

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 420**

51 Int. Cl.:

B25J 21/02 (2006.01)

G01N 1/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2004 E 04741139 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1673609**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para el manejo de una muestra criogénica**

30 Prioridad:

18.07.2003 DE 10332799

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

22.12.2014

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**FUHR, GÜNTER R.;
SCHÖN, UWE;
ZIMMERMANN, HEIKO y
OH, YOUNG-JOO**

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 525 420 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

Dispositivo y procedimiento para el manejo de una muestra criogénica.

5 La invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento para el manejo de una muestra, en particular para el procesamiento, el examen o la introducción o la extracción de una muestra criogénica de acuerdo con los preámbulos de las reivindicaciones 1 ó 12.

10 En el campo de la biología, de la farmacología, de la medicina y de la biotecnología es sabido cómo congelar muestras de material biológico conservando la vitalidad del material de la muestra a temperaturas de nitrógeno líquido. Tales muestras se denominan también muestras criogénicas y, habitualmente, se almacenan y transportan en recipientes para muestras, introduciéndose los recipientes para muestras, para la congelación de las muestras, en los denominados tanques criogénicos en los que se encuentra nitrógeno líquido. Sin embargo, durante la introducción de los recipientes para muestras en los tanques criogénicos y durante la posterior extracción de los recipientes para muestras de los tanques criogénicos surgen distintos problemas que se describen brevemente a continuación.

15 Por un lado, los tanques criogénicos se tienen que abrir para la introducción o la extracción de los recipientes para muestras con las muestras criogénicas situadas en su interior, pudiendo introducirse en el tanque criogénico humedad del aire que circunda al tanque criogénico, lo que conduce a una formación de hielo en el tanque criogénico.

20 Por otro lado, los recipientes para muestras extraídos del tanque criogénico durante su extracción del tanque criogénico se ponen en contacto con el aire que circunda al tanque criogénico, relativamente caliente y húmedo, lo que conduce a condensaciones y, posteriormente, a formaciones de hielo en los recipientes para muestras extraídos. Esta formación de hielo es indeseada, ya que dificulta la identificación de los recipientes para muestras y la automatización de los procesos de manejo y requiere una descongelación, retirada por frotamiento o retirada de otra manera de la escarcha formada sobre el recipiente para muestras o de la cobertura de hielo. Además, la formación de hielo en los recipientes para muestras también puede hacer inaccesibles los contactos eléctricos en los recipientes para muestras y helar los dispositivos mecánicos móviles en los recipientes para muestras.

30 Además, el contacto de las muestras criogénicas con el aire ambiental que contiene gérmenes puede conducir a una contaminación, lo que también es indeseado.

Sin embargo, los problemas que se han descrito anteriormente no solamente surgen durante la introducción y la extracción de recipientes para muestras en tanques criogénicos, sino también durante el manejo o procesamiento de otro tipo de recipientes para muestras con muestras criogénicas cuando los mismos se ponen en contacto con el aire circundante.

35 Por la patente US-A-4 680 945 es conocido un dispositivo o un procedimiento de acuerdo con el preámbulo de las reivindicaciones independientes. Sin embargo, en este caso del gas protector licuado pueden desgasificarse también bacterias, virus y otras partículas. Además, en cuanto al estado de la técnica se ha de hacer referencia a las patentes FR 772 020 A y US-A-3 267 830.

40 Por tanto, la invención se basa en el objetivo de evitar, en un dispositivo genérico o un procedimiento genérico, que se desgasifiquen del gas protector licuado bacterias, virus y otras partículas.

Este objetivo se resuelve mediante un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 y un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12.

45 La invención comprende la enseñanza técnica general de evitar, durante el manejo de muestras o recipientes para muestras, un contacto con el aire circundante, relativamente húmedo, que la mayoría de las veces contiene gérmenes, para que no pueda aparecer una formación de hielo en las muestras o en los recipientes para muestras y para que las muestras no se contaminen.

50 En el marco de este concepto inventivo general se puede evitar la formación de hielo en los recipientes para muestras o en las muestras y su contaminación de distintos modos, tal como se explica a continuación.

Para esto, una posibilidad consiste en rodear las muestras o los recipientes para muestras durante el manejo con un gas protector para evitar un contacto directo con el aire ambiental

relativamente húmedo. En el caso del gas protector se trata, preferentemente, de nitrógeno gaseoso que de por sí se utiliza para la refrigeración de las muestras criogénicas y que, por tanto, se puede emplear sin una gran complejidad adicional también como gas protector para las muestras o para los recipientes para muestras. Sin embargo, la invención con respecto al gas protector a usar no está limitada al nitrógeno, sino que se puede realizar básicamente también con otros gases protectores que eviten una formación de hielo en las muestras o en los recipientes para muestras.

Otra posibilidad para evitar una formación de hielo en las muestras o en los recipientes para muestras consiste en refrigerar el gas ambiental que circunda a las muestras o los recipientes para muestras para reducir el gradiente de temperatura entre el gas ambiental y la superficie de las muestras o los recipientes para muestras y contrarrestar, por ello, condensaciones en las muestras o en los recipientes para muestras.

Además, existe la posibilidad de secar el gas ambiental que circunda a las muestras o a los recipientes para muestras para evitar una formación de hielo en las muestras o en los recipientes para muestras.

Sin embargo, las técnicas que se han descrito anteriormente para evitar una formación de hielo no se excluyen mutuamente, sino que se pueden emplear también en cualquier combinación entre sí.

Por tanto, el gas protector en el marco de la invención puede cumplir distintas funciones, en concreto la refrigeración, el secado y la protección frente a una contaminación.

Para el secado, la refrigeración y/o para la sustitución del gas ambiental que circunda a la muestra o a los recipientes para muestras, el dispositivo de acuerdo con la invención presenta un equipo de climatización, habiéndose de entender la expresión usada en el marco de la invención de un equipo de climatización de modo general. Por ejemplo, la función del equipo de climatización se puede cumplir también por nitrógeno líquido que está contenido en un tanque criogénico que sirve para el almacenamiento de las muestras y que reemplaza, al menos parcialmente, el gas ambiental de la muestra o del recipiente para muestras y que, por ello, protege a la muestra o al recipiente para muestras. En este caso, el equipo de climatización está compuesto por las piezas constructivas que posibilitan una desgasificación del nitrógeno líquido del tanque criogénico al entorno de la muestra o del recipiente para muestras.

De acuerdo con la invención está previsto un recipiente protector que aloja la muestra o el recipiente para muestras durante el manejo, estando unido el equipo de climatización con el recipiente protector para secar, para refrigerar y/o para reemplazar con el gas protector el gas ambiental que se encuentra en el recipiente protector. En el recipiente protector, en este caso, por tanto se crea preferentemente una atmósfera artificial que evita una formación de hielo en la muestra o en el recipiente para muestras.

El recipiente protector puede estar configurado, por ejemplo, como campana protectora o cubierta protectora, presentando la cubierta protectora o campana protectora preferentemente en su lado inferior una abertura para introducir o para extraer la muestra o el recipiente para muestras. Una cubierta protectora o campana protectora de este tipo se puede aplicar sobre la muestra o el recipiente para muestras, para proteger los mismos durante un manejo posterior. Sin embargo, también es posible que se aplique la cubierta protectora o campana protectora sobre un tanque criogénico, de tal manera que la abertura de extracción del tanque criogénico se encuentre en el interior de la cubierta protectora o campana protectora y, por ello, esté asimismo protegida.

En una variante de la invención, la cubierta protectora o campana protectora es transitable, de tal manera que un operario en el interior de la cubierta protectora o campana protectora puede efectuar el manejo de la muestra o del recipiente para muestras.

En el caso de un recipiente protector transitable de este tipo, es ventajoso que el dispositivo de acuerdo con la invención presente una alimentación de aire respirable para el operario que se encuentra en el recipiente protector, pudiendo consistir esta alimentación de aire respirable, en el caso más sencillo, en un tubo flexible para aire respirable que conecta al operario con el lado exterior del recipiente protector.

Por el contrario, en otra variante de la invención el recipiente protector es portátil, de tal modo que incluso durante el transporte de una muestra o de un recipiente para muestras se puede evitar

una formación de hielo.

5 De acuerdo con la invención, el equipo de climatización que se ha mencionado anteriormente para el recipiente protector presenta una fuente de gas protector para llenar el recipiente protector, al menos parcialmente, con el gas protector, evitando el gas protector una alteración de la muestra durante su manejo. Una fuente de gas protector de este tipo puede presentar, por ejemplo, un depósito de gas protector al menos parcialmente abierto en el que se encuentra el gas protector en forma licuada, desgasificándose el gas protector licuado al recipiente protector. Por ejemplo, en el depósito de gas protector puede encontrarse nitrógeno líquido que se desgasifica al recipiente protector a causa del calor ambiental.

10 Además, puede estar previsto un elemento calefactor que calienta el gas protector licuado situado en el depósito del gas protector y, por ello, favorece y acelera la desgasificación. Un elemento calefactor de este tipo puede estar compuesto, por ejemplo, de un calefactor de corriente eléctrica, sin embargo, son posibles también otras formas constructivas del elemento calefactor.

15 Además, el depósito de gas protector presenta un elemento de filtro para retener, durante la desgasificación del gas protector, bacterias, virus y otras partículas que se encuentran en el gas protector licuado.

20 Además, es ventajoso que el recipiente protector presente una pared del recipiente al menos parcialmente transparente para posibilitar un control visual durante el manejo de la muestra. Esto se puede conseguir, por ejemplo, estando compuesta la pared del recipiente por completo de vidrio o por un plástico transparente, sin embargo, también es posible que en la pared del recipiente por lo demás no transparente estén aplicadas únicamente ventanas de visualización individuales.

