[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01R 33/09 (2006.01)
G01N 15/06 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780016594.3

[43] 公开日 2009 年 6 月 24 日

[11] 公开号 CN 101467059A

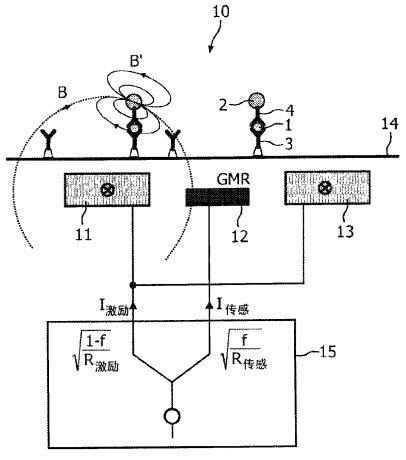
[22] 申请日 2007.5.2
[21] 申请号 200780016594.3
[30] 优先权
[32] 2006. 5. 9 [33] EP [31] 06113710.5
[86] 国际申请 PCT/IB2007/051640 2007.5.2
[87] 国际公布 WO2007/132384 英 2007.11.22
[85] 进入国家阶段日期 2008.11.7
[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司
地址 荷兰艾恩德霍芬
[72] 发明人 J·H·尼乌文赫伊斯 H·范佐恩
J·A·H·M·卡尔曼
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 于 辉
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 2 页

[54] 发明名称

具有磁场发生器和传感器的磁传感器设备

[57] 摘要

本发明涉及具有磁场发生器和传感器的磁传感器设备。具体地，本发明涉及磁传感器设备(10)，其包含用于在研究区域中产生磁激励场(B)的磁场发生器(11，13)和用于测量由结合至所述研究区域中的结合位点(3)的磁化颗粒(2)产生的磁反应场(B′)的磁传感器元件(12)。磁场发生器(11，13)和磁传感器元件(12)均由电能驱动，其中，消散在所述元件中的能量的比例保持在预定的范围内。所述磁场发生器可以优选地通过激励线圈(11，13)实现，所述传感器元件(12)通过磁阻元件，例如 GMR 元件实现。在此情形中，优选的是在激励线圈(11，13)和 GMR 元件(12)中消散大约同等量的能量。



1、磁传感器设备(10)，其包含：

a) 至少一个用于在研究区域中产生磁激励场(B)的磁场发生器(11, 13)；

b) 至少一个用于产生测量信号以表征磁场(B, B')的相关的磁传感器元件(12)；

c) 供能单元(15)，用于向磁场发生器(11, 13)和磁传感器元件(12)供应电能，

其中，在磁场发生器(11, 13)和磁传感器元件(12)中消散总能 P，并且其中仅消散在磁传感器元件(12)中的能量占该总的消散能 P 的分数 f 保持在预定的范围内。

2、向至少一个用于在研究区域中产生磁激励场(B)的磁场发生器(11, 13)和至少一个用于产生测量信号以表征磁场(B, B')的相关的磁传感器元件(12)供应电能的方法，其中，在磁场发生器(11, 13)和磁传感器元件(12)中消散总能 P，并且其中仅消散在磁传感器元件(12)中的能量占该总的消散能 P 的分数 f 保持在预定的范围内。

3、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于相对于总的消散能 P，所述分数 f 是 0.1-0.9，优选 0.3-0.7，最优选是约 0.5。

4、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于通过传感电流($I_{传感}$)向磁传感器元件(12)供应电能。

5、根据权利要求 4 所述的磁传感器设备(10)或方法，其特征在于通过磁传感器元件(12)产生的测量信号与传感电流($I_{传感}$)成比例。

6、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于磁传感器元件(12)包含霍尔传感器或磁阻元件，如GMR(12)、AMR 或 TMR 元件。

7、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于通过激励电流($I_{激励}$)向磁场发生器(11, 13)供应电能。

8、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于所述磁场发生器包含至少一个激励线圈(11, 13)，优选包含多个并联或串联连接的 m>1 的激励线圈(11, 13)。

9、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备(10)或根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于所述研究区域包含对于磁性颗粒的结合位点(3)。

