



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109477100 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780041904.0

(22)申请日 2017.05.05

(30)优先权数据

62/332,578 2016.05.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2017/050554 2017.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/190254 EN 2017.11.09

(71)申请人 干细胞技术公司

地址 加拿大英属哥伦比亚省

(72)发明人 E·杰维斯 T·格劳德尔

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张海涛 于辉

(51)Int.Cl.

C12N 15/10(2006.01)

B03C 1/00(2006.01)

C07K 1/22(2006.01)

C12N 1/00(2006.01)

C12N 5/00(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

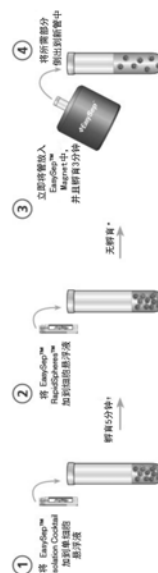
权利要求书3页 说明书23页 附图21页

(54)发明名称

平板磁体

(57)摘要

提供了一种用于磁性分离的装置和方法。所述装置和方法可用于将悬浮液中磁性连接的目标物与未连接的目标物分离。所述装置具有包括多个一维磁性阵列的二维磁性阵列，每个一维磁性阵列都限定了Halbach阵列。所述一维阵列彼此相邻放置，并且由多个一维阵列所限定的磁场沿阵列表面以相同方向取向。壳体可支撑所述二维磁性阵列的多个磁性元件。所述壳体限定了容器接收表面，在该接收表面上，可在邻近所述磁性阵列的表面处接收所述容器。具有多个磁性连接的目标物和未连接的目标物的容器可被放置在所述阵列表面附近，以将磁性连接的目标物与悬浮液中的未连接的目标物分离开来。



1. 一种用于分离容器中多个磁性连接的目标物的磁分离装置,所述装置包括:
 - a) 多个磁性元件,彼此相邻固定布置形成具有行和列的二维阵列,其中
 - b) 所述阵列的第一行中的所述多个磁性元件的磁体的相应磁场被布置以形成第一级Halbach阵列,和
 - c) 在所述阵列的列方向上继续,在所述阵列的第二行和后续行的每一行中的所述多个磁性元件的磁体的相应磁场相对于紧邻的在前一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场以相同方向取向。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述多个磁体由壳体支撑。
3. 根据权利要求2所述的装置,其还包括附接到所述壳体上的一个或多个引导元件。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中所述容器包括管、小瓶、培养皿、瓶、袋子、和多孔微板中至少之一。
5. 根据权利要求4所述的装置,其中所述多孔微板包括分离的管或单孔板、6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微板、和1536孔微板中至少之一。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中所述多个磁体包括多个永磁体和多个电磁体中至少之一。
7. 用于磁分离的方法,其包括:
 - a) 提供包含多个目标物的容器;
 - b) 将多个磁敏感颗粒添加到所述容器中,使得至少一些目标物与所述磁敏感颗粒连接;和
 - c) 将所述容器放置在二维磁体阵列的磁场附近,所述二维磁体阵列具有以行和列彼此相邻布置的多个磁体;其中
 - d) 所述阵列的第一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场被布置以限定第一级Halbach阵列,和
 - e) 在所述阵列的列方向上继续,在所述阵列的第二行和后续行的每一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场相对于紧邻的在前一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场以相同方向取向,使得所述多个磁体向所述容器施加磁场,以将多个磁性连接的目标物中的至少一些与未连接的目标物跨所述容器分离开来。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述提供容器包括提供管、小瓶、培养皿、瓶、袋子和多孔微板中之一。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述提供多孔微板包括提供分离的管或单孔板、6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微板、和1536孔微板中至少之一。
10. 根据权利要求7至9中任一项所述的方法,其中所述布置多个磁体包括在壳体内支撑所布置的多个磁体。
11. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中所述布置多个磁体包括布置多个永磁体和多个电磁体中至少之一。
12. 一种磁分离系统,其包括多个根据权利要求1至6中任一项所定义的磁分离装置,该装置被布置以提供具有二维阵列的基本为平面的阵列,其中二维阵列彼此相邻放置以提供更大的平面Halbach阵列。

13. 一种磁分离系统,其包括一对根据权利要求1至6中任一项所定义的磁分离装置,它们背对背地布置,以使得能够在所述一对磁分离装置的任一侧在容器中进行分离。

14. 一种磁分离系统,其包括至少两个根据权利要求1至6中任一项所定义的磁分离装置,所述磁分离装置以至少部分面对的关系布置,在所述至少两个磁分离装置之间具有容器的接收区域。

15. 根据权利要求15所述的磁分离系统,其中所述至少两个磁分离装置被取向,以使得在限定所述至少两个磁分离装置之间的磁场强度中点的平面附近获得限定磁场强度最小值的平面。

16. 磁分离装置,其包括:

a) 多个磁性元件,其限定了包括第一维度和第二维度的第一个二维磁性阵列;

其中

b) 所述多个磁性元件包括多个一维磁性阵列,每个一维磁性阵列包括沿第一维度在第一方向延伸彼此相邻放置、并被取向以限定Halbach阵列的多个磁体,所述多个一维阵列彼此相邻放置并沿第二维度在第二方向延伸;

c) 所述多个磁性元件限定了阵列表面,所述阵列表面具有构造成将磁性颗粒吸引向所述阵列表面的磁场;和

d) 所述多个一维阵列的磁场沿所述阵列表面以相同方向取向。

17. 根据权利要求16所述的磁分离装置,其中所述阵列表面基本上是平面的。

18. 根据权利要求16和17中任一项所述的磁分离装置,其中所述第一个二维磁性阵列基本上是矩形的。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的磁分离装置,其还包括支撑所述多个磁性元件的壳体。

20. 根据权利要求19所述的磁分离装置,其中所述壳体限定了与所述阵列表面相邻的容器接收表面。

21. 根据权利要求20所述的磁分离装置,其还包括多个引导元件,所述引导元件被布置以将一个或多个容器引导到邻近所述容器接收表面的位置。

22. 根据权利要求21所述的磁分离装置,其中所述引导元件包括在垂直于所述容器接收表面并远离所述阵列表面的方向上从所述壳体延伸出来的至少一个引导构件。

23. 根据权利要求21和22中任一项所述的磁分离装置,其中:

a) 所述壳体基本上是矩形的;和

b) 所述多个引导元件包括从所述壳体延伸出来的多个引导构件,所述多个引导构件包括位于所述壳体的每个角落处的至少一个引导构件。

24. 根据权利要求20至23中任一项所述的磁分离装置,其还包括:

a) 第二多个磁性元件,其被布置以限定第二个二维磁性阵列。

25. 根据权利要求16至24中任一项所述的磁分离装置,其中

a) 所述第一个二维磁性阵列和所述第二个二维磁性阵列以至少部分面对的布置方式放置,其中第一个二维磁性阵列的阵列表面面向第二个二维磁性阵列的第二阵列表面;和

b) 所述装置包括在所述第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列之间的接收区域,所述接收区域被成形以接收用于多个磁敏感颗粒的容器。

26. 根据权利要求25所述的磁分离装置,其中所述第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列基本平行。

27. 根据权利要求26所述的磁分离装置,其中所述第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列被取向,以沿由磁场强度最小值所限定的平面来限定磁场强度最小值,所述磁场强度最小值由第一个二维磁性阵列的磁场和第二个二维磁性阵列的磁场所产生。

28. 根据权利要求24所述的磁分离装置,其中所述第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列背靠背布置。

29. 根据权利要求20至28中任一项所述的磁分离装置,其中:

a) 所述装置具有接收区域,所述区域被成形以接收至少一个被构造成容纳多个磁敏感颗粒的容器;和

b) 所述至少一个容器包括管、小瓶、培养皿、瓶、袋子、和多孔微板中至少之一。

30. 根据权利要求20至29中任一项所述的磁分离装置,其中所述磁性元件包括永磁体。

31. 一种从容器单元的悬浮液中磁分离多个目标物的方法,所述方法包括:

a) 将多个目标物与磁性颗粒连接,以在所述悬浮液中提供多个磁性连接的颗粒;

b) 将所述容器单元放置在二维磁体阵列的阵列表面附近,所述二维磁体阵列包括多个磁性元件,该多个磁性元件被布置以限定彼此相邻的多个一维Halbach阵列,每个阵列在第一维度延伸,其中由所述多个一维Halbach阵列限定的磁场沿所述阵列表面以相同方向取向;和

c) 当容器单元被放置在所述阵列表面附近时,从所述容器单元中移去一部分悬浮液。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中将所述容器单元放置在所述阵列表面附近包括使用多个引导元件将所述容器单元引向所述阵列表面。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述多个引导元件被布置以对应于所述容器单元的形状。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的方法,其中所述容器单元是管、小瓶、培养皿、瓶、袋子和多孔微板中之一。

35. 根据权利要求31至34中任一项所述的方法,其中:

a) 所述容器单元包括多个容器隔室,每个容器隔室被成形以接收单个容器,且至少一个所述容器隔室包括具有相应悬浮液的使用中的容器;和

b) 所述方法包括重复对每个使用中容器的相应悬浮液的连接和提取步骤。

平板磁体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年5月6日提交的美国临时申请No.62/332,578的权益,其全部内容通过引用并入此文。

[0003] 领域

[0004] 本文描述的实施方式涉及磁体,具体而言涉及用于磁分离方法和设备的磁性阵列。

[0005] 背景

[0006] 美国专利US 6,514,415B2旨在描述用于在容器内磁分离颗粒的方法和设备。在一个实施方案中,容器包含许多颗粒和许多磁敏感颗粒。多个磁体布置在一个平面中并靠近所述容器放置。所述磁体的磁极以图案布置,以在所述容器上施加垂直于所述平面的取向磁场。所述磁极图案使所述容器中的多个磁敏感颗粒与其余颗粒跨容器一致性的分离。

[0007] 概述

[0008] 本概述旨在向读者介绍随后的更详细描述,而不是限制或限定任何要求保护或尚未声明的主题。一个或多个发明可以存在于本文件的任何部分(包括其权利要求和附图)中公开的元件或处理步骤的任何组合或子组合中。

[0009] 本文描述的实施方案可以提供用于磁分离设备中平板磁体(plate magnet)的设计。在一些情况下,所述磁体可以被称为通用平板磁体。本文描述的平板磁体的实施方案可以用于可以在合理的时间范围内处理宽范围量的自动化应用。

[0010] 在广义方面,提供了一种用于分离容器中的多个磁性连接的目标物的磁分离装置,该装置包括:多个磁性元件,彼此相邻地固定布置,形成具有行和列的二维阵列,其中所述阵列的第一行中的所述多个磁性元件的磁体的相应磁场被布置以形成第一级Halbach阵列,并且在阵列的列方向上继续,在所述阵列的第二行和后续行中的每一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场相对于紧邻的在前任一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场以相同方向取向,使得所述多个磁体向所述容器施加磁场以将多个磁性连接的目标物中的至少一些与未磁性连接的目标物跨容器分离开来。

[0011] 在一些实施方案中,所述多个磁体由壳体支撑。在一些实施方案中,所述多个磁体由壳体包围。在一些实施方案中,所述壳体具有限定二维框架阵列的内部框架,并且所述磁性元件被放置在二维框架阵列中以限定所述二维磁性阵列。

[0012] 在一些实施方案中,所述磁分离装置还包括附接到所述壳体上的一个或多个引导元件。

[0013] 在一些实施方案中,所述容器包括管、小瓶、培养皿、瓶、袋子和多孔微板中至少之一。

[0014] 在一些实施方案中,所述多孔微板包括分离的管、或单孔板、6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微板、和1536孔微板中至少之一。

[0015] 在一些实施方案中,所述多个磁体包括多个永磁体和多个电磁体中的至少之一。

[0016] 广义上讲,提供了一种用于磁分离的方法,其包括:提供包括多个目标物的容器;

向所述容器中加入多个磁敏感的颗粒,使得至少一些目标物与所述磁敏感颗粒相连;将所述容器放置在二维磁体阵列的磁场附近,所述二维磁体阵列具有在所述阵列的行和列中彼此相邻布置的多个磁体;其中,所述阵列的第一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场被布置以限定第一级Halbach阵列,并且沿所述阵列的列方向继续,在所述阵列的第二行和后续行中的每一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场的取向与任何紧邻的前一行中的所述多个磁体的磁体的相应磁场的方向相同,使得所述多个磁体的多个磁极施加垂直于所述平面取向的磁场,以基本上一致性地将所述多个磁敏感颗粒与所述多个颗粒跨所述容器分离开来。

[0017] 在一些实施方案中,所述提供容器包括提供管、小瓶、培养皿、瓶、袋子和多孔微板中至少之一。

[0018] 在一些实施方案中,所述提供多孔微板包括提供分离的管或单孔板、6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微板、和1536孔微板中至少之一。

[0019] 在一些实施方案中,布置所述多个磁体包括在保护壳体内支撑所布置的多个磁体。

[0020] 在一些实施方案中,布置多个磁体包括布置多个永磁体和多个电磁体中的至少之一。

[0021] 广义上讲,提供了一种磁分离系统,其包括根据本公开内容教导所定义多个磁分离装置,其被布置以提供基本上平面的阵列,其具有彼此相邻放置的二维阵列以提供更大的平面Halbach阵列。

[0022] 广义上讲,提供了一种磁分离系统,其包括根据本教导所定义的一对磁分离装置,其背对背地布置以使得能够在该对磁分离装置的任一侧在容器中进行分离。

[0023] 广义上讲,提供了一种磁分离系统,其包括至少两个根据本教导所定义的磁分离装置,其以至少部分面对的关系布置,在所述至少两个磁分离装置之间具有用于容器的接收区域。

[0024] 在一些实施方案中,使所述至少两个磁分离装置取向,从而使得在所述至少两个磁分离装置之间靠近限定磁场强度中点的平面处获得定义磁场强度最小值的平面。

[0025] 广义上讲,提供了一种磁分离装置,其包括:多个磁性元件,其限定了包括第一维度和第二维度的第一个二维磁性阵列;其中所述多个磁性元件包括多个一维磁性阵列,每个一维磁性阵列包括多个磁体,其沿第一维度在第一方向上延伸彼此相邻放置并取向以限定Halbach阵列,所述多个一维阵列沿第二维度在第二方向上延伸彼此相邻放置;所述多个磁性元件限定了阵列表面,其具有构造成将磁性颗粒吸向所述阵列表面的磁场;所述多个一维阵列的磁场沿着与所述阵列表面以相同的方向取向。

[0026] 在一些实施方案中,所述阵列表面基本上是平面的。

[0027] 在一些实施方案中,所述第一个二维磁性阵列基本上是矩形的。

[0028] 在一些实施方案中,所述磁分离装置还包括支撑所述多个磁性元件的壳体。在一些实施方案中,所述多个磁体由所述壳体包围。在一些实施方案中,所述壳体具有限定二维框架阵列的内部框架,并且所述磁性元件被放置在所述二维框架阵列中以限定所述二维磁性阵列。

[0029] 在一些实施方案中,所述壳体限定了邻近所述阵列表面的容器接收表面。

[0030] 在一些实施方案中,所述磁分离装置还包括附接到所述壳体上的多个引导元件,布置所述引导元件以将所述一个或多个容器引导到邻近所述容器接收表面的位置。

[0031] 在一些实施方案中,所述引导元件包括至少一个引导构件,其在垂直于所述容器接收表面并远离所述阵列表面的方向上从所述壳体处延伸出来。

[0032] 在一些实施方案中,所述壳体基本上是矩形的;所述多个引导元件包括从所述壳体延伸出来的多个引导元件,所述多个引导元件包括位于所述壳体的每个角落处的至少一个引导元件。

[0033] 在一些实施方案中,所述磁分离装置还包括第二多个磁性元件,其布置以限定第二个二维磁性阵列。在一些实施方案中,第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列中的每一个可以由壳体支撑。

[0034] 在一些实施方案中,所述第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列以所述第一个二维磁性阵列的阵列表面面向所述第二个二维磁性阵列的第二阵列表面的至少部分面对的布置放置;所述装置包括在第一个二维磁性阵列和第二个二维磁性阵列之间的接收区域,该接收区域被成形以接收用于多个磁敏感颗粒的容器。

[0035] 在一些实施方案中,所述第一个二维磁性阵列和所述第二个二维磁性阵列基本上平行。

[0036] 在一些实施方案中,使所述第一个二维磁性阵列和所述第二个二维磁性阵列取向,以限定沿着由磁场强度最小值所定义的平面的磁场强度最小值,所述磁场强度最小值由所述第一个二维磁性阵列的磁场及所述第二个二维磁性阵列的磁场所导致。

[0037] 在一些实施方案中,所述第一个二维磁性阵列和所述第二个二维磁性阵列背靠背布置。

[0038] 在一些实施方案中,所述装置具有接收区域,所述接收区域被成形以接收至少一个构造成容纳多个磁敏感颗粒的容器;所述至少一个容器包括管、小瓶、培养皿、瓶、袋子、和多孔微板中至少之一。

[0039] 在一些实施方案中,所述磁性元件包括永磁体。

[0040] 广义上讲,提供了一种用于将多个目标物从容器单元中的悬浮液中磁分离的方法,该方法包括:在细胞悬浮液中将所述多个目标物与磁性颗粒连接以提供多个磁性连接的颗粒;将所述容器单元放置在二维磁体阵列的阵列表面附近,所述二维磁体阵列包括多个磁性元件,所述多个磁性元件被布置以限定彼此相邻的多个一维Halbach阵列,每个阵列在第一维度延伸,其中,由所述多个一维Halbach阵列限定的磁场沿着所述阵列表面以相同方向取向;当所述容器单元被置于所述阵列表面附近时,从所述容器单元中移去一部分悬浮液。

[0041] 在一些实施方案中,将所述容器单元放置在所述阵列表面附近包括使用多个引导元件将所述容器单元引向所述阵列表面。

[0042] 在一些实施方案中,布置所述多个引导元件以对应所述容器单元的形状。

[0043] 在一些实施方案中,所述容器单元是管、小瓶、培养皿、瓶、袋子、和多孔微板中之一。

[0044] 在一些实施方案中,所述容器单元包括多个容器隔室,每个容器隔室被成形为接收用于细胞悬浮液的单个容器,并且至少一个所述容器隔室包括使用中的具有相应细胞悬

