

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95100191

※ 申請日期： 95.1.3

※IPC 分類： G01N 21/27
G01N 21/55

一、發明名稱：(中文/英文)

表面電漿共振感測儀

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

福華電子股份有限公司

代表人：(中文/英文) 林蔚山

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市中山區中山北路 3 段 22 號

國 籍：(中文/英文) 中華民國

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 曹育嘉

2. 蔡五湖

3. 林宏裕

4. 張榮監

國 籍：(中文/英文) 1.2.3.4. 中華民國

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種表面電漿共振感測儀，尤指一種攜帶方便、操作簡單且可輕易地更換其光纖生物感測單元之表面電漿共振感測儀。

【先前技術】

對於醫療檢測或環境檢測的應用而言，迅速且精確地檢測出生物分子的種類及濃度是非常重要的。尤其在環境毒害的場合中，處理人員必須先檢測出災害現場之有害物質的種類及濃度，他們才能依據檢測結果決定後續相關的處理程序，以減低處理的風險。所以，分析儀器的精確度、靈敏度、操作流程的簡易度及可攜帶性均非常重要。

目前，業界已使用一種利用表面電漿共振效應(Surface Plasmon Resonance Effect)原理進行檢測之表面電漿共振感測儀檢測微量之生物分子的種類及濃度。此種表面電漿共振效應感測儀具有1.偵測所需時間短2.不需事先對待測物進行標記(lable-free) 3.所需樣品量少4.可線上即時偵測待測物與其配位體(ligand)間的交互作用及5.偵測靈敏度高等優點。

圖1係習知之表面電漿共振感測儀的示意圖，其包含入射光源11、入射光處理單元12、稜鏡13、金屬層14、光偵測器15、待測物承載單元16及光譜儀17。其中，光源11係為雷射二極體，而入射光處理單元12則包含光束擴大器

121、偏光鏡122、分光鏡123及聚焦鏡124。所以，當光源11所產生光線經過入射光處理單元12之後，其便具有特定之頻率、模態及極化方向，以供檢測之用。此外，金屬層14係位於稜鏡13之背面並係應用蒸鍍或濺鍍的方式將金或銀顆粒沈積於稜鏡13表面而成。當進行檢測時，光源11產生之光線先通過入射光處理單元12，再入射稜鏡13之第一側面131。此光線接著被金屬層14反射，而從稜鏡13之第二側面132射出，再進入光偵測器16。最後，光偵測器16將其所接收之光訊號對應轉換為電訊號並將其提供給光譜儀17以分析其光譜分佈的變化。

但是，由於此種表面電漿共振感測儀的體積龐大，且其各元件之間的相對位置必須精確地維持，否則從其入射光處理單元所出射的光便無法正確地被位於其稜鏡背面之金屬層反射，便無法順利到達其光偵測器。因此，此種表面電漿共振感測儀對於振動的容忍度極低且容易因意外碰撞而損壞，其並不適合讓災害處理人員隨身攜帶至災害現場。

因此，業界亟需一種攜帶方便、操作簡單且可輕易地更換其光纖生物感測單元之表面電漿共振感測儀，以使災害處理人員可以隨身攜帶並在災害現場迅速且精確地進行檢測。

【發明內容】

本發明之表面電漿共振感測儀，包括：一光源；一具有一凹槽、一披覆層及一核心層之光纖生物感測單元；一光感測器；複數條連接此光源、此光纖生物感測單元及此光感測器的光纖以及一連接此光感測器之運算顯示單元。

5 其中，此光感測器偵測通過此光纖生物感測單元之光信號並對應傳遞一信號至此運算顯示單元，此運算顯示單元運算並將所得之結果顯示於其顯示裝置。

因此，由於本發明之表面電漿共振感測儀係利用多模光纖傳遞光信號於光源、光纖生物感測單元及光感測器之間，而非讓光信號直接暴露於大氣中傳播。所以本發明之表面電漿共振感測儀可承受一定程度的碰撞而不致損害其光路的穩定性，且本發明之表面電漿共振感測儀的整體體積亦可因此而進一步地縮小，使其可攜帶性進一步地增加。此外，由於本發明之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元係利用兩光纖連接器(fiber connector)而與兩分別連接於光源及光感測器的多模光纖連接。所以當欲檢測不同之生物分子樣品時，本發明之表面電漿共振感測儀僅需更換其光纖生物感測單元即可，而無須停機更改光路。因此，本發明之表面電漿共振感測儀不僅操作程序簡單，且可迅速且精確地完成其整個檢測程序。

本發明之表面電漿共振感測儀可使用任何種類之光源，其較佳為雷射二極體(Laser Diode)或發光二極體(LED)。本發明之表面電漿共振感測儀所具之光纖生物感測單元之凹槽的表面可覆蓋一任何材質的金屬層，其材質較

佳為金或銀。本發明之表面電漿共振感測儀可具有任何種類之光感測器，其較佳為光二極體偵測器或電荷耦合偵測器(CCD Detector)。本發明之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元的凹槽可利用任何製程方法製作，其較佳係利用側邊研磨(side polish)製程或蝕刻製程而成。本發明之表面電漿共振感測儀可更包括一任何種類之溫度感測器，以量測樣品槽之溫度，此溫度感測器較佳為電偶溫度計。本發明之表面電漿共振感測儀可更包括一任何種類之溫度控制器，以維持樣品槽之溫度，此溫度控制器較佳為電阻加熱器或熱電致冷器(TE cooler)。本發明之表面電漿共振感測儀可使用任何種類之光纖，其較佳為單模光纖或多模光纖。本發明之表面電漿共振感測儀可更包含複數個任何類型之光纖連接器，以將此等光纖連接於此光纖生物感測單元，其較佳為FC型光纖連接器、ST型光纖連接器或LC型光纖連接器。本發明之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元之凹槽的表面可形成一任何種類之生物分子層，其生物分子較佳為DNA片段、RNA片段、胜汰片段或蛋白質。本發明之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元之金屬層的表面可形成一任何種類之生物分子層，其組成之生物分子較佳為DNA片段、RNA片段、胜汰片段或蛋白質。本發明之表面電漿共振感測儀可更包含一任何種類之電源單元，其較佳為一電池組或一插頭。

