



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102246042 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 29

- (21) 申请号 200980149704. 2
- (22) 申请日 2009. 12. 04
- (30) 优先权数据  
08171277. 0 2008. 12. 11 EP
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2011. 06. 10
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2009/055496 2009. 12. 04
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02010/067279 EN 2010. 06. 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 R. 温伯格弗里德尔 C. R. M. 德威茨
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 初媛媛 刘鹏
- (51) Int. Cl.  
*G01N 33/543*(2006. 01)
- (56) 对比文件  
CN 1645147 A, 2005. 07. 27,  
CN 1460723 A, 2003. 12. 10,  
CN 1598575 A, 2005. 03. 23,  
L. G. Mendoza et al.. High-throughput

microarray-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 《Bio Techniques》. 1991, 第 27 卷 (第 4 期), 778-788.

L. G. Mendoza et al.. High-throughput microarray-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 《Bio Techniques》. 1991, 第 27 卷 (第 4 期), 778-788.

Charles E. Helmstette. Preferential release of one daughter cell during division of immobilized chinese hamster ovary cells. 《Biotechnology and Bioengineering》. 1995, 第 45 卷 (第 4 期), 374-378.

Charles E. Helmstette. Preferential release of one daughter cell during division of immobilized chinese hamster ovary cells. 《Biotechnology and Bioengineering》. 1995, 第 45 卷 (第 4 期), 374-378.

审查员 周洋

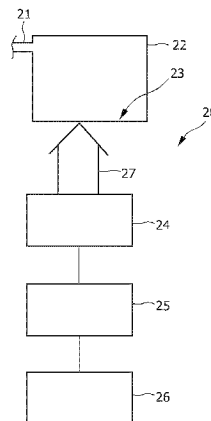
权利要求书1页 说明书8页 附图6页

(54) 发明名称  
用于检测流体中的靶元素的感测器件

(57) 摘要

本发明涉及一种用于感测流体中的靶元素的感测器件。该感测器件包括具有第一区域(66a)和第二区域(66b)的衬底(61)。图案化第一层(62)在衬底(61)上提供,其中该图案化第一层(62)覆盖第二区域(66b)并且不覆盖第一区域(66a)。在第一区域(66a)中,捕获元素(64)被设置用于捕获靶元素。这样的感测器件允许通过图案化第一层来限定第一区域,即捕获区域。

CN 102246042 B



1. 一种可用于检测流体中的靶元素的感测器件,包括:
  - 具有第一区域(66a)和第二区域(66b)的衬底(61);
  - 衬底(61)上的图案化第一层(62),其覆盖第二区域(66b),使得第一区域(66a)不被该第一层(62)覆盖;以及
  - 捕获元素(64),设置在第一区域(66a)中以用于捕获靶元素,其中第一区域(66a)由图案化第一层(62)限定并且捕获元素(64)通过在第一区域(66a)中以及在第一层(62)上提供包含捕获元素(64)的溶液来施加。
2. 依照权利要求1的感测器件,进一步包括:
  - 阻挡第二层(63),设置在第一层(62)上以用于减少捕获元素结合在第二区域(66b)中。
3. 依照权利要求2的感测器件,其中阻挡第二层(63)包含亲水的材料。
4. 依照权利要求1的感测器件,其中预处理第一区域(66a)以便改善它们的结合捕获元素的结合能力。
5. 依照权利要求1的感测器件,其中衬底(61)至少在第一区域(66a)处是透明的。
6. 依照权利要求1的感测器件,其中第一层(62)是金属层。
7. 依照权利要求1的感测器件,其中通过印刷包含捕获元素(64)的溶液斑来施加捕获元素(64),其中单个印刷斑覆盖多个第一区域(66a)。
8. 依照权利要求1的感测器件,其中第一区域(66a)具有矩形形状。
9. 依照权利要求1的感测器件,其中该感测器件(1)适于能够与靶元素检测设备(38)协作以便允许靶元素检测设备(38)在流体中的靶元素被设置在第一区域(66a)处的捕获元素(64)捕获的情况下检测流体中的靶元素。
10. 一种用于检测流体(3)中的靶元素的靶元素检测设备,其中该靶元素检测设备(38)适于能够与感测器件(1)协作,其中该感测器件(1)包括:
  - 具有第一区域(66a)和第二区域(66b)的衬底(61),
  - 衬底(61)上的图案化第一层(62),其覆盖第二区域(66b),使得第一区域(66a)不被该第一层(62)覆盖,以及
  - 捕获元素(64),设置在第一区域(66a)中以用于捕获靶元素,其中第一区域(66a)由图案化第一层(62)限定并且捕获元素(64)通过在第一区域(66a)中以及在第一层(62)上提供包含捕获元素(64)的溶液来施加,其中靶元素检测设备(38)适于在流体中的靶元素被设置在第一区域(66a)中的捕获元素(64)捕获的情况下检测流体中的靶元素。
11. 一种用于制造可用于检测流体中的靶元素的感测器件的方法,包括步骤:
  - 提供衬底(61);
  - 在衬底(61)上提供第一层(62);
  - 对第一层(62)图案化,获得第一区域(66a)和第二区域(66b),其中第二区域(66b)被图案化第一层(62)覆盖并且第一区域(66a)不被图案化第一层(62)覆盖;以及
  - 提供捕获元素(64)以用于捕获第一区域(66a)中的流体的靶元素,其中第一区域(66a)由图案化第一层(62)限定并且通过在第一区域(66a)中以及在第一层(62)上提供包含捕获元素(64)的溶液来提供捕获元素(64)。

## 用于检测流体中的靶元素的感测器件

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于检测流体中的靶元素的感测器件和靶元素检测设备。本发明还涉及一种用于制造感测器件的方法。

### 背景技术

[0002] US 2002/0028463A1 公开了一种用于检测流体中的靶元素的感测器件,其中靶元素由位于金属层上的捕获元素捕获。因此,捕获的靶元素也位于金属层上。这限制了可以用于检测捕获的靶元素的检测方法组,即只有有限数量的不同检测方法可以用于精确地检测捕获的靶元素。例如,光学方法必须使用辐射,其在当前情况下必须在扫描捕获的靶元素之前穿越流体。该辐射可以被流体散射和/或吸收,从而降低了捕获的靶元素的检测精度。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种用于检测流体中的靶元素的感测器件、靶元素检测设备以及制造方法。

[0004] 在本发明的第一方面中,提供了可用于检测流体中的靶元素的感测器件,其中该感测器件包括:

[0005] - 具有第一区域和第二区域的衬底;

