



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1602420 B

(45) 授权公告日 2010. 05. 26

(21) 申请号 02824835. X

(22) 申请日 2002. 12. 11

(30) 优先权数据

60/338, 647 2001. 12. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004. 06. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2002/039675 2002. 12. 11

(87) PCT申请的公布数据

W003/050519 EN 2003. 06. 19

(73) 专利权人 医药及科学传感器公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 阿瑟·E·小科尔文

史蒂文·J·沃尔特斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王英

(51) Int. Cl.

G01N 21/64 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5517313 A, 1996. 05. 14, 全文.

US 6304766 B1, 2001. 10. 16, 全文.

US 6119031 A, 2000. 09. 12, 全文.

US 6111248 A, 2000. 08. 29, 全文.

US 6024923 A, 2000. 02. 15, 全文.

US 5439647 A, 1995. 08. 08, 全文.

US 4755667 A, 1988. 07. 05, 全文.

审查员 贺文晶

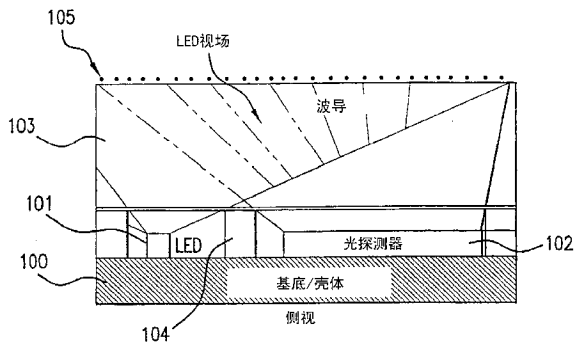
权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 6 页

(54) 发明名称

高性能荧光光学传感器

(57) 摘要

用于测定分析物的存在或浓度的光学传感器装置,包括波导(103),放置在基底(100)的光源(101)之上并用内部挡板(104)分隔开,其中波导具有的厚度与光源的远场辐射点相对应,远场辐射点取决于光源和光探测器之间的遮光挡板。



1. 一种用于测定分析物的存在或浓度的光学传感器装置,包括:
  - 一个基底;
  - 一个光源,通电时,用于发射预先选择好波长的光,并装在所述基底的表面;
  - 一个光探测器,用于探测入射其上的光并产生响应的电信号,所述光探测器装在邻近于所述光源的表面,并用遮光挡板将所述光探测器与所述光源隔开;
  - 一个波导,形成在所述光源和所述光探测器之上;所述波导具有基于所述光源的远场辐射点的平均厚度;以及
  - 一个可渗透分析物的指示剂矩阵,放置在所述波导的外表面上,所述指示剂矩阵含有发光的指示剂分子,它的光辐射会由于在所述矩阵中存在分析物而削弱或增强,选择所述指示剂分子以使得由光源发出的波长激发指示剂分子产生光辐射;其中所述光探测器产生电信号,以响应入射其上的、由所述指示剂分子发出的光。
2. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述波导的所述外表面是平坦的。
3. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述波导的所述外表面是弯曲的弧形结构。
4. 如权利要求 3 中所述的光学传感器装置,其中所述弯曲的弧形具有的曲率半径限定了一个位于所述光学传感器装置之外的焦点。
5. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中,所述波导具有的反射率使得那些由所述光源发射的不需要的、附加的波长穿出。
6. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述光学传感器装置用于探测至少两种不同的分析物。
7. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述可渗透分析物的指示剂矩阵由所述光源直接照明。
8. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述光探测器收集来自所述指示剂矩阵的直接荧光照明。
9. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述光源是 LED。
10. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述光探测器是光电二极管。
11. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述发射光的指示剂分子是荧光分子。
12. 如权利要求 1 中所述的光学传感器装置,其中所述挡板至少限定了两个腔的界限,当挡板装在所述基底上时,所述光源和所述光探测器位于两个腔中,并在所述腔上形成所述波导。
13. 如权利要求 12 中所述的光学传感器装置,还包括一种透明填充材料,形成在位于腔中的所述光源之上,其中所述透明填充材料具有与所述波导大体相等的折射率,这样,所述光源有效地装在所述波导内。
14. 如权利要求 12 中所述的光学传感器装置,还包括一种掺入颜料的填充材料,形成在位于腔中的所述光源之上,其中所述掺入颜料的填充材料的颜色与所述光源的峰值波长辐射相对应。
15. 如权利要求 12 中所述的光学传感器装置,还包括一种掺入颜料的填充材料,形成在位于腔中的所述光探测器之上,其中所述掺入颜料的填充材料起滤波器的作用,用来阻

