



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201035550 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098108545

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 17 日

(51)Int. Cl. : **G01N33/551 (2006.01)**

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)
新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：孟心飛 MENG, HSIN FEI (TW)；洪勝富 HORNG, SHENG FU (TW)；趙宇強 (TW)；劉建成 LIU, CHIEN CHENG (TW)；劉紋杏 LIU, WEN HSING (TW)；張正忠 CHANG, CHENG CHUNG (TW)；李振豪 LI, JAN HAO (TW)；戴銘志 DAI, MING ZHI (TW)

(74)代理人：陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：10 共 31 頁

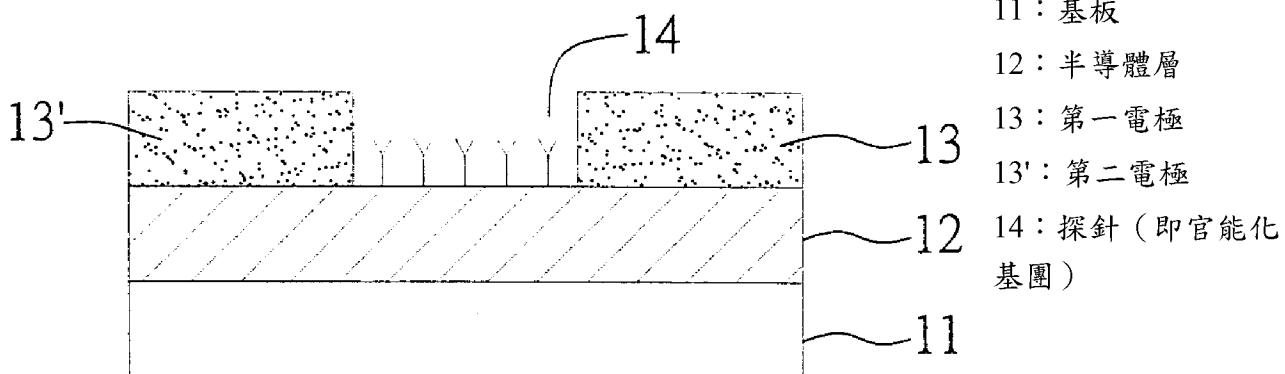
(54)名稱

無須標定之感測器

LABEL-FREE SENSOR

(57)摘要

一種無須標定之感測器，係包括：基板；形成於該基板上並相互間隔之第一電極和第二電極；以及形成於該基板上並與該第一電極和第二電極接觸之半導體層；其中，該半導體層具有複數個經官能化鍵結至該半導體層之探針基團，用以偵測與該探針基團具有專一性結合之物質。本發明之感測器利用探針基團鍵結至半導體層，並藉由電流變化測定與探針基團結合的物質，無須再使用螢光讀取設備讀取螢光訊號，具有即時測定、迅速、靈敏度高。



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：098108545

※申請日：98.3.17 ※IPC 分類：G01N 33/531 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

無須標定之感測器

LABEL-FREE SENSOR

二、中文發明摘要：

一種無須標定之感測器，係包括：基板；形成於該基板上並相互間隔之第一電極和第二電極；以及形成於該基板上並與該第一電極和第二電極接觸之半導體層；其中，該半導體層具有複數個經官能化鍵結至該半導體層之探針基團，用以偵測與該探針基團具有專一性結合之物質。本發明之感測器利用探針基團鍵結至半導體層，並藉由電流變化測定與探針基團結合的物質，無須再使用螢光讀取設備讀取螢光訊號，具有即時測定、迅速、靈敏度高。

三、英文發明摘要：

A label-free sensor is disclosed, comprising a substrate; first and second electrodes formed on the substrate and spaced apart from one another; and a semiconductor layer formed on the substrate and in contact with first and second electrodes, the semiconductor layer comprising a plurality of probe base groups connected to the semiconductor layer via a functional link for detecting a monogamy substance connected with the probe base groups by electric currents, thereby avoiding use of the fluorescent reading equipment for reading fluorescent signals and providing instant, sensitive and rapid detection.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2A) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 11 基板
- 12 半導體層
- 13 第一電極
- 13' 第二電極
- 14 探針 (即官能化基團)

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】

本發明係關於一種感測器，尤係有關於半導體生物感測器(biosensor)。

【先前技術】

隨著生物科技及醫療領域的快速發展，分子生物檢測逐漸成為研發重點。分子生物檢測利用特定的分子標記(marker)或利用特定分子的特異活性，以區分不同分子而進行選擇性測定，尤其是可以高專一性及高敏感性的感測生物體內或環境中以微量存在之蛋白質、核酸或化合物等的分子生物檢測，在醫學、生命科學、食品檢驗、環境衛生等不同領域中至為重要，例如早期疾病診斷、及環境因子(如荷爾蒙)測定等。其中，發展高靈敏度、即時、快速、準確、可大量篩選的檢測方法，是目前主要的發展趨勢。

如何有效運用目前已成熟或發展中的技術開發出新的檢測平台，亦是極具挑戰的跨領域整合性研發課題。近幾年許多相關的生物感測器或感測方法陸續被報導，大致上可分為利用螢光或發光標記目標物質之感測方法，或可高感度地察知與物質之鍵結之表面電漿共振法(SPR, surface plasmon resonance)、石英晶體微天平法(QCM, quartz crystal microbalance)、及以場效電晶體(FET, field effect transistor)為架構的奈米碳管場效電晶體(CNT FET)和奈米線場效電晶體(nanowire FET)。藉由上述方法或感測

器，能夠偵測到 ng~pg 為單位之物質。

目前奈米尺寸的生物感測器，多半利用矽奈米線或奈米碳管製作而成。

以矽奈米線而言，因為矽的表面容易形成天然氧化層，因此較容易感測帶電分子，例如蛋白質；但製備不易且所需設備較為昂貴。O.Kuzmych et al., *Nanotechnology* 18, 375502 (2007)亦揭露矽奈米線之感測器，第 7,129,554 及 6,870,235 號美國專利分別揭露以矽奈米線為場效應電晶體之感測器，並於矽奈米線上方結合有探測分子可供選擇性探測；而對於上述公開文獻所揭露之感測器，因其矽奈米線之結構，雖可提供較短之感測時間，但製程複雜和元件良率未能超過 50% 係為缺點。

以奈米碳管而言，現有技術雖然可大量成長奈米碳管，但不容易純化出完全具有半導體性質的奈米碳管，且對於非化學背景之研究者而言，要將奈米碳管官能化相當困難。第 7,318,908 號美國專利揭露以奈米碳管為場效應電晶體之感測器陣列，並於碳奈米管上方結合有探測分子可供選擇性探測，但依其製備方法則探測分子容易脫離奈米碳管，係為其缺點。另外，Y.Chi et al., *Science* 293,1289(2001)及 N.W.S.Kam et al., *J.Am. Chem. Soc.*126, 6850-6851(2004)亦揭露奈米碳管之感測器。

A.Star et al., *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 103,921(2006)揭露一種利用奈米碳管之無須標定之 DNA 雜合檢測技術，但其仍然需要特定螢光讀取設備讀取螢光訊號，在檢

測程序上仍為複雜。

因此，仍然需要更方便讀取分子訊號且可改善上述缺點之奈米感測器。

【發明內容】

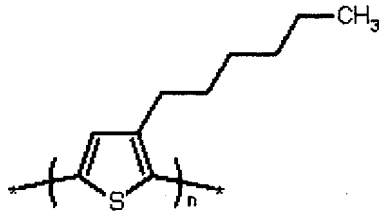
鑒於前述先前技術之缺點，本發明之一目的在於提供一種方便讀取訊號之無須標定感測器。

為達上揭及其他目的，本發明提供一種無須標定之感測器，係包括基板；形成於該基板上之第一電極；形成於該基板上並與該第一電極隔開之第二電極；以及半導體層，係形成於該基板上並與該第一電極和第二電極接觸；其中，該半導體層具有複數個經官能化鍵結至該半導體層之探針基團(probe groups)，用以偵測與該探針基團具有專一性結合之物質。

具體而言，本發明之感測器的半導體層可介於該基板與該第一電極和第二電極之間，亦即，該第一電極和第二電極係形成於該半導體層上，俾使該半導體層夾置於該基板與該第一電極和第二電極之間，或者第一電極和第二電極直接形成於基板上並與基板接觸，且部分該半導體層係形成於該第一電極和第二電極上，俾使該第一電極和第二電極夾置於該基板與該半導體層之間，其中，該第一電極係藉由該半導體層隔開該第二電極。

於一態樣中，該半導體層係為多孔性金屬氧化物。較佳地，該多孔性金屬氧化物係選自氧化鋅(ZnO_x)、二氧化鈦(TiO_x)、氧化銻(InO_x)或其組合。

於另一態樣中，該該半導體層係為有機高分子半導體，舉例但非限定，如：



較佳地，該半導體層係為具有多孔性結構之有機高分子半導體。此外，該有機聚合物可製備成絲狀，例如以放電紡絲之方法製備，絲狀有機聚合物再堆疊形成多孔縫之結構，即形成多孔性半導體。

該半導體層係以化學基團或生物性分子官能化而具有探針基團，該等探針之實例包括一種或多種選自 -OH、-CHO、-COOH、-SO₃H、-CN、-NH₂、-SH、-COSH、-COOR 或鹵化物所組成群組的化學基團，或者，於一態樣中，該探針基團係選自核酸、抗體、抗原、醣類、蛋白質、胺基酸、及酵素所組成群組的生物性分子之一者，例如生物素 (biotin)。

於另一態樣中，該生物性分子係可將探針緊密結合於該多孔性半導體上，或該生物性分子本身即為探針，可與特定分子專一性結合。於較佳實施例中，該生物性分子係選自核酸、抗體、抗原、醣類、蛋白質、胺基酸、及酵素所成之群組之一者。

以生物素為例，由於生物素與其受質，如抗生物素 (avidin) 會產生專一性結合，故本發明之感測裝置可用於偵

測待測樣本中的抗生物素的存在；而其他無法與生物素結合的物質則不會形成專一性鍵結，因此本發明之感測裝置不產生感測反應，而達到特異性(specific)感測的目的。

於一實施例中，本發明之感測器包括基板、兩個金屬電極及多孔性半導體層，其中，可於具有電極之基板上製備多孔性半導體層（此為底電極(bottom contact)結構），或者可於基板上先製備多孔性半導體層後再製備金屬電極（此為頂電極(top contact)結構）。

於實施例中，本發明之感測器所包括的多孔性有機聚合物半導體，可先將有機聚合物官能化以帶有探針（如生物素），再經例如放電紡絲方法製備成絲狀堆疊的多孔結構，進而形成多孔性有機聚合物半導體層。或，先將有機聚合物製備成絲狀堆疊的結構後，再進行官能化以結合探針。

本發明另提供一種感測方法，係包括施加偏壓至本發明之感測器的第一電極和第二電極以產生電流；將待測樣本與該感應器之多孔性半導體層所鍵結的探針基團接觸；以及測定電性變化，以判斷該待測樣本中是否含有探針專一性受質。

於一具體實施例中，本發明之半導體層係為金屬氧化物或有機聚合物。較佳地，該半導體層係為多孔性金屬氧化物或多孔性有機高分子半導體。該多孔性之半導體係以化學基團或生物性分子而官能化。

於實施例中，該待測樣本與該感測器係於例如，PBS

緩衝溶液之流體中接觸。將該感測器置於流體中，外加偏壓以產生電流，待電流穩定後，再加入該待測樣本；若加入的待測樣本使感測器之電流產生電性變化，則判斷該樣本中存在有探針專一性受質。

