新型微流體晶片與實驗系統的研製

廖威量[1] 何克威[2] 邱俊文[1] 呂江霖[1]

[1.] 南亞技術學院機械工程系

[2.] 陸軍後勤學校車輛組

摘 要

本研究以「旋轉座標」的原理，搭配小型無線攝影機的應用，研製出可隨旋轉平台旋轉，且能同步「靜止」拍攝平台上微流體晶片受離心力影響變化的觀測裝置--「閃碟 3 號」，與之前本研究群以「定頻器」原理發展的類似機台「閃碟 2 號」比較，此實驗系統具有較簡單、經濟、易攜帶與無觀測時差等優點。本研究亦以實驗驗證發展出離心式「非徑向」微流體驅動的概念與理論，提出新型「平面驅動」式生物晶片的模型，為離心式微流體晶片的多樣性與可能應用，開啟了一個新的發展與設計方向。

關鍵字：旋轉座標、微流體晶片、平面驅動

註：本研究共取得兩項發明專利，一項是「可攜型離心式微流道晶片測試方法及其裝置」(證號：I266053)；另一項是「離心式非徑向微流道之生物晶片檢測系統及方法」(案號：094103910/已核准發證中)。

Research and Fabrication of New Microfluidic Chips and Experimental System

Liaw Wei-lianq[1] Ho Ker-way[2] Chiou Jun-wen[1] Lu Chiang-lin[1]

1. Department of Mechanical Engineering, Nanya Institute of Technology

2. Auto Branch, Army Logistic School

Abstract

Based on concept of “rotating coordinates”, this study used small wireless camera to build a rotary platform and an observation device that can capture still shoots of the changes of the microfluidic chips under centrifugal force synchronously – “Flash 3”. Compared with Flash 2, which was developed based on the concept of “Stroboscope” by our team, Flash 3 experimental system has advantages of simple design, economical cost, portability and all-time observation. This study proposed concepts and theories concerning centrifugal “non-radial” microfluidic drive based on experimental verification, and developed the new “plane driving” biochips to provide diversity and applicability, as well as a new direction of development and design.

Keywords: rotating coordinates, microfluidic chips, plane driving

Note: This study has take out two patents: “Testing method and device of portable centrifugal microfluidic chip” (No.: I266053); “Testing system and method for centrifugal non-radial microfluidic biochip” (No.: 094103910/approved).

壹、前言

基於「生物(醫)晶片」(Bio-chip)在未來可能具有的廣大應用與需求市場，以離心力驅動微流體，並以「毛細管開關」(Capillary switch)(參見圖 1 及圖 2)來啟動液槽流體的流動，進而達成不同流體能順序參與混合或特定作用的離心式生物晶片的發展，近年來國內外也陸續有一些研究與進展[1~3]。本研究群也曾在本學報發表過自行研發的基礎實驗機台--「閃碟 2 號」(Flash 2)(參見圖 3)與實驗結果等類似技術[4]；但在進一步研究時發現兩個問題，第一個問題是，以「定頻器」(Stroboscope)原理與相關機電控制技術做出來的「閃碟 2 號」，雖能清晰的補捉與記錄旋轉目標物的影像，但限於攝影機是固定在旋轉體外，無法隨時隨旋轉體旋轉，只能以轉一圈拍一張的方式記錄影像，若有微流體的關鍵流動變化是發生在未被拍攝的間隔時間中，尤其是當轉速愈來愈快使離心力也愈來愈大時，就會有錯過或記錄影像不夠完整的情況發生。

第二個問題是，幾乎所有以毛細管開關為微流體控制機制的研究，微流體管道與毛細管開關的設計，都是以順離心力方向的徑向來考慮與佈置，以符合理論公式的要求，但若將徑向設計的晶片貼歪到轉盤上，會感覺其「突破頻率」(Burst frequency)有變遲鈍的現象，而影響實驗的準確性；既然如此，若流道歪得更多又會如何？影響因子又是甚麼？這些都是值得深入探討的問題。

經過不斷的實驗嘗試與驗證，本研究群針對上述兩個問題，提出了以下兩個創新的研究成果，一是以旋轉座標的原理，搭配小型無線攝影機的應用，研製出可隨旋轉平台旋轉，不會漏拍平台上微流體晶片受離心力影響變化的新觀測裝置--「閃碟 3 號」(Flash 3)；二是以實驗驗證發展出離心式非徑向微流體驅動的概念與理論，提出新型「平面驅動」(Plane driving)式生物晶片的模型，為離心式微流體晶片的多樣性與可能應用，開啟了一個新的發展與設計方向。

貳、原理

一. 旋轉座標法與閃碟 3 號

當物體快速旋轉時(如風扇)，我們只能看到整個旋轉的模糊影像，而無法清楚看出物體的形狀或細節，這是因為我們是站在一個旋轉系統旁的固定點上，以「固定座標」來觀察旋轉體所致。但若是將我們的觀測點也放在旋轉體上，隨著物體旋轉來觀測物體(如坐在遊樂場的旋轉木馬上)，則我們可清楚看到所在旋轉體本身所發生的事情，但旋轉體外就相對變成模糊的旋轉影像了，此即「旋轉座標法」，

