

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 831**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2009** **PCT/EP2009/007914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010** **WO2010051990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2009** **E 09749018 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2355929**

54 Título: **Porta-muestras y procedimiento de obtención de resultados de análisis comparables mediante la alineación de sustancias en un plano común**

30 Prioridad:

06.11.2008 EP 08019415

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

27.06.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

FISCHER, ANDREAS;
LISCHKE, DAGMAR y
PETERS-GROTH, DAGMAR

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 619 831 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

Porta-muestras y procedimiento de obtención de resultados de análisis comparables mediante la alineación de sustancias en un plano común

5

La presente invención se refiere a un porta-muestras, por ejemplo una plataforma de múltiples pocillos, con una o múltiples cavidades donde se encuentra en cada caso una sustancia a analizar. La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que una o más sustancias que se encuentran en cada caso en
10 una cavidad de un porta-muestras se disponen en un plano común con respecto a la superficie del porta-muestras antes de su análisis.

Los análisis de sustancias en el procedimiento de alto rendimiento hacen necesario llevar a cabo reacciones y/o medidas analíticas en porta-muestras que tienen numerosas cavidades, dentro de o sobre las que se encuentra la sustancia
15 correspondiente. En este contexto, un procedimiento de análisis es, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo, que es un procedimiento estándar en la determinación de polimorfismos. En esta medida se dirige un rayo X sucesivamente a cada sustancia en cada caso y se evalúa la parte reflejada del mismo. Sin embargo, el análisis de sustancias en este tipo de porta muestras tiene la
20 desventaja de que los resultados obtenidos solo se pueden comparar entre sí de forma limitada.

Por ello, el objetivo de la presente invención es proporcionar un porta-muestras y un procedimiento de análisis con los que se puedan realizar análisis de las sustancias que se encuentran sobre o dentro de los porta-muestras y que aseguren
25 una excelente comparabilidad de los resultados obtenidos.

Este objetivo se resuelve con un porta-muestras con numerosas cavidades en las que se encuentra en cada caso una sustancia a analizar, presentando el porta-muestras un medio con el que las sustancias a analizar se pueden disponer en cada caso en el mismo plano con respecto al porta-muestras.

30 El porta-muestras según la invención es, por ejemplo, una denominada plataforma de múltiples pocillos. El porta-muestras presenta una o cualquier número de cavidades, en particular perforaciones, dispuestas preferiblemente en un patrón

uniforme, de forma especialmente preferente equidistantes entre sí. Preferiblemente, las cavidades se extienden a través de todo el grosor del porta-muestras. Las cavidades pueden tener cualquier sección transversal, pero preferiblemente son circulares. Preferiblemente, las cavidades están revestidas con una cápsula, en particular una cápsula a la que las sustancias se adhieren en la menor medida posible. Por ejemplo, puede tratarse de una cápsula de teflón. En otra forma de realización preferente, cada cavidad está revestida, por ejemplo con un revestimiento antiadherente, y/o todo el porta-muestras es de un material inerte, que, de forma especialmente preferente, también tiene propiedades antiadherentes.

Preferiblemente, en cada una de dichas cavidades está dispuesto un recipiente de que puede desplazarse a lo largo de la cavidad. Por ejemplo, el recipiente puede formar parte de un punzón, en particular puede estar dispuesto en la cara superior de éste. El punzón puede estar hecho de vidrio, de metal, en particular de acero, y/o de plástico. También puede presentar un revestimiento antiadherente. Dicho recipiente puede presentar cualquier configuración. Por ejemplo, puede ser plano, pero también puede estar curvado de forma convexa y/o cóncava. En el recipiente y/o sobre el recipiente se encuentra en cada caso la sustancia a analizar. Al menos en parte, la altura de la sustancia llega al menos hasta el borde superior del recipiente, pero de forma especialmente preferente llega más allá. La sustancia a analizar se puede disponer en cada caso sobre el recipiente. No obstante, preferiblemente en el recipiente también puede tener lugar la preparación de la sustancia correspondiente, por ejemplo por reacción y/o por una operación técnica de procedimiento, de modo que el recipiente también puede estar configurado como recipiente de preparación. En este contexto, la preparación tiene lugar preferentemente en una posición relativamente baja del recipiente dentro del porta-muestras. El recipiente puede estar hecho de vidrio, de metal, en particular de acero, y/o de plástico. También puede presentar un revestimiento antiadherente.