浮液的容器；所述方法包括对于每个使用中的容器的相应细胞悬浮液重复连接和提取步骤。

[0045] 本领域技术人员将理解，本文公开的装置、系统或方法可以体现本文所包含的任何一个或多个特征，以及可以以任何特定组合或子组合使用的特征。

[0046] 下面将更详细地描述各种实施方案的这些和其它方面和特征。

[0047] 附图

[0048] 为了更好地理解所描述的实施方案并更清楚地示出它们如何实施，现在将通过示例的方式参考附图，其中：

[0049] 图1是磁分离过程的示例性实施方案的示意图；

[0050] 图2是使用平板磁体的磁分离过程的示例实施方案的简化示意图；

[0051] 图3A是在极间隙中产生的磁场线的示例的图示；

[0052] 图3B是使用四极磁体构造所产生的磁场线的图示；

[0053] 图3C是根据一个示例性实施方案的Halbach磁体阵列的图示；

[0054] 图3D是图3C的Halbach磁体阵列的磁场线的图示；

[0055] 图4示出了磁体阵列的各种示例构造的磁场强度；

[0056] 图5A是根据一个示例性实施方案的二维磁性阵列的磁性元件的俯视图；

[0057] 图5B是根据一个示例性实施方案的用于二维磁性阵列的壳体的透视图；

[0058] 图6A是具有恒定元件尺寸的磁体阵列的示例的磁性元件的俯视图；

[0059] 图6B是图6A的磁体阵列的透视图；

[0060] 图7是示出的磁体阵列构造的各种示例的磁场衰减与高度的图表；

[0061] 图8A是图6A的磁体阵列的俯视图，其中指出了细胞分离测试位点；

[0062] 图8B是显示图6A的磁体阵列在图8A中所示的细胞分离测试位点处的细胞分离性能的图表。

[0063] 图9A是示出各种示例性磁体阵列构造的回收率与时间的关系图。

[0064] 图9B是显示对于各种示例性磁体阵列构造的纯度优势比 (purity odds ratio) 随时间的变化图。

[0065] 图10A是示出各种示例性磁体阵列构造的回收率与时间的关系图。

[0066] 图10B是示出对于各种示例性磁体阵列构造的纯度变化优势比 (purity change in odds ratio) 与时间的变化图。

[0067] 图11是示出对于各种示例性磁体阵列构造的平均MFD与处理体积高度的图表；和

[0068] 图12是示出超顺磁性颗粒的示例性磁化曲线的图表；

[0069] 图13是磁分离装置的一示例性实施方案中的二维磁性阵列的简化透视图；

[0070] 图14是磁分离装置的另一示例性实施方案中的二维磁性阵列的简化透视图；

[0071] 图15是具有变化的元件尺寸的磁体阵列的示例的磁性元件的俯视图；

[0072] 图16是磁分离装置的另一示例性实施方案中的二维磁性阵列的简化透视图；

[0073] 图17A-17B是磁分离装置的各种其它示例性实施方案中的二维磁性阵列的俯视图。

[0074] 本文所包括的附图用于说明本说明书的教导的制品、方法、和装置的各种示例，并不旨在以任何方式限制所教导的内容的范围。

[0075] 详细说明

[0076] 下面将描述各种装置或过程以提供所要求保护的主题的实施方案的示例。下面描述的实施方案不应被视为具有限制意义,并且可以覆盖与下面描述的那些不同的过程或装置。所要求保护的主体不限于具有下面所述的任何一个装置或过程的所有特征的装置或过程,或者不受限于下面描述的多个或所有装置的共有特征。下面描述的装置或过程有可能不是任何所要求保护的主体中的实施例。在本文件中未要求保护的下述装置或过程中公开的任何主题都可以是另一保护设备的主题,例如,持续专利申请,并且本申请人、发明人或所有者不打算放弃、不承认本文件中披露的任何此类主题,或不旨在将其奉献给公众。

[0077] 此外,应当理解,为了说明的简单和清楚,在认为合适的情况下,可以在附图中重复附图标记以指出对应或类似的元件。另外,阐述了许多具体细节以便提供对本文描述的示例性实施方案有透彻的理解。然而,本领域普通技术人员应理解,可以在没有这些具体细节的情况下实践本文描述的示例性实施方案。在其它情况下,没有详细描述公知方法、过程和组件,以避免模糊本文描述的示例性实施方案。而且,本说明书不应被视为限制本文描述的示例性实施方案的范围。

[0078] 用语“一实施方案”、“实施方案”、“多个实施方案”、“所述实施方案”、“一个或多个实施方案”,“一些实施方案”和“一个实施方案”表示“一个或多个(但不是全部)本发明的实施方案”,除非另有明确说明。

[0079] 除非另有明确说明,否则术语“包括”,“包含”及其变体意味着“包括但不限于”。除非另有明确说明,否则项目列表并不意味着任何或所有项目是互斥性的。除非另有明确说明,否则术语“一”,“一个”和“该(所述)”意味着“一个或多个”。

[0080] 如本文所使用的,措辞“和/或”旨在表示包含性的-或者。也就是说,“X和/或Y”旨在表示,例如,X或Y或两者。作为另一个实例,“X,Y和/或Z”旨在表示X或Y或Z或其任何组合。

[0081] 磁性细胞分离使用磁场将磁性连接的目标物(也称为磁性标记的细胞)从悬浮液中分离开来。为了简单和易于说明,该描述可以指用于悬浮液的磁分离技术,例如细胞悬浮液(即磁性细胞分离)。然而,对于本领域技术人员来说显而易见的是,本文所述的装置、系统和方法也可以用于其它感兴趣的目标物,如DNA、RNA、蛋白质等,其可以与磁敏感颗粒相连接以进行磁分离。通常,本文描述的磁分离装置、系统和方法的实施方案可以使用任何磁敏感颗粒。

[0082] 为了提供灵敏、选择性、快速和高产率的细胞分离,正在不断开发磁性细胞分离技术。已经开发的用于磁性细胞分离的两种技术是阳性选择和阴性选择。在阳性选择方法中,目标物细胞用磁性颗粒标记。在阴性选择方法中,不需要的细胞用磁性颗粒标记。

[0083] 是否选择阳性选择方法或阴性选择方法可取决于所感兴趣的目标物类型和/或涉及所感兴趣的目标物类型的下游应用。例如,当目标物将直接用磁性颗粒标记时,阳性选择方法可优选用于从群体(population)中分离特定的目标物类型。但是,阳性选择可能会干扰某些下游应用。例如,如果所述磁性颗粒和/或抗体阻断下游研究中所涉及的结合或活性位点时,则阳性选择可能是有问题的。在这种情况下,阴性选择可能是优选的,因为不需要的目标物类型被标记并被从群体中移除,留下感兴趣的未被触及/未被修改的目标物。磁分离还可以用于各种感兴趣的目标物,如可以与磁敏感颗粒连接的细胞、DNA、RNA和/或蛋白质。

[0084] 通常,为了进行磁分离,可以在容器中将包含目标物(例如细胞、DNA、RNA和/或蛋白质)的悬浮液与磁性颗粒混合。可以选择/设计磁性颗粒以与特定目标物类型或目标物亚群(例如阳性选择方法时的感兴趣细胞或阴性选择方法时的不需要的细胞)连接。然后可以孵育所述混合的目标物和磁性颗粒以允许磁性颗粒与所述特定的目标物类型(在本文中称为连接的颗粒,磁性连接的颗粒,磁性标记的目标物和/或磁性标记的目标物)连接。例如,所述磁性颗粒可以与识别特定细胞类型/亚群上相应的独特表位的特异性抗体结合。所述抗体连接所述目标物细胞和磁性颗粒,产生细胞-抗体-磁性颗粒复合物。

[0085] 然后,通过将所述容器暴露于磁场下,可以从所述悬浮液中回收感兴趣的目标物。所述磁场诱导所述磁性连接的目标物,使其在最靠近磁体表面的容器表面积聚。然后可以将未标记的目标物提取到一个新容器中(例如通过抽吸、倾倒、亲水/毛细管提取、注射泵、重力流动池系统、泵和/或压力梯度),在原始容器中留下磁性连接的目标物,例如在靠近磁铁的容器表面上。或者,如果使用阴性选择方法,则所提取的目标物可以是所需的目标物。

[0086] 图1显示磁分离过程的实施方案的示例性示意图。磁性细胞分离过程的一个实例被称为Stemcell Technologies的EasySep™分离过程。图1中所示的磁分离是使用具有四极磁体阵列的EasySep™分离方案的示例性实施方案。试剂浓度、孵育时间和分离时间根据所需的分离和所用磁铁的强度而变化。

[0087] 在该示例性磁性细胞分离过程中,细胞悬浮液被提供在容器例如图1中所示的试管中。在其它实施方案中,可以使用不同的容器如小瓶、培养皿、瓶、可变形容容器(例如,袋子)、或多孔微板。在使用多孔微孔板的不同实例中,可以使用不同的微孔板构造,例如6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微孔板、和1536孔微板。

[0088] 所述细胞悬浮液可包括多个所感兴趣的细胞和多个不需要的细胞。将多个磁性连接颗粒引入(即添加)到所述细胞悬浮液中。可以选择所述磁性连接颗粒以与细胞悬浮液中的一个或多个细胞亚群连接,使得该亚群中的细胞一旦与所述磁性连接颗粒连接就变成磁敏感的。这些连接的颗粒可被称为多个磁性连接的细胞颗粒或磁性连接的颗粒。在一些情况下,可以孵育所述细胞悬浮液和所述磁性连接颗粒以允许形成所述磁性连接的颗粒。

[0089] 在一些情况下,可以选择所述多个磁性连接颗粒以与所感兴趣的细胞连接(即,在阳性选择方法的情况下)。在其它情况下,可以选择所述多个磁性连接颗粒以与不需要的细胞连接(即,在阴性选择方法的情况下)。

[0090] 一旦形成了所述连接的颗粒(例如在孵育之后),则可以将所述容器放置在如本文所公开的磁体阵列附近。例如,所述容器可以放置在所述磁体阵列的表面附近。在一些情况下,可以通过由所述磁体阵列提供的引导元件和/或用于所述磁体阵列的壳体将所述容器引导到靠近所述磁体阵列的表面的位置。如图1所示,对于四极磁铁阵列,所述容器可以放置在由壳体提供的接收区域内。所述引导元件可包括一个或多个壁,其将所述容器引导到接收区域中,例如,通过成形以在所述接收区域中容纳所述容器。

[0091] 在本文所述的使用二维磁体阵列的实施方案中,所述容器可以放置在所述二维磁体阵列的阵列表面附近。例如,如图2和5B所示,所述二维阵列可以作为平板磁铁提供。然后,可以将所述容器放置在靠近所述阵列表面的表面上(例如,所述阵列表面本身或与所述阵列表面相邻/正好在所述阵列表面上方的容器接收表面)。容器接收表面的一个实例如图5B所示。

[0092] 在一些情况下,所述容器可以放置在靠近一个或多个二维磁体阵列的阵列表面的接收区域中。接收区域的一些实例如图13、14、16、17A和17B中所示。

[0093] 包含所述磁性连接的目标物和未连接的目标物的容器可以留在所述磁体阵列的表面附近(例如在所述接收区域中)孵育。由所述磁体阵列所产生的磁场可以将所述磁性连接的目标物和磁性颗粒吸引到靠近所述磁体阵列的容器表面。然后可以从所述容器中移除剩余的、未连接的目标物,例如,通过抽吸或倒出等方法。在所述未连接的目标物被吸出或倒出时,由于所述磁体阵列施加的磁场,所述磁性连接的目标物可保留在原始容器中。

[0094] 在其它实施方案中,可以从所述悬浮液中除去所述未连接的目标物,例如,通过位于邻近所述磁体阵列表面的出口。这例如在涉及流动细胞悬浮液的磁分离过程中可能是有用的。例如,可以允许包括磁性标记的细胞的悬浮液流入位于邻近所述磁体阵列表面的容器中。在这种情况下,磁性标记的细胞可以在其通过所述磁性阵列时从流动的悬浮液中除去,并且可以允许未连接的目标物从流动细胞连续流出。

[0095] 可以基于分离后样品的纯度和目标物细胞的回收率来测量细胞分离的性能。示例性的纯度和回收率参数在等式(1)和(2)中定义:

$$[0096] \quad \text{纯度} = P_{\text{tar}} = \frac{N_{\text{tar}}}{N_{\text{tar}} + N_{\text{ntar}}} \quad (1)$$

$$[0097] \quad \text{回收率} = \frac{N_{\text{tar,final}}}{N_{\text{tar,initial}}} = \frac{N_{\text{final}} P_{\text{tar,final}}}{N_{\text{initial}} P_{\text{tar,initial}}} \quad (2)$$

[0098] 其中N是细胞数,下标“tar”表示目标物细胞数,下标“ntar”表示非目标物细胞数,下标“initial”表示分离前的初始目标物细胞分数,下标“final”表示分离后的细胞分数。

[0099] 为了在平板磁体中实现快速回收速率,细胞上的平均磁场梯度(在整个过程体积上)应该很大。在平板磁体系统中,所述分离性能可取决于磁体的强度、容纳所述细胞悬浮液的容器的形状、和处理的样品体积。

[0100] 图2显示了一个示例性平板磁体系统的最大处理体积高度 z_1 ,和捕获体积高度 z_2 的实例。在图2的示例中,容器200被放置在平板磁体210的表面附近。示出了容器200a,其具有初始处理的样本体积220,包括第一多个磁连接的目标物,第二多个未连接的目标物,和第三多个未连接的磁性颗粒。处理的样品体积220对应于已添加磁性颗粒并且允许悬浮液孵育之后但在去除未连接的目标物之前的容器200中的体积。所示的容器200b包含捕获体积230,其对应于在抽吸未连接的目标物之后保留在管中的体积量(即,在去除未连接的目标物之后保留在容器200中的悬浮液的体积)。在图2中,分离距离是处理体积220的最大高度 z_1 与捕获体积230的高度 z_2 之间的差。

[0101] 在本文描述的实施方案中,可以使用多个磁性元件作为磁场源来形成磁性阵列。电磁铁和永磁体是可用作本文所述的各种实施方案中的磁性元件的磁场源的实例。

[0102] 电磁铁通常需要连续供应电能以引起磁场。为了使用电磁铁产生大的磁场(例如,约1T),通常需要大电流。然而,大电流可能导致样品的加热和/或引起安全问题。

[0103] 永磁体可以被动地产生磁场。永磁体技术的进步使得可以在与细胞分离方法相关的体积上提供1T的强磁场(参见,例如,M.Zborowski,Magnetic Cell Separation, Amsterdam:Elsevier,2008)。因此,与一些实施方案中的电磁铁相比,永磁体可为磁分离应

用提供简单、经济的替代方案。永磁体可以以不同的构造布置,使得来自永磁体的场组分以代数方式在空间点处叠加。此属性称为叠加,可用于生成强大的局部场和高梯度。

[0104] 在现有系统中,平板型磁体通常使用交替的北极和南极磁性元件阵列(这里称为Dexter Design)。这种构造产生了在磁场边缘的极间隙,从而产生大的场梯度。图3A示出了北磁元件305和南磁元件310之间的极间隙的磁场线300的实例。

[0105] 在一些其它的现有系统(例如,与圆柱形几何形状一起使用的系统)中,可以使用如图3B所示的磁性元件325和330的四极圆形布置320。由于杂散场的最小损失,四极构造320可以提供大的磁场。四极构造320还可以提供大的场梯度,因为所述场在表面处较大并且在四极磁性布置320的中心335处抵消为零。

[0106] 虽然四极磁体构造320可用于圆柱形几何形状的分选,但用于平面磁体阵列的交替的南北方向布置300可能具有一些缺点。所述交替N/S构造300的一个潜在缺点是可能需要仔细地布置极间隙,使得它们可精确地落在待处理的孔下(即在容器单元的下方)。没有在所述极间隙上对齐的孔/容器可能不会经历完整的磁梯度。因此,未对准的孔中的磁分离可能不如直接落在极间隙之上的孔/容器中的磁分离。这可能会导致每个不同的容器单元的几何形状需要不同的磁性阵列(例如,对于不同的多孔板几何形状)。这也可能引入磁性阵列上容器对准的可能性,从而显著影响磁分离性能。

[0107] 如图3C所示,Halbach阵列350具有磁性元件355a-355e的旋转90°的图案。Halbach阵列350使用叠加原理来放大一侧的磁场,同时抵消另一侧的场,如图3D所示。由磁性元件355a、355c和355e引起的磁场360与由磁性元件355b和355d引起的磁场365叠加,以产生磁场370。在一些实例中,如下文进一步详细描述,使用Halbach阵列350的实施方案可以为目标容器尺寸提供比其它磁体构造更均匀的磁场。

[0108] 如图4所示,Halbach阵列已经用于各种不同的磁性构造,例如Super Halbach (SH)构造和Hyper Halbach (HH)构造。图4中所示的曲线表明HH构造产生相对最强的磁场和最陡的梯度,接着是单个Halbach构造,和交替磁体(即,南北)构造。

[0109] 现在参考图5A,其中示出了可以在本文描述的磁分离方法和装置的实施方案中使用的二维磁体阵列500的实例。磁体阵列500是可被描述为线性Halbach阵列的二维磁性阵列的示例性实施方案。

[0110] 磁体阵列500包括多个磁性元件510,其被布置以限定二维磁性阵列。

[0111] 所述二维磁性阵列包括沿第一维度505(也称为行方向)延伸的多个磁性元件510和沿第二维度515(也称为列方向)延伸的多个磁性元件510。

[0112] 在示例性阵列500中,所述多个磁性元件510被布置成多个一维磁性阵列520。每个磁性阵列520都包括多个磁性元件510,其在第一个维度505(即,限定阵列500的行)的方向上延伸并彼此相邻地放置。在每个一维磁性阵列520中的多个磁性元件510被取向以限定Halbach阵列,例如图3C中所示并在上文中描述的Halbach阵列。

[0113] 例如,所述一维磁性阵列520a包括磁性元件510aa、510ab、510ac、510ad、和510ae。磁性元件510aa、510ab、510ac、510ad、和510ae的取向相对于相同的一维磁性阵列520a中的每个相邻磁性元件旋转90度。

[0114] 类似地,所述一维磁性阵列520e包括磁性元件510ea、510eb、510ec、510ed、和510ee。磁性元件510ea、510eb、510ec、510ed、和510ee的取向相对于相同的一维磁性阵列

520e中的每个相邻磁性元件旋转90度。

[0115] 磁性元件510限定了所述磁性阵列500的一个阵列表面。在图5A中,所述阵列表面从页面朝外。所述磁性元件510被布置以使得由多个磁性元件510所限定的磁场将磁敏感颗粒吸引向所述阵列表面。

[0116] 在阵列500中,由多个一维磁性阵列520所限定的磁场全部沿着磁性阵列500的表面在相同方向上取向。在图5A所示的示例中,每个一维磁性阵列520都具有与每个其它一维磁性阵列520相同的磁性元件510的构造和取向。即,阵列500中的每个磁性元件510都具有与在第二维度515方向上与其相邻的每个磁性元件相同的磁场取向(即,在列中的每个磁性元件510都具有相同的取向)。

[0117] 在图5A中所示的示例性阵列500中,磁性元件510每个都具有相同的元件尺寸。在替代实施方案中,磁性阵列500中的磁性元件的尺寸和形状可以基于所述阵列的整体尺寸而变化/或调整。例如,磁性元件510的尺寸可以在相邻的Halbach阵列520之间变化,所述Halbach阵列仍然限定在阵列500的表面处以相同方向取向的磁场。

[0118] 如图5A所示,二维阵列500基本上是矩形的。在其它实施方案中,阵列可以被配置成不同的二维构造。在一些情况下,可以调整所述磁性元件的形状以提供不同形状的线性Halbach阵列。

[0119] 在一些情况下,阵列500的表面可以是基本上平面的。在替代实施方案中,阵列500的表面不需要是平面的。例如,阵列500的表面成形以符合将与所述磁分离装置一起使用的容器的形状。例如,在一些实例中,阵列500的表面可以是弯曲的。这可以促进也可以是弯曲的容器(例如袋子或其它可变形容器的)细胞分离。

[0120] 本文描述的实施方案提供了磁分离装置。所述磁分离装置可以与构造为包含多个目标物的容器一起使用。所述多个目标物可包括所需的细胞/所感兴趣的细胞和不需要的细胞,或DNA、RNA或蛋白质。

[0121] 所述多个目标物可以与多个磁敏感颗粒连接,以提供磁敏感的磁性连接的目标物。在一些情况下,所述磁性连接的目标物可以是磁敏感颗粒。例如,可以通过连接目标物(例如,在阳性选择技术中的所需细胞或在阴性选择技术中的不需要的细胞)和磁性颗粒以产生包括目标物和磁性颗粒的磁性连接的目标物复合物(或者连接的颗粒/细胞),而产生磁性连接的目标物。

[0122] 所述装置可包括被布置成限定二维磁性阵列的多个磁性元件。例如,图5A中所示和上面所讨论的磁性阵列500可以用作所述磁分离装置中的磁性阵列。

[0123] 在一些实施例中,所述磁性元件可以彼此相邻地布置,从而限定具有至少一个行和至少一个列的矩形阵列。通常,所述矩形磁性阵列通常可包括多个行和多个列(如阵列500的示例中那样)。在其它实施方案中,所述磁性阵列不需要是矩形的。

[0124] 通常,每行中的磁性元件可以被布置以限定第一级Halbach阵列。每行磁体都可以彼此相邻地布置,使得每个第一级Halbach阵列的磁场都沿相同的方向取向。所述矩形磁性阵列可以限定一个基本上平面的磁板。在一些实施方案中,所述基本上平面的磁板中的每排磁体都可以提供基本相同的磁场。

[0125] 换言之,所述矩形阵列的第一行中的磁体的相应磁场的布置可以使得可以限定第一级Halbach阵列。沿所述阵列的列方向继续,所述阵列的第二行和后续行中的每一行中的