10、根据权利要求 1 所述的磁传感器设备的用途，其用于分子诊断、生物样品分析和/或化学样品分析，特别是小分子的检测。

具有磁场发生器和传感器的磁传感器设备

技术领域

本发明涉及磁传感器设备，其包含至少一个磁场发生器、至少一个磁传感器元件和相关的供能单元。而且，本发明涉及所述磁传感器设备的用途和向所述传感器设备的元件供应电能的方法。

背景技术

WO 2005/010543 A1 和 WO 2005/010542 A2 (通过引用的方式加入本发明中)公开了磁传感器设备，其例如可以用于检测目标分子，如生物分子、由磁性珠标记的分子的微流体生物传感器中。磁传感器设备提供有传感器单元的阵列，所述传感器单元包含用于产生磁场的线圈和用于检测由磁化珠产生的杂散场的巨磁阻(GMR)。GMR 的信号显示了在传感器附近的珠的数量。由于由已知的磁传感器设备测量的目标分子的浓度通常极低，因此产生的问题是由不同来源的噪音严重干扰了传感器信号。

基于上述情形，本发明的目的是提供一种在上述类型的磁传感器设备中改进信噪比的方法。

发明内容

所述目的通过权利要求 1 的磁传感器设备、权利要求 2 的方法和权利要求 10 的用途实现。优选的实施方式公开于从属权利要求中。

根据本发明的磁传感器设备包含如下元件：

a) 至少一个用于在邻近的研究区域中产生磁激励场的磁场发生器。该磁场发生器例如可以通过在微电子传感器设备的基底上的线圈实现。

b) 至少一个与前述磁场发生器相关的磁传感器元件，其在由磁场发生器的磁场导致的效应内。磁传感器元件被设计为产生测量信号以表征在磁传感器元件的位置处(或其传感区域)占主导的磁场(或至少其元件)，其中所

述磁传感器元件必须由电能驱动，以产生所述测量信号。

c) 供能单元以向磁场发生器和磁传感器元件供应电能，从而使它们发挥功能，其中该供应的电能的一部分(以下称为“总的消散能 P”)在磁场发生器和磁传感器元件中被消散-即，转化为热能。进一步设计供能单元以使得仅消散在磁传感器元件中的能量占该总的消散能 P 的分数 f 保持在预定的范围内。

本发明还涉及向至少一个用于在研究区域中产生磁激励场的磁场发生器和至少一个用于产生测量信号以表征主导磁场的相关的磁传感器元件供应电能的方法，其中，所述磁场发生器和磁传感器元件属于磁传感器设备。而且，在磁场发生器和磁传感器元件中消散总能 P，并且其中仅消散在磁传感器元件中的能量占该总的消散能 P 的分数 f 保持在预定的范围内。

上述磁传感器设备和方法关注在磁传感器设备操作期间分别在磁传感器元件中消散的能量 $P_{传感}$和在磁场发生器中消散的能量 $P_{激励}$的比例。实践和理论显示该比例 $P_{传感}$: $P_{激励}$ (或等价地，上述定义的分数 $f=P_{传感}/(P_{传感}+P_{激励})=P_{传感}/P$)对于在测量期间能通过磁传感器设备实现的信噪比具有决定性影响。因此，在预定的范围内保持所述比例或分数 f 将有助于改善信噪比。

以下，将描述本发明的优选实施方式，其适用于磁传感器设备和上述的方法。

在本发明的第一优选实施方式中，仅消散在磁传感器元件中的能量占该总的消散能 P 的分数 f 为约 0.1 至约 0.9，优选约 0.3 至约 0.7，其中，该分数 f 在测量期间可以是所述范围内的一个常数或者在所述范围内浮动。最优选地，该分数 f 具有约 0.5 的值，其是指在磁传感器元件和磁场发生器中消散大约相同量的能量。

根据本发明的另一优选实施方式，通过传感电流 $I_{传感}$向磁传感器元件供应电能。在此情形中，消散在磁传感器元件中的能量 $P_{传感}$可以以传感电流 $I_{传感}$的平方与磁传感器元件的电阻 $R_{传感}$的乘积计算。

