

Дослідження, яке привело до винаходу, що розкривається, було виконано за рахунок грантової підтримки Національного фонду досліджень України, проєкт номер 2020.02/0090.

Винахід належить до області нанотехнологій, фізики, хімії та медицини і стосується магнітного відділення твердих магнітних наноматеріалів від рідини і може бути використаний у фізичних, хімічних та біологічних дослідженнях або аналізу без застосування фільтрів та матеріалів, що фільтрують. Запропонований спосіб дозволяє або вилучити магнітні мікро- та наночастинки із рідин, включно із сечі та інших рідин, що утворюються в біологічних організмах, або сконцентрувати магнітні наночастинки в тонкому шарі рідини для їх досліджень, або очистити рідину від магнітних наночастинок, або утворити тонку плівку магнітних наночастинок на тонкому немагнітному субстраті, зокрема металевому або субстраті з полімерів. У подальшому ці тонкі плівки використовуються у фізико-хімічних або у медико-біологічних аналізах, наприклад, у випадку, коли наночастинки, що були введені в організм як транспортери біологічних матеріалів та отримані з нього у вигляді рідкого колоїдного розчину і потім вилучені з цього розчину на субстрат у вигляді тонкої плівки з наночастинок. На цьому способі реалізовано пристрій для вилучення магнітних наночастинок з рідини у вигляді тонкої плівки на немагнітному субстраті.

Наночастинка - частинка речовини довільної форми з розмірами від 1 до 100 нм. Основна проблема концентрації, сепарації та маніпулювання наночастинок в рідині полягає в тому, що через їх малу масу і розміри сили в'язкості рідини переважають над силами інерції або співмірні силам зовнішнього впливу, що призводить до малої для практичного застосування швидкості концентрації. Особливою проблемою є видалення наночастинок з рідини, оскільки для подолання силового бар'єру поверхневого натягу потрібні величезні зовнішні поля, потужність яких далеко виходить за рамки лабораторних можливостей. Відділення наночастинок з рідин застосовується у безлічі технологічних рішень у промисловості, наприклад, для очищення води для мікроелектроніки, наукових дослідженнях та медицині. Особливого значення ця задача набула останнім часом у зв'язку з поширенням нових медичних технологій, в яких широко застосовується використання наночастинок. Прогрес у ранній діагностиці патологічних процесів в організмі людини призводить до постійного зростання попиту на використання функціоналізованих магнітних наночастинок, що мають на своїй поверхні молекули здатні приєднувати біомаркери. Такі функціоналізовані магнітні наночастинки зараз широко використовуються для аналізу біологічних процесів і проведення аналізів [1-4]. Ці аналізи зазвичай включають також і класи молекул, як нуклеїнові кислоти, білки, антитіла, малі органічні молекули тощо приєднані до спеціально підготовлених наночастинок. Тому постійно зростає запит на високо продуктивні та одночасно економні методи і пристрої такого аналізу. Це передбачає багаторазове використання пристрою, його не складну конструкцію та маловитратне виробництво, дуже простий дешевий лабораторний витратний матеріал, зменшення часу збору досліджуваного матеріалу, селективне вилучення матеріалу та його концентрація в конгломерат з дуже великою щільністю, що підвищує точність вимірів за рахунок більш високого співвідношення сигнал/шум при аналізуванні, наприклад, фотолюмінесцентному.

Відомий спосіб концентрації та розділення частинок з ламінарного потоку рідини, що містить частинки у завислому стані US Patent 9808803 [5] (аналог 1) який передбачає виконання такої послідовності операцій:

- насосний елемент закачує розчин наночастинок в спіралеподібний закритий канал з прямокутним поперечним перерізом, що розширюється і має два або більше рознесених вихідних отворів. Це приводить в рух ламінарний потік рідкого середовища з частинками в одному напрямку. При цьому рідке середовище, канал і насосний елемент спеціально сконфігуровані так, щоб викликати сили інерції, що впливають на частинки. - Далі під дією цих сил частинки в потоці фокусуються згідно своєї маси в один або кілька ліній потоку і виводяться через відповідні вихідні канали.