止由所述光源发射的大部分波长照射到所述光探测器上。

16. 如权利要求 13 中所述的光学传感器装置,其中所述填充材料是聚合材料。

17. 如权利要求 14 中所述的光学传感器装置,其中所述填充材料是聚合材料。

18. 如权利要求 15 中所述的光学传感器装置,其中所述填充材料是聚合材料。

19. 如权利要求 12 中所述的光学传感器装置,还包括一种填充材料,形成在位于腔中的所述光源之上,其中所述填充材料的折射率低于所述波导的折射率。

20. 如权利要求 15 中所述的光学传感器装置,其中所述掺入颜料的填充材料的折射率高于所述波导的折射率。

## 高性能荧光光学传感器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U. S. C. § 119(e) 条款,本申请要求对已于 2001 年 12 月 11 日申请的临时申请序列号 60/338,647 有优先权。

### 发明领域

[0003] 本发明主要涉及传感器装置,用以探测来自指示剂的电磁辐射,所研究的分析物从指示剂中渗透过去,其中辐射特性作为分析物浓度的函数而变化。更具体地说,此发明涉及对这些传感器装置的设计和性能方面的改进。

### 技术背景

[0004] 本文引用美国专利号 5,517,313 公开的内容,并在此作为参考,该专利描述的荧光传感装置包括:分层排列的包含分子的荧光指示剂矩阵(此后称为“荧光矩阵”);高通滤波器以及光探测器。在此装置中,光源,最好是发光二极管(“LED”),至少部分地位于指示剂材料内,这样,来自光源的入射光导致指示剂分子发出荧光。高通滤波器允许从指示剂分子发射出来的光到达光探测器,而滤掉来自光源的杂散入射光。分析物可以渗透荧光矩阵,与现存分析物数量成比例地改变指示剂材料的荧光性质。然后,用光探测器探测和测量荧光辐射,这样就提供了在所研究的环境中的现存分析物数量或浓度的度量。

[0005] 在专利'313 中公开的该类型传感器装置的一种有益的应用是把该装置植入体内,既可植入皮下,也可在静脉内或其他地方植入,以使得可以在任何想要的时刻即时测量分析物。例如,想要在病人失去知觉时测量其血液中氧的浓度,或测量糖尿病患者血液中葡萄糖的含量。

[0006] 自从在专利'313 中描述的装置发明以来,现今的发明家们已开发出许多改良设计,显著地提高了在专利'313 中描述的该类型光学传感器装置的性能、可靠性及寿命。

[0007] 具体说,这些传感器装置受到大小及重量的限制,尤其是在体内(in-vivo)或原位(in-situ)应用时,在使功率消耗和发热量最小化的同时,为了得到更可靠和精确的测量信号,重要的是使可用的指示剂矩阵的效率最大化。另外,传感器装置设计应该有可能使成本有效、可大批量生产的产品以合理价格销售。此外,期望装置的寿命可以最长化,尤其是对必须植入体内用于原位(in-situ)检测生物分析物的装置更是如此。

[0008] 发明概述

[0009] 按照本发明的一方面,提供一个用来测定分析物的存在或浓度的光学传感器装置,包括:基底;在基底上形成的遮光挡板层,并且其中至少有两个腔;光源装在其中一个腔内的基底表面上,通电后,主要发射预先选定的波长的光;光探测器装在与光源邻近的基底表面上另一个腔内,并用遮光挡板从中隔开,用来探测入射其上的光,并在此产生响应的电信号;波导形成在光源和光探测器之上,在装有光源的腔内充满了与波导有相同折射率的透明环氧材料(epoxy),这样可认为光源安装在波导“内”;波导具有的平均厚度与光源的远场辐射点相对应,远场辐射点取决于光源相对于遮光挡板的位置、光源的固有辐射分布、

或相对位置和固有辐射分布的结合；以及放置在波导外表面上的、分析物可渗透的指示剂矩阵，该荧光矩阵含有荧光指示剂分子，这些分子的荧光性由于所述荧光矩阵中有分析物存在而衰减或增强，预先选择好的波长以及荧光指示剂分子要这样来选择：使光源发出的波长在指示剂分子中激发荧光；其中光探测器对入射其上的荧光产生响应电信号，此荧光由所述荧光指示剂分子发射。光探测器腔充满了掺入颜料的材料，其作用类似滤波器，基本上阻止所述光探测器接收某些辐射波长，这些辐射波长不同于来自指示剂分子的需要的峰值辐射波长。光探测器腔和光源腔两者的填充材料可以是环氧材料或其它聚合材料。

