

南台科技大學

機械工程研究所

碩士學位論文

微流道輔助葡萄糖微感測陣列之研製

**Development and Fabrication of
Micro Channel Enhanced
Glucose Micro Sensor Array**



指導教授：黃忠仁、魏慶華、呂金塗

中華民國九十四年七月

南台科技大學

機械工程研究所

碩士學位論文

微流道輔助葡萄糖微感測陣列之研製

**Development and Fabrication of
Micro Channel Enhanced
Glucose Micro Sensor Array**

劉 侑 鑫

指導教授：黃忠仁、魏慶華、呂金塗

中華民國九十四年七月

博碩士論文授權書

本授權書所授權之論文為本人在 南台科技大學 機械工程 系(所)
製造 組 玖拾參 學年度第 貳 學期取得 碩 士學位之論文。
論文名稱：微流道輔助葡萄糖微感測陣列之研製

本人具有著作財產權之論文全文資料(含紙本及電子檔)，授予下列單位：

同意立即公開	同意一年後公開	單位
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	本人畢業學校圖書館

(上述若勾選一年後公開者，請於繳交紙本論文給本校圖書館時特別聲明，否則一律以立即公開處理)

同意公開	不同意公開	單位
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	國家圖書館(若同意公開，請於上傳登錄之後將所印出的授權書送交所屬系所統一寄給國圖；紙本論文則 <u>一定要</u> 送交教務處註冊組彙轉國圖，不論是否同意公開全文)
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	行政院國家科學委員會科學技術資料中心 (授權國科會科學技術資料中心者，請個別再寄論文一本至台北市(106-36)和平東路二段106號1702室)。

為學術研究之目的以各種方法重製得不限地域、時間與次數以微縮、光碟或其他各種數位化方式重製後散布發行或上載網站，藉由網路傳輸，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印，惟每人以一份為限。

上列論文為授權人向經濟部智慧財產局申請專利之附件或相關文件之一

(專利申請案號：)，請於__年__月__日後再將上列論文公開或上載網路。

(勾選此項者，請於繳交紙本論文給本校圖書館時特別聲明，否則一律以立即公開處理)

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。上述之欄位若未鈎選，本人同意視同授權。

指導教授姓名：黃忠仁

研究生簽名： (親筆正楷)

學號： M9110220 (務必填寫)

電話： 0953166986 E-mail： m9110220@webmail.stut.edu.tw

地址：

日期：中華民國 玖拾肆 年 柒 月 壹 日

圖書館 授權書版本:200/05/01

摘要

本研究主要為於利用微機電技術來製作 SU-8 和聚二甲基矽氧烷 (Polydimethylsiloxane, PDMS) 微流道以達成葡萄糖感測器陣列化之設計並設計不同幾何形狀的電化學感測電極以循環伏安法來分析電極的佈局型態對氧化還原特性的影響。最後，以計時安培法分析葡萄糖濃度並驗證晶片的可行性。

電化學感測電極的幾何形狀設計，其主要參考的要素在於電極材料沉積厚度、三電極的距離和佈局型態等。於本研究中，我們僅做八種不同的佈局型態電極形狀組合改變，電極材料沉積厚度為黃金(1000 埃(Å))/鈦(200 埃)和銀(1000 埃)/鈦(200 埃)。在電極製程方面，將採用光微影技術、蝕刻和掀去法(Lift-off)來製作電極。參考電極在完成銀沉積後，再使用氧電漿處理及氯化鉀氯化處理成銀/氯化銀電極。在經過循環伏安法分析後以電極組五為本研究驗中具有最佳氧化還原特性的電極。

電化學的感測測試為了要提升響應電流，於電極表面先沉積一層赤血鹽做為電子傳導媒介。在酵素固定化方面，將直接使用聚二甲基矽氧烷來固定酵素。觀察不同葡萄糖濃度的第 30 秒響應電流可發現在 400mg/dl 或 30 μ A 左右為此晶片的飽合電流區間。最後在電極穩定性評估上有較不滿意現象發生，觀察六次 200mg/dl 相同葡萄糖濃度計時安培分析的第 30 秒響應電流比較發現，最大為 22.64 μ A，最小為 14.15 μ A，差異範圍達 8.49 μ A，可見電極製作的品質上仍有改善的空間。

誌謝

從二技的微加速計設計到研究所的微流道輔助葡萄糖微感測陣列，感謝指導教授黃忠仁老師多年來的提攜和指導。同時也感謝魏慶華老師和呂金塗老師於研究所時期的提攜和指導。

在三年來的研究生涯，專業項目由製造程序到微機電又到了電化學。在茫然的電化學領域裡，化工系的張良謙老師和李錦厚老師就像一盞導向的明燈。感謝您們的關懷與指導，最後要感謝成大醫工所張憲彰老師不吝的教導電化學知識和給予論文上的建議以及人生上的開導。

執行這篇論文時，獲得許多人的協助，首先要感謝的是NDL南區辦公室的工程師群(薛 Sir、湯哥、來福哥、翔哥和德哥)，沒有你們這篇論文的製程部分就無法這麼順利的完成。再來要感謝化工所的楊穎枚同學在電化學方面給予的強力支持，沒有妳的協助，我是無法如此快速解開電化學的疑惑。

感謝實驗室裡的成員們與NDL南區辦公室共同實驗的夥伴以及成大微奈米中心的靜純、佩璇與育宗之協助與陪伴，尤其是鍍層發生問題時，獲得大貓學長和惠甄學妹的協助，特別感謝你們。

最後要感謝我的家人，儘管多年來我的學業舉步闌珊仍願意支持我將學業完成。

目次

摘要	i
誌謝	ii
目次	iii
表目錄	vi
圖目錄	vii
第一章 緒論	1
1-1 前言	1
1-2 文獻回顧	3
1-2-1 葡萄糖感測器的起始	3
1-2-2 以生物感測器的發展世代來分類	3
1-2-3 以感測的方法來分類	6
1-3 研究方向	8
第二章 理論	9
2-1 電化學方法	9
2-1-1 法拉第程序	9
2-1-2 線性掃描伏安法(Linear Sweep Voltammetry, LSV)	9
2-1-3 計時安培分析法(Chronoamperometry)	12
2-3 電子傳導媒介(Mediator)	13
2-4 酵素的分類與固定化	13
2-4-1 酵素的分類	13
2-4-2 酵素固定化技術	15
2-5 微流道作動原理[21-23]	17
2-5-1 表面張力	18
2-5-2 毛細現象	18
2-5-3 接觸角	19
2-6 微機電技術	20

2-6-1 清潔製程(Clean Process).....	20
2-6-2 薄膜鍍層技術.....	21
2-6-3 光微影製程[27,37].....	25
2-6-4 蝕刻法與舉離法(Lift-off).....	27
2-6-5 氧電漿表面改質與接合技術[21,38].....	27
第三章 設計與實作	28
3-1 設計過程.....	28
3-1-1 曾繁根教授的案例[21].....	28
3-1-2 最後的設計定案.....	30
3-2 晶片設計.....	32
3-2-1 微流道設計.....	32
3-4-2 酵素電極的幾何設計.....	34
圖 3-11 黃血鹽於不同掃描速率響應電流.....	37
3-3 製程設備與晶片的製程規劃.....	38
3-3-1 晶片製程設備.....	38
3-3-2 晶片製程規劃.....	39
3-4-2 電化學實驗方法與分析.....	43
第四章 結果與討論	44
4-1 金屬電極製作結果.....	44
4-1-1 金屬薄膜製作結果.....	44
4-1-2 蝕刻法製作結果.....	45
4-1-3 舉離法製作結果.....	45
4-1-3 銀電極氯化處理結果.....	48
4-2 試劑(酵素)微流道製作結果.....	50
4-3 檢體微流道製作結果.....	52
4-3-1 PDMS 微流道.....	52
4-3-2 感應耦合電漿 (Inductively Coupled Plasma, ICP)深蝕刻模型.....	53
4-4 電化學分析結果.....	57
第五章 結論與展望	64

表目錄

表 1.1 糖尿病於 81 到 92 年間，國人十大死因之統計[2]。	1
表 1.2 全球血糖計主要廠商與市佔率[5].....	2
表 1.3 生物感測器訊號傳輸元件之換能器比較表[12].....	7
表 2-1 酵素固定化技術的分類[19]	16
表 2-2 RCA 清潔製程表	21
表 2-3 各種沈積方式之優缺點[27]	23
表 3-1 酵素電極的尺寸表 - 黑色為參考電極 灰色(斜線)為工作電極和對電極 .	35
表 3-2 晶片製程設備	38
表 3-3 SU8 製程表	39

圖目錄

圖 1.1 訊號的轉換和酵素的專一性。	5
圖 1.2 第二代葡萄糖感測器的反應流程圖	5
圖 2.1 氧化還原過程中的電子轉移示意圖[15].....	10
圖 2-2 電位掃描法示意圖	11
圖 2-3 計時安培分析法示意圖[15]。	12
圖 2-4 表面張力原理[23]	19
圖 2-5 接觸角示意圖	20
圖 2-6 蒸鍍源(電子束)由下面經磁力導引打擊在坩鍋裡的金屬[26].....	22
圖 2-7 濕氧化層與氧化時間關係圖[28]	23
圖 2-8 聚對二甲基苯沉積系統過程圖[29]	24
圖 2-9 光微影製程示意圖[27]	25
圖 3-1 曾繁根教授團隊發展出來的晶片之流道設計	29
圖 3-2 曾繁根教授團隊發展出來的晶片之部份結構.....	29
圖 3-3 第一階段的第一代晶片設計	30
圖 3-4 第一階段的第二代晶片設計	31
圖 3-5 第一階段的第三代晶片設計	31
圖 3-6 第一階段的第四代晶片設計	32
圖 3-7 檢體流道設計圖	33
圖 3-8 幾何止流流道的作動流程	33
圖 3-9 三電極式電化學檢測槽	36
圖 3-10 黃金電極的定電位圖	37
圖 3-11 黃血鹽於不同掃描速率響應電流	37
圖 3-12 酵素電極與 SU8 微流道製程(下板製程)	40
圖 3-13 試劑微流道製程(上板製程)	41
圖 3-14 晶片整合製程	42
圖 4-1 黃金電極於製程中脫落	46

圖 4-2 鈦蝕刻發生之缺陷	46
圖 4-3 舉離法在蒸鍍溫度上發生之缺陷	47
圖 4-4 舉離法在舉離動作上發生之缺陷	47
圖 4-5 氧化銀電極的氯化處理	48
圖 4-6 氧化銀電極氯化前後的 EDS 分析圖	49
圖 4-7 SU-8 的顯影問題	50
圖 4-8 SU-8 在不同狀況下的接觸角	51
圖 4-9 PDMS 翻模用的檢體微流道母模	52
圖 4-10 ICP 蝕刻發生的底切現象	54
圖 4-11 ICP 蝕刻的底部表面粗糙狀況	54
圖 4-12 ICP 蝕刻的側面表面粗糙狀況	55
圖 4-13 ICP 蝕刻柱狀體的表現	55
圖 4-14 直接使用 ICP 蝕刻紋路出來的壓模模型	56
圖 4-15 已鍍黃金之 ICP 蝕刻微流道模型	56
圖 4-16 電極組一於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	58
圖 4-17 電極組二於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	58
圖 4-18 電極組三於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	59
圖 4-19 電極組四於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	59
圖 4-20 電極組五於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	60
圖 4-21 電極組六於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	60
圖 4-22 電極組七於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	61
圖 4-23 電極組八於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖	61
圖 4-24 不同葡萄糖濃度之電流響應曲線分析	62
圖 4-25 第 30 秒響應電流之葡萄糖感測器檢量線	62
圖 4-26 電極穩定性分析，200mg/dl 相同葡萄糖濃度計時安培分析	63

第一章 緒論

1-1 前言

葡萄糖檢驗技術為人類帶來生活上的便利與美滿，除了最重要的血糖檢測外，食品工業[1]或與糖濃度有關的檢測需求者，皆可使用。依我國衛生署統計[2]，於 81 到 92 年間，糖尿病由國人十大死因的第五名晉升為第四名，且每十萬人的死亡率由 81 年的 23.66 揚升到 92 年的 44.38，成長幅度達 87.57 個百分點。粗估台灣目前的糖尿病患者即可能達近百萬人[3]，而前期的患者更可能達兩百萬人。而就全球而言，糖尿病患者人數也在急遽增加中，估計到 2025 年時，全球的糖尿病患者人數將達三億人[4]。由此可見，在人類社會逐漸走向富裕的同時，糖尿病等文明病的亦然大增。在人類奮力抵抗疾病的同時，生醫晶片技術與生醫保健亦然獲得重視。

年度	死因順位	死亡人數	每十萬人口死亡率
81 年	5	4887	23.66
82 年	5	5367	25.74
83 年	5	6094	28.90
84 年	5	7225	33.97
85 年	5	7525	35.10
86 年	5	7500	34.67
87 年	5	7532	34.49
88 年	5	9023	40.99
89 年	5	9450	42.60
90 年	5	9113	40.79
91 年	4	8818	39.26
92 年	4	10013	44.38

表 1.1 糖尿病於 81 到 92 年間，國人十大死因之統計[2]。

自從 1973 年第一枚商業化的生物感測器問世以來，商業化的生物感測技術日漸蓬勃發展。目前血糖計的生產大廠是以外商為主，主要廠商如表 1.2 所示，以 Ames/Miles (今拜耳)、J&J/LifeScan、Roche/Boehringer Mannheim 和亞培/Medisense

為主。而國內廠商則有邁迪科技股份有限公司、五鼎生物技術股份有限公司、金澄企業有限公司、固鑫鋼實業有限公司、眾貿國際有限公司、台欣生物科技研發股份有限公司和泛台實業股份有限公司等多家公司[6]。目前台灣仍處於代工的角色居多，但也有部分公司開始建立自有品牌與技術，如五鼎生物技術股份有限公司等，在近年來，全力開發各式電化學生物感測器，為我國的生技產業建立一個新的里程。

廠商	領先同業首推的技術	市佔率(2000) 億美元/百分比
Ames/Miles(今拜耳)	手指採血型血糖計	6.7 / 18.1%
J&J/LifeScan	免擦拭型血糖計	9.7 / 26.2%
Roche/Boehringer Mannheim	快速血糖計	10.0 / 27.0%
亞培/Medisense	電極式生化感測器	5.0 / 13.5%
Home Diagnostic	N/A	1.0 / 2.7%
Inverness	N/A	0.9 / 2.4%
其他近三十家公司	N/A	3.7 / 10.0%

表 1.2 全球血糖計主要廠商與市佔率[5]

近年來，半導體帶來的微型化技術革命，除了使電子進入奈米的世界外，亦使得微機電系統(MEMS)技術等多項微製造工業得以順利推展。微機電技術的發展至今，除了帶來小型化的優點外，亦可提供許多更低成本與更高可靠性的產品。利用微機電系統技術結合生醫感測而成的生醫晶片技術在近年來逐漸成熟，在國內外亦有商業化的案例。生醫晶片技術除了積體電路技術的矽晶圓製程外，亦有玻璃與高分子製程。除了使製程材料的選擇性增加外，亦使得成本更為下降。

使用生醫晶片技術設計出的陣列式感測晶片，除了可以提升單一感測物的感測精準度外亦可轉化為單一流質多項性檢測如(血液中的葡萄糖、半乳酸、乳酸等的同步檢測)。在本論文中的設定目標將僅針對葡萄糖單一物質的做陣列化感測。根據美國糖尿病協會的資料顯示[7]，糖尿病患者的界定並非以尿糖量來區隔，而

是以血糖量來劃分。且糖尿病患者需要長時期不間斷的監控血糖。所以，攜帶方便、快速的血糖檢驗成為一個糖尿病患者相當需要的一項服務。

1-2 文獻回顧

1-2-1 葡萄糖感測器的起始

葡萄糖感測器歸屬於生物感測器的一種，生物感測器定義為將生物分子(如抗體、酵素、輔酶或激素等)固定化於換能器(Transducer)上，以用來偵測生物體內或體外的特異之專一性生物訊號並轉化成電子訊號之一種裝置，如圖 1.1 所示。第一個生物感測器(葡萄糖感測器)是由 Clark 發展出來，於其將葡萄糖氧化酵素結合電極來當換能器以轉換葡萄糖濃度的訊號。

1-2-2 以生物感測器的發展世代來分類

第一代的葡萄糖感測器是利用氧消耗量來計算葡萄糖的濃度。1962 年由 Clark 與 Lyons[8-9]提出，利用酵素在有機反應中具有特異之專一性也就是酵素與基質的關係，以葡萄糖氧化酵素(Glucose Oxidase, GOD)與葡萄糖進行電子傳遞。其酵素中帶有電化學活性中心(Flavine Adenine Dinucleotide, FAD)可使用電化學法來分析氧的消耗或過氧化氫之濃度來得知葡萄糖的濃度。1967 年 Updike 與 Hicks[10]提出，使用 polyacrylamide 來包埋固定葡萄糖氧化酵素於電極上並利用氧氣為電子的接受體，偵測氧消耗量來得知葡萄糖的濃度，其分段的感測反應的化學方程如下：

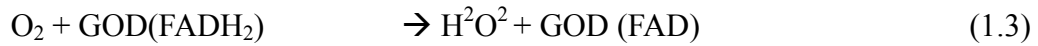
(1) 葡萄糖與葡萄糖氧化酵素之反應：



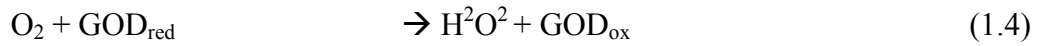
亦為，



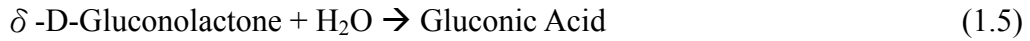
(2) 酵素之氧化還原中心被氧化使酵素被還原：



亦為，



(3) δ -D-Gluconolactone 被反應成葡萄糖酸：



(4) 在 0.7 伏特之過偏壓下，過氧化氫被電極所氧化：



因為在反應中所產生之過氧化氫並非會全數被電極氧化，以及檢體於空氣中會有空氣互相溶氧的現象發生。故在量測初期所產生的電流會與檢體的葡萄糖濃度成正比，但是準確性會隨時間的改變而造成訊號不穩定。

雖然酵素具有電化學活性中心但被蛋白質分子所包圍[14]，不容易於直接進行電子傳遞，必須藉由較小的分子來快速進出酵素層做傳遞電子的工作。第二代的葡萄糖感測器是於電極和酵素間加入一層電子傳導媒介(mediator)，用它來改善酵素和電極間的電子傳遞，有效降低工作電壓以避免電活性物質干擾感測訊號並改善檢體與空氣互相溶氧所造成的氧消耗偵測誤差[11]。其反應過程如圖 1.2 所示，在酵素傳遞出電子時不同於第一代的由電子傳導媒介來接受電子傳遞。

第三代的葡萄糖感測器已於前言部分提及，在此不再贅述。

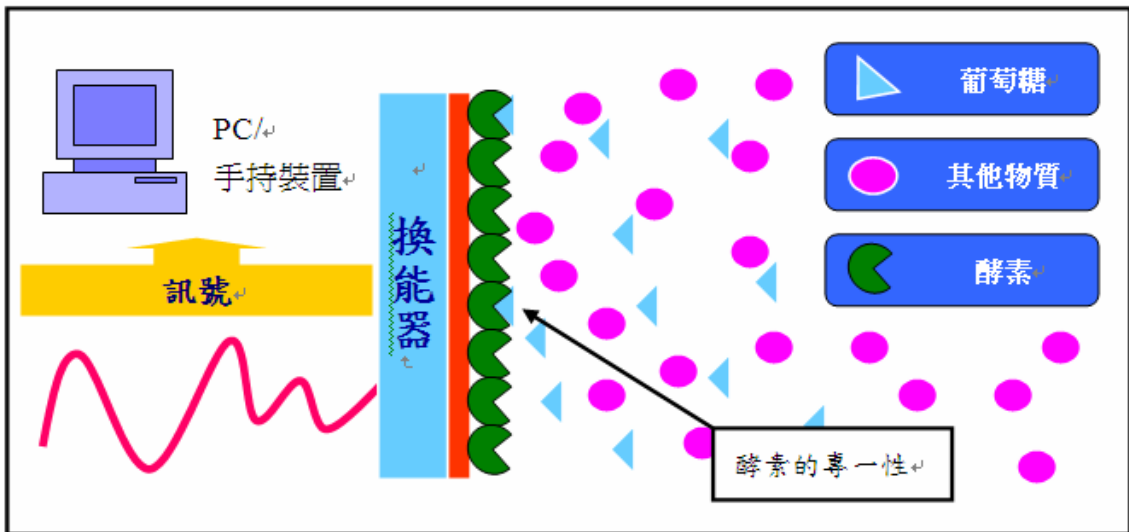


圖 1.1 訊號的轉換和酵素的專一性。生物訊號經由酵素分解特異之專一性物質後，轉換成物理或化學訊號。其後再由後端的訊號處理系統轉換為人類可辨識之訊號。

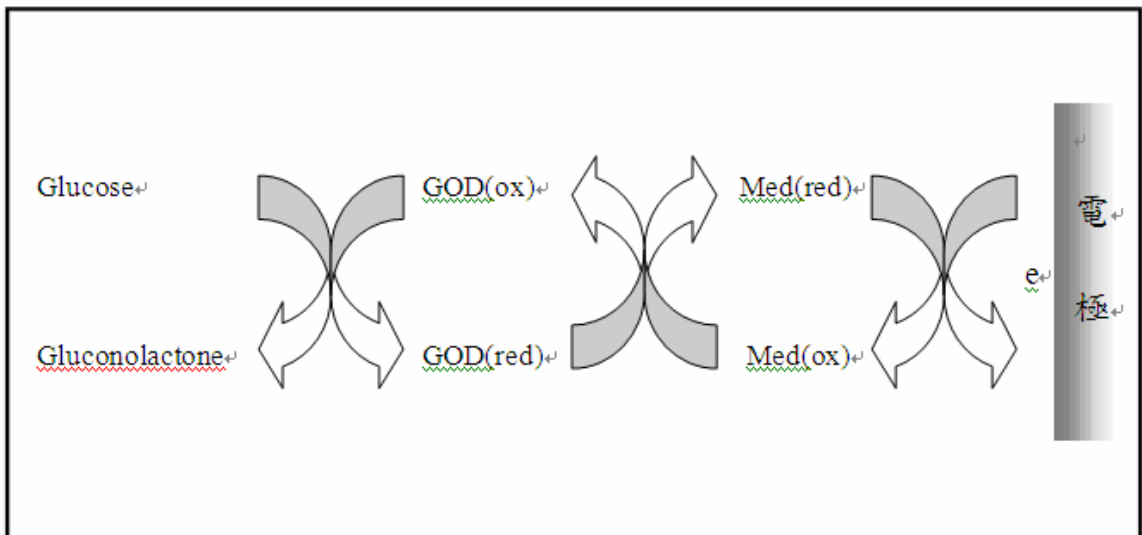


圖 1.2 第二代葡萄糖感測器的反應流程圖

1-2-3 以感測的方法來分類

由圖 1.1 所示，可知道葡萄糖感測技術中，酵素與基質之關係。而生物感測技術在我們已知的方法中，依感測方式不同可將生物感測器粗分成四種感測技術如下：

(a) 電化學生物感測器(Electrochemical Biosensor)

此法為偵測反應槽中，生物檢體在和特定生物分子反應後所產生的電化學行為(如電位、導電度、電荷數或電流)之變化進而轉換為電子訊號。此法為生物感測器中，發展最久、最完備的技術。本論文亦採用電流式的電化學生物感測器為設計基礎。

(b) 光學式生物感測器(Optical Biosensor)

使用螢光指示劑和光纖或以光共振的方式來檢測生物訊號。此法具有相當的精準度不過需使用精密的光學儀器，所以，價格亦較昂貴。

(c) 離子選擇性場效電晶體(Ion Selective Field Effect Transistor, ISFET)

以電晶體的架構來製作生物感測器。使用生物物質做成的離子感測薄膜當作閘極端(Gate)，當待測物與離子感測膜反應時，離子感測薄膜即產生介面電位變化，使訊號由汲極端(Drain)輸出訊號。

(d) 壓電晶體生物感測器(Piezoelectric Biosensor)

利用塗佈在壓電晶體電極表面之生物薄膜與待測物吸附或反應所產生的質量差導致晶體振盪頻率產生變化的方法來偵測訊號，如石英晶體微天平(Quartz Crystal Microbalance, QCM)。此法也應用在各種產業中，如一般熱蒸鍍機台的膜厚偵測計也類似此種方法。

分類別	換能器	優點	缺點
電化學	電位計	回應範圍廣，儀器化容易。	回應速度慢，選擇性受限制。
	電流計	線性回應佳，靈敏度高，價廉耐用。	易受干擾，選擇性差，信號雜訊比(S/N)差。
光學	光學纖維	體積小，回應速度快，不需要參考電極，適合陣列化感測器。	需特殊儀器和螢光指示劑，受樣品濃度影響大，有 Photo-Bleaching 的問題
	表面電漿共振	適合免疫反應，不需標示生物分子或外加指示劑。	需控制幾何因素，儀器昂貴。
	干擾效應光電極	適合多信號，體積小，陣列型的感測需求	需特殊硬體配合
	全反射	能區別游離或結合之螢光物質。	須多重反射才能獲的足夠的訊號。
ISFET	離子選擇性場效電晶體	體積小、價廉，適合自動化系統。	不穩定，回應慢，有漏電流問題和生物相容性等問題。
其他	熱量計	簡易，線性回應佳。	無選擇性，易受沉積影響，回應時間慢
聲波	壓電晶體	價廉，靈敏度高，系統穩定。	易受水份及雜質影響。
	表面聲波器	靈敏度高，較壓電晶體高 2~3 次方。	高頻之干擾問題。

