



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109154566 A

(43)申请公布日 2019.01.04

(21)申请号 201780030150.9

(22)申请日 2017.04.28

(30)优先权数据

10-2016-0060161 2016.05.17 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2017/004546 2017.04.28

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/200225 K0 2017.11.23

(71)申请人 福莱森斯有限公司

地址 韩国京畿道

(72)发明人 金起范 金兑映 金澈坤 黄惠珍

李智英

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 尹玉峰

(51)Int.Cl.

G01N 21/552(2006.01)

G01N 21/03(2006.01)

G01N 21/25(2006.01)

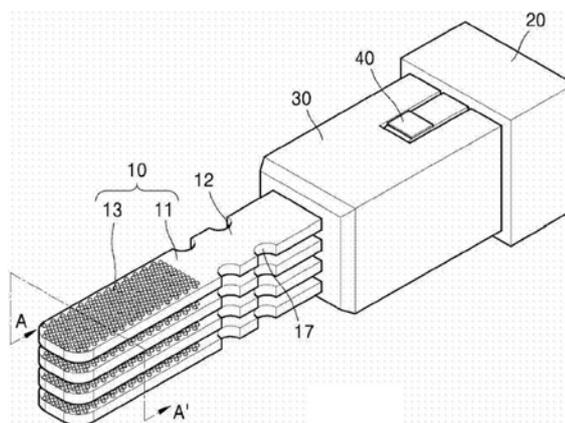
权利要求书2页 说明书9页 附图6页

(54)发明名称

生物传感器和使用其分析样品的方法

(57)摘要

本发明涉及生物传感器。根据本发明的一个实施方案的生物传感器包含:传感部件(10),其包含支持板(11)和薄膜层(13);以及握持部件(20),其连接至所述支持板(11)的一端并由使用者握持,其中所述支持板具有预定长度,所述薄膜层由分散地设置在所述支持板(11)的一个表面和另一个表面中的至少一个上的导电纳米颗粒或纳米结构(14)形成,所述导电纳米颗粒或纳米结构产生局部表面等离子体共振现象,并且所述传感部件浸入目标样品(3)中以允许所述目标样品(3)中的目标物质与所述薄膜层(13)结合。



1. 生物传感器,其包含:

传感元件,所述传感元件包含具有预定长度的基底和薄膜层,所述薄膜层通过将导电纳米颗粒或纳米结构分散和布置在所述基底的两个侧面中的至少一个上以引起局部表面等离子体共振(LSPR)现象而形成,所述传感元件浸入目标样品中以结合所述目标样品中的目标分析物;以及

握持元件,所述握持元件连接至所述基底的一端并由使用者握持。

2. 根据权利要求1所述的生物传感器,其还包含帽,所述帽连接至所述基底和所述握持元件,并可释放地插入容纳所述目标样品的比色皿中。

3. 根据权利要求2所述的生物传感器,其还包含固定元件,所述固定元件布置在所述帽的外表面上并且具有可变形的回弹性,当将所述帽插入所述比色皿中时,所述固定元件能够与所述比色皿的内周表面紧密接触。

4. 根据权利要求3所述的生物传感器,其中所述固定元件形成为从所述帽的外表面延伸并弯曲。

5. 根据权利要求4所述的生物传感器,其中所述帽的面向所述固定元件的外表面部分是凹陷的。

6. 根据权利要求1所述的生物传感器,其中所述基底包含在预定高度处的相对于所述基底的另一端具有相对窄宽度的窄部。

7. 根据权利要求6所述的生物传感器,其中所述窄部形成为从所述基底的侧面凹入地凹陷的防上升槽。

8. 根据权利要求7所述的生物传感器,其中所述防上升槽形成在所述基底的两个侧面上。

9. 根据权利要求7所述的生物传感器,其中多个所述防上升槽沿着所述侧面形成并且在所述基底的纵向方向上间隔开。

10. 根据权利要求1所述的生物传感器,其中多个所述传感元件彼此间隔开并且并排放置。

11. 根据权利要求1所述的生物传感器,还包含防护件对,所述防护件对彼此相对设置并且其间具有所述传感元件以保护所述传感部件。

12. 根据权利要求1所述的生物传感器,还包含适配件,所述适配件设置在其中容纳所述目标样品的比色皿的底面下方以调节所述比色皿的高度。

13. 根据权利要求12所述的生物传感器,其中所述适配件以块状形成,并且在所述适配件的外表面上包含接合槽以用于与所述比色皿的底面结合。

14. 根据权利要求1所述的生物传感器,其中所述目标样品容纳在比色皿中,所述传感元件插入所述比色皿中,并且通过在将所述传感元件浸入所述目标样品中的同时向所述比色皿辐照光来分析所述目标样品。

15. 根据权利要求14所述的生物传感器,其中所述目标样品的分析是蛋白质测定、免疫测定、动力学分析或小分子检测。

16. 使用生物传感器的样品分析方法,其包括:

(a) 准备根据权利要求1至15中任一项所述的生物传感器;

(b) 将所述生物传感器的传感元件浸入含有检测物质的检测样品中并固定所述检测物

质;以及

(c) 通过将其上固定所述检测物质的所述传感元件插入容纳与所述检测物质特异性结合的目标分析物的比色皿中,将所述传感元件浸入所述目标分析物中。

17. 根据权利要求16所述的分析方法,其还包括在步骤(b)和(c)之间将所述生物传感器的所述传感元件浸入在清洗溶液中。

18. 根据权利要求16所述的分析方法,其还包括在(c)之后,通过将其传感元件插入所述比色皿中的所述生物传感器布置在光谱分析仪中来测量吸光度。

19. 根据权利要求16所述的分析方法,其中在(b)中将所述传感元件插入并浸入含有所述检测物质的比色皿中,并且

还包括在步骤(b)和(c)之间,通过将其传感元件浸入含有所述检测物质的比色皿中的所述生物传感器放置在光谱分析仪中来测量吸光度。

20. 根据权利要求16所述的分析方法,其还包括通过将其传感元件插入并浸入含有清洗溶液的比色皿中的所述生物传感器放置在光谱分析仪中来测量吸光度。

## 生物传感器和使用其分析样品的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物传感器和使用该生物传感器的样品分析方法。

### 背景技术

[0002] 基于局部表面等离子体共振(localized surface plasmon resonance,LSPR)的测定是这样的方法:其中当用光辐照通过在透明的基底表面上涂覆金属纳米颗粒而形成的金属薄膜层时,通过测量通过金属薄膜层的反射或透射光在强度或波长方面的变化来分析样品浓度依赖性折射率变化。已经研究了利用这样的LSPR现象来测定生物或非生物样品的分析方法,以克服现有基于荧光的分析方法的缺点,例如复杂的样品处理和长的分析时间。

