

申請日期	89.8.26
案 號	88114612
類 別	G01N 21/55

A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 495608		
一、發明 名稱	中 文	以光學為主之感測裝置
	英 文	"OPTICAL-BASED SENSING DEVICES"
二、發明 創作人	姓 名	1.亞瑟 E. 康文 2.葛高瑞 A. 戴爾 3.保羅 山繆 瑟威克 4.傑佛瑞 C. 萊斯荷 5.羅伯特 W. 林
	國 籍	1-5.均美國
	住、居所	1.美國馬里蘭州蒙特艾瑞市國家鮑堤摩爾派克路4155號 2.美國馬里蘭州賈瑟斯伯格市卡斯本大道1301號 3.美國馬里蘭州蒙洛維亞市綠脊大道3804號 4.美國馬里蘭州布魯克維爾市賀瑞堤及大道19104號 5.美國馬里蘭州銀瀑布市巴德瑞吉大道17034號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商醫藥及科學感應公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國馬里蘭州德國小鎮中溪路12321號第210室
	代 表 人 姓 名	馬克 R. 史奇尼鮑

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1998年08月26日	09/140,747	☒ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1999年05月05日	09/304,831	☒ 有 ☐ 無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

- 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明為1999年5月5日提出之美國專利申請案09/304,831及1998年8月26日提出之美國專利申請案09/140,747之接續部份，這些揭示全部在此併入作為參考，如同在此全部列出。

發明之背景

1. 發明之領域

本發明係關於電光學感測裝置以在液態或氣態介質中檢測分析物之存在或濃度。更特別地，本發明係關於(但在所有之情況不必要限於)以光學為主之感測裝置，其特徵為完全自我容納，具有平滑且磨圓之長橢圓形，卵形，或橢圓形形狀(例如，豆或醫學膠囊形)，及格外細密之大小，其使此裝置可移植在人類以原地檢測各種分析物。

2. 背景技藝

美國專利5,517,313，此揭示在此併入作為參考，敘述一種以螢光為主之感測裝置，其包含指示劑分子與感光元件，例如，光檢測器。廣義言之，在本發明領域之內容中，指示劑為其一或更多種光學特徵受分析物之局部存在影響之分子。在依照美國專利5,517,313之裝置中，一種光源，例如，發光二極體("LED")，至少部份位於一層含螢光指示劑分子之物質內，或者，至少部份位於導波層內，使來源發射之輻射(光)撞擊及造成指示劑分子發螢光。高通濾光器使指示劑分子發射之螢光到達感光元件(光檢測器)同時過濾來自光源之散射之光。

用於美國專利5,517,313所述裝置之指示劑分子之螢光因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

分析物之局部存在而調節，即，衰退或增強。例如，錯合物叁(4,7-二苯基-1,10-啡啉)鈦(II)過氧酸鹽之橘紅色螢光因氧之局部存在而淬滅。因此，此錯合物可有利地在氧感測器中作為指示劑分子。亦已知其螢光性質受各種其他分析物影響之指示劑分子。

此外，其吸收程度受分析物之存在或濃度影響之吸收光之指示劑分子亦為已知的。例如，參見美國專利5,512,246，此揭示在此併入作為參考，其揭示光譜反應因如糖之多羥基化合物之存在而衰退之組合物。然而，據信此吸收光指示劑分子以往尚未被用於如美國專利5,517,313所教示之感測器構造，或如在此所教示之感測器構造。

在美國專利5,517,313所述之感測器，含指示劑分子之物質對分析物為可滲透的。因此，分析物可自周圍試驗介質擴散至物質中，因而影響指示劑分子之螢光。設計光源，含指示劑分子基質物質，高通濾光器，及光檢測器使得指示劑分子發射之螢光衝擊光檢測器，使得產生電信號，其為周圍介質中分析物濃度之指示。

美國專利5,517,313所述之感測裝置代表超越組成關於美國專利5,517,313之先行技藝之顯著改良。然而，其仍持續在極重要之環境-人體中，可檢測各種分析物之感測器之需求。此外，在此領域已完成進一步之精製，此精製生成更小且更有效之裝置。

發明之概要

通常，依照本發明之一種狀態之感測器為完全自我容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

納，具有輻射源(例如，LED)且具有感光元件(例如，光檢測器)，兩者均完全地嵌入作為導波器之透光感測器主體內。指示劑分子位於感測器主體之外表面上，例如，直接塗覆於其上或在聚合物基質層內移動。在輻射源發射輻射時，由於由感測器主體與周圍介質(聚合物基質或分析物存在之介質)之界面之內反射，大部份之輻射在感測器主體內反射。在輻射衝擊感測器主體與周圍介質之界面時，其與在感測器主體之表面上移動之指示劑分子交互作用。指示劑分子發射(即，在螢光指示劑分子之情形為螢光)或來源發射且未被指示劑分子吸收(例如，在吸收光指示劑分子之情形)之輻射由於內反射而完全在感測器主體反射。內反射之輻射撞擊感光元件，使得產生信號，其為分析物之存在及/或濃度之指示。

依照本發明此狀態之感測器以可使輻射源藉外部裝置，例如，電磁波，超音波，或紅外線，或完全藉內部裝置，例如，使用放射發光或如微電池，微發電機，壓電等組件而充電之組件構成。感測器亦具有組件以傳送表示內反射光或其他輻射之信號，由此內反射輻射之程度決定分析物濃度。此組件可為與電力接收感應器分離之感應器，或可使用相同感應器之接收電力產生電磁能量及傳送載資訊電磁波信號波。

依照本發明之另一種狀態，構成感測器以利於其在人類活體之皮下使用。關於此點，依照本發明之此種狀態，感測器大約為豆或醫藥冷膠囊之大小與形狀。此外，感測器

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

較佳為具有感測器/組織界面層，其防止疤組織之形成或其藉由促進載分析物血液系統之向內生長而克服疤組織之形成。已發現依照本發明此種狀態之感測器形狀本身提供有益之光學性質，因此可構成用於人體以外之應用之感測器，即，無界面層及/或具有延伸至感測器內外之電引線。

依照本發明之另一種狀態，構成具有吸收光(或吸收輻射)指示劑分子之感測器，其吸收來源產生之輻射。吸收之程度如分析物濃度之函數而改變。藉由測量內反射輻射之量，決定分析物之量。

依照本發明之另一種狀態之感測器利用介質之密度與其折射率之間之關係測量分析物濃度。分析物濃度改變時，感測器所暴露之介質之密度改變，因此周圍介質之折射率亦改變。周圍介質之折射率改變時，內反射之光(或者相反地，通過感測器/介質界面者)之量亦改變，而且此照明之改變可由感測器內之感光性元件測量且與局部周圍分析物濃度有關。

依照本發明之進一步狀態，提供一種感測器，其包括：
(a)至少一個分析物感測指示劑通道，其如上所述而操作；及
(b)至少一個額外通道作為光學參考通道。光學參考通道較佳為：
(a)劑量不受分析物之存在或濃度影響或通常不受影響之指示劑分子(即，分析物感測指示劑通道之指示劑分子)之一或更多種光學特徵；及/或
(b)測量不受分析物之存在或濃度影響或通常不受影響之第二對照指示劑分子之光學特徵。在本發明之領域中，不受分析物之存在或濃

五、發明說明(5)

度影響或通常不受影響之指示劑分子在此廣義地稱為對照指示劑分子。

例如，可使用光學參考通道補償或修正：感測器組成固有之組件操作之變化或轉移；感測器外部之環境條件；或其組合。例如，光學參考通道可用以補償或修正以下誘發之內變數：感測器之輻射源之老化；影響感光元件之性能或敏感度之變化；指示劑分子之退化；感測器主體，指示劑基質層等之輻射透光率之變化；其他感測器組件之變化等。在其他之實例中，光學參考通道亦可用以補償或修正無關分析物之存在或濃度而影響指示劑分子之光學特徵或視光學特徵之環境因素(例如，感測器外部因素)。關於此點，例示之外部因素包括：濃度程度；pH程度；存在之周圍光；感測器施加之介質之反射率或濁度等。

基於以下之說明結合附圖而進一步了解以上及其他狀態，特點與優點。

圖式之簡要說明

由本發明之詳細說明及以下之圖式，本發明之這些及其他狀態為顯而易知的，其以實例之方式給予且非限制，其中：

圖1為依照本發明以螢光為主之感測器之略示切面圖；

圖2為圖1所示以螢光為主之感測器之略示圖，其描述感測器之導波性質；

圖3為圖1圓圈部份之詳細圖，其證明感測器主體內之內反射與感測器/或組織界面層之較佳構造；

五、發明說明(6)

圖4為類似圖2之略示圖，其描述感測器主體內因內輻射源產生之輻射及外部指示劑分子發射之螢光之反射；

圖5為證明依照本發明之感測器在人類之使用之略示圖；

圖6為輻射發光來源之略示切面圖；

圖7a與7b為證明依照本發明之另一種狀態，以吸收光指示劑分子為主之感測器之操作略示之描述；

圖8為基質層之具體實施例之化學式，其中基質層之聚合巨分子大約每4個單體含一個側接胺基；

圖9描述依照本發明之基質層之交聯與摻染片段；

圖10敘述依照本發明之葡萄糖敏感性，吸收調節指示劑分子，2,3'-二羥基硼-4-羥基-偶氮苯("硼酸紅")；

圖11敘述依照本發明之葡萄糖敏感性，吸收調節指示劑分子之額外具體實施例；

圖12敘述鍵聯指示劑分子與摻染單體AEMA之標準Mannich反應；

圖13a與13b為證明依照本發明之另一種狀態，以折射率為主之感測器之操作原則之略示描述；

圖14a為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之上視圖，其加入參考通道與正常指示劑通道；

圖14b為圖14a所示之感測器之側視圖；

圖14c為類似圖14a所示之經修改感測器之部份側視圖，其包含參考通道與指示劑通道；

圖14d為本發明之另一個具體實施例之正視圖，其加入類似圖14c所示之參考通道與指示劑通道；

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

圖 14e 為以圖 14d 所示之箭頭 A-A 之方向所取之橫切面圖，裝置示於外部物件之內；

圖 14f 為以圖 14d 所示之箭頭 B-B 之方向所取之橫切面圖，裝置示於外部物件之內；

圖 15a 為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之上視圖，其加入參考通道與指示劑通道；

圖 15b 為圖 15a 所示之感測器之側視圖。

圖 15c 為類似圖 15a 所示之經修改感測器之部份側視圖，其包括參考通道與指示劑通道；

圖 16a 為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之上視圖，其加入參考通道與指示劑通道；

圖 16b 為圖 16a 所示之感測器之側視圖；

圖 17a 為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之側視圖，其在具有內膠囊與外套筒之感測器構造中加入參考通道與指示劑通道；

圖 17b 為圖 17a 所示之感測器之上視圖；

圖 17c 為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之側視圖，其在具有內膠囊與外套筒之感測器構造中加入參考通道與指示劑通道；

圖 17d 為圖 17c 所示之感測器之上視圖；

圖 17e 為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之側視圖，其在具有內膠囊與外套筒之感測器構造中加入參考通道與指示劑通道；

圖 17f 為圖 17e 所示之感測器之上視圖；

五、發明說明(8)

圖18a為依照本發明之具體實施例之感測器之側視圖，其具有內膠囊與外套筒而無參考通道；

圖18b為圖18a所示之感測器之上視圖；

圖19a-19j顯示許多種證明各種包裝配置與套筒結構之可能套筒構造之側視圖；

圖20a-20b各顯示本發明之另一個具體實施例之上視圖與側視圖，其包括含感測薄膜之可移動膜；及

圖21為y軸之光吸收(例如，光學密度)相對x軸之激發波長(例如，自輻射源發射)之圖表(僅為了描述目的而提供，為了方便起見，由美國專利5,137,833之圖10翻印，其在此併入作為參考)，其證明基於分析物濃度吸收不改變之等吸光點(即，波長)。

圖22(A)為依照本發明之另一個具體實施例之上視圖，其具有遮蔽套筒(遮蔽套筒部份地去除)。

圖22(B)為圖22(A)所示之感測器之橫切面側視圖。

圖22(C)為圖22(B)所示描述之一部份之放大圖。

圖22(D)為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之橫切面側視圖。

圖23(A)為依照本發明之另一個具體實施例之感測器之橫切面側視圖，其具有以兩個方向發射輻射之LED輻射源。

圖23(B)為圖23(A)所示描述之一部份之放大圖。

圖23(C)為沿圖23(A)之箭頭23(C)-23(C)所取之橫切面側視圖。

五、發明說明(9)



圖 23(D)為顯示安裝於反射杯內之常用LED晶片之略示側視圖。

圖 24(A)為依照圖 23(A)所示具體實施例之一個描述性實例，顯示來自LED兩側之發光之說明圖表。

圖 24(B)為顯示安裝在平坦表面上之現存LED之發光之說明圖表。

圖 25(A)為感測器之另一個具體實施例之橫切面側視圖，其具有自輻射源之上與下側發射之輻射(省略感測器薄膜)。

圖 25(B)為圖 25(A)所示之具體實施例之橫切面側視圖，感測器薄膜位於感測器上。

圖 26為感測器之另一個具體實施例之橫切面側視圖，其具有光學透明基材。

圖 27(A)為在圖 27(B)中沿線 27-27所取之感測器之另一個具體實施例之橫切面側視圖，其具有外部加熱元件以抑制感測器之冷凝。

圖 27(B)為圖 27(A)所示之感測器之上視圖。

圖 27(C)為顯示圖 27(A)之感測器組件之分解正視圖。

元件符號說明

10	感測器	20	感光元件
12	感測器主體	28	螢光光線
14	基質層	32	反射塗層
16	螢光指示劑分子	34	光學濾光器
18	輻射源	35	罩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9a)

36	感測器/組織界面層	84	發光團分子
37	毛細管	110	感測器
39	纖維變性細胞	114	基質層
40	電力來源	116	光吸收指示劑分子
42	傳送器	117	分析物分子
50	皮膚	130	擋板
52	皮下組織	700	基材
54	電磁輻射場	710	熱產生器
56	感應器線圈	711	熱阻體
58	電磁場	1000	感測器
60	外部接收器	1110	引線
64	溫度感測器	1200	蓋
66	信號放大器	1210	上壁
70	陶瓷基材	1220	開口
71	接點	1230	側壁
80	光學傳送容器	1400	加熱元件
82	放射性同位素	1410	切開開口

發明之詳細說明

依照本發明之一種狀態，一種以光學為主之感測器("感測器")10示於圖1，其基於螢光指示劑分子之螢光操作。感測器10具有其主要組件，感測器主體12；塗覆於感測器主體12之外表面上之基質層14，螢光指示劑分子16分布於全部之層；發射輻射之輻射源18，例如，LED，其包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

括與指示劑分子交互作用之波長範圍之輻射(在此簡稱為"在與指示劑分子交互作用之波長之輻射"),即,在以螢光為主之感測器之情形,造成指示劑分子16發螢光之波長;及感光元件20,例如,光檢測器,在以螢光為主之感測器之情形,其對指示劑分子16發射之螢光為敏感的,使得反應之而產生信號,其為指示劑分子之螢光程度之指示。在最簡單具體實施例中,指示劑分子16可僅塗覆於感測器主體之表面上。然而,在較佳具體實施例中,指示劑分子含於基質層14內,其包含依照此技藝已知之方法製備且如以下所解釋塗覆在感測器主體之表面上之生物相容聚合物基質。適合之生物相容基質物質,其必須對分析物為可滲透的,包括甲基丙烯酸酯與水凝膠,其可有利地為選擇性地可滲透的--特別是對分析物--即,其實行分子量阻斷功能。

感測器12有利地由具有充份異於使用感測器之介質之折射率之適合,光學可傳送聚合物物質形成,使得聚合物作為光學導波器。較佳之物質為丙烯基物質,如聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸羥丙酯等,及聚碳酸酯,如以商標Lexan®銷售者。此物質可使裝置使用之輻射--輻射源18產生之輻射(例如,在輻射源為LED之具體實施例之適合波長之光),及在以螢光為主之具體實施例中,指示劑分子發射之螢光--經過之。如圖2所示,輻射(例如,光)由輻射源18發射而且(至少一些)在感測器主體12之表面內反射,例如,在位置22,因而在感測器主體12之內部全

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

部來回"反彈"。

已發現自感測器主體與周圍介質之界面反射之光可與塗覆於表面上(不論是直接塗覆於其上或含於基質內)之指示劑分子交互作用，例如，激發塗覆於表面上之螢光指示劑分子之螢光。此外，以相對正交界面而測量為太小而無法反射之角度撞擊界面之光通過界面且亦激發螢光指示劑分子之螢光。光(或其他輻射)及界面與指示劑分子間之交互作用之其他模式亦已發現為有用的，其視感測器之構造及應用而定。此其他模式包括短暫激發與表面等離子體激原共振型式激發。

如圖3與4所證明，至少一些螢光指示劑分子16發射之光直接或被基質層14之最外層表面反射(關於感測器主體12)後，進入感測器主體12，如區域30所描述。此螢光28然後在全部感測器主體12內反射，非常類似輻射源18發射之輻射，而且如同輻射源發射之輻射，一些以太小而無法反射之角度撞擊感測器主體與周圍介質間之界面且自感測器主體折回。如圖4所略示地描述，輻射源18發射之輻射，及對於以螢光為主之感測器，螢光指示劑分子16發射之螢光之內反射撞擊感光元件20，其對此內發光之程度為敏感的。

如圖1所進一步描述，感測器10亦可包括在感測器主體之外表面與基質層14之間，形成在感測器主體12之末端上之反射塗層32，以使螢光指示劑分子發射之輻射及/或光之內反射最大或增強之。例如，反射塗層可由塗料或由

五、發明說明(12)

金屬化合物(只要此金屬化合物不阻礙遙控測定信號出入感測器之傳送,如以下所述)形成。

仍如圖1所進一步描述,光學濾光器34較佳地提供在感光元件(光檢測器)20之光敏感表面上。如由先行技藝所已知,此濾光器防止或實質上降低來源18產生之輻射量衝擊在感光元件20之光敏感表面上。同時,濾光器使螢光指示劑分子發射之螢光通過以撞擊檢測器之感光區域。如此大為降低光檢測器信號之"噪音",其歸因為來自來源18之入射輻射。

特別地為依照本發明之一種狀態之感測器10發展之應用--雖然絕非其所適合之唯一應用--為在人體測量各種生物分析物,例如,葡萄糖,氧,毒素,醫學或其他藥物,荷爾蒙,及其他新陳代謝分析物。基質層14與指示劑分子16之特定組合物可視使用感測器檢測之特定分析物及/或使用感測器檢測分析物(即,在血液或在皮下組織)而改變。然而,兩個固定之需求為基質層14利於指示劑分子對分析物之暴露,及指示劑分子之光學特徵(例如,螢光指示劑分子之螢光程度)為指示劑分子所暴露之特定分析物濃度之函數。

為了利於在人體之原地使用,感測器10以平滑,長橢圓或磨圓形狀形成。有利地,其具有大約為豆或醫學明膠膠囊之大小與形狀,即,其為長度L約500微米至約0.5英寸之級數及直徑D約300微米至約0.3英寸之級數,通常全部為平滑,磨圓表面。此組態使感測器10可移植至人體

五、發明說明(13)

中，即，真皮中或至底下之組織中(包括器官中或血管中)，而感測器不干擾重要之身體功能或造成過度之疼痛或不舒適。

此外，應了解，僅因移植代表刺激原之事實，置於人(或任何其他動物)體內之任何移植--甚至包含"生物相容"物質之移植--會在移植所插入之器官內造成某些程度之"外來身體反應"。在移植至人體內之感測器10之情形，"外來身體反應"最常為纖維變性封包，即，疤組織之形成。葡萄糖--依照本發明之感測器預期用以檢測之主要分析物--可具有其被此纖維變性封包阻礙之擴散或運輸速率。甚至非常小之分子氧(O₂)亦可具有其被此纖維變性封包阻礙之擴散或運輸速率。其僅因為形成纖維變性封包(疤組織)之細胞本性上相當稠密或具有異於正常組織之新陳代謝特徵。

為了克服將指示劑分子暴露於生物分析物之此可能阻礙或延遲，意圖兩種主要之方法。依照一種方法，其或為最簡單之方法，感測器/組織界面層--在指示劑分子直接在感測器主體之表面上移動時，在感測器主體12之上及/或指示劑分子本身，或在指示劑分子含於其中時，在基質層14之表面上--由造成形成極少或可接受程度之纖維變性封包之物質製備。兩個在文獻中敘述為具有此特徵之此種物質之實例為得自W. L. Gore公司之Preclude™ Pericardial Membrane，及共價地組合親水物之聚異丁烯，如Kennedy之"Tailoring Polymers for Biological Uses"，Chemtech，1994年2月，第24-31頁所述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

或者，由許多層特殊生物相容物質組成之感測器/組織界面層可提供於感測器上。例如，如圖3所示，感測器/組織界面層36可包括三個次層36a，36b，與36c。促進組織向內生長之次層36a較佳為由可使毛細管37穿透至其中之生物相容物質製造，甚至如纖維變性細胞39(疤組織)累積於其上。Gore-Tex® Vascular Graft物質(ePTFE)，已使用許多年之Dacron® (PET) Vascular Graft物質，及由高密度聚乙烯製造之MEDPOR Biomaterial(得自POREX Surgical公司)為其基本組合物，孔度，與孔結構促進組織與血管向內生長至組織向內生長層之物質之實例。

另一方面，次層36b較佳為具有遠小於組織向內生長次層36a之孔度(小於5微米)以防止組織向內生長之生物相容層。目前製造次層36b之較佳物質為得自W. L. Gore公司之Preclude Pericardial Membrane(先前稱為GORE-TEX Surgical Membrane)，其包括膨脹聚四氟乙烯(ePTFE)。

第三層36c作為分子篩，即，其提供分子量阻斷功能，排除如免疫球蛋白，蛋白質，與葡萄糖蛋白之分子，同時使感興趣之分析物通過至指示劑分子(直接塗覆於感測器主體12之上或在基質層14內移動)。許多已知之纖維素型式薄膜，例如，用於腎透析過濾離心之類，可用於分子量阻斷層36c。

雖然在圖3敘述及顯示感測器/組織界面層36為包括第三層，分子量阻斷層36c，應了解，可選擇製造基質層14之聚合物，例如，甲基丙烯酸酯或水合親水性丙基使得其實

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

行分子量阻斷功能而無需分別之次層36c。然而，推薦使用兩個次層36a與36b，外層36a促進組織向內生長及內層36b防止組織向內生長，因為內層36b作為外層36a與分子量阻斷層(不論是分別提供或基質層14本身)之間之額外障壁(或"預濾器")。如此降低分子量阻斷層被如免疫球蛋白，細胞外基質蛋白質，脂等之巨分子阻塞或污染之可能性，因而使感興趣之分析物接觸指示劑分子之速度與效率最大。(對於用於活體試驗之感測器，分析物暴露經過時間，即，指示劑分子直接暴露之分析物之濃度達到穩定狀態所花費之時間量，必須相當短，即，在2至5分鐘之級數)構成感測器/組織界面層之生物相容物質之各種組合與排列對熟悉醫學移植技藝者為明顯的。

最後，關於感測器/組織界面層，除了防止負面反應，據信界面層增強來自基質層14之最外層表面且進入感測器主體12中之光之反射(不論是來自螢光指示劑分子或來自輻射源18)。

依照本發明之感測器之進一步狀態為，其可為完全自我容納。換言之，在特定具體實施例中，感測器以無電引線延伸至感測器主體內外以供應感測器電力(例如，驅動來源18)或自感測器傳送信號之方式構成。而是，依照本發明之此狀態之感測器包括完全嵌於或封包於感測器主體12內之電力來源40(圖1)，及亦完全嵌於或封包於感測器主體12內之傳送器42(圖1)。

(然而，已發現感測器10之形狀本身提供優異之光學性

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

質。因此，延伸至感測器主體內/外之具有電力及/或信號傳送引線之感測器之具體實施例亦在本發明之範圍內。)

在較佳具體實施例中，電力來源40為感應器，如同傳送器42。因此，在感測器移植至體內時，例如，在皮膚50與皮下組織52之間，如圖5所示，感測器可藉由將感測器暴露於，例如，接近感測器安置之位於適當設計儀器(未示)之感應器線圈56製造之電磁輻射場54而充電--即，造成輻射源發射與指示劑分子16交互作用之輻射--。類似地，作為感應器之傳送器42產生電磁場58，其為撞擊感光元件之光之程度因此及分析物之存在或濃度之指示。場58組成可被外部接收器60檢測之信號。例如，此信號可為50百萬赫茲載體，振幅調節信號；頻率調節信號；數位信號；或熟悉此技藝者已知之任何其他型式之電磁波信號。

或者，對所有之搖控測定可使用信號線圈及信號感應器。在此具體實施例中，線圈56在一個頻率產生電磁波54以在感應器40誘發電流，其將輻射源18充電；感光元件20感測之內反射光之量以相同之感應器40如調節電磁波而傳送，其在線圈56誘發電流。此調節波藉由以感光元件20調節流經感應器40之電流如檢測光之函數而產生，而且藉由測量線圈56之生成感應電流而檢測。

或者，系統可設計為在發電模式與信號傳送模式之間切換(以快速之順序)。這些與其他搖控測定體系對熟悉此技藝者為熟悉的，因為此技術相當常用於，例如，關於具有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

移植積體電路晶片之"聰明卡"，其可揮動通過感測器以進入建築物，有時稱為無線頻率證驗。

其他意圖之用於驅動輻射源18之自我容納電源包括微電池；壓電(其在暴露於如超音波之機械能量時產生電壓)；微發電機；聲(例如，超音波)動發電機；及光電電池，其可因光(紅外線)通過皮膚50而充電。

至於另一個取代LED之替代品，可使用放射發光光源。如圖6所描述，此放射發光光源包括具有放射性同位素82(例如，氚)含於其中之密封，光學傳送容器80(例如，圓柱形，球形，或立方形)。放射性同位素放射 β 粒子，其撞擊塗覆在容器80之內表面上之中間發光團分子84，因而造成中間發光團分子發射光。雖然 β 粒子太微弱而無法通過容器之壁，中間發光團分子發射之光確可通過，因而以與指示劑分子交互作用之光--類似LED--照明感測器。此種光之放射發光產生，及類似之光產生，在此技藝為已知的。例如，參見美國專利4,677,008，此揭示在此併入作為參考，及Chuang與Arnold之"Radioluminescent Light Source for Optical Oxygen Sensors," 69 Analytical Chemistry, 第10期，1899-1903，1997年5月15日，此揭示在此併入作為參考。至於另一個LED之替代品，感測器可使用如美國專利5,281,825所示之電發光燈。

關於圖1所示之其他組件，亦有利地提供溫度感測器64與選用信號放大器66。溫度感測器64測量周圍組織與指示劑分子環境之局部周圍溫度，並且將此資訊提供給控制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

邏輯電路(未示)。例如，控制邏輯電路修正螢光程度與分析物濃度程度，因而修正輸出信號受溫度影響之變化。放大器66為相當簡單之增量電路，其將光檢測器20產生之信號放大。

為了製造依照本發明之感測器，感測器之各種組件與電路組合在預切割，0.2英吋乘0.4英吋之陶瓷(例如，氧化鋁)基材70上。基材厚度為0.020英吋。所有之電路元件為得自，例如，Digi-Key公司，Garrett公司，與其他公司之標準表面安裝組件。組件使用標準銀導電性環氧基，如得自Ablebond之Ablebond-84，連接至基材。

