



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101978267 B

(45)授权公告日 2017.04.26

(21)申请号 200980109532.6

(72)发明人 M·J·J·希伯尔斯

(22)申请日 2009.03.11

P·J·W·范兰卡威尔特

(65)同一申请的已公布的文献号

F·K·德泰耶

申请公布号 CN 101978267 A

J·H·尼乌文赫伊斯

(43)申请公布日 2011.02.16

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(30)优先权数据

代理人 王英 刘炳胜

08102671.8 2008.03.17 EP

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

G01N 33/53(2006.01)

2010.09.17

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/IB2009/051021 2009.03.11

WO 03062787 A2, 2003.07.31,

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 1947016 A, 2007.04.11,

WO2009/115951 EN 2009.09.24

US 5981297 A, 1999.11.09,

(73)专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

WO 2007027210 A1, 2007.03.08,

地址 荷兰艾恩德霍芬

审查员 刘新蕾

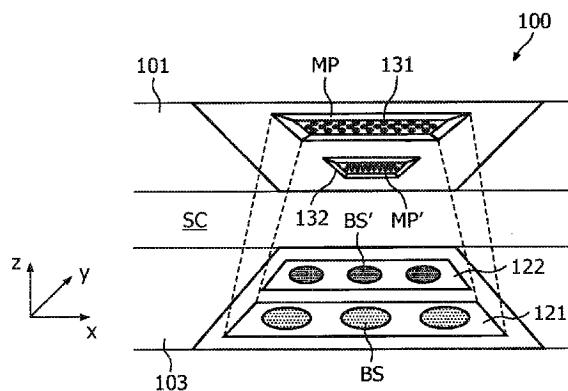
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54)发明名称

用于利用磁性粒子的测定的药筒

(57)摘要

本发明涉及用于检测液体样品中的目标成分的药筒(100)和对应的传感器设备。药筒(100)包括样品室(SC)、可以装有磁性粒子(MP, MP')的至少两个容器(131, 132)以及至少两个对应的敏感区(121, 122)，在敏感区中可以检测溶解的磁性粒子和/或目标成分。当在所述样品室中建立具有给定位形的磁驱动场(B)时，不同容器的磁性粒子将主要地迁移到不同的敏感区。于是可以避免磁性粒子的混合。



1. 一种用于检测液体样品中的目标成分的药筒(100-300),包括:

a) 样品室(SC),能够用所述样品填充所述样品室,并能够在其中建立具有给定位形的磁驱动场(B);

b) 至少两个用于不同磁性粒子(MP,MP')的容器(131-331,132-332),所述磁性粒子可溶于所述样品中;

c) 至少两个敏感区(121-321,122-322),能够在其中检测磁性粒子和/或目标成分,

其中,在所述磁驱动场(B)的影响下,不同容器的磁性粒子(MP,MP')在填充所述样品室的样品中迁移时,将主要地达到不同的敏感区,并且

其中,所述容器(131,132)和所述敏感区(121,122)位于所述样品室(SC)的不同内表面上。

2. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,所述容器(131,132)和所述敏感区(121,122)位于所述样品室(SC)的相对的表面上。

3. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,所述敏感区(121-321,122-322)在公共平面中延伸,且所述磁驱动场(B)的梯度垂直地横跨这个平面。

4. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,用相对于不同目标成分特异的磁性粒子(MP,MP')填充至少两个容器(131-331,132-332)。

5. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,至少两个敏感区(121-321,122-322)相对于不同目标成分是特异的。

6. 根据权利要求1所述的药筒(200),

其特征在于,所述容器(231,232)与对应的敏感区(221,222)重叠。

7. 根据权利要求1所述的药筒(300),

其特征在于,所述容器(331,332)与对应的敏感区(321,322)设置于同一表面上并与其邻近。

8. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,用在所述磁性粒子在所述样品中迁移时平衡相互作用的数量的磁性粒子(MP,MP')来填充所述容器(131-331,132-332)。

9. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,所述样品室(SC)是流体系统(103,104,105)的部分或连接到流体系统(103,104,105),经由所述流体系统能够引导样品流通过所述样品室。

10. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,它包括集成的磁场发生器。

11. 根据权利要求1所述的药筒(100-300),

其特征在于,它包括集成的传感器单元(110),所述传感器单元用于检测所述敏感区(121-311,122-322)中的磁性粒子(MP,MP')和/或目标成分。

12. 一种用于检测液体样品中的目标成分的传感器设备,包括:

a) 根据权利要求1所述的药筒(100-300);

- b) 用于在所述药筒内部产生磁驱动场 (B) 的磁场发生器 (1)；
 - c) 用于检测所述药筒内部的磁性粒子 (MP, MP') 和/或目标成分的传感器单元 (110)。
13. 根据权利要求1所述的药筒 (100-300) 或根据权利要求12所述的传感器设备，其特征在于，其包括至少一个光、磁、机械、声、热或电传感器单元。
14. 根据权利要求1所述的药筒 (100-300) 或根据权利要求12所述的传感器设备，其特征在于，其包括线圈、霍尔传感器、平面霍尔传感器、磁通门传感器、SQUID、磁共振传感器、磁致伸缩传感器或磁阻传感器 (110)。
15. 根据权利要求1所述的药筒 (100-300) 或根据权利要求12所述的传感器设备，其特征在于，其包括磁阻传感器 (110)，所述磁阻传感器 (110) 为GMR、TMR或AMR元件。
16. 一种用于检测液体样品中的目标成分的方法，包括以下步骤：
-用样品填充药筒 (100-300) 的样品室 (SC)；
-令不同的磁性粒子 (MP, MP') 通过所述样品从至少两个容器 (131-331, 132-332) 迁移到至少两个敏感区 (121-321, 122-322)；
-在所述样品室中建立具有给定位形的磁驱动场 (B)，从而使得不同容器的磁性粒子 (MP, MP') 将主要地迁移到不同敏感区；
-检测所述敏感区中的磁性粒子和/或目标成分，
其中，所述容器 (131, 132) 和所述敏感区 (121, 122) 位于所述样品室 (SC) 的不同内表面上。
17. 根据权利要求16所述的方法，
其特征在于，所述容器 (131, 132) 和所述敏感区 (121, 122) 位于所述样品室 (SC) 的相对的表面上。
18. 根据权利要求1到15中的任何一项所述的药筒 (100-300) 或传感器设备在生物样品分析或化学样品分析中的应用。