Además, en el lado superior del recipiente protector está dispuesta preferentemente una abertura de salida, a través de la cual se puede conducir el exceso de gas protector al exterior.

25 En ese caso, es razonable que a la abertura de salida en el lado exterior del recipiente protector esté conectado un tubo de evacuación que presenta una abertura de la desembocadura situada fuera del recipiente protector y dirigida hacia abajo. Esta orientación de la abertura de la desembocadura del tubo de evacuación evita, de modo ventajoso, que pueda entrar desde el exterior aire en el recipiente protector.

30 En un ejemplo de realización preferente de la invención, el recipiente protector presenta además una zona de intervención estanca al gas o reducida en cuanto al intercambio de gas, para que se pueda manejar la muestra o el recipiente para muestras situado en el recipiente protector desde el exterior por un operario.

35 Además, el dispositivo de acuerdo con la invención puede presentar una compuerta estanca al gas o reducida en cuanto al intercambio de gas para poder introducir la muestra o el recipiente para muestras u otras piezas en el recipiente protector o poder extraerlos del mismo.

En una variante de la invención, esta compuerta comprende, al menos, una abertura en el recipiente protector y una cortina flexible que cubre la abertura.

Un diseño de este tipo de compuerta, por un lado, ofrece la ventaja de que para abrir y cerrar la compuerta no sea necesaria ninguna etapa independiente de manejo.

40 Por otro lado, este diseño de la compuerta posibilita una introducción y extracción prácticamente continua de piezas, lo que es importante, por ejemplo, durante un funcionamiento automático en un tren de cintas transportadoras, desplazándose las muestras criogénicas de un puesto de trabajo a un puesto de trabajo.

45 El gas protector frío situado en el recipiente protector, por norma general, conduce a un enfriamiento correspondiente de la pared del recipiente, lo que puede producir condensaciones a causa del frío de su lado exterior.

50 En una variante de la invención, el recipiente protector, por tanto, presenta una pared de recipiente calentable para evitar tales condensaciones a causa del frío en el lado exterior de la pared del recipiente. El calentamiento de la pared del recipiente se puede realizar, por ejemplo, mediante soplado, sin embargo, se pueden emplear también otros procedimientos de calentamiento para calentar la pared del recipiente.

En otra variante de la invención, la pared del recipiente por el contrario está aislada

térmicamente para reducir la condensación a causa del frío en el lado exterior de la pared del recipiente. Por ejemplo, la pared del recipiente puede estar fabricada para este fin a partir de plexiglás, encontrándose el espesor de pared preferentemente en el intervalo de 8 a 15 mm para conseguir un efecto aislante suficiente.

5 Además, en el recipiente protector puede estar dispuesta una lámpara de UV para esterilizar el espacio interno del recipiente protector.

Adicionalmente existe también la posibilidad de disponer en el recipiente protector una cámara para supervisar la muestra o el recipiente para muestras.

10 Además, también se tiene que mencionar que el concepto técnico general que se ha descrito al principio se puede realizar también sin un recipiente protector. Por ejemplo, se puede soplar sobre la muestra o el recipiente para muestras un gas protector para desplazar el aire ambiental relativamente húmedo que por lo demás se encuentra en el entorno de la muestra o del recipiente para muestras. Además, la muestra o el recipiente para muestras también pueden estar circundados por una cortina de gas protector que se genera por toberas de soplado adecuadas.

15 A continuación, se describe otra variante de un equipo de refrigeración de acuerdo con la invención, en primer lugar de una manera general.

20 Este equipo de refrigeración de acuerdo con la invención presenta, para el alojamiento de artículos de refrigeración, un espacio de refrigeración que está delimitado por una pared interna y una pared externa, encontrándose entre la pared interna y la pared externa un espacio intermedio en el que desemboca una conducción de entrada de refrigerante. El refrigerante (por ejemplo, nitrógeno líquido), por tanto, en este caso no se introduce directamente en el espacio de refrigeración, sino en el espacio intermedio entre la pared interna y la pared externa del espacio de refrigeración, siendo la pared interna permeable para el refrigerante, de tal manera que el refrigerante penetra desde el espacio interior entre la pared externa y la pared interna a través de la pared interna en el espacio de refrigeración.

25 Preferentemente, en el espacio intermedio entre la pared interna y la pared externa del espacio de refrigeración está dispuesto un material de amortiguación que recoge, de modo temporal, el refrigerante introducido en el espacio intermedio y que lo cede de una manera continua al espacio de refrigeración a través de la pared interna.

30 Por tanto, el material de amortiguación preferentemente es poroso para poder almacenar temporalmente, por ejemplo, nitrógeno líquido.

35 La pared externa del espacio de refrigeración, a diferencia de la pared interna del espacio de refrigeración, preferentemente es impermeable para el refrigerante para evitar una salida del refrigerante al exterior hacia el entorno. Por lo demás, la pared externa preferentemente es térmicamente aislante para evitar un enfriamiento del entorno o un calentamiento del equipo de refrigeración.

40 La pared interna del espacio de refrigeración, por el contrario, está compuesta preferentemente de un material térmicamente conductor tal como, por ejemplo, metal, para mejorar la transmisión de calor del espacio de refrigeración situado en el interior al refrigerante situado en el espacio intermedio. Además, es ventajoso que el material de la pared interna no solamente presente una buena conductividad térmica, sino que también posea una elevada capacidad de calor específico, de tal manera que la pared interna con su capacidad térmica como amortiguador térmico contrarresta variaciones indeseadas de la temperatura.

45 En un ejemplo de realización preferente de la invención, la pared interna esencialmente tiene una forma de rejilla, de tal manera que el refrigerante situado en el espacio intermedio puede desgasificarse sustancialmente sin impedimentos al espacio de refrigeración.

50 Además, el espacio de refrigeración, en un ejemplo de realización preferente de la invención, posee forma de cubeta y presenta en su lado superior un borde perimetral, presentando la conducción de entrada de refrigerante preferentemente un distribuidor de refrigerante que se extiende a lo largo del borde perimetral del espacio de refrigeración y que introduce el refrigerante, distribuido a lo largo de su longitud, en el espacio intermedio entre la pared interna y la pared externa del espacio de refrigeración. En este caso, por tanto, el refrigerante se introduce de una manera uniforme en el espacio intermedio entre la pared interna y la pared externa del espacio de refrigeración lo que, ventajosamente, conduce a una distribución uniforme de la temperatura en el espacio de refrigeración,

ya que el espacio de refrigeración es refrigerado uniformemente desde todos los lados.

Además, en el marco de la invención existe la posibilidad de que en el espacio de refrigeración esté dispuesto un elemento calefactor para calentar el espacio de refrigeración o descongelar los artículos refrigerados situados en el espacio de refrigeración. Preferentemente, este elemento calefactor está dispuesto debajo de o en una placa calefactora, presentando la placa calefactora de preferencia numerosos pasos que posibilitan una circulación del gas.

En este caso existe la posibilidad de aplicar sobre el espacio de refrigeración una campana protectora retirable para evitar la penetración de la humedad en el espacio de refrigeración. Preferentemente, esta campana protectora es al menos parcialmente transparente para posibilitar un control visual de los artículos refrigerados situados en el espacio de refrigeración.

En un ejemplo de realización preferente de la invención, la campana protectora presenta una compuerta para muestra, a través de la cual se puede introducir los artículos de refrigeración en el espacio de refrigeración o se pueden extraer del espacio de refrigeración, evitando sustancialmente la compuerta para muestra un intercambio de calor con el entorno.

Además, en el lado inferior de la campana protectora y/o en el lado superior del espacio de refrigeración puede estar dispuesta una salida para gas frío, a través de la cual puede escapar el refrigerante o el gas frío del espacio de refrigeración. Esta salida para gas frío origina un gran gradiente de temperatura a la altura de la salida para gas frío, siendo la temperatura por encima de la salida para gas frío sustancialmente mayor que por debajo de la salida para gas frío. De este modo se evita ventajosamente un empañado de la campana protectora.

Además, en el marco de la invención se realiza preferentemente una regulación de la temperatura en el espacio de refrigeración. Para ello, el equipo de refrigeración de acuerdo con la invención presenta, preferentemente, un sensor de temperatura dispuesto en el espacio de refrigeración para medir o para regular la temperatura en el espacio de refrigeración. Entonces, como medio de ajuste para ajustar la temperatura está prevista preferentemente una válvula de refrigerante controlable que ajusta la cantidad del refrigerante suministrado o la corriente de refrigerante. La regulación de la temperatura en sí se realiza entonces a través de un regulador de temperatura que está unido, en el lado de entrada, al sensor de temperatura y que, en el lado de salida, controla la válvula de refrigerante de modo correspondiente a un valor teórico de temperatura predefinido.

En este caso, el control de la válvula de refrigerante a través del regulador de temperatura se puede realizar a través de un sincronizador que abre y cierra alternativamente la válvula de refrigerante, predefiniéndose los tiempos de apertura y cierre de la válvula de refrigerante por el sincronizador y ajustándose por el regulador de temperatura. En este caso, por tanto, el suministro de refrigerante se realiza de una manera discontinua al abrirse y cerrarse alternativamente la válvula de refrigerante.

Preferentemente, el sensor de temperatura para registrar la temperatura en el espacio de refrigeración, en este caso, está dispuesto en la posición de procesamiento del espacio de refrigeración para medir o para regular la temperatura de procesamiento óptima en el espacio de refrigeración.

El regulador de temperatura regula la temperatura en el espacio de refrigeración, por tanto, preferentemente de tal manera que en el fondo del espacio de refrigeración no se crea ningún lago de refrigerante.

