



國立中山大學 機械與機電工程研究所

碩士論文

Department of Mechanical and Electro-mechanical Engineering
National Sun Yat-sen University
Master Thesis

離子感測場效應電晶體與微流體晶片平面化封裝技術
及其於酸鹼與流速感測之應用

Planar Packaging Technology for Integrating ISFET IC and
Microfluidic Chip and Its Applications in pH and Flow Rate
Measurement

研究生:王俊傑

Jun-Jie Wang

指導教授:林哲信 教授

Dr. Che-Hsin Lin

中華民國 103 年 2 月

Feb. 2014



國立中山大學 機械與機電工程研究所

碩士論文

Department of Mechanical and Electro-mechanical Engineering

National Sun Yat-sen University

Master Thesis

離子感測場效應電晶體與微流體晶片平面化封裝技術

及其於酸鹼與流速感測之應用

Planar Packaging Technology for Integrating ISFET IC and
Microfluidic Chip and Its Applications in pH and Flow Rate
Measurement

研究生:王俊傑

Jun-Jie Wang

指導教授:林哲信 教授

Dr. Che-Hsin Lin

中華民國 103 年 2 月

Feb. 2014

國立中山大學研究生學位論文審定書

本校機械與機電工程學系碩士班

研究生王俊傑（學號：M003020036）所提論文

離子感測場效應電晶體與微流體晶片平面化封裝技術及其於酸鹼
與流速感測之應用

Planar Packaging Technology for Integrating ISFET IC and Microfluidic
Chip and Its Applications in pH and Flow Rate Measurement

於中華民國 102年 12月 13日經本委員會審查並舉行口試，
符合碩士學位論文標準。

學位考試委員簽章：

召集人 張鼎張 張鼎張 委員 林哲信 林哲信

委員 楊台發 楊台發 委員 王瑞祿 王瑞祿

委員 莊英宗 莊英宗 委員 _____

指導教授(林哲信) 林哲信 (簽名)

致謝

這篇論文能夠完成，首先要感謝的就是指導教授林哲信老師。在研究上，感謝老師給學生很多自由度可以去發揮這項研究，並在走偏的時候適時的拉正，在怠惰的時候適時的提醒。在研究生的生活上，林老師給了很大的彈性和鼓勵，也讓學生在社團領域過得相當充實，自己更認識自己的能力在哪裡。這兩年半的生涯中，非常幸運地可以踏進生醫實驗室，現在回想現在得到的生活回憶和研究能力都是非常珍貴的，在其他研究室中是體驗不到的。

再來感謝國家晶片中心的大哥們，莊英宗、蔡瀚輝、廖信豪、莊彥澤、蕭旭峰、高師大王瑞祿老師、以及幫學生口試的口委們，實驗室的先前的學長姐們、同屆的同學們、學弟妹和專題生。還有無話不聊的林建甫學長，以前常花一小時坐火車到台南 CIC，卻整天都在聊天，時間到了又再坐火車回高雄，現在想想挺好笑的，但也很懷念。感謝社團中各位同伴的相處，大家都是在課業時間外，硬擠出一些些時間來完成很多事，最後感謝衣食父母。

今天能有一點點小小成就都是大家的功勞，俊傑在此謝謝所有人。

中文摘要

本研究開發一個封裝製程技術，整合離子感測場效電晶體與微流體晶片，並創造出平坦化的微流道，本研究更進一步將晶片應用在酸鹼與流體流速量測。除此之外，晶片透過氧氣電漿處理，可提高酸鹼量測之效能和量測範圍。本論文提出一個創新的平面化封裝製程，將離子感測場效電晶體與微流道整合。但將電晶體晶片封裝於微流體流道內是一個挑戰，因電晶體晶片尺寸小，所以容易造成微流體流道液體洩漏。本研究開發的平面封裝製程，將晶片放置在印刷電路板所刻出的孔洞內，並用 PDMS 為封裝材料去做填補。結果顯示晶片和周圍 PDMS 的交界處，此高低落差低於 $5\mu\text{m}$ ，故微流體流道在平面封裝進行過程，達到密封且流體不外洩。在 pH 測量的研究中，使用的離子感測場效電晶體透過台積電標準製程($0.35\mu\text{m}$, 2P4M)製作，並成功地利用簡單的後處理，解決了自然氧化氧化鋁感測薄膜在酸鹼量測中受到破壞的問題。本研究利用氧氣電漿，增加氧化鋁層的緻密度，使 pH 值測量範圍獲得提升，從 pH 6~8 提升至 pH 4~10。最佳的氧電漿處理參數為 100 W 且時間為 20 min，量測線性度達 0.9892。除此之外，在流速應用的研究中，離子感測場效電晶體與微流道的整合晶片，可用於流速緩慢之流體流速量測，流體種類包括丙酮、乙醇、甘油、去離子水和離子溶液等。結果顯示，此流速計的量測範圍在 66 到 $1700\mu\text{m/s}$ 之間，且具有不錯的再現性。本研究所開發的平面化封裝製程可以在 40 min 內完成，此研究提供了一種簡單而有效的封裝方法，將積體電路晶片整合至微流體系統中，並應用於 pH 計和流速計上。

關鍵字：離子感測場效電晶體、微流道、封裝、氧氣電漿、流速計、酸鹼感測計

Abstract

This study developed a fast and microfluidic planarization packaging process that integrates the microfluidic systems and solid-state ISFET. It applies not only in flow measurement, but also improves the measurements in pH by oxygen plasma treatment. This study presents a solid-state ISFET IC fabricated with an innovative planar packaging process. It is a challenge to integrate a CMOS chip with the microfluidic channel since the physical dimension of the CMOS chip may cause the leakage during packaging with microfluidic channel. This study develops a planar packaging process which uses PDMS as the adhesive to embed the IC chip in a cavity over the PCB. Result shows that the height variation between the IC chip and the surrounding PDMS was less than $5\mu\text{m}$ such that microfluidic channel can be sealed without leakage with the developed planar package process. In this study of pH measurement, the ISFET IC was fabricated with a standard $0.35\ \mu\text{m}$ 2P4M foundry process by TSMC, and it succeeds to use a simple post-treatment to solve the damage problem of native Al_2O_3 sensing membrane. Through the oxygen plasma treatment, it increases the thickness of the Al_2O_3 layer so that the measurement of pH range improves from pH 6~8 to pH 4~10. The best parameters of oxygen plasma treatment is that the power is 100 W for 20 minutes, and the linearity of the measurement is 0.9892.

Additionally, in the study of flow rate measurement, the sealed ISFET chip is used for measuring the flow rate of solutions including acetone, ethanol, glycerol, DI water and ion solution of slow flow rate. Results show that the flow rate measurement exhibited good reproducibility in the flow rate ranging from 66 to 1700 $\mu\text{m/s}$. Moreover, the whole packaging process can be achieved in 40 min. The developed method provides a simple yet efficient method to integrate CMOS IC chip with microfluidic systems to apply in pH meter and flow meter.

Keywords: ion-sensitive field effect transistors, packaging, oxygen plasma, flow meter, pH meter



目錄

中文摘要.....	i
ABSTRACT.....	ii
目錄.....	iv
圖目錄.....	vii
符號表.....	x
簡寫表.....	xi
第一章 緒論.....	1
1-1 前言.....	1
1-2 離子感測場效酸鹼感測器.....	2
1-2-1 ISFET 離子感測場效電晶體.....	2
1-2-2 EGFET 延伸式閘極離子感測場效電晶體.....	4
1-3 CMOS IC 與微流體系統封裝.....	6
1-4 微流體流速計之介紹.....	9
1-5 論文架構.....	13
1-6 研究動機與目的.....	14
第二章 材料特性與理論基礎.....	15
2.1 離子感測場效電晶體量測原理.....	15
2.2 吸附鍵結與電雙層模型.....	16
2.3 參考電極.....	20
第三章 封裝製程與實驗架設.....	21
3.1 ISFET pH 量測.....	21

3.1.1 本研究使用之 ISFET IC	21
3.1.2 CMOS ISFET 之 pH 量測架設.....	23
3.2 微流體系統與 CMOS ISFET IC 封裝製程	24
3.2.1 PDMS 微流道製作.....	24
3.2.2 CMOS ISFET IC 與微流道平坦化封裝製程.....	25
3.3 ISFET 流速計量測	28
3.3.1 本次流速計實驗使用的 ISFET IC	28
3.3.2 流速感測器量測架設.....	29
第四章 結果與討論.....	31
4.1 無氧電漿處理 ISFET 鋁感測薄膜酸鹼量測之受損分析	31
4.2 氧氣電漿處理後對於 ISFET 鋁感測薄膜酸鹼量測影響.....	35
4.3 氧電漿處理時間長短與酸鹼量測的關係.....	38
4.4 CMOS ISFET IC 與微流道封裝平整度量測	44
4.5 無離子極性溶液在微流體晶片內流速量測.....	46
4.5.1 乙醇在微流體晶片內流速量測.....	46
4.5.2 甘油在微流體晶片內流速量測.....	49
4.5.3 異丙醇、丙酮、乙二醇之流速量測.....	50
4.6 同參考電壓下，多種溶液流速量測比較.....	52
4.7 同參考電壓下，多種溶液在靜止狀態起始電流值.....	53
4.8 乙醇濃度測量	54
4.9 去離子水在微流體晶片內的流速量測.....	55
4.10 電解質溶液在微流體晶片內的流速量測.....	56
第五章 結論與未來展望.....	59
5.1 結論.....	59
5.2 未來展望.....	61

參考文獻.....62

圖目錄

圖 1-1：ISFET 的結構.....	2
圖 1-2：NMOS 電晶體的立體截面圖.....	3
圖 1-3：EGFET 截面示意圖.....	4
圖 1-4：感測薄膜與 MOSFET 做分離 EGFET 量測系統.....	5
圖 1-5：延伸式閘極的 EGFET 模型示意圖.....	5
圖 1-6：在微流道內進行 sandwich immunoassay 原理.....	6
圖 1-7：J. S. Shim 等學者利用微流體系統做全血分離之裝置.....	7
圖 1-8：用墨來定義微流道的微流體系統與 CMOS IC 之封裝方法.....	8
圖 1-9：利用 SU-8 將 CMOS IC 與微流道的封裝方法.....	8
圖 1-10：壓電式流速感測器示意圖.....	9
圖 1-11：光學式都普勒量測示意圖.....	10
圖 1-12：利用壓電材料做成的微懸臂樑之量測原理.....	11
圖 1-13：光纖懸臂樑流速感測器.....	11
圖 1-14：熱線式流速感測器示意圖.....	12
圖 2-1：Site-Binding Model.....	17
圖 2-2：EIS 架構的表面電位分布和表面電荷密度.....	19
圖 2-3：Grahame 電雙層的內層和外層的相對位置.....	19
圖 2-4：Grahame 電雙層電位分布.....	20
圖 3-1：(A) pH CMOS ISFET IC 上視圖，(B)IC 製程剖面圖.....	21
圖 3-2：本實驗所使用的氧氣電漿機.....	22
圖 3-3：pH 量測實驗架設.....	23
圖 3-4：CMOS ISFET IC 與微流道系統之封裝製程圖.....	27
圖 3-5：光罩圖和封裝完成 OM 圖.....	28

圖 3-6：(A)流速感測器 CMOS ISFET IC 上視圖，(B)IC 製程剖面圖	29
圖 3-7：微流體流速計晶片圖	30
圖 3-8：流速感測器量測架設	30
圖 4-1：未進行氧電漿處理自然形成氧化鋁之表面	32
圖 4-2：未受損離子感測薄膜在酸鹼量測前的表面 EDS 成分分析.....	32
圖 4-3：無經過氧電漿氧化處理晶片，在 pH 5 水溶液中進行酸鹼量測試驗	33
圖 4-4：無經過氧電漿氧化處理晶片，進行酸鹼量測試驗	33
圖 4-5：為未經電漿處理之晶圓，經 30 min 的 pH 量測後所觀察之表面形貌..	34
圖 4-6：酸鹼量測後，受損感測薄膜閘極表面 EDS 成分分析.....	35
圖 4-7：氧氣電漿時間與電晶體特性曲線變化	37
圖 4-8：氧氣電漿處理後，pH 量測再現性測試	37
圖 4-9：氧氣電漿處理後鈉離子干擾實驗	38
圖 4-10：電晶體特性曲線	39
圖 4-11：氧電漿處理時間 10 min 之量測	40
圖 4-12：氧電漿處理時間 15 min 之量測	40
圖 4-13：氧電漿處理時間 20 min 之量測	41
圖 4-14：氧電漿處理時間 25 min 之量測	41
圖 4-15：氧電漿處理時間 30 min 之量測	42
圖 4-16：氧氣電漿處理時間與 V-pH 圖	43
圖 4-17：氧氣電漿處理時間與靈敏度關係	43
圖 4-18：經過氧氣電漿處理 30 min 晶片，在 pH 5 水溶液中進行長時間量測..	44
圖 4-19：(A)表面粗糙儀量測方向示意圖，(B) PDMS 與 IC 交界的高低落 ..	45
圖 4-20：(A)IC 與 PDMS 橫斷面圖，(B) IC 與 PDMS 上視圖.....	45
圖 4-21：微流道內無流速乙醇的 V_{ref} 與 I_{DS} 圖	47
圖 4-22：乙醇流速再現性量測實驗	47
圖 4-23：參考電極電壓與乙醇流速量測之關係	48

圖 4-24：同梯次第二顆晶片再進行一次酒精流速量測	48
圖 4-25：同梯次編號第二號之晶片進行酒精流速量測，為流速遞增方式量測	49
圖 4-26：參考電極電壓與甘油流速量測之關係	50
圖 4-27：參考電極電壓與異丙醇流速量測之關係	51
圖 4-28：微流體晶片內丙酮流速之量測	51
圖 4-29：微流體晶片內乙二醇流速之量測	52
圖 4-30：固定電壓下，多種溶液流速量測比較	53
圖 4-31：固定電壓下，多種溶液在微流道靜止時起始汲極電流大小比較	54
圖 4-32：晶片內乙醇濃度測量	55
圖 4-33：去離子水流速與汲極電流變化關係	56
圖 4-34：電解質溶液流速與汲極電流變化關係	57
圖 4-35：硫酸鈉水溶液流速與汲極電流之關係圖	58

符號表

C_i ：絕緣層的電容

C_o ：每單位面積介電層的電容值

C_{DL} ：Gouy-Chapman-stern 模型中的電雙層的電容值

F ：法拉第常數

E_o ：常數

E_{ref} ：參考電極介面電位勢

K ：波茲曼常數

K_a/K_b ：解離的酸鹼平衡常數

N_s ：表面鍵結的密度

Q_d ：空乏區電荷

Q_{SS} ：表面與介面之間的電荷

R ：氣體常數

V_{GS} ：閘極電壓

V_{FB} ：平能帶電壓

V_{th} ：元件臨界電壓

V_{FB} ：平能帶電壓

V_T^* ：ISFET 的臨界電壓

X^{sol} ：水溶液的電位

a_{H^+} ：氫離子活性

ϕ_0 ：薄膜介電層電位

ϕ_{Si} ：矽的功函數

ϕ_B ：半導體本質費米能接與費米能階之電位差。

μ_n ：電子移動率

簡寫表

CMOS : Complementary Metal-Oxide-Semiconductor, 互補式金屬氧化物半導體

EDS : Energy dispersive spectrometer, 能量散佈分析儀

EGFET : Extended Gate Ion Sensitive Field Effect Transistor, 延伸式閘極離子感測
場效應電晶體

ISFET : Ion Sensitive Field Effect Transistor, 離子感測場效應電晶體

MEMS : Micro Electro Mechanical Systems, 微機電系統

PDMS : Polydimethylsiloxane, 聚二甲基矽氧烷

PMMA : Polymethylmethacrylate, 聚甲基丙烯酸甲酯

SEM : Scanning electron microscope, 掃描式電子顯微鏡

緒論

1-1 前言

近年來科技不斷成長，半導體產業蓬勃發展，而半導體的技術對於生醫科技而言，是注入了一股強力的力量。傳統的化學溶液定量分析法尚有許多問題，例如：分析時間過於冗長、操作上不易、無法應用在連續流程的操作。而金屬氧化物半導體場效應電晶體(Metal-Oxide-Semiconductor Field Transistor, MOSFET)在這幾十年來不斷的進步，MOSFET 不但在半導體領域大量使用，而且也跨足到感測器之應用，如氣體感測器、氣壓感測器和酸鹼感測器等等。

而現今對於溶液中 pH 的量測裝置，最普遍被使用的是玻璃電極(glass electrodes)，但是玻璃電極具有易脆而易碎、和價格昂貴、且需要濕式保存等缺點。所以用金氧半場效應電晶體為架構發展的離子感測場效應電晶體(Ion-Sensitive Field Effect Transistor, ISFET)，目前也已經應用在 pH 量測上，而 ISFET 有體積小、反應速度快、可以批次製造大量生產和可以乾式儲存等這些優勢。而半導體技術的進步，引用 CMOS ISFET 技術到生物科技方面來應用的研究越來越多，CMOS 製程相較於普通微機電製程上，可以增加電路的設計。而且在微機電生醫檢測上，微流體系統現今已經發展得相當成熟，如果可以透過封裝技術將 CMOS IC 與微流體系統整合，可以利用微流體系統發展各裝置，讓 CMOS IC 成為一個很好的傳感器。透過微機電技術的應用，進一步發展微流體流速計，運用流速量測具有腐蝕性的液體/氣體流速、甚至是人體血液流速的監測[1]等，將當初人類所量測不到的環境都藉由微機電技術的微流體流速計去實現。

現階段 CMOS MEMS 已經是一個非常有潛力的研究方向，若可以整合微流體系統與 CMOS IC 生物晶片，則將是未來可以更蓬勃發展的重要關鍵技術。

1-2 離子感測場效酸鹼感測器

1-2-1 ISFET 離子感測場效電晶體

離子感測場效電晶體如圖 1-1 所示，在 1970 由 P.Bergveld 等學者 [2]所開發出來，與金屬氧化物半導體場效應電晶體，僅差在 MOSFET 的金屬閘極由離子感測薄膜、待測溶液和參考電極給取代，如圖 1-2 中。ISFET 的感測薄膜為 SiO_2 ，應用在測量溶液內氫離子濃度。藉由氫離子感測薄膜與被測溶液的介面電位，隨著溶液中的氫離子濃度變化而有所改變，進而影響汲極電流的大小來得知溶液的酸鹼值。傳統的 MOSFET 元件是藉由閘極上的電壓改變產生電場，造成汲極與源極間的通道產生電流。而 ISFET 是藉由電解液和離子感測膜上產生離子鍵結，形成表面電位變化來產生電場，也是用汲極與源極間的通道產生之電流來測量溶液的特性。現在離子感測電晶體已經被應用在測量溶液中離子濃度的多寡[3]，且可抗高壓在深海 2000 公尺海底下偵測酸鹼[4]。藉由閘極上感測薄膜材料的差異，使感測薄膜可以具備離子的選擇性，如鉀[5, 6]、鈉[7, 8]、鈣[9, 10]。在文獻中所使用之感測薄膜為氧化鋁(Al_2O_3)[11, 12]、氧化鉭(Ta_2O_5)[13]、氮化矽(Si_3N_4)[14, 15]，且此三種材料最常應用於溶液中氫離子濃度的量測。更進一步再將離子感測薄膜結合生物酵素，可藉由不同的酵素來偵測不同的離子，如摻雜葡萄糖氧化酶來分解葡萄糖[16]、或在感測薄膜上固定肌肝酸酶來分解肌肝酸，可使在溶液中的氫離子濃度發生變化來進行量測[17, 18]。

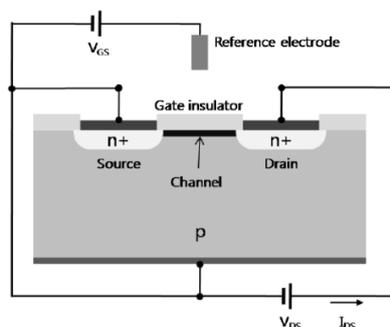


圖 1-1：ISFET 的結構。由源極、汲極、閘極、絕緣層，和參考電極組成[19]。

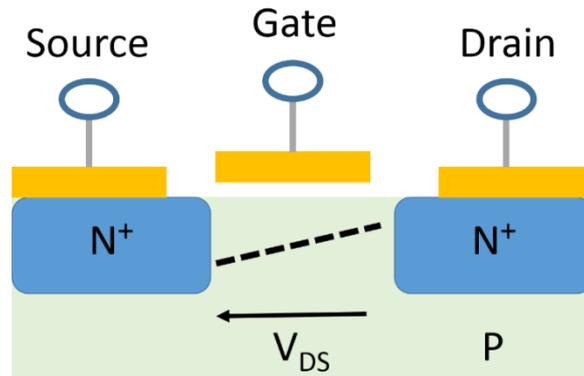


圖 1-2：NMOS 電晶體的立體截面圖。傳統金氧半場效電晶體，由源極、汲極、閘極、絕緣層所組成。

ISFET 具有 MOSFET 的特性，和玻璃電極比較，有以下特色：[20-26]

1. ISFET 的離子感測區域的尺寸小，可以進行微量溶液的量測。
2. 因為 ISFET 具有高輸入阻抗(約 $10^{12} \Omega$)以及低輸出阻抗(約 $100 \sim 1000 \Omega$)，所以在訊號量測上具有提高訊雜比的優勢。
3. 和 MOSFET 的製程差異不大，可以藉由大量生產，達到元件具有均一性，且可以降低生產成本，具有商業化優勢。
4. ISFET 因為具有 MOSFET 特性，所以在量測上響應速度快，在測量溶液的過程中，ISFET 可以快速反應來降低量測上的時間誤差。

氫離子 ISFET 的研究中，雖然具有以上特性，但相較於傳統玻璃電極之下，ISFET 還是具有一些不理想的因素，如以下：

1. ISFET 在量測過程中，具有時漂、遲滯等因素[27]，影響造成量測的準確度要玻璃電極來的短[28-31]，所以對元件的重複性和可靠度比玻璃電極不可靠。
2. ISFET 在量測時易受到周遭環境的影響，如溫度、光等[32, 33]，溫度效應會影響電晶體的電特性，且光對 ISFET 會產生光電流和光載子等效應。

1-2-2 EGFET 延伸式閘極離子感測場效電晶體

ISFET 感測器是將閘極金屬層去掉後，再將感測器放入溶液當中，發現此晶片具有感測氫離子的特性，但反應特性較不理想[34]，對氫離子的選擇性不高。所以為了改善這個問題，在氧化層上再加上一層感測薄膜可增加感測能力。但使用 ISFET 的主要缺點為元件太微小，使得在感測薄膜的後製程當中相當不容易，且有封裝不易的問題。而延伸式離子感測場效電晶體(Extended Gate Ion Sensitive Field Effect Transistor, EGFET)跟 ISFET 不一樣的地方，是 EGFET 保留了 MOSFET 的金屬閘極，而是在將感測薄膜度在金屬閘極延伸的另一端，如圖 1-3 所示。

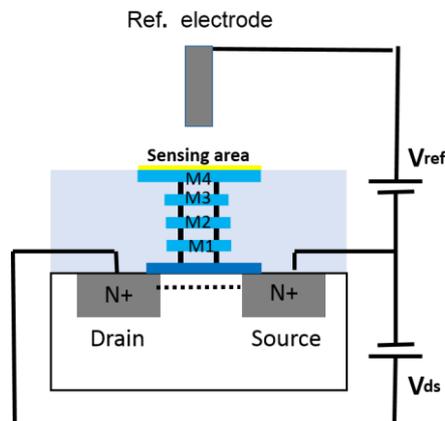


圖 1-3：EGFET 截面示意圖。EGFET 保留了 MOSFET 的金屬閘極，而是在將感測薄膜度在金屬閘極延伸的另一端。

之後在 1986 年，由 T.Katsube 等人[35]利用濺鍍沉積氧化銦的方式來產生離子感測薄膜，利用此感測薄膜可以去發展尿素和血糖酵素感測場效電晶體之應用。在 2000 年由 L.T.Yin 等人，提出將感測薄膜部分與 MOSFET 做分離的 EGFET 結構[36]，如圖 1-4 所示。

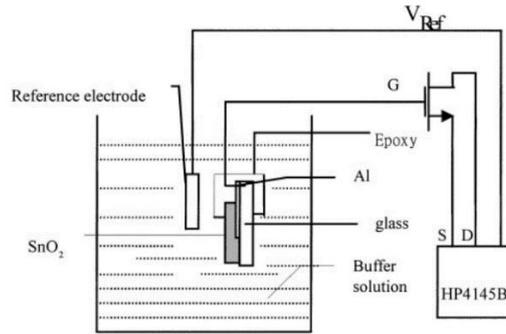


圖 1-4：感測薄膜與 MOSFET 做分離 EGFET 量測系統。L.T.Yin 團隊將量測端放置溶液中並外接參考電極，透過導線連結到外部 MOSFET 的閘極量測[36]。

延伸式感測場效電晶體當中，所使用的延伸式閘極感測薄膜為低電阻高電容的薄膜材料，如氧化鋁、二氧化錫[37]。J.Van Der Spiegel 等人[38]在 1983 年提出一個現象來解釋，等效電路如圖 1-5，將電位式化學感測器分成兩種，第一個是對稱式(solution/membrane/solution)包括水溶液、薄膜、水溶液，而另一種是非對稱式(solution/membrane/solid)包括了參考電極、水溶液、溶液介面。若以延伸式離子感測電晶體而已，若感測薄膜電阻大，則與水溶液的介面可以視為一個電容，所以寄生電容效應會變得相當重要，因為寄生電容效應容易受到水溶液的干擾造成量測輸出變得不穩定，所以延伸式離子感測電晶體的感測薄膜需要具有低電阻高電容的材料特性。

