



國立中山大學 機械與機電工程研究所

碩士論文

底切蝕刻技術製作微孔洞於超微液滴生成之研究

及其製藥應用

Micropores Fabricated Using Undercut Etching Techniques for
Ultra Small Droplets Formation and Its Pharmaceutical Applica-
tions

研究生：藍俊弘 撰

指導教授：林哲信 博士

中華民國 九十九 年 七 月

目錄

| | |
|----------------------------|-----------|
| 目錄..... | I |
| 圖目錄..... | III |
| 符號表..... | V |
| 簡寫表..... | VI |
| 摘要..... | VII |
| Abstract..... | VIII |
| 第一章 緒論 | 1 |
| 1.1 微機電系統 | 1 |
| 1.2 乳化..... | 1 |
| 1.3 乳化晶片文獻回顧 | 3 |
| 1.3.1 主動液滴生成 | 3 |
| 1.3.2 被動液滴生成 | 6 |
| 1.3.3 微液滴生成應用 | 13 |
| 1.4 研究動機與目的 | 15 |
| 1.5 論文架構 | 16 |
| 第二章 理論分析與晶片設計 | 18 |
| 2.1 乳化..... | 18 |
| 2.1.1 定義與特性 | 18 |
| 2.1.2 界面活性劑 | 20 |
| 2.2 幾丁聚醣 | 21 |
| 2.2.1 幾丁聚醣之特性與應用 | 21 |
| 2.3 表面張力 | 21 |
| 2.3.1 接觸角與親疏水性 | 22 |
| 2.3 T型管道內微液滴生成原理..... | 22 |
| 2.4 雷諾數..... | 23 |
| 2.5 標準差..... | 24 |
| 2.5 變異系數 | 24 |
| 2.6 水力直徑 | 24 |
| 2.7 微孔洞設計概念 | 25 |
| 第三章 材料與方法 | 27 |
| 3.1 材料選擇與光罩製作 | 27 |
| 3.2 晶片製作 | 28 |
| 3.3 微孔洞水力直徑計算 | 32 |
| 3.4 實驗系統架設 | 34 |
| 第四章 結果與討論 | 35 |
| 4.1 微液滴生成 | 35 |

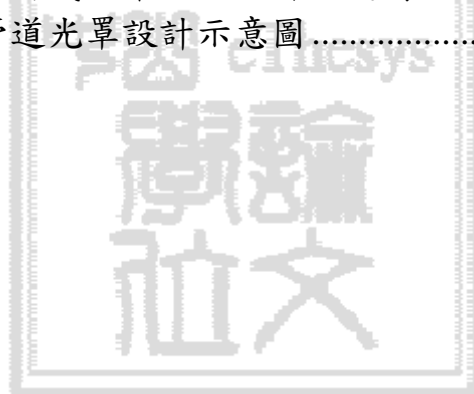
| | |
|-------------------------------|-----------|
| 4.2 界面活性劑濃度與接觸角及微液滴尺寸關係 | 36 |
| 4.3 微孔洞水力直徑與微液滴生成尺寸關係 | 37 |
| 4.4 微孔洞水力直徑與微液滴生成接觸角 | 43 |
| 4.5 幾丁聚醣微液滴生成 | 45 |
| 第五章 結論與未來展望 | 46 |
| 5.1 結論..... | 46 |
| 5.2 未來展望 | 47 |
| 參考文獻 | 49 |
| 自述..... | 54 |



圖目錄

| | |
|--|----|
| 圖 1-1：傳統式乳化裝置示意圖 | 2 |
| 圖 1-2：利用疏水性方塊與氣壓控制生成微液滴示意圖 | 4 |
| 圖 1-3：利用流體剪斷技術產生微液滴示意圖 | 4 |
| 圖 1-4：利用氣壓結構對於生成微液滴影響示意圖 | 5 |
| 圖 1-5：利用超音波震盪產生 UV 膠微液滴並固化示意圖 | 6 |
| 圖 1-6：微液滴於 T 型管道內生成示意圖 | 7 |
| 圖 1-7：T 型管道模式製作雙重包覆微液滴示意圖 | 8 |
| 圖 1-8：於 T 型管道匯流處結構位置及尺寸示意圖 | 8 |
| 圖 1-9：微流體聚焦後經表面張力作用形成微液滴示意圖 | 9 |
| 圖 1-10：利用微孔洞置於聚焦處設計進行乳化示意圖 | 10 |
| 圖 1-11：將液體聚焦於管道中央進行雙重乳化示意圖 | 11 |
| 圖 1-12：利用多孔膜乳化技術生成微液滴示意圖 | 11 |
| 圖 1-13：利用大量膜乳化微結構設計產生微液滴 | 12 |
| 圖 1-14：利用高精度膜乳化微結構生成微液滴示意圖 | 13 |
| 圖 1-15：幾丁聚醣微液滴生成並固化示意圖 | 14 |
| 圖 1-16：利用雙重乳化技術生成含生物物質微液滴示意圖 | 14 |
| 圖 1-17：利用聚焦型結構產生可進行 PCR 反應之微液滴 | 15 |
| 圖 2-1：乳化狀態示意圖 | 19 |
| 圖 2-2：界面活性劑分子示意圖。 | 20 |
| 圖 2-3：接觸角示意圖 | 22 |
| 圖 2-4：利用底切技術製作微孔洞於 T 型管道示意圖 | 25 |
| 圖 2-5：微孔洞 T 型管道晶片設計圖 | 26 |
| 圖 3-1：實驗光罩設計示意圖 | 28 |
| 圖 3-2：晶片製作流程示意圖。 | 28 |
| 圖 3-3：改質前後水與玻璃表面接觸角變化 | 30 |
| 圖 3-4：晶片未接合前之微孔洞 SEM 圖。 | 31 |
| 圖 3-5：晶片接合後微孔洞 SEM 圖 | 31 |
| 圖 3-6：晶片實體圖與微液滴生成圖 | 32 |
| 圖 3-7：微孔洞水力直徑計算圖 | 33 |
| 圖 3-8：實驗系統架設圖 | 34 |
| 圖 4-1：微液滴生成狀態連續圖 | 35 |
| 圖 4-2：界面活性劑濃度與接觸角關係圖 | 36 |
| 圖 4-3：界面活性劑濃度與微液滴尺寸關係圖 | 37 |
| 圖 4-4：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為 14.9 μm | 38 |
| 圖 4-5：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為 7.5 μm | 38 |
| 圖 4-6：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為 1.8 μm | 38 |

| | |
|--|----|
| 圖 4-7：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為 14.9 μm | 39 |
| 圖 4-8：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為 7.5 μm | 39 |
| 圖 4-9：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為 1.5 μm | 40 |
| 圖 4-10：微孔洞水力直徑與微液滴尺寸關係圖 | 41 |
| 圖 4-11：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為 1.1 μm | 42 |
| 圖 4-12：微液滴生成頻率圖 | 42 |
| 圖 4-13：微液滴顆粒分佈圖 | 43 |
| 圖 4-14：微液滴下游端接觸角與微孔洞水力直徑關係圖 | 44 |
| 圖 4-15：微液滴上游端接觸角與微孔洞水力直徑關係圖 | 45 |
| 圖 4-16：體積流率比與幾丁聚醣微液滴尺寸關係圖 | 45 |
| 圖 5-1：整合微孔洞結構於排列式乳化晶片中示意圖 | 48 |
| 圖 5-2：利用邊鞘流將幾丁聚醣於晶片內進行固化示意圖 | 48 |
| 圖 5-3：三維聚焦管道光罩設計示意圖 | 48 |



符號表

- A：管道的截面積
- a：兩管道蝕刻至交接之後所蝕刻的長度
- Ca：毛細管係數 (Capillary number)
- D：特徵長度
- D_H ：水力直徑 (Hydraulic diameter)
- O/W：油液滴在連續水相中 (Oil-in-Water)
- P：濕周長
- Q_c ：連續相液體的體積流率
- Re：雷諾數 (Reynolds number)
- r：側管道頂端圓頭部份的半徑
- r_{gl} ：氣體與液體間的表面張力
- r_{sg} ：固體與氣體間的表面張力
- r_{sl} ：固體與液體間的表面張力
- u：連續相流體的黏性
- V：平均流速
- V_c ：連續相流體的表面體積流率
- W/O：水液滴在連續油相中 (Water-in-Oil)
- \bar{x} ：整組數據平均值
- x：微孔洞寬度的一半
- γ ：兩液體間的表面張力
- θ ：接觸角
- μ ：黏滯係數
- ρ ：流體密度
- σ ：標準差 (Standard Deviation)

簡寫表

- Bio-MEMS：生醫微機電 (Bio-micro-electro-mechanical system)
- BOE：氫氟酸緩衝液 (Buffered oxide etchant)
- CV：變異系數 (Coefficient of Variation)
- DNA：脫氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid)
- HLB：親疏水平衡 (Hydrophilic lipophilic balance)
- HMDS：六甲基雙氧矽甲烷 (Hexamethyldisilazane)
- MEMS：微機電系統 (Micro-electro-mechanical system)
- MOMES：微光機電 (Micro-opto-electro-mechanical-system)
- PCR：聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction)
- PDMS：聚二甲基矽氧烷 (Polydimethylsiloxane)
- RF-MEMS：射頻微機電 (Radio-frequency micro electro mechanical system)
- SEM：掃描式電子顯微鏡 (Scanning electron microscope)
- SOG：旋塗玻璃法 (Spin-on-glass)
- TPP：三聚磷酸 (Triphosphate)
- UV：紫外光 (Ultraviolet)
- μ -TAS：微全分析系統 (Micro total analysis system)

摘要

本研究藉由玻璃晶片製程中底切技術於T型管道的側管出口製作出半弧形超微孔洞（水力直徑小於 $2\ \mu\text{m}$ ），用以生產直徑小於 $10\ \mu\text{m}$ 微液滴，並利用此管道設計於具有醫藥應用價值之幾丁聚醣（Chitosan）微液滴的生成。本實驗以底切製程技術製作出新型微孔洞T型管道結構於玻璃基板上，利用簡單的製程技術製作微孔洞結構於管道匯流處即可大幅提高T型管道生成微液滴的尺寸極限，同時探討微孔洞的尺寸改變對於微液滴生成尺寸以及生成型態的改變與影響。本研究並利用表面改質技術，使玻璃管道內的親水特性改質成疏水性質而生成水相微液滴，並調查界面活性劑濃度於 $0.5\% \sim 1.5\%$ 之間對於已改質晶片表面的接觸角及微液滴生成尺寸的影響。實驗結果顯示，本研究藉由操控連續相及分散相之流速比以及微孔洞水力直徑，可製作出最大直徑為 $70\ \mu\text{m}$ 至最小直徑為 $6.5\ \mu\text{m}$ 微液滴。所製作微液滴均勻性高，於直徑 $13.5\ \mu\text{m}$ 時其標準差為 0.66 ，變異係數為 3.13% ；於直徑 $6.5\ \mu\text{m}$ 時其標準差為 0.21 ，變異係數為 5.7% 。本晶片之設計可有效完成高均勻性之微奈米尺寸乳化晶片。

本研究亦成功製作出具有醫藥應用價值的幾丁聚醣乳化液滴，並藉由調控流速比（flow rate ratio）大小可生成 $59\ \mu\text{m}$ 至 $27\ \mu\text{m}$ 幾丁聚醣微液滴。本研究成功展示出利用底切技術製作出新式T型管道於乳化微流體晶片上，未來可在乳液製程、奈米生醫和微液滴上做極為廣泛的運用，使得此技術平台可拓展至生物技術和藥物傳輸的領域。

關鍵字：T型管道、底切技術、微孔洞、幾丁聚醣

Abstract

This research successfully created an ultra-small orifice utilizing undercut fabrication process in a droplet-based microfluidics chip. The proposed novel T-junction structure with ultra-small orifice has a lot of advantages, including long-term stability for uniform droplets formation, reproducible ultra-small size droplet and tunable droplet size. The hydraulic diameter of the orifice is under 2 μm , and the size of micro droplet produced from the orifice can be tuned to less than 10 μm in diameter. Chitosan droplet can be produced by the proposed chip, which is usually adopted for medical applications. Surface modification technique was applied to modify the surface of microchannel to be hydrophobic for easily producing hydro-droplets. Experimental results show that the ultra-small orifice microfluidics chip can steadily produce water-in-oil droplets only by controlling the flow ratio between dispersed phase and continuous phase flow rates. The size of the water-in-oil droplets can be tunable from 22 μm to 6.5 μm in diameter by adjusting the flow rate ratio of the continuous and dispersed phase flows from 1 to 3.5 and the hydraulic diameter of the orifice is 1.1 μm . And the size of the chitosan-in-oil droplets also can be tunable from 59 μm to 27 μm by adjusting the flow rate ratio of the continuous and dispersed phase flows from 4 to 8. The proposed microchip has advantages including ease of control, low cost, and high throughput. The proposed technique can be widely applied on emulsion and micro droplet generation.

Keywords: T-junction, under-cut, orifice, chitosan

第一章 緒論

1.1 微機電系統

微機電系統 (Micro-electro-mechanical system, MEMS) 製造技術是利用半導體的製程來製造微小的機械元件並結合電子電路所開發的一項技術。從 1970 年微機電製造技術開始廣泛應用於醫療、通訊、航太、化學、材料、生物科技等領域上，依據系統所需元件不同又可分為生醫微機電 (Bio-micro-electro-mechanical system, Bio-MEMS)、微光機電 (Micro-opto-electro-mechanical system, MOMEMS) 以及射頻微機電 (Radio-frequency micro-electro-mechanical system, RF-MEMS)。近年來生醫微機電的發展，常以微流體技術及微全分析系統 (Micro total analysis system, μ -TAS) 作為基礎，操作毫米至微米之間的液體、氣體、電漿等系統，將原本龐大複雜的系統縮小至微流體晶片上進行操作[1-3]，藉由微型化技術突破原先空間限制並且提高了反應速率、減少檢體和試劑的消耗量、降低操作與製造成本，更可增加實驗偵測時的精準度。

液滴式微流體 (Droplet-based microfluidics)，或稱數位式微流體 (Digital microfluidics)，是微流體應用的研究領域之一，其重點在於研究及創造獨立分離之液滴。傳統上常見製備微米液滴的方法有相分離法、噴霧乾燥法及乳化法。這些方法所製備微米粒子或液滴的過程中，容易造成粒徑分布及性質不均的缺點。而液滴式微流體系統具有能精確控制微量液滴體積、高再現性及穩定性等優點，因此近年來液滴式微流體蓬勃發展，舉凡薄膜型、T 型管道、聚焦型管道、陣列型管道、可動元件設計等皆研究成功產生微液滴，近年各研究員更致力於將此系統結合不同領域進行研究，如藥物傳輸、化學藥劑合成、PCR 反應等等皆與乳化技術做結合[4]。

1.2 乳化

乳化是指兩不相溶的液體混合物，一相液體以液滴狀態分散於另一相液體中形成的非均相液體分散體系。根據連續相和分散相不同分

成油包水型 (W/O) 乳化和水包油型 (O/W) 乳化液滴。前者連續相為油脂分散相為水溶液，如蛋黃醬、牛乳；後者連續相為水溶液，分散相為油脂，如奶油。乳化並不是自發性生成，因兩不相溶的液體間會有一表面張力存在，所以當我們混合兩種液體時，會產生一界面分成上下層液體。若要降低表面張力進而使兩種不相溶液體乳化在一起則需提供一外來能量，如提高溫度或攪拌。一般而言，攪拌可分為人工以及機械式兩種，皆可用來製作乳化溶液，而常用的乳化機械有超音波乳化機、壓力式乳化機等等。

傳統的乳化方式是使用類似圖 1-1 的攪拌器機構進行攪拌，使得流體劇烈擾動下打散液體，將兩種互不相溶的液體其中一種打散成液滴的型態，若持續攪拌則可使液滴大小最小到約 2-10 μm ，而液體整體看起來為乳白色。但傳統的乳化方式缺點為大小分布不均、無法精準控制液滴大小，導致應用層面無法推廣。穩定生成大小一致的液滴是一個成功的乳化技術最基礎的條件，故現在研究的目標即為研發出能可靠生產數微米等級之液滴，及可使液滴生成大小一致且分布均勻的技術。此目標的設定也和乳化技術的推展應用有密切的關係，若能達到上述目標，方能討論與其他領域進行技術結合與應用的方法。

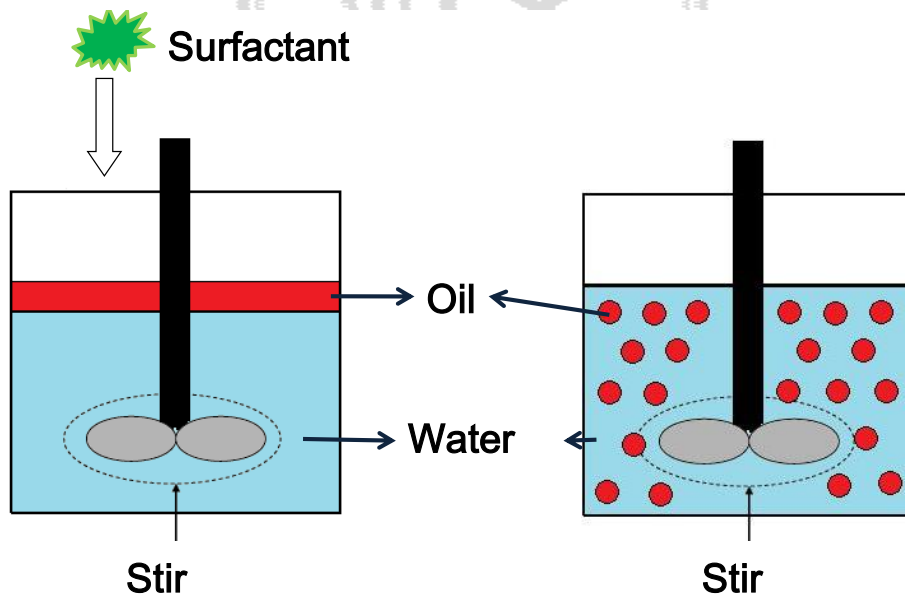


圖 1-1：傳統式乳化裝置示意圖。藉由攪拌器對於流體的擾動，將兩不互溶的液體形成乳化狀態。

1.3 乳化晶片文獻回顧

近年來利用微流道系統應用於乳化技術被廣泛研究，與傳統乳化技術相比，利用微流體技術的設備能產生大量且顆粒尺寸均勻的液滴。因此微流體乳化設備已被證實能提升乳化的品質，其技術也被期待能產生奈米尺寸規模之液滴。與傳統技術相比，微流體技術應用於乳化能產生更多尺寸一致的液滴，並且易於控制液滴尺寸，為提升乳化品質的新技術[5]。

製作微結構的基材又可大致分為幾種，分別為 Silicon、PDMS、PMMA、玻璃材質做為微結構基材。由於各種材質特性不同，適用方向也不同，於乳化技術的發展上提供了相當大的多樣性[4, 6]。

微流體乳化技術藉由微管道系統的設計與控制的參數不同而可大致分為兩種，即**主動式與被動式**乳化晶片。主動式乳化晶片主要為利用可動式元件達到產生微液滴的目的；而被動式乳化晶片則是利用微結構的設計，藉由流體的表面張力與剪力的控制來產生微液滴，並無可動式元件或結構。

1.3.1 主動液滴生成

主動式微流體乳化技術就是利用可動式結構[7, 8]及流體切斷[9, 10]等技術，控制連續相與分散相的微流體聚焦技術，可以有效的達到控制分散相寬度與液滴大小，且可動態的調整並產生不同尺寸的微液滴。如圖 1-2 (a) 所示，2010 年 Kobayashi 和 Konishi[11]利用一疏水性方塊置於微管道內部，並於此方塊上方利用氣壓控制管道壁的變形量，達到切斷分散相液體並形成微液滴的效果。在圖 1-2 (b) 可看出，若管道中無此疏水性方塊時，利用氣壓使管道壁變形是無法切斷分散相液體並形成微液滴，也證實微結構設計是有助於微液滴的生成與尺寸控制。

