực hiện phản ứng chỉ với 10 μL thuốc thử hoặc ít hơn [82], đồng thời giảm tổn thất mẫu trong các phản ứng sinh hóa. Đây là một trong những lợi thế nổi bật rõ rệt nhất của công nghệ vi lưu, được khẳng định cả về mặt học thuật và ứng dụng thực tế. Một trong những ưu điểm nổi bật khác của hệ thống vi lưu là tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích rất cao. Đặc tính này có vai trò quan trọng trong việc tăng cường truyền khối và giảm khoảng cách khuếch tán, từ đó giúp rút ngắn đáng kể thời gian phản ứng và phân tích trong các ứng dụng sinh học và hóa học [83]. Ở kích cỡ vi mô, kích thước nhỏ của kênh dẫn làm cho các phân tử phản ứng chỉ cần khuếch tán qua khoảng cách rất ngắn, giúp tăng tốc độ gặp nhau của các tác nhân phản ứng [78]. Đồng thời, diện tích tiếp xúc giữa dòng chất lỏng và bề mặt kênh được tối ưu hóa, tăng cường hiệu quả truyền nhiệt và vật chất. Điều này đặc biệt quan trọng trong các hệ thống phản ứng enzyme, cảm biến sinh học, và phân tích thời gian thực. Song song với đó, khả năng kiểm soát chính xác dòng chảy tầng (laminar flow) ở kích thước vi mô, giúp tạo ra các điều kiện phản ứng đồng nhất trong toàn bộ vùng cảm biến giúp tối ưu hóa sự tương tác giữa chất phân tích và phân tử nhận dạng sinh học. Điều này không chỉ giúp tăng cường tín hiệu đặc hiệu mà còn giảm thiểu các liên kết không đặc hiệu, qua đó cải thiện đồng thời cả độ nhạy và tính chọn lọc của cảm biến [84], [85], [86]. Công nghệ vi

lưu cho phép tích hợp đa chức năng và tự động hóa toàn bộ quy trình phân tích trên một nền tảng duy nhất. Một chip vi lưu có thể được thiết kế để thực hiện tuần tự nhiều bước phức tạp như chuẩn bị mẫu, trộn thuốc thử, ủ phản ứng, tách chiết và cuối cùng là phát hiện. Khả năng tích hợp đa chức năng và tự động hóa này giúp loại bỏ các thao tác thủ công, giảm thiểu sự can thiệp của con người, từ đó hạn chế sai sót và tăng cường độ tin cậy của kết quả. Quan trọng hơn, việc tích hợp cảm biến là nền tảng không thể thiếu để hiện thực hóa các thiết bị chẩn đoán tại chỗ (POCT). Các thiết bị này có mục tiêu đưa khả năng phân tích từ các phòng thí nghiệm trung tâm đến gần bệnh nhân hơn—atại phòng khám tuyến cơ sở, tại giường bệnh, hoặc thậm chí tại nhà. Sự tích hợp này biến một chip vi lưu đơn thuần thành một "hệ thống vi phân tích tổng hợp" (Micro Total Analysis System - μ TAS), có khả năng tự chủ thực hiện toàn bộ quy trình từ mẫu thô đến kết quả cuối cùng.

Cuối cùng, tất cả những ưu điểm trên cùng có thể kết hợp để hướng tới mục tiêu ứng dụng quan trọng: phát triển các thiết bị phân tích di động với chi phí thấp. Kích thước nhỏ gọn, cùng với khả năng chế tạo hàng loạt bằng các kỹ thuật vi chế tạo, giúp giảm giá thành sản phẩm một cách đáng kể, tạo ra các thiết bị cầm tay lý tưởng cho các ứng dụng chẩn đoán tại chỗ hoặc tại hiện trường, mang xét nghiệm từ phòng thí nghiệm tập trung đến gần hơn với bệnh nhân và người dùng.

1.4.2. Các phương pháp tích hợp và thiết kế tiêu biểu

Việc tích hợp cảm biến vào các hệ vi lưu là một thách thức kỹ thuật phức tạp, đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa thiết kế, vật liệu và công nghệ vi chế tạo. Mục tiêu cốt lõi của quá trình này là đảm bảo sự tương thích và hoạt động hiệu quả giữa phần tử nhận biết, bộ chuyển đổi tín hiệu và mạng lưới các kênh dẫn vi lưu. Tùy theo cấu hình hệ thống và yêu cầu ứng dụng, có thể lựa chọn các phương pháp tích hợp khác nhau để tối ưu hóa hiệu suất của toàn bộ nền tảng phân tích sinh học. Một trong những phương pháp tích hợp cơ bản là tích hợp nội tuyến (tích hợp trong) cũng ngày càng được quan tâm do khả năng cung cấp dữ liệu thời gian thực. Trong cấu hình này, cảm biến được đặt trực tiếp trong dòng chảy của chất lỏng, cho phép đo liên tục các thông số như pH, độ dẫn điện môi hoặc nồng độ của các phân tử sinh học đặc hiệu. Đây là yếu tố then chốt trong việc phát triển các hệ vi lưu thông minh, tự động và thích ứng theo thời gian thực, đặc biệt trong các nền tảng như organ-on-chip hoặc hệ thống chẩn đoán tức thời tại điểm

chăm sóc. Ngoài ra, trong một số trường hợp, khi cảm biến có kích thước lớn, cấu trúc phức tạp hoặc yêu cầu điều kiện vận hành đặc biệt không thể thực hiện trong vi kênh, phương pháp tích hợp ngoại tuyến được áp dụng. Ở phương án này, mẫu được xử lý sơ bộ, lọc hoặc cô đặc trong chip vi lưu, sau đó chuyển tới một thiết bị cảm biến độc lập bên ngoài để tiến hành phân tích chuyên sâu. Mặc dù phương pháp ngoại tuyến thường kém hiệu quả hơn về mặt tích hợp và tự động hóa so với tích hợp nội tuyến, nhưng lại cho phép tận dụng các hệ cảm biến hiện đại có độ chính xác cao, vốn không thể thu nhỏ để tích hợp trực tiếp vào hệ vi lưu. Việc lựa chọn phương pháp tích hợp cảm biến vào hệ vi lưu không chỉ phụ thuộc vào tính chất của cảm biến, mà còn liên quan đến đặc thù của ứng dụng, yêu cầu phân tích, cũng như điều kiện môi trường hoạt động. Thiết kế tối ưu cần phải cân nhắc giữa tính khả thi trong chế tạo, độ tin cậy trong đo lường và khả năng mở rộng cho các ứng dụng sinh học phức tạp.

a. Vật liệu chế tạo chip vi lưu

Trong thiết kế hệ vi lưu, việc lựa chọn vật liệu chế tạo chip đóng vai trò then chốt, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất vận hành, tính tương thích sinh học và khả năng ứng dụng thực tiễn của thiết bị. Các vật liệu được sử dụng phổ biến bao gồm polydimethylsiloxane (PDMS), thủy tinh, silicon và các loại polymer nhiệt dẻo (thermoplastics). Mỗi vật liệu đều mang những ưu điểm và hạn chế riêng, phù hợp với các mục tiêu chế tạo và định hướng ứng dụng cụ thể.

Thủy tinh và silicon thường được lựa chọn trong các ứng dụng yêu cầu độ chính xác cao về vi cơ học, cũng như độ bền cơ học và ổn định hóa học vượt trội. Các vật liệu này đặc biệt phù hợp với các hệ thống vi lưu cần hoạt động trong môi trường khắc nghiệt hoặc đòi hỏi tính tái lập cao. Tuy nhiên, cả hai vật liệu đều có chi phí chế tạo cao, quy trình chế tạo phức tạp và tính giòn cao, gây khó khăn cho gia công ở quy mô lớn hoặc cho các thiết kế phức tạp có hình dạng linh hoạt. Trong khi đó, PDMS nổi bật như một vật liệu mềm và dễ khuôn, rất được ưa chuộng trong nghiên cứu học thuật nhờ vào tính linh hoạt, độ trong suốt cao, khả năng truyền khí tốt và tính tương thích sinh học tương đối ổn định. Quá trình chế tạo chip PDMS có thể thực hiện nhanh chóng và tiết kiệm chi phí nên loại vật liệu này trở thành lựa chọn lý tưởng trong các giai đoạn thử nghiệm ban đầu hoặc phát triển mẫu thử. Tuy nhiên, PDMS có khả năng hấp thụ các phân tử nhỏ như dung môi hoặc protein, điều này không chỉ ảnh hưởng đến độ chính xác trong

đo lường mà còn làm giảm tuổi thọ hoạt động của thiết bị. Ngoài ra, do giới hạn về độ bền cơ học và khả năng ổn định lâu dài, PDMS không phù hợp để thương mại hóa ở quy mô lớn hoặc sử dụng trong các hệ thống cần độ tin cậy cao [87]. Đối với các ứng dụng hướng đến chế tạo hàng loạt và sử dụng một lần, các polymer nhiệt dẻo như polymethyl methacrylate (PMMA), polystyrene (PS), polycarbonate (PC) và cyclic olefin copolymer (COC) đã và đang trở thành lựa chọn lý tưởng. Những vật liệu này không chỉ có chi phí thấp và dễ dàng chế tạo bằng các phương pháp như ép nóng, đúc hoặc gia công CNC, mà còn có khả năng truyền ánh sáng tốt, tương thích sinh học cao và chịu được nhiệt độ tương đối lớn.

Tuy nhiên, hạn chế lớn của các polymer nhiệt dẻo là khả năng kháng hóa chất thấp và bề mặt kỵ nước, đòi hỏi phải xử lý thêm (ví dụ plasma, UV hoặc phủ hóa chất) để cải thiện khả năng gắn kết sinh học và tăng tính ổn định hóa học của hệ thống [74]. Dù vậy, với tiềm năng chế tạo hàng loạt và phù hợp với các tiêu chí thương mại hóa, polymer nhiệt dẻo đang ngày càng được ưu tiên trong thiết kế các thiết bị vi lưu hiện đại. Việc lựa chọn vật liệu chế tạo chip vi lưu cần được cân nhắc kỹ lưỡng dựa trên mục tiêu ứng dụng, yêu cầu kỹ thuật và khả năng thương mại hóa. Sự khác biệt về tính chất cơ học, hóa học và sinh học của từng loại vật liệu đặt ra yêu cầu phải đánh đổi giữa độ chính xác, độ bền và chi phí, từ đó tối ưu hóa thiết kế cho từng hệ thống cụ thể.

Bảng 1.1. So sánh các vật liệu chế tạo chip vi lưu [88]

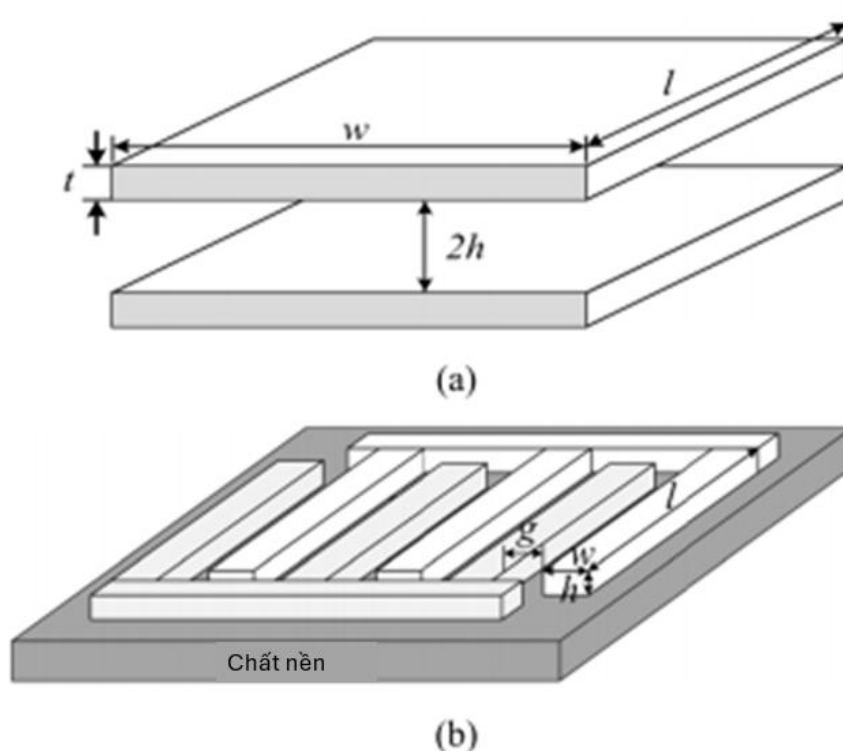
Vật liệu	Ưu điểm	Nhược điểm	Ứng dụng tiêu biểu
PDMS	Chi phí thấp, chế tạo nhanh (soft-lithography), linh hoạt, trong suốt, thấm khí	Hấp thụ phân tử nhỏ, không tương thích với nhiều dung môi, khó chế tạo hàng loạt	Chế tạo mẫu nghiên cứu, nuôi cấy tế bào, van vi lưu
Thủy tinh	Trong suốt quang học, trơ hóa học, bề mặt ổn định, tương thích sinh học	Chế tạo đắt tiền và phức tạp (phòng sạch), giòn	Điện di mao quản, các ứng dụng yêu cầu độ trơ hóa học cao

Vật liệu	Ưu điểm	Nhược điểm	Ứng dụng tiêu biểu
Silicon	Độ dẫn nhiệt cao, bề mặt ổn định, công nghệ chế tạo đã được kiểm chứng	Mờ đục trong vùng khả kiến, đắt tiền, giòn, dẫn điện	Vi phản ứng, tích hợp với vi điện tử
PMMA, PC	Chi phí thấp, trong suốt, cứng, phù hợp chế tạo hàng loạt (ép phun)	Độ tương thích sinh học và hóa học thấp hơn thủy tinh	Các thiết bị chẩn đoán dùng một lần, chế tạo thương mại
LTCC	Tích hợp 3D liền mạch, bền với nhiệt độ và hóa chất, bịt kín tốt	Giòn, quy trình chế tạo chuyên biệt, độ phân giải cấu trúc hạn chế	Cảm biến không dây, ứng dụng môi trường khắc nghiệt

b. Cấu trúc điện cực trong kênh vi lưu

Hiệu suất của một cảm biến điện dung vi lưu phụ thuộc rất nhiều vào cấu hình hình học của các điện cực cảm biến so với kênh dẫn chất lỏng. Hai cấu trúc chính đã được nghiên cứu và phát triển rộng rãi là điện cực răng lược và điện cực tâm đối xứng [63].

Điện cực răng lược (Interdigitated Electrodes - IDE) là cấu trúc phổ biến nhất do diện tích bề mặt lớn với kích thước nhỏ, cùng với sự đơn giản trong chế tạo. Trong cấu hình này, các điện cực dương và âm được tạo thành từ các nhánh điện cực (fingers) kim loại đan xen vào nhau trên cùng một mặt phẳng, thường là ở đáy của kênh vi lưu. Toàn bộ cấu trúc điện cực có thể được chế tạo trong một bước quang khắc duy nhất, giúp giảm chi phí và độ phức tạp. Do đó, IDE được sử dụng rộng rãi trong các nền tảng vi lưu, đặc biệt là cho các thiết bị nghiên cứu và phát triển nhanh [89]. Tuy nhiên, cấu trúc này có một nhược điểm là trường điện mà cấu trúc này tạo ra rất không đồng nhất và chủ yếu tập trung gần bề mặt điện cực. Phạm vi phát hiện của cấu trúc này ngắn, dẫn đến độ nhạy tương đối thấp, đặc biệt là khi phát hiện các hạt hoặc tế bào lơ lửng trong dung dịch và di chuyển ở các độ cao khác nhau trong kênh [90], [91].



Hình 1.15. Cấu trúc điện cực cảm biến: (a) Điện cực đối xứng; (b) Điện cực răng lược [63]

Để khắc phục hạn chế của cấu trúc IDE, cấu trúc điện cực đối xứng (Parallel-Plate Capacitors – PPC) được đề xuất. Trong cấu trúc này, hai điện cực được đặt đối diện nhau, một ở trên và một ở dưới kênh vi lưu, tạo thành một tụ điện mà chất lỏng chảy qua chính là lớp điện môi. Ưu điểm lớn của cấu trúc này là tạo ra một trường điện gần như đồng nhất trong toàn bộ vùng cảm biến. Điều này làm giảm đáng kể sự phụ thuộc của tín hiệu đo vào vị trí (đặc biệt là độ cao) của tế bào trong kênh, dẫn đến các phép đo chính xác hơn và độ nhạy cao hơn nhiều so với IDE [92]. Tuy nhiên, việc chế tạo cấu trúc 3D này phức tạp hơn đáng kể. Nó đòi hỏi phải chế tạo các điện cực trên hai đế riêng biệt (ví dụ: một trên đế thủy tinh, một trên nắp PDMS) và sau đó căn chỉnh chúng một cách chính xác đến từng micromet trong quá trình gắn kết. Bất kỳ sự lệch tâm nào cũng sẽ làm giảm hiệu suất và độ tin cậy của cảm biến. Ứng dụng tiêu biểu của cấu trúc này là đếm và phân loại tế bào/ hạt có độ phân giải cao, đo chính xác hằng số điện môi của chất lỏng.

Sự lựa chọn giữa các loại cấu trúc điện cực phản ánh một sự đánh đổi cơ bản trong thiết kế cảm biến vi lưu, cân nhắc giữa khả năng chế tạo dễ dàng, chi phí thấp của IDE và hiệu suất vượt trội, độ nhạy cao của PPC. Sự lựa chọn này chính là động lực cho các yêu cầu đổi mới trong cả thiết kế cấu trúc cảm biến và công nghệ chế tạo, nhằm tìm ra

những giải pháp tối ưu có thể đạt được cả hai mục tiêu: hiệu suất cao và chế tạo đơn giản.

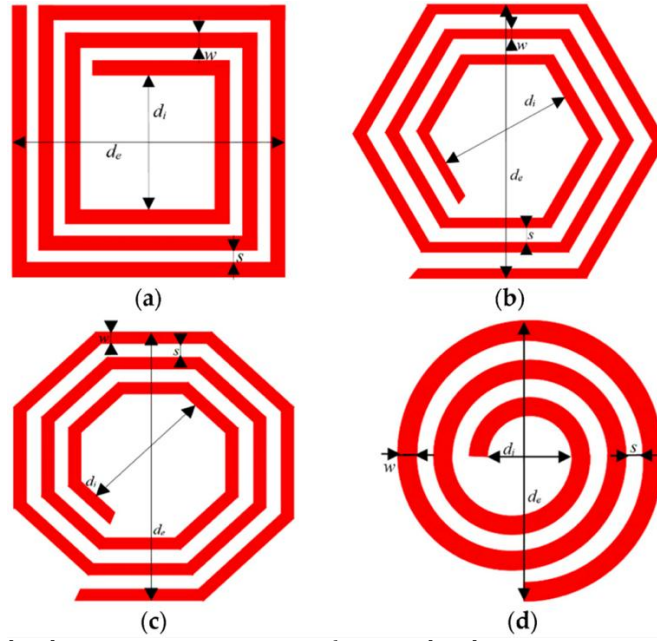
c. Thiết kế và tối ưu hóa cuộn cảm phẳng

Trong các cảm biến LC vi chế tạo, cuộn cảm thường được thực hiện dưới dạng cấu trúc phẳng xoắn ốc để tối ưu hóa diện tích và dễ dàng tích hợp. Việc thiết kế cuộn cảm là một bài toán cân bằng giữa việc đạt được độ tự cảm mong muốn và tối đa hóa hệ số Q . Bảng 1.2 dưới đây tóm tắt các đặc điểm kỹ thuật chính của từng dạng.

Bảng 1.2. So sánh các dạng cuộn cảm

Dạng cuộn cảm xoắn ốc	Ưu điểm	Nhược điểm
Hình vuông	Dễ chế tạo, phù hợp với công nghệ PCB; tận dụng tốt không gian hình chữ nhật	Hệ số phẩm chất Q thấp hơn so với các dạng tròn do góc vuông gây tổn hao
Hình tròn	Tổn hao thấp, Q cao, phân bố từ trường đồng đều	Khó tận dụng diện tích trên nền hình chữ nhật; chế tạo phức tạp hơn
Hình lục giác	Cân bằng giữa hiệu suất và diện tích sử dụng	Thiết kế phức tạp hơn dạng vuông; ít được hỗ trợ trong phần mềm CAD phổ thông
Archimedean	Dễ mô hình hóa; khoảng cách giữa các vòng dây đều, phù hợp phân tích lý thuyết	Cần không gian lớn hơn để đạt được độ tự cảm yêu cầu
Dạng méo/kéo giãn	Linh hoạt về hình học, tối ưu theo ứng dụng cụ thể	Mô hình hóa phức tạp; yêu cầu công cụ thiết kế nâng cao

Hình 1.16 biểu diễn một số dạng cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc đồng phẳng trong thực tế [93].



Hình 1.16. Một số cấu trúc cuộn cảm phẳng xoắn ốc: (a) Hình vuông; (b) Hình lục giác; (c) Hình bát giác; (d) Hình tròn [93]

Các công thức thực nghiệm và phân tích đã được phát triển để dự đoán độ tự cảm của các cuộn cảm phẳng. Ví dụ, công thức Wheeler cải tiến (Phương trình (7)) cung cấp các ước tính cho độ tự cảm của cuộn cảm xoắn ốc hình vuông dựa trên các thông số hình học như số vòng dây (n), đường kính trung bình (d_{avg}), và tỷ lệ lấp đầy (ρ) [94].

$$L \approx 2,34\mu_0 \frac{n^2 d_{avg}}{1 + 2,75\rho} \quad (7)$$

Trong đó:

$d_{avg} = \frac{d_{out} + d_{in}}{2}$ là đường kính trung bình của cuộn cảm.

$\rho = \frac{d_{out} - d_{in}}{d_{out} + d_{in}}$ là tỷ lệ lấp đầy.

d_{out} là đường kính ngoài của cuộn dây, d_{in} là đường kính trong của cuộn dây.

μ_0 là độ từ thẩm của không gian tự do, n là số vòng của cuộn cảm.

Một trong những công thức gần đúng phổ biến để tính độ tự cảm của cuộn dây phẳng xoắn ốc dạng tròn là công thức Mohan [94], một biến thể của công thức Wheeler được biểu diễn ở phương trình (8):

$$L = \frac{\mu_0 n^2 d_{avg} c_1}{2} \left(\ln \left(\frac{c_2}{\rho} \right) + c_3 \rho + c_4 \rho^2 \right) \quad (8)$$

Với c_1, c_2, c_3, c_4 là các hệ số phụ thuộc vào hình dạng. Đối với hình tròn, các hệ số này là $c_1 = 1, c_2 = 2,46, c_3 = 0, c_4 = 0,2$.

Nếu diện tích, chiều rộng, độ dày và vật liệu của cuộn dây điện cảm được xác định, hệ số phẩm chất có thể được cải thiện bằng cách thay đổi tỷ lệ đường kính trong và ngoài của cuộn dây điện cảm.

Hệ số phẩm chất Q -factor là một tham số cơ bản nhưng đóng vai trò là thước đo trung tâm cho hiệu suất của các cảm biến cộng hưởng LC . Đây không chỉ đơn thuần định nghĩa "chất lượng" của một bộ cộng hưởng mà còn định lượng một cách chính xác hiệu quả năng lượng, độ chọn lọc tần số, độ ổn định của bộ dao động, và quan trọng nhất là giới hạn phát hiện của một hệ thống cảm biến. Khi tham số Q cao, đạt được bằng cách tối đa hóa tỷ lệ năng lượng lưu trữ so với năng lượng tiêu tán, trực tiếp dẫn đến băng thông hẹp hơn, nhiễu pha thấp hơn, và khả năng phân giải các thay đổi nhỏ trong đại lượng đo cao hơn.

Công thức tính hệ số Q phụ thuộc vào cấu trúc của khung RLC , đại diện cho mô hình thực tế của cảm biến LC , trong đó R là thành phần điện trở tổn hao không mong muốn. Trong mô hình mạch RLC nối tiếp, điện trở tổn hao được xem như mắc nối tiếp với cuộn cảm và tụ điện. Đây là mô hình phổ biến cho các cuộn cảm thực tế.

$$Q = \frac{1}{R} \sqrt{\frac{L}{C}} \quad (9)$$

Đối với mạch RLC song song, điện trở tổn hao được xem như mắc song song với cuộn cảm và tụ điện. Hệ số Q được biểu diễn bởi biểu thức:

$$Q = R \sqrt{\frac{C}{L}} \quad (10)$$

Từ các công thức trên, có thể thấy hệ số Q của cấu trúc khung cảm biến LC phụ thuộc trực tiếp vào các giá trị của điện cảm (L), điện dung (C) và đặc biệt là điện trở tổn hao (R). Điện trở R là yếu tố ảnh hưởng lớn nhất. Trong mạch nối tiếp, hệ số Q tỷ lệ nghịch với R . Điện trở càng nhỏ, tổn hao càng ít, và Q càng cao. Điện trở này bao gồm điện trở thuần của dây cuốn cuộn cảm, tổn hao trong lõi từ và tổn hao do hiệu ứng bề mặt ở tần số cao. Trong mạch song song, hệ số phẩm chất Q tỷ lệ thuận với R . Điện trở

song song càng lớn, dòng rò qua nó càng nhỏ, và Q càng cao. Trong mạch nối tiếp, hệ số phẩm chất Q tỷ lệ thuận với căn bậc hai của L/C . Để tăng Q , người ta có thể tăng điện cảm L hoặc giảm điện dung C . Tuy nhiên, việc thay đổi L và C cũng làm thay đổi tần số cộng hưởng của cảm biến. Trong mạch song song hệ số phẩm chất Q tỷ lệ thuận với căn bậc hai của C/L . Do đó, để thiết kế một cảm biến LC có hệ số phẩm chất cao, cần tập trung vào việc giảm thiểu mọi nguồn gây tổn thất năng lượng (giảm R), chẳng hạn như sử dụng dây dẫn có điện trở suất thấp, tối ưu hóa hình dạng cuộn cảm và lựa chọn vật liệu điện môi cho tụ điện có tổn hao thấp.

1.4.3. Những ưu điểm và thách thức

Sự tích hợp giữa công nghệ vi lưu và cảm biến cho các ứng dụng sinh học mang lại một loạt các ưu điểm vượt trội so với các phương pháp phân tích truyền thống. Ưu điểm đầu tiên của hệ thống này là giúp giảm thiểu thể tích mẫu và thuốc thử. Các hệ thống vi lưu hoạt động với thể tích chất lỏng chỉ từ nanolít đến microlít. Điều này làm giảm đáng kể lượng mẫu sinh học cần thiết, một lợi thế lớn khi làm việc với các mẫu quý hiếm như dịch não tủy, sinh thiết hoặc máu trẻ sơ sinh và lượng thuốc thử tiêu thụ, giúp tiết kiệm chi phí một cách đáng kể, đặc biệt với các thuốc thử đắt tiền như kháng thể hay enzyme. Ưu điểm thứ hai của hệ thống là giúp tăng tốc độ phân tích [95], [96]. Ở kích thước vi mô, khoảng cách mà các phân tử phải khuếch tán để gặp nhau và phản ứng là rất ngắn. Cùng với đó, tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích (A/V) rất lớn giúp cho quá trình truyền nhiệt và truyền khối diễn ra gần như tức thời. Bởi vậy, các phản ứng sinh hóa và các quá trình phân tích diễn ra nhanh hơn nhiều, thường giảm từ hàng giờ xuống còn vài phút so với các phương pháp quy mô lớn. Ưu điểm thứ ba của hệ thống là giúp tăng độ nhạy và hiệu suất phân tích [95], [96]. Môi trường vi lưu được kiểm soát chặt chẽ giúp giảm thiểu nhiễu nền. Các kỹ thuật vi lưu có thể được sử dụng để cô đặc chất phân tích từ một thể tích mẫu lớn vào một vùng cảm biến nhỏ, làm tăng nồng độ cục bộ dẫn tới tăng cường tín hiệu, cải thiện giới hạn phát hiện. Dòng chảy tầng cũng cho phép kiểm soát chính xác thời gian tương tác giữa chất phân tích và bề mặt cảm biến. Bên cạnh đó, khả năng tích hợp nhiều bước xử lý (lọc, trộn, ủ, rửa, phát hiện) trên một chip duy nhất cho phép tự động hóa toàn bộ quy trình phân tích. Điều này không chỉ giảm thiểu các thao tác thủ công, tiết kiệm thời gian và công sức, mà còn giảm nguy cơ sai sót do con người, từ đó tăng độ chính xác và độ lặp lại của phép đo. Các hệ thống này hiện thực hóa khái

niệm "sample-to-answer" (quy trình khép kín từ mẫu đến kết quả). Ưu điểm cuối cùng của hệ thống này là tính di động và tiềm năng cho xét nghiệm POC [78], [97]. Kích thước nhỏ gọn, tiêu thụ ít năng lượng và khả năng tự động hóa cao làm cho các hệ thống vi lưu-cảm biến tích hợp trở thành nền tảng lý tưởng để phát triển các thiết bị phân tích di động, cầm tay. Điều này mở ra khả năng thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán phức tạp ngay tại giường bệnh, phòng khám, hoặc thậm chí tại nhà, thay vì phải gửi mẫu đến các phòng xét nghiệm trung tâm và chờ đợi kết quả trong nhiều ngày.

Bên cạnh những ưu điểm kể trên, việc đưa các thiết bị vi lưu tích hợp cấu trúc cảm biến từ phòng thí nghiệm ra thị trường phải đối mặt với nhiều rào cản cả về mặt kỹ thuật và thương mại. Về mặt kỹ thuật, thách thức lớn nhất và phổ biến nhất là hiệu ứng từ mẫu phức tạp và bám bẩn sinh học. Các mẫu sinh học thực tế (máu, huyết thanh, nước tiểu, nước bọt) chứa một lượng lớn các protein, lipid, tế bào và các phân tử khác không phải là mục tiêu phân tích. Các thành phần này có thể bám dính không đặc hiệu lên bề mặt kênh và cảm biến, gây ra hiện tượng bám bẩn. Lớp bám bẩn này làm giảm độ nhạy của cảm biến, tạo ra tín hiệu nền cao, gây kết quả sai lệch và thậm chí có thể làm tắc nghẽn các kênh vi lưu, khiến thiết bị ngừng hoạt động. Do đó, hầu hết các mẫu thô đều cần trải qua các bước xử lý sơ bộ như lọc để loại bỏ tế bào và các mảnh vỡ, ly giải tế bào để giải phóng các thành phần bên trong (như DNA, RNA), và cô đặc chất phân tích để tăng nồng độ đến ngưỡng có thể phát hiện. Việc tích hợp tất cả các chức năng phức tạp này vào một chip nhỏ gọn một cách hiệu quả và đáng tin cậy vẫn là một bài toán khó. Bên cạnh đó, độ ổn định và thời hạn sử dụng cũng là một yếu tố cần phải giải quyết. Các phân tử nhận dạng sinh học, đặc biệt là protein và enzyme rất nhạy cảm với sự thay đổi của nhiệt độ, pH và có thể bị biến tính hoặc mất hoạt tính theo thời gian. Việc đảm bảo cảm biến có thể được lưu trữ trong thời gian dài (hàng tháng đến hàng năm) ở điều kiện thường mà vẫn duy trì hiệu suất là một yêu cầu bắt buộc đối với các sản phẩm thương mại, nhưng lại rất khó đạt được. Việc kiểm soát dòng chảy và điều khiển mẫu trong các hệ vi lưu cũng đòi hỏi độ chính xác cao. Các yếu tố như tốc độ dòng, hiện tượng hình thành bọt khí hoặc phân phối không đều có thể làm sai lệch kết quả phân tích và ảnh hưởng đến độ tin cậy của cảm biến. Về mặt thương mại, việc tối ưu hoá chi phí đóng vai trò then chốt trong quá trình thương mại hoá sản phẩm. Về lý thuyết, công nghệ vi lưu có thể được chế tạo hàng loạt với chi phí thấp, song thực tế cho thấy trong xu hướng

thương mại hóa các sản phẩm thiết bị từ nghiên cứu, việc chế tạo các chip phức tạp tích hợp nhiều chức năng vẫn gặp nhiều khó khăn về thiết bị, quy trình và vật liệu.

Tuy nhiên, với sự tiến bộ không ngừng trong công nghệ vi chế tạo, khoa học vật liệu và các kỹ thuật sinh học, tiềm năng phát triển của các hệ thống vi lưu tích hợp cảm biến sinh học đang không ngừng mở rộng. Xu hướng phát triển các nền tảng đa chức năng, tích hợp khả năng không dây và trí tuệ nhân tạo sẽ tiếp tục mở rộng phạm vi ứng dụng và đưa các thiết bị này từ phòng thí nghiệm sang các ứng dụng thực tiễn. Trên cơ sở đó, nghiên cứu trong luận án này tập trung vào việc tận dụng những lợi ích của hệ thống vi lưu để tạo ra một nền tảng cảm biến không dây hiệu quả.

Cảm biến LC tích hợp với cơ chế phát hiện điện dung không tiếp xúc đang trở thành một công nghệ đầy hứa hẹn cho nhiều xét nghiệm y sinh, đặc biệt là trong các ứng dụng yêu cầu giám sát không dây, thụ động và không xâm lấn. Nguyên tắc cốt lõi của cấu trúc cảm biến này là khả năng phát hiện những thay đổi nhỏ trong môi trường điện môi xung quanh phần tử tụ điện của mạch cộng hưởng LC. Bất kỳ sự thay đổi nào về các đặc tính điện của vật liệu sinh học trong khu vực điện trường cảm biến, chẳng hạn như hằng số điện môi hoặc độ dẫn điện, sẽ làm thay đổi điện dung hiệu dụng của cảm biến, dẫn đến sự dịch chuyển có thể đo lường được trong tần số cộng hưởng của khung LC cảm biến [66], [71]. Trong cấu hình hệ thống cảm biến này, cấu trúc kênh vi lưu được tích hợp gần tụ điện của cảm biến LC. Khi các chất lỏng sinh học, chẳng hạn như dung dịch glucose, chảy qua kênh, sự thay đổi nồng độ của chất phân tích sẽ làm thay đổi hằng số điện môi của dung dịch. Cảm biến LC phát hiện sự thay đổi điện môi này dưới dạng sự thay đổi điện dung, dẫn tới sự thay đổi tần số cộng hưởng của nó. Điều này cho phép giám sát liên tục, không cần đánh dấu đối tượng mục tiêu và không tiếp xúc các mẫu chất lỏng chỉ với một lượng thể tích mẫu nhỏ. Đây là một lợi thế đáng kể so với các phương pháp quang học hoặc điện hóa truyền thống, bởi các phương pháp này có thể yêu cầu sử dụng thuốc thử hoặc gây ra các phản ứng không mong muốn.

Trên cơ sở phân tích tổng quan tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước, có thể thấy lĩnh vực vi lưu tích hợp cảm biến đã đạt được nhiều thành tựu quan trọng. Các nghiên cứu trên thế giới đã phát triển các nền tảng LoC và OoC ngày càng phức tạp, trong khi tại Việt Nam, các nhóm nghiên cứu cũng đã đạt được những kết quả đáng ghi nhận trong việc phát triển cảm biến sinh học điện hóa và trở kháng. Tuy nhiên, vẫn còn những thách

thức cho các cải tiến, đặc biệt là trong việc phát triển các hệ thống không dây, thụ động, chi phí thấp với độ nhạy cao cho các ứng dụng y sinh phức tạp, đòi hỏi khả năng phát hiện không đánh dấu. Các phương pháp hiện tại thường dựa vào cảm biến tiếp xúc, có thể gặp vấn đề về ăn mòn điện cực hay nhiễm bẩn mẫu, hoặc các phương pháp yêu cầu sử dụng các hệ thống phức tạp, đắt tiền.

1.5. Các nghiên cứu ứng dụng công nghệ vi lưu trong lĩnh vực y sinh

1.5.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

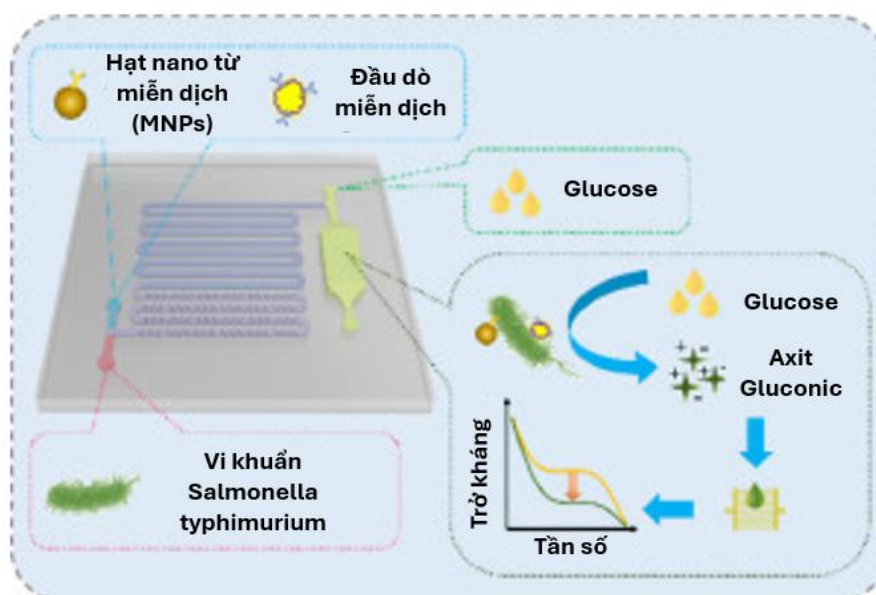
Hướng ứng dụng nền tảng và phổ biến nhất của công nghệ vi lưu chính là các thiết bị "phòng thí nghiệm trên chip" (LoC). Các hệ thống này được thiết kế với mục tiêu tích hợp và tự động hóa toàn bộ các bước của một quy trình phân tích, từ chuẩn bị mẫu sinh học (như máu, nước tiểu, nước) đến phản ứng và phát hiện trên một vi mạch nhỏ gọn. Bằng cách tích hợp các quy trình xét nghiệm phức tạp vào một thiết bị nhỏ gọn, tự động, các hệ thống LoC đang hiện thực hóa tầm nhìn về xét nghiệm chăm sóc tại chỗ (POCT), đưa phòng thí nghiệm đến gần hơn với bệnh nhân và cho phép chẩn đoán nhanh chóng, chính xác với chi phí thấp. Các hệ thống LoC tích hợp nhiều chức năng của một phòng thí nghiệm truyền thống – bao gồm chuẩn bị mẫu, phản ứng sinh hóa, phân tách và phát hiện – lên một chip vi mô duy nhất. Các thiết bị LoC mang lại nhiều lợi ích vượt trội so với các phương pháp phân tích truyền thống: giảm đáng kể lượng mẫu và thuốc thử, rút ngắn thời gian phân tích từ hàng giờ xuống còn vài phút, tăng độ nhạy và độ chính xác, và có khả năng tự động hóa cao. LoC được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán y tế tại điểm chăm sóc, cho phép thực hiện các xét nghiệm nhanh ngay tại giường bệnh hoặc tại nhà (ví dụ: que thử thai, máy đo đường huyết, xét nghiệm COVID-19 [98], xét nghiệm DNA [99], chẩn đoán thiếu máu, hoặc xét nghiệm Elisa [100]). Các hệ thống này cũng được sử dụng trong giám sát môi trường, an toàn thực phẩm và nghiên cứu chế tạo thuốc.

Các trung tâm nghiên cứu hàng đầu tại Mỹ, châu Âu và Hàn Quốc đang tập trung vào việc tích hợp sâu hơn các loại cảm biến sinh học, điện hóa và các mô-đun phát hiện quang học lên cùng một nền tảng chip để tăng độ nhạy và hiệu suất. Gần đây, một bước tiến hóa vượt bậc từ khái niệm LoC là công nghệ "cơ quan nội tạng trên chip" (Organ-on-a-Chip - OoC). Hướng nghiên cứu này đang được đầu tư mạnh mẽ, đặc biệt tại các viện nghiên cứu danh tiếng như Viện Wyss (Đại học Harvard) và các trường đại học lớn như MIT và Stanford [101], [102], [103]. Các hệ thống này tái tạo cấu trúc và chức năng

của các cơ quan sinh lý người như phổi, gan, tim, ruột và thận trên một chip. Các mô hình này thường bao gồm nhiều loại tế bào khác nhau được nuôi cấy trong một môi trường được kiểm soát chặt chẽ, mô phỏng các tương tác giữa các tế bào và các kích thích cơ học (như dòng chảy chất lỏng hoặc sự co giãn cơ học). OoC được phát triển nhằm cung cấp các mô hình sinh lý người chính xác hơn so với các mô hình nuôi cấy tế bào 2D truyền thống hoặc các mô hình động vật, vốn thường không phản ánh đúng phản ứng bên trong cơ thể con người. OoC có tiềm năng trong việc đẩy nhanh quá trình phát triển thuốc bằng cách cho phép sàng lọc độc tính và hiệu quả của thuốc một cách chính xác hơn ở giai đoạn tiền lâm sàng, từ đó giảm sự phụ thuộc vào thử nghiệm trên động vật và giảm tỷ lệ thất bại trong các thử nghiệm lâm sàng. Hướng tiếp cận này cũng là công cụ mạnh mẽ để nghiên cứu cơ chế bệnh tật và phát triển y học cá nhân hóa [104]. Trong tương lai, sự hội tụ giữa thế giới vật lý của vi lưu, không gian kỹ thuật số của trí tuệ nhân tạo (AI) và Internet vạn vật (IoT) là một xu hướng mới đang được chú trọng phát triển. Việc tích hợp các thuật toán AI cho phép tối ưu hóa các điều kiện thí nghiệm trong thời gian thực, tự động hóa quá trình phân tích dữ liệu hình ảnh hoặc tín hiệu phức tạp. Trong khi đó, việc kết nối các thiết bị vi lưu thông qua IoT mở ra khả năng thu thập dữ liệu từ xa và quản lý các hệ thống phân tích phân tán, nâng cao đáng kể độ chính xác, độ tin cậy và khả năng tự động hóa của các nền tảng vi lưu hiện đại.

Sự kết hợp giữa hệ thống vi lưu và cảm biến sinh học đã mở ra một hướng đi nhiều tiềm năng cho các ứng dụng chẩn đoán nhanh, phân tích sinh học chính xác và các hệ thống phân tích POC. Một nghiên cứu năm 2021 của Yingjia Liu và các cộng sự đã giới thiệu hệ vi lưu kết hợp cảm biến trở kháng điện hóa dùng để phát hiện nhanh vi khuẩn *Salmonella typhimurium* được biểu diễn trên Hình 1.17 [105]. Thiết kế gồm các điện cực vi mô tích hợp ngay trong kênh xử lý mẫu, cho phép phân tích trực tuyến (in-line) và cho kết quả với độ nhạy cao trong vòng một giờ. Thiết kế này cho thấy khả năng ứng dụng thực tiễn trong kiểm soát chất lượng an toàn thực phẩm.

Một nghiên cứu điển hình về tích hợp cảm biến quang–từ là nghiên cứu của Ger và cộng sự (2023), đã phát triển một hệ thống vi lưu tích hợp cảm biến từ trở khổng lồ (GMR) để phát hiện hạt nano từ trong máu, đạt độ nhạy cao ($\sim 10 \mu\text{g}/\mu\text{L}$) và khả năng phân tích liên tục khi mẫu lưu chảy qua kênh [106], [107]



Hình 1.17. Hệ vi lưu tích hợp cảm biến trở kháng để phát hiện vi khuẩn [105]

1.5.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về cảm biến sinh học đã có những bước phát triển đáng kể, đặc biệt là trên nền tảng công nghệ vi lưu và các công nghệ nano. Các chip cảm biến sinh học thường được phát triển dựa trên phương pháp xét nghiệm miễn dịch kết hợp với đo điện hóa, trong đó tín hiệu điện được khai thác để nhận biết và định lượng các đối tượng sinh học. Với sự đa dạng về loại cảm biến và nền tảng vật liệu, các nghiên cứu trong nước đã đóng góp tích cực vào ứng dụng của cảm biến sinh học trong phân tích bệnh phẩm và chẩn đoán y sinh.

