



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0048711

(51)^{2022.01} H01L 21/00; H01L 29/00; H01L 23/00 (13) B

(21) 1-2023-07509

(22) 27/10/2023

(45) 25/07/2025 448

(43) 26/02/2024 431

(73) TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN- ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
(VN)

334 Nguyễn Trãi, Phường Thanh Xuân Trung, Quận Thanh Xuân, Thành phố Hà
Nội, Việt Nam

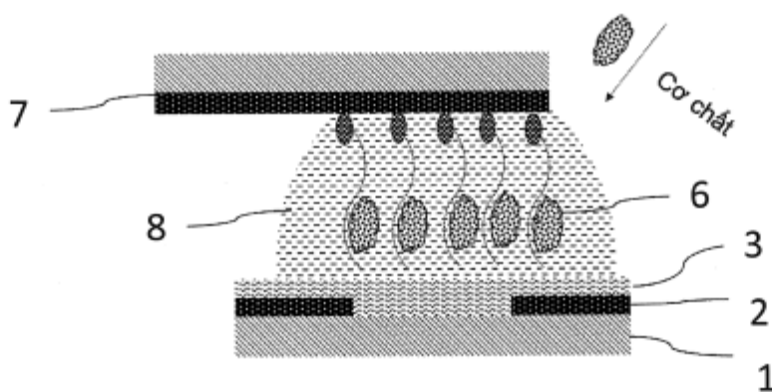
(72) Nguyễn Xuân Viết (VN); Nguyễn Minh Ngọc (VN); Lê Khánh Toàn (VN); Vũ Ngọc
Duy (VN); Nguyễn Văn Thúc (VN); Phạm Quang Trung (VN); Nguyễn Văn Anh
(VN); Yutaka Ohno (JP).

(74) Công ty Luật TNHH Việt An (VIET AN LAW FIRM)

(54) PHƯƠNG PHÁP CHẾ TẠO TRANZITO HIỆU ỨNG TRƯỜNG ỨNG DỤNG
TRONG CHẾ TẠO CẢM BIẾN SINH HỌC CÓ ĐỘ NHẠY CAO, VÀ PHƯƠNG
PHÁP CHẾ TẠO CẢM BIẾN SINH HỌC

(21) 1-2023-07509

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường. Phương pháp này tạo ra điện cực nguồn và điện cực máng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimit nêu trên bằng cách khắc laze để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimit thành graphene theo mẫu hình được thiết kế của điện cực nguồn và điện cực máng. Kênh dẫn là lớp màng mỏng ống than nano (CNT - Carbon NanoTube) hoặc ống than nano đơn tường (SWCNT - Single-Walled Carbon NanoTube) được ép lên đế dẻo polyimit có điện cực nguồn và điện cực máng bằng phương pháp ép nhiệt để tạo thành kênh dẫn giữa điện cực nguồn và điện cực máng. Sáng chế cũng đề cập đến việc làm biến tính kênh dẫn hoặc điện cực cổng để làm cho tranzito ứng dụng hiệu quả làm cảm biến sinh học nhờ khả năng thích ứng trong việc phát hiện sự có mặt của các cơ chất mục tiêu được xác định trước; và phương pháp chế tạo cảm biến sinh học tương ứng.



Hình 4b

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường, cụ thể hơn là phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường trên đế dẻo ứng dụng trong chế tạo cảm biến sinh học có độ nhạy cao, và phương pháp chế tạo cảm biến sinh học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo định nghĩa, trầm cảm liên quan đến những cảm xúc bình thường như nỗi buồn và sự mất mát, nhưng nó không thuyên giảm khi nguyên nhân bên ngoài của những cảm xúc này biến mất và nó không tỉ lệ với nguyên nhân của chúng. Chẩn đoán rối loạn trầm cảm nghiêm trọng đòi hỏi một sự thay đổi tâm trạng rõ rệt, đặc trưng bởi buồn bã hoặc cáu kỉnh và kèm theo ít nhất một số thay đổi tâm sinh lý, chẳng hạn như rối loạn giấc ngủ, thèm ăn; táo bón; mất khả năng trải nghiệm niềm vui trong công việc hoặc với bạn bè; khóc lóc; ý nghĩ tự tử; chậm trong lời nói và hành động. Những thay đổi này phải kéo dài tối thiểu 2 tuần và ảnh hưởng đáng kể đến công việc và quan hệ gia đình. Trên cơ sở định nghĩa rộng rãi này, tỷ lệ mắc trầm cảm ở Hoa Kỳ (2003) là hơn 12% ở nam giới và 20% ở nữ giới. Theo tổ chức y tế thế giới (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>), trầm cảm là một căn bệnh phổ biến trên toàn thế giới (năm 2015), với hơn 264 triệu người mắc bệnh. Theo nguồn tài liệu từ Global Burden of Disease Study (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) thì đến năm 2015, Việt Nam có đến 3,56 triệu người liên quan đến rối loạn trầm cảm, chiếm khoảng 4,0% dân số. Trong số này thì có khoảng 1,94 triệu người là liên quan đến chứng rối loạn lo lắng, chiếm khoảng 2,2% dân số. Trầm cảm khác với những biến động tâm trạng thông thường và những phản ứng cảm xúc ngắn ngủi trước những thách thức trong cuộc sống hàng ngày. Đặc biệt khi kéo dài và với cường độ vừa hoặc nặng, trầm cảm có thể dẫn tới một tình trạng sức khỏe nghiêm trọng.

Nó có thể khiến người mắc bệnh bị tổn thương rất nhiều và hoạt động kém hiệu quả trong công việc, ở trường học và gia đình. Thậm chí, trầm cảm có thể dẫn đến tự tử. Ước tính có gần 800.000 người được ước tính chết do tự tử mỗi năm. Tự tử là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở thanh thiếu niên 15-29 tuổi. Mặc dù đã có những phương pháp điều trị rối loạn tâm thần hiệu quả, nhưng từ 76% đến 85% người dân ở các nước có thu nhập thấp và trung bình không được điều trị chứng rối loạn tâm thần của họ. Các rào cản đối với việc chăm sóc hiệu quả bao gồm thiếu nguồn lực, thiếu các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe được đào tạo và sự kỳ thị xã hội liên quan đến các rối loạn tâm thần. Một rào cản khác để điều trị hiệu quả là việc đánh giá bệnh không chính xác. Ở các quốc gia thuộc mức thu nhập thấp (hay nước đang phát triển), những người bị trầm cảm thường không được chẩn đoán chính xác, và những người không mắc chứng rối loạn này thường bị chẩn đoán sai và kê đơn thuốc chống trầm cảm. Bởi vì chứng căng thẳng/trầm cảm thường được đo lường thông qua các bài kiểm tra thể chất và bảng câu hỏi, tuy vậy câu trả lời hoàn toàn phụ thuộc vào chủ quan của người được hỏi nên tính chính xác không cao, gây ra sự chẩn đoán sai. Để định lượng hay chẩn đoán mức độ căng thẳng/trầm cảm thì cần có các công cụ mang tính khách quan và việc đo lường các chỉ dấu sinh học (biomarkers) gắn liền với căng thẳng/trầm cảm là một phương pháp hữu hiệu. Cơ thể dưới tác động của các tác nhân gây ra căng thẳng hoặc trầm cảm sẽ phản ứng lại bằng cách kích thích các cơ quan trong cơ thể như não bộ, cơ quan nội tiết hoặc các tuyến nước bọt sinh ra các chất để chống lại hoặc điều chỉnh cho cơ thể tái lập được cân bằng.

Các hormone, được tiết ra bởi các tuyến trong hệ nội tiết và các chất truyền dẫn xung thần kinh được sinh ra bởi sự điều khiển của hệ thần kinh, sẽ kiểm soát nhiều chức năng của cơ thể con người. Nồng độ của những phân tử chất này là một chỉ dấu cho trạng thái của cơ thể, do đó các chất này thường được gọi là các chất đánh dấu sinh học (biomarker). Nồng độ của các chất đánh dấu sinh học như cortisol, serotonin, epinephrine, dopamine và α -amylase (gọi là các chất đánh dấu sinh học căng thẳng - stress biomarkers) khi được cơ thể sản sinh ra một cách dư thừa hoặc thiếu hụt sẽ thể hiện sự phản hồi (đáp ứng) của cơ thể với các tình

trạng khác nhau như lo lắng, căng thẳng, trầm cảm hoặc bệnh lý. Một vài đặc điểm chung của các chất đánh dấu sinh học cho căng thẳng/trầm cảm là: (i) nồng độ của các chất này thay đổi trong khoảng khá rộng lên tới một triệu lần, từ pg/mL tới $\mu\text{g/mL}$, (ii) những chất đánh dấu sinh học có nồng độ cao nhất trong cơ thể thường là các chất có phân tử khối nhỏ, (iii) những chất đánh dấu sinh học phổ biến nhất cho việc theo dõi đánh giá căng thẳng/trầm cảm bao gồm dopamine (nồng độ cao nhất trong nước tiểu), cortisol (nồng độ cao nhất trong mô hôi, trong máu cao thứ hai); α -amylase (có nồng độ rất cao trong nước bọt $\sim \text{mg/mL}$).

