



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113016044 A

(43) 申请公布日 2021.06.22

(21) 申请号 201980074621.5

(22) 申请日 2019.11.11

(30) 优先权数据

1818421.8 2018.11.12 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2019/053188 2019.11.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/099846 EN 2020.05.22

(71) 申请人 剑桥企业有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 J·费尔海恩 T·维穆尔卡尔

R·考伯恩

(74) 专利代理机构 北京市汉坤律师事务所

11602

代理人 魏小微 吴丽丽

(51) Int.Cl.

H01F 10/26 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

H01F 41/34 (2006.01)

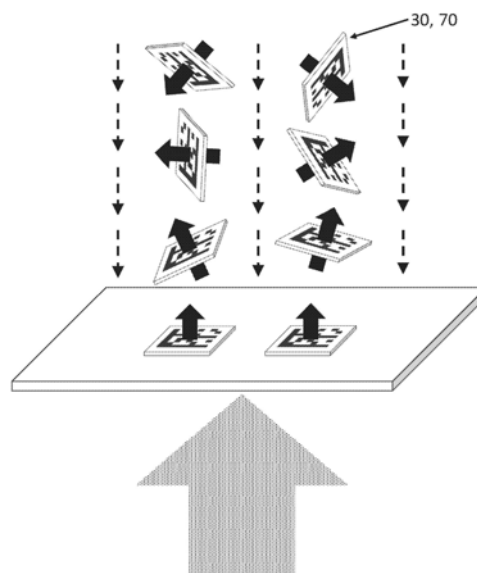
权利要求书2页 说明书11页 附图9页

(54) 发明名称

磁性颗粒及方法

(57) 摘要

磁性颗粒 (30、70) 具有在颗粒的顶表面和该颗粒的相反的底表面之间的分层结构 (6、56)。该结构的层包括一个或多个非磁性层以及一个或多个磁化层。一个或多个磁化层的侧向尺寸与该一个或多个磁化层的总厚度的比例大于500。多个这种磁性颗粒 (30、70) 可以被功能化并且标记有与功能化对应的可读编码 (16、66) 以用于执行诸如生物测定的测定。



1. 一种磁性颗粒,包括在所述颗粒的顶表面和所述颗粒的相反的底表面之间的分层结构,层包括一个或多个磁化层;

其中,所述一个或多个磁化层的侧向尺寸与所述一个或多个磁化层的厚度或总厚度的比例大于500。

2. 根据权利要求1所述的磁性颗粒,其中,所述层包括非磁性层。

3. 根据权利要求1或2所述的磁性颗粒,其中,所述一个或多个磁化层的侧向尺寸与所述一个或多个磁化层的厚度或总厚度的比例大于1000,并且优选地,大于2000。

4. 根据权利要求1、2或3所述的磁性颗粒,其中,所述一个或多个磁化层包括具有磁化强度或平均磁化强度 M_s 的磁性材料的体积 V ,所述一个或多个层的横截面具有长径比 AR ,并且 AR/M_s^2 (其中 M_s 以A/m为单位测量) 大于 $8 \times 10^{-10} \text{ (A/m)}^{-2}$ 。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述一个或多个磁化层包括具有磁化强度或平均磁化强度 M_s 的磁性材料的体积 V ,所述一个或多个层的横截面具有长径比 AR ,并且其中, AR/M_s (其中 M_s 以A/m为单位测量) 大于0.001 (A/m)。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述颗粒的顶表面和底表面以介于5nm至200 μm 之间的颗粒厚度分隔开,和/或所述颗粒的最小侧向尺寸大于1 μm ,并且优选地,大于5 μm 或10 μm 。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述颗粒的最小侧向尺寸与所述颗粒的厚度的比例大于10。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述颗粒的最大侧向尺寸小于1000 μm ,并且优选地,小于500 μm 或200 μm 。

9. 根据权利要求8所述的磁性颗粒,其中,所述颗粒的最小侧向尺寸为所述颗粒的最大侧向尺寸的至少10%,并且优选为所述最大侧向尺寸的至少30%或50%或70%。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述颗粒的侧向周界具有包括凸形边或直边的形状,并且优选地,具有不带凸形边和/或凹角的形状。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述磁性层或所述磁性层中的至少一个磁性层的侧向尺寸与所述颗粒的侧向尺寸相同。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述非磁性层包括选自以下各项的材料:非磁性金属、非金属、半金属和化合物、Al、Ta、Pt、Pd、Ru、Au、Cu、W、MgO、Cr、Ti、Si、Ir、SiO₂、SiO、Sn、Ag、SiN、Ge、聚合物、塑料、这些材料的合金、及其复合物或混合物。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层包括选自以下各项的材料:磁性金属、磁性合金、磁性化合物和超顺磁性纳米颗粒复合物,诸如,Fe、Co、Ni、CoFe、CoFeB、FePt、CoNi、NiFe和Fe₂O₃。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层是面外磁化层。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层是面内磁化层。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒,其中,所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层定位于非磁性材料层与第二非磁性材料层之间。

17. 根据权利要求16所述的磁性颗粒,其中,所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层

与所述颗粒的顶表面间隔开大于颗粒厚度的25%，并且与所述颗粒的底表面间隔开大于所述颗粒厚度的25%。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，其中，所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层的厚度大于0.1nm，并且优选地，大于0.5nm。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，其中，所述一个或多个磁化层的总厚度小于所述颗粒的厚度的25%，并且优选地，小于所述颗粒的厚度的15%或10%。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，其中，所述磁化层或所述磁化层中的每个磁化层是薄膜多层。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，其中，跨所述颗粒的顶表面或底表面平均的净磁场(杂散场)小于2500A/m，并且优选地，小于800A/m或400A/m。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，所述磁性颗粒是通过光刻制作的。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的磁性颗粒，其中，所述颗粒携带可读信息，诸如，选自条形码或2D编码的可读编码，所述可读信息能够在所述颗粒的顶表面或底表面中的一者或两者处或从所述颗粒的顶表面或底表面中的一者或两者读取。

24. 根据权利要求23所述的磁性颗粒，其中，所述颗粒的表面被功能化，并且其中，所述可读信息与该颗粒的功能性对应。

25. 根据权利要求24所述的磁性颗粒，其中，所述颗粒的顶表面或底表面被功能化，并且其中，所述信息能够在与所功能化的同一表面处或从与所功能化的同一表面读取；

和/或其中，每个颗粒的表面被功能化，并且其中，每个颗粒携带与该颗粒的功能化对应的可读信息。

26. 一种用于通过光刻过程制造磁性颗粒的方法，所述磁性颗粒如权利要求1至25中任一项所定义的。

27. 一种用于执行测定的方法，包括：向液体测定样品提供如权利要求24或25所定义的颗粒，允许所述颗粒的功能性与所述测定样品相互作用，施加磁场以将所述颗粒导向到读取位置，以及通过读取可读信息以及所述颗粒的功能性与所述测定样品的相互作用来获得测定结果。

28. 一种用于执行多信道测定的方法，包括：向测定样品提供如权利要求24或25所定义的多个颗粒，允许所述颗粒的功能性与所述测定样品相互作用，施加磁场以将所述颗粒导向到读取位置，以及通过读取两个或更多个颗粒的可读信息以及这些颗粒的对应的功能性与所述测定样品的相互作用来获得测定结果。

磁性颗粒及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种磁性颗粒,以及制造和使用磁性颗粒的方法。

背景技术

[0002] 在各种生物技术应用中已经利用了使用施加的场在各个磁性颗粒上施加机械力的技术。

[0003] 磁性纳米颗粒和微粒的一种重要商业用途目前是用于生物测定,以分离和识别生物分子。由于超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIO)提供了朝外部磁场源迁移的性质,因此其通常用于此商业应用范围。这使得能够通过施加外部磁场而使颗粒朝期望位置导向,以读取测定信息。这些颗粒是通过胶体化学方法制成的纳米颗粒(直径为5-20nm)。这些颗粒的尺寸受到以下事实的限制:如果将颗粒制作得更大超过约20nm,则这些颗粒变成铁磁性并且一个颗粒的杂散磁场对其他颗粒的影响会不利地导致颗粒的磁团聚,这阻止了其在生物测定中的使用。

[0004] 开发磁性颗粒的技术人员需要针对每种应用优化颗粒的磁性。常规上,已经接受的是,对于所有这些各种应用,包括生物测定应用,对于磁性纳米颗粒的高度期望性质是净零磁化剩余状态以避免颗粒团聚。

[0005] 净零磁化剩余状态表示在没有磁场的情况下,磁性颗粒没有净磁矩和外部杂散场。在使用中,磁性颗粒通常悬浮在液体或流体介质中并且可以在该介质内自由运动。对于具有非零剩余矩的颗粒,颗粒的杂散场可能会相互作用并导致颗粒团聚或凝聚在一起。这是不被期望的,因为在生物技术应用中使用磁性颗粒的目的是能够通过施加外部磁场来导向或引导悬浮在液体或流体介质中的颗粒的运动。如果磁性颗粒团聚,则这不能实现。

[0006] 另外,在本领域中应理解,为了确保来自环境的小磁场不会通过在磁性颗粒中感应出磁矩而引起团聚,具有零净磁化剩余状态的颗粒在小场处也应具有低磁化率。

[0007] 此外,如果使用具有高磁化率的颗粒,则在已施加了施加的场以期望方式引导颗粒或使颗粒运动之后,然后在移除施加的场后,在施加场期间已经团聚的颗粒保持团聚。本领域技术人员应理解,在用于生物技术应用的磁性颗粒中也应避免这种情况。

[0008] 因此,在本领域中产生不团聚的磁性纳米颗粒的现有技术已经完全集中在具有零净剩余磁化状态、优选地具有低磁化率的系统上。这包括各种系统,诸如超顺磁性纳米颗粒、磁涡旋微颗粒和纳米颗粒、以及利用反铁磁耦合以在颗粒中的相邻磁性层之间产生相反磁化构型的微粒和纳米颗粒。

