

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 116**

51 Int. Cl.:

**B01L 9/00** (2006.01)

**B01L 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09168459 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2163307**

54 Título: **Portamuestras**

30 Prioridad:

**26.08.2008 EP 08162930**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.05.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**VOEGELIN, DIETER y  
GRASSMANN, OLAF**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 461 116 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Portamuestras

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un portamuestras para muestras biológicamente activas, en particular para muestras tóxicas y especialmente para muestras altamente tóxicas según el preámbulo de la reivindicación independiente. Más específicamente, la invención se refiere a un portamuestras usado en difracción de rayos X.
- 10 **[0002]** El término "muestra biológicamente activa" se refiere a una sustancia que tiene un efecto (beneficioso o adverso) en la actividad metabólica de las células vivas. En particular, el término "sustancias biológicamente activas" incluye muestras "tóxicas" y "altamente tóxicas" tal como se expondrá más adelante.
- [0003]** El término "tóxico" se refiere a una sustancia que se encuadra en cualquiera de las tres categorías  
15 siguientes:
- Una sustancia que tiene una dosis letal media (DL50) de más de 50 miligramos por kilogramo pero no más de 500 miligramos por kilogramo de peso corporal cuando se administra oralmente a ratas albinas que pesan entre 200 y 300 gramos cada una.
  - 20 - Una sustancia que tiene una dosis letal media (DL50) de más de 200 miligramos por kilogramo pero no más de 1.000 miligramos por kilogramo de peso corporal cuando se administra por contacto continuo durante 24 horas (o menos si la muerte se produce en 24 horas) con la piel desnuda de conejos albinos que pesan entre dos y tres kilogramos cada uno.
  - 25 - Una sustancia que tiene una concentración letal media (CL50) en aire de más de 200 partes por millón pero no más de 2.000 partes por millón por volumen de gas o vapor, o más de dos miligramos por litro pero no más de 20 miligramos por litro de niebla, vapor o polvo, cuando se administra por inhalación continua durante una hora (o menos si la muerte se produce en una hora) a ratas albinas que pesan entre 200 y 300 gramos cada una.
- 30 **[0004]** El término "altamente tóxico" se refiere a una sustancia que se encuadra en cualquiera de las tres categorías siguientes:
- Una sustancia que tiene una dosis letal media (DL50) de 50 miligramos o menos por kilogramo de peso corporal  
35 cuando se administra oralmente a ratas albinas que pesan entre 200 y 300 gramos cada una.
  - Una sustancia que tiene una dosis letal media (DL50) de 200 miligramos o menos por kilogramo de peso corporal cuando se administra por contacto continuo durante 24 horas (o menos si la muerte se produce en 24 horas) con la piel desnuda de conejos albinos que pesan entre dos y tres kilogramos cada uno.
  - 40 - Una sustancia que tiene una concentración letal media (CL50) en aire de 200 partes por millón por volumen o menos de gas o vapor, o 2 miligramos por litro o menos de niebla, vapor o polvo, cuando se administra por inhalación continua durante una hora (o menos si la muerte se produce en una hora) a ratas albinas que pesan entre 200 y 300 gramos cada una.
- 45 **[0005]** La difracción de rayos X es un procedimiento bien conocido. En una aplicación específica de difracción de rayos X, se irradia con rayos X un polvo que tiene una estructura cristalina. El polvo difracta los rayos X de forma similar a una red de difracción, y se exploran los máximos de los rayos X difractados con un detector. La posición y la intensidad de los máximos son representativas de la estructura cristalina del polvo.
- 50 **[0006]** El trabajo con estas muestras biológicamente activas requiere portamuestras que sean absolutamente herméticos. Incluso una mínima contaminación por dichas muestras puede requerir una costosa descontaminación del laboratorio y el equipo. Es importante también garantizar que no pueda entrar humedad dentro del portamuestras, ya que el polvo puede absorber la humedad, lo que puede provocar un cambio de la estructura  
55 cristalina del polvo, falseando así los resultados de las medidas.
- [0007]** Los portamuestras conocidos para muestras biológicamente activas comprenden un soporte de base, en el que se colocan una primera membrana y un separador. El separador comprende una abertura para recibir la muestra biológicamente activa. Una vez que la muestra biológicamente activa se ha depositado en la primera

membrana en la abertura del separador, el separador se cierra mediante una segunda membrana y un separador adicional. El separador y el separador adicional tienen cada uno una abertura para que los rayos X pasen a través, mientras las membranas están hechas de un material que es permeable a los rayos X. El separador adicional se fija al soporte de base y presiona así la primera membrana, el separador y la segunda membrana contra el soporte de base por medio de tornillos.

