



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 348 943**

(51) Int. Cl.:
B01F 13/08 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07718377 .0**
(96) Fecha de presentación : **11.04.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2004317**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

(54) Título: **Dispositivo para aumentar la eficacia de reacción, especialmente de unión, entre moléculas o partes de moléculas.**

(30) Prioridad: **13.04.2006 AT A 648/2006**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.12.2010

(73) Titular/es:
AIT Austrian Institute of Technology GmbH
Tech Gate Vienna Wissensch. u. Tech. Park
Donau-City-Strasse 1
1220 Wien, AT
Tecnet Capital Technologiemanagement GmbH

(72) Inventor/es: **Schotter, Jorg;**
Nohammer, Christa;
Pichler, Rudolf;
Heer, Rudolf;
Mansfeld, Markus y
Eggeling, Moritz

(74) Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 348 943 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

La invención trata del aumento específico del acierto o de la probabilidad de acierto entre correactantes que pueden unirse entre sí por lo que, por una parte, aumenta la cantidad de
5 productos de unión y, por otra parte, se acorta esencialmente el tiempo de reacción.

Se dirige especialmente a acortar los tiempos de hibridación necesarios en matrices de bioanálisis como, en por ejemplo, en micromatrices de ADN/ARN, de proteínas o inmunomatrices, con
10 un aumento que puede conseguirse simultáneamente de esta manera de las señales de fluorescencia evaluables. Esto se consigue mediante agitación de la disolución de hibridación con ayuda de micro o nanopartículas magnéticas que se mueven de forma controlada por la disolución de hibridación y transportan las
15 moléculas diana a los sitios individuales, es decir, sitios de unión. Así se aumenta el intervalo de acción de los sitios individuales, que en los procedimientos de análisis convencionales está limitado por la difusión.

La invención tiene la ventaja adicional que puede
20 combinarse de una manera sencilla con sistemas de matrices de bioanálisis ya existentes que también hacen posible una retroadaptación de sistemas de reacción ya existentes, es decir, especialmente sistemas de bioanálisis ya existentes.

Nuevas herramientas de la biología molecular como, por
25 ejemplo, las micromatrices de ADN, representan un verdadero salto tecnológico en la detección de genes y defectos de genes, en el análisis de la expresión de genes y en la profundización del conocimiento de las funciones de los genes.

Un microbiomatrix o biochip está constituido normalmente
30 por un portaobjetos de vidrio, recubierto químicamente de forma especial, que contiene hasta alguno miles de puntos diferentemente funcionalizados microscópicamente pequeños, los llamados sitios. En el caso de las micromatrices de ADN o los chips de ADN, cada uno de estos sitios individuales está
35 constituido por numerosas copias de una sección de ADN o gen

claramente determinado que hace de "moléculas secuestrantes" o sondas para moléculas de ADN o ARNm específicas correspondientes existentes en una muestra que va a analizarse, es decir, dianas. Las moléculas diana se marcan previamente con
5 partículas fluorescentes para poder detectarse después de realizarse la unión a las sondas del chip correspondientes mediante escáner de fluorescencia.

Los factores especificidad y sensibilidad desempeñan una función importante en el análisis de bio o micromatrices. Mientras
10 que la especificidad depende esencialmente de la selección o la sucesión de secuencias de las sondas de ADN en el chip y de aquellas condiciones bajo las cuales puede transcurrir el proceso de acoplamiento o de hibridación entre dianas y sondas, es decir, por ejemplo, la concentración de sales del tampón de hibridación
15 y la temperatura de reacción, la sensibilidad depende esencialmente de la cantidad existente de diana respectiva, de la eficiencia del marcado de fluorescencia de las dianas, hasta un cierto grado también de la cantidad de la sonda de ADN existente en el chip, así como de la eficiencia de la unión entre la diana y la
20 sonda.

En el experimento con chips clásico, el transporte de las dianas a las sondas se controla en medio acuoso sólo por la difusión. En la práctica, una disolución acuosa de tampón con las moléculas diana marcadas con fluorescencia se aplica sobre el
25 chip con las sondas de ADN y después se deposita encima una fina placa de vidrio o cubreobjetos.

De esta manera se forma una fina película de líquido entre el chip y el cubreobjetos dentro de la cual se mueven las moléculas diana por difusión libre.

30 Hasta la fecha se realizaron diferentes experimentos para aumentar las señales evaluables en micromatrices de ADN con diferentes dispositivos de mezcla o bombeo que pueden dividirse en los siguientes 3 grupos.

- Mezcla mecánica mediante agitación y/o rotación del chip
35 sobre un dispositivo previsto para ello.

- Bombeo y recirculación de la disolución de hibridación en el chip mediante un sistema fluídico externo.
- Mezcla del líquido en el propio chip.

A continuación se describen ejemplos de los procedimientos mencionados correspondientes al estado de la técnica para poder poner de relieve características distintivas con respecto a la presente invención.

Se utilizan Surface acoustic Waves u ondas acústicas superficiales en un producto que ya puede obtenerse comercialmente con el nombre SlideBooster de la empresa Advalytix AG, Eugen-Sänger-Straße 53.0. D-85649 Brunnthal, www.advalytix.de, SildeBooster SB400, para el mezclado de finas películas líquidas.