Những phương pháp truyền thống phân tích định tính và định lượng các chất đánh dấu sinh học trong nghiên cứu căng thẳng/trầm cảm bao gồm nhiễu xạ tia X (XRD), khối phổ (Mass spectrometry), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), sắc ký lỏng (LC), sắc ký khí (GC). Những phương pháp phân tích này có thể cho nhiều thông tin về đối tượng cần phân tích trong mẫu thí nghiệm như cấu trúc, khối lượng phân tử, nồng độ và nhận dạng với độ chọn lọc cao và chính xác trên một khoảng nồng độ rộng (wide dynamic range). Tuy nhiên, những thiết bị, máy móc dùng trong các kỹ thuật phân tích này cũng có một số nhược điểm như chi phí đầu tư mua thiết bị cao, người sử dụng phải được đào tạo chuyên môn sâu và thiết bị cũng cần phải đặt ở các phòng thí nghiệm chuyên dụng. Ngoài ra, các phương pháp này còn có giá thành phân tích mẫu cao và tiêu tốn nhiều thời gian cũng là một điểm phải kể tới. Sự phát triển của các phương pháp đơn giản, chi phí thấp cho phép đo tại điểm sử dụng hoặc điểm chăm sóc (point of use/care – PoU/PoC) nồng độ các chất đánh dấu sinh học trong các mẫu dịch cơ thể khác nhau (nước tiểu, mô hôi, nước bọt hoặc máu) là một cách tiếp cận có thể nói là phi truyền thống đang ngày càng được chú ý. Theo dõi mức độ căng thẳng/trầm cảm thường xuyên (và đôi khi liên tục) đang trở nên rất quan trọng đối với nhiều nhóm, bao gồm những người làm trong những vị trí công việc nhiều áp lực căng thẳng (nhân viên lực lượng vũ trang, cảnh sát, lính cứu hỏa, nhân viên cấp cứu), các vận động viên và các cá nhân mắc bệnh hoặc những người muốn cải thiện tình trạng sức khỏe tổng thể của mình. Để có thể theo dõi mức độ căng thẳng/trầm cảm trong khi thực hiện các nhiệm vụ hoặc hoạt động thường xuyên trong nhà đòi hỏi

một phương pháp chế tạo cảm biến có thể tạo ra các thiết bị tương đối đơn giản, nhỏ gọn và chi phí thấp. Nền tảng phát triển cảm biến dựa trên kỹ thuật điện hóa có thể tạo ra những cảm biến sinh học nhỏ gọn, quá trình chế tạo đơn giản đáp ứng được các yêu cầu cho một thiết bị PoC/PoU. Hơn nữa, phương pháp điện hóa còn tạo ra cảm biến đo chính xác với độ nhạy cao, giới hạn phát hiện (LOD) thậm chí có thể đạt mức fM (femtomolar). Phương pháp này cũng cho phép thực hiện đo nhanh (thời gian ngắn), cung cấp thông tin chính xác những thay đổi nhỏ về nồng độ chất phân tích. Những đặc điểm được nhận xét ở trên làm cho cảm biến điện hóa, so với các kỹ thuật thông thường khác, là một kỹ thuật đáng tin cậy, định lượng và dễ sử dụng hơn để phân tích PoC/PoU các chất đánh dấu sinh học cho chứng căng thẳng/trầm cảm, mang lại cho chúng tiềm năng to lớn để cải thiện sức khỏe bệnh nhân ở cấp độ lâm sàng.

Nền tảng điện hóa nếu kết hợp với các cảm biến được chế tạo trên nền đế dẻo sẽ tạo ra các thiết bị PoC/PoU lý tưởng cho việc theo dõi sức khỏe và chẩn đoán bệnh trong tương lai. Đế dẻo (flexible substrate) có những ưu điểm độc đáo so với các loại đế truyền thống (đế silicon, thủy tinh, thạch anh) như: (i) tương thích với các bề mặt không phẳng như trên các cơ quan của con người; (ii) tỉ trọng nhẹ; (iii) giá thành rẻ. Ngày nay, các thiết bị điện tử trên đế dẻo có thể tìm thấy nhiều trong các thiết bị đeo tích hợp cảm biến sinh học được nhúng trong đồng hồ thông minh hoặc điện thoại thông minh. Chúng tạo điều kiện cho việc theo dõi liên tục tình trạng thể chất của các cá nhân và tạo ra một hồ sơ sức khỏe được cá nhân hóa để theo dõi sức khỏe của cá nhân đó. Chúng cho phép đánh giá liên tục thông tin điện sinh lý, thể chất, khả năng vận động và sinh hóa của cơ thể con người. Tuy nhiên, thị trường điện tử đeo được ngày nay chỉ giới hạn trong việc theo dõi các tín hiệu vật lý (nhiệt độ, bước chân, huyết áp, v.v.) và tín hiệu sự sống (nhịp tim, nhịp thở, v.v.). Việc kết hợp điện tử với các phân tử sinh học cung cấp thông tin ở cấp độ phân tử mở ra cơ hội để thúc đẩy việc quản lý sức khỏe. Vì vậy, các thiết bị điện tử sinh học trên đế dẻo hấp dẫn nhất trong phương pháp giám sát phân tử tại chỗ nhờ những ưu điểm độc đáo của chúng về khả năng đeo/di động vốn có, độ nhạy cao, tính chọn lọc cao và chi phí thấp.

Kinh nghiệm từ nghiên cứu cho thấy tính chất của các cảm biến hoặc vật liệu (độ nhạy, chọn lọc, độ bền, khả năng xúc tác v.v.) phụ thuộc nhiều vào kiến trúc, thành phần của vật liệu. Vì vậy việc phát triển các kiến trúc vật liệu mới hoặc thích hợp để chế tạo nên các cảm biến đáp ứng yêu cầu đặt ra là một vấn đề hết sức quan trọng. Đặc biệt khi làm các loại cảm biến có độ nhạy cao thì việc chuyển chất vào và ra khỏi bề mặt vật liệu, khả năng trao đổi electron trên bề mặt vật liệu là những yếu tố quyết định tới toàn bộ khả năng hoạt động của loại cảm biến này.

Trong lĩnh vực chế tạo tranzito hiệu ứng trường, các điện cực của tranzito, ví dụ các điện cực nguồn và điện cực máng, thường được làm từ các kim loại có tính dẫn điện cao như vàng, sử dụng các kỹ thuật và phương tiện phòng sạch (ví dụ, thiết bị quang khắc, bốc bay kim loại chân không cao, phòng ánh sáng vàng), được cho là chưa tối ưu hóa hoặc giảm được về chi phí và độ nhạy.

Vật liệu graphen thừa kế các ưu điểm chung của vật liệu graphit là có độ dẫn điện cao, trơ về mặt hóa học, khoảng thế hoạt động rộng và dễ biến tính bề mặt. Ngoài ra, graphen còn có ưu điểm khác như có kích thước hoàn toàn xác định, chi phí chế tạo rẻ, thời gian chế tạo ngắn (ví dụ có thể tạo ra được các mẫu hình dạng các điện cực như cặp điện cực trong khoảng thời gian dưới 10 phút). Graphen đã được khám phá và ứng dụng trong rất nhiều lĩnh vực của vật lý, cơ học và hoá học hay cảm biến. Và ngày càng có xu hướng được mở rộng thêm phạm vi ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau.

Đối với các loại cảm biến, ví dụ cảm biến sinh học để phát hiện các cơ chất mục tiêu được xác định trước có trong mẫu đo hoặc dung dịch đo, dựa trên sự thay đổi về dòng điện - điện áp của các phần tử cảm biến (tức là có đặc tính về dòng điện và điện áp thay đổi theo nồng độ hoặc hàm lượng của cơ chất mục tiêu có mặt trong mẫu đo hoặc dung dịch đo), thì độ nhạy là rất quan trọng.

Trong thực tế, tranzito là một trong các phần tử thích hợp sử dụng làm phần tử cảm biến, vì vậy có nhu cầu về việc tăng độ nhạy của tranzito. Đồng thời, cũng có nhu cầu về ứng dụng các tranzito có độ nhạy cao như vậy để chế tạo các cảm biến sinh học có độ nhạy được nâng cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường, khắc phục được một hoặc một số vấn đề còn tồn tại nêu trên.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường cải tiến để ứng dụng trong chế tạo cảm biến sinh học có độ nhạy cao.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp chế tạo cảm biến sinh học có độ nhạy cao.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất tranzito hiệu ứng trường và cảm biến sinh học được chế tạo theo các phương pháp nêu trên.

Cần hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn ở các mục đích được nêu ra trên đây, mà còn bao gồm các mục đích khác nữa mà có thể được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng trong các mô tả dưới đây.

Để đạt được một hoặc một số các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường bao gồm:

chuẩn bị đế dẻo polyimit;

tạo ra điện cực nguồn và điện cực máng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimit nêu trên bằng cách khắc lazer theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dẻo polyimit để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimit thành graphen, nhờ đó thu được đế dẻo polyimit có điện cực nguồn và điện cực máng bằng graphen;

tạo ra kênh dẫn là lớp màng mỏng ống than nano (CNT - Carbon NanoTube) hoặc ống than nano đơn tường (SWCNT - Single-Walled Carbon NanoTube) bằng phương pháp lắng đọng pha hơi hoá học (CVD) được thu giữ bằng cách trải lên trên lớp nền tạm thời, nhờ đó thu được lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT;

ép lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT lên trên đế dẻo polyimit có điện cực nguồn và điện cực máng bằng graphen bằng phương pháp ép nhiệt sao cho lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT tiếp xúc với điện cực nguồn

và điện cực máng để tạo thành kênh dẫn giữa chúng;

loại bỏ lớp nền tạm thời và tạo ra tranzito.

Điện cực cổng của tranzito có thể được tạo ra tách riêng về mặt kết cấu với kênh dẫn của tranzito.

Theo một phương án, phương pháp nêu trên còn bao gồm làm biến tính kênh dẫn được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối (linker) vào bề mặt của kênh dẫn;

liên kết các phân tử của chất sinh học với các phân tử của chất kết nối, trong đó chất sinh học này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước;

nhờ đó khi chất điện ly có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng và kênh dẫn, các phân tử của chất sinh học sẽ bắt giữ cơ chất này và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước.

Tùy ý, điện cực cổng có thể được tạo ra từ kim loại có độ dẫn điện cao hoặc bằng graphen trên đế dẻo polyimit.

Theo một phương án việc tạo ra điện cực cổng bằng graphen trên đế dẻo polyimit có thể thực hiện thông qua các bước sau đây:

chuẩn bị đế dẻo polyimit;

tạo ra điện cực cổng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimit nêu trên bằng cách khắc laze theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dẻo polyimit để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimit thành graphen, nhờ đó thu được đế dẻo polyimit có điện cực cổng bằng graphen.

Theo một phương án, phương pháp nêu trên còn bao gồm làm biến tính điện cực cổng được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối (linker) vào bề mặt của điện cực cổng;

liên kết các phân tử của chất sinh học với các phân tử của chất kết nối, trong đó chất sinh học này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước;

nhờ đó khi chất điện ly có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng và kênh dẫn, các phân tử của chất sinh học sẽ bắt giữ cơ chất này và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước.

Chất kết nối có thể là các chất có vòng benzen mà tạo thành tương tác Valder Waal với bề mặt của kênh dẫn và các nhóm chức có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử của chất sinh học.

Chất sinh học có thể là cortisol aptamer, và cơ chất mục tiêu được xác định trước là cortisol.

