



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0815155-5 B1

(22) Data do Depósito: 14/08/2008

(45) Data de Concessão: 03/07/2018



**(54) Título: MÉTODO PARA COLOCAR OU RECOLOCAR EM SUSENSÃO PARTÍCULAS
MAGNETICAMENTE ATRATIVAS**

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

(30) Prioridade Unionista: 14/08/2007 EP 07015986.8

(73) Titular(es): QIAGEN GMBH

(72) Inventor(es): DANIEL ZWIRNER

“MÉTODO PARA COLOCAR OU RECOLOCAR EM SUSPENSÃO PARTÍCULAS MAGNETICAMENTE ATRATIVAS”

A invenção diz respeito a um método para colocar em suspensão partículas, especialmente partículas magneticamente atrativas, e contas tais como partículas ferromagnéticas e/ou paramagnéticas, por exemplo, em uma mistura líquida usada com propósitos de diagnóstico ou analíticos.

No campo de preparação de amostra e processamento de amostra para estudos analíticos ou de diagnóstico, estão sendo usados processos cada vez mais dependentes da utilização de partículas magneticamente atrativas, nas quais tanto moléculas quanto contaminantes alvos particularmente biológicas podem se ligar. Partículas magneticamente atrativas podem ser separadas da mistura onde elas estão colocadas em suspensão por campos magnéticos apropriados. Isto se aplica particularmente a processos automáticos, permitindo assim que um grande número de amostras seja analisado em um curto tempo sem etapas demoradas de centrifugação. Isto permite que uma grande rotação de estoque e permite reduzir consideravelmente a complexidade de estudos demorados e particularmente paralelos. Campos de aplicação importantes são os de purificação de amostras biológicas ou médicas, separação e isolamento das moléculas alvos particularmente biológicas em geral, diagnóstico médico e métodos de triagem farmacêutica para a identificação de agentes farmacêuticos potenciais.

Métodos para a separação de partículas magneticamente atrativas são revelados, por exemplo, em DE 44 21 058, DE 103 31 254, DE 10 2005 004 664, WO 94/18565, WO 99/42832, WO 02/40173, WO 2005/044460, US 5.942.124 e U.S. 6.488.092. O princípio básico dos métodos descrito nelas depende do fato de que um aparelho de separação, por exemplo, uma barra magnética, é imerso em uma mistura normalmente

líquida e que as partículas magneticamente atrativas na mistura são concentradas na superfície do aparelho de separação pelo efeito do campo magnético. Em seguida, o aparelho de separação com as partículas aderentes é removido do líquido.

5 A aplicação de campos magnéticos externos para misturar e separar partículas magnéticas é descrito em WO 2006/010584. Com este propósito, sapatas de polo são arranjadas em torno de um vaso de mistura especialmente projetado, de forma que campos magnéticos variáveis possam ser produzidos.

10 Para misturar partículas é também conhecido o uso de barras de mistura, colocando a mistura em movimento pela rotação, por exemplo, descrito em U.S. 2006/0118494, e dessa forma turbilhonando as partículas na mistura. Entretanto, soluções rotacionais são muito caras, particularmente em processamento paralelo automático.

15 Particularmente quando as partículas magnéticas entram em contato com múltiplas soluções durante processos de separação e/ou purificação, por exemplo, em processos de ligação ou lavagem, frequentemente existem perdas de rendimento nas moléculas alvos que ligam nas partículas magnéticas, ou com resultados de purificação insuficientes, se
20 as partículas nas soluções ou misturas não forem suficientemente colocadas em suspensão, mas se precipitarem no fundo. Além do mais, partículas usadas em tais processos per se mostram uma alta tendência de sedimentação. Portanto, esforços estão sendo feitos nos processos descritos a fim de manter as partículas magnéticas pelo menos temporariamente em equilíbrio pelos
25 movimentos de mistura mecânica ou recolocar em suspensão as partículas precipitadas, respectivamente.

Um problema que surge durante aplicação prática dos processos da tecnologia de ponta é que as partículas revestidas com moléculas alvos, particularmente as moléculas alvos biológicas, ou os contaminantes,

não mais aderem no ímã como partículas durante a produção de um campo magnético e coleta direta ou indireta das partículas magnéticas no ímã, mas, em vez disso, como aglomerados ou flocos, respectivamente. Isto faz com que as partículas só podem ser colocadas em suspensão deficientemente e se reprecipitam muito rapidamente depois de ser liberadas do ímã, por exemplo, para lavagem das partículas ou eluição dos componentes aderentes. Isto pode também levar a resultados de purificação deficientes.

Portanto, o problema da presente invenção é prover um método para colocar ou recolocar em suspensão em particular partículas precipitadas em uma solução da forma mais fácil possível.

Este problema é solucionado por um método para colocar ou recolocar em suspensão, respectivamente, partículas magneticamente atrativas. O método inclui as etapas de:

- prover pelo menos um vaso de mistura cheio pelo menos parcialmente com uma mistura contendo partículas magneticamente atrativas que ficam precipitadas pelo menos parcialmente no fundo do vaso de mistura;

- prover pelo menos uma barra de mistura com uma extremidade dianteira direcionada para o fundo do vaso de mistura, em que a barra de mistura tem um aparelho de geração de campo magnético para a geração opcional de um campo magnético pelo menos na área da extremidade dianteira;

- ativar um campo magnético efetivo que age pelo menos na área da extremidade dianteira da barra de mistura por meio do aparelho de geração de campo magnético, enquanto a barra de mistura é imersa na mistura;

- mover o campo magnético para fora do fundo do vaso de mistura com o movimento do campo magnético sendo de maneira tal que pelo menos uma parte das partículas magneticamente atrativas levante do fundo do vaso de mistura, e que a porção de partículas que adere na barra de mistura

seja minimizada;

- desativar o campo magnético a uma distância previamente determinada do fundo que é maior que a distância do fundo quando se ativa o campo magnético;

- 5 - realizar movimentos de mistura repetidos da barra de mistura sem a existência de um campo magnético ativado na extremidade dianteira da barra de mistura a fim de colocar ou recolocar em suspensão, respectivamente, as partículas magneticamente atrativas presentes na mistura.

10 No contexto da presente descrição, entende-se por "partículas magneticamente atrativas" partículas e contas que podem ser atraídas por um campo magnético. Exemplos, portanto, são partículas e contas que possuem materiais ferromagnéticos, ferrimagnéticos, paramagnéticos e/ou superparamagnéticos, bem como materiais magnetizáveis. As partículas magnéticas ou magnetizáveis basicamente apresentam pelo menos
15 parcialmente uma superfície feita de material não magnético ou magnetizável, causando finalmente a ligação das moléculas alvos ou contaminantes biológicos. O tamanho de tais partículas pode variar de cerca de 500 nm a cerca de 25 μm .

20 O vaso de mistura pode particularmente ser qualquer vaso tipicamente usado no campo de analítica e diagnóstico. Por exemplo, ele pode ser um vaso de reação simples separado e independente, para aplicações químicas, biológicas e/ou médicas, ou um vaso de reação, que forma uma unidade com um ou mais vasos de reação adicionais normalmente do mesmo tipo, por exemplo, na forma de uma assim denominada placa de múltiplos
25 poços. Os vasos de reação podem ser combinados em uma placa empilhável. Tais placas são geralmente usadas no campo de biotecnologia para purificação manual ou automática de amostras ou isolamentos biológicos de componentes específicos, respectivamente, por exemplo, ácidos nucleicos ou proteínas, ou para processos à jusante, como ensaios, PCR ou similares.

Assim procedendo, qualquer vaso de reação ou mistura pode conter uma mistura compreendendo partículas magneticamente atrativas. As misturas podem conter substâncias adicionais, por exemplo, dissolvidas ou colocadas em suspensão.

5 Geralmente, partículas magnéticas são adicionadas a uma amostra não tratada ou pré-tratada como pó ou suspensão. Primeiramente, as partículas na sua maioria afundam. Isto também deve ser o caso quando as partículas magnéticas estão presentes na forma de uma suspensão e a amostra ou uma mistura é adicionada. Tipicamente, no momento da aplicação do
10 método de acordo com a invenção, as partículas magneticamente atrativas são predominantemente localizadas no fundo do vaso de mistura, isto é, as partículas estão precipitadas. Neste caso, as partículas na mistura são recolocadas em suspensão. Por outro lado, é possível que as partículas tipo pó estejam presentes no vaso de mistura antes de a amostra ou mistura,
15 respectivamente, ser adicionada. Neste caso, o método é usado para colocar em suspensão as partículas magneticamente atrativas acumuladas no fundo do vaso de mistura.