其次，高通濾光器可藉由塗佈二部份高通濾光器環氧基，其通常得自CVI Laser公司與其他公司，而安裝在感光元件上。濾光器之厚度使用Rainin Micropipettor精確分配而控制。依據製造者之指示，高通濾光器環氧基在125°C在烤箱中固化2小時。類似地，如果需要，低通濾光器可藉相同之方法用商業可得低通環氧基配方塗覆於放射來源(LED)上。光學濾光器之習慣配方可藉由將所需吸收光譜之染料加入Epotek環氧基中而製備。適合之摻染物濃度可藉由相對來自光譜光度計之UV-Vis掃描之透光率監測波長，直到得到所需之光譜性質而測定。此習慣配製之環氧基可類似地固化。亦可使用預製之玻璃，聚合物，或塗覆濾光器，而且簡單地使用一般之光學符合黏著劑在感光元件或裝置。

具有光學濾光器之電路(如果安裝及固化)然後使用，例

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

如，Lilly第4號二部份明膠膠囊封包成模。其他明膠膠囊亦可作用。空膠囊之較長之"半部"向上置於架中。加入許多滴適合感測器主體物質之光學透明陶以充填膠囊至其體積之大約一半。具有預先組合電路之基材末端插入膠囊中及光學陶中，其填塞電路板組件周圍之小空間中以幫助排除空氣，因此防止氣泡繼而在完成之感測器裝置中形成。使用微滴管加入額外之光學封裝物，直到在膠囊向上直立時高度達到膠囊頂部。部份之組件然後藉由將膠囊(以架支撐)置於鐘罩真空下，及使之在真空下靜置直到在膠囊內觀察到之任何氣泡散逸而進一步脫氣。組件自真空移除及以額外之光學封裝物"結束"，使表面張力充填明膠膠囊至其周圍一半以上而製造類似相反端之磨圓，半球形圓頂形。

膠囊然後置於UV光下及固化數小時，固化時間視可得UV來源之強度而定。或可使用熱固化及觸媒固化，視封裝物質而定。繼而在60°C培育UV固化後組件12小時，或依據製造者之指示，而得到完全強度固化。

明膠模然後藉由將封包組件浸於水中數小時以溶解明膠，而自感測器主體移除。在此時期換水及清洗數次有助於自表面去除全部之明膠。膠囊然後風乾(或在60°C之烤箱乾燥)以製備塗層。

一但感測器主體完全乾燥，其塗以指示劑分子。指示劑分子可使用此技藝已知之技術直接固定於感測器主體之表面上，或者其可含於塗覆於中央主體上之基質層溶液內。

五、發明說明(20)

(可依照此技藝已知之方法製備含螢光指示劑分子之基質層溶液；含吸收光指示劑分子之基質層溶液可如下所述而製備。)一種以基質層塗覆感測器之方便方法為將細(例如，32針)線固定於封包電路之一端以製造懸垂物。其可使用相同之UV固化光學封裝物質完成。約一至二微升之光學封裝物置於控制線之一端。封包之電路置於UV燈前，UV燈關閉。光學封裝物於頂端之線接觸膠囊末端並且開燈。少量之光學封裝"黏著劑"立即固化，因而將線端連接至膠囊。膠囊現在可方便地浸入基質層溶液(在適合之處，及分別之指示劑分子溶液)中並且以線懸垂而固化。線可在感測器完全組合後簡單地拉開而去除之。

一旦指示劑分子堅固地黏合感測器主體之表面，不論是直接於其上或在基質層，藉由將感測器主體插在物質之預形成管狀套筒中，並且使用熱或環氧基密封各端，而構成感測器/組織界面層，或者，如果需要，感測器/組織界面層物質藉由在物質縱向地捲起而且使用熱或環氧基密封縱向縫與端縫而成爲片形。

雖然迄今敘述依照本發明之感測器10之具體實施例具有單一輻射源18(LED)與感光元件20(光檢測器)，因而可檢測單一分析物，其他之組織與組件亦爲可能的。例如，可提供二或更多種不同型式之指示劑分子以各感測二或更多種分析物之存在或濃度，及在陶瓷基材70上提供二或更多種感光元件，其各具有本身之傳送器42。各感光元件具有其本身之濾光器34，其設計爲使來自各指示劑分子

五、發明說明(21)

之光通過之。類似地，可發展"二通道"具體實施例以測量二個不同感測體系之分析物濃度。在此具體實施例中，例如，一些指示劑分子為螢光指示劑分子而其餘之指示劑分子為輻射吸收指示劑分子(如以下所述)。提供兩個分別之感光元件，其各具有本身適合之濾光器--一個測量螢光指示劑分子發射之螢光及一個測量來源產生且在全部感測器反射之輻射，及一些輻射吸收指示劑分子之吸收。此外，可使用其他型式之感光元件，例如，光阻器，光電晶體，發光二極體，光敏達林頓放大器，光電池，正絕緣負發光二極體，大面積發光二極體，雪崩發光二極體，電荷偶合裝置等。

此外，雖然以上已敘述依照本發明之感測器主要以指示劑分子之螢光為主而作用，本發明並不限於此。依照本發明之另一種狀態，依據本發明之感測器構造可基於光吸收指示劑分子之光吸收特徵而操作。依照本發明此狀態之感測器可使用如以上參考之美國專利5,517,313所示之感測器構造；更特別地，其使用如上所述之豆或醫學明膠膠囊構造。

如圖7a與7b所描述，在依照本發明此狀態之感測器110並未暴露於任何分析物時，光吸收指示劑分子116(其較佳為固定在基質層114)吸收特定量之輻射源產生，在特定波長範圍內及離開感測器主體之輻射(光)119，而且未吸收輻射121反射回到感測器主體中。在感測器110暴露於分析物，使得吸收光指示劑分子116暴露於分析物分子117時，

五、發明說明(22)

指示劑分子之吸收光性質受到影響。例如，如圖7b所示，指示劑分子116之吸收光能力降低，使得光121反射回到感測器主體12中之強度增加。如上所述，感測器主體內光之程度藉感光元件(未示)測量。

應了解，以光吸收指示劑分子為主之感測器必須藉由測定各種已知濃度之各種感興趣分析物之發光強度程度而校正。此外，進一步了解，因為測量之輻射(光)為來源本身發射之輻射，如果輻射源具有非常寬之發射外形且光吸收指示劑分子具有非常窄之吸收波長範圍，則高通，低通，或帶通濾光器可提供於感光元件上以使僅此範圍之輻射波長被感光元件感測。

光吸收性質受各種分析物影響之指示劑分子在此技藝為已知的。(然而，如上所示，據信此光吸收指示劑分子尚未關於如在此或美國專利5,517,313所教示之感測器構造而使用。)例如，美國專利5,512,246揭示吸收光之能力如葡萄糖之局部濃度之函數而改變光吸收指示劑分子。特別地，葡萄糖之局部濃度增加時，指示劑分子在515奈米之波長吸收光之能力降低。因此，如果此指示劑分子關於在此揭示之豆或冷膠囊形感測器構造而使用，光在此波長之內發光程度增加。局部葡萄糖濃度程度然後可由在此波長之發光程度決定。

可反應其他分析物之光吸收指示劑分子在此技藝為已知的，例如，如酚酞所例示，其反應pH之變化而改變顏色。

五、發明說明(23)

如同以螢光指示劑分子為主之感測器之情形，使用光吸收指示劑分子之感測器可使指示劑分子直接配置在感測器主體之表面上。然而，較佳為，指示劑分子固定在基質層114內，如圖7a與7b所示。

基質層114可藉各種有機單體之低密度聚合而製造，其包括甲基丙烯酸羥乙酯(HEMA)。HEMA廣泛地得自如賓州Warrington之PolySciences公司，及密蘇里州St. Louis之Sigma公司之來源，而且可藉由將單體加熱或暴露於紫外線而聚合，如此技藝所廣為已知及了解。

在較佳具體實施例中，光吸收指示劑分子116藉由反應HEMA與摻染單體，例如，甲基丙烯酸胺乙酯(AEMA)，而固定於基質層114內。在聚合時，AEMA將側接胺基引入基質層114中。在基質層114之製造中，亦可使用AEMA以外之單體，其包括甲基丙烯酸胺丙酯(APMA)及在胺基與其餘單體之間具有不同側接基及不同碳鏈長度之其他商業可得單體。除了含第一胺基之單體(例如，AEMA)，含第二胺基之單體亦可用於形成基質層114。或者，胺基以外之側接交聯基亦可用以將指示劑分子116共價地鍵聯至基質層114之聚合物物質。替代側接交聯基之實例包括氫硫基(-SH)，羧基(COOH)，醛(COH)，羥基(OH)，氰基(CN)，醚，及環氧基。

雖然可使用一定範圍之摻染比例以固定指示劑分子116，約1：4至約1：20之AEMA對HEMA摻染比例較佳。提供基質層114以在基質層114之全部聚合巨分子中，使每

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

三個 HEMA 殘基具有化學計量之側接胺基。其以圖 8 之化學式描述。

基質層 114 之聚合物物質可藉此技藝已知之標準交聯方法交聯，在較佳具體實施例中，其包括一種使用二官能基聚(乙二醇)(n)二甲基丙烯酸酯作為交聯基之方法。交聯基可在單體之起初配製時依據標準實務加入。此種及其他交聯基商業得自 PolySciences 公司 (Warrington, 賓州)。雖然變數(n)範圍為 1 至超過 1000，在本發明之較佳具體實施例中， $n=1000$ 。變數(n)可視基質層 114 之所需密度，多孔性，及親水性性質而定。

圖 9 描述依照本發明之較佳具體實施例之基質層 114 之片段，其包括側接胺基摻染之單體(AEMA)，HEMA 主幹，及二官能基交聯基。

基質層 114 對本發明提供許多優點，其包括可使分析物(例如，葡萄糖)接近光吸收指示劑分子 116；將指示劑分子 116 固定以防止其瀝濾；維持本發明光學系統之安定力；使對所需分析物以外之外孔性基質之非特定黏合之量最低；限制大於所需分析物之分子之接近；及使多孔性基質物質支撐一或更多種另外之生物相容界面層。基質層 114 亦與感測器主體 12 光學相容，且可傳送指示劑分子 116 之激發，發射，吸收度，或折射率波長。

各種將指示劑分子 116 固定於基質層 114 內之方法敘述於文獻中，而且範圍為機械捕獲至共價固定。例如，參見 A. P. Turner 之 Biosensors，第 85-99 頁，Oxford Science

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

Publications, 1987。

在較佳具體實施例中，指示劑分子116為可共價地固定在基質層114內之對葡萄糖敏感，吸收度調節指示劑分子。在聚合時，指示劑分子116經第一胺側接基共價地連接聚合物主幹，而且其一起形成基質層114。此固定形式對各種在聚合物主幹上使用不同型式之指示劑分子及不同側接基之方法為可接受的。對葡萄糖敏感，吸收度調節指示劑分子之實例包括2,3'-二羥基硼-4-羥基偶氮苯(亦已知為"硼酸紅")，如圖10所述。葡萄糖與指示劑分子116交互作用，如美國專利5,512,246所述。另一種類似地製備較佳指示劑分子116以用於本發明之方法敘述於圖11。

在圖10與11所示，將指示劑分子116固定於基質層114之較佳方法中，酚基之鄰氫位置(在圖10與11所述之指示劑分子中以"*"表示)使用Mannich反應胺基烷化，其在有機化學已知為其中在甲醛與胺之存在下，酮，酯，酚，與其他有機化合物之特定氫可縮合之反應。實行Mannich反應之試劑商業得自許多化學供應公司，其包括Pierce化學公司。一種將指示劑分子116鍵聯至AEMA之標準Mannich反應敘述於圖12。藉由將AEMA與HEMA共聚合至基質層114之聚合物主幹中，指示劑分子116可鍵聯至基質層114之聚合物物質及使得可接近分析物，例如，葡萄糖。

指示劑分子116可以各種方法鍵聯至基質層114之聚合物物質，其包括首先在與HEMA共聚合之前將指示劑分子116偶合至AEMA。或者，可藉由首先將指示劑分子116固

(請先閱讀背面之注意事項
● 寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25-a)

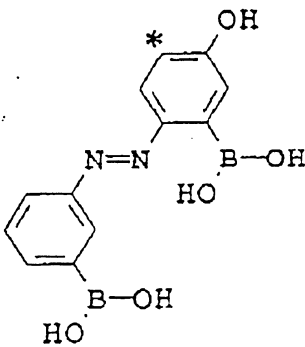


圖 10

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (25-b)

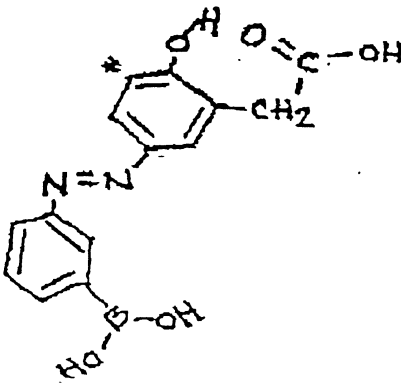


圖 11

-28-b-

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (25-c)

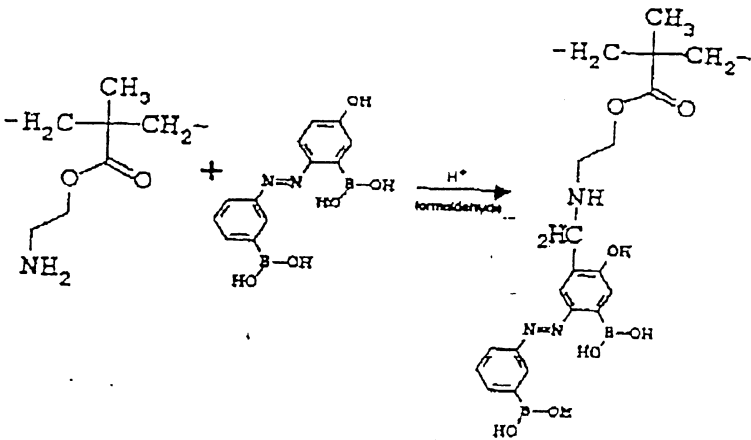


圖 12

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (26)

定在聚離胺酸之側接胺基，而使用指示劑分子116之非共價，機械捕獲。預固定聚離胺酸/指示劑分子先質然後可在聚合之前混合HEMA。在甲基丙烯酸酯之聚合之前，聚離胺酸/指示劑分子錯合物在甲基丙烯酸酯基質內捕獲，同時指示劑分子116維持共價地固定在聚離胺酸。

感測器110或可如上所述而構成。

依照本發明之第三種狀態之感測器利用上述之豆或冷膠囊形構造(雖然絕非限制於此構造)以利於基於配置感測器之介質之折射率變化(或封包感測器之基質之折射率變化，如果使用)而感測分析物之存在或濃度。通常，通過具有折射率 n_1 之第一介質之光穿過第一介質與具有折射率 n_2 之第二介質之界面，如果撞擊界面之光之入射角(相對正交界面而測量)小於臨界角 θ_c ；另一方面，以大於臨界角之入射角撞擊界面之光撞擊界面之光在第一介質內內反射。臨界角 $\theta_c = \sin^{-1}(n_2/n_1)$ 。因此，對於 $n_1 \gg n_2$ 使得 (n_2/n_1) 趨近0且臨界角趨近 0° 之限制情形，光實際上在第一介質內完全內反射。反之，對於 $n_1 = n_2$ 使得臨界角 $= 90^\circ$ 之限制情況，在第一介質內並無內反射而且所有之光穿過界面至第二介質中。

此原理在此教示之感測器構造之內文略示地描述於圖13a及13b。在圖13a，感測器主體12之折射率 n_1 實質上大於周圍介質之折射率 n_2 。因此，來源18產生之所有之內光--因為感測器主體之波長性質，此光具有由 0° 至 90° 之所有可能之入射角--其以完美垂直以外之角度撞擊界面，在感

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

測器主體內內反射且被感光元件20感測。相對地，如圖13b所示，其中折射率 n_2 等於感測器主體12之折射率，臨界角為 90° (即，正切感測器主體與周圍介質間之介面)，因此，來源18產生之所有之光通過感測器主體12且未(或幾乎未)被感光元件20感測。

可利用臨界角與相對折射率間之關係決定感測器暴露之分析物之濃度，因為通常介質之折射率隨介質之密度增加。例如，如果感測器主體封包於對感興趣之分析物為選擇性滲透(經大小排除，電荷排除，或滲透選擇性)之薄膜(未示)內，薄膜之密度隨分析物擴散至其中而增加。其使更多光穿過感測器主體而且造成較少之光撞擊感光元件。換言之，隨增加之分析物濃度，內反射之程度降低，而且可測量此降低及對局部分析物濃度修正。

應注意，一些生物物質，如蛋白質，荷爾蒙等，不溶於水中，因此不滲透薄膜。然而，葡萄糖，鹽與其他小分子量化合物為擴散至薄膜中之主要新陳代謝分析物，因此可使用以折射為主之感測器最有效地測量分析物。

在以折射為主之感測器之最基本具體實施例中，不需使用周圍薄膜。在改變濃度之唯一事項為感興趣之分析物之處，可使用此基本具體實施例。例如，香檳或酒老化時，糖含量降低，流體之密度因此及折射率亦然。因此，依照本發明此狀態之感測器可在處理時置於香檳瓶中或酒桶中，而且用以在釀製香檳或酒時測量糖含量。其他之可能應用為決定容器中之液體含量或決定燃油中之水份含量。

五、發明說明(28)

最後，雖然以上已敘述本發明之各種狀態之特定具體實施例，應了解對熟悉此技藝者可發生這些具體實施例之許多修改與變化。此修改與變化視為在以下申請專利範圍之範圍內。

本發明之額外具體實施例：

在本發明之其他具體實施例中，提供一種感測器，其包括：(a)至少一種分析物感測指示劑通道，其如上所述而操作；及(b)至少一種額外通道作為光學參考通道。光學參考通道較佳為：(a)測量不受分析物之存在或濃度影響或通常不受影響之指示劑分子(即，分析物感測指示劑通道之指示劑分子)之一或更多種光學特徵；及/或(b)測量不受分析物之存在或濃度影響或通常不受影響之第二對照指示劑分子之光學特徵。例如，局部參考通道通常如指示劑通道而操作。在本申請案中，不受分析物之存在或濃度影響或通常不受影響之指示劑分子在此廣義地稱為對照指示劑分子。

例如，可使用光學參考通道補償或修正：(1)感測器組成固有之組件操作之變化或轉移；及/或(2)感測器外部之環境條件。例如，光學參考通道可用以補償或修正以下誘發之內變數：感測器之輻射源之老化；影響其感光元件之性能或敏感度之變化；指示劑分子之退化或改變；感測器主體，或指示劑基質層等之輻射傳送率之變化；其他感測器組件之變化等。在其他之實例中，光學參考通道亦可用以補償或修正無關分析物之存在或濃度而影響指示劑分子之

五、發明說明(29)

光學特徵或視光學特徵之環境因素(例如，感測器外部因素)。關於此點，例示之外部因素包括：溫度程度；pH程度；存在之周圍光；感測器施加之介質之反射率或濁度等。

在以下之說明中，類似之參考號碼指先前敘述具體實施例之類似部份，而且在適合之物，以上關於此類似部份所述之所有之替代與變化亦用於任何以下之具體實施例。

雖然可使用許多得到分別之指示劑通道與參考通道讀數之方法，在以下之段落中討論一些例示之方法。這些及其他方法可用於任何以下所述感測器具體實施例，其基於此揭示為明顯的。

首先，指示劑薄膜(例如，如下述之薄膜14')可包括對特定分析物敏感之指示劑分子，例如，如對氧敏感之螢光指示劑分子，而且其含於分析物可滲透之物質內，同時參考薄膜(例如，如下述之薄膜14'')可在分析物不可滲透之物質內包括相同之指示劑分子。例如，在氧之情形，指示劑薄膜可以氧自由穿越及接觸指示劑分子之方式，具有含指示劑分子之氧可滲透基質(在實例中，矽橡膠可用於指示劑薄膜，其對氧為非常可滲透的)。結果，在參考通道得到之值之波動應實質上不歸因於分析物(例如，氧)之存在或濃度，而是如上所述，例如，(1)感測器本身固有之變數或(2)外部環境因素。

對分析物為實質上不可滲透之物質(即，用於參考通道)可包括，例如：a)實質上防止元件穿透之物質(作為實

(請先閱讀背面之注意事項，填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

例，參見以下討論之美國專利3,612,866，其中參考通道塗以清漆)；及b)滲透選擇性薄膜，其中對照指示劑分子位於滲透選擇性基質內，使得其使特定元件通過而阻止特定之其他元件，如特定之分析物(作為實例，基質可使帶負電分子通過而阻止帶正電分子)。

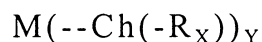
其次，指示劑薄膜可包括對特定分析物敏感之指示劑分子，例如，如對葡萄糖分子敏感之螢光指示劑分子，而且含於分析物可滲透之物質內，而參考薄膜亦可包括分析物不可滲透之物質，但是其不包括相同之指示劑分子，而是本質上實質上無法辨識分析物之對照指示劑分子。例如，在分析物為葡萄糖而且此葡萄糖在液體(例如，體液，如血液，血漿，組織間流體等，或其他流體)內時，將對照指示劑分子置於此葡萄糖不可滲透之物質內易於具有阻止如pH變化之其他因素之額外效果，使得上述之第一實例為不需要的。因此，在此第二基本方法中，分析物可穿透，但是在參考通道選擇之對照指示劑分子選擇為實質上無法辨識分析物。結果，參考通道測量之波動應實質上不歸因於分析物之存在或濃度之變化。

如下完成實質上無法辨識分析物之對照指示劑分子之一些描述性，非限制性實例。首先，參考1999年3月11日提出之美國專利申請請案序號09/265,979，發明名稱Detection of Analytes by Fluorescent Lanthanide Metal Chelate Complexes Containing Substituted Ligands，亦為本讓渡人所有，其全部揭示在此併入作為參考(而且其為

五、發明說明 (31)

1998年3月11日提出之美國專利申請案序號09/037,960之持續部份，其全部揭示在此併入作為參考)，其敘述一種辨認元件，例如，硼酸，HO-B-OH，其用以利於黏合在葡萄糖上。作為實例，意圖藉由省略或改變此辨認元件而製造實質上"無法辨識"葡萄糖之對照指示劑分子。

特別地，'960申請案敘述具有螢光鐳系金屬鉈合錯合物之指示劑分子，其具有式：



其中：M表示鐳系金屬離子；Ch表示鉈合劑，其包含配位基，較佳為可包含任何一或更多個 β -二酮或其氮同系物，二羥基，羧基配位雜環，烯醇，巨雙環穴狀配體(即，籠型配位基)，苯基磷酸，或聚胺基-聚羧酸之有機配位基。Ch之有機配位基亦可包含任何一或更多個氮，硫，與鍵聯羧基之雜環。Ch之有機配位基可進一步包含任何一或更多個烷屬烴或烯屬烴基，較佳為含1至10個碳原子，及芳族，碳環或雜環部份，其包括苄基，萘基，蔥基，菲基，或四氫基。此外，一或更多個錯合M之鉈合劑可為相同的或不同鉈合劑之混合物(所謂之"混合配位基或第三鉈合劑")。R表示分析物特定辨認元件，其一或更多個結合至鉈合錯合物之一或更多個配位基，但是不需要鍵聯至鉈合錯合物之每個配位基。在較佳具體實施例中，R可為硼酸基或含硼酸基之化合物以檢測葡萄糖或其他之順-二醇化合物。X表示結合至各一或更多個鉈合劑之辨認元件R之數量。X可為0至8之整數，而且在本發明之特定

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

較佳具體實施例中， $X=0$ 至4或 $X=0$ 至2。另外，結合至各一或更多個鉗合劑之辨認元件R之數量可為相同或不同，其條件為對於一或更多個鉗合劑， $X>0$ 。Y表示錯合M之鉗合劑之數量，而且可為1至4之整數。在本發明之特定較佳具體實施例中， $Y=1$ ， $Y=3$ 或 $Y=4$ 。因此，在這些描述性情形中，為了製造實質上無法辨認分析物之對照指示劑分子，可省略辨認元件R或如上所述由熟悉此技藝者改變。

第三，另一種得到分別之指示劑通道與參考通道讀數之方法涉及利用在特定波長或頻率(例如，在圖21為了描述目的所示之非限制實例中，在約440 nm)具有等吸光點之指示劑分子。"等吸光點"涉及，例如，吸收性無關分析物之存在或濃度為相同之處(即，實質上在特定之波長)。即，在輻射源發射一定頻率範圍之輻射之處，例如，光，在特定頻率之光吸收度基於分析物之存在或濃度而改變，但是在等吸光點之光吸收度無關此分析物存在或濃度實質上保持固定。因此，在此第三實例中，指示劑與參考通道包括具有特定等吸光點之指示劑分子(例如，相同之指示劑分子可用於各通道)。指示劑通道可包括在以下討論之感光元件(例如，光檢測器)20-1上之濾光器(例如，參見以下討論之濾光器34)，使得離開等吸光點之光被感光元件檢測(例如，在圖21為約500 nm)。另一方面，參考通道包括在以下討論之感光元件(例如，光檢測器)20-2上之濾光器(例如，34下方)，使得等吸光波長之光穿透及被感光

五、發明說明 (33)

元件 20-2 檢測。結果，在參考通道之任何變化應大多無關分析物存在或濃度，而且如以上所討論，可作為參考。具有此等吸光點之其他指示劑分子可基於手邊之特定應用而使用。至於許多實例中之一些，參見許多其他已知之來源：(a) M. Uttamial 等人之 A Fiber-Optic Carbon Dioxide Sensor for Fermentation Monitoring，BIOTECHNOLOGY，第 19 卷，第 597-601 頁 (1995 年 6 月) (討論用於 CO₂ 感測之羥基羧三磺酸 (HPTS) (亦及 seminaphthorhodafluor (SNARF)))，其全部揭示在此併入作為參考；(b) A. Mills 等人之 Flourescence Plastic Thin-film Sensor for Carbon Dioxide，ANALYST，第 118 卷，第 839-843 頁 (1993 年 7 月) (化學系，University College of Swansea，Singleton Park，Swansea UK) (討論用於 CO₂ 感測之 HPTS)，其全部揭示在此併入作為參考；(c) 美國專利 5,137,833 (顯示在約 440 nm 具有等吸光點之葡萄糖指示劑，例如，參見 '833 專利之圖 10，在此在圖 21 重製)，其全部揭示在此併入作為參考。

在使用具有等吸光點之指示劑分子時，同時許多輻射源 (例如，LED) 可視狀況而改變，在特定之情形有時較佳為利用多個輻射源 (例如，LED)。例如，有時一個輻射源 (例如，LED) 無法在等吸光點附近提供充份之發光，使得希望包括額外之 LED 以在此波長提供充份之發光。

視手邊之特定應用而定，本發明之參考通道與指示劑通道可利用在此所述及如此技藝已知之物質。

許多在分析物檢測時使用參考或對照之實例在此技藝為

五、發明說明(34)

已知的。例如，美國專利3,612,866，其全部揭示在此併入作為參考，敘述一種螢光氧感測器，其具有含如測量通道之相同指示劑化學之參考通道，除了參考通道塗以清漆以使之對氧為不可滲透的。美國專利4,861,727與5,190,729，其全部揭示亦在此併入作為參考，敘述使用兩種不同之以鐳系為主指示劑化學之氧感測器，其在兩個不同波長發射，以銦為主指示劑以氧淬滅及以鎘為指示劑幾乎不受氧影響。美國專利5,094,959，其全部揭示亦在此併入作為參考，敘述一種氧感測器，其中單指示劑分子在特定波長照射，而且分子發射之螢光在兩個對氧具有不同敏感度之不同發射光譜測量。特別地，使用對氧較不敏感之發射光譜作為參考以得到兩個發射強度之比例。美國專利5,462,880與5,728,422，其全部揭示亦在此併入作為參考，敘述一種放射定量螢光氧感測法，其使用一種實質上不受氧影響而且具有類似指示劑分子之光分解速率之參考分子。另外，Muller, B.等人之ANALYST，第121卷，第339-343頁(1996年3月)，其全部揭示在此併入作為參考，敘述一種用於溶解CO₂之螢光感測器，其中導引藍色LED光源經過光纖耦合器至指示劑通道及至分別之參考光檢測器，其檢測LED光強度之變化。