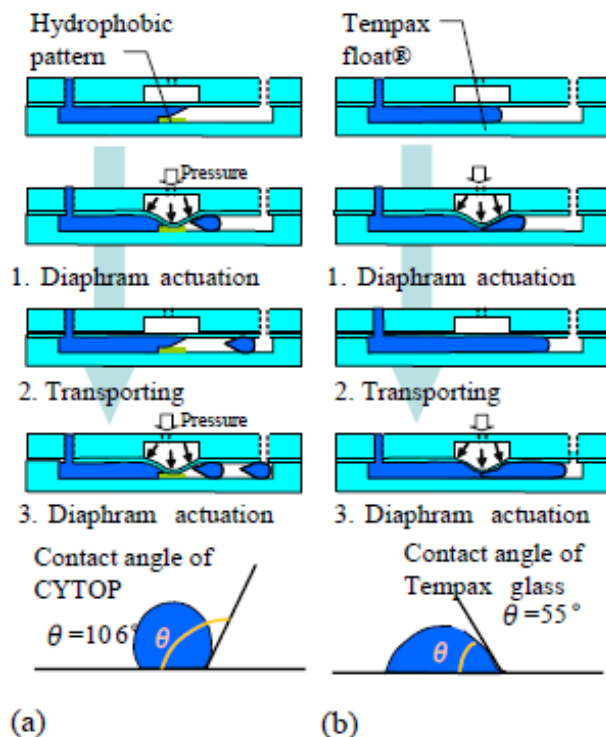


圖 1-2：利用疏水性方塊與氣壓控制生成微液滴示意圖[11]。(a) 管道內部加入疏水性方塊，可生成微液滴。(b) 管道內部無疏水性方塊，無法生成微液滴。

2006 年 Hsiung 等人[12]，用 PDMS 做出主動式結構，如圖 1-3 所示，其主要結構包含主動控制為管道寬度機構及微切斷器，並用來調整控制分散相液體聚焦寬度並切斷流體產生微液滴，藉由注入不同壓力的壓縮空氣至側壁氣室後，可控制改變側壁的變形量，進而改變微管道的寬度，達到切斷液體的效果，提升聚焦型乳化管道微液滴生成尺寸極限至 $10.76 \mu\text{m}$ 。

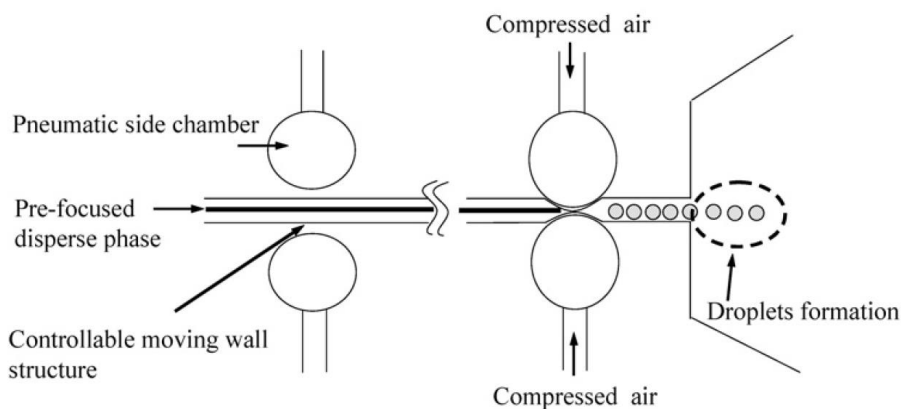


圖 1-3：利用流體剪斷技術產生微液滴示意圖[12]。

而 2009 年 Wu 等人[13]則是利用氣壓式結構於 T 型管道，藉由氣壓提供垂直壓力使得管道截面積減少，並測試當此結構未加壓、放置於 T 型管道上游處並加壓、放置於 T 型管道下游處並加壓，對於微液滴生成尺寸的影響，如圖 1-4 所示。此研究也提供了藉由結構的設計進行微液滴再處理的概念，於成果上也確實的提升原有 T 型管道系統的微液滴尺寸極限至 $13.9 \mu\text{m}$ 。

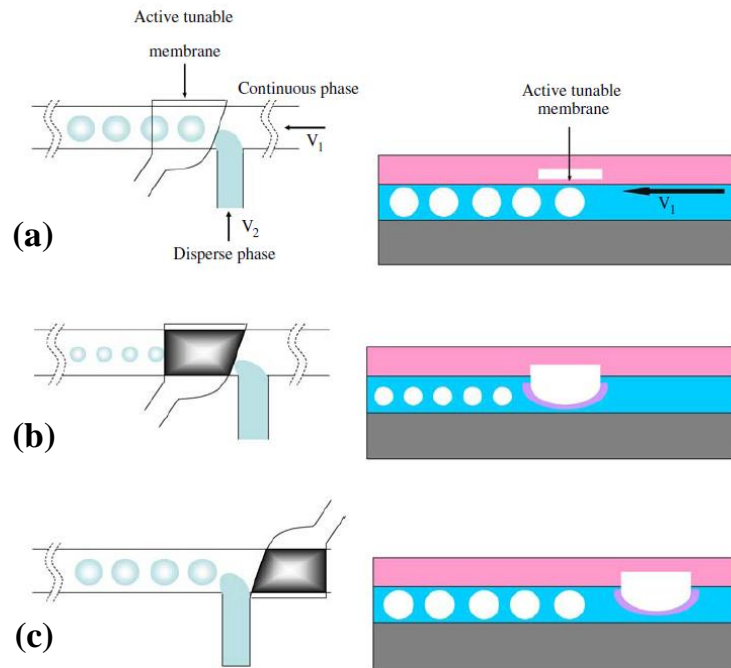


圖 1-4：利用氣壓結構對於生成微液滴影響示意圖[13]。(a) 氣壓結構未做動。(b) 氣壓結構放置於管道下游處並。(c) 氣壓結構放置於管道上游處並提供垂直壓力。

Lai 等人[14]於 2009 年也發表一項技術，如圖 1-5 所示，藉由晶片設計及超音波震盪，可產生 $9.46 \mu\text{m}$ 至 $1.18 \mu\text{m}$ 大小的 UV 膠微液滴於礦物油中，並於管道後端藉由 UV 燈照射形成固化後 UV 膠微液滴，便於收集，是目前已知能產生微液滴尺寸最小的結構設計，但由於系統做動方式為超音波震盪，並無法有效調控微液滴生成尺寸，故於尺寸均勻性方面有待加強。

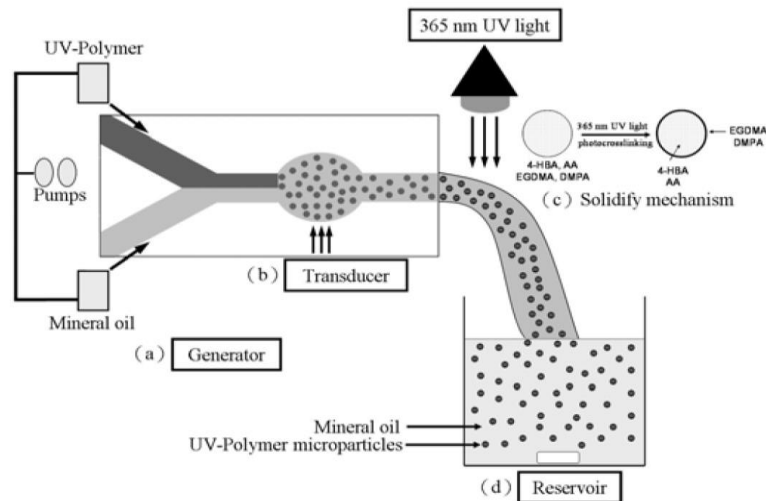


圖 1-5：利用超音波震盪產生 UV 膠微液滴並固化示意圖[14]。

主動微液滴產生方式雖然有其便利性與可調性，但由於進行實驗時管道內流場較被動微液滴產生方式複雜，且技術、準確性、經驗需求較高，也使得此種晶片便利性、重現性較低。若要將乳化微液滴技術應用與結合更多的領域，選擇穩定且便利的被動式微液滴生成方式是較為有利的。

1.3.2 被動液滴生成

被動式微乳化設備為利用微管道或具有孔隙的薄膜等微結構設計，及流體表面張力和流體剪力的搭配，生成顆粒尺寸均勻的微液滴。簡單說明被動式乳化設備的操作原則，是利用將分散相液體透過微管道或具孔隙的薄膜結構進入到連續相液體中，此時分散相液體會因為表面張力或流體剪力作用，使得分散相液體形成微液滴，且由於不同結構設計，微液滴生成方式也不同。被動式微乳化系統可粗分為三種：T 型結構、聚焦型結構、膜乳化結構。

T 型結構：

利用 T 型微管道的設計，使一分散相的液體 A 藉由管道或是具有孔隙的薄膜滲出並流入另一流動方向為垂直之連續相液體 B 中，並藉由液體 B 所提供之流體剪力而生成顆粒分布均勻的微液滴

[15-22]。如圖 1-6 所示，2002 年 Nisisako 等人[23]利用 PDMS 製作出一個簡單 T 型微管道架構，並生成顆粒分布均勻且尺寸大小固定的微液滴。T 型結構為各被動設計中生成微液滴均勻度最高且最穩定結構，不僅可利用此 T 型結構可產生水液滴在油中或油液滴在水中的乳化現象，更可廣泛選用各式不同分散相液體作為微液滴材料選擇，為各式微管道設計中分散相材料選擇性最高的結構，其缺點為微液滴生成頻率較其他設計低，而此研究生成最小微液滴尺寸為 100 μm 。

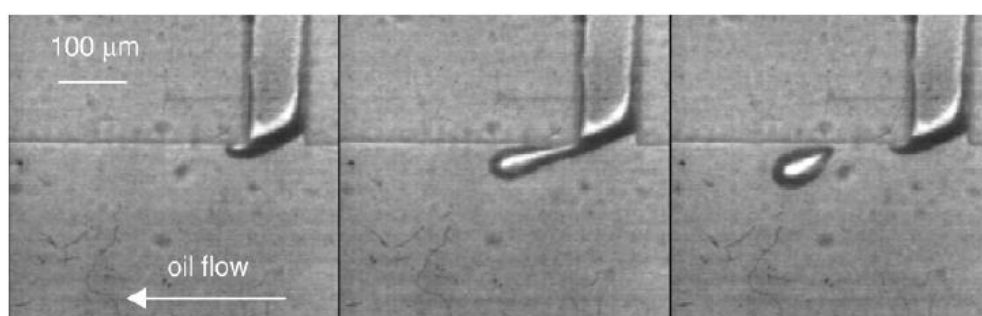


圖 1-6：微液滴於 T 型管道內生成示意圖。分散相的水進入連續相的油管道內藉由連續相的體積流率剪力形成微液滴[23]。

近年來，亦有學者提出利用微結構設計，將生成微液滴再度切小，創造出更小尺寸的微液滴。如 2006 年，Sato 等人[24]便利用放置於 T 型管道下游處的網狀微結構設計，將 T 型管道所生成微液滴再度切小，如圖 1-7 所示，此網狀結構是由高 20 μm 、寬 10 μm 的孔洞所組成，當 T 型管道生成之微液滴通過此網狀結構時，微液滴會被網狀結構切斷成無數個更小的微液滴，成功將原結構設計所生成微液滴尺寸極限再度提升。然而此網狀結構的設計並無法分裂之後的微液滴大小，意即無法提供均勻性微液滴的保證，但此研究提供了利用結構將已製作好的微液滴再度切小的概念，也開啟了藉由二次處理使微液滴進行各種變化的想法。不論是主動型或是被動型微液滴生成方式，皆可設計其所適用的微結構來達到提升微液滴生成尺寸極限的目的。

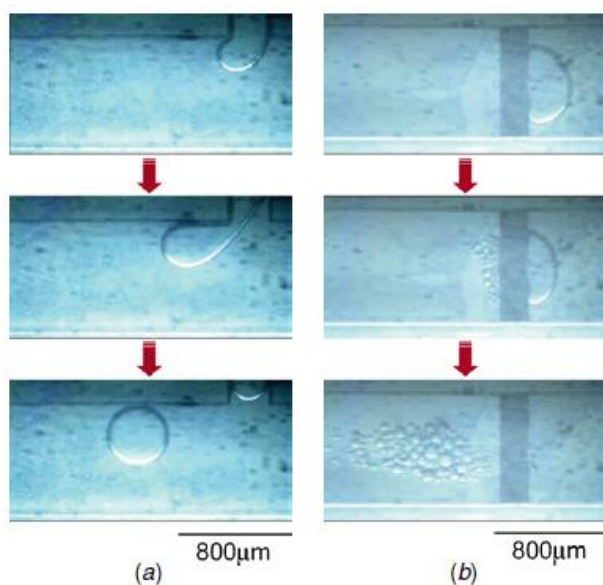


圖 1-7：T 型管道模式製作雙重包覆微液滴示意圖。利用兩個 T 型管道結構的搭配，製作出雙重乳化微液滴[24]。

繼單純 T 型管道生成微液滴之後，2007 年[25] Miao 和 Lih 亦於 T 型管道出口處設計不同形狀與數量的結構，並調查結構設計對於微液滴生成形態與流場變化的影響。如圖 1-8 所示，於 T 型微流道匯流處設計三角形及方形的結構，並準確地以數值方式加以模擬及預測微液滴生成及分離的過程，並發現在管道匯流處加入不同形狀或數量障礙物的設計，確實可改變分散相出口動量及流道內局部壓力變化，生成長度較短的微液滴。此研究證實於 T 型管道匯流處增加結構對於生成形態是有所影響的，且可提升微液滴生成尺寸極限。

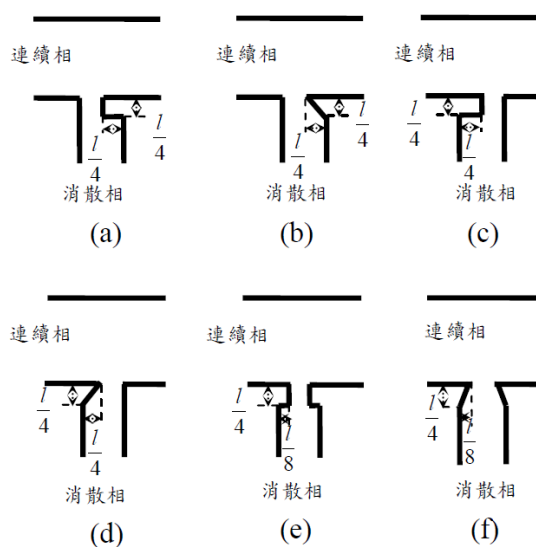


圖 1-8：於 T 型管道匯流處結構位置及尺寸示意圖[25]。(a) 匯流處

右側放置一方形結構。(b) 匯流處右側放置一三角形結構。(c) 匯流處左側放置一方形結構。(d) 匯流處左側放置一三角形結構。(e) 匯流處兩側放置方形結構。(f) 匯流處兩側放置三角形結構。

聚焦型結構

過往的研究有許多利用微結構的設計以及分散相與連續相液體的體積流率比，來達到產生分布均勻及固定尺寸微液滴的目的，從各式各樣的研究調查證明了流體剪力聚焦有助於液滴的形成[9, 26-35]。文獻中藉由控制連續相與分散相體積流率比的微流體聚焦技術，可控制分散相寬度和微液滴的大小，成功的產生均勻的乳化微液滴。如圖 1-9 所示，2003 年 Anna 等人[27]利用聚焦型乳化結構設計，將分散相經由流體聚焦後，使用類似噴嘴結構所產生的剪力集中技術與表面張力作用來切斷聚焦於中間的分散相液體，使得聚焦後的分散相液體能自然的從聚焦後的細流形成顆粒分佈均勻之微液滴。此研究藉由簡單的管道設計與液體體積流率控制即可穩定生成微液滴，也奠定了聚焦型結構於微液滴生成領域中的地位。

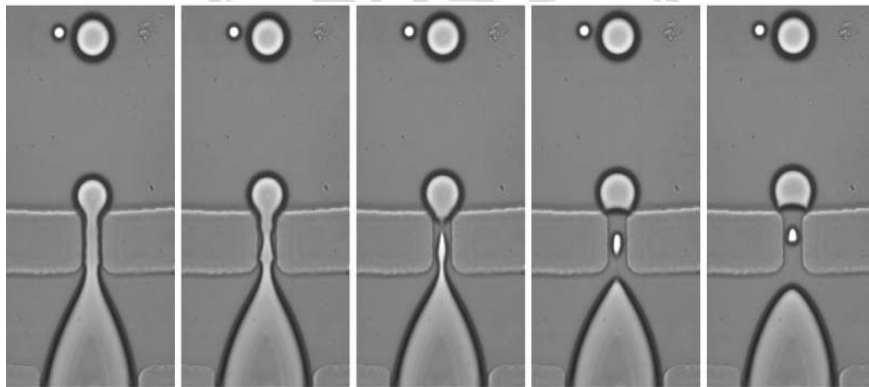


圖 1-9：微流體聚焦後經表面張力作用形成微液滴示意圖[27]。

由於聚焦型結構有易於控制、結構簡單、微液滴生成穩定的優點，故 2006 年 Yobas 等人利用微孔洞置於聚焦處設計[35]，提高單位時間內微液滴產量並提升微液滴尺寸極限至 $10\ \mu\text{m}$ ，如圖 1-10 所示，先將分散相液體以連續相液體聚焦後通過一微孔洞結構，分散相液體則會因表面張力作用而形成微液滴。由於微液滴尺寸與分散相液體聚焦後

的寬度有關，故當分散相液體通過微孔洞結構時會比無微孔洞結構所成的微液滴尺寸更小，此研究也證實了利用微孔洞結構可以提升原始乳化結構於生產微液滴的尺寸極限。

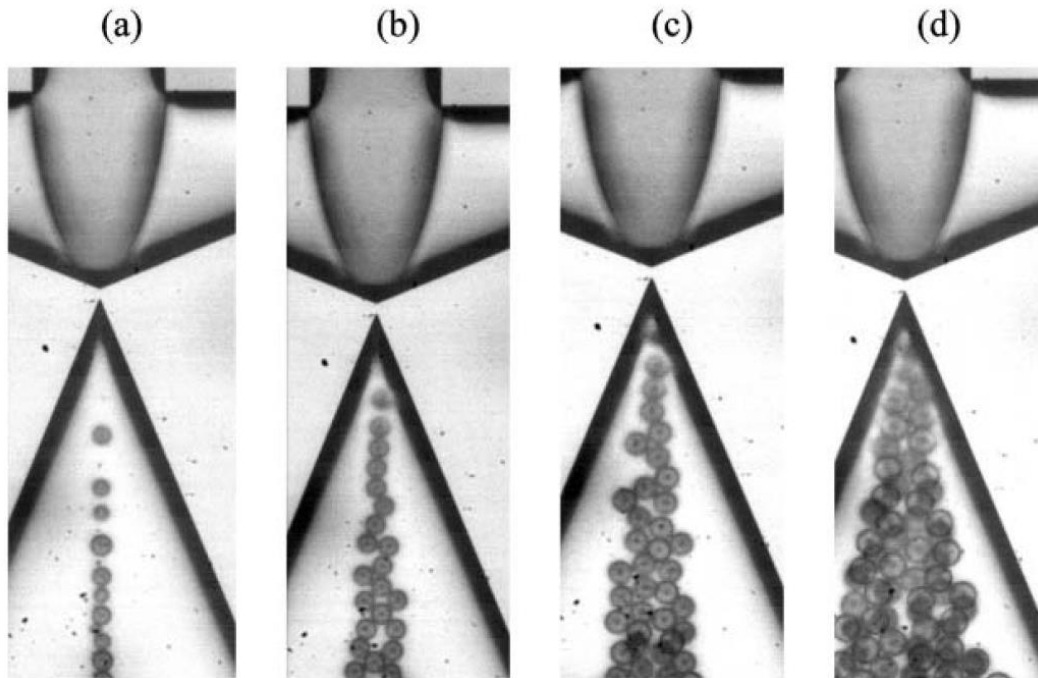


圖 1-10：利用微孔洞置於聚焦處設計進行乳化示意圖[35]。連續相油體積流率定為 $34 \mu\text{L min}^{-1}$ 時，分散相水體積流率分別為 (a) $0.83 \mu\text{L min}^{-1}$ 、(b) $1.66 \mu\text{L min}^{-1}$ (c) $3.33 \mu\text{L min}^{-1}$ 、(d) $8.33 \mu\text{L min}^{-1}$ 所得到影像圖。

近年來各種聚焦型乳化結構也相繼發表，其中也有些特殊設計可應用於聚焦型結構多重乳化技術上，如 Chang 和 Su 於 2008 年發表[36]，藉由 PDMS 做出 3D 立體孔洞結構，如圖 1-11 所示，先將第一相液體聚焦於管道中央，並與第二相液體一起經過一小孔進入第三相液體，使此兩相液體因表面張力形成微液滴，並達到多重包覆的目的。此研究中利用孔洞結構提高聚焦型結構於生成微液滴尺寸極限，但由於 PDMS 抗壓性低、容易變形，使得生成微液滴尺寸仍無法有效降低。