Un mezclado activo de líquidos fue propuesto por R. H. Liu y col. Bubble-induced acoustic micromixing. Lab Chip, 2002, 2, 151-157. Para la realización del efecto de mezclado se usan microcorrientes acústicas inducidas por pequeñas burbujas que se producen mediante un emisor de sonidos piezoeléctrico. Para aumentar la eficiencia, en la cámara de mezcla están incorporadas bolsas mecánicamente acabadas microscópicamente pequeñas en las que se forman pequeñas burbujas de gas. Esta modificación de la cámara de mezcla representa un gasto adicional considerable en la fabricación de biochips y es cuestionable en lo referente a la reciclabilidad por razones de contaminación.

Además, en el documento WO 94/26396 se describe un dispositivo de mezcla para biosensores en el que se produce una homogeneización de la muestra mediante un agitador mediante una onda mecánica del exterior en una cámara. A este respecto, el agitador realiza un movimiento bidireccional normal a la superficie del sensor durante la medición de las señales. Otra memoria de patente, concretamente GB 876 070, describe muy en general el mezclado de líquidos mediante rejillas rotatorias.

El mezclado próximo a la interfase de un líquido que va a investigarse en dispositivos de sensores se describe en el

documento WO 00/09991 A1. Aquí se realiza el mezclado mediante movimiento de esferas magnéticas o mediante redes móviles, ascendiendo y descendiendo alternativamente en el primer caso las esferas magnéticas en un líquido entre dos electroimanes.

En el documento EP 0 240 8a2 A1 se describe especialmente el mezclado de finas capas de líquido que contienen una suspensión de partículas magnéticas móviles. El dispositivo también comprende sistemas magnéticos. La disposición allí descrita pone a disposición un hueco para recibir la película líquida con las partículas magnéticas permanentes.

En otra patente, concretamente el documento WO 97/02357 A1, se toma en consideración un dispositivo de mezcla para la utilización en chips de ADN. Allí se mencionan una mezcla acústica y una mezcla magnética que se producen mediante corrientes alternas en electroimanes.

Por el documento US 6.806.050 B2 se conoce un chip electromagnético o biochip que comprende una matriz de unidades microelectromagnéticas individualmente alimentables y en cuya superficie están inmovilizadas moléculas de sondas. Mediante las unidades magnéticas se mueven moléculas unidas a pequeñas partículas magnéticas esencialmente en el plano del biochip y de esta manera se consigue un aumento del número de enlaces.

El documento EP-A-1 327 473 da a conocer un dispositivo según el preámbulo de la reivindicación 1.

El nuevo dispositivo desarrollado según la invención se basa en el aumento del intervalo de acción de los sitios de unión individuales, es decir, por ejemplo, sitios de ADN, añadiendo micro o nanopartículas magnéticas a la disolución de hibridación que se mueven mediante un campo magnético externamente producido y en el que pueden guiarse de forma esencialmente más específica, por ejemplo, las dianas de ADN a las sondas de los sitios individuales. Las dianas de ADN se mueven por o

mediante las partículas magnéticas en una microcorriente y de esta manera se transportan.

Es objeto de la presente invención un dispositivo para aumentar la frecuencia de contacto entre dos correactantes que pueden unirse entre sí, preferiblemente entre molécula o parte de molécula de analizador y molécula o parte de molécula de analito, especialmente para aumentar la efectividad de unión y para reducir los tiempos de unión necesarios para una detección en matrices de bioanálisis según el preámbulo de la reivindicación 1 que presenta las características mencionadas en la parte caracterizadora de esta reivindicación.

Especialmente la combinación de la disposición en forma de matriz de las bobinas micro o milimagnéticas con sólo una bobina magnética central opuesta permite un movimiento preciso específico de las partículas magnéticas dentro del líquido de reacción, es decir, especialmente de la película de líquido de hibridación y, por lo tanto, en concreto un guiado controlado de ADN diana a las sondas inmovilizadas sobre el biochip de ADN.

La disposición especial de las micro o milibobinas y el "patrón" para su alimentación con corriente de magnetización previene una acumulación de partículas magnéticas y, por tanto, representa una ventaja esencial en comparación con los dispositivos de mezcla hasta la fecha conocidos, anteriormente mencionados que se basan en el movimiento de partículas magnéticas. El uso de campos magnéticos hace posible además la sencilla combinación con una cámara de muestra en la que se controla la humedad y la temperatura de manera que se haga posible un alto grado de integración del sistema.

La disposición de tipo matriz o con forma de matriz de las bobinas milimagnéticas con o sin núcleo(s) magnético(s), por ejemplo, debajo del chip de ADN y sólo una bobina magnética encima del chip de ADN hace posible un movimiento completamente específico de las partículas magnéticas.

Por tanto, la bobina magnética individual encima del chip sirve además para inducir a las partículas magnéticas a un

movimiento ascendente. Si esta bobina ya no es magnética debido a la desconexión de la corriente, las partículas magnéticas empiezan a descender de nuevo. Se previene un descenso en la misma trayectoria que la trayectoria de ascenso magnetizando las bobinas micromagnéticas de la matriz micromagnética debajo del chip, por ejemplo, de tipo onda, y, por tanto, las partículas magnéticas se desplazan lateralmente durante su descenso y, por tanto, finalmente se induce un tipo de corriente oblicua en el líquido de reacción por el que las moléculas diana se mueven más y de esta manera también se introducen más moléculas de sonda.

