



(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 I761196 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：110115574

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl. : **B01L3/00 (2006.01)**(71)申請人：國立中興大學(中華民國) NATIONAL CHUNG HSING UNIVERSITY (TW)
臺中市南區興大路 145 號

(72)發明人：吳靖宙 WU, CHING-CHOU (TW)；葉俊鑫 YE, JIN-XIN (TW)

(74)代理人：王立成；余宗學

(56)參考文獻：

TW I592661

CN 111656175A

CN 201016953Y

WO 2013/159189A1

審查人員：曹世力

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：7 共 23 頁

(54)名稱

整合分離式電化學電極之微流體檢測晶片

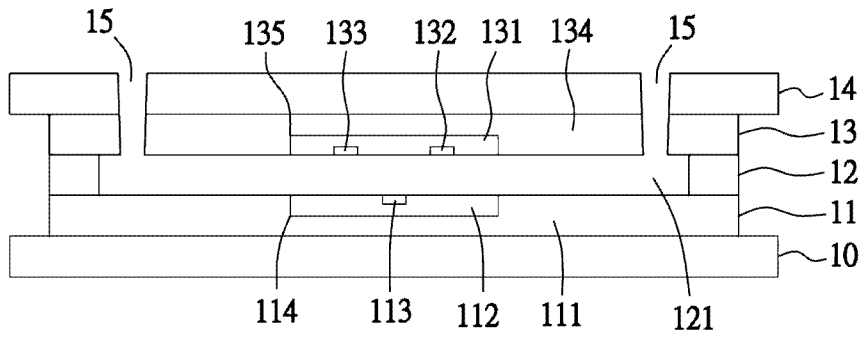
(57)摘要

一種微流體晶片，包括：一基底層，其係由不透水材料所構成；一第一電極層，包含：一第一基材，其係設置於該基底層之上；一第一電極晶片，其係設置於該第一基材之上，且包含至少一工作電極；一微流體通道層，其係設置於該第一電極層之上，且由不透水材料所構成，且具有一微流體通道；一第二電極層，包含：一第二電極晶片，其係設置於該微流體通道層之上，且包含至少一參考電極以及至少一輔助電極；及一第二基材，其係設置於該第二電極晶片之上；以及一覆蓋層，其係由不透水材料所構成，設置於該第二電極層之上。

A microfluidic chip includes: a base layer composed of impermeable material; a first electrode layer, including: a first substrate disposed on the base layer; a first electrode chip disposed on the first substrate and including at least one working electrode; a microfluidic channel layer made of impermeable material and having a microfluidic channel; a second electrode layer, including: a second electrode chip disposed on the microfluidic channel layer, and includes at least one reference electrode and at least one counter electrode; and a second substrate disposed on the second electrode chip; and a cover layer made of impermeable material, and disposed on the second electrode layer.

指定代表圖：

1



【圖1】

符號簡單說明：

1:微流體晶片

10:基底層

11:第一電極層

111:第一基材

112:第一電極晶片

113:工作電極

114:第一凹部

12:微流體通道層

121:微流體通道

13:第二電極層

131:第二電極晶片

132:參考電極

133:輔助電極

134:第二基材

135:第二凹部

14:覆蓋層

15:孔洞



I761196

【發明摘要】

【中文發明名稱】 整合分離式電化學電極之微流體檢測晶片

【英文發明名稱】 Microfluidic Biosensing Chip Integrating Separate

Electrochemical Electrodes

【中文】

一種微流體晶片，包括：一基底層，其係由不透水材料所構成；一第一電極層，包含：一第一基材，其係設置於該基底層之上；一第一電極晶片，其係設置於該第一基材之上，且包含至少一工作電極；一微流體通道層，其係設置於該第一電極層之上，且由不透水材料所構成，且具有一微流體通道；一第二電極層，包含：一第二電極晶片，其係設置於該微流體通道層之上，且包含至少一參考電極以及至少一輔助電極；及一第二基材，其係設置於該第二電極晶片之上；以及一覆蓋層，其係由不透水材料所構成，設置於該第二電極層之上。

【英文】

A microfluidic chip includes: a base layer composed of impermeable material; a first electrode layer, including: a first substrate disposed on the base layer; a first electrode chip disposed on the first substrate and including at least one working electrode; a microfluidic channel layer made of impermeable material and having a microfluidic channel; a second electrode layer, including: a second electrode chip disposed on the microfluidic channel layer, and includes at least one reference electrode and at least one counter electrode; and a second substrate disposed on the

second electrode chip; and a cover layer made of impermeable material, and disposed on the second electrode layer.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

- 1 微流體晶片
- 10 基底層
- 11 第一電極層
- 111 第一基材
- 112 第一電極晶片
- 113 工作電極
- 114 第一凹部
- 12 微流體通道層
- 121 微流體通道
- 13 第二電極層
- 131 第二電極晶片
- 132 參考電極
- 133 輔助電極
- 134 第二基材
- 135 第二凹部
- 14 覆蓋層
- 15 孔洞

