

400433  
公告本

400433

申請日期	87. 4. 8
案 號	87105280
類 別	G01N 27/00

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	電化學生物感應器
	英 文	ELECTROCHEMICAL BIOSENSOR
二、發明 創作人	姓 名	1. 史帝芬 查爾頓 2. 萊瑞 強森 3. 馬修 馬索 4. 丹尼斯 史隆斯基
	國 籍	皆美國
三、申請人	住、居所	1. 美國印地安納州奧斯歐拉市道格拉斯路10275號 2. 美國印地安納州愛克赫提市西布里斯杜街726號F-103室 3. 美國印地安納州格蘭卓市北菲森海灣大道10648號 4. 美國印地安納州南灣市紅狐法庭大道59937號
	姓 名 (名稱)	美商拜耳公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印地安納州愛克赫提市麥爾士大道1884號
	代 表 人 姓 名	尤金尼·西蒙納里

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

美國 國(地區) 申請專利，申請日期：1997年5月12日 案號：08/854,439 有 無主張優先權  
有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

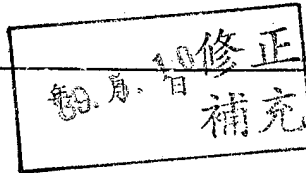
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



### 五、發明說明 ( 3 )

- c) 將粘合層塗覆於該蓋，
- d) 包埋該蓋，產生一種凹陷區，其周遭圍繞平坦表面，
- e) 將該蓋熱密封於該基板上。

#### 圖式簡要說明

圖 1 顯示一種偵測流體試驗樣本中分析物之電化學生物感應器。

#### 主要組成元件之符號

- 34 代表感應器
- 36 代表隔絕基板
- 38 代表導電圖案
- 39 代表電極圖案
- 40 代表電極圖案
- 41 代表電極圖案
- 42 代表隔絕圖案
- 44 代表試劑層
- 45 代表感應器
- 46 代表蓋
- 48 代表凹陷空間
- 50 代表空氣通風口
- 52 代表平坦部份

#### 發明說明

本發明係一種用以偵測流體試驗樣本中分析物之電化學生物感應器，其包括：

- a) 一種隔絕基板；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(1)

### 發明背景

本發明有關一種電化學生物感應器，其用於液態樣本之特定組份(分析物)定量分析，以及有關製造此種生物感應器之方法。此種所討論之電化學生物感應器係揭示於美國專利第5,120,420號與5,264,103號。揭示於此等專利之裝置具有隔絕基板，其上印刷有碳電極，該電極上覆有試劑層，該試劑層包含一種親水聚合物與一種特定分析物用之氧化還原酶。該基板上通常有一個隔離元件，該元件一般裁切成為U字形片與覆蓋片，因此當該基板、隔離元件與覆蓋片層壓在一起時，會產生包含電極與試劑層之毛細空間。除了氧化還原酶之外，該試劑層或該毛細空間中之其他層上包括一個電子接受劑。使用一種親水聚合物，例如羧基甲基纖維素促進含水試驗流體進入該毛細空間之吸入作用。

美國專利第5,141,868號揭示其他感應器，其中該電極包含在一毛細縫隙間。此參考資料說明製備該感應器之較佳方法，該感應器係使用一種固態粒子，諸如細粒玻璃粒子，裝配該基板與覆蓋板，確使其間具有所需空間，如此形成該縫隙。其亦描述由玻璃或塑料板形成該感應器，其描述如下"使用塑料板時，其可為精確模製形式，例如具有諸如脊之空間以達成控制該毛細空洞組件壁之空間。"

本發明有關一種電化學生物感應器，其包括兩個部分；下面部分(基板)載有該電極結構與若情況必要時所沈積之試劑，以及上面部分(蓋)，將其包埋形成三側之毛細空間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(2)

