

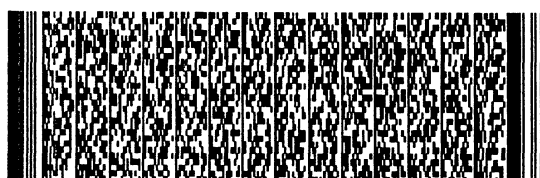
公告本

申請日期： 92-08-15	IPC分類	G01N 33/50	594007
申請案號： 92122573			

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置及方法
	英文	
二、 發明人 (共7人)	姓名 (中文)	1. 游智勝 2. 胡一君 3. 林明瑜
	姓名 (英文)	1. Chih-Sheng Yu 2. Yi-Chiuem Hu 3. Ming-Yu Lin
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所 (中文)	1. 台北縣板橋市南雅南路一段七巷22弄2-4號5樓 2. 新竹縣寶山鄉雙溪村寶新路147巷111號6樓 3. 台北市信義區黎忠里和平東路三段435巷7弄18號5樓
	住居所 (英文)	1. 2. 3.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 行政院國家科學委員會精密儀器發展中心 2. 國立清華大學
	名稱或 姓名 (英文)	1. Precision Instrument Development Center, National Science Council 2. National Tsing Hua University
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW
	住居所 (營業所) (中文)	1. 新竹市科學工業園區研發六路20號 (本地址與前向貴局申請者相同) 2. 新竹市光復路二段101號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 20 R&D ROAD VI, HSINCHU SCIENCE-BASED INDUSTRIAL PARK, HSINCHU 300, TAIWAN 2. No. 101, Kuang-Fu Rd., Section 2, HSINCHU 300, TAIWAN
	代表人 (中文)	1. 陳建人 2. 徐遐生
	代表人 (英文)	1. Chien-Jen Chen 2. SHIA-SHENG SHU



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共7人)	姓 名 (中文)	4. 周曉宇 5. 陳建人 6. 袁世駿
	姓 名 (英文)	4. Hsiao-Yu Chou 5. Chen-Chien Jen 6. Shih-Jun Yuan
	國 籍 (中英文)	4. 中華民國 TW 5. 中華民國 TW 6. 中華民國 TW
	住居所 (中 文)	4. 新竹縣竹東鎮北興路三段512號8樓 5. 新竹市研發六路二十號 6. 臺北市大安路一段157巷20號4樓
	住居所 (英 文)	4. 5. 6.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共7人)	姓 名 (中 文)	7. 楊鏡堂
	姓 名 (英 文)	7. Jing-Tang Yang
	國 籍 (中 英 文)	7. 中華民國 TW
	住居所 (中 文)	7. 新竹市光復路二段101號清華大學西院50號5樓
	住居所 (英 文)	7.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中 文)	
	代表人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

無

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

發明所屬之技術領域

本發明係關於一種磁珠生化檢測裝置，尤其關於一種整合一數位流體控制液珠及一電磁場純化分離液珠磁性複合物之裝置。

先前技術

在生物醫學的相關技術發展研究中，常常希望能夠在短時間內，以快速且精準的分析鑑定出致病的細菌或細胞分子種類，並給予適當的藥物治療。然而在檢測的過程中，常常在含有多種生物樣本的混合溶液（如血液）中，進行純化分離，而如何在混合溶液分子中，快速且精準的純化及分離出細胞分子將是一個重要的課題。

傳統的細胞分離技術，是利用細胞或生物分子本身之物理或化學特性表現，而得到不同的生物資訊提供檢測，例如：細胞的大小、細胞的帶電荷、細胞的標定物（如螢光、磁性複合物）等。透過純化分離的技術，不但可以在微小的生物尺度中清楚的分類鑑定，更可以在不破壞細胞的本體之下，獲得某一特殊細胞內的訊息，並把分離純化後的單一細胞群，經由細胞培養而獲得大量同種細胞進行分析。

流式細胞儀，是一種快速量測單一細胞或生物顆粒的化學或物理特性的儀器。在使用上必須先和已結合上螢光染料的抗體與單一細胞作用後，再以雷射光照射在已結合上螢光染料的細胞上，由於螢光染料會被激發出不同波長



五、發明說明 (2)

的光線，因此利用光學濾鏡去篩選所預測定的波長，最後再以光電倍增管 (Photo-multiple tube, PMT) 將訊號接收放大，並轉換成處理數據儲存起來。雖然此設備已自動化處理，但是儀器設備龐大且昂貴。