表 1.3 生物感測器訊號傳輸元件之換能器比較表[12]

1-3 研究方向

本研究著重於以微機電技術來開發微流道及電極和生物電化學分析方法。其主要的研究內容可分為以下四項如下：(一) 三電極式和雙電極式電化學感測電極的幾何形狀設計與製作，(二) 酵素電極的材料與酵素固定化之設計與製作，(三) 酵素層與感測層的微流道幾何形狀設計與製作，(四) 電化學感測的結果的分析。

在製程的開始將設定以訂製的四吋圓型綠板玻璃來取代矽為晶片的基材。此法可使晶片製程的基材成本下降。但它無法耐高溫、透明材質和基材的平整度略差等因素，是本研究於製程上的小缺陷。

在晶片設計的設定上，應用面之考量將略高於原創性。本研究將參考清華大學工科系曾繁根教授的設計。而微流道的幾何設計則為全新的設計且特別將反應槽的空間加大，以求能獲的更佳的響應電流，並且在微流體的阻斷流動技術採用本研究團隊的幾何被動閥來實現微流場開關的最佳規劃。

晶片製程中，因為 SU-8 和聚二甲基矽氧烷(PDMS)為疏水性材料。所以，表面處理將是製程的重點之一。電化學感測的重點之一為感測面積，故電極的製作技術也將會予以討論。

酵素固定化技術一直為生物感測的一項課題。本研究也將討論到固定化技術中物理吸附法、膠體包埋法和架橋連接法，並予以討論其訊雜比(S/N)、抗電活性干擾物能力和最佳的電化學行為。

最後，在電化學的感測中，將會討論到酵素電極的檢量線、訊號再現性、穩定性和長時效量測的訊號衰減等電化學行為。

第二章 理論

2-1 電化學方法

2-1-1 法拉第程序

根據法拉第定律，當電子流動所造成的化學反應程度與流通過的電量大小成正比時，此迴路所產生之流通電流稱為法拉第電流。

以電位 E (Potential)與能階來看法拉第電流的產生，電位可以當作是一種能量的表示。當電位改變時，電子的能階亦有所不同。當電極的電位向負電位方向增長時，會使得電子能階提升，而當電子能階提升至高過於電解液的空分子軌域 (Vacant Molecular Orbitals)時，電子會由電極向電解液的空軌域移動進而產生還原電流，如圖 2-1(a)所示。相反的氧化電流則是當電極的電位向正電位方向增長時，使得電子能階減弱至滿分子軌域 (Occupied Molecular Orbitals)時，電子會由電解液向電極的滿分子軌域移動，如圖 2-1(b)所示。

本研究的感測原理是採用電流式的電化學檢測。電流式電化學生物感測器的作動原理為反應物質在電極表面進行氧化還原反應並生成法拉第電流為檢測之訊號。然而，法拉第電流的生成需由外加電場提供電極界面足夠的能量，以進行電子轉移而使電流產生變化。

2-1-2 線性掃描伏安法(Linear Sweep Voltammetry, LSV)

線性掃描伏安法亦可稱為線性電位掃描計時安培法(Linear Potential Sweep Chronoamperometry)。其基本原理為，以固定增加速率 v' 掃描電位並將 E 對時間 t 做圖，將會產生是一個正斜率直線波型；隨著電位的增加或減少，可產生出電化學行為裡的氧化還原反應之半反應波峰應答。也可以電容效應的正負電極進行線性電壓掃描測試來解釋，由 0V 開始以固定掃描速率 v' 持續增加電壓，直到產生法

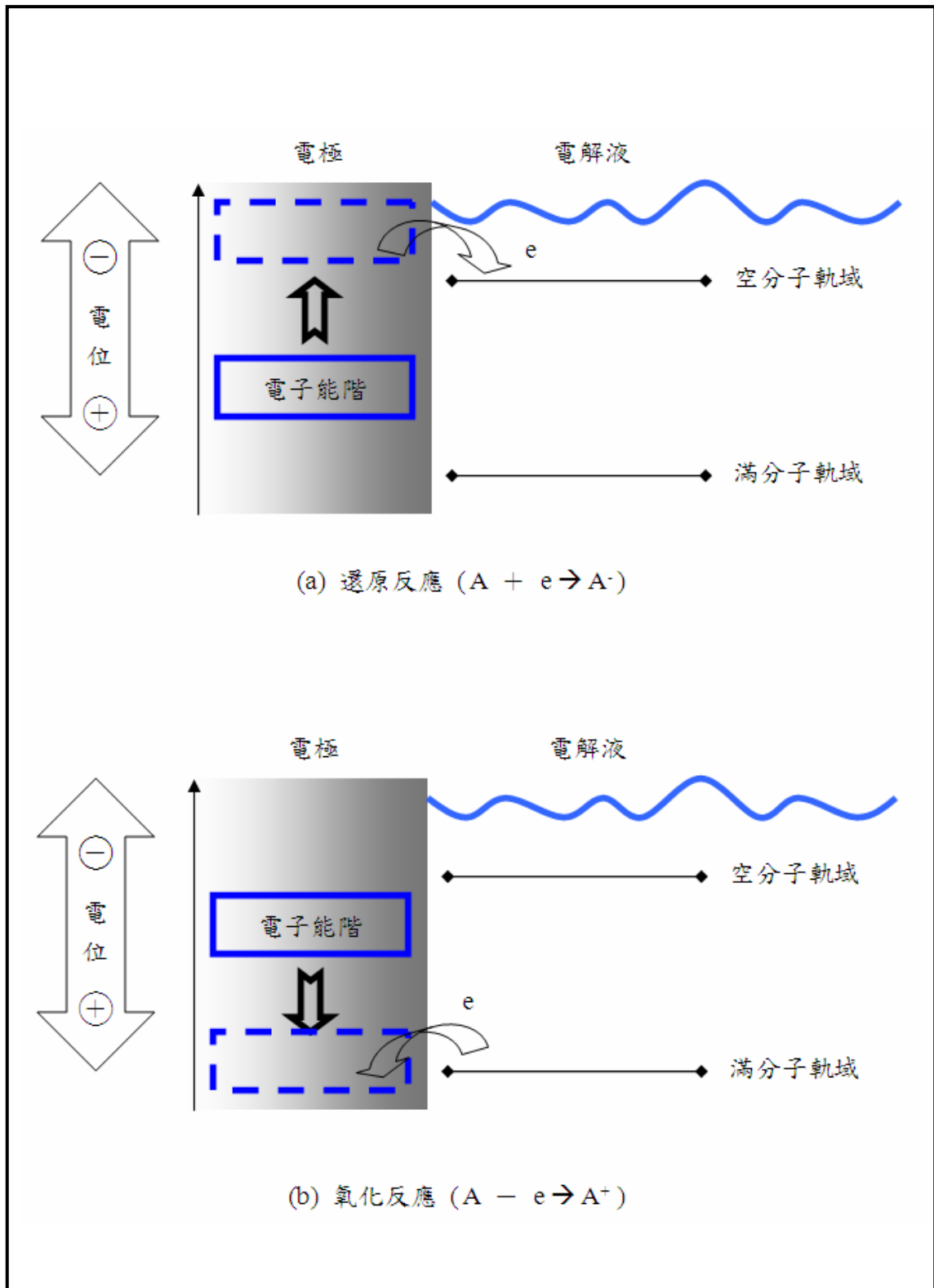


圖 2.1 氧化還原過程中的電子轉移示意圖[15]，圖中 A 物質的分子軌域只顯示出最高被佔滿軌域和最低的空軌域。(a)還原過程，電子能階往負電位移動到出超空軌域時，電極的電子轉移至電解液中(b)氧化過程。電子能階往正電位移動到出超滿軌域時，電解液的電子轉移至電極中。

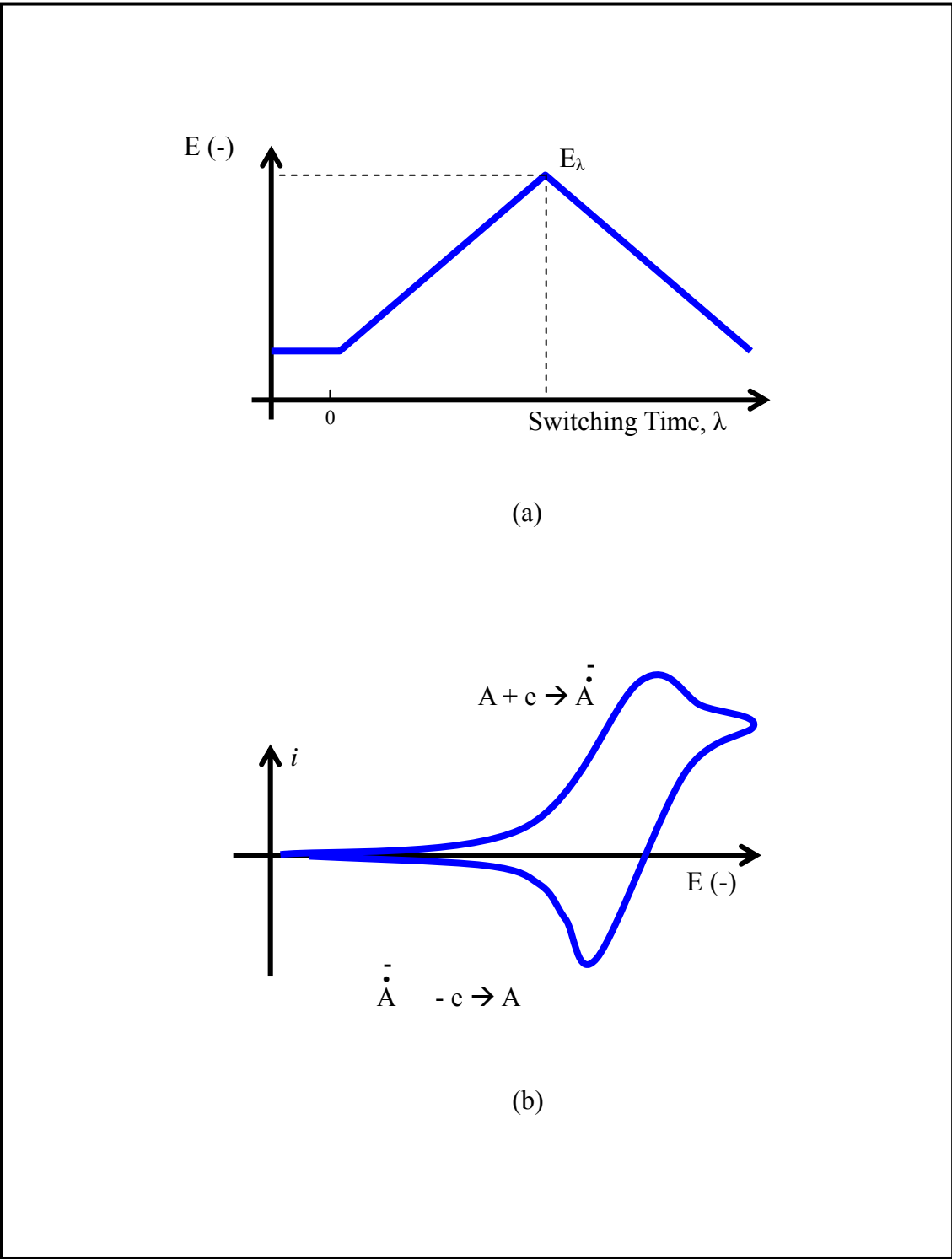


圖 2-2 電位掃描法示意圖 (a) 線性循環電位掃描圖(b)循環伏安圖，為(a)圖相對應的電壓對電流之結果。

拉第電流為止，再利用固定掃描速率- v 使電壓最後降至 0V。如此循環操作最大的目的在尋找出電容器容許的充放電電壓範圍，以避免充放電過程中有其他反應的發生[14]。另一方面亦可觀察反應物發生氧化還原反應之情形也就是循環伏安法(Cyclic Voltammetry)，為順序執行了兩次 LSV 的電位變化(增加和減少)並以 E 對 t 做圖如圖 2-2(b)，此法可觀察包括電子傳遞的形式或可逆與否以及對工作電極鍍膜等等。

2-1-3 計時安培分析法(Chronoamperometry)

施加一固定電位，觀察電化學行為裡的氧化還原反應之時間對電流應答。如下圖 2-3 所示， E_1 為未達催化反應之電位， E_2 為電活性物質 O 被還原之電位；當時間一開始電位即躍升至 E_2 電位，使電極表面物質 O 發生反應，電流瞬間躍升產生法拉第電流。隨著時間變化，電極表面反應物漸漸減少，電流值也隨著一直下降到應答電流不再減少而趨於穩定。此方法可應用於檢測葡萄糖濃度和檢量線的製作。

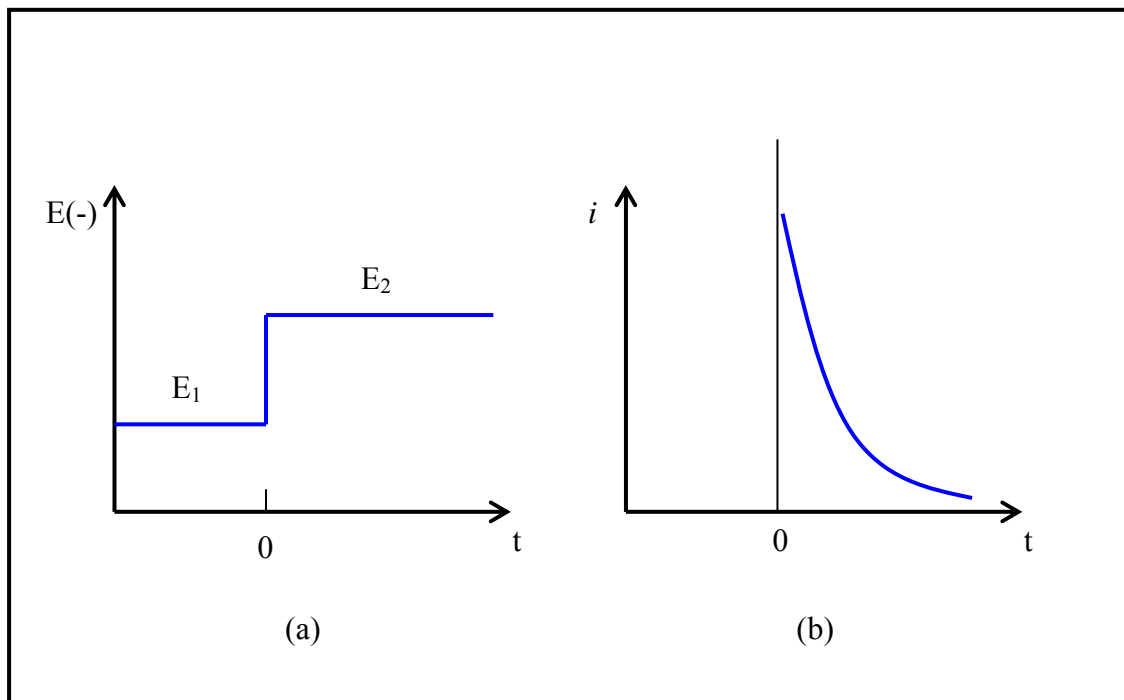


圖 2-3 計時安培分析法示意圖[15]。(a)定電位掃瞄。於時間開始時，即拉升電位 E_1 來到 E_2 (b)與(a)圖相對應之時間對電流關係圖。電流會隨著時間衰減到一平衡電流值。

2-3 電子傳導媒介(Mediator)

感測系統在高電位狀況下操作會限制酵素電極之應用性，例如偵測血糖濃度時，血液中常會帶有一些電活性物質[如尿酸(Uric Acid)、抗壞血酸(Ascorbic Acid, AA)、*p*-acetaminophen]來干擾其訊號的偵測，使用第一代葡萄糖感測器時，此干擾狀況一直為偵測上的問題，第二代葡萄糖感測器使用電子傳導媒介來協助電子傳遞，進而使所需的電壓下降且提高了更大的反應電流。在前章 1-2-2 節已有提到電子傳導媒介於反應過程中的角色。一般感測器應答特性，常取決於應答時間、偵測極限、靈敏度、最適操作電壓、溶液酸鹼值和電子傳導媒介的濃度等。電子傳導媒介的選用將會影響到感測器設計與感測操作的穩定。

理想的電子傳導媒介包含下列的條件：

1. 電子傳導媒介能固定在電極之感測區域上，不易脫落。
2. 電子傳導媒介的氧化還原反應行為是完全可逆的，而且有適合的氧化電位且不會太低而導致被氧還原所干擾。
3. 電子傳導媒介的氧化與還原態皆很穩定
4. 電子傳導媒介能快速的傳遞電子於酵素與電極之間
5. 電子傳導媒介的專一性要好，不容易和其他物質進行反應
6. 電子傳導媒介要比氧更能氧化還原態的酵素

2-4 酵素的分類與固定化

2-4-1 酵素的分類

酵素一般的命名原則為”作用基質”或”作用反應”之名稱的語尾加”ase”來表示之。國際生物化學聯盟 (International Union of Biochemistry and Molecular Biology, I.U.B.) 國際酵素委員會 (Enzyme Commission or Enzyme Committee, E.C.) 依酵素

催化作用不同將其分類為六大類，分別為[16-18]：

第一類，氧化還原酵素(Oxidoreductase)

催化氧化、還原反應之酵素，本研究使用的酵素即為此種。其反應形式為：



如酒精脫氫酵素(Alcoholdehydrogenase)。

第二類，轉移酵素(Transferase)

催劃一反應物之胺基或甲基轉移至另一反應物上之酵素。其反應形式為：



如六碳糖酵素(Hexokinase)

第三類，加水分解酵素(Hydrolase)

催化反應物之加水分解反應之酵素。其反應形式為：



如乳糖分解酵素(Lactase)

第四類，裂解(解離)酵素(Lyase)

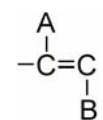
催化係以非加水分解方法來分解反應物之酵素。其反應形式為：



如延胡索酸水解酵素(Fumarate Hydrase)

第五類，異構化酵素(Isomerase)*

催化反應物分子間的原子重新排列，使結構式改變但化學式不變之分子異構物。其反應形式為：

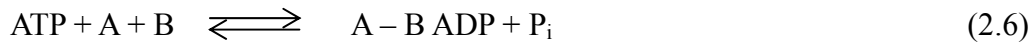




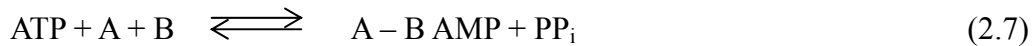
如胺基丙酸消旋酵素(Alanine Racemase)

第六類，合成酵素(Ligase)

催化雙鍵反應基，以 C-O 鍵，C-S 鍵，C-N 鍵或 C-C 鍵等結合在一起之酵素。
其反應形式為：



或



如乙醯基助酵素(Acetyl-CoA Synthetase)

2-4-2 酵素固定化技術

固定化技術至今並無一個真正通用且完美的方法產生，故依不同之研究會採用不同的固定化技術。固定化技術大致分類為四種如下：

物理吸附法(Physical Adsorption)

此法為最早的固定化技術，主要的固定媒介為凡德瓦力(Van der Waals Force)，使酵素附著於物體表面。但亦有其他作用力參與其中。如親疏水性、氫鍵和離子鍵結等。優點為簡單易操作，缺點為容易脫落。

膠體包埋法(Gel Entrapment)

膠體包埋法係將生化物質與膠體材料均勻溶合，再製作成所需的薄膜或其他形狀。固定酵素的方法為，利用膠體係為大分子物體，其包覆或富含酵素與其中，使其不易擴散流失，而小分子可進入膠體內與酵素反應的特性。此為一種溫和的固定方法，使用上相當普遍。本研究會使用聚二甲基矽氧烷(Polydimethylsiloxane, PDMS)等材料來做固定方法的探討。

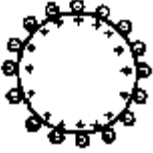



				
固定化方法	1. 物理吸附	2. 膠體包埋	3. 共價偶合	4. 架橋連接
材料種類	離子交換樹脂, 活性碳, 矽膠, 黏土, 氧化鋁, 多孔玻璃	褐藻膠, 膠原, 明膠, 矽膠, 聚氨酯	纖維素 PVC, 離子交換樹脂, 多孔玻璃	戊二醛
酵素接合方法	物理誘捕 可逆的接合; 變更 pH 值或, 離 子力量可使酵素 脫離	物理誘捕	化學接合	物理誘捕
接合酵素量	少	少	高	高
酵素漏失量	一些	一些	非常少	少
酵素失活性	可忽略	可忽略	高	少
價格	便宜	便宜	貴	便宜

表 2-1 酵素固定化技術的分類[19]

共價結合(Covalent Bonding)

生生物質之官能基與活化之承載物質的官能基發生共鍵結，或與承載物之表面發生共聚合反應，其製程分三階段：

1. 承載物活化
2. 生生物質之共價鍵結反應
3. 清洗未吸附之生生物

由於共價鍵結之官能基不能同時作為催化反應之活性中心，而且此法須使用強烈的化學反應，易使活性喪失，且製作費用不低。

架橋連接法(Crosslinking)

係利用具有雙或多官能基架橋劑之協助，將生生物質(如酵素、抗體或抗原等

蛋白質)結合起來，或與不具催化能力的蛋白質分子串連，以形成巨大分子凝聚物留存於透析膜內。架橋連接法的優點為製程簡單且牢固，且可經由固定化程度來控制酵素的特性。但強烈的化學反應亦會影響生化物質的活性中心，進而導致失活現象。

2-5 微流道作動原理[21-23]

細心觀察放有茶包的杯子，不沾水的棉線是否過一下子就富含水份？儘管空氣的濕度相當低也依然如此，這就是毛細力(Capillarity Force)所造成的結果。在一般常見的流場驅動方式多半以幫浦來作。微機電系統也有微幫浦[20]來當驅動力的實例。本研究將部份以毛細力和表面張力作為驅動的力量，其有幾個原因：

1. 無需外加作用的力場

造成毛細力的條件為尺度關係，不需要外加力場[如離心力(CD 生醫晶片)或壓力差(微幫浦)等]來造成。

2. 微觀流場的流體黏滯力大[21]

以圓管為例，Hagen-Poiseuille Equation：

$$Q = \frac{\pi r^4}{8\mu L} \Delta P \quad (2.9)$$

Q = 流量

r = 管半徑

μ = 流體黏滯係數

L = 流道長度

ΔP = 管內壓力差

可推導出：

$$R_{\text{Channel}} = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8\mu L}{\pi r^4} \quad (2.10)$$

R_{Channel} = 流道阻力

由(2.2)式可知道，流道阻力和管半徑的四次方成反比，所以當流道縮小時，流道阻力將以四次方的比例增加。所以，要使用外加力量來推動流道內的流體需要很大的力量。

3. 製程簡化，成本低

以毛細力為驅動的晶片因為不需要外加力場亦不需外加輔助的施力裝置和製作微幫浦的複雜製程，故製程較為簡單，相對的成本也較低廉。

2-5-1 表面張力

分子與分子之間存在著相互的吸引力或內聚力 (cohesion) 存在。就液態狀況而言，在液體內部，不管任一方向的引力應該都相同，也因此相互抵消，分子受四周分子間的引力也大致相同；但在介面處和介面內部的分子所受的力有所不同，介面處的分子僅受到鄰近表面分子間的引力與介面內外分子的引力，其中介面內外分子的引力不相等 (如圖 2-4) 導致分子向引力大的一方拉扯，於是沿著介面會產生使分子達到淨力平衡的力，即稱為表面張力 (surface tension, γ)，其力之大小定義為每單位長度之相(Phase)介面所受分子之吸引力。

2-5-2 毛細現象

液體的表面張力與毛細現象具有相關性；表面張力讓液體表面可收縮自如，使液體的表面積儘量縮小，而達到整體最低也是最穩定的能量狀態。表面張力的單位是每單位長度的力，也是每單位面積的能量，所以乘上沾濕面積(wet area)，亦即所謂的表面能(surface energy)[24]。而其表面為兩種物質間的介面，如固體-液體、液體-氣體、固體-氣體間的介面或者是兩個不相容的液體如水-油的介面。若兩種物質間有穩定的介面，則介面上的自由能必為正值。若自由能為零或負值，

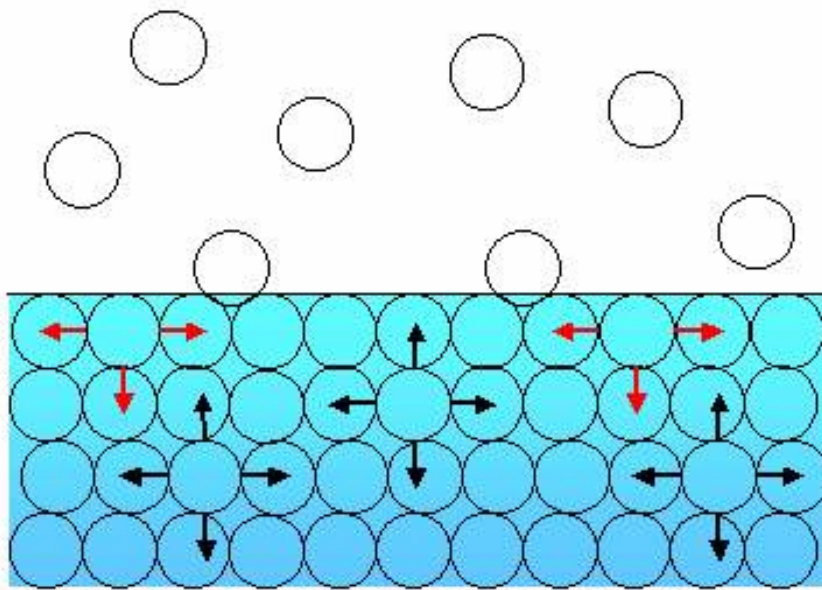


圖 2-4 表面張力原理[23]

