

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 833**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 7/00 (2006.01)

A01N 1/02 (2006.01)

A61M 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2017 PCT/GB2017/050634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2017 WO17153761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2017 E 17718114 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3426402**

54 Título: **Un dispositivo y método para calentar o enfriar una muestra**

30 Prioridad:

09.03.2016 GB 201604062

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2021

73 Titular/es:

**CELL THERAPY CATAPULT LIMITED (100.0%)
12th Floor Tower Wing Guys Hospital Great Maze
Pond
London, Greater London SE1 9RT, GB**

72 Inventor/es:

**MILNE, STUART;
NANCEKIEVILL, ALEX;
CREASEY, CHRISTOPHER;
LAMB, STEPHEN y
RUTLEDGE, RUPERT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 812 833 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 y método para calentar o enfriar una muestra

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a mejoras en o relacionadas con dispositivos y/o métodos para calentar o enfriar una muestra y en particular, con relación a dispositivos y/o métodos para calentar, descongelar, enfriar y/o congelar muestras encerradas dentro de bolsas u otros recipientes.

Antecedentes de la invención

10 Rutinariamente se almacenan muestras dentro de bolsas u otros recipientes y a menudo se refrescan o congelan para preservar o mejorar la vida útil. Tales muestras refrescadas o congeladas a menudo tienen que ser descongeladas o calentadas antes de usar en donde usualmente es deseable llevar a cabo cualquier descongelación o calentamiento de manera segura y eficiente. Además, en ciertos casos la temperatura máxima de la muestra puede necesitar ser mantenida por debajo de cierto valor durante y/o después del calentamiento/descongelación, por ejemplo, donde las muestras comprenden material biológico o productos alimentarios; mientras se asegura simultáneamente que la muestra no está contaminada de ninguna manera. En un caso ejemplar, donde la muestra congelada comprende material biológico dentro de una bolsa o un vial criogénicos, es vital que la muestra no se contamine de ninguna manera y usualmente que la temperatura de la muestra no supere los 37°C, punto en el que la muestra se puede dañar irremediablemente.

20 El calentamiento/descongelación de muestras típicamente se puede llevar a cabo en un baño de agua donde las bolsas o recipientes de muestra se pueden colocar en agua (u otro fluidos) que generalmente se mantienen a una temperatura por encima del punto de fusión del agua. Usar agua (u otros fluidos) de esta manera proporciona medios eficaces para asegurar que la temperatura no supera un valor elegido. Sin embargo, descongelar muestras de esta manera presenta cuestiones en relación a la esterilidad del agua (o fluido) dentro de la que se sumergen las bolsas/recipientes y la contaminación de muestras por lo tanto puede ser una cuestión.

25 Los sistemas "secos" para calentar/descongelar muestras ofrecen las ventajas de esterilidad y seguridad cuando se comparan con sistemas basados en agua (u otro fluido). Sin embargo, en un sistema seco es característicamente difícil aplicar potencia suficiente para descongelar muestras sin exceder la temperatura máxima a la que se deben calentar las muestras. Es más, cuando se congelan muestras contenidas dentro de una bolsa, la bolsa puede flexionarse al congelarse. Los sistemas secos de la técnica que comprenden un elemento de calentamiento plano no proporcionarán un perfil de calentamiento uniforme a través de la bolsa cuando ha ocurrido flexión durante la congelación. Las solicitud de patente publicada US2010/0281886 describe tal sistema.

30 De manera similar, existe la necesidad de proporcionar medios para enfriar o congelar muestras de manera segura y eficiente. En ciertos casos esto puede implicar asegurar que la temperatura de la muestra encerrada se reduce a la misma tasa a través de toda la muestra; mientras simultáneamente se asegura que la muestra no se contamina de ninguna manera. En un caso ejemplar, donde la muestra comprende material biológico dentro de una bolsa o vial criogénicos, o comprende productos alimentarios dentro de una bolsa o recipiente flexible, es vital que la muestra no se contamine de ninguna manera y sería ventajoso retener un perfil de temperatura constante en la muestra para no producir puntos calientes/fríos cuando se refresca o congela la muestra.

35 Conocido se refrescan o congelan los sistemas típicamente se restringen a sistemas "secos", tales como los descritos anteriormente. Sin embargo, como se trata, es característicamente difícil mantener un perfil de temperatura constante a través de una muestra usando un sistema seco con elementos de calentamiento/enfriamiento planos, particularmente cuando se congelan muestras dentro de una bolsa flexible ya que la bolsa puede flexionar durante el proceso.

Una intención de la invención es proporcionar un dispositivo mejorado para calentar o enfriar una muestra que venza o mitigue al menos parcialmente los problemas asociados con dispositivos de la técnica anterior.

45 También es una intención de la invención proporcionar un método mejorado para calentar o enfriar una muestra que venza o mitigue al menos parcialmente los problemas asociados con métodos de la técnica anterior.

Compendio de la invención

50 Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para calentar o enfriar una o más muestras, el dispositivo que comprende una pluralidad de miembros puede funcionar en uso para calentar y/o enfriar una o más muestras, cada uno de la pluralidad de miembros comprende una superficie de contacto en muestra y medios de predisposición, en donde, en uso: cada miembro se predispone, preferiblemente se predispone de manera resiliente, hacia una posición de reposo al hacer funcionar dichos medios de predisposición y es movable independientemente con respecto a cada uno de los miembros restantes contra dicha predisposición al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto en muestra, en donde uno o más de la pluralidad de miembros se proporcionan en un plano y se alinean perpendiculares al plano, y en donde la pluralidad de miembros se proporcionan (i) en un

plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra o recipiente de muestras, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados verticalmente con respecto al plano horizontal, o (ii) en un plano vertical contra el que se puede colocar una muestra, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados horizontalmente con respecto al plano vertical.

- 5 De esta manera, el dispositivo de la invención proporciona medios para proporcionar una superficie de contacto en una pluralidad de miembros movibles independientemente que se conforman a la forma de una o más muestras que contactan en los miembros, o una bolsa o recipiente dentro de la que se están almacenando muestras a calentar o enfriar. De esta manera, el dispositivo de la invención proporciona un sistema 'seco' que proporciona un perfil de calentamiento o enfriamiento uniformes para abordar los problemas asociados con sistemas secos convencionales.
- 10 Cuando se usan por toda la memoria descriptiva, los términos "calor", "calentado" y "calentamiento" pretenden cubrir la aplicación de energía calorífica a una muestra. Particularmente, referencia a calentar una muestra puede dar como resultado un aumento de temperatura en una muestra o una parte de una muestra de al menos 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 250 o 275°C. La muestra calentada puede ser una muestra sólida, p. ej., una muestra congelada o una muestra que está parcialmente congelada (p. ej. que contiene una fracción de hielo de al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90%). La fracción de hielo es la cantidad o proporción de agua en la muestra que está presente como hielo en lugar de como agua líquida. Como alternativa, la muestra puede ser un líquido o solución, p. ej., que comprende material biológico. La muestra sólida o líquida puede ser una muestra criopreservada que puede comprender un aditivo crioprotector (p. ej. como dimetilsulfoxido, glicerol, etilenglicol, azúcares y polímeros, individualmente o como mezclas).
- 15 20 Referencia a "calentando" incluye la descongelación de una muestra. El término "descongelar" o "descongelando", como se emplea en esta memoria, se refiere al proceso de convertir hielo en agua líquida. Al término "descongelar" como alternativa se le puede hacer referencia como "fundir". La descongelación de una muestra puede ocurrir a su temperatura de fusión o antes, ocurriendo su descongelación completa en el punto de fusión. Descongelar una muestra así se refiere a la conversión de cualquier hielo a agua en la muestra.
- 25 Para calentar la muestra en la presente invención se puede usar cualquier método conocido en la técnica para producir calor. Métodos particulares se tratan a continuación.
- De manera similar, cuando se usan por toda la memoria descriptiva, los términos "enfriar", "enfriado" y "enfriando" pretenden cubrir la retirada/conducción de energía calorífica desde una muestra. Particularmente, referencia a enfriar una muestra puede dar como resultado una disminución de temperatura de la muestra o una parte de la muestra en al menos 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 250 o 275°C. Referencia a "enfriando" también incluye la congelación de una muestra, donde "congelar" se refiere a una transición de fase de agua líquida a hielo.
- 30 Particularmente, una solución acuosa (p. ej. que comprende material biológico) se puede congelar, p. ej., criopreservar. Para la crioconservación la solución acuosa típicamente puede contener medio de crecimiento (sales, azúcares etc.) junto con un aditivo crioprotector tal como dimetilsulfoxido, glicerol, etilenglicol, azúcares y polímeros, individualmente o como mezclas. El material biológico puede ser en forma de suspensión de células, tejido o proteína en solución. En productos alimenticios la solución acuosa podría contener, azúcares, proteínas, grasas, etc. Durante la congelación inicial de una solución acuosa se formará hielo, retirando agua del sistema. En presencia de un criopreservante, el resto del sistema, que incluye cualesquiera células presentes, puede ser excluido de formación cristalina de hielo y puede congelarse concentrado en una fracción residual no congelada. Conforme se reduce la temperatura se forma más hielo y la fracción residual no congelada se vuelve cada vez más concentrada hasta que se solidifica a la temperatura de transición vítrea o temperatura eutéctica. A todas las temperaturas entre la temperatura de congelación inicial y la de transición vítrea existe un sistema de dos fases de cristal de hielo y fracción residual no congelada. Así el dispositivo de la invención se puede usar para criopreservar muestras y esto se incluye por referencia a enfriar una muestra.
- 35 40 45 La temperatura de la muestra, el recipiente o los miembros o una parte de los mismos se pueden medir o determinar al usar al menos un sensor de temperatura o cualquier otro método bien conocido en la técnica, como se trata adicionalmente más adelante. Así un aumento o disminución en las temperatura puede ser detectado al medir una temperatura inicial y una temperatura después de haber trasferido hacia o desde un miembro/muestra.
- El dispositivo puede funcionar en uso para calentar (p. ej. descongelar) una o más muestras, (una o más muestras sólidas o líquidas), p. ej., una o más muestras congeladas o refrescadas. Como alternativa o adicionalmente, el dispositivo puede funcionar en uso para enfriar una o más muestras. Así, el dispositivo se puede usar como dispositivo de congelación para congelar una o más muestras, o se puede usar para criopreservar una o más muestras. Es posible que un dispositivo sea capaz tanto de calentar como de enfriar una muestra, donde al menos una parte de los miembros comprendidos dentro del dispositivo (p. ej. de la pluralidad de miembros) se asocian con calentamiento y al menos una parte diferente de los miembros comprendidos dentro del dispositivo se asocian con enfriamiento. Por ejemplo, al menos el 10, 20, 30, 40 o 50% de los miembros del dispositivo se pueden asociar o ser capaces de calentar una muestra y/o al menos el 10, 20, 30, 40 o 50% de los miembros se pueden asociar o ser capaces de enfriar una muestra. Como alternativa, uno o más de la pluralidad de miembros (p. ej. al menos el 10, 20, 30, 40 o 50% de los
- 50 55

miembros) pueden ser capaces tanto de calentar como de enfriar una muestra en diferentes momentos, es decir, las funciones de calentamiento y de enfriamiento pueden estar separadas temporalmente.

Como se indica anteriormente, el dispositivo es capaz de calentar y/o enfriar al menos una muestra (una o más muestras). El número de muestras que pueden ser calentadas y/o enfriadas por un dispositivo de la invención dependerá del tamaño de las muestras (y los recipientes en los que están comprendidas las muestras), el número de miembros, el área superficial de contacto proporcionada por los miembros presentes dentro de un dispositivo y el porcentaje de miembros que son capaces de calentar y/o enfriar. Generalmente, si los recipientes de muestras son más pequeños que el área superficial proporcionada por la pluralidad de miembros, entonces múltiples muestras se pueden calentar y/o enfriar simultáneamente dentro de un dispositivo de la invención. Particularmente, puede ser posible calentar o enfriar al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 muestras simultáneamente. Como se trata adicionalmente más adelante, la temperatura aplicada a cada muestra puede ser la misma o diferente y puede ser variada a lo largo del tiempo o espacialmente a través de cada muestra individual.

Referencia a una "pluralidad de miembros", como se emplea en esta memoria, se refiere a más de uno y preferiblemente a una distribución de miembros que son capaces de calentar y/o enfriar una muestra cuando se usan. El número de miembros dentro de una pluralidad de miembros puede depender del tamaño y/o el número de recipientes de muestras que se desea calentar o enfriar. Sin embargo, particularmente, puede haber presentes al menos 10, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000 o 10000 miembros.

Un experto en la técnica apreciará que para que la pluralidad de miembros sea capaz de calentar y/o enfriar una muestra en uso, no es necesario que todos los miembros conduzcan calor hacia y/o lejos de una muestra. Así, es posible que únicamente una parte o grupo de los miembros de la pluralidad de miembros presentes en el dispositivo puedan ser capaces de conducir calor hacia y/o lejos de una muestra. Particularmente, al menos el 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 99% de la pluralidad de miembros puede ser capaz de conducir calor hacia o desde una muestra (p. ej. se puede conectar térmicamente a una fuente de calor o un elemento de enfriamiento o refrigerante). Como alternativa, es posible que todos de la pluralidad de miembros pueden ser capaces de conducir calor hacia y/o desde una muestra cuando se usa. Un miembro de calentamiento, como se le hace referencia en esta memoria, es un miembro que es capaz de conducir calor a una muestra en uso (p. ej. se puede conectar térmicamente a una fuente de calor). Un miembro de enfriamiento, como se le hace referencia en esta memoria, es un miembro que es capaz de conducir calor alejándolo de una muestra (p. ej. se puede conectar térmicamente a un refrigerante o elemento de enfriamiento).

Además, un experto en la técnica apreciará que no todos de la pluralidad de miembros puede contactar en la una o más muestras en uso. Así, particularmente, al menos una parte o grupo de la pluralidad de miembros pueden estar en contacto con la muestra o recipiente de muestras cuando se usa, p. ej., al menos el 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de la pluralidad de miembros pueden estar en contacto con la muestra.

Adicionalmente, el dispositivo de la invención puede comprender medios para dividir físicamente los miembros en subconjuntos o grupos discretos. Por ejemplo, el dispositivo de la invención puede tener otras estructuras semejantes a un miembro, que pueden no comprender medios de predisposición. Tales estructuras pueden ser con forma y/o tamaño similares o los mismos que uno o más de la pluralidad de miembros. Además, típicamente las estructuras semejantes a un miembro pueden no ser capaces de calentar o enfriar la muestra. Tales estructuras semejantes a un miembro pueden permitir a la pluralidad de miembros ser separados en grupos de miembros, p. ej., que pueden permitir regiones discretas del dispositivo comprender grupos de miembros que pueden ser capaces de calentar o enfriar de manera diferencial una muestra, como se trata en detalle más adelante. El dispositivo de la invención puede comprender uno o más miembro(s) de bastidor que se pueden configurar para formar un bastidor alrededor de un subconjunto o grupo de miembros de calentamiento/enfriamiento. Los miembros de bastidor podrían ser miembros divisores que son móviles entre posiciones de funcionamiento y no funcionamiento. El/los miembro(s) divisor(es) se puede(n) ubicar entre el subconjunto o grupo y el resto de los miembros de calentamiento/enfriamiento y ser subidos y bajados respecto a los miembros de calentamiento/enfriamiento para movimiento entre posiciones de funcionamiento y no funcionamiento.

Así, cuando el dispositivo puede funcionar en uso para calentar una o más muestras, uno o más de los miembros es capaz de calentar la muestra. Particularmente, el uno o más miembros pueden funcionar en uso para conducir energía calorífica desde una fuente de calor. En esta realización se puede usar más de una fuente de calor, p. ej., se pueden usar más de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 fuentes de calor. Cada fuente de calor puede ser capaz de calentar grupos separados o discretos de miembros que a su vez pueden calentar partes discretas de una muestra y/o muestras diferentes. En un aspecto, se puede usar una fuente de calor por miembro, es decir, para cada miembro. Aunque en una realización particular de la invención, todos los miembros serán capaces de conducir calor, también es posible que únicamente una parte o grupo de miembros tengan esta capacidad.

Además, el dispositivo se puede adaptar para proporcionar una conexión térmica entre uno o más de los miembros y la fuente de calor, en uso, p. ej., un material capaz de conducir calor.

El dispositivo puede comprender una fuente de calor integral, o como alternativa (o adicionalmente) se puede usar una fuente de calor externa. La fuente de calor (particularmente una fuente de calor integral) puede comprender al

menos un elemento de calentamiento, p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 elementos de calentamiento, donde el al menos un elemento de calentamiento se puede conectar térmicamente a al menos uno de la pluralidad de miembros, p. ej., a una parte o grupo de la pluralidad de miembros. (Una parte o grupo de la pluralidad de miembros, como se emplea en esta memoria, puede referirse a al menos el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70 o 80% de la pluralidad de miembros). De esta manera, el al menos un elemento de calentamiento puede conducir calor a dicho uno o más miembros que entonces pueden calentar la muestra. Particularmente, el al menos un elemento de calentamiento se puede conectar térmicamente a todos de la pluralidad de miembros. De esta manera se puede conducir calor a todos los miembros, que a su vez pueden calentar una muestra. En realizaciones adicionales se puede proporcionar un elemento de calentamiento separado dentro de uno o más de la pluralidad de miembros, p. ej., dentro de cada miembro.

En algunas realizaciones el elemento de calentamiento puede comprender un material cerámico. Sin embargo, en realizaciones preferidas actualmente el elemento de calentamiento se puede formar de un material metálico. En tales realizaciones, el elemento de calentamiento se puede formar de aluminio o silicio, por ejemplo, o puede ser una aleación de dos o más elementos metálicos diferentes.

En algunas realizaciones el elemento de calentamiento se puede conectar a un suministro de energía, tal como la red eléctrica, por ejemplo. En tales realizaciones el elemento de calentamiento puede funcionar para aumentar de temperatura cuando recibe suministro de una corriente eléctrica desde el suministro de energía. La potencia aplicada puede ser dependiente de diversos factores, p. ej., el tamaño de muestra a calentar (o enfriar, donde un elemento de enfriamiento se usa como se trata más adelante), el periodo de tiempo para que ocurra el calentamiento y/o la temperatura inicial de la muestra y la temperatura deseada de la muestra. Por ejemplo se pueden usar al menos unos pocos vatios, p. ej., al menos 1, 5 o 10 vatios, para calentar una pequeña muestra en pocos minutos, mientras que se pueden usar al menos 50, 100, 500, 1000, 2000, 2500 o 3000 vatios para una muestra más grande. En algunas realizaciones el elemento de calentamiento puede calentar a través de calentamiento resistivo cuando se pasa una corriente eléctrica a través del mismo, en uso. Como alternativa, el calor puede ser generado por fricción, microondas o RF (campo eléctrico alterno a alta frecuencia, microondas, onda de radio, etc.) o por exposición a una fuente de calor externa. El elemento de calentamiento puede conducir su calor a al menos un miembro de la pluralidad de miembros, como se ha tratado anteriormente.

El uno o más miembros pueden ser calentados como alternativa por conducción de calor desde una fuente de calor tal como un líquido o gas calentados en contacto con el uno o más miembros y particularmente aislados de la muestra (es decir, para retener un sistema seco). En una realización, material calentado (líquido o gas) puede fluir a través, en o adyacente a dicho uno o más miembros, (p. ej., dentro de dicho uno o más miembros (p. ej. en uno o más tubos). En esta realización, dicho uno o más miembros pueden comprender una entrada y una salida para el material calentado, para permitir a dicho material calentado entrar y dejara dicho uno o más miembros.)

