

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 340**

21 Número de solicitud: 201531540

51 Int. Cl.:

G01N 21/23 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.10.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.05.2017

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (86.0%)**

C/ Serrano, 117

28006 Madrid ES;

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (7.0%) y

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID (7.0%)

72 Inventor/es:

OLIVA RAMÍREZ, Manuel;

YUBERO VALENCIA, Francisco;

BARRANCO QUERO, Ángel;

RODRÍGUEZ GONZÁLEZ-ELIPE, Agustín;

FERNÁNDEZ LEDESMA, Luis José y

HOLGADO BOLAÑOS, Miguel

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **SENSOR, APARATO Y PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN DE SOLUTOS EN DISOLUCIONES**

57 Resumen:

Sensor, aparato y procedimiento para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones.

En este documento se describe un sensor, un aparato y procedimiento que permite un análisis directo de fluidos para determinar cantidades de solutos en disoluciones. Para ello se puede hacer uso de transductores con estructuras monocapa o multicapa (como puede ser una estructura fotónica planar en forma de microcavidad de Bragg) porosa birrefringente. El procedimiento de la invención presenta dos posibles configuraciones; una primera configuración en la cual se tiene un sensor que es cristal fotónico en una estructura microfluidica que comprende dos ventanas transparentes, llevándose a cabo la toma de datos en modo de transmisión, y una segunda configuración en la cual el cristal fotónico que actúa como sensor se encuentra ubicado en un extremo de una fibra óptica, procediéndose a la toma de datos en el modo de reflexión.

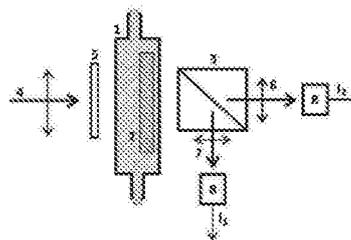


FIG. 1

**SENSOR, APARATO Y PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN DE SOLUTOS EN DISOLUCIONES**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la invención se enmarca en el campo de la analítica. Más concretamente el objeto de la invención va dirigido a la determinación de concentración de un soluto dentro de una disolución, llevándose a cabo dicha determinación mediante medios ópticos usando transductores fotónicos en forma de capa delgada porosa.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existen muchas metodologías analíticas que permiten determinar concentraciones de distintos solutos en disoluciones. Así, en industrias como la cervecera y otras relacionadas con la fabricación de bebidas similares, se controla un proceso de fermentación mediante medidas con un picnómetro, el cuál mide la densidad de la disolución, que luego se correlaciona con la concentración de soluto disuelto. De esta manera, por ejemplo, es posible identificar la cantidad de azúcar en una disolución en un proceso de fermentación.

15

20

Asimismo, existen multitud de métodos ópticos para determinación de solutos en disoluciones entre los que son ampliamente utilizados aquellos basados en absorción óptica, colorimetría, fluorescencia o cambio de índice de refracción de líquidos. En concreto, para la determinación de glucosa o azúcares en general en disoluciones acuosas son de uso común los llamados refractómetros, aparatos que identifican el índice de refracción de líquidos, dado que éste parámetro depende del grado de concentración de la disolución. Para que el análisis del índice de refracción sea eficaz, estos aparatos requieren un volumen mínimo de muestra (líquido a analizar) del orden de 0,1-1,0 ml, y además que la muestra sea relativamente transparente y sin turbidez. Por otro lado el funcionamiento de los mismos es "ex-situ" y requiere una toma de muestra y su análisis en un sistema exterior.

25

30

En el campo de los análisis de disoluciones y fluidos existe en general una tendencia creciente hacia el uso de dispositivos microfluidicos. Estos presentan generalmente una entrada y salida

entre las cuales discurren uno o más canales de sección con dimensiones micrométricas (de tamaño de decenas/centenas de micras) y donde diferentes determinaciones analíticas se pueden realizar en modo continuo. Estos dispositivos presentan ventajas como son el consumo de pequeños volúmenes de disolución para el diagnóstico, análisis rápido, sistemas compactos debido a la integración de varias funcionalidades en pequeños volúmenes, costos de fabricación más bajos para hacer rentable el desarrollo de chips desechables a través de su producción en masa, etc.

En el campo de la microfluídica se hace uso de distintos medios de determinación de las características del fluido que circula por los microcanales, existiendo la posibilidad de desarrollar métodos basados en medidas ópticas con sistemas o componentes integrados en los microcanales que, actuando como transductores, presentan un cambio de respuesta óptica al pasar el líquido correspondiente por los mismos. Un ejemplo muy conocido y ampliamente utilizado para una gran variedad de aplicaciones consiste en la determinación de los cambios en la respuesta plasmónica de nanopartículas o capas muy delgadas de metales como el oro o la plata.

La detección óptica en microfluídica es especialmente interesante debido a su carácter no invasivo, respuesta rápida y, en general, alta sensibilidad. En este sentido existen configuraciones en que se emplean transductores ópticos de detección basados en efectos de absorción, fluorescencia o interferencias ópticas usando estructuras fotónicas, Raman superficial exaltado o el ya mencionado basado en la resonancia de plasmon superficial.

Al respecto del desarrollo de sensores de analitos en disoluciones basados en el seguimiento de interferencias ópticas usando estructuras fotónicas cabe mencionar el documento US9007593 en el que se describe un método para evaluar cantidades de soluto en vapores de disoluciones. El método consiste en exponer capas porosas que formen estructuras de espejos de Bragg, microcavidades o filtros "rugate" a los vapores a analizar y seguir la variación de la respuesta óptica de esta capa porosa tras ciclos térmicos. La magnitud y forma de los procesos de histéresis en la respuesta óptica tras ciclos térmicos se correlaciona con la presencia y cantidad de los solutos presentes en los vapores analizados. A pesar de esto, este método requiere de altas temperaturas para poder medir los solutos, llegando a considerar baja temperatura los 200°C, y requiere calentar y enfriar la disolución, resultado en un importante gasto energético.

