

楊鏡堂 陳啟科 蔡昆志

發明摘要

本發明之微流體振盪器依其激發流體週期性擺盪頻率與流速的關係可開發成流量計或微反應器使用，具有小體積元件整合性高、製造成本低、數位式訊號監控等優點，能滿足未來商民通用之需求。微流體振盪器亦可植入微流體系統晶片中，利用流體振盪器誘發流體擺盪，在微通道中進行主動混合、振盪、擾動及攪拌等功能，然而專利檢索與論文回顧卻顯示在微米級管道中激發非穩定的擺盪現象十分罕見，原因是微通道壁面的粘滯力驅使流體呈穩定層流的模式運動，但本專利的特殊設計已解決前述之難題，依本案申請範圍中振盪器本體包括一突張噴嘴及特殊流道結構，該突張微噴嘴用以突破流體與壁面間黏滯剪應力並產生不穩定流及初步擺盪現象為本裝置之主要致動原理，亦為本發明之核心價值，該特殊流道結構尚有接觸壁面、振盪腔室、分流體及回饋流道，分別以不同角度、不同寬度、不同夾角及出口上下錯開之設計以維持前述之流體自發擺盪現象。實施事例證明本案之設計成功引導微量低速流體發生連續且週期性自我擺盪的功能。就實施成本而論，本元件結構平面化無可動件、製程簡潔、生產良率高、耐用性佳、振盪輸出頻率可數位化並與流量相關等優點，應用層次包括氣、液相流量計或微型生醫晶片，實施方法相容於國內發展成熟之微機電技術。

1. 發明簡介

本案微流體振盪器(microfluidic oscillator, 發明專利公告第 I274856 號)揭露之突張式微噴嘴結構搭配不等長之回饋流道激發噴流擺盪，應用於流量量測與催化生物流體反應式，發明構想追溯同發明人的創作包括新型專利公告第 00576503 號(階梯式振盪流量計)、發明專利公告第 200508573 號(非對稱回饋流道之流體振盪器)與發明專利申請案第 094135810 號(異向沖擊流體振盪器)等 3 案，技術基礎的研發過程中利用巨觀實驗量測、流場模擬分析、微機電製程及微觀流場實驗等方法剖析過去未能解決的問題，研究貢獻包括流體動態結構分析、工作範圍與幾何效應，歸納振盪機制等。技術應用包括：導入生物螢光觀測法檢測微流體振盪器中因主噴流擺盪而增加的混合與反應效能，檢附的實驗結果還顯示宣告之設計具備優良性能，於微流量量測的低雷諾數範圍突破至 1-100，穩定振盪範圍雷諾數則落於 10-100，目前可整併於微流體控制系統，作為計算流量或調控濃度分佈的微元件。

2. 發明背景

綜觀流體振盪器的研究開始於 1960 年代，初期應用噴流擺盪在水利控制迴路、中期推廣至流量測定，今日則有許多團隊研究如何與實驗室晶片或微全分析系統結合，積極向流量監測與微反應器等領域發展。研究流體擺盪現象主要是依據史卓荷(Strouhal)的理論，史卓荷提出卡門渦旋(Karman vortex)生成頻率與流速呈現線性關係，依理論可由量測渦旋產生頻率推算平均流量，卡門渦旋係由觸發體(圓柱型、梯柱型等鈍狀物)造成流體發生分流現象而形成渦旋，並以固定的頻率交替產生，流場因兩側生成的渦旋們互相作用導致不穩定，Roshko 於 1954 年依據史卓荷的理論再配合卡門渦旋的特性設計卡門渦流型流量計，藉量測主噴流沖擊擋體後產生渦旋之頻率推測流量，以流體振盪頻率為基準的流量計首度被開發。

流體振盪器中流體擺盪的原理是孔達效應，又稱為壁面接觸效應(wall attachment effect)，噴流和其相鄰壁面間夾角不大於某一角度時，該噴流時會有偏向此一壁面流動的趨勢，相關的無因次參數，由 Tippetts *et al.* (1973) 提出，在不可壓縮流體的前提下，針對回饋型振盪器進行無因次分析，結果歸納出三個重要的無因次參數。史卓荷數 Str、雷諾數 Re 以及尤拉數 Eu (Euler number)。White (1991) 提出的史卓荷數和雷諾數關係圖，雷諾數在 $10^3 \sim 10^5$ 之間史卓荷數近似常數，利用此區間內流體頻率與流量呈線性關係作為流體振盪器之工作原理，若雷諾數低於 10^3 以下，流體振盪頻率與流量的線性關係將逐步消失。