De acuerdo con la invención, el porta-muestras presenta un medio mediante el cual se pueden disponer las sustancias a analizar en cada caso en el mismo plano, en particular en un plano horizontal, preferiblemente por encima del porta-muestras, con respecto a la superficie del porta-muestras. Dicho medio preferiblemente es un medio de cubierta que cubre un lado de cada una de las cavidades. Preferiblemente, antes de su análisis, la sustancia correspondiente se mueve, en particular se desplaza, a lo largo de la cavidad hacia la cubierta, lo que puede realizarse, por ejemplo, mediante el punzón arriba descrito, que se empuja desde

abajo contra el recipiente. No obstante, también es posible introducir simplemente la sustancia a analizar en la cavidad correspondiente y después cae sobre la cubierta y preferiblemente queda suspendida de ésta, al menos en parte.

Así, cada sustancia y/o el recipiente correspondiente entran en contacto con el
5 medio de cubierta, de modo que posteriormente todos están en el mismo plano con respecto a la superficie del porta-muestras. Por tanto, en el porta-muestras según la invención, todas las sustancias tienen la misma posición, al menos en áreas parciales, con respecto a la superficie del porta-muestras. De este modo se aumenta la calidad de la comparabilidad de los análisis, por ejemplo en la medida
10 por difracción de rayos X de polvo en reflexión.

Preferiblemente, el medio de cubierta sirve como tope para la sustancia correspondiente y/o para el recipiente correspondiente. Preferiblemente, éstos son empujados contra el medio de cubierta y, de forma especialmente preferente, se aplanan. El medio de cubierta está previsto preferiblemente en una sola pieza y,
15 por consiguiente, cubre los extremos de todas las cavidades presentes por un lado del porta-muestras. De forma especialmente preferente, la transmisión del medio de cubierta es lo más alta posible, en particular en relación con los rayos X. Preferiblemente, el medio de cubierta es una lámina, en particular una lámina transparente a los rayos X. En el sentido de la invención, la lámina tiene un grosor
20 del orden de μm . En otra forma de realización preferente, el medio de cubierta es una placa, en particular una placa transparente a los rayos X, que presenta una mayor estabilidad mecánica que una lámina y, en particular, no resulta dañada o deformada plásticamente por las sustancias y/o los recipientes.

Con el medio de cubierta también se puede evitar una contaminación cruzada de
25 las sustancias entre sí.

Preferiblemente, entre el porta-muestras y el medio de cubierta se dispone un distanciador. En este caso, preferentemente sobre dicho distanciador se dispone el medio de cubierta, en particular de forma reversible. De forma especialmente preferente, el medio de cubierta, especialmente si se trata de una lámina, se pega
30 sobre el distanciador. El distanciador presenta cavidades, por ejemplo en forma de perforaciones pasantes, que están dispuestas en dirección coaxial con respecto a las cavidades del porta-muestras. Preferiblemente, el grosor de dicho distanciador es superior que la medida en la que las cápsulas, que están dispuestas en las cavidades del porta-muestras, sobresalen de la superficie del porta-muestras. En
35 general es suficiente un grosor de unos pocos milímetros. Preferiblemente, la

superficie de la cavidad del distanciador es igual o mayor que la superficie subyacente de la cavidad del porta-muestras. En particular, la superficie de cada cavidad del distanciador tiene un tamaño tal que puede contener el borde exterior de las cápsulas que se encuentran en las cavidades del porta-muestras. De este modo, el distanciador no se apoya sobre el borde de una cápsula, sino directamente sobre la superficie correspondiente del porta-muestras. Si las sustancias se mueven después exactamente hasta el borde exterior del distanciador, donde se encuentra el medio de cubierta como tope, todas ellas quedan dispuestas exactamente en el mismo plano con respecto a la superficie del porta-muestras. Por ejemplo, en un porta-muestras orientado en dirección horizontal, se encuentran exactamente a la misma altura por encima de éste.

