

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92131195
※ 申請日期： 92.11.07 ※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

生化感測方法及其感測裝置

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

國立交通大學

代表人：(中文/英文)

張俊彥

住居所或營業所地址：(中文/英文)

300 新竹市大學路 1001 號

國 籍：(中文/英文)

中華民國

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 楊裕雄
2. 吳重雨
3. 盧武德
4. 施育全
5. 胡智朋

住居所地址：(中文/英文)

1. 新竹市建中一路 29 號 11 樓之 1
2. 新竹市明湖路 648 巷 104 弄 75 號
3. 台北市內湖區內湖路二段 103 巷 119 弄 4 號 14 樓
4. 嘉義市台林街 215 巷 29 號

5. 南投縣埔里鎮大城路 33-2 號

國 籍：(中文/英文)

(均同)中華民國

肆、聲明事項：

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，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

本案技術已公開發表，詳如附件(含部份中譯本)

5. 南投縣埔里鎮大城路 33-2 號

國 籍：(中文/英文)

(均同)中華民國

肆、聲明事項：

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，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

本案技術已公開發表，詳如附件(含部份中譯本)

伍、中文發明摘要：

本發明係一種生化感測方法及其感測裝置，利用此生化感測方法之感測裝置係包括一感光二極體，其可感測特定化合物與特定酵素及顯光劑反應後所產生之光，並能將所感測之光訊號轉換為電流訊號；另有一電流／電壓轉換電路可將該電流訊號轉換為類比電壓訊號；且此類比電壓訊號經由一類比／數位轉換器可再轉換為數位電壓訊號；最後利用一電子裝置可接收此數位電壓訊號並對其加以分析，藉此分析動作以測定該特定化合物之含量多寡。本發明之方法及裝置可提供簡易、大量而即時之醫療檢測，可改善習知檢測技術所使用之光譜分析儀體積過大且價格過高之缺失。

陸、英文發明摘要：

柒、指定代表圖：

(一)、本案代表圖為：第二圖

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

10	容器	12	感光二極體
14	電流鏡	16	電阻
18	類比／數位轉換器	20	電子裝置
22	電流／電壓轉換電路	24	CMOS感測晶片
26	電壓供應器		

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

玖、發明說明：

一、【發明所屬之技術領域】

本發明係一種生化感測方法及其感測裝置，特別是一種利用感光二極體感測生化反應所產生之光，以對特定化合物進行定量分析之生化感測方法及其感測裝置。

二、【先前技術】

隨著生物科技及電子科技等現代科學技術的進展，一場全球醫藥革命明顯可期，而在各種醫療檢測的新技術支援下，即時自我診斷已成為可行且重要的趨勢，透過即時的自我健康診斷，一方面可節省就醫時間，另一方面亦可對個人健康進行初步的檢查，因此，研發一種正確性高、攜帶方便、便宜且易於使用的檢測裝置已成為醫藥產業中，最具市場潛力以及最重要的課題。

習用的醫學檢測方法中，光譜分析儀器是一種常用且重要的檢測工具，如分光光度計（Spectrophotometer）等，其係利用光穿透某一物質時，部分波長的光會被該物質吸收之原理，來對該物質進行定性或定量分析，一般利用光譜分析之檢測方式常將待檢測物溶入特定之溶劑中，再將一光源之光入射該溶液，此時一部分的光會被檢測物所形成之溶質所吸收，一部分光會被反射，僅一部分的光會穿透該溶液，而光譜分析儀器便可利用一光感測元件感測此穿透光，並根據其所形成之吸收光譜曲線形狀及強度，比對已知物質之吸收光譜曲線及消光係數，對該物質做定性

及定量分析，諸如血糖檢測、膽固醇檢測、尿酸檢測、膽鹼檢測等都可利用光譜分析儀器進行分析檢測。

然而，傳統的光譜分析儀器係利用光電倍增管（Photomultiplier tube）作為光感測元件，光電倍增管之光陰極在光子作用下會發射電子，這些電子在電場或磁場的加速下會衝擊次極並產生更多的電子，若再將這些電子重覆同樣的加速衝擊過程即可將光電流持續地予以倍增放大，最後，利用一高電位的光陽極即可收集放大後的光電流。而儘管光電倍增管的靈敏度相當高，但由於體積大、價格昂貴且需要高電壓（五百伏特至一千伏特）來加以驅動，故相當程度地限制了所應用之光譜分析儀器的普及性，因此，若一般人想利用光譜分析方式來進行健康檢測，幾乎都得到醫院才能施行。

有鑑於此，本發明提出一種利用感光二極體以進行生化感測之方法及裝置，藉以改善習知技術的缺失。

三、【發明內容】

本發明之主要目的，係提供一種生化感測方法及其感測裝置，該方法及裝置係利用 CMOS 製程所製造之感光元件，來感測生化反應所產生之冷光、螢光、可見光以及紫外光等，藉此減少檢測儀器的成本與體積。

本發明之另一目的，係提供一種生化感測方法及其感測裝

置，藉此提供即時而大量之檢測。

本發明之又一目的，係提供一種生化感測方法及其感測裝置，藉此將生化醫學檢測簡化為一般人均可自行操作的程序。

根據本發明之生化感測方法，首先將一待測溶液中之特定化合物，如血糖、膽固醇、尿酸等，與第一酵素反應並產生過氧化氫，接著再利用顯光劑及第二酵素與過氧化氫反應以產生化學發光，此時利用一半導體製程所製造之感光元件感測該光，並將光訊號轉換為電流訊號，接著利用一電流／電壓轉換電路將電流訊號轉換為類比電壓訊號，再利用一類比／數位轉換器將類比電壓訊號轉換為數位電壓訊號，最後藉由一電子裝置對此數位電壓訊號進行分析，以獲得於待測溶液中特定化合物之濃度。