A barra de mistura usada para colocar ou recolocar em suspensão, respectivamente, tem pelo menos um aparelho de geração de
20 campo magnético. A função deste aparelho é produzir opcionalmente um campo magnético efetivo, particularmente na área da extremidade dianteira da barra de mistura, opcionalmente, isto é, um campo magnético efetivo pode ser ativado e desativado aí. "Ativar" o campo magnético em um local significa que um campo magnético efetivo é gerado neste local (por exemplo, ativando
25 um solenóide (eletroímã) localizado aí) ou que um campo magnético é transportado para este local (por exemplo, movendo um ímã permanente). Nessas últimas condições, o campo magnético é considerado ativado somente quando a força de magnetização total está ativa no local, isto é, se o campo magnético estiver ainda em movimento para o local, ele não é considerado

ainda ativado. Por outro lado, o termo "desativar" significa que nenhum campo efetivo é gerado mais na área da extremidade dianteira, ou um campo magnético previamente gerado é removido, respectivamente. Um campo magnético é "efetivo" no sentido da presente invenção quando ele permite que as partículas na mistura movam-se e particularmente sejam arrastadas para a barra de mistura. "Ativar" e "desativar" referem-se, portanto, à geração opcional de um campo magnético, particularmente na área da extremidade dianteira da barra de mistura. Em geral, o campo magnético não pode ser gerado somente na área da extremidade dianteira da barra de mistura, mas pode também expandir-se no comprimento da barra. Entretanto, deve-se preferivelmente evitar que o polo do ímã que é oposto na extremidade dianteira da barra de mistura seja igualmente imerso na mistura. Não é necessário dizer que a intensidade do campo magnético exigido tem que ser selecionada dependendo da viscosidade da solução, bem como do tamanho, peso e material magnético das partículas.

Com uso da barra de mistura que já está imersa na solução ou que está sendo posta na solução, as partículas no fundo do vaso de mistura são inicialmente arrastada do fundo em direção à extremidade dianteira da barra de mistura. Isto ocorre, por exemplo, movendo-se a extremidade dianteira da barra de mistura em direção ao fundo do vaso de mistura, preferivelmente, junto com o aparelho que gera o campo magnético. Entretanto, não é somente desnecessário, mas mesmo indesejável, por motivos de segurança de construção e processo, que a extremidade dianteira da barra de mistura faça contato com o fundo. Particularmente quando a extremidade dianteira da barra de mistura fica localizada próxima do fundo e, portanto, próxima das partículas aí localizadas, um campo magnético é gerado pelo aparelho de geração de campo magnético na área da extremidade dianteira, arrastando as partículas em direção à barra de mistura. Opcionalmente, a barra de mistura pode mover-se em direção ao fundo do vaso de mistura junto com o aparelho

de geração de campo magnético que já está gerando um campo magnético, ou um aparelho de geração de campo magnético já gerando um campo magnético pode mover-se em direção à extremidade dianteira da barra de mistura que já está posicionada próxima ao fundo do vaso de mistura. O aparelho de geração

5 de campo magnético é então puxado pelo menos parcialmente para fora do fundo da mistura, pressão junto com a barra de mistura. Particularmente, a intensidade do campo magnético gerado, bem como a aceleração e velocidade com a qual o campo magnético é puxado para fora da mistura, devem ser preferivelmente coordenados de maneira tal que as partículas magnéticas

10 precipitadas movam-se do fundo para a mistura, mas não necessariamente grudem na barra de mistura.

Isto é preferivelmente realizado pelo fato de que o campo magnético está sempre em movimento e os tempos de permanência são minimizados particularmente próximo ao fundo. Com o uso de um ímã

15 permanente, isto pode ser conseguido, com o ímã movendo-se inicialmente em direção ao fundo (quer junto com a barra de mistura quer em direção à extremidade dianteira da barra de mistura aí presente). Quando o ímã está a uma distância adequada do fundo, de forma que as partículas possam ser atraídas pelo campo magnético, ocorre uma inversão de movimento do ímã e

20 o ímã move-se novamente para fora do fundo junto com a barra de mistura. O tempo de permanência do ímã próximo ao fundo deve ser escolhido exatamente de maneira tal que as partículas estejam movendo-se em direção a ele, mas preferivelmente não concentrem totalmente na barra de mistura, pelo menos. A adesão de uma parte das partículas na barra de mistura pode em

25 geral não ser totalmente evitada, mesmo com criterioso ajuste de condições, mas a porção deve ser mantida ao mínimo possível. A distância mínima da barra de mistura até o fundo é preferivelmente 0,1 a 2 mm, mais preferivelmente 0,3 a 1 mm e acima de tudo preferivelmente 0,5 a 0,6 mm. A distância mínima do ímã até a ponta interna da barra antes da inversão do

movimento do ímã é preferivelmente >0 a 10 mm, mais preferivelmente 0,3 a 8 mm e acima de tudo preferivelmente 0,5 a 5 mm. Dessa forma, as faixas supraespecificadas de distância da extremidade do fundo (distal) do ímã até a extremidade interna do fundo (distal) da barra de mistura preferivelmente
5 compreende tanto a distância que ambos têm contornos que se desenvolvem paralelos, bem como contornos diferentes nas suas extremidades de fundo.

Usando solenóides, eles podem ser ativados já a uma grande distância do fundo. Nessas circunstâncias, a primeira etapa do processo, ou seja, a elevação das partículas, se dá preferivelmente de acordo com a
10 primeira etapa suando o ímã permanente. Caso a solenóide não seja ativada até que esteja próxima do fundo, o movimento do campo magnético deve ocorrer junto com a barra de mistura para fora do fundo diretamente depois da geração do campo magnético e aceleração das partículas em direção à barra de mistura.

Preferivelmente, o tempo de permanência do ímã ativado com uma intensidade de campo na faixa de 0,5 a 1,5 T no local onde a distância da barra de mistura com ímã integrado até o fundo é mínima (preferivelmente 0,1 a 2 mm, mais preferivelmente 0,3 a 1 mm e acima de tudo preferivelmente 0,5 a 0,6 mm) deve ser 0,02 a 5 s, mais preferivelmente 0,04 a 3 s, ainda mais
20 preferivelmente 0,1 a 05 s e acima de tudo preferivelmente 0,2 s. Com uso de um ímã permanente, o caminho de deslocamento do ímã deve inicialmente mostrar uma aceleração do ímã não movimentado para uma velocidade de deslocamento (preferivelmente $a_1 \times t_1$) em direção ao fundo do vaso com o ímã sendo acelerado tanto junto com a barra de mistura quanto em direção à
25 barra de mistura que já está mais próxima do fundo do vaso. Opcionalmente, o ímã pode adicionalmente ter uma velocidade de deslocamento constante $a_1 * t_1$ voltada para o fundo do vaso com o ímã novamente movendo-se simultaneamente com a barra de mistura ou em direção à barra de mistura. Subsequentemente, o ímã é acelerado com uma aceleração negativa

(preferivelmente $a_2 * t_2$) até uma velocidade zero. Esta aceleração negativa pode seguir diretamente depois da aceleração positiva, igualmente. Dessa maneira, a barra de mistura pode ser igualmente acelerada negativamente, ou ela já ter sido acelerada até uma velocidade de zero, previamente. Depois de

5 atravessar este caminho, o ímã e a barra de mistura devem estar preferivelmente a uma velocidade zero na posição onde a distância do ímã e da barra de mistura, respectivamente, até o fundo do vaso é mínima. Este caminho de deslocamento é preferivelmente baseado na seguinte função.

$$s(t) = 1/2 a_1 * t_1 + a_1 * t_1 * t_3 + 1/2 a_2 * t_2^2$$

10 com a_1 sendo a aceleração do ímã ou da barra de mistura, respectivamente, t_1 é o tempo necessário para atingir a velocidade de deslocamento do ímã ou da barra de mistura, respectivamente, em direção ao fundo do vaso, t_3 é o tempo com uma velocidade de deslocamento constante em direção ao fundo do vaso, t_2 é o tempo necessário para reduzir a

15 velocidade de deslocamento do ímã ou do vaso de mistura, respectivamente, em direção ao fundo do vaso para zero, e s sendo a distância coberta, e onde preferivelmente $a_1 = a_2$ e $t_1 = t_2$. Por meio disto, o caminho de deslocamento da barra de mistura pode ser paralelo ao do ímã, ou diferente deste. A função na qual o caminho de deslocamento da barra de mistura é baseada deve

20 corresponder ao do ímã, com os parâmetros específicos para o ímã e a barra de mistura apresentando diferentes valores. Se os caminhos de deslocamento para o ímã e a barra de mistura forem diferentes, deve-se pelo menos garantir que, se o ímã tiver atingido sua posição com uma distância mínima do fundo do vaso e com a velocidade zero, também a barra de mistura apresenta uma

25 distância mínima até o fundo do vaso e tem a velocidade zero.

Em seguida, o tempo de permanência supraespecificado do ímã segue preferivelmente em uma distância mínima do fundo, por meio do que o ímã junto com a barra de mistura preferivelmente passa por um caminho de deslocamento análogo ao supramencionado, mas direcionados

para a boca do vaso. Os períodos t_1 e t_2 das acelerações preferivelmente variam de 0,02 a 5 s, mais preferivelmente de 0,04 a 3 s e ainda mais preferivelmente de 0,1 a 0,5 s.

Entretanto, pode-se pensar também que o caminho de deslocamento supradescrito é independentemente representado para a barra de mistura, bem como para o ímã, pelas funções sem ser, por exemplo, as anteriormente mencionadas, desde que a sequência operacional do movimento para baixo, parada a uma distância mínima do fundo do vaso, tempo de permanência e movimento para cima seja no geral de acordo com o que foi descrito anteriormente.

Com o uso de um solenóide que é ativado antes de ele ter atingido a distância mínima até o fundo, o caminho de deslocamento deve ser análogo ao do ímã permanente. Com o uso de um solenóide que não é ativado até que ele tenha atingido a distância mínima até o fundo, o caminho de deslocamento deve corresponder ao caminho de deslocamento do ímã permanente em direção à boca do vaso, como anteriormente descrito.

