

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2020

MEMORIA DEL PROYECTO Nº 22

1. Datos del proyecto

Título: Dispositivo electrónico portátil para detección de partículas magnéticas

Investigador/a/es responsable/es: Montserrat Rivas Ardisana

Teléfono: 985182387

E-mail: rivas@uniovi.es

Otros investigadores: José Carlos Martínez García

Empresas o instituciones colaboradoras: Táctica Industrial

2. Memoria descriptiva del proyecto

2.1 Resumen ejecutivo

El resumen ejecutivo del Proyecto debe ser una síntesis clara y concisa del trabajo realizado, describiendo brevemente los motivos que justifican su realización, los beneficiarios, los objetivos específicos y su grado de consecución, la metodología aplicada y los resultados obtenidos. Extensión: un máximo de 4000 caracteres, incluidos espacios.

Motivación y Antecedentes

La detección precoz de enfermedades es uno de los pilares fundamentales de la atención preventiva y promotora de la salud. Lamentablemente, en el año 2020 hemos visto agudizada la demanda de tests de diagnóstico rápido que faciliten el control de pandemias y reduzcan los tratamientos y secuelas de las enfermedades. Lo mismo puede decirse en el campo de la seguridad alimentaria con la detección de microorganismos patógenos o toxinas. Esta detección precoz pasa por el desarrollo de sensores que idealmente deben ser rápidos, baratos, robustos y portátiles.

Nuestra contribución en este campo es el desarrollo de un sensor detector de nanopartículas magnéticas que se conjugan a la molécula de interés (virus o proteína, por ejemplo) de manera específica, lo que permite detectarla e incluso cuantificarla.

En el mercado existen muy pocos sensores magnéticos que sean portátiles, económicos y lo bastante sensibles para este fin. Nuestro grupo ha trabajado hasta la fecha en la detección de nanopartículas superparamagnéticas mediante una bobina plana cuya impedancia en radiofrecuencia es sensible a la susceptibilidad magnética de un tipo especial de partículas llamadas superparamagnéticas. El sistema ha probado ser muy sensible, pero es claro que la detección económica y portátil no puede incluir un analizador de impedancias comercial, caro y de gran tamaño.

Solución Desarrollada

En el presente proyecto se ha diseñado, construido y probado un dispositivo portátil y funcional de detección de nanopartículas magnéticas basado en la influencia que las mismas tienen en la variación de

impedancia de una bobina plana. No solo se han conseguido detectar dichas nanopartículas si no que se ha podido probar de forma preliminar el uso final de este tipo de dispositivo para análisis de muestras biológicas con concentraciones en el rango de interés clínico.

Estos resultados se han logrado tras estudiar en detalle la interacción electromagnética entre las nanopartículas magnéticas y distintos diseños de bobinas planas. Se han construido y probado tres prototipos, incluidos sistemas electromecánicos, de comunicaciones, de tratamiento y análisis de señales para llegar a una solución única, portátil y de bajo coste.

Líneas Futuras de Desarrollo

El prototipo final engloba una solución integral, pero dada la envergadura del proyecto hay diversos sistemas que pueden beneficiarse de mejoras destinadas sobre todo a reducir el límite de detección e incrementar la sensibilidad. Las dos principales mejoras que se planean en el futuro inmediato son el uso de sistemas mecánicos de mayor calidad y los sistemas electrónicos con desarrollos más complejos basados en la solución alcanzada.

2.2 Objetivos iniciales del proyecto y grado de consecución

Estos fueron los objetivos concretos de la propuesta:

- Determinar si es posible el uso de sistemas electrónicos de bajo coste y qué tipo de sistema es el más apropiado para la detección.
- Diseño y fabricación de prototipos preliminares que permitan el estudio de las características y el rendimiento esperable.
- Diseñar, fabricar y verificar sistemas electrónicos y de software que permitan el registro de los datos obtenidos por la electrónica sensora para su análisis.
- Integración de sistemas sensores con los sistemas electromecánicos de posicionado actual.