磁体的相应磁场都可以与紧邻的在前一行中的磁体的相应磁场相同的方向取向。

[0126] 各种不同的容器可以用于本文所述的磁分离装置的实施方案。例如,在一些实施方案中,所述容器可以是多孔微板。所述多孔微板可包括分离的管或单孔板、6孔板、12孔板、24孔板、96孔微板、384孔微板、和1536孔微板中至少之一。所述容器还可包括,例如,管、小瓶、培养皿、袋(例如任何形状的软壁容器)和瓶中至少之一。

[0127] 在一些情况下,诸如具有入口或出口或二者的管或袋的容器可允许包含目标物的悬浮液在进行所述磁分离方法时流动。在其它情况下,所述悬浮液可在容器内基本上是静止的。

[0128] 在各种实施方案中,用于所述磁分离装置中的磁体可以采用永磁体的形式。这可以避免加热被分离的样品。这还可以避免与使用电流来引起磁场相关的可能的安全问题。

[0129] 在其它实施方案中,所述磁体可以是电磁体。这也可以是通过连接或断开电流源而控制(例如激活和去激活)的磁体的磁场。

[0130] 在一些实施方案中,所述磁体可以由所述磁分离装置中的壳体(如图5B中所示如下讨论的壳体550)支撑或在包含其内部(即由壳体封闭)。所述壳体可有利于所述磁性阵列的构造和操作。

[0131] 现在参照图5B,其中示出了壳体550的示例性实施方案。在一些实施方案中,诸如壳体550的壳体可用于支撑二维磁体阵列,如图5A中所示的磁体阵列500。在一些情况下,所述磁体阵列可以被封闭在壳体550内。所述壳体550可以用作围绕所述磁体阵列500的保护壳体。所述壳体550还可以将所述磁体阵列500的磁性元件保持在适当位置。

[0132] 壳体550可包括壳体基部560。所述壳体基部560的内部可限定用于接收所述磁性元件的框架。所述框架可包括限定二维阵列形状的多个通道和凹槽。所述壳体基部560可包括限定所述框架的通道和凹槽的壁。所述壳体基部560还可以包括从壳体基部560向上延伸的侧壁565。在一些情况下,所述侧壁565可以用于限定壳体基部560中的通道的外部部分。每个通道都可以沿着第一维度大致横跨阵列延伸。每个通道都可以包括对应于沿着磁性元件所在的第一维度的位置的多个凹槽。

[0133] 磁体阵列的磁性元件可以被放置在所述壳体基部560的通道和凹槽内。单独的磁性元件可以固定在相应的通道和凹槽位置内。例如,可以使用固定螺钉将磁性元件固定到壳体基部560上。所述壳体550还可以包括被安装以覆盖所述磁性元件的壳体盖555,并且其本身可以是或不是磁性的、铁磁性的或可磁化的。通常,需要薄的非铁磁性材料,因为它不会干扰磁场。然而,具有不同表面轮廓的铁磁性盖可能对磁分离具有积极作用。所述盖555还可以提供额外的支撑以将所述磁性元件保持在适当位置。壳体盖555还可包括容器接收表面580,其邻近由所述壳体支撑的磁体阵列的阵列表面。所述容器接收表面580可以成形为支撑用于磁分离过程的容器。

[0134] 在两者都存在的实施方案中,所述壳体基部560可以比壳体盖555厚。这可以允许壳体基部560为壳体550提供结构完整性。所述壳体盖555可以是薄的以最小化对所述磁体阵列的磁场的干扰并为邻近所述壳体盖555的容器接收表面580或在其上的容器提供最大磁场强度。

[0135] 所述壳体550可有利于制造所述二维磁性阵列,因为所述线性Halbach阵列结构因相邻磁性元件的彼此排斥而可以是不稳定的磁性构造。在一些实施方案中,所述磁性元件

可以由脆性材料形成,如陶瓷元件。在这种情况下,优选所述壳体550以将所述磁性元件固定在适当位置,同时确保陶瓷元件不被损坏。

[0136] 或者,在一些实施方案中可以使用较不易碎的材料,如铁磁体。在这样的实施方案中,如果使用替代方法将所述磁性元件彼此相邻地固定(例如,使用胶或相邻磁体之间的连接器),则可以省略所述壳体550。

[0137] 此外或可替代地,所述磁性元件可以被成形以形成彼此间的互锁(参见例如图15)。在某些情况下,这可以允许使用更脆的磁性元件(例如陶瓷元件)而不需要壳体。

[0138] 在一些情况下,所述壳体550还可包括引导元件570a-570d。所述引导元件570可用于引导或指引容器朝向与所述壳体550的顶盖555相邻或由其提供的容器接收表面580。所述引导元件570还可将所述容器或容器单元保持在所述磁体阵列的表面附近。

[0139] 所述引导元件570可包括从所述壳体550延伸的引导构件。所述引导构件可从壳体550的顶盖55、侧壁565、和/或壳体基部560延伸。所述引导构件可被成形并放置以对应磁分离过程中使用的容器的形状。例如,引导元件570可包括在壳体550的每个角处从所述壳体的顶盖的表面延伸的引导构件。所述引导元件570可包括被成形以接合容器和/或容纳多个容器的容器单元的引导通道575。在图5B所示的实施例中,所述引导元件可以将多孔容器单元保持在容器接收表面580附近。这可以有利于将保持在所述多孔容器单元内的多个单独容器同时放置在所述容器接收表面580的上方和附近。

[0140] 在一些情况下,如果所述磁分离装置被放置使顶盖555面向表面,则所述引导元件570还可以将壳体550的顶盖555从另一表面升高。这可以有利于将所述磁分离装置从磁敏感表面(如金属表面)通过使得可以将所述磁分离装置从所述表面上撬开而移开。所述引导构件还可以作为安全特征操作以确保用户的手不会被吸引到表面的磁分离装置或另一个磁分离装置而压坏。

[0141] 可以设置所述阵列中的磁体的尺寸和布置以为不同实施方案中所感兴趣的容器单元和尺寸提供场均匀性、场强和磁场强度衰减率(即,可实现的使用磁性颗粒的细胞分离的可用的深度)的所需的平衡。还可以布置所述磁体以实现场梯度和场穿透距离之间的所需的平衡,从而允许对于各种实施方案中的感兴趣的容器单元和尺寸的更大深度的磁分离体积。

[0142] 本文描述的磁分离装置和系统的实施方案还可以以模块化方式组合多个二维磁性阵列。二维磁性阵列可以通过将单独的二维磁性阵列组合成更大的二维磁性阵列而组装成更大的阵列。这可以允许所述磁分离装置与不同尺寸的容器一起使用。在本文描述的实施方案中,所述二维磁体阵列可以包括具有相同取向的磁性元件列,而其行限定Halbach阵列。这种构造可以有利于模块化构造,其中多个二维磁体阵列可以并排放置,所述磁场取向并面向相同方向。由于所述列具有重复的磁性元件图案/序列(例如在整个列中相同的元件),所以所述列可以容易地延伸横跨多个二维磁体阵列。

[0143] 在一些情况下,单独的二维磁性阵列可以背靠背地布置,使得可以对2组样品例如在管架配置中进行分离。这可以有利于快速、自动化处理方法,如涉及自动移液系统的方法。例如,诸如试管的容器可以位于所述背对背的二维磁性阵列的任一侧。可以将样品转移到任一侧的所述管中,并且可以基本上同时对这些样品进行磁分离过程。因为线性Halbach阵列在与所述阵列表面相对的一侧产生最小的磁场(如上面的图3D所示),所以在这种背对

背布置中可能会有最小的干扰。

[0144] 现在参考图14,其中示出了磁分离装置1400的实例。所述磁分离装置1400包括第一个二维磁体阵列1405a和第二个二维磁体阵列1405b。第一个二维磁体阵列1405a包括多个一维磁性阵列1415a-1415h。第二个二维磁体阵列1405b包括多个一维磁性阵列1425a-1425h。

[0145] 所述装置1400包括对应于第一个二维磁体阵列1405a的第一接收区域1410a。所述装置1400还包括对应于第二个二维磁体阵列1405b的第二接收区域1410b。这可以允许容器放置在所述装置1400的任一侧用于磁性细胞分离。

[0146] 一对二维磁体阵列1405a和1405b以背靠背的布置放置。也就是说,由第一个二维磁体阵列1405a所产生的磁场的取向方向与由第二个二维磁体阵列1405b所产生的磁场方向相反。容器可以在所述背对背的阵列1405a和1405b的任一侧或两侧上使用,以进行磁分离方法。

[0147] 由于所述二维磁体阵列的磁场在所述磁体阵列的背表面中基本上下降为零,因此所述磁分离装置1400可以允许第一个二维磁体阵列1405a和第二个二维磁体阵列中的每一个基本上同时进行磁性细胞分离,其中容器位于所述装置1400的相反一侧。

[0148] 在一些情况下,2个或更多个二维磁性阵列可以以面对的布置方式(或部分面对布置)进行布置。例如,2个或更多个单独的二维磁性阵列可以以平行的方式布置,其中一个或多个容器被布置在或夹在平面阵列之间用于磁分离。

[0149] 现在参考图13,其中示出了磁分离装置或系统1300的示例性实施方案。所述磁分离系统1300包括多个二维磁体阵列,包括第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b。所述二维磁体阵列1305a和1305b可大致类似于图5中所示的二维磁体阵列500。

[0150] 所述第一个二维磁体阵列1305a包括多个一维磁性阵列1315a-1315h。在每个一维磁性阵列1315a-1315h中的磁性元件都被取向以限定Halbach阵列。此外,每个Halbach阵列1315a-1315h的磁场都在所述第一个二维磁体阵列1305a中以相同方向取向。彼此横向相邻但在不同Halbach阵列1315中的磁性元件的磁场也沿相同方向取向。

[0151] 类似地,所述第二个二维磁体阵列1305b包括多个一维磁性阵列1325a-1325h。每个一维磁性阵列1325a-1325h中的磁性元件都被取向以限定Halbach阵列。此外,每个Halbach阵列1325a-1325h的磁场都在所述第一个二维磁体阵列1305b中沿相同方向取向。彼此横向相邻但在不同Halbach阵列1325中的磁性元件的磁场也沿相同方向取向。在其它实施方案中,所述横向相邻的磁性元件的磁场不需要与图17A和17B所示的方向相同。

[0152] 在系统1300中,一对二维磁体阵列1305a和1305b以面对布置的方式提供。也就是说,所述第一个二维磁体阵列1305a的磁场朝向所述第二个二维磁体阵列1305b取向。类似地,所述第二个二维磁体阵列1305b的磁场朝向第一个二维磁性阵列1305a取向。

[0153] 系统1300包括接收区域1310。所述接收区域被构造以接收容器。当容器被置于接收区域1310中时,该容器内的细胞悬浮液可以通过使用由一对二维磁体阵列1305a和1305b引起的磁场进行磁分离。例如,接收区域1310可以被构造以接收试管、盘子或烧瓶或试管托盘、盘子或烧瓶。或者,接收区域1310可以被放置以允许细胞悬浮液从中流过,从而允许将磁敏感颗粒从流动的悬浮液中移除。

[0154] 在所述磁分离装置1300中,第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列

1305b彼此平行。第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b的磁场强度限定了在所述第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b的接收区域1310内的一个位置处的磁强度中点平面。例如,所述磁强度中点平面可对应于几何中点,其中第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b的磁场相同。在磁场强度变化的其它情况下,所述磁场强度中点平面可能不位于几何中点。可以选择第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b的磁场,以基本上沿着限定所述磁强度中点的平面提供磁场强度最小值。所述接收区域1310可以被构造以将一个或多个容器引导到所述磁强度中点平面。这可以通过在第一个二维磁体阵列1305a和第二个二维磁体阵列1305b之间提供大的场梯度来促进磁分离。

[0155] 可以配置平行平面阵列之间的取向,使得在限定所述平行平面Halbach阵列之间的磁场强度中点的平面附近获得限定磁场强度最小值的平面。所述磁场强度中点可能不直接对应于二维磁性阵列之间的几何中点,例如各个二维磁性阵列的磁场强度不同时。当一个磁场阵列远离所述二等分磁场最小值平面移动时,这可以增加磁场梯度。

[0156] 在一些实施方案中,面对的二维磁性阵列的磁场的取向可以相对于彼此旋转(例如,平行、垂直或其它相对取向)。现在参照图16,其中示出了示例性磁分离装置1600。磁分离装置1600包括面对布置的第一个二维磁体阵列1605a和第二个二维磁体阵列1605b。用于容器的接收区域1610被布置在第一个二维磁体阵列1605a和第二个二维磁体阵列1605b之间。

[0157] 所述第一个二维磁体阵列1605a包括多个一维Halbach阵列1615a-1615e。类似地,第二个二维磁体阵列1605b包括多个一维Halbach阵列1625a-1625e。然而,第一个二维磁体阵列1605a的磁场的取向相对于第二个二维磁体阵列1605b的磁场垂直地旋转。

[0158] 同样,所述至少两个面对的二维磁性阵列可以彼此成一定角度布置。可以根据特定应用所需的磁场来调节所述二维磁性阵列的角度和旋转。

[0159] 现在参考图17A,其中示出了根据示例性实施方案的磁分离装置1700a和磁分离装置1750a的俯视图。磁分离装置1700a包括垂直布置的一对二维磁体阵列1705a和1705b。用于容器的接收区域1710位于两个二维磁体阵列1705a和1705b前面的区域中。因此,两个二维磁体阵列1705a和1705b的磁场可以至少部分地重叠以吸引接收区域1710中的容器中的目标物。

[0160] 磁分离装置1750a包括处于部分面对布置(也称为锐角关系)的一对二维磁体阵列1755a和1755b。用于容器的接收区域1760位于两个二维磁体阵列1755a和1755b前面的区域中。因此,两个二维磁体阵列1755a和1755b的磁场可以至少部分地重叠以吸引接收区域1760中的容器中的目标物。

[0161] 现在参考图17B,其中示出了根据示例性实施方案的磁分离装置1700b和磁分离装置1750b的俯视图。磁分离装置1700b类似于装置1700a,因为它包括垂直布置的一对二维磁体阵列1705a和1705b'。然而,在磁分离装置1700b中,二维磁体阵列1705b'的取向已经相对于二维磁体阵列1705b的取向旋转。因此,对于磁分离装置1700b,与磁分离装置1700a相比,与接收区域1710中的容器相互作用的磁场是不同的。

[0162] 类似地,磁分离装置1750b与磁体分离装置1750a相类似,只是磁体阵列1755b'的磁场相对于磁体阵列1755b的磁场旋转。同样,对于磁分离装置1750b,与磁分离装置1750a

相比,与接收区域1760中的容器相互作用的磁场是不同的。

[0163] 本文描述的实施方案可以提供基本上通用的平板磁体,其可以用于可在合理的时间范围内处理小体积(例如1微升)到大体积(>50mL)自动化应用。

[0164] 为了在有限表面平面上实现最大均匀性,所述磁性阵列(例如LH阵列)中的磁块的大小和形状可以根据阵列的整体尺寸而变化和调整。例如,在85mm×130mm(标准ANSI板尺寸)的阵列中,小立方体磁体元件的交替块可以与较大(双倍尺寸)的块组装以减少有限的线性Halbach阵列的边界效应。在其它实例中,所述磁性元件可以是矩形(并且不是立方体)形状或其它形状,以提供所需的磁场分布和均匀性。

[0165] 现在参考图15,其中示出了可用于在本文所述的一些实施方案中分别形成一维Halbach阵列1500a和1500b(并且进而形成二维磁性阵列)的磁性元件1510和1520的实例。第一个一维Halbach阵列1500a包括第一多个磁性元件1510a-1510i。第二个一维Halbach阵列1500b包括第二多个磁性元件1520a-1520i。

[0166] 如图15所示,所述磁性元件1510a-1510i的磁场被取向以限定Halbach阵列1500a。然而,在阵列1500a中,所述磁性元件1510不具有恒定的元件尺寸。而是,所述磁性元件1510的尺寸在整个Halbach阵列1500a中变化。在示例性阵列1500a中,磁性元件1510的尺寸以重复图案变化,每第二个磁性元件1510具有相同的尺寸。类似地,磁性元件1510不具有恒定的形状。而是,其形状也随着具有相同形状的每第二磁性元件1510而变化。在Halbach阵列1500a中,磁性元件1510a、1510c、1510e、1510g和1510i具有彼此相同的形状和尺寸。磁性元件1510b、1510d、1510f和1510h具有彼此相同的形状和尺寸,但不同于磁性元件1510a、1510c、1510e、1510g和1510i。

[0167] Halbach阵列1500b还示出了使用不同元件尺寸的示例性磁性阵列。如图所示,磁性元件1520b、1520d、1520f和1520h通常具有与阵列1500a的磁性元件1510b、1510d、1510f和1510h相同的形状和尺寸。然而,磁性元件1520a、1520c、1520e、1520g和1520i小于阵列1500a的磁性元件1510a、1510c、1510e、1510g和1510i。

[0168] Halbach阵列1500a和1500b还示出了具有互锁磁性元件的一维磁性阵列的示例。这可以在所述阵列中的磁性元件之间提供额外的结构支撑。

[0169] 在一些情况下,可牺牲磁场强度以便为感兴趣的容器在所述阵列表面上提供更均匀的磁场。因此,本文描述的LH阵列的实施方案可以为感兴趣的容器单元提供强的磁场梯度和非常均匀的场。例如,这可以使得对于位于所述磁性表面位置上的容器可以重复地进行细胞分离,而不依赖于样品在所述磁体阵列的表面上的精确定位。

[0170] 磁场由磁场强度(magnetic field strength)H和磁感应强度(magnetic field intensity)B定义。磁场强度矢量描述磁场源的强度,磁感应强度矢量描述对周围空间的最终影响。磁场强度可以被标记为驱动力或“原因”,而磁感应强度可以被认为是耦合磁通密度或“效果”。在自由空间(真空)中,磁感应强度与磁场强度成比例,如等式(3)所示。

$$[0171] \quad B = \mu_0 H \quad (3)$$

[0172] 其中, μ_0 是自由空间的磁导率($\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \frac{T \cdot m}{A}$)。

[0173] 可以使用磁场线来可视化磁场。所述磁场线与磁场强度和磁感应强度矢量在任何地方都相切。物质的存在改变了磁场强度和磁感应强度之间的关系。物质中的磁感应强度

由等式 (4) 给出。

$$[0174] \quad B = \mu_0 (M + H) \quad (4)$$

$$[0175] \quad m = VM \quad (5)$$

[0176] 其中, M 是磁化强度 (magnetization) 矢量。磁化强度定义了体积为 V 的材料中磁偶极矩 m 的密度, 如公式 (5) 所示。

[0177] 在各向同性材料中, 所述磁化强度与磁场强度成比例。该性质在等式 (6) 中定义。

$$[0178] \quad M = \chi H \quad (6)$$

[0179] 其中, χ 是材料的体积磁化率。

[0180] 磁化率是无量纲常数, 其描述了材料响应于所施加的磁场的磁化程度。因此, 等式 (4) 可以重新排列如下:

$$[0181] \quad B = \mu_0 (M + H) = \mu_0 (\chi H + H) = \mu_0 (\chi + 1) H = \mu_0 \mu_m H \quad (7)$$

[0182] 其中, μ_m 被定义为材料的相对磁化率。

[0183] 对于诸如细胞及其培养基的生物材料, 磁化率通常非常小。这是因为细胞主要由抗磁性的水组成。水具有 10^{-6} 量级的非常小的负磁化率。可用于磁性细胞分离的铁磁材料可具有 10^{-1} 量级的磁化率。因此, 用磁性颗粒标记目标物细胞可以显著增加目标物细胞与其周围环境相比的磁化率。

[0184] 一定体积的磁体材料的磁力由等式 (8) 给出。

$$[0185] \quad \mathbf{F}_m = (\mathbf{m} \cdot \nabla) \mathbf{B} = V(\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (8)$$

