

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 122**

51 Int. Cl.:

G01N 27/00 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

G01R 33/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2001 E 09169524 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2120041**

54 Título: **Análisis de una mezcla de componentes biológicos y/o químicos empleando partículas magnéticas**

30 Prioridad:

09.03.2000 RU 2000105511

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.06.2013

73 Titular/es:

**MAGNISENSE SE (100.0%)
140, rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris , FR**

72 Inventor/es:

**NIKITIN, PETR, IVANOVICH y
VETOSHKO, PETR, MIKHAILOVICH**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 407 122 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

Análisis de una mezcla de componentes biológicos y/o químicos empleando partículas magnéticas

Sector de la invención

5 [0001] El procedimiento propuesto se refiere al campo del desarrollo y mejora de los medios para los análisis bioquímicos y al campo de la química y los bio-sensores.

Antecedentes de la invención

[0002] Se conoce un procedimiento de análisis bioquímico de una mezcla de componentes con el uso de partículas magnéticas [Ch. B. Kriz, K. Radevik, D. Kriz, mediciones magnéticas de permeabilidad en Bioanálisis y Biosensores / Anal. Chem. 68, 1996, pp. 1966-1970], que incluye lo siguiente:

- 10 - utilizar un componente elegido unido a partículas magnéticas;
- exponer dichas partículas magnéticas a un campo magnético,
- registrar una señal debida a la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas como resultado de su exposición al campo magnético,
- determinar el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada a partir del valor de dicha señal.

15 [0003] De acuerdo con este procedimiento, se introducen partículas en una muestra de la mezcla a analizar, partículas que llevan elementos de reconocimiento que se unen selectivamente al analito. Además, en la mezcla que está siendo analizado debe haber un componente elegido unido a partículas magnéticas. Este componente se une selectivamente con el analito después de la unión de éste a los elementos de reconocimiento, o compete con el analito por la unión a los elementos de reconocimiento. En casos excepcionales, cuando el analito contiene partículas magnéticas, el

20 componente elegido puede ser el propio analito.

[0004] Cuando esto tiene lugar, este procedimiento incluye necesariamente la eliminación de la muestra de estas partículas magnéticas que han aparecido como no unidas a las partículas portadoras después del transcurso de las reacciones mencionadas anteriormente. Para ello, la muestra se somete a la sedimentación, centrifugado y lavado con una solución tampón de unión. Entonces se coloca una cierta dosis de la muestra en un tubo de ensayo, que se inserta

25 en una bobina de inductancia. A partir del cambio de la inducción magnética de la bobina después de insertar las muestras en su interior se analiza el contenido de analito en el medio estudiado.

[0005] El inconveniente de este analógico consiste en su alta complejidad y bajo rendimiento debido a un gran número de operaciones. Esto lleva también a un alto coste, una fiabilidad insuficiente y una baja precisión de los resultados obtenidos.

30 [0006] WO 99/27367 se refiere a la detección de analitos para su uso para el análisis o diagnóstico. Se utilizan partículas marcadoras con diferentes propiedades eléctricas o una permeabilidad relativa diferente a las de la solución de medición que las rodea para detectar los analitos. Las partículas marcadoras o bien se unen específicamente a los analitos o a una base (en competición con el analito. Los analitos se detectan por los cambios en un campo eléctrico o una corriente eléctrica generada por los electrodos o en una tensión eléctrica aplicada a un electrodo o en un campo

35 magnético, siendo dichos cambios causados por partículas marcadoras que se han unido con los analitos o por las partículas marcadoras que en su lugar se han unido a la base en un campo eléctrico.

[0007] US 4 710 752 se refiere a un aparato y un procedimiento para detectar la presencia de un marcador magnético en una zona de interrogación. Se genera un campo magnético de doble frecuencia haciendo que un marcador magnético produzca señales de banda lateral moduladas en amplitud en armónicos de la frecuencia de campo superior. Estas señales de banda lateral son fácilmente distinguibles del ruido de amplitud.

40

[0008] US 5 614 824 da a conocer hilos de seguridad para su uso en un documento de valor basado en papel, tales como papel moneda o billete de banco, que incluye un sustrato de plástico revestido con una o más regiones de material "blando" magnético. Un dispositivo para la verificación de la autenticidad y la denominación del documento incluye una bobina que está activada por una corriente alterna para proporcionar con ello un campo magnético uniforme dentro de una región espacial predeterminada. A medida que el documento pasa por la proximidad de la bobina de excitación, el campo magnético aplicado satura las regiones de material magnético en el hilo de seguridad. Las regiones magnéticas proporcionan un campo magnético de respuesta que, debido a la saturación de las regiones magnéticas, es una respuesta no lineal que contiene un múltiplo de componentes de frecuencia, incluyendo un componente a la frecuencia fundamental o de activación y diversos componentes de frecuencia armónica. Una bobina de recepción detecta el campo magnético. Un procesador de señal conectado a la bobina de recepción utiliza las señales de respuesta a la frecuencia fundamental y las frecuencias armónicas de bajo orden para determinar tanto el tipo de material magnético en el hilo de seguridad y la denominación del documento a partir de la distribución espacial de las regiones magnéticas en el hilo de seguridad.

45

50

5 **[0009]** EP 0 459 722 se refiere a un marcador para el uso en sistemas de vigilancia electrónica de artículos de tipo magnético, que comprende un sustrato sobre el que se deposita una pluralidad de alta permeabilidad, películas delgadas de baja fuerza magnéticas coercitivas, cada una separada de una película delgada magnética adyacente por una película delgada no magnética. Cada una de las películas magnéticas tienen sustancialmente la misma permeabilidad y fuerza coercitiva, y las películas no magnéticas tienen un cierto espesor para permitir el acoplamiento magnético mientras inhiben el acoplamiento de intercambio. En consecuencia, todas las películas delgadas magnéticas resultan en una sola entidad y producen una fuerte respuesta, fácilmente distinguible.

10 **[0010]** El más cercano al procedimiento propuesto es un procedimiento analógico de análisis polinucleótido y de proteínas usando fracciones magnetizables [patente americana 5,656,429 del 08.12.97., Polynucleotide and protein analysis method using magnetizable moieties, Int. Cl.: C12 Q 1/68, U.S. Cl.: 435/6,], que comprende las siguientes operaciones:

- escoger un componente para unirle partículas magnéticas o un componente que ya está unido a partículas magnéticas, siendo este componente escogido o bien el analito u otro componente que permite determinar el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada,
- 15 - disponer espacialmente dicho componente escogido,
- unir partículas magnéticas a dicho componente escogido o emplear dicho componente escogido que ya está unido a partículas magnéticas,
- exponer dichas partículas magnéticas a un campo magnético,
- 20 - registrar una señal debida a la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas como resultado de su exposición al campo magnético,
- determinar el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada a partir del valor de dicha señal.

25 **[0011]** De este modo, se distribuyen componentes de una manera prescrita (por ejemplo, por electroforesis) en la superficie de un sustrato de acuerdo con el tamaño molecular y la cantidad de los componentes en la mezcla que está siendo analizada. Las partículas magnéticas se unen a uno u otro componente de la mezcla antes o después de la distribución de los componentes sobre la superficie del sustrato. Entonces se registra la distribución resultante por lectura magnética de la superficie del sustrato de manera similar a como se lee información de un disco magnético. De dicha distribución se obtiene información sobre el contenido de uno u otro componente en la mezcla que está siendo analizada. Para habilitar la lectura magnética, las partículas están magnetizadas por un campo magnético de corriente continua antes o después de su distribución en la superficie del sustrato. T La propia lectura magnética consiste en la medición de la inducción magnética resultante de la magnetización residual de las partículas. Un mérito importante del procedimiento analógico es la organización espacial de las partículas magnéticas que se unen con el analito o el componente seleccionado. Esta organización se lleva a cabo en la superficie del sustrato en una estrecha proximidad a un lector magnético. Por consiguiente, se incrementa la fiabilidad de los resultados, se reducen al mínimo las dimensiones del aparato requerido, y se garantiza la compatibilidad del aparato con las tecnologías de microelectrónica.

35 **[0012]** Los inconvenientes de este procedimiento analógico son baja sensibilidad del procedimiento y poca exactitud de los resultados que da, debido a una serie de razones. Estas son:

40 primero, pequeña concentración de las partículas magnéticas a grabar, que se "propagan" por la superficie del sustrato; segundo, magnetización residual muy pequeña de las partículas conocidas de tamaño de micras y submicras, y, tercero, características negativas bien conocidas de mediciones en DC. Las razones mencionadas dan como resultado una aplicación restringida de este procedimiento.

[0013] Un aparato analógico de lectura de los resultados es conocido por el procedimiento de análisis bioquímico de una mezcla de sustancias, mediante el uso de etiquetas magnéticas [Ch. B. Kriz, K. Radevik, D. Kriz, Magnetic Permeability Measurements in Bioanalysis and Biosensors / Anal. Chem.. 68, 1996, pp 1966-1970], que comprende:

- 45 - partículas magnéticas unidas a un componente escogido de la mezcla que está siendo analizada, directamente o a través de un material intermedio;
- un generador de campo magnético, dentro de cuya acción se sitúan dichas partículas magnéticas;
- a medidor de la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas;
- un receptor de señal de salida;
- un bloque que genera el resultado, cuya entrada está conectada a la salida del receptor de señal de salida.

50 **[0014]** En este aparato el medidor de inducción magnética, que está hecho como una bobina de inductancia, se inserta en un brazo de un circuito de puente, cuya entrada está conectada a la salida del generador de campo magnético y la entrada del circuito está conectada a la entrada del receptor de la señal de salida.

[0015] El funcionamiento de este aparato analógico se basa en que la presencia de partículas magnéticas en la muestra que se analiza y situada dentro de la bobina de inductancia, que sirve como medidor de inducción magnética, conduce a un cambio en esta inductancia y, por lo tanto, a un desequilibrio del circuito de puente. Esto provoca la generación de la señal de salida del aparato en cuestión.

5 [0016] Los inconvenientes de este aparato analógico son su alta complejidad y bajo rendimiento debido a que el puente se debe equilibrar con precisión para cada nueva medición. Esto también conduce a un alto coste y, teniendo en cuenta las inestabilidades de temperatura ambientales (en especial en las variantes portátiles del aparato), a una baja precisión de los resultados obtenidos.

10 [0017] El más cercano al aparato propuesto es el aparato analógico utilizado para la lectura de información en el polinucleótido y el procedimiento de análisis de proteínas utilizando fracciones magnetizables [patente americana 5,656,429 de 12.08.97, Polynucleotide and protein analysis method using magnetizable moieties, Int. Cl.: C12 Q 1/68, U.S. Cl.: 435/6], que comprende:

- un componente escogido de la mezcla que está siendo analizada, estando dicho componente espacialmente dispuesto de una manera predeterminada;

15 - partículas magnéticas unidas al componente escogido de la mezcla que está siendo analizada directamente o a través de un material intermedio;

- un generador de campo magnético, dentro de cuya acción se sitúan dichas partículas magnéticas;

- un medidor de la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas;

- un receptor de señal de salida;

20 - un bloque que genera el resultado, cuya entrada está conectada a la salida del receptor de señal de salida.

[0018] Además, los componentes de la mezcla que está siendo analizada se distribuyen en la superficie de un sustrato de acuerdo con su tamaño molecular, permitiendo el generador de campo magnético y el medidor de inducción magnética la generación y, respectivamente, la grabación de una señal constante en el tiempo.