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 整合分離式電化學電極之微流體檢測晶片
【英文發明名稱】 Microfluidic Biosensing Chip Integrating Separate
Electrochemical Electrodes

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種微流體晶片，尤指一種將參考電極與輔助電極整合在同一晶片上，且將固定有生物辨識分子之工作電極設置在另一晶片上，並整合於微流道中的微流體晶片。

【先前技術】

【0002】 親和性微流體晶片可用於檢測生物檢體(例如：血液、尿液、唾液)中的化學物質(例如：蛋白質、生物標誌物、核酸等生物分子)，在生醫領域中具有相當廣泛的應用價值。如何提升微流體中液體內的物質與感測電極上生物辨識分子之間的親和性反應(例如：抗體與抗原免疫反應、核酸探針與目標核酸片段雜合反應等)與檢測效能以及降低微流體晶片的製造成本係為相關技術領域中所亟欲解決的問題。

【0003】 TW 201016591 A揭示了一種具微流道之生物感測器封裝結構，其包括：一基板，其具有一第一表面、一第二表面及一開口；一生物晶片，設置於該第一表面上，且具有一感測區裸露於該開口；以及一上蓋，設置於該第二表面上，並覆蓋該開口以形成一微流道。

【0004】 US 20110233059 A1揭示了一種微流體感測器，包括基底感測器(1)和結構化聚合物膜(2)。

【0005】 WO 2014/144660 A1揭示了一種即時護理感測器系統，包括可攜式讀取器和用於接收和分析樣品的拋棄式試劑盒。

【0006】 然而，上述專利文獻所揭示之微流體裝置在檢測效能以及生產成本上仍有值得改善的空間。

【發明內容】

【0007】 為改善先前技術之微流體裝置在檢測效能以及生產成本上的問題，本發明係提供新穎之微流體晶片。

【0008】 為達上述目的及其他目的，本發明係提供一種微流體晶片，包括：

一基底層，其係由不透水材料所構成；

一第一電極層，包含：

一第一基材，其係設置於該基底層之上；

一第一電極晶片，其係設置於該第一基材之上，且包含至少一工作電極；

其中，該第一基材係具有一第一凹部，用以容納該第一電極晶片；

一微流體通道層，其係設置於該第一電極層之上，且由不透水材料所構成，且具有一微流體通道；

一第二電極層，包含：

一第二電極晶片，其係設置於該微流體通道層之上，且包含至少一參考電極以及至少一輔助電極；及

一第二基材，其係設置於該第二電極晶片之上；

其中，該第二基材係具有一第二凹部，用以容納該第二電極晶片；

以及

一覆蓋層，其係由不透水材料所構成，設置於該第二電極層之上；

其中，該微流體晶片具有自該覆蓋層延伸至該微流體通道之二端的二個孔洞，以使該微流體通道與外界流體連通。

【0009】 上述之微流體晶片，其中該第二電極晶片可包含：一中心盤電極、一內環電極，其係圍繞該中心盤電極，及一外環電極，其係圍繞該內環電極，且該中心盤電極、該內環電極及該外環電極係同心設置，但本發明並不限於此，於另一實施方式中，該第二電極晶片可包含多個點電極，或為其他樣式之電極。。

【0010】 上述之微流體晶片，其中該第二基材可由聚二甲基矽氧烷所構成。

【0011】 上述之微流體晶片，其中該第一基材可包含：

一透明膠片；以及

二玻片，其係設置於該透明膠片之上，且該二玻片厚度與該第一電極晶片厚度實質上相同，且該二玻片彼此間隔，以於該二玻片間定義該第一凹部，以放置該第一電極晶片，並使該二玻片與該第一電極晶片間實質上不具有高度差異，以利於該微流體通道層的平整貼附於該第一電極層之上。

【0012】 上述之微流體晶片，其中該第一基材的二玻片、透明膠片與該第一電極晶片間可藉由防水膠連接，以避免該微流體通道層內的液體洩漏。

【0013】 上述之微流體晶片，其中該基底層、該微流體通道層及該覆蓋層可由壓克力所構成。

【0014】 上述之微流體晶片，其中該基底層及該覆蓋層可具有複數個相互對應之孔洞，該等孔洞係適用於插入一緊固件，藉此固定該基底層及該覆蓋層。

【0015】 上述之微流體晶片，其中該微流體通道層的上下面可黏附雙面膠，利於將該微流體通道層黏附於第一電極層與第二電極層，其中該微流體通道之長度可為39 mm、寬度可為2 mm、高度可為1 mm。

