



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102498385 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 20

(21) 申请号 201080040876. 9

(22) 申请日 2010. 09. 13

(30) 优先权数据

09170162. 3 2009. 09. 14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/054106 2010. 09. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2011/030318 EN 2011. 03. 17

(73) 专利权人 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 J·A·H·M·卡尔曼

T·P·H·G·扬森

J·J·H·B·施莱彭

(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 21/86(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009/072045 A1, 2009. 06. 11,

US 6429022 B1, 2002. 08. 06,

US 2010/0144052 A1, 2010. 06. 10,

CN 101379384 A, 2009. 03. 04,

CN 101209201 A, 2008. 07. 02,

WO 2009/039437 A1, 2009. 03. 26,

CN 101258407 A, 2008. 09. 03,

WO 2009/007797 A1, 2009. 01. 15,

WO 2009/098623 A1, 2009. 08. 13,

US 4529308 A, 1985. 07. 16,

HAN ET AL.. A novel zero-drift detection method for highly sensitive GMR biochips.

《IEEE transactions on magnetics, IEEE

service center》. 2006, 第 42 卷 (第 10 期),

审查员 陈紫容

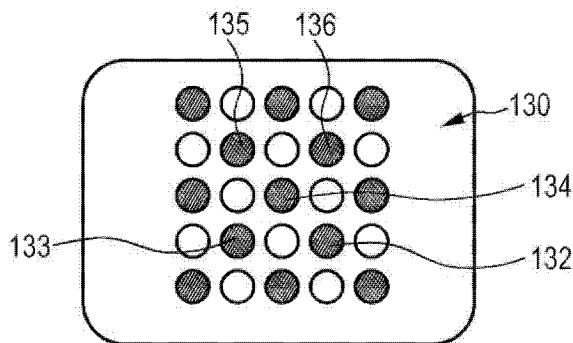
权利要求书3页 说明书15页 附图8页

(54) 发明名称

用于感测流体中的物质的感测系统

(57) 摘要

本发明涉及用于感测流体中的物质的感测系统。感测系统包括参考部位 (131) 和感测部位 (132), 物质在感测部位 (132) 被感测。信号产生单元通过感测感测部位 (132) 来产生感测信号并且通过感测参考部位 (131) 来产生参考信号。参考信号用于归一化感测信号, 其中感测部位 (132) 和参考部位 (131) 布置成使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。这改善了归一化感测信号的精度。



1. 一种用于感测流体 (3) 中的物质的感测系统, 其特征在于, 所述感测系统包括:

- 感测部位 (32 ;132), 借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术, 所述物质在所述感测部位 (32 ;132) 被感测;

- 参考部位 (31 ;131);

- 信号产生单元 (33), 用于通过感测所述感测部位 (32 ;132) 来产生感测信号并且通过感测所述参考部位 (31 ;131) 来产生参考信号, 其中, 所述信号产生单元 (33) 适合于借助于使用所述受抑内反射 (FTIR) 技术来产生所述感测信号;

- 归一化单元 (34), 用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

其中, 所述参考部位 (31 ;131) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体 (3) 的影响, 并且所述感测部位 (32 ;132) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位 (32 ;132) 的所述物质,

其中, 所述感测部位 (32 ;132) 和所述参考部位 (31 ;131) 布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小, 从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

其中, 至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测系统的最弱形变的方向上。

2. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测部位 (32 ;132) 与所述参考部位 (31 ;131) 之间的距离小于  $100 \mu\text{m}$ 。

3. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测系统包括数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532) 以及数个参考部位 (131 ;331 ;431 ;531), 其中, 所述感测系统适合于在校准模式和测量模式中操作, 其中, 所述感测系统包括确定单元 (46), 所述确定单元 (46) 用于在所述校准模式中对所述数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532) 中的感测部位确定用于归一化的所述数个参考部位 (131 ;331 ;431 ;531) 中的至少一个参考部位, 使得所述数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532) 中的所述感测部位的所述归一化感测信号的漂移变化在所述数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532) 中的所述感测部位的所述归一化感测信号的噪声变化内, 其中, 所述感测系统适合于在所述测量模式中通过由所述确定单元 (46) 确定的所述至少一个参考部位的所述至少一个参考信号来归一化所述数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532) 中的所述感测部位的所述感测信号。

4. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测系统包括以交错方式布置的数个感测部位 (132) 和数个参考部位 (131)。

5. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测部位 (132) 和所述参考部位 (131) 布置为使得所述感测部位 (132) 在至少两个方向上具有参考部位 (131) 作为最近邻居。

6. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 集成所述感测部位 (232 ;236 ;238) 以及所述参考部位 (231 ;235 ;239)。

7. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测系统包括数个感测部位 (332) 和数个参考部位 (331), 其中, 所述感测部位 (332) 和所述参考部位 (331) 以交替的平行线布置。

8. 如权利要求 1 所述的感测系统, 其中, 所述感测系统包括在形变方向上对准的数个感测部位 (132 ;332 ;432 ;532), 所述感测系统在所述形变方向上比在其它方向上更加可变

形。

9. 如权利要求 1 所述的感测系统,其中,所述感测系统包括以平行线布置的数个感测部位 (432),其中,所述参考部位 (431) 位于两条平行线之间,其中,所述参考部位 (431) 具有具有纵向和横向尺寸的细长的形状,其中,所述纵向尺寸平行于所述感测部位 (432) 的所述平行线。

10. 如权利要求 1 所述的感测系统,其中,所述感测系统包括数个感测部位 (532) 和形成具有数个栅格元件 (543) 的栅格 (544) 的数个参考部位 (531),其中,所述感测部位 (532) 布置在所述数个栅格元件 (543) 内。

11. 如权利要求 1 所述的感测系统,其中,所述感测系统包括感测装置 (1) 和分析装置 (18),所述感测装置 (1) 包括所述感测部位 (32) 和所述参考部位 (31),所述分析装置 (18) 包括所述信号产生单元 (33) 和所述归一化单元 (34),其中,所述分析装置 (18) 还包括用于检测所述感测装置 (1) 的所述参考部位 (31) 的位置并且通过使用所述参考部位 (31) 的所检测的位置来将所述感测装置 (1) 和所述分析装置 (18) 相对于彼此对准的对准单元 (50)。

12. 一种用于与分析装置 (18) 配合来感测流体 (3) 中的物质的感测装置,其特征在于,所述感测装置 (1) 包括:

- 感测部位 (32 ;132),借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,所述物质在所述感测部位 (32 ;132) 被感测;

- 参考部位 (31 ;131);

所述分析装置 (18) 包括:

- 信号产生单元 (33),用于通过感测所述感测部位 (32 ;132) 来产生感测信号并且通过感测所述参考部位 (31 ;131) 来产生参考信号,其中,所述信号产生单元 (33) 适合于借助于使用所述受抑内反射 (FTIR) 技术来产生所述感测信号;

- 归一化单元 (34),用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

其中,所述参考部位 (31 ;131) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体 (3) 的影响,并且所述感测部位 (32 ;132) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位 (32 ;132) 的所述物质,

其中,所述感测部位 (32 ;132) 和所述参考部位 (31 ;131) 布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

13. 一种用于与感测装置 (1) 配合来感测流体 (3) 中的物质的分析装置,所述感测装置 (1) 包括:

- 感测部位 (32 ;132),借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,所述物质在所述感测部位 (32 ;132) 被感测;

- 参考部位 (31 ;131);

其特征在于,所述分析装置 (18) 包括:

- 信号产生单元 (33),用于通过感测所述感测部位 (32 ;132) 来产生感测信号并且通过

感测所述参考部位 (31 ;131) 来产生参考信号,其中,所述信号产生单元 (33) 适合于借助于使用所述受抑内反射 (FTIR) 技术来产生所述感测信号;

- 归一化单元 (34),用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

其中,所述参考部位 (31 ;131) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体 (3) 的影响,并且所述感测部位 (32 ;132) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位 (32 ;132) 的所述物质,

其中,所述感测部位 (32 ;132) 和所述参考部位 (31 ;131) 布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

14. 一种用于使用感测装置来感测流体 (3) 中的物质的感测方法,其特征在于,所述感测方法包括以下步骤:

- 借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,通过在感测部位 (32 ;132) 感测所述物质来产生感测信号;

- 通过感测参考部位 (31 ;131) 来产生参考信号;

- 通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

其中,所述参考部位 (31 ;131) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体 (3) 的影响,并且所述感测部位 (32 ;132) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位 (32 ;132) 的所述物质,

其中,所述感测部位 (32 ;132) 和所述参考部位 (31 ;131) 布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

其中,所述感测部位和所述参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

15. 一种用于感测流体 (3) 中的物质的感测装置,其特征在于,所述感测装置包括:

- 第一模块,用于借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,通过在感测部位 (32 ;132) 感测所述物质来产生感测信号;

- 第二模块,用于通过感测参考部位 (31 ;131) 来产生参考信号;

- 第三模块,用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

其中,所述参考部位 (31 ;131) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体 (3) 的影响,并且所述感测部位 (32 ;132) 和所述信号产生单元 (33) 适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位 (32 ;132) 的所述物质,

其中,所述感测部位 (32 ;132) 和所述参考部位 (31 ;131) 布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

## 用于感测流体中的物质的感测系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于感测流体中的物质的感测系统、用于与分析装置配合来感测流体中的物质的感测装置、所述分析装置、用于感测流体中的物质的感测方法、以及用于感测流体中的物质的计算机程序。

### 背景技术

[0002] US4, 529, 308 公开了利用与周期性闭塞参考光通量结合的完全通畅测试光通量通道的分光光度计设备与方法。混合测试和参考通道的输出,并且将该输出给予普通光分析装置,通过该普通光分析装置,能够使用连续定时复用测量来提供对与普通光分析装置有关的临界参数值的漂移进行自动校正的分光光度计数据。例如,通过从参考通道未闭塞的时候获得的那些光通量测量减去在闭塞时段期间获得的光通量测量,能够导出仅通过参考通道的光通量测量。然后能够当参考通道闭塞时将该导出的测量用于对仅来自测试通道的光通量所作出的漂移校正测量。

[0003] W02009/039437A1 公开了包括磁性传感器装置的系统,具有 (i) 显示磁性传感器的分析物特定探针,该磁性传感器显示在分析物的表面特定地结合至该分析物的探针,以及 (ii) 配置为从该磁性传感器获得实时信号以确定分析物是否存在于样品中和 / 或量化分析物。该系统还包括磁性标签。

