

(21)申請案號：099134464

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl. :

B01L7/00 (2006.01)

C12M1/02 (2006.01)

(71)申請人：財團法人國家實驗研究院(中華民國) NATIONAL APPLIED RESEARCH
LABORATORIES (TW)

新竹市科學工業園區研發六路 20 號

(72)發明人：游智勝 YU, CHIH SHENG (TW) ；曾繁根 TSENG, FAN GANG (TW)

(74)代理人：李保祿

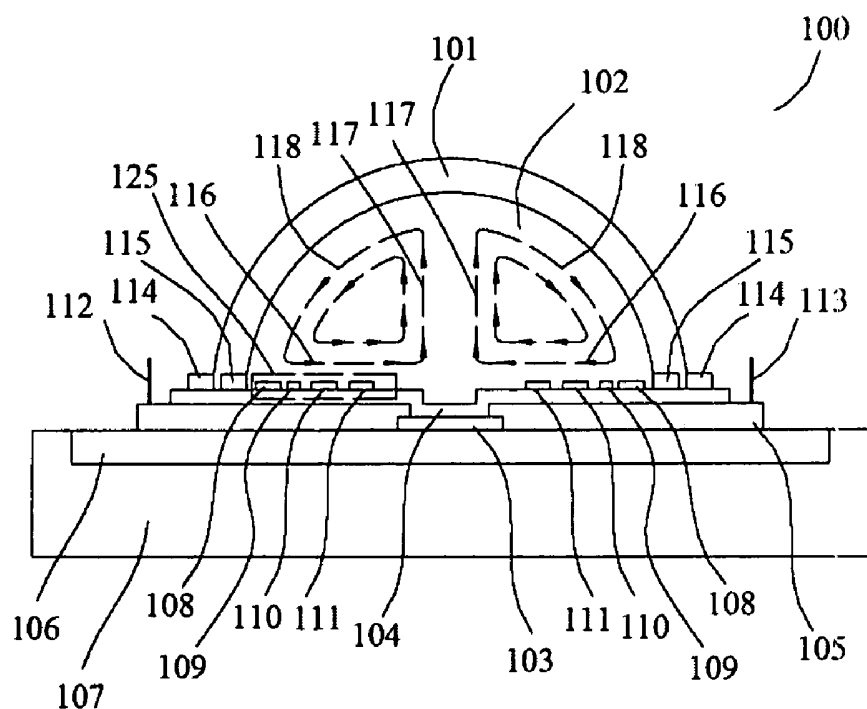
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：9 共 22 頁

(54)名稱

可加熱式液珠裝置

(57)摘要

本發明提供一可加熱式液珠裝置，利用該裝置之溫度控制及表面處理與修飾，達到即時檢測的效果。溫度造成內部穩定的擾動，並提過特定之區域，在經由感測器的設計，達到即時的檢測。