25 [0019] El funcionamiento del aparato analógico se basa en que las partículas magnéticas unidas a uno o varios componentes elegidos de la mezcla que se está analizando, y distribuidas a lo largo de la superficie del sustrato, adquieren una magnetización residual como resultado de su exposición a un campo magnético de corriente continua. Entonces, por medio de un medidor de campo magnético de corriente continua, por ejemplo, un sensor Hall, se registra la distribución de la inducción magnética causada por la magnetización residual sobre la superficie del sustrato. De esta distribución se determina la cantidad de partículas magnéticas unidas a uno u otro componente de la mezcla que está
30 siendo analizada, y el contenido de este componente en la mezcla.

[0020] Los inconvenientes de este analógico son una sensibilidad limitada del aparato y una baja precisión de los resultados obtenidos. Estos son debidos a las características negativas conocidas de las mediciones de corriente continua, al bajo valor de magnetización residual, y a la baja concentración de partículas magnéticas, que se extienden sobre la superficie de un sustrato. El área de aplicación de este aparato es más bien limitada, también.

35 [0021] Para concluir, el resultado técnico deseado consiste en el aumento de la relación señal/ ruido y, por lo tanto, el aumento la precisión de la medición, la mejora de sensibilidad del procedimiento y del aparato, mejorando la fiabilidad de los datos obtenidos, junto con la reducción de los costes de los experimentos debido a la reducción del número de operación y el tiempo necesario, la cantidad y dimensiones del aparato, y, además, en el desarrollo de laboratorios móviles, baratos, de alto rendimiento para pruebas masivas, en la mejora de la flexibilidad operativa del procedimiento y el aparato y la ampliación de su área de aplicación.
40

Resumen de la invención

[0022] Para lograr el resultado técnico mencionado, se ha propuesto un procedimiento de análisis de una mezcla de componentes biológicos y/o químicos con la utilización de partículas magnéticas, tal como se define en la reivindicación 1 independiente.

45 [0023] Según realizaciones particulares, el procedimiento de la invención incluye una o más de las características descritas en las reivindicaciones dependientes 2-5.

[0024] Además, los vectores de fuerza del campo magnético que pertenecen a, al menos, dos de dichos componentes espectrales, están orientados no colineales entre sí.

50 [0025] Además, en dicho volumen de sonda se forma una superficie de trabajo, y dicho componente elegido está dispuesto espacialmente a través de la unión de este componente a la superficie de trabajo.

[0026] Además, la superficie de trabajo está formada por relleno del volumen de la sonda con microgránulos.

[0027] Además, dichos microgránulos están hechos de polietileno.

[0028] Además, dichos microgránulos se hacen a baja presión a partir de polietileno estabilizado con rayos gamma.

[0029] Además, la superficie de trabajo se forma rellenando el volumen de la sonda con una estructura capilar-porosa.

5 **[0030]** Además, la superficie de trabajo se forma con la inmovilización de un reactivo en él, que es capaz de unirse al analito de manera selectiva, y a través de este reactivo y dicho componente elegido se une a la superficie de trabajo.

[0031] Además, dicho volumen de sonda se forma a partir de varias regiones separadas espacialmente, y se garantiza la posibilidad de grabar dicha señal para cada una de dichas regiones.

10 **[0032]** Además, en dichas regiones se forma una superficie de trabajo y en esta superficie de trabajo se inmovilizan diversos reactivos, que son capaces de unirse selectivamente a diferentes analitos y a través de los cuales los componentes elegidos se unen a la superficie de trabajo, obteniéndose a partir de la grabación de dicha señal para cada una de varias de dichas regiones la información sobre el contenido de varios analitos en la mezcla que está siendo analizada.

15 **[0033]** Una de las características distintivas del procedimiento propuesto consiste en que la organización espacial del componente seleccionado de la mezcla que se analiza con partículas magnéticas unidas a esta está acompañada por la agrupación de este componente en un volumen de la sonda. Esto conduce a un aumento sustancial de la concentración de las partículas magnéticas a grabar en la región de su exposición al campo magnético y en estrecha proximidad con el medidor de inducción magnética. Esto, a su vez, se traduce en un aumento drástico de la señal que se está midiendo con respecto al nivel de ruido. La agrupación en el volumen de sonda se puede hacer usando varios enfoques. Entre ellos, hay la unión biológica o química, así como la adsorción o absorción de las partículas o moléculas del componente
20 seleccionado en una región espacial preestablecida o un número de estas regiones. Además, dicha agrupación se puede realizar a través de la exposición a un campo magnético no homogéneo, filtración, sedimentación, etc. En varios casos, la agrupación puede tener lugar cerca de una superficie, que ya está presente en el volumen de control, o cerca de una superficie de trabajo formada intencionadamente. Las variantes de la formación de la superficie de trabajo incluyen en particular la modificación química de una superficie presente en el volumen de control, la inmovilización de uno u otro reactivo en una superficie de este, y, además, la síntesis de una matriz biomolecular o una capa de separación para dar cuenta de esta inmovilización en una región bi o tridimensional. Entre los casos de dicha agrupación, que son los más importantes en la práctica, están las reacciones de unión selectiva (reconocimiento) del componente elegido y un reactivo complementario de este, que está inmovilizado en el volumen de exploración, en particular, en la superficie de trabajo formada. Los ejemplos de estas reacciones son diversas interacciones de unión
25 ligando-receptor, antígeno-anticuerpo y biotina-avidina, etc, así como la unión de los fragmentos de ADN complementarios (hibridación de ADN). Una que tiene buen futuro para aplicaciones prácticas es la realización dicha agrupación a través de la unión selectiva en la gran superficie de trabajo efectiva de una estructura capilar o porosa formada en un volumen de sonda similar a una columna de cromatografía o en la superficie de trabajo de los pocillos de placas de microtitulación estándar (por ejemplo, las matrices de 8x12, 16x24, 32x48 pozos), que se utilizan en los
30 ensayos inmuno-absorbentes ligados a enzimas (ELISA) y otros análisis bioquímicos con biochips.

35 **[0034]** Al hacer esto, pueden utilizarse varios enfoques para emplear reacciones de reconocimiento para disponer el componente elegido espacialmente y la obtención de información sobre el analito. Además, no puede haber diferentes relaciones entre el analito y el componente elegido. El componente elegido puede ser el propio analito u otro componente, cuyo contenido en el volumen de sonda permita juzgar directa o indirectamente el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada.

40 **[0035]** En el caso más simple, el propio analito posee propiedades magnéticas y contiene partículas magnéticas (por ejemplo, la proteína ferritina). En este caso el analito sirve al mismo tiempo como el componente elegido, que se dispone espacialmente a través de la unión selectiva con un reactivo de reconocimiento (por ejemplo, un anticuerpo específico para esta proteína). En otros casos, las partículas magnéticas se unen al componente elegido. Las partículas magnéticas se consideran en el sentido de partículas que revelan magnetización bajo la exposición a un campo magnético externo y, por regla general, están unidas a un material (conjugado) que asegura su compatibilidad biológica.

45 **[0036]** En otro procedimiento ("ensayo de sándwich"), el analito también sirve como el componente elegido, y las partículas magnéticas se unen a este componente de una manera selectiva, por regla general, antes o después de la unión selectiva de este componente con un reactivo de reconocimiento. La unión de las partículas magnéticas se puede realizar, según requiera el caso, directamente o a través de un material intermedio. En particular, es el material intermedio previamente unido a las partículas magnéticas que es aconsejable utilizar para asegurar la selectividad de la unión de las partículas magnéticas al analito. Por ejemplo, se une selectivamente un epítipo del analito a un material de reconocimiento mientras que otro epítipo se une a dicho material intermedio.

50 **[0037]** En un tercer procedimiento este componente, junto con el analito, es capaz de la unión selectiva con un reactivo de reconocimiento. En este caso el componente elegido compite con el analito por la unión al reactivo de reconocimiento ("ensayo competitivo"). Las partículas magnéticas se unen selectivamente al componente elegido, por regla general, antes o después de su unión selectiva al reactivo de reconocimiento (de una manera similar, directamente o a través de un material intermedio). De lo contrario, se utiliza un componente elegido que ya está unido a partículas

magnéticas. Con el fin de juzgar la cantidad de analito en la mezcla que está siendo analizada a partir de la medida, a la que el componente competitivo elegido se une al reactivo de reconocimiento, la mezcla debe contener una cantidad conocida del componente elegido antes del análisis. Prácticamente, una cantidad conocida de un tal componente elegido se introduce generalmente en la mezcla que está siendo analizada antes del análisis.

5 **[0038]** En todas las modificaciones del procedimiento propuesto mencionadas existe una relación inequívoca entre la cantidad de las partículas magnéticas agrupadas en un volumen de sonda especificado debido a la unión selectiva de un componente elegido, y el contenido buscado del analito en la mezcla que se analiza. Se registra una señal relacionada con la inducción magnética producida por las partículas como resultado de su exposición a un campo magnético y, a continuación se determina la cantidad de partículas magnéticas agrupadas y el contenido del analito en la mezcla.

[0039] De lo anterior se ve que en el procedimiento propuesto las partículas magnéticas desempeñan el papel de etiquetas (marcadores) de un componente elegido, de manera similar a cómo se utilizan marcadores enzimáticos, fluorescentes, radiactivos, y otros en los procedimientos convencionales de análisis bioquímicos.

15 **[0040]** De este modo, sin embargo, se utiliza un campo magnético alterno y se preajusta su espectro con componentes espectrales, por lo menos, a dos frecuencias, y se registra dicha señal con la frecuencia que es una combinación lineal de las frecuencias de dichos componentes espectrales, durante la exposición de dichas partículas magnéticas a dicho campo magnético. El espectro de frecuencias del campo magnético que actúa sobre las partículas magnéticas se preestablece con la debida atención a las propiedades del medio a ser analizado o un medio tampón, en particular, a las bandas específicas o regiones espectrales de absorción del campo electromagnético de alta frecuencia en este medio. Por ejemplo, al analizar soluciones biológicas, es importante tener en cuenta la conductividad y la absorción de agua en rangos de MHz y GHz.

25 **[0041]** La medición de la señal durante la exposición al campo magnético es otra diferencia importante con el procedimiento analógico. Permite evitar depender de una magnetización residual. Se mide una señal a una frecuencia combinatoria pero no según la presente invención. Por lo tanto se registra un parámetro relacionado exclusivamente con la cantidad de partículas magnéticas que se están detectando en lugar de con el campo magnético o interferencia de los circuitos con el campo magnético inducida a la frecuencia del campo o múltiplos de esta. En general, una tal frecuencia combinatoria es una combinación lineal de las frecuencias f_1 y f_2 tal como $f_i = m f_1 + n f_2$, donde m y n son números enteros positivos o negativos distintos de cero, y f_1 y f_2 son, respectivamente, la mayor y la menor frecuencia de los dichos dos componentes espectrales de del campo magnético que actúa. En principio, dicha combinación lineal también puede incluir un mayor número de frecuencias de los componentes espectrales del campo magnético. Además, los valores de m y n pueden variar, si la situación lo requiere. Por ejemplo, dicha combinación lineal puede aparecer como $f_i = f_1 \pm f_2$ (es decir, ser una suma o la diferencia de las frecuencias de dichos componentes espectrales), $f_i = f_1 \pm f_2$, y así sucesivamente.

