

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102187241 A

(43) 申请公布日 2011.09.14

(21) 申请号 200980140699.9

代理人 黄云铎 陈松涛

(22) 申请日 2009.10.06

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G01R 33/12(2006.01)

08166901.2 2008.10.17 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.04.14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/054374 2009.10.06

(87) PCT申请的公布数据

W02010/044007 EN 2010.04.22

(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 T·H·埃弗斯 M·M·奥夫扬科

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

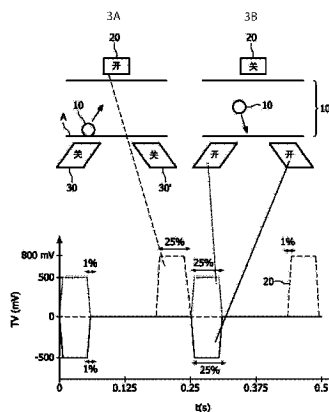
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于灵敏测定的脉冲磁激励

(57) 摘要

一种用于控制生物传感器药筒中磁性或可磁化对象 (10) 运动的方法。该方法包括提供生物传感器药筒的步骤,所述药筒具有横向延伸的传感器表面 (A) 和至少磁场发生模块 (20, 30, 30'), 磁场发生模块用于产生磁场,该磁场具有基本垂直于传感器表面 (A) 的场梯度。交替激励所述磁场发生模块 (20, 30, 30'), 使得所产生的磁场基本垂直于所述传感器表面 (A) 交替地引导所述磁性或可磁化对象 (10) 背离和接近所述传感器表面,其中调节所述交替激励的脉冲长度,使得基本避免可磁化对象沿着横向延伸的传感器表面的横向运动。



1. 一种用于控制生物传感器药筒中的磁性或可磁化对象 (10) 的运动的方法, 该方法包括以下步骤:

(a) 提供生物传感器药筒, 其具有横向延伸的传感器表面 (A) 和至少磁场发生模块 (20, 30, 30'), 所述磁场发生模块用于产生磁场, 该磁场具有基本垂直于所述传感器表面 (A) 的场梯度,

(b) 交替激励所述磁场发生模块 (20, 30, 30'), 使得所产生的磁场基本垂直于所述传感器表面 (A) 交替地背离和朝向所述传感器表面引导所述磁性或可磁化对象 (10), 其中调节所述交替激励的脉冲长度, 使得基本避免可磁化对象沿着横向延伸的所述传感器表面的横向运动。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 还包括检测脉冲, 在所述检测脉冲期间调节所述磁场, 从而避免所述磁性或可磁化对象 (10) 沿重力方向的运动。

3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中, 在所述检测脉冲期间检测结合到所述传感器表面的所述磁性或可磁化对象。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 以相反极性同时激励布置于所述传感器表面 (A) 下方的两个电磁体 (30, 30'), 以便朝向所述传感器表面 (A) 引导所述可磁化对象, 或以相同极性同时激励布置于所述传感器表面 (A) 下方的所述两个电磁体 (30, 30'), 以便背离所述传感器表面所述可磁化对象引导。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述交替激励的频率大于 1Hz 且低于 10Hz, 优选大于 2Hz 且低于 6Hz, 更优选在 3Hz 和 5Hz 之间, 更优选为 4Hz。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 在所述交替激励的周期期间, 位于所述传感器表面的任何磁性或可磁化对象, 首先背离所述表面移动预定距离, 且随后朝向所述表面移动基本相同的预定距离。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 在所述交替激励的周期之内产生具有第一脉冲长度的磁场用于朝向所述传感器表面 (A) 引导所述磁性或可磁化对象,

然后产生具有第二脉冲长度的磁场用于背离所述传感器表面 (A) 引导所述磁性或可磁化对象, 以及所述第一脉冲长度和所述第二脉冲长度之间的基本无产生磁场的时间间隔。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中, 调节具有所产生的磁场强度的所述第一脉冲长度和具有所产生的磁场强度的所述第二脉冲长度, 使得在背离所述传感器表面的运动阶段和朝向所述传感器表面的运动阶段期间所述磁性或可磁化对象被引导大致相同的距离。

9. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述第一和 / 或第二脉冲长度是所述周期的至少 5%, 优选至少 20%, 更优选大致为 25%, 且优选小于 40%。

10. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述第一脉冲长度和所述第二脉冲长度之间的所述时间间隔超过所述周期的 30%, 优选超过 40% 且更优选超过 50%。

11. 一种生物传感器系统, 包括:

(a) 具有横向延伸的传感器表面 (A) 的生物传感器药筒,

(b) 至少一磁场发生模块 (20, 30, 30'), 用于产生具有基本垂直于所述传感器表面 (A) 的场梯度的磁场,

(c) 驱动单元, 用于交替激励所述磁场发生模块 (20, 30, 30'), 使得所产生的磁场基

本垂直于所述传感器表面 (A) 交替地背离和朝向所述传感器表面引导所述磁性或可磁化对象 (10), 所述驱动单元产生避免可磁化对象沿着所述传感器表面的横向运动的所述交替激励的脉冲长度。

12. 根据权利要求 11 所述的生物传感器系统, 其中, 所述磁场发生模块包括布置于所述传感器表面 (A) 下方以及可选地布置于所述传感器表面 (A) 上方的两个或更多电磁体 (30, 30', 20), 其中, 所述电磁体中的至少一个布置于所述传感器表面 (A) 下方。

13. 根据权利要求 12 所述的生物传感器系统, 其中, 所述驱动单元适于以相反极性同时激励布置于所述传感器表面 (A) 下方的至少两个电磁体 (30, 30') 以便朝向所述传感器表面 (A) 引导所述可磁化对象, 和 / 或以相同极性同时激励所述至少两个电磁体 (30, 30') 以便背离所述可磁化对象引导所述传感器表面。

14. 根据权利要求 13 所述的生物传感器系统, 其中, 可拆卸地布置所述生物传感器药筒。

用于灵敏测定的脉冲磁激励

技术领域

[0001] 本发明涉及控制磁场以进行脉冲磁激励并检测生物传感器系统中磁性或可磁化对象的方法。本发明还涉及一种具有至少两个磁场发生模块的生物传感器系统,用于对生物传感器系统中的磁性颗粒进行脉冲激励、使磁性或可磁化对象进行受控运动并检测生物传感器系统的药筒中的磁性或可磁化对象。

背景技术

[0002] 已知有多种分析程序用于检测测试样本中的被分析物。例如,免疫测定技术利用的是免疫系统的机制,其中抗体和相应的抗原能够彼此结合。这种特异性反应机制用于判断测试样本中抗原的存在或浓度。具体而言,标记抗体或抗原(感兴趣的被分析物)以量化抗体和抗原之间的交互作用。通用的标记例如是荧光和化学发光分子、着色颗粒(珠子)或放射性同位素。

[0003] 近来,已经在免疫测定中使用磁性标记来检测被分析物的存在或量。使用诸如磁性颗粒(珠子)的磁性标记具有若干优点。可以通过施加磁场激励磁性颗粒,从而可以加快分析程序。此外,在生物测试样本中没有会影响磁性颗粒的检测的磁性背景信号。