一圖

100：聚合酶連鎖反應裝置

101：第一液體

102：第二液體

103：加熱器

104：保護層

105：對外導線

106：基板

107：冷卻基板

108：第一組感測元件

109：第二組感測元件

110：第三組感測元件

111：第四組感測元件

112：第一訊號源

113：第二訊號源

114：第一圓環層

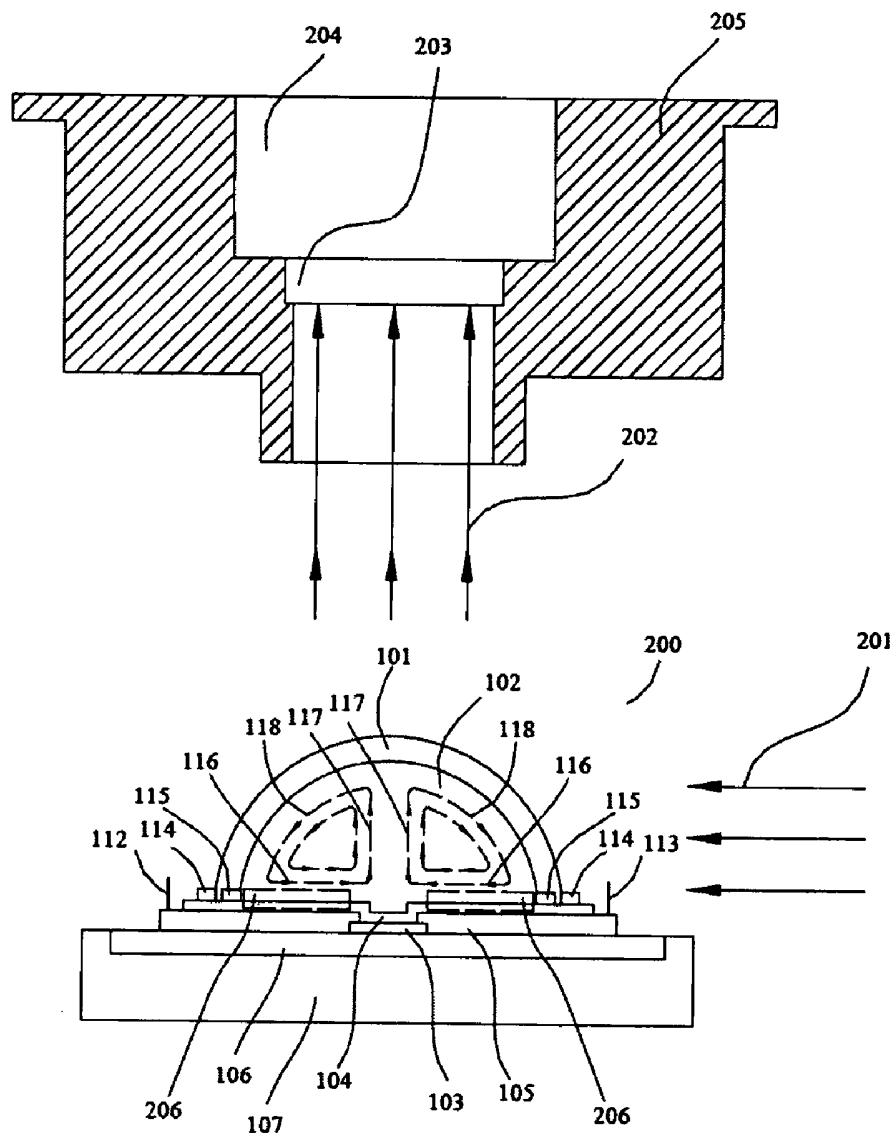
115: 第二圓環層

116：第一循環線

117：第二循環線

118：第三循環線

120：第一感測成長物



- 121：第二感測成長物
- 122：第三感測成長物
- 123：第四感測成長物
- 124：第四循環線
- 125：反應感測區
- 200：聚合酶連鎖反應裝置
- 201：第一光源
- 202：第二光源
- 203：第一阻擋層
- 204：訊號接收器
- 205：支撐架
- 206：螢光產生區
- 301：冷卻裝置 107 所提供之溫度
- 302-305：不同電壓或電流之溫度曲線
- 306：升溫速率
- 307：第一溫度
- 308：第二溫度

圖四

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明技術可加熱式液珠裝置可廣泛使用於需快速溫控的檢驗設備中，例如即時定量 PCR 設備、RNA reverse transcription PCR (RT-PCR) 設備等，提高其反應效率，確實達到即時定量檢測之目的。

【先前技術】

隨著微機電技術 (MEMS) 及生醫技術的日新月異，近年來有許多的技術應用於醫療照護的領域中，而醫療照護器材也朝向微小化、個人化、奈米化、客制化及無線化的方向進行研發，最後還需能達到節能省碳的綠色醫材。

微機電技術是能將生物晶片微小化的技術，因此配合生物醫學的應用，衍生出生物微機電 (Bio-MEMS) 的技術領域，其目的在於開發出微小化的可攜式之快速檢測儀器。生醫領域中，常需要溫度做為生化的催化作用，例如 PCR 技術、RT-PCR、Digest 等。

一種利用微機電製程技術完成微加熱器之先前技術[Journal of Thermal Sciences, 46, 580-588, 2007]，其技術特徵在於利用金 (Au) 與鈦 (Ti) 兩種金屬沈積在玻璃基材上，作為加熱的裝置，並給予一固定之電壓可以產生相當的熱源。因此在功率 (P) 的換算上，可由 (1) 式表示：

$$P = i^2 R \dots\dots\dots (1)$$

式 (1) 中 i 為電流，R 則為金屬的阻質。

PCR 技術

聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 是由 Kary Mullis 於 1985 年所發明, Mullis 並因此獲得諾貝爾獎以及專利權 [US 4,683,195] [US4,683,202]。PCR 需要三步驟則是指 (1) 雙股分離 (denature): 升溫到 94 °C, 打開 DNA 模版的雙股結構; (2) 引子雜交 (annealing): 降溫至 50—65 °C, 此時一對引子進入雙股 DNA 分子中, 分頭搜索與本身互補的鹼基序列並結合在此位置; (3) 核酸合成 (extension): 升溫至 65—75 °C, 藉此活化聚合並結合在引子的 3' 端, 依著模版上的鹼基序列抓取周遭對應的 dNTP 連成新的核酸分子鏈; 兩個聚合酶以面對面的方向同時成長核酸分子鏈, 直到雙雙走完模版為止。然而傳統的 PCR 程序, 因需要升降溫的控制, 導致整個程序的時間增加, 以及非專一性的 DNA 反應, 因此為能提升整體檢測的反應時間, 需要增加熱傳效率, 及減少試劑體積。

傳統的 PCR 設備常需要利用快速的升降溫模組來對腔體內的金屬平板加熱, 並藉由熱板的溫度傳導給放置在金屬板的塑膠管, 其體積至少為 15ul, 以三種不同的溫度 65°C, 95°C, 75°C 進行循環。此時生物訊號會以 2^n , 進行訊號放大, 當溫度循環一次時 n 值為 1, 當 n 到達 25 至 30 次時, 可以將很微量的生醫訊號放大。近年來配合螢光系統的檢測, 更可以達到即時定量 (Real-time) 檢測技術。

近年來, 為能減少整體的反應時間, 因此有兩段式的溫度進行 PCR 的反應程序, 其使用的方式為將 Annealing/Extension, 的溫度結合在一起, 而 Denature 的部分維持, 因此整個反應的程序只需要兩個溫度點, 及可以完成 PCR 的反應程序。然而利用傳統的加熱系統仍需要有升降溫的程序, 因此仍會增加其反應的整體時間。

除了在試劑的精進之外, 利用微機電製程技術開發出來的微加熱器應用於生醫的領域中, 其具有快速升降溫及縮小試劑體積之優勢。

近年來由於 PCR 的技術已被開發, 漸漸被應用至即時 (Real-time) 檢測的領域中, 而目前使用較多的技術為光學式的檢測。在螢光即時檢測系統中, 其中又以 SYBR Green 的檢測較常被使用, 而此螢光染劑的特性是會鑲埋於雙股的 DNA 中, 因此當進行 PCR 的程序, 及當雙股的 DNA 數量越多時, 其螢光強度會越強。一般傳統所使用之設備,