[0004] S.-J.Han 等的论文“A Novel Zero-Drift Detection Method for Highly Sensitive GMR Biochips”,IEEE Transactions on Magnetism, volume 42, number 10 (2006) 公开了用于基于巨磁阻 (GMR) 传感器与磁性纳米颗粒的高灵敏度生物检测的漂移补偿机制。生物检测方案使用与两个直流偏置状态一起的交流电流源与交流磁场。

[0005] 能够将用于使用受抑全内反射 (FTIR) 检测在光学界面上的数个结合点处的磁珠的磁光生物传感器作为用于感测流体中的物质的感测系统。为了执行 FTIR,将来自光源的光引导至光学界面上,使得在结合点处产生消逝场。在结合点处的磁珠影响消逝场,其中,此影响被检测为从光学界面反射的光的强度变化。所检测的强度变化用于确定在结合点处的磁珠的浓度。借助于生物测定中这些磁珠与光学界面的结合或非结合 (non-binding),通过检测消逝场内附着物质的磁珠,在像唾液或血液的真实基质 (real matrices) 中检测例如药物滥用 (drugs-of-abuse) 或心肌肌钙蛋白 -I 的各种物质的存在。修改生物传感器光学界面上的一个专用区,使得磁珠不能到达消逝场并且全内反射未受抑,从而将所检测的信号保持在它的最大,即参考,电平。使用此所谓的真实白色参考 (True-White-Reference, TWR),通过归一化来抑制由例如光源引发的每个结合点中的共模强度变化。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供用于感测流体中的物质的感测系统,其中改善了对不是由待感测的物质的波动引发的感测信号的波动的抑制。

[0007] 在本发明的第一方面中,提供了一种用于感测流体中的物质的感测系统,其中,所

述感测系统包括：

[0008] - 感测部位,借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,所述物质在所述感测部位被感测；

[0009] - 参考部位；

[0010] - 信号产生单元,用于通过感测所述感测部位来产生感测信号并且通过感测所述参考部位来产生参考信号,其中,所述信号产生单元适合于借助于使用所述受抑内反射 (FTIR) 技术来产生所述感测信号；

[0011] - 归一化单元,用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号；

[0012] 其中,所述参考部位和所述信号产生单元适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体的影响,并且所述感测部位和所述信号产生单元适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位的所述物质,

[0013] 其中,所述感测部位和所述参考部位布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

[0014] 其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测系统的最弱形变的方向上。

[0015] 本发明基于感测信号不仅受在感测部位和参考部位的共模强度变化的影响,而且还受空间变化,即,观察到的感测信号的波动和参考信号的波动是空间非均匀的,的强度变化的影响的认识。这些空间非均匀的感测波动不利地影响感测信号并且通常不能通过上述现有技术的归一化来消除。本发明基于能够通过更改感测部位和参考部位的布置来减小信号的空间非均匀波动的影响的认识。参考部位和感测部位能够布置为使得空间非均匀波动的影响的此减小是使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内,即,优选地是使得归一化感测信号的漂移变化小于归一化感测信号的噪声变化。

[0016] 感测信号的变化能够是共模变化和空间非均匀变化,共模变化即变化是空间均匀的。能够通过利用如现有技术中所述的单 TWR 的 TWR 信号归一化感测信号来抑制共模变化。能够将其余的空间非均匀变化视为包括感测信号的漂移变化和噪声变化,其中漂移变化是感测信号的比较长时期的改变,而噪声变化则描述比较短时期的改变。感测系统的漂移与噪声变化能够由本领域技术人员容易地确定。能够将噪声变化视为比较短时期内的感测信号的变异 (variance)。优选地,关于漂移的“比较长时期”的表述涉及若干分钟,例如,至少两分钟、至少三分钟或至少五分钟,并且关于噪声的“比较短时期”的表述则涉及若干秒,例如少于 30 秒、少于 20 秒或少于 10 秒。

[0017] 信号产生单元适合于通过使用 FTIR 来产生感测信号。优选地,在感测部位存在用于结合物质的结合元件。感测系统优选地包括能够附着有流体中的物质并且能够被磁力吸引至感测部位的磁珠。具有附着的磁珠的物质结合至感测部位,并且通过使用 FTIR 的信号产生单元检测以此方式通过物质结合至感测部位的磁珠。从而,对应的感测信号优选地取决于在感测部位的结合的物质,即,结合的磁珠,的浓度。参考信号不受流体、物质或磁珠的影响。

[0018] 感测系统能够包括一个或数个感测部位以及一个或数个参考部位。

[0019] 在感测部位的物质和流体的量未更改的情况下,漂移和噪声变化与归一化感测信

号的波动有关。在此情况下,感测信号的变化不是由例如在感测部位的物质的随时间变化的浓度引起的。

[0020] 在优选实施例中,感测部位和参考部位之间的距离选择为使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。

[0021] 波动优选地是随时间的波动,即随时间变化测量感测信号和参考信号。

[0022] 优选地,感测部位和参考部位之间的距离小于 100  $\mu\text{m}$ 。如果该距离小于 100  $\mu\text{m}$ ,则感测信号的波动进一步降低。

[0023] 更优选地,所述感测系统包括数个感测部位以及数个参考部位,其中所述感测系统适合于在校准模式和测量模式中操作,其中,所述感测系统包括确定单元,所述确定单元用于在所述校准模式中对所述数个感测部位中的感测部位确定用于归一化的所述数个参考部位中的至少一个参考部位,使得所述数个感测部位中的所述感测部位的所述归一化感测信号的漂移变化在所述数个感测部位中的所述感测部位的所述归一化感测信号的噪声变化内,其中,所述感测系统适合于在所述测量模式中通过由所述确定单元确定的所述至少一个参考部位的所述至少一个参考信号来归一化所述数个感测部位中的所述感测部位的所述感测信号。这允许使归一化处理适合于实际存在的空间非均匀波动,从而进一步降低空间非均匀波动对归一化感测信号的影响。

[0024] 在另一实施例中,不在校准模式与测量模式之间进行区分。在同一时间,例如,在同一 CCD 帧中,取回参考信号和传感器信号,并且基于用于数个感测部位中的每个感测部位的所取回的参考和传感器信号,确定用于归一化的数个参考部位中的至少一个参考部位,使得数个感测部位中的感测部位的归一化感测信号的漂移变化在数个感测部位中的感测部位的归一化感测信号的噪声变化内。为了用于归一化相应感测信号的至少一个参考部位的此确定,确定能够提供给用户的归一化感测信号。

[0025] 在实施例中,空间非均匀地布置数个感测部位和数个参考部位。附加地或替代地,数个感测部位和数个参考部位具有非均匀的尺寸。

[0026] 优选地,感测系统包括以交错方式布置的数个感测部位和数个参考部位。感测部位和参考部位优选地形成棋盘图案。

[0027] 更优选地,感测部位和参考部位布置成使得感测部位在至少两个方向上具有参考部位作为最近邻居。

[0028] 这允许抑制不是由在感测部位的物质的在两个空间方向上的空间非均匀分布引起的感测信号的空间非均匀波动。两个方向优选地彼此垂直。

[0029] 更优选地,集成感测部位和参考部位。这降低了感测部位和参考部位之间的距离,并且从而降低了不是由在感测部位的物质的空间非均匀分布产生的感测信号的空间非均匀波动。集成的感测部位和参考部位能够形成外参考区域内的内感测区域或者形成具有外感测区域的内参考区域。在实施例中,圆形感测区域包括放射状参考区域。

[0030] 更优选地,感测系统包括数个感测部位和数个参考部位,其中感测部位和参考部位以交替的平行线布置。优选地,交替的平行线在感测系统比在其它方向上更加可变形的形变方向上延伸。这允许减小感测信号在至少一个方向上的空间非均匀波动,该非均匀波动不是由感测部位的物质的空间非均匀分布引起的,这些非空间波动在所述至少一个方向上比在其它方向上更加显著。特别地,交替的平行线在感测系统具有最大形变的形变方向

上延伸。

[0031] 在实施例中,所述感测系统包括在形变方向上对准的数个感测部位,所述感测系统在所述形变方向上比在其它方向上更加可变形。这允许针对一个方向上的空间非均匀形变校正感测信号,形变在该方向上比在其它方向上更强。

[0032] 形变优选地指感测系统的感测表面的形变,参考部位和感测部位布置在该感测表面上。

[0033] 更优选地,所述感测系统包括以平行线布置的数个感测部位,其中,所述参考部位位于两条平行线之间,其中,所述参考部位具有具有纵向和横向尺寸的细长的形状,其中,所述纵向尺寸平行于所述感测部位的所述平行线。优选地,参考部位的纵向尺寸的长度基本上等于感测部位的平行线的长度。

[0034] 优选地,纵向尺寸在感测系统比在其它方向上更加可变形的形变方向上延伸。这也确保了强烈地减小感测信号的空间非均匀波动,该空间非均匀波动不是由感测部位的物质的空间非均匀分布引起的。

[0035] 更优选地,所述感测系统包括数个感测部位和形成具有数个栅格元件的栅格的数个参考部位,其中,所述感测部位布置在所述数个栅格元件内。栅格元件优选地是栅格的网格,其中感测部位位于由参考部位形成的栅格的网格内。如果这些波动是由感测系统在不同方向上的形变引起,则这允许减小感测信号的不是由感测部位上的物质的空间非均匀分布引起的空间非均匀波动。

[0036] 归一化单元优选地适合于组合对应于数个参考部位的数个参考信号,并且适合于通过使用组合的参考信号来归一化感测信号。

[0037] 组合优选地通过确定为感测部位的最近邻居的参考部位以及通过对用于产生组合参考信号的所确定的参考部位的参考信号进行加权平均来执行。在实施例中,对应于为最近邻居的参考部位的所确定的参考信号的权重是相等的。在其它实施例中,参考信号的权重取决于在某个时间的参考信号的倒数 (inverse)。

[0038] 感测系统优选地包括包括感测部位和参考部位的感测装置以及包括信号产生单元和归一化单元的分析装置。感测装置优选地是盒,该盒用于接收像血液、唾液或尿液的流体、用于过滤流体、用于将过滤的流体传送至盒的感测部位。盒优选地是一次性的并且仅适合于单次使用。分析装置优选地适合于与不同感测装置一起多次使用。从而,在实施例中,将像血液、唾液或尿液的流体放置到感测装置的过滤器上,过滤流体并且将过滤的流体传送至存在有感测部位的感测区域。在分析装置中布置感测装置,并且通过分析装置分析感测区域,特别地,在感测部位,中的流体内的物质。在使用完感测装置之后,优选其将其丢弃,而分析装置则用于接下来的分析过程。

[0039] 更优选的是感测系统包括包括感测部位和参考部位的感测装置以及包括信号产生单元和归一化单元的分析装置,其中分析装置还包括用于检测感测装置的参考部位的位置并且用于通过使用参考部位的所检测的位置来将感测装置和分析装置相对于彼此对准的对准单元。这允许相对于分析装置对准感测装置而不需要或者需要较少附加的标记 (marker)。

