

УДК 53.082.64

Интегрированный микрофлюидный сенсор потока для лабораторий на чипе и устройств персонализированной медицины

© 2020 В.В. РЫЖКОВ^{1,3*}, А.В. ЗВЕРЕВ^{1,2}, М. АНДРОНИК¹, В.В. ЕЧЕИСТОВ^{1,2}, Ж. ИСАБАЕВА¹, О.С. СОРОКИНА^{1,2}, Т. КОНСТАНТИНОВА¹, Е.С. ЛОТКОВ^{1,2}, И.А. РЫЖИКОВ^{1,3}, И.А. РОДИОНОВ^{1,2}

¹ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Москва, 105005

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики имени Н.Л. Духова», Москва, 127055

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и прикладной электродинамики Российской академии наук, Москва, 125412

*e-mail: ryzhkov@bmtu.ru

Поступила в редакцию 16.03.2020 г.

После доработки 10.04.2020 г.

Принята к публикации 22.07.2020 г.

В статье представлены результаты работы по проектированию и изготовлению интегрированного безмембранного сенсора потока для прецизионного разведения жидкой пробы на микрофлюидном чипе. Данный тип устройств предназначен для непосредственного прецизионного измерения скорости потока жидкости в микроканалах лабораторий на чипе (laboratory-on-a-chip, LOC), в том числе, портативных устройств экспресс-диагностики (point-of-care, POC). На основании результатов численного моделирования и требований технологичности оптимизирована топология сенсора. Главной особенностью разработанного устройства является отсутствие мембраны в конструкции, при сохранении его чувствительности и точности на уровне коммерческого мембранного аналога. Датчик изготовлен по технологиям микроэлектроники и мягкой литографии из полностью биосовместимых материалов. С целью оптимизации его конструкции в работе изготовлены и исследованы 32 образца с различными топологиями. Размещение измерителей потока на чипе позволяет значительно снизить «мёртвый» объём гидродинамической системы и контролировать количество жидкости, поступающей в отдельные резервуары микрофлюидного чипа. Сенсор занимает в канале площадь (210×140) мкм² и имеет относительную погрешность 5% в диапазоне 100–1000 мкл/мин.

Ключевые слова: микрофлюидика, лаборатория-на-чипе, калориметрический сенсор потока, терморезистивный сенсор, численное моделирование, гидродинамика, КМОП, микротехнологии

doi: 10.21519/0234-2758-2020-36-4-112-120

Для решения многих прикладных и исследовательских задач биоинженерии, химии, фармацевтики, экспериментальной физики, медицинской диагностики и пищевой промышленности применяют специальные гидродинамические системы, позволяющие манипулировать мельчайшими объёмами проб — от единиц нанолитров до сотен микролитров [1–4]. Такие системы называются микрофлюидными. Каждая микрофлюидная

система (МС), как правило, представляет собой комплекс, состоящий из пневматической, гидродинамической и управляющей подсистем. Пневматическая подсистема предназначена для прецизионного контроля давления на входе (входах) в гидродинамическую часть и обычно представлена в виде микрофлюидной станции управления давлением на входе в канал и коммутационного резервуара. Гидродинамическая подсистема

Список сокращений: МС — микрофлюидная система, МТСП — микрофлюидный тепловой сенсор потока, КМОП — комплементарная структура металл-оксид-полупроводник, ToF — Time-of-Flight, РС — референсный сенсор, АЦП — аналого-цифровой преобразователь, ПХТ — плазмохимическое травление.

выполняет функции хранения, доставки и проведения различных операций над жидкостями. К ней относятся микрофлюидный чип — структура с каналами шириной в десятки микрон, имеющая особую для каждого назначения топологию и соединительные трубки. Подключённые к персональному компьютеру микрофлюидная станция и сенсоры давления и потока образуют управляющую подсистему МС. Важнейшими элементами каждой такой системы являются высокоточные сенсоры потока. С их помощью в различных МС контролируют расход реагентов, скорость потока в канале и другие процессы, связанные с высокоточным оперированием малыми объёмами жидкостей, включая операции с отдельными клетками и макромолекулами [5]. Интегрированные в один чип с биосенсорами, имеющими минимальные оптические потери, изготовленными по современным технологиям формирования монокристаллических плёнок серебра [6–9], сенсоры потока обеспечивают надёжность и повторяемость дозирования пробы даже в задачах детектирования единичных молекул аналита.

На сегодняшний день в научно-технической литературе описан ряд измерителей потока, использующих эффект Кориолиса [10], эффект Зеебека [11], терморезистивный принцип [12], кантилеверные [13], оптические [14] и другие сенсоры [15]. Наибольшую популярность имеют терморезистивные датчики потока, поскольку, в отличие от других типов, они не имеют в своей конструкции движущихся элементов, что обуславливает их надёжность, и, кроме того, могут быть изготовлены по технологиям микроэлектроники в промышленных масштабах [16]. Кроме того, их отличает высокая чувствительность и малое время отклика.