[0010] 附图简述

[0011] 参考下面对优选实施例结合附图的详细描述，将会更充分地理解此发明。附图仅作为例证，因而不是对本发明的限定，其中：

[0012] 图 1A 是根据本发明的一个实施例的光学传感器装置的俯视图；

[0013] 图 1B 是图 1A 中的光学传感器装置的侧视图；

[0014] 图 2A 是图 1A-1B 中的光学传感器装置的侧视图，例示了激发视场和指示剂的响应视场；

[0015] 图 2B 是图 2A 的端视图；

[0016] 图 3A 和 3B 是侧视图，分别说明从光学传感器的光源发射光噪声的问题和本发明实现的解决方案；

[0017] 图 4 是侧视图，依照本发明另一个实施例例示出用于的光学传感器的波导具有弯曲表面；

[0018] 图 5A-5D 是侧视图，依照本发明例示了传感器装置的波导厚度最优化；和

[0019] 图 6 是一曲线图，显示了依照本发明的，适用于光学传感器装置的 LED 光源的光辐射分布。

[0020] 发明详述

[0021] 图 1A 和 1B 显示了依照本发明的光学传感器装置的实施例。该装置包括：光源，例如 LED 101；及光探测器，例如光电二极管 102，光源和光探测器装在基底 100 上。光源和光探测器由波导 103 封装，波导的外表面提供了荧光指示剂矩阵 105，其中含有分析物-指示剂分子。矩阵 105 以下列多种方式之一放置在波导 103 外表面上，诸如沉积、涂敷、粘合等等。光源 101 和光探测器 102 用内部挡板 104a 分开，它是基底 100 的挡板层部分 104 的一部分。挡板部分 104 既可和基底 100 分开形成，或者也可以利用随后对腔的蚀刻或掩膜，来与基底的形成过程集成在一起。

[0022] 挡板层 104 能在基底 100 的基层 110 上形成，来限定若干装在基底上并在其中放置光源和光探测器的腔的界限。在腔上形成波导层 103 以前，将光源腔充满透明的环氧或其它聚合材料 106，这些材料最好与波导 103 具有大体相同的折射率，填充材料 106 可以和用于波导 103 的材料相同，但不是必须相同。

[0023] 光探测器腔充满掺入颜料的环氧或聚合材料 107，该材料起到滤波器的作用，用以阻挡来自光源 101 的直接或反射光照射到光探测器 102 上。选择材料 107 的颜色，使得与指示剂分子的峰值辐射相对应。

[0024] 或者，光探测器腔充满掺入颜料的材料，而后光源腔的填充与波导层的形成可一起进行，这样就将光源嵌入在整体的波导层中。

[0025] 另外,也可将光源腔充满掺入颜料的材料,而不是充满透明材料,选择的材料颜色可以大体上阻挡除了所需峰值波长辐射以外的光源所有波长的辐射。

[0026] 如图 2A 和 2B 所示,按照本发明,光学传感器装置的结构基于实现以下目的:基本上只用光源 101 直接照射波导 103 的具有荧光指示剂矩阵 105 的几乎整个外表面;以及基本上只在光探测器 102 表面上直接收集来自指示剂矩阵 105 发出的响应辐射。内部挡板 104 阻止光源 101 的杂散光照射光探测器 102。LED 光源的光辐射分布几何图形显示在图 6 中。

[0027] 先前的传感器结构的一个问题是由于用作光源的标准 LED 所发出的光波长不纯,包括很多波长较长的光辐射,这可以降低所得到的测量信号的品质。例如,标准蓝光 LED 提供波长为 460nm 的辐射,但是由于各种因素,包括在生产过程中涉及的因素,有很多的(例如,大约占总辐射量的 0.1% 或更多)光辐射扩展到光谱的红光区域(例如,600nm 以上)。作用类似滤波器的红色掺杂环氧材料 107 可以阻挡蓝光波长光入射到光探测器 103 上,但不能够滤掉这种来自 LED 光源的称为“红色末端”(red tail)的辐射。

[0028] 在用氧传感器装置的情形下,用联苯基菲咯啉钌作为指示剂矩阵,这种指示剂的峰值辐射是 613nm。因此,LED 的“红色末端”辐射污染了来自指示剂的信号。这种“红色末端”辐射导致信号基线(signal baseline)提升并因此抑制了来自指示剂的荧光辐射中有用、可读的调制。这些显示在图 3A 中。