Preferiblemente, en la cara del medio de cubierta alejada del porta-muestras está dispuesto un contra-medio. Este contra-medio aumenta en particular la capacidad de carga mecánica del medio de cubierta y resulta especialmente ventajoso cuando el medio de cubierta es una lámina. Preferiblemente, el contra-medio se fija en el porta-muestras de modo que el medio de cubierta queda situado entre el contra-medio y el porta-muestras. Gracias al contra-medio se asegura que las sustancias y/o los recipientes no dañan el medio de cubierta cuando entran en contacto con éste. Gracias al contra-medio, las sustancias se pueden empujar con una fuerza relativamente grande contra el medio de cubierta sin que el medio de cubierta cambie de posición y/o se deteriore mecánicamente. El contra-medio también puede servir como tope para las sustancias y/o los recipientes. Después, para el análisis propiamente dicho, el contra-medio preferiblemente se retira del porta-muestras.

El porta-muestras según la invención es adecuado para cualquier análisis, pero en particular para el *screening* (cribado) de alto rendimiento y en este contexto especialmente para el análisis de medidas de reflexión por difracción de rayos X de polvo.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el análisis de numerosas sustancias que se encuentran en cada caso en la cavidad de un porta-muestras, donde las sustancias, antes de su análisis, se disponen en un plano único con respecto al porta-muestras.

La disposición puede tener lugar mediante la aplicación de fuerza a mano o a máquina y/o bajo la acción de la fuerza de la gravedad.

Las explicaciones dadas con respecto al porta-muestras según la invención son igualmente aplicables al procedimiento según la invención y viceversa. El procedimiento según la invención se puede ejecutar en particular con el porta-muestras según la invención.

- 5 Preferiblemente, las cavidades se cubren con un medio de cubierta. Este medio de cubierta sirve preferiblemente como tope para todas las muestras y/o para el recipiente sobre o dentro del cual se encuentran éstas, pero también para evitar una contaminación cruzada de las muestras entre sí.

Preferiblemente, las sustancias se ponen en contacto con el medio de cubierta, de
10 forma preferente se empujan contra éste.

En una forma de realización preferente, las sustancias a analizar se encuentran en cada caso dentro de un recipiente y/o sobre un recipiente que está dispuesto en cada caso de forma desplazable en dirección longitudinal en una cavidad del porta-muestras, moviéndose cada uno de dichos recipientes hacia el medio de cubierta
15 antes del análisis de las sustancias hasta que cada sustancia y/o recipiente entra en contacto con el medio de cubierta.

La invención se explica a continuación por medio de las Figuras 1-5. Estas explicaciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención. Las explicaciones son igualmente aplicables a los dos objetos de la
20 invención.

- Figura 1: muestra un porta-muestras, en este caso una plataforma de múltiples pocillos.
Figura 2: muestra un punzón con un recipiente.
Figura 3: muestra el distanciador.
25 Figura 4: muestra la placa antagonista.
Figura 5: muestra el porta-muestras antes de la medida.