Por tanto, mediante la construcción prevista según la invención las partículas se mueven respectivamente lateralmente en dirección del centro de la matriz micromagnética correspondientemente conectada. Mediante la variación de la duración y la intensidad relativa de los impulsos de bobinas micromagnéticas respectivamente contiguas y de la bobina magnética dispuesta encima del chip pueden programarse a voluntad patrones de movimiento flexibles para hacer posible un transporte lateral y vertical específico de las moléculas diana disueltas en la película de líquido de hibridación.

A diferencia de las disposiciones mencionadas al principio según el estado de la técnica que tratan del mezclado de películas de líquido omnidireccional o realizado como mucho en una dirección, la disposición prevista según la invención permite un movimiento muy específico preprogramado de las partículas micromagnéticas utilizadas. A diferencia de las publicaciones de patente mencionadas, con el dispositivo según la invención puede prevenirse especialmente la aglomeración y la acumulación de partículas magnéticas.

Además, la invención ofrece la ventaja que puede combinarse sin problemas con matrices de bioanálisis existentes ya establecidas y además que en la integración de la bobina magnética en un soporte correspondiente la temperatura en la interfase con el biochip puede ajustarse con precisión, lo que se

hace posible mediante un circuito de refrigeración/calefacción integrado que todavía va a tratarse posteriormente.

El dispositivo según la invención se diferencia especialmente por una disposición que va exclusivamente dirigida a posibles etapas de procedimiento en un biochip de microfluídica integrado y que no es adecuado para un retroajuste de micromatrices de ADN ya existentes. Para detectar el modo de acción del dispositivo según la invención se realizaron experimentos de hibridación en biochips de ADN equivalentes con ayuda del dispositivo según la invención y paralelamente a esto de forma convencional.

A este respecto, en los experimentos respectivos se mantuvieron relaciones de temperatura (65°C), tiempos de hibridación (25 min) y procedimientos de evaluación constantes; en la utilización del dispositivo según la invención se mostraron durante todos los experimentos una ganancia de señal media de aproximadamente el 150% de la ganancia de señal = $((\text{señales del dispositivo} - \text{señales de referencia}) / \text{señales de referencia}) \cdot 100$ en comparación con los resultados correspondientes en la hibridación convencional.

Según una forma de realización ventajosa de la invención se prevé, por una parte, un dispositivo de control para las bobinas micromagnéticas y, por otra parte, la bobina magnética individual según la reivindicación 2 mediante la cual cada bobina micromagnética individual puede controlarse individualmente y mediante la cual cada patrón de magnetización en función del tiempo puede imprimirse sobre la superficie de matriz magnética.

Especialmente en el sentido de un control óptico libre de interferencias, es favorable una forma de realización de la bobina magnética individual del dispositivo según la invención sin núcleo, es decir, con cavidad centrada expuesta según la reivindicación 3, por lo que se hace posible una visión libre sobre el acontecimiento de reacción, especialmente sobre el chip o la matriz de bioanálisis.

Para elevar la efectividad de la disposición de las bobinas micromagnéticas en la matriz de bobinas magnéticas sirven las características de la reivindicación 4.

Además, se prefiere una disposición del dispositivo de análisis en un tipo de cámara climatizada según la reivindicación 5, especialmente en cuanto a condiciones de entorno estables que deben mantenerse con precisión.

La reivindicación 6 se refiere a una disposición concreta de los componentes del dispositivo según la invención.

Finalmente, la reivindicación 7 tiene por objeto una variante de realización preferida del dispositivo con una cámara receptora para el recipiente de reacción, especialmente para el microchip de la matriz de bioanálisis.

La invención se explica más detalladamente mediante el dibujo:

Muestran la Fig. 1 la disposición fundamental de los componentes esenciales del dispositivo según la invención, la Fig. 2 esquemáticamente los procesos durante la magnetización sobre el portaobjetos, la Fig. 3 esquemáticamente el control del nuevo dispositivo, la Fig. 4 un ejemplo de una forma de realización real del nuevo dispositivo, la Fig. 5 esquemáticamente un diagrama del camino que recorre una partícula magnética dentro del líquido de prueba, la Fig. 6a un diagrama que muestra el aumento de señal en la utilización del nuevo dispositivo en comparación y la Fig. 6b un diagrama en el que se representa el aumento de señal en función del tiempo de hibridación también en comparación con el estado de la técnica.

En la vista en perspectiva de la Fig. 1 se muestra la estructura fundamental del dispositivo 1 según la invención para una intensificación inducida magnéticamente de los contactos entre dos correactantes, especialmente reactivos de unión, como, por ejemplo, molécula diana y molécula de sonda.

La matriz 6 de bioanálisis con sitios finos regularmente aplicados con las moléculas de sonda o el biochip 6 está dispuesta sobre el portaobjetos 4 de vidrio debajo del

cubreobjetos 5. Entre el portaobjetos 4 y cubreobjetos 5 se encuentra el líquido de reacción, especialmente de hibridación, con las moléculas diana y las partículas micromagnéticas previstas para la agitación del líquido.

