

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 590**

21 Número de solicitud: 201300432

51 Int. Cl.:

G01N 25/48 (2006.01)

G01K 17/04 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

10.05.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.11.2014

Fecha de la concesión:

23.04.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

30.04.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**RIVERO RODRÍGUEZ, Guillermo ;
MULTIGNER DOMÍNGUEZ, Marta ;
IGLESIAS MOLINA, Mariano ;
CABRERA BEJARANO, Patricia ;
GIACOMONE, Luis Fernando y
DE LA PRESA MUÑOZ DE TORO, Patricia Marcela**

74 Agente/Representante:

PLUMET ORTEGA, Joaquín

54 Título: **Calorímetro diferencial y método para la medida de la tasa de absorción específica de coloides magnéticos sometidos a campos electromagnéticos**

57 Resumen:

Calorímetro diferencial y método para la medida de la tasa de absorción específica de coloides magnéticos. La presente invención se refiere a un calorímetro diferencial y a un método para la determinación de la tasa de absorción específica (SAR) de coloides magnéticos sometidos a un campo electromagnético, para su aplicación en terapias mediante hipertermia magnética y en caracterización de materiales magnéticos. El calorímetro diferencial comprende dos recipientes (1) y (2) térmicamente aislados, en los que se introduce una suspensión coloidal magnética. Uno de ellos se coloca en un equipo de generación de campos electromagnéticos, y en el otro se sumerge una resistencia (6). Dos sondas termométricas (3) y (4) miden la diferencia de temperatura de ambos coloides y, con un sistema de control (5) y otro de amplificación de potencia (7) que alimenta la resistencia (6), se mantienen ambos a la misma temperatura. La potencia disipada en la resistencia es la misma que la disipada por el coloide magnético sometido al campo electromagnético.

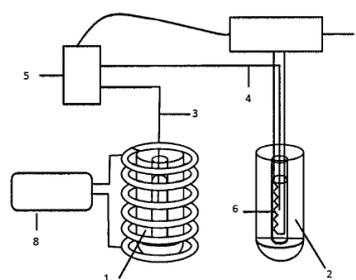


Figura 1

ES 2 520 590 B2

DESCRIPCIÓN

Calorímetro diferencial y método para la medida de la tasa de absorción específica de coloides magnéticos sometidos a campos electromagnéticos

5 Sector de la Técnica

La invención se enmarca dentro del campo de la nanotecnología y la medida de calentamiento efectivo de nanopartículas magnéticas bajo la acción de un campo electromagnético.

Su aplicación abarca las aplicaciones biomédicas que utilizan la temperatura como agente terapéutico, como por ejemplo el tratamiento de tumores por hipertermia, y el área de caracterización de materiales magnéticos.

Estado de la técnica

El objetivo de la hipertermia para el tratamiento de tumores malignos es aprovechar la diferencia en la resistencia térmica entre células sanas y tumorales elevando localmente la temperatura de la zona afectada (Connor et al. *Radiology* 123, 497–503 (1977)). Está demostrado que la hipertermia puede matar los tejidos tumorales dejando prácticamente intactos los sanos (van der Zee, *Annals Oncol.* 13(8):1173–1184 (2002)). En este sentido puede decirse que el tratamiento del cáncer por hipertermia es un tratamiento selectivo, a diferencia de los actuales tratamientos oncológicos como la quimioterapia o la radioterapia. Existen diversos dispositivos de hipertermia que permiten la transferencia de calor desde una fuente al tumor, por ejemplo tratamiento por microondas, radiofrecuencias, tratamientos sónicos o incluso los baños térmicos (Institute of Cancer Research.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/hyperthermia#r1>).

Estos dispositivos irradian directamente los tejidos elevando la temperatura de toda una parte del cuerpo y pueden inducir graves complicaciones fisiológicas. Una alternativa a estas técnicas es la hipertermia basada en el uso de coloides magnéticos que son capaces de disipar calor bajo la acción de un campo electromagnético. Estos coloides están compuestos por nanopartículas magnéticas biocompatibles estabilizadas para evitar que se

formen agregados (R. Hergt et al. IEEE Trans. Mag. 34, 3745 (1998)). A este tipo de tratamiento se lo denomina hipertermia magnética o fluidomagnética.