[0006] - 衬底上的图案化第一层,其覆盖第二区域,使得第一区域不被该第一层覆盖;以及

[0007] - 捕获元素,其设置在第一区域中以用于捕获靶元素,其中捕获元素通过在第一区域中以及在第一层上提供包含捕获元素的溶液来施加。

[0008] 图案化第一层在衬底上提供以便提供不被该图案化层覆盖的第一区域以及被覆盖的第二区域。未被覆盖的第一区域用作捕获区并且捕获元素在第一区域提供。由于第一层可以通过已知的技术非常精确地图案化,因而可以非常精确地限定第一区域以及从而非常精确地限定包含捕获元素的区域。这允许改进检测捕获的靶元素的精度。此外,第一层通常不影响可以用于检测捕获的靶元素的检测方法组,因为捕获元素不位于第一层上,并且可以自由地选择衬底的材料,使得希望的检测方法可以用于检测捕获的靶元素。例如,衬底的材料可以对于可见光透明,从而允许在不需要辐射在扫描靶元素之前穿越流体的情况下光学检测捕获的靶元素。因此,所述感测器件允许使用更大数量的不同检测方法用于精确地检测靶元素。

[0009] 所述感测器件可以是包括用于检测捕获的靶元素的检测单元的器件,或者该感测器件可以是与靶元素检测设备相互作用的器件,所述靶元素检测设备适于检测感测器件中捕获的靶元素。如果感测器件包括检测单元,那么它可以进一步包括属性确定单元,该属性确定单元用于基于检测的捕获的靶元素,尤其是基于检测的捕获的靶元素的量确定流体的属性。如果靶元素检测设备检测捕获的靶元素,那么它可以进一步包括属性确定单元,该属性确定单元用于基于检测的捕获的靶元素,尤其是基于检测的捕获的靶元素的量确定流体

的属性。

[0010] 所述感测器件优选地进一步包括阻挡第二层,该阻挡第二层设置在第一层上以用于减少捕获元素结合在第二区域上。第二阻挡层的这种提供是有利的,因为捕获元素将以减小的概率结合到或者根本不结合到第二区域中,即捕获元素将主要地或者仅仅在第一区域中提供。

[0011] 该阻挡层优选地包含亲水的材料。

[0012] 优选地,预处理第一区域以便改善它们的结合捕获元素的结合能力。可以调节第一区域以实现捕获元素的均匀和/或密集分布。

[0013] 优选的是,所述衬底至少在第一区域处是透明的。进一步优选的是,整个衬底是透明的。透明的衬底是有利的,因为它允许光学检测感测器件中捕获的靶元素。

[0014] 进一步优选的是,第一层是金属层。该金属层优选地借助于软光刻术图案化。使用金属作为第一层是有利的,因为特别是可以非常精确地图案化金属层。因此,可以进一步改进捕获区的精度以及从而改进捕获的靶元素的检测的精度。

[0015] 进一步优选的是,通过将包含捕获元素的溶液提供到衬底以及第一层上来施加捕获元素。进一步优选的是,通过印刷包含捕获元素的溶液斑来施加捕获元素。单个印刷斑可以覆盖多个第一区域。由于第一区域(即捕获区域)由图案化第一层限定,而不是由提供包含捕获元素的溶液的精确性限定,因而可以在不降低限定捕获区域的精度的情况下降低关于提供包含靶元素的溶液的精度的要求。这允许使用不那么复杂的用于提供溶液的方法,例如喷墨印刷。

[0016] 进一步优选的是,第一区域具有矩形形状。这允许使第一区域的形状适于通过使用 CCD 相机检测靶元素。

[0017] 所述感测器件优选地适于能够与靶元素检测设备协作以便允许靶元素检测设备在流体中的靶元素被设置在第一区域处的捕获元素捕获的情况下检测流体中的靶元素。该感测器件为例如适于可插入到靶元素检测设备中的感测盒。这允许使用一次性感测器件,其可以与相同的靶元素检测设备一起使用。

[0018] 在本发明的另一方面中,提供了一种用于检测流体中的靶元素的靶元素检测设备,其中该靶元素检测设备适于能够与感测器件协作,其中该感测器件包括:

[0019] - 具有第一区域和第二区域的衬底,

[0020] - 衬底上的图案化第一层,其覆盖第二区域,使得第一区域不被该第一层覆盖,以及

[0021] - 捕获元素,其设置在第一区域中以用于捕获靶元素,其中捕获元素通过在第一区域中以及在第一层上提供包含捕获元素的溶液来施加,

[0022] 其中靶元素检测设备适于在流体中的靶元素被设置在第一区域中的捕获元素捕获的情况下检测流体中的靶元素。

[0023] 在本发明的另一方面中,提供了一种用于制造可用于检测流体中的靶元素的感测器件的方法,其中该方法包括步骤:

[0024] - 提供衬底,

[0025] - 在衬底上提供第一层,

[0026] - 对第一层图案化,获得第一区域和第二区域,其中第二区域被图案化第一层覆

盖并且第一区域不被图案化第一层覆盖,以及

[0027] - 提供捕获元素以用于捕获第一区域中的流体的靶元素,其中通过在第一区域中以及在第一层上提供包含捕获元素的溶液来提供捕获元素。

[0028] 应当理解的是,依照权利要求 1 的感测器件、依照权利要求 10 的靶元素检测设备以及依照权利要求 11 的用于制造感测器件的方法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。

[0029] 应当理解的是,本发明的优选实施例也可以是从属权利要求与对应独立权利要求的任意组合。

## 附图说明

[0030] 本发明的这些和其他方面根据以下描述的实施例将是清楚明白的,并且将参照这些实施例进行阐述。在以下附图中:

[0031] 图 1 示意性且示例性地示出了感测器件的实施例,

[0032] 图 2 示意性且示例性地示出了检测表面的截面图,

[0033] 图 3 示意性且示例性地示出了另一检测表面的顶视图,

[0034] 图 4 示意性且示例性地示出了感测盒的实施例的截面图,

[0035] 图 5 示意性且示例性地示出了靶元素检测设备的实施例,

[0036] 图 6 示意性且示例性地示出了附接到检测表面的磁性颗粒,

[0037] 图 7 示出了说明用于制造感测器件的方法的流程图,以及

[0038] 图 8 示意性且示例性地示出了制造依照本发明的感测器件期间的检测表面的截面图。

## 具体实施方式

[0039] 图 1 示意性且示例性地示出了可用于检测流体中的靶元素的感测器件 20。感测器件 20 包括用于允许流体流入检测室 22 中的流体入口 21。流体包含靶元素,这些靶元素可以在检测室 22 的检测表面 23 上被捕获。感测器件 20 还包括适于通过使用探测束 27 检测检测表面 23 上捕获的靶元素的检测单元 24。感测器件 20 还包括用于基于检测的捕获的靶元素确定流体的属性的属性确定单元 25。由属性确定单元 25 确定的属性例如只是检测表面 23 上捕获的靶元素的量。流体的属性也可以是,捕获的靶元素的量超过预定义阈值。

[0040] 感测器件 20 进一步包括用于输出指示流体的确定的属性的信号的输出单元 26。

[0041] 在一个实施例中,感测器件 20 不包括输出单元 26 和属性确定单元 25。在另一实施例中,感测器件 20 甚至不包括检测单元 24。捕获的靶元素的检测可以由单独的检测器件执行。