Además, se ha de mencionar que en el caso del refrigerante se trata, preferentemente, de nitrógeno líquido, no estando limitada sin embargo la invención al nitrógeno como refrigerante, sino pudiéndose realizar también con otros refrigerantes líquidos o gaseosos que se pueden introducir en el espacio intermedio entre la pared interna y la pared externa del espacio de refrigeración.

El equipo de refrigeración de acuerdo con la invención se puede emplear para distintos intervalos de temperaturas tales como, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$, pudiendo comprender los intervalos de temperaturas que se han mencionado anteriormente, por ejemplo, un ancho de banda de $\pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ es ventajosa debido a que la temperatura de crecimiento de las células biológicas entonces es óptima. Por el contrario, una temperatura $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ofrece la ventaja de que los procesos fisiológicos en las células están ralentizados. En caso de una manipulación de células a una temperatura de menos de $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, el daño celular es menor (por ejemplo, con Tropsia y DMSO).

Finalmente, la invención comprende no solamente el equipo de refrigeración que se ha descrito anteriormente como aparato, sino también el uso de un equipo de refrigeración de este tipo para el examen, el procesamiento y/o la manipulación de una muestra criogénica.

5 Otros perfeccionamientos ventajosos de la invención están indicados en las reivindicaciones dependientes o se explican con mayor detalle a continuación junto con la descripción de los ejemplos de realización preferentes de la invención mediante las figuras. Muestran:

- La Figura 1, una cubierta protectora de acuerdo con la invención en una representación en perspectiva,
- 10 La Figura 2, un ejemplo de realización alternativo de una compuerta de la cubierta protectora mostrada en la Figura 1 en una vista en perspectiva
- La Figura 3, un ejemplo de realización alternativo de un dispositivo de acuerdo con la invención con un recipiente protector cilíndrico,
- La Figura 4, una vista en sección lateral de una campana de tanque criogénico transitable,
- 15 La Figura 5, un ejemplo de realización, no de acuerdo con la invención, de una campana de tanque criogénico de este tipo,
- La Figura 6, un ejemplo de realización sencillo de una campana protectora portátil en una vista lateral,
- 20 La Figura 7, una vista en perspectiva de un ejemplo de realización alternativo de un dispositivo de acuerdo con la invención,
- La Figura 8, una vista en perspectiva de un ejemplo de realización preferente del equipo de refrigeración de acuerdo con la invención con una campana protectora aplicada,
- La Figura 9, una vista en perspectiva de la campana protectora de la Figura 8 en el estado retirado,
- 25 La Figura 10, una vista en sección transversal de la estructura de la pared del espacio de refrigeración en el equipo de refrigeración de la Figura 8,
- La Figura 11, una representación en perspectiva simplificada del suministro de refrigerante en el equipo de refrigeración de la Figura 8 así como
- 30 La Figura 12, un esquema equivalente de técnica de regulación del equipo de refrigeración de la Figura 8.

La vista en sección transversal en la Figura 1 muestra una cubierta protectora 1 de plexiglás con un espesor de pared de 12 mm y con una sección transversal esencialmente parabólica, estando cerrados los lados frontales de la cubierta protectora 1 a ambos lados por, respectivamente, una pared terminal 2.

35 En las paredes terminales 2 está fijado, en la zona superior respectivamente, un asidero 3, de tal manera que la cubierta protectora 1 se puede elevar y desplazar por un operario.

Además, se ha de mencionar que la pared de la cubierta protectora 1 es completamente transparente, lo que posibilita al operario un control visual del espacio interno de la cubierta protectora 1.

40 En su lado inferior, la cubierta protectora 1 presenta una junta 4 perimetral que hermetiza la cubierta protectora 1 después de su aplicación sobre una superficie de laboratorio 5.

Además, la cubierta protectora 1, en la parte parabólica de su pared de recipiente, presenta dos zonas de intervención 6, a través de las cuales el operario situado en el exterior puede trabajar en el espacio interior de la cubierta protectora 1.

45 Además, la cubierta protectora 1 presenta una compuerta 7 reducida en cuanto al intercambio de gas que está configurada como cajón y está dispuesta en la pared terminal 2 de la cubierta protectora 1. En su lado superior, la compuerta 7 presenta una tapa 8 que, para la introducción o para

la extracción de una pieza, se puede plegar hacia arriba desde la cubierta protectora 1.

5 Sobre la superficie de laboratorio 5 se encuentra, como equipo de climatización, una cubeta 9 que está llena de nitrógeno líquido 10. Después de la aplicación de la cubierta protectora 1 sobre la cubeta 9, el nitrógeno que se desgasifica de la cubeta 9 llena el espacio interior de la cubierta protectora 1 y, a este respecto, sirve de gas protector, tal como se describe más adelante con detalle.

En este caso, en la cubeta 9 está dispuesto un elemento calefactor 11 eléctrico para calentar el nitrógeno líquido 10 situado en la cubeta 9 y acelerar, por ello, la desgasificación del nitrógeno.

10 Además, en el lado superior de la cubierta protectora 1 está dispuesta una abertura de salida a la cual está conectado un tubo de evacuación 12, a través del cual se puede conducir el exceso de gas de nitrógeno fuera del espacio interior de la cubierta protectora 1.

En este caso, el tubo de evacuación 12 presenta forma de U, estando dirigida la abertura de la desembocadura libre del tubo de evacuación 12 hacia abajo para evitar la entrada de aire ambiental relativamente húmedo en el espacio interior de la cubierta protectora 1.

15 La cubierta protectora 1 que se ha descrito anteriormente se puede aplicar sobre un recipiente para muestras criogénicas, no representado por motivos de simplificación, evitando la desgasificación de gas de nitrógeno de la cubeta 9 que, en caso de una extracción de una muestra criogénica del recipiente para muestras criogénicas, se produzcan condensaciones o incluso formaciones de hielo en la muestra criogénica.

20 La vista en perspectiva de la Figura 2 muestra un ejemplo de realización alternativo de una compuerta 7' que se puede emplear en lugar de la compuerta 7 mostrada en la Figura 1. La compuerta 7' coincide sustancialmente con la compuerta 7 mostrada en la Figura 1, de tal manera que para piezas constructivas correspondientes se usan las mismas referencias que, sin embargo, están indicadas por un apóstrofo para su diferenciación.

25 Una particularidad de la compuerta 7' en comparación con la compuerta 7 consiste en que la misma no está configurada como un cajón desplazable, sino que está alojada de manera giratoria en la pared terminal 2'.

30 El ejemplo de realización representado en la Figura 3 de un dispositivo de acuerdo con la invención coincide sustancialmente con el ejemplo de realización mostrado en la Figura 1 y descrito anteriormente, de tal manera que para evitar repeticiones se hace referencia sustancialmente a la anterior descripción de la Figura 1 y para piezas constructivas correspondientes se usan las mismas referencias que, sin embargo, están indicadas por dos apóstrofes para su diferenciación.

35 Una particularidad de este ejemplo de realización consiste en que se usa un recipiente protector 1" cilíndrico en lugar de la cubierta protectora 1 parabólica, estando dispuesto el recipiente protector 1" de manera estática sobre una cubeta aislante 13" que aísla térmicamente el recipiente protector 1".

40 Además, el recipiente protector 1" presenta en los dos lados frontales, respectivamente, una compuerta para la extracción o para la introducción de piezas, estando compuestas las dos compuertas respectivamente de una abertura en el lado frontal del recipiente protector 1" y una cortina flexible 14", 15" que cubre de modo flexible la respectiva abertura y evita, por ello, la penetración de aire relativamente húmedo desde el exterior al interior del recipiente protector 1".

Además, en el dibujo está representada sólo una única zona de intervención 6" que desemboca en el lado interior del recipiente protector 1" en un guante de goma 16", sin embargo, adicionalmente está prevista otra zona de intervención que no está representada por motivos de simplificación.

45 En una zona inferior del recipiente protector 1" se encuentra nitrógeno licuado 10" que se calienta por un elemento calefactor 11", de tal manera que el gas de nitrógeno se desgasifica al espacio interior del recipiente protector 1".

Por encima del nitrógeno licuado 10" se encuentra una plataforma de trabajo 17" con orificios para el paso del gas de nitrógeno que desgasifica desde abajo.

50 Durante el funcionamiento se pueden introducir recipientes para muestras criogénicas con muestras criogénicas situadas en su interior en el espacio interior del recipiente protector 1" y manipularse en el interior del recipiente protector 1", sin que exista riesgo de condensaciones o

formaciones de hielo en los recipientes para muestras criogénicas.

El dibujo en sección transversal de la Figura 4 muestra, en primer lugar, un tanque criogénico 18 convencional en el que se encuentra, en el lado inferior, nitrógeno licuado 19.

5 En el tanque criogénico 18 están suspendidos varios recipientes para muestras criogénicas 20 que se refrigeran por el nitrógeno licuado 19 y que contienen, respectivamente, numerosas muestras criogénicas.

10 En su lado superior, el tanque criogénico 18 presenta una abertura de tanque que se puede cerrar por una tapa de tanque 21, estando representada la tapa de tanque 21 en el dibujo en una posición elevada, en la que se extrae un recipiente para muestras criogénicas 22 a través de la abertura de tanque del tanque criogénico 18.

15 En el caso de una extracción de este tipo del recipiente para muestras criogénicas 22, convencionalmente existe el riesgo de que penetre humedad del aire desde el aire ambiental en el tanque criogénico 18, lo que conduce a formaciones indeseadas de hielo en el tanque criogénico 18. Además, en los procedimientos convencionales de extracción pueden aparecer en el recipiente para muestras criogénicas 22 condensaciones y posteriormente formación de hielo, lo que también es indeseado.

20 Para evitar estos efectos indeseados, la invención presenta una campana de tanque criogénico 23 que se puede elevar a través de un cable de accionamiento 24 y a continuación se puede aplicar sobre la abertura de tanque del tanque criogénico 18, hermetizando una junta 25 la abertura de tanque del tanque criogénico 18.