於本發明之一實施例中，該待測樣本係為氣態物質或可產生氣體之物質。舉例而言，對該感測器外加偏壓以產生電流，待電流穩定後，通入氣態物質之待測樣本，使待測樣本直接以氣態與感測器接觸，並測定電性變化，若加入的待測樣本使感測器之電流產生電性變化，則判斷該樣本中存在有探針專一性受質。

本發明另提供一種感測系統，係包括本發明之感測器；用以提供偏壓至該感測器，且電性連接至該感測器之電極之電壓提供裝置；以及電性連接至該感測器之電性檢測裝置，用以測定該感測器之電性變化。

於較佳實施例中，該電性變化係為電流之改變。

本發明所提供之感測器，具有即時測定、迅速、靈敏度高之優點，且無須標定待測物，可改善習知感測器所必須之操作流程。又，本發明之感測器以讀取電流變化即可進行檢測，不需要大型昂貴的檢測設備，可達到降低成本、大量篩選之目的。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容瞭解本發明之其他優點與功效。

製備例 1、製備半導體裝置

(1) 製備金屬氧化物半導體裝置

以 2-丙醇或無水乙醇做為溶劑配製濃度為 0.5 至 1M 的醋酸鋅(購自 Sigma Aldrich 公司)溶液，再加入乙醇胺，其中醋酸鋅與乙醇胺之莫耳比約 1:1，該溶液可摻雜硝酸鋁與醋酸鋅莫耳比約 1:99 至 5:95 的硝酸鋁或不摻雜。將該醋酸鋅溶液(或稱氧化鋅前驅物)以旋轉塗佈於玻璃基板上，以 200°C 烘烤去除溶劑，再送入爐管以 400-600°C 的溫度進行後退火處理，該後退火溫度可視基板的耐熱度而調整，形成氧化鋅半導體層。

利用金屬遮罩並蒸鍍金屬電極於該氧化鋅半導體層上，該金屬電極為例如鋁(Al)或鈦(Ti)，形成如第 1A 圖所示之上接觸(top contact)結構之金屬氧化物半導體裝置，包括玻璃基板 11、形成於玻璃基板 11 上之半導體層 12、第一電極 13 及第二電極 13'。

如同前述之方法，但在塗佈醋酸鋅溶液之前，先利用微影方式或金屬遮罩方式製備金屬電極於玻璃基板上，而其餘步驟則相同，可製備如第 1B 圖所示之下接觸(bottom contact)結構之金屬氧化物半導體裝置，包括為玻璃基板 21、半導體層 22、第一電極 23 及第二電極 23'。

(2) 製備多孔性金屬氧化物半導體裝置

以 2-丙醇或無水乙醇做為溶劑配製濃度為 0.5 至 1M 的醋酸鋅(購自 Sigma Aldrich 公司)溶液，再加入乙醇胺，

其中醋酸鋅與乙醇胺之莫耳比約 1:1，該溶液可摻雜硝酸鋁與醋酸鋅莫耳比約 1:99 至 5:95 的硝酸鋁或不摻雜。

如第 3A 圖所示之流程，在玻璃基板 31 上旋轉塗佈聚苯乙烯球（購自 Fluka 公司），以 115°C 烘烤 5 分鐘，該聚苯乙烯球 32a 會自我堆疊於基板上方。再將該醋酸鋅溶液（或稱氧化鋅前驅物）以旋轉塗佈於佈滿聚苯乙烯球的玻璃基板上，形成氧化鋅前驅物層 32b，接著以 200°C 烘烤去除溶劑，再送入爐管以 400-600°C 的溫度進行後退火處理，該後退火溫度可視基板的耐熱度而調整，於此高溫下，氧化鋅前驅物會轉變成氧化鋅，聚苯乙烯球會汽化，於氧化鋅半導體層中形成孔洞，因此形成多孔性氧化鋅半導體層 32b'。

利用金屬遮罩蒸鍍金屬電極於該氧化鋅半導體層上，該金屬電極為例如鋁(Al)或鈦(Ti)，製備具有上接觸結構之多孔性金屬氧化物半導體裝置。

依上述之方法，但先進行利用微影方式或金屬遮罩方式製備金屬電極於玻璃基板上，再進行多孔性氧化鋅半導體層製備步驟，而其餘步驟相同，可製備具有下接觸結構之多孔性金屬氧化物半導體裝置。

(3) 製備有機高分子半導體裝置

配製濃度為 0.051 M 的聚[3-(鉀-6-己酸)噻吩-2,5-二基] (poly[3-(potassium-6-hexanoate)thiophene-2,5-diyl])，購自 Rieke Metal 公司) 的有機聚合物溶液。將該有機聚合物溶液以旋轉塗佈於玻璃基板上，以 200°C 烘烤去除溶劑，

形成有機高分子半導體層。

利用金屬遮罩蒸鍍金屬電極於該有機高分子半導體層上，該金屬電極為例如鋁(Al)或鈦(Ti)，形成具有上接觸結構之有機高分子半導體裝置。

依上述之方法，但先利用微影方式或金屬遮罩方式製備金屬電極於玻璃基板上，再塗佈有機高分子溶液之步驟，而其餘步驟相同，可製備如具有下接觸結構之有機高分子半導體裝置。

(4) 製備多孔性有機高分子半導體裝置

製備流程係如第 4 圖所示，利用放電紡絲方式製備多孔性有機高分子。

將聚[3-(鉀-6-己酸)噻吩-2,5-二基]溶液置於針筒 45 中，透過金屬針頭 46 噴出該溶液，該金屬針頭 46 與基板 41 間以高壓電裝置 47 施加高壓電 (10kV~20kV)，故該噴出之有機聚合物溶液 42' 會以絲狀方式沈積於設有金屬電極 43 之玻璃基板 41 上，形成如第 4B 圖所示之多孔性有機高分子半導體層 42，其中，如第 4C 圖所示，多孔性結構係來自有機高分子絲與絲堆疊產生縫隙而形成。

製備例 2、官能化

(1) 以血紅素 (hemin) 進行半導體官能化

以二甲基亞砜 (DMSO) 為溶劑配製濃度為 0.05 至 1mM 的血紅素(購自 Sigma Aldrich 公司)溶液，取製備例 1 之半導體裝置於該血紅素溶液中浸泡至少 5 至 60 分鐘，再

以 DMSO 洗滌表面以去除未鍵結至該半導體層的血紅素，而得到經血紅素官能化的感測裝置，可用於偵測一氧化氮 (NO) 之存在。

(2) 以生物素 (biotin) 進行半導體官能化

以 pH 約 7.0，濃度為 0.01 M 的磷酸鹽緩衝食鹽水 (PBS) 為溶劑，配製濃度為 2mM 的生物素(購自 Sigma Aldrich 公司)溶液，取製備例 1 之半導體裝置於該生物素溶液中浸泡隔夜，再以 PBS 洗滌表面以去除未鍵結至該半導體層的生物素，而得到經生物素官能化的感測裝置，可用於偵測抗生物素 (Avidin) 之存在。

另外，針對有機高分子半導體之生物素官能化，係以 pH 約 7.0，濃度為 0.01 M 的磷酸鹽緩衝食鹽水 (PBS) 為溶劑，配製濃度為 1 mM 的胺基-PEO₂-生物素 (Amine-PEO₂-biotin，購自 Pierce Biotechnology 公司)溶液，取製備例 1 之有機高分子半導體裝置於該生物素溶液中浸泡，使有機高分子末端所含-COOH 基團與胺基-PEO₂-生物素之-NH₂ 基團產生化學反應而形成共價鍵結。將半導體裝置浸泡隔夜後，再以 PBS 洗滌表面以去除未鍵結至該半導體層的生物素，而得到經生物素官能化的感測裝置，可用於偵測抗生物素 (Avidin) 之存在。

(3) 以 3,4-二胺基苯酸 (3,4-diaminobenzoic acid) 進行半導體官能化

以 pH 約 7.0，濃度為 0.01 M 的磷酸鹽緩衝食鹽水 (PBS) 為溶劑，配製濃度為 2mM 的 3,4-二胺基苯酸(購

自 Sigma Aldrich 公司)溶液，取製備例 1 之半導體裝置於該 3,4-二胺基苯酸溶液中浸泡隔夜，再以 PBS 洗滌表面以去除未鍵結至該半導體層的 3,4-二胺基苯酸，而得到經 3,4-二胺基苯酸官能化的感測裝置，可用於偵測一氧化氮 (NO) 之存在。

經官能化的半導體裝置之結構示意圖係如第 2A 圖、第 2B 圖、第 3B 圖及第 4B 圖所示，其中，元件符號 14、24、34 及 44 係表示官能化至半導體層之探針基團。

實施例 1

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (2) 所述步驟進行官能化而得到以生物素官能化之氧化鋅半導體感測裝置 (以下簡稱生物素-氧化鋅感測裝置)。

提供一電流至該生物素-氧化鋅感測裝置，將其置入 pH 7.0，濃度為 0.01 M 的 PBS 緩衝溶液中，如第 5 圖所示，當該生物素-氧化鋅感測裝置剛接觸到 500 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，電流值係遽降一個幅度。當再加入 200 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，則不會產生因為液體加入而造成的電流變化，因此，可以判定後續加入液體所產生的電流變化並非由緩衝溶液本身所造成。

接著，加入專一性受質--濃度為 0.1mg/ml 的抗生物素 (購自 Sigma Aldrich 公司) 200 μ l 至該生物素-氧化鋅感測裝置所在的緩衝溶液中，立即產生一明顯的電流變化，這是由於抗生物素與官能化於半導體層的生物素產生專一性的鍵結，而抗生物素帶有電荷，會影響到該氧化鋅半導

體層中的載子傳輸，進而影響電流，產生變化。因此，證實本感測器係無須進一步標定受質，即可藉由電流之變化而測定特定物質之存在。

實施例 2

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (3) 所述步驟進行官能化而得到以 3,4-二胺基苯酸官能化之氧化鋅半導體感測裝置（以下簡稱胺基苯酸-氧化鋅感測裝置）。

提供一電流至該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置，將其置入 pH 7.0，濃度為 0.01 M 的 PBS 緩衝溶液中，如第 6 圖所示，當該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置剛接觸到 500 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，電流值係遽降一個幅度。當再加入 200 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，則不會產生因為液體加入而造成的電流變化，因此，可以判定後續加入液體所產生的電流變化並非由緩衝溶液本身所造成。

加入 16 滴在液體中可產生一氧化氮之一氧化氮供體 (NO donor) SNAP (S-Nitroso-N-acetyl- DL-penicillamine，購自 Sigma Aldrich 公司，濃度為 0.5M) 至該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置所在的緩衝溶液中，SNAP 係為 3,4-二胺基苯酸之受質供體。該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置立即產生一明顯的電流變化，因此，證實本感測器係無須進一步標定受質，即可藉由電流之變化而測定特定物質之存在。

實施例 3

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (1)

所述步驟進行官能化而得到以血紅素官能化之氧化鋅半導體感測裝置（以下簡稱血紅素-氧化鋅感測裝置）。

測定經上述步驟所製備之血紅素-氧化鋅感測裝置之吸收光譜，並以純化的血紅素溶於 DMSO 之溶液及未經官能化的氧化鋅半導體裝置做為對照組，結果如第 7 圖所示，於可見光波長範圍 400nm-600nm，該血紅素-氧化鋅感測裝置會產生吸收光譜，且與血紅素於 DMSO 之溶液的吸收光譜一致，證實本發明之感測裝置確實具有血紅素官能化於氧化鋅上。