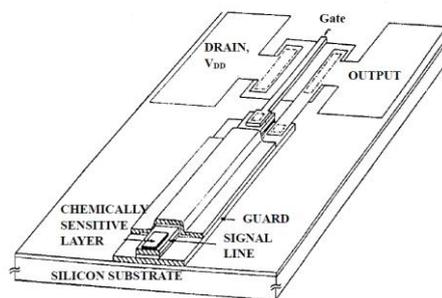


圖 1-5：延伸式閘極的 EGFET 模型示意圖。J.Van Der Spiegel 等學者所提出的將 MOSFET 的金屬閘極保留，並將感測區域從 MOSFET 之閘極分離，之間用導線做連結，此目的是用來減少非理想效應對元件之影響[38]。

1-3 CMOS IC 與微流體系統封裝

利用CMOS製程做出的ISFET IC，目前已經證實可以應用在生醫量測上，但在發展完整的生醫微流體量測系統中，目前還沒有一個很好的方法去整合。微流體系統與CMOS IC的封裝在生物感測系統中雖然不是最重要，但是在整合或商品化的過程中，卻是決定最後成功的關鍵，在微小的流體系統內，同時的存在著流體驅動、流道內流場、化學反應、生物反應等問題，重要性與難度相當高[39]。透過現今半導體製程的成熟技術，可將原本CMOS標準製程做成的生物晶片加入相關電路設計，再與微流體系統封裝技術將晶片整合，成為所謂的(CMOS Bio-MEMS System)。在微流體晶片上的應用，可以將元件微小化，單一晶片上可以進行樣品注入、樣品混和[40, 41]、樣品傳輸、起化學反應、樣品分離[42]與樣品檢測，將種種的功能全部濃縮在一個晶片上。

在微流體晶片[43]是以微機電系統技術在基材上進行各式各樣的功能形狀的微流道，可以在微流道進行實驗中所需要的步驟，例如血液的血球與血漿分離試劑混和或分離、聚合酵素鏈鎖反應[44]、細胞計數等，在圖1-7中是利用微流體系統去完成全血分離[45]，利用微流體晶片取代離心機的功能。

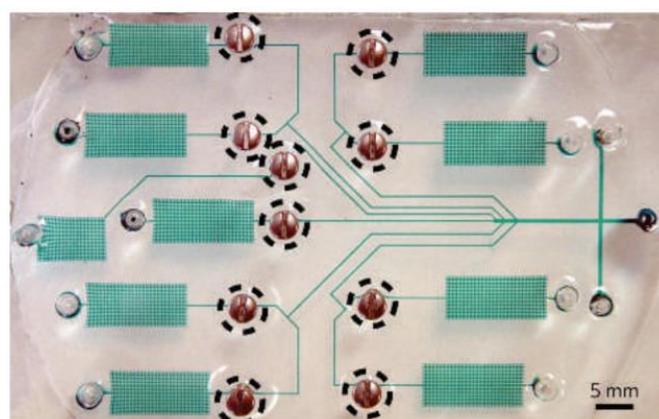


圖 1-6：在微流道內進行 sandwich immunoassay 原理，廣泛應用於醫學和生物學研究，利用微流體系統可達到成本低，攜帶方便，容易操作等優點[43]。

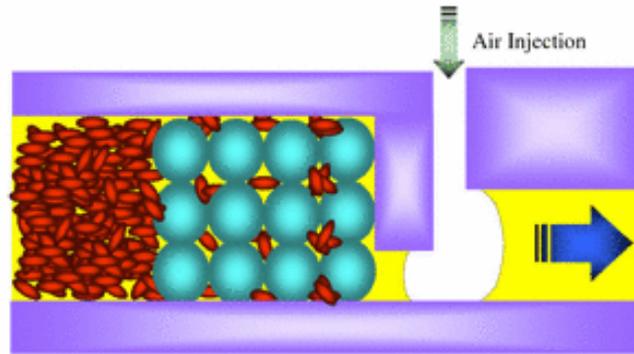


圖 1-7：J. S. Shim 等學者利用微流體系統做全血分離之裝置。設計流道並放置微珠來阻擋血球，只讓血漿向前來完成做到全血分離的功能[45]。

而在單顆CMOS IC要與微流道整合於未來的應用上會更加廣泛，因IC將可以扮演傳感器的角色，在上述如玻璃基材，壓克力和PDMS等透明材料，都具有可以光學量測上的優勢，所以如果要將微流道材料與IC可以結合，勢必要先面對兩種不同的材料封裝邊緣平整度的問題。除此之外，在CMOS IC上可以塞入電路設計、功能以及感測面，讓微流道賦予CMOS IC不同新的功用。上述CMOS IC與微流體晶片系統在過去中，並沒有一個可以快速、有效率並且可以完整的結合的封裝方法，在本實驗當中使用的基材為常見的PDMS，PDMS具有良好的透光性及生物相容性及相對低成本，在PDMS對PDMS的bonding和微流道應用已經相當成熟[46-49]，所以已經廣泛的使用微流體晶片上。

在將IC與微流道整合的過程中，在封裝的IC晶晶片與微流體裝置，表面平整度始終是封裝當中相當重要的關鍵，這將導致失敗與否的主要問題之一。學者E. Ghafar-Zadeh等人[50]用環氧樹脂當作微流道材料，以噴墨的方式定義微流道區域，最後微流道是透過加熱的方式將墨去除來形成，其封裝結果在圖1-8，由此圖中得知用墨定義微流道固然方便，但在微流道表面平整度就不如一般傳統微機電製程的微流道來的平整。

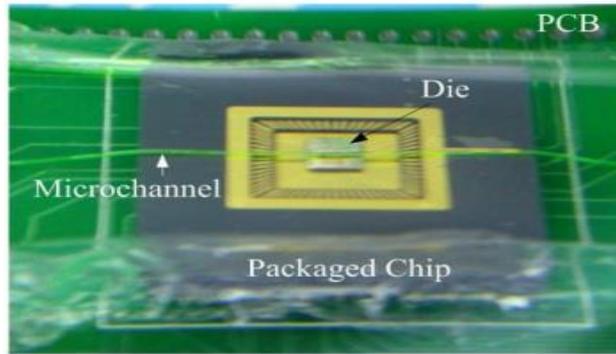


圖 1-8：用墨來定義微流道的微流體系統與 CMOS IC 之封裝方法。[50]。

在2007年，H. Lee, Y. Liu 等人[39]用雙層結構，使用的材料為SU-8，如圖1-9中所顯示此封裝過程。第一層SU-8為微流道的底層，然而在去除SU-8的過程，感測表面的CMOS集成電路可能會遭受損壞。且在晶片與微流道封裝製作過程當中，需要使用黃光微影技術，增加了封裝的困難性和需要耗費的時間。

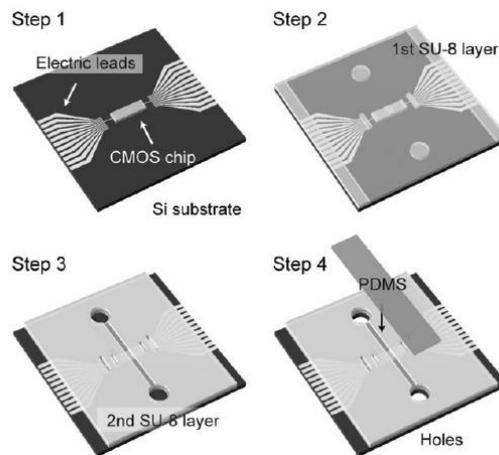


圖 1-9：利用 SU-8 將 CMOS IC 與微流道的封裝方法 [38]。

最常遇見的問題在於IC感測表面與微流道的平整度，當表面出現不平整，會在量測過程中因為檢體流動不是一個平面，而造成許多流場擾動的行為，例如像在微流道內流速的測量、樣品的混和、血液的血球與血漿分離等，所以封裝過程中如果有考慮到高度平整的表面，則可以減少後續可能出現的不確定問題。

1-4 微流體流速計

在大型的封閉管道中可以用風扇葉片式或是皮托管(Pitot tube)來量測流速，但對於微流體系統而言，流體流量微小且管道深度在微米尺度，所以並不容易去量測。近年利用微機電技術來製作的微流體流速感測器，常見的有壓電式、光學式、懸臂樑式、熱力學式、超音波式，以下做這些種類的比較。

壓電式流速感測器

在微流道內製作一個為結構，使用壓電材料，當壓電材料發生型變時，則會產生壓電效應，即是電介質材料中，機械能與電能互換的現象。利用壓電材料的特性，當微流道內流體流速發生改變，流體對結構衝力而造成變形，由不同的型變量來偵測流速大小。在 2007 年 Y.H. Wang 等學者[51]在基板上長上一層氮化矽壓電薄膜，當基板去除後，利用薄膜上釋放的殘留應力，薄膜向上翹取。如圖 1-10 中可知，利用流體將機械能轉換成電訊號，電流大小可以用來偵測流速。在 2003 年 A Kuoni 等學者，利用氧化鋅(ZnO)製作成壓電薄膜，液態流體中因為流速改變影響壓力，對氧化鋅薄膜產生應變，可偵測流速從 30 $\mu\text{L}/\text{hour}$ 到 300 $\mu\text{L}/\text{hour}$ [52]。

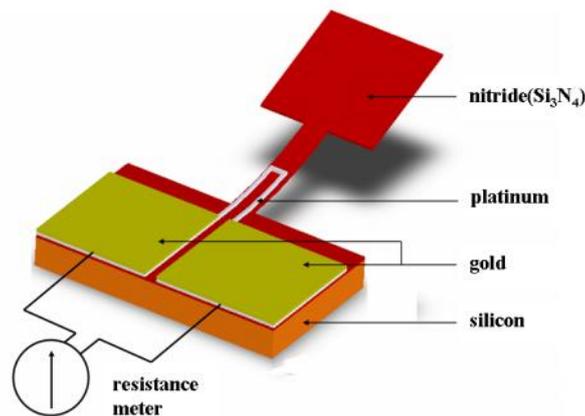


圖 1-10：壓電式流速感測器示意圖。使用氮化矽當壓電材料，當壓電材料發生型變時，則會產生壓電效應，利用流體將機械能轉換成電訊號，電流大小可以用來偵測流速[51]。

光學式流速感測器

光學式流速感測器常見的有干涉式和反射式。在 1964 年，Yeh 等人[53]利用氦氖雷射光譜儀來量測流速，如圖 1-11 所示。透過聚焦光學鏡片，將雷射聚焦在流場中的粒子上，小顆粒流動會對光進行散射，由於粒子的運動，使光的頻率發生都普勒位移，透過接收到粒子的都普勒頻率(Doppler-frequency)的相位差，求得粒子在流場中的行為，測出散射光的頻率改變，即可轉換成顆粒流的速度，但缺點就是只能進行單點量測。

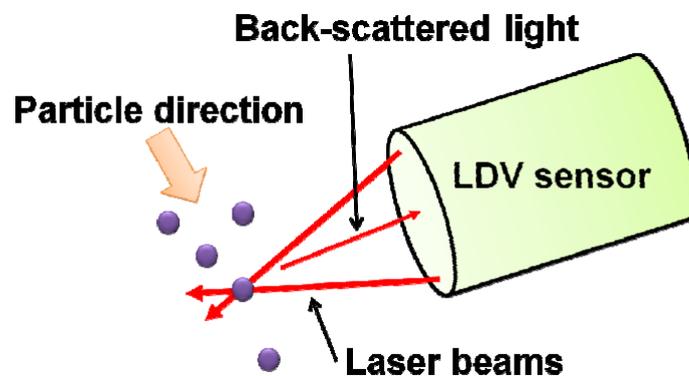


圖 1-11：光學式都普勒量測示意圖。透過聚焦光學鏡片，將雷射聚焦在流場中的粒子上，透過接收到粒子的都普勒頻率的相位差，求得粒子在流場中的行為。

懸臂樑式流速感測器

在微流道內製作一個微懸臂樑，懸臂樑在流場中因流體流動，會對懸臂樑造成壓力而產生變形。懸臂樑在感測器當中扮演了傳感器的角色，在1997年Berger學者等[54]，對於MEMS將壓阻(piezoresistive)、壓電(pizeoelectric)、電容偵測(capacitance detection)等技術整合在晶片之中，如圖1-12所示。在2007年，Lien與Vollmer學者[55]，利用光纖在經由適當蝕刻時間後，創造的懸臂樑結構與流體方向成垂直角，將光纖懸臂樑做為一個轉能器，在微流道內由另一邊的側向流對懸臂量給予一個壓應力，使光纖偏移，且在偵測端偵測其位移訊號，因位移角度小於五度角以內，仍為線性區，故此流速計僅限於低流速下之流體。透過流速之不同，其收光之光纖所接收光強度訊號也有所差異。

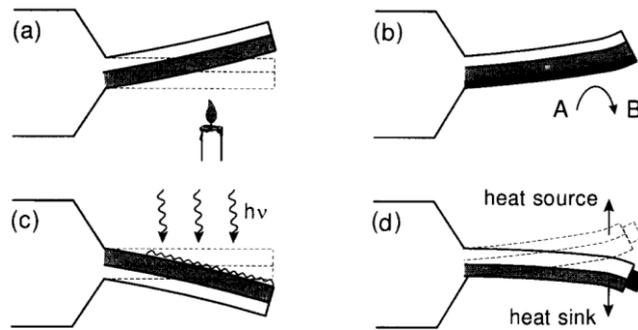


圖 1-12：利用壓電材料做成的微懸臂樑之量測原理。Berger 團隊將壓阻、壓電、電容偵測等技術整合在晶片之中[54]。

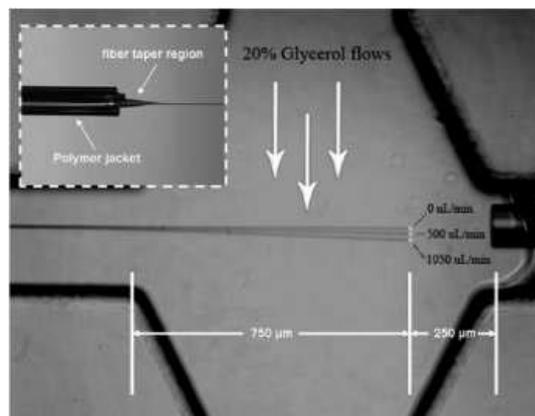


圖 1-13：光纖懸臂樑流速感測器。Lien 等研究團隊將光纖懸臂樑做為一個傳感器，微流道內流體的側向力將使光纖偏移，且在偵測端偵測其位移訊號，透過光強度訊號來偵測流速[55]。

熱線式流速感測器

常見的熱線式(hot-wire)流速感測器大部分利用微機電製程，因為透過此方式可使尺寸微小化，讓它能有很好的靈敏度與精密量測性。透過在微流道裡放置一個加熱器、和一個溫度感測器。透過流體在微流道內流動，將加熱器的溫度帶走，使得溫度感測器可以量測到溫度變化，當流速越快會產生越大的溫差，反之亦然，如圖1.14所示[56]。以及開發測量氣體流速的熱線式流速計，利用在晶片上散熱器，可以增加測量溫度之範圍[57]。但熱線式流速受限於在不同環境溫度，會影響量測的精準度。

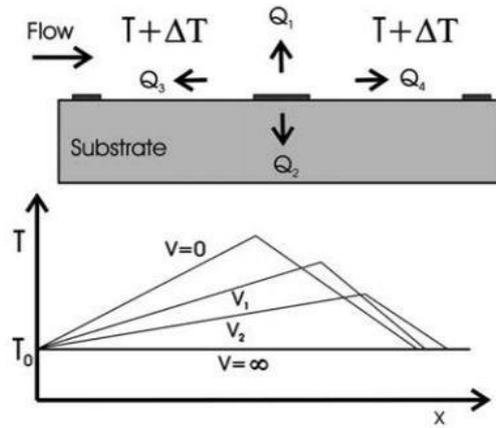


圖 1-14：熱線式流速感測器示意圖。在微流道內放置加熱器和溫度感測器，流體在微流道內流動，溫度感測器可以量測流道的溫度變化來偵測流道流速[56]。

1-5 論文架構

第一章 緒論

本章節第一部分描述半導體產業的發展，其對於生醫檢測科技上帶來的改變，並介紹玻璃電極與離子場效電晶體的差異。第二部分對離子場效電晶體的發展過程做更詳細的介紹和應用，第三部分對於CMOS IC與微流體系統的封裝方法，以及會遇到的問題做討論，最後介紹在微流體流速感測器的介紹。解決封裝上的問題和微流體流速感測之應用，和CMOS ISFET在酸鹼量測之應用。在本文中提出研究動機和目的，最後簡述各章節之概要。

第二章 離子感測器量測原理

本章節介紹離子感測場效應電晶體與延伸式離子感測場效應電晶體的工作原理，再來介紹吸附鍵和電雙層理論。

第三章 封裝製程與實驗架設

本章節首先對於本研究所使用之CMOS ISFET的感測薄膜做後處理，目標讓氫離子可以進行量測。再來提出一個製程，對CMOS ISFET、微流體系統和印刷電路板做封裝。

第四章 結果與討論

首先先對於ISFET的鋁感測薄膜用氧氣電漿，不同時間處理對於量測酸鹼的影響。接下來對於用PDMS製作而成的CMOS ISFET微流體晶片，進行微流道平坦化量測和SEM驗證。最後利用此CMOS ISFET微流體晶片量測無離子的溶液的流速，如乙醇、甘油、乙二醇等。

第五章 結論與未來展望

經由上一章節的結果，對此結果做總結，並設定未來改進和發展之目標。

1-6 研究動機與目的

半導體製程快速發展，且生醫感測晶片扮演了舉足輕重的腳色。在本研究中，實驗使用之晶片為透過台積電標準製程(0.35 μm , 2P4M)，製作出具有鋁感測薄膜的離子感測場效電晶體，並透過自然形成氧化鋁來進行pH量測。當量測pH為5之水溶液約半小時後，感測表面即受侵蝕，使得此晶片之量測的範圍受限於pH 6至pH 8之間，故本研究首先為改善酸鹼量測範圍。再進而從文獻中了解CMOS IC與微流體系統之整合封裝方法，得知目前遇到的封裝問題在於如何製作出平坦化的微流道，以及封裝過程中如何不傷害晶片感測表面。在微流體流速計的應用上，目前文獻中所開發的裝置，如懸臂良式流速計，但在前段製程相當麻煩、光學式和超音波式則是在後端量測訊號需要額外的量測設備，所以真正要達到量產且普及是不容易的。本研究透過標準製程的CMOS ISFET，使用微流道與CMOS IC的封裝，最後發展ISFET流速感測器。

本研究使用氧氣電漿對感測薄膜進行處理，氧氣電漿可以加強鋁的氧化反應，讓晶片可以在pH 4至pH 10之間可以進行量測，並找出氧電漿最佳的處理參數。在微流體系統與CMOS IC之封裝，本實驗室使用透過具有熱固性的PDMS，用光滑平整的壓克力薄板當作平面，一層極薄的矽油去對CMOS IC感測薄膜去做保護隔絕，製作出感測區可以裸露在微流道上且光滑平整，且在製程當中不傷害到感測區。本研究將ISFET IC與微流體系統封裝之晶片，利用流體流速對ISFET的閘極等效電壓造成變化，來發展微流體流速計。CMOS IC在電路設計可加入訊號放大器，在後端的量測較一般微機電晶片可以更簡易化。本研究使用半導體製程之CMOS ISFET IC，不僅在製程技術成熟、成本低廉、可大量生產優點，利用氧氣電漿處理之簡易後處理，改善其自然形成氧化鋁感測膜在酸鹼的量測範圍，並開發出CMOS IC與微流體系統之平整化封裝，應用於流速感測器。

第二章 材料特性與理論基礎

2.1 離子感測場效電晶體量測原理

離子感測場效電晶體(Ion-Sensitive Field Effect Transistor, ISFET)和 MOSFET 一樣具有四端元件，閘極、汲極、源極和基極。但差別就在金屬閘極部分由離子感測薄膜、測量溶液、參考電極所取代，如圖 1-1 中所示。

從電化學理論可以得知，具有能斯特(Nernst)響應的離子感測薄膜，此溶液與薄膜介電層電位 φ_0 和溶液中一價離子活度關係式如下：

$$\varphi_0 = E_0 + \frac{2.303RT}{F} \log a_{H^+} \dots\dots\dots(2.1)$$

a_{H^+} 在式子中代表氫離子活性；R 為氣體常數；F 是法拉第常數； E_0 為常數。

再將已知 pH 的定義， $pH = -\log a_{H^+}$ 代入(2.1)式中：

$$\varphi_0 = E_0 - \frac{2.303RT}{F} pH \dots\dots\dots(2.2)$$

在 pH 測量的過程中相當容易受到雜訊干擾，原因是因為在待測溶液中產生的電位為浮接的，所以在量測當中需要添加一個參考電極，參考電極可以提供介面一個穩定的電位，可以有效的來降低外界的干擾。參考電極給的介面電位勢 E_{ref} 、還有感測薄膜與溶液之間的介面電位 φ_0 ，ISFET 臨界電壓為：

$$\begin{aligned} V_T^* &= V_{FB} - \frac{Q_d}{C_i} + 2\phi_f \\ &= E_{ref} - \varphi_0 - X^{sol} - \frac{\phi_{Si}}{q} - \frac{Q_{ox} + Q_{ss}}{C_i} - \frac{Q_d}{C_i} + 2\phi_B \dots\dots\dots(2.3) \end{aligned}$$

其中 V_T^* 為 ISFET 的臨界電壓； V_{FB} 則為平能帶電壓； Q_d 為空乏區電荷； Q_{ss} 為表面與介面之間的電荷； C_i 為絕緣層的電容； ϕ_{Si} 是矽的功函數； X^{sol} 是水溶液的電位； E_{ref} 則是當溶液充滿之後參考電極界面電位； ϕ_B 為半導體本質費米能接與費米能階之電位差。

由於 ISFET 和 MOSFET 的工作原理相當接近，所以利用 MOSFET 的電特性

來進行 ISFET 之研究分析。

MOSFET 線性區之 I_{DS} 之公式：

$$I_{DS} = \mu_n C_o \frac{W}{L} \left((V_{GS} - V_{th}) V_{DS} - \frac{V_{DS}^2}{2} \right) \dots \dots \dots (2.4)$$

MOSFET 飽和區之 I_{DS} 之公式：

$$I_{DS} = \mu_n C_o \frac{W}{2L} (V_{GS} - V_{th})^2 \dots \dots \dots (2.5)$$

在公式中， μ_n 是電子移動率， C_o 是每單位面積介電層的電容值， L 為通道長度， W 為通道寬度， V_{GS} 為閘極電壓， V_{th} 為元件臨界電壓。

當將此公式應用在 ISFET 上的時候，飽和區的源極電流就會變成：

$$I_{DS} = \mu_n C_o \frac{W}{2L} (V_{GS} - V_{th}^*)^2 \dots \dots \dots (2.6)$$

$$V_{th}^* = V_T - \frac{2.303RT}{nF} \log a_{H^+} = V_T + \frac{2.303RT}{nF} pH \dots \dots \dots (2.7)$$

因為 $\frac{\mu_n C_o W}{2L}$ 、 V_T 在元件中可以視為常數，所以 V_{th}^* 由 I_{DS} 對 V_{GS} 的圖形中去得到。

ISFET 的量測是將感測薄膜接觸待測溶液中，並施加一個 Ag/AgCl 參考電極，給予一個固定電壓。因為感測膜與溶液之間只有一層極薄的介電層，造成通道反轉層中的載子電荷密度產生變化。所以藉由表面電位與氫離子濃度具有相關性，可以由汲極電流的大小得到待測溶液的 pH 值，這就是氫離子感測場效電晶體的基本工作原理。

2.2 吸附鍵結與電雙層模型

離子感測場效電晶體的介電層與待測溶液可以進行量測的理論基礎，在 1974 年由 Yates 等人所提出的 Site-Binding Model[58]，現在被大多數學者給接受，如圖 2-1 中所示，感測薄膜與待測溶液接觸，溶液中的氫離子會 SiO_2 感測薄膜表面會形成羥鍵結的結構。

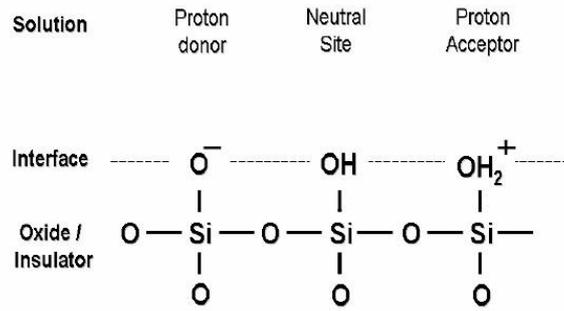


圖 2-1：Site-Binding Model。Yates 等學者所提出的吸附鍵結模型，感測薄膜與待測溶液接觸，溶液中的氫離子會 SiO₂ 感測薄膜表面會形成羥鍵結的結構。