[0042] 图 2 示意性且示例性地示出了检测表面 23 的截面。检测表面 23 包括衬底 61、图案化第一层 62 以及图案化第一层 62 上的阻挡第二层 63。衬底 61 的不被第一层 62 覆盖的那些区(第一区域 66a)包含捕获元素 64。

[0043] 例如,借助于软光刻术,可以以非常精确的方式对第一层 62 图案化。此外,软光刻术可以允许实现第一区域形状的良好限定。在可以实现为图案化金属层的第一层 62 上,可以在提供捕获元素之前施加亲水材料以形成阻挡第二层 63。应当指出的是,基本上捕获元

素只能结合到不被金属层覆盖且因而不被亲水材料覆盖的区域。因此,斑区的形状的精度可以是高的。

[0044] 图 3 示意性且示例性地示出了依照另一实施例的检测表面的顶视图。在这里,绘出了斑区 SA1-SA9。围绕斑区 SA1-SA9 的虚线圆涉及喷墨印刷之后可以被包含捕获元素的捕获斑覆盖的区。例如,参照斑区 SA9 可见,若干第一区域,在该实例中即四个第一区域,可以同时被一个斑区覆盖。

[0045] 图 1 中示意性且示例性地示出的检测室 22 可以是图 4 中示意性且示例性地示出的感测盒 1 的一部分。感测盒 1 包括可选的过滤元件 2,该过滤元件用于接收流体 3 并且用于过滤该流体。感测盒 1 包括第一部分 15 和第二部分 16 以及毛细结构,该毛细结构包括第一部分 15 与第二部分 16 之间的毛细流体通道 8。流体通过毛细作用力被引导到其中提供了检测表面 23 的检测位置 7。第二部分 16 对应于其上提供了捕获元素 64 的衬底 61。在该实施例中,感测盒 1 包括另一过滤元件 9,该过滤元件用于在流体 3 行经流体通道 8 时过滤该流体 3。在其他实施例中,可以省略过滤元件 9。感测盒 1 还包括排气孔 17,该排气孔用于允许流体通道内和 / 或经过检测位置 7 的流体内的空气离开流体通道 8。

[0046] 图 5 示意性且示例性地示出了插入到靶元素检测设备 38 中的图 4 中所示感测盒 1 的截面。靶元素检测设备 38 适于在流体中的靶元素被设置在感测盒 1 的检测表面 23 上的第一区域 66a 处的捕获元素 64 捕获的情况下检测流体中的靶元素。

[0047] 在该实施例中,靶元素检测设备 38 包括磁性元件 39,该磁性元件提供用于迫使流体通道 8 内的磁性颗粒 45 到达感测盒 1 的第二部分 16 的检测表面 23 上的磁场。在该实施例中,通过利用由例如为激光器件或 LED 的光源 40 产生的光束 49 照射该表面并且通过由检测器 43 检测从该表面反射的光来检测检测表面 23 上的磁性颗粒 45。检测器 43 例如为像光电二极管那样的光电检测器或者像 CCD 相机那样的二维相机。光学元件 41 和 32 可以设置在光束 49 中以便分别产生平行光或者聚焦光束 49。光学元件 41、32 优选地为透镜。

[0048] 图 5 中勾画的配置示出了使用 FTIR 方法(受抑全内反射)检测表面处的变化。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,那么存在某个临界入射角,在该临界入射角以上存在全内反射(TIR)的情形。当前的检测配置(关于折射率和入射角)使得存在入射束的全内反射。尽管光在这种情形下被全反射,但是在具有低折射率的介质的非常薄的层中仍然存在光的穿透。这称为渐逝光,其强度在特性穿透深度为为光波长量级的低折射率介质中呈指数衰减。因此,在实践中,穿透深度优选地小于 0.5 微米。如果磁性颗粒附着到表面,那么优选地大约 0.5 微米的该非常薄的第一流体层的光学属性被改变,导致反射的光束的减少。这由渐逝光的吸收和散射造成。结果,光电检测器的信号改变。

[0049] 靶元素的检测可以例如通过所谓的夹心式测定来执行,所述夹心式测定将在下文参照图 6 进行示例性描述。磁珠 45 涂敷有特异性抗体 57,该特异性抗体附接到流体中存在的靶元素 58。当流体中自由存在的磁珠与可用的靶元素反应时,这些珠被吸引到涂敷有捕获元素 64 的检测表面 23,所述捕获元素例如是可以耦合到靶元素的另一抗体。在充分长的反应时间之后,切换磁场,使得磁珠被向上牵引,从而只有具有正确靶元素的特异性结合的珠保持附接到表面。在该时刻,光学检测器可以被读出并且给出携带关于检测表面上的靶元素的量的信息的信号。因此,检测位置,即检测表面 23 的第一区域可以利用具有抗体

的生物层覆盖。

[0050] 图 7 示出了说明用于制造可用于检测流体中的靶元素的感测器件的方法的流程图。在步骤 101 中,提供衬底 61。在步骤 102 中,在衬底 61 上提供第一层 62。在步骤 103 中,对第一层 62 图案化,从而获得第一和第二区域 66a、66b。第二区域 66b 被图案化第一层 62 覆盖并且第一区域 66a 不被图案化第一层 62 覆盖。在步骤 104 中,在第一层 62 上提供阻挡第二层 63 并且该阻挡第二层用来降低第二区域 66b 中捕获元素的结合。在步骤 105 中,在第一区域 66a 中提供用于捕获流体中的靶元素的捕获元素。

[0051] 在步骤 103 中,第一层可以以非常精确的方式通过软光刻术来图案化。此外,软光刻术可以允许实现第一区域(即捕获区域)的形状的良好限定。在可以实现为图案化金属层的第一层 62 上,可以在步骤 104 中施加亲水材料以便形成阻挡层 63。应当指出的是,捕获元素可以主要地或者仅仅结合到不被第一层覆盖且因而不被亲水材料覆盖的区域。

[0052] 依照上述实施例的衬底可以是至少部分透明的并且可以用于检测生物的、环境的或化学的样本中的靶元素。优选地,该衬底是像感测盒那样的感测器件的一部分。在衬底上或者在衬底处,可以提供可以形成流体通道的结构化盖。感测器件可以包括样本端口以及废物室。可以在衬底上或者在流体通道中在湿润或干燥状态下施加任何试剂以便允许实现封闭系统中的生物分析和/或生化分析。可选地,可以将膜加热器以及电极集成到衬底中。

[0053] 上面描述的感测器件和/或靶元素检测设备可以用在分子诊断和免疫感测领域中。在这里,可以对感测器件的检测表面的区的部分执行测定。依照本发明的感测器件可以与印刷电路和像 DNA 阵列那样的不同捕获探测器的阵列组合。依照本发明的感测器件会有利的,因为特别是在获得弱信号的情况下,可以改善分析的灵敏度。