[0029] 如图所示,蓝光波长光辐射 301(需要的)伴随着额外的、不需要的红光波长辐射 302,先前的波导结构能把这些红光波长辐射反射到光探测器 102 的探测表面上。按照本发明的直接照射结构,大多数来自 LED 光源的不需要的红光波长辐射 302,不从波导表面反射回光探测器,而是直接从波导穿出,这样,基本上只有响应由蓝光波长光波 301 激发的红光波长荧光辐射 303,照射在光探测器 102 的光探测表面上。根据实验测量,其基线噪音比用先前几何结构生产的波导减少 40 倍以上(例如,从 23mV 减少到不足 0.5mV)。此外,如上面讨论过的那样,用掺蓝填充材料填充光源腔能有助于减少来自光源的“红色末端”辐射。

[0030] 按照此发明,光学传感器装置的最简单和最有效的结构是波导有一平坦的表面,如图 1A-1B 和图 2A-2B 所示。也可能有一弯曲表面,如图 4 所示。此外,可能有其他几何形状的表面,如象锯齿形、三角形或倒置的表面式样,这是为了增加表面面积,因而增加了可用的与分析物相互作用的指示剂数量。

[0031] 在先前的设计中,设想过波导的弧形弯曲可起到把信号光聚焦在光探测器上的作用。恰巧相反,按照本发明的设计,内部反射或聚焦并不是有意义的现象。如图 4 所示,弧形的焦点 402 与探测器 102 无关,事实上完全聚焦在整个传感器装置之外。

[0032] 实验观察和测量已确认,绝大多数的指示剂光,只是指示剂对来自光源的直接照明的响应产物,而不是内部反射光的产物。

[0033] 图 5A-5D 列示出若干不同波导厚度的优化,其根据在于发现反射系数未对信号强度起主要贡献。如图所示,已经制造出来不同厚度的波导,其中厚度的特点在于与下述距离成比例:即从 LED 光源到 LED 光源的远场辐射点 X 与波导表面的相交处的距离。对于每个厚度,在 LED 固定的电流和放大器增益时,测量其信号强度,如图所示:对厚度为 X/3 的波导,产生大约 5mV 的信号;厚度为 2X/3 时,产生约 20mV 的信号;厚度为 X 时,产生约 50mV 的信号;以及厚度为 4X/3 时,产生约 40mV 的信号。从这些结果可以看出,当波导厚度设定

为 X 时,换句话说,在 LED 光源的远场辐射点与波导的角的顶点一致时,得到了峰值信号强度。只要光源和挡板之间的相对位置适当,只要选择具有特定的固有辐射分布几何形状的光源,或是这些因素的结合,就可以实现峰值信号强度。

[0034] 为了增加波导的表面积,把表面做成不平坦的,其厚度 X 等于从波导的下表面量起的表面式样的平均高度。

[0035] 按照此发明,光学传感器装置也可设定为二重或多重探测器,用若干个光探测器装在 LED 的各边,不同的指示剂矩阵放在各个相应的光探测器上,这样,LED 的相同激发波长可在各个指示剂矩阵中激发出不同的荧光波长。或者,可用多个 LED,其中各个 LED 发射出不同的激发波长导致不同的荧光波长响应。

[0036] 此外,虽然按照本发明的一个优选实施例中描述过折射率匹配问题,依旧可能为各种光源填充材料、波导材料和光探测器填充材料选择不同的折射率。众所周知,光自然地由折射率较低的媒体传播到折射率较高的媒体。

[0037] 因此由于希望激发光从光源传播到放置在波导表面的指示剂矩阵,并希望荧光辐射从指示剂矩阵传播到光探测器,因此本发明的替换实施例会陆续为光源填充材料、波导材料和光探测器填充材料提供更高的折射率。发明现已描述,对本领域的技术人员应当理解,在不违背本发明的精神和范围的情况下,本发明可以有多种变化。例如,尽管为了例证的目的,本发明的描述涉及荧光传感器装置,但本发明的原理可以应用于使用光学传感器装置探测荧光以外的现象。任何或所有这样的修改,都包括在下面的权利要求书中。