又根據本發明之生化感測裝置，其係包括一承載體，此承載體承載有特定化合物、顯光劑及第一、第二酵素混合而成之冷光檢測試劑，此冷光檢測試劑所產生之化學發光會被一半導體製程所製造之感光元件加以感測，此感光元件更會將所感測之光轉換為電流訊號，另有一電流／電壓轉換電路，其可將該電流訊號轉換為類比電壓訊號，而此類比電壓訊號經由一類比／數位轉換器可轉換為數位電壓訊號，最後尚有一電子裝置接收此數位電壓訊號，並對其進行分析、儲存或傳送之動作。

底下藉由具體實施例的說明，並參照所附之圖式，當更容易瞭解本發明之目的、技術內容、特點及其所達成之功效。

四、【實施方式】

本發明係一種生化感測方法及其感測裝置，利用此方法及感測裝置，可減少檢測儀器的成本與體積，並可提供一般人進行即時自我健康檢測，以減少就醫時間及成本。

參照第一圖，其係本發明之生化感測方法流程示意圖，如圖所示，首先於步驟 S10 中將含有特定化合物之待測溶液與含有第一酵素之溶液混合在一起，並使此混合溶液產生化學反應而生成過氧化氫，該特定化合物可為血糖 (Glucose)、膽固醇 (Cholesterol)、尿酸 (Uric acid)、乳酸鹽 (Lactate)、磷脂 (Phospholipids)、及三酸甘油酯 (Triglycerides) 等人體化合物，而第一酵素則係配合特定化合物之種類而適當選擇，舉例而言，該第一酵素之種類可為葡萄糖氧化酵素 (Glucose oxidase)、膽固醇氧化酵素 (Cholesterol oxidase)、尿酸酵素 (Uricase)、乳酸氧化酵素 (Lactate oxidase)、磷脂酵素 (Phospholipase)、及脂肪分解酵素 (Lipase) 等等；執行完步驟 S10 後，接著於步驟 S12 中，利用顯光劑及過氧化酵素 (Peroxidase) 與步驟 S10 所生成之過氧化氫反應產生化學發光，藉此化學發光反應可產生冷光、螢光、可見光或紫外光等，而步驟 S12 中所使用之顯光劑係選自光敏靈 (Luminol)、二甲基引朵 (2-methyl Indole)、異氨基苯二甲酰肼 (Isoluminol)、二氧環烷 (dioxetane)、吡啶翁

酯 (Acridinium ester)、亮光素 (lucigenin)、金剛烷二氧丁環磷酸鹽 (AMPPD) 及 CDP-Star、CSPD 等化學冷光試劑；待執行完步驟 S12 後即執行步驟 S14，亦即利用至少一半導體製程所製造之感光元件，如感光二極體 (Photodiode) 等，來感測步驟 S12 所產生之光，該感光二極體並可將所感測之光訊號轉換為電流訊號；接著，於步驟 S16 中，利用一電流／電壓轉換電路將前述電流訊號轉換為類比電壓訊號，且此電流／電壓轉換電路可利用電流鏡之設計將電流訊號放大，並可利用電阻或電容將電流訊號轉換為類比電壓訊號；接著，執行完步驟 S16 後即執行步驟 S18，即利用一類比／數位轉換器將類比電壓訊號再轉換成數位電壓訊號；最後於步驟 S20 中，利用可攜式顯示器、個人電腦或工作站等電子裝置將該數位電壓訊號加以分析、儲存或傳送，並藉此獲得該待測溶液中，該特定化合物含量多寡等資訊。

參照第二圖，其係本發明生化感測裝置之方塊示意圖，如圖所示，一容器 10 中盛有待測定之生化冷光檢測試劑，此試劑中含有特定化合物、第一酵素、顯光劑及過氧化酵素，該特定化合物會與第一酵素反應產生過氧化氫，而此過氧化氫會再與顯光劑及過氧化酵素反應產生冷光、螢光、可見光或紫外光等，而此化學發光所產生之光會再由一感光二極體 12 加以感測，且此感光二極體 12 會將所感測之光訊號轉換為電流訊號，然而，為避免此電流訊號過於微弱而難以辨識處理，此電流訊號會再經電流鏡 14 加以

放大，且放大後的電流訊號會再經一電阻 16 轉換為類比電壓訊號以利於進行訊號處理，又另有一類比／數位轉換器 18 可將此類比電壓訊號轉換為數位電壓訊號，且此數位電壓訊號會被一電子裝置 20 所接收，並由其進行分析、儲存、或傳送等動作，藉此可獲得於該試劑中，該特定化合物濃度大小等資訊。

承上所述並參照第二圖，其中該容器 10 亦可為石英管、試片等承載體，而其所盛之特定化合物可為血糖、膽固醇、尿酸、乳酸鹽、磷脂、及三酸甘油酯等人體化合物，而該第一酵素係配合特定化合物之種類而加以適當選擇，另該顯光劑可選自光敏靈、二甲基引朵、異氨基苯二甲酰肼、二氧環烷、吡啶翁酯、亮光素、金剛烷二氧丁環磷酸鹽及 CDP-Star、CSPD 等化學冷光試劑，此外，該電流鏡 14 及電阻 16 可整合於一電流／電壓轉換電路 22 內，且電阻 16 可由電容加以取代，藉此亦可將電流訊號轉換成類比電壓訊號以輸出至類比／數位轉換器，另感光二極體 12、電流鏡 14 及電阻 16 更可整合於一 CMOS 感測晶片 24 上，使該 CMOS 感測晶片 24 同時具有感測化學發光及將光訊號轉換為類比電壓訊號以輸出之功能，如第三圖所示。

參照第四圖，其係本發明之生化感測裝置示意圖，圖中所示之 CMOS 感測晶片 24 係包含前述感光二極體及電流／電壓轉換電路，一容器 10 則置放於此 CMOS 感測晶片 24 上，此容器 10 中裝有生化冷光檢測試劑，此試劑發生之化學發光反應所產生之冷