[0040] 在本发明的另一方面中,提出了一种用于与分析装置配合来感测流体中的物质的感测装置,其中,所述感测装置包括:



[0041] - 感测部位,借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,所述物质在所述感测部位被感测;

[0042] - 参考部位;

[0043] 其中,所述分析装置包括:

[0044] - 信号产生单元,用于通过感测所述感测部位来产生感测信号并且通过感测所述参考部位来产生参考信号,其中,所述信号产生单元适合于借助于使用所述受抑内反射 (FTIR) 技术来产生所述感测信号;

[0045] - 归一化单元,用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

[0046] 其中,所述参考部位和所述信号产生单元适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体的影响,并且所述感测部位和所述信号产生单元适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位的所述物质,

[0047] 其中,所述感测部位和所述参考部位布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

[0048] 其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

[0049] 在本发明的另一方面中,提出了一种用于与感测装置配合来感测流体中的物质的分析装置,其中,所述感测装置包括:

[0050] - 感测部位,借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,所述物质在所述感测部位被感测;

[0051] - 参考部位;

[0052] 其中,所述分析装置包括:

[0053] - 信号产生单元,用于通过感测所述感测部位来产生感测信号并且通过感测所述参考部位来产生参考信号;

[0054] - 归一化单元,用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

[0055] 其中,所述参考部位和所述信号产生单元适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体的影响,并且所述感测部位和所述信号产生单元适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位的所述物质,

[0056] 其中,所述感测部位和所述参考部位布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

[0057] 其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

[0058] 在本发明的另一方面中,提出了一种用于使用感测装置来感测流体中的物质的感测方法,其中,所述感测方法包括以下步骤:

[0059] - 借助于使用受抑内反射 (FTIR) 技术,通过在感测部位感测所述物质来产生感测信号;

[0060] - 通过感测参考部位来产生参考信号;

[0061] - 通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

[0062] 其中,所述参考部位和所述信号产生单元适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体的影响,并且所述感测部位和所述信号产生单元适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位的所述物质,

[0063] 其中,所述感测部位和所述参考部位布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

[0064] 其中,所述感测部位和所述参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

[0065] 在本发明的另一方面中,提出了一种用于感测流体中的物质的感测装置,其特征在于,所述感测装置包括:

[0066] - 第一模块,用于借助于使用受抑内反射技术,通过在感测部位感测所述物质来产生感测信号;

[0067] - 第二模块,用于通过感测参考部位来产生参考信号;

[0068] - 第三模块,用于通过使用所述参考信号归一化所述感测信号来产生归一化感测信号;

[0069] 其中,所述参考部位和所述信号产生单元适合于使得所述参考信号不受所述物质和所述流体的影响,并且所述感测部位和所述信号产生单元适合于使得所述感测信号取决于所述感测部位的所述物质,

[0070] 其中,所述感测部位和所述参考部位布置为使得所述感测信号的空间非均匀波动减小,从而使得所述归一化感测信号的漂移变化在所述归一化感测信号的噪声变化内,

[0071] 其中,至少一个感测部位和至少一个参考部位设置在所述感测装置的最弱形变的方向上。

[0072] 应当理解权利要求 1 所述的感测系统、权利要求 12 所述的感测装置、权利要求 13 所述的分析装置、权利要求 14 所述的感测方法以及权利要求 15 所述的感测装置具有如从属权利要求中所限定的相似和 / 或相同的优选实施例。

[0073] 应当理解,本发明的优选实施例也能够是关于独立权利要求的从属权利要求的任意组合。

[0074] 通过参考下文中所描述的实施例,本发明的这些以及其它方面将会变得明显,并且将会参考下文中所描述的实施例阐述本发明的这些以及其它方面。

## 附图说明

[0075] 在下图中:

[0076] 图 1 示意性和范例性地示出了感测装置的横截面;

[0077] 图 2 示意性和范例性地示出了感测装置的毛细结构;

[0078] 图 3 示意性和范例性地示出了感测装置的顶视图;

[0079] 图 4 示意性和范例性地示出了引入至分析装置中的感测装置;

[0080] 图 5 示意性和范例性地示出了包括参考部位和感测部位的感测装置的感测表面;

[0081] 图 6 示出了感测装置的感测表面的另一实施例;

[0082] 图 7 示意性和范例性地示出了不同感测信号的变化;

[0083] 图 8 示意性和范例性地示出了根据现有技术归一化的不同感测信号的变化;

[0084] 图 9 示意性和范例性地示出了根据本发明归一化的不同感测信号的变化;

- [0085] 图 10 至 13 示出了感测装置的感测表面的另外的实施例；
- [0086] 图 14 示意性和范例性地示出了将附着流体内物质的磁珠结合至感测表面的感测部位的感测部位；
- [0087] 图 15 示意性和范例性地示出了引入至分析装置中的感测装置；以及
- [0088] 图 16 范例性地示例了用于感测流体中的物质的感测方法的流程图。

### 具体实施方式

[0089] 图 1 示意性和范例性地示出了用于感测流体 3 中的物质的感测装置 1。感测装置 1 包括用于过滤流体 3 的过滤元件 2 和用于产生毛细力的毛细结构 5。优选地通过使用粘合剂来使毛细结构 5 附着至过滤元件 2。在此实施例中，毛细结构 5 是由两面都是粘性的双面胶带制作。

[0090] 感测装置 1 包括过滤处 6 和感测处 7，过滤器 2 位于过滤处 6，流体 3 内的物质可在感测处 7 检测，其中形成毛细结构 5，使得通过毛细力将过滤的流体 3 从过滤处 6 导引至感测处 7。

[0091] 毛细结构 5 包括连接过滤处 6 与检测处 7 的收集通道以及位于过滤处 6 的导引通道 9，其中导引通道 9 从连接的通道 8 的末端延伸。在此实施例中，导引通道 9 从连接通道 8 的末端 10 放射状地延伸。在图 2 中更详细的示意性和范例性地示出了毛细结构 5。图 3 示意性和范例性地示出了在图 1 中以截面视图示出的感测装置 1 的顶视图。

[0092] 感测装置 1 包括感测腔 14，感测腔 14 位于感测处 7 并且可在感测腔 14 中监测流体 3 的物质。此感测腔 14 由感测装置 1 的第一部分 15 和第二部分 16 连同毛细结构 5 一起形成。此外，第一部分 15 和第二部分 16 连同毛细结构 5 一起形成连接通道 8。第一部分 15 和第二部分 16 优选地通过粘合剂，特别地通过双面胶带，的彼此附着来形成毛细结构 5。第一部分 15 和第二部分 16 是注入成型的塑料基底并且优选地对可见光透明。能够将第一部分 15 视为上基底或封闭元件或覆盖元件，并且能够将第二部分 16 视为感测装置 1 的下基底或底部元件。第一部分 15 包括用于允许气体离开毛细结构 5 的排出孔 39。

[0093] 在此实施例中，过滤元件 2 是血液分离过滤器，并且感测装置 1 形成盒，该盒优选地为一次性的。感测装置 1 优选地用在护理点 (point-of-care) 诊断中。感测装置 1 优选地适合于检测全血样品中低浓度生物标记，特别地，在例如 25  $\mu$ l 的刺指样品中的低浓度生物标记。感测处 7 优选地包括免疫测定。

[0094] 图 4 示意性和范例性地示出了用于与用于感测流体 3 中的物质的感测装置 1 配合的分析装置 18。分析装置 18 适合于确定位于感测装置 1 的感测腔 14 中的流体 3 中的物质。在此实施例中，分析装置 18 包括磁性元件 19，磁性元件 19 提供用于迫使感测腔 14 内的磁珠到感测装置 1 的第二部分 16 的感测表面 30 上的磁场。在此实施例中，通过利用光源 20 产生的光束 29 照明感测表面 30 并通过用检测器 23 检测从感测表面 30 反射的光来检测感测表面 30 上的磁珠 25，光源 20 例如是激光器装置或发光二极管。检测器 23 例如是光检测器或二维照相机。能够将光学元件 21 和 22 布置在光束 29 中，用于分别产生平行光或聚焦光束 29。光学元件 21、22 优选地是透镜。光学元件 22 优选地用于将感测表面 30 成像至检测器表面 23 上，其中焦点优选地略微地在检测器表面之前。

[0095] 图 4 中略述的配置示出了使用 FTIR (受抑全内反射) 方法来检测感测表面的改

变。如果光束在具有较高折射率的介质（例如第二部分 16）与具有较低折射率的介质（例如流体）之间的界面上反射，则存在某个入射临界角，高于该入射临界角时存在全内反射（TIR）的情况。所示出的检测配置（关于折射率和入射角）是使得存在入射（incoming）束的全内反射。尽管在这种情况下光是全内反射的，但是在具有低折射率的介质的非常薄的层中仍然有光的穿透。将这称为消逝场，消逝场的强度在具有光波长的量级（order）的特征穿透深度的低折射率介质中呈指数地衰减。所以，在实践中，穿透深度优选地小于 0.5 微米。如果磁珠 25 在感测部位结合至感测表面 30，则优选地大约 0.5 微米的此非常薄的第一流体层的光学性质发生改变，导致反射光束的强度减小。这是由对消逝光的吸收和散射（FTIR；受抑全内反射）引起的。结果，检测器 23 的信号发生改变。

[0096] 光源 20、可选的光学元件 21 和 22 以及检测器 23 形成信号产生单元 33，信号产生单元 33 用于通过感测部位来产生感测信号并且用于通过感测参考部位来产生参考信号。在图 5 中示意性和范例性地示出了感测表面 30 上的感测部位 32 和参考部位 31。

[0097] 光源 20 适合于照明感测表面 30 的感测部位 32 和参考部位 31，并且适合于检测在感测部位 32 和参考部位 31 反射的光，用来产生取决于在感测部位 32 反射的光的感测信号以及取决于在参考部位 31 反射的光的参考信号。

[0098] 参考部位 31 适合于使得参考信号不受感测腔 14 中的物质和流体的影响，然而感测信号取决于感测部位 32 处的物质，即取决于附着有物质的磁珠。

[0099] 为了确保参考信号不受物质和流体影响，参考部位 31 优选地由具有针对感测表面 30 来说基本大于消逝场的穿透深度的高度并且具有确保在参考部位 31 的全反射的折射率的材料覆盖，即在此实施例中，具有折射率  $n_{\text{ref}}$ ，使得入射感测束 29 的入射角大于  $\sin^{-1}(n_{\text{ref}}/n_{\text{cartridge}})$ ，其中入射感测束 29 的入射角选择为使得此入射角大于  $\sin^{-1}(n_{\text{fluid}}/n_{\text{cartridge}})$ ， $n_{\text{fluid}}$  是待分析的流体的折射率，而  $n_{\text{cartridge}}$  是感测表面材料的折射率。参考部位 31 优选地由针对感测表面，高度优选地比消逝场的穿透深度至少大五倍的材料覆盖。