其所提出的吸附鍵結模型理論為當感測薄膜至於溶液當中，其感測膜與水溶液之間會形成 MOH、MO⁻、MOH₂⁺ 等這些表面吸附的狀態。此理論可以解釋離子在氧化層的化學反應控制，也說明以 SiO₂、Si₃N₄、Al₂O₃ 以 Ta₂O₅ 為 ISFET 感測薄膜的反應機制，其反應式如下



當 ISFET 感測表面碰到水溶液，其感測表面的羥鍵結，如 Si-OH、Al-OH、Ta-OH，固液介面處會有電荷和電位的改變。而在方程式中，M 代表了某一種金屬或是矽，K_a 和 K_b 則是解離的酸鹼平衡常數，其 K_a 和 K_b 方程式如下：

$$K_a = \frac{[M-O^-][H^+]_s}{[M-OH]} \dots\dots\dots(2.10)$$

$$K_b = \frac{[M-OH_2^+]}{[M-OH][H^+]_s} \dots\dots\dots(2.11)$$

在上式當中，M - O⁻、M - OH₂⁺、M - OH，分別代表了負、正、中性的表面鍵結，而[M - O⁻]、[M - OH₂⁺]、[M - OH]則是代表這些鍵結在每單位面積的數目。

而[H⁺]_s表面濃度和[H⁺]_b溶液中氫離子濃度關係式為波茲曼(Boltzmann)方程式：

$$[H^+]_s = [H^+]_b \exp\left(-\frac{q\phi_0}{kT}\right) \dots\dots\dots(2.12)$$

上式其中 ϕ_0 是絕緣體表面和溶液之間的電位差， k 則是波茲曼(Boltzmann)常數。當溶液當中有大量氫離子時，表面 MO^- 基與溶液之間的水合陽電子會形成電雙層，隨著水溶液當中氫離子的活度變化會造成 MO^- 基團的電荷密度跟著改變。所以當水溶液當中氫離子濃度越高會造成離子感測薄膜的表面電位獲得提升，同一顆晶片的離子感測薄膜在不同酸鹼溶液當中會有不同的表面鍵結密度，所以也會有不同的表面電位大小。

表面電位與溶液的酸鹼度關係表示如下：

$$2.303(\text{pH}_{\text{pzc}} - \text{pH}) = \frac{q\phi_s}{KT} + \sin^{-1}\left(\frac{q\phi_s}{KT\beta}\right) \dots\dots\dots(2.13)$$

在上式中， pH_{pzc} 是當表面電荷等於零的 pH 值， β 是定義 $\frac{\phi_s}{\text{pH}}$ 的係數， β 為下式：

$$\beta = \frac{2q^2 N_s \left(\frac{K_b}{K_a}\right)^{\frac{1}{2}}}{KTC_{DL}} \dots\dots\dots(2.14)$$

上式當中 C_{DL} 是 Gouy-Chapman-stern 模型中的電雙層的電容值， N_s 為表面鍵結的密度，由方程式(2.444)中可以推廣得知，表面電位可以分為兩個部分：

$$\frac{q\phi_s}{KT} \ll \beta, \text{ 則 } \phi_s = 2.303 \frac{KT}{q} \frac{\beta}{\beta+1} (\text{pH}_{\text{pzc}} - \text{pH}) \dots\dots\dots(2.15)$$

$$\frac{q\phi_s}{KT} \gg \beta, \text{ 則 } 2.303(\text{pH}_{\text{pzc}} - \text{pH}) \approx \frac{q\phi_s}{KT} + \ln \frac{2q\phi_s}{KT\beta} \approx \ln \frac{2q\phi_s}{KT\beta} \dots\dots\dots(2.16)$$

所以如果 β 值極大時，則表示表面有較高的響應反應，所以量測的靈敏度較佳。若如果 β 值極小時，在量測酸鹼的靈敏度就較差，且為非線性。

根據 Grahame 等學者[59]所提出，若待測溶液具有大量的氫離子時，表面的 MO^- 鍵結會和水溶液水化陽離子產生電雙層(electriacel)，而 MO^- 鍵結團電荷密度會隨著水溶液當中的氫離子活性愈大而表面電位也跟著變大，如圖 2-2 中所示：

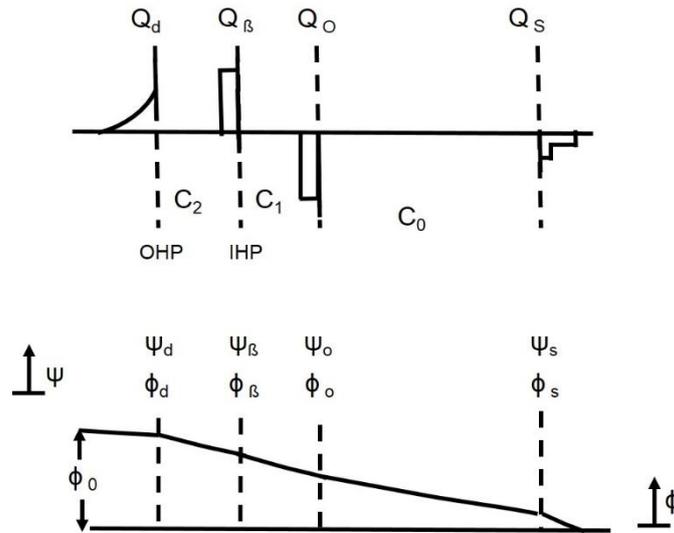


圖 2-2：EIS 架構的表面電位分布和表面電荷密度。溶液有大量的氫離子時，表面的 MO 鍵結會和水溶液水化陽離子產生電雙層，而 MO 鍵結團電荷密度會隨著水溶液當中的氫離子活性愈大而表面電位也跟著變大[59]。

根據 Grahame 等學者[59]提出電雙層的研究，提出電雙層的內層和外層的相對位置，如圖 2.8 中所示。內漢姆茲平面層 (Inner Helmholtz Plane, IHP) 這一層容易受到電場強度的影響，所以此結構為規則且緻密。而外層為最接近感測表面之水合離子中心點之構成平面，則稱為外漢姆茲平面層 (Outer Helmholtz Plane, OHP)，在圖 2.9 中表示感測薄膜表面與距離的電位分布為非線性的現象。

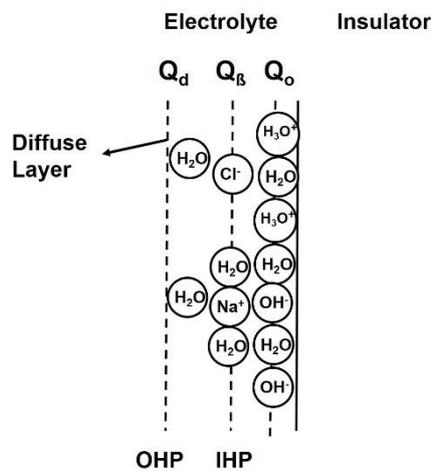


圖 2-3：Grahame 電雙層的內層和外層的相對位置。電雙層的內層為漢姆茲平面層，而外層則稱為漢姆茲平面層[59]。

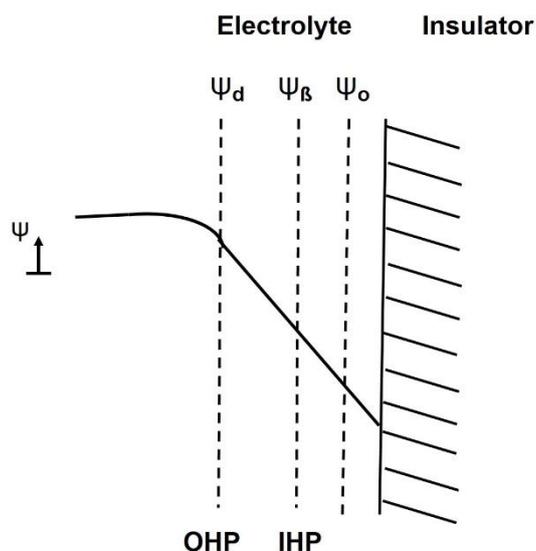


圖 2-4: Grahame 電雙層電位分布。感測薄膜表面電位分布與距離為非線性[59]。

2.3 參考電極

EGFET 元件需要參考電極(Reference Electrode)來提供溶液的相對電位，此目的在於避免雜訊干擾，讓 EGFET 成為可以使用的酸鹼感測器。使用參考電極的目的在於要測量某單電極電位時，需要選擇一個已知電位的電極，由量測電位儀器測量電流電位，就可以求得電極電位，所以選擇的這個已知電位就是參考電極。而要為一個參考電極，必須要有下列特性：

- (1) 電位需要保持恆定，不容易受到外界干擾因素影響，例如受到溫度影響小，電位可以維持恆定。
- (2) 電極具有可逆性反應(Reversibility)，如銀-氯化銀電極。
- (3) 參考電極電位有高再現性(Reproducibility)，在量測多次之後，電位還是可以保持相同。

第三章 封裝製程與實驗架設

3.1 ISFET pH 量測

3.1.1 本研究使用之 ISFET IC

本研究所使用的 CMOS ISFET IC 晶片，使用台積電 0.35 μm (2P4M)標準製程。在圖 3-1(A)顯示此晶片的上視圖，在圖中紅框內所標示區域是此晶片的離子感測表面，此區域的材料為鋁金屬，面積為 $500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$ ，厚度為 $0.925\ \mu\text{m}$ ，而鋁在空氣中會自然形成氧化鋁層，厚度約為 $10\ \text{nm}$ ，晶片利用此氧化鋁層來當作測量溶液 pH 值的感測薄膜。由圖 3-1(A)中，在氧化鋁感測區域周圍的三圈面積，是內建在晶片上的參考電極，因為台積電 0.35 μm 製程當中，並沒有銀製程，所以參考電極材料用黃金來取代，厚度約為 $1\ \mu\text{m}$ ，每一圈金電極各自接上不同的腳位。在圖 3.1(B)是此晶片的製程剖面圖，由此圖可得知此 CMOS IC 之構造，在中間四層結構的金屬為鋁，而每一層相連接金屬是鎢。在量測上，將汲極與源極和參考電極與源極給上偏壓，量測溶液中的氫離子濃度差異。

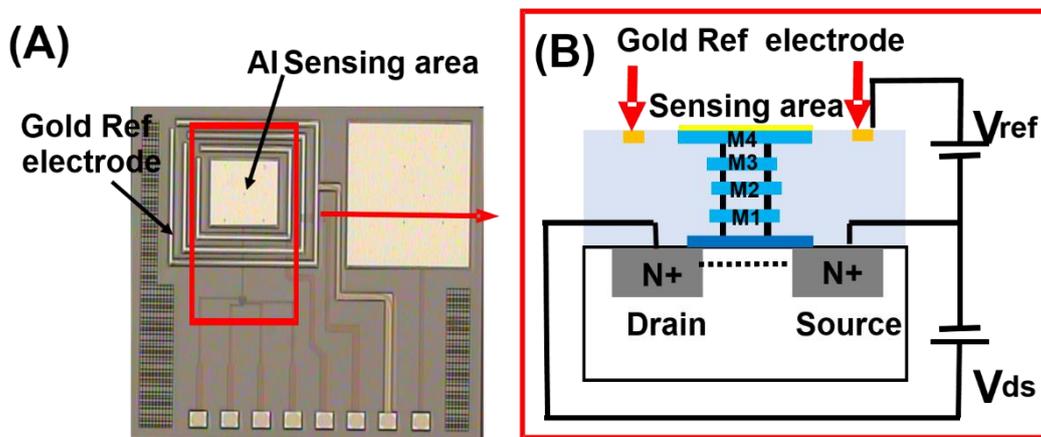


圖 3-1：(A) pH CMOS ISFET IC 上視圖，(B) IC 製程剖面圖

本研究的 pH 量測實驗中，使用感測表面薄膜為自然形成氧化鋁的離子感測場效應電晶體晶片，測量範圍在 pH 值為 6 至 8 之間，主要應用量測的液體為 pH 值約在 7.35 的血液。但如果應用於量測更小 pH 值之液體，如 pH 值小於在 5.6 的酸雨或是含氮離子之鹼性水溶液，會因自然形成氧化鋁的厚度不足，其厚度約 10 nm，則在實驗量測過程中，會傷害到氧化鋁薄膜。所以本研究透過氧電漿處理來進行改善，將腔體真空度抽至 1 mTorr 以下，再灌入氧氣到腔體內，使腔體內氧氣的純度提高，重複兩次，操作瓦數為 100 W，控制時間分別為 10、15、20、25、30 min。每次處理時間結束後進行量測，使用 pH 範圍為 4 至 10 的溶液。圖 3-2 為實驗所使用的氧電漿機。為了使量測的訊號變化是由於溶液當中的氮離子濃度所影響，故本實驗所使用的量測溶液為氯化鈉(HCl)和氫氧化鈉(NaOH)水溶液。

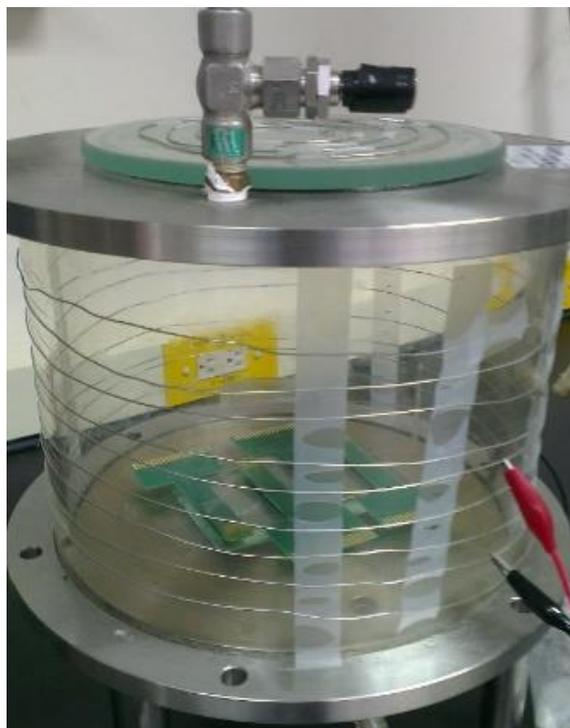


圖 3-2：本實驗所使用的氧氣電漿機。氧氣電漿的瓦數為 100 W，處理時間分別為 10、15、20、25、30 min。

3.1.2 CMOS ISFET 之 pH 量測架設

在本研究中，酸鹼實驗裝置架設如圖 3-3 所示，先將量測用的 CMOS ISFET IC 的背部，用膠水與 PCB 板黏合，再來用鋁線打線機進行打線，最後使用 PDMS 將鋁線和接腳部分包覆起來，避免在測量過程中碰觸到待測溶液，影響到量測和造成晶片損壞。最後將晶片放置加熱板上，加熱溫度參數為 70°C，持溫 20 min，使 PDMS 固化達到保護效果。在本實驗中所使用的元件直流特性量測儀(4142B, Agilent, USA)。在 ISFET IC 的偏壓電位設定上，汲極電壓皆固定為 1.0 V，參考電極電壓為 3.0 V。藉由離子感測薄膜上的等效閘極電壓改變，測量汲極電流的變化來偵測酸鹼值，將不同時間氧電漿處理的 IC，進行 pH 範圍 4 至 10 之量測。滴定溶液的過程使用可拋棄式滴管，滴定在晶片離子感測表面上，滴定量為 2 μ l，訊號處理由元件直流特性量測儀輸出汲極電流訊號到電腦上。

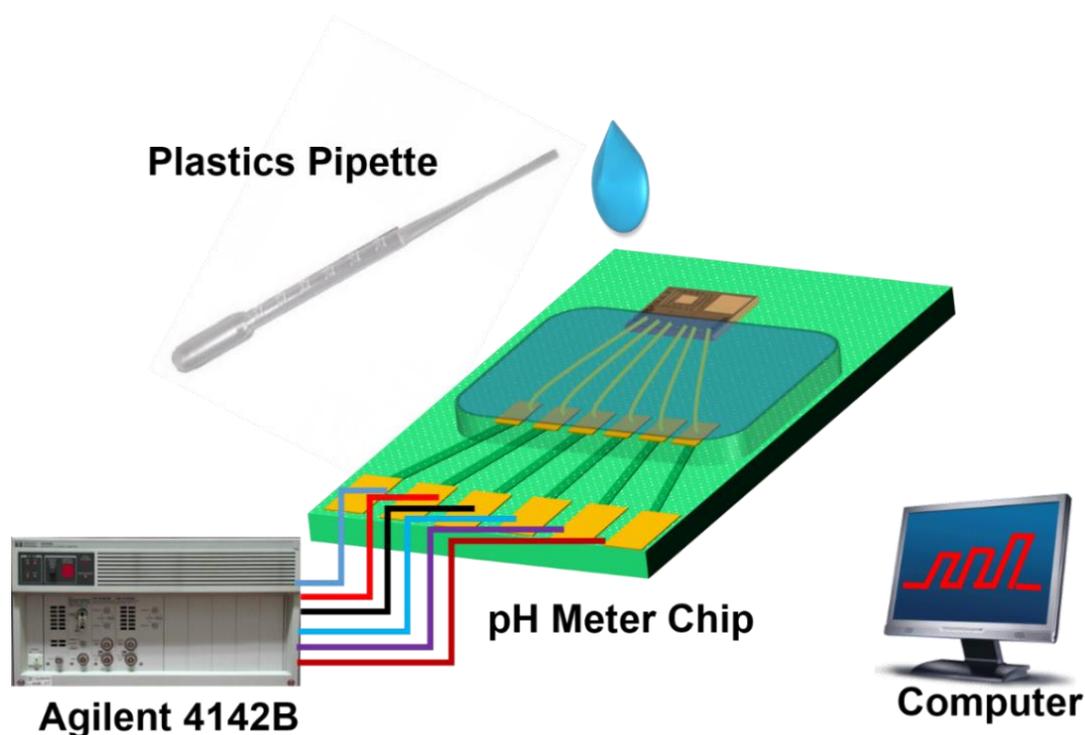


圖 3-3：pH 量測實驗架設。將晶片封裝在 PCB 上後，使用滴管滴定酸鹼溶液在感測薄膜上，再經由元件直流特性量測儀讀取汲極電流。

3.2 微流體系統與 CMOS ISFET IC 封裝製程

3.2.1 PDMS 微流道製作

本研究中所使用的 PDMS 微流道，利用光阻 (SU-8 50) 在黃光製程下，用玻璃基板做出的公模，在用 PDMS 翻模而成，以下為製作方法的說明。

晶片清洗

本實驗所採用的基板為載玻片，其尺寸為 26.0 mm × 76.2 mm × 1.0 mm，在實驗之前會先將玻璃基板放置高溫爐，上升溫度至 430°C，保持溫度 4 hour，在緩慢降溫到 25°C，此目的在於去除玻璃的殘餘應力，來增強玻璃強度。退火完畢的玻璃晶片會放置以硫酸：雙氧水為 3：1 之比例溶液中，並加溫至 200°C，持溫 10 min，目的在於將表面雜質和有機與無機污染物給去除。最後再以 DI Water 清洗，放置在 100°C 加溫板上烤 10 min，讓晶片表面去水氣。

塗佈光阻

滴入適量的光阻劑 (SU-8 50) 在玻璃載玻片中間，再使用旋轉塗佈機 (spin coater) 用旋轉離心的方式將光阻劑均勻分佈，第一步為 1000 rpm 旋轉 10 sec，第二步為 1500 rpm 旋轉 30 sec。

軟烤

將塗佈完成的晶片放置 65°C 的加熱板上，時間為 5 min，再將溫度升高至 95°C，時間為 20 min，最後冷卻至室溫，此步驟是將光阻內的剩餘水氣和其他溶劑去除，也有固定光阻之功用。

曝光

將軟烤後且冷卻過後的晶片放置曝光機中，將光罩放置晶片上方，最後使用一片乾淨的玻璃片將光罩和玻璃晶片覆蓋，確認兩者之間密合。本實驗室的曝光機採用的波長為 365 nm 紫外光，曝光的時間為 15 min。

曝後烤

將曝光後的晶片放置加熱板上，設定曝後烤溫度為 65°C，時間為 5 min。再將溫度升高至 95°C，時間為 20 min，最後冷卻至室溫。

顯影

接著就進行顯影的步驟，目的是將曝光過的 SU-8 給去除，只留下流道結構。將玻璃基板放置 SU-8 顯影劑中，取出之後再用異丙醇和清水沖洗，最後再氣槍將表面水珠去除。

硬烤

最後將基版放置加熱板上進行硬烤，硬烤溫度為 135°C，時間為 60 min，硬烤結束後就完成了玻璃基板的 SU-8 微流道結構。

PDMS 翻模

將 PDMS 的 A 劑與 B 劑以 10:1 混和均勻後，抽真空將 PDMS 內的氣泡去除。最後再將 PDMS 倒在已塗佈脫模劑的 SU-8 微流道的玻璃基板上，固化後細心把 PDMS 從玻璃基板上取下，此即為 PDMS 微流道。

3.2.2 CMOS ISFET IC 與微流道平坦化封裝製程

本研究中所開發的 CMOS ISFET IC 與微流體系統整合之平坦化封裝製程，可以在注入液體到微流道過程中，因為微流道邊界較為平整，在生醫應用上可以降低流場不穩定的因素。本研究開發的封裝製程提供一個快速有效率的方法，將 CMOS ISFET IC 埋入微流道內，因晶片的離子感測面必須裸露在微流道內，固本實驗所使用微流道材料為生物相容性高的 PDMS，利用 PDMS 具有熱固性的特性，將晶片包覆成型，以下為製作方法之說明。

(A)利用矽油將感測表面吸附在壓克力板上

第一步在一個 5 cm × 5 cm、厚度為 1.5 mm 乾淨平滑且沒有微塵的壓克力板，先以 1000 rpm 維持 10 sec 後、再以 4000 rpm 維持 30 sec 塗佈一層薄矽油，厚度約為 5 μm。再將晶片的感測面覆蓋在矽油上，利用矽油將晶片吸附在壓力板上，避免 PDMS 碰觸到 IC 表面。

(B)將 PDMS 包圍 CMOS ISFET IC

第二步將 PDMS 的 A 劑與 B 劑以 10：1 的比例混和均勻，進真空腔體內抽真空至 1 mTorr 以下，時間為 5 min，再將 PDMS 內的氣泡去除。以 0.1 mL 的 PDMS 將已經吸附晶片的壓克力板上包覆住，接著將此壓克力板放置在加熱板上加熱，溫度為 70°C、持溫 5 min，此步驟是將 PDMS 固定住晶片。

(C)用 CNC 在 PCB 板上刻出放置 IC 的孔洞

第三步使用數控工具機(Computer numerical control, CNC)在印刷電路板上刻出較晶片大的孔洞，晶片尺寸為 3.60 mm × 2.70 mm。先刻出面積為 20 mm × 10 mm、深度為 0.5 mm 之凹槽，則孔洞大小為 5 mm × 4 mm、深度 1 mm，此孔洞為晶片放置在電路板的位置。

(D)將 PDMS 填上 PCB 板上

第四步將 PDMS 填入 CNC 刻成的洞內，並視微流道所需的面積範圍再倒入適量的 PDMS。以本實驗中，需要倒入為 1 mL 之 PDMS，放置在真空腔體內抽真空至 1 mTorr，時間為 2 min。

(E)壓克力板放置 PCB 板上

第五步將附著有晶片的壓克力板放置在電路板上，晶片與電路板上的孔洞對位後，以壓克力板本身的重量來擠壓夾層的 PDMS，晶片在埋入孔洞的過程中，PDMS 會完整的包覆住晶片。

(F)將晶片放置加熱板上

第六步將晶片放置在加熱板上，讓晶片上的 PDMS 固化，溫度控制 80°C，持溫時間為 20 min。PDMS 固化之後，因為 PDMS 與壓克力板的黏附力較差，

所以可以容易的將壓克力板去除，PDMS 和晶片不會黏附在壓克力板上。最後用酒精和丙酮將 PDMS 和感測表面做清潔的動作，避免矽油的殘留。

(G)打線和微流道接合

用鋁線打線機把晶片與電路板上的接腳，用鋁線來做電訊號的连接。最後將已翻模具有微流道結構的 PDMS 與電路板上的 PDMS，進行氧氣電漿表面改質，並在顯微鏡底下做對位接合。氧電漿的功率使用為 75 W，時間持續 2 min，接合完成後，再用未固化 PDMS 包覆在鋁線和接腳上，再放置加熱板上使固化，達到保護訊號連接線的作用。

完整的製程流程如圖 3-4 所示，全部封裝製程所需時間只需 40 min，且使平整化封裝製程簡單。在圖 3-5 中所示，在微流道光罩設計上，在打線接腳和離子感測薄膜之間隔了一個阻隔層，其寬度為 300 μm 。