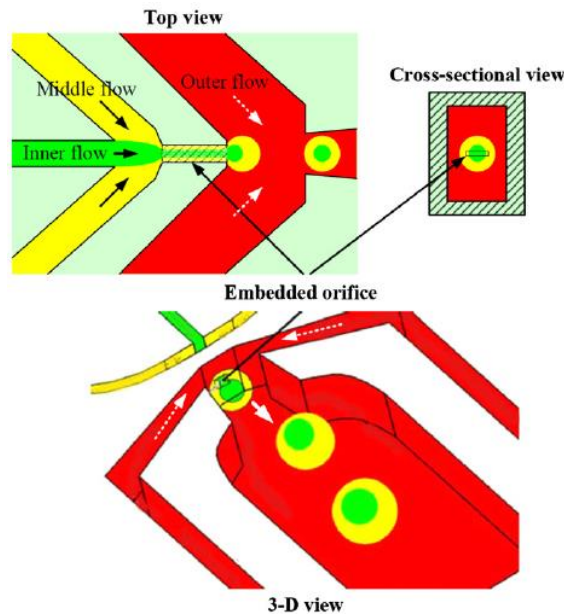


圖 1-11：將液體聚焦於管道中央進行雙重乳化示意圖[36]。

膜乳化及排列式結構

與其他管道相比，多孔膜乳化技術[37]擁有高產率及高均勻性之優點，但微液滴生成時之尺寸可調控性為各類型中最差。利用此技術時須注意的關鍵為多孔膜上的孔徑尺寸設計以及孔的數量[26, 38-45]。孔徑設計會影響到生成微液滴的尺寸，而孔的數量則影響生成微液滴時的產率，一但多孔薄膜製造出來後，膜上的孔徑尺寸也被確定，除非更改兩液體的體積流率比，否則很難更改生成的微液滴尺寸，如圖 1-12 所示。而研究結果指出妥善的控制兩流體的體積流率比至最佳化狀態時，可做出比非最佳化狀態時分布更均勻的微液滴。

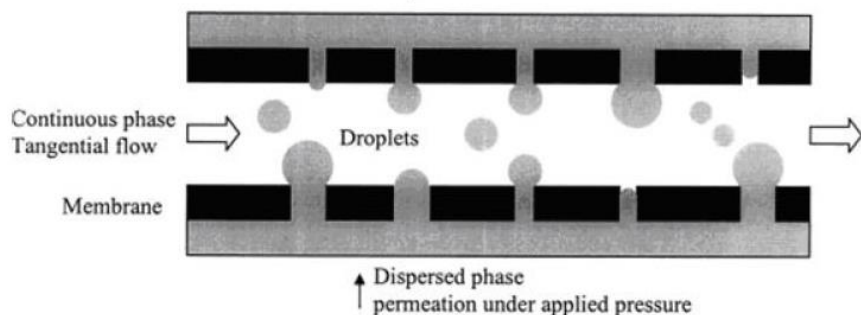


圖 1-12：利用多孔膜乳化技術生成微液滴示意圖[37]。

利用微流體聚焦生成微液滴時，需繁瑣的控制技術來精準操控連續相與分散相流體之體積流率大小以及體積流率比，生成微液滴時的流場也較為不穩定，而生成微液滴大小穩定性不佳。故近年的研究是以操控簡單且可有效控制微液滴大小之膜乳化微結構控制微液滴生成方式較為盛行。如圖 1-13 所示[46]。

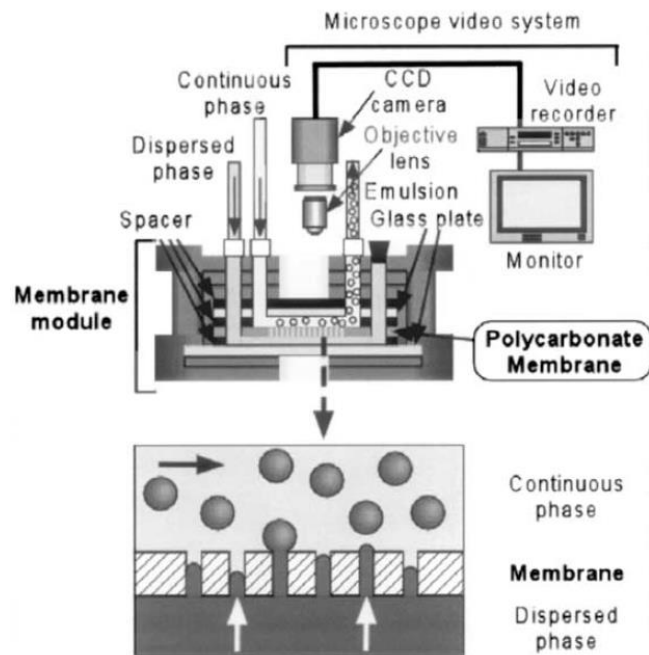


圖 1-13：利用大量膜乳化微結構設計產生微液滴[46]。

利用矽基板製作的微流道架構，已證實可用來產出顆粒具有較高均勻性且尺寸固定的微液滴。2009 年 Chuah 等人[47]藉由高精度製程技術做出可穩定大量生成約 15 μm 微液滴，如圖 1-14 所示，此研究也發現，在良好的體積流率比控制下，藉由微結構的設計可以有效控制微液滴形成時之尺寸。此研究也在不同的微結構設計下，測試出分散相不同的體積流率對於微液滴形成尺寸的關係，於特定體積流率比之內，體積流率比與微液滴尺寸是呈現線性關係。在此特定分散相體積流率比內，可以藉由操控此架構達到穩定調控微液滴尺寸及高產量化之目的。

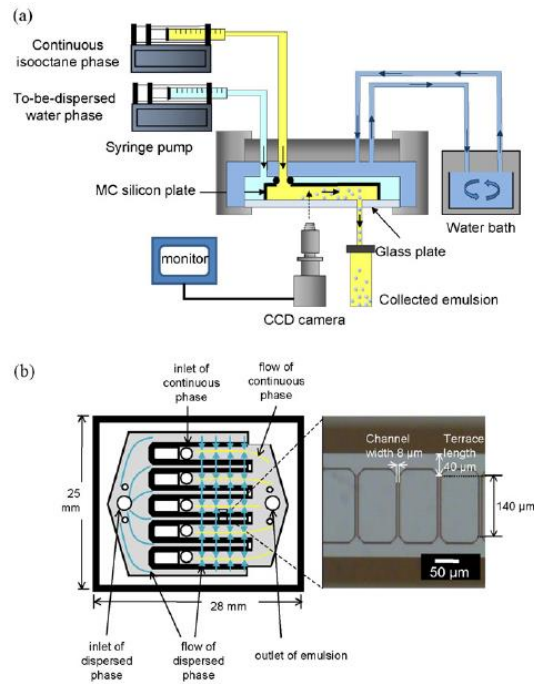


圖 1-14：利用高精度膜乳化微結構生成微液滴示意圖[47]。(a) 系統架設圖 (b) 管道設計圖。

以上三類結構皆是屬於被動型微液滴生成方式，各有不同的操作特點與生成特性，但若要探討到簡單操作與生成，則是以 T 型管道微液滴生成方式最為合適。T 型管道設計為四種被動式結構中最簡單的一種，只需兩垂直方向流道、兩種不互溶液體、兩台幫浦即可，進行實驗時有操控變因較少、微液滴生成穩定、尺寸均勻性佳等優點。

1.3.3 微液滴生成應用

乳化技術發展至今已經漸趨成熟，微液滴尺寸已可達到 $10\ \mu\text{m}$ 以下，也可以多重包覆，而乳化技術接下來的重點將會是與生化、醫藥等技術做結合，將乳化技術應用於包覆藥物或是奈米粒子等，使得微液滴可以應用於醫藥方面的發展，讓包覆特定藥品的微液滴可以更容易讓人體吸收，或是達到特定位置再被吸收等，都是接下來乳化技術發展的重要關鍵點[48, 49]。如圖 1-15 所示，2006 年 Chang 等人將藉由聚焦型乳化技術生成幾丁聚醣微液滴，並且於管道內利用 CuSO_4 將幾丁聚醣微液滴固化，使得微液滴可以變成類似膠囊的形式，方便醫藥包裝與取用。

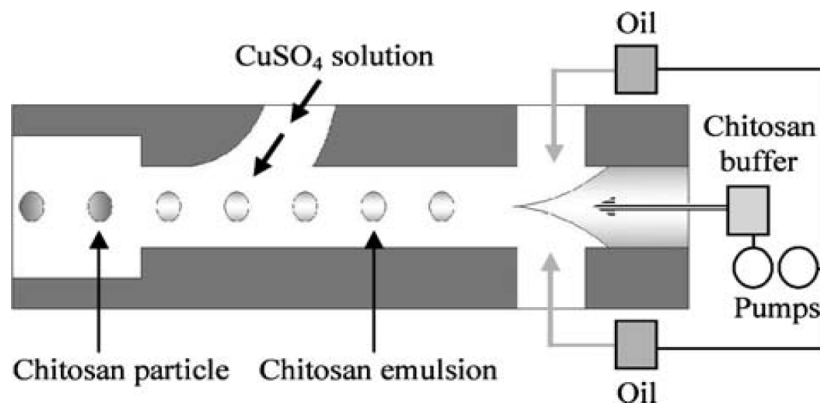


圖 1-15：幾丁聚醣微液滴生成並固化示意圖[48]。

近年來，雙重包覆微液滴技術已被應用於微流體設備中製造聚合的微膠囊，如 2006 年 Oh 等人[50]藉由多重流道的組合及表面張力形成多重包覆生物物質、細胞、酵素的微液滴，但還無法利用生物兼容性高的材料來做為微液滴組成成分，絕大部分仍是以 UV 膠做為微膠囊生成外衣材料。如圖 1-16 所示。

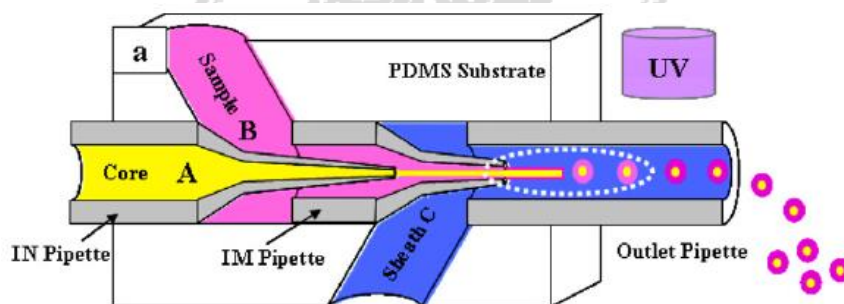


圖 1-16：利用雙重乳化技術生成含生物物質微液滴示意圖[50]。

近年微液滴也開始與生化科技結合，藉由乳化微結構設計，Kumaresan 等人[51]於 2008 年利用簡單的聚焦微液滴生成系統，成功做出可產生包覆 PCR 反應劑等物質之微液滴，並於各微液滴中進行 PCR 反應。如圖 1-17 所示

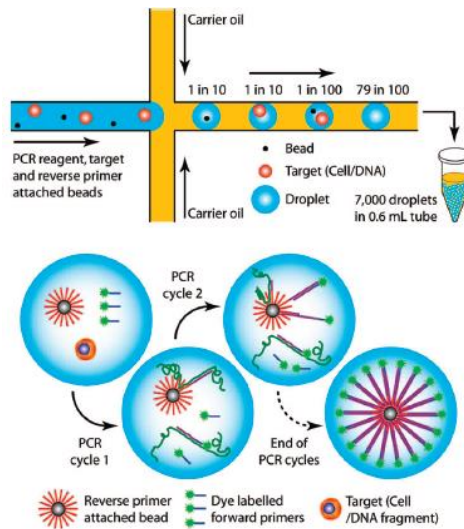


圖 1-17：利用聚焦型結構產生可進行 PCR 反應之微液滴[51]。

1.4 研究動機與目的

傳統大型的乳化設備主要用於美容、食品、肥料等領域使用，雖可產生 $10\ \mu\text{m}$ 以下微液滴，然而生成尺寸無法固定、也無法精準控制，加上設備體積龐大，導致與許多其他領域作結合應用時遭遇困境。而於微流體系統中應用於乳化技術不但能減少樣本使用量，更可於同量之液體中產生更多的固定尺寸微液滴，也提升乳化微液滴的品質。然而追求生成更小微液滴的乳化系統是這個領域最主要的課題，故有許多概念及設計因應而出。

各式以邊鞘流聚焦、T 型管道和膜乳化為概念的乳化設計紛紛提出，以及這幾年所發展的主動式乳化技術。在這些設計中我們發現了進行乳化技術時幾個重點：(1) 微結構與管道結合：於分散相液體形成微液滴的出口端處增加微結構可以提升微液滴生成尺寸極限，但微結構如何設計使得保持微液滴均勻度下提升微液滴生成尺寸極限則是一個課題；(2) 微結構精細度需求提高：微液滴生成尺寸從數百微米發展至現今 $10\ \mu\text{m}$ 以下，所依憑之根本即為製程技術，更進一步說，現今一些高效能乳化晶片設計與製作需要更精緻之微細加工技術方可製成；(3) 微液滴生成穩定度要求：若不要求穩定度，其實一般大型機構即可生成 $5\ \mu\text{m}$ 以下之微液滴。然而尺寸不固定的微液滴於化妝品、食品、藥物等應用時，將會面臨品質低落、吸收力差等問題。因此，此類系統之低重現性限制了其應用價值；(4) 結合

應用：以往進行生化相關操作時皆需於細胞或器官中，然而現今的乳化技術可做出適當的微液滴環境提供各式生化分析及應用，如標靶藥物投遞、生物分子分析、新藥物開發等。

乳化技術的種類眾多，部分文獻提出微結構設計雖能有效提高微液滴尺寸極限，但卻有成本過高、製作費時、壓力耐受性不足、均勻度不夠等缺點。有鑑於此，本研究提出了一套（1）低成本；（2）可快速製造；（3）利用穩定且簡單的底切製程技術於 T 型管道匯流處製作出一微孔洞結構；（4）藉由微孔洞結構提升 T 型管道生產乳化微液滴的尺寸極限；（5）降低在操作微液滴生成所需的成本和時間；（6）藉由簡單且穩定的製程及流速比控制，使得微液滴生成尺寸可被預測生成；（7）擁有良好的微液滴尺寸均勻度。

為創造晶片中微孔洞的乳化效應，研究中利用玻璃製程進行底切（under-cut）的蝕刻方式製作出微孔洞於 T 型乳化管道中，於分散相與連續相兩管道交接處創造出一水力直徑小於 5 μm 之微孔洞，並且搭配被動式乳化設備 T 型管道設計，使得所需操控儀器簡化且進行乳化時易於操控微液滴尺寸且尺寸均勻度高、系統重現性高並且大幅提升 T 型管道製作微液滴尺寸極限。本實驗於不同體積流率及體積流率比底下，進行微液滴生成操作，並觀測微液滴尺寸變化、生成方式和行為，同時也結合藥物包裹技術應用本研究於幾丁聚醣微液滴製作，並成功製作出可穩定調控大小之幾丁聚醣微液滴，證明本研究可應用於醫藥技術之應用。

1.5 論文架構

本論文架構如下所列：

第一章 緒論

本章節介紹乳化產生微液滴的基本原理及乳化技術分類，並提出微孔洞結構的概念，以及乳化技術的回顧，介紹過去各種應用在乳化產生微液滴上的晶片設計方法，包含主動式及被動式乳化方式，並提出研就動機與目的，最後簡述本論文各章節之概要。

第二章 理論分析

本章節先提出乳化技術原理簡介，並說明界面活性劑的原理，同時簡要地說明本研究中所使用之 T 型管道乳化技術與微孔洞製作原理。並說明晶片設計與方法，最後根據上述原理做為乳化晶片實作的基礎，提出本實驗操作概念。

第三章 材料與方法

本章節先針對本研究之晶片所使用道的基本製程詳細描述，包含光罩設計製作、玻璃晶片製程、微孔洞製作等，再簡單介紹對於完成晶片後在實驗之前所需先做的相關準備，最後再說明整個實驗系統的設備與架構。

第四章 結果與討論

本章節提出本研究的實驗數據量測結果，包含微液滴生成尺寸與體積流率比關係、微液滴生成尺寸與微孔洞水力直徑關係、微孔洞水力直徑與微液滴接觸角關係、幾丁聚醣微液滴生成。

第五章 結論與未來展望

最後對於本研究的結果做出總結，並根據實驗結果提出各項檢討以做為未來改進方法與發展方向。

第二章 理論分析與晶片設計

2.1 乳化

乳化是液-液界面現象。當兩種不相溶的液體，如水和油，同置於一個容器中時，會在容器中分成兩層，密度較小的油會在上層，密度較大的水會在下層。當藉由外力破壞此穩定存在狀態，使得兩種不相溶液體其一能以液滴型態穩定存在於另一液體中的製作過程即為乳化。因此乳化是由兩種不同成分且不相溶的系統所構成，可以是水與油或空氣與水等等。

進行乳化時需要借助外力來打破兩不相溶液體的穩定存在狀態，並使其一液體能以穩定的液滴狀態存在於另一液體中，而常見的外力有手動攪拌、乳化機與超音波震盪等，其中乳化機又可分為乳化攪拌機、均質機、真空乳化機等，皆可運用於化妝品、食品科學、農業化肥與醫藥工業。

2.1.1 定義與特性

乳化液體是由一個分散相的微液滴存在於連續相的液體中。由於很多微液滴的相界面散射光線穿過乳化液體，使得乳液往往有一個乳白色的外觀。單純只有兩不相溶液體的乳化是不穩定的，因此也不會自發性的形成。故當我們借助外力如震動或攪拌的能量輸入時，初步會因表面張力的作用而使得一液體以圓球形液滴的方式存在於另一液體中形成乳化液體，如油液滴在連續水相中 (O/W)、水液滴在連續油相中 (W/O)。

不論是水包油型乳化或是油包水型乳化都需要乳化劑來增加乳化之後的液滴穩定度。乳化劑通常稱作界面活性劑，作用為促進油脂與水分子之交互相融，具有顯著的表面活性，並同時具有非極性的親油基及具極性的親水基。當界面活性劑溶於兩不互溶的液體中，會使兩種溶液之間表面張力顯著下降。界面活性劑能在液滴周圍形成界面膜，並在液滴表面形成電屏障，增加介質粘度，且無刺激性，對酸、鹼、鹽具有良好的穩定。界面活性劑一般為具有親水與疏水基團的有機兩性分子，可溶於有機溶液和水溶液。

以圖2-1為例，一般兩不互溶液體加在一起時，會呈現穩定分層的狀態，如圖2-1 (a) 所示。當提供外力進行攪拌時，其中一相液體將會以圓形液滴的型態存在於另一相液體中，如圖2-1 (b) 所示。但隨著時間過去，不同液相的兩種液體分子將會在界面處分別往其親近性質地方聚集，乳化狀態會慢慢消失，如圖2-1 (c) 所示，除非不斷的提供外力進行攪動，否則必然回復最初穩定狀態。

因此我們需要第三相溶液來幫助降低表面張力以及於兩液相間形成一穩定的薄膜，使得乳化狀態穩定存在，通稱為界面活性劑。故在乳化過程中，有一分散相（分散存在於另一相中，不連續的液相），以及另一個連續相（液滴外的流體，為連續的液相），另外還包括界面活性劑的第三相。使得乳化狀態穩定，一液相形成液滴而穩定分散在另一液相中，如圖2-1 (d) 所示。