Lớp nền tạm thời có thể là lớp màng nitroxeluloza.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp chế tạo cảm biến sinh học bao gồm:

chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo phương pháp nêu trên để sử dụng làm phân tử chuyển đổi tín hiệu khi tiếp xúc với mẫu đo của cảm biến sinh học, trong đó mẫu đo này được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn của tranzito.

Tốt hơn là, phương pháp nêu trên còn bao gồm:

xây dựng dữ liệu các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn của cảm biến sinh học tương ứng với các mức nồng độ xác định trước của cơ chất mục tiêu được xác định trước;

xác định mối tương quan giữa các giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo dựa vào các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn nêu trên; và

xây dựng đường chuẩn của cảm biến sinh học dựa trên mối tương quan giữa giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo nêu trên.

Phương pháp nêu trên có thể còn bao gồm xác định giới hạn phát hiện của cảm biến sinh học theo công thức sau:

$$LOD = 3\sigma/a$$

trong đó σ là độ lệch chuẩn, và a là độ dốc của đường chuẩn của cảm biến sinh học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1a và Hình 1b là lần lượt là mặt cắt ngang và mặt chiếu đứng của phần cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường theo một phương án ưu tiên của sáng chế;

Hình 2 là sơ đồ công nghệ thể hiện phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo một phương án ưu tiên thực hiện sáng chế;

Hình 3a là sơ đồ công nghệ thể hiện các bước làm biến tính kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường theo một phương án ưu tiên thực hiện sáng chế;

Hình 3b là hình vẽ minh hoạ ứng dụng trong việc thực hiện đo mẫu được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn của tranzito theo một phương án ưu tiên của sáng chế;

Hình 4a là sơ đồ công nghệ thể hiện các bước làm biến tính điện cực cổng của tranzito hiệu ứng trường theo một phương án ưu tiên thực hiện sáng chế;

Hình 4b là hình vẽ minh hoạ ứng dụng trong việc thực hiện đo mẫu được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn của tranzito theo một phương án ưu tiên của sáng chế;

Các hình vẽ từ Hình 5a đến Hình 5c lần lượt là các ảnh kính hiển vi quang học lớp graphen thu được trên đế dẻo polyimide, ảnh SEM lớp graphen, ảnh SEM bề mặt tiếp xúc giữa lớp graphen và lớp kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường theo một ví dụ thực hiện của sáng chế;

Hình 6 là đồ thị phổ Raman của lớp graphen của tranzito hiệu ứng trường theo một ví dụ thực hiện của sáng chế;

Hình 7 là đồ thị thể hiện đường đặc trưng I- V của tranzito hiệu ứng trường với chất điện ly được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn;

Hình 8 là đồ thị thể hiện đường I-V của cảm biến sinh học ứng dụng trong

phân tích cortisol theo một phương án ưu tiên của sáng chế; và

Hình 9 là đồ thị thể hiện đường chuẩn của cảm biến sinh học ứng dụng trong phân tích cortisol theo một phương án ưu tiên của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, các ưu điểm, hiệu quả và bản chất của sáng chế có thể được hiểu rõ hơn thông qua việc mô tả chi tiết các phương án ưu tiên thực hiện có dựa vào các hình vẽ kèm theo. Trên các hình vẽ, các số chỉ dẫn giống nhau được dự định để biểu thị các thành phần hoặc chi tiết giống nhau hoặc tương đương và được sử dụng thống nhất trong toàn bộ mô tả, do vậy trên một số các hình vẽ hoặc một số phần trên hình vẽ có thể không xuất hiện một hoặc một số các số chỉ dẫn nhằm mục đích làm cho hình vẽ trở nên đơn giản và thuận tiện trong việc thể hiện các thành phần cấu tạo hoặc nguyên lý hoạt động khác nhau của sáng chế, trong trường hợp như vậy, mối tương quan giữa các thành phần hoặc chi tiết cụ thể với các số chỉ dẫn biểu thị nó có thể được minh họa rõ khi tham chiếu tới các hình vẽ khác hoặc các phần khác trên hình vẽ. Bên cạnh đó, các hình vẽ có thể được thể hiện theo các cách khác nhau với dự định để phác họa khái niệm hoặc nguyên lý theo sáng chế, và do đó các thành phần và chi tiết được thể hiện trên hình vẽ là không theo kích thước và hình dạng thực tế, một số thành phần hoặc chi tiết sẽ được phóng đại lên và có thể được biểu thị bởi các khối giản lược nhằm mục đích minh họa và thuận tiện cho việc mô tả. Vì vậy, cần hiểu rằng các phương án được mô tả trong phần mô tả chỉ với mục đích làm ví dụ giúp cho việc hiểu rõ hơn về bản chất và các ưu điểm của sáng chế, mà không giới hạn phạm vi của sáng chế theo các phương án được mô tả này.

Trên Hình 1a và Hình 1b thể hiện phân cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế.

Như được thể hiện trên các hình vẽ, phân cấu trúc này để dẻo polyimit 1, điện cực nguồn 2, điện cực máng 2', và kênh dẫn 3.

Theo phương án này, điện cực nguồn 2, điện cực máng 2' là các lớp vật liệu graphene được tạo trực tiếp trên đế dẻo polyimit 1. Kênh dẫn 3 là lớp màng

mỏng ống than nano (CNT - Carbon NanoTube) hoặc ống than nano đơn tường (SWCNT - Single-Walled Carbon NanoTube) được tạo ra độc lập với đế dero polyimide 1 và sau đó được liên kết với đế dero polyimide 1, ví dụ bằng phương pháp ép nhiệt.

Nói chung, tranzito hiệu ứng trường là linh kiện bán dẫn có các điện cực là điện cực cổng, điện cực nguồn, và điện cực máng, kênh dẫn giữa điện cực nguồn và điện cực máng có thể được làm bằng vật liệu bán dẫn có khả năng thay đổi độ dẫn do tác động của từ trường, tức là khi điện trường được sử dụng để thay đổi độ dẫn của kênh dẫn, dòng điện chạy giữa điện cực nguồn và điện cực máng cơ bản cũng sẽ thay đổi tương ứng. Điện cực cổng có thể là điện cực được làm bằng vật liệu AgCl/Ag, vật liệu graphen trên đế dero polyimide, hoặc được tạo ra theo cách bất kỳ đã biết, hoặc thậm chí có thể là một điện cực bất kỳ trong các mạch điện sử dụng tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế.

Tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế có điện cực nguồn, điện cực máng, và kênh dẫn cơ bản là các vật liệu graphen hoặc dựa trên graphen, là loại vật liệu có độ dẫn điện cao, trơ về mặt hóa học, khoảng thế hoạt động rộng, và dễ biến tính bề mặt. Do đó không chỉ loại bỏ được các yêu cầu về các kỹ thuật và phương tiện phòng sạch (thiết bị quang khắc, bốc bay kim loại chân không cao, phòng ánh sáng vàng), mà còn có các tính chất thích hợp thể được ứng dụng trong chế tạo cảm biến sinh học có độ nhạy cao hoặc siêu cao với điện cực cổng được tạo ra và kết hợp hoạt động một cách thích hợp. Hơn nữa, khả năng biến tính bề mặt cũng tạo ra khả năng thay đổi các tính chất bề mặt thích hợp cho các mục đích cụ thể.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, điện cực cổng của tranzito được tạo ra tách riêng về mặt kết cấu với kênh dẫn của tranzito. Sự kết nối về điện giữa điện cực cổng và kênh dẫn có thể được tạo ra thông qua môi trường hay vật chất trung gian được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn. Có lợi là một điện cực cổng có thể được kết nối về điện với các kênh dẫn khác nhau trong các thiết lập hoạt động khác nhau.

Theo một ví dụ minh họa, vật chất trung gian là mẫu đo, ví dụ các dịch tiết

cơ thể như mồ hôi, nước tiểu, nước bọt hoặc máu được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn. Với sự khác nhau về nồng độ và loại cơ chất mục tiêu được xác định trước có trong mẫu đo sẽ dẫn tới sự khác nhau về đặc tính dẫn dòng điện và điện áp của tranzito. Nhờ đó, thông tin về dòng điện và điện áp của tranzito phản ánh thông tin của mẫu đo, hay cụ thể hơn là thông tin về sự có mặt/nồng độ của cơ chất mục tiêu được xác định trước trong mẫu đo, chính là thông tin cần phát hiện/đo của cảm biến sinh học.

Khi điện cực cổng của tranzito được tạo ra tách riêng về mặt kết cấu với kênh dẫn của tranzito, một điện cực cổng có thể làm việc được với nhiều phần cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito. Ví dụ, nhiều phần cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito theo sáng chế có thể được tạo ra và được sắp xếp trên kết cấu mang nhất định, ví dụ bàn đo hoặc tấm đế đỡ, các mẫu đo khác nhau được bổ sung vào bề mặt các kênh dẫn của các kết cấu này, tiếp theo một điện cực nguồn sẽ được cho tiếp xúc lần lượt với từng mẫu đo để tạo ra sự kết nối điện lần lượt giữa điện cực nguồn này với các kênh dẫn đã nêu để lần lượt thu được các thông tin cảm biến trong các mẫu đo tương ứng.

Cần hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn ở đó, phương án tạo ra điện cực cổng bất kỳ có thể được áp dụng cho sáng chế, ví dụ một hoặc nhiều điện cực cổng có thể được tạo ra trên cùng kết cấu mang với một hoặc nhiều phần cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito theo sáng chế. Điện cực cổng có thể được kết nối về điện hoặc không được kết nối về điện với kênh dẫn miễn là cho phép đưa mẫu đo vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn, chẳng hạn.

Tiếp theo, phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế sẽ được mô tả có tham chiếu tới Hình 2.

Như được thể hiện trên hình vẽ, phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo phương án ưu tiên này có thể bắt đầu bằng bước chuẩn bị tấm vật liệu thô 100 bằng vật liệu polyimit. Tấm vật liệu thô 100 có thể có kích thước lớn hơn nhiều lần so với kích thước của tranzito, và do đó một hoặc nhiều tranzito có thể

được chế tạo nhờ sử dụng cùng một tấm vật liệu thô 100. Theo cách này, đế dẻo polyimide 1 trong cấu trúc của tranzito hiệu ứng trường chính là một phần của tấm vật liệu thô 100.