En el documento WO2010/026269A1 se describe un sistema de detección óptica para bioensayos de alta sensibilidad sin marcado, el cual se basa en el seguimiento de la respuesta óptica (respuesta espectral del perfil de interferencia, medido en reflexión/transmisión siguiendo su dependencia angular en función de la longitud de onda) de nanoestructuras en tres dimensiones que incorporan marcadores moleculares anclados sobre los mismos (nanopilares, estructuras Fabry Perot u otras equivalentes) tras su exposición a disoluciones, en este caso integrados en dispositivos fluídicos. Es decir, este sistema requiere de una pluralidad de celdas bio-fotónicas sensibles depositadas en un sustrato, resultando una configuración que, aunque no requiere de elementos microfluidicos, es compleja. Esta complejidad queda reflejada en el proceso de fabricación que comprende al menos dos etapas más una etapa adicional de anclaje de bioreceptores específicos. Asimismo, este sistema de detección requiere la detección espectral (en función de la longitud de onda) de fenómenos de interferencia óptica.

Alternativamente, la presente invención es una novedosa capa simple o estructura fotónica planar ópticamente activa, en donde la detección, está basada en la generación y seguimiento del desfase entre las componentes del campo eléctrico de la luz polarizada incidente, al ser ésta reflejada o transmitida por la parte sensora (transductor) del dispositivo (estructura porosa fotónica planar ópticamente activa). La estructura fotónica puede formar parte del chip microfluídico a través del cual circula la disolución problema, o se puede integrar en el extremo de una fibra óptica introduciéndose ésta dentro de la disolución a analizar. En ningún caso precisa de la incorporación de marcadores moleculares para su funcionamiento.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto de la invención se tiene un sensor para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones definido por un transductor formado por una estructura fotónica planar porosa.

En un segundo aspecto de la invención se tiene un aparato que integra en un dispositivo microfluídico el transductor fotónico planar o sensor del primer aspecto de la invención, el cual se encuentra en contacto con la disolución que se pretende analizar. Para proceder a la medida se hace circular la disolución a través del dispositivo microfluídico donde se sitúa el sensor, poniéndose este en contacto con la disolución que fluye por el interior del dispositivo microfluídico. Dicho aparato se integra con un sistema de detección optoelectrónico, acoplando

una fuente de luz polarizada y un sistema de análisis de la elipticidad de la luz. En su conjunto, el sistema permite interrogar y tener información sobre las propiedades ópticas, básicamente el índice de refracción, del líquido o disolución que circula por el dispositivo microfluídico.

5 En un tercer aspecto de la invención se tiene un método de determinación de concentración de solutos en disoluciones que hace uso del sensor del primer aspecto de la invención, donde se tiene el aparato del segundo aspecto de la invención por cuyo dispositivo microfluídico circula la disolución problema, haciendo asimismo uso del sistema de detección optoelectrónico anteriormente mencionado.

10

La invención, en todos sus aspectos, se basa en la utilización de un sensor que actúa como un transductor de las propiedades ópticas de los líquidos y que comprende una estructura fotónica planar ópticamente activa compuesta por una o más capas finas porosas, preferentemente preparadas por técnicas de deposición física en fase vapor (evaporación o pulverización catódica) en una configuración geométrica de aportación de material según un ángulo rasante
15 entre la fuente de material depositado y la superficie del sustrato sobre el que se deposita la capa fina. Este tipo de capas finas presentan en sección transversal una estructura columnar con una porosidad anisotrópica. El transductor final puede venir definido por una capa simple de un único material o un apilamiento de varias capas que conforman una estructura multicapa
20 con capas alternantes de distinto índice de refracción. En ambos casos una condición básica es que todos los componentes del transductor presenten birrefringencia (distinto índice de refracción en dos direcciones perpendiculares) en el plano y una alta porosidad.

Al incidir con luz linealmente polarizada sobre el sensor, el cual se ha infiltrado con la disolución
25 cuya concentración de soluto se quiere determinar, con el vector polarización desalineado con respecto de los ejes ópticos del mismo, la elipticidad de la luz reflejada y/o transmitida por la estructura fotónica depende del índice de refracción del líquido que infiltra el sensor y por ello es característico de la concentración del soluto en la disolución. En concreto, el sensor actúa como un retardador óptico, de manera que el análisis del retardo inducido entre las dos
30 componentes de la polarización de la luz es una medida de la concentración de un determinado soluto en una disolución.

Una primera posible configuración del sensor es considerar una única capa fina porosa microestructurada (por ejemplo de TiO_2) que presente una alta birrefringencia, preferiblemente

por encima de 0,15 (es decir gran actividad óptica), en el plano de la muestra. Al hacer incidir luz polarizada sobre ésta capa con el eje de polarización formando un cierto ángulo (preferiblemente 45°) con respecto a los ejes ópticos de la capa, variaciones en la magnitud de la elipticidad de la luz incidente cuando es reflejada/transmitida por el dispositivo (cociente entre las componentes del campo eléctrico de la luz paralela y perpendicular al vector polarización del haz de luz incidente) constituye una medida de la variación del índice de refracción de la disolución que infiltra los poros de la capa ópticamente activa. La intensidad de estas variaciones depende de la magnitud de la birrefringencia de la capa, de la alineación de la polarización de la luz incidente con respecto a sus ejes ópticos y de su espesor. Una forma de seguir estas variaciones es medir el cociente entre las intensidades de luz transmitida/reflejada tras polarizadores cruzados y alineados con el vector polarización de la luz incidente, con el dispositivo microfluídico situado entre ambos.