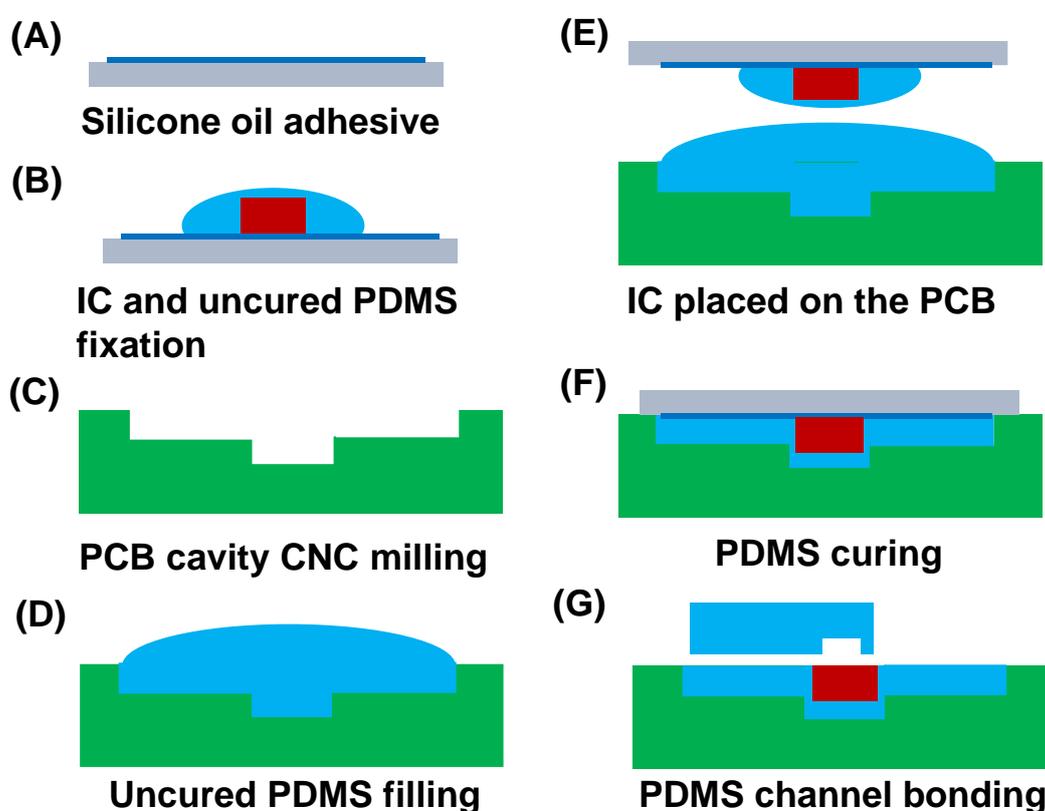


圖 3-4： CMOS ISFET IC 與微流道系統之封裝製程圖。

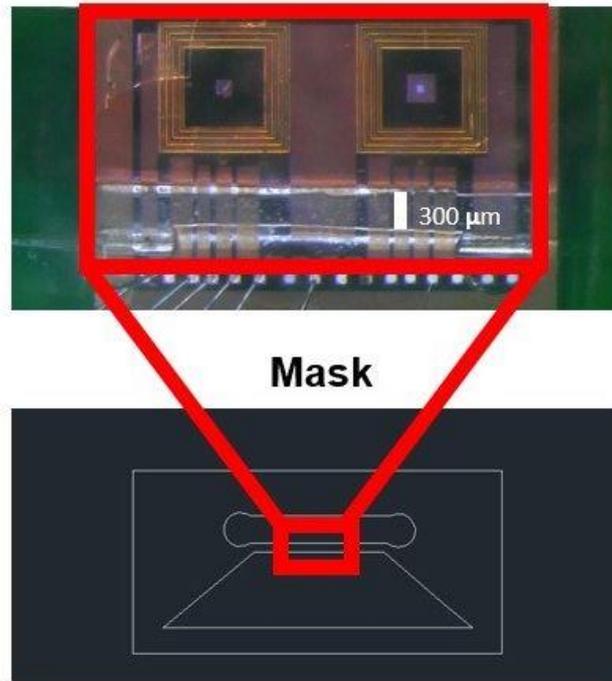


圖 3-5：光罩圖和封裝完成 OM 圖。

3.3 ISFET 流速計量測

3.3.1 本次流速計實驗使用的 ISFET IC

在微流體流速計之研究，使用的 CMOS ISFET IC 晶片為台積電 0.35 μm (2P4M)標準製程。在圖 3-6(A)顯示此晶片的上視圖，在圖中紅框內正方形區域是此晶片的流速感測表面，此區域的材料為鋁金屬，厚度 0.925 μm ，此面積為 200 $\mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ ，此感測表面具有自然形成的氧化鋁。感測區域周圍三圈金屬是參考電極，每一圈各自接上不同的腳位，此材料為黃金。在圖 3-6(B)是此晶片的製程剖面圖，與 pH 用的 ISFET 架構一樣，只有差在感測表面鋁面積大小，由於微流道內溶液流速改變，會造成感測表面的等效電位改變，測量汲極電流的變化來偵測微流道內流速的改變。

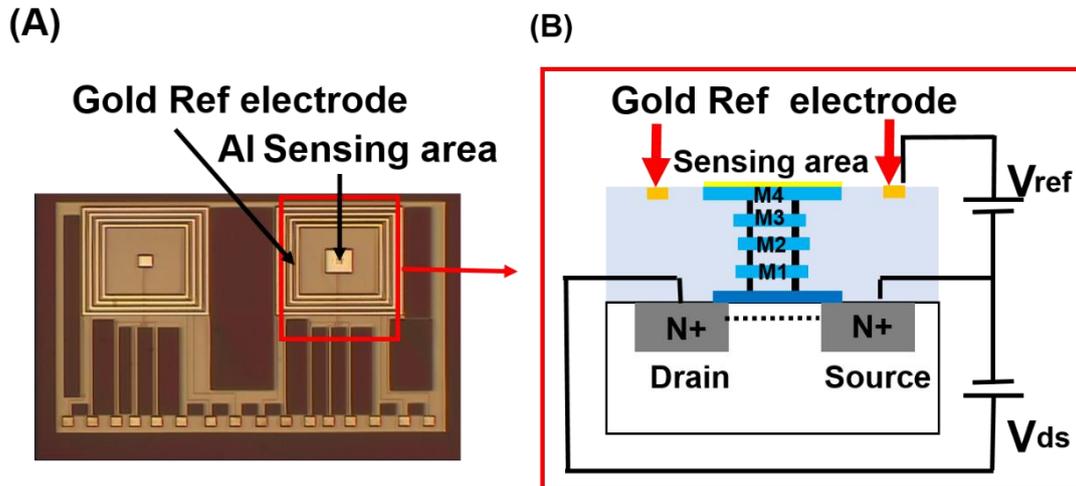


圖 3-6：(A)流速感測器 CMOS ISFET IC 上視圖，(B)IC 製程剖面圖

3.3.2 流速感測器量測架設

本研究中所開發的微流體流速計，應用在極低流速的流量測上，流速範圍在 $66 \mu\text{m/s}$ 到 $1700 \mu\text{m/s}$ 之間。本研究所使用流速計感測器利用 CMOS ISFET IC 與微流體整合的技術，將微流道封裝在 PCB 板上，如圖 3-7 中所示。在流速的控制上使用可程式化自動滴定儀(907 Titrand, Metrohm, Germany)，藉由設定滴定儀每分鐘的流量，換算在微流道內的流速，本研究中所使用的流速，在微流道內控制的流速為 66 、 330 、 660 、 1060 和 $1700 \mu\text{m/s}$ 。本實驗所量測的溶液有 DI water、乙醇、丙酮、異丙醇、甘油、乙二醇和礦物油。自動滴定儀與微流道的連結，藉由鐵氟龍管將液體送入微流體晶片內。電訊號使用元件直流特性量測儀(4142B, Agilent, USA)進行量測。CMOS ISFET IC 的偏壓設定，汲極的電壓在量測的過程中皆控制在 1.0 V 。而參考電極給的電壓，因量測溶液的電導度和極性不同，所以參考電極電壓控制在 $3.0\sim 4.0 \text{ V}$ ，如果電壓過低時，電導度較低的礦物油沒有汲極電流，而電壓過高時，流速和電流的線性關係會消失。所以本實驗用的 CMOS ISFET IC 參考電壓控制在 $3.0\sim 4.0 \text{ V}$ 為最佳，在 ISFET 感測薄膜表面會有不同的等效閘極電壓，所以會影響汲極電流。藉由汲極電流的變化來得知流速的變化，流速感測器實驗裝置如圖 3-8 所示。

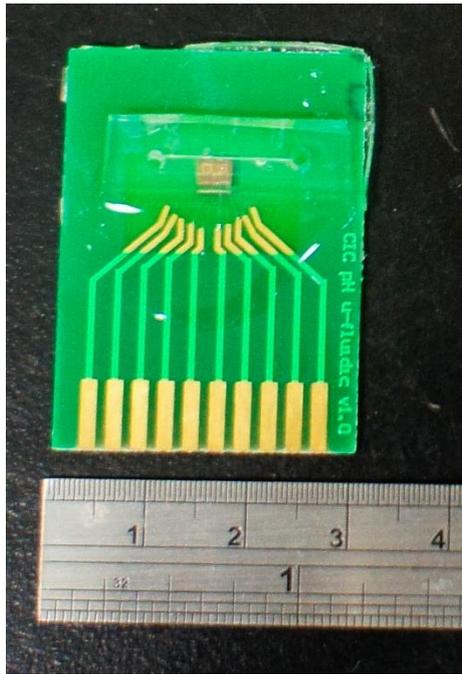


圖 3-7：微流體流速計晶片圖。

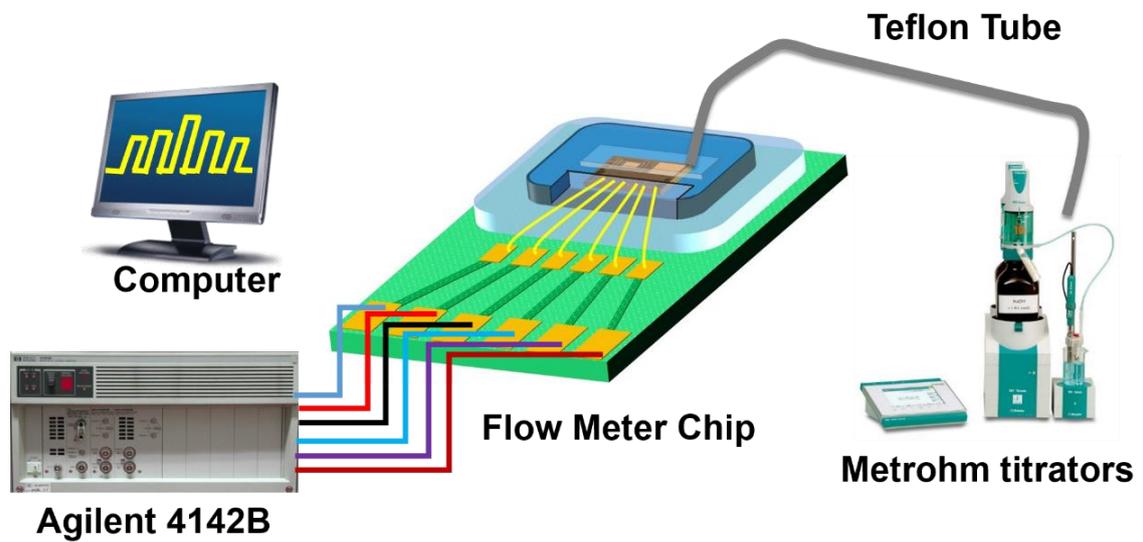


圖 3-8：流速感測器量測架設。流速的控制上使用可程式化自動滴定儀，電訊號的量測使用元件直流特性量測儀。

第四章 結果與討論

4.1 無氧電漿處理 ISFET 鋁感測薄膜酸鹼量測之受損分析

本研究透過在離子場效電晶體氧化鋁感測膜上，進行氧氣電漿處理，首先酸鹼量測實驗前，進行無氧氣電漿處理晶片的量測前與量測後的比較。如圖 4-1 所示，此為晶片氧化鋁感測薄膜正中間 A 點，左上方顯示該晶片之光學影像全貌。由光學影像圖觀之，感測的氧化鋁閘極呈現銀白色，則該區域之閘極結構完整。由圖 4-1 中，未經酸鹼量測過之晶片，在五萬倍下電子顯微鏡之影像，對試片進行鍍上白金導電層 30 W、30 sec，可以看出氧化鋁感測薄膜表面形貌完整。晶片鋁感測薄膜成分依照台積電製程，材料組成比例為：99.5%的 Al 和 0.5%的 Cu。

更進一步探討未經過氧氣電漿處理，晶片量測後受損情形，量測之前對氧化鋁感測區測量能量散佈能譜(Energy dispersive spectrum, EDS)，檢測其組成成分。在圖 4-2 中，EDS 掃瞄範圍為整個氧化鋁感測面積，由能量散佈能譜結果看出，最主要成分為金屬鋁、矽基底和黏著層的鈦，其中對氧化鋁中的氧，並無偵測到其成份，原因在於自然形成氧化鋁之厚度約只有 10 nm。

接著對無經過氧電漿氧化處理晶片，進行酸鹼量測試驗，測量的 pH 值分別為 4、7、10 的氯化鈉和氫氧化鈉水溶液。在晶片上使用的電位參數， V_{DS} 為 1.0 V，參考電極電壓為 5.0 V。每個 pH 值量測時間為 80 sec，由圖 4-4 中可以得知，當 pH 為 4 和 10 時，汲極電流平均值皆約落在 0.28 mA，而 pH 為 7 時的平均電流值約落在 0.23 mA。而氧化鋁 ISFET 在測量酸鹼的趨勢，會隨著氫離子濃度越低，等效閘極電壓降低進而汲極電流下降，但在這次量測中，晶片的測量溶液並此不具有此線性關係。所以推測在 pH 值超過 6 至 8 範圍，自然形成氧化鋁層，不僅有氫離子在感測層鍵結，同時也產生了化學行為。

在晶片長時間可靠度量測實驗中，在圖 4-3 中用，使用無經過氧電漿處理之

晶片在 pH 5 水溶液中進行酸鹼量測，量測期間因鋁感測薄膜產生了化學行為，感測閘極等效電壓浮動，造成汲極電流高低起伏不穩定，4 小時過後晶片損壞。

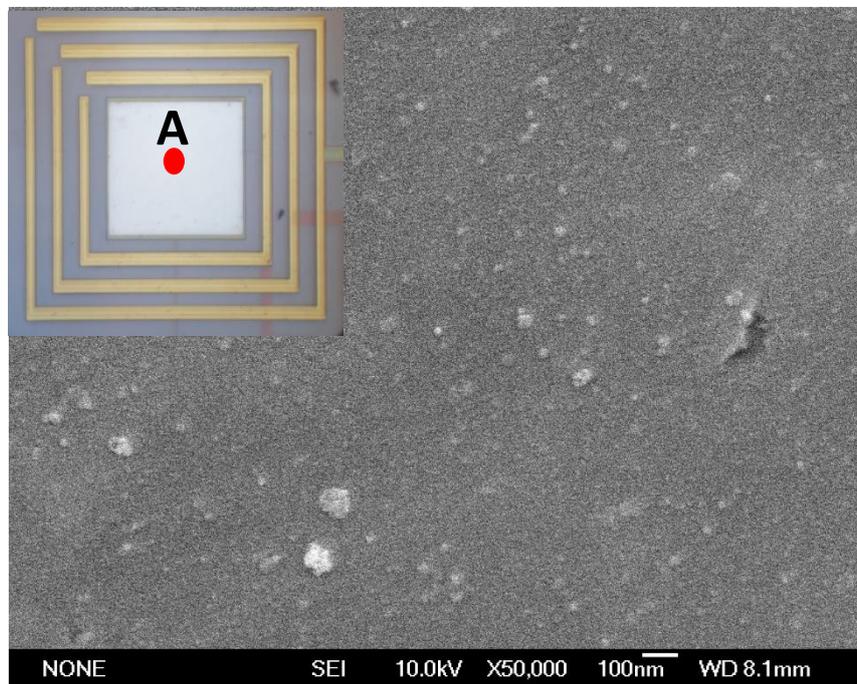


圖 4-1：未進行氧電漿處理自然形成氧化鋁之表面。

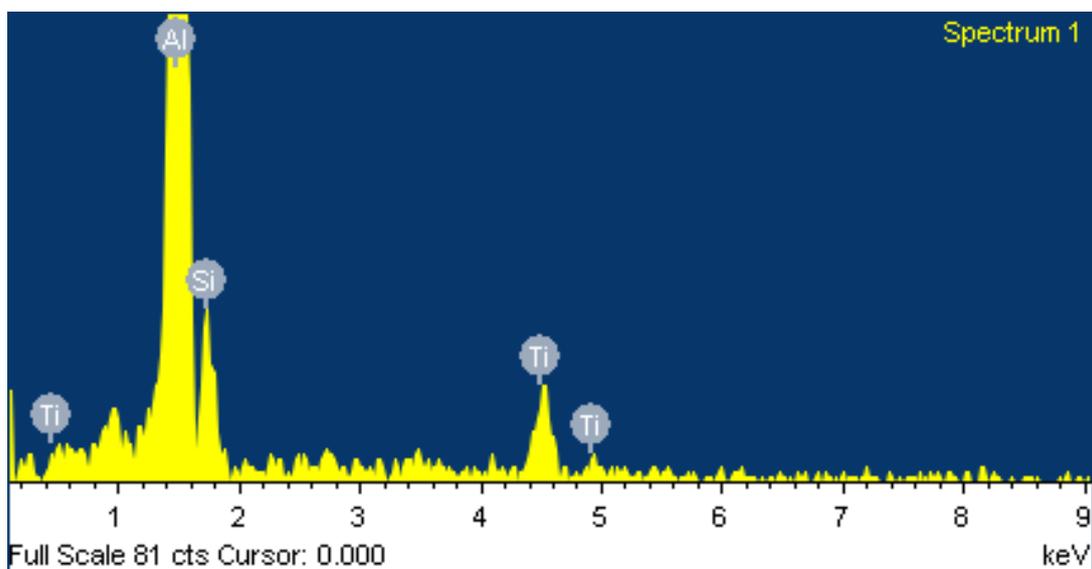


圖 4-2：未受損離子感測薄膜在酸鹼量測前的表面 EDS 成分分析。由成分分析結果可以看出，離子感測薄膜最主要成分為金屬鋁，而氧的成分幾乎極低。

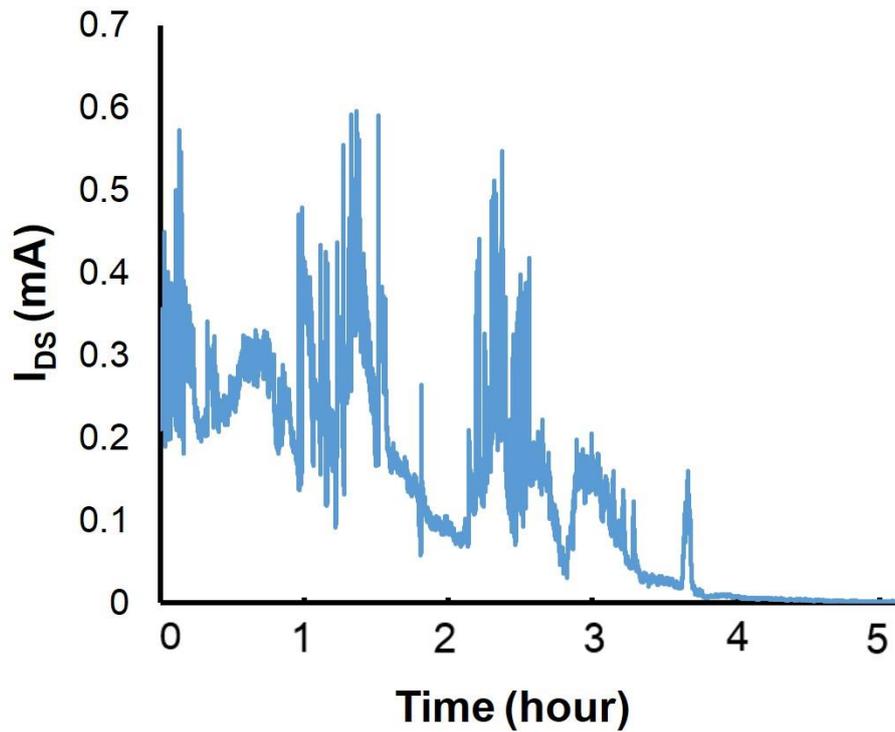


圖 4-3：無經過氧電漿氧化處理晶片，在 pH 5 水溶液中進行酸鹼量測試。量測期間因鋁感測薄膜產生了化學行為，4 hour 過後晶片損壞。

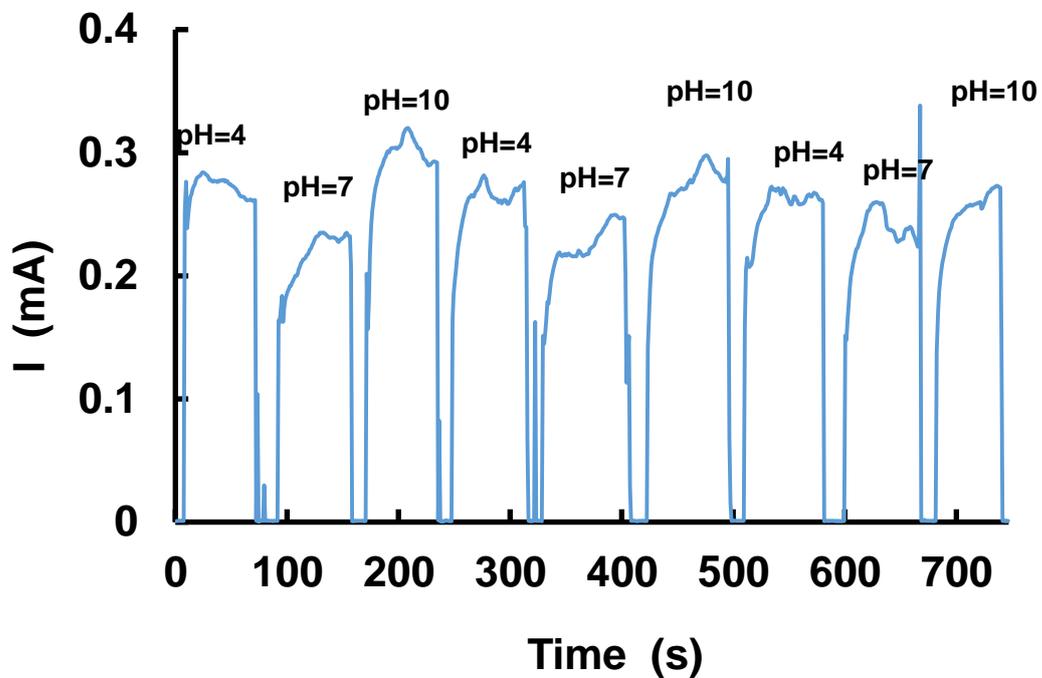


圖 4-4：無經過氧電漿氧化處理晶片，進行酸鹼量測試。推測在 pH 值超過 6 至 8 之範圍，不僅有氫離子在感測層鍵結，同時也產生了化學行為。

對無氧電漿氧化處理晶片，在酸鹼量測實驗中發現在測量 pH 值為 5 的氯化鈉水溶液，晶片的電位參數， V_{DS} 為 1.0 V，參考電極電壓為 5.0 V，量測時間為 30 min。發現在晶片氧化鋁感測區和金參考電極之間有化學電解現象，在晶片感測區上有氣泡產生。其圖 4-5 為未經氧電漿處理之晶圓，左上方顯示該晶片之光學影像全貌，經 30 min 的 pH 量測後，由圖觀之，感測的氧化鋁閘極有深顏色的區域，推測該區域之閘極結構已經受損。該區域並經高倍率顯微鏡觀察 A 處，如圖 4-5 所示，將量測過後之晶片鍍上白金導電層，參數為 30 W、30 sec。以電子顯微鏡在五萬倍下觀察，該區域表面具有較高之粗糙度，且表面結構不連續，推斷其為經過酸鹼量測後，氧化鋁離子感測薄膜已經受損。進一步對晶片做 EDS 分析，偵測範圍為整個氧化鋁離子感測薄膜區域。如圖 4-6 所示，由圖中得知，感測薄膜上的鋁，經過 30 min 的量測後已不存在，最主要成分為矽和鈦。由以上數據推測，以自然形成氧化鋁當作離子感測薄膜之晶片，無法在 pH 範圍 4 到 10 之間進行酸鹼量測。