將未經官能化的氧化鋅半導體裝置及本發明之血紅素-氧化鋅感測裝置分別置入充滿氮氣的環境中，並提供一電流至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，感測裝置之電流變化結果如第 8 圖所示。

第 8A 圖為未經官能化的氧化鋅半導體裝置之電流變化，顯示未經官能化的氧化鋅半導體裝置對於 NO 氣體的通入，不具備穩定的電流值，與 NO 濃度之改變亦無關連性的電流變化，無法感測環境中的 NO 濃度。

第 8B 圖為本發明血紅素-氧化鋅感測裝置之電流變化，顯示經血紅素官能化的氧化鋅膜的電流變化與 NO 濃度變化具有關連性，並具有反應出 NO 即時濃度變化的靈敏度，當 NO 氣體關閉時，電流上升，證明此感測裝置對於 NO 氣體有吸附/脫附的可逆性，故，此實施例之血紅素-氧化鋅感測裝置確實可作為一氧化氮感測裝置。

實施例 4

以自製備例 1(2)所得之多孔性氧化鋅半導體裝置，如製備例 2(1)所述步驟進行官能化而得到以血紅素官能化之多孔性氧化鋅半導體感測裝置(以下簡稱血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置)。

第 9 圖(a)為對照組(未經孔洞化處理的氧化鋅半導體)表面的掃描式電子顯微鏡(SEM)圖，第 9 圖(b)為具多孔性氧化鋅表面的 SEM 圖，由此兩圖可知，多孔性氧化鋅具有較大的表面積以官能化血紅素。

接著，將該血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置置入充滿氮氣的環境中，並提供一電流至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，感測裝置之電流變化結果如第 9 圖(c)所示，顯示血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置能更快速的由穩定的電流反應出 NO 的即時濃度變化；當 NO 氣體關閉時，電流回升速度更是比未多孔化處理的氧化鋅膜(如實施例 3，第 8B 圖)快很多，証實血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置能增加對於 NO 氣體反應的穩定度與靈敏度。

實施例 5

以實施例 4 之血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置置入充滿氮氣的環境中，並提供一電流至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，接著通入不同氣體，包括氧氣(O_2)及二氧化碳(CO_2)，藉以測試該感測裝置的選擇性(specificity)，感測

裝置之電流變化結果如第 10 圖所示。

由第 10 圖可知，當通入 30 ppm 的 NO 時，此感測裝置產生明顯的電流變化，然而，通入 3000 ppm 的氧氣或 3000 ppm 的二氧化碳時，電流值並未產生相應的改變，證實本感測裝置確實具備對於待測標的物之優異選擇性。

上述實施例僅例示性說明本發明之組成物與製備方法，而非用於限制本發明。任何熟習此項技藝之人士均可在不違背本發明之精神及範疇下，對上述實施例進行修飾與改變。因此，本發明之權利保護範圍如後述申請專利範圍所載。

【圖式簡單說明】

第 1A 及 1B 圖係說明金屬氧化物半導體之結構示意圖；

第 2A 及 2B 圖係說明經官能化之金屬氧化物半導體之結構示意圖；

第 3A 圖係說明多孔性金屬氧化物半導體層之製備流程圖；

第 3B 圖係說明經官能化之多孔性金屬氧化物半導體層之示意圖；

第 4A 圖係說明多孔性有機高分子半導體層之製備示意圖；

第 4B 圖係說明經官能化之多孔性有機高分子半導體層結構之結構示意圖；

第 4C 圖係說明放電紡絲之多孔性結構的掃描式電子

顯微鏡圖；

第 5 圖係說明生物素-氧化鋅感測裝置的電流變化圖；

第 6 圖係說明胺基苯酸-氧化鋅感測裝置的電流變化圖；

第 7 圖係說明血紅素-氧化鋅感測裝置的吸收光譜，其中，-■-表示經血紅素官能化之氧化鋅，-●-表示對照組(未經官能化之氧化鋅)，並提供血紅素於 DMSO 溶液的吸收光譜；

第 8A 圖係說明未經血紅素官能化之氧化鋅半導體裝置之電流變化圖；

第 8B 圖為本發明血紅素-氧化鋅感測裝置之電流變化圖；

第 9 圖(a)及 9 圖(b)係分別說明氧化鋅及多孔性氧化鋅之表面之掃描式電子顯微鏡圖；

第 9 圖(c)係說明血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置之電流變化圖；以及

第 10 圖係說明血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置對於不同氣體之電流變化圖。

【主要元件符號說明】

11、21、31、41	基板
12、22	半導體層
13、23	第一電極
13'、23'	第二電極
43	電極

- 14、24、34、44 探針（即官能化基團）
- 32a 聚苯乙烯球
- 32b 氧化鋅前驅物層
- 32b'、42 多孔性半導體層
- 42' 有機高分子絲
- 45 針筒
- 46 針頭
- 47 高壓電源

七、申請專利範圍：

1. 一種無須標定之感測器，係包括：

基板；

第一電極，係形成於該基板上；

第二電極，係形成於該基板上並與該第一電極隔開；以及

半導體層，係形成於該基板上並與該第一電極和第二電極接觸；

其中，該半導體層具有複數個經官能化鍵結至該半導體層之探針基團 (probe groups)，用以偵測與該探針基團具有專一性結合之物質。

2. 如申請專利範圍第 1 項之感測器，其中，該第一電極和第二電極係形成於該半導體層上，俾使該半導體層夾置於該基板與該第一電極和第二電極之間。

3. 如申請專利範圍第 1 項之感測器，其中，部分該半導體層係形成於該第一電極和第二電極上，俾使該第一電極和第二電極夾置於該基板與該半導體層之間。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之感測器，其中，該半導體層係為金屬氧化物。

5. 如申請專利範圍第 4 項之感測器，其中，該金屬氧化物係係選自氧化鋅、二氧化鈦、氧化銻或其組合。

6. 如申請專利範圍第 4 項之感測器，其中，該金屬氧化物係具有多孔性結構。

7. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之感測器，其中，該半導

體層係為有機聚合物半導體。

8. 如申請專利範圍第 7 項之感測器，其中，該有機聚合物半導體係具有多孔性結構。
9. 如申請專利範圍第 8 項之感測器，其中，該多孔性結構係由該有機聚合物以絲狀堆疊所形成。
10. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之感測器，其中，該探針基團包括一種或多種選自由 -OH、-CHO、-COOH、-SO₃H、-CN、-NH₂、-SH、-COSH、-COOR 或鹵化物所組成群組的化學基團。
11. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之感測器，其中，該探針基團係選自核酸、抗體、抗原、醣類、蛋白質、胺基酸、及酵素所組成群組的生物性分子的一者。
12. 如申請專利範圍第 3 項之感測器，其中，該第一電極係藉由該半導體層隔開該第二電極。
13. 一種感測方法，係包括：
 - 施加偏壓至如申請專利範圍第 1 項之感測器的第一電極和第二電極以產生電流；
 - 將待測樣本與該感測器之半導體層所鍵結的探針基團接觸；以及
 - 測定該感測器之電性變化，以判斷該待測樣本中是否含有探針專一性受質。
14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中，該待測樣本與該感應器係於流體中進行接觸。
15. 如申請專利範圍第 13 或 14 項之方法，其中，該待測