其需要精準的光學元件，激發光源，如雷射，以及精密精確的光學鏡組。

在 1958 年，Palecek 發現 DNA 於電化學電極具有氧化還原的行為反應。後續也開啟利用電化學進行 DNA 相關的檢測。一種利用電化學方式來進行即時的 PCR 之先前技術[Biosensors and Bioelectronics, 24, 2131-2136, 2009]，其技術特徵在於利用高分子材料，如 PDMS 作為傳輸微流體的流道，並使流體流經底部的三個不同加熱塊，來完成 PCR 的反應程序。而為能即時偵測 DNA 的放大效果，將於試劑內部添加會與 DNA 反應的試劑，如甲基蘭，此試劑會鑲埋至雙股螺旋的 DNA 中，而當產生反應時，其電流訊號會降低。因此透過此方式來完成即時偵測的 PCR 反應。一種利用電化學檢測的裝置[US 7,135,294]，[US7,393,644]其利用 DNA 的固定化技術，先使 DNA 固定於基板表面之後，再給予 DNA 的試劑，並進行 PCR 的反應程序，最後量測其阻抗（Impedance）訊號。

一般在進行 DNA 的量測有許多的方式，利用電極表面直接進行 DNA 的 sensor，但是表面若是以奈米化的表面進行檢測，由於奈米結構的表面具有高接觸表面積，以及電極有直接量測 DNA 的能力，因此在奈米化的表面電極，將有助於 DNA 的感測。

本發明係利用微機電的製程方式，製作出提供生化程序所需之微小加熱器，除了提供生化檢測時的熱能量之外，還於晶片表面提供檢測的元件，做為生化反應時的即時檢測。經由晶片的設計，會驅使生物分子往特定方向移動，然而將感測器設計在特定的區域時，會使生物分子在特定的區域被感測到。

在熱力學中，自然對流（Free Convection）的效應是因為溫度變化及密度變化所造成，因此當溫度有變化時（溫度不相等時）則會產生不穩定循環，因此將導致液體內部的速度場變化。當液體內部受熱而使微粒產生浮力，密度產生變化，利用液體加熱之後因浮力改變導致液體內部會自行形成一流場，利用這樣的方式。也因此可以驅動液體的分子流過特定之區域，如電極、光學檢測區。本發明之裝置利用製作的微電極加熱，驅使液珠中間底部可以達到 95℃，此時分子因受熱

進而產生浮力，驅使分子往上移動，而分子移動路徑會被液珠的外型所侷限，因此到達液珠的頂部，會因幾何形狀而讓生物分子順勢往液珠周圍移動。生物分子到達底部之後又會因加熱的因素，在驅使生物分子往上移動，利用這樣的方式循環，可以完成聚合酶連鎖反應的熱循環。

在加熱的過程中，液體的揮發將是一個重要議題，而礦物油常被應用於 PCR 反應中避免揮發的一種液體，因此本發明之專利於裝置表面製作具兩種液體可以存放之設計，利用 SU-8 光阻配合標準的黃光微影製程技術（Photolithography）定義出兩種液體存放之區域，讓進行 PCR 反應之試劑可以在加熱的過程中經由礦物油的保護避免揮發。

溫度控制方法（第一溫度固定，第二個以上溫度可進行調控）

為能精確的控制溫度到達一定的溫度，因此利用回饋的電壓來監控實際所產生的熱功率，根據式 (1)，當製作出來的金屬阻值 (R) 是能夠確定數值，因此經由所需的結果，來固定消耗功率 (P)，因此時時監控電流的變化 (i) 來做為生化實驗中，溫度的精確控制。因此固定冷卻基板之後來調整及監控加熱器的狀態來達到溫度調控的機制。另一部份，此流場造成之擾動，會驅使待測物強制經過檢測器表面，繼而將訊號擷取出來。透過軟體的控制，更可以有不同的溫度出現，例如利用 Plus 的方式給予訊號。

為能自動化控制溫度及載入，可透過機構的設計，自動化載入晶片及與探針卡進行精密接觸，並配合探針卡的精密固定，可以使得測試時的人為誤差及污染，因此晶片的訊號傳輸可以是利用探針卡的方式、金屬導線的方式訊號傳出。

生物醫學常需要使用到精確溫度控制，微加熱器具有反應快降低能量損耗的優勢。由於可以產生快速的溫度變化，因此可以用至 RT-PCR (reverse transcription)，Real-Time PCR 及 Digest 的領域中，聚合酶連鎖反應被提出之後，已被大量應用生化、農業等相關產業。由於傳統的 PCR 儀器是靠溫度來進行 PCR 的過程，因此除了生物樣本本

身的反應時間之外，儀器的溫度穩定度也將會增加 PCR 的反應過程的時間。為能快速及微量體積的反應，目前提出一種微量體積，反應快的裝置，以提供即時檢測的技術。

即時檢測部分 (Real-time detection)

電化學原理

一般電化學的檢測利用氧化還原的機制來進行樣本的檢測，本發明經由溫度差的方式，驅使液體內的分子經由循環經過感測器之表面，進行即時的生物樣本的監控。在感測器的部分還增加了奈米結構用以提升接觸面積，不僅如此，可以透過表面的修飾，使具有專一性的檢測。另外感測器表面之奈米結構，還可以使得液體分子的流動速度發生變化，進而調控液體內部流場的速度。

