I491877

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I491877 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：103121206 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 06 月 19 日

(51)Int. Cl.： *G01N33/48 (2006.01)* *G01N33/536 (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：李偉 LEE, WEI (TW) ；李孟娟 LEE, MON JOAN (TW) ；孫士弘 SUN, SHIH HUNG (TW) ；蘇慧汶 SU, HUI WEN (TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

(56)參考文獻：

CN 102362161A US 7666661B2

S.Yang et. al.,"Gold nanoparticle based signal enhancement liquid crystal biosensors for DNA hybridization assays", Chemical communications, 2012, 48, 2861-2863.

審查人員：林佑霖

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：9 共 42 頁

(54)名稱

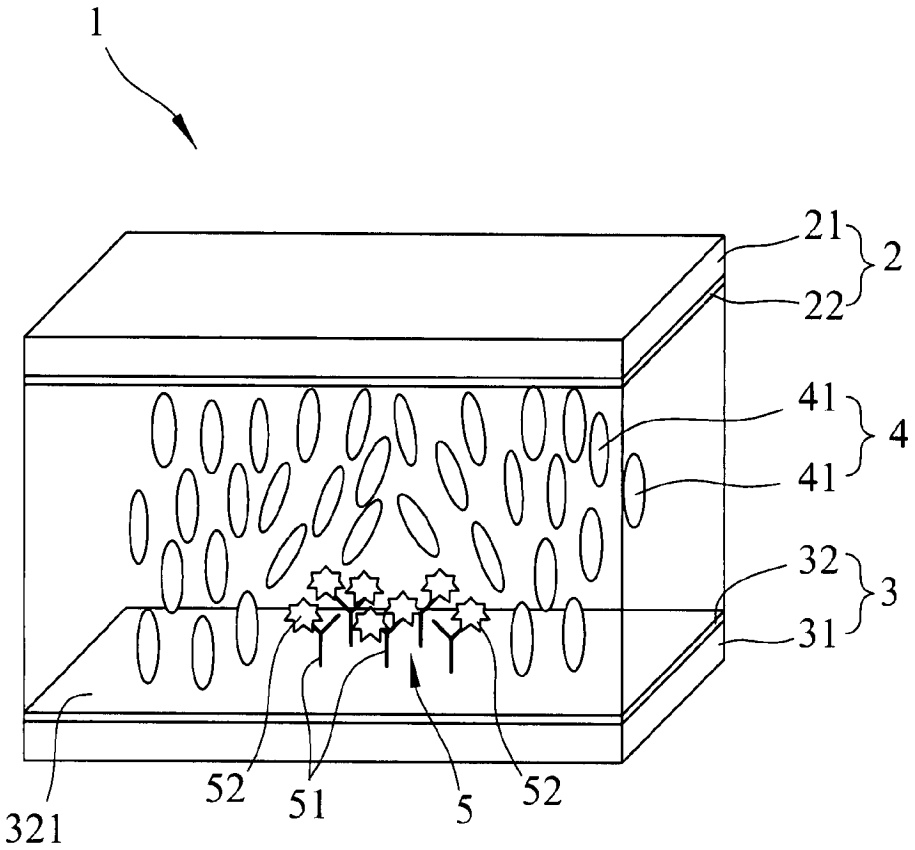
液晶感測器及用於檢測生物分子的方法

LIQUID CRYSTAL-BASED BIOSENSOR AND METHOD FOR DETECTING A BIOMOLECULE

(57)摘要

一種液晶感測器，包含：第一單元、與第一單元間隔且相對應設置的第二單元、液晶層，及待測物。第一單元包括第一基板及形成於第一基板表面的第一配向膜。第二單元包括第二基板，及與第一配向膜間隔且相對應設置並形成於第二基板表面及表面具親水性的第二配向膜。液晶層形成於第一配向膜與第二配向膜之間且包括向列型液晶組份，其於 20~25℃及波長 589nm 下所測得的雙折射率△n 範圍為 0.2<△n <0.4。該液晶感測器是用於檢測待測物中是否含有生物分子，並具有極高的偵測靈敏度。

This present invention provides a liquid crystal-based biosensor, comprising a first unit, a second unit, a liquid crystal layer, and a substance to be analyzed. Said first unit contains a first substrate and a first aligning film formed on the surface of the first substrate. Said second unit contains a second substrate and a second alignment layer, which is spaced from and corresponding to the first alignment layer, and has a hydrophilic surface. Said liquid crystal layer contains a nematic liquid crystal component having a birefringence range of 0.2 <△n <0.4 at 20~25℃ and 589 nm. The liquid crystal-based biosensor is used for detecting the presence of the biomolecule in substance to be analyzed and exhibits a better detecting sensitivity.



1・・・液晶感測器
2・・・第一單元
21・・・第一基板
22・・・第一配向膜
3・・・第二單元
31・・・第二基板
32・・・第二配向膜
321・・・表面
4・・・液晶層
41・・・向列型液晶組份
5・・・待測物
51・・・抗體
52・・・抗原

圖 1

發明摘要

公告本

※ 申請案號：102121706
※ 申請日：103.6.19
※IPC 分類：G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/536 (2006.01)

【發明名稱】 液晶感測器及用於檢測生物分子的方法

Liquid Crystal-Based Biosensor And Method For Detecting A Biomolecule

【中文】

一種液晶感測器，包含：第一單元、與第一單元間隔且相對應設置的第二單元、液晶層，及待測物。第一單元包括第一基板及形成於第一基板表面的第一配向膜。第二單元包括第二基板，及與第一配向膜間隔且相對應設置並形成於第二基板表面及表面具親水性的第二配向膜。液晶層形成於第一配向膜與第二配向膜之間且包括向列型液晶組份，其於20~25℃及波長589 nm下所測得的雙折射率Δn範圍爲$0.2 < \Delta n < 0.4$。該液晶感測器是用於檢測待測物中是否含有生物分子，並具有極高的偵測靈敏度。

【英文】

This present invention provides a liquid crystal-based biosensor, comprising a first unit, a second unit, a liquid crystal layer, and a substance to be analyzed. Said first unit contains a first substrate and a first aligning film formed on the surface of the first substrate. Said second unit contains a second substrate and a second alignment layer, which is spaced from and corresponding to the first alignment layer ,

and has a hydrophilic surface. Said liquid crystal layer contains a nematic liquid crystal component having a birefringence range of $0.2 < \Delta n < 0.4$ at 20~25℃ and 589 nm. The liquid crystal-based biosensor is used for detecting the presence of the biomolecule in substance to be analyzed and exhibits a better detecting sensitivity.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖（1）。

【本代表圖之元件符號簡單說明】：

1 …… 液晶感測器

2 …… 第一單元

21 …… 第一基板

22 …… 第一配向膜

3 …… 第二單元

31 …… 第二基板

32 …… 第二配向膜

321 …… 表面

4 …… 液晶層

41 …… 向列型液晶組份

5 …… 待測物

51 …… 抗體

52 …… 抗原

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】 液晶感測器及用於檢測生物分子的方法

Liquid Crystal-Based Biosensor And Method For Detecting A Biomolecule

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種用於偵測生物分子的液晶感測器及液晶感測技術，特別是指一種使用具有親水性的配向膜及雙折射率範圍高的向列型液晶組分之液晶感測器及液晶感測技術。

【先前技術】

【0002】 液晶感測器（liquid crystal-based biosensor）是將液晶盒技術運用在生物感測，原理是利用液晶分子與生物分子之間的交互作用，使得液晶盒的配向膜上的液晶分子位向（orientation）發生改變，並因爲液晶分子具有雙折射率的光學特性，而能於偏光顯微鏡下觀察到正交偏光光學紋理圖，由此判斷待測物中是否含有生物分子。

【0003】 其中，如何提昇液晶感測器的靈敏度是一大研究開發的重點。例如：S. Yang 等人於 2012 年在 *Chemical communications* 發表的「Gold nanoparticle based signal enhancement liquid crystal biosensors for DNA hybridization assays」，揭露在液晶感測器中加入金奈米粒子，使得 DNA 生物分子吸附於較大的表面積上，因此增強

液晶分子位向上的變化，且不同濃度的 DNA 造成不同的光學紋理，藉此有效地提昇液晶感測器的靈敏度至偵測莫耳濃度爲 0.1pM。

【0004】 在液晶感測器領域中，如何提昇液晶感測器的偵測靈敏度，一直是各研究團隊致力研究的課題，因此若能提供另一種新穎並有效提昇液晶感測器的偵測靈敏度的技術，定能有助於液晶感測器領域的發展。

【發明內容】

【0005】 因此，本發明第一目的，即在提供一種液晶感測器，該液晶感測器具有很高的偵測靈敏度。

【0006】 於是本發明液晶感測器，包含：一第一單元、一第二單元、一液晶層及一待測物。

該第一單元包括一第一基板，及一形成於該第一基板一表面的第一配向膜；

該第二單元與該第一單元間隔且相對應設置並包括一第二基板，及一與該第一配向膜間隔且相對應設置並形成於該第二基板一表面的第二配向膜，其中，該第二配向膜的一表面具有親水性；

該液晶層形成於該第一配向膜與該第二配向膜之間且包括一向列型液晶組份，其中，該向列型液晶組份於 20~25℃及波長 589 nm 下所測得的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4；

其中，該第二配向膜能與該待測物結合而使該待測物固定於該第二配向膜具有親水性的表面，以及當該待測物

中含有生物分子時，與該生物分子接觸的向列型液晶組份的位向會異於與該生物分子未接觸的向列型液晶組份的位向。

【0007】 因此，本發明第二目的，即在提供一種用於檢測生物分子的方法。

【0008】 於是本發明用於檢測生物分子的方法，包含以下步驟：

(a)提供一第一單元及一第二單元，其中，該第一單元包括一第一基板以及一形成於第一基板一表面上的第一配向膜，該第二單元包括一第二基板以及一形成於第二基板一表面上的第二配向膜，以及該第二配向膜的一表面具有親水性；

(b)使一待測物結合至該第二配向膜具有親水性的表面，以固定於該第二配向膜具有親水性的表面上；

(c)以該第二基板與該第一基板間隔且相對應，以及該第二配向膜與該第一配向膜間隔且相對應的方式設置該第一單元及第二單元，其中，該第一配向膜與該第二配向膜共同界定出一空間；

(d)將一向列型液晶組份注入且充滿該空間，再封閉該空間，而獲得一液晶感測器，其中，該向列型液晶組份於20~25℃及波長589 nm下所測得的雙折射率Δn範圍爲大於0.2至小於0.4；及

(e)以一偏光顯微鏡觀測該液晶感測器，得到一正交偏光光學紋理圖，由正交偏光光學紋理圖的光學紋理變化評

斷該待測物中是否含有生物分子。

【0009】 本發明之功效在於：因爲該第二配向膜面向該第一配向膜的表面具有親水性，使得該待測物能更牢固地固定於該第二配向膜面向該第一配向膜的表面，所以能大幅提昇偵測靈敏度。同時，該向列型液晶組份的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4 也有助於提昇偵測靈敏度。

【圖式簡單說明】

【0010】 本發明之其他的特徵及功效，將於參照圖式的實施方式中清楚地呈現，其中：

圖 1 是一示意圖，說明本發明液晶感測器的一實施例；

圖 2(a)至(h)是一組照片，說明本發明實施例 1 至 8 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(h)分別表示實施例 1 至 8 的光學紋理測試結果；

圖 3(a)至(c)是一組照片，說明本發明實施例 9 至 11 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(c)分別表示實施例 9 至 11 的光學紋理測試結果；