[0100] 再次参考图 4，分析装置还包括用于通过使用参考信号来归一化感测信号来产生归一化感测信号的归一化单元 34。

[0101] 将参考部位 31 和感测部位 32 布置在感测表面 30 上，使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。在感测部位 32 的流体或其它元件的物质的量未更改的情况下，漂移和噪声变化与归一化感测信号的波动有关。在此情况下，感测信号的波动不是由例如在感测部位 32 的物质的随时间变化的浓度引起的。

[0102] 参考部位 31 和感测部位 32 具有相互相关的距离，使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。该距离优选地小于 100  $\mu\text{m}$ ，更优选地小于 50  $\mu\text{m}$  并且更进一步优选地小于 10  $\mu\text{m}$ 。

[0103] 图 6 示意性和范例性地示出了感测装置的感测表面 130 的另一实施例。此感测表面 130 也能够与上述感测装置 1 和分析装置 18 一起使用。

[0104] 感测表面 130 包括用有阴影的圆表示的数个感测部位以及用空白圆表示的数个参考部位，该数个感测部位和该数个参考部位以交错图案布置。感测部位和参考部位形成棋盘图案。在此实施例中，感测部位在彼此垂直的至少两个方向上具有数个参考部位作为最近邻居，并且归一化单元优选地适合于对为最近邻居的参考部位的参考信号进行加权组合，并适合于使用该组合的参考信号来归一化相应感测部位的感测信号。

[0105] 图 7 示意性和范例性地示出在时间  $t = 1$  分钟处感测信号  $S_{132}$ 、 $S_{133}$ 、 $S_{134}$ 、 $S_{135}$ 、 $S_{136}$  的变化相对于相应感测信号的百分比。感测信号  $S_{132}$ 、 $S_{133}$ 、 $S_{134}$ 、 $S_{135}$ 、 $S_{136}$  对应于感测部位 132...136。

[0106] 图 8 示意性和范例性地示例了在现有技术中执行的感测信号的归一化。为了示例此归一化,将感测部位 134 的感测信号视为参考信号,并且用感测部位 134 的感测信号来归一化感测部位 132...136 的感测信号。这种现有技术归一化允许减小为共模变化的感测信号的波动。仍然存在空间非均匀波动。如图 8 中能够看到的,归一化感测信号  $S_{132}^p$ 、 $S_{133}^p$ 、 $S_{135}^p$ 、 $S_{136}^p$  的变化包括用  $\sigma$  对归一化感测信号  $S_{133}^p$  示意性和范例性地表示的噪声变化和在图 8 中用  $d$  示意性和范例性地表示的漂移变化。

[0107] 从而,归一化感测信号的漂移变化  $d$  不在归一化感测信号的噪声变化  $\sigma$  内。当然仅能够在等待足以示出漂移的可比较的长时间后,执行漂移变化与噪声变化的比较。该时间优选地在若干分钟的范围内,例如,至少两分钟、至少三分钟或至少五分钟。从而,优选地将在至少两分钟、更优选地为至少三分钟、并且进一步更优选地为至少五分钟的时间跨度期间所观察的漂移变化与噪声变异相比较。

[0108] 同样在图 8 中,变化是变化相对于在时间  $t = 1$  分钟的相应的归一化感测信号的百分比。

[0109] 在此实施例中,确定为感测部位的最近邻居的参考部位,对所确定的参考部位的参考信号进行平均来产生组合参考信号,并且该组合参考信号用于归一化相应感测部位的感测信号。能够用以下等式来描述感测信号  $S(t)$  的归一化:

$$[0110] \quad S^n(t) = \frac{\frac{S(t)}{S(t_0)}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{R_i(t)}{R_i(t_0)}}, \quad (1)$$

[0111] 其中  $S^n(t)$  表示归一化感测信号,  $t_0$  定义参考时间,  $N$  是所确定的参考部位的最近邻居的数量,并且  $R_i(t)$  表示为参考部位的第  $i$  个最近邻居的参考信号。

[0112] 图 9 示意性和范例性地示出了已经根据等式 (1) 归一化的感测信号  $S_{132}^n$ 、 $S_{133}^n$ 、 $S_{134}^n$ 、 $S_{135}^n$ 、 $S_{136}^n$  的变化。如图 9 中能够看到的,甚至在  $t_0 = 1$  分钟后五分钟的可比较的长时期之后,归一化感测信号的漂移变异仍不存在。仍然能够看到噪声变化。从而,执行归一化使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。

[0113] 同样在图 9 中,变化是变化相对于在时间  $t = 1$  分钟的相应归一化感测信号的百分比。

[0114] 等式 (1) 中,在某个时间  $t_0$ ,能够省略分别被感测信号和参考信号相除。

[0115] 归一化抑制感测表面 130 的形变在图 6 中的水平和垂直方向这两个方向上对感测信号的影响。优选地。归一化允许将感测信号的波动减小至所测量的感测信号的 0.02% 以下。

[0116] 图 10 示意性和范例性地示出了另一感测表面 230,其包括参考部位和感测部位的集成组合 233、234、237。组合的感测和参考部位 233 包括内感测区域 232 与外参考区域 231。组合的感测和参考部位 234 包括内参考区域 235 与外感测区域 236,并且组合的感测和参考部位 237 包括具有放射状参考区域 239 的圆形感测区域 238。在组合的参考和感测

部位 233、234 和 237 中,优选地感测区域,即包括这些感测区域的生物捕捉探针,印制在相应参考区域的顶上。

[0117] 如果感测装置包括在图 10 中示意性和范例性地示出的感测表面 230,则归一化单元 34 适合于使用组合的感测和参考部位的参考区域的参考信号来归一化相同组合的感测和参考部位的感测区域的感测信号。

[0118] 图 11 示意性和范例性地示出了感测表面 330 的另一实施例,其能够是上述感测装置的感测表面并且能够与上述分析装置一起使用。

[0119] 感测表面 330 包括数个感测部位 332 和数个参考部位 331,其中感测部位 332 和参考部位 331 以交替平行线布置。交替平行线在形变方向 341 上延伸,感测表面 333 在形变方向 341 上比在其它方向 340 上更加可变形。在此实施例中,感测表面 330 的形变在方向 341 上最强而在方向 340 上最弱。

[0120] 优选地,为了归一化感测部位 332 的感测信号,组合图 11 中的水平线上的两个最近的参考部位,即对应的参考信号,来归一化相应的感测信号。该组合优选地是相应感测部位的两个最近邻居,即两个最靠近相应感测部位的参考部位,的参考信号的平均值。同样能够根据等式 (1) 执行此归一化。

[0121] 图 12 示意性和范例性地示出了感测表面 430 的另一实施例,感测表面 430 也能够与上述感测装置和分析装置一起使用。

[0122] 感测表面 430 包括以平行线布置的数个感测部位 432,其中参考部位 431 位于平行线之间。参考部位 431 具有具有纵向和横向尺寸的细长的形状。纵向尺寸平行于感测部位 432 的平行线。参考部位 431 的纵向尺寸的长度基本上等于感测部位 432 的平行线的长度。参考部位 431 以与由感测部位 432 形成的平行线交错的平行线布置。参考部位 431 的纵向尺寸在形变方向 441 上延伸,感测表面 430 在形变方向 441 上比在另一方向 440 上更加可变形。在此实施例中,形变方向 441 是最强形变的方向,而方向 440 是最弱形变的方向。

[0123] 在此实施例中,归一化单元 34 优选地适合于使用用于归一化的、对应于参考部位 431 内的参考区域 442 的参考信号,参考部位 431 能够用在垂直于最强形变的方向 441 的方向上最近感测部位 432 到相应参考部位 431 上的投影来定义。参考区域 442 能够定义为在图 12 中的水平方向上最近感测部位 432 的投影。

[0124] 优选地,组合最近的参考区域 442 的参考信号,并且所组合的参考信号优选地用于归一化相应感测信号。此组合也优选地是参考区域的参考信号的平均值,该参考区域是相应感测部位的最近邻居参考区域,并且同样优选地根据等式 (1) 执行此平均。

[0125] 图 13 示意性和范例性地示出了感测表面 530 的另一实施例,也能够由上述感测装置和分析装置使用该感测表面 530。

[0126] 感测表面 530 包括形成具有数个栅格 (grid) 元件 543 的栅格 531 的数个参考部位,栅格元件 543 是网格 (mesh)。数个感测部位 532 布置在网格 543 内。栅格 531 由平行细长的参考部位的第一组 546 形成,第一组 546 布置在垂直于第一组 546 的平行细长的参考部位的平行细长的参考部位的第二组 545 的顶部上。

[0127] 为了归一化感测信号,优选地使用对应于平行细长的参考部位内的参考区域 542 的参考信号。参考区域 542 能够用在垂直于相应的细长的参考部位的延伸部分的方向上的相应的最近感测部位 532 到相应的细长的参考部位的投影来定义。为了归一化感测部位

532 的感测信号, 优选地组合最近参考区域 542 的参考信号, 特别地, 在竖直和水平方向上组合, 并且优选地使用得到的组合的参考信号来归一化相应的感测信号。同样在此实施例中, 最近参考部位的参考信号的组合优选地是平均值, 特别地, 根据等式 (1)。

[0128] 图 14 示意性和范例性地更详细地示出了感测部位。感测部位优选地适合于允许感测流体内的物质, 流体内的物质例如是流体中的目标分子或大对象。在此实施例中, 这通过所谓的夹心测定 (sandwich assay) 来实现。磁珠 25 涂覆有附着至存在于流体中的目标分子 28 的特定抗体 27。当自由存在于流体中的磁珠与可获得的目标分子反应时, 该珠被吸引至涂覆有能够耦合至目标分子的另一抗体 26 的感测表面 30。在充分长的反应时间后, 切换磁场, 使得向上拖拉未结合的磁珠, 以便仅与正确目标分子特定结合的珠保持附着至表面。在此时, 检测器 23 能够被读出并给出载有关于流体中的目标分子的量的信息的感测信号。所以, 感测部位优选地涂覆有具有抗体的生物层。

