(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 377 733**

(51) Int. Cl.:
B03C 1/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04740646 .7**
(96) Fecha de presentación: **05.07.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1644120**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

(54) Título: **Dispositivo y procedimiento para extraer partículas magnéticas o magnetizables de un líquido**

(30) Prioridad:
10.07.2003 DE 10331254

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

(73) Titular/es:
PerkinElmer chemagen Technologie GmbH
Arnold-Sommerfeld-Ring 2
52499 Baesweiler, DE

(72) Inventor/es:
A BRASSARD, Lothar

(74) Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 377 733 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y procedimiento para extraer partículas magnéticas o magnetizables de un líquido

La invención se refiere a dispositivos para separar partículas magnéticas o magnetizables de líquidos mediante un campo magnético generado por uno o varios imanes permanentes.

La invención se refiere además a procedimientos para separar (extraer) partículas magnéticas o magnetizables de líquidos mediante un campo magnético generado por uno o varios imanes permanentes. Estos dispositivos y procedimientos son idóneos por ejemplo para la utilización en bioquímica, genética molecular, microbiología, diagnóstico médico y medicina forense.

En el ámbito de la preparación de muestras con fines de diagnóstico y análisis cada vez son más importantes los procedimientos basados en la separación magnética empleando partículas que realizan uniones específicas y pueden atraerse magnéticamente. Esto se aplica en especial a procedimientos automatizados, porque por estos métodos se puede analizar un gran número de muestras en un período corto de tiempo, pudiendo prescindirse de los pasos de centrifugación, que requieren mucha dedicación de trabajo (personal y tiempo). De este modo se crean los requisitos para una exploración eficaz con una gran productividad (gran número de muestras analizadas por unidad de tiempo). Esto tiene una importancia enorme por ejemplo para los estudios de genética molecular y de diagnóstico médico, porque con una gestión puramente manual en la práctica no se puede dar abasto a los números tan elevados de muestras. Otros campos importantes de aplicación son los métodos de exploración (screening) farmacéutica para identificar potenciales principios activos farmacéuticos.

El principio fundamental de la separación magnética de sustancias de mezclas complejas consiste en que las partículas magnéticas (partículas magnetizables o atraíbles magnéticamente) se funcionalizan de modo específico para el proceso separativo perseguido, es decir, gracias a un tratamiento químico se dotan de propiedades de unión (fijación) con las sustancias diana a separar. El tamaño de estas partículas magnéticas se sitúa en general en el intervalo aprox. de 0,05 a 500 µm.

Las partículas magnéticas, que tienen propiedades de unión específicas a determinadas sustancias y que son apropiadas para separar estas sustancias de mezclas complejas, se han descrito por ejemplo en el documento DE 195 28 029 A1 y son productos comerciales (p.ej. Chemagen Biopolymer-Technologie AG, 52499 Baesweiler, Alemania).

En los procedimientos separativos conocidos se añaden las partículas magnéticas funcionalizadas en un primer paso (“paso de fijación”) a la mezcla que se pretende separar y que contiene la o las sustancias diana en un líquido, que favorece la unión de las moléculas de sustancias diana con las partículas magnéticas (tampón de fijación). De este modo se consigue una fijación selectiva de la o las sustancias diana existentes en la mezcla sobre las partículas magnéticas. A continuación se inmovilizan estas partículas magnéticas por aplicación de fuerzas magnéticas o de un campo magnético, por ejemplo mediante un imán permanente, sobre una zona de la pared interior del reactor (pelota, perdigón o “pellet”). Seguidamente se separa el líquido sobrenadante y se descarta, por ejemplo por succión o por decantación. Dado que las partículas magnéticas se han inmovilizado del modo recién indicado, se impide en gran manera que estas partículas se eliminen junto con el líquido sobrenadante.

A continuación se suspenden de nuevo las partículas magnéticas inmovilizadas. Para ello se emplea un eluyente o un tampón de elución que sea apropiado para romper la unión entre la o las sustancias diana y las partículas magnéticas, de modo que las moléculas de sustancias diana queden libres de las partículas magnéticas y pueden separarse junto con el líquido eluyente, mientras que las partículas magnéticas se inmovilizan por acción de un campo magnético. Antes del paso de la elución pueden realizarse uno o varios pasos de lavado.

Para realizar el procedimiento separativo mediante partículas magnéticas se han descrito diversos dispositivos. En el documento DE 296 14 623 U1 se describe un separador magnético equipado con imanes permanentes móviles. Como alternativa se propone mover el reactor, que contiene las partículas magnéticas, con dispositivos mecánicos de accionamiento con respecto a un imán permanente instalado en una posición fija. El dispositivo descrito en el documento DE 100 63 984 A 1 trabajo según un principio similar, en este caso el soporte del imán es móvil y también es móvil el soporte del reactor.

Con los dispositivos recién mencionados se puede conseguir que las partículas magnéticas queden inmovilizadas o recogidas sobre la pared interior o sobre el fondo de un reactor en forma de “pelota” (perdigón o “pellet”). Pero estos dispositivos no son apropiados para sacar las partículas magnéticas del reactor. Por consiguiente, para separar el líquido de las partículas magnéticas se tendrá que succionar en cada caso el líquido del reactor individual en cuestión. Esto es un inconveniente porque implica un gran consumo de material (puntas de pipeta desechables). Por otro lado es inevitable que algunas partículas magnéticas resulten también succionadas; de ello resulta un elevado margen de error. Otros errores pueden venir causados por los líquidos perdidos por goteo, que pueden provocar contaminaciones cruzadas.

En el documento DE 100 57 396 C1 se propone un separador magnético, provisto de un gran número de varillas giratorias, que pueden magnetizarse con una bobina excitadora electromagnética. Sumergiendo esta varilla en el líquido que contiene las partículas magnéticas y sacando la varilla en estado magnetizado se pueden extraer las partículas magnéticas del líquido y eventualmente transferirlas a otro reactor. En este segundo reactor pueden soltarse de nuevo por desconexión de la bobina excitadora y entregarse a un líquido, por ejemplo a un líquido de lavado o de elución.

El inconveniente de este dispositivo consiste en que el campo magnético generado por la bobina excitadora no es suficientemente homogéneo, de modo que las varillas individuales, en función de su posición dentro de la bobina excitadora circular, están magnetizadas con intensidades diferentes. Este inconveniente se pone de manifiesto en especial cuando se necesita un número elevado de varillas. Por otro lado, la bobina excitadora necesita un espacio relativamente grande, de aquí se derivan limitaciones para el diseño.

Los dispositivos conocidos no son apropiados sobre todo para el tratamiento simultáneo de grandes cantidades de muestras, necesario para los casos de gran productividad (número elevado de muestras por unidad de tiempo; p.ej. las placas de microvaloración de 364 ó 1536 hoyos).

El cometido de la presente invención consiste, pues, en desarrollar dispositivos y procedimientos, que permitan realizar la separación de partículas magnéticas de líquidos y la transferencia de dichas partículas magnéticas de un líquido a otro, sin los inconvenientes recién mencionados. Los dispositivos y procedimientos deberán ser apropiados en especial para la aplicación a los procesos de alta productividad (número elevado de muestras por unidad de tiempo).

Estos y otros cometidos se consiguen de modo sorprendente con un dispositivo según la reivindicación principal y con los procedimientos según las reivindicaciones 24-27, así como con las formas de ejecución descritas en las reivindicaciones secundarias.