[0186] 可以通过将等式 (6) 和 (7) 代入等式 (8) 中得到下述等式 (9) 来重写所述磁力。

$$[0187] \quad \mathbf{F}_m = V(\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{B} = V\chi(\mathbf{H} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \frac{V\chi}{\mu_0(1 + \chi)} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (9)$$

[0188] 磁性标记的细胞上的全部磁力由等式 (10) 给出。

$$[0189] \quad \mathbf{F}_m = \frac{n_{p/c} V_p \chi}{\mu_0(1 + \chi)} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (10)$$

[0190] 其中, $n_{p/c}$ 是每个细胞上的颗粒数, V_p 是单个磁性颗粒的体积。

[0191] 因此, 在标记细胞上的磁力可以通过磁性颗粒特性 (假设为常数) 和术语 $(\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B}$ 来表征, $(\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B}$ 是磁感应强度矢量 \mathbf{B} 相对于其自身的区别。该术语被称为磁力密度, 并由式 (11) 定义。

$$[0192] \quad (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \left\{ \begin{array}{l} \left(B_x \frac{\partial B_x}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_x}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_x}{\partial z} \right) \hat{\mathbf{i}} \\ \left(B_x \frac{\partial B_y}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_y}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_y}{\partial z} \right) \hat{\mathbf{j}} \\ \left(B_x \frac{\partial B_z}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_z}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \right) \hat{\mathbf{k}} \end{array} \right\} \quad (11)$$

[0193] 在一维的情况下, 在磁性标记的细胞上的磁力可简化成等式 (12)。

$$[0194] \quad F_{m,z} = \frac{n_{p/c} V_p \chi}{\mu_0(1 + \chi)} B_z \frac{dB_z}{dz} \quad (12)$$

[0195] 上式表明,在细胞上的磁力是磁感应强度和磁感应强度梯度的函数。在外部磁场中标记细胞的路径可能不是直观的,因为它不遵循磁场线。所述细胞遵循如由上定义的磁力场所定义的磁路线。所述磁路线在任何地方都与磁力场相切。

[0196] 通常用于细胞分离的磁性纳米颗粒是超顺磁性的。超顺磁性颗粒的磁化曲线可见于图12。图12示出了所述磁性颗粒可以处于线性超顺磁性区域,其中磁化强度与磁感应强度成正比,或者处于磁化强度保持一致的饱和磁性区域。这可以通过等式(13)中的被称为有效磁化率的项 χ_{eff} 在数学上表示。

$$[0197] \quad \chi_{\text{eff}} = \frac{\chi}{(1 + \chi)} = \begin{cases} \frac{\mu_0 m_{\text{sat}}}{V B_{\text{sat}}}, & B < B_{\text{sat}} \\ \frac{\mu_0 m_{\text{sat}}}{V B}, & B \geq B_{\text{sat}} \end{cases} \quad (13)$$

[0198] 有效磁化率可被代入等式(10)中,得到下述等式(14)。

$$[0199] \quad \mathbf{F}_m = \frac{n_{p/c} V_p \chi}{\mu_0 (1 + \chi)} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \frac{n_{p/c} V_p \chi_{\text{eff}}}{\mu_0} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (14)$$

[0200] 所述目标物上的磁力可取决于所述颗粒是否处于线性或饱和的超顺磁区域中。这可以通过将分段的有效磁化率等式(13)代入等式(14)中得到等式(15)从而以等式形式表示。将等式(15)简化为一维情况,得到等式(16)。

$$[0201] \quad \mathbf{F}_m = \frac{n_{p/c} V_p \chi_{\text{eff}}}{\mu_0} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \begin{cases} \frac{m_{\text{sat}}}{B_{\text{sat}}} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B}, & B < B_{\text{sat}} \\ \frac{m_{\text{sat}}}{B} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B}, & B \geq B_{\text{sat}} \end{cases} \quad (15)$$

$$[0202] \quad \begin{aligned} F_{m,z} &= \frac{n_{p/c} V_p \chi_{\text{eff}}}{\mu_0} B_z \frac{dB_z}{dx} \\ &= \begin{cases} \frac{m_{\text{sat}}}{B_{z,\text{sat}}} B_z \frac{dB_z}{dz}, & B_z < B_{z,\text{sat}} \\ \frac{m_{\text{sat}}}{B_z} B_z \frac{dB_z}{dz} = m_{\text{sat}} \frac{dB_z}{dz}, & B_z \geq B_{z,\text{sat}} \end{cases} \end{aligned} \quad (16)$$

[0203] 等式(16)表明,在所述线性超顺磁区域中,所述磁力是所述颗粒的磁特性(其是一致的)、磁场、和磁场梯度的乘积。在所述饱和的超顺磁区域中,所述磁力是所述颗粒的磁性质和场梯度的乘积。

[0204] 为了在平板磁铁中具有快速回收速率,容器中的目标物上的平均磁力(在整个处理体积上)应该很大。这意味着在所述平板磁体系统中,分离性能通常取决于所使用的硬件和待处理的样品体积。这是因为硬件和处理体积定义了分离高度范围。如图2所示,分离高度范围是最大处理体积高度 z_1 和捕获体积高度 z_2 之间的差。所述捕获体积是保留在所述管中的体积量。在该部分中,将对均匀的平板磁体系统产生平均磁力(在给定的分离高度范围内)。

[0205] 可从STEMCELL Technologies获得的磁性纳米颗粒用于评估在约0.5T的磁感应强度下示例性平板磁体实施方案的饱和。在所测试的平板磁体实施方案中,在所述超顺磁线

性区域中比所述饱和区域中存在显著更多的磁性纳米颗粒。这是因为所测试的实施方案的原型的最大磁感应强度在表面处约为0.5T,发现其随高度呈指数衰减。因此,在所述饱和区域中的细胞与所述线性区域中的细胞的比例可以忽略不计。因此,在平板磁体系统的实施方案中,细胞上的磁力可以由等式(17)给出。在简化的一维情况下,所述磁力可以由等式(18)给出。在所述线性超顺磁区域中的磁性颗粒特性和标记条件由等式(19)中定义的常数 γ 表示。

$$[0206] \quad \mathbf{F}_m = \frac{n_{p/c} V_p \chi_{\text{eff}}}{\mu_0} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \frac{m_{\text{sat}}}{B_{\text{sat}}} (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = \gamma (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (17)$$

$$[0207] \quad F_{m,z} = \gamma B_z \frac{dB_z}{dz} \quad (18)$$

$$[0208] \quad \gamma = \frac{n_{p/c} V_p \chi_{\text{eff}}}{\mu_0} = \frac{m_{\text{sat}}}{B_{\text{sat}}} \quad (19)$$

[0209] 对于均匀的平板磁体,通过实验确定了作为高度的函数的磁感应强度。对于均匀的平板磁体,磁场随高度的衰减由等式(20)定义。其中 α 是表示磁体表面处磁场的正的常数, β 是定义磁场衰减率随高度变化的正的常数。取对等式(20)的高度的导数给出等式(22),磁场梯度为高度的函数。

$$[0210] \quad \mathbf{B} = B_x \hat{\mathbf{i}} + B_y \hat{\mathbf{j}} + B_z \hat{\mathbf{k}} = \alpha e^{-\beta z} \hat{\mathbf{k}} \quad (20)$$

$$[0211] \quad B_z = \alpha e^{-\beta z} \quad (21)$$

$$[0212] \quad \frac{d\mathbf{B}}{dz} = \frac{dB_z}{dz} \hat{\mathbf{k}} = -\alpha \beta e^{-\beta z} \hat{\mathbf{k}} \quad (22)$$

$$[0213] \quad \frac{dB_z}{dz} = -\alpha \beta e^{-\beta z} \quad (23)$$

[0214] 对于均匀的平板磁体,之前在等式(11)中定义的一般性磁力密度函数可被简化成等式(24)。

$$[0215] \quad (\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B} = B_z \frac{dB_z}{dz} \hat{\mathbf{k}} = -\alpha^2 \beta e^{-2\beta z} \hat{\mathbf{k}} \quad (24)$$

[0216] 因此,在均匀平板磁体上给定高度处的磁力可用等式(25)确定。

$$[0217] \quad \mathbf{F}_m = -\alpha^2 \beta \gamma e^{-2\beta z} \hat{\mathbf{k}} \quad (25)$$

[0218] 负号表示所述力将沿z方向向下作用(对于参考框架可参考图2)。

[0219] 等式(26)将磁力密度幅度(MFD)定义为函数fd(z)。将等式(26)对分离高度范围进行积分并除以分离高度范围得到等式(27),即平均MFD(AVG MFD)。

$$[0220] \quad \text{fd}(z) = |(\mathbf{B} \cdot \nabla) \mathbf{B}| = \alpha^2 \beta e^{-2\beta z} \quad (26)$$

$$[0221] \quad \text{fd}_{\text{avg}}(z_1) = \frac{\alpha^2 (e^{-2\beta z_2} - e^{-2\beta z_1})}{2(z_1 - z_2)} \quad (27)$$

[0222] AVG MFD与作用在细胞上的平均力成比例;因此它与回收速率直接相关。因此,本发明人使用AVG MFD作为参数,用于比较本文描述的各种实施方案。

[0223] 鉴于前述内容,本发明人发现可通过计算磁场密度(MFD)来预测给定磁性阵列的性能。例如,与使用 $1/4$ “N52磁体构造的阵列相比,使用 $1/2$ “N52磁体可以创建比其强大约6倍的阵列。如图11所示,实现了6倍的更强的磁性阵列(LH2),导致分离区(Z2)增加约25mm-这种增加使得深孔板的分离成为可能(参见,例如,图11所示的LH2)。

[0224] 可以实现本文所描述的实施方案以满足各种设计目标。首先,可以优选的是,磁体与各种硬件相兼容。平板型磁铁的平面轮廓可以容易地与大范围的硬件(如微孔板、管、细胞培养烧瓶、或袋)兼容。或者,平板磁铁的弯曲或非平面轮廓可以允许容易地与可变形容器(如袋子)兼容。本文所描述的使用二维磁体阵列的磁分离装置的一些示例性实施方案可以提供这些益处。

[0225] 本文描述的实施方案还可以安装在自动化细胞分离仪器上。然而,本文描述的实施方案也可以在大体积范围内具有大的平均MFD。所述MFD取决于表面处磁场、磁场梯度和分离高度范围。优选均匀的磁场,使得分离性能在任何位置和使用任何硬件的情况下都是一致的。本文描述的一些实施方案能够在15分钟或更短的时间内处理样品。

[0226] 使用所述平板磁体分离的目标物的回收率和最终纯度可随硬件和处理体积而变化,但优选的是,性能至少等于或大于原型实施方案所测试的其它磁体配置的性能。单位尺寸的平板磁体的占地面积应优选等于标准微孔板的面积或约0.011平方米(0.12平方英尺)。本文描述的使用二维磁体阵列的磁分离装置的一些示例性实施方案将由实验室技术人员处理。因此,它们可以以合理的重量和必要的安全特征(如上述引导构件)实施。此外,如上所述,本文公开的磁分离装置的实施方案可以以合理的成本容易地制造。例如,具有框架的壳体可以简化磁分离装置的构造。

[0227]

设计目标	示例性实施方案的基准值
与各种硬件的兼容性	微孔板、管、烧瓶、袋子等
可安装性	RoboSep-16
大高度范围内的大平均磁力	大于或等于可从 Stemcell Technologies 获得的 BLUE 磁体（尽管它会根据相关硬件而变化）
磁场均匀性	一致的性能
在合理的时间范围内处理样品	小于或等于 15 分钟
目标物细胞的高回收率	大于或等于可从 Stemcell Technologies 获得的 BLUE 磁体（尽管它会根据相关硬件而变化）
目标物细胞的高的最终纯度	大于或等于可从 Stemcell Technologies 获得的 BLUE 磁体（尽管它会根据相关硬件而变化）
小的占用面积	.12 sq ft ≤ 占用面积 ≤ 1 sq ft
可移动性	≤ 20lbs
易于制造	简单和安全的组装
合理的制造成本	≤ \$400
使用安全	必须的安全特性

[0228] 表1: 平板磁体的实施方案的设计目标和基准值

[0229] 使用由本发明人构造的原型测试和评估了平板磁体的三种替代构型 (示于图6A中)。所测试的替代构型是类似于上图5A中示出的阵列500的线性Halbach (LH) 阵列构型620, 以及上面提到的Super Halbach (SH) 610和Hyper Halbach (HH) 630阵列的实例。针对可从Stemcell Technologies获得的现有NS平板磁体构型600 (Dexter Design) 评估了这些实施方案的原型。作为比较手段, 评价了所需的参数如一致的细胞分离性能、大的平均MFD (磁力密度)、高的最终回收率、高的最终纯度、和易于组装, 其结果示于图7和8B-11中。

[0230] 图4所示的磁性测试实验表明, HH实施方案可以产生最强的磁场和最陡的梯度, 随后是单个Halbach、交替的磁体、和SH。虽然HH可以提供强磁场, 但它组装复杂。

[0231] 本发明人测试的SH设计610具有一致的分离性能, 但具有与Dexter NS设计600类似的AVG MFD (对于典型的细胞分离高度范围)。因此, SH 610的细胞分离性能类似于NS 600。

[0232] 测试的LH实施方案620和HH构型630具有类似的AVG MFD (对于典型的细胞分离高度范围), 其远大于NS构型600。这意味着LH实施方案620和HH构型630就最终细胞回收率和纯度而言具有相似的细胞分离性能。

[0233] LH实施方案620和HH构型630的回收速率是NS构型600的大约两倍。与NS构型600相比, 这导致LH阵列620和HH阵列630的最终回收率和纯度更高。

[0234] 所测试的LH实施方案620对于感兴趣的位置具有均匀的磁场, 这导致在磁体上的

所有位置处都具有一致的细胞分离性能。测试的HH构型630没有给出均匀的磁场并且具有强极(HH H极)和弱极(HH N极)。因此,在测试的HH构型630中,细胞分离性能不是在所有位置处都是一致的。

[0235] LH实施方案620还提供了便于组装的简单磁体布置(如上所述)。甚至发现尽管具有显著更小和更低等级的磁体,LH实施方案620还优于当前的DEXTER NS设计600磁体。

[0236] 使用1/4英寸立方体N42稀土磁体构造用于每个所述HH、LH和SH阵列中的一致元件尺寸9×9阵列。图6A中示出了HH 630、LH 620和SH 610阵列的俯视示意图,以及NS对照构型600的俯视图。箭头从磁体的南极指到北极。

[0237] 一个壳体的实例用于将所述立方体磁体保持在所需的取向上。磁铁在X方向上用1mm的肋在Y方向上用1mm塑料垫片等距离间隔开。这可以帮助保持均匀的磁场。所述壳体的顶盖可以优选尽可能地薄(1mm),以使表面处的磁场最大化。壳体基部可以具有增加的厚度(3mm),这可以为壳体提供足够的刚度。一对壳体部分(即基部和顶盖)可用于将磁铁锁定在适当位置,如图5B和6B所示。

[0238] 进行多个实验以表征所述替代磁体阵列构型的原型的磁特性和分离性能。高斯计(AlphaLabs Inc.GM2-Model)被用于表征各磁体的磁场。CD3阳性细胞选择分离被用于测试原型性能。通过流式细胞术(BD Accuri™ C6)进行活细胞和CD3阳性细胞的初始和最终细胞浓度测量。从这些实验中,可以计算分离参数,如最终回收率和logit纯度差异。将从这些实验收集的数据用于评估示例性替代平板磁体实施方案的原型的性能。

[0239] 通过测量不同高度间隔的场来表征各原型的磁场随着高度的衰减(如图7所示)。评估了NS、SH、LH、HH、和Dexter设计(Stemcell technologies的BLUE磁体)磁体。在先前的测试中,发现HH构型可能不均匀。HH构型可以具有强极,其被称为超极(Hyper Poles)(H极,H Pole),和被称为零极的弱极(N极,N Pole)。在该实验中分别测试了HH H极和HH N极。在距磁体壳体表面0mm、0.4mm、0.76mm、1.72mm、3.46mm、6.4mm、9.46mm、12.65mm处进行测量。塑料垫片被用于产生高度变化,因为它们不会干扰磁场。在该实验中,对48种条件中的每一种进行三次重复测量,总共进行144次测量。该实验的结果显示在图7的图表中。

[0240] 所测试的各种磁体的磁场特性如表2所示:

[0241]

磁体	α (G)	α STDEV (G)	β (1/mm)	β STDEV (1/mm)	R2
BLUE	4537	17.60	0.324	0.0034	0.9994
NS	3588	9.21	0.436	0.0030	0.9998
SH	4086	13.58	0.463	0.0041	0.9997
LH	4878	15.94	0.228	0.0021	0.9994
HH H极	5846	8.15	0.266	0.0010	0.9999
HH N极	2996	24.14	0.551	0.0117	0.9974

[0242] 表2-磁体实施方案的磁场特性

[0243] 表面处的磁场强度按降序排列为HH H极、LH、DEXTER DESIGN、SH、NS和HH N极,其量值分别为5800G (0.58T)、4900G (0.49T)、4500G (0.45T)、4100G (0.41T)、3600G (0.36T)、和3000 (0.3T)。磁场衰减率按降序排列为HH N极、SH、NS、DEXTER DESIGN、HH H极、和LH,其值分别为 0.55mm^{-1} 、 0.46mm^{-1} 、 0.44mm^{-1} 、 0.32mm^{-1} 、 0.27mm^{-1} 、和 0.23mm^{-1} 。较大的磁场衰减率对

应于较陡的场梯度。

[0244] 所述HH没有均匀的场;HH H极具有最大的场量值,而HH N极具有最弱的场量值。通过使用相同数量的磁性材料并且仅改变磁体取向,HH H极产生了比NS大61%的磁场。HH H极的磁场衰减率比NS衰减率小39%,而HH N极比NS衰减率大25%。

[0245] 所述LH具有第二大的场量值并且在所有极上都具有均匀场(未测试其它位置)。场量值比NS场量值大36%,磁场衰减率比NS率小48%。LH的强的初始磁场和浅的场梯度允许较大的高度范围的分离。

[0246] 所述SH在所述极上具有均匀的场。磁场的量值仅比NS场量值稍大(14%),并且磁场率比NS率略大(5%)。预计该磁体的AVG MFD很小,因为它具有小的初始磁场和浅的梯度。

[0247] 与DEXTER DESIGN磁体相比,LH和HH H极磁体都具有更大的初始磁场和更小的场衰减率。这意味着与Dexter设计相比,LH实施方案和HH构型的原型使用更少的磁性材料和更弱的磁体产生了更大的场和更浅的梯度。因此,这些构型可提供大得多的AVG MFD,进而可以处理大得多的分离高度范围(更大的体积)。

[0248] 一致的分选性能是具有均匀场的平板磁体的驱动力。理论上讲,如果磁场是均匀的,则分选性能应该是一致的。通过在各磁体上在不同位置进行CD3阳性细胞选择分离,测试了每种替代磁体构型以及对照磁体的均匀性。如果CD3细胞的回收率从一个位置到另一个位置是一致的,则认为所述磁体是均匀的(至少对于细胞分离的目的而言是这样)。如图8A所示,在位置805a和805b处测试了NS构型和Dexter Design磁体800。在位置815a和815b处测试了SH构型810。在位置825a-825d处测试了示例性LH实施方案820。在位置835a和835b处测试了HH构型830。

[0249] PURPLE磁体(可从Stemcell Technologies获得)被用作最大回收率的对照。Dexter和NS磁体有四个独立的位置(非重复位置),SH和LH有六个独立的位置,HH有12个独立的位置。对于平板磁体,使用了2mL小瓶,因为它们可以容易地直接放置在所需位置上。所使用的处理体积为0.5mL捕获体积并且留下0.1mL。这意味着,理论上,基线回收率应为20%。用微量吸移管吸取以除去阴性部分。PURPLE磁体使用5mL管,处理体积为2mL。在该实验中,有12个条件具有三次重复,总共36个分离。所述分离以随机区组设计进行。该实验的结果可见图8B。