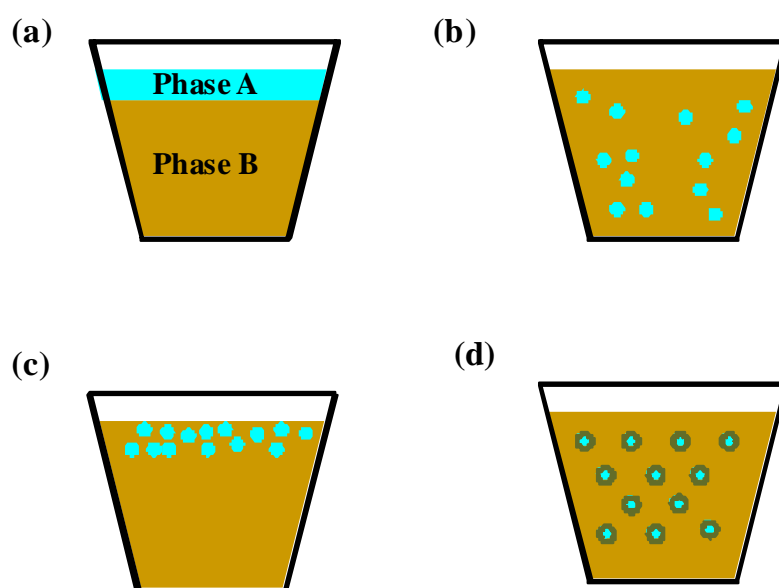


圖2-1：乳化狀態示意圖。(a) 尚未乳化的兩不相溶液體；(b) 於連續相Phase B中乳化Phase A；(c) 乳化液滴呈現不穩定欲聚合狀態；(d) 乳化過程中加入界面活性劑，於液滴外層形成保護膜，穩定乳化狀態。

2.1.2 界面活性劑

乳化過程中的界面活性劑目的就是使液滴收斂聚結成一顆小球，使兩種液體穩定的分離。如圖 2-2 (a) 所示，界面活性劑是由親水頭基與疏水尾鏈所組成，所以又稱為『雙親分子』，是一種能讓乳化穩定的物質，亦可說是界面的活性材料。一個乳化的穩定性依賴界面活性劑與兩種液體之間的界面形成，如圖 2-2 (b) 所示，界面活性劑幫助水溶液於油溶液中穩定形成水液滴狀態，而圖 2-2 (c) 則是油液滴穩定存在於水溶液中。界面的形成一定要是堅韌有彈性的，並且迅速在乳化過程間形成。乳化的界面活性劑大致可分成三種不同的種類：

- (1) 活化表面的界面活性劑
- (2) 親水的膠質物
- (3) 細微的固體顆粒

這三個種類的主要目的就是於兩液相之間產生間隔『薄膜』，穩定乳化狀態。活化表面的界面活性劑使得油和水的界面形成單分子薄膜，導致界面張力的減少。親水的膠質物在被驅散的液滴周遭形成薄膜。固體顆粒吸附在兩個液相之間的界面，在液滴的周遭形成薄膜。

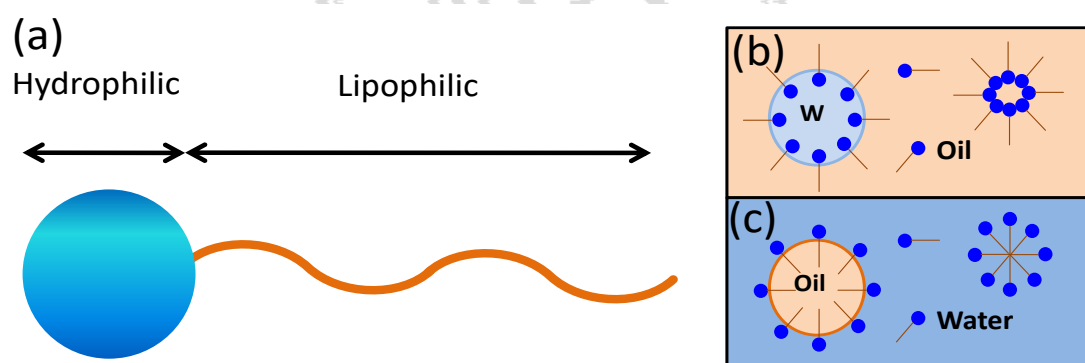


圖 2-2：界面活性劑分子示意圖。(a) 界面活性劑的親水頭基與疏水尾鏈示意圖。(b) 界面活性劑幫助水液滴穩定存在於油溶液中。(c) 界面活性劑幫助油液滴穩定存在於水溶液中。

2.2 幾丁聚醣

幾丁質 (Chitin) 是多醣體 (Polysaccharide) 的一種，為真菌類的細胞壁以及節肢動物類外骨骼中主要組成成分。幾丁聚醣 (Chitosan) 為幾丁質以強鹼在高溫下進行去乙醯化後所得到的產物，幾丁聚醣不溶於水，但可溶於稀醋酸、鹽酸、乳酸等有機酸中，用一般食用醋也可輕易溶解，適合開發作為各類用途。而在本研究中，我們使用利於身體吸收的幾丁聚醣溶液作為微液滴製作母體，製作出可包含其他藥物之幾丁聚醣微液滴，使得微液滴技術可與醫藥領域做結合應用。

2.2.1 幾丁聚醣之特性與應用

幾丁聚醣為高分子聚合物，當幾丁質進行去乙醯化的程度越高，其骨架上之 amino group 越多，受酸鹼值影響而質子化時所帶有的正電性質也越強。因此分子量、去乙醯化程度及 pH 質為影響幾丁聚醣特性的重要因素。由於幾丁聚醣具有相當好的 (1) 生物相容性；(2) 生物分解性；(3) 無毒性且不引發免疫反應；(4) 帶正電荷且能與生物細胞緊密結合等特性，因此廣泛的應用於食品、農業及生醫材料方面，如食品添加物、傷口敷藥、醫用縫線、藥物等[52]。此外，其 amine group 易於與其他物質產生化學鍵結，所以常被利用於製作膠囊、藥劑、再生支架、微奈米分子等方面。且由於幾丁聚醣具有帶正電的特性，能和表面帶負電的黏膜緊密黏合，因此也大量應用於呼吸道、眼睛、口腔等之藥物搭配應用，使得藥物能藉由其電性作用增加與黏膜接觸時間進而促進藥物吸收。

2.3 表面張力

兩種兩互不相容物質，其介面上的張力稱為表面張力。表面張力是由分子之間的吸引力所造成，如氣體與液體、氣體與固體、液體與固體以及兩互不相溶的液體介面上皆存在，其表面存在著自由能，而表面張力可以視為單位面積的自由能，或是單位長度上的力。在液體中，表面張力是影響液滴形狀的主因，其內部的每一個分子均受到身

旁其他分子的引力影響，然而在表面的分子，僅受到往液體內部的吸引力，導致分子往內拉，若沒有其他力量（如重力），則表面張力會迫使液體表面收縮至最小面積，呈現完美球型。

2.3.1 接觸角與親疏水性

接觸角為液體或氣體介面與固體表面形成的夾角，是由三個不同介面相互作用的一個系統，一般會以液體和固體間的角度做為標準，也就是所謂的接觸角 θ ，如圖 2-3 所示。在固體表面上有一個水滴，若此水滴受到很強的固體表面作用力（強親水性固體表面），水滴將會完全平攤在固體表面上，此時接觸角約為 0° 。若為疏水性固體表面時，則水滴接觸角可超過 90° 。而對於高疏水性的固體表面來說，其接觸角可達 150° 或接近 180° 。接觸角因此也提供了表面與液體間作用力的資訊。

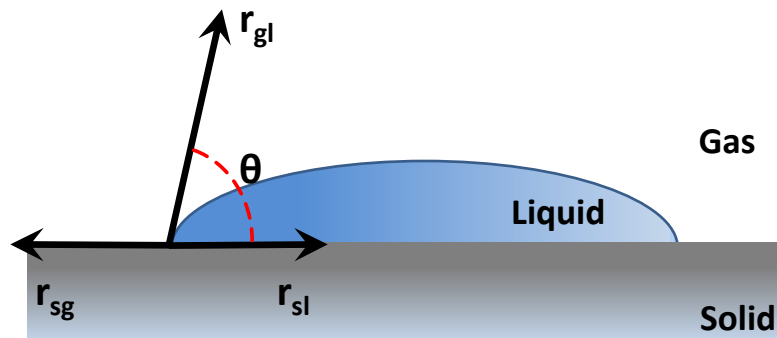


圖 2-3：接觸角示意圖。 r_{sg} ：固體與氣體間的表面張力、 r_{sl} ：固體與液體間的表面張力、 r_{gl} ：氣體與液體間的表面張力、 θ 為接觸角。

2.3 T 型管道內微液滴生成原理

T 型管道內生成微液滴主要是黏滯力與表面張力所影響著。根據 Dendukuri 等人於 2005 年[17]所提出理論，在固定分散相液體體積流率的情況下，毛細管係數（Capillary number）值為兩個重要影響因子的測量比例值，T 型管道生成微液滴尺寸可以藉由改變毛細管係數來操控。並且毛細管係數可被表示為

$$Ca = \frac{uV_c}{\gamma}$$

其中 u 為連續相流體的黏性， V_c 為連續相流體的表面體積流率， γ 為兩液體間的界面張力。於 T 型管道內生成微液滴可藉由調控 Ca 值來操控微液滴尺寸。在 T 型管道系統內，兩液體間的界面張力與連續相流體的黏性是固定的，故我們可藉由調控 V_c 值來達到操控 Ca 值目的，其中 $V_c=Q_c/A$ ， Q_c 為連續相液體的體積流率， A 為連續相管道的截面積。

於實驗進行時，先將分散相液體流入側管並固定體積流率，再藉由改變連續相液體體積流率，控制分散相液體的成球狀態與微液滴大小。當 Ca 值隨著 Q_c 值增加而增加時，剪切力增加對應於表面張力的力量，使得微液滴尺寸則逐漸變小，且當 Ca 值過了臨界點後，則系統無法再產生微液滴。體力學中，雷諾數 (Reynolds number) 為慣性力與黏滯力的比值，於管內流動時其定義為

2.4 雷諾數

流體力學中，雷諾數 (Reynolds number) 為慣性力與黏滯力的比值，於管內流動時其定義為

$$Re = \frac{\rho VD}{\mu}$$

其中 V 為平均流速， D 為特徵長度， ρ 為流體密度， μ 為黏滯係數。當雷諾數低於 2100 時，此時黏滯力大於慣性力，慣性力可忽略，流體流動穩定，流場為層流。當雷諾數大於 2100 時，慣性力對流場的影響大於黏滯力，此時黏滯力可忽略，流場變為過度區，流體流動較不穩定，易形成紊流流場。當雷諾數大於 4000 時，流場則變為完全的紊流。對於微液滴生成的流場而言，因其流速都相當低，雷諾數常小於 1，故可假設為層流流場。

2.5 標準差

標準差 (Standard Deviation) 在統計中最常使用作為統計分佈 (Statistical dispersion) 程度上的量測，為一組數據從平均值分散程度的一種測量概念。假設有一組數據為 X_1, X_2, \dots, X_N ，其標準差 σ 可表示為：

$$\sigma = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2$$

其中 \bar{X} 為整組數據平均值， N 為整組數據個數。一個較大的標準差，代表大部份數據與平均值的差異性較大，離散程度較大。反之一個較小的標準差，代表大部份數據與平均值的差異性較小，離散程度較小。於本研究中，每個體積流率狀態下所量測的微液滴直徑皆會量測至少 10 個數據並且加以計算標準差做數據輔助參考。

2.5 變異系數

變異系數 (Coefficient of Variation) 又稱離散係數，是機率分佈離散程度的一種歸一化量度，其定義為

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}} \times 100\%$$

其中 σ 為標準差， \bar{X} 為整組數據平均值。與標準差相比，變異系數的好處是不需參照數據的平均值，並且變異系數為一個無因次量，因次在比較兩組單位或平均值不同的數據離散程度時，可用變異系數作為參考。於乳化微液滴晶片系統中，生成微液滴尺寸變異係數值於 10% 以下即為均勻性。

2.6 水力直徑

水力直徑 D_H (Hydraulic diameter) 是一個常用來處理流道截面積為非圓形流道狀態的參數，利用水力直徑可以將原本的截面積換算成圓形面積中的直徑，使得探討特定變數時，作為性能修正之依據，水力直徑 D_H 定義如下：

$$D_H = \frac{4A}{P}$$

其中 A 為截面面積， P 為濕周長。本研究中，由於微孔洞為一半弧形結構，故採用水力直徑作為微孔洞面積大小評斷之依據。

2.7 微孔洞設計概念

利用底切技術製作微孔洞於 T 型管道與傳統 T 型管道相異之處為於光罩繪圖時，T 型交接處留有空隙並無接起，使得管道進行蝕刻時，能藉由底切技術[53]於 T 型管道交接處產生可控制大小之微孔洞，提供生成較小微液滴的結構。如圖 2-4 (a) 所示，此為進行玻璃製程時所使用設計圖，此時下方側管道與上方主管道仍有一段距離。隨著蝕刻時間增加，下方側管道與上方主管道的距離會由於等向性蝕刻的關係而慢慢減少，最後蝕刻至剛好接觸狀態，如圖 2-4 (b) 所示，當側管道與主管道到達接觸狀態後再繼續蝕刻時，則會使得雙方管道接觸點漸漸擴大，即是微孔洞出現並且隨著蝕刻時間而持續擴大。於此管道設計中，預留交接空隙 X 是為了進行製程中的等向性蝕刻所準備，隨著蝕刻時間增加， X 長度會漸漸減少且管道深度增加，當側管道蝕刻至接到主管道即 $X=0$ 開始，交接處會慢慢往下蝕刻形成凹洞，若能控制得宜，則可於 T 型管道交接處做出各種不同大小的微孔洞，再搭配 T 型管道生成微液滴技術，就可以有效且穩定的控制管道內微液滴的生成尺寸。

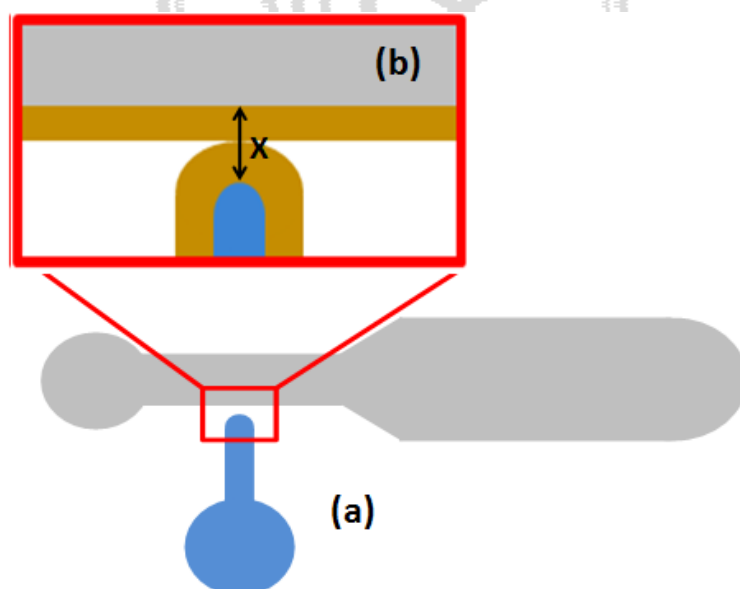


圖 2-4：利用底切技術製作微孔洞於 T 型管道示意圖。

第三章 材料與方法

3.1 材料選擇與光罩製作

本研究目的為利用微孔洞大小影響側管道內流出液體量，進而達到控制微液滴生成尺寸之目的。由於微孔洞於實驗過程中需要承受相當大的流體壓力，所以需要不易變質且堅固的材料，因此本研究材料選擇是以玻璃為主，其特點如下：

以玻璃基材作為晶片結構具有耐高壓、高化學穩定性且晶片易於設計及製作，因此非常適合作為微流體、微乳化晶片材料的選擇。而本研究中所提出之微孔洞乳化結構亦如同上述之功能。此外玻璃具有高生物相容性、透光性佳、容易批次製作、製程簡單且成本低廉，更可與其他聚合物如 PDMS 等接合等優點。

本實驗晶片製作是採用半導體微影製程技術，須先將晶片管道設計藉由電腦繪圖軟體 (AutoCAD® 2009) 繪製完成，並交由廠商以高解析度印表機依設計圖印製出塑膠光罩 (Photomask)，再以此光罩結合玻璃製程技術製作出所需要的晶片管道結構。本實驗光罩設計如圖 3-1，主要結構為左方的 T 型管道交接處，以及後方的觀測區，其中觀測區內的黑色圓點設計是為了防止大面積的觀測區於對位接合時發生崩塌的現象。光罩的材質有許多種類，如石英光罩 (Quartz Mask)、玻璃光罩 (Glass Mask) 以及塑膠光罩 (Plastic Mask)，不同的材料皆由其優缺點，可隨應用目的而作適當的選擇。於本研究中管道設計線寬尺寸皆大於 20 μm ，於方便性及功能性的選擇上，使用成本低、製作及修改方便的塑膠光罩即可。

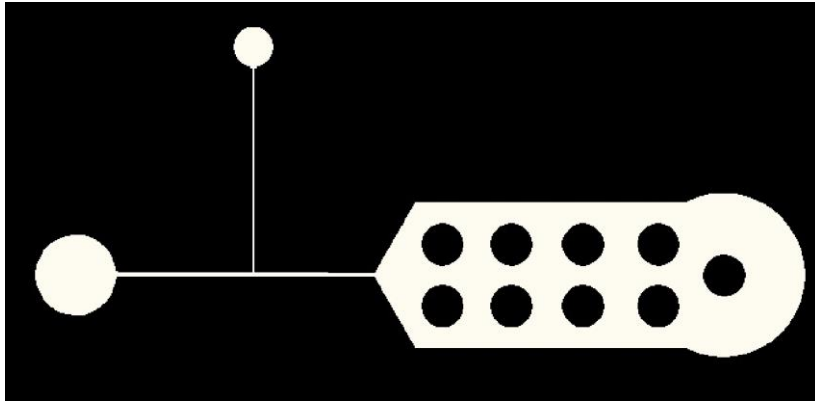


圖 3-1：實驗光罩設計示意圖。

3.2 晶片製作

本研究之晶片製作主要是利用微影濕式蝕刻法進行，即利用化學藥劑針對玻璃基材上特定位置進行腐蝕之作用，以下則針對其製作流程進行說明，製作流程如圖 3-2 所示。

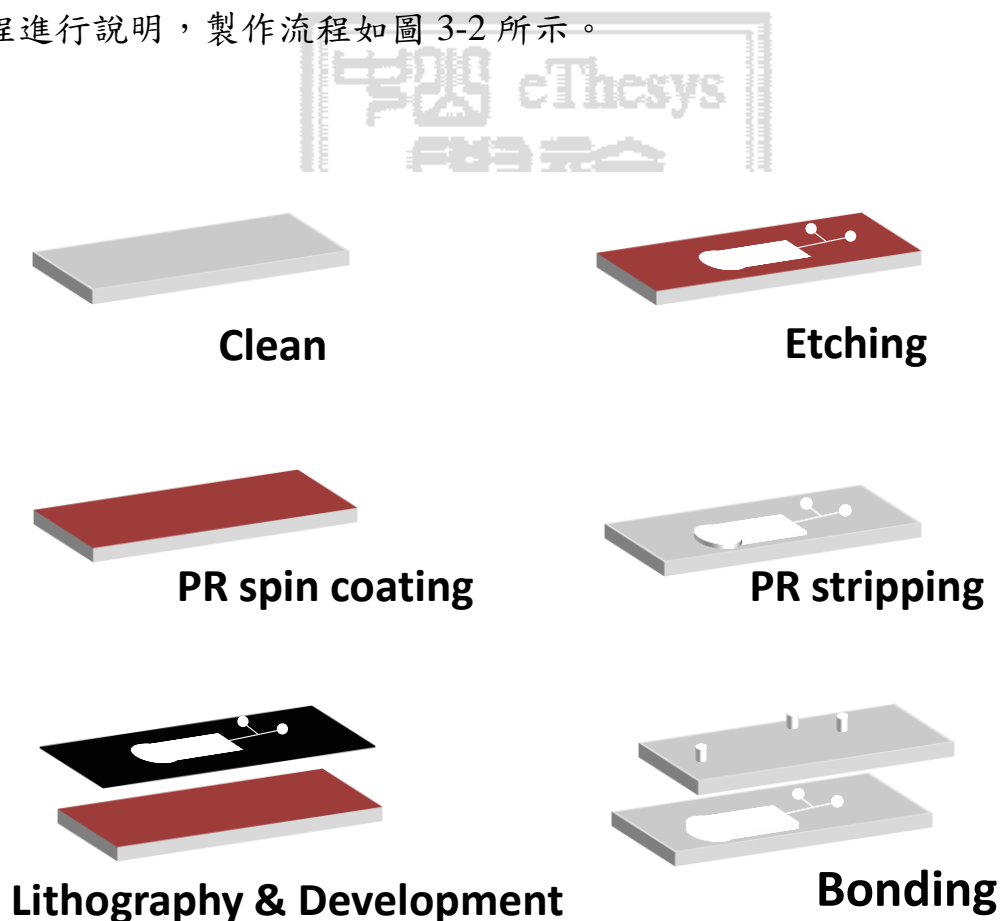


圖 3-2：晶片製作流程示意圖。

1. 基材準備與清洗

本研究以商業用玻璃載玻片作為基材，其主要成分為具有 OH 基之鈉玻璃，尺寸為 76 mm × 26 mm × 1 mm。由於玻璃於加工時表面易有殘留應力，因此進行製程之前，須先將玻片置於 400°C 進行退火 4 個小時去除殘留在玻片上的應力。退火完成後玻璃上尚殘有雜質及汙染物，須以酸溶液（硫酸：雙氧水為 3：1）加以煮沸清洗。

