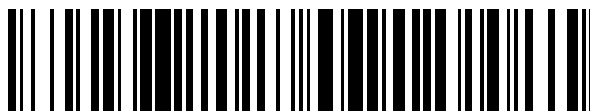


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 801**

51 Int. Cl.:

G01K 17/00 (2006.01)

G01N 25/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2007 E 07748529 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2021754**

54 Título: **Un dispositivo, método y ensamblaje de recipientes para la medición de flujo de calor de al menos una muestra**

30 Prioridad:

30.05.2006 SE 0601217

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

24.07.2015

73 Titular/es:

**SYMCEL SVERIGE AB (100.0%)
Isafjordsgatan 39B
164 40 Kista, SE**

72 Inventor/es:

**HALLÉN, DAN y
WADSÖ, INGEMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 541 801 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

Un dispositivo, método y ensamblaje de recipientes para la medición de flujo de calor de al menos una muestra

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo y un método para la medición de flujo de calor de al menos una muestra. El dispositivo está adaptado para recibir un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos con muestras en uno o varios recipientes. El dispositivo comprende una abertura para la inserción del ensamblaje de recipientes en el dispositivo, una cámara de medición con un disipador térmico, un canal que se extiende desde la abertura hasta la cámara de medición y una tapa para cerrar la abertura durante las mediciones. La presente invención también se refiere a un ensamblaje de recipientes adaptado que va a usarse en un dispositivo o método inventivo.

15 Descripción de la técnica anterior

En la mayoría de los procesos físicos, químicos y biológicos se produce un cambio en el contenido de calor del sistema. La calorimetría es la metodología para medir directamente los cambios en el contenido de calor. Se usan instrumentos calorimétricos generalizadamente en la física, química y biología. A partir de los datos calorimétricos pueden obtenerse propiedades termodinámicas fundamentales tales como cambio en la entalpía interna, ΔH , cambio en la capacidad térmica, ΔC_p , y capacidad de calor absoluta, C_p . El análisis de datos adicionales puede dar indirectamente otras propiedades termodinámicas tales como el cambio en la energía libre de Gibbs, ΔG° , y cambio en la entropía, ΔS° . Para sistemas más complejos se usan instrumentos calorimétricos para monitorizar los eventos térmicos como indicador de procesos complejos o desconocidos que se producen en las muestras.

25 Hay principalmente dos metodologías calorimétricas comerciales - calorimetría isotérmica y calorimetría de barrido. Calorimetría de barrido significa que la temperatura del dispositivo calorimétrico cambia activamente, mientras que para la calorimetría isotérmica, la temperatura es casi constante o cambia por el calor adsorbido o producido por el proceso en el calorímetro.

30 Debido a necesidades específicas de las muestras o motivos metodológicos, los instrumentos calorimétricos comerciales disponibles están más o menos especializados para áreas específicas de interés en la física, química y biología. Hay, por ejemplo, calorímetros diferenciales de barrido (DSC) que están especializados para muestras sólidas y otros para disoluciones líquidas o mezclas. Hay calorímetros diseñados para su uso a aplicaciones de baja, alta temperatura, además de en el intervalo de temperatura 0-120 °C. Hay instrumentos diseñados para únicamente la valoración en condiciones isotérmicas (ITC).

Presentemente, las aplicaciones calorimétricas industriales están principalmente relacionadas con cuestiones de la ciencia de materiales referentes al control de fabricación y estabilidad física o química de productos. Los procesos biológicos están frecuentemente conectados con cambios en la actividad metabólica, que se manifiestan por cambios en el calor como resultado de procesos oxidativos a nivel celular. El tipo de material biológico que se ha estudiado por la calorimetría isotérmica son, por ejemplo, células de mamífero, células vegetales, células procariontas, tejidos de mamífero, tejidos de planta y organismos completos. Ejemplos de eventos celulares que se han estudiado por calorimetría son mitosis, necrosis, apoptosis, y cambios inducidos en la actividad metabólica. Las aplicaciones tienen potencial para aplicarse a áreas industriales biológicas, entre otras, tales como la producción de proteínas eucariotas y procariontas, descubrimiento de fármacos, desarrollo de fármacos y trabajo clínico (véase, por ejemplo, Beezer, A. E., y col. (1993) *Microbios*. 73, 205-213, Beezer, A. E. (1990) *Tokai J Exp Clin Med*. 15, 369-372, Monti, M. (1990) *Thermochemica Acta* 172, 53-60, y Takahashi, K. (1990) *Tokai J Exp Clin Med*. 15, 387-394). Un motivo importante para esto es que la metodología presenta datos como datos en tiempo real, que es un requisito común a las nuevas tecnologías para aplicaciones biológicas.

50 Todos los métodos y tecnologías para las organizaciones industriales de las ciencias de la vida necesitan tener alto rendimiento con simple manipulación de muestras. Con el fin de cumplir las necesidades industriales, los métodos tienen que basarse en detección paralela de múltiples muestras, preferentemente como sistema de matriz. Los instrumentos calorimétricos comerciales que están disponibles tienen en común que las muestras se cargan individualmente o se insertan en el calorímetro. Hay algunos calorímetros multi-canal disponibles comerciales que tienen todos canales calorimétricos individuales que comparten un termostato común.