Недоліками цього способу є, по-перше, те, що в ньому потрібно використовувати мікроканали складної спіральної або хвилеподібної форми у вигляді трубок з прямокутним перетином. По-друге, цей метод ґрунтується на дії інерційних сил, які фокусують частинки в одну або кілька ліній потоку в залежності від їх маси і тому придатний лише для масивних частинок, інерційність яких більше сил в'язкості рідини. Тобто він не буде ефективно, або взагалі діяти на наночастинки навіть в декілька сотень нанометрів. Частина недоліків способу аналога 1 усунуті у способі US Patent 10328436 [6] (аналог 2).

В US Patent 10328436 [6] (аналог 2) описан магнітний пристрій для створення високоградієнтного магнітного поля, який автори цього патенту в деяких прикладах пропонують застосувати для розділення магнітних наночастинок за допомогою спеціальних масок розміром від часток міліметра до 5 міліметрів особливої геометричної форми, що накладаються на магніти. Недоліками цього пристрою є складне виготовлення магнітної системи, яка передбачає в конфігурації дуже прецезійні розміри та форми зазорів між магнітами, а в деяких випадках також складні магніти, форма яких відрізняється від паралелепіпеда, композиції магнітів з масками та насадками, які теж мають складну і маленьку геометрію форм, обмежений робочий простір цього пристрою безпосередньо над поверхнею магнітів.

Найближчим до винаходу є спосіб описаний в [7] (прототип), який складається з послідовності

операцій:

- біологічний матеріал мітять імуномагнітними наночастинками;
- розчин пропускається крізь мікрофлюїдний закритий канал хвилеподібної форми з перетином 1 мм × 0,5 мм, інтегрований на тверду пластину з мікромагнітами з вертикальними векторами намагніченості в протилежних напрямках, які розташовані у шаховому порядку щодо напрямку вектора намагніченості, утворюючи відкриту доменну структуру Кіттеля [8];
- Потік усередині мікроканалу контролюється за допомогою регулятора потоку зі швидкістю 1,2 мл/год;
- Після того як весь зразок був пропущений через мікроканал в канал вводиться з тією ж швидкістю потоку 500 мкл чистої рідини для промивання магнітного матеріалу.

- Після цього магнітний наноматеріал обережно звільняється з магнітної пастки шляхом збільшення швидкості потоку чистої рідини до 2 мл/год. і таким чином проводиться сепарація магнітного наноматеріалу та отримується його концентрований розчин.

Прототип та винахід, що заявляється мають наступні спільні ознаки:

- використання каналу протікання рідини з розчином магнітних наночастинок;
- використання магнітних систем типу відкритої доменної структури Кіттеля;
- вилучення магнітних наночастинок з розчину з використанням магнітної системи;
- концентрація магнітного наноматеріалу для подальшого медичного аналізу.

Прототип [7] в свою чергу дуже близький заявленому в US Patent 7682837 [6] (аналог 2) і тому вони мають спільні вади. Головною вадю цих способів є те, що магнітні системи розташовані на дні каналів. Розташування магнітної системи на дні каналу має ряд недоліків. Насамперед таке розташування не дозволяє отримати максимально можливу питому щільність вилучених з рідини магнітних наночастинок сконцентрованих на невеликій площині магнітної системи. Підвищення маси та питомої щільності вилучених наночастинок потрібно для значного підвищення співвідношення сигнал/шум при дослідженнях, тобто достовірності проведення аналізів, в тому числі медичних. Неможливість отримання високої щільності в таких системах відбувається тому, що в них не можливо застосувати коротку, наприклад в межах міліметра, магнітну систему на дні каналу. Способи з розташуванням магнітів в рідині на дні каналів вимушені застосовувати для вилучення магнітних наночастинок довгопротяжні магнітні системи, в іншому випадку суттєво, на декілька порядків, падає ефективність вилучення наночастинок з рідини. Це призводить до того, що вилучені наночастинки осідають на великій площі вздовж всієї магнітної системи і таким чином падає їх питома щільність. Справа в тому, що на початку магнітної системи на неї осідають наночастинки що зайшли в канал біля дна, а в кінці системи вже з поверхневих шарів потоку.