用于利用磁性粒子的测定的药筒

[0001] 本发明涉及用于在磁性粒子的帮助下检测液体样品中的目标成分的药筒(cartridge)以及方法,涉及包括这样的药筒的传感器设备,并且涉及这样的药筒和传感器设备的应用。

[0002] 由WO 2005/010543A1和WO 2005/010542A2已知一种磁性传感器设备,例如,可以在微流体生物传感器中用其检测以磁珠标记的分子,例如生物分子。所述磁性传感器设备设有传感器单元的阵列,其包括用于生成磁场的线路和用于检测受到磁化的磁珠所产生的杂散场的巨磁阻(GMR)。于是,GMR的信号表示结合到邻近接触表面的珠子的数量。

[0003] WO 2003/062787公开了一种过程,其中,根据磁性微球的磁矩将它们分成不同群体,并将不同受体试剂附着于不同群体中的微球。在这种预处理之后,利用样品对所有磁性微球进行培养,使得目标成分能够与受体试剂特异性结合。在最后步骤中,再次根据磁性微球的磁矩将它们分离成不同群体,并例如通过荧光的发生来检测分离的群体之内的目标成分的结合。

[0004] 基于这一背景,本发明的目的在于提供一种在磁性粒子的帮助下检测样品中的目标成分的手段,其中希望能够以高精确度同时检测不同的目标成分。

[0005] 这一目的是通过根据权利要求1所述的药筒、根据权利要求12所述的传感器设备、根据权利要求14所述的方法和根据权利要求15所述的应用实现的。在从属权利要求中公开了优选实施例。

[0006] 根据本发明的药筒用于检测液体样品中的目标成分,例如像血液、唾液或尿液的体液中的原子、(生物)分子、复合物、药物(尤其是滥用药物)、纳米粒子、微粒子、细胞片段或细胞。目标成分的检测可以是定性的(仅得到存在/不存在的信息)或优选是定量的(例如,得到样品中目标成分的浓度)。药筒典型地将是通过注射模制制造的低成本塑料零件,可以用要测试的样品填充它,将其插入对应的读取器以进行期望的测量,并随后将其丢弃。不过,通常,术语“药筒”应当表示仅由以下部件限定的设备:

[0007] a) “样品室”,可以用要测试的样品填充所述样品室,并可以在其中建立具有给定位形的“磁驱动场”。样品室通常为空腔;它可以是开放腔、闭合腔或通过流体连接通道连接到其他腔的腔。

[0008] 由磁驱动场的磁力线的空间路线和场的量值(即由磁场矢量的方向和长度)描述磁驱动场的位形。对于药筒的定义而言,认为磁驱动场的位形相对于药筒是预定且固定的。

[0009] 磁驱动场可以由药筒的内部装置和/或由外部装置产生。在任何情况下,药筒的设计应当使得能在样品室中建立具有给定位形的磁驱动场,即,例如可以不对样品室进行磁屏蔽。磁驱动场能够通过例如经由非零场梯度施加于样品室中的磁性粒子上的力影响磁性粒子的迁移。应当指出,磁场矢量的量值通常必须要高于一些阈值,以使得磁影响(在与其他影响例如重力竞争时)足够强。

[0010] b) 用于磁性粒子的至少两个“容器”,所述磁性粒子可溶于所述样品中。磁性粒子尤其可以包括被磁化的或可以在外磁场中被磁化的复合物、纳米粒子、微粒子等;最优先地,它们包括表面具有生物相容涂层的超顺磁珠。

[0011] 每个容器可以是连接的或间断的区域/体积。容器可以已经填充有磁性粒子或仍然是空的(即,仅准备好接收所述粒子)。

[0012] c) 至少两个“敏感区”(区域),例如,如果磁性粒子和/或目标成分经由它们溶解于其中的液体样品进入这些区,则可以在敏感区中(定性地或定量地)检测它们。敏感区例如可以位于样品室的透明壁上,从而使得可以从外部以光学方式访问它们。

[0013] 此外,样品室、容器、敏感区和给定磁驱动场之间的关系应当使得:在不同容器的磁性粒子在磁驱动场的影响下在填充样品室的样品中迁移时,将主要地到达不同的敏感区(如果它们到达敏感区的话)。由于微观粒子的移动始终受到随机影响的作用,所以,如果所述条件被“主要地”满足就足够了,即,对于超过90%数量的磁性粒子,优选超过95%,最优选超过99%。

[0014] 所述药筒允许利用来自不同容器的磁性粒子并利用不同敏感区对样品进行并行测试,其中磁性粒子可能受到磁驱动场的影响(例如,沿着期望方向移动)。有利地,磁驱动场对磁性粒子的作用使得在迁移到敏感区期间以及在与敏感区相互作用期间来自不同容器的磁性粒子不会混合。这样磁驱动场就构成了(仅)针对磁性粒子的某种虚拟壁,其将样品室有效地分隔成不同的子室,子室之间不会发生磁性粒子的交换。不过,实际上,样品室保持是连接的体积,其中样品液体能够自由扩散。

[0015] 应当指出,尽管在容器和敏感区之间典型地将有一对一的关系,但来自一个容器的磁性粒子可能按照一对多的关系迁移到不同的敏感区。

[0016] 通常,给定磁驱动场的位形可以是相当随意的。不过,在很多情况下,场梯度,即磁场强度的(标量)量值的梯度将垂直于敏感区(任选地,也垂直于容器)。更确切地说,敏感区可以在公共平面中延伸,其中磁驱动场梯度基本垂直地(即,在大约70°和110°之间,优选大约80°和100°之间的角度下)横跨这个平面。由于磁性粒子通常沿着磁场梯度的方向移动,因此所述位形将导致粒子垂直于敏感区(和容器)移动。