光、螢光、可見光或紫外光可由該 CMOS 感測晶片 24 加以感測，並由其將光訊號轉換為類比電壓訊號以輸出至一類比／數位轉換器 18，而此類比／數位轉換器 18 會再將類比電壓訊號轉換為數位電壓訊號以輸出至一電子裝置 20，並藉由此電子裝置 20 對該數位電壓訊號加以分析、儲存或傳送，此外，尚有一電壓供應器 26 可供應 CMOS 感測晶片 24 穩定之電壓源。

另外，本發明亦針對葡萄糖做定量分析以驗證本發明之可行性，首先，將葡萄糖與葡萄糖氧化酵素反應以生成過氧化氫，其化學反應式為： $\text{葡萄糖} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{葡萄糖氧化酵素} \rightarrow \text{葡萄糖酸} + \text{H}_2\text{O}_2$ ；接著再將過氧化氫 (H_2O_2) 與山葵根過氧化酵素 (Horseradish Peroxidase) 反應產生化學發光，其化學反應式為： $2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{光敏靈} + \text{山葵根過氧化酵素} \rightarrow 3\text{-氨基鄰苯二甲酸} + \text{N}_2 + \text{波長 425 奈米之光}$ ；最後再藉由本發明之生化感測裝置感測化學發光反應所產生之光，並藉以測定葡萄糖之量，而第五圖至第七圖依序為利用本發明所測得之山葵根過氧化酵素活性檢量線、過氧化氫檢量線及葡萄糖檢量線，由第五圖可知，當山葵根過氧化酵素份量在 1 單位以下時，山葵根過氧化酵素的活性與本發明之生化感測裝置所檢測之電壓成正比，且山葵根過氧化酵素一單位定義為：於 pH 值 6.0 且溫度 20°C 下，20 秒中可將焦培酚 (Pyrogallol) 催化出 1mg 之 Purpurogallin；第六圖則顯示出過氧化氫濃度與檢測電壓之關係；而由第七圖之葡萄糖檢量線可知，當葡萄糖濃度在 5mM

以下時，若葡萄糖濃度產生微小變化，檢測電壓會隨之產生明顯之變化，故本發明確可利用此葡萄糖檢量線對葡萄糖做精確之定量分析。

由上所述，本發明係利用成熟 CMOS 製程所製造之 CMOS 感測晶片，感測化學發光反應所產生之光，並再利用類比／數位轉換器及可攜式顯示器等電子裝置，處理 CMOS 感測晶片所感測之訊號，而由於 CMOS 感測晶片具有體積小、低成本及能夠大量生產製造等優點，且類比／數位轉換器亦可整合於 CMOS 感測晶片中或整合於電子裝置裡，故本發明能夠提供低成本、準確、即時且方便之檢測，讓使用者無需就醫即可進行自我健康檢查，並能達到節省就醫時間、降低醫療成本及隨時檢測身體健康狀況之功效。

惟以上所述之實施例僅為本發明之較佳實施例而已，並非用以限定本發明實施之範圍。故凡依本發明申請專利範圍所述之形狀、構造、特徵及精神所為之均等變化與修飾，均應包括於本創作之申請專利範圍內。

五、【圖式簡單說明】

圖式說明：

- 第一圖為本發明之生化感測方法流程示意圖。
- 第二圖為本發明之生化感測裝置方塊示意圖。
- 第三圖為本發明 CMOS 感測晶片電路示意圖。
- 第四圖為本發明之生化感測裝置示意圖。

第五圖為利用本發明所量得之山葵根過氧化酵素檢量線示意圖。

第六圖為利用本發明所量得之過氧化氫檢量線示意圖。

第七圖為利用本發明所量得之葡萄糖檢量線示意圖。

圖號說明：

- | | | | |
|----|-----------|----|-----------|
| 10 | 容器 | 12 | 感光二極體 |
| 14 | 電流鏡 | 16 | 電阻 |
| 18 | 類比／數位轉換器 | 20 | 電子裝置 |
| 22 | 電流／電壓轉換電路 | 24 | CMOS 感測晶片 |
| 26 | 電壓供應器 | | |

拾、申請專利範圍：

1、一種生化感測方法，該生化感測方法之步驟包括：

將一含有特定化合物之待測溶液加入一溶液中，該溶液中含有一第一酵素，該第一酵素能與該特定化合物產生化學反應，並生成過氧化氫；

利用一顯光劑及一第二酵素與該過氧化氫形成化學發光反應；

利用至少一半導體製程所製造之感光元件感測該化學發光反應所產生之光，且該感光元件會將所感測之光訊號轉化為電流訊號；

將該電流訊號轉換為電壓訊號；以及

根據該電壓訊號，對該特定化合物進行定量分析，藉以測定於該溶液中，該特定化合物之含量多寡。

2、如申請專利範圍第 1 項所述之生化感測方法，其中該特定化合物係選自血糖、膽固醇、尿酸、乳酸鹽、磷脂、及三酸甘油酯等人體化合物。

3、如申請專利範圍第 1 項所述之生化感測方法，其中該顯光劑可選自光敏靈、二甲基引朵、異氨基苯二甲酰肼、二氧環烷、吡啶翁酯、亮光素、金剛烷二氧丁環磷酸鹽、CDP-Star 及 CSPD 等化學冷光試劑。