[0129] 参考部位优选地是适合于使得对应的参考信号不受流体、流体内的物质或磁珠的影响的部位。在上述实施例中, 参考部位是 TWR。

[0130] 如上文所解释的, 感测装置的感测表面能够包括数个感测部位和数个参考部位。再次参考图 4, 能够在校准模式和测量模式中操作分析装置 18。分析装置 18 包括确定单元 46, 其用于在校准模式中对数个感测部位中的感测部位确定用于归一化的数个参考部位中的至少一个参考部位, 使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。分析装置 18 适合于在测量模式中通过由确定单元 46 所确定的至少一个参考部位的至少一个参考信号来归一化数个感测部位中的感测部位的感测信号。这允许使归一化过程适合于不是由在感测部位的物质的空间非均匀波动引起的实际存在的空间非均匀波动, 从而降低空间非均匀波动对归一化感测信号的影响。优选地对每个感测部位执行校准模式中的校准。

[0131] 在另一实施例中, 不区分校准模式和测量模式。在同一时间, 例如, 在同一 CCD 帧中, 取回参考信号和传感器信号, 并且基于用于数个感测部位的每个感测部位的所取回的参考和传感器信号, 确定用于归一化的数个参考部位中的至少一个参考部位, 使得数个感测部位中的感测部位的归一化感测信号的漂移变化在数个感测部位中的感测部位的归一化感测信号的噪声变化内。为用于归一化相应感测信号的至少一个参考部位的此确定, 确定归一化感测信号, 其中不必再次确定该已经确定的归一化感测信号。从而, 在此实施例中, 不需要在校准模式和测量模式之间切换。

[0132] 分析装置 18 还包括浓度值产生单元 47, 其用于产生取决于相应感测部位的归一化感测信号的流体内的目标物质的浓度值。优选地, 浓度值产生单元 47 包括存储单元, 在存储单元中存储归一化感测信号与目标物质的浓度之间的指定 (assignment)。这些指定优选地通过校准测量来确定, 其中当已知浓度的目标物质存在于相应的感测部位时, 测量归一化感测信号。

[0133] 分析装置 18 还包括用于输出所产生的浓度值的输出单元 48。输出单元 48 优选地是显示器。分析装置 18 还包括用于控制信号产生单元 33、磁性元件 19、归一化单元 34、确定单元 46、浓度值产生单元 47 以及输出单元 48 的控制单元 49。

[0134] 感测装置 1 是盒, 该盒用于接收像血液、唾液或尿液的流体, 用于过滤该流体以及用于将过滤的流体传送至盒的感测部位。该盒是一次性的并且仅适合于单次使用。分析装

置 18 适合于用不同盒进行多次使用。从而,将像血液、唾液或尿液的流体 3 放在感测装置 1 的过滤元件 2 上,过滤流体 3 并且将过滤的流体传送至感测部位所存在的感测处 7。将感测装置 1,即此实施例中的盒,布置在分析装置 18 中,并且通过分析装置 18 来分析在感测处,特别地,在感测部位,的流体 3 内的物质。在使用感测装置 1 之后,优选地将其丢弃,而分析装置 18 则用于接下来的分析过程。

[0135] 分析装置 18 还包括对准单元 50,对准单元 50 用于检测感测装置的一个或数个参考部位的位置并且用于通过使用该一个或数个参考部位的检测的位置来将感测装置 1 和分析装置 18 相对于彼此对准。对准单元 50 适合于基于由检测器 23 所检测的反射光来检测一个或数个参考部位的位置。优选地,检测器 23 是像 CCD 照相机的照相机,其中照相机产生照明的感测表面的二维图像。在此图像中,能够通过确定具有大于阈值的反射强度的图像内的区域来确定一个或数个参考部位的位置。如果在此图像中的一个或数个参考部位的所确定的位置对应于优选地通过校准确定并且表示正确的对准的存储的位置,则对准单元 50 确定感测装置 1 和分析装置 18 相对于彼此正确地对准。如果不是这个情况,则输出单元 48 优选地相用户输出信号,像显示器上的对应信息或者像声信号的信号。对准单元 50 也由控制单元 49 控制。

[0136] 感测装置 1 和分析装置 18 形成用于感测流体中的物质的感测系统。

[0137] 分析装置 18 的数个单元优选地布置在图 15 中示意性和范例性地示出的壳体 52 内,壳体 52 能够包括把手 (grip) 部分 53,其用于允许在分析流体中的物质的时候用户将分析装置 18 握在手中。壳体 52 包括用于接收感测装置 1 的接收部 51。在其它实施例中,壳体 52 能够具有别的形状。

[0138] 在下文中,将参考图 16 中所示的流程图范例性地描述用于感测流体中的物质的感测方法。

[0139] 在步骤 601 中,将流体样品(特别地,血液样品)布置在过滤元件 2 上。

[0140] 在步骤 602 中,用过滤元件 2 过滤流体,并且在步骤 603 中,通过由毛细结构的连接通道和导引通道产生的毛细力将过滤的流体传送至感测处。

[0141] 在执行步骤 601 至 603 之前、之时或之后,将感测装置 1 引入到分析装置 18 中。涂覆有附着至存在于流体中的目标分子的特定抗体的磁珠位于感测处 7。将它们与过滤的流体混合,并且在步骤 604 中,具有特定抗体的磁珠附着至流体内的目标分子。

[0142] 在步骤 605 中,控制磁性元件 19,使得迫使感测处的磁珠至一个或数个感测部位所位于的感测表面上。具有附着的目标分子的磁珠结合至感测表面上的一个或数个感测部位,并且在步骤 606 中,控制磁性元件 19,使得磁力拖拉未结合至一个或数个感测部位的磁珠,远离一个或数个感测部位,从而仅与正确目标分子特定结合的磁珠保持附着至一个或数个感测部位。

[0143] 在步骤 607 中,通过在感测部位感测物质,即磁珠,来产生感测信号,并且通过感测参考部位来产生参考信号。在步骤 608 中,通过使用参考信号归一化感测信号来产生归一化感测信号。如果存在导致数个感测信号的数个感测部位,则优选地归一化每个感测信号。如果存在导致数个参考信号的数个参考部位,则优选地将数个参考信号组合为组合的参考信号,其中使用组合的参考信号来归一化感测信号。组合的参考信号优选地不同地用于归一化不同的感测信号。所产生的一个或数个感测信号与所产生的一个或数个参考信号



对应于一个或数个感测部位与一个或数个参考部位,一个或数个感测部位与一个或数个参考部位布置成使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。

[0144] 归一化抑制低空间频率,即基本上共模的干扰。归一化因此用作空间高通滤波器,其中由感测表面上的一个或数个感测部位与一个或数个参考部位的布置来确定截止频率,特别地,通过一个或数个感测部位与一个或数个参考部位之间的距离来确定截止频率。

[0145] 在现有技术中,在低浓度状态下,即流体内物质的浓度低于 10pM,归一化强度幅度的不稳定性超过源自于相应感测部位的期望的感测信号。本发明是基于感测装置包括强非均匀形变的认识。特别地,如果感测装置是被夹紧的塑料盒,则塑料盒的机械硬度与它的夹紧机构中的非均匀性的结合在盒中引入了强非均匀形变,如果光被引导到用于使用 FTIR 来感测流体中的物质的感测部位,则该强非均匀形变不同地改变来自于每个感测部位的反射光。在现有技术中,这导致了在参考信号与在数个感测部位的感测信号的低相关性。此外,由于发光源的非均匀强度分布的空间和时间波动,盒通常被非均匀地照明。这也改变从感测表面的每个位置反射的光的量。通过盒变换 / 形变以及非均匀结合进一步明确了这些效果。此外,所有这些效果是强温度相关的。

[0146] 从而,在现有技术中,存在归一化感测信号的波动,该波动不是由感测部位上的物质的波动引起的,而可能是由于 (i) 改变盒的几何结构, (ii) 改变诸如折射率和双折射的盒的材料性质, (iii) 归因于光路中的诸如灰尘或水冷凝的外部干扰而改变强度, (iv) 归因于发光源的温度变化而改变照明分布 (profile)。

[0147] 在现有技术中,能够将归一化感测信号的这些波动视为高频干扰,即具有大于现有技术的归一化处理的截止频率的空间频率的干扰。现有技术归一化处理因此不抑制这些高频干扰。

[0148] 本发明是基于能够通过相应地布置一个或数个感测部位和一个或数个参考部位来增大归一化处理的截止频率的认识。从而,本发明是基于能够通过改变一个或数个感测部位和一个或数个参考部位的布置来更改归一化处理的截止频率的认识。

[0149] 作为对于给定的盒 / 测定系统朝向最大稳定性与最大结合面积的关系曲线的优化的结果,能够在感测表面上非均匀地分布参考部位与感测部位的尺寸和相互距离。

[0150] 在实际测定测量循环 (circle) 之前,在校准模式中的校准测量期间,能够对于每个结合点,即每个感测部位,识别可获得的 TWR 区域,即感测部位,的优化集,从而保证非均匀感测信号波动与在测定测量循环期间从结合点获得的实际感测信号之间的最大相关性。

[0151] 优选地,通过使用至少一个参考部位的至少一个参考信号来归一化感测部位的感测信号,其中感测部位与相应的至少一个参考部位之间的距离小于 100  $\mu\text{m}$ 。这朝向更高频率推动归一化处理的有效空间截止频率,从而远离高频干扰。优选地通过在最弱形变的方向,因此垂直于最强形变,上设置和 / 或选择参考部位来优化该有效抑制,参考部位为,特别地, TWR 或参考部位内部区,特别地,在 TWR 内部。为了进一步增大归一化处理的截止频率,可以在用来归一化感测信号之前,对数个参考部位的参考信号进行加权。

[0152] 感测信号变化优选地视为倍增增益变化 (multiplicative gain variation)。

[0153] 在较短距离处的较小的感测部位和参考部位增大了可获得的稳定性,但是降低了有效结合表面积,从而增大了散粒噪声 (shot noise),即实际感测信号的光子计数统计和结合计数统计。以上参考图 6、10 至 13 的描述的实施例在点尺寸 (spot-dimension),即计

数噪声和系统噪声,与稳定性之间提供了良好的平衡。

[0154] 参考部位的形状和感测部位的形状能够是圆形或像矩形形状的其他形状。

[0155] 如果如以上参考图 10 所描述地集成参考部位和感测部位,则为了定义集成到感测部位中的参考部位,感测部位中的或邻近感测部位的专用区优选地不能结合附着有目标物质的磁珠。

[0156] 在校准模式中,优选地对每个感测部位,通过确定单元来确定参考部位,确定单元以降低归一化感测信号的波动的方式优化归一化处理,该归一化感测信号的波动不是由感测部位的物质的波动引起的。