En realizaciones en donde se proporciona una conexión térmica entre uno o más miembros y una fuente de calor, la conexión térmica puede ser directa. Por ejemplo, la conexión térmica directa puede comprender una conexión física, tal como un contacto directo, del uno o más miembros y la fuente de calor. El contacto directo puede comprender un contacto directo de una parte conductiva del uno o más miembros con la fuente de calor. En tales realizaciones, se puede transferir energía calorífica directamente desde la fuente de calor al uno o más miembros a través de conducción. La fuente de calor puede estar contenida dentro de cada miembro o al menos parcialmente rodear cada miembro. Como alternativa, la conexión térmica entre uno o más miembros y una fuente de calor puede ser indirecta a través de un elemento intermediario. Por ejemplo, en algunas realizaciones el elemento intermediario puede comprender un material conductor, puede funcionar en uso para transferir energía calorífica desde la fuente de calor a uno o más de la pluralidad de miembros. El elemento intermediario puede contactar directamente en ambos de la fuente de calor y uno o más de la pluralidad de miembros,

En otras realizaciones, en donde el dispositivo puede funcionar en uso para enfriar una o más muestras, el uno o más miembros puede funcionar en uso para conducir energía calorífica desde una o más muestras a fin de reducir la temperatura de dicha muestra/s, p. ej., a al menos una fuente de frío que puede comprender uno o más elementos de enfriamiento (p. ej., más de 2, 3, 4 o 5 elementos de enfriamiento). Particularmente, el uno o más miembros pueden ser enfriados por conducción de calor desde el mismo a una fuente de frío tal como un material enfriado, p. ej., un líquido o gas, o un sólido, p. ej., hielo seco. El material enfriado puede estar en contacto con el uno o más miembros, pero particularmente puede estar aislado de la muestra, p. ej., de la superficie exterior de los miembros, para asegurar y mantener un sistema seco. Así, el material enfriado puede fluir a través, en o adyacente a uno o más miembros, como se ha tratado anteriormente con relación al calentamiento. En esta realización, el material enfriado puede comprender nitrógeno líquido, dióxido de carbono, o refrigerantes domésticos o industriales (p. ej. cuando se conecta a un motor de refrigeración), p. ej., amoníaco o diversos hidrocarburos tales como propano.

La fuente de frío puede ser integral al dispositivo o puede ser externa. La fuente de frío puede ser un líquido, sólido o gas enfriados como se describe anteriormente o puede comprender un elemento de enfriamiento, tal como un elemento de enfriamiento desde un frigorífico (p. ej. una placa de evaporador), o desde un motor Stirling (Crioenfriador) o un enfriador o dispositivo de Peltier. En algunas realizaciones la fuente de frío se puede conectar térmicamente a al menos uno de la pluralidad de miembros o a un grupo o parte de la pluralidad de miembros, p. ej., a cada miembro. En tales realizaciones la fuente de frío puede funcionar en uso para conducir energía calorífica desde el o cada

miembro conectado térmicamente, reduciendo de ese modo la temperatura del o cada miembro, por consiguiente. En realizaciones adicionales se puede proporcionar una fuente de frío separada, p. ej., elemento de enfriamiento dentro de uno o más (p. ej. cada uno) de la pluralidad de miembros.

En realizaciones en donde se proporciona una conexión térmica entre uno o más miembros y una fuente de frío, la conexión térmica puede ser directa. Por ejemplo, la conexión térmica directa puede comprender una conexión física, tal como un tope directo, del uno o más miembros y la fuente de calor. La conexión directa puede comprender conexión directa de una parte conductiva del uno o más miembros con la fuente de frío. En tales realizaciones, se puede transferir energía calorífica directamente desde el uno o más miembros a la fuente de frío al uno o más miembros a través de conducción. La fuente de frío puede estar contenida dentro de cada miembro o puede rodear al menos parcialmente cada miembro. Como alternativa, la conexión térmica entre uno o más miembros y una fuente de frío puede ser indirecta a través de un elemento intermediario. Por ejemplo, en algunas realizaciones el elemento intermediario puede comprender un material conductor, puede funcionar en uso para transferir energía calorífica desde al menos uno de la pluralidad de miembros a la fuente de frío.

Uno o más de la pluralidad de miembros pueden funcionar en uso ya sea para calentar o enfriar una muestra como se describe en la presente memoria.

Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones el dispositivo comprende una fuente de calor y/o una fuente de frío (p. ej. que comprende un elemento de calentamiento y/o un elemento de enfriamiento). En algunas realizaciones el elemento de calentamiento y/o enfriamiento puede comprender una superficie plana. En realizaciones alternativas, el elemento de calentamiento y/o enfriamiento puede comprender una serie de pozos o cavidades dentro de los que se puede mover uno o más de la pluralidad de miembros, en uso. Particularmente, el elemento de calentamiento y/o enfriamiento comprende una serie de pozos o cavidades, cada pozo o cavidad puede funcionar en uso para recibir un único miembro, p. ej., en una estructura semejante a una rejilla.

En realizaciones en donde el elemento de calentamiento y/o enfriamiento comprende una serie de pozos o cavidades dentro de los que se puede mover uno o más de la pluralidad de miembros, en uso, el o cada miembro pueden estar contenidos únicamente en parte dentro de un pozo o cavidad. Por ejemplo, en algunas realizaciones únicamente una parte del o cada miembro puede estar contenida dentro de un pozo o cavidad. En algunas realizaciones la parte del miembro que está contenida dentro del pozo o cavidad es mayor o igual que la parte del miembro que está fuera del pozo o cavidad. Un experto en la técnica apreciará que cuando la mayor parte de cada miembro está presente dentro del pozo o cavidad, más eficiente será la conducción de calor hacia o desde el miembro. Sin embargo, una parte del miembro debe estar fuera del pozo o cavidad a fin de proporcionar una superficie sobre la que se puede colocar la muestra. Así, la ratio de la parte del o cada miembro contenida dentro de un pozo o cavidad al resto del mismo miembro, es decir, que no está contenida dentro de un pozo o cavidad, puede ser de 1:1 a 100:1, p. ej., de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 30:1, 40:1 o 50:1 a 60:1, 70:1, 80:1 o 90:1, por ejemplo. Visto como alternativa, al menos el 50, 60, 70, 80 o 85% de un miembro puede estar comprendido dentro del pozo o cavidad. Un experto en la técnica apreciará sin embargo, que la ratio de la parte del o cada miembro contenida dentro de un pozo o cavidad al resto del mismo miembro puede cambiar, en uso. Por ejemplo, la ratio puede cambiar conforme el o cada miembro se mueve contra (o con) la predisposición proporcionada por los medios de predisposición.

Además, se apreciará que miembros que tiene una mayor longitud o aumentada (es decir, haciendo referencia a la parte del miembro que es paralela a los lados del pozo o cavidad, y no a la superficie de contacto en muestra del miembro), puede tener una mayor área superficial hacia o desde la que se puede transferir calor. Así, en algunas circunstancias puede ser deseable aumentar la longitud de los miembros. Típicamente, los miembros pueden ser al menos de 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm de longitud (cuando se hace referencia al lado del miembro paralelo al pozo/cavidad o visto como alternativa, la superficie del miembro que es perpendicular a la superficie de contacto en muestra del miembro).

En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender un bastidor o revestimiento exterior dentro del que se ubica al menos una parte de uno o más de los miembros, en uso, en tales realizaciones, el o cada miembro pueden estar contenidos únicamente en parte dentro del bastidor o revestimiento del dispositivo, en uso. Por ejemplo, en algunas realizaciones únicamente una parte del o cada miembro puede estar contenida dentro del bastidor o revestimiento. En algunas realizaciones la parte del miembro que está contenida dentro del bastidor o revestimiento es mayor o igual que la parte del miembro que está fuera del revestimiento o bastidor. Así, la ratio de la parte del o cada miembro contenida dentro del bastidor o revestimiento del dispositivo al resto del mismo miembro, es decir, que no está contenida dentro del bastidor o revestimiento del dispositivo, puede ser 1:1, o puede ser 2:1, o puede ser 3:1, o puede ser 4:1, o puede ser 5:1, o puede ser 6:1, por ejemplo. Visto como alternativa, al menos el 50, 60, 70, 80 o 85% de un miembro puede estar comprendido dentro del bastidor o revestimiento. Además, la ratio de la parte del o cada miembro contenida dentro del bastidor o revestimiento del dispositivo al resto del mismo miembro puede cambiar, en uso. Por ejemplo, la ratio puede cambiar conforme el o cada miembro se mueve contra (o con) la predisposición proporcionada por los medios de predisposición.

En una realización particular, la pluralidad de miembros se ubican en una estructura de soporte que por sí misma se predispone de manera resiliente a una posición de reposo y es movable contra dicha predisposición al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto en muestra. La estructura de soporte puede ser un bastidor y/o puede incluir un

elemento de calentamiento o de enfriamiento en el que se ubican los miembros. La estructura de soporte se puede conectar a uno o más medios de predisposición, p. ej., uno o más resortes, que típicamente se pueden disponer en el lado o superficie opuestos de la estructura de soporte: a la pluralidad de miembros. El uno o más medios de predisposición, p. ej., resortes, pueden permitir mover la estructura de soporte en respuesta a la aplicación de fuerza (p. ej. la presencia de una muestra/recipiente de muestras en la pluralidad de miembros). Esto permite al dispositivo compensar un recipiente de muestra que está más distorsionado que lo que puede compensar la pluralidad de miembros solos. Los medios de predisposición conectados a la estructura de soporte pueden así permitir ajuste basto del dispositivo, mientras que la pluralidad de miembros típicamente permiten ajuste fino. Como se indica anteriormente, la estructura de soporte se puede conectar a al menos un medio de predisposición, p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 medios de predisposición. Como se trata en detalle más adelante, los medios de predisposición se pueden formar de cualquier material que predisponga la estructura de soporte hacia una posición de reposo y que permita a la estructura de soporte moverse contra dicho uno o más medios de predisposición bajo la aplicación de fuerza, p. ej., la aplicación de un recipiente de muestra sobre al menos uno de la pluralidad de miembros. Particularmente, los medios de predisposición pueden ser un resorte, espuma y/o un amortiguador de gas. El al menos un medio de predisposición conectado a la estructura de soporte puede ser el mismo o se puede usar una combinación de diferentes medios de predisposición.

En algunas realizaciones la conexión térmica indirecta entre uno o más miembros y la fuente de calor o la fuente de frío, p. ej., elemento de calentamiento o de enfriamiento, puede comprender una holgura de aire a través de la que se puede transferir energía calorífica entre uno o más de la pluralidad de miembros y la fuente de calor o la fuente de frío (p. ej. el material enfriado o elemento de calentamiento/enfriamiento). Al proporcionar una holgura de aire los problemas asociados con sistemas “secos” convencionales relacionados con recalentamiento (o exceso de enfriamiento) de muestras se pueden controlar ya que la bolsa/recipiente dentro de la que se almacenan muestras no están directamente en contacto con la fuente de calor o la fuente de frío (p. ej. el material enfriado o calentado o elemento de calentamiento/enfriamiento). En cambio, la energía calorífica se transfiere a través de la holgura de aire proporcionando mayor control sobre la tasa a la que se suministra o se retira energía o de una muestra. En algunas realizaciones los medios de predisposición pueden funcionar para mantener la holgura de aire entre el miembro correspondiente y la fuente de calor o la fuente de frío (p. ej. el material enfriado o calentado o elemento de calentamiento/enfriamiento).

En algunas realizaciones la holgura de aire puede ser no más de 0,05 mm, o puede ser no más de 0,1 mm, o puede ser no más de 0,2 mm, o puede ser no más de 0,3 mm, o puede ser no más de 0,5 mm. En algunas realizaciones la holgura de aire puede ser más de 0,5 mm. En realizaciones preferidas actualmente la holgura de aire es menor de 0,1 mm.

En algunas realizaciones la pluralidad de miembros se pueden proporcionar dentro de un bastidor. El bastidor se puede formar de un material térmicamente conductor, p. ej., un material metálico, y puede estar en contacto térmico con uno o más de la pluralidad de miembros, en tales realizaciones, el bastidor puede actuar como elemento intermediario entre los miembros y una fuente de calor externa, refrigerante o elemento de calentamiento/enfriamiento. Puede ser deseable calentar dicho uno o más pluralidad de miembros usando una almohadilla calentadora conectada al bastidor que comprende dicha pluralidad de miembros. Particularmente, el tamaño de la almohadilla calentadora puede ser minimizado con tal que sea posible reducir la aparición de un gradiente de temperatura, mientras se permite que dicho uno o más de la pluralidad de miembros sea calentado a una temperatura deseable. Además, un aumento en el grosor del bastidor sobre el que se posiciona la almohadilla calentadora puede reducir o impedir la aparición de un gradiente de temperatura. En otras realizaciones el bastidor puede actuar simplemente para retener los miembros en cierta configuración. En tales realizaciones, la conexión térmica entre los miembros y la fuente de calor externa, refrigerante o el elemento de calentamiento/enfriamiento integral puede ser directa, o puede ser indirecta a través de un elemento intermediario adicional u holgura de aire, como se ha descrito anteriormente,

En realizaciones en donde el dispositivo puede funcionar para calentar una o más muestras, (p. ej. cuando una muestra está a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente del ambiente en el que está en uso el dispositivo, o por debajo de una temperatura establecida), una fuente de calor puede funcionar para transferir energía calorífica a uno o más de la pluralidad de miembros por medio de radiación o convección, o conducción a través de, gas moléculas, o conducción a través de un miembro conductor entre la fuente de calor y la pluralidad de miembros como se ha tratado anteriormente.

En realizaciones en donde el dispositivo puede funcionar para enfriar una o más muestras, (p. ej. cuando una muestra está a una temperatura por encima de la temperatura ambiente de la ambiente en la que está en uso el dispositivo, o por encima de una temperatura establecida), energía calorífica desde una o más muestras puede ser transferida a uno o más de la pluralidad de miembros por medio de radiación o convección, o conducción a través de, gas moléculas, o conducción a través de un miembro conductor entre una o más muestras y la pluralidad de miembros.

Como se ha tratado anteriormente, cada miembro de la pluralidad de miembros comprende una “superficie de contacto en muestra”. La superficie de contacto en muestra es la parte de cada miembro que es capaz de estar en contacto con una muestra o recipiente que comprende una muestra en uso. Así, esta es la parte de cada miembro que es capaz de tocar o contactar directamente una muestra o recipiente (p. ej. que comprende una muestra), a enfriar o calentar. Típicamente la superficie de contacto en muestra se encontrará en el extremo no conectado de cada miembro, es

decir, el extremo que no se conecta directamente a otra pieza del dispositivo, p. ej., a una fuente de calor y/o bastidor, y/o que no está contenida dentro de un pozo/cavidad, p. ej., del elemento de calentamiento o de enfriamiento (o está paralelo al mismo).

Uno o más de la pluralidad de miembros puede comprender una estructura alargada, p. ej., una estructura sustancialmente alargada. En tales realizaciones uno o más de la pluralidad de miembros pueden comprender un pasador, varilla o barra, o puede ser cualquier miembro adecuado hueco o sólido, tubular o cilíndrico. En tales realizaciones la superficie de contacto en muestra del uno o más miembros puede comprender una parte de un extremo del miembro alargado, tal como una superficie extrema del miembro alargado. La superficie de contacto en muestra puede sobresalir desde el miembro alargado en una o más direcciones de manera que el área superficial en sección transversal de la superficie de contacto en muestra tiene una mayor área en sección transversal que el miembro alargado.

En realizaciones en donde los miembros comprenden miembros alargados, los medios de predisposición pueden estar contenidos al menos parcialmente dentro del miembro alargado. En algunas realizaciones los medios de predisposición pueden estar enteramente contenidos dentro del miembro alargado. Por ejemplo, los medios de predisposición pueden comprender un resorte o miembro resiliente deformable dentro del miembro alargado. En otras realizaciones, el miembro resiliente se podría ubicar por debajo del miembro alargado, operativo entre el miembro alargado y un bastidor u otra estructura de soporte. Donde los miembros alargados se ubican en un pozo o cavidad de un elemento de calentamiento y/o enfriamiento, el miembro resiliente puede ser operativo entre una base del elemento de calentamiento y/o enfriamiento y el miembro alargado. El elemento resiliente en este tipo de realización puede ser un resorte de compresión.

En realizaciones adicionales uno o más de los miembros pueden comprender un miembro no alargado, en tales realizaciones la pluralidad de miembros pueden comprender una almohadilla, clavija, botón, placa o un disco, por ejemplo, que se puede conectar a una estructura de soporte tal como un brazo o bastidor de soporte. El brazo de soporte puede comprender un poste o varilla alargados, por ejemplo, que pueden conectarse a cada uno de los miembros no alargados al dispositivo. El brazo de soporte puede conectar el miembro no alargado a los medios de predisposición, o un miembro o bastidor de soporte adicionales, por ejemplo. El brazo de soporte puede comprender una unión articulada. El brazo de soporte puede comprender medios de predisposición integrales, y en realizaciones en las que el brazo de soporte comprende una unión articulada, la unión articulada puede comprender medios de predisposición, tales como un resorte, por ejemplo.

En realizaciones en donde los miembros comprenden miembros no alargados, los medios de predisposición pueden estar al menos parcialmente contenidos dentro del miembro no alargado. En otras realizaciones los medios de predisposición se pueden conectar enteramente a al menos una parte del miembro no alargado. Por ejemplo, los medios de predisposición pueden comprender un resorte o miembro resiliente deformable que se conecta a una superficie del miembro no alargado. En tales realizaciones los medios de predisposición también se pueden conectar a una parte de una estructura de soporte y pueden formar la conexión entre el miembro no alargado y la estructura de soporte.

En algunas realizaciones uno o más de los miembros pueden comprender un miembro alargado y una superficie de contacto en muestra que puede comprender un miembro no alargado tal como una almohadilla, clavija, botón, placa, disco o algo semejante, por ejemplo.

Cada miembro comprende así preferiblemente una superficie de contacto en muestra que, en uso, puede contactar en una parte de una o más muestras o un recipiente de muestra para transferir energía calorífica o conducir energía calorífica desde una muestra. En algunas realizaciones la superficie de contacto en muestra de al menos un miembro puede comprender un material cerámico. En algunas realizaciones la superficie de contacto en muestra de al menos un miembro comprende un material metálico. En tales realizaciones, la superficie de contacto en muestra se puede formar de aluminio o silicio, por ejemplo, o puede ser una aleación de dos o más elementos metálicos diferentes. En realizaciones preferidas actualmente, el dispositivo comprende un elemento de calentamiento y/o enfriamiento y la superficie de contacto en muestra de uno o más de los miembros comprende el mismo material que el elemento de calentamiento y/o enfriamiento. Particularmente, cada miembro completo puede comprender cualquiera de los materiales enumerados anteriormente para la superficie de contacto en muestra. Es posible sin embargo, que diferentes miembros dentro de la pluralidad de miembros comprendan materiales diferentes, p. ej., a los descritos anteriormente.

En algunas realizaciones los medios de predisposición pueden estar contenidos dentro de su miembro correspondiente dentro de un volumen que es definido por la superficie de contacto en muestra. Por ejemplo, la superficie de contacto en muestra puede encerrar enteramente los medios de predisposición de manera que los medios de predisposición no estén visibles, en uso.

La superficie de contacto en muestra de cada miembro puede tener un área de hasta 100 cm², p. ej., hasta 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, o 1 cm² o hasta 5 mm² o 1 mm², p. ej., menos de 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 mm². Particularmente, en la presente invención, la superficie de contacto en muestra del al menos un miembro puede variar en diámetro desde, p. ej., 0,1 mm, 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 5 mm, 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 10 cm o más.