Mediante otro cable de accionamiento 26, entonces, se puede elevar a través de dos poleas de inversión la tapa de tanque 21 del tanque criogénico 18 para dejar libre la abertura de tanque del tanque criogénico 18 para una extracción del recipiente para muestras criogénicas 22.

25 La extracción del recipiente para muestras criogénicas 22 se realiza entonces a través de otro cable de accionamiento 27 que se engancha en un gancho correspondiente en el recipiente para muestras criogénicas 22.

El manejo de los dos cables de accionamiento 26, 27 y la manipulación del recipiente para muestras criogénicas 22 se realizan, en este caso, a través de un operario 28 que puede entrar a través de una escalera mecánica 29 en la campana de tanque criogénico 23 transitable.

30 En este caso, el operario 28 lleva un traje protector y una alimentación de aire respirable 30 que está unida a través de una conducción 31 con una unidad de alimentación dispuesta en el exterior de la campana del tanque criogénico, no estando representada con motivo de la simplificación de la unidad de alimentación.

35 Como alternativa a la alimentación de aire respirable 30 puede estar previsto también un tubo flexible de aire respirable 32 sencillo que está conducido al exterior de la campana de tanque criogénico 23, estando acodada la abertura de la desembocadura libre del tubo flexible de aire respirable 32 en el lado exterior de la campana del tanque criogénico 23 hacia abajo para evitar, en cualquier caso, la entrada de aire ambiental húmedo en la campana de tanque criogénico.

40 En este caso, la climatización del volumen de gas en el interior de la campana de tanque criogénico 23 se realiza a través de un elemento calefactor 33 eléctrico que se hace descender por el operario 28 a través de un cable de accionamiento en el tanque criogénico 18, de tal manera que el elemento calefactor 33 calienta el nitrógeno licuado 19 y, por ello, acelera la desgasificación de gas de nitrógeno al espacio interior de la campana de tanque criogénico 23.

45 Gracias al gas de nitrógeno que se desgasifica se evitan condensaciones o incluso formaciones de hielo en el recipiente para muestras criogénicas 22 extraído.

Además, gracias a la campana de tanque criogénico 23 se evita que durante la apertura de la tapa de tanque 21 entre aire ambiental húmedo en el tanque criogénico 18, lo que conduciría allí también a una formación indeseada de hielo.

50 El ejemplo de realización representado en la Figura 5 coincide sustancialmente con el ejemplo de realización descrito anteriormente y representado en la Figura 4, de tal manera que para evitar repeticiones se hace referencia sustancialmente a la anterior descripción y para piezas constructivas correspondientes se usan las mismas referencias que, sin embargo, están indicadas por

un apóstrofo para su diferenciación.

Una particularidad de este ejemplo de realización consiste en que la campana de tanque criogénico 23' no es transitable.

5 En lugar de ello, la campana de tanque criogénico presenta unas zonas de intervención 34' a través de las cuales el operario 28' puede manipular el recipiente para muestras criogénicas 22' elevado del tanque criogénico 18'.

10 El ejemplo de realización representado en la Figura 6 de un dispositivo de acuerdo con la invención está compuesto, esencialmente, de una campana protectora 35 que está unida a través de una conducción de gas 36 con un recipiente de gas comprimido de nitrógeno 37, desembocando la conducción de gas 36 en la campana protectora 35 en una disposición de toberas 38, a través de la cual se cede nitrógeno al espacio interior de la campana protectora 35.

15 En la campana protectora 35 se encuentran unas bandejas 39 y unos dispositivos de enganche 40 para la sujeción de recipientes para muestras criogénicas 41. Los recipientes para muestras criogénicas 41, en este caso, están dispuestos en el interior de la campana protectora 35 y se protegen por ello por el gas de nitrógeno que fluye desde la disposición de toberas 38, por lo que se evita una condensación en los recipientes para muestras criogénicas 41 o, incluso, una formación de hielo.

20 Finalmente, la Figura 7 muestra otro ejemplo de realización de la invención con un recipiente protector 42, en el que a través de una compuerta 43 se pueden introducir o extraer muestras criogénicas u otras piezas.

A través de una conducción de entrada de gas 44 se introduce, en este caso, gas de nitrógeno en el recipiente protector 42 y allí se dirige sobre un recipiente para muestras criogénicas 45.

25 El recipiente para muestras criogénicas 45, en este caso, se puede manipular a través de dos zonas de intervención 46 desde el exterior por un operario, para lo que, por ejemplo, se puede utilizar una tenaza 47.

En el lado superior del recipiente protector 42 se encuentra una válvula 48 controlable que, al comienzo, posibilita una evacuación de aire relativamente húmedo situado en el recipiente protector 42, siempre que el recipiente protector 42 no esté todavía lleno por completo con gas de nitrógeno.

30 A continuación, la válvula 48 conduce el gas de nitrógeno que sale por el lado superior a través de un tubo flexible 49 a una instalación de aire circulante 50, que introduce el gas de nitrógeno evacuado a través de la válvula 48 de nuevo en el recipiente protector 42.

35 También en este ejemplo de realización, el gas de nitrógeno que circunda al recipiente para muestras criogénicas 45 evita una condensación o, incluso, una formación de hielo en el recipiente para muestras criogénicas 45.

El ejemplo de realización representado en las Figuras 8-12 de un equipo de refrigeración 51 de acuerdo con la invención sirve para atemperar un espacio de refrigeración para el alojamiento de muestras criogénicas durante un examen, una manipulación y/o un procesamiento.

40 Para esto, el equipo de refrigeración 51 presenta una cubeta criogénica 52 con un espacio de refrigeración 53 con forma de cubeta, abierto por la parte superior, estando aplicada sobre la cubeta criogénica 52 una campana protectora 54 retirable que evita la penetración de humedad del entorno al espacio de refrigeración y está representada detalladamente en la Figura 8.

45 La campana protectora 54 presenta, para la introducción de las muestras criogénicas en el espacio de refrigeración 53 y para la extracción de las muestras criogénicas del espacio de refrigeración 53, una compuerta para muestra 55 que está aplicada lateralmente en la campana protectora 54 y que, durante la introducción de las muestras criogénicas o durante la extracción de las muestras criogénicas, evita sustancialmente un intercambio de calor con el entorno y minimiza la humedad en el espacio de refrigeración 53.

50 Además, la campana protectora 54 en su lado superior presenta una lámpara 56 para iluminar el espacio de refrigeración 53 y facilitar, por ello, la manipulación de las muestras criogénicas situadas en el espacio de refrigeración 53.

La propia campana protectora 54 está compuesta, en este caso, de un material transparente, lo cual permite un control visual sencillo por un operario.

5 En el lado anterior biselado de la campana protectora 54 se encuentran dos manguitos de guante 57, 58 convencionales, a través de los cuales un operario puede manipular las muestras criogénicas situadas en el espacio de refrigeración 53 sin intercambio de gas.

10 Además, en el lado posterior de la campana protectora 54 en la parte inferior se encuentran dos aberturas 59, a través de las cuales puede salir gas frío de la campana protectora 54. Las dos aberturas 59 tienen como consecuencia que a la altura de las dos aberturas 59 se ajusta un gran gradiente de temperatura, ya que escapa al exterior gas frío a través de las dos aberturas 59. La atmósfera en la campana protectora 54 por encima de las aberturas 59, por tanto, está esencialmente más caliente que por debajo de las aberturas 59, lo que contrarresta un empañamiento de las paredes internas de la campana protectora 54.

15 En el lado superior de la cubeta criogénica 52 se encuentra, en el lado anterior, además un panel de mando y de visualización 60 en el que se puede visualizar y ajustar la temperatura en el espacio de refrigeración 53.

20 En este caso, la refrigeración del espacio de refrigeración 53 se efectúa mediante nitrógeno líquido que se suministra desde un tanque de nitrógeno (por ejemplo, un recipiente Apollo) a través de una conducción de nitrógeno 61, no desembocando la conducción de nitrógeno 61 directamente en el espacio de refrigeración 53 para evitar la formación de un lago de nitrógeno en el fondo del espacio de refrigeración 53. En lugar de esto, la conducción de nitrógeno 61 desemboca a través de una válvula de refrigerante 62 controlable eléctricamente en una conducción de entrada de refrigerante 63, extendiéndose la conducción de entrada de refrigerante 63 a lo largo del borde perimetral del espacio de refrigeración 53 con forma de cubeta y cediendo, de una manera distribuida a lo largo de la longitud, el nitrógeno líquido.

25 En este caso, el espacio de refrigeración 53 está delimitado por una pared interna 64 con forma de rejilla, compuesta de metal que es rodeada por una pared externa 65, encerrando la pared interna 64 y la pared externa 65 un espacio intermedio en el que está dispuesto un material de amortiguación 66. La conducción de entrada de refrigerante 63 está dispuesta en dirección lateral entre la pared interna 64 y la pared externa 65 por encima del material de amortiguación 66 y presenta 30 unas aberturas de salida dirigidas hacia abajo, a través de las cuales se cede nitrógeno líquido desde el interior de la conducción de entrada de refrigerante 63 al material de amortiguación 66. El material de amortiguación 66 absorbe el nitrógeno líquido y cede el mismo de una manera continua a través de la pared interna 64 con forma de rejilla al espacio de refrigeración 53.

35 En este caso, la válvula de refrigerante 62 trabaja discontinuadamente al abrirse o cerrarse la válvula de refrigerante 62.

El control de la válvula de refrigerante 62 se realiza, en este caso, mediante un sincronizador 67, predefiniéndose el tiempo de apertura $T_{ABIERTO}$ y el tiempo de cierre $T_{CERRADO}$ para la válvula de refrigerante 62 por un regulador 68 para dosificar el refrigerante.