螢光檢測系統

本發明的即時檢測，一部份是利用光學式的檢測，因在反應時，液體會形成半圓的形狀，因此當有訊號光源產生時，液體會形成透鏡的型態，將微弱的光源聚焦至感測器上面。

傳統的 PCR 常需要快速的升降溫，因此需要大功率的消耗，另外也需要較多的生物試劑體積進行反應，另外進行螢光檢測時，螢光鏡組將增加儀器系統的龐大體積，但是 PCR 技術成熟且被應用範圍相當廣泛，且隨著能源概念提升，本發明將提出一種新穎的技術來針對傳統儀器系統進行改善：一、降低儀器系統的功率消耗，達到省能源的效益，二、減少生物試劑的體積：藉由新穎的微小化 PCR 晶片，來完成微量體積的檢測，因為在許多的研究中，許多的生物樣本量少不易取得且非常昂貴，因此利用微量的生物試劑樣本的使用，將是一個重點，三、微小化系統：由於傳統的儀器系統是利用光學系統的檢測，導致儀器系統的龐大，藉由微小化系統來達到節省材料避免資源浪費的效益。

是以，本案發明人鑑於上述習用即時定量 PCR 溫度控制裝置所衍

生的各項缺點，以及該可加熱式液珠裝置於快速溫控的檢驗設備中之廣泛應用，例如即時定量 PCR 設備、RNA reverse transcription PCR (RT-PCR)設備等，可以提高其反應效率，確實達到即時定量檢測之目的，乃亟思加以改良創新，並經多年苦心孤詣潛心研究後，終於成功研發完成本件可加熱式液珠裝置。

【發明內容】

本發明為提供一可加熱式液珠裝置。

本發明之目的即在於利用該可加熱式液珠裝置，即時調控反應過程中溫度的變化。

本發明之另一目的為利用光學式檢測或電化學檢測來即時檢測該可加熱式液珠裝置所完成的 PCR 反應。

本發明係以下面的實施例予以示範闡明，但本發明不受下述實施例所限制。

【實施方式】

本發明可加熱式液珠裝置之具體詳細說明請參考圖一所示，反應裝置 100，其包含 101 第一液體、102 第二液體、103 加熱器、104 保護層、105 對外導線、106 基板、107 冷卻裝置、108 第一組感測元件、109 第二組感測元件、110 第三組感測元件、111 第四組感測元件、112 第一訊號源、113 第二訊號源、114 第一圓環層、115 第二圓環層、116 第一循環線、117 第二循環線、118 第三循環線。

其中電極的製作方式可為利用微機電方式製作完成，為能使中間區域加熱，因此加熱金屬 103 將採用白金的金屬，而對外導線 105 則可為金屬線（此例中是利用鋁作為導線）。利用電阻加熱的方式，當導線金屬 105 通與一電壓或一電流時，加熱器 103 會因為電流或電壓之關係而產生熱源，進而產生第一循環線 116、第二循環線 117、第三循環線 118 的循環軌跡。並透過感測區 125 之內部的第一組感測元件 108、第二組感測元件 109、第三組感測元件 110、第四組感測元件 111，將即時的反應訊號檢測出來。

以 PCR 的技術來說，第一循環線 116 為 PCR 進行 annealing 及 extension 區域，因此將感測區設計在此區，可以達到直接檢測的效果。另需加溫度部分，可透過 103 產生特定溫度，進而產生第一循環線 116、第二循環線 117、第三循環線 118 的軌跡並透過感測區 125 內部的電極組進行即時的檢測。

圖二所顯示的溫度分佈圖是加熱器 103，透過 112 第一訊號源、113 第二訊號源，並經由 105 對外導線給予一 3 伏特的電壓（30 毫安培）並穩定 107 冷卻裝置所得到之結果，此結果是利用紅外線熱像儀所量測到的數據，其中在 103 的區域可以得到穩定的第一溫度 307 (95°C)，而 107 冷卻裝置則維持在第二溫度 (60°C)。

由圖三中可以得知，其升降溫的速度非常快，曲線 301 為冷卻基板 107 所提供之溫度，而 302-305 的曲線是給予不同電壓或電流至 112 及 113，並使其加熱元件 103 產生不同的溫度點，利用這樣的方式，可以在給予訊號之後得到直接的升溫曲線 306，並且可以快速達到穩定的效果 305。

如圖四所示，反應裝置 200，其包含 101 第一液體、102 第二液體、103 加熱器、104 保護層、105 對外導線、106 基板、107 冷卻裝置、108 第一組感測元件、109 第二組感測元件、110 第三組感測元件、111 第四組感測元件、112 第一訊號源、113 第二訊號源、114 第一圓環層、115 第二圓環層、116 第一循環線、117 第二循環線、118 第三循環線、201 第一光源、202 第二光源、203 第一阻擋層、204 訊號接收器、205 支撐架。利用第一光源的照射在 102 的液體上面，生物分子會因放大的結果，進而產生第一光源 202 (螢光訊號)，透過 203 將訊號分離出來，而被訊號接收器 204 所偵測到，如圖四所示。為能控制 102 第二液體內部的流速以便達到所需要的時間及反應，因此 102 第二液體將添加不同比例之液體，其目的在於增加其黏滯係數，可以使得 102 第二液體的黏度不同，進而完成不同流速的控制。雷射的激發方式可為側面激發螢光上方檢測，或為同軸光源激發並檢測。

實施例一、利用兩段式溫度操控來完成生化反應

由於微尺度的散熱具有升降溫快速的特性，因此本發明可加熱式液

珠裝置，其中之一項是利用此特性完成。利用兩段式的溫度控制來達到 PCR 的放大效果。首先先使 107 冷卻裝置達到 annealing 的溫度點(65℃)，之後為能開始進行 PCR 的放大效果，因此利用 103 加熱電極進行加熱，使其達到 denature 的溫度(95℃)，利用控制時間的方式來完成 PCR 的放大機制。此方式可以避免升降溫過程的熱損耗。同時升降溫及同時檢測，達到即時檢測的目的。