[0157] 尽管在上述实施例中,对准单元适合于检测感测装置的一个或数个参考部位的位置,并且适合于通过使用一个或数个参考部位的检测的位置来将感测装置和分析装置相对于彼此对准,但是附加地或替代地,能够将存在于感测装置上的对准标记器用于对准过程,特别地,用于相对于分析装置的照相机框架对准盒。

[0158] 在上述的实施例中,流体优选地是血液。在其他实施例中,流体能够是任何其他流体,特别地,像唾液或血液的任何其它体液。感测装置和分析装置的优选应用是在护理点诊断领域中,特别地,基于刺指血样,像心脏标记检测应用。但是,感测装置也能够适合于感测其它流体,像用于药物滥用的唾液。

[0159] 在上述实施例中,分析装置设备使用消逝场技术来确定表面上磁珠的量。在其他实施例中,其它技术能够用于确定这些珠。例如,能够使用磁性方法、声检测、电检测以及这些技术的组合。此外,分析装置能够包括基于传感器表面上或靠近传感器表面的珠的磁性性质的检测的任何传感器。分析装置能够适合于检测经常确定较大半部 (moiety) 的浓度和 / 或存在的分子目标,例如,细胞、病毒、细胞片段或病毒片段、组织提取物等等。通过感测方法能够直接检测到磁珠。同样,在检测之前能够进一步处理颗粒,进一步处理的范例是加入材料或更改磁性标签的化学、生物化学或物理性质以有利于检测。分析装置能够适合于与数个生物化学测定类型一起工作,例如,结合 / 非结合测定、夹心测定、竞争测定、置换测定、酶测定等等。感测装置和分析装置能够适合于传感器复用 (即不同传感器和传感器表面的并行使用)、标签复用 (即不同类型标签的并行使用)、以及腔室复用 (即不同反应腔室的并行使用)。感测装置和分析装置能够用作用于小样品体积的快速、鲁棒且易用的护理点生物传感器。感测腔优选地是与分析装置一起使用的一次性盒的部分,分析装置包含一个或多个磁场产生构件 (即磁性元件) 以及一个或多个检测构件。感测装置和分析装置优选地能够适合于在自动高吞吐量测试中使用。

[0160] 磁珠优选地是具有 3nm 与 5000nm 之间的范围的至少一个尺寸的纳米颗粒,优选地在 10nm 与 3000nm 之间,更优选地在 50nm 与 1000nm 之间。

[0161] 尽管在上述实施例中,已经描述了某个感测装置和某个分析装置,但是在其他实施例中,感测装置和分析装置能够具有别的结构。例如,感测装置能够只包括具有感测部位和参考部位的感测表面。或者能够使用别的种类的过滤器或者能够使用别的通道结构将过滤的流体从过滤处传送至感测处。

[0162] 尽管在上述实施例中,感测系统包括感测装置和分析装置,但是在别的实施例中,感测系统能够是至少包括感测部位、参考部位、信号产生单元和归一化单元的集成系统,其中感测部位、参考部位、信号产生单元和归一化单元不是分布在数个独立的装置中。

[0163] 尽管在上述实施例中,已经描述了参考和感测部位的数个分布,但是感测和参考部位的其它分布也是可能的。例如,以上参考图 10 描述的组合的感测和参考部位的不同种类中仅有一种能够用在感测系统中。此外,图 10 中所示的组合的参考和感测部位能够与图 6、11 至 13 中所示的分布组合。

[0164] 尽管在上述实施例中,已经描述了为感测部位的最近邻居的参考部位的参考信号的组合来用于归一化相应感测部位的感测信号,但是也能够组合第二最近邻居或更远离的邻居来归一化相应感测部位的感测信号。

[0165] 根据对图、公开以及所附权利要求的研究,本领域技术人员在实践所请求的发明中能够理解并实现所公开的实施例的其它变型。

[0166] 在权利要求中,词“包括”不排除其它元件或步骤,并且不定冠词“一”不排除多个。

[0167] 单个单元或装置可以实现权利要求中所记载的数项的功能。某些措施记载在互不相同的从属权利要求中的仅有事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。

[0168] 通过一个或数个单元或装置执行的像用于归一化感测信号的参考信号的确定、产生浓度值或归一化感测值的功能,能够由任何其它数量的单元或装置执行。根据上述的感测方法,像上文所提及的感测系统(特别地,分析装置)的功能和/或控制的功能能够实施为计算机程序的程序代码模块和/或专用硬件。

[0169] 可以将计算机程序存储/分布在诸如光存储介质或固态介质的合适的介质上,将其与其它硬件一起提供或者作为其它硬件的部分,但是也可以以其它形式分布,诸如通过因特网或其它有线或无线远程通信系统。

[0170] 权利要求中的任何参考标记不应当构成为限制范围。

[0171] 本发明涉及用于感测流体中的物质的感测系统。感测系统包括参考部位和感测部位,物质在感测部位被感测。信号产生单元通过感测感测部位来产生感测信号并且通过感测参考部位来产生参考信号。参考信号用于归一化感测信号,其中布置感测部位和参考部位,使得归一化感测信号的漂移变化在归一化感测信号的噪声变化内。这改善了归一化感测信号的精度。