[0004] 不过,使用磁性标记的这些免疫测定技术需要用于如下功能的模块:(a) 激励结合到抗原的磁性颗粒以停靠在传感器药筒的传感器表面附近不动,以及(b) 冲洗掉剩余未结合磁性颗粒,以免影响结合颗粒的定量测量。因此,例如,可以在传感器药筒的相对侧上布置两个磁体,其中第一磁体吸引磁性颗粒以通过测试样本向传感器表面移动,然后第二磁体吸引未结合的磁性颗粒背离传感器表面。在这种配置中,两个磁体安装在把持结构上,而把持结构以机械方式使磁体朝向传感器表面或背离传感器表面移动(参见 R. Luxton 等人的“Use of External Magnetic Fields to reduce reaction times in an immunoassay...”, *Anal. Chem.* 2004, 76, 1715-1719)。

[0005] 这样的方法非常费力且耗时,并且需要复杂的支持系统在传感器药筒相对侧上布置两个磁体。另一种更有效的激励磁性颗粒的方法是借助于传感器药筒周围布置的多个磁体使用脉冲激励。通过这种方式,可以反复使颗粒与传感器表面接触,在那里形成生物键。背离传感器表面的运动常被称为“冲洗步骤”。在激励颗粒时,结合的颗粒通常一直受到磁力作用,但在其他(未结合)颗粒与结合颗粒接触时,其也可能受到机械力作用。如果这些力过大并破坏了一个键,则信号丢失,测定的灵敏度减小。换言之,在使用被激励的磁性颗粒的生物传感器中,由于激励强烈的原因,可能使保持颗粒结合到传感器表面的键再次断裂。

[0006] 此外,在激励或结合步骤之后,通常引入磁冲洗步骤以从传感器表面移除未结合的颗粒。然后使用仅对接近表面(检测区)的颗粒敏感的技术检测结合的颗粒。不过,已经指出,在这种冲洗步骤之后常常观察不到稳定的结束信号。

[0007] 本发明的发明人研究并发现了在冲洗步骤之后导致这种测定灵敏度降低和不稳定信号的机制。在下文中将更详细地论述可能的机制。

[0008] 在典型的生物测定中,可能有若干键使颗粒保持结合到传感器表面,如针对图 1 中的夹层免疫测定技术所示。具体而言,磁性颗粒 E 要通过主要抗体 B、被分析物或靶分子 C 以及次要抗体 D 结合到传感器表面 A 上。用数字表示不同部分之间的键,即,传感器表面 A 和主要抗体 B 之间的键被标记为 1;主要抗体 B 和靶分子 C 之间的键被标记为 2;靶分子 C 和次要抗体 D 之间的键被标记为 3 而次要抗体 D 和颗粒 E 之间的键被标记为 4。

[0009] 借助于外部磁力将磁性颗粒 E 激励到传感器表面。为了将颗粒 E 结合到传感器表面 A,需要多个键。不过,在激励期间,施加于颗粒上的力可能过大,无法保持颗粒结合到表面,最终导致较低的信号。尤其是如果在颗粒上施加足够大的力,非共价键容易断裂。已经发现键的断裂常常是不可逆的,导致颗粒或传感器表面的功能性较差,最终导致测定灵敏度降低。对受损区域的 AFM 分析表明,在激励期间,即使是主要抗体 B 也可能被移除。因此,在生物分子要通过相对弱的交互作用结合到传感器表面的测定中,尤其会出现这种问题,对于塑料(例如,聚苯乙烯)表面上物理吸附的抗体就是这种情况。

[0010] 此外,由于这种现象导致的信号损失程度取决于已经结合的颗粒的量。具体而言,由于存在附近结合的颗粒而“受保护”的颗粒更难以被移除。

[0011] 本发明的发明人还注意到在磁冲洗步骤期间或之后的信号常常不是非常稳定。这种不稳定信号在被检测的被分析物的量上引入另一误差,进一步降低了测定的精确度和灵敏度。

[0012] 图 6A 到 6C 示出了生物传感器中典型测定的不同步骤。具体而言,图 6A 示出了能够结合到溶液中的被分析物或靶分子 C 的磁性颗粒 E。为了将结合有靶分子 C 的颗粒 E 结合到传感器表面 A,施加磁场,使得颗粒 E 前进到传感器表面(参见图 6B)。作用于颗粒 E 上的磁场的力 F1 由图 6B 中的双箭头表示。在后续的冲洗步骤中通过磁性方式从传感器表面移除未结合的颗粒(参见图 6C)。再次,作用于颗粒 E 上的磁场的力 F2 由图 6C 中的双箭头表示。在后续步骤中,使用仅对接近传感器表面 A 的颗粒敏感的技术检测结合的颗粒。

[0013] 本发明的发明人发现,冲洗步骤之后信号的不稳定性(参见图 6B)基本是由未结合颗粒的沉降导致的,尤其是在使用相对大颗粒(例如,在这些生物传感器中频繁使用直径为 500nm 的颗粒)的时候。将参考图 7A、7B 和 8 解释这种机制。

[0014] 图 7A 类似于图 6C,其示出了冲洗步骤。在关掉冲洗步骤的磁场以检测结合的颗粒时,沉降颗粒可能重新进入接近表面 A 的检测区 60 中,如图 7B 所示。具体而言,由单箭头 FG 表示使颗粒下行到传感器表面 A 的重力。

[0015] 图 8 示出了三种状况中的信号变化:(I) 磁性吸引,即激励步骤;(II) 磁性移除,即冲洗步骤;以及 (III) 切换冲洗步骤的磁场之后,即,检测步骤。在图 8 的区域 III 中可以清楚看到,额外检测到重新进入检测区 60 中的沉降颗粒,导致信号增大。作为在冲洗步骤之后收集信号的替代,可以在磁冲洗步骤自身期间收集信号(参见图 8 中的区域 II)。不过,可以看出,这种信号也不稳定,因为一直在从检测区 60 中移除未结合的颗粒。此外,在冲洗步骤期间施加的力还作用于结合的颗粒,并且可能将颗粒从表面移开,甚至破坏生物学键,导致信号减小。尤其是在获得的信号非常低,接近仪器噪声的测定中,必须要通过在更长时期上对信号求平均来改善信噪比(S/N)。那么,重要的是信号在时间上是稳定的。尤其对于那些测定而言,不稳定信号将降低测定的灵敏度。

发明内容

[0016] 因此,需要提供一种避免上述灵敏度降低的系统和方法。具体而言,需要一种使传感器表面颗粒的上述不期望的移除或累积最小化的系统和方法。具体而言,应当在仅有少量颗粒将结合到传感器表面的非常敏感的测定中避免表面损伤,并且需要时间上稳定的信号以用于检测。

[0017] 在随附的独立和从属权利要求中陈述了本发明的具体和优选方面。可以酌情将从属权利要求的特征与独立权利要求的特征以及与其他从属权利要求的特征组合,而不是仅仅如权利要求中明确陈述的那样。