[0250] 发现NS、SH、和LH具有一致的回收率,表明它们具有均匀的场。如预期的那样,HH在HH H极(P1)和HH N极(P2)之间没有一致的回收率;表明其磁场不均匀。分离10分钟,平均LH回收率为70.21%,比44.28%的NS回收率多59%。平均HH H极回收率为75.35%,比NS回收率高70%。这些回收率大于回收率为61.64%的平均Dexter磁体设计。SH和HH N极的平均回收率分别为39.26%和44.76%,均低于平均NS回收率。SH回收率低于NS,很有可能是因为场量值虽相同,但梯度略浅。

[0251] 接下来,针对替代磁体实施方案的各原型表征了作为时间的函数的回收(回收速率)。这可以更好地理解各平板磁体系统的回收率随时间的变化。对于该实验,所述分离是CD3阳性细胞选择,处理体积为0.5mL,捕获体积为0.1mL。同样,理论基线回收率为20%。通过完成2mL PURPLE磁体分离实现了最大回收率。所使用的不同平板磁体是NS、LH、和HH,所有分离均在P1位置进行(从上一个实验开始)。各磁体的分离在0分钟、5分钟、10分钟和20分钟的时间间隔下完成。同样,使用2mL小瓶,因为它们可以容易地直接被放置在所需位置上。

在该实验中,有11个条件具有两次重复(对于PURPLE是三个),总共23个分离。所述分离以随机区组设计进行。这些实验的回收率和纯度优势比随时间的变化可见图9A和9B。

[0252] 所述LH和HH H极具有相似的回收速率。这是因为LH和HH H极在当前实验装置的分离高度范围内具有相似的AVG MFD。所述2mL小瓶位于磁体表面上方5mm处;因此,具有稍微陡峭的场梯度的HH H极失去了其较高初始磁场的优点。LH和HH H极的回收速率约为NS回收速率的两倍。

[0253] 接下来,对LH实施方案和Dexter设计磁体进行了直接比较,即使Dexter平板磁体具有更多磁性材料和更高等级的磁体。该实验给出了原型LH与Dexter设计相比的基线。该信息被用于评估具有更大和更高等级磁体的第二个线性Halbach (LH2) 原型的潜力。

[0254] 直接比较了LH和Dexter磁体的回收率,并量化了细胞沉降速率。非目标物细胞的沉降可导致最终纯度降低。对于该实验,所述分离是CD3阳性细胞选择,处理体积为1mL,捕获体积为0.1mL。因此,基线回收率为10%。通过完成2mL PURPLE磁体分离实现了最大回收率。所使用的不同平板磁体是LH和Dexter设计,所有分离都在P1位置进行(如上所述)。各磁体的分离在0分钟、3分钟、5分钟、8分钟、10分钟、15分钟、25分钟、40分钟和60分钟的时间间隔下完成。

[0255] 没有放置在磁体上的沉降条件 (SED) 也以相同的时间间隔处理。同样,使用了2mL小瓶,因为它们可以容易地直接被放置在所需位置上。在该实验中,有26个条件具有两次重复,总共52个分离。由于存在如此多的分离,因此在进行流式细胞术分析之前将每种条件的两次重复混合在一起。这提供了所述重复的手动平均。所述分离以随机区组设计进行。该实验的回收率和纯度比值比随时间的变化可见图10A (LH、BLUE和SED的回收率对时间) 和图10B (LH、BLUE和SED的纯度变化优势比对时间)。

[0256] 原型LH实施方案使用了1/4“、N42级、稀土、立方体磁体作为所述磁性元件。所述LH设计的另一个实施方案(称为LH2)可以采用1/2“、N52级、稀土、立方体磁体作为所述磁性元件,其与1/4”、N42级、稀土、立方体磁体相比较。在一系列处理体积高度和一致的捕获体积高度上估计了LH2实施方案的AVG MFD。也对用于对照的NS、Dexter和LH模拟了所述AVG MFD。图11示出了作为NS构型、Dexter构型以及LH和LH2实施方案的处理体积高度的函数的AVG MFD。捕获体积高度被设置为4.99mm,处理体积高度从5mm到25mm不等。

[0257] 如图11所示,由于其较大的AVG MFD,预期LH2实施方案与DEXTER DESIGN磁体相比,在细胞上产生更强的平均磁力。这表明LH2设计将比当前的Dexter Design强得多,因此它应该能够处理大的分离高度范围(可能达到一英寸)。根据所使用的硬件,LH2应该能够处理从小到超大的处理体积。

[0258] 线性Halbach阵列不是磁体元件的稳定构型。因此,可能需要合适的壳体来将线性Halbach阵列的元件保持在适当位置处。较强的磁性元件可能会在壳体中产生较大的内应力;因此,壳体可能需要坚固的材料。铝是合适的壳体材料的一个实例,因为它具有大的强度重量比,并且是非磁性材料。相比之下,虽然钢非常强,但它具有铁磁性并可能会干扰磁场。

[0259] 在一些情况下,固定螺钉可被用于将磁性元件固定在适当位置处。外部柱子,例如引导元件,如从壳体表面延伸约1/2英寸的四个外柱,可被用作安全预防措施。这些柱子可阻止磁体太过靠近大的铁磁性物体。这也可以保护用户以免其手被压坏。所述柱子可用于

保护用户免受大的铁磁性物体的伤害。小的铁磁性物体仍然可以接触磁体表面,因此用户应小心处理磁体。顶板/盖的厚度可以最小化,以最大化AVG MFD。

[0260] 为了在有限表面平面上实现最大的均匀性,可以根据阵列的整体尺寸改变和调整线性Halbach阵列中的磁性元件的尺寸和形状。例如,在85mm×130mm(标准ANSI板尺寸)的阵列中,小立方磁体元件的交替块可以与更大(双倍尺寸)的块组装,以减少有限线性Halbach阵列的边界效应(例如参见图15)。虽然牺牲了磁场强度,但可以产生设计以在阵列的表面上产生整体上更均匀的磁场。因此,可以对线性Halbach阵列进行优化,以同时产生非常强的磁场梯度和均匀的场,使得例如可以在所述磁性表面上可重复地进行细胞分离,而不依赖于样品在磁体阵列表面上的精确定位。

[0261] 随着阵列元件相对于阵列尺寸的缩放,会出现不均匀性。在这种情况下,可以在阵列中使用可变尺寸的磁性元件以改善场均匀性。

[0262] 虽然以上说明描述了示例性实施方案的特征,但是应当理解,在不脱离所描述的实施方案的操作的精神和原理的情况下,所描述的实施方案的一些特征和/或功能是可以修改的。例如,借助于所给出的实施方案或实例描述的各种特性可以选择性地彼此组合。因此,以上描述的内容旨在说明所要求保护的概念而非限制。本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求书限定的本发明的范围的情况下,可以进行其它变型和修改。权利要求书的范围不应受所述优选实施方案和实施例的限制,而应给予与整个描述一致的最广泛的解释。