35 **[0042]** Cabe señalar que, en igualdad de condiciones, se puede detectar el componente elegido con partículas magnéticas unidas a este a partir de mediciones de no sólo a una frecuencia combinatoria, sino también a una frecuencia múltiplo de la frecuencia del campo magnético que actúa (es decir, a $m = 0$ o $n = 0$, o bajo la exposición a un campo magnético de una única frecuencia). En este último caso, la señal de inducción magnética medida a una frecuencia múltiple (es decir, doble) también se determina por la cantidad de las partículas magnéticas que se están detectando en lugar de por la amplitud del campo de actuación, ya que es el material de las partículas magnéticas que les introduce una dependencia no lineal de la inducción magnética que se está midiendo de la fuerza del campo magnético que actúa. Es esta dependencia no lineal la que da lugar a frecuencias combinatorias y múltiples en el espectro de la señal de inducción magnética. En el procedimiento propuesto la grabación de una señal a una frecuencia combinatoria se utiliza como una manera preferida para distinguir la señal de información de ruido y la interferencia de circuito.

45 **[0043]** También se pueden usar diversas relaciones entre las amplitudes de dichos componentes de frecuencia del campo magnético. La amplitud de, al menos, uno de dichos componentes espectrales se elige lo suficientemente alta para asegurar la dependencia no lineal de dicha inducción magnética de la fuerza de dicho campo magnético, porque ello es necesario para que aparezcan las frecuencias combinatorias. La medida cuantitativa de la no linealidad que se utiliza depende de los parámetros del circuito empleado, que registra la señal a una frecuencia combinatoria, y en la capacidad de este circuito para distinguir esta señal del ruido de fondo. La reducción de la amplitud de la componente de frecuencia más alta del espectro de campo que actúa es conveniente para la realización de régimen lineal de las mediciones de la señal formada, para la simplicidad de realizaciones del aparato, y para reducir el consumo de energía. Es por eso que las amplitudes A_h y A_l de dichos componentes espectrales, que se refieren a las frecuencias más alta y más baja, respectivamente, se eligen de acuerdo con la relación $A_l/A_h > 2$.

55 **[0044]** Por lo tanto, en la práctica real, es el componente de más baja frecuencia del campo magnético que actúa la que por lo general proporciona la dependencia no lineal de la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas en la fuerza del campo. Para mejorar la señal a una frecuencia combinatoria, la amplitud de dicho componente de baja frecuencia debe corresponder a la saturación de esta dependencia o, por lo menos, al régimen próximo a la saturación. Esto, por supuesto, implica no linealidad esencial. En aras de la simplicidad se puede decir que el componente de baja frecuencia del campo "cambia" periódicamente la no linealidad mencionada de encendida a

apagada. De la realización experimental del procedimiento propuesto, se ha encontrado que la amplitud del componente de frecuencia más baja puede ser optimizada utilizando diversos criterios de optimización. Por ejemplo, la señal máxima a una frecuencia combinatoria se ha obtenido a un valor tal de la amplitud de la componente de frecuencia inferior, que el estado de saturación tiene lugar aproximadamente durante la mitad del tiempo. Para aumentar la estabilidad frente a factores externos (temperatura, interferencia electromagnética, derivas, etc), es razonable elegir esta amplitud algo más alta.

[0045] Además, los vectores de fuerza magnéticas pertenecientes a, al menos, dos de dichos componentes espectrales, están orientados en un número de casos no colineales entre sí. Además, los vectores de fuerza magnéticas pertenecientes a, al menos, dos de dichos componentes espectrales, están orientados en un número de casos no colineales entre sí.

[0046] Las partículas magnéticas están hechas de un material magnético blando con el fin de aumentar la inducción magnética, que es la respuesta del material magnético de las partículas y de la que depende directamente la magnitud de la señal medida. Además, también se pueden utilizar partículas magnéticas disponibles en el mercado ("bolas magnéticas"), que se aplican convencionalmente a la separación biomagnética. Por lo general, éstos se suministran en forma de mezclas coloidales ("ferrofluidos"). Estas partículas son, por regla general, de entre unas decenas de nanómetros a decenas de micras de tamaño, contienen un material magnético (por lo general- Fe_2O_3 , Fe_3O_4) en una trampa polimérica, y son superparamagnéticas. Este último término significa que las partículas muestran propiedades magnéticas sólo cuando se colocan en un campo magnético externo, pero no revelan magnetización residual después de haber sido retiradas de este campo.

[0047] Para crear las condiciones más favorables para agrupar el componente elegido en un volumen de sonda y para localizar este componente en estrecha proximidad con el medidor de inducción magnética, se forma a propósito en dicho volumen de sonda una superficie de trabajo, y dicho componente elegido se organiza espacialmente a través de la unión de este componente a la superficie de trabajo. Es preferible la formación de una superficie de trabajo bien desarrollada con un alto valor de superficie efectiva en una región tridimensional del volumen de sonda o la síntesis de una matriz de unión biomolecular en tres dimensiones (es decir, dextrano, espaciadores de péptidos, etc) en una de las superficies dentro del volumen de sonda. Esto proporciona un gran número de acontecimientos elementales de unión selectiva (reconocimiento) de un analito o un componente elegido por unidad de volumen cerca del medidor de inducción magnética. Como resultado, se garantiza una gran cantidad de partículas magnéticas localizadas cerca del medidor de inducción magnética y un alto nivel de la señal de información con respecto a los ruidos. La formación de la superficie de trabajo también puede incluir tratamiento físico o químico o modificación de una superficie (por ejemplo, ataque químico para proporcionar la unión de uno u otro reactivo o para crear una estructura porosa), la inmovilización de los bio-reactivos, etc, tal como ya se ha mencionado anteriormente.

[0048] Una de las variantes de la formación de la superficie de trabajo en un volumen de sonda consiste en que el volumen de sonda está lleno de micro-gránulos total o parcialmente. Esto permite aumentar la superficie, en la que se producen las reacciones bioquímicas de interés. Esto, a su vez, conduce al aumento de la concentración y el número total de las partículas magnéticas que se agrupan y, en consecuencia, de la señal que se está midiendo.

[0049] Además, dichos microgránulos se producen a baja presión de polietileno estabilizado con rayos gamma. Esto proporciona una alta inmunidad de la superficie de trabajo a factores químicos y mecánicos destructivos.

[0050] Otra variante de la formación de la superficie de trabajo consiste en llenar el volumen de la sonda con una estructura capilar-porosa total o parcialmente. La estructura capilar o porosa puede ser creada en el volumen de sonda a través de la colocación de materiales capilares o porosos en su interior, o por otros procedimientos físicos o químicos (por ejemplo, ataque químico, hibridación, etc). Una de las variantes preferidas del procedimiento propuesto consiste en hacer pasar la mezcla que se analiza a través de una micro-columna llena con un cuerpo filtrante poroso, que tiene un valor muy alto de superficie interna eficaz. Esta superficie sirve como superficie de trabajo, a la que se está agrupando un componente elegido, por regla general, a través de la unión a un reactivo de reconocimiento inmovilizado en esta superficie. La creación de un capilar o una estructura porosa en un volumen de sonda proporciona un aumento de la superficie, en la que se producen reacciones bioquímicas, de la cantidad de partículas magnéticas que está siendo registrada y, en consecuencia, la señal que se está midiendo.

[0051] Para garantizar la selectividad del análisis por el contenido de uno u otro analito, la superficie de trabajo se forma con la inmovilización de un reactivo en esta, que es capaz de unirse (reconocer) al analito de una manera selectiva, y a través de este reactivo dicho componente seleccionado se une a la superficie de trabajo.

[0052] Para resolver un número de problemas prácticos, dicho volumen de sonda se forma a partir de varias regiones separadas espacialmente, y la posibilidad de grabar dicha señal se garantiza para cada una de dichas regiones. En primer lugar, dicha grabación de la señal de información para cada uno de varios canales de forma independiente permite el uso de los canales para la generación de señales de referencia (es decir, canales de referencia) de diversas funciones. Por ejemplo, es razonable explotar canales de referencia para compensar los errores probables ocasionales, de dispersión de parámetros, falta de homogeneidad de las muestras de la mezcla, así como de agrupación no específica (no selectiva) de los componentes de la mezcla que está siendo analizada en el volumen de sonda, y la unión no específica de los componentes a la superficie de trabajo o a las partículas magnéticas. Además, para los análisis

repetitivos o de vigilancia continua, los canales de referencia pueden servir para tener en cuenta las derivas de temperatura y otras inestabilidades físicas o químicas (por ejemplo, presión, densidad, el pH de una solución o la concentración de impurezas no deseadas en ella, etc). En estas aplicaciones, por regla general, un canal de referencia está en las mismas condiciones que uno informativo, a excepción de la agrupación selectiva de un componente elegido (su unión a un reactivo de reconocimiento).

[0053] Otro grupo de tareas, en la que se requiere la grabación de varios canales, se refiere a proporcionar un alto rendimiento de análisis. Esto es de particular importancia, por ejemplo, para probar nuevos preparados en la industria farmacéutica. Para resolver estos problemas es razonable, en particular, realizar el procedimiento propuesto sobre la base de los estándares actuales de ELISA utilizando conjuntos de gran número de pocillos de reacción y, por supuesto, con el uso de las etiquetas magnéticas en lugar de las enzimas.

[0054] Un tercer grupo de tareas es el reconocimiento de mezclas multicomponentes complejas y su análisis para un número de componentes de forma simultánea. Para ello, en dichas regiones espacialmente separadas se forma una superficie de trabajo y en esta superficie de trabajo se inmovilizan varios reactivos, que son capaces de unirse selectivamente a diferentes analitos y a través de los cuales los componentes elegidos se unen a la superficie de trabajo, y a partir de dicha señal de grabación para cada una de dichas varias regiones se obtiene la información sobre el contenido de varios analitos en la mezcla que está siendo analizada. En el caso más sencillo, cuando el grado de selectividad de la unión de cada componente seleccionado con un reactivo que reconozca respectiva es lo suficientemente alto, cada una de dichas regiones se asocia con no más de uno de tales reactivos y no más de un analito, es decir, una región es "responsable" del reconocimiento de uno de los componentes, y en algunas regiones se utilizan como canales de referencia. En otros casos, se obtiene a partir de dichas regiones un patrón de señales complejas, cada señal tiene una baja especificidad para uno u otro componente, pero todo el patrón aparece específico (como una huella digital) para la mezcla que está siendo analizada en su conjunto. En este caso, la mezcla se puede identificar, por ejemplo, con los procedimientos informáticos de reconocimiento de patrones. Estos enfoques se conocen sin relación con el procedimiento propuesto y se les conoce como "biochips", "chips genéticos", "nariz electrónica" y "lengua", etc

[0055] Las variantes mencionadas del procedimiento, con la formación del volumen de la sonda y, respectivamente, la superficie de trabajo que consiste en un número de regiones espacialmente separadas y la grabación de dicha señal para cada una de dichas regiones de forma independiente, se realizan, por ejemplo, mediante la interacción del medio que está siendo analizado, o sus partes, de forma independiente (en paralelo) o sucesivamente con cada una de dichas regiones. La variante de la interacción paralela (no es obligatorio que sea simultánea) se realiza, por ejemplo, mediante la interacción de la mezcla en su conjunto con un biochip, un chip de gen, un chip para un análisis de química combinatoria, etc, o mediante dosificación de las porciones de la mezcla que está siendo analizada en placas de titulación que contienen matrices de celdas de reacción (similares a ELISA, etc.). La variante de la interacción sucesiva se realiza, por ejemplo, haciendo pasar la mezcla que está siendo analizada a través de un tubo o una columna de modo que la mezcla pasa por las regiones con diferentes reactivos de reconocimiento sucesivamente, y en cada una de estas regiones se agrupa un componente elegido correspondiente.