，裝配該蓋與基板時，以該基板形成第四側。該基板與蓋係例如諸如在該蓋上熱壓粘合塗層或音波焊接法層壓在一起。所使用之感應器係將該毛細管開口端浸於小滴試驗流體，諸如血液中，其被吸入該毛細管中，如此蓋過該電極表面之酶與電子接受劑。較佳具體實例中，該電極載有一種氧化還原酶與一個電子接受劑，其位於表面可水解聚合基質中。因該聚合物基質之可水解性質之故，其分散於該含水流體，因此使該氧化還原酶(當該感應器用以測定血液中葡萄糖濃度時，其係一種葡萄糖氧化酶)氧化該分析物，而該電子接受劑將過量射至作用電極，如此產生一種可測量電規，其與試驗流體中之分析物濃度成比例。

本發明兩片感應器構造不需酶層。例如，有一種常見感應器可直接在該電極表面上偵測。此種感應器之實例可為用以偵測血球容積之感應器或用以偵測血液中鉛之感應器。其他類感應器係電極表面上具有粘合或偶合劑以引發化學反應之感應器。因此，根據本發明可製備具有粘合劑之感應器，當該分析物粘附在該劑時，釋放出可測量部分，諸如質子，並測量pH值之改變。或者，該粘合系統可為抗原-抗體對，其中該抗體可避免或加強該電極表面之反應。

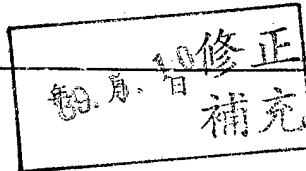
先前技藝製造之上述感應器涉及使用本發明兩部分感應器(基板與蓋)不需要之額外部分、隔離層及許多處理步驟。本感應器係以一直接程序製造，其包括步驟：

- a) 將電極印刷於該基板材料上，
- b) 以含氧化還原酶與電子接受劑之聚合基質塗覆該電極，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



### 五、發明說明 ( 3 )

- c) 將粘合層塗覆於該蓋，
- d) 包埋該蓋，產生一種凹陷區，其周遭圍繞平坦表面，
- e) 將該蓋熱密封於該基板上。

#### 圖式簡要說明

圖 1 顯示一種偵測流體試驗樣本中分析物之電化學生物感應器。

#### 主要組成元件之符號

- 34 代表感應器
- 36 代表隔絕基板
- 38 代表導電圖案
- 39 代表電極圖案
- 40 代表電極圖案
- 41 代表電極圖案
- 42 代表隔絕圖案
- 44 代表試劑層
- 45 代表感應器
- 46 代表蓋
- 48 代表凹陷空間
- 50 代表空氣通風口
- 52 代表平坦部份

#### 發明說明

本發明係一種用以偵測流體試驗樣本中分析物之電化學生物感應器，其包括：

- a) 一種隔絕基板；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 3a )

b) 該基板上之電極層；及

c) 一種可變形材料之蓋，其在某一部分提供凹陷區，該凹陷部分周圍為平坦表面，以此方式當該蓋與基板裝配時，該蓋與基板會形成一個毛細空間，其中該酶可與該流體試驗樣本直接接觸，藉由毛細作用將試驗樣本吸入毛細空間內。

一般而言，該電極係與酶接觸，其與該分析物反應產生移動電子。

### 發明摘要

本發明相關之感應器構造如圖 1 所示。該感應器 34 包括隔絕基板 36，其上依序印有(通常以網版印刷技術進行)導電圖案 38、電極圖案(39 與 40)、隔絕(介電)圖案 42，最後是試劑層 44。試劑層之功能係將葡萄糖或其他分析物化學計量轉換成一種可電化學測量之化學種類，其係由該電極圖案中之組份產生電流形式測量。該電極印刷之兩個部分 39 與 40 提供該電化學測量所需之作用與參考電極。該電極墨水約 14 $\mu$ 厚(0.00055")，一般含有電化學活性碳。該導電