5  
10 **[0008]** Los portamuestras conocidos para muestras biológicamente activas son difíciles de montar y puede suceder que los tornillos no estén suficientemente apretados o que se introduzcan y se atornillen ligeramente inclinados. Como consecuencia, existe el riesgo de que los componentes del portamuestras se aflojen o se desprendan y puedan liberar la muestra biológicamente activa o al menos una pequeña cantidad de la misma, lo que puede provocar la contaminación del laboratorio y/o el equipo.

15 **[0009]** Por tanto, un objeto de la invención es sugerir un portamuestras para muestras biológicamente activas, en particular para muestras tóxicas y especialmente para muestras altamente tóxicas, que no tenga las desventajas mencionadas anteriormente, es decir, un portamuestras para muestras biológicamente activas que sea fácil de montar y que evite de manera fiable que los componentes del soporte se aflojen o incluso se desprendan. Además, el portamuestras sugerido para muestras biológicamente activas estará cerrado herméticamente, de manera que no se permita que entre o salga humedad, líquidos o gases, o que entren en contacto con el entorno en general. Además, el portamuestras sugerido para muestras biológicamente activas será de construcción y montaje sencillos.

20 **[0010]** Este objeto se consigue mediante el portamuestras según la invención, que se caracteriza por las características de la reivindicación independiente. Las realizaciones ventajosas de los portamuestras según la invención se hacen evidentes a partir de las características de las reivindicaciones dependientes.

25 **[0011]** En particular, según la invención el portamuestras comprende una parte inferior, una primera membrana, un separador, una segunda membrana y una tapa. La parte inferior y la tapa pueden conectarse de tal manera que la primera membrana, el separador y la segunda membrana están confinados entre la parte inferior y la tapa. La parte inferior y la tapa comprenden medios para una conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior y la tapa. Usando medios para una conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior y la tapa, se evita que los componentes del portamuestras se aflojen o incluso se desprendan. Además, el portamuestras está cerrado herméticamente, no permitiendo así que entre ni salga humedad, líquidos o gases, o que entren en contacto con el entorno en general. El término "cerrado herméticamente" a este respecto significa que las personas están protegidas de entrar en contacto con las sustancias y también que las sustancias están protegidas de entrar en contacto con el entorno (por ejemplo, las sustancias están protegidas contra el secado o de entrar en contacto con oxígeno). Por tanto, no existe riesgo de que la muestra biológicamente activa o al menos una pequeña cantidad de la misma pueda liberarse de manera que puede evitarse la contaminación del laboratorio y el equipo. Además, el portamuestras sugerido para muestras biológicamente activas es de construcción sencilla, económico de producir y fácil de montar. Además, el portamuestras permite almacenar una muestra durante un periodo de tiempo comparativamente largo dentro del portamuestras.

30 **[0012]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, los medios para la conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior y la tapa comprenden medios de ajuste a presión. Los medios de ajuste a presión son medios sencillos y fiables que forman una conexión por bloqueo de forma no desprendible.

35 **[0013]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, los medios de ajuste a presión comprenden una entalladura en la parte inferior y mordazas deformables de forma resiliente en la tapa. Esto constituye una realización sencilla y económica de los medios de ajuste a presión.

40 **[0014]** En una realización adicional más del portamuestras según la invención, el separador comprende al menos una abertura circular para el paso de rayos X. La al menos una abertura circular del separador permite no sólo el paso de los rayos X usados para la difracción de rayos X, sino que también proporciona un espacio de almacenamiento entre la primera y la segunda membrana para almacenar la muestra biológicamente activa que se analizará.

45 **[0015]** En una realización adicional más del portamuestras según la invención, el portamuestras comprende una primera capa adhesiva entre la parte inferior y la primera membrana y una segunda capa adhesiva entre la tapa y la segunda membrana. El uso de las capas adhesivas primera y segunda es una forma sencilla de mejorar adicionalmente el cierre hermético de la muestra biológicamente activa y de simplificar el montaje del portamuestras.

Además, proporciona un cierre que es hermético contra la difusión y preferentemente es también resistente a los disolventes. A modo de ejemplo, para este fin pueden ser adecuados los adhesivos acrílicos.

5 **[0016]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, la parte inferior y la tapa están hechas de plástico, preferentemente de POM, PP o PEEK. El polioximetileno (POM), también llamado poliacetal, y el polipropileno (PP) son materiales que son adecuados para la producción sencilla y económica de la parte inferior y la tapa del portamuestras. La polieteretercetona (PEEK) es también un material adecuado para este fin, aunque más caro, sin embargo, es especialmente adecuado cuando se requieren condiciones inertes (por ejemplo, cuando los materiales de la muestra son altamente reactivos).

10 **[0017]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, la tapa está equipada con una junta tórica. Una junta tórica es también una forma sencilla y económica de mejorar adicionalmente el cierre hermético de la muestra biológicamente activa.