Otra posible configuración del sensor de esta invención consiste en una microcavidad óptica separada por dos espejos de Bragg (microcavidad de Bragg), formada por la superposición de dos cristales fotónicos unidimensionales birefringentes separados por otra capa porosa, también birrefringente, que actúa como defecto óptico. Con el fin de obtener el patrón de interferencias óptico deseado es necesario cierto contraste óptico entre los materiales de las capas constituyentes del dispositivo. Así, se propone preferentemente, pero no restrictivo, el uso de SiO_2 y TiO_2 como materiales constituyentes de las capas de forma alternada. A modo de ejemplo, si se consideran dos espejos de Bragg constituidos por 7 capas porosas (50% de volumen de poros) alternadas de TiO_2 y SiO_2 de aprox. 85 nm cada uno y una capa que actúe como defecto óptico de SiO_2 de aprox. 200 nm, se consigue un patrón de interferencias de luz transmitida que consiste en una ventana de luz reflejada entre 500 y 700 nm, en la cual se aprecia un pico resonante estrecho de transmisión en torno a 600 nm. Al hacer incidir luz polarizada sobre ésta microcavidad de Bragg, con el eje de polarización formando un cierto ángulo (preferiblemente 45°) con respecto a los ejes ópticos de la capa en la cual se ha infiltrado la disolución problema, variaciones en la magnitud de la elipticidad de la luz incidente en la luz reflejada/transmitida en el dispositivo son una medida de la variación del índice de refracción de la disolución que infiltra los poros de la estructura multicapa birrefringente. Si el análisis se hace filtrando la luz en torno a longitudes de onda a las que aparece el pico resonante de la estructura de Bragg, la sensibilidad en el análisis se maximiza.

La fabricación con una topología columnar en zig-zag de la estructura porosa de estas multicapas usando la tecnología de deposición en ángulo rasante confiere un incremento de actividad óptica (birrefringencia) a las capas individuales, siendo éste en consecuencia un modo preferente de fabricación de las mismas. Este aumento de birrefringencia se traduce en una mayor sensibilidad a las concentraciones de soluto en las disoluciones. Otra topología que confiere también actividad óptica a esta estructura planar en forma de multicapas es aquella en que las columnas inclinadas de las distintas capas constituyentes se orientan en la misma dirección.

En una primera variante del aparato del segundo aspecto de la invención, el sensor formado por la capa porosa ópticamente activa puede estar incluido en un circuito microfluídico con dos ventanas transparentes, procediéndose a la toma de datos en modo de transmisión o reflexión. En una segunda variante del aparato del segundo aspecto de la invención, el sensor situado dentro del dispositivo microfluídico puede interrogarse directamente con una fibra óptica, procediéndose a la toma de datos en el modo de reflexión. Ese modo de detección se puede también utilizar situando el sensor directamente en la punta de una fibra óptica que se introduce directamente en la disolución prescindiendo así del sistema microfluídico.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con algunos ejemplos preferentes de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1. Muestra un esquema de funcionamiento del aparato para determinación de glucosa u otros solutos en disoluciones acuosas trabajando en el modo de transmisión. En este esquema se aprecian: el dispositivo microfluidico (1), el sensor (2), el analizador de polarización de la luz (3), el haz de luz polarizada (4), filtro óptico (5), la luz transmitida con polarización paralela (6) a la inicial del haz incidente, con intensidad I_2 , luz transmitida con polarización perpendicular (7) a la inicial del haz incidente, con intensidad I_1 , el fotodiodo (8).

Figura 2.- Muestra un esquema de funcionamiento del aparato para determinación de glucosa u otros solutos en disoluciones acuosas trabajando en el modo de reflexión. En este esquema se aprecian: el sensor (2) a modo de transductor fotónico planar ópticamente activo, el analizador de polarización de luz (3), el haz de luz polarizada (4), el filtro óptico (5), la luz reflejada con intensidad I_2 y polarización paralela (6) respecto a la inicial del haz incidente, la luz reflejada con intensidad I_1 y polarización perpendicular (7) respecto a la inicial del haz incidente, el fotodiodo (8), el polarizador (9) y la fibra óptica (10).

Figura 3. Muestra una vista frontal del dispositivo microfluídico (1) que incluye el sensor (2) con sus ejes ópticos (líneas discontinuas) formando un ángulo de 45° con un vector polarización de la luz incidente.

Figura 4. Muestra una gráfica donde se aprecia la curva de calibrado en dispositivo microfluídico basado en capa sencilla porosa birrefringente para determinación de glucosa en disoluciones acuosas trabajando en el modo de transmisión. La gráfica muestra el cociente entre las intensidades de luz transmitida por el dispositivo analizada tras un polarizador cruzado o alineado con el vector polarización del haz incidente.

Figura 5. Muestra una gráfica donde se aprecia la curva de calibrado en dispositivo microfluídico basado en multicapa porosa birrefringente (microcavidad de Bragg) para determinación de glucosa en disoluciones acuosas trabajando en el modo de transmisión. La gráfica muestra el cociente entre las intensidades de luz transmitida por el dispositivo analizada tras un polarizador cruzado o alineado con el vector polarización del haz incidente.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

En el primer aspecto de la invención referido a un sensor (2) para determinación de la concentración de solutos en disoluciones, se tiene un sensor formado por una o varias capas porosa y ópticamente activas presentando birrefringencia, las cuales se preparan mediante deposición física en fase vapor en geometría de ángulo oblicuo rasante.

De forma preferente, esta capa porosa y ópticamente activa se fabrica por evaporación por bombardeo electrónico de un blanco en una cámara de vacío situado a una distancia de entre 20 y 100 cm de un sustrato plano (vidrio, cuarzo, etc.) orientado con su perpendicular formando

un ángulo de 70° o más respecto de la dirección del flujo de átomos evaporados del blanco. En una realización alternativa en la cual el sensor (2) está formado por estructuras fotónicas que integran una multitud de capas, el sustrato se puede mantener fijo cuando se pasa de una capa a la siguiente o girarse acimutalmente 180° de una capa a la siguiente. En ambas realizaciones la estructura fotónica planar resultante es ópticamente activa. Otras técnicas de deposición física en fase vapor como la pulverización catódica pueden también utilizarse para la fabricación de estas capas y estructuras ópticamente activas.