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

墨水之組份係碳與銀之混合物，其經選擇，在電極與計量器間提供低化學抗性途徑，其經由該感應器45魚尾末端之導電圖案接觸進行連接。整個結構之一般厚度係 $6\mu(0.00025")$ 。該介電圖案之功能係隔離該電極圖案41中央處定義區以外之電極與試驗樣本，以加強該感應器讀取之重現性。因為測量電流係視分析物與曝於含分析物試驗樣本之電極區而定，此種電化學測量之定義區極為重要。代表性介電層包括約 $10\mu(0.0004")$ 厚之UV熟化丙烯酸酯改良聚胺甲酸乙酯。提供凹陷空間48之蓋46通常係包埋可變形材料之平坦板形成，將其刺孔提供空氣通風口50，並以密封操作裝配於基板36上。該蓋與基板可藉由音波焊接密封在一起，其中先排列該蓋與基板，然後在振動熱密封元件或角錐與靜態領間壓製在一起。形成該角錐，如此只有該蓋的平坦非經包埋部分可與之接觸。使用來自晶體或其他功率轉送器之超音波能量激發該金屬角錐中之振動。該機械性能量以熱形式在塑料接頭中散逸，使該熱塑性物質粘合。該製程詳述於美國專利第3,505,136號；3,573,139號；3,562,041號與4,313,774號。其亦可使用位於該蓋下層之粘合物質接合。此具體實例中，先排列該蓋與基板，然後利用加熱金屬板壓製，該金屬板製成僅與該蓋52平坦非經包埋區接觸之形狀。因此粘合該蓋底部表面上之粘合塗層，使之在冷卻時粘合該蓋46與基板36。此粘合塗層係一種可在水中分散聚胺甲酸乙酯為佳。該加熱板之代表性溫度係 $165^{\circ}\text{C}$ ，壓力為2200 p.s.i.。在此等熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(5)

與壓力條件下該蓋與基板在一起1又1/4秒，製得具有用以接受流體試驗樣本之毛細空間所需之單一感應器。該聚胺甲酸乙酯層與該基板最上層(具有點狀邊緣之介電層42)在該蓋之平坦區粘合。或者，該介電邊緣變窄(由介電層42與固體邊緣表示)，其使得該聚胺甲酸乙酯與該電極印刷圖觸媒40之物質粘合。因為該粘合劑與該電極墨水之粘合強度大於該粘合劑與該介電物質之粘合強度，因此提供更防漏之毛細空間，所以是為較佳結構。

作為隔絕基板之適用物質包括聚碳酸酯、聚對酞酸伸乙酯與形穩性乙烯基與丙烯酸聚合物以及聚合物摻合物，諸如聚碳酸酯/聚對酞酸伸乙酯與金屬箔結構，耐綸/鋁/聚氯化乙烯層壓板。該蓋通常係由可變形聚合板物質，諸如聚碳酸酯或一種可包埋級之聚對酞酸伸乙酯、經乙二醇改良之聚對酞酸伸乙酯或一種金屬箔組合物，諸如鋁箔結構。該介電層可由一種經丙烯酸酯改良聚胺甲酸乙酯製造，其可由UV光線或濕氣熟化，或一種可熱熟化之乙烯聚合物。

本發明使用一種經包埋蓋(46，圖1)，其與先前技藝元件所使用之隔離器相反，其中該毛細空間兩側代替包埋形成一隔離元件。使用經包埋蓋可避免使用額外部分，即，該隔離器與數個處理步驟。裝置包含感應器之隔離器的相關步驟係：