在前述实施方式中，由磁传感器元件产生的测量信号优选地与该传感电流 $I_{传感}$成比例。这例如是测量信号是电阻元件上电压降的情形。

磁传感器元件任选地通过霍尔传感器或磁阻元件，如 GMR (巨磁阻)、TMR (沟道磁阻)或 AMR (各向异性磁阻)元件实现。这些实现形式适于前述的两个实施方式，即它们通过电传感电流驱动并产生与该电流成比例的测量信号。

以类似的方式，用于磁场发生器的电能可以任选地由激励电流 $I_{激励}$供应。

磁场发生器优选地包含至少一个“激励”线圈。在该情形中，通过激励线圈流动的激励电流 $I_{激励}$将产生磁激励场，并且消散在磁场发生器中的能量 $P_{激励}$可以以激励电流 $I_{激励}$的平方与激励线圈的电阻 $R_{激励}$的乘积计算。磁场发生器优选包含多个并联或串联连接的 m>1 的激励线圈。

磁传感器设备的研究区域优选地包含对于磁性颗粒的结合位点，例如能够结合至由磁性珠标记的互补分子的抗体。这些磁性颗粒能够被由磁场发生器产生的激励场磁化，其中由磁性颗粒产生的反应场进一步被磁传感器元件检测，使得能在研究区域中定性和定量地检测磁性颗粒。

本发明还涉及上述磁传感器设备的用途，例如用于分子诊断、生物样品分析和/或化学样品分析，特别是小分子的检测。分子诊断例如是在直接或间接地连接至目标分子的磁性珠的协助下完成。

本发明的这些和其它方面将从下述的实施方式更清楚地表现。这些实施方式在参照附图下以实施例的形式描述。

附图说明

图 1 显示了根据本发明的磁传感器设备的示意图；

图 2 总结了与本发明方案相关的不同公式。

具体实施方式

图 1 描述了用于检测超-顺磁性珠 2 的单个传感器 10 的原理。由所述传感器 10 的阵列(例如 100 个)组成的生物传感器可以用来同时测量在溶液(例如，血液或唾液)中大量的不同目标分子 1(例如，蛋白质、DNA、氨基酸、药物)的浓度。在结合方案的一个可能实施例中，可以结合所谓的“夹

心阵列”，其通过在结合表面 14 提供结合有目标分子 1 的第一抗体 3 而实现。带有第二抗体 4 的超-顺磁性珠 2 可以连接至结合的目标分子 1。超-顺磁性珠 2 典型地由成千上万的磁性颗粒的聚合物基质构成。在不具有外部磁场下，每个珠内的小的磁性颗粒具有杂乱的磁化，使得超-顺磁性珠的磁矩是 0。当将超-顺磁性珠暴露于磁场时，一个珠内的磁性颗粒的磁矩取向，实现整个珠的磁矩。

在传感器 10 的激励线圈 11 和 13 中流动的激励电流 $I_{激励}$产生磁场 B，其磁化超-顺磁性珠 2。所述超顺磁性珠产生阵列场 B’，阵列场在传感器 10 的 GMR 元件 12 面内的分量导致巨磁阻(GMR)的磁化改变，实现可测量的电阻改变。

图中还显示了偶合有磁性激励线圈 11，13 和 GMR 传感器元件 12 的供能单元 15(为了清楚起见，在图中未显示回路电导线)。因此，供能单元 15 可以向激励线圈 11, 13 供应激励电流 $I_{激励}$，其中认为该电流分别在两个相同设计的激励线圈 11 和 13 之间相同分布。而且，供能单元 15 向 GMR 传感器元件 12 供应传感电流 $I_{传感}$，其可以是 AC 和 DC 的组合 (或单独地 DC 或 AC)。

通过任一元件增加电流 $I_{传感}$、$I_{激励}$改善了 SNR，但是也增加了能量消耗。典型地，限制总的能量消散是因为加热可能导致问题 (对于高于 37℃的温度，某些生物化学的活性趋于降低)或者是出于电池寿命的考虑。因此，问题是怎样使磁性生物传感器在一定的能量预算下操作以获得最优的信号质量。关于这方面，以下描述一种方法以在上述类型的磁性生物传感器中分布能量使得传感器输出中的信噪比(SNR)最大化。