El objetivo de la hipertermia magnética es aprovechar la diferencia en
5 resistencia térmica entre células sanas y tumorales y, elevando localmente la temperatura de un tumor mediante el calentamiento de partículas o nanopartículas magnéticas en un campo electromagnético, matar las células malignas sin dañar el tejido sano circundante. De esta manera, sólo se calentará el tejido que contiene una determinada concentración de las
10 partículas magnéticas, independientemente de su localización en el cuerpo. Esta técnica es aún más localizada que el resto de las terapias de hipertermia, ya que las nanopartículas magnéticas pueden marcarse biológicamente para que se localicen en el tumor o pueden inyectarse directamente en el tumor si el mismo es accesible desde el exterior, como en
15 el caso de un tumor de mama o de próstata (Hilger et al. Nanomedicine 2, 164 (2011); Johannsen et al., Int. J. Hypertherm. 26, 790 (2010)). La generación de energía disipada por el material magnético puede producirse por la inversión del momento magnético dentro del dominio o por rotación mecánica de las partículas. En ambos casos la disipación de energía del
20 material magnético se traduce en calor, incrementando la temperatura de su entorno.

Con el fin de minimizar la cantidad de partículas introducidas en el cuerpo y reducir los riesgos de toxicidad de las mismas, es necesario que las
25 nanopartículas tengan la mayor eficiencia en la producción de calor, es decir, que sean capaces de generar la máxima energía con la menor cantidad de partículas.

Convencionalmente, se determina la eficiencia de calentamiento de cada
30 material midiendo la potencia disipada por unidad de masa del material, que se denomina tasa de absorción específica (SAR, por sus siglas en inglés). La medida del SAR depende de la capacidad calorífica del medio y de la

concentración de nanopartículas, y viene dada por la expresión matemática $SAR = (C/c_w) \cdot (\Delta T / \Delta t)$, donde C es la capacidad calorífica del coloide magnético, c_w es la concentración de las partículas en el líquido, y ΔT es el incremento de temperatura que se produce en el tiempo Δt cuando la suspensión está bajo la acción de un campo electromagnético alterno.

Actualmente, la determinación del SAR se realiza midiendo el incremento de temperatura por unidad de tiempo de una determinada concentración de partículas en suspensión coloidal que se encuentra bajo la acción de un campo electromagnético (Hergt, IEEE Trans. Magn. 34, 3745 (1998)). Debido a que normalmente se mide en condiciones no-adiabáticas, el SAR se calcula con la pendiente de la curva de temperatura medida en los primeros segundos (de la Presa et al, J. Phys. Chem C 116, 25602 (2012)). Este tipo de medida no tiene en cuenta el intercambio de calor del coloide magnético con el medio circundante, por lo que muchas veces el valor obtenido del SAR no coincide con las pérdidas de energía en el material magnético. Otras fuentes de error son el intervalo de tiempo en el que se calcula la pendiente del incremento de temperatura, que puede introducir cambios en la pendiente dependiendo de los extremos del intervalo en que se calcula, o la desviación de la linealidad de la dependencia térmica del coloide (Wang et al., IEEE Trans. Magn. 49, 255 (2013)). Además, la concentración de partículas que se utiliza para medir el SAR es normalmente baja (~ 1 - 5% en peso), lo que permite aproximar el calor específico del coloide magnético al calor específico del agua. Sin embargo, esta aproximación deja de ser válida para altas concentraciones de partículas.

La determinación precisa del valor del SAR es fundamental para entender los parámetros que controla la velocidad de generación de calor y así ser capaces de optimizar la cantidad de partículas necesarias para la terapia térmica en ciertas condiciones de campo y frecuencia.

Este invento mide de forma exacta el valor del SAR eliminando la contribución del intercambio de calor del coloide con su entorno, evitando los problemas del cálculo de la pendiente del incremento de temperatura y de la aproximación del calor específico del coloide magnético al calor específico del agua.

Descripción detallada de la invención

Calorímetro diferencial y método para la medida de la tasa de absorción específica de coloides magnéticos sometidos a campos electromagnéticos.