磁珠分離法是藉由將生物樣本中欲取樣的生物細胞、生物分子等附著於表面修飾磁珠上，並透過磁場吸附表面修飾磁珠而與生物樣本試劑分離、純化，並可經由表面修飾磁珠為載具，將目標生物細胞、生物分子運送到任意位置。在使用上利用磁性標記及磁性分離技術來純化細胞通常需要三個步驟：

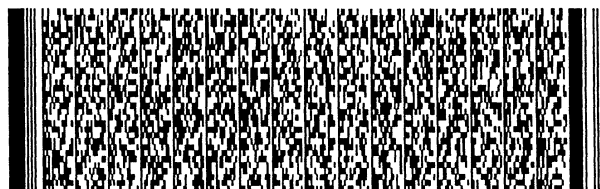
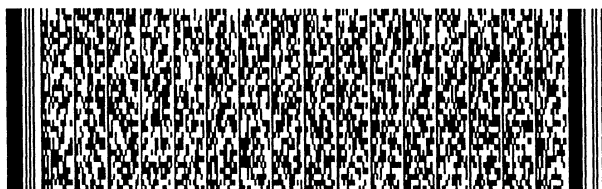
(一)、將生物細胞和修飾表面磁性物混合；

(二) 將反應後的磁性複合物液體，清洗數次以除去非專一性的待測物；以及

(三) 透過磁場的磁力，將磁性複合物分離、純化。

透過磁珠分離法的操作，不僅可在微量化與高純度的要求下，量測到傳統免疫分析中，無法量測得pg/l的濃度，還可以檢驗出單一細胞的分子訊息。而隨著微機電製程技術 (MEMS) 引入，並結合了生命科學之領域而衍生出，生醫微機電 (Bio-MEMS) 之新興領域，此方案提供了系統微小化、分析樣本微量化，及反應時間快等之有效方法。

綜合上述結果，目前急需一種檢測方式，可以將系統整合微小化，並在短時間內進行快速且正確的分析，分離、純化出單一細胞的生物樣本，用以鑑定其種類，並給



五、發明說明 (3)

予適當的藥物控制，提供生物醫學之研究。

發明內容

本案之主要構想為一種生化檢測裝置，係用以分離一反應試劑及複數個磁珠，並檢測該複數個磁珠上附著的一待測物，該生化檢測裝置包括：一第一基板；至少二組第一電極，位於該第一基板上；一組第二電極，位於該第一基板上，其中該組第二電極係位於該二組第一電極之間；以及一第二基板，覆蓋於該第一基板、每一該組第一電極及該組第二電極之上；其中，藉由通電至該至少二組第一電極，可使得該反應試劑及該複數個磁珠在該第一基板與該第二基板間移動並相互作用，而若通電至該組第二電極時，可使得該組第二電極吸引住該複數個磁珠，並藉由該反應試劑所附著於該待測物上之一螢光訊號，辨識並檢測該待測物；另外，若通電至任一該組第一電極，則可利用任一該組第一電極觸發該複數個磁珠上之該待測物之一反應，進而產生一電流訊號以供檢測。

根據上述構想，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。

根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。

根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。

根據上述構想，其中每一該組第一電極及該組第二電



五、發明說明 (4)

極係為電磁線圈。

根據上述構想，其中每一該組第一電極及該組第二電極係為電感。

根據上述構想，其中該電流訊號係經由任一該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。

根據上述構想，其中該螢光訊號係經由任一該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。

根據本案之另一構想，提出一種生化檢測方法，係利用申請專利範圍第1項所述之該生化檢測裝置而實施，該生化檢測方法包括下列步驟：(a)混合一待測物、一反應試劑及複數個磁珠，以形成一流體，其中該待測物係附著於該複數個磁珠上；(b)以一組第一電極驅動該第一流體，使其移動至一組第二電極；(c)以該組第二電極吸引住該複數個磁珠；以及(d)藉由該反應試劑所附著於該待測物上之一螢光訊號，辨識並檢測該待測物。

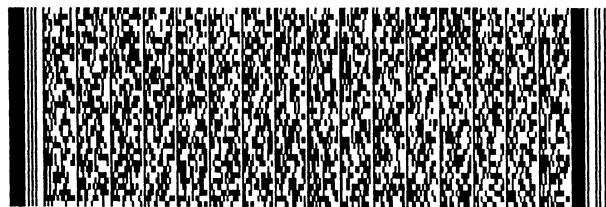
根據上述構想，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。