Desde que as partículas subam suficientemente, por exemplo, até uma altura selecionada, elas são liberadas, isto é, a direção de movimento das partículas não é mais afetada pelo campo magnético. Isto ocorre preferivelmente desativando-se o campo magnético ou removendo-se o aparelho de geração de campo magnético da barra de mistura. Ao mesmo tempo que as partículas são liberadas ou imediatamente em seguida, a barra de mistura é ajustada em um movimento de mistura que distribui as partículas na solução o mais homoganeamente possível. O movimento de mistura tipicamente é uma elevação e abaixamento repetitivo da barra de mistura, isto é, um movimento vertical da barra de mistura. Em geral, um movimento rotativo, ou uma combinação de movimento vertical e rotativo, da barra de mistura é igualmente possível. O número de procedimentos de mistura não é definido e é normalmente determinado pelo operador, dependendo do grau de

distribuição homogênea das partículas que se deseja na mistura. Portanto, as partículas são de preferência suficientemente colocadas em suspensão ou recolocadas em suspensão, respectivamente, se o grau de suspensão ou ressuspensão estiver perto do padrão do operador, ou se for consistente, respectivamente com a melhor suspensão ou ressuspensão possível das partículas no presente sistema. Na maioria dos casos, as partículas estarão suficientemente colocadas em suspensão, se a porção das partículas recolocadas em suspensão depois da elevação e ressuspensão for ainda relativamente pequena.

10 Experimentos mostraram que as partículas precipitadas podem ser efetivamente levantadas do fundo e colocadas em suspensão ou recolocadas em suspensão, respectivamente, na solução usando o método de acordo com a invenção. Portanto, é preferível não um processo de separação no verdadeiro sentido da palavra com as partículas sendo mantidas o mais quantitativamente possível no ímã ou em uma bucha envolvendo-o e sendo removidas do vaso de mistura, mas as partículas têm que ser apenas recolocadas em suspensão particularmente para atingir uma ligação ideal, efeito de lavagem, eluição ou similares. O campo magnético é preferivelmente usado apenas para levantar as partículas precipitadas, enquanto a distribuição das partículas na solução pelo movimento de mistura da barra de mistura ocorre quando o campo magnético é desativado.

25 Assim, o método de acordo com a invenção tem a vantagem de que a mera distribuição das partículas já levantadas do fundo pode ocorrer por movimentos de mistura relativamente suaves. Um turbilhonamento das partículas precipitadas exclusivamente por movimentos de mistura fortes como seria necessário sem usar o campo magnético não é necessário. Portanto, com o método de acordo com a invenção, a solução não tem que mover-se muito fortemente, de forma que o perigo de contaminação cruzada de vasos de mistura adjacentes durante o processamento paralelo automático é

significativamente minimizado.

Além disso, com o método de acordo com a invenção, a barra de mistura não tem que ser levada totalmente até o fundo a fim de levantar as partículas precipitadas, mas meramente tem que ser colocada próxima ao fundo. Assim, impactos da barra de mistura contra o fundo do vaso de mistura são evitados. Pelo turbilhonamento das partículas precipitadas exclusivamente por um movimento de mistura da barra de mistura e sem o uso de um campo magnético, a barra de mistura tem que ser levada diretamente no fundo, uma vez que, de outra forma, há o risco de que a maior parte das partículas não seja turbilhonada. Particularmente, em vasos sem um fundo plano, uma mera mistura mecânica pode fazer com que as partículas não sejam colocadas em suspensão ou recolocadas em suspensão, mas, em vez disso, sejam pressionadas contra o fundo. Além do mais, um método meramente mecânico como este de ressuspensão exige uma alta complexidade de engenharia de projeto para eliminar ou minimizar, respectivamente, colisões entre o fundo e o vaso de mistura e danos associados do fundo e uma descarga da mistura.

O problema supramencionado pode ser solucionado de acordo com uma outra modalidade por um método de colocar ou recolocar em suspensão, respectivamente, partículas magneticamente atrativas. Portanto, o método compreende:

- prover pelo menos um vaso de mistura cheio pelo menos parcialmente com uma solução na qual partículas magneticamente atrativas são precipitadas no fundo do vaso de mistura;
- prover pelo menos uma barra de mistura com uma extremidade dianteira direcionada para o fundo do vaso de mistura, por meio do que a barra de mistura compreende um aparelho de geração de campo magnético para a geração opcional de um campo magnético na área da extremidade dianteira;
- por meio do que pelo menos uma parte das partículas

magneticamente atrativas é levantada pelo campo magnético gerado na extremidade dianteira da barra de mistura imersa na solução e subsequentemente é colocada em suspensão ou recolocada em suspensão em solução, respectivamente, por repetidos movimentos de mistura da barra de mistura sem um campo magnético gerado na extremidade dianteira da barra de mistura.

Esta modalidade pode ser convenientemente combinada com aspectos e recursos simples das modalidades descritas anteriormente e a seguir, particularmente concernentes à estrutura da barra de mistura, a maneira de geração do campo magnético e a escala de tempo do movimento de mistura e geração do campo magnético.

De acordo com uma outra modalidade, é provido um aparelho para colocar ou recolocar em suspensão partículas magneticamente atrativas. O aparelho compreende:

- pelo menos uma barra de mistura com uma extremidade dianteira, por meio do que a barra de mistura compreende um aparelho de geração de campo magnético para a geração opcional de um campo magnético na área da extremidade dianteira;

- por meio do que o aparelho para realizar o método é construído de acordo com uma das modalidades aqui descritas.

A seguir, a invenção é descrita por meio de modalidades mostradas nas figuras anexas, de cujas modalidades vantagens e modificações adicionais são evidentes. Entretanto, a invenção não está limitada as modalidades especificamente descritas, mas pode ser convenientemente modificada e alterada. Está dentro dos limites da invenção combinar apropriadamente recursos simples e combinações de recursos de uma modalidade com recursos e combinações de recursos de uma outra modalidade a fim de chegar a modalidades adicionais de acordo com a invenção.

As figuras 1A e 1B mostram uma primeira e uma segunda modalidade de uma barra de mistura.

A figura 2 mostra uma terceira modalidade de uma barra de mistura.

5 As figuras 3A a 3E mostram sequências operacionais simples de uma modalidade do método de acordo com a invenção.

As figuras 4A a 4E mostram sequências operacionais simples de uma outra modalidade do método de acordo com a invenção.

10 A figura 5 mostra um diagrama de elevação de uma barra de mistura com ímã permanente móvel correspondente a uma outra modalidade do método de acordo com a invenção.

As modalidades mostradas nas figuras não estão em verdadeira escala, mas simplesmente suportam a ilustração das modalidades correspondentes. Assim, recursos simples podem ser representados em uma escala maior ou menor. Nas figuras, elementos idênticos são providos com
15 números de referência idênticos.

A figura 1A mostra uma primeira modalidade de uma barra de mistura 101. A barra de mistura pode, por exemplo, ter uma forma cilíndrica alongada. A barra de mistura 101, por exemplo, tem uma cobertura externo
20 cilíndrico ou rotacionalmente simétrico 102 tipicamente consistindo em um material não magnético. O material da cobertura 102 preferivelmente deve ser selecionado de maneira tal que ele não enfraqueça o campo magnético, ou que o faça apenas marginalmente. Por exemplo, a cobertura 102 pode consistir em um material sintético inerte, que é, por exemplo, dimensionalmente estável a
25 uma grande extensão. A fim de atingir estabilidade dimensional, a espessura do material da cobertura 102 pode convenientemente ser selecionada. É também possível reforçar a proteção por estruturas adicionais, por exemplo, no lado de dentro da cobertura 102, por meio do que as estruturas podem então consistir em um outro material sem ser o da cobertura 102. Materiais

compósitos são também possíveis. Adicionalmente, a cobertura 102 pode ser estruturada no seu lado externo. Na sua extremidade dianteira 103, a proteção é tipicamente fechada. Esta extremidade simultaneamente constitui a extremidade dianteira 103 da barra de mistura 101.

5 Na barra de mistura 101 de acordo com a primeira modalidade, um ímã permanente 104 é arranjado movelmente dentro da cobertura 102, particularmente na direção longitudinal da cobertura 102. O ímã permanente 140 pode mover-se na cobertura 102 na direção longitudinal por meio de uma barra 105, isto é, ele pode particularmente ser retirado da área da extremidade
10 dianteira 103 e novamente levado para a área da extremidade dianteira 103. Isto ocorre, por exemplo, por meio de um dispositivo adequado de operação não ilustrado aqui. A barra de mistura 101 é também móvel, por exemplo, na direção longitudinal. Assim, a barra de mistura 101 e o ímã permanente 104 podem mover-se independentemente um do outro. O ímã permanente móvel
15 104 representa nesta modalidade o aparelho de geração de campo magnético.

A barra de mistura 101 pode ser inserida em um vaso de mistura 110, mostrado na figura 1A. O vaso de mistura 110 pode, por exemplo, consistir em um material macio dimensionalmente estável que pode ser parcialmente flexível. Por exemplo, um material sintético pode ser usado
20 para o vaso de mistura. Assim, o material do vaso de mistura 110 pode ser mais macio do que o material da cobertura 102. Tipicamente, diversos vasos de mistura 110 colocados próximos uns dos outros podem ser combinados em uma chapa que não está aqui ilustrada.