圖 4 就是以這種方法進行科氏力(Coriolis force)軌跡拍攝的物理實驗例[5]。

依圖 4 的裝置概念，拜現代電子裝備愈來愈輕薄短小之賜，我們將一小型無線 CCD 直接裝在轉盤上隨轉盤旋轉，因 CCD 的鏡頭一直對著盤面固定觀測點連續拍攝，沒有閃碟 2 號間斷觸發拍攝的「漏拍」問題，也沒有影像晃動等問題。在找到適合的無線 CCD 及電源裝置後，配上原來閃碟 2 號研發的轉速控制軟體與機台，再加上一個無線影像擷取裝置與筆記型電腦，一套可攜帶型的離心式微流體驅動觀測系統--「閃碟 3 號」就誕生了(參見圖 5)。

二. 「非徑向」微流體驅動理論

如圖 6[6]，一水面下之傾斜平板，已知微分面積所承受的水的壓力為

$$p = \gamma y \sin\alpha \tag{1}$$

其中γ為比重量(Specific weight)且 $\gamma=\rho g$ (ρ表密度，g 表重力加速度)，y 為由水面至微分面積之斜向直線距離。則微分面積的力 dF 為

$$dF = p\, dA = \gamma y \sin\alpha\, dA = \gamma h\, dA \tag{2}$$

將(2)式對整個傾斜平板面積做積分可得作用在其上的合力：

$$F = \int_A p\, dA = \int_A \gamma y \sin\alpha\, dA \tag{3}$$

式(3)中 γ及 $\sin\alpha$ 是常數，因此

$$F = \gamma \sin\alpha \int_A y\, dA = \gamma \sin\alpha\, \bar{y}\, A \tag{4}$$

式(4)中 $\bar{y}$ 為水面至斜板形心 C 的斜向平行距離。但$\bar{y}\sin\alpha = \bar{h}$，故

$$F = \gamma\, \bar{h}\, A \tag{5}$$

或

$$F = \bar{p}\, A \tag{6}$$

其中$\bar{h}$ 表斜板面積形心的深度，$\bar{p}$ 表形心深度之壓力。

由式(6)可知，流體作用於平板上壓力的合力，其大小為面積乘以其形心深度之壓力，其作用線方向恆與平板相垂直；故就算板塊(或開口)為傾斜，其受力大小只和垂直深度有關，傾斜角度只用於換算垂直深度而已。

式(5)或(6)式是以地球的重力場(加速度 g)來思考問題，若將圖 6 的狀況考慮成一旋轉碟片上的某微流體儲槽時，如圖 7(a)，轉盤是以等速率進行水平圓周運動，則微流體在儲槽或微流道內只有極小空間的水平方向的運動，無垂直方向的運動，因此可忽略垂直向地球重力的影響。

當轉盤以ω角速度轉動有離心力時，整個儲槽的液體受離心力作用而向外壓，儲槽斜向開口的受力 F 也與圖 6 的狀況相同，亦即只與其開口形心的垂直液位高$\bar{h}$

有關，故$\bar{h}$也稱為有效深度。此時式(5)的 $\gamma=\rho g$ 即改成 $\gamma=\rho\bar{a}$，$\bar{a}$為有效深度液體的平均離心加速度，因 $a=r\omega^2$，將其代入圖 7(a)的條件中得

$$\bar{a}=\frac{1}{2}(R_H\omega^2+R_L\omega^2)=\frac{1}{2}(R_H+R_L)\,\omega^2=\overline{R_C}\,\omega^2 \qquad (7)$$

其中 R_H 為液面至轉盤中心的距離，R_L 為儲槽開口型心至轉盤中心的距離，$\overline{R_C}$ 為儲液有效深度的中心至轉盤中心的距離(半徑)。

如圖 7(b)，今若儲槽的開口在徑向(下方)，且儲液充滿，此時有效深度中心半徑 $\overline{R_C}=\frac{1}{2}(R_1+R_2)$，而有效深度$\bar{h}$即為$(R_2-R_1)$；將此等代入上面(5)式可得

$$F/A=\gamma\bar{h}=\rho\bar{a}\,\bar{h}=\rho\overline{R_C}\,\omega^2\,\bar{h}$$

$$=\rho\omega^2(R_2-R_1)\left(\frac{1}{2}\right)(R_1+R_2) \qquad (8)$$

式(8)即由離心力導致之壓力，此力會與單位面積的毛細力ΔP_S平衡

$$\Delta P_S=2\pi r\sigma\cdot\cos\theta/A \qquad (9)$$

由(8)、(9)可導得「突破頻率」f_b

$$f_b=\left(\frac{\sigma\cos\theta}{\pi^2\rho\cdot\bar{h}\cdot\overline{R_C}\cdot d_H}\right)^{1/2} \qquad (10)$$

其中$\bar{h}$為「開口形心有效深度」，$\overline{R_C}$是儲液有效深度的中心至轉盤中心的距離，A 是毛細管的截面積，r 是管的內徑，σ是表面張力，θ是接觸角(Contact angle)，$d_H=4A/C$，是流道出口處的水力直徑(C 是相關的接觸線長，圓管時 $C=2\pi r$)。