【0016】 本發明之微流體晶片係藉由將參考電極(reference electrode, RE)與輔助電極(counter electrode, CE)整合在同一晶片上，且將工作電極(working electrode, WE)設置在另一晶片上，可避免親和性感測器在修飾工作電極時對參考電極與輔助電極的汙染。此時工作電極更有利於變成多工作電極，做不同生物辨識分子的固定與不同目標物的檢測。電極汙染或量測後僅需更換工作電極就可繼續執行其他的親和性反應，無須更換參考電極與輔助電極。此外，本發明之微流體晶片的第一電極層及第二電極層中，各別包含具有第一凹部及第二凹部之第一基材及第二基材藉以容納第一電極晶片及第二電極晶片，藉此可縮小第一電極晶片及第二電極晶片於整體微流道覆蓋之面積，以利感測電極的大量製作、減低電極製造成本。

【圖式簡單說明】

【0017】

〔圖1〕係為本發明實施例1之微流體晶片的剖面圖。

〔圖2〕係為本發明實施例1之微流體晶片的爆炸圖。

〔圖3〕係為本發明實施例2之微流體晶片的第一電極晶片的示意圖。

〔圖4〕係為本發明實施例2之微流體晶片的第二電極晶片的示意圖。

〔圖5〕係為本發明實施例2之微流體晶片的第二電極晶片的放大示意圖。

〔圖6〕係為本發明測試例1的奈式圖。

〔圖7〕係為本發明測試例1之換液次數對 ΔR_{ct} 作圖的結果。

【實施方式】

【0018】 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。本發明也可藉由其他不同的具體實施例加以實施或應用，本說明書中的各項細節亦可基於不同觀點與應用，在不悖離本發明之精神下進行各種修飾與變更。

【0019】 除非文中另有說明，否則說明書及所附申請專利範圍中所使用之單數形式「一」及「該」包括複數含義。

【0020】 除非文中另有說明，否則說明書及所附申請專利範圍中所使用之術語「或」包括「及/或」之含義。

【0021】 實施例1

【0022】 如圖1及圖2所示，本發明實施例1之微流體晶片1，包括：一基底層10，其係由不透水材料所構成；一第一電極層11，包含：一第一基材111，其係設置於該基底層10之上；一第一電極晶片112，其係設置於該第一基材111之上，且包含至少一工作電極113；其中，該第一基材係具有一第一凹部

114，用以容納該第一電極晶片112；一微流體通道層12，其係設置於該第一電極層11之上，且由不透水材料所構成，且具有一微流體通道121；一第二電極層13，包含：一第二電極晶片131，其係設置於該微流體通道層121之上，且包含至少一參考電極132以及至少一輔助電極133；及一第二基材134，其係設置於該第二電極晶片131之上；其中，該第二基材134係具有一第二凹部135，用以容納該第二電極晶片131；以及一覆蓋層14，其係由不透水材料所構成，設置於該第二電極層13之上；其中，該微流體晶片1具有自該覆蓋層14延伸至該微流體通道121之二端之二個孔洞15，以使該微流體通道121與外界流體連通。

【0023】於使用時，係將一待側液體自一孔洞15注如該微流體晶片1之微流體通道121中，使該待側液體沿著該微流體通道121流動，並自另一孔洞15流出，以使該待側液體流經該工作電極113、參考電極132及輔助電極133，藉此檢測該待側液體中所含之化學物質(例如：蛋白質、生物標誌物、核酸等生物分子)。

【0024】在本發明之一較佳實施方式中，該第二基材係由聚二甲基矽氧烷所構成，但本發明並不限於此，本發明所屬技術領域中具有通常知識者可依實際需求選擇其他合適之材料。

【0025】在本發明之一較佳實施方式中，該第一基材包含：一透明膠片；以及二玻片，其係設置於該透明膠片之上，且該二玻片係彼此間隔，以於該玻片間定義該第一凹部，但本發明並不限於此，只要能適當地形成該第一凹部以容納該第一電極晶片即可。

【0026】 在本發明之一較佳實施方式中，該第一基材與該第一電極晶片間係藉由防水膠連接，但本發明並不限於此，只要能適當地固定該第一基材與該第一電極晶片防止其相對位移即可。

【0027】 在本發明之一較佳實施方式中，該基底層、該微流體通道層及該覆蓋層係由壓克力所構成，但本發明並不限於此，本發明所屬技術領域中具有通常知識者可依實際需求選擇其他合適之材料。

【0028】 在本發明之一較佳實施方式中，該基底層及該覆蓋層係具有複數個相互對應之孔洞，該等孔洞係適用於插入一緊固件，藉此固定該基底層及該覆蓋層，但本發明並不限於此，只要能適當地將該微流體晶片的各層固定即可。

【0029】 在本發明之一較佳實施方式中，該微流體通道之長度係為39 mm、寬度係為2 mm、高度係為1 mm，但本發明並不限於此，本發明所屬技術領域中具有通常知識者可依實際需求選擇合適之尺寸。