[0056] Una de las variantes preferidas de la formación de dicho volumen de la sonda y, respectivamente, la superficie de trabajo de varias regiones espacialmente separadas, con la provisión para la grabación de dicha señal para cada una de dichas regiones, consiste en que cada una de estas regiones se proporciona con un medidor de inducción magnética separado, que se utiliza para grabar dicha señal a una frecuencia combinatoria tal como se describió anteriormente. Para ello, la salida de cada medidor de inducción se conecta con un filtro de radio-frecuencia, que está sintonizado para pasar la señal de frecuencia combinatoria, y un receptor de la señal de salida. De este modo, se forma el volumen de la sonda, por ejemplo, mediante el uso de matrices de un gran número de células (pocillos), en cada celda se garantiza la agrupación (unión selectiva) de un componente elegido, y cada celda está equipada con un medidor de inducción magnética independiente. Se emplearán preferentemente para estas matrices placas de titulación estándar, que se utilizan en los procedimientos de análisis bioquímicos convencionales. Una forma prometedora es la miniaturización de estas matrices. En particular, para el reconocimiento de mezclas complejas y análisis de componentes múltiples, por ejemplo, a partir de procedimientos de química combinatoria, resulta prometedora la fabricación de las matrices de dichas regiones como chips microelectrónicos. De este modo, es preferible fabricar los medidores de inducción magnética y componentes de circuitería a partir de tecnología microelectrónica plana.

[0057] Según otras variantes del procedimiento, en las que el volumen de la sonda y, respectivamente, la superficie de trabajo se forma a partir de un número de regiones espacialmente separadas y la grabación de dicha señal está habilitada para cada una de dichas regiones, esta señal se registra sucesivamente para dichas regiones. De este modo, dicho volumen de sonda consiste en un número de regiones espacialmente separadas y está construido con el fin de permitir la prueba sucesiva de dichas regiones con un medidor de inducción magnética. Por ejemplo, el volumen de sonda se construye de manera que dichas regiones se puedan colocar sucesivamente cerca del medidor de inducción magnética, o el medidor de inducción magnética cerca de dichas regiones. Por ejemplo, se utiliza un tubo (columna), en el que se forma un volumen de sonda que consiste en un número de regiones, espacialmente separadas a lo largo de este tubo (columna). Con ello, en estas regiones se inmovilizan diferentes reactivos de reconocimiento que unen diferentes componentes elegidos selectivamente cuando se pasa el medio que está siendo analizado a través de esta columna (tubo). Después de esta unión, el tubo (columna) se tira en la vecindad inmediata del medidor de inducción magnética (por ejemplo, se tira a través de una bobina de inductancia), o el medidor de inducción magnética se mueve a

lo largo del tubo (columna). A parte de un tubo semejante, también pueden ser utilizados otros formatos. Los ejemplos son: una tira lo suficientemente gruesa de un material capilar-poroso, cuya tira se construye y funciona de manera similar a la del tubo, una matriz de dos dimensiones de dichas regiones exploradas con un medidor de inducción magnética, etc.

5 **[0058]** Con el fin de garantizar que la grabación de la señal de cada una de dichas regiones es independiente de otras regiones, tiene sentido separar estas regiones con un espacio intermedio suficientemente amplio. Por ejemplo, en la variante descrita anteriormente del tubo (columna) se inserta en el medidor de inducción magnética hecho como una bobina de inductancia la distancia entre dichas regiones a lo largo del tubo debe ser del mismo orden que el diámetro de la bobina (no menos de la mitad del diámetro, y preferentemente más de dos veces el diámetro).

10 **[0059]** Por otra parte, se va a demostrar que son las características distintivas del procedimiento propuesto las que proporcionan un resultado técnico deseado.

[0060] La agrupación en un volumen de sonda de un componente elegido con partículas magnéticas conectadas a él proporciona una mejora de la sensibilidad del procedimiento. Al mismo tiempo, esto reduce el coste del procedimiento, mejora la eficiencia de las operaciones de medición, simplifica el aparato, y disminuye su peso y dimensiones.

15 **[0061]** El mismo resultado técnico se asegura al hacer que dicho campo magnético sea alterno, pre-estableciendo su espectro con componentes espectrales, por lo menos, a dos frecuencias, y midiendo dicha señal a una frecuencia, que es una combinación lineal de las frecuencias de dichos componentes espectrales, durante la exposición de dichas partículas magnéticas a dicho campo magnético. Todo esto proporciona la estabilidad y protección del procedimiento frente a las interferencias debidas a diversas razones. Uno de los motivos es evitar las mediciones de corriente continua, que siempre están asociadas con el problema de las derivas de un nivel cero, que es difícil de resolver. Otra razón es la ausencia de componentes espectrales de señales que actúan en el espectro de la señal extraída de las mediciones, la ortogonalidad de las señales en un sentido amplio, que es el criterio convencional de alta estabilidad frente a las interferencias. La corta duración de las mediciones también favorece la eficiencia del procedimiento propuesto. De mayor importancia aún es el hecho de que la grabación de la señal durante la exposición de las partículas magnéticas al campo magnético permite evitar que dependa de la magnetización residual de las partículas, la cual es muy baja en los casos prácticos más importantes. Como consecuencia de ello, se extiende sustancialmente la clase o las partículas magnéticas adecuadas y la señal útil aumenta considerablemente. A medida que esto tiene lugar, se obtiene el resultado técnico, que consiste en la mejora de la relación señal/ ruido resultante de las mediciones, el aumento de la precisión en las mediciones, la mejora de la sensibilidad del procedimiento, y más fiabilidad de los datos obtenidos. Al mismo tiempo, los costes del experimento se reducen debido a la reducción del número de etapas necesarias de operación, y el tiempo, la cantidad y dimensiones de los equipos necesarios. Esto permite el desarrollo de laboratorios de prueba móviles de bajo coste y altamente eficientes, y mejora la flexibilidad operativa del procedimiento.

20 **[0062]** En las variantes preferibles del procedimiento propuesto dicha combinación lineal de las frecuencias de dichos componentes espectrales es la suma o la diferencia de estas frecuencias. Esto estrecha definitivamente el espectro de frecuencia utilizado, y, a su vez, simplifica las formas de realización del procedimiento, reduce sus costes y mejora la fiabilidad.

25 **[0063]** Así, el procedimiento propuesto permite la consecución de los resultados técnicos solicitados en la forma más sencilla y, por lo tanto, con unos gastos mínimos.

30 **[0064]** También es muy importante que la amplitud de, al menos, uno de dichos componentes espectrales se elija lo suficientemente alta para asegurar una dependencia no lineal de dicha inducción magnética de la fuerza de dicho campo magnético. La razón es que es la no linealidad de la transformación de la energía de señales la que actúa en el material de partículas magnéticas que se traduce en la aparición de una señal en una frecuencia combinatoria. En este caso, la señal en la frecuencia más alta debería tener preferentemente una amplitud menor, porque esta señal juega el papel de interferencia cuando la señal medida se distingue de su fondo (en el sentido temporal). Esta interferencia podría reducir considerablemente la sensibilidad del procedimiento propuesto. Por lo tanto las amplitudes A_h y A_1 de dichos componentes espectrales, que pertenecen a las frecuencias más altas y más bajas, respectivamente, se escogen según la relación $A_1/A_h > 2$.

35 **[0065]** Además, los vectores de fuerza magnéticas pertenecientes a, al menos, dos de dichos componentes espectrales están orientados en un número de casos no colineales entre sí. Esto se cree útil para aumentar la eficiencia de la acción de la energía de la señal externa en el sistema de etiquetas magnéticas, por ejemplo, cuando se graban señales de eco de espín. Esto proporciona el desacoplamiento de la corriente alterna de las bobinas de inductancia y la ausencia de la influencia del campo magnético de una bobina a la otra cuando el eje de una bobina se gira 90° con respecto a la otra. Además, esto permite optimizar las condiciones de interacción no lineal de las señales que actúan sobre el material de las partículas magnéticas y por lo tanto aumentar el nivel de la señal extraída. Esto aumenta la sensibilidad del procedimiento, que es la base de todas las demás características antes mencionadas del resultado técnico deseado.

40 **[0066]** Las partículas magnéticas están hechas de un material magnético blando para aumentar la respuesta de las partículas al campo magnético que actúa, porque esta respuesta determina el valor de la señal medida. Esto también proporciona la base para la consecución del resultado técnico deseado.

5 **[0067]** La condición de que en el volumen de sonda se forma intencionadamente una superficie de trabajo, y esta superficie cumple con los requisitos para que se registre la reacción de unión selectiva de un componente elegido, mejora la señal útil y, además, aumenta la fiabilidad de los resultados de los análisis. Otras posibilidades para la mejora de la señal útil se abren mediante el uso de una superficie de trabajo muy desarrollada, con un valor de superficie de alta eficacia o una matriz de unión de tres dimensiones, ya que la probabilidad y el número de eventos elementales de la unión mencionada aumenta con la superficie efectiva accesible a la reacción.

10 **[0068]** Uno de los procedimientos de la formación de la superficie de trabajo consiste en llenar el volumen de la sonda con microgránulos. Esto proporciona un aumento de la superficie accesible para que ocurra la reacción y por lo tanto la señal a medir. En este caso, es aconsejable producir dichos gránulos, por ejemplo, a baja presión a partir de polietileno estabilizado con radiación gamma. Esto proporciona una alta estabilidad de la superficie de trabajo contra los factores destructivos de naturaleza química y mecánica. Cabe señalar que el uso de polietileno también reduce el coste del procedimiento. Además, se incrementan la exactitud y la fiabilidad de los resultados, ya que la estabilidad química del polietileno garantiza la ausencia de efectos secundarios indeseables del material sobre el que se forma la superficie de trabajo. Por otra parte, se debe tener en cuenta la capacidad de polietileno producido a baja presión y estabilizado con radiación gamma para formar micro-gránulos de tamaño inferior a una micra. Esto asegura la formación de una superficie de alta eficacia y, además, aumenta la precisión del procedimiento de análisis, su sensibilidad y eficiencia. Además, está garantizada la posibilidad de reducir el tamaño de dichas regiones espacialmente separadas y, por lo tanto, de su disposición más densa. Del mismo modo, el llenado del volumen de sonda con una estructura capilar-porosa también permite aumentar la superficie en la que se producen reacciones bioquímicas y, por lo tanto, la señal que se está midiendo.

20 **[0069]** Todo esto hace que el procedimiento propuesto sea estable frente a los efectos externos, tales como (agitación, vibración), los térmicos y químicos, mecánicos, ya que la presencia de un portador sólido de los productos de reacción que se están analizando mejora su aislamiento del medio ambiente en las condiciones de un laboratorio transportable. El uso combinado de diferentes formatos de portadores de producto de reacción mejora la fiabilidad de la explotación del procedimiento propuesto, asegura su flexibilidad operacional, y extiende su área de aplicación.

25 **[0070]** La inmovilización de un reactivo, que es capaz de unirse selectivamente al analito, en la superficie de trabajo permite distinguir de manera eficiente la información relevante sólo para el analito a partir de señales parásitas probables, aumentar la precisión y la fiabilidad de los resultados de la análisis.

30 **[0071]** La formación del volumen de sonda a partir de un número de regiones espacialmente separadas con la posibilidad de grabar dicha señal para cada una de dichas regiones de forma independiente permite un análisis de múltiples parámetros de las mezclas bajo examen con un alto grado de paralelización. Esto permite la reducción de costes, cuando se llevan a cabo los análisis de múltiples parámetros, da universalidad y flexibilidad operativa con el procedimiento propuesto, simplifica la realización del aparato, reduce el tamaño y el peso, proporciona nuevas oportunidades para el desarrollo de estaciones móviles y laboratorios de pruebas masivas de sondas e investigaciones de población.

35 **[0072]** Además, la formación del volumen de sonda a partir de un número de regiones espacialmente separadas con la posibilidad de su control independiente y paralela aumenta sustancialmente el rendimiento del procedimiento propuesto, reduce el coste por análisis, mejora la fiabilidad de los resultados obtenidos, teniendo en cuenta el aumento de la cantidad de datos estadísticos.

