

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

B03C 1/28 (2006.01)

B03C 1/32 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880004468.0

[43] 公开日 2010年2月17日

[11] 公开号 CN 101652185A

[22] 申请日 2008.1.31

[21] 申请号 200880004468.0

[30] 优先权

[32] 2007.2.7 [33] EP [31] 07101918.6

[86] 国际申请 PCT/IB2008/050365 2008.1.31

[87] 国际公布 WO2008/096302 英 2008.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.7

[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 W·迪特默 J·纽温休斯

P·德基维特 K·范奥默林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周红力 谭祐祥

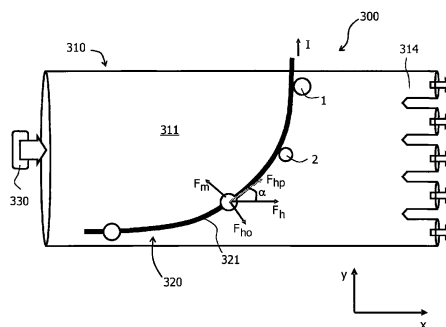
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 7 页

[54] 发明名称

用于分离磁性粒子的装置

[57] 摘要

本发明涉及一种用于根据磁性粒子(1, 2)的属性特别是根据它们的磁化率来分离这些磁性粒子(1, 2)的设备(300)和方法。该设备包括磁场发生器, 利用该磁场发生器可以将磁驱动力(F_m)施加到磁性粒子(1, 2)上, 这影响了磁性粒子(1, 2)的主要运动, 所述运动是由非磁性影响(例如, 热能或粘性阻力(F_h))引起。磁场发生器例如可以包括: (i) 导线(321), 其横过具有可变倾角(α)的样本流体流; (ii) 生成磁势的局部最小值的导线, 根据该磁势的局部最小值, 不同的粒子通过布朗(Brownian)运动以不同速率逃离; 或 (iii) 数对吸引粒子线, 对于这些线, 一个线的吸引力暂时中断以允许最快的磁性粒子逃离。



1. 一种用于分离不同属性的磁性粒子(1, 2)的设备(100-1100), 其包括:

a) 样本室(110-1110), 其中, 粒子可以在非磁性影响(F_h)下运动,

b) 磁场发生器(120-1120), 其用于将磁驱动力施加到粒子(1, 2)上以对具有不同属性的粒子的运动产生不同的影响。

2. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 它包括: 运输设备(130-230), 其用于在样本室(110-1110)中生成含有磁性粒子(1, 2)的样本流体流。

3. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 样本室(110-1100)包括: 至少一个分支(214, 314, 514, 1114), 其用于将流动的样本流体分为包括磁性粒子(1, 2)不同成分的不同部分。

4. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 磁场发生器(320)包括: 导线(321), 其横过样本室(310)中样本流体的流动区域(311), 同时相对于局部流动方向改变倾角(α)。

5. 根据权利要求4的设备(100-1100),

其特征在于, 导线(321)从平行到垂直连续地改变其倾角(α)。

6. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 非磁性影响包括热能。

7. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 磁场发生器(420-620)生成具有至少一个局部最小值(b)的磁势(U_χ), 根据该磁势, 不同属性的磁性粒子(1, 2)可以通过热运动以不同的速率逃离。

8. 根据权利要求7的设备(100-1100),

其特征在于, 它包括: 多个导线(421-621), 其在样本室(410-610)中生成波状磁势(U_χ)。

9. 根据权利要求1的设备(100-1100),

其特征在于, 它包括: 磁源(522, 622), 其用于生成遍及样本室(520, 620)的基本非均匀磁场。

10. 根据权利要求 1 的设备 (100-1100),

其特征在于, 它包括: 至少两个相邻的导线(721, 721', 821-1121)和相关的控制单元(725-1125), 该控制单元用于以如下的时间模式向所述导线提供电流: 在导线(721)之一处捕获的磁性粒子的仅仅一部分可以从那里逃离到其他导线(721')。

11. 根据权利要求 10 的设备,

其特征在于, 它包括: 彼此具有不同距离 (d_1 , d_9 , d_{11}) 的至少两对平行、相邻导线(821, 1021)。

12. 根据权利要求 10 的设备,

其特征在于, 控制单元(925, 1025)适于向不同的导线(921-1021)提供不同强度的电流 (I_1 , I_{15})。

13. 根据权利要求 1 的设备,

其特征在于, 它包括用于检测样本室(110-1110)中的样本属性的光学、磁、机械、声学、热或电传感器单元(101, 201)。

14. 一种用于分离不同属性的磁性粒子(1, 2)的方法, 其包括以下步骤:

a) 让磁性粒子(1, 2)在非磁性影响(F_h)下在样本室(110-1110)中运动;

b) 将磁力施加到磁性粒子(1, 2)上, 这对具有不同属性的粒子(1, 2)的运动产生不同的影响。

15. 根据权利要求 14 的方法,

其特征在于, 非磁性影响包括热能、流体动力(F_h)或电力。

16. 根据权利要求 14 的方法,

其特征在于, 粒子(1, 2)的不同属性包括: 磁化率、大小、质量、质量密度、或电荷。

17. 根据权利要求 1 的磁性传感器器件的应用, 该器件用于分子诊断、生物样本分析、和/或化学样本分析, 特别是小分子的检测。

用于分离磁性粒子的装置

本发明涉及一种用于根据磁性粒子的属性,特别是它们的磁化率,分离该磁性粒子的装置和方法。而且它涉及这种装置的应用。

在许多化学和生物工艺中越来越多地使用微观的磁性粒子。在这个方面, W02005/072855 A1 描述了用于通过经与固定到对应容器的多个局部磁性元件结合的旋转式外部磁场移动磁性粒子来诱导样本流体流的装置。然而,没有实现根据粒子的物理属性分离粒子。

基于这种状况,本发明的目的是提供用于根据磁性粒子的物理属性分离磁性粒子(特别是具有小于大约1微米的直径的粒子)的装置。

该目的通过根据权利要求1的设备、根据权利要求14的方法和根据权利要求17的用途来实现。在从属权利要求中公开了优选实施例。

根据本发明的装置(排他地或尤其)用于分离不同物理属性(例如不同的磁化率、尺寸或质量)的磁性粒子。磁性粒子例如可以是文献中描述种类磁性纳米粒子或磁珠,其用在磁性生物传感器中。该设备包括下列组件:

a) 样本室,在其中,粒子可以在一些非磁性影响下运动。这种非磁性影响的典型实例是作用于带电的或极化的粒子上的电力、粘性阻力或热能。

b) 磁场发生器,其用于生成将磁驱动力施加到磁性粒子上的磁驱动场,其中,所述磁驱动力对不同属性的粒子的运动产生不同的影响。因此,在磁驱动力影响下的粒子的连续运动将在宏观尺度上分离不同属性的粒子。

设备具有以下优点:它利用了一些非磁性影响与磁性驱动力之间的相互作用,以生成或改变最终将分离磁性粒子的磁性粒子运动。通过改变非磁性与磁性相互作用之间的相对力量,可以根据需要调整分离过程的阈值(threshold)。

在本发明的第一优选实施例中，设备包括运输器件，其在样本室中生成含有磁性粒子的样本流体流。运输器件可以是能够诱导理想流的任意种类的器件。它可以例如包括微流体泵或应用样本流体的毛细管力或电驱动。如果设备也用于其他目的（例如，样本的诊断），它将通常已经包括用于样本运动的合适运输器件。样本流体的强制流动将在磁性粒子上生成流体动力（粘性阻力），该流体动力用作上述种类的非磁性影响，其使得磁性粒子在样本室中活跃地运动。该力的强度、以及因此的粒子运动速度可以经运输器件来调整。运输器件的另一个优点在于，它诱导磁性粒子基本的、相当快速的运动，这可以快速实现不同粒子的理想宏观分离，其中，磁力仅仅需要改变该运动的一些初始参数。因此，磁场可以例如用来使得具有某些属性的粒子从它们的“正常”路线偏转。