此外，美國專利4,580,059，其全部揭示在此併入作為參考，敘述一種以螢光為主感測器，其含參考光測量電池33以測量激發光源強度之變化--例如，參見第10欄，第1行以下。此外，美國專利4,617,277，其全部揭示亦在此併

五、發明說明 (35)

入作為參考，敘述一種用於二氧化碳，以吸收度為主之感測器，其中參考元件12反射來自來源14之光至參考光電池，以決定何時測量元件10由於不可逆之色變而需要取代。

雖然討論許多在此所述之具體實施例以參考螢光指示劑分子之用途，基於此揭示應易於了解，視手邊之特定狀況而定，這些所述具體實施例可修改以利用任何型式之指示劑分子或其結合。例如，薄膜14'與14"(以下討論)均可包括光吸收指示劑分子，如以上所述者。至於另一個實例，在某些情況，亦可在指示劑或參考薄膜14'或14"之一利用螢光指示劑分子，同時在另一個指示劑或參考薄膜14'或14"之一使用光吸收指示劑分子；然而，在大部份之情形，指示劑及參考薄膜14'與14"均使用類似之指示劑分子，如在此所述。

除了以上，可使用許多其他之控制方法。例如，在各種其他之具體實施例中，對照通道應使用完全無關指示劑通道中之指示劑分子之物質。關於此點，例如，參考薄膜之物質可僅具有所需特徵之一或更多種，例如，反射率，溫度，pH，及/或各種其他因素。顯然地，在特定具體實施例中，參考薄膜可含無關之"化學"，但是可用以，例如，僅監測反射率(例如，其可用以評估LED是否變暗，或是，例如，薄膜表面是否在某方面受影響)。

在本申請案所揭示之任何具體實施例意圖加入一或更多個參考通道。以下討論加入參考指示劑之感測器之許多較

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

佳具體實施例。雖然以下具體實施例中之一些替代與變化敘述於下，類似之參考號碼指前述具體實施例之類似部份，而且在適合之處，以上關於此類似部份所述之所有替代與變化亦可用於任何以下之具體實施例。

圖 14(A)-14(B)描述加入光學參考通道之感測器 10 之第一具體實施例。如所示，感測器 10 較佳為包括：感測器主體 12；具有螢光指示劑分子分布於全部薄膜之指示劑薄膜 14'；具有螢光對照指示劑分子分布於全部薄膜之參考薄膜 14''；輻射源 18，例如，如類似以上所述之單一 LED；指示劑通道感光元件 20-1，例如，類似以上所述之感光元件 20；類似之參考通道感光元件 20-2；電路基板 70 (略示地顯示安裝例示電路元件 70i)；電源 40，例如，如所示之感應電力線圈；及傳送 42，例如，如所示之傳送器線圈。在此所述之任何具體實施例中，例如，薄膜 14' 與 14'' 可以類似以上討論之基質層 14 之任何具體實施例之物質製造，或可包含其內可含指示劑分子或指示劑分子可塗覆於其上之任何其他適合之物質。如果需要，薄膜 14' 與 14'' (及 / 或感測器主體) 亦可包括類似層 36 之任何具體實施例之感測器 / 組織界面層，如以上所討論。描述之具體實施例亦可包括許多額外之元件，例如，如所示：濾光器 34 (例如，以排除 LED 發射之光之波長或波長範圍，如藍色，及使螢光物質發射之光之波長或波長範圍通過，如紅色)；擋板 130 (例如，以抑制自指示劑通道與參考通道發射之光之 "串音")；圍繞各感光元件之穿孔之罩 35；及

五、發明說明 (37)

/或溫度感測器64(例如,如上所述)。

在操作時,感測器12可參考圖1-13所示之具體實施例類似以上所述而操作。然而,得到兩個分別之感測讀數以提供;a)指示劑讀數(經包括指示劑薄膜14'與感光元件20-1之通道);及b)參考讀數(經包括參考薄膜14"與感光元件20-2之通道)。然後,例如,使用參考讀數提供更正確之感測器讀數。

圖14(A)-14(B)所示裝置之例示操作如下。首先,電源40造成輻射源18,例如,LED,發射輻射。輻射經過感測器主體內且到達指示劑薄膜14'與參考薄膜14"(通常如箭頭所示)。然後,這些各薄膜內之分子激發,例如,螢光,而且光自其發射(亦如箭頭所示)且被各感光元件20-1與20-2接收。此操作本質上如同參考上述具體實施例所述,因此不再重複。爲了排除或減少自薄膜14'與14"發射之光之間之"串音",可包括擋板130。擋板較佳爲對可影響感光元件之輻射爲不可穿透的--例如,塗黑等。例如,以此方式,單一輻射源,例如,LED,可用於兩個"通道"。

雖然熟悉此技藝者可基於此揭示以各種方式製造裝置,一種製造圖14(A)-14(B)所示裝置之例示方法如下。起初,提供易由許多銷售者製造之氧化鋁陶瓷基材作爲電路基板70。此外,例如,可提供感應器作爲電源40與傳送器42。感應器與分離組件可電連接至基材,如使用常用之焊料或導電性環氧基。此外,其他電子組件可使用,例如,導電性環氧基連接,如在較佳實例中得自Ablestick電

五、發明說明 (38)

子材料公司之 ABLEBOND 84。然後，組件可以細線結合以完成電路連接。較佳為提供矽發光二極體，例如，如得自 Advanced Photonics 公司之料號 150-20-002，作為感光元件 20-1 與 20-2，而且較佳為使用球黏與導電性環氧基倒裝。此外，基材中感光元件穿孔之邊緣較佳為以黑色，不透明且不導電物質遮蓋，例如，如得自 Epoxy Technology 公司之 E320。光學濾光器物質，例如，如得自 CVI Laser 公司之 LP-595，較佳地置於發光二極體穿孔(例如，基材 70 內之穿孔切口)以使來自輻射源之光衰退及/或使周圍光衰退。使用之輻射源可為，例如，放射藍色或紫外線帶之光之 LED。然後，此電路組件結構較佳為模塑至光學透明封包劑中。封包劑可幫助作為導波器且亦可對電路提供環境保護。然後，指示劑與參考感測薄膜可連接至膠囊口袋內部(例如，膠囊週邊之凹部內部)。此連接可藉由，例如，將口袋模塑至膠囊中然後將感測薄膜安置於其中，或藉由在封包前將指示劑薄膜置於模中，使得在封包時在薄膜附近形成口袋而完成。如所示，其僅為構造之一個較佳方法，而且裝置可以許多方式構成。此外，雖然在此所示之具體實施例僅具有兩個通道(即，指示劑通道與參考通道)，其他之具體實施例亦可含多個指示劑及/或多個參考通道。

意圖以許多種方式修改圖 14(A)-14(B)描述之結構。例如，如圖 14(C)所示，可修改裝置使得電路板 70 固定於如所示之撓性電路(即，電纜)，如經電引線或接點 71。例

五、發明說明 (39)

如，其使電路自膠囊主體等(其僅一部份示於圖14(C))延伸，例如：(a)以將電力自外部電源傳送至感測器；(b)將信號自感測器傳送至外部接收器；及/或(c)以用於其他目的。至於另一個實例，亦如圖14(C)所示，電路不需完全封包於豆內。關於此點，例如，如所示，感測器10可包括外蓋3'及封包導波部份12'，其形成在，例如，感光元件及指示劑與參考薄膜間之描繪陰影區域。雖然較不佳，感測器10之內部亦可包括用於電路之穴，其含氣體，例如，空氣，或甚至液體或其他介質，所需波長之光，例如，質子，可經過之。較佳為，提供具有符合或接近指示劑與參考薄膜折射率之折射率之導波物質，以確定光自薄膜至感光元件之通過。在一個例示，非限制性構造中，導波部份12'可由PMMA物質(即，聚(甲基丙烯酸甲酯))製造，電路板70可以陶瓷物質製造，參考塗層14"可含Ru(鈦)於環氧基中，指示劑塗層14'可含Ru於矽酮中，擋板130可以黑色環氧基物質製造，輻射源18可為LED，及外蓋3'可以玻璃物質製造。

圖14(D)為類似圖14(C)所示之感測器10之正視圖，其以類似之號碼表示類似之部份。圖14(E)與14(F)顯示圖14(D)所示具體實施例之寬度方向與長度方向橫切面，裝置插在介質B(例如，液體，氣體等)。如圖14(F)所示，撓性電路或電纜70'可自介質B之外表面延長至遠端電源，接收器或其他裝置(未示)，如以上所討論。如圖14(E)與14(F)所示，感測器主體12可包括封包導波物質，如上所述，或

五、發明說明(40)

導波物質可如圖14(C)所示在區域12'，或如上所述使用另一種物質，雖然較不佳。

圖15(A)-15(B)顯示本發明之另外具體實施例，其類似圖14(A)-14(B)所述，其中提供輻射源18如兩個分別之輻射源18-1與18-2，例如，LED，其支撐在座18m上。如所示，LED 18-1導引至指示劑薄膜14'，而LED 18-2導引至參考薄膜14"。如所示，在此情形，擋板130再度較佳為包括在LED之間。因為在此具體實施例使用多個輻射源，例如，LED，輻射源18-1與18-2，例如，LED，可為相同的，例如，發射相同之光，或為不同的，視狀況而定。

在其中使用多個輻射源，例如，LED之具體實施例中，較佳地解決特定之考量。在使用一個輻射源時，例如，LED，老化或其他因素較易同樣地影響兩個通道。然而，在使用多個輻射源時(例如，各通道一個)，輻射源之差異可製造通道間之一些差異。因此，在此情形，希望：a)採用對各通道提供類似輻射源(例如，LED)之步驟；及/或b)彼此校正輻射源(例如，LED)。例如，在由切成LED晶片之矽晶圓形成LED時(例如，一般為具有約3-8英吋直徑之平坦，長方形晶圓，其切成細微LED晶片之陣列)，LED較佳為選自長方形晶圓內之相鄰LED，或較佳為以彼此在陣列之小距離內(例如，約半英吋之內，或更佳為約四分之一英吋內，或更佳為約八分之一英吋內，或更佳為約十六分之一英吋內)自晶圓切割。以此方式，所選擇LED晶片之品質彼此應較類似。此外，在使用多個其間不等之晶

五、發明說明 (41)

片時，較佳為起初在已知試驗條件下進行LED晶片間之標準化校正，以確定任何差異。如在此所述，應了解在一些情形，提供多個輻射源(例如，LED)可具有特定之優點--至於一些實例：a)多個來源可利於在所需位置之發光；及/或b)在一些情形，多個來源可來回套節以減少通道間之串音，如以下所討論。

例如，圖15(A)-15(B)所示之裝置可以如圖14(A)-14(B)所示裝置之相同方式使用。為了取代或除了擋板130，為了進一步減少自薄膜14'與14"發射之光之間之"串音"，亦可操作兩個輻射源18-1與18-2，例如，LED，以改變各LED間來回之放射。例如，LED 18-1可致動一秒，然後18-2致動一秒等，在一個LED打開時之短期間，另一個LED保持關閉。以此方式，可實質上減少串音。在另一個替代中，可改造裝置以提供指示劑通道與參考通道之讀取間之時間延遲(例如，指示劑薄膜可具有兆分之一秒延遲，而參考薄膜可具有奈秒延遲，或反之，使得由於輻射放射之時間差異而完成分別之通道讀數)。

雖然圖15(B)顯示各具有自基材70之大致水平上表面為約25度之角度 θ 之中央軸之LED，這些角度可如所需而選擇，而且在一些實例可在約0至90度間改變，視狀況而定。例如，在一些較佳具體實施例中，角度 θ 為約60度或更小，或者約45度或更小。

意圖以許多方式修改圖15(A)-15(B)描述之結構，類似圖14(A)-14(B)所示之具體實施例。例如，圖15(C)描述亦可

五、發明說明(42)

進行如同圖14(C)所示之修改，如藉由：(a)包括如所示之撓性電路(例如，電纜)，如經電引線或接點71；(b)提供具有完全封包內部，或具有部份封包內部之感測器10，其具有封包劑導波部份12'形成於其中；(c)其他等等。在一個例示及非限制構造，導波部份12'可由PMMA封包劑物質製造，電路板70可以陶瓷FR4電路卡製造，輻射源18可包括兩個LED，座18m可為Cu(銅)LED座，及外蓋3'可以玻璃物質製造。在一個較佳具體實施例中，如所示，亦在感光元件20-1與20-2上之濾光器34上提供低折射率層12"。裝置再度基於此揭示以許多方式構成，而且以上僅為許多例示構造之一。

如圖15(B)所示，指示劑薄膜14'及薄膜14"可在主體12表面之口袋等之內形成。或者，薄膜14'與14"亦可形成於主體12表面上而非口袋等之內。然而，口袋等之使用可在使用時幫助保護薄膜14'與14"及/或防止薄膜自主體側向外凸起(例如，如果感測器經套針管等插入病人中，例如，排除凸起有利於處理)。如上所述，感測器10亦可在其上或部份其上(及/或在薄膜14'與14"上)包括，例如，以生物相容物質製造之感測器/組織界面層36，例如，如在此所述之任何物質。

圖16(A)-16(B)顯示一個本發明之額外具體實施例，其類似圖15(A)-15(B)所示者，其中提供輻射源18如兩個分別之輻射源18-1與18-2，例如，LED，其各支撐在電路板70相反側上之座18m1與18m2上。如所示，LED18-1導引至指

五、發明說明(43)

示劑薄膜 14'，而 LED 18-2 導引至參考薄膜 14"。以此方式，例如，電路板 70 可實際上如擋板而操作以減少或排除串音。如圖 15(A)-15(C) 所示之具體實施例，角度 θ 可如所需而選擇，而且較佳為約 0 至 90 度之間 -- 而且在一些較佳具體實施例中小於約 45 度。

圖 16(A)-16(B) 所示之裝置可以，例如，如圖 15(A)-15(B) 所示裝置之相同方式使用。此外，圖 16(A)-16(B) 所示之具體實施例亦可以如上關於圖 15(A)-15(B) 所示具體實施例所述之各種相同方式修改。如所示，基材 70 之上與下表面亦較佳地包括所示之遮蓋區域 35。輻射源 18-1 及 18-2 係較佳地位於該遮蓋區域 35 內。在圖 16(A)-16(B) 所示之具體實施例中，感光元件 20-1 與 20-2 各如薄膜 14' 與 14" 安裝於電路板 70 之相同側上，而在前例中，板 70 具有切開區域，輻射，例如，光，經其通過至感光元件。此外，在圖 16(A)-16(B) 所示之具體實施例中，濾光器物質 34 較佳地提供在這些感光元件之頂部而非在此切開之內。應了解，在此之各種實例可由熟悉此技藝者基於此揭示視狀況而修改。至於實例，在前具體實施例中之感光元件可以如圖 16(B) 所示之方式安裝於板 70 之頂部(例如，在板之一側)。

圖 17(A)-17(F) 描述多通道感測器之額外具體實施例，其使用以下製造：(a) 含感光元件等之內膠囊；及 (b) 具有感測薄膜之外套筒。

參考圖 17(A)，感測器 10 顯示為具有在膠囊 3" 內之電子組件。膠囊較佳為以玻璃製造，但是其可以任何適合之物質

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

製造，如以下所述。如果需要，膠囊亦可由生物相容物質製造。至於另一個實例，可使用如明尼蘇達州 St. Paul 之 Electronic Animal Identification Capsules of Detron-Fearing 公司之鹼石灰玻璃膠囊物質。較佳為，膠囊熔接密封。如所示，套筒 S 較佳地含指示劑薄膜 14' 與參考薄膜 14" (例如，用以感測，例如，葡萄糖等之螢光薄膜)。電子電路可為如用於上述任何具體實施例者，在較佳構造中，電子電路包括：利於將電力引力裝置之組件；用於螢光色素之激發光源；用於光感測之裝置；及用於經無線頻率 (RF) 或被動感應搖控測定至外部讀取器之信號轉換。如上述之較佳具體實施例，在一個例示構造中，全部感測器 10 設計為在病人之皮膚下皮下移植。利於將電力引入裝置之組件較佳為包括自外部磁場產生器產生將電路充電所需之電壓與電流之感應線圈 40。感應線圈 40 可安裝於，例如，陶瓷電路板 70 上或電路板末端 (如所示)。或者，為了最佳地偶合外部磁場產生器。感應線圈可以各種定向用於多個位置。

輻射源 18-1 與 18-2，例如，LED，較佳為安裝在基材 70 上，以適當地以光子 (如經箭頭 A1 所示) 激發指示劑薄膜 14' 與 14" (例如，螢光色素區域)。如上所述，光子較佳地激發薄膜 14' 與 14" 以放出螢光 (如經箭頭 A2 所示)，其各以感光元件 20-1 與 20-2 檢測。此外，其他之組件可包括放大器 IC 70A 及各種被動組件 70B，以提供放大與調節電路以將感光元件強度轉換至搖控測定線圈上。

五、發明說明(45)

僅爲例示，進行此裝置之一種較佳方法如下。首先，電子電路置於玻璃管3"內，其起初開放左端E。較佳爲，玻璃爲硼矽酸鹽玻璃，如在一個具體實施例中，Kimble Glass公司之第1型硼矽酸鹽玻璃N51A。(在其他之具體實施例可使用廣泛種類之玻璃及其他物質)。在電子電路置於玻璃管3"內之後，內部部份地充填封包劑導波物質12'至虛線所示之高度12L。如上所述，例如，封包劑導波物質可幫助將光A-1光學地偶合至薄膜表面14'與14"，及將螢光信號A-2光學地偶合回到感光元件20-1與20-2。可使用上述或此技藝已知之任何光學適合之導波物質。如上，封包劑導波物質亦可應用於玻璃管3"之全部內部，或在較不佳之具體實施例中，玻璃管可完全以空氣或其他物質作爲導波物而充填。在一些較佳具體實施例中，導波物質可包括一或更多種以下之物質：矽酮；GE RTV 615；PMMA；或光學黏著劑；如NORLAND 63。

膠囊3"然後較佳爲在末端E密封以封閉膠囊。較佳爲，膠囊爲在末端E火焰密封之玻璃膠囊，以提供平滑磨圓端及提供熔接密封。較佳爲，在密封膠囊之前，處理電子裝置以去除水份。例如，裝置可烘烤(例如，在約75°C或更高約12小時)及可置於氮氣氣氛以自裝置與其組件驅除任何殘餘之水份。然後，如果需要，在進行次一組合步驟之前--例如，應用感測薄膜之步驟，組合之裝置可充電及測試，以評估其操作力。在一個例示構造中，特別是活體使用，圖17(A)所示之長度l可爲約10-15毫米長，而且更佳爲

五、發明說明(46)

約12.5毫米長，而寬度h可為約2-3毫米寬，而且更佳為約2.5毫米寬。在其他之較佳具體實施例中，感測器可實質上較小--例如，參見上述之較佳大小範圍(例如，約500微米至約0.5英吋長等)。然而，明顯地，本發明可視狀況以任何大小與形狀製造。

此具體實施例之優點為在上述組合方法後，感測薄膜14'與14"可在置於，例如，在感測器膠囊3"上滑動之分別片製造。以此方式，薄膜製造步驟可有利地自電子與封包製造步驟分離。

在較佳具體實施例中，套筒S以塑膠物質製造(例如，較佳為以聚乙烯，而且最佳為以醫藥級聚乙烯(例如，UHMWPE(超高分子量聚乙烯)製造)。套筒可視狀況及感測器之特定用途由任何適合物質製造。例如，在感測器用於活體時，套筒可由生物相容物質構成--生物相容物質之一些另外之較佳，非限制實例包括聚丙烯，PMMA，聚烯烴，聚砒，陶瓷，水凝膠，矽酮橡膠與玻璃。套筒S較佳為大小為使得套筒之內徑可精確地符合膠囊之注射模製塑膠套筒。在組合在膠囊上時，套筒S較佳為具有足夠之彈性以得到不易脫離膠囊3"之緊密機械符合。套筒S較佳為形成有孔，口袋，或穴H，以適應指示劑薄膜14'與14"(例如，機械地捕獲薄膜)。例如，螢光色素口袋H可在套筒中易於插入模塑。圖19(A)-19(I)證明可用於各種具體實施例之許多孔等H在各種套筒S上之配置。值得注意地，套筒S應設計為使得在安裝於膠囊3"上時，孔等可與各感光

五、發明說明 (47)

元件 20-1 與 20-2 充份地對齊。圖 17(A)-17(B) 所示之裝置較佳為具有如圖 19(E) 所示構成之套筒 -- 例如，具有孔 H，其具有配置在感光元件之大部份表面上之橢圓形。或者，雖然如以上所討論為較不佳，指示劑薄膜可在套筒之周圍表面上形成 (例如，以自其向外凸起) 而無需此口袋。

使用外套筒 S 之另一個優點為可使用之物質 (例如，如以上所討論) 可具有良好之醫藥級表面以用於結合之皮下組織，其可在感測器具有移植在人體內 (或在其他動物體內) 之型式時，有利地幫助防止裝置在病人活體內動作及移動。此外，此模塑套筒之自然分割線與邊緣之粗度亦可幫助防止此動作及移動。移植後動作及移動之防止在一些具體實施例中為非常重要的 -- 例如，使得感應電力與搖控測定線圈可維持移植裝置與外部讀取器間之最適調整。

在其他之替代具體實施例中，套筒 S 亦可擠製成管形 (例如，成為如圖 19(I) 所示之圓柱形，如以下所討論) 並且壓縮符合地應用於膠囊。此外，套筒 S 亦可形成加熱收縮在膠囊 3" 上之管形。薄膜口袋 H 亦可藉由模塑，切割，雷射機製，或雷射鑽床而形成於其中。此外，在一些設計中，可在套筒 S 之側壁製造數千個小雷射機製孔 H。

另一個使用薄膜套筒 S 之優點為在製造，處理，儲存時，而且最重要地，在如一些較佳具體實施例所實行，經套針注射至皮下組織時，保護指示劑與參考薄膜之能力。如果表面並未適當地保護，經金屬套針移植感測器時之機械力與動作可能損壞裝置之外部。

五、發明說明(48)

雖然已敘述許多例示薄膜套筒S，熟悉此技藝者關於以上可使用各種其他薄膜物質，大小，位置，幾何設計，製造方法等。

再度，熟悉此技藝者亦可改變感測器內之零件之配置。例如，圖17(C)-17(D)顯示類似圖17(A)-17(B)所示具體實施例之第二具體實施例，其中指示劑薄膜14'與參考薄膜14"在電路板70之相同側，而且具有單一輻射源18，例如，LED--類似圖14(A)-14(C)所示之具體實施例。上述關於圖14(A)-14(C)及圖17(A)-17(B)之所有可應用改變可應用於圖17(C)-17(D)所示之具體實施例。

至於另一個實例，圖17(E)-17(F)顯示類似圖17(A)-17(C)所示具體實施例之另一個較佳具體實施例，其中指示劑薄膜14'與參考薄膜14"在電路板70之相同側，但是具有兩個輻射源18-1與18-2，例如，LED，類似圖15(A)-15(C)所示之具體實施例，但是LED在描述之實例中分隔較遠。上述關於圖15(A)-15(C)及圖17(A)-17(C)之所有可應用改變可應用於圖17(C)-17(D)所示之具體實施例。

雖然上述具體實施例包括一個指示劑通道及一個參考通道，如上所示，上述之各種具體實施例可修改以包括多個指示劑薄膜(例如，測量相同或不同之分析物)及/或多個參考薄膜(例如，測量相同或不同之光學性質)。此外，應注意，有關具有如圖17(A)-17(F)所示二部份構造之感測器10之提供亦可用於上述未使用此參考通道之基本感測器內-例如，圖18(A)-18(B)描述具有單一感光元件20與單一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

來源 18 之具體實施例，如上參考圖 1-13 所述，其可用以得到感測讀數而無需參考通道讀數。

雖然圖 18(A)-18(B)敘述為無參考指示，應注意具有單一來源及/或單一感光元件之裝置在一些具體實施例中仍可用以提供分別之指示劑與參考讀數，例如，如：a) 單一 LED 可改變不同頻率之放射以改變指示劑與參考通道讀數；b) 在指示劑薄膜與參考薄膜具有不同輻射放射之頻率特徵之情形，可改造在感光元件上之濾光器以改變此不同頻率對感光元件之通過；c) 在指示劑薄膜與參考薄膜具有不同輻射放射之時間特徵之情形，可改造裝置以提供指示劑通道與參考通道之時間延遲讀數(例如，指示劑通道可具有兆分之一秒延遲而參考通道具有奈秒延遲或反之)；d) 其他等等。

如上所述，圖 19(A)-19(I)顯示一些替代套筒 S 與口袋 H 設計之實例。應注意，圖 17(C)-17(F)所示之裝置較佳為包括如圖 19(E)所示之套筒 S，其設計為使得口袋 H 可易於對齊各感光元件。此外，套筒設計可如圖 19(I)所示，其中套筒 S 形成兩端開放而且可在膠囊上滑動之管。此外，亦可使用多個套筒 S(例如，各含一個薄膜)，如圖 19(A)所示，其中兩個套筒 S 可符合膠囊之相反端。在如圖 19(D)，19(G)與 19(H)所示之具體實施例中，其中口袋提供於套筒周邊附近，套筒可應用於膠囊上而在感光元件在電路板 70 之一側上時之特定具體實施例中無需將套筒與膠囊確實地定向(例如，在使用兩個通道時，朝向套筒左側之口袋可含

(請先閱讀背面之注意事項，填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

參考薄膜而朝向右側之口袋可含指示劑薄膜)。再度，其僅為例示設計而且熟悉此技藝者可完成許多其他之套筒及/或口袋設計。

圖 19(J)顯示本發明之另一個具體實施例，其中套筒 S 具有外環形凸緣 F，環形凸緣 F 較佳為形成以自然地(例如，在未偏誤狀態)自感測器之側面向外橫向延伸，如所示。較佳為，凸緣 F 由可吸收或可生物降解物質製造。例如，圖 19(J)所示之具體實施例可用於希望防止移動之應用。例如，即使在預期連接組織隨時間保持感測器於定位，此具體實施例可利於適當定位之維持，即使是在連接組織向內生長之前。即，環形凸緣可幫助防止感測器在其所應用或插入之介質內(例如，如在病人體內)之動作。在最佳具體實施例中，凸緣為撓性的且可彎曲(例如，在以箭頭 A 之方向插入套針管 TT 時，至圖 19(J)之虛線所示之位置)，使得感測器可插入病人體中。然而，在經套針管將感測器 10 插入病人體中然後抽出套針管 TT 之後，凸緣 F 回復至其原始形狀(或幾乎回復此形狀)而且利用感測器維持在其適當之插入位置。如所示，凸緣 F 較佳為由可吸收或可生物降解物質製造，使得在特定期間之後，凸緣 F 降解--例如，使得感測器可：a) 易於去除；b) 經其他方法維持定位(例如，經上述之毛細管向內生長)；及/或 c) 其他原因。在替代具體實施例中，可提供多個凸緣 F。在其他之替代具體實施例中，凸緣 F 可僅在感測器周圍附近部份地延伸(相對於在其附近完全環狀地)。圖 19(J)所示之套筒 S 較佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