【0030】 在本發明之一較佳實施方式中，該工作電極的表面係經抗體分子修飾，但本發明並不限於此，該工作電極的表面亦可不經修飾或經其他生物分子修飾。

【0031】 實施例2

【0032】 實施例2之微流體晶片大致上係與實施例1相同，其差異僅在於第一電極晶片與第二電極晶片之結構。

【0033】 如圖3所示，實施例2之微流體晶片的第一電極晶片3係包含第一工作電極31、第二工作電極32及第三工作電極33，且該等工作電極係部分被一絕緣層34覆蓋。

【0034】相較於實施例1，實施例2之微流體晶片係包含多個工作電極，可進一步提升檢測時的多工性。

【0035】如圖4及圖5所示，實施例2之微流體晶片的第二電極晶片4包含：一中心盤電極41、一內環電極42，其係圍繞該中心盤電極41，及一外環電極43，其係圍繞該內環電極42，且該中心盤電極41、該內環電極42及該外環電極43係同心設置。

【0036】實施例2之微流體晶片的第二電極晶片4之中心盤電極41可做為參考電極，而內環電極42及外環電極43可分別作為輔助電極及備用輔助電極，以進一步提升檢測的穩定性。

【0037】應了解，圖4及圖5中所示之各部件的尺寸僅為示例，但本發明並不限於此，本發明所屬技術領域中具有通常知識者可依實際需求選擇合適之尺寸。

【0038】測試例1

【0039】為證實本發明之微流體晶片的檢測效能，進行下列測試：

【0040】取實施例2之微流體晶片，將其工作電極表面鍍金，並以Ara h 1抗體修飾工作電極的表面。

【0041】將標準花生醬經萃取步驟後，獲得濃度1127.5 $\mu\text{g/ml}$ 的Ara h 1的真實樣本。使用10 mM 磷酸鹽緩衝液(Phosphate buffered solution, PBS)將該Ara h 1真實樣本稀釋至1 $\mu\text{g/ml}$ ，再使用10 mM PBS與2.5 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 將該Ara h 1真實樣本稀釋至100 pg/ml ，在微流體通道中以固定的換液模式共進行三次換液，並於換液後量測 R_{et} 的變化，其奈式圖係如圖6所示。

【0042】此外，以相同濃度(100 pg/ml)的標準樣本作為對照，同樣在微流體通道中以固定的換液模式共進行三次換液，並於換液後量測 R_{et} 的變化。以換液次數對 ΔR_{et} 作圖，其結果係如圖7所示。

【0043】由圖6及圖7可見，以針對Ara h 1之檢測為例，真實樣本與標準樣本了檢測數值十分相近，其誤差率在10%以內，且隨者換液後可提供更多的Ara h 1分子，增加工作電極表面免疫鍵結量，使 ΔR_{et} 隨換液次數增加上升，可證實本發明之微流體晶片具有良好的檢測效能。

【0044】綜合上述，本發明之微流體晶片至少具有下列優異的技術效果：

1. 親和性感測器一般係將工作電極(working electrode, WE)的表面固定生物辨識分子(例如抗體、探針DNA與適體等)，以檢測特定之分子。舉例來說，表面經抗體分子修飾之工作電極，可藉由抗體分子與特定抗原之間的親和力，來檢測特定之抗原。傳統之微流體晶片係將工作電極(working electrode, WE)、參考電極(reference electrode, RE)與輔助電極(counter electrode, CE)整合在同一晶片上，導致在修飾工作電極時有可能同時污染了參考電極與輔助電極，進而影響其檢測效能。相對而言，本發明之微流體晶片係藉由將參考電極與輔助電極整合在同一晶片上，且將工作電極設置在另一晶片上，可避免在修飾工作電極時對參考電極與輔助電極的污染，進而提升其檢測效能。
2. 本發明之微流體晶片的第一電極層及第二電極層中，各別包含具有第一凹部及第二凹部之第一基材及第二基材藉以容納第一電極晶片及第二

電極晶片，藉此可縮小第一電極晶片及第二電極晶片之佔據第一基材與第二基材之面積，以利電極晶片的大量製作、減低製造與量測的成本。

【0045】 上述實施例僅例示性說明本發明，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，應如後述之申請專利範圍所載。

【符號說明】

- 1 微流體晶片
- 10 基底層
- 11 第一電極層
- 111 第一基材
- 112 第一電極晶片
- 113 工作電極
- 114 第一凹部
- 12 微流體通道層
- 121 微流體通道
- 13 第二電極層
- 131 第二電極晶片
- 132 參考電極
- 133 輔助電極
- 134 第二基材
- 135 第二凹部

- 14 覆蓋層
- 15 孔洞
- 3 第一電極晶片
- 31 第一工作電極
- 32 第二工作電極
- 33 第三工作電極
- 34 絕緣層
- 4 第二電極晶片
- 41 中心盤電極
- 42 內環電極
- 43 外環電極