在本发明的可选实施例中，设备的样本室包括用于将流动的样本流体分为包括磁性粒子不同成分的不同部分的至少一个分支。因此，流动样本中磁性粒子的空间分离可以通过将流动分成给定数量的分支来固定，这些分支可以在设备的不同部分中单独地处理。

在具有运输器件的设备的另一个变形中，磁场发生器包括横过样本室中区域的至少一个导线，通过所述区域，样本流体的流动（由运输器件诱导的）可以发生，其中，所述导线相对于局部流动方向改变其倾角。由流体流施加到磁性粒子上、与导线垂直的粘性阻力的向量分量因此将在强度上相应地改变。如果适当地调整运行参数，将沿着导线存在一点，在那里所述垂直分量对于给定粒子克服（surmount）了由流过线的电流产生的磁力。因此，所考虑的磁性粒子将远离导线而由流体流分裂（torn），其中，这个发生的点依赖于粒子的流体动力属性，尤其是粒子的磁属性。应当注意，流体流可以相对于例如直导线是弯曲的，虽然通常优选的是，导线相对于均匀的、平行的流体流是曲线。

在上述实施例的进一步发展中，导线相对于局部流动方向连续地从水平到垂直改变其倾角。如果随后以这样的方式引导均匀平行的样本流：流体中的磁性粒子首先遇到导线的平行部分，它们将经历与线垂直的粘性阻力，该粘性阻力沿着线从零增加到最大值。因此，磁性粒子将沿着线行进，直到它们在特定粒子位置处远离导线分裂。这使

得具有不同物理属性的粒子空间分离。

在本发明的另一个优选实施例中，可以在样本室中使磁性粒子运动的非磁性影响(influence)包括粒子的热能，即，在由磁性粒子与周围介质的粒子(这两种粒子都根据它们的热能随机运动)之间的微观碰撞所传送的力的作用下运动。这些碰撞生成了微观可见粒子的所谓“布朗运动”。

在上述方法的特定实现方式中，以这样的方式设计磁场发生器：它可以生成具有至少一个局部最小值的磁势，其中，不同属性的磁性粒子可以通过热运动、以不同的速率逃离势。因此，存在在磁势的局部最小值处最初捕获的磁性粒子的一种暂时分离。

在上述实施例的特定实现方式中，设备包括多个导线，其用于在其上方的样本室中生成波状磁势。因此，在磁势的一系列阱中重复不同磁性粒子的不同快速移位的过程。

在本发明的另一个实现方式中，特别地是在磁势中具有至少一个局部最小值的设备的实现中，设备进一步包括：磁源，其用于以这样的方式生成遍及样本室的非均匀磁场：增强在(降低“均匀势”的)一定方向上的传输。磁源可以例如包括：永久磁铁或线圈。

在另一个实施例中，设备包括：至少两个相邻的导线和相关的控制单元，控制单元用于以这样的时间模式向所述导线提供电流：在导线中一个处捕获的磁性粒子的仅仅一部分可以从那里逃向另一个导线处。该方法基于下述事实：在磁驱动力场中粒子运动速度依赖于粒子的属性，例如依赖于其磁化率和相对于周围介质的粘性阻力系数。如果通过第一线的电流被切断，在第一导线处初始捕获的粒子将开始向相邻的第二导线运动；如果在一段时间之后再次接通第一线中的电流，随后不同属性的粒子将已经行进了不同的距离。一部分粒子将不会有足够的时间进入相邻电流线的影响范围，并且因此将返回第一线。不同属性的磁性粒子因此可以彼此空间分离。例如通过改变流过导线的电流、线之间的距离和/或电流源的时间模式，可以来调整捕获的粒子和逃离的粒子。

在上述实施例的进一步发展中，设备包括至少两对平行的、相邻的导线，所述导线彼此之间具有不同的距离。当使用相同的电流驱动这些对导线时，它们将以不同的阈值分离磁性粒子，并且因此允许以

组合方式将磁性粒子的整体细分为至少三类。

在先前两个实施例中，由控制单元提供的电流可能强度相等。然而，控制单元还可能向导线提供具有不同强度的电流。随后，不同对的导线可以具有不同的分离特征，即使它们的线等距离间隔。

如上所述的设备可以是仅仅用于根据磁性粒子的不同属性分离磁性粒子的独立器件。可替代地，设备的分离能力还可以与一些其他功能相结合，例如，如果将分离特征添加到一些现存的器件。因此，设备可以可选地包括至少一个光学、磁、机械、声学、热和/或电传感器单元。例如在 W02005/010543 A1 和 W02005010542 A2（其通过引用并入本说明书）中描述了具有磁传感器单元的微电子传感器器件。所述器件用作微流体生物传感器，其用于检测标记有磁珠的生物分子。器件设有传感器单元阵列，其包括用于生成磁场的线和用于检测由已磁化的珠生成的杂散场的巨磁电阻器件（GMR）。而且，在 W093/22678 中描述了光学、机械、声学、和热传感器概念，其通过引用并入本说明书。

本发明进一步涉及一种用于分离不同属性（例如，磁化率、粒子大小、粒子质量、质量密度、或粒子电荷）的磁性粒子的方法。该方法包括下列步骤：

a) 让磁性粒子在非磁性影响下、在样本室中运动，其中，单词“让”应当可选地包括：主动过程（例如，主动地将非磁性力施加到粒子上，以诱导它们的运动）和被动过程（例如，允许磁性粒子总是进行当前的热运动）。非磁性影响可以例如包括：热能、流体动力、或电力。

b) 将磁力施加到磁性粒子上，其中，这些磁性粒子对具有不同属性的粒子的上述运动产生不同的影响。

一般而言，该方法包括可以用上述种类的设备执行的步骤。因此，对于本方法更多的详细信息、优点和改进，参考前面的描述。

本发明进一步涉及上述种类的设备的应用，其用于分子诊断、生物样本分析、和/或化学样本分析、特别是小分子的检测。分子诊断可以例如借助于直接或间接地附到目标分子上的磁珠来完成。

通过参照下面描述的（多个）实施例，本发明的这些和其他方面

将变得明显并被阐明。借助于附图，将通过实例来描述这些实施例，其中：

图 1 示出了用于分离磁性粒子的设备的实施例，其中这些粒子群偏转到流动通道的底部；

图 2 示出了其中磁性粒子群偏转进入流动通道侧面分支的实施例；

图 3 示出了其中弯曲的导线使得磁性粒子相对于样本流体流向侧面偏转的实施例；

图 4 示出了其中平行导线生成波状磁势、磁性粒子以不同速率从该磁势逃离的实施例；

图 5 示出了图 4 的设备的变形，其中，外磁铁用来强迫粒子向优选方向运动；

图 6 示出了集成到流动通道内的图 4 的设备的顶视图；

图 7 示出了实施例中的三个连续的阶段，即，使用平行导线的特定时间激励模式，以将磁性粒子的仅仅一部分从一个导线拉到相邻的一个导线；

图 8 示出了图 7 的设备变形的顶视图，其中，增加了相邻导线之间的距离；

图 9 示出了图 7 的设备变形的顶视图，其中，提供有不同电流的相邻导线之间具有相等的距离；

图 10 示出了组合图 8 和 9 的设计的设备顶视图；

图 11 示出了集成到流动通道中的图 10 的设备顶视图；

图 12 说明了在根据图 7-11 的设备中的导线的激励模式。

相同的参考数字或相差 100 的整数倍的参考数字在附图中表示相同或相似的组件。

磁阻生物芯片或生物传感器在灵敏性、特异性、整体性、使用方便、以及成本方面具有用于生物分子诊断的有希望的属性。在 W02003/054566、W02003/054523、W02005/010542 A2、W02005/010543 A1、以及 W02005/038911 A1 中描述了这种生物芯片的实例，这些文献通过引用合并于本申请。

