



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 158 T2** 2005.10.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 036 328 B1**

(51) Int Cl.⁷: **G01N 33/543**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 158.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/17815**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 944 568.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/027369**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.08.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.09.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.10.2005**

(30) Unionspriorität:
975569 21.11.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
Quantum Design, Inc., San Diego, Calif., US

(72) Erfinder:
SIMMONDS, Bancroft, Michael, P.O. 2846, US

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **METHODE UND GERÄT ZUR QUANTITATIVEN MESSUNG VON LOKALEN ACCUMULATIONEN
MAGNETISCHER PARTIKEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf das Erfassen der Anwesenheit von magnetischen Teilchen und genauer gesagt auf die quantitative Messung von Ansammlungen derartiger Teilchen bzw. Partikel mit Hilfe einer magnetischen Wechselfeld-(AC-)Erregung und induktiver Erfassung der Amplitude der resultierenden Oszillation des magnetischen Moments der Teilchen mit der Erregungsfrequenz.

TECHNISCHER HINTERGRUND

[0002] Techniken zur Bestimmung der Anwesenheit und möglicherweise auch des Wertes der Konzentration kleinerer Teilchen in einer größeren Mischung oder Lösung, in welchen die Teilchen sich befinden, sind Gegenstand großer Aufmerksamkeit. Unter gewissen Umständen ist es wünschenswert, eine sehr geringe Konzentration gewisser organischer Verbindungen zu messen. In der Medizin ist es beispielsweise sehr zweckmäßig, die Konzentration einer gegebenen Molekülart zu bestimmen, die sich üblicherweise in Lösung befindet, welche entweder natürlich in physiologischen Flüssigkeiten existiert (beispielsweise Blut oder Urin), oder welche in das lebende System eingeführt worden ist (beispielsweise Drogen oder Verunreinigungen).

[0003] Ein breiter Ansatz, der verwendet wurde, um das Vorhandensein einer interessierenden Teilchenverbindung zu erfassen, die als der Analyt bezeichnet wird, sind Immuntests, bei welchen die Erfassung einer gegebenen Molekülart, die allgemein als der Ligand bezeichnet wird, durch Verwendung einer zweiten Molekülart, oftmals der Anti-Ligand oder Rezeptor genannt, bewerkstelligt wird, welcher spezifisch an die erste interessierende Verbindung andockt. Die Anwesenheit des interessierenden Liganden wird durch Messen oder Ableiten, entweder direkt oder indirekt, des Ausmaßes der Bindung des Liganden an den Anti-Liganden erfaßt.

[0004] Eine gute Diskussion verschiedener Erfassungs- und Meßmethoden findet sich in dem US-Patent 4,537,861 (Elings et al.). Dieses Patent befaßt sich mit mehreren Arten, um homogene Immuntests in einer Lösung einer Verbindungsreaktion zwischen einem Liganden und einem Anti-Liganden zu erzielen, die typischerweise ein Antigen und ein Antikörper sind. Die Lehre von Elings besteht darin, ein räumliches Muster zu erzeugen, welches durch ein räumliches Feld getrennter Bereiche von Anti-Ligandenmaterial und Ligandenmaterial gebildet wird, die verteilt sind, so daß sie mit der räumlichen Anordnung unterschiedlicher Bereiche von Anti-Ligandenmaterial wechselwirken, um eine Verbindungsreaktion zwi-

schen dem Liganden und dem Anti-Liganden in dem räumlichen Muster hervorzurufen, wobei die verbundenen Komplexe mit einer bestimmten physikalischen Eigenschaft markiert sind. Nachdem die markierten, verbundenen Komplexe sich in dem räumlichen Muster angesammelt haben, wird das Feld abgetastet, um den gewünschten Immuntest bereitzustellen. Der Scanner kann unter anderem auf (dem Messprinzip der) Fluoreszenz, optischen Dichte, Lichtstreuung, Farbe und Reflexionsfähigkeit beruhen.

[0005] Die markierten, verbundenen Komplexe werden nach Elings auf speziell präparierten Oberflächenabschnitten angesammelt, oder in einer optisch durchsichtigen Leitung oder einem Behälter, indem lokalisierte magnetische Felder an der Lösung angelegt werden, wenn die miteinander verbundenen Komplexe magnetische Teilchen beinhalten. Die magnetischen Teilchen haben einen Größenbereich von 0,01 bis 50 Mikrometer. Wenn die miteinander verbundenen Komplexe sich innerhalb der Lösung magnetisch angesammelt haben, werden die zuvor beschriebenen Abtasttechniken angewendet.

[0006] Magnetische Partikel, die aus Magnetit und einem inerten Matrixmaterial hergestellt sind, sind auf dem Gebiet der Biochemie schon seit langem verwendet worden. Ihre Größe reicht von wenigen Nanometern bis zu wenigen Mikrometern im Durchmesser und sie können zwischen 15% und 100% Magnetit enthalten. Sie werden oft als superparamagnetische Partikel beschrieben, oder in dem größeren Größenbereich als Perlen. Die übliche Verfahrensweise besteht darin, die Oberfläche der Teilchen mit irgendeinem biologisch aktiven Material zu ummanteln, was dazu führt, daß sie sich sehr stark an spezielle mikroskopische Objekte oder interessierende Teilchen anheften (beispielsweise Proteine, Viren, Zellen, DNA-Fragmente). Die Partikel werden dann zu Handhabungen, mit Hilfe derer die Objekte unter Verwendung eines magnetischen Gradienten, der üblicherweise durch einen starken Dauermagneten bereitgestellt wird, bewegt oder immobilisiert werden können. Das Elings-Patent ist ein Beispiel der Markierung unter Verwendung magnetischer Teilchen. Speziell konstruierte Befestigungsmittel, welche Magnete aus seltenen Erden und Elemente mit Eisenpolen verwenden, sind für diesen Zweck kommerziell erhältlich.

[0007] Obwohl diese magnetischen Teilchen in der Praxis nur zum Bewegen oder Immobilisieren der daran gebundenen Objekte verwendet wurden, ist auch einige experimentelle Arbeit hinsichtlich der Verwendung der Teilchen als Marker bzw. Anhänger zur Erfassung der Anwesenheit des daran gebundenen Objekts durchgeführt worden. Dieses Markieren erfolgt üblicherweise durch radioaktive, fluoreszente oder phosphoreszente Moleküle, die an die interes-

sierenden Objekte angeheftet werden. Ein magnetischer Marker wäre, falls er in ausreichend kleinen Mengen detektierbar wäre, sehr attraktiv, weil die anderen Markierungstechniken allesamt verschiedene wesentliche Schwächen aufweisen. Radioaktive Verfahren bringen Probleme hinsichtlich der Gesundheit und der Verbreitung mit sich. Sie sind außerdem relativ langsam. Fluoreszenz- oder Phosphoreszenz-Techniken sind hinsichtlich ihrer quantitativen Genauigkeit und des Dynamikbereichs begrenzt, da die emittierten Photonen durch andere Materialien in der Probe absorbiert werden können. Siehe japanische Patentveröffentlichung 63-90765, veröffentlicht am 21. April 1988 (Fujiwara et al.).

