

精密酵素噴覆技術在血糖試片的製備應用

張合¹、李仁方¹、李文德^{2*}
金昆詠¹、張宇傑¹、林群峰²、鄭憲騰²、林孟暉²、蔡琿祁²

¹台北科技大學製造科技研究所

²黎明技術學院電機工程系

*Email: leewd@mail.lit.edu.tw

摘要

隨著全球化飲食習慣的改變，糖尿病如今已成為日益盛行，並嚴重威脅人類健康的疾病之一，因此在這樣的環境下，血糖試片的市場需求呈現快速成長的趨勢。但如眾人所知，血糖試片讀值會與病患醫療成效及照護安全等息息相關，因此其精準度與穩定度的表現，便成了最重要的關鍵指標，而這絕大部分則取決於血糖試片的製造過程與方法。以目前業界所普遍使用的點膠機製程而言，係將酵素塗佈於血糖試片後，再使用大型烘乾機進行快速乾燥，不僅試片的穩定度欠佳，且所需設備、空間成本也相對偏高。而在本研究中，我們所研發的精密酵素噴覆技術，則不僅可高速、精準的噴出每一滴酵素量，且由顯微鏡觀察發現，所得之酵素結晶顆粒小、分佈均勻、不溢膠、不缺膠、良率高、又不需傳統烘爐乾燥的過程，製作程序可大幅簡化，因此所需製程時間約只有點膠機的 1/30，並可省去約 90% 的烘爐設備與空間成本。此外，由此新型精密噴覆技術所製得的血糖試片，在多次的

實驗測試下，其結果均顯示，不論是平均變異係數(CV)或標準差(STDEV)，都有遠優於市售傳統點膠機產品的表現，這也意味著此精密噴覆技術在全球血糖試片市場的競爭上，將具有極大的優勢與商業價值。

關鍵詞：血糖試片、噴覆製程、變異係數、標準差

1. 前言

糖尿病患者若有血糖長期控制不佳的情形時，往往會併發許多全身性疾病，如視網膜病變、神經病變、腎臟病、心臟病、心血管疾病、中風等身體傷害，如未能即時治療的話，甚至會有截肢、危及生命等嚴重後遺症。糖尿病對人類身體健康的影響不容小覷，根據 2013 年 IDF 數據顯示，糖尿病及其併發症不僅造成全球約 510 萬人口的死亡，更重要的是，其所衍生的相關醫療支出，已成為家庭、社會、國家的沉重負擔，統計共高達 5,480 億美元之鉅，相當於全球成人醫療費用的 11%，並在可預見的未來幾年仍將逐年攀升，預計 2035 年時有機會達到 6,270 億美元。就以台灣現況而言，這些由糖尿病所引發的鉅額醫藥費

用，勢必也會為財務不佳的全民健保帶來雪上加霜的加乘壓力。然如前所言，歸結糖尿病鉅額醫療費用的發生原因，主要是由於患者血糖的長期控制不佳所導致；換言之，若糖尿病患者能做好定期的血糖自我檢測與控制，除可降低併發症的發生機率，有助於患者身體健康的改善外，也是大幅減少醫療支出的重要手段。

以血糖試片的市場而言：在美國方面，自從平價醫療法實施後，血糖試片的保險補助金額跟著調降，然而患者卻不會隨之降低對於血糖試片品質的要求，故美國市場終將出現一波高性價比的血糖試片需求，而製造成本相對便宜的台灣，有極高機會成為美國廠商的合作夥伴。此外，在中國或印度等具有龐大糖尿病患人數的國家，其血糖試片的滲透率仍極低，預計未來每年將會有超過 10% 以上的成長率，也是帶動全球市場快速成長的主要動能，以及台灣發展生醫產業的機會之一。然而隨著 ISO 15197(2013)標準的公告，高精準度血糖試片已成為未來搶攻血糖監測市場的基本技術門檻，因此如何提升血糖試片的品質？將會是國內相關廠商所需面臨的嚴格考驗與挑戰，而這也是本研究的發想與研發目的^{[1]-[4]}。