上述磁生物传感器使用磁性纳米粒子作为待检测目标分子的标

签。这些磁性粒子越小，生物过程预期的干扰越小。因此，使用具有典型的 200nm-300nm 直径的纳米级超顺磁珠的是优选的。当多分散珠用作磁生物传感器中的标签时，不可能唯一地将传感器信号关联到多个标签。因此对于检测以及对于系统中的场助运输，重要的是具有良好特性的粒子（其在它们的磁属性中是单分散的），特别地涉及磁化率。而且，对于比如磁性粒子成像的其他应用，所希望的是单分散磁性纳米粒子。

然而，在商业上可用的成批的磁性粒子中，磁化率可以显著地变化。这很大程度上是由粒子直径的分布造成的，因为磁化率依赖于粒子内的磁性材料的量，并且因此依赖于粒子的体积。成批的纳米级的超顺磁珠 (super paramagnetic bead) 通常显示达到 50% 的变形系数的大尺寸分布。这可能导致一个数量级的磁化率的差别。在粒子体积之后，还有如粒子的形状、包装部分和微观结构的其他因素可能导致磁化率的差别。为了能够在磁生物传感器中使用可商用的超顺磁珠，必需具有根据它们的磁化率分离粒子的器件。

磁传感器的相关问题由以下事实引起：在准备期间，典型地磁珠的一小部分形成群。当该群在敏感表面处约束时，这会引入更高的信号。因此，获得过高的读数。

下面，将描述解决上述问题的设备的各种设计。

图 1 中示出了具有磁性粒子分离的生物传感器 100 的第一实施例。它包括具有流动通道 111 的样本室 110、反应室 112、涂有目标物质的约束部位 (binding site) 的敏感表面 113、以及用于检测用作所关心的 (生物) 分子标签的磁珠 2 的传感器单元 101。而且，生物传感器包括一些用于生成通过样本室 110 的样本流体流的装置 130。

如前所述，所述样本不仅含有单珠 2，而且包含多个珠的群 1。在下列方面，珠群 1 的属性不同于单珠 2 的属性：

- 珠群 (bead cluster) 1 具有比单珠 2 更大的尺寸并且因此具有更大的质量；
- 珠群 1 比单珠 2 扩散的更慢；
- 珠群 1 具有比单珠 2 更高的磁化率，并且因此珠群朝向磁铁吸引更强。

这些属性用在生物传感器 100 中，以防止群 1 到达传感器表面 113。为此，生物传感器 100 包括例如电磁铁 120 的磁场发生器，其位于流动通道 111 的底部附近，该磁场发生器在磁珠 1 可能到达传感器表面 113 之前磁力捕获 (trap) 该珠群 1。磁铁 120 的磁力用来将珠群 1 拉出溶液并且在通道壁处捕获它们。因为珠群 1 比单珠 2 吸引更强，所以可以通过这样的方式调节磁力：典型地，捕获群 1，同时单珠 2 可以到达传感器表面 113。群还可以在到达传感器表面之前通过允许它们沉淀而利用重力来捕获。快速扩散的单珠 2 不快速沉淀，并且因此可以到达传感器表面。单个粒子朝向传感器的运动可以利用流体流来增强。

在图 2 中示出的传感器 200 的可替代实施例中，珠群 1 磁力地转向到流动通道 211 的不同分支 214 中，以防止它们到达传感器表面 213。为此，单珠 2 和珠群 1 首先聚集到通道 211 的一侧。这可以通过由在所述侧附近的第一磁铁 121 生成的磁力来完成；然而，其也可以通过其他方式实现，比如使用流体动力聚集或使用电场。在磁性粒子 1、2 已经聚集之后，由第二磁铁 122 生成的磁力朝向不会引到传感器表面 213 的通道分支 214 拉群 1。因为群 1 具有比单珠 2 更强的磁性，所以该选择力可以调节为仅仅使群转向，从而允许单珠 (bead) 2 到达传感器表面。

图 3 说明了设备 300 的原理，该设备可以用来根据磁性粒子 1、2 的磁化率将其分类。这允许从多分散样本获得磁性粒子的高度单分散子集。单分散磁性粒子随后可以例如用作磁生物传感器中的标签。

设备 300 具有有微观通道 311 的样本室 310，例如通过利用泵 330 的主动运输，多分散磁性粒子 1、2 的悬浮液流过该通道。通道 311 装配有包括至少一个弯曲的导线 321 的磁场发生器 320。控制单元(未示出)可以向所述线 321 提供电流 I ，这生成吸引磁性粒子 1、2 的磁场梯度。因此，粒子将经受两个力：

- 来自流体的流体动力 F_h ，其依照 $F_h = 6\pi\eta r_h v$ (其中， η 是流体的粘度， r_h 是流体动力粒子的半径，且 v 是粒子运动相对于流体的相对速度)，以及

$$- \text{磁力 } F_m = \chi \nabla B^2 / (2\mu_0)$$

(其中， χ 是粒子的磁化率， B 是磁感应强度)

在通道 311 的开始部分, 导线 321 沿着流动方向排列。流体产生的流体动力 F_h 沿着导线 321 推动磁性粒子 1、2。来自磁性粒子上的流体的阻力可以分解成沿着线 321 的分量 F_{hp} 和与线垂直的分量 F_{ho} 。沿着电流线的分量 F_{hp} 推动粒子向前, 同时, 垂直分量 F_{ho} 涉及推动粒子远离导体。只要磁力 F_m 大于流体动力的垂直分量 F_{ho} , 粒子将继续沿着导体运动。

因为导线 321 的弯曲的, 所以当粒子沿着导体运动时, 流体动力 F_h 的垂直分量 F_{ho} 增加。现在假设设备 300 在如下状况下运行: 其中, 在一定的角度 α 处, 在粒子上的流体动力的垂直分量 F_{ho} 变得比磁力 F_m 大, 从而磁性粒子偏离导体。具有较高磁化率 χ 的磁性粒子将经受更大的磁力, 并且因此这些粒子 1 将比具有较低磁化率的粒子 2 沿着电流线继续运动更远。因此, 粒子在几何上分类为它们的磁化率 χ 的函数。通过将通道 311 分裂为多个更小的通道分支 314, 可以获得在磁化率中具有狭窄分布的磁性粒子 1、2 的子集。

磁性粒子 1、2 应当进入通道 311 的分类部分, 其沿着导线 321 行进。这可以例如通过粒子的流体动力或磁聚集来实现(参见图 2)。

而且, 导线 321 的曲率 (curvature) 应当是这样的: 在导体与流动的方向之间的角度 α 连续增加; 导体的优选形状是这样的: 沿着 y 方向的分选粒子的位置线性关联于粒子的磁化率 χ 。

应当注意, 严格来讲, 根据磁化率和粒子流体动力阻力的组合来分类粒子。因为磁力与 r^3 成比例 (当磁场强度保持不变时), 阻力仅仅与 r 成比例, 所以分离将由粒子的磁化率支配。为了进一步增加分类粒子磁化率中的单分散度, 粒子也可以预先或之后按大小分类。

到目前为止所描述的实施例利用了磁力与流体动力 (即, 流体流) 之间的相互作用。相反地, 在静态流体中的粒子运动在原理上可以单独由磁场梯度来诱导。然而, 对于纳米粒子, 所得的磁力诱导的运动将由粒子的布朗运动干扰, 从而必须形成很高的场梯度, 以获得比布朗运动明显更大的粒子速度。这在技术上是难以实现的。相反地, 出于分离的目的, 下面将要描述的方法甚至将利用布朗运动。

图 4 示出这种设备 400 的第一特定实施例, 该设备包括具有一系列导线 421 的磁场发生器 420, 该导线嵌入到样本室 410 底部处的衬底 (例如 Si) 中。一般地, 流体中的磁性粒子 1、2 可以在微观电流

线上方所生成的磁势阱中被捕获，其中，这种线的典型尺寸为几微米宽和几百纳米高。根据下面的公式，线上方的磁势 U_m 依赖于粒子的磁化率 χ (单位: m^3) 和流过线的电流 I :

$$U_m = \chi \frac{B^2}{2\mu_0} = \chi \cdot I^2 \left(\frac{f(x,z)^2}{2\mu_0 A^2} \right).$$