15 **[0018]** En una realización adicional la junta tórica está integrada en la tapa durante la fabricación (por ejemplo, durante moldeo por inyección) de manera que forma parte integral de la misma.

20 **[0019]** En una realización adicional más del portamuestras según la invención, la primera y segunda membranas comprenden un material permeable a los rayos X, por ejemplo Mylar® o Kapton®. Para que la difracción de rayos X funcione apropiadamente, los rayos X tienen que pasar a través de la primera y segunda membranas. El Mylar® (tereftalato de polietileno orientado biaxialmente) o el Kapton® (poliimida) son materiales adecuados y económicos para este fin.

25 **[0020]** En una realización adicional más del portamuestras según la invención, la parte inferior y la tapa tienen forma circular. Esto es ventajoso ya que se dispone ya de un alto número de equipos de medida y manipulación y está adaptado para alojar portamuestras que tienen forma circular.

30 **[0021]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, las mordazas deformables de forma resiliente están dispuestas de manera equidistante en la tapa, cuando se miran en dirección circunferencial. Dicha disposición proporciona una conexión segura y uniforme de la parte inferior y la tapa del portamuestras.

35 **[0022]** En una realización adicional del portamuestras según la invención, el separador comprende una pluralidad de aberturas para recibir diferentes muestras biológicamente activas. Esto permite el almacenamiento de diferentes muestras biológicamente activas en un solo portamuestras. Es posible analizar cada muestra independientemente una tras otra o simultáneamente.

40 **[0023]** Según un aspecto adicional de la invención, el portamuestras descrito anteriormente puede formar parte de una placa múltiple que comprende varios rebajes, con cada rebaje alojando un portamuestras. Las placas múltiples son componentes de laboratorio estándar que son fáciles de manipular y transportar, y que son adecuadas para almacenar los portamuestras antes, durante y después de la difracción de rayos X.

45 **[0024]** Según otro aspecto adicional de la invención, los portamuestras descritos anteriormente pueden formar parte de una placa múltiple que comprende varios rebajes, con cada rebaje alojando dicho portamuestras, y con la parte inferior de cada portamuestras formada por el rebaje correspondiente de la placa múltiple. Esta realización de una placa múltiple simplifica además la manipulación de portamuestras para muestras biológicamente activas siempre que se tenga que procesar una cantidad elevada de muestras.

50 **[0025]** Los aspectos adicionales del portamuestras según la invención se hacen evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones específicas con la ayuda de los dibujos, en los que:

la fig. 1 muestra una vista en despiece ordenado de una primera realización del portamuestras según la invención;

la fig. 2 muestra el portamuestras de la fig. 1 en un estado preensamblado listo para recibir una muestra biológicamente activa y antes de cerrarse;

55 la fig. 3 muestra una sección a través del portamuestras preensamblado de la fig. 2;

la fig. 4 muestra la sección de la fig. 3, con el portamuestras en un estado cerrado;

la fig. 5 muestra una vista en perspectiva del portamuestras de la fig. 1 en un estado cerrado;

la fig. 6 muestra una vista en perspectiva de una segunda realización del portamuestras según la invención;

5 la fig. 7 muestra una vista en perspectiva de una realización de una placa múltiple según la invención junto con un único portamuestras; y

la fig. 8 muestra la placa múltiple de la fig. 7 con una pluralidad de portamuestras que corresponden a los números de rebajes en la placa múltiple.

10

**[0026]** Las fig. 1 a 5 muestran una primera realización de un portamuestras 1 según la invención, que comprende –como se aprecia mejor en la fig. 1– una parte inferior 10 y una tapa 16. La parte inferior 10 y la tapa 16 confinan entre ellas una primera membrana 12, un separador 13 y una segunda membrana 14. La primera membrana 12 se fija a la parte inferior 10 por medio de una primera capa adhesiva 11, y la segunda membrana 14 se fija a la tapa 16 por medio de una segunda capa adhesiva 15. El separador 13 tiene una abertura 130, que permite el paso de rayos X y el suministro de un espacio de almacenamiento para la muestra biológicamente activa que se analizará.

15

**[0027]** La parte inferior 10 y la tapa 16 están hechas de plástico, preferentemente de polioximetileno (POM), también denominado poliacetal, de polipropileno (PP) o de polieterecetona (PEEK). Las primeras 12 y las segundas 14 membranas comprenden un material permeable a los rayos X, por ejemplo Mylar® (tereftalato de polietileno orientado biaxialmente) o Kapton® (poliimida), de manera que los rayos X pasen a través del portamuestras durante el análisis de la muestra biológicamente activa en difracción de rayos X. El separador 13 puede estar hecho de un material magnético, por ejemplo un metal magnético, de modo que se permita el transporte del portamuestras 1 usando un imán de elevación (no mostrado).