В настоящее время во многих сферах науки и технологии, в частности, микробиологии, иммунологии и нейробиологии, существует задача прецизионного контроля подачи жидкости в отдельные части микроаналитического чипа, например, для смешения в точных пропорциях и концентрирования антител в гомогенных иммунологических биосенсорах [17,18]. Для этой цели неприменимы сенсоры потока, находящиеся за пределами чипа, т.к. внешний измеряющий прибор и подводящие трубки при подключении к МС добавляют «мёртвый» объём, зачастую превышающий ёмкость всего чипа. Общепринятой практикой является минимизация данного объёма, благодаря чему достигаются лучшие результаты по расходу дорогостоящих реагентов, точности и достоверности данных анализа [19].

Предложенные в других работах решения поставленной задачи реализованы с использованием

мембран на кремниевой подложке [20], либо других непрозрачных в видимом для человека диапазоне материалов [21]. Использование мембраны значительно снижает тепловую инерционность сенсора, что необходимо для точных измерений быстро изменяющихся потоков (более 20 мкл/мин/с), но во многих случаях неприемлемо, т.к. препятствует наблюдению за МС с использованием оптических приборов (через микроскоп) [22]. Кроме того, изготовление мембран представляет собой сложный технологический процесс, включающий операции на дорогостоящем узкоспециализированном оборудовании, часто недоступном для биотехнических лабораторий.

Поскольку большинство микрофлюидных систем работает либо с постоянными [23], либо с плавно изменяющимися потоками [24], ключевым требованием для данных сенсоров является не моментальный отклик на резкое изменение потока, а его чувствительность и точность, поэтому для датчиков потока широкого спектра применений изготовление мембран — лишний технологический процесс, существенно усложняющий проектирование и создание микрофлюидного чипа.

В данной статье представлены результаты разработки прозрачного безмембранного интегрируемого в микрофлюидный чип сенсора потока. Приведены основные этапы изготовления устройства и оценка характеристик экспериментального образца в сравнении с коммерческим прибором одного из ведущих мировых производителей (референсный сенсор, РС). Разработанное устройство занимает в канале площадь (600×250) мкм² и не создаёт дополнительного гидродинамического сопротивления. Максимальная относительная погрешность составила 15% от номинального значения при 20 мкл/мин, при этом в диапазоне 100–1000 мкл/мин относительная погрешность не превысила 5% от номинального значения.

1. Измерение скорости движущейся среды

В микрофлюидных тепловых сенсорах потока (МТСП) используется изменение числа Нуссельта $Nu = q_c / q_d$ (где q_c — тепловой поток конвекции, а q_d — тепловой поток диффузии через жидкую среду) для нагревательного элемента, работающего в режиме поддержания постоянного тока, напряжения или температуры. При увеличении скорости потока растёт конвективный теплообмен между сенсорными элементами и жидкостью, вследствие чего их температура и сопротивление изменяются; если известна температура движущейся среды и её теплофизические характеристики, то по графику изменения тока или напряжения на терморезисторе можно определить скорость

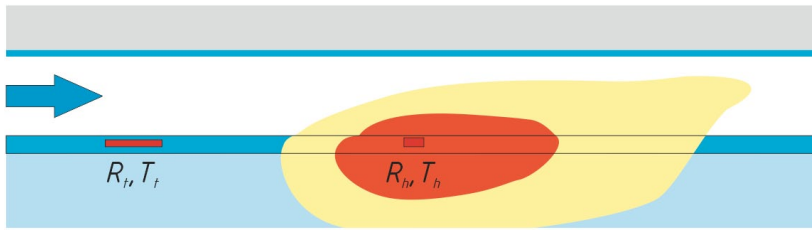


Рис. 1. Принцип работы термоанемометрического сенсора потока

Fig. 1. Principle of operation of the hot-wire flow sensor

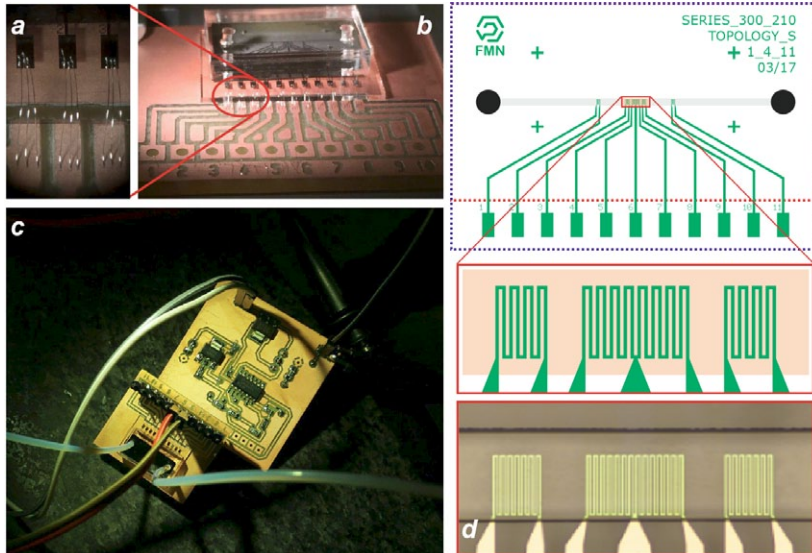


Рис. 2. МТСП, разваренный на печатной плате (a, b), МТСП на плате управления (c) и базовая топология МТСП (d)

Fig. 2. MTFS wired on a PCB (a, b), MTFS on a control board (c) and the basic topology of the MTFS (d)

потока флюида в канале. Существуют МТСП трёх видов: термоанемометрические, калориметрические и Time-of-Flight (ToF) [25].