則會造成震盪的表面區域而不斷擴張使一物質融入另一物質中[23]。毛細作用就是液體因表面自由能不平衡造成液體流動的現象。

因為流體表面的液體分子所產生的內聚力不容易達到平衡，故當溫度升高時，液體分子間的內聚力減小，因此表面張力減小；液體中添加某些有機溶液或鹽類，可以改變液體的表面張力。

2-5-3 接觸角

當液體靜置於固體表面，以液體、固體、氣體三相交會處為起始點，對液體與氣體界面做切線，相對於液體與固體界面所形成之夾角為接觸角(Contact Angle, θ_c)，如圖 2-5 所示。由 Young's Equation 可看出接觸角和表面張力之關係[25]：

$$\cos\theta_0 = \frac{\gamma_{sg} - \gamma_{sl}}{\gamma_{lg}} \quad (2.11)$$

γ_{sg} = 固體和氣體間表面張力

γ_{sl} = 固體和液體間表面張力

γ_{lg} = 固體和氣體間表面張力

其大小範圍為 $0^\circ \leq \theta_c \leq 180^\circ$; 當 $0^\circ \leq \theta_c < 90^\circ$ 時, 液體容易濕潤固體表面, 定義此固體表面為親水性(Hydrophilic), 此時固體表面吸引水滴, 水滴可以橫向擴展到相當大的面積, 此時水的厚度極小, 如圖 2.5(a)所示。當 $90^\circ < \theta_c \leq 180^\circ$ 時, 液體會於表面呈現珠狀不容易濕潤固體表面, 定義此固體表面為疏水性(Hydrophobic), 此時固體表面排斥水滴。於固體表面的水滴無法向兩旁擴展, 如圖 2.5(c)所示。

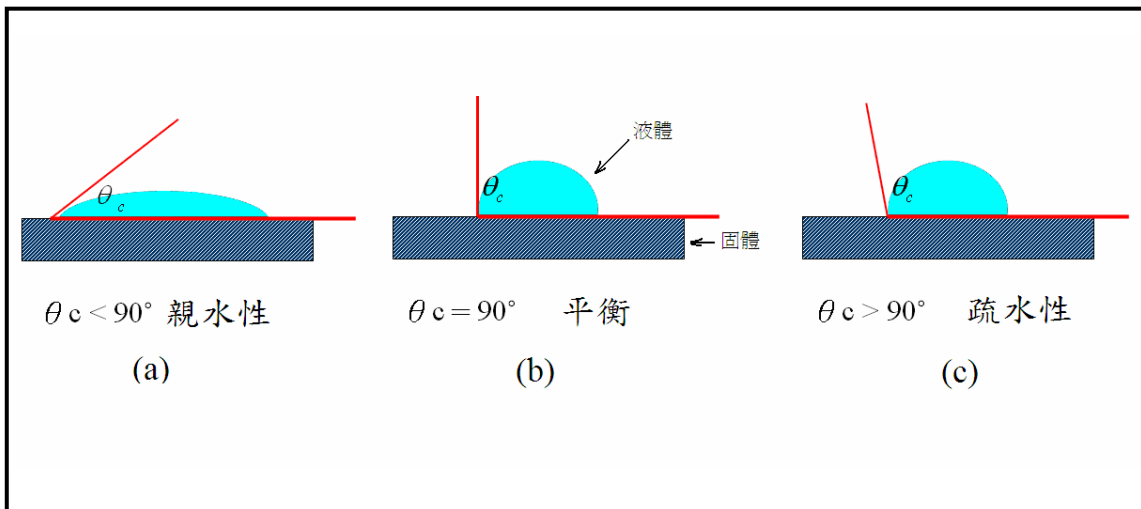


圖 2-5 接觸角示意圖

2-6 微機電技術

微機電系統(Micro-Electro-Mechanical Systems, MEMS)主要是基於半導體製程技術為基礎發展, 主要分為面型加工(Surface Machining)和體型加工(Bulk Machining)。其中以面型加工(Surface Machining)較屬於標準的半導體製程技術。微機電系統開發至今廣泛用於製造微小的懸臂樑、薄板、齒輪、閥門等機械元件, 這些元件的尺寸甚至可趨近於奈米。

微機電系統的製程技術甚多, 本文將僅介紹本研究會使用到的部份分項說明:

2-6-1 清潔製程(Clean Process)

一般在半導體製程中, 清洗首次開封的晶圓其清洗的方式為 RCA Cleaning,

清洗的方法為四項如下表 2-2 所示，本研究於後期製作晶片時，是以玻璃為基材。若使用 RCA 製程須跳過 DHF 製程以免玻璃被氫氟酸蝕刻。若簡易的玻璃清潔亦可僅執行第一項卡洛酸(Caro)製程或使用丙酮(Acetone)與異丙醇(Isopropanol)清洗即可。

製程名稱	製程藥劑		製程時間/溫度	製程目的
	藥劑名稱	比例		
Caro (又稱 SPM, Piranha,)	硫酸	3	10mins/120°C	去除有機物
	雙氧水	1		
DHF	氫氟酸	1	1mins/室溫	去除原生氧化層(對矽晶圓而言)
	去離子水	50		
SC1	氨水	1	10mins/75°C	去除微顆粒污染物
	過氧化氫	1		
	去離子水	5		
SC2	氨水	1	10mins/75°C	去除金屬不純物
	過氧化氫	1		
	去離子水	6		

表 2-2 RCA 清潔製程表

2-6-2 薄膜鍍層技術

鍍膜製程可分為物理氣相沉積(Physical Vapor Deposition, PVD)和化學氣相沉積(Cheical Vapor Deposition, CVD)兩種。而在物理氣相沉積又分為蒸鍍(Evaporator)與濺鍍(Sputtering)兩種。本研究將採用蒸鍍技術來製作金屬薄膜。蒸鍍的技術原理十分簡單，就是將要蒸鍍的金屬材料置放於 $10^{-6} \sim 10^{-8}$ Torr 的真空度下，以電子槍打擊金屬靶材加熱或鎢舟直接對金屬加熱，使之汽化形成微粒後，金屬微粒即以自由擴散方式飄移至基材表面凝結成均勻之薄膜，同時藉由前面第 1-2-3 節中提及的膜厚偵測計來監控薄膜形成之厚度，其設備結構如圖 2-6 所示。

化學氣相沉積中本研究將採用兩項技術一為常壓化學氣相沉積(Atmospheric Pressure Chemical Vapor Deposition, CVD)，用來生成矽晶圓的二氧化矽另一為聚對二甲基苯沉積系統(Parylene Deposition System, PDS)，用來生成介電層以區隔暴露於管道區的電極。

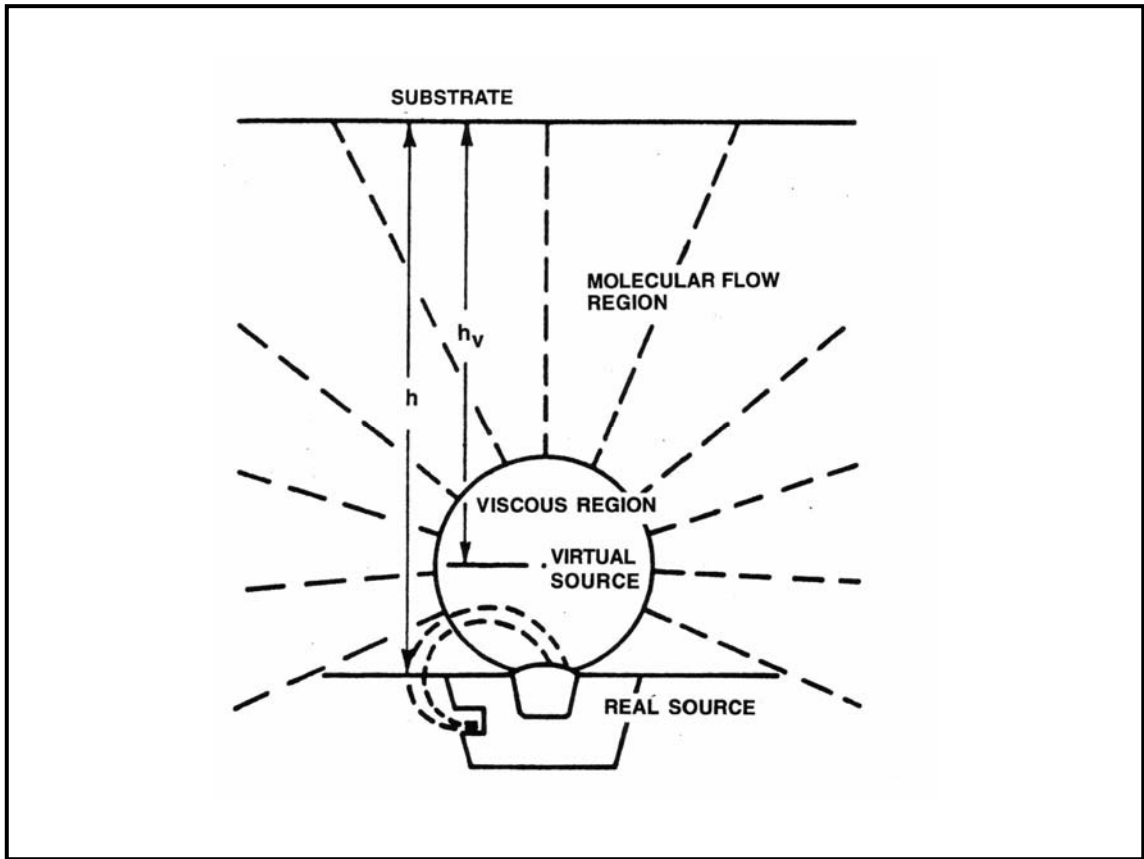
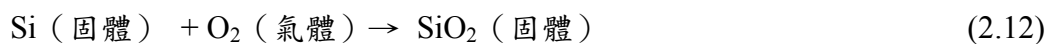


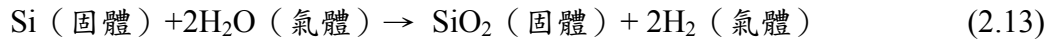
圖 2-6 蒸鍍源(電子束)由下面經磁力導引打擊在坩鍋裡的金屬[26]

這裡的常壓化學氣相沉積基本上來說就是氧化製程(Oxidation)，其是指矽和氧或是水蒸氣以化學變化的方式於矽晶圓的表面長成為二氧化矽(Silicon Dioxide, SiO_2)，以做為後續製程的使用(如電性絕緣物)。製程中所生成之二氧化矽，其氧氣來自外加氣體，Si 則來自矽晶圓本身，因此每層二氧化矽中有 56% 取自原來的矽。其製程在於先加熱至 1000°C 後，通入氮氣做為清潔用，待 1092°C 時通入水蒸氣入氧化爐中，再通入氮氣於加熱瓶中，使之氧化。矽表面對氧而言，有很高的親和力，換言之，只要矽暴露在有氧氣之環境中，便會迅速產生二氧化矽層。以室溫為例，矽表面經常有 $10\sim 20\text{\AA}$ 之原生氧化矽，但要緻密的二氧化矽層須升溫至 600°C 以上。目前之熱氧化製程有：

乾式熱氧化：利用乾燥氧做為製程氣體，其方程式如下：



濕式熱氧化：利用水蒸氣氧化，其方程式如下：



其不同矽基板濕式氧化其氧化層厚度與時間關係基本上是以非線性的曲線成長，當成長越到後面越難成長，如圖 2-7 所示：

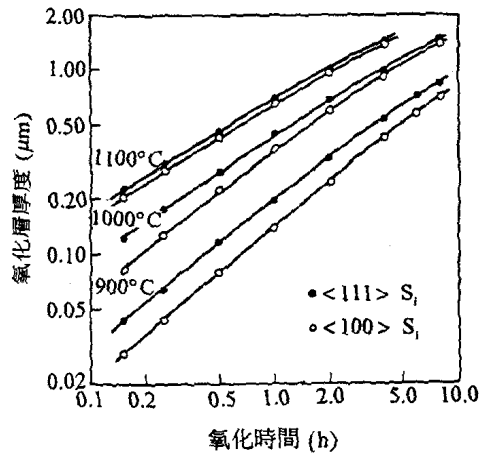


圖 2-7 濕氧化層與氧化時間關係圖[28]

沈積方式	優點	缺點	可沈積材料
APCVD	沈積速度快、低溫	階梯覆蓋性差	SiO ₂ 、PSG
LPCVD	純度、均勻性佳、階梯覆蓋性平順、薄膜品質佳	沈積速度慢、溫度較高	Poly-Si、SiO ₂ 、PSG、Si ₃ N ₄
PECVD	溫度低、沈積速度快、附著力強	階梯覆蓋性差、薄膜品質不好	Si ₃ N ₄ 、SiO ₂

表 2-3 各種沈積方式之優缺點[27]

聚對二甲基苯沉積系統(Parylene Deposition System, PDS)有別於一般的沉積系統，此沉積系統的薄膜材料為透水性差且生物相容性高之高分子薄膜。沉積材料有 Parylene C、D 和 N 型，本研究採用 C 型，其特徵在於沉積速度較快(與 D、N 型比較)、崩潰電壓在小於 1 μm 時，明顯優於 N 型以及抗滲透性較佳(與矽膠(silicone)、氨基鉀酸酯(urethane)、環氧化物(epoxide)以及 Parylene D、N 型比較)

等[29]。目前聚對二甲基苯薄膜的應用除了封裝或防水塗裝[30]外，亦也在微機電系統(MEMS) [31-33]、燃料電池[34]和有機致電發光二極體(OLED)[35]等領域有許多的應用面被發展出來。

簡單來說，聚對二甲基苯沉積系統的原理就是將一種二聚物放於真空環境下，經由蒸發、高溫熱解為單分子並重新鍵結後，將聚對二甲基苯以高分子的型態沉積於元件表面。整個沉積過程如圖 2-8 所示，第一階段，將雙對二甲基苯放入蒸發管並啟動機械真空幫浦使整個沉積系統保持於低真空狀態，並開始加熱到 150 °C 以上，促使雙對二甲基苯蒸發為氣態並進入熱解管中。第二階段，熱解管的溫度達 680 °C 以上，氣態雙對二甲基苯進入時會被高溫熱解為單分子型態的對二甲基苯。第三階段，高溫的氣態對二甲基苯被噴發於沉積腔體中。因未對腔體加熱，所以腔體溫度在大約 25 °C 左右，這使得對二甲基苯開始重新鍵結成為高分子型態的聚對二甲基苯並附著於腔體的表面上。製程到此已完成，但是此時的氣態二甲基苯並非已完全附著於腔體的表面，所以在機械真空幫浦前需置入一冷凍捕捉器來捕捉殘餘的聚對二甲基苯並使其冷凝於冷卻棒上。[36]

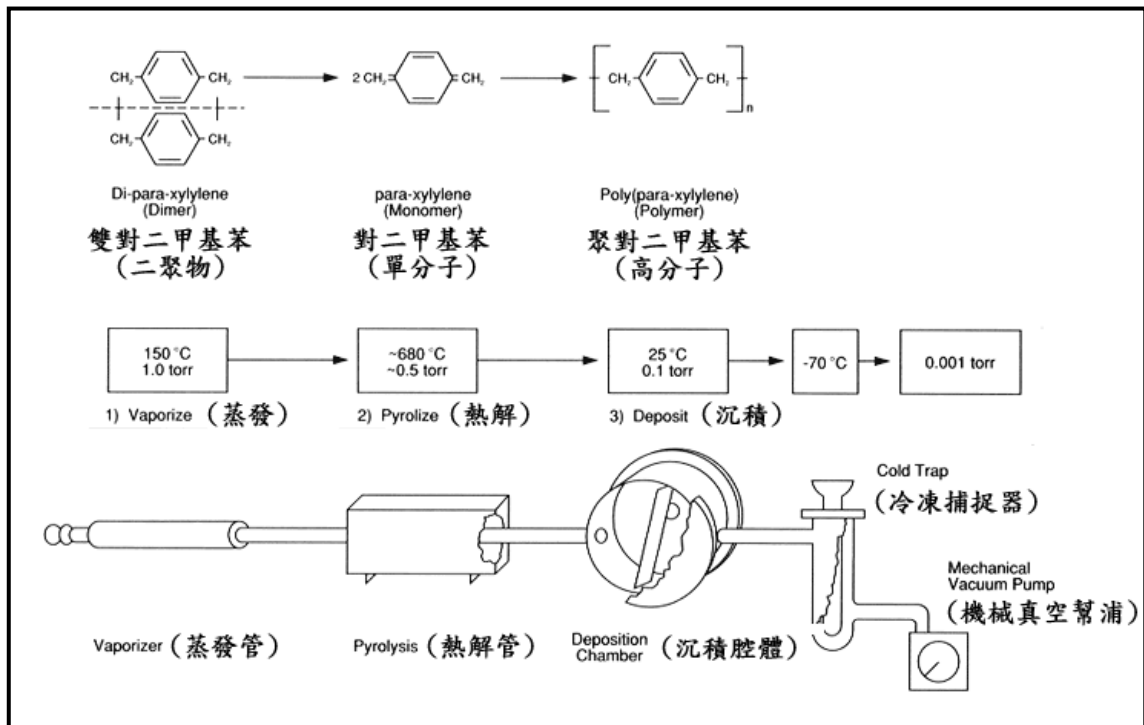


圖 2-8 聚對二甲基苯沉積系統過程圖[29]

2-6-3 光微影製程[27,37]

微影(Photolithography)之定義，就像拍攝照片一樣將光罩上之圖案轉移至光阻上。由於光阻材料有正負性質不同，在顯影過後，光阻圖案會和光罩圖案完全相同(正光阻)或成互補(負光阻)如圖 2-9 所示。而光阻為一種感光樹脂，由感光劑 (Sensitizer)、樹脂 (Resin) 及溶劑 (Solvent) 混合而成。其中樹脂主要是做為下一道製程(如蝕刻或離子植入)的阻障層；感光劑的部分則是在光阻照光後使光阻產生光化學變化讓有照到光源的光阻較容易(正光阻)或較不容易(負光阻)與顯影劑反應成形，溶劑是用來使樹脂及感光劑均勻的分散，讓光阻塗佈製程得以順利進行。

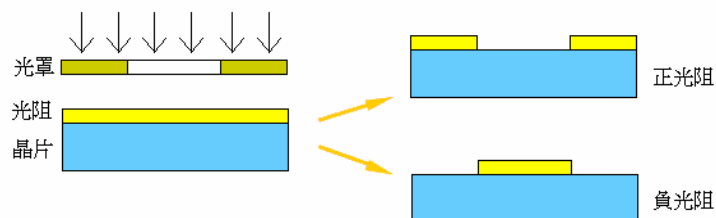


圖 2-9 光微影製程示意圖[27]

整個微影製程包含了三大步驟:塗佈光阻、曝光、顯影；且每個步驟之間的連接還包含了去水烘烤(Dehydration)、塗底(Priming)、軟烤(Soft Bake)、和硬烤(Hard Bake)等步驟。使得微影製程的複雜性明顯提升。每一項製程都關係著整個微影製程的成敗故相當重要。以下針對各步驟做詳細說明:

1. 去水烘烤

其目的是為了表面清洗後須以去離子水沖洗，過程後為了去除水分子所以須要去水烘烤，其溫度大多在 100°C 以上。

2. 塗底

上光阻前在晶片表面塗上一化合物六甲基二矽氮烷(Hexa methyl disilazane, HMDS)，藉由適當塗底晶片表面之表面能將被調整到與光阻表

面能相當之程度，因此光阻對晶片表面的附著力便可增強。

3. 光阻塗佈

將光阻塗佈於晶片表面的方法很多。矽晶圓製程中，最廣為使用的方法為旋轉塗佈法，先將定量光阻倒入晶圓中心，再藉由二階段不同的轉速和時間使光阻均勻塗佈於晶面表面。

4. 軟烤

主要用來將光阻裡殘留的溶劑去除，增加光阻對晶片之附著力。亦可提升非照射區與照射區光阻之顯影速率比和降低光阻內部應力。

5. 曝光

使晶片表面之光阻吸收適當能量以進行光化學轉換，轉移光罩上之圖形至晶片上。而曝光主要操作條件為：光源強度(Intensity)及曝光時間，決定此兩條件之步驟主要為光阻厚度和顯影後光阻線寬容許誤差再來是軟烤程度和顯影條件等。

6. 曝後烤

消除光阻內的駐波(Standing Wave)，使曝光後的光阻和其曝光的圖形穩定。

7. 顯影

當光阻被曝光後，會改變原有化學性質，使照射區與非照射區在顯影液中溶解速率有極大差別，顯影液則將易分解區域溶解，達到將圖形顯影出來之目的。其影響之參數有顯影時間、濃度和溫度。

8. 硬烤

硬烤不僅可移除殘留在光阻內之顯影液與清潔液，更可提高抗蝕刻能力、和晶片之附著力、減少晶片產生之針孔(Pin Hole)現象及增加平坦度。

2-6-4 蝕刻法與舉離法(Lift-off)

蝕刻法與舉離法皆為製作金屬層佈局的技術，蝕刻法的製作因製程多接觸強酸、強鹼或高毒性物質需小心處理。而蝕刻的製程條件為主要為蝕刻液濃度和蝕刻速率，當線寬差異過大和蝕刻不易蝕刻的金屬時，蝕刻條件的控制不易。

舉離法的原理是在矽晶片上先製作一次光微影製程，使矽晶片附蓋有一層被定義形狀之光阻。之後藉由物理氣相沉積方式沉積一層金屬。此時，因為光阻所造成的落差且物理氣相沉積的階梯覆蓋性較差，會使金屬層出現高低的斷層，進而在去光阻的時候，很容易將多餘的金屬層舉離，留下我們所需要的金屬圖案。這個技術尤其適合用於難以蝕刻的金屬如鈦和鉑等。

一般舉離法的製程條件為光阻厚度、蒸鍍金屬溫度、晶片清潔度和蒸鍍形式。一般光微影製程的光阻厚度多半等於或超過 $2\sim 3\ \mu\text{m}$ 以上，足以使舉離法成功。而光阻在高溫下容易發生燒焦、龜裂、剝離等現象，若不控制蒸鍍金屬溫度而使光阻損壞，其損壞的地方將會蒸鍍到金屬而造成製程失敗。若晶片清潔度差或顯影不完整也將使金屬無法完全貼附於晶片表面在執行舉離時，可能將發生被定義的金屬圖形一樣脫落下來。

2-6-5 氧電漿表面改質與接合技術[21,38]

PDMS 是屬於疏水性材料，因此表面必須經過親水處理，才能使液體藉由表面張力進入微流道中。PDMS 經由氧電漿處理後，會使 PDMS 的表面化學組成 $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 轉變成 $\text{O}_n\text{Si}(\text{OH})_{4-n}$ ，而且接觸角由 108° 驟降到 30° ，但是親水的時間有限耐久度不夠。於空氣中約 15 分鐘後，接觸角由 30° 回復到 79° ，在 45 分鐘後，接觸角會再回復到 93° 。所以，非持久性的表面改質為 PDMS 的作為表面張力驅動之微流場的缺點。在微機電系統製程中的接合技術，因為使用材料不同，接合技術而有所不同。而 PDMS 的結合在經由氧電漿處理後，除了可以和 PDMS 接合外，亦可和玻璃、矽、二氧化矽、氮化矽、石英、聚乙烯和聚苯乙烯等材料接合。

第三章 設計與實作

3-1 設計過程

電化學理論與血糖感測技術就吾人而言，是全新的挑戰。在設計的初期也因此有許多的設計疑點與繆誤產生。其後在獲得本校化工系張良謙教授與李錦厚教授和成大醫工所張憲彰教授的協助下，使得本研究的電化學理論和分析部分獲益良多。最後結合過往研究的心得再參考清大曾繁根教授學生的設計案例結合而成為本研究的設計佈局。

3-1-1 曾繁根教授的案例[21]

本研究的有關於晶片設計部分的理論來自於曾繁根教授團隊的結果，以下先就曾教授的研究成果作介紹。

此案例主要是設計以平行檢測微型生醫檢測晶片為重點，設計出可以平行定量的運送不同試劑到各自的檢測位置，以及將檢體同時運送到每個檢測點位置。其晶片最終的部分設計結果如圖 3-1~2 所示。此晶片的流道為三維立體結構，區分為檢體流道與試劑流道兩組流道設計，分別以 SU-8 和 PDMS 為流道的結構材料。兩組流道會於多處做十字形交叉來產生感測點。此研究中，檢體流道僅在化學製程中用來傳輸檢體之用，其製程為使用 SU-8 光阻作光微影製程產生出流道結構，因為 SU-8 光阻屬於環氧樹脂(Epoxy)故其材料的穩定性尤佳。檢體的傳輸流程分為注入(Fill-in) 檢體；完成檢體的物理吸附作用後，以吸出(With-draw)的方式使檢體到達定量的要求。其後即以旋塗一層 PDMS 於 SU-8 上方作為結合(Bonding)的介面。PDMS 流道部分則為先執行以 SU-8 光阻作光微影製程來產生反向的立體結構，隨後以翻模的方式製作出 PDMS 流道。最後再以氧電漿結合技術將其兩流道結合起來已完成製程。製程的優點在於建立了同步化多點多檢體量測和可拋棄式的可能性，而面對的問題為感測面積小、PDMS 的表面改質不良、多檢體時，非獨立式檢體流道有污染的問題。