25

**[0028]** La fig. 2 muestra el portamuestras 1 de la fig. 1 en un estado preensamblado, listo para recibir una muestra biológicamente activa y después cerrarse. En este estado ensamblado, la primera capa adhesiva 11 (véase la fig. 1), la primera membrana 12 y el separador 13 están montados en la parte inferior 10 mientras que la segunda capa adhesiva 15 (véase la fig. 1) y la segunda membrana 14 están montadas en la tapa 16. La abertura de separador 13 está preparada para recibir la muestra biológicamente activa que se analizará. Una vez que la muestra biológicamente activa ha sido depositada en la abertura del separador 13 y en la primera membrana 12, la tapa 16 del portamuestras 1 puede cerrarse mediante la conexión de la tapa 16 a la parte inferior 10.

30

**[0029]** La fig. 3 muestra una sección del portamuestras preensamblado 1 de la fig. 2. Como puede verse, la parte inferior 10 del portamuestras comprende una entalladura 100. La tapa 16 del portamuestras comprende mordazas deformables de forma resiliente 160 preparadas para recibir la entalladura 100 de la parte inferior 10. Las mordazas deformables de forma resiliente 160 junto con la entalladura 100 forman una conexión por bloqueo de forma no desprendible del tipo ajuste a presión, de manera que el portamuestras se cierra herméticamente.

40

Las aberturas 162 en la tapa 16 permiten una cómoda fabricación de la tapa y facilitan el funcionamiento de las mordazas deformables de forma resiliente 160. Además, la tapa 16 también comprende una junta tórica 161 que mejora adicionalmente el cierre hermético del portamuestras ensamblado. Las mordazas deformables de forma resiliente 160 así como las aberturas 162 que las acompañan están dispuestas de forma equidistante en la tapa 16 cuando se miran en dirección circunferencial (véase la fig. 5). La junta tórica 161 puede o no formar parte integral de la tapa 16 y puede estar integrada en la tapa 16 durante la fabricación de la misma (por ejemplo, durante moldeo por inyección).

45

**[0030]** La fig. 4 muestra la sección de la fig. 3, sin embargo, con el portamuestras 1 en un estado cerrado, que confina normalmente una muestra biológicamente activa (no mostrada) que se analizará usando difracción de rayos X. La abertura 130 del separador 13 está confinada por la primera membrana 12 y la segunda membrana 14. La primera membrana 12, el separador 13 y la segunda membrana 14 están confinados entre la parte inferior 10 y la tapa 16. La conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior 10 y la tapa 16 está formada por el ajuste a presión formado por la entalladura 100 de la parte inferior 10 y las mordazas deformables de forma resiliente 160 de la tapa 16. La junta tórica 161 mejora adicionalmente el cierre hermético del portamuestras.

55

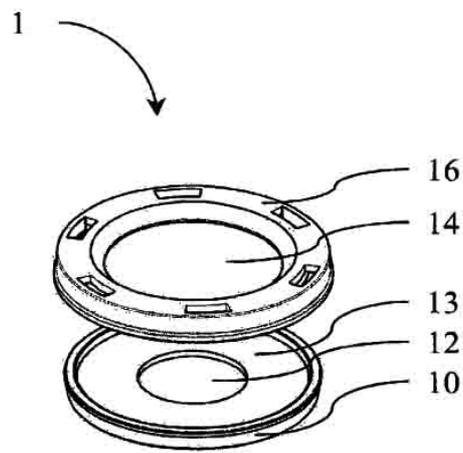
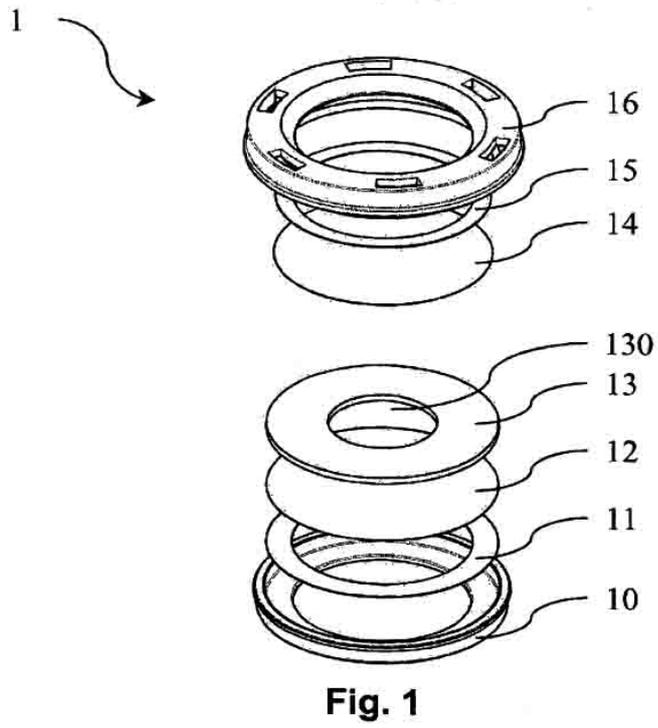
**[0031]** La fig. 5 muestra finalmente una vista en perspectiva de la primera realización del portamuestras 1 según la invención en su estado cerrado.

