

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 309**

21 Número de solicitud: 201130055

51 Int. Cl.:

G01N 9/24 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

19.01.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.08.2012

Fecha de la concesión:

19.06.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

01.07.2013

73 Titular/es:

**MONDRAGÓN GOI ESKOLA POLITEKNIKOA
JOSÉ MARÍA ARIZMENDIARRIETA, S. COOP.
(100.0%)**

**LORAMENDI, 4
20500 MONDRAGÓN (Gipuzkoa) ES**

72 Inventor/es:

**MARTÍN MAYOR, Alain;
BOU-ALI SAIDI, Mohammed Mounir;
GANDARIAS MINTEGUI, Endika y
ARISTIMUÑO OSORO, Patxi Xabier**

74 Agente/Representante:

IGARTUA IRIZAR, Ismael

54 Título: **Microcolumna termogravitacional para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos y biológicos**

57 Resumen:

Microcolumna para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos como biológicos, que comprende una cámara donde se dispone el fluido a analizar, dispuesta en posición sustancialmente vertical, una tapa (15) a cada lado de la cámara, soportando ambas tapas (15) diferentes temperaturas, de tal manera que existe un gradiente de temperatura entre ambas caras de la cámara, una placa base (1) que comprende la cámara, un medio transparente dispuesto a cada lado de la cámara, estando la cámara delimitada por la propia placa base y los medios transparentes, y al menos un orificio de visualización (15a) para poder visualizar dicha cámara desde el exterior a través de al menos uno de los medios transparentes.

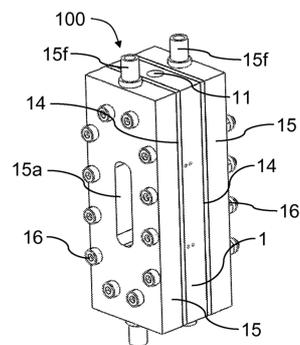


Fig. 1

ES 2 386 309 B1

DESCRIPCIÓN

Microcolumna termogravitacional para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos y biológicos

SECTOR DE LA TÉCNICA

5 La invención se relaciona con microcolumnas para medir la termodifusión en fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos y biológicos, y más concretamente con microcolumnas termogravitacionales para determinar el coeficiente de difusión térmica de dichos fluidos.

ESTADO ANTERIOR DE LA TÉCNICA

10 Las propiedades de transporte que se determinan mediante la aplicación de la técnica termogravitacional son de gran importancia en todos aquellos procesos en los cuales el fenómeno de la difusión esté presente. Se conoce con el nombre de difusión al transporte neto de una sustancia dentro de una fase que puede ser gaseosa, líquida o sólida. Este transporte de materia puede originarse debido a tres tipos de gradientes: de presión, de concentración o de temperatura. Cuando el gradiente es de temperatura el fenómeno es conocido como termodifusión.

15 Los procesos de transporte en líquidos debidos al fenómeno de termodifusión, han adquirido un considerable interés en problemas tan diversos como el análisis de inestabilidad hidrodinámica, el transporte de materia en seres vivos, o en algunos problemas prácticos, como el fraccionamiento de polímeros y la modelización para la explotación óptima de yacimientos petrolíferos. Hoy en día, el uso de la difusión térmica también despierta gran interés en el campo de los materiales aplicados a los MEMS ("*micro electro mechanical systems*") o en sistemas coloidales sintéticos y/o biológicos.

El fenómeno de la termodifusión en fluidos es ampliamente conocido, al igual que un gradiente de temperatura ocasiona una redistribución de concentración en dicho fluido. La magnitud relevante en la descripción del fenómeno de

$$S_T = D_T / D$$

25 la termodifusión es el coeficiente Soret, dado por: $S_T = D_T / D$, donde D_T es el coeficiente de difusión térmica del fluido y D el coeficiente de difusión ordinaria o molecular de dicho fluido. Para la determinación de estos coeficientes de transporte son conocidos dos procedimientos experimentales basados en régimen puramente no convectivo y convectivo. El primer caso, corresponde a la célula de difusión térmica y el segundo a la célula termogravitacional. Las medidas efectuadas en estas células de separación pueden venir seriamente afectadas por la presencia de perturbaciones convectivas originadas por la inestabilidad hidrodinámica o por la existencia de gradientes laterales de temperatura. Con objeto de evitar estas perturbaciones, se han realizado medidas de separación en microgravedad y se han determinado los coeficientes de transporte de las mezclas en estas condiciones. Aunque los resultados no son concluyentes, parecen señalar diferencias importantes con los valores obtenidos en la superficie de la Tierra. También se han mejorado los dispositivos experimentales no convectivos y se han refinado los métodos ópticos de análisis. Pero en cualquier caso, la pequeñez del efecto, sobre todo en la separación, hace que la mayoría de las medidas experimentales obtenidas con estas técnicas tengan una gran imprecisión.

35 Por el contrario, en una columna termogravitacional, el efecto elemental de separación por difusión térmica se combina con las corrientes convectivas verticales, dando lugar a una separación amplificada entre los extremos de la columna, que puede ser tanto positiva como negativa. En el caso de la separación positiva, es el componente menos denso de una mezcla binaria el que se dirige hacia la pared caliente dando lugar a unos enriquecimientos en la parte superior de la célula, mientras el componente más denso se enriquece en la parte inferior, y por lo tanto, el coeficiente Soret y el coeficiente de difusión térmica son positivos. Ahora bien, en el caso de una separación negativa, es el componente más denso el que se encuentra en la parte superior de la columna dando lugar a una separación potencialmente inestable y por lo tanto S_T y D_T son negativos.

45 Los resultados obtenidos muestran varias ventajas de este método, por ejemplo, la separación estacionaria es independiente del gradiente térmico y por lo tanto no es necesario un control preciso de las temperaturas. También para el caso de separaciones negativas, se ha podido establecer un gradiente adverso de densidad, trabajando siempre con varios órdenes de magnitud por encima del valor crítico de Grashof. Además, la reproducibilidad de las medidas experimentales obtenidas mediante este método, muestra la posibilidad del método termogravitacional en la determinación de las propiedades de transporte para mezclas líquidas, trabajando tanto en configuraciones planas como cilíndricas a diferentes relaciones de aspecto, e incluso con nuevos procedimientos experimentales, tales como, la velocimetría láser.