Tiếp theo, kỹ thuật khắc laser được áp dụng để tạo ra điện cực nguồn và điện cực máng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimide 1 nêu trên bằng cách khắc laser theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dẻo polyimide 1 để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimide 1 thành graphen, nhờ đó thu được đế dẻo polyimide có điện cực nguồn và điện cực máng 2, 2' bằng graphen. Vật liệu polyimide hấp thụ năng lượng từ chùm laser sẽ dẫn tới sự phân huỷ và tái cấu trúc các nguyên tử cacbon và hình thành lên graphen. Ngoài ra, lớp vật liệu graphen thu được có cấu trúc xốp do quá trình phân huỷ và tái cấu trúc các nguyên tử cacbon từ vật liệu polyimide để hình thành lên graphen thường đi kèm với sự giải phóng các khí như CO_2 , N_2 , hoặc H_2 dẫn tới tạo thành các lỗ xốp trong lớp graphen thu được trên đế dẻo polyimide 1.

Tiếp theo, kênh dẫn 3 sẽ được tạo ra là lớp màng mỏng ống than nano (CNT - Carbon NanoTube) hoặc ống than nano đơn tường (SWCNT - Single-Walled Carbon NanoTube) bằng phương pháp lắng đọng pha hơi hoá học (CVD) được thu giữ bằng cách trải lên trên lớp nền tạm thời, nhờ đó thu được lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT 300.

Tiếp theo, lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT 300 được cắt để có kích thước phù hợp, ví dụ bằng cắt laser, và được ép lên trên đế dẻo polyimide có điện cực nguồn và điện cực máng bằng graphen sử dụng phương pháp ép nhiệt sao cho lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT tiếp xúc với điện cực nguồn và điện cực máng để tạo thành kênh dẫn 3 giữa chúng.

Lớp nền tạm thời sẽ được loại bỏ và điện cực cổng của tranzito được tạo ra để hoàn thành việc chế tạo đầy đủ các thành phần của tranzito hiệu ứng trường hoặc có thể được hiểu rộng hơn là các thành phần có thể kết hợp hoạt động với nhau để có chức năng như là một tranzito hiệu ứng trường.

Nói chung, tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế thích hợp sử dụng làm

cảm biến sinh học nhờ thông tin về dòng điện và điện áp của tranzito phản ánh thông tin của mẫu đo có chứa các cơ chất mục tiêu được xác định trước. Để tăng độ nhạy của cảm biến sinh học, sáng chế ưu tiên là tạo ra đặc tính của tranzito mà cho phép cơ chất mục tiêu được xác định trước có trong mẫu đo đóng vai trò quan trọng trong việc thay đổi tính chất dẫn điện của kênh dẫn hoặc điện cực cổng của tranzito. Theo đó, kênh dẫn hoặc điện cực cổng của tranzito có thể được làm biến tính một cách thích hợp.

Trên Hình 3a và Hình 3b thể hiện một phương án ưu tiên theo sáng chế, trong đó kênh dẫn được biến tính để có khả năng bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước trên bề mặt của nó để thay đổi tính chất dẫn điện của tranzito.

Như được thể hiện trên các hình vẽ, việc làm biến tính kênh dẫn 3 được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối (linker) 4 vào bề mặt của kênh dẫn 3;

liên kết các phân tử của chất sinh học 5 với các phân tử của chất kết nối 4, trong đó chất sinh học 5 này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước 6. Nhờ đó khi chất điện ly 8 có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng 7 và kênh dẫn 3, các phân tử của chất sinh học 5 sẽ bắt giữ cơ chất mục tiêu được xác định trước 6 này và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước 6.

Theo phương án ưu tiên này, điện cực cổng 7 có thể được làm từ vật liệu có tính dẫn điện cao, ưu tiên là AgCl/Ag, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Trong một số các điều kiện thực tế, việc chế tạo và làm biến tính kênh dẫn có thể khó đạt được độ đồng đều tốt. Vì vậy, để khắc phục vấn đề này, sáng chế đề xuất phương án thực hiện ưu tiên, trong đó điện cực cổng được tạo ra sao cho có khả năng được làm biến tính để có vai trò tương tự như kênh dẫn, cụ thể hơn điện cực cổng được tạo ra là vật liệu graphen được tạo ra trực tiếp trên đế dẻo polyimit, và sau đó được làm biến tính để có khả năng bắt giữ cơ chất mục tiêu được xác định trước. Do cấu trúc của điện cực cổng là phần cấu trúc tách riêng,

đơn giản hơn đáng kể so với phân cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn, việc chế tạo đồng đều được cho là có thể đạt được dễ dàng hơn.

Trên Hình 4a và Hình 4b thể hiện một phương án ưu tiên theo sáng chế, trong đó điện cực cổng được làm biến tính để có khả năng bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước trên bề mặt của điện cực cổng để thay đổi tính chất dẫn điện của tranzito.

Điện cực cổng theo phương án này là vật liệu graphen được tạo ra trực tiếp trên đế dẻo polyimit, và có thể được thực hiện thông qua các bước sau đây:

chuẩn bị đế dẻo polyimit;

tạo ra điện cực cổng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimit nêu trên bằng cách khắc laze theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dẻo polyimit để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimit thành graphen, nhờ đó thu được đế dẻo polyimit có điện cực cổng bằng graphen.

Như được thể hiện trên các hình vẽ, việc làm biến tính điện cực cổng 7 được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối 4 vào bề mặt của điện cực cổng 7;

liên kết các phân tử của chất sinh học 5 với các phân tử của chất kết nối 4, trong đó chất sinh học 5 này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước 6. Nhờ đó khi chất điện ly 8 có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng 7 và kênh dẫn 3, các phân tử của chất sinh học 5 sẽ bắt giữ cơ chất mục tiêu được xác định trước 6 và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước 6.

Theo một phương án thực hiện làm ví dụ, lớp nền tạm thời là lớp màng nitroxeluloza có thể được loại bỏ bằng cách ngâm và rửa bằng acetone.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chế tạo cảm biến sinh học bao gồm:

chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo phương pháp nêu trên để sử dụng làm

phần tử tiếp xúc với mẫu đo của cảm biến sinh học, trong đó mẫu đo này được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn của tranzito.

Theo một phương án thực hiện làm ví dụ, cảm biến sinh học được chế tạo bởi phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để phát hiện cortisol có trong các dịch tiết cơ thể như mồ hôi, nước tiểu, nước bọt hoặc máu. Hay nói cách khác cơ chất mục tiêu được xác định trước có thể là cortisol. Theo đó, chất sinh học có thể là cortisol aptamer, và chất kết nối là các chất có vòng benzen mà tạo thành tương tác Val-der Waal với bề mặt của kênh dẫn và các nhóm chức có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử của chất sinh học. Ví dụ về các chất có vòng benzen mà tạo thành tương tác Val-der Waal có thể là nhóm pyrene để tạo thành tương tác val-der waal với bề mặt của kênh dẫn, và nhóm chức có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử của chất sinh học có thể là các nhóm chức như cacboxylic ($-\text{COOH}$) hoặc amin ($-\text{NH}_2$) hoặc este để tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử sinh học thông qua các nhóm chức amin ($-\text{NH}_2$) hay cacboxylic ($-\text{COOH}$) trên bề mặt của những phân tử của chất sinh học, ví dụ chất sinh học là cortisol aptamer nêu trên.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn ở việc phát hiện cortisol, mà có thể được mở rộng để phát hiện các cơ chất mục tiêu thích hợp bất kỳ, đồng thời chất sinh học và chất kết nối có thể được lựa chọn một cách hợp lý đối với các cơ chất mục tiêu cụ thể.

Phương pháp chế tạo cảm biến sinh học theo sáng chế có thể còn bao gồm:

xây dựng dữ liệu các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn của cảm biến sinh học tương ứng với các mức nồng độ xác định trước của cơ chất mục tiêu được xác định trước;

xác định mối tương quan giữa các giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo dựa vào các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn nêu trên; và

xây dựng đường chuẩn của cảm biến sinh học dựa trên mối tương quan giữa giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo nêu trên.

Phương pháp nêu trên có thể còn bao gồm xác định giới hạn phát hiện của cảm biến sinh học theo công thức sau:

$$LOD = 3\sigma/a$$

trong đó σ là độ lệch chuẩn, và a là độ dốc của đường chuẩn của cảm biến sinh học.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tranzito hiệu ứng trường được chế tạo theo phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường được mô tả trên đây thích hợp ứng dụng trong chế tạo cảm biến sinh học có độ nhạy cao. Đồng thời, sáng chế cũng đề xuất cảm biến sinh học được chế tạo theo phương pháp chế tạo cảm biến sinh học nêu trên.

Hiển nhiên là cấu tạo của tranzito hiệu ứng trường và cảm biến sinh học có thể được xác định một cách hiển nhiên bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật dựa trên các mô tả trên đây có tham chiếu tới các hình vẽ kết hợp với các kiến thức kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chế tạo tranzito hiệu ứng trường

Theo một ví dụ thực hiện cụ thể, phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường bao gồm các bước từ Bước 1 đến Bước 3 như được mô tả dưới đây.

Bước 1: chuẩn bị đế dẻo polyimit.

Ban đầu, đế dẻo polyimit (PI) (cỡ A4) được rửa sạch bằng etanol 96° với siêu âm trong khoảng 10 phút từ 1 đến 2 lần. Tấm đế dẻo PI này tiếp tục được sấy khô 90 phút trong tủ chân không ở 50°C. Sau đó được đưa vào máy cắt laze để cắt thành các tấm hình chữ nhật nhỏ có kích thước 5,5 x 6 cm²; máy cắt laze được thiết lập với các thông số: P (Power) = 14%, S (Speed) = 13%, và PPI = 500. Sau khi tấm đế dẻo PI sau khi cắt xong được cho vào cốc thủy tinh, rung siêu âm 2 lần trong etanol 96° để loại bỏ hết bụi bẩn và dầu mỡ, mỗi lần khoảng 10 phút. Sau cùng, tấm đế dẻo PI được đem đi sấy khô trong tủ chân không ở $t = 50^{\circ}\text{C}$ trong khoảng 90 phút.

Bước 2: tạo ra lớp graphene trên bề mặt đế dẻo polyimide.