[0017] 为了使用药筒,可以用相同类型(材料、尺寸分布、涂层等)的磁性粒子填充药筒的容器。不过,优选地,利用不同类型的磁性粒子,尤其是相对于不同目标成分特异的磁性粒子来填充至少两个容器。例如,可以用不同分子涂覆两个容器的磁性粒子,所述不同分子以(生物)化学方式结合到样品中的不同目标成分和/或敏感区中的不同结合位点。

[0018] 类似的注释适用于敏感区,即,至少两个敏感区优选相对于不同目标成分是特异的。例如,可以用特异性地结合到样品中不同目标成分的结合位点(俘获分子)涂覆这些区域。于是,有可能针对不同目标成分并行筛选样品。

[0019] 容器和敏感区的相对布置是相当随意的,只要与给定磁驱动场结合保证磁性粒子从容器向敏感区进行期望的分离运动即可。在优选实施例中,容器和敏感区位于样品室的不同内表面上,尤其是彼此面对的表面上(例如,样品室的顶表面和底表面上)。在这种情况下,磁性粒子将不得不通过整个样品室迁移到敏感区,这使得磁性粒子与样品中目标成分之间的反应机会最大化。

[0020] 在另一实施例中,容器与对应的敏感区(完全或至少部分)重叠。在这种情况下,从开始测量以来磁性粒子就已经处于“正确的”敏感区中,磁驱动场仅需要保证它们不会离开这个敏感区的范围到达另一敏感区。

[0021] 根据又一实施例,所述容器设置于与敏感区相同的表面上并与其对应敏感区邻

近。在公共表面上布置容器和敏感区便于制造药筒，因为仅需要处理一个表面。

[0022] 在磁性粒子从不同容器移动到对应敏感区时，它们例如可以通过磁力和/或静电力相互作用。为了避免这种对磁性粒子的迁移的相互作用的不希望有的效果，优选用这样数量的磁性粒子来填充容器，即，其在磁性粒子通过样品迁移期间基本平衡不同容器的磁性粒子之间的相互作用。在对称布置两个容器和两个敏感区时，例如可以在两个容器中都施加等量的磁性粒子以使得磁性粒子之间的相互作用也是对称的。

[0023] 样品室优选是流体系统的部分或连接到流体系统，通过所述流体系统可以引导样品流通过所述样品室。这允许在应当进行测量时用液体样品填充样品室。

[0024] 在最简单的情况下，药筒可以是基本上仅由样品室构成的设备（例如模制塑料零件），其中该样品室具有充当容器的区域和充当敏感区的其他区域。在更加复杂的实施例中，药筒包括集成的磁场发生器，例如嵌入药筒壁中的线圈和/或线，可以通过该线圈和/或线传导电流以诱发磁场。磁场发生器可以尤其适于产生磁驱动场，该磁驱动场影响磁性粒子从容器到敏感区的迁移。不过，磁场发生器也可以或备选地用于其他目的，例如，对敏感区中的磁性粒子进行磁驱动以产生杂散场，该杂散场将这些粒子的存在透露给适当的磁传感器。

[0025] 根据另一实施例，药筒可以包括集成传感器单元，以用于检测敏感区中的磁性粒子和/或目标成分。将这样的传感器单元集成到药筒中的优点在于，使得传感器和样品之间的距离最小化并保证明确的运行条件。

[0026] 本发明还涉及用于检测液体样品中的目标成分的传感器设备，其包括以下部件：

[0027] a) 上述种类的药筒，即具有样品室和至少两个容器和敏感区的药筒，其中在给定磁驱动场的影响下，在磁性粒子迁移时，不同容器的磁性粒子将到达不同敏感区。

[0028] b) 用于在所述药筒内部产生磁驱动场的磁场发生器。例如可以由永磁体或电磁线圈实现磁场发生器，并可以将其集成到药筒中或其外部。

[0029] c) 用于检测所述药筒内部的磁性粒子和/或目标成分的传感器单元。同样，传感器单元可以（至少部分）集成到药筒中或是传感器设备的分离的部件。

[0030] 由于药筒是传感器设备的重要部件，所以参考所述药筒的以上描述获得关于传感器设备的细节、优点和进一步发展的更多信息。

[0031] 药筒和/或传感器设备可以任选地包括光、磁、机械、声、热和/或电传感器单元。磁传感器单元尤其可以包括线圈、霍尔传感器、平面霍尔传感器、磁通门传感器、SQUID（超导量子干涉器件）、磁共振传感器、磁致伸缩传感器或在WO 2005/010543A1或WO 2005/010542A2中描述的种类的磁阻传感器，尤其是GMR（巨磁阻）、TMR（隧道磁阻）或AMR（各向异性磁阻）。光传感器单元尤其可以适于检测由于感测表面处的目标粒子导致的受抑全内反射而产生的输出光束的变化。在WO 93/22678中描述了其他光、机械、声和热传感器概念，在此通过引用将其并入本文。

[0032] 此外，本发明涉及一种用于检测液体样品中目标成分的方法，其包括以下步骤（其中列举它们的序列未必一定对应于它们的时间次序）：

[0033] -用样品填充药筒的样品室。药筒尤其可以是上述种类之一。

[0034] -令磁性粒子通过所述样品从至少两个容器迁移到至少两个敏感区。在这种背景中，术语“令”将表示提供条件，在这种条件下磁性粒子能够迁移通过样品。这种条件例如可

以包括足够长的时间、适当的温度、一开始在容器中提供足够的磁性粒子、在样品中溶解磁性粒子等。

[0035] -在所述样品室中建立具有给定位形的磁驱动场,从而使得不同容器的磁性粒子将主要地迁移到不同敏感区。磁驱动场可以任选地存在于整个程序中。

[0036] -检测所述敏感区中的磁性粒子和/或目标成分。

[0037] 在一般形式下,该方法包括能够用上述种类的药筒和传感器设备执行的步骤。因此,关于该方法的细节、优点和发展,参考前面的描述。

[0038] 本发明还涉及上述药筒和/或传感器设备在分子诊断、生物样品分析、化学样品分析、食物分析和/或法医分析中的应用。例如,可以借助于直接或间接附着于目标分子的磁珠或荧光粒子来完成分子诊断。