55 Son conocidas del estado de la técnica columnas termogravitacionales cilíndricas, como por ejemplo las divulgadas en los documentos de patente US2852578A, GB725754A, GB725753A y US2723033A. Sin embargo, en dichas columnas no se puede obtener el coeficiente D_T (coeficiente de difusión térmica del fluido) para obtener el coeficiente de Soret, por no estar dentro de los límites de la teoría FJO (teoría "FURRY, JONES Y ONSANGER"). Las columnas que se encuentran dentro de los límites de la teoría FJO, permiten la posibilidad de determinar el coeficiente de termodifusión

D_T a partir de las medidas de separación estacionaria, además de poder determinar el grado de separación del fluido a analizar.

5 En el artículo “*Thermodiffusion coefficients of binary and ternary hydrocarbon mixtures*”, P. Blanco, M. M. Bou-Ali, J. K. Platten, D. Alonso de Mezquia, J. A. Madariaga and C. Santamaría, J. Chem. Phys. 132, 114506 (2010), se divulga una columna con la que si se puede determinar el coeficiente D_T de un fluido, ya que se encuentra dentro de los límites de la teoría FJO, pudiéndose determinar el coeficiente de difusión térmica de dicho fluido. Sin embargo, dicha columna es plana y presenta el inconveniente, por ejemplo, de tener un gran tamaño que implica la necesidad de emplear una cantidad elevada (y costosa) de fluido biológico a analizar.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

10 Un objeto de la invención es proporcionar una microcolumna termogravitacional cuya relación de aspecto permite estar dentro de los límites de la teoría FJO, pudiendo así, determinar el coeficiente de difusión térmica (también conocido como coeficiente de termodifusión) de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos como biológicos, tal y como se describe en las reivindicaciones.

15 La microcolumna termogravitacional de la invención se emplea para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos como biológicos. Dicha microcolumna comprende una cámara donde se dispone el fluido biológico a analizar, que se dispone en posición sustancialmente vertical, una tapa a cada lado de la cámara, soportando ambas tapas diferentes temperaturas, de tal manera que existe un gradiente de temperatura entre ambas caras de la cámara, una placa base que comprende la cámara, un medio transparente dispuesto a cada lado de la cámara, estando la cámara delimitada por la propia placa base y los medios transparentes, y al menos un orificio de visualización para poder visualizar dicha cámara desde el exterior a través de al menos uno de los medios transparentes.

20 De esta manera se puede conseguir una microcolumna de reducidas dimensiones, con una cámara de reducidas dimensiones, siendo necesario el empleo de menos fluido biológico que con las microcolumnas conocidas hasta la fecha, que en general tiene un coste muy elevado, favoreciendo la utilización de dichos fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos como biológicos. Así, el campo o abanico de posibilidades en las que enfocar la utilidad de esta invención es muy extenso. Por ejemplo, desde el punto de vista médico, la importancia de la termodifusión en fluidos biológicos, como el ADN, radica en el conocimiento del comportamiento de éste a la exposición de gradientes de temperatura. De esta manera se podrían optimizar los sistemas actuales de PCR (“*Polimerase Chain Reaction*”). Además, los resultados obtenidos con la microcolumna 100 de la invención ayudarían a contrastar los resultados de la termodifusión de los sistemas coloidales obtenidos mediante la técnica de deflexión de rayo laser (*Beam deflection*), TDFRS (*Thermal Diffusión Forced Rayleigh Scattering*), o mediante la técnica de seguimiento de los coloides por fluorescencia, y de esta manera poder mejorar y ajustar los modelos numéricos para la predicción y la optimización de los microdispositivos.

25 Estas y otras ventajas y características de la invención se harán evidentes a la vista de las figuras y de la descripción detallada de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de una realización de la microcolumna de la invención.

La Fig. 2 muestra una tapa de la microcolumna de la Fig. 1.

La Fig. 3 muestra una placa base de la microcolumna de la Fig. 1.

40 La Fig. 4 muestra un medio transparente de la microcolumna de la Fig. 1.

La Fig. 5 muestra un medio de presión de la microcolumna de la Fig. 1.

La Fig. 6 es una vista en corte donde se muestran dos medios transparentes y la placa base de la microcolumna de la Fig. 1.

45 La Fig. 7 es una vista en corte donde se muestran los medios de presión, los medios transparentes y la placa base de la microcolumna de la Fig. 1.

La Fig. 8 es una vista en corte horizontal de la microcolumna de la Fig. 1.

La Fig. 9 es una vista en corte vertical de la microcolumna de la Fig. 1.

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 En la figura 1 se muestra una realización de la microcolumna 100 termogravitacional de la invención, diseñada para determinar el coeficiente de difusión térmica, así como el grado de separación, de fluidos biológicos (o incluso de fluidos coloidales sintéticos y biológicos, aunque a lo largo de la descripción, por claridad se hace referencia únicamente a

fluidos biológicos). Dicha microcolumna 100 comprende una cámara 10 estanca donde se dispone el fluido biológico a analizar, que se dispone en posición sustancialmente vertical de tal manera que la gravedad toma parte en el reparto en la concentración de partículas de dicho fluido biológico en dicha cámara 10, y una tapa 15 a cada lado de la cámara 10, soportando ambas tapas 15 diferentes temperaturas de tal manera que existe un gradiente de temperatura entre ambas caras de la cámara 10. Las tapas 15 son las encargadas de generar el gradiente de temperatura en dicha cámara 10, haciendo una de ellas las veces de "pared fría" y la otra de "pared caliente". Cada tapa 15 comprende un circuito 15e, mostrado en la figura 2, que se comunica con el exterior mediante al menos un orificio 15f, donde se introduce un fluido auxiliar a una determinada temperatura. Dicho fluido auxiliar se corresponde preferentemente con agua, y en una tapa 15 se introduce un fluido auxiliar frío, correspondiéndose dicha tapa 15 con la "pared fría" mientras que en la otra tapa 15 se introduce un fluido auxiliar caliente, correspondiéndose dicha tapa 15 con una "pared caliente".