藉由 103 加熱電極控制，更可以達到三階段 95℃、65℃、70℃ 的溫度控制。

實施例二、利用電化學機制來量測 PCR 的產物

利用電訊號來完成 PCR 產物的即時監測，透過微機電的製程技術來製作出圖九所示的晶片示意圖，其包括 108 第一組感測元件(工作電極，Work electrode)、109 第二組感測元件(參考電極，reference electrode)、110 第三組感測元件(計數電極，Counter electrode)、111 第四組感測元件(工作電極，Work electrode)。此系統中，流體分子是會因溫度場所影響進而驅使液體流動經過電極表面，進而被偵測到訊號，量測值(可為電流值)增加或減少。因此本發明可加熱式液珠裝置中之表面的電極，除了利用奈米結構來提升偵測靈敏度。還可使流場可以產生變化。其設計的組合可以為對稱式或三明治式。

實施例三、利用光學的方式完成 PCR 產物的檢測

利用雷射激發液珠的 PCR 產物，並透過光學的檢測系統，可以來即時檢測 PCR 的產物。其液體存在的狀態是以液珠的形式存在，因此當螢光訊號產生之後，會被液體本身的聚焦特性，將螢光訊號傳送至檢測器中，可為 CCD、PMT，增強訊號的效果，如圖五所示利用側面光源激發，在液體上方檢測之結果圖，從圖中可以看出，在兩分鐘之後，其 DNA 已開始有反應，並在 10 分鐘之內完成反應的機制。

實施例四、微奈米化表面電極

本發明可加熱式液珠裝置中所使用的電極，也可採用微奈米化表面電極(圖七)，圖六及圖七之感測區 125 內增加了第一組感測成長物 120、第二組感測成長物 121、第三組感測成長物 122、第四組感測成長物 123，該感測成長物不僅可以將 116 驅動過來的檢測物被感測區 125

內的電極檢測出來，還可以使流場的移動形成 124 的移動路徑，可以同時改變流場(圖六)，及增加靈敏度。其中第一組感測成長物 120、第二組感測成長物 121、第三組感測成長物 122、第四組感測成長物 123 更可以經過化學性、物理性的修飾來達到更專一性的反應。

為能確定感測區 125 的特性，利用電化學原理進行其特性之量測。感測區 125 之內部的第一組感測元件 108、第三組感測元件 110 給予正負電壓的切換，所測得之結果圖如圖八所示。

實施例五、RNA reverse transcription PCR (RT-PCR)

反轉錄 PCR 之後繼續接著 RT-PCR，本發明可加熱式液珠裝置也可應用於在 RT-PCR 儀器中的溫控裝置，快速調控儀器中溫度的變化，以提高 RT-PCR 反應效率。

實施例六、酵素分解作用(Enzyme Digeation)之應用

本發明可加熱式液珠裝置也可應用於生化反應中酵素分解作用(Enzyme Digeation)所需要的溫度調控儀器，提高升降溫速度，減少熱耗損，以提高酵素的分解能力。

上列詳細說明係針對本發明之可行實施例之具體說明，惟該實施例並非用以限制本發明之專利範圍，凡未脫離本發明技藝精神所為之等效實施或變更，例如：該可加熱式液珠裝置應用於具有快速溫度控制需求之設備，如即時定量 PCR、RNA reverse transcription PCR (RT-PCR)等之應用等變化之等效性實施例，均應包含於本案之專利範圍中。

綜上所述，本案不但在方法型態上確屬創新，並能較習用物品增進上述多項功效，應已充分符合新穎性及進步性之法定發明專利要件，爰依法提出申請，懇請 貴局核准本件發明專利申請案，以勵發明，至感德便。

【圖式簡單說明】

圖一、可加熱式液珠裝置結合電化學檢測裝置之即時檢測裝置示意圖

圖二、加熱電極的溫度分佈區間曲線圖

圖三、溫度曲線圖

圖四、可加熱式液珠裝置結合光學檢測裝置之即時檢測裝置示意圖

圖五、即時量測的訊號擷取曲線圖

圖六、奈米結構造成流場改變之示意圖

圖七、檢測電極表面奈米碳管示意圖

圖八、感測區測試結果曲線圖

圖九、晶片示意圖

【主要元件符號說明】

100 聚合酶連鎖反應裝置	200 聚合酶連鎖反應裝置
101 第一液體	201 第一光源
102 第二液體	202 第二光源
103 加熱器	203 第一阻擋層
104 保護層	204 訊號接收器
105 對外導線	205 支撐架
106 基板	206 螢光產生區
107 冷卻裝置	301 冷卻裝置 107 所提供之溫度
108 第一組感測元件	302-305 不同電壓或電流之溫度曲線
109 第二組感測元件	306 升溫速率
110 第三組感測元件	307 第一溫度
111 第四組感測元件	308 第二溫度
112 第一訊號源	
113 第二訊號源	
114 第一圓環層	
115 第二圓環層	
116 第一循環線	
117 第二循環線	
118 第三循環線	
120 第一感測成長物	
121 第二感測成長物	

201215451

122 第三感測成長物

123 第四感測成長物

124 第四循環線

125 反應感測區

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99134464

※ 申請日： 99.10.08

※IPC 分類： B01L 7/50 (2006.01)

C12M 1/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可加熱式液珠裝置

二、中文發明摘要：

本發明提供一可加熱式液珠裝置，利用該裝置之溫度控制及表面處理與修飾，達到即時檢測的效果。溫度造成內部穩定的擾動，並提過特定之區域，在經由感測器的設計，達到即時的檢測。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種可加熱式液珠裝置，其中包括：