樣本係為氣態物質或可產生氣態之物質。

16. 一種感測系統，係包括：

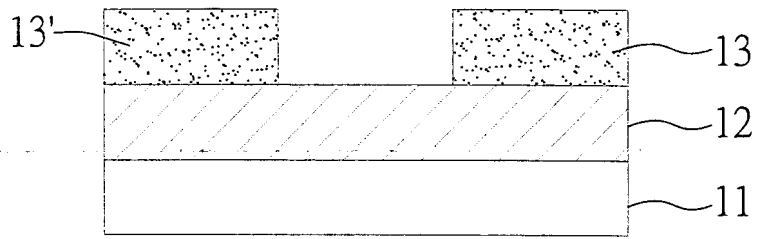
如申請專利範圍第 1 項之感測器；

電壓提供裝置，係電性連接至該感測器之電極，
用以提供偏壓至該感測器；以及

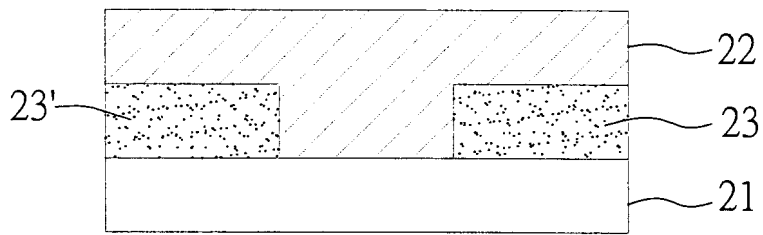
電性檢測裝置，係電性連接至該感測器，用以測
定該感測器之電性變化。

17. 如申請專利範圍第 16 項之感測系統，其中，該電性變
化係為電流之變化。

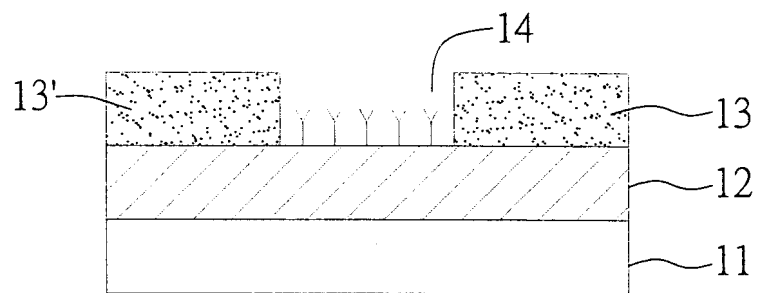
圖式：



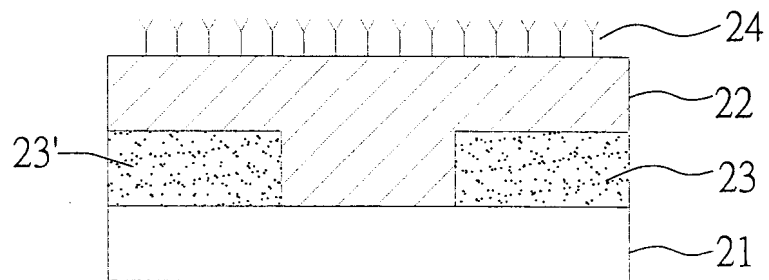
第 1A 圖



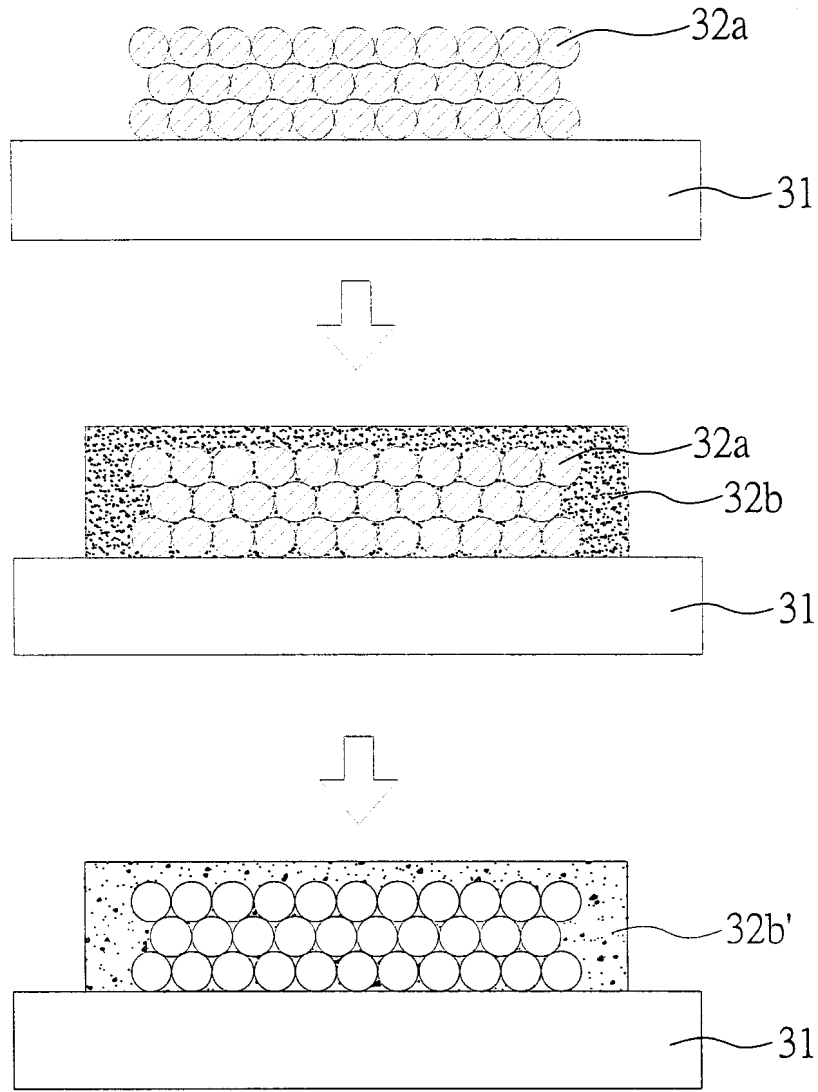
第 1B 圖



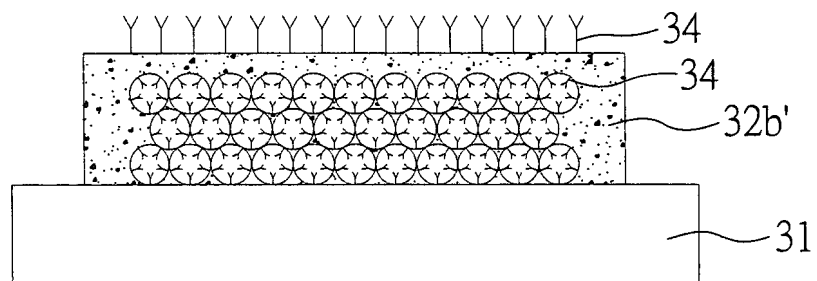
第 2A 圖



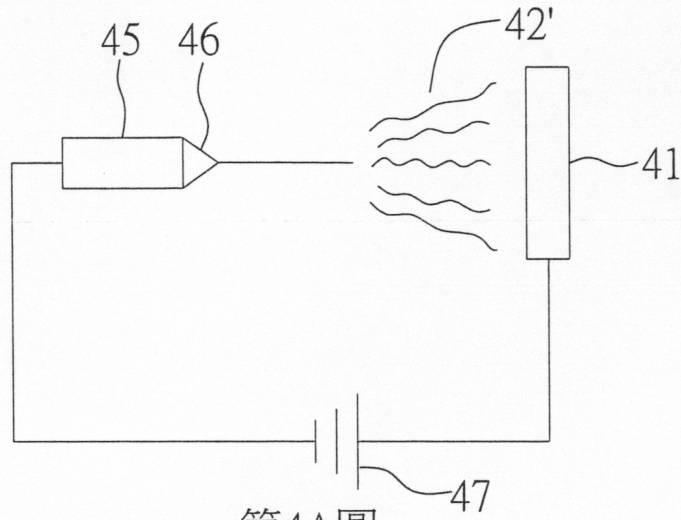
第 2B 圖



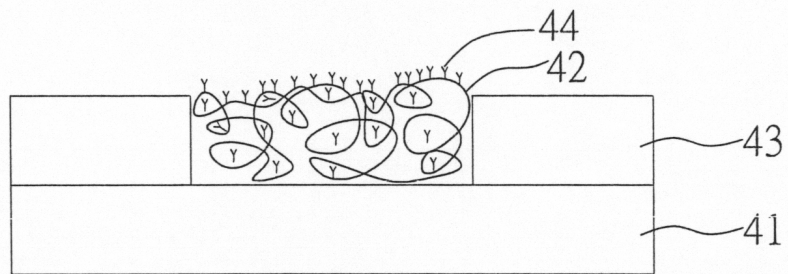
第 3A 圖



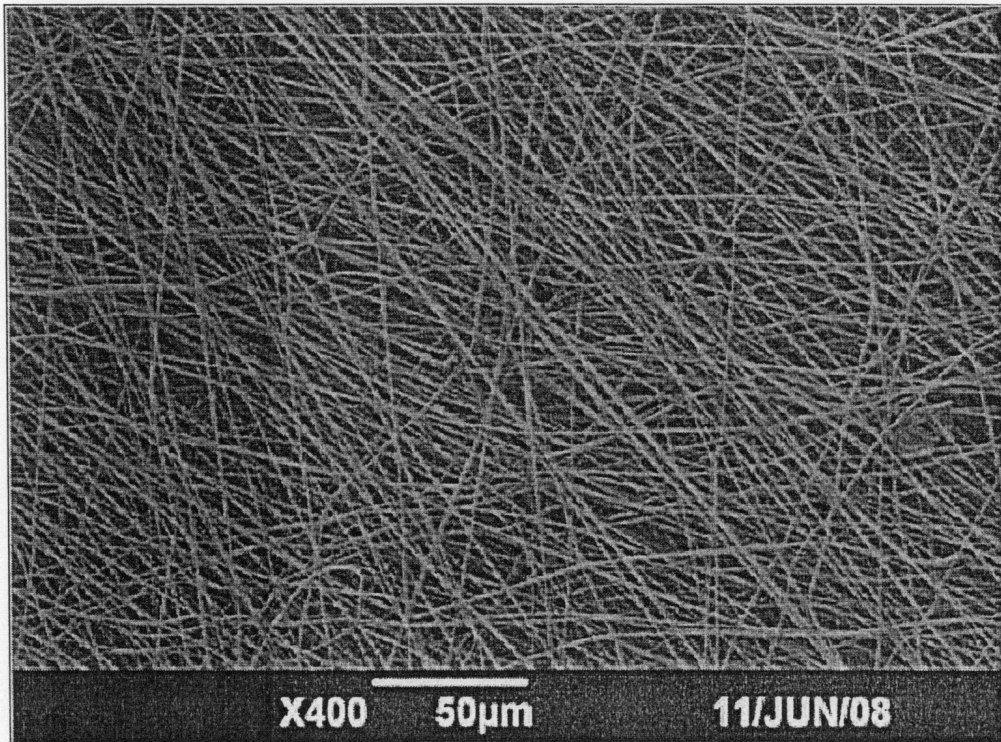
第 3B 圖



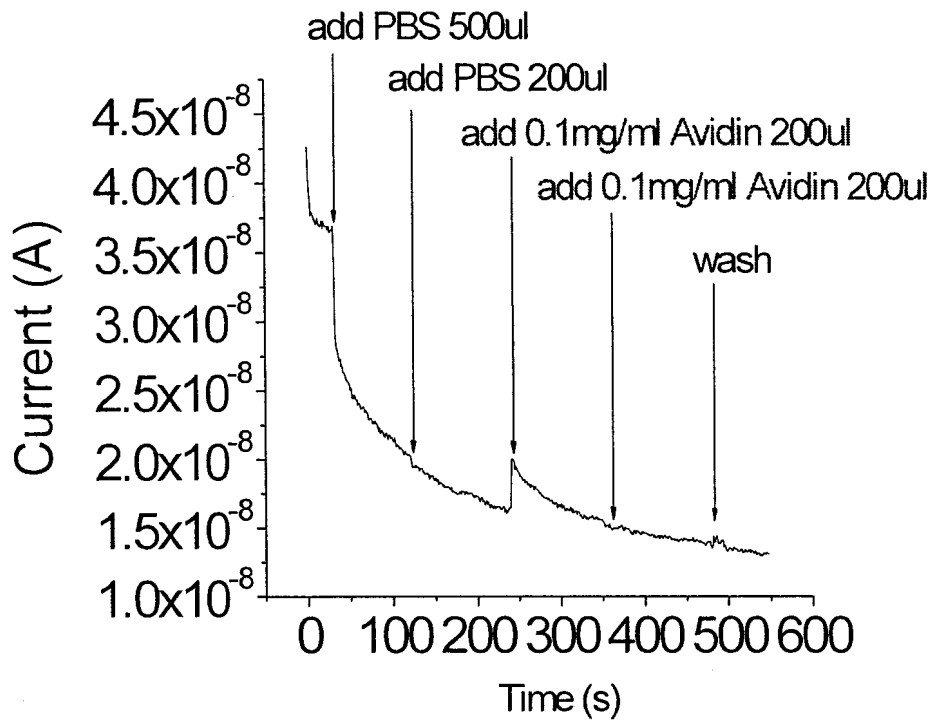
第4A圖



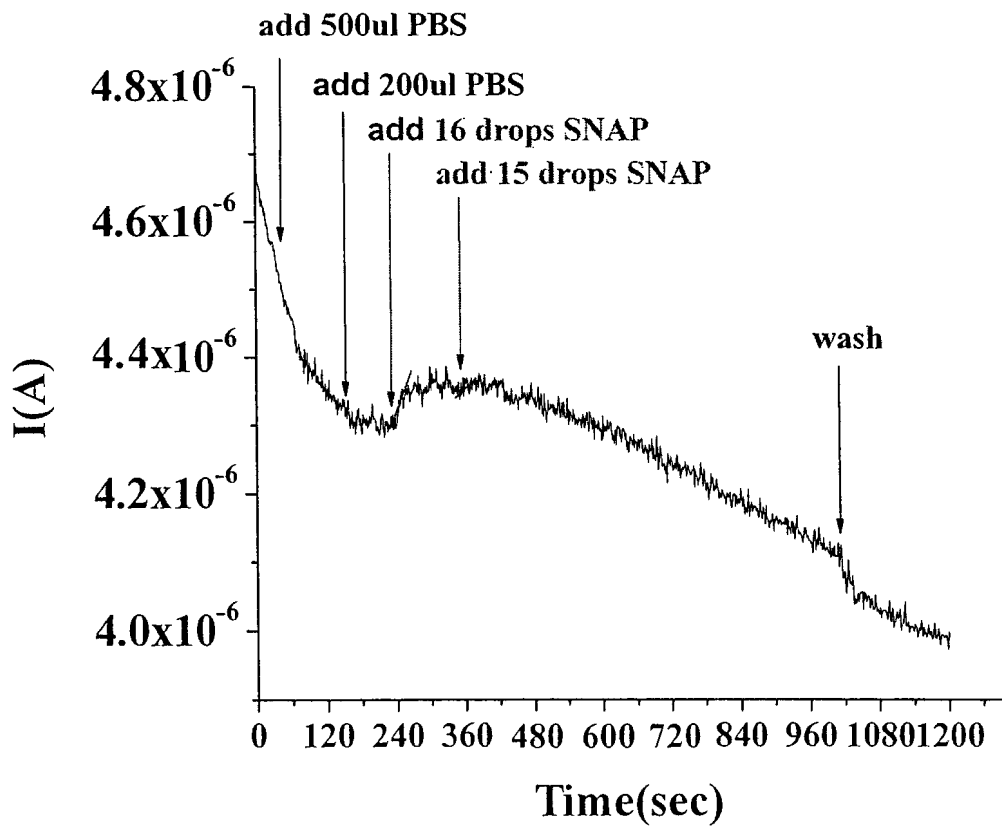
第4B圖



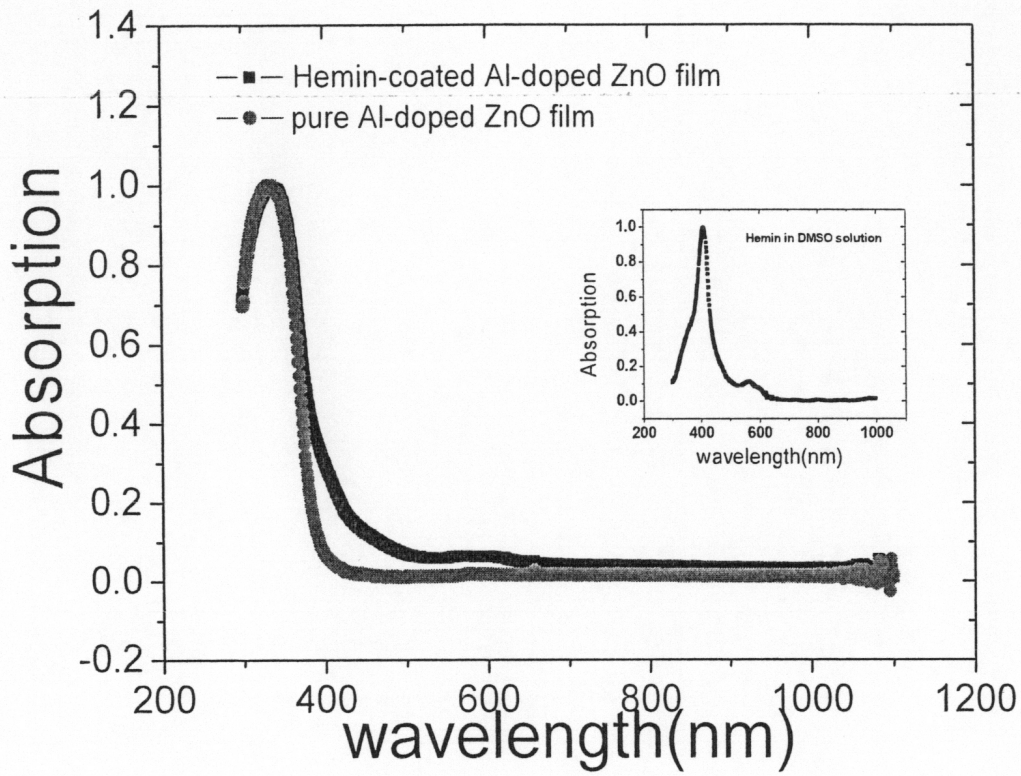
第4C圖



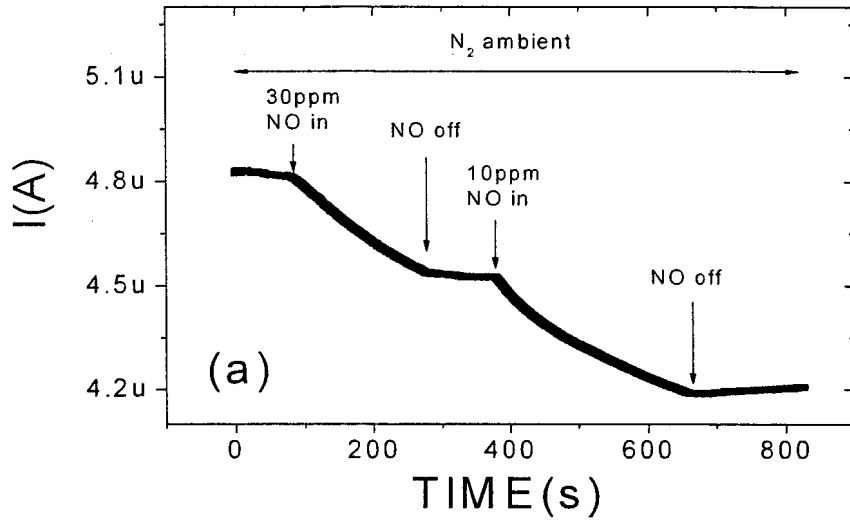