Термоанемометрические МТСП измеряют соотношения величин конвективного и диффузионного теплообменов, калориметрические — степень асимметричности температурного поля вблизи нагревателя (рис. 1), а ToF — длину временного отрезка между испусканием теплового импульса и его фиксированием ниже по течению.

В данной работе был выбран термоанемометрический тип сенсоров, поскольку они менее чувствительны к теплоёмкости подложки, позволяют работать при нагреве менее 2 К относительно температуры среды и могут быть изготовлены стандартными методами микроэлектроники. В термоанемометрической схеме тонкоплёночный резистор R_h нагревает жидкость в канале, и энергия, затраченная на её нагрев до заданной температуры T_h , используется для непосредственного измерения потока. Компенсация влияния температуры окружающей среды осуществляется по показаниям чувствительного элемента R_t , который измеряет температуру жидкости в канале. Из полученных данных вычисляют значение потока жидкости. Данный метод очень чувствителен и требует минимальных энергетических затрат. При одномерном приближении [26] температура нагревателя термоанемометрического сенсора на стеклянной подложке равна:

$$T_h = \frac{P}{k_f w_h \left(\frac{l_h}{\delta} + \sqrt{4k + \frac{v\delta^2}{4a^2}} \right)},$$

$$k = \frac{1}{2} + \frac{k_s t_d}{k_f \delta}$$

где T_h — температура нагревателя при постоянной мощности, P — мощность нагревателя, k_f — теплопроводность жидкости, w_h — толщина нагревателя, l_h — длина нагревателя, δ — толщина граничного слоя, v — средняя скорость потока, a — температуропроводность жидкости, k — безразмерный параметр, k_s — теплопроводность подложки, t_d — толщина подложки.

2. Проектирование и изготовление сенсора

На этапе проектирования важнейшая задача состояла в нахождении оптимальных по критерию чувствительности, конструкции и топологии сенсора потока. Оптимизация проведена на основе данных численного моделирования сопряжённых процессов тепло- и массопереноса в канале МТСП [27]. В результате обнаружена зона максимальной дивергентности температурного поля вблизи нагревателя и диапазон измерений расширен в три раза без изменения конструкции сенсора. Разработанная топология и фото сформированных устройств представлены на рис. 2.