La microcolumna 100 comprende además una placa base 1 que comprende la cámara 10, un medio transparente 13 dispuesto a cada lado de la cámara 10, cubriendo dicha cámara 10, estando la cámara 10 delimitada por la propia placa base 1 y los medios transparentes 13, y al menos un orificio de visualización 14a, 15a para poder visualizar dicha cámara 10 desde el exterior a través de al menos uno de los medios transparentes 13. Cada medio transparente 13 está dispuesto entre una tapa 15 correspondiente y la placa base 1, y gracias a dichos medios transparentes 13 se puede mantener cerrada la cámara 10, a la misma vez que se puede visualizar desde el exterior. Cada tapa 15 comprende un orificio de visualización 15a para poder visualizar dicha cámara 10 desde el exterior a través de al menos uno de los medios transparentes 13. Dicha cámara 10 es preferentemente rectangular y se dispone sustancialmente vertical.

La placa base 1, mostrada en la figura 3 a modo de ejemplo, comprende un orificio de entrada 11 a través del cual se introduce el fluido biológico que se quiere analizar en la cámara 10, y un orificio de salida 12 a través del cual se puede evacuar dicho fluido biológico de dicha cámara 10. Preferentemente el orificio de entrada 11 está dispuesto en la parte superior de la placa base 1 y el orificio de salida 12 en la parte inferior de dicha placa base 1.

Cada medio transparente 13, además de ser transparente ópticamente es un buen trasmisor de calor, de manera que transmite el calor procedente de las tapas 15 a la cámara 10. Cada medio transparente 13 se corresponde, preferentemente, con una placa de zafiro mostrada a modo de ejemplo en la figura 4, aunque también se podría emplear cualquier otro material que cumpla las propiedades de transparencia óptica y conducción térmica comentados.

De esta manera se puede conseguir una microcolumna 100 de reducidas dimensiones, con una cámara 10 de reducidas dimensiones (30mm x 3mm x 0.5mm, por ejemplo), siendo necesario el empleo de mucho menos fluido biológico que con las columnas termogravitacionales conocidas hasta la fecha (reducción de hasta un 99%), que en general tiene un coste muy elevado, favoreciendo la utilización de dichos fluidos biológicos. Además, las reducidas dimensiones de la cámara 10 permite disminuir considerablemente el tiempo de relajación. Así, el campo o abanico de posibilidades en las que enfocar la utilidad de esta invención es muy extenso. Por ejemplo, desde el punto de vista médico, la importancia de la termodifusión en fluidos biológicos, como el ADN, radica en el conocimiento del comportamiento de éste a la exposición de gradientes de temperatura. De esta manera se podrían optimizar los sistemas actuales de PCR ("*Polymerase Chain Reaction*"). Además, los resultados obtenidos con la microcolumna 100 de la invención ayudarían a contrastar los resultados de la termodifusión de los sistemas coloidales obtenidos mediante la técnica de deflexión de rayo laser ("*Beam deflection*"), TDFRS ("*Thermal Diffusión Forced Rayleigh Scattering*"), o mediante la técnica de seguimiento de los coloides por fluorescencia, y de esta manera poder mejorar y ajustar los modelos numéricos para la predicción y la optimización de los microdispositivos.

La microcolumna 100 puede comprender además un medio de presión 14, mostrado a modo de ejemplo en la figura 5, para cada medio transparente 13, en contacto con dicho medio transparente 13 para presionarlo contra el soporte principal 1 con el propósito de evitar fugas de la cámara 10 y a su vez para transmitir el calor a dicha cámara 10. La placa base 1 comprende una cavidad 19 a cada lado donde se dispone el medio transparente 13 correspondiente, tal y como se muestra en la figura 6, estando la cámara 10 dispuesta o realizada en una pared 18 que separa ambas cavidades 19, y cada medio de presión 14 comprende preferentemente una forma sustancialmente de "T", con una primera sección 14b central longitudinal que se dispone en la cavidad 19 correspondiente para presionar sobre el medio transparente 13 correspondiente, y una segunda sección 14c transversal que se fija a placa base 1, tal y como se muestra en la figura 7. Cada tapa 15 está dispuesta sobre la segunda sección 14c del medio de presión 14 correspondiente, opuesta a la primera sección 14b, y está fijada a dicho medio de presión 14. Cada medio de presión 14 se corresponde preferentemente con una placa de un material que es buen conductor térmico, preferentemente cobre, y con la forma comentada, y empuja al medio transparente 13 correspondiente contra el soporte principal 1 (contra la cámara 10) para provocar un cierre estanco de dicha cámara 10 y evitar fugas de fluido biológico de dicha cámara 10. Con la presión dichos medios de presión 14 transmiten el calor (o el frío) a los medios transparentes 13, obteniéndose el gradiente de temperatura en la cámara 10. Dichos medios de presión 14 comprenden un orificio de visualización 14a para la visualización del fluido dispuesto en el interior de la cámara 10.

Las tapas 15, los medios de presión 14, los medios transparentes 13 y la placa base 1 forman un bloque que se corresponde con la microcolumna 100, comprendiendo dicha microcolumna 100 una forma sustancialmente rectangular. Los elementos 1, 14 y 15 están unidos entre sí mediante unos tornillos o elementos de unión 16 equivalentes, para lo cual cada uno de ellos comprende unos orificios 1d, 14d y 15d correspondientes, quedando los medios transparentes 13 aprisionados.

El soporte principal 1 es, preferentemente, resistente químicamente a los diferentes fluidos o mezclas que se vayan a analizar y debe ser un buen aislante térmico para poder generar gradientes de temperatura estables. Dicho soporte principal 1, además de comprender la cámara 10 puede también comprender un sistema de llenado. El sistema de llenado se basa preferentemente en un adaptador Luer o equivalente, para jeringuillas que va roscado o fijado al soporte principal 1 en al menos uno de los orificios 11 y 12. Después, mediante el orificio de entrada 11 pasante del soporte principal 1 el fluido llega hasta la cavidad 10. Dicho soporte principal 1 también comprende una pluralidad de orificios laterales 17 y transversales que comunican las cavidades 19 con el exterior, a través de los cuales se puede medir la temperatura en dichas cavidades 19 mediante termopares o elementos equivalentes por ejemplo, pudiendo obtenerse así una aproximación de la temperatura a ambos lados de la cámara 10. El soporte principal 1 está fabricado, preferentemente, de un material polimérico como puede ser por ejemplo el PEEK.