【實施方式】

圖2係本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的示意圖。此表面電漿共振感測儀2具有一外殼21、雷射二極體22、樣品槽(flow cell)23、光二極體偵測器24、溶液儲存槽25、運算控制單元(圖中未示)及電源單元27，其中雷射二極體22係藉由多模光纖221提供檢測所需之雷射光至樣品槽23中，而通過位於樣品槽23中之待測物(圖中未示)並帶有待測物相關資訊的雷射光則經由另一多模光纖222傳遞至光二極體偵測器24。光二極體偵測器24便將此雷射光對應轉換為一電訊號並將此電訊號傳遞至運算控制單元(圖中未示)，以進行進一步的計算。此運算控制單元(圖中未示)控制本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀2的運作並藉由位於外殼21表面之按鍵組261接受來自外界的控制指令。此外，此運算控制單元(圖中未示)並將其運算之結果顯示於位於外殼21表面之顯示幕262中。至於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀2運作時所需的電力，則由電源單元27提供，其可為一配合一變壓器之插頭或一電池組(應用於無法使用市電的場所，如室外之檢測場合)。

此外，溶液儲存槽25容納有一可提供適當檢測環境之溶液，此溶液並經由導管251及導管252分別流入及流出樣品槽23，以使樣品槽23內處於一穩定狀態(如處於特定溫度、特定pH值或特定折射率的狀態)。此溶液一般包括一緩衝液，如生理食鹽水或去離子水等，而此溶液可經由位於外殼21表面之注入口253被注入至溶液儲存槽25中。除此之

外，溶液儲存槽25更具有多管閥(圖中未示)，以控制此溶液之流動。

圖3A及圖3B係本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元的示意圖，其中圖3A之光纖生物感測單元的表面並未附著任何生物分子樣品，而圖3B之光纖生物感測單元的表面則附著有生物分子樣品。如圖3A所示，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元3係將多模光纖31經過表面研磨(side-polish)製程，使其具有一凹槽32(長約為0.5 mm，深度約為62 μ m)而成。此一深度大於多模光纖31之披覆層311的厚度，並使多模光纖31之核心層312暴露出來。

需注意的是，凹槽32的長度及深度並非以此為限，其可依據所需要檢測之生物分子樣品的種類及檢測環境(如溶液之折射率)而有所變化。此外，為了提高表面電漿共振(SPR effect)效應的強度及生物分子樣品結合的穩定度，可再利用直流濺鍍(DC sputtering)或其他的方法於凹槽32的表面沈積一金層33(其厚度約為43 nm)。如圖3B所示，當進行檢測程序前，先將待測之生物分子樣品(如DNA片段、RNA片段、胜汰片段或蛋白質等)附著於金層33的表面，形成一生物分子層34。需注意的是，光纖生物感測單元3的兩端另分別具有一FC型的光纖連接器(圖中未示)，以使其可快速且輕易地連接於多模光纖221及多模光纖222。

接著，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀之檢測程序將配合圖2及圖4敘述於下：

首先，將具有生物分子樣品(如DNA片段、RNA片段、
5 胜汰片段或蛋白質等)之光纖生物感測單元3置入於樣品槽
23中，再利用位於其兩端之光纖連接器(圖中未示)使其分別
連接於多模光纖221及多模光纖222。如此，雷射二極體22
所產生的雷射光便可通過位於樣品槽23中的光纖生物感測
單元3，而到達光二極體偵測器24。

接著，啟動幫浦(圖中未示)，使原本儲存於溶液儲存
槽25之溶液持續地經由導管251及導管252流入及流出樣品
槽23，形成一循環系統。此外，此溶液儲存槽25之內側具
10 有一電偶溫度計(圖中未示)及一熱電致冷器(圖中未示)，以
分別量測溶液的溫度並保持其溫度的穩定。當溶液之溫度
趨近穩定之後，運算控制單元(圖中未示)便開啟雷射二極體
22，使其發射出一具有特定頻率範圍及強度之雷射光，此
雷射光便經由多模光纖221而到達位於樣品槽23中之光纖
15 生物感測單元3。

此時，由於位於光纖生物感測單元3之金層33表面的生
物分子樣品(如DNA片段、RNA片段、胜汰片段或蛋白質等)
的緣故，此雷射光便發生表面電漿共振效應(Surface
Plasmon Resonance effect)，即當此雷射光通過光纖生物感
測單元3後，其光譜分佈(spectrum distribution)會因為生物
20 分子樣品的種類、濃度或其與金層33之間的作用力的不同
而產生對應的變化。而此一因表面電漿共振效應而導致之
光譜變化將詳敘述於後。