Tiếp theo, tấm PI được đưa vào máy khắc laser để khắc theo bản thiết kế (CorelDraw) nhằm tạo ra các lớp graphene được chuyển hoá từ lớp vật liệu bề mặt của tấm đế dẻo PI, điều kiện để tạo ra graphene trên máy khắc laser được thiết lập với các thông số: $P = 7,8\%$, $S = 6,6\%$, và $PPI = 1000$. Tấm đế dẻo PI sau khi khắc laser thu được các điện cực S/D bằng vật liệu graphene xếp. Vật liệu graphene thu được có cấu trúc xếp do quá trình quét tia laser, vật liệu PI hấp thụ năng lượng từ chùm laser dẫn tới sự phân huỷ và tái cấu trúc các nguyên tử cacbon và hình thành lên graphene, đi kèm với quá trình phân huỷ nhiệt này có sự giải phóng các khí như CO_2 , N_2 , hoặc H_2 dẫn tới tạo thành các lỗ xếp trong vật liệu graphene thu được.

Bước 3: tạo ra và chuyển lớp màng mỏng SWCNT lên trên tấm đế dẻo.

Lớp màng mỏng SWCNT làm kênh dẫn trong tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế này được chế tạo từ phương pháp lắng đọng pha hơi hoá học, chẳng hạn như phương pháp lắng đọng pha hơi hoá học liên tục (FC-CVD) với chất xúc tác là phức chất Fe và nguồn cacbon là khí CO với một hàm lượng nhỏ CO_2 làm chất mang. Nhiệt độ tổng hợp tối ưu là $850\text{ }^{\circ}C$, lưu lượng $CO:CO_2$ (95-5 v/v) là 100 sccm với hàm lượng xúc tác là 50 ppm chứa trong 1 khay trên đường dẫn khí tới buồng phản ứng là ống thạch anh. SWCNT được tạo ra trong ống thạch anh ở nhiệt độ cao sẽ đi theo khí mang ra bên ngoài hệ phản ứng và chúng được thu giữ bằng lớp màng nitroxeluloza ở dạng một lớp nền tạm thời. Lớp SWCNT sau tổng hợp có độ dày nằm trong khoảng từ 2-3 nm, được trải lên trên lớp màng nitroxeluloza. Lớp màng nitroxeluloza chứa SWCNT được cắt chính xác với kích thước của các điện cực S/D bằng máy cắt laser, với các thông số $P = 5\%$, $S = 12\%$, và $PPI = 500$, và sau đó được chuyển lên bề mặt của điện cực nguồn (S) và điện cực máng (D) thông qua kỹ thuật ép nhiệt, ở điều kiện $195\text{ }^{\circ}C$ trong khoảng 10 phút với lực ép tương đương 5 kg/cm^2 . Để loại bỏ lớp màng nitroxeluloza sau khi ép nhiệt, sản phẩm sau khi hình thành được ngâm 2h trong aceton ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa lại thêm 2 lần bằng aceton và để khô tự nhiên trong không khí.

Thông qua các bước từ Bước 1 đến Bước 3 trên đây, phần cấu trúc gồm có

điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế đã được hình thành.

Các hình vẽ từ Hình 5a đến Hình 5c, và Hình 6 lần lượt là các ảnh kính hiển vi quang học lớp graphen thu được trên đế dẻo polyimit, ảnh SEM lớp graphen, ảnh SEM bề mặt tiếp xúc giữa lớp graphen và lớp kênh dẫn, và đồ thị phổ Raman của lớp graphen.

Các hình vẽ từ Hình 5a đến Hình 5c thể hiện một cách trực quan hình dạng và độ đồng đều của các lớp graphen, SWCNT làm các điện cực S/D, bề mặt tiếp xúc giữa lớp graphen với đế dẻo polyimit.

Kỹ thuật đo quang phổ Raman dựa trên cơ sở tán xạ của chùm ánh sáng đơn sắc khi chiếu vào mẫu, tạo ra ánh sáng tán xạ Raman được ghi nhận lại bằng phần tử thu quang. Vạch phổ Raman cung cấp thông tin về dao động phân tử và cấu trúc tinh thể. Quang phổ Raman được sử dụng rộng rãi trong phân tích thành phần vật liệu. Với phương pháp chụp ảnh bề mặt bằng kính hiển vi điện tử quét SEM có thể tạo ra ảnh với độ phân giải cao của bề mặt mẫu vật bằng cách sử dụng một chùm điện tử (chùm các electron) hẹp quét trên bề mặt mẫu. Việc tạo ảnh của mẫu vật được thực hiện thông qua việc ghi nhận và phân tích các bức xạ phát ra từ tương tác của chùm điện tử với bề mặt mẫu vật. Kính hiển vi điện tử quét có điểm mạnh là phân tích mà không cần phá hủy mẫu vật và có thể hoạt động ở chân không thấp. Như vậy, các phương pháp này thích hợp sử dụng trong sáng chế được đề xuất như các phép phân tích hỗ trợ các tính chất của điện cực cảm biến trong quá trình chế tạo.

Chế tạo cảm biến sinh học

Chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo các bước từ Bước 1 đến Bước 3 trên đây để thu được phân cấu trúc gồm có điện cực nguồn, điện cực máng, kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường, và tạo ra điện cực cổng bằng vật liệu AgCl/Ag.

Tiếp theo, làm biến tính kênh dẫn của tranzito hiệu ứng trường thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối được lựa chọn trong số các chất có vòng benzen mà tạo thành tương tác Val-der Waal với bề mặt của kênh dẫn và các nhóm chức có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử cortisol aptamer, như các nhóm chức như cacboxylic ($-\text{COOH}$) hoặc amin ($-\text{NH}_2$) hoặc este để tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử sinh học thông qua các nhóm chức amin ($-\text{NH}_2$) hay cacboxylic ($-\text{COOH}$); và

liên kết các phân tử cortisol aptamer với các phân tử của chất kết nối, để có tác dụng bắt giữ cortisol có trong mẫu đo.

Khi mẫu đo, ví dụ giọt mồ hôi có vai trò như chất điện ly có chứa, ví dụ cortisol được điền đầy giữa điện cực cổng và kênh dẫn, các phân tử cortisol aptamer sẽ bắt giữ cortisol và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito hiệu ứng trường có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cortisol.

Cụ thể hơn, khi một điện thế (cố định) được cấp/đặt vào điện cực nguồn và máng (S/D) và điện thế của điện cực cổng (G) được quét từ dương sang âm hoặc ngược lại thì xảy ra quá trình hút hoặc đẩy electron lên trên bề mặt của lớp màng mỏng SWCNT làm kênh dẫn và sẽ làm cho cường độ dòng điện của tranzito thay đổi (giảm/tăng). Tín hiệu cường độ dòng điện được đo khi cảm biến sinh học làm việc với môi trường dung dịch chứa đệm PBS 0,1x và cortisol có nồng độ xác định. Tín hiệu cường độ dòng điện thu được phụ thuộc vào lượng chất xảy ra phản ứng bắt giữ trên bề mặt kênh dẫn, nên nó phụ thuộc vào nồng độ cortisol và diện tích bề mặt của vật liệu làm kênh dẫn. Với kênh dẫn xác định sẽ có cấu trúc bề mặt và diện tích ổn định. Vì vậy, tín hiệu cường độ dòng điện thu được khi điện thế cố định đặt vào điện cực cổng sẽ tỉ lệ thuận với nồng độ của cortisol có mặt trong môi trường dung dịch.

Trên Hình 7 là đồ thị thể hiện đường đặc trưng I- V của tranzito hiệu ứng trường với chất điện ly được đưa vào giữa điện cực cổng và kênh dẫn.

Tuy nhiên, trong động học của phản ứng (phản ứng dị thể) thì cường độ dòng này còn phụ thuộc vào một trong hai quá trình nữa là: (i) sự khuếch tán của chất phản ứng (cortisol) từ trong môi trường dung dịch đến bề mặt điện cực (quá

trình khuếch tán); (ii) quá trình bắt giữ cortisol dẫn tới sự tăng cường hoặc hạn chế hút/đẩy electron của trên bề mặt kênh dẫn (quá trình hấp phụ). Các yếu tố động học này sẽ ảnh hưởng tới các thông số của cảm biến như độ nhạy, khoảng làm việc và khoảng tuyến tính. Nhưng trên một hệ vật liệu làm cảm biến thì các yếu tố động học này (khuếch tán hoặc hấp phụ) thường xác định nên cường độ dòng điện sẽ cơ bản là tỉ lệ với nồng độ cortisol có trong dung dịch trong khoảng làm việc tuyến tính.

Xây dựng đường chuẩn của cảm biến sinh học

Bước 1: dung dịch gốc cortisol (0,1 mM) được điều chế trong đệm PBS 0,1x, pH 7,4 và để qua đêm cho ổn định thành phần.

Bước 2: rửa sạch bề mặt cảm biến bằng nước cất, tiếp theo là quá trình ổn định tính chất điện của hệ vật liệu bằng cách quét 10 vòng đường I-V trong môi trường đệm PBS 0,1x, khoảng thế quét là từ 0,2 V – -0,35 V với tốc độ quét 20 mV.s⁻¹.

Bước 3: nhỏ từng lượng dung dịch gốc cortisol đã được xác định vào dung dịch đệm PBS 0,1x dưới điều kiện áp thế cố định (V_{DS} , V_G thay đổi từ 0,2 V đến -0,35 V). Với mỗi lượng cortisol được thêm vào dung dịch đệm PBS 0,1x, cường độ dòng thu được sẽ tương ứng với lượng cortisol có trong dung dịch. Ta thu được đường đo dòng thế (I-V).

Bước 4: truy xuất các giá trị cường độ dòng tương ứng với nồng độ cortisol từ đường đo dòng – thế (I-V) ta sẽ thu được đường chuẩn của cảm biến sinh học xác định cortisol không sử dụng chất đánh dấu như được thể hiện trên Hình 8.

Xác định giới hạn phát hiện của cảm biến

Bước 1: đo đường dòng thế (I – V) của cảm biến CNT/Graphen trong dung dịch PBS 0,1x không có mặt của cortisol. Mẫu đo này được gọi là mẫu trắng (blank).

Bước 2: tiến hành chế tạo và đo 5 mẫu trắng như được xác định Bước 1. Xác định độ lệch chuẩn của 5 mẫu trắng (σ).

Bước 3: xác định độ dốc (a) của đường chuẩn của cảm biến (đường cường độ dòng so với nồng độ cortisol).