40 La regulación se realiza, en este caso, dependiendo de la temperatura en el espacio de refrigeración 53, la cual se mide por un sensor de temperatura 69, estando dispuesto el sensor de temperatura 69 en la posición de procesamiento del espacio de refrigeración 53.

Por tanto, el sensor de temperatura 69 mide una temperatura T_{REAL} y transmite la misma a un sustractor 70 que, como otra magnitud de entrada, obtiene un valor teórico $T_{TEÓRICA}$ para la temperatura en el espacio de refrigeración 53 y calcula una divergencia teórico-real ΔT .

45 El regulador 68 ajusta entonces el tiempo de apertura $T_{ABIERTO}$ y el tiempo de cierre $T_{CERRADO}$ para la válvula de refrigerante 62 de tal manera que existe la temperatura deseada (por ejemplo, -630 °C) en el espacio de refrigeración 53, sin que se cree un lago de nitrógeno en el fondo del espacio de refrigeración 53.

50 Además, en el fondo del espacio de refrigeración 53 está dispuesta una placa calefactora 71 que posibilita un calentamiento de la muestra criogénica y del espacio de refrigeración 53.

En la placa calefactora 71, en este caso, están dispuestos numerosos pasos 72 pasantes en perpendicular que posibilitan una circulación de gas.

La invención no está limitada a los ejemplos de realización preferentes que se han descrito anteriormente. Más bien, es posible una pluralidad de variantes y modificaciones que usan también el concepto de la invención y, por tanto, se incluyen en el ámbito de protección.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para el manejo de una muestra, en particular para el procesamiento, el examen o la introducción o la extracción de una muestra criogénica, estando circundada la muestra durante el manejo por un gas ambiental con
- 5 - un equipo de climatización (9-11, 10", 11") que refrigera, seca y/o reemplaza, al menos parcialmente, con un gas protector el gas ambiental para evitar durante el manejo una alteración de la muestra por el gas ambiental,
- 10 - un recipiente protector (1, 1") para el alojamiento de la muestra durante el manejo, estando unido el equipo de climatización (9-11, 10", 11") con el recipiente protector (1, 1") para secar, para refrigerar y/o para reemplazar con el gas protector el gas ambiental situado en el recipiente protector (1, 1"),
- una fuente de gas protector (9, 10, 10") lo cual es parte del equipo de climatización (9-11, 10", 11") para llenar el recipiente protector (1, 1"), al menos parcialmente, con un gas protector, evitando el gas protector una alteración de la muestra durante su manejo,
- 15 - presentando la fuente de gas protector (9, 10, 10") un depósito de gas protector (9) al menos parcialmente abierto en el cual se encuentra gas protector licuado que se desgasifica al recipiente protector (1, 1"),
- caracterizado porque**
- 20 - el depósito de gas protector (9) presenta un elemento de filtro para retener bacterias, virus u otras partículas situadas en el gas protector licuado durante la desgasificación.
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** para el calentamiento del gas protector licuado situado en el depósito de gas protector (9) y para favorecer la desgasificación del gas protector está previsto un elemento calefactor (11, 11").
3. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el recipiente protector (1) es móvil y presenta en su lado inferior una abertura para introducir la muestra en el recipiente protector (1) o para extraerla del mismo o para aplicar el recipiente protector (1) sobre la muestra.
- 25 4. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado**
- 30 a) **porque** el recipiente protector (1, 1") presenta una pared de recipiente al menos parcialmente transparente para posibilitar un control visual durante el manejo de la muestra y/o
- b) **porque** en el lado superior del recipiente protector (1, 1") está dispuesta una abertura de salida para la conducción del exceso de gas ambiental al exterior.
5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** a la abertura de salida del recipiente protector (1, 1") en el exterior está conectado un tubo de evacuación (12, 12") que presenta una abertura de desembocadura situada en el exterior del recipiente protector (1, 1") y dirigida hacia abajo.
- 35 6. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado**
- 40 a) **porque** el recipiente protector (1, 1") presenta al menos una zona de intervención (6, 6") estanca al gas o reducida en cuanto al intercambio de gas para poder procesar la muestra situada en el recipiente protector (1, 1") y/o
- b) **porque** para la introducción de la muestra en el recipiente protector (1, 1") y para la extracción de la muestra del recipiente protector (1, 1") está prevista una compuerta (7, 7") estanca al gas o reducida en cuanto al intercambio de gas.
7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado**
- 45 a) **porque** la compuerta comprende de una abertura en el recipiente protector (1") y una cortina (14", 15") flexible que cubre la abertura y/o
- b) **porque** en el lado opuesto del recipiente protector (1") está dispuesta respectivamente una compuerta (14", 15") para posibilitar un funcionamiento automatizado.

8. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado**
- 5 a) **porque** el recipiente protector (1, 1") presenta una pared de recipiente térmicamente aislante para evitar condensaciones a causa del frío en su lado exterior y/o
- b) **porque** el recipiente protector (1, 1") presenta una pared de recipiente calentable para evitar condensaciones a causa del frío en su lado exterior y/o
- c) **porque** en el recipiente protector (1, 1") está aplicada al menos una lámpara de UV para la esterilización.
9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado**
- 10 a) **porque** el recipiente protector (1) esencialmente presenta una forma de campana o de cubierta y es portátil y/o
- b) **porque** el recipiente protector es transitable.
10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por** prever una alimentación de aire respirable para un operario situado en el recipiente protector.
- 15 11. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el gas protector esencialmente está libre de gérmenes.
12. Procedimiento para el manejo de una muestra, en particular para el procesamiento, el examen o la introducción o la extracción de una muestra criogénica, estando circundada la muestra durante el manejo por un gas ambiental que se refrigera, seca y/o sustituye al menos parcialmente por un gas protector para evitar, durante el manejo de la muestra, una alteración de una muestra por el gas ambiental, con las siguientes etapas:
- 20 - introducción de la muestra en un recipiente protector (1, 1"),
- refrigeración, secado y/o sustitución al menos parcial del gas ambiental situado en el recipiente protector (1, 1") para evitar una alteración de la muestra por el gas ambiental,
- 25 - uso de una fuente de gas protector (9, 10, 10") para llenar el recipiente protector (1, 1") al menos parcialmente con un gas protector que evita una alteración de la muestra durante su manejo,
- desgasificándose el gas protector licuado al recipiente protector (1, 1") desde un depósito de gas protector (9) al menos parcialmente abierto de la fuente de gas protector (9, 10, 10"),
- 30 **caracterizado porque**
- el gas protector se filtra antes del llenado del recipiente protector (1, 1") para retener bacterias, virus u otras partículas.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la muestra en primer lugar está dispuesta en un recipiente para muestras y se extrae solamente en el recipiente protector del recipiente para muestras.
- 35 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** el recipiente protector (1, 1") antes de la extracción de la muestra del recipiente para muestras se llena al menos parcialmente con el gas protector.
15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizado**
- 40 a) **porque** se calienta gas protector licuado para favorecer la desgasificación del gas protector y/o
- b) **porque** el recipiente protector (1, 1") presenta en su lado inferior una abertura y se aplica sobre el recipiente para muestras con la muestra contenida en su interior, antes de que se extraiga la muestra del recipiente para muestras y/o
- 45 c) **porque** la pared de recipiente del recipiente protector (1, 1") se calienta para evitar una

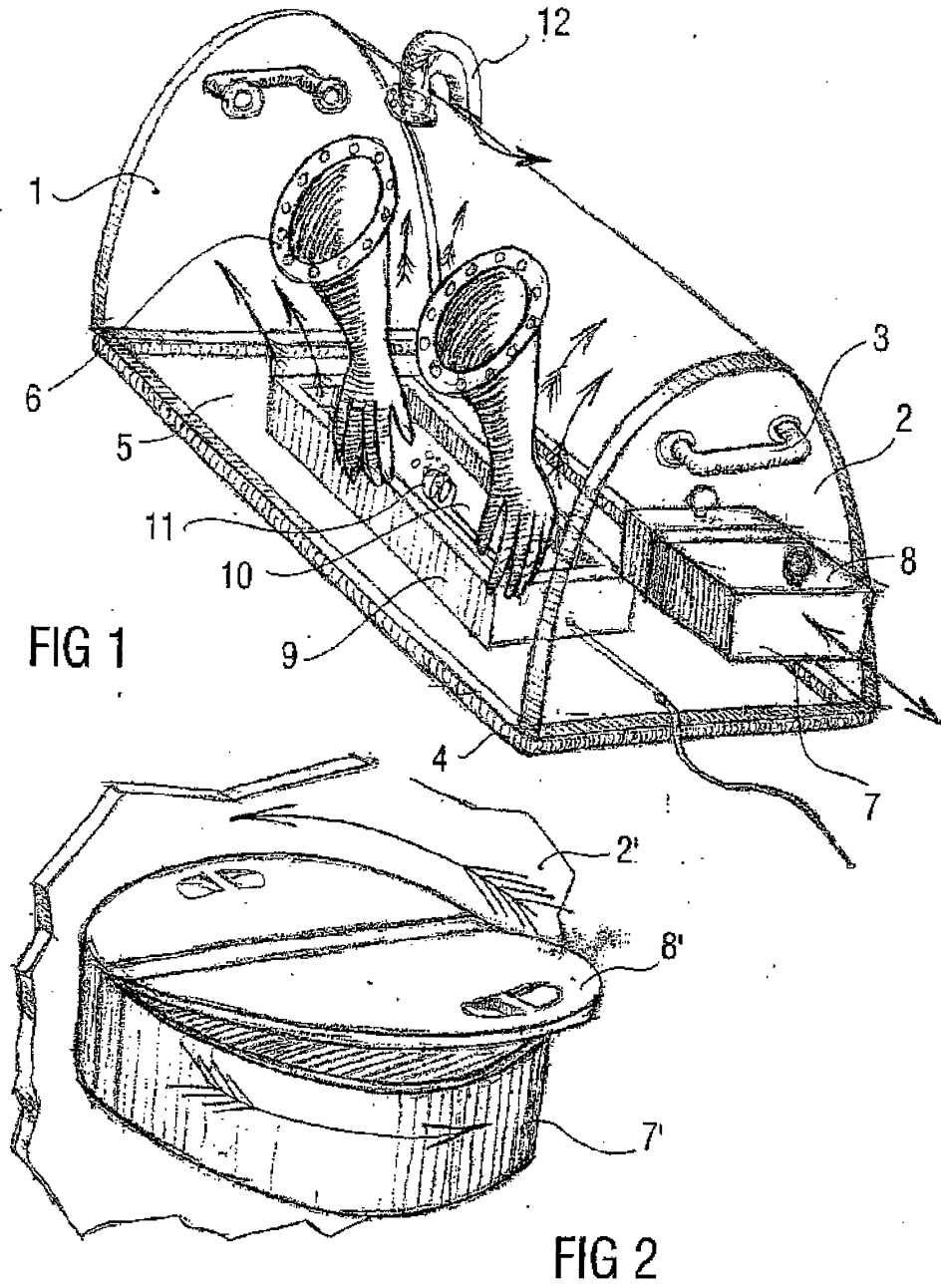
condensación en la pared del recipiente y/o