这里， B 为磁感应强度， $f(x,z)$ 为说明系统的几何形状的分析函数，且 A 是线的横截面。如果多个并联的导线放置在一起，对于不同磁化率值 $\chi_1 > \chi_2 > \chi_3$ 的三个势 U_{χ_1} 、 U_{χ_2} 、 U_{χ_3} ，创建如图 4 中所示的势阱阵列。

在势阱 (potential wells) 中，磁性粒子 1、2 仍然可以因为其热能 $k_B T$ (其中 k_B 是玻尔兹曼 (Boltzmann) 常数， T 是温度) 而运动。粒子是否可以横过势阱之间的势垒依赖于与粒子的热能相比的势垒高度。逃离阱的速率 k_{esc} 由 Kramers 公式给出:

$$k_{esc} = \frac{1}{6\pi\eta r_h \cdot 2\pi} \sqrt{U_m''(a)|U_m''(b)|} \cdot \exp\left(\frac{U_m(a) - U_m(b)}{k_B T}\right),$$

其中， a 和 b 分别是最小和最大的势能点 (参见图 4)。项 $6\pi\eta r_h$ 是在流体中的粒子阻力系数，而 r_h 是粒子的流体动力半径，且 η 是流体的粘度。

如图 4 中所示，磁势阱和势垒 (potential) 依赖于粒子的磁化率 χ 。因此，具有较低磁化率 χ_2 的粒子 2 比具有较高磁化率 χ_1 的粒子 1 具有更大的机会横过势垒，并且因此具有更高的逃离速率。这可以用来根据粒子的磁化率来分离粒子。通过改变流过线 421 的电流 I ，可以改变势垒高度。因此可以选择允许容易通过的磁化率。

在图 4 的配置中，粒子 2 的运输 (以及在较小程度上具有较高磁化率的粒子 1 的运输) 将在随机方向上发生。对于在固定方向上的运输，额外的磁场可以与同一个方向上的梯度一起使用。这在可替代设备 500 的图 5 中示出，其中，除了导线 521 之外，磁场发生器 520 包括外磁铁 522。该磁铁 522 的磁场造成在样本室 510 中的势 U_χ 的倾斜，这使得粒子 1、2 优选地沿正的 x 方向运动。

在图 4 和 5 中，隐含地假设所有线 421、521 和流过这些线的电流 I 是相等的。因此，所有势阱同样陡 (steep)。于是电流可以以

这样的方式调节：在原理上所有粒子可以最终通过所有的路径行进到终点。然而，因为具有较低磁化率的粒子将比具有较高磁化率的粒子通过得更快，所以可以实现暂时分离。

在一种可替代的方法（未示出）中，例如通过增加沿着一系列导线 421 或 521 的电流来使得势阱越来越陡。随后，具有一定磁化率的粒子将在特定点实际上不再能够移动。在该方法中，当给定足够时间时，粒子将在几何上被分类。

应当注意，设备 400 和 500 的布朗运动分离原理中的逃离速率由磁属性和粒子的流体动力半径来影响。这种影响也将存在于“磁泳”分离过程中，其中，只有单调变化的磁场作用于粒子（例如，如果通过线 521 的电流 I 为零，在图 5 中只有磁铁 522 的场）。布朗运动的逃离速率 k_{esc} 和“磁泳速度”都与 $1/(6\pi\eta r_h)$ 成正比。然而，布朗运动的原理（其使用磁力抑制粒子而不是使之加速）以两种方式工作得更好：

- 通常较小的粒子具有较小的磁化率。“磁泳分离”将基于下述事实：具有较小磁化率的粒子运动较慢。然而，如果粒子半径较小，阻力也较小，所以速度变得更大。这意味着破坏分离效果。在布朗运动分离中，具有较小磁化率的粒子运动较快。较小的粒子半径也意味着较快的逃离速率，从而增强了分离效果。

- 而且，对于布朗运动分离来说，流体动力半径的绝对效果小的多。如果磁化率例如从 χ 增加到 $n\cdot\chi$ ，布朗运动逃离速率根据 $k_{esc}(n\cdot\chi) = (k_{esc}(\chi))^n$ 改变。“磁泳”速度 v 根据 $v(n\cdot\chi) = n\cdot v(\chi)$ 改变。因此磁化率的增加对布朗运动分离、“磁泳”分离具有比流体动力半径的改变更大的效果。

所述实施例 400 和 500 可以容易地集成在连续流器件 600 中，如图 6 中示范性示出。在这里，样本室 610 包括流体入口 611、粒子入口 612、分离区域 613、以及多个出口 614。根据由一些运输器件（未示出）给予的流体流，流体和磁性粒子被迫在 y 方向上（在图中从左到右）。同时，在布朗运动和外磁铁 622 的加速影响下，以及在电流线 621 的抑制影响下，在分离区域 613 中 x 方向上，粒子以粒子特定速度垂直漂移到此。因此，粒子 1、2 的分离部分将最终出现在不同的出口 614 处。显然，设备 600 提供了根据磁珠的磁化率有效分离大

批量磁珠的可能性。

总之，图 4、5 和 6 中说明的实施例提出了根据利用布朗运动原理的磁性粒子分离器。线的阵列和可选的外磁铁用来根据磁性纳米粒子的磁化率来将它们分离，因为具有较低磁化率的粒子比具有较高磁化率的粒子具有更大的机会横过势垒，并且因此具有更高的逃离速率。该分离器特别适用于小于 500nm 的粒子，并且可以集成到连续流器件中。

下面参照图 7-12 描述的其他分离方法将通过与“磁泳”粒子分离相比较而再次最好地被阐释，“磁泳”粒子分离让磁性粒子容易地在（时变的）磁场梯度的影响下、在静态流体中移动一定的时间。在这种情况下，根据下述公式，粒子的速度 v 将与其磁化率 χ 直接成正比：

$$v = \frac{1}{6\pi\eta r_h} \chi \cdot \nabla \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right)$$

其中， η 是流体粘度， r_h 是粒子的流体动力半径，且 B 是磁感应强度。公式示出了：具有较高磁化率的粒子将比具有低磁化率的粒子在相同的磁场梯度中获得更高的速度 v 。如果该原理用来分离纳米级粒子，然而运动将由粒子的布朗运动干扰。为了获得显著大于布朗运动的“磁泳”速度，下面的关系应当在时间 t 上应用：

$$\int \frac{1}{6\pi\eta r_h} \chi \cdot \nabla \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right) dt \gg 2\sqrt{\frac{Dt}{\pi}}, \quad D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h}$$

其中， D 是粒子的扩散系数，其包括它们的热能 $k_B T$ （其中， k_B 是 Boltzmann 常数，且 T 是温度）。该关系示出了：对于纳米级粒子，需要高场梯度，以获得足够高的速度。对于 300nm 粒子， ∇B^2 的典型值高于 $1T^2/m$ 。在技术上难以在大面积上获得这些梯度。而且，对于根据磁化率的真实分离，必须在低于 10mT 的低磁场区域中停留。在该范围中，获得足够高的梯度甚至更难。

针对这些问题，提出了适用于纳米级粒子 1、2 的粒子分离器 700，其在图 7 中示意性示出了各个分离阶段。设备 700 包括磁场发生器 720 和相关的控制单元 725，该磁场发生器具有嵌入到样本室 710 下的衬底中的至少两个导线 721、721'。这种线的典型尺寸为几微米宽

且几百纳米高。在靠近线的地方（在数十微米的数量级上）获得很高的场梯度，同时保持场强低于 10mT。如果需要更大的场，可以添加外磁铁。

设备 700 中的分离基于磁性粒子 1、2 需要从一个导线 721 行进到相邻的导线 721' 的移动时间（transfer time）。该移动时间依赖于所获得的速度并且因此依赖于粒子的磁化率。在图 7 中所示的分离步骤的第一阶段 a) 中，所有粒子 1、2 被吸引到第一线 721，因为其提供有电流 I，同时相邻的第二线 721' 断开。在阶段 b) 中，当第一线 721 断开，且接着相邻的第二线 721' 接通时，粒子 1、2 将行进到第二线 721'。在一定的时间后，在阶段 c) 中，第一线 721 回到接通状态，同时持续第二线 721' 的激励。具有高磁化率 χ 的粒子 1 已经行进得足够快，以来到比导线 721、721' 之间的距离的一半更远的地方。因此，这些粒子 1 将继续行进到第二线 721'。然而，具有低磁化率 χ 的粒子 2 将回到第一线 721。在该分离步骤结束处，磁性粒子将因此根据它们的磁化率而被空间分离。通过调节电流 I 和切换频率，可以确定形成移动所需要的最小粒子磁化率。