Крім того, магнітні системи в усіх прототипах розташовані на дні каналів і оскільки швидкість рідини на стінках каналу та в безпосередній близькості від стінок каналу дуже низька і прямує до нуля, тому продуктивність таких систем низька зазвичай до 3 мл за годину.

Наступний недолік в тому, що магніти на дні каналу з розчином на яких осіли магнітні наночастинки вже не можна очистити від магнітних наночастинок і таким чином складна магнітна система стає одноразовим не дешевим елементом. Крім того, навіть при використанні в рідині деякого субстрату над магнітною системою для збору на ньому наночастинок, то для вилучення з рідини цього субстрату з осажденими на ньому частинками потрібно його витягувати разом із магнітною системою, яка утримує ці частинки на субстраті. Для цього потрібно зупиняти весь процес, осушувати канали і демонтувати магнітну систему, що технологічно не зручно, не оптимально та приводить до витрат часу.

В першому аналогу [5] та в прототипі [7] використовують замкнуті хвилеподібні мікроканали-змійовики у формі трубок з прямокутним перетином, що робить виробництво їх доволі складними, а продуктивність низькою.

В прототипі [7] використовують магнітну систему у вигляді плоскої відкритої доменної структури Кіттеля, яка утворює шахову доменну структуру з магнітів 100×100 мкм. Таким чином, ефективна відстань дії магнітного градієнта від поверхні цієї магнітної системи теж становить близько 100 мкм. Отже, висота трубки-каналу з урахуванням товщини її стінок не більше 100 мкм, що зменшує пропускну спроможність каналу. Тому ще одним недоліком є те, що така система має дуже повільну робочу швидкість рідини 1,2 мл/год. під штучним тиском та відтак невелику продуктивність, тим більш, що звичайна процедура розрахована на ємність лише в 1 мл.

Недоліком прототипа є також складність виготовлення магнітної системи, яка потребує виробництва компонентів та форм мікрорівня.

Наступним недоліком прототипа є те, що оскільки канал-змійовик розташований на всій площі магнітної системи, то наночастинки осідають на дні вздовж всієї трубки-каналу, тому в цьому способі передбачаються подальші операції для збору та концентрації наночастинок включно з використанням спеціальних поршнів, що займає не менше години. Крім того для повторного використання блоку хвилеподібного каналу треба ще одна додаткова операція промивання та очищення цього блоку. Недолік ще й в тім, що спосіб вилучення наночастинок з рідини не є неперервним процесом.

Метою винаходу є розробити спосіб концентрації та вилучення магнітних наночастинок та пристрій для його реалізації такі, що на відміну від аналогів та прототипу:

- мають більшу продуктивність за рахунок того, що по-перше, на відміну від прототипів використовують самий верхній шар течії відкритого каналу, швидкість якого набагато більша, ніж течія на дні, або біля стінок закритого каналу, де вона наближається до нуля. А по-друге, заздалегідь щільна концентрація наночастинок у невеликому верхньому шарі течії;

- замість однієї процедури, яка відразу починає захоплення магнітних наночастинок із їх записі в рідкому розчині на розташовану в цій рідині магнітну систему, застосована попередня процедура безконтактної магнітної концентрації магнітного наноматеріалу у тонкий щільний шар в рідині з якого в разі потреби на наступному етапі вилучається заздалегідь сконцентрований магнітний наноматеріал або у вигляді сконцентрованого розчину, або безпосередньо з рідини при контакті з магнітним захоплювачем без зупинки всього процесу простою швидкою заміною або підстановкою іншого магнітного захоплювача;

- можуть концентрувати і вилучати магнітний наноматеріал розміром в діапазоні від 2 нм до 3000 нм (далі "наночастинки");

- дозволяють отримати концентрат наночастинок великої щільності в тонкому шарі рідини або безпосередньо на субстраті невеликої площі з довжиною від часток міліметра до будь якої без суттєвої зміни усієї конструкції та без додаткового процесу;

- область концентрації наноматеріалу з магнітними властивостями залишається постійною незалежно від загального розміру магнітної системи.