為包括各指示劑與對照指示劑分子(例如，在口袋H之薄膜內)，如上所述。然而，意圖使環形凸緣F可提供於在此揭示之任何具體實施例之感測器附近，即使是在並未包括此套筒S之處。關於此點，為了類似之功能與目的，一或更多個凸緣F(例如，較佳為可生物降解)可固定於在此所述任何感測器之外部。雖然環形凸緣F顯示為大致平坦的(例如，具有大致長方形橫切面)，凸緣F亦可具有其他之橫切面形狀--例如，縫線物質帶(較佳為可生物降解)可捲繞感測器。雖然凸緣F較佳為可如所示向內及向外彎曲，在特定具體實施例中，凸緣或帶亦可無此能力。

意圖可部份基於使用感測器之特定環境選擇特定感測器構造(而且特別是感測器中指示劑薄膜14'與參考薄膜14"之特定位置)。值得注意地，指示劑分子(即，在指示劑薄膜中)及對照指示劑分子(即，參考薄膜)應暴露於實質上相同之環境(即，含被感測分析物之環境)。因此，感測器上之薄膜位置部份地視使用方法而定。至於一些實例：a)如果感測器以其縱向軸垂直溶液而安置，其中試驗之屬性可基於溶液內深度而改變(例如，在酒瓶內等)，希望使用，例如，圖16-17所示感測器構造之一，其中感光元件在類似之軸向位置但是在感測器之相反側，使得薄膜14'與14"可以類似之垂直高度配置；而b)例如，如果感測器以其軸大致平行病人之皮膚而皮下使用，希望使用，例如，圖14(A)或15(A)所示感測器之一。其他之因素中，應了解薄膜14'與14"(及含此薄膜之口袋H)之大小與位置亦部份視所

五、發明說明 (52)

選擇輻射源之視野而定，例如，LED。

圖 20(A)-20(B)顯示另一個具體實施例，其類似圖 17(C)-17(D)所示之具體實施例，除了套筒 S 被可去除膜 F 取代。如所示，膜 F 包括指示劑薄膜 14' 與參考薄膜 14" 於其上。如同套筒 S，薄膜 14' 與 14" 較佳為形成於口袋內，但是雖然較不佳，薄膜亦可形成於膜表面上。如上所述，膜 F 可由如套筒 S 之相同型式之物質製造。膜 F 較佳為經膜物質本身之膠黏性或黏著性，或經不會顯著地影響輻射(例如，光)進出指示劑薄膜之透光之黏著劑(至於實例，如用於 3M 公司製造之 POST-IT[®] 紙張之黏著劑可塗佈於膜 F 與膠囊 3" 之間)，可去除地連接在膠囊上。如所示，膜 F 大小較佳為大到足以在其在膠囊 3" 上之適當位置支撐指示劑薄膜 14' 與參考薄膜 14"。如所示，為了去除膜 F，應拉角落 C 且膜 F 可以類似 BAND-AID[®] 黏著繃帶自人體皮膚去除之方式去除。

上述各種其他具體實施例亦可修改以包括膜 F 而非套筒 S。此外，雖然顯示長方形膜構件 F，膜可視手邊之狀況以其他形狀與形式構成。此外，亦可使用多個膜 F，例如，包括用於參考與指示劑薄膜之分別膜。

因此，圖 20(A)-20(B)所示之具體實施例及其各種替代可具有許多類似以利用上述可去除套筒 S 之具體實施例可得之益處。

圖 22(A)-22(C)顯示本發明之另一個具體實施例，其中遮蔽套筒 S' 形成在主體 12 附近。在此具體實施例中，構成

五、發明說明 (53)

套筒S'以提供對外部光之遮蔽。伴隨如螢光葡萄糖感測器之感測器之兩個問題涉及輻射源18發射以外之光。一個光源來自周圍來源，如日光與人造光。足夠強度之光可能飽和感測器，使之對於感測螢光為無用的。此外，大部份人造光源具有重要之AC(時間改變)組件；雖然可使用濾光技術以衰退此噪音源，其仍可重大地降解得到之信號。另一種散佈光源為感測器外部之物質之螢光放射。此後者問題特別困難，因為生成之信號通常無法與指示劑螢光電子過濾。可使用圖22(A)-22(C)所示之具體實施例以排除這些來自外部光干擾之影響。

在一個較佳具體實施例中，套筒S'由含多個小孔H自其外表面延伸至薄膜14'與14"之實質上光學不透明，實質上非反射性物質層形成。在一個例示具體實施例中，套筒S'可以黑色鐵氟龍管線，例如，其熱收縮至主體12上而製造。套筒S'亦可以任何適合之物質形成。孔H較佳為以橫斷，而且較佳為實質上正交由輻射源至薄膜14'與14"之光之各傳播RL方向之角度形成(例如，參見角 θ_1 與 θ_2)。各孔H之直徑較佳為夠小以實質上防止光直接由輻射源18離開感測器，而且較佳為足夠大以使分析物擴散或穿透至薄膜14'與14"。孔H之數量較佳為選擇以使分析物相對未限制擴散至薄膜中。因此，參見圖22(C)，雖然一些周圍光AL可經孔H進入感測器，其應可大為衰退周圍光通過之穿透。

圖22(D)顯示另一個替代具體實施例，其中在外玻璃膠

五、發明說明 (54)

囊 3'''(其他之具體實施例可使用外玻璃套筒)內使用內玻璃膠囊 3''，兩個膠囊間有指示劑薄膜 14'與參考薄膜 14''及雷射機製孔 h 通過外膠囊以使分析物(例如，葡萄糖)移動至指示劑薄膜 14'中。基於此揭示，顯然地，包括其他之內部組件(例如，類似圖 16(A)-16(B)所示)，因此，此種組件不需參考圖 22(D)進一步描述或顯示。

圖 23(A)-23(C)顯示本發明之另一個具體實施例，其中使用單一 LED 18 激發指示劑薄膜 14'之指示劑分子與參考薄膜 14''之對照指示劑分子。

一般而言，LEDs(例如，LED 晶片)藉由在基材物質 18-S 上生長半導體物質 18-C 之結晶層(例如，取向生長)而製造。LED 晶片可製成非常小--例如，半導體層之全部厚度可小於約 10 μm ，或甚至小於約 5 μm ，或甚至更薄。一般而言，其上形成半導體層之基材實質上較厚--例如，大於約 50 μm ，或甚至大於約 100 μm ，或甚至更厚。

LEDs 傳統上用以自相對安裝 LED 晶片之表面之 LED 頂側 18-A 發射光(例如，反射杯表面)。如圖 23(D)所略示，LED 晶片 18 一般置於反射杯 18-RC 內，其確定向上方向 UD 之光傳送。如圖 23(D)所示，一或更多個小電線 18-W 一般連接至晶片 18 之表面 18-A(例如，經金接點)。此外，基材 18-S 一般為實質上透明的，使得半導體物質傳送之光在基材內內反射及反射離開反射器 18-RC，防止經過 LED 18-B 底部之傳送。事實上，在此技藝通常已考慮 LED 晶片僅用於自 LED 晶片之上表面 18-A 向外之光放射。

五、發明說明 (55)

然而，本發明人已發現，LED晶片18可製造有效地自LED晶片之頂側18-A與底側18-B發射光。在一個較佳具體實施例中，如圖23(A)-23(C)所示，LED晶片18形成在實質上透明基材上(適合之透明基材物質包括，例如，藍寶石，碳化矽與其他適合之物質)，其橫越電路板70之上表面而安裝(例如，如所示在座18-m上)(較佳為，通常配置LED之上與下表面18-A與18-B以使指示劑與參考通道之照明最大及/或使感測器主體之內照明最大)。較佳為，亦包括罩34以抑制指示劑通道與參考通道間之串音。

以此方式，單一LED可有效地用以照明指示劑薄膜14'與參考薄膜14"。圖24(B)為得自己知LED在習知地安裝於不透明平坦表面上時之照明場之描述性實行。0度與180度之角度與平坦LED晶片上表面平行，而90度為垂直之。如所示，照明實質上僅來自LED晶片之一側--即，來自頂側18-A。相對地，圖24(A)描述照明之一個實例，其可經LED晶片18之上與下側18-A與18-B致動。在圖24(A)中，圖之右側由0度至90度表示經LED之底側18-B傳送之光，而圖之左側由0度至-90度表示經LED之頂側18-A傳送之光。因此，如此實例所示，大量之光可實際上自LED之底側18-B發射。在此描述性情形，更大量之光實際上自LED之底側18-B發射，例如，其乃由於電線，電接點(例如，一般為一或更多個金接點應用於LED晶片18之頂部)，或LED晶片頂側頂部之其他物質所造成。圖24(A)所示之測量為使用新罕布夏州North Sutton之Labsphere公司之

五、發明說明 (56)

MODEL LED-1100 $\hat{\text{O}}$ Gonometric分析儀得到。用於圖 24(A)之LED為日本東京Nichia化學工業有限公司之#NSHU550E $\hat{\text{O}}$ LED。用於圖 24(B)之LED為得自北卡州 Durham之 Cree Research公司之C470-9 $\hat{\text{O}}$ LED。

在這些具體實施例中，其中光一般視為照射LED晶片之頂側18-A與底側18-B而以單一LED激發指示劑與對照指示劑分子，較佳為足量之光穿過LED之上與之下以充份地照明兩個通道。較佳為，自一側傳送之光量為自另一側傳送之光量之約6倍或更少，或更佳為約4倍或更少，或更佳為約2倍或更少，而且在更佳具體實施例中為大約相等。然而，照射LED之上與之下之光量可視狀況而大為改變。

圖 25(A)-25(B)顯示依照另一個具體實施例之感測器10，其具有：a)感測器主體，其具有圍繞感測器主體周邊，含指示劑薄膜14之機製週邊凹痕12C；b)基材70，其具有在輻射源18(例如，LED)下之孔或窗70H；及c)光學反射器D，其具有延伸至感測器主體周邊之大致三角形橫切面。此具體實施例類似圖 14(A)-14(B)所示。電與其他組件(未示)類似以上所述，因此，不需參考圖 25(A)-25(B)進一步敘述。

在圖 25(A)-25(B)所示之具體實施例中，輻射源18經其頂與底側18-A與18-B發射輻射，如上述之具體實施例。箭頭所示之輻射L在感測器主體內反射，如上述之具體實施例。如所示，經窗或孔70H發射之輻射以使用來自輻射源之頂與底側之輻射用於檢測之方式。在感測器主體內反

五、發明說明 (57)

射。如所示，感測器主體12較佳為包括輻射反射器D，其位置為使得通常自輻射源垂直(即，高於頂側或低於底側)發射之輻射為較佳之分布與內反射及/或為確定輻射導引至指示劑薄膜外部區域，而橫向反射。雖然圖25(A)-25(B)所示之具體實施例包括指示劑與對照通道，熟悉此技藝者基於此揭示應了解，在其他之具體實施例中可排除對照通道及/或在適合之處，在此所述關於其他具體實施例之任何其他修改亦可應用於圖25(A)-25(C)所示之具體實施例。

圖26顯示感測器10之另一個具體實施例，其具有實質上光學透明電路基板70。實質上光學透明電路基板70使輻射通過基材70。其利於激發輻射與放射輻射在感測器主體12全部之滲透，造成更多輻射被感光構件接收。結果，可增加信號檢測區域(例如，藉由在感光元件之頂與底側之信號捕獲)以實質上增強信號檢測。

較佳為，輻射源18以輻射亦自輻射源底側發射之方式，安裝在基材70上。因此，圖26所示之具體實施例通常類似圖23(A)-23(C)所示，除了輻射自輻射源18之頂與底側發射。或者，輻射應可僅自頂或底側之一傳送。輻射源較佳為包括光學地偶合至(例如，使用光學環氧基)光學基材70之LED，以導引激發光至基材中。

光學透明基材70可由，例如，藍寶石，石英，碳化碳，GaN或可以金屬化圖樣化之其他無機基材物質製造。其他之有機聚合物亦可用以製造基材。可支援印刷或蝕刻電路

五、發明說明 (58)

製造之任何實質上透明物質可用於此應用。亦可使用基於此揭示對熟悉此技藝者為明顯的之其他適合物質。在一個例示但非限制構造，基材70以石英製造。許多銷售者提供石英基材，因為此基材在電信工業之其他無關之應用中為有利的，如在高頻應用。例如，MIC Technologies O (Aeroflex公司之一，797 Turnpike St. North Andover, MA 01845)提供石英基材製造作為電路基板選項。實質上光學透明基材然後可以熟悉此技藝者已知之方法，使用標準混成電路連接法(例如，導電性環氧基，焊料，線黏，非導電性環氧基等)連接零件。一旦連接所有之零件，例如，全部電路可浸於單體溶液，然後聚合物反應可使用，例如，熱或輻射引發，使得可形成電路，其封裝，封閉，及密封於導波聚合物(例如，PMMA)內(即，如上所述)。

如上所述，圖26所示之具體實施例較佳為包括可檢測在頂與底側導引之輻射之感光元件。一般而言，感光元件，僅可檢測在頂側導引之輻射。在較佳構造中，感光元件包括光阻器。

光阻器固定地以將感光化學物質置於電路內之簡單沈積法製造。在光子接觸沈積物質之表面時，發生電阻之變化而且電路因此如入射光強度之函數改變其電阻。一般而言，光阻物質沈積在如陶瓷之不透明基材上。其造成生成光阻裝置僅在一個方向為敏感的，因為光無法自底側(即，相鄰基材之側)穿透不透明基材。

在光阻檢測器之常見應用中，此"單方向"構造為適合

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

的。然而，在本發明之較佳具體實施例中，激發與放射光分散在裝置全部。在本發明之較佳具體實施例中，兩個顯著之目標為使來自激發來源，在指示劑薄膜入射之光量最大，及使被感光元件捕獲之螢光信號光量最大。相對於這些目標，不透明電路基板(如以陶瓷，聚醯亞胺，玻璃纖維等製造者)可阻止大量之光傳播至裝置全部，因此，可降低感測器之整體敏感度。另一方面，圖26描述之具體實施例可大為促進此兩個目標。藉由將檢測器物質沈積在實質上透明基材上，基材可作為較大面積之捕獲導波器因而可輸送，例如，額外之螢光信號光至感光元件。此外，藉由將輻射源，例如，LED，安裝在實質上透明基材上，實質上自激發來源放射之所有輻射，例如，光，可更均勻地傳播至裝置全部，因此，更均勻地及以更高之電力效率導引至指示劑薄膜。

當然，圖26所示之具體實施例不限於感光檢測器，在適合之處亦可使用其他之感光元件，例如，如發光二極體，電晶體，複合晶體管等。

在感光元件之兩側接收輻射時，高通濾光器34A與34B較佳地提供在感光元件20-1與20-2之上及之下，例如，以分離激發輻射與螢光放射輻射。如果需要，可使用高通濾光器對感光元件調整光譜選擇性。高通濾光器可藉由，例如，塗佈濾光環氧基，如得自CVI Laser公司者，及其他如以上關於圖1所示具體實施例所述者，而安裝於感光元件之兩側。

五、發明說明 (60)

除了使用濾光器 34A 與 34B，感光元件可使用改造，例如，調整，而對特定波長敏感之物質製造。因此，可調整感光元件以實質上感測，例如，螢光放射輻射而非來自輻射源之激發輻射。關於此點，感光檢測器可化學地調整以實質上在特定波長為敏感的，因而降低或排除分離濾光元件之需要。適合之物質為商業易得的。已知之裝置為，例如，Silonex Inc. Ô (2150 Ward Ave, Montreal, Quebec，加拿大，H4M 1T7) 所製造及銷售者，其中基於硫化鎘基料 (與其他) 內不同之摻染物比例及混合比例調整及使尖峰波長敏感度最適化。

雖然參考圖 26 之具體實施例而討論，在此所述 "可調整" 感光元件亦可有利地加入本發明之其他具體實施例所述之任何具體實施例中。

圖 26 所示之具體實施例較佳為如上述之具體實施例而操作。為了避免不必要之重複，關於此具體實施例並未顯示及 / 或未敘述圖 26 所示之感測器元件，例如，電子組件等。意圖在適合之處，熟悉此技藝者可以在此所述任何其他具體實施例之相同方式修改圖 26 所示之具體實施例。

圖 27(A)-27(C) 顯示感測器 1000 之其他具體實施例，其具有內部加熱器。在描述之實例中，感測器 1000 不需包括完全嵌於導波器，膠囊等內部之電路基板。然而，意圖使此具體實施例之加熱器可用於在此所述之任何具體實施例，或任何其他適合之感測器外殼。在描述之實例中，感測器 1000 具有片狀構造，其具有大致長方形組織，以引線 1110

(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

自其延伸。引線可用以提供電力，信號等進出感測器。

圖 27(A)-27(C)所示之具體實施例加入許多獨特之設計特點，例如，其在濕氣中之分析物檢測與測量具有特定之優點。在較佳但非限制實例中，描述之裝置作為氧感測器。例示之應用包括但不限於人類或動物呼吸時之氧之吸氣-吸氣測量--例如，感測器在吸入時暴露於冷/乾空氣，及在吐出時暴露於溫/濕呼氣之處。描述之設計可，例如，在所有溫度與水蒸氣(濕度)變化狀況時正確地測量氧含量。雖然描述之實例較佳為用於氧之測量，可使用其他之實例以測量其他之分析物--例如，可使用用於二氧化碳，其他之氣體，或許多氣體測量之敏感性薄膜。

總言之，在描述之實例中，感測器 1000 包括蓋 1200，其具有上壁 1210 與開口 1220 及 4 個相連側壁 1230。蓋之底部設計為符合基材 700 之頂部以形成盒狀封閉。如所示，基材 700 具有感光元件 20-1 與 20-2，輻射源 18 與其他之電子組件(未示)，及加熱元件 1400 安裝於其上。在描述具體實施例中，加熱元件 1400 延伸超越感光元件 20-1 與 20-2。加熱元件具有切開開口 1410 以使來自來源 18 之輻射通過至薄膜 14-1 與 14-2，其較佳為位於加熱元件上。如所示，薄膜較佳為經蓋 1200 之孔 1220 暴露。加熱元件，感測器薄膜與基材間之全部區域 R 較佳為含導波物質，如上述之具體實施例。

加熱元件 1400 可以任何適合之物質(例如，熱導電性物質)，例如，如銅合金，其他之熱導電金屬等製造。加熱元件 1400 可由具有適合熱性質之任何物質製造。為了將加

(請先閱讀背面之注意事項，填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (62)

熱元件1400加熱，基材700較佳為其上包括多個將熱轉移至加熱元件之熱產生器710(例如，加熱電阻或半導體電阻)。在描述但非限制具體實例中，使用4個加熱電阻710。熱產生器710較佳為位於相鄰(例如，接觸或充份接近)加熱元件1400以將熱轉移之。

例如，加熱元件1400用於以下兩個目的：1)保持信號與參考薄膜14-1與14-2在實質上相同之熱平衡；及/或2)將薄膜14-1與14-2加熱至高於被測量濕氣之露點之溫度。在人體呼吸監測之實例中，例如，此溫度值可稍高於約37°C。在一個例示構造，本發明藉熱電阻710與回饋熱阻體711之使用而使用約40°C之熱固定點。在一個例示構造，熱電阻710包括4個平行之390歐姆1/2W表示安裝電阻。在替代具體實施例中，可使用其他數個熱產生器710及/或其他型式之熱產生器710(如篩電阻，厚膜電阻，加熱帶等)。此外，替代具體實施例可使用其他形式之溫度控制。值得注意之溫度控制方法使用一或更多個熱阻體，熱電偶，RTD，及/或其他用於溫度控制之固態溫度測量裝置。然而，較佳之具體實施例關於較低之成本而使用熱阻體711。

將薄膜表面加熱之一個值得注意之優點為感測器表面之水份冷凝之防止。在形成冷凝層時，冷凝層可造成感測器表面之光學散射及像差，其在使用，例如，以螢光輻度模式為主之測量時，實質上降低測量正確性。冷凝層亦降低感測器之氣態反應時間，因為改變感測器表面之質量擴散性質。應注意，藉由測量螢光色素之時間延遲或相性質可

五、發明說明 (63)

改良感測器之正確性，因為測量時質上不受幅度變化影響。然而，測量之時間延遲或相模式不減緩任何反應時間降級，因為其為基於感測器表面之擴散。

此具體實施例亦可提供其他值得注意之優點，其在用於，例如，作為氧感測器及其他應用之較佳但非限制具體實施例特別有益。特別地，此具體實施例(及在此所述之其他具體實施例)之重要優點為感測器相當快速地反應如氧與CO₂之嚴格呼吸氣體中步驟變化之能力。使用此具體實施例可得100毫秒或更快(一些快達30-40毫秒)之反應速率，造成呼吸氣體含量之幾乎即時測定(在此：反應時間定義為，在所討論氣體分壓之步驟變化之應用時，感測器由10%改變至90%穩定狀態程度輸出所需之時間)。

例如，此具體實施例由吸氣與呼氣之呼吸氣體觀察及測量實質上即時波形與氧含量之能力具有重要之醫學用途。具有此快速反應特徵之呼吸氣體感測器可，例如，結合流動或體積測量裝置以測定呼吸氣體之吸取與釋放，造成嚴格醫學參數之測量，如新陳代謝速率(卡路里消耗)，基於Fick原理之間接卡路里輸出(最先在1870年在Adolph Fick之理論敘述)，肺功能，及中風徵候。許多這些醫學診斷測定需要呼氣結束時之呼吸氣體分壓測量(已知為潮末pO₂或潮末pCO₂含量)。因為正常呼氣與次一呼吸之吸氣間之時間量相當短，非常快速反應感測器對於測定尚未被來自以後次一呼吸之新鮮空氣之吸氣影響之潮末含量為重要的。除了使感測器具有對氣體濃度變化為夠快之反應時間，感

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(64)

測器亦應具有同樣快速地補償吸氣與呼氣氣體中溫度與濕度程度變化之能力。在較佳具體實施例中，已如所述經由參考通道之使用而完成之。

本發明亦因其造成非侵入性地實行醫學診斷步驟，而且無需目前此技藝用以進行類似測定之昂貴分析儀器，而為有利的。

在操作時，感測器1000如上述二通道具體實施例而操作。然而，在此具體實施例中，熱產生器710給予加熱元件1400熱量，其依序作為散佈器以將熱量分布在感測器內及薄膜14-1與14-2內。

蓋1200較佳為由絕緣物質形成，例如，如塑膠等之彈性物。以此方式，蓋1200可幫助保存熱量及維持薄膜之溫度。結果，加熱器不需辛苦地作業或消耗太多電力操作。在描述之具體實施例中，薄膜14-1與14-2在如圖27(A)所示組合時，亦較佳為置於孔1220之上表面下之凹處，使得薄膜不易接受外部因素或被損壞。蓋1200可藉由，例如，注射模塑或其他適合之方法製造。

蓋1200為選用的而且可在一些情形排除。然而，蓋1200較佳，因為其可有利地提供加熱元件1400之絕緣性質，造成較小之加熱元件及對應測與參考薄膜熱分布之改良均勻性，特別是在含分析物介質中之快速熱變化及/或高流速之條件下。因此，蓋較佳為安裝在感測器上以幫助加熱元件1400之性能及/或在薄膜表面導引氣體。

如所示，感測器1000較佳為使用兩個感光元件20-1與20-

五、發明說明 (65)

2。較佳為，感光元件20-1檢測來自指示劑通道薄膜14-1之氧信號螢光及感光元件20-2檢測來自參考通道薄膜14-2之信號。較佳為，參考通道薄膜14-2實質上不對氧敏感，但是對溫度為如信號實質上通道薄膜14-1之相同程度之敏感。因為溫度與水蒸氣變化，其在裝置用於檢測人類或其他動物之來回吸收(即，吸氣/呼氣)之情形為值得注意之特點。在此具體實施例中，指示劑與參考通道之溫度平衡可經加熱元件1400維持。

在描述之實例中，薄膜14-1與14-2各較佳為以實質上等厚之硼矽酸鹽玻璃基材製造。因此，較佳為，薄膜14-1與14-2具有類似之熱性質。感測氣態或溶解氧或其他氣體之較佳基質為稱為溶膠-氣體或ormosil之無機聚合物支撐基質，其中固定或捕獲指示劑分子。這些物質與技術為已知的(例如，參見：McDonagh等人之"Tailoring of Sol-Gel Films for Optical Sensing of Oxygen in Gas and Aqueous Phase", Analytical Chemistry, 第70卷，第1期，1998年1月1日，第45-50頁；Lev. O.之"Organically Modified Sol-Gel Sensors", Analytical Chemistry, 第67卷，第1期，1995年1月1日；MacCraith等人之"Development of a LED-based Fibre Optic Oxygen Sensor Using a Sol-Gel-Derived Coating", SPIE, 第2293卷，第110-120頁(1994)；Shahriari等人之"Ormosil Thin Films for Chemical Sensing Platforms", SPIE, 第3105卷，第50-51頁(1997)；Krihak等人之"Fiber Optic Oxygen Sensors Based on the Sol-Gel Coating Technique",

五、發明說明 (66)

SPIE, 第 2836 卷, 第 105-115 頁 (1996), 其全部揭示各在此併入作為參考)。這些薄膜型式可藉此技藝已知之許多技術應用於適合之基材, 如浸, 刷, 擠, 絲織, 墊印, 蒸氣沈積, 噴墨印刷等。在適合之處, 這些薄膜型式亦可有利地加入在此所述之本發明之任何其他具體實施例。

較佳為, 各薄膜因此以塗覆薄膜凝膠基質塗層之玻璃 (例如, 硼矽酸鹽玻璃) 形成, 其在各薄膜利用相同之基本化學。較佳為, 參考薄膜 14-2 進一步處理以阻止氧擴散。在感測 O_2 之具體實施例之實例中, 較佳之指示劑分子包括, 例如, 叁 (4,7-二苯基-1,10-啡啉) 鈦 (II) 過氯酸鹽分子, 其討論於美國專利 5,517,313 之第 1 欄, 第 17 行, 此揭示在此全部併入作為參考。意圖使薄膜可包括許多上述本發明其他具體實施例中之其他物質。

輻射源較佳為包括 LED (例如, 藍色), 其安裝為使得光輸出經區域 R 內之導波物質導波至指示劑與參考通道薄膜 14-1 與 14-2。在例示之具體實施例中, 導波物質為 Epoxy Technologies 3010, 其具有良好之光學特徵, 雖然亦可使用其他適合之物質。較佳為, 來自薄膜之螢光放射類似地導波至安裝在基材 700 上之感光元件 20-1 與 20-2。較佳為, 對各感光元件提供光學濾光器 34。如上所述, 在例示具體實施例中, 各光學濾光器 34 可包括圍繞感光元件之濾光環氧基, 如得自 CVI Laser 公司之濾光樹脂, 例如, 600 nm 阻斷。如以上所討論, 可使用其他適合之濾光器。光學濾光器 34 較佳地分離來自薄膜之螢光放射與輻射源 18 (例

五、發明說明(67)

如，藍色LED)之激發能量。基於以上應了解，最佳為，全部光學路徑(例如，區域R之導波物質及薄膜14-1與14-2之間等)為折射率相符使得發生最大光捕獲與最小內反射損失。

圖27(A)與27(B)顯示激發來源正中地位於感光元件20-1與20-2及指示劑與參考薄膜14-1與14-2之間，激發來源18可另行安置，只要對指示劑與參考薄膜14-1與14-2提供適合之激發。