Gebhard *et al.* (1996) 從事微型振盪器的研究，以有限單元法模擬微流體振盪器，振盪器長 $720 \mu\text{m}$ ，寬 $500 \mu\text{m}$ ，厚度為 $250 \mu\text{m}$ ，利用水作為工作流體，設定相同入口壓力，研究微流體振盪器噴嘴(nozzle)的幾何形狀，但文中未呈現流場的實驗結果。Jeon *et al.* (2005) 將流體振盪器應用微流體混合，此型微混合器雖未能成功誘發振盪，但以回饋流道帶動下游端流體返回與上游流體作多次混合，在加上串連多級單元的方式證明可達良好的混合效果。

Yang *et al.* (2003) 提出具有階梯結構之流體振盪器(新型專利公告第 00576503 號 階梯式振盪流量計)，其階梯結構附屬於接觸壁面之上，可有效調控流場中漩渦的生成與散逸，文中並指出可大幅度增加流體振盪器之訊雜比並增廣工作範圍。Yang *et al.* (2005) 提展另一組新的構想，(發明專利公告第 200508573 號 非對稱回饋流道之流體振盪器與發明專利申請第 094135810 號 異向沖擊流體振盪器)，藉由兩側異相噴流的方式擾動主噴流而產生振盪之流體振盪器，除了振盪頻率與流量依然保有良好線性比例之外，所量測到的訊號強度比一般回饋型流體振盪器更優良，特別是在高流量的情況之下，異相衝擊型比一般之回饋型流體振盪器擁有最佳的流體振盪行為，但都為釐米級結構。

已知的流體振盪器因受限於物理參數的限制，除了在某些流速可產生振盪之外，若流體流速過低流體振盪器則無法順利的產生振盪行為，這將使應用上受到相當大的限制，特別是在微流體的應用上更是如此。先前技術 U.S. Patent No. 6860157、U.S. Patent No. 3902367 與 U.S. Patent No. 4610162 的設計運用在一般釐米或毫米級尺度下雖可順利工作，但以相同比例微型化後，發現流體在微米級流道中是以穩定層流的模式運動，故習知振盪器無法正常量測微流道中的流量。綜合揭露之技術專利與學術論文，發現要使微流體振盪器能觸發流體產生穩定週期性的擺盪幾乎是不可能，有太多的困難需要克服，孔達效應能否如預期的發生？流體的粘滯力影響如何？曇花一現的流體擺盪如何維繫？因此，尚未發現同型微流體振盪器完整呈現流量測定或是擾動、攪拌、混合與反應等功能。

3. 研究過程

使微型流體振盪器穩定觸發振盪是本發明的最終目標，但元件微小化後流道壁面對流體的影響增加使孔達效應難以發生，在微流道中以穩態流動。為了解決這個問題，本發明以突張式噴嘴為基礎克服微米等級流道中高粘滯力影響並配合元件中各部分獨特的設計組成一具微型流體振盪器。

本案指定代表圖為圖 1，為使低雷諾數流體發生擺盪現

象，本裝置配置一突張式噴嘴於流體噴口與兩側的流道結構配合，該微噴嘴出口端為突張結構用以克服流體與壁面間黏滯剪應力並同時誘發不穩定流及擺盪現象為本案微型流體振盪裝置之主要致動原理，亦為本發明之核心價值。流道結構特殊之處包括兩側之回饋流道分別以不同長度、不同寬度、與主噴流不同夾角及出口上下錯開的設計，使流體在極低的流速之下依然能夠產生流體振盪的行為。目前尚未有人針對噴射出口以突張及兩側之回饋流道分別以不同長度、不同寬度、與主噴流不同夾角及出口上下錯開的方式設計微流體振盪器並能夠提供資料證明此設計能改善不振盪或不穩定振盪的情況，故本創作具有優良之創新性。本案後續提供的實驗資料顯示，依此設計之微振盪器除了容易產生振盪外，回饋流的衝擊更能夠產生較大的作用力，使微流體振盪器能夠依然保持順暢的流體振盪，經過本創作改良之後的微流體振盪器，在極低流速下依然保有良好之流體振盪行為，因此具備優良之進步性。但研究微尺度流體的實驗方法目前仍不完整，進行真實流場觀測時無法得到完備的數據供研究人員分析，僅能實施染料法或螢光法取得定性的流場形態，故本案與清華大學生命科學系呂平江教授的研究團隊合作，將自行培育的螢光蛋白注入微流體振盪器進行接合，並以實驗方法-雙股雷射誘發螢光分析法與螢光共振分析法，試圖證明微流體振盪器可藉由驅動流體擺盪運動大幅提升蛋白質接合的反應速率並縮短反應時間。