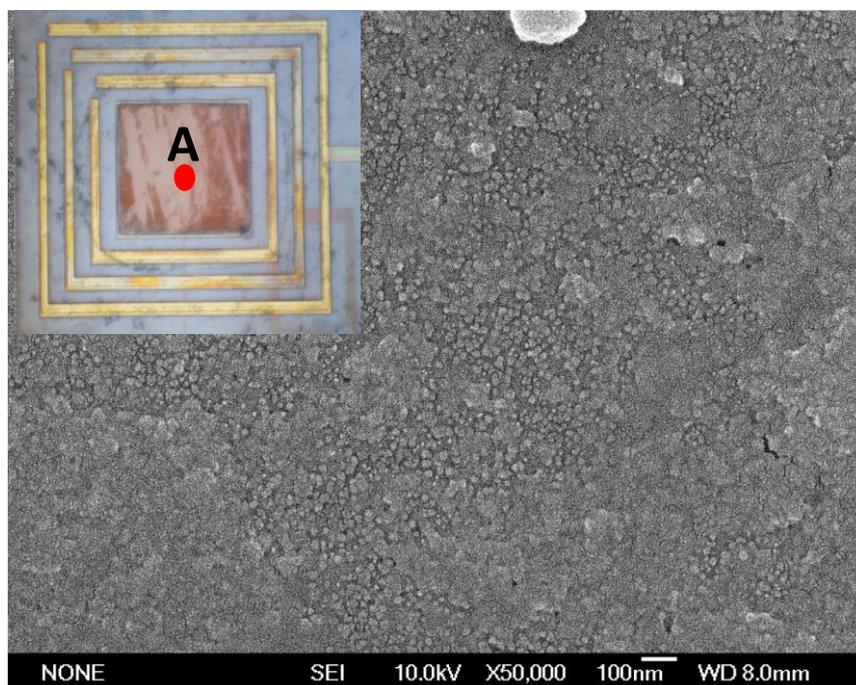


圖 4-5：為未經電漿處理之晶圓，經 30 min 的 pH 量測後所觀察之表面形貌。感測的氧化鋁閘極有深顏色的區域，推測該區域之閘極結構已經受損。

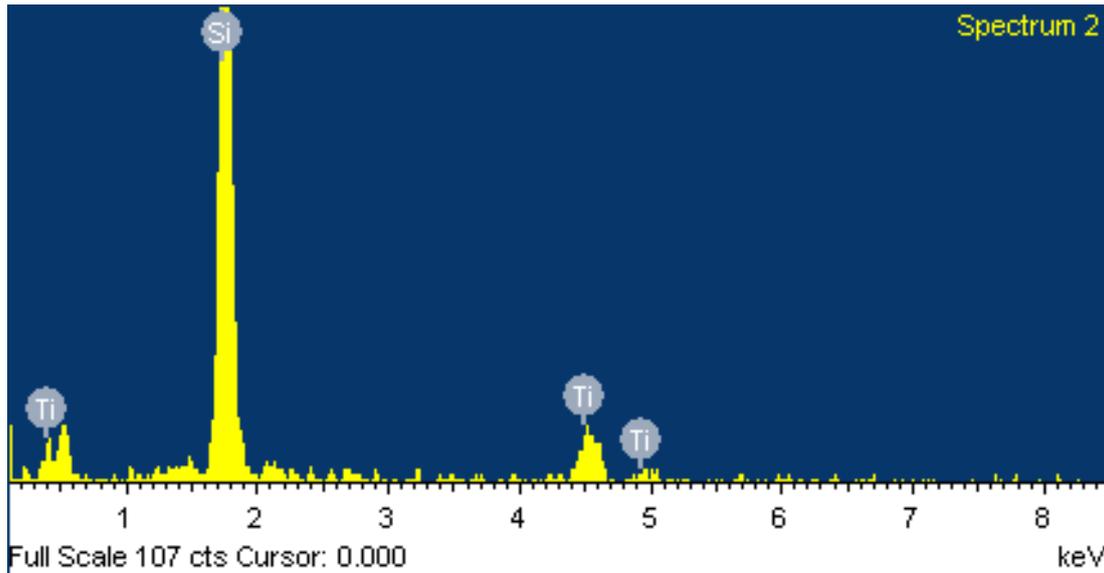


圖 4-6：酸鹼量測後，受損感測薄膜閘極表面 EDS 成分分析。感測薄膜上的鋁，經過 30 min 的量測後已不存在，最主要成分為矽和用來當作隔緣層的鈦。

4.2 氧氣電漿處理後對於 ISFET 鋁感測薄膜酸鹼量測影響

未氧氣電漿處理前，推測感測薄膜閘極表面上，自然形成的氧化鋁層僅只有 10 nm 金屬感測氧化鋁，所以表面對於酸鹼的抗腐蝕性不夠強。本研究提出以氧氣電漿處理來改善增強氧化鋁層，使量測範圍更廣。

氧氣電漿時間對於半導體特性的影響

圖 4-7 所示，此為氧氣電漿時間對於半導體特性的影響，量測為同一顆晶片，氧氣電漿處理的參數為 100 W，時間分別為 10、15、20、25、30 min，氧電漿處理後，分別去量測電晶體之特性曲線。晶片的電位設定， V_{GS} 固定於 1.0 V， V_{DS} 則由 0 至 1.0 V， V_{DS} 以每 0.1 V 為一個區間，每一個處理時間分別進行 5 次量測後，取平均並算出標準差。如圖 4-7 中可看出，每段處理時間後，晶片電晶體電特性曲線重合，電漿處理時間的長短並不影響電晶體的特性。

氧氣電漿後對於酸鹼量測之趨勢現象

在酸鹼量測實驗，對晶片鋁感測表面進行氧氣電漿處理，使用功率 100 W、時間為 25 min，使用 pH4、7、10 分別為氯化氫(HCl)、去離子水(Deionized water)和氫氧化鈉(NaOH)水溶液進行量測。晶片使用電位參數 V_{DS} 為 1.0 V、 V_{GS} 則固定為 4.0 V，如圖 4-8 所示，當 pH 值越低，氫離子濃度隨之變高，閘極等效電壓提高而汲極電流值提高，換句話說，當 pH 值越高，則氫離子濃度降低，等效閘極電壓減少，導致電子通道寬度變窄，則汲極電流下降。此酸鹼量測連續重複三次，可以從圖中可得知，晶片經過氧氣電漿處理過後，在 pH 範圍 4 到 10 的量測，比起無氧電漿處理之晶片具有線性關係，且具有再現性。經過 6 hour 量測後，以光學顯微鏡觀察氧化鋁感測表面，表面仍維持原始的金屬光澤。

氧氣電漿後對於鈉離子的干擾實驗

在本研究中，量測之溶液為氫氧化鈉和氯化鈉的水溶液，為了探討水溶液的鈉離子影響酸鹼量測的程度。所以此干擾實驗中使用之食鹽水溶液，溶劑為去離子水，溶質為氯化鈉，四種不同的體積莫耳濃度的水溶液，分別為 1、0.1、0.01 M，和去離子水，四個相同 pH 值之溶液。晶片所使用的電位參數 V_{DS} 固定為 1.0 V、 V_{GS} 則為 4.0 V，鋁感測薄膜經過氧氣電漿處理的參數為 100 W、時間 25 min。量測次數為五次，對汲極電流取平均和標準差。由圖 4-9 中可得知，當水溶液的氯化鈉體積莫耳濃度過 0.01 M，即會開始對酸鹼量測造成影響，而體積莫耳濃度為 0.1 M 時，汲極電流比起去離子水多 24%，而體積莫耳濃度為 1 M 時，比去離子水多 126%。從此實驗中可以得知，此電漿處理過後晶片，水溶液的鈉離子體積莫耳濃度低於 0.1 M 才具有準確性。

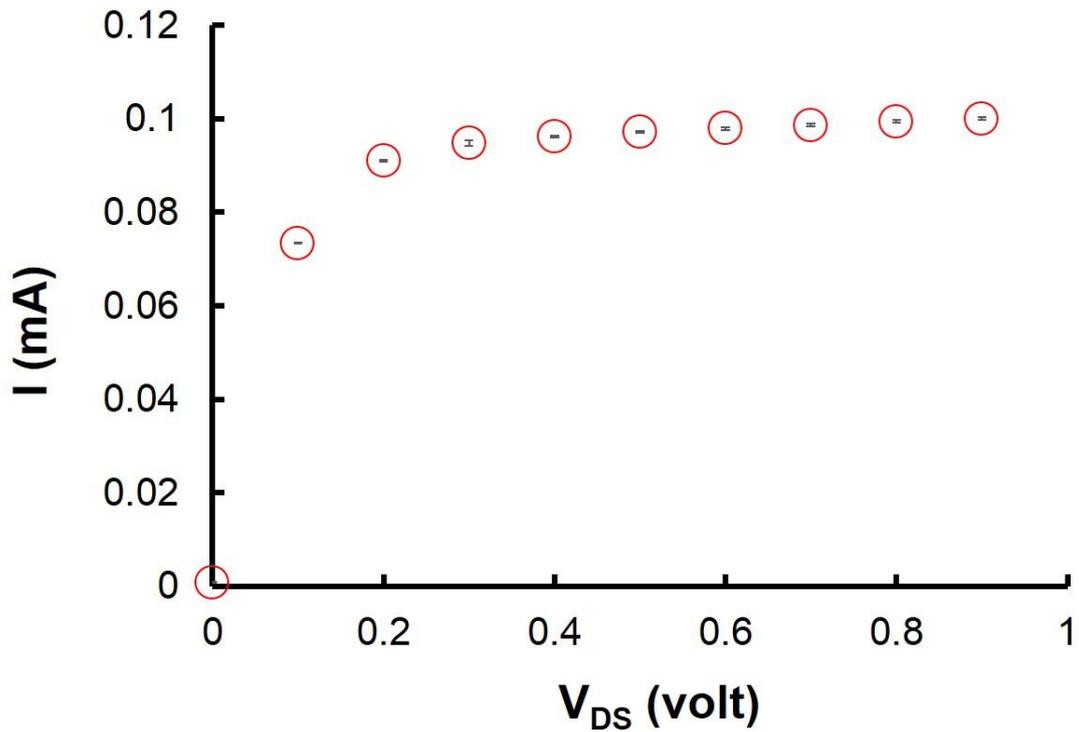


圖 4-7：氧氣電漿時間與電晶體特性曲線變化。氧氣電漿處理時間，對於晶片電晶體電性特性並不影響。

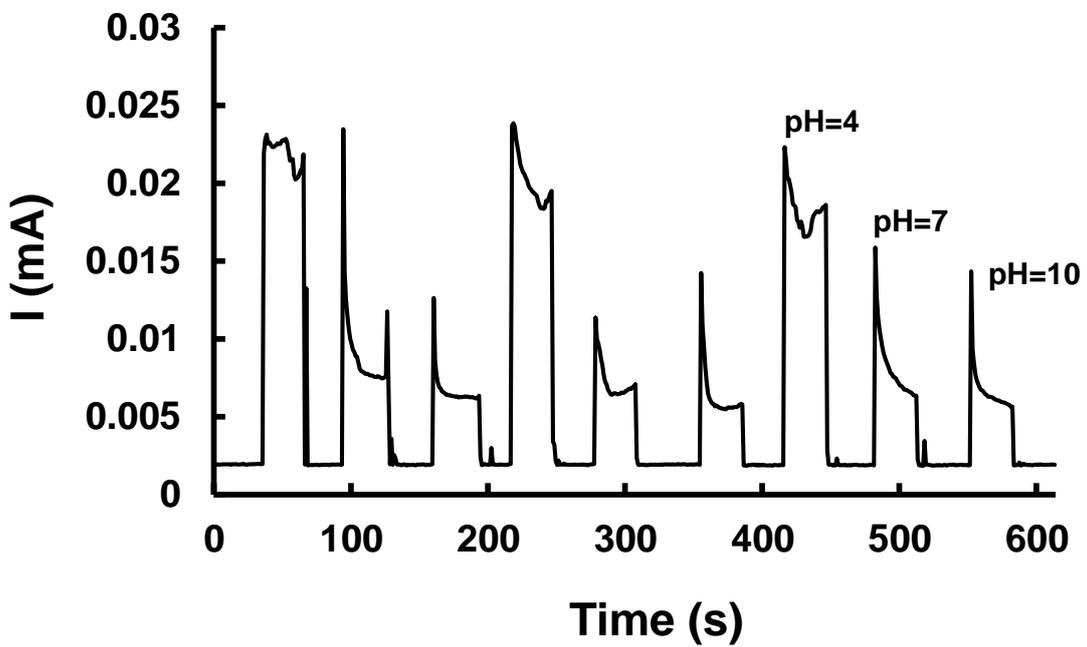


圖 4-8：氧氣電漿處理後，pH 量測再現性測試。使用了 pH4、7、10 三種溶液去做重複性測試，晶片經過氧氣電漿處理過後，在酸鹼感測器量測上晶片具有不錯的再現性。

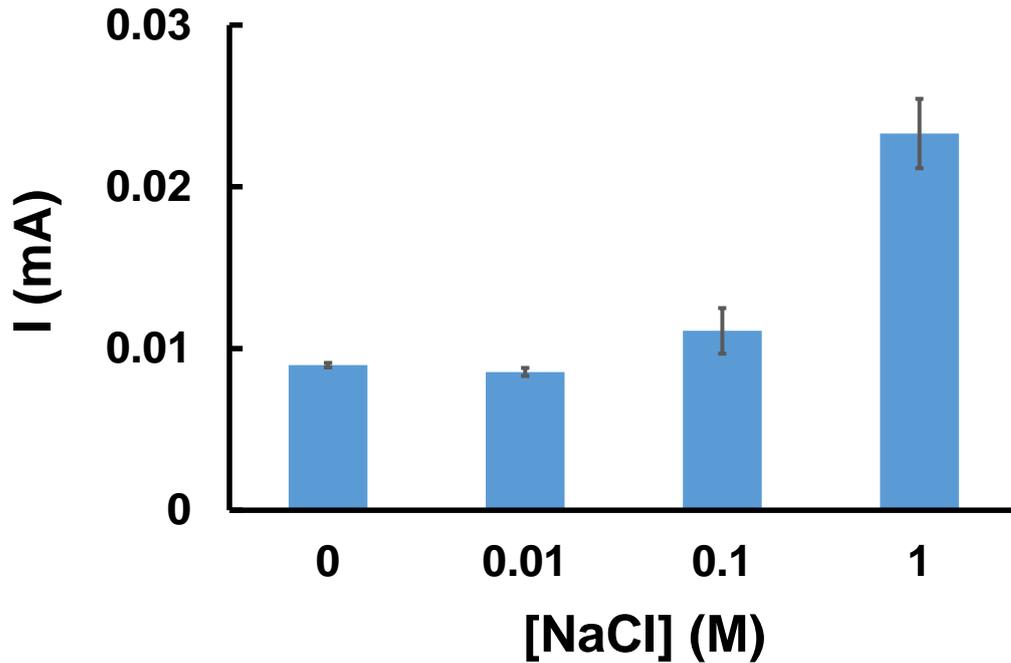


圖 4-9：氧氣電漿處理後鈉離子干擾實驗。所使用溶液為氫氧化鈉和氯化鈉的水溶液，當氯化鈉體積莫耳濃度達 0.1 M，即會開始對酸鹼量測造成影響。

4.3 氧電漿處理時間長短與酸鹼量測的關係

ISFET 電晶體電特性曲線

在進行 pH 值量測前，對 ISFET 內的電晶體做電特性曲線。使用電位參數為 V_{DS} 從 0 至 1.0 V、 V_{GS} 從 0 至 1.0 V， V_{GS} 以每 0.1 V 為一個區間，做出對照表。如圖 4-10，此晶片在 V_{GS} 為 0.7 V，汲極電流開始明顯增加，電流值為 1.83×10^{-6} A。接著以 V_{GS} 每 0.001 V 為一個區間得閘極電壓對於汲極電流圖，而當閘極電壓改給在參考電極上時，可將汲極電流轉為等效閘極電壓。

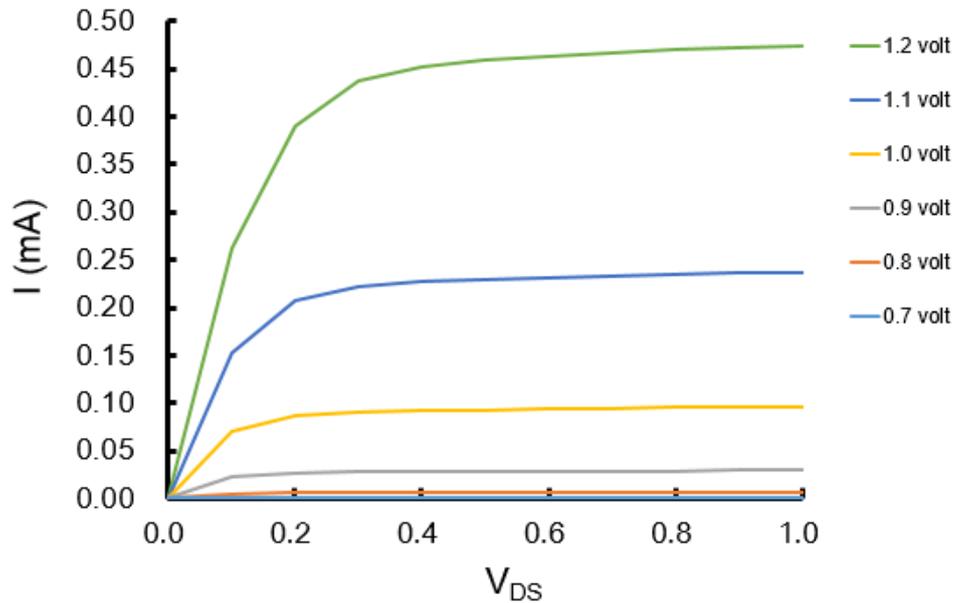


圖 4-10：電晶體特性曲線。參數為 V_{DS} 從 0~1.0V、 V_{GS} 從 0~1.0V， V_{GS} 以每 0.1V 為一個區間之電晶體特性曲線。

氧電漿處理時間對於酸鹼量測之關係

氧氣電漿處理時間對於 pH 的量測，在實驗過程中所使用同一顆晶片。量測的 pH 值範圍從 4 至 10，進行五次的量測後取平均和做標準差， V_{DS} 皆固定為 1.0V、 V_{GS} 則固定為 4.2V。實驗步驟先進行 pH 滴定量測，先得汲極電流變化與時間關係圖。量測過程中，汲極電流在 30 sec 過後，電流趨近穩定，故在電流值的擷取為滴定溶液後 30 sec 之點，量測方式為由酸至鹼，反覆量測五次取平均值。由公式(2.2)中可以看出，pH 值與感測薄膜之表面電位具有一次方之關係，所以閘極等效電壓與 pH 的關係可以用線性關係去表示之。故在汲極電流對時間與等效閘極電壓對 pH 的轉換方式，使用電晶體特性曲線之電流值對照得閘極等效電壓，在將不同 pH 值下對應其量測閘極等效電壓，求得線性關係，其斜率即為量測靈敏度。由圖 4-11 中可以得知，先對晶片進行 10 min 氧氣電漿處理，由 V-T 圖可知，酸鹼量測之線性度(R^2)為 0.861，靈敏度為 17.1 mV/pH。由圖 4-12 中，晶片 15 min 氧氣電漿處理下，氧化鋁感測薄膜量測酸鹼之線性度(R^2)為 0.9628，靈敏度為 16.3 mV/pH。接著在圖 4-13 所示，晶片在 20 min 氧氣電漿處理下，酸

驗量測線性度(R^2)為 0.9892，靈敏度為 18.5 mV/pH。在圖 4-14 所示，25 min 的氧氣電漿處理下，量測線性度(R^2)為 0.9562，靈敏度為 17.2 mV/pH。最後在圖 4-15，30 min 的氧氣電漿處理下，線性度(R^2)為 0.9914，靈敏度為 12.7 mV/pH。