Como se ha comentado anteriormente las tapas 15 son las encargadas de generar el gradiente de temperatura en la cámara 10, mediante los fluidos auxiliares presentes en el circuito 15e de cada tapa 15. Dichos circuitos 15e se corresponden preferentemente con una ranura que se enfrenta al medio de presión 14 correspondiente, delimitando dichos medios de presión los circuitos 15e tal y como se muestra en las figuras 8 y 9. Para evitar las fugas de dicho circuito 15e, entre cada tapa 15 y su medio de presión 14 correspondiente se disponen, preferentemente, unos elementos de estanqueidad tales como juntas o hilos tóricos, por ejemplo, no representados en las figuras. Preferentemente, cada tapa 15 comprende un alojamiento 15g donde se dispone dicho elemento de estanqueidad, aunque dicho alojamiento pudiera estar realizado en los medios de presión 14 en vez de en las tapas 15.

La microcolumna 100 forma parte de un sistema para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos. Dicho sistema comprende, además de una microcolumna 100 como la comentada, unos medios de iluminación (no representados en las figuras) que emiten luz para iluminar la cámara 10 de dicha microcolumna 100 una vez el fluido biológico a analizar ha sido dispuesto en dicha cámara 10, y unos medios fotodetectores (no representados en las figuras) que reciben la luz que atraviesa dicha cámara 10. El sistema puede comprender, además, unos medios ópticos (no representados en las figuras) para direccionar hacia la cámara 10 la luz emitida por los medios de iluminación para su correcta iluminación, que pueden comprender por ejemplo al menos un espejo. Los medios de iluminación comprenden, preferentemente, uno o varios láseres que emiten un haz de luz hacia la cámara 10 a través de los orificios de visualización 14a y 15a de la microcolumna 100.

A continuación se explica un método determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos con el sistema anteriormente descrito.

En primer lugar se llena la cámara 10 de la microcolumna 100 con el fluido biológico a analizar, preferentemente con dicha microcolumna 100 en posición sustancialmente horizontal. Este paso se realiza, por ejemplo, mediante una jeringuilla o un elemento equivalente que se introduce en el adaptador Luer dispuesto en dicho orificio de entrada 11, asegurándose que la cámara 10 se llene por completo y sin burbujas. La inserción se puede hacer manualmente, de manera pausada, por ejemplo. Una vez el fluido biológico que se introduce rebosa por el orificio de salida 12, dicho orificio de salida 12 se tapona, después se extrae la jeringuilla del orificio de entrada 11 y se taponan dicho orificio de entrada 11, de manera que el fluido queda depositado y cerrado en la cámara 10, y se dispone la microcolumna 100 en posición sustancialmente vertical.

Posteriormente se aplica un gradiente de temperatura en la cámara 10, perpendicular a la dirección de la gravedad, introduciendo los fluidos auxiliares en los circuitos 15e las tapas 15 correspondientes de la microcolumna 100, tal y como se ha comentado anteriormente. Debido al gradiente de temperatura, surge una migración de los componentes paralela a la dirección del gradiente térmico, en donde uno de los componentes se dirige hacia una pared caliente de la cámara 10 y el otro hacia una pared fría opuesta de dicha cámara 10. Debido a esta diferencia de concentración surge otra migración en contra de esta última. Finalmente, puesto que hay una proporción de componentes más densos en una de las paredes (fría o caliente), se genera una convección debido a la gravedad, lo que magnifica la separación entre los componentes del fluido biológico.

Una vez llegado el tiempo de equilibrio, pasado un tiempo predeterminado las concentración en cada punto de la cámara 10 se mantiene constante, se analiza la diferencia de concentraciones a lo largo de la cámara 10 (a diferentes alturas) con el que se obtiene el coeficiente de termodifusión. Para ello los medios de iluminación iluminan la cámara 10, recibiendo los medios fotodetectores la luz que atraviesa la cámara 10, y se mide el índice de refracción de la luz recibida por dichos medios fotodetectores con medios convencionales que no se describen puesto que no son objeto de la invención, y de una manera ya conocida como por ejemplo mediante la medición de la variación de la densidad de las muestras en estado estacionario a lo largo de la microcolumna 100, según la siguiente expresión:

$$D_T = - \frac{g L_x^2}{504 c_R (1 - c_R) \beta \eta} \frac{\alpha}{\theta_P} \frac{\partial P}{\partial z}$$

En donde:

- L_x : GAP o profundidad de la cámara 10 de la microcolumna 100

- C_R : la fracción másica del componente de referencia en el fluido biológico homogénea inicial,

- $\alpha = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial T}$ (coeficiente de expansión térmica),

- $\beta = \frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial c}$ (el coeficiente de expansión másica),

- ρ : la densidad del fluido biológico,

5 - $\frac{\partial \rho}{\partial z}$: gradiente de la densidad a lo largo de la microcolumna,

- g : aceleración gravitacional, y

- η : viscosidad dinámica.

10 La cámara 10 se ilumina en diferentes alturas, por lo que los medios fotodetectores reciben luz de diferentes alturas de dicha cámara 10, pudiendo obtenerse índices de refracción de diferentes puntos de la cámara 10. El índice de refracción varía con la concentración de partículas del fluido biológico que atraviesa la luz, de tal manera que pueden obtenerse índices de refracción de diferentes puntos de la cámara 10, pudiendo obtenerse la diferencia de concentración en diferentes puntos de dicha cámara 10. Dichos medios de iluminación se pueden realizar de tres maneras diferentes, por ejemplo: empleando un solo láser que se traslade a lo largo de la microcolumna 100; empleando un solo láser y mediante una pluralidad de espejos hacer que el haz de láser incida en dos alturas diferentes; o bien empleando dos láseres diferentes para obtener la información de dos puntos diferentes de dicha microcolumna 100. En cualquiera de los casos se debe obtener al menos la información de la concentración en dos puntos diferentes de la microcolumna 15 100 y conocer perfectamente la ubicación de cada punto de análisis. En la realización preferente se tiene un solo láser que incide en dos alturas diferentes de la microcolumna 100 mediante una pluralidad de espejos.