如同在此所述之其他具體實施例，意圖以許多方式修改圖27(A)與27(B)所示之具體實施例。例如，加熱元件可提供於未使用對照通道之具體實施例中。此外，如所示，內加熱器可應用於許多感測器構造內，以降低感測器週邊之冷凝，特別是在感測薄膜等。此外，其他之具體實施例可包括其他已知之加熱方法。例如，加熱線圈，電線等可分布於感測器內，較佳為至少部份鄰近指示劑薄膜之位置。

如上所示，雖然已敘述本發明各種狀態之特定具體實施例，熟悉此技藝者可完成這些具體實施例之許多修改與變化。例如，上述各種具體實施例之狀態可應用或與上述其他具體實施例交換，其基於此揭示對熟悉此技藝者為明顯的：例如，可採用各種具體實施例以具有上述(或已知)之任何之一或更多種指示劑分子，而且可改造以使用在此所揭示(或已知)之任何對照參考方法。至於另一個實例，應了解熟悉此技藝者可基於此揭示進行各種電子等之修改，例如，如各種組件可加入IC晶片上，或可使用其他已知

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

之修改或技術同時維持本發明之一或更多種狀態。

此外，在感測器以外部裝置充電及/或連接之處，外部裝置可視狀況而定以許多形式完成--例如，外部裝置可包括：安裝於肘部之封閉物(例如，類似手錶)，其可與鄰近病人肘部移植之感測器結合；安裝於皮帶或安裝於褲子之封閉物(例如，類似常見之"呼叫器")，其可與鄰近病人臀部或腰部移植之感測器結合；具有內部電子之毯(例如，類似電毯)，個人可躺在其上，其具有鄰近毯之移植裝置，例如，以易於在病人睡覺時得到讀數；可接近或攜至鄰近感測器而安置之任何結構及/或攜至鄰近感測器之結構；或許多其他之結構與設計。

此外，如上所述，許多具體實施例之感測器可用於許多應用與環境中--例如，在具有一或更多種可感測分析物之任何環境中。例如，各種具體實施例可用於各種介質內--其包括氣體(例如，空氣及/或任何其他氣體)，液體，固體，其組合等。此外，在此所述之各種具體實施例易於用於各種應用及各種工業，例如，如：醫學工業(例如，在感測器插入，例如，病人或動物內部之處)；食品工業(例如，如感測器插入液體(例如：飲料，如酒精飲料，例如，酒，啤酒等，及非酒精飲料；及各種其他之液體)；乳霜；固體等之處)；消費者產品工業(例如，在此感測力為適合之處)；及上述及基於此揭示為明顯的之各種其他工業。

因此，應了解，熟悉此技藝者可在以下申請專利範圍之範圍內完成許多應用，修改與變化。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 以光學為主之感測裝置)

一種以光學為主之感測器以使用指示劑與參考通道檢測分析物之存在或量。感測器具有感測器主體，其具有輻射源嵌於其中。此輻射源發射之輻射與指示劑薄膜交互作用，指示劑分子接近主體之表面。這些指示劑分子之至少一種光學特徵隨分析物濃度而改變。例如，螢光指示劑分子之螢光含量或吸光指示劑分子吸收之光之量隨分析物濃度之函數而改變。此外，此輻射源發射之輻射亦與接近主體表面之參考薄膜指示劑分子交互作用。這些指示劑分子發射或反射之輻射(例如，光)進入感測器主體且內反射。感測器主體內之感光元件產生指示劑通道及參考通道信號而提供分析物濃度之正確指示。較佳之具體實施例為完全自我容納及調整與成形以活體地用於人類。此具體實施例

英文發明摘要 (發明之名稱： "OPTICAL-BASED SENSING DEVICES")

An optical-based sensor for detecting the presence or amount of an analyte using both indicator and reference channels. The sensor has a sensor body with a source of radiation embedded therein. Radiation emitted by the source interacts with indicator membrane indicator molecules proximate the surface of the body. At least one optical characteristic of these indicator molecules varies with analyte concentration. For example, the level of fluorescence of fluorescent indicator molecules or the amount of light absorbed by light-absorbing indicator molecules can vary as a function of analyte concentration. In addition, radiation emitted by the source also interacts with reference membrane indicator molecules proximate the surface of the body. Radiation (e.g., light) emitted or reflected by these indicator molecules enters and is internally reflected in the sensor body. Photosensitive elements within the sensor body generate both indicator channel and reference channel signals to provide an accurate indication of the concentration of the analyte. Preferred embodiments are totally self-contained and are sized and

(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

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

較佳為包括電力來源，例如，感應器，其使用外部裝置將輻射源充電，及傳送器，例如，感應器，以將表示分析物含量之信號傳送至外部拾取裝置。

英文發明摘要 (發明之名稱:)

shaped for use in vivo in a human being. Such embodiments preferably include a power source, e.g. an inductor, which powers the source of radiation using external means, as well as a transmitter, e.g. an inductor, to transmit to external pickup means the signal representing the level of analyte.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種以光學為主之感測器，以在介質中測定分析物之存在或濃度，該感測器包含；

一個光學傳輸感測器主體，其用來做為光學波導，並具有圍繞該感測器主體之外表面；

在該感測器主體之一個輻射源，其在該感測器主體內發射輻射；

一個指示劑元件，其具有受分析物之存在或濃度影響之光學特徵，該指示劑元件位於該感測器主體上以接收來自該輻射源之輻射，而且其傳送輻射至該感測器主體中；

一個感光元件，其位於該感測器主體中且安置以接收感測器主體內之輻射，及其發射一信號，以回應自該指示劑元件所接收之輻射；及

該感測器主體被配置成使得一些該感光元件接收之輻射在撞擊該感光元件之前，在該感測器主體內部反射。

2. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中感測器為自我容納且具有含於該感測器主體內之電源，及包含一位於該感測器主體內之傳送器。
3. 根據申請專利範圍第2項之感測器，其中至少一種該電源與該傳送器包括一個感應器。
4. 根據申請專利範圍第3項之感測器，其中該傳送器包括一個感應器，其產生可被位於該感測器主體外部之單一拾取裝置檢測之電磁輻射，及該電源包括一個感應器且造

六、申請專利範圍

成該輻射源因感測器暴露於該感測器主體外部產生之電磁輻射場而發射輻射。

5. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該感測器內之電路完全容納於該感測器內而無引線或電線延伸穿越該感測器之該外部週邊表面。
6. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該輻射源及該感光元件安裝在完全容納於該感測器主體內之電路基板上。
7. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該指示劑元件包括鄰近感測器主體表面分布之指示劑分子。
8. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子容納於被感測之分析物可滲透之指示劑薄膜內。
9. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子包括螢光指示劑分子。
10. 根據申請專利範圍第9項之感測器，其中該指示劑分子具有螢光特徵，其為該指示劑分子暴露之分析物之濃度之函數，該指示劑薄膜使來自該輻射源之輻射與該指示劑分子交互作用。
11. 根據申請專利範圍第10項之感測器，其中該感光元件感測該指示劑分子發射之螢光，而且設計以提供表示經檢測之螢光特徵及分析物之存在或濃度之反應信號。
12. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子之光學特徵如氧之濃度之函數而改變。
13. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子

六、申請專利範圍

包括光吸收指示劑分子。

14. 根據申請專利範圍第13項之感測器，其中配置該感光元件以檢測該輻射源發射且未被該指示劑分子吸收之輻射，並且設計以提供表示此檢測非吸收輻射之量及該分析物之存在或濃度之反應信號。
15. 根據申請專利範圍第13項之感測器，其進一步包括一個濾光器，使該來源發射且在該光吸收指示劑分子吸收之波長之輻射撞擊該感光元件，而且其實質上防止該來源發射且不在被該光吸收指示劑分子吸收之波長之輻射撞擊該感光元件。
16. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子之光學特徵如葡萄糖之濃度之函數而改變。
17. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子包括具有實質上在特定波長之等吸光點之指示劑分子，而且其中參考通道檢測實質上在等吸光波長之光。
18. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子藉短暫激發與該輻射源發射之輻射交互作用。
19. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子藉表面等離子體激原共振型式激發與該輻射源發射之輻射交互作用。
20. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該感測器具有長橢圓形，圓形，而使該感測器可配置於動物體內。
21. 根據申請專利範圍第20項之感測器，其中該感測器具有500微米至0.5英吋之總長，及300微米至0.3英吋之直

六、申請專利範圍

徑。

22. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其進一步包括在該感測器主體至少一部份附近之感測器/組織界面層。
23. 根據申請專利範圍第22項之感測器，其中該組織/感測器界面層阻礙纖維變性封包或疤組織之形成。
24. 根據申請專利範圍第22項之感測器，其中該組織/感測器界面層包括一個次層，其促進其中之組織向內生長。
25. 根據申請專利範圍第24項之感測器，其中該組織向內生長包含維管化。
26. 根據申請專利範圍第22項之感測器，其中該組織/感測器界面層包括一個分子篩次層，其實行分子量阻斷功能。
27. 根據申請專利範圍第22項之感測器，其中該指示劑元件包括指示劑分子，而且該組織/感測器界面層選擇性地滲透以使該分析物接觸該指示劑分子，同時防止細胞或巨分子接觸該指示劑分子。
28. 根據申請專利範圍第22項之感測器，其中該組織/感測器界面層為生物相容性。
29. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該感測器主體包括一種封包劑物質，其封包至少該感光元件與該指示劑分子間之區域。
30. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該感測器主體包括一個膠囊殼。

六、申請專利範圍

31. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子配置於塗覆在該感測器主體表面上之基質層內，該基質層可滲透分析物且該基質層使輻射源發射之輻射進入其中。
32. 根據申請專利範圍第9項之感測器，其進一步包括一個濾光器，其使該指示劑分子發射且進入該感測器主體之螢光撞擊該感光元件，該濾光器實質上防止該來源發射之輻射撞擊該感光元件。
33. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其進一步包括一個反射增強層，其配置在該感測器主體之一部分表面上以增強該來源發射之輻射在該感測器主體內之反射及/或該指示劑分子發射且進入該感測器主體之螢光。
34. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該輻射源包括一個發光二極體。
35. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該輻射源包括一個放射發光光源。
36. 根據申請專利範圍第7項之感測器，其中該指示劑分子包括第一與第二指示劑分子，其配置在該感測器主體之表面上，該第一指示劑分子具有反應該第一指示劑分子所暴露之第一分析物之濃度變化之光學特徵，及該第二指示劑分子具有反應該第二指示劑分子所暴露之第二分析物之濃度變化之光學特徵；

該輻射源包括一個發射與該第一指示劑分子依照其分析物-反應光學特徵交互作用之輻射之來源，及一個發射

六、申請專利範圍

與該第二指示劑分子依照其分析物-反應光學特徵交互作用之輻射之來源，該輻射源嵌於該感測器主體內使得發射之輻射因而通過該感測器主體內；及

該感光元件包括第一與第二感光元件，其嵌於該感測器主體內，該第一感光元件提供表示該第一指示劑分子及與其交互作用之輻射之交互作用程度，因此及表示該第一分析物之存在或濃度之反應信號，及第二感光元件提供表示該第二指示劑分子及與其交互作用之輻射之交互作用程度，因此及表示該第二分析物之存在或濃度之反應信號。

37. 根據申請專利範圍第36項之感測器，其中反應該第一分析物濃度變化之該第一指示劑分子之光學特徵與反應該第二分析物濃度變化之該第二指示劑分子之光學特徵相同。
38. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該指示劑元件包括一部份之該感測器主體，其在表面具有折射率，使得受分析物之存在或濃度影響之光學特徵涉及離開該感測器主體之輻射量如該折射率對含分析物介質之折射率之比例之函數，因此如該分析物在該介質中之濃度之函數而改變，至少一些離開該感測器主體之輻射在離開該感測器主體之前，在該感測器主體內內反射。
39. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其進一步包括一個參考感光元件，其位於該感測器主體且安置以接收實

六、申請專利範圍

質上不受分析物之存在或濃度影響之輻射，以提供參考通道讀數。

40. 根據申請專利範圍第39項之感測器，其中該指示劑感光元件包括指示劑分子，其配置在鄰近該感測器主體週邊之指示劑薄膜內，含指示劑分子之該指示劑薄膜受分析物之存在或濃度影響，並且安置以接收來自該輻射源之輻射，及參考薄膜，其配置在鄰近該感測器主體週邊，並且安置以接收來自該輻射源之輻射，該參考薄膜實質上不受分析物之存在或濃度影響。
41. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該指示劑薄膜對被感測之分析物為可滲透的。
42. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該參考薄膜對該分析物為實質上不可滲透的。
43. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該參考薄膜實質上防止該分析物之穿透。
44. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該參考薄膜為可選擇性滲透。
45. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該參考薄膜對該分析物為可滲透的，但是包括對該分析物為實質上非反應性之對照指示劑分子。
46. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該參考薄膜含對照指示劑分子。
47. 根據申請專利範圍第39項之感測器，其具有兩個LED作為輻射源。

六、申請專利範圍

48. 根據申請專利範圍第39項之感測器，其中該輻射源為單一LED。
49. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該輻射源包括一個LED，其安裝使得LED之頂側通常面向該指示劑與參考薄膜之一，及LED之底側通常面向該指示劑與參考薄膜之另一個，該LED經該LED之頂側與該底側發射光以充份地照明該指示劑與參考薄膜。
50. 根據申請專利範圍第49項之感測器，其中該輻射源與該感光元件安裝在實質上透明基材上。
51. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該輻射源與該感光元件安裝在實質上透明基材上。
52. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該輻射源包括一個LED，其安裝使得光自其頂與底側發射。
53. 根據申請專利範圍第52項之感測器，其進一步包括一個光學反射器，其具有在感測器主體周圍附近延伸之大致三角形橫切面且安置以檢測自該LED發射之光。
54. 根據申請專利範圍第52項之感測器，其中該LED安裝於電路板上，其具有自LED底側發射之輻射通過之孔或窗。
55. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其中該感光元件與該輻射源安裝在實質上光學透明基材上。
56. 根據申請專利範圍第55項之感測器，其中該感光元件檢測衝擊其頂與底側之輻射，衝擊該底側之輻射通過該實質上光學透明基材。

六、申請專利範圍

57. 根據申請專利範圍第39項之感測器，其中該感光元件，該參考感光元件，及該輻射源安裝在實質上光學透明基材上。
58. 根據申請專利範圍第57項之感測器，其中該感光元件檢測衝擊其頂與底側之輻射，衝擊該底側之輻射通過該實質上光學透明基材。
59. 根據申請專利範圍第1項之感測器，其進一步包括位於該感測器主體內部之加熱器，該加熱器設計為限制該感測器週邊上之冷凝。
60. 根據申請專利範圍第40項之感測器，其中該薄膜至少之一以溶膠或ormosil無機聚合物支撐基質製造。
61. 一種以光學為主之感測器，以在介質中測定分析物之存在或濃度，該介質具有第一折射率，其如該分析物在該介質中之濃度之函數而改變，該感測器包含：
 - 一個作為光學導波器之光學傳送感測器主體，該感測器主體具有第二折射率與表面；
 - 一個發射輻射之輻射源，該輻射源嵌於該感測器主體內，使得該輻射源發射之輻射通過該感測器主體內；及
 - 一個反應該輻射源發射之輻射之感光元件，該感光元件嵌於該感測器主體內；其中該輻射源發射之輻射量離開該感測器主體，離開該感測器主體之輻射量如該第一與第二折射率之比例之函數，因此及如該分析物在該介質中之濃度之函數而改變，至少一些離開該感測器主體之輻射在離開該

六、申請專利範圍

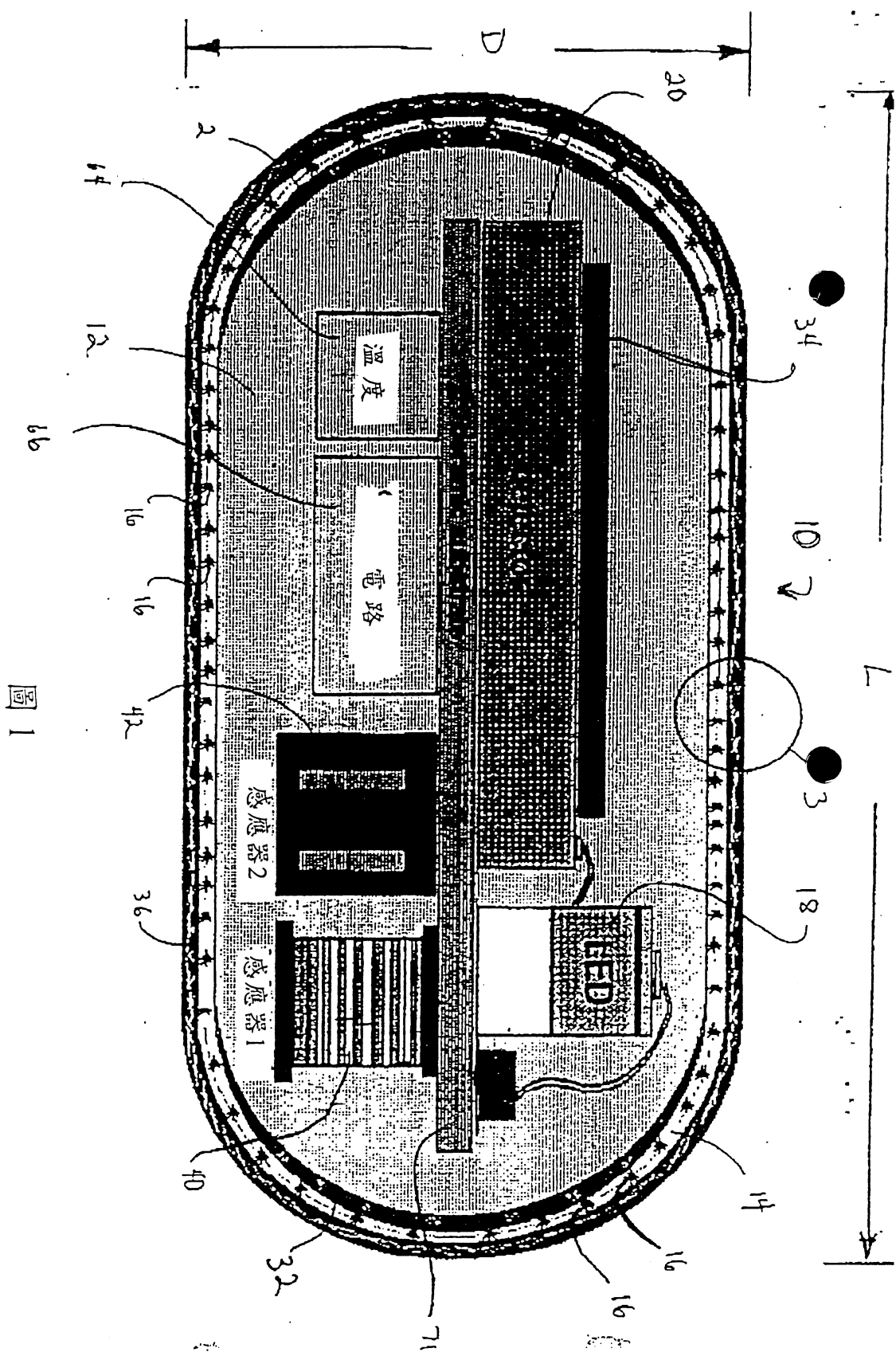
感測器主體之前，在該感測器主體內內反射；及

其中未離開該感測器主體之輻射被該感光元件檢測，
至少一些被該感光元件檢測之未離開輻射在撞擊該感光元件之前，在該感測器主體內內反射。

裝

訂

線



四

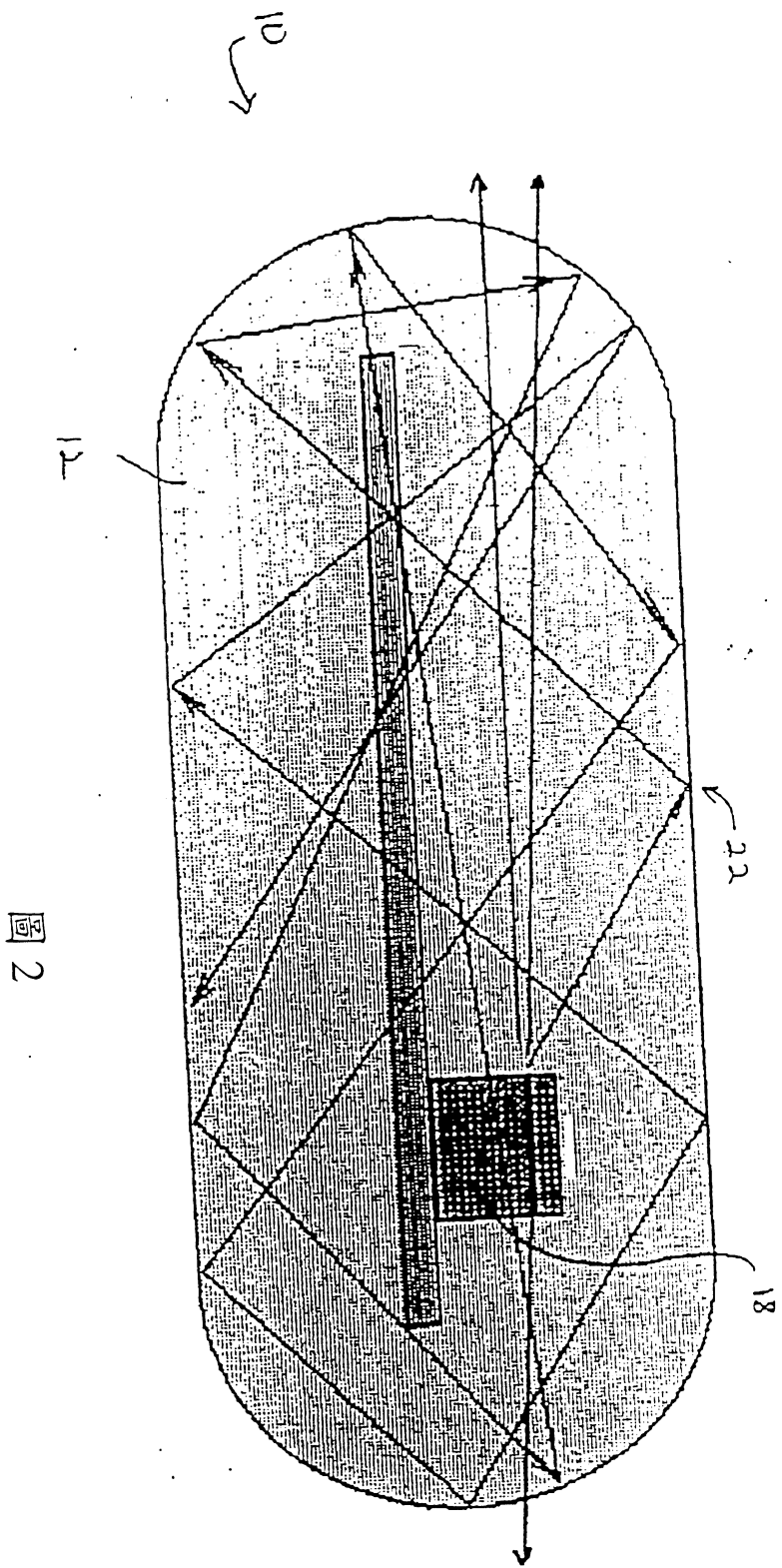


圖 2

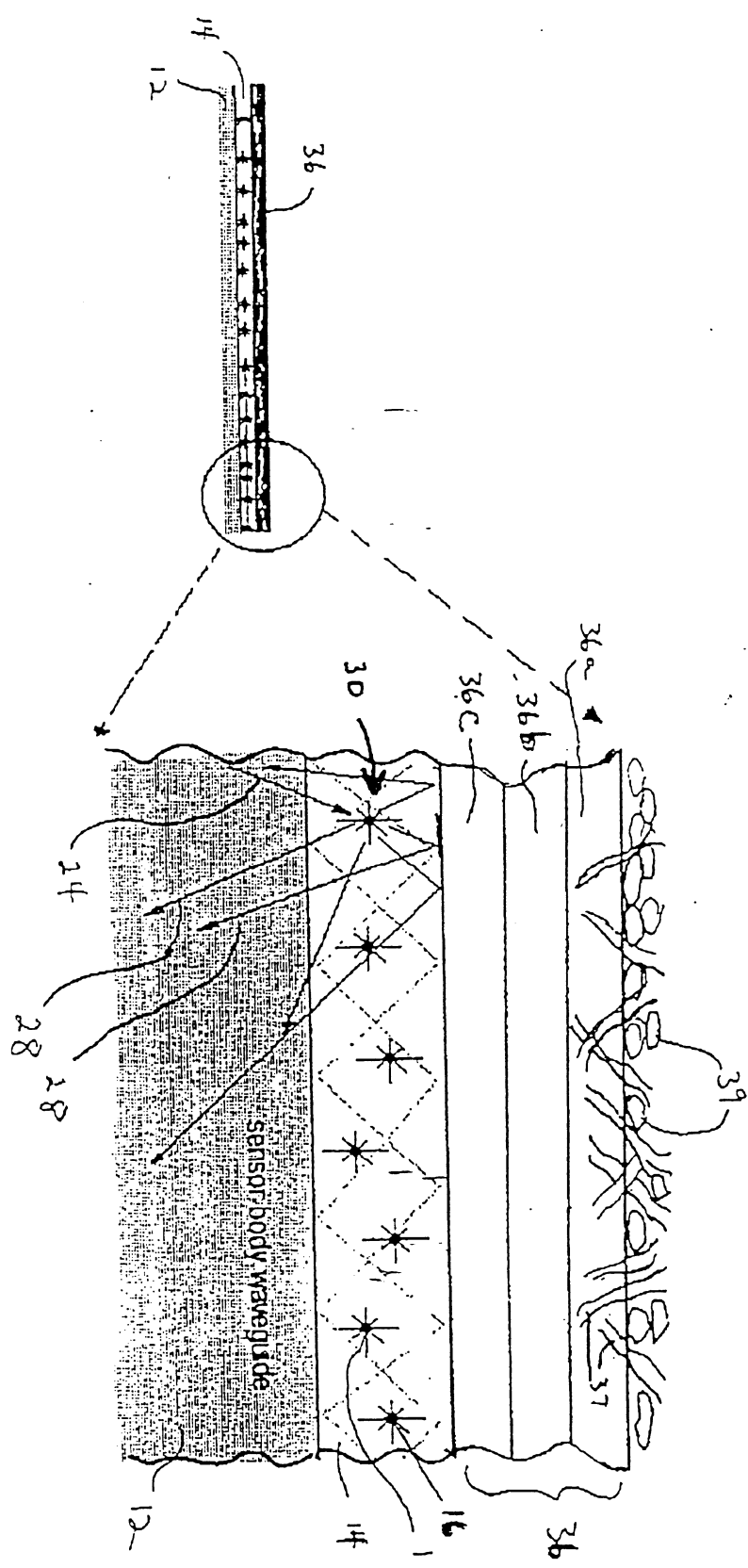
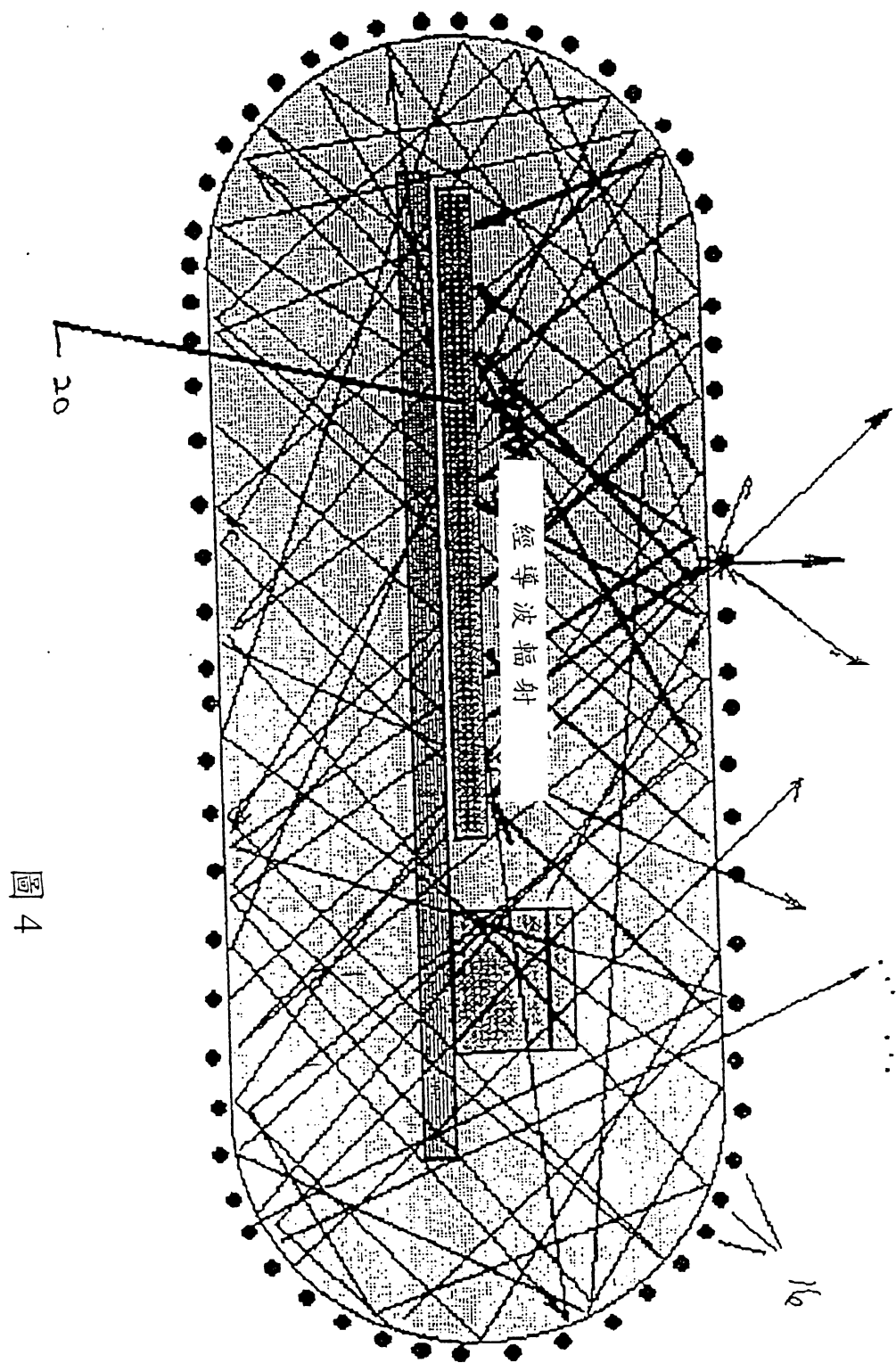