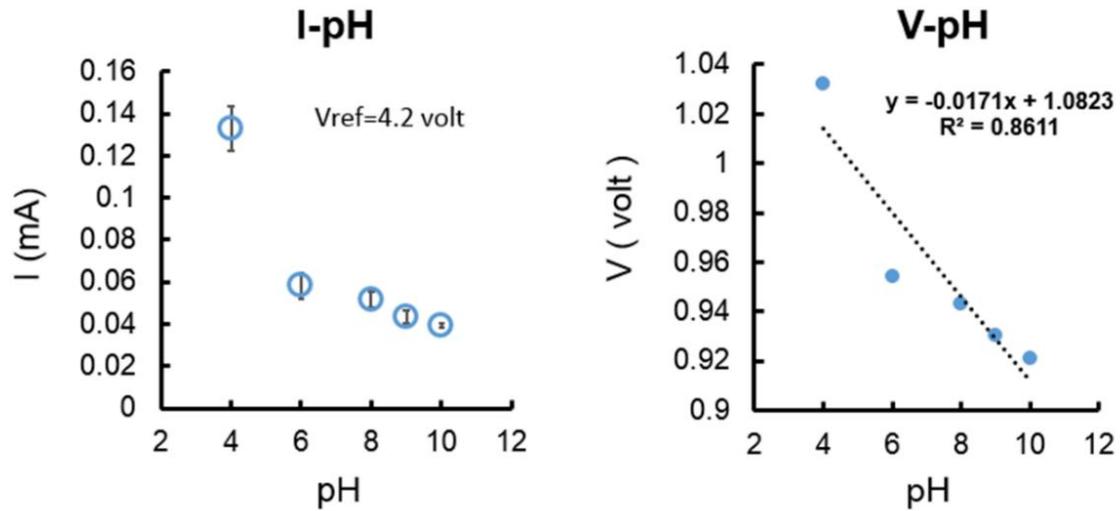


圖 4-11：氧電漿處理時間 10 min 之量測。10 min 氧氣電漿處理下，量測的線性度為 0.861，靈敏度為 17.1 mV/pH。

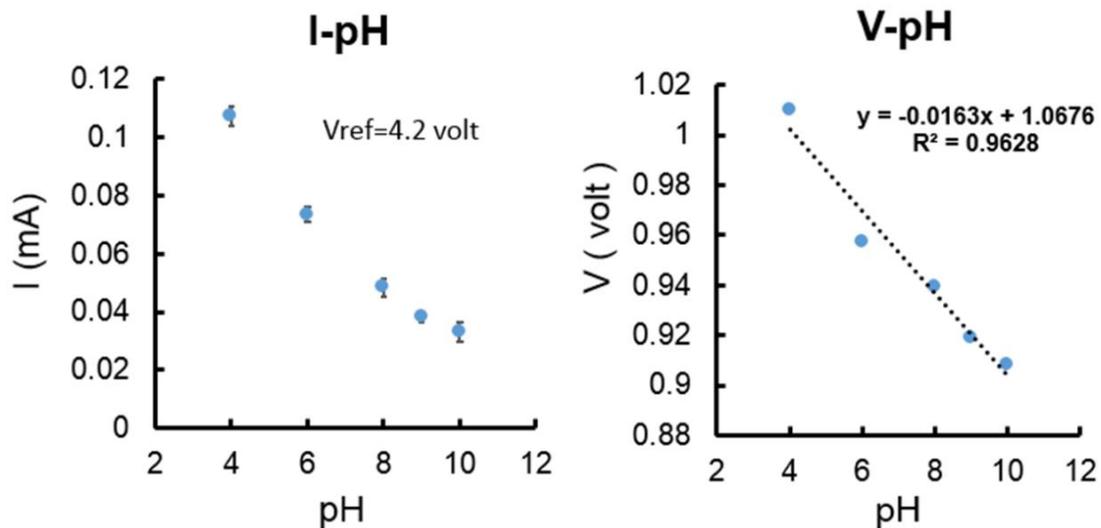


圖 4-12：氧電漿處理時間 15 min 之量測。15 min 氧氣電漿處理下，線性度為 0.9628，靈敏度為 16.3 mV/pH。

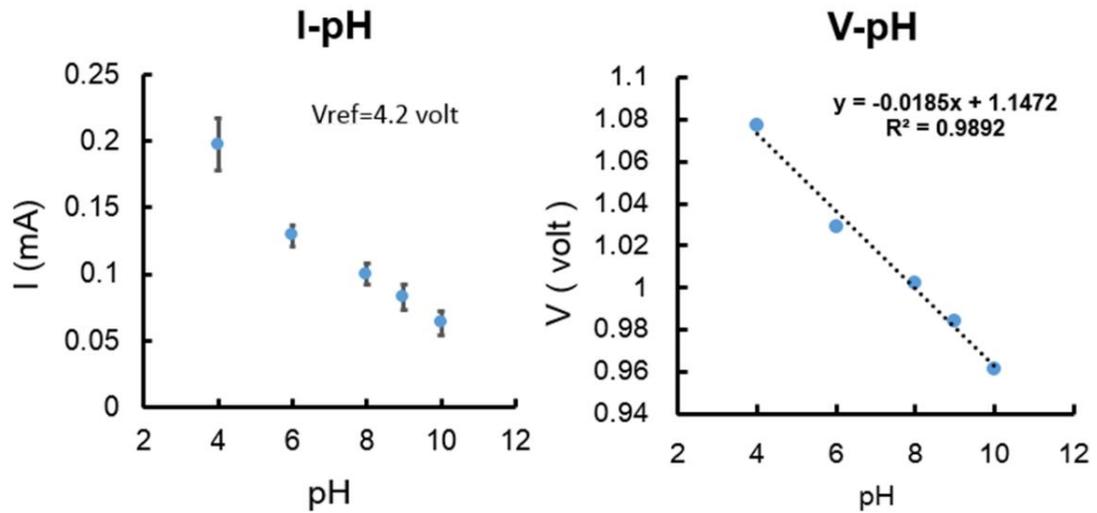


圖 4-13：氧電漿處理時間 20 min 之量測。20 min 氧氣電漿處理下，線性度為 0.9892，靈敏度為 18.5 mV/pH。

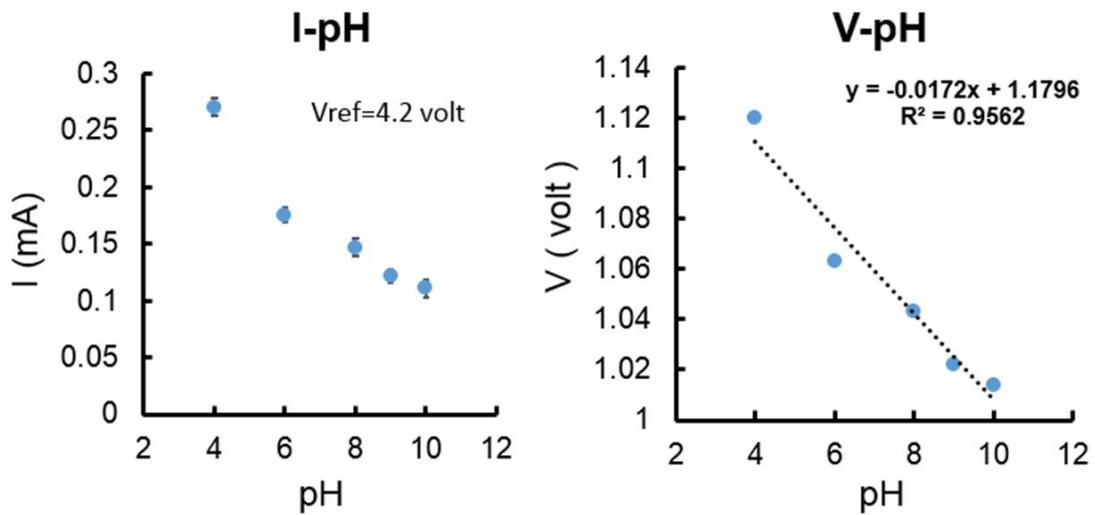


圖 4-14：氧電漿處理時間 25 min 之量測。25 min 氧氣電漿處理下，線性度為 0.9562，靈敏度為 17.2 mV/pH。

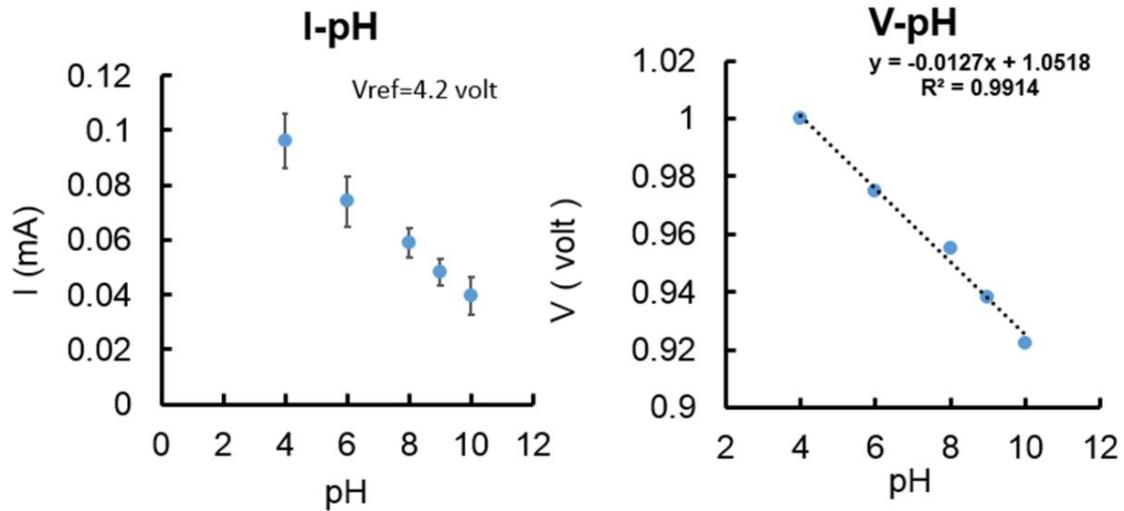


圖 4-15：氧電漿處理時間 30 min 之量測。30 min 氧氣電漿處理下，線性度為 0.9914，靈敏度為 12.7 mV/pH。

將五種不同氧氣電漿處理時間量測結果做比較，由圖 4-16 中所示，此圖顯示，當氧氣電漿處理時間為 20、25 和 30 min 時，酸鹼量測到的線性度較佳，分別為 0.9892、0.9562、0.9914。圖 4-17 中顯示，氧氣電漿 20 min 靈敏度為 18.5 mV/pH，25 min 則為 17.2 mV/pH，也相較於其他時間來的高，所以在本研究中得知，所使用的最佳氧氣電漿時間參數為 100 W，20 min。

在晶片長時間量測實驗中，如圖 4-18，用經過氧氣電漿處理 30 min 過後之晶片，在 pH 5 水溶液中進行酸鹼量測，因鋁感測薄膜因氧電漿處理，增強了在表面形成之氧化鋁感測層緻密度，讓氫離子不容易攻擊至鋁層，因感測閘極之等效電壓浮動較低，造成汲極電流高低起伏穩定，經過 18 hour 趨勢平緩且晶片可正常使用。

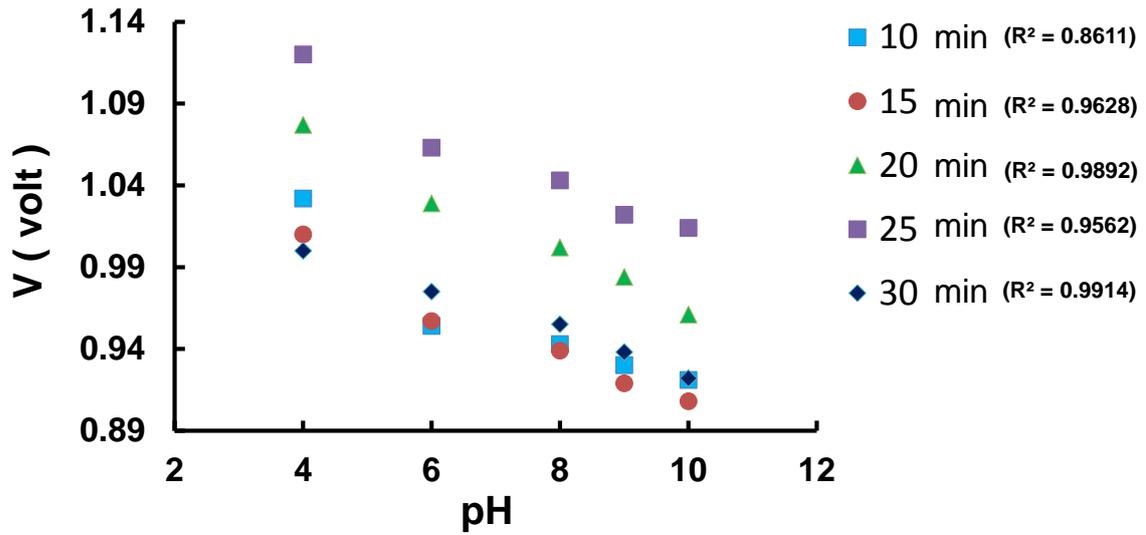


圖 4-16：氧氣電漿處理時間與 V-pH 圖。研究中得知，所使用的最佳氧氣電漿時間參數為 100 W，20 min， R^2 為 0.9892、靈敏度為 18.5 mV/pH。

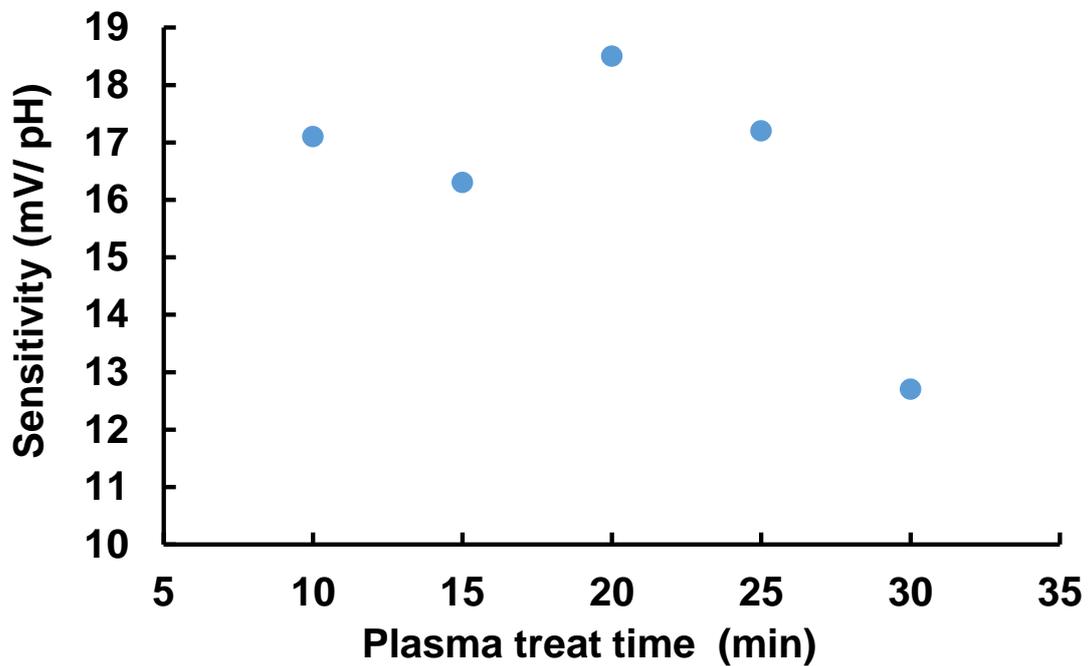


圖 4-17：氧氣電漿處理時間與靈敏度關係。研究中得知，所使用的最佳氧氣電漿時間參數為 100 W，20 min， R^2 為 0.9892、靈敏度為 18.5 mV/pH。

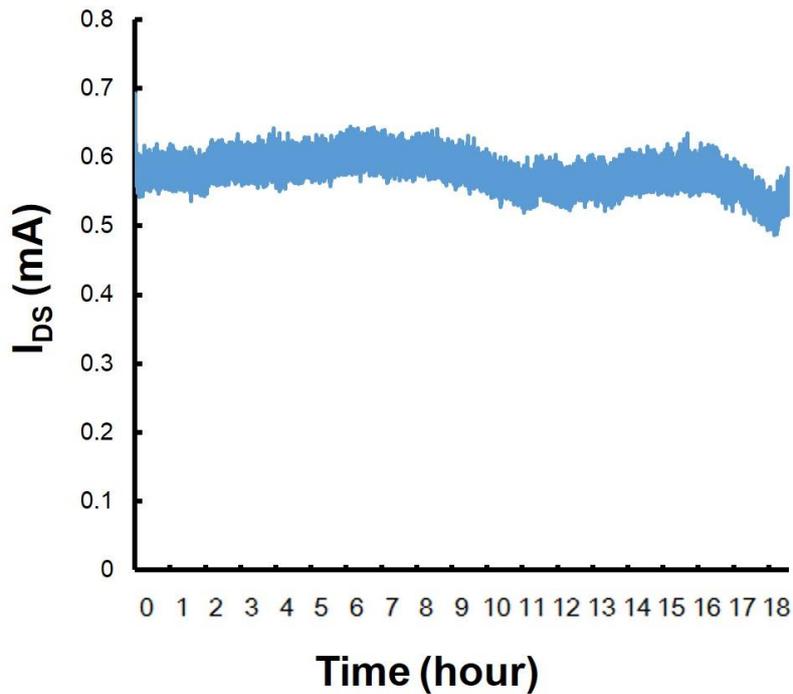


圖 4-18：用經過氧氣電漿處理 30 min 過後之晶片，在 pH 5 水溶液中進行酸鹼量測，因鋁感測薄膜因氧電漿處理，讓氫離子不容易攻擊至鋁層，經過 18 hour 趨勢平緩且晶片可正常使用。

4.4 CMOS ISFET IC 與微流道封裝平整度量測

在本研究為提出之平整化之封裝方法，由圖 4-19(A)所示，在封裝平整度量測上，表面粗糙儀(SJ-400, Mitutoyo, Japan)掃描範圍主要為 PDMS 與晶片之交界，其產生的高低落差將影響微流道之接合，流體是否會外洩的關鍵。探針掃描長度為 0.8 mm、掃描速度為 0.5 mm/s，掃描方向皆由 PDMS 端掃向晶片端，晶片四周上下左右各掃五次取之平均值。從圖 4-19 (B)中所示 PDMS 與晶片交界的高低落差可以控制在 5 μm 以下，此高低落差僅出現在晶片與 PDMS 交界，此現象為 PDMS 在固化時，材料的熱收縮，同時在塗佈矽油之封裝步驟中，矽油在交界處形成堆積所以所影響。在圖 4-18 則為封裝後 PDMS 與晶片交界的 SEM 圖。圖 4-20(A)中所為在一千倍下之影像，為封裝後晶片與微流道的橫截面，由圖可觀察 PDMS 與晶片接合處沒有空隙，且其橫截面可以顯示，高低落差在 5 μm 之下。

圖 4-20(B)為在一千倍下之影像，其為晶片之上視圖，由圖可觀察在交界處，固態晶片與 PDMS 微流道緊密接合。

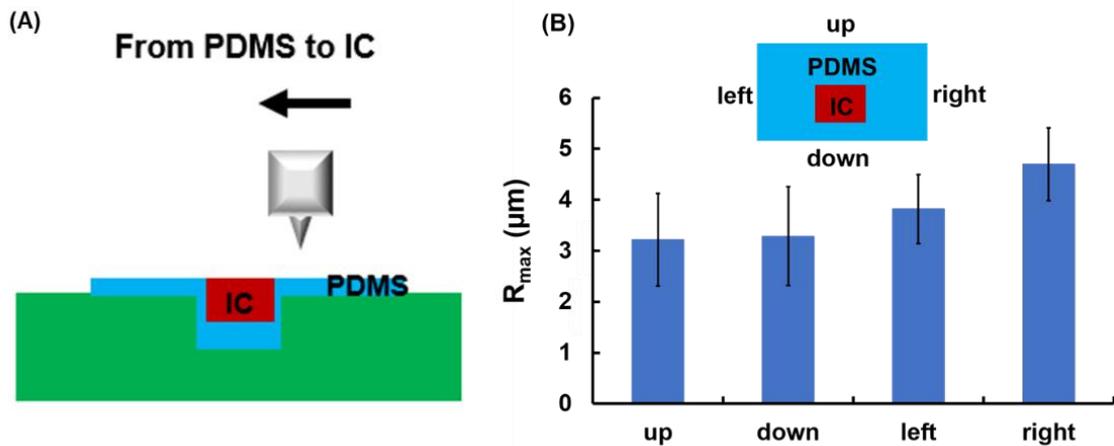


圖 4-19：(A)表面粗糙儀量測方向示意圖，(B) PDMS 與 IC 交界的高低落差。掃描方向由 PDMS 端掃向 IC 端，高低落差可以控制在 $5 \mu\text{m}$ 以下。

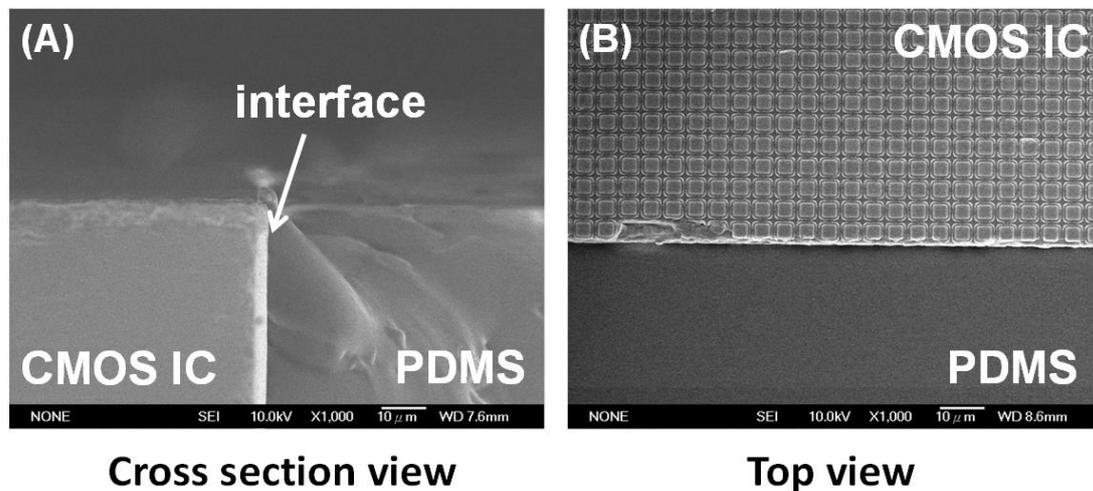


圖 4-20：(A)IC 與 PDMS 橫斷面圖，(B) IC 與 PDMS 上視圖。由圖中可以看出 PDMS 與 CMOS IC 交界接合處沒有空隙，且高低落低差在 $5 \mu\text{m}$ 以下。

4.5 無離子極性溶液在微流體晶片內流速量測

4.5.1 乙醇在微流體晶片內流速量測

本研究中，進行乙醇(Ethanol)之測量，在 ISFET 微流道內注入 99 % 乙醇溶液。並將 V_{DS} 固定為 1.0 V、 V_{ref} 則由 0 至 4.0 V， V_{ref} 以每 0.1 V 為一個測量區間。如圖 4-21 所示，當微流道內充滿 99 % 乙醇溶液後，使流道內乙醇溶液呈靜止狀態，當 V_{ref} 達到 1.7 V， I_{DS} 開始有較明顯電流產生，電流為 6×10^{-7} A。所以在後續流速量測參數， V_{DS} 皆固定為 1.0 V， V_{ref} 則控制在 2.5 V 之上。圖 4-22 為乙醇在微流體晶片內，量測流速的再現性，微流道內乙醇流速分別為 66 $\mu\text{m/s}$ 、330 $\mu\text{m/s}$ 、660 $\mu\text{m/s}$ 、1060 $\mu\text{m/s}$ 和 1700 $\mu\text{m/s}$ 。 V_{DS} 固定 1 V， V_{ref} 固定在 3.0 V。橫坐標為流速的對數座標，以 10 為底，縱坐標則為汲極電流值。由此圖可得知，當流速由靜止狀態到有流速的狀態，鋁感測薄膜表面電位產生改變，而汲極電流變高，注入微流道流速之時間維持 5 秒。隨著流速越快，汲極電流也跟著越高，當流道內靜止時，電流值約為 0.9 A。流速由低到高再由高到低，為一個循環，共做五個循環，此流速量測具有良好的再現性。

除此之外，乙醇流速的量測結果也受到參考電極電壓改變而有所變化，在參考電極與流速關係之實驗中，電位固定為 V_{DS} 為 1.0 V，而 V_{ref} 分別為 2.5、3.0、3.5、4.0 V，流速範圍從 66 至 1700 $\mu\text{m/s}$ ，做五次取平均值和標準差。由圖 4-23 中可得知，測量乙醇時，當參考電極電壓為 3.0 V 時，有最佳的線性度 (R^2) 達 0.9905。而當參考電壓為 3.5 V，線性度 (R^2) 為 0.979。最後電壓為 4.0 V 時，因為微流道內乙醇溶液內含水分，且金參考電極與鋁感測薄膜距離約 100 μm ，故水溶液中之氫離子受電場影響會聚集在鋁感測薄膜上而增加了表面電位，所以當參考電壓大於 4.0 V，低流速時會因受到離子在感測表面堆積較為強烈之影響，導致乙醇流速和汲極電流變化則不具有線性趨勢。

為測試同架構下但不同顆晶片是否也有同樣趨勢，故取同梯次第二顆之晶片再進行一次酒精流速量測。圖 4-24 中，量測結果趨勢與先前實驗相符，其線

性度為 0.9825。圖 4-25 中為同梯次編號第二號之晶片進行酒精流速量測，為流速遞增方式量測。量測過程中每段流速的遞增之間沒有靜止狀態，故呈現階梯狀。

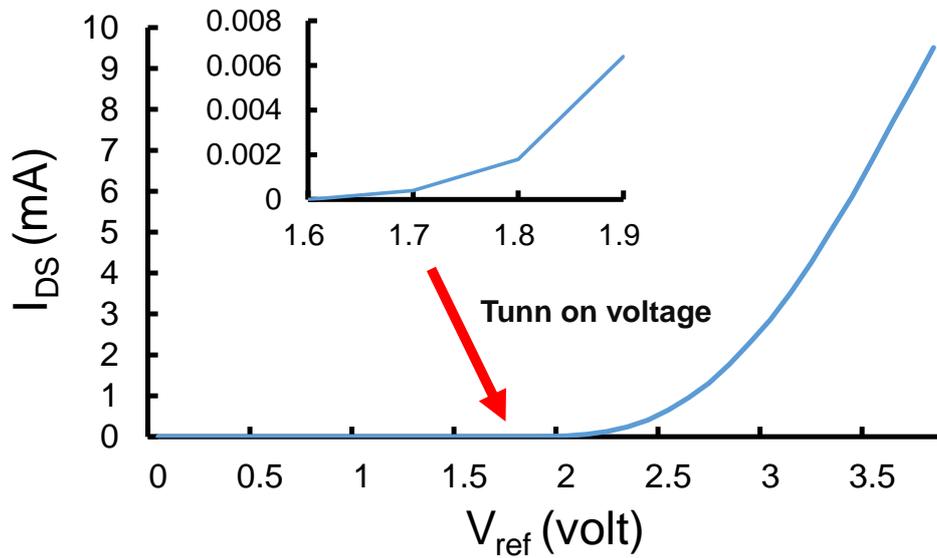


圖 4-21：微流道內無流速乙醇的 V_{ref} 與 I_{DS} 圖。微流道為 99 % 乙醇溶液後，流道內乙醇溶液呈靜止狀態，當 V_{ref} 達到 1.7 V 後 I_{DS} 開始有較明顯電流產生。

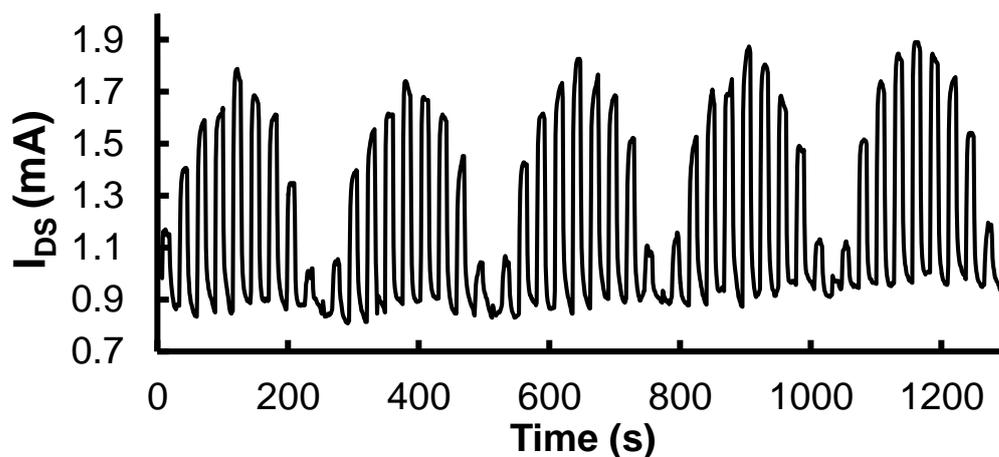


圖 4-22：乙醇流速再現性量測實驗。 V_{DS} 固定 1.0 V， V_{ref} 固定在 3.0 V，乙醇流速分別為 $66 \mu\text{m/s}$ 、 $330 \mu\text{m/s}$ 、 $660 \mu\text{m/s}$ 、 $1060 \mu\text{m/s}$ 和 $1700 \mu\text{m/s}$ ，來回共五次循