En un ejemplo de realización preferente del método correspondiente al tercer aspecto de la invención se usa un transductor fotónico a modo de sensor (2) que comprende al menos una capa birrefringente porosa de un único material (por ejemplo TiO_2) con un espesor comprendido entre 0,2 y 3,0 micras y preparada en configuración de ángulo rasante que se coloca en dentro de un chip o dispositivo microfluidico (1) con sus ejes ópticos formando un ángulo de 45° con respecto al vector polarización de la luz incidente, como se presenta en la Figura 3. Para maximizar la sensibilidad del método es conveniente aunque no limitativo que el valor de birrefringencia sea de 0,15 o superior. Tal como ilustra la figura 1, la luz transmitida a través del dispositivo microfluidico (1), que incluye el transductor fotónico que actúa como sensor (2), se analiza con un analizador de polarización de la luz (3), el cual separa las contribuciones paralela (6) y perpendicular (7) del campo eléctrico del haz de luz transmitido (con respecto al estado de polarización del haz de luz incidente). Las respectivas intensidades I_{\parallel}/I_{\perp} de estos haces de luz se miden mediante unos fotodiodos (8) y se evalúa el cociente entre las mismas I_{\parallel}/I_{\perp} . Variaciones en la concentración de soluto en la disolución que rellene los poros del transductor fotónico poroso birrefringente se pondrán de manifiesto como variaciones en los valores del cociente I_{\parallel}/I_{\perp} , tal y como pone de manifiesto la figura 4.

En un segundo aspecto de la invención se tiene un aparato que integra en el dispositivo microfluidico (1) el transductor fotónico planar o sensor (2), el cual se encuentra en contacto con la disolución que se pretende analizar. Para proceder a la medida se hace circular la disolución a través del dispositivo microfluidico (1) donde se sitúa el sensor (2), poniéndose este en contacto con la disolución que fluye por el interior del dispositivo microfluidico (1), para interrogar y tener información sobre las propiedades ópticas, básicamente el índice de refracción, del líquido o disolución que circula por el dispositivo microfluidico (1).

Preferentemente, el dispositivo microfluídico (1) comprende al menos dos ventanas transparentes en los rangos de los espectros visible y del infrarrojo cercano estando el sensor (2) incluido en el circuito microfluídico (1) dispuesto entre dichas ventanas transparentes.

5

Opcionalmente, el sensor (2) se encuentra en el extremo de una fibra óptica insertable en el dispositivo microfluídico (1).

10

En una realización más preferente del método de la invención se usa un sensor (2) que actúa como transductor formado por una microcavidad de Bragg a su vez formada por una serie de capas apiladas birrefringentes y de distinto índice de refracción (por ejemplo TiO_2 y SiO_2 de espesores alrededor de 80 nm con un defecto central de SiO_2 de aproximadamente 200 nm de espesor) preparadas en configuración de ángulo rasante. Esta estructura fotónica planar se coloca con sus ejes ópticos formando un ángulo de 45° con respecto al vector polarización de la luz incidente, tal y como se presenta en la Figura 3. En este caso la luz polarizada incidente se hace pasar por un filtro óptico (5) cuya ventana de transmisión está centrada en el pico de transmisión de la microcavidad de Bragg utilizada. La luz transmitida a través del dispositivo microfluídico (1), que incluye el sensor fotónico (2) se analiza con un analizador de polarización de la luz (3), el cual separa las contribuciones paralela (6) y perpendicular (7) del campo eléctrico del haz de luz transmitido (con respecto al estado de polarización del haz de luz incidente). Las intensidades de estos haces de luz se miden con fotodiodos (8) y se evalúa el cociente entre las mismas I_1/I_2 . Variaciones en la concentración de soluto en la disolución que rellene los poros del transductor fotónico poroso birrefringente se pondrán de manifiesto como variaciones en los valores del cociente I_1/I_2 . Por ejemplo se evalúa el cociente de intensidades de luz transmitida con campo eléctrico perpendicular y paralelo al vector polarización de la luz incidente y mediante correlación con una recta de calibrado, este cociente es una medida de la concentración de soluto en la disolución. Los resultados de ese proceso de calibrado se presentan en la Figura 5.

15

20

25

30

En un modo alternativo de realización de la invención en el cual el sensor se encuentra enfrentado a un extremo de una fibra óptica a una distancia dada, se registran los espectros de reflexión con unos polarizadores alineados y cruzados, dando lugar a una serie de espectros en función de la concentración de soluto que se infiltra en los poros de la capa.

Desde un punto de vista óptico la medida de reflexión también es compatible con la disposición del sistema en el circuito microfluídico, aunque puede también usarse por inmersión directa del extremo del sistema fibra-sensor en el líquido a analizar. Un ejemplo del modo de realización de la invención en el primer caso se ilustra en la Figura 2, según la cual la luz transmitida por una fibra óptica (10) se filtra (5) y polariza (9) antes de llegar al sensor (2) en contacto con el líquido a analizar. La luz reflejada se divide en sus componentes según su plano de polarización (3) y la intensidad de las luces polarizadas paralela (6) y perpendicular (7) respecto a la inicial del haz, midiéndose sus intensidades I_1 e I_2 por medio de sendos fotodiodos.

A modo de ejemplo del proceso de calibración entre la variación de intensidades I_1/I_2 al variar la concentración de soluto en una disolución agua glucosa la figura 4 muestra la curva de calibrado en un dispositivo microfluídico basado en capa sencilla porosa birrefringente para determinación de glucosa en disoluciones acuosas trabajando en el modo de transmisión. La gráfica muestra el cociente entre las intensidades de luz transmitida por el dispositivo analizada tras un polarizador cruzado o alineado con el vector polarización del haz incidente.