[0003] 用于分析生物样品例如核酸和蛋白质的常见方法可以分为如下两个主要领域。第一个是通过使用紫外-可见光谱法测量光学吸光度来分析样品浓度的方法。在该方法中,通过使一定强度的光通过样品然后比较通过之前和之后的光强度来测量吸光度。这样的光学吸光度测量方法仅测量样品中包含的特定官能团的浓度。因此,存在应用一个或更多个额外分析方法来定量分析生物反应中特异性结合物质的反应性和活性的不便。此外,该方法提供 $10^{-6}$ M的低分析灵敏度,因此不适合分析通常需要 $10^{-12}$ M的高分析灵敏度的生物样品。

[0004] 第二个是利用酶免疫测定,如以下现有技术文件的专利文件中所公开的:KR2013-0014713。酶免疫测定是常用于以 $10^{-12}$ M的高分析灵敏度定量分析特定样品的反应性和活性的方法。酶免疫测定使用定量分析方法,其中使用酶标记抗体分析样品,所述酶标记抗体通过酶(例如过氧化物酶或半乳糖苷酶)与靶特异性抗原-抗体反应中的抗体的化学结合而形成。或者,可以使用荧光免疫测定,其中使用荧光染料(例如荧光素和罗丹明)标记的抗原或抗体和荧光分析仪来分析样品。

[0005] 这些分析方法被广泛使用,因为它们允许以优异的检测灵敏度分析反应物与样品中的目标分析物之间反应的反应性和活性。然而,由于复杂的样品处理,用荧光染料标记样品或目标分析物或使用昂贵的分析仪,因此它们仍然存在测定时间长和测定成本高的问题。特别地,由于长的测定时间和根据目标分析物使用单独的靶特异性抗体的必要性,在药物开发或生物标志物开发期间,酶免疫测定或荧光免疫测定在快速筛选大量文库方面存在困难。

[0006] 因此,迫切需要对于常规样品分析方法的问题的解决方法。

[0007] 发明详述

[0008] 本发明要解决的问题

[0009] 本发明旨在解决常规技术的上述问题。本发明的一个方面是形成薄膜层,其中导电纳米颗粒或纳米结构分散地设置在基底的一个表面和另一个表面中的至少一个上,以及提供通过诱导LSPR现象来检测样品的生物传感器。

[0010] 本发明的另一个方面是提供生物传感器,其具有在基底的预定位置处的具有相对窄宽度的窄部,以防止样品沿着两个相邻基底之间或基底与比色皿的内壁之间的间隙上升。

[0011] 本发明的另一个方面是提供相对简单和廉价的样品分析方法,该方法使用利用LSPR现象的生物传感器而无需单独的样品预处理过程。

[0012] 解决问题的方式

[0013] 根据本发明一个实施方案的生物传感器包含具有预定长度的基底和薄膜层,所述薄膜层通过将导电纳米颗粒或纳米结构分散和布置在基底的两个侧面中的至少一个上以产生局部表面等离子体共振(LSPR)现象而形成,所述薄膜层浸入在目标样品中以结合目标样品中的目标分析物;以及握持元件,所述握持元件连接至基底的一端并由使用者握持。

[0014] 另外,根据本发明一个实施方案的生物传感器还包含帽,所述帽连接至所述基底和所述握持元件,并可释放地插入容纳所述目标样品的比色皿中。

[0015] 另外,根据本发明一个实施方案的生物传感器还包含固定元件,所述固定元件布置在所述帽的外表面上并且具有可变形的回弹性,当将所述帽插入所述比色皿时,所述固定元件能够与所述比色皿的内周表面紧密接触。

[0016] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述固定元件形成为从所述帽的外表面延伸并弯曲。

[0017] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述帽的面向所述固定元件的外表面部分是凹陷的。

[0018] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述基底包含在预定高度处的相对于所述基底的另一端具有相对窄的宽度的窄部。

[0019] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述窄部形成为从所述基底的侧面凹入地凹陷的防上升槽。

[0020] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述防上升槽在所述基底的两个侧面上形成。

[0021] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,多个所述防上升槽沿着所述侧面形成并且在所述基底的纵向方向上间隔开。

[0022] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,多个所述传感元件彼此间隔开并且并排放置。

[0023] 另外,根据本发明一个实施方案的生物传感器还包含防护件对,所述防护件对彼此相对设置并且其间具有所述传感元件以保护所述传感部件。

[0024] 另外,根据本发明一个实施方案的生物传感器包含适配件,所述适配件设置在其中容纳所述目标样品的比色皿的底面下方以调节所述比色皿的高度。

[0025] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述适配件以块状形成,并且在所述适配件的外表面上包含接合槽以用于与所述比色皿的底面结合。

[0026] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,将传感元件浸入目标样品中,然后通过用光辐照比色皿来分析所述目标样品。

[0027] 另外,在根据本发明一个实施方案的生物传感器中,所述目标样品的分析是蛋白质测定、免疫测定、动力学分析或小分子检测。

[0028] 在另一个方面,使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法包括:(a)准备根据权利要求1至15中任一项的生物传感器;(b)将所述生物传感器的传感元件浸入含有检测物质的检测样品中并固定所述检测物质;以及(c)通过将其上固定所述检测

物质的所述传感元件插入容纳与所述检测物质特异性结合的目标分析物的比色皿中,将所述传感元件浸入所述目标分析物中。

[0029] 另外,使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法还可以包括在步骤(b)和(c)之间将所述生物传感器的所述传感元件浸入在清洗溶液中的步骤。

[0030] 另外,使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法还可以包括在(c)之后,通过将其传感元件插入比色皿中的所述生物传感器布置在光谱分析仪中来测量吸光度的步骤。

[0031] 另外,在使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法中,在(c)中将传感元件插入并浸入含有检测物质的比色皿中,并且还可以包括在步骤(b)和(c)之间,通过将其传感元件浸入含有所述检测物质的比色皿中的所述生物传感器放置在光谱分析仪中来测量吸光度的步骤。