5 En la Fig. 1, encima de esta disposición está dispuesta la bobina 3 magnética individual aquí de tipo anillo plano o con forma toroide sin núcleo, es decir, con abertura 36 central libre por la que se mantiene libre la visión sobre la reacción sobre el portaobjetos 4 o por debajo del cubreobjetos 5.

10 Debajo del biochip 6 y su zona próxima está dispuesto, debajo del portaobjetos 4, un gran número de bobinas 2 micromagnéticas con núcleos 21 de bobina que pueden suministrarse individualmente con corriente de magnetización, preferiblemente en una matriz 20 hexagonal.

15 La representación esquemática de la Fig. 2 muestra a, por lo demás, significados de números de referencia constantes cómo el líquido 70 de reacción se encuentra entre el portaobjetos 4 con los sitios con las moléculas 63 de sonda del biochip 6, y cómo en las mismas partículas 75 magnéticas representadas aquí
20 circulares impactadas por los electroimanes 2 ó 20, 3 previamente explicados y sus campos magnéticos variables se mueven aproximadamente en las direcciones de movimiento simbolizadas por las flechas, y las moléculas 73 diana simbolizadas por asteriscos impactadas por el colorante 72 de
25 fluorescencia se ponen en contacto con las moléculas 63 de sonda inmovilizadas y allí se unen esencialmente más frecuentemente que lo que podría alcanzarse, por ejemplo, mediante difusión.

La unidad 8 de control representada muy
30 esquemáticamente en la Fig. 3 a, por lo demás, significados de números de referencia constantes sirve para la alimentación individual de las bobinas 2 micromagnéticas de la matriz 20 micromagnética con corrientes de magnetización variables, así como para también la alimentación variable de la bobina 3
35 magnética individual con corriente.

La unidad 81 de control central (control por PC) está conectada a una unidad de control, por ejemplo, tarjeta 82 D/A, que, por una parte, está conectada a la unidad 83 de alimentación de corriente (suministro eléctrico 1) para la matriz 20 de bobinas micromagnéticas y, por otra parte, a la unidad 84 de alimentación de corriente (suministro eléctrico 2) para la bobina 3 magnética individual.

La unidad 83 de alimentación de corriente (suministro eléctrico 1) está conectada a una unidad 85 de matriz de relés conectada directamente a la tarjeta 82 D/A a partir de la que se realiza la alimentación de corriente individual variable en función del tiempo de cada bobina 2 micromagnética individual de la matriz 20 magnética conectada individualmente a la misma según un programa proporcionado por la unidad 81 de control central.

Además, también se prevé un control de la temperatura en la muestra. Esto se realiza mediante una unidad 86 de control de la temperatura (termocontrol) conectada directamente a la unidad 81 de control central que se alimentan de los datos de temperatura actuales por termosensores aquí no mostrados que están dispuestos en la zona de la muestra o en la proximidad de los imanes 2, 20 y 3.

La Fig. 4 muestra a, por lo demás, significados de números de referencia constantes respectivamente en vistas en sección desde el lado y de la parte superior la configuración real de los componentes en el nuevo dispositivo 1 de análisis mejorado. Aquí se muestra una unidad de cubierta II y una unidad de bloque base I entre las cuales se dispone el portaobjetos aquí no mostrado con la reacción que va a realizarse.

La unidad de bloque base I está constituida, como es evidente de la Fig. 4a, por un bloque 21 de aluminio atravesado por canales 22, 22' de refrigeración/calentamiento en cuyo centro está dispuesta la matriz 20 de bobinas magnéticas con las bobinas 2 micromagnéticas. Debajo de esta matriz 20 está dispuesto otro bloque 25 de aluminio también atravesado por un canal 225 de refrigeración o calentamiento.

La Fig. 4b explica el recorrido de los canales 22, 22' de refrigeración/calentamiento en vista en planta en los que las entradas y salidas están representadas por flechas. Las aberturas debidas a la fabricación de los canales en el bloque 21 están

5 cerradas con tapones.

El bloque 21 de aluminio está cubierto por encima con una fina lámina 23 sobre la que descansan anillos 26, 27 de goma alrededor de la periferia dentro de los cuales se encuentra un espacio 230 para la colocación de la muestra.

10 La unidad de cubierta II mostrada en la Fig. 4c comprende un bloque 31 de aluminio limitado por arriba, en este caso con la superficie 35 de cubierta de acero inoxidable que presenta en el centro una cavidad 34 que también está atravesada por canales 32 de refrigeración/calentamiento y en la que está alojada la

15 bobina 3 magnética individual anular.

El bloque 31 de aluminio está atravesado por una abertura 34' central por la que se mantiene libre la visión sobre la muestra, y está sellada por debajo con una placa 33 de vidrio.

20 El control de la temperatura se realiza mediante termoelementos que envían los datos de temperatura actuales a la unidad de termocontrol ya anteriormente mencionada.

La Fig. 4d hace posible una visión general del trazado de los canales 32 de refrigeración/calefacción en el bloque 31 de aluminio de la unidad de cubierta II en vista en planta desde

25 arriba.

