

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 689**

21 Número de solicitud: 201930661

51 Int. Cl.:

G01N 21/17 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

17.07.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.03.2020

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
(70.0%)**

**Servicio de Promoción y Apoyo a Investigación,
Innovación y Transferencia (I2T) Edificio Nexus
(6G) Camí de Vera, s/n**

**46022 Valencia ES y
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (30.0%)**

72 Inventor/es:

**AVELLÀ OLIVER, José Miguel;
MAQUIEIRA CATALA, Àngel;
JUSTE DOLZ, Augusto Miguel;
FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, María Estrella;
PASTOR ABELLÁN, Daniel;
MUÑOZ MUÑOZ, Pascual;
DELGADO PINAR, Martina y
ANDRÉS BOU, Miguel Vicente**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Àngel

54 Título: **DISPOSITIVO DIFRACTIVO DE ANÁLISIS QUÍMICO Y BIOLÓGICO**

57 Resumen:

Dispositivo (18) difractivo de análisis químico y biológico basado en receptores estructurados sobre guías de onda, que comprende una guía de onda (1) y un elemento de reconocimiento (3) que consiste en una red de receptores (11) dispuesta sobre la guía de onda (1), destinada a interactuar con unos compuestos diana (12) presentes en una muestra, una fuente de radiación (4), que emite un haz incidente (5), que se propaga a través de la guía de onda (1) interaccionando con el elemento de reconocimiento (3) y difractándose según las leyes de Bragg, generándose un haz reflejado (6) y un haz transmitido (7) que son recogidos por unos analizadores ópticos (8 y 17), que registran unos parámetros del haz reflejado (6) y del haz transmitido (7), logrando la realización de multitud de análisis de forma sencilla, rápida, sensible, cuantitativa, sin marcaje y en tiempo real.

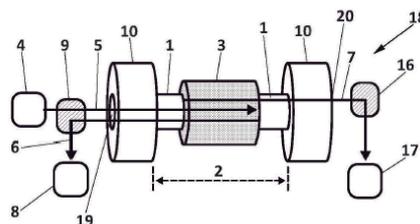


FIG. 4

DESCRIPCIÓN

DISPOSITIVO DIFRACTIVO DE ANÁLISIS QUÍMICO Y BIOLÓGICO

5 OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es un dispositivo difractivo de análisis químico y biológico basado en receptores estructurados sobre guías de onda.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las técnicas de análisis químico y biológico juegan un papel fundamental en multitud de áreas clave en los estándares de vida actuales, tales como el diagnóstico clínico, el análisis medioambiental, la seguridad alimentaria, el control de calidad en la industria, y la innovación científica, entre muchas otras.

Actualmente la sociedad demanda sistemas baratos, compactos, sencillos, sensibles y robustos que permitan llevar a cabo análisis químicos y biológicos in situ, fuera de laboratorios y hospitales, y por usuarios no especializados. Algunos ejemplos destacados de estos sistemas de análisis son los medidores de glucosa y las pruebas de embarazo.

En el marco particular de la presente invención, existen en la actualidad tres líneas relativas al desarrollo de dispositivos destinados al análisis químico y biológico que cabe mencionar. En primer lugar, los *biogratings* (*Anal. Chem.* 2017, 89, 9002–9008; *Anal. Chim. Acta* 2018, 1033, 173–719; *Sensors* 2018, 18, 3163), que son redes difractivas de bioreceptores dispuestas sobre superficies sólidas no estructuradas.

Estas redes se interrogan mediante *diffraction-based sensing*, que se basa en irradiar los *biogratings* en el espacio libre (radiación no guiada) y registrar la intensidad de los órdenes difractados en el espacio libre para cuantificar la magnitud de la biointeracción.

La segunda es la que se describe en el documento US 2016/0139115 A1, y que consiste en crear *biogratings* dispuestos según una estructura de lente de Fresnel sobre una guía de ondas plana, de forma que interaccionan con la radiación guiada para difractar en el espacio

libre según un patrón difractado definido por un punto, cuya intensidad está vinculada con la biointeracción de interés.