Todos ellos se han alcanzado a plena satisfacción. Se han estudiado diversos sistemas electrónicos de bajo coste y con capacidades de detección de marcadores magnéticos, obteniendo resultados muy satisfactorios

Se han diseñado y fabricado prototipos preliminares que han permitido ya obtener las medidas deseadas además de poner de manifiesto las necesidades futuras de desarrollo.

El sistema electrónico se ha integrado dentro de un sistema generalista de captura y preprocesamiento de datos de alta velocidad que permite el registro y extracción de los datos con total funcionalidad.

El sistema de captura y procesamiento se ha integrado a su vez con el sistema electromecánico dotando de el set completo de capacidades al prototipo propuestas en este proyecto.

2.3 Tareas realizadas

Para la conceptualización del sistema que reuniese las necesidades del proyecto se comenzó reproduciendo sistemas definidos en otros estudios anteriores que presentaron posibilidades de viabilidad. Dichos sistemas no obtuvieron la sensibilidad necesaria por lo que se diseñaron sistemas electrónicos más enfocados con los que se obtuvo una solución de gran valor para el proyecto.

Todos los sistemas prototipados se valieron del uso de un sistema micro controlado con conexión USB, diseñado para esta aplicación, con capacidad de monitorizar todos los sistemas sensores estudiados, con alta velocidad de operación y gran capacidad de transmisión de datos.

Para poder procesar, almacenar y exportar los datos obtenidos, se desarrollaron soluciones de software para PC. Dichas soluciones son aún prototipos, pero ya permiten una comunicación bidireccional en tiempo real con el sistema de adquisición de datos y el control de los diferentes sistemas sensores.

Todas estas soluciones se integraron con un sistema posicionador desarrollado en un proyecto IUTA anterior el cual permite la realización de medidas en barrido de las muestras. Se ha integrado completamente la solución sensora, la de adquisición de datos y el software de monitorización para que todos estos sistemas funcionen de forma coordinada.

Con todos los sistemas diseñados e implementados se han realizado numerosas medidas de muestras de interés, obteniéndose los límites de detección actuales, rayanos con valores de interés clínico. El sistema diseñado permite realizar medidas de forma rápida y repetible con todos los sistemas sensores estudiados.

2.4 Resultados obtenidos

Como resultado de este proyecto se han estudiado y fabricado varios sistemas electrónicos de detección susceptibles de ser usados en un dispositivo portátil de bajo coste. Durante el desarrollo y estudio de los diferentes sistemas se han identificado y analizado de forma profunda partes de la mecánica de detección de nanopartículas magnéticas, de forma que se ha mejorado el conocimiento de la interacción de dichos marcadores con campos electromagnéticos. Esta mejora del conocimiento ha permitido seleccionar cuál de los sistemas es más probable de resultar en un dispositivo de bajo coste y con las capacidades deseadas.

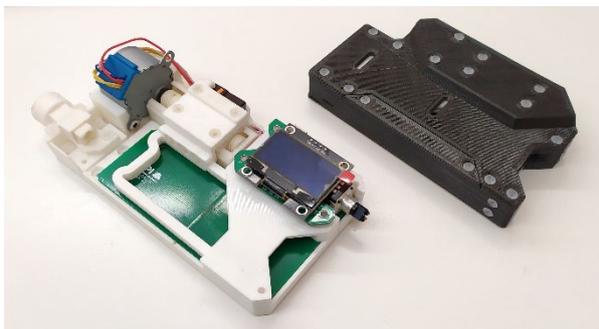
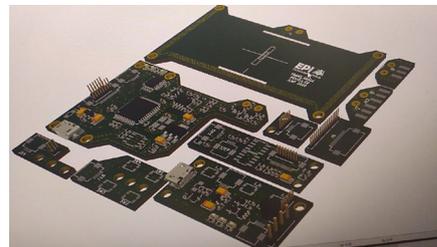


Figura 1.
Izquierda arriba: Primer prototipo para conexión a analizador de impedancia incluyendo micro-deslizamiento automático de la muestra.
Derecha arriba: Diseño de la electrónica incluida en el dispositivo de abajo a la derecha.
Abajo: Dispositivos integrados portátiles. Abajo derecha: dispositivo final.