如前所述，當此雷射光通過光纖生物感測單元3後，其光譜分佈已經產生變化，並經由多模光纖222而到達光二極體偵測器24。光二極體偵測器24便將其所接收之光訊號對應轉換為電訊號，且將此電訊號提供給與其連接之運算控制單元(圖中未示)。當經過適當的運算程序之後，此運算控制單元(圖中未示)便可依照使用者事先所設定的模式，顯示光譜分佈圖形於顯示幕262中。或經過與事先儲存於其記憶體之資料比較之後，直接顯示此一生物分子樣品的種類或濃度於顯示幕262中。

圖4A係將 $1\mu\text{L}$ 之DNA-P(DNA探針片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元後所得之檢測結果的示意圖。從圖4A中可以看出，雖然所滴入之DNA-P(DNA探針片段)的數量極少($1\mu\text{L}$)，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀所顯示之圖形相較於去離子水的圖形(做為背景參考圖)已有顯著的變化。亦即，其圖形之尖峰波長(peak wavelength)增加，且其峰值(peak value)也更低(從約-45 A.U.降到約-50 A.U.)。因此，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀僅需極少量的樣品便可以進行檢測。

圖4B係將 $5\mu\text{L}$ 之DNA-P(DNA探針片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元所得之檢測結果的示意圖。從圖4B中可以看出，雖然所滴入之DNA-P(DNA探針片段)的數量極少($5\mu\text{L}$)，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀所顯

示之圖形相較於去離子水的圖形(做為背景參考圖)亦有顯著的變化。亦即，其圖形之尖峰波長增加，且其峰值也更低(從約-45 A.U.降到約-56 A.U.)。此外，與圖4A之圖形比較，兩者之DNA-P(DNA探針片段)的圖形亦有不同。因此，
5 本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀不但僅需極少量的樣品便可以進行檢測，其檢測的敏感度也極高。

圖4C係將1 μ L之DNA-T(DNA標的片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元所得之檢測結果的示意圖。從圖4C中可以看出，雖然所滴入之DNA-T(DNA標的片段)的數量極少(1
10 μ L)，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀所顯示之圖形相較於去離子水的圖形(做為背景參考圖)已有顯著的變化。亦即，其圖形之尖峰波長增加，且其峰值也更低(從約-45 A.U.降到約-52 A.U.)。因此，本發明第一較佳
15 實施例之表面電漿共振感測儀僅需極少量的樣品便可以進行檢測。

圖4D係將5 μ L之DNA-T(DNA標的片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元所得之檢測結果的示意圖。從圖4D中可以看出，雖然所滴入之DNA-T(DNA標的片段)的數量極少(5
20 μ L)，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀所顯示之圖形相較於去離子水的圖形(做為背景參考圖)已有顯著的變化。亦即，其圖形之尖峰波長增加，且其峰值也更低(從約-45 A.U.降到約-50 A.U.)。此外，與圖4C之圖形比

較，兩者之DNA-T(DNA標的片段)的圖形亦有不同。因此，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀不但僅需極少量的樣品便可以進行檢測，其檢測的敏感度也極高。

圖4E係將圖4A及圖4C所顯示之圖形整合後所得的示意圖，其顯示出本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀可檢測出微小量的生物分子樣品($1\mu\text{L}$)，更可分辨出如此微量之生物分子的種類(DNA-P及DNA-T)。所以，本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀不僅檢測敏感度極高，其亦可辨識出微量生物分子的種類。

綜上所述，由於本發明之表面電漿共振感測儀係利用多模光纖傳遞光信號於光源、光纖生物感測單元及光感測器之間，而非讓光信號直接於空間中傳播。所以本發明之表面電漿共振感測儀可承受一定程度的碰撞而不致損害其光路的穩定性，且本發明之表面電漿共振感測儀的整體體積亦可因此而進一步地縮小，使其可攜帶性進一步地增加。此外，由於本發明之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元係利用兩光纖連接器而與兩分別連接於光源及光感測器的多模光纖連接。所以當欲檢測不同之生物分子樣品時，本發明之表面電漿共振感測儀僅需更換其光纖生物感測單元即可，而無須停機更改光路。因此，本發明之表面電漿共振感測儀不僅操作程序簡單，且可迅速且精確地完成其整個檢測程序。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

5 【圖式簡單說明】

圖1係習知之表面電漿共振感測儀的示意圖。

圖2係本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的示意圖。

10 圖3A係本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元的示意圖。

圖3B係本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀之光纖生物感測單元的示意圖。

15 圖4A係將 $1\mu\text{L}$ 之DNA-P(DNA探針片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元後所得之檢測結果的示意圖。

圖4B係將 $5\mu\text{L}$ 之DNA-P(DNA探針片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元後所得之檢測結果的示意圖。

20 圖4C係將 $1\mu\text{L}$ 之DNA-T(DNA標的片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元後所得之檢測結果的示意圖。

圖4D係將 $5\mu\text{L}$ 之DNA-T(DNA標的片段)及去離子水分別滴於本發明第一較佳實施例之表面電漿共振感測儀的光纖生物感測單元後所得之檢測結果的示意圖。

圖 4E 係將圖 4A 及圖 4C 所顯示之圖形整合後所得的示意圖。

【主要元件符號說明】

11 入射光源	12 入射光處理單元	121 光束擴大器
122 偏光鏡	123 分光鏡	124 聚焦鏡
13 稜鏡	131 第一側面	132 第二側面
14 金屬層	15 光偵測器	16 待測物承載單元
17 光譜儀	2 表面電漿共振感測儀	
21 外殼	22 雷射二極體	221 多模光纖
222 多模光纖	23 樣品槽	24 光二極體偵測器
25 溶液儲存槽	251 導管	252 導管
253 注入口	261 按鍵組	262 顯示幕
27 電源單元	3 光纖生物感測單元	
31 多模光纖	311 披覆層	312 核心層
32 凹槽	33 金屬	34 生物分子層

