



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102472749 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080029420. 2

(22) 申请日 2010. 06. 24

(30) 优先权数据

09164234. 8 2009. 06. 30 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/052880 2010. 06. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02011/001337 EN 2011. 01. 06

(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·U·迪特默 F·K·德泰耶

A·H·J·伊明克

J·H·尼恩胡伊斯

P·J·W·范兰卡威尔特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 舒雄文 蹇炜

(51) Int. Cl.

G01N 33/543(2006. 01)

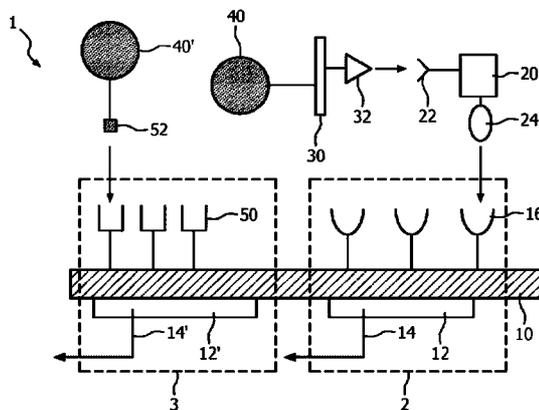
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 5 页

(54) 发明名称

磁性传感器装置、操作该装置的方法以及样品

(57) 摘要

公开了一种用于检测静止样品中的目标分子 (20) 的存在的传感器装置 (1)。所述传感器装置包括：测量传感器 (2)，包括用于与另一第一半部形成结合偶的第一半部 (16)，所述另一第一半部包括目标分子 (20) 和可检测标签 (40)；以及参考传感器 (3)，包括用于与另一第二半部形成另一结合偶的第二半部 (50)，所述另一第二半部包括另一可检测标签 (40')。所述传感器装置适合于根据对结合至所述第一半部 (16) 的所述另一第一半部中的所述可检测标签 (40) 的检测来生成第一检测信号 (14)；以及根据对结合至所述第二半部 (50) 的所述另一第二半部中的所述另一可检测标签 (40') 的检测来生成第二检测信号 (14')，其中，至少在所述传感器装置的操作期间，预期所述另一第二半部以预定量存在，使得当所述另一第二半部至所述第二半部的结合反应如预期地发生时，所述第二检测信号 (14') 的值落入预期的信号值窗内。也公开了包括所述传感器装置的设备、操作所述传感器装置和所述设备的方法以及用于与所述传感器装置一起使用的样品。



1. 一种传感器装置 (1), 用于检测静止样品中的目标分子 (20) 的存在, 所述传感器装置 (1) 包括:

- 测量传感器 (2), 包括用于选择性地结合至另一第一半部的第一半部 (16), 所述另一第一半部包括可检测标签 (40), 结合至所述第一半部的所述另一第一半部的量与存在于所述样品中的所述目标分子 (20) 的量相关; 以及

- 参考传感器 (3), 包括用于选择性地结合至另一第二半部的第二半部 (50), 所述另一第二半部包括另一可检测标签 (40'), 所述传感器装置适合于:

根据对结合至所述第一半部 (16) 的所述另一第一半部中的所述可检测标签 (40) 的检测来生成第一检测信号 (14); 以及

根据对结合至所述第二半部 (50) 的所述另一第二半部中的所述另一可检测标签 (40') 的检测来生成第二检测信号 (14'), 其中, 至少在所述传感器装置的操作期间, 预期所述另一第二半部以预定量存在, 使得当所述另一第二半部至所述第二半部的结合反应如预期地发生时, 所述第二检测信号 (14') 的值落入预期的信号值窗内。

2. 如权利要求 1 所述的传感器装置, 其中, 所述可检测标签 (40) 与所述另一可检测标签相同, 并且其中, 所述另一第一半部包括所述目标分子和所述另一第二半部。

3. 如权利要求 1 所述的传感器装置, 其中, 所述另一第一半部对所述第二半部不具有显著的亲合性, 并且所述另一第二半部对所述第一半部不具有显著的亲合性。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的传感器装置 (1), 其中, 所述测量传感器 (2) 位于第一测量腔中, 并且所述参考传感器 (3) 位于第二测量腔中。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的传感器装置 (1), 还包括干燥形式的所述另一第二半部。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的传感器装置 (1), 其中, 所述第二半部和所述另一第二半部选自半抗原-抗体对、抗体-抗抗体对以及小分子-蛋白质对构成的组, 半抗原-抗体对诸如是生物素-抗生物素、异硫氰酸荧光素-抗异硫氰酸荧光素以及德克萨斯红-抗德克萨斯红, 小分子-蛋白质对诸如是抗生物素蛋白-生物素。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的传感器装置 (1), 其中, 所述另一第二半部还包括参考分子 (60), 所述参考分子 (60) 在被怀疑包含变化浓度的所述目标分子 (20) 的样品中具有基本上恒定的浓度。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的传感器装置 (1), 其中, 所述传感器装置是磁性传感器装置, 所述标签包括磁性颗粒并且所述另一标签包括另一磁性颗粒, 并且其中, 所述磁性传感器装置包括磁场发生器, 所述磁场发生器用于将所述磁性颗粒和所述另一磁性颗粒吸引到所述相应的传感器。

9. 如权利要求 8 所述的传感器装置, 其中, 所述第一半部 (16) 和所述第二半部 (50) 附着至载体的相应的结合表面, 所述传感器装置还包括:

- 光源 (6, 6'), 用于发射输入光束 (L1) 到所述载体中, 使得其在至少一个所述结合表面处的研究区域中被全内反射, 当所述标签和 / 或所述另一标签被宏观散射和 / 或吸收磁性颗粒 (40, 40') 时, 所全内反射的光束变为受抑的, 导致所全内反射的光的强度减小; 以及

- 光检测器 (12, 12'), 用于确定输出光束 (L2) 中的光量, 所述输出光束 (L2) 包括至少一些所受抑全内反射的光, 所述光检测器 (12, 12') 适合于生成所述第一检测信号 (14) 和

所述第二检测信号(14')中的至少一个。

10. 一种包括信号处理器级(110)和如权利要求1-9中的任意一项所述的传感器装置(1)的设备(100),所述信号处理器级(110)被耦合为从所述传感器装置接收所述第二检测信号,所述信号处理器级(110)适合于:

根据所述第二检测信号(14')来确定参考信号值;以及
基于所述参考信号值来产生输出信号(120)。

11. 如权利要求10所述的设备(100),其中,所述参考信号值是基于所述第二检测信号的时变行为的时变值。

12. 如权利要求10所述的设备(100),其中:

所述信号处理器级(110)还适合于将所述参考信号值与基于所述另一第二半部的预期量的预期值进行比较;并且

所述输出信号(120)基于所述比较。

13. 如权利要求10所述的设备(100),其中,所述信号处理器级(110)还适合于:

- 根据所述预期值和所述参考信号值之间的差来确定修正因子;
- 根据所述第一检测信号(14)来确定测量值;以及
- 根据所述修正因子和所述测量值来确定目标分子浓度,其中,所述输出信号(120)包括所确定的目标分子浓度。

14. 一种操作如权利要求10-13中的任意一项所述的设备(100)的方法,所述方法包括:

- 根据对结合至所述第一半部(16)的所述另一第一半部中的所述可检测标签(40)的检测来生成第一检测信号(14);

- 根据对结合至所述第二半部(50)的所述另一第二半部浓度中的所述另一可检测标签(40')的检测来生成第二检测信号(14');

- 根据所述第二检测信号(14')来确定(610)参考信号值;以及

- 基于所述参考信号值来产生(640,650)输出信号(120)。

15. 如权利要求14所述的方法,还包括:

- 将所述参考信号值与预期值进行比较(620);

- 根据所述预期值和所述参考信号值之间的差来确定(710)修正因子;

- 生成所述第一检测信号;

- 根据所述第一检测信号来确定(720)测量值;以及

- 根据所述测量值和所述修正因子来确定(730)目标分子浓度,其中,所述输出信号包括所确定的目标分子浓度。

磁性传感器装置、操作该装置的方法以及样品

技术领域

[0001] 本发明涉及用于检测样品中目标分子的存在传感器装置,该传感器装置包括承载用于选择性地结合另一第一半部 (moiety) 的第一半部的测量表面区域,并且适合于从结合至第一半部的另一半部的可检测标签产生第一检测信号,另一第一半部包括目标分子和可检测标签。

[0002] 本发明还涉及包括该传感器装置的设备。

[0003] 本发明更还涉及操作该传感器装置的方法。

[0004] 本发明甚至还涉及与该传感器装置一起使用的样品。

背景技术

[0005] 在中间诊断领域,由于能精确确定感兴趣的样品中广泛的各种分析物的存在和浓度的前景,基于测定 (assay-based) 的传感器装置迅速得到了普及。为此目的,分析物附着至诸如荧光或化学发光探针的可检测标签、用于转换量热基底或磁性颗粒的酶。附着至可检测标签的分析物或另一实体形成选择性键合,即与例如附着至传感器装置的传感器区的抗体高度的特异性结合 (specific binding),使得能够在形成高度的特异性结合时根据传感器区中的可检测标签的存在来检测分析物的浓度,例如通过将荧光探针暴露于具有用于电子激发探针的适合波长的电磁辐射或者通过将化学发光探针暴露于适当的催化剂 (例如热) 以促发化学发光反应并且在这两种情况下测量发射的光的强度,或者通过将磁性颗粒放置在 (电) 磁场中并且测量颗粒与该场的相互作用。例如,颗粒可以放置在光束中,能够通过测量反射光束的强度来量化由与磁性颗粒的相互作用引起的光束的散射量。