La Figura 1 muestra dos vistas del porta-muestras 1. En este caso se trata de una placa de múltiples pocillos. Ésta presenta numerosos, en este caso 96, perforaciones pasantes 2, es decir, que se extienden a través de todo el grosor D del porta-muestras. Las perforaciones 2 están dispuestas equidistantes en un patrón uniforme. Cada perforación está revestida con una cápsula de teflón 8 que sobresale en cierta medida por encima de la superficie 1.1 del porta-muestras, siendo esta medida variable, en general no sobrepasa como máximo 2 mm. En su extremo superior, la cápsula de teflón tiene un diámetro exterior 8.1. En cada una
30

de estas cápsulas de teflón 8 está dispuesto un punzón 9, que se muestra en la Figura 2. El punzón es de acero y/o de teflón y tiene en su extremo superior una placa de vidrio 3, preferiblemente plana, el recipiente sobre el que se dispone la sustancia a analizar y/o sobre el que se prepara la sustancia a analizar. El diámetro del punzón 9 y del recipiente 3 están dimensionados de modo que el punzón se puede desplazar dentro de la cápsula aplicando una fuerza moderada.

La Figura 3 muestra el distanciador 5, que también presenta numerosas perforaciones pasantes 5.1, cuya disposición corresponde a la disposición de las perforaciones 2 del porta-muestras, de modo que los puntos centrales de las perforaciones 2, 5.1 están alineados cuando el distanciador 5 se coloca sobre el porta-muestras 1. El diámetro 5.2 de las perforaciones 5.1 se elige de modo que sea al menos igual, preferiblemente algo mayor, que el diámetro exterior de las cápsulas 8, de forma que el borde superior de éstas se pueda alojar en las cavidades 5.1. El distanciador 5 se puede unir al porta-muestras mediante cuatro tornillos en la zona de las esquinas. Una vez que el distanciador 5 se ha colocado sobre el porta-muestras 1, ningún borde de cápsula sobresale por encima de la superficie del distanciador.

Después, sobre este distanciador 5 se pega un medio de cubierta 6, en este caso una lámina, preferiblemente una lámina transparente a los rayos X, por ejemplo la lámina con el nombre comercial Ultraphan. Como adhesivo da buen resultado un adhesivo soluble en agua. La superficie del distanciador se cubre con el adhesivo, al menos en algunas áreas y después se pega la lámina 6.

Después, la placa antagonista 7, que se muestra en la Figura 4, se fija, por ejemplo se atornilla, sobre el distanciador con la lámina pegada.

El análisis de las sustancias se lleva a cabo de la siguiente manera. En cada caso una sustancia 4 se coloca sobre el recipiente 3 de un porta-muestras o se prepara dentro del mismo. Los recipientes 3 y los punzones 9 se encuentran en una posición relativamente baja. Antes o después de esto, el distanciador 5 con una lámina 6 pegada se fija sobre la superficie 1.1 del porta-muestras 1. Encima se coloca la placa antagonista. Después, el porta-muestras se gira 180° junto con el distanciador 5, la lámina 6 y la placa antagonista 7, de modo que la placa antagonista queda orientada hacia abajo. A continuación, los punzones 9, y con ellos los recipientes 3, se desplazan a mano o a máquina hacia el medio de cubierta 6, hasta que el borde 3.1 de los recipientes 3 se apoya en cada caso en el medio de cubierta 6. La placa antagonista 7 evita que los recipientes dañen, en particular estiren

excesivamente, la lámina 6. No obstante, la placa antagonista también sirve como tope para los recipientes/punzones, de modo que el borde 3.1 de todos los recipientes y la posición de las sustancias 4 después del desplazamiento de los punzones tiene exactamente la misma posición con respecto a la superficie del porta-muestras 1, es decir, a continuación todas las sustancias 4 y/o el borde 3.1 tienen la misma distancia con respecto a la superficie 1.1 del porta-muestras. Las sustancias 4 se pueden pegar en parte a la lámina 6. A continuación, el porta-muestras se gira de nuevo 180° y después se retira la placa antagonista 7 del porta-muestras 1, y el porta-muestras se fija sobre un aparato de análisis, preferiblemente en posición horizontal, y se realiza el análisis sustancia a sustancia. Todas las sustancias tienen la misma altura, lo que resulta ventajoso para la comparación de las medidas.