環，乙醇流速量測具有良好的再現性。

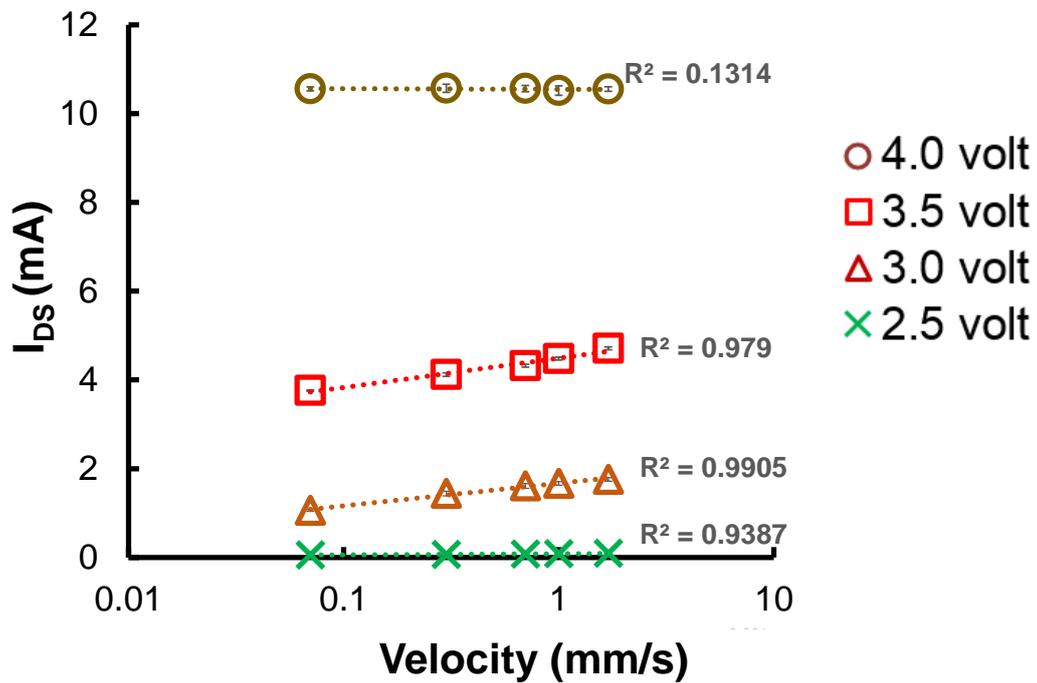


圖 4-23：參考電極電壓與乙醇流速量測之關係。乙醇流速的量測因參考電極電壓的改變而有所變化，在參考電極電壓為 3.0 V 時，線性度為 0.9905。

圖 4-24：同梯次第二顆晶片再進行一次酒精流速量測。量測結果趨勢與先前實驗相符，其線性度為 0.9825。

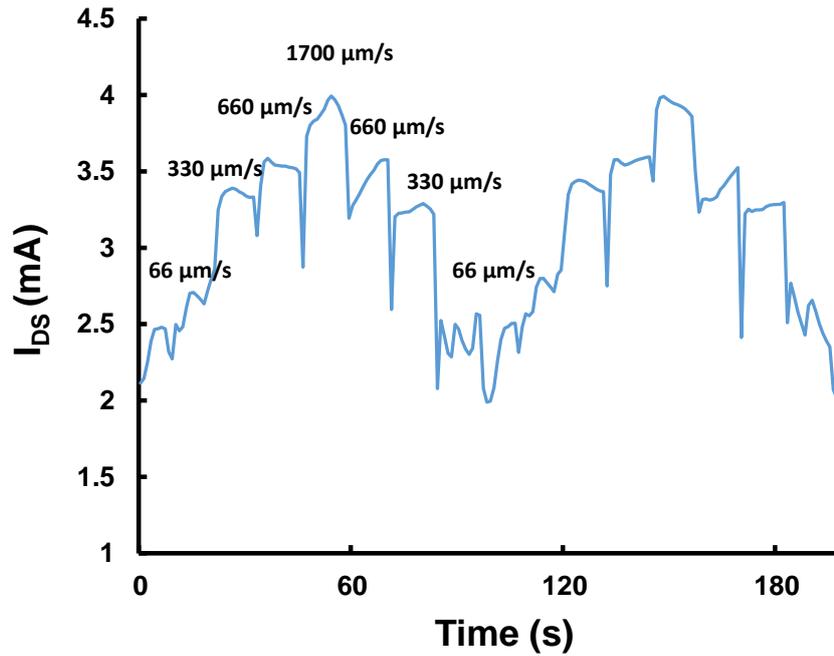


圖 4-25：同梯次編號第二號之晶片進行酒精流速量測，為流速遞增方式量測。量測過程中每段流速的遞增之間沒有靜止狀態，故呈現階梯狀。

4.5.2 甘油在微流體晶片內流速量測

本研究中，接著測量甘油(Glycerol)流速，甘油又稱丙三醇，丙三醇是無色無臭有甜味的黏性液體，沸點為 290°C ，吸水性很強。在流速測量實驗中，電位的控制， V_{DS} 固定在 1.0 V ，同樣改變 V_{ref} ， V_{ref} 分別為 2.5 V 、 3.0 V 、 3.5 V 、 4.0 V ，流速範圍從 66 之 $1700\text{ }\mu\text{m/s}$ ，分別為 $66\text{ }\mu\text{m/s}$ 、 $330\text{ }\mu\text{m/s}$ 、 $660\text{ }\mu\text{m/s}$ 、 $1060\text{ }\mu\text{m/s}$ 和 $1700\text{ }\mu\text{m/s}$ ，做三次取平均和標準差。在流速與汲極變化的表現上，當微流道內流速靜止時，汲極電流較低，而微流道內有流速時，汲極電流隨著流速變快而電流變大。橫坐標為流速的對數座標，取以 10 為底，縱坐標則為汲極電流值。當由圖 4-22 中可得，當測量甘油，參考電極電壓為 3.5 V ，有最好的線性度，其線性度為 0.9955 ，且有最佳的量測靈敏度。

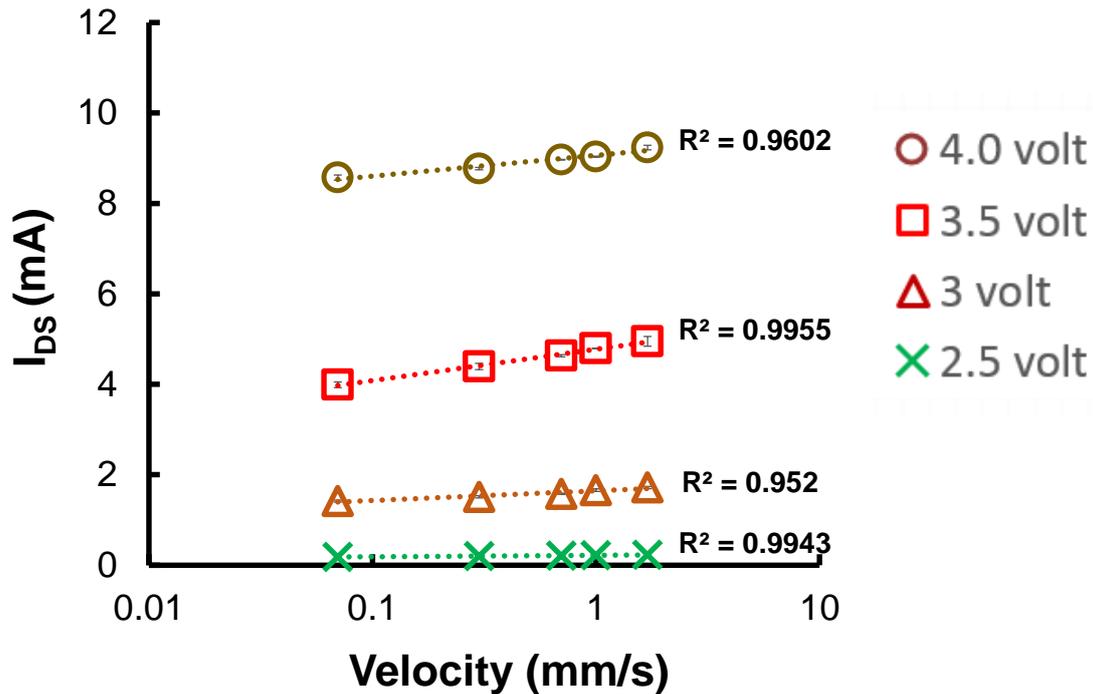


圖 4-26：參考電極電壓與甘油流速量測之關係。甘油流速的量測因參考電極電壓的改變而有所變化，在參考電極電壓為 3.5 V，線性度為 0.9955。

4.5.3 異丙醇、丙酮、乙二醇之流速量測

本研究中也接著測量異丙醇(Isopropyl alcohol)，俗稱火酒，常溫常壓下是一種無色有強烈氣味的可燃液體，分子式為 C_3H_8O 。如圖 4-27 中，在異丙醇流速測量，微流道內流速範圍從 66 至 1700 $\mu\text{m/s}$ ，流速分別為 66 $\mu\text{m/s}$ 、330 $\mu\text{m/s}$ 、660 $\mu\text{m/s}$ 、1060 $\mu\text{m/s}$ 和 1700 $\mu\text{m/s}$ ，微流道內流速的控制從靜止狀態到流速為 66 $\mu\text{m/s}$ ，維持 10 sec 後，再降為靜止狀態，接著流速再向上提升到 330 $\mu\text{m/s}$ 維持 10 sec，再使微流道流速回到靜止狀態，依序讓流速向上到達 1700 $\mu\text{m/s}$ 後，再從高流速向低流速做下來，做三次取平均和標準差。電位上固定 V_{DS} 為 1.0 V， V_{ref} 分別為 2.5 和 3.0 V，量測線性度達 0.9871 和 0.9437。橫坐標為流速的對數座標，取以 10 為底。縱坐標則為汲極電流值。且在本研究中接著測量丙酮溶液，丙酮(Acetone)為常見的有機溶劑。同樣的，在圖 4-28 中為丙酮之流速測量， V_{DS} 固定 1.0 V， V_{ref}

為 3.5 V，量測線性度為 0.9404。最後在圖 4.29 中，為乙二醇(Ethylene glycol)的流速測量， V_{DS} 固定 1.0 V，參考電極電壓在 3.5 V 時，量測線性度達 0.9327。

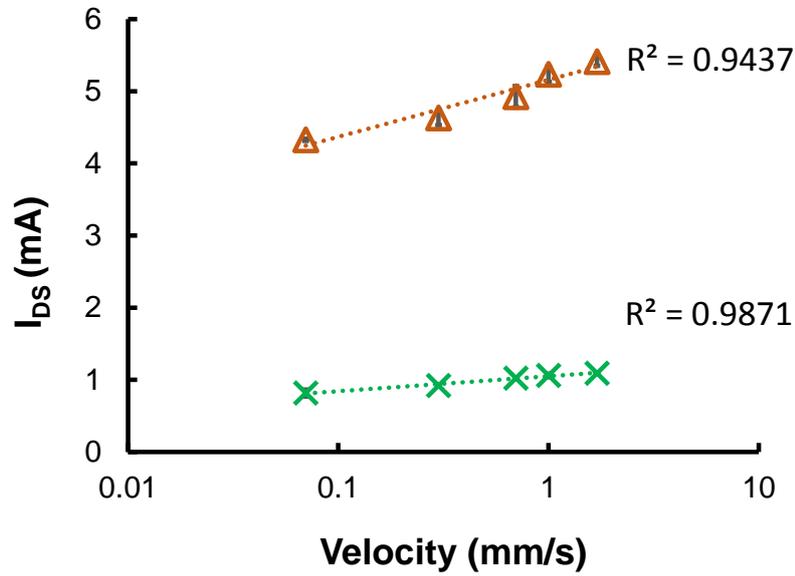


圖 4-27：參考電極電壓與異丙醇流速量測之關係。參考電極電壓分別為 2.5 和 3.0 V，量測線性度達 0.9871 和 0.9437。

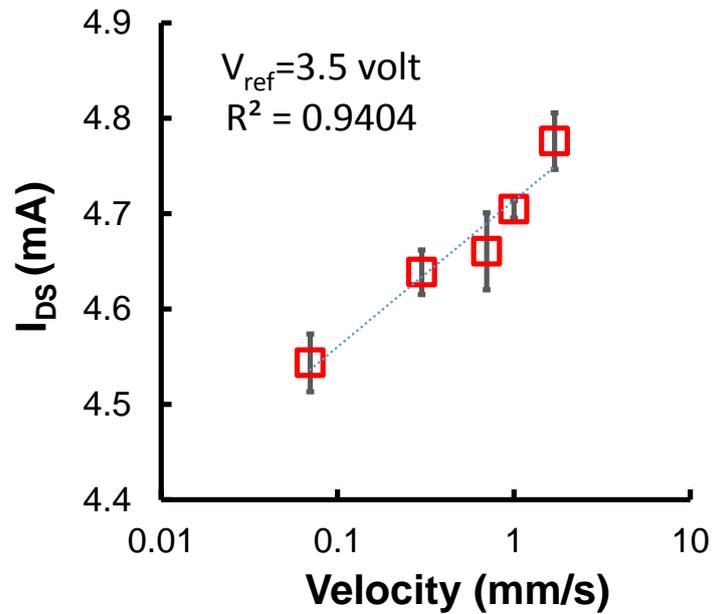


圖 4-28：微流體晶片內丙酮流速之量測。參考電極電壓在 3.5 V，量測線性度為 0.9404。

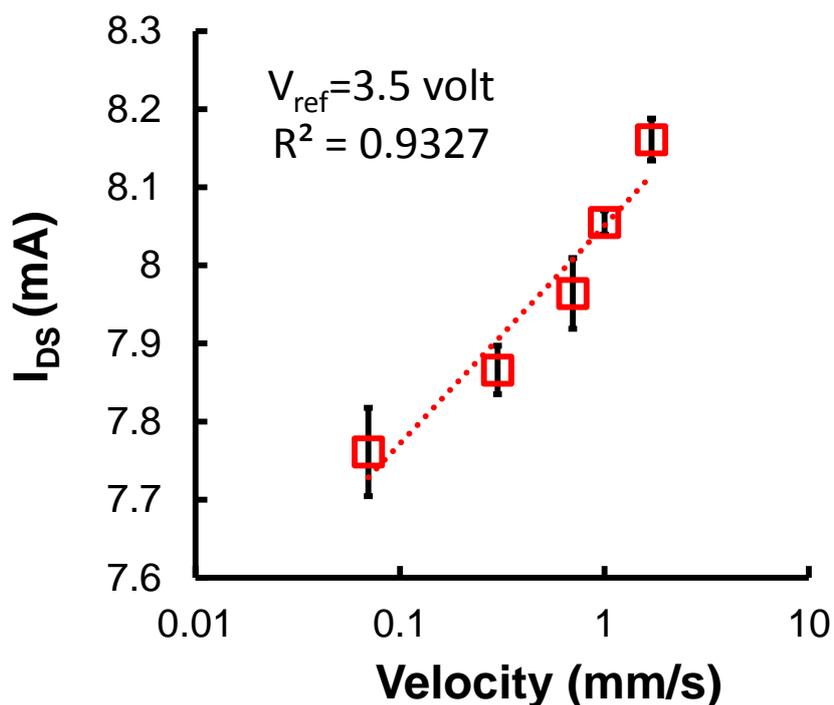


圖 4-29：微流體晶片內乙二醇流速之量測。參考電極電壓在 3.5 V 時，量測線性度達 0.9327。

4.6 同參考電壓下，多種溶液流速量測比較

本研究中，將再同一顆晶片下，各溶液使用參考電極電壓為 3.5 V 下， V_{DS} 固定 1.0 V，測量數據整理。如圖 4-30，所以比較了乙醇、甘油、丙酮和乙二醇這四種溶液。由圖中可得乙醇、甘油、丙酮和乙二醇，這四種溶液皆為醇類，在流速上的量測，流速量測的靈敏度較為一致。但相較於丙酮溶液，流速量測上的靈敏度相較其他溶液則較低。

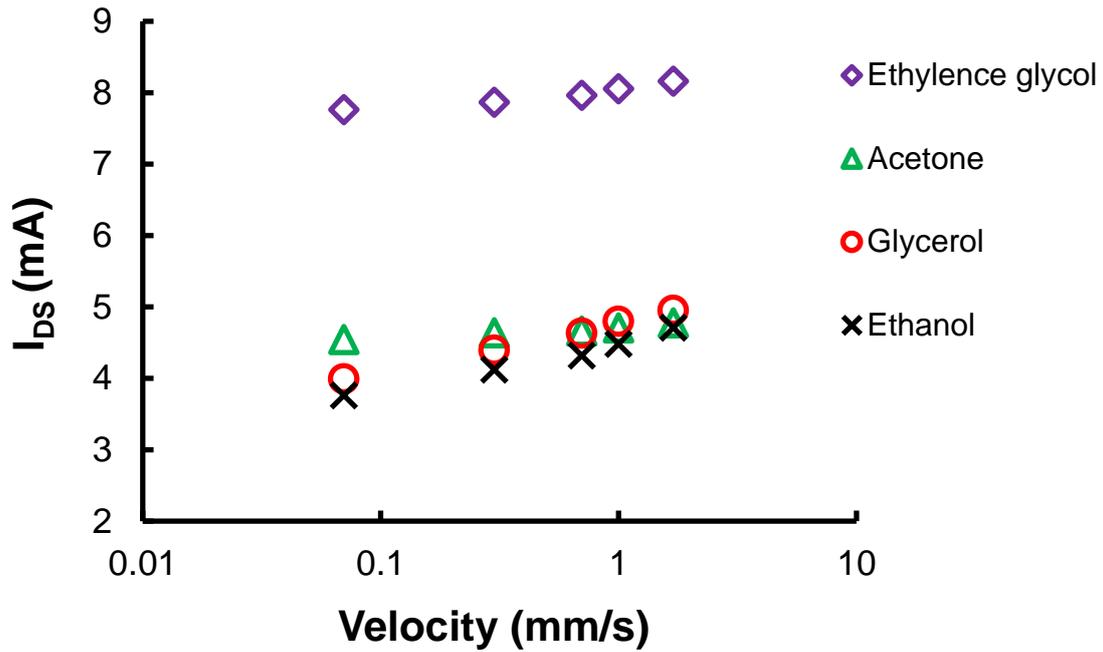


圖 4-30：固定電壓下，多種溶液流速量測比較。乙醇、甘油、丙酮和乙二醇，醇類溶液內因較容易含有少量的水分子，所以流速量測的靈敏度較為一致。

4.7 同參考電壓下，多種溶液在靜止狀態起始電流值

為了探討實驗的機制，在微流道內分別注入去離子水(Deionized water)、乙二醇、丙酮、乙醇、甘油和礦物油(Mineral oil)，這些溶液電導度分別為 5.5×10^{-6} 、 3.0×10^{-7} 、 6.0×10^{-8} 、 1.35×10^{-9} 、 6.4×10^{-8} 、 1×10^{-13} S/cm。注入流體使微流道充滿該溶液，並保持流道內流體為靜止狀態。在電位控制方面， V_{DS} 固定 1.0 V，參考電極電壓固定在 3.5 V。由圖 4-31 中可以得知，微流道內靜止的流體，在同一參考電極電壓下，起始的汲極電流大小分別為 9.0、7.0、4.5、3.9、3.7、0.0086 μ A。其中丙酮、乙醇和甘油的電導度相近，所以在汲極電流的表現上也差距不大。而乙二醇和去離子水的電導度相較之下高出其他溶液，所以在電流表現上也與其他溶液有所差距，而電導度最低的礦物油則是在同一參考電極電位下，汲極電流值為最低的。故從此實驗中可以得知，在這流速計裝置中，溶液的電導度影響了汲極電流的大小。

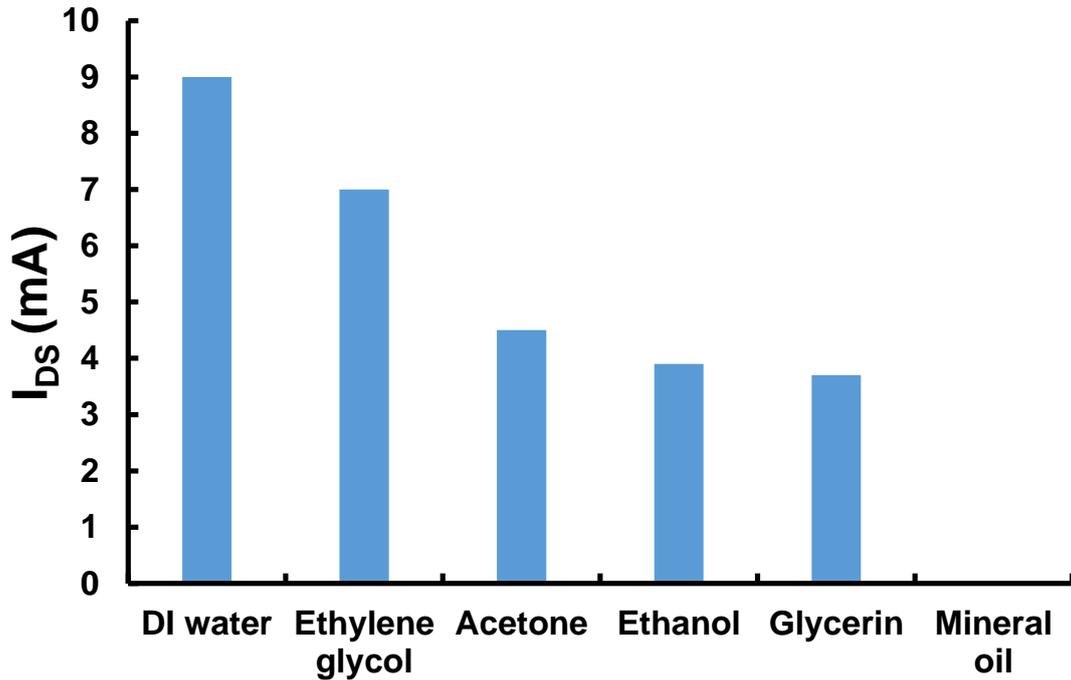


圖 4-31：固定電壓下，多種溶液在微流道靜止時起始汲極電流大小比較。由結果可得知，汲極電流的大小與溶液的電導度有正相關。

4.8 乙醇濃度測量

本研究另外將乙醇調成四種分別為 0%、25%、50%、100% 不同濃度，溶劑為去離子水，溶質為乙醇。電位條件參數使用 V_{DS} 固定於 1.0 V、 V_{ref} 為 3.0 V，將各種不同濃度的乙醇水溶液分別注入微流道內，並使流道內的流體呈現靜止狀態後，測量汲極電流大小。由圖 4-32 中可得知，當管道內為去離子水時，汲極電流為 3.11 mA，起始電流值為最高，接著隨著管道內乙醇濃度提高而汲極電流隨著降低，電流值分別為 2.62、1.62、1.31 和 1.26 mA。由圖中可知，因乙醇水溶液之電導度較去離子水來的低，所以當乙醇濃度越高時則溶液電導度變小，使得汲極電流隨之降低。另一方面來看，因為去離子水內有自然解離的氫離子，濃度約有 10^{-7} M，氫離子會與氧化鋁感測薄膜鍵結，使閘極的等效電位提高，所以汲極電流會隨著去離子水的比例提高而增高。

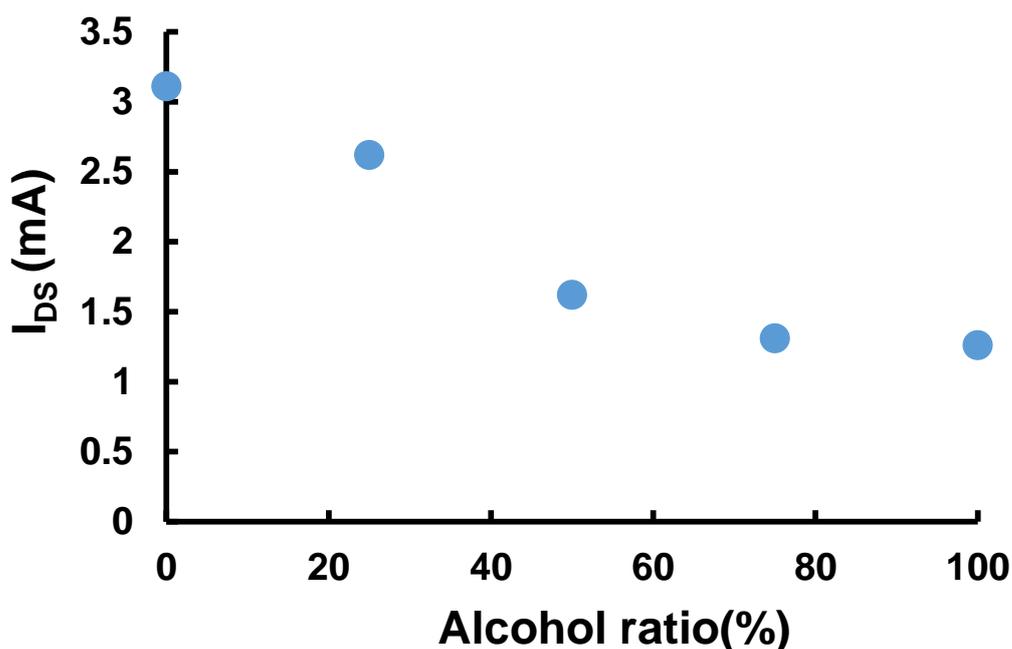


圖 4-32：晶片內乙醇濃度測量。四種分別為 0%、25%、50%、100% 不同濃度的乙醇水溶液， V_{DS} 固定 1.0 V、 V_{ref} 為 3.0 V，隨著管道內乙醇濃度提高而汲極起始電流隨著降低。

4.9 去離子水在微流體晶片內的流速量測

在圖 4.33 中，微流道內注入去離子水，條件參數 V_{DS} 固定 1.0 V、 V_{ref} 為 3.5 V、流速範圍從 66~1700 $\mu\text{m/s}$ ，分別為 66 $\mu\text{m/s}$ 、330 $\mu\text{m/s}$ 、660 $\mu\text{m/s}$ 、1060 $\mu\text{m/s}$ 和 1700 $\mu\text{m/s}$ 。當溶液靜止時，水溶液中的氫離子又重新吸附在氧化鋁感測薄膜上，使得感測薄膜電位改變造成汲極電流上升，當微流道內又增快時，氫離子帶走的程度較低流速來的更高，造成汲極電流下降的變化更大。所以去離子水溶液在流道內流速大小與感測薄膜上的氫離子濃度有關，與無離子極性溶液的測量結果的溶液趨勢現象相反，流速低則電流高，流速高則反而電流低。

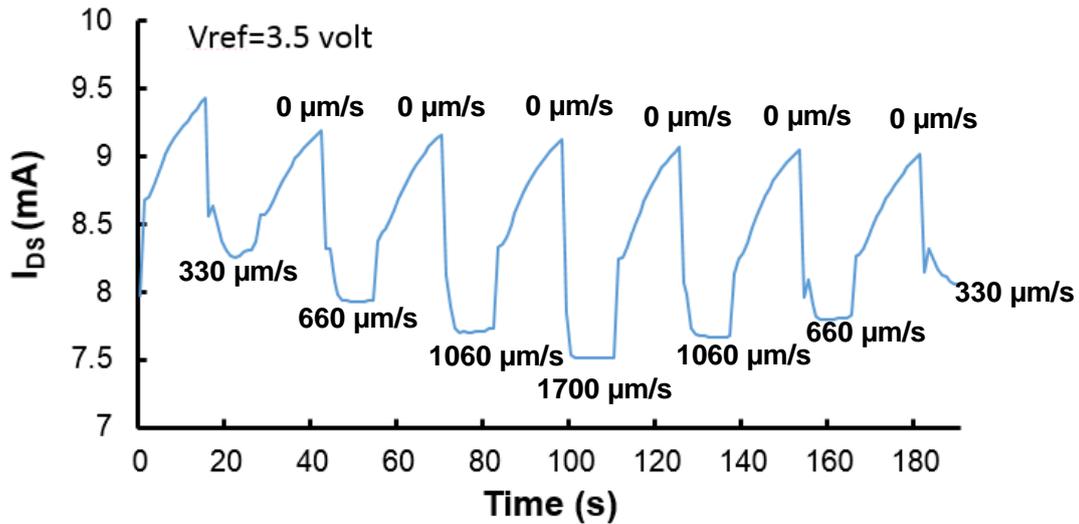


圖 4-33：去離子水流速與汲極電流變化關係。在溶液靜止時，氫離子使得感測薄膜電位改變，造成汲極電流上升，當微流道內有流速時，則將氫離子帶走，造成表面電位降低而汲極電流迅速下降。