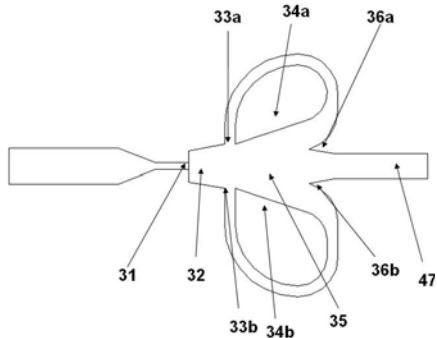


圖 1 本發明案的代表圖

(31 噴射形成口; 32 噴射形成口突張區; 33a、33b 回饋流衝擊流; 34a、34b 接觸壁面; 35 振盪室; 36a、36b 分流體; 37 流體出口)

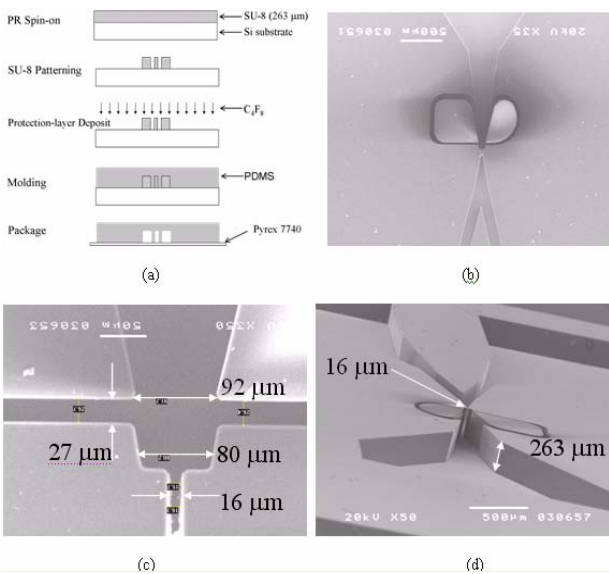


圖 2 (a)製程步驟(b)(c)(d) 在電子顯微鏡下的微流體振盪器

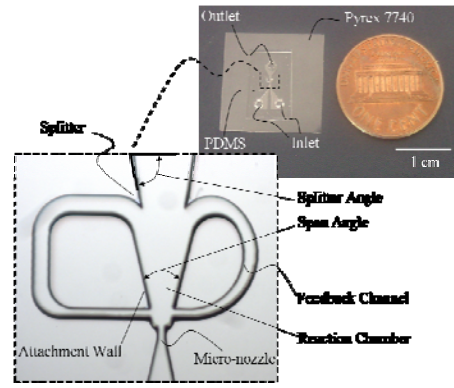


圖 3 微流體振盪器的完成品圖

4. 振盪特性應用於流量量測

圖 4 在探討微流體振盪器之振盪頻率(史卓荷數)與流速(雷諾數)的關係，並由統計擺盪之數據計算出振盪頻率對應流速的線性函數。由實驗資料可知所設計之微流體振盪器克服過去無法達成的目標，使微流體振盪器成功的運作，並其工作範圍約在 $Re = 10^0 \sim 10^2$ 之間具有優良的性能，原因是在流道中的微突張結構造成流體釋放不穩定性，並配合 SU-8 厚膜光阻製程之高深寬比結構在微米尺度下產生孔達效應，當然本研究特有的不對稱型回饋流道所產生之非平衡衝擊回饋流也是流體噴流能在微米尺度下發生自我擺盪的重要因素。此流體擺盪的功能可廣為微流體系統所採用，藉偵測流體振盪的訊號換算成流量即為一型微流量計，不僅如此，擺盪噴流搖晃的用途更可能為部分微量生物或是化學反應加快生成物的產生速率，這部分本案也已進行二組試驗並於後文敘述。