[0008] Da das Signal von einem sehr kleinen Volumen magnetischer Teilchen außerordentlich klein ist, erscheint es natürlich, daß die Forscher versucht haben, Detektoren auf der Basis der supraleitenden Quanteninterferenzgeräte (Superconducting Quantum Interference Devices – SQUIDs) zu bauen. SQUID-Verstärker sind als die empfindlichsten Detektoren magnetischer Felder in vielen Situationen wohlbekannt. Es gibt jedoch mehrere beträchtliche Schwierigkeiten bezüglich dieses Ansatzes. Da die Aufnahmespulen der SQUIDs auf Kryotemperaturen gehalten werden müssen, muß die Probe gekühlt werden, um eine sehr enge Ankopplung an diese Schleifen zu erhalten. Dieser Vorgang macht die Messungen in inakzeptabler Weise umständlich. Die generelle Komplexität von SQUIDs und kryogenen Komponenten macht sie generell ungeeignet für die Verwendung bei einem preiswerten Tischgerät. Selbst ein Modell, welches auf Supraleitern mit "hohem T_c " (hoher Übergangstemperatur) beruht, würde diese Einwände nicht vollständig beseitigen können und würde verschiedene neue Schwierigkeiten mit sich bringen (Fujiwara et al.).

[0009] Es hat weitere traditionelle Ansätze zur Erfassung und Quantifizierung der magnetischen Teilchen gegeben. Diese umfaßten eine gewisse Art von Zwangsmagnetometrie, bei welcher die Probe in einem starken magnetischen Gradienten angeordnet und die auf die Probe resultierende Kraft gemessen wird, typischerweise, indem die scheinbare Gewichtsänderung der Probe beobachtet wird, während der Gradient verändert wird. Ein Beispiel dieser Technik ist in den Patenten 5,445,970 und 5,445,971 von Rohr dargestellt. Eine ausgeklügeltere Technik mißt den Effekt der Teilchen auf die Ablenkung oder Vibration eines mikromaschinellen Auslegerhebels (Baselt et al., A Biosensor based on Force Microscope Technology, Naval Research Lab., J. Vac. Science Tech. B., Band 14, Nr. 2 (5 S.) (Apr. 1996). Diese Ansätze sind allesamt insofern begrenzt, als sie auf der Umwandlung eines intrinsischen magnetischen Effekts in eine mechanische Reaktion beruhen. Diese Reaktion muß dann von einer ganzen Reihe anderer mechanischer Effekte, wie z.B. Vibration, Viskosität und

Auftrieb, unterschieden werden.

[0010] Es gäbe wichtige Anwendungen für ein preiswertes Tischgerät, welches bei Raumtemperatur arbeitet und welches unmittelbar sehr kleine Mengen magnetischer Partikel erfassen und quantifizieren könnte.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0011] Allgemein gesprochen stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren und eine Vorrichtung zum direkten Erfassen und Messen sehr kleiner Ansammlungen magnetischer Partikel (beispielsweise aus Magnetit), und in der Folge der damit verbundenen, interessierenden Substanzen, bereit.

[0012] Die Erfindung besteht im wesentlichen aus einer Vorrichtung zum Verwenden magnetischer Partikel für die quantitative Messung von Zielpartikeln, wobei die Magnetpartikel und die Zielpartikel miteinander kombiniert werden, um magnetische, zu einem Komplex verbundene Proben zu bilden, wobei die Vorrichtung aufweist: ein bewegbares Substrat, auf welchem die Proben in einem definierten Muster abgeschieden werden, einen Magnetisierer zum Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes an den Proben, Magnetfelderfassungselemente, die elektrische Leiter für Ausgangssignale haben, eine Vorrichtung zum Bewegen der Proben in das Magnetfeld hinein und in eine wirksame Beziehung zu den Abtastelementen, die daraus resultierende Ausgangssignale haben, einen Signalprozessor, der Prozessor- und Analyseelemente hat zum Umwandeln der Ausgangssignale von den Abtastelementen, um ein Signal bereitzustellen, welches die Menge der Proben in einem Muster anzeigt.

[0013] Die Magnetpartikel oder -perlen werden durch bekannte Verfahren mit den Zielpartikeln verbunden und stellen damit magnetische Sonden- bzw. Probenelemente oder magnetische, miteinander verbundene Komplexe bereit. Ein wohldefiniertes Muster der magnetischen Probenelemente wird auf einem flachen Substrat abgeschieden. Ein Magnetfeld mit hoher Amplitude und hoher Frequenz wird dann angelegt, um die Magnetitpartikel in dieser Probe zu erregen. Dies bewirkt, daß die Partikel sich wie ein lokalisierter Dipol verhalten, der mit der Erregungsfrequenz oszilliert. Diese Felder von der Probe sind eng an ein Feld induktiver Abfragespulen gekoppelt, die in einer Gradiometerkonfiguration hergestellt worden sind. Diese Konfiguration macht die Abtastspulen weitgehend unempfindlich gegen ein großes, gleichförmiges Feld, welches verwendet wird, um die Probe zu erregen. Darüber hinaus ist die Geometrie der Spulen dafür ausgelegt, daß sie zu dem räumlichen Muster der Probe paßt, um so eine starke Reaktion bereitzustellen, die deutlich mit den relativen Positionen zwischen Probe und Spulen variiert. Die an den

Abtast- bzw. Abfragespulen induzierte Spannung wird sorgfältig verstärkt und durch eine phasenempfindliche Erfassung verarbeitet. Eine induktive Aufnahme des Treiberfeldes selbst dient als Referenzsignal für den Phasendetektorschaltkreis. Der Ausgangswert des Phasendetektors wird weiterhin gefiltert und dann digitalisiert.

[0014] Die Signalamplitude wird durch Bewegen der Probe bezüglich der Abtastspulenanordnung moduliert. Dies ermöglicht es, Signale, die allein auf einem Ungleichgewicht der Spulen, einer Ungleichförmigkeit des Treiberfeldes, einem Übersprechen in der Schaltung oder irgendeiner anderen Quelle eines offensichtlichen Signals beruhen, welches nicht auf die Probe selbst zurückzuführen ist, abzuweisen bzw. zu unterdrücken. Die digitalisierte Form der Signalamplitude bezüglich der Probenposition wird unter Verwendung geeigneter Kurvenanpassungstechniken mit der theoretischen Form der Antwort bzw. der Reaktion verglichen. Dies liefert in Anbetracht des inhärenten Instrumentenrauschens und der Drift eine sehr genaue Abschätzung des Magnetgehalts der Probe.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0015] Die Aufgabe, Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung erfasst man deutlicher aus der folgenden genauen Beschreibung, soweit sie in Verbindung mit den beigefügten Figuren gelesen wird, von denen:

[0016] [Fig. 1](#) eine perspektivische Ansicht einer Tischgeräteversion der vorliegenden Erfindung ist,

[0017] [Fig. 2](#) eine stark vergrößerte Draufsicht auf eine Ausführungsform der Abfragespulen der Erfindung nach [Fig. 1](#) ist,

[0018] [Fig. 3](#) eine mechanische, schematische perspektivische Ansicht der Erfindung nach [Fig. 1](#) ist,

[0019] [Fig. 4](#) ein elektrisches, schematisches Diagramm der Erfindung nach [Fig. 1](#) ist,

[0020] [Fig. 4A](#) eine vergrößerte Draufsicht der Substrathalterung der Abfragespulen nach [Fig. 1](#) ist,

[0021] [Fig. 4B](#) eine perspektivische Ansicht einer metallischen Abschirmung für das Anschlußende des Substrats ist,

[0022] [Fig. 5](#) eine stark vergrößerte Draufsicht auf eine alternative Ausführungsform der Abfragespulen nach [Fig. 1](#) ist, und

[0023] [Fig. 6](#) eine Signalwellenform des Ausgangs der Abtastspulen ist, wenn das zu messende Material an ihnen vorbeitrifft.