Bước 4: giới hạn phát hiện của cảm biến được xác định theo công thức: $LOD = 3\sigma/a$ (σ là độ lệch chuẩn; a độ dốc (slope) của đường chuẩn) – như được thể hiện trên Hình 9.

Xác định nồng độ chất phân tích có trong mẫu thực

Quy trình xác định nồng độ của cortisol trong mẫu thực (mô hôi, nước bọt) được thực hiện như sau.

Nồng độ của cortisol trong mẫu thực sẽ được xác định bằng phương pháp thêm chuẩn (the method of standard addtion). Đây là một kỹ thuật được sử dụng rất phổ biến trong phân tích để đánh giá chính xác được nồng độ của các chất muốn phân tích trong môi trường thực.

Bước 1: chuẩn bị dung dịch nền đệm PBS 0,1x (50 μ L) và thiết lập hệ đo I-V với 3 điện cực với điện cực S/D là điện cực là graphen, điện cực Ag/AgCl là điện cực cổng (G).

Bước 2: đặt chế độ đo dòng thế (I – V) tại điều kiện tối ưu, ghi lại giá trị cường độ dòng trong mẫu trắng (PBS 0,1x) trong 5 lần đo. Sau đó đưa vào dung dịch đo 3 lần mẫu thực (mô hôi, nước bọt), mỗi lần 5 μ L và cách nhau 5 phút. Tiếp theo đưa dung dịch thêm chuẩn (cortisol 1 mM) với các thể tích lần lượt là 6 μ L, 9 μ L, và 12 μ L để nồng độ cortisol được thêm vào trong dung dịch đo lần lượt là 10 μ M, 15 μ M và 20 μ M. Tại mỗi nồng độ của chuẩn cortisol đều được thêm vào 3 lần giống như mẫu thực. Kết quả ta có 12 điểm tăng nồng độ như bậc thang trong cách xác định nồng độ cortisol trong mẫu thực theo phương pháp thêm chuẩn.

Bước 3: trích xuất các giá trị cường độ dòng ở mẫu trắng, khi thêm mẫu thực, khi thêm chuẩn cortisol, đưa vào xây dựng đồ thị theo phương pháp thêm chuẩn có thể ngoại suy ra được nồng độ cortisol trong mẫu thực đã đo.

Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Vật liệu graphen với cấu trúc xếp được tổng hợp trực tiếp trên đế dẻo và lớp màng mỏng SWCNT đã được tạo ra thông qua kỹ thuật ép nhiệt như được mô tả trên đây có thể tạo ra tranzito hiệu ứng trường hiệu quả và rẻ tiền, có khả năng đáp ứng tín hiệu điện tốt.

Phương pháp khắc laze kết hợp CVD liên tục và ép nhiệt không yêu cầu sử dụng các kỹ thuật và phương tiện phòng sạch đắt tiền, thời gian được rút ngắn rất nhiều so với phương pháp chế tạo truyền thống trong phòng sạch. Thời gian cần thiết khi sử dụng phương pháp mô tả trong sáng chế, được ước tính bởi các tác giả chỉ cỡ khoảng 1 giờ, trong khi đó nếu sử dụng phương pháp quang khắc kết hợp bốc bay trong phòng sạch sẽ có thể kéo dài lên tới khoảng 1 hoặc 2 ngày.

Lớp màng mỏng SWCNT và graphen có bản chất giống nhau nên tương tác với nhau dễ dàng giúp cải thiện khả năng dẫn của tranzito hiệu ứng trường thu được, qua đó cải thiện đặc tính nhạy của cảm biến sinh học.

Các vật liệu đều làm từ cacbon nên giá thành rẻ hơn nhiều so với phải sử dụng kim loại quý như Au, Pt trong quá trình chế tạo điện cực nguồn hay điện cực máng của tranzito hiệu ứng trường truyền thống.

Ngoài ra, với cách tiếp cận biến tính điện cực cổng (G) là graphen xếp trong cảm biến sinh học, cho phép có một cách tiếp cận mới không cần biến tính kênh dẫn (SWCNT) từ đó duy trì khả năng hoạt động đồng đều của chỉ một kênh dẫn trong transistor CNT/Graphen sau mỗi lần đo. Điều này hoàn toàn cải tiến so với phương pháp biến tính kênh dẫn truyền thống là khó duy trì độ lặp lại tốt do khó tạo ra được kênh dẫn có độ đồng đều tốt.

Theo quy trình chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo sáng chế, có thể phát triển được cảm biến sinh học để theo dõi và phát hiện các chất chỉ dấu sinh học (biomarker) như DA, cortisol ứng dụng trong chẩn đoán, theo dõi điều trị bệnh ở người như căng thẳng, trầm cảm, parkinson, ung thư, v.v..

Trên đây, sáng chế đã được mô tả chi tiết theo các phương án ưu tiên thực hiện, và có thể kèm theo các phương án thay thế hoặc tương đương hoặc các ví dụ cụ thể, sử dụng các mô tả và thuật ngữ phù hợp để người có hiểu biết trung

bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu và thực hiện được giải pháp theo sáng chế. Vì vậy, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể dễ dàng tạo ra các thay đổi, cải biến, hoặc thay thế tương đương dựa vào các nội dung và phương án được mô tả. Do đó, các thay đổi, cải biến, hoặc thay thế tương đương này được coi là không nằm ngoài phạm vi của sáng chế, và phạm vi bảo hộ của sáng chế hiển nhiên là không bị giới hạn bởi các nội dung và phương án được mô tả mà được xác định trong yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp chế tạo tranzito hiệu ứng trường bao gồm:

chuẩn bị đế dero polyimit;

tạo ra điện cực nguồn và điện cực máng của tranzito trực tiếp trên đế dero polyimit nêu trên bằng cách khắc laze theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dero polyimit để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dero polyimit thành graphen, nhờ đó thu được đế dero polyimit có điện cực nguồn và điện cực máng bằng graphen;

tạo ra kênh dẫn là lớp màng mỏng có dạng ống than nano (CNT - Carbon NanoTube) hoặc ống than nano đơn tường (SWCNT - Single-Walled Carbon NanoTube) bằng phương pháp lắng đọng pha hơi hoá học (CVD) được thu giữ bằng cách trải lên trên lớp nền tạm thời, nhờ đó thu được lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT;

ép lớp nền tạm thời có lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT lên trên đế dero polyimit có điện cực nguồn và điện cực máng bằng graphen bằng phương pháp ép nhiệt sao cho lớp màng mỏng CNT hoặc SWCNT tiếp xúc với điện cực nguồn và điện cực máng để tạo thành kênh dẫn giữa chúng;

loại bỏ lớp nền tạm thời và tạo ra điện cực cổng của tranzito.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó điện cực cổng của tranzito được tạo ra tách riêng về mặt kết cấu với kênh dẫn của tranzito.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó phương pháp này còn bao gồm làm biến tính kênh dẫn được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối (linker) vào bề mặt của kênh dẫn;

liên kết các phân tử của chất sinh học với các phân tử của chất kết nối, trong đó chất sinh học này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước;

nhờ đó khi chất điện ly có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng và kênh dẫn, các phân tử của chất sinh học sẽ bắt giữ

cơ chất này và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước.

4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó việc tạo ra điện cực cổng thực hiện thông qua các bước sau đây:

chuẩn bị đế dẻo polyimit;

tạo ra điện cực cổng của tranzito trực tiếp trên đế dẻo polyimit nêu trên bằng cách khắc laze theo mẫu hình được thiết kế trước lên bề mặt tương ứng của đế dẻo polyimit để chuyển hóa trực tiếp vật liệu của đế dẻo polyimit thành graphen, nhờ đó thu được đế dẻo polyimit có điện cực cổng bằng graphen.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó phương pháp này còn bao gồm làm biến tính điện cực cổng được thực hiện thông qua các bước sau đây:

liên kết các phân tử của chất kết nối (linker) vào bề mặt của điện cực cổng;

liên kết các phân tử của chất sinh học với các phân tử của chất kết nối, trong đó chất sinh học này có tính chất bắt giữ các cơ chất mục tiêu được xác định trước;

nhờ đó khi chất điện ly có chứa cơ chất mục tiêu được xác định trước được điền đầy giữa điện cực cổng và kênh dẫn, các phân tử của chất sinh học sẽ bắt giữ cơ chất này và tạo ra đặc tính dòng điện - điện áp của tranzito có các đặc trưng phản ánh sự có mặt của cơ chất mục tiêu được xác định trước.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất kết nối là các chất có vòng benzen mà tạo thành tương tác Val-der Waal với bề mặt của kênh dẫn và các nhóm chức có khả năng tạo thành liên kết cộng hoá trị với các phân tử của chất sinh học.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất sinh học là cortisol aptamer, và cơ chất mục tiêu được xác định trước là cortisol.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó lớp nền tạm thời là lớp màng nitroxeluloza.

9. Phương pháp chế tạo cảm biến sinh học bao gồm:

chế tạo tranzito hiệu ứng trường theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 để sử dụng làm phần tử tiếp xúc với mẫu đo của cảm biến sinh học, trong đó mẫu đo này được đưa vào giữa điện cực công và kênh dẫn của tranzito.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó phương pháp này còn bao gồm:

xây dựng dữ liệu các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn của cảm biến sinh học tương ứng với các mức nồng độ xác định trước của cơ chất mục tiêu được xác định trước;

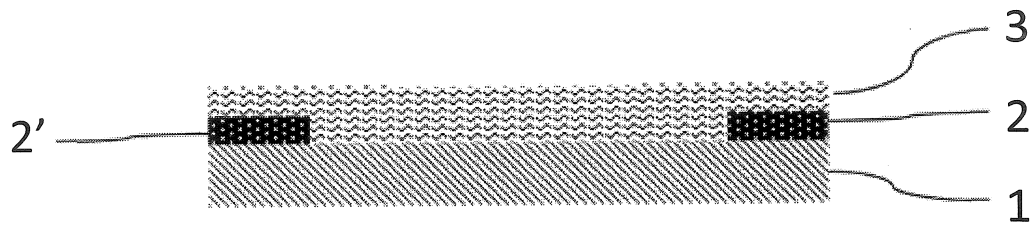
xác định mối tương quan giữa các giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo dựa vào các đường đặc tính dòng điện – điện áp chuẩn nêu trên; và

xây dựng đường chuẩn của cảm biến sinh học dựa trên mối tương quan giữa giá trị cường độ dòng với nồng độ của cơ chất có trong mẫu đo nêu trên.