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種微流體晶片，包括：

一基底層，其係由不透水材料所構成；

一第一電極層，包含：

一第一基材，其係設置於該基底層之上；

一第一電極晶片，其係設置於該第一基材之上，且包含至少一工作電極；

其中，該第一基材係具有一第一凹部，用以容納該第一電極晶片；

一微流體通道層，其係設置於該第一電極層之上，且由不透水材料所構成，且具有一微流體通道；

一第二電極層，包含：

一第二電極晶片，其係設置於該微流體通道層之上，且包含至少一參考電極以及至少一輔助電極；及

一第二基材，其係設置於該第二電極晶片之上；

其中，該第二基材係具有一第二凹部，用以容納該第二電極晶片；

以及

一覆蓋層，其係由不透水材料所構成，設置於該第二電極層之上；

其中，該微流體晶片具有自該覆蓋層延伸至該微流體通道之二端的二個孔洞，以使該微流體通道與外界流體連通。

【請求項2】 如請求項1之微流體晶片，其中該第二電極晶片包含：一中心盤電極、一內環電極，其係圍繞該中心盤電極，及一外環電極，其係圍繞該內環電極，且該中心盤電極、該內環電極及該外環電極係同心設置。

【請求項3】 如請求項1之微流體晶片，其中該第二基材係由聚二甲基矽氧烷所構成。

【請求項4】 如請求項1之微流體晶片，其中該第一基材包含：

一透明膠片；以及

二玻片，其係設置於該透明膠片之上，且該二玻片厚度與該第一電極晶片厚度實質上相同，且該二玻片彼此間隔，以於該二玻片間定義該第一凹部，以放置該第一電極晶片，並使該二玻片與該第一電極晶片間實質上不具有高度差異，以利於該微流體通道層的平整貼附於該第一電極層之上。

【請求項5】 如請求項1之微流體晶片，其中該第一基材的二玻片、透明膠片與該第一電極晶片間係藉由防水膠連接，以避免該微流體通道層內的液體洩漏。

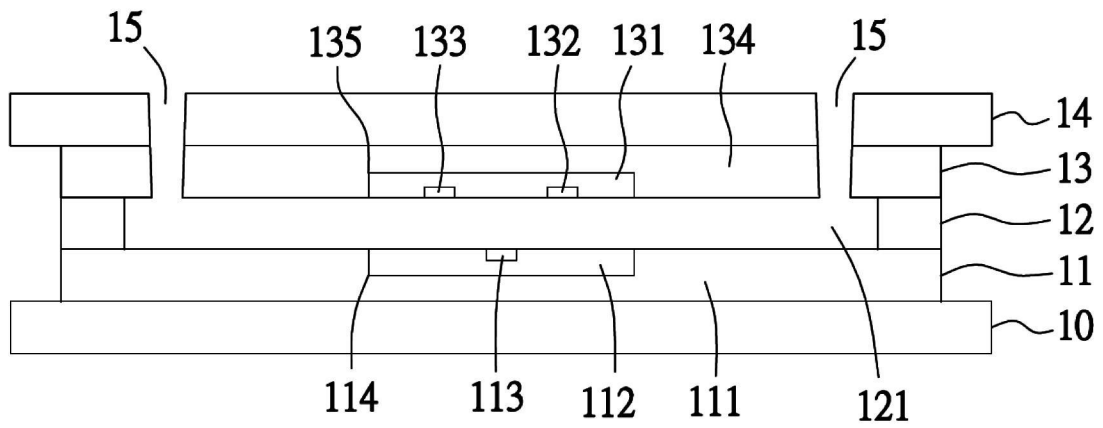
【請求項6】 如請求項1之微流體晶片，其中該基底層、該微流體通道層及該覆蓋層係由壓克力所構成。

【請求項7】 如請求項1之微流體晶片，其中該基底層及該覆蓋層係具有複數個相互對應之孔洞，該等孔洞係適用於插入一緊固件，藉此固定該基底層及該覆蓋層。

【請求項8】 如請求項1之微流體晶片，其中該微流體通道層的上下面係黏附雙面膠，利於將該微流體通道層黏附於第一電極層與第二電極層，其中該微流體通道之長度係為39 mm、寬度係為2 mm、高度係為1 mm。