La Fig. 5 muestra esquemáticamente a, por lo demás, significados de números de referencia constantes la ruta o el trazado de movimiento de las partículas 75 micromagnéticas en la película 70 de líquido entre el portaobjetos 4 o el biochip 6 y el cubreobjetos 5. Al activar la bobina 3 magnética individual superior, la partícula 75 magnética individual se mueve a lo largo de la trayectoria A aproximadamente verticalmente hacia arriba y por el campo magnético de una bobina 2 micromagnética ahora magnetizada que se encuentra algo fuera de la trayectoria A

35 ascendente y en el descenso realizado mediante la desconexión

de la bobina 3 magnética individual la partícula 75 magnética se desvía lateralmente y entonces sigue algo de la trayectoria B, etc.

En la Fig. 6a y 6b se muestran los aumentos de señal alcanzados con el dispositivo según la invención en función de la
5 concentración de partículas magnéticas después de la hibridación:

En la ordenada del diagrama Fig. 6a está la intensidad de la indicación de fluorescencia y en la abscisa se representa la
10 concentración de las partículas magnéticas M-PVA 13 bead (5-8 μm) (Chemagen AG, Arnold-Sommerfeld-Ring 2, D-52499 Baesweiler) en $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

Los valores de señal representados en forma de cuadrado se consiguieron con el dispositivo descrito, los representados con cruces de forma convencional. Se muestra una alta ganancia de
15 señal media. Además, las señales de referencia de la sonda de ADN Ec. faecium 2 se muestran en la Fig. 6a como una pequeña cruz en la parte inferior de la columna izquierda. El valor medio correspondiente está marcado en la columna derecha como una pequeña cruz roja. En la columna central se representa a cuatro
20 concentraciones de perlas diferentes las señales de la sonda Ec. faecium 2 en la utilización del nuevo dispositivo. Cada uno de los puntos de datos aquí mostrados (cuadrados pequeños) se corresponde con un experimento; las barras de error resultan a este respecto de la evaluación de 6 réplicas de la sonda Ec.
25 faecium 2 por experimento. El tiempo de hibridación ascendió en los experimentos respectivos a 25 min.

En la utilización del nuevo dispositivo con esta sonda durante todos los experimentos se mostró una ganancia de señal media de aproximadamente el 150% en comparación con una
30 hibridación realizada convencionalmente. El cálculo se realizó mediante media aritmética de las señales para la sonda de ADN Ec. faecium 2 a diferentes concentraciones de perlas.

En la Fig. 6b también se comparan a, por lo demás, significados de números de referencia constantes las
35 intensidades 1 de las señales de fluorescencia conseguidas

utilizando el dispositivo según la invención con las intensidades de las señales obtenidas hasta la fecha de forma conocida en función del tiempo de hibridación.

5 Aquí, en la abscisa se representa el tiempo de hibridación en min y la concentración de partículas o perlas micromagnéticas M-PVA 13 bead 5-8 μm es mantiene constante a $[1,8 \mu\text{g}/\mu\text{l}]$.

Ya después de 5 min se muestra una gran ganancia de señal en la utilización del dispositivo según la invención.

10 (1) Advalytix AG, Eugen-Sänger-Straße 53.0, D-85649 Brunnthal, www.advalytix.de, SlideBooster SB400

(2) R.H. Liu y col. Bubble-induced acoustic micromixing, Lab Chip, 2002, 2, 151-157

(3) Documento WO 94/28396

(4) Documento GB 876.070 A

15 (5) Documento WO 00/09991 A1

(6) Documento EP 0 240 862 A1

(7) Documento WO 97/02357 A1

(8) Documento US 6.806.050 B2

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para aumentar la frecuencia de contacto entre dos correactantes que pueden unirse entre sí, preferiblemente entre molécula o parte de molécula de analizador y molécula o parte de molécula de analito, especialmente para
5 aumentar la efectividad de unión y para reducir los tiempos de unión necesarios para una detección en matrices de bioanálisis como, por ejemplo, micromatrices de ADN/ARN, de proteínas o inmunomatrices, con ayuda de partículas para-, superpara- o
10 ferromagnéticas, moldeadas esférica o irregularmente, puestas específicamente en movimiento de una forma sin contacto en el medio de reacción fluido, especialmente en el líquido que rodea la matriz de bioanálisis, por campos magnéticos externamente generados mediante electroimanes (3, 2, 20) dispuestos a ambos
15 lados del volumen de reacción o película de fluido de reacción que pueden alimentarse con corrientes variables, dado el caso micro o nanopartículas (75) recubiertas con uno de los correactantes, caracterizado

porque en un lado del recipiente de reacción o película de
20 fluido de reacción, especialmente un portaobjetos (4) con cristal de cubierta (5) transparente que cubre el o los correactantes (73) y el líquido de reacción (70) y preferiblemente una micromatriz de bioanálisis (6), en la proximidad inmediata, está dispuesta una matriz plana bidimensional (20) o una matriz con una pluralidad
25 de bobinas en miniatura o milimagnéticas (2), dado el caso con o sin núcleo potenciador del campo (21), que pueden alimentarse individualmente con corriente de magnetización de intensidad y/o tensión variable respectivamente prefijada en función del tiempo correspondientemente a un patrón de magnetización o intensidad
30 de campo variable o cambiante en función del tiempo respectivamente deseado y

porque en el otro lado del recipiente de reacción, especialmente el portaobjetos (4) con la micromatriz de bioanálisis (6), en su proximidad inmediata, sólo está colocada
35 una bobina magnética (3) que también puede alimentarse con

corriente magnética variable cuyo campo magnético atraviesa todo el recipiente de reacción o partes esenciales del mismo, especialmente toda la (micro)matriz de bioanálisis (6).