[0006] 已知诸如强结合偶 (binding couple) 的许多合适的特异性结合对 (binding pair) 的候选,其典型地基于受体分子和分子之间的锁和钥匙 (lock-and-key) 类型的相互作用,例如药品。这使得基于测定的传感器装置特别适合于确定特异性蛋白质 (specific protein) 以及其它诸如 DNA、RNA、激素、代谢物、药品等的生物化合物的存在或不存在,或者确定诸如蛋白质、肽、朊病毒、酶、适体 (aptamer)、核酶以及脱氧核酶的活性的与催化的生物分子的活性和功能。例如,免疫测定已经用于确定体液中的特异性蛋白质的特定量以辅助进一步的诊断和处理。

[0007] 存在数种不同类型的测定。免疫测定的范例是酶联免疫吸附测定 (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay),其中使用两个抗体来结合抗原上两个分离的不重叠的抗原决定部位。这可以通过使用选择性结合至不同离散位置的两个单克隆抗体或者通过使用提升至抗原上不同抗原决定部位的亲和纯化多克隆抗体来完成。一个抗体结合至传感器表面,而另一个抗体用酶标记。在结合反应以及对结合位置进行冲洗以清洗掉未结合的材料后,通过测量由附着至第二抗体的酶标签转换的比色基底的量,能够确定抗原浓度。由于需要两个抗体,所以该测定通常指夹心测定,因为感兴趣的分析物夹在该两个不同抗体之间。

[0008] 竞争测定是免疫测定的另一范例。这里,目标分子的抗原决定部位与预期具有类

似抗原决定部位的同系物竞争以结合至可检测标签或传感器表面上的抗体结合部位。在第一种情况下,同系物附着至传感器表面。在后一种情况下,同系物附着至可检测标签。根据结合位置上的可检测标签浓度间接确定目标分子的浓度。该测定对于仅具有单个抗原决定部位的目标分子的检测特别有用,使得使用夹心测定不能检测到这些目标分子。已知测定的另外范例能够例如在 W02007/060601 中找到,并且对本领域技术人员来说其它范例是明显的。

[0009] 基于测定的传感器提供医学诊断领域中有前景的新机会。特别感兴趣于利用生物分子上磁性标签的存在的传感器装置,例如因为磁场的应用能够加速测量位置上的高度特异性结合的形成,使得在短时间间隔中能够完成结合反应,其开辟了对未经培训的职员、非技术人员,直接对病人等提供用于诊断目的基于测定的传感器装置而不需要存在医学专业人员的可能性。

[0010] 作为任何类型的基于测定的装置的情况,装置的错用能产生不可靠的诊断结果。例如,当传感器装置暴露于不利的环境条件或者否则已经损坏时,附着至传感器表面的作为结合偶的第一部分的生物分子能够降解。另外,可能未按照用于制备样品和 / 或施加样品的正确程序,例如错误地制备样品、添加错误的样品量等,也能导致错误的测量信号。

[0011] 调整的需求规定对于该应用领域中一些医学装置的分布,装置中存在失效保护机制,例如向用户指示装置变得不可靠。例如,CLIA 放弃的调整批准优选用于诊断例如心脏病发作的测试,因为这允许医学装置的未经培训的操作员来执行测试。该批准在该失效保护机制的存在上是有条件的。该失效保护机制的存在在使用传感器装置作出临床判断的其它紧急情况中是等同地至关重要的。因此,存在能够预测利用基于测定的传感器装置获得的诊断结果精确度的需要。

发明内容

[0012] 本发明寻求提供用于检测样品中的目标分子的存在的传感器装置,其中包括失效保护机制。

[0013] 本发明还寻求提供包括该传感器装置的设备。

[0014] 本发明更还寻求提供操作该传感器装置的方法。

[0015] 本发明更还寻求提供确定由该传感器装置生成的测量信号精度的方法。

[0016] 本发明更还寻求提供用于与该传感器装置一起使用的样品。

[0017] 根据第一方面,提供一种传感器装置,用于检测静止样品中的目标分子的存在,所述传感器装置包括:测量表面区域,承载用于选择性地结合至另一第一半部的第一半部,所述另一第一半部包括可检测标签,结合至所述第一半部的所述另一第一半部的量与存在于所述样品中的所述目标分子的量相关;以及参考表面区域,承载用于选择性地结合至另一第二半部的第二半部,所述另一第二半部包括另一可检测标签,所述传感器装置适合于:根据对结合至所述第一半部的所述另一第一半部中的所述可检测标签的检测来生成第一检测信号;以及根据对结合至所述第二半部的所述另一第二半部中的所述另一可检测标签的检测来生成第二检测信号,其中,至少在所述传感器装置的操作期间,预期所述另一第二半部以预定量存在,使得当所述另一第二半部至所述第二半部的结合反应如预期地发生时,所述第二检测信号的值落入预期的信号值窗内。

[0018] 本发明基于如下实现：在包括用于检测静止样品中目标分子的存在的测定物的传感器装置中，能够通过根据预期结合另一目标的另一测定物生成第二检测信号来验证与结合至检测结合位置的目标分子的量或者抑制标记颗粒至测量结合位置的结合的目标分子的量对应的检测信号的精度，静止样品即在检测测量期间不在传感区流动的样品，预期该另一目标在第二检测信号的生成期间以已知量存在。

[0019] 因此，第二检测信号将具有已知的预期值，第二检测信号的实际值能够与该已知的预期值相比较。这能够例如用于检查第二检测信号值是否落入可接受的限度内。这促进了对宽范围失效的检测。例如，在第一半部和第二半部具有相当的稳定性特征的情况下，当使用生物分子作为附着至传感表面的相应的结合偶的部分时，第一半部和第二半部具有相当的稳定性特征是通常情况，在这种情况下第二检测信号从其预期值的偏离表示传感器表面处的结合位置不再可靠。另外，样品不正确的制备或施用 (administration) 将导致第二测量信号从其预期值偏离，例如因为存在错误的标记半部、标记半部从样品的省略或不正确样品量的施用。

[0020] 能够检测到的其它错误包括结合反应的过早终止以及抗原决定部位和抗体结合部位之间的结合反应中的不规则性。该错误能够源自结合反应期间与第二检测信号的时变预期值的偏离，从而利用结合偶往往具有稳定的，即可再生，反应常数的事实。

[0021] 在实施例 1 中，可检测标签和另一可检测标签相同，并且其中，另一第一半部包括目标分子和另一第二半部。在该实施例 1 中，测量表面区域可以形成用于结合目标分子的夹心测定的部分。另一第二半部可以包括用于完成夹心测定的二级抗体。在该实施例 1 中，必须当心的是，在使用传感器装置器件，另一第二半部充分过量存在，以确保在参考表面区域处的另一第二半部和目标分子以及第二半部和另一第二半部之间的结合反应速率不受另一第二半部的可用性限制。

[0022] 在替代实施例 1 中，另一第一半部对第二半部不具有显著的亲合性并且另一第二半部对第一半部不具有显著的亲合性。其优势是不需要存在过量的另一第二半部，因为相应的传感器位置上的结合反应不受意在结合在其它传感器位置上的半部的影响。包括强结合偶组合或其它适合的选择性结合对许多选择性结合反应物可以用于测量传感器和参考传感器。优选地，高度的特异性结合对选自半抗原 - 抗体对、抗体 - 抗体对以及小分子 - 蛋白质对构成的组，半抗原 - 抗体对诸如是生物素 - 抗生物素、异硫氰酸荧光素 - 抗异硫氰酸荧光素以及德克萨斯红 - 抗德克萨斯红，小分子 - 蛋白质对诸如是抗生物素蛋白 - 生物素，然而，其它类型的特异性或选择性结合组合也可以是适合的。

[0023] 测量表面区域可以位于第一测量腔中并且参考表面区域可以位于第二测量腔中。其优势在于避免了另一第二半部与测量测定物的任何不利反应。替代地，测量表面区域和参考表面区域可以位于相同腔中，其优势在于两个区域同时暴露于样品，使得对于参考测量和目标测量的样品条件是相同的，从而改善了失效评估的鲁棒性。

[0024] 在实施例 1 中，另一第二半部以干燥的形式存在于传感器装置中。其优势在于能够精确控制在参考测量期间存在的另一半部的量，从而减小由于添加错误量的另一第二半部至样品而导致的传感器装置被错误地拒绝的风险。替代地，可以添加已知量的另一第二半部至样品。

[0025] 在实施例 1 中，所述另一第二半部还包括参考分子 (60)，所述参考分子 (60) 在被怀

疑包含变化浓度的所述目标分子 (20) 的样品中具有基本上恒定的浓度。其优势在于通过形成包括另一第二半部的标记前体和参考分子的结合偶,可以在原处形成另一第二半部。

[0026] 在实施例中,传感器装置是磁性传感器装置,标签包括磁性颗粒并且另一标签包括另一磁性颗粒。如已解释的,磁性传感器装置特别适合于经培训的专业人员以外的人员诊断使用。