Existen varios calorímetros multi-canal descritos que tanto usan termometría de resistencia, es decir, determinación de la temperatura por termómetro de termistor-resistor o termómetro de resistor de platino, como detección térmica de la determinación del voltaje electrotérmico, como se describe en las publicaciones de patente US2004/0107986, US2005/0241869, US2005/0036536 y US2004/0038228. Existen microcalorímetros descritos que se basan en chips de termopila, véase el documento US2004/0038228 y Maskow, T. y col. (2006) *J. Biotechnol.* 122, 431-42. Estos tipos de instrumentos se caracterizan por alta sensibilidad, pequeños volúmenes de muestra (algunos microlitros), respuesta rápida y parecen ser adecuados para diseños de multi-canal. Sin embargo, en muchas aplicaciones, los volúmenes de muestra son demasiado pequeños, por ejemplo, en experimentos con una monocapa de células, para muestras no homogéneas como tierra y con muestras como tejidos, órganos y animales. Además, para calorímetros

de conducción térmica, el límite de detección para un cierto tipo de muestra es proporcional a la cantidad de material contenida en el recipiente. Para materiales con potencias térmicas específicas muy bajas puede, por tanto, ser necesario realizar las mediciones con volúmenes de muestra mucho mayores que algunos microlitros. Existen requisitos de seguridad y requisitos de rentabilidad de usuarios industriales de que las muestras estén contenidas en y los experimentos se realicen en recipiente de muestra desechables. La tecnología de chip no ha sido todavía capaz de tratar este problema.

Los calorímetros de conducción de calor de termopila pueden usarse para medir altos cambios en la sensibilidad en el contenido de calor de muestras en las que se producen procesos físicos, químicos o biológicos. El calor se mide midiendo el flujo de calor de una muestra, a través de una termopila, a un disipador térmico termostatzado. Todavía no se ha mostrado que este principio de medir calor sea compatible con múltiples recipientes de múltiples muestras extraíbles, y por tanto, desechables, en formato de matriz. Los motivos para esto han sido las dificultades en (i) asegurar el buen equilibrado térmico del cuerpo insertado de una matriz cuando se inserta una matriz en la cámara de medición, (ii) evitar espectaculares perturbaciones térmicas y mecánicas, es decir, de presión, de bloques de termostatzación y disipación de calor cuando se inserta una matriz en la cámara de medición, y (iii) asegurar la conexión de alta conductividad térmica entre una matriz extraíble de múltiples recipientes y sensores de flujo de calor, tales como termopilas. Independientemente de si es un recipiente de un único recipiente o una matriz de recipientes de múltiples recipientes, el recipiente de muestra necesita introducirse en la cámara de medición calorimétrica en más de una etapa con el fin de obtener equilibrio térmico y señal calorimétrica estable dentro de un tiempo suficiente. Los recipientes de muestra calorimétricos se insertan verticalmente en dispositivos calorimétricos. Para una matriz de recipientes de múltiples recipientes, esta forma de inserción produce tiempo de equilibrado malo y largo del equilibrado térmico. También produce grandes perturbaciones de las termopilas, debido a la respuesta piezoeléctrica de las termopilas.

Por consiguiente, existe la necesidad de un instrumento calorimétrico que se base en un sistema de matriz en el que los recipientes de muestra sean desechables. El instrumento debe ser simple de manipular y con alta sensibilidad según los requisitos de los usuarios.

Sumario de la presente invención

Problemas

Desde el punto de vista de los antecedentes técnicos, es un problema técnico lograr alta estabilidad de medición en una cámara de medición usando un dispositivo multicanal para mediciones de flujo de calor. Los múltiples canales requieren una gran abertura en el dispositivo y el espacio encima de las muestras en la cámara de medición es grande y así difícil de mantener estable con respecto a la temperatura.

Es posible insertar un cuerpo encima de las muestras en la cámara de medición, estando el cuerpo estabilizado a la temperatura en la cámara de medición, estabilizándose así adicionalmente la cámara de medición y disminuyendo el espacio encima de las muestras. Sin embargo, la inserción de un cuerpo tal producirá variaciones de presión y flujos de aire variables en la cámara de medición que producirán variaciones de temperatura no deseadas y que requerirán largos periodos de tiempo para el equilibrado antes de la medición. Así, es un problema proporcionar una cámara de medición que sea suficientemente grande para recibir un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos con un control mantenido del entorno de medición, o al menos con una perturbación minimizada del entorno de medición cuando se inserta el ensamblaje de recipientes.

Es un problema proporcionar un dispositivo que presente una inserción eficaz de muestras en la cámara de medición con respecto a cómo de rápido pueden insertarse las muestras y cómo de pronto pueden empezar las mediciones después de la inserción de las muestras en la cámara de medición.

Las mediciones de flujo de calor requieren un entorno estable y controlado, y bajo estas condiciones es un problema proporcionar una posibilidad de tanto aumentar como disminuir la temperatura en la cámara de medición de una manera controlada y según temperaturas de prueba requeridas con estabilidad de la temperatura mantenida en la cámara de medición.