Por consiguiente, los dispositivos de la invención para la separación de partículas magnéticas o magnetizables de un líquido se caracterizan por las propiedades siguientes:

- los dispositivos tienen dos patas o núcleos magnéticos de un material magnético blando (de poca energía magnética); que forman un círculo magnético, eventualmente junto con otros componentes;

- entre los dos polos de los núcleos magnéticos existe un entrehierro, apropiado para alojar un recipiente o un gran número de recipientes;

- en uno de los dos polos está fijado de forma fija o removible un cabezal; en dicho cabezal está o están dispuestos de modo fijo o móvil, en sentido vertical, una varilla magnetizable o un gran número de varillas magnetizables;

- por lo menos un lugar del dispositivo hay un imán permanente, o un grupo de por lo menos dos imanes permanentes, que son móviles; esta disposición deberá permitir la generación de un campo magnético entre los dos polos y la conexión o desconexión del campo magnético por movimiento del o de los imanes;

- la zona del dispositivo, en la que el o los imanes móviles están dispuestos en forma de círculo magnético (circuito magnético en el hierro), está rodeada por lo menos parcialmente por un material que apantalla (blinda, protege) contra el campo magnético.

Las dos patas (núcleos magnéticos) son de un material magnético blando, por ejemplo de hierro dulce (en especial de aleaciones de Fe-Ni) o de acero magnetizable. Su sección transversal puede ser por ejemplo cuadrada, rectangular, circular u ovalada; el tamaño de la superficie de la sección transversal dependerá de la superficie de la sección transversal del campo magnético y puede situarse por ejemplo entre 20 y 100 cm^2. También es posible fijar las patas o núcleos magnéticos en un marco o carcasa de material no magnetizable.

Las dos patas están dispuestas en general una sobre otra, la pata que lleva el cabezal está dispuesta sobre aquella zona de la otra pata destinada a alojar el recipiente de líquido (es decir, el recipiente que contiene la muestra).

El cabezal puede fijarse de modo que pueda soltarse, con lo cual se permite por ejemplo el reemplazo o sustitución de los cabezales por distintos números o tipos (longitudes, diámetros; fijos o móviles) de varillas magnetizables. El número de varillas dependerá del número de muestras o de recipientes de líquido, que tengan que analizarse al mismo tiempo. Como recipientes se emplean con preferencia placas de microvaloración, especial las que tienen 96, 384 ó 1536 hoyos (“wells”), de modo que para tales casos estén previstos los cabezales correspondientes, por ejemplo con 96, 384 ó 1536 varillas magnetizables. Como recipientes se toman también en consideración los tubos o reactores de muestras que tienen un volumen por ejemplo de 0,015 a 100 ml, que pueden tratarse de modo individual o en grupo, en cada caso en combinación con varillas magnetizables adaptadas.

Las varillas, opcionalmente también el cabezal, se fabrican también de un material magnético blando, ya descrito previamente. Su longitud y diámetro dependerán de la finalidad de uso pretendida, en especial de las dimensiones de los recipientes y de los volúmenes de líquido y podrán variar en consonancia.

Está previsto además que las varillas tengan puesto un forro en cada caso arrancable y sustituible, con el fin de evitar las contaminaciones cruzadas entre diversas muestras de líquidos. Para ello está previsto con preferencia un dispositivo especial que permite desechar automáticamente los forros usados y aportar y colocar los forros nuevos.

Con la colocación de un imán permanente, que puede estar formado por varios imanes individuales, se genera un campo magnético fundamentalmente homogéneo entre los polos de las patas o núcleos magnéticos. De este modo es posible la colocación de un gran número de varillas, por ejemplo en varias filas, gracias a ello el campo magnético de cada una de las varillas es aproximadamente de la misma intensidad; esto es ventajoso sobre todo con vistas a los procedimientos de alta productividad. Los dispositivos de la invención tienen además la ventaja de que las partículas magnéticas, en estado activado, se acumulan fundamentalmente en la punta de las varillas.

Según la invención, el o los imanes permanentes están situados de modo móvil con respecto al círculo magnético del dispositivo, de modo que el campo magnético entre los polos pueda activarse o desconectarse alternando con el movimiento del o de los imanes. El o los imanes se mueven para ello dentro del círculo magnético o entrando o después saliendo de nuevo del círculo magnético. Es decir, el campo magnético entre los polos se activa cuando el o los imanes permanentes se encuentran en una primera posición y el campo magnético se desactiva entre los polos cuando el o los imanes permanentes se hallan en una segunda posición. En dicha segunda posición, el o los imanes se hallan con preferencia fuera del círculo magnético.

El campo magnético puede activarse y desactivarse moviendo el o los imanes dentro del círculo magnético en el hierro (p.ej. por rotación), o introduciendo el o los imanes desde fuera hacia dentro del círculo magnético (“activación”, “conexión”) y después sacándolos de nuevo hacia fuera (“desactivación”, “desconexión”).

Con la posibilidad de activar o desactivar el campo magnético se puede emplear el dispositivo para, con las varillas magnetizables, sacar las partículas magnéticas de un primer líquido y transferirlas a un segundo líquido, en el cual se liberan de nuevo. Con ello se permite además utilizar las varillas para otras funciones adiciones, por ejemplo como varillas agitadoras.

Para la fabricación de los imanes permanentes pueden utilizarse en principio todos los materiales magnéticos de gran remanencia, que los expertos ya conocen, en especial las ferritas, las aleaciones de Al-Ni-Co y los imanes de tierras raras (con preferencia de Nd-Fe-B); estos materiales magnéticos y los imanes correspondientes son productos comerciales, suministrados por diversos fabricantes.

Aquella zona del dispositivo, en la que está o están alojados el o los imanes móviles dentro del círculo magnético en el hierro, está rodeada por lo menos parcialmente por un material que apantalla (blinda, protege) contra el campo magnético. Como material apantallante puede utilizarse un material magnético blando y/o un material apantallante contra campos magnéticos, que los expertos ya conocen, p.ej. hojalata o mumetal. Este material apantallante se coloca alrededor del o de los imanes móviles de modo que, en estado desactivado, no haya ninguna fuerza magnética que pueda actuar sobre los recipientes de líquidos de muestra que se hallan en el entrehierro del círculo magnético.

Es especialmente preferido el apantallamiento que rodea por completa la zona, en la que se ha o se han colocado el o los imanes permanentes. Para ello puede formarse en especial un anillo de cortocircuito.

El dispositivo está construido de manera que con preferencia la zona del dispositivo, en la que están alojados el o los imanes móviles dentro del círculo magnético en el hierro, en el caso de un movimiento del o de los imanes dentro del círculo magnético en el hierro o hacia dentro del mismo, dicha zona esté rodeada por lo menos parcialmente por un material que la apantalle (blinde) contra el campo magnético.

Según una forma de ejecución especialmente preferida, las dos patas del dispositivo en la cara opuesta a los dos polos están unidas entre sí por un material también magnetizable (material magnético blando), de modo que se forme un círculo magnético o un anillo de magnetización, que está completamente cerrado, excepto en el entrehierro entre los polos.

El o los imanes permanentes móviles está/están dispuestos con preferencia entre las dos patas y en su otro extremo (es decir, opuesto a los polos). En caso de las dos patas, tal como se ha descrito, estén unidas entre sí, entonces el o los imanes permanentes están alojados con preferencia en o sobre la zona que une a los dos patas. El o los imanes está o están alojados de modo móvil con preferencia en un encaje previsto al efecto en una de las patas o en la pieza de unión de las dos patas.