[0027] 在优选实施例中,第一半部和第二半部附着至载体的相应的结合表面,所述传感器装置还包括:光源,所述光源用于发射输入光束到载体中,使得其在至少一个所述结合表面的研究区域中全内反射,当标签和/或另一标签宏观散射和/或吸收磁性颗粒时,所全内反射的光束变为受抑的,导致所述全内反射的光的强减小;以及光检测器,用于确定输出光束中的光量,输出光束包括至少一些所全内反射的光,所述光检测器适合于生成第一检测信号和第二检测信号中的至少一个。

[0028] 该传感器装置能以高灵敏度和精度检测磁性颗粒。

[0029] 根据另一方面,提供了包括信号处理器和本发明的传感器装置的设备,所述信号处理器被耦合为从传感器装置接收第二检测信号,所述信号处理器适合于从所述第二检测信号确定参考信号值,并且基于所述参考信号值产生输出信号。输出信号可以以可视或者可听的形式呈现给用户,例如设备显示器上的读数,并且可以简单是参考信号值,使得设备的用户能够将该值与参考信号的预期值进行比较以对利用设备产生的诊断发现的可靠性进行评估。

[0030] 替代地,信号处理器还适合于将参考信号值与基于另一第二半部的预期量的预期值进行比较,其中所述输出信号基于所述比较。例如,输出信号可以是基于所述比较的通过/失效指示,使得设备用户不必自己进行评估。这减小了错误解释输出信号的风险。

[0031] 在实施例中,参考信号值是基于第二检测信号的时变行为的时变值,第二检测信号典型地表示第二半部和另一第二半部之间的结合反应的反应动力学。该信息能够例如用作校准信息,处理器还可以适合于:根据预期值和参考信号值之间的差对此信号确定修正因子;根据测量信号确定测量值;并且根据比例因子和测量值的乘积确定目标分子浓度,其中,所述输出信号包括确定的目标分子浓度。其优势在于第二检测信号值从其预期值的偏离不自动地导致设备的拒绝,从而避免或至少减小该设备不必要的拒绝。

[0032] 根据本发明的更进一步方面,提供了一种操作本发明的设备的方法,该方法包括:根据对结合至所述第一半部的所述另一第一半部中的所述可检测标签的检测来生成第一检测信号;根据对结合至所述第二半部的所述另一第二半部浓度中的所述另一可检测标签的检测来生成第二检测信号;根据所述第二检测信号来确定参考信号值;以及基于所述参考信号值来产生输出信号,由此促进所述传感器装置的质量评估。

[0033] 在实施例中,该方法还包括:将所述参考信号值与预期值进行比较;根据所述预期值和所述参考信号值之间的差来确定修正因子;生成所述第一检测信号;根据所述第一检测信号来确定测量值;以及根据所述测量值和所述修正因子来确定目标分子浓度,其中,所述输出信号包括所确定的目标分子浓度。如前面所解释的,这避免了传感器装置的不必要的拒绝。

[0034] 根据本发明的另一方面,提供了用于与本发明的传感器装置一起使用的样品,所述样品包括第一浓度的另一第一半部和第二浓度的另一第二半部,至少所述第二浓度为非

零且已知。该样品促进了在参考表面区域的失效分析。

附图说明

- [0035] 参照附图以更详细地并且通过非限制性范例的方式描述本发明的实施例,其中:
- [0036] 图 1 示意性地描绘了基于夹心测定的传感器装置;
- [0037] 图 2 示意性地描绘了基于竞争测定的传感器装置;
- [0038] 图 3 示意性地描绘了根据本发明的实施例的基于测定的传感器装置;
- [0039] 图 4 示意性地描绘了根据本发明的另一实施例的基于测定的传感器装置;
- [0040] 图 5 示意性地描绘了基于测定的传感器装置的优选实施例;
- [0041] 图 6 示意性地描绘了根据本发明的实施例的设备;
- [0042] 图 7 描绘了根据本发明的实施例的方法的一方面的流程图;
- [0043] 图 8 描绘了根据本发明的实施例的方法的另一方面的流程图;以及
- [0044] 图 9 描绘了根据本发明的实施例从基于测定的磁性传感器装置获得的参考信号。

具体实施方式

[0045] 应当理解图仅是示意性的且不是按比例绘制的。还应当理解,遍及图所使用的相同的参考数字表示相同或相似部分。

[0046] 在本发明中,“目标分子”可以是其浓度或存在同样有待确定的任意分子。目标分子的范例是诸如蛋白质、酶、激素、肽、核酸的分子目标和诸如病原体细胞、细菌细胞和真菌细胞的细胞目标。目标分子可以同样存在于分析的样品中或者可以通过例如发生于装置中的反应原位 (in situ) 形成于传感器装置中。如果传感器用于监测反应,则目标可以例如是反应的开始产物或者反应产物。

[0047] 在引用“在溶液中”的地方,其意思是指反应或测定在液体环境中进行。参与的试剂不需要溶解在流体介质中,但是也可以以悬浮或分散状态存在。

[0048] 通过两个半部(分子)的组合形成选择性结合,两个半部即半部 A 和另一半部 B,两个半部之间具有特异性结合,其中,半部结合至另一半部比结合至其它分子更强或更优选,并且与其它分子显示出极少交叉反应性或者没有交叉反应性。通常来说,用于半部 A 和 B 之间的特异性结合的亲合性常数 (Ka) 至少是 10^6 l/mol,更优选地至少是 10^{10} l/mol,甚至更加优选地至少是 10^{11} l/mol,甚至更加优选地至少是 10^{12} l/mol,甚至更加优选地从 10^{13} 至 10^{17} l/mol。

[0049] 形成参考传感器表面区域的另一选择性结合的另一第二半部 D 和第二半部 C 可以对目标分子显示出极少亲合性或者没有亲合性,对半部 A 和 B 也是如此。在本发明的上下文中,“极少或没有亲合性”定义为具有小于 10^3 l/mol 的亲合性常数 (Ka)。如果另一第二半部也包括在另一第一半部中,例如另一第二半部是夹心测定的二级抗体 (secondary antibody) 并且也是结合至参考传感器的抗体,另一第二半部必须在充分的接入中存在,使得其对目标分子的结合反应不受与在参考传感位置处至第二半部的结合的竞争的影响,并且反之亦然。

[0050] 使用利用另一第一和第二半部中的磁性标签的磁性传感器装置描述本发明的不同方面和实施例。这是通过非限制性范例进行的并且仅为了简短。需要重申的是,本发明

的原理等同地应用于使用不同类型的标签的基于测定的传感器装置。

[0051] 图 1 示意性地描绘了基于夹心测定的传感器装置。第一半部 16 附着至传感器装置的基底表面 10 的区域。第一半部 16 能特异性结合至目标分子 20 的抗原决定部位 24, 目标分子 20 还包括另一抗原决定部位 22, 该另一抗原决定部位 22 能与例如另一半部前体 30 上的抗体结合部位的有源位置形成另一特异性结合。另一半部前体 30 附着至标签 40, 例如磁性颗粒。可以使用任何适合的将另一半部 30 附着至标签 40 的方式, 例如包括共价、离子、同位、静电结合等的化学结合。该附着的特定实施例在本发明的范围外。抗原决定部位 22 和有源位置 32 啮合时, 即当另一半部前体 30 附着至目标分子 20 时, 形成另一半部。在另一半部结合至第一半部 16 时, 通过测量标签 40 与生成的刺激的相互作用, 能够由检测器 12 检测传感器表面 10 上标签 40 的存在。仅为了清楚的原因, 图 1 中省略了刺激发生器。检测信号 14 的强度表示通过目标分子 20 附着至表面 10 的标签 40 的量, 该量使得能够从检测信号 14 的强烈程度 (strength) 或强度推导出目标分子 20 的浓度。

[0052] 图 2 示意性地描绘了基于竞争测定的传感器装置。在这种情况下, 目标分子 20 仅包括单个 (适合的) 抗原决定部位 24, 其用于将目标分子 20 结合至第一半部, 使得提供包括也能特异性结合至第一半部 16 的抗原决定部位 24' 的另一半部 30'。另一半部 30' 附着至例如磁性颗粒的标签 40, 另一半部 30' 可以是目标分子 20 的激素。另一半部 30' 与目标分子 20 竞争由基底的表面 10 上的第一半部 16 提供的可用的结合位置。再次, 检测信号 14 的强度表示通过目标分子 20 附着至表面 10 的标签 40 的量。在这种情况下, 因为此信号的强度取决于由另一半部 30' 占有的第一半部 16 提供的结合位置的数量, 所以从检测信号 14 的强烈程度或强度间接推导出目标分子 20 的浓度。

[0053] 夹心测定和竞争测定是可以用于本发明的传感器装置的测定类型的非限制性范例。需要重申的是可以使用任意适合的测定类型。

[0054] 该测定的精确操作是基于对用于第一半部 16 和抗原决定部位 22 之间的特异性结合的可再生反应动力学的依赖。例如, 用于图 1 的传感器的夹心测定的结合速率 dN/dt 可以表示为:

$$[0055] \quad \frac{dN}{dt} = Ak_{on}[Cap][T]$$

[0056] 其中 A 是传感器表面的面积 (m^2), k_{on} 是结合反应的缔合常数 (m^3/s), [Cap] 是由传感器表面上的第一半部 16 提供的捕获位置的浓度 (m^{-2}) 以及 T 是直接传感器表面上的目标的浓度 (m^{-3})。