第 5 圖



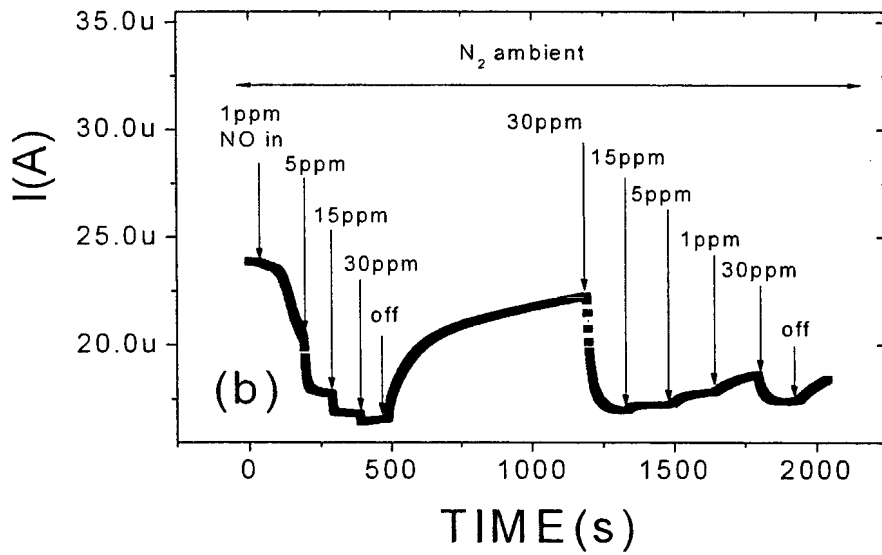
第 6 圖



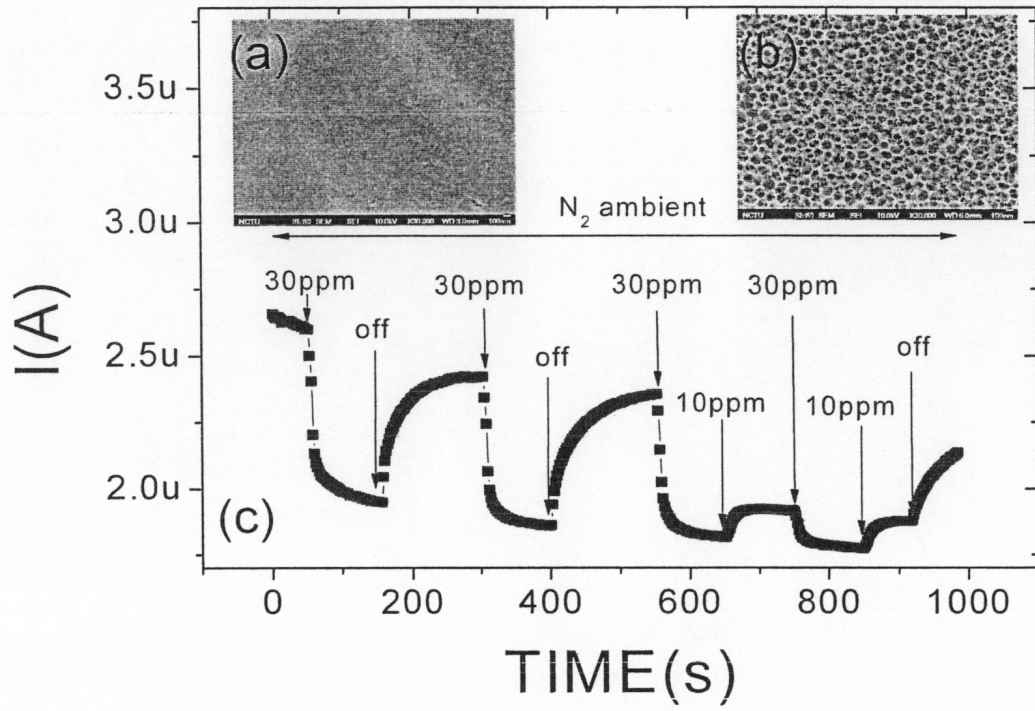
第 7 圖



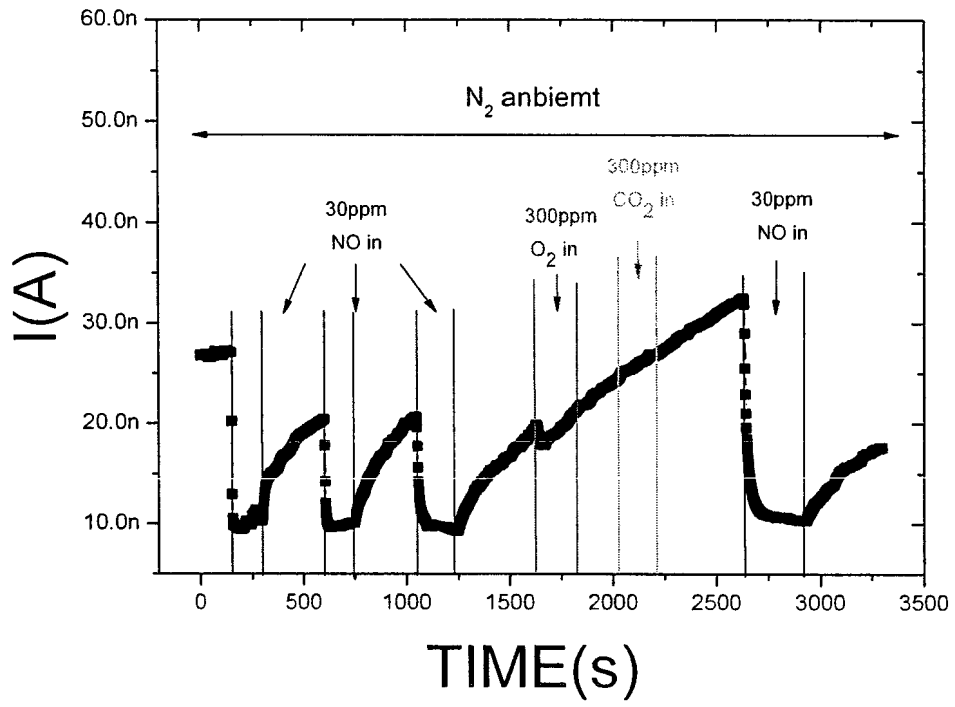
第 8A 圖



第 8B 圖



第 9 圖



第 10 圖

自 Sigma Aldrich 公司)溶液，取製備例 1 之半導體裝置於該 3,4-二胺基苯酸溶液中浸泡隔夜，再以 PBS 洗滌表面以去除未鍵結至該半導體層的 3,4-二胺基苯酸，而得到經 3,4-二胺基苯酸官能化的感測裝置，可用於偵測一氧化氮 (NO) 之存在。

經官能化的半導體裝置之結構示意圖係如第 2A 圖、第 2B 圖、第 3B 圖及第 4B 圖所示，其中，元件符號 14、24、34 及 44 係表示官能化至半導體層之探針基團。

實施例 1

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (2) 所述步驟進行官能化而得到以生物素官能化之氧化鋅半導體感測裝置 (以下簡稱生物素-氧化鋅感測裝置)。

提供一電壓至該生物素-氧化鋅感測裝置，將其置入 pH 7.0，濃度為 0.01 M 的 PBS 緩衝溶液中，如第 5 圖所示，當該生物素-氧化鋅感測裝置剛接觸到 500 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，電流值係遽降一個幅度。當再加入 200 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，則不會產生因為液體加入而造成的電流變化，因此，可以判定後續加入液體所產生的電流變化並非由緩衝溶液本身所造成。