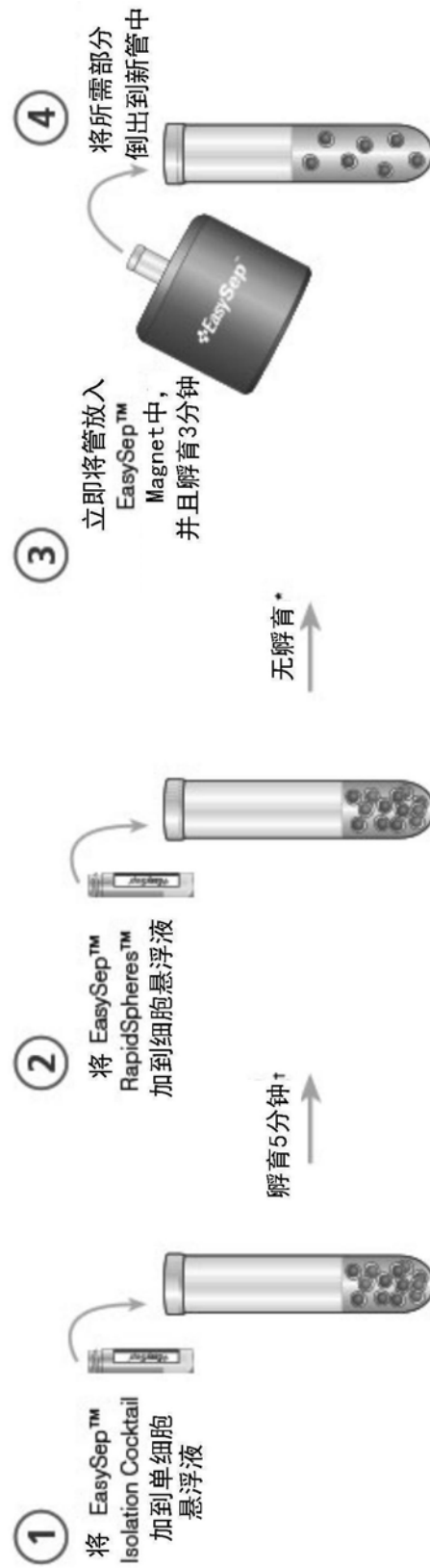


图1

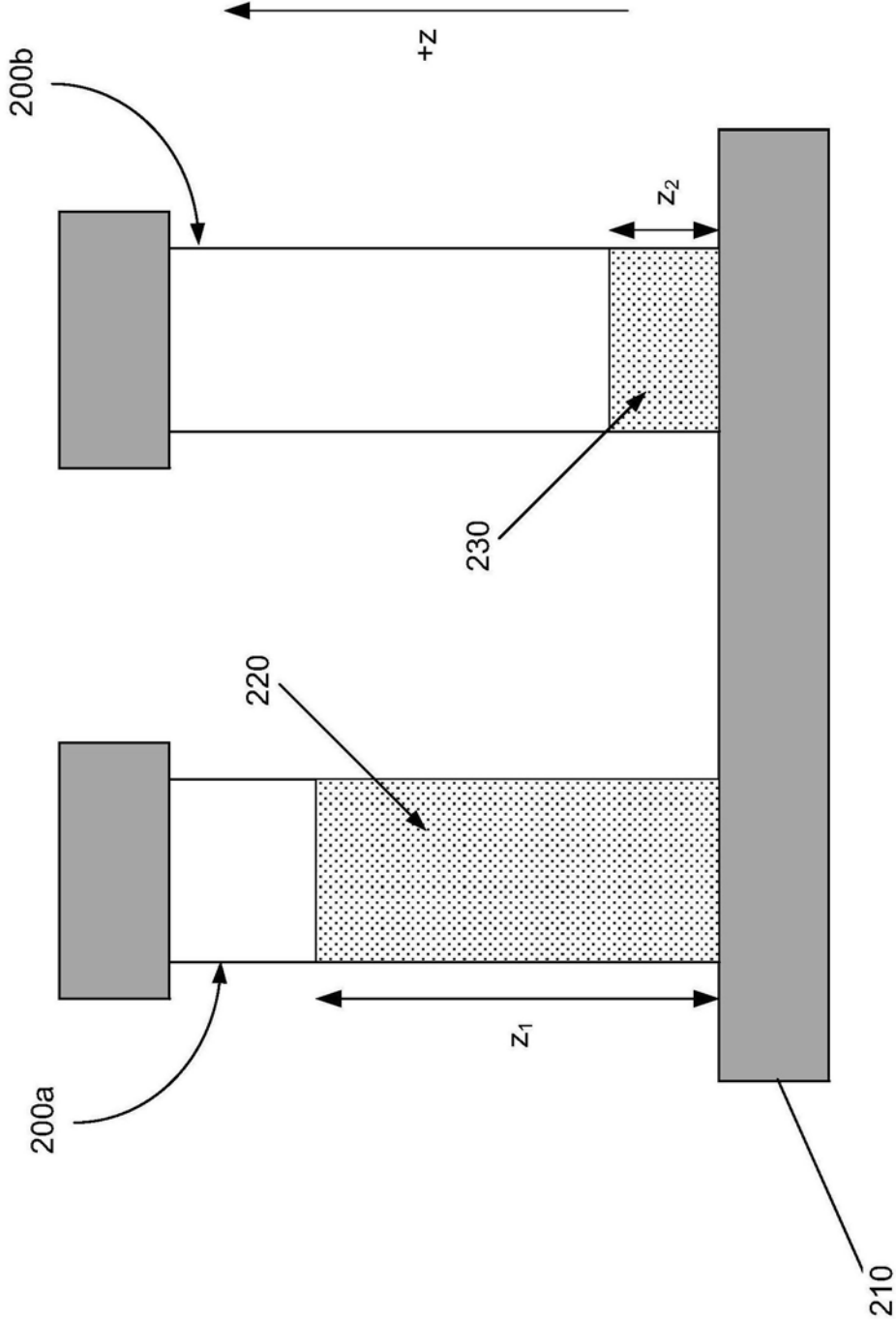


图2

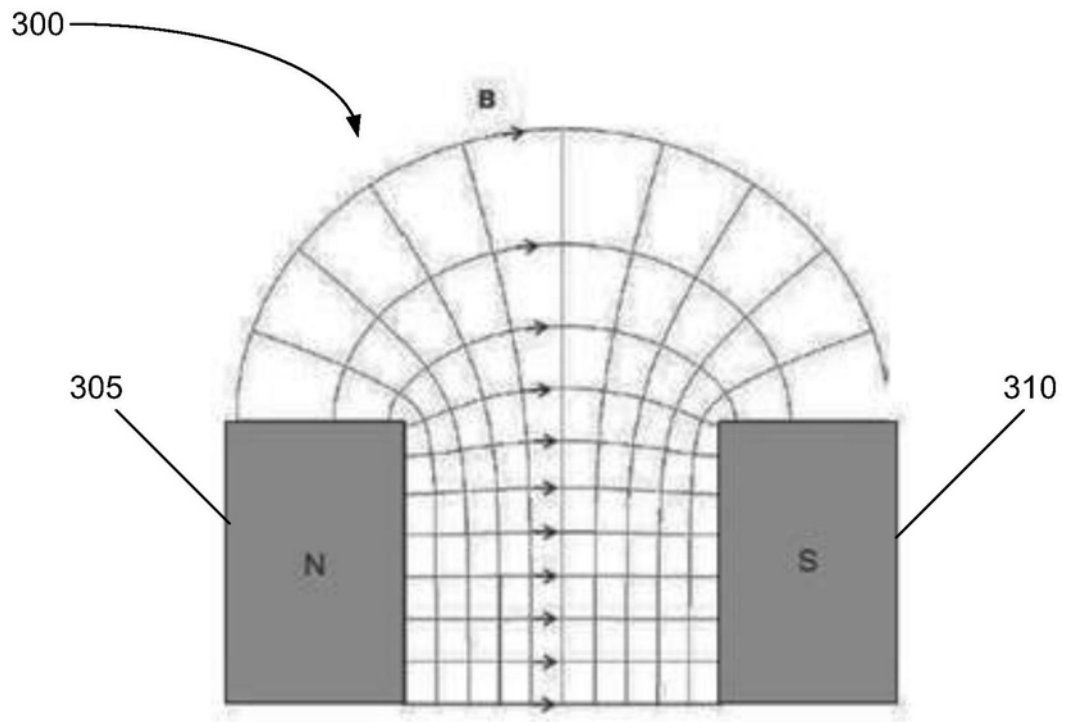


图3A

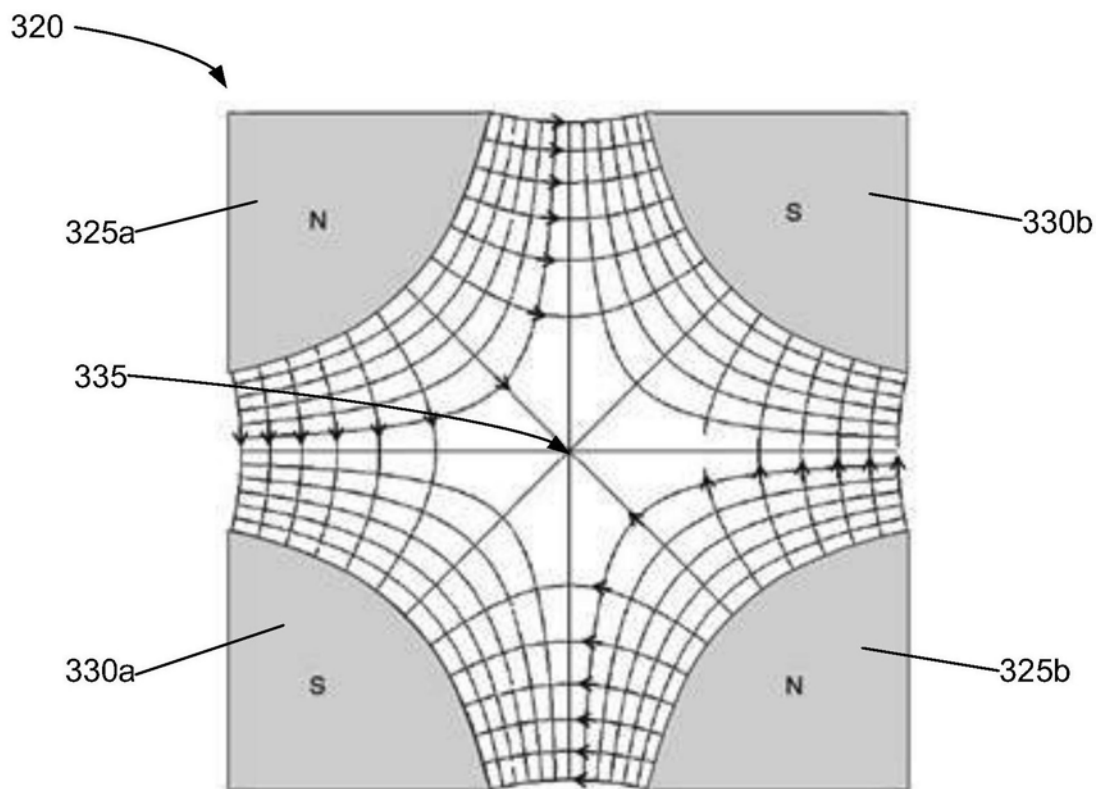


图3B

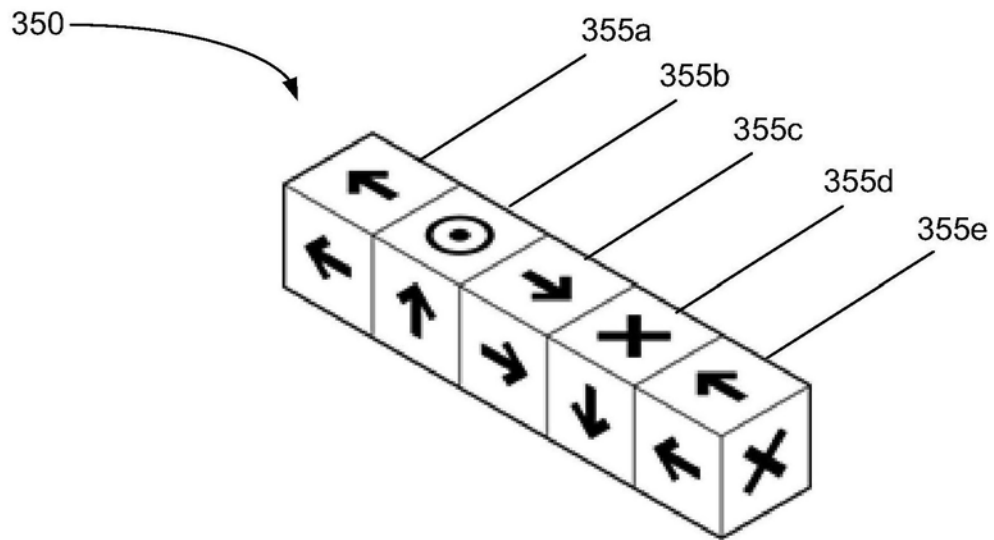


图3C

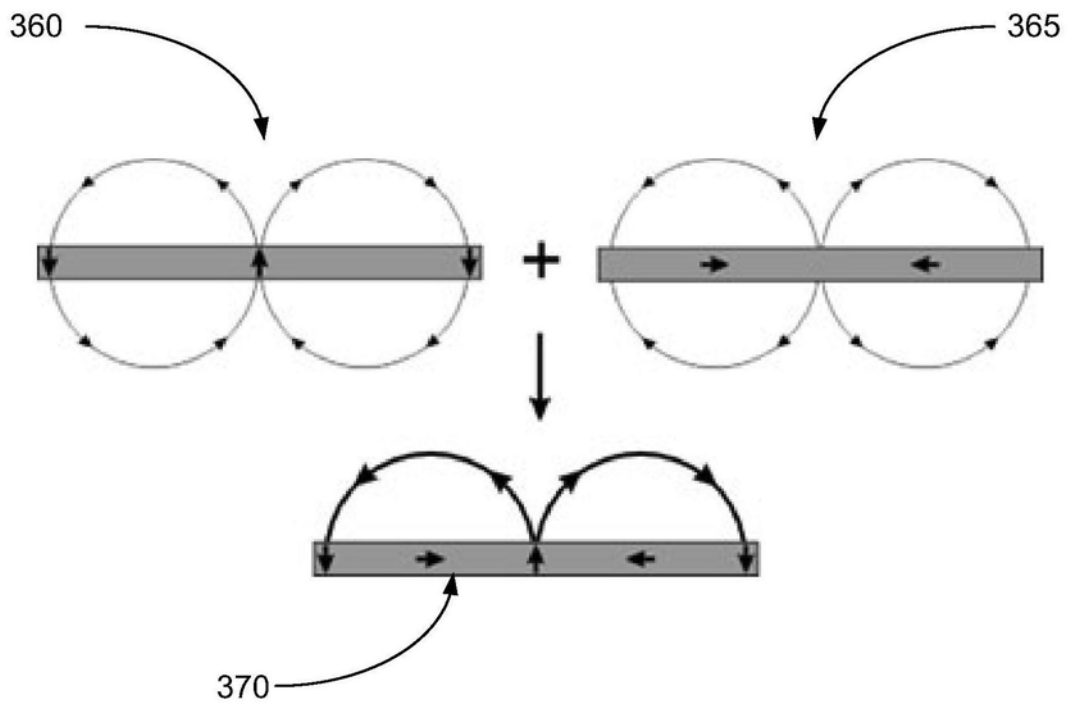


图3D

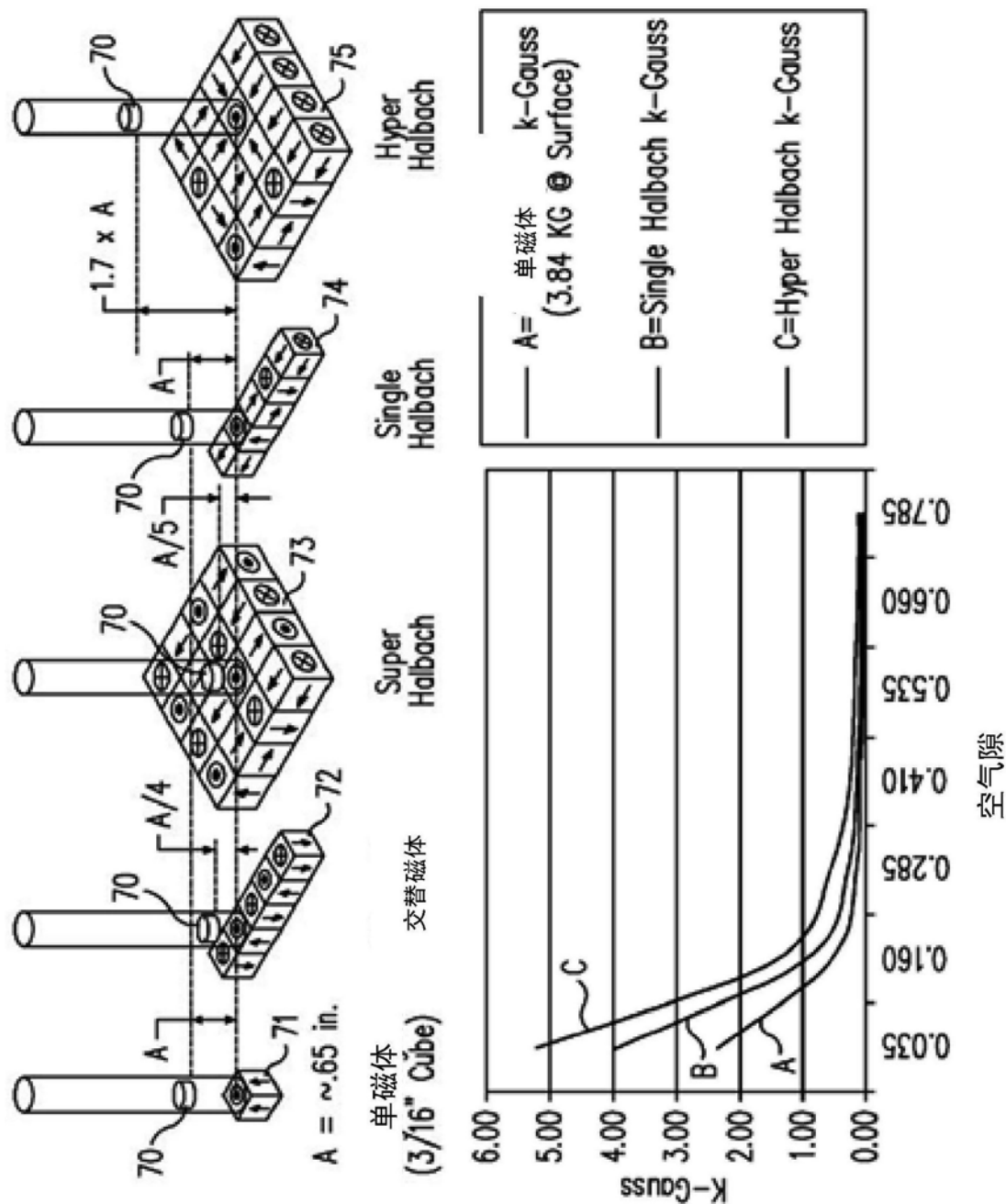


图4

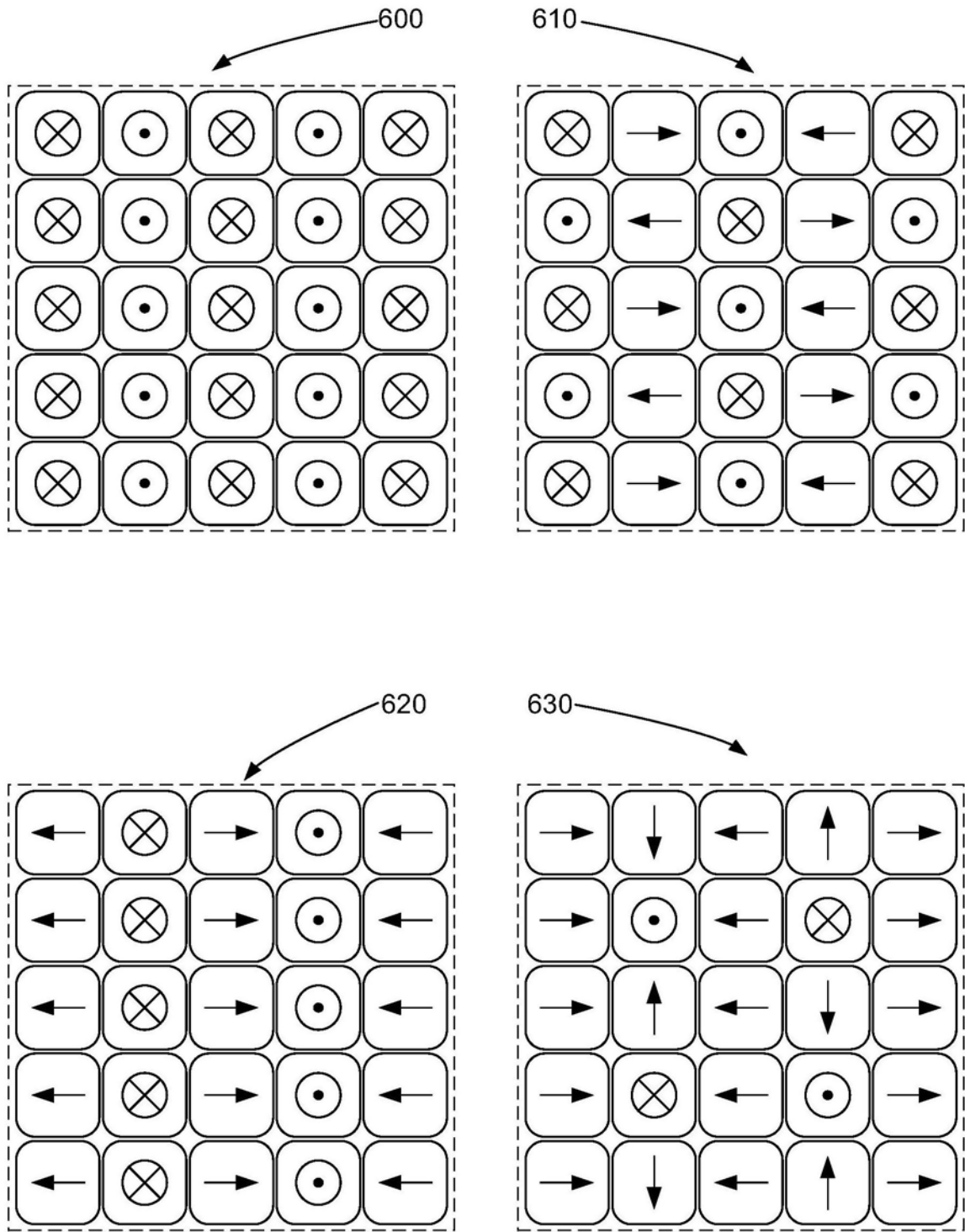


图6A