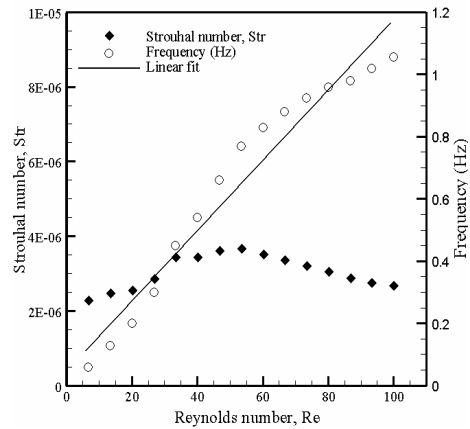


圖 4 振盪頻率與流速關係圖

5. 螢光共振法分析及微反應/混合器之應用

現今諸多文獻在探討微流體的混合指標，利用影像灰階值處理等方法定義流體混合的指標是目前較為人知的方法，但是這種方法還是有一些的問題存在，因為混合效率將取決於影像的取得方式，如環境光線明暗、鏡頭倍率、光圈大小與濾光片等因素，皆會使混合指標無法明確的定義，因此本研究採用螢光共振反應試圖定義新的混合指標其概念如圖 5 所示，接續的研究中以螢光共振傳遞現象探討螢光蛋白混合情形，此現象發生於二股蛋白質的距離小於 10 nm 時，螢光共振現象才可能發生。螢光共振指數的定義如下：

$$\text{FRET factor} = \frac{\text{Area of Reaction_P protein}}{\text{Area of Chamber}}$$

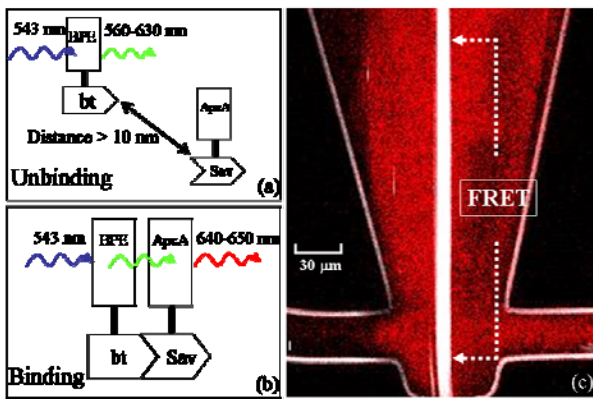


圖 5 螢光共振分析概念 (a)當樣本間距大於 10 nm 時螢光共振將不會發生, (b)當樣本間距小於 10 nm 時螢光共振將受激發後發生, (c)螢光共振現象發生於

在不振盪條件($Re = 0.1$)，圖 6(a)中顯示少於 5% 的蛋白質藉由擴散機制發生接合，至非穩定振盪狀態($Re = 10$) 共振區域開始因流體擺盪流體約破壞原有的流體界面，蛋白質因流體的非穩定振盪運動發生接合使反應率提昇至 25%，實驗數據統計後如圖 6(e)所示，螢光共振指數隨流體振盪提昇，最後在穩定振盪的區域中，最高可使 80% 以上蛋白質藉由振盪機制發生接合。由雷射共軛焦顯的實驗中，可我們發現微流體振盪器可產生的流體振盪現象是一種新的混合機制，此機制可有效的使微量流體藉由不斷的擺盪達混合，且提高流量的同時可加速均勻混合，應用此微流體元件於生化反應的領域中可收增加產能並減少反應時間的成效。

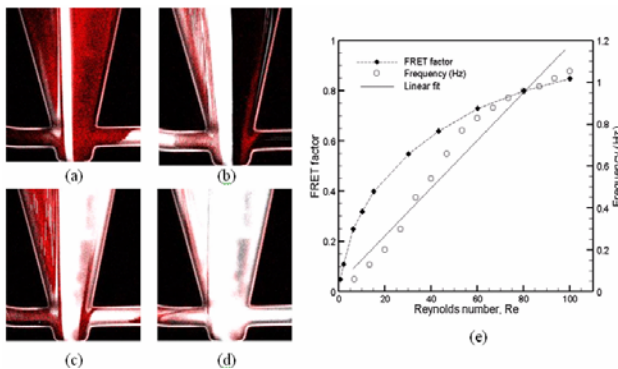


圖 6 螢光共振區域隨噴流擺盪之頻率增加 (a)實驗條件 $Re = 1$, (b)實驗條件 $Re = 10$, (c)實驗條件 $Re = 60$, (d)實驗條件 $Re = 100$, (e)共振指數隨振盪頻率提高