Para permitir el movimiento del o de los imanes permanentes para activar y desactivar el campo magnético, el imán o el grupo de varios imanes, puede estar dispuesto de forma giratoria o de forma abatible en un encaje previsto al efecto. Para girarse o abatirse, el imán puede alojarse en una posición, en la que sus polos o su campo magnético apunten en dirección al círculo magnético o en dirección a las patas (estado activado, intensidad máxima de campo entre los polos de las patas), o el imán pueden ponerse en otra posición, en la que el campo magnético que sale de él se dirige fundamentalmente en sentido perpendicular a la dirección mencionada (estado desactivado). El imán o los imanes puede o pueden girarse o abatirse también en una posición intermedia, para conseguir que la intensidad de campo entre los polos de las patas tenga un valor menor que el valor máximo.

Como alternativa es también posible meter el o los imanes por desplazamiento, de modo que el o los imanes puedan introducirse en el círculo magnético desplazándolos hacia dentro (activación) o bien sacándolos de nuevo fuera del mismo (desactivación, desconexión).

El movimiento (p.ej. abatir, girar, desplazar) puede realizarse directa o indirectamente de modo manual o bien mediante uno o varios electromotores, o por medios neumáticos o hidráulicos; son también posibles las combinaciones de estos medios. Los dispositivos de accionamiento pueden incluir también otros medios que los expertos ya conocen, p.ej. varillas (vástagos) o engranajes.

Según una forma preferida de ejecución está previsto que las dimensiones del movimiento del o de los permanentes pueda determinarse por adelantado. De este modo puede ajustarse la intensidad de campo magnético a un valor determinado, en función de la correspondiente finalidad de uso. Esto puede conseguirse en especial prefijando y recorriendo un determinado ángulo de giro o de abatimiento o un determinado tramo de desplazamiento.

Según otra forma de ejecución está previsto que el cabezal que lleva las varillas magnetizables puede introducirse de forma móvil. El cabezal puede ser móvil en especial en el plano horizontal. En tal caso, los medios de accionamiento (p.ej. eléctricos, neumáticos, hidráulicos), los engranajes, las varillas, etc. están unidos con preferencia con dicho cabezal de modo que este sea apropiado para efectuar de forma regulable movimientos de sacudida o agitación (p.ej. movimientos circulares o movimientos orbitales).

Es preferido además que el la o las varillas magnetizables mencionadas estén alojadas en el cabezal correspondiente de modo que puedan girar (alrededor de su eje longitudinal) y pueden ponerse en rotación durante el tratamiento de un líquido que contiene partículas magnéticas, de modo que produzcan el mezclado intenso o para que aceleren la separación de las partículas de las varillas. La rotación se realiza con preferencia con electromotores.

Para separar las partículas magnéticas se colocan los líquidos, que contienen dichas partículas, en el entrehierro del dispositivo, debajo de las varillas magnetizables, para ello pueden utilizarse recipientes del tipo mencionado en la introducción. Para ello está previsto con preferencia por lo menos un dispositivo de soporte, que puede posicionarse debajo de las varillas, de modo que las varillas se dirijan hacia el interior de los orificios de los recipientes. Este dispositivo soporte puede adoptar por ejemplo la forma de una placa soporte.

Por lo demás son preferidas las formas de ejecución, en las que el dispositivo soporte (de fijación) es móvil en una o varias direcciones de un plano fundamentalmente horizontal; como alternativa o además de ello, el dispositivo soporte puede ser móvil en sentido vertical. El movimiento se realiza con preferencia con un electromotor o por medios neumáticos o hidráulicos o por combinación de estos medios.

Los dispositivos de soporte pueden configurarse también en especial de modo que sean apropiados para efectuar movimientos de sacudida (agitación). Los expertos ya conocen los requisitos de diseño que tienen que adoptarse a tal efecto. Está previsto además que tanto el cabezal como el dispositivo soporte puedan moverse y puedan emplearse para efectuar movimientos de sacudida. De este modo es posible realizar un mezclado intenso del líquido de la muestra cuando las varillas están sumergidas en él.

Por lo demás es preferido que haya un dispositivo regulador o controlador, que puede regular el movimiento vertical del o de los dispositivos de soporte de modo que con un movimiento vertical se realice la inmersión de las varillas (7) en los recipientes (10) llenos de líquido.

El dispositivo soporte mencionado puede formar parte en especial de un sistema de robot de laboratorio controlado por un ordenador y estar configurado de modo que con preferencia un gran número de recipientes individuales ya mencionados o de grupos de tales recipientes, en especial de placas de microvaloración, se coloquen en una posición debajo de dichas varillas, que puede cambiarse de nuevo después de un período determinado de tiempo por una nueva posición debajo de dichas varillas. De este modo es posible lograr una gran productividad (un gran número de análisis por unidad de tiempo).

Según otra forma especialmente preferida de ejecución de la invención está previsto que el dispositivo esté controlado por un ordenador que ejecuta un programa informático y esté conectado con este. De este modo puede

efectuarse o controlarse una de las siguientes funciones del dispositivo o pueden coordinarse entre sí por lo menos de las funciones mencionadas a continuación:

- el movimiento del o de los imanes permanentes para activar y desactivar el campo magnético, en especial la duración de las fases de activación y desactivación así como la intensidad del campo magnético;
- la velocidad y la duración de la rotación en el caso de varillas giratorias;
- el movimiento del cabezal en el plano horizontal, en especial la duración, la frecuencia y la amplitud del movimiento de sacudida (agitación);
- el movimiento del o de los dispositivos soporte para posicionar los recipientes o grupos de recipientes de modo alternado debajo de las varillas y a continuación sacarlos de nuevo de esta posición, en especial la velocidad y la frecuencia de los movimientos así como la duración de la permanencia del dispositivo soporte debajo de las varillas;
- el movimiento vertical del dispositivo soporte para sumergir la o las varillas en el líquido del o de los recipientes y sacarlas de nuevo de él; en especial la profundidad de inmersión, la duración y la frecuencia;
- si estuvieran previstos, el movimiento de rotación o de agitación del o de los dispositivos soporte, en especial la velocidad de rotación, la amplitud y los intervalos entre las distintas fases de trabajo.

Los dispositivos de la invención pueden combinarse de modo ventajoso con otros dispositivos para el tratamiento automatizado del material de las muestras. Por lo demás pueden disponerse también uno junto a otro o combinarse entre sí dos o más dispositivos de la invención.

La invención abarca también los dispositivos del tipo descrito previamente, que están subordinados a uno o varios de los dispositivos que se mencionan a continuación, cuyas funciones se coordinan mediante una regulación común con las funciones del dispositivo:

- uno o varios dispositivos de calentamiento o enfriamiento termostatizables;
- una o varias máquinas de pipeteo para dosificar líquidos, en especial reactivos;
- uno o varios dispositivos de succión para sacar líquido de los recipientes;
- uno o varios dispositivos para agitar o mezclar los líquidos contenidos en los recipientes;
- aparatos analíticos, en especial para realizar mediciones fotométricas o detecciones de luminiscencia.

La invención comprende además procedimientos de separación una sustancia diana de una mezcla de materiales en forma líquida. Este método consta en general de los pasos siguientes:

a) la adición de partículas magnéticas o magnetizables, que tienen propiedades de fijación específica sobre la sustancia diana;
b) la colocación de un volumen predeterminado de la mezcla en el entrehierro entre los dos polos de un círculo magnético y la inmersión de una varilla magnetizable dentro de la mezcla, dicha varilla está conectada a uno de los polos del círculo magnético y el campo magnético está inicialmente desactivado;
c) la activación del campo magnético por cambio de posición de un imán permanente dispuesto dentro o junto al círculo magnético, con lo cual la varilla se magnetiza y las partículas se acumulan fundamentalmente en el extremo inferior de esta varilla; a continuación la varilla y las partículas pegadas sobre ella se sacan de la mezcla líquida;
d) la inmersión de la varilla y las partículas pegadas sobre ella en un volumen predeterminado de líquido, que produce la elución de la sustancia diana, extrayéndola de las partículas;
e) la elevación de la varilla sacándola del líquido eluyente, las partículas continúan pegadas sobre la varilla y de este modo se separan del líquido.