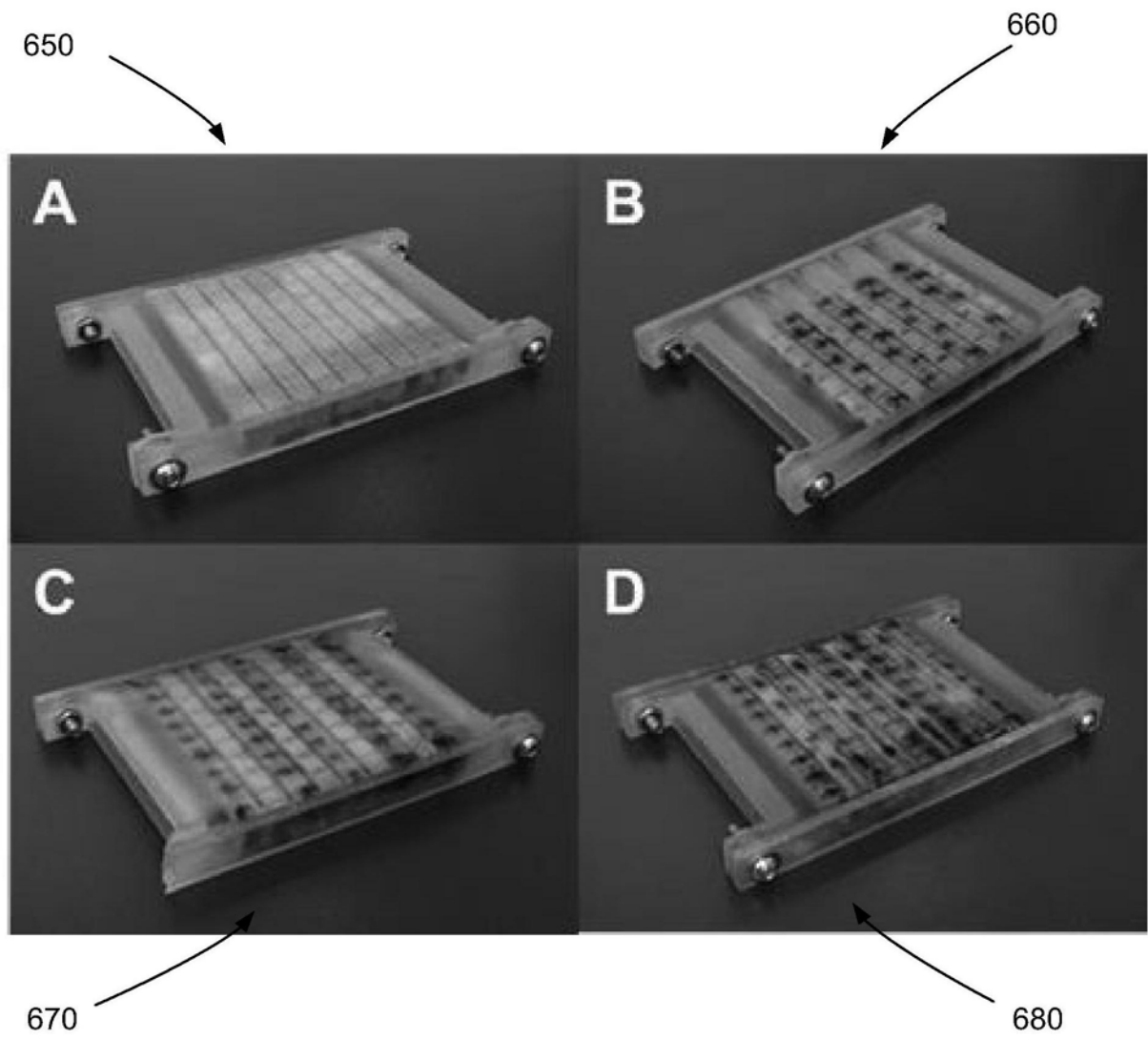


图6B

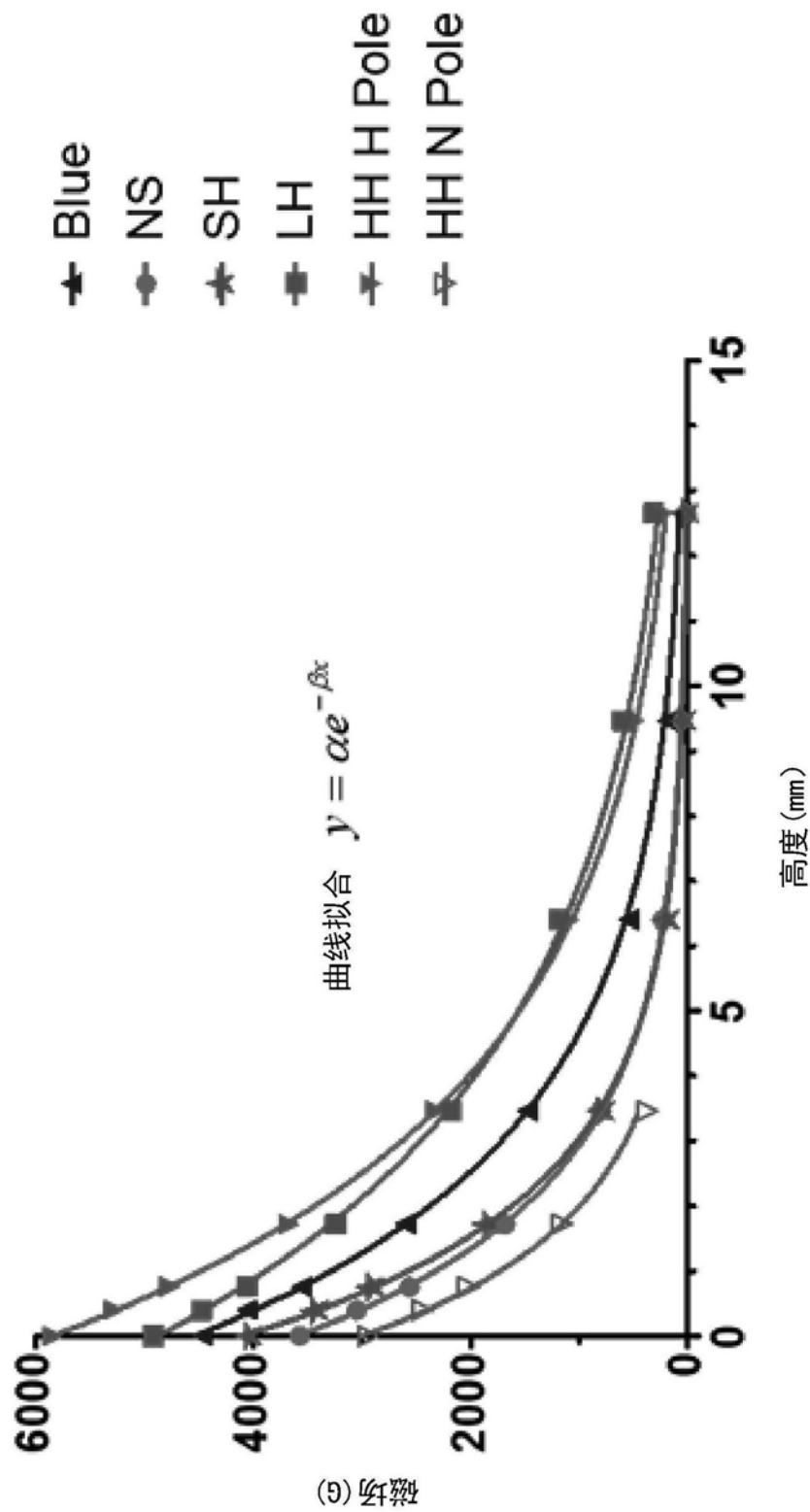


图7

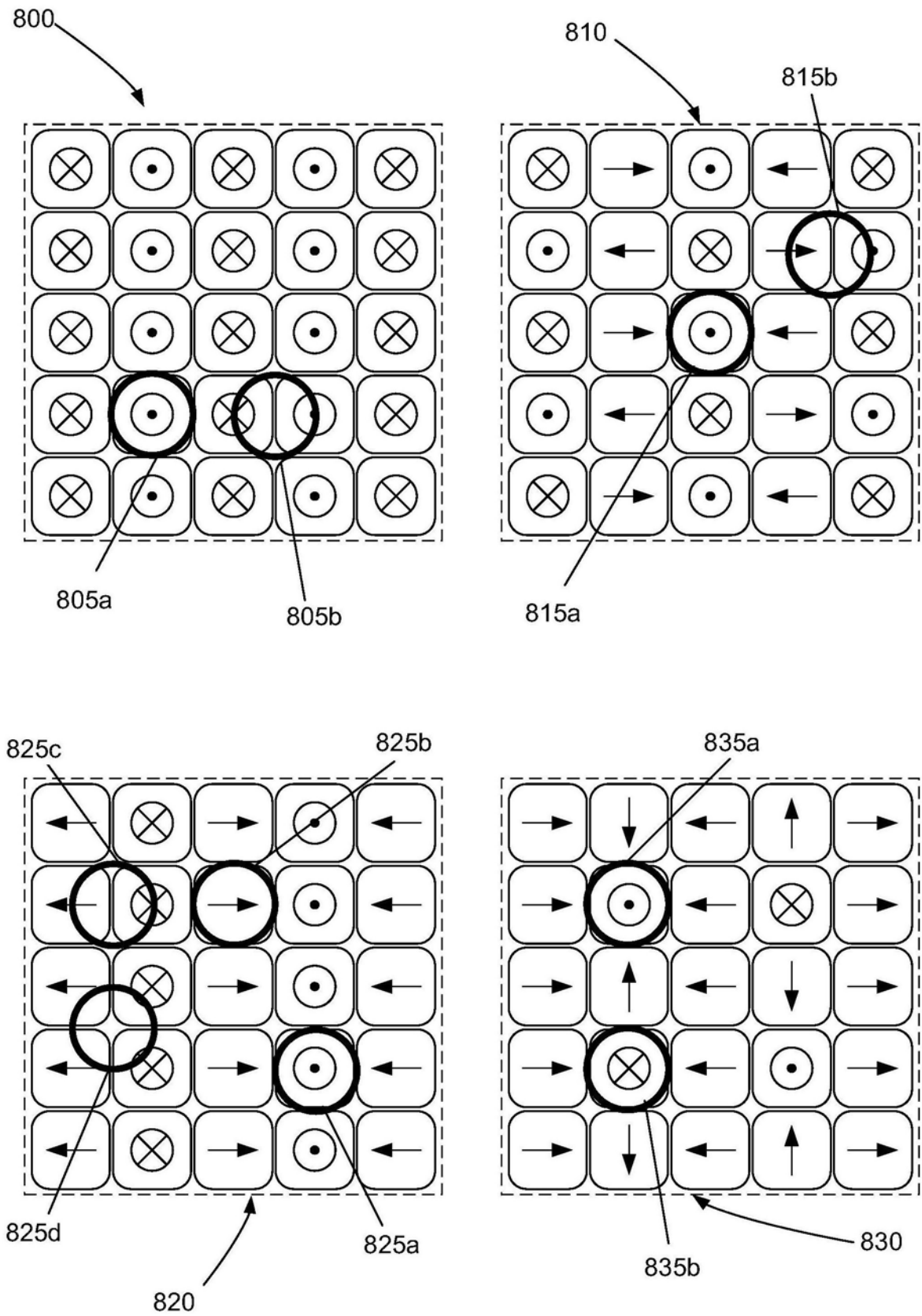


图8A

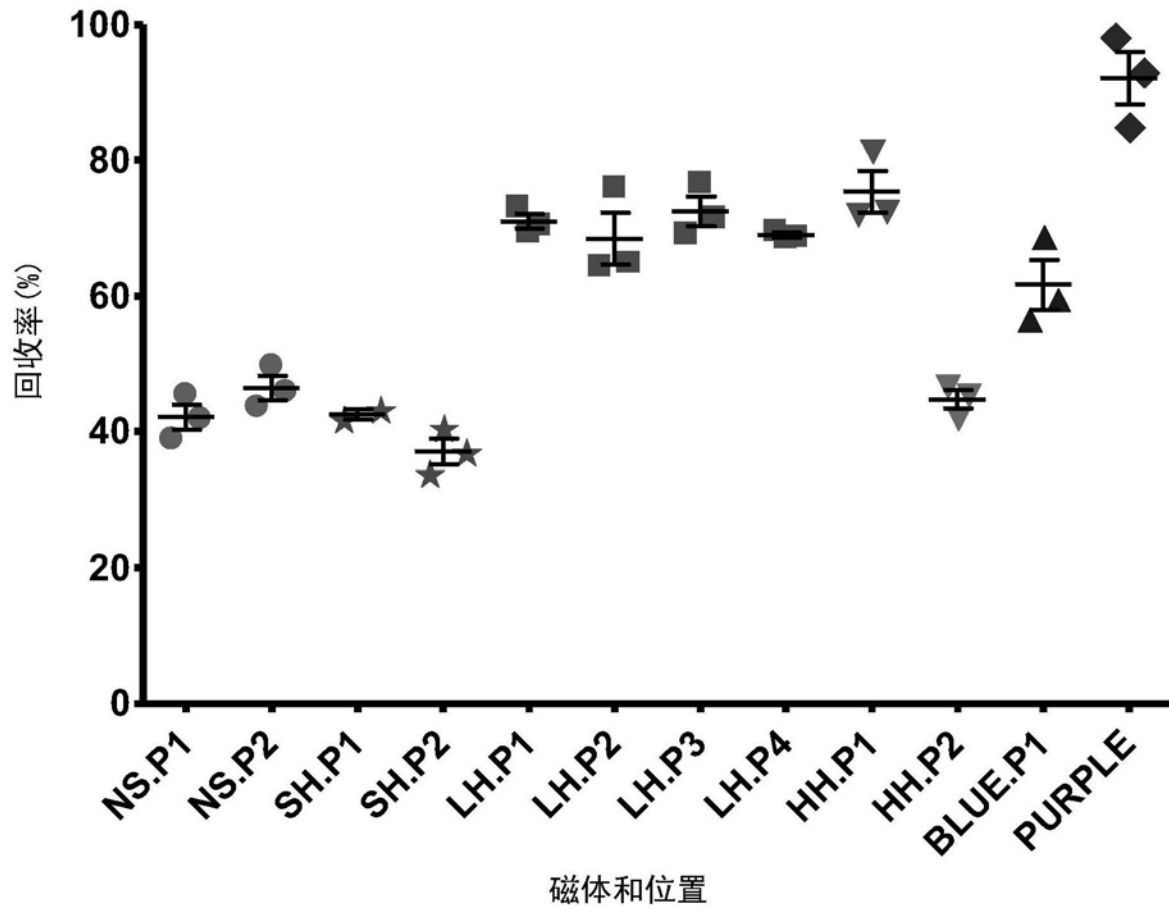


图8B

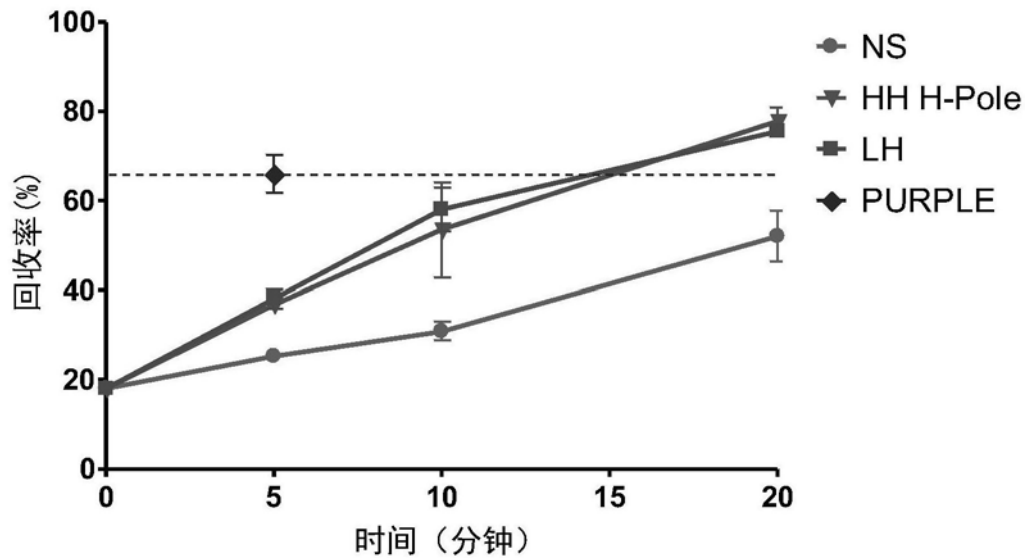


图9A

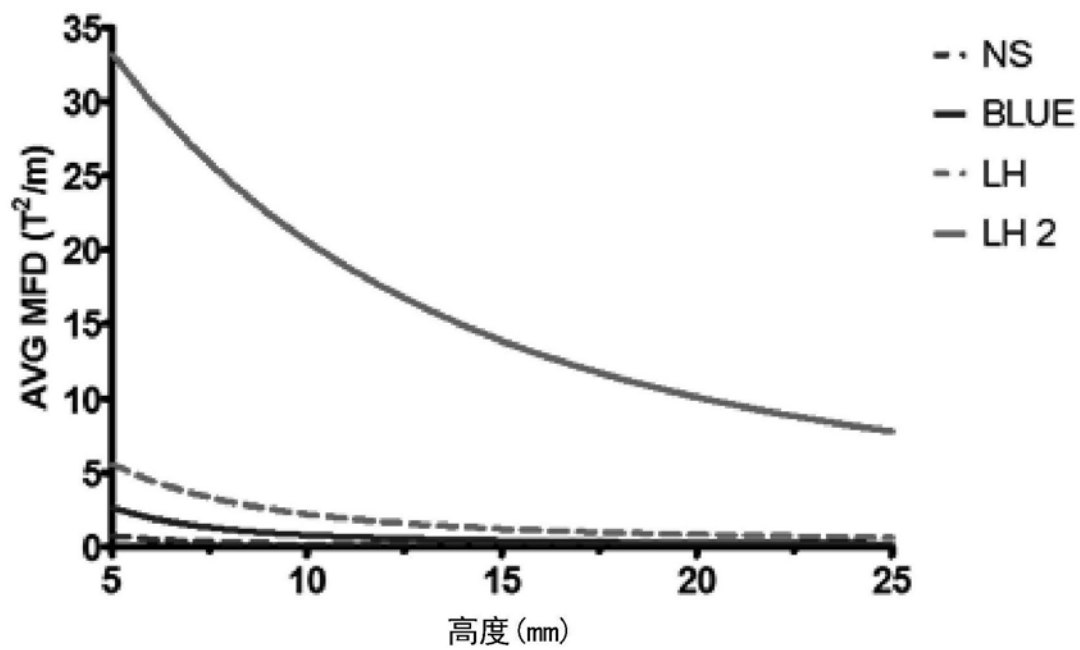


图9B

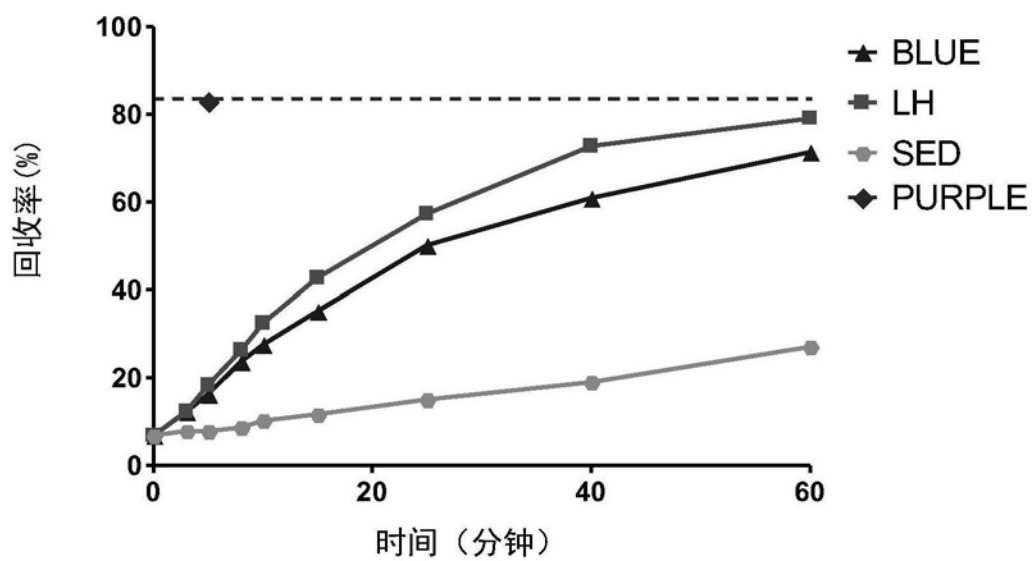


图10A

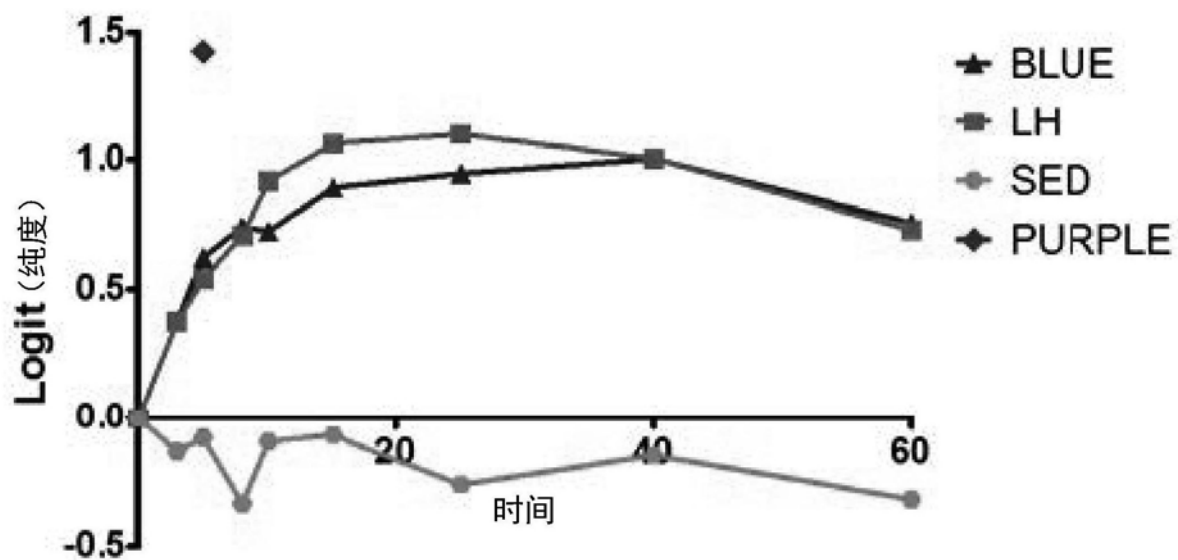


图10B