20 Una vez analizada la concentración de la cámara 10 en los puntos deseados, se dejan de introducir los fluidos auxiliares en las tapas 15, se procede al vaciado de la cámara 10 de la microcolumna 100, y se procede a la limpieza de dicha cámara 10 introduciendo en dicha cámara 10, por ejemplo, un producto de limpieza convencional de la misma manera que se ha introducido el fluido biológico a analizar.

Cabe destacar además, que el método se realiza con el fluido biológico a presión atmosférica, no siendo necesarios así elementos para obtener presiones elevadas o determinadas del fluido, lo que encarecería el sistema.

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Microcolumna termogravitacional para determinar el coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos y biológicos,
- caracterizada porque** comprende
- 5 una cámara (10) donde se dispone el fluido a analizar, que se dispone en posición sustancialmente vertical,
- una tapa (15) a cada lado de la cámara (10), soportando ambas tapas (15) diferentes temperaturas, de tal manera que existe un gradiente de temperatura entre ambas caras de la cámara (10),
- una placa base (1) que comprende la cámara (10),
- 10 un medio transparente (13) dispuesto a cada lado de la cámara (13), estando la cámara (10) delimitada por la propia placa base y los medios transparentes (13), y
- al menos un orificio de visualización (14a, 15a) para poder visualizar dicha cámara (10) desde el exterior a través de al menos uno de los medios transparentes (13).
- 2.- Microcolumna según la reivindicación 1, en donde cada medio transparente (13) es transparente ópticamente y conductor térmico.
- 15 3.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada medio transparente (13) se corresponde con una placa de zafiro.
- 4.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un medio de presión (14) para cada medio transparente (13), dispuesto entre una tapa (15) y el medio transparente (13) correspondiente.
- 20 5.- Microcolumna según la reivindicación 4, en donde la placa base (1) comprende una cavidad (19) a cada lado de la cámara (10), donde se disponen los medios transparentes (13), comprendiendo cada medio de presión (14) una forma sustancialmente de "T", con una primera sección (14b) central que se dispone en la cavidad (19) correspondiente para presionar sobre el medio transparente (13) correspondiente, y una segunda sección (14c) transversal que se fija a placa base (1).
- 25 6.- Microcolumna según la reivindicación 5, en donde la placa base (1) comprende al menos un orificio lateral (17) que comunica al menos una cavidad (19) con el exterior.
- 7.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde las tapas (15), los medios de presión (14) y la placa base (1) están unidos entre sí, estando los medios transparentes (13) aprisionados entre la placa base (1) y los medios de presión (14) correspondientes.
- 30 8.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la placa base (1) es de un material polimérico.
- 9.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los medios de presión (14) son de cobre.
- 35 10.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los medios de presión (14) y las tapas (15) comprenden al menos un orificio de visualización (14a, 15a) respectivo superpuestos, de tal manera que se puede visualizar la cámara (10) desde el exterior.
- 11.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la placa base (1) comprende al menos un orificio (11, 12) pasante que comunica la cámara (10) con el exterior, para poder introducir el fluido biológico en dicha cámara (10) desde el exterior.
- 40 12.- Microcolumna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada tapa (15) comprende un circuito (15e) donde se introduce un fluido auxiliar, comprendiendo dichos fluidos auxiliares de una tapa (15) y de la otra diferentes temperaturas, obteniéndose el gradiente de temperatura mediante dichos fluidos auxiliares.