Một trong số các nhóm nghiên cứu tiêu biểu là nhóm nghiên cứu của GS.TS. Chủ Đức Trình (Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội), phối hợp với các nhà khoa học Đài Loan, đã nghiên cứu cảm biến vi lưu sử dụng phương pháp trở kháng để phát hiện tế bào khối u tuần hoàn (CTCs), một bước tiến quan trọng trong phát hiện ung thư không xâm lấn [108].

Nhóm nghiên cứu của PGS.TS. Mai Anh Tuấn (Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội) đã phát triển cảm biến sinh học phát hiện virus cúm dựa trên xét nghiệm miễn dịch sử dụng cấu trúc carbon-nanotube [109]. Nhóm này cũng đã nghiên cứu cảm biến điện hóa dựa trên hiệu ứng transistor trường để phát hiện phenol trong nước [110] và gần đây tiếp tục phát triển cảm biến phổ trở kháng để phát hiện virus Newcastle [111].

GS.TS. Trần Đại Lâm (Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam) đã phát triển cảm biến sinh học điện hóa sử dụng điện cực in phủ hạt nano từ gắn đầu dò DNA để phát hiện vi rút HIV [112]. Cảm biến có thể phát hiện nồng độ thấp tới 50 pM và được tích hợp với công nghệ khuếch đại LAMP, vi lưu và các kỹ thuật điện hóa nâng cao [113]. Đây cũng là nhóm duy nhất tại Việt Nam tích hợp đầy đủ các công nghệ tiên tiến này trong một hệ thống cảm biến sinh học hoàn chỉnh, với hợp tác quốc tế lâu dài cùng các nhóm nghiên cứu tại Pháp và Nhật Bản.

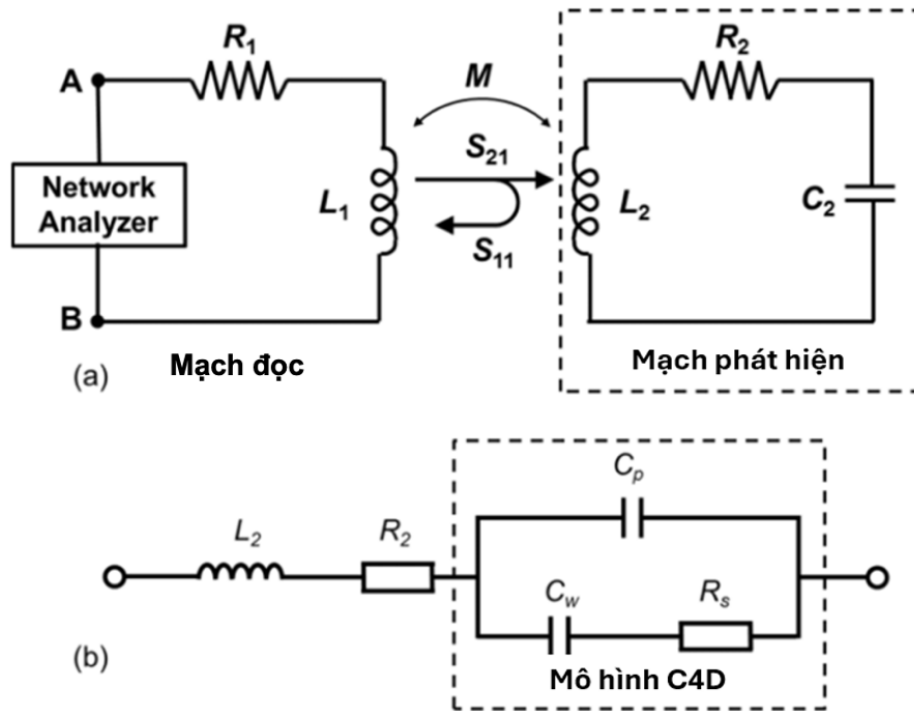
Tại Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội, một số luận án tiến sĩ đã tập trung nghiên cứu cảm biến sinh học điện hóa dựa trên hệ vi điện cực chế tạo bằng công nghệ vi điện tử, được biến tính với polymer hoặc ống nano carbon (CNTs), nhằm phát hiện virus gây bệnh [114], [115], [116].

Tuy nhiên, tình hình nghiên cứu tại Việt Nam còn có một số khó khăn và thách thức như: hạ tầng nghiên cứu và thiết bị chế tạo vẫn còn hạn chế; một số vật liệu và công nghệ phụ trợ phải nhập khẩu với giá thành cao. Ngoài ra, việc thương mại hóa sản phẩm vi lưu tại Việt Nam còn gặp khó khăn do điều kiện thị trường chưa thực sự thuận lợi.

1.6. Hệ thống cảm biến PC4D đề xuất

1.6.1. Nguyên lý hoạt động

Kỹ thuật cảm biến không dây thụ động LC được kết hợp cùng cấu trúc cảm biến cặp điện dung không tiếp xúc phát hiện độ dẫn C4D truyền thống để đưa ra một hệ thống cảm biến độ dẫn mới Passive C4D – PC4D. Cấu trúc kết hợp này có ưu điểm hơn so với kỹ thuật C4D thông thường nhờ vào việc phát hiện độ dẫn dung dịch dựa trên việc phân tích tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến [32]. Hình 1.18 (a) trình bày một sơ đồ khối tổng quát của hệ thống ghép nối cảm ứng. Hệ thống bao gồm hai khối chính: mạch sơ cấp (mạch đọc) và mạch thứ cấp (mạch phát hiện). Mạch sơ cấp được kết nối với một máy phân tích mạng (Network Analyzer) bao gồm một cuộn cảm L_1 và điện trở nội R_1 . Mạch thứ cấp hoạt động như một cảm biến thụ động không cần nguồn cấp. Đây là một mạch cộng hưởng bao gồm cuộn cảm L_2 , điện trở R_2 , và một phần tử điện dung phức hợp được thay thế bằng toàn bộ mô hình C4D.



Hình 1.18. (a) Sơ đồ mạch của cảm biến không dây thụ động LC; (b) mạch tương đương của mạch phát hiện kết hợp với cấu trúc C4D [32].

Nguyên lý hoạt động cốt lõi của cảm biến dựa trên sự ghép nối từ trường giữa hai cuộn cảm. Máy phân tích mạng phát ra một tín hiệu xoay chiều có tần số được quét qua một dải rộng vào mạch sơ cấp. Dòng điện trong cuộn L_1 tạo ra một từ trường biến thiên, từ đó cảm ứng một sức điện động lên cuộn L_2 của mạch thứ cấp thông qua cơ chế hỗ cảm (M). Do có cấu trúc của một mạch cộng hưởng, mạch thứ cấp sẽ hấp thụ năng lượng từ mạch sơ cấp một cách hiệu quả nhất tại một tần số cụ thể, gọi là tần số cộng hưởng (f_r). Sự tương tác năng lượng này được máy phân tích mạng định lượng thông qua các tham số tán xạ (S -parameters). Cụ thể, tham số phản xạ S_{11} đo lường phần năng lượng tín hiệu bị phản xạ trở lại cổng máy đo, tại tần số cộng hưởng, năng lượng được truyền và tiêu thụ ở mạch thứ cấp là tối đa, do đó S_{11} sẽ giảm xuống mức cực tiểu, tạo thành một đỉnh cực tiểu trên phổ đáp ứng tần số. Ngược lại, tham số truyền S_{21} sẽ đạt giá trị cực đại.

Hệ thống này đã thay thế một tụ điện đơn giản trong mạch cộng hưởng bằng mô hình mạch tương đương của cảm biến dẫn điện không tiếp xúc C4D được biểu diễn trong Hình 1.18 (b). Mô hình này bao gồm điện dung ký sinh (C_p) mắc song song với một nhánh nối tiếp chứa điện dung ghép qua thành mao quản (C_w) và điện trở của chính khối dung dịch (R_s). Trong đó, điện trở R_s là thành phần mang thông tin vật lý về độ dẫn điện

của dung dịch cần phân tích. Khi nồng độ, nhiệt độ hoặc thành phần hóa học của dung dịch thay đổi, độ dẫn điện tương ứng cũng thay đổi, dẫn đến sự thay đổi trực tiếp của giá trị R_s . Sự thay đổi của R_s làm biến thiên trở kháng tổng thể của cảm biến C4D (Z_{C4D}), ảnh hưởng đồng thời đến cả phần thực (điện trở) và phần ảo (điện kháng) của trở kháng tương đương của mạch. Sự biến thiên của Z_{C4D} tác động trực tiếp đến đặc tính cộng hưởng của toàn bộ mạch thứ cấp, bao gồm cả tần số cộng hưởng f_r và hệ số phẩm chất Q . Những thay đổi trong mạch thứ cấp này được phản hồi trở lại mạch sơ cấp thông qua ghép nối cảm ứng, gây ra sự dịch chuyển về vị trí (thay đổi f_r) hoặc sự thay đổi về độ sâu và độ rộng (thay đổi Q) của đỉnh cực tiểu S_{11} . Bằng cách theo dõi những thay đổi này trên máy phân tích mạng, ta có thể định lượng được sự thay đổi của R_s , từ đó suy ra nồng độ của chất phân tích trong dung dịch.

Dựa trên sơ đồ của Hình 1.18, ta có được trở kháng của mạch sơ cấp:

$$Z_1 = R_1 + j\omega L_1 \quad (11)$$

Trở kháng của cảm biến Z_{C4D} , mạch này bao gồm một nhánh chứa dung dịch (Z_s) mắc song song với tụ ký sinh C_p được xác định bởi công thức [32], [117]:

$$Z_{C4D} = \left(j\omega C_p + \frac{1}{R_s + \frac{1}{j\omega C_w}} \right)^{-1} = \frac{R_s C_w^2 \omega^2 - j[\omega(C_w + C_p)] + R_s^2 C_w^2 C_p \omega^3}{(R_s C_p C_w \omega^2)^2 + [\omega(C_w + C_p)]^2} \quad (12)$$

Tổng trở kháng mạch thứ cấp, bao gồm cuộn cảm L_2 , điện trở nối tiếp R_2 và trở kháng C4D:

$$Z_2 = R_2 + j\omega L_2 + Z_{C4D} \quad (13)$$

Tổng trở đầu vào được biểu diễn bởi công thức:

$$Z_{in} = Z_1 + \frac{(\omega M)^2}{Z_2} \quad (14)$$

trong đó ω là tần số góc (rad/giây) và $M = k\sqrt{L_1 L_2}$ là độ tự cảm tương hỗ (H).

Máy phân tích mạng đo hệ số phản xạ S_{11} , là một hàm của Z_{in} và trở kháng đặc tính của hệ thống Z_0 (thường là 50 Ω):

$$|S_{11}| = \left| \frac{Z_2 - Z_0}{Z_2 + Z_0} \right| \quad (15)$$

Một sự sụt giảm mạnh (độ lớn tối thiểu) trong tham số S_{11} xảy ra khi Z_{in} được phối hợp trở kháng tối đa với Z_0 , điều này xảy ra tại hoặc gần tần số cộng hưởng của hệ thống. Điểm sụt giảm này chính là dấu hiệu được sử dụng để xác định trạng thái của cảm biến.

Tần số cộng hưởng (f_r) của hệ thống về cơ bản được quyết định bởi các độ tự cảm (L_1, L_2) và tổng trở kháng tương đương Z_{CD} .

$$f_r = \frac{1}{2\pi\sqrt{L_2 C_2}} \quad (16)$$

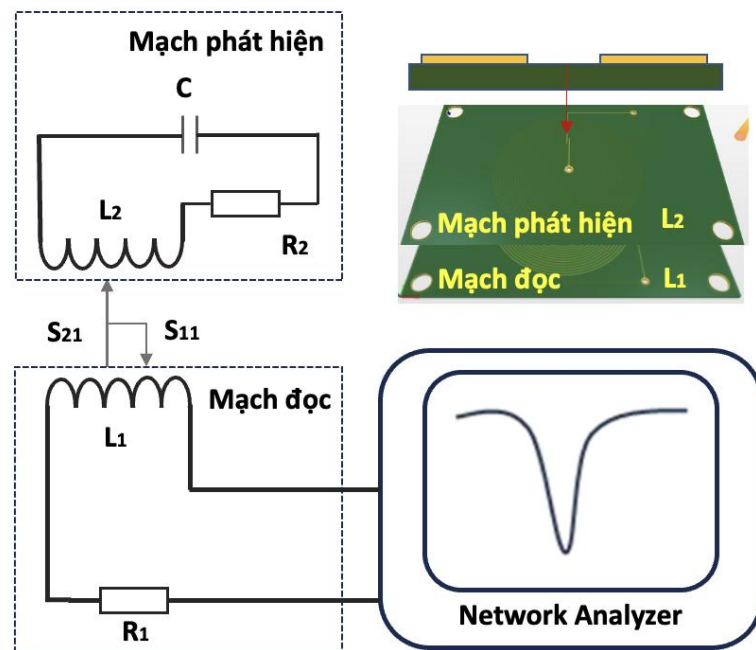
1.6.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới tần số cộng hưởng của khung cảm biến LC

Tần số cộng hưởng của hệ thống cảm biến không dây là một đại lượng có độ nhạy cao, chịu ảnh hưởng tổng hợp từ hai nhóm yếu tố chính: các đặc tính của chính chất phân tích đang được đo và các thông số thiết kế của bản thân hệ thống cảm biến. Việc hiểu rõ những yếu tố này là vô cùng quan trọng để có thể diễn giải chính xác kết quả đo và tối ưu hóa hiệu suất của cảm biến cho các ứng dụng cụ thể.

Yếu tố đầu tiên và quan trọng nhất là chất phân tích. Các thuộc tính điện của dung dịch đóng vai trò quyết định trong việc định hình đáp ứng tần số. Cụ thể, độ dẫn điện của dung dịch (σ) là yếu tố điều chỉnh trực tiếp điện trở dung dịch (R_s). Một thay đổi trong độ dẫn điện sẽ làm thay đổi trở kháng của mạch cảm biến. Điện dung hiệu dụng của toàn mạch phụ thuộc vào cả thành phần điện trở và điện dung, sự thay đổi của R_s sẽ gián tiếp làm thay đổi điện dung hiệu dụng, dẫn đến sự dịch chuyển tần số cộng hưởng. Tương tự, hằng số điện môi của dung dịch (ϵ) ảnh hưởng trực tiếp đến giá trị của điện dung khối dung dịch (C_s) và điện dung thành mao quản (C_w), gây ra sự dịch chuyển trực tiếp đáng kể về tần số của hệ thống. Ở mức độ hóa học cơ bản hơn, nồng độ ion trong dung dịch đóng vai trò kép, mang lại nhiều hiệu ứng phức tạp. Điều này không chỉ quyết định độ dẫn điện mà còn ảnh hưởng lớn đến cấu trúc của lớp điện kép (Electrical Double Layer – EDL) tại bề mặt giữa thành mao quản và dung dịch. Lớp điện kép này hoạt động như một tụ điện có điện dung (C_{dl}) cực lớn do khoảng cách giữa các lớp điện tích chỉ ở thang đo nanomet. Do đó, khi nồng độ ion thay đổi, cả thành phần điện trở (R_s) và điện

dung (C_{dl}) của tổng trở kháng đều thay đổi, khiến cho tần số cộng hưởng đo được là kết quả của một hiệu ứng tổng hợp phức tạp.

Bên cạnh các yếu tố từ chất phân tích, các lựa chọn trong thiết kế và chế tạo cảm biến cũng đóng vai trò nền tảng trong việc xác định đáp ứng của hệ thống. Các yếu tố hình học như chiều dài và góc của điện cực, đường kính kênh dẫn, và độ dày thành mao quản ảnh hưởng tới các thành phần điện trở và điện dung trong mô hình (R_s , C_w , C_p). Việc tối ưu hóa hình dạng là bước quan trọng để tối đa hóa độ nhạy của cảm biến cho các ứng dụng cụ thể. Bên cạnh đó, việc lựa chọn các cuộn cảm L_1 và L_2 sẽ thiết lập dải tần số làm việc chung cho hệ thống. Đặc biệt, hệ số ghép cặp (k) là một tham số quan trọng, được quyết định bởi khoảng cách và cách sắp xếp tương đối giữa hai cuộn dây. Hệ số này không chỉ quy định hiệu suất truyền năng lượng mà còn quyết định bản chất của đáp ứng cộng hưởng, liệu hệ thống sẽ hiển thị một đỉnh cộng hưởng duy nhất hay một đáp ứng tách đỉnh (split-peak), từ đó làm thay đổi cơ bản cách thức xác định tần số cộng hưởng được đo.



Hình 1.19. Sơ đồ nguyên lý của hệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC đề xuất

Dựa trên cơ sở đó, luận án được thực hiện nhằm mục tiêu phát triển một giải pháp mới, kết hợp những ưu điểm của công nghệ vi lưu, cảm biến điện dung không tiếp xúc và truyền tín hiệu không dây. Để giải quyết những vấn đề này, luận án sẽ tập trung vào việc thiết kế một khung cảm biến cộng hưởng LC thụ động, phù hợp để tích hợp với môi trường vi lưu, có khả năng thay đổi đáp ứng điện từ cao tương ứng với sự thay đổi

đặc tính điện môi của các mẫu sinh học. Tiếp đó, xây dựng một nền tảng phân tích xét nghiệm hoàn chỉnh bằng cách tích hợp hiệu quả kênh dẫn vi lưu với cấu trúc cảm biến LC trên nền mạch in (PCB), tạo ra một thiết bị nhỏ gọn và chi phí thấp. Sơ đồ nguyên lý của hệ thống đề xuất được minh họa trong Hình 1.19. Kết quả của luận án hướng đến sẽ tạo ra một nền tảng cảm biến vi lưu không dây, thụ động có độ nhạy cao và tiềm năng ứng dụng lớn trong lĩnh vực chẩn đoán y sinh tại chỗ.

Kết luận chương

Chương 1 trình bày tổng quan về công nghệ vi lưu và cảm biến điện dung trong ứng dụng y sinh, hai lĩnh vực công nghệ có vai trò ngày càng quan trọng trong nghiên cứu khoa học và ứng dụng thực tiễn. Cụ thể, chương 1 đã đi sâu vào nguyên lý hoạt động của một số hệ thống vi lưu điển hình và tầm quan trọng của việc tích hợp vi lưu với các cảm biến để thu thập dữ liệu hiệu quả. Đặc biệt, chương này đã phân tích những lợi thế mà hệ thống vi lưu mang lại khi kết hợp với cảm biến điện dung, cho phép thực hiện các quy trình phân tích phức tạp trên một nền tảng thu nhỏ, hiệu quả và tự động. Những lợi ích này bao gồm việc giảm thiểu đáng kể lượng mẫu và hóa chất cần thiết, tăng tốc độ phản ứng và phân tích, tăng độ nhạy và tính chọn lọc, cùng với khả năng tích hợp đa chức năng và tự động hóa cao. Bên cạnh đó, chương 1 cũng trình bày tổng quan về cảm biến LC và ứng dụng của cảm biến trong y sinh. Cuối cùng, chương 1 đã cung cấp thông tin về xu hướng nghiên cứu hệ thống vi lưu trên thế giới và tình hình nghiên cứu cảm biến tại Việt Nam, qua đó làm nổi bật những tiến bộ đã đạt được cũng như những thách thức còn tồn tại và tiềm năng phát triển trong tương lai, từ đó đề xuất định hướng nghiên cứu của luận án.

CHƯƠNG 2. THIẾT KẾ VÀ MÔ PHỎNG CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC

Chương này trình bày công nghệ liên quan đến việc thiết kế, mô hình hóa cảm biến không dây thụ động LC tích hợp trong hệ vi lưu. Nội dung chương được xây dựng với mục tiêu đề xuất một cấu trúc cảm biến phù hợp, đóng vai trò nền tảng cho các nghiên cứu thực nghiệm và phân tích sẽ được triển khai trong những chương tiếp theo của luận án. Thông qua đó, cung cấp cơ sở lý thuyết cho quá trình chế tạo, tạo tiền đề để tối ưu hóa hiệu năng của cảm biến trong thực tế

2.1. Nguyên lý hoạt động và đặc điểm động học của dòng chảy vi lưu

Hệ vi lưu vận hành dựa trên việc điều khiển chất lỏng trong các kênh có kích thước rất nhỏ, thường trong khoảng một vài đến vài trăm micromet. Khác với hệ thống vĩ mô, nơi các lực quán tính và dòng chảy rối chiếm ưu thế, dòng chảy trong các hệ vi lưu được điều khiển bởi các lực bề mặt và thường duy trì ở trạng thái dòng chảy tầng. Việc nắm bắt các nguyên lý vật lý - hóa học trong hệ vi mô là yếu tố then chốt để thiết kế, mô phỏng và tích hợp các thiết bị vi lưu hiệu quả.

2.1.1. Đặc điểm động lực học chất lỏng vi mô.

Trong hệ vi lưu, do kích thước kênh rất nhỏ và tốc độ dòng thấp, hệ số Reynolds (Re) dùng để mô tả mối quan hệ giữa lực quán tính và lực nhớt trong dòng chảy thường có giá trị rất nhỏ hơn 1 ($Re \ll 1$), đồng nghĩa với việc lực nhớt hoàn toàn chi phối dòng chảy, trong khi đóng góp của lực quán tính gần như không đáng kể. Hệ quả là dòng chảy trong vi kênh xảy ra ở chế độ dòng chảy tầng (laminar flow) hoàn toàn, đặc trưng bởi các dòng chất lỏng chuyển động song song, ổn định và không có hiện tượng nhiễu loạn. Trong điều kiện này, hai dòng chất lỏng tiếp xúc trong một vi kênh sẽ có quỹ đạo song song mà không trộn lẫn bằng đối lưu, chỉ xảy ra khuếch tán tại ranh giới tiếp xúc.

Số Reynolds là đại lượng không thứ nguyên, được định nghĩa bởi công thức:

$$Re = \frac{\rho \times u \times D_h}{\mu} \quad (17)$$

Trong đó:

ρ là mật độ chất lỏng (kg/m^3)

u là tốc độ trung bình của dòng chảy (m/s)

$D_h = \frac{4A}{P}$ là đường kính đặc trưng của kênh dẫn (m), với A là diện tích mặt cắt ngang của kênh và P là chu vi ướt

μ là độ nhớt động lực học của chất lỏng (Pa·s)

Quá trình trộn trong hệ vi lưu chủ yếu dựa trên khuếch tán tại mặt biên giữa các dòng chảy, một hiện tượng bị chi phối bởi định luật Fick. Thời gian khuếch tán tỉ lệ thuận với bình phương khoảng cách, dẫn đến việc thiết kế các bộ trộn vi lưu thường cần tính toán hình học hợp lý để tăng diện tích tiếp xúc và giảm thời gian trộn. Trong hệ vi mô, do diện tích bề mặt trên thể tích rất lớn, lực bề mặt đóng vai trò quan trọng, đặc biệt trong việc điều khiển dòng bằng mao dẫn hoặc áp suất âm. Điều này cho phép thao tác chất lỏng bằng các bơm thụ động không cần nguồn điện. Khác với hệ vĩ mô, nơi động lượng quán tính giữ vai trò chính, trong hệ vi lưu, chất lỏng có xu hướng "dính" vào thành kênh và bị ảnh hưởng chủ yếu bởi độ nhớt. Điều này khiến thiết kế vi kênh cần tối ưu hình học để hạn chế sụt áp suất và tăng hiệu quả vận chuyển.

2.1.2. Các phương trình chi phối trong nghiên cứu hệ thống vi lưu

Sự chuyển động của chất lỏng trong các vi kênh được mô tả bởi các phương trình bảo toàn cơ bản của cơ học chất lỏng, bao gồm bảo toàn khối lượng, động lượng và năng lượng. Đối với chất lỏng không nén được (một giả định hợp lý cho hầu hết các chất lỏng trong các ứng dụng vi lưu), phương trình liên tục (Bảo toàn khối lượng) được đơn giản hóa thành:

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (18)$$

Trong đó v là trường vector vận tốc. Phương trình này đảm bảo rằng khối lượng được bảo toàn tại mọi điểm trong dòng chảy

Phương trình Navier-Stokes (Phương trình bảo toàn động lượng) là phương trình chuyển động trung tâm của động lực học chất lỏng. Nó mô tả sự cân bằng giữa các lực tác động lên một phần tử chất lỏng. Dạng tổng quát của phương trình là:

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla)v \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 v + f \quad (19)$$

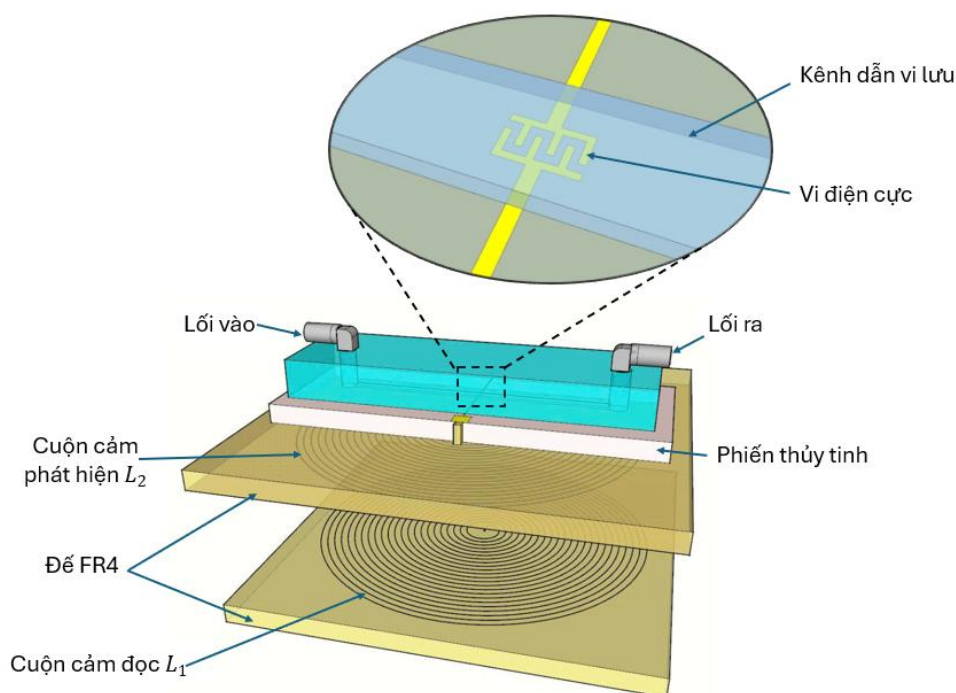
Trong đó, p là áp suất, η là độ nhớt động lực học, và f là các lực khối tác động lên chất lỏng (ví dụ: trọng lực, lực điện). Đối với dòng chảy vi lưu có số Reynolds thấp, số hạng quán tính phi tuyến $\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla)\mathbf{v}$ thường rất nhỏ và có thể bỏ qua. Khi đó, phương trình được đơn giản hóa thành phương trình Stokes hay "dòng chảy trườn" (creeping flow), mô tả sự cân bằng giữa lực áp suất và lực ma sát nhớt:

$$\nabla p = \eta \nabla^2 \mathbf{v} \quad (20)$$

Phương trình này có tính chất tuyến tính, giúp cho việc giải và phân tích dòng chảy trở nên đơn giản hơn nhiều so với dòng chảy rối.

2.2. Thiết kế cảm biến tích hợp hệ vi lưu

Hình 2.1 biểu diễn một cấu trúc cảm biến LC thụ động đề xuất để phát hiện độ dẫn dòng chảy lỏng trong vi kênh tích hợp vi điện cực đã được nghiên cứu sinh trình bày trong công trình khoa học được đăng tại Tạp chí Khoa học và Công nghệ [P1].



Hình 2.1. Sơ đồ hệ thống cảm biến LC tích hợp vi điện cực [P1]

Trong luận án này, các hệ cảm biến sẽ được sử dụng từ việc phát hiện các dung dịch điện giải đơn giản như NaCl và KCl sang phân tích các dấu ấn sinh học phức tạp trong các mẫu y sinh đòi hỏi cần phải thiết lập các yêu cầu thiết kế nhất định. Các yêu cầu này không chỉ dừng lại ở việc tối ưu hóa các thông số vật lý của cảm biến mà còn phải giải quyết các thách thức của môi trường sinh học, bao gồm tính tương thích, hiện tượng

bám bẩn và nhu cầu phân tích các mẫu phức tạp với độ nhạy cao. Để đạt được độ nhạy cho các ứng dụng y sinh, việc lựa chọn hình học của cuộn cảm phẳng là yếu tố cần thiết. Bên cạnh đó, khi tương tác với các mẫu sinh học, bề mặt của thiết bị vi lưu trở thành một giao diện động, nơi các hiện tượng phức tạp như hấp phụ protein và bám dính tế bào có thể xảy ra. Những hiện tượng này không chỉ ảnh hưởng đến tính tương thích sinh học mà còn có thể làm sai lệch kết quả đo lường. Do đó, việc lựa chọn vật liệu là yêu cầu thiết kế quan trọng.

2.2.1. Lựa chọn vật liệu

Việc lựa chọn vật liệu là một yếu tố quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của cảm biến. Vật liệu sử dụng trong hệ thống cảm biến có thể ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu năng, tính tương thích sinh học, chi phí và khả năng chế tạo của thiết bị. Do đó, một phương pháp tiếp cận lai đã được áp dụng, trong đó các vật liệu tối ưu được lựa chọn cho từng thành phần chức năng riêng biệt.

Đối với các kênh dẫn vi lưu, hai loại vật liệu Polydimethylsiloxane (PDMS) và Polymethylmethacrylate (PMMA) được sử dụng chế tạo mẫu để khảo sát ảnh hưởng của vật liệu đến hiệu quả của cảm biến. PDMS, cụ thể là SYLGARD™ 184 (Silicone Elastomer, Dow, Hoa Kỳ) được sử dụng là vật liệu chính cho giai đoạn tạo mẫu nhanh trong phòng thí nghiệm. Sự lựa chọn này dựa trên các đặc tính ưu việt của PDMS như độ trong suốt quang học cao, tính tương thích sinh học tốt, và khả năng thấm khí - một yếu tố quan trọng cho các ứng dụng nuôi cấy tế bào. Không chỉ vậy, PDMS có khả năng tạo hình hiệu quả thông qua kỹ thuật khắc mềm (soft lithography). Do đó, quy trình chế tạo mẫu khi sử dụng vật liệu này tương đối đơn giản và có chi phí thấp. Trong khi đó, PMMA có độ cứng và khả năng chống chịu hóa chất tốt hơn PDMS, đồng thời phù hợp hơn với các kỹ thuật chế tạo hàng loạt như ép nóng hoặc đúc phun. Trong luận án này, mẫu được chế tạo chứa các kênh dẫn vi lưu, lựa chọn phương pháp khắc laser để gia công PMMA.

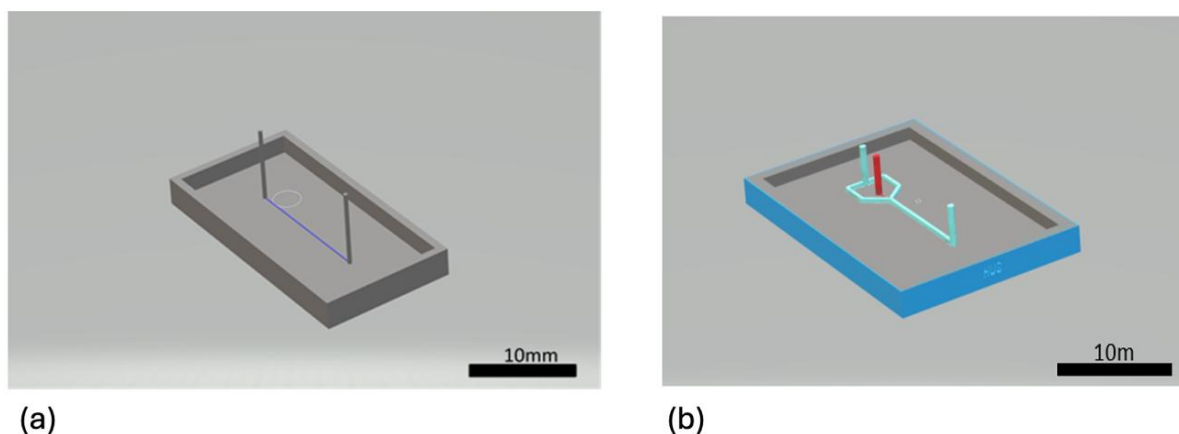
Về phần nền điện cực, mạch in (PCB) với đế FR-4, một vật liệu tổng hợp từ sợi thủy tinh và nhựa epoxy phủ đồng đã được chọn làm nền tảng cho các cấu trúc điện tử. Việc tận dụng công nghệ PCB tiêu chuẩn mang lại lợi thế vượt trội về chi phí thấp, quy trình chế tạo đã được chuẩn hóa và khả năng tích hợp liền mạch các linh kiện điện tử, hiện thực hóa khái niệm "Lab-on-PCB".

Cuối cùng, đối với kỹ thuật khắc mềm, việc chế tạo khuôn mẫu đòi hỏi vật liệu có độ bền cơ học cao. Sau khi khảo sát nhiều loại nhựa in 3D bao gồm VeroBlue RGD840, VeroWhite RGD450, và VeroGreen RGD5161-DM, nhựa Rigur RGD450 (một biến thể của VeroWhite) đã được ưu tiên lựa chọn. Vật liệu này thể hiện các đặc tính cơ học vượt trội như độ ổn định kích thước cao, độ bền và độ dẻo dai tốt, đảm bảo khuôn mẫu có thể chịu được quá trình đúc và tháo khuôn lặp đi lặp lại mà không bị hư hỏng.

2.2.2. Thiết kế kênh dẫn vi lưu và cuộn cảm LC

a. Thiết kế kênh dẫn vi lưu

Khuôn mẫu được thiết kế bằng phần mềm Solidworks, một trong những chương trình thiết kế hỗ trợ máy tính (CAD – Computer aided design) phổ biến nhất hiện nay nhờ khả năng thiết kế 3D và giao diện thân thiện với người dùng. Người sử dụng có thể thêm hoặc điều chỉnh các thông số của các yếu tố cụ thể. Các yếu tố quan trọng cần được xem xét kỹ lưỡng trong giai đoạn thiết kế bao gồm kích thước hình học của kênh (chiều rộng, chiều cao, chiều dài), hình dạng tổng thể của kênh (ví dụ, cấu trúc kênh hình chữ Y được sử dụng để tạo giọt), vị trí và hình dạng của các cổng vào/ra chất lỏng, cũng như các đặc điểm phụ trợ khác. Các đặc điểm này có thể bao gồm các thành bao quanh vùng tạo kênh để chứa PDMS lỏng trong quá trình đúc, hoặc các cấu trúc định vị giúp cho việc căn chỉnh sau này. Độ chính xác trong thiết kế khuôn mẫu là yếu tố tiên quyết, bởi nó ảnh hưởng trực tiếp đến hình dạng, kích thước và chức năng của thiết bị vi lưu cuối cùng. Bất kỳ sai sót nào trong thiết kế cũng có thể dẫn đến hiệu suất hoạt động không mong muốn của cảm biến.



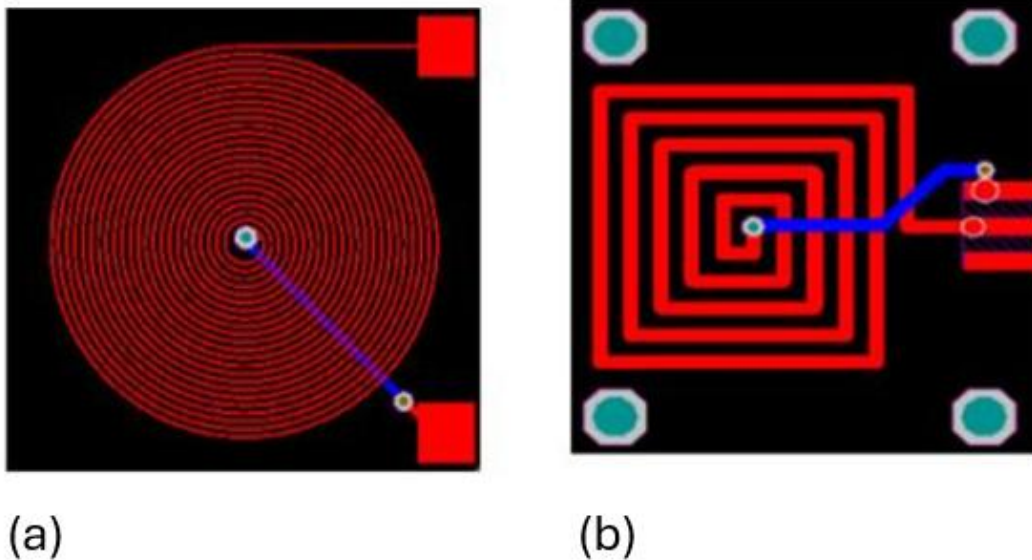
Hình 2.2. Bản thiết kế Solidwork: (a) Đơn kênh chiều cao 100 μm ; (b) Kênh dẫn kiểu chữ Y chiều cao 600 μm

Phần mềm cũng cung cấp một thư viện vật liệu bao gồm gỗ, gạch và thủy tinh. Solidworks tương thích với tệp DWG, DXF, STEP, STL cho phép in 3D các thiết kế. Ban đầu từ tệp file CAD được chuyển đổi thành tệp ngôn ngữ tam giác tiêu chuẩn (STL – Standard triangle language). Tiếp đó, tệp STL được cắt kỹ thuật số thành các lớp riêng lẻ được thực hiện tuần tự để xây dựng một đối tượng theo hình thức lớp. Cuối cùng được in bằng máy in máy Objet 500 Connex3 của Stratasys. Hình 2.2 (a) là thiết kế của đơn kênh với chiều cao 100 μm . Hình 2.2 (b) thể hiện kênh dẫn kiểu chữ Y, chiều cao 600 μm , chiều rộng 200 μm . Bao ngoài chiều dài 3cm; Inlets/Outlets 1000 μm , chiều cao Inlets/Outlets: 6 mm.

b. Thiết kế cuộn cảm phẳng

Trong khuôn khổ nghiên cứu của luận án, các cấu trúc cuộn cảm phẳng với các cấu hình khác nhau đã được thiết kế nhằm mục đích khảo sát và so sánh các đặc tính điện của chúng. Cụ thể, hai cấu hình phổ biến của cuộn cảm phẳng là xoắn ốc dạng vuông và xoắn ốc dạng tròn đã được đề xuất bằng phần mềm thiết kế mạch in chuyên dụng. Quá trình thiết kế bao gồm việc thay đổi một cách có hệ thống các tham số hình học chính để tạo ra các mẫu cuộn cảm. Các tham số được đề xuất bao gồm số vòng dây (N), độ rộng của đường mạch (w), khoảng cách giữa các vòng (j), đường kính hoặc cạnh ngoài (Outer dimension). Bằng cách tạo ra một bộ các cuộn cảm với các thông số vật lý khác nhau, nghiên cứu có thể phân tích định lượng sự ảnh hưởng của cấu trúc hình học lên các đặc tính quan trọng như giá trị điện cảm (L), hệ số phẩm chất (Q).

Các thiết kế được chế tạo trên một loại vật liệu nền PCB nhất định để đảm bảo tính nhất quán. Việc khảo sát đồng thời hai loại cấu trúc này cho phép đánh giá các ưu và nhược điểm của từng loại hình học. Cuộn cảm tròn thường có hệ số phẩm chất Q cao hơn so với cuộn cảm vuông có cùng diện tích do giảm thiểu được hiệu ứng góc và có đường dẫn dòng điện ngắn hơn. Ngược lại, cuộn cảm vuông lại dễ dàng tích hợp hơn vào các bố trí mạch có dạng lưới. Phân tích này cung cấp một cơ sở dữ liệu thực nghiệm giá trị cho việc lựa chọn và tối ưu hóa thiết kế cuộn cảm trên mạch in cho các ứng dụng cụ thể. Quá trình thiết kế và hiện thực hóa một cuộn cảm phẳng trên nền tảng CAD cho mạch in (PCB) như Altium Designer là một quy trình kỹ thuật chính xác, chuyển đổi các tham số điện học mục tiêu thành một cấu trúc hình học dẫn điện cụ thể, được biểu diễn trên Hình 2.3.



Hình 2.3. Thiết kế các cấu trúc cuộn cảm: (a) Cuộn cảm xoắn ốc tròn; (b) Cuộn cảm xoắn ốc vuông

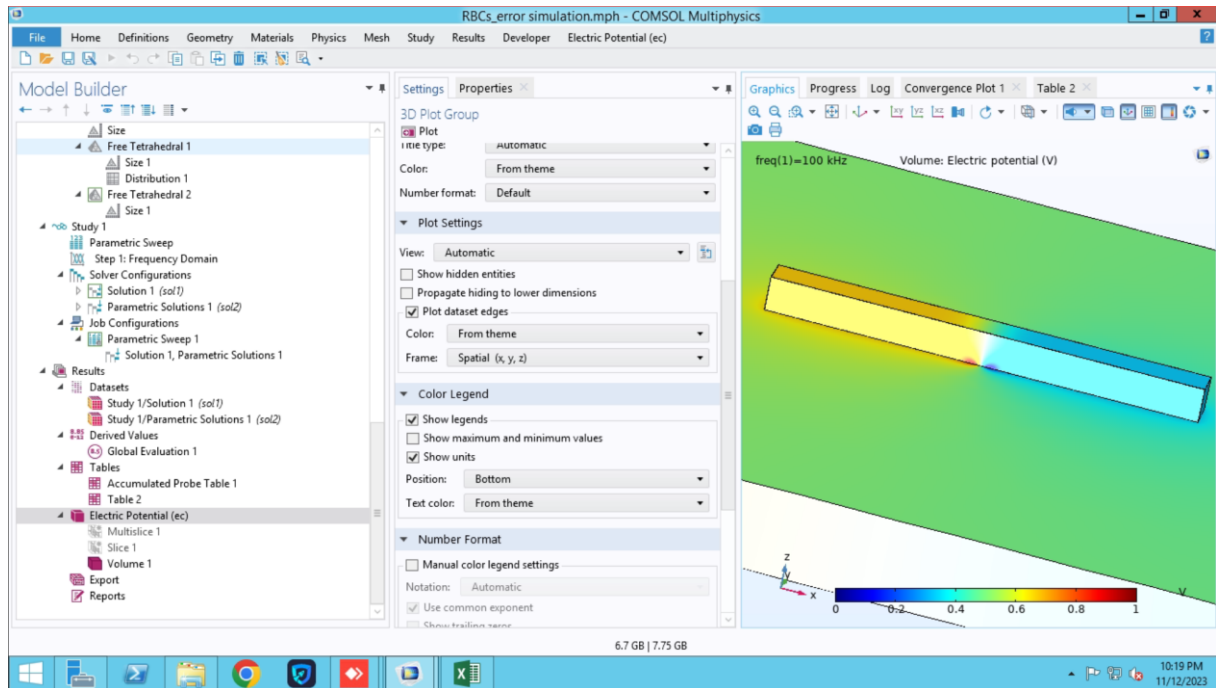
Các điểm đầu cuối của cuộn cảm được kết nối ra mạch ngoài thông qua các điểm nối bề mặt. Một yếu tố quan trọng trong thiết kế là việc kết nối điểm tiếp điện tại tâm của cấu trúc xoắn ốc, điều này thường được giải quyết bằng cách sử dụng một lỗ xuyên kim loại (via), cho phép chuyển hướng đường dẫn sang một lớp dẫn điện khác và đi ra ngoài mà không gây ngắn mạch với các vòng bên ngoài.

