(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
13 de noviembre de 2014 (13.11.2014)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/181006 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
G01N 25/48 (2006.01) *A61N 1/40* (2006.01)
G01K 17/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2014/000026

(22) Fecha de presentación internacional:
3 de marzo de 2014 (03.03.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201300432 10 de mayo de 2013 (10.05.2013) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID** [ES/ES]; Avda. de Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES).

(72) Inventores: **RIVERO RODRÍGUEZ, Guillermo;** Facultad de Ciencias Físicas, Instituto de Magnetismo Applicado, C/ Fermín Caballero, 60, 10 C, E-28034 Madrid (ES). **MULTIGNER DOMÍNGUEZ, Marta;** Facultad de Ciencias Físicas, Instituto de Magnetismo Applicado, Piedras Vivas, 110, E-28692 W A de la Cañada (ES). **IGLESIAS MOLINA, Mariano;** Facultad de Ciencias Físicas, Instituto de Magnetismo Applicado, C/Aurora 23 3B, E-28760 Tres Cantos Madrid (ES). **CARRERA BEJARANO, Patricia;** Facultad de Ciencias Físicas, Departamento de Física de los Materiales, Avda. de las Estrella 43 3C, E-28983 Parla Madrid (ES). **GIACOMONE, Luis Fernando;** Facultad de Ciencias Físicas, Instituto de Magnetismo Applicado, Colmenarejo 11 2F, E-28260 Galapagar Madrid (ES). **DE LA PRESA MUÑOZ DE TORO, Patricia Marcela;** Facultad de Ciencias Físicas, Instituto de Magnetismo Applicado, C7 Cuarzo 12A, E-28260 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LOPEZ, Javier;** Avda. Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible):* AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DIFFERENTIAL CALORIMETER AND METHOD FOR MEASURING THE SPECIFIC ABSORPTION RATE OF MAGNETIC COLLOIDS SUBJECTED TO ELECTROMAGNETIC FIELDS

(54) Título : CALORÍMETRO DIFERENCIAL Y MÉTODO PARA LA MEDIDA DE LA TASA DE ABSORCIÓN ESPECÍFICA DE COLOIDES MAGNÉTICOS SOMETIDOS A CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS

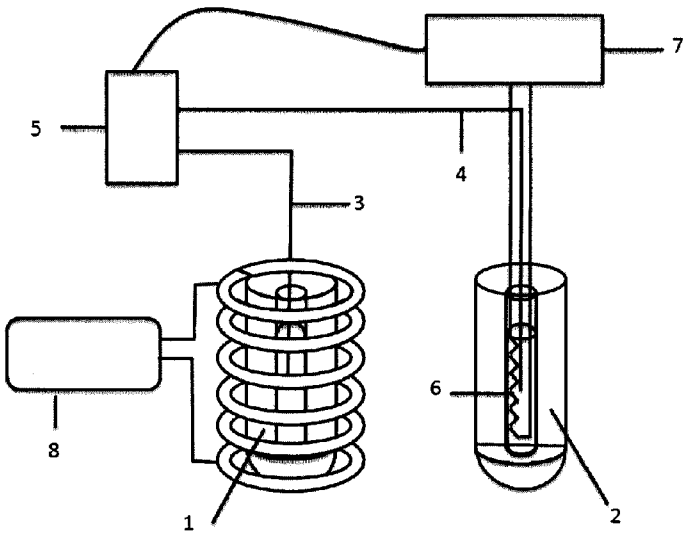


Figura 1

(57) Abstract: The invention relates to a differential calorimeter and a method for determining the specific absorption rate (SAR) of magnetic colloids subjected to a electromagnetic field, for use in therapies involving magnetic hyperthermia and in the characterisation of magnetic materials. The differential calorimeter comprises two thermally insulated containers (1 and 2) hito which a magnetic colloidal suspensión is introduced. One of the containers is placed in an electromagnetic-field-generafing device and a resistor (6) is submerged in the other container. Two thermometer probes (3 and **4)** measure the temperature difference between the two colloids and both are maintained at the same temperature using a control system (5) and a power amplification system (7) that powers the resistor (6). The power dissipated in the resistor is the same as that dissipated by the magnetic colloid subjected to the electromagnetic field.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

WO 2014/181006 A1

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible):* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euro-asiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

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.

Título

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

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):1 173-1 184 (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 Cáncer 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 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 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 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 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 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 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 = $(C/c_w)^*(AT/At)$, 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 recipiende (2); un sistema de control (5); una resistencia R de carga de bajo coeficiente térmico, del orden de ±10 ppm/°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.

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 mi. Se utilizó un equipo NanoTherics ®, 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 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 mi del coloide magnético, y en el vial del recipiente (2) se introdujo, además, una resistencia (6) de 1 kΩ.

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 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 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 **kQ.** En este ejemplo: el amplificador utilizado fue AD620, tiene alta precisión con un error de no linealidad de 40 ppm, baja tensión de offset 50μv , *slew rate* 1,2 V/μs, 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 divido 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).