分离多个部分中的一批磁性粒子可以有利地通过使用具有线阵列和相关控制单元的磁场发生器来执行。图 8、9 和 10 中示出了这种阵列的三个实施例。

在图 8 中，线 821 在 x 方向具有逐渐增加的距离 d_1, \dots, d_9 ，并且它们由控制单元 825 提供相等的电流 I。

在图 9 中，线 921 具有相等的距离 d，但是它们由控制单元 925 来提供在 x 方向逐渐减小强度的电流 I_1, \dots, I_{15} 。

在图 10 中，用相邻线 1021 的组实现上述设计的组合，其中，组内线的距离相等，同时这些“组距离” d_1, \dots, d_{11} 在 x 方向递增。所有线典型地提供有相同的电流。该实施例特别适用于抑制布朗运动的影响，甚至超过已经由与使用微观电流线相关的高场梯度实现的影响，因为粒子必须在相同的距离上进行若干次移动以继续过程。因此避免了由于布朗运动所引起的意外的移动。

通过增加线之间的距离并且/或者通过在 x 方向上减少经过线的电流，可以将磁性粒子分离成多个部分：具有最高磁化率的粒子将能够在 x 方向上进行所有移动，具有最低磁化率的粒子将停留在开始位

置，具有中间磁化率的所有粒子将终止在中间的某些位置。

所述的实施例 700-1000 可以容易地集成到连续流器件 1100 中，正如图 11 中示范性示出的。这里，样本室 1110 包括流体入口 1111、粒子入口 1112、分离区域 1113 和多个出口 1114。当根据由一些运输器件（未示出）给予的流体流，流体和磁性粒子被迫在 y 方向上（图中的从左到右）时，在电流线的时变吸引之下，这些粒子同时在分离区域 1113 中 x 方向上以特定的粒子速度垂直漂移到此。因此，粒子 1、2 的分离部分将最终出现在不同的出口 1114 处。设备 1100 显然提供了基于磁珠磁化率来有效分离大批量磁珠的可能性。

如果如图 8-11 中所示地使用线阵列，必须以特定的时间模式来激励线，以便防止它们的效应的相互干扰。图 12 说明了用于在三个组中被激励的六个导线 W_1, \dots, W_6 的这种激励模式（即，模式可以容易地扩展到其他线），其中，（具有“正确的”，即，足够高的，磁化率的）粒子的转移由箭头指示。如果粒子必须例如从线 W_2 行进到线 W_3 ，在线 W_1 中不允许有任何电流，否则粒子将可能具有向回行进的可能性。更详细地，对于移动具有足够高磁化率的粒子 1，经过连续时间 t 的下面阶段：

t_a : 线 W_1 接通，粒子吸引到线 W_1 ；

t_b : 线 W_1 断开，线 W_2 接通：粒子开始向线 W_2 运动；

t_c : 线 W_1 回到接通，线 W_2 仍然接通：离线 W_2 较近的粒子 1 将继续向线 W_2 运动，离线 W_1 较近的粒子将返回到线 W_1 ；

t_d : 线 W_2 断开，线 W_3 接通：粒子开始向线 W_3 运动；以防止粒子向回运动到线 W_1 ，线 W_1 也断开；

t_e : 线 W_2 回到接通，线 W_3 仍然接通：离线 W_3 较近的粒子 1 将继续向线 W_3 运动，离线 W_2 较近的粒子将向回运动到线 W_2 ；

t_f : 线 W_3 断开，线 W_4 接通：粒子开始向线 W_4 运动；以防止粒子向回运动到线 W_2 ，线 W_2 也断开；

等等。

应当注意，存在其中低磁化率的粒子 2 可以在相反方向运动（图 12 中由虚线箭头指示）的线激励（wire-activities）组合。然而，所提出的激励模式确保了：当这种条件出现时，粒子 1 已经在前向的下一个导线处。因此，粒子 1 将仅仅在一个方向上有效地传输。

总之，所描述的磁性粒子分离器 700-1100 基于允许获得高场梯度 ($>1\text{T}^2/\text{m}$) 的微观电流阵列，其适合用于分离纳米级粒子，同时保持低的总场强 ($<10\text{mT}$)。机构可以是精确的，以使得布朗运动的影响最小化并且还可以集成到连续流动设备器件中，从而提供了根据磁化率有效分离大批量的可能性。

最后，要指出，在本申请中，术语“包括”不排除其他元件或步骤，“一”不排除多个，并且单个处理器或其他单元可以实现多个装置的功能。本发明在于每一个新颖特性特征和每一个特性特征的组合。而且，权利要求中的附图标记不应当解释为限制其范围。