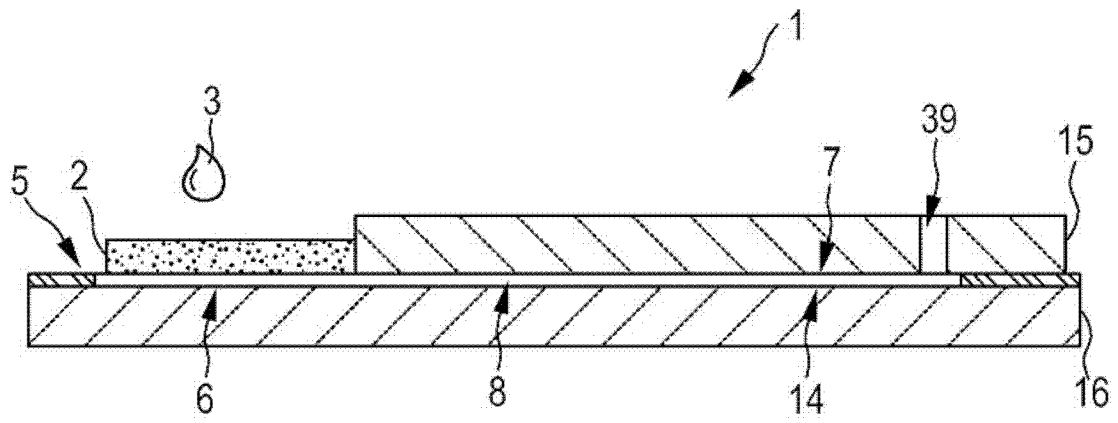


图 1

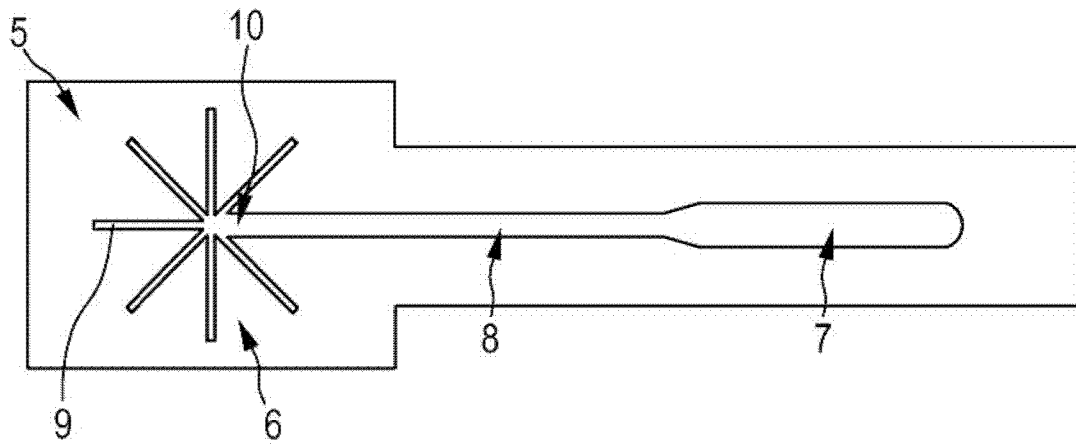


图 2

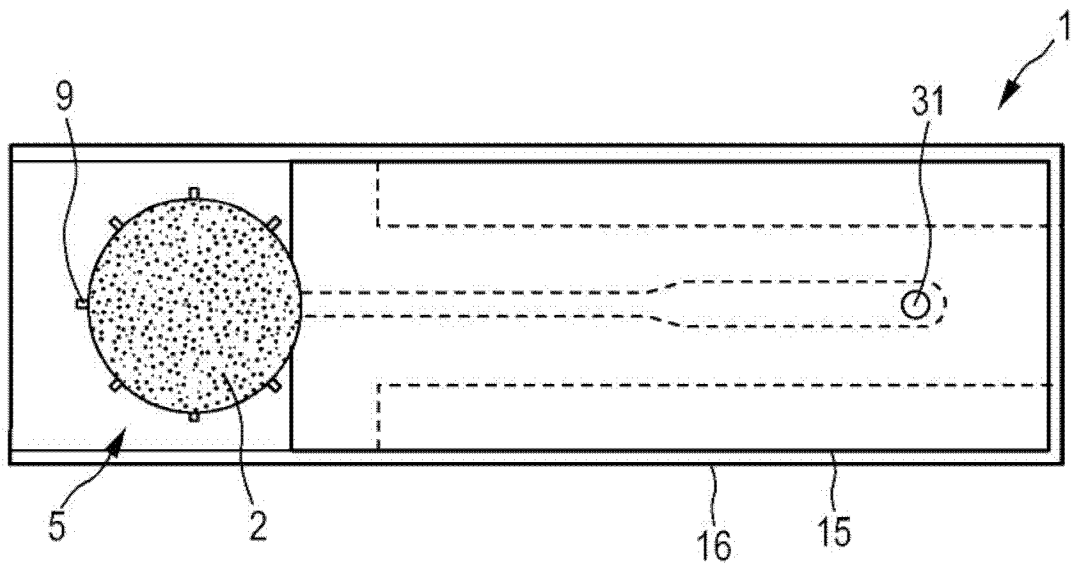


图 3

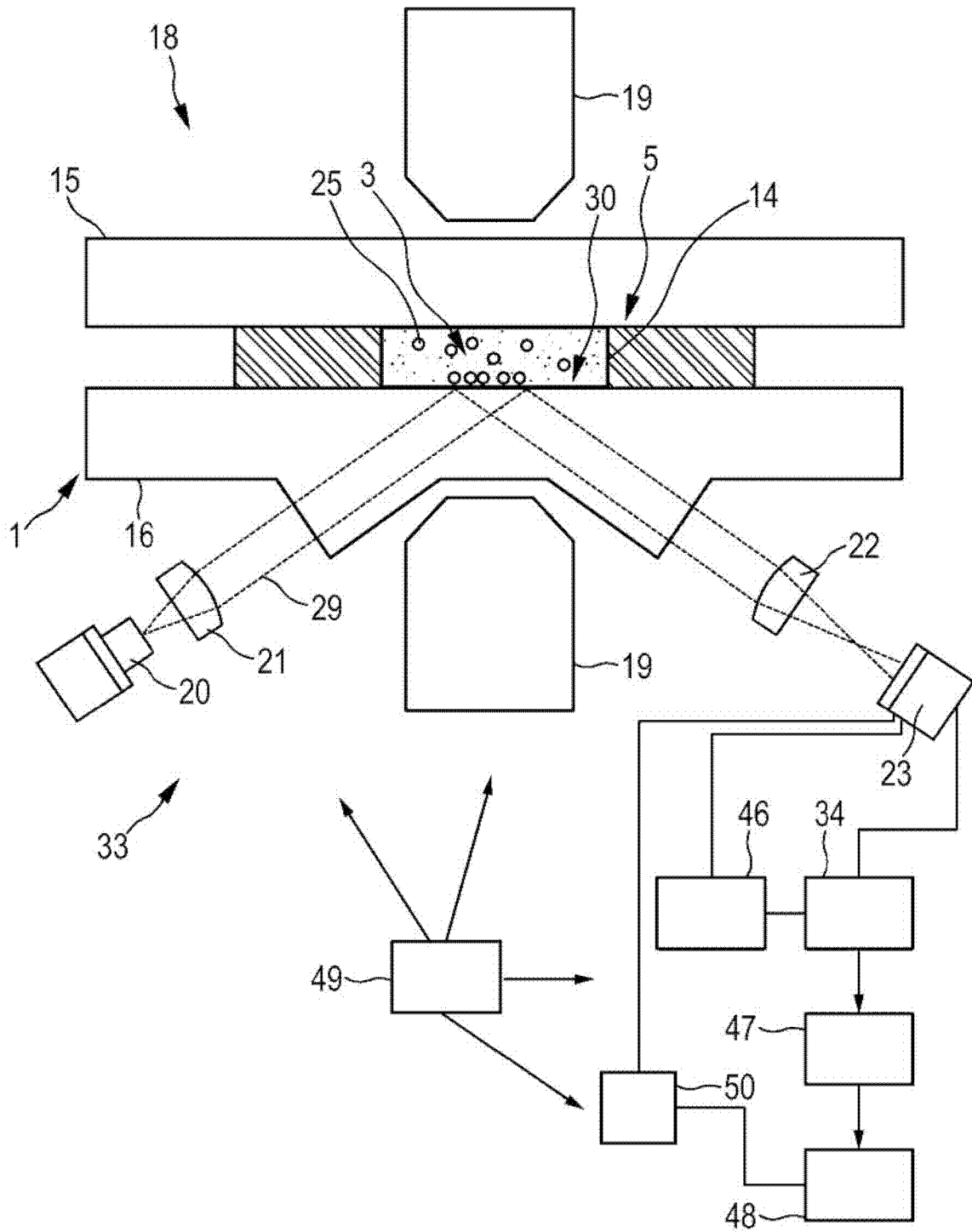


图 4

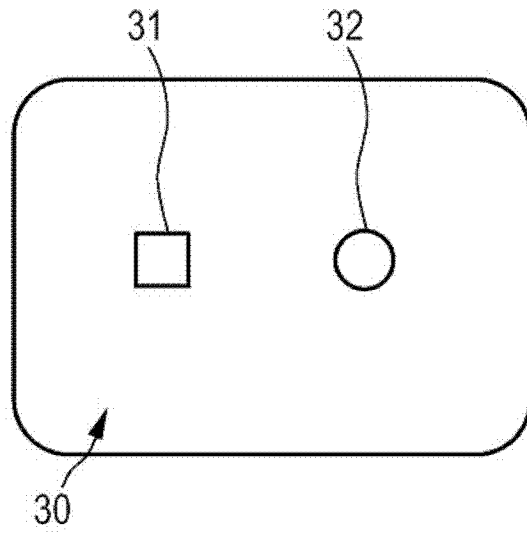


图 5

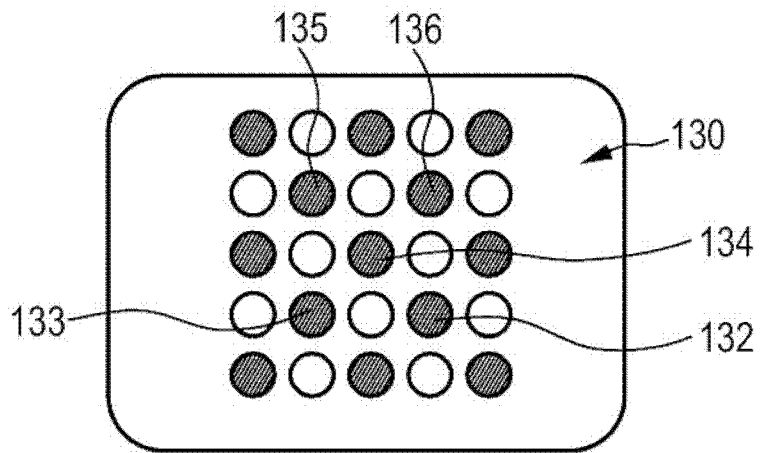


图 6

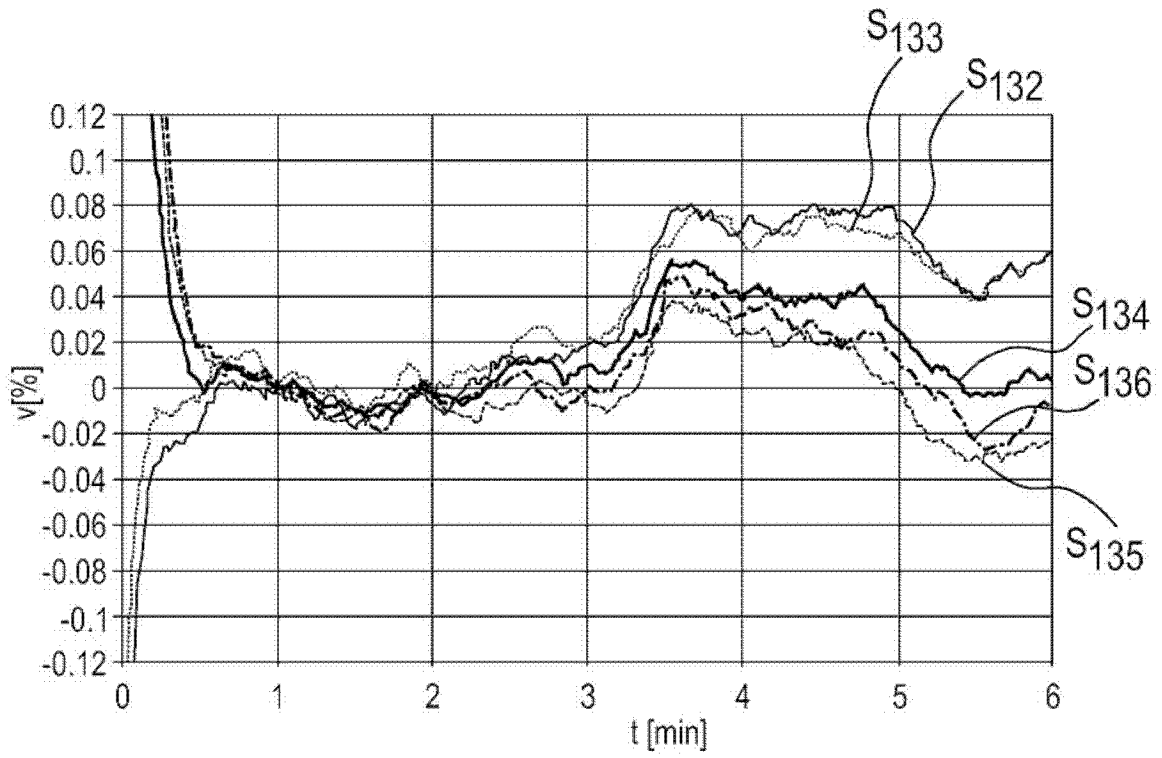


图 7

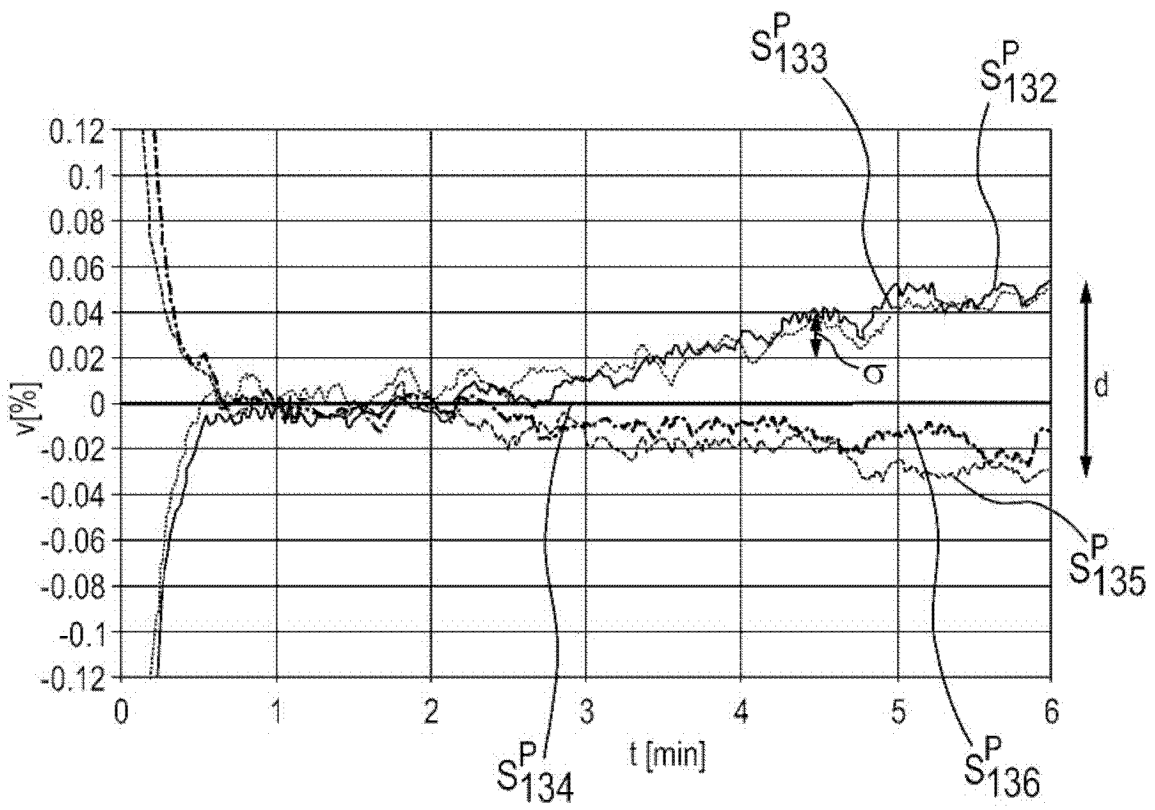


图 8