根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。

根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。

根據上述構想，其中該組第一電極及該組第二電極係為電磁線圈。

根據上述構想，其中該組第一電極及該組第二電極係



五、發明說明 (5)

為電感。

根據上述構想，其中該螢光訊號係經由該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。

根據本案之再一構想，提出一種生化檢測方法，係利用申請專利範圍第1項所述之該生化檢測裝置而實施，該生化檢測方法包括下列步驟：(a)混合一待測物、一反應試劑及複數個磁珠，以形成一流體，其中該待測物係附著於該複數個磁珠上；(b)以一組第一電極驅動該第一流體，使其移動至一組第二電極；(c)以該組第二電極吸引住該複數個磁珠；以及(d)利用該組第一電極觸發該流體中之該複數個磁珠上之該待測物之一反應，使其產生一電流訊號以供檢測。

根據上述構想，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。

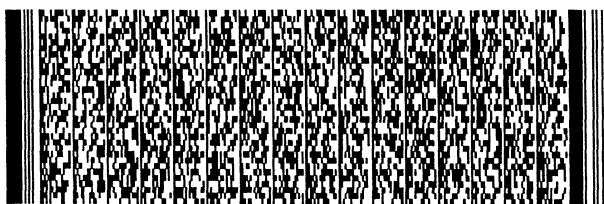
根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。

根據上述構想，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。

根據上述構想，其中該組第一電極及該組第二電極係為電磁線圈。

根據上述構想，其中該組第一電極及該組第二電極係為電感。

根據上述構想，其中該電流訊號係經由該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。



五、發明說明 (6)

實施方式

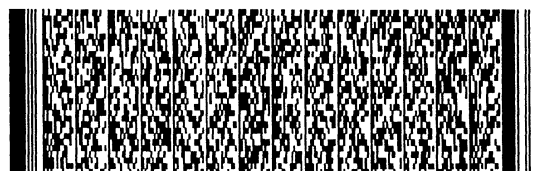
第三圖為本案之代表圖示，本發明係結合數位流體之液珠操控原理，於基版上成型出所需的複數的電極，用以操控待測物302、反應試劑303，及表面修飾磁珠301並配合磁性元件205產生一磁場，用以純化分離二次反應之磁性複合物312。

第一圖為結合數位流體之裝置與電磁場區域的磁液珠操控之生化檢測裝置的示意圖。其中本發明之檢測裝置100包含：表面修飾磁珠放置槽101、待測物放置槽102、反應試劑放置槽103、待測物標定試劑放置槽104、呈色劑放置槽105、廢液儲存槽106。

第二圖為磁性複合物之檢測及分離區示意圖。其中本發明的裝置(也就是位於第一圖中的108)包含：上蓋201、基座202、磁性複合物側向吸附面203、電極204、磁性元件205。

第三圖為磁性複合物之分離純化流程示意圖。其中，第三圖(a)表示將待測物及反應試劑與表面修飾磁珠充分混合、第三圖(b)表示吸附已反應的表面修飾磁珠、第三圖(c)表示沖洗非專一性之待測物、而第三圖(d)表示傳輸磁性複合物並進行檢測分析。

在第三圖(a)中，首先將表面修飾磁珠301及待測物302及反應試劑303分別滴入表面修飾磁珠放置槽101、待測物放置槽102及反應試劑放置槽103，應用數位流體之操



五、發明說明 (7)

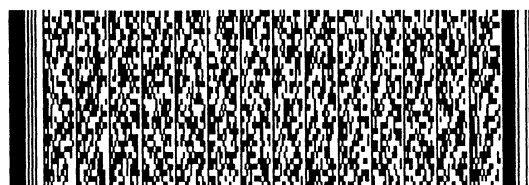
控液珠原理，透過電極204的設計，將上述之三者於生物樣本混合段107中進行充分的混合完成複合生物液珠305，此時待測物302中，專一性的待測物3021將會與表面修飾磁珠301形成一次反應之磁性複合物308。

而在第三圖(b)中，將一次反應之磁性複合物308操控至磁性複合物垂直吸附面307中停留，並使磁性元件205產生一磁場，吸附一次反應磁性複合物308於磁性複合物之垂直吸附面307中，並將反應試劑303引入生物樣本混合區107，沖洗非專一性待測物3022至廢液槽106。