Particularmente, los miembros pueden ser de forma cúbica y tener una superficie de contacto en muestra entre 0,5-1,5 cm², particularmente aproximadamente 1 cm²,

La superficie de contacto en muestra del miembro puede ser plana o sustancialmente plana o puede comprender una configuración tridimensional. En realizaciones en donde la superficie de contacto en muestra es sustancialmente plana, la superficie puede comprender cualquier forma poligonal, que puede ser regular o irregular. Por ejemplo, en algunas realizaciones la superficie de contacto en muestra puede ser circular, triangular, cuadrada, o rectangular, por ejemplo. En algunas realizaciones la superficie de contacto en muestra es sustancialmente hexagonal. En realizaciones en donde la superficie de contacto en muestra comprende una configuración tridimensional, la superficie puede, por ejemplo, comprender una configuración sustancialmente esférica, hemisférica, cuboidal o piramidal. En algunas realizaciones la superficie de contacto en muestra puede ser curvada, cóncava o convexa.

La superficie de contacto en muestra de cada uno de los miembros puede comprender la misma configuración. En otras realizaciones la superficie de contacto en muestra de al menos un miembro comprende una primera configuración y la superficie de contacto en muestra de uno o más miembros adicionales comprende una segunda configuración.

En algunas realizaciones el dispositivo se puede configurar de manera que una o más muestras o recipientes de muestras pueden contactar únicamente en una parte de la pluralidad de miembros, en uso. Por ejemplo, en algunas realizaciones el dispositivo se puede configurar de manera que una o más muestras o recipientes de muestras pueden contactar en hasta el 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% o 75% de la pluralidad de miembros. En algunas realizaciones el dispositivo se puede configurar de manera que una o más muestras o recipientes de muestras pueden contactar en cada uno de la pluralidad de miembros, en uso. El número de miembros en contacto con una o más muestras o recipientes de muestras, en uso, dependerá del tamaño y la forma de la(s) muestra(s) o recipiente. Cada miembro puede ser movable contra dicha predisposición únicamente al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto en muestra. Por lo tanto, en realizaciones en donde, en uso, una o más muestras o recipientes de muestras contactan únicamente en una parte de la pluralidad de miembros, únicamente esos miembros en contacto con la(s) muestra(s) o recipiente se moverá contra dicha predisposición, mientras que cualesquiera miembros restantes serán retenidos en la posición de reposo bajo la predisposición.

La pluralidad de miembros se pueden proporcionar en uno o más grupos. En realizaciones en donde se proporciona un único grupo de miembros, los miembros se pueden disponer en una matriz que cubre un área dada, que puede comprender al menos dos miembros en una o dos direcciones, tales como una matriz 2x1, 3x1, 2x2, 3x3 o 4x4, por ejemplo. En algunas realizaciones puede haber al menos 5 miembros, o al menos 10 miembros, o al menos 20 miembros en una o ambas direcciones. Como se ha tratado anteriormente, es posible separar grupos de miembros entre sí mediante estructuras semejantes a un miembro, miembros divisores u otros medios, donde las estructuras semejantes a un miembro o medios divisores pueden no comprender medios de predisposición.

La pluralidad de miembros se proporcionan en un plano y alineados perpendiculares al plano, en donde la pluralidad de miembros se proporcionan (i) en un plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra o recipiente de muestras, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados verticalmente con respecto al plano horizontal, o (ii) en un plano vertical contra el que se puede colocar una muestra, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados horizontalmente con respecto al plano vertical. En algunas realizaciones la pluralidad de miembros se pueden proporcionar en un único plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados verticalmente. En tales realizaciones, cada miembro puede funcionar para moverse a lo largo de un eje vertical contra su predisposición bajo el peso de una muestra. En realizaciones en donde la pluralidad de miembros se proporcionan en un único plano horizontal, una o más muestras o recipientes de muestras se puede orientar horizontalmente cuando se colocan encima de uno o más de la pluralidad de miembros.

En realizaciones adicionales la pluralidad de miembros se pueden proporcionar en un único plano vertical contra el que se puede colocar una muestra en una relación de tope, en uso, con uno o más de la pluralidad de miembros, y preferiblemente cada uno de los miembros se alinea horizontalmente, perpendicular al plano. En tales realizaciones, cada miembro puede funcionar para moverse a lo largo de un eje horizontal contra su predisposición bajo la fuerza proporcionada por el tope de una o más muestras de recipiente de muestras con la pluralidad de miembros. En realizaciones en donde la pluralidad de miembros se proporcionan en un único plano vertical, una o más muestras o recipientes de muestras se pueden orientar verticalmente cuando se colocan contra uno o más de la pluralidad de miembros.

En algunas realizaciones el dispositivo comprende dos o más planos de miembros que se puede configurar como se presenta anteriormente estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados perpendiculares al plano/s. En algunas realizaciones cada plano comprende un grupo de miembros separado y uno o más miembros de cada grupo se alinean perpendiculares a su plano correspondiente.

Se pueden proporcionar dos planos sustancialmente horizontales de miembros, en tales realizaciones se puede proporcionar un primer plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra y un segundo plano horizontal que por sí mismo se puede colocar sobre una superficie opuesta de una muestra, en uso. De esta manera, el dispositivo de la invención proporciona medios para calentar o enfriar dos superficies opuestas de una muestra. En realizaciones

adicionales se pueden proporcionar dos planos sustancialmente verticales de miembros. En tales realizaciones se puede proporcionar un primer plano vertical y un segundo plano vertical entre los que se puede colocar una muestra, en uso. De nuevo, esta configuración proporciona medios para calentar o enfriar dos superficies opuestas de una muestra pero en una orientación diferente. La orientación de los planos/grupos de miembros se puede elegir dependiendo de la necesidad para mantener una muestra o muestras en una orientación dada durante el proceso de calentamiento o enfriamiento.

En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender dos o más grupos o planos de miembros que pueden ser movibles entre dos o más configuraciones de manera que el dispositivo se puede usar para calentar o enfriar una muestra o muestras en dos o más orientaciones diferentes, en uso. Por ejemplo, en realizaciones en donde el dispositivo comprende dos planos de miembros, los dos planos pueden ser movibles entre una orientación horizontal y una orientación vertical según se requiera.

En algunas realizaciones dos o más de la pluralidad de miembros se pueden disponer para formar uno o más rebajes sustancialmente tubulares en los que se puede colocar una o más muestras o recipientes de muestras, en uso, definiendo las superficies de contacto en muestra de dos o más miembros la paredes/superficies de la o cada rebaje. Por ejemplo, en algunas realizaciones dos o más de la pluralidad de miembros se pueden disponer para formar un rebaje sustancialmente cilíndrico en el que se puede colocar un recipiente, que puede ser un vial u otro recipiente cilíndrico. En otras realizaciones el rebaje puede comprender una sección transversal en forma sustancialmente triangular, cuadrada, rectangular u otra poligonal, que puede ser complementaria o no a la forma y la configuración de una muestra o recipiente de muestras.

El dispositivo puede comprender medios para aplicar una fuerza adicional a una muestra o muestras cuando se posiciona en el dispositivo, en uso. El dispositivo puede funcionar para aplicar la fuerza adicional a una superficie de la muestra/s. La superficie puede ser una superficie opuesta de la muestra/s a la superficie/s en contacto con uno o más de la pluralidad de miembros. En tales realizaciones, el dispositivo puede funcionar para aplicar una fuerza a la superficie de la muestra/s, actuando la fuerza para empujar la muestra/s contra uno o más miembros para mover dicho miembro/s contra su predisposición. Esta fuerza adicional puede ser requerida cuando se usa el dispositivo de la invención en casos en donde el peso de la muestra o muestras no es suficientemente grande como para mover suficientemente uno o más de la pluralidad de miembros contra la predisposición proporcionada por los medios de predisposición o cuando se desea obligar a una muestra que tiene una forma irregular adentro de una forma regular durante el calentamiento y/o enfriamiento, por ejemplo. La fuerza adicional aplicada, o requerida para ser aplicada, puede ser dependiente de la muestra/s a calentar o enfriar, y/o la fortaleza de la predisposición proporcionada por los medios de predisposición. En algunas realizaciones los medios adicionales pueden funcionar para aplicar una fuerza de hasta 1 N, o puede ser al menos 1 N, 2,5 N, 5 N, 7,5 N, 10 N, 15 N, 20 N, 25 N, 30 N, 40 N, 50 N, 75 N, 100 N o 150 N, por ejemplo.

Los medios para aplicar una fuerza adicional pueden comprender una placa que puede tener una superficie sustancialmente plana sobre la misma. La superficie sustancialmente plana de la placa puede funcionar para ser colocada hasta el contacto con la muestra/s sobre el dispositivo, en uso, para aplicar una fuerza adicional a la misma. En realizaciones en donde la pluralidad de miembros se posicionan dentro de un plano horizontal, la placa puede funcionar en uso para ser colocada sobre una superficie superior de la muestra/s para proporcionar una fuerza dirigida hacia abajo. La fuerza dirigida hacia abajo se puede proporcionarada por el peso de la propia placa. En tales realizaciones, la placa puede pesar hasta 0,1 kg, o puede ser al menos de 0,25 kg, 0,5 kg, 0,75 kg, 1 kg, 1,5 kg, 2 kg, 2,5 kg, 3 kg, 4 kg, 5 kg, 7,5 kg, 10 kg, o 15 kg, por ejemplo.

En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender una tapa o cubierta. La tapa o cubierta puede ser movable a una posición por la que cubre uno o más de la pluralidad de miembros, o uno o más grupos de miembros, o uno o más planos de miembros. En algunas realizaciones la tapa o cubierta puede ser movable a una posición por la que cubre cada uno de los miembros del dispositivo. En algunas realizaciones, la tapa o cubierta puede funcionar en uso para contactar en una superficie de una muestra o muestras colocadas sobre o contra uno o más de la pluralidad de miembros, y de ese modo puede comprender los medios para aplicar una fuerza adicional a la muestra/s. La superficie de la muestra o muestras contactadas por la tapa o cubierta, en uso, puede ser una superficie opuesta de la muestra/s a la superficie/s en contacto con uno o más de la pluralidad de miembros.

La tapa o cubierta puede ser movable entre una posición por la que cubre uno o más de la pluralidad de miembros, o uno o más grupos de miembros, o uno o más planos de miembros, a una posición por la que se descubre uno o más de la pluralidad de miembros. En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender una tapa o cubierta que se conecta de manera abisagrada al mismo, en donde la tapa o cubierta es movable con respecto al resto del dispositivo, y en particular con respecto a uno o más de la pluralidad de miembros, a través de rotación alrededor de la conexión abisagrada.

La tapa o cubierta puede comprender los medios para aplicar una fuerza adicional a la muestra o muestras, como se describe anteriormente en esta memoria. Los medios para aplicar una fuerza adicional a la muestra o muestras y/o la tapa o cubierta pueden comprender, o conectarse a uno o más miembros de calentamiento y/o enfriamiento como se ha descrito anteriormente, y pueden comprender o conectarse a un plano de miembros.

Visto como alternativa, los medios para aplicar una fuerza adicional a la muestra pueden además ser capaces de calentar o enfriar la muestra. Así, los medios para aplicar una fuerza adicional a la muestra pueden comprender al menos una fuente de calor o enfriamiento (p. ej. al menos un elemento de calentamiento o de enfriamiento) como se ha tratado previamente. En una realización, los medios para aplicar una fuerza adicional pueden comprender al menos tres elementos de calentamiento o de enfriamiento, que se pueden espaciar uniformemente a través o a lo largo de los medios, p. ej., un elemento de calentamiento puede estar en la parte superior de los medios, un elemento de calentamiento puede estar en el medio de los medios y un puede estar en parte inferior de los medios. Puede ser posible calentar o enfriar de manera diferencial el al menos un elemento de calentamiento o de enfriamiento, p. ej., para calentar o enfriar un elemento particular dependiendo de la ubicación de la muestra dentro del dispositivo (en la pluralidad de miembros).

El aparato puede comprender un mecanismo de cierre para sostener positivamente la tapa o cubierta en una posición de cierre, es decir, impedir que se descubra dicho al menos uno de la pluralidad de miembros. Esta podría ser una traba tal como un broche mecánico que puede sujetar la tapa o cubierta en la posición de cierre. Como alternativa o adicionalmente, el mecanismo de cierre puede aplicar una fuerza para predisponer la tapa o cubierta a la posición de cierre. El mecanismo de cierre podría incluir uno o más resortes para aplicar una fuerza de cierre a la tapa o cubierta. El resorte o resortes podrían ser de cualquier tipo adecuado y podrían ser mecánicos, tales como uno o más resortes de torsión, o gas/fluido o una combinación. Por ejemplo, el mecanismo de cierre podría incluir uno o más amortiguadores de gas o hidráulicos que aplicar una fuerza de cierre a la tapa o cubierta. El mecanismo de cierre puede por lo tanto permitir aplicar una fuerza positiva hacia abajo a dicho uno o más pluralidad de miembros (y cualesquiera recipientes de muestras posicionadas sobre el mismo). En una realización particular, el mecanismo de cierre puede incluir medios para liberar la tapa o cubierta una vez la muestra ha alcanzado una temperatura deseada.

En algunas realizaciones el dispositivo puede funcionar en uso para controlar el funcionamiento de al menos uno de la pluralidad de miembros, o al menos un grupo de miembros independientemente de cada uno de los otros miembros o grupos de miembros. Por ejemplo, en realizaciones en donde los miembros son capaces de calentar, el dispositivo puede funcionar en uso para controlar independientemente la energía calorífica trasferida a cada miembro, o grupo de miembros, por medio de la una o más fuentes de calor/elementos de calentamiento.

En realizaciones en donde los miembros son capaces de enfriar, la temperatura de uno o más de los miembros, o grupos de miembros, puede ser controlada independientemente para controlar la medida a la que se trasfiere la energía calorífica a los miembros dentro de una sección o secciones de una muestra o muestras. Por ejemplo, donde una sección o secciones de una muestra o muestras van a ser enfriadas más rápidamente que otra sección/es, la temperatura del miembro o miembros correspondientes en contacto con la primera sección o secciones se puede reducir con respecto a cada uno de los miembros restantes o grupos de miembros.

De esta manera, el dispositivo proporciona medios para calentar o enfriar de manera diferencial espacialmente una muestra o muestras al proporcionar medios para elegir la sección o secciones de una muestra o muestras que se calientan/enfrián, en uso, en donde la sección o secciones pueden estar separadas entre sí. Esto es particularmente ventajoso en realizaciones en donde una muestra o muestras se dimensionan de manera que únicamente una parte de los miembros están en contacto con una muestra durante el proceso de calentamiento o enfriamiento. En tales realizaciones, el dispositivo permite a un usuario elegir calentar/enfriar únicamente aquellos miembros o grupos de miembros que están en contacto con una muestra o muestras.

En realizaciones en donde el dispositivo comprende dos o más grupos de miembros, cada grupo de miembros puede funcionar para ser calentado/enfriado al mismo nivel o de manera diferencial. Por ejemplo, en realizaciones en donde los miembros se disponen en dos o más planos, cada plano se puede calentar/enfriar a la misma temperatura o a una temperatura diferente. De esta manera, el dispositivo de la invención proporciona medios para calentar/enfriar diversas regiones de una única muestra de manera diferencial, o ciertamente cada una de una pluralidad de muestras diferentes de manera diferencial.

En realizaciones adicionales cada uno de los miembros o grupos de miembros dentro de un plano puede ser capaz de ser calentado/enfriado de manera diferencial, en uso. De esta manera, el dispositivo proporciona medios para variar el perfil de calentamiento/enfriamiento a través del plano. Esto es particularmente ventajoso, por ejemplo, en realizaciones en donde el dispositivo comprende uno o más planos verticales, una muestra o muestras pueden moverse a un extremo dado del recipiente dentro del que están contenidas, en uso. En tales realizaciones puede ser necesario únicamente calentar/enfriar la parte del recipiente dentro de la que está contenida una muestra/s.

En realizaciones adicionales el dispositivo puede funcionar en uso para calentar o enfriar de manera diferencial en el tiempo una muestra o muestras. Por ejemplo, en realizaciones en donde los miembros son capaces de calentar una muestra, el dispositivo puede funcionar en uso para controlar independientemente cuándo y en qué medida se trasfiere energía calorífica a cada miembro, o grupo de miembros, por medio de la una o más fuentes de calor/elementos de calentamiento. De esta manera, el dispositivo proporciona medios para calentar diferentes secciones de una muestra o muestras en diferentes momentos. En realizaciones en donde los miembros son capaces de enfriar una muestra, la temperatura de uno o más de los miembros, o grupos de miembros, puede ser controlada independientemente para controlar cuándo y en qué medida a los miembros se trasfiere energía calorífica dentro de una sección o secciones de una muestra o muestras. Por ejemplo, la temperatura de uno o más de los miembros o grupos de miembros se puede

variar a lo largo del tiempo para variar temporalmente la medida a la que la energía calorífica dentro de una sección o secciones de una muestra o muestras se trasfiere a dichos miembros.

5 En algunas realizaciones, la medida a la que se puede calentar o enfriar al menos 1, o al menos 2, o al menos 3, o al menos 4, o al menos 5, o al menos 6, o al menos 7, o al menos 8, o al menos 9 o al menos 10 regiones discretas de una muestra se puede elegir independientemente. En algunas realizaciones la medida a la que se puede calentar o enfriar las al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 regiones discretas de una muestra puede adicionalmente o como alternativa funcionar para variar temporalmente, siendo la variación temporal del calentamiento o enfriamiento de cada región discreta independiente de las regiones restantes.

10 En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender medios para agitar una muestra o muestras, en uso, durante el proceso de calentamiento o enfriamiento. Tales realizaciones son particularmente ventajosas donde el dispositivo se usa como dispositivo de calentamiento.

15 En algunas realizaciones el dispositivo puede funcionar para agitar una muestra o muestras a través hacer vibrar, sacudir, remover, rotar, rodar, apretar, desplazar, punzar o flexionar, por ejemplo. El dispositivo puede funcionar para realizar la agitación en una frecuencia y/o amplitud particulares, (p. ej. desde 0,1 a 10 mm para movimiento lateral, y desde 0 a 4000 rpm para movimiento orbital para viales). El dispositivo puede funcionar para agitar una muestra durante un periodo de tiempo particular, p. ej., desde al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, o 50 segundos a al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 minutos. En uso, el tipo particular de agitación elegido dependerá del tipo de muestra que se proporciona inicialmente, es decir, de la fracción de hielo en una muestra y del tipo/volumen de recipiente y/o el volumen de material de muestra. El tipo de agitación también puede ser dependiente de la conductividad térmica de los miembros y/o muestra. Como alternativa o adicionalmente, el recipiente, p. ej., su volumen y geometría dictarán la agitación requerida. En particularmente, en realizaciones en donde el recipiente de muestras es un vial o tubo, se puede adoptar agitación orbital, mientras que en realizaciones en donde el recipiente es una bolsa, se puede adoptar apriete, desplazamiento, punción y/o flexión.

25 En algunas realizaciones al menos uno de la pluralidad de miembros puede funcionar en uso para agitar una muestra o muestras. En realizaciones en donde el dispositivo comprende uno o más grupos de miembros, al menos un grupo de miembros pueden funcionar en uso para agitar una muestra o muestras. En realizaciones en donde el dispositivo comprende uno o más planos de miembros, al menos un plano de miembros puede funcionar en uso para agitar una muestra o muestras.

30 En algunas realizaciones, uno o más de la pluralidad de miembros puede funcionar en uso para vibrar a fin de agitar la muestra o muestras, en realizaciones adicionales uno o más de la pluralidad de miembros pueden funcionar en uso para oscilar entre dos o más posiciones a fin de agitar una muestra o muestras. En algunas realizaciones uno o más de la pluralidad de miembros pueden comprender unos medios de agitación. En tales realizaciones los medios de agitación pueden funcionar en uso para provocar que el miembro correspondiente o miembros vibre u oscile a fin de agitar una muestra o muestras.