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque presenta un dispositivo de control de imanes (8) con
5 unidad de control central (81) mediante la que la bobina magnética individual (3) y cada una de las bobinas magnéticas en miniatura (2) de la matriz de bobinas magnéticas (20) pueden alimentarse respectiva, individual, e independientemente de las
10 otras bobinas magnéticas en miniatura con corriente de magnetización variable, especialmente en lo referente al tipo de corriente, como CC o CA, con frecuencia discrecional, forma de onda, amplitud y/o desplazamiento de fase, de manera que, correspondientemente a un programa respectivamente elegido,
15 respectivamente local, un movimiento localmente variable distinto de las partículas magnéticas (75) en las tres direcciones del espacio puede inducirse con dirección, trayectoria y velocidad de movimiento respectivamente deseadas en el líquido de reacción en la película de fluido de reacción o en el líquido que rodea la
20 (micro)matriz de bioanálisis o biochip (6).

3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la bobina magnética individual (3) es anular y sin núcleo para mantener libre la visión sobre el recipiente de reacción, especialmente sobre la (micro)matriz de bioanálisis o
25 micro-biochip (6).

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la bobina micromagnética (2) de la matriz de bobinas micromagnéticas (20) está formada por espacios intermedios lo más pequeños posibles entre sí con sección
30 transversal respectivamente circular, cuadrada o hexagonal y están dispuestas en una matriz cuadrada o matriz hexagonal similar a panal de abeja (20).

5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque está dispuesto por completo en una cámara
35 en la que puede controlarse y ajustarse la humedad del gas que

rodea el recipiente de reacción, especialmente la (micro)matriz de bioanálisis (6), así como preferiblemente la o su temperatura y dado el caso la presión.

5 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado

- porque la bobina magnética individual (3) está dispuesta en un bloque (31) de material buen conductor del calor, especialmente de aluminio, y porque en el mismo está previsto un canal de medio fluido (32, 32') que rodea por fuera esta bobina magnética individual (3) en la zona próxima de su superficie próxima al recipiente de reacción, especialmente la (micro)matriz de bioanálisis (6), y uno que puede ser atravesado por un líquido de refrigeración o de calefacción, preferiblemente separado, dispuesto por encima del mismo en la zona próxima de su borde interior,

15 - porque dado el caso la matriz de bobinas micromagnéticas (20) también está dispuesta en un bloque o mesa de aluminio (21) y está rodeada lateralmente alrededor por un canal de medio fluido (22, 227) por el que puede circular líquido de refrigeración o de calefacción y

20 - porque dado el caso adicionalmente debajo de la matriz de bobinas micromagnéticas (20) está dispuesto un sistema de canales de refrigeración (225) en un bloque de metal (25) separado.

25 7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado

- porque el bloque de metal, especialmente de aluminio, (31) con la bobina magnética individual (3) se cierra con una placa de cristal (33) con respecto al recipiente de reacción, especialmente con respecto a la matriz de bioanálisis (6) o microbiochip,

30 - porque dado el caso el bloque de metal (21), especialmente de aluminio, con la matriz de bobinas micromagnéticas (20) está cerrado mediante una lámina de cubierta de aluminio o plástico (23) y

35 - porque dado el caso los dos bloques de metal (21, 31), especialmente de aluminio, se mantienen separados entre sí

mediante al menos un elemento de anillo (26, 27) de goma cerrado dispuesto próximo al borde entre la placa de vidrio (33) y la lámina de cubierta (23) anteriormente mencionadas con la formación de una cámara de muestra (230) protegida del entorno y sus influencias.

10

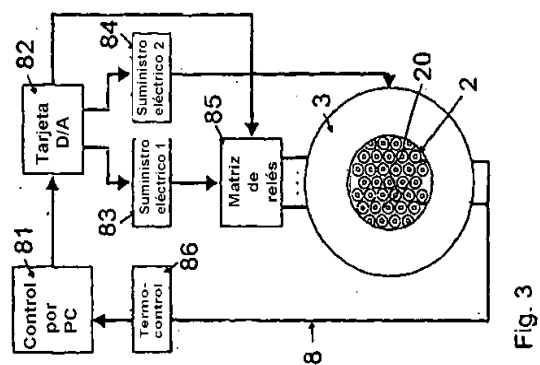
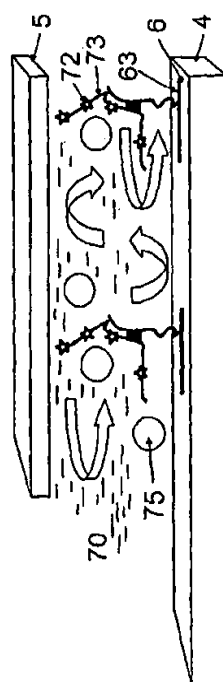
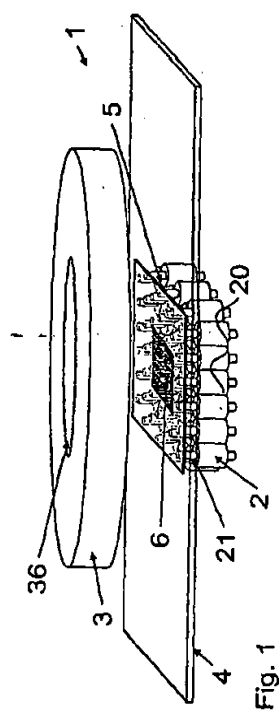
15