2.3. Mô hình hóa và mô phỏng hệ thống cảm biến tích hợp

Ngày nay, mô hình hóa và mô phỏng số đóng một vai trò quan trọng trong các lĩnh vực nghiên cứu khoa học. Đây là những công cụ hữu dụng giúp các nhà khoa học thu thập thông tin, dữ liệu cũng như nghiên cứu các vấn đề mà không nhất thiết phải tiến hành các thí nghiệm trên thực địa. Mô phỏng số đem đến những lợi ích lớn như tiết kiệm thời gian, kinh phí, nguyên vật liệu, tránh được những rủi ro, nguy hiểm trong điều kiện thực, và giảm tác động xấu tới môi trường. Bên cạnh đó, mô phỏng số còn giải quyết nhiều vấn đề khoa học phức tạp mà đôi khi khó có thể kiểm nghiệm trong điều kiện thực.

COMSOL Multiphysics là một phần mềm phân tích phần tử hữu hạn, giải mã và mô hình hóa đa nền tảng mạnh mẽ. Được phát triển từ năm 1986, COMSOL cho đến nay là một trong các phần mềm xây dựng mô hình phổ biến và mạnh mẽ nhất. Điểm vượt trội của COMSOL Multiphysics là tính ứng dụng cho nhiều lĩnh vực khoa học và kỹ thuật

công nghệ, cùng với sự linh hoạt trong việc thiết kế và áp dụng các thuật toán vào mô hình.



Hình 2.4. Giao diện của phần mềm COMSOL Multiphysics.

Đối với các cảm biến được nghiên cứu trong luận án này, một phương pháp mô phỏng về mặt vật lý là kết hợp nhiều module khác nhau để nắm bắt được sự tương tác phức tạp giữa các hiện tượng được sử dụng trong triển khai mô phỏng và đánh giá hiệu quả trước khi thử nghiệm thực nghiệm.

2.3.1. Mô hình cảm biến điện – vi lưu

Để mô phỏng chính xác hoạt động của cảm biến LC- C4D trong môi trường vi lưu, cần phải xây dựng một mô hình với môi trường mô phỏng đa vật lý, kết hợp các hiện tượng điện từ và động lực học chất lỏng. Trong mô phỏng này, hai module chính được sử dụng trong COMSOL Multiphysics là Module Tĩnh điện (Electrostatics Module) và Module Tần số Vô tuyến (RF Module). Bước đầu tiên là phân tích cơ chế cảm biến ở cấp độ tĩnh điện. Module Electrostatics này được sử dụng để giải phương trình Poisson (Phương trình (21)) nhằm tính toán sự phân bố điện thế và điện trường tĩnh trong cấu trúc cảm biến. Từ đó, có thể xác định được sự thay đổi điện dung (C) của các điện cực khi có sự thay đổi của môi trường điện môi (ví dụ: dung dịch với các nồng độ khác nhau đi qua kênh).

$$\nabla \cdot (\epsilon \nabla V) = -\rho \quad (21)$$

Trong đó ϵ là hằng số điện môi của vật liệu và ρ là mật độ điện tích tự do (được đặt bằng không trong môi trường điện môi không có nguồn tích điện). Điện dung C sau đó được tính toán từ năng lượng điện trường W_e lưu trữ trong hệ thống được thể hiện trong phương trình (22) và (23) với V là điện áp đặt vào:

$$C = \frac{2W_e}{V^2} \quad (22)$$

$$W_e = \frac{1}{2} \int \epsilon |\nabla V|^2 dV \quad (23)$$

Sau khi xác định được sự thay đổi điện dung, Module RF được sử dụng để phân tích đáp ứng tần số của toàn bộ cấu trúc cảm biến. Module này giải phương trình sóng điện từ dạng Helmholtz trong miền tần số để tính toán các tham số như hệ số phản xạ S_{11} tại cổng kích thích. Sự thay đổi điện dung tính toán được ở bước trước chính là nguyên nhân gây ra sự dịch chuyển tần số cộng hưởng và sự thay đổi của hệ số S_{11} . Để mô phỏng một cách hoàn chỉnh, mô hình điện từ cần được ghép nối với mô hình dòng chảy. Module Vi lưu (Microfluidics Module) cho phép giải các phương trình Navier-Stokes (phương trình (19)) để mô tả dòng chảy tầng. Sự thay đổi nồng độ ion này sẽ làm thay đổi các thuộc tính điện môi của chất lỏng, và sự thay đổi này được đưa trở lại vào mô hình tĩnh điện, tạo thành một vòng lặp đa vật lý hoàn chỉnh.

2.3.2. Kỹ thuật mô phỏng

Việc phân tích và tối ưu hóa cấu trúc cảm biến thụ động C4D (PC4D) tích hợp hệ vi lưu trong luận án này được thực hiện chủ yếu thông qua kỹ thuật mô phỏng số bằng phần mềm COMSOL Multiphysics. Việc xây dựng mô hình mô phỏng chính xác và đáng tin cậy đòi hỏi một quy trình thiết kế có hệ thống cùng với việc định nghĩa chi tiết các tham số vật lý và hình học của hệ thống, dựa trên cấu hình cảm biến đề xuất bao gồm cuộn cảm đọc (L_1), cuộn cảm phát hiện (L_2) và tụ điện cảm biến (C_2) tạo thành một mạch cộng hưởng LC.

Quy trình mô phỏng khởi đầu bằng việc xây dựng mô hình hình học 2D hoặc 3D của cảm biến, bao gồm các chi tiết như kênh vi lưu, các điện cực, và các lớp vật liệu nền.

Các tham số hình học quan trọng như kích thước kênh, hình dạng và khoảng cách giữa các điện cực, độ dày của từng lớp vật liệu cần được định nghĩa chính xác. Tiếp theo, các vật liệu thực tế được gán cho từng miền hình học tương ứng. Ví dụ, các thuộc tính vật lý như hằng số điện môi, độ dẫn điện, và mật độ được khai báo cho các chất rắn (PDMS, FR4, đồng), trong khi các thuộc tính của chất lỏng (dung dịch NaCl, KCl,..) như độ dẫn và độ điện môi phụ thuộc nồng độ, độ nhớt, và hệ số khuếch tán của ion cũng được xác định chi tiết cho các miền chất lỏng trong mô hình.

Sau khi xác lập mô hình vật chất, thiết lập các trường vật lý chi phối hoạt động của cảm biến đóng vai trò quan trọng trong đánh giá hiệu quả của cảm biến. Tùy thuộc vào bản chất của nghiên cứu, các bề mặt vật lý phù hợp như tĩnh điện, dòng chảy tầng, hay trường điện từ (RF) được lựa chọn. Các điều kiện biên và điều kiện ban đầu được áp dụng để mô phỏng các điều kiện vận hành thực tế, chẳng hạn như đặt giá trị điện áp lên các điện cực, thiết lập áp suất hoặc lưu lượng tại các cổng vào/ra của kênh vi lưu, và thiết lập nồng độ ban đầu của các chất hóa học. Để chuẩn bị cho quá trình tính toán, toàn bộ miền hình học được rời rạc hóa thành một lưới các phần tử hữu hạn. Chất lượng của lưới là yếu tố then chốt quyết định độ chính xác của kết quả, do đó các vùng có gradient trường lớn, ví dụ như khu vực gần các cạnh điện cực hoặc trong lớp điện kép, đòi hỏi lưới phải được chia mịn hơn.

Khi mô hình đã được thiết lập hoàn chỉnh, bài toán được thiết lập để giải hệ các phương trình vật lý được định nghĩa để tính toán với các phân tích ở trạng thái tĩnh, phụ thuộc thời gian, hoặc trong miền tần số. Cuối cùng, giai đoạn hậu xử lý cho phép trực quan hóa và khai thác dữ liệu kết quả, từ việc vẽ biểu đồ phân bố trường điện thế hay vector vận tốc cho đến tính toán các đại lượng tổng hợp như điện dung hoặc tham số S_{11} . Để tối ưu hóa thiết kế cảm biến, kỹ thuật quét tham số được sử dụng trong nghiên cứu. Bằng cách thay đổi một hoặc nhiều tham số thiết kế một cách có hệ thống và phân tích ảnh hưởng của chúng đến hiệu năng đầu ra, cấu hình cảm biến tối ưu có thể được tìm ra một cách hiệu quả.

Các thông số hình học chi tiết được sử dụng trong tính toán số được trình bày trong các nội dung nghiên cứu cụ thể. Độ chính xác của các thông số này trong mô phỏng sẽ quyết định mức độ tương đồng giữa kết quả mô phỏng và thực nghiệm. Sự lựa chọn vật liệu FR4 làm vật liệu đế phản ánh mục tiêu chế tạo cảm biến chi phí thấp sử dụng

công nghệ PCB phổ biến. Bảng 2.1 cung cấp các thông số vật liệu được sử dụng trong mô phỏng.

Môi trường chất lỏng trong kênh vi lưu được mô phỏng sử dụng dung dịch NaCl, KCl với các nồng độ khác nhau. Sự thay đổi độ dẫn điện và hằng số điện môi của dung dịch NaCl theo nồng độ là yếu tố quan trọng mà cảm biến PC4D được thiết kế để phát hiện. Độ dẫn điện ảnh hưởng đến phần thực của trở kháng dung dịch, trong khi hằng số điện môi ảnh hưởng đến phần ảo (điện dung). Cả hai yếu tố này đều tác động đến điện dung hiệu dụng C_2 của cảm biến.

Dữ liệu từ Bảng 2.1 cho thấy khi nồng độ NaCl tăng, độ dẫn điện tăng đáng kể, trong khi hằng số điện môi giảm tương đối nhẹ. Sự thay đổi nhỏ trong hằng số điện môi có thể do nồng độ ion cao ảnh hưởng đến cấu trúc và khả năng định hướng của các phân tử nước. Tuy nhiên, ảnh hưởng của độ dẫn điện lên đáp ứng của cảm biến thường chiếm ưu thế trong các ứng dụng đo nồng độ ion.

Bảng 2.1. Tham số điện của các vật liệu sử dụng trong mô phỏng [32]

Vật liệu	Hằng số điện môi tương đối (ϵ_r)	Độ dẫn điện (σ, S/m)
Không khí	1	0
FR4	4,5	0,004
Nước DI	80,1	$5,5 \times 10^{-6}$
PDMS	6	10^{-15}
PMMA	2,6 – 2,8	$\sim 10^{-14}$
KCl 10 mM	78,36	0,1413
KCl 100 mM	77,1	1,285
KCl 1 M	64,5	11,13
NaCl 10 mM	80,09	0,34
NaCl 50 mM	79,58	0,67

Vật liệu	Hằng số điện môi tương đối (ϵ_r)	Độ dẫn điện (σ , S/m)
NaCl 100 mM	78,95	1,08
NaCl 500 mM	74,03	4,21
NaCl 1000 mM	68,44	7,77

Với mô hình hình học và vật liệu được thiết lập rõ ràng, mô phỏng này có thể dễ dàng được điều chỉnh để nghiên cứu ảnh hưởng của việc thay đổi các thông số thiết kế (ví dụ: kích thước điện cực, hình dạng kênh) hoặc các loại dung dịch khác nhau. Điều này mở ra khả năng tối ưu hóa thiết kế cảm biến cho các ứng dụng cụ thể một cách nhanh chóng và hiệu quả về mặt chi phí so với việc chế tạo và thử nghiệm nhiều nguyên mẫu vật lý.

Kết luận chương

Chương 2 đã trình bày việc tích hợp cảm biến vi lưu LC trong hệ thống đề xuất của luận án. Bắt đầu từ các nguyên lý cơ bản của cảm biến sinh học, chương đã làm rõ cấu trúc, phân loại và các đặc tính hiệu năng chính. Việc phân tích sâu về động học dòng chảy vi lưu đã nhấn mạnh các hiện tượng vật lý đặc thù ở quy mô vi mô. Ngoài ra trong chương này, nội dung mô hình hóa đa vật lý sử dụng phần mềm COMSOL Multiphysics cũng đã được giới thiệu, cung cấp các công cụ mô phỏng được sử dụng để dự đoán, phân tích và tối ưu hóa. Các nội dung này là cơ sở cho các hoạt động thiết kế, chế tạo và đánh giá cảm biến vi lưu sẽ được trình bày trong các chương tiếp theo.

CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM CHẾ TẠO CẤU TRÚC KÊNH DẪN VI LƯU TÍCH HỢP CẢM BIẾN LC

Dựa trên các cơ sở lý thuyết trình bày ở chương 1 và thiết kế của cảm biến không dây LC ở chương 2, chương 3 tập trung vào việc quá trình hiện thực hóa các ý tưởng thiết kế thành một hệ thống cảm biến vi lưu tích hợp cảm biến LC theo đề xuất. Chương này trình bày chi tiết phương pháp thiết kế và quy trình công nghệ chế tạo thực nghiệm hệ thống.

Nội dung của chương trình bày quy trình công nghệ chế tạo thực nghiệm, sử dụng phương pháp lai ghép kết hợp giữa công nghệ in 3D, kỹ thuật khắc mềm và công nghệ mạch in (PCB). Các bước từ chế tạo khuôn mẫu, tạo hình kênh dẫn bằng PDMS và PMMA, cho đến quy trình tích hợp các thành phần riêng lẻ thành một thiết bị hoàn chỉnh sẽ được mô tả cụ thể. Mục tiêu của chương này là trình bày nội dung của quá trình chuyển đổi từ mô hình lý thuyết sang nguyên mẫu vật lý, làm cơ sở cho việc đánh giá và phân tích hiệu năng của hệ thống sẽ được đề cập trong các chương sau.

3.1. Thực nghiệm chế tạo.

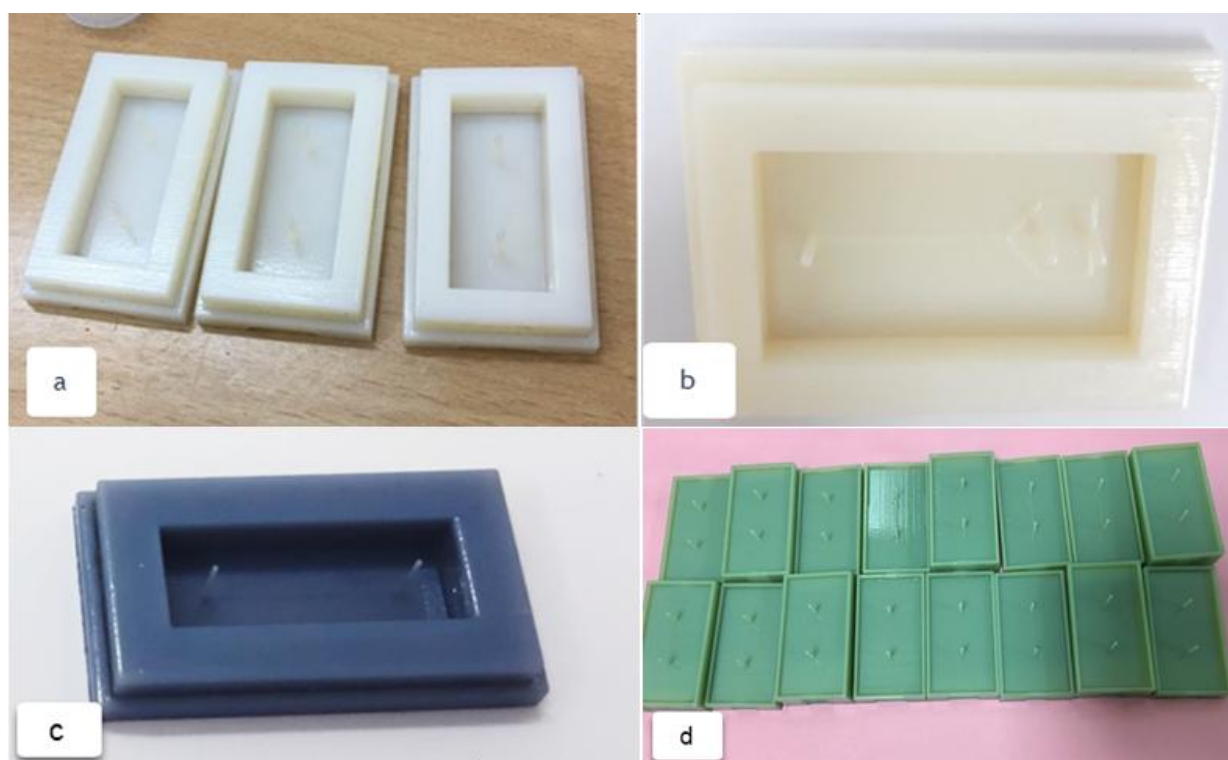
3.1.1. Chế tạo khuôn mẫu của kênh dẫn

Việc tạo ra khuôn mẫu với độ chính xác cao là giai đoạn đầu tiên có vai trò nền tảng trong quy trình chế tạo kênh dẫn vi lưu. Để chế tạo ra khuôn mẫu, công nghệ in 3D đã được lựa chọn nhờ vào khả năng tạo ra các cấu trúc phức tạp một cách nhanh chóng và linh hoạt.

Quy trình chế tạo khuôn mẫu bằng công nghệ 3D Inkjet thực hiện theo 3 bước. Đầu tiên, chuẩn bị phần mềm tạo dựng tự động tính toán lượng nhựa quang hóa (Photopolymers) và vật liệu hỗ trợ (Support material) từ phần mềm mô phỏng Solidwork. Tiếp theo, tiến hành chế tạo khuôn mẫu. Tại giai đoạn này, máy in 3D phun các tia nhựa lỏng quang hóa nhỏ theo cấu trúc đã được thiết kế. Các tia nhựa lỏng này được đóng rắn bằng tia UV. Từng lớp chồng lên nhau trên khay tạo dựng để tạo ra mẫu 3D. Tại vị trí nhô ra của sản phẩm hoặc lỗ trống cần hỗ trợ, máy in 3D bắn vật liệu hỗ trợ để đỡ khung mẫu vật và có thể gỡ bỏ được sau quá trình chế tạo. Cuối cùng, loại bỏ vật liệu hỗ trợ trên sản phẩm sau khi chế tạo. Vật liệu này có thể dễ dàng bị rửa trôi bằng áp lực của dòng nước.

Để tối ưu hóa chất lượng sản phẩm, nhiều loại vật liệu quang trùng hợp (Photopolymer resin) đã được khảo sát và thử nghiệm, bao gồm: VeroBlue RGD840, VeroWhite RGD450, và VeroGreen RGD5161-DM.

Hai loại cấu trúc khuôn mẫu đã được thiết kế và chế tạo, phục vụ cho hai dạng kênh khác nhau. Cấu trúc đầu tiên là khuôn mẫu cho chip vi kênh đơn với kích thước tiết diện ngang của kênh là 100 μm . Cấu trúc còn lại là khuôn mẫu cho chip vi kênh hình chữ Y với kích thước tiết diện ngang của kênh là 600 μm . Hình 3.1 minh họa một số sản phẩm khuôn mẫu hoàn thiện, cho thấy khả năng chế tạo thành công các cấu trúc vi kênh từ những vật liệu khác nhau. Trong đó, khuôn cho chip đơn kênh và kênh chữ Y sử dụng vật liệu VeroWhite RGD450 (Hình 3.1 (a), (b)). Khuôn cho chip đơn kênh sử dụng vật liệu VeroBlue RGD840 (Hình 3.1 (c)) và VeroGreen RGD5161-DM (Hình 3.1 (d)).



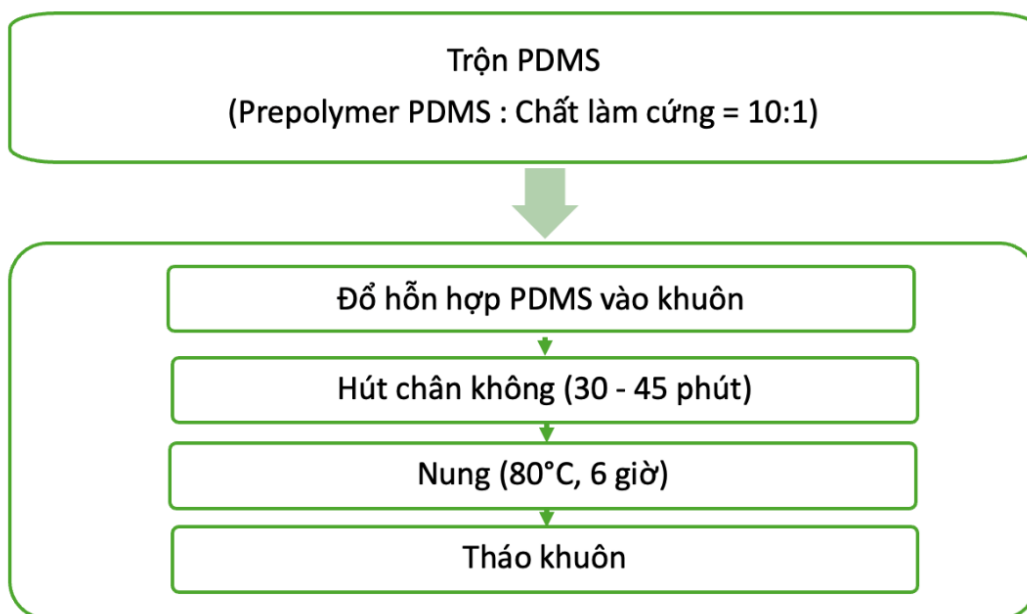
Hình 3.1. Một số sản phẩm khuôn mẫu chế tạo bằng công nghệ in 3D: (a), (b): Vật liệu VeroWhite RGD450; (c) Vật liệu VeroBlue RGD840; (d) VeroGreen RGD5161-DM

Sau khi quá trình in 3D hoàn tất, các khuôn mẫu được đưa vào giai đoạn hậu xử lý. Giai đoạn này bao gồm việc loại bỏ vật liệu hỗ trợ bám quanh sản phẩm. Quá trình loại bỏ được thực hiện bằng phương pháp rửa trôi cơ học, sử dụng hệ thống phun rửa áp lực cao tại phòng thí nghiệm để làm lộ ra cấu trúc vi kênh chính xác của khuôn mẫu.

3.1.2. Chế tạo kênh dẫn vi lưu

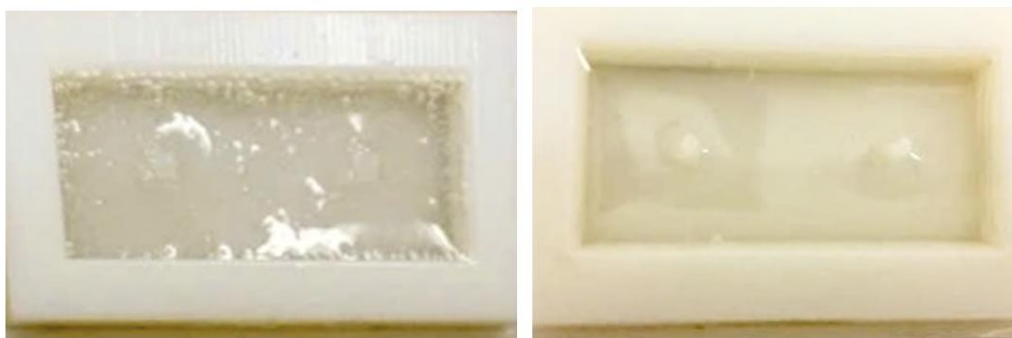
a. Kênh PDMS

Sử dụng phương pháp đúc (Molding) để chế tạo kênh dẫn vi lưu PDMS. Quy trình chế tạo kênh lưu dẫn vi lưu PDMS được thể hiện qua sơ đồ Hình 3.2 [P1].



Hình 3.2. Quy trình chế tạo kênh dẫn vi lưu PDMS [P1]

Đầu tiên, Prepolymer PDMS (SYLGARD™ 184 Silicone Elastomer, Dow, Hoa Kỳ) và chất làm cứng (chất đóng rắn) được trộn với tỷ trọng là 10:1. Hỗn hợp được khuấy kỹ trước khi đổ vào khuôn trên phiến bán dẫn silic. Tiếp theo, tiến hành hút chân không (trong khoảng 30 – 45 phút) để khử bọt khí của hỗn hợp dung dịch trong khuôn. Sau đó, đóng rắn PDMS ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Cuối cùng, cấu trúc PDMS được tách ra khỏi khuôn ở nhiệt độ phòng. Hình 3.3 mô tả hình ảnh kênh vi lưu trong khuôn trước và sau khi được hút chân không.



Hình 3.3. Hình ảnh mẫu trước và sau công đoạn hút chân không.

b. Kênh PMMA

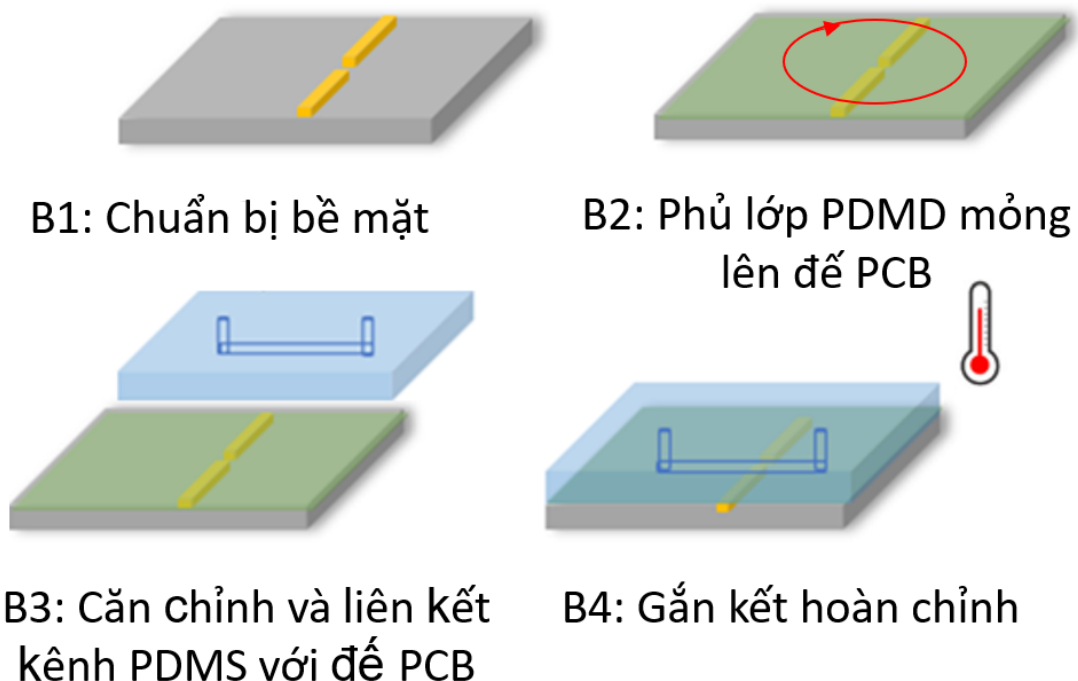
Một tấm Polymethyl methacrylate (PMMA) dày 2 mm được sử dụng làm vật liệu ban đầu. Sử dụng cồn Isopropyl để loại bỏ bụi bẩn, làm sạch tấm PMMA. Sau đó, gắn và dùng kẹp để cố định tấm PMMA lên máy CNC. Kênh vi lưu được tạo hình trên tấm PMMA này bằng phương pháp khắc laser với tốc độ quay khoảng 10.000 vòng/phút. Kích thước của kênh được thiết kế với chiều rộng 500 μm và chiều cao 300 μm , phù hợp cho việc dẫn các mẫu sinh học. Sau khi hoàn thành quá trình khắc laser, tiến hành thổi bụi và vụn nhựa trên kênh dẫn bằng khí nén rồi rửa sạch lại mẫu bằng nước cất.

Ưu điểm của phương pháp CNC trong chế tạo kênh PMMA là độ chính xác cao, không cần thực hiện trong phòng sạch, thích hợp cho việc chế tạo nhanh mẫu thử nghiệm và có thể gia công các mẫu lớn, nhiều lớp.

3.1.3. Tích hợp hệ thống cảm biến – vi lưu

a. Cảm biến kênh dẫn PDMS

Hình 3.4 mô tả quy trình tích hợp kênh dẫn PDMS lên bề mặt đế PCB.



Hình 3.4. Quy trình tích hợp cảm biến với kênh dẫn PDMS

Quy trình tích hợp cảm biến và kênh dẫn được thực hiện theo các bước sau:

Bước 1: Chuẩn bị bề mặt vật liệu

- Chuẩn bị phiến PDMS đã chứa cấu trúc vi kênh và phiến PCB chứa cấu trúc vi điện cực đã được làm sạch.
- Kiểm tra bề mặt để đảm bảo không có bụi bẩn hoặc tạp chất trên cả hai phiến vật liệu.

Bước 2: Tiền xử lý bề mặt PCB chứa cấu trúc vi điện cực

Do bề mặt của bảng mạch in (PCB) có đặc điểm gồ ghề và không bằng phẳng, việc gắn kết trực tiếp vi kênh bằng vật liệu PDMS gặp trở ngại lớn, dễ dẫn đến hiện tượng rò rỉ dung dịch hoặc tiếp xúc không đồng đều giữa hai lớp vật liệu. Với mục đích tạo ra một lớp đế phẳng hơn để tối ưu hóa độ bám dính của vi kênh lên PCB, một lớp mỏng PDMS đã được phủ lên bề mặt PCB thông qua quy trình quay ly tâm (Spin-coating).

Sau khi nhỏ dung dịch PDMS (đã trộn theo tỉ lệ chuẩn 10:1) lên bề mặt PCB, tiến hành quay ở tốc độ 500 rpm trong 30 giây để phân bố đồng đều lớp PDMS trên toàn bộ bề mặt PCB. Tiếp theo tăng tốc độ quay lên 1000 rpm trong 1 phút. Tiếp tục tăng tốc độ lên 2000 rpm trong 1 phút để tạo lớp PDMS mỏng và đồng nhất, đồng thời loại bỏ các khuyết tật nhỏ trên bề mặt. Sau quá trình quay, mẫu được đem đi sấy ở nhiệt độ 95°C trong vòng 2 giờ để đảm bảo đóng rắn hoàn toàn lớp PDMS. Sau khi xử lý nhiệt, một vùng nhỏ tại vị trí các điện cực, nơi tiếp xúc trực tiếp với đối tượng đo, sẽ được loại bỏ lớp PDMS bằng cách cạo nhẹ nhàng, nhằm đảm bảo độ tiếp xúc điện tốt, tránh hiện tượng cách điện do lớp polymer bao phủ.

Bước 3: Căn chỉnh và liên kết kênh PDMS với đế PCB

- Đặt phiến PDMS lên đế PCB: Có thể sử dụng một lượng nhỏ methanol để giữ hai bề mặt tách biệt tạm thời. Methanol giúp làm chậm quá trình kết dính, tạo thời gian để điều chỉnh.
- Điều chỉnh chính xác vị trí: Sử dụng camera theo dõi để đảm bảo vi kênh trên PDMS được căn chỉnh đúng với cấu trúc điện cực trên đế PCB.

Bước 4: Gắn kết hoàn chỉnh:

- Sau khi vị trí được điều chỉnh chính xác, từ từ ép phiến PDMS và đế PCB lại với nhau.

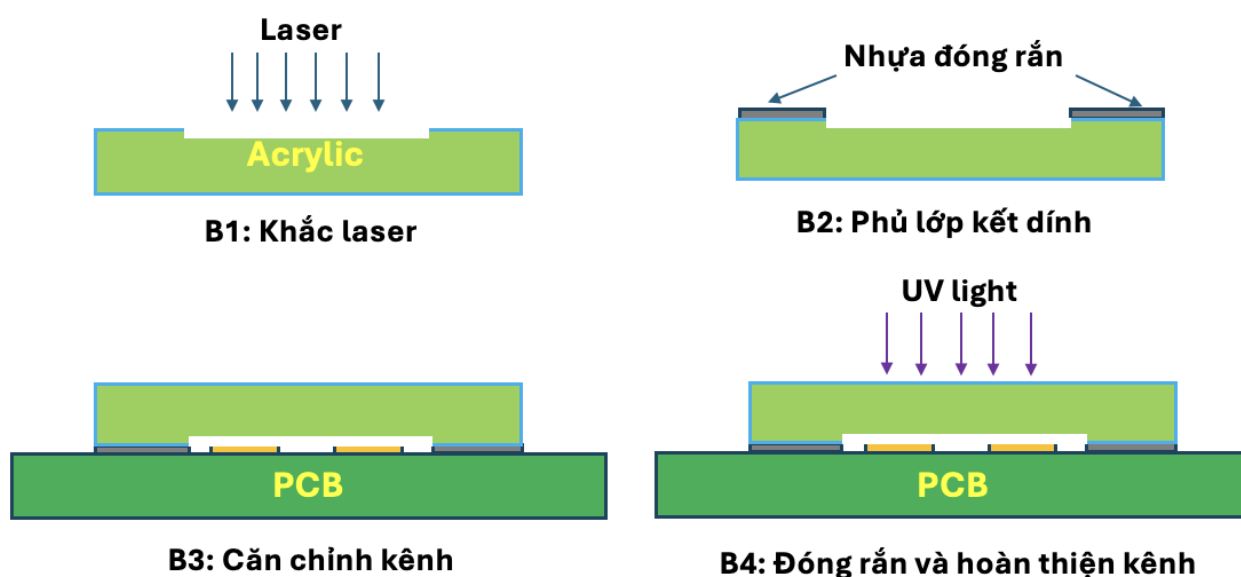
- Dưới tác động của xử lý oxy plasma, bề mặt vật liệu được hoạt hóa và có thể kết dính chắc chắn với bề mặt đối diện khi được áp sát.
- Sấy khô ở nhiệt độ 90°C trong tối thiểu 15 phút để làm tăng liên kết giữa 2 đế.

Bước 5: Kiểm tra chất lượng kết nối.

Sau khi gắn kết, kiểm tra kỹ độ bám dính giữa hai phiên, vị trí căn chỉnh của vi kênh và vi điện cực để đảm bảo rằng không có khe hở hoặc lệch vị trí có thể ảnh hưởng đến hiệu suất hoạt động của thiết bị.

b. Cảm biến kênh dẫn PMMA

Quy trình tích hợp cảm biến với kênh vi lưu PMMA được thực hiện theo các bước chính được minh họa trong Hình 3.5.



Hình 3.5. Quy trình tích hợp cảm biến với kênh dẫn PMMA

Bước 1: Chế tạo kênh vi lưu PMMA.

Bước 2: Phủ lớp kết dính: Sau khi khắc laser, một lớp mỏng nhựa UV (nhựa đóng rắn bằng tia cực tím) được phủ đều lên bề mặt của tấm PMMA đã có kênh. Lớp nhựa này đóng vai trò là chất kết dính giữa kênh PMMA và đế PCB.

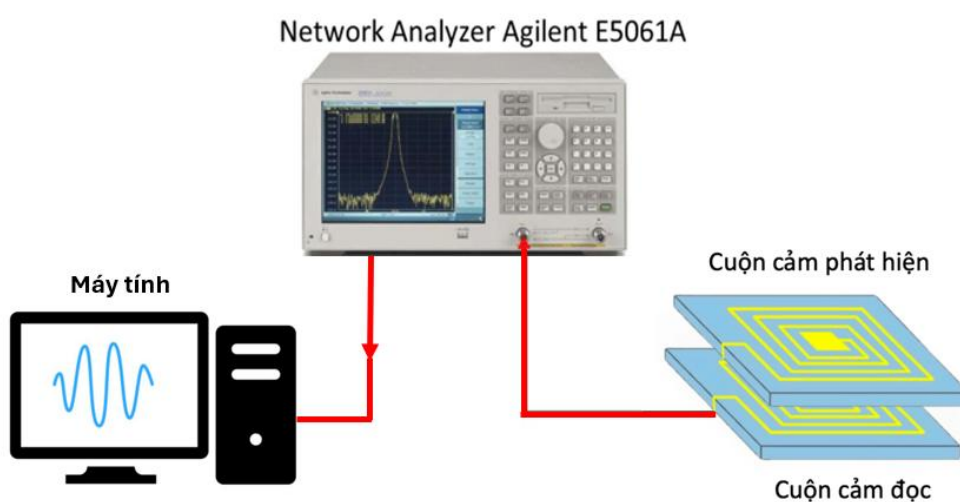
Bước 3: Căn chỉnh và lắp ráp: Kênh vi lưu PMMA sau đó được căn chỉnh cẩn thận với đế PCB đã được chế tạo sẵn. Thiết kế của PCB có một vùng lõm được tạo ra xung quanh khu vực cảm biến để đảm bảo PMMA được đặt phẳng, giúp cho việc gắn kết dễ dàng và ngăn ngừa rò rỉ dung dịch từ kênh vi lưu. Kênh được định vị sao cho nằm vuông

góc và bắc ngang qua cảm biến điện dung đồng phẳng trên PCB, đảm bảo sự tương tác tối ưu giữa mẫu chất lỏng và vùng cảm biến.

Bước 4: Đóng rắn và hoàn thiện: Cấu trúc đã lắp ráp sau đó được chiếu tia UV với bước sóng 400 nm trong khoảng thời gian 3 phút. Quá trình chiếu UV này nhằm mục đích đóng rắn hoàn toàn lớp nhựa kết dính, tạo ra một liên kết bền vững và kín giữa kênh PMMA và đế PCB. Sau khi chế tạo, tính toàn vẹn của kênh vi lưu được kiểm tra bằng cách cho chất lỏng chảy qua để đánh giá hiệu quả quá trình đóng rắn và gắn kết.

3.2. Hệ thống đo lường, thu nhận và xử lý tín hiệu

Một hệ thống đo lường được thiết lập để đánh giá hiệu suất của cảm biến PC4D đề xuất, với sơ đồ khối của hệ thống được trình bày trong Hình 3.6. Hệ thống đo lường này đã được thiết lập và triển khai thử nghiệm, cho thấy tính khả thi trong việc phát hiện sự thay đổi tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng LC, từ đó phản ánh sự biến đổi đặc tính điện môi của các mẫu chất [118], [119]. Các kết quả bước đầu thu được cho thấy hệ thống hoạt động ổn định và đạt được một số kết quả tốt, tạo nền tảng cho việc phát triển và tối ưu hóa các nghiên cứu tiếp theo. [118], [119]



Hình 3.6. Sơ đồ khối của hệ thống đo lường

Hệ thống bao gồm các thành phần chính được kết nối với nhau để thực hiện quá trình đo lường. Cấu trúc cảm biến gồm cuộn cảm phát hiện tương tác trực tiếp với mẫu chất lỏng và cuộn cảm đọc được kết nối máy phân tích mạng Vector Network Analyzer - VNA (Agilent E5061A, Keysight, Mỹ) thông qua cáp đồng trục RF. Đây là thiết bị trung tâm của hệ thống, chịu trách nhiệm tạo ra tín hiệu quét tần số và ghi nhận đáp ứng của cảm biến có chức năng tạo tín hiệu RF, đo lường và ghi nhận đáp ứng tần số (các thông

số S như S_{11} , S_{21}), và hiển thị trực quan các đặc tuyến trên màn hình. Dựa trên nguyên lý cộng hưởng LC. Sự thay đổi đặc tính điện môi của chất lỏng trong kênh dẫn sẽ làm dịch chuyển tần số cộng hưởng của mạch LC. Để tự động hóa việc thu thập và phân tích dữ liệu, một phần mềm điều khiển tùy chỉnh đã được phát triển trên nền tảng Visual Basic. Phần mềm này giao tiếp với VNA để trích xuất phổ S_{11} và thực hiện các thuật toán xử lý tín hiệu nhằm xác định và theo dõi sự dịch chuyển của tần số cộng hưởng (f_r) theo thời gian. Sự thay đổi của f_r chính là tín hiệu đầu ra, phản ánh sự biến thiên của môi trường chất lỏng bên trong kênh vi lưu. Tín hiệu thu được có thể lưu dưới dạng file văn bản, bảng tính (CSV, Excel) hoặc cơ sở dữ liệu để dễ dàng phân tích đánh giá mức độ đáp ứng của khung cộng hưởng cảm biến LC trong quá trình đo lường. Trong một số thực nghiệm cần đảm bảo quy trình bơm mẫu chính xác và có kiểm soát, hệ thống sử dụng vi bơm hai kênh độc lập (Gemini 88 Plus Dual Rate Syringe Pump, KD Scientific, USA)/ vi bơm tự động (Syringe pump CT10, AS ONE, Nhật Bản) nhằm cung cấp dòng chảy chính xác và ổn định với tốc độ thấp. Các loại bơm này được kết nối với đầu vào của kênh dẫn trên cảm biến để đưa mẫu chất lỏng vào vùng cảm biến một cách kiểm soát.

Kết luận chương

Quy trình chế tạo cảm biến vi lưu được trình bày trong chương này tích hợp ba công nghệ cốt lõi: in 3D để tạo khuôn mẫu dương bản, kỹ thuật khắc mềm với PDMS hoặc PMMA để tạo cấu trúc kênh dẫn vi lưu, và công nghệ chế tạo mạch in (PCB) để tạo các cấu trúc vi điện cực. Phương pháp kết hợp này được lựa chọn nhằm đẩy nhanh quá trình tạo mẫu thử nghiệm, giảm chi phí chế tạo, và tăng tính linh hoạt trong điều chỉnh thiết kế so với các phương pháp vi chế tạo truyền thống, vốn đòi hỏi môi trường phòng sạch nghiêm ngặt và trang thiết bị đắt tiền. Tuy nhiên, thách thức cơ bản của phương pháp này là đảm bảo tính tương thích và độ tin cậy tại các bề mặt giữa các vật liệu và thành phần được chế tạo bằng các quy trình khác nhau, ví dụ như quá trình liên kết giữa lớp PDMS và nền PCB, hay độ chính xác của khuôn mẫu in 3D ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng kênh dẫn. Cuối cùng, hệ thống đo lường sử dụng thiết bị phân tích mạng và phần mềm tùy chỉnh đã được thiết lập để đánh giá hiệu suất cảm biến PC4D bằng cách phát hiện sự thay đổi tần số cộng hưởng.

CHƯƠNG 4. ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ THỐNG CẢM BIẾN VI LƯU KHÔNG DÂY LC

Chương 4 trình bày quá trình thử nghiệm và đánh giá hoạt động của hệ thống cảm biến vi lưu dựa trên nguyên lý hoạt động của mạch cộng hưởng LC để phát hiện nồng độ dung dịch và các phần tử trong kênh dẫn, với mục tiêu cuối cùng là ứng dụng trong phát hiện protein không đánh dấu (label-free) và các đối tượng y sinh khác.