BESTE ART UND WEISE DER AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0024] Es wird nunmehr auf die Figuren Bezug genommen und genauer gesagt auf die [Fig. 1](#) und [Fig. 3](#) derselben, in welchen die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung dargestellt ist.

I. Lesemodul

[0025] Das Lesemodul weist verschiedene zu unterscheidende Teilsysteme auf. Diese sind: eine Steuerung für die Probenbewegung, die ein Substrat aufweist, auf welchem die Proben der magnetischen Verbundkomplexe sich für die Messung befinden und welche die erforderliche relative Bewegung innerhalb des Systems bereitstellt, ein Magnetisierer, der die Erregungssignale für die Probe anlegt, Abtast- bzw. Abfragespulen, die als die Signalaufnahmeeinrichtungen für die in den Proben erzeugten Signale wirken, ein Treiberschaltkreis, der den Treiberstrom zu den Spulen des Magnetisierers zuführt, ein Verstärker/Phasendetektor/Digitalisierer, der mit den Abtastspulen verbunden ist, um die Ausgangssignale von diesen zu empfangen und zu verarbeiten, und ein Mikrocomputerchip, welcher eine Zwei-Wege-Kommunikation zwischen dem externen Personal Computer (PC) und dem Lesemodul bereitstellt.

A. Steuerung der Probenbewegung

[0026] Magnetische Partikel werden mit Zielpartikeln mit Hilfe konventioneller Verfahren verbunden, um Proben aus magnetischen Verbundkomplexen zu erzeugen. Die Zielpartikel können unter anderem Atome, einzelne Moleküle und biologische Zellen umfassen. Die Proben aus magnetischen Verbundkomplexen werden in Ansammlungen von einigen wenigen bis zu einigen Hundert Teilchen an vorbestimmten Positionen **11** in der Nähe des Umfangs bzw. Außenbereichs eines Substrats oder einer Scheibe **12** abgeschieden ([Fig. 3](#)). Die Einrichtungen, durch welche die Verbundkomplexe gebildet werden und durch welche sie an die vordefinierten Punkte der Scheibe angeheftet werden, sind wohlbekannt und verwenden Standardtechniken. Die Scheibe ist auf einer Achswelle **13** montiert, die sich nach unten zu einem Zahnrad **14** erstreckt. Eine geeignete Dreheinrichtung, wie z.B. ein Schrittmotor **16**, hat eine Welle **17**, die sich von diesem erstreckt, mit einem Schneckengetriebeteil **15** am anderen bzw. abgelegenen Ende derselben. Der Motor liefert eine kontrollierte Drehbewegung der Scheibe **12** entsprechend Signalen, die von dem PC **66** über Drähte **18** angelegt werden. Selbstverständlich könnte, falls gewünscht, auch eine drahtlose Verbindung zwischen dem PC und dem System der Erfindung verwendet werden.

[0027] In der bevorzugten Ausführungsform, so wie

sie derzeit konzipiert ist, hat die Scheibe **12** einen Durchmesser von etwa 47 mm und ist etwa 0,25 mm dick. Sie kann beispielsweise aus Glas, Kunststoff oder Silicium hergestellt sein. Ihr Dickenbereich sollte aus praktischen, funktionellen Zwecken zwischen etwa 0,1 mm und etwa 1,0 mm liegen. In dieser speziellen besonderen Ausführungsform wird das Rad **14**, welches über die Welle **13** mit der Scheibe **12** verbunden ist, durch den Motor **16** über ein reduzierendes Schneckengetriebe mit 120 Zähnen gedreht. Selbstverständlich könnten auch Drehvorrichtungen, die völlig unterschiedliche Elemente bzw. Einzelheiten aufweisen, verwendet werden.

[0028] Der Magnetisierer **21** wird bezüglich der Scheibe **12** durch eine Dreheinrichtung linear bewegt, wie z.B. durch einen Schrittmotor **22**, der auf der Motorwelle **24** eine Schraubspindel **23** mit 40 Windungen pro Umlauf (der Scheibe) hat. Ein Vorsprung **25** ist mit einer Bohrung versehen, welche ein Innengewinde hat, mit welchem die spiralförmigen Gewindegänge der Schraubspindel verbunden sind. Die Steuersignale werden von dem Mikrocomputer **65** über Drähte **26** an dem Motor **22** angelegt. Auch hier sind die Einzelheiten der Drehvorrichtung lediglich als ein Beispiel dargestellt. Es könnten auch andere geeignete Elemente mit unterschiedlichen Eigenschaften verwendet werden.

B. Magnetisierer

[0029] In der bevorzugten Ausführungsform ist ein torusförmiger Kern **31** aus Ferrit ([Fig. 4](#)), der in der speziellen, beschriebenen Ausführungsform etwa 30 mm Durchmesser hat, mit einem Spalt **32** ausgebildet, der etwa 1,5 mm breit ist. Die Antriebsspule **33** ist als eine einzige Schicht über etwa 270° des Torus **31** gewunden, und zwar symmetrisch bezüglich des Spalts. Eine Rückkopplungsschleife **34** verläuft im Kreis um den torusförmigen Körper an einer Position, die sich bei etwa 180° gegenüber dem Spalt befindet. Die Schleife **34** kann außerhalb der Spule **33** oder zwischen der Spule **33** und dem torusförmigen Kern liegen. Sie kann aus wenigen oder vielen Windungen bestehen, je nachdem, wie es notwendig und für die Rückkopplungsfunktion angemessen ist. Der Zweck der Rückkopplungsschleife besteht darin, das Feld in dem Spalt **32** zu erfassen und wiederzugeben und die Signalverarbeitung oder den Ausgangsschaltkreis in die Lage zu versetzen, sich selbst bezüglich solcher Dinge, wie z.B. der Temperaturdrift, zu korrigieren. Dies wird verwendet, um die Genauigkeit zu verbessern und es ist für einen ordnungsgemäßen Betrieb des Systems nicht von entscheidender Bedeutung. Der torusförmige Magnetisiereraufbau ist in einem isolierenden Gehäuse **35** montiert, welches aus Glasfaser hergestellt sein kann. Das Gehäuse **35** hat einen Schlitz **36**, welcher der Position des Spalts **32** entspricht ([Fig. 4](#)). Dieser Schlitz/Spalt ist so geformt und ausgestaltet, daß er die Kante bzw. den

Rand der drehbaren Scheibe **12** gezielt aufnehmen kann und er stellt einen Raum für das Erfassen bzw. Abtasten des Spulensubstrats bereit, was nachstehend genauer beschrieben wird.

C. Abtastspulen

[0030] Es wird jetzt vor allem auf die [Fig. 2](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 4A](#) Bezug genommen, wonach ein isolierendes Substrat **41** in einem Schlitz **36** in dem Gehäuse **35** montiert ist und sich in den Spalt **32** erstreckt. Am nahegelegenen Ende sind Kontakt- bzw. Anschlußfelder **40**, **42** vorgesehen und Abtastspulen **43** sind auf dem Substrat an bzw. neben dem abgelegenen Ende desselben montiert. Vorzugsweise ist das Substrat aus Saphir oder Silicium hergestellt und die Abfrageelemente sind Dünnschicht-Kupferspulen. Standardmäßige Herstellungstechniken dünner Filme können verwendet werden, um das Substrat und die Abtastspulen aufzubauen, wobei die Leitungen zu und von jeder Spule sich auf zwei verschiedenen Ebenen bzw. Schichten befinden. Beispielsweise können die eingehenden Bahnen **49** mit Hilfe von standardmäßigen Verarbeitungsverfahren der Photolithographie ausgebracht werden, wobei dann eine Schicht von aufgesputtertem Quarz die eingehenden Leitungen abdeckt, dann die Spulen **43** und die Ausgangsleitungen **44** in ähnlicher Weise aufgebracht werden und eine Schutzschicht aus Quarz dann oben draufgesetzt wird. Die üblichen Einrichtungen für die Verbindung zwischen den Ebenen würden Verwendung finden.

