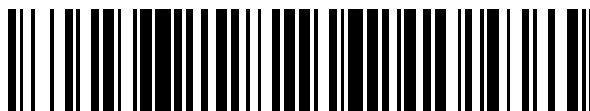


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 553**

51 Int. Cl.:

G01N 1/44 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/483 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2009 PCT/SE2009/050358**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2009 WO09126099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2009 E 09729368 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2263069**

54 Título: **Dispositivo de almacenamiento de una muestra biológica y de preparación de la muestra biológica**

30 Prioridad:

10.04.2008 SE 0800810

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

25.02.2020

73 Titular/es:

**DENATOR AKTIEBOLAG (100.0%)
Norra Ågatan 32
431 35 Möndal, SE**

72 Inventor/es:

**SKÖLD, OLOF y
PALMERS, GÖRAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 744 553 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 de almacenamiento de una muestra biológica y de preparación de la muestra biológica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo para almacenar y permitir la transferencia de calor para alterar las estructuras secundarias de moléculas biológicas de una muestra biológica.

10 Antecedentes de la técnica

Las muestras biológicas se recogen y almacenan en grandes cantidades en diferentes instalaciones de investigación. Por lo tanto, se necesitan dispositivos que permitan un manejo, un almacenamiento y una recuperación sencillos de las muestras biológicas.

15 Recientemente, se ha reconocido la importancia de la inactivación rápida y precisa tras el muestreo de las muestras biológicas para evitar la degradación, véanse, por ejemplo, los documentos WO2007/024185, WO 2007/064294.

20 El documento WO 2007/024185 identifica el calentamiento como un medio adecuado para inactivar una muestra biológica. El calentamiento altera las estructuras secundarias de enzimas tales como las proteasas, las lipasas y las fosforilasas, lo que inhibe la degradación enzimática de la muestra biológica.

Sumario de la invención

25 Es clave para cualquier análisis de una muestra biológica que se conserve la integridad de sus componentes entre el momento en que la muestra se extrae de un organismo vivo y el momento en que se lleva a cabo el análisis. Sin embargo, la degradación de la muestra es tanto difícil de impedir como difícil de detectar. El resultado es que muchos análisis pierden la presencia de especies que se han degradado mucho antes de llevarse a cabo el análisis. Al alterarse las estructuras secundarias de las moléculas biológicas, lo que se denomina desnaturalización, las mismas moléculas biológicas pierden su función para las mismas moléculas biológicas, ciertos procesos biológicos se bloquean y se evita una mayor degradación de la muestra. Se puede usar el calor para desnaturalizar muestras biológicas. La forma en que se realiza el calentamiento de la muestra es crucial, ya que puede tener graves efectos no deseados si no se controla adecuadamente.

35 Es esencial que el calentamiento de las muestras biológicas se pueda realizar de manera rápida, uniforme y a una temperatura correcta: el calentamiento a una temperatura demasiado alta o hasta una temperatura demasiado alta y/o durante demasiado tiempo degradará las estructuras primarias y provocará cambios irreversibles en las estructuras de la muestra, haciendo que el posterior análisis del daño de la muestra biológica sea difícil o incluso imposible. Asimismo, el calentamiento a una temperatura demasiado baja y/o demasiado corto no será suficiente para provocar una inactivación efectiva de la muestra biológica. El calentamiento uniforme es esencial, ya que el calentamiento desigual de la muestra biológica puede hacer que diferentes secciones de la muestra biológica reciban diferentes tratamientos térmicos. Esto dificulta la determinación de si se ha obtenido un tratamiento térmico eficaz, con alteración de las estructuras secundarias, pero no de las primarias, en toda la muestra. Por lo tanto, toda la muestra biológica se calentará hasta una temperatura significativa a la que se alteran las estructuras secundarias. Al mismo tiempo, es crucial que el calentamiento no conduzca a una temperatura demasiado alta, ya que esto destruiría la muestra biológica y la inutilizaría, por ejemplo, para las pruebas biológicas previstas. El calentamiento debe comenzar a los 2-4 minutos de haberse tomado la muestra biológica de un cuerpo vivo. Sin embargo, es posible tener un período intermedio de congelación de la muestra biológica entre el muestreo y el calentamiento. Un objeto de la presente invención es permitir que esto se realice.

50 Esto plantea la necesidad de nuevos dispositivos que puedan usarse para garantizar la inactivación adecuada de las muestras biológicas, preferentemente, la inactivación térmica. La presente invención proporciona un dispositivo que cumple múltiples fines.

- 55
1. El dispositivo debe permitir la realización de un calentamiento rápido, uniforme y adecuado de muestras biológicas de diferentes configuraciones y formas para obtener la inactivación térmica apropiada de la muestra biológica mediante la alteración de las estructuras secundarias de las biomoléculas.
 2. El dispositivo debe proteger aún más la muestra biológica de la contaminación durante el proceso de calentamiento y durante sus posteriores manejo y almacenamiento.
 - 60 3. El dispositivo debe permitir además el manejo, el almacenamiento y la recuperación de la muestra biológica. Esto evita la necesidad de retirar y transportar la muestra biológica entre diferentes dispositivos.

De acuerdo con un primer aspecto, se desvela un dispositivo para almacenar una muestra biológica de acuerdo con la reivindicación 1. El dispositivo también está diseñado para permitir la transferencia de calor a fin de alterar las estructuras secundarias de la muestra biológica para lograr lo que se ha indicado anteriormente, en vista de las necesidades de calentamiento. La muestra biológica es una muestra biológica de tejido. El dispositivo comprende un