i. 製備完全電極結構，其包括試劑層；致使血液吸至該毛細空間之藥劑，其必須在最外層；

ii. 添加包含致使血液吸至該毛細空間之藥劑之另外層；

## 五、發明說明 ( 6 )

若該藥劑包括在化學層中，該層則可避免；

iii. 將毛細管切成隔離材料，其通常為釋放劑/直線/粘合劑/隔離材料/粘合劑/管路；

iv. 自該隔離材料一端拆除該管路，並將該隔離器粘附於基板上；以及

v. 拆除該管路，並將該蓋裝配於隔離器另一側。

本發明可藉由以下步驟製造感應器：

i. 將電極印刷在基板材料，選擇性將該試劑塗於電極上；

ii. 選擇性將一種粘合劑塗於該蓋底部表面；

iii. 將該毛細空間頂部與側邊包埋於該蓋內；以及

iv. 將該蓋裝配於基板，並加熱密封。

本發明感應器可藉由裝配一排蓋製造，即，其中包埋有多處凹陷之蓋原料平坦板與對應之基板列，在然後該蓋原料與基板材料裝配並加熱密封後，以一個模自該排將每個感應器打孔。

根據下列通用實例完成本發明之感應器構造。

### 實施例

此實施例中，自經輥壓聚碳酸酯板製造大量感應器蓋，該感應器未經輥壓以提供平坦表面。因為該板係多重蓋之來源原故，該板係指該蓋原料。

使用一纏繞線之棒或具有孔眼之模塗佈器將一種雙官能塗料溶液(包括一種含水聚胺甲酸乙酯分散液)塗佈在聚碳酸酯板一側，並以空氣乾燥之。該材料充作粘合劑使該蓋粘附在基板上，並充作該蓋內部之可濕潤表面，以加強毛

## 五、發明說明(7)

細空間裝滿試驗流體之能力。該乾燥塗層厚度係0.0007"至0.002"(17 $\mu$ 至50 $\mu$ )，該濕潤塗層厚度在0.0014"至0.005"(35 $\mu$ 至125 $\mu$ )範圍內，一般固體含量為40%至50%。該雙官能層在乾燥後具有短時間之膠粘性，當該板複捲時，暫時管道或插入物與該塗料接觸。數小時後，原有膠粘性喪失使得未經輥壓之聚碳酸酯對於塗層不會造成損害。適用之管道材料係聚烯烴類或聚對酞酸伸乙酯。

處理之次一步驟係包埋該凹陷區，並在蓋原料捲成螺條之前，在該聚碳酸酯板上打許多孔用以記錄與追蹤。該粘合劑必須為非膠粘性，如此其不會粘在該包埋與打孔工具，纏繞成螺條形式時也不會粘在該聚碳酸酯載體上。該粘合劑亦不會在打孔或包埋工具上形成需要經常清潔之膠粘沈積物。

以各種墨水印刷通常為聚碳酸酯之基板原料，形成電極，然後以預先設計圖案塗上介電層，使所需之電極表面曝露出來。當該蓋直接裝配在該介電層上時，該雙官能材料必須粘附在介電層材料上。或者，可刪除該介電層材料部分，使該粘合劑可以與該電極材料接觸，在某些實例中，會形成較佳粘合效果。為將該蓋原料裝配在該基板上，不纏繞蓋原料之連續螺條，並通過一特定層壓器，於其中記錄之，並將其與一條基板原料在熱與壓力影響下組合使用。該熱密封方法必須進行約一秒，其使粘合劑可以迅速形成強力粘合作用。熱密封後，將層壓板之連續螺條纏繞在捲輪上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(8)

其他具體實例中，使用一鋁箔結構(主要由耐綸/鋁/聚氯化乙烯組成之三層層壓板)作為蓋。聚氯化乙烯係一種熱塑性塑料，而且充作有效熱活化粘合劑。包埋該材料，並以上述相同方式製造，然後以氣態電漿處理(於250瓦以0.6托耳處理3.5分鐘)。處理之前，該表面能量係32達因/公分，其後大於60達因/公分。在熱與壓力條件下層壓於該乙烯基基板後，自該排裁切感應器。