A figura 1A mostra um vaso de mistura 110 com um fundo pontudo, por exemplo, cônico 111. A extremidade dianteira 103 da barra de
25 mistura 101 pode ser adaptada à forma do vaso de mistura 110 e pode ser pontuda, por exemplo, igualmente cônica. Outras formas da base 111 do vaso de mistura e da extremidade dianteira 103 da barra de mistura são também possíveis, por exemplo, côncava, cônica, plana ou redonda. Superfícies

formadas geralmente livres são também consideradas como uma forma para o fundo 11 do vaso de mistura e a extremidade dianteira 103 da barra de mistura, embora essas sejam menos preferidas por questão de construção, produção e procedimento. É vantajoso que o ímã permanente 104 tenha uma
5 dimensão vertical determinada tal que seu topo (seu polo norte N no exemplo representado) fique sempre acima do nível de líquido, mesmo quando a barra de mistura 103 estiver totalmente imersa.

O ímã permanente 104 produz um campo magnético de acordo com a modalidade ilustrada na figura 1A que basicamente estende-se na
10 direção longitudinal da barra de mistura 110. Isto está indicado na figura 1A pelo arranjo dos pólos (norte e sul). É também possível que o campo magnético mostre uma outra orientação, por exemplo, uma orientação lateral em relação à dimensão longitudinal da barra de mistura 101. O ímã permanente 104 está ilustrado na figura 1A relativamente pequeno na direção
15 longitudinal da barra de mistura 101. É também possível que o ímã permanente 104 tenha uma outra dimensão na direção longitudinal, por exemplo, que ele seja consideravelmente maior. Adicionalmente, o ímã permanente 104 pode ser formado por dois ou mais ímãs permanentes.

A posição espacial do campo magnético gerado pelo ímã
20 permanente 104 em relação à extremidade dianteira 103 da barra de mistura 101 pode ser modificada deslocando-se o ímã permanente 104. Quando o ímã permanente 104 é deslocado para a extremidade dianteira 103 da barra de mistura 101, o campo magnético gerado pelo ímã permanente 104 é efetivo aí. Um campo magnético "efetivo" é portanto "ativado" na extremidade dianteira
25 da barra de mistura 101. Entretanto, se o ímã permanente 104 estiver muito removido da extremidade dianteira 103 da barra de mistura 101, a eficiência do campo magnético gerado pelo ímã permanente 104 na extremidade dianteira 103 é enfraquecida, de maneira tal que não existe mais um campo magnético efetivo presente para levantar partículas magneticamente atrativas.

O campo magnético é, portanto, "desativado" na extremidade dianteira 103 da barra de mistura 101.

Uma outra modalidade para ativar e desativar o campo magnético está mostrada na figura 1B. Esta compreende um ímã permanente relativamente comprido 106 na direção longitudinal, comprado com um ímã permanente 104 na figura 1A, que é envolto por uma cobertura de proteção 107 feito, por exemplo, de material ferromagnético. Tanto o ímã permanente 106 quando a cobertura de proteção 107 pode ser arranjado de forma móvel na direção longitudinal da barra de mistura 101 e pode mover-se independentemente por dispositivos de operação correspondentes não ilustrados aqui. Para "ativar" o campo magnético, por exemplo, a cobertura de proteção 107 pode ser retraído da extremidade dianteira 103 a fim de descobrir o polo sul do ímã permanente 106 aqui ilustrado. Assim procedendo, as linhas de fluxo do campo podem penetrar na cobertura 102 e continuar além da barra de mistura 101. Para "desativar" o campo magnético, a cobertura de proteção 107 é novamente colocado sobre o ímã permanente 106, blindando assim o campo magnético gerado pelo ímã permanente em direção à periferia. Alternativamente, o ímã permanente 106 pode ser retraído igualmente da extremidade dianteira 103. Nesta modalidade, o ímã permanente 106 representa junto com a cobertura de proteção 107 o aparelho de geração de campo magnético.

As modalidades mostradas nas figuras 1A e 1B fazem com que o campo magnético seja ativado e desativado deslocando-se os ímãs permanentes ou coberturas de proteção, respectivamente. Ao contrário, a figura 2 mostra uma modalidade na qual o campo magnético é gerado por um solenóide 120. O solenóide 120 tem um núcleo 121, por exemplo, com uma extremidade dianteira volumosa 122. O núcleo 121 é encerrado por uma bobina 123, através da qual corrente pode passar para gerar um campo magnético. A ativação e desativação do campo magnético ocorrem aqui pela

ativação e desativação correspondente da corrente. Dispositivos mecânicos de operação para mover um ímã permanente ou uma cobertura de proteção, respectivamente, não são necessários na modalidade aqui descrita. O aparelho de geração de campo magnético está representado nesta modalidade pelo solenóide 120. Em geral, qualquer tipo de aparelho de geração de campo magnético é adequado para aplicação no método de acordo com a invenção, desde que ele permita que um campo magnético seja ativado e desativado.

Com relação às figuras 3A a 3E, uma modalidade do método de acordo com a invenção será descrita a seguir. Por meio disto, uma barra de mistura mostrada na figura 1 é usada, mas com ímã permanente maior. Entretanto, é também possível usar as outras barras de mistura mostradas nas figuras 1B e 2, ou barras de mistura construídas diferentemente. Deve-se notar apenas que a barra de mistura permite uma geração opcional de um campo magnético pelo menos na sua extremidade dianteira.

Primeiramente, é provido um vaso de mistura 10. O vaso de mistura 10 pode conter uma mistura predominantemente líquida 30 com partículas magneticamente atrativas 40 presentes nela. A seguir, somente partículas são mencionadas. Por exemplo, partículas 40 podem ser partículas 40 precipitadas da mistura. As partículas 40 se acumularam no fundo 11 do vaso de mistura 10. Alternativamente, é possível que o vaso de mistura 10 sem a mistura 30, mas somente com as partículas 40 presentes no fundo 11, seja provido tanto como pó quanto em suspensão, e que a mistura 30 seja então transferida para o vaso de mistura 10.

Partículas 40 podem ser partículas ou contas que são atraídas por um campo magnético, isto é, capazes de ligar a contaminantes ou moléculas alvos biológicas como ácido nucléico ou proteínas. A superfície capaz de se ligar pode assim ser construída pelo próprio material magnético, ou pelo menos parcialmente, geralmente mesmo totalmente de um material não magnético, por exemplo, um polímero ou um material contendo SiO₂, que

pode também ser funcionalizado. As partículas têm um diâmetro de partícula típico de cerca de 500 nm a 25 μm , preferivelmente cerca de 1 a 20 μm e particularmente preferido de cerca de 4 a 16 μm . É autoexplicativo que as partículas têm uma certa distribuição de tamanho de partículas. Em alguns casos, as superfícies das partículas são funcionalizadas com a funcionalização dependendo da aplicação analítica ou de diagnóstico concreta, respectivamente, e sendo irrelevante para o método de acordo com a invenção. Tais partículas magnéticas já são conhecidas com diferentes desenhos e para diferentes aplicações na tecnologia de ponta.

10 A mistura 30 pode ser qualquer mistura homogênea ou heterogênea que pode existir nas modalidades descritas e que apresenta uma viscosidade suficientemente baixa a fim de permitir o desempenho do método de acordo com a invenção. Particularmente, essas são misturas que têm uma porção considerável de componentes líquidos. Por exemplo, ela pode ser uma
15 solução de lise, ligação, lavagem ou eluição, ou uma mistura contendo as substâncias ou contaminantes específicos basicamente biológicos a ser examinadas ou separadas. Se a mistura for uma amostra biológica, ela pode ser disponível não tratada ou pré-tratada, por exemplo, como um lisato, e conter componentes sólidos como restos de células. O tipo de mistura é
20 irrelevante para o desempenho do método.

Na mistura 30, uma barra de mistura 1 é imersa com sua extremidade dianteira 3 à frente direcionada para o fundo 11 do vaso de mistura 10. Isto é realizado, por exemplo, abaixando a barra de mistura 1 ao longo de sua dimensão longitudinal. O movimento para baixo da barra de
25 mistura 1 está indicado por uma seta na figura 3A. A extremidade dianteira 3 barra de mistura 1 pode, entretanto, já estar imersa na mistura 30 e ser então simplesmente abaixada.

Simultaneamente ao abaixamento da barra de mistura 1, o ímã permanente 4 pode deslizar (mover-se) para a extremidade dianteira 3 da

barra de mistura 1 pela ativação da barra 5 de maneira que um campo magnético suficientemente forte seja gerado aí. O ímã permanente 3 pode já estar na extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1 quando a barra de mistura é abaixada. Independente da maneira como o ímã permanente 3 é levado para a extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1, o ímã permanente fica pelo menos intermitentemente então na extremidade dianteira 3, se a barra de mistura 1 estiver próxima do fundo 11 do vaso de mistura 10. Esta situação está ilustrada na figura 3B. Como indicado aí, a extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1 preferivelmente não toca o fundo 11 do vaso de mistura, mas fica até um certo ponto, tipicamente definido, espaçado dele. Isto garante por um lado que existe uma certa faixa no arranjo relativamente vertical do vaso de mistura 10 na barra de mistura 1. Por outro lado, em processamento paralelo de diversos vasos de mistura 10 combinados, por exemplo, com placas de múltiplos poços, tolerâncias de produção dos vasos de mistura individuais podem ser compensadas, particularmente em placas de material sintético com vasos de mistura modelados integralmente. Finalmente, pode-se evitar que a barra de mistura colida no fundo e assim danifique o vaso de mistura 10, possivelmente resultando na descarga da mistura. Por exemplo, a barra de mistura pode ser levada para o fundo 11 do vaso de mistura até cerca de 0,5 a 2 mm. Esta distância chega ser suficiente para a maioria das aplicações a fim de evitar colisões entre a barra de mistura e o fundo do vaso de mistura. Preferivelmente, a distância até o fundo é 0,1 a 2 mm, mais preferivelmente 0,3 a 1 mm, e acima de tudo preferivelmente 0,5 a 0,6 mm.