- загальний розмір магнітної системи може бути довільним в залежності від обсягу рідини, яку необхідно обробити або продуктивності і визначається кількістю магнітних модулів в магнітній системі та може бути довжиною від кількох сантиметрів до кількох метрів;

- пристрій та магнітні системи мають модульну структуру, яка дозволяє без зайвого кріплення швидко монтувати необхідний варіант схеми в залежності від поставлених завдань, а її загальний розмір формується простим додаванням або вилученням магнітних модулів;

- у випадку отримання наноматеріалу для фізико-хімічних, біологічних та інших аналізів на немагнітному субстраті, наприклад у вигляді тонких плівок, субстрат не потребує спеціального виробництва та швидко вилучається без зупинки процесу або демонтажу пристрою;

- складаються з елементів простої геометричної форми та складності та дуже прості у виготовленні без складної прецизійної техніки, що повинно знизити затрати на виробництво пристрою;

- не потребують виготовлення унікальних магнітів, а магнітні системи складається із магнітів простої форми що поширені на комерційному ринку без подальшої їх обробки;

- мають багаторазове використання всіх елементів без процедур їх відновлення;

- не мають обмежень на кількість та ємність рідини, що оброблюється;

- не мають обмежень на пропускну здатність каналу.

- мають більшу продуктивність ніж аналогічні системи, що працюють з наноструктурами;

- мають варіанти процесу вилучення магнітних наночастинок з рідини як дискретний, так і неперервний на вибір оператора чи лаборанта.

Нами пропонується рішення, що усуває зазначені недоліки, яке ґрунтується на тому, що загальна магнітна система складається з магнітного концентратора у вигляді одного або декількох окремих модулів магнітного концентратора та магнітного захоплювача, а процес має дві фази - попередньої концентрації магнітним концентратором магнітних наночастинок у верхньому тонкому шарі потоку розчину, де вони утримуються силами поверхневого натягу, а потім у вилученні магнітних наночастинок з щільно сконцентрованого верхнього шару рідини магнітним захоплювачем. Модулі магнітного концентратора та магнітний захоплювач складаються з послідовного набору елементарних постійних магнітів вертикальної намагніченості з почерговою змінною її орієнтації на протилежну відповідно до відкритої магнітної системи Кіттеля [8, 9] і створюють градієнтне магнітне поле, яке має велику магнітну силу, що діє на наночастинки [10, 11-13]. Відомо [14], що в таких магнітних системах магнітна сила є максимальною біля поверхні магнітів і зменшується приблизно на порядок на відстані від поверхні магнітів рівній меншому поперечному розміру магніту РГ (Фіг. 1).

Поставлена задача вирішується тим, що використовується відкритий канал для протікання рідкого розчину магнітних наночастинок над яким без контакту з поверхнею рідини послідовно розміщено ряд утворених лінійним набором елементарних магнітів за принципом відкритої доменної структури Кіттеля модулів магнітного концентратора, які відрізняються між собою шириною елементарних магнітів W (Фіг. 1) що їх складають та які концентрують магнітні наночастинки в найбільш швидкому тонкому верхньому шарі потоку, поверхневий натяг якого утримує магнітні наночастинки в рідині, а далі щільний тонкий шар сконцентрованих магнітних наночастинок за потреби вилучається з рідини у вигляді концентрату на тонкому знімному субстраті, що знаходиться на магнітному захоплювачі, який занурюють у насичений магнітними наночастинами тонкий верхній шар потоку. Принципову схему дії способу проілюстровано на Фіг. 2.