- portador de muestras biológicas que tiene una parte. La parte está destinada a recibir la muestra biológica. En una realización, la parte puede estar indicada por un lugar designado en la superficie del portador de muestras biológicas. Sin embargo, la parte puede extenderse hacia abajo o a través del portador de muestras biológicas. Puede presentar una indicación que indique claramente a una persona dónde colocar la muestra biológica. Una
- 5 forma de la parte puede ser redonda o una forma correspondiente a la forma de la muestra biológica. El área de la parte se encuentra en uno de los siguientes intervalos: de 1°mm^2 a 5°dm^2 , de 3°mm^2 a 3°dm^2 , 300°mm^2 a 100°cm^2 . El dispositivo tiene al menos un medio de sellado para sellar la parte con el fin de protegerla desde un punto de vista externo, logrando incluso el medio de sellado un sellado hermético. La muestra biológica está destinada a estar
- 10 entre la parte y el medio de sellado.
- El dispositivo también comprende un segmento de transferencia de calor que se extiende al menos esencialmente a través de al menos uno de entre la parte y el medio de sellado. La función de un segmento de transferencia de calor es conducir el calor de manera que la muestra biológica se pueda calentar rápida y/o uniformemente. En caso de
- 15 que haya dos segmentos de transferencia de calor, el calentamiento de la muestra biológica puede realizarse a través de ambos segmentos de transferencia de calor. En una realización, uno de estos dos está ubicado encima del otro. Así, el segmento de transferencia de calor, en una realización, está ubicado en el medio de sellado y permite que el calor se transfiera a través del medio de sellado a la muestra biológica, por ejemplo, para la desnaturalización de la muestra biológica tras la colocación de la muestra biológica en la parte destinada a recibir la muestra biológica y el sellado usando el medio de sellado. En una realización, la parte es la parte superior del segmento de
- 20 transferencia de calor, y el segmento se extiende hacia el portador de la muestra biológica. En una realización, hay dos segmentos de transferencia de calor, uno en el medio de sellado y en relación con la parte, como se ha descrito anteriormente. En una realización alternativa, el segmento de transferencia de calor se extiende a través de la parte. En otra realización, el segmento de transferencia de calor se extiende a través del medio de sellado.
- 25 Los ejemplos no limitantes de las formas del segmento de transferencia de calor incluyen formas que encapsulan al menos parcialmente la muestra biológica de modo que haya una gran área de contacto entre la muestra biológica y el segmento de transferencia de calor, tal como una cubierta.
- En una realización, una superficie del segmento de transferencia de calor, que está destinada a recibir calor,
- 30 presenta una forma que al menos coincide esencialmente con la forma de la fuente de calor externa.
- La muestra biológica puede estar en forma sólida, en forma semisólida y en forma líquida.
- Una superficie del segmento de transferencia de calor, o del medio de sellado, es aquella que adopta una forma en
- 35 línea con la muestra biológica. Por ejemplo, en el caso de una muestra biológica en forma sólida, el segmento de transferencia de calor adopta una forma que haga posible el contacto, permitiendo la transferencia de calor rápida y/o uniforme de la muestra biológica cuando se encuentre en el dispositivo. Por lo tanto, el segmento de transferencia de calor está hecho de un material que es elástico o flexible. Esto le permite adoptar una forma en línea con la muestra biológica.
- 40 Esto también ofrece la oportunidad para remodelar la muestra biológica, ya que la diferencia de presión (es decir, una presión inferior en el espacio entre el medio de sellado y la parte que la presión circundante) hace que el segmento de transferencia de calor altere la forma de la muestra biológica.
- 45 Además, esto ofrece la oportunidad de medir el perfil de altura de la muestra biológica con medios ópticos. Por lo tanto, es importante que el segmento de transferencia de calor no refleje en un grado demasiado alto la radiación entrante. Un índice de refracción bajo, preferentemente inferior a 1,5, reduce la reflexión. En una realización, el índice de refracción es inferior a 1,5. En una realización, el índice de refracción es de 1,35.
- 50 El segmento de transferencia de calor presenta una proporción entre una conductividad de calor y un espesor del segmento de transferencia de calor que es superior a $429,9^{\circ}\text{kcal/h}\cdot\text{m}^2\cdot^{\circ}\text{C}$ ($500^{\circ}\text{W/m}^2\cdot\text{K}$) para permitir la transferencia de calor a la muestra biológica a través del segmento de transferencia de calor, conduciendo a la alteración de las estructuras secundarias de la muestra biológica mediante calentamiento rápido y uniforme. En las realizaciones, la proporción es superior a 859,8, 1.719,7, 2.579,5, 3.439,4, $4.299,2^{\circ}\text{kcal/h}\cdot\text{m}^2\cdot^{\circ}\text{C}$ (1.000, 2.000, 3.000, 4.000 o
- 55 $5.000^{\circ}\text{W/m}^2\cdot\text{K}$). Por lo tanto, esto lleva a la ventaja del dispositivo de que la muestra biológica se calienta hasta una temperatura suficiente a los 2-4 minutos de haberse tomado la muestra biológica.
- En una realización, el espesor del segmento de transferencia de calor es inferior a $3,0^{\circ}\text{mm}$. En una realización, el espesor del segmento de transferencia de calor es inferior a $2,0^{\circ}\text{mm}$.
- 60 En una realización, el dispositivo es una tarjeta. Una tarjeta es plana, donde plana significa que tiene una superficie relativamente amplia en relación con la profundidad o el espesor. Esto ofrece la ventaja de poder manejar muestras biológicas bastante planas.
- 65 En una realización, un espacio definido entre la parte y el medio de sellado (para recibir la muestra biológica) si se establece a una presión inferior a la presión que rodea el dispositivo, permite la adopción de una forma del segmento