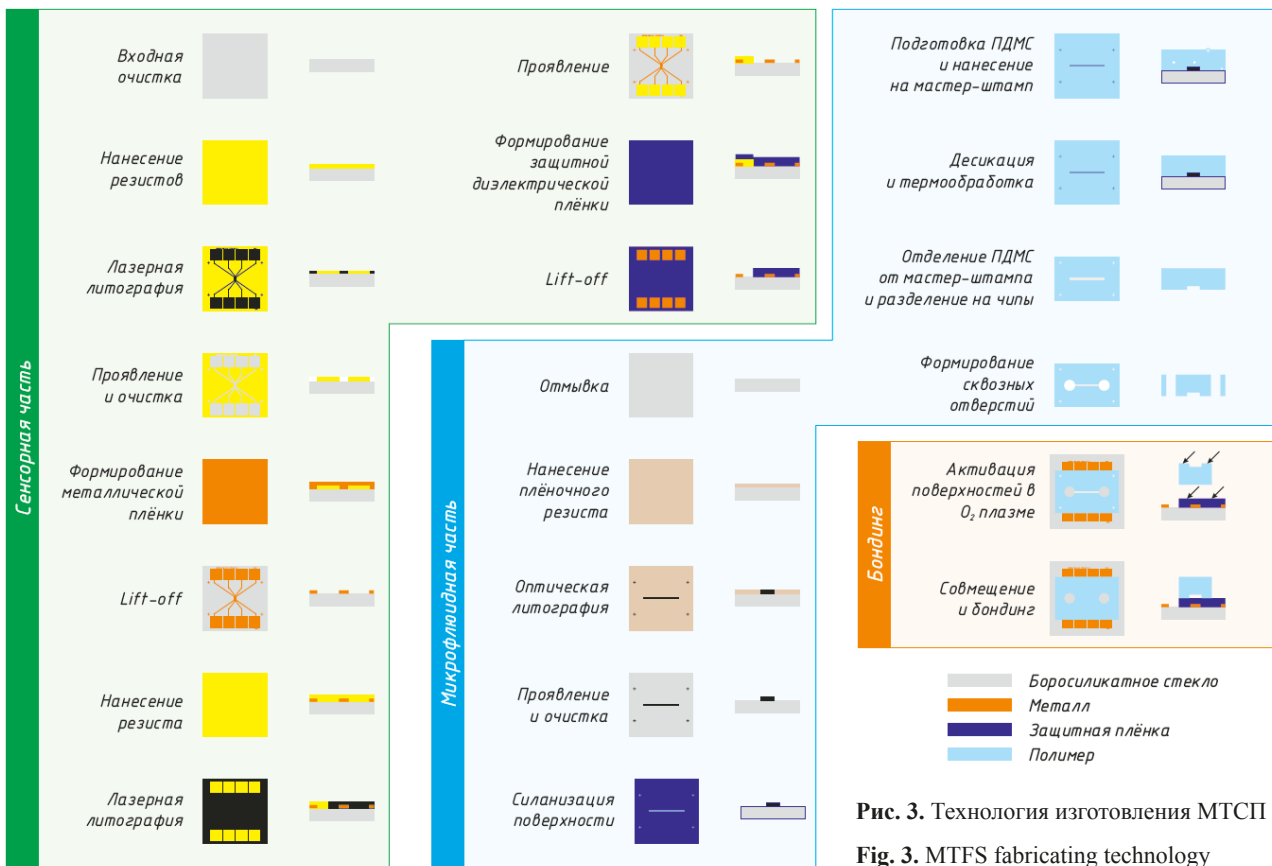


Рис. 3. Технология изготовления МТСЧ
Fig. 3. MTCFS fabricating technology

При создании сенсора использованы широко распространённые в микроэлектронике материалы, и хорошо отработанные КМОП-совместимые технологии взрывной литографии и электронно-лучевого испарения. Основные этапы производства представлены на рис. 3. Технологические операции, задействованные при изготовлении сенсора, подготовка полимерного чипа и этапы мягкой литографии детально рассмотрены в работах [28–31].

На основании результатов моделирования спроектирована и изготовлена серия полимерных чипов с микроканалами и интегрированными МТСЧ, имеющими 32 различные топологии. Каждая топология является вариацией «базовой» (рис. 2). Изменяемые параметры — сопротивление чувствительных элементов и расстояние от центрального элемента до боковых. Сопротивление варьировалось в диапазоне 500–1200 Ом с шагом 200 Ом, расстояние между элементами — от 25 мкм до 225 мкм с шагом 25 мкм. Ширина канала составляла 300 мкм, высота — 50 мкм. Размеры чипа сохранялись неизменными — (15×10×4) мм³. Контактные площадки чипа были соединены посредством ультразвуковой микросварки (wire bonding) к печатной плате [32], являющейся частью разработанной аналоговой системы управления сенсором потока

(рис. 2с). На измерительной схеме (рис. 4) реализован режим постоянного тока, при котором максимальный локальный нагрев жидкости в канале вблизи нагревателя составляет менее 2 К относительно средней температуры жидкости.

Отличительной чертой разработанного схемотехнического решения является возможность одновременного подключения до 12 устройств. Данная особенность позволила быстро провести калибровку и оценку параметров экспериментальных образцов.

Для сенсоров потока жидкости важнейшими показателями являются чувствительность, время отклика, диапазон измеряемых скоростей потока и максимально допустимое давление в канале с жидкостью. С точки зрения пользователя, перечисленные характеристики формируют два ключевых параметра МТСЧ: точность, характеризующая погрешность измерений и тепловая инерционность, влияющая на время, через которое изменение потока отразится в показаниях сенсора.

На этапе апробации выполнено три эксперимента, в ходе которых проведено сравнение по данным характеристикам лучшего из экспериментальных МТСЧ с РС. Кроме того, продемонстрировано качественное улучшение чувствительности МТСЧ, достигнутое в ходе оптимизации