式(10)與由純徑向所導得者有相同的型式，差別在將「有效深度」的概念引入斜向開口來計算，此時垂直開口的情形就變成其中的一個特例。

三. 「平面驅動」新型生物晶片的設計

由上一節推導出的公式，基本上還是由轉盤的離心力來驅動，故其斜向角度至多只能達水平的 90 度而已，但這卻意味著只要離心力繼續加大，流體終會因「壓力」而向「水平」方向流去；這與只要離心力繼續加大，流體會因「離心力」而向「垂直」徑向流去的道理，有異曲同工之妙；因此，若能設計出結合兩者效應的微流道晶片，應會有更好的效果與實用價值。

在不斷嘗試與修改後，本研究設計出一個能驗證上述諸多理念的新型生物晶片--「T312 型」，如圖 8 所示。圖中右側設計了一個可讓上方三個樣本槽試劑「往下」混合的「混合器」，在混合器左方設一開口毛細管開關及水平流道，構成「分離器」，因為離心力會讓混合的試液分離，當轉速上升，「壓力」加大到克服毛細管開關時，只有水平流道線以上的較輕液體會被往左壓送到「分配器」。所謂「分

配器」是以兩個最終檢測槽，中間連通一「氣室開關」所構成，右邊分配器的液體若多於「氣室開關」線，即會流到左邊的分配器，同時或當轉速更高時，兩分配器上方的檢測試劑即會下來作用，並將反應的結果留在兩分配器中。

故只要一、兩滴微量的待測樣本，讓承載本晶片的轉盤循序漸進的提高轉速至作動完成，觀看兩分配器上的結果(顏色或沉澱特徵)，即可有效處理一般會在檢驗實驗室必須來回好幾趟的檢測或實驗工作，不但節省樣本、時間，且能以最少的空間保留檢測結果，提高工作效率與成效。本晶片以「3」個樣本槽、「1」個混合器與「2」個分配器來搭配，故叫做「T312」型，其中「T」為 Test 實驗型的意思，故未來也可依用途設計或生產如「P213」型之生產型(Product)晶片等。

圖 9 為本生物晶片可能的生醫用途例，主要是剛好利用本研究的「離心式」設計，可以取代許多要將樣本(如血液)先放入離心機分離或沉澱室沉澱，再拿出來作檢測的動作[7]，使取樣、分離、檢測、觀察，只要一滴樣本，讓本實驗系統轉動，即可一次同時完成多種檢測與步驟，再也不用將樣本拿來拿去、跑來跑去或一再重複的疲於奔命了。

參、實驗與討論

一. 閃碟 3 號的操作測試

為了讓立在「閃碟 3 號」轉盤中心，高度約 10cm 的 CCD 不會隨轉速加快而晃動，以致影響轉盤的偏擺度，本研究在轉盤周邊設計了由八根角柱支撐的「X」型定位架(參見圖 5)，並配合一個聯軸器吸收 CCD 支架中心可能的偏心度，如此整個系統運作起來就變得相當的平穩、有效。而在轉速顯示器上，閃碟 3 號也改用直流供電，以配合達到「攜帶型」的使用目的。故整個系統「攜帶」起來，可分成三個部份：(1)閃碟 3 號機台 (2)無線電影像擷取裝置 (3)筆記型電腦。而系統的組裝也非常快速方便，只要將三個部份互相有關的接頭接上，約花 5 分鐘(包括筆記型電腦開機與打開影像擷取軟體的時間)，系統即可待命運作，基本上之前閃碟 2 號能做的實驗操作，閃碟 3 號也都能做，而且與閃碟 2 號比較，具有較簡單、經濟、易攜帶、無觀測時差與「漏拍」等優點。

當然閃碟 3 號也有缺點，諸如：攝影光源仍由「固定座標」提供，CCD 本身及相關支架會產生干擾光影；因為採用無線電，偶爾也會受到環境雜訊的影響；CCD 的電池電源較不耐久；小型無線 CCD 的解析度有限等。但這些優缺點正好與閃碟 2 號形成互補的效應，亦即若實驗要求有較好的影像品質、較不要求「全時」

記錄時，就用閃碟 2 號；若實驗要求要「全時」記錄，影像品質略差也能接受，或有外出攜帶測試的任務情況時，就用閃碟 3 號；亦即閃碟 3 號具有加強本研究或類似研究的不同實驗應用與關鍵影像數據掌握的能力。

二. 斜向流道實驗

為了驗證本文的斜向流道理論，本研究設計了圖 10 的短流道晶片。實驗時在轉盤上一定半徑處畫了如圖 11 畫面的傾斜角基準線，將裝好定量試液的晶片依不同角度貼妥在基準線上，再重複進行實驗，看看其突破頻率是否如理論的預期。實驗結果如圖 12、13 所示，圖中的實驗值是以易於觀察的紅藥水為試液，每個角度都進行三次以上，在獲得合理的數據三組後再予以平均。

圖 12 的毛細管開關半徑是 42.5mm，圖 13 的毛細管開關半徑是 37.5mm，由此兩圖中可看出實驗值與理論值均很接近，驅勢也相同，實驗與理論兩者的誤差由徑向的很小，隨著角度到 90 度而有稍微變大的現象，但最大的差值約 35rpm，這在本領域的研究比較中屬合理且較小。此外此兩圖中亦可看出實驗值均較理論值略高，這是因為壓克力材質的晶片表面是以透明膠帶密封，膠帶的撓性會導致鼓脹效應，使得突破頻率延後而升高。