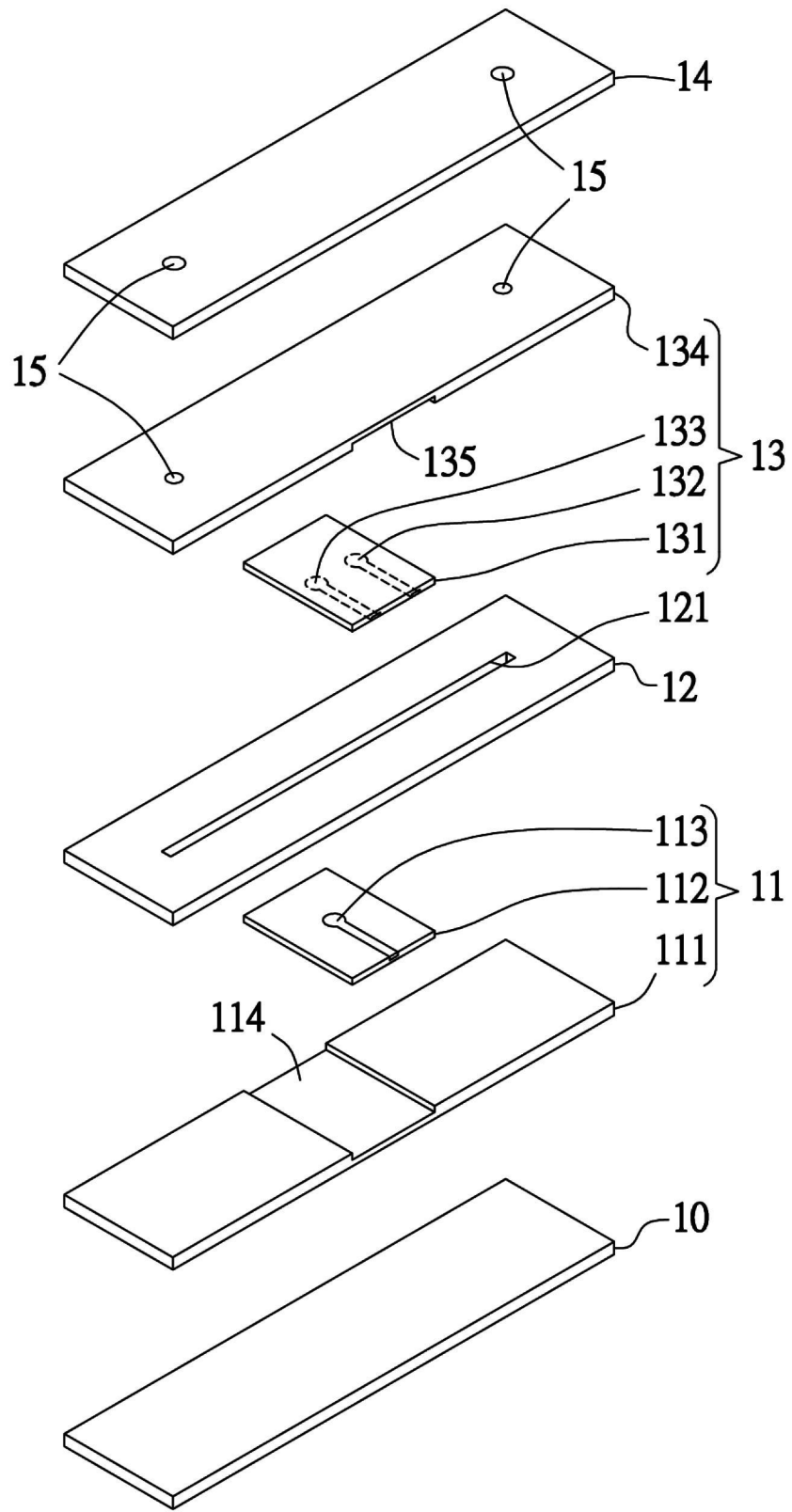
【發明圖式】

1



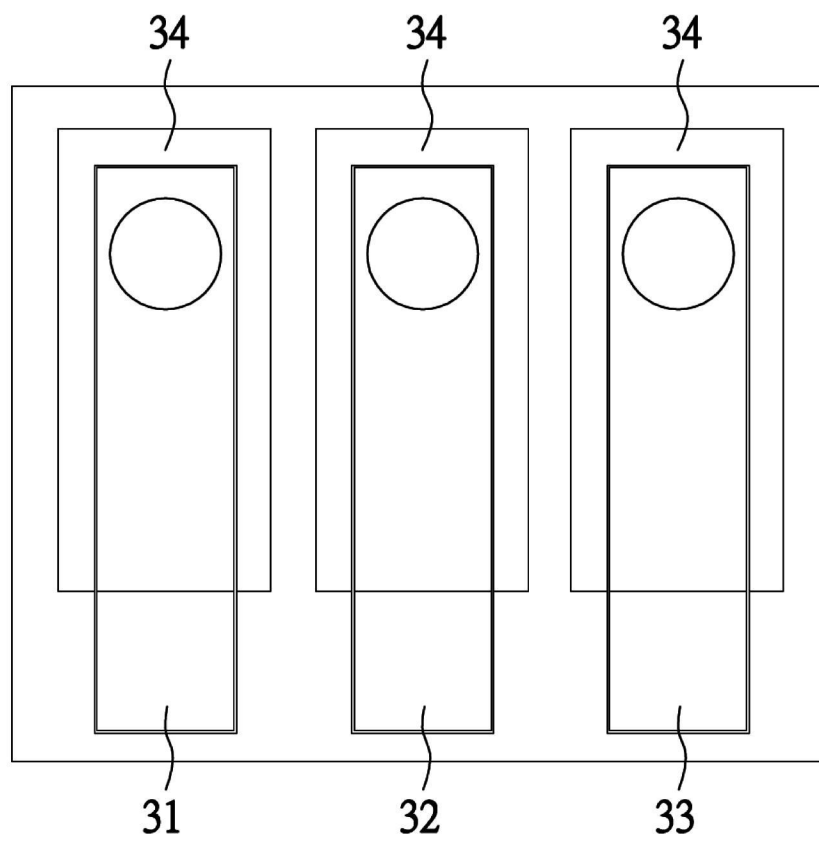
【圖1】

1