圖 4(a)至(c)是一組照片，說明本發明實施例 12 至 14 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(c)分別表示實施例 12 至 14 的光學紋理測試結果；

圖 5(a)至(c)是一組照片，說明本發明比較例 1 至 3 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(c)分別表示比較例 1 至 3 的光學紋理測試結果；

圖 6(a)至(e)是一組照片，說明本發明探討例 1 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(e)分別表示向列型液晶組份

5CB 在溫度爲 22℃、23℃、25℃、34℃及 35℃的光學紋理測試結果；

圖 7(a)至(e)是一組照片，說明本發明探討例 1 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(e)分別表示向列型液晶組份 HDN 在溫度爲-39℃、-30℃、25℃、50℃及 95℃的光學紋理測試結果；

圖 8(a)至(e)是一組照片，說明本發明探討例 1 的正交偏光光學紋理圖，其中，(a)至(e)分別表示向列型液晶組份 E7 在溫度爲-20℃、-10℃、25℃、57℃及 58℃的光學紋理測試結果；及

圖 9 是一照片，說明本發明探討例 2 的正交偏光光學紋理圖。

【實施方式】

【0011】 在本發明被詳細描述之前，應當注意在以下的說明內容中，類似的元件是以相同的編號來表示。

【0012】 本發明用於檢測生物分子的方法，包含以下步驟：

(a)提供一第一單元及一第二單元。該第一單元包括一第一基板以及一形成於第一基板一表面上的第一配向膜。該第二單元包括一第二基板以及一形成於第二基板一表面上的第二配向膜，以及該第二配向膜的一表面具親水性。

(b)使一待測物結合至該第二配向膜具有親水性的表面，以固定於該第二配向膜具有親水性的表面上。

(c)以該第二基板與該第一基板間隔且相對應，以及該

第二配向膜與該第一配向膜間隔且相對應的方式設置該第一單元及第二單元，其中，該第一配向膜與該第二配向膜共同界定出一空間。

(d)將一向列型液晶組份注入且充滿該空間，再封閉該空間，而獲得一液晶感測器。其中，該向列型液晶組份於20~25℃及波長589 nm下所測得的雙折射率Δn範圍爲大於0.2至小於0.4。

(e)以一偏光顯微鏡觀測該液晶感測器，得到一正交偏光光學紋理圖，由正交偏光光學紋理圖的光學紋理的變化評斷該待測物中是否含有生物分子。

【0013】 在本發明用於檢測生物分子的方法中，該待測物包含一蛋白質，更具體地說，於該步驟(b)中是使該待測物中的蛋白質結合至該第二配向膜具有親水性的表面，以固定於該第二配向膜具有親水性的表面上，所以進而使得該步驟(d)中所製得的液晶感測器中的向列型液晶組份不完全是以垂直配向排列，因此在步驟(e)中會觀察到液晶感測器的正交偏光光學紋理圖有亮點或亮圈產生。而當該待測物中含有一生物分子時，該生物分子會與該蛋白質結合，並使得向列型液晶組份非垂直配向排列的比例更多，因而相較於待測物中只有該蛋白質的情況，會在步驟(e)中觀察到液晶感測器的正交偏光光學紋理圖有更多更明顯的亮點或亮圈產生，且亮點或亮圈會隨待測物中的生物分子數量越多而增多，因此本發明用於檢測生物分子的方法能用於檢測一待測物是否含有生物分子。

【0014】 在本發明中，待測物中的「蛋白質」例如但不限於：抗體。「生物分子(biomolecules)」是指可與待測物中的「蛋白質」結合並擾動向列型液晶組份排列者，例如但不限於蛋白質（如抗原）、脂類（磷脂、糖脂、固醇等）、碳水化合物（單糖、雙糖、寡糖、多糖等）、核酸（DNA、RNA）、胜肽（寡肽、多肽等）、維生素、激素、神經遞質等。

【0015】 當該待測物中的蛋白質爲一抗體，及該生物分子爲一抗原時，可採用先將該抗體固定至該第二配向膜具有親水性的表面上，再使該抗原與該抗體結合形成一免疫複合物（immunocomplex）的方式。或較佳的，先混合該抗體與抗原形成該免疫複合物，再使該免疫複合物結合至該第二配向膜具有親水性的表面並固定於該第二配向膜具有親水性的表面上，此方式因爲不會產生多餘的抗體或抗原，可以免去潤洗移除非專一性鍵結的抗體與抗原的步驟，所以能簡化檢測流程。

【0016】 參閱圖 1，一液晶感測器 1 的一實施例包含：一第一單元 2、一第二單元 3、一液晶層 4 及一待測物 5。

【0017】 該第一單元 2 包括一第一基板 21，及一形成於該第一基板 21 表面的第一配向膜 22。

【0018】 該第二單元 3 與該第一單元 2 間隔且相對應設置並包括一第二基板 31，及一與該第一配向膜 22 間隔且相對應設置並形成於該第二基板 31 表面的第二配向膜 32。其中，該第二配向膜 32 面向該第一配向膜 31 的表面 321 具

有親水性，該第二配向膜 32 的表面 321 能與該待測物 5 結合而使該待測物 5 固定（immobilize）於該第二配向膜 32 的表面 321。且該第二配向膜 32 的表面 321 同時具有使液晶垂質配向排列的作用。

【0019】 較佳的，該第二配向膜 32 是由 N,N-二甲基-正十八烷基-3-胺基丙基三甲氧基氯矽烷（N,N-Dimethyl-n-octadecyl-3-aminopropyltrimethoxysilyl chloride，簡稱 DMOAP）經水解反應形成後，再經一改質反應使該第二配向膜 32 面向該第一配向膜 31 的表面 321 具有親水性區。更佳的，該改質反應是氧化反應。具體的方式例如但不限於：以紫外光照射該第二配向膜 32 的表面 321，藉由紫外光所引發的臭氧反應產生的單態氧進行氧化反應，使該第二配向膜 32 的表面 321 具有親水性基團（例如但不限於：羥基、醛基、羧基），所以該第二配向膜 32 的表面 321 能與該待測物 5 以較強的共價鍵結合，使得該待測物 5 更牢固地固定於該第二配向膜 32 的表面 321，從而提高液晶感測器 1 的靈敏度。較佳地，該親水性基團爲羧基。

【0020】 該液晶層 4 形成於該第一配向膜 22 與該第二配向膜 32 之間且包括一向列型液晶組份 41。較佳的，該向列型液晶組份 41 於 20~25℃ 及波長 589 nm 下所測得的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4。當該雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4 時，偵測靈敏度會較高。更佳的，該向列型液晶組份 41 於 20~25°C 及波長 589 nm 下所測得的雙

折射率 Δn 範圍爲 0.23 至小於 0.4。該向列型液晶 41 的種類於此並無特別限制，只要雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4 即可。

【0021】 該待測物 5、生物分子及液晶感測器 1 偵測生物分子的原理是如上所述，故不再贅述。以圖 1 來說，該待測物中的蛋白質爲抗體 51，及該生物分子爲抗原 52，且抗體 51 與抗原 52 會形成免疫複合物，因爲與該免疫複合物接觸的向列型液晶組份 41 的位向會異於與該生物分子未接觸的向列型液晶組份 41 的位向，因此能在偏光顯微鏡下觀察到正交偏光光學紋理圖有光學紋理。而與該待測物中只有抗體 51 時相比，該待測物含有由抗體 51 與抗原 52 形成的免疫複合物會使得向列型液晶組份 41 的位向排列變化更大，因此液晶感測器 1 在偏光顯微鏡下觀察到正交偏光光學紋理圖會有較多較明顯的亮點或亮圈，從而能判斷該待測物 5 中是否含有抗原 52。

【0022】 該液晶感測器 1 中的第一基板 21 及第二基板 31 的材質只要具有透明性而不會影響觀察即可。第一配向膜 22 的材質只要能使該向列型液晶組份 41 垂直配向排列即可。並可視需要或待測物中的蛋白質、生物分子的不同自由選擇該第一基板 21、第二基板 31 及第一配向膜 22 的材質。於本發明一實施例中，該第一基板 21 及第二基板 31 的材質爲玻璃，該第一配向膜 22 是由 N,N-二甲基-正十八烷基-3-胺基丙基三甲氧基氯矽烷（DMOAP）經水解反應形成。此外，在本發明中所使用的間隙物（spacer）及封閉該

第一配向膜 22 與該第二配向膜 32 共同界定出的空間的膠也並無特別限制，可使用一般用於液晶盒的間隙物及膠即可。

【0023】 本發明液晶感測器及用於檢測生物分子的方法因爲第二配向膜 32 面向該第一配向膜 22 的表面 321 具有親水性，所以待測物 5 中的蛋白質能更牢固地與該第二配向膜 32 的表面 321 結合，而當該待測物 5 中含有生物分子時，該生物分子會與待測物 5 中的蛋白質結合，因此間接使得該生物分子能更牢固地與該第二配向膜 32 的表面 321 結合，從而使得偵測靈敏度增加。同時，本發明中的該向列型液晶組份 41 的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4 也有助於提昇偵測靈敏度。

【0024】 本發明將就以下實施例來作進一步說明，但應瞭解的是，該實施例僅爲例示說明之用，而不應被解釋爲本發明實施之限制。

【0025】 **<實施例>**

【0026】 **[實施例 1]液晶感測器及用於檢測生物分子的方法**

(a) 將一第一基板（材質：玻璃）使用去離子水噴洗去除第一基板表面的灰塵後，再置於去離子水與些許肥皂粉的混合液中，並以超音波震盪器震盪 15 分鐘，以去除第一基板表面的油脂。接著，將第一基板置於去離子水中，並以超音波震盪器震盪 15 分鐘，再用去離子水重覆清洗第一基板兩次。接著，將第一基板置於酒

精中，並用超音波震盪器震盪 15 分鐘，去除第一基板表面的有機物。最後以高壓氮氣吹乾第一基板上的酒精，放入烤箱中以 74℃ 烘烤 15 分鐘，去除第一基板上殘留的酒精。將上述清洗後的第一基板置於一容器中，並於容器中倒入濃度爲 1wt%的 N,N-二甲基-N-十八烷基-3-胺基丙基三甲氧基氯矽烷溶液[以下簡稱 DMOAP 溶液，以 DMOAP 的甲醇溶液（購於 Sigma-Aldrich）以水稀釋至 1wt%]，使第一基板的一表面完全浸泡於 DMOAP 溶液中，利用超音波震盪器震盪 15 分鐘後，再以去離子水沖洗第一基板的該表面上多餘的 DMOAP 溶液，隨之用高壓氮氣吹乾後，放入烘箱中以 100℃ 烘烤 15 分鐘，即製得一第一單元。

(b) 以第一單元的相同製備方式先製備一第二單元的第二基板，並於第二基板的一表面上形成一第二配向膜。接著，以紫外光照射第二配向膜之一表面，藉由紫外光所引發的臭氧反應氧化該表面，使得該第二配向膜表面具有親水性基團。

針對第二配向膜表面的親水性質進行以下檢測：

1. 接觸角測試：在 25°C 及環境濕度 50%下採用靜置液滴法（sessile drop method）量測：以注射針筒輕沾一乾淨的去離子水滴（液滴體積爲 5 μl）在第二配向膜，並以接觸角量測儀（contact angle meter，型號 FTÅ200）的攝影鏡頭拍攝去離子水滴的影像並量測接觸角。接觸角的測量結果整理於