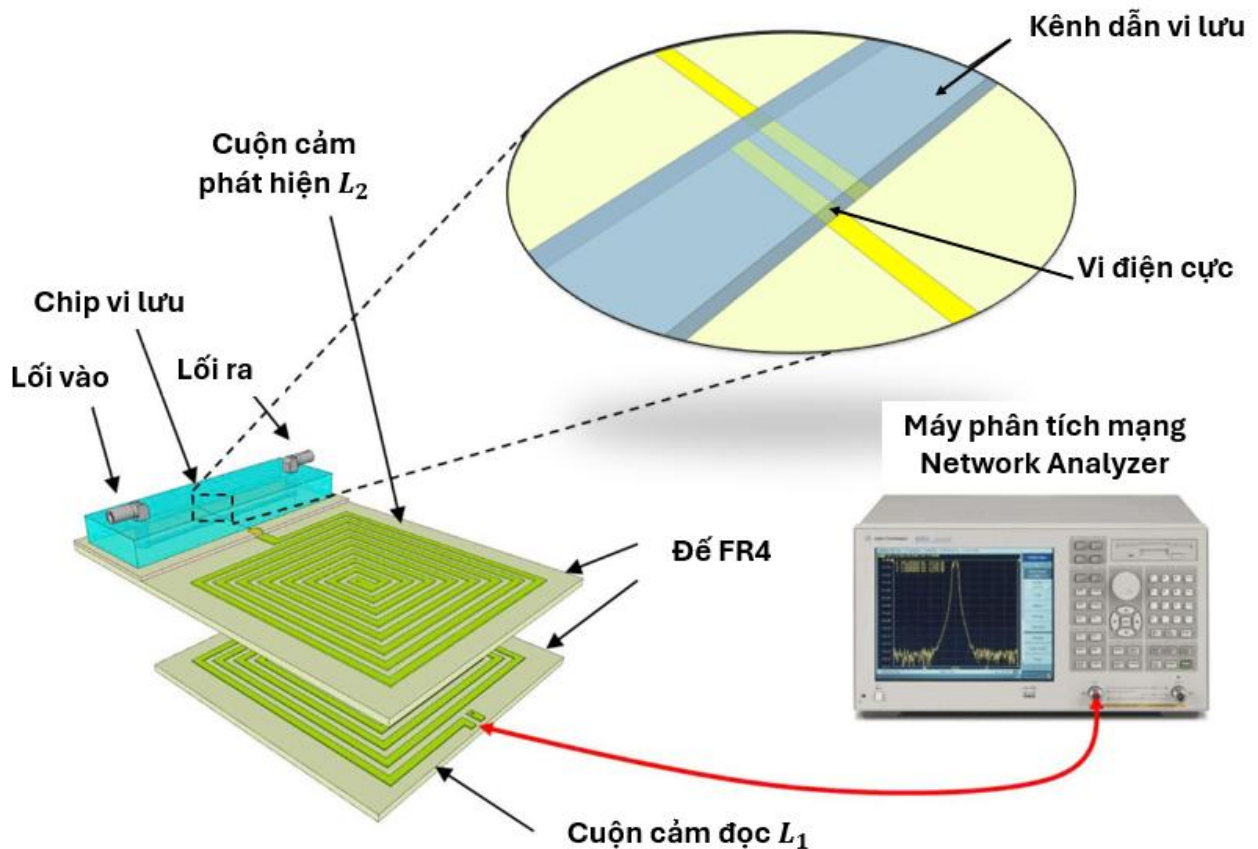
4.1. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cảm biến điện cực đối xứng

Tiềm năng ứng dụng của hệ thống cảm biến sử dụng cấu trúc cảm biến không dây thụ động LC được đánh giá thông qua một số nghiên cứu mô phỏng và thực nghiệm. Nghiên cứu đầu tiên là cấu trúc cảm biến gồm hai điện cực đồng phẳng và cuộn cảm xoắn ốc vuông [P3]. Tiếp đó nghiên cứu sinh đã tiến hành tích hợp hệ thống cảm biến LC có cấu trúc điện cực hình bán nguyệt với kênh dẫn chất lỏng nhằm tăng độ chính xác và giảm thể tích mẫu [P2]. Sau khi có hiệu ứng và các kết quả ban đầu, để phát triển một thiết bị có tính ứng dụng cao, đòi hỏi khả năng kiểm soát chính xác dòng chảy và phân tích các thể tích mẫu nhỏ, nghiên cứu sẽ phát triển một nền tảng tích hợp cấu trúc cảm biến LC với điện cực đối xứng và kênh dẫn vi lưu trên cùng một chip.

4.1.1. Đánh giá hệ thống khi tích hợp với cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông

Trong giai đoạn đầu của việc phát triển nền tảng này, cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông được lựa chọn làm đối tượng khảo sát. Thiết kế vuông được ưu tiên nhờ khả năng tối đa hóa giá trị độ tự cảm trên một diện tích đế nhất định và sự tương thích về mặt hình học với các điện cực đối xứng, đồng thời đơn giản hóa quá trình chế tạo bằng các kỹ thuật quang khắc tiêu chuẩn. Sự tương thích này không chỉ giúp đơn giản hóa quá trình thiết kế bố cục mà còn cho phép tối ưu hóa việc sắp xếp không gian trên đế, đặc biệt khi tích hợp liền mạch với các cấu trúc khác như vi kênh dẫn lỏng thường có dạng thẳng. Với cấu trúc này, các khảo sát ban đầu được tiến hành nhằm đánh giá đáp ứng của cảm biến với các dung dịch NaCl có nồng độ khác nhau, cũng như khả năng phát hiện sự hiện diện của các giọt chất lỏng hoặc bọt khí di chuyển trong kênh dẫn vi lưu.

Hình 4.1 mô tả hệ thống cảm biến bao gồm sự kết hợp giữa cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông với kênh dẫn vi lưu tạo nên một khung cộng hưởng cảm biến LC [J1].



Hình 4.1. Thiết kế cảm biến không dây thụ động LC với cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông tích hợp kênh dẫn vi lưu sử dụng điện cực đối xứng

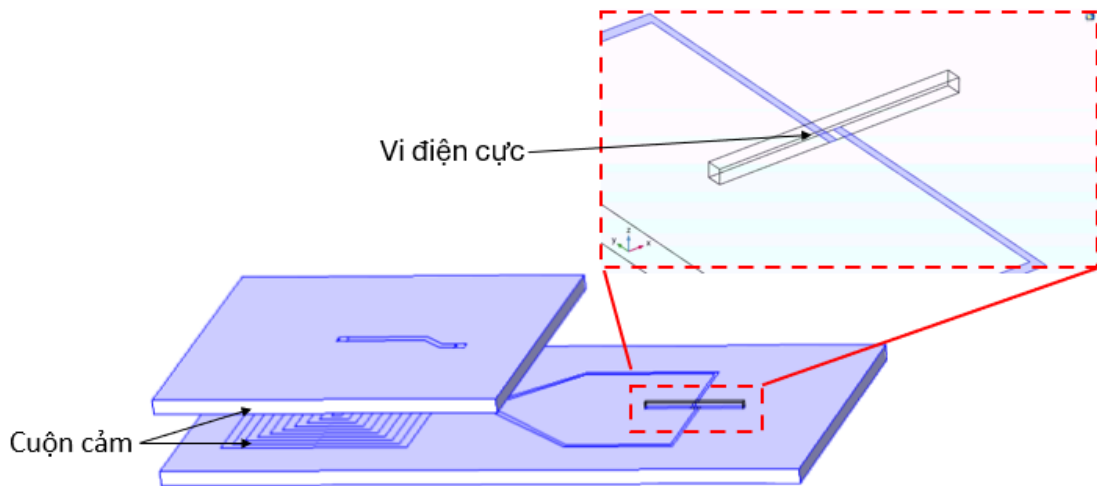
a. Thiết lập cấu hình mô hình hóa và mô phỏng hệ thống cảm biến

Cấu trúc hình học của mô hình mô phỏng được xây dựng dựa trên cấu hình phát hiện độ dẫn không tiếp xúc điện dung thụ động (PC4D) đề xuất, tích hợp với kênh vi lưu. Các thông số hình học chi tiết được sử dụng trong tính toán số được trình bày trong Bảng 4.1.

Để đánh giá hoạt động của cấu trúc cảm biến được đề xuất, các mô hình mô phỏng đã được thực hiện bằng phần mềm COMSOL Multiphysics. Hình 4.2 thể hiện mô hình 3D của toàn bộ cấu trúc cảm biến trong môi trường không khí. Mô hình bao gồm hai đế riêng biệt, mỗi đế tích hợp một cuộn cảm xoắn ốc đồng phẳng. Cuộn cảm đọc được kích thích bằng cổng "Lumped port" với điện áp 1 V và quét tần số để tạo tín hiệu vào. Trong khi đó, cuộn cảm phát hiện được nối trực tiếp với vi điện cực tích hợp bên trong kênh vi lưu. Cấu trúc vi điện cực có độ rộng 300 μm , bao gồm hai điện cực đối xứng, và được tích hợp bên trong kênh dẫn vi lưu có chiều rộng 600 μm và độ cao 600 μm , phù hợp với giới hạn của yêu cầu chế tạo thực nghiệm.

Bảng 4.1. Các tham số hình học của cấu trúc PC4D với cấu trúc cuộn cảm hình xoắn ốc vuông

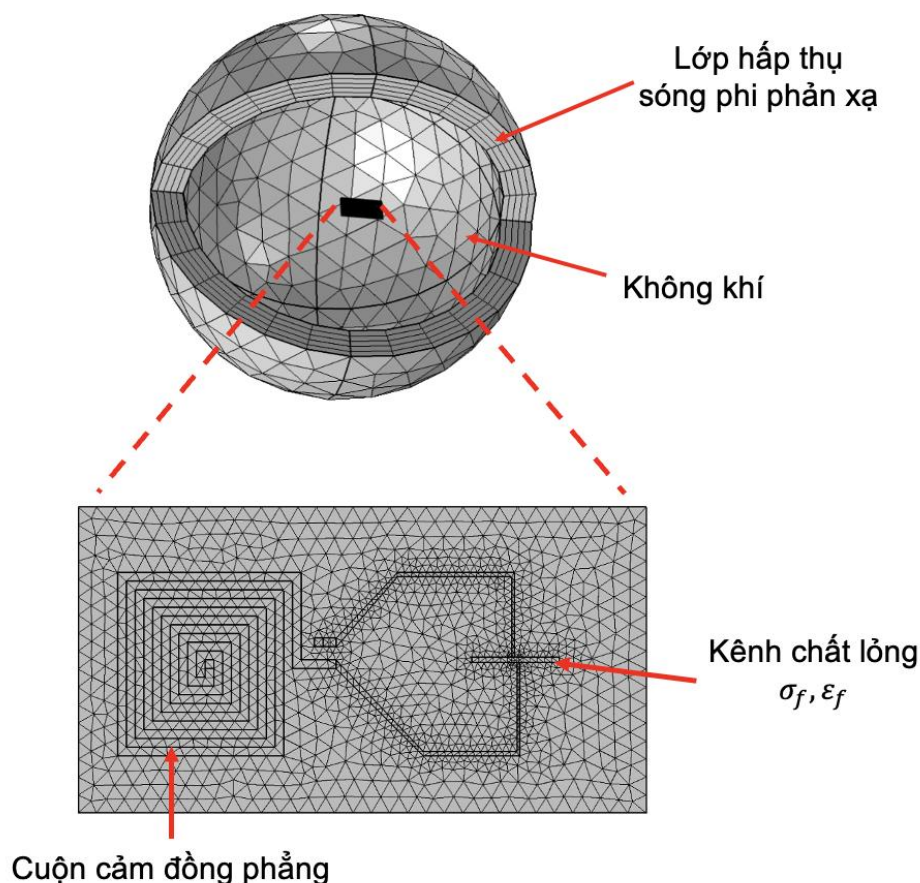
Tham số		Giá trị	Đơn vị
Cuộn cảm	Kích thước	$35 \times 45 \times 10$	mm^3
	Bán kính cuộn cảm ngoài cùng	11	mm
	Số vòng dây	5	vòng
	Khoảng cách giữa các cuộn cảm	4	mm
	Chiều rộng vòng cuộn cảm	1	mm
Kênh dẫn	Độ cao kênh lỏng	0,6	mm
	Độ rộng ngoài của kênh lỏng	0,6	mm
Điện cực	Độ rộng điện cực cảm biến	0,3	mm
	Khoảng cách giữa hai điện cực	0,25	mm



Hình 4.2. Cấu trúc mô hình cảm biến LC cho kênh dẫn vi lưu sử dụng cho quá trình mô hình hóa và mô phỏng

Không gian mô phỏng toàn bộ cấu trúc được đặt trong một miền hình cầu chứa đầy không khí với điều kiện biên Perfectly Matched Layer (PML). Lớp hấp thụ sóng phi phản xạ nhằm hấp thụ hoàn toàn sóng điện từ và tránh phản xạ biên. Một lớp biên chuyển

tiếp được sử dụng để mô phỏng lớp cách điện đề xuất trên bề mặt đáy của kênh, sử dụng thông số vật liệu của PDMS. Cuộn cảm đồng phẳng được coi là một biên dẫn điện hoàn hảo. Việc chia lưới mịn ở các vùng có gradient trường lớn đảm bảo độ chính xác của kết quả số. Hình 4.3 trình bày kết quả chia lưới phần tử trong mô hình mô phỏng được thực hiện bằng phần mềm COMSOL Multiphysic.



Hình 4.3. Cấu trúc lưới phần tử trong mô hình mô phỏng cảm biến vi lưu sử dụng phần mềm COMSOL Multiphysics.

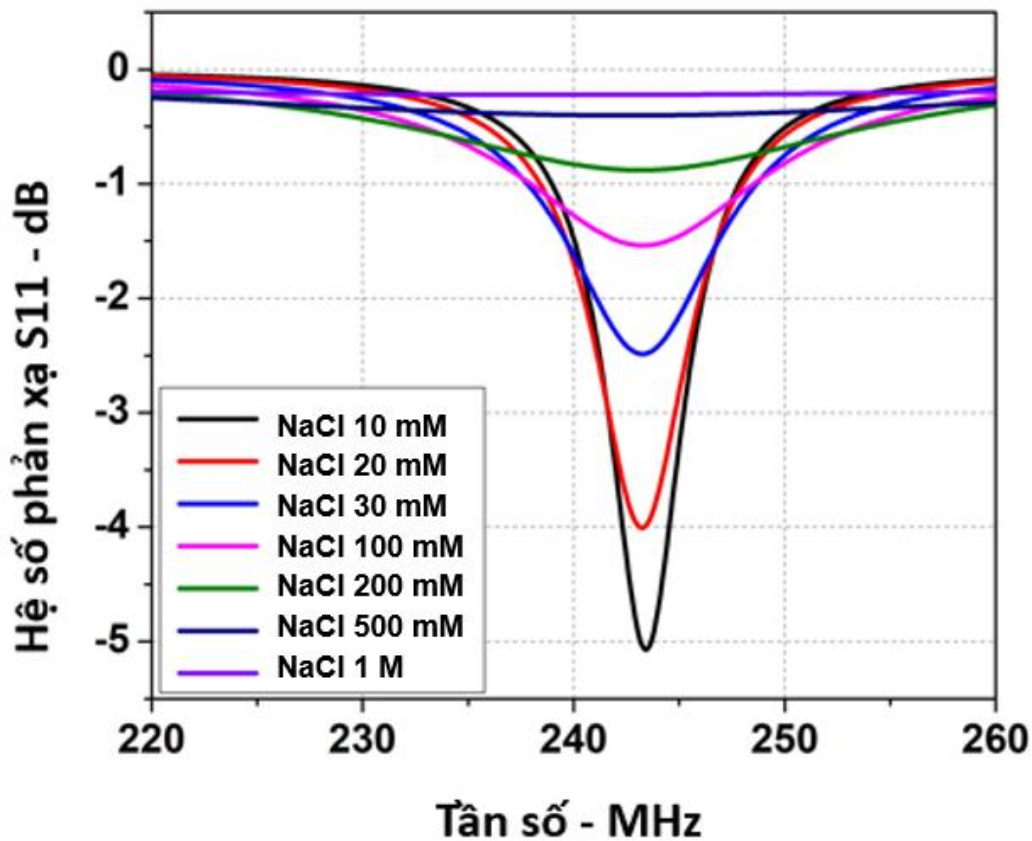
b. Kết quả mô phỏng và thảo luận

- Ảnh hưởng của độ dẫn điện dung dịch đến đáp ứng tần số của cảm biến

Hình 4.4 minh họa sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} (dB) vào tần số kích thích (MHz) khi kênh vi lưu được lấp đầy bởi các dung dịch NaCl có nồng độ khác nhau, từ 10 mM đến 1 M. Các nồng độ này tương ứng với các giá trị độ dẫn điện và hằng số điện môi khác nhau như đã trình bày trong Bảng 2.1.

Kết quả mô phỏng cho thấy rằng khi nồng độ dung dịch NaCl tăng (tức là độ dẫn điện của dung dịch tăng), tần số cộng hưởng của đường dẫn phát hiện có xu hướng giảm. Cụ thể, tần số cộng hưởng dịch chuyển từ 243,450 MHz (đối với 10 mM NaCl) xuống

còn 240,620 MHz (đối với 1 M NaCl). Đồng thời, biên độ của hệ số phản xạ S_{11} tại điểm cộng hưởng cũng thay đổi, từ -5,09 dB (đối với 10 mM NaCl) tăng lên -0,22 dB (đối với 1 M NaCl), cho thấy đỉnh cộng hưởng trở nên nông hơn khi nồng độ NaCl tăng.



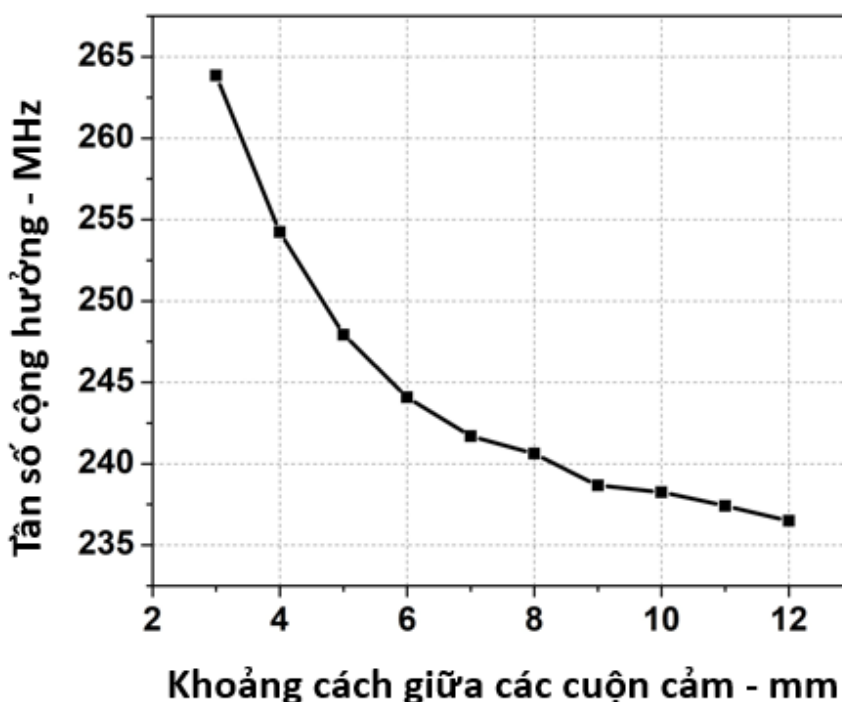
Hình 4.4. Kết quả mô phỏng thể hiện sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích với các nồng độ dung dịch NaCl khác nhau.

Sự giảm tần số cộng hưởng khi tăng độ dẫn điện của dung dịch có thể được giải thích bằng sự thay đổi điện dung hiệu dụng C_2 trong mạch cộng hưởng L_2C_2 . Khi độ dẫn điện của dung dịch tăng, tổn hao điện môi trong dung dịch tăng, điều này có thể được mô hình hóa như một sự tăng trong thành phần điện dung hoặc một sự thay đổi trong trở kháng phức của tụ điện C_2 . Sự thay đổi biên độ S_{11} cho thấy chất lượng của mạch cộng hưởng (hệ số phẩm chất Q) cũng bị ảnh hưởng bởi độ dẫn điện của dung dịch. Độ dẫn điện cao hơn dẫn đến tổn hao lớn hơn và hệ số Q thấp hơn, làm cho đỉnh cộng hưởng nông hơn. Cụ thể, sự tăng độ dẫn điện của dung dịch NaCl làm tăng tổn hao năng lượng trong môi trường giữa hai điện cực của tụ C_2 , tương đương với việc tăng thành phần điện trở song song với tụ điện trong mô hình mạch tương đương. Khi tổn hao tăng, hệ số Q của mạch cộng hưởng L_2C_2 giảm, dẫn đến đỉnh cộng hưởng S_{11} trở nên rộng hơn và nông hơn (giá trị năng lượng phản xạ lớn hơn, tức là mức độ suy hao trên khung cảm biến thấp hơn).

Khoảng dịch chuyển tần số cộng hưởng ($\Delta f = 243,450 \text{ MHz} - 240,620 \text{ MHz} = 2,830 \text{ MHz}$) trên một dải nồng độ rộng (10 mM đến 1 M) cho thấy khả năng của cấu trúc cảm biến đề xuất trong việc phân biệt các nồng độ khác nhau, mặc dù độ nhạy (thay đổi tần số trên một đơn vị thay đổi nồng độ) có thể không tuyến tính. Một sự thay đổi tần số rõ ràng và có thể đo được là cần thiết cho hoạt động của cảm biến. Kết quả mô phỏng này là bước đầu tiên quan trọng để chứng minh khả năng định lượng nồng độ dung dịch dựa trên việc xác định và đo lường tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến. Nếu mối quan hệ này ổn định và có thể hiệu chuẩn, cảm biến PC4D có thể được sử dụng trong các ứng dụng phân tích hóa học hoặc y sinh cần theo dõi nồng độ ion.

- Khảo sát sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào khoảng cách giữa các cuộn cảm

Hình 4.5 trình bày sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào khoảng cách (mm) giữa cuộn cảm đọc (L_1) và cuộn cảm phát hiện (L_2) khi kênh được lấp đầy bằng dung dịch NaCl 1 M. Kết quả tính toán mô phỏng chỉ ra rằng tần số cộng hưởng của hệ thống giảm khi khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng lên. Khi khoảng cách tăng từ khoảng 3 mm lên 12 mm, tần số cộng hưởng giảm từ khoảng 260 MHz xuống dưới 240 MHz. Sự giảm tần số cộng hưởng này cho thấy một xu hướng phi tuyến tính, phù hợp với các tài liệu đã được công bố [32], [120].



Hình 4.5. Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào khoảng cách giữa các cuộn cảm khi kênh vi lưu chứa dung dịch NaCl 1 M.

Khoảng cách giữa hai cuộn cảm về cơ bản chi phối hệ số hồ cảm M và hệ số ghép cặp $k = \frac{M}{\sqrt{L_1 L_2}}$ của chúng chủ yếu là do từ trường do các cuộn dây mang dòng điện tạo ra không bị giới hạn mà lan rộng ra và giảm cường độ khi khoảng cách tăng. Sự suy giảm này của từ trường dẫn đến lượng từ thông từ một cuộn liên kết với các vòng dây của cuộn kia giảm đi khi khoảng cách giữa chúng tăng lên. Hệ số hồ cảm (M) tỷ lệ thuận trực tiếp với từ thông chung này, do đó giảm theo khoảng cách.

Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào khoảng cách giữa các cuộn cảm là một yếu tố quan trọng cần xem xét trong thiết kế thực tế. Khoảng cách quá nhỏ có thể gây khó khăn trong việc chế tạo và căn chỉnh, trong khi khoảng cách quá lớn có thể làm suy yếu tín hiệu và giảm độ nhạy. Quá trình mô hình hóa và mô phỏng giúp xác định một phạm vi khoảng cách hoạt động tối ưu. Mặc dù việc thay đổi khoảng cách có thể được sử dụng để điều chỉnh tần số, trong thực tế, đối với một cảm biến được thiết kế để đo một đại lượng cụ thể, khoảng cách này thường được cố định ở một giá trị tối ưu trong quá trình thiết kế để đảm bảo độ nhạy và độ ổn định cao nhất.

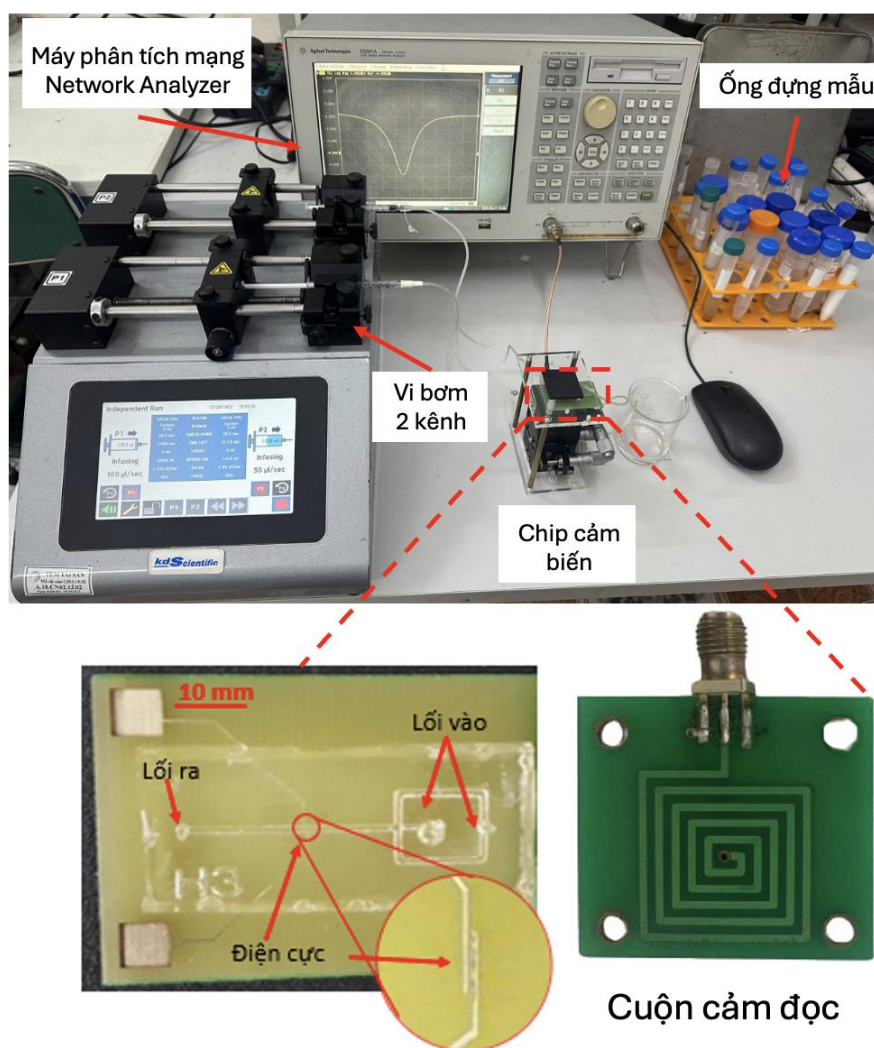
Tổng hợp các kết quả mô phỏng, đặc biệt là sự thay đổi rõ rệt của tần số cộng hưởng và hệ số phản xạ S_{11} theo độ dẫn điện của dung dịch NaCl, cho thấy rằng dòng chảy vi lưu có thể được đặc trưng hóa bằng cách phân tích tần số cộng hưởng của đường dẫn phát hiện. Kết quả mô phỏng cho thấy rằng tần số cộng hưởng của hệ thống giảm khi độ dẫn điện của dung dịch tăng và cũng giảm khi khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng. Các kết quả mô phỏng này cho thấy tính hiệu quả khi áp dụng nguyên lý hoạt động của cảm biến PC4D và xác nhận tính khả thi của khái niệm cảm biến trước khi tiến hành chế tạo và thử nghiệm.

c. Thiết lập hệ thống đo lường và thử nghiệm

Hệ thống đo lường thực nghiệm được thiết lập như trình bày trong sơ đồ khối tại Hình 4.6 (a). Hệ thống đề xuất được thiết lập nhằm mục đích khảo sát đáp ứng tần số của cảm biến vi lưu trong các điều kiện vận hành khác nhau. Chip cảm biến (Hình 4.6 (b)), với kích thước tổng thể là $35 \times 45 \times 10 \text{ mm}^3$, là thành phần trung tâm của hệ thống. Chip được chế tạo bằng phương pháp tạo mẫu nhanh, trong đó kênh dẫn lỏng vi lưu được chế tạo từ khuôn in 3D và tích hợp trực tiếp lên một đế mạch in PCB. Trên đế PCB này, các cấu trúc điện cực và điện từ được chế tạo đồng thời. Cụ thể, một cuộn cảm phẳng được thiết kế theo cấu hình đồng phẳng xoắn ốc dạng vuông và được gia công

bằng công nghệ PCB tiêu chuẩn (Hình 4.6 (c)). Các điện cực của cảm biến đo độ dẫn không tiếp xúc kiểu điện dung C4D được mắc nối tiếp với cuộn cảm này, tạo thành một mạch cộng hưởng LC hoạt động như bộ phận cảm biến chính.

Quy trình đo lường được thực hiện lần lượt theo các bước. Đầu tiên, dung dịch NaCl với các nồng độ khác nhau, được đưa vào kênh vi lưu với tốc độ dòng chảy được kiểm soát thông qua vi bơm tiêm điện kép (Gemini 88 Plus Dual Rate Syringe Pump, KD Scientific, USA). Đáp ứng điện từ của cảm biến được đặc trưng bởi hệ số phản xạ S_{11} , được ghi nhận trên một dải tần số xác định bằng máy phân tích mạng vector Network Analyzer. Sự thay đổi của f_r chính là tín hiệu đầu ra, phản ánh sự biến thiên của môi trường chất lỏng bên trong kênh vi lưu. Nhằm đảm bảo tính ổn định và lặp lại của phép đo, khoảng cách tương đối giữa đầu đo của VNA và cuộn cảm trên chip được điều chỉnh và duy trì một cách chính xác bằng một bộ định vị vi dịch chuyển theo trục z.

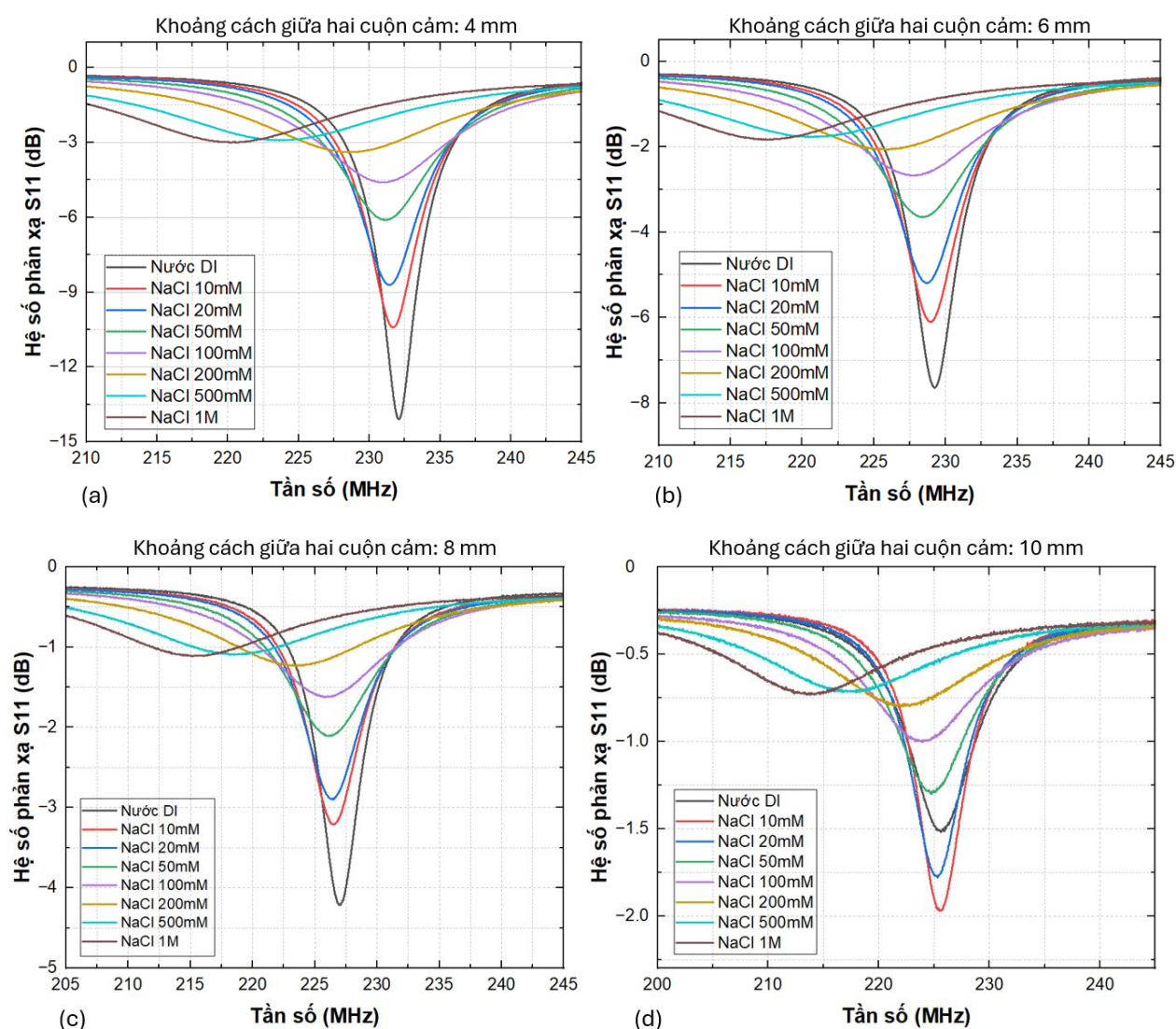


Hình 4.6. Thiết lập hệ đo trong thực tế

d. Kết quả thực nghiệm và thảo luận

- Đánh giá khả năng phát hiện độ dẫn điện dung dịch

Hình 4.7 trình bày sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích khi kênh được lấp đầy lần lượt bằng nước khử ion và các dung dịch NaCl với nồng độ khác nhau trong các trường hợp thay đổi khoảng cách giữa hai cuộn cảm lần lượt là 4 mm, 6 mm, 8 mm và 10 mm. Có sự tương đồng đáng kể giữa kết quả mô phỏng (Hình 4.4) và kết quả thực nghiệm về sự thay đổi tần số cộng hưởng của mạch phát hiện theo nồng độ NaCl trong kênh vi lưu.

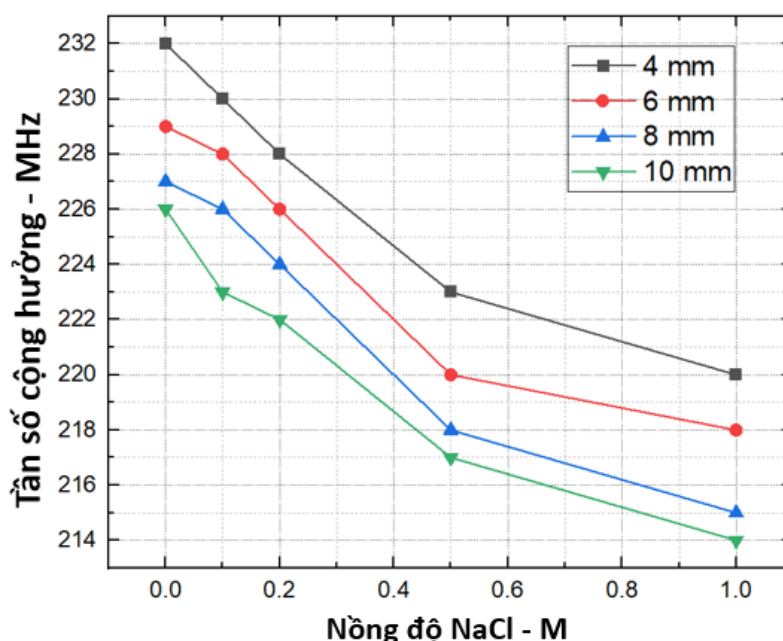


Hình 4.7. Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích theo nồng độ dung dịch NaCl (từ nước DI đến 1 M) khi khoảng cách giữa cuộn cảm đọc và cuộn cảm phát hiện là (a) 4 mm; (b) 6 mm; (c) 8 mm; (d) 10 mm

Kết quả thực nghiệm cho thấy tần số cộng hưởng giảm khi nồng độ dung dịch NaCl tăng. Cụ thể, khi nồng độ NaCl tăng từ 10 mM đến 1 M, giá trị tần số cộng hưởng thực

nghiệm giảm từ 232,075 MHz xuống 220,15 MHz; từ 228,925 MHz xuống 217,525 MHz; từ 226,488 MHz xuống 214,900 MHz; từ 225,888 MHz xuống 213,513 MHz tương ứng với khoảng cách hai cuộn cảm thay đổi từ 4 mm đến 10 mm. Sự khác biệt giữa kết quả thực nghiệm và mô phỏng có thể là do những sai lệch so với thiết kế do sự không hoàn hảo trong quá trình chế tạo các cuộn cảm và cấu trúc vi điện cực. Tuy nhiên, việc tích hợp thành công cảm biến LC thụ động không dây với hệ thống vi lưu để phát hiện các đặc tính điện của dung dịch đã được chứng minh và đặc trưng hóa bằng thực nghiệm.

Hình 4.8 biểu diễn sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào nồng độ dung dịch NaCl với các khoảng cách khác nhau giữa các cuộn cảm. Có thể thấy, khi nồng độ NaCl tăng và khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng thì tần số cộng hưởng giảm.



Hình 4.8. Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng vào nồng độ dung dịch NaCl với các khoảng cách khác nhau giữa các cuộn cảm (4mm, 6 mm, 8 mm, và 10 mm).

Đối với dung dịch NaCl 0,5 M, khi thay đổi khoảng cách giữa các cuộn cảm là 4 mm, 6 mm, 8 mm và 10 mm ta thu được các tần số cộng hưởng tương ứng, lần lượt là 223,675 MHz; 220, 938 MHz; 218,538 MHz và 217,188 MHz. Tần số cộng hưởng giảm khi khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng lên, cho thấy sự phù hợp tốt giữa mô phỏng và thực nghiệm. Kết quả cũng cho thấy độ lặp lại của phép đo cao, và sai số ghi nhận được thấp hơn ở các nồng độ dung dịch thấp hơn.

Bảng 4.2 bên dưới thể hiện mối quan hệ giữa khoảng cách cuộn cảm và giá trị LOD. Từ kết quả thu được trong Bảng 4.2, có thể thấy mối quan hệ giữa khoảng cách cuộn

cảm và giá trị LOD không phải là một đường tuyến tính. Thay vào đó, nó cho thấy có một điểm hoạt động tối ưu, với độ nhạy cao nhất (LOD thấp nhất) đạt được tại 8 mm.

Bảng 4.2. So sánh giá trị độ nhạy và giới hạn phát hiện của cảm biến khi thay đổi khoảng cách giữa các cuộn cảm

STT	Khoảng cách giữa hai cuộn cảm (mm)	Độ nhạy (MHz/mM)	Giới hạn phát hiện (mM)
1	4	11,647	0,080
2	6	10,984	0,085
3	8	11,967	0,078
4	10	9,836	0,095

Khi tăng khoảng cách từ 8 mm lên 10 mm, giá trị LOD tăng từ 0,078 MHz lên 0,095 mM, cho thấy hiệu suất của cảm biến giảm đi đáng kể. Giá trị LOD tại 10 mm là kém nhất trong tất cả các khoảng cách được đo. Tại một khoảng cách được xác định 8 mm, hệ số ghép cặp (k) giữa hai cuộn cảm đạt mức tối ưu. Ở khoảng cách này, việc truyền năng lượng hiệu quả và hệ số phẩm chất Q của mạch cộng hưởng cao, cho phép cảm biến phát hiện những thay đổi tần số nhỏ nhất. Khi khoảng cách quá xa (10 mm), sự ghép nối giữa hai cuộn cảm trở nên ít phụ thuộc lẫn nhau. Năng lượng truyền đi ít, tín hiệu thu được yếu và dễ bị ảnh hưởng bởi nhiễu, làm cho đỉnh cộng hưởng tù hơn (Q thấp), dẫn đến LOD tăng cao (hiệu suất kém). Bên cạnh đó, cuộn cảm khi đặt quá gần nhau có thể rơi vào vùng ghép quá mạnh, cũng làm giảm hiệu suất so với điểm tối ưu.

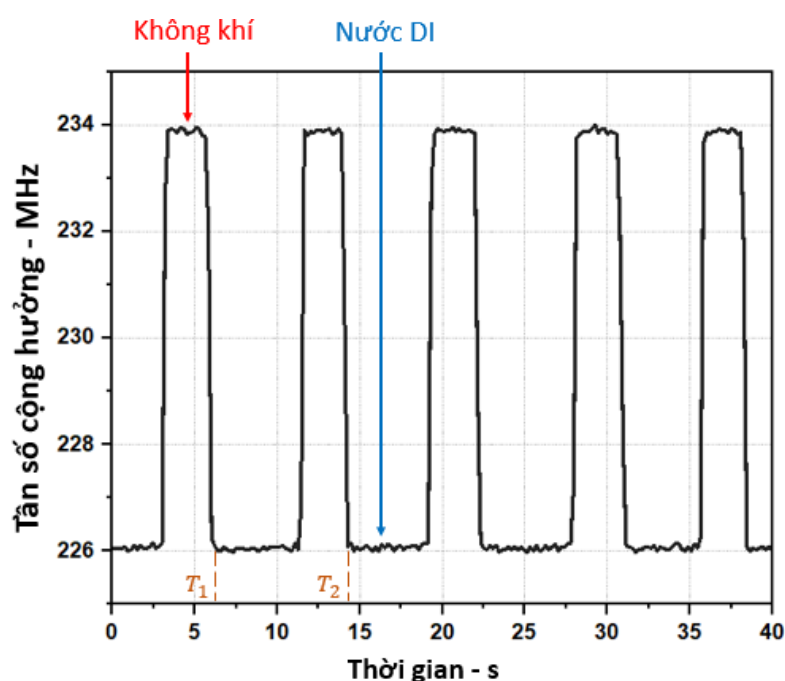
- Phát hiện giọt chất lỏng đi qua cảm biến

Trong nghiên cứu này, tần số cộng hưởng được sử dụng để đặc trưng hóa các thông số điện của dung dịch trong kênh vi lưu. Phương pháp đề xuất cũng có thể được ứng dụng để phát hiện các đối tượng lạ trong dòng chảy vi lưu. Một số thí nghiệm đã được thực hiện để khảo sát sự phụ thuộc của sự thay đổi tần số cộng hưởng vào dòng chảy chất lỏng và sự xuất hiện của các đối tượng lạ.

Khi một giọt chất lỏng (nước DI hoặc dung dịch NaCl) đi qua vùng cảm biến, vật liệu tạo nên chất lỏng đó sẽ thay thế môi trường ban đầu (không khí) giữa các vi điện

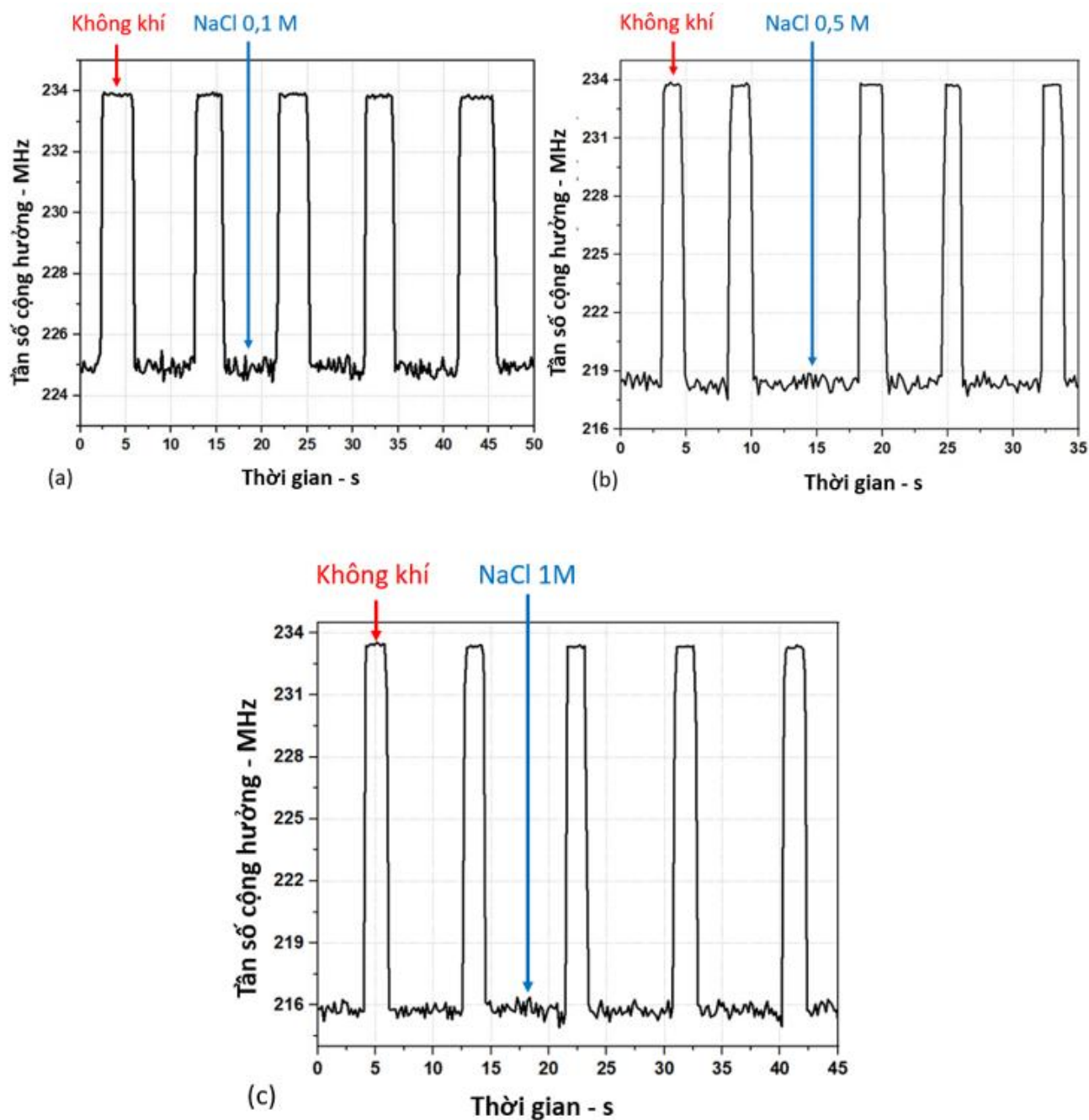
cực của tụ điện cảm biến C_2 . Sự thay đổi này dẫn đến sự thay đổi đột ngột và tạm thời trong hằng số điện môi và độ dẫn điện của môi trường trong vùng cảm biến. Như đã thảo luận trong các chương trước, sự thay đổi các thuộc tính điện của vật liệu này làm thay đổi điện dung hiệu dụng C_2 và tổn hao trong mạch cộng hưởng L_2C_2 . Hệ quả là tần số cộng hưởng f_r của hệ thống, được theo dõi qua hệ số phản xạ S_{11} , sẽ thay đổi tương ứng.