三. 平面驅動晶片的實驗

如圖 8，在進行平面驅動型生物晶片的實驗前先將充有紅藥水的儲槽編號，並在混合器內先充填適量的試液，以確保其上方的試液混入後，在分離出口線上有足夠的試液可被驅動往左，實驗一樣進行三次以上再平均，每次各儲槽的試液量都保持相同，實驗的結果如圖 14 所示。

由圖 14 中可看出，實驗值與理論值兩者的趨勢相同，且一樣的，實驗值因「鼓脹效應」均較理論值高，但第四點除外。此 4 號儲槽的理論與實驗值幾乎完全吻合，這是因為混合器上方兩側的試液幾乎是同時(同頻率)進入混合器，造成混合的波動效果，增加液體瞬間的外壓力(突波)，使得毛細管開關被提前「突破」所致。

圖 15 為本生物晶片實驗的連續畫面例，為便於分辨與觀察，將紅、黃、紫三種藥水都用上。而因為紅藥水與黃藥水混合剛好會產生沉澱物，畫面中可看出試液被分離的作用效果。

由這些實驗我們發現，本「平面驅動型」生物晶片與「純徑向驅動型」生物晶片比較，有下列優點:

1. 非徑向流道流速較慢，較容易控制與觀察。
2. 可設計混合器、分離器與分配器並組合發展應用。
3. 單一微樣本流體可用率較高。
4. 配合分配器設計，可個別保留實驗檢測的效果。

肆、結論

本研究經理論推導、裝置製作測試與各相關實驗驗證，得結論如下：

1. 較簡單、經濟、易組裝攜帶的「閃碟 3 號」，在一定轉速下具有「全時」記錄離心式微流體晶片實驗、不「漏拍」影像的能力，縱有影像干擾、解析度有限等缺點，仍可為此領域的研究提供另一種應用與不同需求的選擇。
2. 「平面驅動」式新型生物晶片的驗證實驗顯示，不僅理論與實驗結果吻合度高，結合混合器、分離器與分配器於一小片檢測晶片的應用概念，也具有可行性與繼續發展的價值。
3. 在半徑固定的斜向流道理論值與實驗值吻合，亦即斜向夾角愈大，毛細管開關的突破頻率也愈大。

誌謝

本研究承蒙 教育部顧問室 92 年度「精密機電設計與整合科技教育改進計畫」與國科會 93 年度小產學計畫 NSC93-2622-E-253-001-CC3

伍、參考文獻

1. Madou, M. J., Lee, L. J., Koelling, K. W., Daunert Sylvia, “Design and Fabrication of Polymer Microfluidic Platforms for Biomedical Applications”, Proceedings of the SPE Annual Technical Conference, ANTEC 2001, 2534-2538, 2001.
2. Man, P. F., Mastrangelo, C. H., Burns, M. A., Burke, D. T., “Microfabricated Capillarity-Driven Stop Valve and Sample Injector”, MEMS Conference, Heidelberg, Germany, June 1998.
3. 廖威量、李晉賢、曾韶恆、蔡煒銘,“微流道平台驅動觀測機電系統”，教育部顧問室 91 年度學生專題實作報告，民國 91 年 12 月。
4. 廖威量、何克威、李晉賢，“「閃碟 2 號」離心式生物晶片實驗裝置之研製”,南亞學報，第 24 期, pp.13-28，民國 93 年 8 月。
5. 中原大學物理系,“普通物理實驗”, 1990 年。
6. Roberson, J. A. and Crowe, C. T. “Engineering Fluid Mechanics”, Houghton Mifflin Company, 1980.
7. 教育部生物技術科技教育改進計畫，“生物技術核心實驗”，國立台灣大學生物技術研究中心，民國 88 年 1 月。

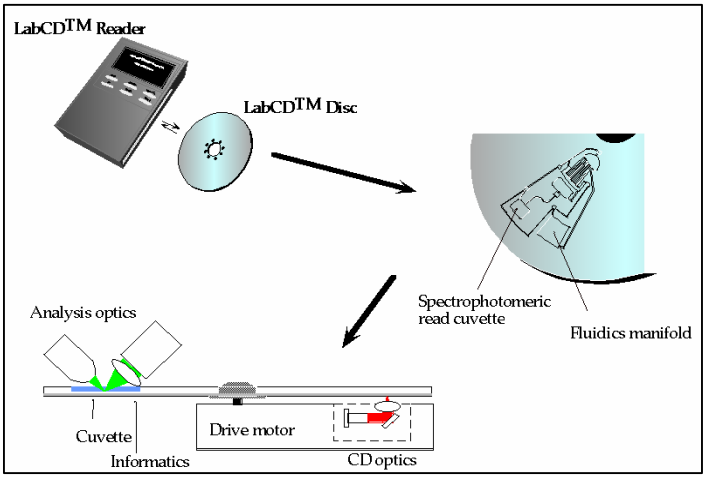


圖 1. 以離心力驅動微流體示意圖[1]