Finalmente la figura 5 muestra la curva de calibrado en dispositivo microfluídico basado en multicapa porosa birrefringente (microcavidad de Bragg) para determinación de glucosa en disoluciones acuosas trabajando en el modo de transmisión. La gráfica muestra el cociente entre las intensidades de luz transmitida por el dispositivo analizada tras un polarizador cruzado o alineado con el vector polarización del haz incidente

Cabe la posibilidad de funcionalizar las superficies internas de los poros de las capas del cristal fotónico para hacerlo selectivo a ciertos disolventes, por ejemplo para que no sea sensible a disolventes polares (agua), evitando que tales disolventes se infiltren dentro de dichos poros. Esta funcionalización se puede realizar anclando por métodos químicos moléculas apolares sobre las superficies oxídicas expuestas de los poros de forma que sólo disolventes apolares tengan tendencia a infiltrarse en el interior de los mismos. Esta configuración del sensor está especialmente recomendada para hacer ensayos de mezclas de dos disolventes de forma que la respuesta óptica sea exclusivamente función de las características del disolvente apolar que sería el que selectivamente se infiltrase dentro de los poros del sensor.

REIVINDICACIONES

1. Sensor (2) para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones, en donde el sensor (2) está caracterizado por que comprende al menos una capa porosa y ópticamente activa presentando birrefringencia.

2. Sensor (2) según reivindicación 1 caracterizado por que adicionalmente comprende dos cristales fotónicos unidimensionales porosos formado por capas birrefringentes de distinto índice de refracción separados por una capa porosa central, definiendo una microcavidad de Bragg.

3. Sensor (2) según reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque los cristales fotónicos comprenden capas alternas de SiO_2 y TiO_2 .

4. Sensor (2) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado por que las superficies internas de los poros de la capa porosa se encuentran funcionalizadas.

5. Aparato para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones que comprende un dispositivo microfluídico (1), caracterizado por que:

- el dispositivo microfluídico (1) a su vez comprende un sensor (2) como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 asociado al dispositivo microfluídico (1), y
- el aparato comprende una fuente de haz de luz polarizada (4), un filtro óptico (5), un analizador de polarización de la luz (3) y fotodiodos (8).

6. Aparato según reivindicación 5 caracterizado por que el dispositivo microfluídico (1) comprende al menos dos ventanas transparentes en los rangos de los espectros visible y del infrarrojo cercano estando el sensor (2) incluido en el circuito microfluídico (1) dispuesto entre dichas ventanas transparentes.

7. Aparato según reivindicación 5 caracterizado por que el sensor (2) se encuentra en el extremo de una fibra óptica insertable en el dispositivo microfluídico (1).

8. Procedimiento para la determinación de la concentración de solutos que hace uso de un aparato como el descrito en la reivindicación 5, estando el procedimiento caracterizado por que comprende:

5 i. hacer contactar el sensor (2) con una disolución cuya concentración se quiere determinar,

ii. iluminar con luz polarizada lineal el sensor (2) una vez infiltrado con la disolución cuya concentración se quiere determinar,

10 iii. analizar la luz transmitida o reflejada a través del dispositivo microfluidico (1) mediante un analizador de polarización de la luz (3), el cual permite discriminar entre componentes paralela (6) y perpendicular (7) con respecto al vector polarización del haz de luz transmitido o reflejado a través del dispositivo microfluídico (1).

iv. determinar las respectivas intensidades I_1/I_2 de estos haces de luz se mediante unos fotodiodos (8), y

v. calcular el cociente entre las intensidades I_1/I_2 , y

15 vi. determinar la concentración de solutos a partir de variaciones en los valores del cociente I_1/I_2 mediante correlación con una recta de calibrado.

9. Procedimiento según reivindicación 8, caracterizado por que el sensor forma parte del dispositivo microfluídico (1) el cual a su vez comprende dos ventanas transparentes en los rangos de los espectros visible y del infrarrojo cercano, estando ubicado el sensor entre dichas ventanas transparentes procediéndose a la toma de datos en modo de reflexión.

25 10. Procedimiento según reivindicación 8, caracterizado por que el sensor (2) se encuentra ubicado en un extremo de una fibra óptica que se introduce directamente en la disolución, procediéndose a la toma de datos en el modo de reflexión mediante registro de espectros de reflexión con unos polarizadores alineados y cruzados, dando lugar a los espectros en función de la concentración de soluto.