Al momento de la finalización de este proyecto se ha obtenido un prototipo funcional que permite detectar y cuantificar marcadores magnéticos. La sensibilidad y precisión este prototipo permite medir inmunoensayos de flujo lateral magnético de forma satisfactoria, pero limitaciones en la producción del prototipo y dado el carácter exploratorio del proyecto actual el dispositivo obtenido tiene ciertas deficiencias de usabilidad y limpieza en la señal que ha de ser tratadas en el futuro.

En definitiva, se ha cumplido con los objetivos del proyecto, obteniéndose como resultado un dispositivo preliminar que permite la cuantificación de marcadores magnéticos para su uso como biosensor.

2.5 Trabajos o necesidades futuras

Partiendo del trabajo realizado en este proyecto se abre la posibilidad a la optimización de diferentes sistemas para obtener medidas más estables y de mayor precisión. Para la consecución de dicho objetivo se pueden tomar ciertas medidas con diferente grado de implicación.

El prototipo fabricado utiliza piezas impresas en 3D mediante métodos de deposición de filamento que impacta de forma negativa a las capacidades de detección, por lo que un posible trabajo futuro será la fabricación de las partes mecánicas del prototipo mediante otros procesos de prototipado que permitan una mayor precisión.

Otra ruta de desarrollo encaminada al mismo objetivo consiste en la búsqueda de nuevos sistemas electrónicos basados en la misma mecánica de detección investigada en este proyecto, pero enfocados a mapear muestras sin utilizar un posicionador mecánico.

2.6 Divulgación de los resultados (publicaciones, artículos, ponencias...)

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS JCR

La mención al IUTA se realizó en las afiliaciones de los investigadores y en los agradecimientos o fuente de financiación.

Acknowledgements

This research was funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness under grants MAT2017-88148-R and MAT2017-84959-C2-1-R; the Council of Gijón-IUTA under grant SV-19-GIJÓN-1-25; and the Principality of Asturias under project IDI/2018/000185. A. Moyano and M. Salvador thanks University of Oviedo and the Principality of Asturias for their pre-doctoral grants.

- 19 A. Moyano, M. Salvador, J. C. Martínez-García, L. Vékás, D. Peddis, M. A. Alvarez, M. Ferná and M. C. Blanco-López, *Anal. Bioanal. Chem.* **2017**, **3**, 6615–6624.
- 20 A. Moyano, E. Serrano-Pertierra, J. C. Martínez-García, M. Rivas and M. C. Blanco-López, *Diagnostics*, **2020**, **10**, 288.
- 21 C. R. Tamanaha, S. P. Mulvaney, J. L. J. Whitman, *Biosens. Bioelectron.*, **2008**, **24**, 1–10.
- 22 V. G. Panferov, I. V. Safenkova, A. V. Serebrennikov, *Sens. Actuators B*, **2017**, **250**, 1–10.

Amanda Moyano¹, **Esther Serrano-Pertierra**¹, **María Salvador**², **José Carlos Martínez-García**², **Yolanda Piñeiro**³, **Susana Yañez-Vilar**³, **Manuel González-Gómez**³, **José Rivas**³, **Montserrat Rivas**² and **M. Carmen Blanco-López**^{1,*}

¹ Department of Physical and Analytical Chemistry & Institute of Biotechnology of Asturias, University of Oviedo, c/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain; moyanoamanda@uniovi.es (A.M.); serranoesther@uniovi.es (E.S.-P.)

² Department of Physics & IUTA, University of Oviedo, Campus de Viesques, 33204 Gijón, Spain; salvadormaria@uniovi.es (M.S.); jcmg@uniovi.es (J.C.M.-G.); rivas@uniovi.es (M.R.)

Figura 2: Ejemplos de las menciones al IUTA en los artículos publicados.

