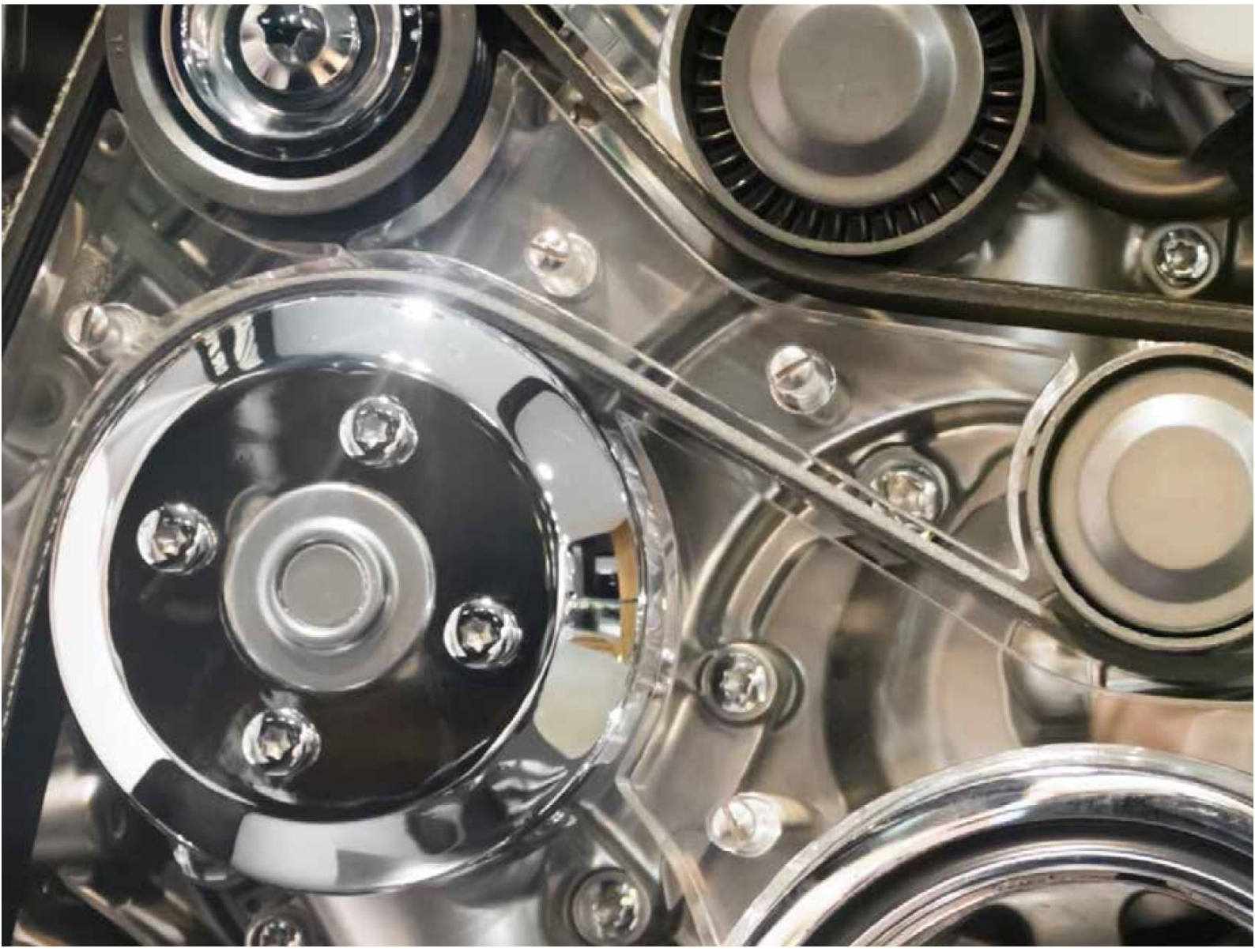


3M Science.
Applied to Life.™

試片背後的科學：

量產微流道裝置的關鍵考慮要素

醫用材料與技術



試片背後的科學： 量產微流道裝置的關鍵考慮 要素

作者：**Maggi Tebrake** 博士，
應用開發專家，歐洲、中東及
非洲 **3M Health Care**

介紹

微流道裝置改變生活。由於現代技術和診斷測試的微型化，幾乎可以在任何地方進行診斷—即時檢測。這種立即獲得答案和研究治療方案的能力對全球的患者和提供照護者具有不可思議的影響。