[0039] 参考下文描述的实施例,本发明的这些和其他方面将显而易见并得到阐述。将借助于附图以举例方式描述这些实施例,在附图中:

[0040] 图1示出了根据本发明的第一药筒的顶视图,其中粒子容器和敏感区 分别位于顶部部分和底部部分;

[0041] 图2示出了沿着图1的线II-II通过第一药筒的截面;

[0042] 图3示出了第一药筒的顶部部分的底视图;

[0043] 图4示出了第一药筒的样品室的透视图;

[0044] 图5示出了根据本发明的第二药筒的样品室的透视图,其中粒子容器和敏感区是交叠的;

[0045] 图6示出了根据本发明的第三药筒的样品室的透视图,其中粒子容器围绕着敏感区;

[0046] 图7示出了根据本发明的药筒和方法的试验测试的各种图。

[0047] 在附图中,采用类似的附图标记或者相差100的整数倍的附图标记表示相同或类似的部件。

[0048] 便携式磁性生物传感器的一种典型应用是路边药物滥用测试。这样的测试将用于交通中(类似于呼吸酒精测试),但必须能够在一分钟之内证实单一唾液样品中存在多达五种药物。测试应当是可靠而易于使用的。优选地,应当仅用一个操作者动作(取得样品并将其插入读取器中)来完成,而无需对警察进行任何培训。

[0049] 违禁药物通常是仅能够结合一个俘获分子(抗体)的小分子。为此原因,可以使用抑制或竞争测定形式来检测这种药物。在第一种测定中,目标同源分子存在于传感器表面上。这些目标同源分子与(可能存在于样品中的)目标成分竞争,以结合到存在于磁性标签上的俘获分子。在第二种测定中,目标同源物存在于磁性标签上,带涂层的标签与(可能存在于样品中的)目标成分竞争以结合到存在于传感器表面上的俘获分子(抗体)。

[0050] 在上述示范性情形中,(根据测定形式)磁性标签或传感器表面上需要存在五种不同的俘获分子,以便能够检测五种药物。此外,(根据测定形式)传感器表面上或磁性标签上需要存在五种不同的目标同源物。由于药物通常是小分子,所以经由受体-配体结合而结合到其他分子(例如结合到抗体)通常不是非常特异性的。结果,发生交叉反应(例如,涂有用于类型A的结合分子的磁性标签结合到类型B的目标同源物)。例如,涂有抗苯丙胺抗体的磁性粒子将结合到传感器表面上的BSA-苯丙胺结合物,但也将大量结合到BSA-甲基苯丙胺。

因此,向具有至少一个涂有BSA-苯丙胺的敏感区和一个涂有BSA-甲基苯丙胺的敏感区的敏感区阵列添加具有抗苯丙胺抗体的磁性粒子,则对于涂有BSA-苯丙胺的敏感区将显示出大的传感器输出,但对于涂有BSA-甲基苯丙胺的敏感区也将显示出显著的输出信号。因此,在大部分测试系统中,通过在分离的测试条/管中执行测定而在物理上分离显示出交叉反应的测定。这是一种复合方案,因为需要在不同测试条/管中分开测试样品,从而使得要执行所有测试需要复杂的测试设备和更大的样品种类。

[0051] 这里提出的以上问题的解决方案依赖如下事实:在磁性生物传感器中,可以利用由磁性标签(磁珠)提供的驱动可能性。为此,选择磁力的取向和磁性粒子的相对位置,从而使得不同种类的粒子不会混合。

[0052] 图1到4示出了根据上述原理的第一种实现方式的药筒100。药筒100包括以下部件:

[0053] -顶部部分101,其例如被制作成注射模制的塑料零件。顶部部分101在其上侧包括漏斗形样品入口102,其通往流体通道104中。将这个通道104镂刻到底侧中,并在液体停止和通风孔105中结束。

[0054] 此外,顶部部分101包括两个邻近的容器131、132,其填充有(不同的)磁性粒子MP、MP'。

[0055] -底部部分103,其附接至上部部分101,并且例如被实现为模制的互连设备(MID)。底部部分103包括圆锥形通孔,其在容器131、132下方建立样品室SC。

[0056] -附接至底部部分103的底侧以闭合样品室SC的传感器单元110。传感器单元110包括用于检测其表面上的敏感区121、122中的目标成分和/或磁性粒子的装置。传感器单元110例如可以简单地是透明体,可以通过其将来自光源(未示出)的输入光束L1引导到这个透明体和样品室SC之间的界面,在这里将其全内反射成输出光束L2。然后,结合在界面处的目标成分和/或磁性粒子将导致受抑全内反射(FTIR),借助于光检测器(未示出)可以在输出光束L2中检测到该FTIR。

[0057] 或者,传感器单元也可以包括如GMR传感器的磁致伸缩传感器。

[0058] 可以由读取器(未示出)经由柔性电箔(MID)上的接触焊盘111电接触传感器单元110。

[0059] 此外,图2示出了设置于传感器单元110下方的磁场发生器1,其用于在样品室SC内部产生具有预定位形的磁驱动场B。

[0060] 图4以样品室SC的透视图示出了样品室顶上的两个容器131、132以及样品室底部的对应的两个敏感区121、122的相对布置。敏感区121和122均分别包括多个结合位点BS和BS'。用同样的俘获分子涂覆每个敏感区之内的结合位点BS或BS',而用不同的俘获分子涂覆不同敏感区的结合位点BS和BS'。例如,可以借助喷墨印刷在小斑点中沉积俘获分子。

[0061] 为两个容器131和132装备不同种类的磁性粒子MP、MP',即,对于填充样品室SC的样品(例如唾液中)中的不同目标成分是特异的。磁性粒子一开始可以以干燥形式(例如,糖基质)存在。样品流体将溶解干燥基质。然后可以打开磁驱动以向着传感器表面输送磁性粒子(沿负z方向),在传感器表面它们能够进行特异性结合。如图4中针对一个容器的虚线所示,在磁驱动场B(的梯度)的影响下,容器131和132的磁性粒子将主要地仅分别迁移到它们下方的对应敏感区121和122。这样通过整个样品室SC迁移的优点在于,珠子接触到完整的