Actualmente, el cálculo de la tasa de absorción específica del coloide magnético se realiza con la fórmula SAR = $(C/c_w)*(AT/At)$, donde C es el calor específico del agua, c_w la concentración de Fe y $\Delta T/\Delta i$ 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.

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 0,1 1 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.

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.

Descripción de las figuras

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 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 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;
- determinar la potencia disipada en la resistencia no inductiva de bajo coeficiente térmico.

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 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 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.

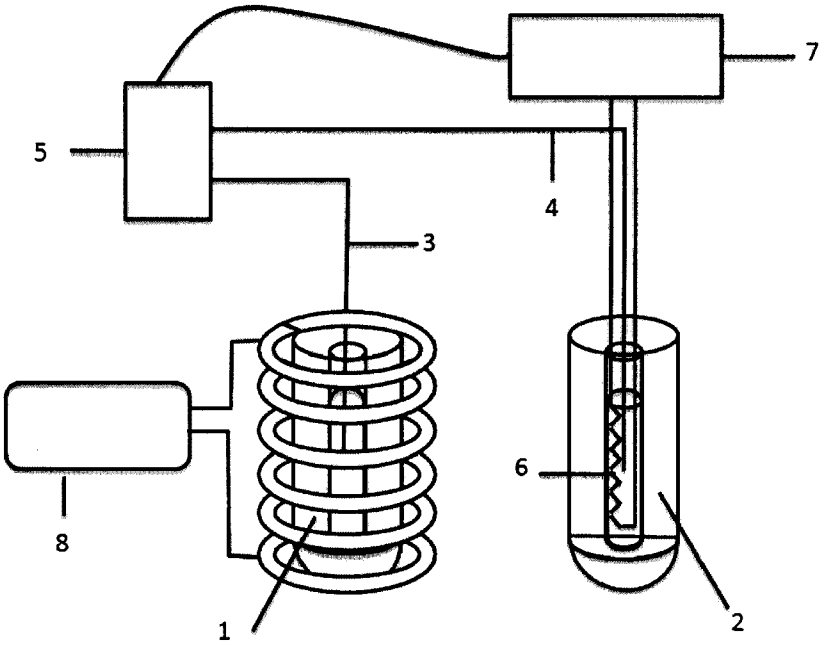


Figura 1

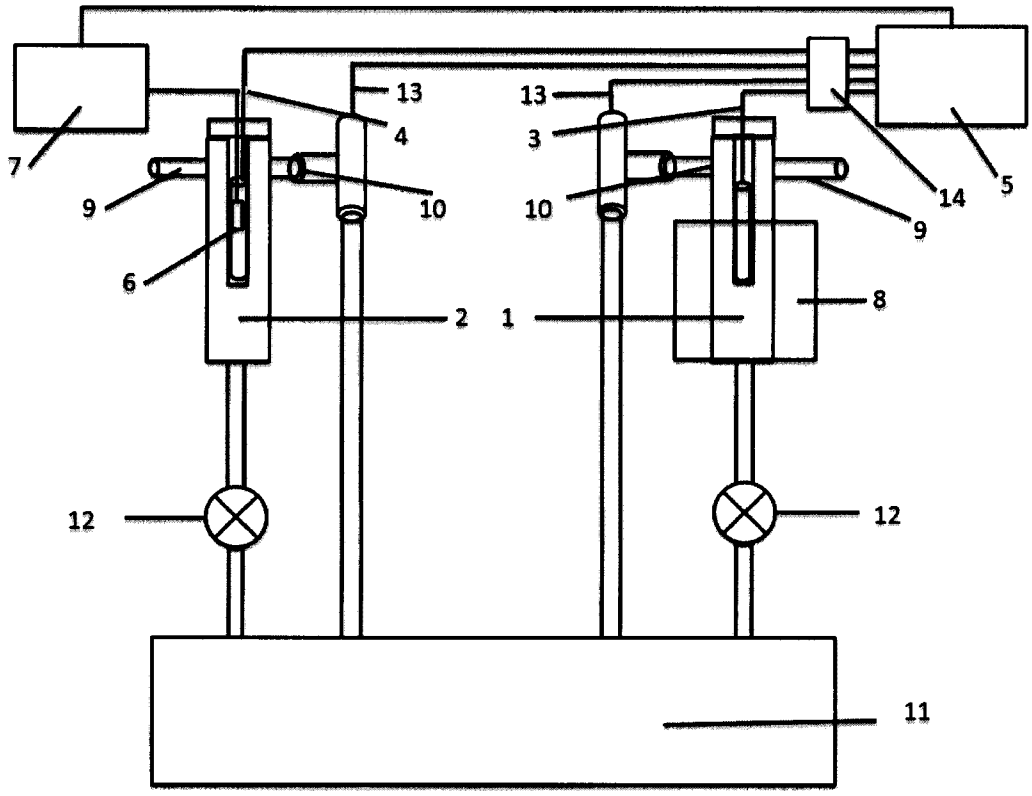


Figura 2

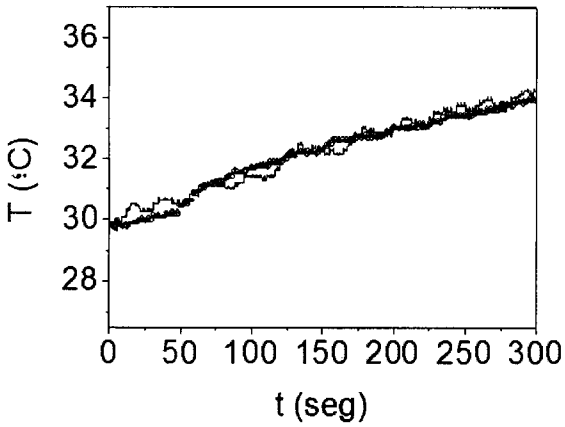


Figura 3a

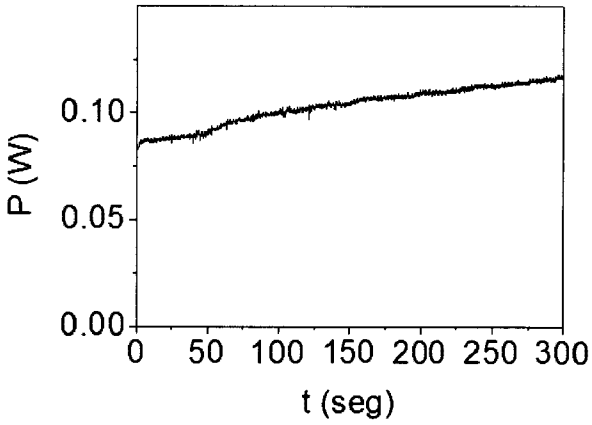


Figura 3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/000026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Mínimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N, G01K, A61N

Documentation searched other than mínimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (ñame of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	29/09/2008, LACROIX, L.-M. et al. A frequency-adjustable electromagnetfor 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, figure 2; Abstract from DataBase WPI. Retrieved of EPOQUE [retrieved on 28.05.2014]	1-6

☒ Furfher documents are listed in the continuation of Box C. EE1 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may fhrow doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principie or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30/05/2014	**(02/06/2014)**
Ñame and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsímile No.: 91 349 53 04	Aufhorized officer E. Pina Martínez Telephone No. 91 3498552

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/000026

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NATIVIDAD et al. Adiabatic magnetothermia makespossible the study of the temperature dependenceof the heat dissipated by magnetic nanoparticlesunder alternating magnetic fields. Applied PhysicsLetters, 98, 243119 (2011), OI:http://dx.doi.arg/10. 1063/1 .3600633	1-6