La presente invención se refiere a un método para la determinación de la tasa de absorción específica de partículas magnéticas en suspensión coloidal sometidas a campos electromagnéticos. Este método comprende: someter un coloide de partículas magnéticas de concentración conocida, y aislado térmicamente de su entorno, a un campo electromagnético; medir la diferencia de temperatura entre el coloide del paso anterior y un coloide de partículas magnéticas idéntico al anterior y aislado térmicamente de su entorno que no está sometido a un campo electromagnético; aumentar la temperatura del coloide de partículas magnéticas no sometido a un campo electromagnético hasta igualar la temperatura del coloide de partículas magnéticas aislado térmicamente de su entorno y sometido a un campo electromagnético, mediante una resistencia no inductiva de bajo coeficiente térmico; y determinar la potencia disipada en la resistencia no inductiva de bajo coeficiente térmico.

Así mismo, la invención se refiere a un dispositivo de calorímetro diferencial de hipertermia, en adelante dispositivo de la invención, para la medida de la tasa de absorción específica de coloides magnéticos sometidos a un campo electromagnético.

En esta memoria descriptiva, el término "coloides magnéticos" se refiere a partículas magnéticas en suspensión coloidal.

El dispositivo comprende (Fig 1): dos recipientes (1) y (2) con una cavidad interior y térmicamente aislados del medio exterior; dos sondas termométricas colocadas una (3) en el recipiente (1) y la otra (4) en recipiente (2); un sistema de control (5); una resistencia R de carga de bajo coeficiente térmico, del orden de ± 10 ppm/ $^{\circ}$ C o menor, (6); un sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) y un equipo de generación de campos electromagnéticos (8).

Preferentemente, los recipientes (1) y (2) están fabricados con un material que sea aislante eléctrico como, por ejemplo, cerámicas o plásticos.

Además, el dispositivo puede incluir un sistema de refrigeración (11) para mantener el aislamiento térmico de los recipientes (1) y (2) que, a su vez, puede incluir un sistema de vacío y/o un baño térmico (figura 2).

Se introduce un coloide magnético en la cavidad interna del recipiente (1) idéntico en el tipo de nanopartículas, concentración y volumen que el que se introduce en el recipiente (2). Ambas suspensiones están en idénticas condiciones térmicas debido al aislamiento térmico de los recipientes.

El recipiente (1) con el coloide magnético se coloca en el centro de una bobina que genera un campo electromagnético (8). Bajo la acción de este campo, las partículas disipan energía magnética por diferentes mecanismos produciendo un incremento de temperatura en la suspensión coloidal del recipiente (1). La velocidad con que se incrementa la temperatura depende de factores intrínsecos del material magnético, como la imanación de saturación, el tamaño de partícula, y calor específico de la suspensión, pero también de factores extrínsecos como la concentración y la intensidad y frecuencia del campo electromagnético aplicado.

Por medio de la sonda termométrica (3) se mide el incremento de temperatura del coloide magnético en el recipiente (1) sometido al campo electromagnético externo. La otra sonda termométrica (4), colocada dentro del coloide magnético en el recipiente (2), mide la temperatura de éste. El sistema de control (5) compara ambas temperaturas midiendo la diferencia de voltaje entre ambas sondas. Si la diferencia de voltaje es positiva, es decir, la temperatura del coloide en el recipiente (1) es mayor que la del coloide en el recipiente (2), el sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) amplifica la diferencia de voltaje de las sondas (3) y (4) y aplica este voltaje a la resistencia R (6) introducida en el coloide magnético del recipiente (2), manteniendo a éste a la misma temperatura que el coloide magnético del recipiente (1). De esta forma, la temperatura de ambos viales se elevará a la misma velocidad. Del sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) se adquieren los datos del voltaje aplicado en función del tiempo y de las temperaturas de los coloides en los recipientes (1) y (2).

La potencia que disipa la resistencia (6) en el coloide del recipiente (2) está dada por la ley de Joule con la ecuación $P=V^2/R$, donde P es la potencia que disipa la resistencia (6), V es la diferencia de voltaje medido por el controlador (5) y amplificado por el sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) y que se aplica a los extremos de la resistencia R (6) sumergida en el coloide magnético del recipiente (2). El diseño de la invención es tal que si la diferencia de voltaje entre la sonda (3) y (4) es nula, la potencia disipada en la resistencia también lo es. La potencia media necesaria para calentar la suspensión coloidal del recipiente (2) se determina por la integral de la curva de potencia en función del tiempo dividiendo por el intervalo de tiempo en que se realiza la medida. Esta potencia media entregada para el circuito de potencia es la que se necesita para calentar el coloide del recipiente (2) a la misma velocidad que se calienta el coloide de partículas magnéticas del recipiente (1) sometido al campo electromagnético externo.