- 一基材
- 一加熱元件
- 一複合液體
- 一感測元件
- 一冷卻基板
- 一液體存放區

其中該複合液體被液體存放區侷限於該加熱元件上，並置於該基板上且該基板位於該冷卻基板上，利用該加熱元件及該冷卻基板的溫度差異，驅使液體產生循環、反應及產生訊號，被該感測元件即時檢測出訊號。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置，其中該感測元件可為 CCD、PMT 或金屬電極。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置，其中該感測元件的材質可為金屬或是合金。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置，其中該液體反應將覆蓋住該感測元件之區域。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置，其中該感測元件表面可為但不限於奈米結構之材料。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之可加熱式液珠裝置中該感測元件，其中該奈米結構可以經過表面修飾來增加其反應靈敏度。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置，其中該液體的循環速度可由奈米結構調整。

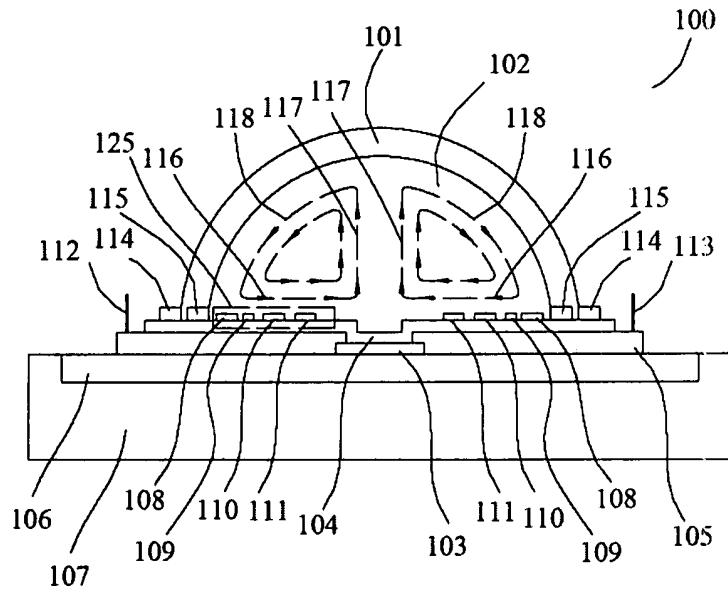
8. 一種即時檢測之方法，該方法係利用如申請專利範圍第 1 項所述之可加熱式液珠裝置結合光學或電化學偵測系統來達成即時檢測。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該電學訊號更可為電流值的變化，光學訊號更可為螢光訊號。

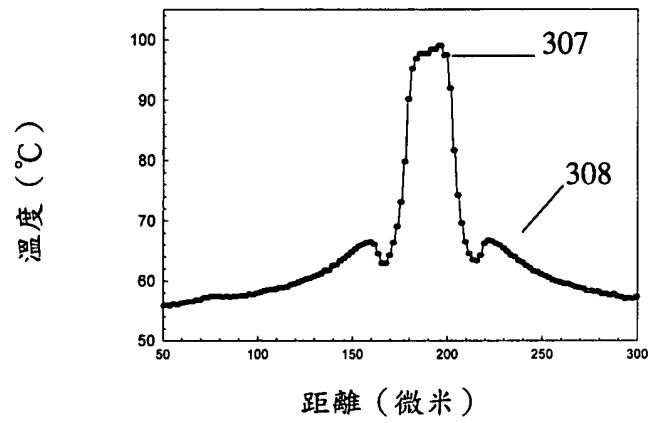
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該液體可為液珠的形式，並形成半圓透鏡的形式，使螢光訊號聚焦至該感測元件。

11. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該液體內在進行反應時，經過該感測元件可被即時感測。
12. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該複合液體包括反應試劑及避免揮發的液體。
13. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該方法可應用於 PCR、Digest、RT-PCR。
14. 如申請專利範圍第 8 項所述之即時檢測之方法，其中該反應溫度之差異可以由加熱元件及冷卻基板所調控。