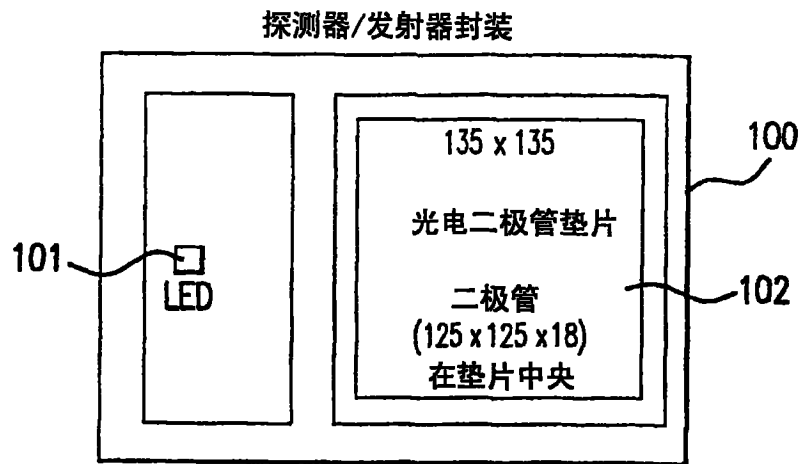


图 1A

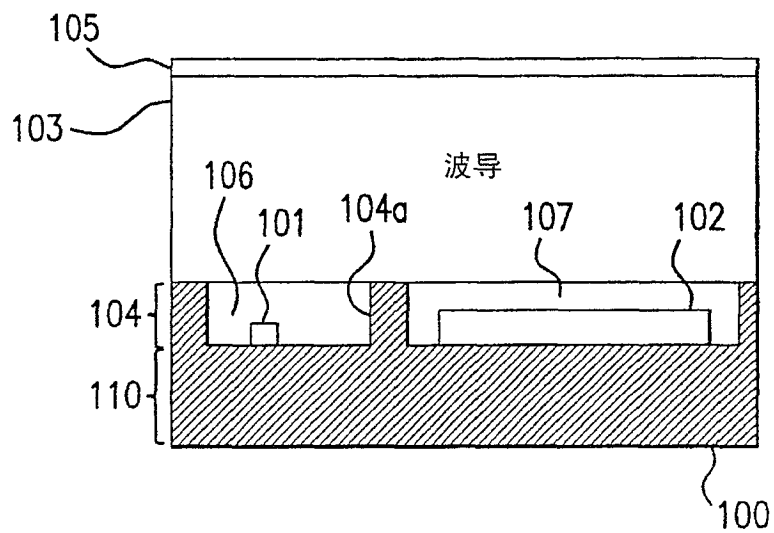


图 1B



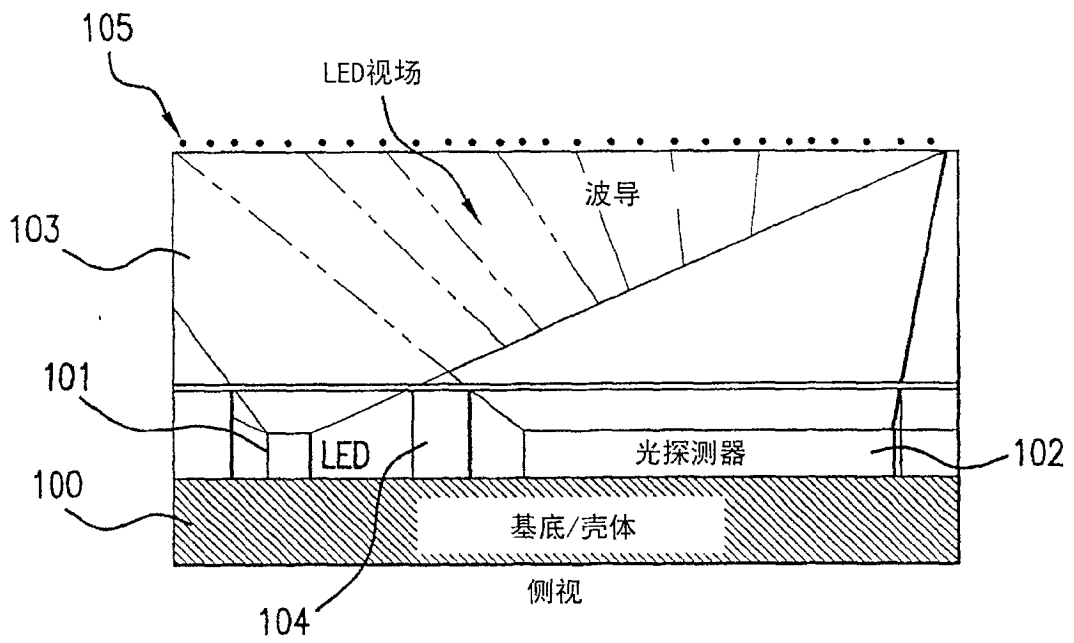


图 2A