表 1。

2. 紅外線光譜：將 DMOAP 溶液（溶劑：甲醇；濃度：60 wt%）滴於一不會因加熱或紫外光照射而發生變化的樣品測試卡（廠商：3M；型號：disposable IR Card Type 61）上，以加熱平台（廠牌：IKAMAG®；型號：C-MAG HS 7）於 60°C 加熱 1 小時，使 DMOAP 溶液中的溶劑完全揮發。接著，將含 DMOAP 的樣品測試卡分別以紫外光照射 0、1、3 及 5 分鐘後，使用傅立葉紅外線光譜儀（Fourier transform infrared spectrometer，型號：Nicolet iS10 FT-IR spectrometer，廠商：Thermo Scientific）檢測（掃描次數：32，掃描範圍：4000 至 400 cm^{-1}，解析度：0.964 cm^{-1}）光譜，並比較紅外線光譜中代表 O-H（3200 至 3500 cm^{-1}）及 C-O 伸縮的振動（1000 至 1300 cm^{-1}）的頻寬帶峰值強度。結果整理於表 1。

(c) 將一包含水及 CA-125 抗體（monoclonal mouse anti-human CA-125 antibodies，購於 Santa Cruz Biotechnology）的 CA-125 抗體溶液滴於（液滴大小爲 1 μl）該第二配向膜具有親水性的表面上，待該 CA-125 抗體溶液的水分蒸發後，再將一包含水及 CA-125 抗原（recombinant human CA-125，購於 R&D Systems）的 CA-125 抗原溶液滴於（液滴大小爲 20 μl）該第二配向膜上具有親水性的表面，再於第二配向膜上蓋上一蓋

玻片，待 CA-125 抗體與 CA-125 抗原進行免疫反應 1.5 小時後，移除蓋玻片，並用去離子水潤洗，移除非專一性鍵結的 CA-125 抗體與 CA-125 抗原。

(d) 接著將一包含間隙物（尺寸：5.1 μm）與乙醇的溶液點在第二基板的四個角，待乙醇完全揮發後，以第一配向膜與第二配向膜相對應的方式蓋上第一單元，再以 AB 膠封邊並留下一可灌入液晶的孔，接著灌入 2 至 5 μl 的向列型液晶組份（液晶種類：HCCH 公司生產之 HDN，其雙折射率在 20°C 及波長 589 nm 下爲 Δn = 0.333）後，以 AB 膠封閉該洞，即製得一液晶感測器。

(e) 以偏光顯微鏡(polarized microscopy，廠牌型號：OLYMPUS®公司 BX51)得到實施例 1 液晶感測器的正交偏光光學紋理圖，結果如圖 2(a)。

【0027】 **[實施例 2 至 14]液晶感測器及用於檢測生物分子的方法**

實施例 2 至 14 與實施例 1 的差別在於：步驟(b)中，紫外光照射第二配向膜之一表面的時間、CA-125 抗體溶液的濃度以及 CA-125 抗原溶液的濃度不同，如表 1 所示。

【0028】 **[比較例 1 至 3] 液晶感測器及用於生物分子的方法**

比較例 1 至 3 與實施例 1 的差別在於：在步驟(b)中，未以紫外光照射第二配向膜之表面。比較例 1 至 3 的 CA-125 抗體溶液的濃度以及 CA-125 抗原溶液的濃度如表 1 所示。

【0029】 表 1

		向列型液晶組份	第二配向膜的親水區			濃度 (μg/ml)		正交偏光光學紋理圖
			紫外光照時間(分)	接觸角(度)	IR 光譜 [a]	抗體	抗原	
實施例	1	HDN	1	78.05	36.1:36.4	0.01	1×10^{-5}	圖 2(a)
	2						1×10^{-4}	圖 2(b)
	3						1×10^{-3}	圖 2(c)
	4						1×10^{-2}	圖 2(d)
	5						1×10^{-1}	圖 2(e)
	6						1	圖 2(f)
	7						10	圖 2(g)
	8						20	圖 2(h)
	9		3	76.49	32.2:31.3		1×10^{-5}	圖 3(a)
	10						1×10^{-4}	圖 3(b)
	11						1×10^{-3}	圖 3(c)
	12		5	73.93	24.6:23.1		1×10^{-5}	圖 4(a)
	13						1×10^{-4}	圖 4(b)
	14						1×10^{-3}	圖 4(c)
比較例	1	HDN	0	86.83	48.1:49	0.01	1×10^{-2}	圖 5(a)
	2						1×10^{-1}	圖 5(b)
	3						1	圖 5(c)

註：「a」：為 3200~3500 cm^{-1} 與 1000~1300 cm^{-1} 的頻寬帶峰值的比。

【0030】 由表 1 的結果可知，相較於比較例 1 至 3，實施例 1 至 14 在 O-H（3200 至 3500 cm^{-1}）及 C-O 伸縮的振動（1000 至 1300 cm^{-1}）的頻寬帶峰值的強度較大，並具有較小的接觸角，證明了實施例 1 至 14 的第二配向膜面向該第一配向膜的表面確實具有親水性基團。

【0031】 接著，比較實施例 4 至 6 與比較例 1 至 3 的正交偏光光學紋理圖，實施例 4 至 6 的正交偏光光學紋理圖的光學紋理較亮較明顯，證實當第二配向膜表面具親水性時能提高偵測靈敏度。

【0032】 而且將第二配向膜表面未具有親水性的比較例1至3視爲第一組時，比較例1的正交偏光光學紋理圖的紋理幾乎爲全暗，代表第一組的最低偵測濃度爲 $1\times10^{-2}\mu g/ml$。將第二配向膜表面具有親水性的實施例1至14視爲第二組時，實施例9的正交偏光光學紋理圖的光學紋理最不明顯，代表該第二組的最低偵測濃度爲 $1\times10^{-5}\mu g/ml$（相當於 0.01 ng/ml），也就是說第二配向膜的表面具有親水性時能大幅降低可偵測的最低濃度。

【0033】 **[探討例 1]**

爲探討向列型液晶組份的種類對偵測靈敏度影響，在固定待測物的種類（CA125 抗原）、濃度（1 $\mu g/ml$）及液滴大小（2 μl）的情況下，使用不同的向列型液晶組份進行實驗。其中，以比較例1的相同製備方式製備探討例1液晶感測器，差別在於：向列型液晶組份的種類。探討例1中所使用的向列型液晶組份的相關參數及實驗結果如下表2所示：

表 2

向列型液晶組份				正交偏光光學紋理圖[b]
種類	雙折射率 Δ*n* (20° C，波長 589 nm)	溫度範圍 (° C)	溫寬範圍 Δ*T* (° C)	
5CB	0.179	24.0 至 35.1	11.1	圖 6(a)：22℃
				圖 6(b)：23℃
				圖 6(c)：25℃
				圖 6(d)：34℃
				圖 6(e)：35℃
HDN	0.333	大於−30.0 至 95.0	125.0	圖 7(a)：-39℃
				圖 7(b)：-30℃
				圖 7(c)：25℃
				圖 7(d)：50℃
				圖 7(e)：95℃
E7	0.2255	大於−10.0 至 58.0	68.0	圖 8(a)：-20℃
				圖 8(b)：-10℃
				圖 8(c)：25℃
				圖 8(d)：57℃
				圖 8(e)：58℃

註：「b」：為在不同的溫度條件下的正交偏光光學紋理圖；「E7」是購於 Daily Polymer Corporation 公司；「5CB」為 4-氰基-4'-戊基聯苯(4-cyano-4'-pentylbiphenyl)，購於 Daily Polymer Corporation 公司。

由圖 6(a)~(e)至 8(a)~(e)可發現，相較於使用 5CB，使用 HDN 及 E7 作為向列型液晶組份時，正交偏光光學紋理圖具有較亮較明顯的光學紋理，證明使用於 20~25°C 及波長 589 nm 下所測得的雙折射率 Δn 範圍為大於 0.2 至小於 0.4 的向列型液晶組份可以具有較佳的偵測靈敏度。

【0034】 **[探討例 2]**

以比較例 1 的相同製備方式製備探討例 2 液晶感測器，差別在於：是先混合一 5×10^{-3} μg/ml 的 CA125 抗體溶

液與一 5×10^{-3} μg/ml 的 CA125 抗原溶液形成一免疫複合物溶液(總濃度爲 1×10^{-2} μg/ml)，再使該免疫複合物溶液固定於該第二配向膜的表面。實驗結果如圖 9 所示。

比較探討例 2 的圖 9 及比較例 1 的圖 5(a)，探討例 2 中所使用的總濃度爲 1×10^{-2} μg/ml，比較例 1 中所使用的總濃度爲 2×10^{-2} μg/ml，但相較於圖 5(a)，圖 9 的正交偏光光學紋理圖具有較亮較明顯的光學紋理，也就是說藉由探討例 2 中直接使用免疫複合物溶液固定於該第二配向膜的表面能提昇偵測靈敏度。

【0035】 綜上所述，本發明液晶感測器及用於檢測生物分子的方法因爲該第二配向膜面向該第一配向膜的表面具有親水性，使得該待測物能更牢固地固定於該第二配向膜面向該第一配向膜的表面，所以能大幅提昇偵測靈敏度。同時，該向列型液晶組份的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4 也有助於提昇偵測靈敏度。

【0036】 惟以上所述者，僅爲本發明之較佳實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，即大凡依本發明申請專利範圍及專利說明書內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【符號說明】

【0037】

1 ····· 液晶感測器

2 ····· 第一單元

21 ····· 第一基板

22 ····· 第一配向膜

3 ····· 第二單元

31 ····· 第二基板

32 ····· 第二配向膜

321 ····· 表面

4 ····· 液晶層

41 ····· 向列型液晶組份

5 ····· 待測物

51 ····· 抗體

52 ····· 抗原

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依：寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依：寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種液晶感測器，包含：

一第一單元，包括一第一基板，及一形成於該第一基板一表面的第一配向膜；

一第二單元，與該第一單元間隔且相對應設置並包括一第二基板，及一與該第一配向膜間隔且相對應設置並形成於該第二基板一表面的第二配向膜，其中，該第二配向膜的一表面具有親水性；

一液晶層，形成於該第一配向膜與該第二配向膜之間且包括一向列型液晶組份，其中，該向列型液晶組份於 20~25℃ 及波長 589 nm 下所測得的雙折射率 Δn 範圍爲大於 0.2 至小於 0.4；以及

一待測物；

其中，該第二配向膜能與該待測物結合而使該待測物固定於該第二配向膜具有親水性的表面，以及當該待測物中含有生物分子時，與該生物分子接觸的向列型液晶組份的位向會異於與該生物分子未接觸的向列型液晶組份的位向。

2. 如請求項 1 所述的液晶感測器，其中，該向列型液晶組份於 20~25°C 及波長 589 nm 下所測得的雙折射率 Δn 範圍爲 0.23 至小於 0.4。

3. 如請求項 1 所述的液晶感測器，其中，該第二配向膜是由 N,N-二甲基-正十八烷基-3-胺基丙基三甲氧基氯矽烷經水解反應後，再經一改質反應使該第二配向膜的該

表面具有親水性。

4. 如請求項3所述的液晶感測器，其中，該改質反應是氧化反應。

5. 一種用於檢測生物分子的方法，包含以下步驟：

(a) 提供一第一單元及一第二單元，其中，該第一單元包括一第一基板以及一形成於第一基板一表面上的第一配向膜，該第二單元包括一第二基板以及一形成於第二基板一表面上的第二配向膜，以及該第二配向膜的一表面具有親水性；