Como mostrado na figura 3B, as partículas 40 são atraídas pelo campo magnético gerado pelo ímã permanente 4 na área da extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1, movendo assim para fora do fundo para a mistura, mas grudando apenas a um menor grau na superfície externa da barra de mistura 1 ou na cobertura 2, respectivamente. Assim, as partículas 40 são levantadas do fundo 11 e podem ser puxadas para fora do fundo pela barra de

mistura 1. Com esse propósito, a barra de mistura 1 é puxada para cima junto com o ímã permanente 4 presente na extremidade dianteira 3, como indicado na figura 3C por uma seta. Este movimento para cima pode ocorrer de forma relativamente lenta para evitar dissociação das partículas aderidas 40 da barra de mistura 1. O movimento não deve ser muito lento, entretanto, em virtude de, de outra forma, a porção das partículas grudada na barra de mistura poder então ficar muito grande.

Se a barra de mistura for puxada para cima muito, por meio do que a extremidade dianteira 3 da barra de mistura com as partículas 40 grudando nela tiverem que permanecer imersas na mistura 3, o ímã permanente 4 é também puxado para cima pela barra 5 em relação à cobertura 2, isto é, para fora da extremidade dianteira 3 da barra de mistura. Por meio disto, o ímã permanente pode ser puxado para cima de maneira relativamente rápida, por exemplo, por meio de solavancos. Solavanco preferivelmente significa que o ímã tem uma velocidade pela qual ele cobre uma distância de 100 mm em um tempo entre 0,05 e 1 s, mais preferivelmente 0,2 e 0,4 s e acima de tudo preferivelmente 0,25 e 0,3 s. Uma vez que os dados apresentados servem apenas para descrição da velocidade, a maneira pode, portanto também constituir $n \cdot 100$ nm, com $n > 0$ e com os tempos de processo associados neste caso também sendo multiplicados por n . A meta deste procedimento é minimizar ou eliminar o efeito do campo magnético na extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1 de maneira suficientemente rápida para que as partículas não sejam mais atraídas pela barra de mistura 1. Pela remoção do ímã permanente 4 da extremidade dianteira 3, o campo magnético é enfraquecido aí e não continua mais forte o bastante para atrair as partículas 40. Desta forma, as partículas 40 são liberadas, isto é, a direção de movimento das partículas não é mais determinada pelo campo magnético.

A fim de evitar que, puxando para cima o ímã permanente 4, as partículas 40 que estão ainda em suspensão ou que pertencem à parte das

partículas ainda grudadas na barra de mistura migrem para cima ao longo da superfície externa da barra de mistura 1, o ímã permanente 4 seria retirado suficientemente rápido da extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1 de forma que as partículas 40 não possam seguir o movimento por causa do atrito e da viscosidade da mistura 30. A extremidade dianteira preferivelmente cônica da barra de mistura 3 também contrabalança a "migração" das partículas 40. A puxada para cima relativamente rápida do ímã permanente 4 está indicada na figura 3D por uma seta comprida. Tipicamente, o ímã permanente 4 é levado para uma posição acima da mistura 30 de forma que nenhum campo magnético efetivo seja gerado na mistura 30.

Em testes analíticos e de diagnóstico, quantidades relativamente pequenas de líquido ou solução, respectivamente, são usadas, por exemplo, alguns mililitros. Por exemplo, o vaso de mistura 10 pode ser cheio até a altura, por exemplo, de cerca de 15 mm, calculada a partir do fundo 11. As partículas 40 podem então ser levadas até uma altura de cerca de 100, por exemplo, e podem ser liberadas aí.

A puxada da barra de mistura 1 e do ímã permanente 4 para cima não tem que ser realizada exatamente da maneira supradescrita. É também possível retirar o ímã permanente 4 pelo menos parcialmente e um pouco defasado no tempo já quando a barra de mistura 1 é puxada para cima. Independente da maneira real escolhida, a meta é pegar as partículas 40 do fundo 11 e levá-las ainda mais "para cima", isto é, para fora do fundo do vaso de mistura de forma que elas possam então ser mais facilmente colocadas em suspensão na mistura 30. Dessa forma, praticamente todas as partículas 40 precipitadas no fundo 11 são coletadas pela barra de mistura 1.

As partículas 40 preferivelmente não devem grudar, ou grudar apenas em pequenas quantidades, na barra de mistura 1. Para uma suspensão mais ideal das partículas, basta levantá-las o bastante do fundo 11 pelo efeito do campo magnético. Além disso, basta levantar as partículas 40 o bastante

para que em seguida elas possam ser facilmente distribuídas na mistura pelo movimento de mistura que começa subsequentemente da barra de mistura 1.

O movimento de mistura da barra de mistura 1 após "ativar" o campo magnético na extremidade dianteira 3 da barra de mistura está mostrado na figura 3E. Nesta modalidade do método, a barra de mistura 1 move-se repetidamente para cima e para baixo, distribuindo assim as partículas colocadas em suspensão 40 na mistura 30. A elevação do movimento de mistura, bem como a frequência, são adaptados de maneira tal que, por um lado, uma mistura suficiente seja gerada e, por outro lado, a "inclinação" da mistura de um vaso de mistura para um vaso de mistura adjacente seja definitivamente evitada. Por exemplo, o movimento de mistura pode ser realizado com uma frequência de cerca de 1 Hz a cerca de 20 Hz. O movimento de mistura da barra de mistura 1 é particularmente efetivo se a barra de mistura deslocar uma porção considerável do volume da solução, em virtude de assim o nível de líquido migra. A alteração do nível de líquido pode claramente ser visto quando se comparam as figuras 3A e 3B. Particularmente, o movimento de mistura pode também ocorrer de uma maneira mais suave, comparado com dispositivos de misturas nos quais uma captação das partículas 40 suportada por um campo magnético não ocorre, e que precisa de movimentos de mistura mais veementes a fim de turbilhonar as partículas precipitadas. A elevação da barra de mistura 1 durante o procedimento de mistura pode ser, por exemplo, 30 a 100 % da coluna de líquido.

Outros movimentos de mistura, por exemplo, uma rotação da barra de mistura 1, são também possíveis. Entretanto, movimentos rotacionais demandam uma maior complexidade mecânica do que movimentos de elevação particularmente em processamento paralelo de diversos vasos de mistura com barra de mistura respectivamente dedicada. Portanto, em dispositivos ou robôs correspondentes, respectivamente, com muitas barras de mistura arranjadas, por

exemplo, em um arranjo, essas barras de mistura são preferivelmente móveis apenas ao longo de sua dimensão longitudinal, especialmente uma vez que um movimento como este já é necessário para inserir as barras de mistura de forma que não é necessário nenhuma mecânica adicional.

5 Em decorrência disto, as partículas 40 são de acordo com o método da invenção, como indicado na figura 3E, até uma grande extensão uniformemente colocadas em suspensão ou recolocadas em suspensão, respectivamente, no volume total da mistura 30 até e incluindo mais que a extremidade dianteira 3. Dessa forma, as capacidades podem ser mais bem
10 utilizadas.

Se uma resedimentação parcial das partículas 40 ocorrer a despeito do movimento de mistura, as partículas precipitadas 40 podem ser retomadas para o ímã permanente 4. Uma sedimentação parcial está indicada na figura 4A. Independente se ocorre uma sedimentação parcial potencial, as
15 partículas 40 podem novamente ser levantadas suficientemente o bastante ativando-se o campo magnético novamente depois de um tempo definido ou em intervalos regulares, permitindo assim uma suspensão ou ressuspensão segura, respectivamente, das partículas 40.

A fim de possibilitar captar as partículas 40, o ímã permanente
20 4 move-se em direção à extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1, por exemplo, durante um movimento para baixo da barra de mistura 1, a fim de gerar um campo magnético suficientemente forte nela. O movimento do ímã permanente 4, ativado pela barra 5 e por um dispositivo operacional não ilustrado aqui, está indicado pela figura 4B por uma seta comprida. Na
25 modalidade ilustrada, seu comprimento deve representar a velocidade e a elevação do movimento para baixo, que são maiores que a velocidade ou maior que a elevação do movimento para baixo da barra de mistura 1, respectivamente, se a barra de mistura 1 não mover-se ao mesmo tempo que o ímã permanente 4, mas o ímã permanente 4 mover-se em direção à barra de

mistura 1, de forma que preferivelmente o ímã permanente 4 e a barra de mistura 1 subam simultaneamente no fundo do vaso.

A figura 4C ilustra que as partículas 40 são novamente puxadas do fundo para a mistura pela extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1. A puxada da barra de mistura 1 indicada na figura 4D com o subsequente acionamento rápido do ímã permanente 4, as partículas 40 levantadas da extremidade dianteira 3 são novamente levadas para uma altura definida e liberadas aí. Depois disso, um outro movimento de mistura da barra de mistura 1 se segue. Isto está indicado na figura 4E.