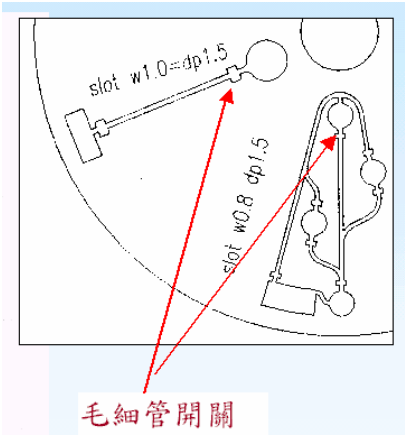


圖 2. 毛細管開關的流道設計

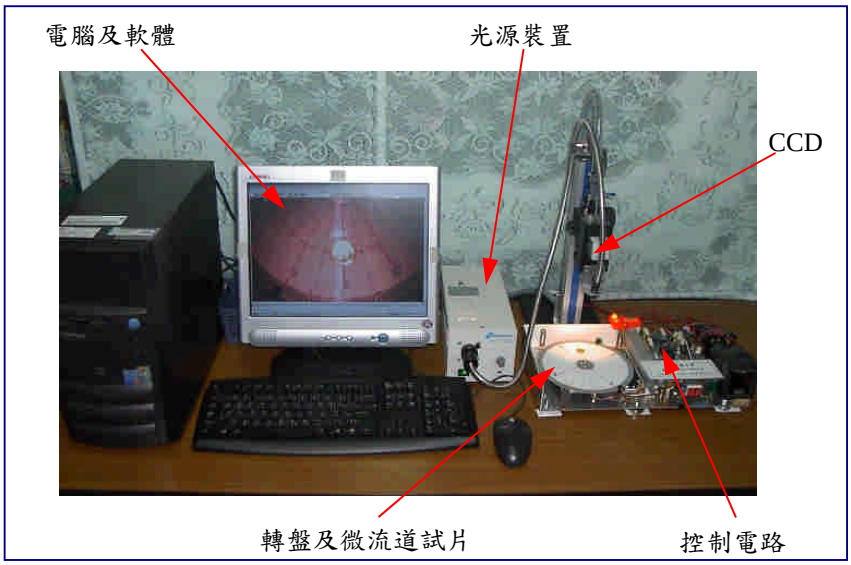


圖 3. 「閃碟 2 號」桌上型實驗系統

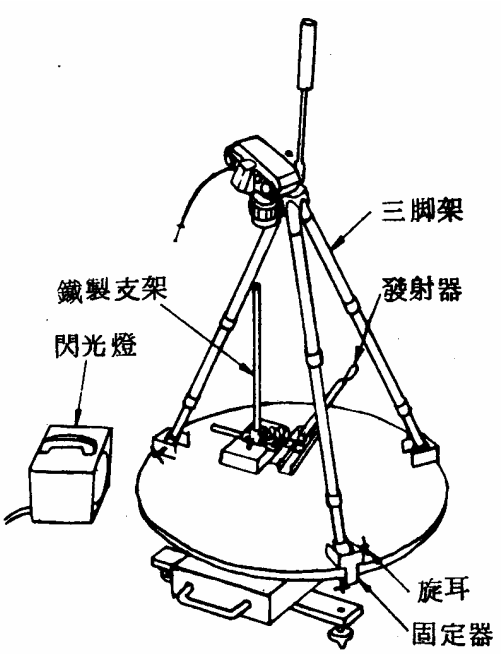


圖 4. 「旋轉座標法」之物理實驗例[5]