d) **porque** la muestra se irradia en el recipiente protector (1, 1") para la esterilización con luz UV y/o

e) **porque** el gas protector esencialmente está libre de gérmenes.

5

1/11



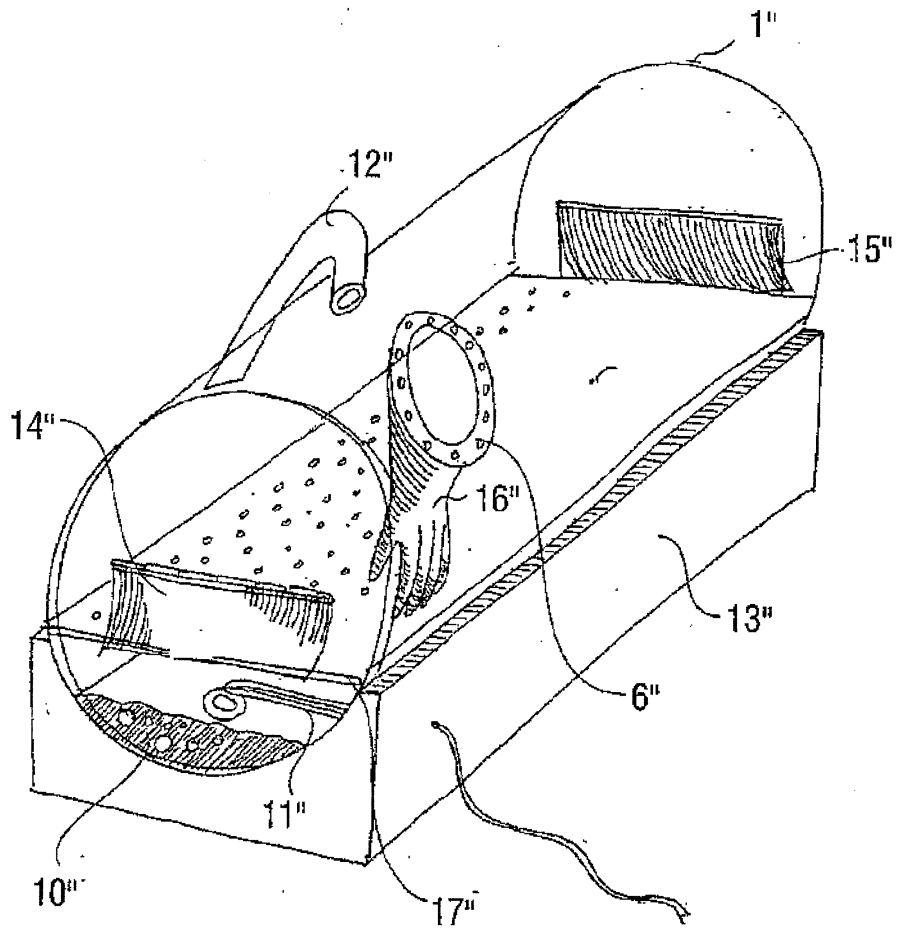