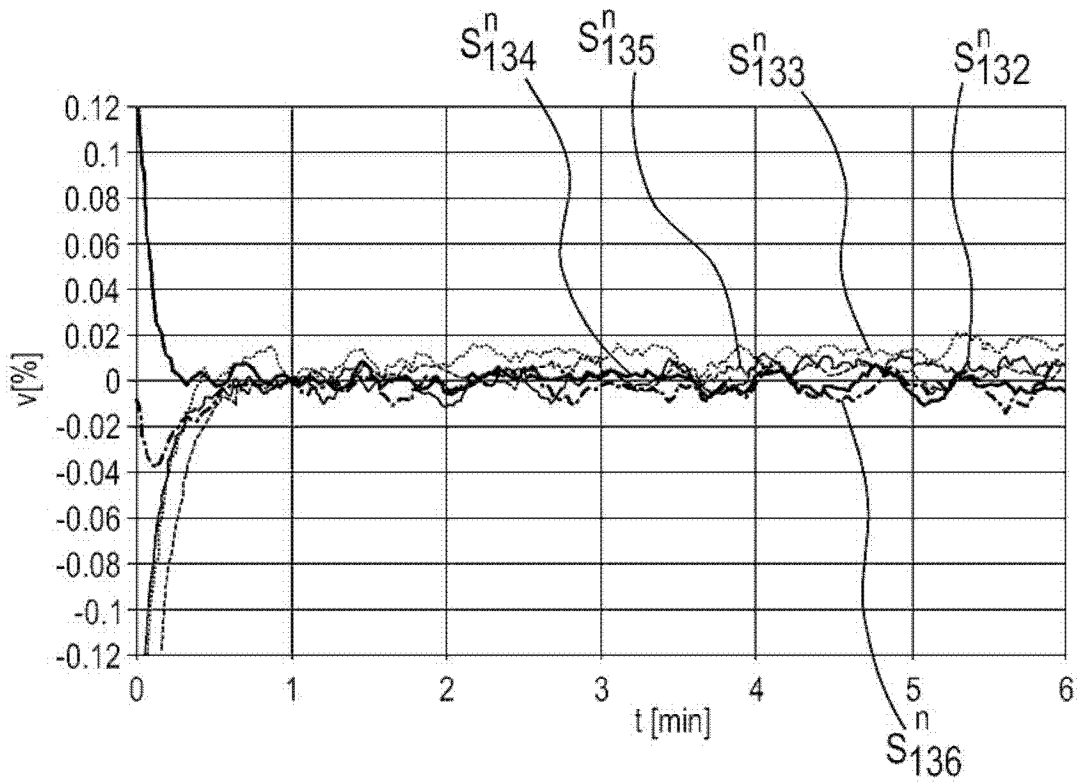


图 9

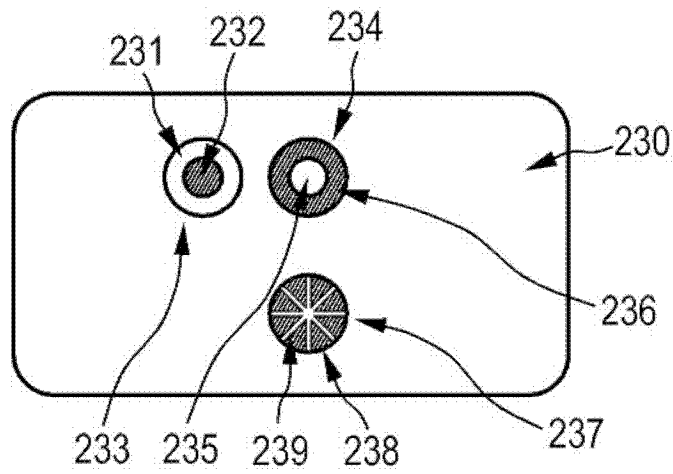


图 10

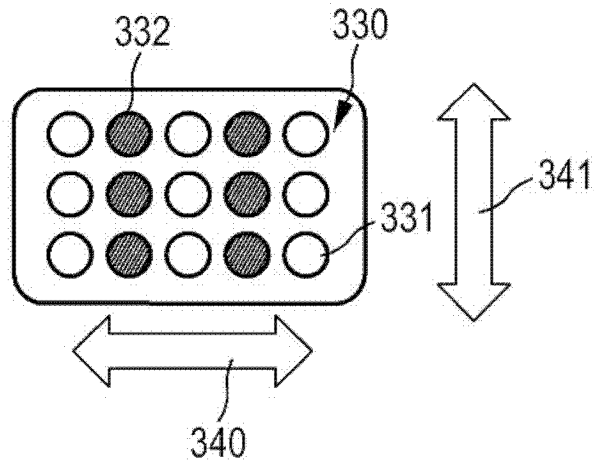


图 11

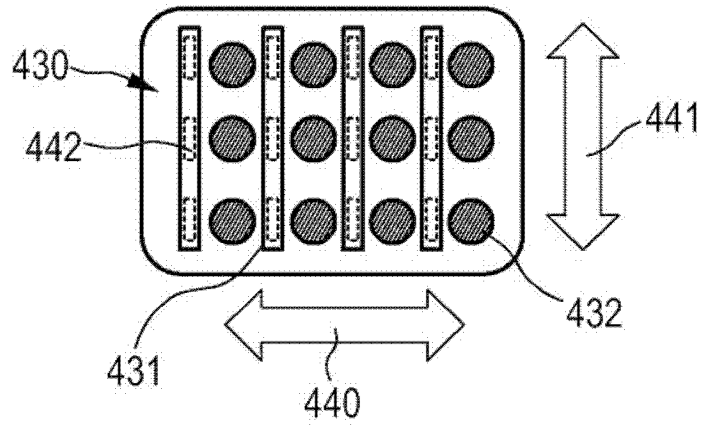


图 12

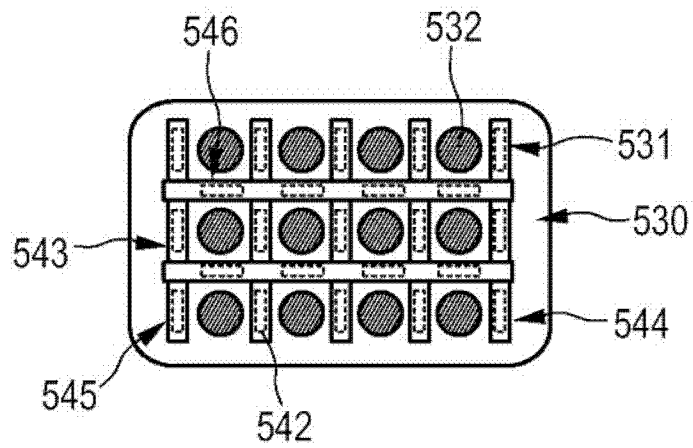


图 13

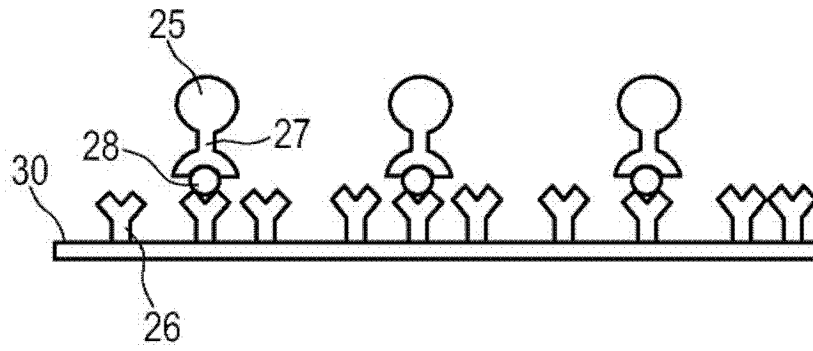


图 14

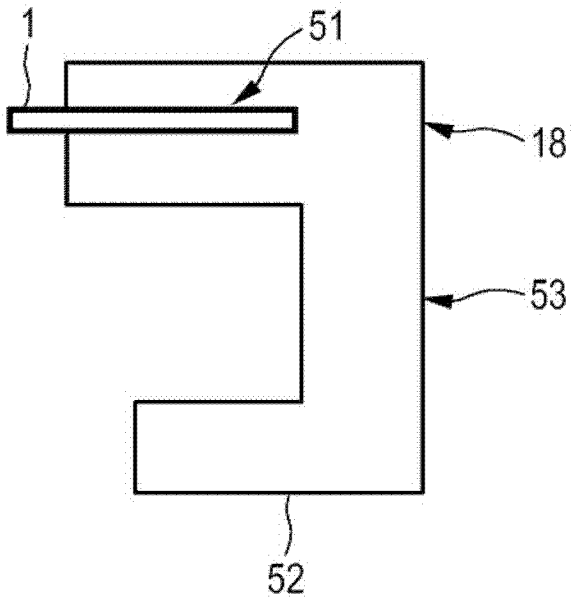


图 15

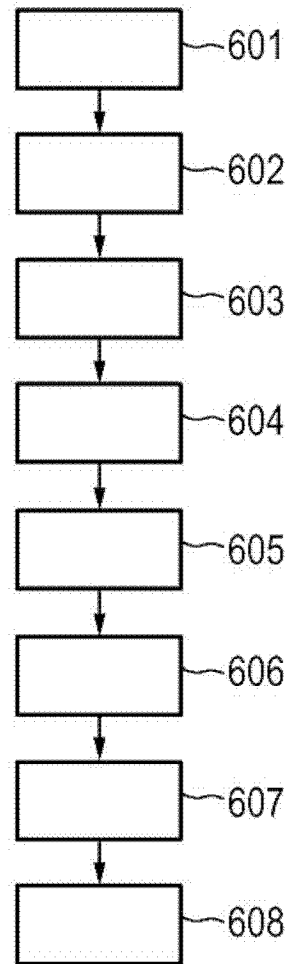


图 16