[0054] 所述捕获元素可以通过物理吸附或化学反应链接到衬底。

[0055] 图 8 示意性且示例性地示出了制造步骤 104 期间,即提供阻挡第二层 63 的步骤期间的检测表面的截面图。检测表面包括衬底 61 以及衬底 61 上的第一层 62。如上面已经提到的,衬底 61 优选地为透明载体,并且第一层 62 优选地为像金、铝、铂、钯等等那样的金属层。第一层 62 可以例如借助于蒸镀沉积到衬底 61 上。然而,应当注意的是,也可以应用其他的沉积方法。第一层 62 的厚度为例如若干纳米。

[0056] 在图 8 中,绘出了微接触印刷 MCP 步骤期间的检测表面。具有结构化或图案化表面的 PDMS 的压印器 65 浸渍了例如由硫醇形成的第二阻挡层 63。压印器 65 在施加到第一层 62 之前可以被干燥。压印器 65 的图案化表面优选地可以指第一层 62 的希望的图案的负像。换言之,压印器 65 的表面可以包括凹区 65a 和凸区 65b。凹区 65a 与第一区域 66a 相对应,并且凸区 65b 与第二区域 66b 相对应。当压印器 65 施加到第一层 62 的表面并且被移除时,形成硫醇的自组装单层 SAM。典型地,硫醇将与第一层 62 的材料形成化学键。之后,优选地可以通过将第一层 62 的表面浸没到蚀刻槽中蚀刻该表面。在蚀刻槽中,可以蚀刻掉未被硫醇单层覆盖的那些区(第一区域 66a),以露出衬底 61 的表面。换言之,在其中存在由硫醇形成的第二阻挡层 63 的那些区(第二区域 66b)中,不蚀刻掉第一层 62。另一方面,在之间(即没有第二阻挡层 63)的那些区(第一区域 66a)中,蚀刻掉第一层 62。

[0057] 硫醇可以包含数个碳原子长度的线性烷烃链以便具有良好的抗蚀刻性。然而,这些硫醇可能是疏水的并且对于用在本发明中可能不是优选的。另一方面,二嵌段硫醇包含

紧靠硫醇基团的烷烃链以及与硫醇基团相对的聚乙二醇(PEG)嵌段。因此,可以实现具有聚乙二醇表面特性的自组装单层。这样的自组装单层对于产生图案化第一层是足够的,即使它仅仅包括降低的抗蚀刻性。然而,这不会妨碍它的依照本发明的应用,因为仅仅必须蚀刻薄层。

[0058] 在第一区域 66a 中,可以例如通过物理吸附将捕获元素链接到衬底。物理吸附可以用来将抗体结合到聚合物表面上。也可以通过化学反应将捕获元素链接到衬底以得到如环氧化物或胺基团那样的官能化表面。这些可以在表面处通过与具有末端环氧或胺基团的氯或烷氧基硅烷的反应而产生。

[0059] 然而,也可以应用其他的表面处理以改善捕获元素的密度和功能。第一层 62 的沉积和图案化可以在执行任何表面处理表面之前执行。其后,可以例如借助于印刷方法,例如通过喷墨印刷在第一区域中提供捕获元素。在这里,可以将具有捕获元素的溶液施加到第一区域。应当注意的是,由捕获元素覆盖的区域的尺寸和图案可以由第一层 62 的图案确定。施加到第一区域之外的任何捕获元素都会被冲走,因为它们不能附着到第一层的表面。优选地,印刷斑可以覆盖由图案化第一层限定的若干第一区域。因此,子斑像素化是可能的。此外,捕获元素的密度可以更均匀,因为由印刷斑的干燥边沿限定的边缘会被消除。而且,可以例如调节第一区域的布局以便体现矩形特性。

[0060] 本发明涉及以高清晰度提供捕获元素的图案的思想,其具有小的特征和 / 或精确或清晰的边界。小的特征在改善要捕获的靶元素的可达性方面是有帮助的。特别地,提供图案化金属层可以改善传感器的高分辨率而无需基于高分辨率施加方法而施加捕获元素。换言之,可以借助于喷墨印刷施加捕获元素。

[0061] 在第一层上提供自组装单层(SAM)是有利的,因为微接触印刷可以用来施加 SAM。此外,第一层上的 SAM 可以在蚀刻第一层期间用作抗蚀刻层。优选地, SAM 是亲水的。

[0062] 在上面的实施例中,第一层 62 可以是像金、铝、钯、铂等等那样的金属层。此外,硫醇可以由对选择的层的材料起反应的其他官能团代替。而且,PDMS 可以由像水凝胶那样的另一软聚合物材料代替。喷墨印刷可以由培养(incubation)、蘸笔印刷等等代替。微接触印刷可以由毛细管成型、丝网印刷或者光刻技术代替。衬底可以是玻璃或者注射成型或挤压的聚合物,比如 PMMA、PS、PC、COP、PET。

[0063] 尽管在上面描述的实施例中,图 2 中示意性且示例性地示出的检测表面集成到某些感测器件中,但是在其他实施例中,该检测表面可以集成到另一感测器件中。本发明涉及及可用于检测流体中的靶元素的任何感测器件,其包括:具有第一区域和第二区域的衬底;衬底上的图案化第一层,其覆盖第二区域,使得第一区域不被第一层覆盖;以及捕获元素,其设置在第一区域中以用于捕获靶元素。在一个实施例中,该感测器件可以仅仅是检测表面,该检测表面由以下形成:具有第一区域和第二区域的衬底;衬底上的图案化第一层,其覆盖第二区域使得第一区域不被第一层覆盖;以及捕获元素,其设置在第一区域中以用于捕获靶元素。

[0064] 依照本发明的用于制造可用于检测流体中的靶元素的感测器件的方法至少包括步骤:提供衬底;在衬底上提供第一层;对第一层图案化,获得第一区域和第二区域,其中第二区域被图案化第一层覆盖并且第一区域不被图案化第一层覆盖;以及提供捕获元素以用于捕获第一区域中的流体的靶元素。在一个实施例中,在衬底上提供第一层以及对第一



层图案化以获得第一区域和第二区域可以在单个步骤中执行,其中在衬底上提供图案化第一层。如果感测器件包括更多的部件,那么用于制造可用于检测流体中的靶元素的感测器件的方法可以包括另外的步骤,例如将检测表面集成到感测盒中或者集成到另一更复杂的感测器件中。

[0065] 用于生物传感器或化学传感器的像感测盒那样的感测器件用在诊断领域中并且可以用来检测样本中分析物的低浓度。这些分析物可以看作是可以在衬底上利用捕获元素捕获的靶元素,所述捕获元素例如是用于蛋白质检测的抗体、用于 DNA/RNA 检测的 DNA/RNA 单链或者用于药物检测的分子。而且,具有多路系统的生物传感器是已知的,其中可以同时检测不同的物种。一种在良好限定的位置上提供不同捕获分子的方法是印刷方法。如果靶分子结合到捕获元素,那么可以检测由这种结合得到的任何物理变化。