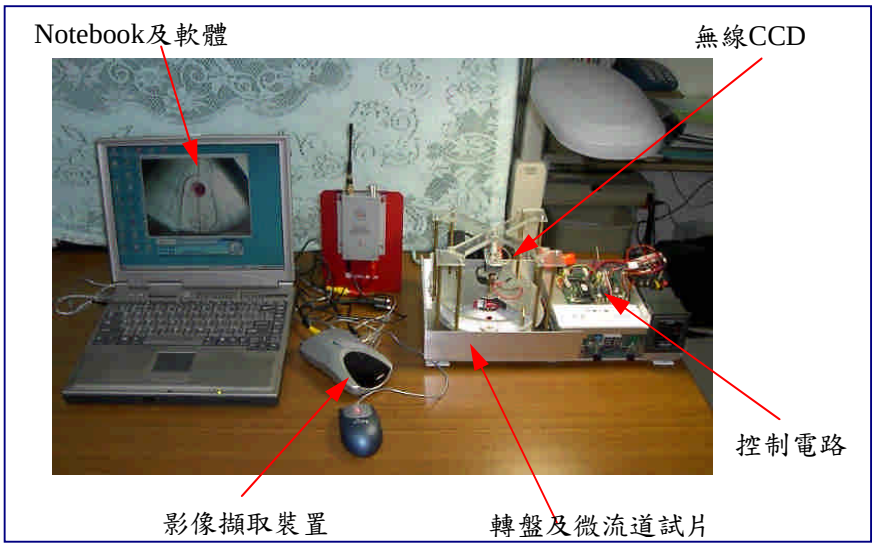


圖 5. 「閃碟 3 號」攜帶型微流體驅動觀測系統

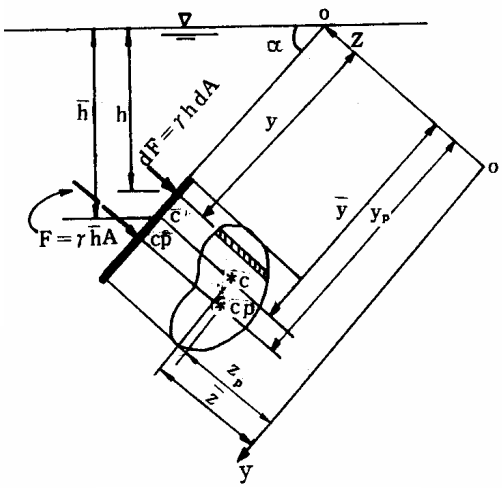
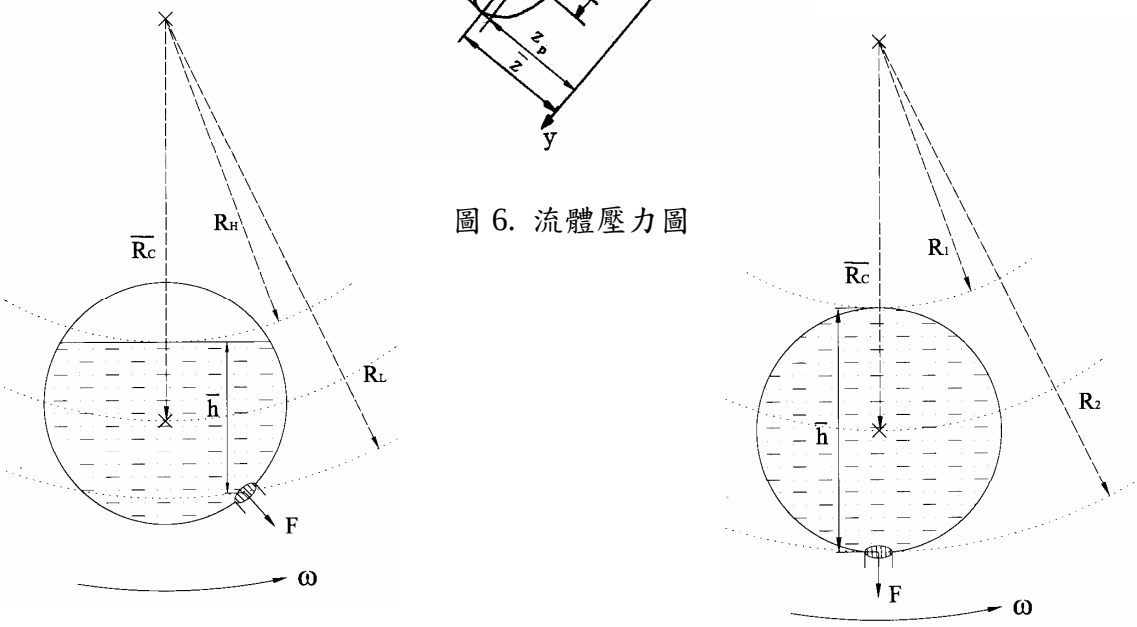


圖 6. 流體壓力圖



(a) (b)