如第三圖(c)及(d)所示，本發明的純化分離段裝置108可驅使磁性元件205的磁場消失，使得一次反應之磁性複合物308懸浮於反應試劑303中，仍採用數位流體操控液珠原理，將一次反應之磁性複合物308和專一性之待測標定物試劑310於純化分離段108進行充分混合，形成二次反應之磁性複合物312，並將二次反應之磁性複合物312於分離純化區108進行檢測。

綜上所述，本案係為一種將數位流體控制液珠之裝置以及電磁場純化分離液珠磁性複合物之裝置利用微機電製程整合在一起，所得到的一種生化檢測裝置及方法。

本案得由熟悉本技藝之人士任施匠思而為諸般修飾，然皆不脫如附申請專利範圍所欲保護者。



圖式簡單說明

圖式簡單說明

第一圖：結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置；

第二圖：數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置圖；以及

第三圖(a)~(d)：磁性複合物之分離純化流程示意圖，其中

第三圖(a)：專一性之待測物與表面修飾磁珠混合；

第三圖(b)：磁力吸附一次反應之磁性複合物；

第三圖(c)：沖洗非專一性之待測物；以及

第三圖(d)：傳輸二次反應之磁性複合物。

圖示符號說明

100 結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置

101 表面修飾磁珠放置槽

102 待測物放置槽

103 反應試劑放置槽

104 待測物標定試劑放置槽

105 呈色劑放置槽

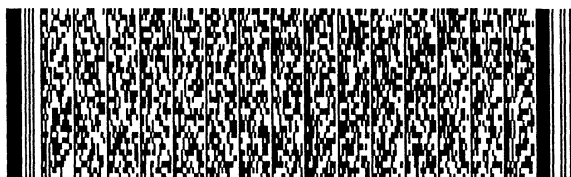
106 廢液槽

107 生物樣本混合區

108 純化分離段

201 上蓋

202 基座



圖式簡單說明

203 磁性複合物側向吸附面

204 電極

205 磁性元件

301 表面修飾磁珠

302 待測物

3021 專一性之待測物

3022 非專一性之待測物

303 反應試劑

304 疏水層及介電層

305 複合生物液珠

306 上蓋與基座之間隔體

307 磁性複合物之垂直吸附面

308 一次反應之磁性複合物

310 待測標定物試劑

311 呈色劑

312 二次反應之磁性複合物



四、中文發明摘要 (發明名稱：結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置及方法)

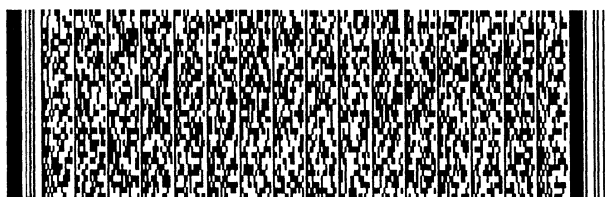
本案係指一種結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之磁珠生化檢測裝置及方法，其中該磁珠檢測晶片，係整合一數位流體，其包含一液珠，其係具有複數個驅動電極，用以提供該磁性複合體之液珠流動，進行各式反應與檢測，並結合一磁性元件，其係包覆於檢測段中，而該磁性元件具有磁力場，用以吸附、懸浮並純化、分離磁性複合物。

五、(一)、本案代表圖為：第三圖

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

107 生物樣本混合區	108 純化分離段
201 上蓋	202 基座
203 磁性複合物側向吸附面	204 電極
205 磁性元件	301 表面修飾磁珠
302 待測物	3021 專一性之待測物

六、英文發明摘要 (發明名稱：)



四、中文發明摘要 (發明名稱：結合數位流體與電磁場的磁液珠操控之生化檢測裝置及方法)

3022 非專一性之待測物

303 反應試劑

304 疏水層及介電層

305 複合生物液珠

306 上蓋與基座之間隔體
面

307 磁性複合物之垂直吸附

308 一次反應之磁性複合物

310 待測標定物試劑

311 呈色劑

312 二次反應之磁性複合物

六、英文發明摘要 (發明名稱：)



六、申請專利範圍

1. 一種生化檢測裝置，係用以分離一反應試劑及複數個磁珠，並檢測該複數個磁珠上附著的一待測物，該生化檢測裝置包括：

一第一基板；

至少二組第一電極，位於該第一基板上；

一組第二電極，位於該第一基板上，其中該組第二電極係位於該二組第一電極之間；以及

一第二基板，覆蓋於該第一基板、每一該組第一電極及該組第二電極之上；

其中，藉由通電至該至少二組第一電極，可使得該反應試劑及該複數個磁珠在該第一基板與該第二基板間移動並相互作用，而若通電至該組第二電極時，可使得該組第二電極吸引住該複數個磁珠，並藉由該反應試劑所附著於該待測物上之一螢光訊號，辨識並檢測該待測物；另外，若通電至任一該組第一電極，則可利用任一該組第一電極觸發該複數個磁珠上之該待測物之一反應，進而產生一電流訊號以供檢測。