Alternativamente, puede alimentarse la resistencia R (6) con un corriente I, en cuyo caso la ley de Joule queda expresada como $P = I^2R$. En este caso, la diferencia de voltaje de las sondas (3) y (4) se traduce en corriente que alimenta la resistencia R (6), disipando calor e incrementado la temperatura del coloide magnético en el recipiente (2). De forma similar a lo anterior, puede obtenerse la potencia instantánea y la potencia media disipada por la resistencia R (6).

Ambos coloides están en las mismas condiciones térmicas debido al aislamiento térmico de los recipientes. Por tratarse de coloides idénticos, ambos tienen la misma capacidad calorífica. De esta forma, la potencia media entregada por el sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) al coloide en el recipiente (2) es la misma que la que disipa el coloide magnético en el recipiente (1) cuando está sometido a un campo electromagnético (8). Es decir, mide directamente la potencia disipada por el coloide magnético en el recipiente (1) bajo la acción de un campo electromagnético (8). Conociendo la concentración de partículas en el coloide magnético, esta invención determina exactamente el SAR del coloide magnético bajo un campo electromagnético.

El diseño del dispositivo de la invención mide directamente la tasa de absorción específica de coloides magnéticos cuando se aplica un campo electromagnético, eliminando las contribuciones producidas por el intercambio de calor del coloide con el medio circundante, descartando los errores provenientes del cálculo de incremento de temperatura en función del tiempo y eliminando la aproximación que se realiza en el cálculo del SAR, según los métodos conocidos hasta ahora, al reemplazar el calor específico de coloide por el calor específico de agua.

30 **Modo de realización de la invención**

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

Un ejemplo de realización de la invención lo constituye el siguiente conjunto de dispositivos:

De la Fig. 2, los recipientes aislantes (1) y (2) se imprimieron en un material no conductor con una impresora 3D. Sus dimensiones externas son tales que pueden introducirse en un equipo de generación de campos electromagnéticos (8), en este ejemplo fueron de 4.5 mm de diámetro y 140 mm de altura, con cavidad interior de 1.5 ml. Se utilizó un equipo NanoTherics®
5 que permite la aplicación de campos magnéticos alternos de 100 – 1000 kHz y hasta 200 Oe de amplitud, en este ejemplo se aplicó un campo electromagnético de 90 Oe de amplitud y 110 kHz de frecuencia. Los dos recipientes (1) y (2) se aislaron térmicamente mediante una camisa externa (9) conectada a una bomba de vacío, y una camisa intermedia (10) por donde fluía agua desde un sistema de refrigeración (11) por medio de bombas
10 hidráulicas (12) para mantener los recipientes (1) y (2) a la misma temperatura exterior. En la cavidad interior de ambos recipientes se colocó un vial con 1 ml del coloide magnético, y en el vial del recipiente (2) se introdujo, además, una resistencia (6) de 1 k Ω .

El coloide magnético del recipiente (1) es idéntico en el tipo de nanopartículas, concentración y volumen que el que se introduce en el recipiente (2). En este ejemplo, el coloide magnético está compuesto de nanopartículas de magnetitas de 30 nm de diámetro y a una concentración de 50 mg/ml. Desde el baño térmico del sistema de refrigeración (11) se extrajo
25 agua con las bombas hidráulicas (12) que se introdujo por la parte inferior de los recipientes (1) y (2) y fluyó por la camisa intermedia (10) hasta la parte superior de los mismos. En la parte superior se midió la temperatura con sondas termométricas de fibra óptica (13) y, finalmente, el agua regresó al baño térmico. De esta forma se controló que ambos recipientes estuvieran a
30 la misma temperatura. La parte más externa de los recipientes (1) y (2) se conectó a un sistema de vacío (9), que aseguró el aislamiento térmico del

medio circundante. De esta forma ambas suspensiones coloidales de los recipientes (1) y (2) estaban en idénticas condiciones térmicas.

En contacto con los coloides magnéticos, se colocaron dos sondas de temperatura de fibra óptica Optocón TS3 (3) y (4), inmunes a las emisiones de radiofrecuencia y microondas, que las hace ideales para este tipo de experimentos. Estas sondas se conectaron a un Termómetro FOTEMP4 de Optocón con 4 canales de entrada (14), salida analógica y puerto de comunicación para la adquisición de datos en tiempo real. Las dos sondas medían la temperatura de los coloides en los recipientes (1) y (2). Las sondas (13) estaban también conectadas al termómetro FOTEMP4 (14).