FIG 3

3/11

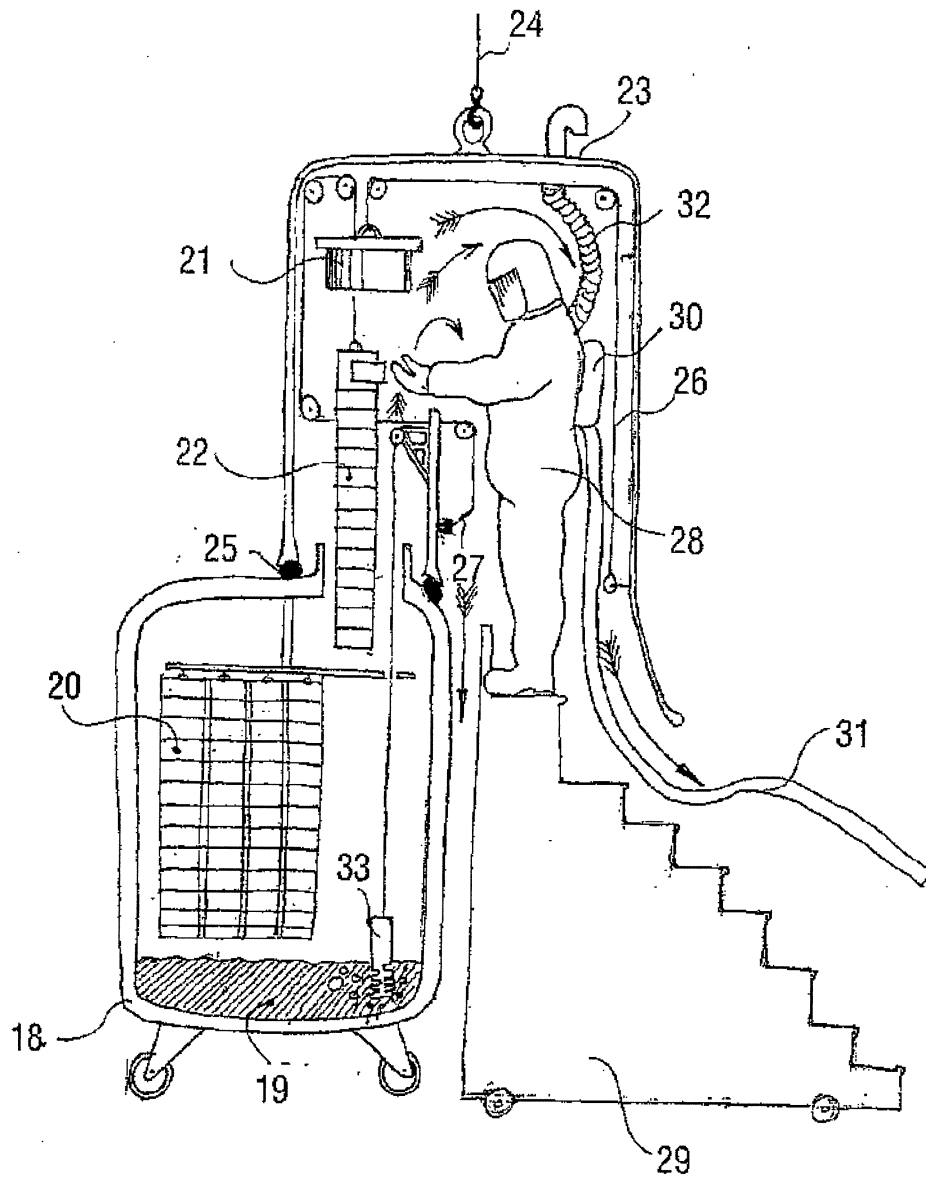


FIG 4

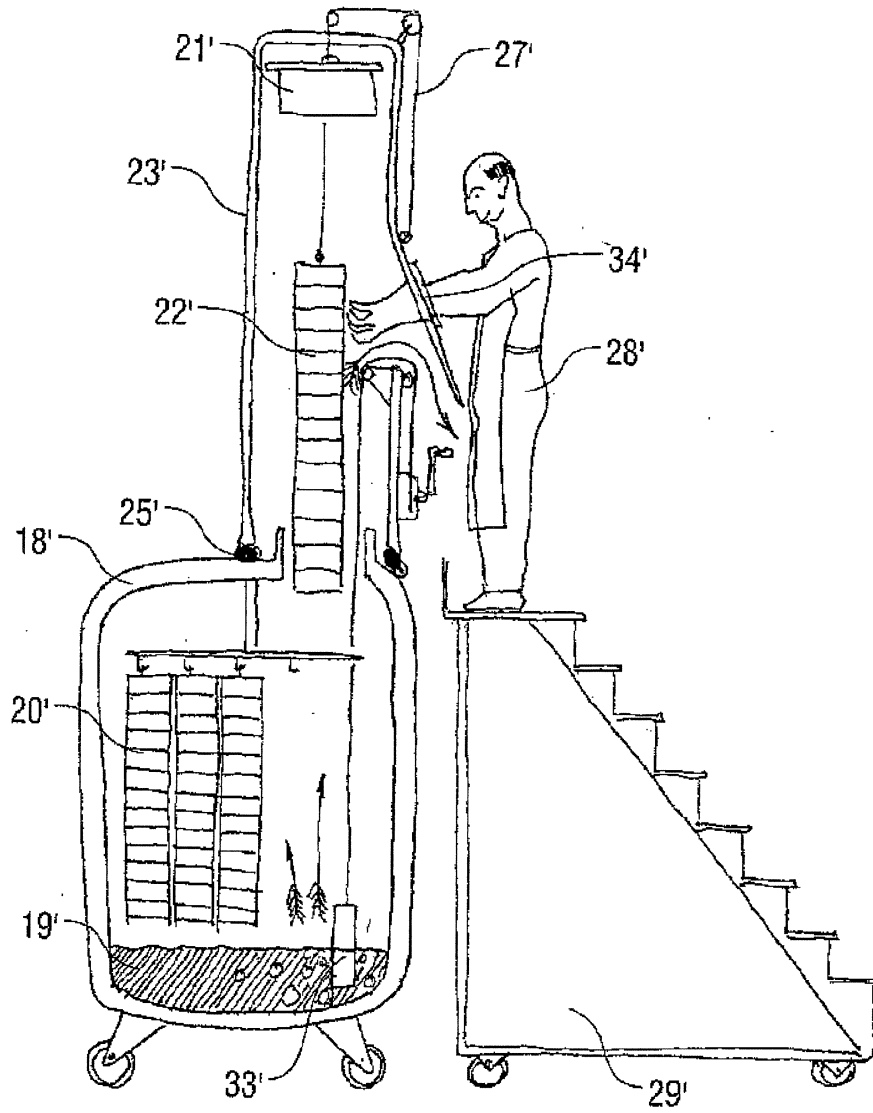


FIG 5

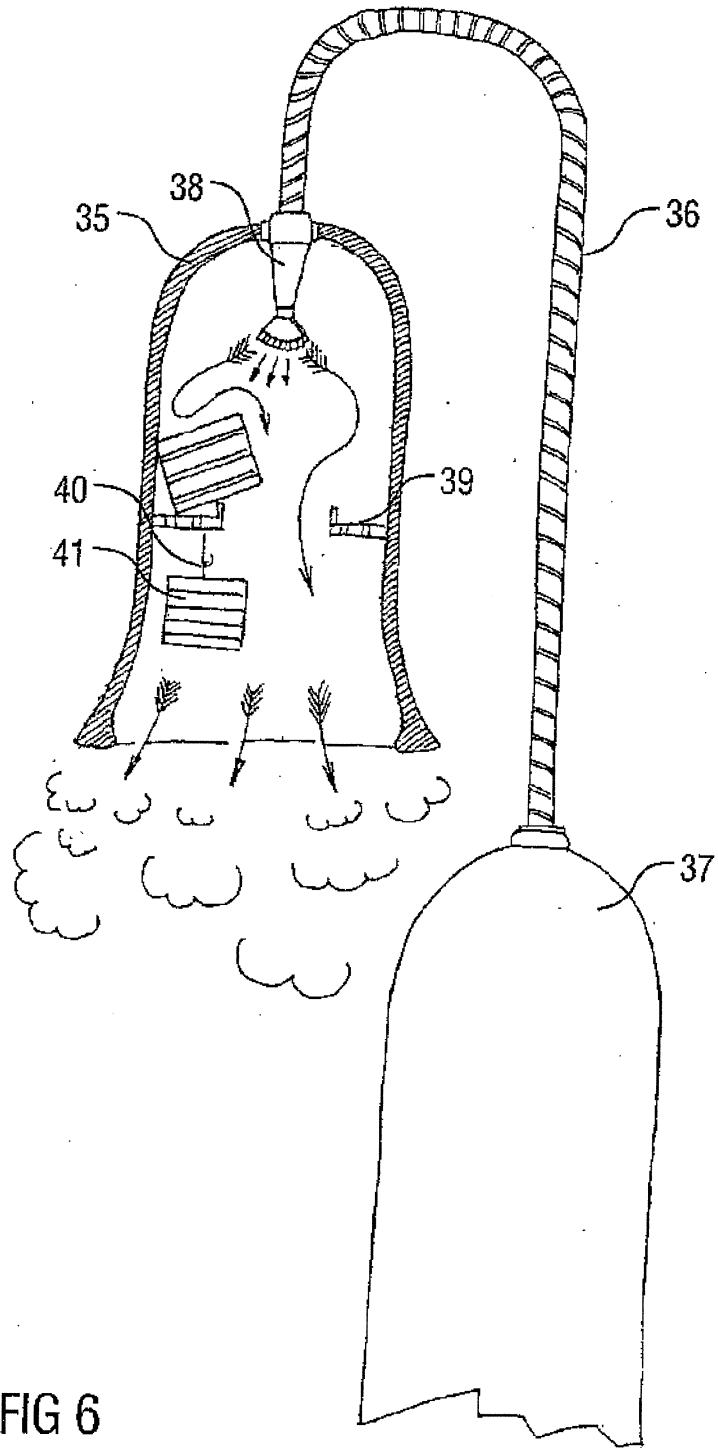
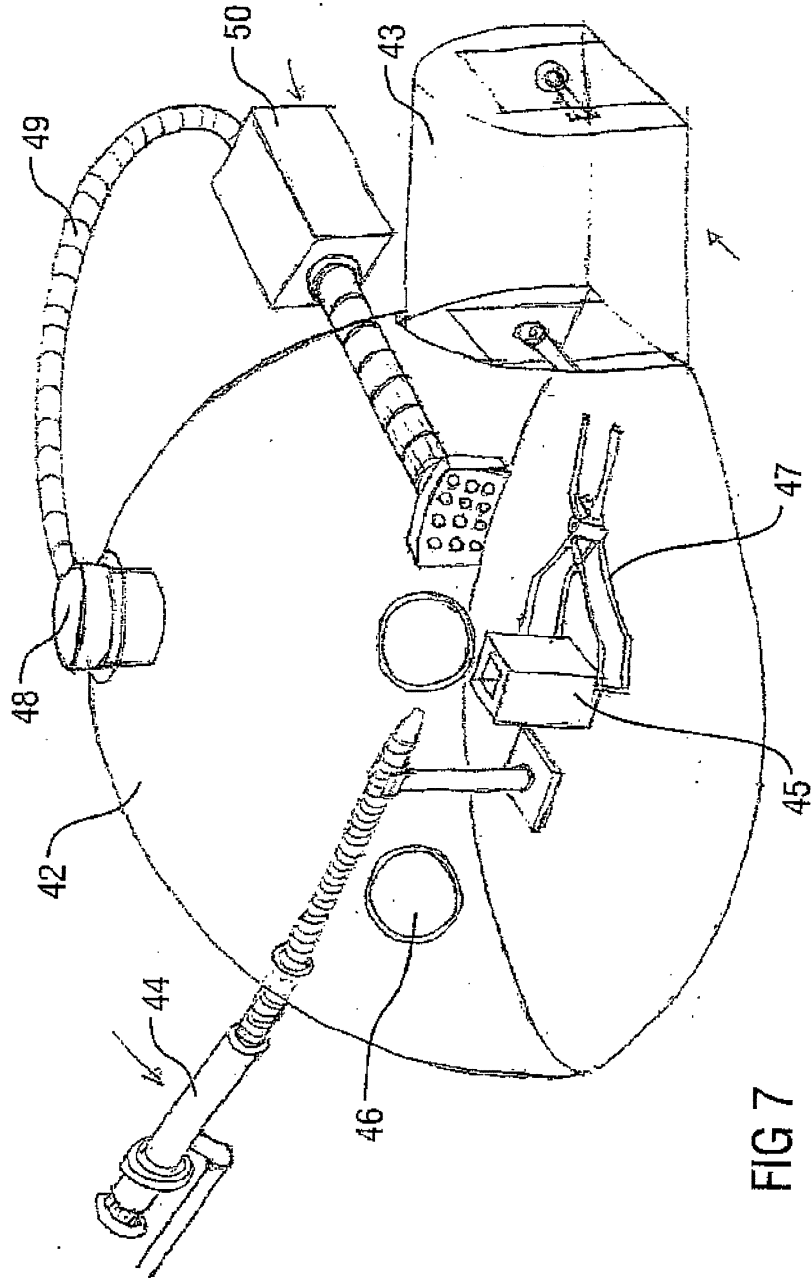
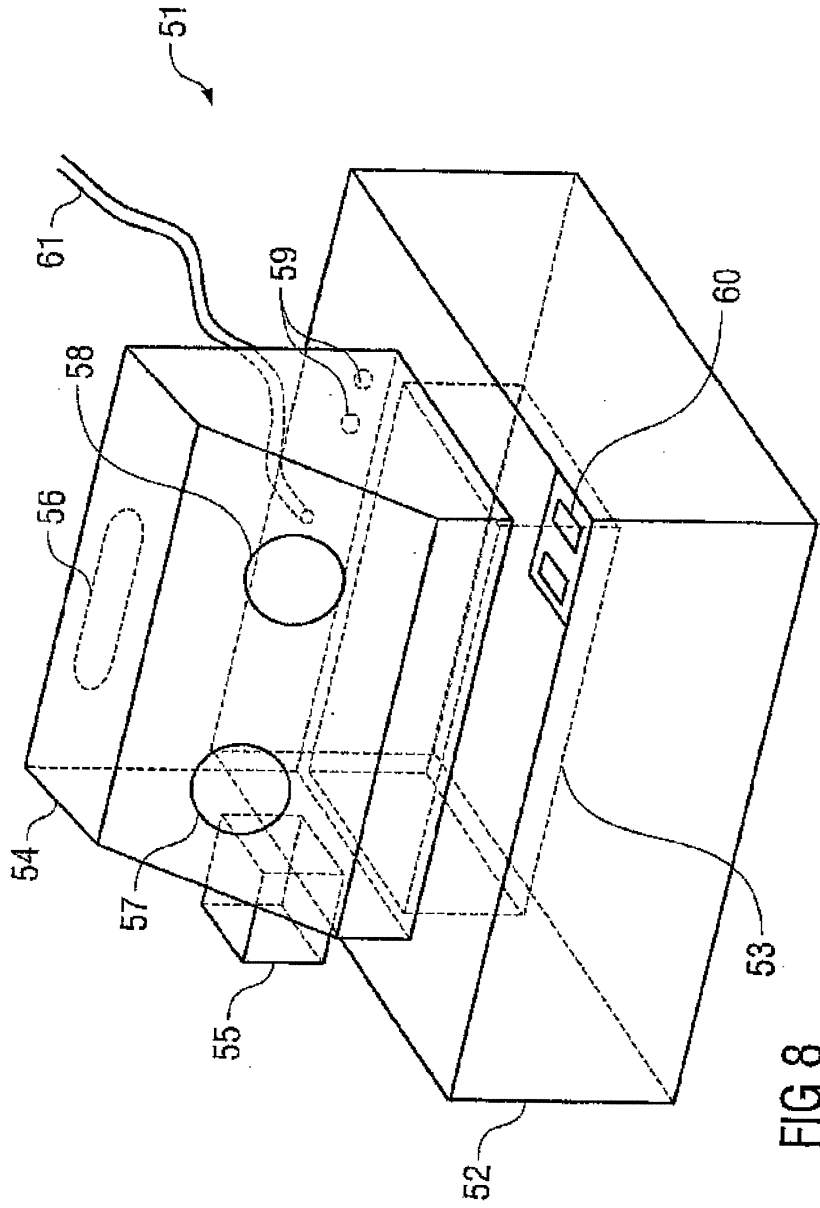