1. AUTHORS: M. Salvador, A. Gallo-Córdova, A. Moyano, J.C. Martínez-García, M.C. Blanco-López, M.P. Morales, and M. Rivas*
TITLE: Improved magnetic lateral flow assays with optimized nanotags for point-of-use inductive biosensing.
JOURNAL-VOLUME-PAGES: *Analyst*, **145**, 5905; YEAR: 2020

2. AUTHORS: E. Serrano-Pertierra, M. Oliveira-Rodríguez, M. Matos, G. Gutiérrez, A. Moyano, M. Salvador, M. Rivas, M.C. Blanco-López*
TITLE: Extracellular Vesicles: Current Analytical Techniques for Detection and Quantification; YEAR: 2020
JOURNAL-VOLUME-PAGES: *Biomolecules* 10, 824 (Featured paper)
3. AUTHORS: A. Omelyanchik*, M. Salvador, F. D'Orazio, V. Mameli, C. Cannas, D. Fiorani, A. Musinu, M. Rivas, V. Rodionova, G. Varvaro, D. Peddis
TITLE: Magnetocrystalline and Surface Anisotropy in CoFe₂O₄ Nanoparticles.
JOURNAL-VOLUME-PAGES: *Nanomaterials*, 10, 1288-1299; YEAR: 2020
4. AUTHORS: A. Moyano, E. Serrano-Pertierra, M. Salvador, J.C. Martínez-García, Y. Piñeiro, S. Yáñez-Vilar, M. González-Gómez, J. Rivas, M. Rivas, M.C. Blanco
TITLE: Carbon-Coated Superparamagnetic Nanoflowers for Biosensors Based on Lateral Flow Immunoassays
JOURNAL-VOLUME-PAGES: *Biosensors* 10, 80; YEAR: 2020
5. AUTHORS: A. Moyano, E. Serrano-Pertierra, M. Salvador, J.C. Martínez-García, M. Rivas, M.C. Blanco-López*
TITLE: Magnetic Lateral Flow Immunoassays
JOURNAL-VOLUME-PAGES: *Diagnostics*, 10, 288 (Cover paper); YEAR: 2020

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

Las circunstancias sanitarias del año 2020 obligaron a la cancelación de la mayoría de los eventos de divulgación, tanto en ámbitos profesionales como para el público en general. A pesar de ello, nuestro grupo presentó las siguientes comunicaciones directamente relacionadas con este proyecto (algunas, como se señala, presentadas por el estudiante contratado por el IUTA).

1. CONGRESO: 2020 MMM (International Conference on Magnetism and Magnetic Materials) <https://magnetism.org/>
TÍTULO: *Rapid Diagnostic Tests with Magnetic Particles as Mediators for Inductive Sensing*
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
PONENTE: M. Rivas
2. CONGRESO: 2020 NALS (Nanomaterials Applied to Life Sciences) <https://nals2020.com/>
TÍTULO: *Quantitative magnetic immunochromatographic test to detect histamine in wine*
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
PONENTE: A. Moyano
3. CONGRESO: 2020 NALS (Nanomaterials Applied to Life Sciences) <https://nals2020.com/>
TÍTULO: *Device for quantification of superparamagnetic particles*
TIPO DE COMUNICACIÓN: Póster
PONENTE: J. Luis Marqués
4. CONGRESO: 2020 NALS (Nanomaterials Applied to Life Sciences) <https://nals2020.com/>
TÍTULO: *Tuning the initial magnetic susceptibility by means of chemical composition in spinel ferrites nanoparticles for paper-supported biosensing*
TIPO DE COMUNICACIÓN: Póster
PONENTE: M. Salvador
5. CONGRESO: 2020 NALS (Nanomaterials Applied to Life Sciences) <https://nals2020.com/>
TÍTULO: *Size Nanoparticle and Agglomeration Effects on Magnetic Lateral Flow Immunoassays*
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
PONENTE: M. Salvador
6. CONGRESO: 2020 ESPinRed <http://espinred.unizar.es/author/espinred/>
TÍTULO: *Inductive bio-sensing mediated by superparamagnetic nanoparticles*