2. 塗佈

為增加光阻與玻璃之間的附著力，需蒸氣塗佈（5 分鐘）一層六甲基雙氧矽甲烷（Hexamethyldisilazane, Alfa Aesar, USA）於玻璃晶片上，再將正光阻（AZ4620, Clariant, USA）以旋轉塗佈方式塗佈於晶片上，完成後置於加熱板上以 100°C 進行軟烤。

3. 曝光顯影

將軟烤後的晶片置於以紫外光作為發射端之曝光機晶片座上固定進行曝光，而後將基材置於顯影液（AZ400K：DI water = 1：3）中進行顯影，以去離子水清洗後置於加熱板上以 150°C 進行硬烤 10 分鐘。由於本製程是利用正光阻作為阻擋層，故受紫外光照之處（可透光處）將被顯影液去除，使基材上留下需要的圖案。

4. 蝕刻

本製程採用濕式蝕刻法，以氫氟酸（HF）稀釋溶液 BOE 作為蝕刻液，蝕刻性質為等向性蝕刻，蝕刻速率約 0.8 μm/min。蝕刻步驟為先將晶片置入 BOE 中並以超音波震盪機震盪 5 分鐘後，再置於酸液（鹽酸：去離子水為 1：9）中震盪約 10 秒，反覆兩步驟數次直到蝕刻至所需深度或寬度即可。

製作本實驗所用之微孔洞時，需於蝕刻時以顯微鏡觀察蝕刻情況。由於等向性蝕刻的關係，側管道與主管道會隨著蝕刻的時間慢慢接近，當蝕刻至兩管道接觸時，接觸點會慢慢擴大，即微孔洞出現並且隨著蝕刻時間而增大。隨著實驗需求可控制微孔洞大小，即為兩管道接觸後的蝕刻時間。

5.對位接合：

本實驗晶片為雙層式晶片，經精確對位鑽孔後，再將上下片對位疊合後放入高溫爐中進行熱接合，以 2 小時升溫至 650°C 持溫 10 分鐘，而後自然降至室溫。

6.塗佈 SOG：

於本實驗生成水相微液滴時，管壁需保持良好的疏水性質，故使用 SOG(400F, Filmtronics, USA) 注入管道內使其自然黏附於管壁上，再用抽氣幫浦將多餘 SOG 抽出，置入高溫爐中進行烤乾，以 1 小時升溫至 430°C ，並持溫 1 小時後自然降至室溫完成。SOG 對於玻璃基材表面的接觸角影響如圖 3-3 所示，未經表面改質的玻璃與水之接觸角 (Contact angle) 為 23.7° ，而經由表面改質後玻璃表面則會變為疏水之性質，水與表面之接觸角提高至 87.9° 。

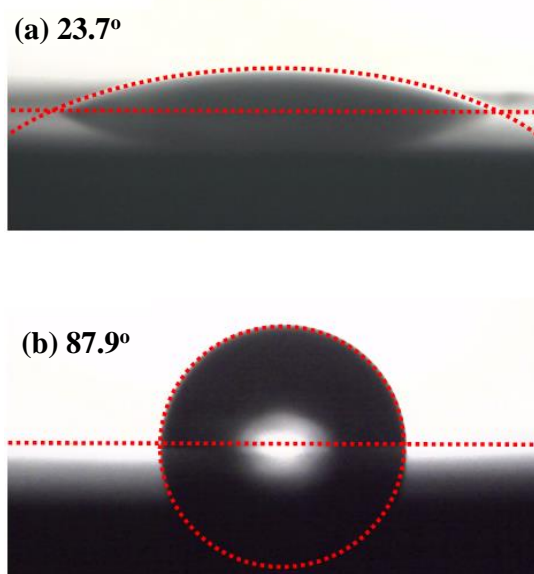


圖 3-3: 改質前後水與玻璃表面接觸角變化。(a)改質前接觸角為 23.7°
(b) 改質後接觸角為 87.9°

完成製程後我們可以得到一具有微孔洞之 T 型管道乳化晶片，尚未對位接合時微孔洞 SEM 圖如圖 3-4 (a)(b) 所示，其中圖 3-4 (a) 為 SEM 照相方向，圖 3-4 (b) 為微孔洞 SEM 圖，從此圖中可看出

經底切技術所製作出微孔洞大小與兩管道壁接觸後的蝕刻時間有關，藉由控制此蝕刻時間可以將微孔洞蝕刻至一般無微孔洞結構，也可以將蝕刻至水力直徑不到 $2\ \mu\text{m}$ 的狀態。如圖 3-5 (a) 所示，從側管道內部往主管道方向觀測，水力直徑 $5.6\ \mu\text{m}$ 的微孔洞經熱融合晶片接合後，微孔洞仍可保有其形狀而不會崩毀或消失，如圖 3-5(b) 所示。

完成上述步驟後晶片即製作完成，利用底切技術製作微孔洞於 T 型管道之實體圖與利用微孔洞結構生成微液滴近視圖如圖 3-6 所示，分散相液體由側管道流出，並藉由主管道連續相液體的流體剪力將分散相液體生成微液滴，並且於後方觀測區取得微液滴影像。

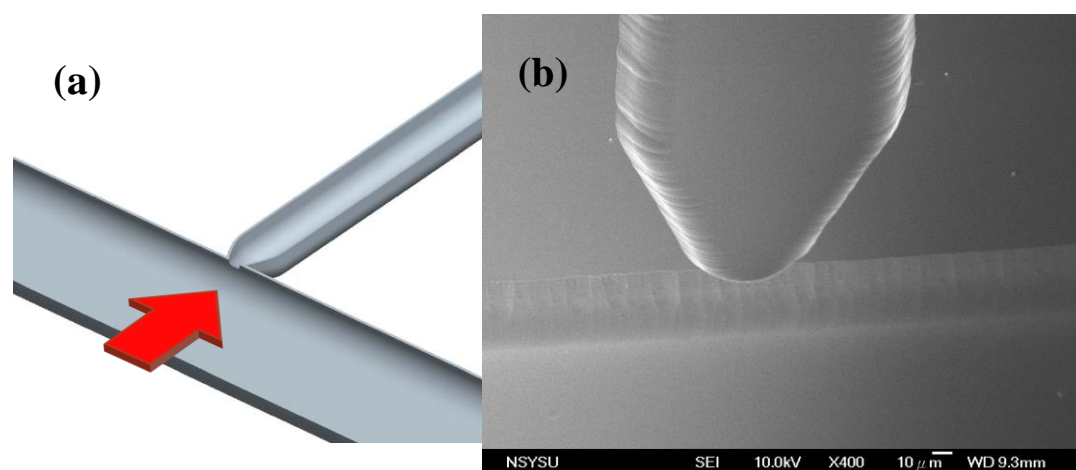


圖 3-4：晶片未接合前之微孔洞 SEM 圖。(a) 拍照方向為主管道外往側管道。(b) 微孔洞 SEM 圖，微孔洞水力直徑為 $16.8\ \mu\text{m}$ 。

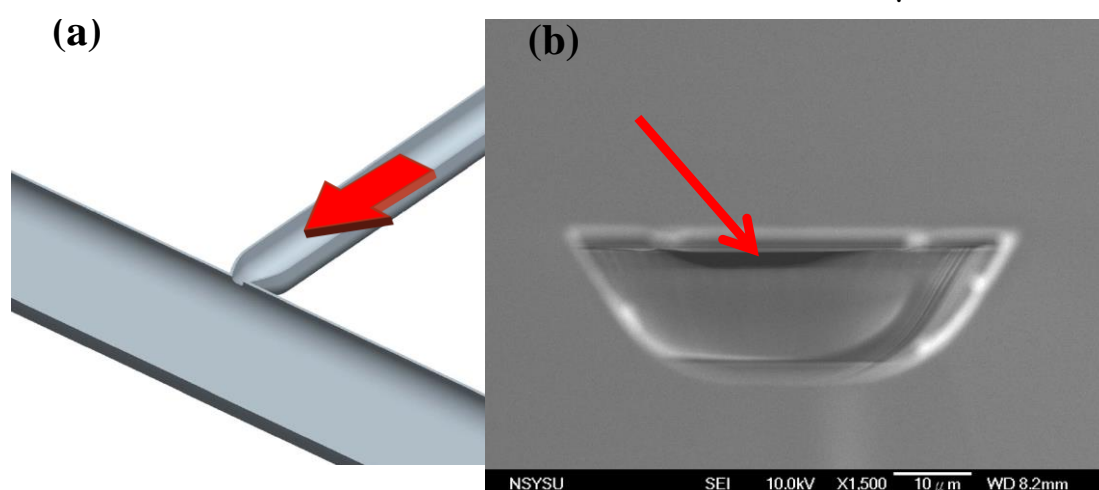


圖 3-5：晶片接合後微孔洞 SEM 圖。(a) 拍攝方向為由側管道內部往主管道方向。(b) 微孔洞 SEM 圖，箭頭指向微孔洞處，微孔洞水力直徑為 $2.4\ \mu\text{m}$ 。

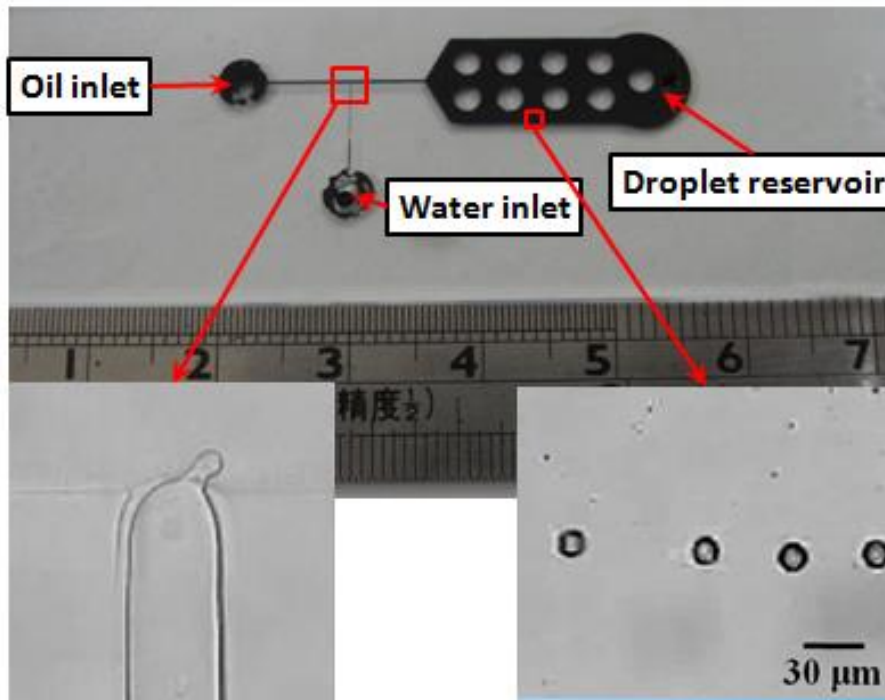


圖 3-6：晶片實體圖與微液滴生成圖。(a) 晶片實體圖。(b) 微孔洞結構生成微液滴圖。(c) 於觀測區微液滴圖。

3.3 微孔洞水力直徑計算

經底切蝕刻技術所做出來的微孔洞面積會隨著蝕刻時間不同而有所變化，在本研究中利用水力直徑作為微孔洞面積大小之評斷參考。微孔洞水力直徑計算圖如圖 3-7 所示。其中圖 3-7 (a) 為微孔洞結構的上視圖， a 代表兩管道蝕刻至交接後所蝕刻的長度， r 為此側管道頂端圓頭部份的半徑， x 為微孔洞寬度的一半。圖 3-7 (b) 則是微孔洞的正視圖，於計算半弧形微孔洞面積時，將面積假設為一長方形與兩個四分之一圓的組合進行計算。由於當兩管道蝕刻至交接狀態時，其交接面是受到三種不同蝕刻方向，分別為 (1) 側管道往主管道方向、(2) 主管道往側管道方向、(3) 交接面上方往管道底部方向，而 a 為兩管道蝕刻至交接狀態後受到 (1) 和 (2) 蝕刻的距離，故實際上兩管道蝕刻至交接狀態後的蝕刻距離為 $a/2$ 。而微孔洞深度 b 於兩管道蝕刻至交接狀態後受到 (1)、(2) 和 (3) 三種方向的蝕刻，故微孔洞深度 b 設為 $3a/2$ 。而微孔洞水力直徑的計算式則表示如下：

$$a = r - \sqrt{r^2 - x^2}$$

$$b = \frac{3}{2}a$$

$$\text{Orifice area} = b(2x - 2b) + 2\left(\frac{1}{4}\pi b^2\right)$$

$$= 2xb - 2b^2 + \frac{1}{2}\pi b^2 = 2xb - 0.43b^2$$

$$P = 2x + (2x - 2b) + 2\left(\frac{2\pi b}{4}\right)$$

$$= 4x - 1.14b$$

$$D_H = \frac{4A}{P} = \frac{4(2xb - 0.43b^2)}{4x - 1.14b} = \frac{8xb - 1.72b^2}{4x - 1.14b}$$

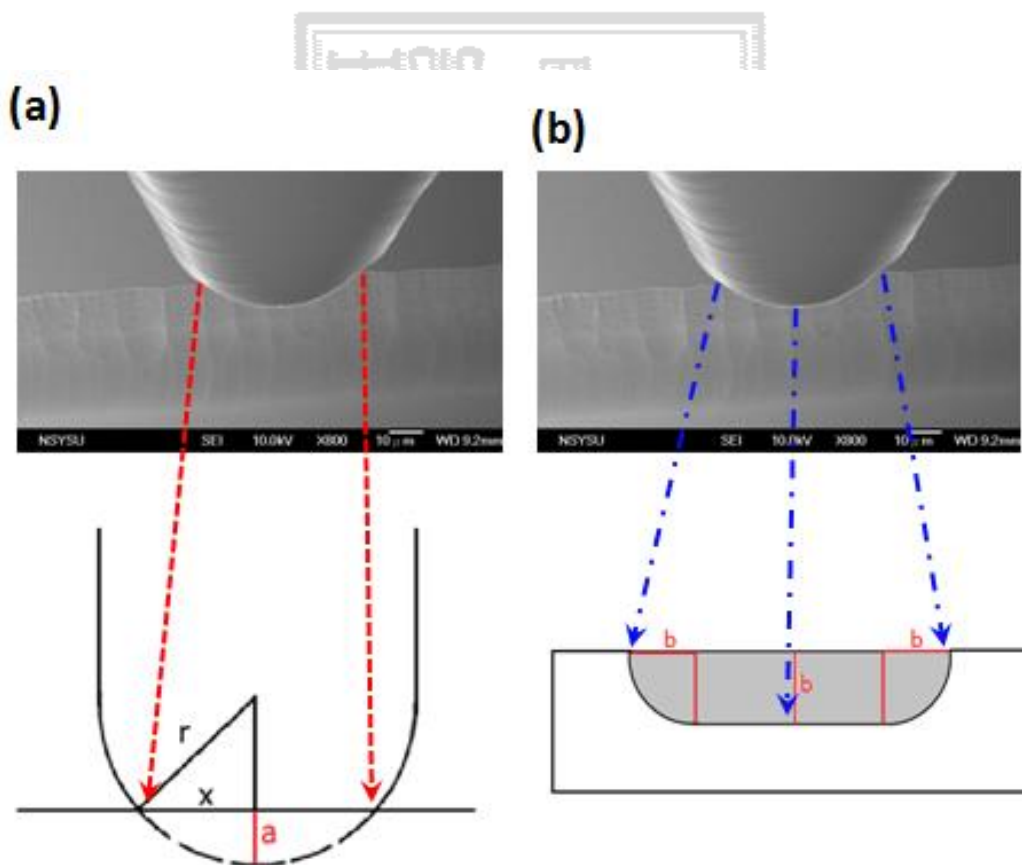


圖 3-7：微孔洞水力直徑計算圖。(a) 微孔洞交接處上視圖。(b) 微孔洞交接處正視圖。

3.4 實驗系統架設

本研究之實驗架構如圖 3-8 所示，觀測方式由一部光學倒立式顯微鏡（ECLIPSE TE2000-U, Nikon, Japan）作為晶片觀測平台，搭配一部高速攝影機（EX-F1, Casio, Japan）作為影像擷取之用（標準攝影模式每秒 30 張且解析度 640×480 、高速攝影模式每秒 1200 張且解析度 336×96 ），微液滴的形成與流體於管道中的變化皆透過高速攝影機將影像檔案傳至電腦上做觀察與分析。流體的控制則是使用兩台注射幫浦（KDS200, MA, USA）將連續相與分散相液體穩定的推進至管道中，並且控制其體積流率與體積流率比，達到生成微液滴的效果。於使用液體方面，連續相液體為含有 1% 界面活性劑 Span 80（Sigma, USA）橄欖油（Pure Olive & Grape Seed Oil, AGV, Taiwan），分散相液體則分別為去離子水及含有 1% 幾丁聚醣（Sigma, St.Louis, MO）之水溶液，以上液體皆使用過濾膜（Millipore, Co. Cork, Ireland）進行過濾後方進行實驗。

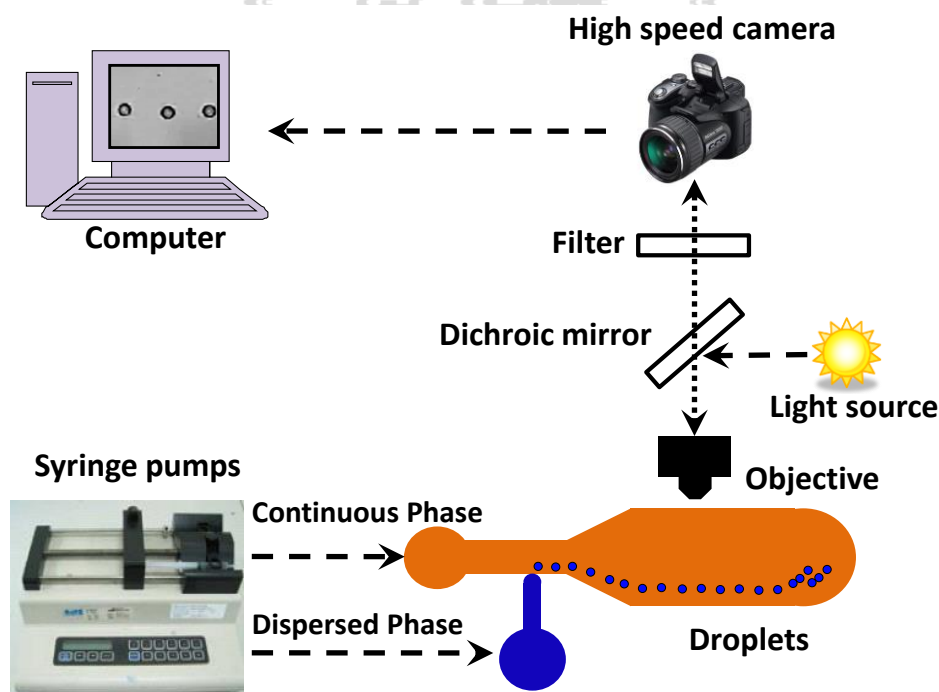


圖 3-8：實驗系統架設圖。

第四章 結果與討論

4.1 微液滴生成

此研究晶片的設計目的是利用玻璃製程中蝕刻時間與管道設計搭配，即可簡易創造出可控制大小的微孔洞，並用此微孔洞產生均勻性微液滴。在本實驗中油包水微液滴生成時的連續變化圖如圖4-1所示，當分散相液體向下垂直流入，與自右向左流入的連續相橄欖油液體在流道匯流處形成微液滴時，由圖可看出在微流道中每一顆液滴的生成概略可區分為四個階段：(1) 分散相流入側管中，此時由於表面張力的作用，將使分散相形成如球狀的小水泡，如圖4-1 (a)、(b)；(2) 分散相水泡持續向上成長，由於二液體間並不相溶，因此連續相將無法穿越分散相水泡，此時在水泡右側由於連續相阻塞流道所產生的壓阻，將迫使二相界面變形並擠壓水泡逐漸向下游運動，如圖4-1 (c)；(3) 當水泡向流道下游方向愈拉愈長時，水泡與側管連接處寬度也愈來愈短，如圖4-1 (d)；(4) 當兩相界面接觸到匯流處左側轉角，水泡於此時斷開，消散相縮回分散相出口，如圖4-1 (e)，原水泡即形成一個獨立的液滴持續向下游運動，到觀測區時會因表面張力作用而形成一球型微液滴，並於此區作微液滴尺寸影像紀錄並量測統計。圖4-1操作條件為分散相水體積流率 $50 \mu\text{L/hr}$ ，連續相橄欖油體積流率 $100 \mu\text{L/hr}$ ，微孔洞水力直徑為 $7.5 \mu\text{m}$ ，微液滴直徑為 $69 \mu\text{m}$ 。