[0032] 另外,在使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法中,还可以包括通过将其传感元件插入并浸入含有清洗溶液的比色皿中的所述生物传感器放置在光谱分析仪中来测量吸光度的步骤。

[0033] 通过以下参照附图的描述,本发明的特征和优点将变得更加明显。

[0034] 在此之前,应理解的是,鉴于本发明人能够恰当地定义术语和词语的概念以用最佳方法描述他/她的发明的原则,本说明书和权利要求书中使用的术语和词语不应被解释为具有常见和字典含义,而是被解释为具有对应于本发明的技术精神的含义和概念。

[0035] 发明效果

[0036] 本发明的生物传感器通过在分散地设置在基底的一个表面和另一个表面中的至少一个上的金属纳米颗粒或纳米结构的薄膜层上诱导LSPR现象来定量检测样品。生物传感器可以容易地诱导生物样品之间或生物样品和非生物样品之间的反应,而无需单独的样品预处理过程。

[0037] 另外,在本发明的生物传感器中,浸入包含样品的比色皿中用于分析样品的传感元件具有在构成传感元件的基底的预定位置处形成的具有相对窄的宽度的窄部。窄部提供的优点是防止样品通过毛细管力沿着两个平行的紧邻基底之间或者基底和比色皿的内壁之间的间隙上升。

[0038] 另外,使用本发明的生物传感器的样品分析方法基于LSPR现象,因此不需要发色团标记,这与需要用荧光染料标记样品分子的复杂步骤的酶免疫测定不同。因此,该生物传感器允许通过仅用可见光光谱分析仪的简单的检测过程来定量分析样品。

[0039] 附图简述

[0040] 图1是根据本发明一个实施方案的生物传感器的透视图。

[0041] 图2a和2b是沿图1的线A-A'截取的截面图。

[0042] 图3是根据本发明一个实施方案的插入比色皿中的生物传感器的侧视图。

[0043] 图4是根据本发明一个实施方案的插入比色皿中的生物传感器的正视图。

[0044] 图5是根据本发明另一个实施方案的生物传感器的透视图。

[0045] 图6是根据本发明一个实施方案的适配件的透视图。

[0046] 图7是显示根据本发明一个实施方案的生物传感器的信号的图。

[0047] 图8是举例说明使用根据本发明一个实施方案的生物传感器分析样品的方法的流

程图。

[0048] 图9是通过使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法分析的吸光度变化的图。

[0049] 实施本发明的最佳方式

[0050] 通过参照附图的下面的详细描述和优选实施方案,本发明的目的、特定优点和新特征将变得更加明显。应当注意的是,在本说明书中相同的附图标记以尽可能相同的数字表示为附图的元件,即使它们显示在其他附图中。此外,术语“第一”、“第二”等用于将一个元件与另一个元件区分开,因此元件并不限于此。在下文中,在本发明的描述中,将省略可能不必要地使本发明的主旨模糊的相关已知技术的详细说明。

[0051] 在下文中,将参照附图详细描述本发明的一些优选实施方案。

[0052] 图1是根据本发明一个实施方案的生物传感器的透视图;图2是沿图1的线A-A'截取的截面图;图3是根据本发明一个实施方案的插入比色皿中的生物传感器的侧视图;图4是根据本发明一个实施方案的插入比色皿中的生物传感器的正视图。

[0053] 如图1至图4中所示,根据本发明一个实施方案的生物传感器包含具有预定长度的基底(11);具有薄膜层(13)的传感元件(10),所述薄膜层(13)通过将导电纳米颗粒或纳米结构(14)分散地设置在基底(11)的两个表面中的至少一个上而形成,以诱导LSPR现象并浸入在目标样品(3)中以诱导目标样品(3)中的目标分析物与薄膜层(13)的表面之间的反应;以及连接至基底(11)的一端并由使用者握持的握持元件(20)。

## 具体实施方式

[0054] 根据本发明一个实施方案的生物传感器涉及利用LSPR现象检测样品的传感器,并且包含传感元件(10)和握持元件(20)。

[0055] 表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)是指通过具有特定波长的电子和光子的耦合,在导电材料表面上或附近产生的表面等离子体电磁耦合(surface plasmon polariton)的传播的现象。一般来说,SPR是沿着具有负介电常数的金属和具有正介电常数的介质之间的界面传播的导带电子的集体振荡的现象。与入射电磁波相比,SPR使得强度增强,并且显示出隐失波的特征,其随着从界面垂直地远离而呈指数衰减。

[0056] SPR可以归类为在介电材料和10至200nm厚的平金属表面之间的界面处观察到的传播表面等离子体共振(PSPR);以及从纳米颗粒或纳米结构观察到的局部表面等离子体共振(LSPR)。基于LSPR的生物传感器检测显示最大吸收或散射的LSPR波长的变化,其取决于纳米颗粒或纳米结构表面上的化学和物理环境的变化(例如,表面附近的介质的折射率的变化)。LSPR波长变化的检测允许区分特定分子或分析介质中特定分子的浓度;LSPR对折射率的变化非常敏感,并且允许无标记检测。制造根据本发明的生物传感器,以使得应用LSPR。

[0057] 此时,LSPR发生在包含基底(11)和薄膜层(13)的传感部(10)中。

[0058] 这里,基底(11)是具有预定长度的板状部件。基底(11)不必限于平板,而是可以以多种形状形成,例如弯曲形状或凹凸形状。然而,在下文中,描述假定为平板。

[0059] 另一方面,基底(11)可以是光学透明或不透明的基底(11),但光学透明基底(11)是优选的。光学透明基底(11)可以由例如玻璃或具有一定程度光学透明度的聚合物材料制

成。聚合物材料可包含聚碳酸酯(PC)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、三乙酰纤维素(TAC)、环烯烃、聚芳酯、聚丙烯酸酯、聚萘二甲酸乙二酯、聚对苯二甲酸丁二酯或聚酰胺。然而,聚合物材料不必限于此。不透明基底(11)可以由蓝宝石、硅单晶制成。然而,基底(11)的材料不限于上述材料,并且考虑到目标分析物的条件、制造工艺等,可以使用多种其他材料。