為自層壓螺條使個別感應器單一化，將該層壓板通過打孔設備，於其中個別感應器在預備之排中打孔，並置入用以貯存之箔泡包裝中。使用感應器之較佳方法中，該感應器係包裝於具有十個放射狀排列之個別格間圓盤包裝中。該圓盤係由鋁箔/塑料層壓板製造，並將其密封，以突現之箔覆蓋物使該感應器與環境濕氣與其他感應器隔離，將該圓盤裝置在特別設計設備內。為取得感應器，將刀刃經由突現之箔切入接近該圓盤切壓模末端之個別延伸室，然後迅速移向該泡之周邊。如此，該刀刃位於該格間感應器之後方(魚尾)。該刀刃輻射移動，經由突現之箔與經由該設備零件將該感應器推出，如此該感應器之鼻部完全露出該設備外，羧酸接受流體試驗樣本，例如血液。就該階段而言，該基板與該感應器間之粘合作用必須可以承受當該感應器經由該箔突出處露出時的剪切力量。此方法提出一種易於使用之感應器，其描述於美國專利第5,575,403號。

於使用時，將包含開口至毛細空間之感應器尖端與小滴規體試驗樣本接觸，該樣本通常為刺穿指尖之血液。該血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明( 9 )

液迅速被吸至該毛細空間內，於其中與酶產生交互作用，該儀器之優點係其引發之時間順序良好。不論空間定向為何，該血液必須極迅速吸至該毛細空間內，以引發該時間順序。該毛細空間之大小通常在高度0.125毫米至0.38毫米(0.005"至0.015")，寬度在2.5毫米至3.75毫米(0.1"至0.15")規模內，以進行血液吸至該毛細空間之作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: 電化學生物感應器)

本發明有關一種電化學生物感應器，其由一種表面具有電面層之隔絕基板與一種可變形材料之蓋構成，該蓋包括中央部分之凹陷區，因此當其與該基板裝配時，該蓋與基板形成一包含電極層之毛細空間。當該電極層與包含一種酶之反應層接觸時，與適當分析物接觸時可產生移動電子，該分析物濃度，例如血中之葡萄糖濃度可藉由測量與適當物接觸時移動電子所產生電流測得，該分析物濃度，例如血中之葡萄糖濃度可藉由測量該流動電子所產生之電流測得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

## 英文發明摘要(發明之名稱: ELECTROCHEMICAL BIOSENSOR)

The present invention concerns an electrochemical sensor made up of an insulating base having an electrode layer on its surface and a lid of deformable material which comprises a concave area in the central portion thereof, so that when it is mated with the base, the lid and base form a capillary space containing the electrode layer. When the electrode layer is in operative contact with a reaction layer comprising an enzyme which will cause the production of mobile electrons when contacted with a suitable analyte, the concentration of analyte, e.g. glucose in blood, can be measured by measuring the current created by the flow of mobile electrons when contacted with a suitable analyte, the concentration of analyte, e.g. glucose in blood, can be measured by measuring the current created by the flow of mobile electrons.

訂

線

## 六、申請專利範圍

1. 一種用以測量流體試驗樣本內分析之電化學生物感應器，其由下而上包括：
  - a) 一種隔絕基板；
  - b) 該基板上之電極層；及
  - c) 一種可變形材料之蓋，其提供中央部分之凹陷區，以此方式當其與基板裝配時，該蓋與基板會形成一個毛細空間，其中該電極層可與該流體試驗樣本直接接觸，藉由毛細作用將試驗樣本吸入毛細空間內。
2. 根據申請專利範圍第1項之感應器，其中該蓋與基板藉由一粘劑層粘在一起。
3. 根據申請專利範圍第1項之感應器，其中該蓋與基板係藉由音波焊接技術接合在一起。
4. 根據申請專利範圍第1項之感應器，其中反應層包含一種酶，其與該分析物反應在電極層上產生可移動電子。
5. 根據申請專利範圍第4項之感應器，其具有在電極層上製圖之介電材料，如此當以介電材料形成圖案時僅有部分電極層可與該試驗流體直接接觸。
6. 根據申請專利範圍第5項之感應器，其中該蓋構造係其邊緣與該介電層裝配。
7. 根據申請專利範圍第5項之感應器，其中該介電層之構造係使一部分電極層露出，與該蓋邊緣直接接觸。
8. 根據申請專利範圍第4項之感應器，其中該酶係在與親水聚合物併用之反應層中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