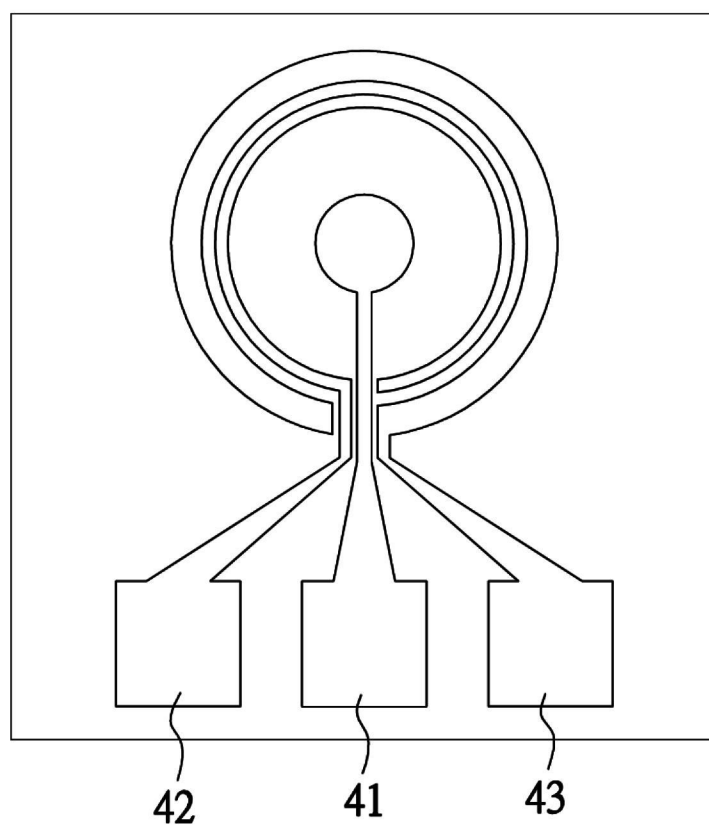
【圖2】

3

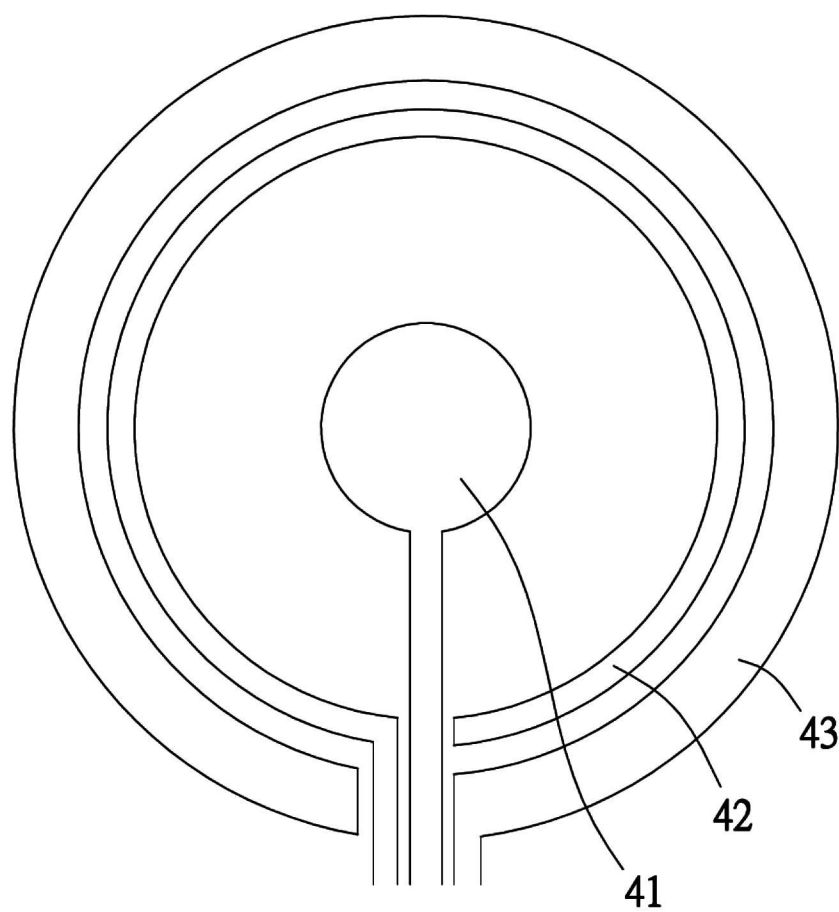


【圖3】

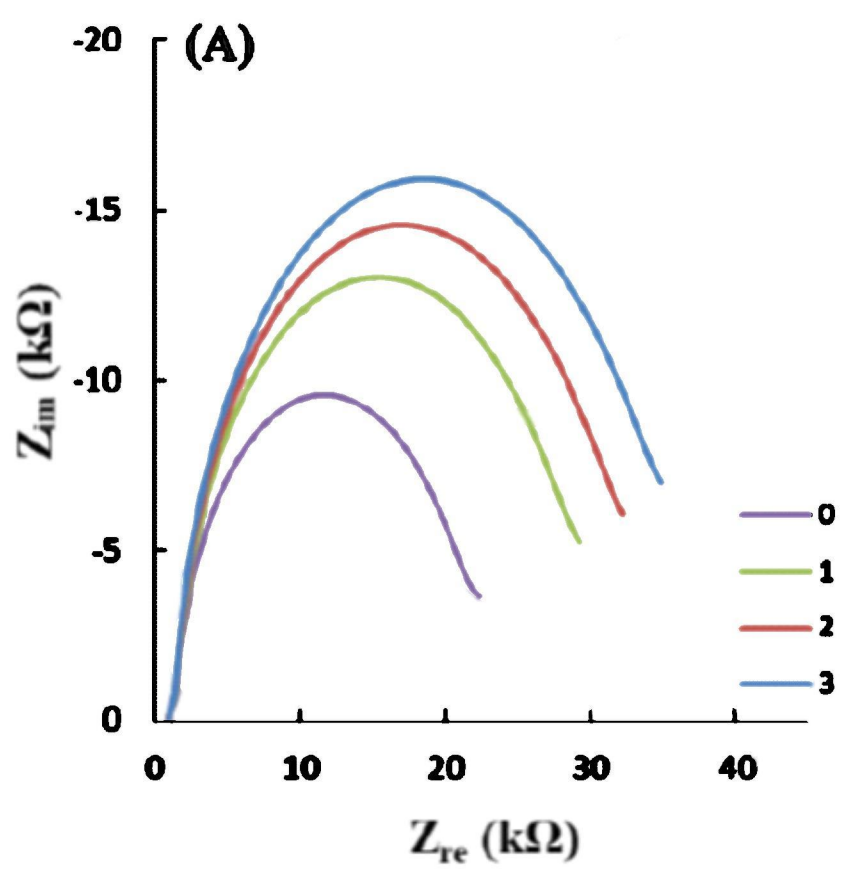