6. 結論

歷經許多步驟的反覆試驗，本案開發了一種展新的微量流體量測裝置，利用突張式微噴嘴設計及特殊流道結構(包括分流器及回饋流道)，誘使微觀尺度流體產生被動式的擺盪現象。突張結構減低微尺度流中過大的壁面黏滯力與表面力，因此突張式微噴嘴產生的入口噴流，激發流體的不穩定性及孔達效應使噴流偏折，出口前再由分流器分流部分流體入回饋流道，兩側長度不同的回饋路徑造成異相位衝擊流，最後以異相位衝擊流維持入口噴流穩定擺盪。微振盪器的振盪頻率與雷諾數呈正相關，適用雷諾數為 1 到 100 之間。

在微觀流體實驗中推動的研究方法—螢光共振傳遞法，利用螢光共振的原理，明確定義出混合指標並界定反應區，以研究螢光蛋白質-異藻蛋白與藻藍蛋白的接合為例，首先利用螢光共振現象驗證微流體振盪器的效能，螢光蛋白檢測結果顯示，若雷諾數小於 1 時，流體無振盪現象，約只有低於 5% 的蛋白質藉由擴散機制發生反應，當雷諾數提高同時使流體擺盪的頻率逐漸提高，漸進增加二股螢光蛋白於振盪室內橫向擺盪運動頻率，同時入口噴流兩側的回流區也

不斷激擾流場，大幅增加螢光蛋白的接觸面積，再加上出口處的分流器引導部分蛋白質回饋至上游區來回攪拌，如此注入的螢光蛋白中可達 80% 將發生螢光共振反應，故本微流體振盪器可整併於微流體系統，作為計算流量或生化檢測的微反應器。

參考文獻

- Gebhard, U., Hein, H., and Schmidt, U., 1996, "Numerical Investigation of Fluidic Micro-Oscillators," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, Vol. 6, pp. 115-117.
- Gebhard U., Hein H., and Ruther P., 1997, "Combination of a Fluidic Micro-Oscillator and Micro-Actuator in LIGA-Technique for Medical Application," *International Conference on Solid-State Sensors and Actuators* Chicago, June 16-19.
- Grant, J., and Cox, A. J., 1975, "Flowmeters," *US Patent*, No. 3902367.
- Herzl, P. J., and Morrisville, P., 1985, "Oscillatory Flowmeter," *US Patent*, No. 4550614.
- Jeon, M., Kim, L., Noh, J., Kim, S., Park, G., and Woo, S., 2005, "Design and Characterization of a Passive Recycle Micromixer," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, Vol. 15, pp. 346-351.
- Strouhal, V. 1878, "Über eine besondere Art der Tonerregung," *Annalen der Physik und Chemie*, Vol. 5, pp. 216-251.
- Tippetts, J. R., Ng, H. K., and Royle, J. K., 1973, "A Fluidic Flowmeter," *Automatica*, Vol. 9, pp. 35-45.
- Tippetts, J. R., Ng, H. K., and Royle, J. K., 1973, "An Oscillating Bistable Fluid Amplifier for Use as A Flowmeter," *Journal of Fluid Control*, Vol. 5, pp. 28-42.
- White, F. M., 1991, *Viscous Fluid Flow*, 2nd Edition, McGraw-Hill, New York, pp. 10-11.
- Yang, J. T., Chen, C. K., Hu, I. C. and Lyu, P. C., 2007, "Design of a Self Flapping Microfluidic Oscillator and Diagnosis with Fluorescent Methods," *IEEE/ASME Journal of Microelectromechanical Systems*, Vol. 16, pp. 826-835.
- Yang, J. T., Chen, C. K., Tsai, K. J., Lin, W. Z., and Sheen, H. J., 2007, "The Novel Fluidic Oscillator," *Sensors and Actuators A: Physical*, Vol. 135, pp. 476-483.
- 楊鏡堂, 蔡昆志, 陳啟科, 2005, 異向沖擊型流體振盪器, 中華民國發明專利公告號第 200714807 號。
- 楊鏡堂, 林威志, 蔡昆志, 2003, 階梯式振盪流量計, 中華民國發明專利公告號第 00576503 。