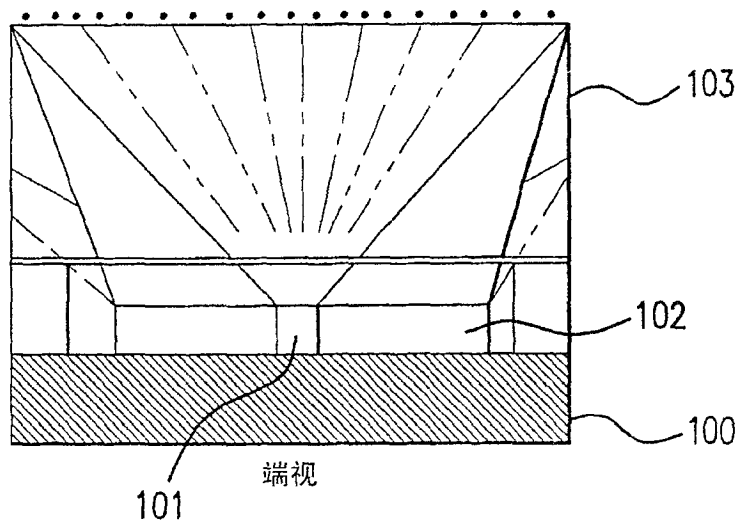


图 2B

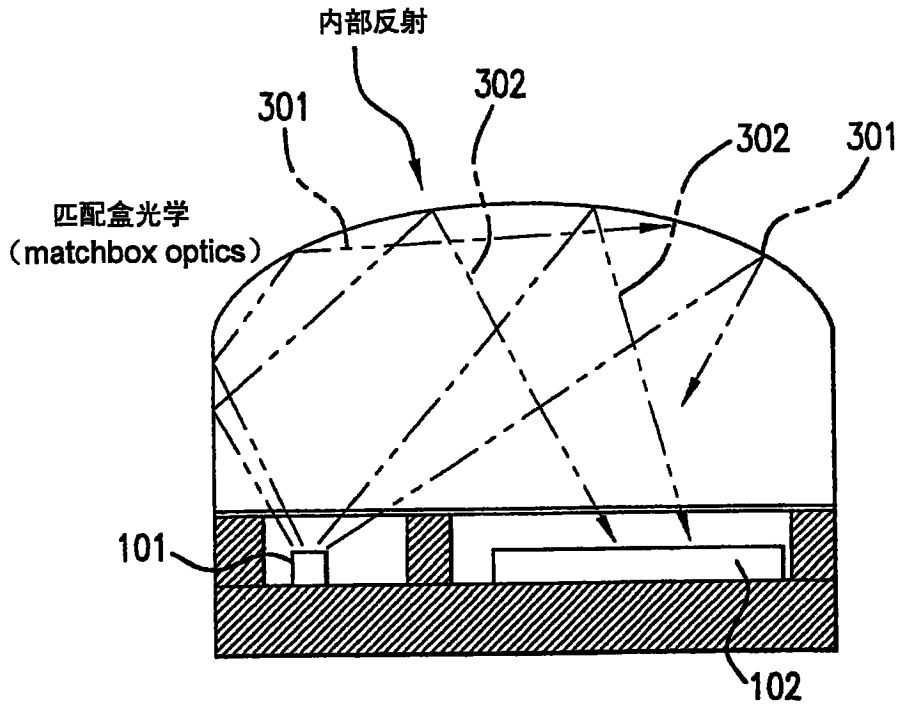


图 3A

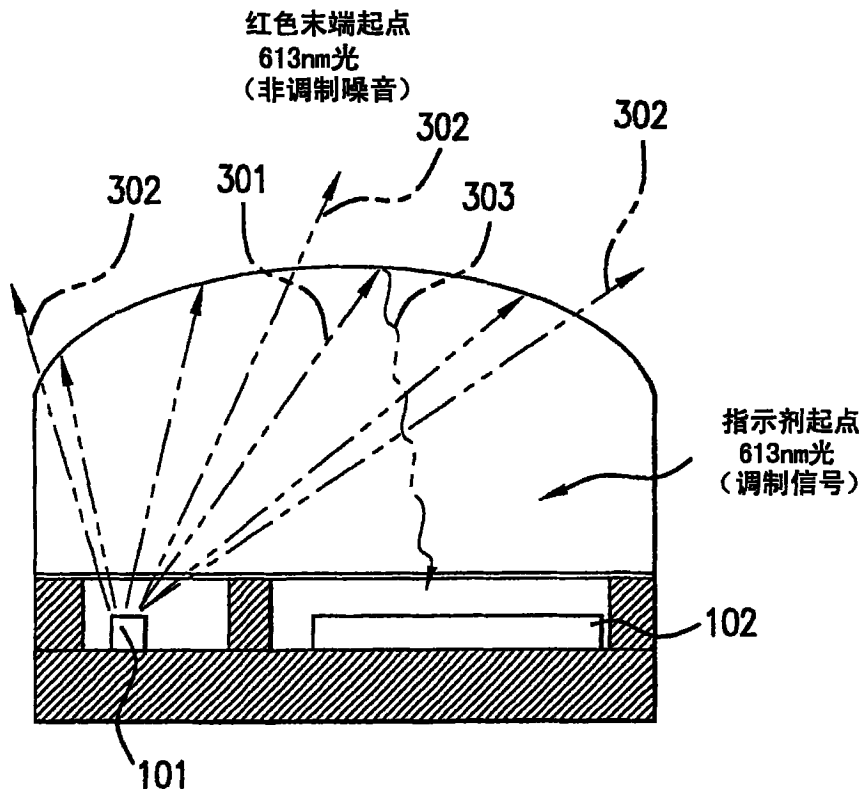