35 En una realización, los medios de agitación pueden ser un agitador aliviado por resorte, en donde dicho agitador aliviado por resorte es capaz de aplicar fuerza a una muestra pero puede reducir la fuerza o rendimiento dependiendo de, digamos, la fracción de hielo presente dentro de una muestra. Típicamente, cuando hay presente una muestra congelada, un agitador aliviado por resorte puede no agitar dicha muestra. Esto puede ser ventajoso si una muestra se proporciona en un recipiente tal como una bolsa, que puede dañarse por agitación en un estado congelado. En una realización particular, dicho agitador puede ser un agitador oscilante limitado por fuerza.

40 En algunas realizaciones, cada uno de la pluralidad de miembros puede funcionar para agitar una muestra o muestras independientemente de cada uno del otro de la pluralidad de miembros. De esta manera, el dispositivo proporciona medios para agitar de manera diferencial espacialmente una muestra o muestras al controlar cuál de los miembros se usa para agitar una muestra o muestras, en uso. Así, cada miembro puede estar provisto de unos medios de agitación que pueden asegurar que cada miembro puede agitar independientemente una muestra en uso. Se apreciará que no todos los miembros pueden comprender medios de agitación, por particularmente, al menos el 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de los miembros pueden comprender unos medios de agitación o se pueden conectar a unos medios de agitación, permitiendo su agitación, particularmente permitiendo agitación independiente de cada miembro o de un grupo de miembros. Por tanto, el dispositivo puede comprender al menos un medio de agitación, p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 o 100 medios de agitación.

45 En realizaciones adicionales el dispositivo puede funcionar en uso para controlar temporalmente la agitación proporcionada por uno o más de la pluralidad de miembros capaces de calentar. Por ejemplo, uno o más de la pluralidad de miembros de calentamiento pueden funcionar para agitar intermitentemente una muestra o muestras, por ejemplo al menos, cada 30, o cada 25, o cada 20, o cada 15, o cada 10, o cada 5, o cada 4, o cada 3, o cada 2, o cada 1 segundos, por ejemplo. El tiempo entre acontecimientos de agitación puede ser constante o puede variar, en realizaciones adicionales el miembro/s de calentamiento capaz/es de calentar pueden funcionar para variar la agitación proporcionada a lo largo del tiempo en respuesta a uno o más factores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más de la pluralidad de miembros capaces de calentar pueden funcionar para variar la intervalo entre cada cambio en la agitación dependiendo de las características físicas de una muestra. Por ejemplo, en realizaciones en donde el

dispositivo comprende una pluralidad de miembros de calentamiento (para calentar una muestra) la agitación se puede cambiar cuando una fracción de hielo particular está presente en una muestra, p. ej., cuando una muestra es menor del 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% de hielo en volumen, o particularmente, en donde menos del 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% del agua en una muestra es hielo.

El dispositivo puede comprender adicionalmente uno o más sensores. El uno o más sensores pueden funcionar en uso para monitorizar una o más características de los miembros, y/o una muestra, y/o el recipiente dentro del que está contenido una muestra, y/o el ambiente dentro del dispositivo. En algunas realizaciones el dispositivo puede funcionar en uso para ajustar el perfil de calentamiento/enfriamiento y/o la agitación proporcionada en respuesta a las características monitorizadas.

En algunas realizaciones el uno o más sensores pueden comprender sensores de temperatura que pueden funcionar en uso para monitorizar la temperatura de uno o más de los miembros. En algunas realizaciones el uno o más sensores de temperatura pueden funcionar en uso para monitorizar la temperatura de una muestra, o al menos una o más regiones dentro de una muestra. En realizaciones adicionales el uno o más sensores de temperatura pueden funcionar en uso para monitorizar la temperatura del recipiente dentro del que está contenida una muestra, o al menos una o más regiones dentro del recipiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones el uno o más sensores de temperatura pueden funcionar en uso para monitorizar la temperatura de al menos una parte de una pared del recipiente, que puede ser una pared interior o exterior. El uno o más sensores de temperatura pueden comprender sensores de emisión de infrarrojos pueden funcionar en uso para detectar emisiones de infrarrojos desde una o más áreas del dispositivo y/o una muestra y/o el recipiente, siendo las emisiones de infrarrojos indicativas de la temperatura del componente relevante. Por medio de un ejemplo, en realizaciones en donde el dispositivo se usa como dispositivo de calentamiento/descongelación, el uno o más sensores de temperatura pueden funcionar en uso para monitorizar los cambios en la temperatura de una muestra o recipiente conforme la muestra se descongela/calienta. En respuesta, el dispositivo puede funcionar para variar el perfil de calentamiento y/o la agitación proporcionada al, por ejemplo, aumentar el efecto de calentamiento o la agitación en áreas que se determinan para tener una temperatura baja (con respecto al objetivo de temperatura a la que se va a calentar una muestra), o por el contrario disminuir el efecto de calentamiento o la agitación en áreas que se determinan para tener una temperatura más cerca del objetivo de temperatura a la que se va a calentar una muestra, es decir, en aquellas áreas que se han descongelado más rápido. En tales realizaciones el dispositivo puede funcionar en uso para cesar los efectos de calentamiento y/o agitación de uno o más de los miembros en el punto donde una muestra (o regiones específicas dentro de una muestra) se determinan que han alcanzado el objetivo de temperatura.

En una realización particular, el dispositivo puede contener al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más sensores (p. ej. sensores de temperatura, particularmente sensores de IR). El al menos un sensor se puede colocar en cualquier parte en el dispositivo, pero en una realización particular, se puede colocar en una tapa o cubierta que puede estar comprendida dentro del dispositivo (p. ej. una tapa o cubierta puede estar presente particularmente donde la pluralidad de miembros se proporcionan en un plano horizontal). Como alternativa y/o adicionalmente, el al menos un sensor se puede colocar debajo de la pluralidad de miembros.

En realizaciones adicionales el uno o más sensores pueden comprender sensores estructurales. En algunas realizaciones el uno o más sensores estructurales pueden funcionar en uso para determinar la fracción de hielo de una muestra. Por ejemplo, en realizaciones en donde el dispositivo se usa como dispositivo de calentamiento/descongelación, el uno o más sensores estructurales pueden funcionar en uso para monitorizar los cambios en la fracción de hielo de una muestra conforme se descongela/calienta, en respuesta, el dispositivo puede funcionar para variar el perfil de calentamiento y/o la agitación proporcionada al, por ejemplo, aumentar el efecto de calentamiento o agitación en áreas que tienen una fracción de hielo alta, o por el contrario disminuir el efecto de calentamiento o agitación en áreas que tienen una fracción de hielo baja, es decir, en aquellas áreas que se han descongelado más rápido. Por ejemplo, la agitación se puede cambiar cuando una fracción de hielo particular se determina que está presente en una muestra, p. ej., cuando una muestra es menor del 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% de hielo en volumen, o particularmente, en donde menos del 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% del agua en una muestra es hielo.

En un aspecto, el uno o más sensores pueden permitir obtención de imágenes de una muestra tras calentar o enfriar, p. ej., inmediatamente antes de la retirada de la muestra del dispositivo.

En algunas realizaciones el dispositivo comprende dos o más tipos de sensor diferentes. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender uno o más sensores de temperatura y uno o más sensores estructurales.

Cada uno de la pluralidad de miembros comprende medios de predisposición. Los medios de predisposición pueden comprender un material resiliente (o visto como alternativa, un material elástico o flexible), tal como un material resiliente que es deformable de manera resiliente al aplicar una fuerza. El término "resiliente", como se emplea en esta memoria, se refiere a la capacidad para poder retroceder o recuperarse elásticamente hasta la forma tras la aplicación de una fuerza (p. ej. después de ser comprimido, estirado o doblado), p. ej., particularmente hasta sustancialmente la misma forma, como antes de la aplicación de una fuerza. Particularmente, los medios de predisposición pueden comprender un material que aplica una fuerza o resistencia opuestas a fin de ser desplazado o deformado. Los medios

de predisposición pueden por lo tanto comprender un resorte, p. ej., un resorte de compresión, o espuma, un material elástico, caucho o silicona. Típicamente, los medios de predisposición pueden comprender un resorte helicoidal.

La pluralidad de miembros se disponen de manera resiliente hacia una posición de reposo como se ha tratado anteriormente. Esto se refiere a la posición de los miembros, antes de que se aplique cualquier fuerza. Esta posición puede ser determinada por los medios de predisposición usados dentro de cada miembro y el material comprendido dentro de los medios de predisposición, p. ej., un resorte. Puesto que los medios de predisposición generalmente comprenden un material que es capaz de ser comprimido al aplicar una fuerza y que es capaz de volver a su forma original (o sustancialmente su forma original) tras la retirada de la fuerza, los medios de predisposición determinarán la posición de reposo del miembro dentro del que está comprendido, que corresponderá a la posición de reposo del material resiliente (o visto como alternativa elástico) dentro de los medios de predisposición de cada miembro.

La pluralidad de miembros comprendidos dentro del dispositivo son movibles independientemente como se ha tratado anteriormente. Así, cada miembro puede moverse independientemente a cada otro miembro (es decir, el movimiento de uno o cada miembro no influye o impacta en el movimiento de otro miembro o entre sí). Particularmente, cuando una muestra o recipiente se coloca sobre la superficie de contacto en muestra de la pluralidad de miembros, esto proporciona una fuerza, que puede dar como resultado el movimiento independiente de uno o más de la pluralidad de miembros. Así, la aplicación de una fuerza particularmente se refiere a la colocación de una muestra o recipiente que comprende una muestra sobre la superficie de contacto en muestra.

En algunas realizaciones al menos uno de la pluralidad de miembros puede comprender adicionalmente un miembro de soporte que puede funcionar en uso para controlar la medida a la que se puede mover el miembro correspondiente contra la predisposición proporcionada por los medios de predisposición. De esta manera, el miembro de soporte puede funcionar en uso para asegurar que se mantiene una holgura de aire entre cada miembro y un elemento de calentamiento o de enfriamiento integral o fuente de calor/refrigerante externa en todo momento, en uso.

En uso, el dispositivo puede funcionar para calentar o enfriar una muestra o muestras contenidas dentro de un recipiente. El "recipiente", como se emplea en esta memoria, puede ser cualquier recipiente en el que se puede colocar una muestra. Típicamente el recipiente será un recipiente en el que se puede colocar una muestra para congelar una muestra, y así típicamente el recipiente podrá existir a temperaturas bajas, p. ej., a temperaturas en o por debajo de -196°C (la temperatura del nitrógeno líquido). Un recipiente puede ser un tubo, vial, placa, pajita o cualquier otro recipiente conocido que puede comprender una muestra. Particularmente, el recipiente puede ser un criovial tapado a rosca, un criovial herméticamente sellado, una bolsa flexible, una placa multipared, un tubo de matriz o una pajita. El recipiente puede ser capaz de contener cualquier volumen de muestra y los presentes dispositivos de la invención se pueden emplear independientemente del volumen del recipiente. Un experto en la técnica apreciará que se puede fabricar un dispositivo para calentar o enfriar cualquier tamaño de recipiente. Sin embargo, en una realización particular de la invención, el recipiente puede tener una capacidad de al menos 50 µl, 100 µl, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml o 1000 ml. Además, como se ha indicado anteriormente, el recipiente se puede hacer de cualquier material, aunque preferiblemente de un material que puede existir a temperaturas bajas (p. ej. a -196°C). Las paredes del recipiente pueden ser de cualquier grosor, p. ej., de 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm o 4 mm de grosor. Particularmente, cuando el recipiente es una bolsa, el grosor de pared puede ser menos de 0,5 mm, p. ej., menos de 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, o 20 µm.

El recipiente puede comprender cualquier volumen de muestra y puede ser rellenado o no a su capacidad con muestra. El recipiente por lo tanto puede estar completo únicamente en parte. En este caso, una muestra puede comprender al menos el 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100% del volumen del recipiente.

La configuración de los miembros movibles independientemente es de manera que se conforman a la forma del recipiente, que puede ser irregular. Por ejemplo, en realizaciones en donde el dispositivo se usa para calentar o descongelar una muestra congelada o muestras contenidas dentro de un recipiente flexible, el recipiente puede ser irregular debido a la flexión del recipiente flexible durante la congelación de una muestra.

El dispositivo puede funcionar en uso para calentar o enfriar cualquier tipo de muestra. En realizaciones preferidas actualmente el dispositivo puede funcionar para calentar o enfriar una muestra que se requiere que permanezca sin contaminar.

El término "muestra", como se emplea en esta memoria, se refiere a cualquier tipo de muestra y particularmente incluye una muestra que comprende material biológico, p. ej., una muestra celular. La muestra puede comprender material tal como un biofarmacéutico; material celular; tejido biológico; órgano biológico o zona del mismo; un ácido nucleico; o un polipéptido o aminoácido, por ejemplo.

En algunas realizaciones la muestra puede comprender un producto alimentario o una bebida o producto bebible que puede incluir suplementos alimenticios o productos nutricionales, p. ej., un producto alimentario empaquetado o una bebida o producto bebible empaquetados. Por ejemplo, el producto alimentario puede ser carne/s, marisco, pan, verduras, fruta, productos lácteos, cereales, salsas, condimentos, masa, extractos, esencias, nutracéuticos, suplementos vitamínicos o minerales, extractos herbales o botánicos o cualquier combinación de los mismos. En uso, el dispositivo de la invención puede funcionar para calentar tales elementos alimenticios, descongelar tales elementos

alimenticios que se han congelado previamente, enfriar tales elementos alimenticios y/o congelar tales elementos alimenticios.

La muestra puede comprender además un crioprotector, que es una sustancia usada para proteger material biológico contra daño por congelación (p. ej. debido a formación de cristal de hielo). Los crioprotectores generalmente funcionan al aumentar la concentración de soluto en células y preferiblemente no son tóxicos para las células (o tienen una toxicidad mínima). Los crioprotectores pueden bajar o reducir la temperatura de transición vítrea de un material biológico dentro de una muestra y pueden permitir la vitrificación de un material sin formación de cristal de hielo. Los crioprotectores también pueden desplazar moléculas de agua que forman uniones de hidrógeno con moléculas biológicas y así pueden sustituir las moléculas de agua en el material biológico. La muestra usada en esta memoria puede comprender una mezcla de crioprotectores es decir, más de un crioprotector. Crioprotectores típicos incluyen glicoles, p. ej., etilenglicol, propileno glicol y glicerol, y dimetilsulfoxido (DMSO), azúcares, p. ej., trehalosa, sacarosa, y como se ha indicado anteriormente, estos se pueden usar en aislamiento (es decir, individualmente) o en combinación. Generalmente, si una muestra comprende un crioprotector, entre 1-30% de la muestra puede ser crioprotector, p. ej., entre 1-20% o 5-15%.

La muestra como se describe en la presente memoria puede ser "congelada" y el dispositivo puede funcionar para descongelar la muestra/s, p. ej., en un método de la invención. Una muestra "congelada" generalmente se refiere a una muestra donde al menos el 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100% del agua en la muestra es en forma de hielo. Visto como alternativa, una muestra congelada puede no contener agua líquida, o menos del 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o 5% del agua es agua líquida. Así, en una muestra congelada, algún material no congelado (agua líquida) puede estar presente (y así una muestra congelada incluye una muestra parcialmente congelada), pero típicamente, el material o agua líquida no congelados es menos del 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o 5% del volumen de muestra.

En realizaciones en donde la muestra comprende una muestra criopreservada, la muestra puede tener una temperatura inicial de no más de -100°C, -90°C, -80°C, -70°C, -60°C, -50°C o 40°C, por ejemplo. Este tipo de muestra se puede calentar o descongelar usando un dispositivo o un método de la invención. En otras realizaciones, la temperatura de una muestra puede ser reducida a al menos -200°C, o al menos -175°C, o al menos -150°C, o al menos -125°C, o al menos -100°C, o al menos -90°C, o al menos -80°C, o al menos -70°C, o al menos -60°C, o al menos -50°C o al menos -40°C, por ejemplo por un dispositivo o método de la invención. La criotemperatura exacta requerida dependerá del material de muestra y el crioprotector usados, así como periodos de almacenamiento pretendidos.

Los miembros como se describe en la presente memoria pueden funcionar para calentar una muestra, o recipiente de muestras a una temperatura ambiente, o a al menos 20°C, 25°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 50°C, 60°C, o 70°C, por ejemplo. En realizaciones en donde la muestra comprende un material biológico puede ser deseable calentar la muestra a un máximo de 37°C, por encima de la cual las células dentro del material se pueden dañar. Visto como alternativa, al menos uno de la pluralidad de miembros se puede calentar a al menos 20°C, 25°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 50°C, 60°C, o 70°C. Así, en un aspecto, al menos uno de la pluralidad de miembros se puede calentar a una temperatura por encima de esa a la que se desea calentar la muestra. Particularmente, para una muestra biológica, para la que puede no ser deseable calentar por encima de 37°C, los miembros se pueden calentar a al menos 70, 60, 50 o 40°C cuando la muestra está congelada y la temperatura de los miembros se puede reducir conforme la muestra se descongela, p. ej., como función de la fracción de hielo restante. Como alternativa (o adicionalmente), el al menos un miembro en contacto con la muestra puede ser movido mecánicamente lejos de la muestra (es decir, para retirar el contacto entre el al menos un miembro y la muestra), conforme progresa la descongelación o cuando se alcanza la temperatura de muestra deseada. Una alternativa adicional permite mover la muestra o recipiente de muestras alejándola del al menos un miembro en contacto con el mismo conforme progresa la descongelación o cuando se alcanza la temperatura de muestra deseada.

Visto como alternativa, cuando se va a descongelar una muestra, los miembros pueden funcionar para calentar una muestra, o recipiente de muestras a al menos 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 10°C, 15°C, o temperatura ambiente, por ejemplo.

En realizaciones adicionales los miembros pueden funcionar en uso para calentar o enfriar inicialmente una muestra, o recipiente de muestras a una temperatura dada, y luego mantener una muestra o recipiente de muestras en esa temperatura durante un periodo de tiempo dado.

En algunas realizaciones el dispositivo puede comprender adicionalmente una membrana flexible. La membrana flexible se puede posicionar sobre al menos una parte de la superficie de contacto en muestra de uno o más de la pluralidad de miembros. En algunas realizaciones la membrana flexible se puede posicionar sobre cada uno de la pluralidad de miembros. Sin embargo, se apreciará que el tamaño de la membrana flexible se puede seleccionar sobre la base del tamaño de muestra (recipiente) y el área de la pluralidad de miembros que estaría en contacto con la muestra. En tales realizaciones, la membrana flexible se puede posicionar entre una o más muestras o recipientes de muestras y uno o más de la pluralidad de miembros. En algunas realizaciones la membrana flexible se puede moldear alrededor de la superficie de contacto en muestra de uno o más de la pluralidad de miembros. En realizaciones preferidas actualmente la membrana flexible puede comprender un material térmicamente conductor, que puede ser silicona, caucho de látex, poliuretano, polietileno, resinas con base de metacrilato, EVA por ejemplo. La membrana

flexible puede funcionar en uso para impedir que contaminantes o partes de una o más muestras o recipiente de muestras se caigan o muevan entre cualesquiera espacios entre miembros adyacentes.

La membrana flexible puede tener un grosor de al menos 20 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 75 μm , 100 μm , 250 μm , 500 μm , 1 mm, 2 mm, 3 mm, por ejemplo. El grosor de la membrana flexible puede ser sustancialmente igual a través de toda la membrana. En otras realizaciones el grosor de la membrana puede variar en ciertos puntos o regiones de la membrana.