Las salidas de las sondas (3) y (4) se conectaron a un sistema de control (5) de alta precisión que obtuvo la diferencia de voltaje entre las sondas (3) y (4) y el sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) amplificó esta diferencia en un factor 10, para lo que se empleó una resistencia externa de un valor de 5 k Ω . En este ejemplo: el amplificador utilizado fue AD620, tiene alta precisión con un error de no linealidad de 40 ppm, baja tensión de offset 50 μ V, *slew rate* 1,2 V/ μ s, rechazo en modo común de 100dB, por lo que el error en la toma de datos y amplificación es menor del 0,1%.

El sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) tiene integrado una plataforma Arduino para la adquisición de datos.

La resistencia R (6) se alimentó con el voltaje de salida del sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7), en ese punto, y por medio de la plataforma Arduino, se leyeron los datos del valor de la tensión sobre la resistencia (6) en función del tiempo y de las temperaturas de los coloides en los recipientes (1) y (2). La potencia instantánea se calculó por la ley de Joule $P = V^2/R$, y la potencia media por la integral en el intervalo de tiempo dividido dicho intervalo.

La Figura 3 muestra los datos obtenidos en este ejemplo. La temperatura del coloide magnético en el recipiente (1) aumenta debido a la aplicación de un campo electromagnético de 90 Oe y 110 kHz. El sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) registra este incremento en función del tiempo y aplica tensión a la resistencia (6) en el coloide magnético del recipiente (2) para mantener ambos coloides magnéticos a la misma temperatura (figura 3a). El sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) también registra la potencia instantánea entregada a la resistencia en el coloide (2) (figura 3b).

10

Actualmente, el cálculo de la tasa de absorción específica del coloide magnético se realiza con la fórmula $SAR = (C/c_w) * (\Delta T / \Delta t)$, donde C es el calor específico del agua, c_w la concentración de Fe y $\Delta T / \Delta t$ la pendiente de la curva de incremento de temperatura (figura 3a) medida en un intervalo de tiempo. En este ejemplo se calculó la pendiente en los primeros 150 s y obtuvimos un SAR de 1,66 W/g.

15

La potencia media disipada por la resistencia (6) en el coloide (2) se obtuvo de la integral de la potencia instantánea dividido el intervalo de tiempo (300 s). La potencia media disipada por la resistencia fue de 0,11 W, y dividiendo este valor por la masa de partículas magnéticas del coloide del recipiente (2) (50 mg), se obtuvo un SAR de 2,1 W/g.

20

La diferencia entre los dos valores del SAR obtenidos por los dos métodos se debe a que con este invento se cancelaron las contribuciones producidas por el intercambio de calor del coloide con el medio circundante, se evitaron los errores provenientes de elegir un intervalo de incremento de temperatura en función del tiempo y se eliminó la aproximación que se realiza en el cálculo del SAR al aproximar el calor específico de coloide con el calor específico de agua. Por lo que con esta invención se midió directamente la tasa de absorción específica del coloide magnético cuando se aplicó un campo electromagnético.

25
30

Descripción de las figuras

- 5 Figura 1: Esquema del dispositivo de la invención
- Figura 2: Un ejemplo de la invención
- Figura 3: Un ejemplo de medida

REIVINDICACIONES

1. Método para la determinación de la tasa de absorción específica de
5 partículas magnéticas en suspensión coloidal sometidas a campos
electromagnéticos que comprende:
- someter un coloide de partículas magnéticas de concentración conocida y
aislado térmicamente de su entorno a un campo electromagnético;
 - medir la diferencia de temperatura entre el coloide del paso anterior y un
10 coloide de partículas magnéticas idéntico al anterior y aislado térmicamente
de su entorno que no está sometido a un campo electromagnético;
 - aumentar la temperatura del coloide de partículas magnéticas no sometido a
un campo electromagnético hasta igualar la temperatura del coloide de
partículas magnéticas aislado térmicamente de su entorno y sometido a un
15 campo electromagnético, mediante una resistencia no inductiva de bajo
coeficiente térmico;
 - determinar la potencia disipada en la resistencia no inductiva de bajo
coeficiente térmico.
- 20 2. Calorímetro diferencial para la medida de la tasa de absorción
específica de partículas magnéticas en suspensión coloidal sometidas a
campos electromagnéticos que comprende:
- un recipiente (1) aislado térmicamente de su entorno en el que se
introduce un coloide de partículas magnéticas de concentración conocida
25 y que se dispone en un campo electromagnético;
 - otro recipiente (2) de iguales características que el recipiente (1) e
igualmente aislado térmicamente, donde se introduce la misma cantidad
del mismo coloide de partículas magnéticas que en el recipiente (1) y una
resistencia no inductiva de bajo coeficiente térmico (6) sumergida en dicho
30 coloide;
 - un sistema de generación de campos electromagnéticos (8);