20

25

30

35



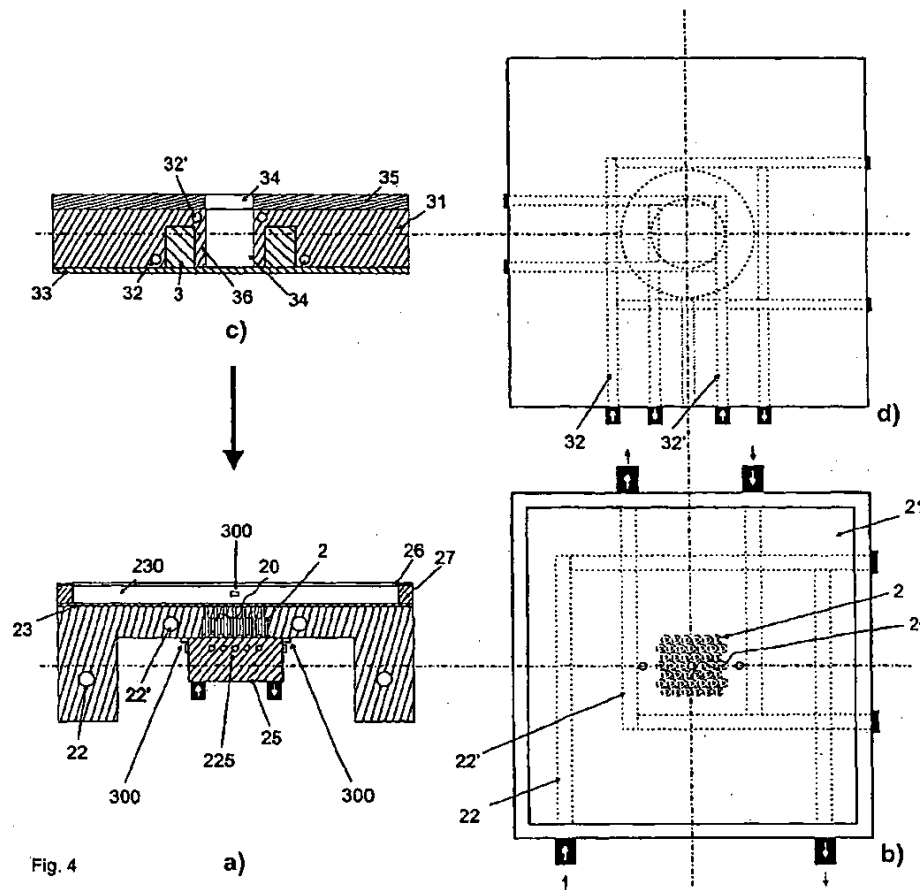


Fig. 4

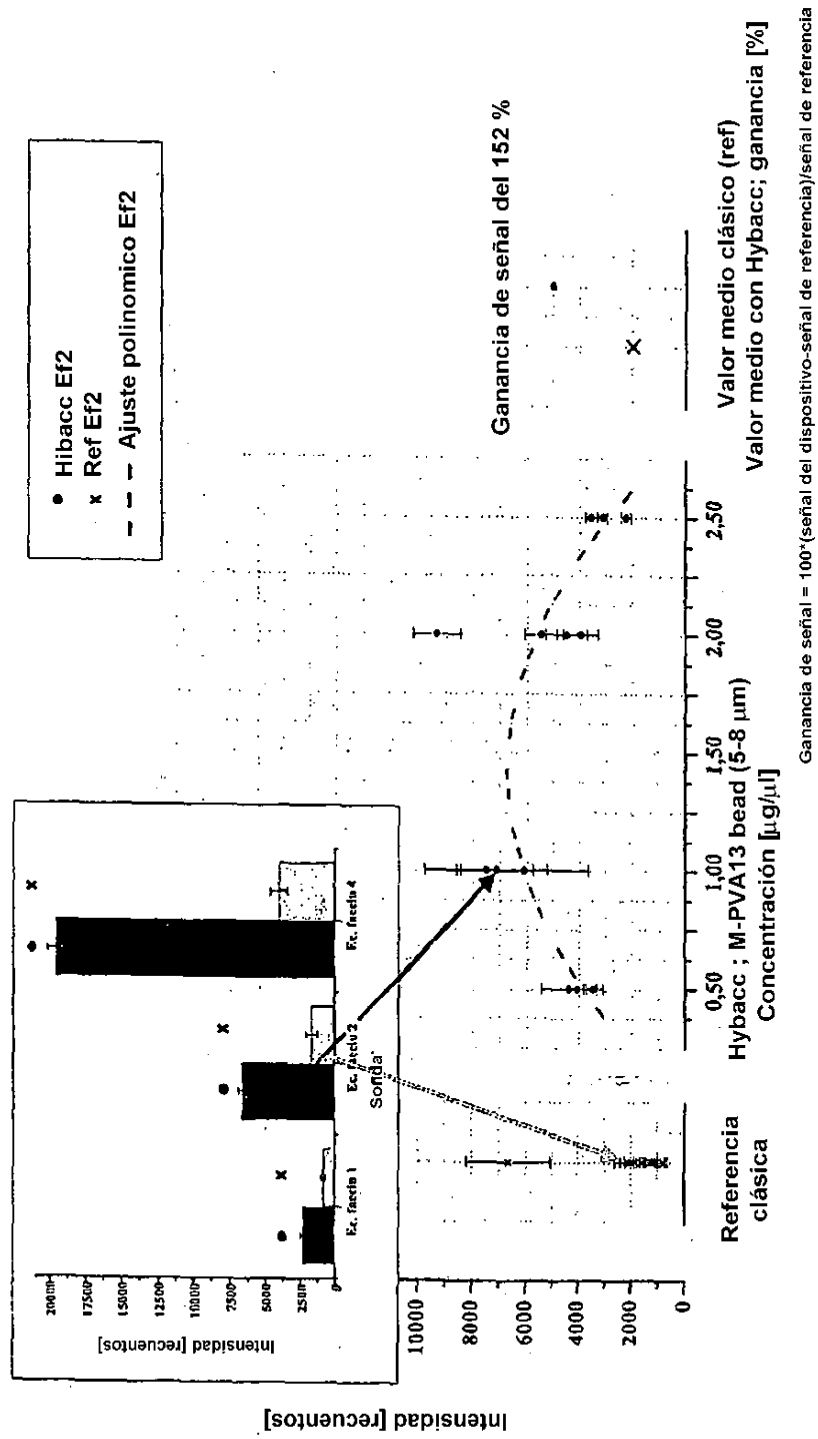