Es un problema proporcionar una cámara de medición en la que varios pocillos o recipientes puedan usarse en paralelo y en la que cada recipiente se monitorice individualmente.

También es un problema proporcionar un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos adaptado a la medición en paralelo de varias muestras individuales en un dispositivo para mediciones de flujo de calor.

Solución

Con el fin de resolver uno o más de los problemas técnicos anteriormente identificados, la presente invención enseña que con un dispositivo para la medición de flujo de calor de al menos una muestra, en el que el dispositivo está adaptado para recibir un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos con muestras en uno o varios

recipientes, en el que el dispositivo comprende una abertura para la inserción del ensamblaje de recipientes en el dispositivo, una cámara de medición con un disipador térmico, un canal que se extiende desde la abertura hasta la cámara de medición y una tapa, con un miembro de cierre, para cerrar la abertura durante las mediciones, se propone que la abertura y canal conduce horizontalmente a dicho dispositivo con el fin de facilitar la posibilidad de minimizar la altura de la abertura, el canal y la altura disponible de la cámara de medición de manera que se minimice pero sea suficientemente alta para recibir el ensamblaje de recipientes con una altura definida y conocida. Así, es posible tener una cámara de medición muy pequeña sin un gran espacio encima de los recipientes.

Se propone que la altura de la abertura, canal y cámara de medición supere la altura del ensamblaje de recipientes en 5 mm o menos.

Con el fin de proporcionar un dispositivo que presente una inserción de muestras eficaz en la cámara de medición, con respecto a cómo de rápido las muestras pueden insertarse y cómo de pronto pueden empezar las mediciones después de la inserción de las muestras en la cámara de medición, la presente invención enseña que la cámara de medición está hecha de una cavidad dentro de un primer cuerpo de metal, que el canal está hecho de un orificio a través de un segundo cuerpo de metal, y que el primer y segundo cuerpos de metal están térmicamente aislados entre sí. También se propone que el disipador térmico esté hecho de un tercer cuerpo de metal posicionado dentro de la cavidad y térmicamente aislado del primer cuerpo de metal. Con el fin de mejorar adicionalmente el control del entorno en la cámara de medición se propone que la cámara de medición se divida en una primera área, adaptada para el equilibrado de un ensamblaje de recipientes, y una segunda área, que contiene el disipador térmico y adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes durante la medición.

Con el fin de proporcionar una posibilidad de monitorizar varios recipientes individuales en un ensamblaje de recipientes, la presente invención enseña que los sensores térmicos están posicionados sobre el disipador térmico de manera que cada recipiente individual dentro de un ensamblaje de recipientes esté posicionado sobre un sensor térmico a medida que un ensamblaje de recipientes se coloca en la segunda área. Con el fin de aislar los diferentes sensores térmicos entre sí se propone que la superficie superior del tercer cuerpo de metal se divida en pilares, y que uno de los sensores térmicos esté posicionado encima de cada pilar.

Se propone que el primer y segundo cuerpo de metal y la tapa estén termostatizados a la misma temperatura con el fin de mejorar adicionalmente el entorno en la cámara de medición.

Estos cuerpos de metal pueden mantenerse a temperatura constante a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas o la temperatura de los cuerpos de metal puede cambiarse durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.

Con el fin de permitir que el calor abandone el disipador térmico y la cámara de medición se propone que un recipiente exterior encierre el primer y segundo cuerpos de metal, y que el recipiente esté térmicamente aislado del primer y segundo cuerpos de metal. Este recipiente exterior puede ser un recipiente de Dewar. El recipiente exterior, con su primer y segundo cuerpos de metal, está posicionado dentro de una cámara exterior, y la temperatura dentro de la cámara exterior se mantiene a una temperatura menor que la de la cámara de medición. Esta temperatura está en el orden de 5 °C o más por debajo de la temperatura en la cámara de medición. Esto producirá un flujo de calor del disipador térmico y fuera de la cámara exterior, con el recipiente exterior como amortiguador para prevenir demasiado enfriamiento de la cámara de medición, flujo de calor que facilitará el controlar el entorno dentro de la cámara de medición.

Con el fin de permitir que el dispositivo reciba ensamblajes de recipientes de diferentes alturas se propone que la altura del canal y la altura disponible de la cámara de medición sean adaptables a la altura de diferentes ensamblajes de recipientes.

La presente invención también se refiere a un método para medir el flujo de calor de al menos una muestra en un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos, por medio de un dispositivo que comprende una abertura para insertar dicho ensamblaje de recipientes en el dispositivo, una cámara de medición con un disipador térmico, un canal que se extiende desde la abertura hasta la cámara de medición y una tapa para cerrar la abertura durante las mediciones. La invención enseña que el ensamblaje de recipientes se transporta en una dirección horizontal a través de la abertura y canal, y en la cámara de medición, que hará posible usar una abertura y cámara de medición que es solo suficientemente alta para recibir el ensamblaje de recipientes.