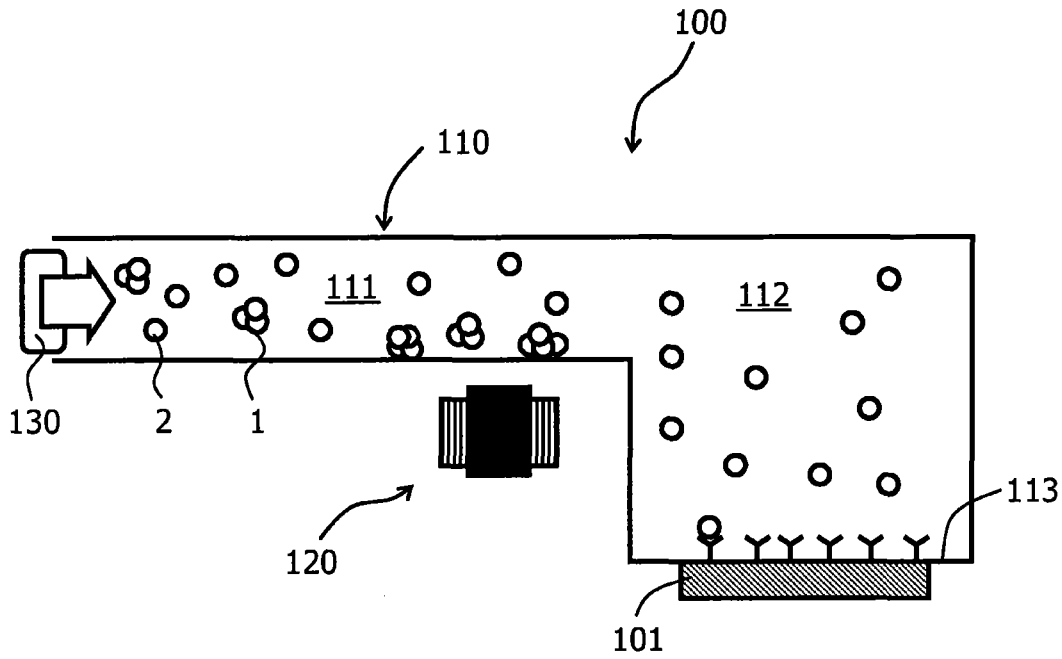


图 1

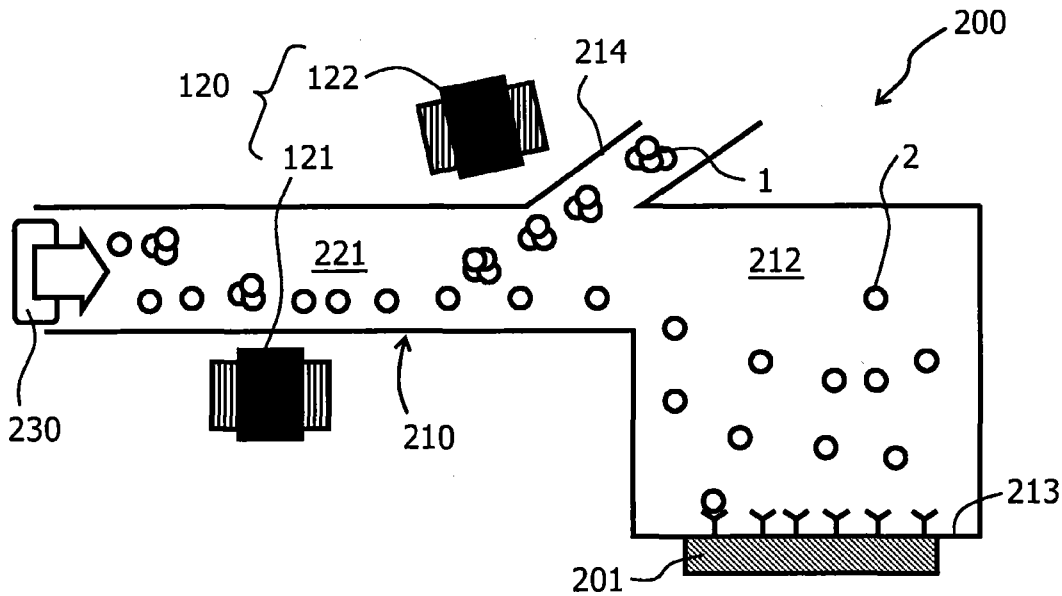


图 2

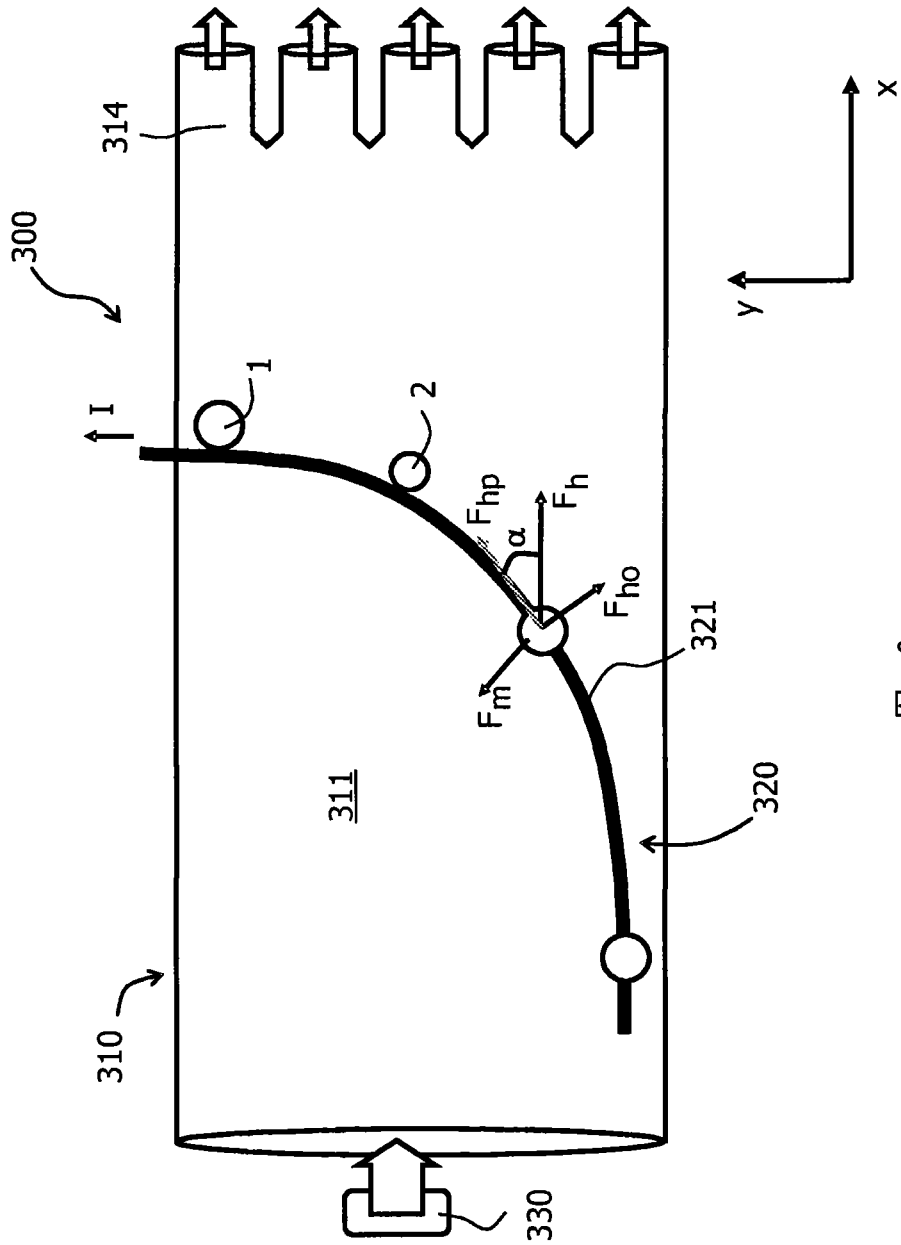


图 3

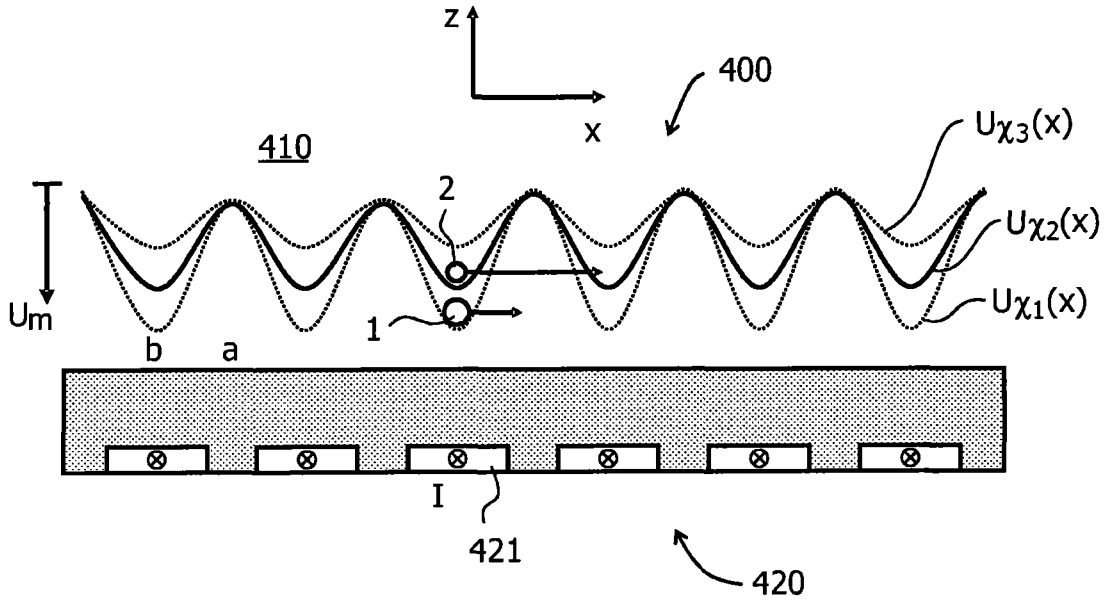


图 4

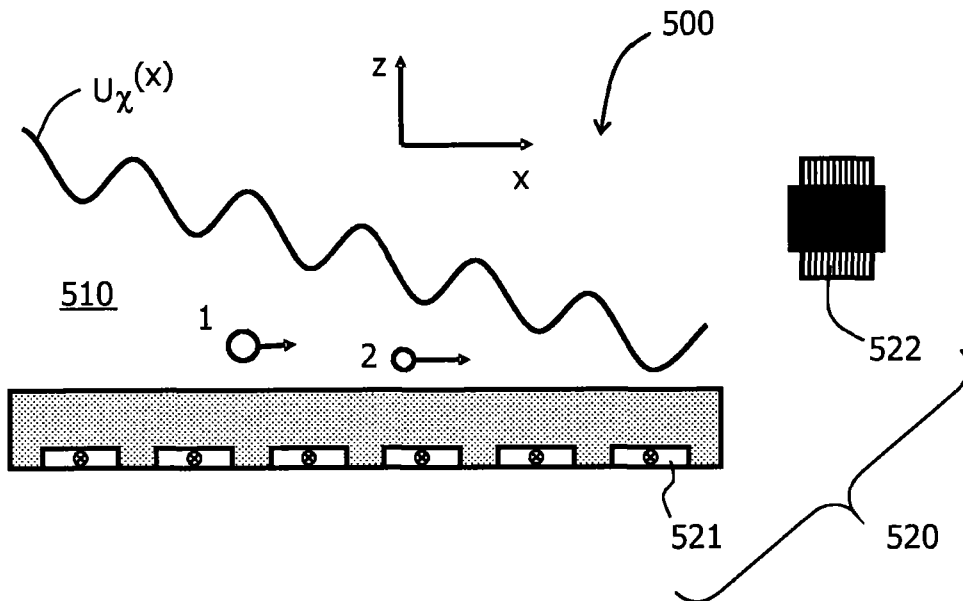