Los especialistas entenderán que se puede prescindir de la placa antagonista 7, por ejemplo si el propio medio de cubierta presenta una estabilidad mecánica suficiente para que no resulte dañado o deformado plásticamente por las sustancias y/o los recipientes.

También se puede prescindir de los punzones/recipientes si la sustancia a analizar se adhiere en cada caso al medio de cubierta. En este caso únicamente es necesario orientar el porta-muestras provisto del medio de cubierta, tal como se describe más arriba, con el medio de cubierta hacia abajo, e introducir en cada caso en una perforación la sustancia a analizar, que después cae sobre el medio de cubierta y se adhiere a éste. Acto seguido, el porta-muestras se puede girar de vuelta y se puede realizar el análisis.

La Figura 5 muestra el porta-muestras después de orientarlo. Se puede ver claramente cómo las sustancias se adhieren en la lámina 6 que está pegada sobre el distanciador 5. Todas las sustancias están situadas a la misma altura.

Lista de símbolos de referencia:

- 1 porta-muestras, placa de múltiples pocillos, plataforma de múltiples pocillos
- 1.1 superficie del porta-muestras
- 2 cavidad, perforación
- 3 recipiente, recipiente de reacción, placa de vidrio
- 3.1 borde superior del recipiente de reacción
- 4 sustancia a analizar
- 5 distanciador, placa perforada

- 5.1 cavidades en el distanciador, perforación pasante
- 5.2 diámetro, superficie de la cavidad
- 6 medio de cubierta, cubierta, lámina
- 7 contra-medio, placa antagonista
- 5 8 revestimiento, cápsula, cápsula de teflón
- 8.1 superficie, diámetro de la cápsula
- 9 punzón
- D grosor del porta-muestras

Reivindicaciones

1. Porta-muestras (1) con numerosas cavidades (2) en las que se encuentra en cada caso una sustancia a analizar, caracterizado porque presenta un medio (5, 6, 7) que dispone las sustancias a analizar en cada caso a la misma altura con respecto a la superficie (1.1) del porta-muestras, estando dispuesto un recipiente (3) de forma desplazable dentro de cada una de las cavidades (2), estando dispuesto sobre el porta-muestras (1) un medio de cubierta (6) que sirve como tope, al menos parcialmente, para la sustancia (4) y/o para el recipiente (3), estando dispuesto un distanciador (5) entre el porta-muestras (1) y el medio de cubierta (6), presentando el distanciador (5) cavidades (5.1) que están dispuestas de forma coaxial con respecto a las cavidades (2), y siendo la superficie (5.2) de la cavidad (5.1) igual o mayor que la superficie (3.2) de la cavidad subyacente del porta-muestras.
2. Porta-muestras según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia (4) a analizar se encuentra sobre el recipiente.
3. Porta-muestras según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el diámetro de las cavidades (5.1) es mayor que el diámetro de la cavidad subyacente del porta-muestras.
4. Porta-muestras según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de cubierta (6) es una lámina.
5. Porta-muestras según la reivindicación 4, caracterizado porque la lámina es una lámina transparente a los rayos X.
6. Porta-muestras según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque sobre la cara del medio de cubierta (6) alejada del porta-muestras está dispuesto un contra-medio (7).
7. Procedimiento para el análisis de numerosas sustancias (4) que se encuentran en cada caso en la cavidad (2) de un porta-muestras, caracterizado porque las sustancias (4), antes de su análisis, se disponen en un único plano con respecto al porta-muestras, cubriéndose las cavidades (2) con un medio de cubierta (6) y encontrándose las sustancias en cada caso dentro de un recipiente (3) o sobre el mismo, que está dispuesto de forma desplazable longitudinalmente dentro de un porta-muestras, y porque dichos recipientes (3), antes del análisis de la sustancia (4), se mueven en

cada caso hacia un medio de cubierta (6) hasta que la sustancia (4) y/o el recipiente (3) entran en contacto con el medio de cubierta (6).