(b) 使一待測物結合至該第二配向膜具有親水性的表面，以固定於該第二配向膜具有親水性的表面上；

(c) 以該第二基板與該第一基板間隔且相對應，以及該第二配向膜與該第一配向膜間隔且相對應的方式設置該第一單元及第二單元，其中，該第一配向膜與該第二配向膜共同界定出一空間；

(d) 將一向列型液晶組份注入且充滿該空間，再封閉該空間，而獲得一液晶感測器，其中，該向列型液晶組份於20~25℃及波長589 nm下所測得的雙折射率Δn範圍爲大於0.2至小於0.4；及

(e) 以一偏光顯微鏡觀測該液晶感測器，得到一正交偏光光學紋理圖，由正交偏光光學紋理圖的光學紋理變化評斷該待測物中是否含有生物分子。

6. 如請求項5所述的用於檢測生物分子的方法，其中，該向列型液晶組份於20~25°C及波長589 nm下所測得的

雙折射率 Δn 範圍爲 0.23 至小於 0.4。

7. 如請求項 5 所述的用於檢測生物分子的方法，其中，該第二配向膜是由 N,N-二甲基-正十八烷基-3-胺基丙基三甲氧基氯矽烷經水解反應後，再經一改質反應使該第二配向膜的該表面具有親水性。

8. 如請求項 7 所述的用於檢測生物分子的方法，其中，該改質反應是氧化反應。

9. 如請求項 5 所述的用於檢測生物分子的方法，其中，該待測物包括一由一抗體及一抗原形成的免疫複合物，且步驟(b)是先混合該抗體與抗原形成該免疫複合物，再使該待測物結合至該第二配向膜具有親水性的表面並固定於該第二配向膜具有親水性的表面上。

圖式

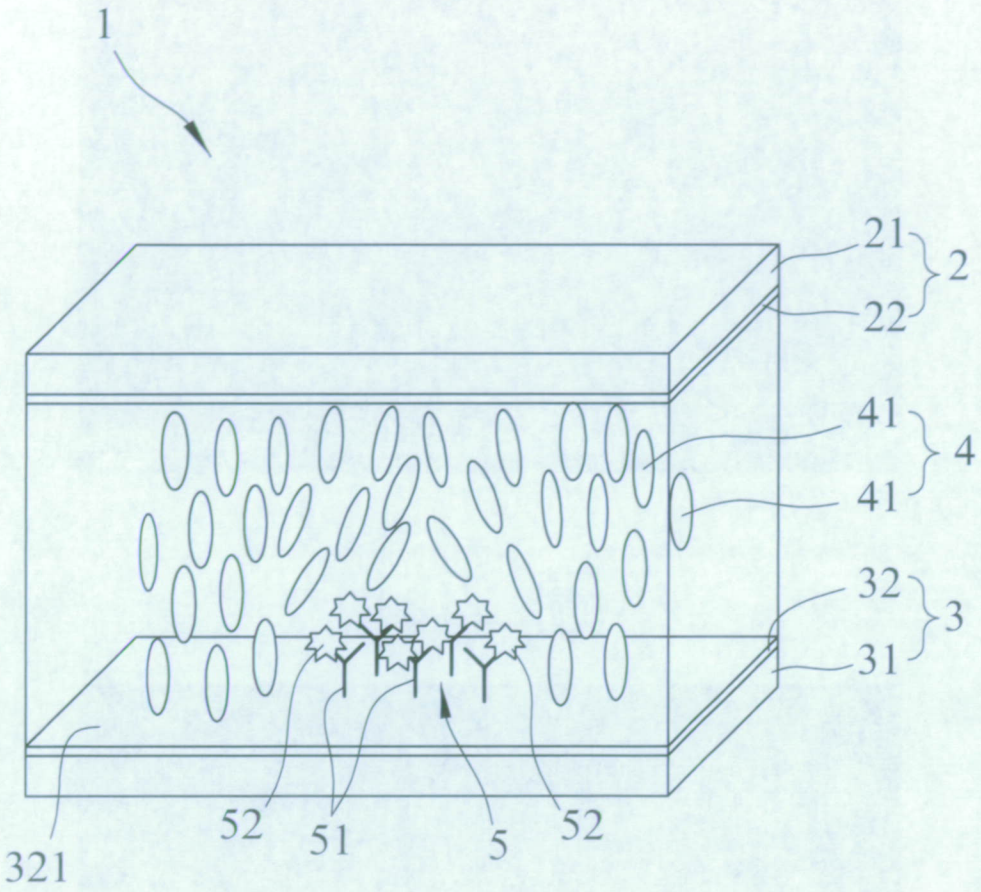


圖 1

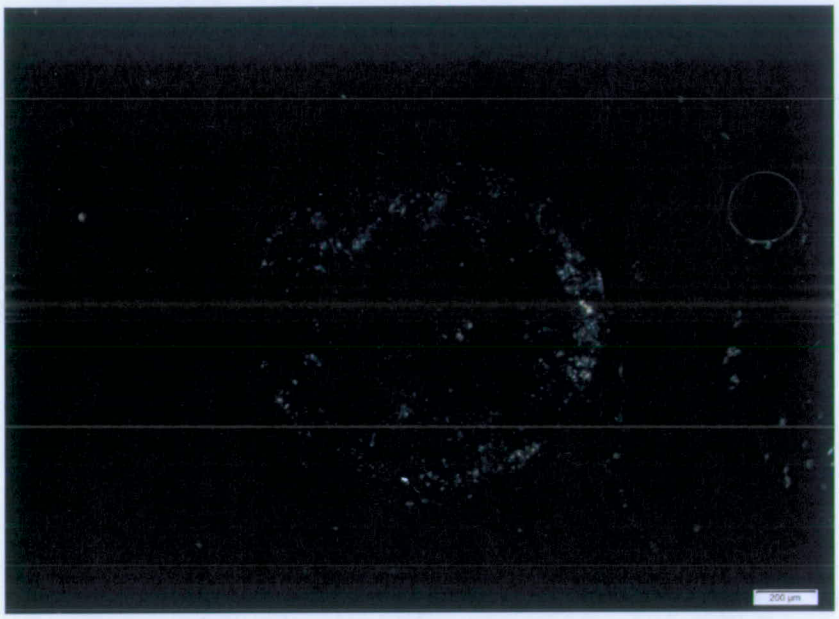


圖 2(a)

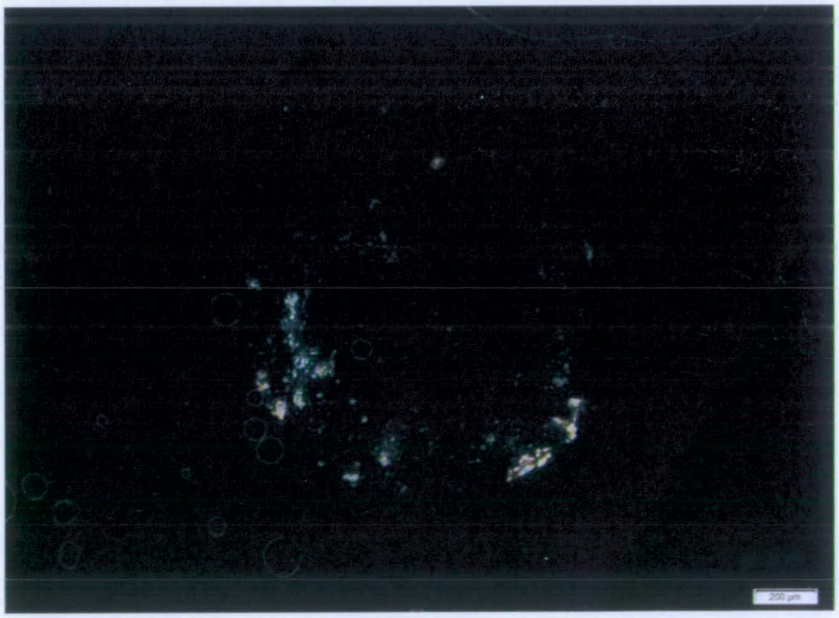


圖 2(b)

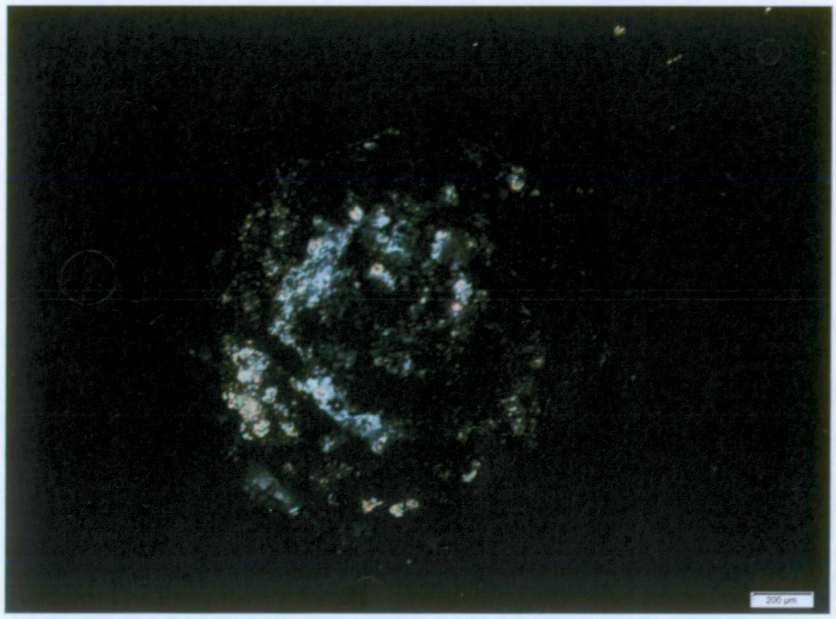


圖 2(c)

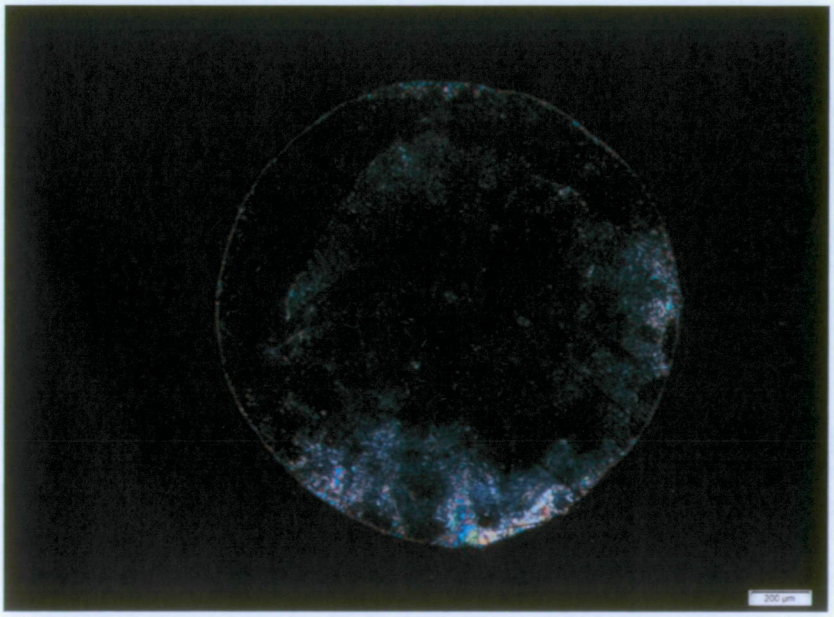


圖 2(d)