[0057] 对于无论哪种原因, 如果该特异性结合的缔合反应偏离通过该反应速率所预期的情况, 则引发问题。该原因的范例包括:

[0058] 测定没有完全完成;

[0059] 没有足够的流体添加至测试;

[0060] 没有正确遵循测定的启动协议 (actuation protocol);

[0061] 在盒 (cartridge) 中不存在磁性颗粒;

[0062] 干试剂没有适当地分散;

[0063] 发生了非常高的磁性颗粒的群集 (clustering);

[0064] 发生了大范围的试剂退化;

[0065] 没有适当地存储一次性盒（例如太高的温度或相对湿度）以及集成试剂已经随时间退化了。

[0066] 测定盒已经损坏，例如导致流体泄漏。

[0067] 尽管这些问题中的一些可以可视地检测到，但是显著的风险是基于测定的传感器装置的未经培训的用户将忽视这种征兆。显然，如果不存在可视的征兆，非常可能的是未经培训的用户会简单的使用错误的装置并且依赖它的错误读数。

[0068] 根据本发明的实施例，提供了基于失效保护测定的传感器装置 1，如图 3 中所示。装置 1 包括第一传感器 2，其实质上是如图 1 中所示的相同的基于测定的传感器。第一传感器 2 提供用于确定样品中半部 20 的存在的测定，诸如是例如唾液、汗液、尿液或血液的体液样品。传感器 2 覆盖传感器装置 1 的例如基底的载体 10 的预定区。在分别形成抗原决定部位 24 和抗体结合部位 16 之间以及抗原决定部位 22 和抗体结合部位 32 之间的特异性结合时，磁性颗粒 40 锚定 (anchor) 在信号检测级 12 附近，使得在生成刺激 (stimulus) 时，例如由刺激发生器（未示出）产生的电磁场，通过信号检测级 (stage) 12 检测到由刺激和磁性颗粒 40 之间的相互作用引起的该刺激响应。

[0069] 如前面所解释的，基底表面区的预定覆盖和另一第一半部 16 的密度的组合促进例如由信号确定级 12 生成的信号 14 的强裂程度与附着至基底 10 的第一半部 20 的量的关联。在本发明的上下文中，术语“存在”是意在覆盖具有是 / 否结果的二元测量以及确定样品中第一半部 20 的浓度的测量。

[0070] 传感器装置 1 还包括具有以预定密度覆盖基底 10 的预定的另一区的第二半部 50 的第二传感器 3。第二传感器 3 还包括用于生成参考检测信号 14' 的另一检测级 12'。由第二半部 50 覆盖的区不应当与由第一半部 16 覆盖的基底 10 的区交叠，至少在第一检测级 12 和第二检测级 12' 的检测窗内不交叠。第二半部 50 能特异性结合至另一第二半部 52，另一第二半部 52 还包括磁性颗粒 40'，例如附着至磁性颗粒 40'。尽管这不是必须的，但是磁性颗粒 40' 与磁性颗粒 40 可以是相同尺寸颗粒。在实施例中，另一第二半部 52 也可以形成另一第一半部的部分。例如，另一第二半部可以与另一第一半部前体 30 相同。在该实施例中，至少在传感器装置 1 的操作期间，另一第二半部 52 应当过量存在，使得在一方面另一第二半部 52 和目标分子 20 之间的结合反应以及在另一方面在参考传感器位置处的另一第二半部 52 和第二半部 50 之间的结合反应的相应反应速率不互相影响。

[0071] 本发明的概念基于的理解是：当用于与标记半部形成特异性结合的基于测定的参考传感器 3 被引入传感器装置 1 的盒中时，标记半部例如是以已知量存在于传感器装置 1 的盒中或者以已知浓度存在于样品中的分析物，参考传感器 3 的第二信号检测级 12' 将生成第二检测信号 12'，当通过另一第二半部 52 至第二半部 50 形成的特异性结合的形成如预期的一样发生时，第二检测信号 12' 具有落在预期信号值窗内的强烈程度或数值。

[0072] 这是因为适合的结合偶形成于其中的结合反应具有非常稳定的结合速率常数以及高亲合性常数。因此，优选地，特异性结合具有高稳定性，并且形成特异性结合的半部能够在多个或不同区域相互结合，具有好的可用性，并且从一批到另一批显示出低的变异性。

[0073] 在这需要注意的，尽管具有多个测定物的传感器装置是本身已知的，但是这些现有技术装置中没有一个教导了用于确定标记半部的例如浓度的已知量的参考测定物的包含物。替代地，现有技术装置教导了为了确定样品中的分析物的未知量的目的，使用测

定物。

[0074] 还需要注意的是本发明的传感器装置计划用于静止样品的测量,其相对于横向流动样品装置具有的优势是需要较小样品体积。这例如允许进行不超过数滴的样品中目标分子存在的精确测量,样品例如是通过刺破指尖采集的血液样品。与在横向流动传感器装置的多个位置顺序测量相反,这还允许并行执行实际测量和参考测量,从而减少完成测量所需的总的的时间。

[0075] 测量传感器 2 和参考传感器 3 可以位于不同测量腔中,标记半部 52 以干燥的形式存在于参考传感器 3 的测量腔中。这放宽了另一第二半部 52 的选择的限制,因为在该实施例中,可以选择可能会在测量传感区域干扰特异性结合反应的另一第二半部 52。另外,可以选择不同的测定缓冲剂以独立地优化每个测定。应用单独的参考流体可以是必需的,在与样品相同的时间注入该参考流体。在这种情况下将理解,参考传感器提供关于材料退化的有用的信息,但是由于不同的腔中使用不同的流体,它较不适合于提供关于流体正确添加至测量腔的信息。

[0076] 承载第一半部 16 和第二半部 50 的相应的传感器区域可以设置在相同基底 10 上或在不同基底上。其优势在于标记半部不能干扰测量传感器 2 的第一检测级 12 的检测,例如通过磁性颗粒 40' 与磁性颗粒 40 的聚集 (aggregation)。

[0077] 在替代实施例中,如同测量测定一样,在相同腔中执行用作失效保护测定的参考测定。为此,可以选择不干扰测量测定的失效保护测定,即另一第一半部的抗原决定部位 24 对于第二半部 50 不具有显著的亲合性并且另一第二半部 52 对于第一半部 16 不具有显著的亲合性。

[0078] 重要的是包括第一半部 16 和第二半部 50 的相应的传感区域具有防止环境影响的相当的稳定性和鲁棒性,使得在第一半部 16 的退化时,也观察到测量信号 14' 从其预期值的偏离。因此,包括第一半部 16 的测量传感区域的鲁棒性应当至少与包括第二半部 50 的测量传感区域的鲁棒性一样好,例如包括抗体结合部位的实体,用于特异性结合至包括相容的抗原决定部位的另一实体。

[0079] 在实施例中,强键合偶可以用于在参考传感器 3 的特异性结合。适合的键合偶的非限制性范例包括半抗原-抗体对、抗体-抗抗体对以及小分子-蛋白质对,半抗原-抗体对诸如是生物素-抗生物素、FITC-抗 FITC 以及德克萨斯红-抗德克萨斯红,特别地抗抗体能够结合至抗体的多个区域上的轻和重链以改善结合反应的再现性和反应速率。小分子-蛋白质对的特别优选范例是抗生物素蛋白-生物素,因为其具有多价的性质,。

[0080] 如前面所提及的,优选地,包括磁性颗粒 40' 的另一第二半部 52 以干燥的形式存在于传感器装置 1 中。其优势在于另一第二半部 52 的润湿将取决于进入到传感器装置 1 中的样品中的流体量。进一步优选地,在与测量传感器 2 的实际测定相同条件下完成参考传感器 3 的失效保护测定。后面对此进行更详细的解释。

[0081] 任何适合的测定物类型可以用于参考传感器 3。在图 3 中,通过直接特异性结合反应形成测定物,其中,不需要另外的生物分子来将磁性颗粒 40' 锚定至传感器 3 的检测区域。该测定可以称为空白 (blank) 测定。图 4 示出了本发明的传感器装置 1 的替代实施例,其中,形成参考传感器 3 的测定物的特异性结合对的一半的另一第二半部是通过生物分子 60 的抗原决定部位 62 和附着至磁性颗粒 40' 的另一第二半部前体的抗体结合部位 64 之间

的特异性结合形成的。生物分子 60 还包括抗原决定部位 52, 抗原决定部位 52 用于在参考传感器 3 的检测区上特异性结合至第二半部 50。换句话说, 在该非限制的范例中参考传感器 3 的测定是夹心测定。需要强调的是, 仅为了清楚的原因, 图 4 中仅示出测量传感器 2 的测定物的特异性结合对的部分。

[0082] 需要重申的是可以使用任何适合类型的测定, 例如前面提及的夹心测定和竞争测定, 以及抑制测定, 在抑制测定中目标分子不结合至传感器表面, 而替代为抑制传感器表面上另一半部至半部的结合, 使得目标分子的增长的浓度导致结合至传感器表面的另一半部 (和标签) 的量的减少。在抑制测定的情况下, 必须存在另一半部预定义的量以允许另一半部的抑制的量的确定。