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種表面電漿共振感測儀，其不僅攜帶方便、操作簡單且可輕易地更換其光纖生物感測單元。其包括：一光源；一具有一凹槽、一披覆層及一核心層之光纖生物感測單元；一光感測器；複數條光纖以及一連接此光感測器之運算顯示單元。其中，此光感測器偵測通過此光纖生物感測單元之光信號並傳遞一信號至此運算顯示單元，此運算顯示單元運算並將所得之結果顯示於其顯示裝置。此外，本發明之表面電漿共振感測儀不僅檢測敏感度極高，其亦可辨識出微量生物分子的種類。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種表面電漿共振感測儀，包括：

一光源；

一具有一凹槽、一披覆層及一核心層之光纖生物感測
5 單元；

一光感測器，係用以偵測通過該光纖生物感測單元之
光信號；

複數條光纖，係連接該光源、該光纖生物感測單元及
該光感測器；以及

一連接該光感測器之運算顯示單元，該運算顯示單元
10 接受一來自該光感測器之信號並顯示其運算之結果。

2. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測
儀，其更包含一樣品槽，係用以容置該光纖生物感測單元
及一溶液。

3. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測
15 儀，其中該光源係為雷射二極體。

4. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測
儀，其中該凹槽之表面形成有一金屬層。

5. 如申請專利範圍第4項所述之表面電漿共振感測
20 儀，其中該金屬係為金或銀。

6. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測
儀，其中該光感測器係為光二極體偵測器。

7. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測
儀，其中該凹槽係將一光纖經側邊研磨製程而成。

8. 如申請專利範圍第2項所述之表面電漿共振感測儀，其中該樣品槽係與至少一輸出入溶液用之外管連接。

9. 如申請專利範圍第2項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含一幫浦，該幫浦係藉由至少一管件而連接於該樣品槽及一輸出入溶液用外管。

10. 如申請專利範圍第9項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含一連接該管件及該輸出入溶液用外管之多管閥，係用以控制該溶液之輸出入。

11. 如申請專利範圍第2項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含一溫度感測器，係用以量測該樣品槽之溫度。

12. 如申請專利範圍第2項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含一溫度控制器，係用以控制該樣品槽之溫度。

13. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含複數個光纖連接器，係用以將該等光纖連接於該光纖生物感測單元。

14. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測儀，其中該光纖係為多模光纖或單模光纖。

15. 如申請專利範圍第2項所述之表面電漿共振感測儀，其中該溶液更包含有一緩衝液。

16. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測儀，其中該凹槽之表面形成有一生物分子層。

17. 如申請專利範圍第4項所述之表面電漿共振感測儀，其中該金屬層之表面形成有一生物分子層。

18. 如申請專利範圍第16或17項所述之表面電漿共振感測儀，其中該生物分子係為DNA片段或RNA片段。

19. 如申請專利範圍第16或17項所述之表面電漿共振感測儀，其中該生物分子係為胜汰片段或蛋白質。

5 20. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測儀，其更包含一電源單元，係用以提供該表面電漿共振感測儀運作時所需之電力。