[0018] 对上述问题的一种解决方案是通过以这样的方式激励并冲洗颗粒实现的:即,避免与传感器表面邻近的检测区中的颗粒出现任何不期望的运动。具体而言,最小化或避免与传感器表面邻近的检测区中的平行颗粒运动,使得已经结合的颗粒或结合到传感器表面的抗体不被移除。

[0019] 在本发明,尤其是权利要求的语境中,要指出的是,术语“磁性对象”或“可磁化对象”涉及磁性和/或可磁化的或者结合到磁性和/或可磁化颗粒的任何类型的对象,像颗粒、多个颗粒、珠子和/或微粒,尤其是微珠、纳米颗粒或分子,尤其是生物分子、蛋白质及其他生物聚合物以及生物细胞或亚细胞碎片、病毒颗粒或病毒以及细胞器等,或无机化合物。此外,在本发明的语境中,术语磁场发生模块涉及用于产生磁场的任何模块,例如“电磁体”、“磁线圈”或“电磁单元”等。传感器的“感兴趣区”或“检测区”这些术语在本发明的语境中是指在检测步骤期间检测颗粒的邻近传感器表面的位置。

[0020] 根据第一方面,本发明涉及一种控制生物传感器药筒中的磁性或可磁化对象的运动的方法。该方法包括如下步骤。提供一种生物传感器药筒,其具有横向延伸的传感器表面和至少磁场发生模块,磁场发生模块用于产生磁场,该磁场具有垂直于或基本垂直于传感器表面的场梯度。优选交替地激励磁场发生模块,使得产生的磁场垂直于或基本垂直于传感器表面交替地背离和朝向传感器表面引导磁性或可磁化对象。优选调节交替激励和冲洗期间的脉冲长度和磁场强度,从而使得基本避免可磁化对象沿横向延伸的传感器表面的横向运动。

[0021] 根据本发明的另一方面,优选调节在对检测区中的颗粒检测期间的脉冲长度和磁场强度,使得检测区中的颗粒浓度优选为常数,即,通过调节磁场可以避免与传感器表面邻近的检测区中颗粒累积的大量消耗,从而避免检测区中颗粒的任何运动。优选在检测脉冲中,优选在激励和冲洗步骤之后提供这样的经调节磁场。

[0022] 换言之,根据本发明的方法优选包括在一定持续时间内调节磁场的步骤,使得作用于磁性或可磁化对象的、与重力方向相反的力的绝对值等于或大于重力的绝对值。再换言之,调节磁场作用于重力的合力,使得磁性或可磁化对象在溶液之内基本保持不动。

[0023] 磁场发生模块或电磁体优选仅布置在横向延伸的传感器表面的一侧上,或基本在生物传感器的横向延伸传感器表面的相对位置上。进一步优选地,电磁体产生垂直于或基本垂直于传感器表面的磁场梯度。在垂直于或基本垂直于传感器表面的方向上所产生的磁场优选是不均匀的。具体而言,优选生成这样的磁场,其使得能够避免沿(平行于)传感器表面所诱发的横向力。换言之,优选构造、布置和激励电磁体,使得在生物传感器的表面附近,磁场梯度的横向分量被最小化或避免。

[0024] 不过,在生成了(非常)小横向磁场梯度的情况下,将会使颗粒也在横向方向上运动或汇集。这种最小的横向梯度可能是由于磁体线圈的失准诱发的,甚至一些磁珠也可能带来平行于传感器表面的局部磁场梯度。不过,横向分量的最常见原因是因为磁体的几何结构有限。只要磁体尺寸大约与生物传感器表面上的感兴趣区尺寸相当,场就是不均匀的。换言之,朝着磁体中心吸引珠子。在这一点上,将会产生非常小的一些横向分量,即,即使诱发的运动基本垂直朝向和背离传感器表面,(小)横向磁场梯度也导致颗粒的对角线运动(横向和垂直力矢量的和)。

[0025] 本发明的发明人发现,尽管磁场的小的和/或意外生成的横向力可能导致颗粒横向运动,交替激励电磁线圈也避免了表面损伤。于是,根据本发明,交替激励磁场发生模块(例如电磁体),从而使得尽管可能存在(小的)横向磁场梯度,也基本避免传感器表面的损伤。

[0026] 根据本发明的磁场发生模块可以是至少一个电磁体,优选具有磁体线圈。优选地,可以在传感器表面下方布置至少一个,优选两个或更多电磁体。除了传感器表面下方的至少一个电磁体之外,传感器表面上方可以布置至少一个电磁体。优选地,每个电磁体可以由驱动模块独立地控制。

[0027] 优选地,可以在传感器表面下方布置两个电磁体,两个电磁体之间留有缝隙。优选在传感器表面的另一侧与所述缝隙相对的布置单个电磁体。优选地,在同时激励传感器表面下方的两个电磁体以引导颗粒背离传感器表面时,两个电磁体可以包括相同极性(北-北或南-南)。在同时激励至少两个电磁体以诱发颗粒朝向传感器表面运动时,即,向传感器表面吸引颗粒时,该至少两个电磁体优选包括相反极性(北-南或南-北)。

[0028] 另一方面,优选激励表面上方的优选一个电磁体以诱发颗粒背离表面。背离表面的运动常被称为“冲洗步骤”。具体而言,可以用磁冲洗步骤取代基于传感器表面上方的液体流动的传统冲洗步骤,在磁冲洗步骤中可以用磁场从表面拉走未结合的颗粒。

[0029] 将进一步详细说明对电磁体的交替或周期性激励,其中仅参考激励循环的单个周期(例如参见图4)就足够了。优选地,交替激励的周期包括用于向传感器表面引导磁性或可磁化对象的第一脉冲长度。在后继步骤中,可以产生用于引导磁性或可磁化对象背离传感器表面的第二脉冲长度。根据本发明的优选实施例,在第一脉冲长度和第二脉冲长度之间存在基本不产生磁场的一时间间隔。换言之,在第一和/或第二磁脉冲长度之后可以有短暂的“关闭时间”。优选地,针对系统的具体要求调节“关闭时间”。具体而言,调节关闭时间,使其对应于颗粒到达表面所需的扩散或沉降时间。换言之,在向传感器表面引导颗粒的脉冲之后优选继之以根据具体情况调节的短暂“关闭时间”,具体情况即必须要跨过的距离和所用颗粒的尺寸。

[0030] 根据本发明的优选实施例,可以不在用于朝向传感器表面引导颗粒的激励的磁场(例如,激励的底部磁体)之后直接执行用于背离传感器表面引导颗粒的步骤(例如,激励的顶部磁体)。具体而言,优选在打开底部磁体之后关闭所有电磁体。于是,在激励底部电磁体和激励顶部磁体之间可以存在不产生磁场的时间间隔。这个时间间隔提供了允许颗粒扩散或沉降到传感器表面的优点。

[0031] 根据本发明的另一优选实施例,调节冲洗步骤之后产生的磁场,使得避免邻近传感器表面的检测区中的颗粒浓度变化。具体而言,优选调节磁场,从而使得将颗粒保持在平