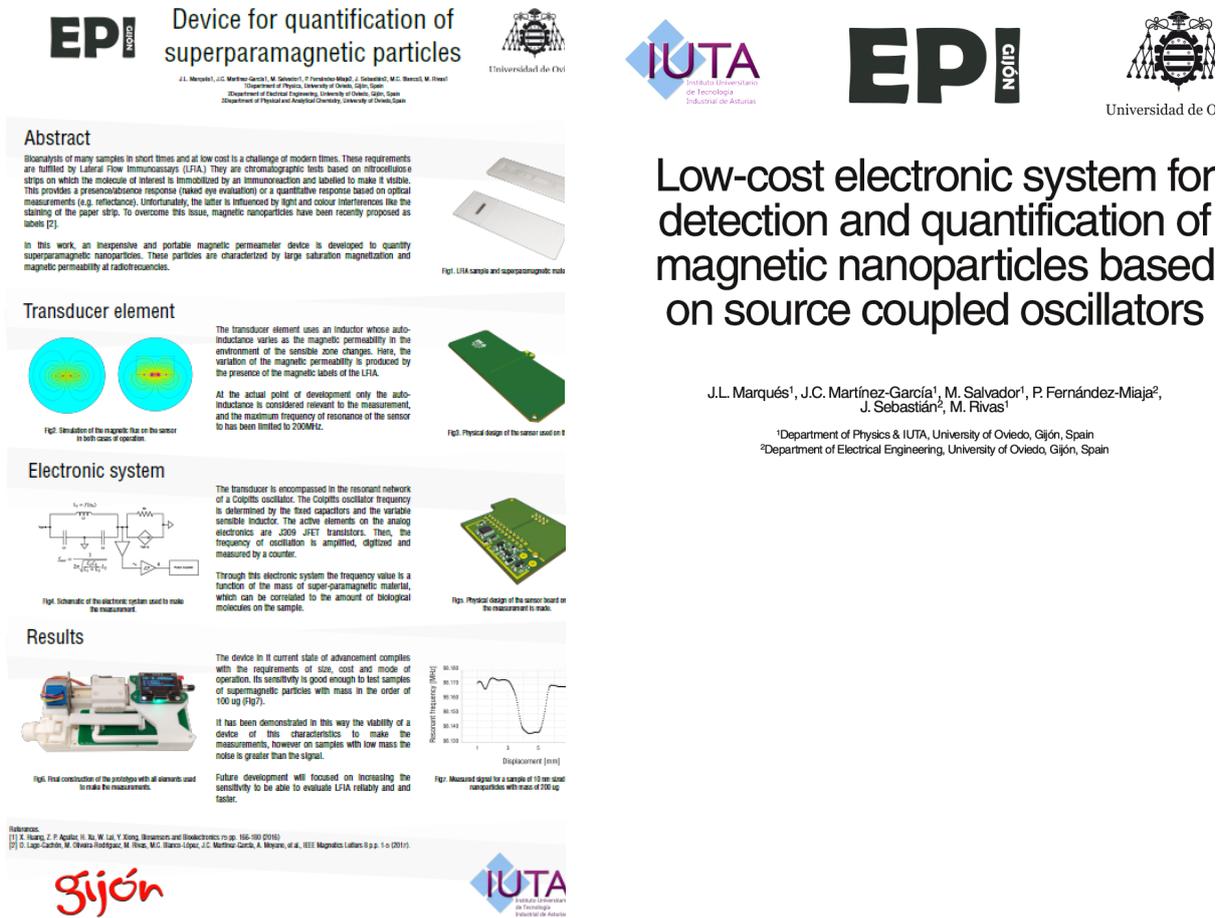
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
PONENTE: M. Rivas

7. CONGRESO: 2020 Young Researchers in Magnetism
<https://youngresearchermagn.wixsite.com/yrim2020>

TÍTULO: *Low-cost electronic system for detection and quantification of magnetic nanoparticles based on source coupled oscillators*

TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
PONENTE: J. Luis Marqués

Se hizo mención al IUTA en la afiliación de los investigadores y utilizando el logo, como puede verse en los ejemplos de la figura 2.



EPI **GIJÓN** **UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

Device for quantification of superparamagnetic particles

J.L. Marqués¹, J.C. Martínez-García¹, M. Salvador¹, P. Fernández-Miaja², J. Sebastián², M. Rivas¹

¹Department of Physics, University of Oviedo, Gijón, Spain
²Department of Electrical Engineering, University of Oviedo, Gijón, Spain

Abstract

Bioanalysis of many samples in short times and at low cost is a challenge of modern times. These requirements are fulfilled by Lateral Flow Immunoassays (LFIA). They are chromatographic tests based on nitrocellulose strips on which the molecule of interest is immobilized by an immunoreaction and labeled to make it visible. This provides a presence/absence response (naked eye evaluation) or a quantitative response based on optical measurements (e.g. reflectance). Unfortunately, the latter is influenced by light and colour interferences like the staining of the paper strip. To overcome this issue, magnetic nanoparticles have been recently proposed as labels [1].