圖 3



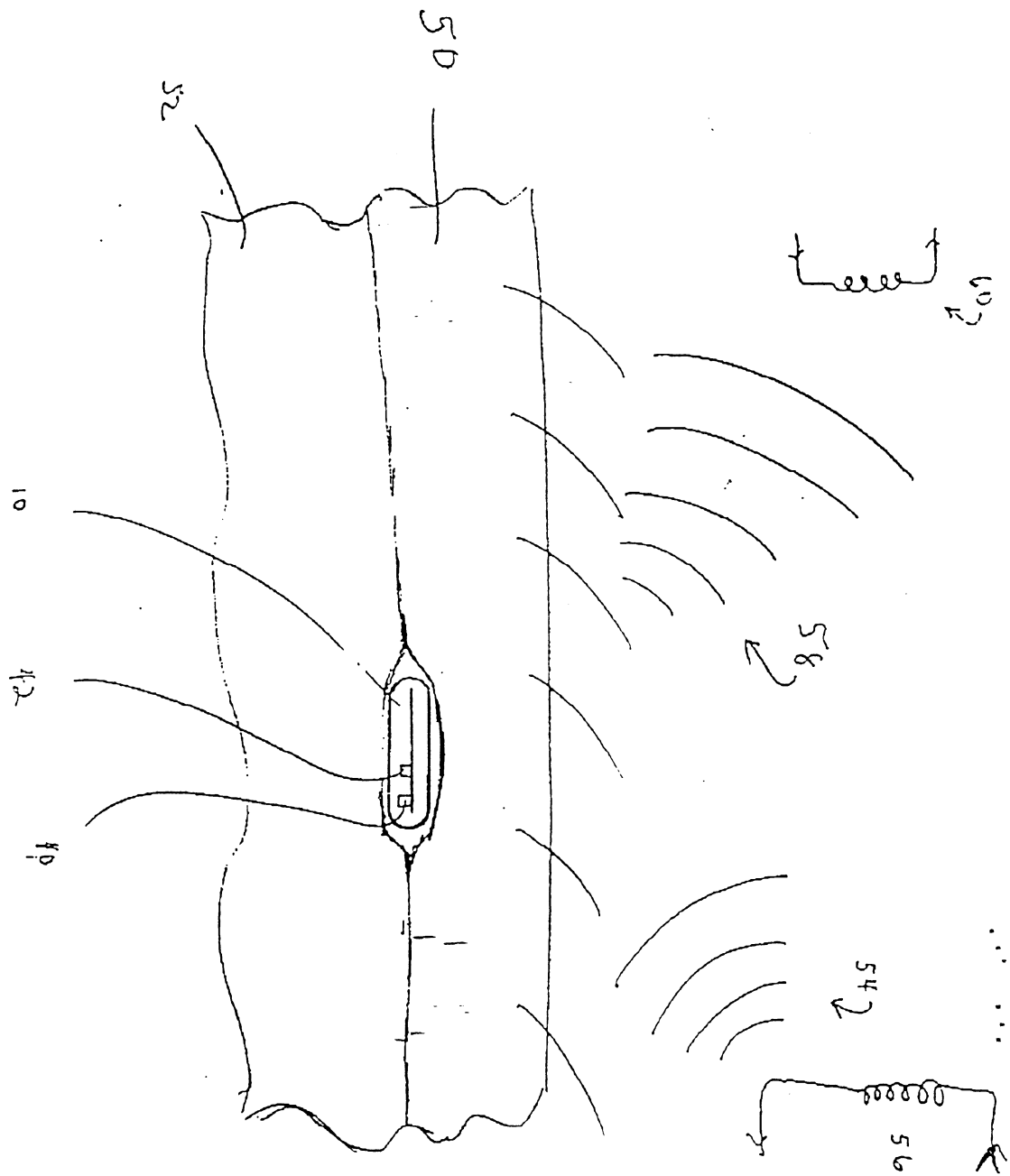


圖 5

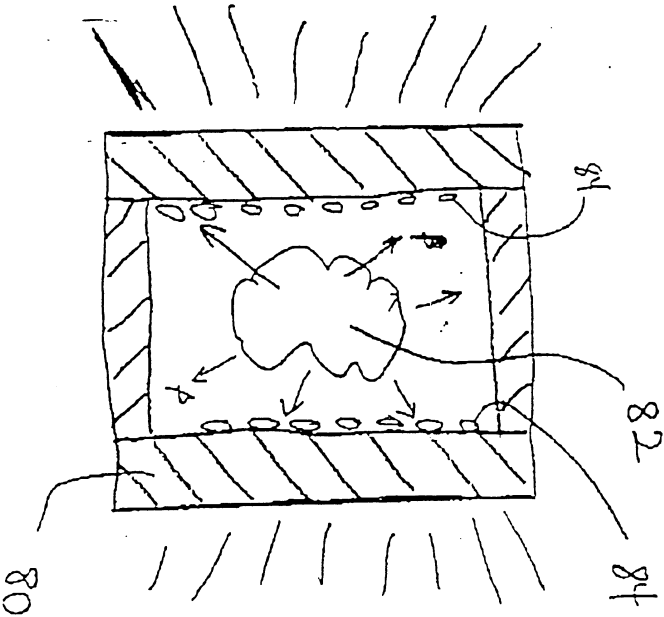


圖 6

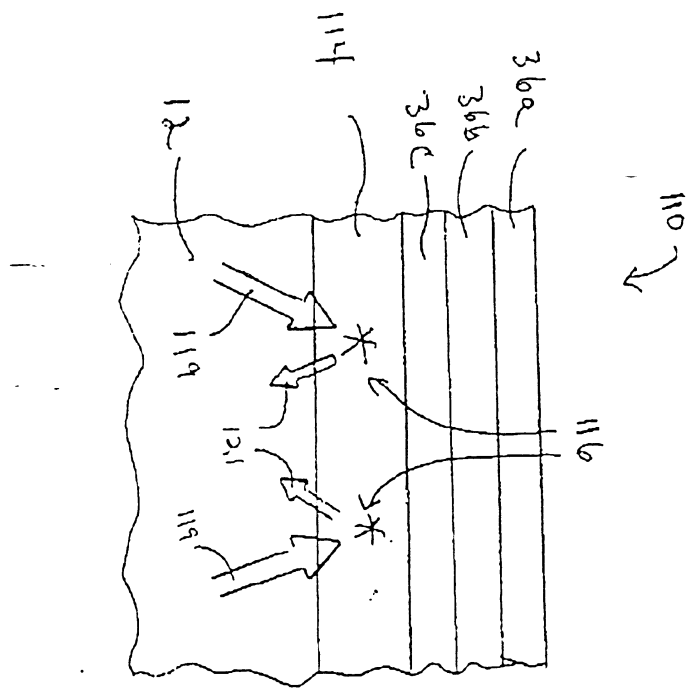


圖 7a

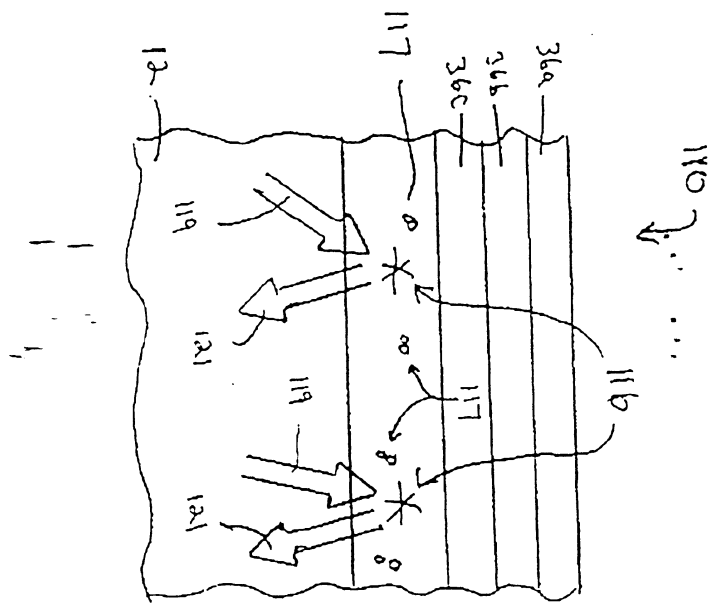


圖 7b

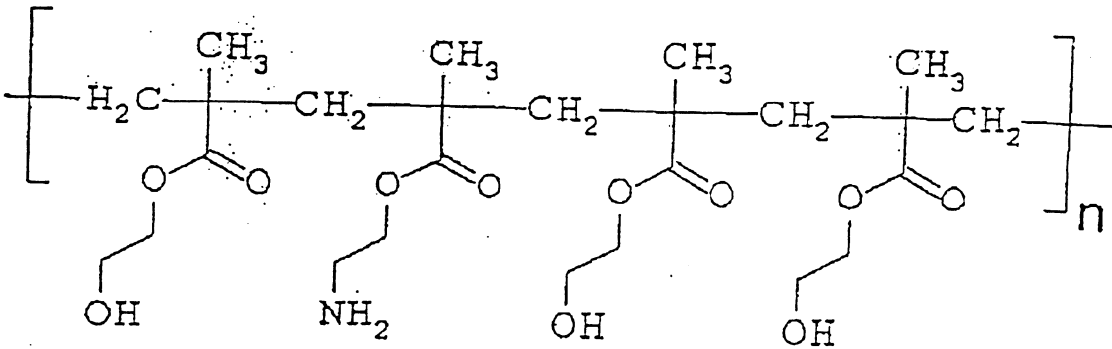


圖 8

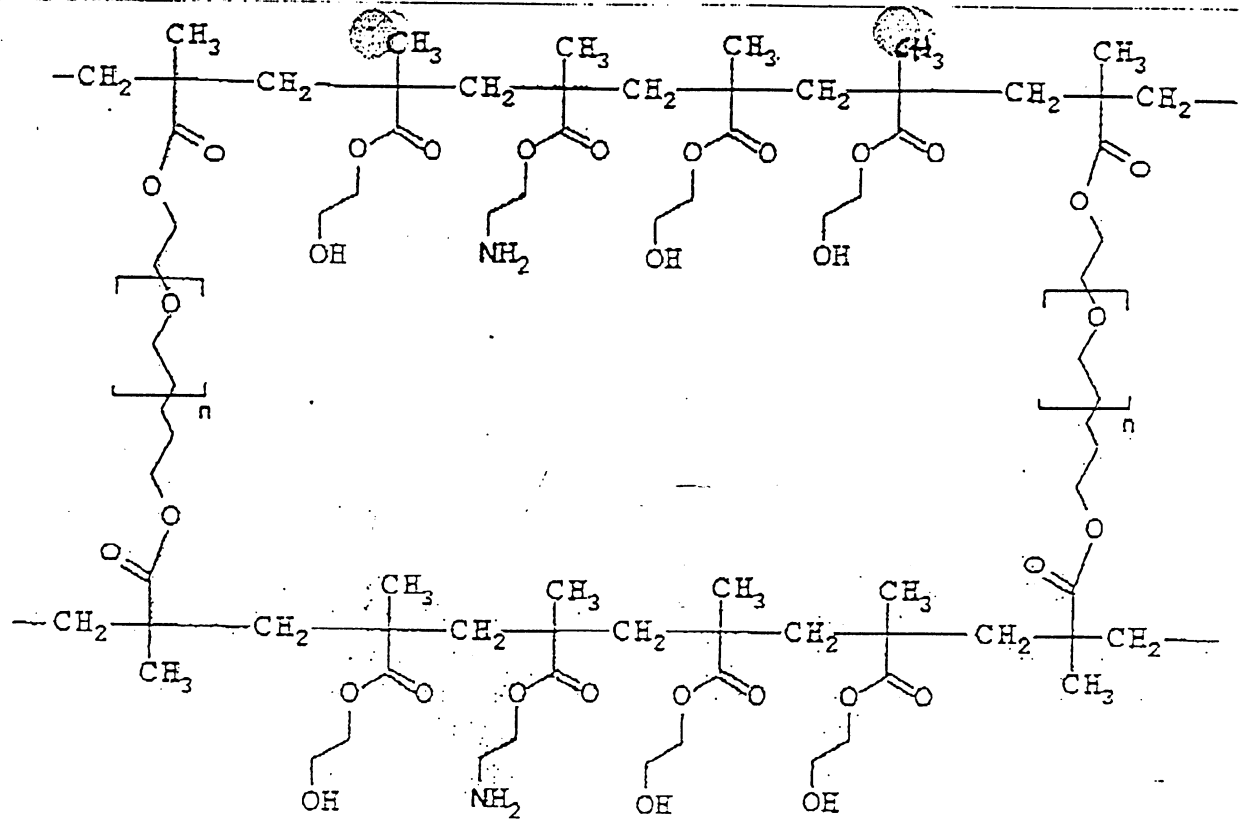


圖 9

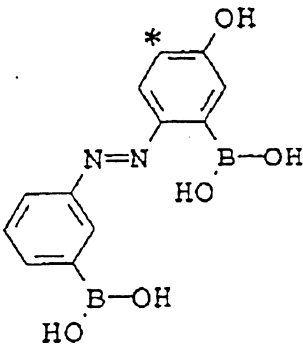


圖 10

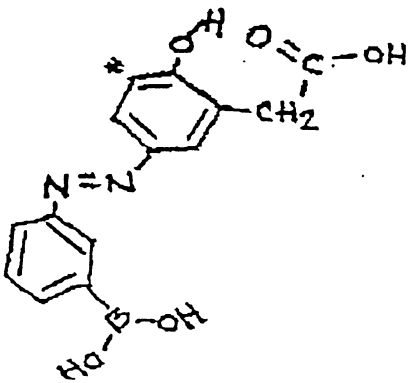


圖 11

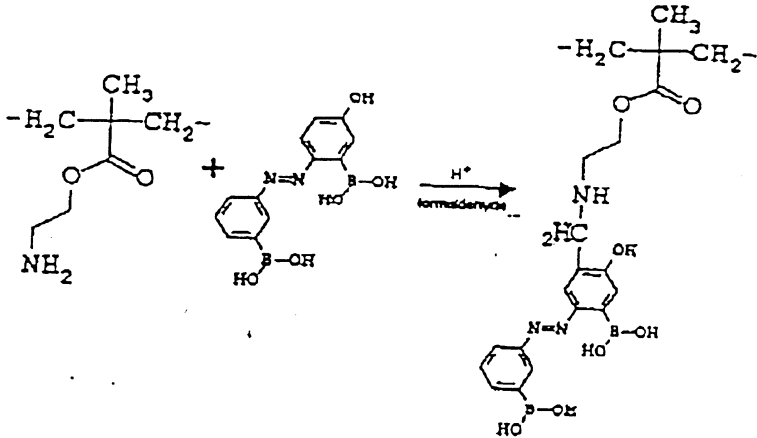


圖 12

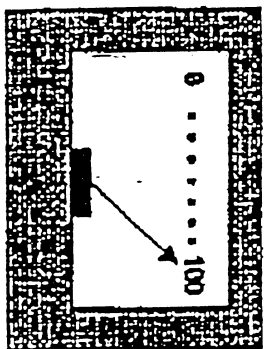
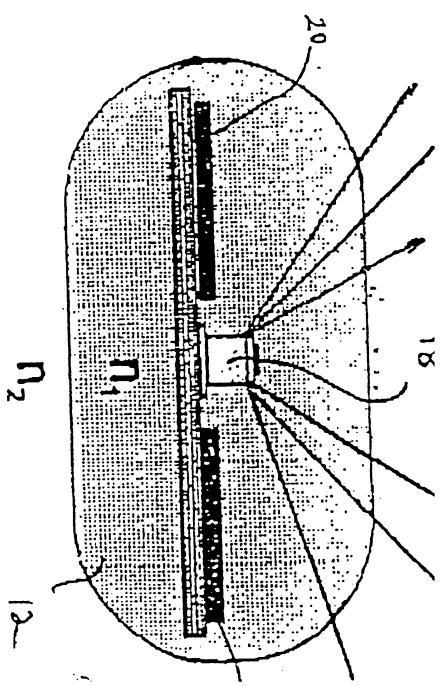
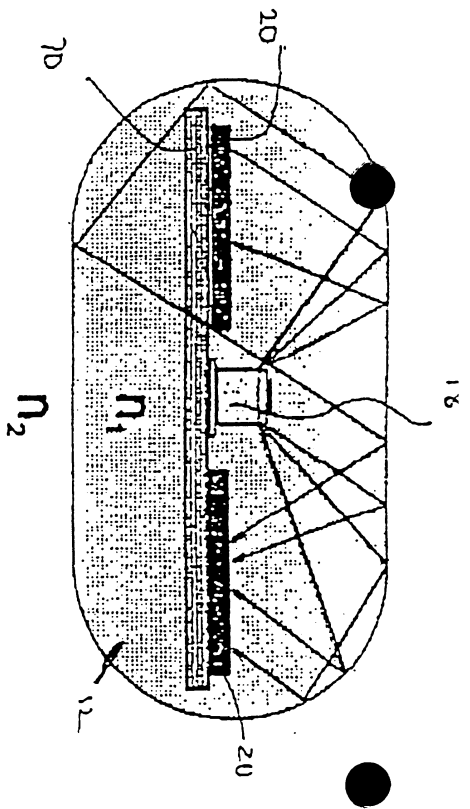


圖 13a

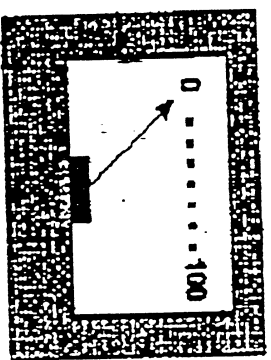
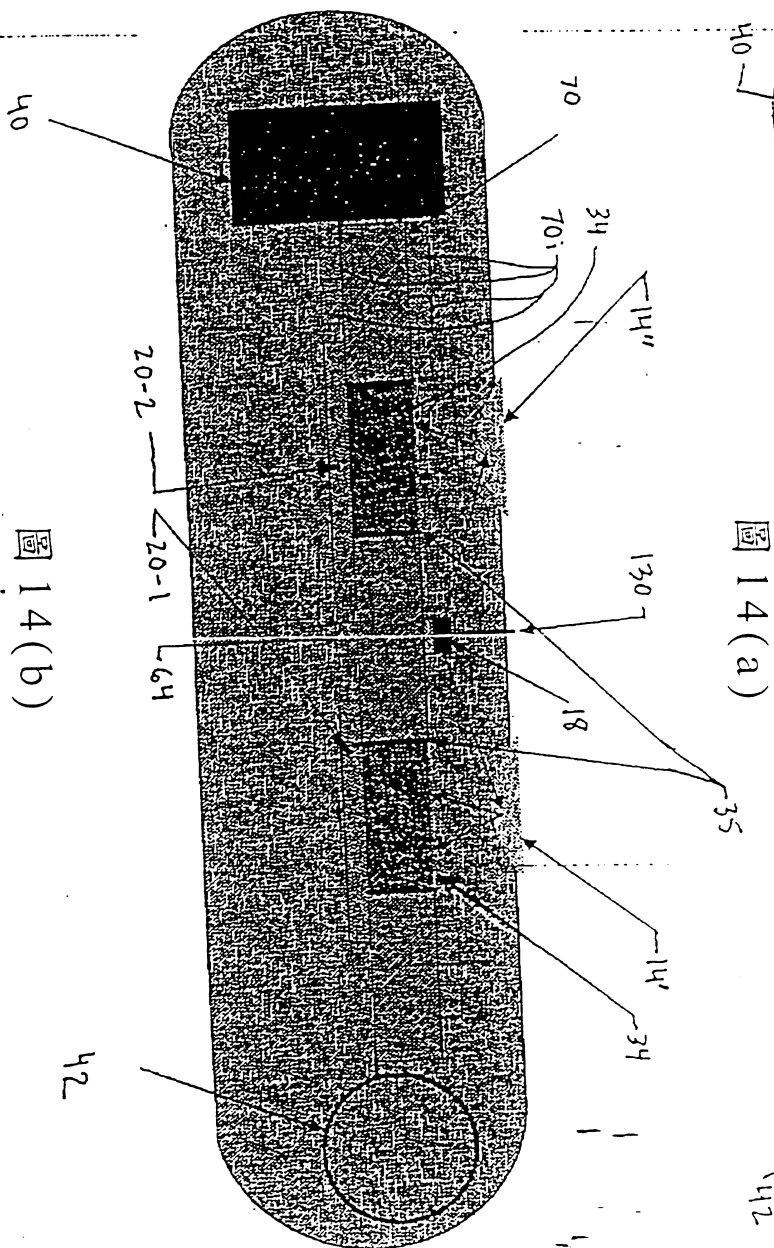
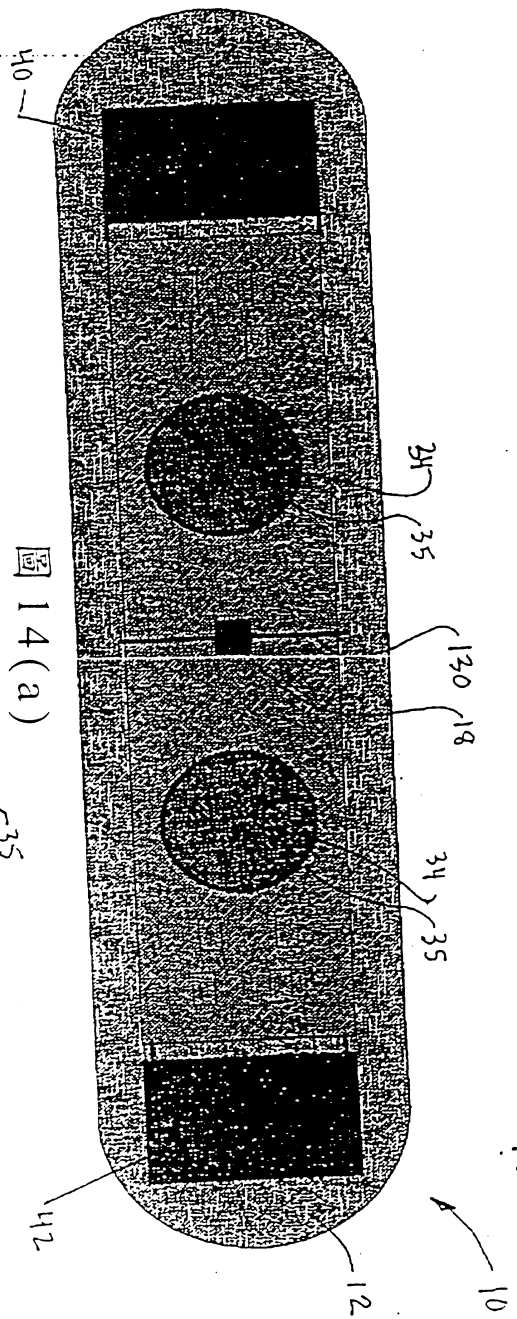
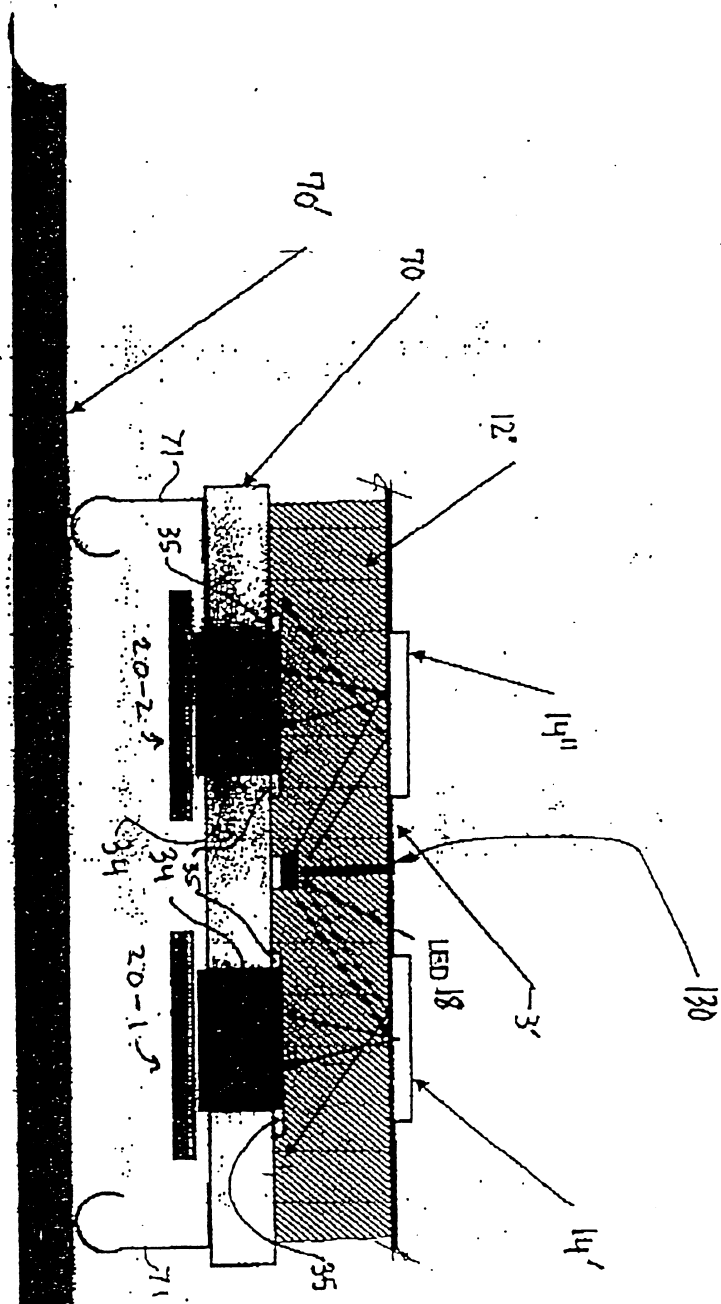