[0009] 一项重要的生物技术应用用于对生物样品进行多重免疫测定。生物样品中蛋白的准确定量对于研究和临床诊断应用都至关重要。多重免疫测定同时定量给定样品中的多种不同蛋白。以这种方式分析样品的蛋白指纹图谱具有加速研究和实现改善诊断的潜力。为响应这一市场需求,已经开发了诸如Luminex(RTM)、Firefly(RTM)和Fireplex(RTM)的多重测定系统。这些系统使用各种颗粒组,其中,每个颗粒涂覆有适合一种特定分析物的捕获抗体。然后可以通过使用标记有荧光标记的检测抗体将多组特定于分析物颗粒进行组合以同

时检测和定量多个靶物。Luminex (RTM) 系统基于聚苯乙烯或顺磁性微球或微珠,这些微球或微珠内部用不同强度的红色和红外荧光团染色以允许将一组微珠与另一组微珠区分开。Firefly (RTM) 和Fireplex (RTM) 系统也使用荧光团以允许将一个颗粒组与另一个颗粒组区分开,但是在这种情况下,颗粒以通过在每个端部施加不同荧光团进行编码的棒状形式。荧光团的测量再次旨在将一根棒与另一根棒划分开。

[0010] 然而,实际上,这些系统由于在测定结果中确定性地划分多重信道之间的能力有限而受到受限的多重复用(可以识别的不同蛋白的数量有限)的困扰。

发明内容

[0011] 如现在将进行参考的所附独立权利要求中所定义的,本发明提供了一种磁性颗粒、用于执行测定的多个磁性颗粒以及一种用于使用该一个或多个磁性颗粒执行测定的方法。本发明的优选或有利特征在从属权利要求中提出。

[0012] 因此,在第一方面,本发明可以提供一种磁性颗粒,其包括在所述颗粒的顶表面和所述颗粒的相反的底表面之间的分层结构,一个或多个层包括一个或多个磁化层。所述一个或多个磁化层的侧向尺寸与所述一个或多个磁化层的厚度或总厚度或有效厚度的比例大于500。换言之,所述一个或多个磁化层的横截面的长径比可以大于500。在优选实施例中,所述比例可以更高,例如大于800或大于1000或1500或2000。

[0013] 所述颗粒还可以包括非磁性层,其可以有利地为磁性层提供机械支撑并且可以确定所述颗粒的物理特征,诸如其机械性质和其密度。

[0014] 所述颗粒可以包括一个磁化层,或者其可以包括一个以上这种层。如果其包括两个或更多个磁化层,则各层可以彼此相邻或彼此接触,或者它们可以用在它们之间的非磁性材料彼此间隔开。具有一个以上磁化层的颗粒中的磁性剩余层的总厚度或总体厚度可以是那些磁性层(不包括在它们之间的任何非磁性层)的厚度之和。在一些实施例中,所述分层结构可以包括许多磁化层和/或许多非磁性材料层。

[0015] 磁化或磁性层可例如包括任何合适的一种或多种磁性材料,诸如铁磁材料、元素或合金,或者超顺磁性纳米颗粒的复合物。

[0016] 所述颗粒的形状优选地为基本上平的,包括彼此上下堆叠的一个或多个基本上平的磁性层和/或非磁性材料层。这些层优选地具有彼此基本上相同的形状和尺寸,每个层具有与所述颗粒本身相同的侧向形状和尺寸。然而,如下进一步描述的,所述颗粒的形状和结构可以与此不同。

[0017] 所述颗粒可以具有零磁性剩余或非零磁性剩余。然而,发明人已经发现,即使颗粒具有非零磁性剩余,则实现本发明的颗粒的形状和结构也会在所述颗粒的表面处显示出意想不到的低杂散场,使得悬浮在流体或液体介质中的多个颗粒可以有利地不团聚或凝聚。出人意料的是,发明人已经发现,无论颗粒是否完全磁性剩余的情况都是如此。

[0018] 在本发明的优选实施例中,当施加外部场时,所述颗粒具有足够的磁矩以使所述外部场向所述颗粒施加期望力。所述期望力可以根据所述颗粒的应用(诸如在用悬浮在流体介质中的颗粒的生物测定中)。在实际实施方式中,施加的外部场通常小于2T或1T或0.5T,并且通常可以大于0.05T或0.1T或0.25T。

[0019] 例如,在生物或化学测定中,可能期望使用所述外部场来使流体介质内的颗粒导

向。所述磁矩可以是由于所述颗粒本身的磁化引起的,或者其可以是由所述外部场在所述颗粒中感应的。然而,对于所述颗粒,重要的是包含足够的磁性材料以能够实现待生成的期望力。

[0020] 由施加至颗粒的外部场生成的磁矩可以根据所述颗粒中磁性材料的总体积 V 乘以该材料的磁化强度 M_s 。因此,对于实现本发明的颗粒而言, $V \cdot M_s$ 的值优选地大于预定值,诸如 10^{-18} J/T 或 $5 \times 10^{-18} \text{ J/T}$ 或 10^{-17} J/T 。

[0021] 发明人已经发现,磁性材料在所述颗粒内的物理分布可以确定所述颗粒附近的杂散场,并因此确定各颗粒彼此相互作用和/或团聚的趋势。发明人已经发现,以具有带高长径比 AR 的横截面的一层或多层(优选平行层)的形式分布所述磁性材料可以生成有利地低的杂散场。这种优选的颗粒几何形状可以有利地提供具有低杂散场并且几乎没有或没有团聚趋势的颗粒。

[0022] 为了以更定量的方式评估该颗粒几何形状,发明人建议在优选的颗粒中,一个或多个磁性层的参数 AR/M_s^2 (其中, AR 为无量纲比例并且 M_s 为在所述一个或多个磁性层中以 A/m (1000 A/m 等于 1 emu/cm^3)为单位测量的磁性材料的磁化强度)优选地大于 $8 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{A}^2$ 或 $1.2 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{A}^2$ 或 $8 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{A}^2$ 。

[0023] 替代地或另外,发明人已经确定参数 AR/M_s 优选地大于 $1 \times 10^{-3} \text{ m}^{-1}/\text{A}^{-1}$ 或 $3 \times 10^{-3} \text{ m}^{-1}/\text{A}^{-1}$ 或 $5 \times 10^{-3} \text{ m}^{-1}/\text{A}^{-1}$ 。

[0024] 这些限制与层的上方或下方10倍层厚度处小于约 2500 A/m (300 e)的杂散场对应。根据各颗粒的应用和环境,该杂散场的水平可以有利地防止团聚。

[0025] 当估算颗粒结构的 AR 值时, AR 可以是所述结构的横截面的侧向尺寸除以所述结构的厚度。对于磁性材料层,所述侧向尺寸可以是该层的最小侧向尺寸,或者,如果所述层的形状更复杂,则优选地考虑所述层的平均侧向尺寸。如果所述层的厚度是恒定的,则该厚度可以用于 AR 的计算。如果层的厚度变化,则可以使用平均厚度。

[0026] 例如,如果所述磁性材料跨越所述颗粒的整个侧向尺寸,并且特别是如果所述颗粒的厚度与所述一个或多个磁化层的厚度足够类似(诸如小于所述一个或多个磁化层的厚度的10倍或5倍),则使用所述颗粒本身的等效侧向尺寸和厚度尺寸来计算 AR 可以是合适的。在评估 AR/M_s 以及对于所述颗粒使用 AR 值的这种方法中,可以通过计算稀释的 M_s 值来修改 M_s 值,所述稀释的 M_s 值是所述颗粒中的磁化材料的 M_s 乘以所述颗粒中未磁化材料和磁化材料的体积比。

[0027] 颗粒可以包括例如以由非磁化材料层间隔开的磁化层的堆叠的形式的多个磁化层。在这种情况下,如果所述磁化层彼此间隔开足够小的距离,诸如小于最薄层厚度或平均层厚度的5倍、10倍或20倍,则可以使用所述磁化层的总厚度或所述堆叠中的最外磁化层之间的距离(包括任何介于中间的非磁性层的厚度)来评估 AR 。

[0028] 如果颗粒包括跨越所述颗粒厚度的足够部分的多个层,则可以使用所述颗粒厚度评估 AR 。

[0029] 如果颗粒包括多个层,则用于评估厚度以计算 AR 的替代方法可以是计算所述磁化材料的稀释厚度。如果例如总厚度为 T_m 的两个或更多个平行磁化材料层被总厚度为 T_{nm} 的非磁性材料层分隔开,则所述磁化材料的稀释厚度将为 $T_m/(T_m+T_{nm})$ 。

[0030] 还可以通过测量来评估整个颗粒的 AR 和 M_s (用于计算 AR/M_s^2 或 AR/M_s)。如果(例如,

使用振动样品磁力计)测量了未知结构但已知尺寸的一定数量颗粒的磁矩,则可以使用总颗粒体积和每个颗粒的总矩来求出有效 M_s 。所述颗粒或一个或多个金属层的侧向尺寸和厚度可以例如使用显微镜和/或电子显微镜技术直接测量以评估AR。

[0031] 实现本发明的颗粒的形状优选地为平面的,其中,其长度和宽度两者均大于其厚度。有利地,所述颗粒的长度和宽度,或所述颗粒的垂直于彼此测量的两个侧向尺寸彼此类似,或彼此相差小于约10%、30%、50%或70%。颗粒通常可以是以圆形、椭圆形或多边形的盘,或者是具有正方形或矩形周界的大体平的长方体的形式。

[0032] 颗粒中的所述磁性材料优选地以所述颗粒内的一个或多个层的形式基本跨所述颗粒的总侧向尺寸延伸。可以参考所述一个或多个层的最小侧向尺寸或平均侧向尺寸来估算所述一个或多个磁性层的长径比,所述最小侧向尺寸或所述平均侧向尺寸可以与所述颗粒的侧向尺寸相同或小于所述颗粒的侧向尺寸。如果存在一个磁化层,则长径比AR可以是所述磁性层的最小或平均侧向尺寸除以其厚度(如果厚度变化,则可以是平均厚度)。如果存在多个磁化层,则长径比AR可以评估为侧向尺寸除以这些层的总厚度,或者如果不同的层具有不同的侧向尺寸,则长径比AR可以评估为平均侧向尺寸除以这些层的总厚度。