- de transferencia de calor para que se aumente la superficie de contacto de transferencia de calor entre el segmento de transferencia de calor y una fuente de calor externa. En una realización, la diferencia de presión es superior a cero e inferior a 0,1°MPa. Por lo tanto, la diferencia de presión genera un mejor contacto y, por lo tanto, aumenta la eficiencia de la transferencia de calor, debido a que la superficie de contacto será mayor. Además, esto conduce a la conformación de la muestra biológica para que se vuelva más plana y, por lo tanto, tenga una forma preferida para el calentamiento rápido y uniforme de la muestra biológica. Es más, disminuyen los efectos de las bolsas de aire.
- En una realización, el medio de sellado, si se fija al vacío, permiten la adopción de su forma de modo que se mejore el contacto entre el medio de sellado y una muestra biológica, es decir, aumentan las propiedades de transferencia de calor. Las propiedades de transferencia de calor también pueden aumentarse, ya que la mejora del contacto también afecta a la forma de la muestra biológica, por ejemplo, dando lugar a una muestra biológica más plana y más delgada. Esto puede conducir a un calentamiento más rápido y más uniforme de la muestra biológica. En una realización, esto implica una presión absoluta de entre 0,04 y 0,09°MPa.
- En una realización, el dispositivo comprende además un conducto para crear una diferencia de presión entre un interior del dispositivo y el exterior. En una realización, se crea un vacío, o al menos una presión inferior a la presión circundante, dentro del dispositivo evacuando el aire interior a través del conducto. En una realización, el conducto se sella con una válvula. En una realización, la válvula es un elemento termoelástico, que permite la penetración de una jeringa o similar. En una realización, la válvula está hecha de silicona. La diferencia de presión hace que el segmento de transferencia de calor adopte su forma en línea con la muestra biológica, lo que produce un mejor contacto entre la muestra biológica y una fuente de calor externa, permitiendo una transferencia de calor más eficiente. La operación es la siguiente. 1) Se coloca la muestra biológica en la parte (dentro del dispositivo); 2) se une el medio de sellado; 3) se crea la diferencia de presión evacuando la parte a través del conducto al penetrar y aspirar aire, etc. de la región cerrada que rodea la parte; 4) después de haberse creado la diferencia de presión, se retira la jeringa, y la válvula cierra la parte y mantiene la diferencia de presión. Es ventajoso evitar tener un exceso de oxígeno en conexión con la muestra biológica durante el tratamiento térmico y el almacenamiento, ya que limita el riesgo de oxidación de la muestra biológica.
- En una realización, al menos uno de entre el medio de sellado y el portador de la muestra biológica está hecho completamente del mismo material que el segmento de transferencia de calor.
- En una realización, el dispositivo está hecho de uno o más materiales que están esencialmente intactos estructuralmente durante un período inferior a 15°minutos en un intervalo de temperatura de 50 a 100°grados centígrados.
- En una realización, el dispositivo está hecho de uno o más materiales que están esencialmente intactos estructuralmente en un intervalo de temperatura -197 a 20°grados centígrados. Esto ofrece la ventaja de garantizar un almacenamiento seguro a largo plazo en un congelador.
- En una realización, la parte está constituida por un rebaje en el portador de muestra biológica. En una realización, un rebaje significa que la parte está en una parte inferior del portador de la muestra biológica en comparación con estar en la superficie del portador de la muestra biológica. En una realización, el rebaje es un anillo colocado en la superficie del portador y donde el anillo rodea la parte.
- En una realización, el espesor del medio de sellado está en el intervalo de 0,01 a 0,3°mm. En realizaciones las que el medio de sellado tiene un segmento de transferencia de calor, el espesor del segmento de transferencia de calor es inferior, igual o superior al espesor del medio de sellado. En realizaciones, el espesor del medio de sellado es de 0,01 a 2,5, de 0,01 a 2,0, de 0,01 a 1,50, de 0,01 a 1,0, de 0,01 a 0,75, de 0,01 a 0,5, de 0,01 a 0,4 y de 0,01 a 0,30°mm.
- En una realización, el segmento de transferencia de calor está hecho de un material inerte para limitar el riesgo de contaminación del material escogido a la muestra biológica.
- Los ejemplos no limitantes de materiales inertes incluyen materiales plásticos, PTFE (politetrafluoroetileno), PP (polipropeno), silicio curado con platino, policarbonato (PC), lámina de aluminio, hoja de aluminio, papel de aluminio, plástico de fluoruro y papel metalizado.
- En una realización, el segmento de transferencia de calor está hecho de un material elástico o flexible para mejorar la transferencia de calor.
- Los ejemplos no limitantes de materiales elásticos o flexibles incluyen materiales plásticos, PTFE (politetrafluoroetileno), PP (polipropeno), silicio curado con platino, policarbonato (PC), lámina de aluminio, hoja de aluminio, papel de aluminio, plástico de fluoruro y papel metalizado.
- En una realización, el segmento de transferencia de calor está hecho de un material que es inerte y elástico/flexible.

- 5 En una realización, el segmento de transferencia de calor tiene una superficie, destinada a estar en contacto con la muestra biológica, que está hecha de un material con un bajo coeficiente de fricción. Esto ofrece la ventaja de garantizar que toda la muestra biológica se pueda preparar, tratar con calor y analizar después del tratamiento térmico, así como almacenar en el dispositivo sin que la muestra biológica se adhiera a la superficie del segmento de transferencia de calor.
- En una realización, todo el segmento de transferencia de calor está hecho de dicho material con bajo coeficiente de fricción.
- 10 En una realización, el coeficiente de fricción es inferior a 0,6. En una realización, el coeficiente de fricción es inferior a 0,3. En una realización, el coeficiente de fricción es inferior a 0,1.
- En una realización, el segmento de transferencia de calor está recubierto con al menos uno de entre heparina, sílice o un material conductor de la electricidad.
- 15 En una realización, el portador de la muestra biológica presenta medios para colocar el portador de la muestra biológica en una rejilla del dispositivo.
- 20 En una realización, el portador de la muestra biológica presenta medios que permiten apilar, o acumular, dispositivos, por ejemplo uno encima del otro.
- En una realización, la parte es un orificio pasante que se extiende a través del portador de la muestra biológica.
- 25 En una realización, el medio de sellado está constituido por dos elementos de sellado, de los cuales un primer elemento de sellado sella un extremo del orificio pasante y un segundo elemento de sellado sella el otro extremo del orificio pasante. En dicha realización, el segundo elemento de sellado se puede fijar al portador de la muestra biológica cuando se fabrica. Además, dicho medio de sellado puede presentar un área que sea superior al área real del orificio pasante. En una realización, el área puede ser la misma que el área del portador de la muestra biológica. En una realización, el segundo elemento de sellado funciona como una tapa inferior o como una tapa superior, con la que está en contacto el portador de la muestra biológica.
- 30 En una realización, el elemento de sellado es un laminado.
- En una realización, el medio de sellado es una tapa de rosca para enroscarse al portador de la muestra biológica de manera que el medio de sellado selle la parte.
- 35 En una realización, el medio de sellado se suelda al portador de la muestra biológica de manera que el medio de sellado selle la parte.
- 40 En una realización, el dispositivo comprende una pluralidad de partes.
- En una realización, el dispositivo presenta una etiqueta informativa. En realizaciones no limitantes, la etiqueta informativa es una de un código de barras, un texto o una imagen, RFID y una etiqueta óptica.
- 45 En una realización, el dispositivo comprende además medios de evacuación para evacuar el aire de la parte sellada por el medio de sellado.
- 50 En una realización, el dispositivo comprende además una válvula en conexión con un espacio entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15). La intención del espacio es albergar la muestra biológica 3. Esto lleva a la ventaja de poder crear o mantener una diferencia de presión entre la parte y sus alrededores. La válvula es importante cuando se trata de crear una diferencia de presión, es decir, una presión en el espacio que hay entre el medio de sellado y la parte que sea inferior a la presión circundante. Esto conduce a la adopción de una forma del segmento de transferencia de calor para soportar suficiente transferencia de calor, como se ha señalado anteriormente.
- 55 En una realización, hay un conducto entre la válvula y el espacio.
- En una realización, el dispositivo comprende además un filtro entre la válvula y el espacio. Esto conduce a la ventaja de que, en concreto, permite que el aire abandone principalmente el espacio que alberga la muestra biológica.
- 60 En una realización, una superficie del segmento de transferencia de calor está hecha de un material conductor de la electricidad. En una realización, el segmento de transferencia de calor está recubierto con el material conductor de la electricidad. En una realización, la superficie que mira a la muestra biológica presenta el material conductor de la electricidad. Así pues, el material conductor de la electricidad puede estar en contacto con la muestra biológica.
- 65 Se desvela un método para preparar una muestra biológica de acuerdo con la reivindicación 15. Este comprende:

- colocar la muestra biológica en una parte en un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1;
- sellar con el medio de sellado;
- realizar una etapa de inactivación térmica para evitar la degradación.