5 Por otra parte, dentro de esta segunda línea, el documento US 2019/0017938 A1 describe el mismo principio, con la diferencia de que el *biograting* acopla el haz incidente a la guía de ondas plana, en lugar de desacoplarlo al espacio libre.

10 La tercera línea son los *fiber Bragg gratings* (FBGs) y *long-period fiber gratings* (LPGs) (*Anal. Bioanal. Chem.* 2015, 407, 3883–3897; *Nanophotonics* 2017, 6, 663–679; *Anal. Chem.* 2016, 88, 203–227). En ambos se irradian fibras ópticas para grabar en su núcleo variaciones periódicas de índice de refracción capaces de interactuar con el haz incidente según las leyes de Bragg.

15 En su aplicación bioanalítica se disponen capas no estructuradas de receptores sobre los FBGs y LPGs, comúnmente sobre una capa de oro introducida para generar fenómenos plasmónicos.

20 En cualquier caso, existen una serie de aspectos que estas tres líneas no consiguen resolver. En primer lugar, existe la necesidad del desarrollo de sistemas sin marcaje (*label-free*) para análisis cuantitativo en entornos no especializados. En segundo lugar, la mayoría de estas tecnologías no son capaces de discriminar las contribuciones de señal generadas por interacciones inespecíficas, por lo que no existe la posibilidad de analizar muestras reales complejas de forma selectiva y minimizando las etapas de preparación de muestra.

25 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 El dispositivo difractivo de análisis químico y biológico objeto de la presente invención aporta soluciones a estos aspectos todavía por resolver en el campo de los analizadores químicos y biológicos, como el desarrollo de sistemas sin marcaje (*label-free*) para análisis cuantitativo en entornos no especializados.

35 Este dispositivo permite también medir interacciones biomoleculares en tiempo real (*real-time*), registrar multitud de análisis en una única medida (*multiplexing*), y presenta un gran potencial para concebir analizadores miniaturizados (*lab-on-a-chip*), compactos y portables (*point-of-care*).

Resuelve además problemas de adsorción inespecífica en el análisis de muestras complejas (sangre, suero, saliva, etc.). A diferencia de la mayoría de las tecnologías presentes en el estado del arte, puede discriminar las contribuciones de señal generadas por interacciones inespecíficas. Esto permite analizar muestras reales complejas de forma selectiva y minimizando las etapas de preparación de muestra.

Además, es un dispositivo miniaturizable e integrable en sistemas de telecomunicaciones, y es simple, compatible con materiales y dispositivos baratos y tecnológicamente disponibles, lo que le otorga la capacidad de ser implementado en dispositivos de mano.

Concretamente, el dispositivo objeto de la presente invención comprende una guía de onda, preferentemente una guía de onda plana integrada en un sustrato o una fibra óptica, con una entrada en un extremo, una salida en el extremo opuesto, y una zona de ensayo en su parte central, sobre la que se posiciona un elemento de reconocimiento.

La composición química de la guía de onda puede ser de vidrio, vidrio dopado, silicio, silicio dopado, o polímeros, como el polimetilmetacrilato o el poliestireno, entre otros materiales.

El elemento de reconocimiento, comprende una red de receptores que se dispone sobre la zona de ensayo. La red de receptores es un conjunto de elementos, como pueden ser moléculas orgánicas, biomacromoléculas, microorganismos o compuestos sintéticos biomiméticos, estructurados según una red de difracción que cumple las condiciones de Bragg. La red de receptores está destinada a interactuar de forma selectiva con compuestos diana, presentes en una muestra que se va a analizar.

Concretamente, la red de receptores podría ser un conjunto de anticuerpos, enzimas, proteínas, ácidos nucleicos, polímeros de impronta molecular, polisacáridos, complejos proteína-hapteno, moléculas orgánicas, bacterias, virus o tejidos.

Los compuestos diana con los que interactúan la red de receptores pueden ser metabolitos, drogas, fármacos, contaminantes, biomarcadores, patógenos, armas químicas, armas biológicas o agentes alergénicos.