衡状态,例如,使得将颗粒朝向传感器表面拉的重力被大体沿重力相反方向作用的磁场基本补偿或补偿,使得每个颗粒与传感器表面的距离基本保持恒定。

[0032] 换言之,根据本发明的方法可以包括检测脉冲,在该检测脉冲期间调节磁场,使得与重力方向相反的作用于磁性或可磁化对象的力的绝对值等于或大于重力的绝对值。换言之,调节磁场,从而避免磁性或可磁化对象朝向传感器表面运动。根据优选实施例,避免了磁性或可磁化对象朝向传感器表面以及背离传感器表面的运动。

[0033] 具体而言,优选选择用于产生磁场的电流的高度,使得作用于颗粒的重力恰好被克服。通过这种方式,基本不会观察到颗粒的沉降。此外,作用于颗粒的力将是最小的,因此将不会破坏传感器表面的任何特定键。优选在信号确定或测量步骤期间进行磁场的这种调节。结果,信号将非常稳定,然后能够在充分长时间跨度上被平均,以提高 S/N。此外,因为是在明确的分立步骤中收集信号的,所以信号处理变得非常直接了当。

[0034] 交替调制的频率优选大于 1Hz,且优选低于 10Hz,更优选大于 2Hz 且低于 6Hz,更优选在 3 和 5Hz 之间,优选大约为 4Hz。不过,根据颗粒尺寸和颗粒在溶液之内的流阻、磁体的特定构造和 / 或特定颗粒浓度等,交替调制的频率可以与上文建议的范围不同。施加到磁线圈的电压可以包括矩形图案或梯形图案。

[0035] 例如,使用上述频率,第一脉冲长度和第二脉冲长度之间的时间间隔可以超过周期的 30%,优选超过 40%,更优选超过 50%。在 4Hz 的频率下,50%的关闭时间等于 125ms,这对于详细描述中结合 500nm 珠子所描述和绘示的磁体 / 生物传感器构造而言是有利的。

[0036] 可以进一步调节具有第一生成磁场强度的第一脉冲长度和具有第二生成磁场强度的第二脉冲长度,使得在背离传感器表面和朝向传感器表面的运动阶段期间磁性或可磁化对象被引导大致相同的距离。第一和 / 或第二脉冲长度可以是周期的至少 5%,优选至少 20%,更优选大约为 25%,且优选小于 40%。

[0037] 换言之,用于引导磁性或可磁化对象背离传感器表面的占空比(一周期之内激励电磁体的脉冲长度或时间间隔)优选在整个周期的 10%和 40%之间,更优选大约为整个周期的 25%。不过,本领域技术人员将要认识到,这种优选的脉冲长度取决于磁体的特定构造、特定颗粒尺寸、特定颗粒浓度等。进一步优选地,单个周期仅包括一个用于引导磁性或可磁化对象背离传感器表面的工作循环。进一步优选地,单个周期(在下文中也称为第一脉冲长度)仅包括用于向传感器表面引导磁性或可磁化对象的工作循环。进一步优选地,单个周期仅包括一个用于引导磁性或可磁化对象背离传感器表面的工作循环(在下文中也称为第二脉冲长度)。此外,进一步优选地,在周期中存在不激励任何电磁体的时间间隔。具体而言,优选这样的“关闭时间”时间间隔在第一脉冲长度之后,并且在第二脉冲长度之前。

[0038] 根据本发明的方法,在交替激励的周期中,位于或邻近传感器表面的任何磁性或可磁化对象优选首先背离表面移动预定距离,随后朝向表面移动基本更小或相同的预定距离。

[0039] 因此,用于向传感器表面引导磁性或可磁化对象的占空比也优选介于整个周期的 10%和 40%之间,更优选约为整个周期的 25%。进一步优选地,一周周期仅包括用于向传感器表面引导磁性或可磁化对象的一个工作循环。用于诱发背离和朝向表面的运动的工作循环的持续时间(脉冲长度)可以是相等的。不过,由于颗粒行进的距离取决于脉冲的脉冲

长度和脉冲幅度，幅度越高就可以选择越短的脉冲长度，反之亦然。

[0040] 本发明还涉及一种用于执行以上优选方法步骤的生物传感器系统。生物传感器系统优选包括可拆卸或固定布置的生物传感器药筒，其具有横向延伸的传感器表面和至少磁场发生模块，磁场发生模块用于产生磁场，该磁场具有基本垂直于传感器表面的场梯度。系统还可以包括驱动单元，用于交替地激励磁场发生模块，使得产生的磁场垂直于或基本垂直于传感器表面交替地引导磁性或可磁化对象背离和接近传感器表面。驱动单元优选地适于产生避免可磁化对象沿传感器表面的横向运动的交替激励的脉冲长度。

[0041] 具体而言，驱动单元优选适于以相反极性同时激励设置于传感器表面下方的至少两个电磁体以便向传感器表面引导可磁化对象，和 / 或以相同极性同时激励该至少两个电磁体以便引导可磁化对象背离传感器表面。所生成的优选不均匀的磁场具有大的垂直梯度和最小化的，但可能是小或非常小的平行梯度，使得邻近传感器表面的任何磁性或可磁化对象 / 颗粒基本沿垂直于传感器表面的方向运动，而平行于传感器表面的运动被最小化或避免。

[0042] 本发明的系统，尤其是驱动单元优选适于控制生物传感器药筒中磁性或可磁化颗粒 / 对象的运动（因此控制激励）。驱动单元优选适于交替激励电磁体（交替打开和 / 或关闭），使得在背离和 / 或朝向传感器表面引导对象时，优选邻近传感器表面的任何磁性或可磁化对象 / 颗粒的诱发运动的方向主要包括垂直于横向延伸的传感器表面的分量。换言之，优选在背离和朝向表面的颗粒运动的同时，避免或最小化由于可能产生的横向场分量导致的横向运动。在朝向或背离传感器表面引导颗粒时，磁性或可磁化对象 / 颗粒的速度矢量优选由平行于（横向）和垂直于传感器表面的分量构成，其中垂直分量显著大于横向分量。优选地，横向分量为零。通过这种方式，可以反复使颗粒传感器表面接触（在这里可以形成生物学键）而不会从表面移除已经结合的颗粒。

[0043] 优选地，在激励传感器表面下方的电磁体时，关闭传感器表面上方的电磁体，反之亦然。换言之，优选以交替的方式调制上方和下方的磁体线圈的激励。不过，根据本发明的另一方面，个体磁体的各激励阶段可以交叠。具体而言，与激励下方磁体线圈同时，可以减小上方线圈的场而不是整体关掉，反之亦然。

[0044] 根据本发明的另一优选实施例，驱动单元适于产生这样的磁场强度和 / 或磁场持续时间，其使得在背离传感器表面和朝向传感器表面的两个运动阶段期间磁性或可磁化对象行进大致相同的距离。例如，邻近传感器表面或在其附近（但优选未结合到表面）的颗粒例如因为上方电磁体生成的场而被引导背离传感器表面预定距离。换言之，通过磁冲洗步骤从传感器表面移除未结合的颗粒。这个预定距离可以由所产生的场强控制，例如，由施加到电磁体的线圈的电压和 / 或所产生磁场的脉冲长度（持续时间）控制。被引导背离的颗粒的速度矢量优选包括垂直于传感器表面的分量以及可选的平行于传感器表面的分量。为了将同一颗粒朝表面引导回（例如用于结合），优选产生使得颗粒向回行进同样距离的磁场，尤其是场强和脉冲长度（持续时间）。具体而言，优选地，在诱发的背离传感器表面的运动期间垂直于传感器表面的行进距离基本与诱发的朝向传感器表面的运动期间垂直于传感器表面的行进距离相同。换言之，在诱发的颗粒背离和朝向传感器表面的运动期间，沿传感器表面的横向行进距离可能是不同的。