5 En un ejemplo que no forma parte de la invención, el método puede comprender además la etapa de crear una diferencia de presión en el dispositivo. Esto conduce a un contacto entre el segmento de transferencia de calor/medio de sellado y la muestra biológica que permite una transferencia de calor rápida y/o uniforme.

10 En un ejemplo adicional que no forma parte de la invención, la etapa de inactivación térmica comprende calentar la muestra biológica hasta una temperatura de entre 60 y 100°grados centígrados, en menos de 2°minutos. En una alternativa, que no forma parte de la invención, en dos minutos significa menos de dos minutos después de que se haya tomado la muestra biológica de un cuerpo. En otro ejemplo que no forma parte de la invención, la muestra biológica se congela antes de que tenga lugar la activación por calor.

15 Breve descripción de los dibujos

En la Figura 1, se desvela una primera realización esquemática de un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

20 En la Figura 2, se desvela una segunda realización esquemática de un dispositivo de acuerdo con la presente invención, en la que la parte es un orificio pasante que se extiende a través del portador de la muestra biológica.

En la Figura 3, se desvela una tercera ilustración esquemática de una realización de un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

25 En las Figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, se proporcionan ilustraciones esquemáticas de los componentes del dispositivo mostrado en la Figura 3.

En varios dibujos, por ejemplo, el espesor de los elementos se exagera para facilitar su comprensión.

30 Breve descripción de las realizaciones

35 En la Figura 1, se desvela una ilustración esquemática de un dispositivo 1 para almacenar y permitir la transferencia de calor a fin de alterar las estructuras secundarias de una muestra biológica 3. En el dibujo, se incluye una muestra biológica 3 para facilitar su comprensión. Comprende un portador 5 de la muestra biológica, que tiene una parte 7. La parte 7 está destinada a recibir una muestra biológica 3. Se proporciona al menos un medio de sellado 9 para sellar la parte 7. La muestra biológica está destinada a estar entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15). Además, hay un segmento de transferencia de calor 11 que se extiende al menos esencialmente a través de al menos una de entre la parte 7 y el medio de sellado 9. En las realizaciones, el segmento de transferencia de calor 11 se extiende completamente a través del medio de sellado 9 y/o de la parte 7. Además, el segmento de transferencia de calor 11 presenta una proporción entre una conductividad de calor y un espesor del segmento de transferencia de calor 11 que es superior a $429,9^{\circ}\text{kcal/h}\cdot\text{m}^2\cdot^{\circ}\text{C}$ ($500^{\circ}\text{W/m}^2\cdot\text{K}$) para permitir la transferencia de calor a la muestra biológica 3 a través del segmento de transferencia de calor 11, conduciendo a que las estructuras secundarias de la muestra biológica se vean alteradas por un calentamiento rápido y uniforme. El espesor del segmento de transferencia de calor 11 es de $0,05^{\circ}\text{mm}$. El segmento de transferencia de calor 11, si se fija bajo una diferencia de presión de $0,02^{\circ}\text{MPa}$, permite que adopte una forma que mejora el contacto entre el medio de sellado 9 y una muestra biológica 3, es decir, se aumentan las propiedades de transferencia de calor. Las propiedades de transferencia de calor también pueden aumentarse, ya que la mejora del contacto también afecta a la forma de la muestra biológica, por ejemplo, produciendo una muestra biológica más plana y delgada.

50 El segmento de transferencia de calor 11, si se fija al vacío, por ejemplo, a presión absoluta de $0,065^{\circ}\text{MPa}$, permite una adopción de su forma, porque hay una presión en el espacio entre el medio de sellado 9 y la parte 7 inferior a la presión circundante. Al menos uno de entre el medio de sellado 9 y el portador 5 de la muestra biológica está hecho completamente del mismo material que el segmento de transferencia de calor 11.

55 El dispositivo 1 está hecho de uno o más materiales que están esencialmente intactos estructuralmente durante un período inferior a 15°minutos en un intervalo de temperaturas de 50 a $100^{\circ}\text{grados centígrados}$. Además, el dispositivo 1 está hecho de uno o más materiales que están esencialmente intactos estructuralmente en un intervalo de temperatura -197 a $20^{\circ}\text{grados centígrados}$.

60 El segmento de transferencia de calor 11 está hecho de al menos uno de entre un material inerte y/o flexible, tal como materiales plásticos, PTFE (politetrafluoroetileno), PP (polipropeno), silicio curado con platino, policarbonato (PC), lámina de aluminio, hoja de aluminio, papel de aluminio o aluminio metalizado.

65 En la Figura 2, se proporciona una realización esquemática de un dispositivo 1, en el que la parte 7 es un orificio pasante que se extiende a través del soporte de la muestra biológica 5. En esta realización, el medio de sellado 9

ES 2 744 553 T3

5 está constituido por dos elementos de sellado 13, 15, de los cuales un primer elemento de sellado 13 sella un extremo del orificio pasante y un segundo elemento de sellado 15 sella el otro extremo del orificio pasante. Uno de los elementos de sellado 15 es una placa que sella el orificio pasante. La placa, o el fondo o la tapa, se fija al portador de la muestra biológica 5 en la fabricación. En una realización, la placa es más grande que el área del orificio pasante. En una realización, la placa tiene la misma área que el portador de la muestra biológica 5.

En una realización, el medio de sellado 9 es una tapa de rosca para enroscarse al portador de la muestra biológica 5 de manera que el medio de sellado 9 selle la parte.

10 Ahora se proporcionará una secuencia de ejemplos que describen las propiedades de transferencia de calor de los segmentos de transferencia de calor 11.

15 Basándose en una muestra biológica de 2°mm de espesor en la parte 7, el tiempo T va desde que la parte 7 entra en contacto con la fuente de calor externa hasta que la temperatura de la parte superior de la muestra biológica 3 alcanza los 80°C. La parte 7 y la muestra biológica 3 tienen una temperatura inicial de 20°C. La fuente de calor es de 95°C.