前述的方法基于如下事实：通过平衡传感器元件 12 中和相伴的激励线圈 11, 13 中消散的能量，可以增加噪声方面的 SNR。这可以参照图 2 中的公式进行如下解释(其中，激励线圈 11 和 13 将称为"激励元件")。

通过传感器元件 12 发出电流并测量元件上的电压以根据公式(1)给出传感器信号 S，其中 $I_{传感}$是通过传感器元件 12 的电流，$S_{传感}=(dR/dH)_{H=0}/R$ 是传感器元件的灵敏度，$R_{传感}$是传感器元件的电阻，$I_{激励}$是通过激励元件 11, 13 的电流，$n_{珠}$是传感器上的珠的数量，和 $\chi_{珠}$是单个珠的磁化率。

传感器元件 12 和激励元件 11，13 中消散的能量由公式(2)给出，而生物传感器中消散的总的能量 P 由公式(3)给出。需要注意的是 $R_{激励}$是激励元件的总电阻，例如图 1 的线圈 11，13 的平行电阻(假定它们并联连接)。

该总的消散的能量 P 的一部分 f 消散在磁传感器元件 12 中，而(1-f)的部分消散在激励元件 11，13 中。由此，可以根据公式(4)计算在传感器和激励元件中的电流。信号 S，其与 $I_{传感}$和 $I_{激励}$的乘积成比例，可以由公式(5)表示。

归因于各种噪声来源，传感器信号总会显示某些波动。这些来源可以分为：a) 与使用的能量无关的来源，如在传感器和/或放大器中的各种热噪声因素，$N_{热}$，和 b) 与使用的能量有关的来源，如包含珠的到达统计学(arrival statistics)和珠直径改变的来源，$N_{统计}$。这些噪声来源可以以公式(6)表示，使得由公式(7)表示 SNR。

SNR 可以通过计算公式 dSNR/df = 0 由 f 最优化。这产生三种结果：$f < 0$, $f = 0.5$ 和 $f > 1$。$f < 0$ 和 $f > 1$ 的结果与系统无关。$f = 0.5$ 的结果表示在所有的情形中，如果在传感器 12 和激励元件 11，13 中平等地分布能量可以获得最优的信噪比比例。测量的噪声通常源于两种来源，来自电阻性传感器元件 12 和来自电子器件的热噪声，和由各种因素如珠位置和珠直径改变导致的统计噪声。在统计噪声比热噪声大得多的情形中，SNR-比变得与能量分布无关，从而 $f = 0.5$ 不比其它的分布更有实际优势。然而，在最优设计的系统中，热噪声在大小上与统计噪声基本相同。因此，对于系统选择 $f = 0.5$，保证了在所有的情形中获得最大的 SNR。在实践中，优选 $f = 0.1$ 和 $f = 0.9$ 之间的范围。

由公式(4)，其满足通过传感器元件 12 的电流 $I_{传感}$和通过激励元件 11，13 的电流 $I_{激励}$的比例在能量平衡($f = 0.5$)下可以以公式(8)表示。因此，当通过一个元件的电流改变时，通过另一元件的电流应该相应地改变以维持能量平衡。

总之，如果在传感器元件和激励元件中的消散能量是相同的，对于磁性生物传感器获得最优的读出条件和最优的 SNR。这对于任何如下类型的

磁性生物传感器都是一样的，其输出信号与通过传感器元件的电流，如GMR, AMR 和 Hall-类型磁性生物传感器成比例。

最后指出本发明的术语“包含”不排除其它元件或步骤，泛指的术语不排除复数情形，单个的处理器或其它的单元可以实现数个单元的功能。本发明在于各个和每个新颖特征和各个和每个特征的组合。而且，权利要求书中的附图标记不限制本发明的范围。