[0045] 参考下文描述的实施例，本发明的这些和其他方面将显而易见并得到阐述。

附图说明

- [0046] 图 1 示意性示出了在典型夹层免疫测定中形成的多个键；
- [0047] 图 2 示意性示出了可能在激励期间向结合颗粒施加的横向力；
- [0048] 图 3A 和 3B 示意性示出了用于根据本发明的生物传感器系统的设置，该系统具有生物传感器药筒上方的一个磁线圈和生物传感器药筒下方的两个磁线圈；
- [0049] 图 4 示出了用于控制图 4A 和 4B 所示实施例的三个磁线圈的时间相关的激励电压；
- [0050] 图 5A 到 5C 示出了不同激励状态下磁场的模拟；
- [0051] 图 6A 示意性示出了溶液中的免疫测定；
- [0052] 图 6B 示意性示出了激励步骤期间图 3A 的免疫测定；
- [0053] 图 6C 示意性示出了冲洗步骤期间图 3A 的免疫测定；
- [0054] 图 7A 和 7B 分别示意性示出了冲洗和沉降步骤期间的免疫测定；
- [0055] 图 8 示出了常规系统中激活和冲洗步骤期间信号变化的图示；以及
- [0056] 图 9 示出了在根据本发明的方法中的激活、冲洗和检测步骤期间的信号变化的图示。

具体实施方式

[0057] 本发明的发明人发现，存在作用于邻近传感器表面的颗粒上的横向力（平行于传感器表面）是上述问题的主要原因之一。与垂直于传感器表面的力相比，这些横向力可能能够通过所生成的大扭矩在生物学键上诱发高得多的力。

[0058] 具体而言，图 2 示出了平行于（横向）传感器表面的相对小的力 F 如何能够由于磁性颗粒 10 的相对大尺寸而产生的长臂“ d ”引起作用于生物学键上的相对大的力。由 F' 表示作用于颗粒和键之间的键上的合力，其显著大于平行力 F 。此外，本发明的发明人还观察到在传感器表面上方单个未结合颗粒能够被拖动并沿途移除已经结合的颗粒。这个问题的解决方案是以最小化或避免表面附近的颗粒的横向运动的方式来激励颗粒。

[0059] 图 3A 和 3B 示出了根据本发明具有外部磁体或磁线圈的特定配置，外部磁体或电磁线圈即分别布置于传感器表面下方和上方的基本相对侧上用于激励的底部和顶部磁体。具体而言，在传感器表面“A”下方布置两个磁线圈 30、30'（底部磁体）。在磁线圈之间布置具有横向延伸的传感器表面的生物传感器药筒（仅部分示出）。具体而言，传感器药筒优选填充有液体，液体包括磁性或可磁化颗粒 10，例如顺磁性颗粒 10，其可以通过一个或多个键（参见图 1）结合到传感器表面 A。为了提高颗粒的激励效果，在传感器表面 A 下方布置磁性激励线圈 30、30' 以产生磁场，将颗粒 1 拉向传感器表面 A。如图 3B 所示，可以使用一对线圈 30、30'。不过，同样可以仅使用传感器表面 A 下方的一个磁线圈。在预定时间之后，关闭下部线圈 30、30'，使得药筒处没有任何磁场。

[0060] 可以施加由布置于传感器表面 A 上方的磁线圈 20 产生的另一磁场以将未成键颗粒拉离传感器表面 A（图 4A）。在图 4 中可以看出，在关闭下部线圈之后并不立即激励上方电磁线圈 20。优选在激励上方磁线圈 20 之前提供不产生磁场的时间间隔。更详细地，优选在吸引脉冲之后直接是磁体的短暂“关闭时间”，其足够长，以允许颗粒扩散传感器表面，在

那可以形成键。

[0061] 在借助于上方线圈 2 再次引导颗粒背离传感器表面之后,随后关闭上方线圈 2 并再次打开下方线圈 (30, 30') (参见图 4B), 等等。

[0062] 这种接近和背离的运动是由基本垂直于表面 A 指向的磁场梯度诱发的。不过,由于磁体的尺寸或对准原因,可能生成平行于表面的小或非常小的磁场梯度。如上文参照图 3 所述,已经非常小的横向力可能会移除已经结合的颗粒。为了避免移除已经结合的颗粒和/或损伤传感器表面,如结合图 4 中的激励方案更详细描述的那样,交替激励传感器表面下方和上方的磁体。

[0063] 具体而言,图 5A、5B 和 5C 示出了磁体的不同状态下磁场的模拟。用箭头表示作用于颗粒的磁力的强度(箭头长度)和方向。不过,应当指出,为三种不同状态使用了不同的比例。图 5A 示出了以相反极性打开(激励)两个底部磁体 30、30' 的情况下的力,即,磁体 30 包括极性北(N)而磁体 30' 包括极性南(S)。图 5B 示出了在打开顶部磁体 20(极性 S)而不激励底部磁体 30 和 30' 时的合力。图 5C 示出了在同时打开所有磁体,即底部磁体 30、30' 和顶部磁体 20 时的合磁力。底部磁体 30 包括极性北(N),而磁体 30' 包括极性南(S)。

[0064] 为了避免检测区之内颗粒相对于传感器表面横向运动,优选由周期性电压模式控制磁线圈的磁场强度。具体而言,优选调节顶部和底部线圈的所加电压以及脉冲长度和关闭时间,使得颗粒 10 在两个阶段期间,即背离传感器表面的阶段和接近传感器表面的阶段(参见图 3A 和 B)期间都行进大致相同的距离。通过这种方式,使得表面上的颗粒经受横向力的时间最小化。

[0065] 如图 3A 所示,可以使用顶部磁体将颗粒从表面 A 拉开一定距离,之后打开底部磁体,打开时间恰好足够颗粒再次抵达表面 A。优选地,仅短暂打开底部磁体 30 和 30', 使得颗粒沿着朝向传感器表面的方向加速。在关闭底部磁体 30、30' 之后,在“关闭时间”期间颗粒仍然向传感器表面扩散。

[0066] 在图 4 中示范性示出了优选激励模式的时间相关的电压值。不过,本领域技术人员将认识到,优选的脉冲长度取决于磁体的特定构造、特定颗粒尺寸、特定颗粒浓度等。图示的激励模式提供了温和的激励方式,这在检测皮摩尔浓度的甲状旁腺激素和心肌钙蛋白 I 时尤其有利,但同样可应用于其他灵敏测定和也具有弱键的测定。这种激励方案使得横向力最小化,并导致这些测定的速度和灵敏度得到相当大增加。