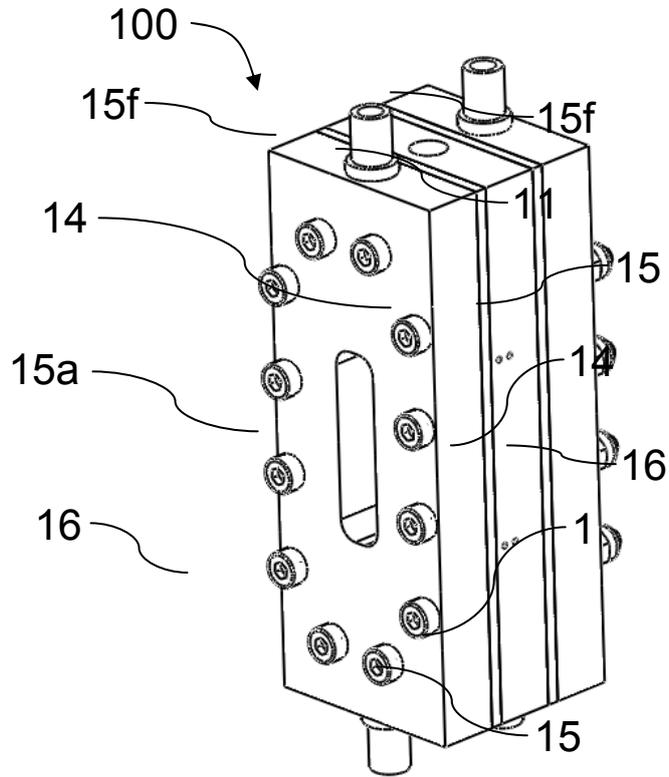


Fig. 1

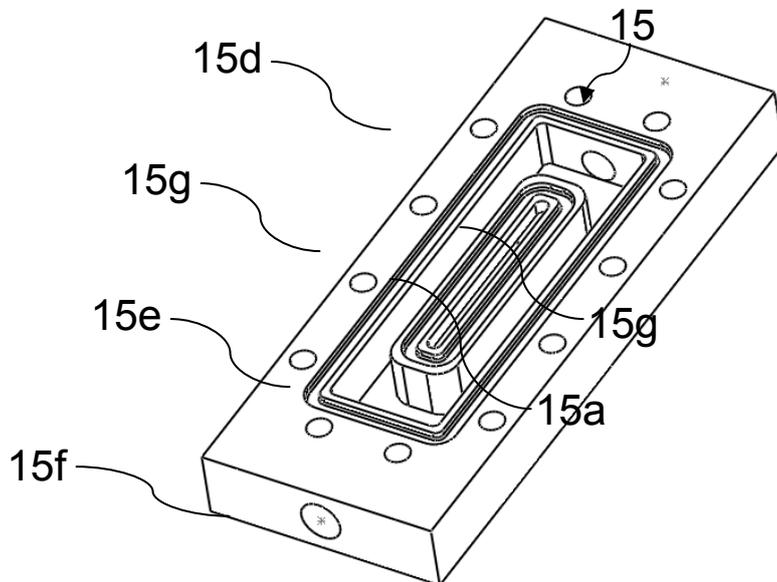


Fig. 2

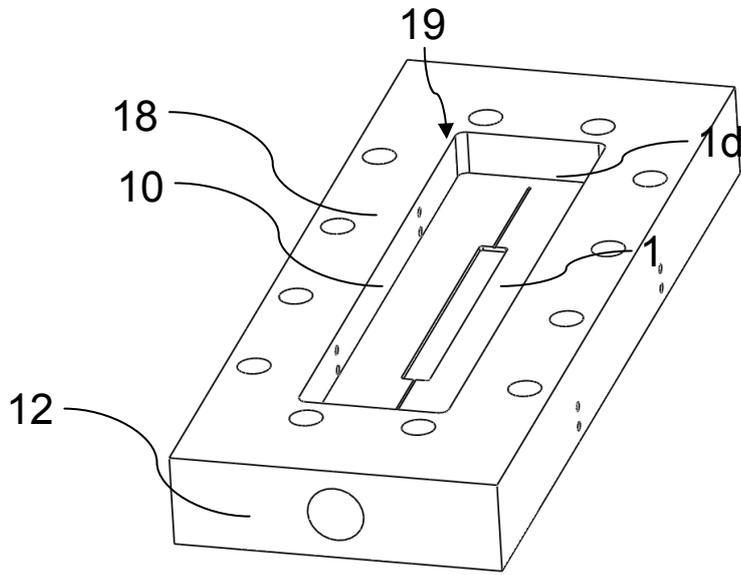


Fig. 3

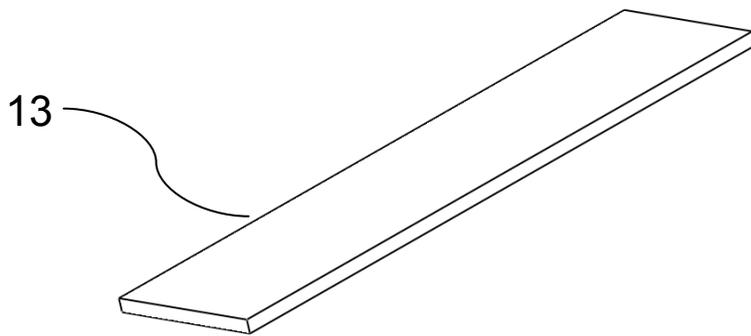


Fig. 4

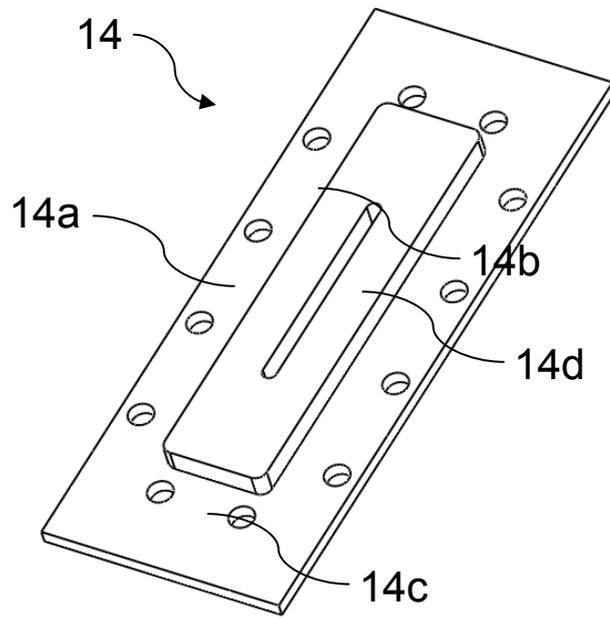


Fig. 5

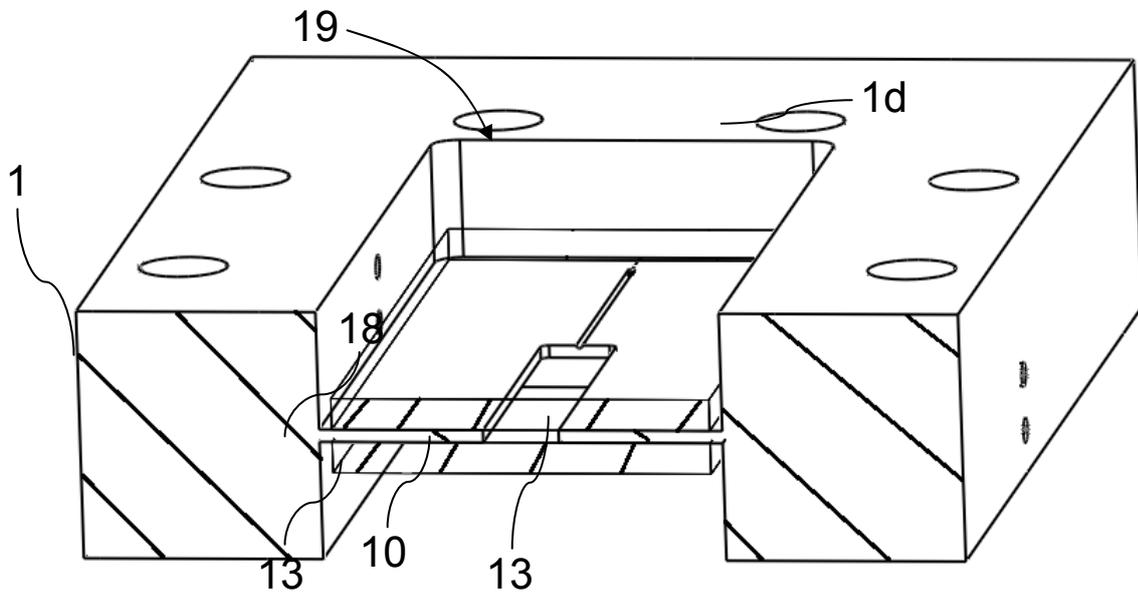


Fig. 6

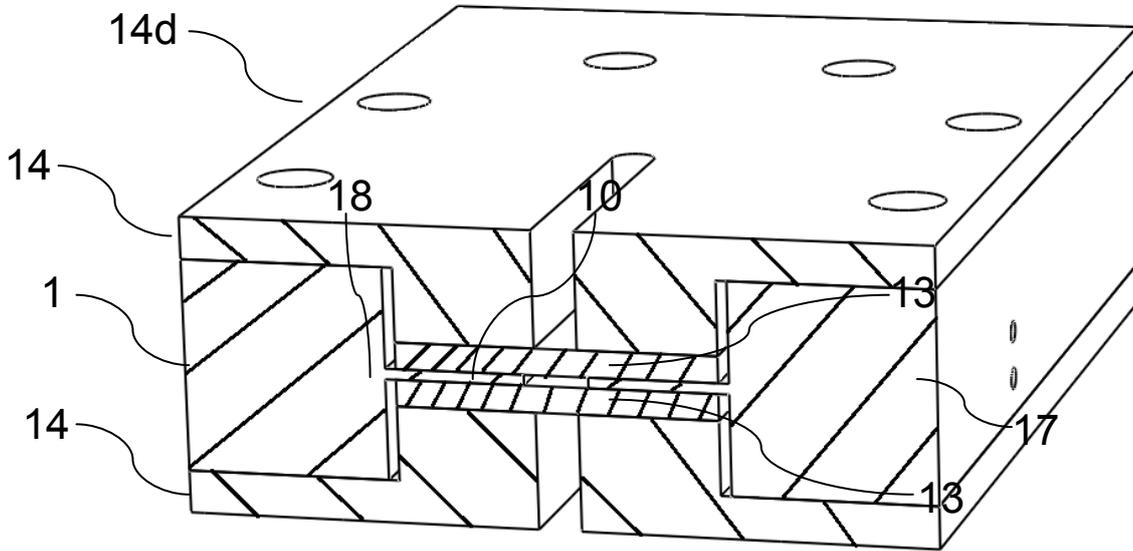


Fig. 7

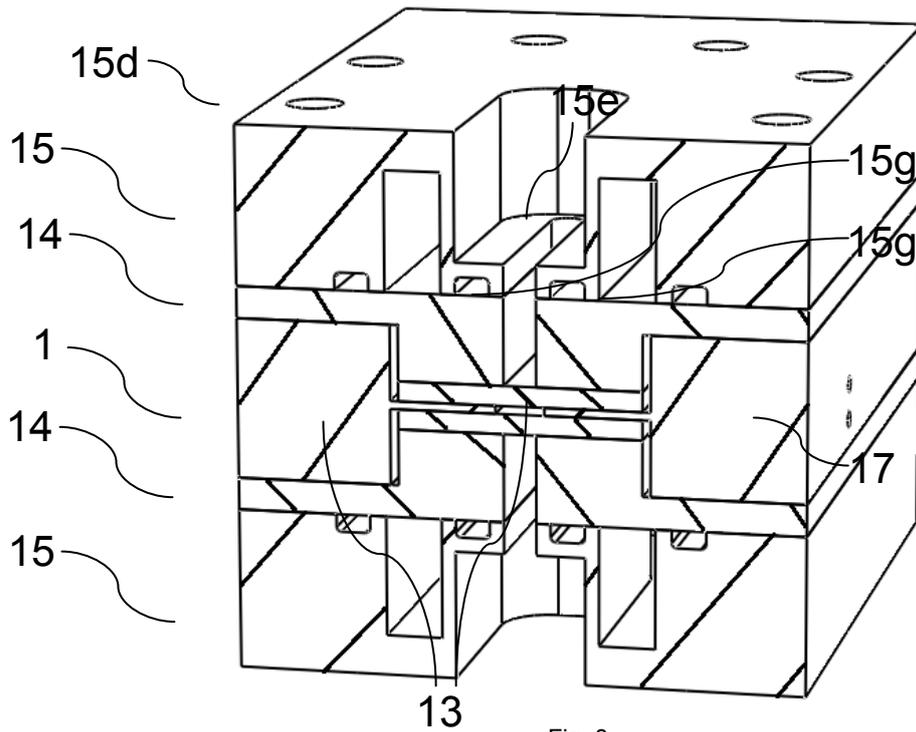


Fig. 8

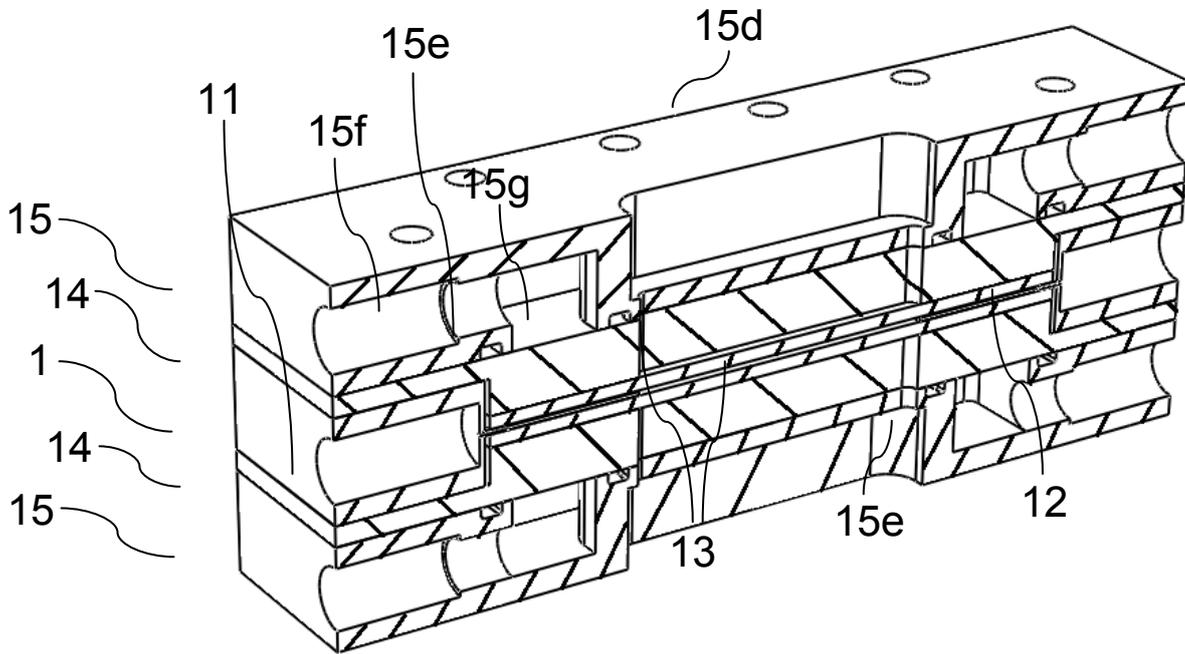


Fig. 9



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130055

②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.01.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **G01N9/24** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	P. BLANCO et al. Thermodiffusion coefficients of binary and ternary hydrocarbon mixtures. Journal of Chemical Physics Vol. 132, pp 114506 (6 páginas) (2010).	1-12
A	P. KOLODNER et al. Optical measurement of the Soret coefficient of ethanol/water solutions Journal of Chemical Physics Vol 88, pp 6512 (13 páginas) (1988).	1-12
A	K. J. ZHANG et al. Optical measurement of the Soret coefficient and the diffusion coefficient of liquid mixtures. Vol 104, issue 17, pp 6881-6892 (1996).	1-12

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
02.02.2012

Examinador
J. A. Peces Aguado

Página
1/4

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

G01N

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.02.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-12	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	P. BLANCO et al. Thermodiffusion coefficients of binary and ternary hydrocarbon mixtures. Journal of Chemical Physics Vol. 132, pp 114506 (6 páginas) (2010).	16.03.2002
D02	P. KOLODNER et al. Optical measurement of the Soret coefficient of ethanol/water solutions Journal of Chemical Physics Vol 88, pp 6512 (13 páginas) (1988).	15.03.1988
D03	K. J. ZHANG et al. Optical measurement of the Soret coefficient and the diffusion coefficient of liquid mixtures. Vol 104, issue 17, pp 6881-6892 (1996).	01.05.1996