2. 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。

3. 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。

4. 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。

5 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中每一該



六、申請專利範圍

組第一電極及該組第二電極係為電磁線圈。

6 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中每一該組第一電極及該組第二電極係為電感。

7. 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中該電流訊號係經由任一該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。

8. 如申請專利範圍第1項所述之生化檢測裝置，其中該螢光訊號係經由任一該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。

9. 一種生化檢測方法，係利用申請專利範圍第1項所述之該生化檢測裝置而實施，該生化檢測方法包括下列步驟：

(a) 混合一待測物、一反應試劑及複數個磁珠，以形成一流體，其中該待測物係附著於該複數個磁珠上；

(b) 以一組第一電極驅動該第一流體，使其移動至一組第二電極；

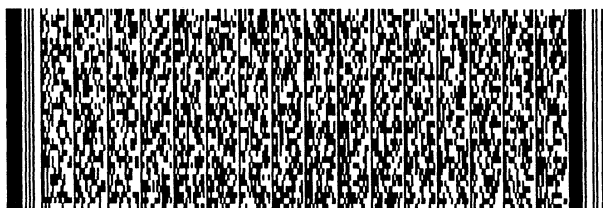
(c) 以該組第二電極吸引住該複數個磁珠；以及

(d) 藉由該反應試劑所附著於該待測物上之一螢光訊號，辨識並檢測該待測物。

10. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。

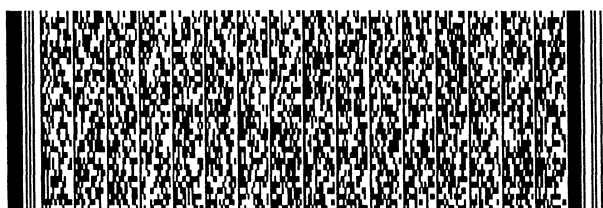
11. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。

12. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。



六、申請專利範圍

13. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該組第一電極及該組第二電極係為電磁線圈。
14. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該組第一電極及該組第二電極係為電感。
15. 如申請專利範圍第9項所述之生化檢測方法，其中該螢光訊號係經由該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。
16. 一種生化檢測方法，係利用申請專利範圍第1項所述之該生化檢測裝置而實施，該生化檢測方法包括下列步驟：
- (a) 混合一待測物、一反應試劑及複數個磁珠，以形成一流體，其中該待測物係附著於該複數個磁珠上；
 - (b) 以一組第一電極驅動該一流體，使其移動至一組第二電極；
 - (c) 以該組第二電極吸引住該複數個磁珠；以及
 - (d) 利用該組第一電極觸發該流體中之該複數個磁珠上之該待測物之一反應，使其產生一電流訊號以供檢測。
17. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該待測物係為血液及一呈色劑之一混合。
18. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該第一基板及該第二基板係為一矽基板。
19. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該第一基板及該第二基板係為一玻璃基板。
20. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該組第一電極及該組第二電極係為電磁線圈。