- una sonda termométrica (3) que toma la temperatura del coloide del recipiente (1) y otra sonda termométrica (4) que toma la temperatura del coloide del recipiente (2);
- un sistema de control (5) que compara las temperaturas de los coloides magnéticos en los recipientes (1) y (2) por medio de las sondas termométricas (3) y (4);
- un sistema de amplificación de potencia y adquisición de datos (7) que aplica a la resistencia (6) la corriente o voltaje necesarios para igualar la temperatura del coloide de partículas magnéticas del recipiente (2) a la temperatura detectada en el coloide de partículas magnéticas del recipiente (1) por la sonda (3), y recoge la señal de voltaje o intensidad con la que se alimenta la resistencia (6).

3. Calorímetro diferencial según la reivindicación 2 en el que los recipientes (1) y (2) están fabricados con un material aislante eléctrico.

4. Calorímetro diferencial según cualquiera de las reivindicaciones 2-3 que incluye un sistema de refrigeración (11) para mantener los recipientes (1) y (2) a la misma temperatura exterior.

5. Calorímetro diferencial según la reivindicación 4 en el que el sistema de refrigeración incluye un sistema de vacío para mantener el aislamiento térmico de los recipientes (1) y (2).

6. Calorímetro diferencial según cualquiera de las reivindicaciones 4-5 en el que el sistema de refrigeración incluye un baño térmico.