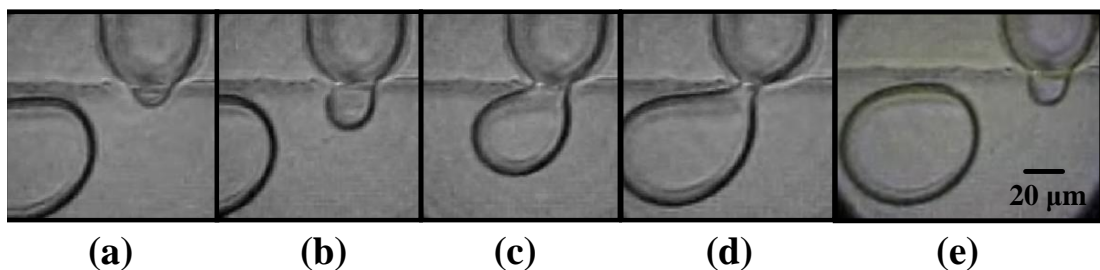


圖4-1：微液滴生成狀態連續圖。

4.2 界面活性劑濃度與接觸角及微液滴尺寸關係

界面活性劑的濃度與其接觸角關係圖如圖4-2所示，藉由改變連續相油中界面活性劑Span 80的濃度於0.5%至1.5%，測量其與已塗佈上SOG玻璃表面的接觸角。由圖中可看到，改變界面活性劑的濃度後，其接觸角在60°至65°，並無太大改變，也顯示改變界面活性劑Span 80的濃度於0.5%至1.5%之間，並不會使已經塗佈上SOG的玻璃管道表面產生變化，SOG疏水性薄膜層可穩定存在並進行實驗。

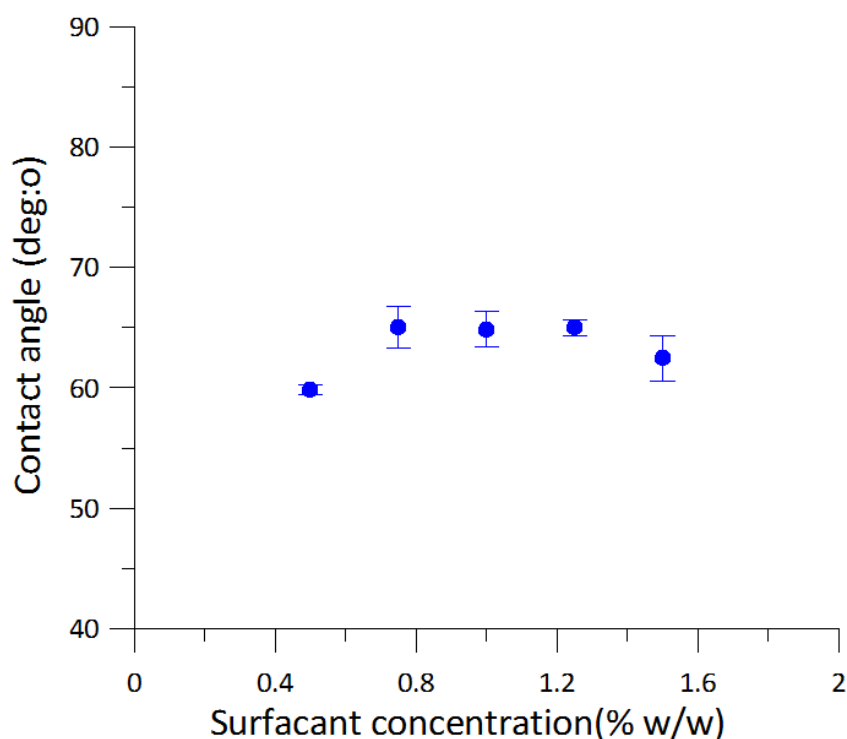


圖4-2：界面活性劑濃度與接觸角關係圖。

圖4-3則為界面活性劑與微液滴生成尺寸關係圖，此關係圖是在水力直徑為30.4 μm 的微孔洞晶片下進行實驗，分散相與連續相的體積流率比為4.7，藉由改變界面活性劑的濃度於0.5%至1.5%之間，探討其微液滴尺寸的變化。由圖中可看到微液滴的尺寸在界面活性劑的濃度於0.5%至1.5%之間並不受影響，微液滴生成尺寸約為55 μm 。如同2006年Xu等人[54]所做的研究指出，於連續相內加入界面活性劑對於生成微液滴尺寸會有所影響，但於濃度0.1%之後呈現穩定的狀態，意即在濃度大於0.1%的時候，微液滴生成尺寸不會受界面活性劑的濃度影響，與本實驗結果相符合。

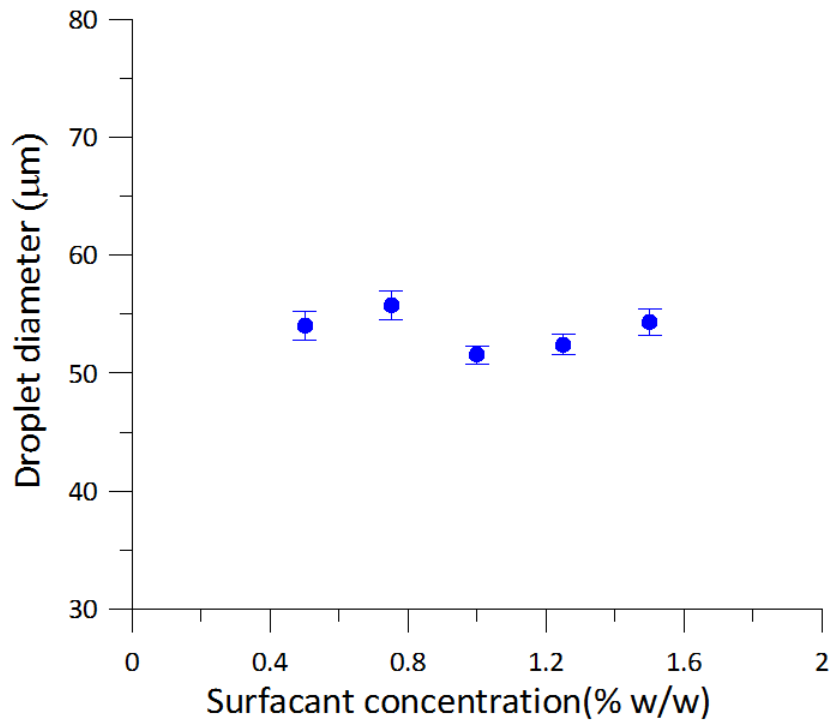


圖4-3：界面活性劑濃度與微液滴尺寸關係圖。

4.3 微孔洞水力直徑與微液滴生成尺寸關係

T型管道中，除了體積流率比大小會造成微液滴尺寸改變外，於本實驗中，於側管道開口處創造一微孔洞，使得微孔洞結構降低分散相液體單位面積流出量。圖4-4、圖4-5、圖4-6為製作三種不同微孔洞水力直徑之微液滴生成情形，圖中(a)、(b)、(c)、(d)為微液滴生成狀態連續圖，於此三種不同水力直徑微孔洞的分散相水體積流率皆定為50 $\mu\text{L/hr}$ 、連續相油體積流率皆定為100 $\mu\text{L/hr}$ ，微孔洞水力直徑分別為14.9 μm 、7.5 μm 、1.8 μm ，此時微液滴平均生成尺寸分別為66 μm 、74 μm 、88 μm 。由圖中可看出當分散相液體由微孔洞流出時，由於微孔洞的大小不同使得單位面積的流出量不同，即當側管道開口處流出分散相時的寬度減少時，受連續相流體剪力的力量卻一樣，使得該寬度單位面積下的受力增加，讓微液滴的截斷現象提早發生，因此微液滴成球尺寸隨著孔洞尺寸的縮小而減少。若將圖4-4與圖4-6的狀態做比較，可發現兩者所得微液滴尺寸相差22 μm ，也證明了側管出口端的微孔洞大小可改變分散相的於側管出口形成微液滴的尺寸大小，並使微液滴生成尺寸降低。

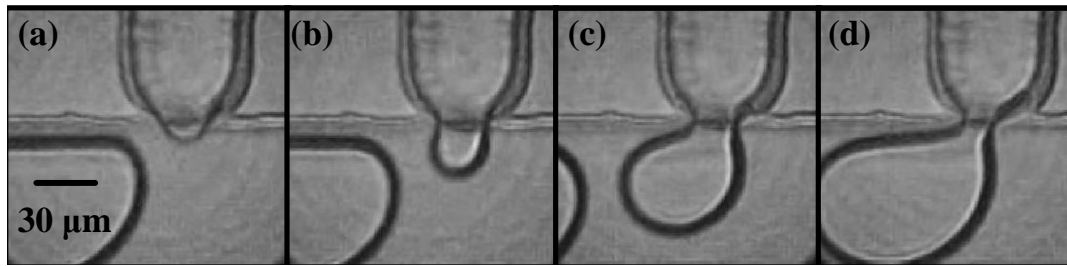


圖4-4：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為14.9 μm 。

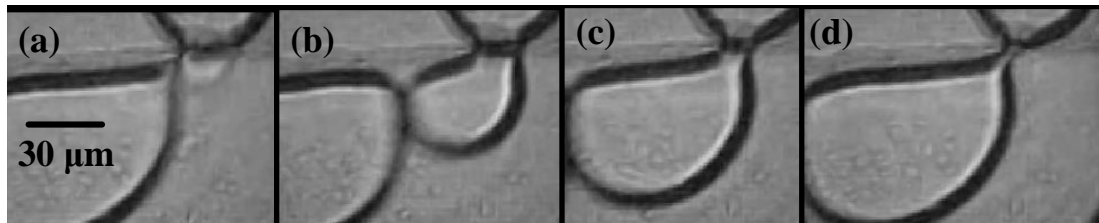


圖4-5：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為7.5 μm 。

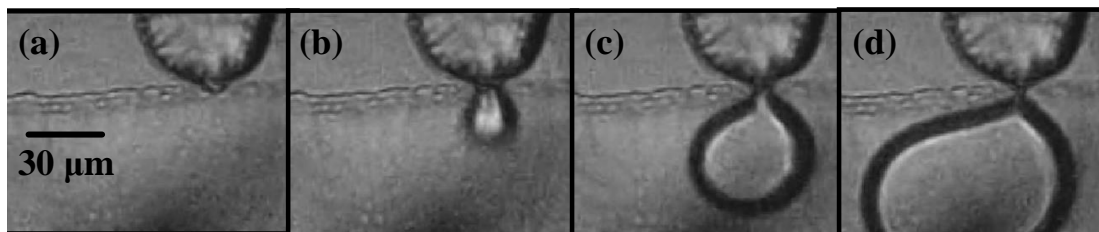


圖4-6：微液滴生成狀態連續圖，微孔洞水力直徑為1.8 μm 。

於微孔洞水力直徑為14.9 μm 時，其體積流率比與微液滴尺寸的關係圖如圖4-7所示，其中Water-75 $\mu\text{L/hr}$ 、Water-100 $\mu\text{L/hr}$ 、Water-125 $\mu\text{L/hr}$ 代表分散相去離子水液體的體積流率為75 $\mu\text{L/hr}$ 、100 $\mu\text{L/hr}$ 、125 $\mu\text{L/hr}$ 的條件下改變連續相油液體的體積流率進行實驗。由圖中可知，藉由改變連續相油液體的體積流率從而改變兩液體體積流率比的情況下，會造成微液滴尺寸隨著體積流率比增加而從67 μm 逐漸下降至36 μm ，為此微孔洞水力直徑下所能達到最小尺寸。而當微孔洞水力直徑為7.5 μm 時，其體積流率比與微液滴尺寸的關係圖如圖4-8所示，隨著體積流率比增加，液滴尺寸從63 μm 逐漸下降至17 μm 。當微孔洞水力直徑減少為1.5 μm 時，體積流率比與微液滴尺寸的關係圖如圖4-9所示，隨著體積流率比增加，微液滴尺寸從24 μm 逐漸下降至10 μm 。從圖4-7、圖4-8、圖4-9中可發現，當微孔洞水力直徑越小的時候，生成液滴的尺寸也會越小，但於同一尺寸之微孔洞所生成微液滴尺寸極限中，可發現微液滴尺寸幾乎相同。

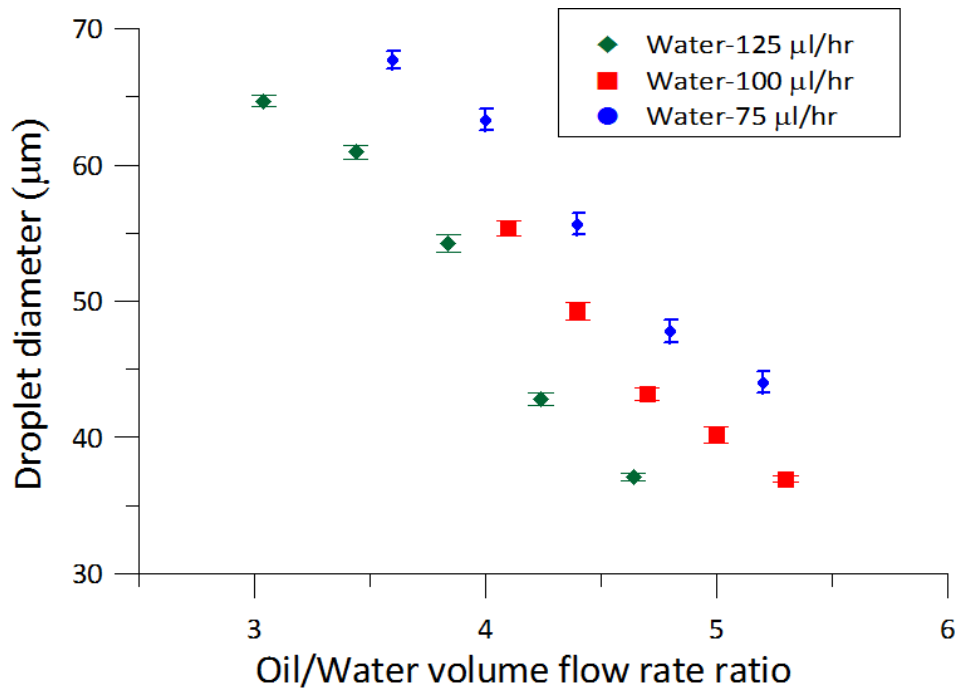


圖4-7：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為14.9 μm。

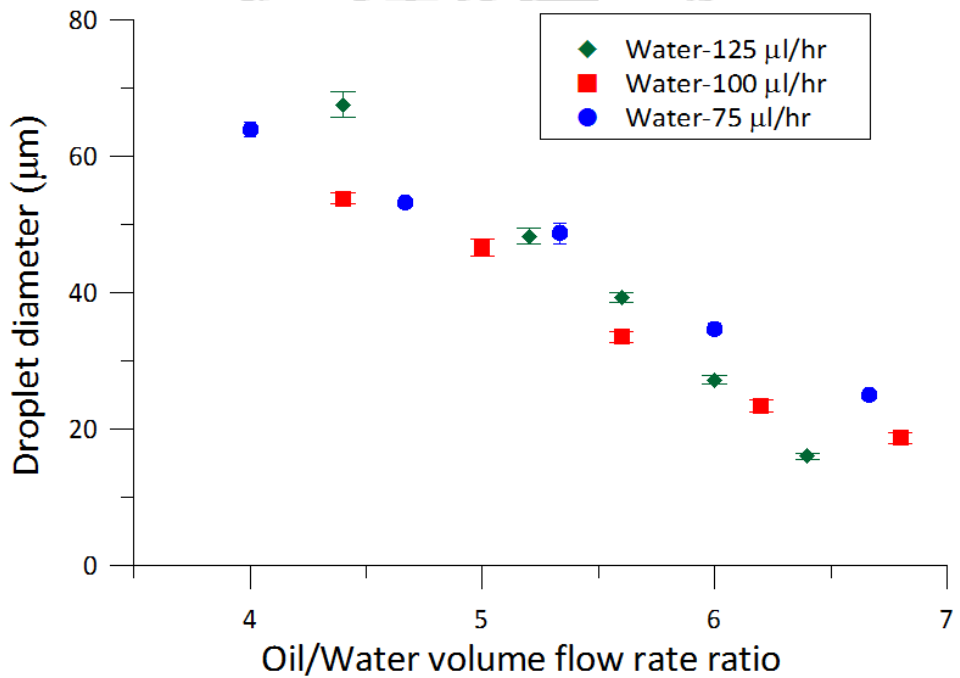


圖4-8：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為7.5 μm。

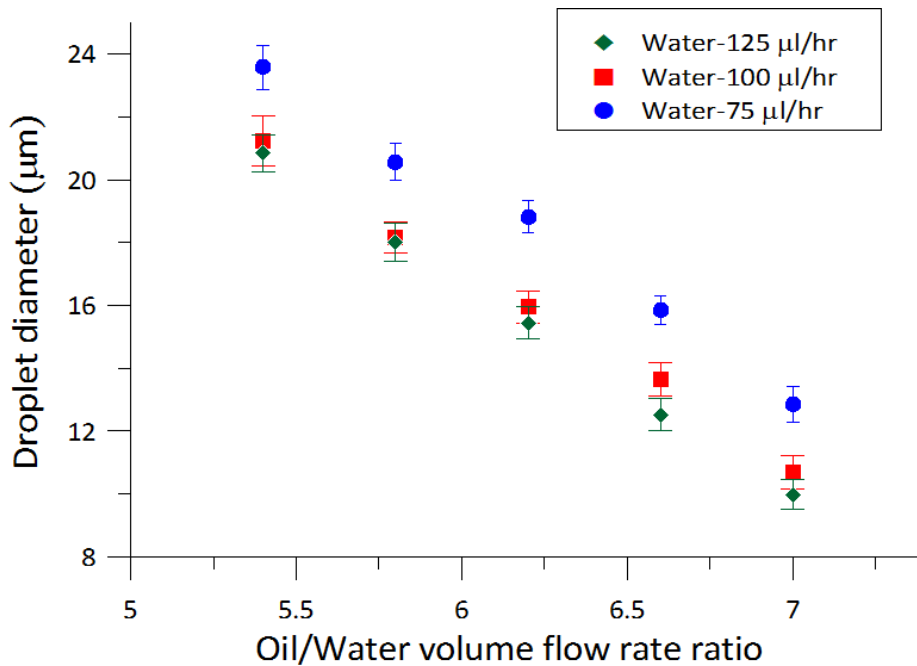


圖4-9：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為1.5 μm 。

如前面章節所提，黏滯力與表面張力為影響T型管道內生成微液滴的主要兩大要素。從黏滯力的角度來說，當側管道出口端變小時，通過出口端的單位面積流體量減少，亦減少了側管內與側管外的分散相接觸面積，使得黏滯力隨之減少，在同樣的連續相所提供的流體剪力下，更有利於提高微液滴生成尺寸極限。從動量的角度來看，根據2007年Miao等人[55]所提出的研究，當分散相出口截面積縮小時，根據質量守恆定律，分散相的出口平均速度將會提升，並且此現象會使得微液滴Y方向出口動量提高，造成交匯處上游壓阻迅速增加，讓微液滴的截斷現象提早發生，導致生成微液滴尺寸變小，並且若於管道交匯處放置結構時，將可改變分散相的出口動量，使得交匯處上游處的壓力變化曲線會有所提升，進而縮短微液滴的分離時間，也支持本研究提出之微孔洞結構對於增進微液滴生成尺寸極限的影響。