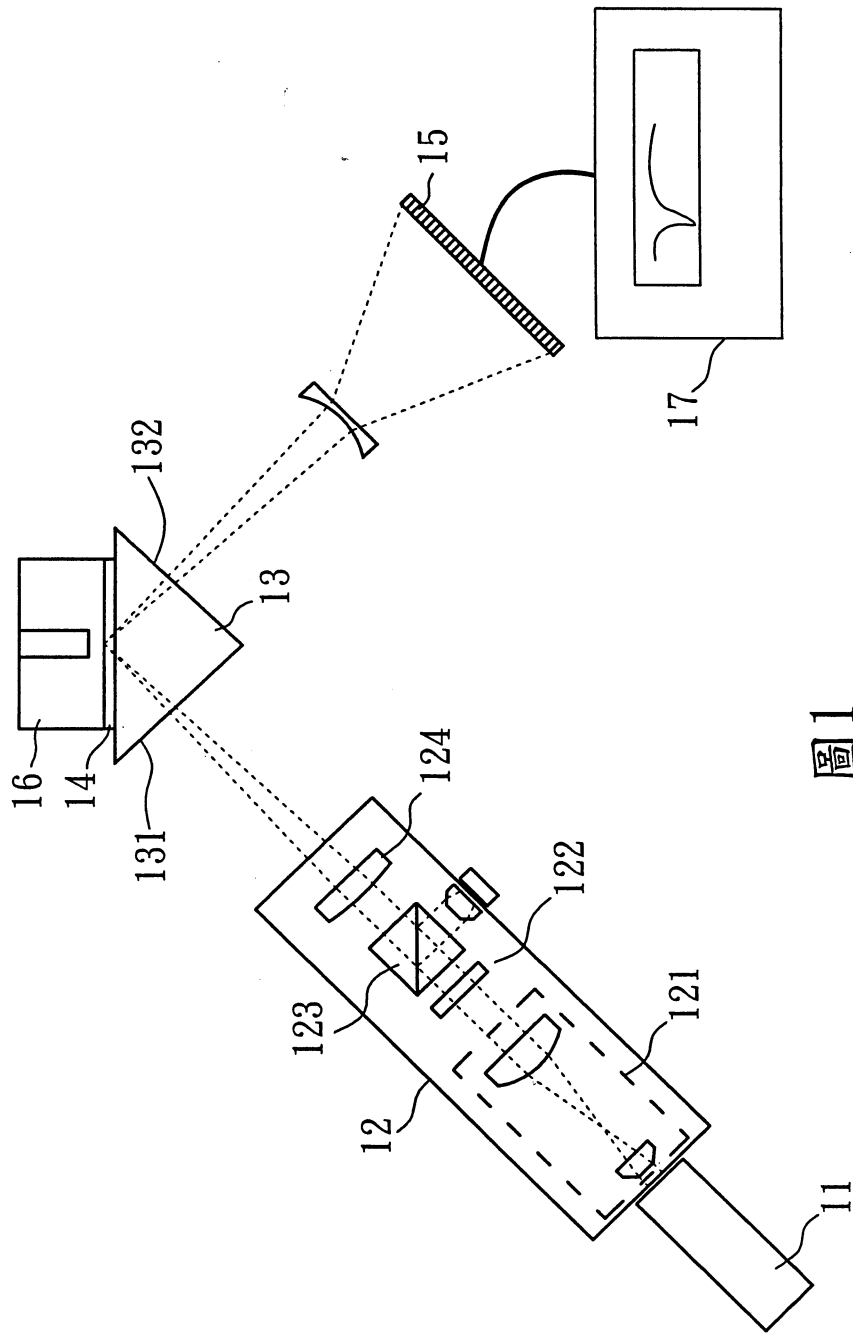


圖 1

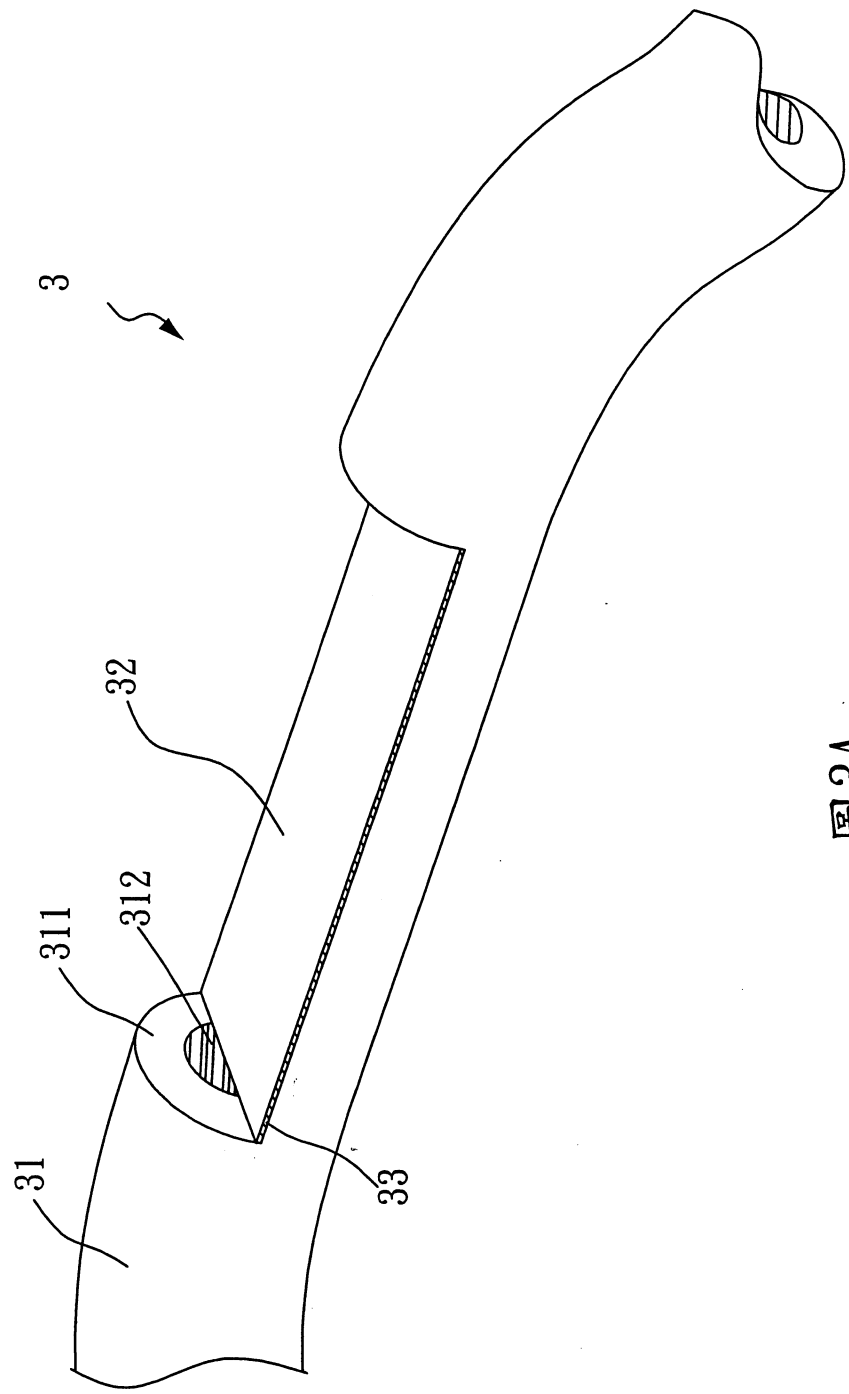


圖3A

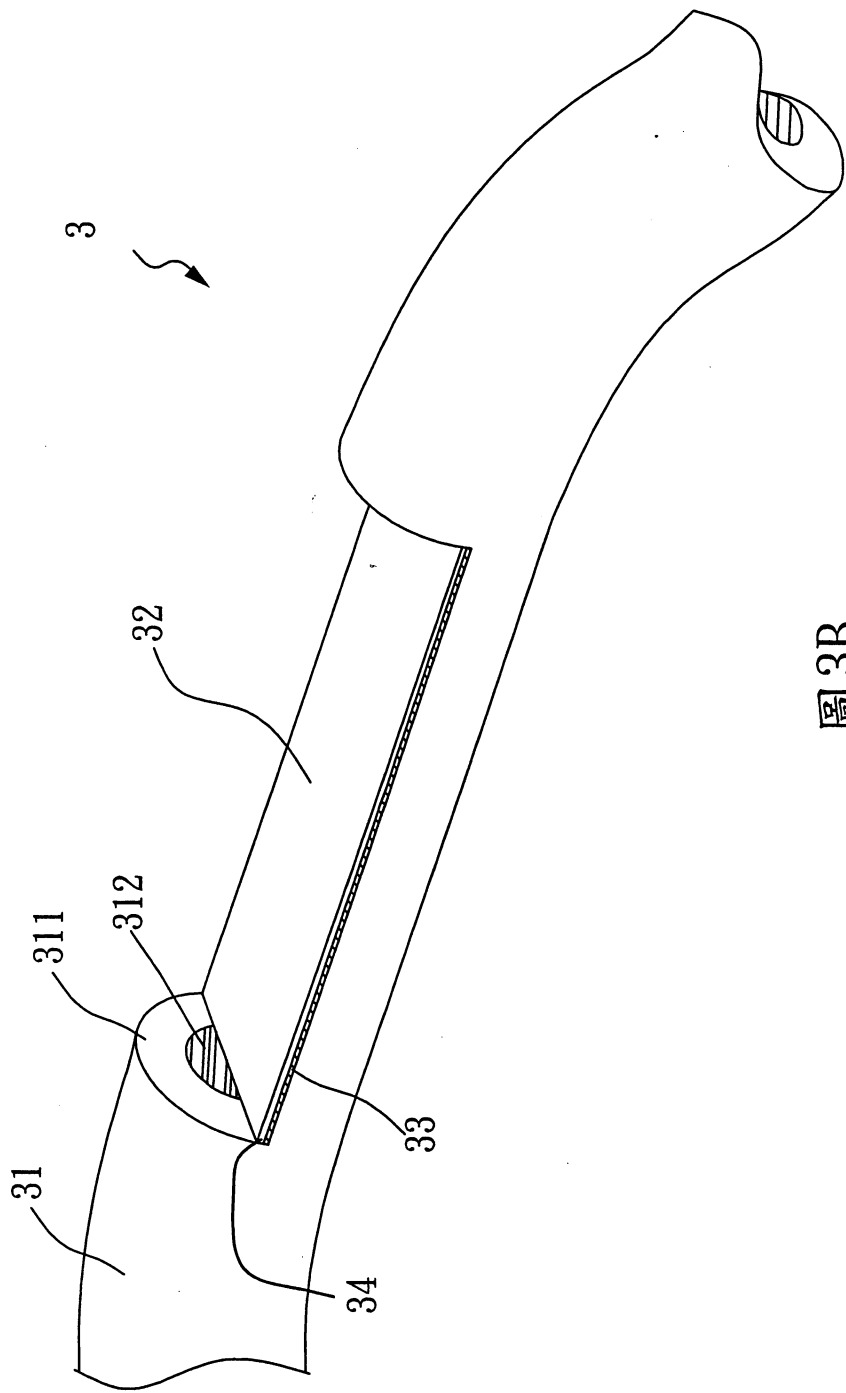


圖3B

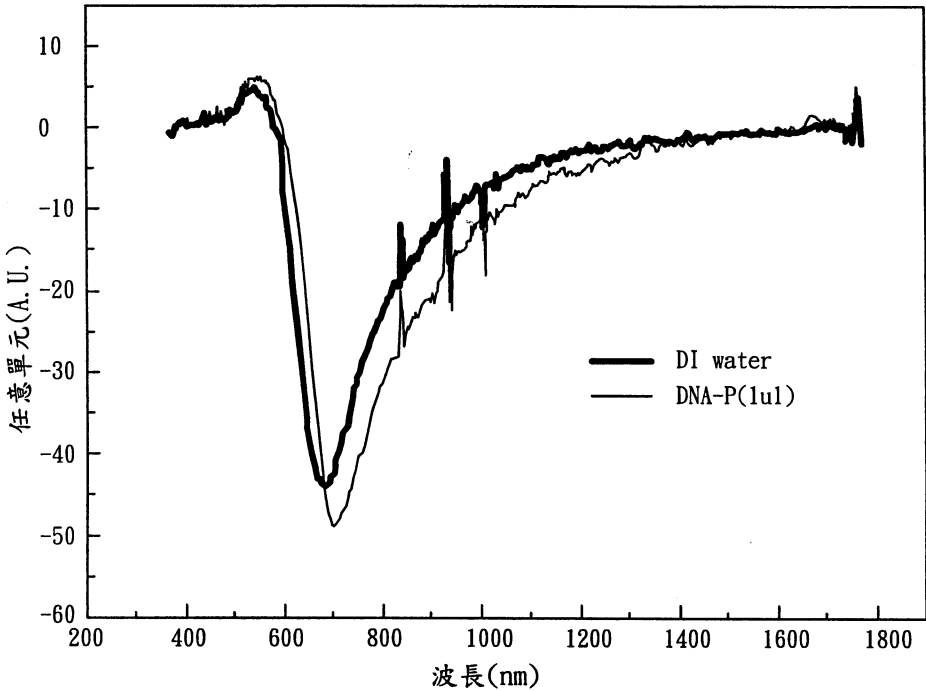