[0066] 所述感测器件可以包含用于同时监控生物分子之间的多个相互作用的生物分子阵列。

[0067] 所述图案化第一层可以与许多检测原理兼容,所述检测原理尤其是例如使用荧光的光学检测。

[0068] 如上面已经提到的,第二层优选地为聚乙二醇层或者另一亲水材料层。捕获元素优选地为抗体或寡核苷酸。

[0069] 所述图案化第一层可以适于阻挡来自检测表面或者检测表面上方的区域的光。

[0070] 所述感测器件可以适于允许基于颗粒任何属性实现检测表面上或检测表面附近的颗粒(特别是磁性颗粒)存在性的任何适当的检测,例如,它可以通过磁学方法(例如磁阻、霍尔效应、线圈)、光学方法(例如成像、荧光、化学发光、吸收、散射、消逝场技术、表面等离子体振子共振、拉曼效应等等)、声检测(例如表面声波、体声波、悬臂、石英晶体等等)、电学检测(例如传导、阻抗、安培计、氧化还原循环)、其任意组合等等进行检测。

[0071] 在一个实施例中,靶元素是分子靶。分子靶通常确定较大的组成部分(例如细胞、病毒)的浓度和/或存在性或者细胞或病毒、组织提取物等的份额。

[0072] 靶元素可以在检测之前进一步加以处理。进一步处理的一个实例是,添加材料或者修改靶元素的(生物)化学或物理属性以利于检测。

[0073] 依照本发明的器件、设备和方法可以与若干生化测定类型一起使用,所述生化测定类型例如是结合/解离测定、夹心式测定、竞争测定、移位测定、酶测定等等。

[0074] 依照本发明的器件、方法和设备可以适合于传感器多路复用(即不同传感器和传感器表面的并行使用)、标签多路复用(即不同类型的标签的并行使用)以及室多路复用(即不同反应室的并行使用)。

[0075] 本发明中描述的器件、方法和设备可以用作用于小样本体积的快速、鲁棒和易于使用的医护点生物传感器。反应室(即感测盒)可以是要与紧凑读取器一起使用的一次性物品,所述紧凑读取器即包含一个或多个磁场发生装置和一个或多个检测装置的靶元素检测设备。此外,本发明的器件、方法和设备可以用在自动化高吞吐量测试中。在这种情况下,检测室例如是安装到自动化仪器中的孔板或试管。

[0076] 上面提到的磁珠或磁性颗粒优选地为纳米颗粒,其具有范围在 3nm 与 5000nm 之间、优选地在 10nm 与 3000nm 之间、更优选地在 50nm 与 1000nm 之间的至少一个维度。

[0077] 本领域技术人员在实施要求保护的本发明时,根据对于所述附图、本公开内容以

及所附权利要求的研究,应当能够理解和实现对所公开实施例的其他变型。

[0078] 在权利要求书中,措词“包括/包含”并没有排除其他的元件或步骤,并且不定冠词“一”并没有排除复数。

[0079] 单个单元或器件可以实现权利要求中列出的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中陈述某些措施这一纯粹事实并不意味着这些措施的组合不可以有利地加以利用。