Para mejorar la pureza y el rendimiento puede ser ventajoso, después del paso d), liberar las partículas en el líquido por desactivación del campo magnético, mezclarlas bien y después recogerlas de nuevo sobre las varillas por activación del campo magnético. El mezclado intenso puede conseguirse por ejemplo por rotación de las varillas o por agitación (sacudimiento) del dispositivo soporte y/o del cabezal.

Además, el procedimiento descrito puede incluir opcionalmente uno o varios procesos de lavado; un proceso de lavado de este tipo puede realizarse por ejemplo después del paso c) y consistir en las acciones siguientes:

- la inmersión de la varilla y las partículas pegadas en ella en un volumen predeterminado de líquido de lavado;
- la desactivación del campo magnético por alejamiento del imán permanente; de este modo las partículas quedan libres dentro del líquido;
- el mezclado;
- la activación del campo magnético por cambio de posición de un imán permanente dispuesto dentro del círculo magnético o junto a él, con lo cual la varilla se magnetiza y las partículas se acumulan fundamentalmente en el extremo inferior de la varilla;
- la extracción de la varilla del líquido de lavado;
- la elución de la sustancia diana, del modo descrito en los pasos d) y e).

Empleando uno de los dispositivos de la invención antes descritos pueden realizarse los procedimientos mencionados de forma especialmente simple y rápida. Los dispositivos y procedimientos de la invención son adecuados de modo especialmente ventajoso para los ámbitos de uso mencionados en la introducción, en especial para métodos de gran productividad.

La invención se ilustra seguidamente con las figuras esquemáticas adjuntas. Los signos de referencia empleados en todas las figuras tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa. Las figuras son representaciones esquemáticas, por lo tanto las relaciones de tamaño reales pueden ser distintas de las representadas.

En las figuras 1A y 1B se representa una forma de ejecución del dispositivo de la invención en una vista lateral. El dispositivo (1) comprende dos patas magnetizables (2,3) de un círculo magnético, dichas patas están unidas entre sí en la zona (6). En el extremo opuesto de las patas se hallan los dos polos (4,5), con el correspondiente entrehierro (12) entre ambos. El polo (4) de la pata superior (2) lleva un cabezal (8), en el que se alojan las varillas magnetizables (7). Debajo de las varillas está el dispositivo soporte (11), que es solidario con el polo (5) de la otra pata (3) o por lo menos está en contacto con este. En el dispositivo soporte está dispuesto un recipiente de muestra (9) con varios hoyos (10) para la recepción de las muestras líquidas, fijado por ejemplo de modo removible sobre el dispositivo soporte (11).

En el lado opuesto al entrehierro (12) existe en la zona (6) que une a las dos patas un vaciado (nicho) (16), en el que se aloja un imán permanente (15) de tipo varilla o sillar, en posición girable. Alrededor de la zona del imán permanente se coloca un anillo de cortocircuito (20) (este se representa interrumpido en la zona del imán girable). En la figura 1A se representa el dispositivo en estado desactivado (desconectado); la posición del imán permanente (15) es fundamentalmente perpendicular a la dirección del círculo magnético; el campo magnético del imán permanente se conduce al anillo de cortocircuito (20).

En la figura 1B se representa el mismo dispositivo en estado activado (conectado). La posición del imán permanente (15) apunta fundamentalmente a la dirección del círculo magnético. De este modo se genera un campo magnético entre los polos (4,5) y por tanto también en los extremos de las varillas (7), que puede utilizarse para atraer las partículas magnéticas.

En la figura 1C se representa la sección del dispositivo representado en las figuras 1A y 1B, en el plano marcado con la línea discontinua “a” (figura 1B). Las flechas (17) indican esquemáticamente la dirección del campo magnético en estado activado.

En las figuras 1D y 1E se representa también esquemáticamente en una vista lateral otra forma de ejecución de los dispositivos de la invención, en la que el imán empleado tiene forma de sillar plano y los polos se hallan en las dos superficies laterales grandes. En la figura 1D se representa el estado activado (el campo magnético discurre en la dirección del círculo magnético); en la figura 1E se representa el estado desactivado. La posición del anillo de cortocircuito (20) está meramente indicada. Los demás elementos, representados en las figuras 1A, 1B, se omiten para simplificar la figura.

En las figuras 2 y 3 se representan, también en una vista lateral, otras variantes de diseño de los dispositivos de la invención.

En la figura 4 se representa el dispositivo (1) de las figura 1A/B en una vista desde arriba; en ella se observa la forma circular del anillo de cortocircuito (20). En la forma de ejecución representada, el anillo de cortocircuito (20) se diseña de manera que no esté completamente pegado al círculo magnético, sino que haya una cavidad hueca (22). De este modo se facilita o permite el acceso al imán girable (15). El anillo de cortocircuito (20) puede estar formado por dos mitades (20a, 20b) o por más partes, tal como se indica con la línea punteada 21, con el fin de facilitar el montaje y desmontaje.

En la figura 5 se representa una forma de ejecución del dispositivo de la invención (también en vista lateral), en la que está previsto un vaciado o nicho (16) para alojar un imán permanente (15) desplazable (flecha de doble dirección). En la figura 5 se representa el estado activado, en el que el imán permanente genera un campo magnético entre los polos (4,5). Para desactivar (desconectar) el campo magnético se desplaza el imán hacia fuera, sacándolo del círculo magnético del dispositivo (1).

En la figura 6 se representa una variante del dispositivo representado en las figuras 1A/B, en la que las dos patas (3,4) tienen longitudes diferentes.

En las figuras de 7A a 7D se representan diversas vistas de una forma especialmente preferida de ejecución, en la que se coloca un imán (15) sobre una base (40), que puede girar en el plano horizontal alrededor del eje Y. De este modo, por rotación de la base (40) el imán (15) puede introducirse en el círculo magnético (estado activado, figura 7C,7D) o bien puede sacarse de la zona del círculo magnético (figuras 7A, 7B). El anillo de cortocircuito (20), no representado en estas figuras (figuras de 7A a 7D), presenta un vaciado o nicho apropiado en la zona de la base

(40), o bien el material de apantallamiento no cubre la totalidad de este lado del dispositivo. La base (40) tiene con preferencia la forma de un disco giratorio o bien de un brazo giratorio, que puede moverse con los dispositivos ya conocidos de accionamiento. Sobre la base pueden alojarse opcionalmente dos o más imanes.

En las figuras de 7A, 7C, se representa una sección de la superficie del eje giratorio Y; en las figura 7B, 7D se representa en cada caso una vista del mismo dispositivo desde arriba.

En la figura 8 se representa una vista lateral de una forma de ejecución del dispositivo de la invención (1); en este caso las dos patas (2,3) no están unidas entre sí por una zona común (6). El imán girable (15) está dispuesto entre ambas patas (2,3), en el lado puesto al entrehierro. El anillo de cortocircuito (20) se representa como sección.

En la figura 9 se representa una vista frontal de la pata delantera (4) de un dispositivo de la invención con el cabezal (8) y las varillas (7) alojadas en él. Debajo de las varillas está posicionado un dispositivo soporte (8), en el que están colocados varios recipientes (10) en filas. El dispositivo soporte puede moverse en el plano horizontal en diversas direcciones y también hacia arriba y hacia abajo (flechas).