En una realización particular, el dispositivo puede comprender al menos un sistema de obtención de imágenes para permitir identificación de muestra y/u obtención de imágenes tras el calentamiento/enfriamiento de una muestra antes de la retirada. Así, el dispositivo puede comprender al menos 1, 2, 3, 4, 5 o más sistemas de obtención de imágenes. El sistema de obtención de imágenes se puede colocar en cualquier ubicación adecuada dentro o sobre el dispositivo y particularmente se puede colocar dentro o sobre la tapa o cubierta del dispositivo, particularmente sobre la superficie de la tapa o cubierta que en uso estará adyacente a la pluralidad de miembros. El sistema de obtención de imágenes puede comprender al menos un escáner de código de barras, y/o una cámara. Así, un único sistema de obtención de imágenes puede comprender un escáner de código de barras y una cámara, o una selección de estos componentes. Un experto en la técnica apreciará que si dentro del dispositivo hay presentes múltiples sistemas de obtención de imágenes, cada sistema de obtención de imágenes puede ser el mismo (p. ej. puede comprender los mismos componentes) o diferentes (p. ej. puede comprender diferentes combinaciones de componentes). Un escáner de código de barras puede permitir a un sistema de obtención de imágenes como se define en esta memoria detectar la presencia de un código de barras que se posiciona delante del escáner, p. ej., un código de barras en un recipiente de muestra y/o en una membrana flexible. Tales lectores de código de barras están disponibles comercialmente (p. ej. de Adafruit). Además, es posible que un lector de código de barras pueda adicionalmente ser modificado o controlado para ser capaz de tomar una imagen fotográfica (es decir, para actuar como cámara), p. ej., al controlar el sensor de obtención de imágenes. Puede ser deseable obtener una imagen fotográfica de una muestra tras la aplicación de calor o enfriamiento en un dispositivo de la invención, para proporcionar un registro del tratamiento.

Un dispositivo según la invención puede comprender al menos un módulo RFID. Un módulo RFID puede ser capaz de detectar la presencia de una etiqueta RFID en un recipiente de muestra y/o en una membrana flexible.

Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un método para calentar o enfriar una muestra comprendida dentro de un recipiente, el método comprende contactar en dicho recipiente con uno o más de una pluralidad de miembros, en donde dicho uno o más de la pluralidad de miembros en contacto con dicho recipiente proporciona una fuente de energía calorífica al recipiente para calentar la muestra contenida en el mismo o conduce energía calorífica desde el recipiente para enfriar la muestra contenida en el mismo, en donde cada uno de la pluralidad de miembros se predispone hacia una posición de reposo y son movibles independientemente relativamente entre sí contra dicha predisposición a una posición, en donde la pluralidad de miembros se proporcionan en un plano y alineados perpendiculares al plano, y en donde la pluralidad de miembros se proporcionan (i) en un plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra o recipiente de muestras, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineado verticalmente con respecto al plano horizontal, o (ii) en un plano vertical contra el que se puede colocar una muestra, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineado horizontalmente con respecto al plano vertical.

El método del segundo aspecto de la presente invención puede ser realizado usando un dispositivo según el primer aspecto de la presente invención. El dispositivo puede comprender cualquiera o todos los rasgos del primer aspecto de la presente invención como se desea o sea apropiado.

En algunas realizaciones el método puede comprender descongelar una muestra congelada como se define previamente contenida dentro de un recipiente. En otras realizaciones el método puede comprender congelar una muestra contenida dentro de un recipiente. En tales realizaciones, el método puede comprender criopreservar una muestra contenida dentro de dicho recipiente.

El método puede comprender calentar o enfriar una muestra que comprende material biológico, p. ej., una muestra celular, como se ha definido previamente.

El método puede comprender calentar o enfriar la muestra a una temperatura diferente al recipiente dentro del que está contenida la muestra. Por ejemplo, el método puede comprender calentar una pared externa del recipiente a una primera temperatura mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente en una segunda temperatura más baja. Como alternativa, el método puede comprender enfriar una pared externa del recipiente a una primera temperatura mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente en una segunda temperatura más alta.

Para calentar o descongelar una muestra biológica, el método puede comprender calentar una pared externa del recipiente a una temperatura por encima de 37°C, que puede ser al menos 40°C, 50°C, 60°C, o 70°C, por ejemplo, mientras se mantiene la temperaturas de pared interna a o por debajo de 37°C. De esta manera el método puede permitir a una muestra descongelarse o calentarse más rápidamente debido a la mayor energía calorífica que se suministra a la muestra, mientras simultáneamente se asegura que la muestra permanece a una temperatura segura (p. ej. menor o igual a 37°C) por encima de la que se puede dañar irreparablemente.

El método puede comprender adicionalmente monitorizar una o más características de los miembros, y/o la muestra, y/o el recipiente dentro del que está contenida la muestra, p. ej., temperatura (particularmente usando uno o más sensores de temperatura). En algunas realizaciones el método puede comprender ajustar el perfil de calentamiento/enfriamiento y/o la agitación proporcionada en respuesta a las características monitorizadas.

- 5 La/s característica/s de los miembros de control de temperatura, y/o la muestra, y/o el recipiente dentro del que está contenida la muestra puede ser monitorizado usando uno o más sensores. El uno o más sensores pueden comprender uno o más sensores de temperatura y el método puede comprender usar el uno o más sensores de temperatura para monitorizar la temperatura de uno o más de los miembros, y/o la muestra, o al menos una o más regiones dentro de la muestra, y/o la temperatura del recipiente dentro del que está contenida la muestra, o al menos una o más regiones dentro del recipiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones el método puede comprender usar uno o más sensores de temperatura para monitorizar la temperatura de al menos una parte de una pared del recipiente, que puede ser una pared interior o exterior. El método puede comprender monitorizar la temperatura de ambos de la muestra y el recipiente. En algunas realizaciones el método puede comprender variar adicionalmente el perfil de calentamiento y/o la agitación proporcionada al, por ejemplo, aumentar el efecto de calentamiento o agitación en áreas que se determinan para tener una temperatura baja (con respecto al objetivo de temperatura a la que se va a calentar la muestra), o por el contrario disminuir el efecto de calentamiento o agitación en áreas que se determinan para tener una temperatura más cerca del objetivo de temperatura a la que se va a calentar la muestra, es decir, en aquellas áreas que se han descongelado más rápido.

- 20 En realizaciones adicionales el método puede comprender usar uno o más sensores para monitorizar características estructurales de la muestra. Por ejemplo, en algunas realizaciones el método puede comprender usar uno o más sensores estructurales para determinar la fracción de hielo de la muestra. En realizaciones en donde el método comprende calentar/descongelar una muestra, el uno o más sensores estructurales se pueden usar para monitorizar los cambios en la fracción de hielo de la muestra conforme se descongela/calienta. El método puede comprender además variar el perfil de calentamiento y/o la agitación proporcionada al, por ejemplo, aumentar el efecto de calentamiento o agitación en áreas que tienen una fracción de hielo alta, o por el contrario disminuir el efecto de calentamiento o agitación en áreas que tienen una fracción de hielo baja, es decir, en aquellas áreas que se han descongelado más rápido. Por ejemplo, la agitación se puede cambiar cuando una fracción de hielo particular se determina que esté presente en la muestra, p. ej., cuando la muestra es menor de 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% hielo en volumen, o particularmente, en donde menos del 99, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5% del agua en la muestra es hielo.

En algunas realizaciones el método puede comprender usar dos o más tipos diferentes de sensor para monitorizar dos o más características diferentes de la muestra, recipiente de muestras o los miembros.

- 35 Cada uno de la pluralidad de miembros puede ser movable independientemente entre sí contra dicha predisposición al aplicar una fuerza en al menos una parte del miembro. Como se indica anteriormente, el recipiente recibe el contacto de uno o más de una pluralidad de miembros en el método de la invención. En este sentido, el recipiente puede únicamente contactar en una parte de la pluralidad de miembros que están presentes. En tales realizaciones únicamente aquellos miembros que se llevan hasta el contacto con el recipiente se pueden mover con respecto a los miembros restantes contra la predisposición, estando los miembros restantes retenidos en la posición de reposo. Por ejemplo, en algunas realizaciones el método puede comprender contactar en el recipiente (que comprende la muestra) con al menos el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, o 75% de los miembros presentes, p. ej., en un dispositivo de la invención. El número de miembros llevados hasta el contacto con el recipiente será dependiente del tamaño del propio recipiente y el número de miembros. Donde un recipiente de muestra es de igual tamaño a los miembros presentes (p. ej. en un dispositivo de la invención), el método puede comprender contactar en el recipiente con cada uno de la pluralidad de miembros.

- 45 En algunas realizaciones el método puede comprender contactar en el recipiente con uno o más de la pluralidad de miembros al colocar el recipiente encima de uno o más de los miembros. La pluralidad de miembros se pueden proporcionar en un único plano horizontal, en tales realizaciones, aquellos miembros en contacto con el recipiente se mueven contra su predisposición bajo el peso del recipiente y/o la muestra contenida en el mismo.

- 50 En realizaciones adicionales el método puede comprender contactar en el recipiente con uno o más de la pluralidad de miembros al colocar el recipiente en una relación de tope contra uno o más de los miembros. La pluralidad de miembros se pueden proporcionar en un plano que en algunas realizaciones puede comprender un plano sustancialmente vertical. En tales realizaciones, aquellos miembros en contacto con el recipiente se mueven contra su predisposición por medio del tope del recipiente con el uno o más miembros.

- 55 En algunas realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente entre dos o más planos de miembros. Por ejemplo, en algunas realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente entre dos planos sustancialmente horizontales de miembros. En tales realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente encima de un primer plano horizontal de miembros, y posteriormente colocar un segundo plano horizontal de miembros sobre una superficie opuesta del recipiente al primer plano horizontal de miembros. De esta manera, el método de la invención proporciona medios para calentar o enfriar dos superficies opuestas de la muestra.

En realizaciones adicionales el método puede comprender colocar el recipiente entre dos planos sustancialmente verticales de miembros. En tales realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente en una relación de tope con ambos de un primer plano vertical de miembros y un segundo plano vertical de miembros. De nuevo, al colocar el recipiente entre los dos planos de miembros de esta manera, el método proporciona medios para calentar o enfriar dos superficies opuestas de la muestra pero en una orientación diferente a la configuración horizontal que se ha presentado anteriormente.

En algunas realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente en un rebaje sustancialmente tubular formado por dos o más de la pluralidad de miembros, con los miembros rodeando el recipiente y las superficies de contacto en muestra de los dos o más miembros que definen las paredes/superficies del rebaje. Por ejemplo, en algunas realizaciones el método puede comprender colocar el recipiente en un rebaje que es de sección transversal en forma sustancialmente cilíndrica, triangular, cuadrada, rectangular u otra poligonal, que puede ser complementaria o no a la forma y la configuración de una muestra o recipiente de muestras.

En algunas realizaciones el método puede comprender aplicar una fuerza adicional sobre una superficie de la muestra. La fuerza se puede aplicar para aumentar la medida a la que uno o más de los miembros se mueven contra su predisposición. Esto se puede hacer para asegurar un perfil de calentamiento/enfriamiento uniforme a través de la muestra y/o para conformar la muestra durante calentando o enfriando. Por ejemplo, en tales realizaciones, se puede aplicar una fuerza a la muestra de manera que aquellos miembros ya en contacto con la muestra son empujados aún más contra su predisposición, permitiendo de ese modo que miembros que de otro modo no estarían en contacto con una superficie de la muestra entren en contacto con la muestra. Esto puede ser particularmente útil en realizaciones en donde el método comprende calentar o enfriar una muestra en un plano horizontal o sustancialmente horizontal de miembros, en donde el peso de la muestra no es suficiente para mover uno o más de los miembros contra su predisposición. La fuerza puede ser aplicada a al menos una parte de una superficie de la muestra. En realizaciones preferidas la fuerza se aplica a una superficie opuesta de la muestra en contacto con uno o más de los miembros. El método puede comprender usar un componente adicional, tal como una placa, que puede ser una placa plana, y colocar el componente adicional sobre una superficie de la muestra a fin de aplicar la fuerza adicional. En algunas realizaciones, tales como aquellas en donde el método comprende calentar o enfriar una muestra en un plano horizontal o sustancialmente horizontal de miembros, el peso del componente adicional puede proporcionar la fuerza adicional. Como alternativa, el componente adicional puede adicionalmente ser sostenido en posición contra una superficie de la muestra. El componente adicional puede comprender una tapa o cubierta que es movable a una posición en donde suprayace a uno o más de los miembros, que cuando están en esta posición puede proporcionar la fuerza adicional sobre una superficie de la muestra. El componente adicional puede comprender por sí mismo o ser conectado a uno o más miembros de calentamiento y/o enfriamiento, en realizaciones que el componente adicional está en una placa sustancialmente plana se puede conectar o comprender un plano o miembros.

En algunas realizaciones el método puede comprender controlar el funcionamiento de al menos uno de la pluralidad de miembros, o al menos un grupo de miembros independientemente de cada uno de los otros miembros o grupos de miembros. Por ejemplo, en realizaciones en donde el método comprende usar miembros para calentar o descongelar una muestra, el método puede comprender controlar independientemente la energía calorífica trasferida a cada miembro, o grupo de miembros, por medio de la una o más fuentes de calor/elementos de calentamiento.

En realizaciones en donde el método comprende enfriar una muestra, el método puede comprender controlar la temperatura de uno o más de los miembros, o grupos de miembros, independientemente para controlar la medida a la que la energía calorífica dentro de una sección o secciones de la muestra o muestras es trasferida a los miembros. Por ejemplo, donde una sección o secciones de la muestra o muestras van a ser enfriadas más rápidamente que otra sección/es, la temperatura del miembro o miembros correspondientes en contacto con la primera sección o secciones se puede reducir con respecto a cada uno de los miembros restantes o grupos de miembros.

De esta manera, el método permite calentar o enfriar de manera diferencial la muestra o muestras espacialmente al elegir la sección o secciones de la muestra o muestras que son calentadas/enfriadas, en donde la sección o secciones pueden estar separadas entre sí. Esto es particularmente ventajoso en realizaciones en donde la muestra o muestras se dimensionan de manera que únicamente una parte de los miembros están en contacto con la/s muestra/s durante el proceso de calentamiento o enfriamiento. En tales realizaciones, el método comprende elegir calentar/enfriar únicamente aquellos miembros o grupos de miembros que están en contacto con la muestra/s o recipiente de muestras.

En algunas realizaciones el método comprende calentar o enfriar diversas regiones de una única muestra de manera diferencial, o ciertamente cada una de una pluralidad de muestras diferentes de manera diferencial. Esto es particularmente ventajoso, por ejemplo, en realizaciones en donde puede ser únicamente necesario calentar/enfriar la parte del recipiente dentro de la que está contenida la/s muestra/s.

En realizaciones adicionales el método puede comprender calentar o enfriar temporalmente de manera diferencial una muestra o muestras. Por ejemplo, en realizaciones en donde el método comprende calentar la muestra, el método puede comprender controlar independientemente cuándo y en qué medida se transfiere energía calorífica a cada miembro, o grupo de miembros, por medio de la una o más fuentes de calor/elementos de calentamiento. De esta manera, el método proporciona una manera para calentar diferentes secciones de la muestra o muestras en diferentes

- momentos. En realizaciones en donde el método comprende enfriar una muestra o muestras usando miembros de enfriamiento, el método puede comprender además controlar la temperatura de uno o más de los miembros, o grupos de miembros, independientemente para controlar cuándo y en qué medida energía calorífica dentro de una sección o secciones de la muestra o muestras se trasfiere a los miembros. Por ejemplo, el método puede comprender variar la temperatura de uno o más de los miembros o grupos de miembros a lo largo del tiempo para variar temporalmente la medida a la que energía calorífica dentro de una sección o secciones de la muestra o muestras se trasfiere a dichos miembros.
- En algunas realizaciones, el método puede comprender controlar en qué medida al menos 1, o al menos 2, o al menos 3, o al menos 4, o al menos 5, o al menos 6, o al menos 7, o al menos 8, o al menos 9 o al menos 10 regiones discretas de una muestra pueden ser calentadas o enfriadas independientemente. En algunas realizaciones el método puede comprender variar temporalmente en qué medida se pueden calentar o enfriar la al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 regiones discretas de una muestra, siendo la variación temporal del calentamiento o enfriamiento de cada región discreta independiente de las regiones restantes.
- En algunas realizaciones el método puede comprender agitar adicionalmente la muestra. La agitación de la muestra puede implicar hacer vibrar, sacudir, remover, rotar, rodar, apretar, desplazar, punzar o flexionar la muestra, por ejemplo. La agitación puede ser variada temporalmente. Por ejemplo, la agitación puede ser realizada a una frecuencia y/o amplitud particulares y/o durante un periodo de tiempo particular, p. ej., desde al menos 10, 20, 30, 40 o 50 segundos a al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 minutos. La agitación particular seleccionada para una muestra dada dependerá de la muestra que se proporciona inicialmente, es decir, de características físicas de la muestra y del tipo/volumen de recipiente y/o el volumen de material de muestra y opcionalmente de la conductividad térmica del propio recipiente. Como alternativa o adicionalmente, el recipiente, p. ej., su volumen y geometría dictarán la agitación requerida. En algunas realizaciones, en donde el recipiente es un vial o tubo, se puede adoptar agitación orbital y en otras realizaciones, donde el recipiente es una bolsa, se puede adoptar apretar, desplazar, punzar y/o flexionar.
- En algunas realizaciones la agitación puede ser variada espacialmente. Por ejemplo, diferentes secciones o regiones en la muestra pueden ser agitadas en mayor o menor medida que otras secciones o regiones de la muestra.
- En algunas realizaciones el método puede comprender calentar o enfriar una muestra comprendida dentro de una bolsa u otro recipiente flexible, en tales realizaciones, el método puede comprender calentar o enfriar la muestra al colocar la bolsa u otro recipiente flexible encima de un único plano de miembros o entre dos planos de miembros. En realizaciones preferidas actualmente el método comprende calentar o enfriar una muestra contenida dentro de una bolsa u otro recipiente flexible al colocar el recipiente entre dos planos horizontales de miembros.
- El método puede comprender calentar o enfriar una muestra comprendida dentro de un vial. En tales realizaciones, el método puede comprender calentar o enfriar la muestra al colocar el vial entre dos planos de miembros. En realizaciones preferidas actualmente el método comprende calentar o enfriar una muestra comprendida dentro de un vial al colocar el recipiente entre dos planos verticales de miembros.
- Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un dispositivo según el primer aspecto de la invención para calentar o descongelar una muestra.
- Según un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un dispositivo según el primer aspecto de la presente invención para enfriar o congelar una muestra.
- Descripción detallada de la invención
- A fin de poder entender más claramente la invención ahora se describirán realizaciones de la misma, a modo de ejemplo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, de los que:
- la Figura 1 es una vista lateral en sección transversal de una parte de una primera realización de un dispositivo según la invención;
 - la Figura 2 es una vista lateral adicional en sección transversal del dispositivo de la figura 1;
 - la Figura 3 es una vista lateral en sección transversal de una variante del dispositivo mostrado en las figuras 1 y 2;
 - la Figura 4 es una vista lateral en sección transversal de una segunda realización de un dispositivo según la invención;
 - la Figura 5 es una vista lateral en sección transversal de una tercera realización de un dispositivo según la invención;
 - la Figura 6 es una vista en perspectiva de una realización adicional de la presente invención;

- la Figura 7 es una vista en perspectiva adicional de una realización adicional de un dispositivo según la presente invención;
- la Figura 8 es una vista en perspectiva adicional del dispositivo de la figura 7;
- la Figura 9 muestra un prototipo de dispositivo de la invención que comprende sensores de temperatura superior e inferior y una cubierta de EVA para proteger el dispositivo contra la contaminación;
- las Figuras 10A-D son una serie de vistas en perspectiva de un dispositivo según incluso una realización adicional de la invención en diferentes fases de ensamblaje y desde ángulos diferentes;
- la Figura 11 es una vista en perspectiva de parte de una realización adicional de un dispositivo según un aspecto de la invención;
- la Figura 12 muestra un agitador oscilante limitado por fuerza que se puede incorporar en un dispositivo según la invención;
- la Figura 13 es una gráfica que muestra una comparación de la eficacia de métodos de la invención en comparación con técnicas anteriores;
- la Figura 14 es una gráfica adicional que muestra una comparación de la eficacia de métodos de la invención en comparación con técnicas anteriores;
- la Figura 15 muestra una comparación entre usar el prototipo de dispositivo de la invención (nombrado descongelador de bolsa beta) para descongelar una muestra celular congelada, en comparación con un sistema Plasmatherm (Barkley), que usa vejigas que se rellenan de fluido desde un depósito por debajo que bombea agua alrededor para descongelar muestras en bolsa;
- la Figura 16 muestra los resultados de descongelar volúmenes de 10 ml y 20 ml de células T usando tanto un baño de agua como el prototipo de dispositivo de la invención (se le hace referencia como "Por Descongelación". No se vio diferencia significativa en el % de recuperación viable de células entre los dos volúmenes y los dos dispositivos; y
- la Figura 17 muestra la viabilidad celular de hepatocitos descongelados usando un prototipo de dispositivo de la invención.