El método inventivo propone que, con el fin de lograr una estabilidad aceptable en la cámara de medición, el ensamblaje de recipientes se deje equilibrar en el canal antes de ser transportado a la cámara de medición, que se deja equilibrar en una primera área dentro de la cámara de medición antes de ser transportada a una segunda área, que contiene el disipador térmico y adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes para mediciones, y que el ensamblaje de recipientes se deje equilibrar en la segunda área antes del inicio de dicha medición. Se propone que el ensamblaje de recipientes se deje equilibrar durante un periodo de tiempo en el orden de 10 minutos en el canal y dicha primera área, y durante un periodo de tiempo en el orden de 30 minutos en la segunda área.

El método inventivo enseña que el canal y la cámara de medición se mantienen constantes a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas y que la temperatura del canal y la cámara de medición se cambia durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.

5 Con el fin de obtener una temperatura de referencia relevante para una medición se propone que al menos uno de los recipientes se use como recipiente de referencia, y que el recipiente de referencia se cargue con material inerte. Es posible elegir cualquier número de recipientes de referencia de los recipientes existentes en el ensamblaje de recipientes, y se propone que la mitad de los recipientes se usen como recipientes de referencia y la mitad de los recipientes se usen para muestras.

10 Con el fin de permitir el enfriamiento de la temperatura en la cámara de medición se propone que la temperatura dentro de una cámara exterior, dentro de la que el recipiente exterior está posicionado, se mantenga a una temperatura menor que la de la cámara de medición. La diferencia de temperatura entre la cámara exterior y la cámara de medición podría estar, por ejemplo, en el orden de 5 °C o más.

15 *Ventajas*

Las ventajas de un dispositivo y un ensamblaje de recipientes, o un método, según la presente invención son que la presente invención proporciona un entorno de medición controlado y estable para mediciones de flujo de calor en varios recipientes paralelos. La presente invención también proporciona un procedimiento de medición rápido en el que las mediciones pueden empezar en el orden de 50 minutos desde cuando el ensamblaje de recipientes se insertó en el dispositivo.

25 Breve descripción de los dibujos

Un dispositivo, un ensamblaje de recipientes y un método según la presente invención se describirán ahora en más detalle con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 figura 1 es una vista lateral en sección transversal esquemática y altamente simplificada de un dispositivo según la presente invención,
 figura 2 es una vista lateral esquemática de un disipador térmico con elementos térmicos y un ensamblaje de recipientes,
 figura 3 es una vista lateral esquemática y altamente simplificada de un dispositivo inventivo con una cámara exterior,
 35 figura 4a, 4b y 4c son vistas desde arriba esquemáticas y simplificadas de ensamblajes de recipientes con diferentes configuraciones de recipientes de referencia, y
 figura 5 es un diagrama que muestra los resultados de una medición realizada según una posible realización de la presente invención.

40 Descripción detallada de realizaciones como actualmente se prefieren

La presente invención se describirá ahora en más detalle y con referencia a la figura 1, en la que se muestra un dispositivo 1 para la medición de flujo de calor de al menos una muestra 21a, estando el dispositivo 1 adaptado para recibir un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos 2 con muestras en uno o varios recipientes 21, 22, ..., 2n.

45 El dispositivo 1 comprende una abertura 11 para la inserción del ensamblaje de recipientes 2 en el dispositivo 1, una cámara de medición 12 con un disipador térmico 13, un canal 14 que se extiende desde la abertura 11 hasta la cámara de medición 12, una tapa 15 para cerrar la abertura durante las mediciones y un miembro de cierre 15a esquemáticamente mostrado en líneas de puntos en la figura.

50 La presente invención enseña específicamente que la abertura 11 y el canal 14 conducen horizontalmente al dispositivo 1, haciendo así posible tener una abertura relativamente pequeña 11 en el dispositivo 1. Se desea que la abertura 11 sea tan pequeña como sea posible y la presente invención enseña que la altura "a" de la abertura 11, el canal 14 y la altura disponible de la cámara de medición 12 se minimice, pero sea suficientemente alta para recibir el ensamblaje de recipientes con una altura definida y conocida "b". Una realización propuesta enseña que la altura "a" de la abertura 11, el canal 14 y la cámara de medición 12 supera la altura "b" del ensamblaje de recipientes 2 en 5 mm o menos.

60 Con el fin de proporcionar un entorno de medición estable se propone que la cámara de medición 12 esté hecha de una cavidad dentro de un primer cuerpo de metal 16, que el canal 14 esté hecho de un orificio a través de un segundo cuerpo de metal 17, y que el primer y segundo cuerpos de metal 16, 17, y la tapa 15, estén térmicamente aislados entre sí. Esto puede lograrse por primeros miembros de plástico 31 que están posicionados entre el primer y segundo cuerpo de metal 16, 17, y entre el segundo cuerpo de metal 17 y la tapa 15, teniendo estos primeros miembros de plástico 31 una alta resistencia térmica. El aislamiento térmico de la tapa 15 del entorno exterior puede lograrse por una tapa de plástico 32 que se aísla de dicha tapa 15 por un hueco de aire 33.

También se propone que el disipador térmico 13 esté hecho de un tercer cuerpo de metal 18 posicionado dentro de la cavidad, y que este tercer cuerpo de metal 18 esté térmicamente aislado del primer cuerpo de metal 16. Esto puede lograrse por segundos miembros de plástico 34, con altas resistencias térmicas, que están posicionados entre el primer y tercer cuerpo de metal 16, 18.