La red de receptores está distribuida sobre la zona de ensayo de la guía de onda formando unas zonas de receptores inmovilizados que se alternan con unos huecos sin receptores. Esta

estructura de zonas de receptores inmovilizados y huecos se distribuye periódicamente a lo largo de la zona de ensayo. La morfología y dimensiones de esta estructura es tal que cumple las condiciones de Bragg.

5 La sensibilidad analítica de este dispositivo aumenta con varios parámetros y, en particular, con la longitud de la zona de ensayo sobre la que se distribuye la red de receptores, propiedad que permite adecuar la sensibilidad del dispositivo a la requerida para cada aplicación. La red de receptores puede fabricarse mediante técnicas como la estampación por micro contacto, fotolitografía, interferencia de haces láser o técnicas holográficas.

10

La inmovilización de la red de receptores sobre la zona de ensayo puede hacerse mediante fisorción o procesos de anclaje covalente como acoplamiento tiol-eno o la reacción de carbodiimidas.

15

Dicha inmovilización puede requerir de una etapa previa de activación/funcionalización de la zona de ensayo, tales como irradiación ultravioleta, tratamiento de organosilanos o tratamiento con ozono. Asimismo, la inmovilización de la red de receptores puede hacerse mediante la utilización de compuestos como hidrogeles, proteínas A y G, avidina o strepvidina o productos biotinilados.

20

El elemento de reconocimiento puede comprender adicionalmente unos agentes bloqueantes que se posicionan en los huecos sin receptores. Los agentes bloqueantes mejoran las prestaciones analíticas del dispositivo. Los agentes bloqueantes pueden ser, por ejemplo, proteínas, surfactantes o glicoles.

25

Por otra parte, el dispositivo comprende también una fuente de radiación electromagnética, que emite un haz incidente hacia la entrada de este, propagándose el haz incidente a través de la guía de onda.

30

El haz incidente interacciona con el elemento de reconocimiento, que lo difracta según las condiciones de Bragg, generándose un haz reflejado y un haz transmitido. El haz reflejado sale por la entrada de la guía de onda y el haz transmitido por la salida de la guía de onda.

35

La fuente de radiación genera una radiación electromagnética, preferentemente en el espectro ultravioleta, visible o infrarrojo, que puede ser monocromática o policromática. Algunos

ejemplos de fuentes de radiación podrían ser láseres, fuentes supercontinuas, diodos LED, lámparas incandescentes y lámparas halógenas.

5 Para analizar ambos haces, el dispositivo comprende al menos un analizador óptico capaz de registrar los parámetros de los haces de radiación electromagnética.

10 El analizador óptico se posiciona entre la fuente de radiación y la entrada de la guía de onda y está destinado a registrar los parámetros ópticos del haz reflejado. El analizador también se puede posicionar a la salida de la guía de onda y destinarse a registrar los parámetros ópticos del haz transmitido.

Los analizadores ópticos pueden ser espectrofotómetros, analizadores de espectros ópticos, fotodiodos o cámaras CMOS.

15 Algunos de los parámetros ópticos de interés a medir por los analizadores ópticos son la longitud de onda, la frecuencia, la amplitud, la intensidad o la fase de los haces.

20 Para poder analizar una muestra de interés, esta debe entrar en contacto con la zona de ensayo. Los compuestos diana presentes en la muestra interactúan con la red de receptores, modificando esta interacción la cantidad de materia presente en las zonas de receptores respecto de los huecos, lo que repercute en las magnitudes ópticas del haz reflejado y/o del haz transmitido.

25 De esta manera, a través de la medida de los parámetros ópticos del haz reflejado y/o del haz transmitido, se pueden cuantificar los parámetros químicos y biológicos de interés analítico relacionados con los receptores, con los compuestos diana y/o con la interacción entre ambos.

30 Algunos parámetros químicos y biológicos de la muestra que se pueden analizar haciendo uso de la presente invención son la concentración del compuesto diana en la muestra, la actividad del compuesto diana, la densidad superficial de los receptores, la actividad de los receptores, y las constantes cinéticas y termodinámicas involucradas en la interacción entre los receptores y los compuestos diana.

35 Adicionalmente el dispositivo puede comprender un primer dispositivo óptico situado entre la fuente de radiación y la entrada de la guía de onda y un segundo dispositivo óptico, posicionado a la salida de la guía de onda.