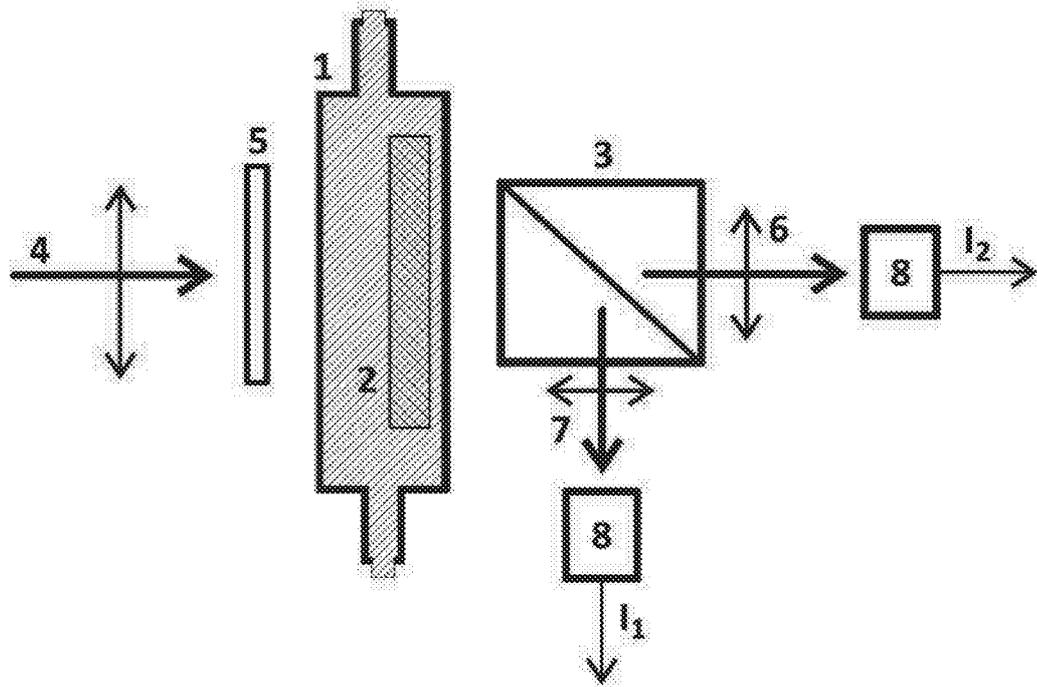


FIG. 1

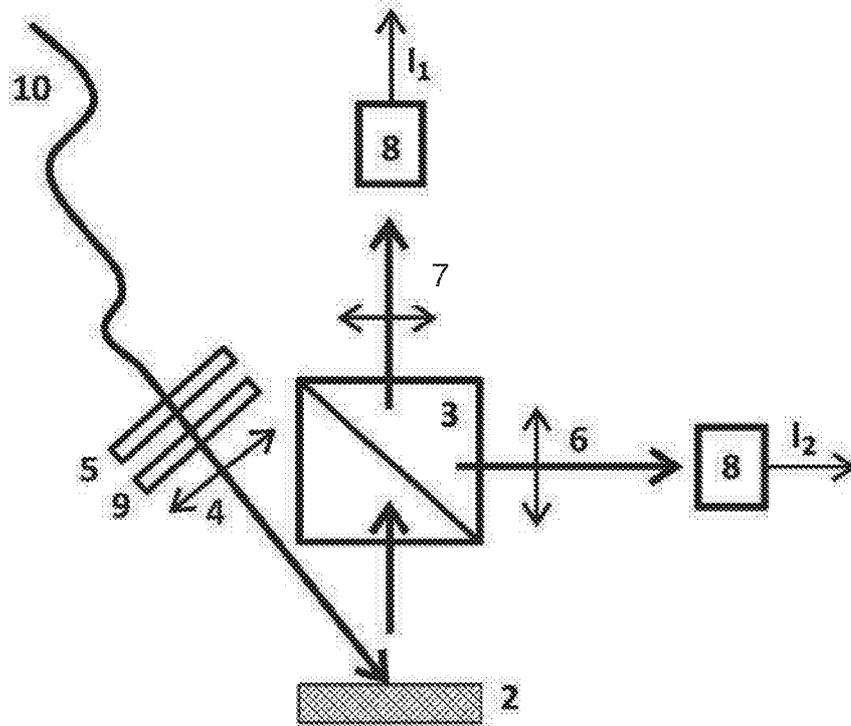


FIG. 2

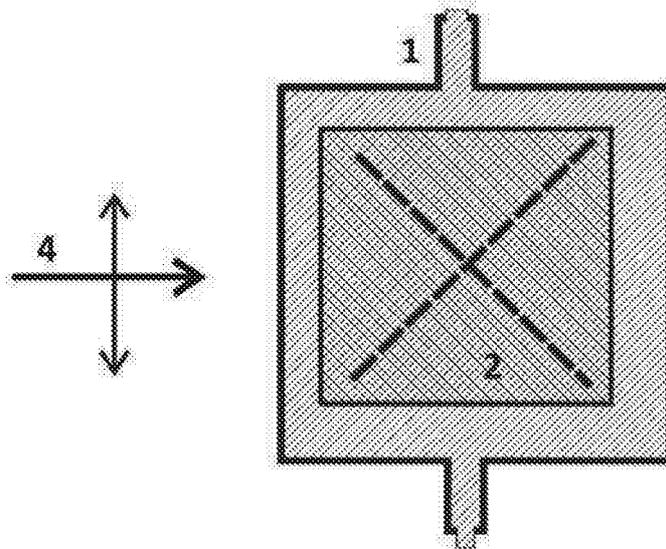


FIG. 3

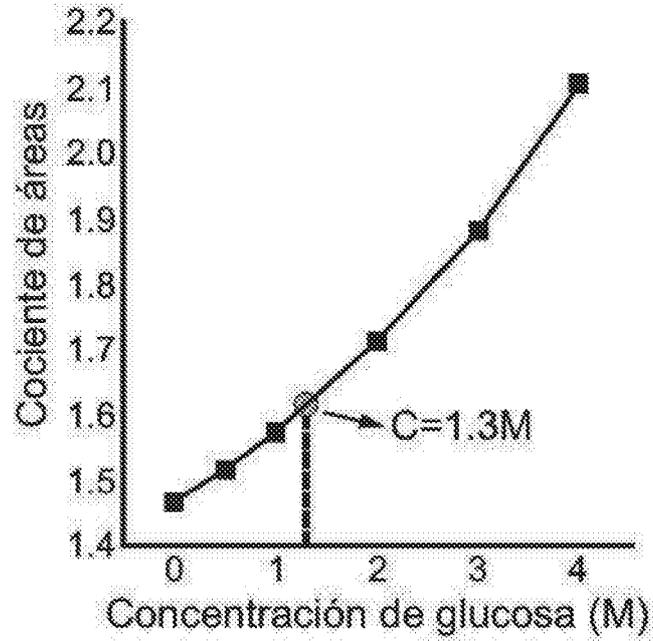


FIG. 4

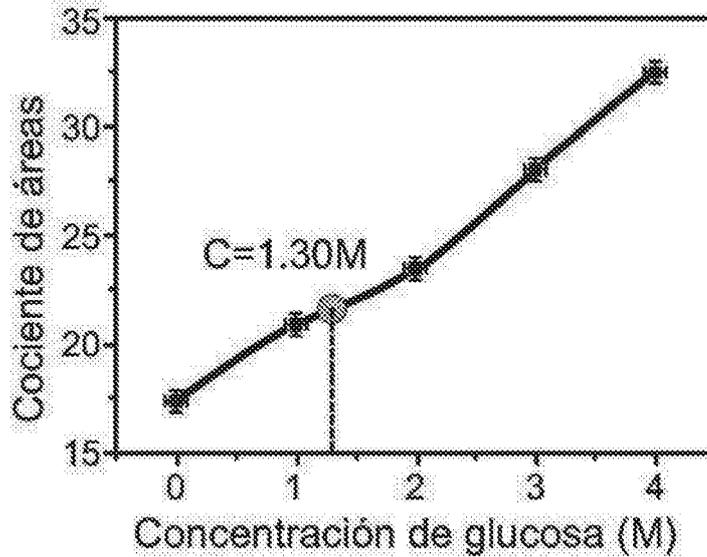


FIG. 5



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201531540

22 Fecha de presentación de la solicitud: 27.10.2015

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: **G01N21/23** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Oliva-Ramirez M et al. LIQUIDS ANALYSIS WITH OPTOFLUIDIC BRAGG MICROCAVITIES. ACS applied materials & interfaces. 24/07/2013, Vol. 5, Páginas 6743 - 6750, ISSN 1944-8244 (print) ISSN 1944-8252 (electronic), <DOI: 10.1021/am401685r>	1-3
Y		4
A	Guodong Xia et al. STRUCTURAL AND OPTICAL PROPERTIES OF NANOSTRUCTURED TIO2 THIN FILMS FABRICATED BY GLANCING ANGLE DEPOSITION. Journal of Alloys and Compounds. 04/04/2007, Vol. 431, Páginas 287 - 291, ISSN 0925-8388 (print), <DOI:10.1016/j.jallcom.2006.05.091>	1, 2
Y	Shufen Tsoi et al. SURFACE FUNCTIONALIZATION OF POROUS NANOSTRUCTURED METAL OXIDE THIN FILMS FABRICATED BY GLANCING ANGLE DEPOSITION. Chemistry of Materials. 30/09/2006, Vol. 18, Páginas 5260 - 5266, ISSN 0897-4756 (print), <DOI:10.1021/cm061709t>	4
X	Álvarez, J. DEVELOPMENT OF A POLARIMETRIC BASED OPTICAL BIOSENSOR USING A FREE STANDING POROUS MEMBRANE. 2013 [en línea][recuperado el 03-03-2017]. Recuperado de Internet <URL: http://roderic.uv.es/handle/10550/30151 >.	1, 5-7
A	Páginas 7-9, 15 - 20, 32 - 39.	8-9

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
03.05.2017

Examinador
A. Figuera González

Página
1/6

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, WPI, TXTE, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, MEDLINE, XPAIP, XPESP, XPI3E, XPIEE, Internet

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 03.05.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4-10	SI
	Reivindicaciones 1-3	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 8-10	SI
	Reivindicaciones 1-7	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	Oliva-Ramirez M et al. LIQUIDS ANALYSIS WITH OPTOFLUIDICBRAGG MICROCAVITIES.	24.07.2013
D02	Guodong Xia et al. STRUCTURAL AND OPTICAL PROPERTIES OF NANOSTRUCTURED TiO ₂ THIN FILMS FABRICATED BY GLANCING ANGLE DEPOSITION	04.04.2007