4、如申請專利範圍第 1 項所述之生化感測方法，其中該第一酵素係根據該特定化合物之種類而適當選擇。

5、如申請專利範圍第 1 項所述之生化感測方法，其中該第二酵素

係過氧化酵素。

6、如申請專利範圍第1項所述之生化感測方法，其中該感光元件可為一感光二極體。

7、如申請專利範圍第1項所述之生化感測方法，其中該感光元件係設計用以感測冷光、螢光、可見光、紫外光及上述四者之任意組合。

8、如申請專利範圍第1項所述之生化感測方法，其中該電流訊號轉換為該電壓訊號之步驟係直接將該電流訊號轉換為類比電壓訊號。

9、如申請專利範圍第1項所述之生化感測方法，其中該電流訊號轉換為該電壓訊號之步驟係包括將該電流訊號轉換為類比電壓訊號，以及再將該類比電壓訊號轉換為數位電壓訊號。

10、一種生化感測裝置，該生化感測裝置包括：

一承載體，其上承載有一試劑，該試劑含有一特定化合物、一第一酵素、一第二酵素及一顯光劑，該特定化合物會與該第一酵素反應產生過氧化氫，該過氧化氫會與該第二酵素及該顯光劑產生化學發光反應；

一感光元件，其係利用半導體製程所加以製造，該感光元件可感測該化學發光反應所產生之光，且會將所感測之光訊號轉化為電流訊號；

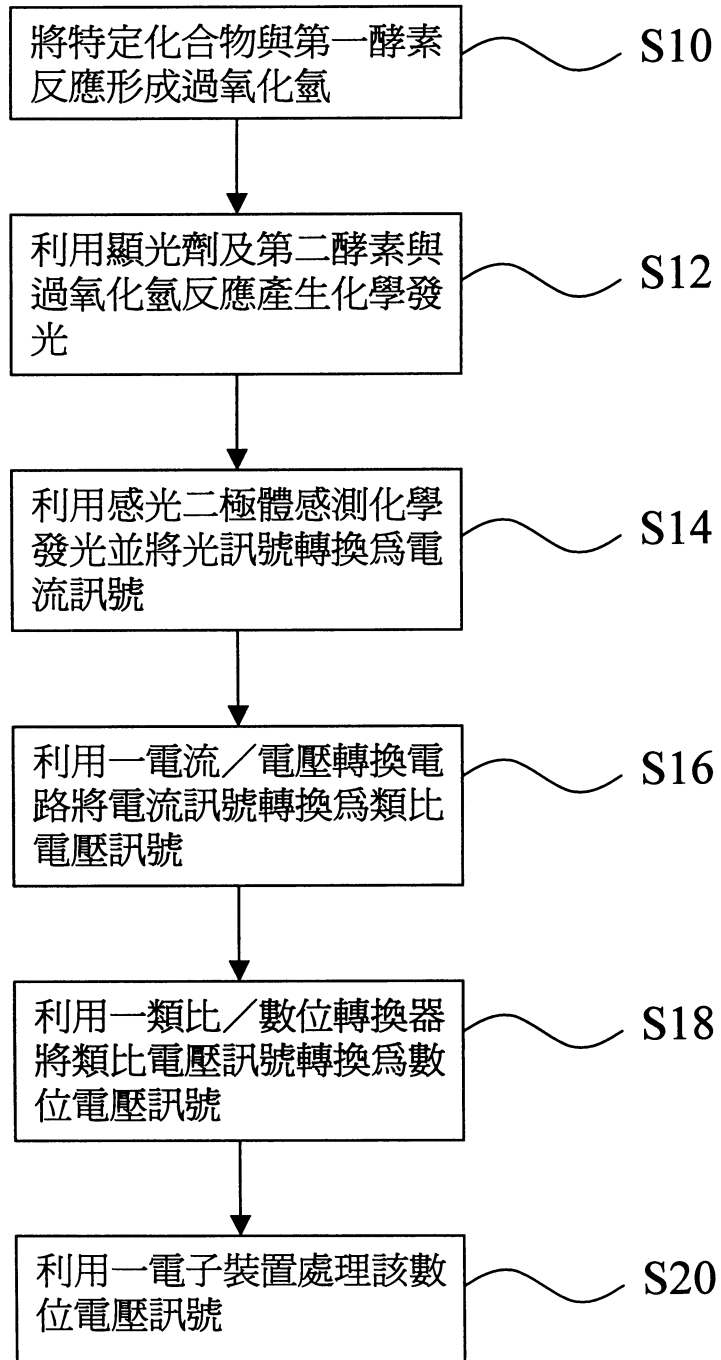
一電流／電壓轉換電路，其可將該電流訊號轉換為電壓訊

號；以及

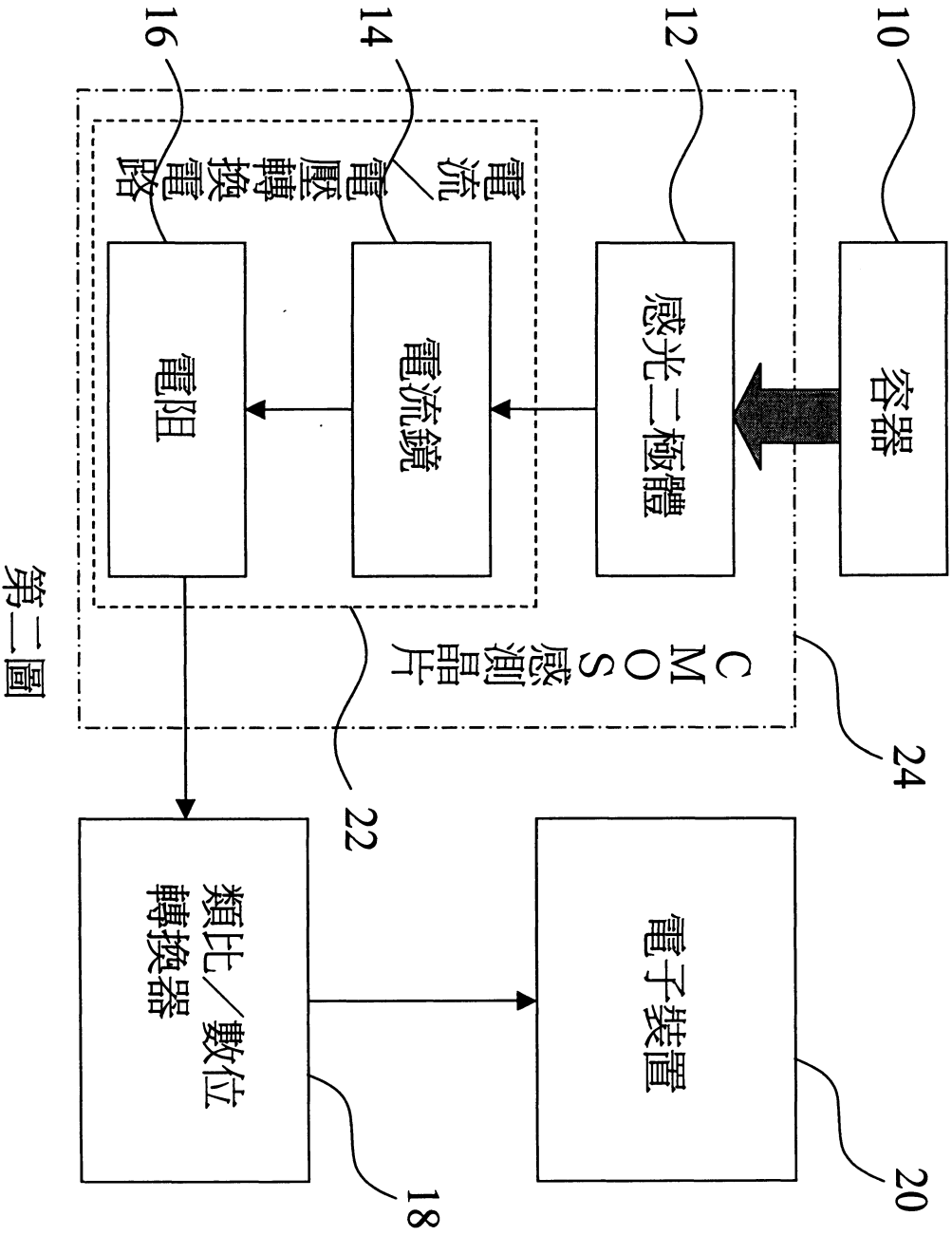
一電子裝置，其可接收並處理該電壓訊號，藉此可對該特定化合物進行後續之定量分析動作。