FIG 6





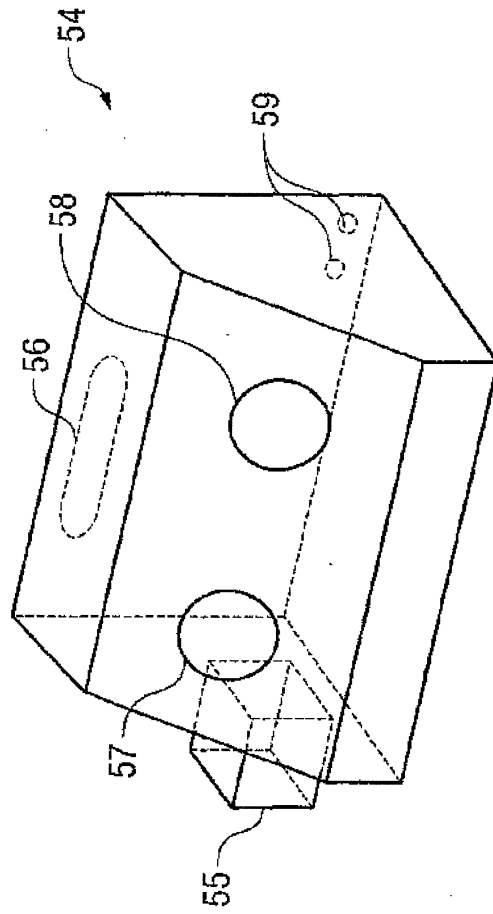


FIG 9

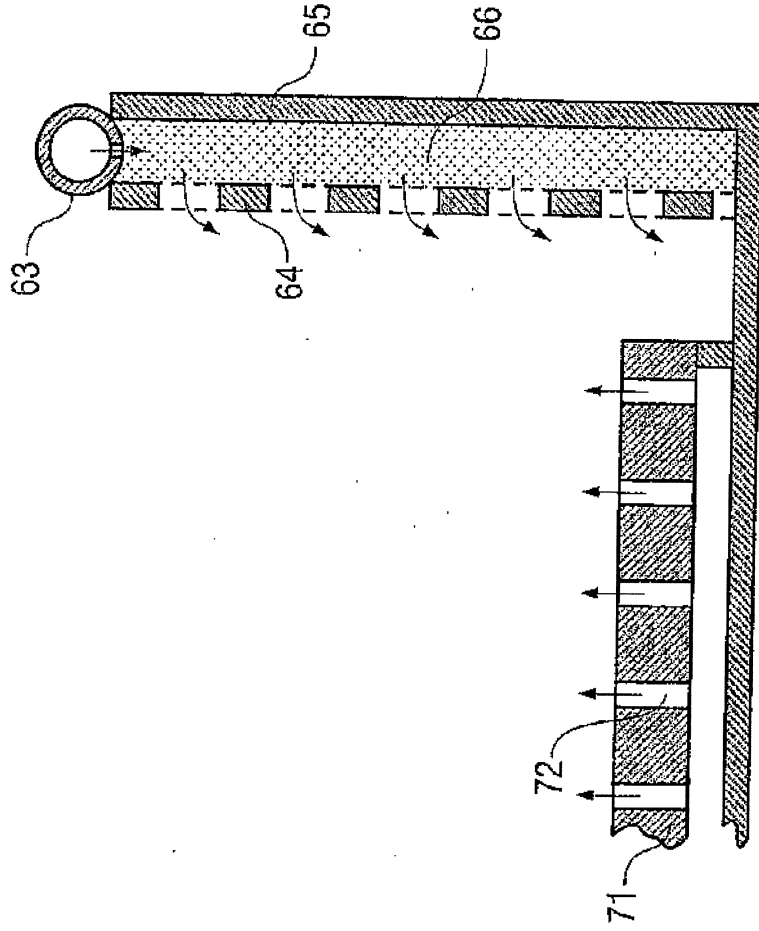


FIG 10

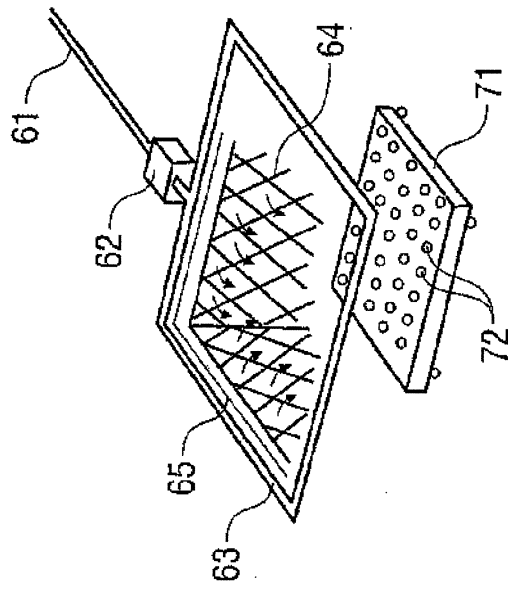


FIG 11

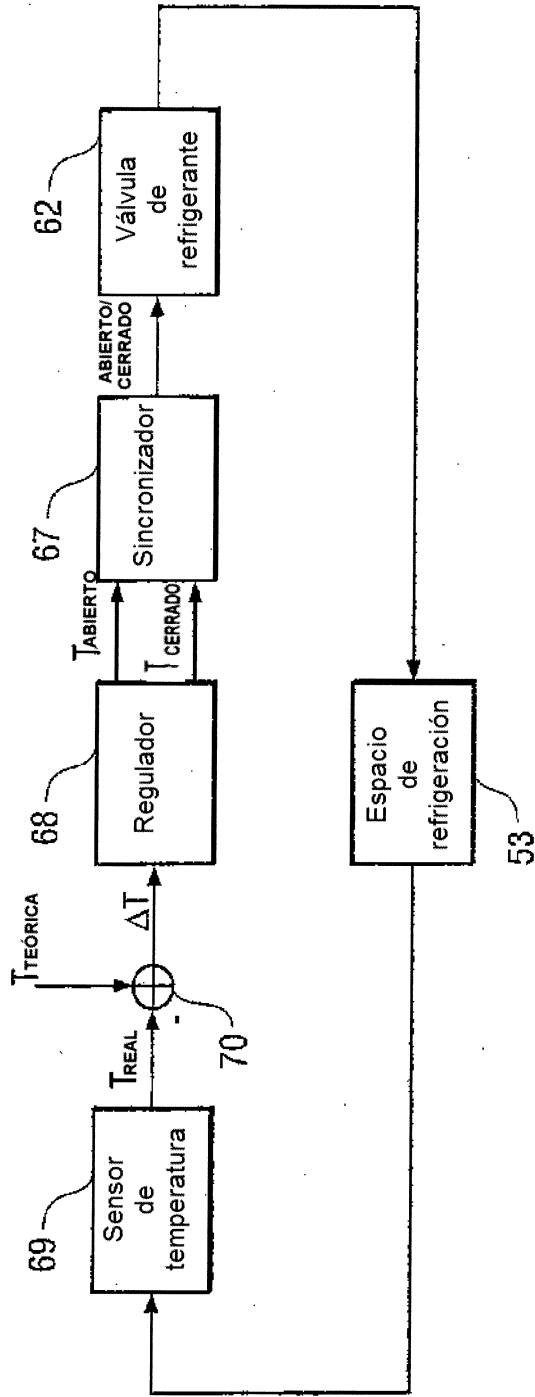


FIG 12

DOCUMENTOS INDICADOS EN LA DESCRIPCIÓN

En la lista de documentos indicados por el solicitante se ha recogido exclusivamente para información del lector, y no es parte constituyente del documento de patente europeo. Ha sido recopilada con el mayor cuidado; sin embargo, la EPO no asume ninguna responsabilidad por posibles errores u omisiones.

Documentos de patente indicados en la descripción

- US 4680945 A [0007]
- FR 772020 A [0007]
- US 3267830 A [0007]