D03	Shufen Tsoi et al. SURFACE FUNCTIONALIZATION OF POROUS NANOSTRUCTURED METAL OXIDE THIN FILMS FABRICATED BY GLANCING ANGLE DEPOSITION	30.09.2006
D04	Álvarez, J. DEVELOPMENT OF A POLARIMETRIC BASED OPTICAL BIOSENSOR USING A FREE STANDING POROUS MEMBRANE.	2013

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

REIVINDICACIÓN 1

En el documento D01 se describen microcavidades de Bragg optofluídicas para el análisis de líquidos.

A continuación se reproduce en cursiva la reivindicación 1 indicándose entre paréntesis y subrayadas las expresiones utilizadas para designar los elementos correspondientes en D01.

Sensor (2) para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones (Las microcavidades de Bragg planas del documento D01 se pueden utilizar para medir la concentración de soluto en disoluciones líquidas. Véase D01, página 6744, columna izquierda y página 6749, apartado 4.CONCLUSIONS), en donde el sensor (2) está caracterizado por que comprende al menos una capa porosa y ópticamente activa (Las capas de las microcavidades de Bragg de D01 están formadas por capas alternadas de nanocolumnas porosas y provocan cambios en las propiedades ópticas del espectro transmitido. Véase D01, resumen y página 6749, apartado 4.CONCLUSIONS) presentando birrefringencia.

Las capas de las microcavidades de Bragg de D01 se fabrican empleando la técnica de deposición física en fase vapor en ángulos inclinados conocida por GLAD por sus siglas en inglés (physical vapor deposition at glancing angles). Esta técnica aplicada a SiO₂ y TiO₂ produce capas que presentan birrefringencia tal y como se ilustra, por ejemplo, en el documento D02. En efecto, en D02 se describen las propiedades estructurales y ópticas de capas delgadas de TiO₂ fabricadas por deposición en ángulo inclinado (GLAD) indicándose que la estructura anisotrópica de las capas de TiO₂ causa birrefringencia óptica (véase D02, resumen).

Se considera por lo tanto que la birrefringencia de las capas de las microcavidades de Bragg de D01, aunque no se menciona en D01, es una característica implícita de las mismas.

Así pues el documento D01 reúne todas las características técnicas de la invención objeto de la reivindicación 1.