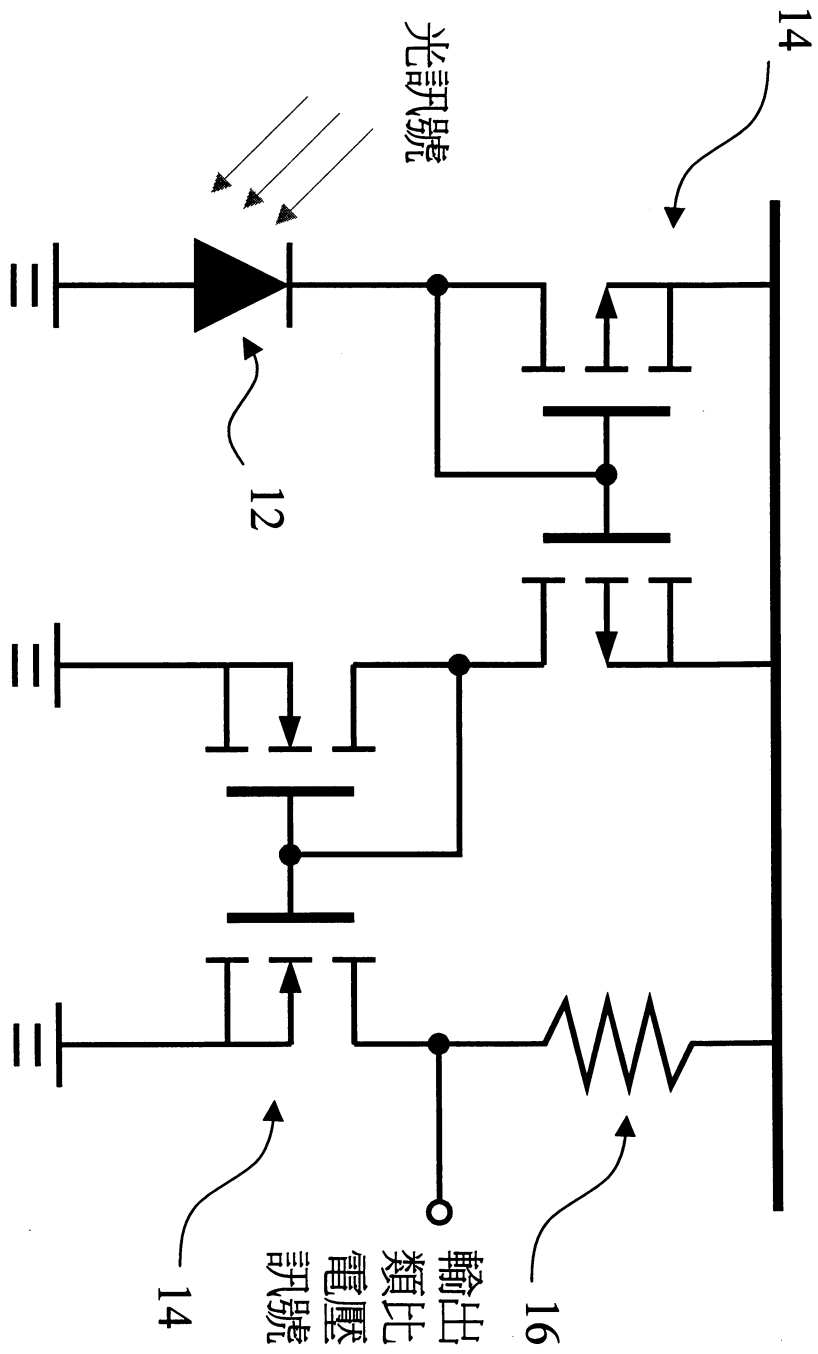
- 11、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該特定化合物係選自血糖、膽固醇、尿酸、乳酸鹽、磷脂、及三酸甘油酯等人體化合物。
- 12、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該顯光劑可選自光敏靈、二甲基引朵、異氨基苯二甲酰肼、二氧環烷、吡啶翁酯、亮光素、金剛烷二氧丁環磷酸鹽、CDP-Star 及 CSPD 等化學冷光試劑。
- 13、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該第一酵素係根據該特定化合物之種類而適當選擇。
- 14、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該第二酵素係過氧化酵素。
- 15、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該感光元件可為一感光二極體。
- 16、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該感光元件係設計用以感測冷光、螢光、可見光、紫外光及上述四者之任意組合。
- 17、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該電流／電壓轉換電路可包括至少一電流鏡，其可將該電流訊號放大。