5 La cámara de medición 12 se divide en una primera área 12a, adaptada para el equilibrado de un ensamblaje de recipientes 2, y una segunda área 12b, que contiene el disipador térmico 13 y adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes 2 durante la medición.

10 La Figura 2 es una vista a escala algo ampliada de un ensamblaje de recipientes 2 que descansa sobre un disipador térmico 13. Se muestra esquemáticamente que sensores térmicos 41, 42, ..., 4n están posicionados sobre el disipador térmico 13 de manera que cada recipiente individual 21, 22, ..., 2n dentro de un ensamblaje de recipientes 2 está posicionado sobre un sensor térmico 41, 42, ..., 4n a medida que un ensamblaje de recipientes 2 se coloca en la segunda área 12b. También se propone que la superficie superior del tercer cuerpo de metal 18 podría dividirse en pilares 181, 182, ..., 18n, y que uno de los sensores térmicos 41, 42, ..., 4n está posicionado encima de cada pilar 181, 182, ..., 18n.

Con el fin de vencer cualquier diferencia de altura que pudiera producirse por el hecho de que los sensores térmicos 41, 42, ..., 4n no son todos de la misma altura, se propone que los sensores térmicos podrían ser accionados por muelle encima del disipador térmico 13 para garantizar un buen contacto térmico entre el sensor y el recipiente respectivo.

La presente invención también propone que el primer y segundo cuerpo de metal 16, 17 y la tapa 15, 15a estén termostatizados a la misma temperatura.

25 Puede usarse un dispositivo 1 inventivo para diferentes tipos de mediciones, y dependiendo del fin de la medición, se propone que los cuerpos de metal 16, 17, 18 se mantengan a temperatura constante a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas o que la temperatura de los cuerpos de metal 16, 17, 18 se cambie durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.

30 Con el fin de estabilizar adicionalmente el entorno de la cámara de medición 12, la figura 1 muestra que un recipiente exterior 5 encierra el primer y segundo cuerpos de metal 16, 17, recipiente que está térmicamente aislado del primer y segundo cuerpos de metal 16, 17 por medio de terceros miembros de plástico 35. Una realización propuesta enseña que el recipiente externo 5 es un recipiente de Dewar.

35 La Figura 3 muestra una realización en la que el recipiente exterior 5, con su primer y segundo cuerpos de metal 16, 17, está posicionado dentro de una cámara exterior 6, en la que la temperatura dentro de la cámara exterior 6 se mantiene a una temperatura menor que la de la cámara de medición 12, permitiendo así el enfriamiento de la cámara de medición durante la regulación de la temperatura. La temperatura en la cámara exterior 6 podría estar en el orden de 5 °C o más por debajo de la temperatura en la cámara de medición 12.

Una realización propuesta de la presente invención enseña que la altura "a" del canal 14 y la altura disponible de la cámara de medición 12 podrían ser adaptables a la altura "b" de diferentes ensamblajes de recipientes 2.

45 Con referencia renovada a la figura 1 se describirá ahora un método inventivo. La invención se refiere a un método para medir el flujo de calor de al menos una muestra 21a en un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos 2 por medio de un dispositivo 1 que comprende una abertura 11 para insertar el ensamblaje de recipientes 2 en el dispositivo 1, una cámara de medición 12 con un disipador térmico 13, un canal 14 que se extiende desde la abertura 11 hasta la cámara de medición 12, una tapa 15 para cerrar la abertura 11 durante las mediciones y un miembro de cierre 15a esquemáticamente mostrado en la figura. El método inventivo enseña que el ensamblaje de recipientes 2 se transporta en una dirección horizontal a través de la abertura 11 y el canal 14, y en la cámara de medición 12.

55 El método inventivo propone que el ensamblaje de recipientes 2 se deje equilibrar en el canal 14 antes de ser transportado a la cámara de medición 12, y que el ensamblaje de recipientes 2 se deje equilibrar en una primera área 12a dentro de la cámara de medición 12 antes de ser transportado a una segunda área 12b, conteniendo la segunda área 12b el disipador térmico 13 y estando adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes 2 para mediciones. También se propone que el ensamblaje de recipientes 2 se deje equilibrar en la segunda área 12b antes del inicio de la medición. El periodo de tiempo para el equilibrado podría estar en el orden de 10 minutos en el canal 14 y la primera área 12a, y en el orden de 30 minutos en la segunda área 12b.

60 Debe observarse que es posible regular la temperatura de diferentes formas dependiendo de qué tipos de mediciones van a hacerse. Es, por ejemplo, posible mantener constante la temperatura en el canal 14 y la cámara de medición 12 a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas, y es posible cambiar la temperatura del canal 14 y la cámara de medición 12 durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.

La Figura 4 ilustra que con el fin de proporcionar temperaturas de referencia para las mediciones se propone que al menos uno de los recipientes 21r se use como recipiente de referencia, y que cualquier recipiente de referencia 21r se cargue con material inerte. En las Figuras 4a, 4b y 4c, la abertura del dispositivo está en la parte inferior de la figura, de manera que es probable el gradiente de temperatura "G" en la cámara de medición sea según la flecha "G" en las figuras.