4



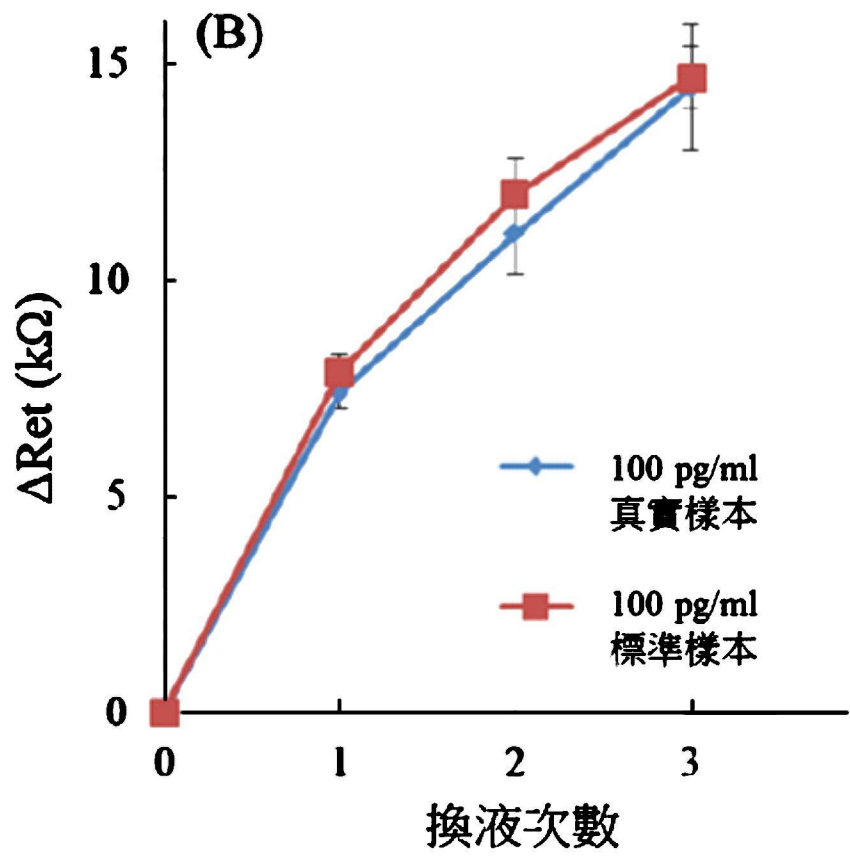
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】