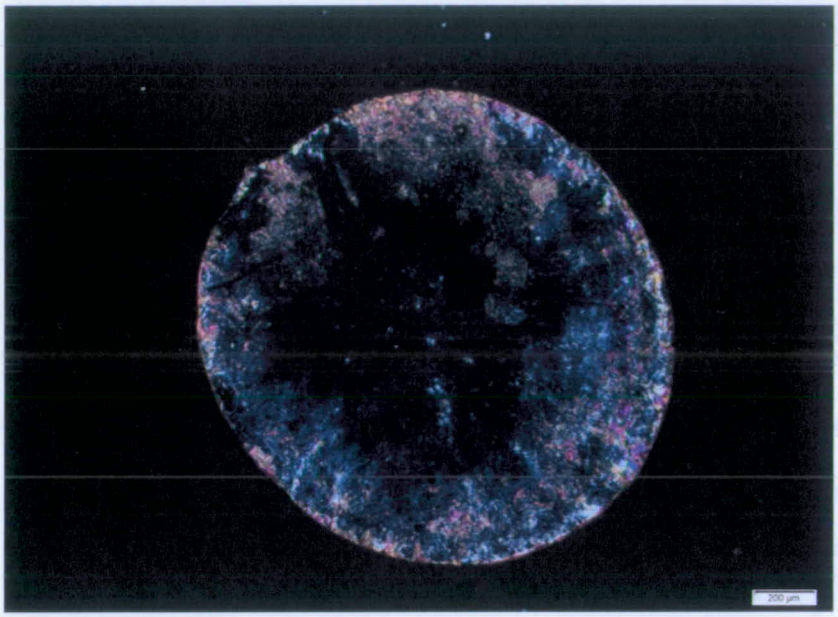


圖 2(e)

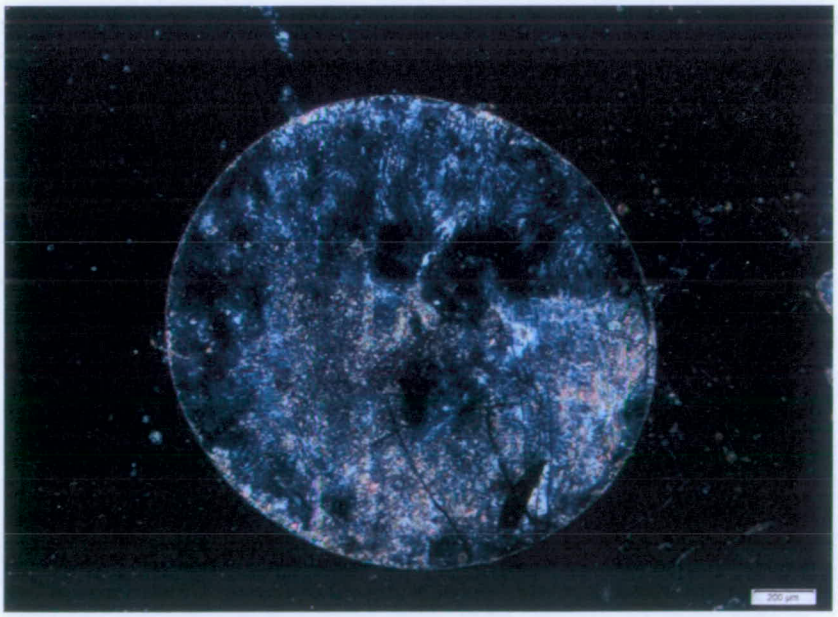


圖 2(f)

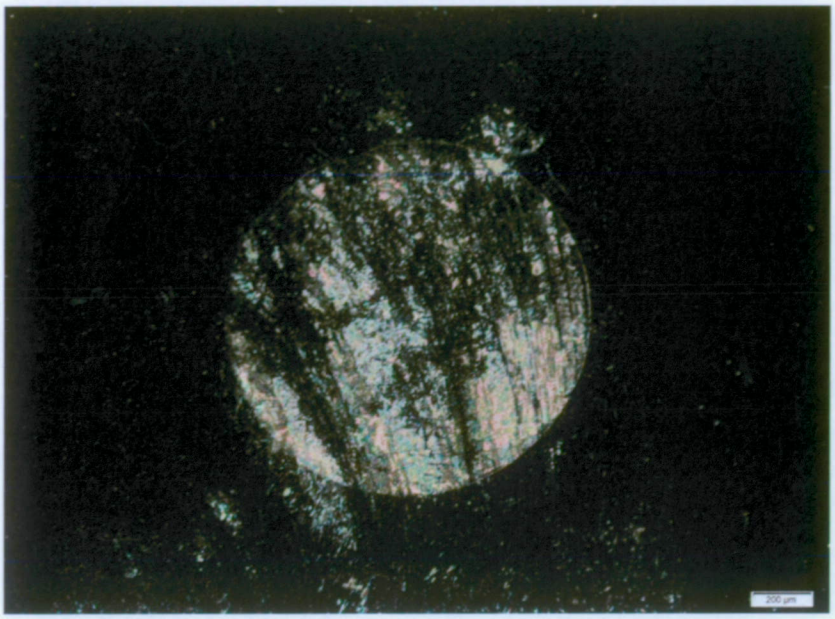


圖 2(g)

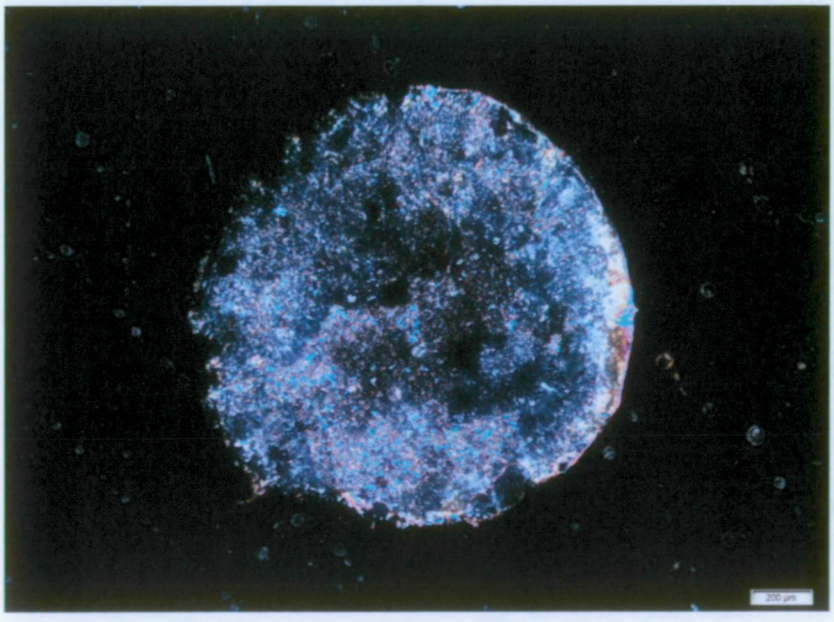


圖 2(h)

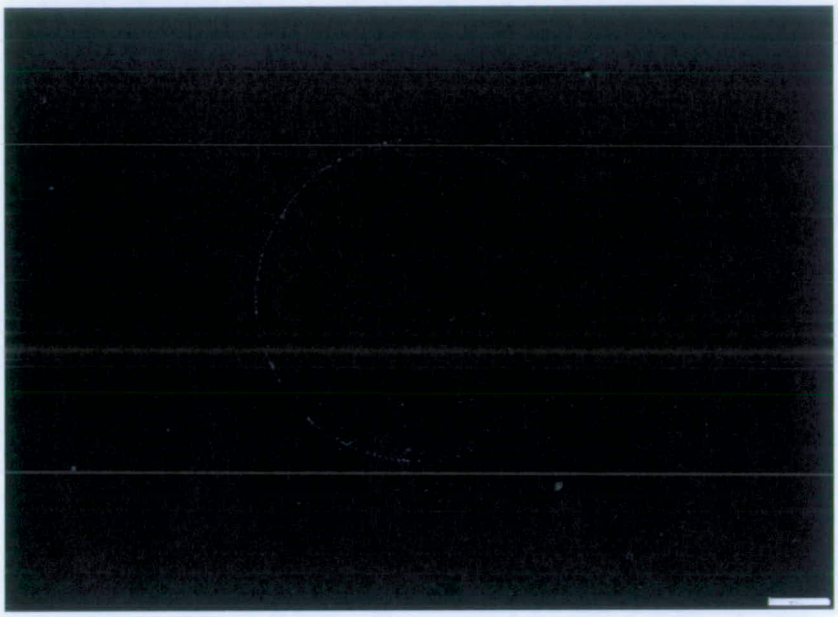


圖 3(a)

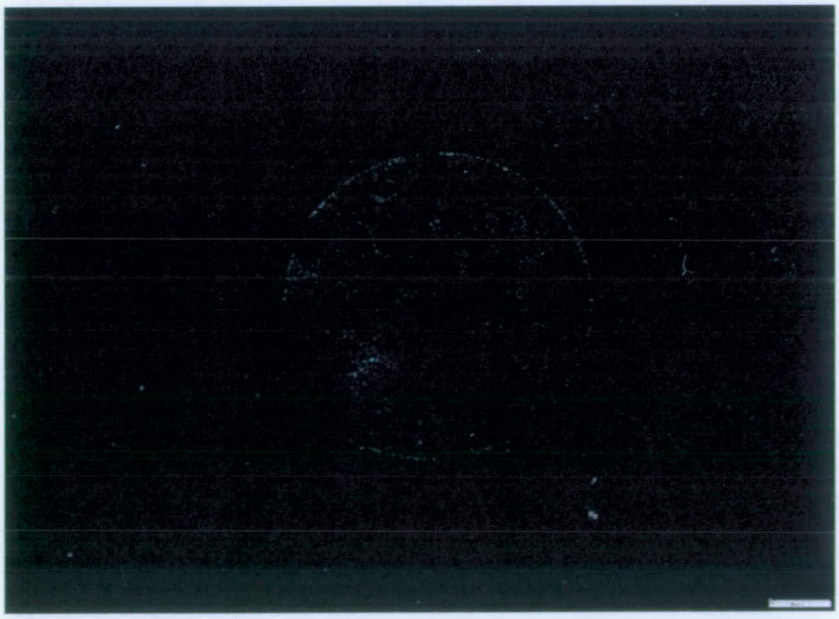


圖 3(b)

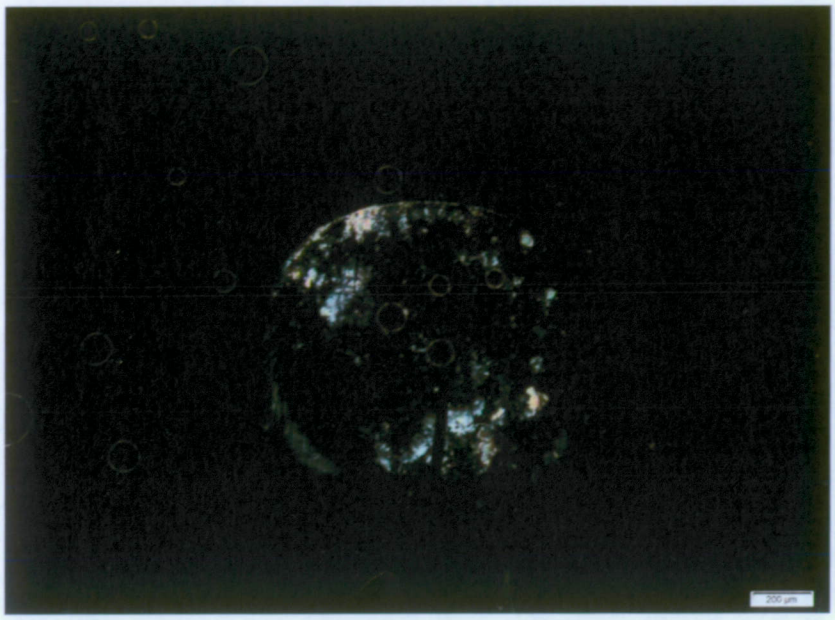


圖 3(c)