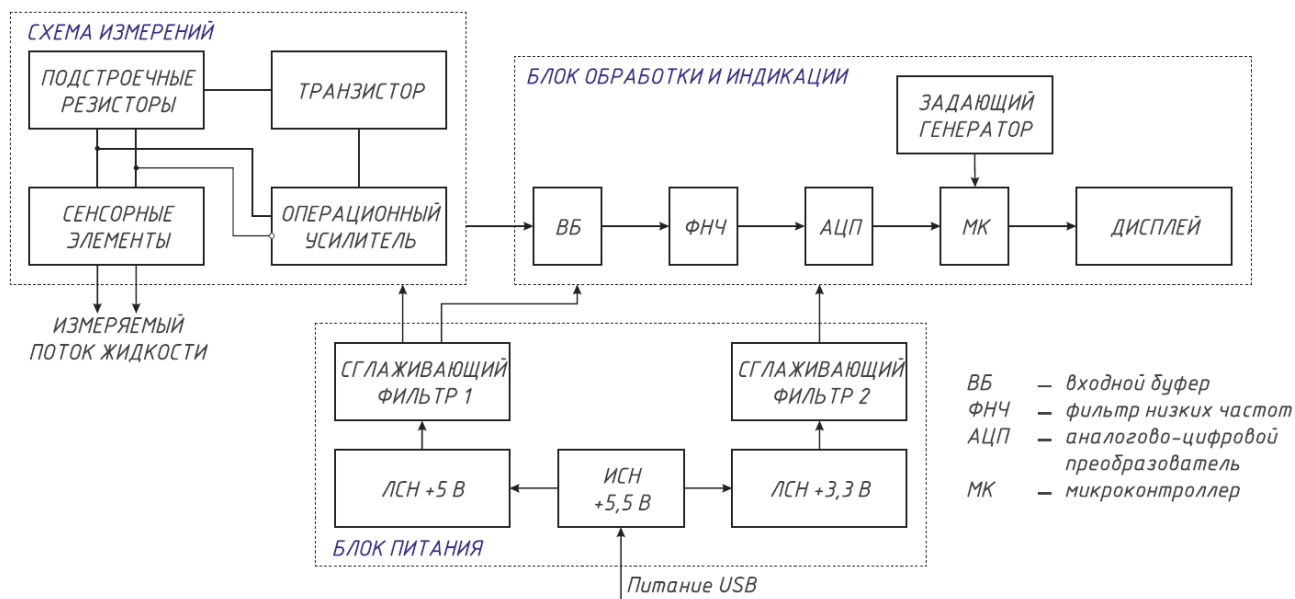


Рис. 4. Структурно-функциональная схема МТСП

Fig. 4. Structural-functional diagram of MTFS

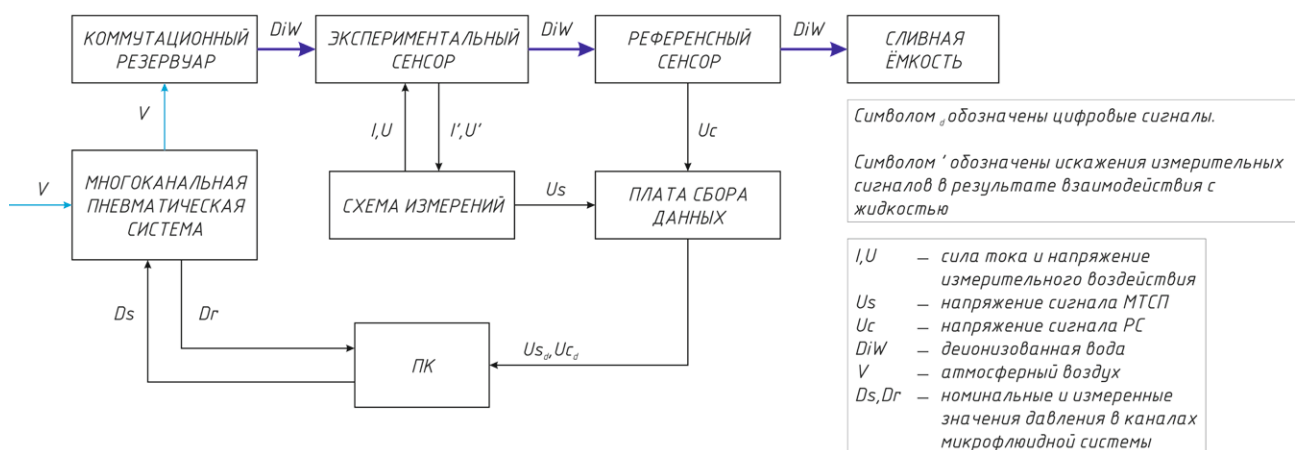


Рис. 5. Схема экспериментальной установки

Fig. 5. Scheme of the experimental setup

топологии сенсоров, выбора конструкции и подбора элементной базы электронной измерительной схемы.

Экспериментальная установка состояла из микрофлюидной станции с прецизионным насосом, датчиками давления и скорости потока (многоканальная пневматическая система), экспериментального сенсора МТСП, схемы измерений и платы сбора данных (рис. 5).

Чувствительные элементы МТСП были предварительно охарактеризованы на высокоточном параметрическом анализаторе B2912A (Keysight Technologies, США) при различных температурах. При помощи мультиметра 2000 (Keithley, США) и системы сбора данных USB-6009 (National Instruments, США) определены калибровочные

коэффициенты для пересчёта сигнала АЦП в значения потока жидкости в микроканале. РС использовался для сравнения показаний с экспериментальным сенсором, для чего они были подключены последовательно с экспериментальным образцом в одну гидродинамическую цепь. В экспериментах, результаты которых представлены ниже, использовалась деионизованная вода (11 МОм·см) при температуре окружающей среды, равной 22 °С и влажности 40%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве базового эксперимента, для оценки точности МТСП, проведено сравнение показаний откалиброванного сенсора о расходе жидкости,

Постоянные времени референсного и экспериментального сенсоров потока.

Time constants of the reference and experimental flow sensors

Режимы ступенчатых функций для определения постоянных времени		
$F_{\min} = 20$ [мкл/мин]	$F_{\max} = 40$ [мкл/мин]	$T = 5$ с $t = \text{комн } ^\circ\text{C}$ — референсный сенсор
$F_{\min} = 20$ [мкл/мин]	$F_{\max} = 40$ [мкл/мин]	$T = 17$ с $t = \text{комн } ^\circ\text{C}$ — МТСП
Переход	Время перехода РС	Время перехода МТСП
с F_{\min} на уровень 90% F_{\max}	0,59 с	1,49 с
с F_{\max} на уровень 10% F_{\min}	0,56 с	2,01 с