**[0032]** La fig. 6 muestra una vista en perspectiva de una segunda realización de un portamuestras 2 según la invención. El portamuestras 2 difiere de la primera realización (véase la fig. 1-5) del portamuestras según la invención esencialmente en que comprende un separador 23 que tiene una pluralidad de aberturas 230 para recibir diferentes muestras biológicamente activas. Una parte inferior 10 y una tapa 16 confinan el separador 23. De forma similar a la primera realización del portamuestras 1 según la invención, la segunda realización del portamuestras 2 comprende también una primera y una segunda membrana, conectadas por capas adhesivas primera y segunda a la parte inferior 10 y la tapa 16, respectivamente.

**[0033]** Las fig. 7 y 8 muestran una vista en perspectiva de una realización de una placa múltiple 3 según la invención. La placa múltiple 3 comprende varios rebajes 30, estando cada rebaje 30 preparado para alojar un portamuestras 1 tal como se describe anteriormente. La placa múltiple 3 puede recibir tantos portamuestras 1 como se necesite, pero está limitada al número de rebajes 30 disponibles en la placa múltiple 3. La parte inferior 10 (véanse las fig. 1-6) de cada portamuestras 1 puede estar formada alternativamente por el rebaje 30 correspondiente de la placa múltiple 3. De este modo, pueden prepararse placa múltiples preensambladas a las que sólo deben conectarse las tapas con ayuda de conexión por ajuste a presión.

**REIVINDICACIONES**

1. Portamuestras (1; 2) para muestras biológicamente activas, en particular para muestras tóxicas y especialmente para muestras altamente tóxicas, que comprende una parte inferior (10), una primera membrana (12), un separador (13; 23), una segunda membrana (14) y una tapa (16), en el que la parte inferior (10) y la tapa (16) pueden conectarse de tal manera que la primera membrana (12), el separador (13; 23) y la segunda membrana (14) están confinados entre la parte inferior (10) y la tapa (16), **caracterizado porque** la parte inferior (10) y la tapa (16) comprenden medios para una conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior (10) y la tapa (16).
- 10 2. Portamuestras según la reivindicación 1, en el que los medios para la conexión por bloqueo de forma no desprendible de la parte inferior (10) y la tapa (16) comprenden medios de ajuste a presión (100, 160).
3. Portamuestras según la reivindicación 2, en el que los medios de ajuste a presión comprenden una entalladura (100) en la parte inferior (10) y mordazas deformables de forma resiliente (160) en la tapa (16).
- 15 4. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el separador (13; 23) comprende al menos una abertura circular (130; 230) para el paso de rayos X.
5. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el portamuestras (1; 2) comprende una primera capa adhesiva (11) entre la parte inferior (10) y la primera membrana (12) y una segunda capa adhesiva (15) entre la tapa (16) y la segunda membrana (14).
- 20 6. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la parte inferior (10) y la tapa (16) están hechas de plástico, preferentemente de polioximetileno, polipropileno o polieteretercetona.
- 25 7. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la tapa (16) está equipada con una junta tórica (161).
8. Portamuestras según la reivindicación 7, en el que la junta tórica (161) está integrada en la tapa (16) durante la fabricación de la misma de manera que forma una parte integral de la misma.
- 30 9. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la primera y la segunda membranas (12, 14) comprenden un material permeable a los rayos X, por ejemplo Mylar o Kapton.
- 35 10. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la parte inferior (10) y la tapa (16) tienen una forma circular.
11. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las mordazas deformables de forma resiliente (160) están dispuestas de forma equidistante en la tapa (16), cuando se miran en dirección circunferencial.
- 40 12. Portamuestras según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el separador (23) comprende una pluralidad de aberturas (230) para recibir diferentes muestras biológicamente activas.
- 45 13. Placa múltiple (3) que comprende varios rebajes (30), con cada rebaje (30) alojando un portamuestras (1; 2) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Placa múltiple que comprende varios rebajes, con cada rebaje alojando un portamuestras (1; 2) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y con la parte inferior (10) de cada portamuestras (1; 2) formada por el rebaje correspondiente de la placa múltiple.
- 50