[0033] 在优选实施例中,所述颗粒的顶表面和底表面可以以介于5nm或10nm或50nm或100nm和100 μ m或50 μ m或5 μ m或1 μ m或500nm之间的颗粒厚度分隔开。所述颗粒的最小侧向尺寸可以大于1 μ m,并且优选地,大于5 μ m或10 μ m,并且最大侧向尺寸可以小于500 μ m或200 μ m或100 μ m或50 μ m。所述颗粒的最小侧向尺寸与所述颗粒的厚度的比例可以大于10或20或50和/或小于2000或1000或500。在这种优选实施例中,所述颗粒因此可以具有相当平的、高长径比的形状,尽管其他实施例设想了较低长径比的颗粒形状,以及甚至球形或立方体形的颗粒。如以上和在此中所讨论的,这种较低长径比的颗粒可以包括具有更高长径比的一个或多个磁化层。

[0034] 在包括一个以上磁化层的实施例中,那些层优选地基本上彼此平行。在包括一个以上磁化层的实施例中,那些层优选地具有彼此类似的形状和/或面积,并且可以方便地彼此重叠,可选地彼此完全重叠。

[0035] 所述颗粒的相反的顶表面和底表面有利地是平的,但是一个或两个表面可以可选地是弯曲的或不平的,而不会影响具有足够小的杂散场以避免团聚的颗粒的期望性质。因此,所述颗粒本身可以是平的或弯曲的。但是在每种情况下,相反的顶表面和底表面可以有利地具有足够大的面积,以使得诸如可读信息(诸如以条形码或2D编码形式的可读编码)的特征能够被应用于所述顶表面和/或所述底表面,使得可以通过读取信息来识别各个颗粒或各个颗粒群组(如果一个颗粒群组中的颗粒都类似地进行了标记)。这种信息可以应用到所述顶表面和/或所述底表面,或者可以应用在所述顶表面和/或所述底表面下方,例如在足够透明以允许通过一个或多个表面层读取编码或信息的所述一个或多个表面层下方。此外,所述顶表面或所述底表面可有利地形成合适的基底以将其他功能性(诸如本文所述的用于生物技术或化学应用的生物功能性或化学功能性)应用至所述颗粒。

[0036] 因此,在一个优选实施例中,所述颗粒的形状可以是以薄(低厚度)的侧向延伸的形状的形式,诸如以高长径比的长方体或盘的形式。(长径比是指最小侧向尺寸或平均侧向尺寸与厚度的比例)。替代地,所述磁性颗粒的形状可以描述为柱形,所述颗粒的厚度沿柱体的轴向方向,其中,所述柱体的外围形状优选地选择为使得其通常具有凸形的或直的一

个或多个边缘,有利地不具有凹角。优选的外围形状是矩形或正方形或圆形。

[0037] 如上所述,虽然具有高长径比或柱形形状,但是可以预期,虽然所述颗粒优选是平的,具有平的顶表面和底表面,但是本发明的实施例可以包括弯曲的或非平的颗粒,或具有弯曲或不平的上表面和下表面的颗粒,同时实现提供不团聚的磁性颗粒的目的。

[0038] 优选地,所述磁性颗粒的最小和最大侧向尺寸相差小于90%或小于70%。在优选实施例中,所述颗粒的最小侧向尺寸大于5 μm ,并且优选地大于10 μm ,和/或所述颗粒的最大侧向尺寸小于500 μm ,并且优选地小于200 μm 、100 μm 或75 μm 。这些尺寸可以由技术人员根据所述颗粒正用于的应用以及所述颗粒的诸如期望机械强度的需求来选择。

[0039] 所述磁性颗粒的分层结构有利地包括磁化层和非磁性层。所述非磁性层可以为所述颗粒提供机械强度并且可以为所述磁化层提供合适的基底。因此,所述非磁性层可以有利地包括选自以下各项的材料:Al、Ta、Pt、Pd、Ru、Au、Cu、W、MgO、Cr、Ti、Si、Ir、SiO₂、SiO、Sn、Ag、聚合物、塑料、这些材料的合金、以及包括这些材料的复合材料或混合物。

[0040] 所述颗粒可以包括两个或更多个非磁性材料层,其可以类似地选自该群组。

[0041] 所述磁化层或铁磁层可以由任何合适的材料形成,并且在优选的实施例中可以包括选自例如金属或金属合金(诸如Fe、Co、Ni、CoFe、CoFeB、FePt、CoNi和NiFe)的材料。

[0042] 所述磁化层可以例如包括磁性材料和贵金属(诸如Pt/CoFeB)的交替层的磁性多层堆叠,其中,该对已知提供垂直磁性各向异性。

[0043] 所述磁化层优选是面外磁化层,但是可以是不同磁化的层,诸如面内磁化层。

[0044] 为了实现对外部场的快速响应,对于所述磁性颗粒而言,可以期望高饱和磁矩。选择所述磁性材料以实现此目的。

[0045] 所述磁性颗粒的分层结构可包括一个以上非磁性材料层,和/或可包含一个以上磁化材料层。在优选实施例中,所述颗粒可以包括定位于两个非磁性材料层之间的磁化层。

[0046] 颗粒可以包括两个或更多个磁化层,这些磁化层组合设置成在没有施加的场的情况下具有零磁性剩余。这种颗粒可以具有磁性磁化率,使得外部场的施加在所述颗粒中感应出磁矩。因此,可以施加外部场以使所述颗粒运动或给所述颗粒导向,例如穿过流体介质。然而,有利的是,由于实现本发明的颗粒的形状使得即使在感应出磁矩时所述颗粒周围的杂散场也可以有利地低到不会引起颗粒团聚,因此所述颗粒无论具有高磁化率还是低磁化率都无关紧要。

[0047] 在这种颗粒中,所述磁化层可以有利地与所述颗粒的顶表面间隔开大于所述颗粒厚度的25%并且与所述颗粒的底表面间隔开大于所述颗粒厚度的25%。该结构可以有利地进一步减小在所述颗粒的相反的顶表面和底表面处的杂散磁场。

[0048] 优选地,所述磁化层可以具有大于0.1nm、或0.4nm、1.0nm或1.5nm的厚度或平均厚度。优选地,所述磁化层的厚度可以小于所述颗粒的总体厚度的25%,并且特别优选地小于所述颗粒的总体厚度的15%或10%。如果所述颗粒的机械强度对期望的应用是足够的,则所述颗粒可以仅包括磁化层。

[0049] 所述磁化层可以例如是薄膜多层。

[0050] 在所述颗粒的顶表面或底表面的一小段距离内或该一小段距离处,跨侧向表面平均的净磁场(杂散场)可优选地小于2500A/m(300e)并且特别优选地小于800A/m(100e)或400A/m(500e)。该场可以例如通过使用磁原子力显微镜在表面处或在距表面的一小段距离

(诸如10nm、50nm或100nm)处进行测量。发明人的实验已经表明,这些外部磁场或杂散磁场足够小以避免磁性颗粒的团聚。

[0051] 实现本发明的磁性颗粒可以方便地通过光刻过程制造或制作。

[0052] 本发明的第二方面可以有利地提供一种具有如上所述尺寸的磁性颗粒,但是优选地,其中,所述颗粒的顶表面和所述颗粒的相反的底表面以介于5nm和200 μ m之间的颗粒厚度分隔开,所述颗粒的最小侧向尺寸大于1 μ m,并且所述最小侧向尺寸与厚度的比例大于10,并且其中,所述颗粒包括贯穿其厚度的分层结构,这些层包括一个或多个磁性剩余层或一个或多个磁化层以及一个或多个非磁性材料层。这种颗粒可以方便地通过光刻过程制作并且可以包括本文描述的发明的第一方面的特征中的一个或多个。

[0053] 在本发明的另一方面,所述颗粒的顶表面或底表面可以携带可读信息,诸如可读编码。这可以是例如条形码或2D编码。这可以允许通过例如用照相机和合适的软件读取信息来远程地识别所述颗粒。

[0054] 在优选的实施例中,所述颗粒的磁性性质使得能够施加合适的外部磁场来导向或移动或驱动颗粒穿过流体介质到用于读取编码或信息的预定位置。例如,具有高长径比形状的、带有其上携带信息或编码的大的顶表面或底表面的颗粒可以被引导使得其与基底或其他支撑表面接触,以便于读取编码或信息。

[0055] 在本发明的又一方面,所述颗粒的顶表面和/或底表面可以被功能化,例如生物功能化或化学功能化。这可以有利地与将可读信息应用于所述颗粒相结合。例如,所述颗粒的顶表面或底表面可以携带可读编码,并且相同或相反的表面可以被功能化。此外,在优选实施例中,可以提供多个颗粒,其中,每个颗粒携带与该颗粒的功能化对应的可读信息。

[0056] 这种颗粒可以通过将所述颗粒提供给液体或流体测定样品并允许所述颗粒的功能性与所述测定样品(例如与所述测定样品的生物分子或其他成分)相互作用来实现诸如生物测定之类的测定。可以施加磁场以将所述颗粒导向到读取位置,并且通过读取可读编码并测量所述颗粒的功能性与所述测定样品的相互作用来获得测定结果。

[0057] 可以通过提供多个颗粒来执行多信道测定,其中,每个颗粒携带与该颗粒的不同功能性相对应的可读信息。所述多个颗粒可以包含颗粒群组,每群组中的颗粒携带类似的可读信息并且被类似地功能化。所述多个颗粒可以与液体或流体测定样品接触,从而允许所述颗粒的功能性与所述测定样品相互作用。施加磁场以将所述颗粒导向至读取位置,并且通过读取针对两个或多个颗粒的可读信息并测量每个颗粒的对应的功能性与所述测定样品的相应的相互作用来获得测定结果。