圖 7. 離心力作用下之斜向儲槽開口理論圖

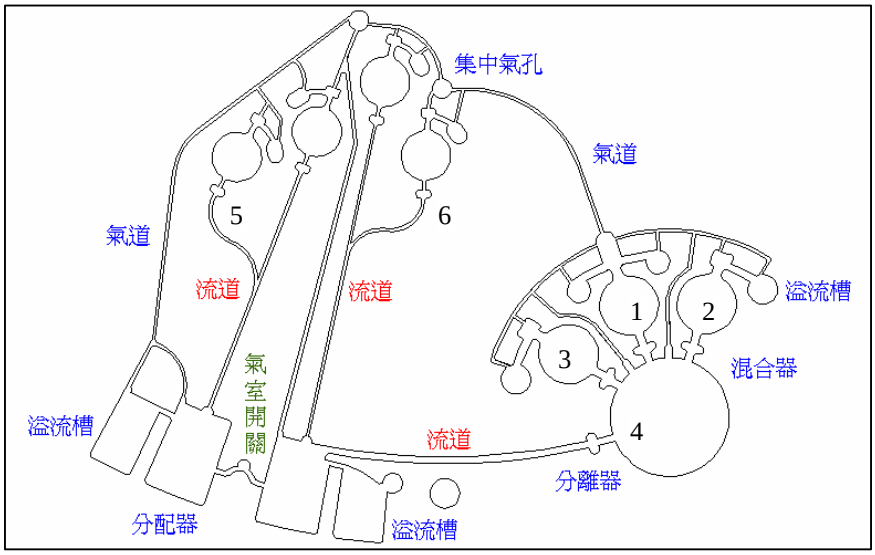


圖 8. 平面驅動型生物晶片設計例

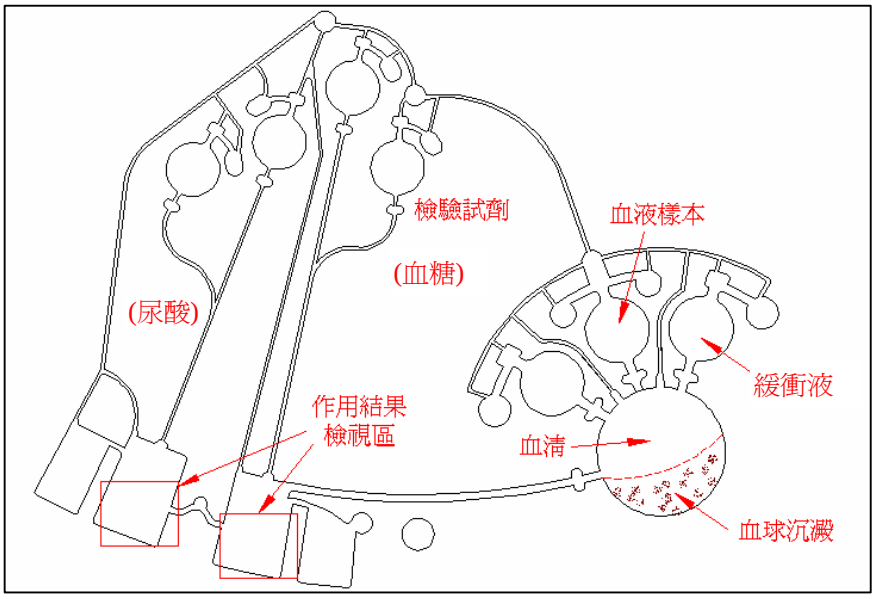


圖 9. 平面驅動型生物晶片應用例

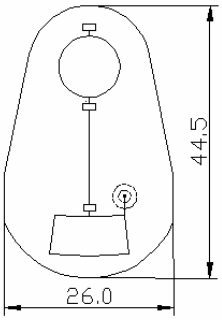


圖 10. 斜向流道測試晶片

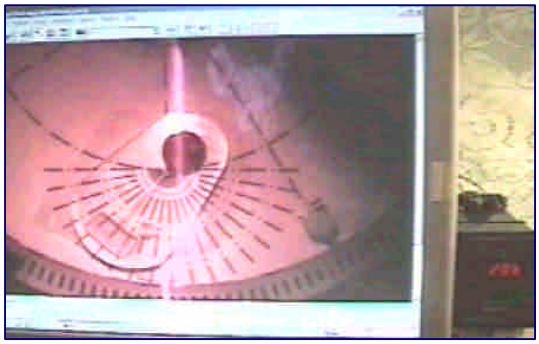


圖 11. 斜向流道實驗畫面

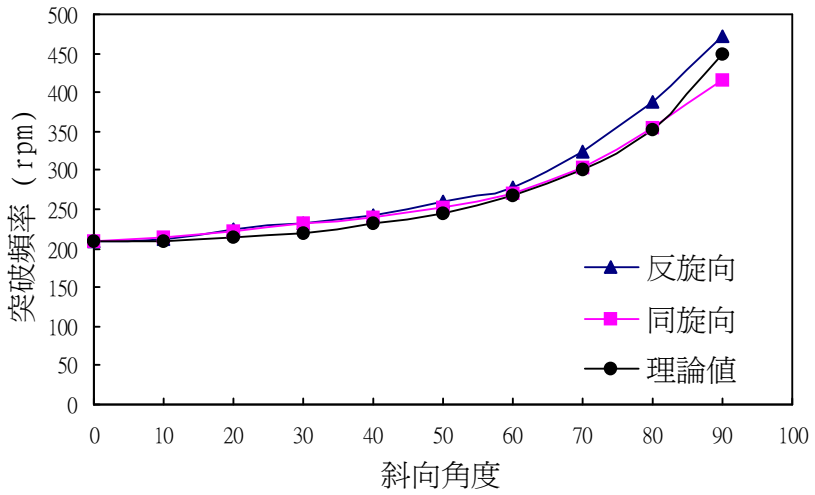


圖 12. 斜向流道實驗一 (R_2 = 42.5mm)

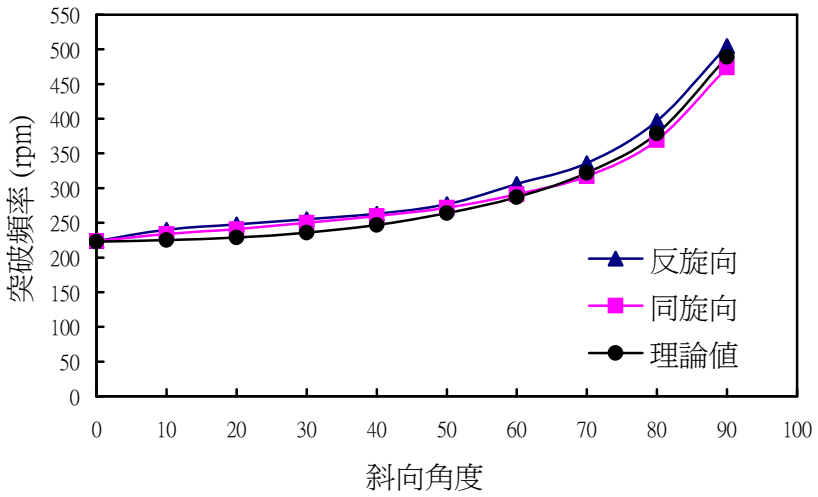


圖 13. 斜向流道實驗二 (R_2 = 37.5mm)