40 **[0073]** La condición de que en dichas regiones se forme una superficie de trabajo con inmovilización de los distintos reactivos en la superficie, que son capaces de unirse selectivamente a diferentes analitos y a través del cual los componentes elegidos se unen a la superficie de trabajo, y de la grabación de dicha señal para cada una de las regiones de las que se está obteniendo la información sobre el contenido de varios analitos en la mezcla que está siendo analizada, proporciona el mismo resultado técnico que aplicando al análisis de mezclas complejas el contenido de un número de componentes de forma simultánea y el reconocimiento de dichas mezclas.

45 **[0074]** Como una realización del procedimiento discutido anteriormente, se propone un aparato para leer la información en el procedimiento de análisis de una mezcla de los componentes biológicos y / o químicos. Este aparato se refiere al campo del desarrollo y mejora de aparato para el registro de los resultados de los análisis bioquímicos. Los inconvenientes del aparato analógico se eliminan en el aparato propuesto para el análisis de una mezcla de componentes biológicos y / o químicos, tal como se define en la reivindicación independiente 6.

50 **[0075]** Según realizaciones particulares, el aparato de la invención incluye una o más de las características descritas en las reivindicaciones dependientes 6-10.

[0076] Los inconvenientes del aparato analógico se eliminan en el aparato propuesto para el análisis de una mezcla de componentes biológicos y / o químicos, el cual comprende:

55 **[0077]** Además, dicho bloque inductivo comprende dos bobinas de inductancia sin núcleos, los primeros cables de dichas bobinas están conectados, respectivamente, a la primera y la segunda salida de dicho generador de corriente alterna, los segundos cables de las bobinas están conectados al chasis, y, además, el primer cable de una de dichas bobinas se conecta a la entrada de dicho filtro de radio-frecuencia.

- [0078] Además, los ejes de dichas bobinas están inclinadas entre sí.
- [0079] Además, el ángulo entre los ejes de dichas bobinas es de 90°.
- 5 [0080] Además, se inserta un regulador de fase entre una de las salidas de dicho generador de corriente alterna y el primer cable asociado de una de dichas bobinas, dicho regulador de fase está provisto de una entrada de control para introducir los datos del ángulo que el eje de esta bobina forma con el eje de la otra bobina.
- [0081] Además, el medidor de inducción magnética comprende un elemento inductivo sin núcleo, no siendo dicho elemento una parte de dicho generador de campo magnético.
- [0082] Además, el medidor de inducción magnética comprende un elemento magneto sensible (magneto-impedancia).
- [0083] Además, el medidor de inducción magnética comprende un elemento sensitivo basado en el efecto Hall.
- 10 [0084] Además, el medidor de inducción magnética se hace a partir de una estructura microelectrónica plana.
- [0085] Además, el filtro de radio-frecuencia tiene la propiedad de rechazar la señal de aquella frecuencia de dichos componentes espectrales, que es la más cercana a dicha frecuencia escogida.
- 15 [0086] Además, el filtro de radio-frecuencia tiene la propiedad de rechazar la señal de aquella frecuencia de dichos componentes espectrales, que es la más cercana a dicha frecuencia escogida, y, además, el filtro de radio-frecuencia es controlable, estando la entrada de control del filtro de radio-frecuencia conectada a la salida de control de dicho generador de corriente alterna.
- [0087] Además, se inserta un generador de señal de referencia, que está conectado a través de su entrada a la salida de dicho generador de corriente alterna, a través de la segunda entrada, de control, a la salida del receptor de señal de salida, y a través de su salida a la segunda entrada de dicho filtro de radiofrecuencia, estando dicho filtro bloqueado.
- 20 [0088] Además, se inserta un bloque de control, cuyas salidas primera y segunda están conectadas a las entradas de control de dicho generador de corriente alterna y dicho filtro de radio-frecuencia, respectivamente, y la entrada está conectada a la salida de control del receptor de la señal de salida.
- [0089] Además, el generador de la señal de referencia y el receptor de señal de salida se hacen como un procesador.
- 25 [0090] Además, el generador de señal de salida, el receptor de señal de salida, y dicho generador ac se hace como un procesador.
- [0091] Además, las partículas magnéticas están hechas de un material magnético blando.
- [0092] Además, en dicho volumen de sonda se forma una superficie de trabajo, a la que el componente elegido de la mezcla que está siendo analizada está unido, estando dichas partículas magnéticas unidas a este componente.
- [0093] Además, la superficie de trabajo se forma en el volumen de sonda llena de microgránulos.
- 30 [0094] Además, dijo microgránulos son de polietileno.
- [0095] Además, dijo microgránulos se producen a baja presión de polietileno estabilizado con rayos gamma.
- [0096] Además, la superficie de trabajo se forma en el volumen de sonda llena de una estructura capilar-porosa.
- 35 [0097] Además, en la superficie de trabajo está inmovilizado un reactivo, que es capaz de unirse selectivamente al analito, estando el componente elegido de la mezcla que se está analizando unido a dicho reactivo, y, a través de este reactivo, a la superficie de trabajo.
- [0098] Además, dicho volumen de sonda se compone de varias regiones espacialmente separadas, estando cada una de estas regiones provistas de un medidor de inducción magnética separado, cuya salida está conectada a un filtro de radio-frecuencia y un receptor de señal de salida.
- 40 [0099] Además, dicho volumen de sonda se compone de varias regiones separadas en el espacio y se hace con el fin de permitir la medida sucesiva de dichas regiones con un medidor de inducción magnética.
- [0100] Además, el generador de corriente alterna y el receptor de la señal de salida se hacen como un procesador.

Breve descripción de los dibujos

[0101]

Figura 1: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

45 Figura 2: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 3: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 4: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 5: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 6: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

5 Figura 7: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 8: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 9: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 10: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 11: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

10 Figura 12: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

Figura 13: Diagrama de bloques del aparato propuesto.

[0102] En la figura 1 la variante básica del aparato propuesto se muestra esquemáticamente.

[0103] En la figura 2 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el generador de campo magnético hecho a partir de un generador ac y un bloque inductivo conectado en serie.

15 **[0104]** En la figura 3 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo funcionando como medidor de inducción magnética.

[0105] En la figura 4 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo hecho como una bobina de inductancia.

20 **[0106]** En la figura 5 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo hecho como dos bobinas de inductancia.

[0107] En la figura 6 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo hecho como dos bobinas de inductancia inclinadas con un cierto ángulo entre sí.

25 **[0108]** En la figura 7 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo hecho como dos bobinas de inductancia inclinadas con un cierto ángulo entre sí, y con un regulador de fase en el circuito de una de las bobinas.

[0109] En la figura 8 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con el bloque inductivo hecho como una bobina de inductancia y con un filtro de rechazo en la circuito de recepción de señal.

[0110] En la figura 9 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, donde el filtro está bloqueado.

30 **[0111]** En la figura 10 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, donde se representan conexiones de un bloque de control siempre que este bloque esté incluido en el aparato.

[0112] En la figura 11 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con un procesador que combina las funciones de un generador de señal de referencia y el receptor de señal de salida.

[0113] En la figura 12 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con un procesador que combina las funciones de un generador ac, el receptor de señal de salida, y el generador de señal de referencia.

35 **[0114]** En la figura 13 la variante del aparato propuesto se muestra esquemáticamente, con un procesador que combina las funciones de un generador ac y el receptor de señal de salida.

[0115] En las figuras 1 a 13 se utilizan las siguientes notaciones:

1, generador de campo magnético;

40 2, total de partículas magnéticas unidas a un componente escogido de la mezcla que está siendo analizada y agrupadas en un volumen de sonda;

3, medidor de inducción magnética;

4, filtro de radio-frecuencia;

- 5, receptor de señal de salida;
- 6, bloque que genera el resultado;
- 7, generador ac;
- 8, bloque inductivo;
- 5 9, primera bobina de inductancia;
- 10, segunda bobina de inductancia;
- 11, regulador de fase;
- 12, señal de referencia generator,
- 13, bloque de control;
- 10 14, procesador.

Realizaciones de la invención

[0116] El procedimiento propuesto puede ser realizado por el aparato para el análisis de una mezcla de componentes biológicos y / o químicos.

[0117] El aparato propuesto funciona como sigue. El generador 1 actúa con un campo magnético alterno sobre las partículas magnéticas 2 (Fig. 1). Por ejemplo (fig. 4) el generador 1 produce el campo magnético alterno dentro de la bobina 9. El campo magnético tiene, al menos, dos componentes espectrales (frecuencia), por ejemplo, con las frecuencias $f_1 = 100$ kHz y $f_2 = 100$ Hz. La respuesta de las partículas magnéticas a su exposición al campo magnético es su magnetización o inducción magnética. Una explota las partículas, que poseen propiedades magnéticas de una manera u otra, en particular, las dependencias no lineales de la magnetización y la inducción magnética de la fuerza de un campo magnético externo. Gracias a ello se produce una re-distribución espectral de la energía de excitación, y los componentes espectrales combinatorios surgen en el espectro de las partículas magnética en respuesta a la acción del campo. En una forma de realización que no forma parte de la presente invención, estas componentes son combinaciones lineales de las frecuencias f_1 y f_2 en la forma $f_i = mf_1 + nf_2$, donde m , n son números enteros positivos o negativos distintos de cero. En principio, también puede formarse una combinación lineal de este tipo con más componentes espectrales. Los valores de m y n pueden variar, según requiera el caso. Por ejemplo, dicha combinación lineal puede tener la forma $f_i = f_1 \pm f_2$ (la suma y diferencia de las frecuencias), $f_i = f_1 \pm 2f_2$, y así sucesivamente. Se sabe que la intensidad de los componentes espectrales disminuye con el número de armónicos. Por lo tanto, para obtener la amplitud máxima de la señal, se prefiere utilizar los valores $m = 1$ y $n = \pm 1$. Esto corresponde a la suma o la diferencia de las frecuencias de los componentes espectrales del campo magnético que actúa.

[0118] Recordemos que antes de las mediciones el componente elegido y las partículas magnéticas unidas a este están dispuestos espacialmente en una forma prescrita y se agrupan en el volumen de sonda, por ejemplo, a través de la reacción de unión selectiva del componente elegido por un reactivo de reconocimiento complementario. El componente elegido se considera como el analito en sí u otro componente (por ejemplo, que compite con el analito en la unión al reactivo de reconocimiento), intrínseco a la mezcla que se está analizando o introducido de forma intencionada en esta mezcla, y la medida cuantitativa de la agrupación de dicho componente elegido en el volumen de sonda indica el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada.

[0119] La magnitud de la señal de inducción magnética grabada a una frecuencia combinatoria se determina de forma inequívoca por la cantidad de partículas magnéticas 2 agrupadas en el volumen de sonda. Por consiguiente, en la extracción de la señal a una frecuencia combinatoria con el filtro 4, se obtiene la información sobre la cantidad de etiquetas magnéticas 2 en el volumen de sonda desde la salida del receptor 5. Para hacer esto, el receptor 5 se hace de acuerdo con cualquier esquema conocido, que se utiliza en los procedimientos de recepción inmunes al ruido de las señales de baja intensidad contra un fondo de ruido y de interferencia. El receptor 5 también cumple las funciones de amplificación, detección, y de acumulación.

[0120] El resultado eventual, es decir, los datos cuantitativos sobre el contenido del analito, se forma mediante el bloque 6 para generar el resultado. Los parámetros del bloque 6 tienen en cuenta las características específicas de la muestra de la mezcla que se está analizando y las operaciones realizadas con ella.