La Figura 4a ilustra una realización en la que se usan dos recipientes de referencia 21r, 22r. Los diferentes recipientes con muestras se dividen en grupos según la línea de puntos y los resultados de medición de cada grupo se ajustan según las mediciones de los recipientes de referencia.

La Figura 4b ilustra que los recipientes de referencia están posicionados en las columnas externas de los recipientes. En esta realización, los recipientes pueden dividirse en líneas, en las que cada recipiente de referencia se usa como referencia para los recipientes en su propia línea y en su propio lado de la línea de puntos en la figura.

La Figura 4c ilustra que la mitad de los recipientes 21r, 22r, ..., 2mr se usan como recipientes de referencia y la mitad de los recipientes para muestras. En esta realización, cada recipiente con muestras puede usar recipientes de referencia adyacentes para los ajuste de la medición.

El método inventivo propone que la temperatura dentro de una cámara exterior 6, esquemáticamente ilustrada en la Figura 3, se mantiene a una temperatura menor que la de la cámara de medición 12, en la que un recipiente exterior 5 que encierra, y está térmicamente aislado de, el primer y segundo cuerpos de metal 16, 17, está posicionado dentro de la cámara exterior. Se propone que la diferencia de temperatura entre la cámara exterior 6 y la cámara de medición 12 podría estar en el orden de 5 °C o más.

Con un sistema calorimétrico multi-canal según el dispositivo inventivo y ensamblaje de recipientes, usando placas de recipientes de formato de microtítulo, es posible realizar experimentos paralelos y pruebas de células cultivadas. Esta capacidad permite la realización de nuevos tipos de experimentos calorimétricos como se ejemplifica a continuación:

- a) Las mediciones simultáneas de salida térmica de células cultivadas, en vez de experimentos individuales, permite diseño experimental racional, por ejemplo, realizando curvas de dosis-respuesta.
- b) Las mediciones simultáneas de salida térmica de células cultivadas, en vez de experimentos individuales, permite la normalización de valores analizados, un requisito previo para las mediciones biológicas de células.
- c) El formato permite mediciones de salida térmica de células adherentes, es decir, células que crecen adherentes a una superficie. Experimentos calorimétricos previos sobre células cultivadas se limitaron a células que crecían en suspensión o células que se adherían a micro-vehículos, en cuyo caso la normalización fue casi imposible de lograr. Usando el dispositivo y método inventivos, puede lograrse tanto el control de números de células como el estado morfológico, además de la normalización para cada pocillo individualmente.
- d) El formato permite el uso de robótica cuando se realizan experimentos.

Un ejemplo específico del uso de la presente invención es la siguiente descripción si un experimento de dosis-respuesta se realizara en un dispositivo inventivo.

Se diferenciaron células 3T3-L1 cultivadas en adipocitos blancos y se trataron con insulina a cinco concentraciones triples. El experimento se dividió en dos partes, registro de la salida de potencia térmica de cada recipiente de pocillos antes de la adición de insulina, metabolismo basal, y después de la adición de insulina, elevada actividad metabólica inducida.

Se registraron los metabolismos basales durante 30 minutos. La placa de microtitulación se sacó del instrumento y se añadió insulina a los recipientes de pocillos, tripletes de cinco concentraciones, aleatoriamente distribuidas entre los recipientes de pocillos usados. Después de 30 min de tiempo de equilibrado se registró la potencia térmica durante 30 minutos.