En la figura 10 (a-d) se representan en una sección longitudinal ejemplos de diversas formas de varillas magnetizables (7). Las partículas atraídas por acción del campo magnético se marcan con el número (30). En la figura 9d se representa una varilla provista de un forro sustituible (25).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para separar partículas magnéticas o magnetizables (30) de un líquido empleando un campo magnético, en el que:

- el dispositivo (1) tiene dos patas (2,3) de un material magnético blando;
- entre los dos polos (4,5) de las patas (2,3) existe un entrehierro (12) apropiado para recibir (alojar) un recipiente o un gran número de recipientes (9,10);
- en uno de los dos polos (4) está colocado un cabezal (8) de forma fija o removible, en el que están alojadas en sentido vertical una varilla magnetizable o un gran número de varillas de este tipo (7), de forma fija o móvil;
- por lo menos en una posición del dispositivo está alojado un imán permanente (15), o un grupo de por lo menos dos imanes permanentes, de forma móvil, de modo que generen un campo magnético (17) entre los dos polos (4,5) y el campo magnético se activa o se desactiva moviendo el o los imanes (15) y en el que
- la posición del dispositivo en la que está o están alojados el o los imanes móviles está rodeada por lo menos parcialmente por un material (20) que apantalla (blinda) contra el campo magnético.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque las dos patas (2,3) está unidas entre sí por el lado opuesto (6) a los polos (4,5) y, de este modo, forman un círculo magnético.

3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el o los imanes están dispuestos dentro del círculo magnético de modo móvil, en especial girable (rotatorio), o porque el o los imanes están dispuestos de manera que puedan moverse desde fuera hacia dentro del círculo magnético y después puedan moverse de nuevo desde dentro hacia fuera.

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la zona del dispositivo, en la que están el o los imanes móviles dentro del círculo magnético, está rodeada por lo menos parcialmente por un material que apantalla contra el campo magnético.

5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la zona del dispositivo, en la que están el o los imanes móviles dentro del círculo magnético, en el caso de movimiento del o de los imanes dentro del círculo magnético o hacia el interior del círculo magnético, está rodeada por lo menos parcialmente por un material que apantalla contra el campo magnético.

6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el o los imanes permanentes están alojados dentro de un vaciado (nicho) (16) al efecto, en posición girable o abatible.

7. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el o los imanes permanentes están alojados dentro de un vaciado (nicho) (16) al efecto, en posición desplazable.

8. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el o los imanes permanentes están dispuestos sobre una base (40), que permite mover al imán o a los imanes permanentes hacia el interior del círculo magnético y después sacarlos de nuevo fuera de dicho círculo.

9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el movimiento del o de los imanes permanentes se realiza con un motor eléctrico o por medios neumáticos o hidráulicos.

10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las dimensiones del movimiento, en especial el ángulo de giro o el tramo recorrido durante el desplazamiento del o de los imanes permanentes, puede determinarse por adelantado, con el fin de ajustar la intensidad del campo magnético al valor deseado.

11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la zona del círculo magnético, en la que está o están alojados el o los imanes móviles, está completamente rodeada por un material que apantalla contra el campo magnético, dicho apantallamiento está configurado con preferencia en forma de anillo de cortocircuito (20).

12. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho cabezal (8) es móvil en el plano horizontal, con preferencia para efectuar movimientos de sacudida (agitación).

13. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho cabezal (8) lleva un gran número de varillas magnetizables (7), dispuestas en filas.

14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el cabezal (8) está fijado de forma sustituible.

15. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la o las varillas mencionadas (7) están dispuestas en forma girable y pueden efectuar movimientos de rotación alrededor de su eje longitudinal cuando se accionan con un motor eléctrico.

16. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la o las varillas mencionadas (7) están revestidas en cada caso con un forro arrancable y sustituible (25).

17. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dispositivo cuenta por lo menos con un dispositivo soporte (11) para soportar el o los recipientes mencionados (9, 10), apropiado para posicionar el o los recipientes debajo del cabezal mencionado y de las varillas correspondientes.

18. Dispositivo según la reivindicación 17, caracterizado porque el o los dispositivos soporte pueden moverse en el plano horizontal y/o vertical, accionados con preferencia por un motor eléctrico o por medios neumáticos o hidráulicos.

19. Dispositivo según la reivindicación 18, caracterizado porque el o los dispositivos soporte se colocan para realizar movimientos de sacudida (agitación).

20. Dispositivo según una de las reivindicaciones de 17 a 19, caracterizado porque el o los dispositivos de soporte forman parte de un sistema de robot de laboratorio controlado por un ordenador, y está o están diseñados para que un gran número de los recipientes individuales mencionados o de grupos de tales recipientes, en especial placas de microvaloración, se coloquen alternando en un posición debajo de dicha varillas y después de un período de tiempo predeterminado se coloquen de nuevo en un posición situada fuera de la zona existente debajo de las varillas.

21. Dispositivo según una de las reivindicaciones de 17 a 20, caracterizado porque el movimiento vertical de los dispositivos de soporte (11) puede controlarse o regularse con una unidad de regulación y control, de modo que con un movimiento hacia arriba se realice la inmersión de las varillas (7) dentro de los recipientes (10) que contienen líquido.

22. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dispositivo está controlado por un ordenador que actúa con arreglo a un programa informático y está conectado a dicho ordenador, gracias al cual se puede controlar o regular por lo menos una de las funciones siguientes, o bien se pueden coordinar entre sí por lo menos dos de las funciones mencionadas a continuación:

- el movimiento del o de los imanes permanentes para activar y desactivar el campo magnético, en especial la duración de las fases de activación y desactivación así como la intensidad del campo magnético;
- la velocidad y la duración de la rotación en el caso de varillas giratorias;
- el movimiento del cabezal en el plano horizontal, en especial la duración, la frecuencia y la amplitud del movimiento de sacudida (agitación);
- el movimiento del o de los dispositivos soporte para posicionar los recipientes o grupos de recipientes de modo alternado debajo de las varillas y a continuación sacarlos de nuevo de esta posición, en especial la velocidad y la frecuencia de los movimientos así como la duración de la permanencia del dispositivo soporte debajo de las varillas;
- el movimiento vertical del dispositivo soporte para sumergir la o las varillas en el líquido del o de los recipientes y sacarlas de nuevo de él; en especial la profundidad de inmersión, la duración y la frecuencia;
- si estuvieran previstos, el movimiento de rotación o de agitación del o de los dispositivos soporte, en especial la velocidad de rotación, la amplitud y los intervalos entre las distintas fases de trabajo.

23. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque están subordinados al mismo uno o varios de los dispositivos mencionados a continuación, cuyas funciones pueden coordinarse con las funciones del dispositivo gracias a un control común:

- uno o varios dispositivos de calentamiento o enfriamiento termostatizables;
- una o varias máquinas de pipeteo para dosificar líquidos, en especial reactivos;
- uno o varios dispositivos de succión para sacar líquido de los recipientes;
- uno o varios dispositivos para agitar o mezclar los líquidos contenidos en los recipientes;
- aparatos analíticos, en especial para realizar mediciones fotométricas o detecciones de luminiscencia.