图 3B

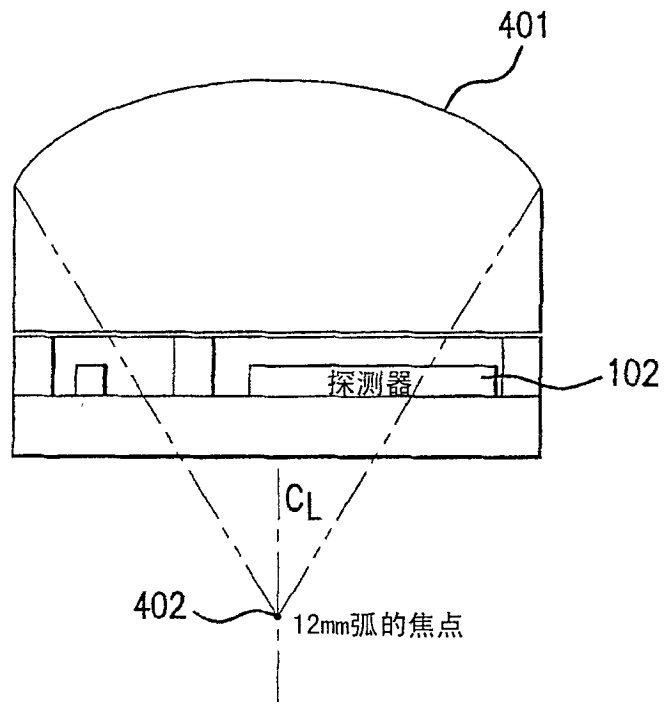


图 4

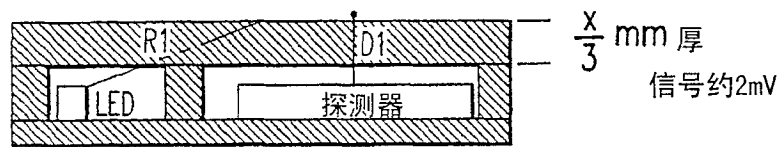


图 5A

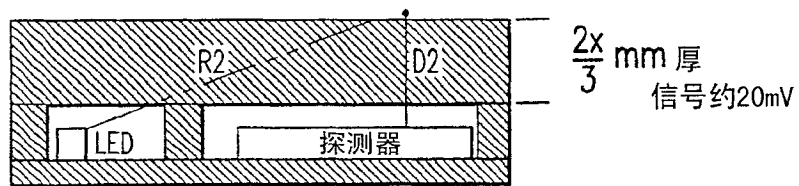


图 5B