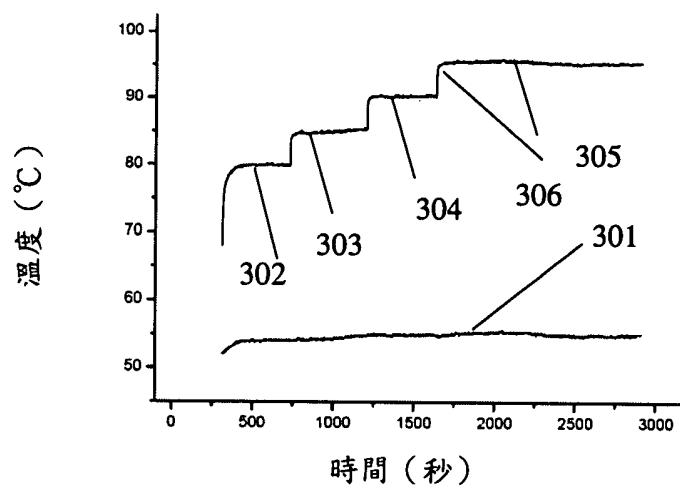
八、圖式：



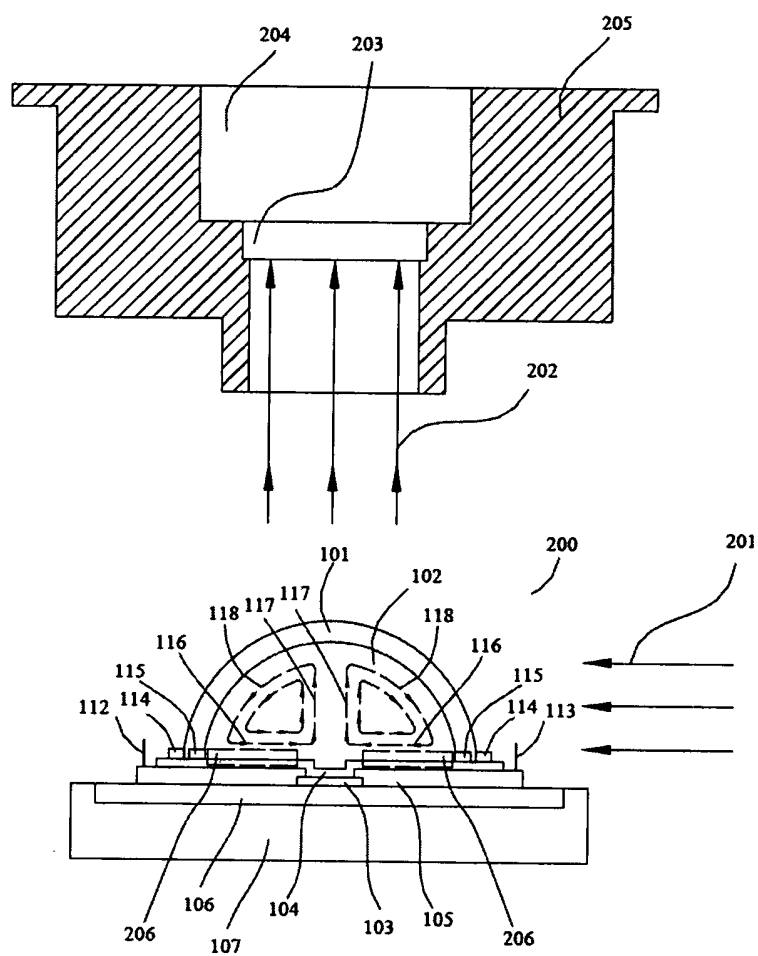
圖一



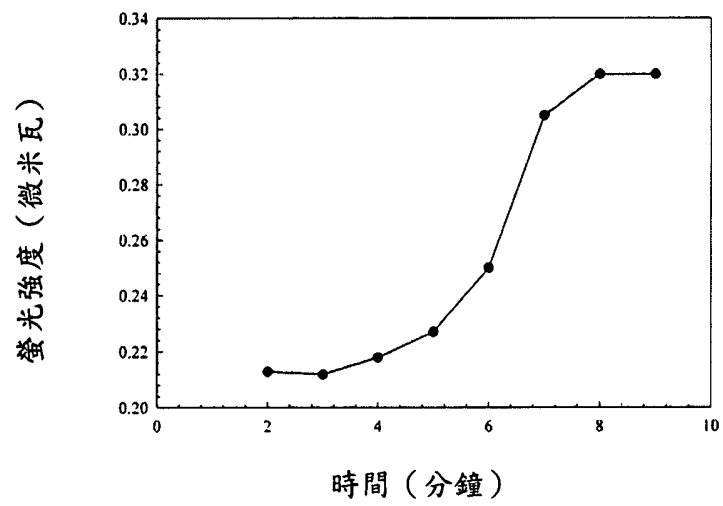
圖二



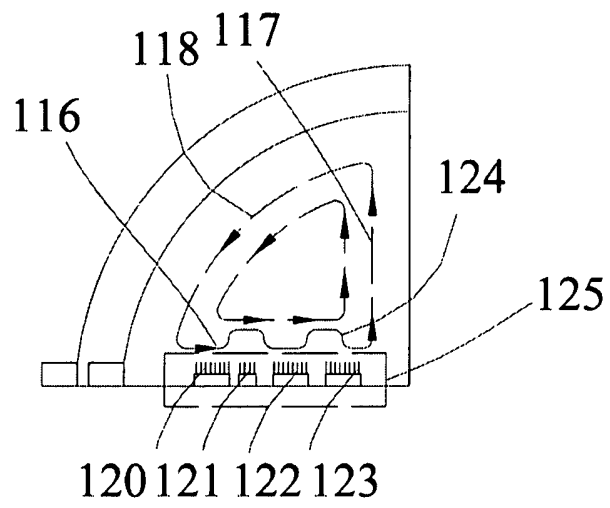
圖三



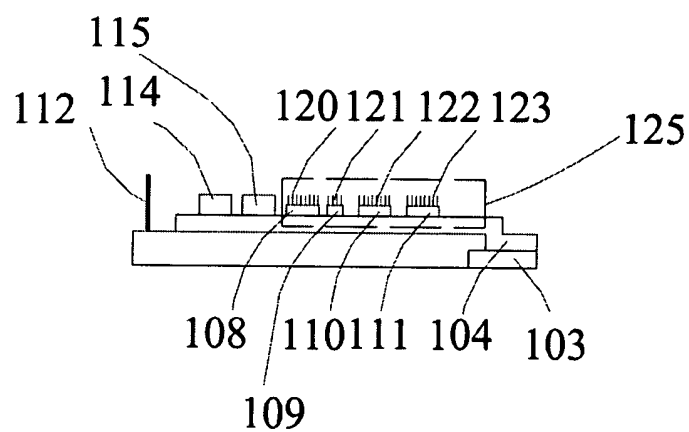
圖四



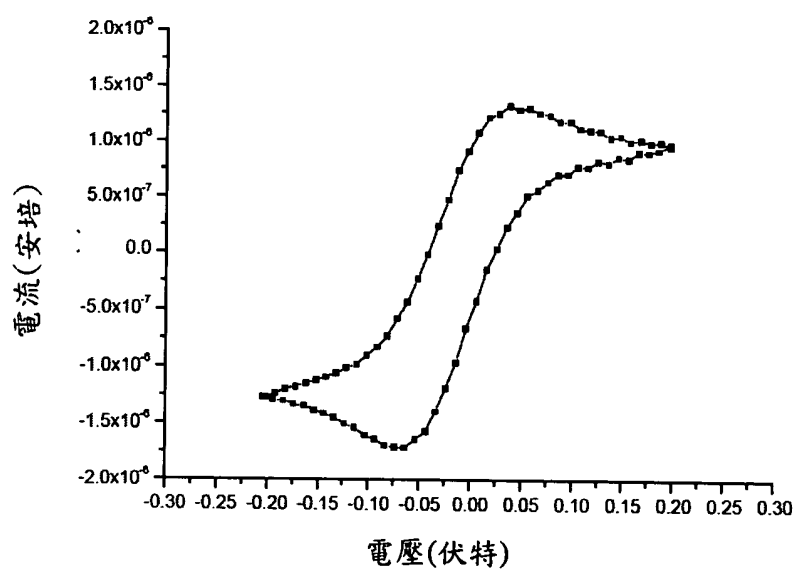
圖五



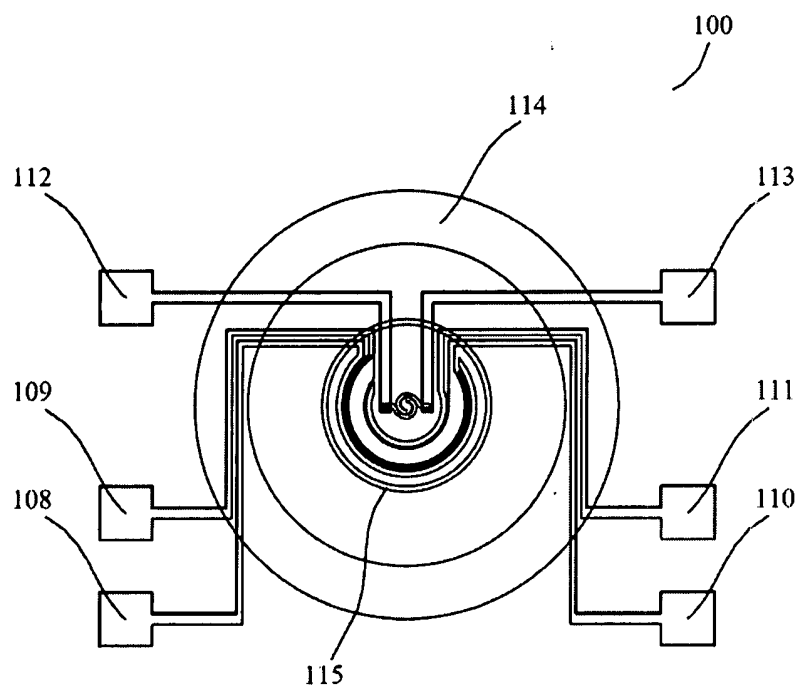
圖六



圖七



圖八



圖九

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（一、四）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100 聚合酶連鎖反應裝置	200 聚合酶連鎖反應裝置
101 第一液體	201 第一光源
102 第二液體	202 第二光源
103 加熱器	203 第一阻擋層
104 保護層	204 訊號接收器
105 對外導線	205 支撐架
106 基板	206 螢光產生區
107 冷卻基板	301 冷卻裝置 107 所提供之溫度
108 第一組感測元件	302-305 不同電壓或電流之溫度曲線
109 第二組感測元件	306 升溫速率
110 第三組感測元件	307 第一溫度
111 第四組感測元件	308 第二溫度
112 第一訊號源	
113 第二訊號源	
114 第一圓環層	