[0080] 权利要求中的任何附图标记都不应当被视为对范围的限制。

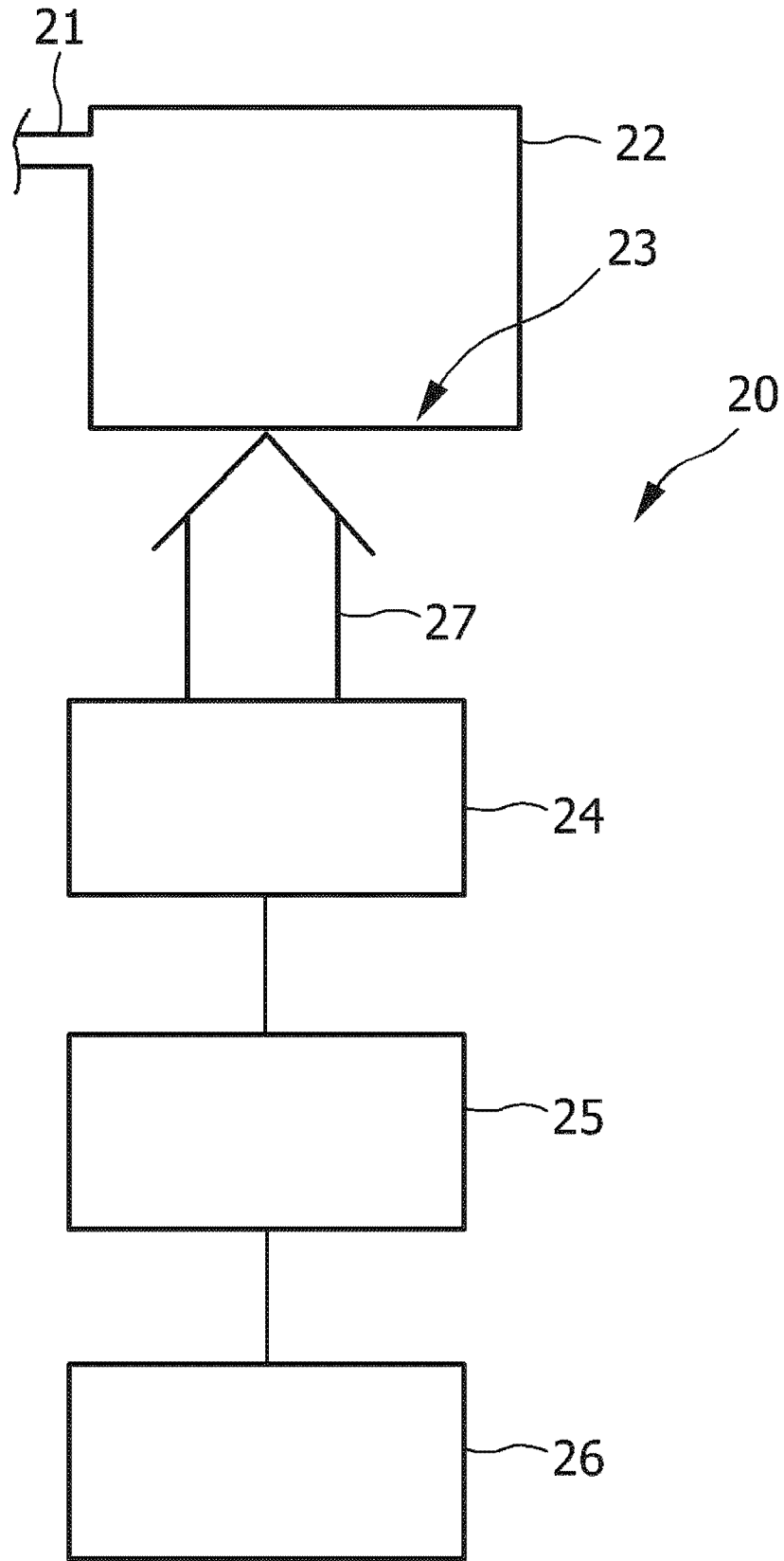


图 1

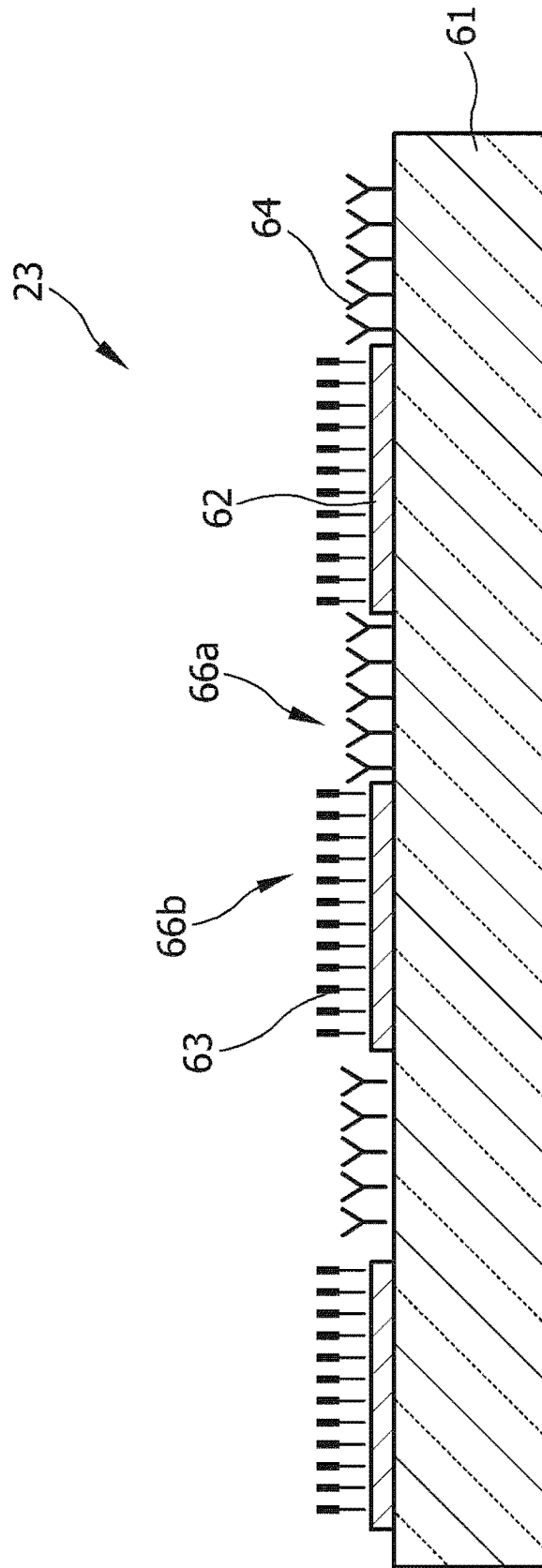


图 2