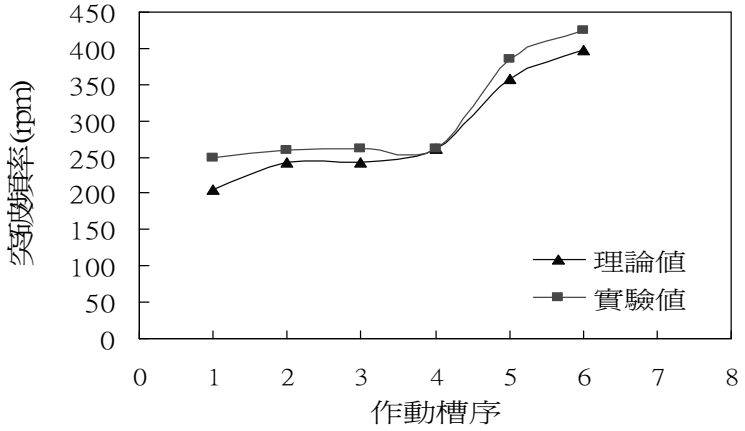


圖 14. T312 型晶片突破頻率順序實驗

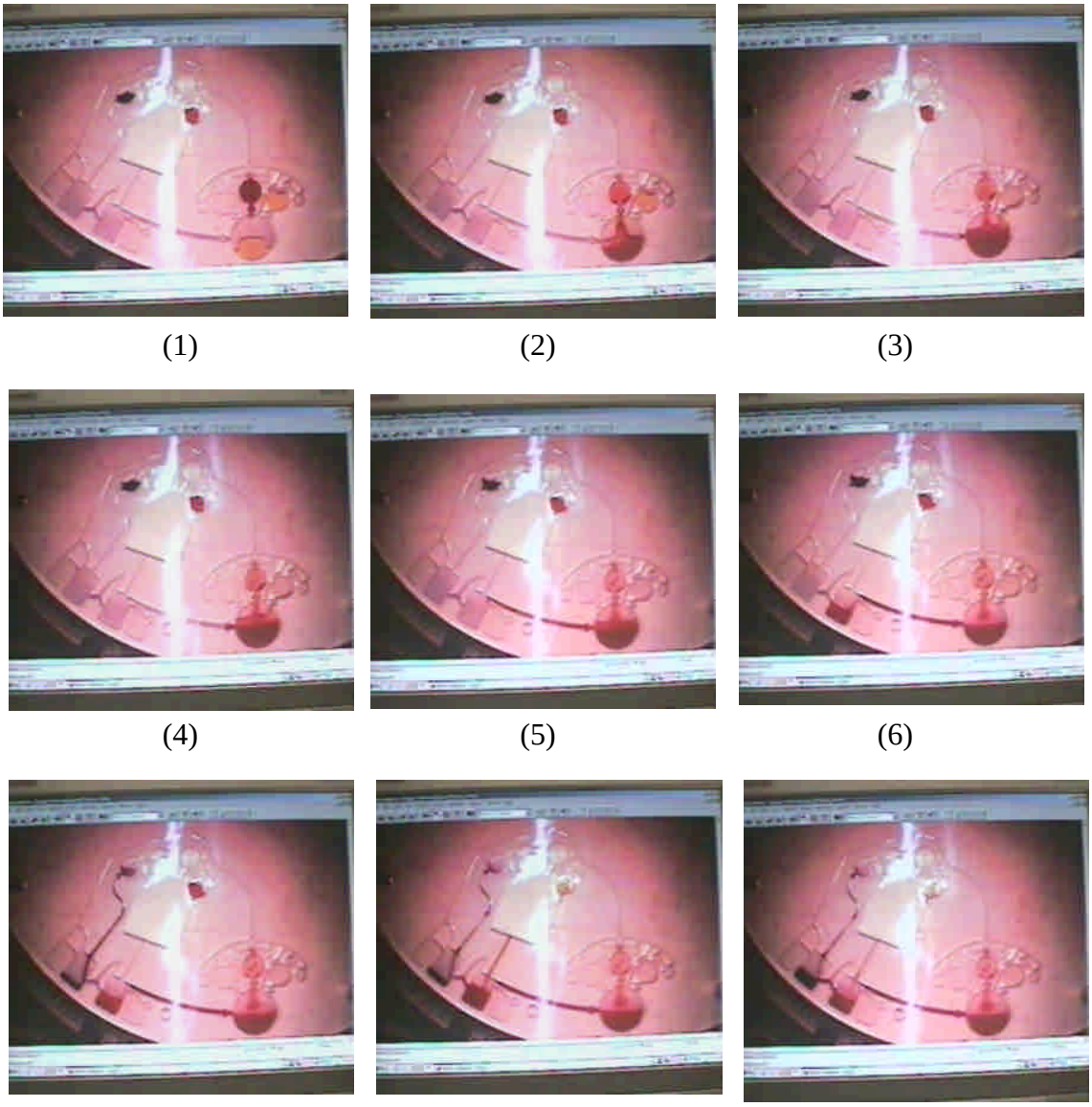


圖 15. 平面驅動型生物晶片之連續實驗畫面

(1)樣品即將流入，(2) 樣品流入，(3)緩衝劑流入；

(4)樣品被分離，(5)上層液流向左，(6)上層液流入第一分配槽；

(7)左試劑流入左槽，(8)右試劑流入右槽，(9)右槽液加入左槽反應。