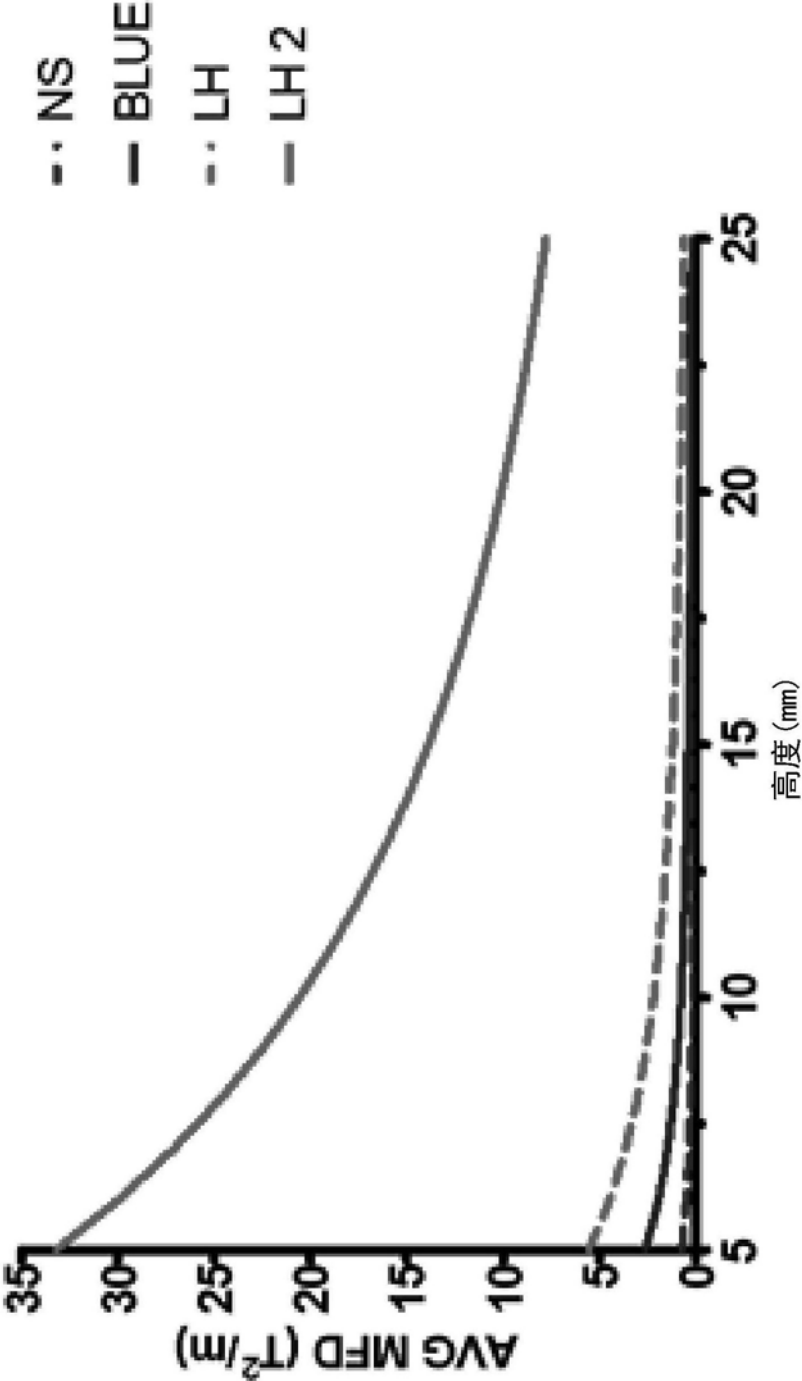


图11

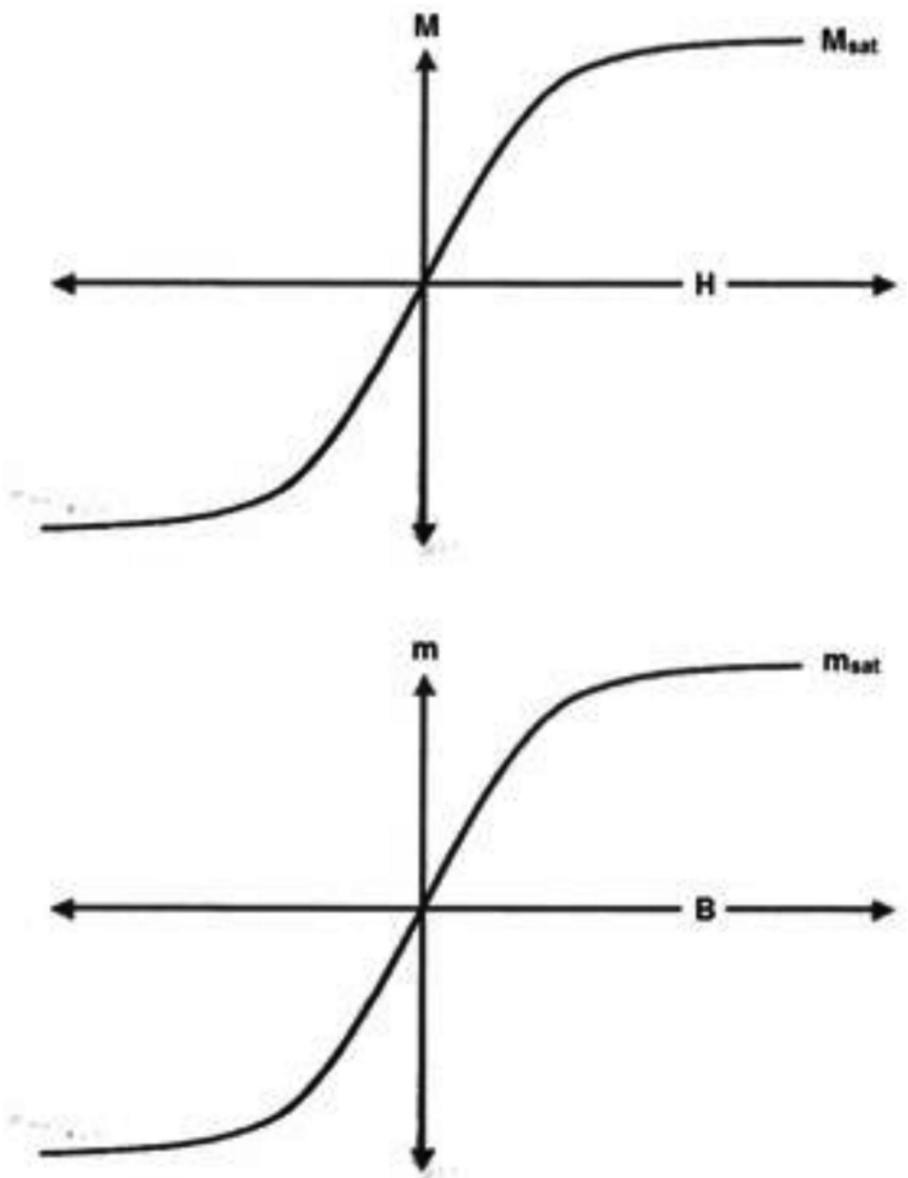


图12

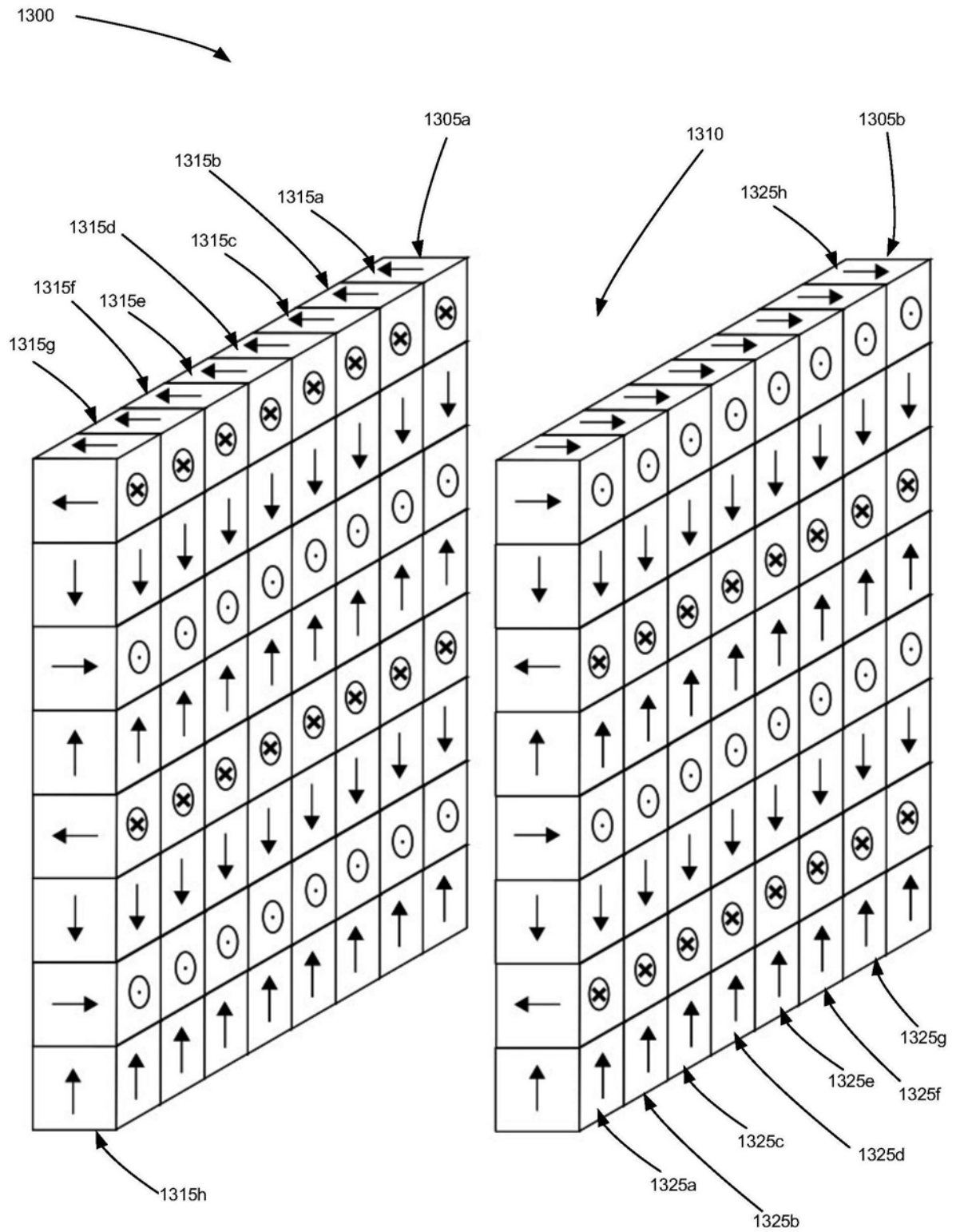


图13

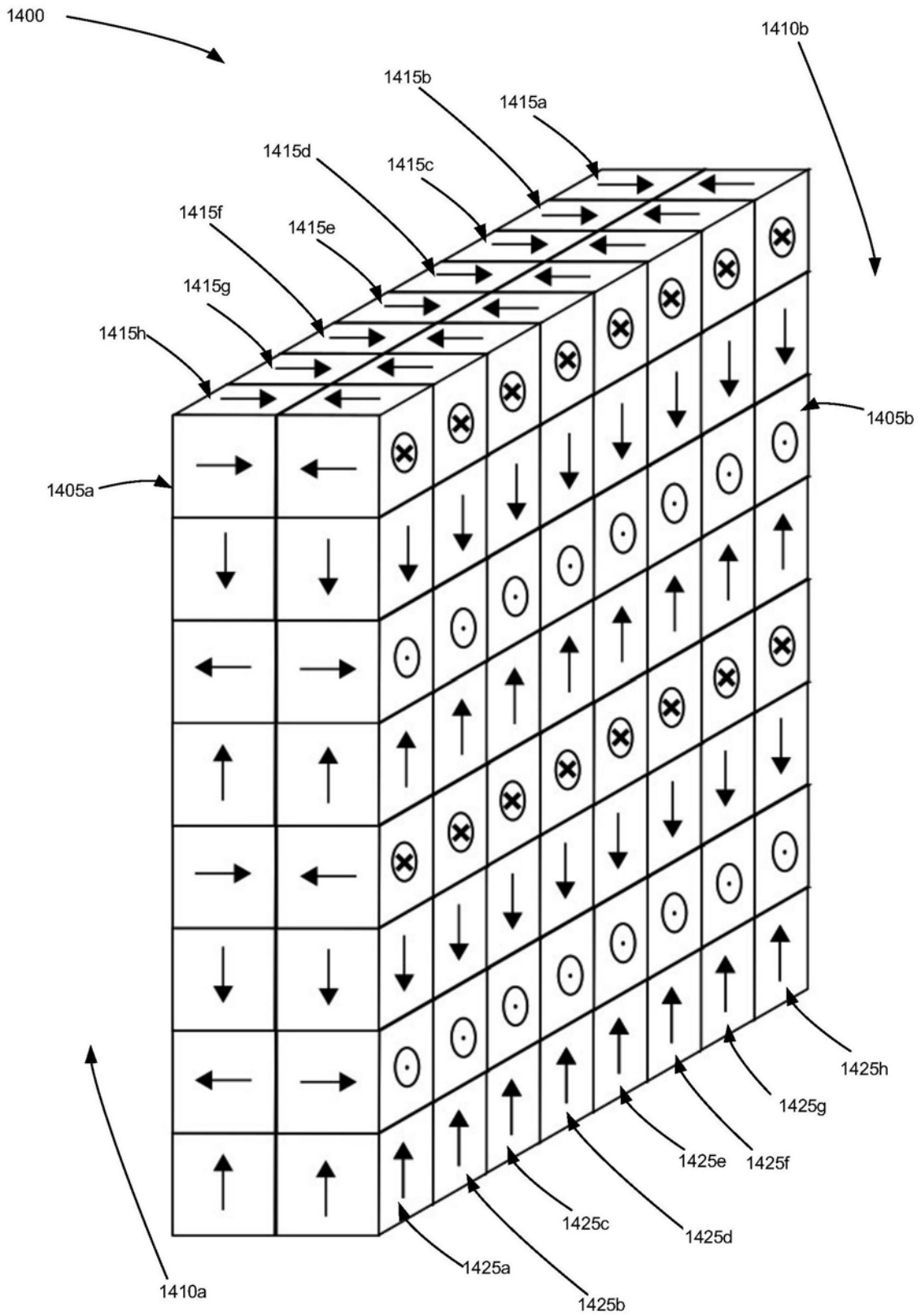


图14

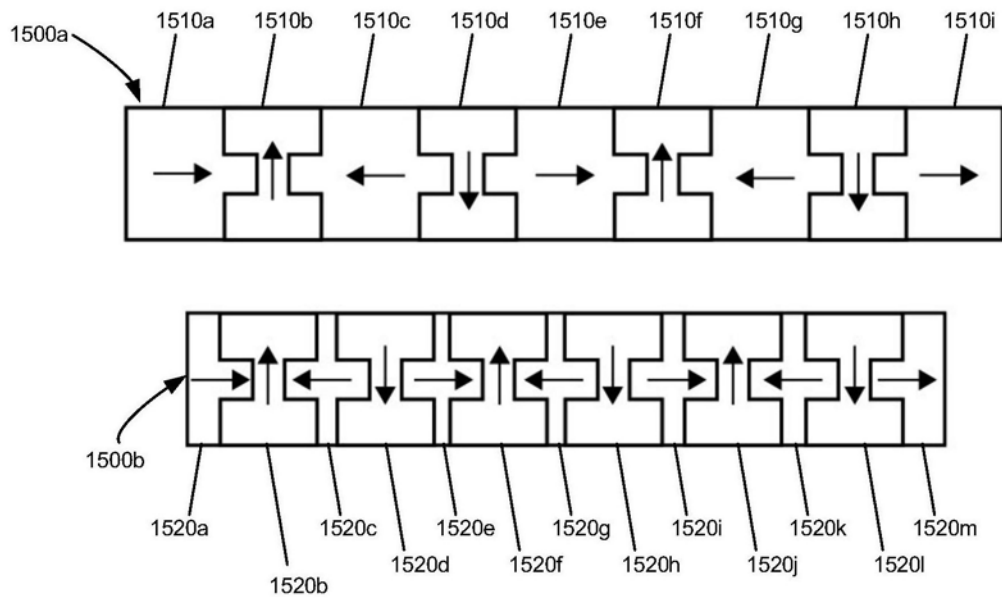


图15

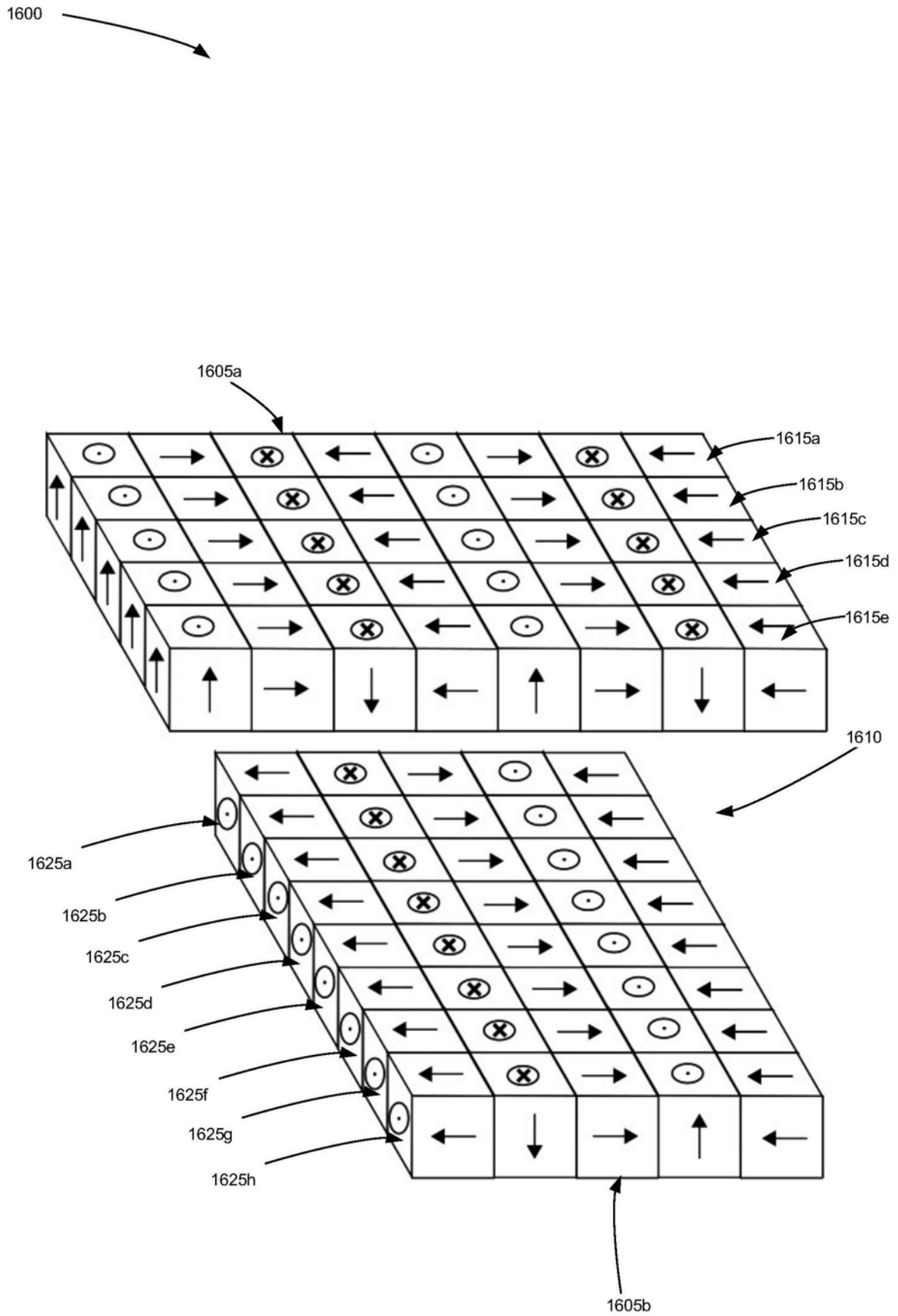


图16

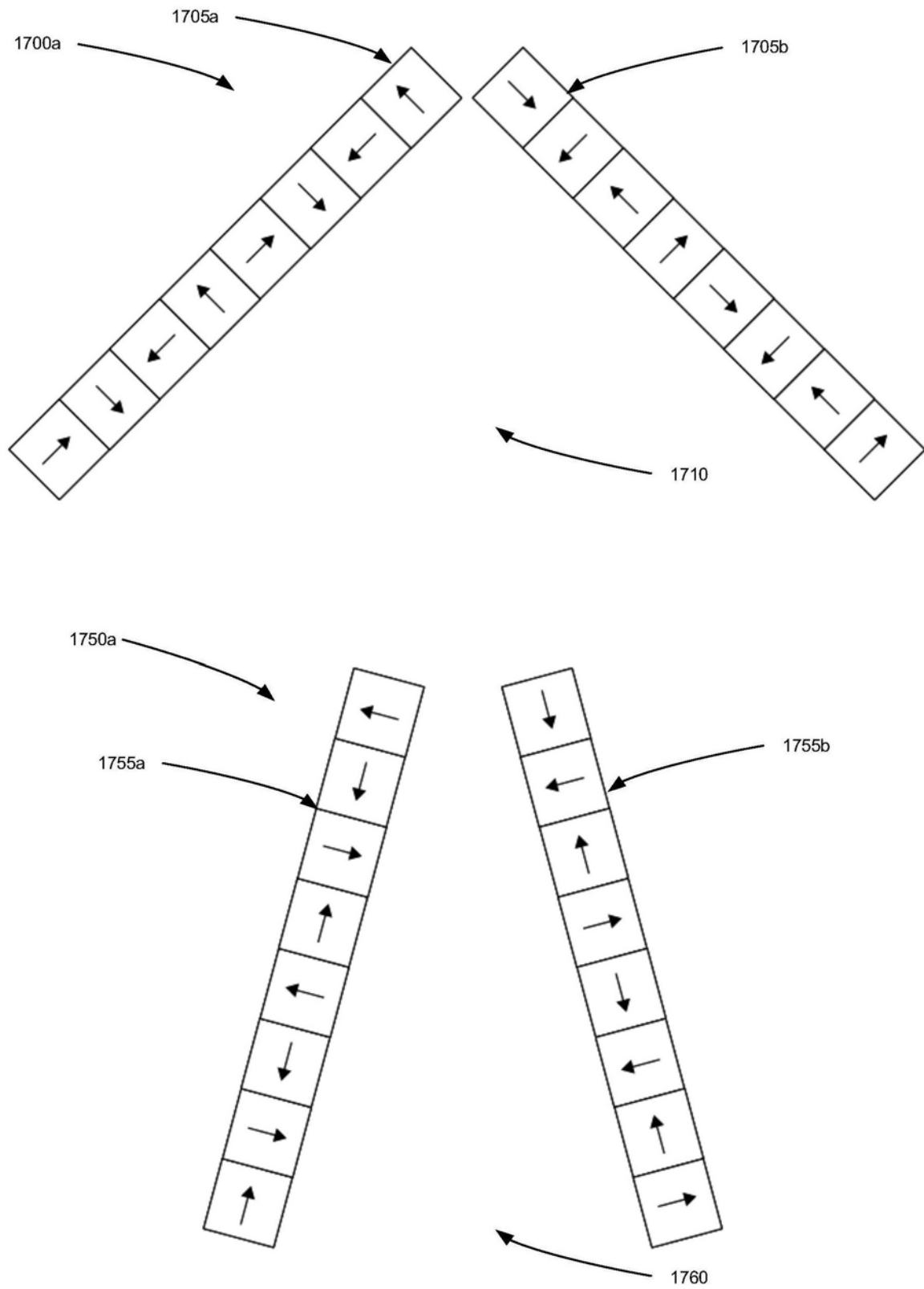


图17A

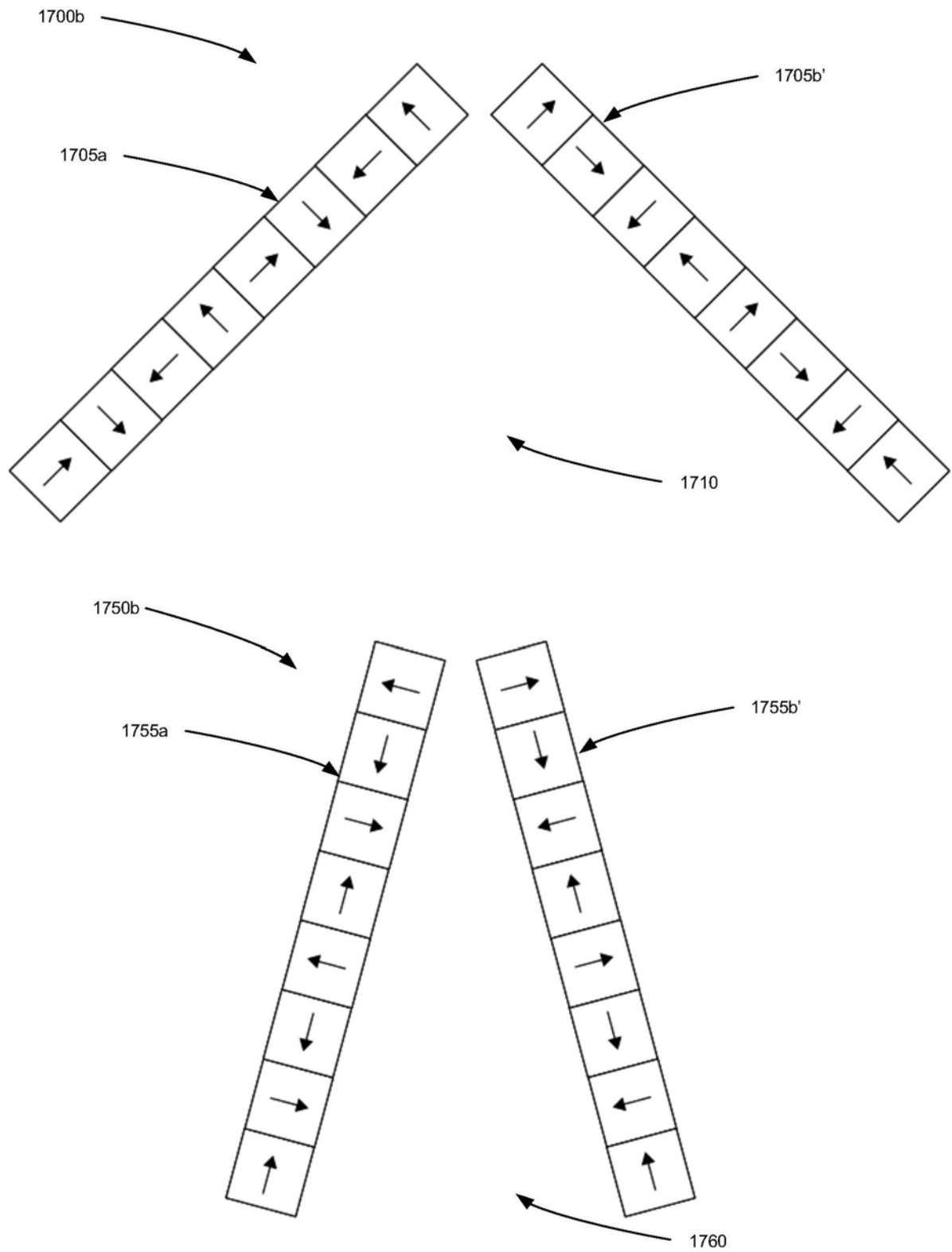


图17B