開發微型化檢測： 不小的壯舉

雖然微型化檢測是世界各地越來越普遍使用的診斷工具，但工程師們面臨著日益嚴峻的設計挑戰：如何在確保測試準確性和有效性的同時擴大微型化檢測的生產規模？微型化檢測應證明其能夠大規模生產並在投入市場之前保持可靠的功能。

沒有做足夠的工作來加速概念驗證、將實驗室測試縮小到信用卡大小的設備和產品商業化。¹ 為了縮小差距，工程師必須在設計過程中考慮可擴展性。本文將探討可擴展性的三個關鍵考慮要素：選用材料、開發參數和製造技術。

第 1 關鍵考慮素： 選用材料

從原型到生產—材料很重要。竟可能地，用於原型製作的材料應該相同於於批量製造的材料。

否則，可能需要進行昂貴且耗時的重新設計。²

微型化檢測的準確性通常被認為是開發過程中最困難的部分。這就是為什麼經常使用訂製原型芯片進行微型化的原因，這些芯片是精心手工製作的。原型芯片通常使用玻璃、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、聚苯乙烯(PS)、環烯烴聚合物(COP)或環烯烴共聚物(COC)w 創建。在所有這些材料中，玻璃具有最好的耐化學性，通常在學術實驗室中很容易獲得。² 但是，如果要大規模生產微流道裝置並在即時檢測使用，玻璃可能不是最佳選擇。

諸如聚合物膜和片材的材料可能是較佳的選擇，因為它們能夠實現可量產的製造過程。零件或整個設備可以從材料原材上加工及/或切割、注射模製、微注射模製或層壓，並以由薄膜和片材進行高精度模切。³ 在原型階段使用聚合物材料，利於加速從研究和概念驗證到商業產品的過渡，因為注射模製和模切是可量產的製程。

還有更多的材料考慮因素—例如相容性和溫度。微型化檢測的表面積與體積比高於傳統實驗室設備，這導致樣品材料和試劑與基材的相互作用更強。因此，聚合物材料的相容性可能會影響裝置的診斷完整性。

該裝置也可能會受到極端存儲溫度的影響，因此還應考慮聚合物材料的熱轉變特性。³

通常專業製造技術和材料的高成本是不合理的。考慮到聚合物材料的多功能性和成本效益，提供具有競爭力的製造成本。³



第 2 關鍵考慮要素： 開發參數

從一開始，就必須考慮預期使用最終用戶和最終用戶使用環境。這些變數將為設計和開發以及隨後的量產提供資訊。提出問題並獲得答案使工程師能夠建立一個參數數據—這對大規模生產的診斷裝置的可靠性和準確度運作十分重要—在開發過程中進行監測和控制。

考慮以下問題。

與用戶／環境相關的問題可能包括：⁴

- 該裝置是由醫療照護專業人員還是患者操作？
- 非專業人士在家庭環境中使用該裝置是否安全？
- 應該多大的尺寸才能方便用戶操作？
- 需要多大的尺寸才能有效地符合所需的特性，例如試劑容器、化學沉積物、混合區、反應區、檢測區等？

這些與大規模製造的關係：這些問題的答案在大規模生產裝置方面發揮著關鍵作用。例如，如果裝置將在惡劣的溫度或環境中使用或儲存，材料必須表現出彈性和多功能性，並且能夠在不受極端條件影響的情況下提供準確的結果。最終裝置可能需要具有更長的保質期或更好的重現性。選擇一種材料並考慮裝置生產後的這些變量和因素是很重要的。

與應用相關的問題包含：⁴

- 能否降低分析的複雜性；分析方案能否被簡化？例如，是否可以在將試劑儲存在裝置之前完成試劑的混合，以減少試劑添加的步驟？
- 應該如何將試劑和化學物質安置在裝置上，以實現良好的穩定性和可靠且可擴展的沉積過程？

- 何種流體需要被移動以及如何移動這些流體？
- 如何密封裝置而不損壞裝置上的沉積化學試劑或與其發生反應？
- 哪些材料與沉積的化學物質和試劑相容？
- 使用什麼檢測模式？是否需要光學等級（UV/VIS、螢光、成像）檢測的材料？
- 應用程序要可靠運行需要什麼樣的靈敏度？