[0058] 以这种方式使用可读信息来识别颗粒可以有利地提供多重平台,在所述多重平台中,所述颗粒可以精确地彼此区分。条形码或2D编码的使用例如可以提供比现有的多重测定平台明显更鲁棒的过程以识别不同颗粒,其中,多重信道之间的串扰最小。另外,以这种方式使用可读信息可以实现使用比当前可能的数目多得多的多重信道。例如,条形编码或2D编码能够实现1000重(plex)或10,000重,或者如果需要的话甚至更多。

[0059] 因此,在优选实施例中,本发明可以涉及光刻定义的,垂直(或面外)磁化颗粒,有利地以铁磁微盘(微粒、纳米颗粒、微载体等)的形式以用于生物技术应用。例如,这些颗粒可以通过光刻并通过磁化薄膜多层的物理气相沉积制作的铁磁微粒或微盘(在每个侧向尺寸中或两个正交侧向尺寸中,介于1-500 μ m或1-200 μ m,或优选地5-100 μ m之间,并且厚度

介于10nm和200 μm 之间,或优选地20nm和10 μm 之间)。例如,所述颗粒可以是圆形或正方形,直径或边长为40 μm ,并且厚度为100nm。或者,其直径或边长可以为100 μm ,并且厚度为1 μm 。所得到的高平面长径比的超薄盘或微盘(其由于其携带功能化(诸如用于诊断工具的生物功能抗体)的能力而被称为磁性载体(MC))为铁磁的并具有高磁矩。MC可以是光刻定义的。由于每个磁性层的长径比(磁性层总体厚度通常为1nm或5nm并且侧向尺寸为数十 μm),因此,MC在悬浮在流体中时不会团聚,并且垂直于MC平面的磁化方向使来自每个颗粒的杂散磁场可忽略。

[0060] 在优选形式中,MC的特征在于与所述微盘的表面法线平行的磁化方向,以及矫顽磁化反转和高磁性各向异性。这些性质可以全部都能够实现在外部磁场的影响下对于它们的磁性响应以及因此它们在流体中的机械行为的更高程度控制。

[0061] 优选地用于制作所述颗粒或MC的物理气相沉积过程能够在形成MC的磁性薄膜的沉积中实现亚纳米级的控制,并因此在MC的磁性性质的设计中提供了极高精度。这可以有利地使得其适合于不同的应用。此外,可以将条形码(或其他可读信息)光刻地添加到MC的表面,并且可以选择表面材料以利用兴趣分子进行最佳功能化。

附图说明

[0062] 本发明的具体实施例和最佳模式

[0063] 现在将参考附图通过示例的方式描述本发明的具体实施例,在附图中:

[0064] 图1示出了根据本发明的第一和第二实施例的用于制作磁性颗粒的两个过程、即过程A和过程B中的步骤;

[0065] 图2是在实施例的颗粒中使用的磁性薄膜Au(100.0)/Ta(2)/Pt(4)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(5.0)的磁性响应的极磁光克尔效应(MOKE)测量;

[0066] 图3(a)和图3(b)示出了如何通过施加的场将根据实施例的颗粒中的可读编码和磁性状态进行联系以确保可读编码可以始终对准外部检测器(诸如照相机或条形码读取器)并且显示颗粒的由检测器成像的可读编码图像;

[0067] 图4示出了作为距根据实施例制造的颗粒的表面的距离的函数的杂散场强度;以及

[0068] 图5(a)和图5(b)示出了根据本发明的另一个实施例的适用于生物测定的功能化颗粒并且示出了根据本发明的另一个实施例的颗粒用于实现流线多重测定的使用。

具体实施方式

[0069] 本发明的具体实施例涉及由超薄垂直磁化CoFeB/Pt层制成的高磁矩微粒的制作。这些颗粒的形状的高长径比导致来自每个颗粒的极低杂散磁场,使得磁性纳米颗粒没有示出颗粒间相互作用(并且因此没有团聚)。当施加外部磁场时,颗粒利用强制性急剧切换而过渡至磁性饱和并完全剩余。使用简单且鲁棒的光刻过程将各个条形码添加到颗粒并且可以进行光学读取。如下所述,已经证明了使用磁性颗粒的鲁棒多重测定(例如细胞因子测定)突出了其在测定应用中的潜力。

[0070] 在实施例中,光刻制作的磁性颗粒可以有利地实现高磁矩、没有颗粒间相互作用、

用于功能化的大表面面积以及鲁棒颗粒的特定条形编码。考虑到这些颗粒携带功能化和可读信息两者的能力,这些颗粒可以称为磁性载体(MC)。颗粒的大表面面积可以比常规测定颗粒有利地提供更多用于功能化的面积。

[0071] 光刻法定义的磁性纳米颗粒在现有技术中是已知的,例如T.Vemulkar、R.Mansell、D.C.M.C.Petit、R.P.Cowburn和M.S.Lesniak著作的“Highly tunable perpendicularly magnetized synthetic antiferromagnets for biotechnology applications”(Appl.Phys.Lett.,2015);H.Joisten等人著作的“Self-polarization phenomenon and control of dispersion of synthetic antiferromagnetic nanoparticles for biological applications”(Appl.Phys.Lett.,vol97,no.25,p.253112,2010),以及S.Leulmi等人著作的“Comparison of dispersion and actuation properties of vortex and synthetic antiferromagnetic particles for biotechnological applications”(Appl.Phys.Lett.,vol 103,no.13,p.132412,2013)。但是与通常这些光刻定义的颗粒和其他磁性纳米颗粒形成鲜明对比的是,本文使用的MC不需要设计净零剩余磁化状态来防止颗粒团聚。本文使用的MC可以可选地具有净零剩余(以及易于在外部磁场中产生磁矩),但是除了技术人员的常规期望外,它们不需要净零剩余来避免团聚。由于颗粒中的磁化材料的形状和/或颗粒的形状,无论在没有外部场的情况下剩余磁化是否为零,颗粒的杂散场足够低以避免团聚。

[0072] 实施例中的MC是极高长径比的长方体,其中,平面长度和宽度为40微米,并且厚度为大约150纳米。

[0073] 图1示出了根据本发明的两个实施例的用于制作磁性颗粒或MC的两种光刻过程(A和B)。

[0074] 在图1.A1至图1.A11中示出了过程A。在图1.A1中,通过磁控溅射而在Si基底4上生长50nm的由Al制成的牺牲层2。然后,也通过磁控溅射在该牺牲层的顶部上生长颗粒薄膜堆叠的基部6。该基部由以下11层构成(厚度以nm为单位):

[0075] Au(100.0)/Ta(2)/Pt(4)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(5.0)。

[0076] 在图1.A2中,将光致抗蚀剂8旋转涂覆在MC基部6上。然后,在光刻图案化期间,使用光掩模10暴露光致抗蚀剂,该光掩模10定义了如图1.A3中的颗粒条形码(或可读编码)。该标准光刻过程在图1.A4中所示的光致抗蚀剂中产生多个孔12,其中,如图1.A5所示,使用磁控溅射将条形码对比材料14(诸如15nm的Ta)沉积在颗粒基部的顶部。孔的形状和图案定义了条形码16。

[0077] 然后,在诸如丙酮的溶剂中移除光致抗蚀剂,并且如图1.A6所示,在颗粒基部6和条形码16的顶部上旋转涂覆新的光致抗蚀剂层18。在第二光刻图案化过程中使用掩模20暴露这些以定义颗粒的形状。在图1.A7所示的该步骤中,将定义颗粒形状的多个孔22对准,使得条形码在孔的中心处对准。

[0078] 在图1.A9中,通过磁控溅射添加了颗粒(MC)盖24和离子束研磨硬掩模26,两者分别由30-40nm的Au和200nm的Al构成。金的厚度选择为确保用Au对颗粒(在顶表面和底表面两者上)完全涂覆,以用于生物相容性并提供用于生物功能化的表面。然而,Au的厚度足够薄以允许条形码通过Au层被读取。

[0079] 在图1.A9中,然后在诸如丙酮的溶剂中移除光致抗蚀剂18,然后将整个样品进行离子束研磨28,一种标准减法图案化过程。将不受离子束研磨硬掩模保护的任​​何薄膜研磨掉。因此,研磨移除形成颗粒薄膜堆叠的基部的不在定义的颗粒形状内的所有薄膜。到达牺牲层时,研磨过程停止。任何剩余的A1硬掩模26可以通过在3-5%的四甲基氢氧化铵溶液或等效的A1溶液蚀刻剂中浸泡10-30分钟的溶解而移除。

[0080] 因此,光刻图案化确定了颗粒的平面形状,并且物理气相沉积过程确定了其厚度和组成。

[0081] 在这一阶段,具有条形码的颗粒30(即MC)被完全定义并且位于牺牲层的顶部。然后,施加大于用于颗粒的磁性薄膜的矫顽场的磁场32,以确保所有颗粒都垂直于颗粒的顶表面和底表面以“向上”状态被面外磁化,如图1.A10所示。替代地,可以将颗粒全部以“向下”状态磁化。这将颗粒的磁化与颗粒的物理结构在竖直方向上联系起来,从而允许在任何下游步骤(诸如溶液中分析或图3中所示的重新沉积)中对准条形码。

[0082] 最后,如图1.A11中所示,将颗粒下方的A1牺牲层溶解在适当的溶剂中以将颗粒30从基底上提起并将其释放到流体介质中的溶液中。

[0083] 图1.B1至图1.B11中示出了过程B。在图1.B1中,将光致抗蚀剂层50旋转涂覆在Si基底4上。然后,在图1.B2中使用光掩模52暴露光致抗蚀剂层,以产生光致抗蚀剂54的多个岛或柱,在图1.B3中使用磁控溅射在这些岛或柱上沉积一系列材料层56以形成磁性颗粒的分层薄膜结构的基部58。岛或柱的形状定义了颗粒的形状。因此,图1.B3示出了沉积第一层颗粒后的结构。如从下至上列出的,这些层由以下薄膜层(厚度以nm单位)构成: Au (100.0) / Ta (2) / Pt (4) / CoFeB (0.6) / Pt (1.2) / CoFeB (0.6) / Pt (1.2) / CoFeB (0.6) / Pt (1.2) / CoFeB (0.6) / Pt (5.0)。