圖 13b





14(c)

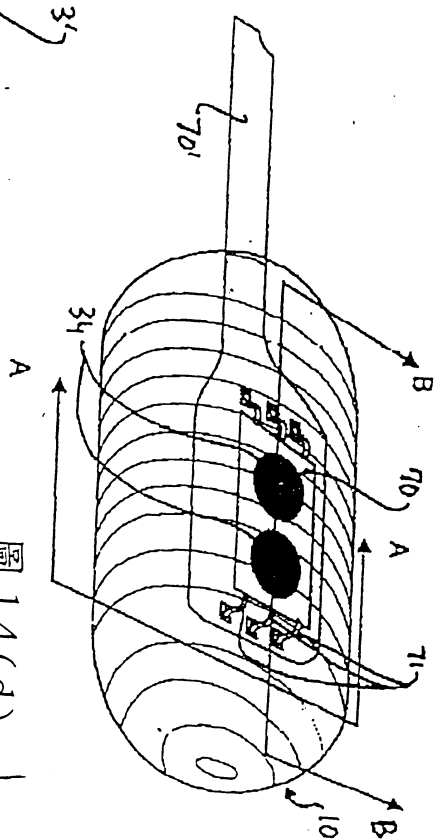


圖 14(d)

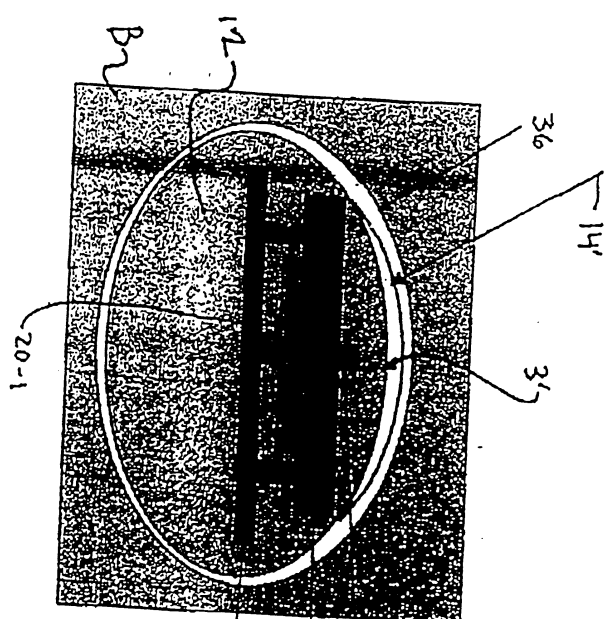


圖 14(e)

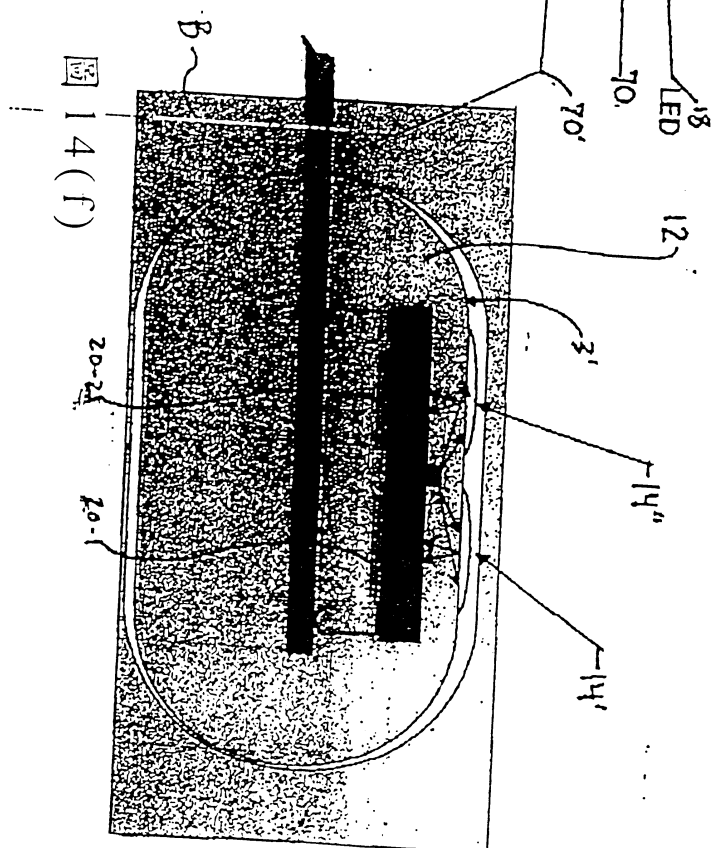


圖 14(f)

圖 15(a)

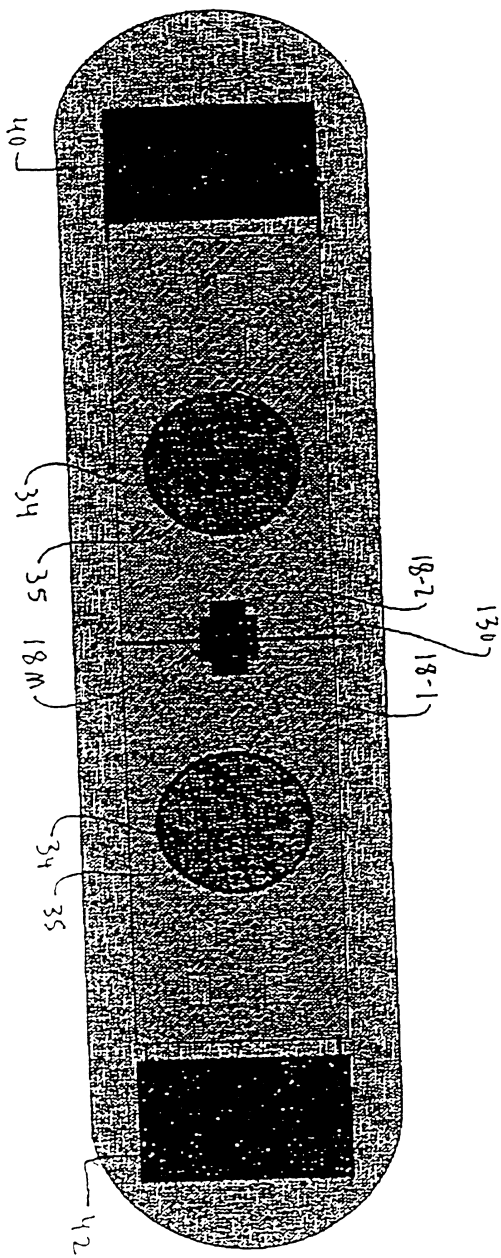
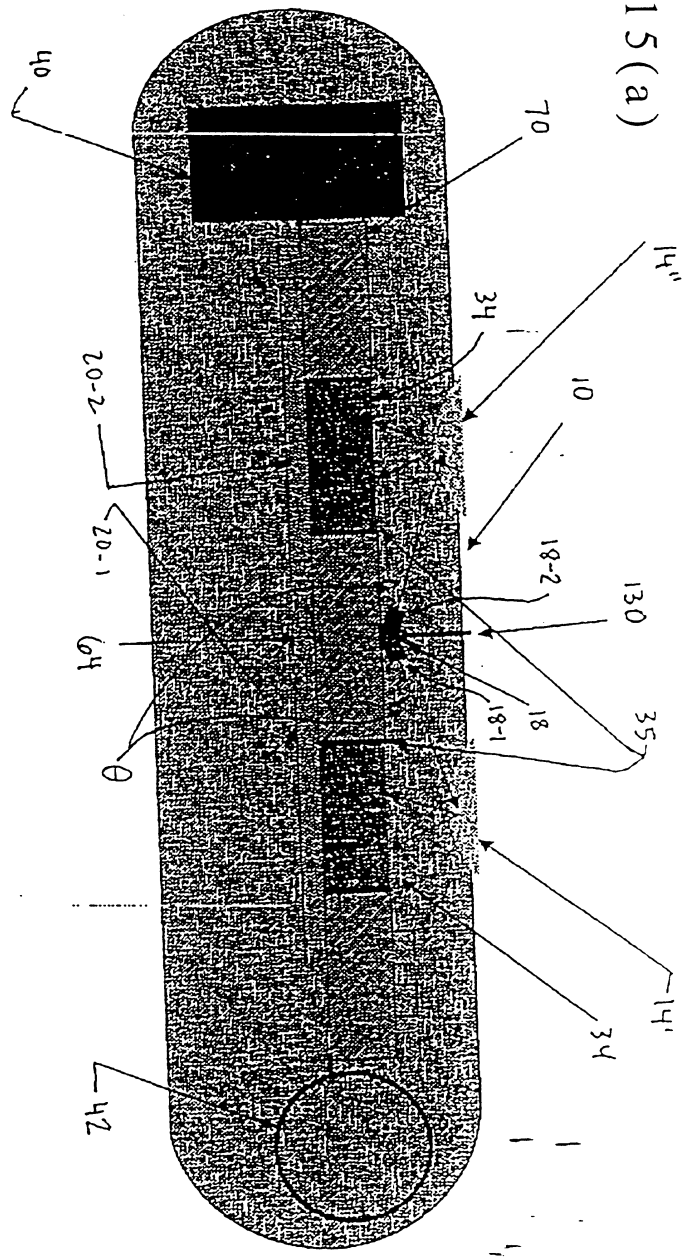


圖 15(b)



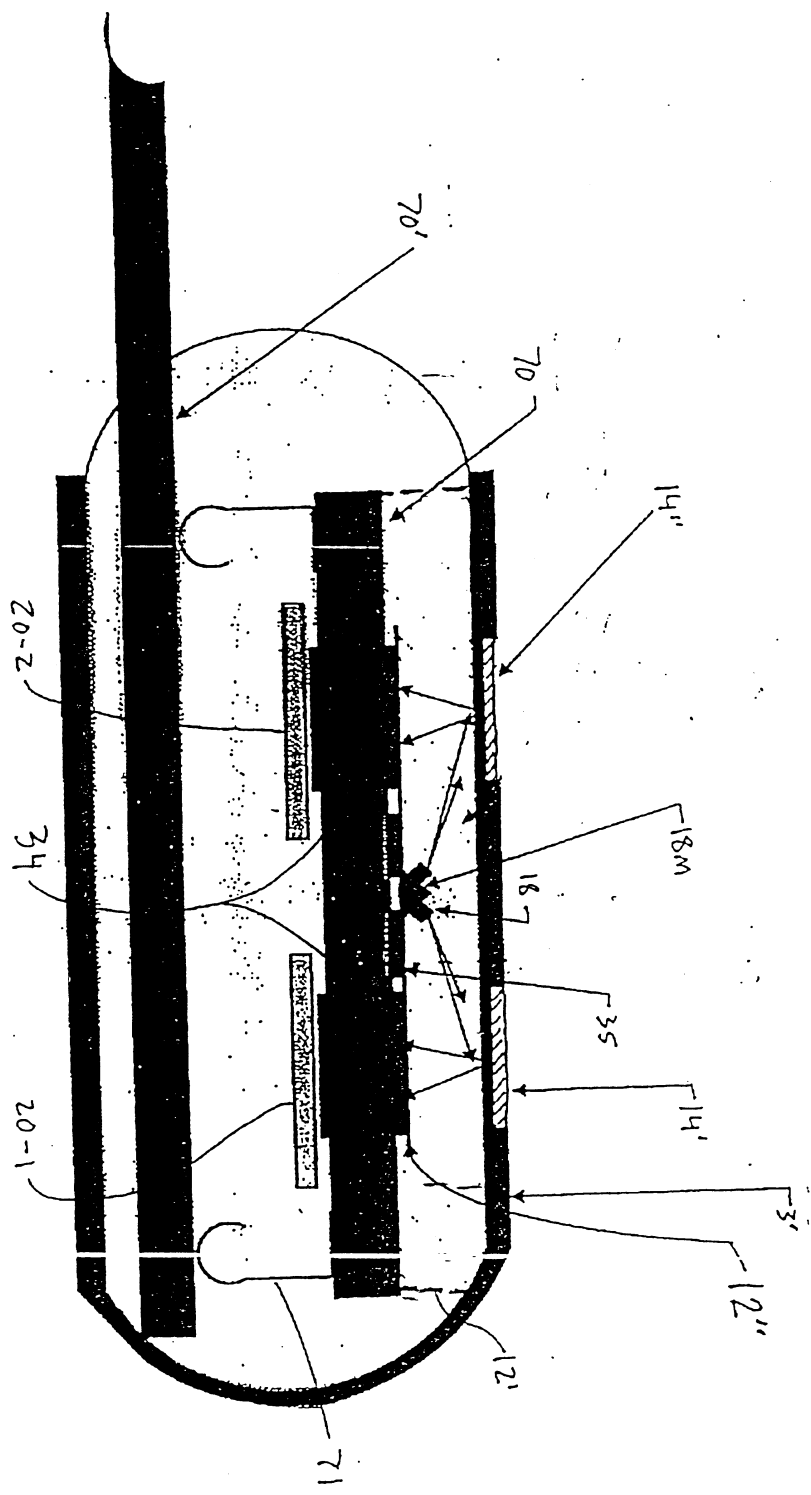


图 15(c)

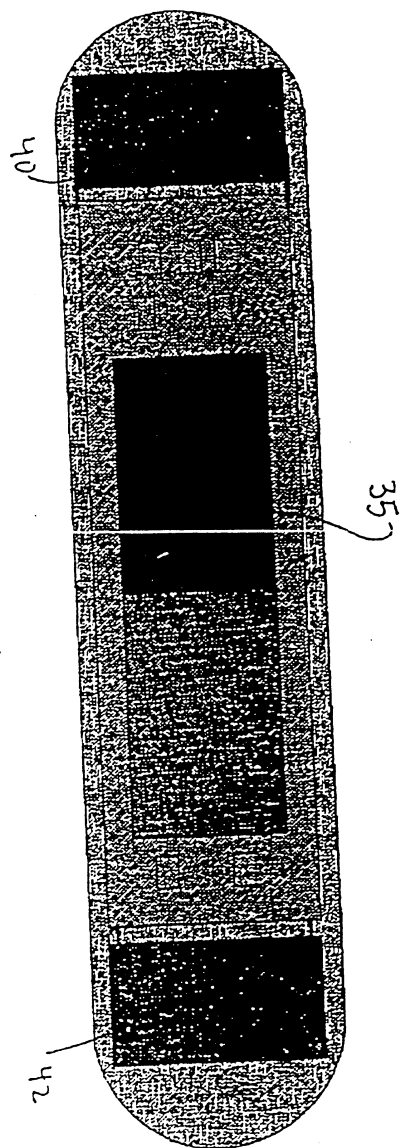


圖 16(a)

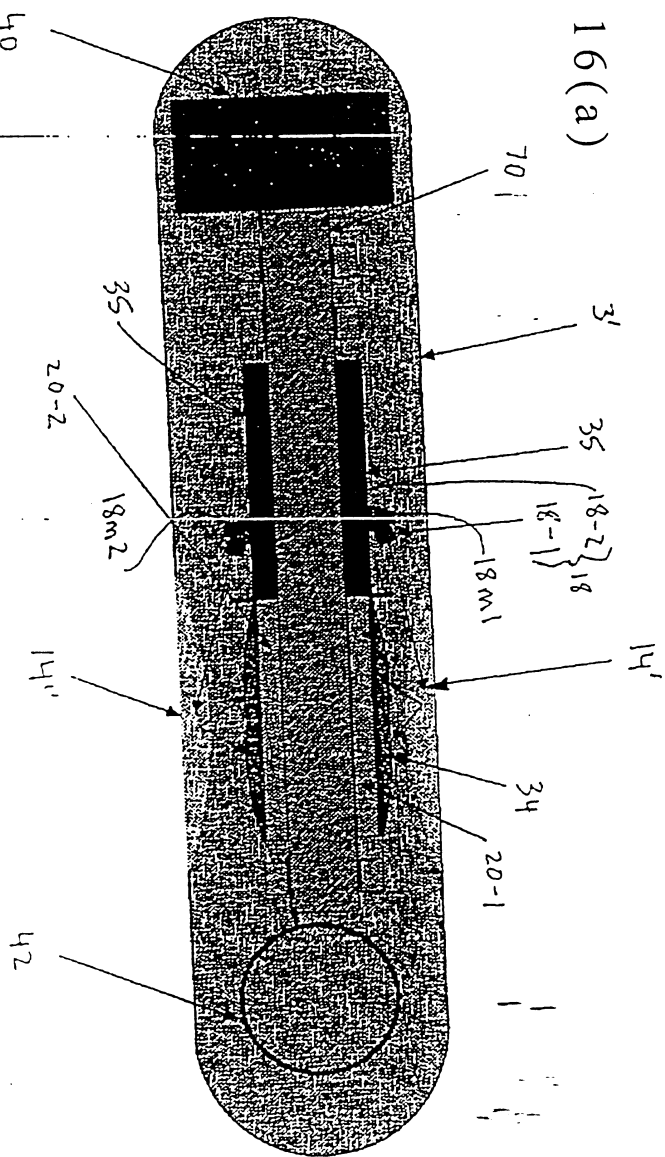


圖 16(b)

圖 17(a)

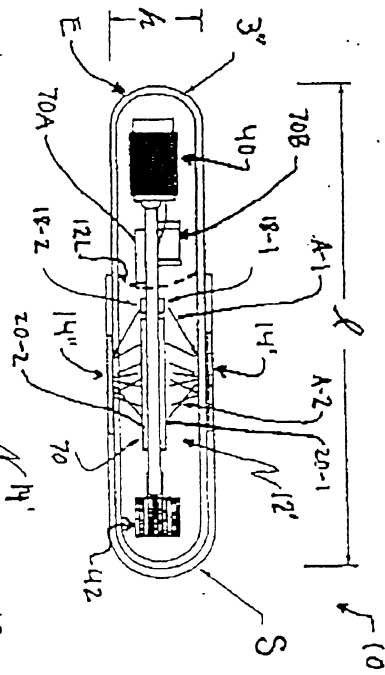
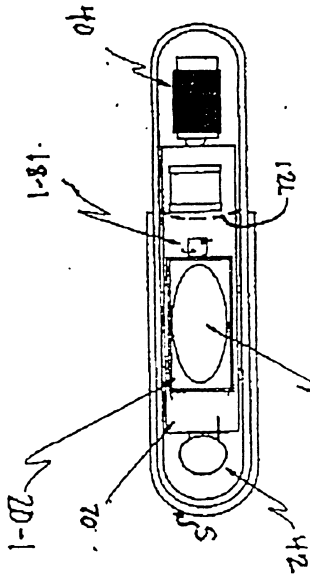


圖 17(b)



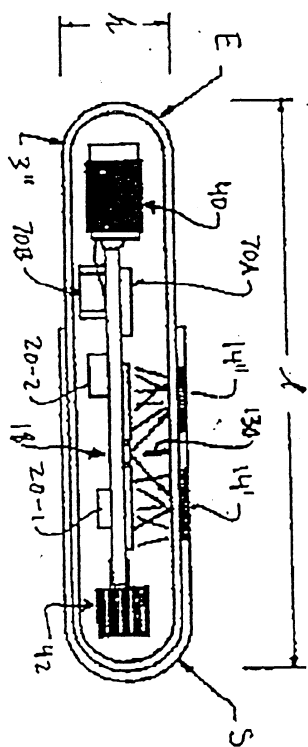


圖 17(c)

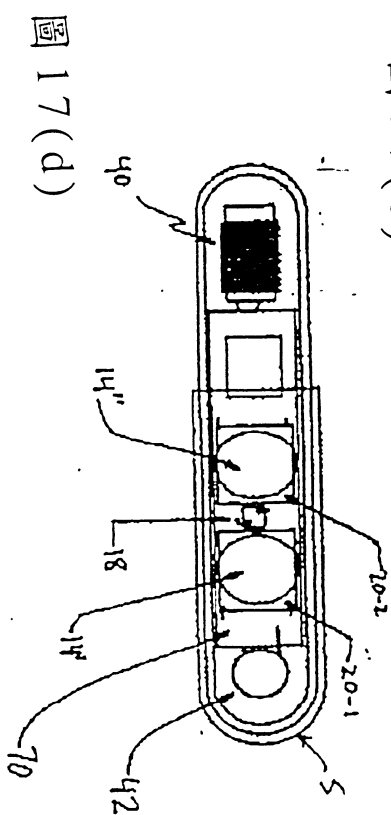


圖 17(d)

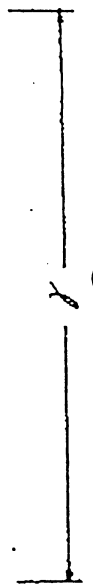


圖 17(e)

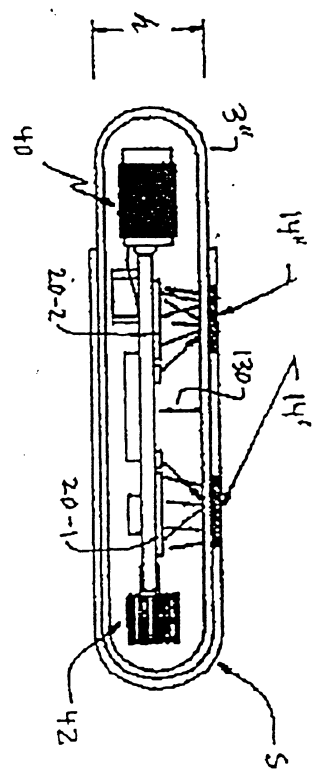
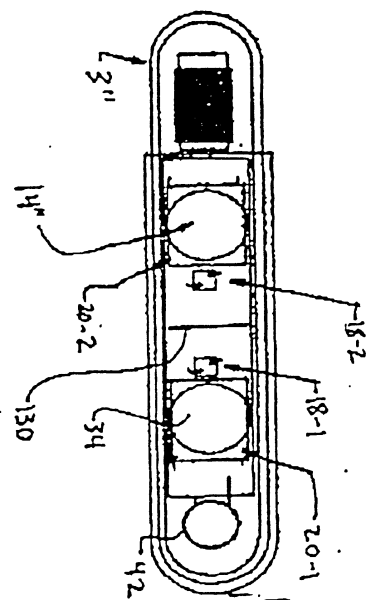


圖 17(f)



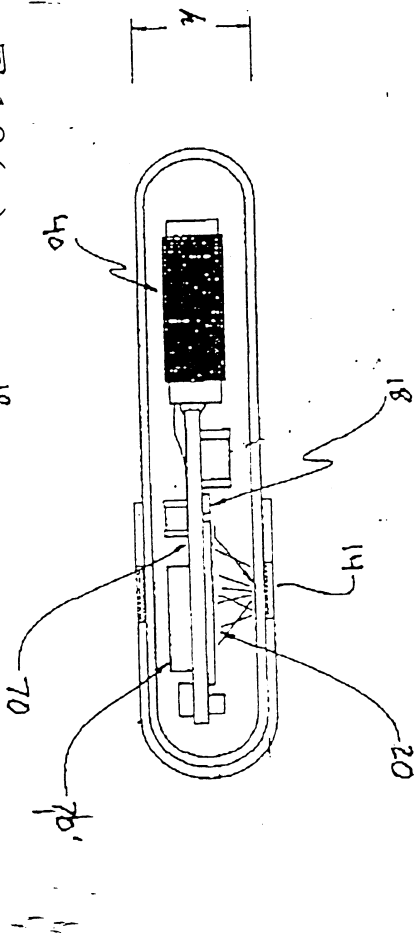
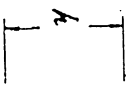
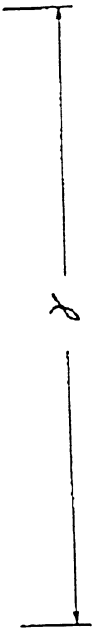
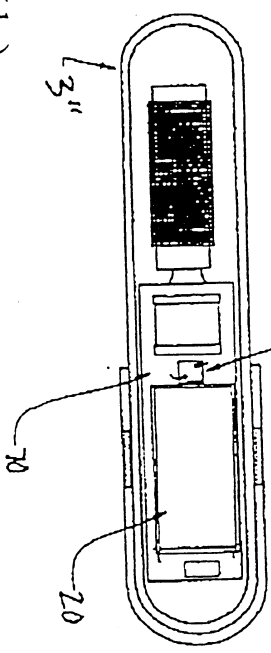
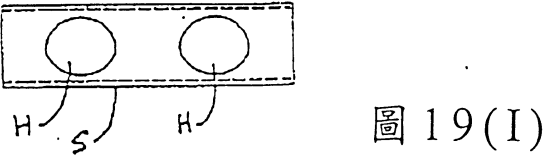
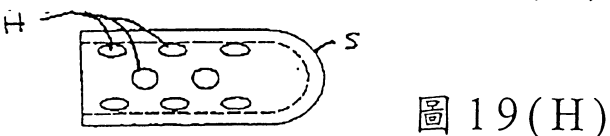
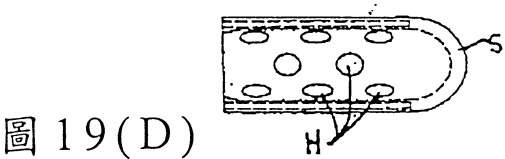
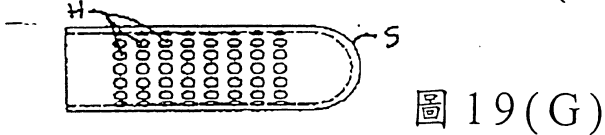
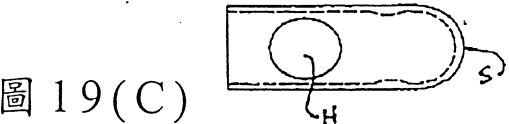
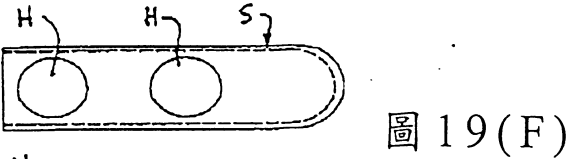
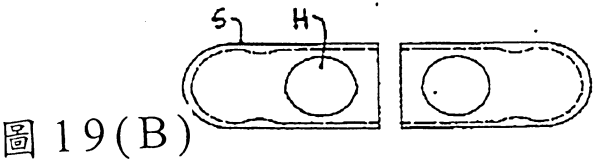
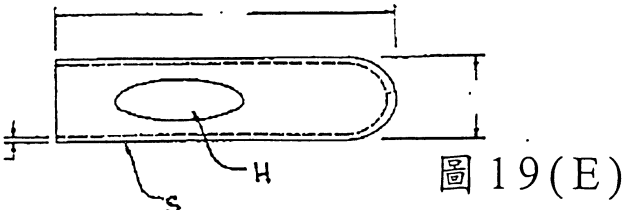
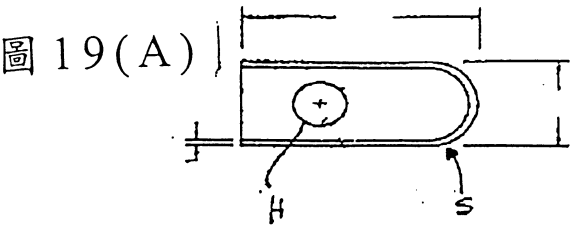