接著，加入專一性受質--濃度為 0.1mg/ml 的抗生物素 (購自 Sigma Aldrich 公司) 200 μ l 至該生物素-氧化鋅感測裝置所在的緩衝溶液中，立即產生一明顯的電流變化，這是由於抗生物素與官能化於半導體層的生物素產生專一性的鍵結，而抗生物素帶有電荷，會影響到該氧化鋅半導

體層中的載子傳輸，進而影響電流，產生變化。因此，證實本感測器係無須進一步標定受質，即可藉由電流之變化而測定特定物質之存在。

實施例 2

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (3) 所述步驟進行官能化而得到以 3,4-二胺基苯酸官能化之氧化鋅半導體感測裝置（以下簡稱胺基苯酸-氧化鋅感測裝置）。

提供一電壓至該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置，將其置入 pH 7.0，濃度為 0.01 M 的 PBS 緩衝溶液中，如第 6 圖所示，當該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置剛接觸到 500 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，電流值係遽降一個幅度。當再加入 200 μ l 的 PBS 緩衝溶液時，則不會產生因為液體加入而造成的電流變化，因此，可以判定後續加入液體所產生的電流變化並非由緩衝溶液本身所造成。

加入 16 滴在液體中可產生一氧化氮之一氧化氮供體 (NO donor) SNAP (S-Nitroso-N-acetyl- DL-penicillamine，購自 Sigma Aldrich 公司，濃度為 0.5M) 至該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置所在的緩衝溶液中，SNAP 係為 3,4-二胺基苯酸之受質供體。該胺基苯酸-氧化鋅感測裝置立即產生一明顯的電流變化，因此，證實本感測器係無須進一步標定受質，即可藉由電流之變化而測定特定物質之存在。

實施例 3

以自製備例 1(1)所得之半導體裝置，如製備例 2 (1)

所述步驟進行官能化而得到以血紅素官能化之氧化鋅半導體感測裝置（以下簡稱血紅素-氧化鋅感測裝置）。

測定經上述步驟所製備之血紅素-氧化鋅感測裝置之吸收光譜，並以純化的血紅素溶於 DMSO 之溶液及未經官能化的氧化鋅半導體裝置做為對照組，結果如第 7 圖所示，於可見光波長範圍 400nm-600nm，該血紅素-氧化鋅感測裝置會產生吸收光譜，且與血紅素於 DMSO 之溶液的吸收光譜一致，證實本發明之感測裝置確實具有血紅素官能化於氧化鋅上。

將未經官能化的氧化鋅半導體裝置及本發明之血紅素-氧化鋅感測裝置分別置入充滿氮氣的環境中，並提供一電壓至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，感測裝置之電流變化結果如第 8 圖所示。

第 8A 圖為未經官能化的氧化鋅半導體裝置之電流變化，顯示未經官能化的氧化鋅半導體裝置對於 NO 氣體的通入，不具備穩定的電流值，與 NO 濃度之改變亦無關連性的電流變化，無法感測環境中的 NO 濃度。

第 8B 圖為本發明血紅素-氧化鋅感測裝置之電流變化，顯示經血紅素官能化的氧化鋅膜的電流變化與 NO 濃度變化具有關連性，並具有反應出 NO 即時濃度變化的靈敏度，當 NO 氣體關閉時，電流上升，證明此感測裝置對於 NO 氣體有吸附/脫附的可逆性，故，此實施例之血紅素-氧化鋅感測裝置確實可作為一氧化氮感測裝置。

實施例 4

以自製備例 1(2)所得之多孔性氧化鋅半導體裝置，如製備例 2(1)所述步驟進行官能化而得到以血紅素官能化之多孔性氧化鋅半導體感測裝置(以下簡稱血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置)。

第 9 圖(a)為對照組(未經孔洞化處理的氧化鋅半導體)表面的掃描式電子顯微鏡(SEM)圖，第 9 圖(b)為具多孔性氧化鋅表面的 SEM 圖，由此兩圖可知，多孔性氧化鋅具有較大的表面積以官能化血紅素。

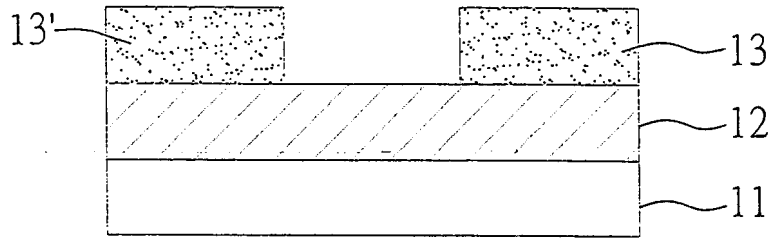
接著，將該血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置置入充滿氮氣的環境中，並提供一電壓至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，感測裝置之電流變化結果如第 9 圖(c)所示，顯示血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置能更快速的由穩定的電流反應出 NO 的即時濃度變化；當 NO 氣體關閉時，電流回升速度更是比未多孔化處理的氧化鋅膜(如實施例 3，第 8B 圖)快很多，証實血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置能增加對於 NO 氣體反應的穩定度與靈敏度。

實施例 5

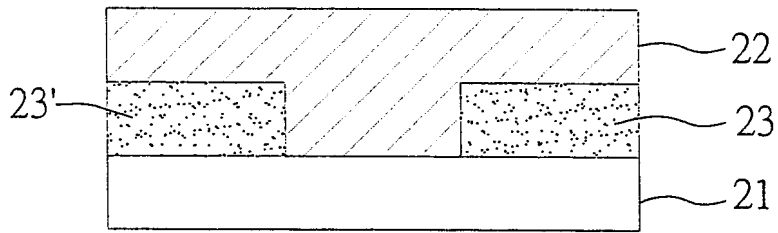
以實施例 4 之血紅素-多孔性氧化鋅感測裝置置入充滿氮氣的環境中，並提供一電壓至該裝置，接著通入 NO 氣體至該充滿氮氣的環境中，並調控 NO 濃度變化、開啟及關閉，接著通入不同氣體，包括氧氣(O_2)及二氧化碳(CO_2)，藉以測試該感測裝置的選擇性(specificity)，感測

98年6月1日 修正 補充

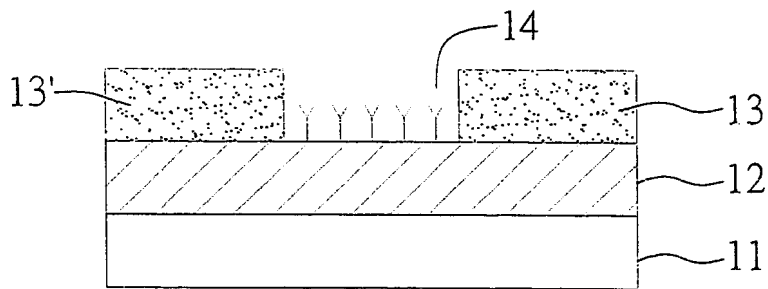
圖式：



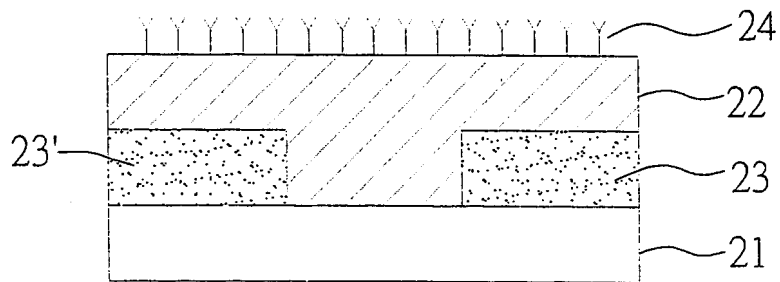
第 1A 圖



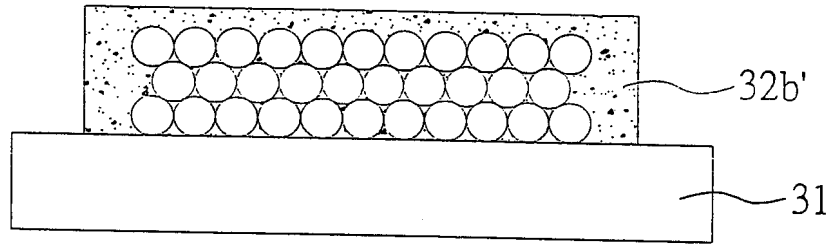
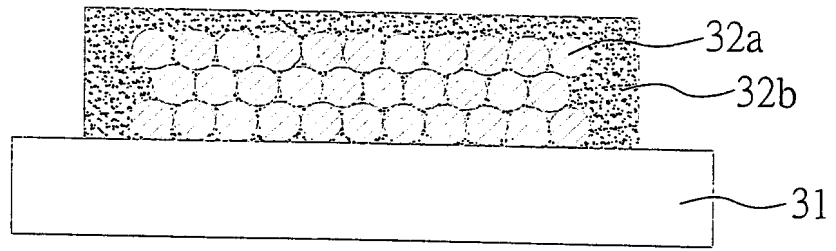
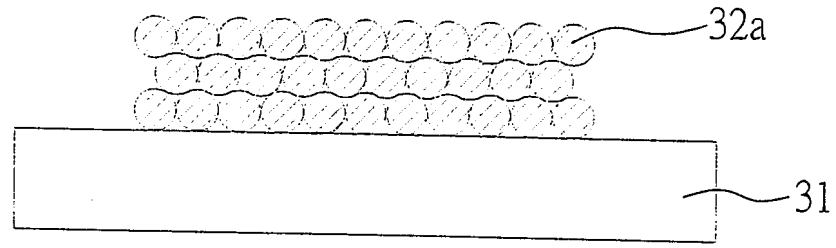
第 1B 圖