[0121] En una variante preferible del aparato, el generador de campo magnético 1 consiste en un generador de corriente alterna 7, que se hace a fin de permitir el pre-ajuste del espectro de frecuencia de su señal de salida con componentes espectrales, por lo menos, a dos frecuencias, y un bloque de 8 inductivo conectado a la salida de dicho generador de corriente alterna 7 (Fig. 2). Esto permite verificar la acción necesaria en la muestra a analizar. Tal como se discutió anteriormente para el procedimiento propuesto, en el pre-ajuste del espectro de frecuencias es recomendable tener en cuenta las características espectrales de la interacción del campo magnético de alta frecuencia generado con que se mide la muestra.

- 5 **[0122]** A medida que esto tiene lugar, se puede simplificar significativamente el aparato, si dicho bloque inductivo 8 del generador de campo magnético sirve al mismo tiempo como medidor de inducción magnética 3 (fig. 3). Esto es razonable en las mediciones magnéticas, en las que una bobina común suele operar al mismo tiempo como bobina de excitación y como receptor. Esta variante es preferible en un aparato de un solo canal. Sin embargo, es aconsejable separar estas funciones en aparatos multicanal, en los que el volumen de sonda consiste en un número de regiones espacialmente separadas. Por ejemplo, el bloque 8 genera un campo magnético común a todas las dichas regiones, y cada región está provista de un medidor de inducción magnética individual. Otro caso de separación de estas funciones es hacer el medidor 3 a partir de un elemento no inductivo u otro elemento magneto-sensible (ver más abajo).
- 10 **[0123]** En la variante más simple, dicho bloque inductivo 8, que también sirve como medidor de inducción magnética, se hace como una bobina de inductancia 9 sin núcleo, estando el primer cable de esta bobina conectado a la salida de dicho generador de corriente alterna 7, y el segundo conectado al chasis (Fig. 4).
- 15 **[0124]** En otra variante del aparato propuesto (fig. 5), en el bloque inductivo se incluye una segunda bobina de inductancia 10, que está conectada a través de su primer cable a la segunda salida del generador 1, y a través del segundo cable al chasis. En este caso uno de los componentes espectrales de la señal de salida viene de la primera salida del generador 1 a la bobina 9, y el otro componente espectral lo hace a partir de la segunda salida del generador 1 a la bobina 10.
- 20 **[0125]** En otra variante del aparato propuesto (fig. 6) los ejes de dichas bobinas 9 y 10 están inclinadas una con respecto a la otra. Como resultado, los vectores de fuerza del campo magnético de dichos dos componentes espectrales crean un cierto ángulo en la muestra 2. Debido a la variación de este ángulo en la muestra bajo prueba, es posible aumentar la eficiencia de la transformación no lineal de los componentes parciales del campo magnético en la señal de inducción magnética a registrar, y por lo tanto aumentar la relación señal-ruido.
- 25 **[0126]** A medida que esto tiene lugar, el ángulo entre los ejes de dichas bobinas es de 90° en una de las variantes realizadas del aparato.
- 30 **[0127]** En otra variante del aparato propuesto (fig. 7) se incluye un regulador de fase 11, que se inserta entre una de las salidas de dicho generador 1 y la bobina de inductancia asociada 9 o 10, estando dicho regulador de fase equipado con una entrada de control para entrar datos φ_0 sobre el ángulo que el eje de esta bobina forma con el eje de la otra bobina. Esto abre oportunidades adicionales para controlar la fase de uno de los componentes espectrales de la señal de excitación.
- 35 **[0128]** Si, por algunas razones, es aconsejable separar el medidor de inducción magnética 3 y el generador de campo magnético 1, se puede realizar el medidor 3 usando un número de procedimientos alternativos de mediciones de inducción magnética. Por ejemplo, en el esquema de la figura 1 el medidor de inducción magnética comprende un elemento inductivo sin núcleo, o un elemento magnetorresistivo (magneto-impedancia) sensible, o un elemento sensible basado en el efecto Hall. Cuando esto ocurre, en una variante preferible del aparato, el medidor de inducción magnética está hecha como una estructura microelectrónica plana.
- 40 **[0129]** En otra variante del aparato propuesto, que se puede ilustrar por cualquiera de los esquemas de las figuras 1 a 7 y las demás, a excepción de las variantes en las que el filtro 4 está bloqueado, el filtro 4 es un filtro de rechazo, que tiene la propiedad de suprimir la componente espectral de la señal de actuación, que es la más cercana a dicha frecuencia escogida. Entonces, si el factor Q de dicho filtro es lo suficientemente alto 4, incluso la interferencia de gran alcance la frecuencia vecino a la captada puede ser suprimida a un nivel suficientemente bajo sin atenuación apreciable de la señal útil.
- 45 **[0130]** Cabe señalar que se rechaza la mayor de las dos frecuencias del espectro de la señal que actúa por lo general. La frecuencia combinatoria se encuentra, por supuesto, cerca de la frecuencia más alta, cuya señal, si hay rechazo, podría llegar al receptor 5 y degradar sustancialmente la relación de señal-ruido.
- 50 **[0131]** En otra variante del aparato propuesto (el esquema de la figura 8.) el filtro 4 se hace controlable, y su entrada de control está conectada a la salida de control del generador 7, cuya frecuencia de la señal es la más cercana a dicha frecuencia escogida. La conexión introducida de la mencionada salida del generador 7 a la entrada de control del filtro 4 permite sintonizar la frecuencia rechazada por el filtro 4, compensando así las inestabilidades de dicho generador 7.
- 55 **[0132]** En este caso hay que señalar que las características de supresión de interferencias por los filtros por lo general se correlacionan con el valor absoluto del desplazamiento de frecuencia de una frecuencia escogida de salida con respecto a la banda de transmisión del filtro 4. Se sabe que la deriva de frecuencia de una señal de generador es generalmente proporcional a su frecuencia nominal. Por lo tanto, en el aparato propuesto se espera que la deriva del componente espectral de alta frecuencia del generador sea de 7 a 3 órdenes mayor que la de la componente de baja frecuencia. Es por eso que el filtro 4 se sintoniza mediante la señal de frecuencia más alta del espectro de la señal que actúa. Es esta frecuencia que es la más cercana a la frecuencia combinatoria escogida.
- [0133]** En el aparato propuesto según el esquema de la figura 9 el generador de señal de referencia 12 recibe en su entrada la señal de excitación desde la salida del generador 1, que tiene, por ejemplo, dos componentes espectrales. Entonces, el generador de señal de referencia 12 da en su salida una señal a una frecuencia armónica combinatoria,

utilizándose esta señal como una señal de referencia (bloqueo) para el bloqueo en el filtro 4. Este último es un multiplicador. Selecciona la componente combinatoria correspondiente de la señal mezclada y ruido de la forma óptima, de acuerdo con la teoría de Kotel'nikov. Se tiene en cuenta la acumulación adicional del resultado de la multiplicación en el receptor de la señal de salida 5, y haciendo que los componentes multiplicados estén en fase a través de la sintonización del generador de señal de referencia 12, cuya entrada de control recibe la señal de realimentación desde la salida del receptor de señal de salida 5.

[0134] En otra variante del aparato propuesto (Fig. 10), se inserta un bloque de control 13, cuyas salidas primera y segunda están conectadas a las entradas de control de dicho generador 7 y dicho filtro de radio frecuencia 4, respectivamente, y la entrada está conectada a la salida de control del receptor de la señal de salida 5. Mediante el análisis de un cambio en la señal de salida debido a cambios en los parámetros del generador 7 y el filtro 4, el bloque de control 13 genera la acción de control óptima en dichos bloques 7 y 4 a través de los bucles de retroalimentación.

[0135] En otra variante del aparato propuesto según la figura 11 un procesador 14 combina las funciones de dicho generador de señal de referencia 12 y dicho receptor 5. Esto es aconsejable desde el punto de vista de la utilización de las capacidades de la tecnología moderna, y para la compatibilidad del aparato propuesto con tipos de componentes modernos.

[0136] En otra variante del aparato propuesto según la figura. 12 un procesador 14 combina las funciones de dicho generador de señal de referencia 12, el receptor 5, y el generador de corriente alterna 7. Esto es aconsejable por las mismas razones.

[0137] En otra variante del aparato propuesto según la figura. 13 un procesador de 14 combina las funciones de una de dicho generador ac 7 y el receptor de señal de salida 5. Esto es aconsejable por las mismas razones.

[0138] Cabe señalar que, además de las variantes antes mencionadas de combinaciones de funciones de bloque en un procesador son posibles diversas combinaciones de estas variantes, así, como aquellas en las que el procesador cumple simultáneamente las funciones del bloque de control 13.

[0139] Por otra parte, vamos a demostrar que se trata de las características distintivas del aparato propuesto que garantizan un resultado técnico deseado.

[0140] La agrupación de un componente seleccionado de la mezcla que se está analizando, con partículas magnéticas unidas a él, en un volumen de sonda proporciona el aumento de la sensibilidad del aparato y la mejora de los parámetros de su señal de salida. Esto es debido al aumento del número de partículas, portadoras de inducción magnética, en el volumen de sonda confinado, donde se llevan a cabo las mediciones, en estrecha proximidad con el medidor de inducción magnética. Este último puede ser de miniatura y, en un número de casos, realizado sobre la base de la tecnología microelectrónica plana. Todas estas características permiten reducir el coste del aparato, lo que simplifica su realización, y la disminución de peso y dimensiones. Además, se mejora la eficacia de las mediciones, ya que la realización de las características necesarias y sin pre-concentrar partículas magnéticas requeriría el uso de los procedimientos de acumulación de datos asociados con el tiempo extra y las necesidades del dispositivo.

[0141] La realización del generador de campo magnético con la capacidad de pre-ajuste del espectro de frecuencias del campo magnético con componentes espectrales, por lo menos, a dos frecuencias, y la inserción de un filtro de radiofrecuencia entre la salida de la magnética medidor de inducción y la entrada del receptor de señal de salida, estando dicho filtro sintonizado para pasar la señal de la frecuencia escogida de salida, que es una combinación lineal de las frecuencias de dichos componentes espectrales, permite mejorar drásticamente la señal útil contra el ruido y mejorar la estabilidad y la inmunidad a la interferencia por una serie de razones. Entre estas razones, en primer lugar, se aleja de la magnetización residual de las partículas, lo cual es muy baja para las partículas pequeñas. En segundo lugar, se evitan las mediciones de corriente continua, que siempre están asociados con el problema de la deriva cero, lo cual es difícil de resolver. En tercer lugar, está la ausencia de componentes espectrales de señales que actúan en el espectro de la señal captada de salida para las mediciones y la ortogonalidad de estas señales en sentido amplio. La última condición es el criterio convencional de alta inmunidad a la interferencia y permite distinguir eficazmente la señal de información desde el campo magnético externo, el ruido de fluctuación, y la interferencia del aparato.

[0142] De este modo, se consigue el resultado técnico, que consiste en el aumento de la relación señal-ruido como resultado de las mediciones, el aumento de la precisión de la medición, la mejora de la sensibilidad del aparato, la mejora de la fiabilidad de los datos obtenidos, con la reducción simultánea de los costes experimentales debido a la reducción del número de operaciones necesarias, el tiempo, la cantidad y dimensiones de aparatos necesarios, en las oportunidades para el desarrollo en masa de laboratorios de prueba móviles, de bajo coste, de alto rendimiento, y, por lo tanto, una mayor flexibilidad operacional del aparato propuesto.