當固定分散相體積流率為50 $\mu\text{L/hr}$ 、連續相體積流率為100 $\mu\text{L/hr}$ ，只改變微孔洞的水力直徑時，所得到的關係圖如圖4-10所示。隨著微孔洞水力直徑從1.8 μm 加大至14.9 μm 時，其微液滴直徑從66 μm 增加至88 μm 。可知利用微孔洞的大小確實會影響T型管道生成微液滴的

尺寸。以圖4-7、圖4-8、圖4-9、圖4-10做比較討論，本實驗在固定微孔洞尺寸的情形下，藉由調控連續相油體積流率與體積流率比的方式可以穩定操控微液滴生成的尺寸，並且於定體積流率比下改變分散相與連續相的體積流率並不會造成最小微液滴生成尺寸的改變。而在固定體積流率比之下，縮小微孔洞的尺寸時，可得到微液滴生成尺寸會隨著孔洞尺寸的減少而下降。故藉由調整微孔洞的尺寸與體積流率比下，可穩定操控微液滴的生成尺寸。

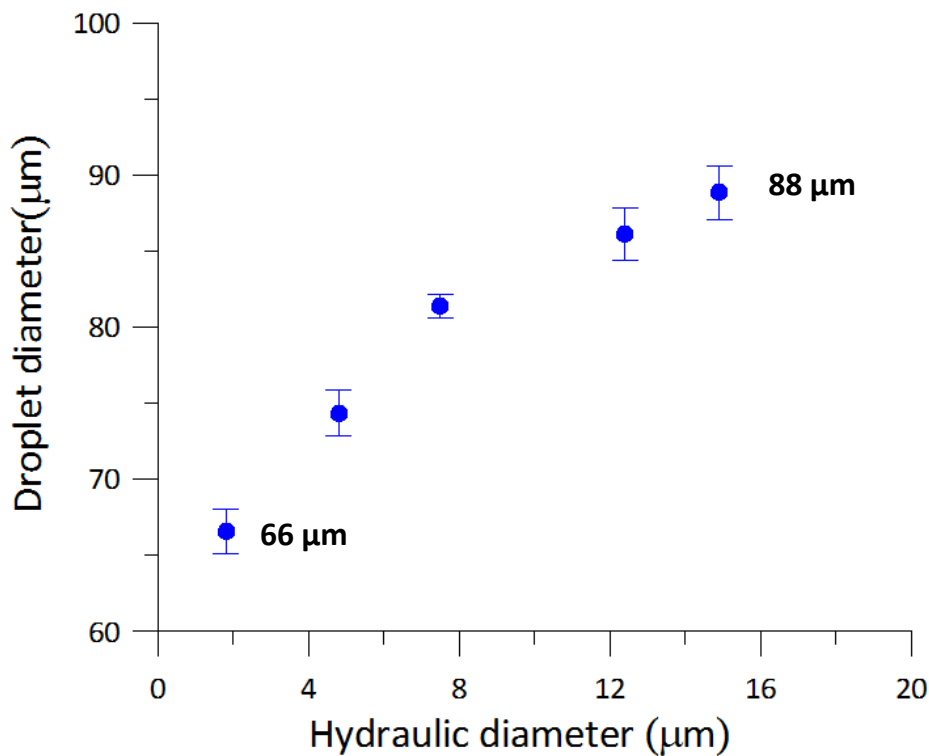


圖4-10：微孔洞水力直徑與微液滴尺寸關係圖。

當微孔洞水力直徑為1.1 μm時，其體積流率比與微液滴尺寸關係圖如圖4-11所示，此時分散相體積流率定為100 μL/hr，而隨著油與水的體積流率比從1增加3.6時，微液滴尺寸從22 μm降至6.5 μm。與2009年Wu等人[13]利用氣壓閥門和T型管道搭配所生成最小尺寸為13.9 μm之微液滴相比，本實驗所生成微液滴尺寸縮小一倍，系統穩定更高，為現今利用T型管道製作微液滴研究中，少數可將生成微液滴尺寸控制在10 μm以下之研究。

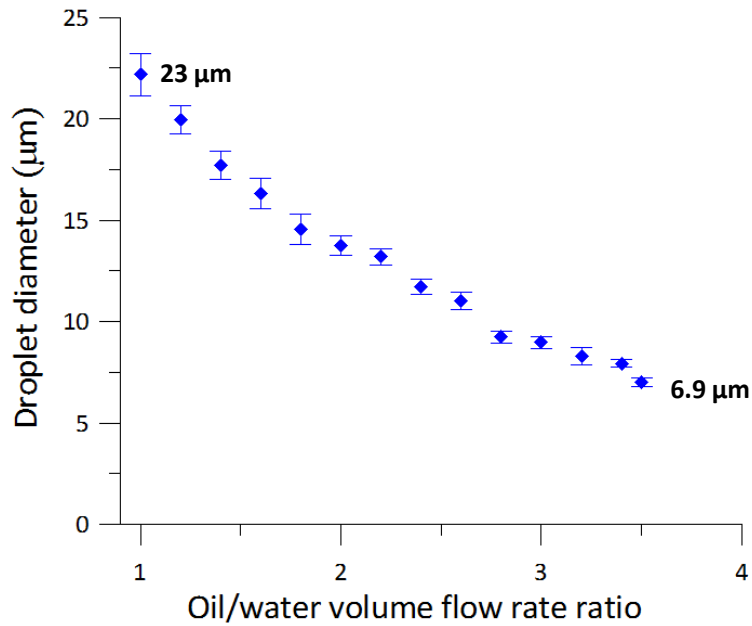


圖4-11：體積流率比與微液滴尺寸關係圖，微孔洞水力直徑為1.1 μm。

當微孔洞水力直徑為1.1 μm時，其體積流率比與微液滴生成頻率關係圖如圖4-12所示，此時分散相水液體體積流率定為100 μL/hr。隨著油與水的體積流率比從1增加3.6時，微液滴生成頻率保持在每秒生成兩顆微液滴，並無明顯變化，與幫浦設定的體積流率所應有的生成微液滴體積總合有所落差，推估應是隨著連續相油體積流率的增加，分散相側管道受到向側管道內部的壓力增加，使得注射幫浦於注射分散相水液體進入的壓力累積於針筒與鐵氟龍管內，造成此現象產生。

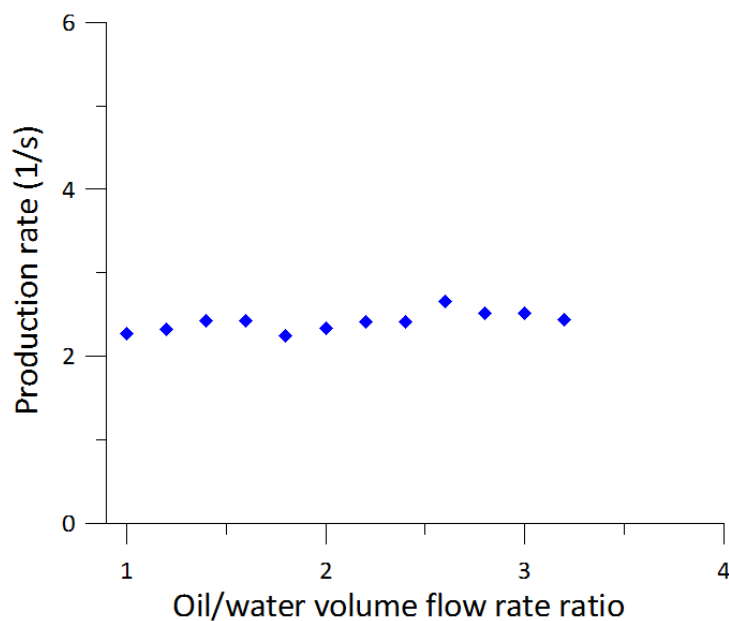


圖4-12：微液滴生成頻率圖，微孔洞水力直徑為1.1 μm。

利用微孔洞結構於T型管道生成微液滴的均勻度分析則如圖4-13所示，此分析於微孔洞水力直徑為 $1.1\ \mu\text{m}$ 的晶片操作下，在後方的觀測區錄影之後傳至電腦上做統計而得。右方圖形為體積流率比為2的狀態下所生成之微液滴尺寸分佈狀態，統計數量為150顆，生成液滴尺寸平均值為 $13.5\ \mu\text{m}$ ，標準差為0.47，變異係數為3.13%；左方圖形為體積流率比為3.5的狀態下所生成之微液滴尺寸分佈狀態，統計數量為30顆，生成微液滴尺寸平均值為 $6.9\ \mu\text{m}$ ，標準差為0.40，變異係數為5.7%。

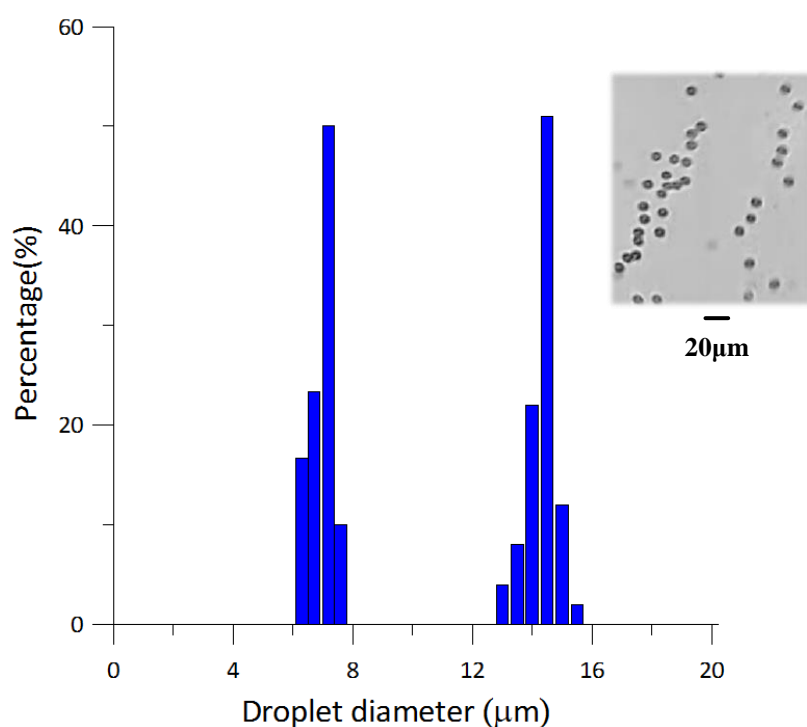


圖4-13：微液滴顆粒分佈圖，微孔洞水力直徑為 $1.1\ \mu\text{m}$ 。右方圖形為體積流率比為2狀態下所生成之微液滴尺寸分佈狀態。左方圖形為體積流率比為3.5狀態下所生成之微液滴尺寸分佈狀態。

4.4 微孔洞水力直徑與微液滴生成接觸角

於微液滴生成時，其接觸角與微孔洞水力直徑之關係圖如圖4-14、圖4-15所示，測量方法為於體積流率比為2時，分散相液體流出側管至生成微液滴分離瞬間，測量微液滴上游端與下游端和管壁之接觸角。

其中下游端的接觸角與微孔洞水力直徑關係圖為圖4-14，由此關係圖可看出即使微孔洞水力直徑有所變化，但於微液滴生成時，微液滴下游部分並不受連續相液體流體動量的影響，只單純受到側管道出口端圓頭結構的出口動量影響，接觸角皆約為 38° 並無明顯變化。而於圖4-15微液滴上游端接觸角與微孔洞關係圖中可看到，微孔洞水力直徑大於 $4\ \mu\text{m}$ 時，其上游端接觸角雖受連續相流體動量的影響，但仍處於穩定的 90° 左右。而隨著微孔洞水力直徑小於 $4\ \mu\text{m}$ 時，側管道出口端兩旁逐漸形成類三角形結構，根據2007年Hung等人[25]研究指出，於T型管道出口處增加結構會改變其動量分佈，此時產生的微液滴向+x方向動量提高，使得微液滴上游端接觸角開始改變，隨著水力直徑變小，接觸角從 90° 逐漸改變至 50° 。

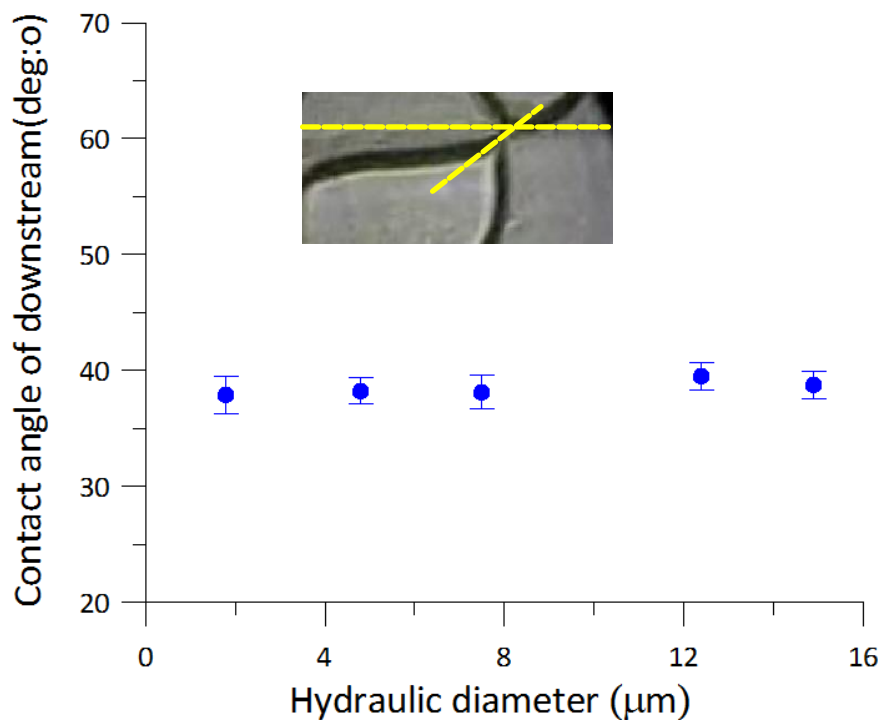


圖4-14：微液滴下游端接觸角與微孔洞水力直徑關係圖。

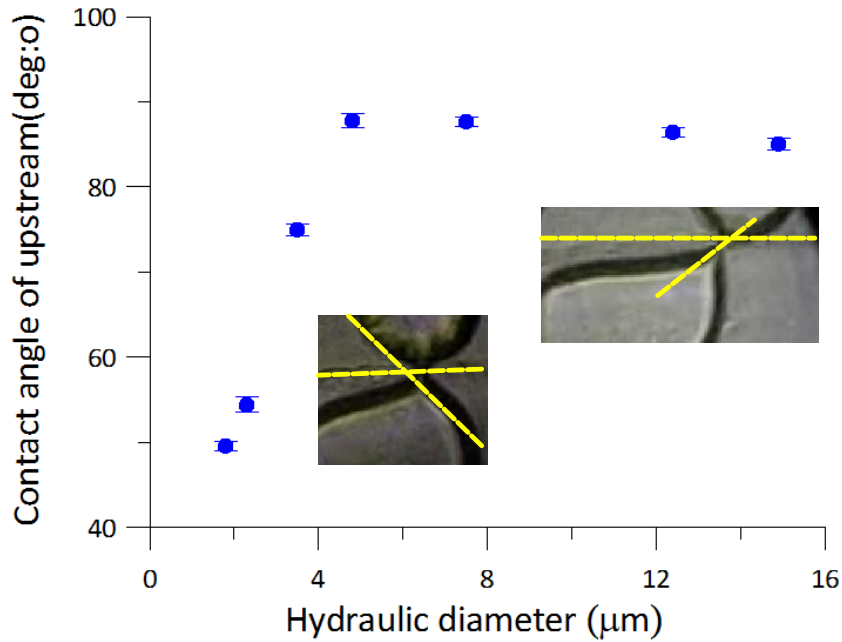


圖4-15：微液滴上游端接觸角與微孔洞水力直徑關係圖。

4.5 幾丁聚醣微液滴生成

藉由將分散相液體換成幾丁聚醣來展示本系統於醫藥應用的可行性，並利用微孔洞水力直徑為 $21.2\ \mu\text{m}$ 晶片進行實驗。藉由調整分散相幾丁聚醣與連續相橄欖油液體之體積流率比，可以成功且穩定的產生幾丁聚醣微液滴，其體積流率比與微液滴尺寸關係圖如圖4-16所示，隨著體積流率比從4增加至8時，幾丁聚醣微液滴的直徑從 $59\ \mu\text{m}$ 降至 $27\ \mu\text{m}$ 。

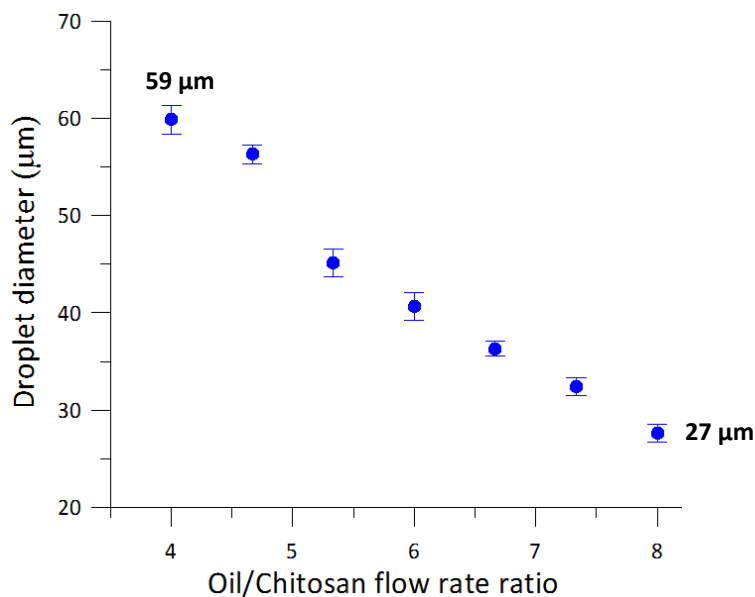


圖4-16：體積流率比與幾丁聚醣微液滴尺寸關係圖。

第五章 結論與未來展望

5.1 結論

本研究藉由設計光罩於玻璃晶片製程底切技術應用，搭配蝕刻時間的控制，成功製作出不同水力直徑的微孔洞結構於微液滴生成之 T 型管道乳化晶片，並可生成超微小水液滴及具有醫藥應用價值之乳化幾丁聚醣微液滴。利用玻璃製程與底切技術，可簡易且迅速的製作出能達到乳化效果的晶片，透過微孔洞結構能影響通過側管道出口之單位截面積流量，並大幅提高 T 型管道製作微液滴尺寸之極限且均勻度良好，由實驗數據可以看出，藉由微孔洞水力直徑與體積流率比的不同及搭配，可穩定製作出生成直徑為 $75\ \mu\text{m}\sim 6.5\ \mu\text{m}$ 之水微液滴及生成直徑為 $59\ \mu\text{m}\sim 27\ \mu\text{m}$ 之幾丁聚醣微液滴並且於微液滴直徑 $6.5\ \mu\text{m}$ 的尺寸均勻度標準差為 0.4，變異係數為 5.7%。

而本實驗中也探討了不同微孔洞水力直徑與生成微液滴尺寸的關係，證實當微孔洞水力直徑縮減時，通過側管道出口之單位截面積流量減少，微液滴生成最小尺寸也隨之下降，而在不同微孔洞水力直徑與接觸角的關係中，則發現微液滴下游處之接觸角由於未受連續相液體的動量影響，故接觸角並不會變化，而於微液滴上游處之接觸角則發現當微孔洞水力直徑小於 $4\ \mu\text{m}$ 時，側管道出口端的 +X 方向動量增加，並使得微液滴上游處接觸角逐漸變小。

與傳統乳化技術相比，本研究實驗架構單純，無複雜機構設計及控制系統，進行乳化實驗時穩定性高且生成液滴尺寸均勻性高，成本低廉具實用性，藉由超微孔洞設計，成功將乳化水液滴生成直徑達到 $10\ \mu\text{m}$ 以下及高均勻性之目標，為現今 T 型管道生成微液滴最小尺寸，並且可用來生成具有醫藥應用價值之幾丁聚醣微液滴，提升其被人體吸收能力，使得醫藥效能提升，也提供未來學者們於乳化液滴生成設備上另一選擇。