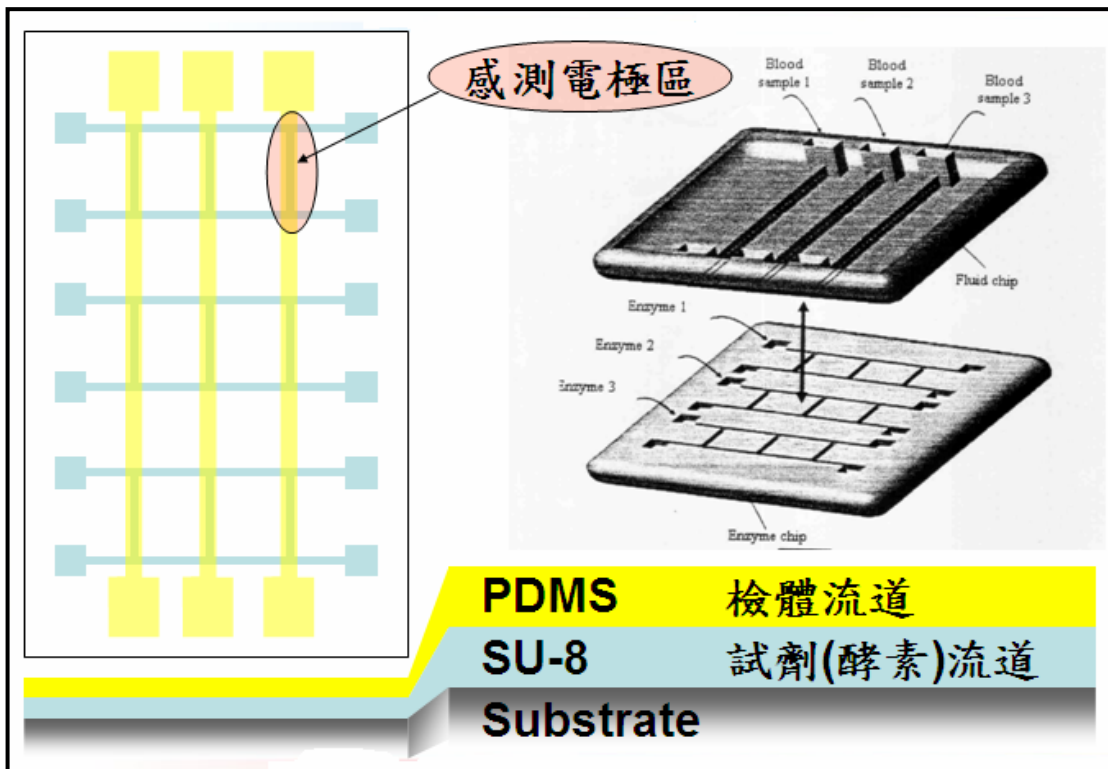


圖 3-1 曾繁根教授團隊發展出來的晶片之流道設計

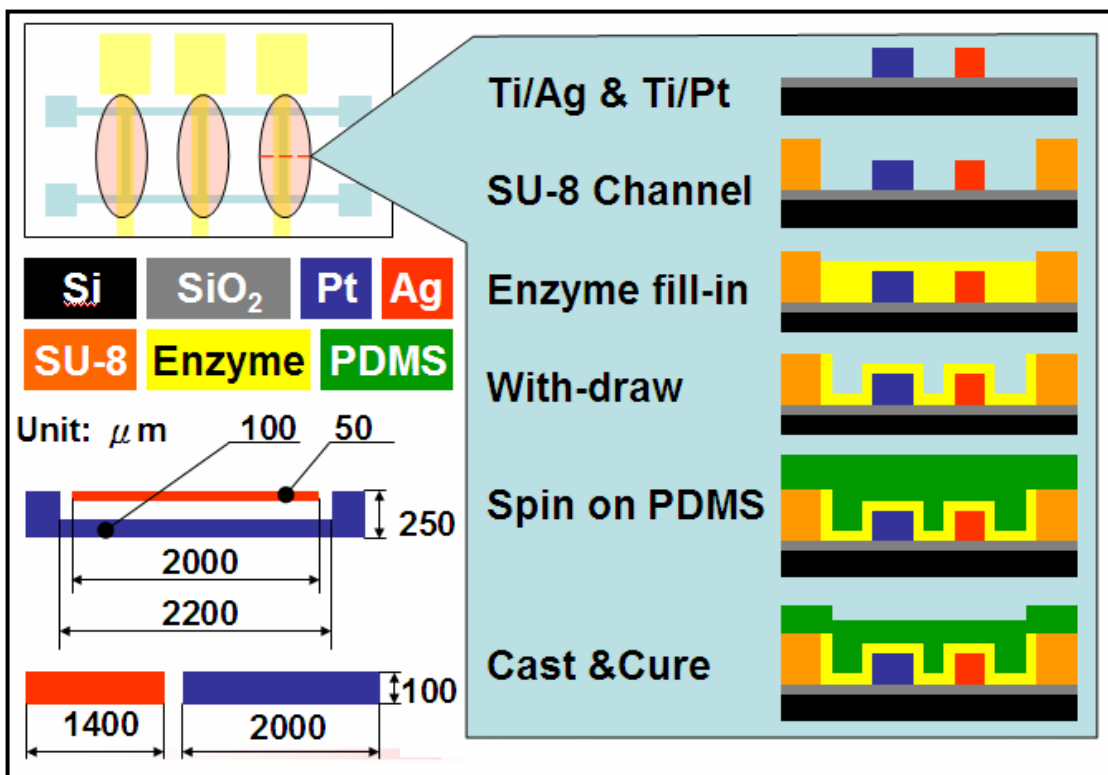


圖 3-2 曾繁根教授團隊發展出來的晶片之部份結構

3-1-2 最後的設計定案

參考曾繁根教授的設計後，隨即展開全新的設計計畫。第一階段的晶片設計部局有四個模型，如圖 3-3~6 所示，設計的初衷以多流道輔助多電極的極大陣列感測設計，流道設計的基礎理論(如被動閥和流道表面特性)架構於本研究團隊的研究成果。不同於曾教授團隊的地方，此設計與其後定案之設計在 SU-8 結構的地方，為了讓感測面積放大，採封閉式設計(加入 PDMS 薄膜)，使毛細力現象得以產生。其後，此設計曾請益過成大醫工所張憲彰教授，張教授給予此設計的意見為，目前過多的感測點較無實際上的需求面，而且目前感測電極的良率也不高。設計大量的感測點會使良率成為此設計案的致命傷。所以，在全面性的考量下，放棄了此一設計再重新開發新的晶片。

第二階段的晶片設計佈局也就是本研究的最終設計，光罩設計上的額外要求為能配合同時用於載玻片和四吋圓片(玻璃或矽晶圓)製程上，所以在佈局上有作一部份的改良。以配合製程的進行。

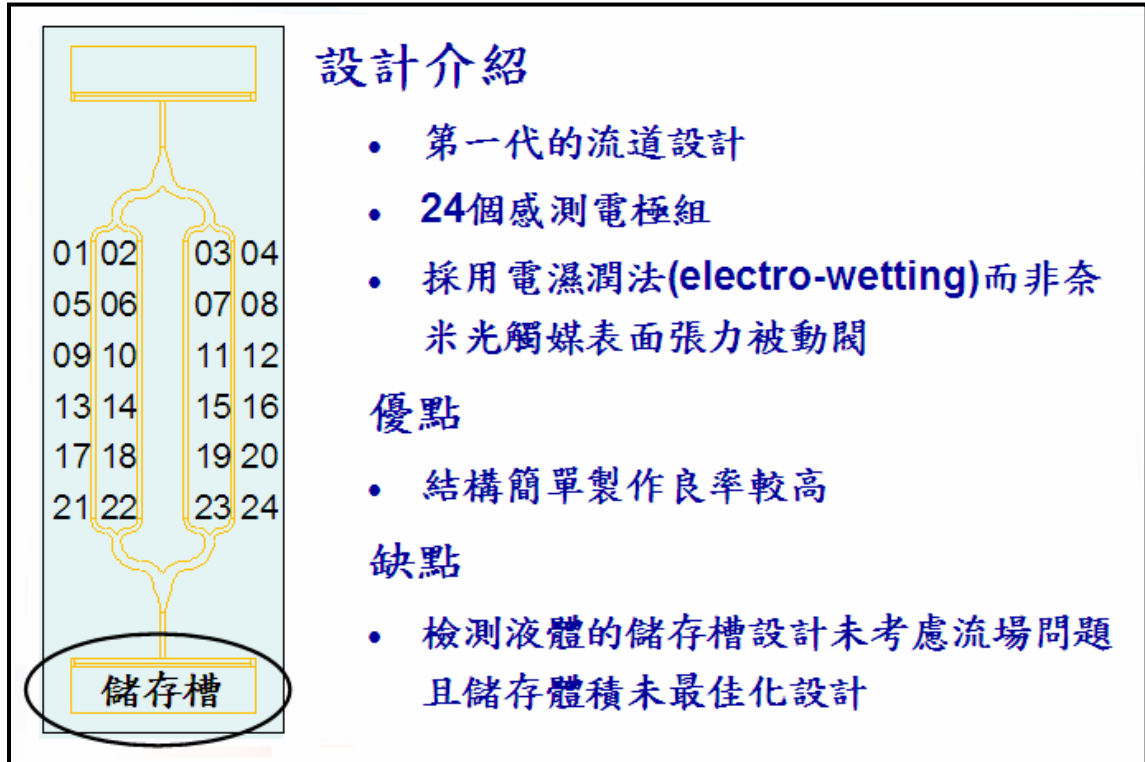


圖 3-3 第一階段的第一代晶片設計

設計介紹

- 第二代流道設計
- 48個感測電極組
- 使用奈米光觸媒表面張力被動閥

優點

- 液體的儲存槽設計最佳化設計
- 奈米光觸媒表面張力被動閥可避免其他電場對感測電極的影響

缺點

- 多個感測電極組使接點(Pad)數增加
- 8個流道液體相連，電訊號相連

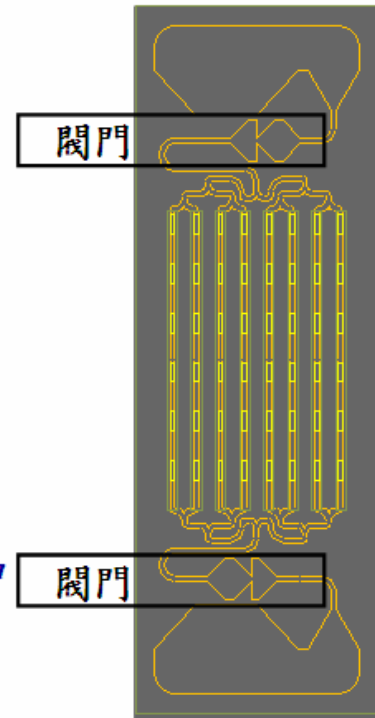


圖 3-4 第一階段的第二代晶片設計

設計介紹

- 改良第二代的電極佈局(Layout)

優點

- 電極接點(Pad)數減少

缺點

- 簡化電極的設計未能確定可行性
- 介電層需極薄，需要高介電係數的材質

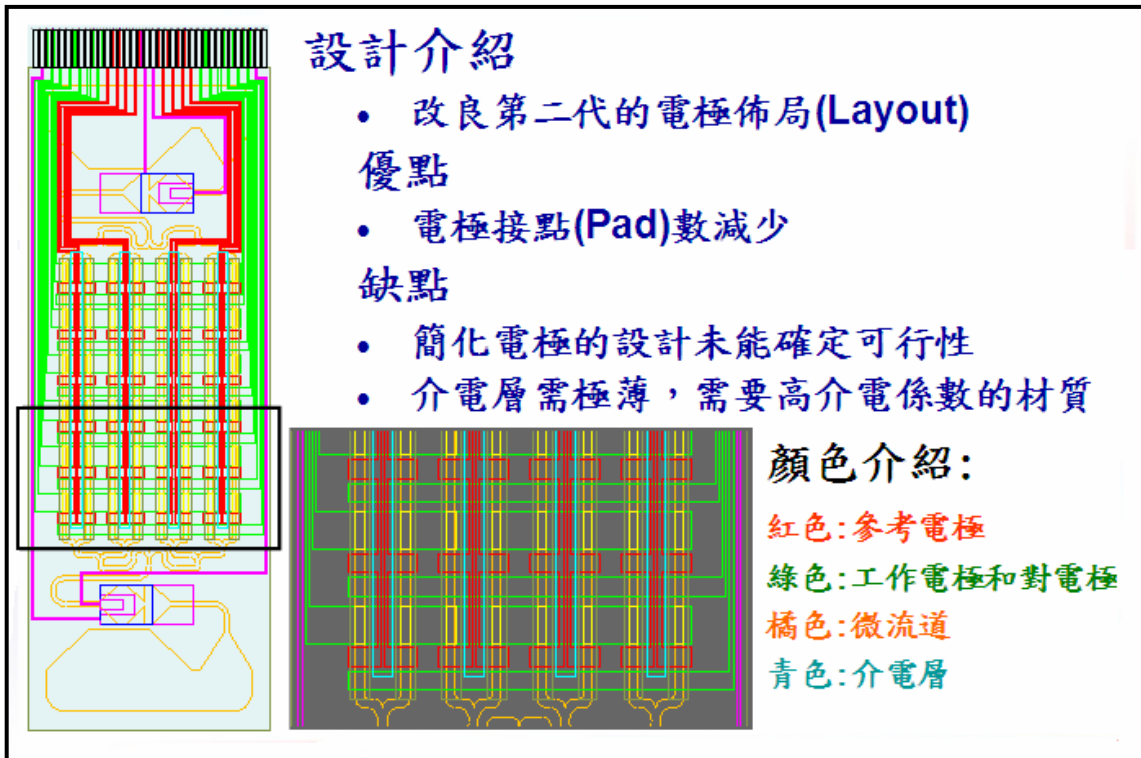


圖 3-5 第一階段的第三代晶片設計

設計介紹

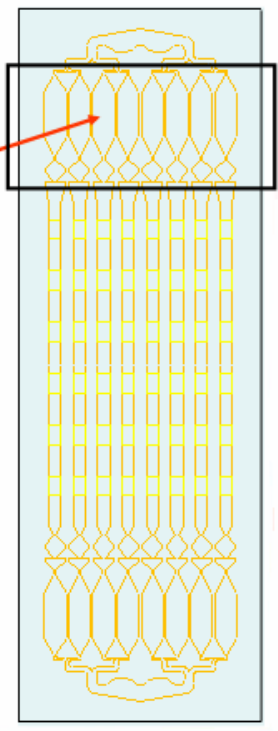
- 第三代流道設計
- 48個感測電極組
- 使用獨立液體儲存槽

優點

- 使用獨立液體儲存槽使得流道間有空氣作介電層，流道間電訊號不相連

缺點

- 48個感測電極組有過多的問題



The diagram illustrates a microfluidic chip design. It features a central grid of 48 sensing electrode groups arranged in a 6x8 pattern. Each electrode group is connected to a network of channels. A red arrow points from the text '使用獨立液體儲存槽' (Use independent liquid storage slots) to a specific channel structure in the diagram, highlighting the design's feature of using air as a dielectric layer between channels to prevent signal crosstalk.

圖 3-6 第一階段的第四代晶片設計

3-2 晶片設計

3-2-1 微流道設計

試劑流道的設計相當簡單，為一長 19mm 寬 2.4mm 高 $50\ \mu\text{m}$ 的 PDMS 流道。檢體流道設計如圖 3-7 所示，主要分為兩種不同的設計模型。A 方案的流道在檢體到達尾端的時候，因為幾何形狀的設計可以做停止流動的能力[23]。此設計的概念在於希望檢體注入時不會因沒有停止流動的能力，而使檢體溢出。B 方案的流道則為連續流動流道。這兩個設計的主要創新點在於希望能建立界於第三代與第四代生物感測器之間的新技術之可能性。

第四代生物感測器的目標為具有偵測/信號輸出/控制/自我組裝合/自我修補與複製等功能的生物感測器，此流場就是希望做到可以自我修補之能力，這是設計上上的偶然想法，也是這個設計的最終目標。

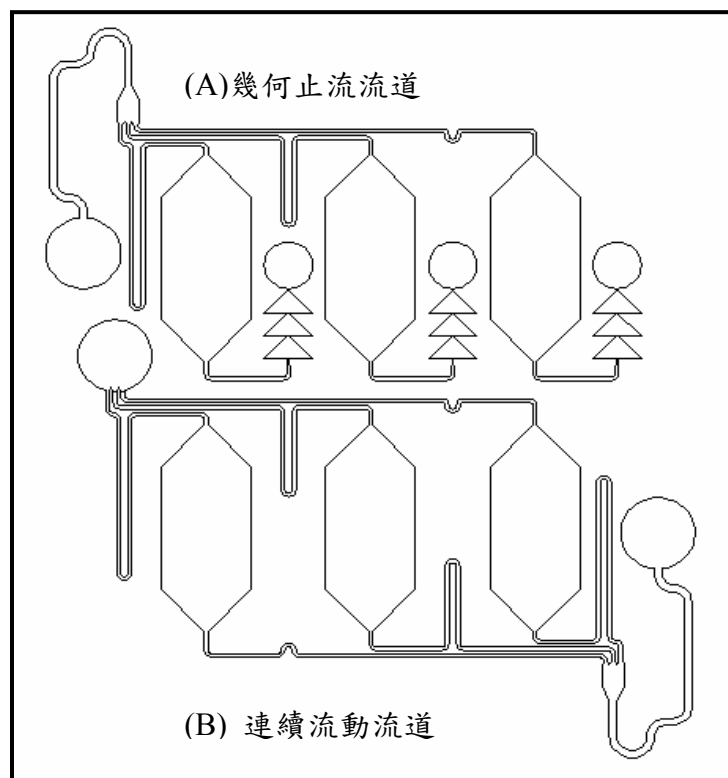


圖 3-7 檢體流道設計圖

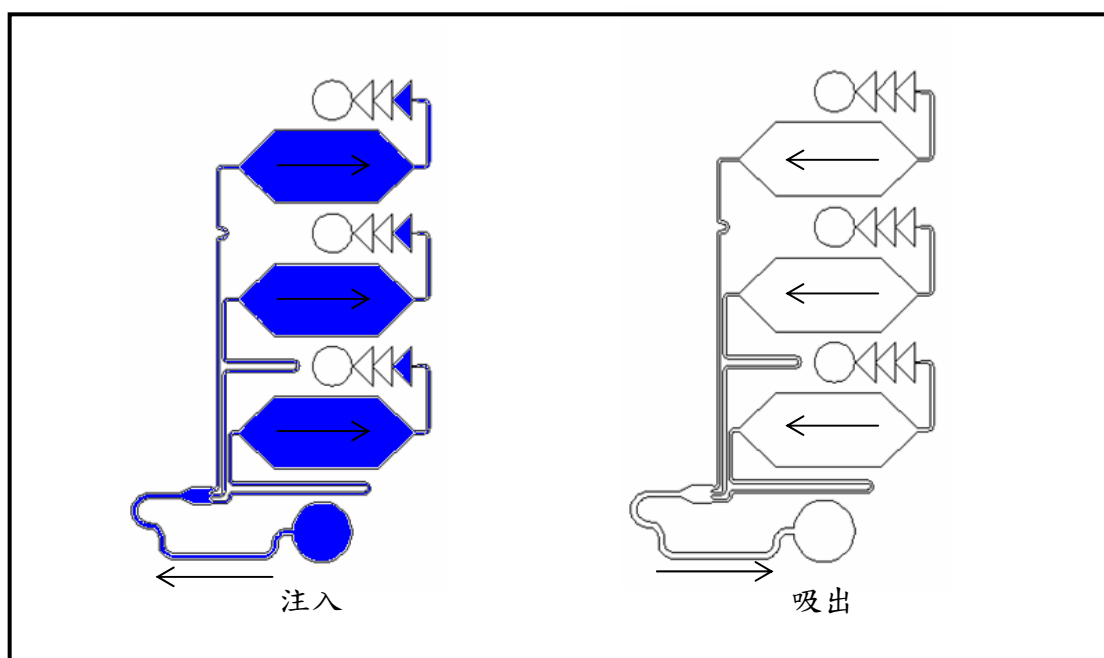


圖 3-8 幾何止流流道的作動流程

酵素是十分脆弱的物質，容易因環境或製程因素(如固定化的程度、環境溫度和檢體的酸鹼值等)發生失活性，自我修補之能力的建立可以使發生失活性的酵素被吸出排除後，再由新鮮的酵素注入取代之。這樣設計的優點可以使一個晶片的使用壽命拉長，進而讓使用的成本下降，而且可以使晶片做連續式長時間量測。

3-4-2 酵素電極的幾何設計

本研究的酵素電極是以三電極系統為設計基礎，佈局出 8 種不同的電極形狀(如表 3-1)，如圖 3-9 所示。電化學系統的三電極分別為工作電極(Work Electrode, WE)、對電極(Count Electrode, CE) 和參考電極(Reference Electrode, RE)，其中工作電極和對電極為一個迴路，而參考電極的功能則為定電位。

對電極主要是在電化學行為發生時，與工作電極成為一個迴路。所以，對電極的面積必須較工作面積大以利於完全反應到工作電極的電化學行為。

工作電極則為做電化學行為反應的地方，其在製程上較需注意的是工作面積，但是電化學反應的真實表面積(Microscopic Area)與肉眼判斷的幾何面積(Geometric Area)必定有出入。而求真實表面積可以使用電化學的方法來求得，其方法為先預備以下設備(如圖 3-9)與材料：

白金電極(對電極)

銀/氯化銀電極(參考電極)

電化學工作站

氯化鉀

黃血鹽(Ferrocyanide)

欲檢測之電極(工作電極)

第一步為先使用氯化鉀來作定電位法(potential step)量測其電流 $I(t)$ ，如圖 3-11。第二步，加入黃血鹽並測試其於不同掃描速率下響應電流的表現，來確定黃

A = 660 μ m	A = 2900 μ m	A = 2900 μ m	
B = 1885 μ m	B = N/A	B = 1435 μ m	
C = 660 μ m	C = N/A	C = 1435 μ m	
D = 1075 μ m	D = 1175 μ m	D = 2670 μ m	
E = 660 μ m	E = 660 μ m	E = 660 μ m	
F = 950 μ m	F = 1370 μ m	F = N/A	
間距 = 100 μ m	間距 = 100 μ m	間距 = 100 μ m	
A = 660 μ m	A = 2900 μ m	A = 2900 μ m	
B = 1885 μ m	B = N/A	B = 385 μ m	
C = 660 μ m	C = N/A	C = 2075 μ m	
D = 1075 μ m	D = 660 μ m	D = 2670 μ m	
E = 660 μ m	E = 660 μ m	E = 660 μ m	
F = 950 μ m	F = 1885 μ m	F = N/A	
間距 = 100 μ m	間距 = 100 μ m	間距 = 100 μ m	
A = B = C = 間距 = 30 μ m		A = B = C = 間距 = 30 μ m	

表 3-1 酵素電極的尺寸表 - 黑色為參考電極 灰色(斜線)為工作電極和對電極

血鹽的可逆性(如圖 3-12)並再作一次定電位法。將兩次定電位法的電流求出後，求後者(氯化鉀+黃血鹽)減去前者(氯化鉀)的電流並帶入 Cottrell 方程式(式 3-1)即可獲得工作電極的真實表面積。

$$i(t) = \frac{nFAD_0^{1/2}C_0}{(\pi \cdot t)^{1/2}} \quad (3.1)$$

$i(t)$ = 電流(nA)

n = 氧化還原時移動的電子數

A = 電極真實表面積 (cm^2)

C = 濃度 ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$)

D = 擴散係數 ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)

F = 法拉第常數 (96486C)