[0067] 具体而言,根据以下方法交替使用顶部磁体 20 和底部磁体 30、30' 可以防止表面损伤。引导传感器表面 A 处或附近的磁性或可磁化对象/颗粒背离传感器表面 A。可以通过激励顶部磁体 20,从而将磁性颗粒拉离表面来实现这一目的(图 3A)。作为借助于顶部磁体将颗粒拉离表面的替代,可以借助于底部磁体将颗粒推送或排斥离开。此外,可以通过适当地激励顶部和底部磁线圈来实现推和拉颗粒的组合。在下一步中,接下来使用底部线圈吸引从传感器表面背离的颗粒,吸引时间恰好足够颗粒 1 再次到达表面 A(参见图 3B)。同样,可以通过适当地激励顶部和底部磁线圈来实现推送和排斥颗粒的组合。

[0068] 图 4 示出了例如可用于在心肌钙蛋白 I 的夹层免疫测定中防止表面损伤的设置细节。以 500mV 脉冲电平、4Hz 的频率、边缘时间为 1% 的 25% 的占空比来操作底部线圈 30。利用 -500mV 的脉冲电平以同样方式操作另一底部线圈 30'。使用相同的频率、占空比

和边缘时间,只是使用 800mV 的脉冲电平和 75%的相移来操作顶部线圈 20。对于本领域技术人员显而易见的是,所提及的值取决于使用的设置(线圈、三维布局等)。换言之,上述具有三个电磁线圈的实施例仅仅是根据本发明的优选实施例。不过,一般性方法也适用于具有其他磁体配置的其他激励方案。

[0069] 图 9 示出了本发明的另一优选实施例,其中在测量期间控制颗粒的运动。图 9 的图示示出了生物传感器实验的最后一部分,例如交替激励(区域 I)、磁冲洗(区域 II)和信号检测(区域 III)的最后部分期间的信号变化。可以看出,在交替激励和冲洗步骤(区域 I 和 II)期间信号发生显著变化。例如,在这个具体范例中,信噪比 S/N(定义为信号除以标准偏差)为: $S/N = 77$ 。在冲洗步骤之后,提供根据本发明的检测脉冲,即基本避免颗粒朝向或背离传感器的检测区的运动。最后步骤期间这种检测脉冲确保了稳定的信号,获得高的 S/N。例如,在图 9 中的区域 III 中示出了比例 $S/N = 1140$ 。利用这样的检测脉冲,可以减小检测步骤期间的噪声,使得噪声基本等于没有颗粒时观察到的仪器噪声。

[0070] 尽管已经在附图和前面的描述中详细图示和描述了本发明,但要将这种图示和描述视为说明性或示范性的而非限制性的;因此本发明不限于所公开的实施例。通过研究附图、公开和所附权利要求,本领域的以及实践所主张的发明的技术人员能够理解并实施针对所公开的实施例的变化。在权利要求中,“包括”一词不排除其他元件或步骤,单数冠词“一”或“一个”不排除复数。可以通过单个处理器或其他单元实现权利要求中陈述的几个项目的功能。在互不相同的从属权利要求中陈述某些措施不表示不能有利地采用这些措施的组合。不应将权利要求中的任何附图标记视为对范围的限制。