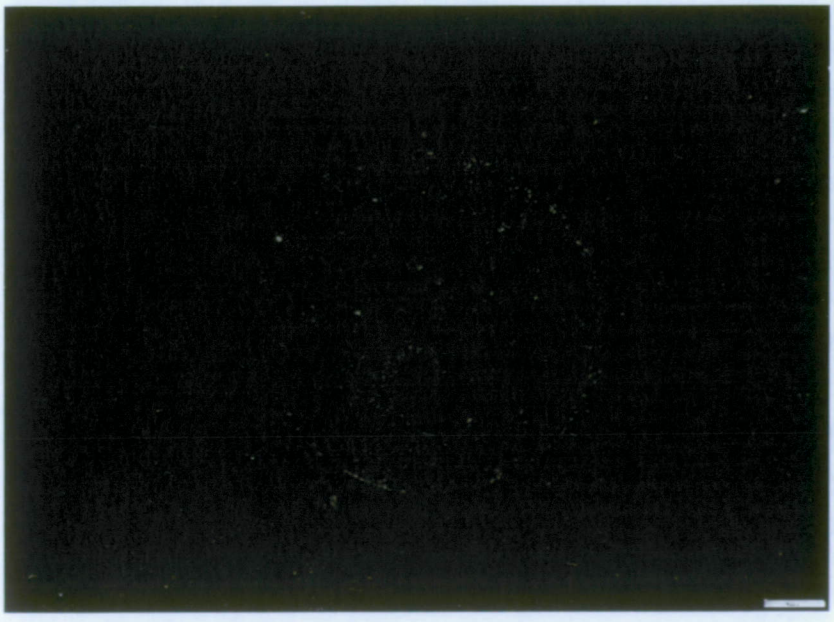


圖 4(a)

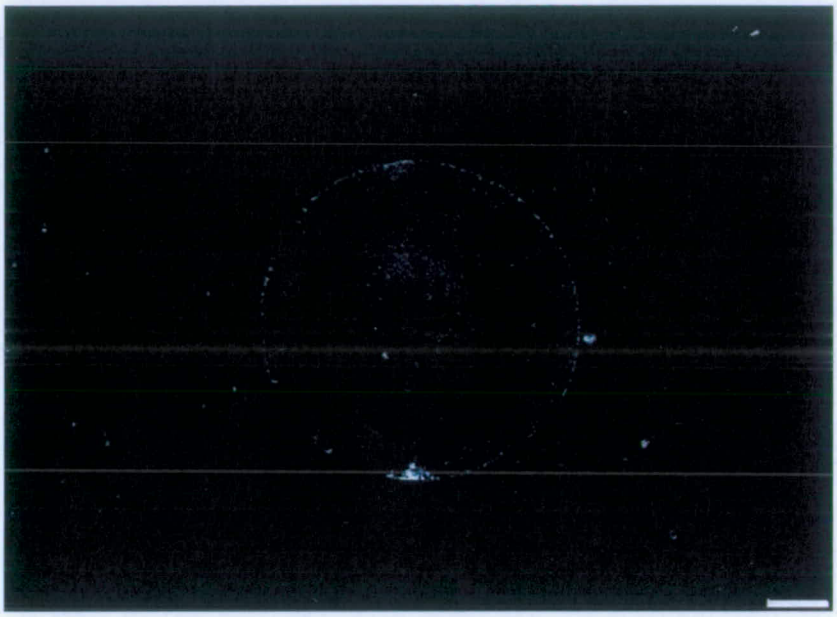


圖 4(b)

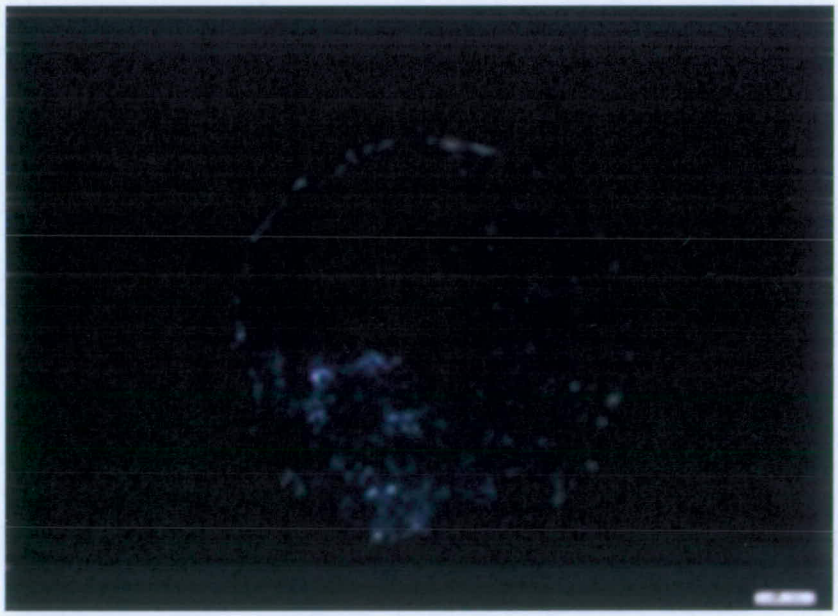


圖 4(c)



圖 5(a)

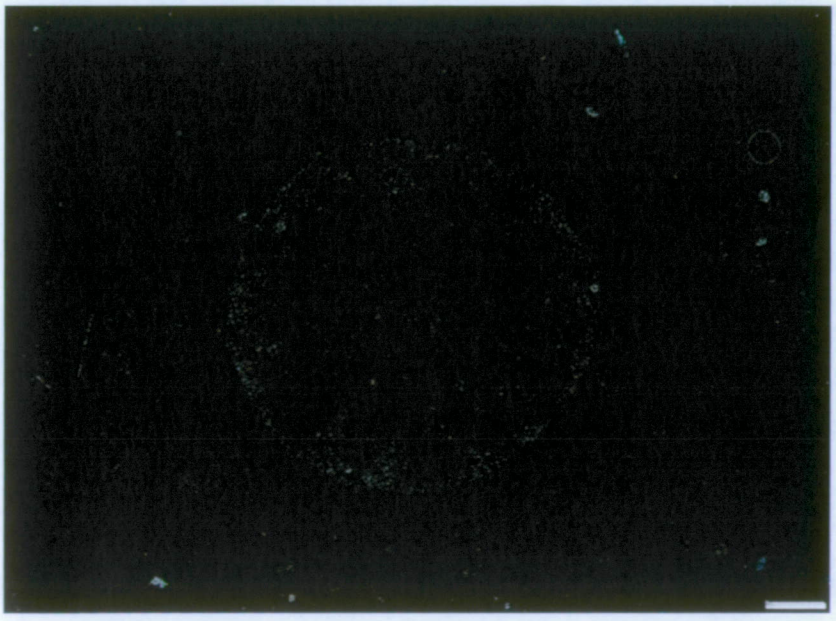


圖 5(b)

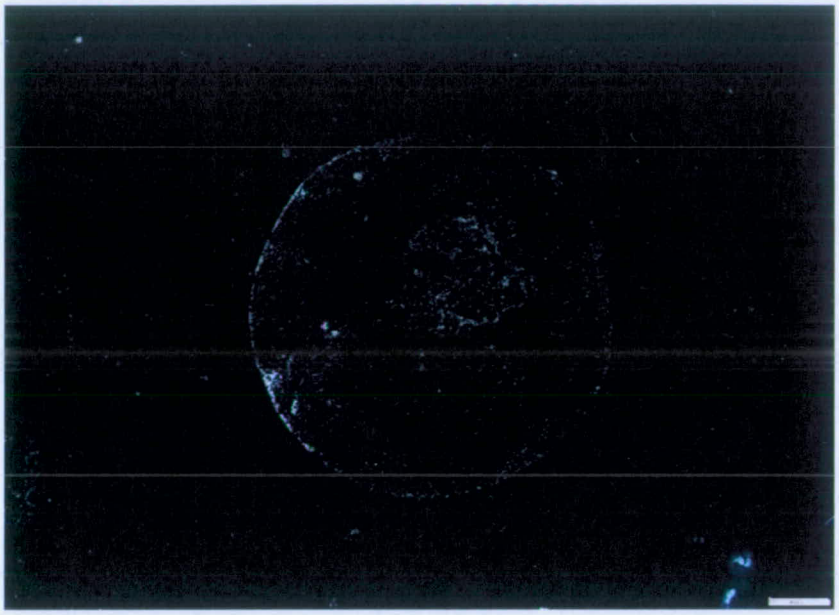


圖 5(c)

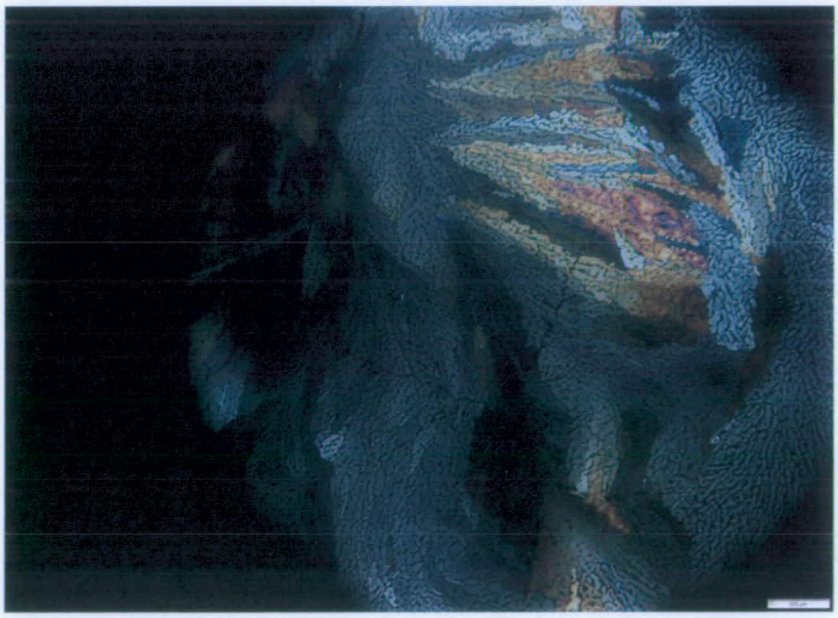


圖 6(a)

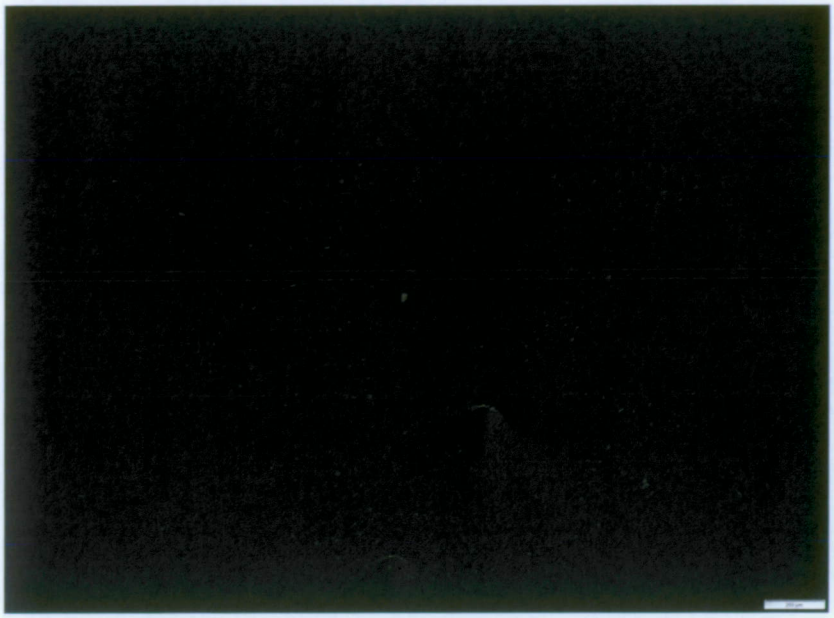


圖 6(b)