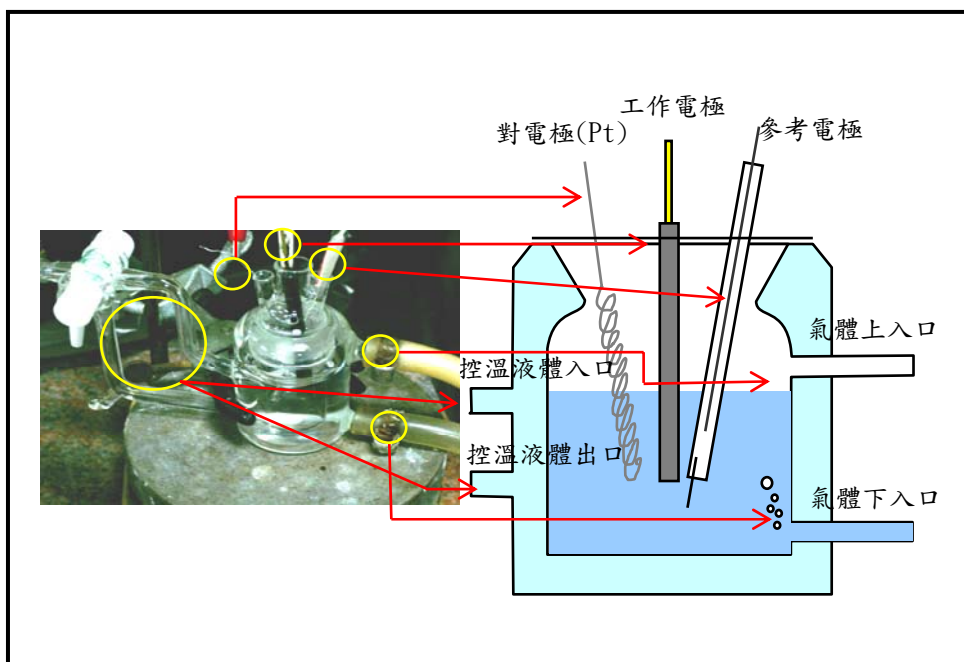


圖 3-9 三電極式電化學檢測槽

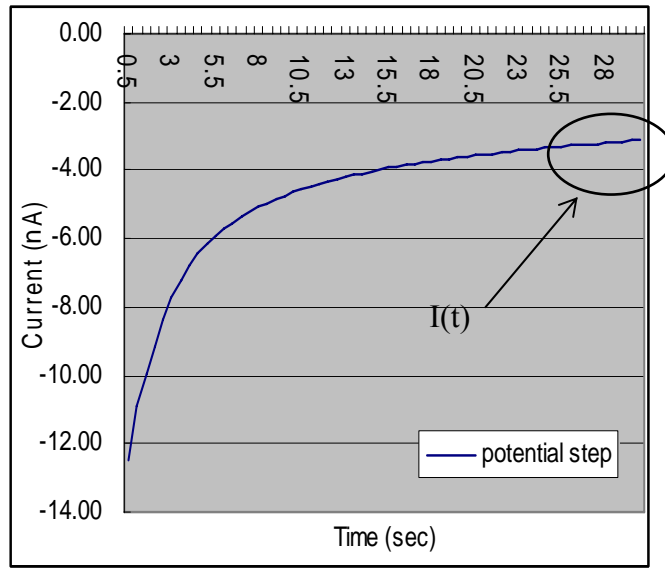


圖 3-10 黃金電極的定電位圖

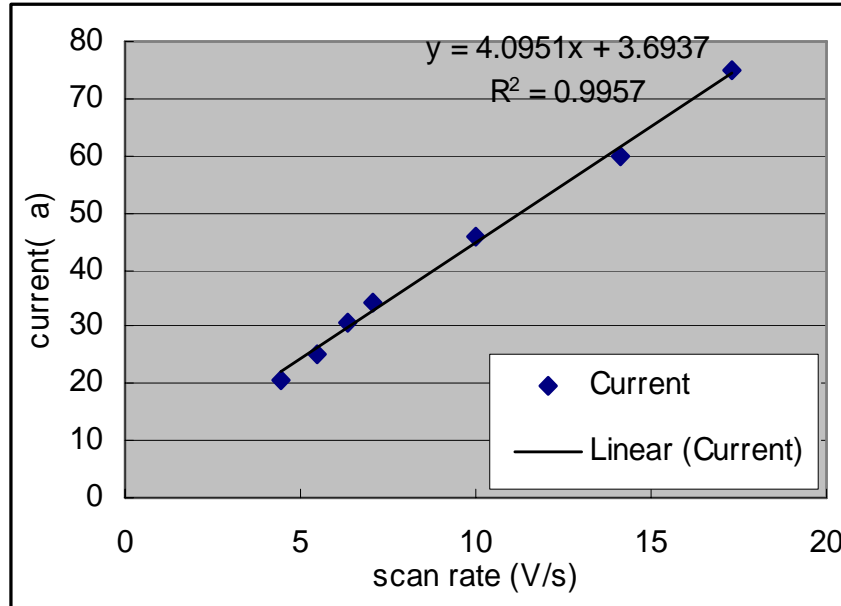


圖 3-11 黃血鹽於不同掃描速率響應電流

3-3 製程設備與晶片的製程規劃

3-3-1 晶片製程設備

學術單位的製程設備常有不可測的理由而無法使用。所以，設定機台的使用權設定上，最好有兩台以上的機台可供使用。以下為製程所需使用的機台：

關聯序號	機台名稱	地點	使用順位
1	SE-001 電漿輔助式化學氣相沈積&感應耦合式電漿蝕刻系統(PECVD & ICP)	NDL_SRO	主要
2	SE-002 反應式離子蝕刻系統(STS-RIE)	NDL_SRO	主要
2	反應式離子蝕刻系統	STNRC	備用
3	SE-007 薄膜測厚儀(n&k analyzer)	NDL_SRO	主要
3	Nano Spec	STNRC	備用
4	SE-008 濕式蝕刻清洗系統(Wet bench)	NDL_SRO	主要
5	SE-009 自動化光阻塗佈及顯影系統(Track)	NDL_SRO	主要
5	SE-014 破片光阻旋轉塗佈機(Spin Coater)	NDL_SRO	備用 1
5	旋轉塗佈機	STNRC	備用 2
6	SE-010 自動光罩對準曝光系統(Mask aligner)	NDL_SRO	主要
6	光罩對準曝光系統	STNRC	備用
7	表面粗糙度量測儀(Alpha Step)	STNRC	主要
8	SE-012 高溫及低壓爐管(Horizontal Furnace)	NDL_SRO	主要
8	高溫氧化爐管	STNRC	備用
9	熱阻式蒸鍍機(Thermal Coating)	NDL_SRO	主要
9	電子束蒸鍍機	STUT_Lab	備用 1
9	電子束蒸鍍機	STNRC	備用 2
10	切割機	STNRC	主要
11	聚對二甲基苯(Parylene)沉積系統(PDS)	STNRC	主要
12	CO ₂ 雷射雕刻機	STNRC	主要
13	鎢燈絲電子顯微鏡	STUT_Lab	主要
14	接觸角量測儀	STUT_Lab	主要
NDL_SRO： 國家奈米元件實驗室南區辦公室 STNRC： 南台灣奈米科技研究中心(成大) STUT_Lab： 本校實驗室			

表 3-2 晶片製程設備

3-3-2 晶片製程規劃

晶片製程的流程分別為圖 3-13 的酵素電極與 SU8 微流道製程(下板製程)、圖 3-14 試劑微流道製程(上板製程)以及圖 3-15 晶片整合製程。

有別於矽晶圓於清潔完後需長成一層氧化層，玻璃製程只需清潔程序(如表 2.2)即可開始電極製作。黃金電極製程分別嘗試以蝕刻法和舉離法來製作，使用舉離法主要是用來解決蝕刻法所發生的鈦殘留問題。銀電極製程只能以舉離法來製作，因為鈦蝕刻液會快速侵蝕銀而且在實驗的過程中亦發現鈦蝕刻液對鉻也具有侵蝕性。SU8 微流道製程為單純的光微影製程其製程程序如表 3-3 所示。

製程	時間(sec)	轉速(rpm)	溫度(°C)
塗佈 SU8-50	60	0	室溫
預旋	30	500	室溫
旋平	60	2000	室溫
第一階段軟烤(含升降溫)	420	0	65
第二階段軟烤(含升降溫)	1800	0	95
曝光			
第一階段曝後烤(含升降溫)	240	0	65
第二階段曝後烤(含升降溫)	960	0	95
顯影			
硬烤(含升降溫)	1200	0	200

表 3-3 SU8 製程表

上板製程分為 PDMS 翻模製程和 LIGA-Like 製程，PDMS 翻製程和下板製程的 SU8 微流道製程大致相同。唯不同處在於 PDMS 翻模製程的基材是使用矽晶圓而 SU8 微流道製程是玻璃。LIGA-Like 製程使用 ICP 來做深蝕刻模型再以微電鑄技術製作鎳金屬模型，最後使用鎳金屬模型裝置於熱壓機來壓製 PE 管道。

整合製程須先製作一層 PDMS 薄膜和網板，利用網板於下板非管道部分塗佈一層 PDMS 以利接合製程的執行。分別對 PDMS 薄膜和下板做氧電漿結合在和上板做氧電漿結合已完成整合製程。

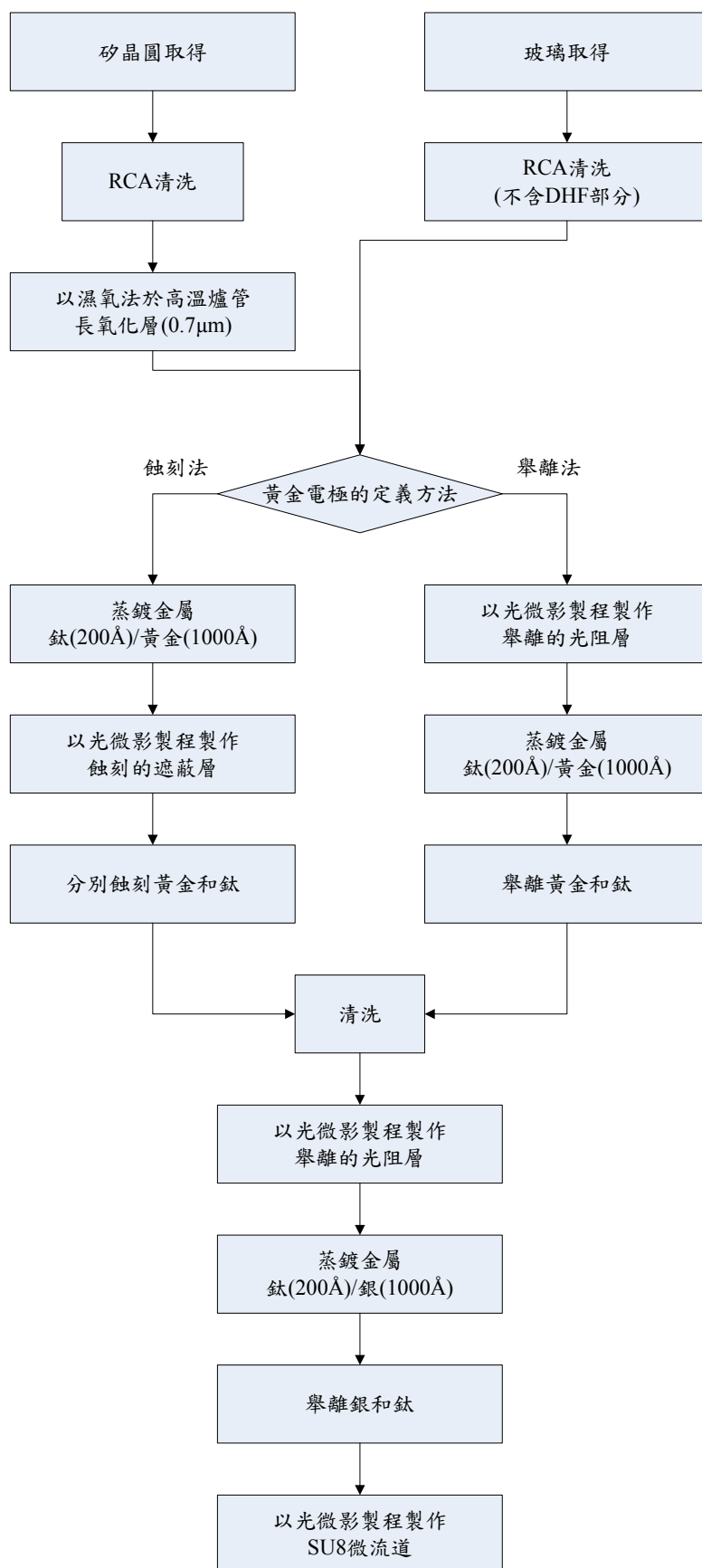


圖 3-12 酵素電極與 SU8 微流道製程(下板製程)

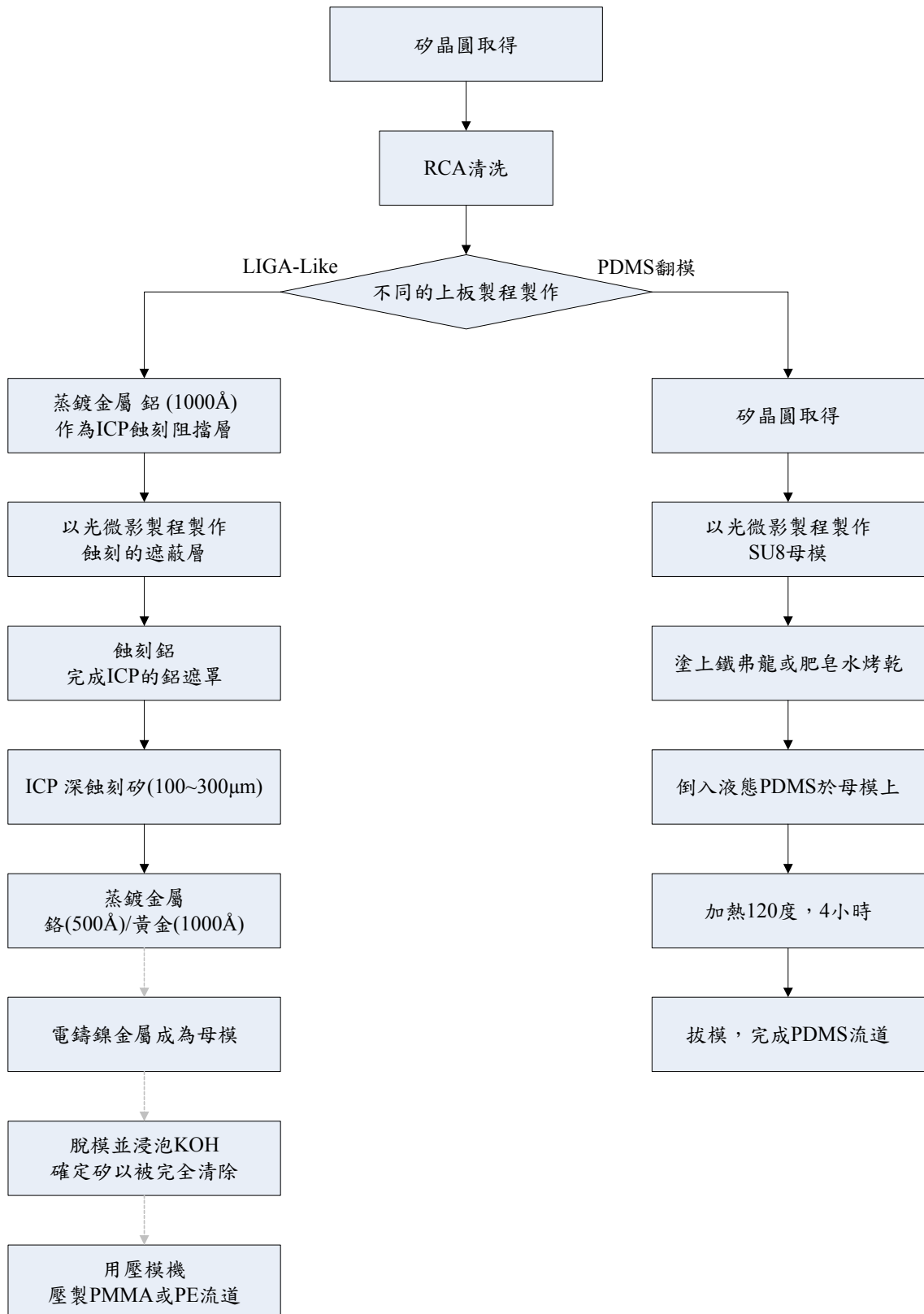


圖 3-13 試劑微流道製程(上板製程)

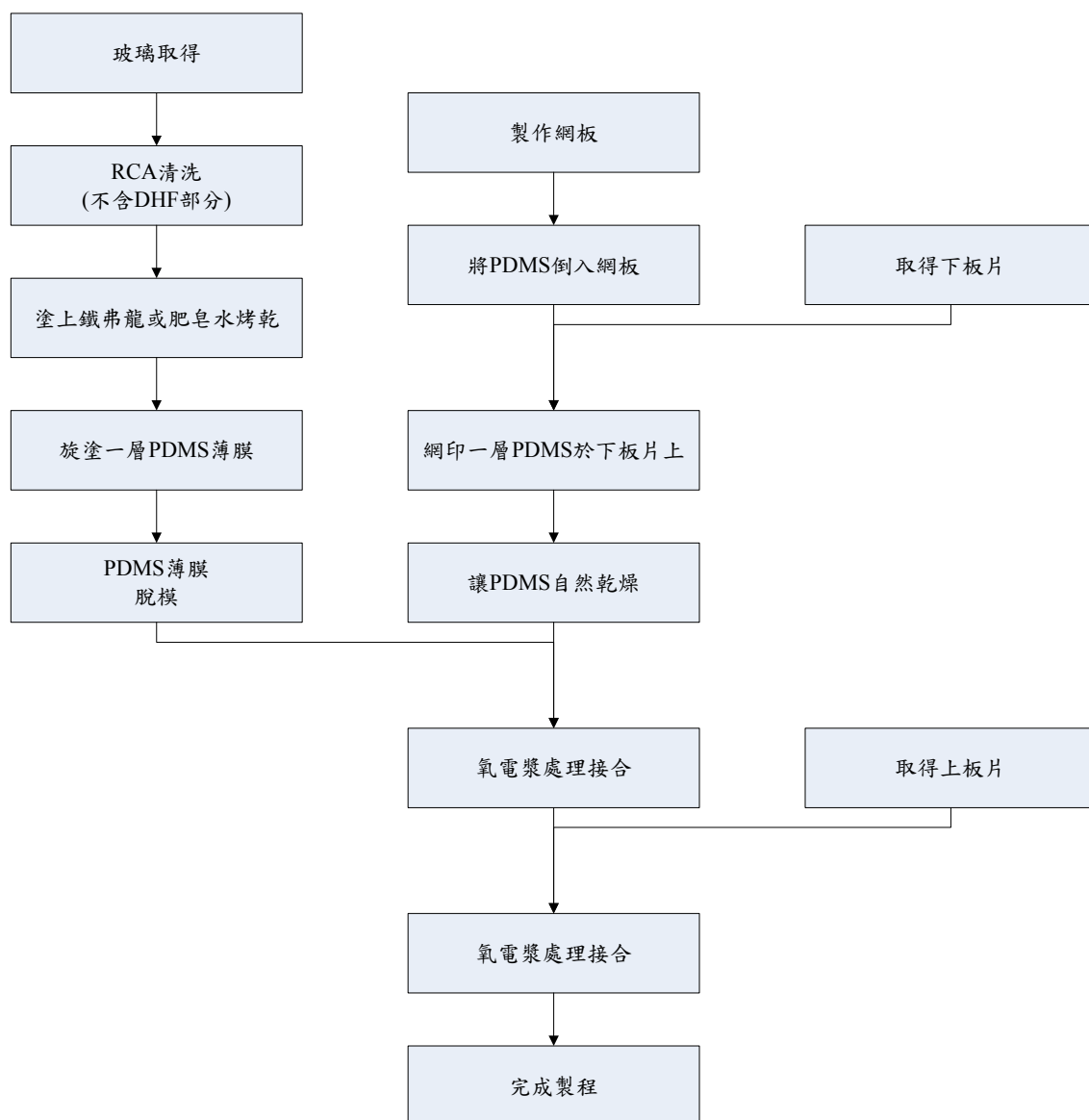


圖 3-14 晶片整合製程

3-4-2 電化學實驗方法與分析

電化學實驗分為幾部分來分析如下：將不同幾何形狀的電極放置於 100ml 的 PBS 溶液(pH7.4)裡測量循環伏安法來觀察期氧化還原特性。將最佳幾何形狀電極置於不同濃度的葡萄糖溶液裡做計時安培量測並繪出檢量線圖。最後，對最佳幾何形狀電極作相同濃度的葡萄糖溶液多次計時安培量測的穩定性分析。

第四章 結果與討論

4-1 金屬電極製作結果

4-1-1 金屬薄膜製作結果

本實驗於製作初期是使用熱蒸鍍機來蒸鍍黃金薄膜。製程的鍍率設定為 $1\text{\AA}/\text{s}$ ，蒸鍍厚度約為鈦 200\AA 和黃金 $900\sim 1000\text{\AA}$ 。熱蒸鍍機的鍍率控制上較電子束蒸鍍機困難。製作初期的良率控制較不如預期的順利。其主要在於黃金薄膜的黏著度(adhesion)較差，於蝕刻時會發生黃金薄膜脫落的問題而且也不耐刮，但其他的金屬如鋁、鉻和鈦等材料的蒸鍍品質就相當良好。依多次的蒸鍍狀況來判斷，蒸鍍黃金的鍍率不應該過高；設定的鍍率應低於 $1\text{\AA}/\text{s}$ 以提高黃金薄膜的黏著度。

熱蒸鍍機的黃金薄膜黏著度問題於後來的解決對策為對黃金薄膜加熱。因為使用的基材為一般玻璃，所以加熱溫度的範圍也不能太高。後來測試的結果為由室溫加熱至 250 度後持溫 30 分鐘於爐內降溫至室溫。如此可以增加黃金薄膜的黏著度(adhesion)；於蝕刻時的脫落問題亦有所改善，但是仍不可以使用超音波震盪機清洗，如圖 4-1 所示，製程於黃金電極蝕刻時，電極並未脫落。但是在使用舉離法製作銀電極時，因為使用超音波震盪機輔助清除多餘銀薄膜而導致黃金脫落。

其後的金屬鍍膜製程改為使用電子束蒸鍍機來製作。製程的鍍率設定皆為 $0.3\text{\AA}/\text{s}$ ，黃金薄膜蒸鍍厚度與前者相同；銀薄膜蒸鍍厚度為鈦 200\AA 和銀 1000\AA 。電子束蒸鍍機的製程問題較少，唯獨因蒸鍍機的設置地點是在非無塵環境下，所以蒸鍍前後的環境清潔因素對製程元件有可能造成污染的疑慮。但是因為本研究的元件尺度較大(最小線寬 $\geq 30\mu\text{m}$)，所以在潔淨度的問題較可忽略。

4-1-2 蝕刻法製作結果

本實驗於製作初期是使用蝕刻法來製作黃金電極。其蝕刻阻擋層為 S1818 光阻。使用黃金蝕刻液於常溫下蝕刻黃金 25~30s，清洗乾淨再放入鈦蝕刻液加溫至 120 度，其蝕刻速率約 5~20 Å/s 左右。但是，鈦蝕刻液有時會發生無法蝕刻乾淨的問題。(如圖 4-2(a))若加長蝕刻時間來使鈦蝕刻乾淨，則會發生小線寬的圖形被過度蝕刻而損壞。(如圖 4-2(b))時間不固定和殘留鈦成為鈦蝕刻製程的問題。

製程中亦發現，鈦蝕刻液對銀和鉻具有蝕刻性，尤其是銀對鈦蝕刻液的抵抗性極差。所以，以鈦為黏著層的銀電極製程不適合使用蝕刻法來製作。

4-1-3 舉離法製作結果

4-1-3-1 蒸鍍溫度

使用舉離法來製作電極可以使鈦蝕刻製程所產生的問題獲得解決。然而光阻容易於蒸鍍金屬薄膜時因為高溫而燒焦，此狀況會使原光阻覆蓋的地方因光阻燒毀或脫落而被蒸鍍上金屬薄膜，導致電極的圖形相連而短路，如圖 4-3 所示。所以，本研究的蒸鍍金屬薄膜的製程分成三次，每次蒸鍍 500 Å 後，停機降溫到 60 度以下再進行下一個蒸鍍製程。

4-1-3-2 舉離動作

完成蒸鍍金屬薄膜後的舉離動作如下：

1. 泡第一盆丙酮(適量；不回收再用)：溶解光阻劑，使用棉花棒或軟性物質輕輕撥除舉離的金屬。
2. 泡第二盆丙酮(大量；可於沉澱後，在相同製程內回收再用)：使用超音波震盪機以漸歇式震盪來清除殘餘的金屬薄膜，配合棉花棒或軟性物質抹除未能清除的金屬薄膜。不良的舉離動作會容易使金屬損傷如圖 5-4 所示，為了避免抹除金屬薄膜的同時殘留在棉花棒上的金屬會傷害到表面，棉花棒的使用建議以抹過一次即丟棄為佳。

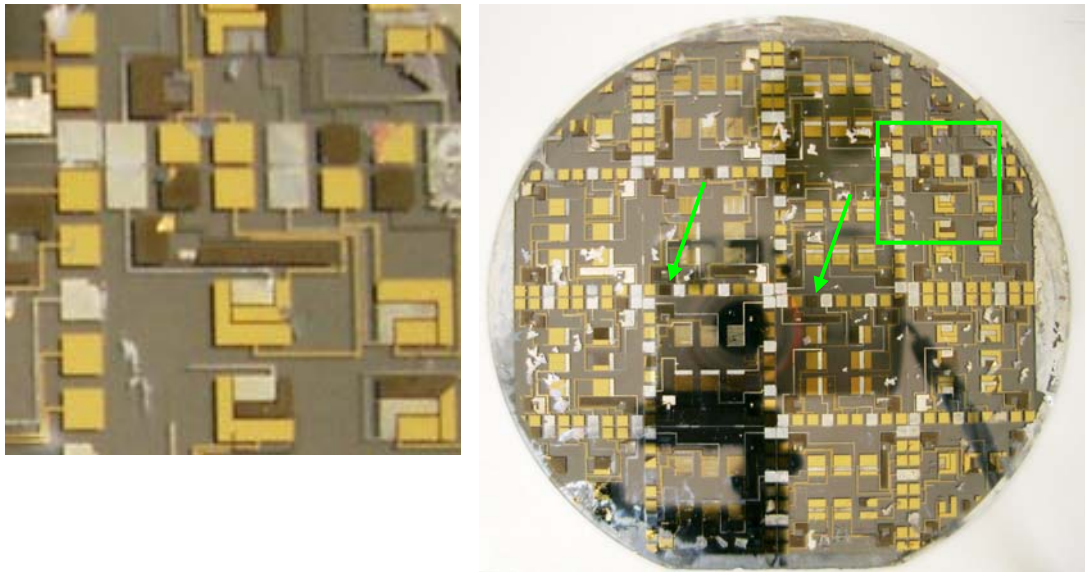


圖 4-1 黃金電極於製程中脫落 - 箭頭指向的位置為黃金電極的接點(Pad)，因為不耐超音波震盪機的震盪而脫落，暴露出了底下的鈦黏著層。(此片執行的製程為銀電極舉離法製程)。