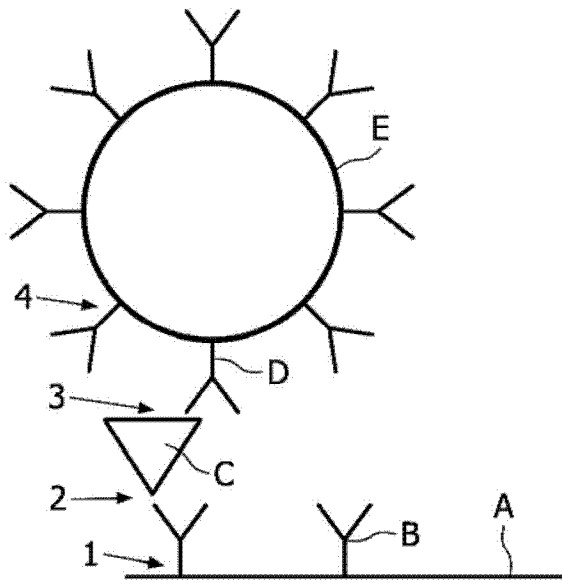


图 1

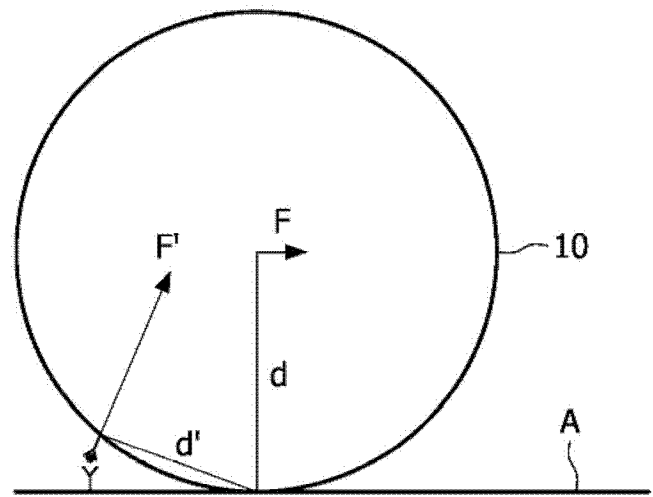


图 2

图3A

图3B

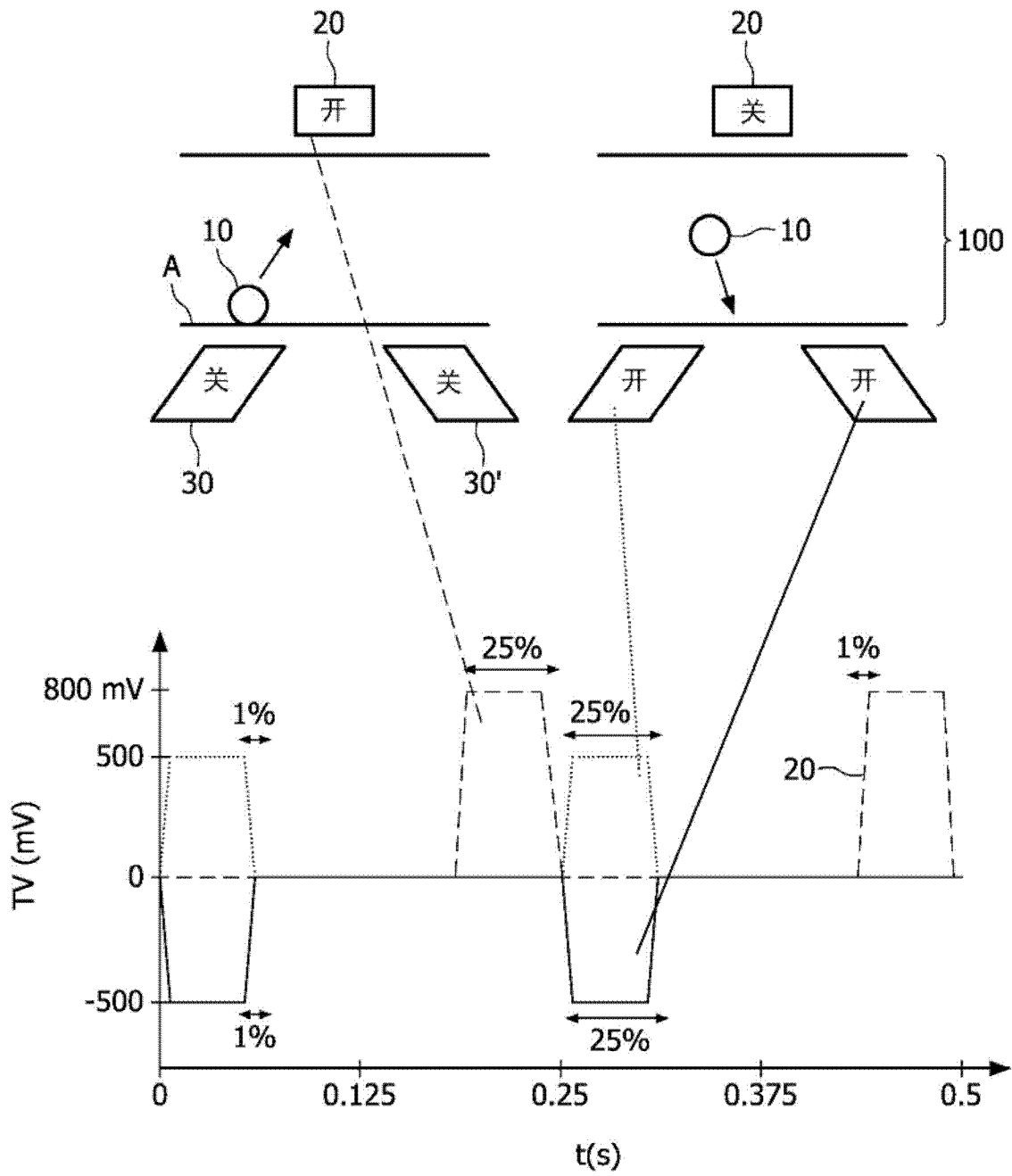


图4

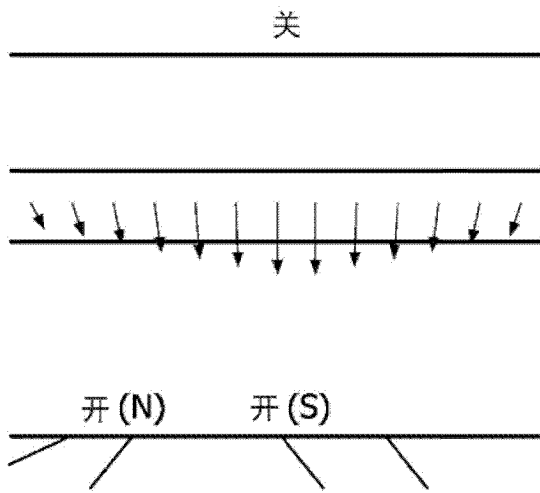


图 5A

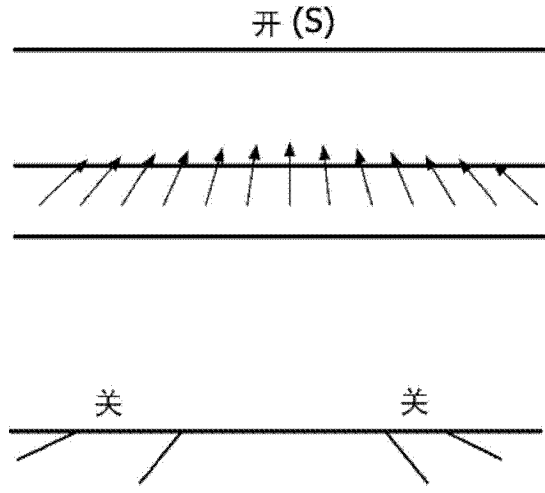


图 5B