**Fig. 2**

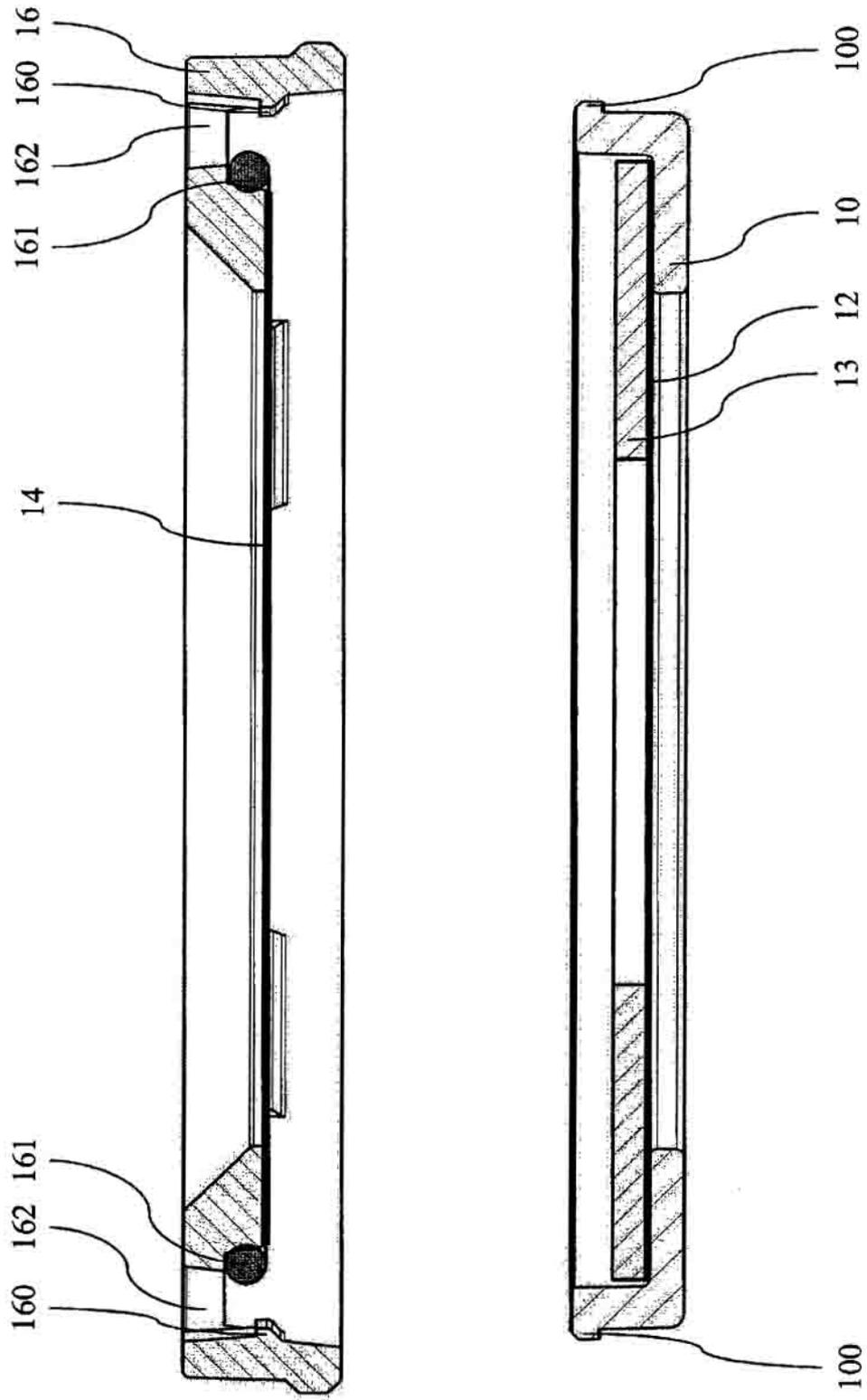


Fig. 3

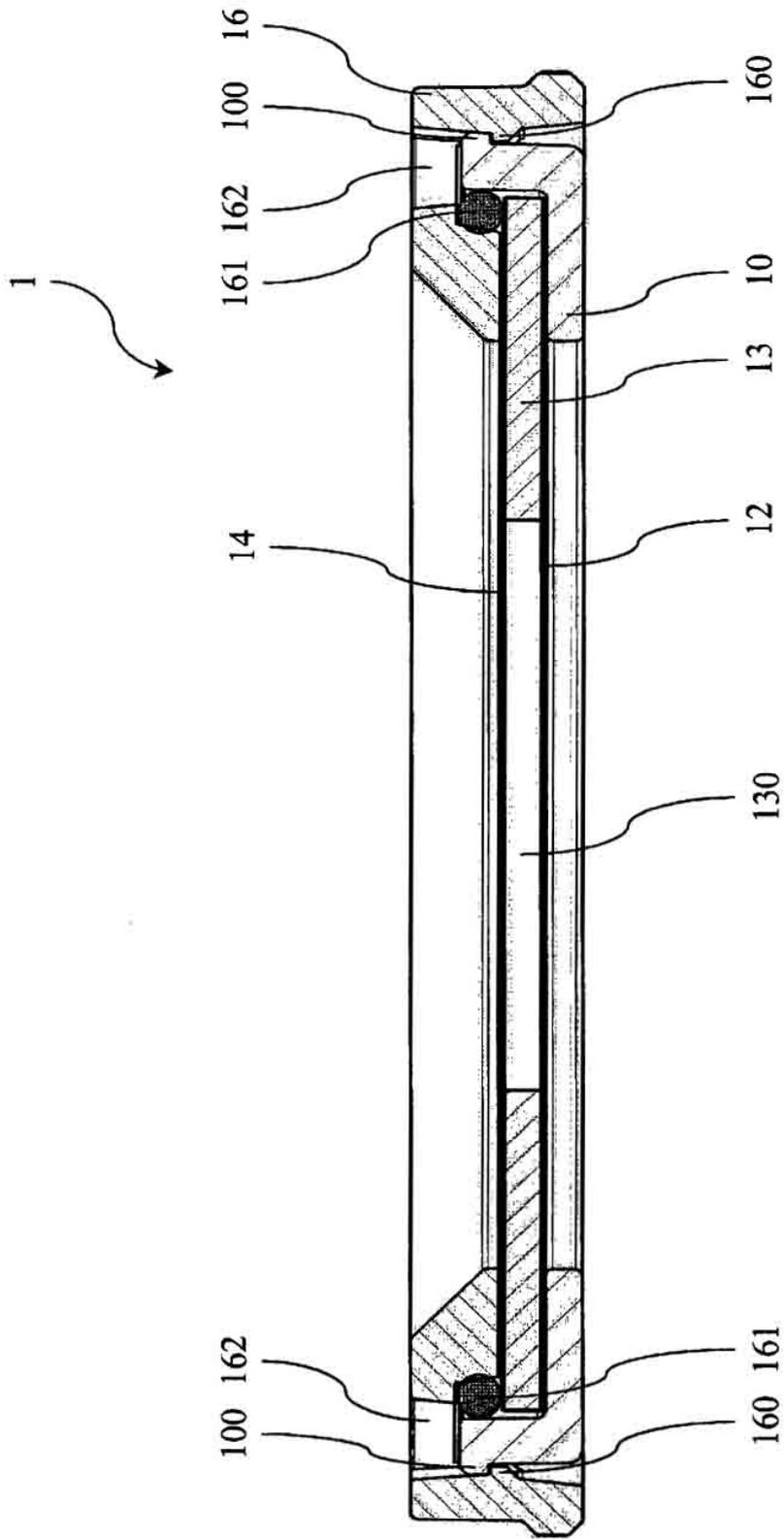