[0060] 薄膜层(13)是形成在基底(11)的两个表面中的至少一个上的层,并且通过分散地设置引起LSPR的导电纳米颗粒或纳米结构(14)形成。薄膜层(13)可以仅形成在基底(11)的一个表面上(参见图2a)或者形成在基底(11)的两个表面上(参见图2b)。另一方面,导电纳米颗粒或纳米结构(14)可具有选自纳米球、纳米管、纳米柱、纳米棒、纳米孔、纳米线、或其组合的任何形状。根据形状,纳米颗粒或纳米结构可以是完全填充的、多孔的或中空的。导电纳米颗粒或纳米结构(14)可以是碳、石墨、半金属、金属、半金属合金、金属合金、导电金属氧化物、导电金属氮化物的导电颗粒;或核-壳结构颗粒,其中导电层例如金属薄膜涂覆在绝缘芯上。然而,导电纳米颗粒或纳米结构(14)不必限于上述形状和材料。

[0061] 另一方面,导电纳米颗粒或纳米结构(14)通过粘合剂(15)固定(参见图2)在基底(11)上,其中粘合剂(15)可以是离子聚合物,例如聚二烯丙基二甲基氯化铵、聚烯丙基胺盐酸盐、聚4-乙烯基苄基三甲基氯化铵、聚乙烯亚胺、聚丙烯酸、聚4-苯乙烯磺酸钠、聚乙烯基磺酸、聚钠盐、聚氨基酸、或其混合物。然而,粘合剂(15)不限于上述聚合物,只要其是能够将纳米颗粒或纳米结构(14)固定在基底(11)上的材料即可。

[0062] 将通过将薄膜层(13)设置在基底(11)上而形成的传感元件(10)浸入目标样品(3)中。此时,由于基底(11)从其自由端浸入目标样品(3)中,薄膜层(13)也浸入目标样品(3)中。这里,基底(11)的自由端是指后面将描述的基底(11)连接至握持元件(20)的一端的相对端。当将薄膜层(13)浸入目标样品(3)中时,目标样品(3)中的目标分析物与薄膜层(13)结合。

[0063] 此时,为了使薄膜层(13)与目标分析物结合,可以将与目标分析物特异性结合的检测物质固定在薄膜层(13)上。检测物质可以是,例如,低分子量化合物、抗原、抗体、蛋白质、肽、DNA、RNA、PNA、酶、酶底物、激素受体和具有官能团的合成试剂。然而,上述检测物质仅是示例性的,因此检测物质不必限于此。检测物质可包含与目标分析物结合的任何已知物质,包括这样的物质的组合。将检测物质固定在薄膜层(13),即导电纳米颗粒或纳米结构(14)上,或固定在粘合剂(15)上;并且使其与目标分析物特异性地结合,从而将目标分析物与薄膜层(13)结合。然而,检测物质不一定固定在薄层(13)上。

[0064] 另一方面,传感元件(10)可以是一个或更多个。当传感元件(10)是多个时,它们彼此以预定距离间隔并且并排布置。在这种情况下,传感元件(10)布置成使得基底(11)的一个表面与另一个基底(11)的一个表面或另一个表面相对。一个或更多个传感元件(10)连接并固定至握持元件(20)。

[0065] 这里,握持元件(20)是由使用者握持的元件,并且连接至基底(11)的一端。因此,使用者可以握住握持元件(20)并将传感元件(10)浸入其中容纳有目标样品(3)的比色皿(1)中。这里,比色皿(1)是容纳目标样品(3)的容器,以用于目标样品(3)的光谱分析。然而,当传感元件(10)浸入时,目标样品(3)不一定容纳在比色皿(1)中。然而,在一般的样品分析过程中,在比色皿(1)中准备目标样品(3),并且在传感元件(10)浸入比色皿(1)中的状态下

进行光谱分析。因此,在下文中,假定目标样品(3)容纳在比色皿(1)中。

[0066] 根据前述描述,根据本实施方案的生物传感器具有这样的结构:其中形成具有分散地设置在基底(11)的一个表面上的导电纳米颗粒或纳米结构(14)的薄膜层(13)。薄膜层(13)引起LSPR,其可用于确定特定目标分析物并确定介质中目标分析物的浓度。该生物传感器允许无标记检测目标分析物。

[0067] 同时,根据本实施方案的生物传感器还可包含帽(30)。这里,帽(30)被配置成可移除地插入比色皿(1)中并封闭或密封比色皿(1)的敞开进口。帽(30)设置在握持元件(20)下方并与握持元件(20)和基底(11)连接。帽(30)保持与比色皿(1)的内表面接触并使基底(11)固定,以使得传感元件(10)不在比色皿(1)中移动。

[0068] 这里,比色皿(1)的尺寸并非都是均一的。因此,根据比色皿(1)的尺寸,可能在帽(30)的外表面和比色皿(1)的内表面之间产生间隙。由于间隙,帽(30)保持未固定至比色皿(1),使得难以准确分析目标样品(3)。为了避免这个问题,该生物传感器还可以包含固定元件(40),以固定或缚牢传感元件(10),而不管比色皿(1)的尺寸如何。

[0069] 固定元件(40)布置在帽(30)的外表面上。通过这种布置,当帽(30)插入比色皿(1)中时,固定元件(40)的初始位置或形状改变以产生回弹。通过回弹使固定元件(40)与比色皿(1)的内周表面紧密接触。当设置在帽(30)上的固定元件(40)与比色皿(1)紧密接触时,连接至帽(30)的传感元件(10)被固定或缚牢在比色皿(1)中。

[0070] 具体地,固定元件(40)可以是弹性元件,当将帽(30)插入比色皿(1)中时,其在被比色皿(1)的内表面挤压时变形并且通过弹性与比色皿(1)的内表面紧密接触。固定元件(40)可以使用弹性材料(例如橡胶等)的固有弹性,或者可以使用元件(例如弹簧)的特性。然而,固定元件(40)不一定必须使用弹性材料或元件的弹性,而是可以通过预定结构来实现,这将在下面详细描述(参见图4)。

[0071] 固定元件(40)可以从帽(30)的外表面延伸并且可以沿预定方向弯曲。例如,固定元件(40)可以从帽(30)的外表面向外延伸,并且可以平行于帽(30)的外表面弯曲,以形成倒L形状。形成在固定元件(40)的一端的向外突出的突出物被压靠在比色皿(1)的内表面,结果是,通过张力可以使固定元件(40)与比色皿(1)的内表面紧密接触。此时,由于固定元件(40)在受压时朝向帽(30)移动,因此帽(30)与固定元件(40)相对的外表面的一部分可以是凹陷的。