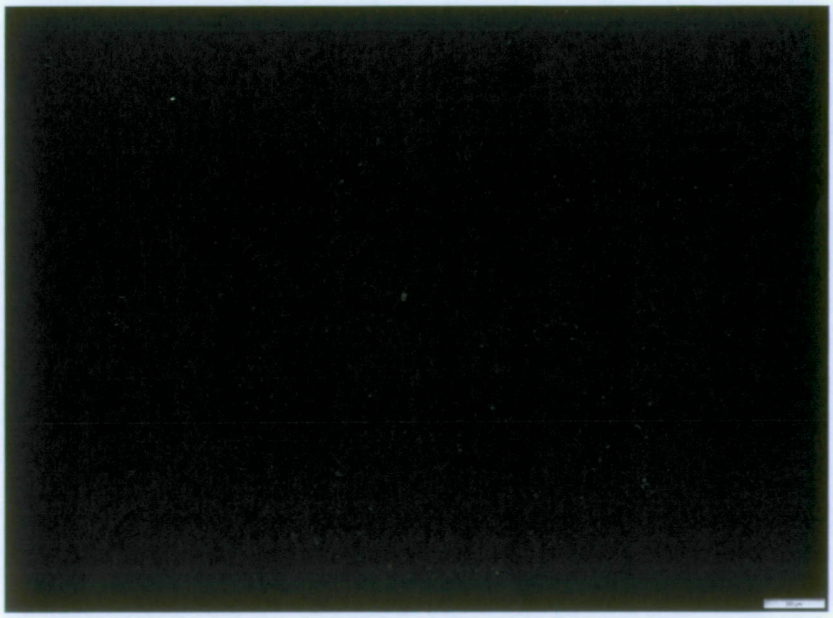


圖 6(c)

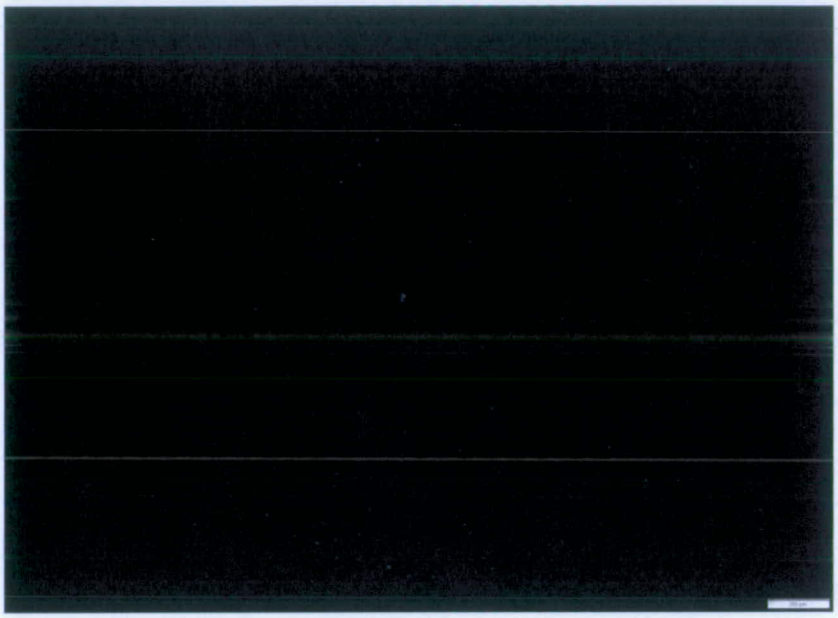


圖 6(d)

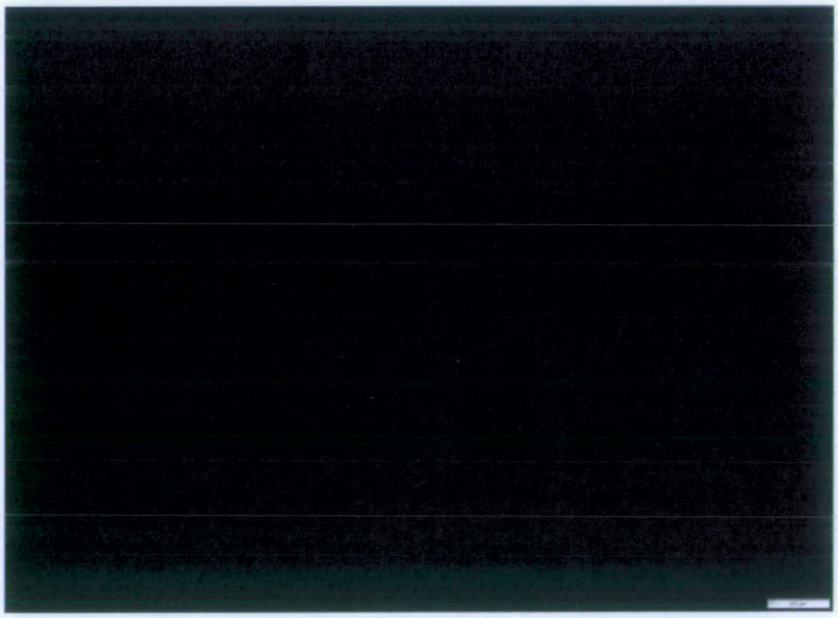


圖 6(e)

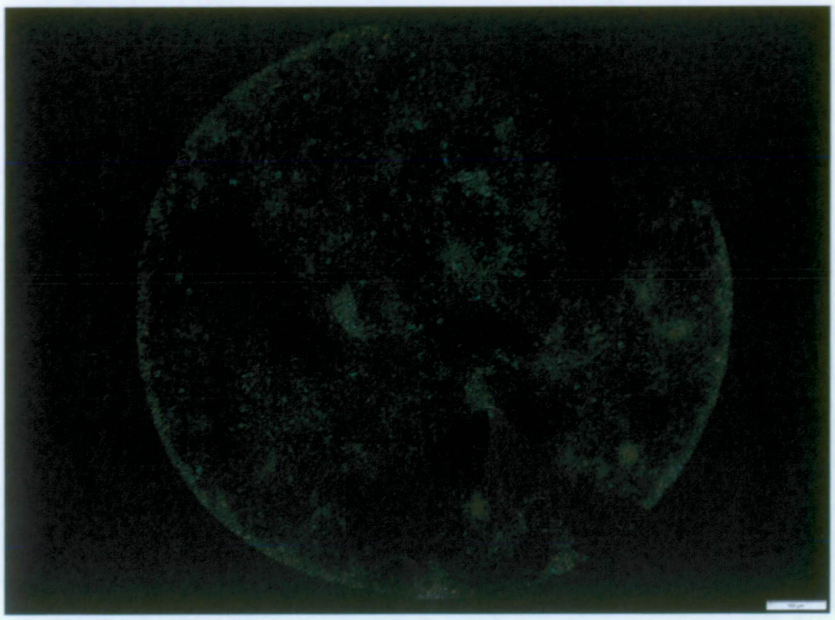


圖 7(a)



圖 7(b)

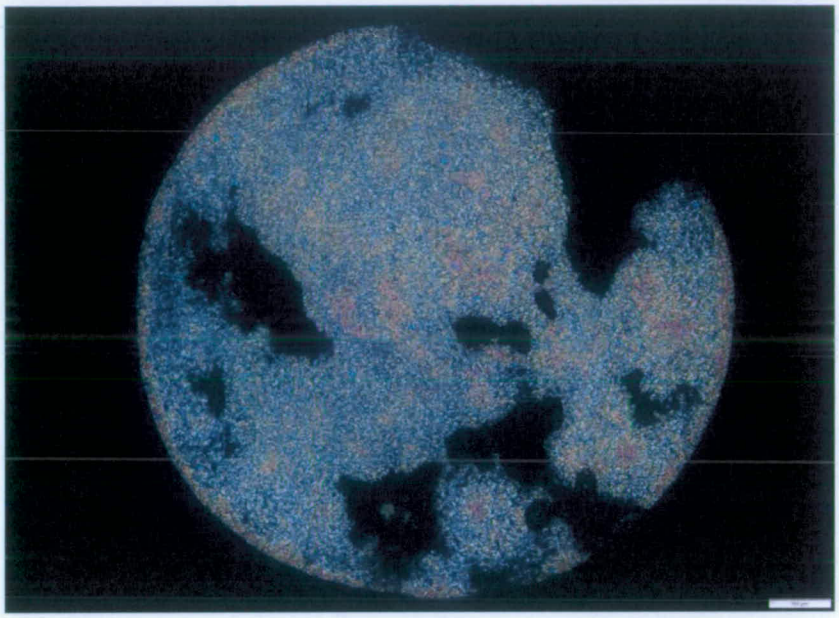


圖 7(c)

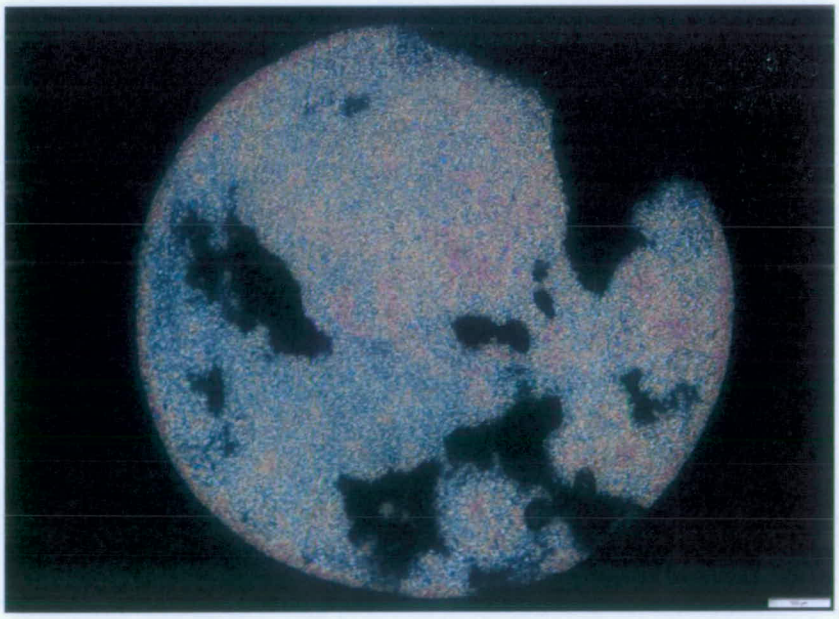


圖 7(d)