图 5

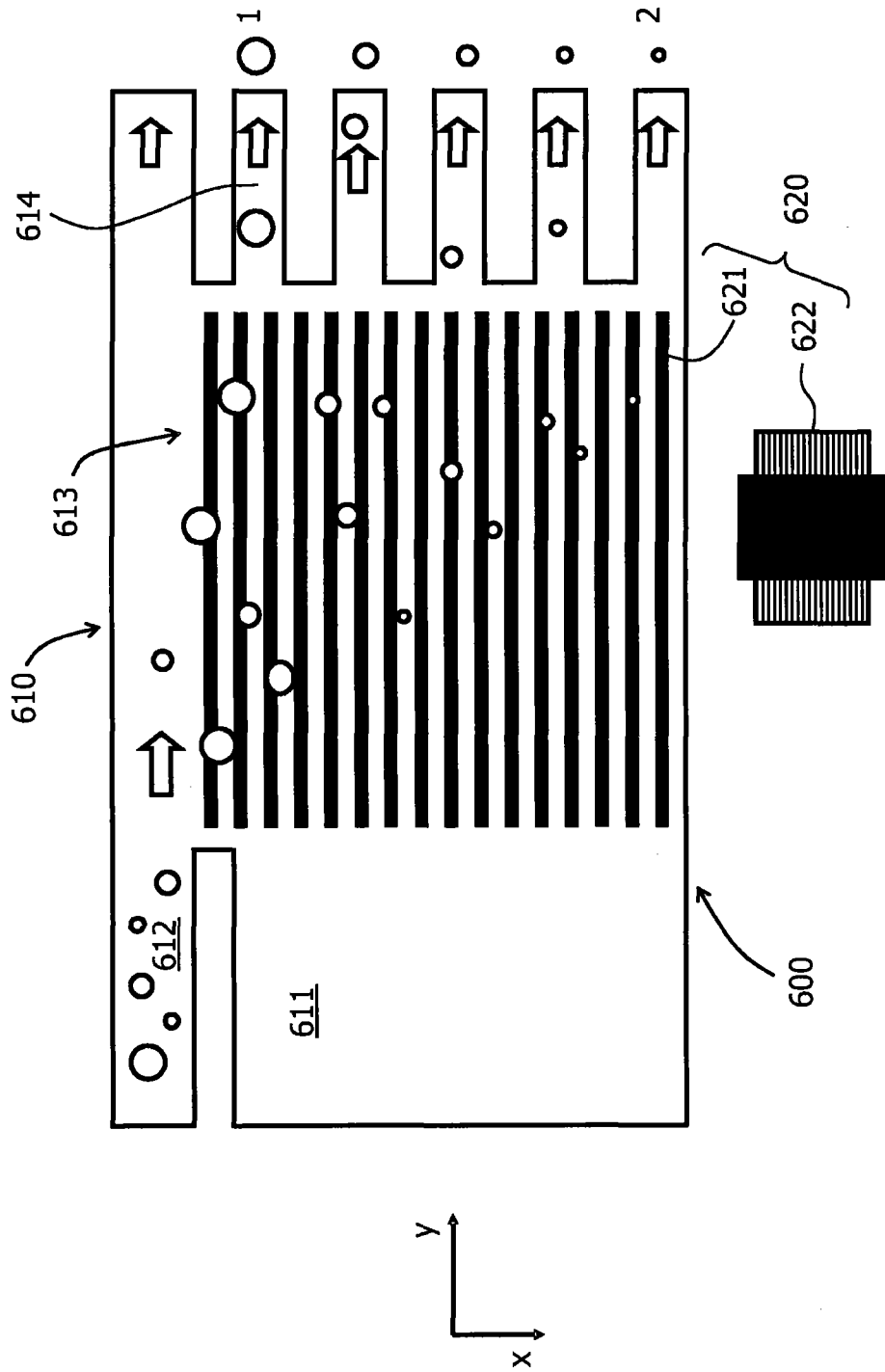


图 6

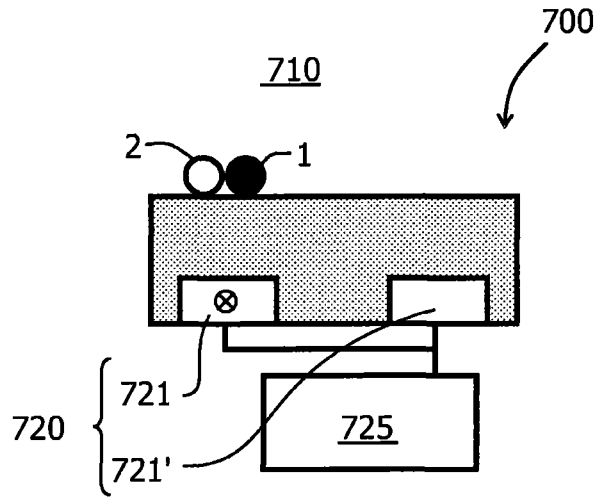


图 7a

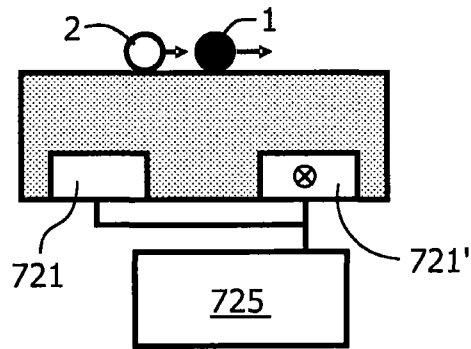


图 7b

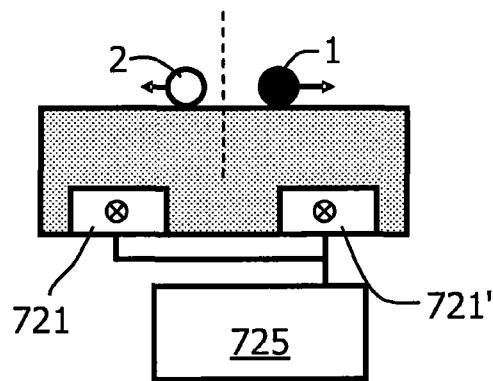


图 7c