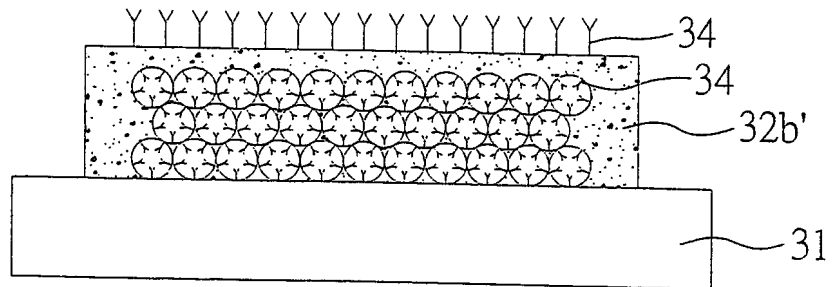
第 2A 圖



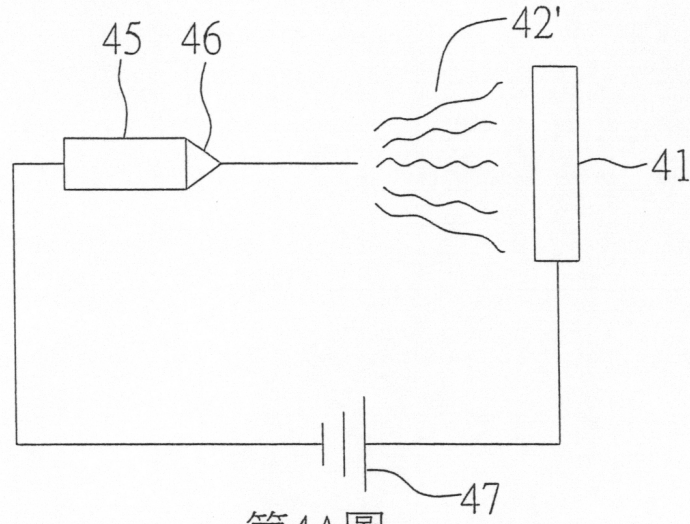
第 2B 圖



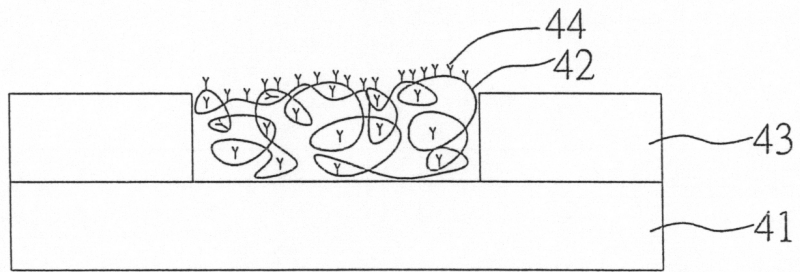
第 3A 圖



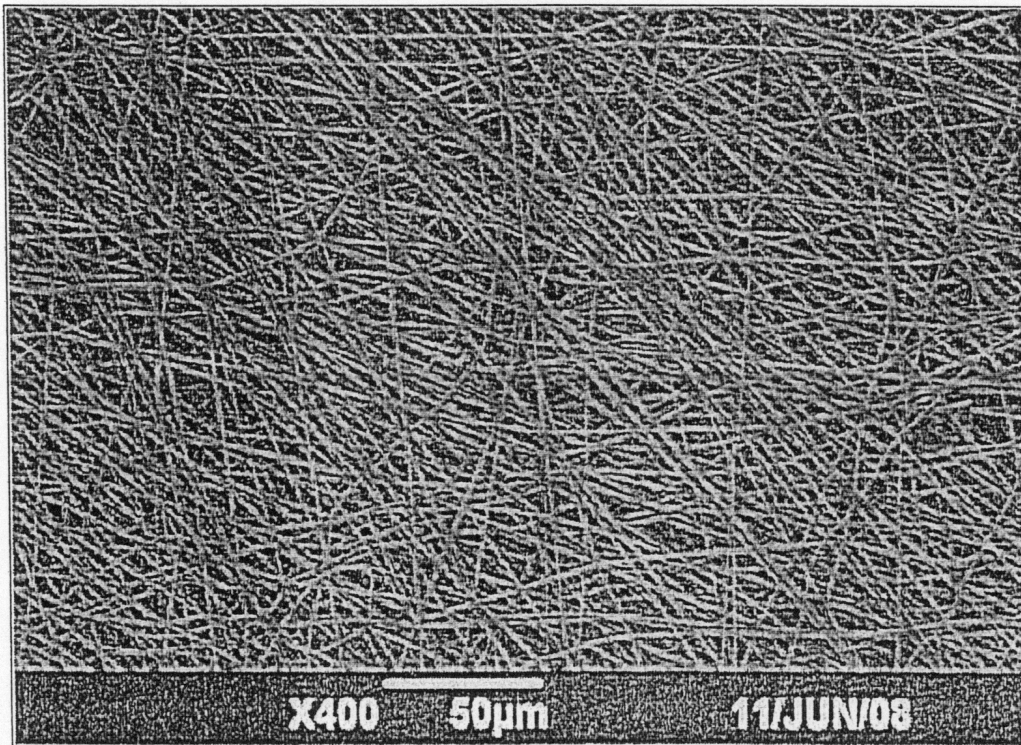
第 3B 圖



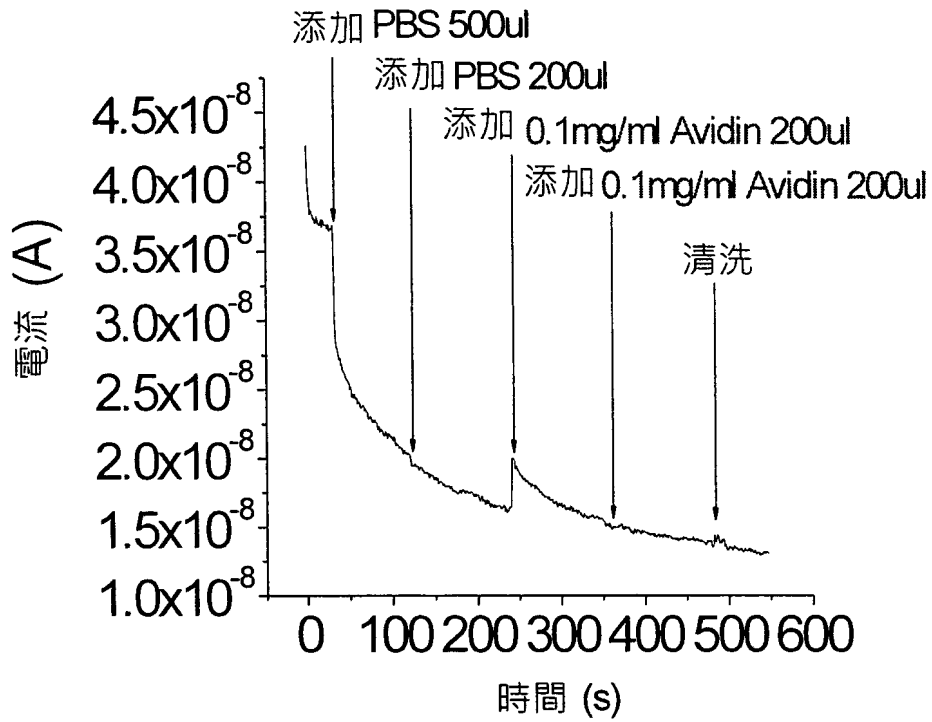
第4A圖



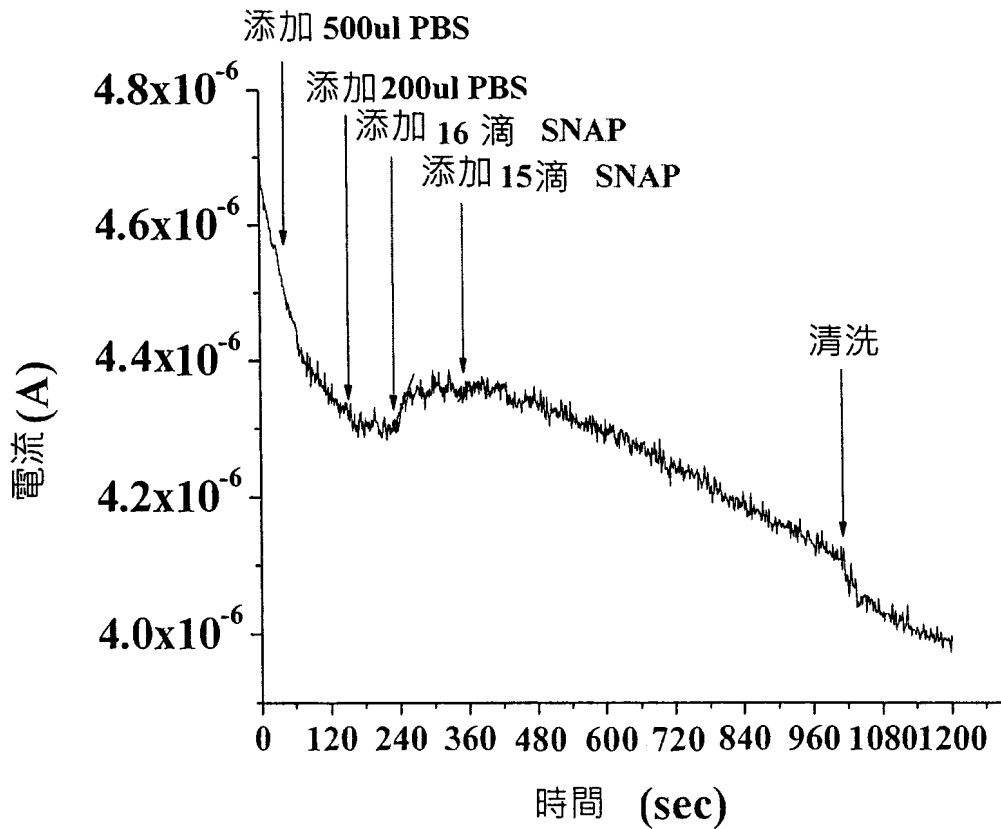