Hình 4.9 cho thấy sự thay đổi tần số cộng hưởng của mạch phát hiện khi các giọt nước khử ion đi qua môi trường không khí trong kênh. Tần số cộng hưởng của mạch phát hiện tương đối ổn định khi kênh chứa không khí hoặc nước. Nhìn chung, tần số cộng hưởng của mạch phát hiện xấp xỉ 226 MHz khi nước khử ion đi qua vùng cảm biến và 234 MHz khi không khí đi qua vùng cảm biến. Thời gian xuất hiện các đỉnh và đáy của tín hiệu phụ thuộc vào vận tốc và thể tích của giọt. Khoảng thời gian từ T_1 đến T_2 được sử dụng để ước tính tần số xuất hiện của giọt qua vùng cảm biến theo công thức $f = \frac{1}{T_2 - T_1}$. Các dung dịch NaCl nồng độ 0,1 M, 0,5 M và 1 M cũng được sử dụng để đánh giá khả năng phát hiện giọt của hệ thống. Dựa trên kết quả ở Hình 4.8, sự thay đổi tần số cộng hưởng của các nồng độ khác nhau khi thay đổi khoảng cách giữa các cuộn cảm là tương tự nhau. Do đó, khoảng cách 8 mm giữa các cuộn cảm được chọn để khảo sát khả năng phát hiện giọt chất lỏng trong dòng chảy.



Hình 4.9. Sự thay đổi tần số cộng hưởng của đường dẫn phát hiện do sự đi qua của nước khử ion trong môi trường không khí qua vùng cảm biến.

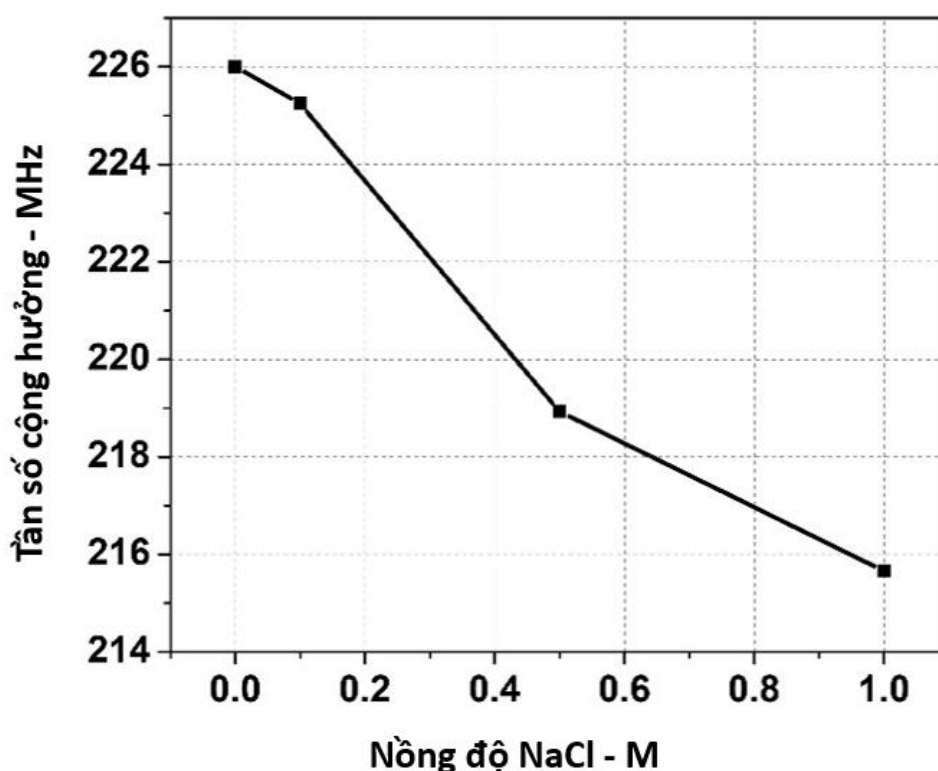
Trong trường hợp giọt nước DI trong không khí, khi kênh ban đầu chứa không khí (hằng số điện môi tương đối ≈ 1), sự xuất hiện của một giọt nước DI (hằng số điện môi tương đối $\approx 80,1$) sẽ làm thay đổi đáng kể điện dung C_2 do hằng số điện môi cao hơn của nước. Điều này dẫn đến việc giảm tần số cộng hưởng, tạo ra một "đáy" trong biểu đồ tần số cộng hưởng theo thời gian. Khi giọt nước đi qua và không khí quay trở lại vùng cảm biến, tần số cộng hưởng trở về giá trị ban đầu (đỉnh). Sự lặp lại của các đỉnh và đáy này tương ứng với dòng chảy của các giọt riêng lẻ.



Hình 4.10. Tần số cộng hưởng của các giọt dung dịch NaCl đi qua kênh chứa không khí: (a) NaCl 0,1 M; (b) NaCl 0,5 M; và (c) NaCl 1 M

Hình 4.10 minh họa sự thay đổi tần số cộng hưởng khi các giọt dung dịch NaCl với các nồng độ khác nhau đi qua vùng cảm biến trong kênh vi lưu chứa không khí. Tần số cộng hưởng là khoảng 234 MHz khi bọt khí đi qua vùng cảm biến và tín hiệu này ổn định. Khi các giọt dung dịch NaCl đi qua vùng cảm biến, tín hiệu tần số cộng hưởng trở nên nhiễu hơn so với khi các giọt nước khử ion đi vào kênh.

Tương tự như nước DI, các giọt dung dịch NaCl cũng có hằng số điện môi cao hơn không khí. Ngoài ra, dung dịch NaCl còn có độ dẫn điện cao hơn đáng kể so với nước DI và không khí. Cả hai yếu tố hằng số điện môi và độ dẫn điện đều ảnh hưởng đến trở kháng phức của tụ C_2 và do đó ảnh hưởng đến tần số cộng hưởng. Tần số cộng hưởng tại các điểm đáy giảm tương ứng với sự đi qua của các giọt NaCl nồng độ từ 0,1 M đến 1 M. Các kết quả này được tóm tắt trong Hình 4.11. Sự đi qua của các giọt nước khử ion, dung dịch NaCl 0,1 M, 0,5 M và 1 M qua vùng cảm biến tạo ra các tín hiệu đáy với tần số cộng hưởng lần lượt là 226 MHz, 225,250 MHz, 218,930 MHz và 216,670 MHz. Nồng độ của các giọt có thể được sử dụng để ước tính tần số cộng hưởng. Kết quả cho thấy dung dịch NaCl nồng độ cao hơn cho tín hiệu kém ổn định hơn, điều này có thể là do độ dẫn điện cao của chất lỏng bên trong kênh.



Hình 4.11. Tần số cộng hưởng của các giọt nước khử ion và dung dịch NaCl nồng độ từ 0,1 M đến 1 M

Dựa trên các kết quả thực nghiệm được trình bày trong Bảng 4.3, tần số cộng hưởng của cảm biến đã được đo lặp lại 4 lần cho các giọt dung dịch NaCl với các nồng độ khác nhau khi chúng đi qua vùng cảm biến trong môi trường không khí.

Bảng 4.3. Tần số cộng hưởng ứng với các giọt NaCl có nồng độ muối khác nhau trong môi trường không khí.

	Tần số cộng hưởng (MHz)				
Nồng độ NaCl (M)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Kết quả
0,1	224,625	224,750	224,825	225,135	$224,834 \pm 0,217$
0,5	217,625	218,325	218,225	217,900	$218,019 \pm 0,319$
1	215,625	215,775	215,615	215,825	$215,710 \pm 0,106$

Phép đo thể hiện độ nhạy rõ ràng đối với sự thay đổi nồng độ dung dịch NaCl. Khi nồng độ NaCl tăng từ 0,1 M lên 1 M, tần số cộng hưởng trung bình giảm một cách nhất quán từ 224,834 MHz xuống 215,710 MHz. Cụ thể, đối với dung dịch NaCl nồng độ 0,1 M, các giá trị tần số cộng hưởng đo được dao động từ 224,625 MHz đến 225,135 MHz, với giá trị trung bình và độ lệch chuẩn là $224,834 \pm 0,217$ MHz. Khi nồng độ NaCl tăng lên 0,5 M, tần số cộng hưởng đo được nằm trong khoảng từ 217,625 MHz đến 218,325 MHz, cho kết quả trung bình là $218,019 \pm 0,319$ MHz. Với nồng độ NaCl cao nhất là 1 M, các phép đo tần số cộng hưởng cho các giá trị từ 215,615 MHz đến 215,825 MHz, và kết quả trung bình được xác định là $215,710 \pm 0,106$ MHz. Độ lệch chuẩn được tính toán cho mỗi bộ dữ liệu nhỏ khẳng định rằng các phép đo rất nhất quán và có độ lặp lại cao qua các lần thử nghiệm. Các số liệu này cho thấy một xu hướng rõ ràng là tần số cộng hưởng giảm khi nồng độ muối NaCl trong giọt tăng lên, đồng thời độ lệch chuẩn nhỏ ở mỗi nồng độ cũng phản ánh độ lặp lại tốt của các phép đo. Có thể kết luận rằng phương pháp đo tần số cộng hưởng để xác định nồng độ giọt NaCl trong môi trường không khí thể hiện độ nhạy tốt, độ lặp lại rất cao và độ sai số thấp. Các đặc tính này cho thấy hệ thống cảm biến có khả năng phát hiện và phân biệt đáng tin cậy sự thay đổi nồng độ của các giọt chất lỏng, phù hợp cho các ứng dụng phân tích và giám sát dòng chảy vi lưu.

Việc phát hiện giọt chất lỏng chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, trong đó độ tương phản về tính chất điện (hằng số điện môi và độ dẫn điện) giữa giọt và môi trường xung quanh đóng vai trò then chốt; độ tương phản càng lớn, tín hiệu thay đổi tần số cộng hưởng càng rõ rệt, như đã thấy với sự khác biệt lớn giữa không khí và nước/dung dịch NaCl. Đặc biệt, nồng độ dung dịch của giọt ảnh hưởng trực tiếp đến tần số cộng hưởng tại đáy tín hiệu, với tần số giảm khi nồng độ NaCl tăng, cho phép ước tính nồng độ của từng giọt riêng lẻ. Bên cạnh đó, kích thước và vận tốc giọt xác định thời gian tồn tại và tần suất xuất hiện của các đáy tần số, cung cấp thông tin cho phân tích động học dòng chảy đa pha, mặc dù việc xác định chính xác kích thước từ các thông số này cần nghiên cứu thêm. Độ ổn định tín hiệu cũng là một yếu tố cần xem xét, khi các giọt dung dịch NaCl có độ dẫn điện cao hơn có thể gây ra tín hiệu nhiễu hơn do tổn hao lớn hơn trong mạch cộng hưởng, tuy nhiên, các đáy tần số vẫn đủ phân biệt. Những khả năng này mang ý nghĩa quan trọng và mở ra nhiều tiềm năng ứng dụng. Cụ thể, cảm biến PC4D có thể là nền tảng cho các ứng dụng vi lưu dựa trên giọt, cho phép theo dõi các phản ứng hóa học hoặc sinh học xảy ra trong từng giọt, hoặc để sắp xếp và phân loại giọt dựa trên thành phần của chúng. Với sự tối ưu hóa về kích thước và độ nhạy, cảm biến có tiềm năng lớn trong việc đếm và phân loại tế bào hoặc hạt cho các ứng dụng y sinh, như phát hiện tế bào trong dòng chảy và đếm y sinh. Ngoài ra, các kết quả này có thể cho phép triển khai các ứng dụng đo lường trong kiểm soát chất lượng và giám sát quy trình công nghiệp hoặc phòng thí nghiệm liên quan đến dòng chảy đa pha, đảm bảo tính đồng nhất và chất lượng sản phẩm.

4.1.2. Đánh giá hệ thống khi tích hợp với cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng tròn

a. Thiết lập hệ thống đo lường và thử nghiệm

Từ các kết quả thu được với cấu trúc cảm biến tích hợp sử dụng điện cực đối xứng và cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông, nghiên cứu này tập trung vào việc tối ưu hóa hiệu suất của thiết bị. Mặc dù thiết kế vuông đã chứng minh được nguyên lý hoạt động, tuy nhiên vẫn còn hạn chế về hệ số phẩm chất Q do hiệu ứng tập trung dòng điện ở các góc, làm giảm độ nhạy của cảm biến. Để khắc phục nhược điểm này, một sự chuyển đổi sang cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng tròn đã được thực hiện. Về mặt lý thuyết, hình dạng tròn giúp phân bố dòng điện đồng đều hơn, giảm thiểu điện trở và do đó nâng cao đáng kể hệ số Q . Nghiên cứu tiếp theo sẽ thực hiện chế tạo và đánh giá lại hiệu suất của cấu

trúc cảm biến này, sử dụng các phương pháp khảo sát dung dịch NaCl và phát hiện dòng chảy hai pha để xác thực sự cải thiện về độ nhạy và độ phân giải.

Trong nghiên cứu này, các thiết bị được chế tạo bằng cách kết hợp công nghệ in 3D với quy trình chế tạo bảng mạch in (PCB) tiêu chuẩn. Kênh vi lưu được hình thành bằng phương pháp đúc khuôn mềm sử dụng vật liệu PDMS với các thông số kích thước cụ thể trình bày trong Bảng 4.4.

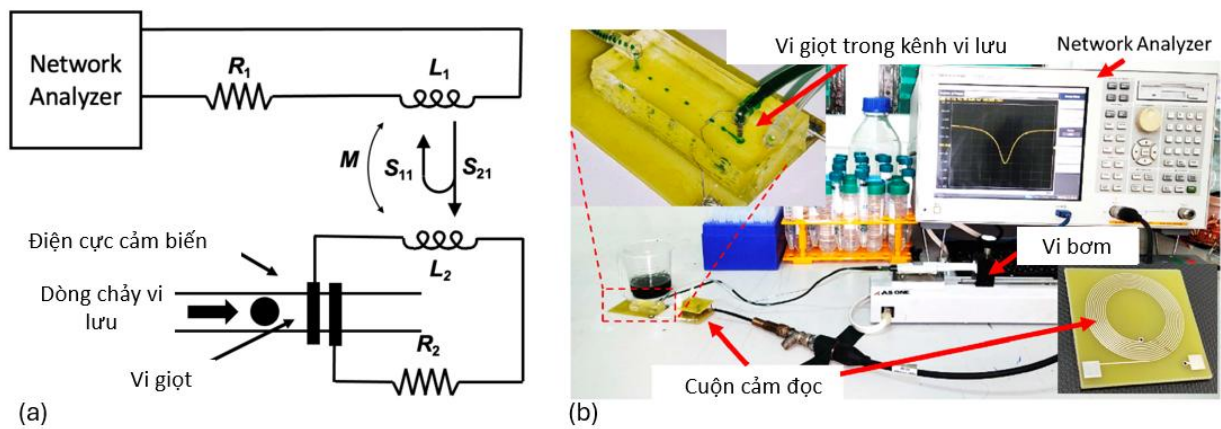
Bảng 4.4. Các thông số của cảm biến với hai điện cực đối xứng

Tham số		Giá trị	Đơn vị
Cuộn cảm	Kích thước	$31,54 \times 52,31$	mm ²
	Đường kính ngoài	25,03	mm
	Đường kính trong	15,2	mm
	Số vòng dây	10	vòng
Kênh dẫn	Chiều rộng kênh chính	0,6	mm
	Chiều cao kênh	0,6	mm
	Chiều rộng kênh bên	0,5	mm
Điện cực	Bán kính bên trong điện cực	1,15	mm
	Bán kính bên ngoài điện cực	2,5	mm
	Khoảng cách hai điện cực	0,25	μm

Cấu trúc vi điện cực được thiết kế trên nền FR4 và phủ lớp mạ thiếc thông qua quy trình chế tạo PCB. Các cuộn cảm đọc và cuộn cảm phát hiện dạng xoắn ốc dạng tròn được chế tạo riêng biệt và in trực tiếp trên nền FR4 bằng phương pháp tạo mẫu điện cực phẳng. Những cuộn cảm này được bố trí tách rời khỏi các chip vi lưu nhằm tối ưu hóa khả năng truyền và thu nhận tín hiệu cảm biến.

Hình 4.12 minh họa nguyên lý hoạt động (a) và thiết lập thực nghiệm (b) của hệ thống cảm biến không dây LC tích hợp vi lưu. Mạch cảm biến bao gồm một cuộn cảm

phát hiện (L_2) kết hợp với tụ điện cảm biến được tạo từ các điện cực đặt bên ngoài kênh vi lưu, tạo thành mạch cộng hưởng LC. Sự thay đổi môi trường điện môi (do vi giọt lưu chuyển trong kênh) làm thay đổi điện dung và dịch chuyển tần số cộng hưởng của mạch, được đo thông qua cuộn dây đọc L_1 ghép từ với L_2 . Tín hiệu phản xạ S_{11} được thu bởi máy phân tích mạng VNA (Agilent E5061A, Keysight, Mỹ) cho phép suy ra đặc tính của dòng chảy. Dung dịch bơm vào kênh dẫn bởi bơm vi bơm (Syringe pump CT10, AS ONE, Nhật Bản) và quá trình tạo vi giọt được theo dõi qua camera tốc độ cao. Kênh vi lưu PDMS được tích hợp với nền PCB chứa cuộn cảm xoắn ốc dạng tròn để phát hiện không tiếp xúc.



Hình 4.12. Cấu trúc cảm biến LC hai điện cực đối xứng: (a) Nguyên lý của kỹ thuật cảm biến LC; (b) Hệ đo thực tế.

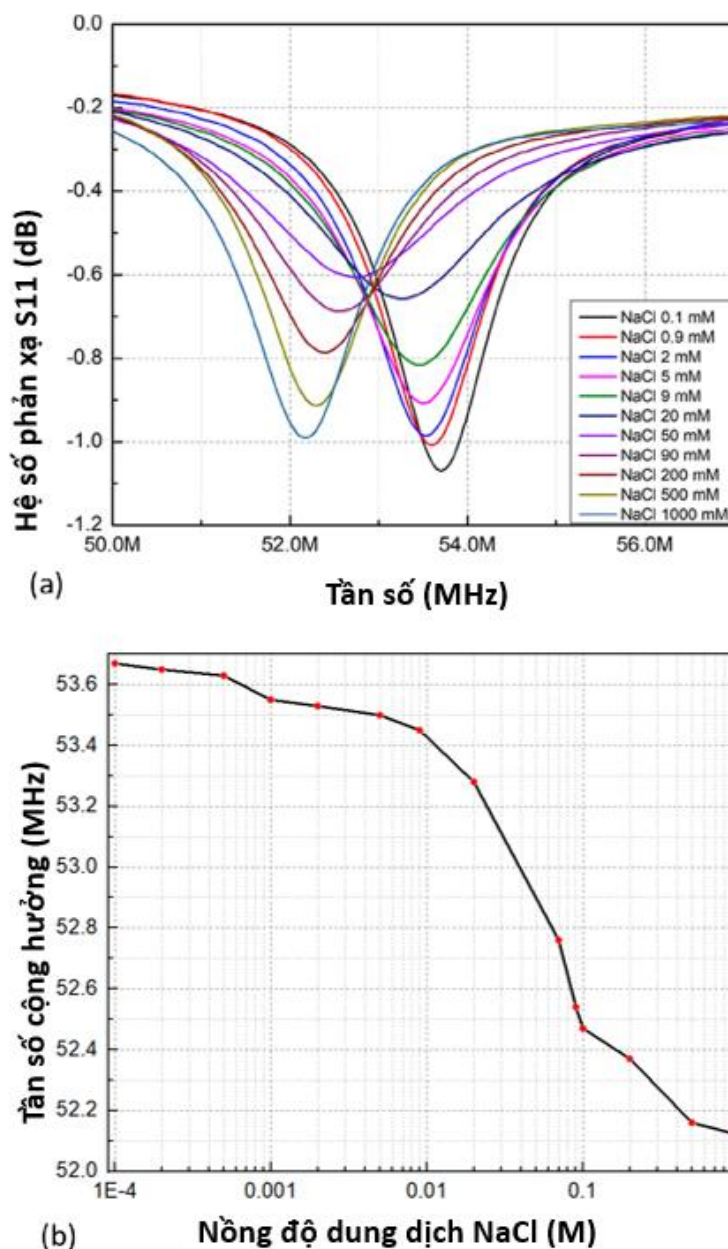
b. Kết quả thực nghiệm và thảo luận

- Đặc tính cộng hưởng theo độ dẫn điện dung dịch NaCl

Để đánh giá ảnh hưởng của độ dẫn điện đến đặc tính cộng hưởng của hệ cảm biến, các dung dịch NaCl với nồng độ khác nhau, từ 0,1 mM đến 1 M, đã được chuẩn bị và bơm vào kênh vi lưu. Hệ số phản xạ S_{11} được đo bằng máy phân tích mạng và tần số cộng hưởng được xác định tại điểm suy giảm cực đại của S_{11} .

Kết quả thể hiện trong Hình 4.13 (a) cho thấy sự dịch chuyển rõ rệt của đỉnh cộng hưởng khi nồng độ NaCl thay đổi. Cụ thể, tần số cộng hưởng giảm dần khi nồng độ muối tăng, phản ánh sự gia tăng hằng số điện môi và độ dẫn điện của môi trường vi lưu. Hình 4.13 (b) minh họa mối quan hệ giữa tần số cộng hưởng và nồng độ NaCl, trong đó tần số cộng hưởng giảm từ 53,702 MHz (với NaCl 0,1 mM) xuống còn khoảng 52,176 MHz (với NaCl 1 M). Từ kết quả thực nghiệm cho thấy cảm biến hoạt động tốt và đáng tin cậy ở nồng độ thấp (1 mM – 9 mM). Khi xét nồng độ dung dịch trong khoảng từ 1

mM đến 9 mM, độ nhạy của cảm biến đạt giá trị 12,270 MHz/mM, giá trị LOD thu được khoảng 0,00134 mM, cho thấy cảm biến có hiệu suất tốt, có khả năng phát hiện được những lượng chất phân tích rất nhỏ. Khi tăng nồng độ dung dịch từ 90 mM – 1 M, độ nhạy thu được là 0,730 MHz/mM và giá trị LOD thu được là 0,023 mM. Khi nồng độ NaCl tăng lên quá cao, cảm biến bắt đầu đi vào vùng bão hòa. Dẫn đến là độ nhạy S giảm mạnh vì tín hiệu thay đổi rất ít, cảm biến khó có thể phân biệt được sự khác biệt giữa các mức nồng độ gần nhau, dẫn đến giới hạn phát hiện (LOD) tăng lên (kém đi).



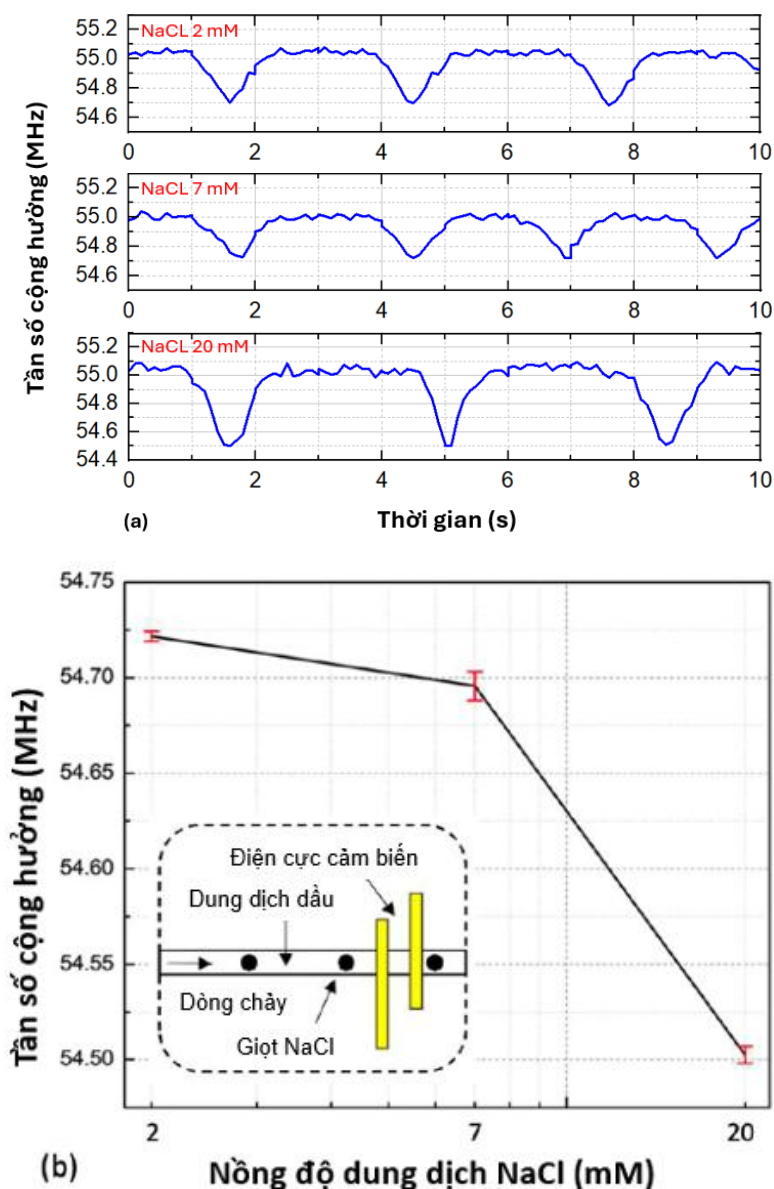
Hình 4.13. Kết quả thực nghiệm: (a) Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích theo nồng độ NaCl khác nhau; (b) Sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng thu được vào nồng độ NaCl.

Sự giảm tần số cộng hưởng tương ứng với sự tăng độ dẫn điện trong môi trường vi lưu, cho thấy độ nhạy của cảm biến với sự thay đổi điện môi. Kết quả này phù hợp với

các nghiên cứu đã được công bố về cảm biến không dây LC trong các kênh lỏng có kích thước milimét [32], [121], đồng thời chứng minh tính khả thi của việc thu nhỏ cấu trúc cảm biến cho các ứng dụng vi lưu.

- Khảo sát giọt chất lỏng NaCl có nồng độ khác nhau đi qua chip cảm biến điện cực không tiếp xúc

Để kiểm tra khả năng phát hiện giọt nhỏ, một pha dầu được sử dụng làm môi trường dẫn dòng, trong đó các giọt dung dịch NaCl có kích thước đường kính khoảng 0,5 mm được tạo ra và tuần tự chảy qua kênh vi lưu bằng cách sử dụng vi bơm bước tốc độ từ 0,006 – 6 mm/phút. Kênh được tích hợp với các điện cực cảm biến để theo dõi các thay đổi tín hiệu cộng hưởng khi các giọt đi qua vùng cảm biến.



Hình 4.14. Phát hiện các giọt nồng độ NaCl khác nhau trong dòng dầu: (a) Theo dõi tần số cộng hưởng; (b) Sự phụ thuộc của giá trị đỉnh vào nồng độ NaCl.

Hình 4.14 (a) thể hiện sự thay đổi của tần số cộng hưởng theo thời gian khi các giọt NaCl có nồng độ lần lượt là 2 mM, 7 mM và 20 mM đi qua vùng cảm biến. Mỗi sự xuất hiện của một giọt nhỏ gây ra một sự suy giảm đặc trưng trong tín hiệu, từ đó có thể nhận diện được sự xuất hiện của từng giọt khi di chuyển trong kênh dẫn vi lưu. Hình 4.14 (b) trình bày sự phụ thuộc của giá trị đỉnh tần số cộng hưởng vào nồng độ NaCl trong các giọt. Cụ thể, tần số cộng hưởng giảm dần từ 54,721 MHz với giọt chứa 2 mM NaCl, xuống 54,695 MHz cho 7 mM và tiếp tục giảm còn 54,502 MHz với 20 mM. Kết quả này cho thấy sự tương quan thuận giữa độ dẫn điện của dung dịch bên trong giọt và độ lệch tần số cộng hưởng.

So với trường hợp dung dịch NaCl lấp đầy toàn bộ kênh, giá trị tần số cộng hưởng trong trường hợp giọt nhỏ cao hơn, do ảnh hưởng của môi trường pha dầu xung quanh. Các thí nghiệm này không chỉ chứng minh khả năng phát hiện giọt trong hệ vi lưu mà còn mở ra tiềm năng ứng dụng trong các thiết bị LoC cảm biến độ dẫn điện nhanh, chính xác và thu nhỏ.

Bảng 4.5. Tần số cộng hưởng ứng với các giọt NaCl có nồng độ muối khác nhau.

	Tần số cộng hưởng (MHz)				
Nồng độ NaCl (mM)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Kết quả
2	54,726	54,721	54,719	54,720	$54,722 \pm 0,003$
7	54,701	54,697	54,683	54,702	$54,696 \pm 0,009$
20	54,500	54,500	54,510	54,500	$54,502 \pm 0,005$

Tính lặp lại và độ chính xác của cảm biến không dây LC đã được đánh giá thông qua các phép đo lặp lại với ba nồng độ dung dịch NaCl khác nhau: 2 mM, 7 mM và 20 mM. Kết quả được cho trong Bảng 4.5 cho thấy tần số cộng hưởng trung bình lần lượt là 54,722 MHz, 54,696 MHz và 54,502 MHz, với độ lệch chuẩn tương ứng rất nhỏ (0,003 MHz; 0,009 MHz; và 0,005 MHz). Sự sai khác rõ rệt giữa các giá trị trung bình cùng với độ dao động thấp cho thấy cảm biến có tính lặp lại cao và độ chính xác tốt. Điều này khẳng định tính khả thi của hệ thống cảm biến không dây LC trong việc phát hiện sự thay đổi độ dẫn điện của mẫu và phù hợp cho các ứng dụng phân tích vi lưu có yêu cầu

độ tin cậy cao. Có thể thấy, điểm vượt trội của cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc tròn nằm ở độ chính xác và độ lặp lại. Dữ liệu thực nghiệm cho thấy độ lệch chuẩn của các phép đo với cấu trúc này là cực kỳ nhỏ (giá trị nhỏ nhất $\pm 0,003$ MHz), khẳng định tính nhất quán và độ tin cậy cao hơn so với cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc vuông (giá trị nhỏ nhất ± 0.106 MHz).

Dựa trên kết quả thực nghiệm, việc chuyển đổi từ cấu trúc cuộn cảm xoắn ốc dạng vuông sang tròn là một quyết định tối ưu hóa hiệu quả. Cảm biến sử dụng cuộn cảm tròn nhạy hơn và tối ưu hơn do có hệ số phẩm chất Q cao hơn đáng kể. Điều này giúp giảm tổn hao năng lượng, tăng độ sắc nét của tín hiệu cộng hưởng, và cuối cùng mang lại độ chính xác, độ phân giải và độ lặp lại cao hơn trong các ứng dụng thực tế như phân biệt nồng độ dung dịch hay phát hiện dòng chảy hai pha.

4.2. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cảm biến điện cực răng lược

Từ những kết quả thành công đã đạt được với cấu trúc cảm biến sử dụng cuộn cảm xoắn ốc dạng tròn và điện cực đối xứng, nghiên cứu đã xác thực được nguyên lý hoạt động và khả năng phát hiện của thiết bị. Tuy nhiên, để tiếp tục đánh giá độ nhạy và hiệu suất phân tích, hướng nghiên cứu tiếp theo chuyển sang khảo sát cấu trúc cảm biến tích hợp điện cực răng lược trong cùng một hệ thống kênh vi lưu. Ưu điểm chính của cấu trúc điện cực răng lược so với điện cực đối xứng nằm ở khả năng tạo ra một vùng cảm biến lớn hơn và một điện trường nhạy hơn với môi trường, đồng đều hơn so với toàn bộ thể tích của kênh dẫn. Thiết kế đan xen của các "ngón" điện cực giúp tối đa hóa diện tích tương tác giữa điện trường và mẫu chất lỏng trong một không gian giới hạn. Cấu trúc này có thể tạo ra một sự thay đổi điện dung lớn hơn khi có sự biến thiên về đặc tính điện môi của dung dịch, từ đó khuếch đại tín hiệu và cải thiện đáng kể độ nhạy cũng như độ phân giải của cảm biến.

Cấu trúc vi điện cực được chế tạo thử nghiệm dựa trên quy trình vi chế tạo tiêu chuẩn. Hai lớp kim loại là crom (Cr) và vàng (Au) được lắng đọng lên đế thủy tinh bằng phương pháp bốc bay. Để cách ly cấu trúc vi điện cực khỏi môi trường dòng chảy của vi kênh, một lớp chất cản quang được phủ quay lên bề mặt đế thủy tinh sau khi đã hoàn thiện tạo hình điện cực, đảm bảo sự cách điện và ổn định cho hệ thống cảm biến. Cấu trúc khuôn vi kênh và kênh dẫn được chế tạo theo các bước đã được trình bày trong Chương 3.

4.2.1. Thiết lập mô phỏng hệ thống cảm biến

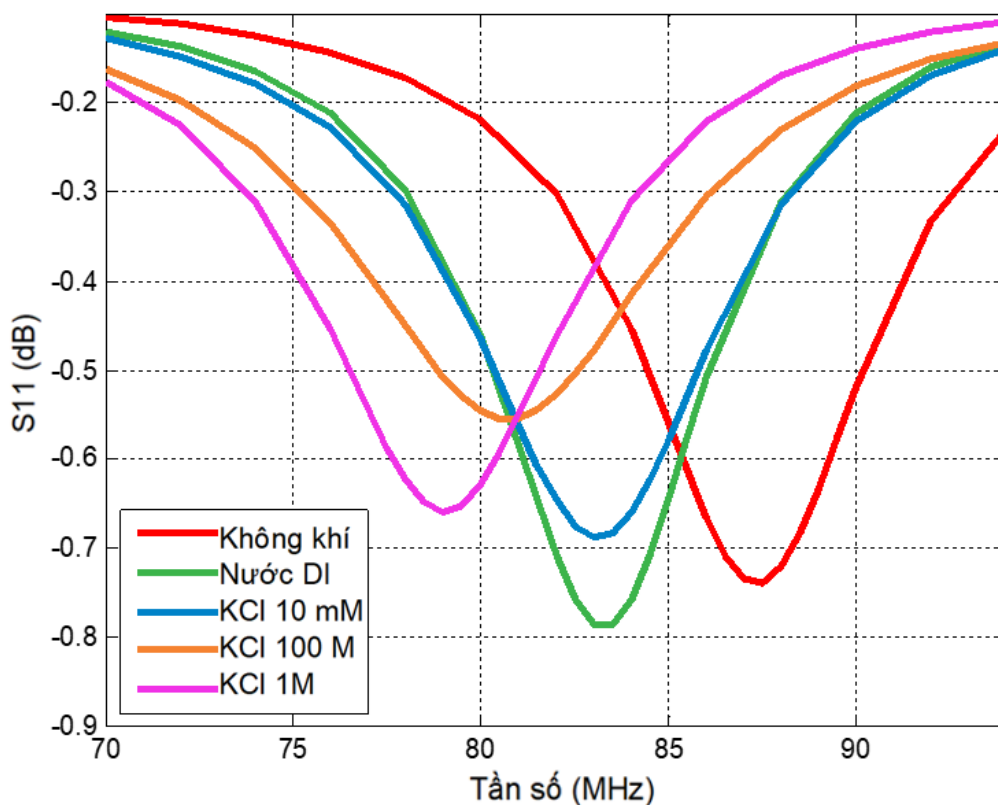
Để khảo sát đánh giá và tối ưu hóa thiết kế của cấu trúc cảm biến được đề xuất, phương pháp mô phỏng số dựa trên phân tích phần tử hữu hạn (FEM) đã được triển khai bằng phần mềm COMSOL Multiphysics. Trong nghiên cứu này, mô hình hình học được xây dựng dựa trên cấu trúc cảm biến thụ động PC4D, bao gồm các cuộn cảm xoắn ốc đồng phẳng trên đế FR-4 và kênh dẫn vi lưu chứa các dung dịch lỏng. Bảng 4.6 mô tả các tham số của cảm biến LC với cấu trúc điện cực răng lược.

Bảng 4.6. Các tham số của cảm biến với Điện cực răng lược

Tham số		Giá trị	Đơn vị
Cuộn cảm	Kích thước	35 x 35	mm ²
	Bán kính cuộn cảm ngoài cùng	15	mm
	Số vòng dây	12	Vòng
	Chiều rộng vòng cuộn cảm	0,5	mm
Kênh dẫn	Độ cao kênh lỏng	0,1	mm
	Độ rộng kênh lỏng	1	mm

Kết quả mô phỏng được biểu diễn trên Hình 4.15. Dải tần số được đặt trong khoảng từ 70 MHz đến 100 MHz. Mô phỏng đã khảo sát tần số cộng hưởng khi kênh dẫn chứa đầy không khí, nước DI và các dung dịch KCl các nồng độ 10 mM; 100 mM và 1 M. Kết quả mô phỏng cho thấy tần số cộng hưởng (f_r) của cảm biến thay đổi rõ rệt với các môi trường khác nhau, được xác định tại điểm cực tiểu của phổ S_{11} . Cụ thể, khi kênh dẫn chứa không khí, f_r được xác định là 87,500 MHz (với $S_{11} = -0,74$ dB). Khi thay thế bằng nước khử ion (DI), tần số này giảm xuống còn 83,200 MHz (với $S_{11} = -0,79$ dB), cho thấy sự nhạy cảm của cảm biến với sự thay đổi hằng số điện môi của môi trường. Để khảo sát sâu hơn ảnh hưởng của độ dẫn điện, mô phỏng được thực hiện với các dung dịch KCl ở các nồng độ 10 mM, 100 mM và 1 M, tương ứng với các giá trị độ dẫn điện là 0,1413 S/m, 1,285 S/m và 11,13 S/m. Kết quả đã cho thấy một xu hướng rõ ràng: tần số cộng hưởng của cảm biến giảm khi độ dẫn điện của dung dịch tăng. Cụ thể, tần số

cộng hưởng dịch chuyển từ 82,650 MHz đối với dung dịch KCl 10 mM xuống còn 78,500 MHz đối với dung dịch KCl 1 M. Kết quả cho thấy khi độ dẫn của dung dịch tăng, điện dung hiệu dụng của cảm biến tăng lên, từ đó làm giảm tần số cộng hưởng của mạch LC, phù hợp với các nguyên lý lý thuyết đã trình bày.



Hình 4.15. Kết quả mô phỏng biểu diễn sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số trong trường hợp kênh chứa các dung dịch khác nhau

4.2.2. Thiết lập hệ thống đo lường và thử nghiệm

Hình 4.16 minh họa hệ đo thực nghiệm đã được thiết lập và chip vi lưu được chế tạo tích hợp với cấu trúc điện cực cảm biến. Hai cuộn cảm – cuộn đọc và cuộn phát hiện – có cùng thiết kế, được gia công trên nền bảng mạch in FR4 với kích thước 3,5 cm × 3,5 cm. Mỗi cuộn cảm có cấu trúc xoắn ốc phẳng gồm 12 vòng, với bán kính ngoài là 15 mm. Trong các thí nghiệm, các dung dịch nước cất (DI) và Kali clorua (KCl) ở nhiều nồng độ khác nhau (10 mM, 20 mM, 50 mM, 100 mM, 200 mM, 500 mM và 1 M) tương ứng với các mức độ dẫn điện khác nhau. Các dung dịch này được bơm vào kênh vi lưu thông qua một hệ thống vi bơm tự động (Gemini 88 Plus Dual Rate Syringe Pump, KD Scientific, USA). Kênh dẫn lưu chất được kết nối bằng ống silicon có đường kính ngoài và trong lần lượt là 1,5 mm và 0,4 mm. Các điện cực cảm biến được kết nối nối tiếp với cuộn cảm phát hiện, hình thành mạch cộng hưởng LC không dây. Để tối ưu độ ghép nối

từ tính giữa cuộn cảm đọc và cuộn phát hiện, một bộ vi dịch trục Z được sử dụng để điều chỉnh chính xác vị trí theo chiều cao của cuộn cảm đọc, trong khi vẫn giữ cố định vị trí mạch cảm biến.



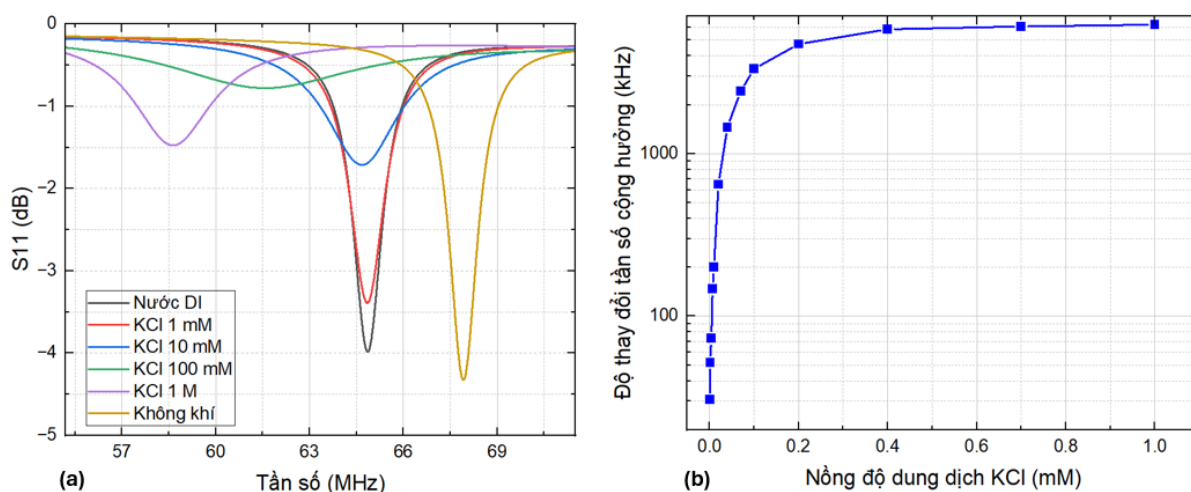
Hình 4.16. Thiết lập hệ thống đo lường để đánh giá hiệu năng của cảm biến tích hợp chip vi lưu với cấu trúc vi điện cực răng lược

Ban đầu, khoảng cách hai cuộn cảm được thiết lập ở 10 mm, để đánh giá hiệu năng của cấu trúc cảm biến đề xuất, tiến hành đo hệ số phản xạ S_{11} trong dải tần số từ 55 MHz đến 72 MHz khi kênh dẫn lỏng được làm đầy bởi các môi trường khác nhau. Cụ thể, các môi trường khảo sát bao gồm không khí, nước DI, và dung dịch KCl với các nồng độ từ 10 mM, 100 mM đến 1 M. Tần số cộng hưởng của cảm biến được xác định tại điểm mà giá trị hệ số phản xạ S_{11} đạt cực tiểu.