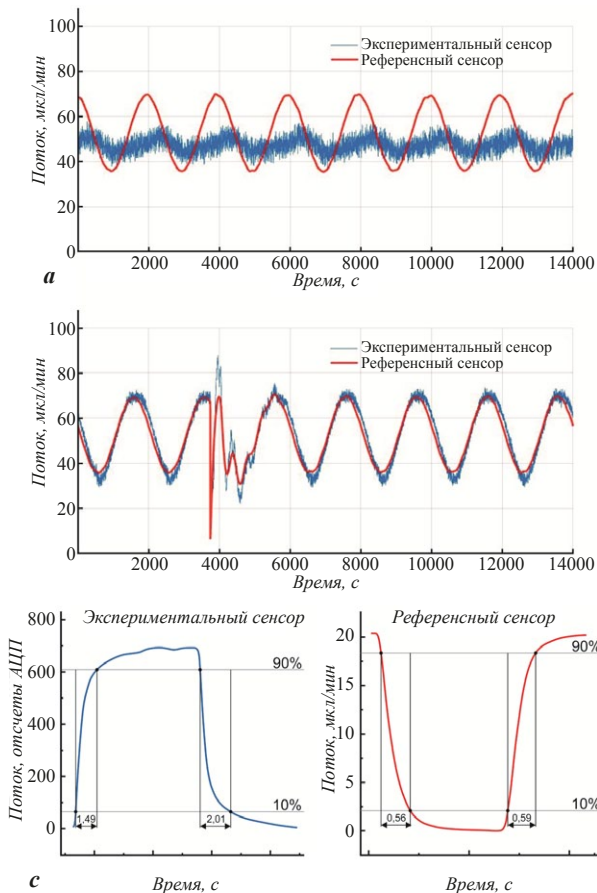


Рис. 6. Показания референсного сенсора потока и МТСП до оптимизации (а) и после (б), графики динамики выхода на 90% и 10% от номинального значения МТСП (с) и референсного сенсора потока (д)

Fig. 6. Output of the reference flow sensor and MTFS before optimization (a) and after (b), the output speed performance graphs for 90% and 10% of the nominal value of the MTFS (c) and the reference flow sensor (d).

и реально прошедшем через МТСП за 1 час объёме воды, измеренном с помощью высокоточных весов с погрешностью 10 мкг. В ходе серии из 5 экспериментов максимальное измеренное отклонение составило 13% или 3,9 мкл/мин при постоянном потоке 30 мкл/мин. Относительная погрешность МТСП составила 5% в диапазоне 100–1000 мкл/мин.

Для оценки чувствительности и времени отклика МТСП проведён эксперимент с «помехой» — в канале по гармоническому закону с амплитудой 40 мкл/мин изменялась скорость течения жидкости и вводилось внешнее воздействие на соединительную трубку, вызывающее резкие скачки скорости потока внутри микроканала. В результате данного эксперимента установлено, что разработанный сенсор имеет чувствительность и время отклика не хуже референсного, причём после оптимизации амплитуда получаемого сигнала выросла в 5 раз при снижении уровня шума на 50% (рис. 6а,б). Как видно на рис. 6б, помеха отображается практически одинаково и без задержек на графиках, полученных от экспериментального и референсного сенсоров. Более того, из-за отсутствия сглаживания данных экспериментального МТСП, отношение амплитуд помехи и синусоиды на графике МТСП на 36% больше, чем на графике референсного сенсора.

Несмотря на моментальный отклик разработанного сенсора на резкие скачки скорости потока высокой амплитуды, регистрация быстрых изменений скорости потока в малом диапазоне скоростей (до 5 мкл/мин) занимает большее время, чем у мембранного РС. Для определения постоянной времени каждого измерителя, на входе в канал создавали ступенчатую функцию давления, и по показаниям каждого (рис. 6с,д) определяли, через какое время сигнал при уменьшении достигает уровня 10%, а при увеличении — 90% от максимального значения. Результаты приведены в табл. 1. Время перехода от минимального потока $F_{\min} = 20$ мкл/мин до максимального $F_{\max} = 40$ мкл/мин у МТСП больше в 2,5 раза, а обратный переход от 40 до 20 мкл/мин у МТСП занимает в 3,5 раза больше, чем у референсного сенсора. Это объясняется безмембранной конструкцией МТСП, вследствие которой его тепловая инерционность выше, чем у мембранных аналогов.

Таким образом, характерные особенности МТСП — высокая чувствительность для резких скачков и низкая скорость реакции для быстро

изменяющихся потоков в малом диапазоне — ограничивают использование представленного МТСП работой с плавно изменяющимися потоками, что не является проблемой, поскольку такие задачи составляют основную массу применений сенсоров потока. Разработанное устройство является базовым элементом для сложных лабораторий на чипе и решает задачу контроля потоков на микрофлюидном чипе.