In this work, an inexpensive and portable magnetic permeameter device is developed to quantify superparamagnetic nanoparticles. These particles are characterized by large saturation magnetization and magnetic permeability at radiofrequencies.

Transducer element

The transducer element uses an inductor whose auto-inductance varies as the magnetic permeability in the environment of the sensible zone changes. Here, the variation of the magnetic permeability is produced by the presence of the magnetic labels of the LFIA.

At the actual point of development only the auto-inductance is considered relevant to the measurement, and the maximum frequency of resonance of the sensor to has been limited to 200MHz.

Electronic system

The transducer is encompassed in the resonant network of a Colpitts oscillator. The Colpitts oscillator frequency is determined by the fixed capacitors and the variable sensible inductor. The active elements on the analog electronics are JFET transistors. Then, the frequency of oscillation is amplified, digitized and measured by a counter.

Through this electronic system the frequency value is a function of the mass of super-paramagnetic material, which can be correlated to the amount of biological molecules on the sample.

Results

The device in its current state of advancement complies with the requirements of size, cost and mode of operation. Its sensitivity is good enough to test samples of superparamagnetic particles with mass in the order of 100 µg (Fig7).

It has been demonstrated in this way the viability of a device of this characteristics to make the measurements, however on samples with low mass the noise is greater than the signal.

Future development will focused on increasing the sensitivity to be able to evaluate LFIA reliably and faster.

References

[1] X. Huang, C. P. Appleby, H. Wu, W. Liu, Y. Zhang, *Sensors and Bioelectronics* 75 (pp. 156-160) (2018)

[2] J. López-García, M. Chaves-Hederguez, M. Rivas, M.C. Barredo-López, J.L. Martínez-García, A. Mijangos, et al., *IEEE Magnetics Letters* 8 (p.p. 1-6) (2017).

Low-cost electronic system for detection and quantification of magnetic nanoparticles based on source coupled oscillators

J.L. Marqués¹, J.C. Martínez-García¹, M. Salvador¹, P. Fernández-Miaja², J. Sebastián², M. Rivas¹

¹Department of Physics & IUTA, University of Oviedo, Gijón, Spain
²Department of Electrical Engineering, University of Oviedo, Gijón, Spain

gijón **IUTA**

Figura 2: Mención al IUTA en las presentaciones a congresos.

3. Memoria económica

Financiación		Personal	Inventariable	Fungible	Otros gastos
IUTA	SV-19-GIJÓN-22	4500 €			
Otras fuentes	MAT2017-84959-C2_1_R			4000 €	
	MAT2017-90771-REDT				420 € (Viaje del estudiante a la Universidad del País Vasco)
Estudiante con ayuda a la investigación	Nombre	José Luis Marqués Fernández			
	Tareas	<p>Estudio de sistemas electrónicos y su posible aplicación al problema actual.</p> <p>Diseño y fabricación de sistema micro-controlado para los sistemas de adquisición de datos.</p> <p>Desarrollo de software y firmware para adquisición de datos.</p> <p>Diseño, fabricación e Integración de sistema sensor.</p> <p>Estudio de los datos obtenidos.</p>			
	Período	22-7-2020 al 31-12-2020			

4. Otros proyectos y contratos con financiación externa

Título del proyecto/contrato	BIOSENSOR BASADO EN NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y NO INVASIVO DE CÁNCER COLORRECTAL
Referencia	MAT2017-84959-C2_1_R
Investigador/a/es principal/es	M. Rivas/ M.C. Blanco
Equipo investigador	J.C. Martínez, M. Matos, G. Gutiérrez. O. Iglesias
Periodo de vigencia	1-1-2018 al 30-6-2021
Entidad financiadora	Ministerio de Ciencia
Cantidad subvencionada	121 k€