[0072] 或者,固定元件(40)可以从帽(30)的凹陷部分的内表面延伸,并且突出物可以从帽(30)的外表面向外形成,以具有“L”形状。

[0073] 因此,固定元件(40)可以从帽(30)的外表面延伸并且可以自由地修改成多种结构,只要在当将帽(30)插入比色皿(1)中时,通过张力可以使它与比色皿(1)的内表面紧密接触即可。

[0074] 同时,在根据本实施方案的生物传感器中,基底(11)可以具有窄部(12)。这里,窄部(12)是这样的部分:在那里与其他部分相比,在预定高度处基底(11)的宽度相对于基底(11)的另一端(自由端)的宽度相对变窄。

[0075] 为了分析目标样品(3),在插入传感元件(10)的状态下,从比色皿(1)的外部用光辐照比色皿(1)。当传感元件(10)插入到比色皿(1)中时,在传感元件(10)与比色皿(1)的内表面之间的间隙中或在平行的紧靠布置的传感元件(10)之间的间隙中产生毛细管力,并且

其导致目标样品 (3) 的上升 (参见图4)。由于目标样品 (3) 的上升, 目标样品 (3) 移动到超出其上设置有薄膜层 (13) 的基底 (11) 的区域的位置, 以使得分析所需的目标样品 (3) 的量增加, 并且分析的可靠性严重下降。设计窄部 (12) 以解决该问题。目标样品 (3) 通过目标样品 (3) 和基底 (11) 之间的吸引力沿着基底 (11) 上升。因此, 当基底 (11) 的宽度在窄部 (12) 变窄时, 基底 (11) 和目标样品 (3) 之间的接触面积变小, 以使得目标样品 (3) 不再上升。

[0076] 具体地, 窄部 (12) 可以通过形成从基底 (11) 的侧表面凹入地凹进的防上升槽 (17) 而形成。由于防上升槽 (17) 从基底 (11) 的一个侧表面到另一个侧表面以预定深度凹进, 所以在形成防上升槽 (17) 的位置处的基底 (11) 宽度 (即基底 (11) 的两个侧表面之间的距离) 小。防上升槽 (17) 可以仅在基底 (11) 的一个侧表面上形成, 但也可以在基底 (11) 的两个侧表面上均形成。在防上升槽 (17) 形成在基底 (11) 的两个侧表面上的情况下, 它们可以形成彼此面对, 但不必限于此。防上升槽 (17) 可以以Z形图案交错排列。防上升槽 (17) 可以沿着基底 (11) 的侧表面在纵向方向上以预定距离形成多个。

[0077] 防上升槽 (17) 可以形成为圆形形状, 但不一定形成为这样的形状。防上升槽 (17) 可以以任何形状凹进, 只要基底 (11) 的宽度是窄的即可。此时, 由于对防上升槽 (17) 的宽度 (即与防上升槽 (17) 的深度垂直的距离) 没有特别限制, 防上升槽 (17) 的宽度的范围可以从基底 (11) 的预定高度至其一端。

[0078] 图5是根据本发明另一个实施方案的生物传感器的透视图。

[0079] 如图5中所示, 根据本发明另一个实施方案的生物传感器还可包含防护件 (50) 对以保护传感元件 (10)。这里, 防护件 (50) 对是彼此相对设置、其间具有传感元件 (10) 的元件, 其与传感元件 (10) 间隔开。防护件 (50) 对被布置为使得即使在布置多个传感元件 (10) 时, 多个传感元件 (10) 也介于防护件 (50) 对之间。由于防护件 (50) 设置在传感元件 (10) 的每个最外侧上, 因此防止传感元件 (10) 接触比色皿 (1) 的内表面并保护其不受外部冲击等。防护件 (50) 可以以与基底 (11) 的形状相同的形状形成, 但防护件 (50) 的形状不一定限于此。当防护件 (50) 以板状形成时, 由于样品 (3) 可能在防护件 (50) 和平行布置的传感元件 (10) 之间或者防护件 (50) 和比色皿 (1) 的内表面之间的间隙中上升, 因此防护件 (50) 也可以形成有在预定高度处的宽度相对窄的窄部 (12a)。此时, 可以通过在防护件 (50) 的侧表面上凹进防上升槽 (17a) 来形成窄部 (12a)。然而, 不一定需要在防护件 (50) 上形成窄部 (12a) 或通过防上升槽 (17a) 形成窄部 (12a)。另外, 由于在样品分析过程期间将光辐照到传感元件 (10), 因此防护件 (50) 优选地形成为透明的, 但防护件 (50) 不一定需要是透明的。

[0080] 图6是用于根据本发明一个实施方案的生物传感器的适配件 (60) 的透视图。

[0081] 如图6中所示, 根据本实施方案的生物传感器还可包含适配件 (60)。这里, 适配件 (60) 是调节比色皿 (1) 的高度的部件。为了分析目标样品 (3), 将传感元件 (10) 插入比色皿 (1) 中, 然后从比色皿 (1) 的外部朝向传感元件 (10) 的薄膜层 (13) 辐照光 (参见图3)。一般来说, 由于光的高度、宽度和焦点根据用于光辐照的设备而不同, 因此比色皿 (1) 的制造商根据预定的光辐照设备来设计比色皿 (1) 的高度。因此, 当使用与光辐照设备不匹配的比色皿 (1) 时, 比色皿 (1) 不能在样品分析所需的适当高度用光辐照, 从而限制了比色皿 (1) 的通用性。在由于光辐照设备与比色皿 (1) 不匹配, 使用的比色皿 (1) 有问题的情况下, 可以通过在比色皿 (1) 的底面下方布置适配件 (60) 来调节比色皿 (1) 的高度。因此, 无论光辐照设备和比色皿 (1) 的类型如何, 都可以通过控制比色皿 (1) 的高度来方便地调节光辐照的位置。

[0082] 具体地,适配件(60)以具有预定高度的块状形成,并且具有从外表面凹进或穿孔的接合槽(61)。通过将比色皿(1)的底面插入接合槽(61)中来将适配件(60)和比色皿(1)组合。这里,适配件(60)可以制造成具有不同的高度并与比色皿(1)组合以调节比色皿(1)的高度。

[0083] 根据本实施方案的生物传感器配置成在传感元件(10)浸入目标样品(3)中的状态下,即在传感元件(10)插入在比色皿(1)中的状态下,通过用光辐照比色皿(1)来分析目标样品(3)。此时,目标样品(3)的分析包括蛋白质测定、免疫测定、动力学分析和小分子检测。常规地,使用单独的装置分别进行蛋白质测定、免疫测定、动力学分析和小分子检测。然而,根据本实施方案的生物传感器使得进行所有上述分析成为可能。