[0084] 然后将光刻定义的条形码添加到颗粒中。如图1.B4所示,施加第二层光致抗蚀剂60,并如图1.B5所示使用光掩模62曝光,该光掩模62被图案化有用于每个颗粒的期望条形码。在图1.B6-7中,对光致抗蚀剂进行了显影,并且然后进行整片曝光64,以允许在下游在显影剂中将其移除。每个光致抗蚀剂岛或柱54的底层通过岛的顶部上的颗粒的存在而被屏蔽以免于该曝光步骤。

[0085] 在图1.B8中,颗粒的顶部生长有条形码对比材料66(诸如15nm的Ta)。然后,在图1.B9使用显影剂完全移除光致抗蚀剂的顶层,并沉积由30-40nm的Au构成的颗粒盖68。抗蚀剂的底层保持完整。金的厚度选择为确保用Au对MC(在顶表面和底表面两者上)完全涂覆,以用于生物相容性并提供用于生物功能化的表面。然而,Au的厚度足够薄以允许条形码通过Au层被读取。

[0086] 因此,光刻图案化确定了颗粒的平面形状,并且物理气相沉积过程确定了其厚度和组成。

[0087] 在此阶段,具有条形码的颗粒(即MC)70被完全定义并位于光致抗蚀剂岛的顶部。然后,施加大于用于颗粒的磁性薄膜的矫顽场的磁场72,以确保所有颗粒都垂直于颗粒的顶表面和底表面以“向上”状态被面外磁化,如图1.B10所示。替代地,颗粒可以全部以“向下”状态磁化。这将颗粒的磁化与颗粒的物理结构在竖直方向上联系起来,从而允许在任何下游步骤(诸如溶液中分析或图3中所示的重新沉积)中对准条形码。

[0088] 因此,将本实施例中在过程A和过程B中描述的MC的薄膜结构定义为由以下各项构

成的基部(厚度以nm为单位):Au(100.0)/Ta(2)/Pt(4)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(5.0)。15nm的Ta条形码位于该层的顶部,并且然后用30-40nm的Au封盖。在顶面处的更薄的Au允许通过Au对条形码成像,并因此在本文描述的实施例中,条形码仅通过颗粒的顶面可见。因此,在此时刻将颗粒磁化与颗粒的物理结构联系起来对于一旦在溶液中能够实现对颗粒的带条形码的面进行控制和定向是必要的。

[0089] 最终,如图1.B11所示,将颗粒下方的光致抗蚀剂74溶解在适当的溶剂中以将颗粒70提起离开基底并将其释放到流体介质中的溶液中。

[0090] 图2是在实施例的颗粒中使用的磁性薄膜Au(100.0)/Ta(2)/Pt(4)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(1.2)/CoFeB(0.6)/Pt(5.0)的磁性响应的极性磁光克尔效应(MOKE)测量。薄膜磁化明显是面外的,其中以尖锐强制性磁性切换到饱和状态。 H_c 表示矫顽场,或将薄膜磁性切换到其饱和磁状态所需要的场。

[0091] 图3(a)示出了条形码(或其他2D编码)和颗粒30、70的磁性状态如何联系以确保该编码可以总是与外部检测器对准。首先,如上所述,在颗粒被提起到溶液中之前,使用高于 H_c 的场来将颗粒的磁化设置为“向上”状态。一旦处于溶液中,如果颗粒不暴露于任何强磁场脉冲,则其将保持这种磁化状态。小于 H_c 的任何施加的场将只会导致颗粒旋转,以使其磁矩M与外部施加的场对准。通常可以使用10-10000e的磁场强度和0-50Hz的频率来控制颗粒的运动。由于条形码制作于每个颗粒的顶表面上并涂覆有30-40nm的Au(通过Au可以进行光学成像),因此,使磁矩M与外部磁场对准对应于使颗粒的带条形码的面沿施加的磁(H)场的方向唯一地对准。如图3所示,因此可以通过施加的磁场将颗粒引导到基底(诸如平面基底)上,以通过条形码读取器和任何相关的检测器(诸如荧光检测器或照相机)进行读取。

[0092] 图3(b)示出了颗粒在平面基底上的图像并显示了可读编码,诸如条形码。

[0093] 图4示出了作为距实施例的颗粒30、70的表面的距离的函数的杂散场强度。可以看出,由于颗粒的高长径比几何形状,因此杂散场低。这有利地减少了颗粒团聚的任何趋势。

[0094] 根据本发明的实施例的颗粒可以按照如下用于实现多重测定。该过程中的步骤在图5(a)和图5(b)中示出。每个颗粒100均已例如如上所述进行光刻制造,并图案化有条形码102(优选地是快速响应(QR)编码或2D数据矩阵编码)。将预定的条形码或其他可读编码分配给期望检测目标,诸如在多信道生物测定中待识别的特定蛋白。如图5(a)所示,携带有与特定蛋白对应的编码的每个颗粒然后都可以用特定于该相应蛋白的捕获抗体104进行功能化。这可以使用常规生物化学协议执行。颗粒的金表面适用于该功能化。

[0095] 在该实施例和其他实施例中,如果需要对颗粒进行其他功能化,则可以将金以外的材料用于颗粒的顶表面和底表面中的一者或两者。例如,可以使用 SiO_2 。

[0096] 用常规的夹心免疫测定法执行分析物检测。当捕获抗体捕获靶蛋白106时,磁性颗粒对与捕获抗体互补的荧光标记检测抗体108的暴露绑定至并标记该蛋白。如技术人员所理解的,然后可以使用检测抗体中的荧光团110的荧光来指示该蛋白已经被捕获,并且因此存在于该测定中测试的样品中。

[0097] 因此,可以为任何期望应用准备方便的多重分析物捕获平台,该平台包括多组(或多个群组)磁性颗粒,每组颗粒携带唯一的编码并用对应的捕获抗体进行功能化。对于期望范围的靶蛋白,与那些靶蛋白对应的多组颗粒可以在测定样品(诸如,要使用多信道测定对

其执行诊断的患者样品)中混合在一起。

[0098] 如图5(b)所示,在根据优选实施例的测定中,分析物试剂由流体介质122中携带的一组120期望的功能化磁性颗粒构成。在典型的示例中,分析物试剂可以包括用捕获抗体对每个靶蛋白106进行功能化的一组或一群组大约100-1000个已编码的磁性颗粒(MC)。将分析物试剂与要分析的样品混合,并允许分析物试剂与存在的任何靶蛋白反应。然后,通过磁分离124将磁性颗粒从样品和流体介质中移除。这涉及使用外部磁场126将颗粒吸引在一起(例如,使得它们聚集128在容纳样品的容器底部),并且移除或倾析样品。然后将颗粒重新悬浮在流体介质130中并暴露于对应的荧光标记检测抗体108。然后,通过施加外部磁场驱动或导向颗粒,并将其定位在用于读取的表面132上。该表面例如可以是载玻片。值得注意的是,由于每个颗粒都已经被面外磁化(其中,磁化沿朝着或远离颗粒的顶表面的唯一方向),因此可以对颗粒进行导向,使得它们彼此全部都在同一平面上(在用于读取的表面上),并且使得它们都以相同的方式定向,例如每个颗粒的顶表面都背离读取表面。

[0099] 在替代实施例中,颗粒可以被面内磁化,其中,磁场平行于颗粒的顶表面或底表面。然后,可以通过外部磁场将颗粒引导到用于读取的表面上,但是颗粒不能全部对准,每个颗粒的顶表面或底表面均背离该表面。可以用以下两种方法之一解决此明显的问题。可以用在颗粒的顶侧和底侧上的可读信息来制作颗粒,使得可以从任一侧读取信息。替代地,颗粒可以制造为使得可以从颗粒的任一侧读取可读信息,例如通过使颗粒层足够透明以使得可以从顶表面和底表面两者读取信息。

[0100] 在已经将颗粒定位在用于读取的表面132上后,就可以使用合适的相机和控制软件来拍摄颗粒的两个图像。第一图像134是示出每个颗粒上的编码或信息的明场图像。这明确地识别出图像中的哪些颗粒正携带有针对每个靶蛋白的捕获抗体,或者换句话说,识别出每个颗粒属于多信道测定的哪个信道。第二图像136是颗粒的荧光图像。如果颗粒发荧光,则该颗粒上的检测抗体已经捕获了对应的蛋白,并且荧光强度可以指示样品中蛋白的浓度。如果颗粒不发荧光,则该颗粒尚未捕获其对应的蛋白,该对应的蛋白不存在于样品中。因此,通过为每个颗粒分配荧光强度值,两个图像的重叠可以识别样品中存在哪些蛋白。然后,对应分析软件可以指示样品中存在哪些蛋白以及这些蛋白的浓度。

[0101] 通过对颗粒进行条形编码实现的多信道分析的显着特征是,多重信道的潜在数量极其多,多达条形码所能编码的信道数量,其甚至可以是1000个信道或更多。同时,可以明确识别各个信道中的颗粒,从而实现各信道之间很少甚至没有串扰。相比之下,常规的基于微珠的生物测定使用基于荧光的信道识别系统,其对串扰的抵抗力小得多。例如,一种现有技术的系统使用用于条形编码微珠的荧光团的比例,以及荧光团标记抗体作为用于分析物检测的阳性信号。这在信道识别的可靠性方面提出了挑战并严重限制了多重数。