A	ES 2333762 B1 (UNIV ZARAGOZA) 17/01/2011, page 3, line 32 - page 4, line 37; page 5, lines20 - 27; claims 19-21; figures 1 - 2.	1-6
A	US 4813789 A (US NAVY) 21/03/1989, column 2, line 10 - column 3, line 12; figures 1 - 2; claims 1-3.	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/000026

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N25/48 (2006.01)
G01K17/04 (2006.01)
A61N1/40 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/ES2014/000026

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
XP012141092 A	17.06.2011	NONE	
XP0121 15639 A	29.09.2008	NONE	
WO2004055538 Al	01.07.2004	DE10259321 Al	15.07.2004
EP2237007 Al	06.10.2010	WO2009080861 Al ES2333762 Al ES2333762 B 1	02.07.2009 26.02.2010 17.01.2011
US4813789 A	21.03.1989	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2014/000026

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
G01N, G01K, A61N

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI, NPL, IEEE, XPESP, XPAIP, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	29/09/2008, LACROIX, L.-M. et al. A frequency-adjustable electromagnetfor 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

IHI En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

IHI Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
30/05/2014	**02 de Junio de 2014 (02/06/2014)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) N° de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado E. Pina Martínez N° de teléfono 91 3498552

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2014/000026

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	NATIVIDAD et al. Adiabatic magnetothermia makespossible the study of the temperature dependenceof the heat dissipated by magnetic nanoparticlesunder alternating magnetic fields. Applied PhysicsLetters, 98, 243119 (2011), OI: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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/000026

CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

G01N25/48 (2006.01)
G01K17/04 (2006.01)
A61N1/40 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/000026

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
XP012141092 A	17.06.2011	NINGUNO	
XP0121 15639 A	29.09.2008	NINGUNO	
WO2004055538 Al	01.07.2004	DE10259321 Al	15.07.2004
EP2237007 Al	06.10.2010	WO2009080861 Al ES2333762 Al ES2333762 B 1	02.07.2009 26.02.2010 17.01.2011
US4813789 A	21.03.1989	NINGUNO	