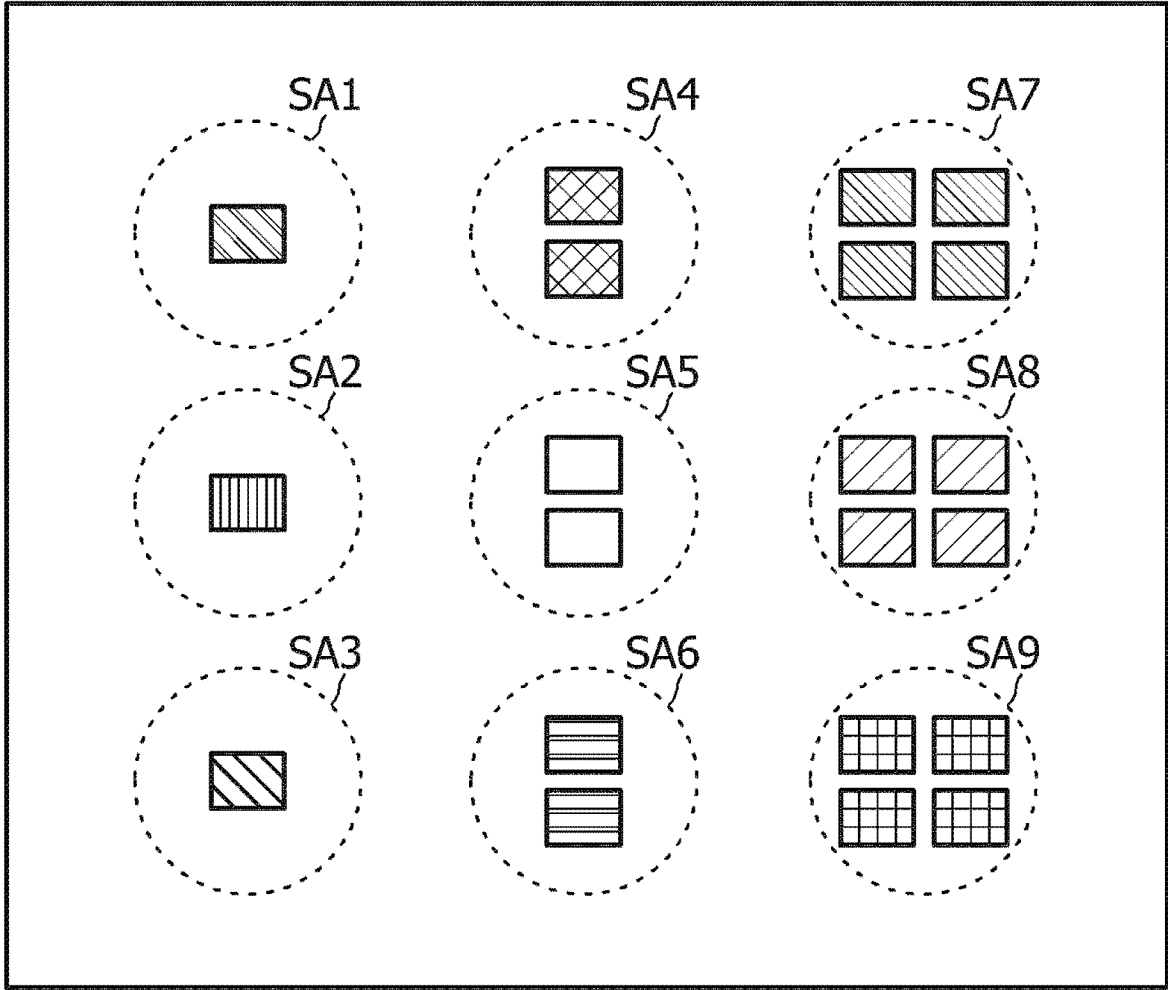


图 3

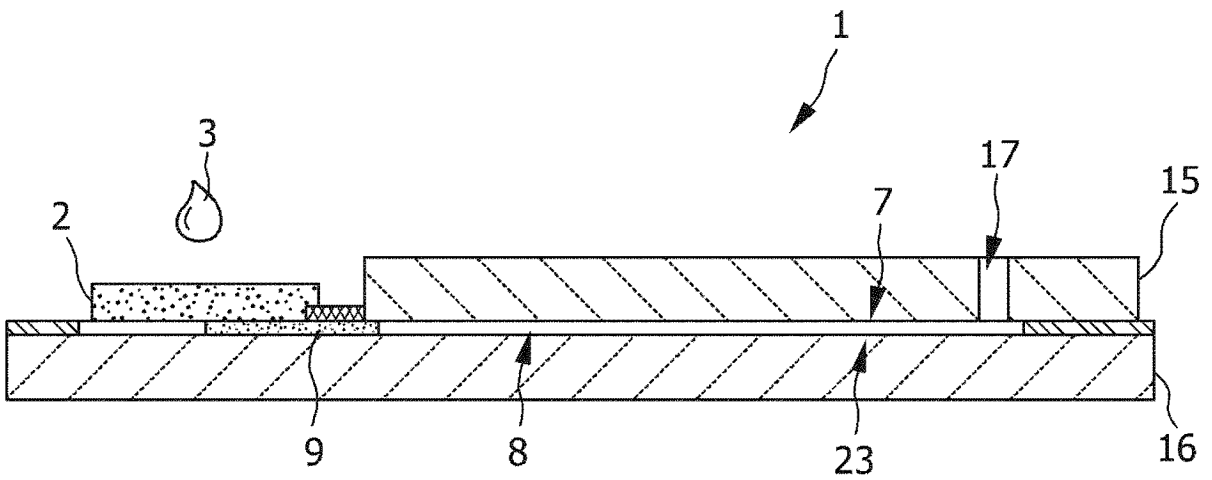


图 4

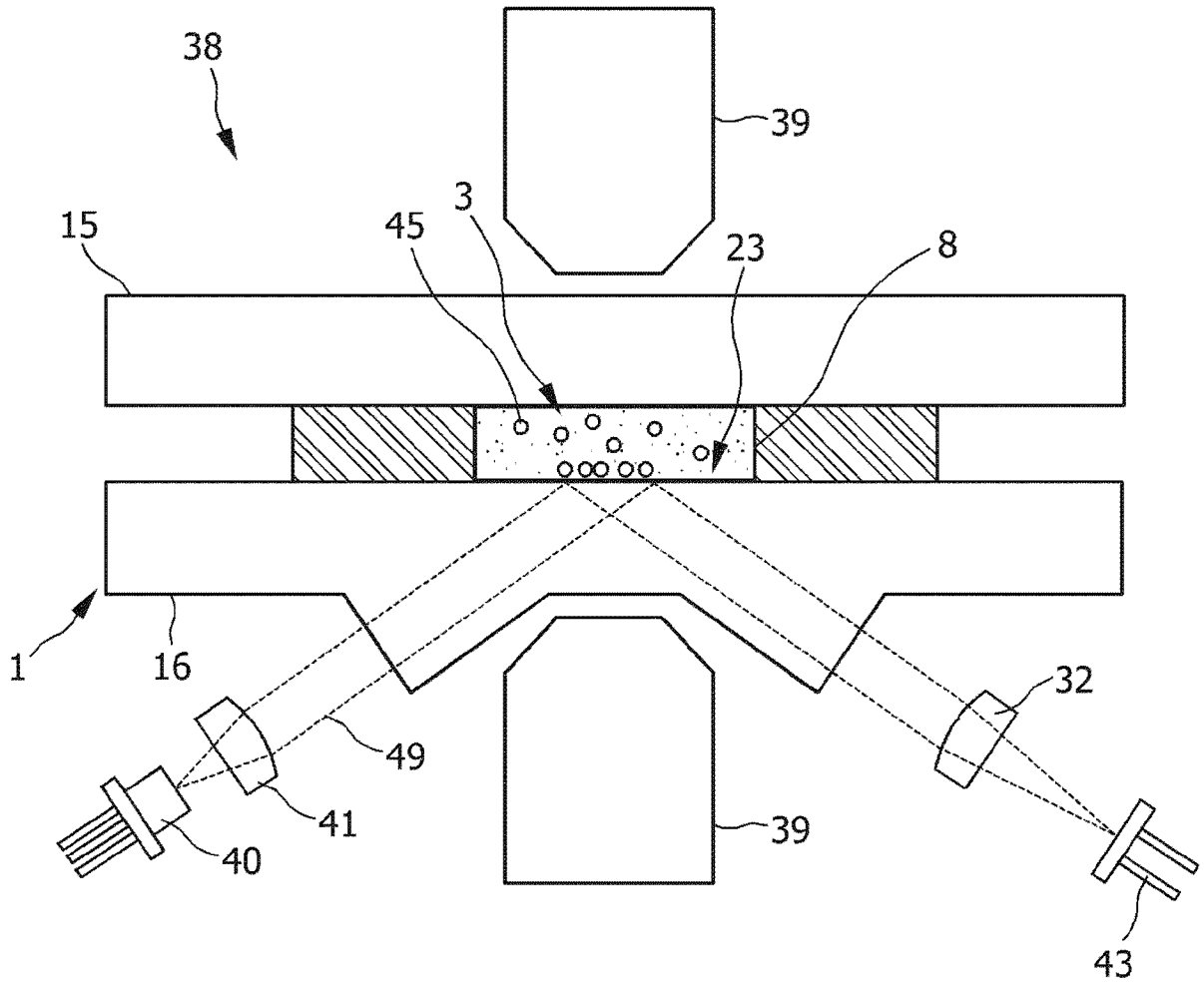


图 5