[0143] La característica no de acuerdo con la presente invención de que la frecuencia escogida de salida es la suma o la diferencia de las frecuencias de dichos componentes espectrales del campo magnético que actúa estrecha la banda de frecuencia usada en última instancia, proporciona la maximización de la amplitud de la señal generada utilizable debido a que reduce al mínimo el número de armónicos capturados. Esto también mejora la estabilidad y la inmunidad a la interferencia, simplifica la forma de realización del dispositivo, reduce el coste, y mejora la fiabilidad. Por lo tanto, el

aparato propuesto prevé la realización de los mencionados anteriormente resultados técnicos deseados en la forma más sencilla y con unos gastos mínimos.

5 **[0144]** Hay que señalar que, en general, un generador de campo magnético alterno podría ser realizado de diferentes maneras, por ejemplo, con un imán giratorio o con un generador de corriente alterna. En este último caso, como se muestra en la figura 2, el generador de campo magnético comprende un generador de corriente alterna hecho a fin de permitir pre-establecer el espectro de frecuencia de la señal de salida con componentes espectrales, por lo menos, a dos frecuencias, y un bloque inductivo conectado a la salida de dicho generador de corriente alterna. Esta solución técnica prevé la reducción de las dimensiones aparatos debido a la utilización de las tecnologías de la microelectrónica moderna. De este modo, las funciones de un número de bloques electrónicos se combinan finalmente en un procesador (bloque 14 en las Figs. 11 a 13), asegurando el mencionado resultado técnico deseado.

10 **[0145]** Además, la característica de que dicho bloque inductivo del generador de campo magnético cumple las funciones del medidor de inducción magnética, asegura la compacidad de la solución técnica realizada, mejora la fiabilidad del aparato, reduce su coste, proporcionando así la base para la realización del resultado técnico mencionado anteriormente.

15 **[0146]** Esto también se ve favorecido haciendo dicho bloque inductivo como una inductancia de la bobina sin núcleo, estando el primer cable de la bobina conectado con la salida de dicho generador de corriente alterna, y el segundo cable conectado al chasis. En realidad, la ausencia del núcleo reduce el ruido interno del aparato, elimina el ruido intrínseco a un núcleo, que es debido a la falta de homogeneidad de los procesos de magnetización en materiales magnéticos, y disminuye el peso y las dimensiones del aparato. Esto también abre las posibilidades para la miniaturización de los aparatos y el empleo de las tecnologías de microelectrónica moderna. Los factores mencionados reducen aún más el umbral de la medición, la mejora de la sensibilidad, y la mejora de la estabilidad y la inmunidad a la interferencia del aparato.

20 **[0147]** La característica de que dicho bloque inductivo comprende dos bobinas de inductancia sin núcleos, estando los primeros cables de dichas bobinas conectados a, respectivamente, las salidas primera y segunda de dicho generador de corriente alterna, dicho segundo cable conectado al chasis, y, además, el primer cable de una de las bobinas está conectada a la entrada de dicho filtro, lo que permite realizar el filtro 4 de órdenes más altos y factores Q más altos, teniendo en cuenta las capacitancias parásitas e inductancias por lo general en los esquemas existentes. Por consiguiente, el aparato posee una mayor estabilidad frente a las interferencias y por lo tanto se garantiza el resultado técnico deseado mencionado anteriormente.

25 **[0148]** La característica de que los ejes de dichas bobinas están inclinadas con respecto a cada una da como resultado que los campos magnéticos de los dos componentes espectrales se cruzan en un ángulo en la muestra. En este caso, la variación del ángulo de cruce en la muestra bajo prueba proporciona posibilidades adicionales para obtener la eficiencia de la interacción no lineal de los componentes espectrales de la señal de excitación con partículas magnéticas 2 de la muestra bajo prueba. Esto permite reducir aún más el umbral de medición, el aumento de la sensibilidad, la estabilidad y la inmunidad a la interferencia del aparato.

30 **[0149]** La característica de que el ángulo de rotación del eje de la segunda bobina con respecto a la primera es 90° asegura las condiciones necesarias para el uso de procedimientos alternativos para la formación de señal de información, por ejemplo, el uso de precesión del espín.

35 **[0150]** Esto también se ve favorecido por la inserción del regulador de fase 11 entre la segunda salida del generador de corriente alterna 7 y el primer cable de la segunda inductancia de la bobina, entrando los datos φ_0 acerca de la rotación del segundo eje de la bobina con respecto a la primera en la entrada de control del regulador de fase. Las características mencionadas también conducen a un resultado técnico deseado.

40 **[0151]** La presencia de la bobina de inductancia sin núcleo en el medidor de inducción magnética 3 tiene las mismas ventajas que la presencia de una bobina similar en el bloque inductivo 8. Esta solución es preferible que el aparato discutido, que mide muy pequeñas cantidades, debido tanto a la alta sensibilidad de aparatos necesarios y una baja amplitud de señal a la frecuencia escogida de salida, que resulta de una interacción combinatoria bajo la condición de no-linealidad magnética del material de las partículas magnéticas.

45 **[0152]** Además, para hacer frente a los problemas en amplios rangos de parámetros externos y garantizar la flexibilidad funcional del aparato, el medidor de inducción magnética contiene un elemento magneto sensible (magneto-impedancia) o un elemento sensible basado en el efecto Hall. Además, es aconsejable realizar dicho medidor de inducción magnética como una estructura microelectrónica plana. Entonces podría ser realizada sobre la base de las tecnologías de la microelectrónica industrial y de producción en masa, proporcionando de este modo una reducción de los costes, peso y dimensiones del aparato, y la mejora de su fiabilidad.

50 **[0153]** El resultado técnico deseado se ve favorecido también por el hecho de que el filtro de radio-frecuencia tiene la propiedad de rechazar ese componente armónico de la señal de excitación, que tiene la frecuencia más cercana a la frecuencia combinatoria recogida a Salida. La razón es que se elimina la interferencia más peligrosa, lo cual podría influir en las cascadas sensibles del receptor aportando componentes no lineales en el espectro de la señal recibida, menor relación señal-ruido y fiabilidad de los resultados obtenidos.

5 **[0154]** La mejora adicional de la calidad de la información que recibe con la reducción simultánea de los requisitos de calidad del dispositivo está asegurada por que el filtro de radio-frecuencia 4 se hace controlable, al estar su entrada de control conectada a la salida de control del generador 7. En este caso se pueden reducir sustancialmente los requisitos para la estabilidad del generador 1, ya que la deriva de la frecuencia de la señal de excitación se compensa mediante el ajuste adecuado de las características de filtro 4.

10 **[0155]** La característica de que se introduce el generador de señal de referencia 12 que tiene la entrada conectada a la salida de dicho generador de corriente alterna 7, la segunda entrada, de control,, conectada a la salida del receptor de señal de salida 5, y la salida conectada a la segunda entrada de dicho filtro de radio-frecuencia 4, que se bloquea, asegura aún más la ganancia en la eficiencia para distinguir señales de información débiles de los ruidos. Esto permite obtener las condiciones óptimas para la señal de recepción y para lograr el resultado técnico deseado.

15 **[0156]** Otras oportunidades para mejorar el aparato surgen de que se introduce el bloque de control 13, cuyas salidas primera y segunda están conectadas con las entradas de control de dicho generador de corriente alterna 7 y el filtro de radio-frecuencia 4, respectivamente, y la entrada del bloque 13 está conectada a la salida de control del receptor de la señal de salida 5. En este caso, el bloque de control 13, cuyas funciones pueden ser cumplidas por un microprocesador o un ordenador, analiza el cambio de la señal de salida con los cambios de parámetros del generador 7 y el filtro 4, y, como resultado, genera el control óptimo acción sobre dichos bloques 7 y 4 a través de los bucles de retroalimentación. Al hacerlo, se realizan las características finales del aparato, se mejora la flexibilidad operativa y se extiende el área de aplicación.

20 **[0157]** Otras oportunidades para mejorar el aparato es que se garantice el cumplimiento de las funciones de varias combinaciones de bloques en el aparato propuesto, excepto para el bloque inductivo 8, bloque 6 que forma el resultado, y el filtro 4, a través de la introducción del procesador 14, por ejemplo, realizado como un microprocesador o un ordenador. Al hacerlo, se realizan las características finales del aparato, se mejora la flexibilidad operacional, y se extiende el área de aplicación. Además, esto abre la posibilidad de desarrollar laboratorios móviles de bajo coste, de alto rendimiento, para las pruebas en masa.

25 **[0158]** La influencia de otras características distintivas del aparato propuesto según las reivindicaciones 34 a 42 en la consecución del resultado técnico deseado ha sido ya clarificadas anteriormente en la discusión relevante para las reivindicaciones de 6 a 14 relativas al procedimiento de análisis. Por lo tanto, este asunto no se vuelve a discutir aquí.

30 **[0159]** Por lo tanto, se muestra que el resultado técnico deseado se consigue en realidad debido a las características distintivas del aparato propuesto. Los experimentos realizados han demostrado la viabilidad del procedimiento y del aparato propuesto.

Aplicabilidad industrial

[0160] El procedimiento y el aparato propuesto se pueden utilizar para los análisis biológicos y químicos, y también para el desarrollo de sensores químicos y biológicos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de análisis de una mezcla de componentes biológicos y/o químicos, que comprende:

- 5 - escoger un componente para unirle partículas magnéticas (2) o un componente que ya está unido a partículas magnéticas, siendo este componente escogido o bien el analito u otro componente que permite generar datos cuantitativos que permiten determinar el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada,
- disponer espacialmente dicho componente escogido que incluye agrupar este componente en un volumen de sonda;
- unir partículas magnéticas (2) a dicho componente escogido o emplear dicho componente escogido que ya está unido a partículas magnéticas,
- exponer dichas partículas magnéticas (2) a un campo magnético,
- 10 - registrar una señal debida a la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas (2) como resultado de su exposición al campo magnético,
- determinar el contenido del analito en la mezcla que está siendo analizada a partir del valor de dicha señal,

caracterizado por el hecho de que:

- 15 - dicho campo magnético es alternativo, y su espectro está predefinido con al menos dos componentes espectrales en dos frecuencias diferentes,
- dicha señal se registra a una frecuencia que es un múltiplo de una de las frecuencias de los componentes espectrales, durante la exposición de dichas partículas magnéticas (2) a dicho campo magnético, y la amplitud de al menos un componente espectral se escoge suficiente elevada para garantizar una dependencia no lineal de dicha inducción magnética sobre la intensidad de dicho campo magnético.

20 **2.** Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado por el hecho de que** las amplitudes A_h y A_1 de dichos componentes espectrales, que pertenecen a las frecuencias más altas y más bajas, respectivamente, se escogen según la relación $A_1/A_h > 2$.

25 **3.** Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 **caracterizado por el hecho de que** se introduce generar una señal de referencia en el armónico de dicha frecuencia de campo magnético, siendo esta señal de referencia utilizada para una filtración de bloqueo y capturar dicha señal que está siendo registrada.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por el hecho de que** las partículas magnéticas (2) están hechas de un material magnético blando.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por el hecho de que** las partículas magnéticas (2) son súperparamagnéticas.

30 **6.** Aparato para el análisis de una mezcla de componentes biológicos y/o químicos, estando al menos uno de ellos unido a partículas magnéticas (2), aparato que comprende:

- un volumen de sonda (2),
- un generador de campo magnético (1) adaptado para inducir en el volumen de sonda un campo magnético predefinido con al menos dos componentes espectrales en dos frecuencias diferentes,
- 35 - medios de medida (3) adaptados para cuantificar las partículas magnéticas (2) dentro del volumen de sonda para medir la inducción magnética producida por dichas partículas magnéticas dentro del volumen de sonda;

caracterizado por el hecho de que:

- 40 - el generador de campo magnético también está adaptado para inducir un campo magnético alterno que está predefinido con al menos dos componentes espectrales en dos frecuencias diferentes, siendo la amplitud de al menos un componente espectral suficiente elevada para garantizar una dependencia no lineal de dicha inducción magnética sobre la intensidad de dicho campo magnético.
- y los medios de medida también están adaptados para medir la inducción magnética producida por dichas partículas a una frecuencia de captura que es un múltiplo de una de las frecuencias de los componentes espectrales, durante la exposición de dichas partículas magnéticas (2) a dicho campo magnético.