5 Ambos dispositivos ópticos modifican las propiedades ópticas de los haces de radiación para adecuar su acoplamiento y guiado a través de la guía de onda, su interacción con el elemento de reconocimiento y/o posterior registro en los analizadores ópticos. Los dispositivos ópticos pueden también estar destinados a discriminar los haces que se propagan por la guía de onda.

10 El primer dispositivo óptico y el segundo dispositivo óptico pueden ser controladores de polarización, polarizadores, atenuadores, monocromadores, circuladores, acopladores, redes de Bragg o redes de periodo largo, así como también integrar más de uno de estos elementos.

La guía de onda puede presentar morfologías diferentes en partes o en toda su extensión para adecuar la propagación de los haces y su medida, y puede estar formado por una o múltiples capas.

15 El dispositivo puede comprender adicionalmente unos recubrimientos que se sitúan sobre la guía de onda. Los recubrimientos pueden comprender una o varias capas que confieren propiedades mecánicas a la guía de onda y mejoran la respuesta óptica adecuando la propagación de los haces de radiación a través del mismo.

20 Parte de la radiación emitida por la fuente de radiación se propaga por la guía de onda, así como por su superficie, interaccionando con el elemento de reconocimiento. Para facilitar esta interacción tanto la guía de onda como el recubrimiento pueden presentar modificaciones, como podrían ser alteraciones en la morfología y composición de la guía de onda y del recubrimiento.

25 El dispositivo objeto de la invención puede estar posicionado sobre un soporte que sustente a todos los elementos que lo conforman y que adicionalmente puede comprender sistemas fluidicos (bombas, canales, cámaras, etc.) para automatizar el manejo de muestras y disoluciones.

30 El dispositivo permite la multiplexación mediante la incorporación en la zona de ensayo de varios elementos de reconocimiento ubicados en serie y estructurados cada uno con redes de difracción de diferente periodo. De esta forma cada elemento de reconocimiento producirá una señal en reflexión y en transmisión localizadas en zonas diferentes del espectro óptico, lo que permite su identificación unívoca.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

10 Figura 1.- Muestra un esquema general de una primera realización del dispositivo difractivo de análisis químico y biológico.

Figura 2.- Muestra un esquema en detalle de la red de receptores del elemento de reconocimiento.

15 Figura 3.- Muestra un esquema en detalle del elemento de reconocimiento cuando comprende además los agentes bloqueantes.

Figura 4.- Muestra un esquema general de una segunda realización del dispositivo difractivo de análisis químico y biológico.

20

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

A continuación se describe, con ayuda de las figuras 1 a 4, un ejemplo de realización del dispositivo difractivo de análisis químico y biológico.

25

El dispositivo (18) objeto de la presente invención, que se muestra en la figura 1 en una primera realización, comprende una guía de onda (1) que es una guía de onda (1) plana integrada en un sustrato, y que comprende una entrada (19) en un extremo, una salida (20) en el extremo opuesto y una zona de ensayo (2). Sobre la zona de ensayo (2) se posiciona un elemento de reconocimiento (3).

30

En una segunda realización de la invención, que aparece en la figura 4, la guía de onda (1) es una fibra cilíndrica y el elemento de reconocimiento (3) se posiciona envolviéndolo en la parte que abarca la zona de ensayo (2), siendo la guía de onda (1) y el elemento de reconocimiento (3) concéntricos.

35

Concretamente, en esta segunda realización, la guía de onda (1) es una fibra óptica monomodo de 125 micrómetros de diámetro. La zona de ensayo (2) se genera mediante el estrechamiento de la guía de onda (1) hasta un diámetro de entre 1 y 5 micrómetros. El estrechamiento se realiza de forma mecánica combinando estiramiento con el calentamiento con una llama.

Por su parte, el elemento de reconocimiento (3) comprende una red de receptores (11) que se dispone sobre la zona de ensayo (2) de la guía de onda (1). La red de receptores (11) se fabrica mediante estampación por micro contacto y se inmoviliza covalentemente.