La figura 1 ilustra una parte de una primera realización de un dispositivo 2 de la invención. El dispositivo comprende un dispositivo de calentamiento 2 que comprende una placa de calentamiento integral 4, y una serie de miembros en forma de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" que son movibles independientemente con respecto a la placa de calentamiento 4 en la dirección de las flechas 20, 20', 20", respectivamente. Se debe entender que la figura 1 ilustra una parte del dispositivo de calentamiento 2 únicamente. El dispositivo de calentamiento 2 puede comprender cualquier número de miembros de calentamiento adicionales (véase la figura 2).

Cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" comprende una superficie de contacto en muestra 8, 8', 8" que rodea medios de predisposición en forma de respectivos miembros resilientes 10, 10', 10" que predisponen sus respectivos miembros 6, 6', 6" a la posición ilustrada por los miembros de calentamiento 6 y 6'. Cada uno de los miembros 6, 6', 6" es movable contra esta predisposición al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto 8, 8', 8" que, por ejemplo, se puede proporcionar al tender un objeto encima de los miembros 6, 6', 6". Esto se ilustra mediante la posición del miembro de calentamiento 6". Adicionalmente, cada miembro de calentamiento 6, 6', 6" se provee de un miembro de soporte 12, 12', 12" que controla la medida a la que el respectivo miembro de calentamiento 6, 6', 6" se puede mover contra la predisposición proporcionada por los miembros resilientes 10, 10', 10". Esto es para asegurar que los miembros de calentamiento 6, 6', 6" permanecen físicamente separados de la placa de calentamiento 4.

La placa de calentamiento 4 comprende una placa de base 14 y una serie de paredes que se extienden hacia arriba 16, 16', 16", 16''' que forman una serie de pozos 18, 18', 18" en la placa de calentamiento 4 dentro de la que se ubican los miembros de calentamiento 6, 6', 6", en uso. Como se ilustra, los miembros de calentamiento 6, 6', 6" se pueden mover en dirección vertical a lo largo de los pozos 18, 18', 18" contra la predisposición proporcionada por los miembros resilientes 10, 10', 10". Al proporcionar pozos 18, 18', 18" en la placa de calentamiento 4, esto asegura que cada miembro de calentamiento 6, 6', 6" es rodeado sustancialmente por la placa de calentamiento 4 aumentando la tasa de transferencia de calor desde la placa 4 a los miembros 6, 6', 6", en uso.

Las figuras 1 y 2 ilustran una placa de calentamiento 4 que comprende una placa de base 14 y una serie de paredes que se extienden hacia arriba 16, 16', 16", 16'''. En algunas realizaciones la placa de base 14 y las paredes que se extienden hacia arriba 16, 16', 16", 16''' pueden ser componentes separados, pero preferiblemente se forman integralmente para formar la placa de calentamiento 4. En realizaciones en donde los componentes de la placa de calentamiento 4 se forman integralmente, la placa 4 se puede formar a través de extrusión o a través de deposición de un material dado en un molde para formar una placa de calentamiento singular 4.

Aunque no se muestra en las figuras 1 y 2, la placa de calentamiento 4 se puede conectar a un suministro de energía. En uso, el suministro de energía puede suministrar una corriente eléctrica hacia o a través de la placa de calentamiento 4 que posteriormente puede aumentar de temperatura por medio de calentamiento resistivo u otros medios equivalentes. Como alternativa, la placa de calentamiento 4 se puede calentar por medio de una fuente de calor externa, tal como una llama abierta o algo semejante.

El uso operacional de una serie de realizaciones de la invención se ilustra en las figuras 2 a 5. Donde componentes de realizaciones diferentes son sustancialmente idénticos, se han usado numerales de referencia semejantes.

La figura 2 es una vista en sección transversal de la realización del dispositivo de calentamiento 2 mostrado en la figura 1 que ilustra cómo se puede usar el dispositivo 2 para calentar/descongelar una muestra ubicada dentro de un recipiente flexible en forma de bolsa 22.

A fin de transferir energía calorífica en última instancia a la muestra dentro de la bolsa 22, primero se aumenta la temperatura de la propia placa de calentamiento 4. Esto se puede lograr, como se ha descrito anteriormente a través de calentamiento resistivo al pasar una corriente eléctrica a través de la placa de calentamiento 4, o al someter la placa 4 a una fuente de calor externa, tal como una llama abierta, por ejemplo. Una vez la placa de calentamiento 4 está a mayor temperatura con respecto a la temperatura ambiente de sus alrededores, se transfiere energía calorífica a cada uno de los miembros de calentamiento 6 a través de la holgura entre la placa 4 y los miembros 6. Esto puede ocurrir por medio de conducción a través o convección de moléculas de aire dentro de la propia holgura, o a través de la placa de calentamiento 4 que irradia calor que posteriormente es absorbido por los miembros de calentamiento 6. La temperatura de los miembros de calentamiento 6 aumenta de ese modo y a través de contacto con la bolsa 22, posteriormente se transfiere energía calorífica a la muestra a fin de calentar o descongelar la muestra.

Como se muestra, la bolsa 22 comprende una superficie exterior ondulada que se puede haber formado debido a flexión de la bolsa durante la congelación de la muestra. En uso, la bolsa 22 se posa a través de los miembros de calentamiento 6 y el peso de la bolsa 22 y la muestra contenida en el mismo es suficiente para mover los miembros 6 contra la predisposición proporcionada por sus respectivos medios de predisposición (que en esta realización comprenden miembros resilientes como se muestra en la figura 1). Al hacer cada uno de los miembros de calentamiento 6 movable independientemente con respecto a la placa de calentamiento 4, los miembros 6 pueden conformarse a la superficie ondulada de la bolsa 22 asegurando el contacto entre los miembros de calentamiento 6 y la bolsa 22 a lo largo de toda la longitud de la bolsa 22. De esta manera, la transferencia de calor desde el dispositivo de calentamiento 2 a la muestra dentro de la bolsa 22 se puede hacer sustancialmente uniforme a través de toda la bolsa 22.

La figura 3 ilustra el uso operacional de una variante de un dispositivo de calentamiento 2 de la invención que muestra cómo se puede usar el dispositivo 2 para calentar/descongelar una muestra ubicada dentro de un recipiente flexible en forma de bolsa 22.

La figura 3 ilustra realizaciones en donde el dispositivo 2 comprende adicionalmente medios para aplicar una fuerza adicional a los miembros 6 en forma de tapa o cubierta 24 que cubre uno o más de los miembros de calentamiento 6. Como se muestra, en uso, la tapa 24 puede contactar en una superficie opuesta de la muestra 22 a fin de aumentar la fuerza que actúa hacia abajo sobre los miembros de calentamiento 6. Realizaciones de este tipo pueden ser particularmente útiles en casos donde el peso de la muestra 22 no es suficientemente grande como para comprimir suficientemente los miembros resilientes 10 dentro de los miembros de calentamiento 6 y como resultado muchos de los miembros de calentamiento pueden no contactar en una parte de la superficie de la muestra 22. La tapa 24 por lo tanto se emplea para proporcionar una fuerza suficientemente grande de manera que una proporción significativa de los miembros de calentamiento 6 estén en contacto con la muestra 22 en uso.

La figura 4 ilustra el uso operacional de una segunda realización de un dispositivo de calentamiento 102 de la invención que muestra cómo se puede usar el dispositivo 102 para calentar/descongelar una muestra ubicada dentro de un recipiente flexible en forma de bolsa 122.

El dispositivo de calentamiento 102 es similar al dispositivo 2 mostrado en las figuras 1 a 3 en que también comprende una placa de calentamiento 104 que tiene una serie de pozos que cada uno contiene un miembro de calentamiento 106. Es más, como con el dispositivo de calentamiento 2, los miembros de calentamiento 106 son movibles cada uno independientemente con respecto a la placa de calentamiento 104 de la misma manera que los miembros de calentamiento 6 son movibles con respecto a la placa de calentamiento 4 y por lo tanto se conforman a la forma de la bolsa 122 cuando la bolsa 122 se coloca encima de los miembros de calentamiento 106.

El dispositivo de calentamiento 102 difiere del dispositivo 2 en que también comprende una placa de calentamiento secundaria 154. La placa de calentamiento secundaria 154 es sustancialmente idéntica a la placa de calentamiento 104 en que también comprende una serie de pozos que cada uno contiene un miembro de calentamiento 156. De nuevo, los miembros de calentamiento 156 son movibles dentro de dichos pozos y se predisponen a una primera posición y movibles desde la primera posición al aplicar una fuerza al propio miembro 156. En uso, la placa de calentamiento 154 se tiende encima de la bolsa 122 de manera que los miembros de calentamiento 156 se llevan a una relación de tope con una superficie opuesta de la bolsa 122 a los miembros de calentamiento 106. En este caso,

el tope entre los miembros de calentamiento 156 y la superficie de la bolsa 122 actúa para mover los miembros 156 contra su respectiva predisposición de manera que los miembros de calentamiento 156 se conforman a la forma de la superficie opuesta de la bolsa 122. De esta manera, el dispositivo 102 proporciona medios para calentar dos lados opuestos de una muestra de manera uniforme. En una variante de la realización de la figura 4, la placa de calentamiento secundaria 154 también puede actuar como medios para aplicar una fuerza adicional a la bolsa 122 (o cualquier otra muestra).

La figura 5 ilustra el uso operacional de una tercera realización de un dispositivo de calentamiento 202 de la invención que muestra cómo se puede usar el dispositivo 202 para calentar/descongelar una muestra ubicada dentro de un recipiente en forma del vial 222.

Como con el dispositivo de calentamiento 102 mostrado en la figura 4, el dispositivo 202 comprende una pareja de placas de calentamiento 204, 254 que cada una comprende una pluralidad de miembros de calentamiento 206, 256 movibles independientemente a lo largo de pozos individuales dentro de la propia placa de calentamiento 204, 254. El dispositivo de calentamiento 202 difiere del dispositivo 102 en que se puede usar en una orientación vertical, como se muestra. Esto es particularmente beneficioso en casos por los que la muestra puede estar dentro de un recipiente, tal como el vial 222, que tiene que permanecer erguida en todo momento o ciertamente donde la propia muestra tiene que permanecer en cierta orientación.

Las placas de calentamiento 204, 254 son sustancialmente idénticas a la placa de calentamiento 154 del dispositivo de calentamiento 102 en que los respectivos miembros de calentamiento 206, 256 se llevan una relación de tope con una superficie del vial 222, en lugar de colocar el vial 222 encima de los miembros 206, 256. El tope entre los miembros de calentamiento 206, 256 y las respectivas superficies del vial 222 actúa para mover los miembros 206, 256 contra su predisposición de manera que los miembros de calentamiento 206, 256 se conforman a la forma de las respectivas superficies del vial 222. De esta manera, el dispositivo 202 proporciona medios para calentar dos lados opuestos de una muestra de manera uniforme que se proporciona en una orientación vertical.

En disposiciones alternativas, las placas de calentamiento 204, 254 pueden ser sustituidas por dos o más miembros que se disponen para formar un rebaje sustancialmente cilíndrico en el que se puede colocar un recipiente, que puede ser un vial 222 u otro recipiente cilíndrico, en lugar de entre las dos placas 204, 254 como se muestra. En algunas realizaciones el rebaje formado puede no ser cilíndrico, sino que puede comprender una sección transversal en forma sustancialmente triangular, cuadrada, rectangular u otra poligonal, que puede ser complementaria o no a la forma y la configuración de una muestra o recipiente de muestras colocados en el rebaje.

Es más, aunque las figuras 2 a 4, y la figura 5 se han tratado como dirigidas a calentar o enfriar muestras contenidas dentro de una bolsa 22, 122 o un vial 222, respectivamente, se debe entender que cualquiera de las realizaciones mostradas en estas figuras se puede usar para calentar o enfriar muestras dentro de una bolsa 22, 122 o dentro de un vial 222. Por ejemplo, cuando el dispositivo comprende lo mostrado en las figuras 2 y 3, la/s muestra/s pueden estar contenidas dentro de un vial 222 que comprende una tapa o cubierta en un extremo abierto del mismo para impedir fuga de la muestra desde el vial 222. En realizaciones tales como la mostrada en la figura 4, se debe entender que el dispositivo se puede usar para calentar o enfriar muestras contenidas dentro de una bolsa 22, 122 al colocar la bolsa entre las placas de calentamiento 204, 254 opuestas. Un dispositivo según la invención se puede usar para calentar o descongelar cualquier tipo de muestra. Sin embargo, la invención es particularmente idónea para casos en donde existe el requisito de que la muestra permanezca sin contaminar. Por ejemplo, la muestra puede ser material biológico o incluso productos alimentarios.

Las figuras 1 a 5 son vistas en sección transversal de realizaciones de los dispositivos 2, 102, 202 según la invención. Como tal, las figuras ilustran una única fila de miembros de calentamiento únicamente. Sin embargo, se tiene que entender que las muestras estarían contenidas dentro de un recipiente tridimensional. Por lo tanto, a fin de proporcionar una transferencia de calor uniforme a través de todo el recipiente, los miembros de calentamiento se pueden proporcionar en una serie de filas que forman un plano o matriz de miembros de calentamiento.

La figura 6 es una vista en perspectiva de un dispositivo de la invención. El dispositivo comprende un dispositivo de calentamiento 302 que comprende una placa de calentamiento integral (no visible), y una serie de filas de miembros de calentamiento 306. Cada uno de los miembros de calentamiento 306 dentro de las filas son movibles independientemente con respecto a la placa de calentamiento y comprenden una superficie de contacto en muestra 308 que rodea medios de predisposición en forma de respectivos miembros resilientes 310, cuyo funcionamiento se ha tratado anteriormente con referencia a la figura 1, en la figura 6, varios miembros de calentamiento han sido subidos manualmente para fines ilustrativos únicamente.

La placa de calentamiento comprende una placa de base (no visible) y una serie de paredes que se extienden hacia arriba 316 que forman una serie de pozos en la placa de calentamiento dentro de los que se ubican miembros de calentamiento 306. Como se ha tratado anteriormente, los miembros de calentamiento 306 se pueden mover en dirección vertical a lo largo de los pozos contra la predisposición proporcionada por miembros resilientes 310. Al proporcionar pozos en la placa de calentamiento, esto asegura que cada miembro de calentamiento 306 es rodeado sustancialmente por la placa de calentamiento aumentando la tasa de transferencia de calor desde la placa a los miembros 306, en uso.

En algunas realizaciones de los dispositivos de las figuras 1-6, los miembros de calentamiento 6, 6', 6", 106, 206, 306 pueden estar provistos de una membrana flexible que puede cubrir la superficie de contacto en muestra 8, 8', 8" y posicionarse, en uso, entre los miembros 6, 6', 6", 106, 206, 306 y la muestra 2, 122, 222 para impedir que contaminantes y/o partes de la muestra 2, 122, 222 caigan o se muevan entre espacios entre miembros de calentamiento 6, 6', 6", 106, 206 adyacentes. Una realización de esta membrana flexible se muestra en las figuras 7 y 8 como se trata más adelante.

Las figuras 7 y 8 son vistas en perspectiva adicionales de un dispositivo de la invención. El dispositivo mostrado es un dispositivo de calentamiento 402 que incluye una pluralidad de filas de miembros de calentamiento 406. Como se ha tratado anteriormente, las figuras 7 y 8 ilustran adicionalmente el uso de una membrana flexible 426 colocada sobre la parte superior de la pluralidad de filas de los miembros de calentamiento 406. La membrana flexible 426 se forma preferiblemente formada de un material térmicamente conductor, que puede ser silicona, caucho de látex, poliuretano, polietileno, resinas con base de metacrilato, EVA por ejemplo, y puede funcionar en uso para impedir que contaminantes o partes de una o más muestras o recipiente de muestras caigan o se muevan entre espacios entre miembros adyacentes 406. La membrana flexible se conecta típicamente a un bastidor o estructura de soporte que rodea los miembros de calentamiento 406. La membrana flexible 426 no está tensa de modo que la muestra es capaz de hacer contacto con los miembros de calentamiento 406 indirectamente a través de la hoja y para mantener contacto conforme los miembros de calentamiento se desvían bajo el peso de la muestra y/u otra fuerza aplicada. La membrana flexible 426 por lo tanto creará una depresión o efecto tipo cuenco debajo de la muestra en el que se recoge cualquier líquido que se derrama o se desecha conforme se descongela la muestra. Después de descongelar, la membrana 426 entera puede ser elevada del dispositivo con el líquido contenido en medio.

Las figuras 7 y 8 también ilustran un uso operacional de los miembros de calentamiento 406. En particular, la figura 7 muestra los miembros de calentamiento 406 en una posición de reposo sin fuerzas adicionales aplicadas a los mismos a fin de mover los miembros 406 contra su predisposición (como se ha descrito anteriormente). La figura 8, por otro lado, ilustra cómo se mueven aquellos miembros de calentamiento 406 en contacto con una muestra, en esta figura ilustrados por la mano de una persona que presiona hacia abajo sobre los miembros 406, contra la predisposición. Aquellos miembros de calentamiento 406 no en contacto con la muestra no se mueven contra su predisposición. De esta manera, los miembros de calentamiento se muestran para ser movibles independientemente a fin de conformarse a la forma de una muestra colocada sobre los mismos o en contra, dependiendo de la orientación del dispositivo 402 como conjunto, para proporcionar un perfil de calentamiento uniforme a través de la muestra, en uso.

Las realizaciones mostradas en los dibujos ilustran cada una un dispositivo y un método para usar dicho dispositivo para calentar o descongelar muestras. Sin embargo, se debe entender que el dispositivo de la invención no se limita a calentar y descongelar. En cambio, el dispositivo se puede usar para enfriar o congelar muestras también al configurar los miembros para retirar energía calorífica de una muestra a fin de reducir la temperatura de la muestra. Donde el dispositivo se usa para enfriar una muestra, se apreciará que las placas de calentamiento se podrían modificar para proporcionar una fuente de frío y en tales realizaciones a estas se les puede hacer referencia como placas de enfriamiento. A tales rasgos se les puede hacer referencia más generalmente como placas térmicas o elementos térmicos, especialmente en dispositivos que se pueden usar como alternativa para calentar o enfriar muestras.

Los dispositivos 2, 102, 202, 302, 402 pueden comprender adicionalmente medios para calentar (o enfriar) de manera diferencial la muestra, en lugar proporcionar un perfil de calentamiento uniforme como se muestra en estas figuras. Por ejemplo, cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', etc. o ciertamente grupos/planos de miembros de calentamiento pueden ser controlables independientemente a fin de variar el perfil de temperatura a través de los miembros. De esta manera, regiones específicas en la muestra se pueden calentar/enfriar a temperaturas diferentes según se requiera.

El calentamiento/enfriamiento diferencial de la muestra puede comprender adicionalmente o como alternativa variar el perfil de temperatura a través de los miembros temporalmente. De esta manera, la muestra, o regiones de la muestra se pueden calentar/enfriar en diferentes momentos.