- 5 **8.** Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque las sustancias se ponen en contacto con el medio de cubierta (6), preferiblemente se presionan contra éste.

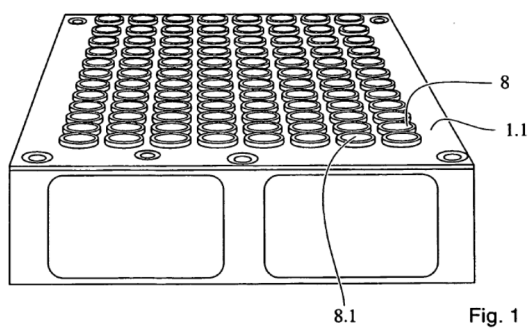
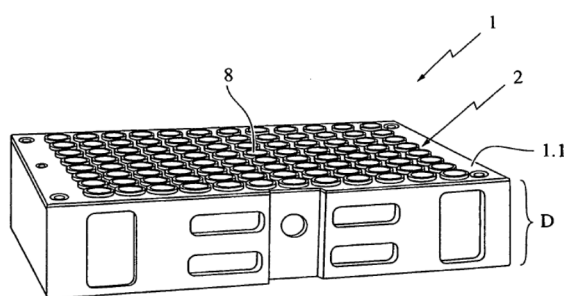