[0084] 图7是显示使用根据本发明一个实施方案的生物传感器测量的信号变化的图。

[0085] 图7示出了使用根据本发明的生物传感器在不同条件下连续测量的一系列信号变化。在第一步中,在PBS缓冲溶液中测量根据本发明的生物传感器的背景信号。在第二步中,将根据本发明的生物传感器插入含有抗体(检测物质)的比色皿中以测量抗体固定的信号。在第三步骤中,在用阻断物质处理金属纳米颗粒薄膜层表面的空部分(其中检测物质未用抗体固定)之后测量信号。在第四步中,通过用清洗溶液洗涤以去除未参与阻断(blocking)的阻断物质的额外分子,并测量信号。在第五步中,将根据本发明的生物传感器插入含有抗原(目标分析物)的比色皿中以引起抗原和固定抗体之间的反应,并测量信号的提高。这些观察结果证实了每一步的信号变化。进一步证实了,即使当在第二和第三步之间将根据本发明的生物传感器浸入清洗溶液之后测量信号时也出现信号(此处未示出)。从这些结果可以看出,根据本发明的生物传感器操作根据待检测的物质显示特定的信号值。

[0086] 在下文中,将描述使用根据本发明的生物传感器的样品分析方法。

[0087] 图8是举例说明使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法的流程图,图9是通过使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法分析的吸光度变化的图。

[0088] 如图8中所示,使用根据本发明一个实施方案的生物传感器的样品分析方法包括:(a)准备根据任意一个上述实施方案的生物传感器的步骤(S100);(b)通过将生物传感器的传感元件浸入含有检测物质的检测样品中来固定检测物质的步骤(S200);以及(c)将生物传感器的固定有检测物质的传感元件浸入含有与检测物质特异性结合的目标分析物的比色皿中的步骤(S300)。

[0089] 使用根据本实施方案的生物传感器的样品分析方法包括准备生物传感器的步骤(S100),固定检测物质的步骤(S200),以及将传感元件浸入目标样品中的步骤(S300)。这里,使用根据本实施方案的生物传感器的样品分析方法使用上述根据本发明的生物传感器,因此将省略或简单描述冗余内容。

[0090] 根据使用根据本实施方案的生物传感器的样品分析方法,准备任意一种上述生物传感器(S100),并且将生物传感器的传感元件浸入含有与目标分析物特异性结合的检测物质的检测样品中,以将检测物质固定在薄膜层上(S200)。此时,可以在比色皿中准备检测物质,然后将生物传感器的传感元件浸入比色皿中。当将生物传感器插入比色皿中并且用检测物质固定传感元件时,插入比色皿中的生物传感器可以布置在光谱分析仪中以测量吸光度。然而,这里不一定必须进行吸光度的测量。

[0091] 在检测物质固定在传感元件上时,将传感元件插入含有目标分析物溶液的比色皿中,以将传感元件浸入目标分析物中(S300)。此时,传感元件的检测物质与目标分析物结合。例如,当检测物质是抗体并且目标分析物是抗原时,引起抗原-抗体反应。

[0092] 另一方面,在将检测物质固定在传感元件上(S200)之后,可以在将生物传感器的传感元件浸入目标分析物溶液(S300)之前,将其浸入清洗溶液中。检测物质通过例如物理或静电反应固定在传感元件上,从而传感元件在清洗溶液中的浸入以非预期的方式除去结合的物质。此时,在比色皿中准备清洗溶液,并且可以将生物传感器的传感元件插入待浸入的比色皿中。当去除检测物质时,插入比色皿中的生物传感器可以布置在光谱分析仪中以测量吸光度。但是,这种吸光度测量不是必须进行的步骤。

[0093] 在将传感元件浸入目标分析物溶液之后,可以通过在将生物传感器插入比色皿中时将其布置在光谱分析仪中,然后测量吸光度来分析目标样品。此时,优选在布置生物传感器之前预热光谱分析仪,并且一旦将传感元件浸入目标分析物溶液中,就将生物传感器布置在光谱分析仪中。然而,不一定要预先预热光谱分析仪。

[0094] 通过这些步骤根据酶MMP-9(基质金属蛋白酶)在尿中的浓度分析吸光度差异的结果可以在图9中得到验证。

[0095] 尽管本文已经参照一些具体实施方案描述了本发明,但是这些实施方案并不用来限制本发明,而是出于说明性目的而陈述。对于本领域技术人员明显的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行修改和改进。

[0096] 本文公开的各种实施方案的这样的简单修改和改进都在本发明的范围内,并且本发明的具体范围将由所附权利要求书另外限定。

[0097] 工业实用性

[0098] 根据本发明,可以通过产生LSPR现象来定量检测样品,并且可以容易地引起生物样品之间或生物样品和非生物样品之间的反应,而无需单独的样品预处理过程。因此,认识到该生物传感器的工业实用性。