Như được thể hiện trong Hình 4.17 (a), kết quả thực nghiệm cho thấy tần số cộng hưởng của kênh không khí và kênh nước DI lần lượt là 67,920 MHz và 64,870 MHz. Hình 4.17 (a) cũng minh họa sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng và hệ số phản xạ S_{11}

vào nồng độ dung dịch KCl trong kênh chất lỏng. Khi nồng độ dung dịch KCl tăng dần từ 1 mM đến 1 M, tần số cộng hưởng của kênh lỏng giảm từ 64,838 MHz xuống 58,633 MHz. Quan sát thực nghiệm cho thấy hệ số phản xạ S_{11} giảm mạnh khi có mặt KCl, trong khi kết quả mô phỏng không cho thấy sự thay đổi đáng kể về giá trị hệ số phản xạ. Sự sai lệch này có thể xuất phát từ sự khác biệt giữa quá trình chế tạo chip vi lưu và cuộn cảm so với thiết kế mô phỏng.

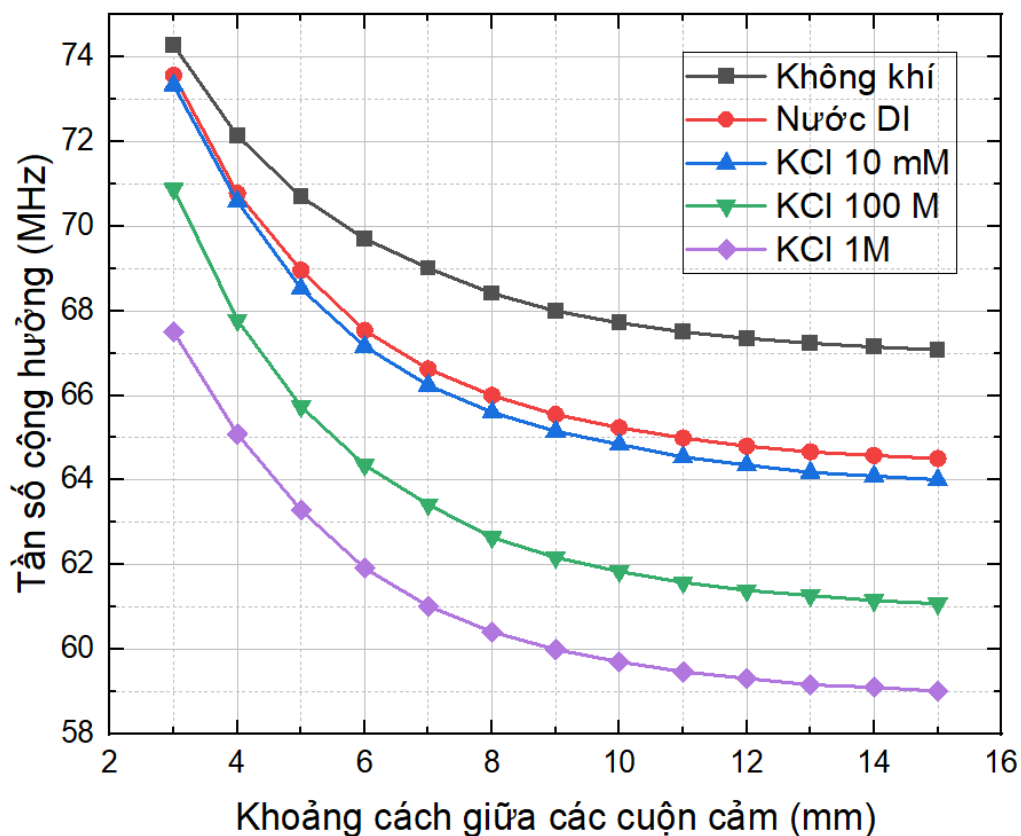
Hình 4.17 (b) trình bày về sự thay đổi tần số cộng hưởng khi kênh dẫn được bơm đầy các dung dịch KCl với nồng độ khác nhau (từ 1 mM đến 1 M) so với kênh dẫn chứa nước DI. Kết quả thực nghiệm xác nhận rằng tần số cộng hưởng của mạch phát hiện phụ thuộc rõ rệt vào nồng độ dung dịch KCl. Nhìn chung, khi nồng độ dung dịch KCl tăng, tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến LC giảm tương ứng. Cụ thể, với nồng độ dung dịch KCl thay đổi từ 1 mM đến 1 M, độ thay đổi tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến so với kênh dẫn chứa nước DI biến thiên từ 0,032 MHz đến 6,237 MHz. Điều này khẳng định rằng độ dẫn của dung dịch trong kênh dẫn lỏng có thể được xác định một cách định lượng dựa vào độ thay đổi tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến. Theo tính toán giới hạn phát hiện LOD của cảm biến trong khoảng khảo sát các dung dịch KCl có nồng độ từ 100 mM đến 1 M là 0,049 mM, độ nhạy của cảm biến là 0,673 MHz. Kết quả cho thấy cấu trúc cảm biến này kém nhạy hơn so với hai cấu trúc đã khảo sát trước đó.



Hình 4.17. (a) Sự phụ thuộc của hệ số phản xạ S_{11} vào tần số kích thích khi kênh lỏng chứa các môi trường khác nhau; (b) Độ thay đổi tần số cộng hưởng của cảm biến theo nồng độ dung dịch KCl

Ngoài ra, để khảo sát toàn diện hơn, khoảng cách giữa các cuộn cảm cũng đã được thay đổi ứng với các nồng độ dung dịch KCl khác nhau nhằm đánh giá ảnh hưởng của

yếu tố này đến độ thay đổi tần số cộng hưởng. Hình 4.18 minh họa sự phụ thuộc của tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến LC vào khoảng cách giữa các cuộn cảm, đồng thời thể hiện ảnh hưởng của nồng độ dung dịch trong kênh dẫn vi lưu. Trong nghiên cứu này, khoảng cách giữa hai cuộn cảm được khảo sát trong dải từ 3 mm đến 15 mm. Kết quả thực nghiệm chỉ ra rằng tần số cộng hưởng của khung cảm biến giảm lần lượt từ 74,227 MHz xuống 67,077 MHz và từ 73,565 MHz xuống 64,510 MHz khi khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng từ 3 mm đến 15 mm trong trường hợp kênh dẫn được lấp đầy bởi không khí và nước DI. Xu hướng này được quan sát nhất quán khi khảo sát với dung dịch KCl với các nồng độ khác nhau. Tần số cộng hưởng của khung cộng hưởng cảm biến giảm dần khi khoảng cách giữa các cuộn cảm tăng lên, áp dụng cho cả kênh dẫn chứa không khí, nước DI và các dung dịch KCl với các nồng độ khác nhau, tương ứng với các độ dẫn điện khác nhau.



Hình 4.18. Ảnh hưởng của khoảng cách cuộn cảm và nồng độ dung dịch đến tần số cộng hưởng.

Kết quả thực nghiệm đã chứng minh hiệu quả của hệ thống cảm biến điện dung tích hợp trong hệ thống vi lưu cho việc phát hiện không tiếp xúc sự thay đổi độ dẫn điện của dung dịch. Tần số cộng hưởng của cảm biến cho thấy mối quan hệ rõ ràng với loại và

nồng độ của dung dịch trong kênh dẫn, mở ra khả năng phát hiện các đối tượng lạ hoặc sự biến đổi của môi trường chất lỏng.

Điểm nổi bật của nghiên cứu này là việc triển khai cấu trúc điện cực răng lược (IDE) cho cảm biến điện dung trong kênh vi lưu. So với cấu trúc điện cực đối xứng truyền thống, điện cực răng lược tối ưu hóa điện tích tương tác với chất lỏng trong không gian hạn chế của kênh vi lưu, tuy nhiên độ nhạy của cấu trúc này kém hơn so với cấu trúc điện cực đối xứng.

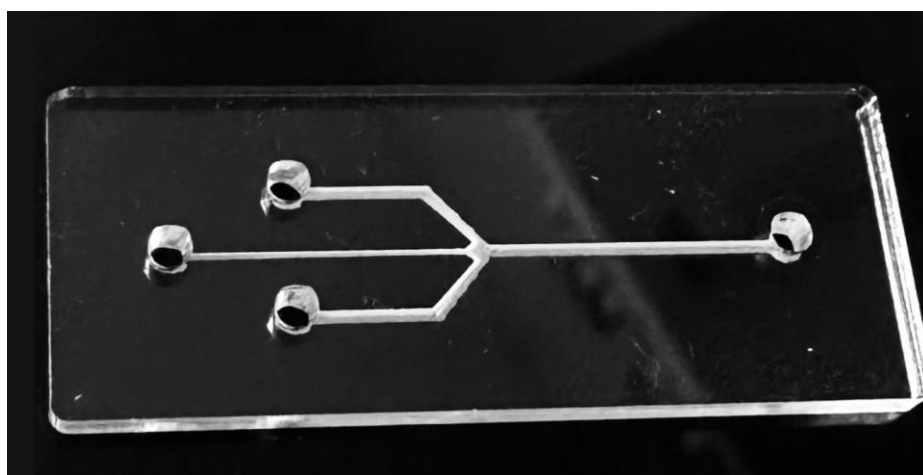
4.3. Thử nghiệm và đánh giá cấu trúc cuộn cảm xoắn tròn và kênh dẫn PMMA cho ứng dụng phát hiện protein không đánh dấu (label-free)

4.3.1. Cấu trúc tích hợp trong hệ thống cảm biến vi lưu đề xuất

Các nghiên cứu về cảm biến vi lưu dựa trên mạch cộng hưởng LC đã cho thấy nhiều tiềm năng trong các ứng dụng phân tích sinh hóa nhờ khả năng tích hợp, chi phí thấp và cho phép đo không dây. Trong mục trước, các hệ thống cảm biến điện dung ghép nối không tiếp xúc dẫn điện không dây thụ động đã được phát triển và đánh giá. Các hệ thống này sử dụng cuộn cảm đồng phẳng xoắn dạng vuông/tròn và kênh dẫn vi lưu được chế tạo từ vật liệu Polydimethylsiloxane (PDMS). Nghiên cứu đã chứng minh khả năng của thiết bị trong việc phát hiện dòng chảy và ước tính độ dẫn điện của các dung dịch NaCl với các nồng độ khác nhau, cũng như phát hiện các dị vật như giọt chất lỏng hoặc bọt khí trong dòng chảy. Từ các kết quả thu được cho thấy cấu trúc cảm biến tối ưu nhất khi sử dụng điện cực đối xứng và cuộn cảm xoắn ốc tròn. Mặc dù thiết kế này đã cho thấy tính khả thi cho các ứng dụng phát hiện thay đổi tính chất điện của dòng chảy lỏng, việc mở rộng sang các ứng dụng phức tạp hơn như phát hiện protein không đánh dấu đòi hỏi những cải tiến đáng kể về độ nhạy, độ ổn định và tính tương thích của vật liệu. Vật liệu PDMS, mặc dù phổ biến trong chế tạo vi lưu do tính linh hoạt và dễ chế tạo, lại có xu hướng hấp phụ protein và các phân tử sinh học nhỏ, có thể dẫn đến sai lệch kết quả và giảm độ nhạy, đặc biệt khi làm việc với các mẫu có nồng độ thấp.

Để giải quyết những hạn chế nêu trên và hướng tới mục tiêu phát hiện các phân tử sinh học đặc hiệu như protein một cách không đánh dấu, nghiên cứu sinh đã nghiên cứu, phát triển một thế hệ cảm biến mới với những cải tiến về vật liệu kênh dẫn [C2]. Nghiên cứu hiện tại, được trình bày trong mục này tập trung vào việc thiết kế, chế tạo và đánh giá nền tảng cảm biến vi lưu không tiếp xúc được đề xuất mới, có khả năng phát hiện

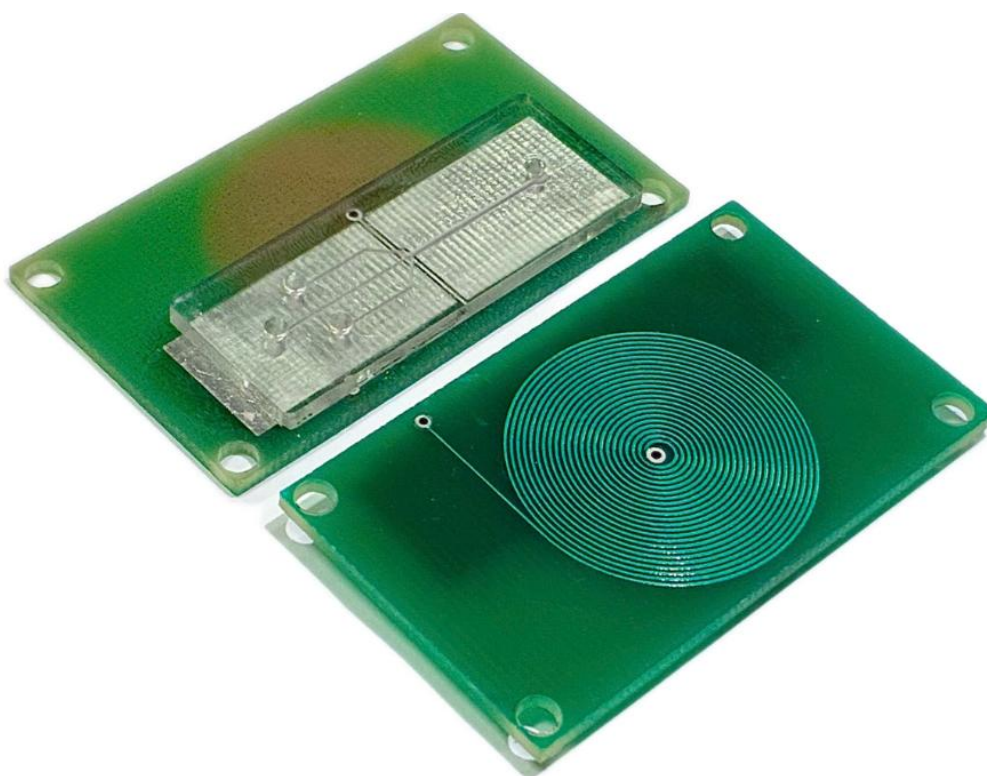
và phân biệt protein bovine serum albumin (BSA) và kháng thể đơn chuỗi ALc-B8 trong dung dịch đệm phosphate (PBS). Bên cạnh đó, nghiên cứu này sẽ thay đổi vật liệu chế tạo kênh dẫn vi lưu từ PDMS sang Polymethyl methacrylate (PMMA). PMMA (thường được biết đến với tên thương mại là acrylic) có xu hướng ít hấp phụ protein và các phân tử sinh học nhỏ hơn so với PDMS. Trong các ứng dụng phát hiện protein, đặc biệt là ở nồng độ thấp, việc giảm thiểu sự hấp phụ không đặc hiệu lên thành kênh là cực kỳ quan trọng để tránh mất mẫu, đảm bảo độ chính xác và độ lặp lại của phép đo. Việc chuyển đổi sang PMMA là một bước đi chiến lược khi mục tiêu nghiên cứu chuyển từ phát hiện độ dẫn điện nói chung sang phát hiện protein đặc hiệu, nơi mà tương tác không mong muốn giữa protein và bề mặt kênh có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả. Một ưu điểm khác của PMMA là độ cứng cơ học và độ ổn định kích thước. Vật liệu này cứng hơn và ít bị biến dạng hơn so với PDMS. Điều này giúp duy trì kích thước hình học của kênh dẫn vi lưu một cách chính xác hơn trong quá trình vận hành và theo thời gian, đặc biệt quan trọng khi làm việc với các thể tích mẫu nhỏ và để đảm bảo tính nhất quán của các thông số cảm biến phụ thuộc vào hình dạng kênh. Hình 4.19 minh họa hình ảnh kênh dẫn vi lưu được chế tạo bằng vật liệu PMMA.



Hình 4.19. Kênh dẫn PMMA sau khi được chế tạo

Bên cạnh đó, PMMA rất phù hợp với các kỹ thuật chế tạo vi cấu trúc như khắc laser hoặc phay CNC, cho phép tạo mẫu nhanh và tạo ra các cấu trúc kênh có độ phân giải tốt và bề mặt chất lượng cao. Nghiên cứu đã sử dụng phương pháp khắc laser để chế tạo kênh PMMA.

Thiết bị vi lưu đề xuất được minh họa trong Hình 4.20, tích hợp một kênh vi lưu PMMA được chế tạo bằng phương pháp khắc laser với một phần tử cảm biến cộng hưởng LC trên nền tảng PCB.



Hình 4.20. Cấu trúc cảm biến Lab-on-PBC cải tiến được chế tạo để phát hiện protein

Cảm biến bao gồm các thành phần chính bao gồm: Cảm biến điện dung (C), cuộn cảm (L) và kênh vi lưu PMMA. Trong đó, thành phần điện dung của mạch LC tạo bởi hai điện cực đồng phẳng đối xứng được chế tạo trên lớp đồng trên cùng của PCB. Các điện cực này có chiều rộng $300\text{ }\mu\text{m}$ và khoảng cách giữa chúng là $200\text{ }\mu\text{m}$. Bên cạnh đó, một cuộn cảm xoắn tròn phẳng với 23 vòng dây được thực hiện trên lớp đồng ở mặt dưới của PCB, kết nối song song với cảm biến điện dung để tạo thành mạch cộng hưởng LC. Thành phần kênh dẫn mẫu chất lỏng được chế tạo từ PMMA, có chiều rộng $500\text{ }\mu\text{m}$ và chiều cao $300\text{ }\mu\text{m}$. Kênh này được căn chỉnh để nằm vuông góc và nằm trong khu vực có các điện cực của cảm biến điện dung, cho phép mẫu lỏng tương tác trực tiếp với điện trường do cảm biến tạo ra. Một vùng lõm được thiết kế trên bề mặt PCB xung quanh khu vực cảm biến để đảm bảo việc gắn kết hiệu quả với kênh PMMA.

4.3.2. Đối tượng đánh giá

Trong nghiên cứu này, các đối tượng được sử dụng để khảo sát hoạt động của cảm biến là NaCl, protein BSA và nanobody ALc-B8. Đầu tiên, NaCl được sử dụng trong giai đoạn đầu để thiết lập các đặc tính điện cơ bản và hiệu chuẩn đáp ứng vật lý của cảm biến đối với những thay đổi về hằng số điện môi và độ dẫn điện của dung dịch. Đây là nền tảng cho nhiều ứng dụng y sinh, vì hầu hết các xét nghiệm sinh học đều được thực

hiện trong các dung dịch đệm (như PBS, Tris), vốn là các dung dịch muối. Việc hiểu rõ đáp ứng của cảm biến với một loại muối đơn giản như NaCl là điều kiện để có thể diễn giải bất kỳ sự thay đổi tín hiệu nào xảy ra khi protein hoặc các phân tử sinh học khác được thêm vào các dung dịch đệm này.

Giai đoạn khảo sát thứ hai chuyển sang một đối tượng phức tạp hơn về mặt cấu trúc và chức năng là Bovine Serum Albumin (BSA). BSA là một protein huyết thanh chính được phân lập từ máu bò và là một trong những protein được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi nhất trong các phép đo lường đặc biệt là trong ứng dụng sinh học. BSA là một protein lớn, hình cầu, có khối lượng phân tử khoảng 66,4 kDa. Nó bao gồm một chuỗi polypeptide duy nhất chứa 583 gốc axit amin, có sự tương đồng cao về trình tự (76%) với Albumin huyết thanh người (Human Serum Albumin - HSA). Một trong những lý do chính cho sự phổ biến của BSA là độ ổn định vượt trội. Protein BSA có thể chịu được các điều kiện nhiệt độ và pH khác nhau mà không bị biến tính dễ dàng. Hơn nữa, BSA có sẵn ở dạng tinh khiết cao với chi phí tương đối thấp.

Cuối cùng, nanobody ALc-b8 được sử dụng trong giai đoạn cuối cùng để chứng minh khả năng của cảm biến trong việc phát hiện một mục tiêu cụ thể, có liên quan đến lâm sàng hoặc an ninh sinh học với độ nhạy và độ chọn lọc cao. ALc-B8 có kích thước nhỏ, khối lượng phân tử khoảng 33 kDa, cho phép tạo ra một lớp đơn phân tử dày đặc và đồng nhất hơn trên bề mặt cảm biến, có khả năng dẫn đến tín hiệu rõ ràng và sắc nét hơn. Alc-B8 là một nanobody tiềm năng trong điều trị và chẩn đoán độc tố botulinum nhờ ái lực liên kết và khả năng ức chế mạnh mẽ. Do đó, khả năng phát hiện chính xác nanobody này mang lại nhiều lợi trong quá trình nghiên cứu và phát triển. Cụ thể, nó cho phép theo dõi quá trình sản xuất tái tổ hợp, đánh giá hiệu quả tinh chế, và xác nhận sự hiện diện của nanobody trong các xét nghiệm. Hơn nữa, trong lĩnh vực điều trị, việc phát hiện Alc-B8 còn tạo điều kiện thuận lợi cho các nghiên cứu dược động học bằng cách theo dõi sự phân bố và độ ổn định của nó trong các hệ thống sinh học.

4.3.3. Thiết lập mô phỏng hệ thống cảm biến

Bảng 4.7 cho biết các tham số hình học của cấu trúc cảm biến này sử dụng trong mô phỏng và chế tạo.

Bảng 4.7. Các tham số hình học của cấu trúc cảm biến vi lưu LC với cấu trúc cuộn cảm xoắn tròn và kênh dẫn PMMA

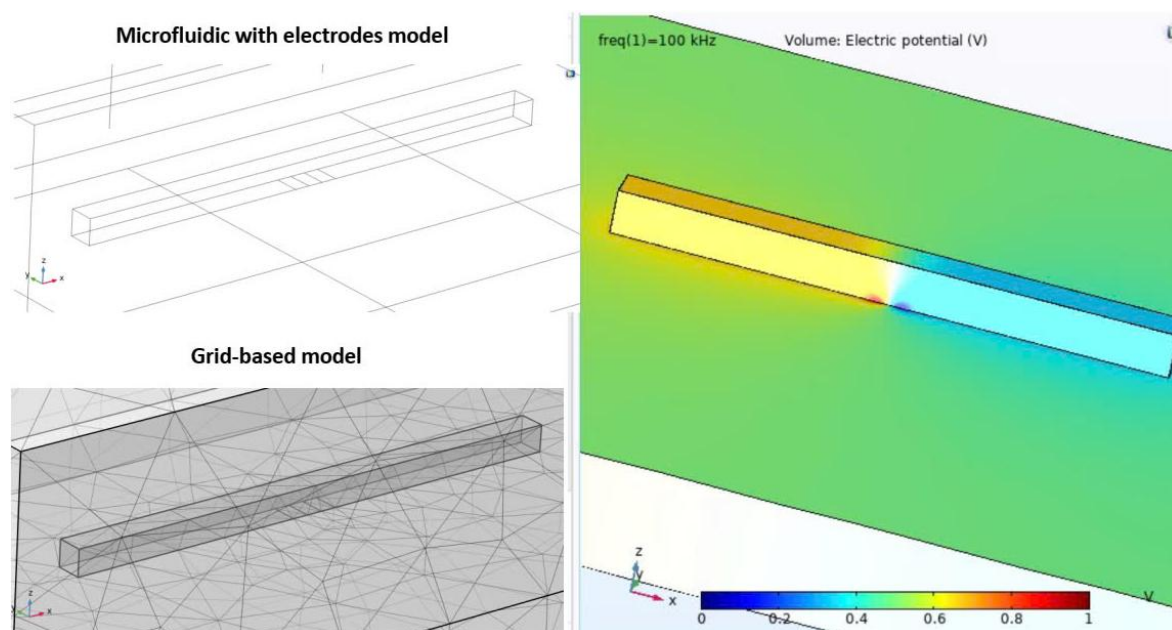
Tham số		Giá trị	Đơn vị
Cuộn cảm	Kích thước	$36 \times 32 \times 10$	mm^3
	Bán kính ngoài cùng	12,3	mm
	Bán kính trong cùng	1,25	mm
	Số vòng dây	23	vòng
Kênh dẫn	Độ cao kênh lỏng	0,3	mm
	Độ rộng kênh lỏng	0,5	mm
Điện cực	Độ rộng điện cực cảm biến	0,3	mm
	Khoảng cách giữa hai điện cực	0,2	mm

a. Thiết lập thông số mô phỏng

Mục tiêu chính của công việc mô phỏng là phân tích và dự đoán sự thay đổi của tần số cộng hưởng của cấu trúc cảm biến LC khi các đặc tính điện của dung dịch trong kênh vi lưu PMMA thay đổi. Cụ thể, nghiên cứu này tập trung vào việc đánh giá ảnh hưởng của nồng độ dung dịch NaCl (được sử dụng như một mô hình đại diện cho sự thay đổi độ dẫn điện và hằng số điện môi của dung dịch sinh học) lên đáp ứng tần số của cảm biến. Kết quả mô phỏng giúp hiểu rõ hơn về độ nhạy của cảm biến và các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả hoạt động của cấu trúc cảm biến đề xuất.

Mô hình 3D chi tiết của thiết bị đề xuất đã được xây dựng trong môi trường COMSOL Multiphysics, như được minh họa trong Hình 4.21. Một điện cực được thiết lập làm điện cực kích thích với điện thế 1 V, trong khi điện cực còn lại đóng vai trò là điện cực cảm biến và được đặt ở điện thế 0 V (đất). Một cuộn cảm xoắn ốc phẳng nằm ở mặt dưới của đế PCB (hoàn thiện mạch cộng hưởng LC), và biên của cuộn cảm này được đặt điều kiện là Dẫn điện Hoàn hảo (Perfect Electric Conductor - PEC). Một cổng

tiếp điện (lumped port) loại đều (uniform type) được sử dụng để cấp tín hiệu kích thích điện và đo lường đáp ứng của hệ thống, cụ thể là hệ số phản xạ S_{11} . Mô hình này tập trung vào việc phân tích dung dịch NaCl chảy qua kênh.



Hình 4.21. Mô hình 3D của thiết bị vi lưu đề xuất trong COMSOL Multiphysics, có kênh vi lưu PMMA với hai điện cực đồng để cảm biến dung dịch NaCl.

Bên cạnh đó, cấu trúc hình học đã được chia lưới (meshed). Quá trình chia lưới là một bước quan trọng trong phân tích phần tử hữu hạn (FEM), trong đó miền tính toán được chia thành một số lượng lớn các phần tử nhỏ hơn (lưới). Độ mịn của lưới ảnh hưởng trực tiếp đến độ chính xác của kết quả mô phỏng. Lưới được chia mịn hơn ở các khu vực quan trọng, chẳng hạn như gần các điện cực và trong lòng kênh vi lưu, nơi có sự thay đổi lớn của trường điện. Việc chia lưới phù hợp đảm bảo rằng sự biến thiên của trường điện từ được nắm bắt một cách chính xác.

Kết quả mô phỏng trong nghiên cứu này cho thấy sự phân bố điện thế (Electric potential (V)) trong mặt cắt ngang của kênh vi lưu và vùng lân cận tại tần số 100 kHz. Thang màu biểu thị giá trị điện thế: màu đỏ tương ứng với điện thế cao (gần 1 V, xung quanh điện cực kích thích) và màu xanh lam tương ứng với điện thế thấp (gần 0 V, xung quanh điện cực cảm biến). Sự chuyển màu từ vàng sang xanh cho thấy sự sụt giảm điện thế qua dung dịch NaCl chứa trong kênh, nằm giữa hai điện cực. Sự phân bố này thể hiện cách điện trường được thiết lập trong vùng cảm biến và bị ảnh hưởng bởi các đặc tính điện môi của dung dịch. Chính sự thay đổi trong phân bố điện thế này (do thay đổi hằng số điện môi và độ dẫn điện của dung dịch khi nồng độ NaCl thay đổi) sẽ dẫn đến

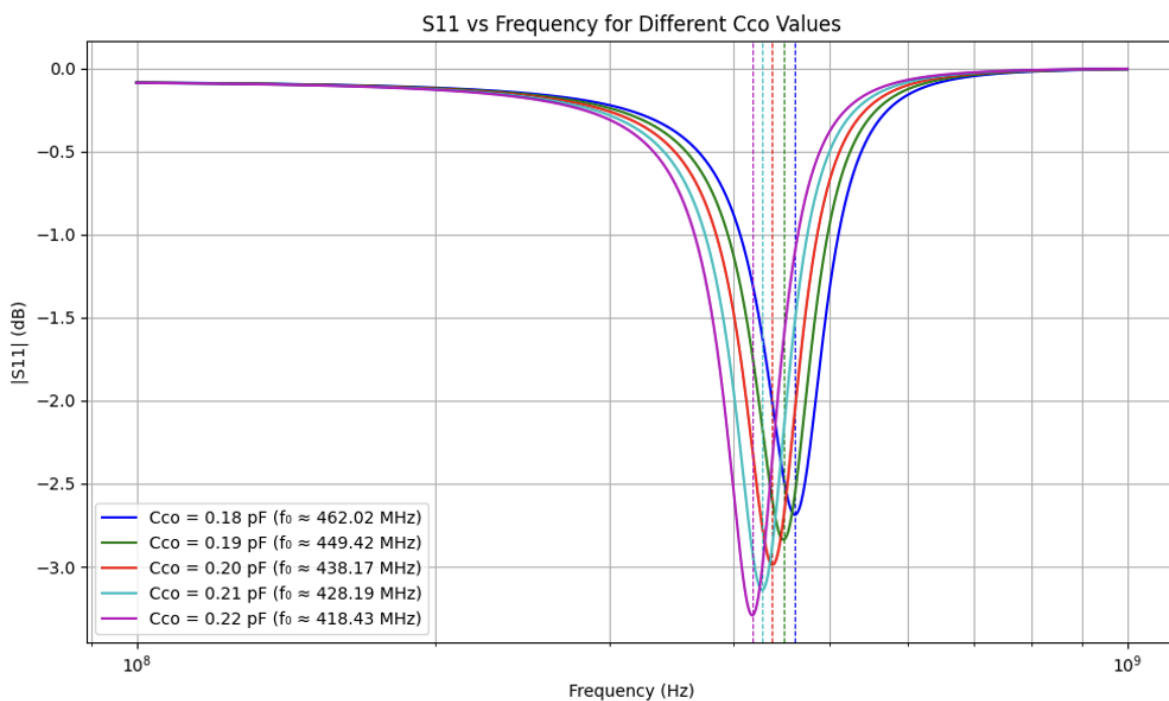
sự thay đổi điện dung của cảm biến, và từ đó làm thay đổi tần số cộng hưởng của toàn bộ mạch LC. Thiết lập mô phỏng này được sử dụng để phân tích cách hằng số điện môi của dung dịch thay đổi theo nồng độ NaCl, yếu tố này sau đó ảnh hưởng đến tần số cộng hưởng của mạch LC. Mô hình cũng được chia lưới (meshing) với độ mịn khác nhau theo từng khu vực để đảm bảo độ chính xác của các tính toán phần tử hữu hạn, đặc biệt là ở các vùng có gradient trường lớn như gần các cạnh điện cực và trong kênh vi lưu.

b. Kết quả mô phỏng và phân tích

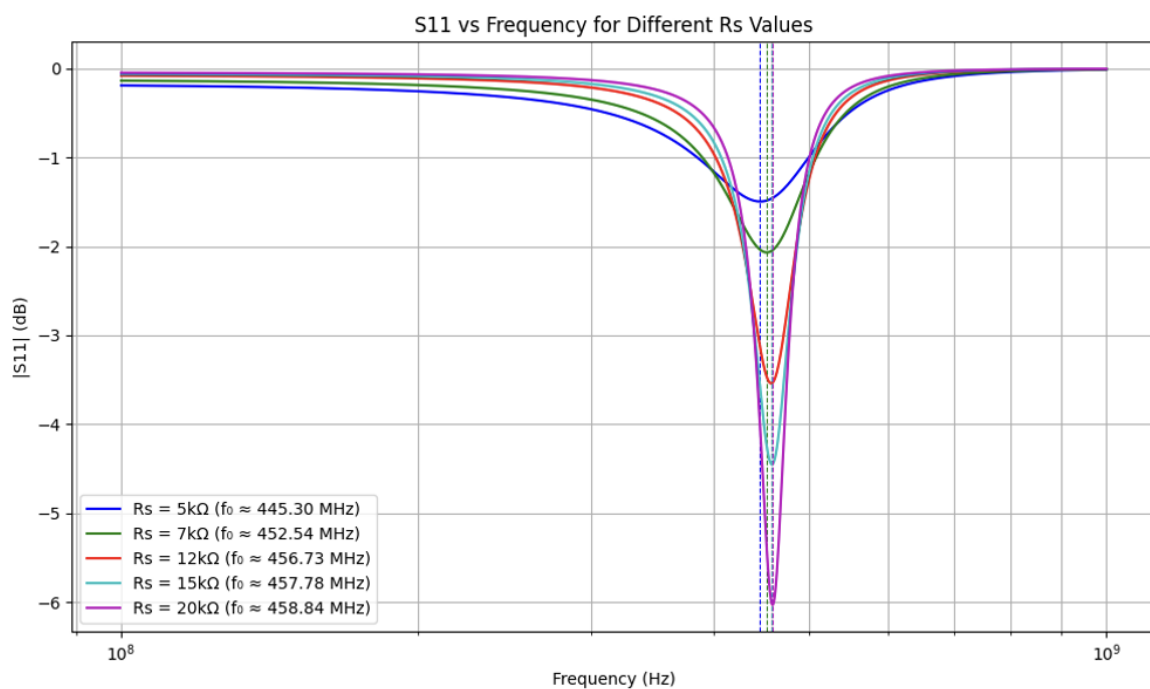
Các mô phỏng bằng COMSOL Multiphysics đã cho thấy khi nồng độ NaCl trong dung dịch tăng lên, độ dẫn điện của dung dịch cũng tăng (làm giảm R_s) và hằng số điện môi của dung dịch có thể thay đổi, đồng thời ảnh hưởng đến điện dung lớp kép C_{dl} (thường làm tăng C_{dl}). Một phát hiện chung từ các mô phỏng được thực hiện là sự gia tăng nồng độ NaCl dẫn đến sự dịch chuyển giảm của tần số cộng hưởng của khung cảm biến LC. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng hướng dịch chuyển tần số có thể phức tạp và phụ thuộc vào sự đóng góp tương đối của R_s , C_{co} và C_{dl} cũng như cấu hình cụ thể của cảm biến và dải tần hoạt động.

Để hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của từng thành phần điện dung và điện trở của mẫu lên tần số cộng hưởng, các mô phỏng đã được thực hiện bằng cách thay đổi C_{co} và R_s một cách độc lập, trong khi giữ các thông số khác ($L_2 \approx 655$ nH, $C_{dl} = 5$ pF) không đổi. Kết quả được trình bày trong Hình 4.22. Từ Hình 4.22 (a), có thể thấy rằng khi C_{co} thay đổi trong khoảng từ 0,8 pF đến 0,22 pF (với R_s cố định ở 11 k Ω), tần số cộng hưởng dịch chuyển giảm từ 462 MHz xuống còn 418 MHz. Điều này cho thấy rằng, trong điều kiện mô phỏng này, tần số cộng hưởng có mối quan hệ tỷ lệ nghịch với C_{co} : khi C_{co} tăng, tần số cộng hưởng giảm. Bên cạnh đó, khi R_s thay đổi trong khoảng từ 5 k Ω đến 20 k Ω (với C_{co} cố định ở 0,2 pF), tần số cộng hưởng tăng từ 445 MHz lên 458 MHz được thể hiện qua Hình 4.22 (b). Điều này chỉ ra rằng tần số cộng hưởng có mối quan hệ tỷ lệ thuận với R_s trong dải giá trị và cấu hình này: khi R_s tăng (tức là độ dẫn điện của dung dịch giảm), tần số cộng hưởng tăng. Những kết quả này nhấn mạnh rằng hành vi dịch chuyển tần số cộng hưởng chịu ảnh hưởng chủ yếu bởi C_{co} hoặc R_s , tùy thuộc vào thông số nào đóng góp đáng kể hơn vào sự thay đổi trở kháng tổng thể của cảm biến trong các điều kiện cụ thể. Môi trường giữa các điện cực, tức là dung dịch mẫu, đóng góp vào cả độ dẫn điện (ảnh hưởng đến R_s) và hằng số điện môi (ảnh hưởng đến C_{co} và C_{dl}). Khi nồng

độ NaCl tăng, độ dẫn điện tăng (làm R_s giảm) và hằng số điện môi cũng có thể tăng (làm C_{co} tăng).



a)

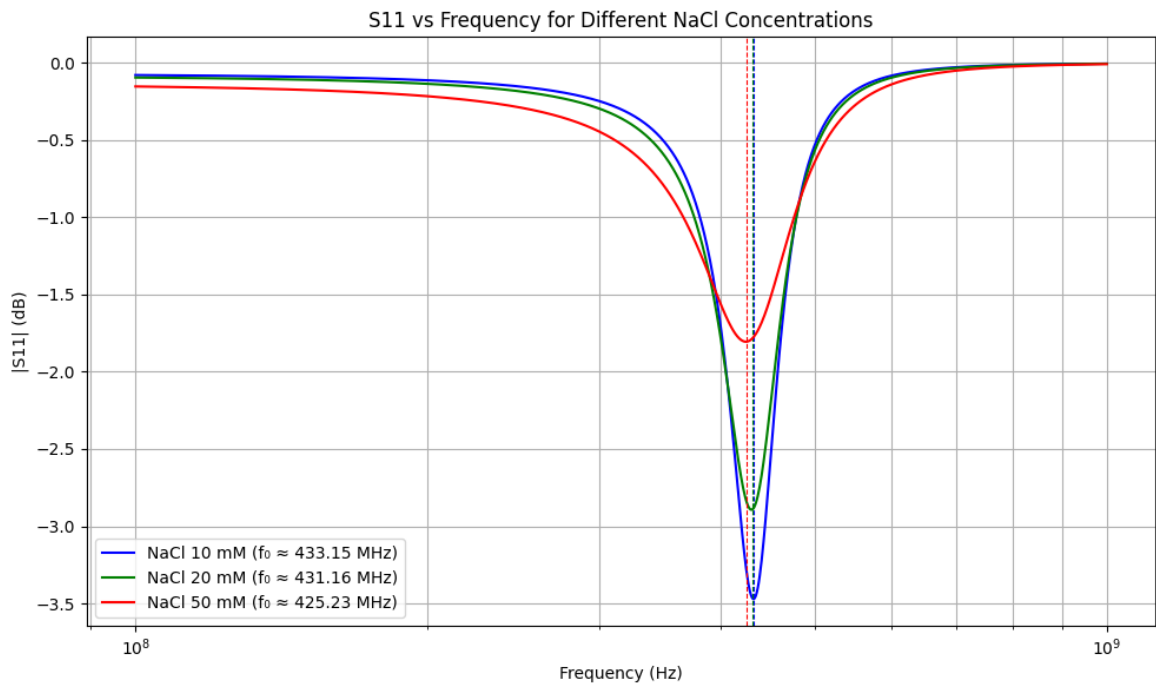


b)

Hình 4.22. Kết quả mô phỏng sự dịch chuyển tần số cộng hưởng của cảm biến LC khi thay đổi các thông số điện dung và điện trở của mẫu: (a) Ảnh hưởng của sự thay đổi điện dung ghép C_{co} (từ 0,18 pF đến 0,22 pF) với điện trở dung dịch R_s cố định là 11

$k\Omega$; (b) Ảnh hưởng của sự thay đổi điện trở dung dịch R_s (từ 5 $k\Omega$ đến 20 $k\Omega$) với điện dung ghép C_{co} cố định là 0,2 pF.

Hình 4.23 trình bày đáp ứng tần số cộng hưởng được mô phỏng cho ba trường hợp nồng độ NaCl khác nhau: 10 mM, 20 mM và 50 mM. Có thể thấy rằng đỉnh cộng hưởng dịch chuyển sang trái khi nồng độ NaCl tăng từ 10 mM lên 50 mM. Điều này cho thấy rằng trong cấu hình cảm biến hiện tại và dải nồng độ được khảo sát, ảnh hưởng của sự thay đổi R_s và C_{co} lên tần số cộng hưởng là theo hướng làm tăng tần số khi nồng độ ion tăng.



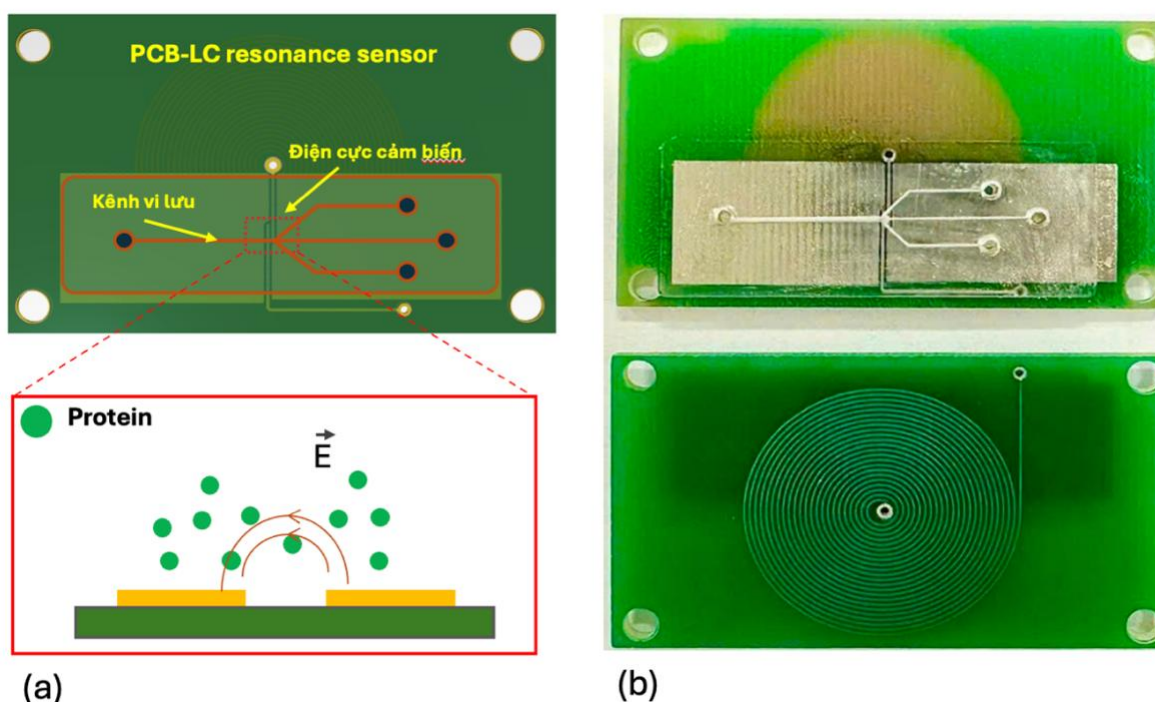
Hình 4.23. Kết quả mô phỏng đáp ứng tần số cộng hưởng của cảm biến LC với ba trường hợp nồng độ dung dịch NaCl khác nhau (10 mM, 20 mM và 50 mM)

Kết quả mô phỏng này khẳng định rằng cảm biến LC có độ nhạy với những thay đổi về nồng độ ion và tính chất điện môi của dung dịch trong kênh vi lưu. Do đó, cấu trúc này có thể được sử dụng để định lượng nồng độ chất tan và phân biệt các loại phân tử sinh học khác nhau, vốn cũng gây ra những thay đổi tương tự về tính chất điện môi của dung dịch. Các kết quả này không chỉ xác nhận tính khả thi của thiết kế cảm biến đề xuất trước khi tiến hành chế tạo và thử nghiệm thực nghiệm, mà còn cung cấp một công cụ để tối ưu hóa các thông số hình học và vật liệu nhằm đạt được độ nhạy và hiệu suất mong muốn. Hơn nữa, việc hiểu rõ cơ chế cảm biến ở cấp độ mô phỏng giúp diễn giải chính xác hơn các dữ liệu thực nghiệm, đặc biệt khi làm việc với các mẫu sinh học phức tạp, khi mà nhiều yếu tố có thể đồng thời ảnh hưởng đến tín hiệu đo. Các mô phỏng này

tạo nền tảng lý thuyết và cho thấy rằng những cải tiến trong thiết kế (cuộn cảm phẳng xoắn ốc dạng tròn và kênh vi lưu PMMA) có khả năng mang lại một cảm biến nhạy và ổn định hơn cho các ứng dụng phát hiện phân tử sinh học.