5.2 未來展望

於上述研究中，已經成功的利用微機電製程技術設計並製造出微孔洞結構於 T 型管道中，可快速且穩定的生成微液滴，未來研究中，有許多可繼續研究討論的部分，以下一一列出。(1) 如 2006 年 Xu 等人[54]研究指出連續相中界面活性劑小於 0.1% 時，表面張力以及接觸角會產生大幅度變化，故未來本實驗可探討界面活性劑小於 0.1% 時，微液滴生成尺寸、微液滴生成型態與微孔洞之間的關係。以及不同界面活性劑之下對上述各項數據的影響。(2) 由於當孔洞尺寸縮減時，匯流處分散相液體流出微孔洞時其流阻將會上升，影響其微液滴生成頻率，而非單純於孔洞尺寸變小時，生成微液滴尺寸下降，造成微液滴生成頻率增加。故可調查不同孔洞尺寸與微液滴生成頻率關係以及計算微液滴生成頻率與注射幫浦上分散相體積流率設定之比較。

(3) 可以嘗試藉由多管道的設計，使得生成微液滴時可大量生產，作更廣泛領域的應用，如排列式乳化設計晶片的概念，如圖 5-1 所示。

(4) 可嘗試藉由管道的設計，將幾丁聚醣微液滴於晶片內固化成為粒子，如圖 5-2 所示，於側管道區域設計邊鞘流管道，使幾丁聚醣於側管道中與固化液混合後再流至主管道生成混合液微液滴，使得幾丁聚醣可在管道內進行固化，並且可於幾丁聚醣中加入其他藥物，使得固化後形成藥物膠囊。(5) 可與模擬軟體做結合，探討於此微孔洞形狀、大小對於微液滴生成型態、流場的影響以及各項數據的比較，可參考 2010 年 Qiu 等人[56]利用模擬軟體對於微孔洞生成微液滴的研究。(6) 可嘗試應用此微孔洞設計於三維聚焦管道中，如圖 5-3 三維聚焦管道光罩設計示意圖所示，將分散相水液體從圖 5-3 (a) 中的水相注入孔注入，使得分散相水液體先被圖 5-3 (b) 連續相油液體形成層流於管道正中間，再通過圖 5-3 (a) 下方尖端處與另一連續相油液體交會，使得分散相水液體被夾於管道正中央後再通過微孔洞形成液滴，相信藉由此管道設計可做出尺寸更小、產能更高之乳化晶片。

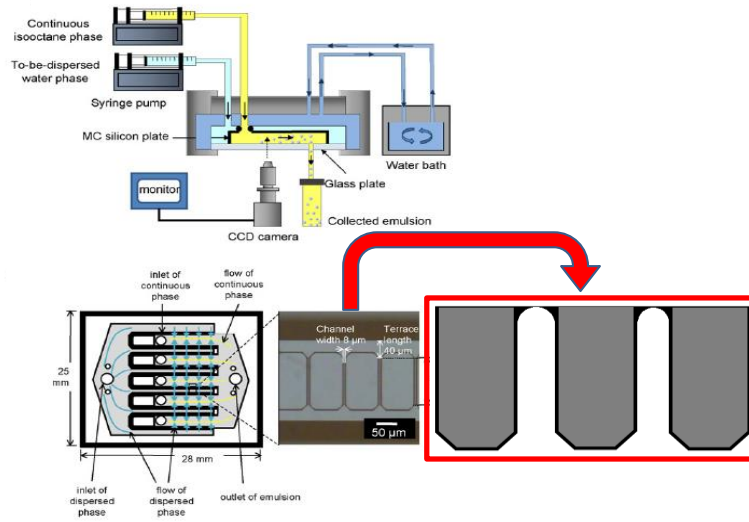


圖 5-1：整合微孔洞結構於排列式乳化晶片中示意圖。

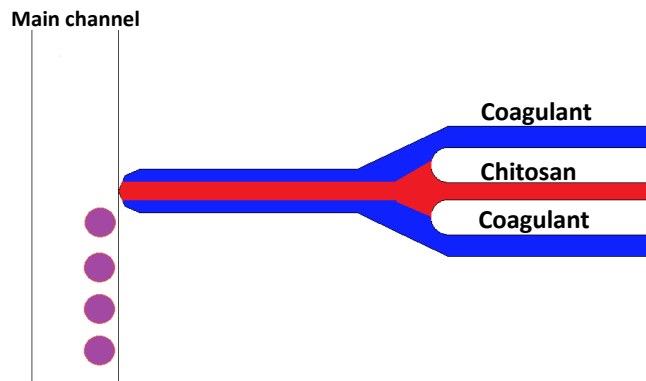


圖 5-2：利用邊鞘流將幾丁聚醣於晶片內進行固化示意圖。

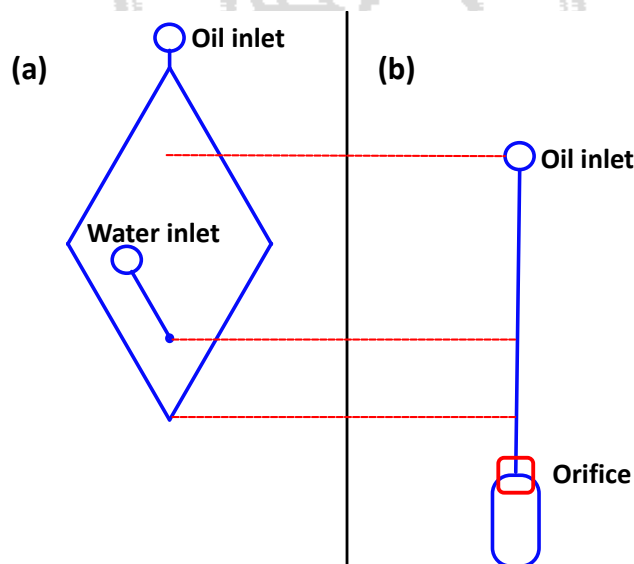


圖 5-3：三維聚焦管道光罩設計示意圖。

参考文献

- [1] T. McCreedy, "Fabrication techniques and materials commonly used for the production of microreactors and micro total analytical systems," *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, vol. 19, pp. 396-401, 2000.
- [2] D. J. Yoon, C. H. Han, E. Yoon, and C. K. Kim, "Monolithic Integration of 3-D Electroplated Microstructures with Unlimited Number of Levels Using Planarization with a Sacrificial Metallic Mold (PSMM)," in *12th IEEE International Conference on MEMS*, pp. 624-629, 1999.
- [3] D. J. Harrison, K. Fluri, K. Seiler, Z. H. Fan, C. S. Effenhauser, and A. Manz, "Micromachining a Miniaturized Capillary Electrophoresis-Based Chemical-Analysis System on a Chip," *Science*, vol. 261, pp. 895-897, 1993.
- [4] S. Y. Teh, R. Lin, L. H. Hung, and A. P. Lee, "Droplet microfluidics," *Lab on a Chip*, vol. 8, pp. 198-220, 2008.
- [5] S. M. Jafari, Y. H. He, and B. Bhandari, "Nano-emulsion production by sonication and microfluidization - A comparison," *International Journal of Food Properties*, vol. 9, pp. 475-485, 2006.
- [6] A. Jahn, J. E. Reiner, W. N. Vreeland, D. L. DeVoe, L. E. Locascio, and M. Gaitan, "Preparation of nanoparticles by continuous-flow microfluidics," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 10, pp. 925-934, 2008.
- [7] K. Ahn, J. Agresti, H. Chong, M. Marquez, and D. A. Weitz, "Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels," *Applied Physics Letters*, vol. 88, 2006.
- [8] C. Simonnet and A. Groisman, "Two-dimensional hydrodynamic focusing in a simple microfluidic device," *Applied Physics Letters*, vol. 87, 2005.
- [9] Y. C. Tan, V. Cristini, and A. P. Lee, "Monodispersed microfluidic droplet generation by shear focusing microfluidic device," *Sensors and Actuators B-Chemical*, vol. 114, pp. 350-356, 2006.
- [10] B. C. Lin and Y. C. Su, "On-demand liquid-in-liquid droplet metering and fusion utilizing pneumatically actuated membrane valves," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 18, 2008.
- [11] T. K. a. S. Konishi, "NANOLITER SCALE DROPLET EXTRACTION IN COMBINATION OF DEFORMABLE WALL AND SUPER HYDROPHOBIC PATTERN IN CHANNEL," in *IEEE International Conference on Micro-Electro-Mechanical Systems Hong Kong*, pp. 1099-1102, 2010.
- [12] S. K. Hsiung, C. T. Chen, and G. B. Lee, "Micro-droplet formation utilizing microfluidic flow focusing and controllable moving-wall chopping techniques," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 16, pp.

- 2403-2410, 2006.
- [13] H. W. Wu, Y. C. Huang, C. L. Wu, and G. B. Lee, "Exploitation of a microfluidic device capable of generating size-tunable droplets for gene delivery," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 7, pp. 45-56, 2009.
- [14] S. C. Lai, C. H. Yeh, Q. L. Zhao, and Y. C. Lin, "USING AN ULTRASONIC VIBRATION MICROFLUIDIC CHIP TO GENERATE UV-CROSSLINKING MICROPARTICLES," in *The 15th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems* Denver, USA, pp. 445-448, 2009.
- [15] T. Thorsen, R. W. Roberts, F. H. Arnold, and S. R. Quake, "Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device," *Physical Review Letters*, vol. 86, pp. 4163-4166, 2001.
- [16] B. Zheng and R. F. Ismagilov, "A microfluidic approach for screening submicroliter volumes against multiple reagents by using preformed arrays of nanoliter plugs in a three-phase liquid/liquid/gas flow," *Angewandte Chemie-International Edition*, vol. 44, pp. 2520-2523, 2005.
- [17] D. Dendukuri, K. Tsoi, T. A. Hatton, and P. S. Doyle, "Controlled synthesis of nonspherical microparticles using microfluidics," *Langmuir*, vol. 21, pp. 2113-2116, 2005.
- [18] P. Garstecki, M. J. Fuerstman, H. A. Stone, and G. M. Whitesides, "Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction - scaling and mechanism of break-up," *Lab on a Chip*, vol. 6, pp. 437-446, 2006.
- [19] J. H. Xu, S. Li, G. G. Chen, and G. S. Luo, "Formation of monodisperse microbubbles in a microfluidic device," *Aiche Journal*, vol. 52, pp. 2254-2259, 2006.
- [20] R. Dreyfus, P. Tabeling, and H. Willaime, "Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels," *Physical Review Letters*, vol. 90, 2003.
- [21] Y. Liu, S. Y. Jung, and C. P. Collier, "Shear-Driven Redistribution of Surfactant Affects Enzyme Activity in Well-Mixed Femtoliter Droplets," *Analytical Chemistry*, vol. 81, pp. 4922-4928, 2009.
- [22] S. M. S. Murshed, S. H. Tan, and N. T. Nguyen, "Temperature dependence of interfacial properties and viscosity of nanofluids for droplet-based microfluidics," *Journal of Physics D-Applied Physics*, vol. 41, 2008.
- [23] T. Nisisako, T. Torii, and T. Higuchi, "Droplet formation in a microchannel network," *Lab on a Chip*, vol. 2, pp. 24-26, 2002.
- [24] H. Sato, H. Matsumura, S. Keino, and S. Shoji, "An all SU-8 microfluidic chip with built-in 3D fine microstructures," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 16, pp. 2318-2322, 2006.

- [25] F.-L. L. Jr-Ming Miao, "匯流處構型對 T 型微流道中液滴流生成機制之影響" *中正嶺學報* vol. 35, 2007.
- [26] A. J. Abrahamse, R. van Lierop, R. G. M. van der Sman, A. van der Padt, and R. M. Boom, "Analysis of droplet formation and interactions during cross-flow membrane emulsification," *Journal of Membrane Science*, vol. 204, pp. 125-137, 2002.
- [27] S. L. Anna, N. Bontoux, and H. A. Stone, "Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels," *Applied Physics Letters*, vol. 82, pp. 364-366, 2003.
- [28] P. Garstecki, I. Gitlin, W. DiLuzio, G. M. Whitesides, E. Kumacheva, and H. A. Stone, "Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device," *Applied Physics Letters*, vol. 85, pp. 2649-2651, 2004.
- [29] D. Saeki, S. Sugiura, T. Kanamori, S. Sato, S. Mukataka, and S. Ichikawa, "Highly Productive Droplet Formation by Anisotropic Elongation of a Thread Flow in a Microchannel," *Langmuir*, vol. 24, pp. 13809-13813, 2008.
- [30] T. Ward, M. Faivre, M. Abkarian, and H. A. Stone, "Microfluidic flow focusing: Drop size and scaling in pressure versus flow-rate-driven pumping," *Electrophoresis*, vol. 26, pp. 3716-3724, 2005.
- [31] F. J. Zendejas, U. Srinivasan, W. J. Holtz, J. D. Keasling, and R. T. Howe, "Microfluidic generation of tunable emulsions for templated monodisperse silica," in *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 2005. Digest of Technical Papers. TRANSDUCERS '05. The 13th International Conference on*, pp. 1473-1476 Vol. 2, 2005.
- [32] A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone, and D. A. Weitz, "Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device," *Science*, vol. 308, pp. 537-541, 2005.
- [33] M. Seo, C. Paquet, Z. H. Nie, S. Q. Xu, and E. Kumacheva, "Microfluidic consecutive flow-focusing droplet generators," *Soft Matter*, vol. 3, pp. 986-992, 2007.
- [34] W. L. Ong, J. S. Hua, B. L. Zhang, T. Y. Teo, J. L. Zhuo, N. T. Nguyen, N. Ranganathan, and L. Yobas, "Experimental and computational analysis of droplet formation in a high-performance flow-focusing geometry," *Sensors and Actuators a-Physical*, vol. 138, pp. 203-212, 2007.
- [35] L. Martin-Banderas, M. Flores-Mosquera, P. Riesco-Chueca, A. Rodriguez-Gil, A. Cebolla, S. Chavez, and A. M. Ganan-Calvo, "Flow focusing: A versatile technology to produce size-controlled and specific-morphology microparticles," *Small*, vol. 1, pp. 688-692, 2005.
- [36] F. C. Chang and Y. C. Su, "Controlled double emulsification utilizing 3D

- PDMS microchannels," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 18, 2008.
- [37] V. Schroder and H. Schubert, "Production of emulsions using microporous, ceramic membranes," *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 152, pp. 103-109, 1999.
- [38] A. M. Chuah, T. Kuroiwa, I. Kobayashi, and M. Nakajima, "Effect of chitosan on the stability and properties of modified lecithin stabilized oil-in-water monodisperse emulsion prepared by microchannel emulsification," *Food Hydrocolloids*, vol. 23, pp. 600-610, 2009.
- [39] I. Kobayashi, S. Mukataka, and M. Nakajima, "Effect of slot aspect ratio on droplet formation from silicon straight-through microchannels," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 279, pp. 277-280, 2004.
- [40] I. Kobayashi, S. Hirose, T. Katoh, Y. P. Zhang, K. Uemura, and M. Nakajima, "High-aspect-ratio through-hole array microfabricated in a PMMA plate for monodisperse emulsion production," *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems*, vol. 14, pp. 1349-1357, 2008.
- [41] G. T. Vladislavjevic and H. Schubert, "Influence of process parameters on droplet size distribution in SPG membrane emulsification and stability of prepared emulsion droplets," *Journal of Membrane Science*, vol. 225, pp. 15-23, 2003.
- [42] F. Ikkai, S. Iwamoto, E. Adachi, and M. Nakajima, "New method of producing mono-sized polymer gel particles using microchannel emulsification and UV irradiation," *Colloid and Polymer Science*, vol. 283, pp. 1149-1153, 2005.
- [43] S. Sugiura, M. Nakajima, K. Yamamoto, S. Iwamoto, T. Oda, M. Satake, and M. Seki, "Preparation characteristics of water-in-oil-in-water multiple emulsions using microchannel emulsification," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 270, pp. 221-228, 2004.
- [44] S. Sugiura, M. Nakajima, and M. Seki, "Preparation of monodispersed polymeric microspheres over 50 μ m employing microchannel emulsification," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 41, pp. 4043-4047, 2002.
- [45] T. Kawakatsu, G. Tragardh, Y. Kikuchi, M. Nakajima, H. Komori, and T. Yonemoto, "Effect of microchannel structure on droplet size during crossflow microchannel emulsification," *Journal of Surfactants and Detergents*, vol. 3, pp. 295-302, 2000.
- [46] I. Kobayashi, M. Yasuno, S. Iwamoto, A. Shono, K. Satoh, and M. Nakajima, "Microscopic observation of emulsion droplet formation from a polycarbonate membrane," *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering As-*

- pects, vol. 207, pp. 185-196, 2002.
- [47] A. M. Chuah, T. Kuroiwa, I. Kobayashi, X. Zhang, and M. Nakajima, "Preparation of uniformly sized alginate microspheres using the novel combined methods of microchannel emulsification and external gelation," *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 351, pp.9-17, 2009.
- [48] J. Y. Chang, C. H. Yang, and K. S. Huang, "Microfluidic assisted preparation of CdSe/ZnS nanocrystals encapsulated into poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules," *Nanotechnology*, vol. 18, 2007.
- [49] C. H. Yang, K. S. Huang, and J. Y. Chang, "Manufacturing monodisperse chitosan microparticles containing ampicillin using a microchannel chip," *Biomedical Microdevices*, vol. 9, pp. 253-259, 2007.
- [50] H. J. Oh, S. H. Kim, J. Y. Baek, G. H. Seong, and S. H. Lee, "Hydrodynamic micro-encapsulation of aqueous fluids and cells via 'on the fly' photopolymerization," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 16, pp. 285-291, 2006.
- [51] P. Kumaresan, C. J. Yang, S. A. Cronier, R. G. Blazei, and R. A. Mathies, "High-throughput single copy DNA amplification and cell analysis in engineered nanoliter droplets," *Analytical Chemistry*, vol. 80, pp. 3522-3529, 2008.
- [52] C. H. Yang, K. S. Huang, P. W. Lin, and Y. C. Lin, "Using a cross-flow microfluidic chip and external crosslinking reaction for monodisperse TPP-chitosan microparticles," *Sensors and Actuators B-Chemical*, vol. 124, pp. 510-516, 2007.
- [53] L. M. Fu, C. H. Tsai, and C. H. Lin, "A high-discernment microflow cytometer with microweir structure," *Electrophoresis*, vol. 29, pp. 1874-1880, 2008.
- [54] J. H. Xu, G. S. Luo, S. W. Li, and G. G. Chen, "Shear force induced monodisperse droplet formation in a microfluidic device by controlling wetting properties," *Lab on a Chip*, vol. 6, pp. 131-136, 2006.
- [55] J.-Y. C. Jr-Ming Miao, Fuh-Lin Lih, Tsung-Sheng Sheu, "Flow Visualization on the Squeezing type Micro-droplet Formation," 八十三週年校慶基礎學術研討會, pp. 159-166, 2007.
- [56] D. M. Qiu, L. Silva, A. L. Tonkovich, and R. Arora, "Micro-droplet formation in non-Newtonian fluid in a microchannel," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 8, pp. 531-548, 2010.

自述

姓名：藍俊弘 (Lan, Chun-Hung)

出生日期：1985.10.22

性別：男

出生地：台灣、高雄市

電子信箱：leon1415@hotmail.com

學歷：

國立中山大學 機械與機電研究所 碩士 2008.9~2010.6

國立嘉義大學 生物機電工程學系 學士 2004.9~2008.6

發表著作：

<International Conference>

1. Chun-Hung Lan, Chih-Hui Yang, Shi-Wei Lin, Che-Hsin Lin, “Microfluidic T-junction with an Undercut Orifice to Generate Ultra-small Droplets”, The 5th Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology, 2010 July 6-9, Perth, Australia.

<國內研討會>

1. 藍俊弘, 林世偉, 吳岱洋, 林哲信, “改良式數位調控光源應用於多重螢光電泳偵測系統”, 2009 精密機械與製造科技研討會, 台灣、屏東, 22-24, 五月, 2009.
2. 藍俊弘, 李君鴻, 林世偉, 林哲信, “利用底切蝕刻技術製作成形超小液滴之微流體晶片”, 2009 中華民國醫工研討會, 台灣、台北, 11-12, 十二月, 2009.
3. Chun-Hung Lan, Che-Hsin Lin, 底切蝕刻技術製作微孔洞於超微液滴生成之研究及其製藥應用, 第十四屆奈米工程暨微系統技術研討會, Kaohsiung, 2-3, September, 2010