材料要素如何影響放大製成：為小型化測試選擇合適的材料具程度上取決於預期的應用。為符合樣品製備要求，化學物質和檢測過程的嚴謹性與裝置設計的複雜性同樣重要。幾乎每個生物分析應用都會對所選材料提出特定的技術需求；因此，所需的測試精度和製造技術可能會影響可量產性。



第 3 關鍵考慮因素： 製造技術

製造技術在微流道裝置的經濟成本生產中發揮關鍵作用。根據 **The Microfluidic Consortium (2014)** 發布的指南，在決定將哪種材料及／或製造技術用於微流道裝置時，重要的是要考慮應用要求，例如環境的嚴酷性、所需的測試精度、裝置產量和生產的裝置數量。²

材料與環境

在材料和製造環境方面有許多因素需要考慮。製造技術各不相同—有些利用化學品（即，氫氟酸）或熱轉變來生產裝置。這些環境變數會影響材料。受環境影響的材料屬性包括：

- 光學特性
- 化學惰性
- 表面特性
- 熱穩定性
- 相容性
- 親水性

製造過程和裝置產量

多種製造技術可用於生產微流道裝置。一些技術相對較新或延伸自其他製程，而有些技術則已經建立。聚合物的低材料成本和高結構精密為設計和製造複雜裝置提供了一種

極具成本效益的方法。放大製程時必須仔細注意製造過程的批量結果—但低成本、極大的設計靈活性以及高經濟地實現高產量的能力意味著可以將更多的微流道裝置與聚合物材料一起推向市場。³ 正如下面的各種技術證明，必須考慮產量、設置成本、批量大小等。

以下為可提供之製造過程：

捲對捲層板貼合加工（可擴展到非常大的批量）

層板貼合製造方法適用於多種材料。應用於微流體裝置，每一層都是單獨切割的。使用 **CAD** 軟體設計裝置，切割裝置幾何結構，清潔內部（清除），並將裝置的各層貼合在一起以形成封閉通道。該過程的準確性取決於所選的切割方法、材料和層厚度。^{9, 5}

熱壓模印（大批量）

熱壓模印是一種流行的複製過程，因為它相對容易配置且是一個相對容易執行的過程。它可以實現並複製出色的高光譜微觀結構。

模製 (大批量)

注射模製是一種高度發達的複製過程，現在越來越多地應用於微型熱塑性塑料複製；它的優點是複製循環時間極快，每個循環只需幾秒鐘，但需要更昂貴、更複雜的模組工具。

雷射 (中小批量)

雷射微加工系統是非接觸式工具，可以快速重新編程以產生不同的圖案，使其特別適用於微流道生物感測器的設計和開發階段。

平面加工 (大批量)

矽或玻璃的平面處理包括濕式化學蝕刻、乾式蝕刻和噴粉。設置硬體、成本、流程和批量都受特定方法的影響。

靜電複印 (中小批量)

光電導體的電量充電、待轉移和定影在目標基材上的潛像進行曝光和顯影。許多靜電複印「墨水」由苯乙烯和丙烯酸酯的共聚物製成。⁷

噴粉 (小至大批量)

粒子射流被導向用於機械材料去除的目標。噴粉多用於流體通道的建立和連結。

鑄造 (小批量)

應用於微流道裝置模板的模具生產。模具是裝置的“反面”。實際的裝置是透過將 PDMS 澆注（鑄造）到模具中並固化材料所製造。PDMS 是一種彈性體高分子，以

其在固化過程中表現出低收縮率和出色的彈性特性。⁶



蝕刻 (小批量)

乾式蝕刻可利用在玻璃和矽基材中產生深、高密度和高縱橫比的結構。濕式化學蝕刻則利用化學品（即，氫氟酸）在玻璃和矽中創造出微流道結構。

量產的三個階段

大規模製造微流道裝置是一個疊代過程。該裝置必須經過設計和開發，並在每一步都證明其性能。在材料和製造技術方面做出明智的選擇，以及確定開發參數，這些皆有助於確保成功。在開發初期考慮這些因素相當重要。在任何開發項目中，從第 1 階段到第 3 階段的材料變更可能會產生相當高的成本以及嚴重的時間延遲。每一項裝置須持續準確且一致地運作是非常重要的——因為隨著開發的進展延長利潤會隨之減少。³