Fig. 1

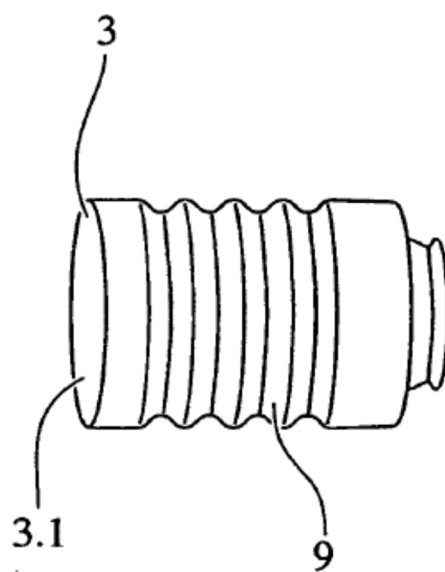


Fig. 2

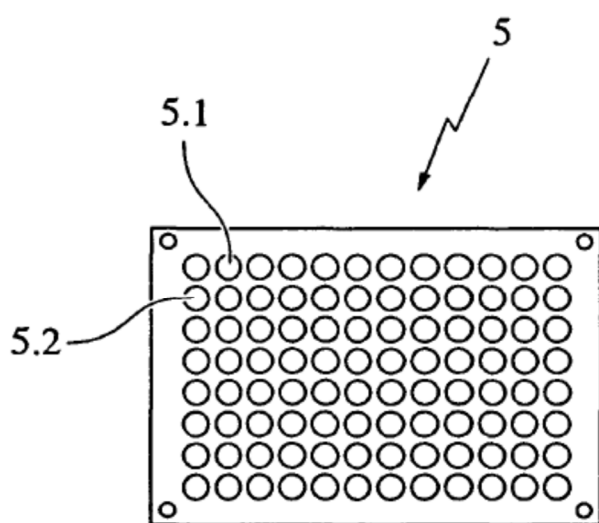


Fig. 3

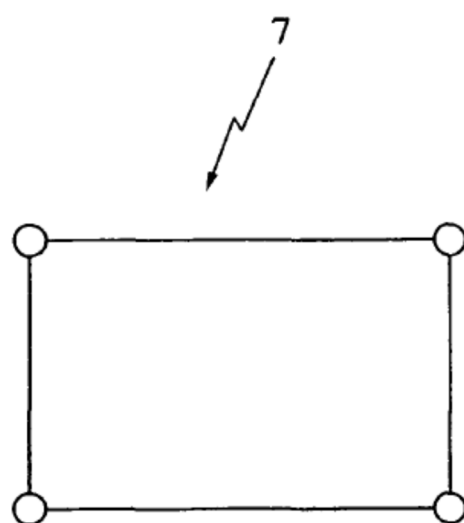


Fig. 4

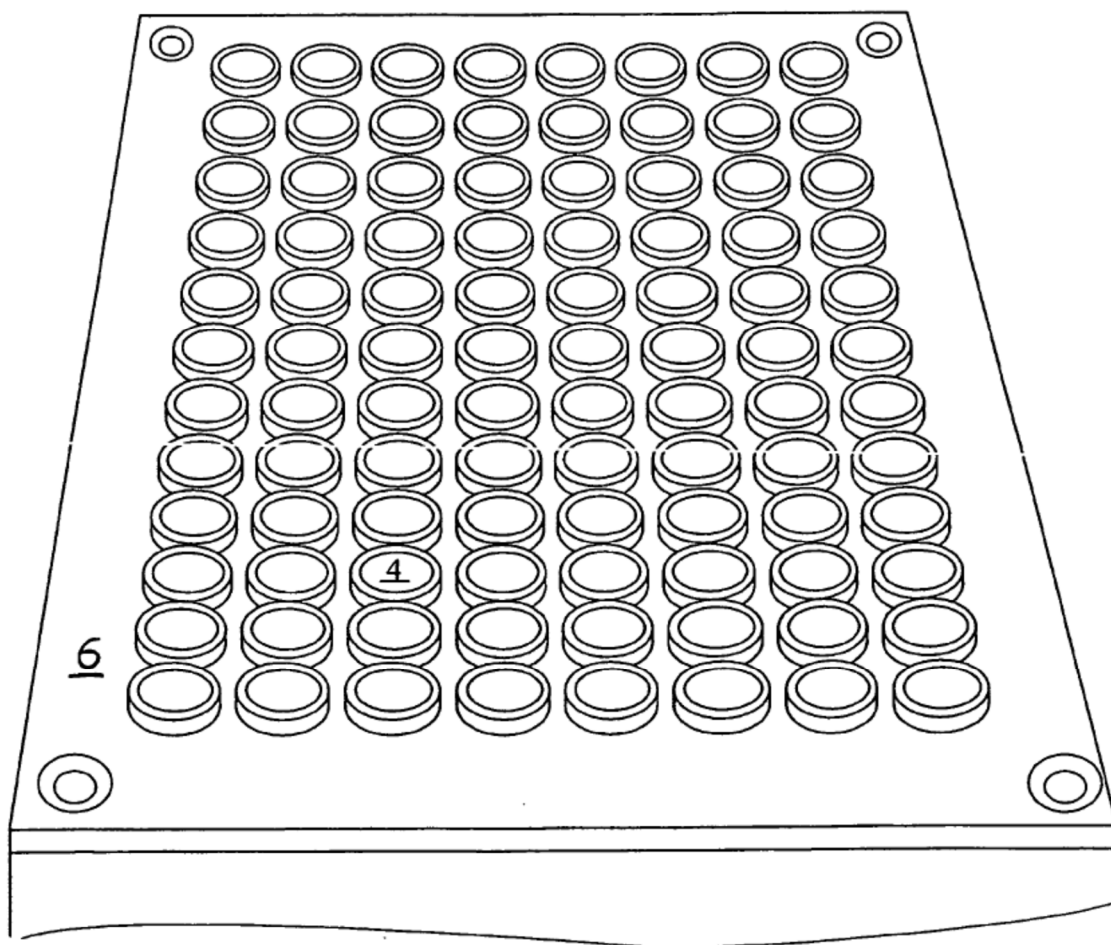


Fig. 5