La red de receptores (11) está distribuida sobre la zona de ensayo (2) formando unas zonas de receptores (13) inmovilizados que se alternan con unos huecos (14) sin receptores. Esta estructura de zonas de receptores (13) y huecos (14) se distribuye periódicamente a lo largo de la zona de ensayo (2). Los receptores (11) que conforman las zonas de receptores (13) son proteínas.

El elemento de reconocimiento (3) comprende también unos agentes bloqueantes (15) que se posicionan en los huecos (14) sin receptores. Los agentes bloqueantes (15) son moléculas de polisorbato.

Las zonas de receptores (13) y los huecos (14) tienen las mismas dimensiones, se extienden de forma rectilínea en la dirección transversal a la zona de ensayo (2) con una periodicidad de alrededor de 550 nanómetros.

Además, el dispositivo (18) comprende una fuente de radiación (4), conectada a la entrada (19) de la guía de onda (1), que emite un haz incidente (5) en dirección a la entrada (19), y que se propaga a través de la guía de onda (1).

La fuente de radiación (4) es una lámpara SuperLed de 1,3 mW y un máximo de emisión de 1550 nm, que se conecta a la guía de onda (1).

El haz incidente (5) interacciona con el elemento de reconocimiento (3) generándose un haz reflejado (6) y un haz transmitido (7). El haz reflejado (6) sale por la entrada (19) de la guía de onda (1) y el haz transmitido (7) por la salida (20) de la guía de onda (1).

Para realizar un análisis de una muestra líquida que contiene unos anticuerpos que constituyen unos compuestos diana (12), se incuba dicha muestra sobre la zona de ensayo (2), y tras la incubación se cuantifica su concentración a través de la información recogida del haz reflejado (6) o del haz transmitido (7). En concreto, se determina la intensidad máxima de pico del haz reflejado (6) y la intensidad mínima de valle del haz transmitido (7).

Adicionalmente el dispositivo (18) comprende un primer dispositivo óptico (9) situado entre la fuente de radiación (4) y la entrada (19) de la guía de onda (1) y un segundo dispositivo óptico (16), posicionado próximo a la salida (20) de la guía de onda (1). Ambos dispositivos ópticos (9, 16) comprenden un polarizador, un controlador de polarización y un circulador.

El dispositivo (18) comprende también un primer analizador óptico (8) y un segundo analizador óptico (17), capaces de registrar los parámetros de los haces de radiación electromagnética.

El primer analizador (8) se posiciona entre la fuente de radiación (4) y la entrada (19) de la guía de onda (1) y está destinado a registrar los parámetros ópticos del haz reflejado (6). El segundo analizador (17) se posiciona próximo a la salida (20) de la guía de onda (1) y está destinado a registrar los parámetros ópticos del haz transmitido (7).

Los analizadores ópticos (8 y 17) son analizadores de espectros ópticos para el intervalo infrarrojo, conectados a la guía de onda (1) a través de los dispositivos ópticos (9 y 16).

En una tercera realización de la invención, se elimina lateralmente una porción de la zona de ensayo (2) para generar una superficie plana (*D-shaped fibers*), pudiendo llegar a eliminar parte de la guía de onda (1). Este tipo de zonas de ensayo (2) pueden obtenerse mediante pulido mecánico o mediante disolución química.

Además, la guía de onda (1) y/o los dispositivos ópticos (9 y 16) comprenden elementos adicionales como redes de Bragg o redes de periodo largo, para modificar las propiedades ópticas de los haces de radiación (5, 6 y 7) y/o su interacción con la red de receptores (11), de forma que permita, por ejemplo, obtener respuestas ópticas diferentes.

El dispositivo (18) puede comprender también diferentes elementos de reconocimiento (3), cada uno de ellos con su respuesta óptica sintonizada a una longitud de onda distinta, modificando el periodo de la red de receptores (11) y/o su inclinación respecto a la guía de

onda (1), o las dimensiones de la zona de ensayo (2), de manera que presenten respuestas espectrales diferentes y no solapadas en el haz reflejado (6) y/o transmitido (7), permitiendo así realizar múltiples análisis diferentes en una única muestra.