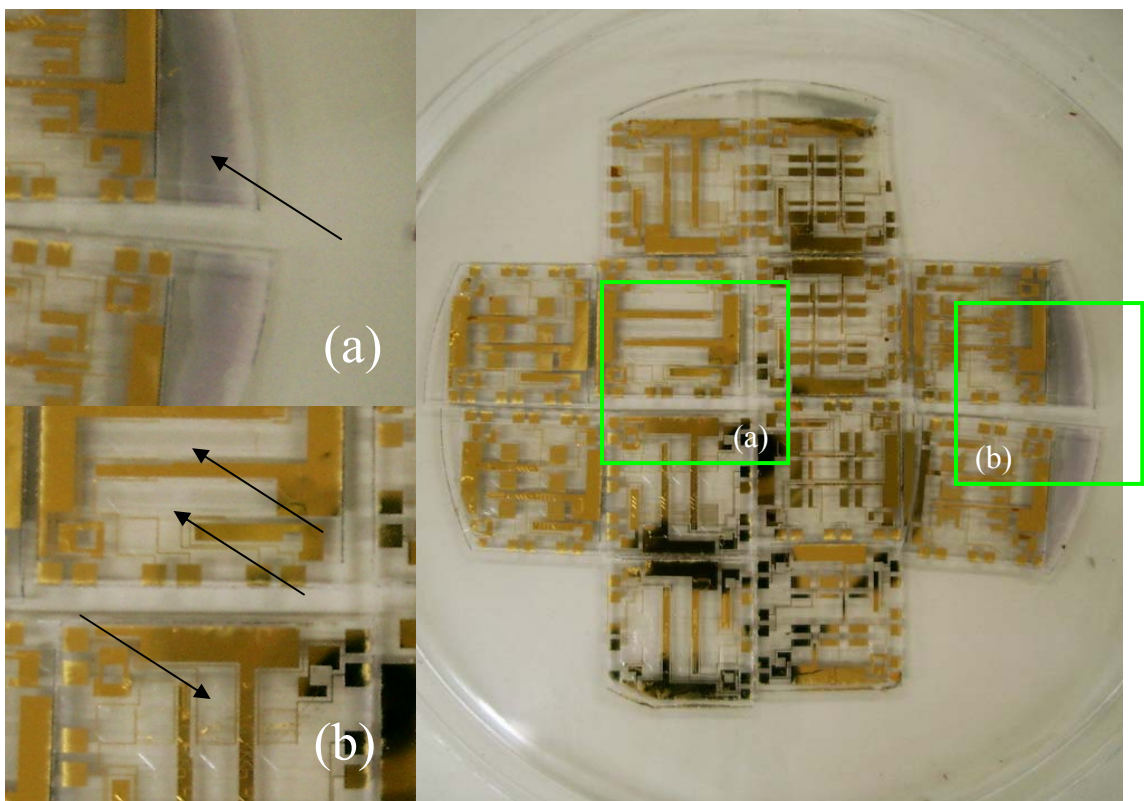


圖 4-2 鈦蝕刻發生之缺陷 - (a) 鈦蝕刻液有時會發生無法蝕刻乾淨的問題 (b) 小線寬的圖形被過度蝕刻而損壞

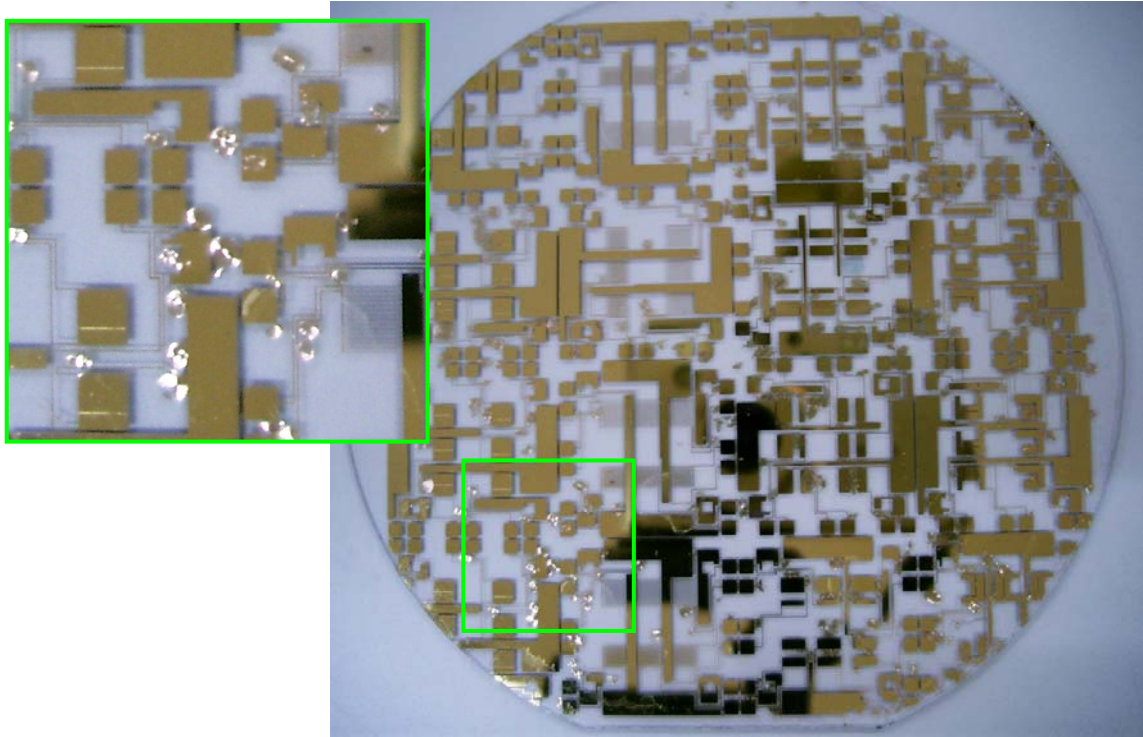


圖 4-3 舉離法在蒸鍍溫度上發生之缺陷 - 光阻於蒸鍍金屬薄膜時燒焦，使原光阻覆蓋的地方因光阻燒毀或脫落而被蒸鍍上金屬薄膜。

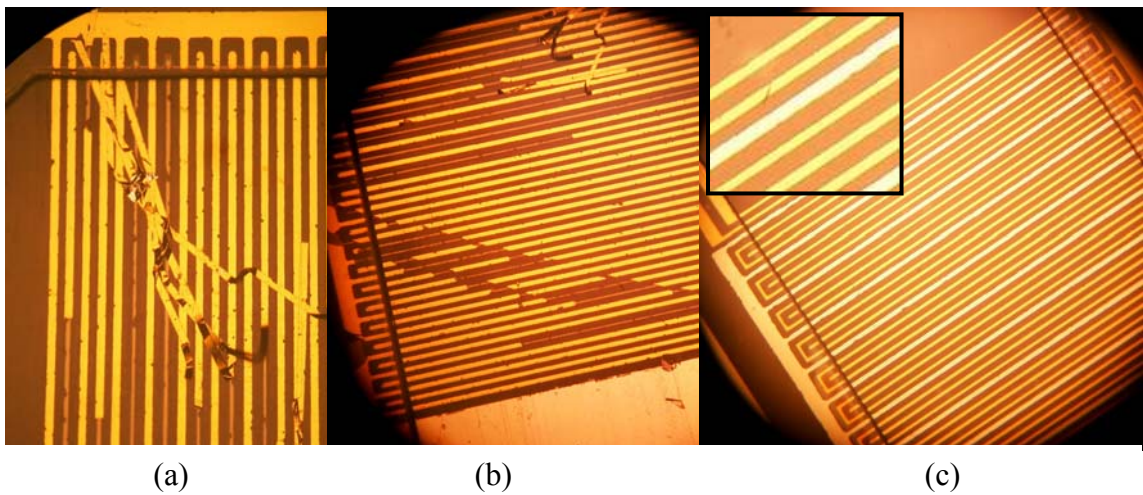


圖 4-4 舉離法在舉離動作上發生之缺陷 - (a)和(b)為棉花棒過度施力抹除殘餘金屬所導致的電極脫落，(c)品質較好的舉離法製程

4-1-3 銀電極氯化處理結果

銀電極的氯化處理依原先規劃為使用電化學腐蝕法來處理，但是一個偶然的發現使方法有所變更。在執行 SU8 微流道氧電漿表面改質處理時，發生銀電極被嚴重氧化。乍看下的黑色氧化銀(如圖 4-6(a))會因為略像鈦黏著層而認定製程失敗，不過再進一步將氧化銀電極浸入了飽和氯化鉀溶液裡和離子態的氯離子發生化學變化，產生類似氯化銀的白色附著物(如圖 4-6(b))。在洗淨晶片後經由 EDS 分析確認(如圖 4-7 所示)該白色附著物含有氯元素。推估其化學反應式為：



氯化銀/銀電極在完成後，需存放在飽和氯化鉀溶液裡，以保持電極的穩定。

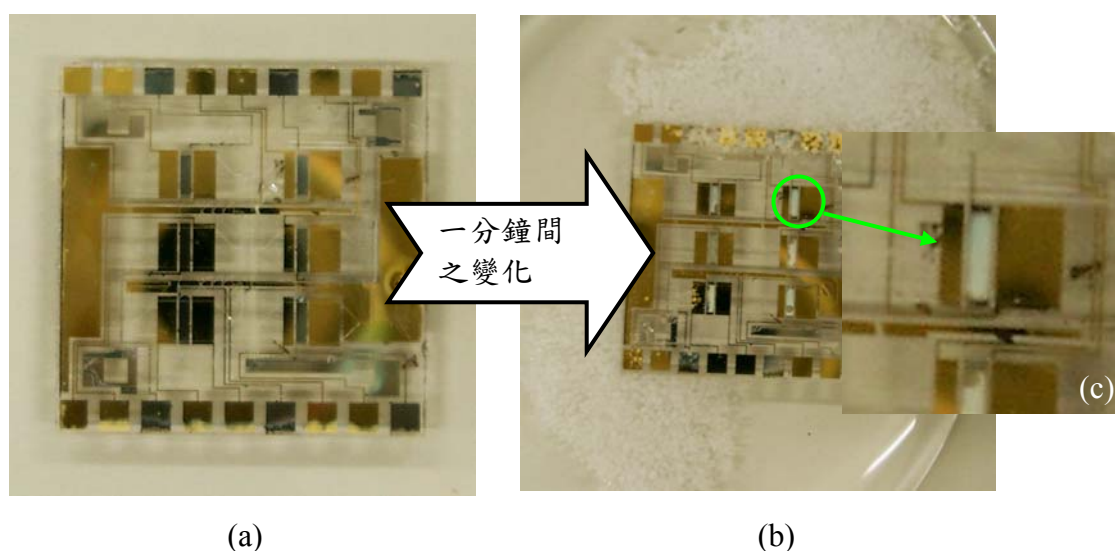
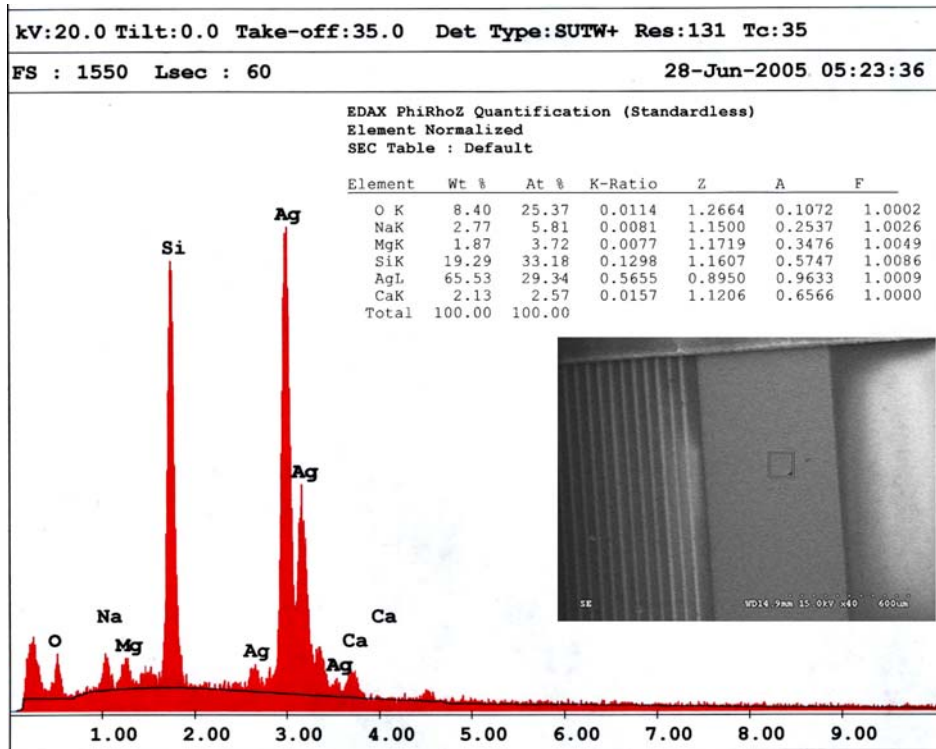
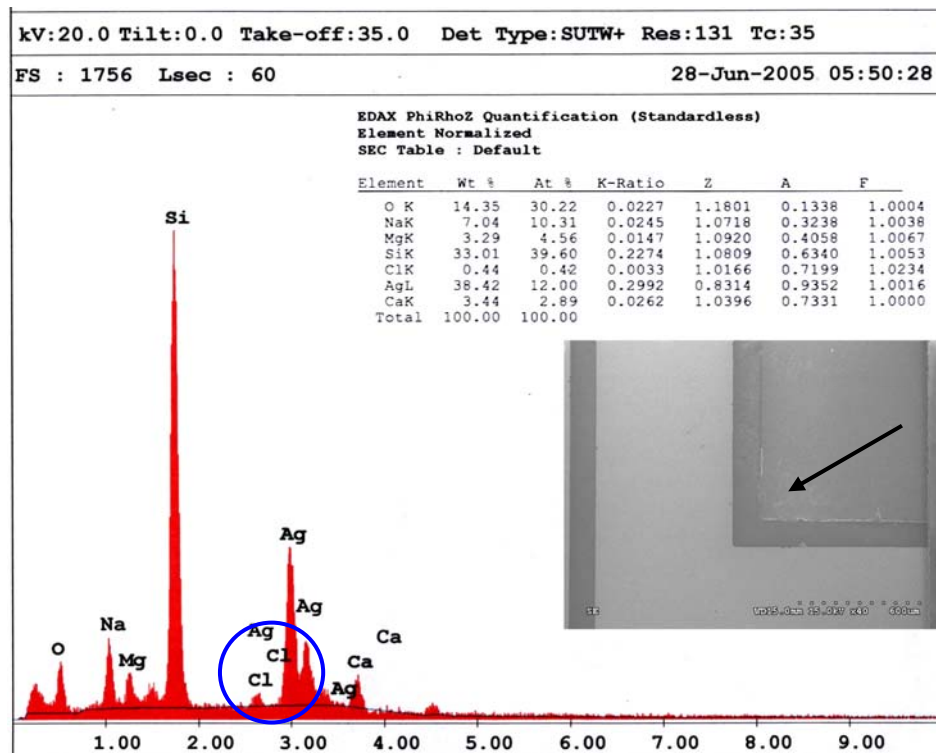


圖 4-5 氧化銀電極的氯化處理 - (a)為氧電漿處理過的氧化銀電極，(b)為氯化鉀和氧化銀電極進行反應後，生成一層白色的氯化銀層。(c)為局部放大氯化的部份，可看見氯化銀/銀電極的兩端因為有 SU8 的保護下，並未有任何化學反應產生。



(a)



(b)

圖 4-6 氧化銀電極氯化前後的 EDS 分析圖 - (a)為氯化處理前的 EDS 分析(b) 為氯化處理後的 EDS 分析，可看見氯元素的出現

4-2 試劑(酵素)微流道製作結果

試劑微流道製程是採用 SU-8 光阻，經由光微影製程製作而成。SU-8 為一環氧樹脂型光化學增幅放大負型光阻，因此在曝光製程後必須曝後烤，讓光阻內的化學連鎖反應得以完全。不然光阻於顯影時可能會損壞或解晰度下降。SU-8 的顯影時間會隨著製程線寬的不同而有所改變。圖 4-7 中可見到 SU-8 的管道內仍殘留有 SU-8 存在。

SU-8 在完成製程後即以氧電漿來做表面改質處理，依 NDL_SRO 的製程參數為功率：100W、氧氣流量 50sccm 和時間 2 分鐘，處理完成後的親水程度於 1 週後量測其接觸角仍具有 25.8 度，且於氯化處理後的 SU-8 表面也仍具有 49.6 度。

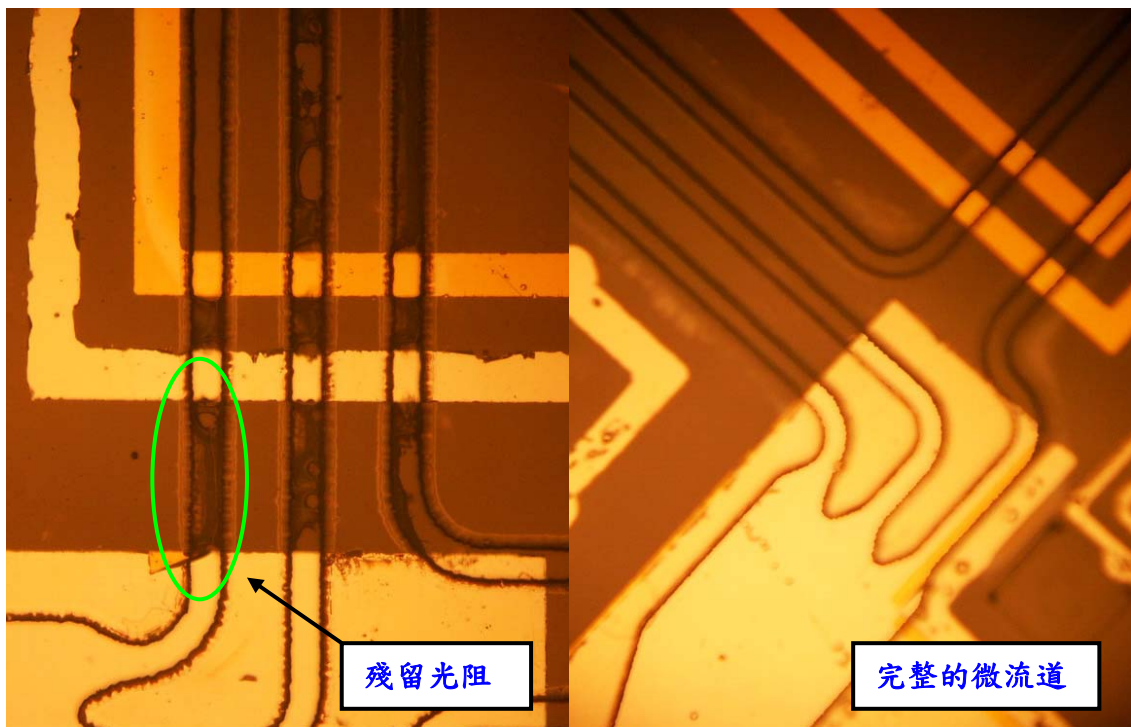


圖 4-7 SU-8 的顯影問題

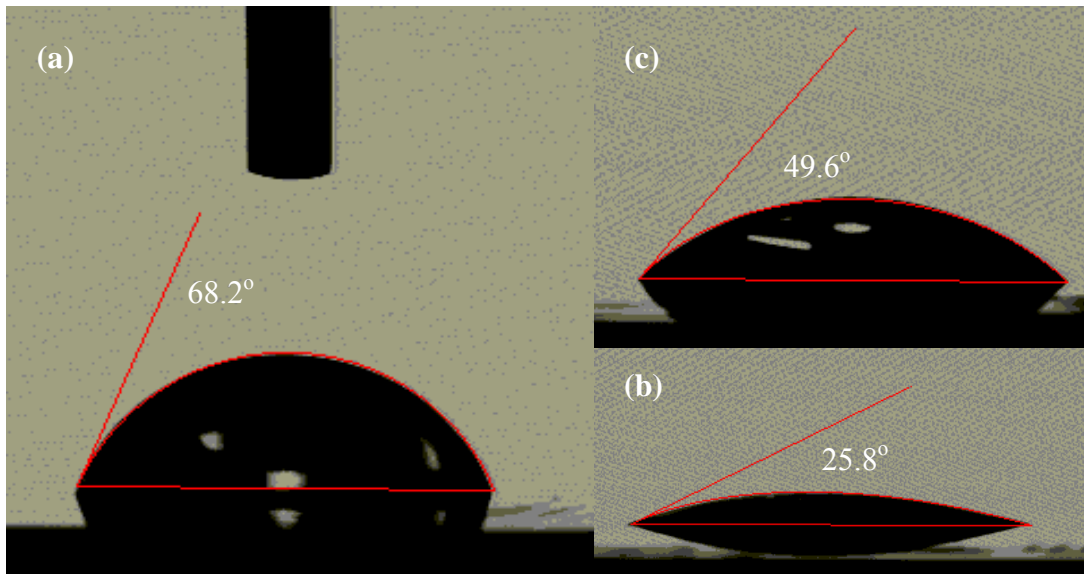


圖 4-8 SU-8 在不同狀況下的接觸角 - (0.6 μ l, 25 $^{\circ}$ C) (a)為氧電漿處理前的 SU-8 接觸角, (b) 為氧電漿處理後的 SU-8 接觸角, (c) 為經氧電漿處理和氯化處理後的 SU-8 接觸角

4-3 檢體微流道製作結果

4-3-1 PDMS 微流道

使用 SU-8 光阻於六吋晶圓上製作出母模。再使用母模塗佈 PDMS 加熱 120 度、4 小時，來固化 PDMS。PDMS 與矽的黏著性不好，在 PDMS 厚度夠的時候可以直接剝下。但是若 PDMS 較薄的時候，直接撕下會使 PDMS 破裂。解決的方法為，在母模上方噴塗一層鐵氟龍再加熱乾燥固化。另外較為便宜方法也可利用香皂來當介層。製程方法為塗抹一層香皂溶解液，隨後加熱乾燥固化即可。

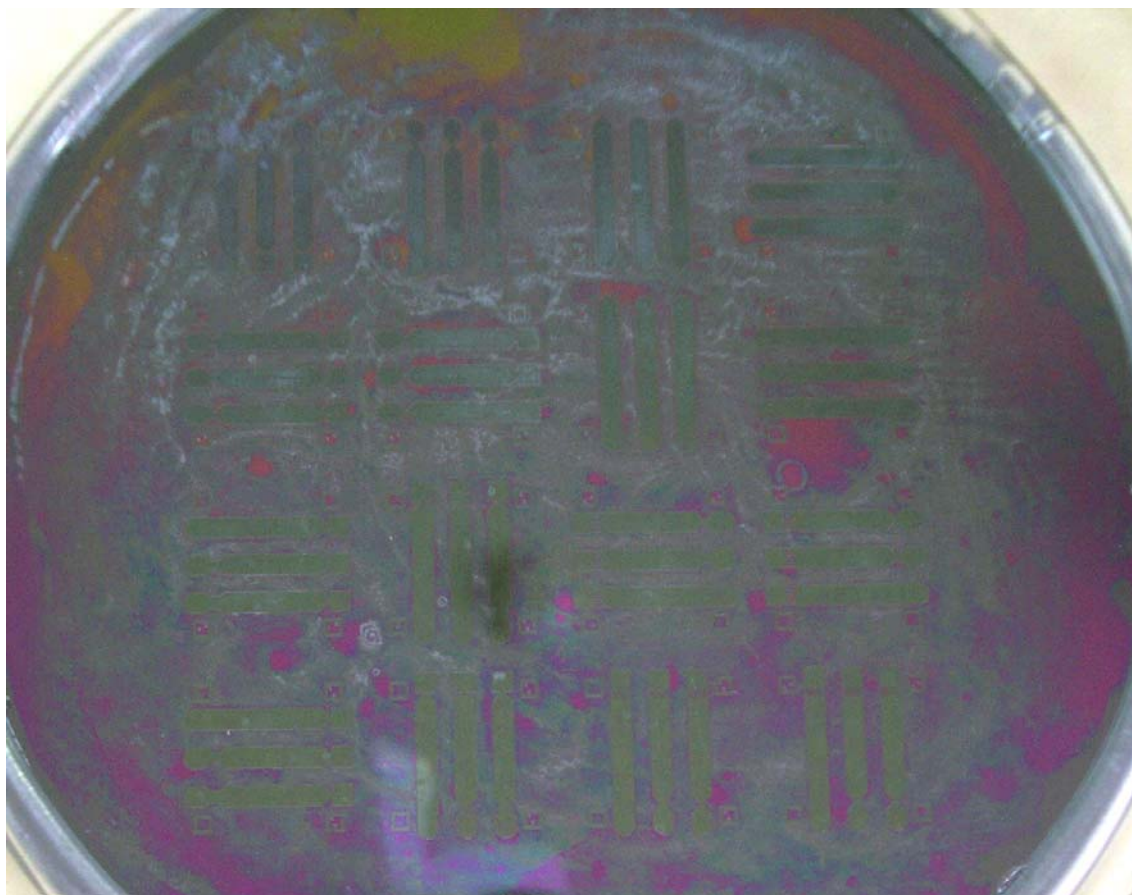


圖 4-9 PDMS 翻模用的檢體微流道母模

4-3-2 感應耦合電漿 (Inductively Coupled Plasma, ICP)