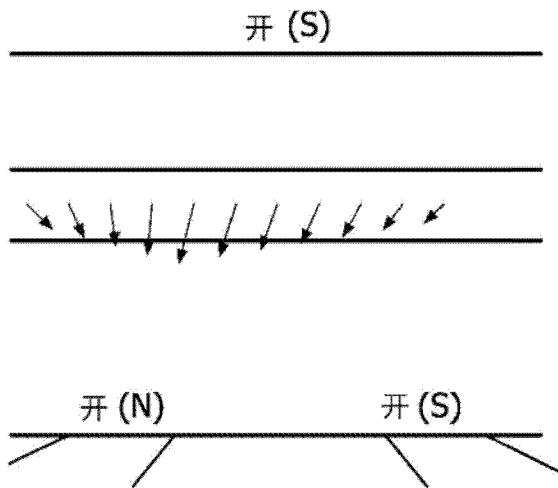


图 5C

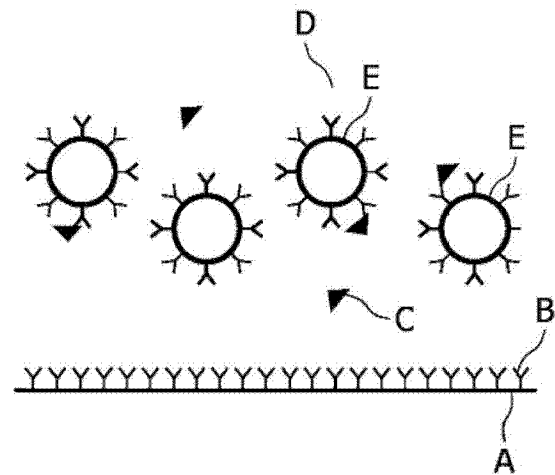


图 6A

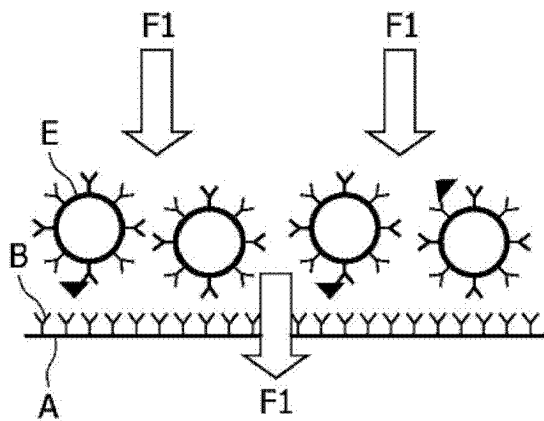


图 6B

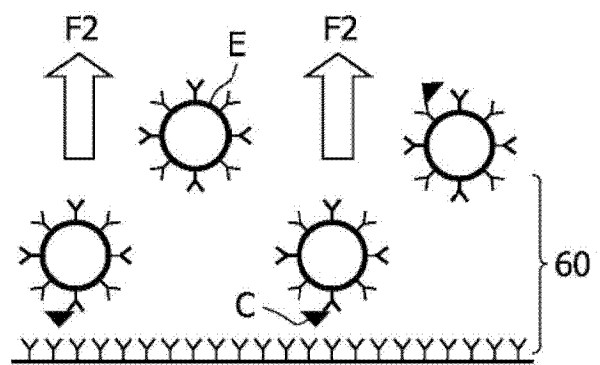


图 6C

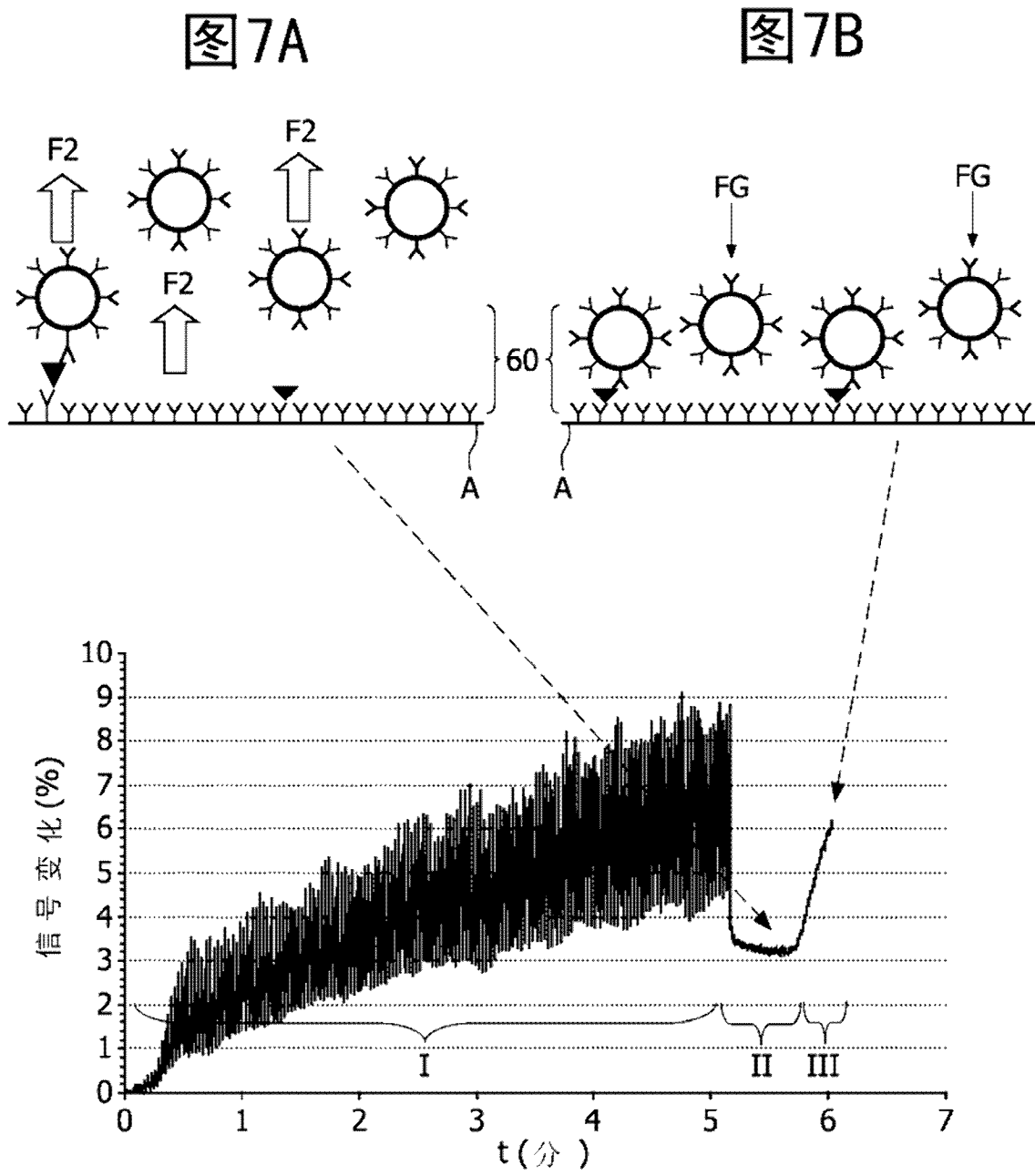


图8

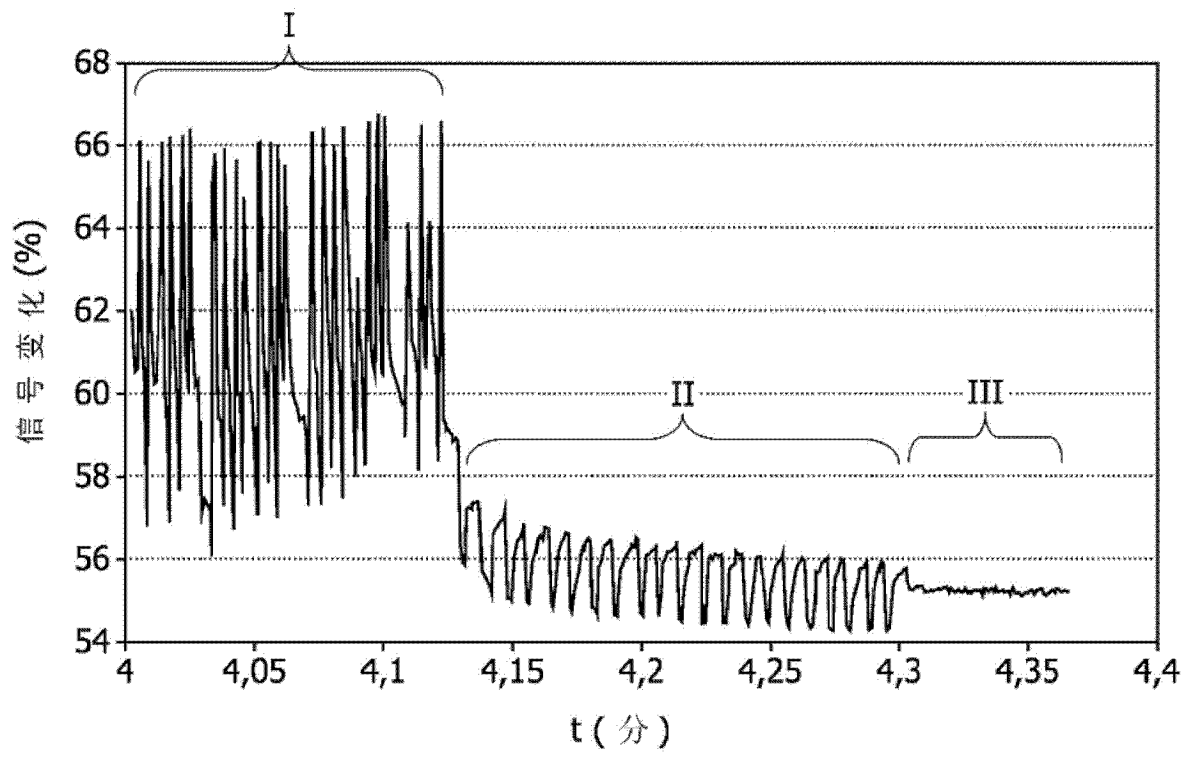


图 9