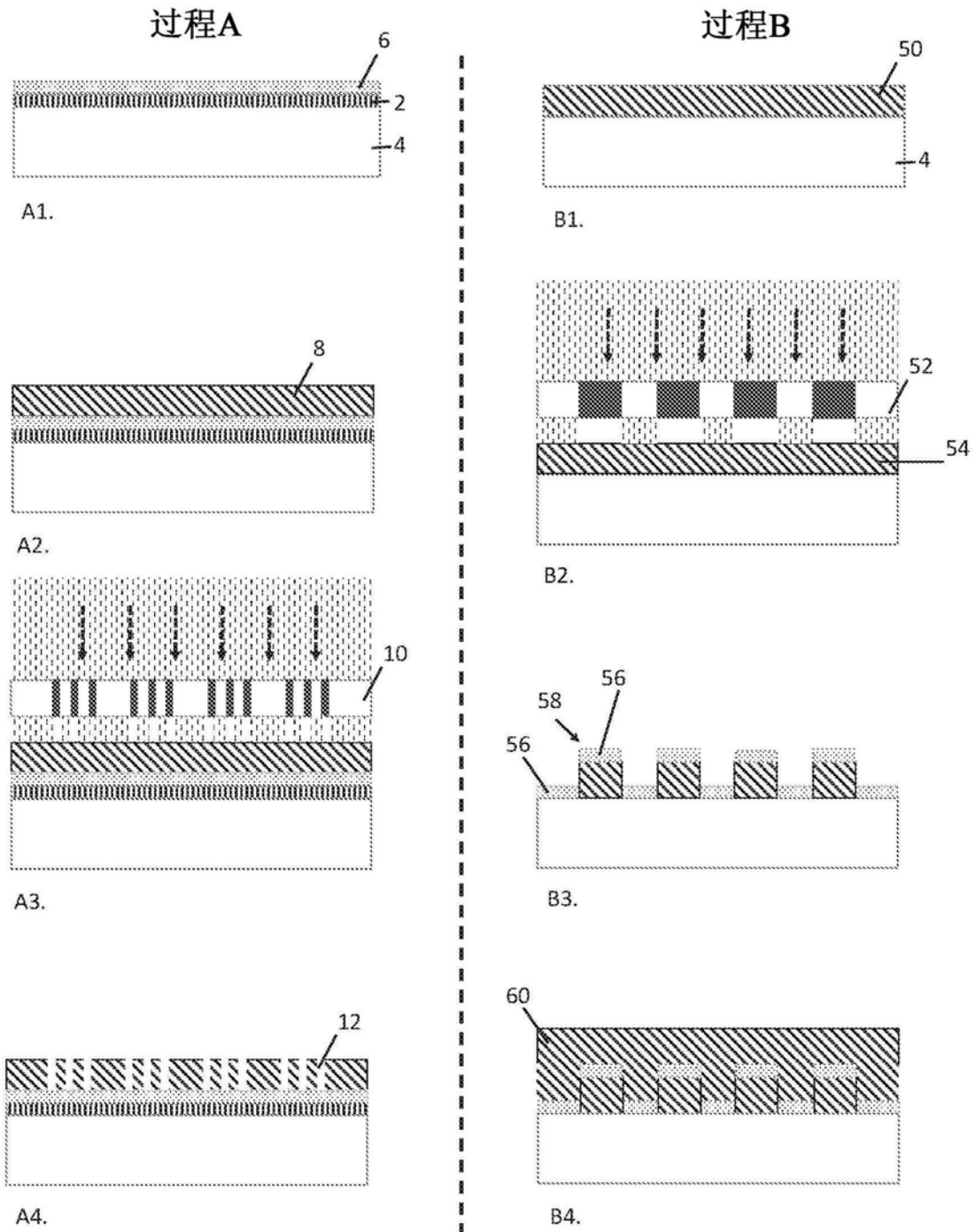
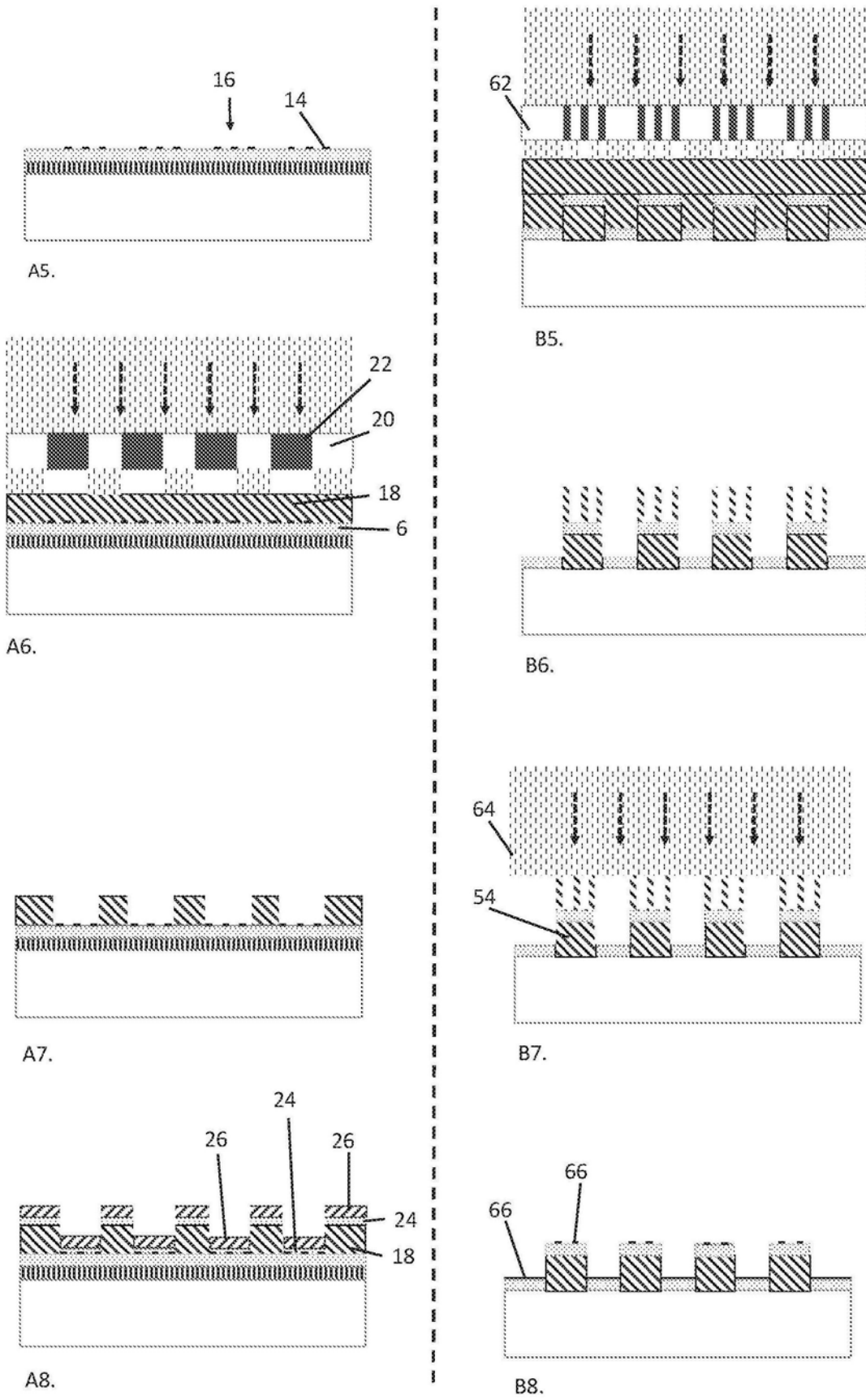
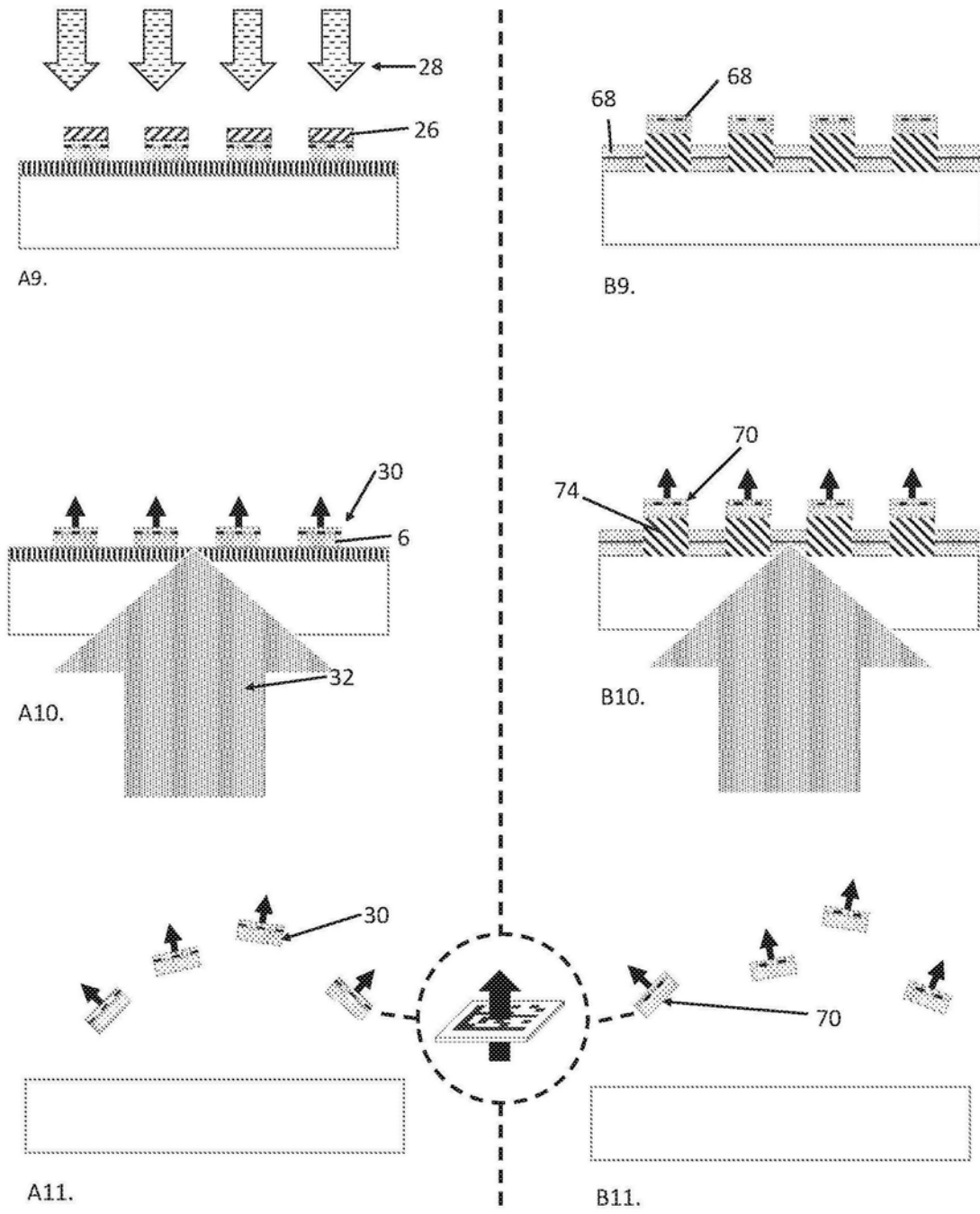