24. Procedimiento para separar una sustancia diana de una mezcla de sustancias existente en forma líquida, que consiste en los pasos siguientes:

a) la adición de partículas magnéticas o magnetizables, que tienen propiedades de fijación específica sobre la sustancia diana;
b) la colocación de un volumen predeterminado de la mezcla en el entrehierro entre los dos polos de un círculo magnético y la inmersión de una varilla magnetizable dentro de la mezcla, dicha varilla está conectada a uno de los polos del círculo magnético y el campo magnético está inicialmente desactivado;

c) la activación del campo magnético por cambio de posición de un imán permanente dispuesto dentro o junto al círculo magnético, con lo cual la varilla se magnetiza y las partículas se acumulan fundamentalmente en el extremo inferior de esta varilla;
d) la inmersión de la varilla y las partículas pegadas sobre ella en un volumen predeterminado de líquido, que produce la elución de la sustancia diana, extrayéndola de las partículas;
e) la elevación de la varilla sacándola del líquido eluyente.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque después del paso d) se realizan los pasos siguientes:

f) la desactivación del campo magnético, cambiando la posición del imán permanente por la opuesta, con lo cual las partículas se liberan en el líquido;
g) el mezclado;
h) la activación del campo magnético, cambiando la posición de un imán permanente existente en o junto al círculo magnético, con lo cual la varilla se magnetiza y las partículas se acumulan fundamentalmente en el extremo inferior de la varilla;
i) la elevación de la varilla, sacándola del líquido de elución.

26. Procedimiento según la reivindicación 24 ó 25, caracterizado porque después del paso c) se realizan los pasos siguientes:

k) la inmersión de la varilla y las partículas pegadas a ella en un volumen predeterminado de líquido de lavado;
l) la desactivación del campo magnético por alejamiento del imán permanente; de este modo las partículas quedan libres dentro del líquido;
m) el mezclado;
n) la activación del campo magnético por cambio de posición de un imán permanente dispuesto dentro del círculo magnético o junto a él, con lo cual la varilla se magnetiza y las partículas se acumulan fundamentalmente en el extremo inferior de la varilla;
o) la extracción de la varilla del líquido de lavado;
p) la elución de la sustancia diana, del modo descrito en los pasos d) y e) de la reivindicación 24 o según la reivindicación 25.

27. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 24 a 26, caracterizado porque se realiza empleando un dispositivo descrito en una de las reivindicaciones de 1 a 23.

FIG. 1A

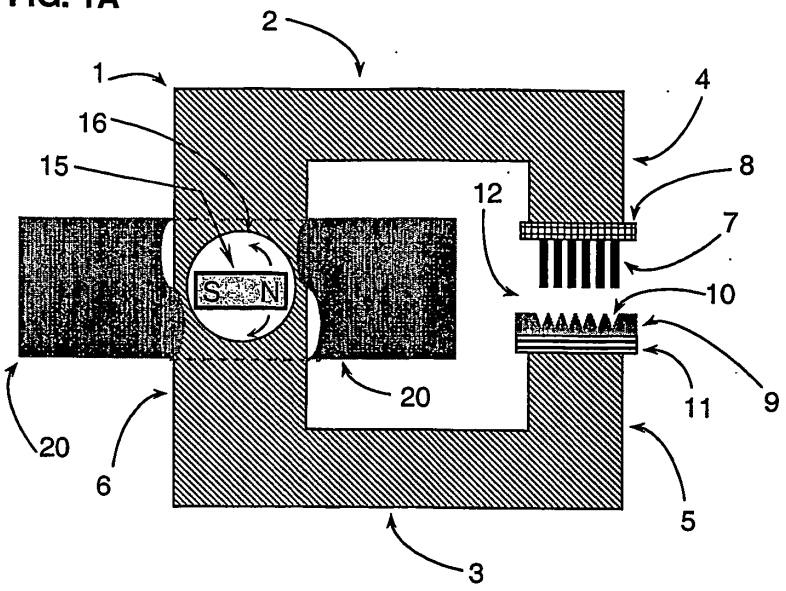
2
1
16
15
4
8
12
7
S
N
10
9
11
20
20
6
5
3

FIG. 1B

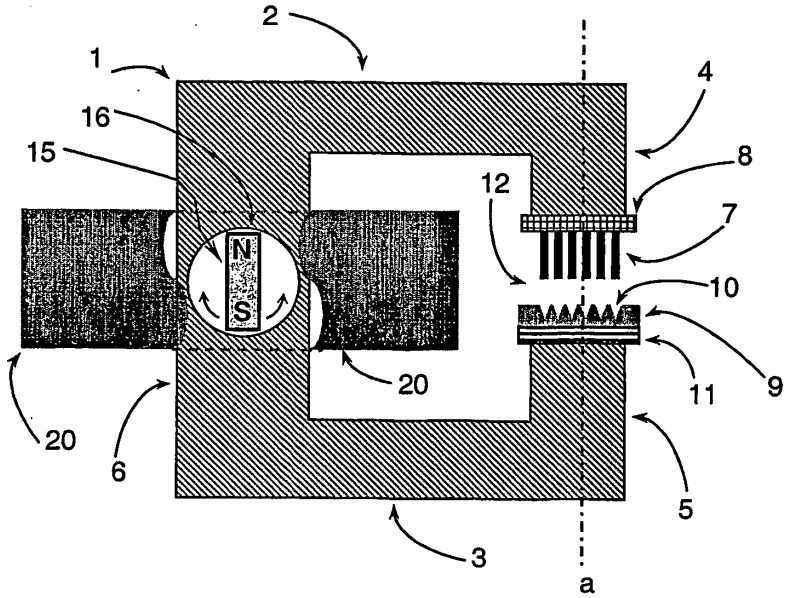
2
1
16
15
4
8
12
7
N
S
10
9
11
20
20
6
5
3
a