Спосіб концентрації та вилучення магнітних наночастинок з рідини, за яким використовують

магнітну систему з сильним градієнтним магнітним полем для вилучення магнітних наночастинок із каналу з протікаючою рідкою суспензією з магнітними наночастинками, який відрізняється тим, що для вилучення магнітних наночастинок розміром від 2 до 3000 нм використовують відкритий канал ламінарної течії рідкої суспензії з магнітними наночастинками, а магнітна система містить щонайменше один перший модуль магнітного концентратора і магнітний захоплювач, які містять послідовність постійних магнітів вертикальної намагніченості з почерговою зміною її напрямку на протилежний відповідно до відкритої доменної структури Кіттеля, причому щонайменше один перший модуль магнітного концентратора, який розміщений над потоком рідкої суспензії в каналі і не має контакту з нею, використовують для підймання і концентрації магнітних наночастинок в поверхневому шарі течії, де вони утримуються силами поверхневого натягу рідини від неконтрольованого виходу з неї і рухаються у течії в бік магнітного захоплювача, який використовують для збирання магнітних наночастинок на зануреному у верхній шар рідини немагнітному субстраті магнітного захоплювача, при цьому ширина W елементарних магнітів, з яких складається щонайменше один перший модуль магнітного концентратора, визначається висотою h течії в каналі із співвідношення $W \approx h$, після чого магнітні наночастинки у вигляді концентрату вилучають із рідини шляхом виймання із неї немагнітного субстрата магнітного захоплювача.

Для підвищення щільності концентрації магнітних наночастинок в магнітній системі, а саме в магнітному концентраторі використовують додаткові окремі модулі магнітних концентраторів у вигляді першого модуля магнітного концентратора, другого модуля магнітного концентратора і так далі, які послідовно розташовані вздовж вказаного каналу за першим модулем магнітного концентратора і розміщені над потоком рідкої суспензії в каналі без контакту з нею, при цьому кожний наступний модуль магнітного концентратора має більший градієнт магнітного поля, ніж попередній, а ширина елементарних магнітів кожною наступного модуля магнітного концентратора є меншою ширини попереднього модуля магнітного концентратора.

Коли розчин з магнітними наночастинками через вхід (1) надходить у відкритий канал (3), наночастинки відразу підпадають під вплив модулів магнітного концентратора (8), яка формує в каналі область концентрації наночастинок (2). Найбільша щільність наночастинок утворюється в кінці магнітного концентратора у тонкому верхньому самому швидкому шарі течії відкритого каналу. Далі наночастинки захоплюються зануреним у рідину магнітним захоплювачем (6) та осідають на субстраті (7), який легко вилучити з потоку без демонтажу усього приладу.

Магнітний концентратор складається з окремих модулів магнітного концентратора у вигляді першого модуля магнітного концентратора K_1 , другого модуля магнітного концентратора K_2 і так далі K_n (див. Фіг. 2) кількістю від одного до декількох, які не мають контакту з поверхнею рідини. Як було зазначено вище ефективна відстань дії магнітного градієнта приблизно дорівнює ширині W елементарного магніту (див. Фіг. 1), з яких складається модуль магнітного концентратора. При цьому чим менша ця ширина, тим більший магнітний градієнт і тим потужніший вплив на магнітні наночастинки. Тому ширина елементарного магніту першого модуля повинна приблизно дорівнювати глибині відкритого каналу. Перший модуль K_1 підіймає магнітні наночастинки до рівня впливу другого модуля K_2 концентратора на відстань Δh_1 , а течія виносить наночастинки в область дії більш потужного магнітного градієнта цього наступного модуля. Таким чином кожний наступний модуль магнітних концентраторів K_n підвищує щільність концентрації магнітних частинок у верхньому шарі течії. Кількість модулів концентраторів не обмежена. Мінімально можна використовувати навіть один модуль, але багатомодульна структура системи магнітних концентраторів набагато ефективніша.

Параметри магнітних наночастинок, рідини, попереднього та наступного модулів концентратора між собою пов'язані математичними залежностями. У загальному випадку довжина модуля магнітного концентратора D визначається формулою (1):

$$D \approx \frac{W \cdot \Delta h \cdot 6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta \cdot V_0}{M \cdot B}, \quad (1)$$

де W - ширина елементарних магнітів, з яких складається модуль магнітного концентратора (див. Фіг. 1); r - радіус магнітної наночастинок; η - в'язкість рідини; V_0 - швидкість течії рідини на поверхні відкритого каналу; M - магнітний момент наночастинок; B - магнітне поле на поверхні елементарного магніта; Δh - відстань на яку потрібно перемістити наночастику в напрямку поверхні каналу відносно попереднього її рівня знаходження в рідині на початку модуля концентратора.