A recoleta ou ressuspensão, respectivamente, das partículas 40 pela barra de mistura pode ser realizada, por exemplo, durante um movimento para cima e para baixo do movimento de mistura. É também possível que o movimento de mistura seja interrompido ou desacelerado para coletar, a fim de não limitar a suspensão pelo movimento de mistura.

Para esclarecimento desta situação, é feita referência à figura 5, que ilustra um diagrama de elevação do movimento de elevação da barra de mistura 1 e do ímã permanente 4. Assim, a curva 50 mostra o movimento de elevação da barra de mistura ou da cobertura 2, respectivamente, e a curva 51 o movimento de elevação do ímã permanente 4 em relação ao tempo t . As alturas de elevação h estão ilustradas relativamente a uma marca de referência separada, por exemplo, o fundo 11 do vaso de mistura 10.

Em uma primeira fase 61, a cobertura 2 e o ímã permanente 3 movem-se juntos para baixo e então novamente juntos para cima até uma altura predefinida, com o ímã permanente 4 sendo localizado na área da extremidade dianteira 3 da barra de mistura. Este movimento de elevação pode ser realizado de forma relativamente lenta e serve para elevação das partículas precipitadas 40 que são levadas para uma altura predefinida. Então, em uma segunda fase 62, um movimento rápido do ímã permanente 4 para fora da extremidade dianteira 3 da cobertura 2 ou da barra de mistura 1,

respectivamente, ocorre enquanto a cobertura 2 pode também ser puxado para cima um pouco. Puxando-se rapidamente o ímã permanente 4 da extremidade dianteira 3 as partículas são liberadas. Uma terceira fase 63 se segue, em que basicamente apenas a cobertura 2 move-se para gerar um movimento de
5 mistura. É também possível mover igualmente o ímã permanente 4, por meio do que se deve ter uma distância suficiente para a superfície do líquido da mistura 30. O movimento de mistura está ilustrado na figura 5 por movimentos de elevação periódicos e oscilantes.

Opcionalmente, a elevação e suspensão renovada das
10 partículas 40 podem se seguir. Isto está indicado pela fase 64 na qual ocorre um movimento de elevação mais lento, comparado com os movimentos de mistura e o ímã permanente 4 pode mover-se assimetricamente para o movimento de elevação da cobertura 2 ou da barra de mistura 1, respectivamente. Dessa forma, o ímã permanente 4, por exemplo, move-se
15 muito rapidamente em direção à extremidade dianteira 3, se a extremidade dianteira 3 da barra de mistura 1 ficar localizada próxima do fundo 11 do vaso de mistura 10. Isto impediria que partículas ainda colocadas em suspensão fossem novamente puxadas para baixo. Então, o movimento para cima da cobertura 2 ocorre junto com o ímã permanente 4, que não é retirado
20 rapidamente de novo da extremidade dianteira 3 da barra de mistura até que tenha atingido uma altura definida. Então, a remistura sem o campo magnético se segue na fase 65.

As fases mostradas na figura 5 podem igualmente se fundir. Por exemplo, é possível realizar a elevação suportada pelo campo magnético
25 das partículas durante o movimento de mistura.

A invenção não está limitada às modalidades supradescritas, mas compreende modificações apropriadas de acordo com o escopo revelado pelas reivindicações. As reivindicações anexas devem ser entendidas com uma primeira abordagem não limitante para descrever a invenção em termos gerais.

Lista De Números De Referência

	1, 101	barra de mistura
	2, 102	cobertura
	3, 103	extremidade dianteira da barra de mistura
5	4, 104	ímã permanente
	5, 105	barra
	106	ímã permanente
	107	cobertura de proteção
	10, 110	vaso de mistura
10	11, 111	fundo do vaso de mistura
	30	mistura
	40	partícula
	50	curva de elevação do vaso de mistura
	51	curva de elevação do ímã permanente
15	61	primeira fase
	62	segunda fase
	63	terceira fase
	64	quarta fase
	65	quinta fase
20	120	solenóide
	121	núcleo
	122	extremidade do solenóide
	123	bobina

REIVINDICAÇÕES

1. Método para colocar ou recolocar em suspensão partículas magneticamente atrativas, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

- 5 - prover pelo menos um vaso de mistura (10) cheio pelo menos parcialmente com uma mistura (30) contendo partículas magneticamente atrativas (40) que estão precipitadas pelo menos parcialmente no fundo (11) do vaso de mistura (10);
- 10 - prover pelo menos uma barra de mistura (1) com uma extremidade dianteira (3) direcionada para o fundo (11) do vaso de mistura (10), em que a barra de mistura (1) tem um aparelho de geração de campo magnético (4) para a geração opcional de um campo magnético pelo menos na área da extremidade dianteira (3);
- 15 - ativar um campo magnético efetivo que age pelo menos na área da extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) por meio do aparelho de geração de campo magnético (4), enquanto a barra de mistura (1) é imersa na mistura (30);
- 20 - mover o campo magnético junto com a barra de mistura para fora do fundo (11) do vaso de mistura (10) com o movimento do campo magnético junto com barra de mistura sendo de maneira tal que pelo menos uma parte das partículas magneticamente atrativas (40) levante do fundo (11) do vaso de mistura (10), e que a porção de partículas que adere na barra de mistura (1) seja minimizada;
- 25 - desativar o campo magnético a uma distância previamente determinada do fundo (11) que é maior que a distância do fundo (11) quando se ativa o campo magnético;
- realizar movimentos de mistura (30) repetidos da barra de mistura (1) sem a existência de um campo magnético ativado na extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) a fim de colocar ou recolocar em

suspensão, respectivamente, as partículas magneticamente atrativas (40) presentes na mistura (30).

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, depois de repetidos movimentos de mistura, o campo magnético é novamente gerado na extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) a fim de levantar novamente partículas magneticamente atrativas (40).

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a barra de mistura (1) é alternada ao longo de sua direção longitudinal para mistura.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o campo magnético na extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) é ativado pelo menos no momento em que a barra de mistura (1) está localizada com sua extremidade dianteira (3) a uma distância mínima definida do fundo (11) do vaso de mistura (10).

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a barra de mistura (1) tem pelo menos um ímã permanente (4) que é móvel na direção longitudinal da barra de mistura (1).

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que, para ativar o campo magnético na área da extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1), o ímã permanente (4) move-se em direção à extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) e, para desativar o campo magnético, ele move-se para fora da extremidade dianteira (3).

7. Método de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o ímã permanente (4) move-se bruscamente para fora da extremidade dianteira (3) da barra de mistura (1) quando o campo magnético é desativado.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a barra de mistura (100) tem pelo menos um

ímã permanente (106) na sua área da extremidade dianteira (103) e pelo menos uma cobertura de proteção (107) envolvendo o ímã permanente (106) e sendo móvel na direção longitudinal da barra de mistura (100).

5 9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a barra de mistura (100) compreende um solenóide (120) a fim de gerar o campo magnético.

10 10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que as partículas magneticamente atrativas (40) são partículas ferromagnéticas, ferrimagnéticas, paramagnéticas e/ou superparamagnéticas.