[0031] Die Abtastspulen, die seriell und entgegengesetzt geschaltet sind und dadurch einen Gradiometeraufbau erzeugen, sind mit den Anschlußfeldern **40**, **42** durch leitfähige Bahnen **44**, **49** und von da mit dem Signalverarbeitungsschaltkreis durch Twisted-Pair-Drähte (verdrehte Drahtpaare) **45** verbunden. Die Twisted-Pair-Anordnung wird verwendet, um dabei zu helfen, Streusignale oder die Aufnahme von Interferenzen zu reduzieren.

[0032] In der in [Fig. 2](#) dargestellten Spiralform haben die Spulenbahnen eine Breite von etwa 5 Mikrometern mit etwa 10 Mikrometer Wiederholabstand zwischen den Spiralbahnen. Die Dicke der Bahnen der Abtastspulen würde normalerweise etwa 1 Mikrometer betragen. Der Durchmesser jeder vollständigen Spule beträgt etwa 0,25 mm.

[0033] Indem das Substrat **41** relativ lang und schmal gemacht wird, befinden sich die Anschlußfelder **40**, **42** relativ weit entfernt von dem Tarusspalt, was dabei hilft, die Aufnahme von Streusignalen in den gelöteten Leitungen **45** minimal zu machen. Eine metallische Abschirmung **46** ([Fig. 4B](#)) kann um den Kontakt bzw. Anschlußbereich herum verwendet werden, um weiter zu einer Reduzierung von Streusignalen oder Interferenzaufnahmen beizutragen. Das

(proximale) Verbindungsende des Substrats wird in den Schlitz **50** eingeschoben, nachdem die Kabelverbindungen hergestellt sind. Die Abschirmung ist im wesentlichen ein kurzes Stück eines dickwandigen Zylinders, der typischerweise aus Kupfer hergestellt ist. Die Abschirmung gewährleistet eine elektrische Abschirmung und erleichtert die mechanische Handhabung, sie ist jedoch für den Betrieb des Systems der Erfindung nicht unabdingbar.

[0034] Eine alternative Ausführungsform der Abtastspulen ist in [Fig. 5](#) dargestellt. Die ebene Konfiguration der Spule **47** ist ein längliches Rechteck. Die Bahnabmessungen sind etwa dieselben wie bei den Spulen der [Fig. 2](#) und die Breite der gesamten Spule beträgt ebenfalls etwa 0,25 mm.

[0035] Die Spulenlänge beträgt etwa 1-2 mm und die Spulen sind an Bondingfeldern **52**, **53** mit Hilfe von Drähten bzw. Kabeln oder Leitungen **48**, **51** angeschlossen bzw. kontaktiert.

D. Treiberschaltkreis

[0036] Der magnetische Treiberschaltkreis, der auf der linken Seite von [Fig. 4](#) dargestellt ist, ist um ein Paar von Hochgeschwindigkeitsoperationsverstärkern **54**, **55** mit hohem Strom aufgebaut. Wenn die Leistung durch die Primärwicklung **56** des Transformators bereitgestellt wird, können die Verstärker mehr als etwa 1 Ampere an Treiberstrom bereitstellen, um die Treiberspule **33** bei etwa 300 kHz zu magnetisieren. Dieser Treiberschaltkreis ist in hohem Maße ausgeglichen, um ein Aufnehmen von Gleichtaktrauschen in den Abtastschleifen oder -spulen **43**, **47** minimal zu machen.

[0037] Eine kleine Sekundärwicklung **57**, die mit der Schleife **34** um die Magnetspule herum angeschlossen ist, liefert eine Rückkopplungsspannung für die Operationsverstärker **54**, **55**, um Oszillationen mit einer gut geregelten Amplitude und Frequenz aufrechtzuerhalten. Diese Sekundärwicklung **57** liefert auch ein optimales Referenzsignal für den Phasendetektorschaltkreis, der nachstehend beschrieben wird.

E. Verstärker/Phasendetektor/Digitalisierer

[0038] Ein integrierter Instrumentenverstärker mit geringem Rauschen ist die Basis für diesen Schaltkreis, auch wenn man unter Verwendung diskreter Bauteile möglicherweise eine etwas bessere Rauschunterdrückung erhalten könnte. Der Verstärker **61** ist über einen Transformator mit den Abtastspulen verbunden, um Signale des Gleichtaktrauschens zu unterdrücken, und um einen bequemen Weg zu ermöglichen, das Ungleichgewicht in dem Magnetisierer und in den Abtastspulen auf Null abzugleichen. Die Transformatorverbindung ist konventionell, liegt am Verstärker **61** und ist in der Figur nicht

speziell dargestellt. Der phasenempfindliche Detektor **62** ist ebenfalls um bzw. an einem integrierten Schaltkreis mit speziellem Zweck modelliert bzw. angepasst. Die Ausgangsgröße des Phasendetektors wird an einem Tiefpaßfilter **63** angelegt und wird dann in einem A/D-Konverter **64** digitalisiert. Der Konverter kann beispielsweise ein 20-Bit-Sigma-Delta-Konverter mit hoher Auflösung sein. Dieser Wandlerchip hat eine ausgezeichnete Brummunterdrückung bei sowohl **60** als auch bei 50 Hz, was sich bei der Maximierung der Empfindlichkeit des Instruments als sehr hilfreich erweist. Es ist ein Serienprodukt, welches bei verschiedenen Herstellern verfügbar ist.

F. Mikrocomputer

[0039] Der Mikrocomputer **65** enthält einen Mikroprozessorchip, wie z.B. einen Motorola HC11, und hat einen eingebauten Anschluß, welcher eine Zwei-Wege-Kommunikation mit dem PC **66** unterstützt, indem er in den seriellen Anschluß des PC eingesteckt wird. Er hat auch spezielle Teile für die Kommunikation mit dem seriellen A/D-Wandler und den Schrittmotoren **16** und **22**. Eine einfache Befehlssprache, die direkt in den Mikrocomputer **65** einprogrammiert ist, ermöglicht es dem PC, Befehle zu senden und Antworten und Daten zu empfangen.

G. Schnittstelle zum Menschen

[0040] Der PC liefert den Betriebsbefehl für das System der Erfindung. Er betreibt das System beispielsweise durch eine RS232-Schnittstelle von dem Mikrocomputer.