評

## 六、申請專利範圍

9. 根據申請專利範圍第8項之感應器，其中該反應層亦包含一種電子接受劑。
10. 根據申請專利範圍第9項之感應器，其中該電子接受劑係一種氰化鐵。
11. 根據申請專利範圍第8項之感應器，其中該親水聚合物係聚(氧化乙烯)。
12. 根據申請專利範圍第1項之感應器，其中該凹陷區係包埋平坦可變形材料板形成。
13. 根據申請專利範圍第2項之感應器，其中該蓋一側之粘合劑層係面向該基板，該層實質上覆蓋該蓋此側，而且係一種強化由裝配蓋與基板所形成毛細空間濕潤性之親水性材料。
14. 根據申請專利範圍第2項之感應器，其中該蓋一側之粘合劑層係面向該基板，該層實質上覆蓋該蓋此側，而且係一種可經處理強化由裝配蓋與基板所形成毛細空間濕潤性之材料。
15. 一種製備電化學生物感應器之方法，其包括裝配一種表面載有電極結構之基板與一種可變形材料之蓋，其提供一形成三側之凹陷空間的毛細空間，該蓋與基板提供具有毛細空間之電化學感應器，其該基板表面之電極結構露於空氣之開口處，並曝於該毛細空間。
16. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該蓋之低側具有粘合劑，其使該蓋粘附在該基板上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

## 六、申請專利範圍

17. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該蓋與基板藉由音波焊接彼此粘附。
18. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該電極結構載有氧化還原酶，而電子接受劑分佈於其表面之可水解聚合物基質內。
19. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該可水解聚合物基質包含一種聚(氧化乙烯)。
20. 根據申請專利範圍第18項之方法，其中該氧化還原酶係葡萄糖氧化酶，該電子接受劑係一種氰化鐵。
21. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中該粘合劑係加熱活化，而該蓋係加熱密封固定在該基板上，如此活化該粘合劑並於冷卻時將該蓋密封在基板上。
22. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中該蓋底側之粘合劑係一種親水材料，如此當就配該蓋與基板形成毛細空間時，可強化該毛細空間之濕潤性。
23. 一種製造多重電化學感應器之方法，其包括：
  - a) 提出一種可變形材料板與一種隔絕材料基板，其表面形成電極圖案，其中該可變形材料板表面具有可熱熔材料之實質均勻層；
  - b) 將該可變形材料板包埋，在該板中形成一組凹陷區，該凹陷區與基板上之電極圖案呈鏡像；
  - c) 裝配該可變形材料板與該基板，使該可變形材料板中之凹陷區實質包圍該電極，並施加充分熱與壓力

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 六、申請專利範圍

使該可熔化粘合劑熔化，將兩片板密封在一起。

d) 使用適當形狀之模自該熔化板打孔個別部分，提供個別感應器，該感應器包括由可變形材料板之凹陷區所包圍的毛細空間，其下方基板部分打孔提供一個毛細空間開口朝向空氣之感應器，其中殘留之電極可與麼體試驗樣本接觸，其藉由毛細將該試驗樣本吸至該毛細空間內。

24. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中有一層包含一種酶之反應層，當該試驗流體吸入該空間時，該酶與該試驗流體所載之分析物反應產生可移動電子。
25. 根據申請專利範圍第24項之方法，其中該酶與電子接受劑圍與一種親水聚合物併用形成一位於該電極表面上之反應層。
26. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中該可熔化粘合劑包括一種充分親水材料以強化該毛細空間之濕潤性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

記

400433

871052A0