样品体积,这导致测定是高度灵敏的。

[0062] 在图4中,沿着(负)z方向,即垂直于传感器表面的方向引导磁力主分量,容器中的磁珠MP、MP'沿着z方向恰好位于它们在传感器表面上的对应俘获位点的上方。平面内分量(沿x和y方向)小得多。磁力线优选可以沿着x方向取向(其梯度指向z方向),这样沿着这些磁力线产生磁性粒子串。这沿y方向在各磁性粒子串之间产生斥力,这有助于保持两团珠子分离。

[0063] 当产生场的磁体1的中心与结合表面的中心良好地对准时,磁珠不会穿过中心(稳定的磁点),这防止了磁手段导致珠子混合。可以忽略由于扩散导致的混合,因为可以使磁力充分高。不过由于磁珠可能分别因为磁性粒子和粒子链之间的静电斥力和/或磁斥力而穿过磁体中心,所以优选用近似相等数量的磁珠填充两个容器以形成一种“对抗压”。

[0064] 应当指出,可以用于在利用敏感区中的GMR传感器进行检测程序期间磁化珠子的磁驱动场典型地非常局域化,并且不会导致珠子不希望地混合。

[0065] 还应当指出,当然可以根据可用空间在彼此邻近的容器中沉积超过两种珠子。利用这种方法,可以在同一反应室中进行在混合时会彼此交叉反应的多种测定,而不会有任何交叉反应。

[0066] 图5示出了药筒200的第二实施例。分别将涂有不同结合分子或不同目标同源物的不同磁珠施加到分离的容器231和232,容器231和232与敏感区221和222位于同一表面上并与之重叠。这种设计的优点是将所有生物材料都放在药筒的一个部分上(在图5中是包含样品室SC底部的底部部分203)。因此可以为了施加生物材料而优化这个部分,而可以将其他部分(201)优化用于例如确保快速填充流体通道。这种优化例如可以包括亲水化(这使得在小斑点中施加生物材料非常困难)。另一个优点在于,磁珠已经非常接近传感器表面,不需要时间从顶部部分向下移动到传感器表面,从而减少了测定时间。

[0067] 图6示出了药筒300的第三实施例。同样,珠容器331和332位于样品室SC的底部上,即,底部部分303上。然而,除了将珠子沉积在印刷的结合位点BS、BS'的顶部,即与敏感区321和322重叠之外,可以邻近印刷的结合位点沉积它们。可以沿着x和/或y方向邻近结合位点沉积珠子。也可以按照圆形布局印刷结合位点,于是就能够邻近其对应的俘获位点在环绕它们的稍大的圆或环中沉积对应的珠子。

[0068] 图7总结了试验结果,其示出了利用两个不同容器(井)进行磁分离的可行性。在试验中,对光学FTIR传感器系统执行竞争测定。同时测量五种药物(阿片OPI、苯丙胺AMP、甲基苯丙胺MAMP、可卡因COC、四氢大麻酚THC)和参考(生物素BIOT)。总测定时间为一分钟。磁性粒子以干燥形式存在,试剂是干净的、经过过滤的唾液(干燥试剂)。

[0069] 利用单克隆抗药抗体涂覆超顺磁粒子。对于苯丙胺、生物素和阿片测定而言,使用涂覆了Ademtech 500nm COOH的粒子。对于甲基苯丙胺、可卡因和四氢大麻酚测定而言,使用Ademtech 300nm NH₂珠子。在干燥缓冲器中再分散粒子。以每种1wt%的比例再分散500nm的珠子(珠子总浓度3wt%,混合物1),而以2wt%(COC和THC)或1wt%(珠子总浓度为5%,混合物2)的比例再分散300nm的珠子。接下来,在包含两个井的流体顶部部分上沉积2×75nL的混合物1和混合物2,每个井中一种混合物。通过印刷BSA-药物的斑点制备光学衬底,用于检测目标分子。利用带子组装生物传感器的顶部和底部部分,将传感器在室温下保持在实验室条件下。下一天,通过在光生物传感器系统中执行竞争测定来测试药筒。测定包

括通过过滤器-羟基磷灰石(HAP)-过滤器过滤唾液(10名志愿者的唾液池),其中过滤器包含干燥试剂。然后,将不同浓度的药物掺入经过滤的唾液,并经由通过毛细通道自主填充将其插入药筒中。然后,将磁性粒子再分散并随后(利用驱动线圈系统)吸引到传感器表面。在预定时间之后,去除磁吸引场。施加药筒上方的另一磁场以从衬底表面拉走未结合的珠子。总的测定时间(填充、再分散和磁驱动)为60s(药筒填充1s,珠子再分散14s,驱动45s)。然后测量交叉反应性。

[0070] 利用十个阴性样品(所有药物都是阴性的)和每种药物的十个阳性样品(即,一种药物是阴性的,其余是强阳性的)和生物素,测量串扰。将阳性浓度选择在 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ (对于阿片、苯丙胺、甲基苯丙胺、生物素)、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ (对于可卡因)和 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ (对于四氢大麻酚)。图7在六幅图中示出了用于唾液混合物的光学衬底上斑点的光信号变化(单位%),其中唾液混合物包含所有药物,但不包含图的头部指出的一种药物(即,没有生物素BIOT、没有苯丙胺AMP、没有阿片OPI、没有甲基苯丙胺MAMP、没有THC以及没有可卡因COC;横轴:测量序号)。

[0071] 所有药物阳性斑点的信号变化都低于10%,由此显示出非常低的串扰。此外,涂有抗苯丙胺抗体的磁性粒子未结合到BSA-甲基苯丙胺。如果两行之间的分离不好,BSA-甲基苯丙胺斑点会显示出与来自BSA-苯丙胺斑点的信号类似的信号,由此显示出苯丙胺-甲基苯丙胺测定之间的极好分离。

[0072] 总之,提出了一种解决方案以在结合过程期间保持磁珠分离。通过在垂直于磁力线方向取向的至少两个不同容器中沉积磁珠,在测定期间磁珠组将不会显示出任何混合。这允许在单个室中执行多种测定而不会有任何交叉反应性问题。这种方法的优点主要如下:

[0073] -没有交叉反应性;

[0074] -药筒复杂性低:一个通道,一个室;

[0075] -需要的样品体积小:不需要分开样品。

[0076] 尽管上文参考具体实施例描述了本发明,但各种修改和外延都是可能的,例如:

[0077] -所述传感器可以是基于任何粒子属性检测磁性粒子在传感器表面上或传感器表面附近的存在的任何适当的传感器,例如,其可以通过磁方法(例如,磁阻、Hall、线圈)、光学方法(例如成像、荧光、化学发光、吸收、散射、倏逝场技术、表面等离子体共振、拉曼等)、声检测(例如表面声波、体声波、悬臂、石英晶体等)、电检测(例如电导、阻抗、电流分析、氧化还原循环)及其组合等来进行检测。

[0078] -磁传感器可以是基于检测传感器表面上或其附近的粒子的磁性的任何适当的传感器,例如,线圈、磁阻传感器、磁致伸缩传感器、霍尔传感器、平面霍尔传感器、磁通门传感器、SQUID、磁共振传感器等。

[0079] -分子目标常常决定更大部分的浓度和/或存在,例如,细胞、病毒或者细胞或病毒的部分、组织提取物等。

[0080] -除了分子测定之外,还可以利用根据本发明的传感器设备检测较大的部分,例如,细胞、病毒或者细胞或病毒的部分、组织提取物等。

[0081] -可以在相对于传感器表面对传感器元件进行扫描的情况下,或者在不发生所述扫描的情况下进行检测。

[0082] -可以作为端点测量导出测量数据,也可以通过动态或间歇地记录信号而导出测

量数据。

[0083] -可以直接通过感测方法检测到作为标签的粒子。也可以在检测之前对粒子做进一步处理。例如，所述进一步处理的示例是添加材料或者修改标签的(生物)化学或物理特性，从而促进检测。

[0084] -可以在几种类型的生物化学测定中采用所述设备和方法，例如，结合/拆分测定、夹层测定、竞争测定、移位测定、酶测定等。这尤其适用于DNA检测，因为有可能容易地实现大规模的复用并能够通过在衬底上进行喷墨印刷而点样不同的低聚物。

[0085] -所述设备和方法适于传感器复用(即不同传感器和传感器表面的并行使用)、标签复用(即，不同类型的标签的并行使用)以及室复用(即，不同反应室的并行使用)。

[0086] -可以将所述设备和方法用作针对小的样品体积的、快速、鲁棒并且易于使用的现场生物传感器。反应室可以是与紧凑型读取器结合使用的一次 性用品，包括一个或多个场发生装置以及一个或多个检测装置。而且，本发明的设备、方法和系统可用于自动化高通量测试中。在这种情况下，反应室例如是适配到自动化仪器内的孔板或试管。

[0087] -纳米粒子表示至少一个尺度在3nm和5000nm之间、且优选在10nm和3000nm之间、且更优选在50nm和1000nm之间的粒子。

[0088] 最后要指出的是，在本申请中，“包括”一词不排除其他元件或步骤的存在，“一”或“一个”并不排除多个，且单个处理器或其他单元可以实现若干装置的功能。本发明体现在每个新颖的特性特征和特性特征的每种组合中。此外，权利要求中的附图标记不应被解释为限制它们的范围。