六、申請專利範圍

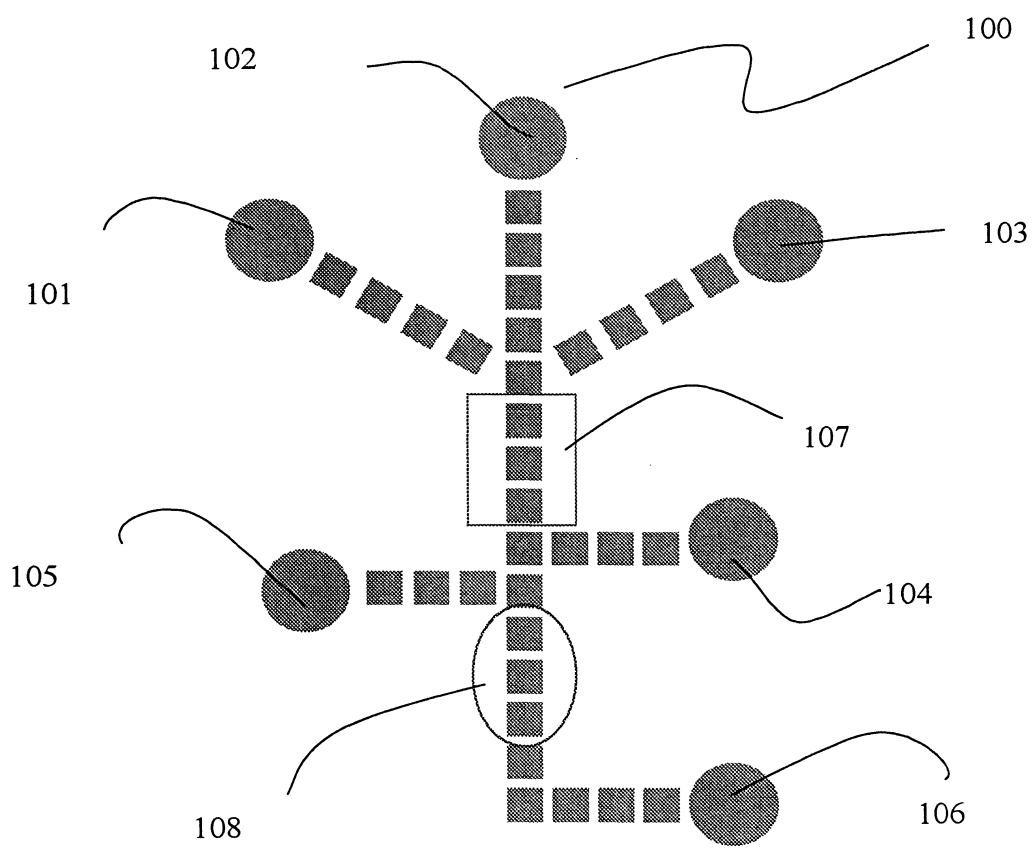
21. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該組第一電極及該組第二電極係為電感。