- 5 Cuando sea necesario, se pueden unir múltiples zonas de ensayo (2) en serie o en paralelo, cada una con al menos un elemento de reconocimiento (3), estando todos ellos sintonizados a longitudes de onda diferentes modificando el periodo de la red de receptores (11) y/o su inclinación respecto de la zona de ensayo (2) y/o la geometría o composición de la guía de onda (1) a lo largo de la zona de ensayo (2).

10

De esta forma, cada zona de ensayo (2) presenta una respuesta espectral diferente en el haz reflejado (6) y/o el haz transmitido (7), permitiendo de esta manera realizar múltiples análisis tanto en una única muestra como en múltiples muestras.

- 15 Haciendo uso del dispositivo (18), se puede registrar la información de los haces durante la propia incubación de la muestra, de manera que se obtiene información a tiempo real de los eventos de bioreconocimiento del compuesto diana (12), a partir del cual se determina la concentración del compuesto diana (12) y/o las constantes de afinidad entre los receptores (11) y el compuesto diana (12).

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo (18) difractivo de análisis químico y biológico, destinado a analizar una muestra que comprende unos compuestos diana (12), caracterizado por que comprende:

- 5
- una guía de onda (1) con una entrada (19) en un extremo, una salida (20) en el extremo opuesto y una zona de ensayo (2), sobre la que se posiciona
 - un elemento de reconocimiento (3) que comprende una red de receptores (11) que se distribuye sobre la zona de ensayo (2) formando unas zonas con receptores (13), que se alternan con unos huecos (14) sin receptores, estando el elemento de

10

 - reconocimiento (3) destinado a interactuar con los compuestos diana (12),
 - una fuente de radiación (4), que emite un haz incidente (5) hacia la entrada (19) de la guía de onda (1), que se propaga a través de este y es difractado por el elemento de reconocimiento (3) cumpliendo las condiciones de Bragg, generándose un haz reflejado (6) que sale por la entrada (19) y un haz transmitido (7) que sale por la salida

15

 - (20),
 - al menos un analizador óptico (8, 17), que registra unos parámetros ópticos del haz reflejado (6) y/o del haz transmitido (7).

2.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un primer dispositivo óptico (9) situado entre la fuente de radiación (4) y la entrada (19) de la guía de onda (1), destinado a modificar los haces de radiación (5, 6, 7).

20

3.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un segundo dispositivo óptico (16), posicionado a la salida (20) de la guía de onda (1), destinado a

25

modificar los haces de radiación (5, 6 y 7).

4.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1 en el que la fuente de radiación (4) es un dispositivo seleccionado entre un láser, un diodo LED, una lámpara incandescente y una lámpara halógena.

30

5.- El dispositivo (18) de la reivindicación 2, en el que el primer dispositivo óptico (9) es un dispositivo seleccionado entre un controlador de polarización, un polarizador, un atenuador, un monocromador, un circulador, un acoplador, una red de Bragg y una red de periodo largo.

- 6.- El dispositivo (18) de la reivindicación 3, en el que el segundo dispositivo óptico (16) es un dispositivo seleccionado entre un controlador de polarización, un polarizador, un atenuador, un monocromador, un circulador, un acoplador, una red de Bragg y una red de periodo largo.
- 5 7.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, en el que la guía de onda (1) es una guía de ondas seleccionada entre una fibra óptica, una fibra óptica estrechada, una fibra óptica tipo *D-shaped* y una guía óptica integrada.
- 8.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, en el que la guía de onda (1) es de un material
10 seleccionado entre vidrio, vidrio dopado, silicio, silicio dopado, polímeros, polimetilmetacrilato y poliestireno.
- 9.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente unos recubrimientos (10) posicionados sobre la guía de onda (1) que confieren propiedades
15 mecánicas y ópticas a la guía de onda (1).
- 10.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, en el que la red de receptores (11) es un conjunto de elementos seleccionados entre anticuerpos, enzimas, proteínas, ácidos nucleicos, polímeros de impronta molecular, polisacáridos, complejos proteína-hapteno, bacterias, virus
20 y tejidos.
- 11.- El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento de reconocimiento (3) comprende adicionalmente unos agentes bloqueantes (15) que se posicionan en los huecos (14) sin receptores.
25
- 12.- El dispositivo (18) de la reivindicación 1, en el que el primer analizador óptico (8) y el segundo analizador óptico (17) están seleccionados entre un espectrofotómetro, un analizador de espectros ópticos, un fotodiodo y una cámara CMOS.