En conclusión, la reivindicación 1 no tiene novedad de acuerdo con lo establecido en el 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

A esta misma conclusión se podría haber llegado partiendo del documento D04. Este documento se analiza con más profundidad en relación con la reivindicación 5.

REIVINDICACIONES 2 y 3

En D01 las microcavidades de Bragg están formadas por un apilamiento de capas porosas que tienen alternativamente un índice de refracción bajo (SiO₂) y alto (TiO₂) con una capa más gruesa central de SiO₂. Véase D01, resumen y página 6744, apartado 2. EXPERIMENTAL AND METHODS.

Por lo tanto las reivindicaciones 2 y 3, que dependen de la reivindicación 1 que no tiene novedad, tampoco tienen novedad.

REIVINDICACIÓN 4

En D01 no se menciona la funcionalización de las superficies internas de los poros de las capas de las microcavidades.

El efecto técnico de la funcionalización de las microcavidades es hacer que el dispositivo sea selectivo al soluto. Así pues el problema técnico planteado es hacer que el dispositivo sea selectivo al soluto.

En el documento D03 se describe la funcionalización superficial de capas delgadas porosas nanoestructuradas de óxidos metálicos fabricadas por deposición física en ángulos inclinados (GLAD). Se demuestra que se puede ajustar la selectividad química de las superficies expuestas y de las superficies interiores de dichas capas. La selección cuidadosa del modificador superficial permite obtener desde capas hidrofílicas hasta superhidrofóbicas. Las capas funcionalizadas muestran un alto grado de selectividad por lo que son apropiadas para su uso como sensores. Véase D03, resumen.

Se considera que el experto en la materia enfrentado al problema de dotar a las microcavidades de Bragg de D01 de selectividad para la medida de la concentración de solutos hubiera recurrido de forma obvia a las enseñanzas de D03 obteniendo como resultado un sensor como el que es objeto de la reivindicación 4.

En conclusión, se considera que la reivindicación 4, dependiente de reivindicaciones anteriores que no tienen novedad, no tienen actividad inventiva de acuerdo con lo establecido en el art. 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

REIVINDICACIÓN 5

Se considera que D04 es el documento del estado de la técnica más próximo al objeto de la reivindicación 5.

En D04 se describe el desarrollo de un biosensor óptico basado en polarimetría empleando una membrana porosa autosoportada.

A continuación se reproduce en cursiva la reivindicación 5 indicándose entre paréntesis y subrayadas las expresiones utilizadas para designar los elementos correspondientes en D04.

Aparato para la determinación de la concentración de solutos en disoluciones (En D04 se realiza un experimento para determinar el índice de refracción de membranas AAO empleando diferentes disoluciones de NaCl en agua desionizada con concentraciones máxicas en un rango desde 0,2% a 2%. Véase D04, páginas 32 a 35) que comprende un dispositivo microfluídico (1) (Las membranas de AAO en D04 están incorporadas en una plataforma fluidica. Véase D04 página 20 y figura 2.5), caracterizado por que:

- el dispositivo microfluídico (1) a su vez comprende un sensor (2 como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 asociado al dispositivo microfluídico (1)) (En D04 se emplean dentro de la plataforma fluidica membranas de AAO macroporosas birrefringentes, es decir membranas que reúnen las características técnicas de la reivindicación 1. Véase D04, páginas 32),*

y

- el aparato comprende una fuente de haz de luz polarizada (4), un filtro óptico (5), un analizador de polarización de la luz (3) y fotodiodos (8) (En D04 se emplea una disposición polarimétrica que comprende un láser, un polarizador, un analizador y un fotodiodo. Véase D04, página 19, figura 2.4)*

En D04 la luz polarizada se obtiene mediante un láser y un polarizador lo que se considera un equivalente obvio para el experto en la materia a la obtención de la luz polarizada mediante una fuente de haz de luz polarizada con un rango espectral más amplio que un láser y la aplicación posterior de un filtro.

Por lo tanto la reivindicación 5 no tiene actividad inventiva de acuerdo con el art. 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.

REIVINDICACIONES 6 Y 7

En el documento D04 la plataforma fluidica consta de dos ventanas de cristal. Véase D04, página 20 y figura 2.5.

La disposición en el extremo de una fibra óptica se considera una alternativa obvia para el experto en la materia.

Por lo tanto, las reivindicaciones 6 y 7, dependientes de la reivindicación 5 que no tiene actividad inventiva, tampoco tienen actividad inventiva.

REIVINDICACIÓN 8

Se considera que D04 es el documento del estado de la técnica más próximo al objeto de la reivindicación 8.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, en D04 se describe una disposición que se puede emplear para la determinación de la concentración de solutos que afecta a la actividad inventiva del aparato de la reivindicación 5.

La diferencia fundamental entre lo divulgado en D04 y el procedimiento objeto de la reivindicación 8 es que en D04 el método para la determinación de la concentración no se basa en el cálculo del cociente I1/I2.

No parece existir un efecto técnico claro derivado de las diferentes maneras de medir la concentración en D04. Por ello se considera que el problema técnico consiste en obtener un método de medida alternativo al descrito en D04.

No se ha encontrado en el estado de la técnica ninguna indicación que hubiera podido incitar al experto en la materia a llegar al procedimiento de medida objeto de la reivindicación 8.

Se considera por lo tanto que la reivindicación 8 es nueva y tienen actividad inventiva tal de acuerdo con el art. 6.1 y el art. 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986 respectivamente.

REIVINDICACIONES 9 Y 10

Las reivindicaciones 9 y 10 dependen de la reivindicación 8, que cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva. Por lo tanto, las reivindicaciones 9 y 10 cumplen a su vez dichos requisitos (art. 6.1 y 8 de la Ley 11/1986).

CONCLUSIONES

Las reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad y de actividad inventiva.

Las reivindicaciones 4 a 7 son nuevas pero carecen de actividad inventiva.

Las reivindicaciones 8 a 10 son nuevas y tienen actividad inventiva.