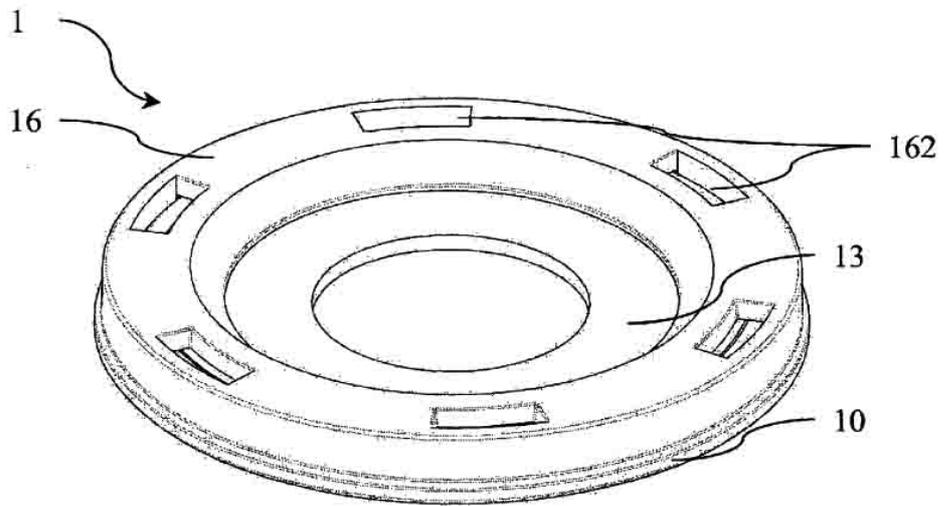
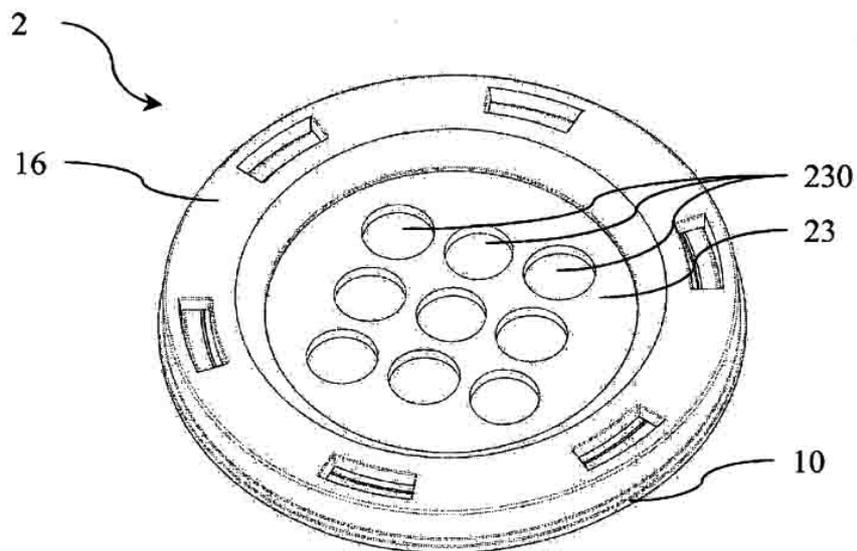