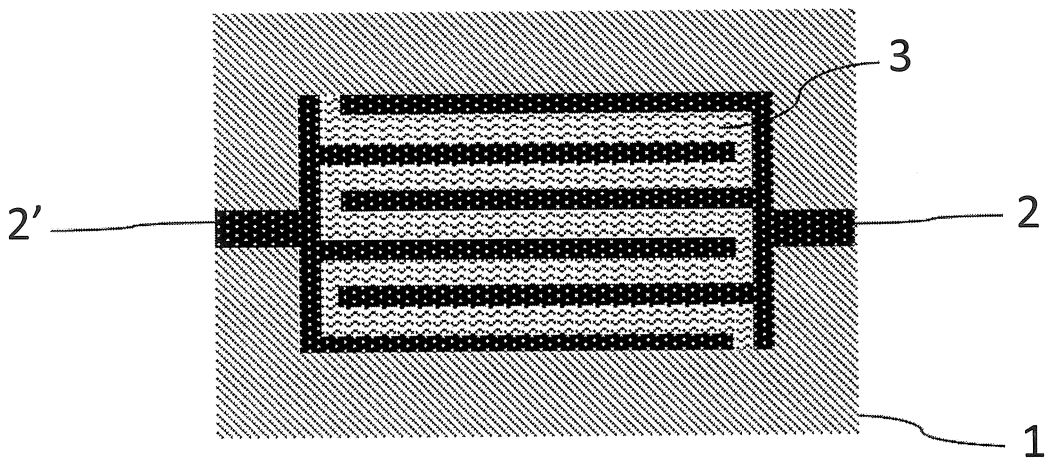
11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phương pháp này còn bao gồm xác định giới hạn phát hiện của cảm biến sinh học theo công thức sau:

$$LOD = 3\sigma/a$$

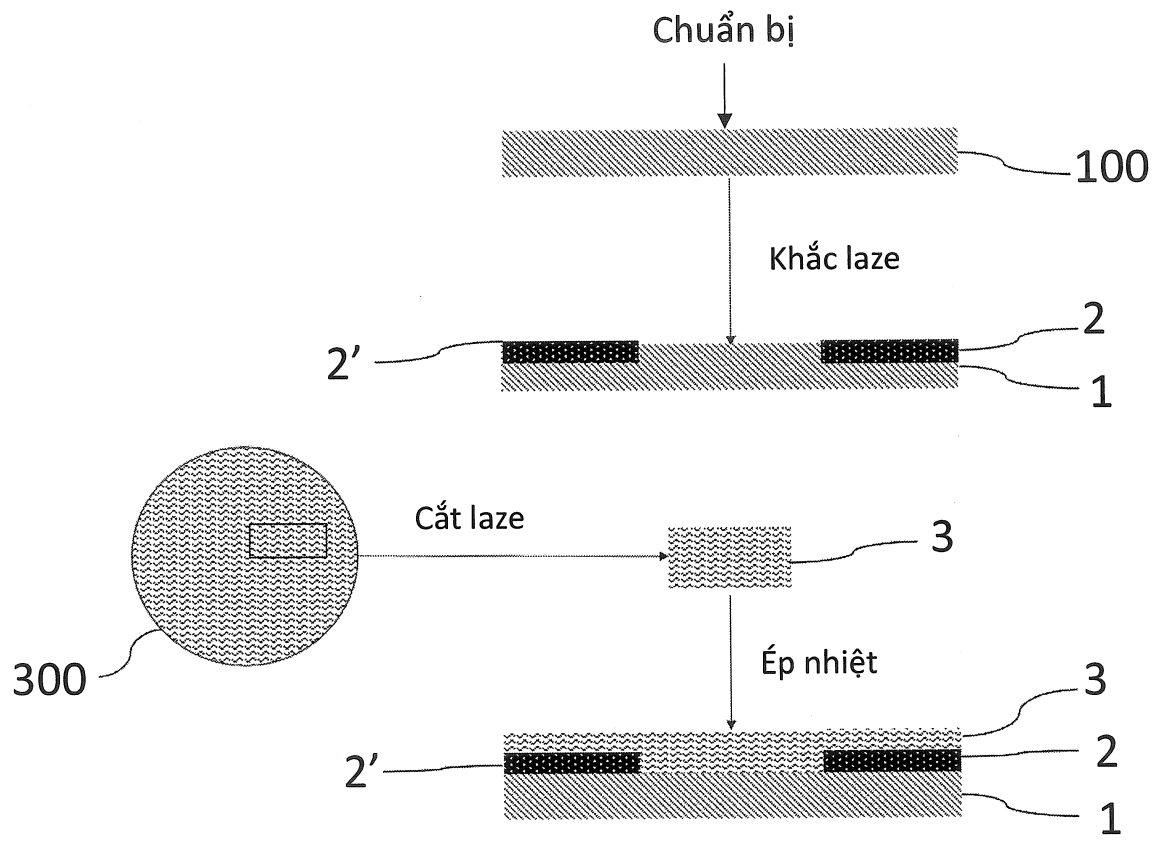
trong đó σ là độ lệch chuẩn, và a là độ dốc của đường chuẩn của cảm biến sinh học.