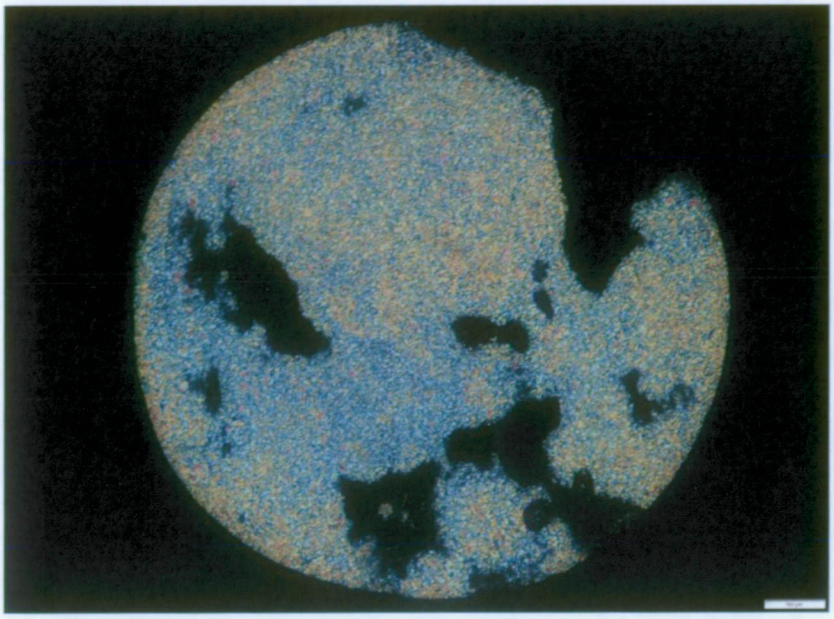


圖 7(e)

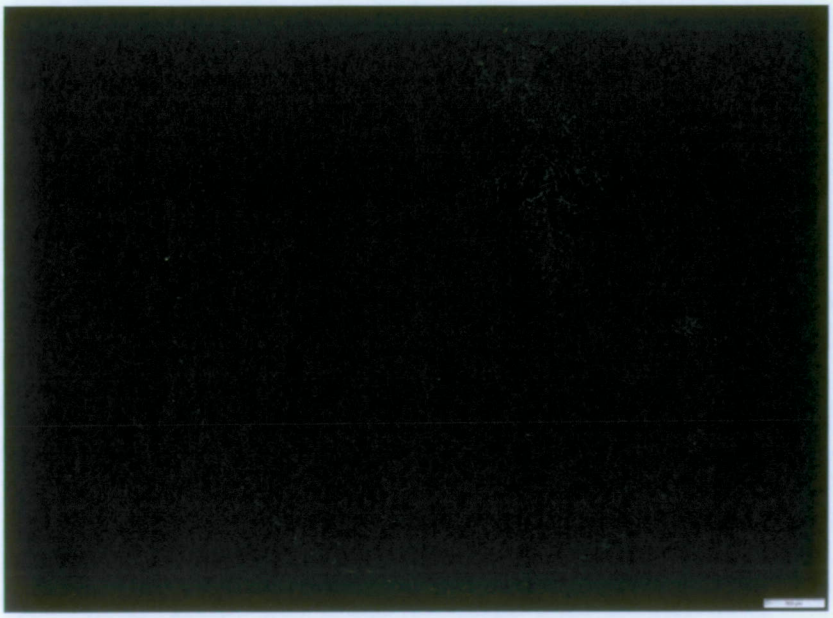


圖 8(a)

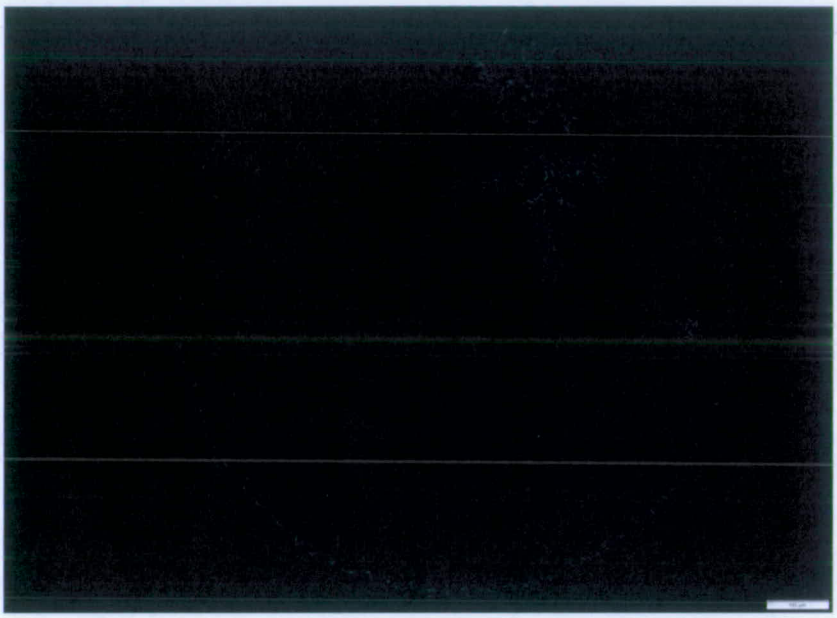


圖 8(b)

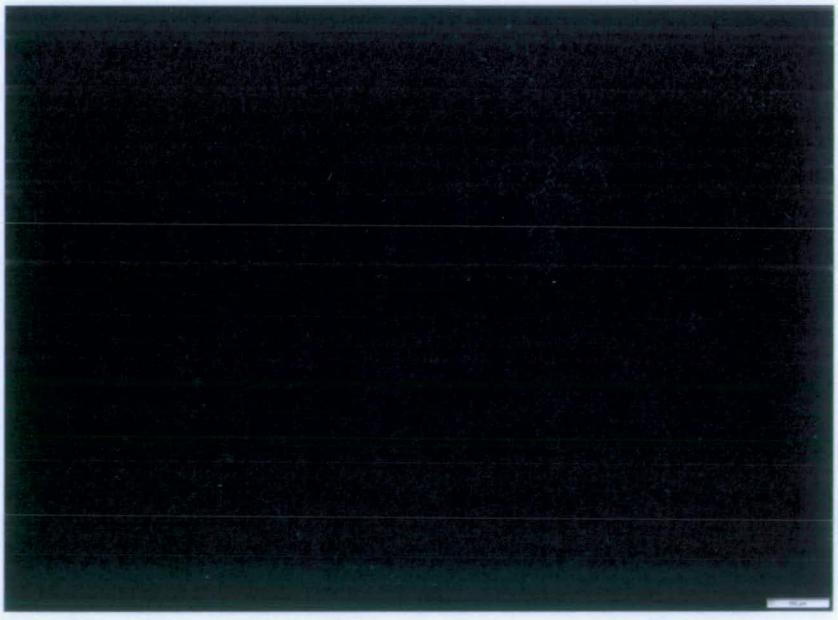


圖 8(c)

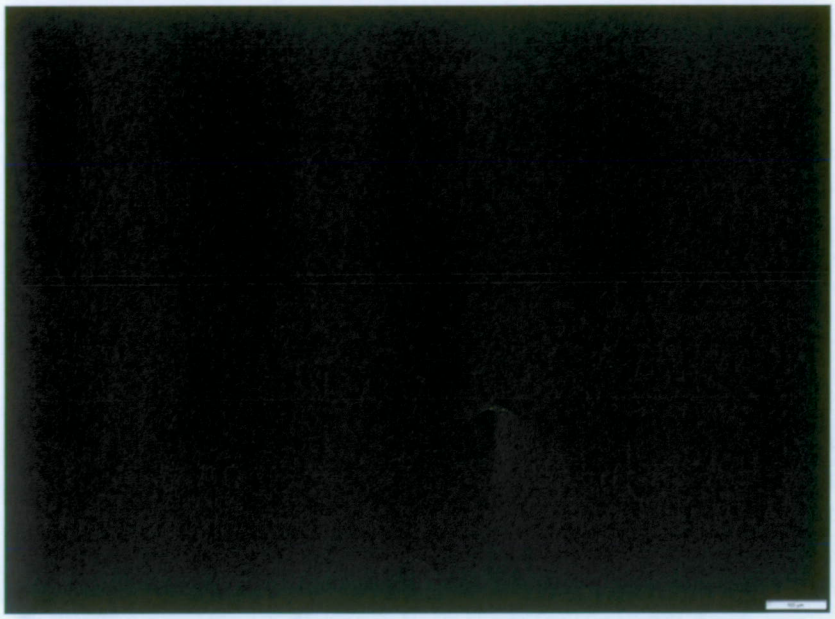


圖 8(d)

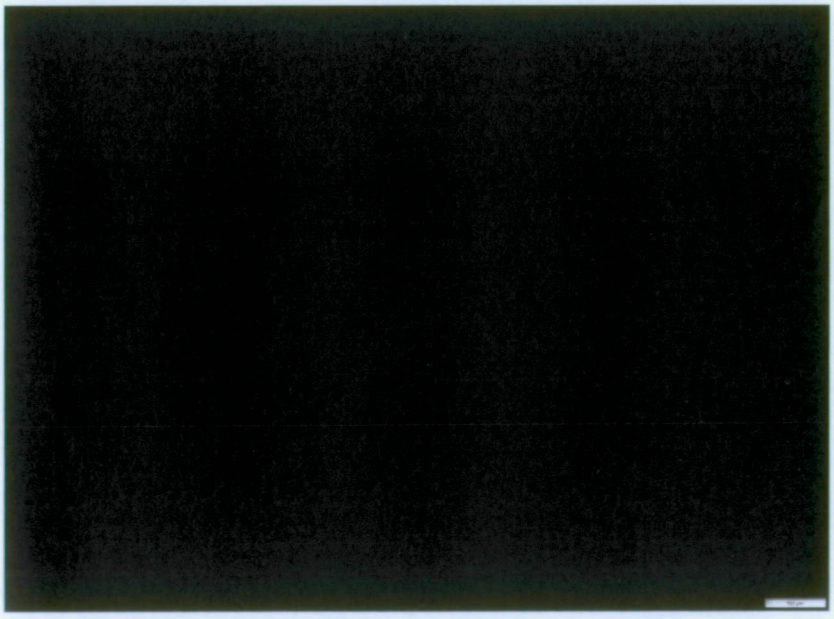


圖 8(e)

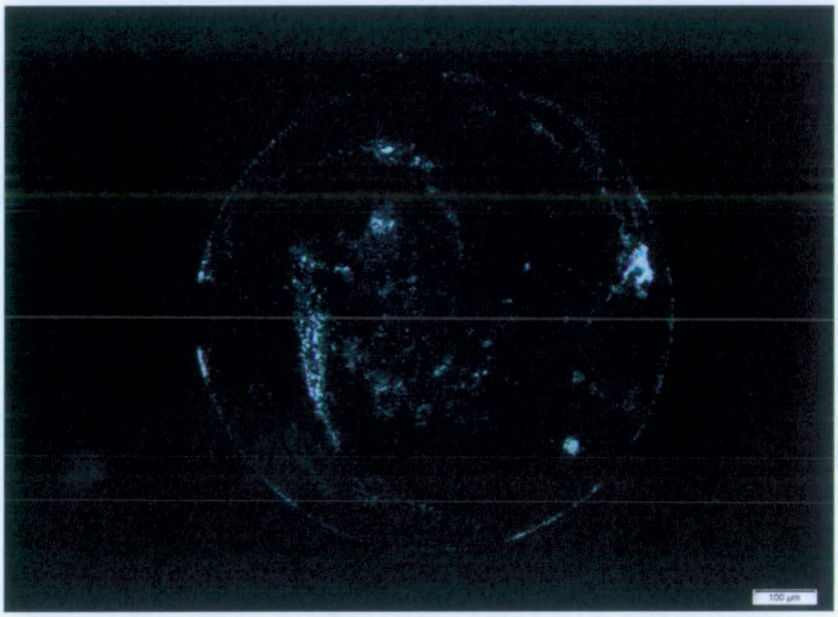


圖 9