圖4A

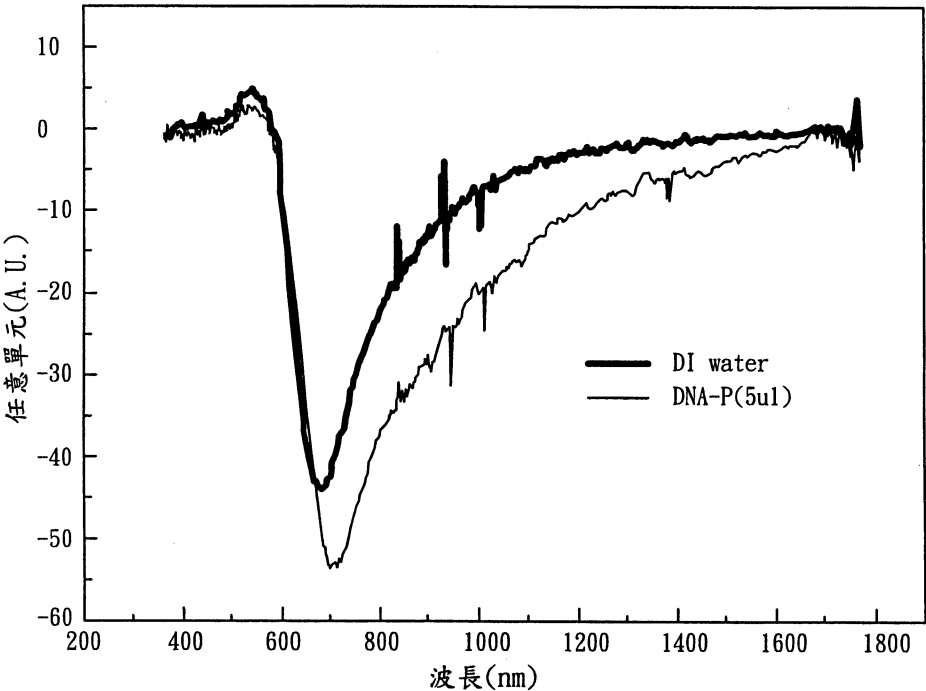


圖4B

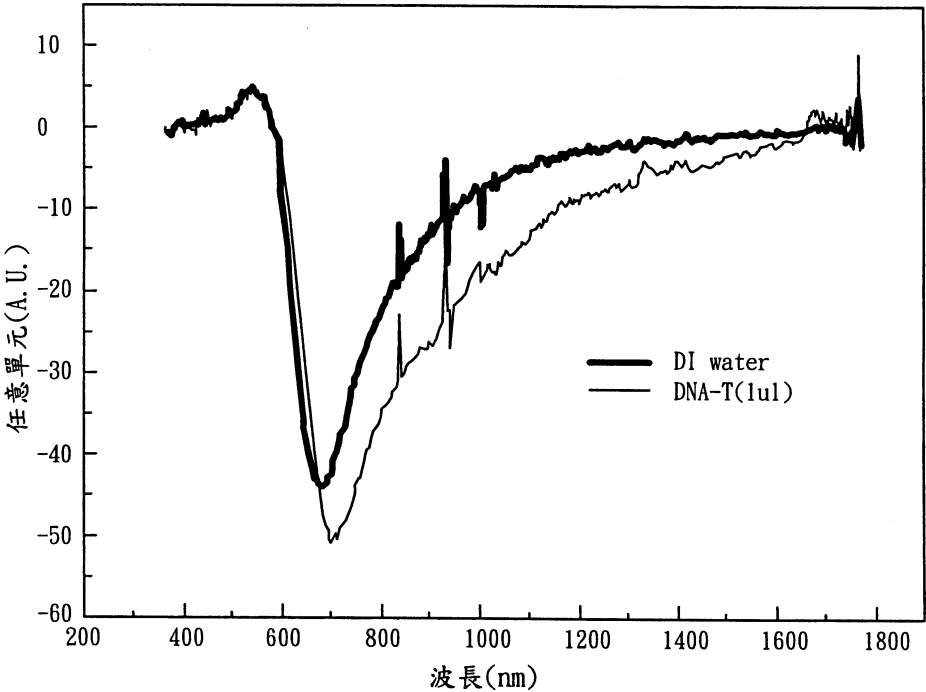


圖 4C

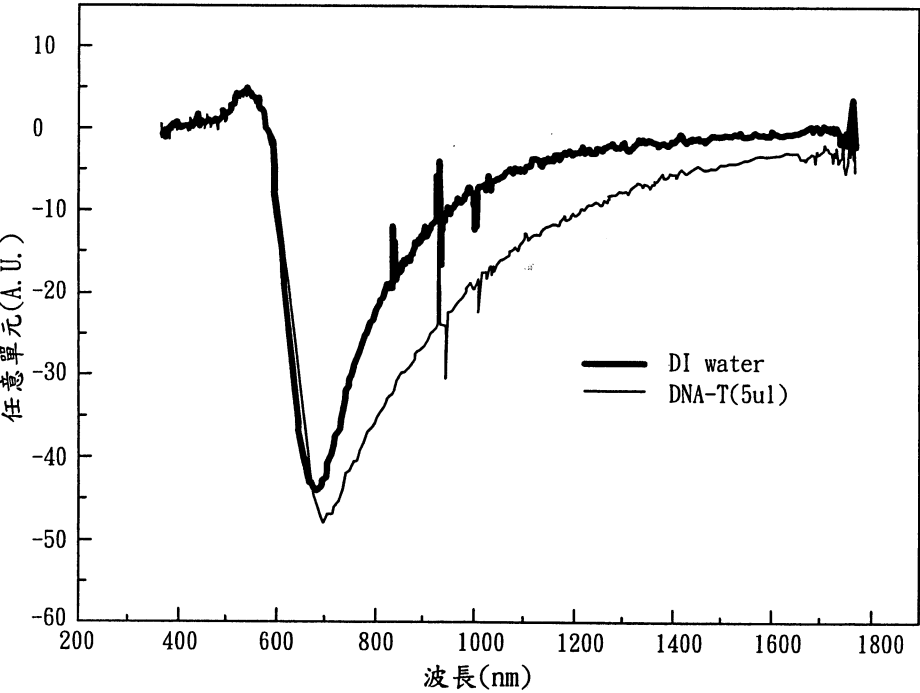


圖 4D