FIG 18(a)

FIG 18(b)





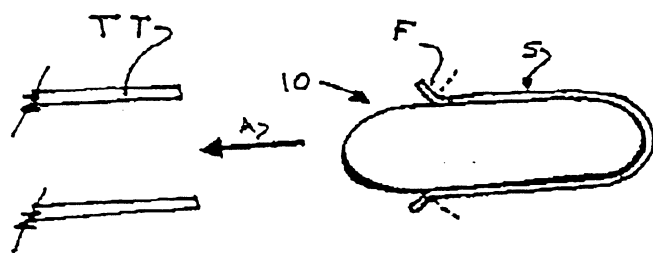
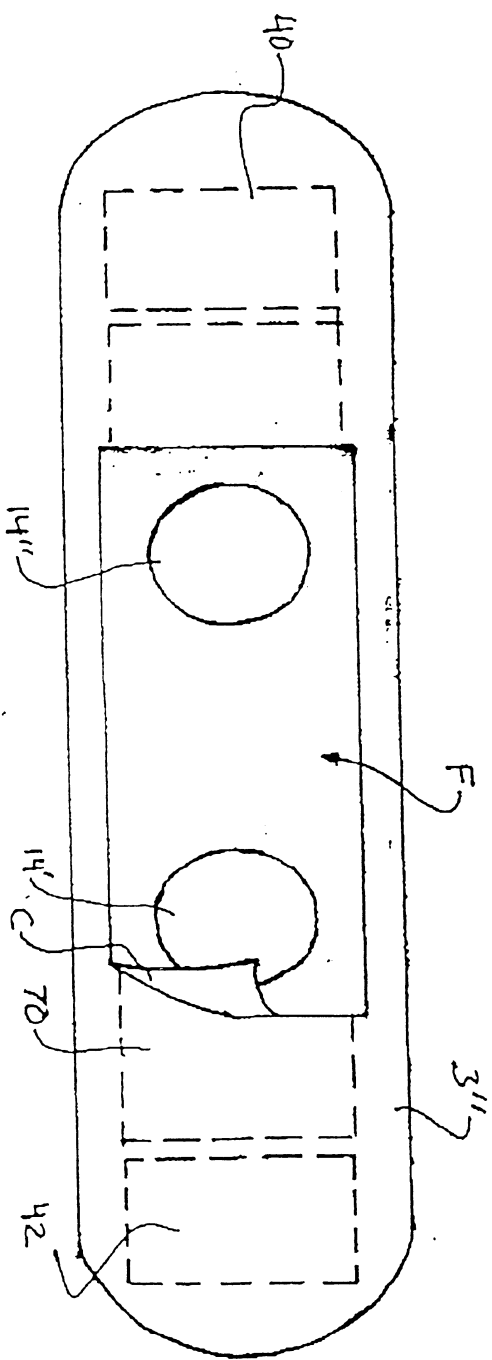
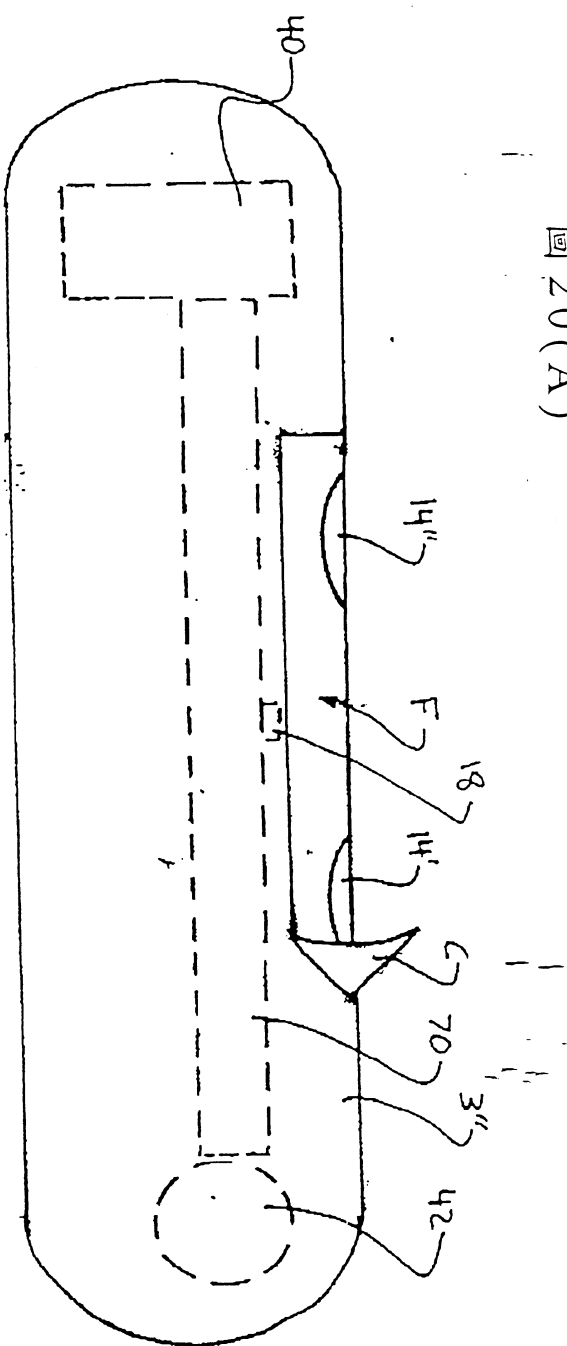


圖 19(J)



20(A)



20(B)

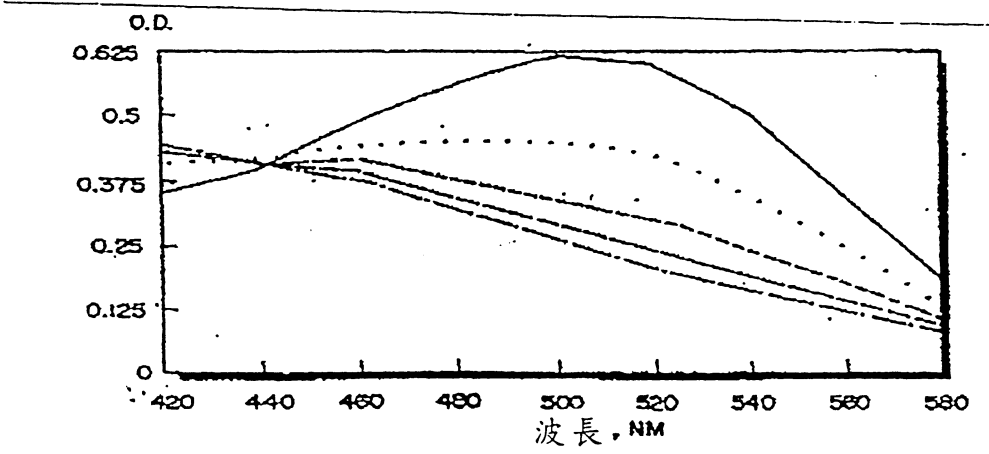
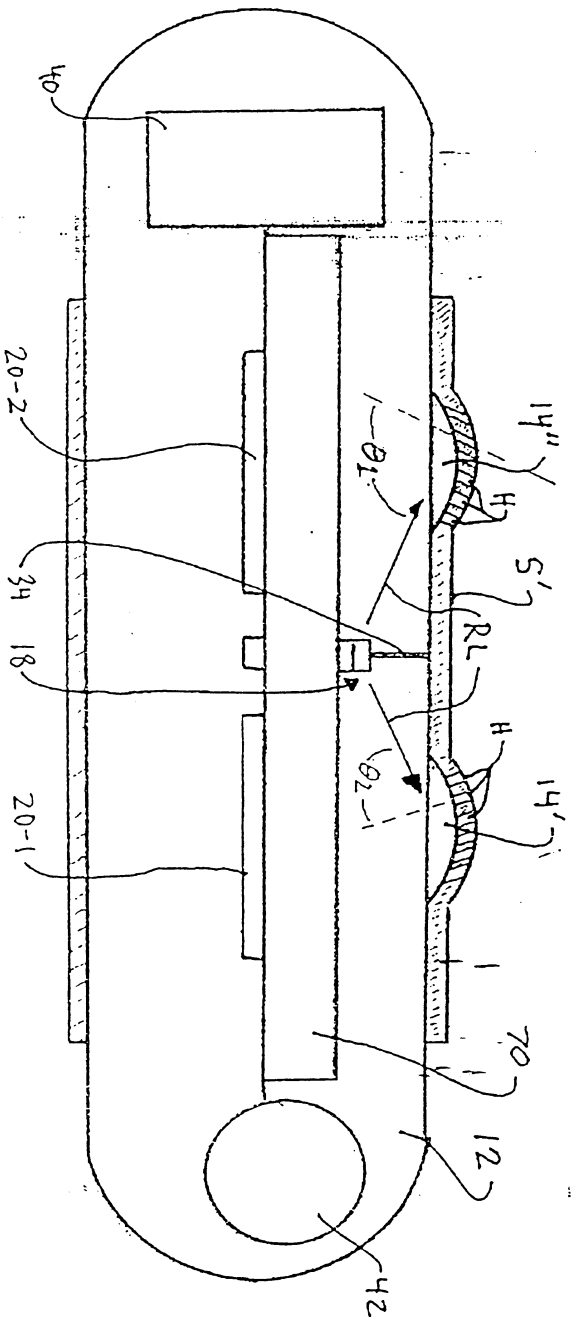
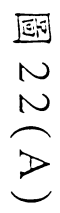


圖 21



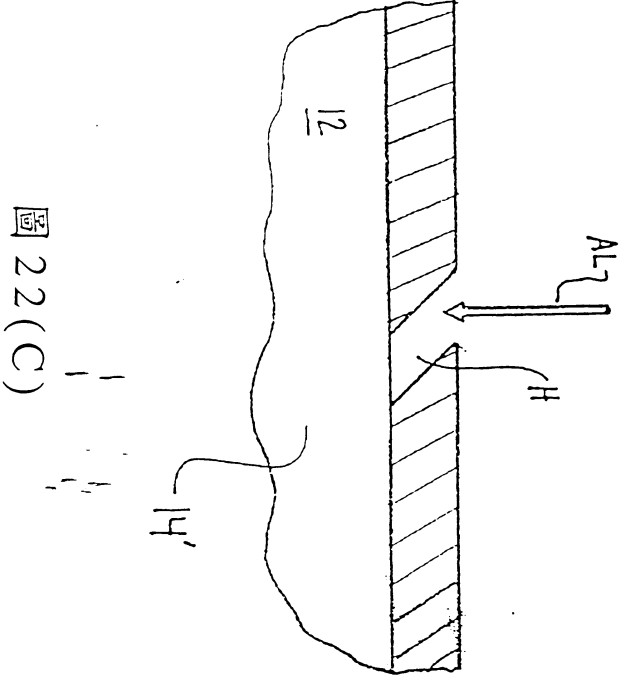


圖 22 (C)

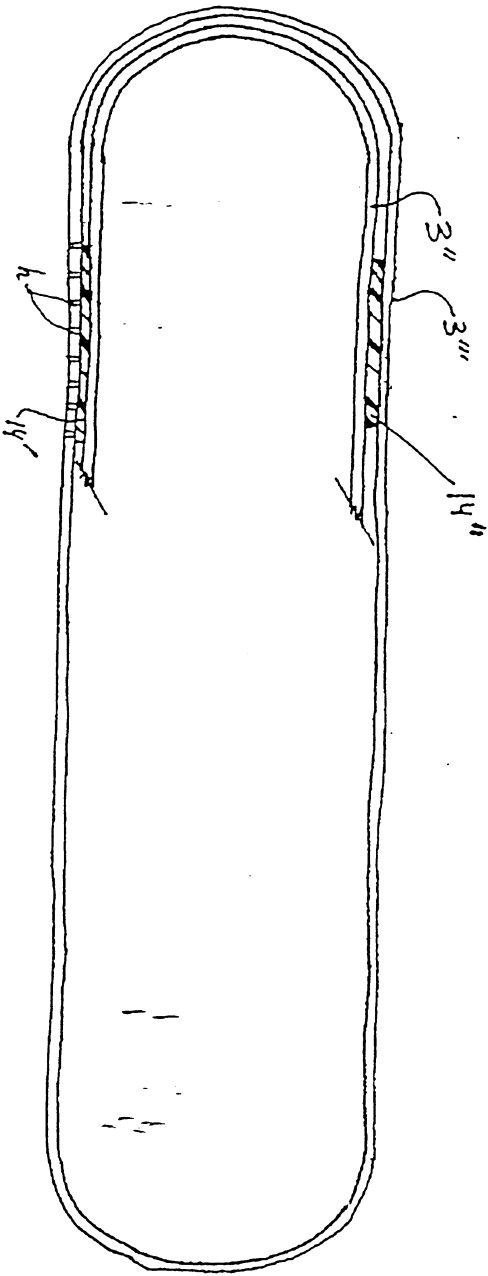


圖 22(D)

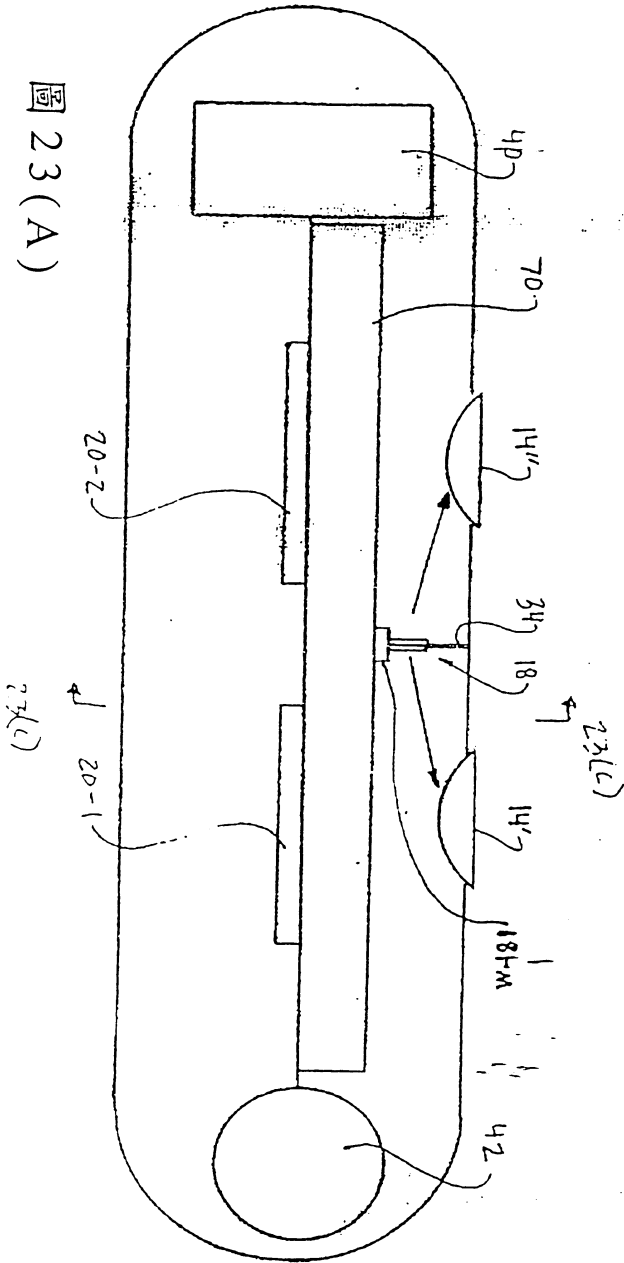
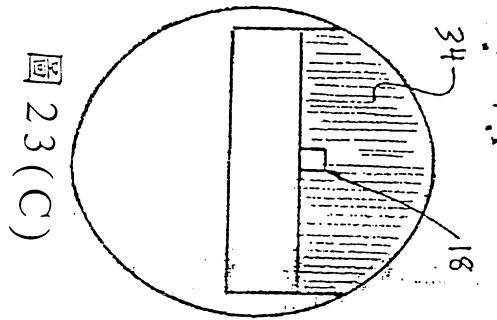
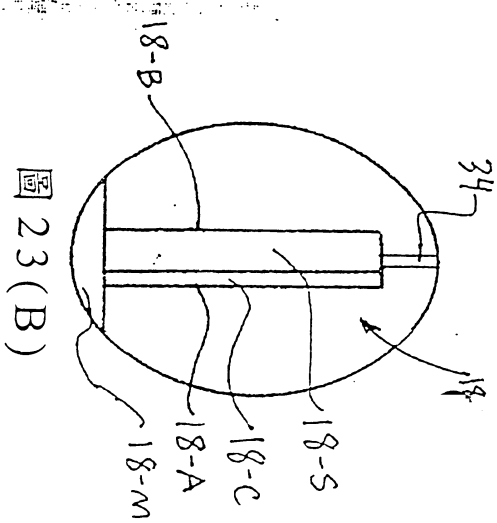


圖 23(A)

圖 23(B)

圖 23(C)

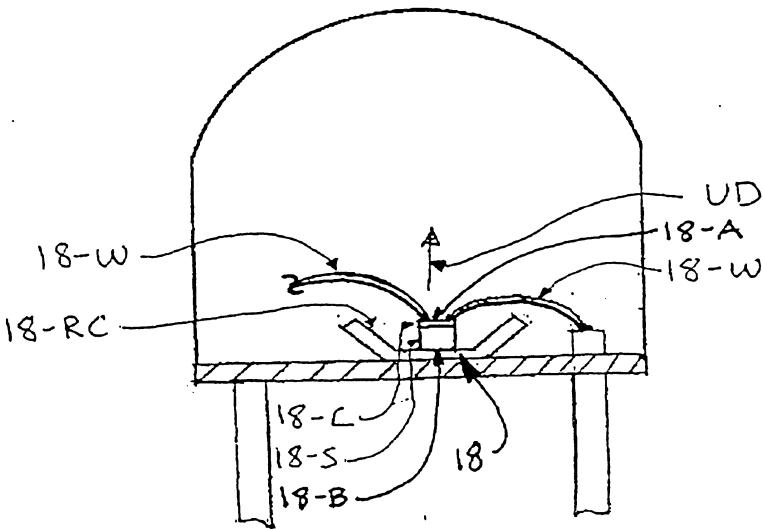


圖 23(D)

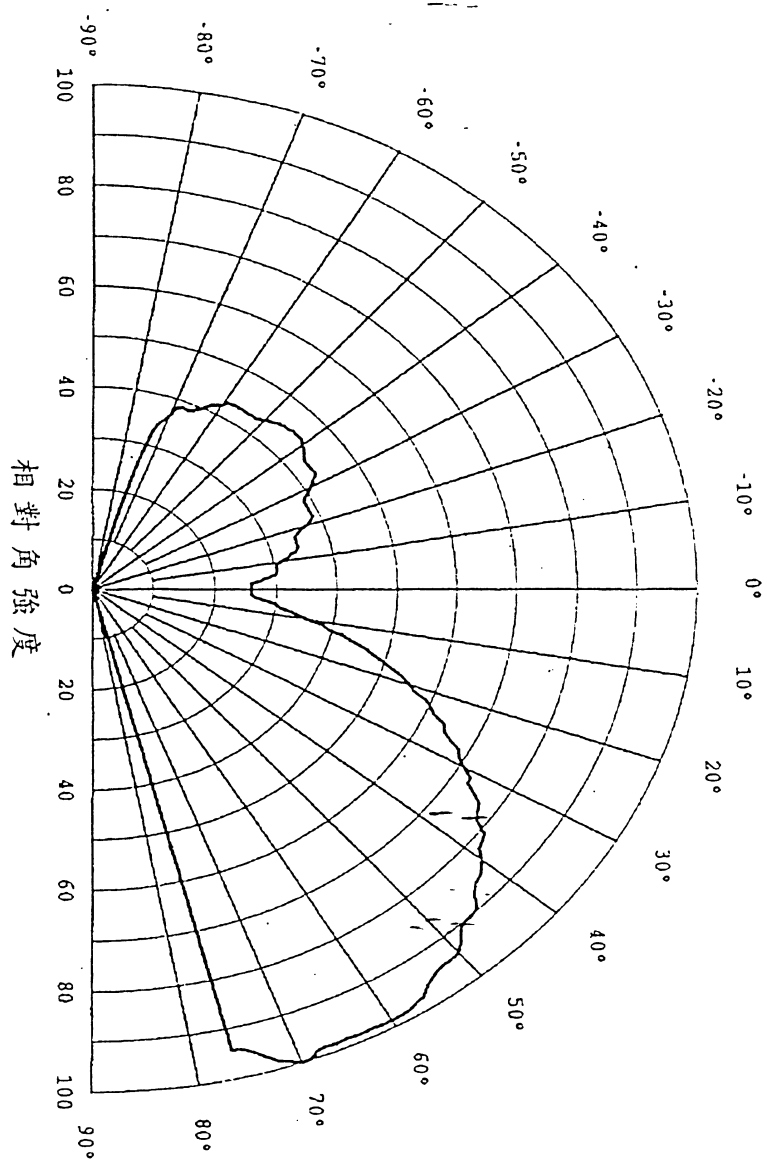


圖 24 (A)

晶片遠場輻射圖表
(安裝在平坦表面之晶片)

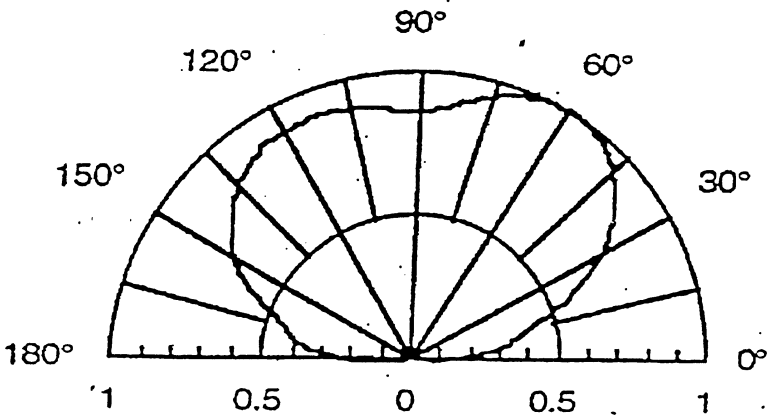


圖 24(B)

圖 25(A)

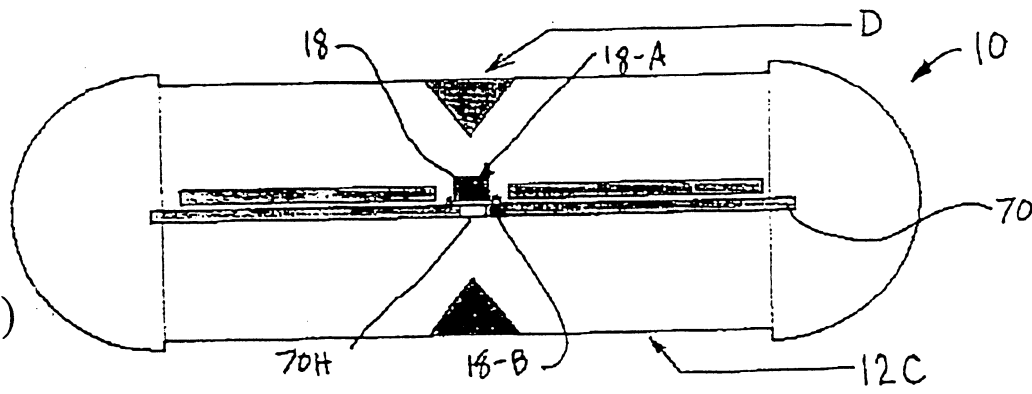


圖 25(B)

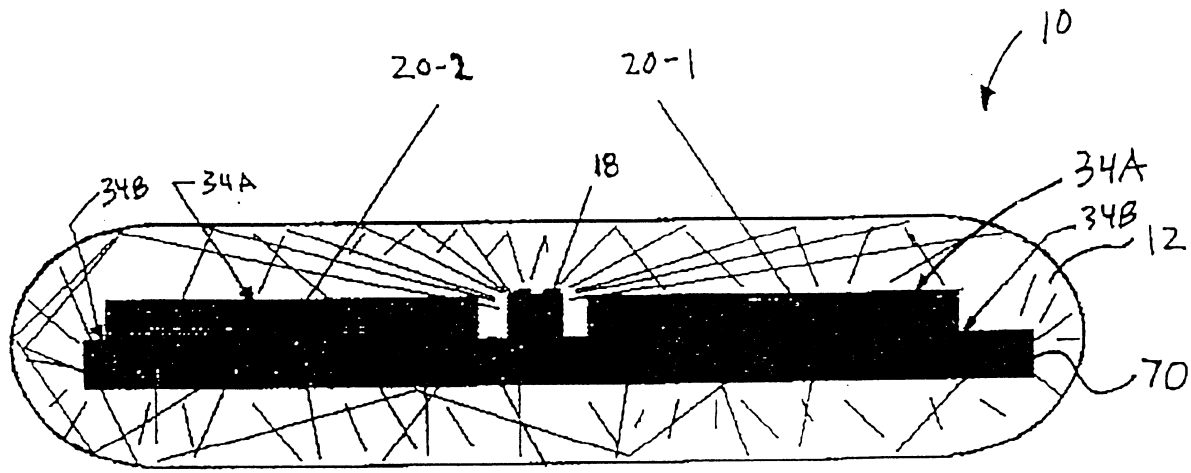
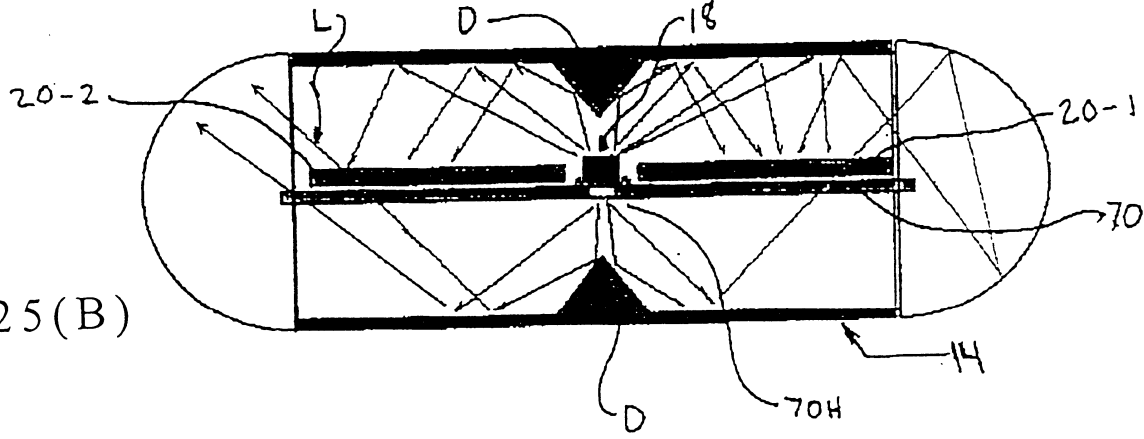


圖 26