45 **7.** Aparato según la reivindicación 6, **caracterizado por el hecho de que** los medios de medida comprenden:

- un medidor de inducción magnética (3);

- un receptor de señal de salida (5);

- un filtro de radio-frecuencia (4) cuya entrada está conectada a la salida del medidor de inducción magnética, y la salida del filtro está conectada al receptor de señal de salida, estando el filtro sintonizado para pasar la señal en la frecuencia de captura;

5 - un bloque (6) que genera el resultado, cuya entrada está conectada a la salida del receptor de señal de salida.

10 **8.** Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, **caracterizado por el hecho de que** el generador de campo magnético (1) comprende un generador de corriente alterna (ac) (7) dispuesto para permitir ajustar el espectro de frecuencias de su señal de salida con al menos un componente espectral a una frecuencia, y un bloque inductivo (8) conectado a la salida de dicho generador ac, siendo la salida del bloque inductivo (8) la salida del generador de campo magnético.

9. Aparato según las reivindicaciones 7 y 8, **caracterizado por el hecho de que** dicho bloque inductivo (8) sirve como dicho medidor de inducción magnética (3).

15 **10.** Aparato según la reivindicación 7 **caracterizado por el hecho de que** el medidor de inducción magnética comprende un elemento inductivo sin núcleo, no siendo dicho elemento una parte de dicho generador de campo magnético.

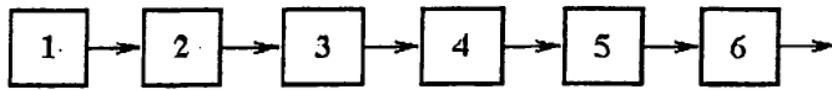


Fig. 1

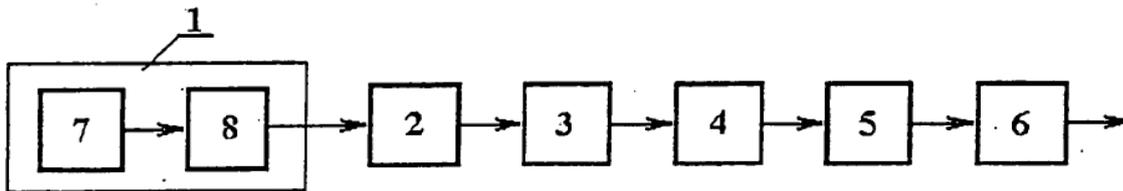


Fig. 2

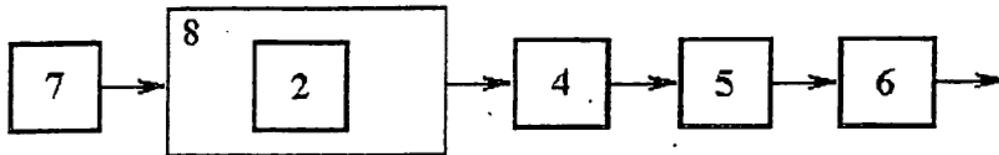


Fig. 3

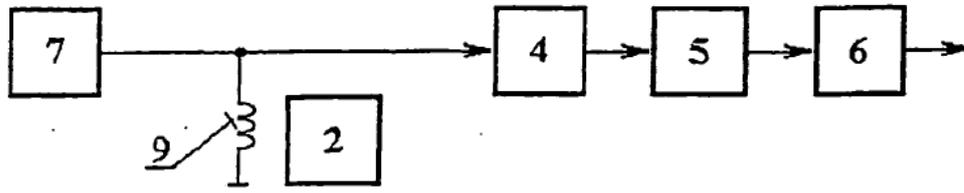


Fig. 4

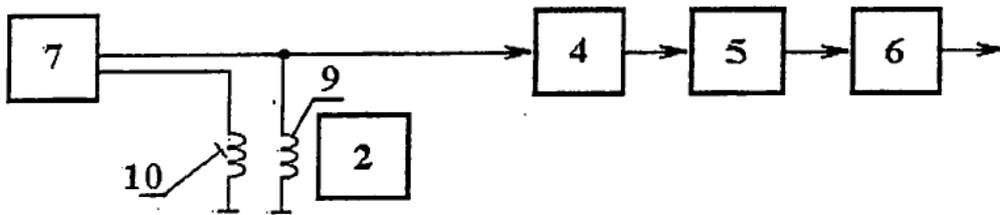


Fig. 5

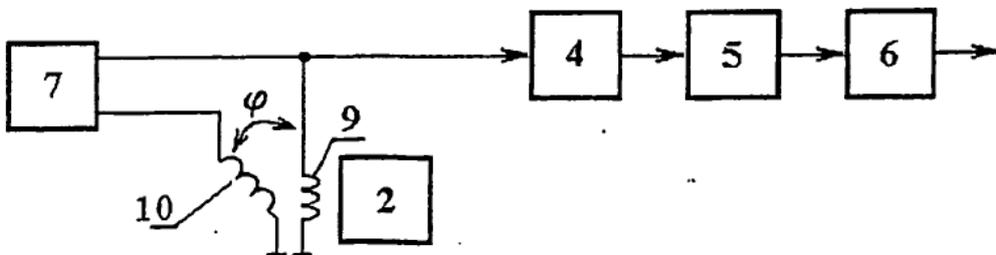


Fig. 6

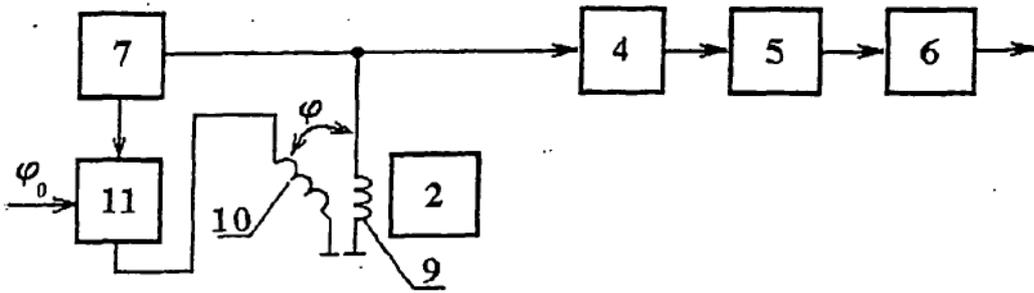


Fig. 7

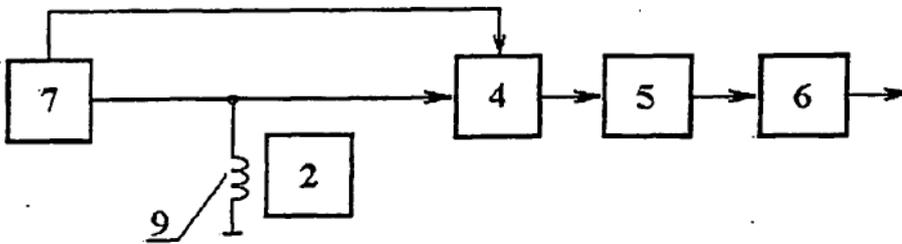


Fig. 8

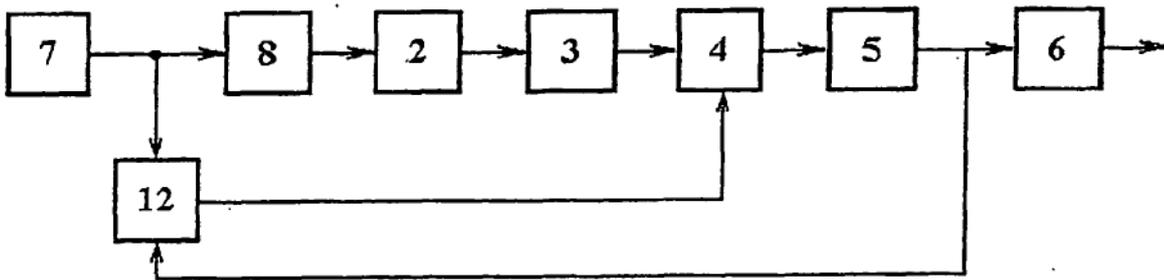


Fig. 9

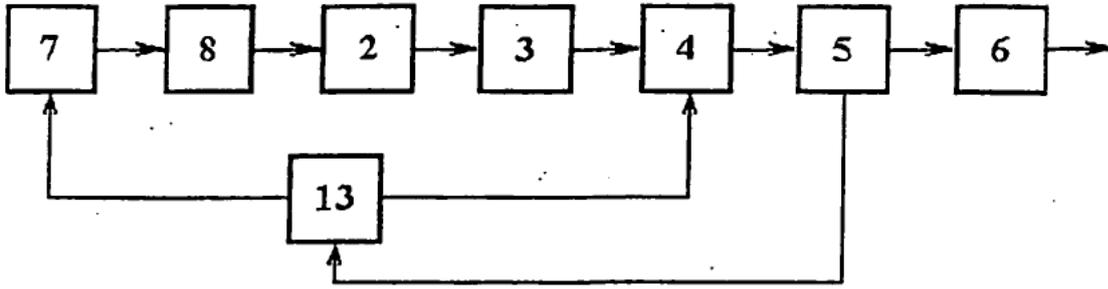


Fig. 10

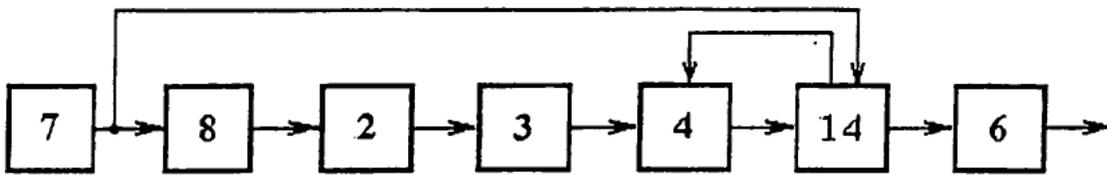


Fig. 11

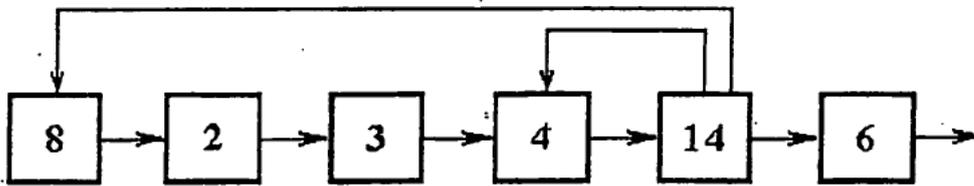


Fig. 12

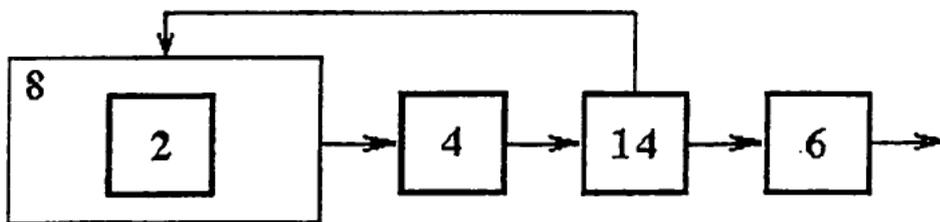


Fig. 13