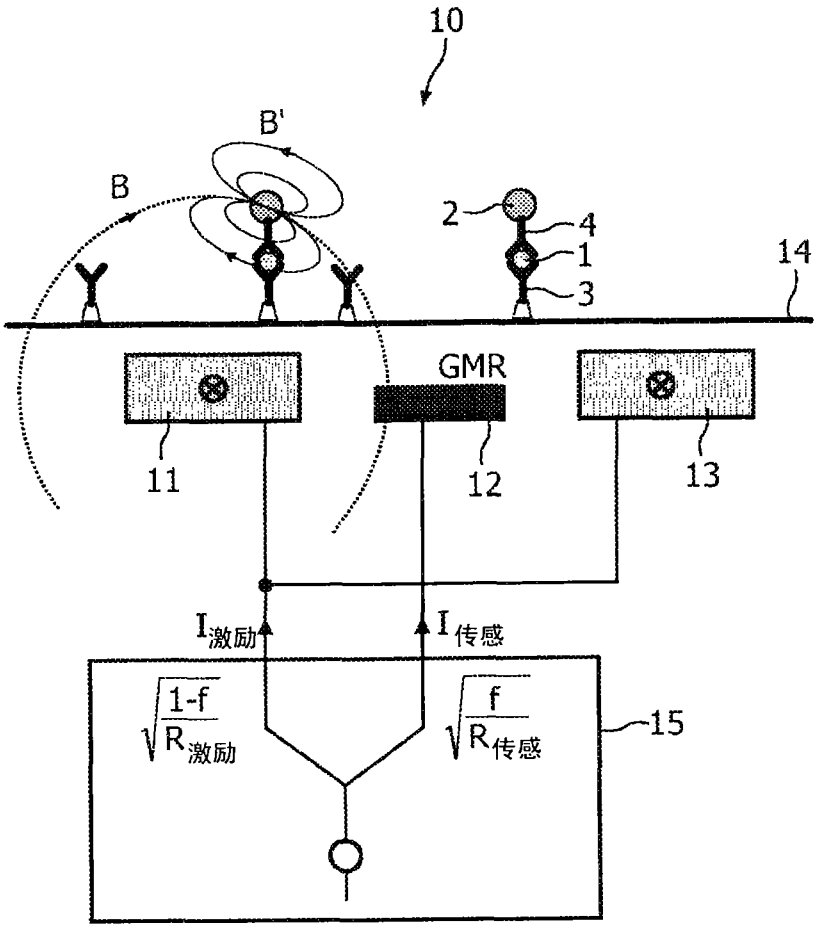


图1

$$\begin{aligned} S &= I_{传感}\,\Delta R_{传感} \\ &\propto I_{传感}\,s_{传感}\,R_{传感}\,H_{珠} \\ &\propto I_{传感}\,s_{传感}\,R_{传感}\,I_{激励}\,n_{珠}\,\chi_{珠} \\ &\propto I_{传感}\,I_{激励} \end{aligned} \tag{1}$$

$$P_{传感} = I_{传感}^{2} R_{传感}\ ;\ P_{激励} = I_{激励}^{2} R_{激励} \tag{2}$$

$$P = I_{传感}^{2} R_{传感} + I_{激励}^{2} R_{激励} \tag{3}$$

$$\begin{aligned} &f \cdot P = I_{传感}^{2} R_{传感}\ ;\ (1-f) \cdot P = I_{激励}^{2} R_{激励} \\ &\Rightarrow I_{传感} = \sqrt{\frac{f \cdot P}{R_{传感}}}\ ;\ I_{激励} = \sqrt{\frac{(1-f)P}{R_{激励}}} \end{aligned} \tag{4}$$

$$S \propto P \cdot \sqrt{f(1-f)} \tag{5}$$

$$\begin{aligned} &N_{热}^{2} = 4 \cdot k \cdot T \cdot B \cdot R_{传感} + N_{放大器}^{2} = c_1 \\ &N_{统计}^{2} = c_2 \cdot P^{2} \cdot f(1-f) \end{aligned} \tag{6}$$

$$SNR = \frac{S}{\sqrt{N_{热}^{2} + N_{统计}^{2}}} \propto \frac{P \cdot \sqrt{f(1-f)}}{\sqrt{c_1 + c_2 P^{2} f(1-f)}} \tag{7}$$

$$\frac{I_{传感}}{I_{激励}} = \sqrt{\frac{f}{1-f}} \cdot \sqrt{\frac{R_{激励}}{R_{传感}}} = \sqrt{\frac{R_{激励}}{R_{传感}}} \tag{8}$$

图2