Espesor de la parte (mm)	Aluminio, Tiempo (s)	PP, Tiempo (s)
0,05	25,5	31
0,1	25,5	34
0,2	25,5	40,5
0,5	25,5	65

20 En un ejemplo, la parte 7 tiene un espesor de 0,1°mm. Tiempo T como se ha definido anteriormente.

Espesor de la muestra biológica (mm)	Aluminio, espesor de 0,1°mm, Tiempo (s)	PP, espesor de 0,1°mm, Tiempo (s)
0,5	1,7	3,4
1	6,5	10,1
2	25,6	33,3
3,5	78,5	91,5
5	162,5	181,5

En un ejemplo, se congela una muestra biológica 3 y se dispone un espesor de 0,1°mm en la parte superior de la parte congelada 7 (-18°C). Tiempo T como se ha definido anteriormente.

Espesor de la parte (mm)	Aluminio, espesor de 0,1°mm, Tiempo (s)	PP, espesor de 0,1°mm, Tiempo (s)
0,05	0,2	0,52
0,1	0,2	1,1
0,2	0,2	2,05
0,5	0,2	5,75

25 En un ejemplo, la muestra biológica 3 de 1±mm de espesor está en la parte 7. La muestra biológica 3 tiene una temperatura de 20°C al inicio, el centro de la muestra biológica 3 (es decir, 0,5°mm en la muestra biológica 3) está a 90°C en el tiempo T.

	Al	PP	PC
Espesor (mm)	Tiempo (s)	Tiempo (s)	Tiempo (s)
0,05	9,3	12,7	12,9
0,25	9,5	23	22,8
0,5	9,6	39,6	39,5
1	10,6	79	79,4
2	11,5	166,5	172
3	11,5	286	280

30 En una segunda serie, se extrae la muestra biológica 3 y se calienta la parte 7 pura.

ES 2 744 553 T3

	Al	PP
Espesor (mm)	Tiempo (s)	Tiempo (s)
0,05	<1	0,2
0,25	<1	0,8
0,5	<1	2,6
1	<1	10,5
3	3,2	Tiempo demasiado prolongado

Aunque se tarda menos de un segundo en calentarse la parte 7 que tiene un espesor de 0,25°mm, tiene un gran impacto en el tiempo T que el material de la parte tenga baja conductividad térmica.

- 5 Por lo tanto, se muestra que el espesor de la parte 7 tiene un gran impacto en el tiempo T, si el material de la parte 7 tiene baja conductividad térmica.

En la siguiente tabla, se dan valores de K para un espesor específico de aluminio (Al) y de polipropeno (PP).

PP	
K (kcal/h•m ² •°C [W/m ² •K])	Espesor (m)
4.643,2 (5.400)	0,000050
2.321,6 (2.700)	0,000100
1.160,8 (1.350)	0,000200
928,6 (1.080)	0,000250
464,3 (540)	0,000500
232,1 (270)	0,001000
77,4 (90)	0,003000
Al	
K (kcal/h•m ² •°C [W/m ² •K])	Espesor (m)
3.267.411,8 (3.800.000)	0,000050
1.633.705,9 (1.900.000)	0,000100
816.852,9 (950.000)	0,000200
326.741,2 (380.000)	0,000500
163.370,6 (190.000)	0,001000
54.456,6 (63.333)	0,003000
163,4 (190)	1,000000

- 10 Pasando ahora a la operación de preparación de una muestra biológica 3, una primera etapa consiste en colocar la muestra biológica 3 en la parte 7. Luego, se opera el medio de sellado 9, 13 de manera que la parte 7 se sella. Tras ello, se realiza una etapa de desnaturalización por calor para evitar la degradación. En la etapa de desnaturalización por calor, la muestra biológica 3 se calienta hasta una temperatura de entre 60 y 100°grados centígrados, en menos de 2°minutos. Como se ha descrito anteriormente, el calor se transfiere a través de al menos un segmento de transferencia de calor 11. Un método para manejar una muestra biológica 3 comprende además almacenar el dispositivo 1.

- 20 En la Figura 3, se proporciona una realización esquemática de un dispositivo de acuerdo con la presente invención. El dispositivo comprende: un portador de muestra biológica 5 que tiene una parte 7. La parte 7 está destinada a recibir una muestra biológica 3. El dispositivo comprende además al menos un medio de sellado 9, 13, para sellar la parte 7, un segmento de transferencia de calor 11 que se extiende al menos esencialmente a través de al menos uno de entre la parte 7 y el medio de sellado 9, 13. El segmento de transferencia de calor 11 presenta una proporción entre una conductividad de calor y un espesor del segmento de transferencia de calor 11 que es superior a 429,9°kcal/h•m²•°C (500°W/m²•K) para permitir la transferencia de calor a la muestra biológica 3 a través del
- 25

5 segmento de transferencia de calor 11. El dispositivo como se muestra en la Figura 3 comprende además un laminado de texto/una etiqueta informativa 21. En la Figura 3, también hay una tapa 23 que tiene el medio de sellado 9 y el segmento de transferencia de calor 11. La tapa 23 está fijada al portador de la muestra biológica 5 a través del medio 24, que, en una realización, funciona como una bisagra. En una realización, el medio 24 y el laminado de texto/la etiqueta informativa 21 son lo mismo.

10 En la Figura 4, se proporciona una realización de un dispositivo como el dado en la Figura 3. En la Figura 4, se desvela un dispositivo 1 que comprende además un conducto 27 para evacuar el aire de la parte 7 sellada por el medio de sellado 9. El conducto 27 tiene dos extremos; uno en la parte 7 (o, más específicamente, el espacio) y el otro en una de las superficies del dispositivo 29. A lo largo del conducto 27, se encuentra una válvula 25 para sellar la parte 7. La válvula 25 es penetrable por, por ejemplo, una jeringa. La válvula 25 es una válvula unidireccional, que solo permite que el gas salga del volumen que rodea a la muestra biológica 3.

15 En la Figura 5, se da una realización del medio de sellado 9. En una realización, hay una parte con un medio de sujeción para sujetar el medio de sellado 9 a la tapa 23. Una parte interna del medio de sellado 9 presenta un segmento de transferencia de calor 11. En la Figura 6, se da una realización del medio de sellado 9. En la Figura 7, se da una realización de un medio de sellado 13 inferior. Una parte interna está libre de medio de sujeción para recibir la muestra biológica 3. En la Figura 8, se da una realización de la válvula 25. En la Figura 9, se da una realización de un laminado de texto/etiqueta informativa 21 o la bisagra 24. Los ejemplos de medios de fijación
20 incluyen pegamento o un adhesivo.