FIG. 1C

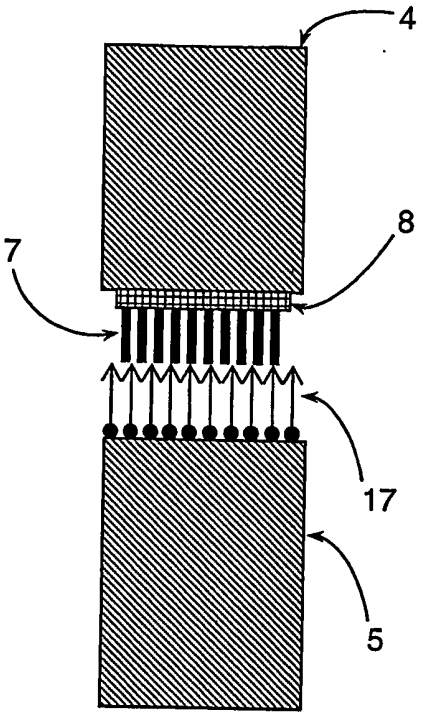

FIG. 1D

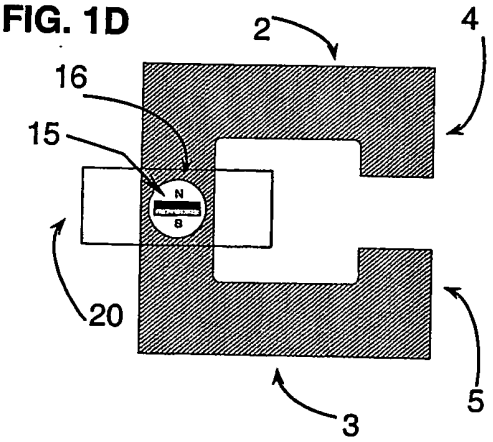

FIG. 1E

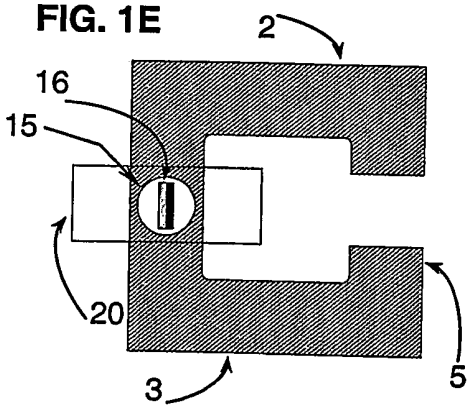

FIG. 2

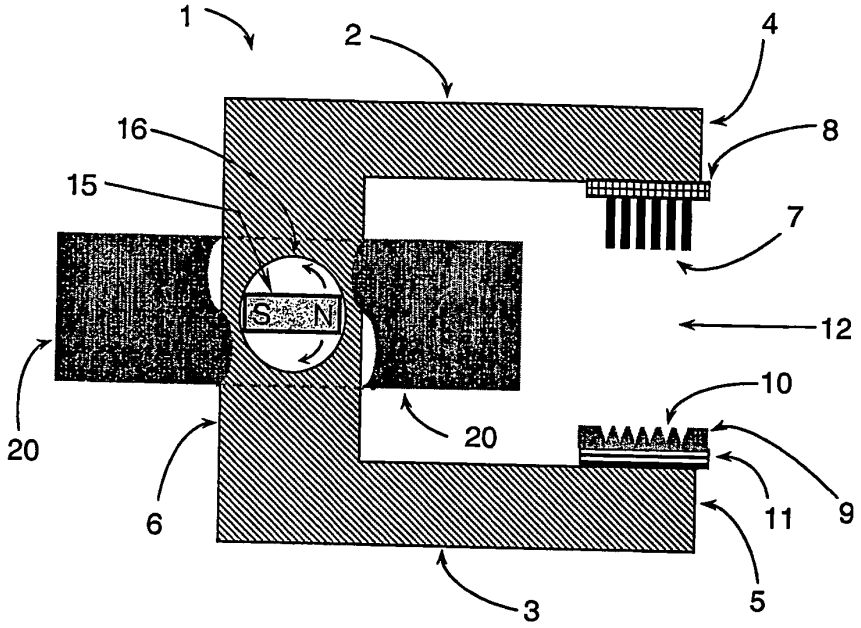
1
2
4
16
8
15
7
S
N
12
10
20
20
9
6
11
5
3

FIG. 3

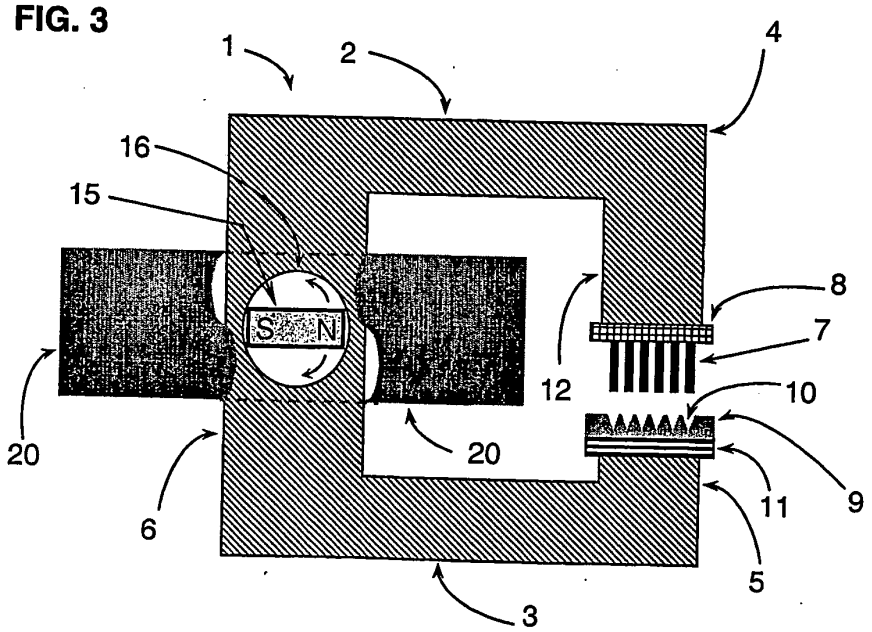
1
2
4
16
15
8
S
N
7
12
10
20
20
9
11
6
5
3