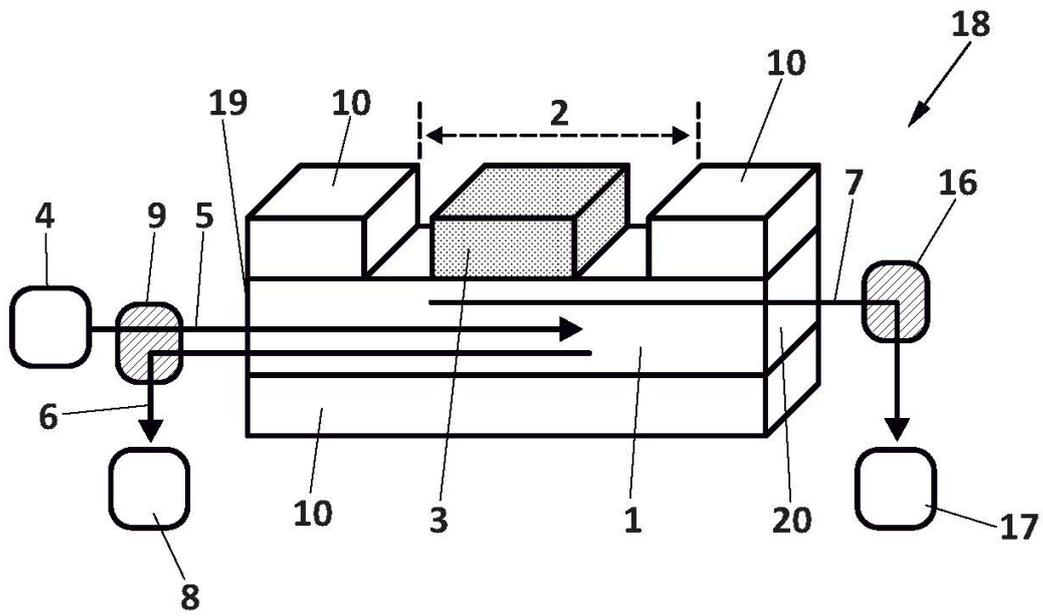


FIG. 1

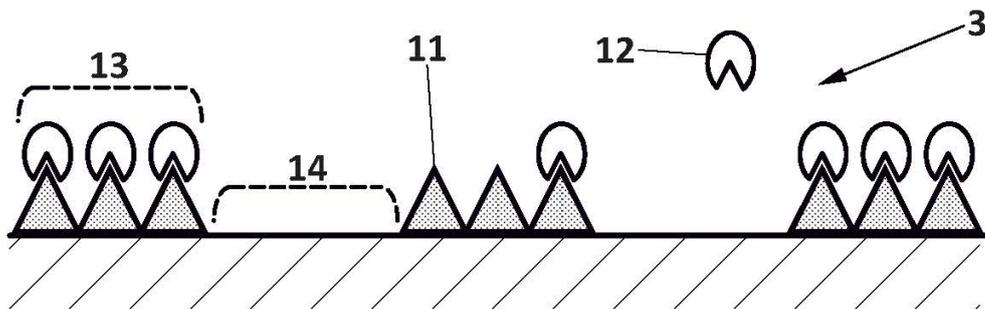


FIG. 2

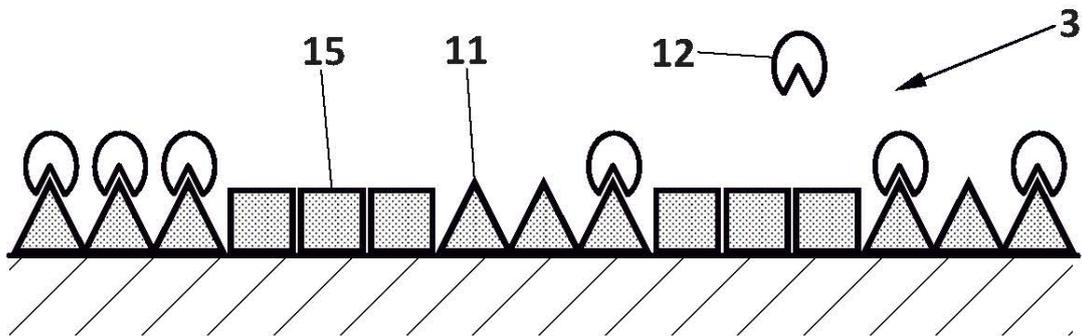


FIG. 3

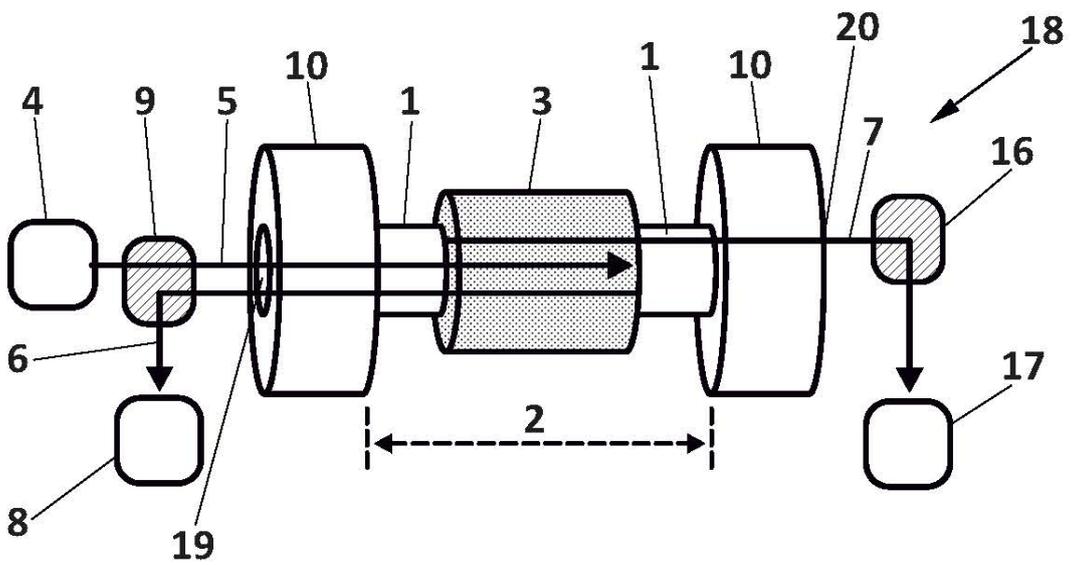


FIG. 4



②① N.º solicitud: 201930661

②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.07.2019

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **G01N21/17** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 99/54714 A1 (UNIVERSITEIT TWENTE) 28/10/1999, resumen; página 1, líneas 5-19; página 2, línea 3 - página 5, línea 29; página 6, líneas 20-29; página 8, líneas 6-17; página 9, líneas 13-24; página 10, líneas 14-24; página 10, línea 35 - página 11, línea 12; página 13, líneas 10-32; figuras 1, 2 y 6.	1-12
X	US 5864641 A (MURPHY, K. et al.) 26/01/1999, resumen; columna 1, líneas 10-22; columna 3, líneas 4-28; columna 3, línea 56 - columna 5, línea 2; columna 5, línea 59 - columna 7, línea 31; figuras 1-4.	1-12
A	AVELLA-OLIVER, M. et al.: "A label-free diffraction-based sensing displacement immunosensor to quantify low molecular weight organic compounds". Analytica Chimica Acta 1033, 2018, páginas 173-179 [en línea][Recuperado el 05/09/2019], todo el documento.	1-12
A	CHIAVAIOLI, F. et al. "Biosensing with optical fiber gratings". Nanophotonics, 2017, Vol. 6, páginas 663-679 [en línea][Recuperado el 05/09/2019], todo el documento.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.03.2020

Examinador
Ó. González Peñalba

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N, G02F, G02B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, INSPEC