Попередній рівень знаходження наночастинок для першого модуля є дно каналу. Для наступного модуля магнітного концентратора попереднім рівнем буде рівень знаходження наночастинок, до якого вона була піднята попереднім модулем. Таким чином, якщо висота рівня усієї течії h то для концентрації наночастинок у верхньому шарі течії має виконуватись рівняння:

$$\Delta h_1 + \Delta h_2 + \Delta h_3 \dots + \Delta h_n = h, \quad (2)$$

де індекс при Δh відповідає номеру чергового модуля магнітного концентратора та визначає додаткове зміщення наночастинок цим модулем.

Ширина елементарного магніту першого модуля магнітного концентратора визначається висотою

течії в каналі:

$$W_1 \approx h. \quad (3)$$

Ширина елементарного магніту наступного модуля концентратора залежить від ширини елементарного магніту попереднього модуля таким чином:

$$W_n = W_{n-1} - \Delta h_{n-1}. \quad (4)$$

Суть запропонованого способу концентрації та вилучення магнітних наночастинок з рідини полягає в наступному:

1. У відкритому каналі (3) через вхід (1) створюється ламінарний потік розчину магнітних наночастинок

2. Над відкритим каналом не торкаючись поверхні розташовуються модулі магнітного концентратора кількістю від 1 до 10, кожен з яких складається з послідовності постійних магнітів, укладених за принципом відкритої доменної структури Кіттеля, які послідовно підіймають магнітні наночастинок до поверхні, утворюючи кумулятивний ефект концентрації наночастинок у верхньому шарі течії. Ширина елементарних магнітів кожного модуля концентратора співмірна з глибиною сконцентрованого шару наночастинок попереднім блоком магнітного концентратора згідно формул (1-4).

3. Спосіб використовує верхній, самий швидкий шар рідини для транспортування сконцентрованих магнітних наночастинок вздовж каналу і їх утримування поверхневим натягом рідини на поверхні для запобігання передчасного вилучення магнітних наночастинок з рідини вздовж усього каналу;

4. Вилучення наночастинок з рідини відбувається зануренням у верхній шар рідини з сконцентрованими наночастинок магнітним захоплювачем (6) з розміщенням на ньому немагнітним субстратом для збору наночастинок (7), який виймається простим від'єднанням від захоплювача або вилученням самого захоплювача разом з субстратом. Магнітний захоплювач складається з елементарних магнітів послідовно розташованих за принципом відкритої доменної структури Кіттеля. Ширина магнітів захоплювача співмірна з висотою (глибиною) верхнього насиченого магнітними наночастинок шару течії рідини.

На Фіг. 1 проілюстрована відкрита доменна структура Кіттеля [8, 9] з двох розташованих поруч елементарних магнітів, вектори намагніченості в яких паралельні, але спрямовані у протилежних напрямках вздовж вісі Z. Елементарний магніт має ширину W, довжину L та висоту H. В відкритій доменній структурі Кіттеля магнітна сила вздовж вісі Z пропорційна ширині одного магніту W [14]. Магнітна сила, що діє на магнітні наночастинок вздовж осі Z є максимальною біля поверхні магнітів і зменшується на порядок на відстані приблизно рівній W. Тому з двох магнітів з однаковою намагніченістю більш вузький має більший градієнт розподілу магнітного поля. Збільшення такої магнітної системи здійснюється додаванням елементарних магнітів вздовж вісі X.