Los resultados de las dos mediciones de potencia térmica consecutivas se trataron como relaciones entre la actividad metabólica inducida por insulina y el metabolismo basal. De esta forma no hay necesidad de contar el número de células o realizar ningún otro procedimiento de normalización. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Se entenderá que la invención no está limitada a las realizadas anteriormente descritas y de ejemplo ilustradas de las mismas y que pueden hacerse modificaciones dentro del alcance del concepto inventivo como se ilustra en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un dispositivo (1) para la medición de flujo de calor de al menos una muestra (21a), estando dicho dispositivo adaptado para recibir un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos (2) con muestras en uno o varios recipientes (21, 22,...,2n), comprendiendo dicho recipiente una abertura (11) para la inserción de un ensamblaje de recipientes en dicho dispositivo, una cámara de medición (12) con un disipador térmico (13), un canal (14) que se extiende desde dicha abertura hasta dicha cámara de medición y una tapa (15) con un miembro de cierre (15a) para cerrar dicha abertura durante las mediciones, caracterizado porque dicha abertura (11) y canal (14) conduce horizontalmente a dicho dispositivo y porque la altura de dicha abertura, canal y la altura disponible de dicha cámara de medición se minimiza, pero es suficientemente alta para recibir un ensamblaje de recipientes (2) con una altura definida y conocida.
- 2.- Un dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque la altura de dicha abertura, canal y cámara de medición supera la altura de dicho ensamblaje de recipientes en 5 mm o menos.
- 3.- Un dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque dicha cámara de medición está hecha de una cavidad dentro de un primer cuerpo de metal, porque dicho canal está hecho de un orificio a través de un segundo cuerpo de metal y porque dicho primer y segundo cuerpos de metal están térmicamente aislados entre sí.
- 4.- Un dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque dicho disipador térmico está hecho de un tercer cuerpo de metal posicionado dentro de dicha cavidad, y porque dicho tercer cuerpo de metal está térmicamente aislado de dicho primer cuerpo de metal.
- 5.- Un dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha cámara de medición se divide en una primera área, adaptada para el equilibrado de un ensamblaje de recipientes, y una segunda área, que contiene dicho disipador térmico y adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes durante dicha medición.
- 6.- Un dispositivo según la reivindicación 5, caracterizado porque sensores térmicos están posicionados sobre dicho disipador térmico de manera que cada recipiente individual dentro de un ensamblaje de recipientes está posicionado sobre un sensor térmico a medida que un ensamblaje de recipientes se coloca en dicha segunda área.
- 7.- Un dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado porque la superficie superior de dicho tercer cuerpo de metal se divide en pilares, y porque uno de dichos sensores térmicos está posicionado encima de cada pilar.
- 8.- Un dispositivo según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque dichos sensores térmicos están accionados por resorte encima de dicho disipador térmico.
- 9.- Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, caracterizado porque dicho primer y segundo cuerpo de metal y dicha tapa están adaptados para ser termostatizados a la misma temperatura.
- 10.- Un dispositivo según la reivindicación 9, caracterizado porque dichos cuerpos de metal están adaptados para mantenerse a temperatura constante a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas.
- 11.- Un dispositivo según la reivindicación 9, caracterizado porque la temperatura de dichos cuerpos de metal está adaptada para cambiarse durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.
- 12.- Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, caracterizado porque un recipiente exterior encierra dicho primer y segundo cuerpos de metal, y porque dicho recipiente está térmicamente aislado de dicho primer y segundo cuerpos de metal.
- 13.- Un dispositivo según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho recipiente es un recipiente de Dewar.
- 14.- Un dispositivo según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque dicho recipiente exterior, con su primer y segundo cuerpos de metal, está posicionado dentro de una cámara exterior, y porque la temperatura dentro de dicha cámara exterior se mantiene a una temperatura menor que la de dicha cámara de medición.
- 15.- Un dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque que la temperatura en dicha cámara exterior está adaptada para estar en el orden de 5 °C o más por debajo de la temperatura en dicha cámara de medición.
- 16.- Un dispositivo según cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la altura de dicho canal y la altura disponible de dicha cámara de medición es adaptable a la altura de diferentes ensamblajes de recipientes.
- 17.- Un método para medir el flujo de calor de al menos una muestra en un ensamblaje de recipientes de múltiples pocillos, por medio de un dispositivo como se define en la reivindicación 1, caracterizado por transportar dicho ensamblaje de recipientes en una dirección horizontal a través de la abertura y el canal, y en la cámara de medición de dicho dispositivo.

- 5 18.- Un método según la reivindicación 17, caracterizado porque dicho ensamblaje de recipientes se deja equilibrar en dicho canal antes de ser transportado a dicha cámara de medición, porque dicho ensamblaje de recipientes se deja equilibrar en una primera área dentro de dicha cámara de medición antes de ser transportado a una segunda área, que contiene dicho disipador térmico y adaptada para recibir un ensamblaje de recipientes para mediciones, y porque dicho ensamblaje de recipientes se deja equilibrar en dicha segunda área antes del inicio de dicha medición.
- 10 19.- Método según la reivindicación 18, caracterizado porque dicho ensamblaje de recipientes se deja equilibrar durante un periodo de tiempo en el orden de 10 minutos en dicho canal y dicha primera área, y durante un periodo de tiempo en el orden de 30 minutos en dicha segunda área.
- 15 20.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque dicho canal y cámara de medición se mantienen constantes a una temperatura experimental elegida para mediciones isotérmicas.
- 20 21.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque la temperatura de dicho canal y cámara de medición se cambia durante un intervalo de temperatura elegido para mediciones de barrido.
- 22.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, caracterizado porque al menos uno de dichos recipientes se usa como recipiente de referencia, y porque dicho recipiente de referencia se carga con material inerte.
- 25 23.- Un método según la reivindicación 22, caracterizado porque la mitad de dichos recipientes se usan como recipientes de referencia y la mitad de dichos recipientes se usan para muestras.
- 30 24.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, caracterizado porque la temperatura dentro de una cámara exterior se mantiene a una temperatura menor que la de dicha cámara de medición, en el que un recipiente exterior que encierra, y está térmicamente aislado de, dicho primer y segundo cuerpos de metal, está posicionado dentro de dicha cámara exterior.
- 25.- Un método según la reivindicación 24, caracterizado porque la diferencia de temperatura entre dicha cámara exterior y dicha cámara de medición está en el orden de 5 °C o más.