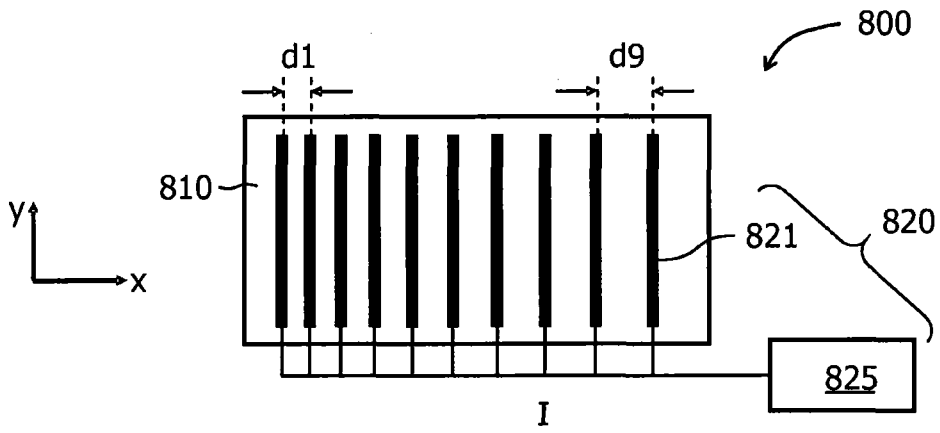


图 8

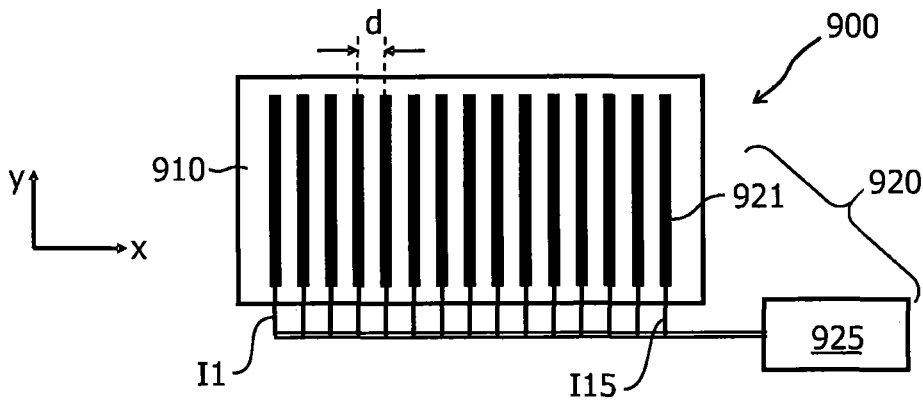


图 9

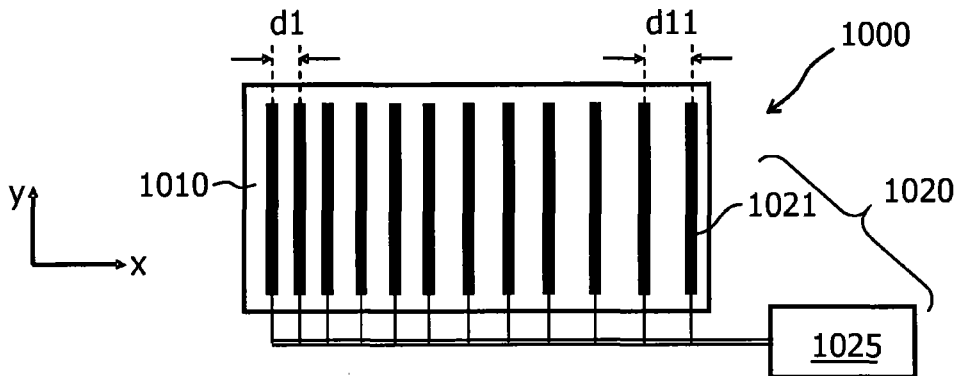


图 10

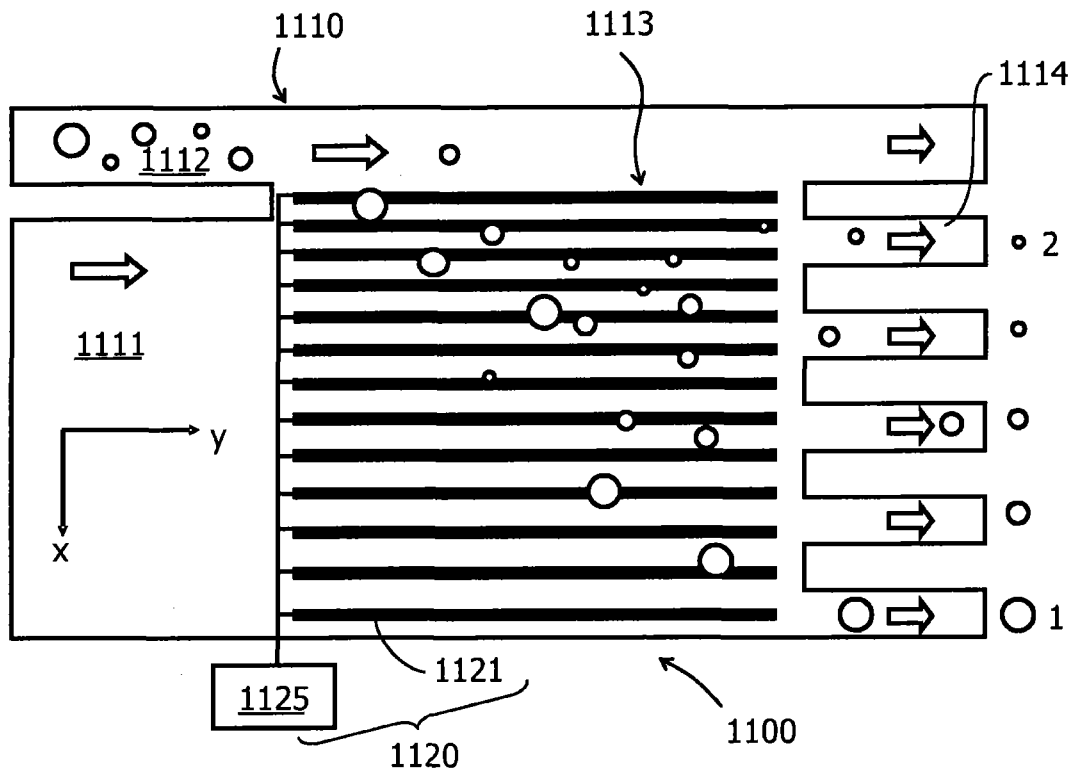


图 11

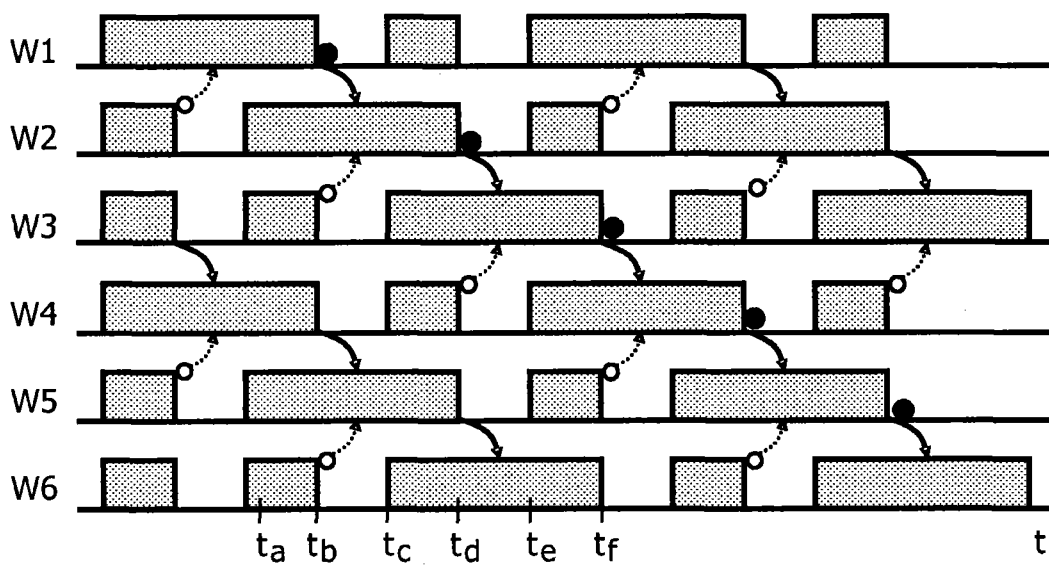


图 12