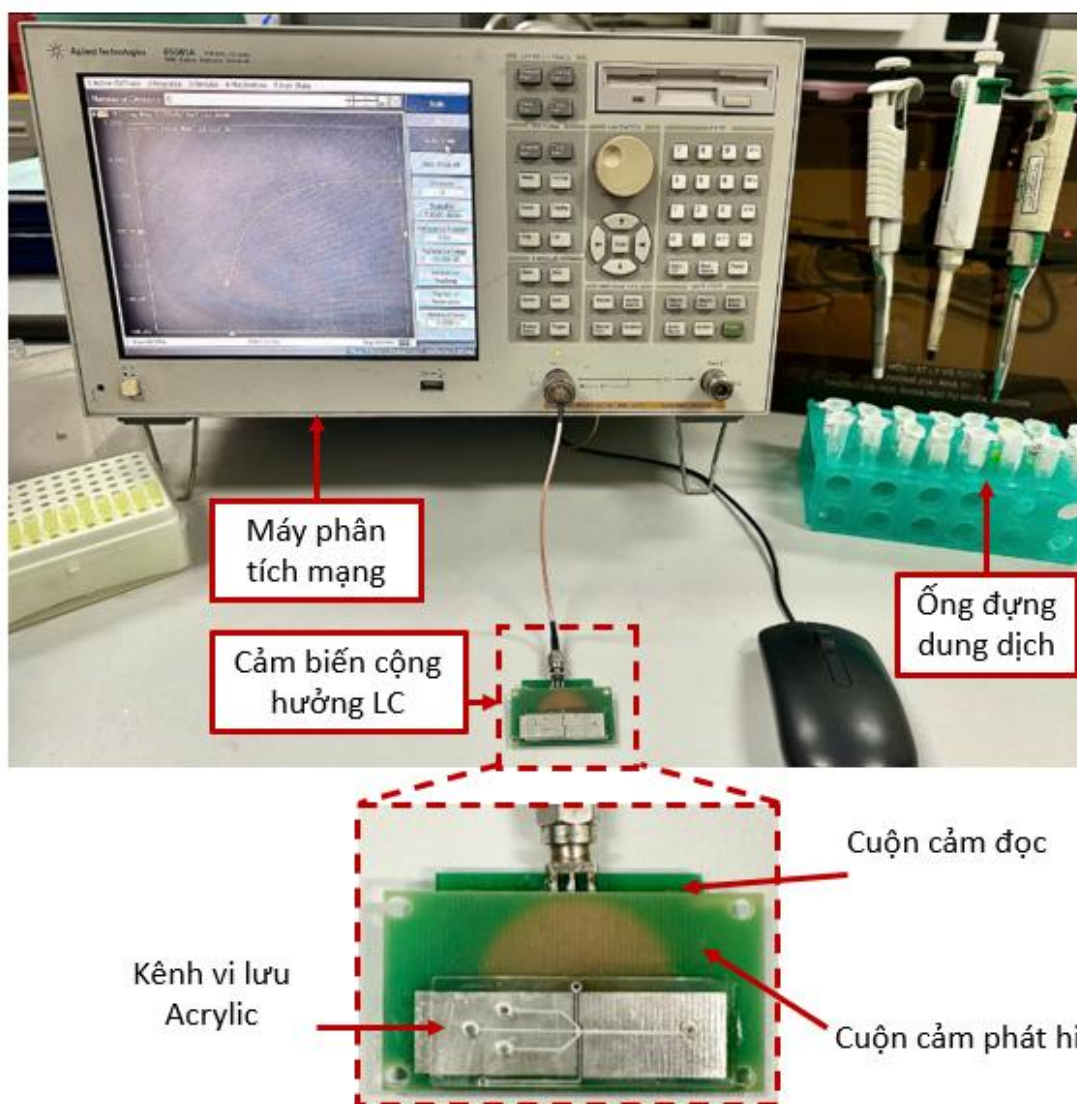
4.3.4. Thiết lập hệ thống đo lường và thực nghiệm

Thiết bị PC4D hoàn chỉnh được thể hiện trong Hình 4.24. Phần tử cảm biến bao gồm một bộ cộng hưởng LC , được hình thành bởi một cảm biến điện dung đồng phẳng nối song song với một cuộn cảm phẳng dạng xoắn ốc. Cấu hình này cho phép phát hiện không tiếp xúc và không dây các dung dịch sinh hóa bên trong kênh vi lưu.



Hình 4.24. (a) Thiết kế nền tảng PCB với cảm biến điện dung đồng phẳng tích hợp và cuộn cảm, (b) Chip cảm biến được chế tạo thành công.

Hệ thống thiết lập thực nghiệm được minh họa trong Hình 4.25. Quá trình đo lường được thực hiện bằng máy phân tích mạng vector (VNA) kết nối với cảm biến cộng hưởng LC trên nền PCB, tích hợp với kênh dẫn vi lưu làm từ PMMA. Máy phân tích mạng có chức năng tạo và ghi nhận đáp ứng tần số của cảm biến, cho phép phát hiện sự dịch chuyển tần số cộng hưởng gây ra bởi sự thay đổi đặc tính điện môi của các mẫu chất lỏng.



Hình 4.25. Thiết lập phép đo để đánh giá hoạt động của cảm biến đã chế tạo để phát hiện protein

Các dung dịch gồm đệm phosphate (PBS) 1X, natri clorua (NaCl), protein bovine serum albumin (BSA) và nanobody ALc-B8 đã được chuẩn bị ở các nồng độ khác nhau để tiến hành phân tích. Tần số cộng hưởng được đo riêng lẻ cho từng dung dịch, sau đó là các phép đo với dung dịch hỗn hợp nhằm nghiên cứu ảnh hưởng kết hợp lên sự dịch chuyển tần số cộng hưởng.

Mẫu chất lỏng được đưa vào hệ thống bằng pipet để đảm bảo độ chính xác. Sau mỗi thí nghiệm, hệ thống vi lưu được rửa kỹ bằng nước cất để loại bỏ hoàn toàn các chất còn sót lại và hiệu chuẩn lại cảm biến về tần số cộng hưởng cơ bản. Quy trình làm sạch và hiệu chuẩn lại này đảm bảo rằng sự dịch chuyển tần số cộng hưởng quan sát được hoàn toàn là do sự có mặt của mẫu mới, từ đó nâng cao độ chính xác và tính lặp lại của thí nghiệm.

4.3.5. Kết quả thực nghiệm và thảo luận

a. Kết quả thử nghiệm

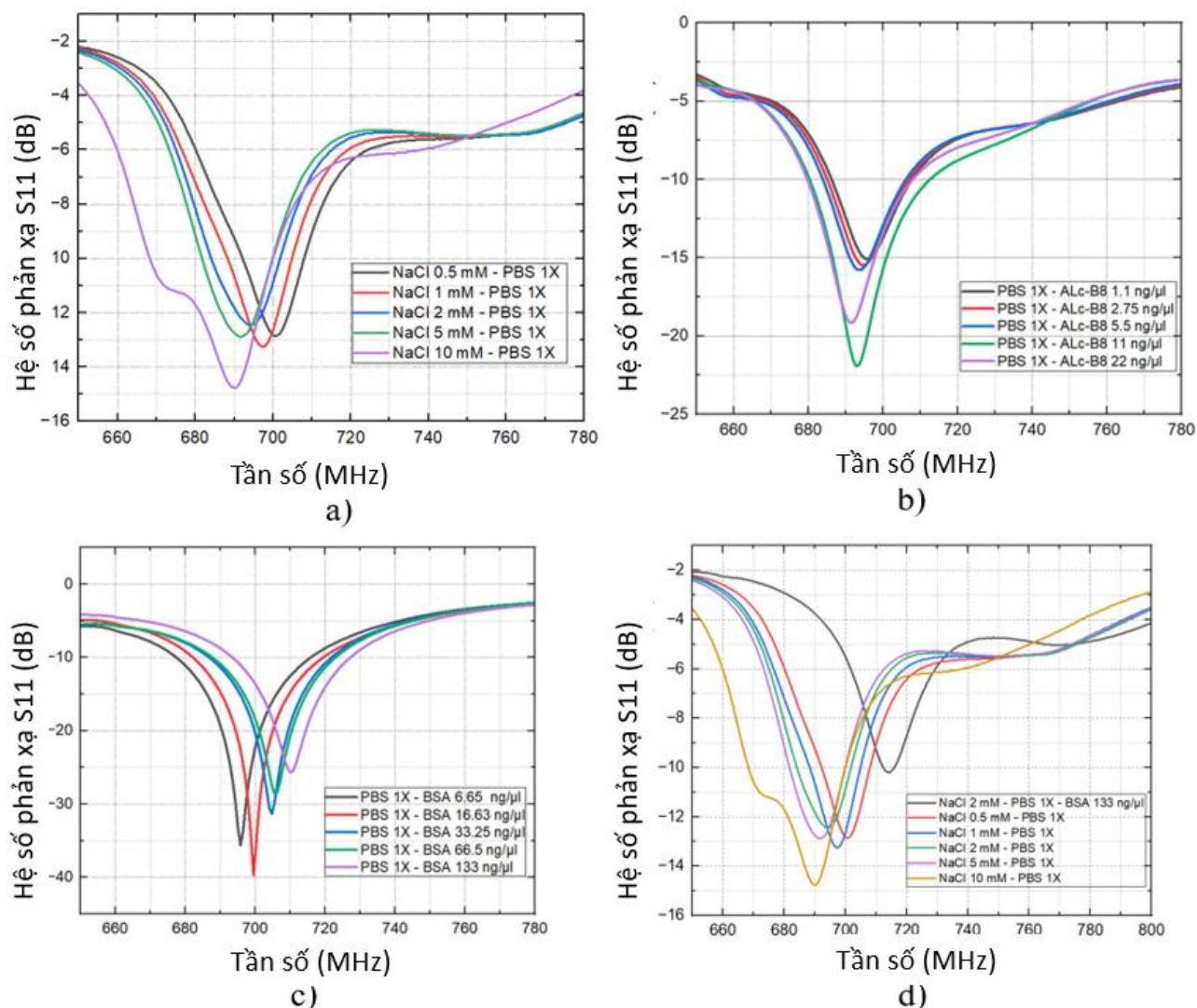
Các kết quả thực nghiệm trình bày trong nghiên cứu này tập trung vào việc đánh giá khả năng của nền tảng cảm biến PC4D trong việc phát hiện và phân biệt protein mà không cần đánh dấu, cụ thể là Bovine Serum Albumin (BSA) và nanobody ALc-B8. Phương pháp tiếp cận chính dựa trên sự thay đổi đặc tính điện môi của mẫu chất lỏng, gây ra sự dịch chuyển có thể đo lường được trong tần số cộng hưởng của hệ thống cảm biến LC. Một khái niệm mới, "Băng thông hợp thành" (compound bandwidth) của tần số cộng hưởng, được sử dụng như một công cụ phân tích trực quan cho hiệu quả của cấu trúc cảm biến. Dải băng thông này được định nghĩa là khoảng tần số trong đó xảy ra sự dịch chuyển cộng hưởng đối với một dung dịch cụ thể. Việc xác định dải băng thông này, kết hợp với phân tích hệ số phản xạ S_{11} , cho phép nhận diện và đánh giá sự hiện diện của một protein xác định trong mẫu.

Các thí nghiệm ban đầu được thực hiện với nhiều hỗn hợp khác nhau của dung dịch đệm phosphate (PBS) 1X, NaCl, protein BSA và protein ALc-B8 để khảo sát đáp ứng tần số của cảm biến.

Hình 4.26 (a), (b) mô tả ảnh hưởng của nồng độ NaCl và ALc-B8 trong dung dịch đệm PBS 1X. Kết quả cho thấy sự thay đổi nồng độ NaCl trong hỗn hợp NaCl-PBS 1X từ 0,5 mM đến 10 mM đã làm dịch chuyển tần số cộng hưởng từ 688 MHz lên 701 MHz. Ngược lại, khi tăng nồng độ ALc-B8 từ 1,1 ng/ μ l lên 22 ng/ μ l trong dung dịch đệm PBS 1X, tần số cộng hưởng lại giảm từ 695 MHz xuống 691 MHz. Những sự dịch chuyển này minh chứng rằng đặc tính điện môi của dung dịch thay đổi một cách rõ rệt theo nồng độ của các chất tan khác nhau.

Hình 4.26 (c) minh họa sự dịch chuyển tần số cộng hưởng tương ứng với các nồng độ protein BSA khác nhau trong dung dịch đệm PBS 1X. Dải băng thông hợp thành cho BSA trong PBS 1X được xác định nằm trong khoảng từ 695 MHz đến 710 MHz. Đáng chú ý, tần số cộng hưởng có xu hướng tăng lên khi nồng độ BSA cao hơn, một xu hướng ngược lại so với những gì quan sát được đối với dung dịch NaCl. Một kết quả quan trọng được thể hiện trong Hình 4.26 (d) là sự thay đổi dải băng thông hợp thành một cách đáng kể khi BSA được đưa vào hỗn hợp NaCl-PBS 1X. Cụ thể, đối với hỗn hợp NaCl-PBS 1X (với nồng độ NaCl thay đổi từ 0,5 mM đến 10 mM), dải băng thông hợp thành

được ghi nhận từ 690 MHz đến 701 MHz. Tuy nhiên, khi bổ sung 133 ng/μl BSA vào hỗn hợp gồm 2 mM NaCl và PBS 1X, tần số cộng hưởng đã tăng lên đáng kể, đạt 714 MHz. Sự thay đổi rõ rệt trong dải băng thông hợp thành này khẳng định khả năng của cảm biến trong việc phát hiện sự hiện diện của một loại protein cụ thể ngay cả trong các hỗn hợp phức tạp.

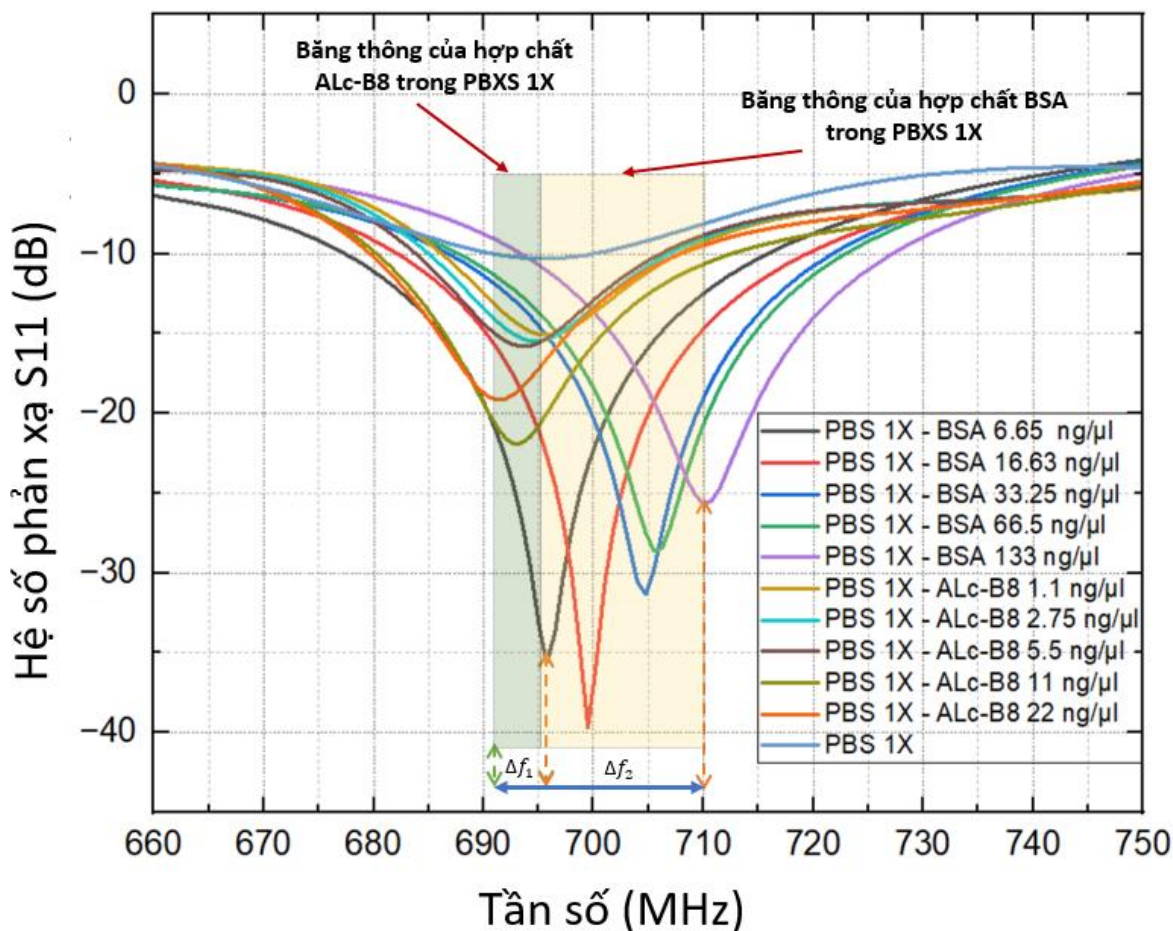


Hình 4.26. Sự phụ thuộc của S_{11} và tần số cộng hưởng của cảm biến LC đối với các hỗn hợp nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm PBS 1X: (a) NaCl trong PBS 1X; (b) Protein ALc-B8 trong PBS 1X; (c) Protein BSA trong PBS 1X; (d) Protein BSA trong hỗn hợp NaCl và PBS.

b. Nhận diện protein thông qua các dải băng thông hợp thành riêng biệt

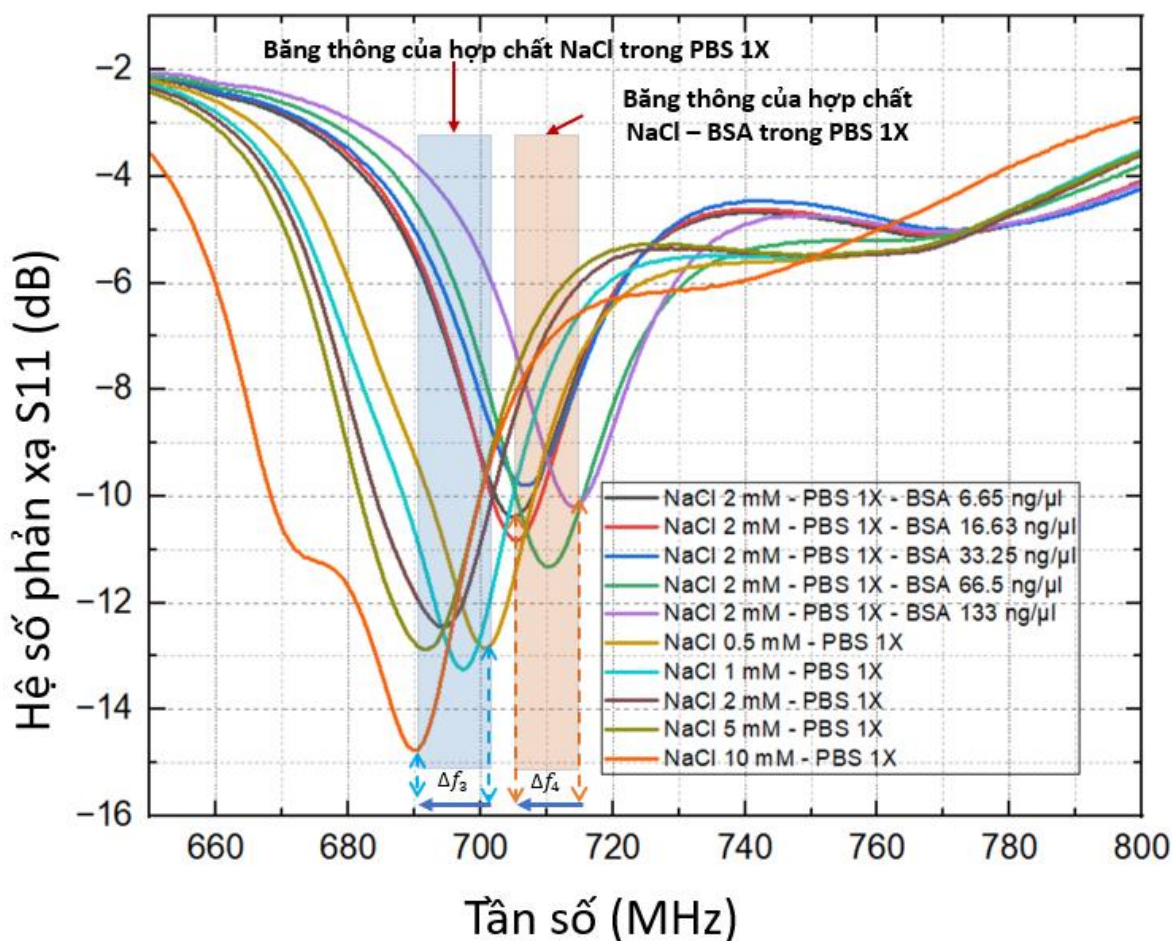
Nghiên cứu tiếp tục chứng minh khả năng phân biệt giữa các loại protein khác nhau dựa trên các dải băng thông hợp thành đặc trưng của chúng. Hình 4.27 cho thấy protein BSA và nanobody ALc-B8, khi hòa tan trong cùng dung dịch đệm PBS 1X, vẫn thể hiện các dải băng thông hợp thành có thể phân biệt được một cách rõ ràng trên một phạm vi

nồng độ rộng. Dải băng thông hợp thành tương ứng của ALc-B8 (ký hiệu là Δf_1) nằm trong khoảng từ 691 MHz đến 696 MHz, trong khi đó, BSA (ký hiệu là Δf_2) lại thể hiện một dải băng thông rộng hơn, từ 696 MHz đến 710 MHz. Sự tách biệt này cho phép nhận diện từng loại protein dựa trên đáp ứng tần số cộng hưởng riêng biệt của chúng.



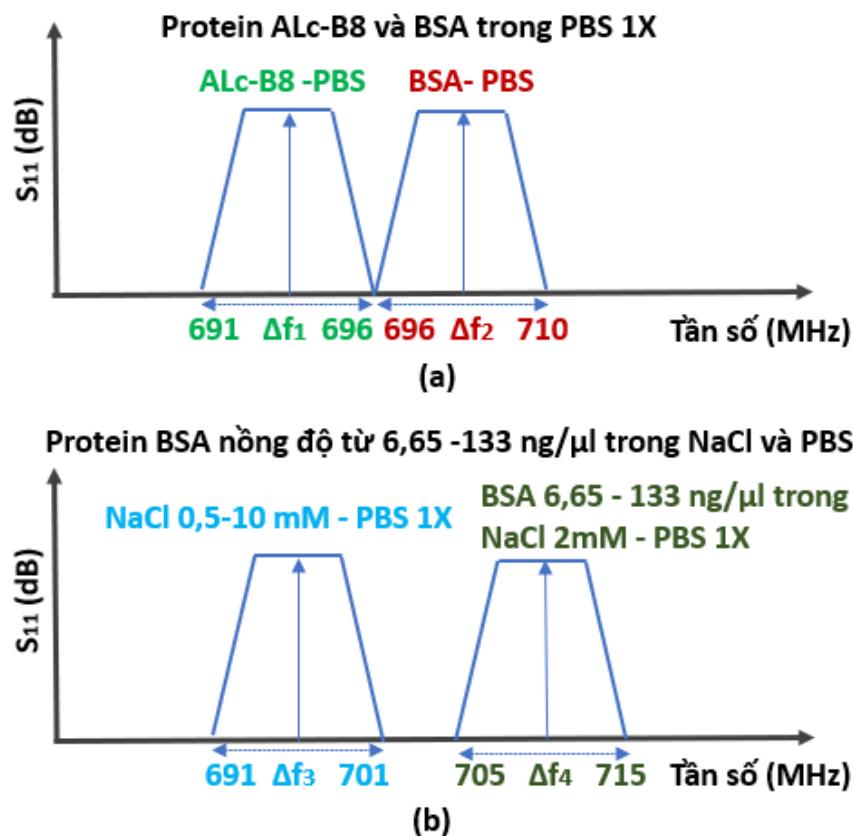
Hình 4.27. Sự thay đổi tần số cộng hưởng đối với protein BSA và ALc-B8 trong đệm PBS 1X.

Khả năng nhận diện protein trong hỗn hợp tiếp tục được khẳng định qua kết quả thực nghiệm được ghi nhận trong Hình 4.28. Kết quả đo cho các nồng độ BSA khác nhau trong hỗn hợp NaCl 2 mM với PBS 1X, cùng với việc thay đổi nồng độ NaCl (từ 0,5 – 10 mM), cho thấy các dải băng thông S_{11} của sự dịch chuyển tần số cộng hưởng là riêng biệt. Với sự hiện diện của BSA trong hỗn hợp NaCl 2 mM - PBS 1X, dải băng thông đã dịch chuyển từ Δf_3 sang Δf_4 , cho thấy khả năng nhận diện đáng tin cậy protein BSA trong hỗn hợp. Những kết quả này gợi ý rằng việc phát hiện protein là khả thi trong một hỗn hợp cụ thể, nơi số lượng thành phần bị giới hạn.



Hình 4.28. Băng thông hợp thành tách biệt cho BSA và NaCl trong đệm PBS 1X, cho phép nhận dạng protein

Hình 4.29 minh họa sự dịch chuyển băng thông do sự hiện diện của một thành phần trong dung dịch đệm gây ra. Hình 4.29 (a) minh họa hai băng thông hợp thành cho Trường hợp 1: ALc-B8 ở nồng độ từ 1,1 - 22 ng/μl và BSA từ 6,65 - 133 ng/μl trong đệm PBS. Băng thông hợp thành của ALc-B8 (Δf_1) trải dài từ 691 MHz đến 696 MHz, trong khi BSA (Δf_2) trải dài từ 696 MHz đến 710 MHz. Các băng thông tách biệt này xác nhận khả năng phát hiện protein của thiết bị. Trong Trường hợp 2, sự hiện diện của protein BSA trong hỗn hợp NaCl và PBS 1X được phân tích. Hình 4.29 (b) cho thấy nồng độ NaCl khác nhau (0,5 - 10 mM) tạo ra một băng thông cụ thể, trong khi thêm 6,65 - 133 ng/μl BSA gây ra băng thông tăng đột biến, xác nhận thêm khả năng phát hiện BSA. Hai trường hợp này chứng minh rằng cảm biến được đề xuất, sử dụng phương pháp băng thông hợp thành, có thể phát hiện định lượng protein trong hỗn hợp nhất định. Các giá trị về độ nhạy và giới hạn phát hiện của cảm biến khi khảo sát các loại dung dịch khác nhau được thể hiện trong Bảng 4.8.



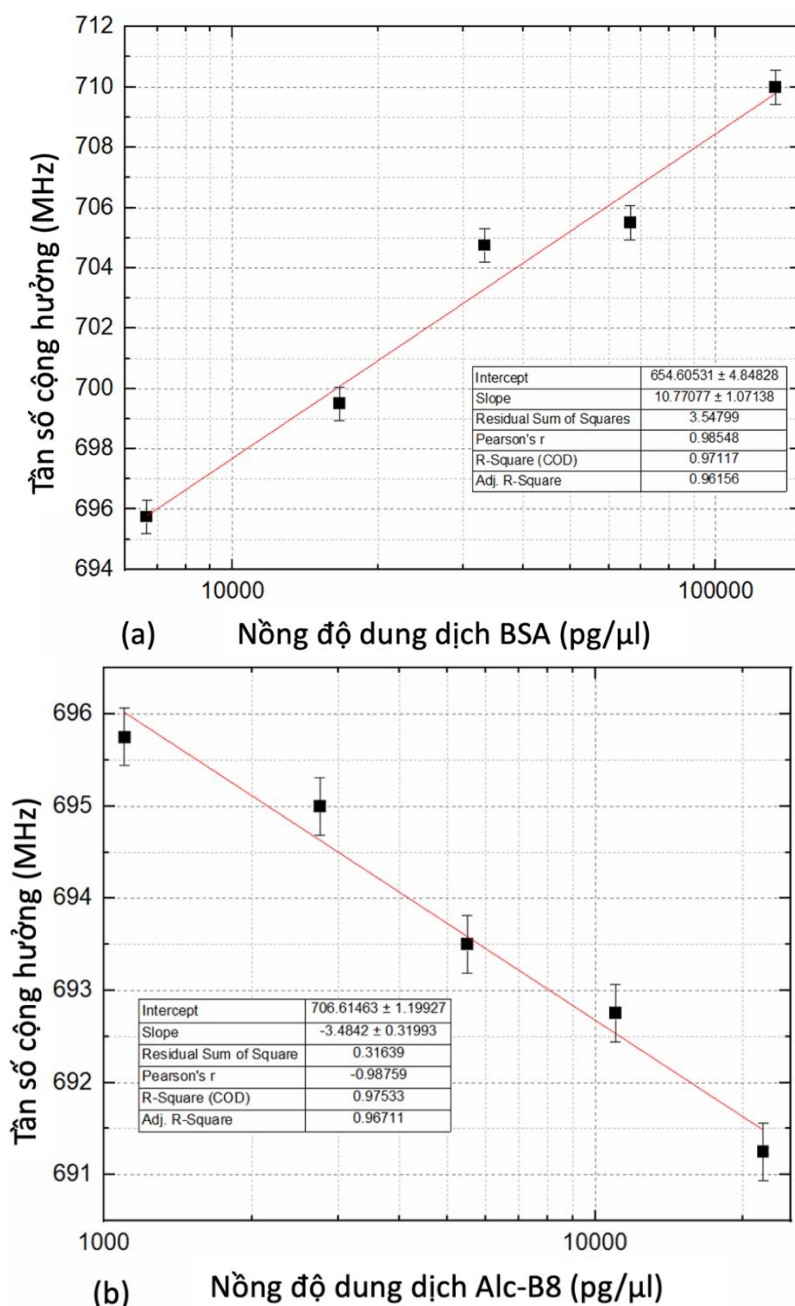
Hình 4.29. Bảng thông hỗn hợp của hai trường hợp: (a) Trường hợp 1: 6,65-133 ng/μl BSA trong PBS 1X và 1,1-22 ng/μl ALC-B8 (A8) trong PBS 1X; (b) Trường hợp 2: 6,65-133 ng/μl BSA trong hỗn hợp NaCl 2mM với đệm PBS 1X và nồng độ NaCl thay đổi từ 0,5 mM đến 10 mM NaCl trong đệm PBS 1X.

Bảng 4.8. Độ nhạy và giới hạn phát hiện của cảm biến với các loại dung dịch khác nhau

STT	Dung dịch	Độ nhạy	Giới hạn phát hiện
1	NaCl – PBS 1X	4,285 MHz/mM	0,023 mM
2	BSA – PBS 1X	22,245 MHz/(ng/μl)	0,004 ng/μl
3	ALC-B8 – PBS 1X	5,663 MHz/(ng/μl)	0,017 ng/μl

Kết quả thực nghiệm cho thấy cảm biến có độ nhạy tốt đối với protein BSA. Giá trị LOD đối với ALC-B8 cũng tương đối thấp, mặc dù cao hơn BSA khoảng 2,5 lần. Cảm biến này phù hợp để phát hiện các protein có nồng độ cao trong mẫu hoặc trong các ứng dụng không đòi hỏi độ nhạy quá khắt khe (ví dụ: một số quy trình kiểm soát chất lượng, nghiên cứu cơ bản, hoặc trong giáo dục). Tuy nhiên với giá trị LOD này, cảm biến sẽ

không đủ nhạy để phát hiện các dấu ấn sinh học cho bệnh tật ở giai đoạn sớm, vì các phân tử này thường tồn tại ở nồng độ rất thấp (ng/mL hoặc pg/mL) trong máu hoặc các dịch cơ thể khác. Mặc dù vậy, kết quả cho thấy tiềm năng phát triển cảm biến trong các ứng dụng y sinh, chẩn đoán. Cảm biến cũng có độ nhạy phù hợp với phù hợp và hữu ích cho các ứng dụng đo nồng độ muối trong dung dịch sinh lý hoặc môi trường, nơi nồng độ thường ở mức cao.



Hình 4.30. Tần số cộng hưởng phụ thuộc vào: (a) Nồng độ BSA trong PBS 1X; (b) Nồng độ ALc-B8 trong PBS 1X.

Hình 4.30 minh họa mối quan hệ giữa nồng độ protein (pg/μl) và tần số cộng hưởng (MHz) đối với BSA và ALc-B8 trong đệm PBS 1X. Hình 4.30 (a) cho thấy mối tương

quan tuyến tính dương giữa nồng độ BSA và tần số cộng hưởng trên thang logarit, cho thấy khi tăng nồng độ BSA dẫn đến tần số cộng hưởng tăng. Ngược lại, Hình 4.30 (b) cho thấy mối tương quan tuyến tính âm đối với ALc-B8, trong đó nồng độ tăng dẫn đến tần số cộng hưởng giảm. Những xu hướng đối lập này cho thấy BSA và ALc-B8 tương tác với hệ thống phát hiện thông qua các cơ chế riêng biệt.

Giá trị R^2 là hệ số xác định (Coefficient of Determination - COD) thể hiện tỷ lệ phần trăm phương sai của tần số cộng hưởng được giải thích bởi nồng độ dung dịch trong mô hình hồi quy. R^2 cho cả hai trường hợp đều vượt quá 0,97, cho thấy hơn 97% sự thay đổi trong tần số cộng hưởng là do nồng độ protein, xác nhận độ tin cậy cao của phương pháp. Kết quả chứng minh rằng đệm PBS 1X gây ra nhiễu tối thiểu vì sự thay đổi tần số cộng hưởng quan sát được chủ yếu do nồng độ BSA và ALc-B8 thúc đẩy.

Về độ nhạy, như được chỉ ra bởi phép so sánh độ dốc, việc phát hiện BSA nhạy hơn (độ dốc: 10,77 MHz / (pg/ μ l)) so với ALc-B8 (độ dốc: 3,49 MHz / (pg/ μ l)). Độ dốc bước cho BSA chỉ ra sự thay đổi tần số lớn hơn trên mỗi đơn vị nồng độ, cho phép phát hiện các biến thể nồng độ nhỏ hơn. Ngược lại, độ dốc nhỏ hơn cho ALc-B8 đòi hỏi những thay đổi nồng độ lớn hơn để xử lý sự thay đổi tần số tương đương. Những phát hiện này xác nhận rằng hệ thống được hiệu chuẩn tốt để phát hiện protein trong các dung dịch hỗn hợp, cho phép ước tính đáng tin cậy nồng độ BSA và ALc-B8.

4.4. Thảo luận

Qua các kết quả thu được của luận án, khi sử dụng dung dịch NaCl làm đối tượng thử nghiệm ở các hệ thống cảm biến khác nhau đều có xu hướng chung là tần số cộng hưởng (f_r) của cảm biến giảm khi nồng độ NaCl trong dung dịch tăng lên. Đối với dung dịch KCl, một chất điện li mạnh tương tự NaCl, cấu trúc C4D với điện cực răng lược (Mục 4.2) cũng ghi nhận sự giảm tần số cộng hưởng khi nồng độ KCl tăng từ 10 mM đến 1 M. Điều này hoàn toàn phù hợp với nguyên lý cơ bản của cảm biến điện dung và mạch cộng hưởng LC. Khi nồng độ ion NaCl tăng, độ dẫn điện (σ) của dung dịch tăng lên đáng kể, đồng thời hằng số điện môi tương đối (ϵ_r) của dung dịch cũng có sự thay đổi. Sự gia tăng độ dẫn điện và sự thay đổi hằng số điện môi này dẫn đến sự tăng điện dung hiệu dụng (C) của phần tử cảm biến trong mạch LC. Theo công thức cơ bản của tần số cộng hưởng cho mạch LC, sự tăng của C sẽ dẫn đến sự giảm của $f_r = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$. Sự xác nhận xu hướng này trên nhiều cấu hình cảm biến khác nhau khẳng định mạnh mẽ

tính nhất quán và độ tin cậy của nguyên lý cảm biến, cho thấy rằng nguyên lý hoạt động không phụ thuộc vào những chi tiết nhỏ của thiết kế, mà chủ yếu phụ thuộc vào sự thay đổi các thuộc tính điện của chính mẫu thử.

Trong mục 4.3 khi khảo sát protein BSA, có thể thấy rằng khi tăng nồng độ dung dịch BSA thì tần số cộng hưởng tăng. Nước là một phân tử phân cực mạnh và có hằng số điện môi tương đối (ϵ_r) rất cao, khoảng 80, trong khi đó, hằng số điện môi bên trong một phân tử protein lại tương đối thấp. Khi nồng độ protein BSA trong dung dịch tăng lên, các phân tử BSA lớn, có hằng số điện môi thấp sẽ chiếm chỗ và thay thế các phân tử nước có hằng số điện môi cao trong không gian giữa các điện cực cảm biến. Kết quả là, hằng số điện môi hiệu dụng (ϵ_{sol}) của toàn bộ dung dịch sẽ giảm xuống khi nồng độ BSA tăng. Do đó, tổng điện dung hiệu dụng của cảm biến (C_2) cũng sẽ giảm xuống dẫn đến tần số cộng hưởng tăng.

Đối với nanobody ALc-B8, Nanobody, trong thực nghiệm, khi tăng nồng độ ALc-B8 thì tần số cộng hưởng giảm. Điều này cho thấy mô hình đơn giản về sự thay thế điện môi (protein có ϵ_r thấp thay thế nước có ϵ_r cao) là không đủ để mô tả toàn bộ hiện tượng. Trong trường hợp này khi nồng độ ALc-B8 thay đổi dẫn đến nhiều hiệu ứng khác xảy ra. Nanobody như các protein khác, là các phân tử lưỡng tính và có thể mang điện tích bề mặt. Khi có mặt trong dung dịch, các phân tử nanobody này có xu hướng hấp phụ vật lý lên bề mặt của các điện cực. Sự hấp phụ của các đại phân tử protein tích điện lên bề mặt điện cực sẽ làm thay đổi mạnh mẽ cấu trúc và sự phân bố điện tích của lớp điện kép. Lớp protein hấp phụ này có thể làm tăng mật độ điện tích tại bề mặt hoặc làm thay đổi độ dày hiệu dụng của lớp điện môi, dẫn đến sự tăng vọt của điện dung lớp điện kép (C_{dl}). Lớp protein hấp phụ tạo thành một lớp điện môi mới ngay tại bề mặt điện cực. Sự tương tác phức tạp giữa lớp protein này, các ion trong dung dịch và bề mặt điện cực có thể làm tăng tổng điện dung của hệ thống. Bên cạnh đó, mỗi phân tử nanobody trong dung dịch, dưới tác động của điện trường, sẽ bị phân cực. Sự tích tụ của các lưỡng cực cảm ứng này trên một quy mô lớn tạo ra một hiệu ứng điện dung vĩ mô, cộng thêm vào điện dung hình học của cảm biến. Hiện tượng này được gọi là sự phân cực Maxwell-Wagner và nó gây ra một sự tán sắc điện môi rất lớn ở dải tần số thấp. Hiệu ứng này làm cho hằng số điện môi hiệu dụng của toàn bộ hệ thống tăng mạnh ở các tần số thấp, dẫn đến sự tăng điện dung đo được. Từ đó có thể kết luận rằng: Khi tăng nồng độ Nanobody ALc-B8 $\rightarrow$ Tăng sự hấp phụ của protein lên bề mặt điện cực và tăng hiệu ứng phân cực

bề mặt → Tăng mạnh điện dung lớp điện kép (C_{dl}) và điện dung hiệu dụng của hệ thống (C_2) → Giảm tần số cộng hưởng.

Các kết quả thí nghiệm cho thấy các cấu trúc cảm biến đã được tối ưu. Kết quả so sánh về độ nhạy, giới hạn phát hiện, của các cấu trúc được mô tả trong Bảng 4.9.

Bảng 4.9. So sánh kết quả giữa các cấu trúc cảm biến.

STT	Cấu trúc cảm biến	Độ nhạy và ứng dụng	Giới hạn phát hiện/ Độ tin cậy
1	Điện cực đối xứng, cuộn cảm vuông tích hợp kênh dẫn vi lưu PDMS	- Độ nhạy tốt: Dịch chuyển tần số lớn (226 - 216.67 MHz) khi phát hiện giọt NaCl (0.1-1 M) trong không khí. Phân biệt rõ ràng giữa pha khí và pha lỏng. - Ứng dụng: Phát hiện giọt, phân tích nồng độ giọt.	- Giá trị LOD = 0,078 mM khảo sát dung dịch NaCl có nồng độ từ 100 mM – 1 M, khoảng cách giữa 2 cuộn cảm là 8 mm (khoảng cách tối ưu) - Độ nhạy cao nhất $S = 11,967$ MHz/mM. - Tín hiệu nhiễu ở nồng độ NaCl cao, cho thấy giới hạn về độ tin cậy trong môi trường có độ dẫn điện cao.
2	Điện cực đối xứng, cuộn cảm tròn, tích hợp kênh dẫn vi lưu PDMS	- Độ nhạy cao cho giọt: Phát hiện rõ ràng các giọt NaCl (2-20 mM) trong dòng dầu. Dịch chuyển tần số 54,722 – 54,502 MHz. - Ứng dụng: Phân tích dòng chảy đa pha, phát hiện giọt.	- Giá trị LOD = 0,023 mM khi khảo sát dung dịch NaCl có nồng độ từ 100 mM – 1 M. - Độ nhạy cao nhất $S = 12,270$ MHz/mM - Việc sử dụng cuộn cảm tròn là một bước tối ưu hóa đầu tiên nhằm cải thiện hệ số Q so với cuộn cảm vuông.

3	Điện cực răng lược, cuộn cảm tròn, tích hợp kênh dẫn vi lưu PDMS	- Độ nhạy cao hơn: Dải dịch chuyển tần số lớn hơn (64,785 – 58,675 MHz) khi phát hiện KCl (10 mM - 1 M). Thiết kế IDEs nhằm tăng diện tích tương tác và độ nhạy bề mặt. - Ứng dụng: Phân tích dung dịch ion trong kênh vi lưu phẳng.	- Giá trị LOD = 0,049 mM - Độ nhạy $S = 0,673 \text{ MHz/ mM}$. - Hệ số Q giảm rõ rệt (đỉnh S_{11} nông hơn) khi nồng độ ion tăng cao, cho thấy tổn hao năng lượng lớn hơn trong môi trường dẫn điện.
4	Điện cực đối xứng, cuộn cảm tròn, tích hợp kênh dẫn vi lưu PMMA	- Độ nhạy và độ đặc hiệu cao. - Có khả năng phát hiện và phân biệt các loại protein khác nhau (BSA và ALc-B8) - Ứng dụng: Phát hiện protein không đánh dấu (label-free).	- Giá trị LOD = 0,023 mM khi khảo sát dung dịch NaCl, LOD = 0,0045 ng/μl khi khảo sát dung dịch BSA, LOD = 0,0175 ng/μl khi khảo sát dung dịch ALc-B8. - Độ nhạy đạt mức pM đối với BSA. - Khả năng phân biệt các protein khác nhau cho thấy độ tin cậy và đặc hiệu cao của phương pháp phân tích dữ liệu mới. - Hệ số Q cao: Việc lựa chọn cuộn cảm tròn là một tối ưu hóa có chủ đích để tăng hệ số Q, rất quan trọng để phân giải các dịch chuyển tần số nhỏ do protein gây ra.