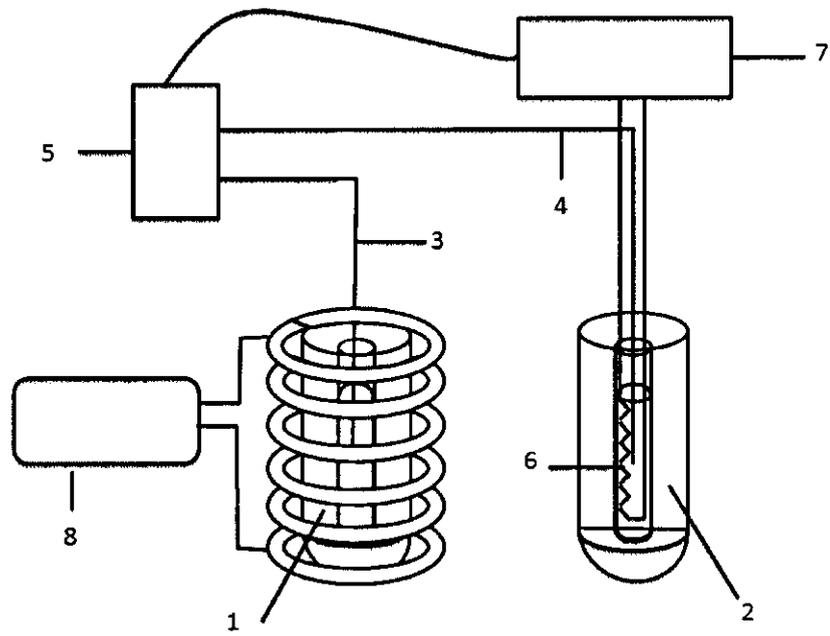


Figura 1

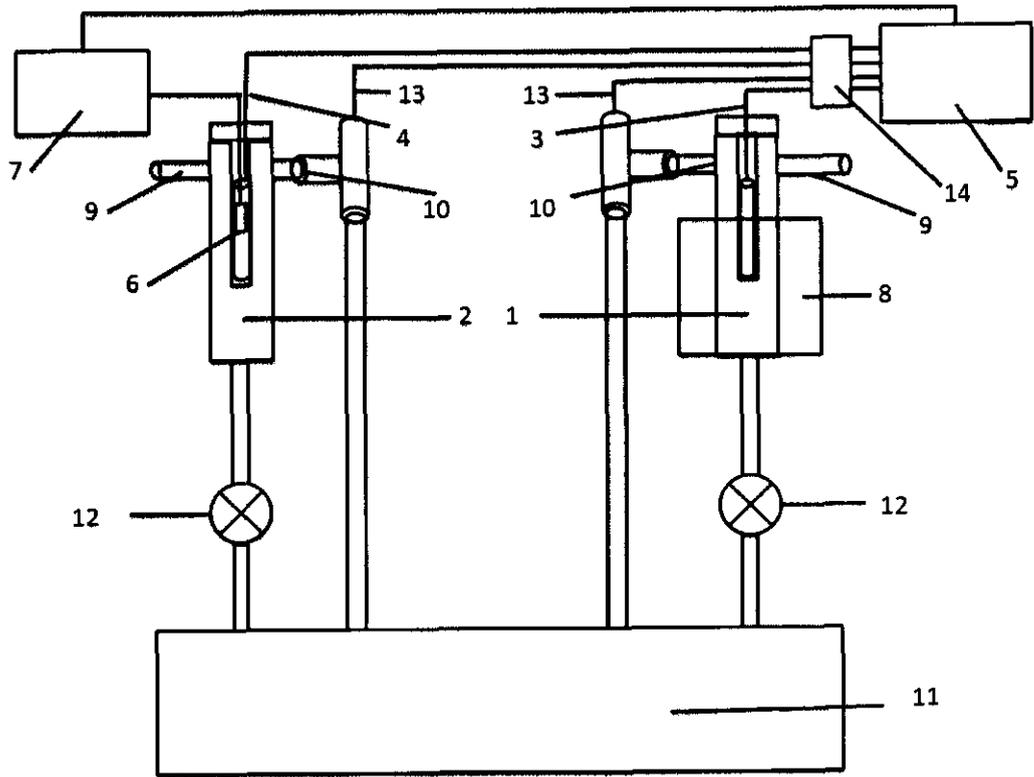


Figura 2

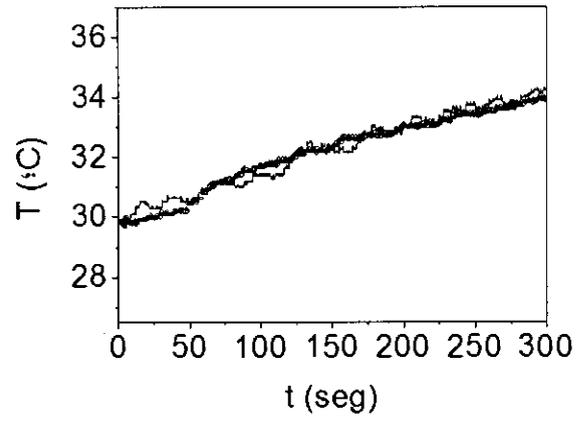


Figura 3a

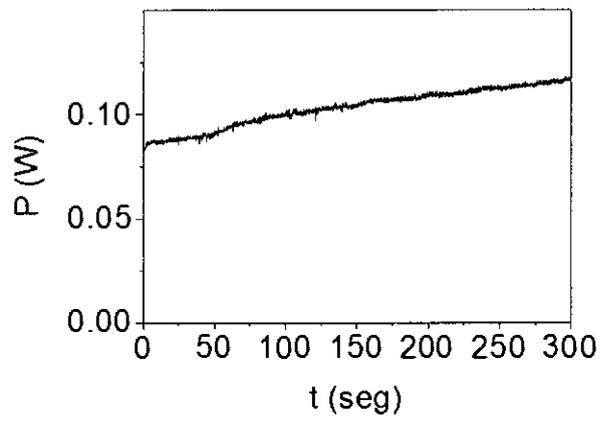


Figura 3b



- ②① N.º solicitud: 201300432
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.05.2013
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LACROIX, L.-M. et al. A frequency-adjustable electromagnet for hyperthermia measurements on magnetic nanoparticles. Review of Scientific Instruments, 79, 093909 (2008), DOI:http://dx.doi.org/10.1063/1.2972172.	1,2
A	WO 2004055538 A1 (EPCOS AG et al.) 01.07.2004, figura 2; Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [recuperado el 28.05.2014].	1-6
A	NATIVIDAD et al. Adiabatic magnetothermia makes possible the study of the temperature dependence of the heat dissipated by magnetic nanoparticles under alternating magnetic fields. Applied Physics Letters, 98, 243119 (2011), DOI:http://dx.doi.org/10.1063/1.3600633.	1-6
A	ES 2333762 B1 (UNIV ZARAGOZA) 17.01.2011, página 3, línea 32 – página 4, línea 37; página 5, líneas 20-27; reivindicaciones 19-21; figuras 1-2.	1-6
A	US 4813789 A (US NAVY) 21.03.1989, columna 2, línea 10 – columna 3, línea 12; figuras 1-2; reivindicaciones 1-3.	1,2

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 29.05.2014	Examinador E. P. Pina Martínez	Página 1/4
---	--	----------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G01N25/48 (2006.01)

G01K17/04 (2006.01)

A61N1/40 (2006.01)

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

G01N, A61N, G01K

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, IEEE, XPESP, XPAIP, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.05.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LACROIX, L.-M. et al. A frequency-adjustable electromagnet for hyperthermia measurements on magnetic nanoparticles. Review of Scientific Instruments, 79, 093909 (2008), DOI: http://dx.doi.org/10.1063/1.2972172 .	29.09.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Se considera D01 el documento del estado de la técnica anterior más próximo al objeto de la solicitud. En este documento se describe un método para la determinación de la tasa de absorción específica (SAR) de nanopartículas magnéticas en suspensión coloidal sometidas a un campo electromagnético así como un calorímetro diferencial a tal efecto. No obstante, ambos presentan diferencias esenciales con el método y el calorímetro reivindicados en la solicitud que se analizan a continuación.

Por una parte, el método descrito en D01 comprende las siguientes etapas:

- Someter un coloide de nanopartículas magnéticas de concentración conocida y aislado térmicamente a un campo magnético