Несмотря на существенно большую инерционность, чем у мембранных датчиков, уникальная возможность интеграции представленного МТСП в микрофлюидный чип делает его незаменимым для высокоточного дозирования, разведения пробы в заданном соотношении, а также управления потоками в многоканальной лаборатории на чипе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведён полный цикл создания нового устройства — микрофлюидного теплового сенсора потока. Спроектирована топология и проведена её оптимизация на основе экспериментальных данных. С помощью промышленных КМОП-совместимых технологий с постобработкой и методов мягкой литографии, изготовлен и успешно апробирован интегрированный в микрофлюидный полимерный чип безмембранный сенсор потока. По приведённой технологии изготовлен полностью функциональный микрофлюидный сенсор потока жидкости, без применения узкоспециализированных установок и ресурсоёмких технологий двусторонней литографии, ПХТ, жидкостного травления мембран, формирования металлических масок, травления стекла и высокотемпературного бондинга. МТСП позволяет в реальном времени контролировать потоки проб и реагентов внутри микрофлюидного чипа, что открывает широкие возможности применения разработки в аналитических лабораториях на чипе на этапах пробоподготовки и проведения анализа. Относительная погрешность представленного МТСП составила менее 5% измеренного значения в диапазоне потоков 100–1000 мкл/мин, что находится на уровне ведущих мировых производителей отдельных сенсоров потока, непригодных для интеграции в микрофлюидный чип.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования выполнены с использованием материально-технической базы ЦКП Научно-образовательного центра «Функциональные Микро/Наносистемы» МГТУ им. Н.Э. Баумана (ID 74300).

ЛИТЕРАТУРА

1. George M. Whitesides. The origins and the future of microfluidics, *Nature*. 2006, 442, 368–373. doi: 10.1038/nature05058.
2. Kawabata T. et al. Electrokinetic analyte transport assay for alpha-fetoprotein immunoassay integrates mixing, reaction and separation on-chip, *Electrophoresis*. 2008, 29(7), 1399–1406. doi: 10.1002/elps.200700898.
3. Jokerst J. V. et al. Nano-bio-chips for high performance multiplexed protein detection: Determinations of cancer biomarkers in serum and saliva using quantum dot bioconjugate labels, *Biosens. Bioelectron.* 2009, 24(12), 3622–3629. doi: 10.1016/j.bios.2009.05.026
4. Wang X. et al. Microfluidics-to-mass spectrometry: A review of coupling methods and applications, *J. Chromatography A*. 2015, 1382, 98–116. doi: 10.1016/j.chroma.2014.10.
5. Fan B. et al. Development of microfluidic systems enabling high-throughput single-cell protein characterization, *Sensors*, 2016, 16(2), 1–12. doi: 10.3390/s16020232.
6. Rodionov I.A. et al. Quantum Engineering of Atomically Smooth Single-Crystalline Silver Films, *Sci. Rep.*, 2019, 9, 12232. doi: 10.1038/s41598-019-48508-3.
7. Baburin A.S. et al. State-of-the-art plasmonic crystals for molecules fluorescence detection, *Optical Material Express*, 2019, 9 (3), 1173–1179. doi: 10.1364/OME.9.001173.
8. Baburin A.S. et al. Highly directional plasmonic nanolaser based on high-performance noble metal film photonic crystal, 2018, *Nanophotonics VII*, 10672, 106724D. doi: 10.1117/12.2307572.
9. Rodionov I.A. et al. Crystalline structure dependence on optical properties of silver thin film over time, *Progress In Electromagnetics Research Symposium — Spring (PIERS)*, 2017, 1497–1502. doi: 10.1109/PIERS.2017.8261984.
10. Sparreboom W. et al. Compact mass flow meter based on a micro coriolis flow sensor, *Micromachines*, 2013, 4(1), 22–33. doi: 10.3390/mi4010022.
11. van Oudheusden B.W. Silicon thermal flow sensors, *Sensors Actuators A. Phys.* 1992, 30(1–2), 5–26. doi: 10.1016/0924-4247(92)80192-6.
12. Lammerink T.S.J. et al. Micro-liquid flow sensor, *Sensors Actuators A. Phys.* 1993, 37, 45–50.
13. Noeth N. et al. Integrated cantilever-based flow sensors with tunable sensitivity for in-line monitoring of flow fluctuations in microfluidic systems, *Sensors*, 2013, 14(1), 229–244. doi: 10.3390/s140100229.
14. Barron J.L. et al. Systems and Experiment Performance of optical flow techniques *Int. J. Comput. Vis.* 1994, 12(1), 43–77. doi: 10.1007/BF01420984.