第4B圖



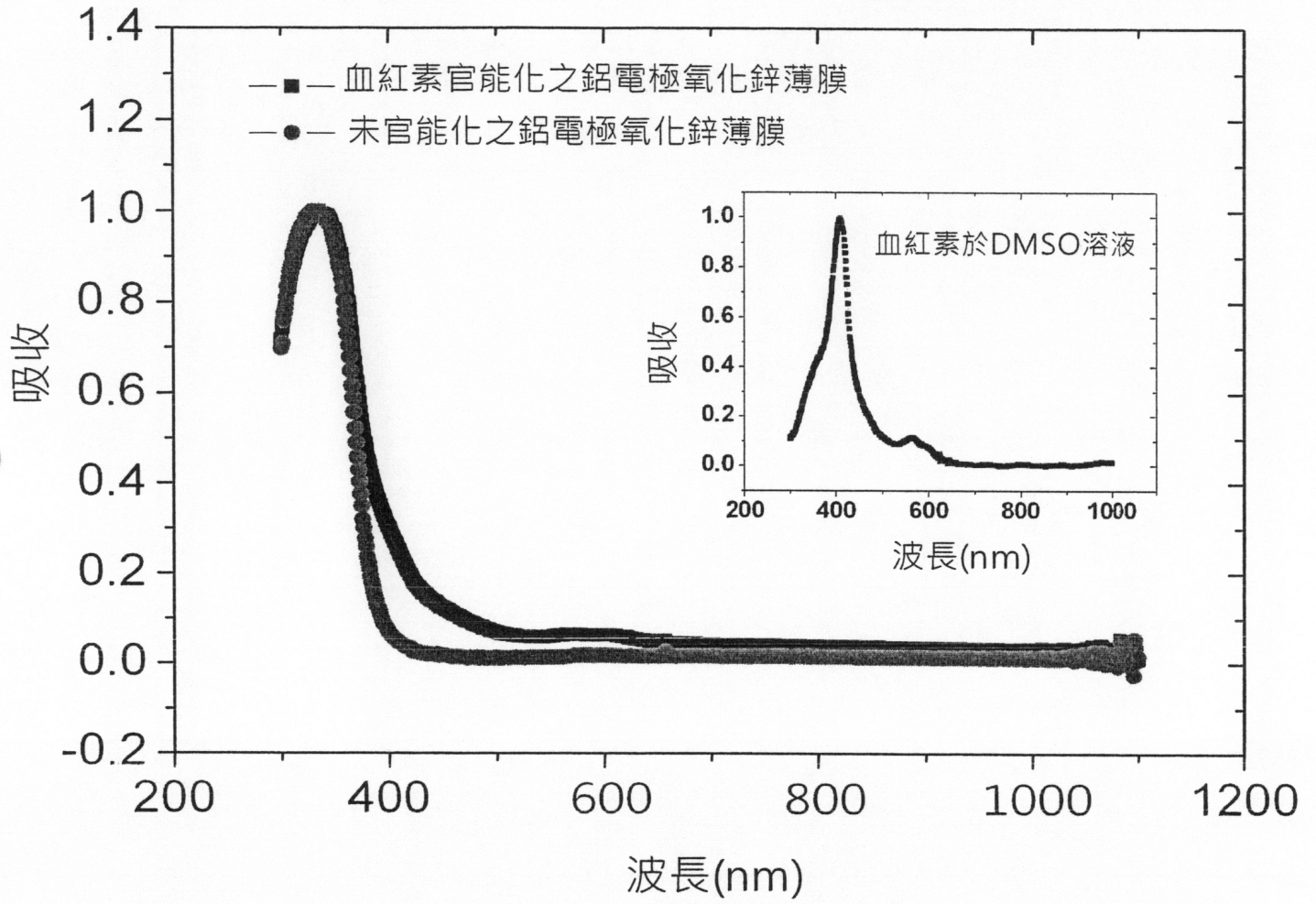
第4C圖



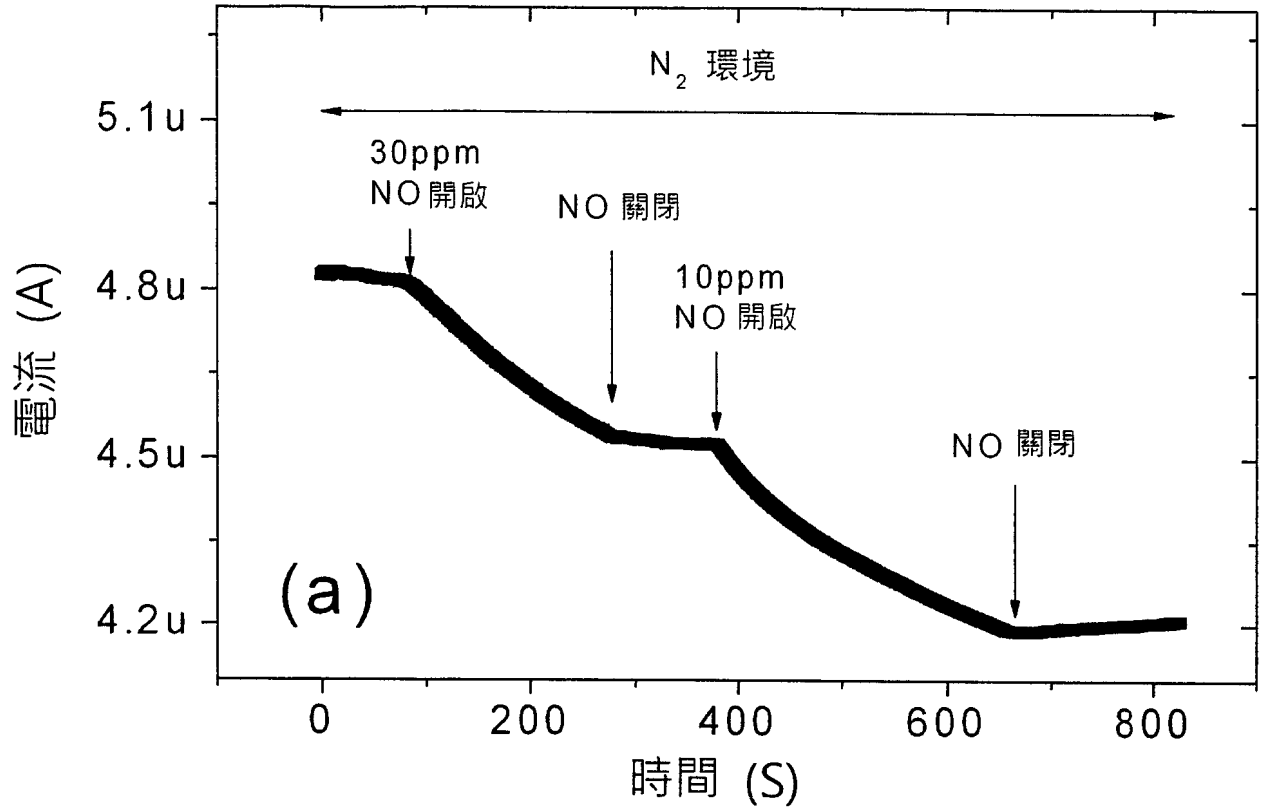
第 5 圖



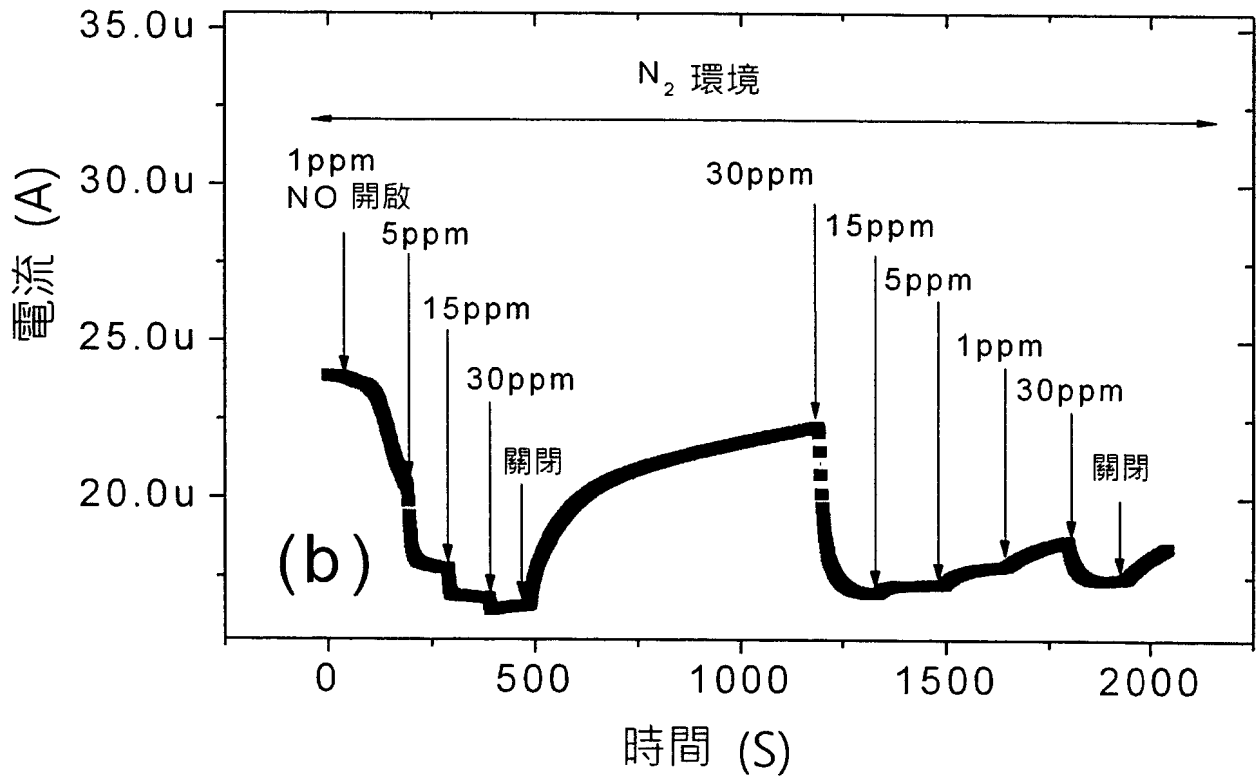
第 6 圖



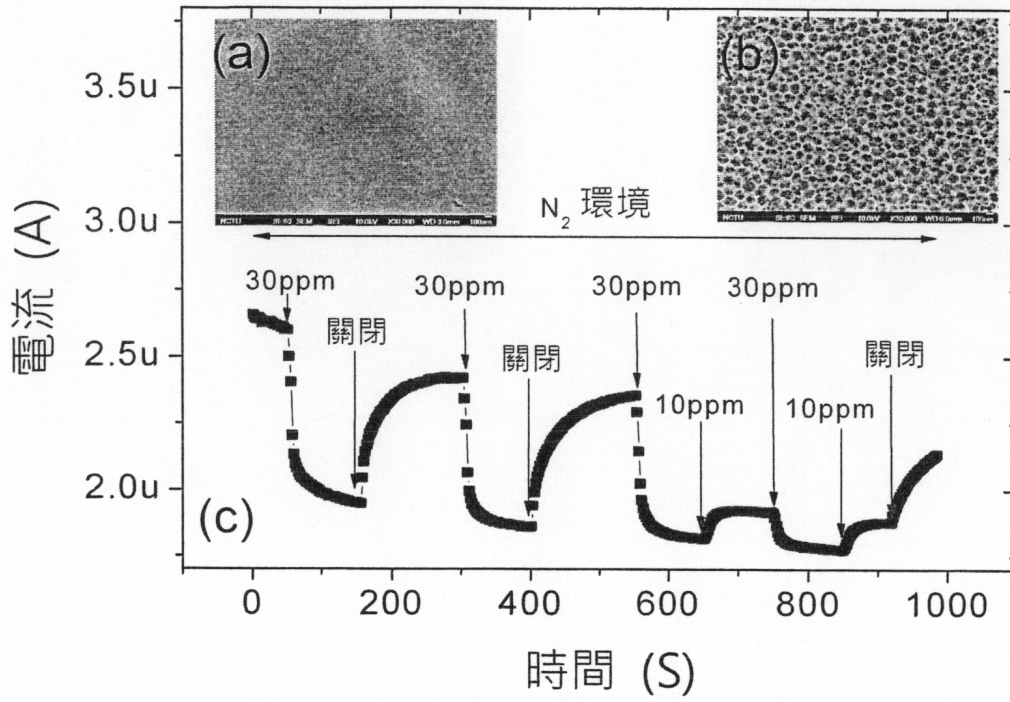
第 7 圖



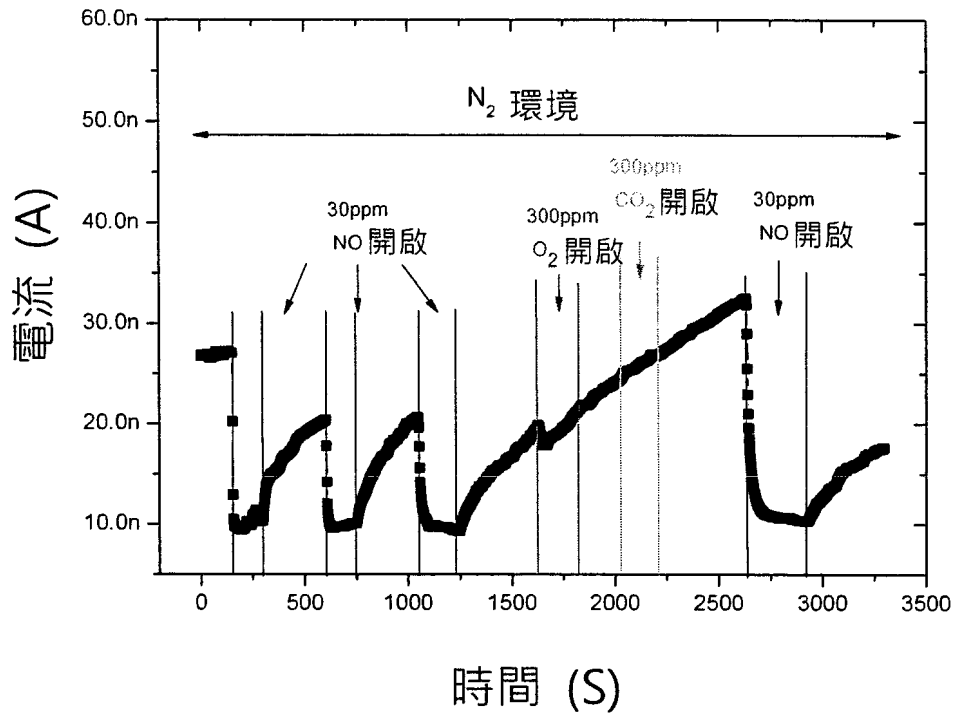
第 8A 圖



第 8B 圖



第 9 圖



第 10 圖