[0083] 在夹心测定的情况下, 或者, 一般而言, 其中实体附着至磁性颗粒 40' 的任何类型的测定物通过生物分子 60 耦合至包括第二半部 50 的检测区域, 重要的是生物分子 60 的浓度以及包括磁性颗粒 40' 的实体的浓度是已知的, 以产生可预知的检测信号 14'。这可以例如通过选择在样品中具有基本上恒定浓度的生物分子 60 来实现, 在该样品中分析物 20 的浓度典型地变化。适合的生物分子 60 的非限制性范例是血液样品中的血清白蛋白, 因为血液中的血清浓度通常基本上是稳定的 (除非病人遭受影响血清组成的疾病)。

[0084] 图 5 示出了优选的传感器装置的总体结构。该装置的中心部件是载体 10, 载体 10 可以例如由玻璃或类似聚苯乙烯的透明塑料制造。载体 10 邻近样品腔 (未示出) 设置, 在样品腔中能够提供待检测的具有目标成分的样品流体 (例如药品、抗体、DNA 等)。样品还包括磁性颗粒 40 和另外磁性颗粒 40', 如前面所解释的, 例如超顺磁珠, 作为能分别特异性结合至测量传感器和参考传感器的第一半部 16 和第二半部 50 的相应半部的部分 (未示出), 如先前解释的。

[0085] 传感器装置包括磁场发生器 9, 例如具有线圈和磁芯的电磁体, 用于可控地在通过第一半部 16 和第二半部 50 形成的相应的结合表面生成磁场 B。此磁场延伸入这些结合表面上的样品腔的相邻空间。磁场 B 的存在允许磁性颗粒 40 和 40' 的操作, 即在使用具有梯度的磁场的情况下, 这些颗粒的磁化和位移。例如为了加速关联的目标部件至该表面的结合, 吸引磁性颗粒 40、40' 至测量传感器和参考传感器的结合表面是可能的。

[0086] 传感器装置还包括用于每个结合表面的相应的光源 6 和 6', 每一个例如可以是激光器或 LED。每个光源生成传输入载体 10 的输入光束 L1。输入光束 L1 以大于全内反射 (TIR) 的临界角 θ_c 的角度到达它计划的结合表面, 并且因此全内反射为“输出光束”L2。相应的输出光束 L2 通过另一表面离开载体 10 并且由相应的光检测器 12 和 12' 检测, 光检测器例如可以是光电二极管。光检测器 12 确定入射输出光束 L2 的光量 (例如通过在整个光谱或某部分光谱中该光束的光强来表达)。检测器 12 适合于生成第一检测信号 14 并且检测器 12' 适合于生成第二检测信号 14'。相应的信号优选为电信号, 例如表示前述光强的电流或电压。检测信号 14 和 14' 可以转送至用于评估的信号处理单元 (未示出)。

[0087] 在相应的光源 6 和 6' 中, 能够使用商用 DVD ($\lambda = 658\text{nm}$) 激光二极管。可以使用准直仪透镜来使输入光束 L1 平行, 并且可以使用例如 0.5mm 的针孔 8 来减小束径。为了精确测量, 需要高稳定光源。然而, 即使使用完美地稳定的电源, 激光器中的温度变化也能导致输出的漂移和随机变化。

[0088] 为了解决这个问题, 每个光源 6 和 6' 可以可选地具有用于测量激光器的输出水平

的集成输入光监视传感器 7。然后监视传感器 7 的（低通滤波）输出能够耦合至控制单元（未示出），该控制单元可以是用于处理检测信号 14 和 14' 的信号处理器，能够通过对应的传感器 7 的输出分开来自检测器的检测信号。为了改善信噪比，可以对得到的信号进行时间平均。该分开消除了由于功率变化与温度漂移所引起的激光器输出波动的影响，消除激光器输出波动的影响具有不需要稳定的电源的优点，消除温度漂移的影响具有不需要类似于珀耳帖元件的预防措施的优点。替代地，传感器 7 的输出能够用于光源的反馈控制回路中，以随时间推移保持它的输出如同由传感器 7 测量的一样稳定。

[0089] 如果不是（或不仅是）测量激光器输出自身而是相应的光源 6 和 6' 的最终输出，则能够实现进一步的改善。如图 1 粗略的示例的，仅小部分光输出离开针孔 8。仅该小部分将用于载体 10 中的实际测量，并且因此是最直接源信号。显然，该小部分与光源的输出相关，由例如集成传感器 7 确定，但是会受光路中的任意机械变化或者不稳定性影响；激光束的轮廓近似为具有高斯轮廓的椭圆，即非常不一致。因此，在每个针孔 8 后和 / 或在相应的光源 6 和 6' 的最后的其它光学部件后测量输入光束 L1 的光量是有利的。这能以一个或多个方式来进行，例如：

[0090] 能以与光束 L1 成 45° 放置平行玻璃板（未示出），或分束立方体（例如 90% 的透射，10% 的反射）能够插入到每个针孔 8 后的光路 L1 中以朝向独立的输入光监视传感器（未示出）偏转光束的小部分；

[0091] 在每个针孔 8 或者输入光束 L1 边缘的小镜子能够用于朝向检测器（未示出）偏转束的小部分。

[0092] 图 5 中，通过非限制性范例示出独立的光源 6 和 6'。替代的实施例，诸如其中使用单个光源 6 的实施例，是等同地可行的，光源的位置可以配置为在包括第一半部 16 的载体区和包括第二半部 50 的载体区之间切换其相互作用。在另外的替代实施例中，单个光源 6 用于同时照明两个传感器区。其它设计变化对本领域技术人员来说是明显的。

[0093] 图 5 中描述的传感器装置应用用于磁性颗粒 40、40' 以及目标部件的检测的光学构件，对目标部件的检测是实际感兴趣的。为了消除或者至少最小化背景（例如样品流体，诸如唾液、血液等）的影响，检测技术优选是表面特异性的。这通过使用以下所解释的受抑全内反射原理实现。

[0094] 根据斯涅耳 (Snell) 折射定律，相对于两个介质 A 和 B 之间的界面的法线的角 θ_A 和 θ_B 满足等式：

$$[0095] \quad n_A \sin \theta_A = n_B \sin \theta_B$$

[0096] n_A 、 n_B 分别是介质 A 和 B 中的折射率。在具有高折射率的介质 A（例如玻璃为 $n_A = 2$ ）中的光线将例如在具有低折射率的诸如空气 ($n_B = 1$) 或水 ($n_B \approx 1.3$) 的介质 B 的界面以角 θ_B 折射远离法线。一部分入射光将以与入射角 θ_A 相同的角度在界面反射。当入射角 θ_A 逐步增大时，折射角 θ_B 会增大直到达到 90°。对应的入射角称为临界角 θ_c ，并且由 $\sin \theta_c = n_B/n_A$ 给出。在更大的入射角，所有的光将在介质 A（玻璃）内反射，因此称为“全内反射”。然而，非常接近介质 A（玻璃）和介质 B（空气或水）之间的界面，在介质 B 中形成消逝波，其以指数衰减远离表面。场幅度作为离表面的距离 z 的函数能够表达为：

$$[0097] \quad \exp\left(-k\sqrt{n_A^2 \sin^2(\theta_A) - n_B^2} \cdot z\right)$$

[0098] $k = 2\pi/\lambda$ ， θ_A 是全反射束的入射角，并且 n_A 和 n_B 是相应的关联介质的折射率。

[0099] 对于波长 λ 的典型值,例如 $\lambda = 650\text{nm}$,并且 $n_A = 1.53$ 并且 $n_B = 1.33$,在大约 228nm 的距离 z 后,场幅度下降至它的初始值的 $\exp(-1) \approx 0.37$ 。当该消逝波与类似于图 5 的结构中的磁性颗粒 40、42 的另一介质相互作用时,部分入射光耦合入样品流体。这称为“受抑全内反射”,并且反射强度将减小,而对于干净的界面反射强度会是 100% 并且无相互作用。取决于干扰量,即结合表面 12 上或者非常靠近结合表面,例如在大约 200nm 以内,的磁珠 40、40' 的量,反射强度将相应地下降。该强度下降是键合的磁珠 40、40' 的量的直接测量,并且从而是目标分子浓度的直接测量。

[0100] 当提及的大约为 200nm 的消逝波的相互作用距离与抗体、目标分子以及磁珠的典型尺寸相当时,清楚地,背景的影响会最小化。更长的波长 λ 将增大相互作用距离,但是背景液体的影响仍然将非常小。

[0101] 对于典型应用的材料,载体 10 的介质 A 能是具有接近于 1.52 的典型折射率的玻璃和 / 或一些透明塑料。样品腔中的介质 B 将通常是基于水的并且具有接近于 1.3 的折射率。其对应的临界角 θ_c 为 60° 。从而 70° 的入射角是允许具有略大折射率的流体介质(假设 $n_A = 1.52$, n_B 最大允许至 1.43)的实际选择。更高的 n_B 值需要更大的 n_A 和 / 或更大的入射角。能在已公开的国际申请 W02008/072156 中找到该传感器装置的进一步的实施例,于此通过引用该申请的全部内容而并入了该申请。