II. Betriebsweise des Systems

[0041] In einer relativ direkten und bekannten Art und Weise wird ein gut definierter Punkt oder ein Muster der Komplexe mit Magnetpartikeln, welches die Sonden bzw. Proben aufweist, auf der Scheibe **12** an einer oder mehreren Stellen **11** in der Nähe des Umfangs derselben abgeschieden. Entsprechend den Steuersignalen von dem PC wird der Schrittmotor **22** erregt, so daß er die Schraubspindel **23** dreht, damit diese den Magnetisiereraufbau in Richtung der Probenscheibe **12** bewegt. Wenn eine Position **11** der Probe in der Nähe der umlaufenden Kante der Scheibe **12** mit den Abtastspulen **43**, **47** in der Mitte des Torusspalts **32** ausgerichtet wird, stoppt der Schrittmotor **22** und ein Signal mit hoher Amplitude (beispielsweise 1 Ampere) hoher Frequenz (200 kHz) wird an der torusförmigen Treiberspule **33** angelegt. Ein Signal von dem PC **66** erregt dann den Schrittmotor **16**, so daß er die Scheibe dreht und dadurch die Probe an den Abtastspulen vorbeibewegt. Das Magnetfeld mit hoher Amplitude und hoher Frequenz in dem Spalt **32** erregt dadurch die Magnetpartikel der Probe in dem Spalt. Der Torus sollte in die Sättigung getrieben werden, was dazu führt, daß das

Feld in dem Spalt etwa 1000 Oersted beträgt. Die Partikel oszillieren dann magnetisch mit der Erregungsfrequenz und verhalten sich wie lokalisierte Dipole. Bei der engen räumlichen Nähe der Magnetpartikel zu der Abtastspule sind die Magnetfelder von der Probe sehr eng an die Abtastspulen in der Schaltung als Gradiometer angekoppelt. Wegen der Ausgestaltung der Abtastspulen als Gradiometer ist der Ausgangswert der Abfragespulen aufgrund des großen, gleichförmigen Erregungsfeldes im wesentlichen Null. Um die größtmögliche Reaktion zu erhalten, ist die Geometrie der Abtastspulen dafür ausgelegt, daß sie mit dem räumlichen Muster der Proben zusammenpaßt. Das heißt, daß die Punkte bzw. Flecken des Probenmusters nicht größer als etwa 0,25 mm im Durchmesser sind. Das Reaktionssignal variiert dann beträchtlich mit der relativen Position der Probe zu den Spulen.

[0042] Das Signal von den Abtastspulen bei Anwesenheit des Treiberfeldes und bei Abwesenheit einer Probe dient als ein Referenzsignal für den Signalverarbeitungsabschnitt der Erfindung. Während die Probe sich an einer Abfragespule und dann an der anderen vorbeibewegt, kehrt sich die Phase ihres Ausgangssignals um 180° um, wie es in [Fig. 6](#) dargestellt ist, wodurch eine sehr leistungsstarke Erfassungstechnik bereitgestellt wird. Die induzierte Spannung wird durch den Verstärker **61** verstärkt und durch den Phasendetektor **62** verarbeitet. Das Signal wird gefiltert und digitalisiert und durch den Mikrocomputer **65** an den PC weitergeleitet, um die Ausgangssignale für den PC bereitzustellen.

[0043] Der Indikator **67** kann irgendein geeigneter Typ einer brauchbaren Einrichtung sein, um Information für den Systembetreiber bereitzustellen. Es könnte eine visuelle Anzeige sein, welche Information numerisch oder graphisch darstellt, oder es könnte irgendeine Art von Lichtsignalsystem sein oder eine hörbare Anzeige oder irgendeine Kombination dieser oder anderer möglicher Anzeigen.

[0044] Die Amplitude des Ausgangssignals wird moduliert, indem die Probe bezüglich des Feldes der Abtastspulen bewegt wird. Dies erlaubt eine Zurückweisung bzw. Unterdrückung von Signalen, die nur von System- und externen Eingaben herrühren und nicht auf der Probe selbst beruhen. Die digitalisierte Form der Signalamplitude bezüglich der Probenposition wird mit der in dem PC **66** gespeicherten, theoretischen Form der Antwort bzw. Reaktion verglichen, wobei geeignete, konventionelle Kurvenanpassungstechniken verwendet werden. Das Ergebnis dieses Vorgangs ist eine sehr genaue Abschätzung des Magnetgehalts der Probe unter Ausschluß des inhärenten Rauschens und der Drift des Instruments.

[0045] Während die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung vorstehend dargestellt worden ist, soll-

ten auch einzelne Alternativen erwähnt werden. Es sind zwei Formen von Sensor- bzw. Abtastspulen dargestellt worden, es gibt aber wahrscheinlich mehrere andere geeignete Ausgestaltungen. Der Magnetisierer ist so dargestellt, daß er sich bezüglich der Probenscheibe bewegt. Jedoch könnten auch die Scheibe und der angeschlossene Schrittmotor so ausgestaltet sein, daß sie sich bezüglich des magnetischen Treiberaufbaus bewegen, falls gewünscht. Der Toruskern ist mit einem rechtwinkligen Querschnitt dargestellt, jedoch sind auch andere Formen vorstellbar. Was die Anzahl der Probenpartikel an einem Punkt oder Fleck **11** auf der Scheibe **12** angeht, so könnte beispielsweise ein 0,25 mm großer Fleck eines Probenelementes etwa zehn magnetische Teilchen in der Größe von 5 Mikrometern aufweisen oder etwa 1200 Partikel in der Größe von 1 Mikrometer.

Patentansprüche

1. Vorrichtung für die Verwendung magnetischer Partikel für eine quantitative Messung von Zielpartikeln, wobei die magnetischen Partikel und die Zielpartikel miteinander kombiniert werden, um zu einem Komplex verbundene magnetische Proben bzw. Sonden zu bilden, wobei die Vorrichtung aufweist: ein bewegbares Substrat (**12**), auf welchem die Proben in einem definierten Muster abgeschieden werden, eine Magnetisiereinrichtung (**31, 32, 33**) zum Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes an den Proben, Abtastelemente für das magnetische Feld (**43**), welche elektrische Ausgangssignalleiter (**45**) haben, eine Vorrichtung (**22, 23, 24, 25** und **14, 15, 16, 17**) zum Bewegen der Proben in das Magnetfeld und in eine wirksame Beziehung zu den Abtastelementen, welche sich daraus ergebende Ausgangssignale haben, und einen Signalprozessor (**62, 64, 65, 66**), welche einen Prozessor und Analyselemente aufweist, um die Ausgangssignale der Abtastelemente umzuwandeln, um ein Signal bereitzustellen, welches die Menge der Proben in einem Muster anzeigt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Abtastelemente induktive Abtast- bzw. Detektorspulen sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die Abtastelemente zwei voneinander beabstandete der erwähnten Abtast- bzw. Detektorspulen sind.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei die Abtastspulen in einer Gradientenmeßkonfiguration geschaltet sind.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei die Abtastspulen kreisförmige Spiralen sind.

6. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei die Abtastspulen eine rechtwinklige Form haben.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Bewegungseinrichtung relative zweidimensionale Bewegungen zwischen den Proben und der Aufbringeinrichtung des magnetischen Felds bereitstellt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Bewegungseinrichtung aufweist:
einen Motor (22) und eine Schraubanordnung (23, 24, 25) zum Bewegen der magnetischen Feldaufbringeinrichtung linear bezüglich des bewegbaren Substrats, und
eine Motoranordnung (14, 15, 16, 17), um das bewegbare Substrat und die Proben in einer vorbestimmten Weise an der das magnetische Feld anlegenden Einrichtung vorbei zu bewegen.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Einrichtung zum Anlegen eines magnetischen Feldes aufweist:
einen torusförmigen Kern (31), der auf einer Seite einen Spalt (32) hat,
eine Treiberspule (33), die um den Kern herumgewickelt ist und den Spalt freiläßt, und
eine Einrichtung zum Anlegen eines Wechselstroms an der Treiberspule.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, welche weiterhin eine Rückkopplungsschleife (34) aufweist, welche mit dem Kern und der Antriebsspule verbunden ist, wobei der Ausgang der Rückkopplungsschleife mit dem Signalprozessor (62) verbunden ist, um zu ermöglichen, daß sich der Signalprozessor bezüglich externer Einflüsse selbst korrigiert.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9, wobei die Abtastelemente (43) auf einem Sensorsubstrat (41) in fester Beziehung zu dem Spalt montiert sind und sich in den Spalt hinein erstrecken und.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei die Abtastelemente zwei voneinander beabstandete Abtastspulen sind, welche auf dem Sensorsubstrat montiert und in einer Gradientenmeßkonfiguration geschaltet sind, wobei die Abtastspulen in dem Spalt angeordnet sind.

13. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Signalprozessor aufweist:
einen Verstärker (61), der mit dem Ausgang der Abtastelemente verbunden ist,
einen phasenempfindlichen Detektor (62), der mit dem Verstärker verbunden ist, um die Ausgangssignale aufzubereiten,
einen Analog/Digitalwandler (64), um die Ausgangssignale in digitale Form umzuwandeln, und
eine Berechnungseinrichtung (65, 66, 67), um die digitalisierten Signale aufzunehmen und sie in eine für

einen Menschen nutzbare Form umzuwandeln und um Steuersignale für die Vorrichtung bereitzustellen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei das bewegbare Substrat eine Scheibe ist, auf welcher eine Mehrzahl von Probenmustern aufgebracht werden kann, und
der Motor ein Schrittmotor ist, der dafür ausgelegt ist, die Scheibe entsprechend Signalen von dem Signalprozessor zu drehen.

15. Vorrichtung nach Anspruch 12, wobei das Sensorsubstrat länglich ist und an seinem nahegelegenen Ende Kontakt bzw. Bonding-Felder (40, 42) hat, an welchen elektrische Leiter (44, 49) angeschlossen sind, um Signale in die Abtastspulen einzugeben und aus den Abtastspulen auszugeben, die am entfernten Ende des Sensorsubstrates montiert sind, wobei das Sensorsubstrat weiterhin eine leitfähige Abschirmung (46) rund um die Bonding-Felder und das nahegelegene Ende des Substrates herum aufweist, um Streusignale und Interferenzerscheinungen zu reduzieren.

16. Verfahren zum quantitativen Messen von Zielpartikeln, die mit magnetischen Partikeln verbunden sind, um zu einem Komplex verbundene magnetische Sonden bzw. Proben zu bilden, wobei das Verfahren die Schritte aufweist:
Aufbringen zumindest eines Probenmusters (11) auf einem Substrat (12),
Erzeugen eines Magnetfeldes an einem vorbestimmten Ort in der Nähe einer induktiven Abtastspule,
Bewegen des Probenmusters durch das magnetische Feld hindurch in vorbestimmter Weise, um die Magnetpartikel in dem Muster anzuregen und um Magnetfeld-Oszillationen dann zu bewirken,
Ankoppeln der Magnetfeld-Oszillationen der Magnetpartikel an eine induktive Abtastspule, Erfassen der in der induktiven Abtastspule erzeugten Spannungen und Messen der Amplitude der Spannungen, die erfaßt wurden, um die Menge der oszillierenden magnetischen Partikel zu bestimmen.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der Abtastschritt durch ein Paar von Abtastspulen (43) bewerkstelligt wird, die in einer Gradientenmeßkonfiguration geschaltet sind.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Substrat eine drehbare Scheibe ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei das Magnetfeld in einem Spalt (32) in einem torusförmigen Kern (31) erzeugt wird, um welchen eine Treiberspule (33) herumgewickelt ist.

20. Verfahren nach Anspruch 19, welches die weiteren Schritte aufweist:
Aufbringen von Gruppen von Probenmustern, die zu-

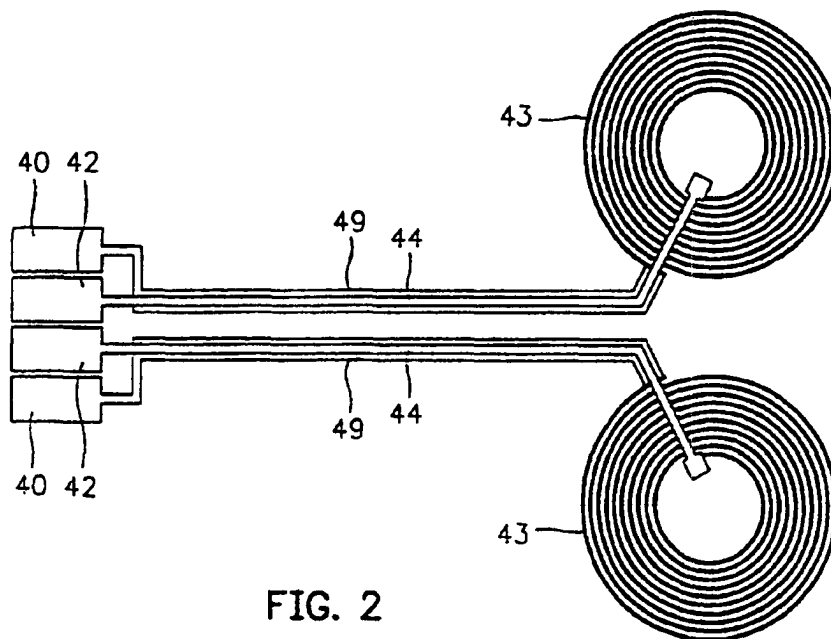
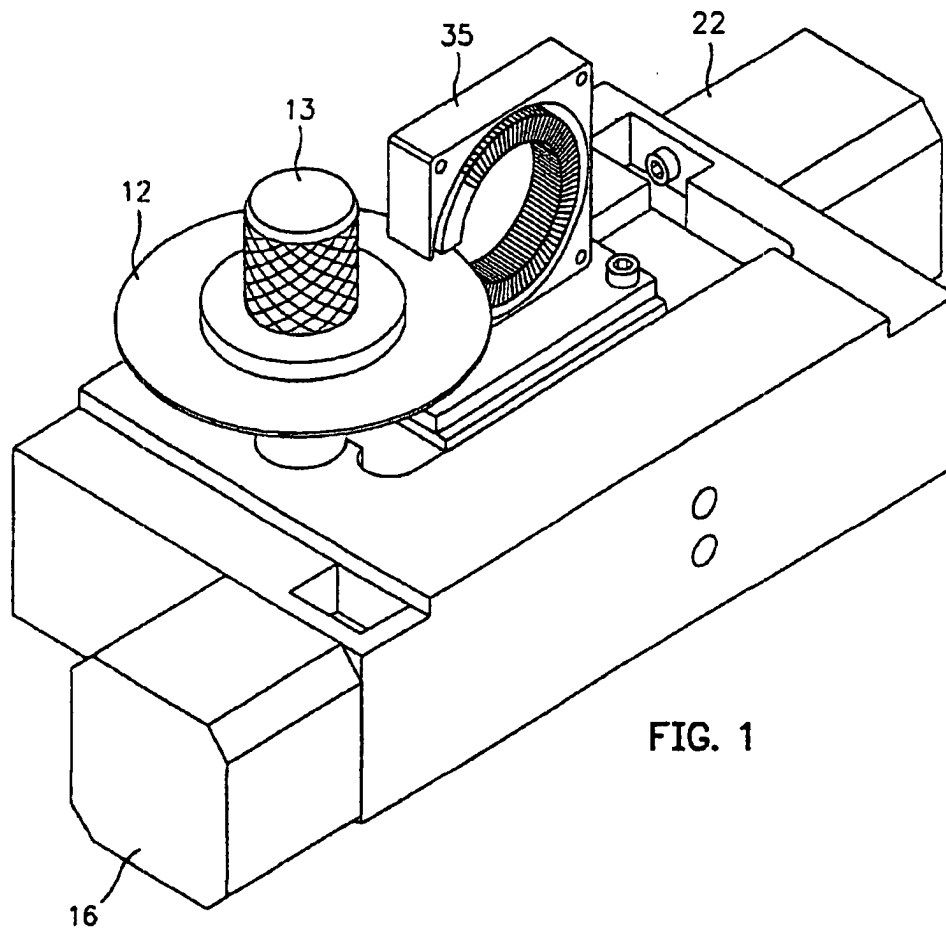
mindest entlang eines Abschnitts des Umfangs der Scheibe im Abstand zueinander angeordnet sind, Bewegen des Umfangs der Scheibe in den Spalt in dem torusförmigen Kern, und Drehen der Scheibe, so daß die Probenmuster durch den Spalt hindurchlaufen.