實驗數據顯示，本研究團隊所研發的這款新型精密酵素噴覆設備，不僅可藉由製造程序的簡化，大幅節省時間、設備、空間等製造成本，同時也大幅提升了血糖試片的精準度與穩定度，極具市場的發展潛力與商業價值。

2. 實驗原理與方法

2-1 酵素噴覆

如圖 1 所示，所謂酵素噴覆技術，是透過壓電陶瓷噴頭上面許多 2 μm 直徑的微小孔洞，在電壓作用下產生變形的原理所進行。在本研究中，我們所自行研發的新型酵素噴覆裝置，係採用每英吋 1024 個噴嘴孔的噴頭，並在血糖試片的製作過程中，藉由 ON/OFF 訊號電壓的控制，開啟/關閉這 1024 個噴嘴孔，以每秒鐘將近 6 m 的瞬間高速，噴出每滴直徑 2 μm 的微小酵素水滴，覆蓋在大約 2 mm x 2 mm 大小的血糖試片反應區。換句話說，在每一個血糖試片的反應區上面，都會覆蓋一層大約 100 萬顆的微小酵素水滴，同時，也可利用電壓切換頻率的控制，改變這些微小酵素水滴的大小，得到均勻的酵素分佈。



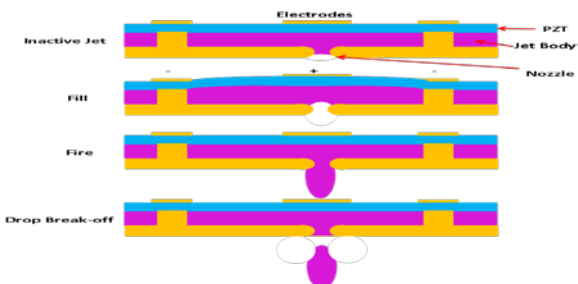


圖 1 酵素噴覆技術原理

2-2 PLC 設計

如圖 2 所示，將設計編譯好的梯形圖程式，下載到 PLC 的記憶體後，PLC 即可依照使用者程式進行掃描執行。 PLC 運行時將周而復始的進行使用者程式的掃描運算，並執行 X 端口檢測、其他元件的狀態刷新，以及將 Y 狀態暫存輸出到 PLC 的 Y 硬體埠週邊。每次執行使用者程式前，首先會將 X 硬體埠週邊的狀態讀取後，存放到 X 變數暫存區。另外一個使用者程式的掃描執行，是以使用者程式的網路塊為單元進行逐步演算，網路塊是有連節每一組元件塊，如圖 2 中的兩個網路 1 和網路 2。執行演算從第一個網路塊開始，依次向下演算第二個、第三個.....直到最後一個網路塊。而對每個網路塊進行演算方式，是由左至右逐步將元件狀態進行邏輯計算與綜合，並輸出 Y 硬體埠週邊，或根據邏輯決定是否執行某個操作。梯形圖中，預設的電位狀態為 ON，每經過一個元件後，邏輯運算結果暫存都不斷刷新，有時也會從中間計算暫存狀態。所以設計編譯好的梯形圖程式，並 Load 到 PLC 可程式控制器內，則程式即不斷回圈執行及檢測週邊狀況，並回傳到 PLC 可程式控制器內，以完成 PLC 可程式控制器執行。