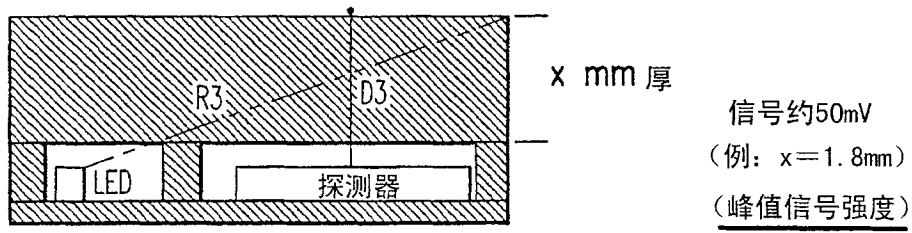


图 5C

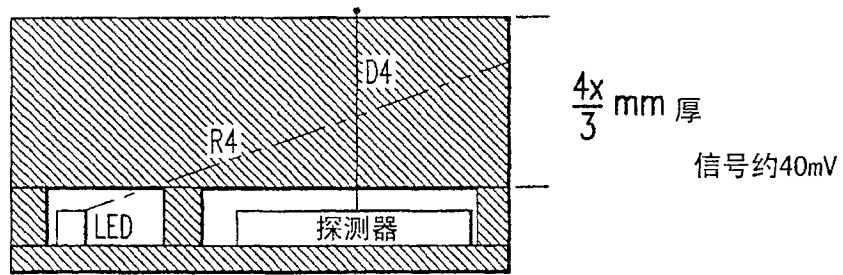


图 5D

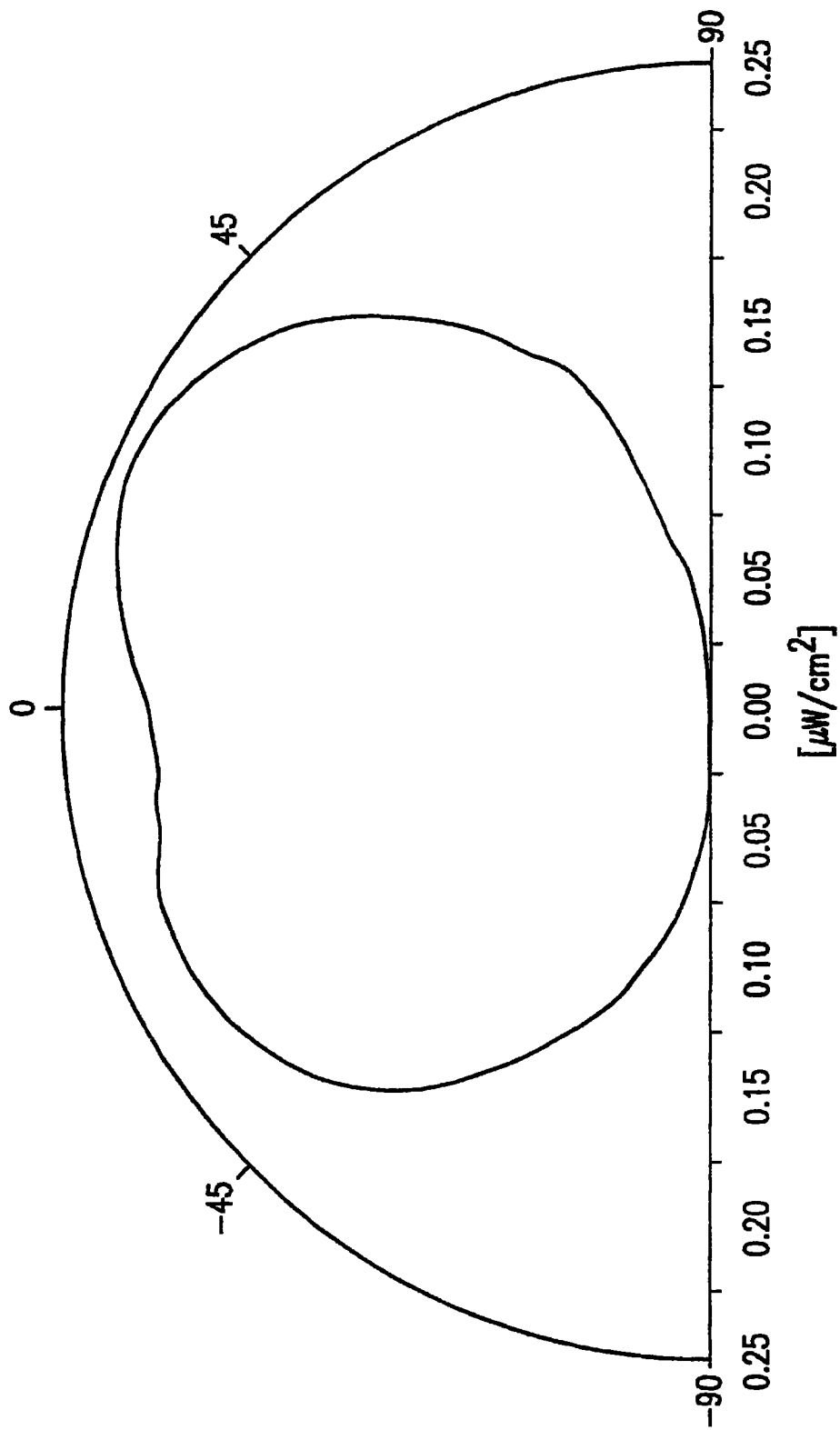


图 6