22. 如申請專利範圍第16項所述之生化檢測方法，其中該電流訊號係經由該組第一電極送至該生化檢測裝置外部供檢測。



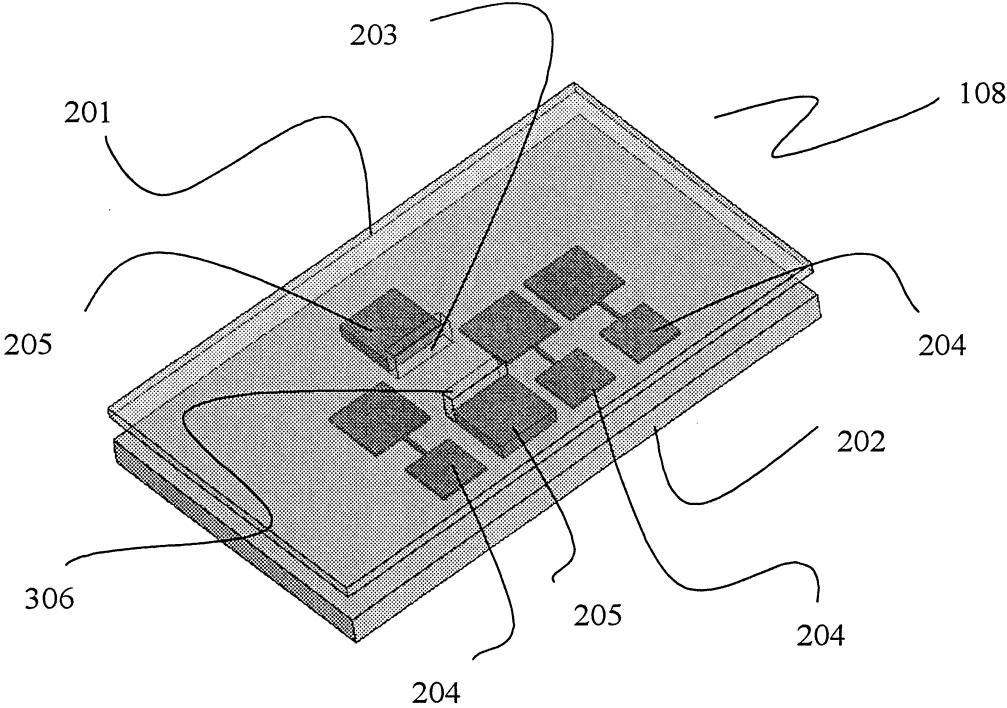
9-1-2573

圖式



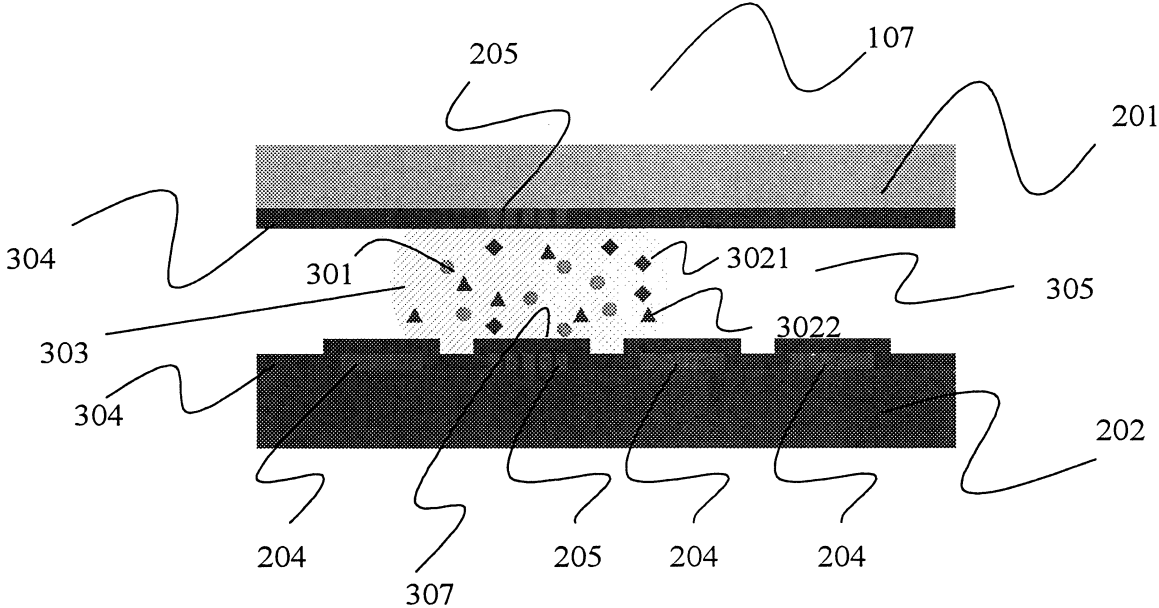
第一圖

圖式