На Фіг. 2 показано принципову схему дії способу концентрації та вилучення магнітних наночастинок з рідини. Де $K_1, K_2, K_3 \dots K_n$ - послідовний ряд з n модулів магнітного концентратора; h - висота робочого рівня рідини в каналі; Δh - відстань підняття магнітних наночастинок;

- 1 - вхід у відкритий канал;
- 2 - область концентрації магнітних наночастинок в рідкому розчині у відкритому каналі;
- 3 - відкритий канал з розчином наночастинок;
- 4 - гідростатичний стабілізатор рівня рідини;
- 5 - вихід з відкритого каналу;
- 6 - магнітний захоплювач;
- 7 - немагнітний субстрат, на якому відбувається збір наноматеріалу;
- 8 - магнітний концентратор у вигляді окремих модулів;
- 9 - елементарний магніт, з яких складаються магнітні системи та модулі.

Коли розчин з магнітними наночастинок через вхід (1) надходить у відкритий канал (3), наночастинок відразу підпадають під вплив модулів магнітного концентратора (8), який формує в каналі область концентрації магнітних наночастинок (2) та кумулятивно підвищуючи щільність послідовно концентрує їх в тонкому верхньому шарі течії. В кінці магнітного концентратора наночастинок захоплюються зануреним у рідину магнітним захоплювачем (6) та осідають на субстраті (7), який легко вилучається з потоку без демонтажу усього приладу.

Джерела інформації:

1. K. Niemirowicz, K.H. Markiewicz, A.Z. Wilczewska, H. Car "Magnetic nanoparticles as new diagnostic tools in medicine", *Advances in Medical Sciences*·Vol. 57(2), (2012).
2. Jered B. Haun, Neal K. Devaraj, Scott A. Hilderbrand, Hakho Lee and Ralph Weissleder, "Bioorthogonal chemistry amplifies nanoparticle binding and enhances the sensitivity of cell detection", *Nature Technology*, V.5, (2010), P. 660-665.
3. Zhijiang Xi, Rongrong Huang, Zhiyang Li, Nongyue He, Ting Wang, Enben Su, and Yan Deng "Selection of HBsAg-Specific DNA Aptamers Based on Carboxylated Magnetic Nanoparticles and Their Application in the Rapid and Simple Detection of Hepatitis B Virus Infection", *ACS Appl. Mater. Interfaces* V.

7, 2015, P. 11215-11223.

4. H. Y. Tsai, S. Y. Li, C. Bor Fuh "Magnetofluorescent nanocomposites and quantum dots used for optimal application in magnetic fluorescence-linked immunoassay", Analytical and Bioanalytical Chemistry, V. 410, pages 1923-1929 (2018).

5. Mehmet Toner, Dino DiCarlo, Jon F. Edd „Daniel Irimia, US Patent 9808803, "Systems and methods for particle focusing in microchannels", 2017.

6. Henrik Hoyer, US Patent 10328436, "Magnet apparatus for generating high gradient magnetic field", 2019.

7. O. Osman, S. Toru, F. Dumas-Bouchiat, N. M. Dempsey, N. Haddour, L.-F. Zanini, F. Buret, G. Reyne and M. Frenea-Robin, Microfluidic immunomagnetic cell separation using integrated permanent micromagnets Biomicrofluidics 7, 054115 (2013).

8. Charles Kittel, "Physical Theory of Ferromagnetic Domain", Reviews of Modern Physics, vol.21, number 4, October 1949, p. 541-583.

9. Gi-Hun Lee, Youngjoon Suh, Joong Yull Park, "A Paired Bead and Magnet Array for Molding Microwells with Variable Concave Geometries", Journal of Visualized Experiments, (131), e55548, doi:10.3791/55548 (2018).

10. Edward Mills Purcell, "Electricity and Magnetism", 1965, McGraw Hill, ISBN 978-0-7004-8592-5.

11. Maneesh Jain, Robert L. White, Lester A. Roberts, US Patent 7682837, "Devices and methods to form a randomly ordered array of magnetic beads and uses thereof", 2010.

13. Mehmet Toner, Dino DiCarlo, Jon F. Edd, Daniel Irimia, US Patent 9808803, "Systems and methods for particle focusing in microchannels", 2017.