深蝕刻模型

使用 ICP 來製作檢體微流道可分為兩種。一為 LIGA-Like 技術，使用 ICP 製作母模再以微電鑄法製作金屬模來壓製微流道。另外一個就是直接使用 ICP 蝕刻出來的模型來壓製微流道(如圖 4-13)。

ICP 的好處在於能在矽晶圓上蝕刻出高深寬比的溝槽甚至可以吃穿矽晶圓。而本研究中實際蝕刻目標為 $100\mu\text{m}$ ，而機台測試目標為 $300\mu\text{m}$ 。使用低溫(-100°C)蝕刻製程，ICP 功率為 1200W ，平均蝕刻率 $2\mu\text{m}/\text{min}$ 。

蝕刻的結果，由圖 4-10~13 所示，蝕刻的底切(undercut)問題頗大。和 NDL_SRO 的工程師詢問的結果為該機台的 ICP 製程並非使用 Bosch 製程而是使用生產商自行開發的技術。所以在蝕刻的表現上有較 Bosch 製程嚴重的底切現象發生。但是在本研究中此底切現象仍為可接受的範圍。而在廣大面積的蝕刻表現也不太理想。由圖 4-11 可見，有些針狀的凸起可高出 $1\mu\text{m}$ 以上，對後續的電鑄製程較需擔心其尖端電荷集中所導致的一些金屬模具的表面品質問題。

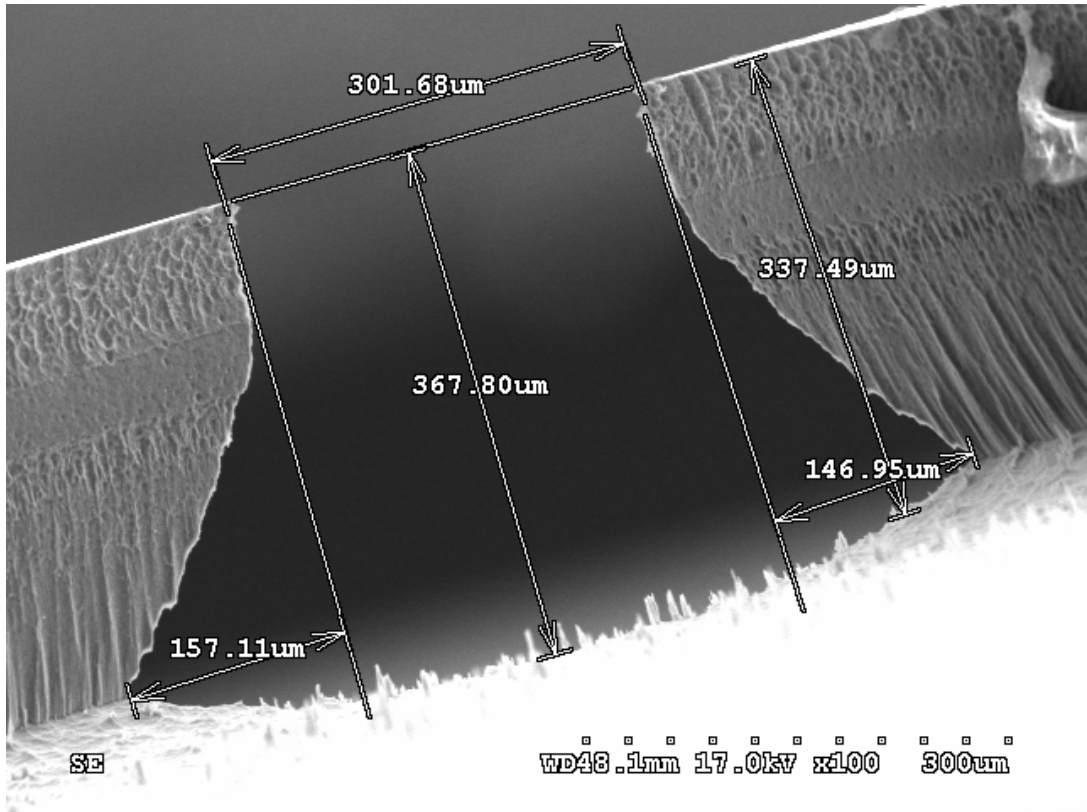


圖 4-10 ICP 蝕刻發生的底切現象

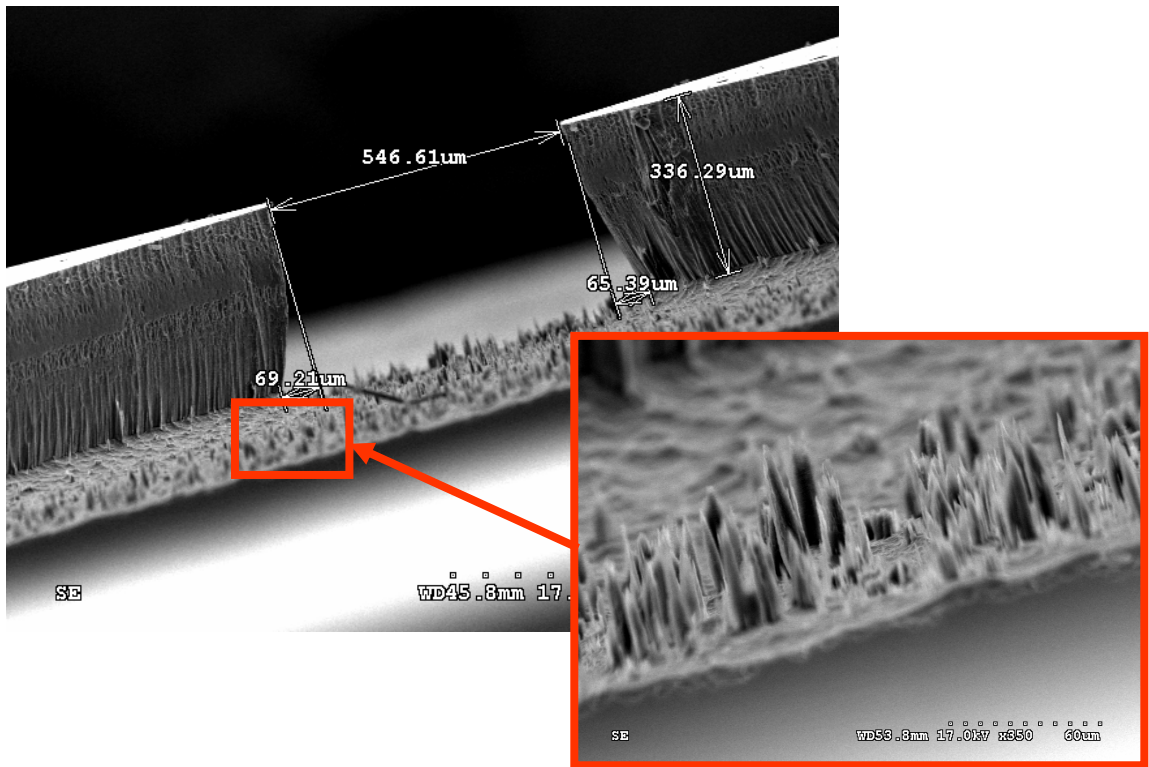


圖 4-11 ICP 蝕刻的底部表面粗糙狀況

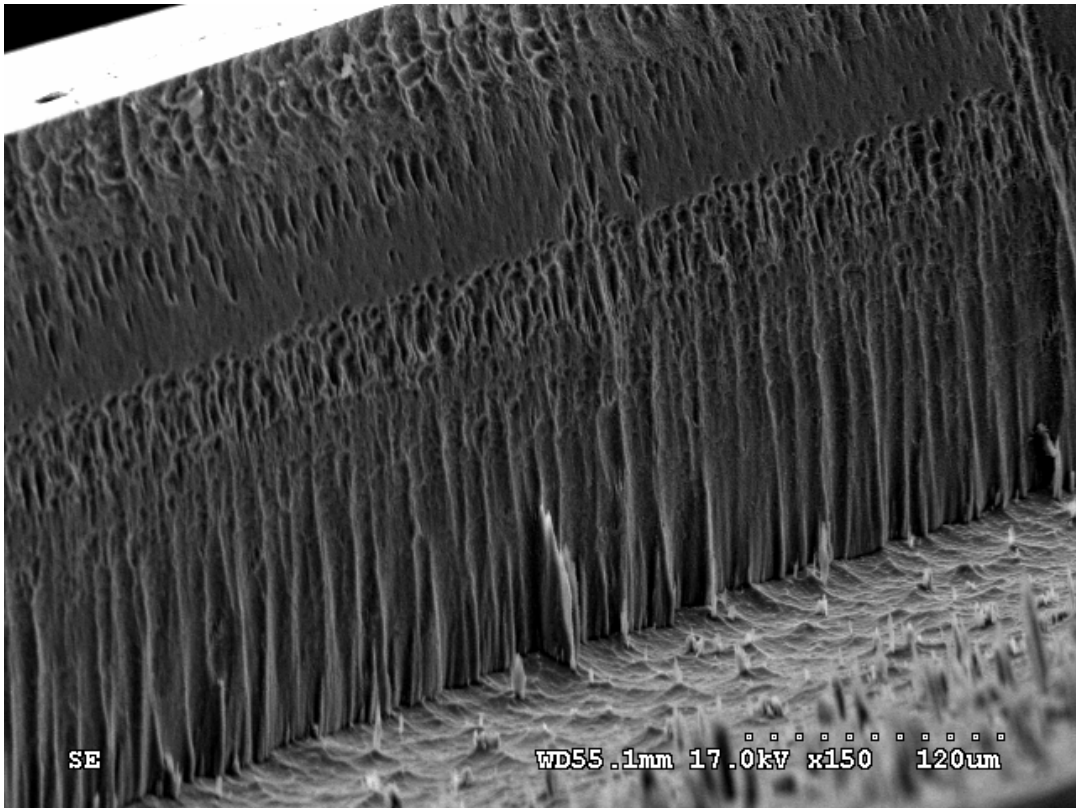


圖 4-12 ICP 蝕刻的側面表面粗糙狀況

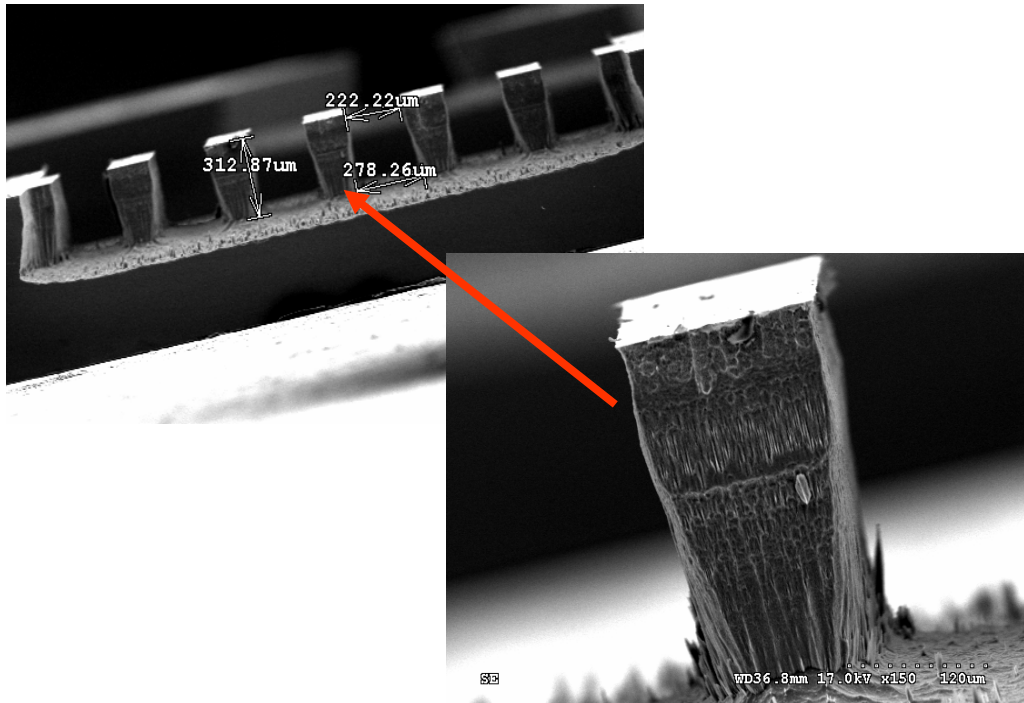


圖 4-13 ICP 蝕刻柱狀體的表現

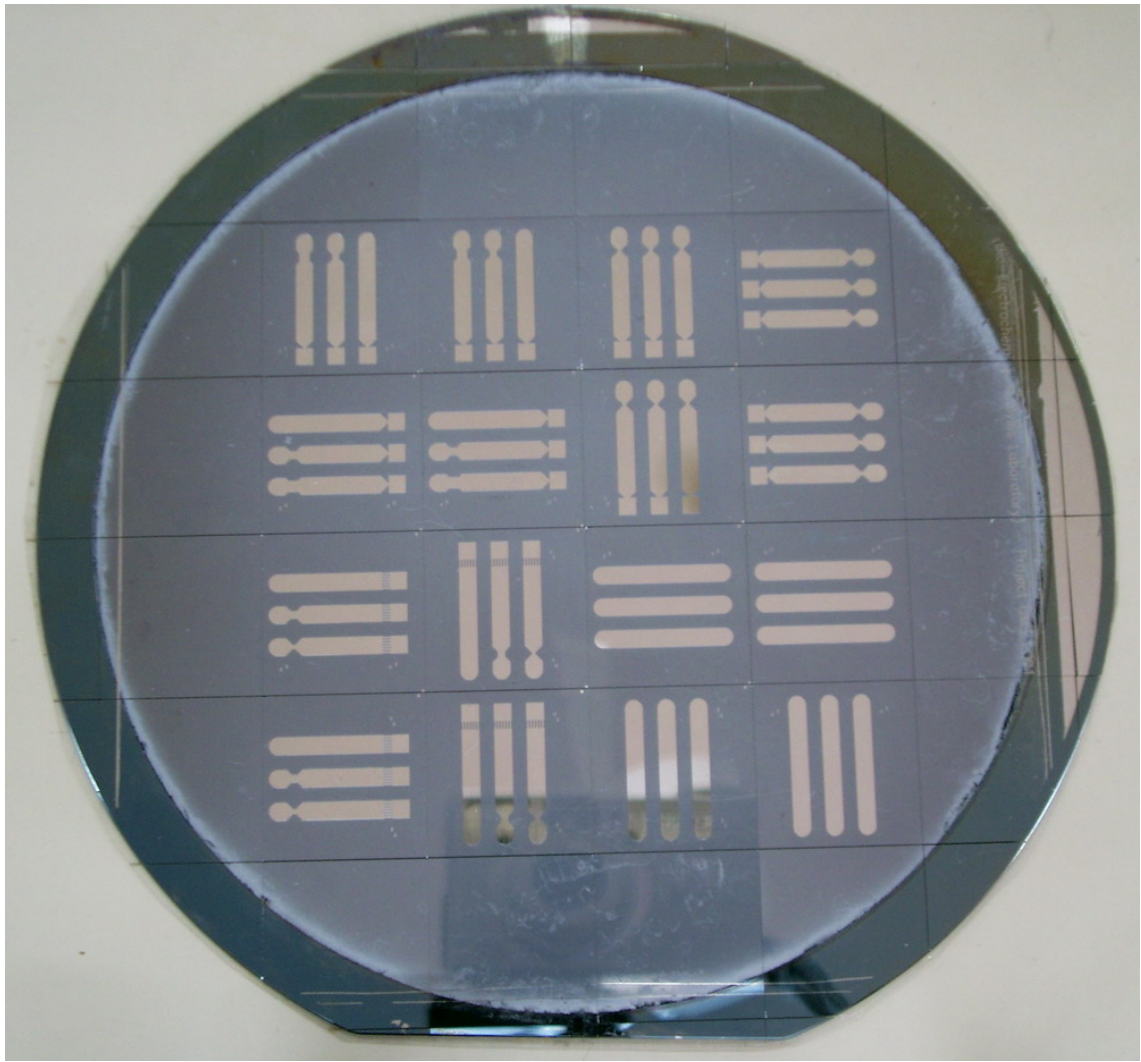


圖 4-14 直接使用 ICP 蝕刻紋路出來的壓模模型

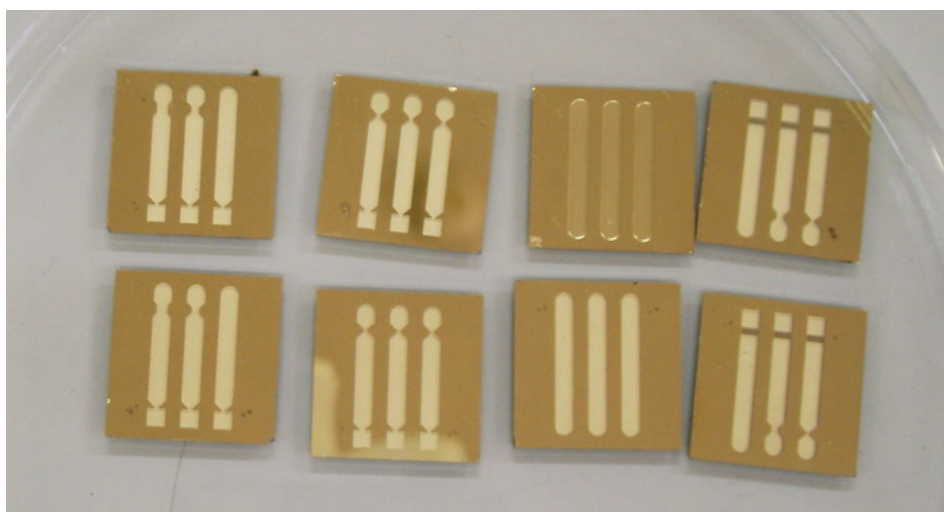


圖 4-15 已鍍黃金之 ICP 蝕刻微流道模型

4-4 電化學分析結果

將不同形狀的電極以循環伏安法來觀看其氧化還原的特性(圖 4-15~22)，在八個不同電極組中可以發現電極組一和電極組五的氧化還原的效果不錯而在電極組八中可以發現超微電極(Ultra Micro Electrode, UME)效應發生。而在電極組四中可以發現雜訊相當嚴重，評估應該為製程不良所造成的結果。在電極組交換工作電極(α 和 β 互換)方面可以發現對電極的面積較大可使電流密度提昇。

由以上實驗來推選出電極組五為最佳幾何形狀電極組並用來進行不同葡萄糖濃度之電流響應曲線分析以及電極穩定性評估。電流響應曲線分析如圖 4-23 所示，在 400mg/dl 以上出現電流飽和的現象。觀察第 30 秒響應電流之葡萄糖感測器檢量線可發生 R 值在 0.9535，顯示其具有線性反應且在 30 μ A 左右為此晶片的飽合電流區間。最後在電極穩定性評估上有較不滿意現象發生，觀察六次 200mg/dl 相同葡萄糖濃度計時安培分析的第 30 秒響應電流比較發現，最大為 22.64 μ A，最小為 14.15 μ A，差異範圍達 8.49 μ A，可見電極製作的品質上仍有改善的空間。