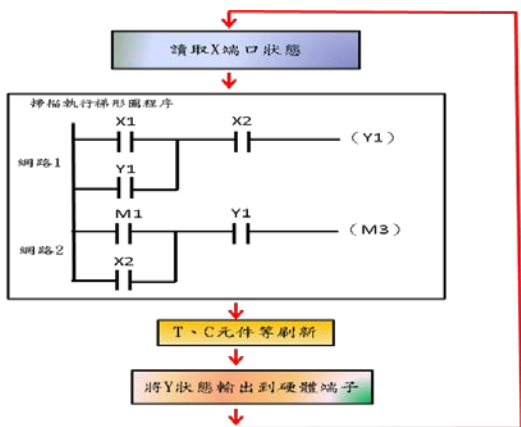


圖 2 PLC 執行流程圖

酵素噴覆技術的噴覆嘴控制裝置，配有一個串列時脈輸入線，圖像訊號時脈完全載入所有 (128噴嘴) 驅動程序，128列的Clock輸出IC，脈衝必須與該時脈對應線協調可以使用。一條串列時脈線有四條排線驅動IC控制，該序列將時脈載入到所有32個驅動IC。時

脈傳送到驅動IC電路輸出有以下兩種模式：Transparent Latch Mode 或Latched Data Mode，當使用Transparent Latch Mode，保持時脈Lock Input V_{IH} level (1)；而Clock串列時脈，在Clock時脈驅動IC電路輸出狀態後，每改變新的時脈移位時就要使用Latched Data Mode，並保持Data Latch input at V_{IL} level("0")。所有時脈Clock在高態時脈信號下，驅動IC輸出電路會保持之前狀態，直到時脈Lock轉換允許週期時脈傳輸高態時，工作模式各自在時序圖下執行如圖3所描述者。