FIG. 4

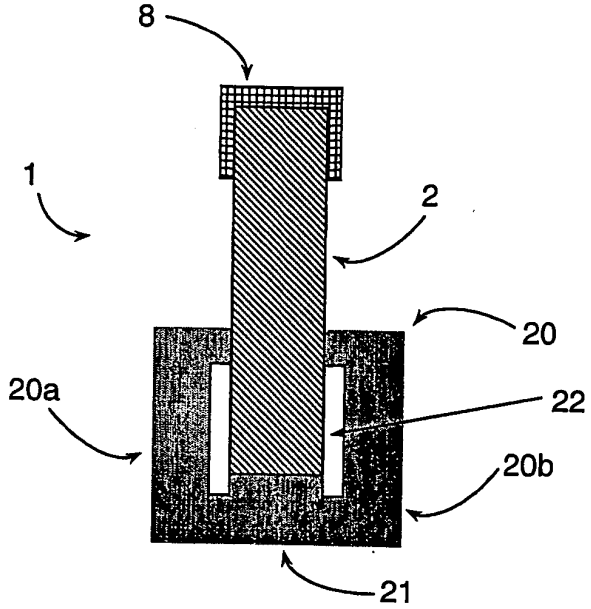

FIG. 5

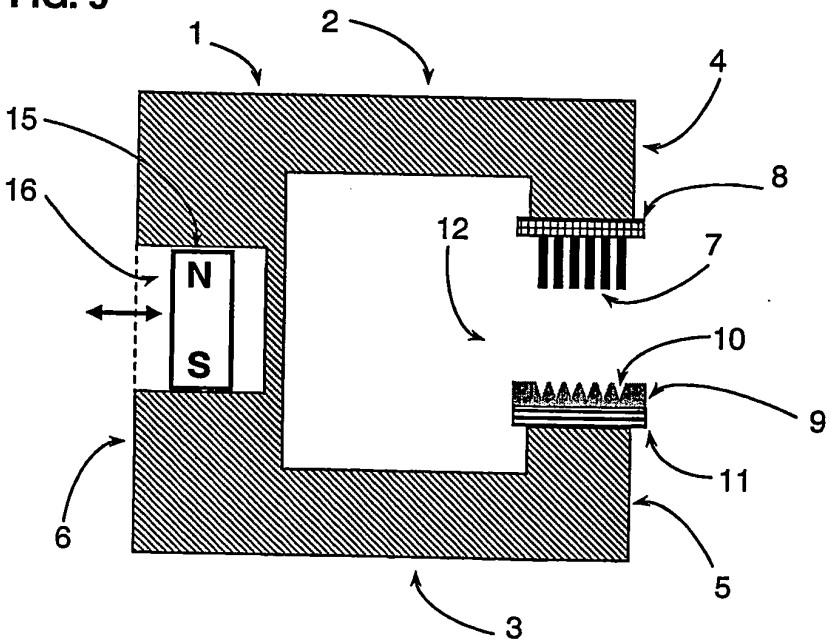

FIG. 6

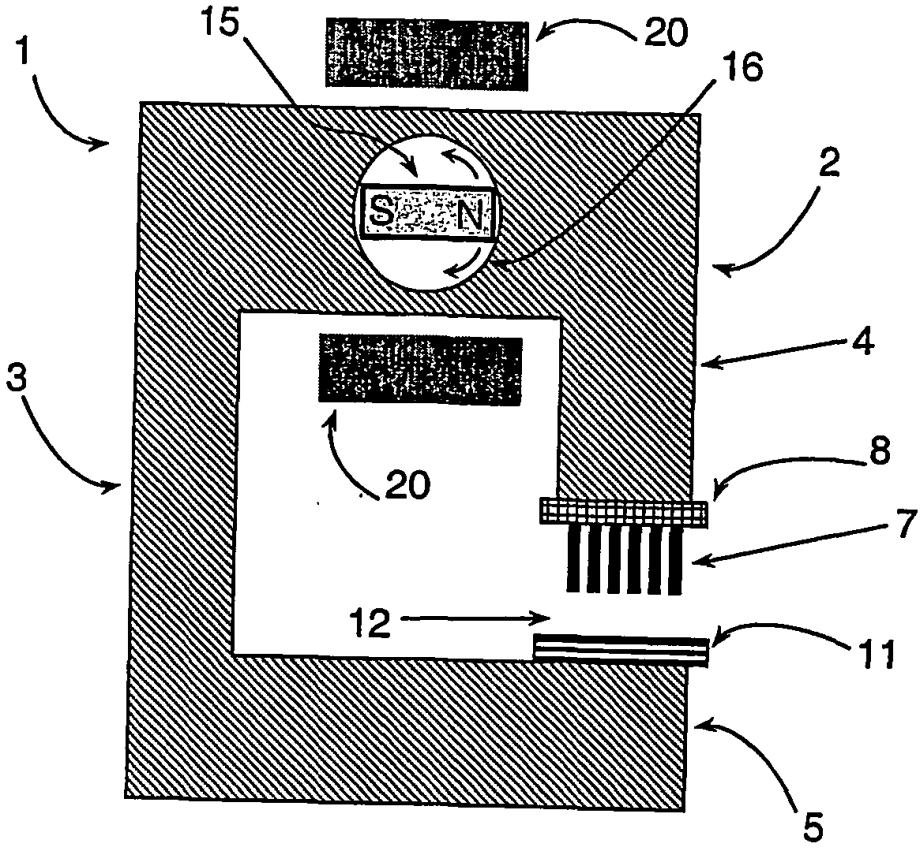

FIG. 7A

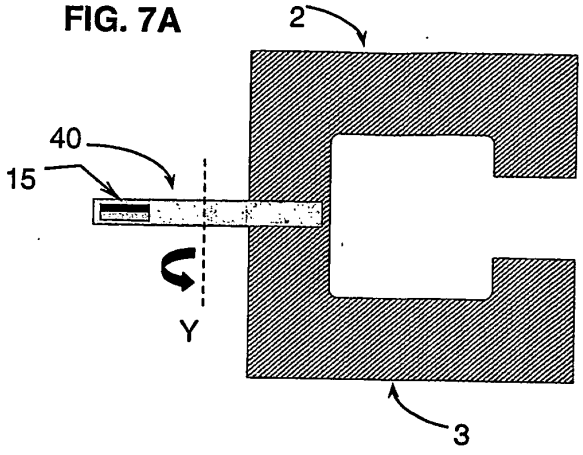

FIG. 7B

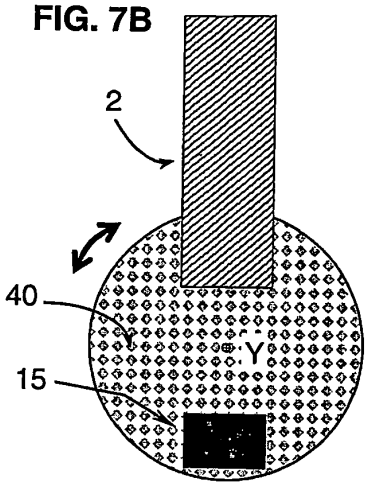

FIG. 7C

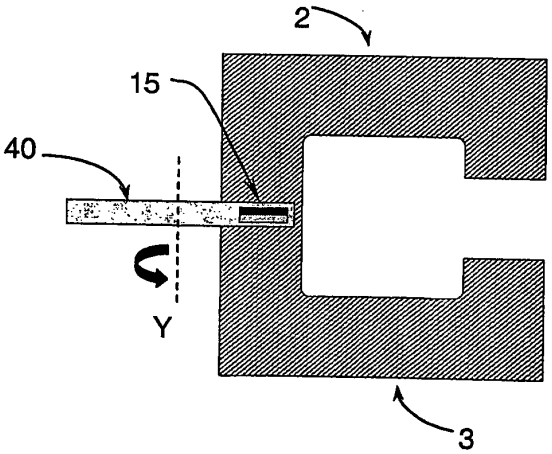

FIG. 7D

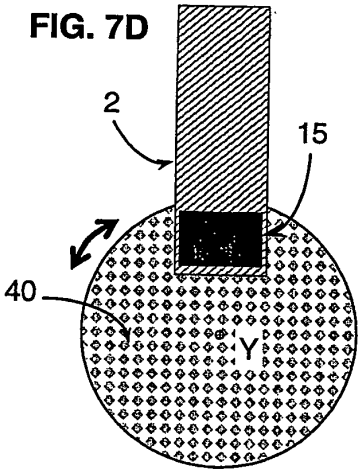

FIG. 8

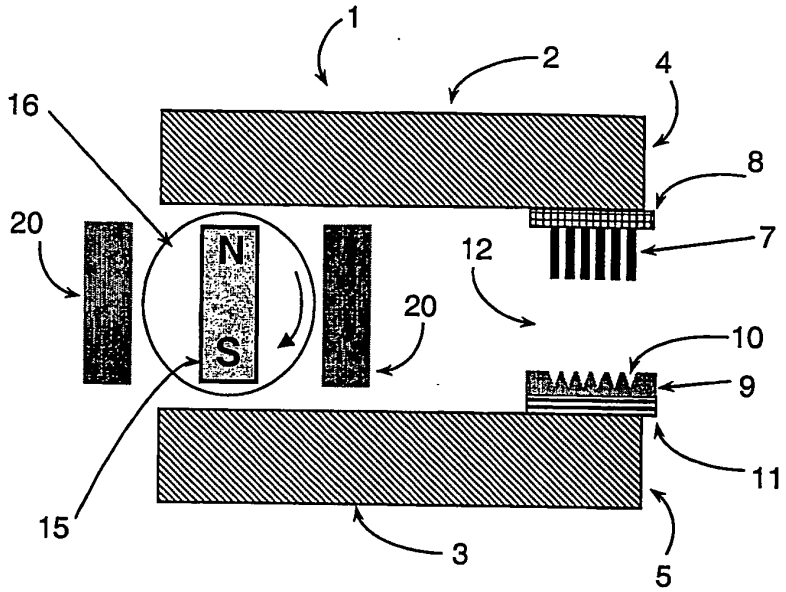

FIG. 9

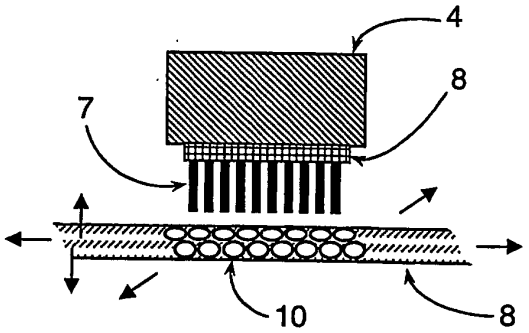
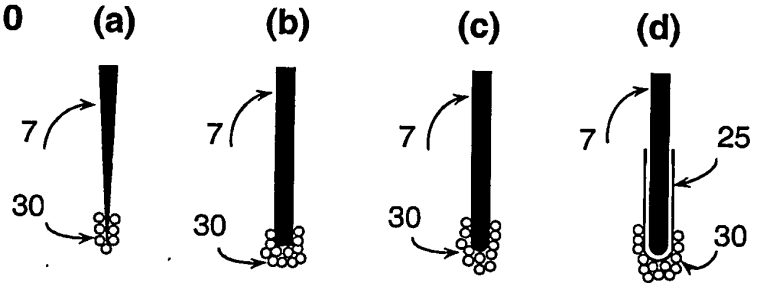
FIG. 10