[0102] 图 6 示出了包括本发明的传感器装置 1 的实施例的设备 100 的范例实施例。该设备包括用于处理测量检测信号 14 和参考检测信号 14' 的信号处理级 110。可以布置信号处理级 110 以处理模拟或数字检测信号。另外,处理级 110 可以由用于处理测量检测信号 14 和参考检测信号 14 两者的单个处理器实施,或者由每个专用于处理这些信号中的一个的不同处理器实施。处理级 110 可以实施为多功能处理单元,其中,用于处理测量检测信号 14 和参考检测信号 14 的信号处理指令以软件实施。替代地,这些信号处理指令可以硬编码至处理级 110 中。处理级 110 可以设置在与测量传感器 2 和测量传感器 3 相同的基底 10 上,或者可以设置在不同基底上,不同基底安装在例如印刷电路板的相同载体上或者在不同载体上。其它实施例对本领域技术人员来说是明显的。

[0103] 在实施例中,布置信号处理级 110 以将参考传感器 3 的参考检测信号 14' 与参考检测信号 14' 的预期值相比较。如果参考传感器 3 的测定的特异性结合如所预期的一样形成,例如从例如包括抗原决定部位 52 的半部的另一第二半部的已知量、特异性结合反应的已知反应速率、由包括抗体结合部位 50 的第二半部覆盖的检测区以及检测区中第二半部的密度,预期值本质上是参考检测信号 14' 应当包含的值。该预期值可以存储于任何适合的通过信号处理级 110 可接入的存储装置(未示出)中。在测量期间另一第二半部 52 过量存在的情况下,明显的是,预期值对应于当基本上参考传感器的所有结合位置已经特异性结合至另一第二半部 52 时获得的信号值。

[0104] 图 7 中示出了通过信号处理级 110 实施的处理方法的实施例。在步骤 610 中,确定参考信号 14' 的值并且在步骤 620 中将其与其预期值相比较。在步骤 630 中,确定参考信号 14' 的值和它的预期值之间的差是否落在可接受的限度内。这些限度可以看作预期信号值窗,当另一第二半部至第二半部的结合反应如预期地发生时,检测参考信号 14' 落入该预期信号值窗中,从而指示用于确定感兴趣的分析物 20 的存在的正确地运作的传感器装置 1 和正确地制备的样品。在检测参考信号 14' 的值落在预期信号值窗外的情况下,在步骤 640

中生成指示,发出传感器装置 1 不可靠,使得通知用户忽略测量传感器 2 的测量结果的信号。替代地,无论如何,信号处理级 110 都会阻止测量结果可用于用户以避免忽略失效警告以及不可靠的测量用于诊断目的的风险。如果在步骤 630 中确定检测参考信号 14' 的值落在预期信号值窗内,则确认利用测量传感器 2 的测定执行的测量是可靠的,并且在步骤 650 中生成对该效果的指示。这可以简单的是测量结果的规定,或者优选地,包括通过失效保护测试的传感器装置 1 的指示。

[0105] 信号处理级 110 可以配置为生成输出信号 120,输出信号 120 是失效保护测试的结果的指示,诸如待通过例如扩音器(未示出)转换为可听信号的信号或者待通过例如显示器(未示出)转换为可视信号的信号。通知设备的用户传感器装置 1 的发现的可靠性的其它适合的方式对本领域技术人员来说是立即明显的。

[0106] 在替代实施例中,布置信号处理级 110 以基于参考检测信号 14' 与其预期值的偏差生成用于校准测量检测信号 14 的校准信号。这在例如评估参考检测信号 14' 的时间相关的演变时,是可应用的,其中,根据瞬态形状,特异性结合反应呈现预期的反应动力学但是具有偏离的信号强度,是明显的。

[0107] 图 8 中示出了该处理方法的范例实施例,在如前面所讨论的步骤 610 和 620 之后,根据参考检测信号 14' 的实际值和其预期值之间的差在步骤 710 中计算出修正因子,其后,在步骤 720 中确定来自测量传感器 2 的测量检测信号 14 的值,接着在步骤 730 中使用确定的测量信号值和修正因子来确定样品中分析物 20 的浓度。显然,步骤 720 可以在任何适合的时间执行,例如并行于步骤 610、620 以及 710 中的任意一个。

[0108] 需要指出的是,在本发明的上下文中,词组“预期值”也覆盖定义参考检测信号 14' 的时间相关的演变的多个值。实际上,参考检测信号 14' 的时间相关的演变能够提供关于传感器装置 1 的测定的不同潜在问题的有用信息,如将借助于图 9 解释的,针对包括固定在参考传感器 3 表面上的生物素牛血清白蛋白(BSA)半部以及附着至抗生物素的磁性颗粒 40' 的参考测定,描绘了作为时间的函数的参考检测信号 14' 的演变的典型曲线。

[0109] 能够解释该信号曲线以给出关于以下潜在问题的有价值的信息:

[0110] - 样品制备,以及特别是样品的预培养/混合步骤。如果在该制备阶段期间信号部分 810 显示出信号强度非常大的变化,则表示磁性颗粒群集了,从而在参考传感器 3 的检测区中形成沉淀。

[0111] - 结合耦合形成步骤后的最大信号 850 提供关于颗粒浓度和样品粘度的信息。这促进了对颗粒的不完全再分散、盒泄漏、测试中磁性颗粒的不存在、不正确的测试液等的检测。

[0112] - 参考检测信号 14' 的最大和最小幅度之间的差 830 提供关于影响检测信号 14' 的磁性颗粒 40' 的颗粒浓度和单分散性的信息。调制幅度与溶液中单分散颗粒的数量成比例。该信号因此能够用于检查各种可以影响测量信号的失效机制。如果在制造期间许多珠添加至盒,这将增大信号的调制幅度。当一些颗粒没有正确溶解时,这将导致较低的调制幅度。因为由于群集不能像单个珠一样自由移动,所以珠的群集会减小调制幅度,从而也能够检测到珠的群集。

[0113] - 其中形成参考传感器 3 的强结合偶的结合反应的斜率 820 提供关于测定功能性的信息。由于测量典型地在运动状态(kinetic regime)中发生,所以斜率与作为时间的函

数的结合的数量成比例,结合的数量与缔合常数成正比,缔合常数是测定的功能性的测量。

[0114] - 最大信号变化 840 提供关于颗粒浓度和特异性结合反应的有效性的信息。后者提供关于传感器装置 1 的生物完整性的信息。

[0115] - 结合反应完成后,或者在固定量的时间后,无论哪一个都是适合的,清洗传感器 2 和 3 以去除未结合的磁性颗粒 40、40',使得测量检测信号 14 和参考检测信号 14'受到仅结合到相应检测区域的磁性颗粒的影响。清洗后的信号提供关于参考测定是否完全起作用的绝对信息,例如是非再分散、盒损坏导致的泄漏、错误样品类型、不足的容量、基本的生物退化等的表示。还有,因为结合反应的反应速率是温度相关的,所以在测试期间基本的温度变化会产生清洗后的参考检测信号 14',其显著地不同于其预期值。

[0116] - 最后,为了使传感器装置 1 执行的测量可靠,信号曲线的所有部分必须存在。这表示使用并完成了正确的启动协议。

[0117] 优选地,传感器装置包括用于吸引磁性颗粒到传感器表面以促进该曲线的各部分的检测的磁场发生器。在应用磁场时,能够评估在该场中的磁性颗粒的行为。该评估可以用作参考。应当注意,上面提及的实施例示例而不是限制本发明,并且本领域技术人员能够设计出许多替代实施例而不脱离所附权利要求的范围。在权利要求中,设置在圆括号之间的任何参考标记不应当解释为限制权利要求。词语“包括”不排除权利要求中列出的元件或步骤以外的元件或步骤的存在。元件前的词“一”不排除多个该元件的存在。本发明能够由包括数个区别的元件的硬件实施。在列举数个构件的装置权利要求中,能够通过同一硬件项来具体化数个这些构件。某些措施记载在相互不同的从属权利要求中的仅有的事实不表示不能有利地使用这些措施的组合。