25 La función es la siguiente. En primer lugar, se abre la tapa 21 y se coloca la muestra biológica 3 en el medio de sellado 9/segmento de transferencia de calor 11. Luego se cierra la tapa 21. El cierre entre la tapa 21 y la parte de cierre del portador 5 es hermético. Entonces, se introduce, por ejemplo, un medio de evacuación, por ejemplo, una jeringa en la abertura 29 y a través de la válvula 25 para crear una diferencia de presión con el fin de aumentar el contacto (para mejorar la capacidad de transferencia de calor) entre la muestra biológica 3 y el medio de sellado 9. En una realización, se crea un vacío. Tras crear la diferencia de presión, se retira el medio de evacuación de la
30 abertura 29. Aún así, se mantiene la diferencia de presión mediante la válvula 25. Luego, se expone la muestra biológica a una transferencia de calor a través de al menos uno de los segmentos de transferencia de calor 11. Por lo tanto, en una realización, la muestra biológica 3 se inactiva bajo una diferencia de presión.

35 En una realización, el medio de sellado 9, 13, 15 es plano y, cuando se usa para cubrir una muestra biológica 3, adopta una forma que cubre y posiblemente también cambia la forma original de la muestra, de modo que la muestra presenta una superficie de contacto mayor con la intención de facilitar una transferencia de calor rápida y uniforme.

40 En una realización, mostrada en las Figuras 10 y 11, el medio de sellado 9, 13, 15 se prefabrica para presentar desviaciones 31 para que no sea plano. Una forma de lograr estas desviaciones 31 es estirar el medio de sellado 9, 13, 15, de modo que presente un diseño de desviación deseado, antes de fijarlo a la tapa 21. Estas desviaciones pueden tener forma de anillos o rectángulos, o cualquier otra forma. En una realización, el segmento de transferencia de calor 11 es una parte del medio de sellado 9, 13, 15. Esto ayudará a que el medio de sellado 9, 13, 15 o que el segmento de transferencia de calor 11 adopte una forma y posiblemente cambie la forma de la muestra biológica 3 de manera que sea posible una transferencia de calor rápida y uniforme, así como la medición del perfil de altura de la muestra. En una realización, la remodelación de la muestra biológica se realiza de forma no destructiva en vista de la muestra biológica 3.
45

En la realización que tiene dos medios de sellado, al menos uno de los medios de sellado 9 tiene esta forma. En otra realización, ambos medios de sellado tienen esta forma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para almacenar una muestra biológica (3) sólida y permitir la transferencia de calor para alterar las estructuras secundarias de la muestra biológica (3) sólida, comprendiendo el dispositivo:
- un portador (5) de la muestra biológica que tiene una parte (7) para recibir una muestra biológica (3) sólida;
 - al menos un medio de sellado (9, 13, 15) para sellar la parte (7), en el que la muestra biológica sólida está destinada a estar entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15), y en el que el medio de sellado (9, 13, 15) adopta una forma en línea con la muestra biológica sólida;
 - 10 - un segmento de transferencia de calor (11) que:
 - se extiende al menos esencialmente a través de al menos uno de entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15),
 - 15 - presenta una proporción entre una conductividad de calor y un espesor del segmento de transferencia de calor que es superior a $429,9^{\circ}\text{kcal/h}\cdot\text{m}^2\cdot^{\circ}\text{C}$ ($500^{\circ}\text{W/m}^2\cdot\text{K}$) para permitir la transferencia de calor a la muestra biológica a través del segmento de transferencia de calor, conduciendo a la alteración de las estructuras secundarias de la muestra biológica mediante calentamiento rápido y uniforme.
- 20 2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el espesor del segmento de transferencia de calor (11) es inferior a 3,0°mm.
3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un espacio definido entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15) se ajusta a una presión inferior a la presión que rodea el dispositivo, permitiendo la adopción de una forma del segmento de transferencia de calor (11).
- 25 4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de entre el medio de sellado (9, 13, 15) y el portador (5) de la muestra biológica está hecho completamente del mismo material que el segmento de transferencia de calor (11).
- 30 5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el espesor del medio de sellado (9, 13, 15) está en el intervalo de 0,01 a 0,3°mm.
6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el segmento de transferencia de calor (11) está recubierto con al menos uno de entre heparina, sílice o un material conductor de la electricidad.
- 35 7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el portador (5) de la muestra biológica presenta medios para colocarlo en una rejilla del dispositivo.
8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el portador (5) de la muestra biológica presenta medios que permiten el apilamiento.
- 40 9. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la parte (7) es un orificio pasante que se extiende a través del portador (5) de la muestra biológica.
- 45 10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el medio de sellado (9, 13, 15) están constituido por dos elementos de sellado (13, 15), de los cuales un primer elemento de sellado (13) sella un extremo del orificio pasante y un segundo elemento de sellado (15) sella el otro extremo del orificio pasante.
- 50 11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo (1) presenta una etiqueta informativa (21).
12. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una válvula (25) en conexión con un espacio entre la parte (7) y el medio de sellado (9, 13, 15).
- 55 13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un filtro (19) entre la válvula y el espacio.
14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una superficie del segmento de transferencia de calor (11) está hecha de un material conductor de la electricidad.
- 60 15. Método para preparar una muestra biológica, que comprende:
 - colocar la muestra biológica (3) sobre la parte (7) del dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1;
 - sellar el medio de sellado (9, 13);
 - 65 - realizar una etapa de inactivación térmica para evitar la degradación.