Kết luận chương

Chương này đã trình bày các cấu trúc cảm biến được khảo sát và tối ưu hóa theo một lộ trình phát triển, từ các cấu trúc đơn giản, đến những thiết kế phức tạp hơn, tích hợp sâu hơn với công nghệ vi lưu và hướng tới các ứng dụng thực tiễn có yêu cầu cao như

phát hiện protein. Quá trình này phản ánh nghiên cứu cải tiến để đạt được mục tiêu phát triển được một cảm biến hiệu quả và đáng tin cậy. Về cấu trúc điện từ, việc chuyển đổi từ cuộn cảm phẳng xoắn ốc vuông sang dạng tròn đã giúp cải thiện đáng kể hiệu suất của hệ thống, nhờ vào việc nâng cao hệ số phẩm chất (Q-factor) và giảm tổn hao năng lượng. Về cấu trúc điện cực, thiết kế điện cực đối xứng đã cho thấy hiệu quả và độ nhạy cao hơn so với cấu trúc điện cực răng lược trong các điều kiện khảo sát của luận án. Về ứng dụng, bằng cách kết hợp các yếu tố đã được tối ưu với kênh dẫn vi lưu bằng vật liệu PMMA để hạn chế hấp phụ không đặc hiệu, hệ thống cuối cùng đã minh chứng khả năng phát hiện và phân biệt các phân tử protein phức tạp (BSA và ALc-B8) mà không cần đánh dấu (lable free). Kết quả này không chỉ khẳng định tính đúng đắn của phương pháp thiết kế theo từng giai đoạn mà còn mở ra hướng đi cho việc phát triển các thiết bị chẩn đoán y sinh cụ thể dựa trên nền tảng cảm biến đã được tối ưu hóa. Các kết quả trong chương này đã được công bố tại các tạp chí Quốc tế, trong nước và các Hội nghị Quốc tế uy tín như được liệt kê trong danh mục các công trình khoa học liên quan đến luận án .

KẾT LUẬN

Luận án đã hoàn thành mục tiêu nghiên cứu đề ra, tập trung phát triển một hệ thống vi lưu tích hợp cảm biến cộng hưởng LC không dây thụ động nhằm phát hiện và định lượng các dung dịch sinh học, hướng tới ứng dụng trong phân tích y sinh. Hệ thống được xây dựng dựa trên nguyên lý thay đổi tần số cộng hưởng do ảnh hưởng của đặc tính điện môi của mẫu thử trong kênh vi lưu.

Luận án đã xây dựng thành công mô hình toán học và thử nghiệm nguyên lý hoạt động của cảm biến không dây thụ động LC, chứng minh khả năng phân biệt các loại dung dịch dựa trên sự thay đổi tần số cộng hưởng khi chúng đi qua kênh vi lưu. Nghiên cứu đã phát triển thành công một hệ vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC hoàn chỉnh. Qua việc khảo sát và tối ưu hóa các cấu trúc cảm biến, luận án đã đạt được một số kết quả khả quan là tiền đề mở ra nhiều hướng phát triển tiềm năng.

Bên cạnh đó các mô hình mô phỏng đa vật lý bằng COMSOL đã cho thấy sự tương quan tốt với kết quả thực nghiệm. Hệ thống đã được thử nghiệm và chứng minh khả năng phát hiện, định lượng các dung dịch điện giải (NaCl, KCl) và bước đầu thành công trong việc phát hiện các phân tử protein phức tạp như BSA và kháng thể đơn chuỗi ALc-B8. Điều này không chỉ khẳng định tính đúng đắn của phương pháp đo lường mà còn cho thấy tiềm năng phân biệt các loại dung dịch khác nhau dựa trên chỉ dấu tần số đặc trưng của chúng.

Cuối cùng, luận án đã áp dụng thành công các công nghệ chế tạo chi phí thấp và linh hoạt như in 3D, khắc mềm (soft-lithography), và công nghệ mạch in PCB để thu nhỏ kích thước hệ thống, giảm thiểu lượng mẫu cần thiết và tăng tốc độ phân tích.

Mặc dù hệ thống vi lưu tích hợp cảm biến không dây LC mang lại nhiều ưu điểm về tốc độ, tính di động và khả năng tự động hóa, tuy nhiên các nghiên cứu về hệ thống cảm biến này vẫn còn hạn chế liên quan đến khả năng và phạm vi xác định các hợp chất. Hệ thống chỉ có thể xác nhận sự hiện diện và định lượng các hợp chất mục tiêu xác định, chưa có các đánh giá đầy đủ về khả năng phát hiện các hợp chất lạ hoặc không mong muốn trong mẫu. Đây là công việc yêu cầu các thí nghiệm được thiết kế công phu cần triển khai trong thời gian tới. Bên cạnh đó, độ tin cậy của phép đo có thể bị ảnh hưởng bởi hiện tượng phản ứng chéo xảy ra khi có một số các phân tử có cấu trúc tương tự hợp chất mục tiêu dẫn đến nguy cơ dương tính giả hoặc kết quả đo thiếu chính xác. Các

ngiên cứu nhằm nâng cao độ tin cậy của phép đo, tối ưu hóa hệ thống cảm biến cũng cần được tiếp tục thực hiện. Ngoài ra, hiệu suất của hệ thống cũng bị ảnh hưởng của nền mẫu phức tạp. Các mẫu y sinh trong thực tế như máu hay nước tiểu là những hỗn hợp phức tạp. Các thành phần không phải mục tiêu trong mẫu có thể bám dính không đặc hiệu lên bề mặt cảm biến, tạo ra tín hiệu nhiễu, che khuất tín hiệu thật từ chất phân tích, hoặc thậm chí làm thay đổi tương tác đặc hiệu. Tất cả những yếu tố này kết hợp lại đã đặt ra một thách thức cho việc xác định chính xác và đáng tin cậy một hợp chất cụ thể trong môi trường sinh học phức tạp, cần có các nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo để giải quyết.

Các kết quả của luận án mở ra nhiều tiềm năng ứng dụng thực tiễn, đặc biệt trong lĩnh vực xét nghiệm và chẩn đoán y sinh. Với kích thước nhỏ gọn, chi phí chế tạo thấp và khả năng tự động hóa, hệ thống này là nền tảng để phát triển các thiết bị chẩn đoán tại chỗ, cho phép thực hiện xét nghiệm nhanh chóng và tiện lợi tại các cơ sở y tế tuyến dưới, phòng khám hoặc tại nhà. Khả năng phát hiện protein không đánh dấu với độ nhạy cao là tiền đề cho các ứng dụng chẩn đoán sớm bệnh tật. Bên cạnh đó, đặc tính không dây và thụ động của cảm biến LC mở ra tiềm năng cho việc phát triển các thiết bị theo dõi liên tục các chỉ số sinh học trong cơ thể, phục vụ cho y học cá nhân hóa và quản lý các bệnh mãn tính.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

I. Bài báo đăng trên tạp chí ISI

J1. Bao-Anh Hoang, Van-Anh Bui, Kien Do Trung, Hang Bui Thu, Trinh Chu Duc, Tung Thanh Bui & Loc Do Quang (2023) Development of a wireless passive capacitively coupled contactless conductivity detection (WPC4D) for fluidic flow detection utilizing 3D printing and PCB technologies, *Instrumentation Science & Technology*, 51:6, 591-609, DOI: 10.1080/10739149.2023.2182791 (Q3)

J2. Bao Anh Hoang, Tuan Vu Quoc, Bui Thu Hang, Nhung Le Thi Hong, Hieu Luong Trung, Phu Nguyen Van, Thanh Pham Van, Kien Do Trung, Loc Do Quang, Tung Thanh Bui, A Non-Contact Lab-on-PCB Platform for Label-Free Protein Detection via Resonance Frequency Bandwidth (*đang submit tạp chí Sensors and Actuators A: Physical*)

II. Bài báo đăng trên tạp chí trong nước

P1. Hoang Bao Anh, Nguyen Canh Viet, Tran Thi Thuy Ha, Pham Van Thanh, Do Trung Kien, Chu Duc Trinh, Bui Thanh Tung, Do Quang Loc, A Wireless Passive Conductivity Detector for Fluidic Conductivity Analyzation in Microchannel, *JST: Engineering and Technology for Sustainable Development*, vol. 1, no. 2, pp. 89–94, April, doi: 10.51316/jst.149.etsd.2021.1.2.15

P2. Nhu Cuong Nguyen, Bao Anh Hoang, Trung Kien Do, Thanh Tung Bui, Duc Trinh Chu, Quang Loc Do, Development of a PCB-based passive capacitive sensor for fluidic flow detection, *Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering*, 65(3), 8-13. [https://doi.org/10.31276/VJSTE.65\(3\).08-13](https://doi.org/10.31276/VJSTE.65(3).08-13).

P3. L. Do Quang and Hoang Bao Anh, “Development of a passive wireless sensor for fluidic detection and characterization utilizing the PCB-based coplanar electrode (PCE) configuration”, *JMST*, vol. 96, no. 96, pp. 116–123, Jun. 2024.

III. Bài báo đăng trong kỷ yếu hội nghị quốc tế

C1. Bao-Anh Hoang, Hang Tran Thanh, Ha Nguyen Thi Ngoc, Thao Pham Ngoc, Kien Do Trung, Ngoc-Thanh Le, Tran-Thuy Nguyen, Trinh Chu Duc, Tung Thanh Bui, Loc Do Quang, A Wireless Passive Capacitively Coupled Contactless Conductivity

Detection (WPC4D) for Microfluidic Flow Monitoring, 2021 IEEE Sensors, Sydney, Australia, 2021, pp. 1-4, doi: 10.1109/SENSORS47087.2021.9639815.

C2. Bao-Anh Hoang, Thi Bich Ngoc Nguyen, Thuy Ha Tran Thi, Phu Nguyen Van, Tung Thanh Bui, Tuan Vu Quoc, "PCB-Based Wireless Biomicrofluidic Device for Biochemical Detection toward Point-of-Care Applications," 2024 International Conference on Intelligent Cybernetics Technology & Applications (ICICyTA), Bali, Indonesia, 2024, pp. 814-818, doi: 10.1109/ICICYTA64807.2024.10913224.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N. Convery and N. Gadegaard, “30 years of microfluidics,” *Micro and Nano Engineering*, vol. 2, pp. 76–91, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.mne.2019.01.003.
- [2] T. M. Squires and S. R. Quake, “Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale,” *Rev Mod Phys*, vol. 77, no. 3, pp. 977–1026, Oct. 2005, doi: 10.1103/RevModPhys.77.977.
- [3] N. A. Bakhtina, N. MacKinnon, and J. G. Korvink, “Advanced Microfluidic Assays for *Caenorhabditis elegans*,” in *Advances in Microfluidics - New Applications in Biology, Energy, and Materials Sciences*, InTech, 2016. doi: 10.5772/64283.
- [4] S. Arshavsky-Graham and E. Segal, “Lab-on-a-Chip Devices for Point-of-Care Medical Diagnostics,” 2020, pp. 247–265. doi: 10.1007/10_2020_127.
- [5] S. Gupta, K. Ramesh, S. Ahmed, and V. Kakkar, “Lab-on-Chip Technology: A Review on Design Trends and Future Scope in Biomedical Applications,” *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, vol. 8, no. 5, pp. 311–322, Oct. 2016, doi: 10.14257/ijbsbt.2016.8.5.28.
- [6] G. Gharib *et al.*, “Biomedical Applications of Microfluidic Devices: A Review,” *Biosensors (Basel)*, vol. 12, no. 11, p. 1023, Nov. 2022, doi: 10.3390/bios12111023.
- [7] C. Rivet, H. Lee, A. Hirsch, S. Hamilton, and H. Lu, “Microfluidics for medical diagnostics and biosensors,” *Chem Eng Sci*, vol. 66, no. 7, pp. 1490–1507, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ces.2010.08.015.
- [8] Z. Ma, B. Li, J. Peng, and D. Gao, “Recent Development of Drug Delivery Systems through Microfluidics: From Synthesis to Evaluation,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 2, p. 434, Feb. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14020434.
- [9] P. Vega-Vásquez, N. S. Mosier, and J. Irudayaraj, “Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture,” *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 8, Feb. 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00079.
- [10] K. Li, X. Yang, C. Xue, L. Zhao, Y. Zhang, and X. Gao, “Biomimetic human lung-on-a-chip for modeling disease investigation,” *Biomicrofluidics*, vol. 13, no. 3, May 2019, doi: 10.1063/1.5100070.
- [11] A. Virlogeux *et al.*, “Reconstituting Corticostriatal Network on-a-Chip Reveals the Contribution of the Presynaptic Compartment to Huntington’s Disease,” *Cell Rep*, vol. 22, no. 1, pp. 110–122, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.013.
- [12] M. A. Signore, C. De Pascali, L. Giampetruzzi, P. A. Siciliano, and L. Francioso, “Gut-on-Chip microphysiological systems: Latest advances in the integration of sensing strategies and adoption of mature detection mechanisms,” *Sens Biosensing Res*, vol. 33, p. 100443, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.sbsr.2021.100443.

- [13] O. Schneider *et al.*, “Fusing spheroids to aligned μ -tissues in a heart-on-chip featuring oxygen sensing and electrical pacing capabilities,” *Mater Today Bio*, vol. 15, p. 100280, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100280.
- [14] Y. Sun, N. Yu, J. Zhang, and B. Yang, “Advances in Microfluidic Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics,” *Micromachines (Basel)*, vol. 16, no. 4, p. 426, Apr. 2025, doi: 10.3390/mi16040426.
- [15] S. Bose *et al.*, “Scalable microfluidics for single-cell RNA printing and sequencing,” *Genome Biol*, vol. 16, no. 1, p. 120, Jun. 2015, doi: 10.1186/s13059-015-0684-3.
- [16] G. Vladislavljević, “Droplet Microfluidics for High-Throughput Screening and Directed Evolution of Biomolecules,” *Micromachines (Basel)*, vol. 15, no. 8, p. 971, Jul. 2024, doi: 10.3390/mi15080971.
- [17] C. Liu and X. Xu, “Droplet Microfluidics for Advanced Single-Cell Analysis,” *Smart Medicine*, vol. 4, no. 2, Jun. 2025, doi: 10.1002/smmd.70002.
- [18] H. Tanjaya and C. Harito, “Integrating Microfluidic and Biosensors: A Mini Review,” *J Phys Conf Ser*, vol. 2705, no. 1, p. 012018, Feb. 2024, doi: 10.1088/1742-6596/2705/1/012018.
- [19] S. Shajari, K. Kuruvinashetti, A. Komeili, and U. Sundararaj, “The Emergence of AI-Based Wearable Sensors for Digital Health Technology: A Review,” *Sensors*, vol. 23, no. 23, p. 9498, Nov. 2023, doi: 10.3390/s23239498.
- [20] H. Ullah *et al.*, “Recent Advances in Stretchable and Wearable Capacitive Electrophysiological Sensors for Long-Term Health Monitoring,” *Biosensors (Basel)*, vol. 12, no. 8, p. 630, Aug. 2022, doi: 10.3390/bios12080630.
- [21] M. Hassan *et al.*, “Significance of Flexible Substrates for Wearable and Implantable Devices: Recent Advances and Perspectives,” *Adv Mater Technol*, vol. 7, no. 3, Mar. 2022, doi: 10.1002/admt.202100773.
- [22] Z. Huang, Z. Li, H. Li, H. Ji, Y. Yan, and B. Wang, “Design and implementation of an industrial C4D sensor for conductivity detection,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 213, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1016/j.sna.2014.03.024.
- [23] A. De Diego, A. Usobiaga, L. A. Fernández, and J. M. Madariaga, “Application of the electrical conductivity of concentrated electrolyte solutions to industrial process control and design: From experimental measurement towards prediction through modelling,” *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, vol. 20, no. 2, pp. 65–78, 2001, doi: 10.1016/S0165-9936(00)00081-9.
- [24] P. Kubáň and P. C. Hauser, “A review of the recent achievements in capacitively coupled contactless conductivity detection,” *Anal Chim Acta*, vol. 607, no. 1, pp. 15–29, 2008, doi: 10.1016/j.aca.2007.11.045.
- [25] B. Gaš, J. Zuska, P. Coufal, and T. Van De Goor, “Optimization of the high-frequency contactless conductivity detector for capillary electrophoresis,”

- Electrophoresis*, vol. 23, no. 20, pp. 3520–3527, 2002, doi: 10.1002/1522-2683(200210)23:20<3520::AID-ELPS3520>3.0.CO;2-G.
- [26] C. Huck *et al.*, “Capacitively coupled electrolyte-conductivity sensor based on high-k material of barium strontium titanate,” *Sens Actuators B Chem*, vol. 198, pp. 102–109, 2014, doi: 10.1016/j.snb.2014.02.103.
- [27] T. Vu Quoc, H. Nguyen Duc, T. Pham Quoc, D. Nguyen Dinh, and T. Chu Duc, “A printed circuit board capacitive sensor for air bubble inside fluidic flow detection,” *Microsystem Technologies*, vol. 21, no. 4, pp. 911–918, 2015, doi: 10.1007/s00542-014-2141-8.
- [28] T. Vu Quoc, T. Pham Quoc, T. Chu Duc, T. T. Bui, K. Kikuchi, and M. Aoyagi, “Capacitive sensor based on PCB technology for air bubble inside fluidic flow detection,” in *Proceedings of IEEE Sensors*, 2014, pp. 237–240. doi: 10.1109/ICSENS.2014.6984977.
- [29] C. Elbuken, T. Glawdel, D. Chan, and C. L. Ren, “Detection of microdroplet size and speed using capacitive sensors,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 171, no. 2, pp. 55–62, 2011, doi: 10.1016/j.sna.2011.07.007.
- [30] W. K. T. Coltro *et al.*, “Capacitively coupled contactless conductivity detection on microfluidic systems—ten years of development,” *Anal. Methods*, vol. 4, no. 1, pp. 25–33, 2012, doi: 10.1039/C1AY05364G.
- [31] F. Opekar, P. Tůma, and K. Štulík, “Contactless Impedance Sensors and Their Application to Flow Measurements,” *Sensors*, vol. 13, no. 3, pp. 2786–2801, Feb. 2013, doi: 10.3390/s130302786.
- [32] L. Do Quang, T. T. Bui, A. B. Hoang, T. P. Van, C.-P. Jen, and T. Chu Duc, “Development of a Passive Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection (PC4D) Sensor System for Fluidic Channel Analysis Toward Point-of-Care Applications,” *IEEE Sens J*, vol. 19, no. 15, pp. 6371–6380, Aug. 2019, doi: 10.1109/JSEN.2019.2908179.
- [33] J. Sengupta and C. M. Hussain, “MXene-Based Electrochemical Biosensors: Advancing Detection Strategies for Biosensing (2020–2024),” *Biosensors (Basel)*, vol. 15, no. 3, p. 127, Feb. 2025, doi: 10.3390/bios15030127.
- [34] K. Teeparuksapun, M. Hedström, and B. Mattiasson, “A Sensitive Capacitive Biosensor for Protein a Detection Using Human IgG Immobilized on an Electrode Using Layer-by-Layer Applied Gold Nanoparticles.,” *Sensors (Basel)*, vol. 22, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.3390/s22010099.
- [35] N. Bijender, S. Kumar, A. Soni, and A. Kumar, “Evaluation of blood pressure using a flexible and wearable capacitive pressure sensor,” *RSC Adv*, vol. 13, no. 50, pp. 35397–35407, Dec. 2023, doi: 10.1039/d3ra06447f.
- [36] Y. Zhao *et al.*, “Highly Sensitive and Flexible Capacitive Pressure Sensors Combined with Porous Structure and Hole Array Using Sacrificial Templates

- and Laser Ablation,” *Polymers (Basel)*, vol. 16, no. 16, Aug. 2024, doi: 10.3390/polym16162369.
- [37] C. Kaewda and S. Sriwichai, “Label-Free Electrochemical Dopamine Biosensor Based on Electrospun Nanofibers of Polyaniline/Carbon Nanotube Composites,” *Biosensors (Basel)*, vol. 14, no. 7, p. 349, Jul. 2024, doi: 10.3390/bios14070349.
- [38] D. Mandal, M. M. Indaleeb, A. Younan, and S. Banerjee, “Piezoelectric point-of-care biosensor for the detection of SARS-COV-2 (COVID-19) antibodies,” *Sens Biosensing Res*, vol. 37, p. 100510, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.sbsr.2022.100510.
- [39] “INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN.”
- [40] S. Lakard, I.-A. Pavel, and B. Lakard, “Electrochemical Biosensing of Dopamine Neurotransmitter: A Review,” *Biosensors (Basel)*, vol. 11, no. 6, p. 179, Jun. 2021, doi: 10.3390/bios11060179.
- [41] R. Helim, A. Zazoua, and H. Korri-Youssoufi, “Sustainable Biopolymer-Based Electrochemical Sensors for Trace Heavy Metal Determination in Water: A Comprehensive Review,” *Chemosensors*, vol. 12, no. 12, p. 267, Dec. 2024, doi: 10.3390/chemosensors12120267.
- [42] D. I. Meira, A. I. Barbosa, J. Borges, R. L. Reis, V. M. Correlo, and F. Vaz, “Recent advances in nanomaterial-based optical biosensors for food safety applications: Ochratoxin-A detection, as case study,” *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 64, no. 18, pp. 6318–6360, Jul. 2024, doi: 10.1080/10408398.2023.2168248.
- [43] L. Konstantinou *et al.*, “A Novel Application of B.EL.DTM Technology: Biosensor-Based Detection of Salmonella spp. in Food,” *Biosensors (Basel)*, vol. 14, no. 12, p. 582, Nov. 2024, doi: 10.3390/bios14120582.
- [44] V. Lopes *et al.*, “Graphene-Based Glucose Sensors with an Attomolar Limit of Detection,” *J Am Chem Soc*, vol. 147, no. 15, pp. 13059–13070, Apr. 2025, doi: 10.1021/jacs.5c03552.
- [45] A. J. Cheng *et al.*, “Recent Advances of Capacitive Sensors: Materials, Microstructure Designs, Applications, and Opportunities,” *Adv Mater Technol*, vol. 8, no. 11, Jun. 2023, doi: 10.1002/admt.202201959.
- [46] Y. Ye, C. Zhang, C. He, X. Wang, J. Huang, and J. Deng, “A Review on Applications of Capacitive Displacement Sensing for Capacitive Proximity Sensor,” *IEEE Access*, vol. 8, pp. 45325–45342, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.2977716.
- [47] P. Saccomandi, E. Schena, C. M. Oddo, L. Zollo, S. Silvestri, and E. Guglielmelli, “Microfabricated tactile sensors for biomedical applications: a

- review.,” *Biosensors (Basel)*, vol. 4, no. 4, pp. 422–48, Dec. 2014, doi: 10.3390/bios4040422.
- [48] A. Raza, H. Zulfiqar, Z. Gong, Y. Chen, and Y. Chen, “A Comprehensive Review on Biomedical Sensors: Technological Advancements, Applications in Molecular Informatics, and Future Trends,” Oct. 21, 2024. doi: 10.20944/preprints202410.1645.v1.
- [49] M. Khalili, H. GholamHosseini, A. Lowe, and M. M. Y. Kuo, “Motion artifacts in capacitive ECG monitoring systems: a review of existing models and reduction techniques.,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 62, no. 12, pp. 3599–3622, Dec. 2024, doi: 10.1007/s11517-024-03165-1.
- [50] G.-Z. Chen, I.-S. Chan, and D. C. C. Lam, “Capacitive contact lens sensor for continuous non-invasive intraocular pressure monitoring,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 203, pp. 112–118, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.sna.2013.08.029.
- [51] J.-S. Kim, T. Truong, and J. Kim, “Development of Embroidery-Type Sensor Capable of Detecting Respiration Using the Capacitive Method.,” *Polymers (Basel)*, vol. 15, no. 3, Jan. 2023, doi: 10.3390/polym15030503.
- [52] Z. Cui, X. Liu, H. Qu, and H. Wang, “Technical Principles and Clinical Applications of Electrical Impedance Tomography in Pulmonary Monitoring,” *Sensors*, vol. 24, no. 14, p. 4539, Jul. 2024, doi: 10.3390/s24144539.
- [53] V. Tomicic and R. Cornejo, “Lung monitoring with electrical impedance tomography: technical considerations and clinical applications.,” *J Thorac Dis*, vol. 11, no. 7, pp. 3122–3135, Jul. 2019, doi: 10.21037/jtd.2019.06.27.
- [54] B. L. Garrote, A. Santos, and P. R. Bueno, “Label-free capacitive assaying of biomarkers for molecular diagnostics,” *Nat Protoc*, vol. 15, no. 12, pp. 3879–3893, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41596-020-0390-9.
- [55] P. R. Bueno, “Electrochemical capacitive biosensors for point-of-care diagnostics: principles and applications,” in *Nanobiosensors for Personalized and Onsite Biomedical Diagnosis*, Institution of Engineering and Technology, 2016, pp. 293–316. doi: 10.1049/PBHE001E_ch15.
- [56] M. Masud, P. Vazquez, M. R. U. Rehman, A. Elahi, W. Wijns, and A. Shahzad, “Measurement Techniques and Challenges of Wireless LC Resonant Sensors: A Review,” *IEEE Access*, vol. 11, pp. 95235–95252, 2023, doi: 10.1109/ACCESS.2023.3309300.
- [57] M. Mustafa, M. Rizwan, M. Kashif, T. Khan, M. Waseem, and A. Annuk, “LC Passive Wireless Sensor System Based on Two Switches for Detection of Triple Parameters,” *Sensors*, vol. 22, no. 8, p. 3024, Apr. 2022, doi: 10.3390/s22083024.
- [58] J. B. Ong, Z. Y. Z. You, J. Mills-Beale, E. L. T. E. L. Tan, B. D. Pereles, and K. G. O. K. G. Ong, “A Wireless, Passive Embedded Sensor for Real-Time

- Monitoring of Water Content in Civil Engineering Materials,” *IEEE Sens J*, vol. 8, no. 12, pp. 2053–2058, 2008, doi: 10.1109/JSEN.2008.2007681.
- [59] J. A. Henao-Sepulveda, M. Toledo-Quinones, and Y. Jia, “Contactless Monitoring of Ball Bearing Temperature,” in *2005 IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference Proceedings*, IEEE, pp. 1571–1573. doi: 10.1109/IMTC.2005.1604416.
- [60] S. Scott, A. Kovacs, L. Gupta, J. Katz, F. Sadeghi, and D. Peroulis, “Wireless temperature microsensors integrated on bearings for health monitoring applications,” in *2011 IEEE 24th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, IEEE, Jan. 2011, pp. 660–663. doi: 10.1109/MEMSYS.2011.5734511.
- [61] J. Coosemans, M. Catrysse, and R. Puers, “A readout circuit for an intra-ocular pressure sensor,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 110, no. 1–3, pp. 432–438, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.sna.2003.09.015.
- [62] R. Nopper, R. Niekrawietz, and L. Reindl, “Wireless readout of passive LC sensors,” *IEEE Trans Instrum Meas*, vol. 59, no. 9, pp. 2450–2457, 2010, doi: 10.1109/TIM.2009.2032966.
- [63] Q. A. Huang, L. Dong, and L. F. Wang, “LC Passive Wireless Sensors Toward a Wireless Sensing Platform: Status, Prospects, and Challenges,” *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 25, no. 5, pp. 822–841, 2016, doi: 10.1109/JMEMS.2016.2602298.
- [64] Z. Sun *et al.*, “Flexible Wireless Passive LC Pressure Sensor with Design Methodology and Cost-Effective Preparation,” *Micromachines (Basel)*, vol. 12, no. 8, p. 976, Aug. 2021, doi: 10.3390/mi12080976.
- [65] S. Charkhabi, K. J. Jackson, A. M. Beierle, A. R. Carr, E. M. Zellner, and N. F. Reuel, “Monitoring Wound Health through Bandages with Passive LC Resonant Sensors,” *ACS Sens*, vol. 6, no. 1, pp. 111–122, Jan. 2021, doi: 10.1021/acssensors.0c01912.
- [66] M. Zhang *et al.*, “Soft Wireless Passive Chipless Sensors for Biological Applications: A Review,” *Biosensors (Basel)*, vol. 15, no. 1, p. 6, Dec. 2024, doi: 10.3390/bios15010006.
- [67] C. Li *et al.*, “Review of Research Status and Development Trends of Wireless Passive LC Resonant Sensors for Harsh Environments,” *Sensors*, vol. 15, no. 6, pp. 13097–13109, Jun. 2015, doi: 10.3390/s150613097.
- [68] M. A. Fonseca, J. M. English, M. von Arx, and M. G. Allen, “Wireless micromachined ceramic pressure sensor for high-temperature applications,” *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 11, no. 4, pp. 337–343, Aug. 2002, doi: 10.1109/JMEMS.2002.800939.
- [69] C. Zhang, L.-F. Wang, J.-Q. Huang, and Q.-A. Huang, “An LC Type Passive Wireless Humidity Sensor System With Portable Telemetry Unit,”

- Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 24, no. 3, pp. 575–581, Jun. 2015, doi: 10.1109/JMEMS.2014.2333747.
- [70] J. Xiong *et al.*, “Wireless LTCC-based capacitive pressure sensor for harsh environment,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 197, pp. 30–37, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.sna.2013.04.007.
- [71] C. Li *et al.*, “Wireless LC Conformal Temperature Sensor Based on Ag Film (9912-K FL) for Bearing Temperature Measurement,” *Nanomaterials*, vol. 12, no. 17, p. 2899, Aug. 2022, doi: 10.3390/nano12172899.
- [72] C. Li, Q. Tan, C. Xue, W. Zhang, Y. Li, and J. Xiong, “A High-Performance LC Wireless Passive Pressure Sensor Fabricated Using Low-Temperature Co-Fired Ceramic (LTCC) Technology,” *Sensors*, vol. 14, no. 12, pp. 23337–23347, Dec. 2014, doi: 10.3390/s141223337.
- [73] Q. A. Huang, L. Dong, and L. F. Wang, “LC Passive Wireless Sensors Toward a Wireless Sensing Platform: Status, Prospects, and Challenges,” *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 25, no. 5, pp. 822–841, 2016, doi: 10.1109/JMEMS.2016.2602298.
- [74] T. M. Squires and S. R. Quake, “Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale,” *Rev Mod Phys*, vol. 77, no. 3, pp. 977–1026, Oct. 2005, doi: 10.1103/RevModPhys.77.977.
- [75] J. P. Lafleur, A. Jönsson, S. Senkbeil, and J. P. Kutter, “Recent advances in lab-on-a-chip for biosensing applications,” *Biosens Bioelectron*, vol. 76, pp. 213–233, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.bios.2015.08.003.
- [76] P. Lakhera, V. Chaudhary, B. Bhardwaj, P. Kumar, and S. Kumar, “Development and recent advancement in microfluidics for point of care biosensor applications: A review,” *Biosens Bioelectron X*, vol. 11, p. 100218, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.biosx.2022.100218.
- [77] G. Luka *et al.*, “Microfluidics Integrated Biosensors: A Leading Technology towards Lab-on-a-Chip and Sensing Applications,” *Sensors*, vol. 15, no. 12, pp. 30011–30031, Dec. 2015, doi: 10.3390/s151229783.
- [78] S. Wang, X. Guan, and S. Sun, “Microfluidic Biosensors: Enabling Advanced Disease Detection,” *Sensors*, vol. 25, no. 6, p. 1936, Mar. 2025, doi: 10.3390/s25061936.
- [79] A. R. Metcalf, S. Narayan, and C. S. Dutcher, “A review of microfluidic concepts and applications for atmospheric aerosol science,” *Aerosol Science and Technology*, vol. 52, no. 3, pp. 310–329, Mar. 2018, doi: 10.1080/02786826.2017.1408952.
- [80] A. Das and P. Prajapati, “Navigating pharmaceuticals: microfluidic devices in analytical and formulation sciences,” *Discover Chemistry*, vol. 2, no. 1, p. 49, Mar. 2025, doi: 10.1007/s44371-025-00133-y.

- [81] G. Du, Q. Fang, and J. M. J. den Toonder, "Microfluidics for cell-based high throughput screening platforms—A review," *Anal Chim Acta*, vol. 903, pp. 36–50, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.aca.2015.11.023.
- [82] J.-C. Chang, Z. Swank, O. Keiser, S. J. Maerkl, and E. Amstad, "Microfluidic device for real-time formulation of reagents and their subsequent encapsulation into double emulsions," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 8143, May 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26542-x.
- [83] C.-W. Chi, A. R. Ahmed, Z. Dereli-Korkut, and S. Wang, "Microfluidic Cell Chips for High-Throughput Drug Screening," *Bioanalysis*, vol. 8, no. 9, pp. 921–937, May 2016, doi: 10.4155/bio-2016-0028.
- [84] S. Siavashy, M. Soltani, S. Rahimi, M. Hosseinali, Z. Guilandokht, and K. Raahemifar, "Recent advancements in microfluidic-based biosensors for detection of genes and proteins: Applications and techniques," *Biosens Bioelectron X*, vol. 19, p. 100489, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.biosx.2024.100489.
- [85] M. Sekhwama, K. Mpofu, S. Sudesh, and P. Mthunzi-Kufa, "Integration of microfluidic chips with biosensors," *Discover Applied Sciences*, vol. 6, no. 9, p. 458, Aug. 2024, doi: 10.1007/s42452-024-06103-w.
- [86] Z. Liu *et al.*, "Microfluidic biosensors for biomarker detection in body fluids: a key approach for early cancer diagnosis," *Biomark Res*, vol. 12, no. 1, p. 153, Dec. 2024, doi: 10.1186/s40364-024-00697-4.
- [87] K. Giri and C.-W. Tsao, "Recent Advances in Thermoplastic Microfluidic Bonding," *Micromachines (Basel)*, vol. 13, no. 3, p. 486, Mar. 2022, doi: 10.3390/mi13030486.
- [88] "PDMS for Microfluidics: Limitations and Alternatives." [Online]. Available: <https://micronit.com/expertise/manufacturing-expertise/pdms-for-microfluidics>
- [89] S. Habboush, S. Rojas, N. Rodríguez, and A. Rivadeneyra, "The Role of Interdigitated Electrodes in Printed and Flexible Electronics," *Sensors*, vol. 24, no. 9, p. 2717, Apr. 2024, doi: 10.3390/s24092717.
- [90] S. Ismail, N. H. Mahmood, and M. A. A. Razak, "Optimization of Interdigitated Electrodes in Electric Field Distribution and Thermal Effect," *Journal of Telecommunication, Electronic and Computer Engineering (JTEC)*, vol. 9, pp. 85–89, Dec. 2017.
- [91] Pooja Kenchetty. P, "Sensitivity study of inter-digitated electrode sensors for adherent living cell monitoring using electrochemical impedance through computer simulations," Ritsumeikan University.
- [92] W. Hu, B. Wu, S. K. Srivastava, and S. U. Ay, "Comparative Study and Simulation of Capacitive Sensors in Microfluidic Channels for Sensitive Red Blood Cell Detection," *Micromachines (Basel)*, vol. 13, no. 10, p. 1654, Sep. 2022, doi: 10.3390/mi13101654.

- [93] C. Pacurar *et al.*, “Adapting the Formula for Planar Spiral Inductors’ Inductance Computation to the New Oval Geometric Shape, Ideal for Designing Wireless Power Transfer Systems for Smart Devices,” *Mathematics*, vol. 13, no. 3, p. 348, Jan. 2025, doi: 10.3390/math13030348.
- [94] S. S. Mohan, M. del Mar Hershenson, S. P. Boyd, and T. H. Lee, “Simple accurate expressions for planar spiral inductances,” *IEEE J Solid-State Circuits*, vol. 34, no. 10, pp. 1419–1424, 1999, doi: 10.1109/4.792620.
- [95] G. Luka *et al.*, “Microfluidics Integrated Biosensors: A Leading Technology towards Lab-on-a-Chip and Sensing Applications,” *Sensors (Basel)*, vol. 15, no. 12, pp. 30011–31, Dec. 2015, doi: 10.3390/s151229783.
- [96] E. J. Fong *et al.*, “A Microfluidic Platform for Precision Small-volume Sample Processing and Its Use to Size Separate Biological Particles with an Acoustic Microdevice,” *Journal of Visualized Experiments*, no. 105, Nov. 2015, doi: 10.3791/53051.
- [97] M. Sonker, V. Sahore, and A. T. Woolley, “Recent advances in microfluidic sample preparation and separation techniques for molecular biomarker analysis: A critical review,” *Anal Chim Acta*, vol. 986, pp. 1–11, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.aca.2017.07.043.
- [98] A. Gowri, N. Ashwin Kumar, and B. S. Suresh Anand, “Recent advances in nanomaterials based biosensors for point of care (PoC) diagnosis of Covid-19 – A minireview,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 137, p. 116205, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.trac.2021.116205.
- [99] H. Xu *et al.*, “An ultraportable and versatile point-of-care DNA testing platform,” *Sci Adv*, vol. 6, no. 17, Apr. 2020, doi: 10.1126/sciadv.aaz7445.
- [100] A. Chen, R. Wang, C. R. S. Bever, S. Xing, B. D. Hammock, and T. Pan, “Smartphone-interfaced lab-on-a-chip devices for field-deployable enzyme-linked immunosorbent assay,” *Biomicrofluidics*, vol. 8, no. 6, Nov. 2014, doi: 10.1063/1.4901348.
- [101] “Human Organs-On-Chips.” [Online]. Available: <https://wyss.harvard.edu/media-post/human-organs-on-chips/>
- [102] “‘Body on a chip’ could improve drug evaluation.” [Online]. Available: <https://news.mit.edu/2018/body-chip-could-improve-drug-evaluation-0314>
- [103] “Stanford grows vascularised mini-organs.” [Online]. Available: <https://www.drugtargetreview.com/news/165379/stanford-grows-vascularised-mini-organs/>
- [104] C. Ma, Y. Peng, H. Li, and W. Chen, “Organ-on-a-Chip: A New Paradigm for Drug Development,” *Trends Pharmacol Sci*, vol. 42, no. 2, pp. 119–133, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.tips.2020.11.009.
- [105] Y. Liu *et al.*, “A microfluidic biosensor for rapid detection of *Salmonella typhimurium* based on magnetic separation, enzymatic catalysis and

- electrochemical impedance analysis,” *Chinese Chemical Letters*, vol. 33, no. 6, pp. 3156–3160, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.cclet.2021.10.064.
- [106] T.-R. Ger, P.-S. Wu, W.-J. Wang, C.-A. Chen, P. A. R. Abu, and S.-L. Chen, “Development of a Microfluidic Chip System with Giant Magnetoresistance Sensor for High-Sensitivity Detection of Magnetic Nanoparticles in Biomedical Applications,” *Biosensors (Basel)*, vol. 13, no. 8, p. 807, Aug. 2023, doi: 10.3390/bios13080807.
- [107] J.-M. Yang, N.-Z. Yang, C.-H. Chen, and C.-S. Huang, “Gradient Waveguide Thickness Guided-Mode Resonance Biosensor,” *Sensors*, vol. 21, no. 2, p. 376, Jan. 2021, doi: 10.3390/s21020376.
- [108] D. Q. Loc *et al.*, “Circular electrodes stepping manipulation platform for A549 cancer cell detection,” *Int J Nanotechnol*, vol. 15, no. 11/12, p. 983, 2018, doi: 10.1504/IJNT.2018.099936.
- [109] P. D. Tam, N. Van Hieu, N. D. Chien, A.-T. Le, and M. Anh Tuan, “DNA sensor development based on multi-wall carbon nanotubes for label-free influenza virus (type A) detection,” *J Immunol Methods*, vol. 350, no. 1–2, pp. 118–124, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.jim.2009.08.002.
- [110] T. M. Anh, S. V. Dzyadevych, A. P. Soldatkin, N. Duc Chien, N. Jaffrezic-Renault, and J. M. Chovelon, “Development of tyrosinase biosensor based on pH-sensitive field-effect transistors for phenols determination in water solutions,” *Talanta*, vol. 56, no. 4, pp. 627–634, 2002, doi: 10.1016/S0039-9140(01)00611-7.
- [111] T. L. Tran *et al.*, “In-Channel-Grown Polypyrrole Nanowire for the Detection of DNA Hybridization in an Electrochemical Microfluidic Biosensor,” *J Nanomater*, vol. 2015, pp. 1–7, 2015, doi: 10.1155/2015/458629.
- [112] B. H. Nguyen, H. V. Tran, L. D. Tran, H. Le Nguyen, P. X. Nguyen, and N. Van Hieu, “Electrochemical detection of short HIV sequences on chitosan/Fe₃O₄ nanoparticle based screen printed electrodes,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 31, no. 2, pp. 477–485, 2010, doi: 10.1016/j.msec.2010.11.007.
- [113] B. Q. Tien, N. T. Ngoc, N. T. Loc, V. T. Thu, and T. D. Lam, “Biochip for Real-Time Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) by Combined Loop-Mediated Isothermal Amplification and Solution-Phase Electrochemical Detection,” *J Electron Mater*, vol. 46, no. 6, pp. 3565–3571, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11664-017-5483-z.
- [114] C. V. Tuấn, “Nghiên cứu tổng hợp dây nano polyaniline bằng phương pháp điện hóa ứng dụng trong chế tạo cảm biến,” Hanoi University of Science and Technology, 2013.

- [115] N. T. Luyến, “Nghiên cứu phát triển cảm biến sinh học điện hóa trên cơ sở dây nano polypyrrole tích hợp hệ vi lưu,” Hanoi University of Science and Technology, 2017.
- [116] N. T. Thủy, “Cảm biến sinh học trên cơ sở transistor hiệu ứng trường (FET) sử dụng ống nano carbon,” Hanoi University of Science and Technology, 2012.
- [117] N. D. Hai, V. Q. Tuan, D. Q. Loc, N. H. Hai, and C. D. Trinh, “Differential C4D sensor for conductive and non-conductive fluidic channel,” *Microsystem Technologies*, vol. 22, no. 10, pp. 2511–2520, Oct. 2016, doi: 10.1007/s00542-015-2586-4.
- [118] Bùi Thị Ngọc Mai, “NGHIÊN CỨU VÀ PHÁT TRIỂN CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC PHÁT HIỆN DÒNG CHẢY LỎNG TÍCH HỢP TRONG CÁC HỆ THỐNG VI LƯU - LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC.”
- [119] Hoàng Bảo Anh, “NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN CẢM BIẾN KHÔNG DÂY LC PHÁT HIỆN ĐỘ DẪN CỦA DUNG DỊCH - LUẬN VĂN THẠC SĨ CÔNG NGHỆ KỸ THUẬT ĐIỆN TỬ-TRUYỀN THÔNG.”
- [120] W. Dong, C. Li, H. Zhang, and L. Ding, “Wireless power transfer based on current non-linear PT-symmetry principle,” *IET Power Electronics*, vol. 12, no. 7, pp. 1783–1791, Jun. 2019, doi: 10.1049/iet-pel.2018.5937.
- [121] L. Q. Do, T. Pham Van, T. T. Bui, B. Anh Hoang, K. Do Trung, and T. Chu Duc, “Development of a LC Passive Wireless Sensor Utilizing Capacitively Coupled Contactless Detection Structure,” in *2018 IEEE Seventh International Conference on Communications and Electronics (ICCE)*, IEEE, Jul. 2018. doi: 10.1109/CCE.2018.8465701.