Es más, los dispositivos 2, 102, 202, 302, 402 pueden comprender adicionalmente medios para agitar la muestra. Por ejemplo, cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', etc. o ciertamente grupos/planos de miembros de calentamiento puede funcionar para vibrar u oscilar a fin de agitar la muestra. Tales realizaciones son particularmente útiles donde el dispositivo 2, 102, 202, 302, 402 se está usando para calentar/descongelar una muestra. En algunas realizaciones el movimiento de los miembros 6, 6' etc. puede ser controlable independientemente a fin de variar el perfil de agitación a través de los miembros. De esta manera, regiones específicas en la muestra pueden ser agitadas en diferentes medidas como se requiera. La agitación de la muestra puede ser variada adicionalmente temporalmente. De esta manera, la muestra, o regiones de la muestra se pueden agitar en diferentes momentos.

Haciendo referencia de nuevo a las figuras 1 a 3, los miembros de soporte 12, 12', 12" de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" también pueden funcionar como medios de agitación o comprender unos de estos. Para provocar la agitación de los miembros de calentamiento 6, 6', 6", respectivos miembros de soporte 12, 12', 12" pueden ser oscilados verticalmente. Esta oscilación vertical de los miembros de soporte 12, 12', 12" puede provocar que los respectivos miembros resilientes 10, 10', 10" sean comprimidos o estirados (dependiendo de la dirección de

oscilación). Este estiramiento o compresión de los miembros resilientes 10, 10', 10" trasfiere el movimiento oscilatorio de los miembros de soporte 12, 12', 12" a respectivos miembros de calentamiento 6, 6', 6" para provocar agitación de una muestra, en uso.

En realizaciones alternativas los miembros de soporte 12, 12', 12" pueden soportar más de un miembro de calentamiento 6, 6', 6". Por ejemplo, un único miembro de soporte 12, 12', 12" puede soportar una pluralidad de miembros de calentamiento 6 a lo largo del pozo 18. En tales realizaciones, si los miembros de soporte 12, 12', 12" también funcionan como medios de agitación la oscilación de miembro de soporte 12, 12', 12" resulta en la oscilación de cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" a lo largo del pozo 18. En tales casos, la configuración proporciona medios para variar el perfil de agitación proporcionado por los miembros de calentamiento ya que cada fila de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" puede ser agitada en diferentes momentos a diferentes medidas.

En realizaciones adicionales cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" dentro del pozo 18 puede funcionar para agitar una muestra en una medida diferente. En realizaciones en donde cada uno de los miembros de calentamiento 6, 6', 6" dentro del pozo 18 es soportado por un único miembro de soporte 12, 12', 12", esta agitación diferencial se puede proporcionar al proporcionar miembros resilientes 10, 10', 10" en cada miembro 6, 6', 6" que comprenden diferentes constantes de resorte. Por ejemplo, al menos uno de los miembros resilientes 10, 10', 10" puede tener una constante de resorte más alta, es decir, requiere una mayor fuerza para comprimirse o estirarse que miembros resilientes con menor constante de resorte. En tales casos, el miembro de calentamiento 6, 6', 6" que comprende un miembro resiliente 10, 10', 10" que tiene mayor constante de resorte se agitará en mayor medida que los restantes miembros de calentamiento cuando el miembro de soporte oscila, mientras que los otros miembros de calentamiento dentro de esa fila, es decir, aquellos con miembros resilientes que tienen menor constante de resorte, serán agitados en menor medida. Esto se debe al hecho de que miembros resilientes que tienen mayor constante de resorte se comprimirán/estirarán en menor medida al mover el miembro de soporte 12, 12', 12" y por tanto transferirán energía al miembro de calentamiento 6, 6', 6" más fácilmente que miembros resilientes con una constante de resorte baja donde la energía se puede disipar debido a mayor compresión/estiramiento del miembro resiliente. De esta manera, se pueden elegir miembros de calentamiento específicos 6, 6', 6" para comprender miembros resilientes 12, 12', 12" que tienen mayor constante de resorte para definir posiciones o miembros individuales en el dispositivo que tienen un mayor efecto de agitación que otras posiciones/miembros.

La figura 9 ilustra una realización de un dispositivo 502 según un aspecto de la invención. El dispositivo 502 tiene un alojamiento 560 que incluye una base 562 y una tapa o cubierta 564 conectada de manera pivotante a la base. Una placa de calentamiento y una pluralidad de miembros de calentamiento (no visible) se alojan dentro de la base junto con una unidad de suministro de energía y electrónica de control (tampoco visible). La electrónica de control incluye una pantalla de control 566 montada en una pared delantera de la base. La figura 9 muestra una membrana flexible 526 posicionada sobre miembros de calentamiento y una bolsa de muestra 522 en posición sobre la membrana. La membrana puede ser una cubierta de EVA similar a la membrana 426 descrita anteriormente en relación a las figuras 7 y 8. La tapa 564 incluye una placa superior 528 que presiona sobre la bolsa 522 cuando la tapa está cerrada para aumentar la fuerza que actúa en los miembros de calentamiento y así asegurar que una proporción significativa de los miembros de calentamiento están en contacto (indirectamente) con la bolsa. El dispositivo 502 incorpora un sensor de control de temperatura inferior 570 en la base y un sensor de control de temperatura superior 572 en la tapa. Un sensor de temperatura IR 574 también se ubica en la tapa.

En las realizaciones descritas anteriormente, los miembros resilientes 10, 310 se ubican dentro de sus respectivos miembros de calentamiento 306 y son operativos entre una pared superior del miembro y un miembro de soporte 12 para mantener los miembros de calentamiento espaciados de la placa de base 14 de la placa de calentamiento 4. En la realización que se muestra en la figura 6, el miembro resiliente 310 es en forma de material compresible de manera resiliente, aunque como se ha indicado previamente el miembro resiliente puede ser de cualquier forma adecuada y podría comprender un resorte, tal como un resorte de compresión. Las figuras 10A a 10D ilustran una realización alternativa de un dispositivo 602 para calentar y/o enfriar una muestra según un aspecto de la invención. Las figuras 10A a 10D muestran piezas del dispositivo en diversas fases de ensamblaje.

El dispositivo 602 es similar a las realizaciones descritas anteriormente y tiene una placa calentamiento/enfriamiento 604 que tiene una placa de base 614 y una pluralidad de paredes 616 que se extienden hacia arriba desde la placa de base para definir una serie de pozos 618 en la placa calentamiento/enfriamiento dentro de la que se ubican miembros de calentamiento/enfriamiento 606. Las paredes erectas 616 se alinean paralelas entre sí y espaciadas de modo que los pozos 618 son en forma de canales alargados, cada canal recibe una pluralidad de miembros de calentamiento/enfriamiento 606 alineados lado con lado en una fila. Los miembros de calentamiento/enfriamiento 606 son alargados y generalmente en forma de paralelepípedo rectangular, teniendo una pared superior 676, una pared inferior 678, y una pareja de paredes laterales opuestas 680, 682. Al menos la pared superior 676 y parte de las paredes laterales 680, 682 definen juntas la superficie de contacto 608. Los miembros de calentamiento/enfriamiento se alinean con las paredes laterales 680, 682 adyacentes a las paredes erectas 616 para transferencia de calor entre las paredes erectas de la placa de calentamiento/enfriamiento y los miembros de calentamiento/enfriamiento 606. Los otros lados de los miembros de calentamiento/enfriamiento 606 están abiertos para dejar un canal que se extiende a través de todos los miembros de calentamiento/enfriamiento en cada fila.

El dispositivo 602 difiere de realizaciones anteriores en que los miembros resilientes 610 son en forma de resortes helicoidales que actúan a compresión entre la placa de base 614 y la pared inferior 678 de su respectivo miembro de calentamiento/enfriamiento 606. En la placa de base 614 se proporciona un rebaje circular 684 debajo de cada miembro de calentamiento/enfriamiento 606 para ubicar un extremo inferior del resorte 610 y se puede proporcionar un rebaje similar en la pared inferior 678 de cada miembro de calentamiento/enfriamiento para ubicar el extremo superior la pared de resorte. Como alternativa, se pueden proporcionar salientes en la placa de base 614 y/o la pared inferior 678 de cada miembro de calentamiento/enfriamiento alrededor de los cuales se puede encajar el resorte para ubicar los extremos de los resortes. Los resortes 610 predisponen de manera resiliente el miembros de calentamiento/enfriamiento 606 a la posición de reposo y cada miembro de calentamiento/enfriamiento puede ser oprimido individualmente desde la posición de reposo contra la fuerza de resorte. Un miembro de soporte 612 en forma de barra alargada se extiende a través de todos los miembros de calentamiento/enfriamiento en cada fila. En uso, el miembro de soporte 612 se fija en posición adecuada respecto a los miembros de calentamiento/enfriamiento. El miembro de soporte 612 en esta realización se puede usar para impedir que se caigan los miembros calentamiento/enfriamiento, en caso de que el dispositivo 602 sea girado sobre su lado o sea invertido. El miembro de soporte 612 también se puede usar para impedir que los miembros de calentamiento/enfriamiento 606 sean presionados hasta contacto directo con la placa de base 614 de la placa de calentamiento/enfriamiento 604. En este caso, el miembro de soporte 612 se fija en posición adecuada donde se engancha con la pared superior 676 de un elemento de calentamiento/enfriamiento para impedir que la pared inferior 678 del elemento de calentamiento/enfriamiento toque la placa de base 614. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser ventajoso permitir que los miembros de calentamiento/enfriamiento contacten en la placa de base 614 en funcionamiento ya que esto proporciona buen contacto térmico.

Se apreciará que se pueden adoptar otras disposiciones para ubicar los resortes 610 y que los resortes se pueden enganchar con cualquier parte adecuada de los miembros de calentamiento/enfriamiento. Los resortes 610 se pueden hacer de material adecuado que incluye, sin limitación, metales tales como acero de resorte y similares. En realizaciones alternativas, los resortes 610 se pueden configurar de modo que impidan que los miembros de calentamiento/enfriamiento 606 se enganchen a la placa de base 614, en cuyo caso se podría omitir el miembro de soporte 612. Por ejemplo, la fuerza de resorte puede ser suficiente para mantener el miembro de calentamiento/enfriamiento fuera de la placa de base 614 en uso o los resortes se podrían configurar para unirse bobinados antes de que el miembro de calentamiento/enfriamiento toque la placa de base 614. Disposiciones de resorte similares a las ilustradas en las figuras 10A a 10D se pueden incorporar en los dispositivos de cualquiera de las realizaciones descritas en esta memoria.

Además de los miembros de calentamiento/enfriamiento individuales 6, 106, 206, 306, 406, 606 que se predisponen de manera resiliente, el bastidor u otra estructura de soporte en los se ubican que los miembros de calentamiento/enfriamiento pueden soportar de manera resiliente. Esto permite al dispositivo compensar un recipiente de muestra que está más distorsionado que lo que puede compensar la pluralidad de miembros de calentamiento/enfriamiento solos. La figura 11 ilustra una manera en la que esto se podría lograr.

La figura 11 muestra parte de un dispositivo 702 según un aspecto de la invención que comprende un elemento de calentamiento/enfriamiento 704 que tiene una placa de base 714 y paredes erectas 718 para definir pozos o cavidades en los que los miembros de calentamiento/enfriamiento 706. El elemento de calentamiento/enfriamiento 704 es soportado en cada esquina por medio de un resorte de compresión 786 (únicamente se muestra uno) y se puede desviar hacia abajo contra la predisposición de los resortes 786 en respuesta a una fuerza (p. ej. la presencia de una muestra/recipiente de muestras en la pluralidad de miembros). El elemento de calentamiento/enfriamiento 704 se puede desviar uniforme o irregularmente de modo que la placa de base 714 se puede abatir. Montar de manera resiliente el elemento de calentamiento/enfriamiento 704 u otra estructura de soporte en la que se montan los miembros de calentamiento/enfriamiento permite al dispositivo 702 compensar un recipiente de muestra que está más distorsionado que lo que puede compensar la pluralidad de miembros de calentamiento/enfriamiento movibles solos. En uso donde una bolsa de muestra se distorsiona altamente, el elemento de calentamiento/enfriamiento 704 se desvía para proporcionar un ajuste basto con los miembros de calentamiento/enfriamiento individuales permitiendo un ajuste fino para mantener los miembros de calentamiento/enfriamiento en contacto con un área superficial de la muestra tan grande como sea posible para calentamiento/enfriamiento uniforme. Típicamente, se espera que este rasgo sea de particular ventaja en dispositivos para descongelar muestras en bolsas desde congelado, donde la bolsa de muestra se ha congelado en una forma distorsionada.

Los medios de predisposición no tienen que ser resortes 786 sino que pueden adoptar cualquier forma adecuada tal como un material resiliente (espuma) y/o un resorte de gas, y se podría usar una combinación de diferente medios de predisposición. También se debe apreciar que se puede usar cualquier número adecuado de medios de predisposición, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 medios de predisposición. Se puede adoptar un montaje resiliente similar del elemento de calentamiento/enfriamiento 4, 714 u otra estructura de soporte para los elementos de calentamiento/enfriamiento en cualquiera de las realizaciones descritas en esta memoria.

La figura 12 ilustra una realización de un agitador 888 que se puede incorporar en un dispositivo 2, 102, 202, 302, 402, 502, 602, 702 según un aspecto de la invención.

El agitador 888 es un agitador limitado por fuerza que comprende un bastidor de soporte 890 en el que se monta un accionador 892 que impulsa un vástago rotatorio 894 en un movimiento rotatorio oscilatorio en vaivén. El movimiento oscilatorio en vaivén del vástago 894 es impartido a través de un resorte helicoidal 896 a una pareja de pasadores de agitador 898 montados de manera deslizante en el bastidor. Así, conforme oscila el vástago 894, se provoca que los pasadores de agitador 896 se muevan en vaivén en una dirección lineal. En uso, el agitador se puede posicionar de modo que los pasadores de agitador 898 contactan en una bolsa de muestra ubicada sobre los miembros de calentamiento/enfriamiento, a través de la cubierta de membrana flexible donde está presente.

La fuerza aplicada por el agitador 890 es limitada por el resorte 896 cuyos brazos se desvían si la fuerza aplicada a los pasadores de agitador supera cierto límite. Si hay resistencia al movimiento de los pasadores de agitador 898, dígame resultante de la muestra que está congelada, los brazos de resorte se desviarán de modo que los pasadores de agitador no sean impulsados. Por consiguiente, el agitador aliviado por resorte es capaz de aplicar fuerza a una muestra pero puede reducir la fuerza o el rendimiento dependiendo de la fracción de hielo presente dentro de una muestra. Típicamente, cuando hay presente una muestra congelada, el agitador aliviado por resorte no agitará la muestra. Esto puede ser ventajoso si una muestra se proporciona en un recipiente tal como una bolsa, que puede dañarse por agitación en un estado congelado. En realizaciones alternativas, los pasadores de agitador se pueden conectar funcionalmente a al menos algunos de los miembros de calentamiento/enfriamiento 6, 106, 206, 306, 406, 506, 606 de un dispositivo para provocar que los miembros de calentamiento/enfriamiento se muevan y agiten una muestra soportada en ellos. Los pasadores de agitador se podrían conectar con la placa de calentamiento/enfriamiento 4, 104, 154, 304, 354, 604, 704 o con uno o más miembros de soporte 12, 612, por ejemplo, o mediante cualquier otra disposición adecuada.

En algunas realizaciones de un dispositivo según un aspecto de la invención, puede ser ventajoso posicionar una muestra centradamente en la distribución de miembros de calentamiento/enfriamiento para calentar/enfriar. Donde la muestra es pequeña respecto al número global de miembros de calentamiento/enfriamiento presentes en la distribución, el dispositivo se puede adaptar de modo que únicamente se exponga un subconjunto o grupo de los miembros de calentamiento/enfriamiento sobre los que se puede colocar la muestra. Hay diversas maneras con las que se podría lograr esto. En una realización, la distribución global de miembros de calentamiento/enfriamiento se divide en dos o más grupos por uno o más miembro(s) divisor(es) que es/son movable(s) entre posiciones de funcionamiento y no funcionamiento. La disposición se configura de modo que cuando el/los miembro(s) divisor(es) está(n) en la posición operativa, forma(n) un bastidor que rodea un grupo o subconjunto de los miembros de calentamiento/enfriamiento que se pueden usar para calentar/enfriar una muestra, mientras que cuando los miembros divisores están en su posición inoperativa la distribución global de miembros de calentamiento/enfriamiento, o al menos un grupo más grande, están expuestos. Por ejemplo, en un dispositivo que tiene digamos 400 miembros de calentamiento/enfriamiento dispuestos en una distribución que comprende 20 filas de 20 miembros de calentamiento/enfriamiento, un grupo de digamos 100 miembros de calentamiento/enfriamiento dispuestos en 10 filas de 10 en el centro de la distribución puede estar separado de los miembros de calentamiento/enfriamiento que los rodean por uno o más miembros divisores móviles que se pueden subir y bajar. Cuando los miembros divisores se suben a una posición operativa, el grupo de miembros de calentamiento/enfriamiento en el centro de la distribución están expuestos dentro de un bastidor definido por los miembros divisores y se pueden usar al calentar/enfriar una pequeña muestra que se puede acomodar sobre el grupo. Sin embargo, cuando los miembros divisores se bajan a una posición inoperativa, el conjunto de la distribución de miembros de calentamiento/enfriamiento están expuestos y se pueden usar con una muestra más grande o con múltiples muestras.

Los miembros divisores pueden ser miembros de bastidor y pueden formar parte de la estructura de soporte para los miembros de calentamiento/enfriamiento. Donde únicamente un grupo de los miembros de calentamiento/enfriamiento están expuestos, el dispositivo se puede configurar de modo que únicamente los miembros de calentamiento/enfriamiento en el grupo se calientan/enfrían.

Donde una muestra que es calentada/enfriada en un subconjunto de los miembros de calentamiento/enfriamiento, una membrana flexible, tal como la membrana 426 descrita anteriormente con relación a las figuras 7 y 8, se puede conectar a los miembros divisores subidos que rodean el subconjunto. Esto permite el uso de una membrana flexible más pequeña que la que se necesitaría cuando la distribución global está expuesta para usar. Los miembros divisores forman así un bastidor alrededor del subconjunto. Se pueden proporcionar otras disposiciones de bastidor móvil que permiten formar un bastidor alrededor de uno o más subconjuntos de la distribución y/o alrededor de la distribución global.

Dispositivos según un aspecto de la invención pueden incorporar al menos un sistema de obtención de imágenes (no se muestra) para permitir identificación de muestra y/u obtención de imágenes tras calentamiento/enfriamiento de una muestra antes de la retirada. El sistema también se puede adaptar para identificar el uso de una membrana flexible correcta, cuando está presente. Este tipo de sistema de obtención de imágenes se puede colocar en cualquier ubicación adecuada dentro o sobre el dispositivo y particularmente se podría ubicar dentro o sobre la tapa o cubierta del dispositivo, particularmente sobre la superficie de la tapa o cubierta que en uso estará adyacente a la pluralidad de miembros. El sistema de obtención de imágenes puede comprender al menos un escáner de código de barras y/o cámara. Así, un único sistema de obtención de imágenes puede comprender un escáner de código de barras y una cámara, o un selección de estos componentes. Un experto en la técnica apreciará que si dentro del dispositivo hay presentes múltiples sistemas de obtención de imágenes, cada sistema de obtención de imágenes puede ser el mismo

(p. ej. puede comprender los mismos componentes) o diferentes (p. ej. puede comprender diferentes combinaciones de componentes).

Se podría usar un escáner de código de barras para detectar la presencia de un código de barras que se posiciona delante del escáner, p. ej., un código de barras en un recipiente de muestra y/o en una membrana flexible. Tales

5 lectores de código de barras están disponibles comercialmente (p. ej. de Adafruit). Además, es posible que un lector de código de barras pueda adicionalmente ser modificado o controlado para ser capaz de tomar una imagen fotográfica (es decir, para actuar como cámara), p. ej., al controlar el sensor de obtención de imágenes. Puede ser deseable obtener una imagen fotográfica de una muestra tras la aplicación de calor o enfriamiento en un dispositivo de la invención, para proporcionar un registro de la incubación.