图1



继续图1



继续图1

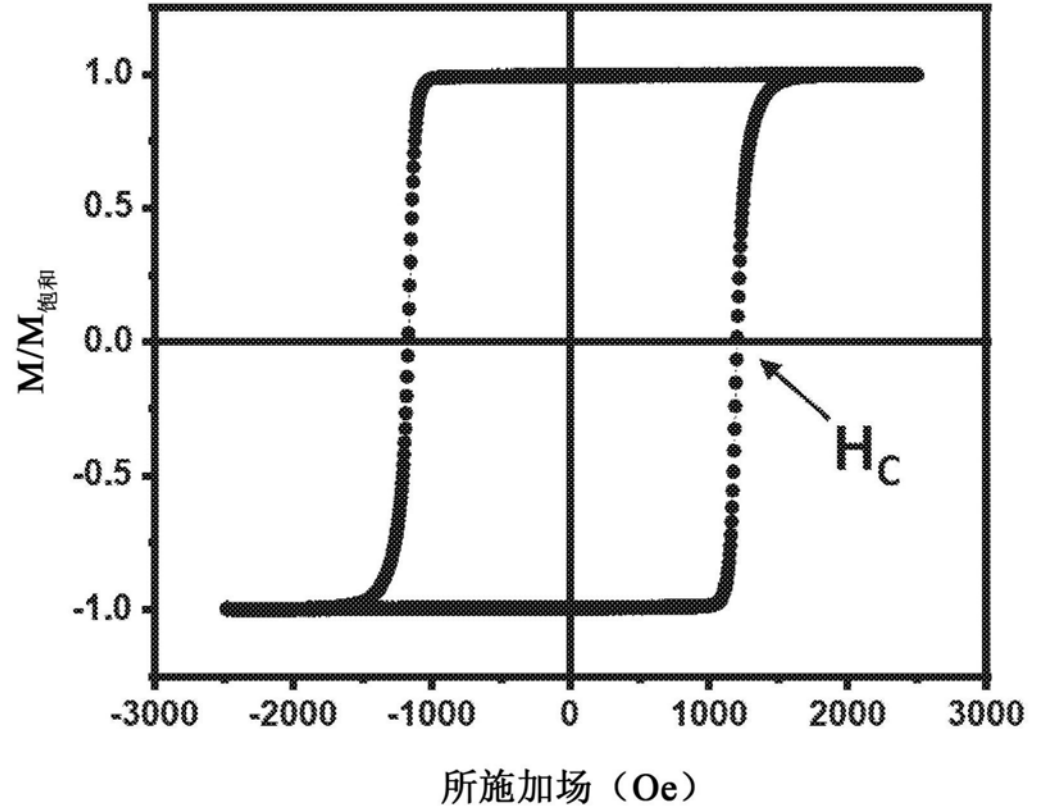


图2

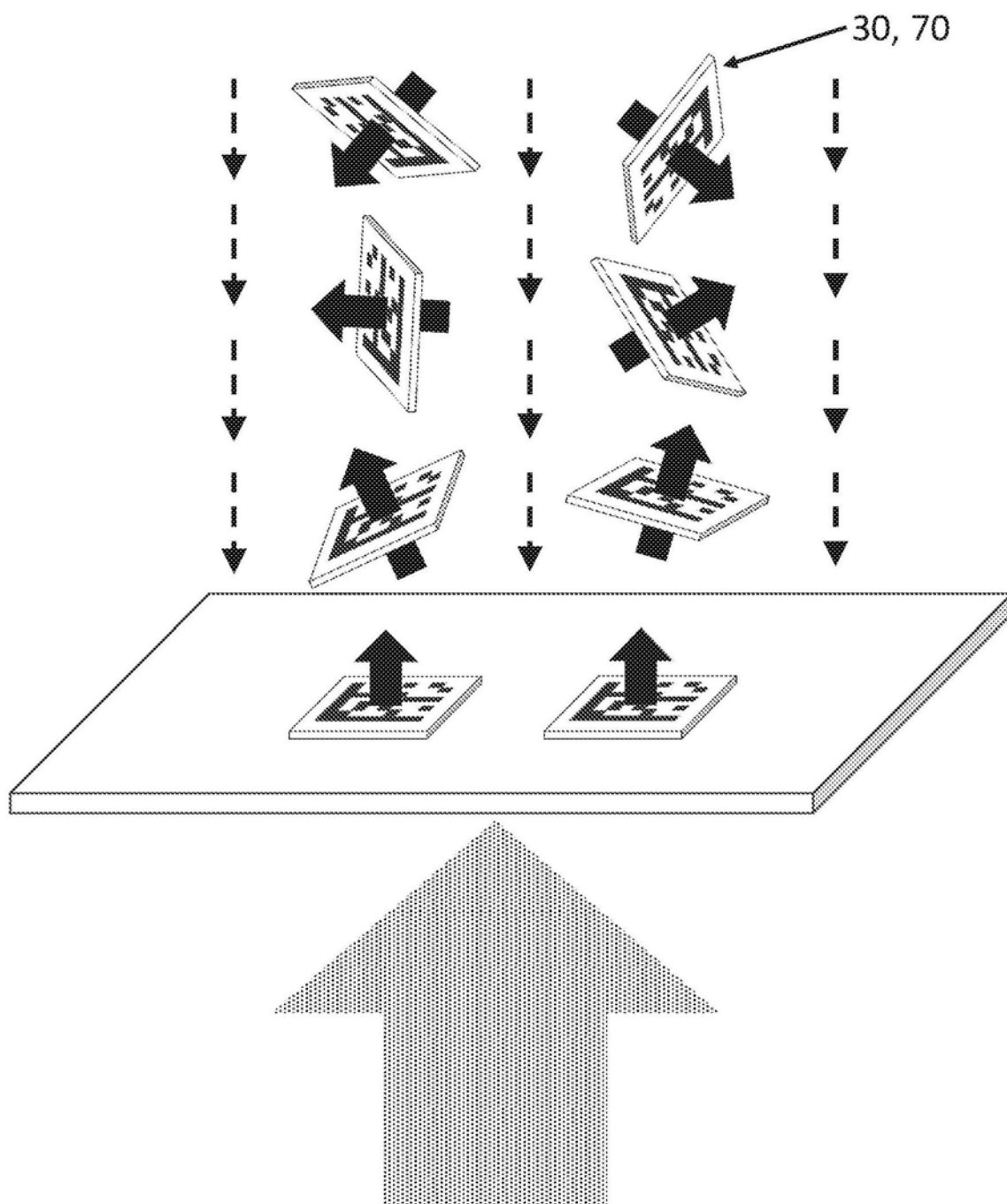


图3 (a)

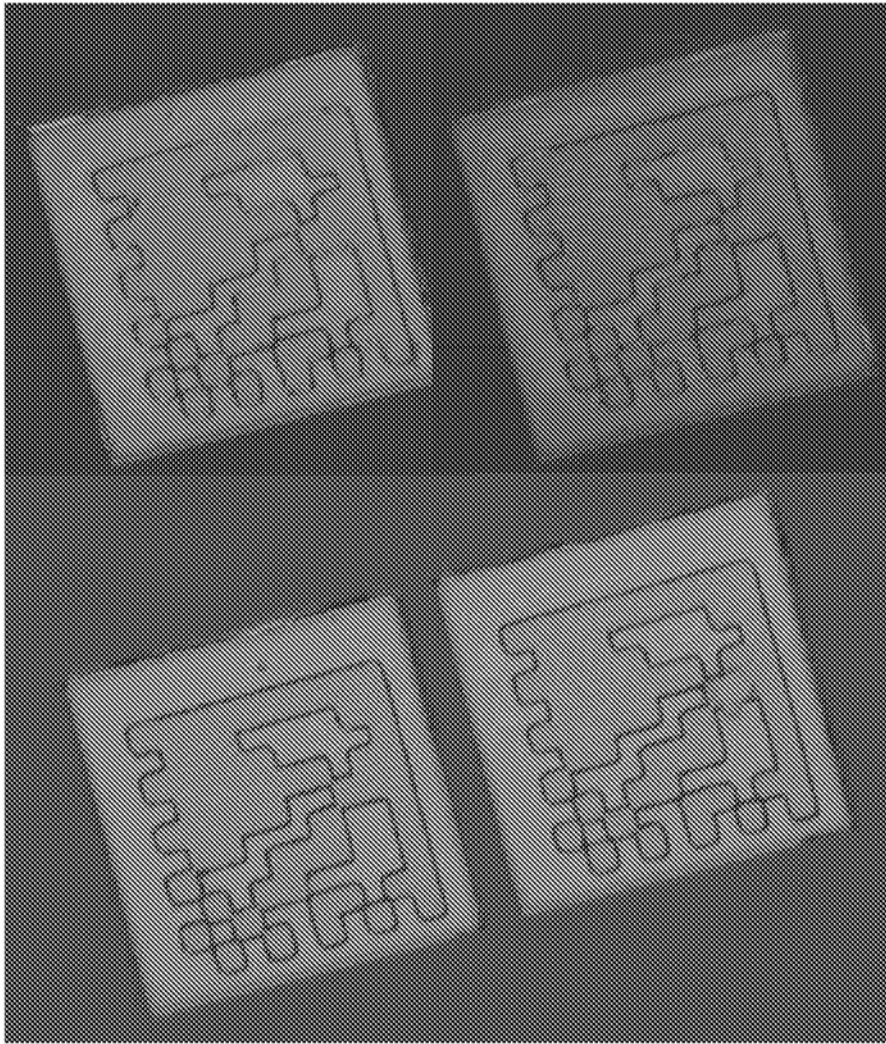


图3 (b)