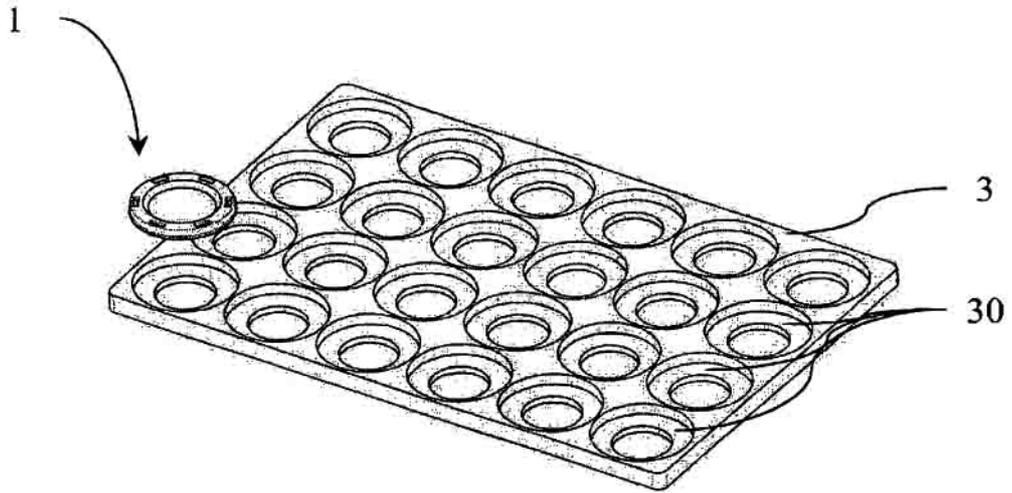
Fig. 4



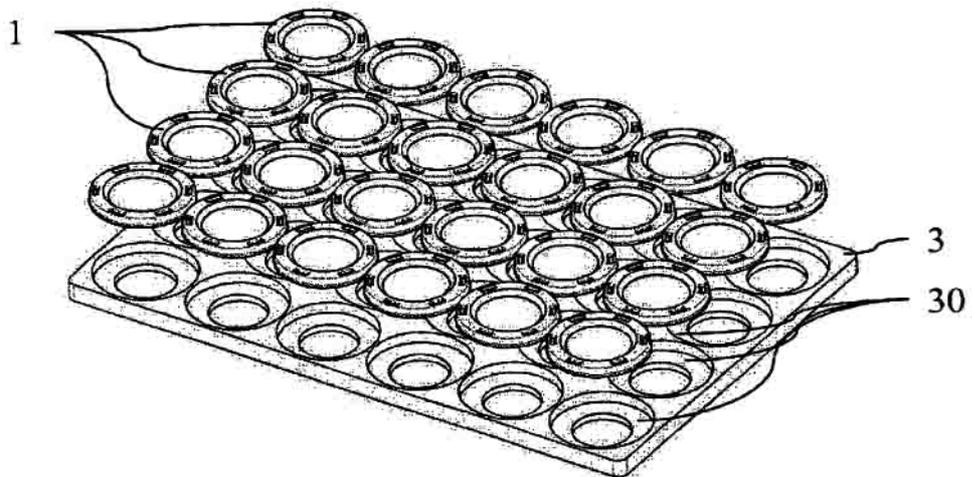
**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**