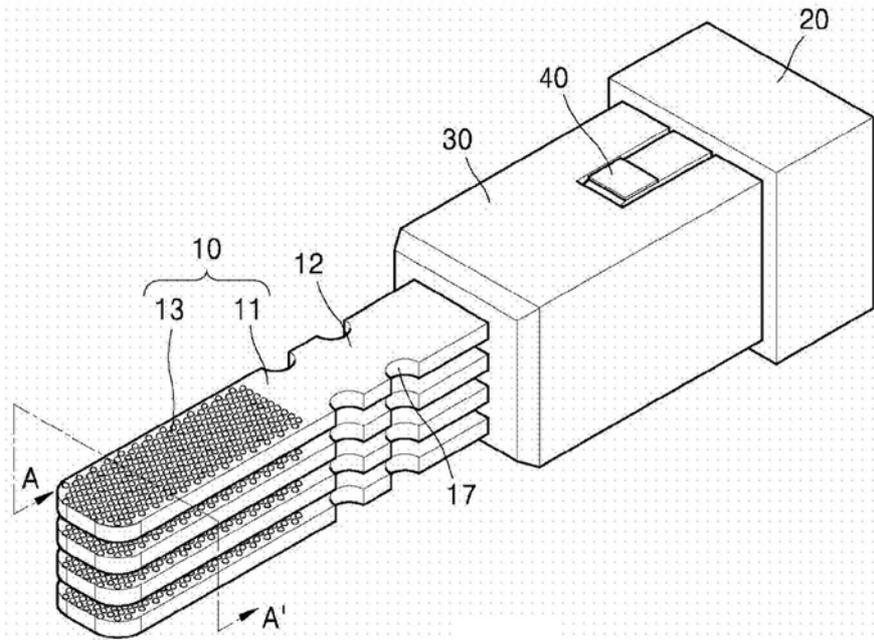


图1

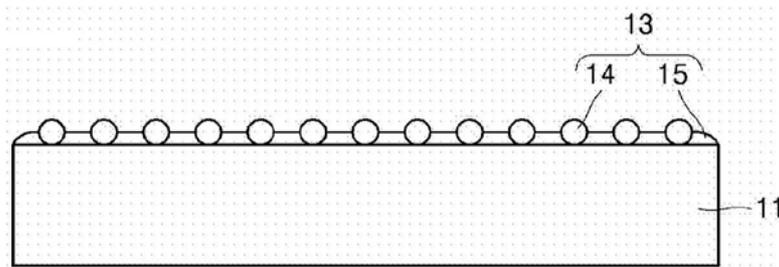


图2a

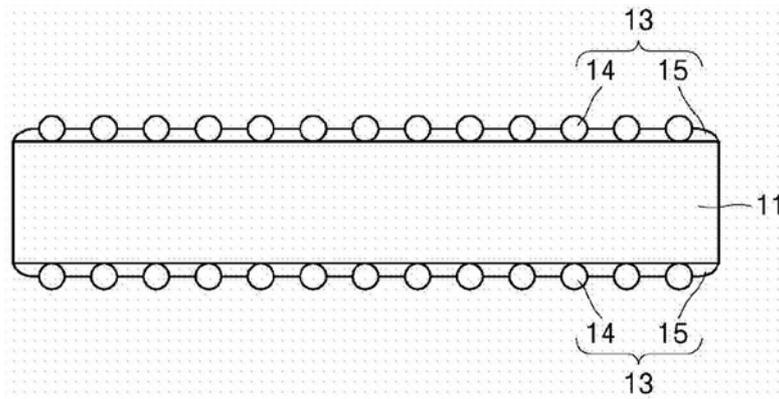


图2b

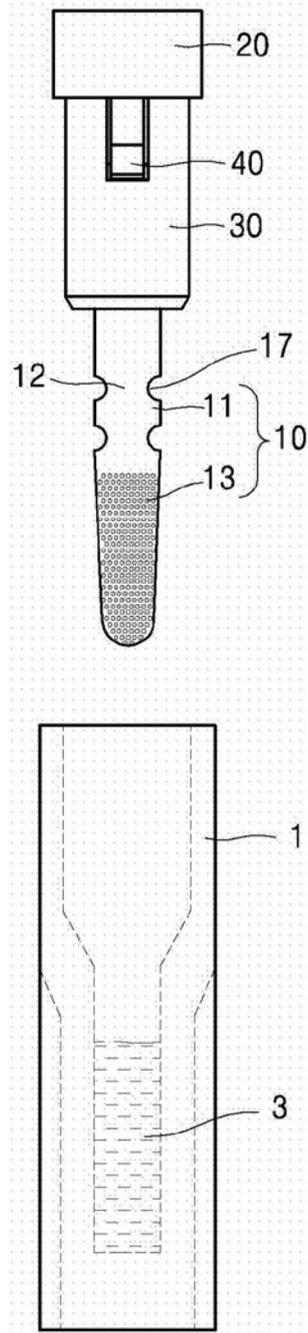


图3

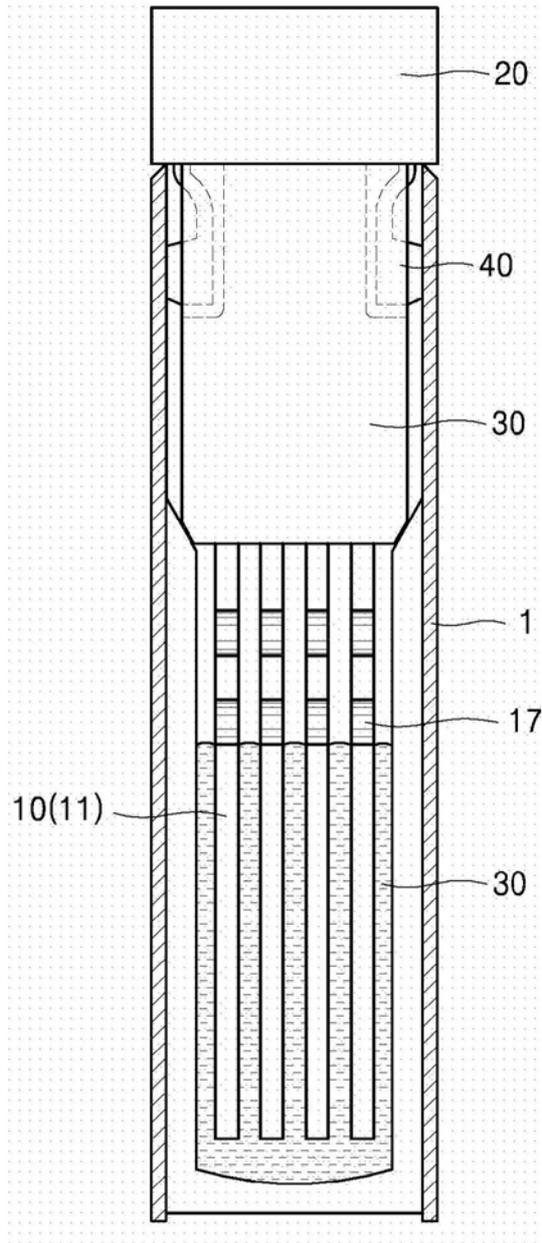