Fig. 1

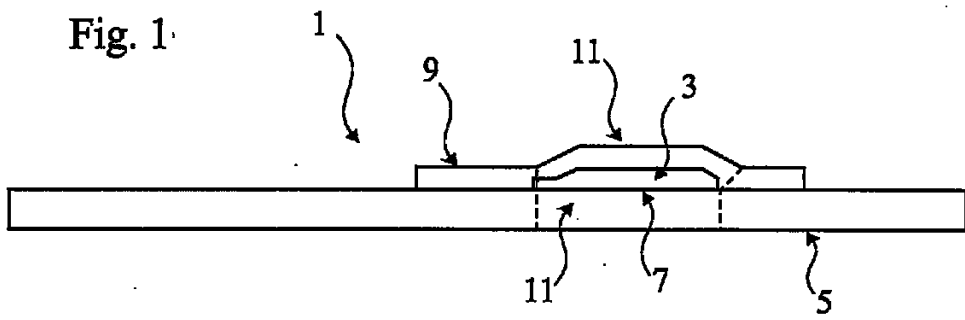
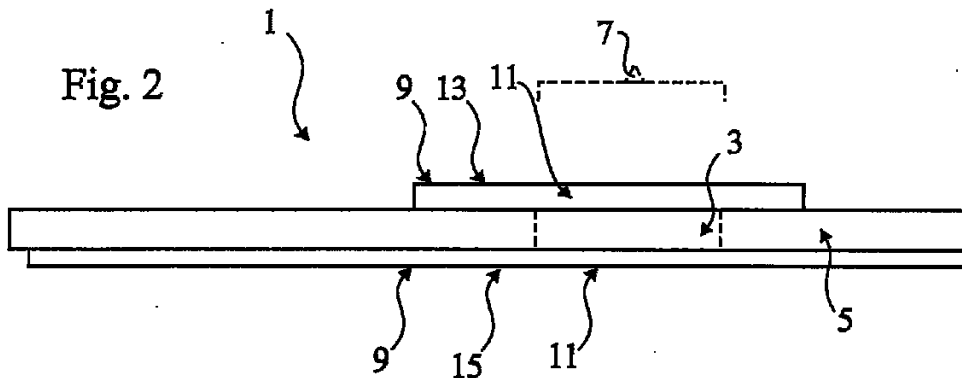