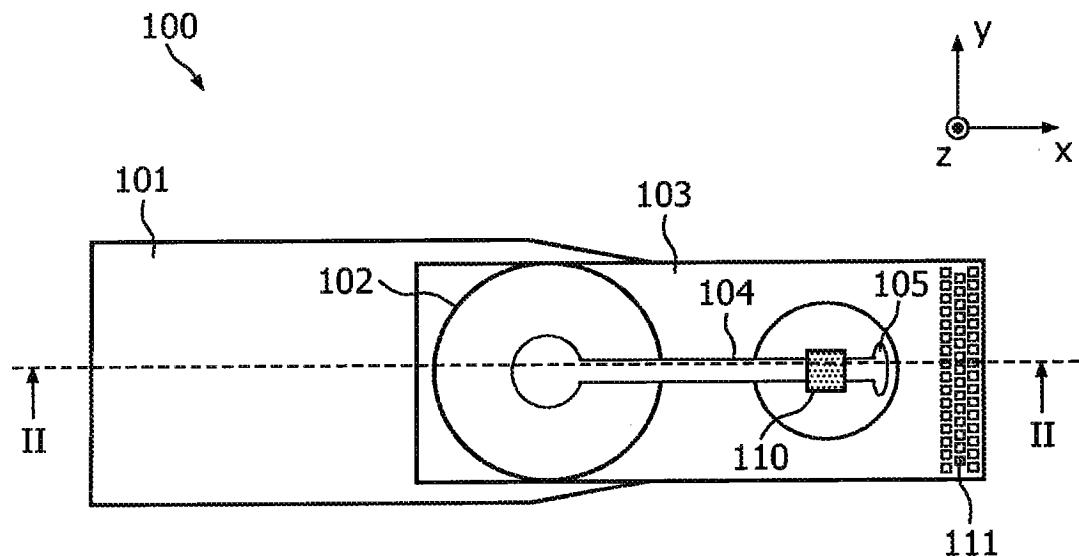


图1

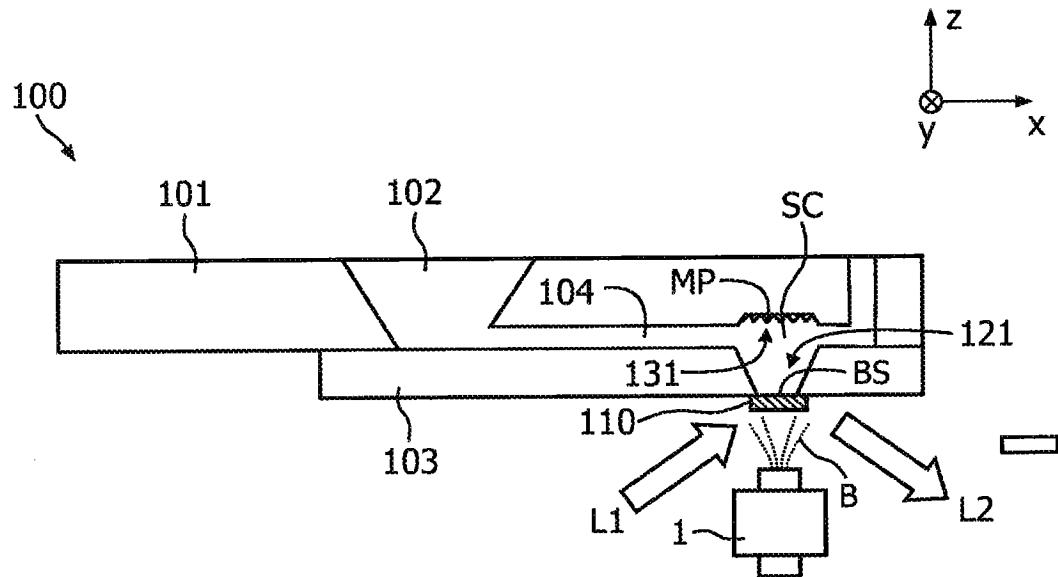


图2

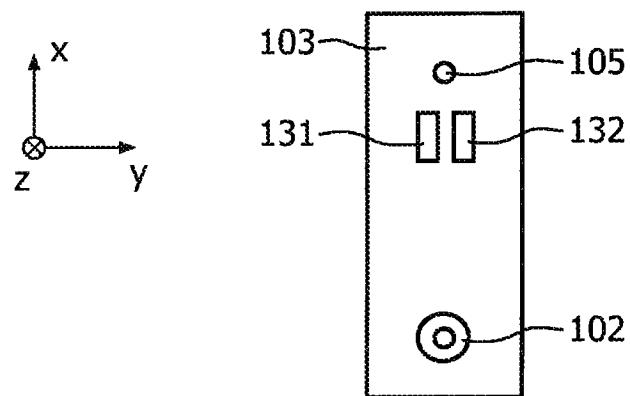


图3

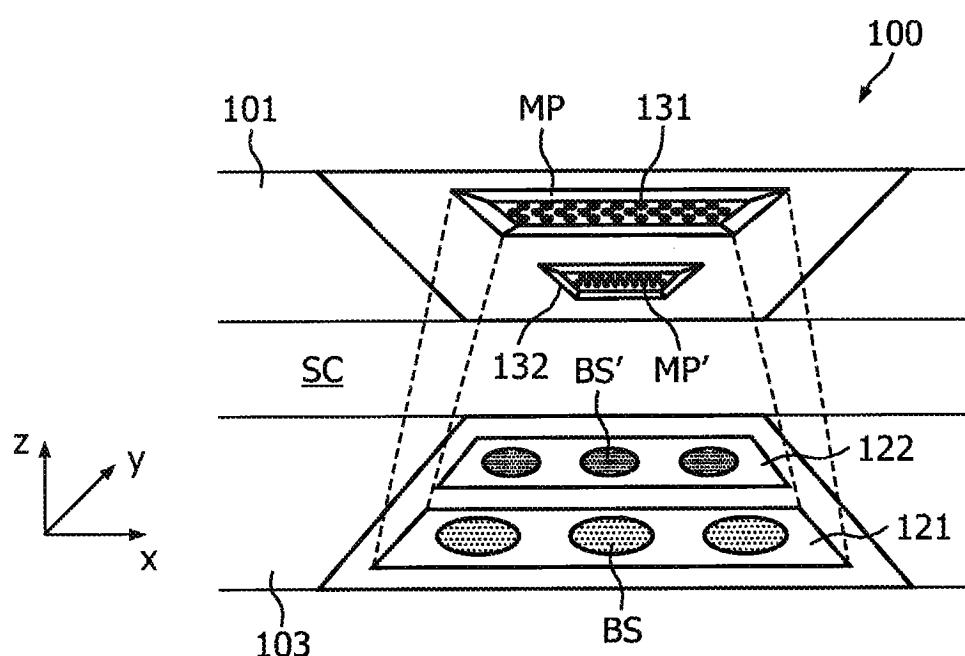