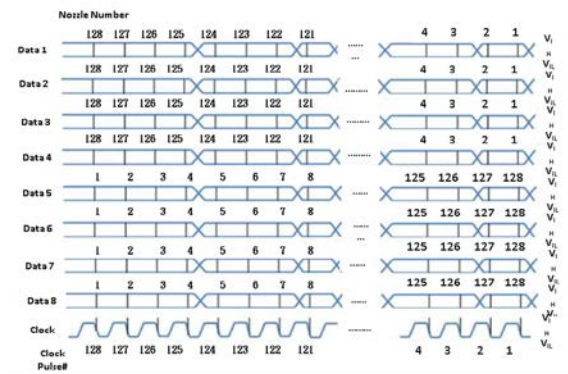


圖 3 噴覆嘴開啟與關閉資料時序圖

2-3 噴覆嘴功能

本研發設備的酵素連續供應系統，如圖 4 所示。

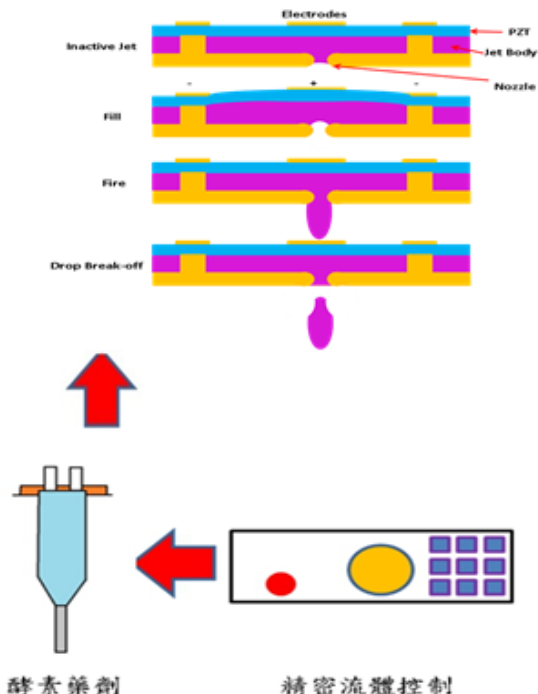


圖 4 正壓連續供應系統

當酵素供應容器經由導引管流入，可由精密流體控制器穩定地控制流量。此系統有別於一般市面已有



血糖試片製造機的設計，另外加裝一個穩壓裝置，其設計目的在於防範一個重點問題的發生。那就是要避免當酵素噴覆在血糖試片反應區時，每一滴的液體體積或重量不會因酵素容器內的液體量變少，導致內部液體壓力跟著改變後，造成每一滴劑量的液體體積或重量有不穩定的情形產生。此外，當酵素溶液有一定的黏度時，必須要確保酵素溶液在導引管線過程中，能夠順利在管線流動到酵素噴覆嘴。在酵素噴覆技術實際生產過程中，隨時會有不定期的靜態停機或生產完畢。當發生靜態停機時，必須讓持續酵素溶液在酵素噴覆機構裝置內能不斷保持循環流動，以防在靜態停機時酵素溶液可能沉澱而造成酵素噴覆嘴堵塞。本實驗設計在使用完畢後，能夠讓酵素噴覆系統切入純水模式，用純水清洗酵素噴覆嘴內裝置的相關管線，持續不停地保持流動狀態，防止殘留的酵素溶液堵塞酵素噴覆嘴內裝置內的管線。此外，一個正壓連續供應系統會提供足夠的壓力差，使酵素溶液產生快速流動，以防止所有可能的酵素溶液裡的內含物的沉積。

噴覆嘴裝置內部管線雖然有流動防止可能造成堵塞，但因酵素溶液可能含有特殊成份，仍然會有堵塞在噴覆嘴的管線當中。所以，可以利用超音波清洗裝置如圖 5 所示，來避免可能造成的噴覆嘴的堵塞。超音波裝置會發出高頻振盪信號，將裝置換能器轉換成高頻機械振盪而傳播到介質。所以，利用超音波震盪可以防止酵素溶液可能造成的堵塞。

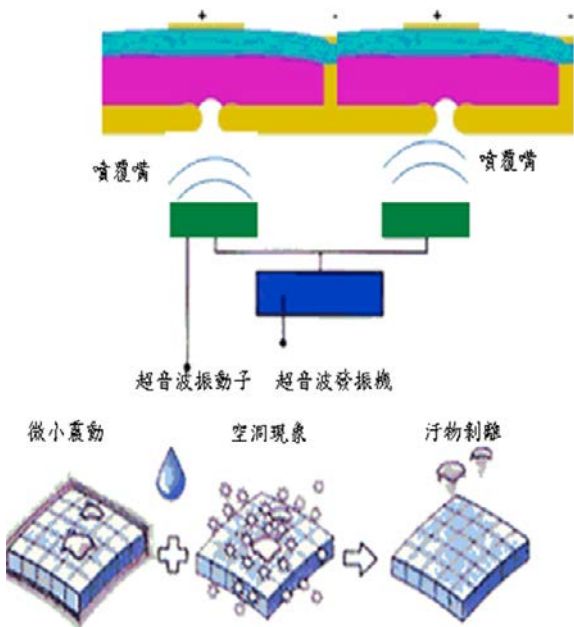


圖 5 超音波清洗

3. 實驗結果與討論

以下圖 6、圖 7 分別為使用點膠機、噴覆機所製得之血糖試片，在光學顯微鏡的觀察下，所拍攝的酵

素分佈圖。如圖 6 所示，由於點膠機所點的酵素液滴過大，造成血糖試片上的酵素分佈既不規則也不均勻，因而導致血糖讀值的準確度與穩定度不佳。

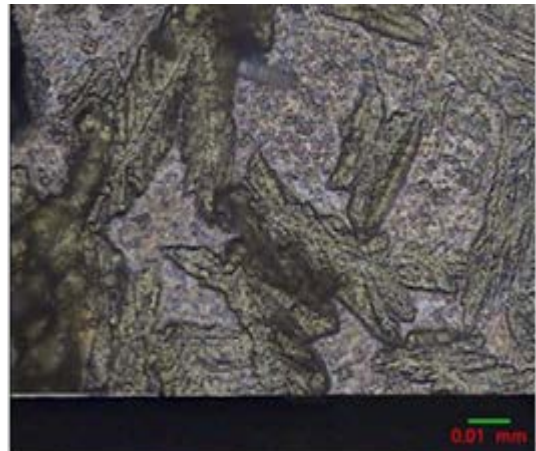


圖 6 點膠機酵素分佈

另如圖 7 所示，由於本研究所研發的酵素噴覆技術，係採用噴墨方式進行，其所噴覆的每一滴酵素液滴約只有前述傳統點膠機的萬分之 1，因此試片上的酵素分佈均勻且排列整齊，可使血糖試片的讀值準確度與穩定度均大幅提升。