4.10 電解質溶液在微流體晶片內的流速量測

此晶片在測量具有離子的溶液中，發現因為晶片上的金參考電極內建在感測薄膜的四週，金電極與感測薄膜距離僅只有 100 μm ，所以離子在微流道內很容易受到電場的影響而移動，流道內的流速大小與聚集在鋁感測薄膜上離子聚集的濃度具有關係。量測所使用的溶液為硫酸鈉水溶液，溶液的體積莫耳濃度為 0.01 M，電位量測的條件參數 V_{DS} 固定 1.0 V、 V_{ref} 為 3.5 V、流速範圍從 66~1700 $\mu\text{m/s}$ ，分別為 66 $\mu\text{m/s}$ 、330 $\mu\text{m/s}$ 、660 $\mu\text{m/s}$ 、1060 $\mu\text{m/s}$ 和 1700 $\mu\text{m/s}$ 。由圖 4-34 中可以發現，當流道內流速為靜止時電流值較高，當流速增快將會使已經在感測薄膜上聚集的離子帶走，影響感測薄膜的閘極等效電壓，而使汲極電流產生變化。當溶液靜止時，水溶液中的離子又重新吸附在氧化鋁感測薄膜上，使得感測薄膜電位改變造成汲極電流上升，當微流道內又增快時，離子帶走的程度較低流速來的更高，造成汲極電流下降的變化更大，所以離子溶液在流道內流速大小與感測薄膜上的離子濃度有關。在圖 4-35 中，顯示硫酸鈉水溶液在微流道內流速與汲極

電流之關係，流速與電流具有線性關係，其線性度為 0.985。所以從本研究中，具有解離離子的去離水水溶液和硫酸鈉水溶液，亦可以再本晶片裝置中量測到流速之變化。

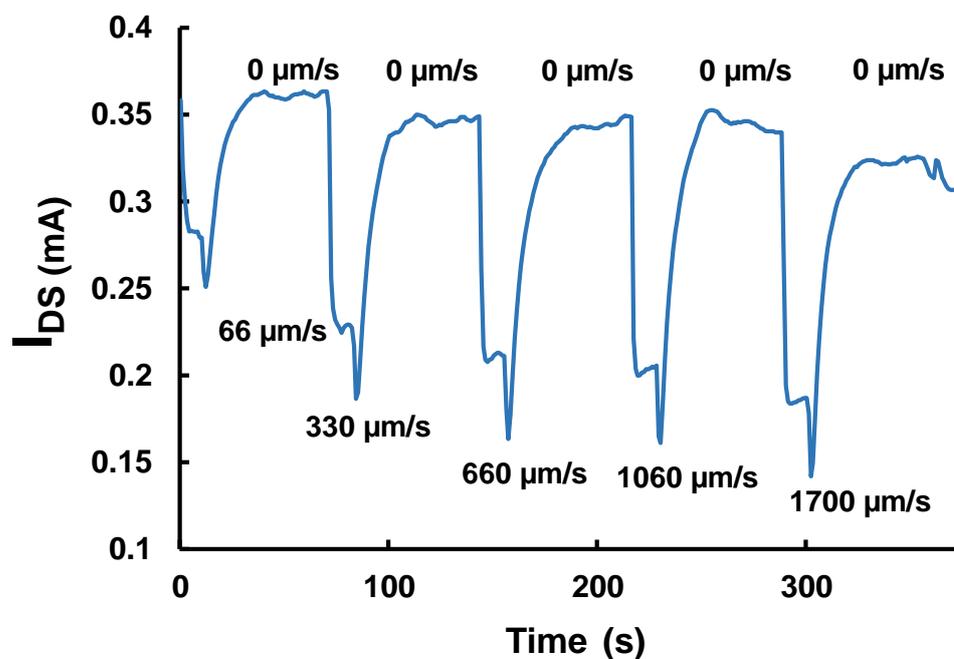


圖 4-34：電解質溶液流速與汲極電流變化關係。當流道內流速增快時將聚集在感測薄膜上的離子帶走，而使汲極電流產生變化。接著流道內溶液靜止時，水溶液中的離子又重新吸附在感測薄膜上，故離子溶液在流道內流速的大小與感測薄膜上離子聚集的程度有關係。

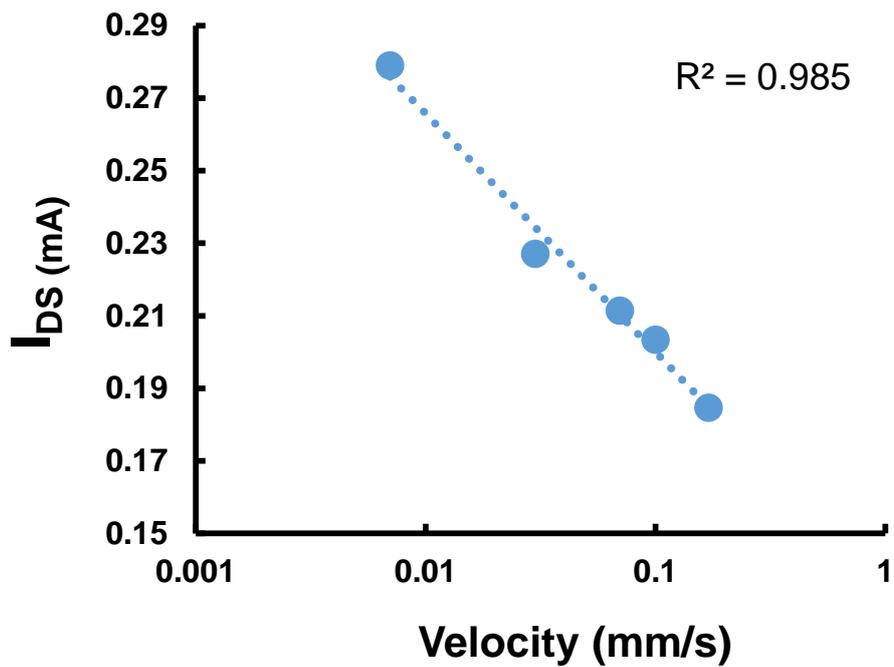


圖 4-35：硫酸鈉水溶液流速與汲極電流之關係圖。

第五章 結論與未來展望

5.1 結論

本研究成功開發微流體系統與 CMOS ISFET IC 之平整化封裝，並且透過此封裝製程，將具有測流速功能之 ISFET IC，應用於微流體流速計。除此之外，使用半導體製程的氧化鋁感測薄膜晶片，透過氧電漿對自然形成氧化鋁薄膜處理，可以增加酸鹼量測範圍。在封裝製程結果，對 PDMS 微流道封裝之平整度進行驗證、在酸鹼量測實驗，主要探討有：氧電漿處理對於 ISFET 的量測影響、氧電漿處理之最佳化參數、氧電漿處理對鈉離子溶液的干擾實驗、以及氧電漿時間對 ISFET 的電晶體特性是否影響。本研究中開發之流速計，對於無離子之極性溶液，如：乙醇、甘油、乙二醇等等溶液，測量其流速與汲極電流之關係。接著進而對離子溶液進行流速的量測，如：去離子水、硫酸鈉水溶液。以及不同電導度溶液對量測結果影響、和不同濃度乙醇之量測。

- (1) 在微流體與 IC 的封裝方法上，本研究開發之封裝技術過程相當簡單，微流道所使用的材料為生物相容性極高，且具有熱固性的特性的 PDMS。利用一層矽油吸附 IC 感測表面和光滑的壓克力板，使得 IC 再埋入 PDMS 的過程中不會掉落，成功的在 PCB 上讓 PDMS 微流道與 CMOS ISFET IC 結合。在封裝後的微流道平整度上，微流道的表面與 IC 交界面 R_{max} 控制在 $5\mu m$ 以下，成功的克服微流道不平整所產生的不穩定流場的問題。在 SEM 影像中，可以看出 PDMS 與 IC 交界的附著完整且高低水平落差在 $5\mu m$ 內，整個封裝過程所需要的時間只要 40 min，具備商業量產化之有利條件。
- (2) 應用在微流體流速感測器的應用量測上，可以流測到溶液在低流速下的流速，如乙醇在參考電極為 3.0 V 下的線性度為 0.9905，此流速計可量測的流速範圍為 $66\mu m/s$ 到 $1700\mu m/s$ ，且具有良好的再現性。除了乙醇，本研究測得甘

油線性度可達 0.9955、異丙醇達 0.9871、丙酮達 0.9404、乙二醇達 0.9327。在離子溶液的流速量測，硫酸鈉水溶液在流速範圍 66 $\mu\text{m/s}$ 到 1700 $\mu\text{m/s}$ 間，其線性度為 0.985。因金參考電極內建在晶片感測薄膜的四週，而金電極與感測薄膜距離為 100 μm ，所以離子在微流道內很容易受到電場的影響，流道內的流速與聚集在感測薄膜上的離子濃度具有關係，流速增快將會使離子濃度降低而影響閘極感測薄膜的等效電壓，所以無離子極性溶液和離子溶液皆可在此微流體晶片上進行流速的量測。

- (3) 本研究酸鹼量測實驗中，在尚未氧電漿處理的晶片量測範圍為 pH 6 到 pH 8。在 pH 5 溶液下量測 30 min 後，其晶片之感測區在 SEM 和 EDS 下，可以發現感測薄膜因自然形成氧化鋁層過薄造成傷害。所以本實驗對 ISFET 的鋁感測薄膜進行氧氣電漿處理，因氧電漿處理過後，金屬鋁氧化程度更加緻密。接著進行氧氣電漿處理對晶片特性曲線的影響實驗，發現氧電漿處理不影響 CMOS ISFET IC 內部電晶體的特性，最後酸鹼的量測範圍從 pH 4 到 pH 10，並從實驗結果找出最佳處理時間參數為氧氣電漿瓦數 100 W，處理時間 20 min 為最佳，線性度為 0.9892，且靈敏度達 18.5 mV/pH。在氯化鈉離子干擾實驗中得知，氧電漿處理後的氧化鋁感測薄膜場效電晶體，當水溶液鈉離子的體積莫耳濃度低於 0.1 M 時，量測酸鹼將不受到鈉離子的影響。

5.2 未來展望

由於本研究中第一部分，著重於 CMOS ISFET IC 與微流體系統之整合封裝，在半導體技術不斷的快速進步，CMOS 型感測晶片，如溫度感測器、氣體感測器等，生醫感測器等等，將越來越盛行。

1. 在微流體系統架構下可以做到快速偵測與微量分析，且微流體技術之應用已發展相當成熟，希望能在整合之微流體電晶體晶片上，用本研究中的 PDMS 在晶片上開發具有微幫浦之功能。
2. 本研究中之酸鹼感測器，在應用上受到 pH 的範圍之限制，若對自然形成氧化鋁進行陽極處理，除了可以增加氧化鋁的多孔性，在厚度上也可以獲得有效增加，更有利於 pH 的量測。除此之外，因 ISFET IC 靈敏度高，可以偵測少量帶電分子，故希望後續在晶片上長酵素，或是偵測帶電的分子，如 DNA。
3. 在流速實驗中，本實驗室開發此之晶片可以偵測極低流速之液體，流速範圍符合人體的血液。除此之外，此流速晶片可以應用在偵測高單價流體之流量，如科技廠所需要的光阻劑。若能精準偵測流量大小，可以減少光阻的浪費，即是減少成本上的浪費。在未來當中，晶片尺寸隨著半導體製程越來越進步，未來一顆將擁有許多量測功能，透過電路設計在晶片中，則未來可以真正做到 Lab on Chip。
4. 在流速實驗中，可以用不同參考電極電壓在具有離子溶液進行量測，從本研究發現參考電極的大小也是影響此現象的關鍵之一。

參考文獻

- [1] V. Poirier, "Blood flow meter," ed: WO Patent 2,010,099,293, 2010.
- [2] P. Bergveld, "Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, pp. 70-71, 1970.
- [3] Y.L. Chin, J.C. Chou, T.P. Sun, W.Y. Chung, and S.K. Hsiung, "A novel pH sensitive ISFET with on chip temperature sensing using CMOS standard process," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 76, pp. 582-593, 2001.
- [4] K.S. Johnson, Y.Gu, T.R. Martz, and S.C. Riser, "Development of an integrated ISFET pH sensor for high pressure applications in the deep-sea," DTIC Document 2011.
- [5] M.N. Niu, X.F. Ding, and Q.Y. Tong, "Effect of two types of surface sites on the characteristics of Si₃N₄-gate pH-ISFETs," *Sensors and actuators. B, Chemical*, vol. 37, pp. 13-17, 1996.
- [6] Z. Baccar, N. Jaffrezic-renault, C. martelet, H. jaffrezic, G. Marest, and A. Plantier, "K⁺-ISFET type microsensors fabricated by ion implantation," *Materials chemistry and physics*, vol. 48, pp. 56-59, 1997.
- [7] D.H. Kwon, B.W. Cho, C.S. Kim, and B.K. Sohn, "Effects of heat treatment on Ta₂O₅ sensing membrane for low drift and high sensitivity pH-ISFET," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 34, pp. 441-445, 1996.
- [8] Y. Sanada, T. Akiyama, Y. Ujihira, and E. Niki, "Preparation of Na⁺-selective electrodes by ion-implantation of lithium and silicon into single-crystal alumina wafer and its application to the production of ISFET," *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, vol. 312, pp. 526-529, 1982.

- [9] J. Chou and C. Weng, "Sensitivity and hysteresis effect in Al₂O₃ gate pH-ISFET," *Materials Chemistry and Physics*, vol. 71, pp. 120-124, 2001.
- [10] A. Bratov, N. Abramova, C. Domínguez, and A. Baldi, "Ion-selective field effect transistor (ISFET)-based calcium ion sensor with photocured polyurethane membrane suitable for ionised calcium determination in milk," *Analytica chimica acta*, vol. 408, pp. 57-64, 2000.
- [11] S.K. Lee, Y.S. Sohn, and S.Y. Choi, "Fabrication Characteristics of Al₂O₃ pH-Ion Sensitive Field Effect Transistor Fabricated Using Atomic Layer Deposition and Sputter," *Sensor Letters*, vol. 9, pp. 3-6, 2011.
- [12] S.K. Lee and S.Y. Choi, "Improvement of Drift Characteristic to Continuously Measure Al₂O₃ pH-ISFET with the Protective Structure," in *Meeting Abstracts*, 2010, pp. 38-38.
- [13] C.E. Lue, T.C. Yu, C.M. Yang, D. G. Pijanowska, and C.S. Lai, "Optimization of urea-EnFET based on Ta₂O₅ layer with post annealing," *Sensors*, vol. 11, pp. 4562-4571, 2011.
- [14] C.E. Lue, C.S. Lai, I. Wang, and C.M. Yang, "Sensitivity of trapping effect on Si₃N₄ sensing membrane for ion sensitive field effect transistor/reference field effect transistor pair application," *Sensor Letters*, vol. 8, pp. 725-729, 2010.
- [15] R. R. Jarmin, L. Y. Khuan, H. Hashim, A. Ahmad, and M. Mazzuan, "A new PSpice macro model for electrolyte insulator interface based Si₃N₄ Field Effect transistor responsive to H⁺ ion concentration for biomedical sensor," in *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2010 IEEE EMBS Conference on*, 2010, pp. 505-508.
- [16] C. Cane, A. Götz, A. Merlos, I. Gracia, A. Errachid, P. Losantos, *et al.*, "Multilayer ISFET membranes for microsystems applications," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 35, pp. 136-140, 1996.

- [17] A. P. Soldatkin, J. Montoriol, W. Sant, C. Martelet, and N. Jaffrezic-Renault, "Creatinine sensitive biosensor based on ISFETs and creatinine deiminase immobilised in BSA membrane," *Talanta*, vol. 58, pp. 351-357, 2002.
- [18] B. Premanode and C. Toumazou, "A novel, low power biosensor for real time monitoring of creatinine and urea in peritoneal dialysis," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 120, pp. 732-735, 2007.
- [19] C.S. Lee, S.K. Kim, and M. Kim, "Ion-sensitive field-effect transistor for biological sensing," *Sensors*, vol. 9, pp. 7111-7131, 2009.
- [20] A. Topkar and R. Lal, "Effect of electrolyte exposure on silicon dioxide in electrolyte-oxide-semiconductor structures," *Thin Solid Films*, vol. 232, pp. 265-270, 1993.
- [21] B. Liu, Y. Su, and S. Chen, "Ion-sensitive field-effect transistor with silicon nitride gate for pH sensing," *International Journal of Electronics Theoretical and Experimental*, vol. 67, pp. 59-63, 1989.
- [22] T. Matsuo and M. Esashi, "Methods of ISFET fabrication," *Sensors and Actuators*, vol. 1, pp. 77-96, 1981.
- [23] L. Bousse, S. Mostarshed, B. van der Schoot, and N. De Rooij, "Comparison of the hysteresis of Ta₂O₅ and Si₃N₄ pH-sensing insulators," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 17, pp. 157-164, 1994.
- [24] R. Smith and D. Scott, "An integrated sensor for electrochemical measurements," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, pp. 83-90, 1986.
- [25] R. Vanhal, P. Bergveld, and J. Engbersen, "Fabrication and packaging of mesa ISFETs," *Sensors and Materials*, vol. 8, pp. 455-468, 1996.
- [26] M. Grattarola, G. Massobrio, and S. Martinoia, "Modeling KP-Sensitive FET's with SPICE," *IEEE TRANSACTIONS ON ELECTRON DEVICES*, vol. 39, 1992.

- [27] 武世香, 虞惇, and 王貴華, "化學量傳感器," 第四講離子敏場效應電晶體及其應用 九 ISFET 的基本量測電路, 傳感器技術技術講座, 哈爾濱工業大學, 1991.
- [28] S. Collins, "Practical limits for solid-state reference electrodes," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 10, pp. 169-178, 1993.
- [29] A. Mroz, "Disposable reference electrode," *Analyst*, vol. 123, pp. 1373-1376, 1998.
- [30] W. Olthuis, J. Luo, B. Van der Schoot, J. Bomer, and P. Bergveld, "Dynamic behaviour of ISFET-based sensor-actuator systems," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 1, pp. 416-420, 1990.
- [31] L. Bousse, D. Hafeman, and N. Tran, "Time-dependence of the chemical response of silicon nitride surfaces," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 1, pp. 361-367, 1990.
- [32] Y. Kato, K. Yoshikawa, and M. Kitora, "Temperature-dependent dynamic response enables the qualification and quantification of gases by a single sensor," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 40, pp. 33-37, 1997.
- [33] W. Gui-Hua, Y. Dun, and W. Yao-Lin, "ISFET temperature characteristics," *Sensors and actuators*, vol. 11, pp. 221-237, 1987.
- [34] L. Bousse and P. Bergveld, "The role of buried OH sites in the response mechanism of inorganic-gate pH-sensitive ISFETs," *Sensors and Actuators*, vol. 6, pp. 65-78, 1984.
- [35] T. Katsube, T. Araki, M. Hara, T. Yaji, S. Kobayashi, and K. Suzuki, "A multi-species biosensor with extended-gate field effect transistors," in *Proceedings of the 6th Sensor Symposium, Tokyo, Japan*, 1986, pp. 211-214.
- [36] 孫台平, "Separate structure extended gate H⁺-ion sensitive field effect transistor on a glass substrate," 2000.

- [37] Y.L. Chin, J.C. Chou, Z.C. Lei, T.P. Sun, W.Y. Chung, and S.K. Hsiung, "Titanium nitride membrane application to extended gate field effect transistor pH sensor using VLSI technology," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 40, p. 6311, 2001.
- [38] J. Stoof and J. Keabian, "Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology," *Life sciences*, vol. 35, pp. 2281-2296, 1984.
- [39] H. Lee, Y. Liu, D. Ham, and R. M. Westervelt, "Integrated cell manipulation system—CMOS/microfluidic hybrid," *Lab on a Chip*, vol. 7, pp. 331-337, 2007.
- [40] S.Y. Yang, F.Y. Cheng, C.S. Yeh, and G.B. Lee, "Size-controlled synthesis of gold nanoparticles using a micro-mixing system," *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 8, pp. 303-311, 2010.
- [41] M.S. Munson and P. Yager, "Simple quantitative optical method for monitoring the extent of mixing applied to a novel microfluidic mixer," *Analytica Chimica Acta*, vol. 507, pp. 63-71, 2004.
- [42] S.Y. Yang, S.K. Hsiung, Y.C. Hung, C.M. Chang, T.L. Liao, and G.B. Lee, "A cell counting/sorting system incorporated with a microfabricated flow cytometer chip," *Measurement Science and Technology*, vol. 17, p. 2001, 2006.
- [43] G. M. Whitesides, "The origins and the future of microfluidics," *Nature*, vol. 442, pp. 368-373, 2006.
- [44] M.U. Kopp, A.J. De Mello, and A. Manz, "Chemical amplification: continuous-flow PCR on a chip," *Science*, vol. 280, pp. 1046-1048, 1998.
- [45] J. S. Shim, A. W. Browne, and C. H. Ahn, "An on-chip whole blood/plasma separator with bead-packed microchannel on COC polymer," *Biomedical microdevices*, vol. 12, pp. 949-957, 2010.
- [46] W. W. Chow, K. F. Lei, G. Shi, W. J. Li, and Q. Huang, "Microfluidic channel fabrication by PDMS-interface bonding," in *Microelectronics, MEMS, and*

- Nanotechnology*, 2004, pp. 141-148.
- [47] P. Skaft-Pedersen, D. Sabourin, M. Dufva, and D. Snakenborg, "Multi-channel peristaltic pump for microfluidic applications featuring monolithic PDMS inlay," *Lab on a Chip*, vol. 9, pp. 3003-3006, 2009.
- [48] J. BurmáKyong and E. KyuáLee, "Ultra-sensitive trace analysis of cyanide water pollutant in a PDMS microfluidic channel using surface-enhanced Raman spectroscopy," *Analyst*, vol. 130, pp. 1009-1011, 2005.
- [49] J. D. Qiu, L. Wang, R. P. Liang, and J. W. Wang, "Microchip CE analysis of amino acids on a titanium dioxide nanoparticles-coated PDMS microfluidic device with in-channel indirect amperometric detection," *Electrophoresis*, vol. 30, pp. 3472-3479, 2009.
- [50] E. Ghafar-Zadeh, M. Sawan, and D. Therriault, "Novel direct-write CMOS-based laboratory-on-chip: Design, assembly and experimental results," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 134, pp. 27-36, 2007.
- [51] Y.H. Wang, C.Y. Lee, and C.M. Chiang, "A MEMS-based air flow sensor with a free-standing micro-cantilever structure," *Sensors*, vol. 7, pp. 2389-2401, 2007.
- [52] A. Kuoni, R. Holzherr, M. Boillat, and N. F. de Rooij, "Polyimide membrane with ZnO piezoelectric thin film pressure transducers as a differential pressure liquid flow sensor," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 13, p. S103, 2003.
- [53] Y. Yeh and H. Cummins, "Localized Fluid Flow Measurements with AN He-Ne Laser Spectrometer," *Applied Physics Letters*, vol. 4, pp. 176-178, 1964.
- [54] R. Berger, C. Gerber, H. Lang, and J. Gimzewski, "Micromechanics: A toolbox for femtoscale science: "Towards a laboratory on a tip", " *Microelectronic engineering*, vol. 35, pp. 373-379, 1997.

- [55] V. Lien and F. Vollmer, "Microfluidic flow rate detection based on integrated optical fiber cantilever," *Lab on a Chip*, vol. 7, pp. 1352-1356, 2007.
- [56] L. Schöler, B. Lange, K. Seibel, H. Schäfer, M. Walder, N. Friedrich, *et al.*, "Monolithically integrated micro flow sensor for lab-on-chip applications," *Microelectronic engineering*, vol. 78, pp. 164-170, 2005.
- [57] L. Qiu, S. Hein, E. Obermeier, and A. Schubert, "Micro gas-flow sensor with integrated heat sink and flow guide," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 54, pp. 547-551, 1996.
- [58] D. E. Yates, S. Levine, and T. W. Healy, "Site-binding model of the electrical double layer at the oxide/water interface," *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, vol. 70, pp. 1807-1818, 1974.
- [59] C. D. Fung, P. W. Cheung, and W. H. Ko, "A generalized theory of an electrolyte-insulator-semiconductor field-effect transistor," *Electron Devices, IEEE Transactions on*, vol. 33, pp. 8-18, 1986.