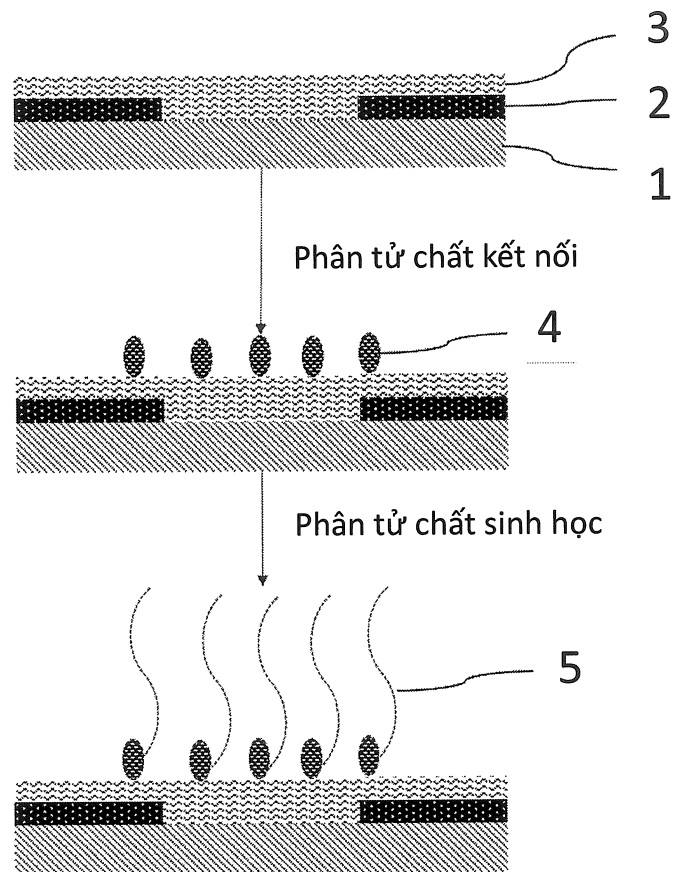


Hình 1a

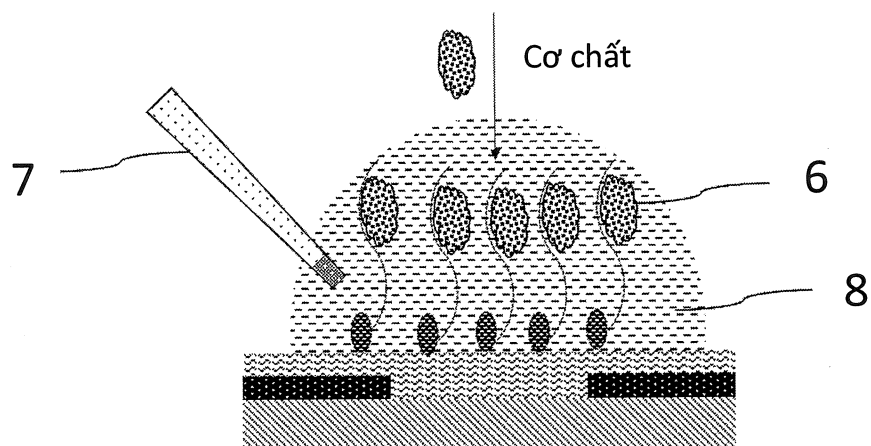


Hình 1b

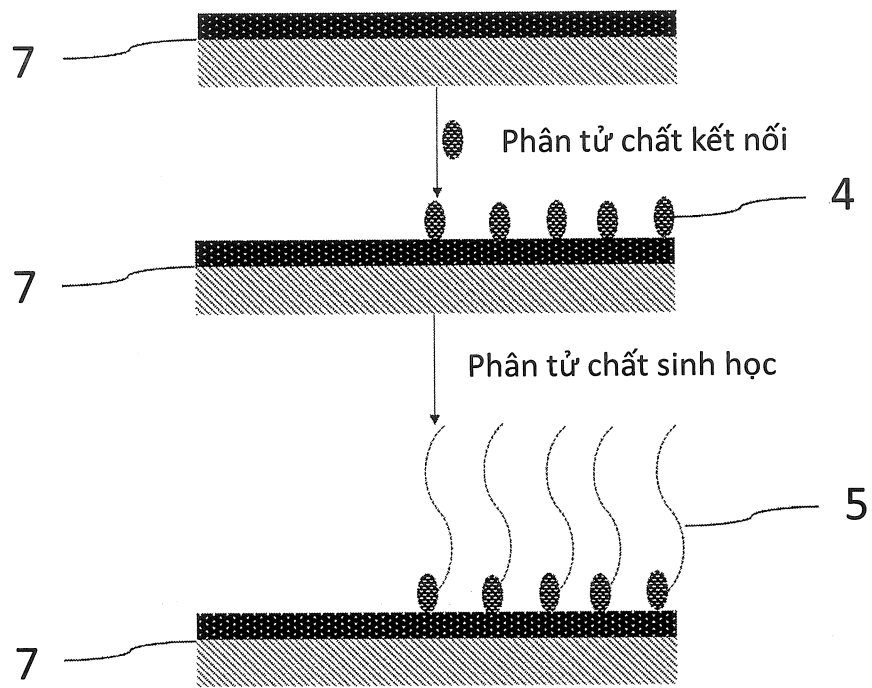
**Hình 2**



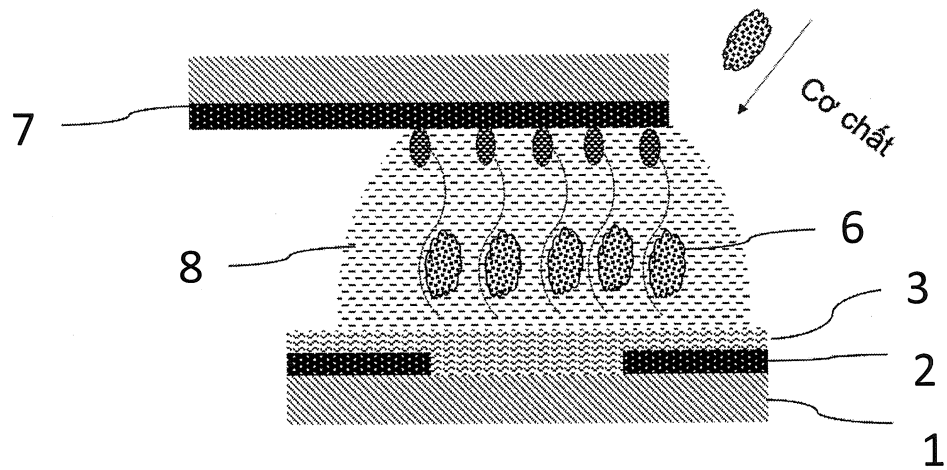
Hình 3a



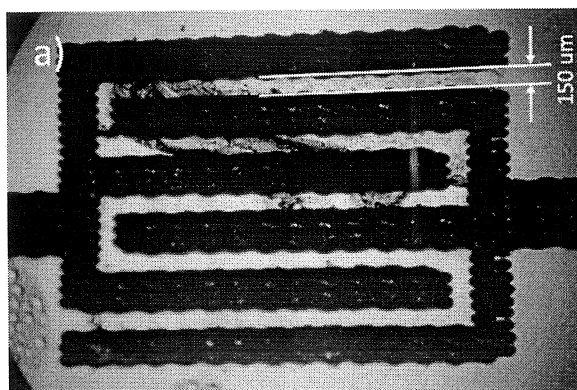
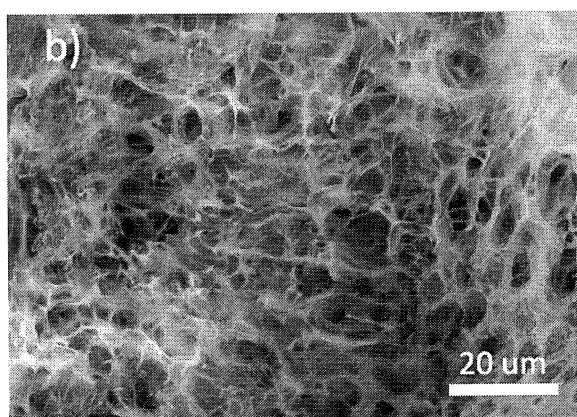
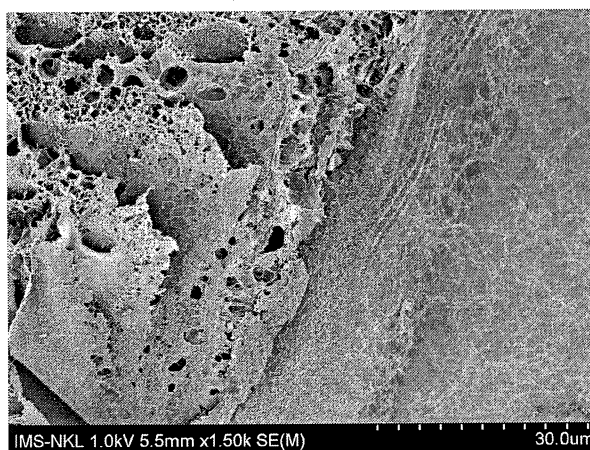
Hình 3b

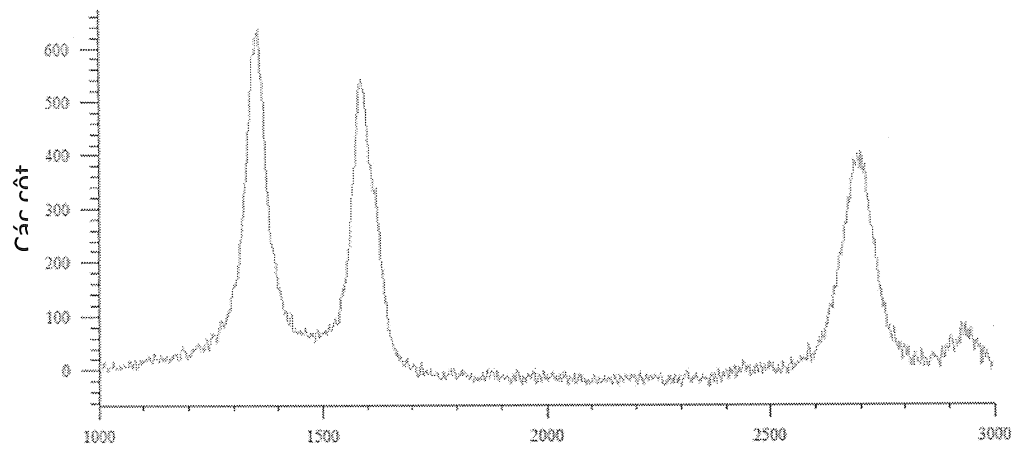


Hình 4a



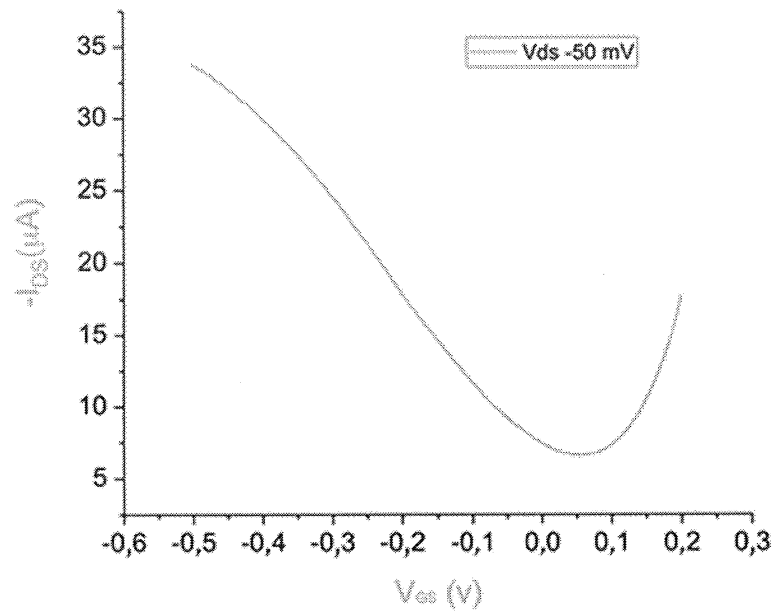
Hình 4b

**Hình 5a****Hình 5b****Hình 5c**

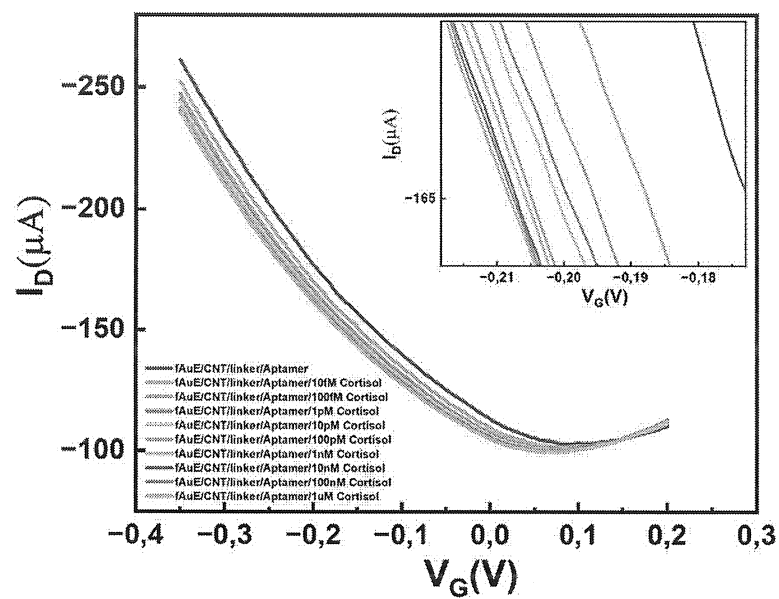


Thay đổi Raman/cm-1

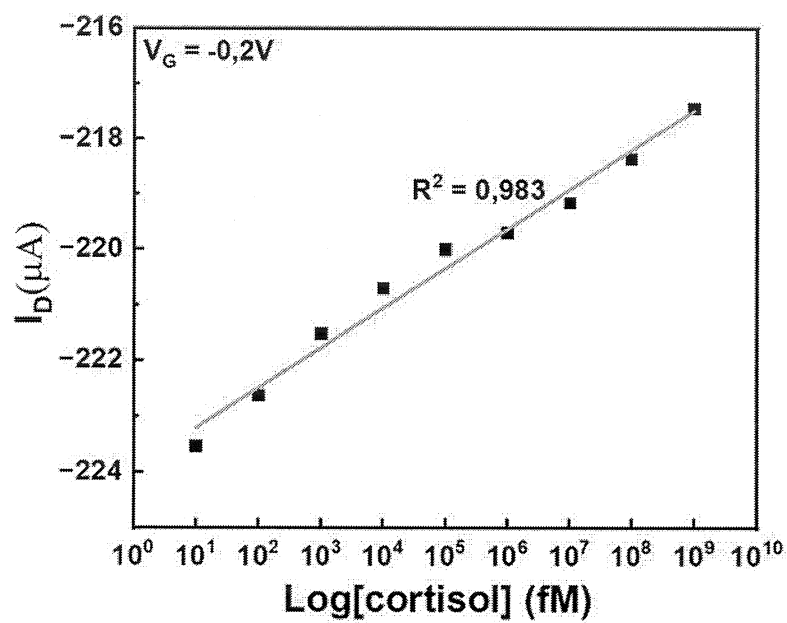
Hình 6



Hình 7



Hình 8



Hình 9