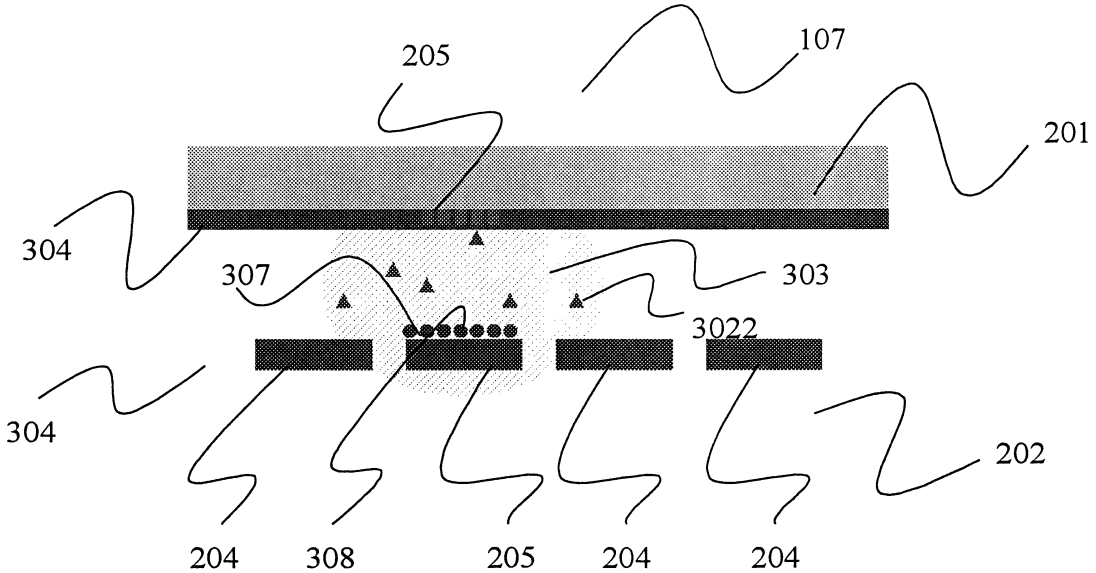


第二圖

圖式

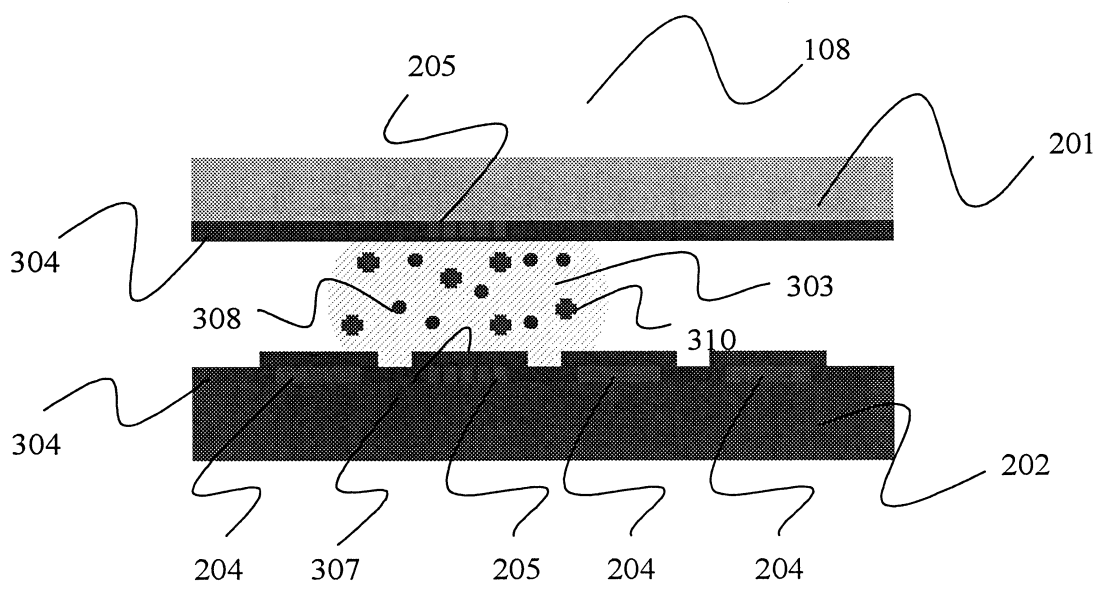


第三圖(a)

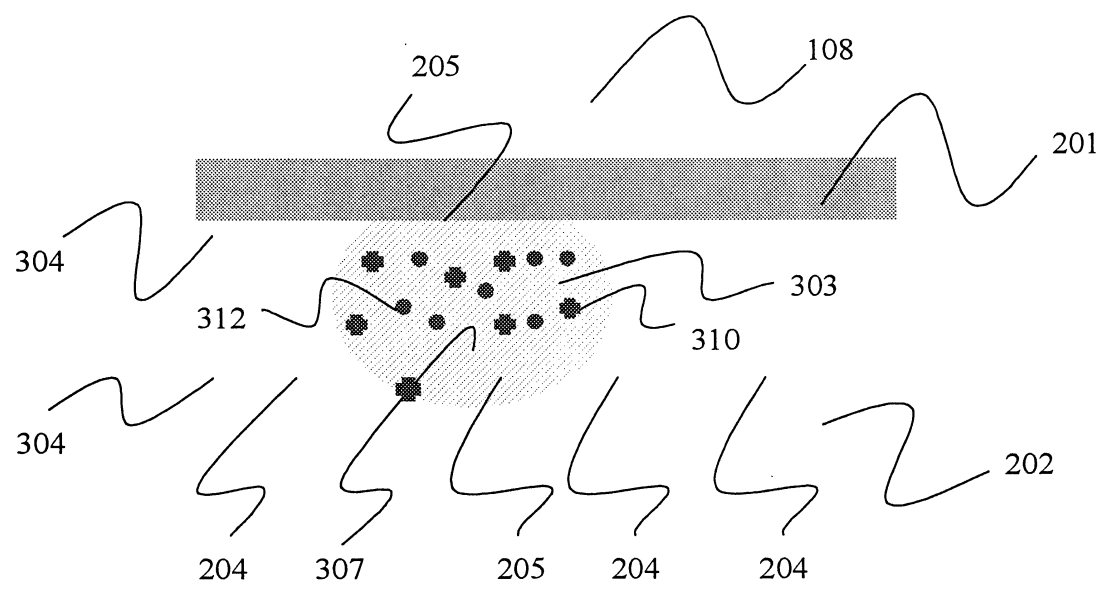


第三圖(b)

圖式



第三圖(c)



第三圖(d)