Fig. 2



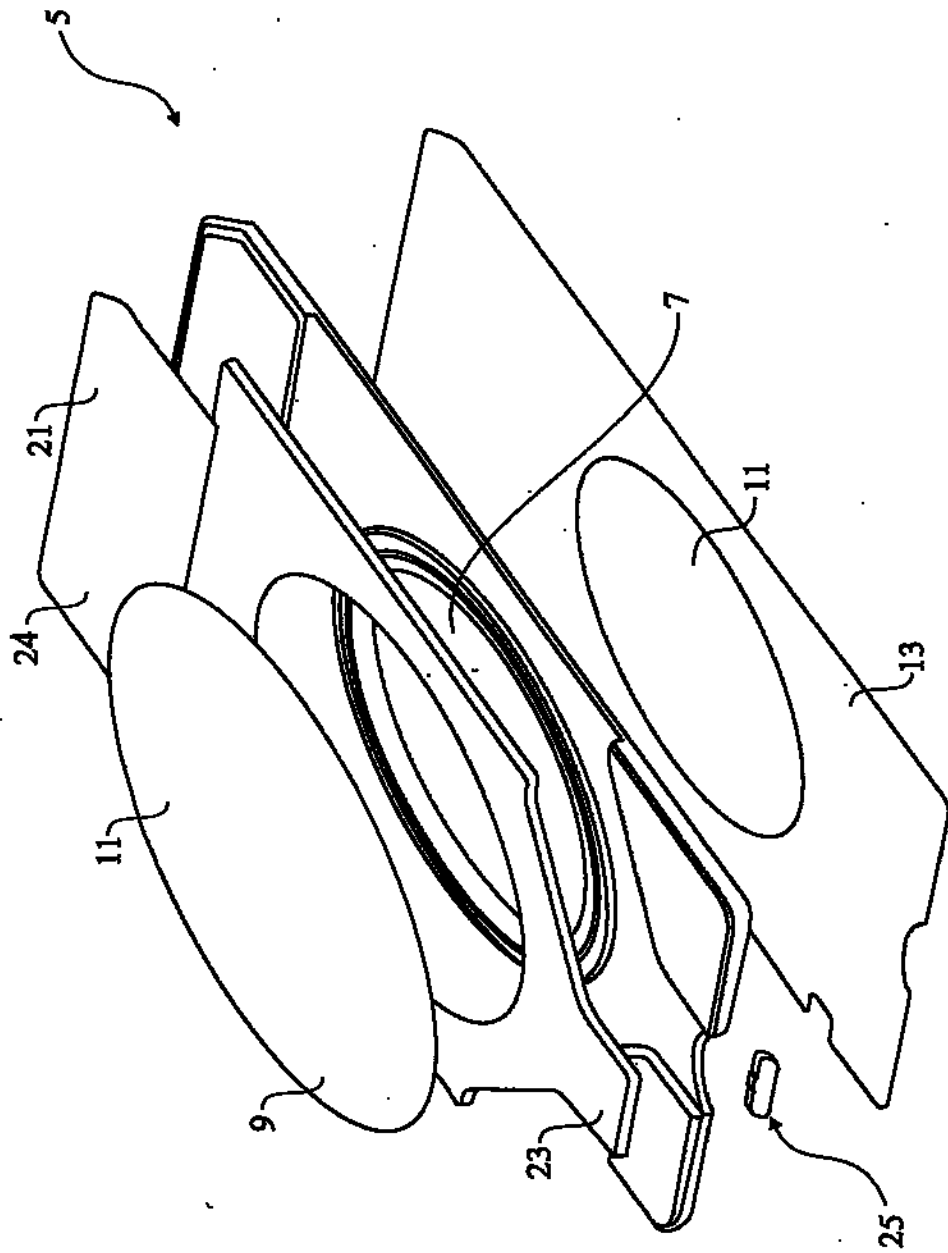


Fig. 3

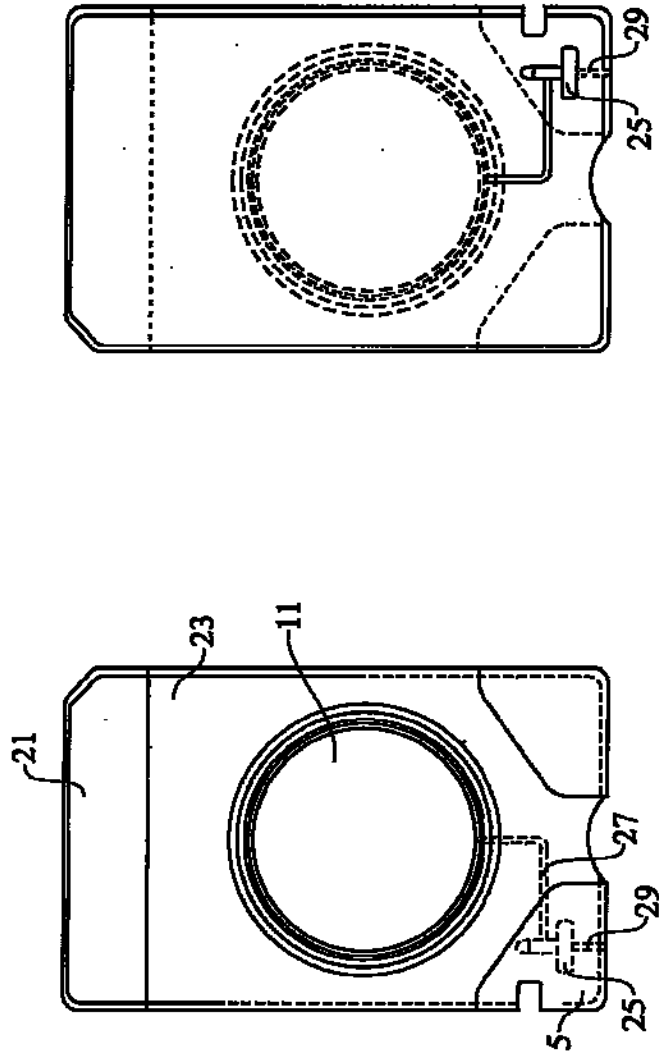
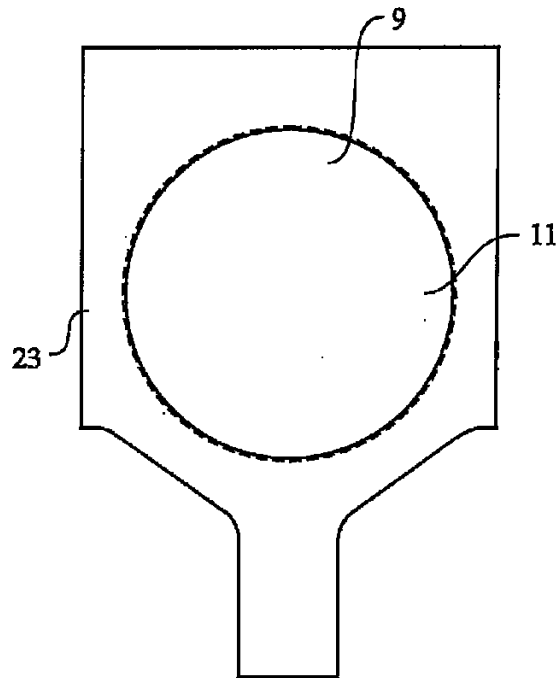


Fig. 4

Fig. 5



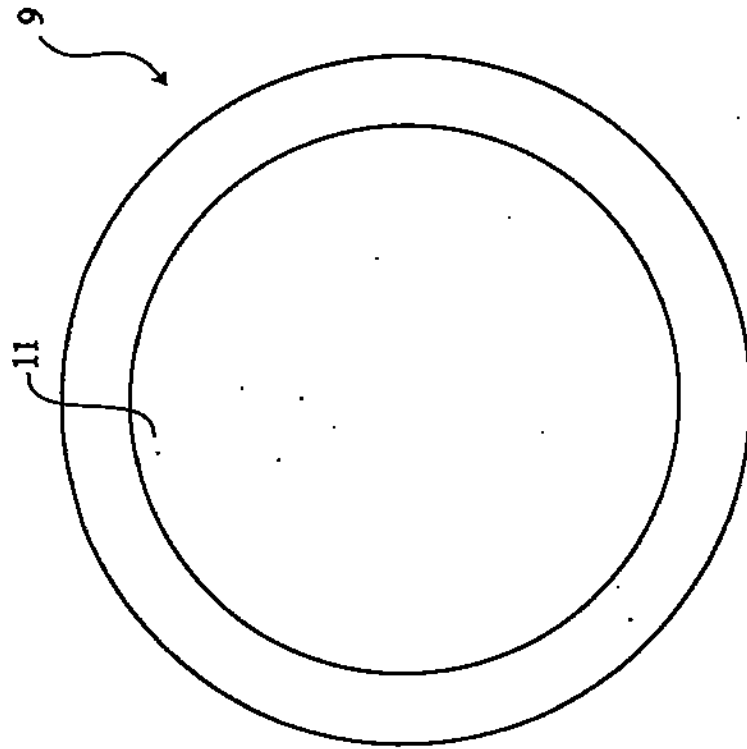


Fig. 6

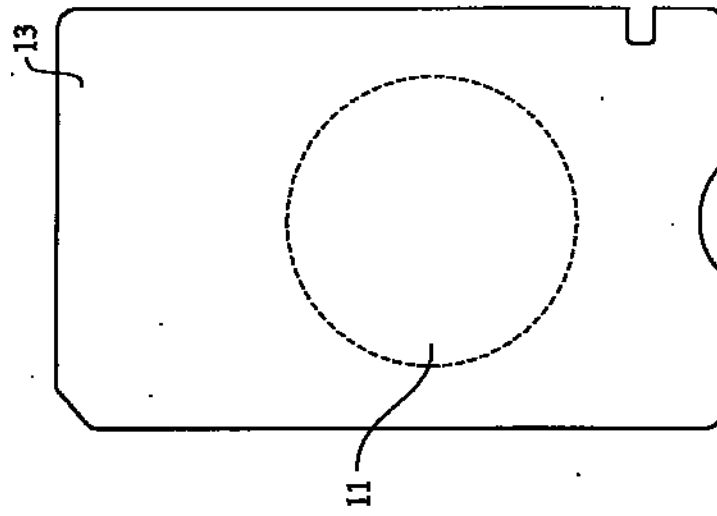


Fig. 7

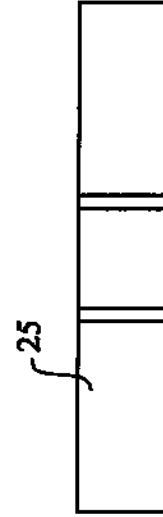
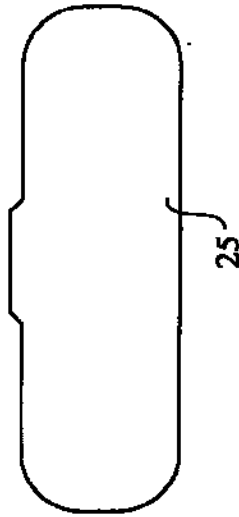
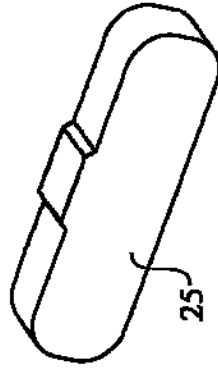


Fig. 8

Fig. 9