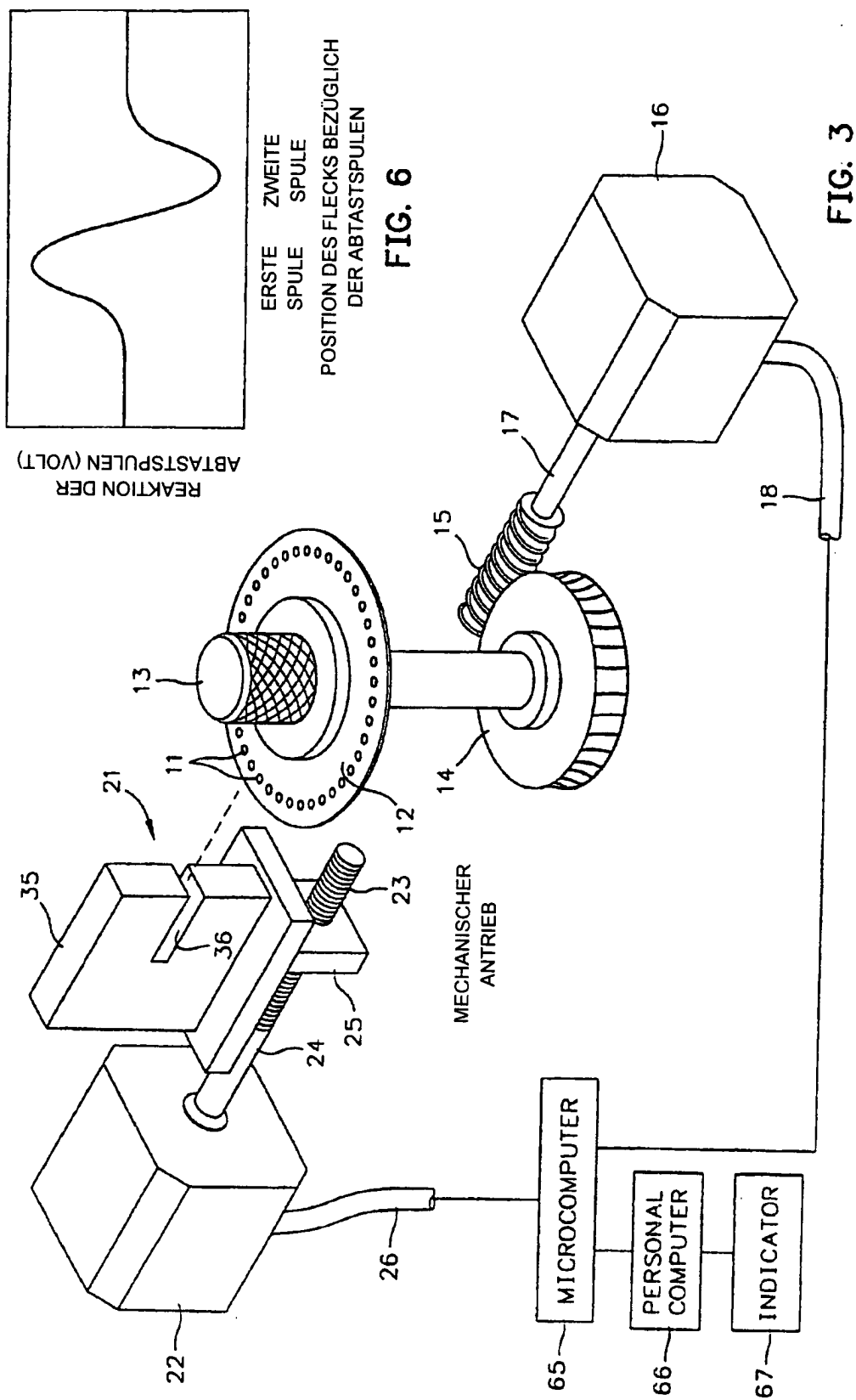
21. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Magnetfeld in einem torusförmigen Kern **(31)** erzeugt wird, der eine Treiberspule **(33)** hat, die darum herumgewickelt ist, und wobei der Umwandlungsschritt erzielt wird mit Hilfe eines Signalprozessors, wobei das Verfahren weiterhin die Schritte aufweist:

Anlegen eines AC-Treibersignals an der Treiberspule, um das magnetische Feld zu erzeugen,
Rückkoppeln eines Signals, welches dem AC-Treibersignal in der Treiberspule entspricht, an den Signalprozessor **(62, 64, 65, 66)** und
Korrigieren von Fehlern in dem Signalprozessor, die sich aus externen Einflüssen ergeben, durch Verwendung des Rückkopplungssignals.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