第 1 階段

每個單獨的組件都連接在一起以表現有效的檢測功能。評估靈敏度、選擇性、特異性和性能變化—並與實驗室性能進行比較。根據已識別出的製造變異參數，通常需要進行設計的改良。

第 2 階段

製造過程必須結合批量與批量製造間的某些參數，進一步確定和控制關鍵參數，利於降低性能的可變性。理想情況下，此階段不需要更改設計，並且可以進行高速複製過程。

第 3 階段

第 3 階段必須能夠在幾個月內生產多達 10,000 台裝置。如果開發商的目標是低成本的一次性聚合物芯片，那麼應該有一個明確的製造流程來實現每年 105~107 個裝置的產量；顯然，只有以高速複製、最少的組裝和相當大的自動化生產才能實現。因此建議使用高度整合的聚合物裝置來進行生產。

結論

微型化檢測能夠改變、協助並拯救全球生命的關鍵工具。這些檢測裝置達到即時檢測，幫助患者和照護者更快地找到答案並尋求治療。可量產性能夠將可靠的微型化檢測更快地推向市場方面發揮關鍵作用。選擇正確的材料和製造技術並在研發初期階段提出正確的問題有助於加快流程並確保裝置從實驗室進入你我的生活。

參考文獻：

¹Microfluidics: The great divide; Nature Methods; Vol 6 No 9, pages 683 – 686, September 2009; Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications, Electrophoresis 2014, 35, 2309-2324.

²Design for Microfluidic Device Manufacture Guidelines, April 2014, Version 5, commissioned by Microfluidic Consortium; <http://www.microfluidicsinfo.com/wp-content/uploads/2017/08/DesignforManufacture-1.pdf>.

³Practical Aspects of microfluidic devices: Moving fluids and building devices, B.H. Weigl, R.L. Bardell, C. Cabrera, Handbook of biosensors and biochips, 2007 Wiley&Sons, ISBN 978-0-470-01905-4.

⁴A-Line, How to Design a Microfluidic, Part 1 to 4, Leanna M. Levine, Microfluidic Devices: Fabrication and surface modification, Zenfeng Wang, Tao Zhang, Microfluidic fundamentals, Devices and applications, first edition, 2018, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.

⁵Enabling Microfluidics: from Clean Rooms to Makerspaces; David I. Walsh III, David S. Kong, Shashi K. Murthy, and Peter A. Carr, Trends in Biotechnology, May 2017, Vol. 35, No. 5 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.01.001>.

©2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CCBY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

⁶Fabrication of microfluidic devices using polydimethylsiloxane. James Friend and Leslie Yeo; Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Micro Nanophysics Research, Laboratory, Monash University, Melbourne VIC 3800 Australia. Received 6 October 2009; accepted 16 October 2009; published online 15 March 2010.

⁷Fundamentals of Xerography, Emmett J. Ientilucci, Rochester Institute of Technology, <https://www.researchgate.net/publication/265755913>

⁸A Dry Process for Production of Microfluidic Devices Based on the Lamination of Laser-Printed Polyester Films; Claudimir Luciodo Lago, Heron Dominguez Torresda Silva, Carlos Antonio Neves, and José Geraldo Alves Brito-Neto. Analytical Chemistry, Vol. 75, No. 15, August 2003, page 3853.

⁹Inventions 2018: A review of current methods in microfluidic device fabrication and future commercialisation prospects; Bruce K. Gale, Alexander R. Jafek, Christopher J. Lambert, Brady L. Goenner, Hossein Moghimifam, Ugochukwu C. Nzel Dand Suraj Kumar Kamarapu. Department of Mechanical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112, USA. Inventions 2018, 3, 60; doi: 10.3390/inventions 3030060. www.mdpi.com/journal/inventions

請造訪 3M.com.tw/MedTech 以了解更多資訊



美商3M台灣子公司
台灣明尼蘇達礦業製造股份有限公司
醫療保健產品事業群
醫用材料與技術
地址：台北市南港區經貿二路198號3樓
電話：(02)2785-9338
網址：www.3M.com.tw/MedTech

3M 是 3M 的註冊商標
© 3M 2019 版權所有
70-2011-7877-2 Traditional Chinese