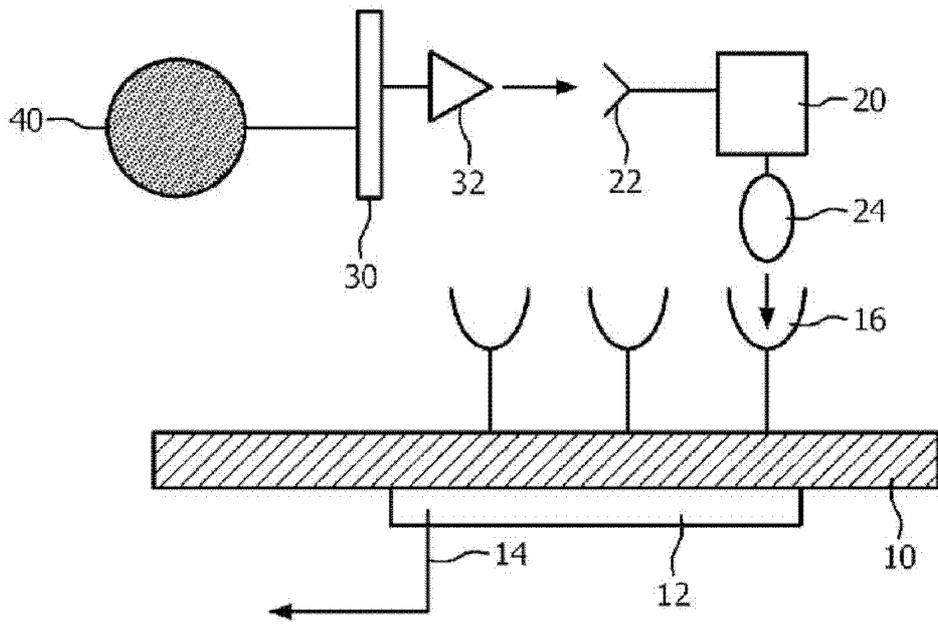


图 1

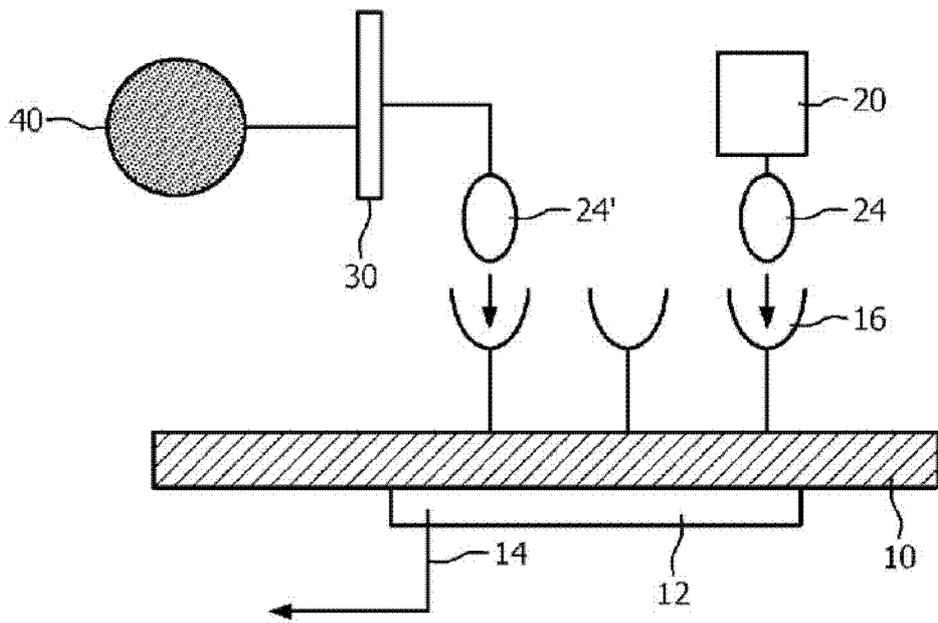


图 2

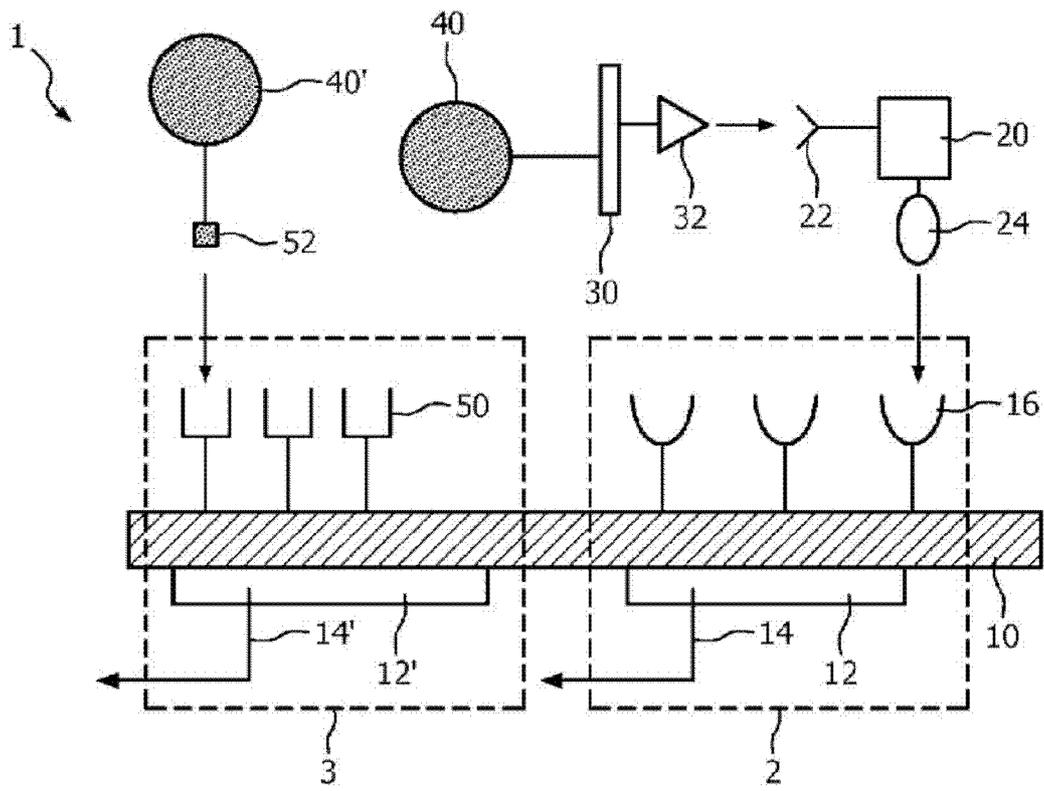


图 3

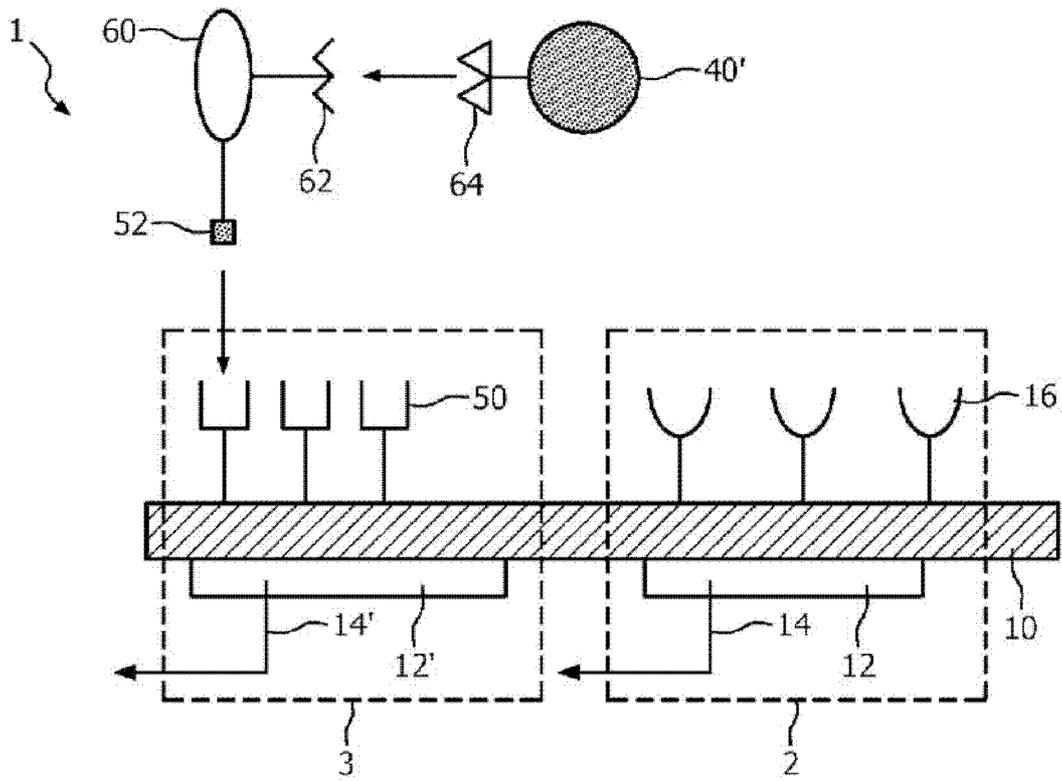


图 4

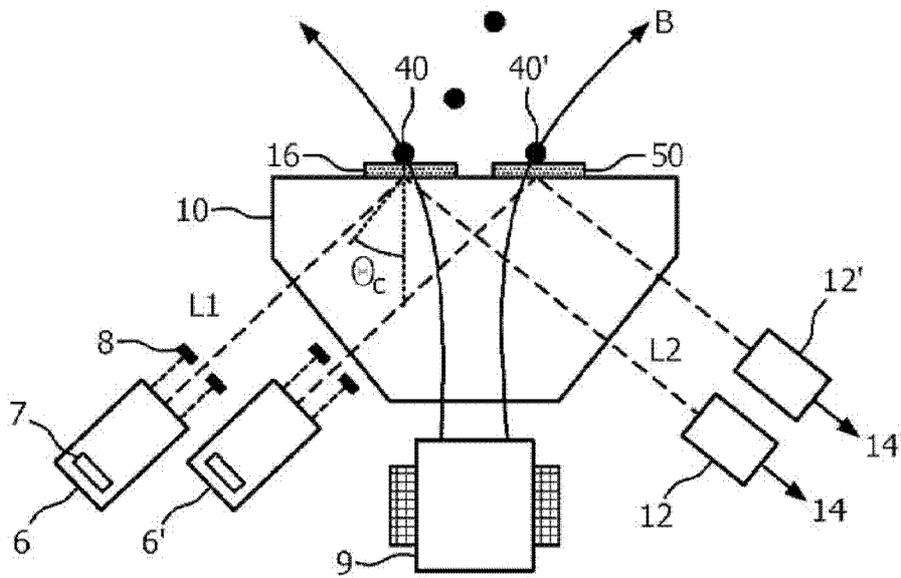