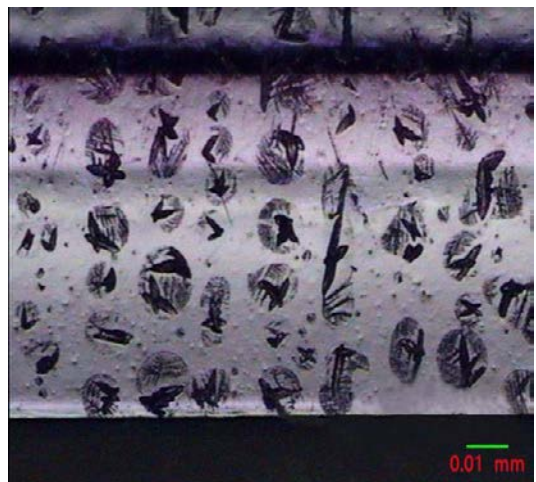


圖 7 噴覆機酵素分佈

變異係數(CV 值)

在機率論和統計學中，變異係數，又稱「離散係數」(英文: coefficient of variation)，是機率分佈離散程度的一個歸化量，其定義為標準 σ 差與平均值 μ 之比 $CV = \sigma / \mu$ 。變異係數只在平均值不為零時有定義，而且一般適用於平均值大於零的情況。變異係數也被稱為標準離差率或單位風險。變異係數只對由比率純量計算出來的數值有意義。

標準差 (STDEV 值)

標準差可以當作不確定性的一種測量。例如在物



理科學中，做重複性測量時，測量數值集合的標準差代表這些測量的精確度。當要決定測量值是否符合預測值，測量值的標準差佔有決定性重要角色；如果測量平均值與預測值相差太遠(同時與標準差數值做比較)，則認為測量值與預測值互相矛盾。這很容易理解，因為如果測量值都落在一定數值範圍之外，可以合理推論預測值是否正確。標準差應用於投資上，可作為量度回報穩定性的指標。標準差數值越大，代表回報遠離過去平均數值，回報較不穩定故風險越高。相反，標準差數值越小，代表回報較為穩定，風險亦較小。

表 1 噴覆機與傳統點膠機的血糖試片讀值比較

標準糖水 267.3mg/dl		
血糖試片	傳統點膠機	噴覆機
1	118	126
2	97	129
3	102	127
4	84	133
5	105	123
6	99	127
7	113	127
8	107	126
9	107	126
10	95	126
11	202	126
12	109	123
13	98	125
14	104	130
15	99	126
16	99	129
17	99	125
18	98	126
19	98	126
20	98	121
21	106	116
平均血糖讀值	106.5	125.8
STDEV	22.4	3.4
CV	21.1%	2.7%

以上是使用 267.3mg/dl 標準糖水所測試的傳統點膠機與噴覆機血糖試片讀值，平均讀值分別落在 106.5、125.8 mg/dl，其中可明顯看到噴覆機血糖試片的 STDEV 及 CV 值均有遠優於傳統點膠機表現。另值得一提的是，這些平均讀值與標準糖水濃度之間的關係式，可以經由血糖機軟體的 A、B 值計算而得。

A、B 值

如圖 8 所示，血糖機在做電化學運算時，需要與電腦連接後，運用專屬軟體做計算，一般運算結果會產生約 200 多筆的數據，並可使用 $Y=AX+B$ 的線性方程式，做一個修正補償的動作，其目的在於使其線性度趨近於 1。