Fig.6a

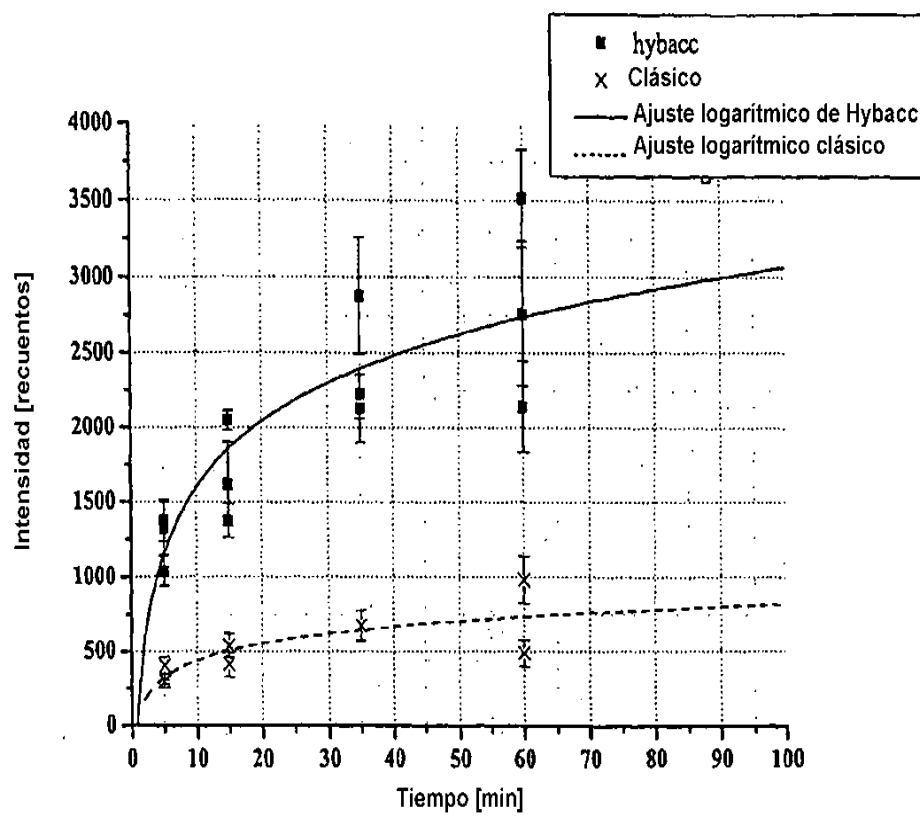


Fig. 6b

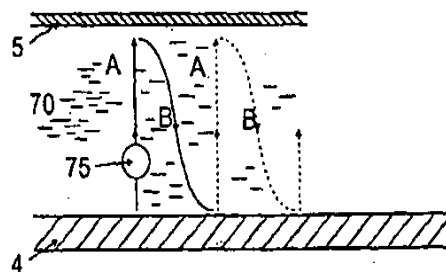


Fig. 5