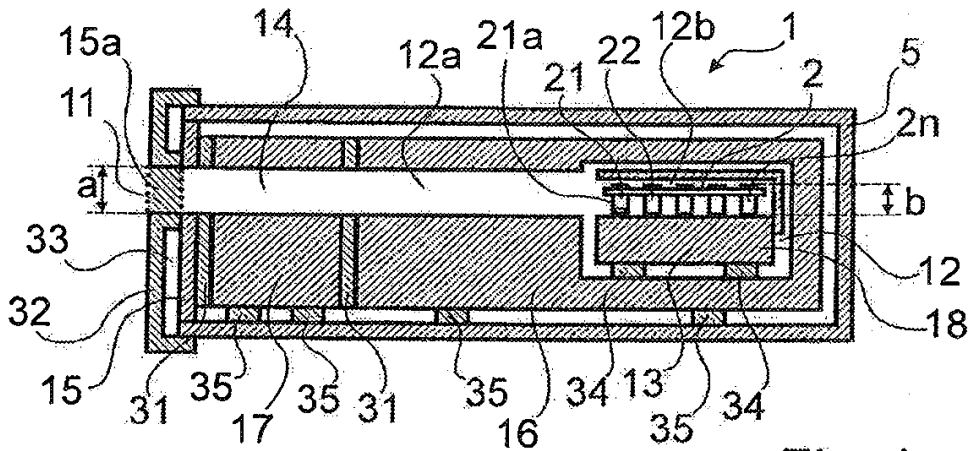


Fig. 1.

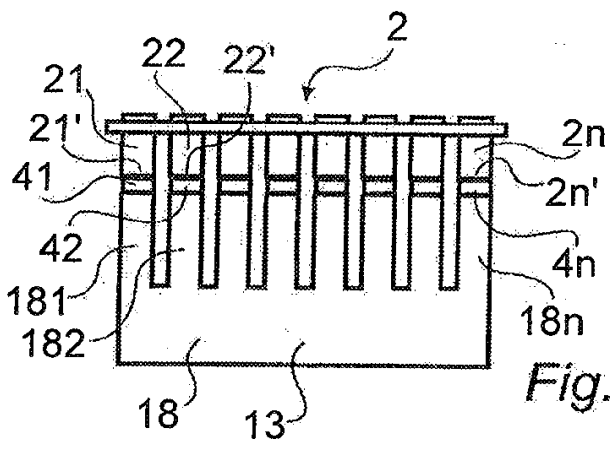


Fig. 2.

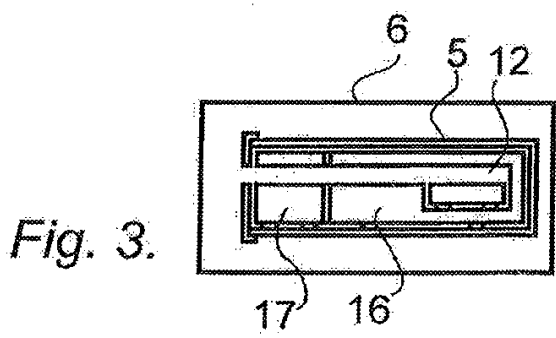


Fig. 3.

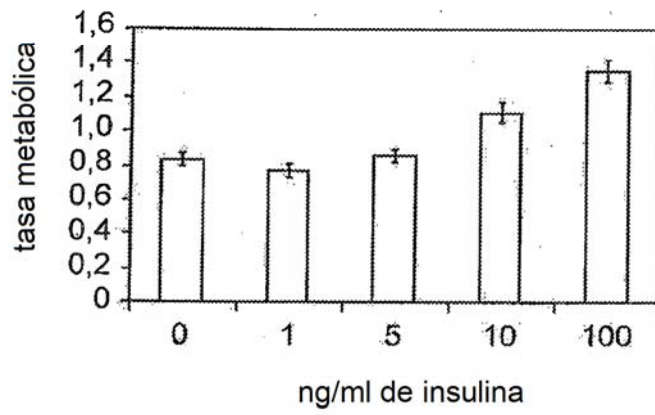
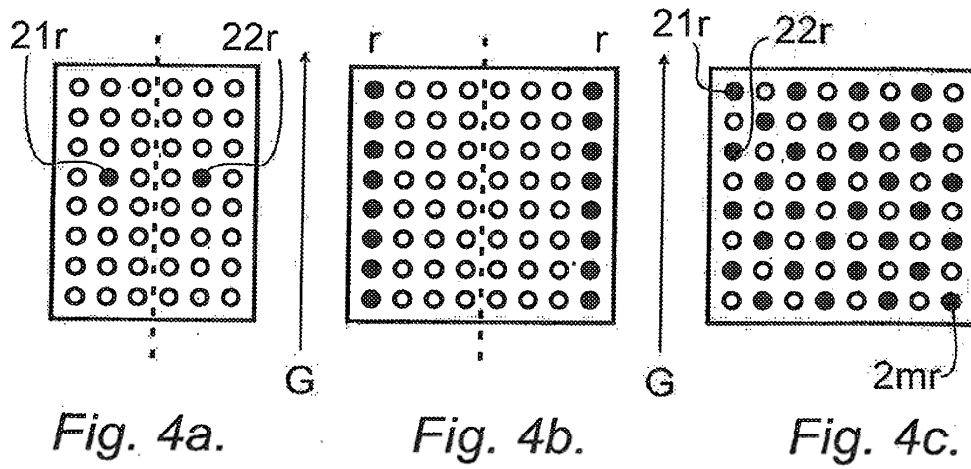


Fig. 5.