FIG 1A

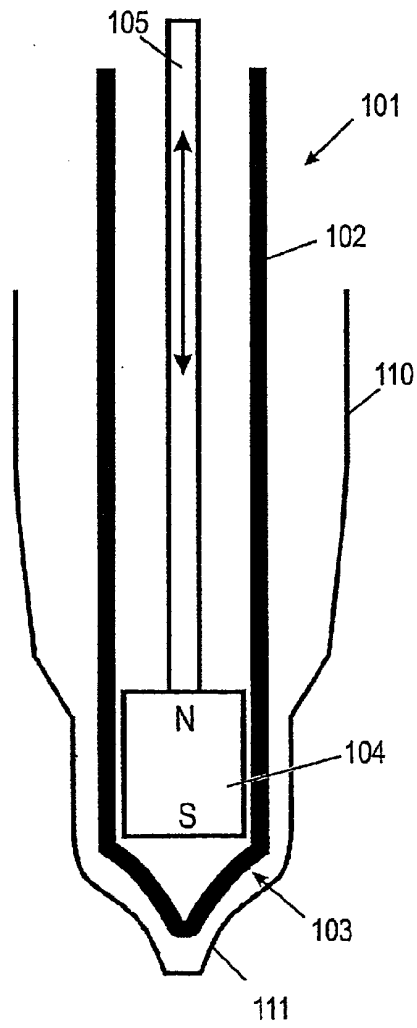


FIG 1B

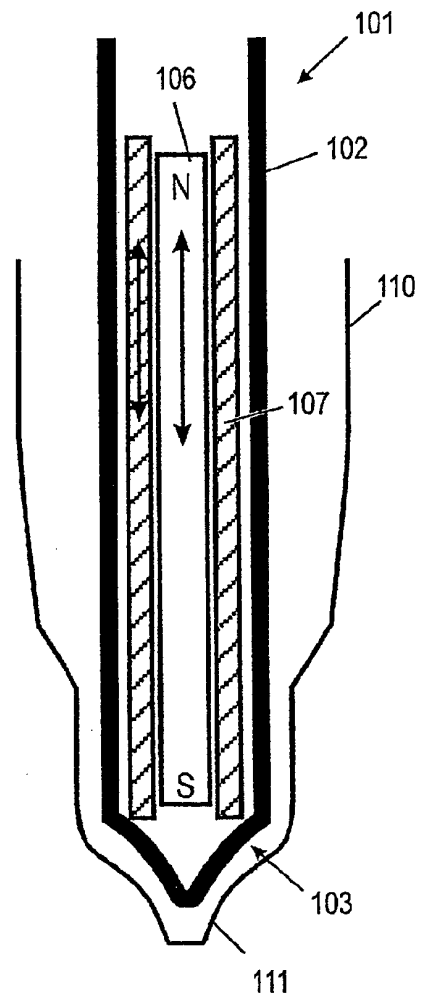


FIG 3A

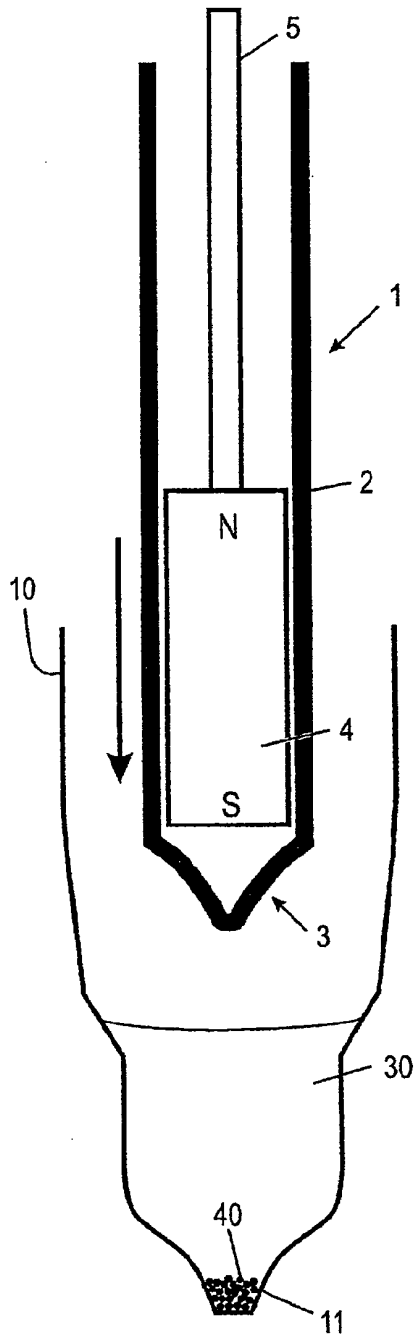


FIG 3B

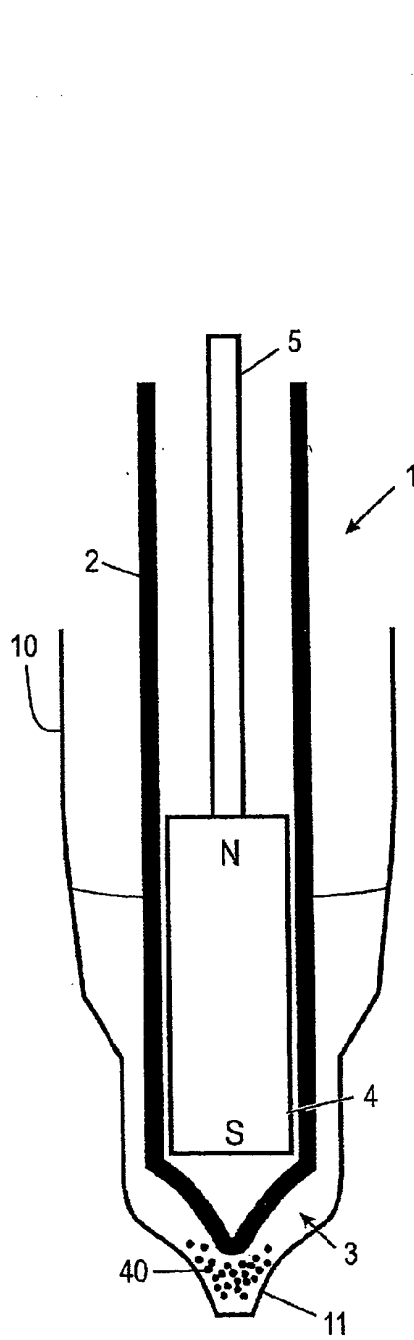


FIG 3C

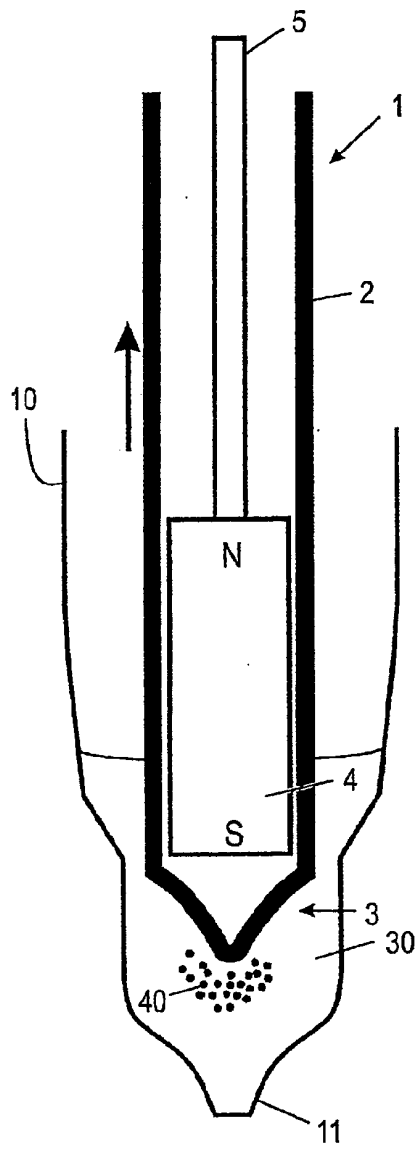


FIG 3D

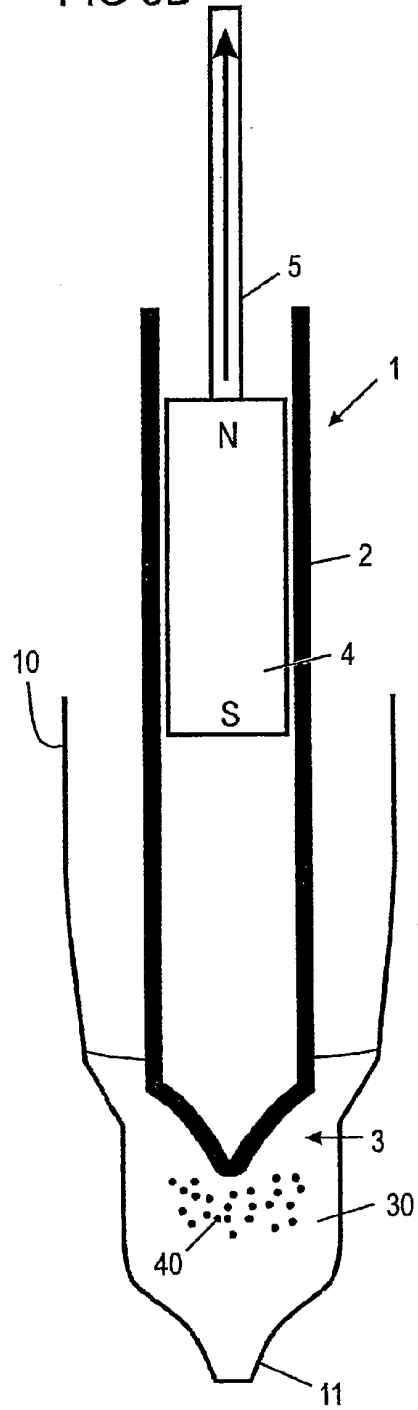