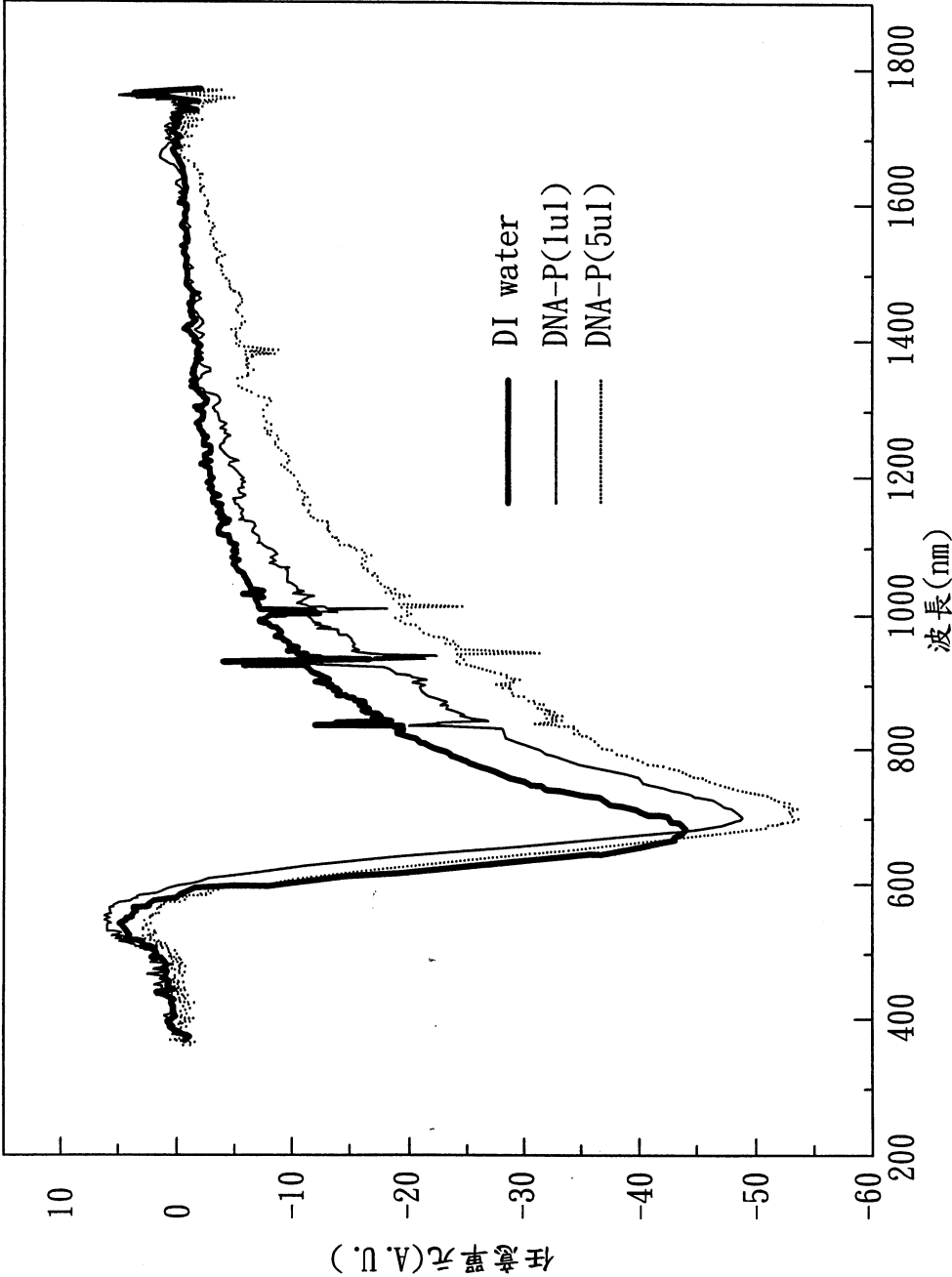


圖4E

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（ 2 ）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

2 表面電漿共振感測儀		21 外殼
22 雷射二極體	221 多模光纖	222 多模光纖
23 樣品槽	24 光二極體偵測器	25 溶液儲存槽
251 導管	252 導管	253 注入口
261 按鍵組	262 顯示幕	27 電源單元

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無