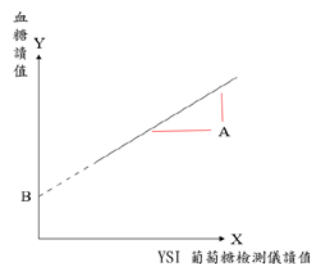


圖 8 血糖機 A、B 讀值的示意圖

A、B 值的主要功能是做一個修正與補償的參數，其中 A 值是調整 200 筆線性數據中的斜率變化，B 值則是 YSI 2300 葡萄糖檢測儀的初始點讀值，經 A、B 值修正後的數據才會顯示在 LCD 螢幕上。此外，由於每一家廠商所製作的血糖機會與與它們的專用血糖試片做配合，因此其 A、B 值均會與其他廠商有所不同。簡單來說，當血糖讀值(血糖試片品質)越穩定時，帶入 A、B 值修正後的血糖讀值就會越準確。

4. 結論

依實驗數據可以得到以下結論：

1. 製程速度加快與節省空間

由於省去烘爐的烘乾步驟，以 500 片試片製程為比較基準，在時間方面：傳統點膠機約需“90 秒”，而噴覆機只需“3 秒”，在空間方面：傳統點膠機占地“2 坪”，再加上烘爐占地約“10 坪”，總共約需“12 坪”，而新型噴覆機占地只需約“2 坪”左右。

2. 結晶分佈

透過光學顯微鏡觀察比對，噴覆機的試片結晶分佈顆粒較小且均勻整齊、不溢膠也不缺膠。

3. 血糖機讀值

本實驗使用血糖機量測 21 組數據，並計算變異係數(CV)與標準差(STDEV)。結果如表 1 所示，在運用本團隊所研發的噴覆技術後，CV 值可由傳統點膠機的 21.1%降為 2.7%；STDEV 則從 22.4 降到只有 3.4，血糖讀值明顯更為穩定。(CV 值與 STDEV 值越低越穩定)

本研究團隊所研發之精密酵素噴覆技術與設備，為目前國內外業界首創，可解決目前酵素點膠技術所面臨的重大問題，並省去烘乾程序、烘爐設備與空間、以及提高準確度，未來還可以應用到其它生化檢測試片上，如尿酸、膽固醇、基因檢測等等，為醫療費用減少負擔，極具產業實務應用的可行性。

5. 參考文獻

1.Hart A.L., Turner A.P.F. and Hopcroft D, “On the use of screen and ink-jet printing to produce amperometric enzyme electrodes for lactate”, Biosensors and