115 第二圓環層	
116 第一循環線	
117 第二循環線	
118 第三循環線	
120 第一感測成長物	
121 第二感測成長物	
122 第三感測成長物	
123 第四感測成長物	
124 第四循環線	
125 反應感測區	

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明技術可加熱式液珠裝置可廣泛使用於需快速溫控的檢驗設備中，例如即時定量 PCR 設備、RNA reverse transcription PCR (RT-PCR) 設備等，提高其反應效率，確實達到即時定量檢測之目的。

【先前技術】

隨著微機電技術 (MEMS) 及生醫技術的日新月異，近年來有許多的技術應用於醫療照護的領域中，而醫療照護器材也朝向微小化、個人化、奈米化、客制化及無線化的方向進行研發，最後還需能達到節能省碳的綠色醫材。

微機電技術是能將生物晶片微小化的技術，因此配合生物醫學的應用，衍生出生物微機電 (Bio-MEMS) 的技術領域，其目的在於開發出微小化的可攜式之快速檢測儀器。生醫領域中，常需要溫度做為生化的催化作用，例如 PCR 技術、RT-PCR、Digest 等。

一種利用微機電製程技術完成微加熱器之先前技術 [Journal of Thermal Sciences, 46, 580-588, 2007]，其技術特徵在於利用金 (Au) 與鈦 (Ti) 兩種金屬沈積在玻璃基材上，作為加熱的裝置，並給予一固定之電壓可以產生相當的熱源。因此在功率 (P) 的換算上，可由 (1) 式表示：

$$P = i^2 R \dots\dots\dots (1)$$

式 (1) 中 i 為電流，R 則為金屬的阻質。

PCR 技術