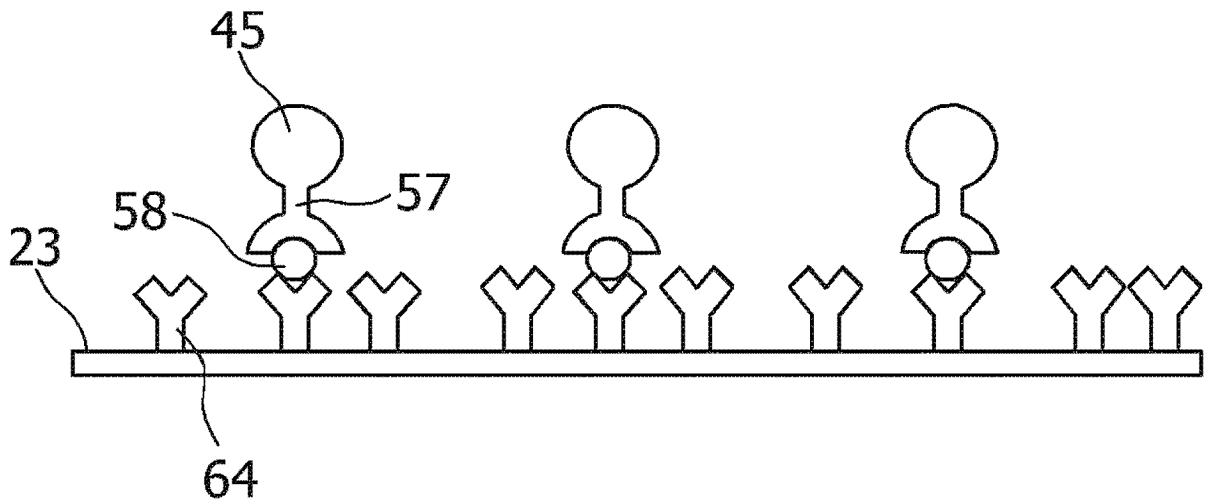


图 6

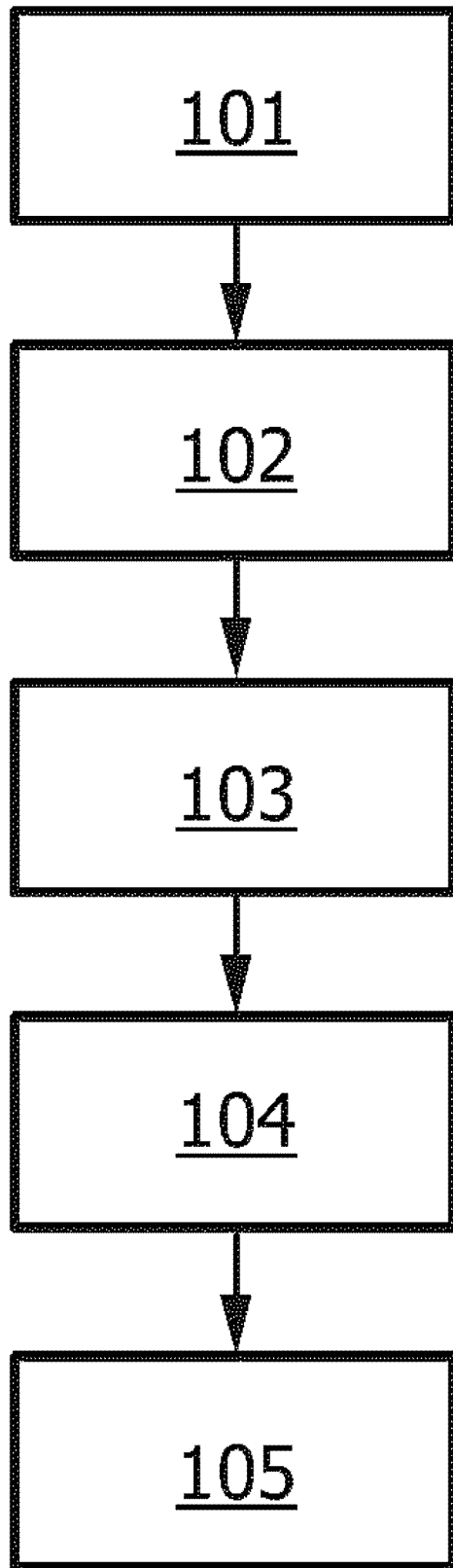


图 7

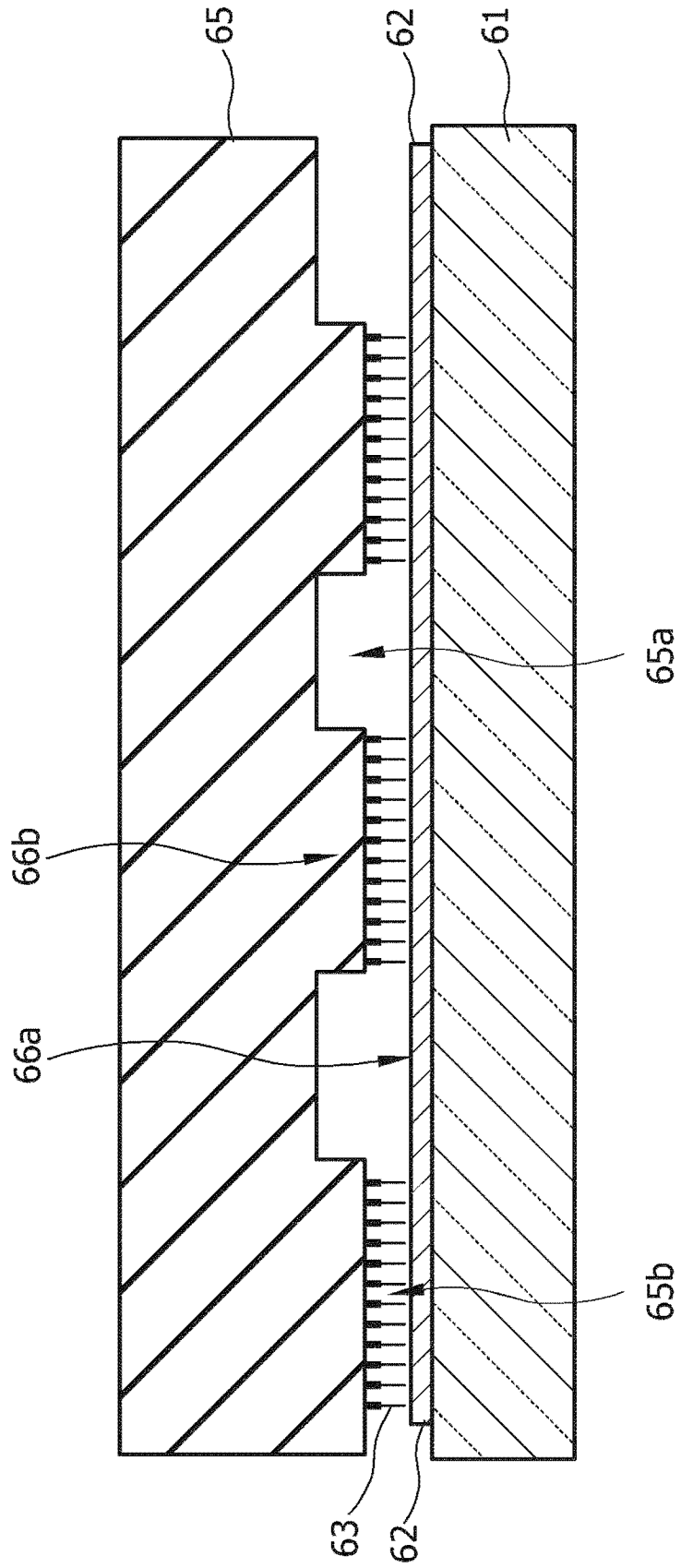


图 8