15. Nguyen N.T. et al. Micromachined flow sensors — a review, *Flow Meas. Instrum.* 1997, 8(1), 7–16. doi: 10.1016/S0955-5986(97)00019-8.
16. Soloman S. *Sensors Handbook*. 2010, ISBN: 978-0-07-160571-7.
17. Anwar K. et al. An Integrated Micro-Nanofluidic System for Sample Preparation and Preconcentration of Proteins, *Electrophoresis*. 2010, 10, 443–445.
18. Lin, Chun-Che, et al. Microfluidic immunoassays. *JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation*, 2010, 15 (3), 253–274. doi: 10.1016/j.jala.2010.01.013.
19. Oh K.W. et al. World-to-chip microfluidic interface with built-in valves for multichamber chip-based PCR assays, *Lab Chip*, 2005. 5, 845–850. doi: 10.1039/B503437J.
20. Talic A. et al. Mems flow sensors based on self-heated aGE-thermistors in a wheatstone bridge, *Sensors*. 2015, 15(5), 10004–10025. doi: 10.3390/s150510004.
21. Sturm H., Lang W. Membrane-based thermal flow sensors on flexible substrates, *Sensors Actuators, A Phys.*, 2013, 195, 113–122. doi: 10.1016/j.sna.2013.03.004.
22. Afrasiabi R. Integration of a droplet-based microfluidic system and silicon nanoribbon FET sensor, *Micromachines*, 2016, 7(8). doi: 10.3390/mi7080134.
23. Samanta A. et al. Separation of magnetic beads in a hybrid continuous flow microfluidic device, *J. Magn. Magn. Mater.* 2017, 427, 300–305. doi: 10.1016/j.jmmm.2016.10.143.
24. Fabry D.C. et al. Blue light mediated C–H arylation of heteroarenes using TiO₂ as an immobilized photocatalyst in a continuous-flow microreactor, *Green Chem. Royal Society of Chemistry*, 2017, 19(8), 1911–1918. doi: 10.1039/C7GC00497D.
25. Ashauer M. et al. Thermal flow sensor for liquids and gases based on combinations of two principles, *Sensors Actuators, A Phys.* 1999, 73(1–2), 7–13. doi: 10.1016/S0924-4247(98)00248-9.
26. Xu W. et al. Theoretical and Experimental Investigations of Thermoresistive Micro Calorimetric Flow Sensors Fabricated by CMOS MEMS Technology, *J. Microelectromechanical Syst.* 2016, 25(5), 954–962. doi: 10.1109/JMEMS.2016.2596282
27. Ryzhkov V.V. et al. Numerical simulation of heat and mass transfer processes in microfluidic thermal flow sensor. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Priborostr. [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Instrum. Eng.]*, 2017, 5, 70–84. doi: 10.18698/0236-3933-2017-5-70-84.
28. Gusev E. et al. Advanced Materials and Technologies for Micro/Nano-Devices, *Advanced Materials and Technologies for Micro/Nano-Devices, Sensors and Actuators*. Springer, 2010. ISBN 978-90-481-3805-0.
29. Hesketh P.J. ed. BioNanoFluidic MEMS. *School of Mechanical Engineering Georgia Institute of Technology Atlanta*, Springer, 2008. ISBN 978-0-387-46281-3
30. Roy S. et al. MEMS and Nanotechnology for Gas Sensors. 2015. Taylor & Francis Group, LLC.
31. Ghodssi R., Lin P. MEMS Materials and Processes Handbook. 2011. 1187 p. doi: 10.1007/978-0-387-47318-5
32. Hamidi A. et al. Reliability and lifetime evaluation of different wire bonding technologies for high power IGBT modules, *PERGAMON Microelectron. Reliab.* 1999, 39, 1153–1158. doi: 10.1016/S0026-2714(99)00164-X.

Integrated Microfluidic Flow Sensor for LAB-ON-CHIP and POINT-OF-CARE Applications

V.V. RYZHKOV^{1,3*}, A.V. ZVEREV^{1,2}, M. ANDRONIK¹, V.V. ECHEISTOV^{1,2}, ZH. ISSABAYEVA¹, O.S. SOROKINA^{1,2}, T. KONSTANTINOVA¹, E.S. LOTKOV^{1,2}, I.A. RYZHIKOV^{1,3}, and I.A. RODIONOV^{1,2}

¹ Bauman Moscow State Technical University, Moscow, 105005, Russia

² Dukhov Automatics Research Institute, Moscow, 127055, Russia

³ Institute for theoretical and applied electromagnetic, Russian Academy of Sciences, Moscow, 125412, Russia

e-mail: ryzhkov@bmstu.ru

Received March 16, 2020

Revised April 10, 2020

Accepted July 22, 2020

Abstract—The results of the development and manufacture of an integrated membrane-free sensor for the control of accurate dilution of liquid samples on the microfluidic chip are presented. The proposed type of devices is intended for direct precise measurements of liquid flow rate in microchannels of laboratories-on-chip, including point-of-care systems. The sensor topology was optimized based on the numerical simulation results and technological requirements. The main characteristic of the developed sensor is the lack of a membrane in the design while maintaining the sensitivity and accuracy of the device at the level of a commercial membrane analogue. The fully biocompatible sensor was manufactured using standard microelectronics and soft lithography technologies. In order to optimize the sensor design, 32 different topologies of the device were tested. The integration of the flow sensors on the chip allows to significantly reduce the *dead* volume of the hydrodynamic system and to control the amount of liquid entering the individual reservoirs of the microfluidic chip. The sensor occupies an area of $(210 \times 140) \mu\text{m}^2$ in the channel and is characterized by a relative error of 5% in the flow rate range of 100–1000 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Key words: microfluidics, lab-on-chip, calorimetric flow sensor, thermoresistive sensor, numerical simulation, hydrodynamics, complementary metal-oxide-semiconductor, microtechnologies

Acknowledgements—Devices were made at the BMSTU Nanofabrication Facility (FMN Laboratory, FMNS REC, ID 74300).

doi: 10.21519/0234-2758-2020-36-4-112-120