FIG 3E

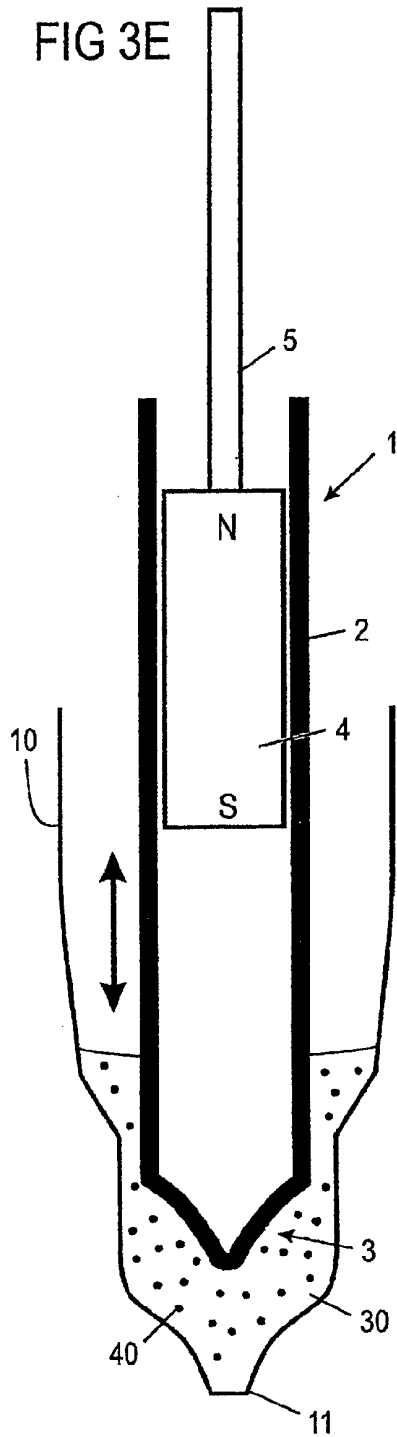


FIG 4A

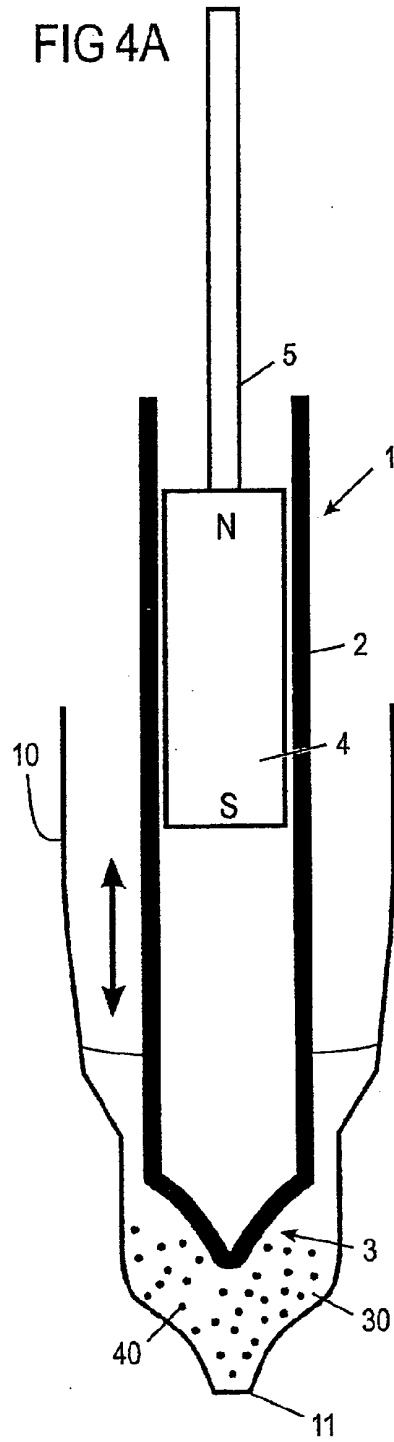


FIG 4B

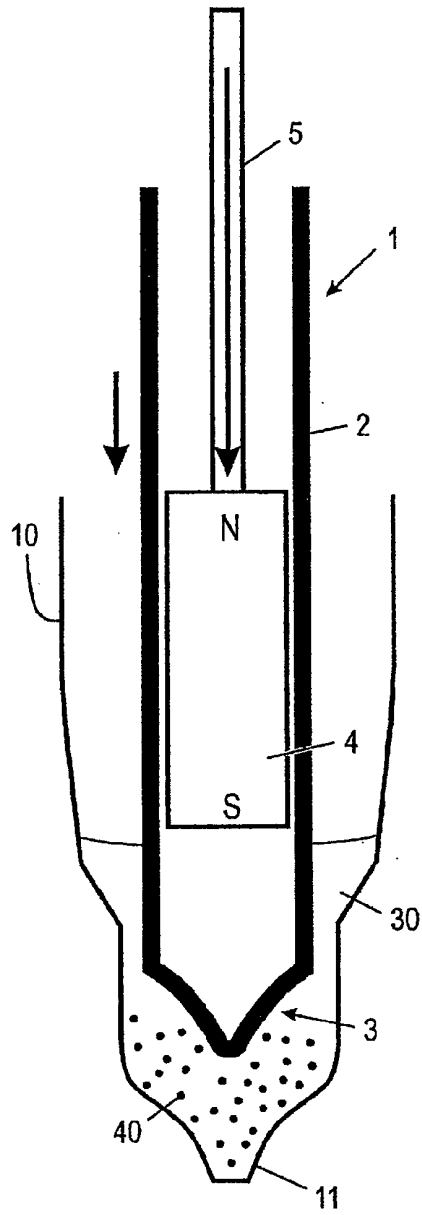


FIG 4C

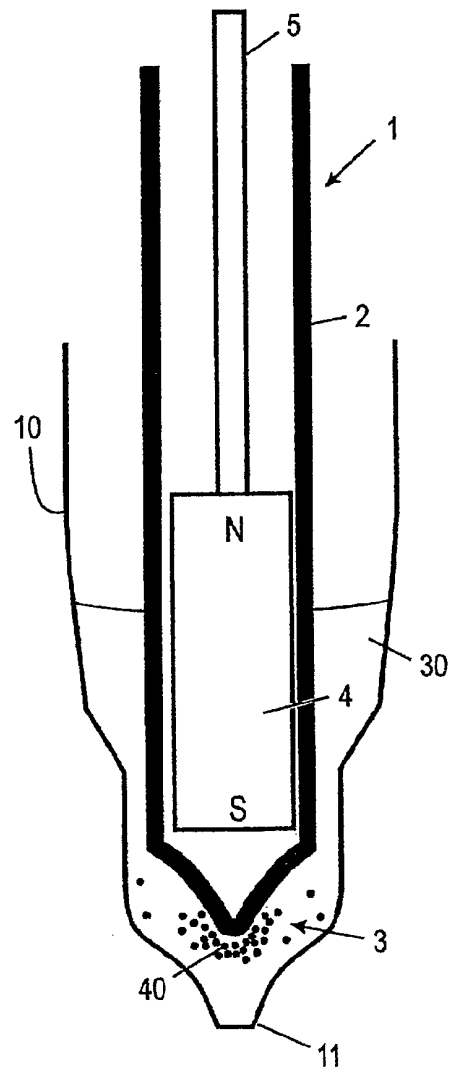


FIG 4D

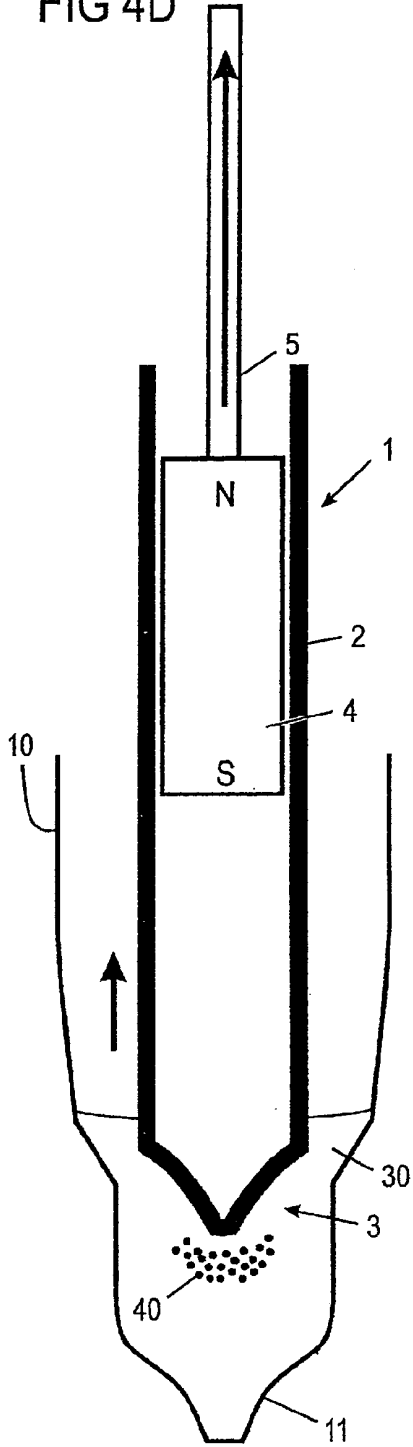


FIG 4E

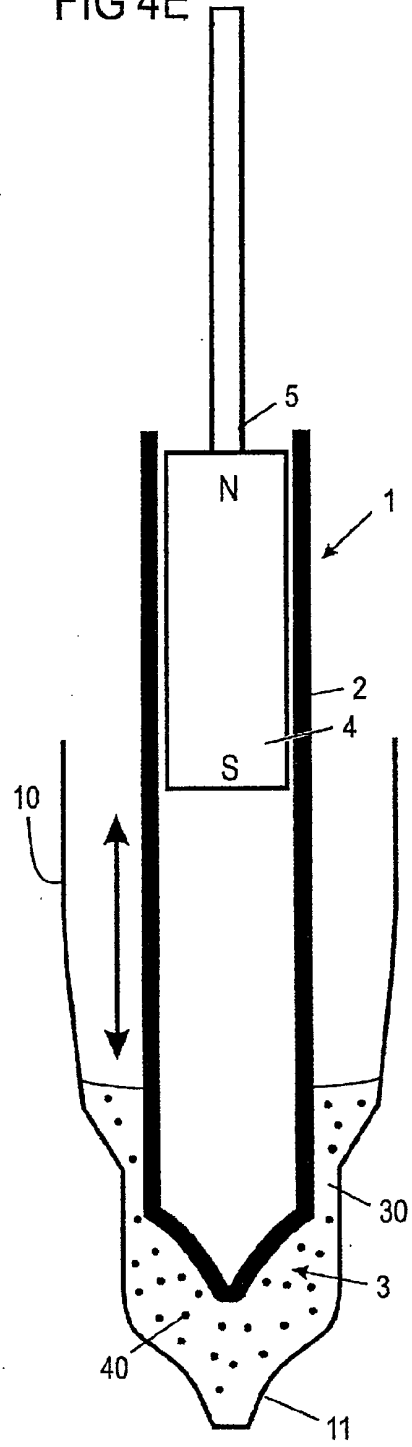


FIG 5