- Bioelectronics,11(1996), pp.263–270
- 2.Tai-Feng Wu, “Numerical Simulation of Bubble Inkjet Processes” National Tsinghua University Department of Systems Engineering and Science Theses, (2004).
 - 3.Laura Gonzalez-Macia, Aoife Morrin, Malcolm R. Smyth and AnthonyJ. Killard “Advanced printing and deposition methodologies for the fabrication of biosensors and biodevices” *Journal Analyst*, 135(2010), pp.845-867
 - 4.Jun-Yu Hu and Ying-Chih Liao, “Applications and Process Development of Biosensors by Inkjet Printing Methods”, National Tsing Hua University Department of Engineering and System Science Theses, 2011
 - 5.Yun Y.H., Lee B.K., Choi J.S., Kim S.,Yoo B., Kim Y.S., Park K., and Cho Y.W., “A glucose sensor fabricated by piezoelectric inkjet printing of conducting polymers and bienzymes.”*analytical sciences*, 27(2011), pp.375-379.
 - 6.Tsai-Yun Liu, “The investigation of inkjet printing technology in fabricating metallic line onto ITO substrate,”*National Kaohsiung University of Applied Sciences Institute of Mechanical and Precision Engineering Thesis*, 2011.
 - 7.Pei-Yu Huang and Ying-Chih Liao, “Sensitivity Enhancement of Glucose Biosensors via Printing Parameter Adjustment,”*National Taiwan University Institute of Chemical Engineering*, 2013.
 - 8.Kazuyuki Tada and Hiroyuki Kawamoto, “Application of Electrostatic Inkjet to Micro-Film Formation from Multi-Nozzles”, *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers Series B*, Vol. 79(2013), No. 800, pp.594-604.
 - 9.Wun-Hong Liang, “Bio-sample Detection on Paper-based Devices Using Ink-jet Printers”, *National Cheng Kung University Department of Engineering Science* (2014).
 - 10.Jhih-Kai Wang, “Study of Micro Dispensing Technique by Piezoelectric Inkjet Device”, *National Cheng Kung University Institute of Materials Science and Engineering* (2014).
 - 11.L. Setti, A. Fraleoni-Morgera, B. Ballarin, A. Filippini, D. Frascaro, C. Piana “An amperometric glucose biosensor prototype fabricated by thermal inkjet printing”, *Biosensors and Bioelectronics*, 20(2005), pp.2019-2026.
 - 12.Joey N. Talbert, Fei He, Kayla Seto, Sam R. Nugen, Julie M. “ Goddard,Modification of glucose oxidase for the development of biocatalytic solvent inks”, *Enzyme and Microbial Technology*, 55(2014), pp.21-25.
 - 13.L. Setti, A. Fraleoni-Morgera, I. Mencarelli, A. Filippini, B. Ballarin, M. Di Biase, “An HRP-based amperometric biosensor fabricated by thermal inkjet printing”, *Sensors and Actuators B: Chemical*,126 (2007), pp.252-257.
 - 14.Nadia Chandra Sekar, Seyed Ali Mousavi Shaegh, Sum Huan Ng, Liya Ge, Swee Ngin Tan, “A paper-based amperometric glucose biosensor

developed with Prussian Blue-modified screen-printed electrodes”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 204(2014), pp.414-420.

Application of The Ink Jet Printing Process In Preparing Blood Glucose Test Strips

Chang Ho¹, Jen-Fang Lee¹, Win-Der Lee^{2*}, Kun-Yong Jin¹, Yu-Chieh Chang¹, Qun Feng Lin², Hsien-Teng Cheng², Meng-Wei Lin², Cheng-Chi Tsai²

¹Graduate Institute of Manufacturing Technology, Taipei University of Technology.

²Department of Electrical Engineering, Lee-Ming Institute of Technology.

*Email: leewd@mail.lit.edu.tw

Abstract

With the dietary habits variety of globalization, diabetes is gradually popular around the world nowadays; therefore, the market demand of blood glucose test strips has a rapid growth. Because the health and safety of patients are closely to the blood glucose levels, the accuracy and stability of the blood glucose test results as the key indicators for the quality of medical treatment and medical care are concerned. However, it mainly depends on the manufacturing process and method of blood glucose test strips. In this study, the blood glucose test strips are prepared by the inkjet printer different from the dispenser widely used in industry. Without a high-temperature furnace to dry blood glucose test strips in the ink jet printing process, it not only enhances the accuracy and stability of blood glucose test strips, but also achieves a cost reduction and a time consumption reduction of about 90%. In addition to the thing mentioned above, the crystalline particles of each enzyme drop ejected at high speed by the inkjet printer is more smaller and uniform than those by dispenser. Moreover, the test strips prepared by the ink jet printing process have the advantages of a high yield, no shortage of glue and no excessive glue. As shown from our experimental results, the average coefficient of variation (CV) and the standard deviation (STDEV) of blood glucose test strips prepared in our work are both far superior to that ones prepared by dispenser. To sum up, it means that application of the ink jet printing process has a great commercial potential in the global market of blood glucose test strips.

Keywords: Blood Glucose Test Strips, Ink Jet Printing, Coefficient of Variation, Standard Deviation