14. Самофалов Володимир Миколайович, "Сильні поля розсіювання в системах магнітів з гігантською магнітною анізотропією", автореф. дис. д-ра фіз.-мат. наук, 01.04.2011, Харківський національний ун-т ім. В.Н.Каразіна. - X., 2009. - 32 с.

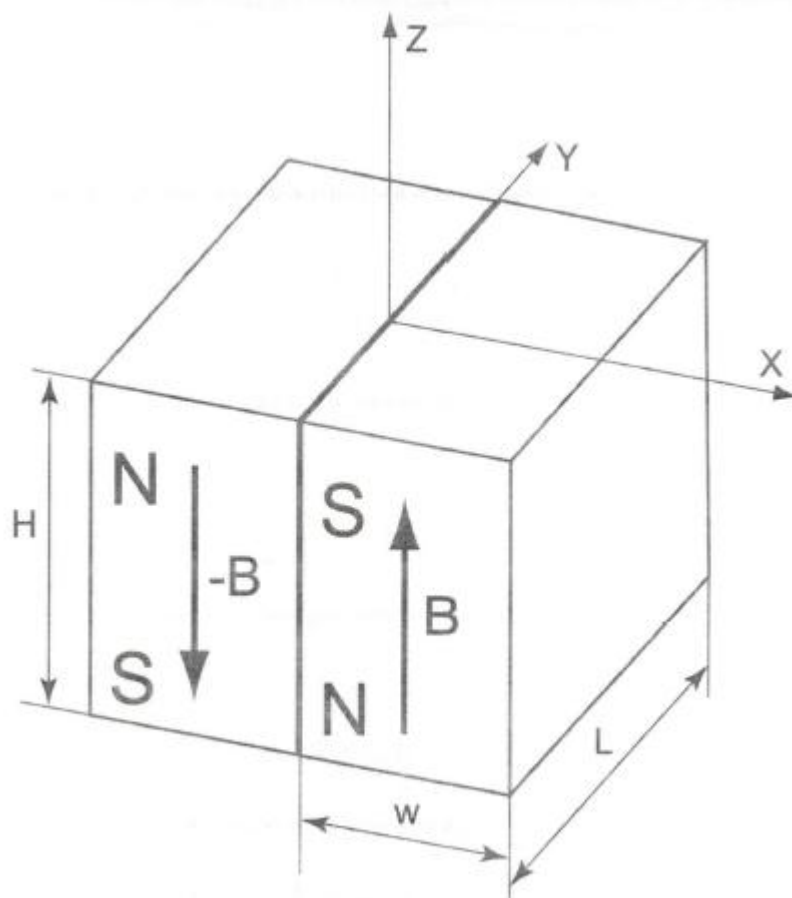


Fig. 1

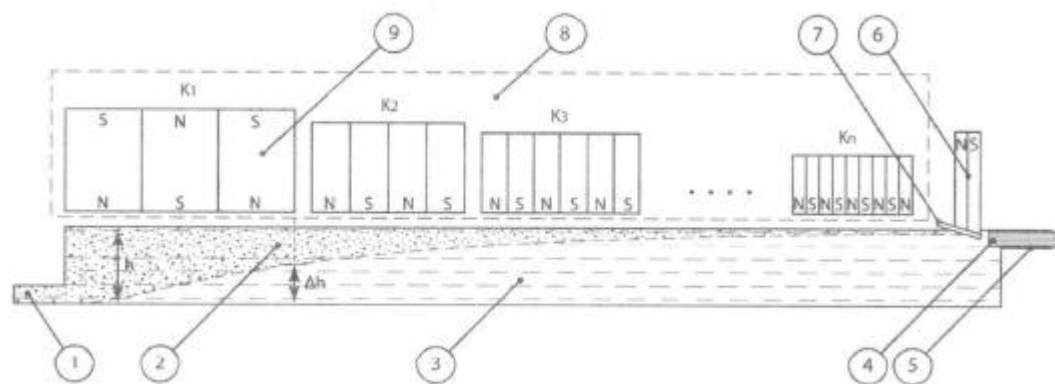


Fig. 2