- 18、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測方法，其中該電流／電壓轉換電路可包括至少一電阻，其可將該電流訊號轉換成類比電壓訊號。
- 19、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該電流／電壓轉換電路可包括至少一電容，其可將該電流訊號轉換成類比電壓訊號。
- 20、如申請專利範圍第 18 項所述之生化感測裝置，其中該電流／電壓轉換電路可包括一類比／數位轉換器，其可將該類比電壓訊號轉換為該數位電壓訊號。
- 21、如申請專利範圍第 19 項所述之生化感測裝置，其中該電流／電壓轉換電路可包括一類比／數位轉換器，其可將該類比電壓訊號轉換為該數位電壓訊號。
- 22、如申請專利範圍第 18 項所述之生化感測裝置，其中該電子裝置可包括一類比／數位轉換器，其可接受該類比電壓訊號，並將其轉換為數位電壓訊號。
- 23、如申請專利範圍第 19 項所述之生化感測裝置，其中該電子裝置可包括一類比／數位轉換器，其可接受該類比電壓訊號，並將其轉換為數位電壓訊號。
- 24、如申請專利範圍第 10 項所述之生化感測裝置，其中該電子裝置對該電壓訊號之處理方式係選自傳送、儲存、分析及前述三者任意組合。

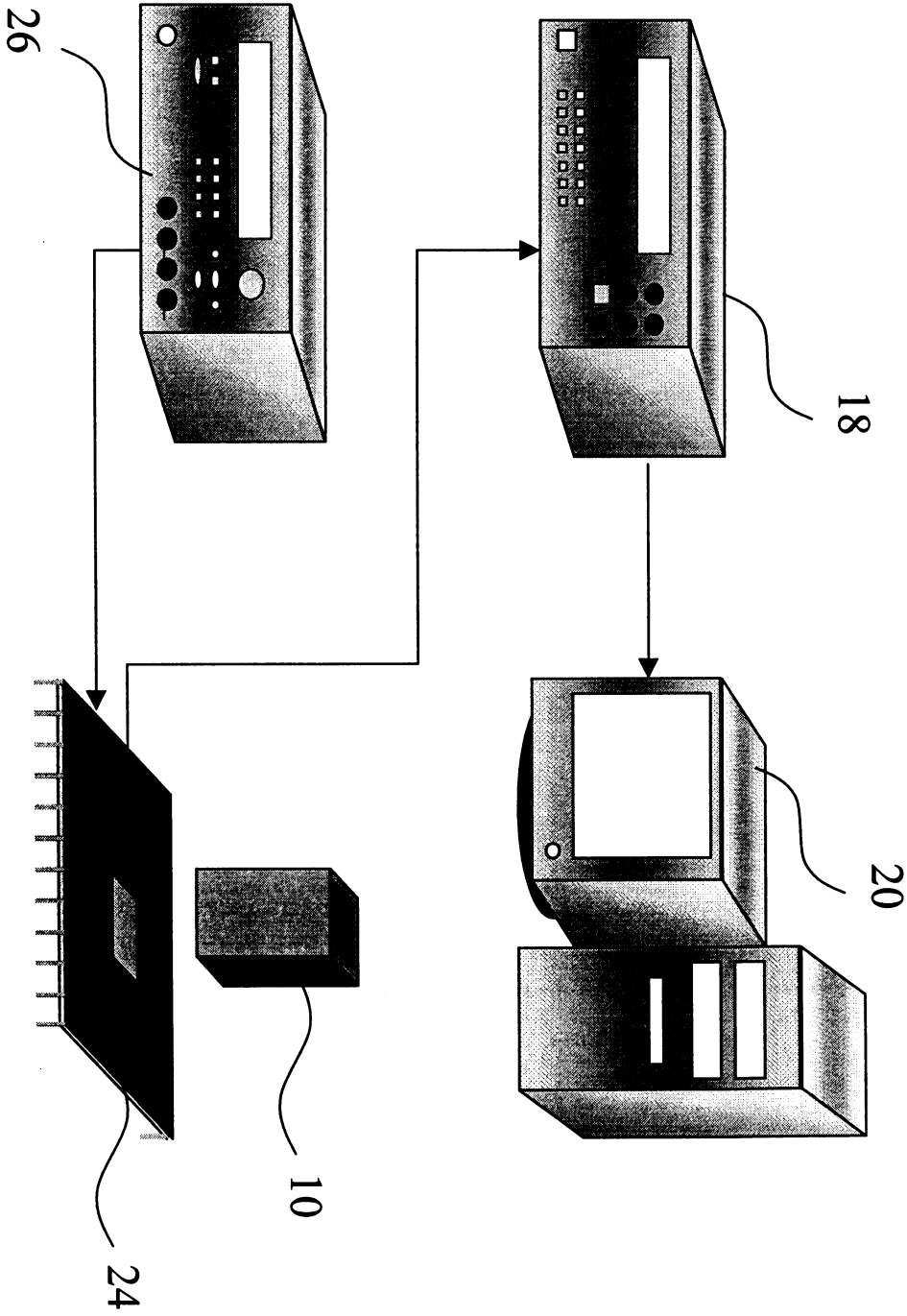


第一圖

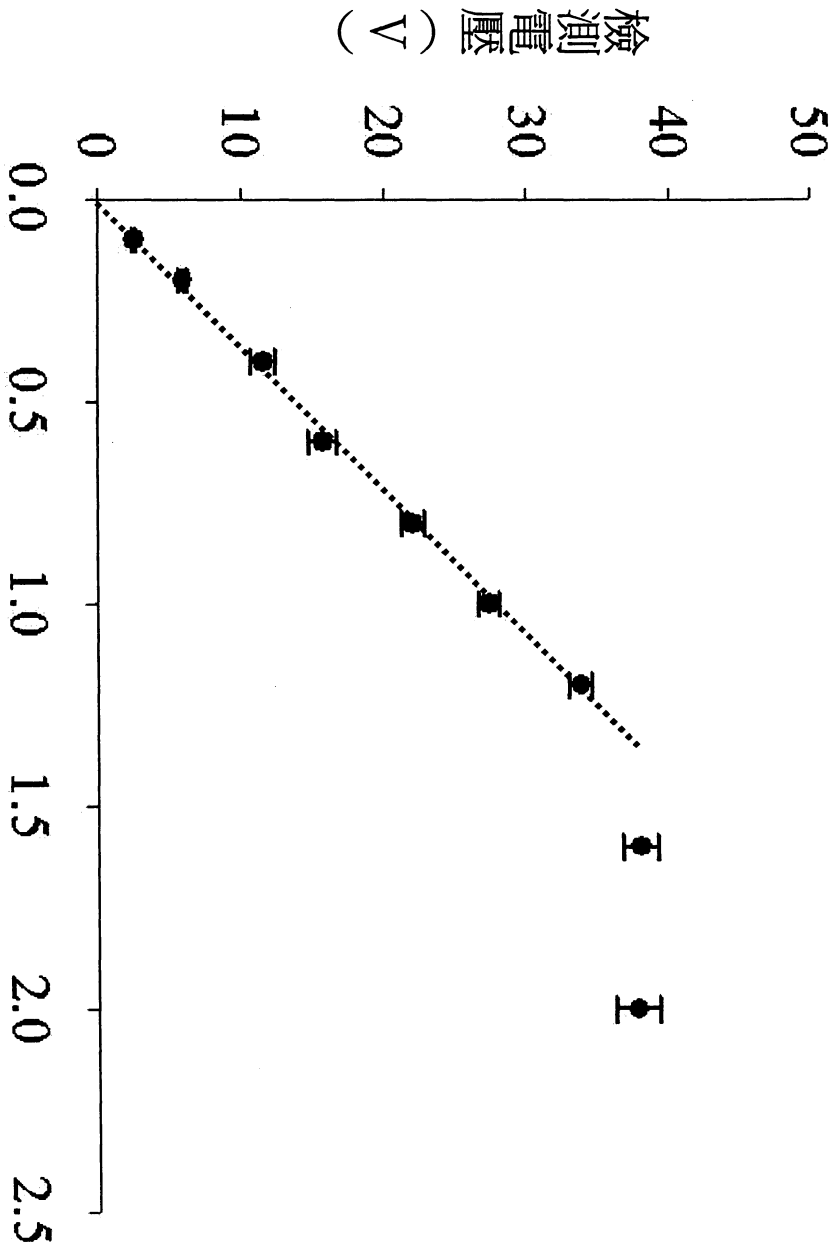




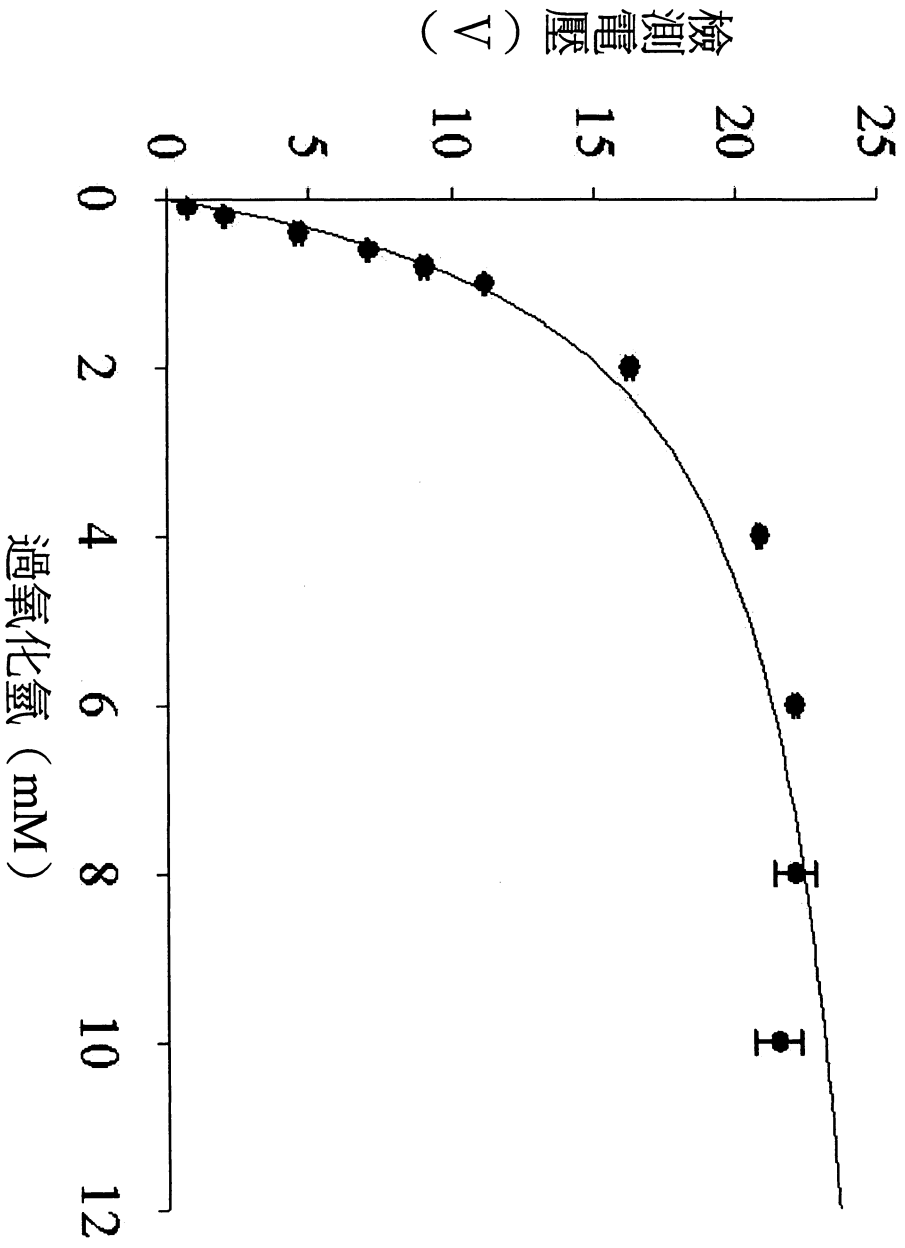
第三圖



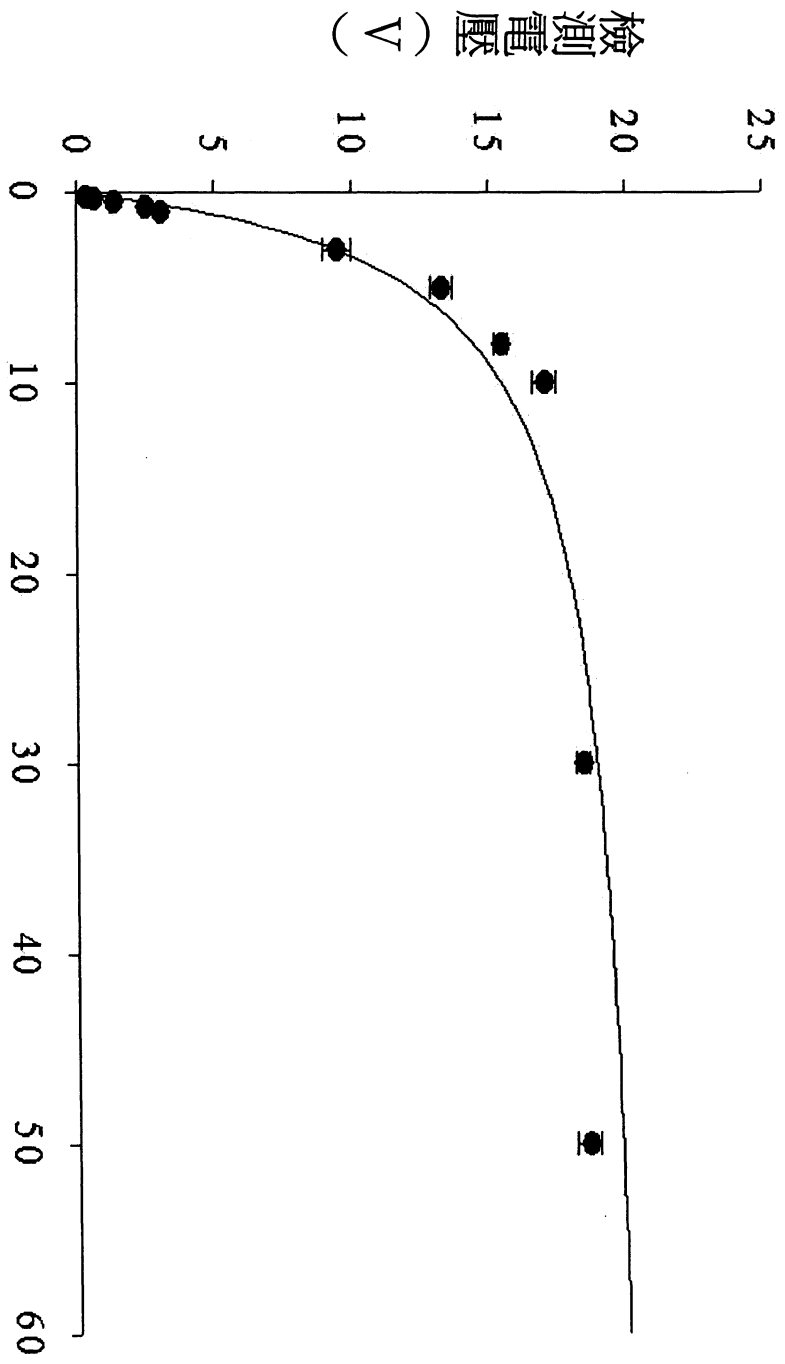
第四圖



山葵根過氧化酵素 (unit)
第五圖



第六圖



葡萄糖 (mM)
第七圖

發明專利說明書

92年11月28日修正
補充

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 92131195

※申請日期： 92.11.07

※IPC分類： G01N33/52

壹、發明名稱：(中文/英文)

生化感測方法及其感測裝置

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

國立交通大學

代表人：(中文/英文)

張俊彥

住居所或營業所地址：(中文/英文)

300 新竹市大學路 1001 號

國籍：(中文/英文)

中華民國

參、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 楊裕雄
2. 吳重雨
3. 盧武德
4. 施育全
5. 胡智棚

住居所地址：(中文/英文)

1. 新竹市建中一路 29 號 11 樓之 1
2. 新竹市明湖路 648 巷 104 弄 75 號
3. 台北市內湖區內湖路二段 103 巷 119 弄 4 號 14 樓
4. 嘉義市台林街 215 巷 29 號