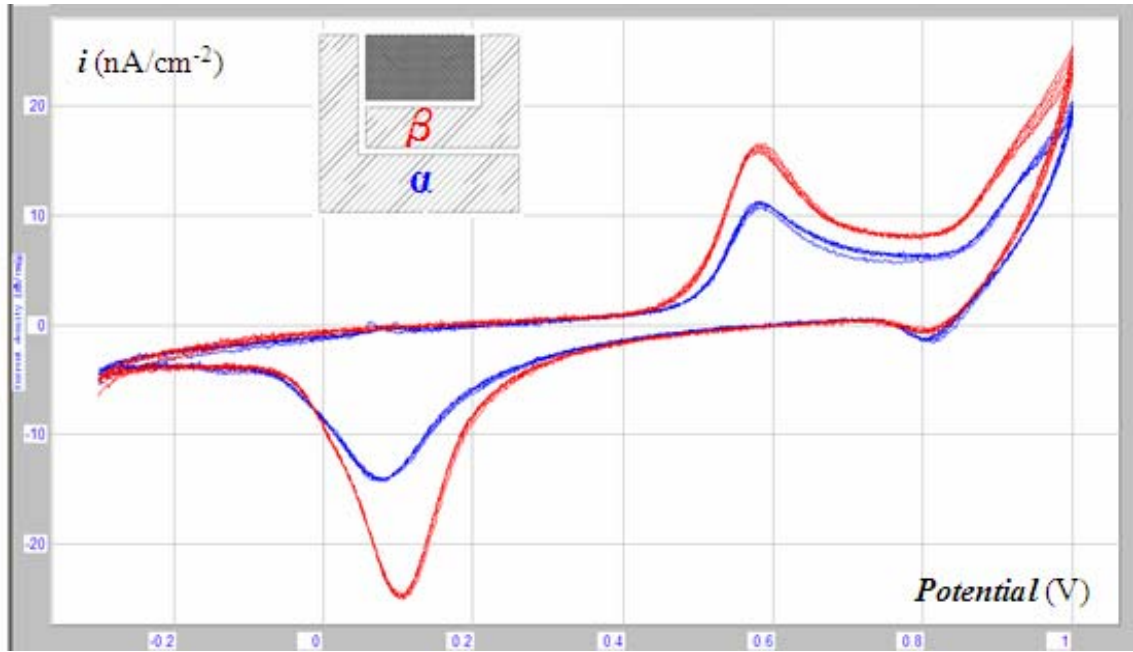


圖 4-16 電極組一於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

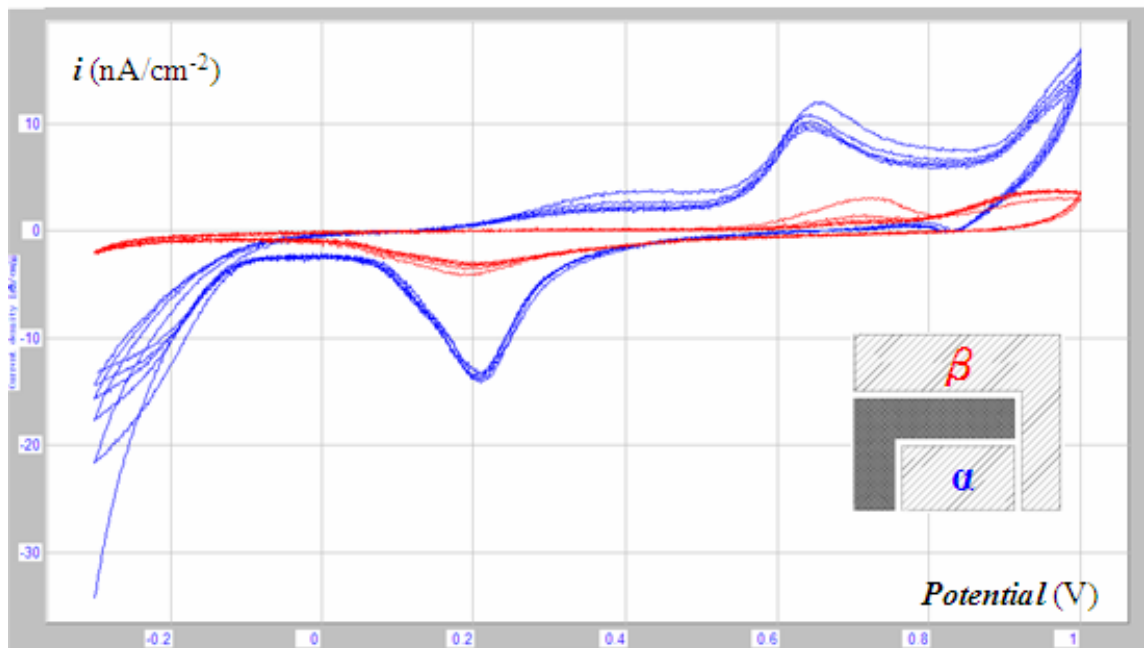


圖 4-17 電極組二於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

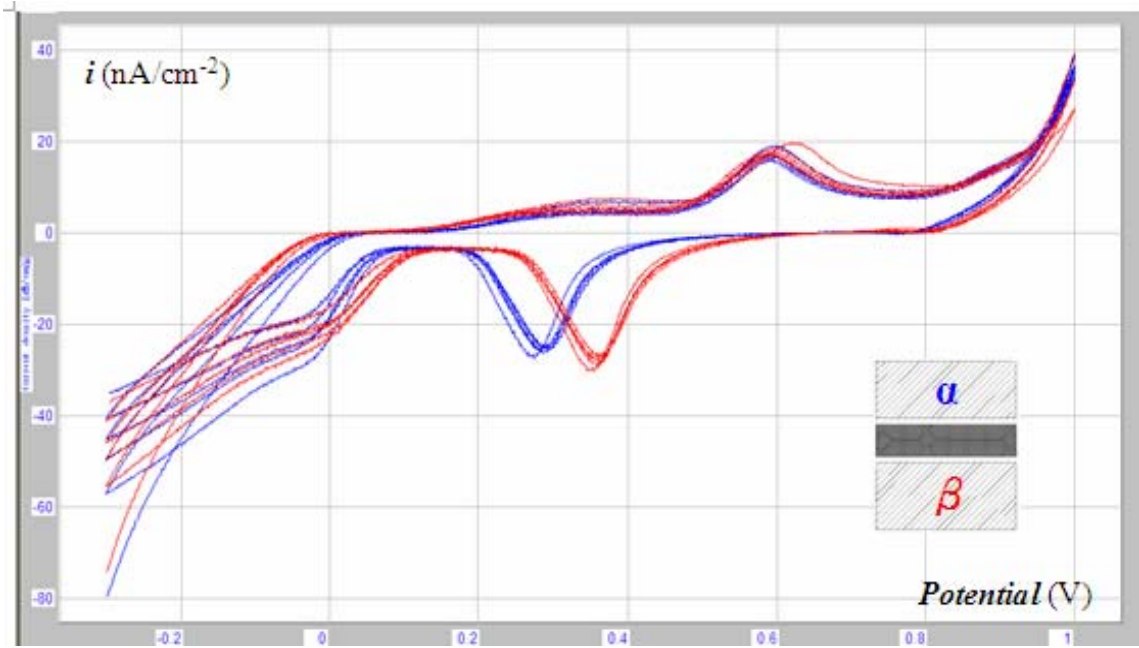


圖 4-18 電極組三於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

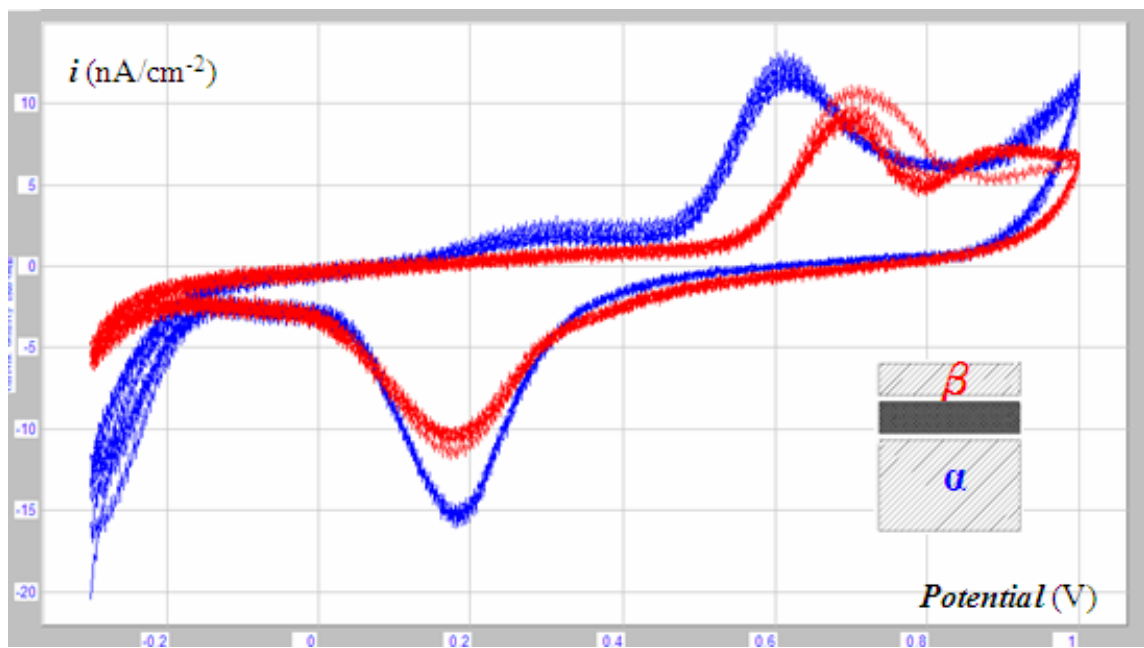


圖 4-19 電極組四於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

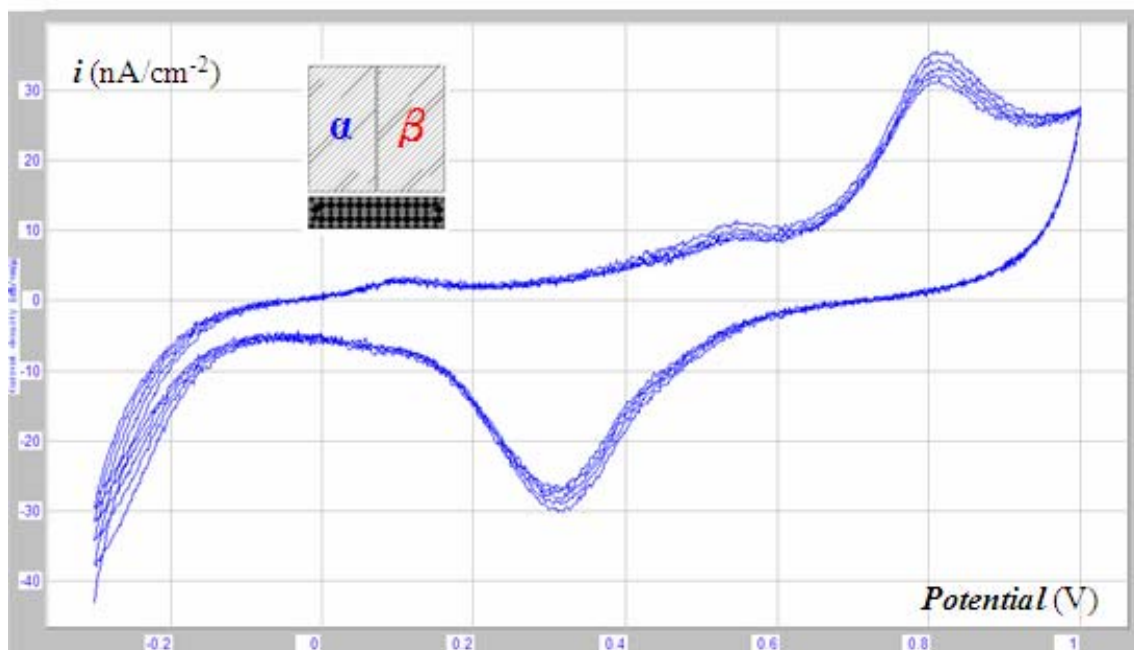


圖 4-20 電極組五於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

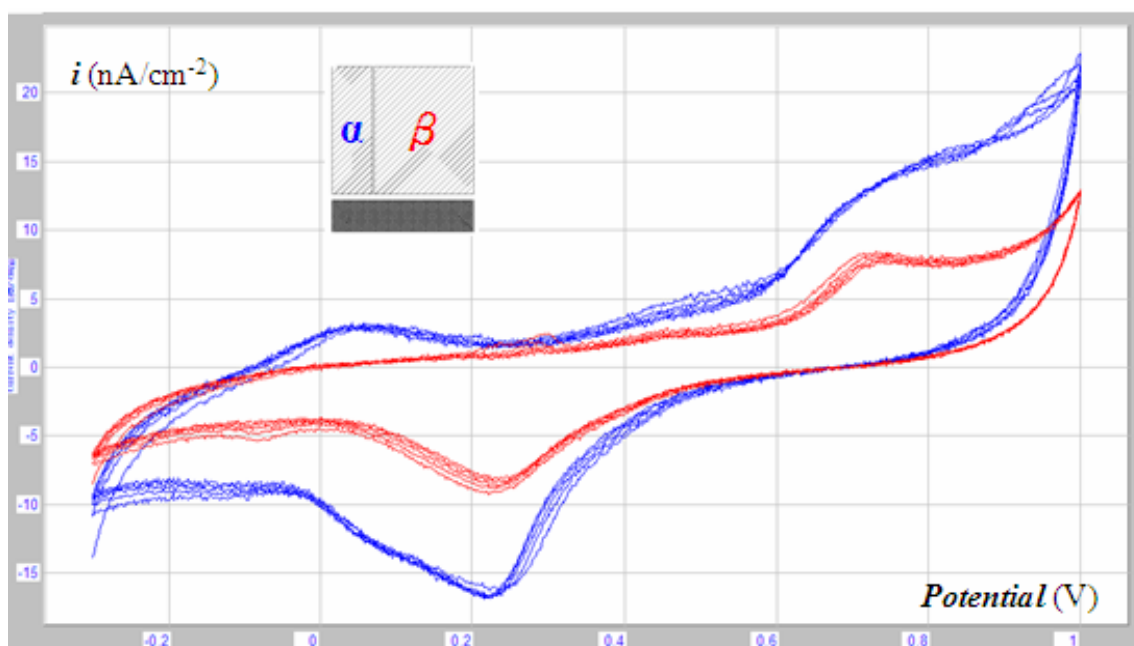


圖 4-21 電極組六於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

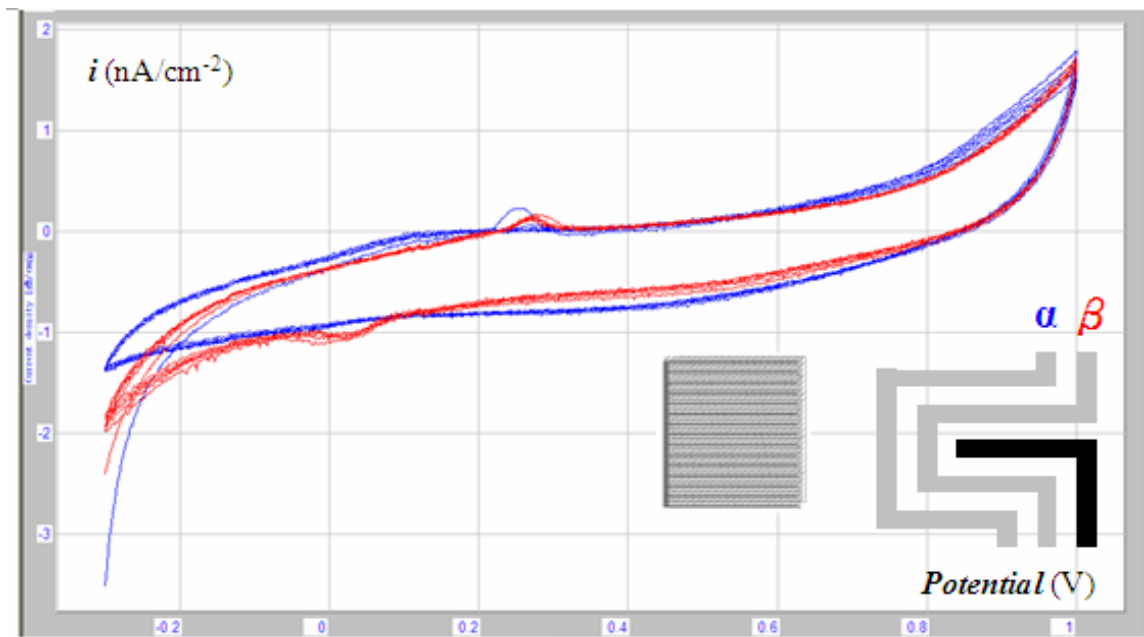


圖 4-22 電極組七於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

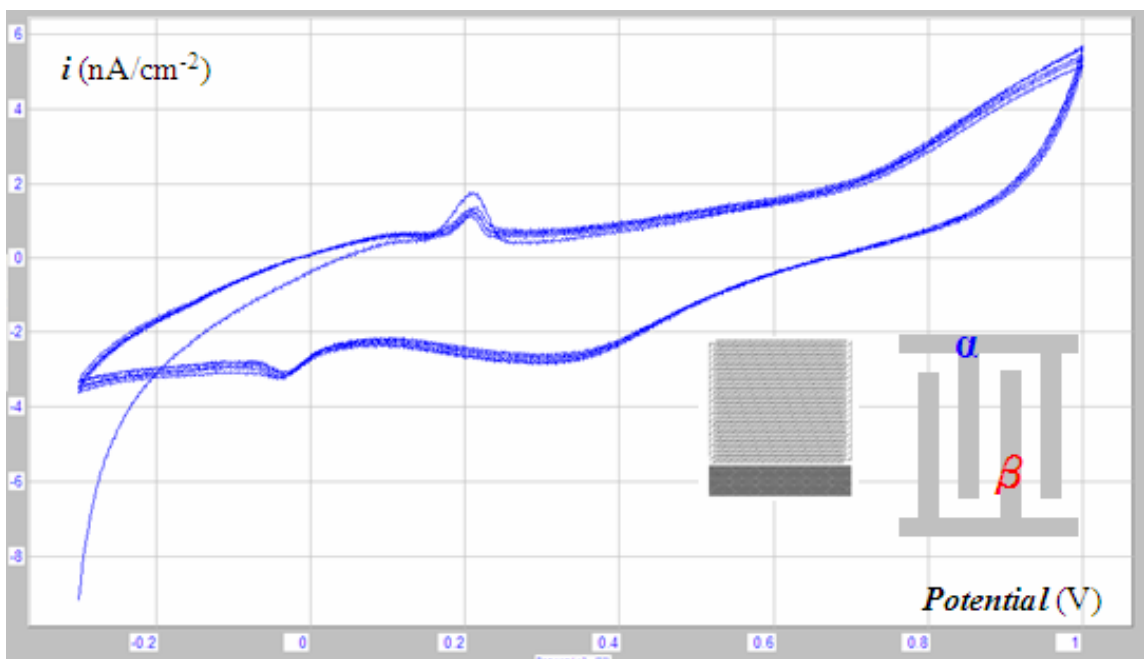


圖 4-23 電極組八於 PBS 溶液(pH7.4)的循環伏安圖

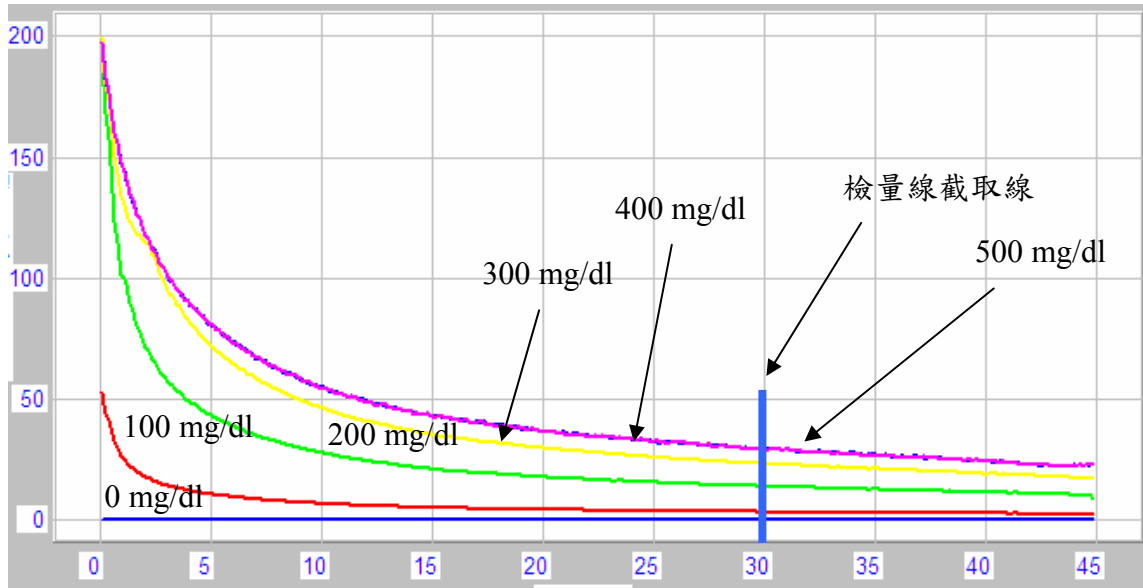


圖 4-24 不同葡萄糖濃度之電流響應曲線分析

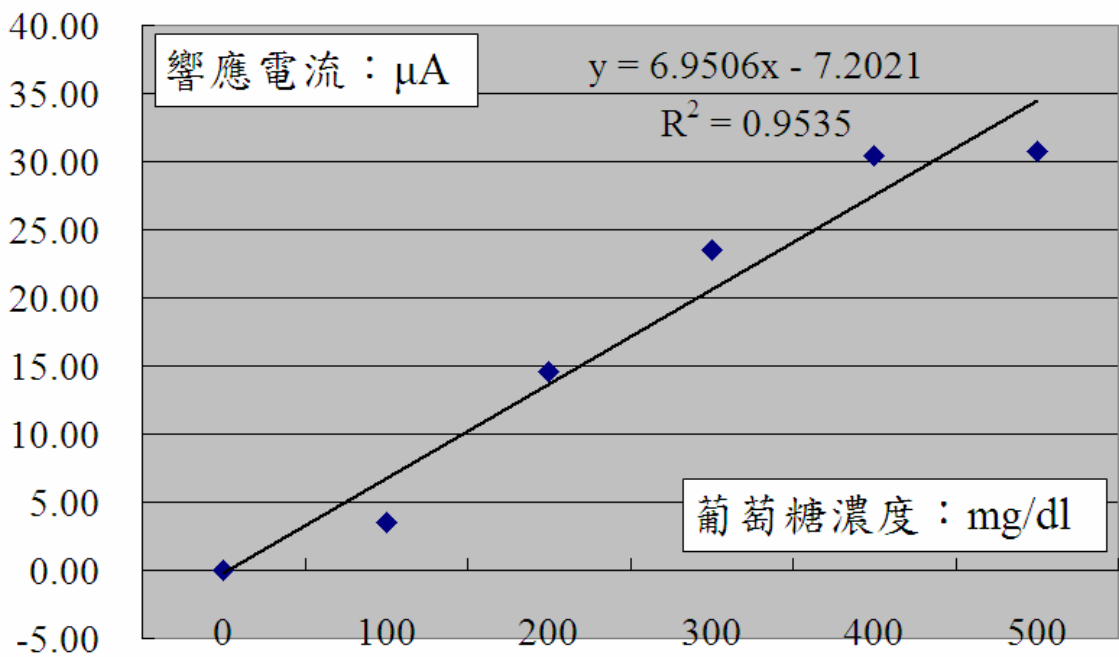


圖 4-25 第 30 秒響應電流之葡萄糖感測器檢量線

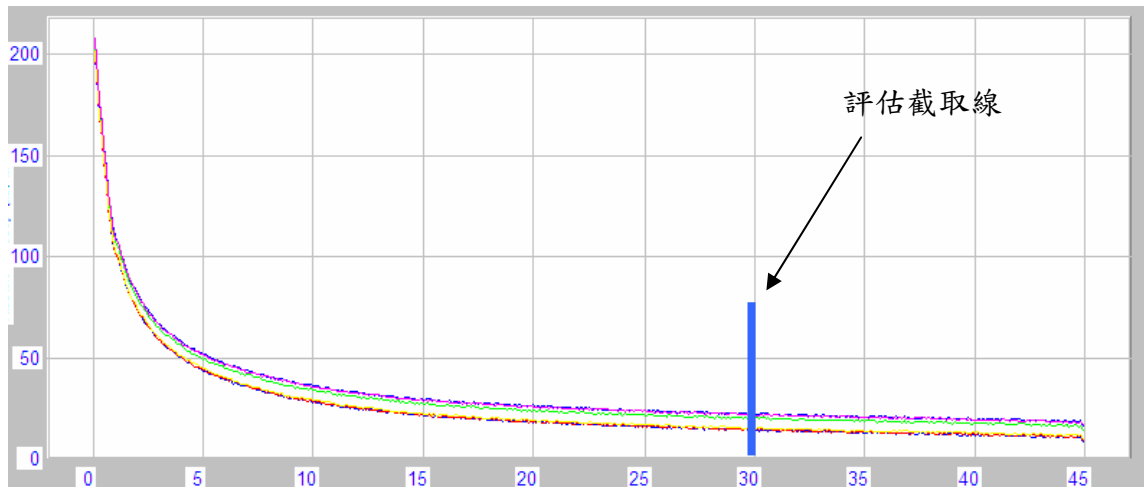


圖 4-26 電極穩定性分析，200mg/dl 相同葡萄糖濃度計時安培分析

第五章 結論與展望

在學習、設計和製作葡萄糖感測晶片的誤打誤撞路程上，最大的體悟是專業的學習是相當需要的。就本篇論文而言，因為在無法體悟電化學的理論，使多數設計出現相當多的錯誤，也因此使設計的時間過度長久，在製作仍有微電鑄及其後續製程以及詳細電化學分析未能加以完成亦為憾事。

就本研究的未來展望而言，仍以長生命期高準度血糖感測器陣列為其目標邁進。並能結合微機電技術中的微幫浦等技術來達成第四代生物晶片的目標以及結合混合訊號積體電路以達成最終的實驗室晶片(Lab on a Chip)。

參考文獻

1. Sugawara, Kazuharu; Takano, "Glucose sensing by a carbon-paste electrode containing chitin modified with glucose oxidase," Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume: 482, Issue: 1, February 29, 2000, pp. 81 – 86.
2. 中華民國行政院衛生署統計室，<http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>
3. KingNet 國家網路醫院，<http://www.webhospital.org.tw/essay/essay.html?pid=10202&category=%E8%AD%B7%E7%90%86%E7%85%A7%E8%AD%B7&type=>
4. 慈濟院訊，<http://www.tzuchi.com.tw/file/Hospmagazine/8911/2.htm>
5. 鄭清棋，血糖計產品市場分析，台灣工業銀行，2005 年
6. 陳淑娟，2001 年我國血糖計進出口分析，工業技術研究院，2001 年。
7. The American Diabetes Association Website，<http://www.diabetes.org>
8. 陳俊合、林堅揚，葡萄糖微型生物感測器之研製，國立雲林科技大學電子與資訊工程研究所，民 92 年。
9. Edmond Magner, "Trends in electrochemical biosensors" ,Analyst, 1998, 123, 1967–1970
10. Updike, S.J. and Hicks, J.P. , Nature 214, 986-988 (1967).
11. 陳治誠，生物感測技術簡介，科儀新知，第十五卷第二期，71-81，1993 年。
12. 田蔚城，生物技術的發展與應用，九州圖書，1997 年
13. Chang-Jin "CJ"Kim, "MEMS DEVICES BASED ON THE USE OF SURFACE TENSION"
14. 呂俐瑩、陳文章，以幾丁寡醣修飾平面式葡萄糖生物感測器之研究，雲林科技大學工業化學與災害防治研究所，民 91 年。
15. Allen J. Bard, Larry R. Faulkner, "Electrochemical Method Fundamentals and Applications 2ed Edi", Wiley, 2001
16. International Union of Biochemistry and Molecular Biology (I.U.B.) ,
<http://iubmb.unibe.ch/>

17. 王彥盛、周榮泉，利用酵素固定化方式備製尿素感測器之研究，國立雲林科技大學電子與資訊工程研究所，民 92 年。
18. Dorothy E. Schumm, “Essentials of Biochemistry” , Little, Brown and Company, 117-118
19. Raj Mutharasan, “Biosensor”, Drexel University Course Report
20. Woias, Peter, “Micropumps – past, progress and future prospects”, Sensors and Actuators B: Chemical Volume: 105, Issue: 1, February 14, 2005, pp. 28-38
21. 曾繁根、錢景常、林光華，陣列式微流體生醫檢測晶片之研製，清華大學動力機械工程系，民 91 年。
22. 曾繁根、錢景常、林光華、許惠婷、張昱翔，“表面張力之可拋式微流體生醫檢測晶片”，2002 奈米工程暨微系統技術研討會/國科會微機電系統成果發表會。
23. 陳家榮、黃忠仁，生物晶片上表面張力驅動之微流道閥門系統的設計與製造，南台科技大學機械工程研究所，民 92 年。
24. 陽龍杰、戴聿昌，“微流道內的表面能與接觸角探討”，中華民國第二十七屆全國力學會議
25. Torkkeli, A.; Saarilahti, J., “Electrostatic transportation of water droplets on superhydrophobic surfaces”, Micro Electro Mechanical Systems, 2001. MEMS 2001. The 14th IEEE International Conference on 21-25 Jan 2001 Page(s):475 – 478
26. Milton Ohring, “Material Science of Thin Films Deposition and Structure”, Academic Press, 2nd Edition, 2002, p123
27. 鄭宇舜、黃忠仁，運用微機電製程研製壓阻式壓力感測器，南台科技大學機械工程研究所，民 92 年。
28. S. M. Sze, Semiconductor Devices Physics And Technology, 3rd, Wiley, 1997.
29. Cookson Electronics 公司網頁 http://www.scscookson.com/parylene_

knowledge /specifications.cfm

30. 李仲祥，SOI 晶片製作共振式水中聲響感測器之研究，國立成功大學系統及船舶機電工程學系碩士論文，民 92 年
31. 戴檉，利用聚-對二甲苯微機電技術製作微感測器與微致動器，淡江大學機械與機電工程學系碩士論文，民 91 年
32. T. Nick Pornsin-sirirak, Y.C. Tai, H. Nassef, C.M. Ho , “Titanium-alloy MEMS wing technology for a micro aerial vehicle application”, Sensors and Actuators A 89 (2001) 95-103
33. K. Minami , H. Morishita, M. Esashi , “A bellows-shape electrostatic microactuator”, Sensors and Actuators 72 1999 269–276
34. Luharuka, Rajesh; Wu, Chi-Fu; Hesketh, Peter J, “Design, fabrication, and testing of a near constant pressure fuel delivery system for miniature fuel cells”
35. Lin Ke, Ramadas Senthil Kumar, Keran Zhang, Soo-Jin Chua, A.T.S. Wee, “Effect of parylene layer on the performance of OLED”, Microelectronics Journal 35 (2004) 325–328
36. 李靜純、劉侑鑫，聚對二甲基苯沉積系統操作手冊，成功大學微奈米科技研究中心，94 年 3 月
37. 張勁燕，深次微米矽製程技術，五南圖書出版公司，2001 年
38. Byung-Ho Jo, Linda M. Van Lerberghe, “Three-dimensional micro-channel fabrication in polydimethylsiloxane (PDMS) elastomer” JOURNAL OF MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS, VOL. 9, NO. 10, pp. 76-81, MARCH 200
- 39.