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

La invención de la solicitud se refiere a una microcolumna termogravitacional aplicable a la determinación del coeficiente de difusión térmica de fluidos biológicos y fluidos coloidales sintéticos y biológicos. La microcolumna tiene una particular disposición en sentido vertical y una configuración específica que incorpora medios transparentes que permiten la entrada de radiación láser a través de una ranura, su paso por el fluido a distintas alturas y su salida hacia medios adecuados de detección. La disposición vertical hace que la gravedad tome parte el reparto en la concentración de partículas. La microcolumna cuenta además con medios para aplicar un gradiente de temperatura a la microcolumna y medios de iluminación láser y fotodetección que permitan calcular el índice de refracción del fluido contenido en la cavidad de la microcolumna. .

D01 se refiere a la utilización de una columna microgravitacional planoparalela (alto $L_z=50_0.1$ cm, gap $L_x=0.1_0.001$ cm, y ancho $L_y=5_0.1$ cm) en la separación de mezclas hidrocarburos. Entre las medidas físicas realizadas de cara a caracterizar el funcionamiento de la microcolumna está el índice de refracción, el cual muestra tener una alta correlación con la composición másica de la mezcla. Dado que esta microcolumna es horizontal y plana, no sólo no tiene la misma configuración vertical que la propuesta en la solicitud, sino que por esa circunstancia tampoco incorpora la influencia de la gravedad en el reparto en la concentración de partículas del fluido, ni en las mediciones que se pudieran derivar de tal circunstancia.

D02 se refiere a una técnica de deflexión de un haz láser para medir el coeficiente de Soret en disoluciones de etanol y agua (fracción en peso de 0,02 a 0,39 de etanol) en un rango de temperaturas de 10 a 40°C. Para ello emplean una celda de difusión térmica como la recogida en la figura 1 por la que hacen pasar un rayo láser que se refracta en función del medio que