图4

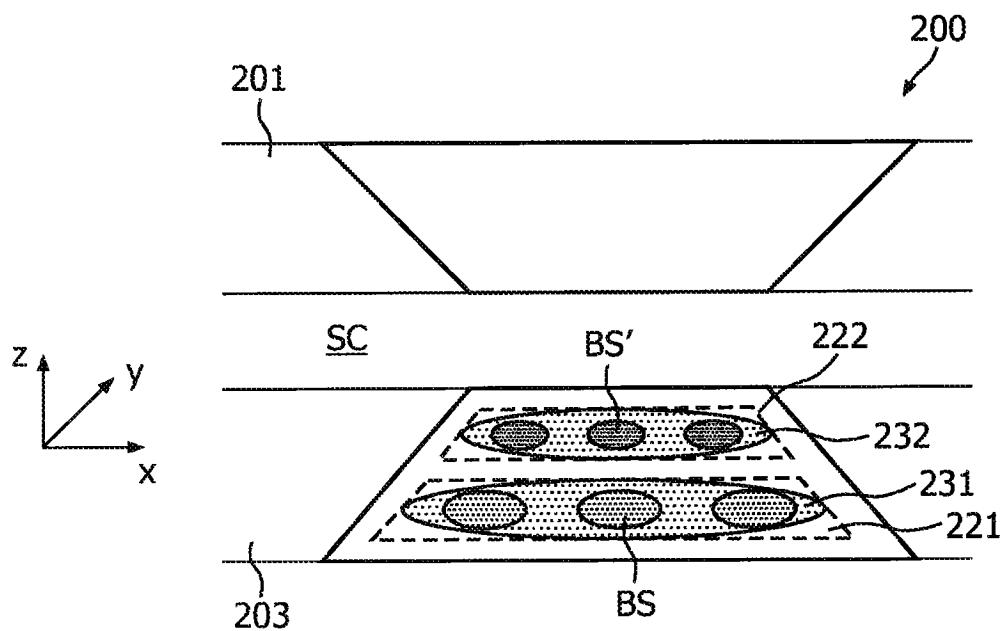


图5

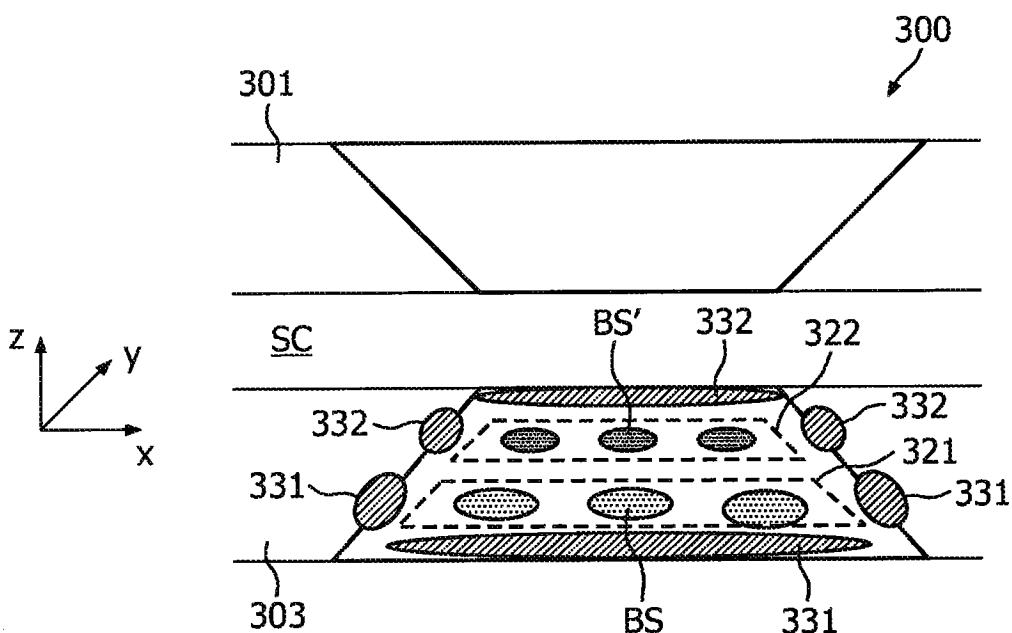


图6

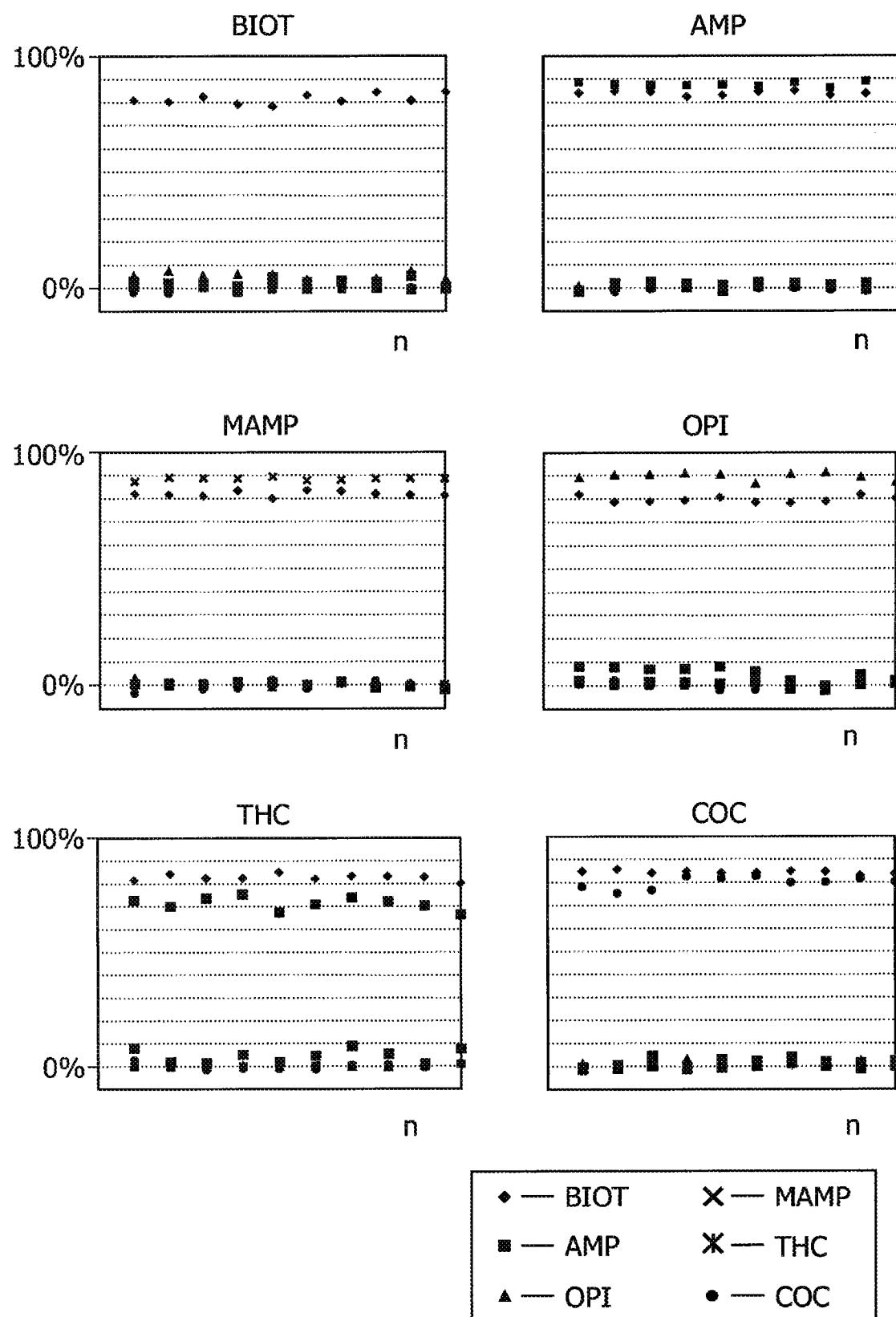


图7