图 5

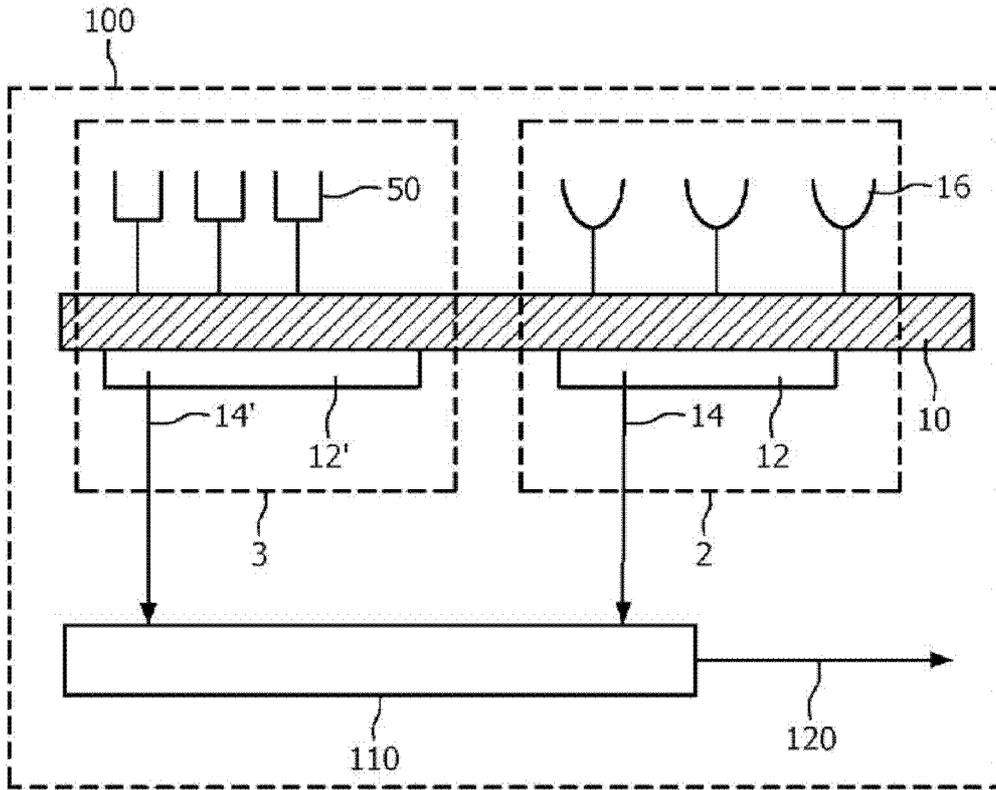


图 6

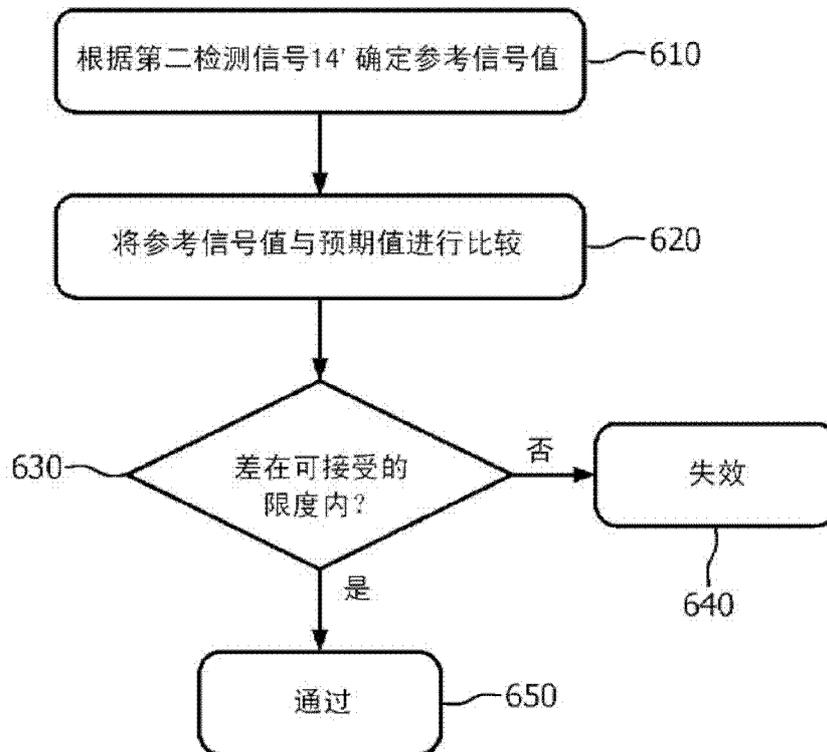


图 7

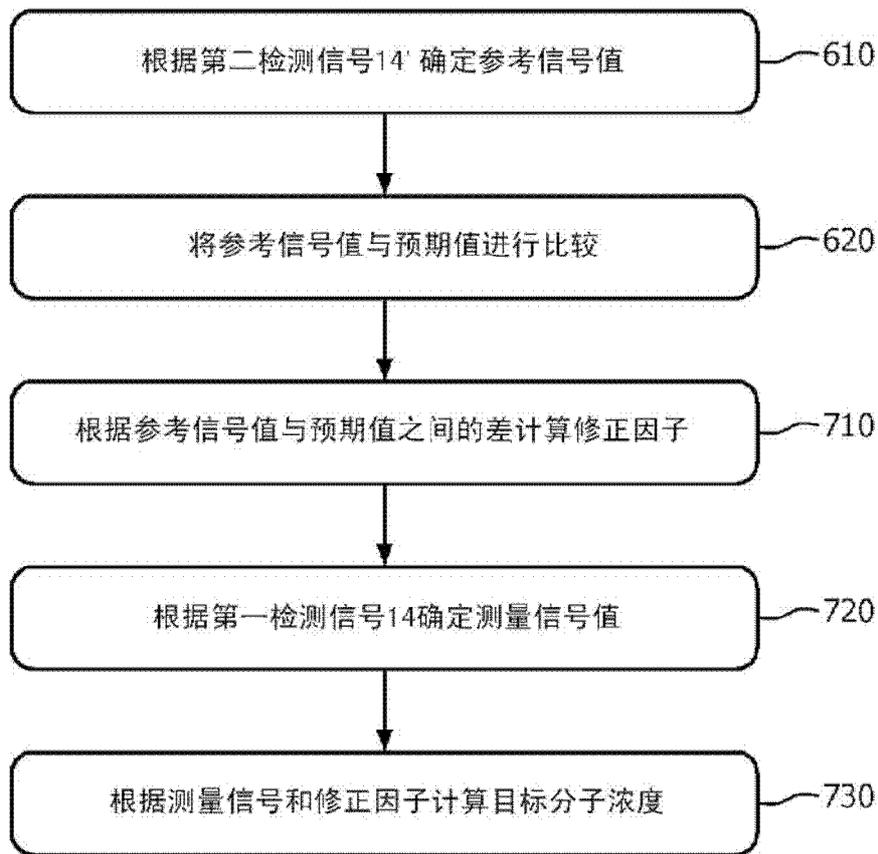


图 8

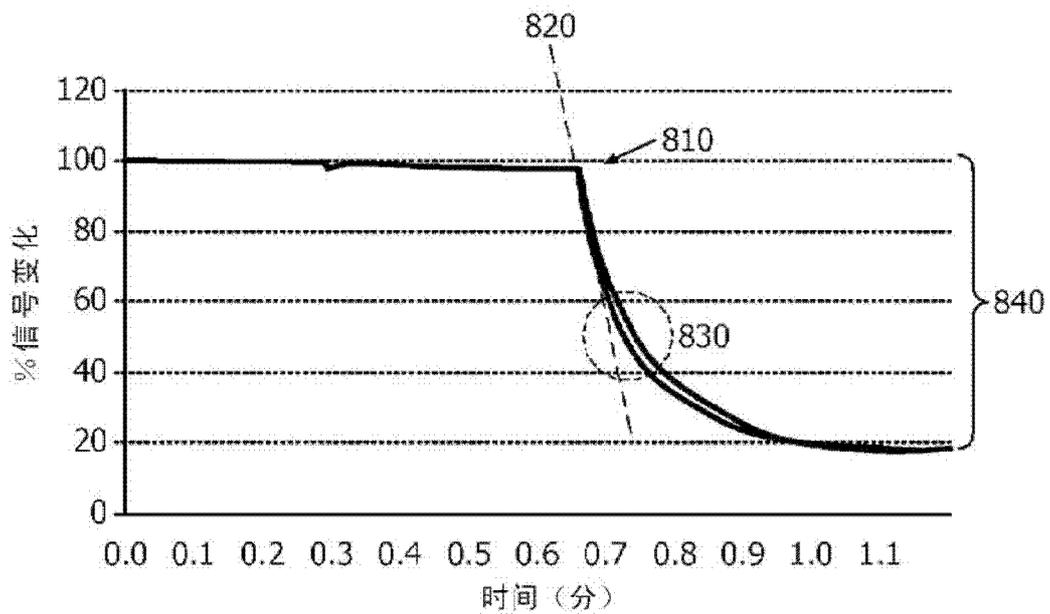


图 9