atraviesa. El sistema incluye los medios ópticos para medir la refracción mostrados en la figura 2 de dicha publicación. Por las figuras podemos observar como la trayectoria del rayo láser atraviesa la cavidad lateralmente y no perpendicularmente a su caras más anchas. Tampoco se tiene en este caso una configuración vertical como la propuesta para el dispositivo de la solicitud y en consecuencia tampoco incorpora la influencia de la gravedad en el reparto en la concentración de partículas del fluido, ni en las mediciones que se pudieran derivar de tal circunstancia.

D03 se refiere a una disposición similar a la de D02 para un un dispositivo para medir el efecto Soret mediante la medida de la refracción de un rayo láser que se propaga horizontalmente a través de la mezcla líquida sometida a un gradiente de temperatura en la dirección vertical. El diseño de la celda, con un largo recorrido y un control uniforme de la temperatura permite medir con precisión el coeficiente de Soret así como el coeficiente de difusión mutuo entre ambos componentes de la mezcla, tolueno y n-hexano. Como podemos ver en la figura 2 de esta publicación, el rayo láser atraviesa la celda de nuevo lateralmente y no perpendicularmente a su caras más anchas. Tampoco se tiene en este caso una configuración vertical como la propuesta para el dispositivo de la solicitud y en consecuencia tampoco incorpora la influencia de la gravedad en el reparto en la concentración de partículas del fluido, ni en las mediciones que se pudieran derivar de tal circunstancia.

No se ha encontrado en el estado de la técnica ninguna publicación que recoja las características técnicas del dispositivo de la solicitud y que, en consecuencia, tenga la misma aplicabilidad para realizar medidas del coeficiente de difusión térmica incorporando también la influencia de la gravedad.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1 a 12 de la solicitud tienen novedad y actividad inventiva según los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.