- Medir la diferencia de temperatura entre esta primera muestra y otra muestra similar sin nanopartículas y situada en el mismo campo electromagnético
- Determinar la tasa de absorción a partir de la diferencia de temperatura medida en ambas muestras.

En este método se utiliza la medida diferencial de la temperatura de ambas muestras para eliminar la contribución al calentamiento de la muestra debida al calentamiento del electroimán y el coeficiente SAR se calcula partir de la medida de la diferencia de temperaturas.

A diferencia de éste, en el método propuesto en la reivindicación 1 de la solicitud se utilizan dos muestras idénticas, ambas compuestas por una suspensión coloidal de nanopartículas magnéticas, siendo una de ellas sometida a un campo electromagnético y la otra a una resistencia no inductiva.

Esta diferencia tiene como efecto técnico que, al ser las dos muestras idénticas, la potencia absorbida por efecto del campo electromagnético de la primera muestra se determina directamente a través de la potencia que se suministra a una resistencia no inductiva para igualar ambas temperaturas y no indirectamente a través de la medida de la temperatura como se hace mediante el método descrito en el documento D01, lo que permite medir con mayor precisión el coeficiente SAR.

La ventaja técnica del método reivindicado en la solicitud sería la eliminación de la necesidad de tener un sistema adiabático para eliminar las contribuciones al calentamiento de la muestra ajenas a la absorción electromagnética.

Por tanto, se considera que el método propuesto en la reivindicación 1 de la solicitud, presenta ciertas ventajas técnicas frente al método propuesto en el documento D01, que no podrían derivarse de manera inmediata o evidente a partir del mismo. Es decir, un experto en la materia precisaría de cierto esfuerzo inventivo para llegar a la solución reivindicada a partir del estado de la técnica anterior.

Por otra parte, el calorímetro definido en las reivindicaciones 2-6 presenta diferencias estructurales esenciales respecto al calorímetro descrito en D01, tales como la presencia de la resistencia no inductiva que calienta la segunda muestra o la separación del campo magnético que sólo se aplica a la primera muestra, que lo hacen adecuado para la aplicación del método de la reivindicación 1.

Como conclusión a lo anterior, se considera que las reivindicaciones 1-6 satisfacen los requisitos de novedad y actividad inventiva que se establecen en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/86, respectivamente y en consecuencia la solicitud satisface todos los requisitos de patentabilidad del Art. 4.1 LP.