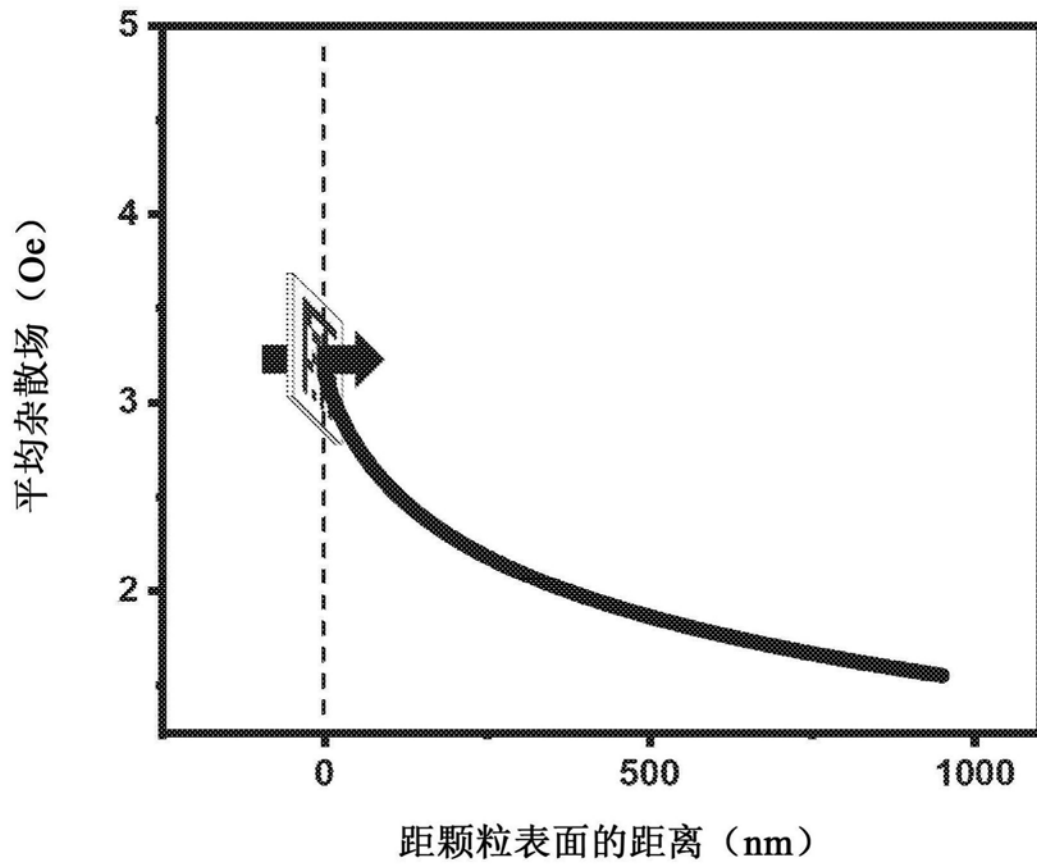


图4

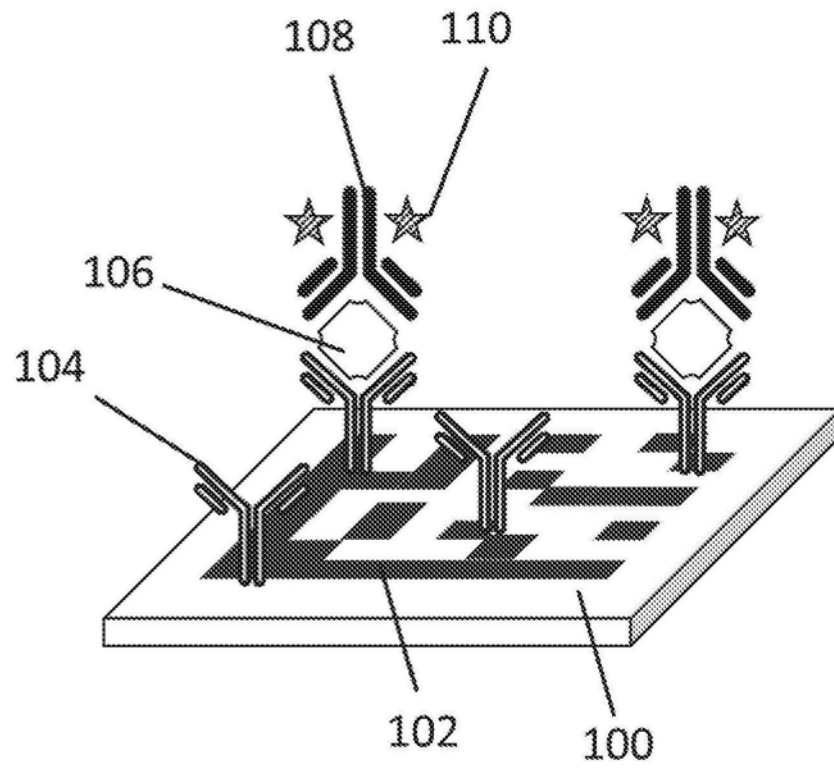


图5 (a)

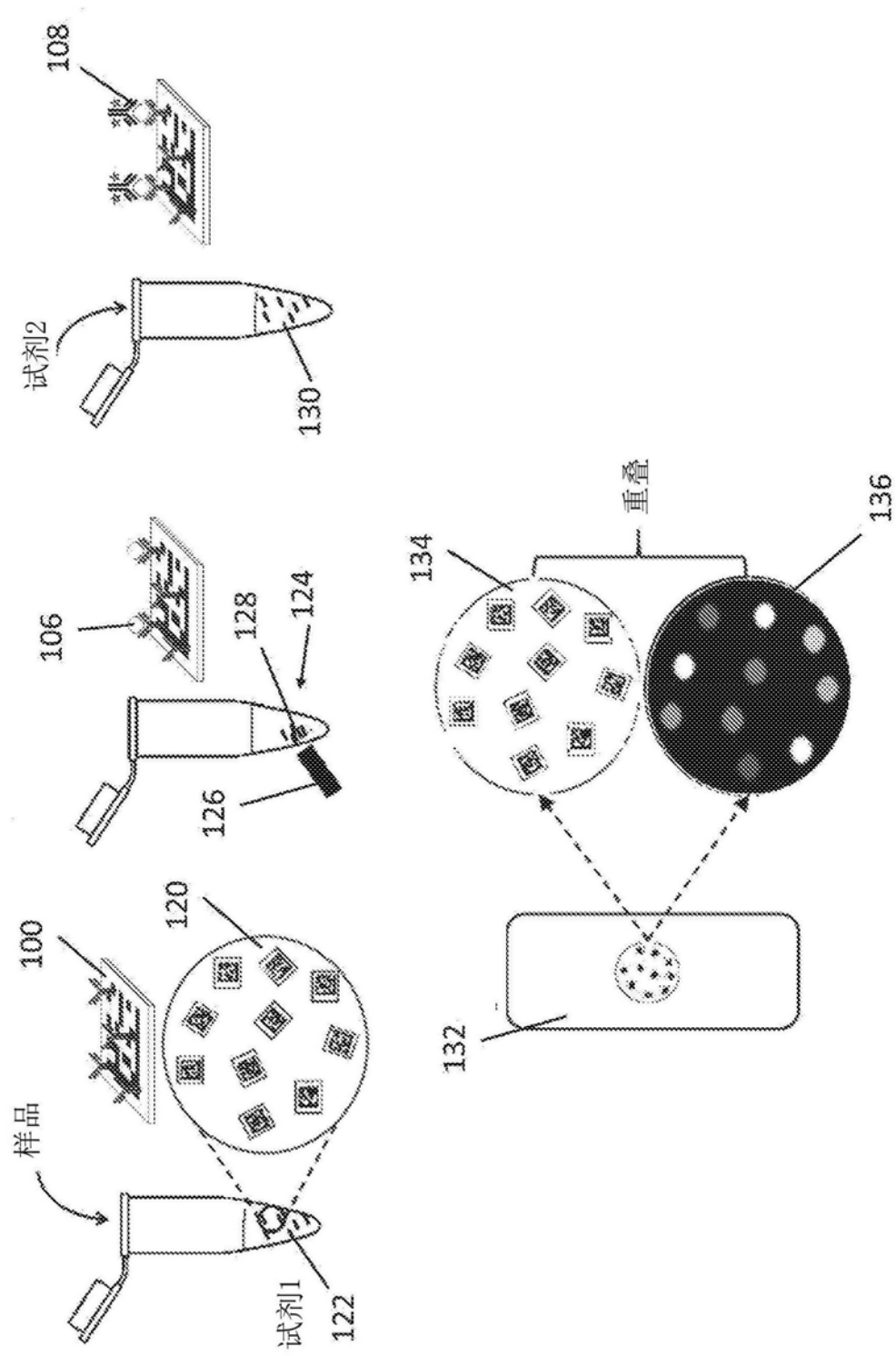


图5 (b)