图4

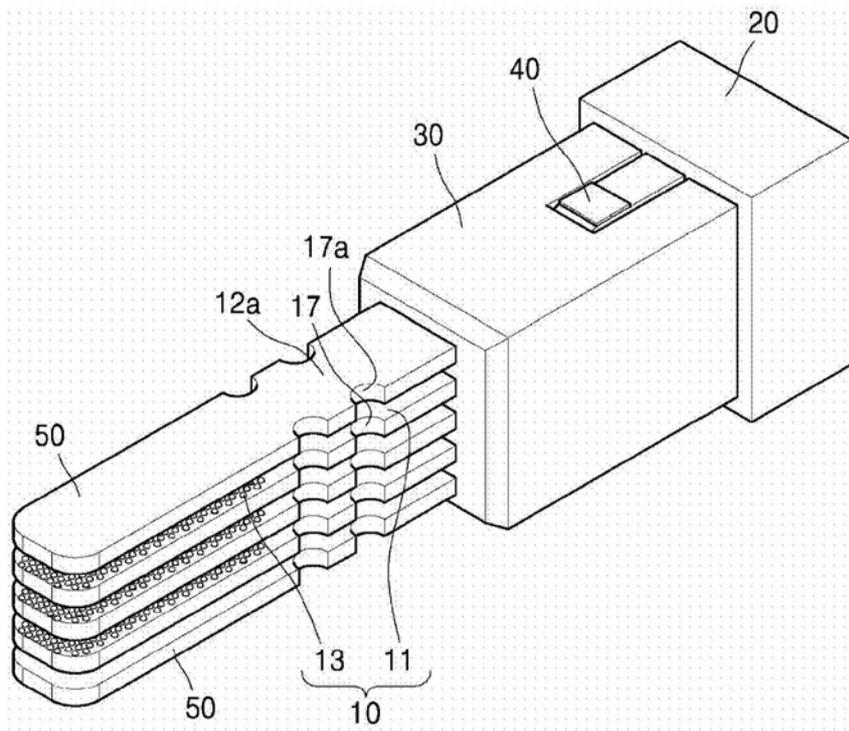


图5

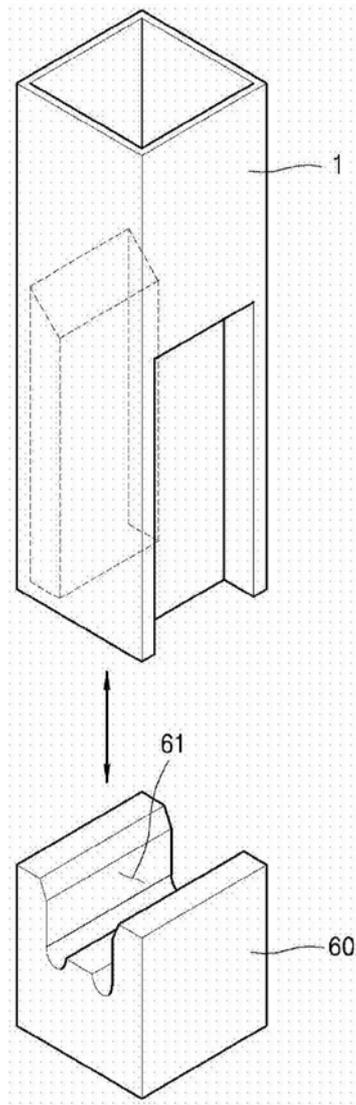


图6

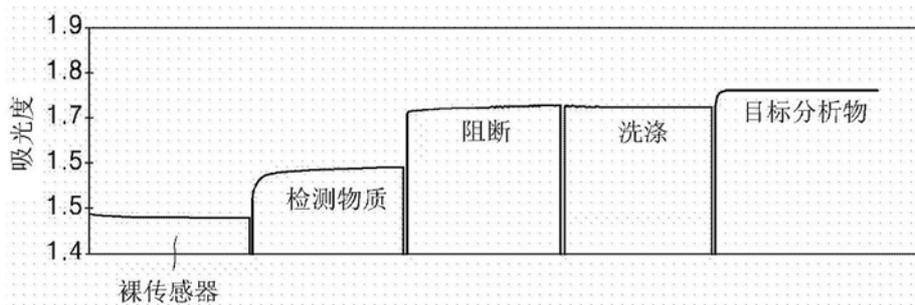


图7

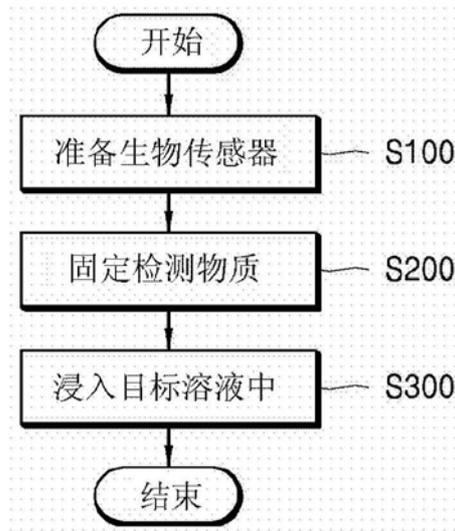


图8

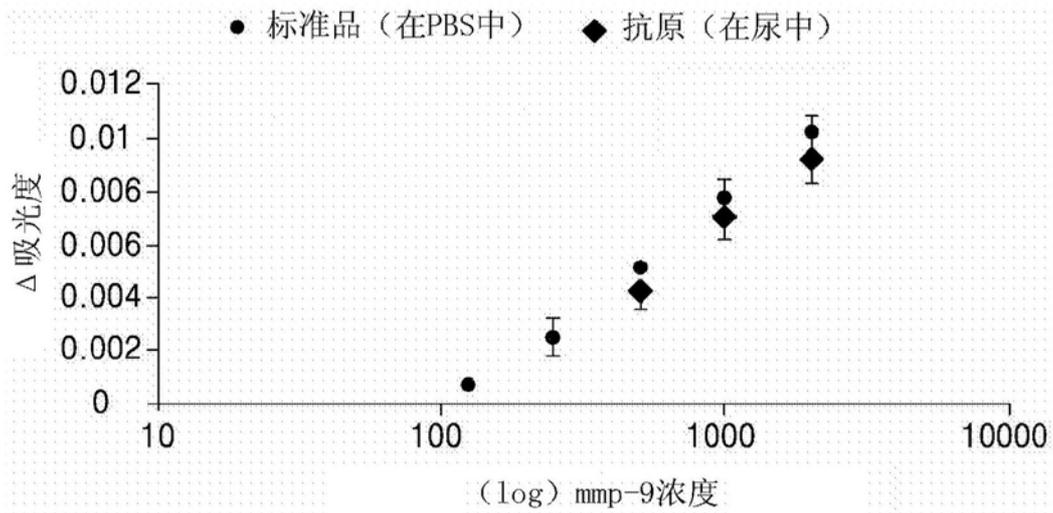


图9