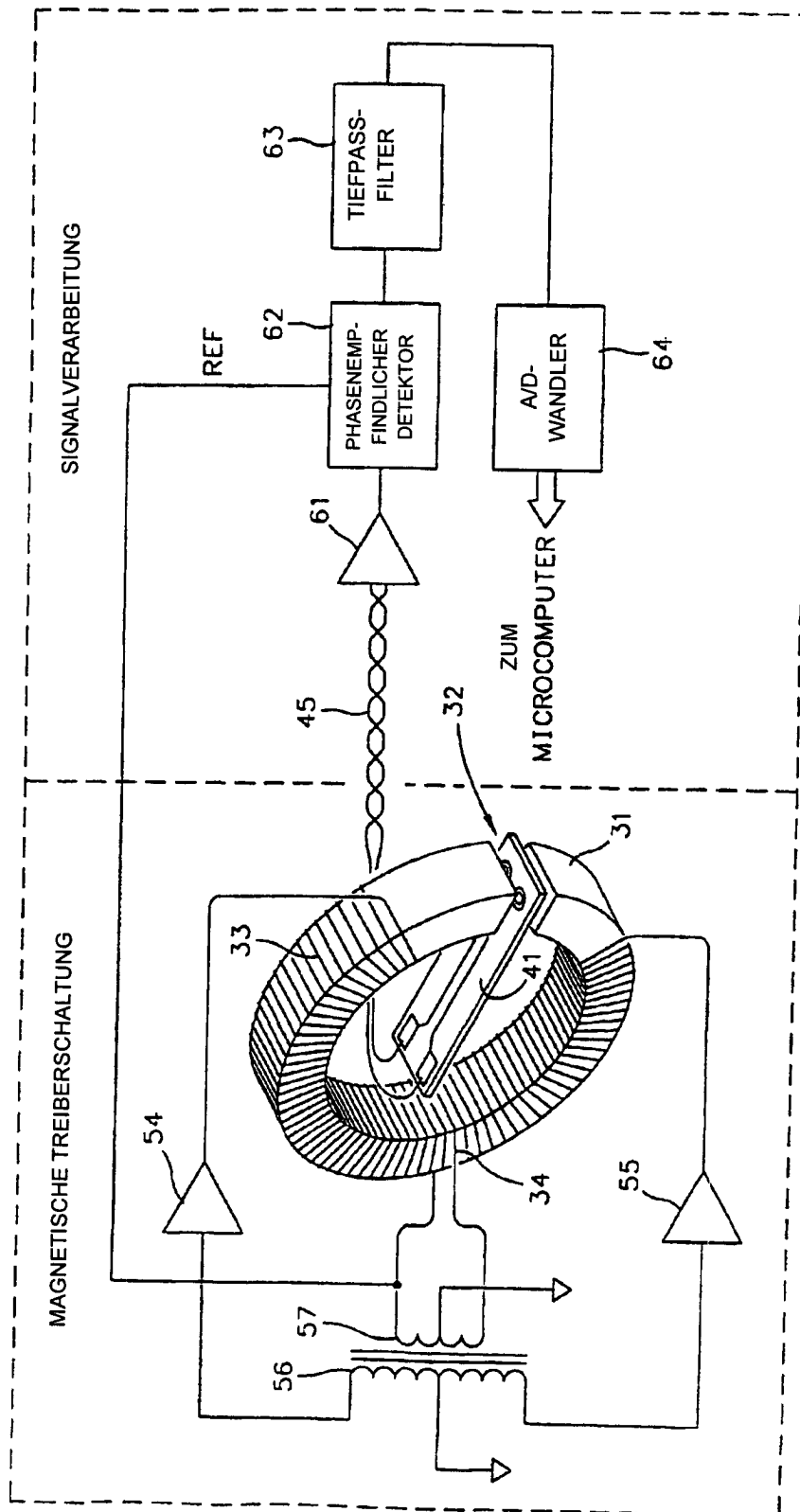


FIG. 4

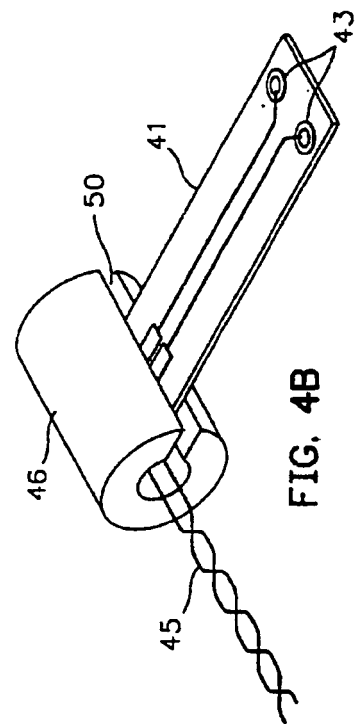


FIG. 4B

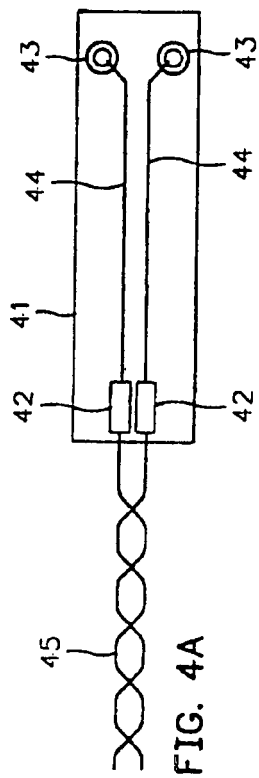


FIG. 4A

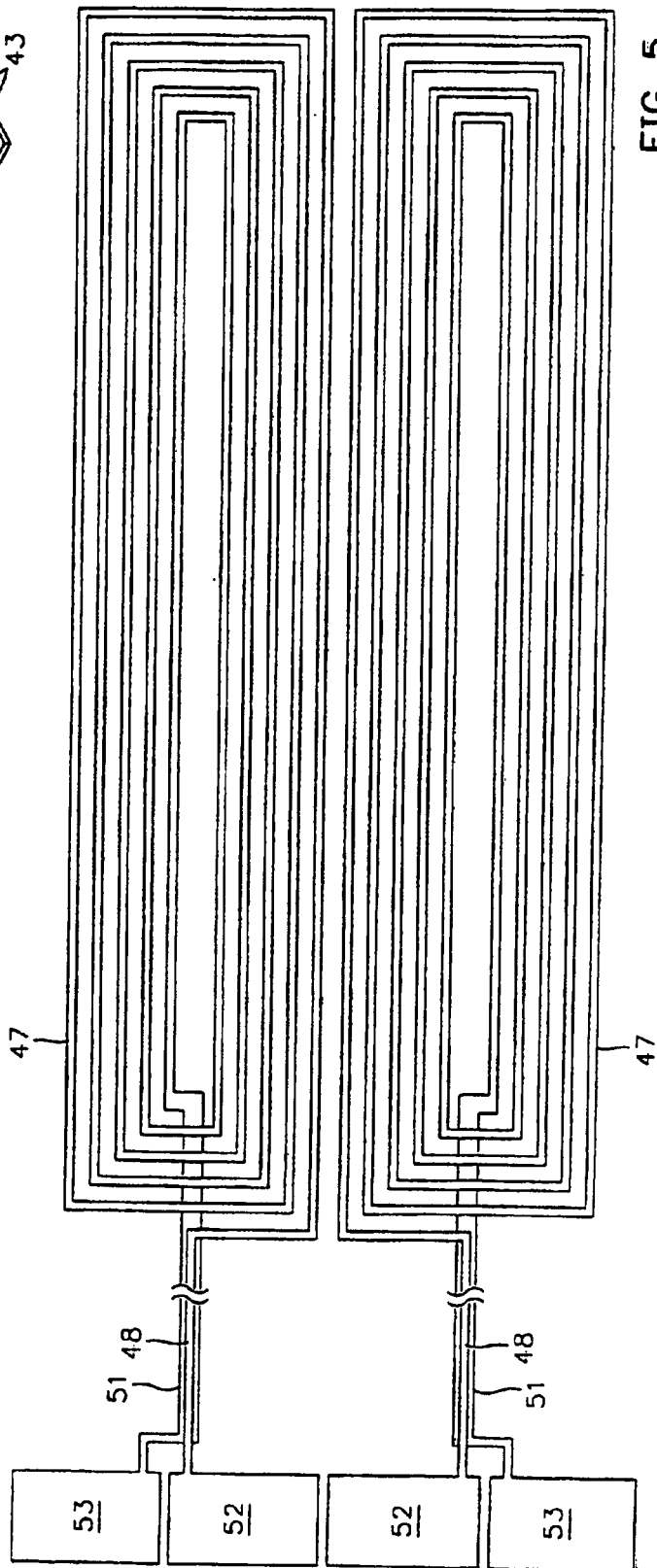


FIG. 5