10 También se puede incorporar al menos un módulo RFID en un dispositivo según un aspecto de la invención y se podría usar con o sin un sistema de obtención de imágenes. Un módulo RFID sería capaz de detectar la presencia de una etiqueta RFID en un recipiente de muestra y/o en una membrana flexible a usar con el dispositivo. Por ejemplo, cada membrana puede tener una etiqueta RFID que contiene información relativa al tipo y/o tamaño de la membrana y el

15 módulo RFID usado para interrogar la etiqueta RFID en una membrana flexible cuando se coloca sobre los miembros de calentamiento/enfriamiento para comprobar que se está usando una membrana flexible apropiada. En una realización donde la distribución de miembros de calentamiento/enfriamiento es divisible en uno o más grupos, se pueden proporcionar membranas dimensionadas diferentes dependiendo de si se está usando la distribución global o un pequeño subgrupo de los miembros de calentamiento/enfriamiento. Información relativa al tamaño de una membrana se puede registrar en la etiqueta RFID y el módulo RFID se podría usar para confirmar que se está usando

20 una membrana dimensionada apropiadamente. Por supuesto, otra información relevante se puede registrar en una etiqueta RFID dependiendo de los requisitos de cualquier aplicación dada.

Las figuras 13 y 14 ilustran resultados experimentales obtenidos usando un dispositivo de la presente invención. Los resultados mostrados son una comparación de una técnica anterior que implica sumergir una muestra congelada/preservada en un baño de agua en 37°C y el uso de un dispositivo de la presente invención como dispositivo

25 descongelador. La muestra descongelada en ambos casos comprendía una muestra biológica que contenía una pluralidad de células.

La figura 13 muestra el porcentaje de células recuperadas a través de la descongelación de una muestra usando un dispositivo de la presente invención ("Descongelador de bolsa beta"), e inmersión de una muestra en agua a 37°C ("Agua 37°C"). Como se muestra, el porcentaje de células recuperado en cada caso fue a grosso modo idéntico, dentro

30 de error estándar, a alrededor del 75%.

La figura 14 muestra el porcentaje de células proliferantes presentes en una muestra subsiguiente a descongelar la muestra usando un dispositivo de la presente invención ("Descongelador de bolsa beta"), e inmersión de una muestra en agua a 37°C ("Agua 37°C"). Como se muestra, el porcentaje de células proliferantes presentes en la muestra en cada caso fue a grosso modo idéntico, dentro de error estándar, a alrededor del 60-65%.

35 La figura 15 muestra el porcentaje de células proliferantes presentes en una muestra subsiguiente a descongelar de la muestra usando un dispositivo de la presente invención ("Descongelador de bolsa beta") y usando un dispositivo Plasmatherm (Barkey). Se midió la desviación típica para tres bolsas descongeladas, donde T pruebas para ambos ensayos no mostraron diferencia significativa.

La figura 16 muestra de manera similar que no hay diferencia significativa en % viable célula recuperación entre usando un baño de agua y un dispositivo de la presente invención ("Por Descongelación") para descongelar T células en volúmenes de 10 o 20 mls. Se llevaron a cabo tres réplicas de cada volumen en cada dispositivo. Las barras de error representan la desviación típica para 3 bolsas descongeladas, las células tenían una viabilidad > 95% en todas las condiciones. Se observó menor recuperación de bolsas de 10 ml comparadas con bolsas de 20 ml debido a pérdidas en la entubación. El valor P fue de 0,94 para 10 ml Por Descongelación y 0,22 para 20 ml Por Descongelación.

45 La figura 17 muestra los resultados obtenidos para probar la viabilidad de célula veinte cuatros horas tras la descongelación de hepatocitos criopreservados en criobolsas CS50 descongeladas usando un dispositivo de la invención. Los resultados muestran que se obtuvieron niveles de al menos el 70% de viabilidad. Se probaron cuatro muestras con códigos de bolsa B, C - D y E.

Los resultados experimentales obtenidos muestran que el dispositivo de la presente invención es al menos tan eficaz como técnicas de inmersión de técnica anterior cuando se usan como dispositivo descongelador. Una principal ventaja de la presente invención sobre tales técnicas anteriores es que el dispositivo es un dispositivo 'seco' y por lo tanto el riesgo de contaminación de la muestra se reduce enormemente cuando se elimina la necesidad de sumergir la muestra. Adicionalmente, dispositivos y métodos de la presente invención se pueden usar para sumamente agitar y calentar/enfriar selectivamente muestras o regiones específicas de muestras, a diferencia del

50 calentamiento/enfriamiento masivo de muestras usando técnicas de inmersión.

Las realizaciones anteriores se describen a modo de ejemplo únicamente. Son posibles muchas variaciones sin salir del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (2) para calentar o enfriar una o más muestras, comprendiendo el dispositivo una pluralidad de miembros (6) que pueden funcionar en uso para calentar y/o enfriar una o más muestras, comprendiendo cada uno de la pluralidad de miembros (6) una superficie de contacto en muestra (8, 8', 8'') y medios de predisposición (10, 10', 10''), en donde, en uso: cada miembro se predispone hacia una posición de reposo al hacer funcionar dichos medios de predisposición y es movable independientemente con respecto a cada uno de los miembros restantes contra dicha predisposición al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto en muestra, en donde uno o más de la pluralidad de miembros se proporcionan en un plano y se alinean perpendiculares al plano, y en donde la pluralidad de miembros se proporcionan (i) en un plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra o recipiente de muestras, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados verticalmente con respecto al plano horizontal, o (ii) en un plano vertical contra el que se puede colocar una muestra, en uso, estando uno o más de la pluralidad de miembros alineados horizontalmente con respecto al plano vertical.
2. Un dispositivo según la reivindicación 1 en donde los miembros pueden funcionar en uso para
 - (a) conducir energía calorífica desde una fuente de calor, particularmente en donde la fuente de calor es una fuente de calor externa o es una fuente de calor integral, que comprende preferiblemente un elemento de calentamiento, o
 - (b) conducir energía calorífica desde una o más muestras a fin de reducir la temperatura de una o más muestras.
3. Un dispositivo según la reivindicación 1 o 2(b) que comprende una fuente de frío, preferiblemente un elemento de enfriamiento, o un material enfriado, pudiendo funcionar el material enfriado en uso para fluir a través y/o en los miembros y conducir energía calorífica desde los miembros a fin de reducir la temperatura del mismo.
4. Un dispositivo según la reivindicación 2 o 3 en donde uno o más de la pluralidad de miembros se conecta térmicamente a la fuente de calor o la fuente de frío, en donde el dispositivo comprende un material conductor, entre uno o más de dicha pluralidad de miembros y dicha fuente de calor o de frío.
5. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4 en donde el elemento de calentamiento o de enfriamiento comprende una serie de pozos o cavidades dentro de los que se puede mover uno o más de la pluralidad de miembros, en uso, y en donde preferiblemente cada pozo o cavidad comprende un único miembro.
6. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde
 - (a) los medios de predisposición pueden funcionar para mantener una holgura de aire entre el miembro correspondiente y la fuente de calor o la fuente de frío, y/o
 - (b) cada miembro comprende una superficie de contacto en muestra que, en uso, contacta en una parte de una muestra para trasferir energía calorífica a una muestra o conducir energía calorífica desde una muestra.
7. Un dispositivo según la reivindicación 1 que comprende dos o más planos de miembros, y preferiblemente en donde dos o más de la pluralidad de miembros se disponen para formar uno o más rebajes sustancialmente tubulares en los que se colocan una o más muestras o recipientes de muestras, en uso, definiendo las superficies de contacto en muestra de dos o más miembros las paredes del o de cada rebaje.
8. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde dicho dispositivo
 - (a) puede funcionar para calentar o enfriar de manera diferencial temporalmente y/o espacialmente una muestra o muestras, en uso, en donde dicho dispositivo comprende al menos un elemento de calentamiento o de enfriamiento, preferiblemente más de un elemento de calentamiento o de enfriamiento, y/o
 - (b) comprende medios para agitar una muestra o muestras, en uso, durante el proceso de calentamiento o enfriamiento, particularmente en donde dicho dispositivo puede funcionar en uso para controlar temporalmente o espacialmente la agitación proporcionada.
9. Un dispositivo según cualquier reivindicación anterior que comprende uno o más sensores que pueden funcionar en uso para monitorizar una o más características de los miembros, y/o una muestra, y/o el recipiente dentro del que está contenida una muestra, en donde preferiblemente el uno o más sensores comprenden sensores de temperatura que pueden funcionar en uso para monitorizar la temperatura de uno o más de los miembros, una muestra, o al menos una o más regiones dentro de una muestra, el recipiente dentro del que está contenida una muestra, o al menos una o más regiones dentro del recipiente, y/o sensores estructurales que pueden funcionar en uso para determinar la fracción de hielo de una muestra.

10. Un dispositivo según cualquier reivindicación anterior
 - (a) en donde los medios de predisposición comprenden un resorte de compresión, o un material resiliente que es deformable de manera resiliente al aplicar una fuerza,
 - 5 (b) en donde al menos uno de los miembros comprende adicionalmente un miembro de soporte que puede funcionar en uso para controlar la medida en la que se puede mover el miembro correspondiente contra la predisposición proporcionada por los medios de predisposición,
 - (c) que comprende una membrana flexible posicionada sobre al menos una parte de la superficie de contacto en muestra de uno o más de la pluralidad de miembros, particularmente en donde la membrana flexible comprende un material térmicamente conductor, y/o
 - 10 (d) en donde la pluralidad de miembros se ubican en una estructura de soporte que por sí misma se predispone de manera resiliente a una posición de reposo y es movable contra dicha predisposición al aplicar una fuerza sobre la superficie de contacto en muestra.
11. Un método para calentar o enfriar una o más muestras comprendidas dentro de un recipiente, comprendiendo el método poner en contacto el recipiente con uno o más de una pluralidad de miembros, en donde dicho uno o más de la pluralidad de miembros en contacto con dicha muestra proporcionan una fuente de energía calorífica al recipiente para calentar la muestra contenida en el mismo, o conducir energía calorífica desde el recipiente para enfriar la muestra contenida en el mismo, en donde cada uno de la pluralidad de miembros se predisponen hacia una posición de reposo y son movibles independientemente entre sí contra dicha predisposición a una posición en donde la pluralidad de miembros se proporcionan en un plano y se alinean perpendiculares al plano, y en donde la pluralidad de miembros se proporcionan (i) en un plano horizontal sobre el que se puede colocar una muestra o recipiente de muestras, en uso, estando alineados uno o más de la pluralidad de miembros verticalmente con respecto al plano horizontal, o (ii) en un plano vertical contra el que se puede colocar una muestra, en uso, estando alineados uno o más de la pluralidad de miembros horizontalmente con respecto al plano vertical, realizándose dicho método opcionalmente usando un dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.- 15
- 20
12. Un método según la reivindicación 11 que comprende
 - (a) calentar o enfriar de manera diferencial espacialmente o temporalmente la muestra al controlar independientemente la energía calorífica trasferida hacia o desde cada miembro, o grupo de miembros,
 - (b) agitar la muestra, y/o
 - 30 (c) que comprende monitorizar una o más características de los miembros, y/o la muestra, y/o el recipiente dentro del que está contenida la muestra, y preferiblemente ajustar el perfil de calentamiento/enfriamiento y/o la agitación en respuesta a las características monitorizadas.
13. El uso de un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para calentar o descongelar una muestra, o para enfriar o congelar una muestra.

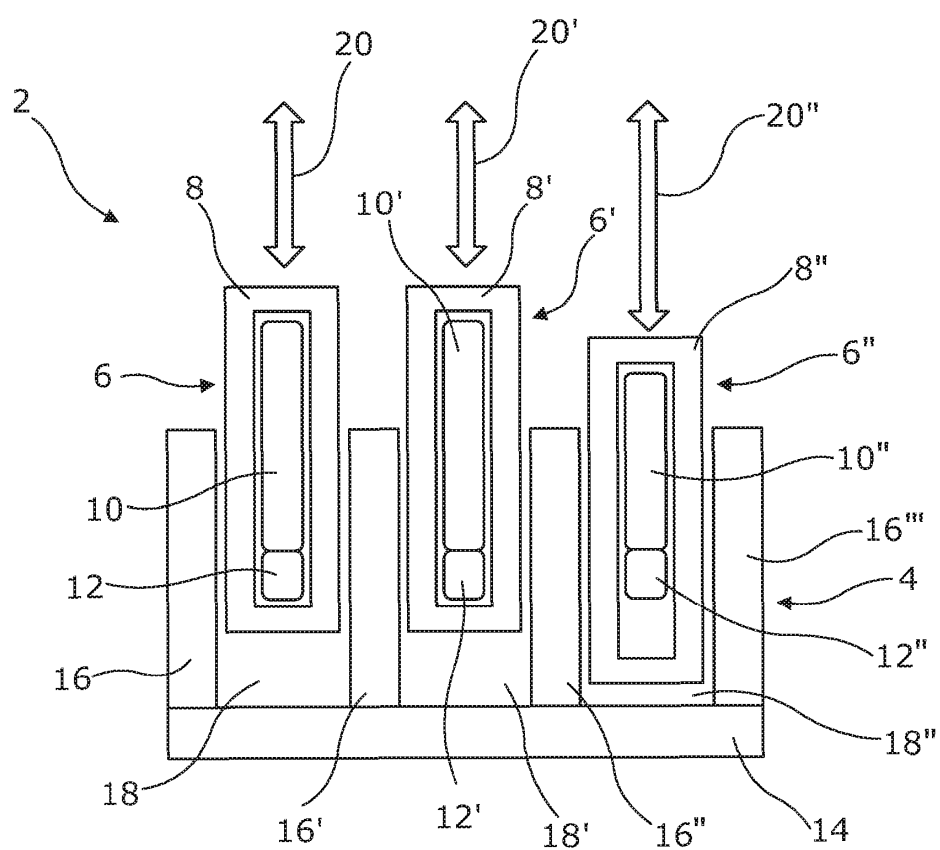


Figura 1

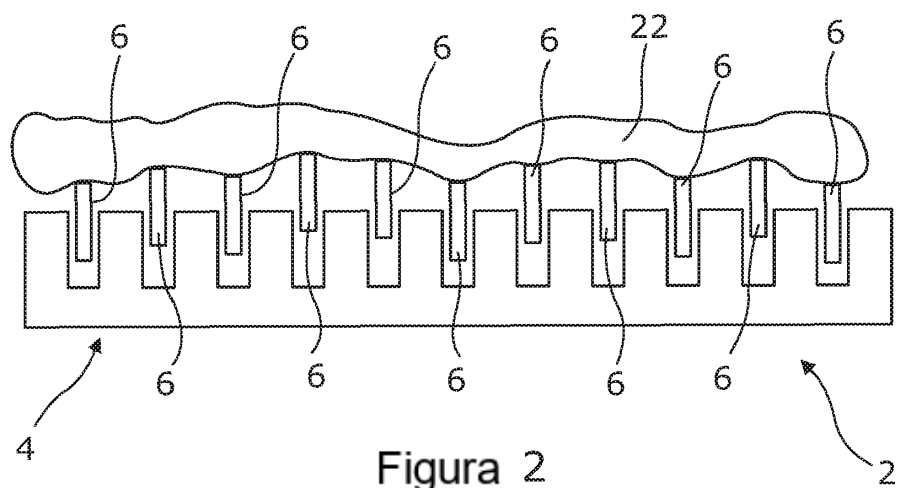


Figura 2

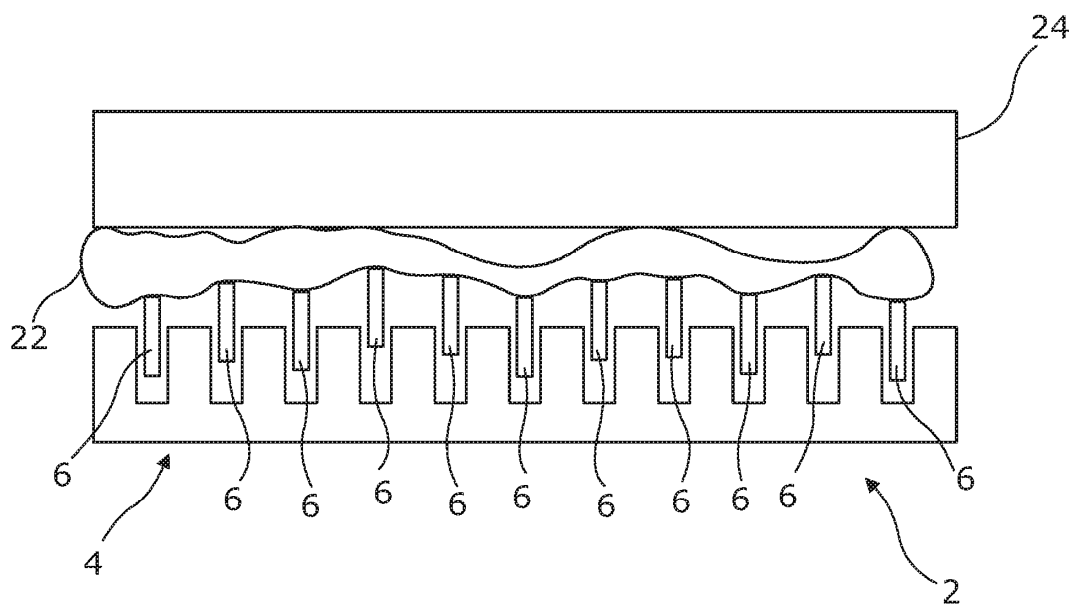


Figura 3

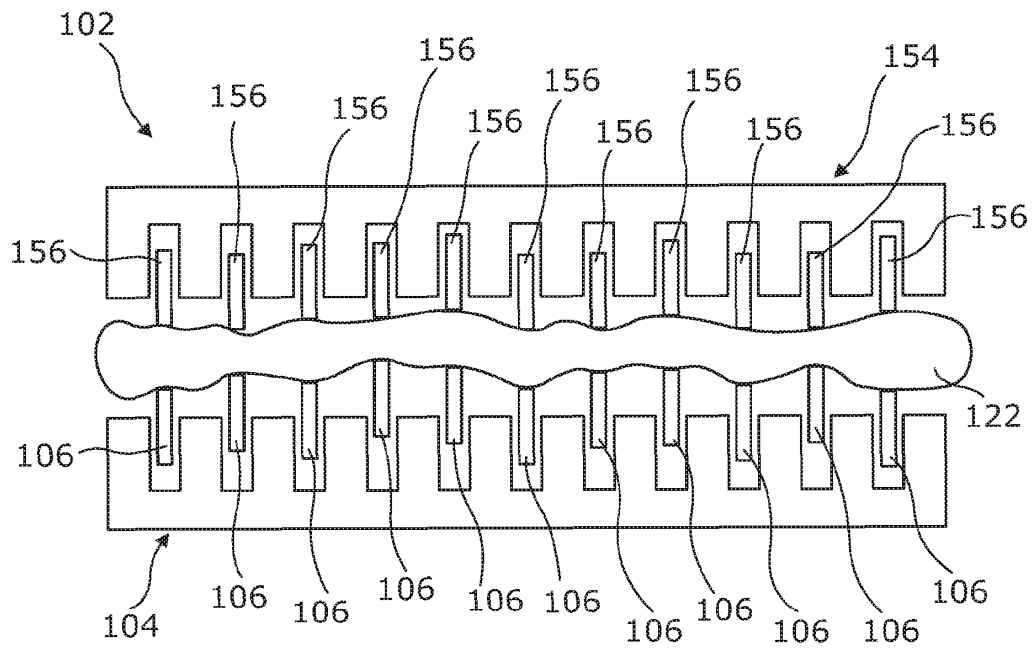


Figura 4

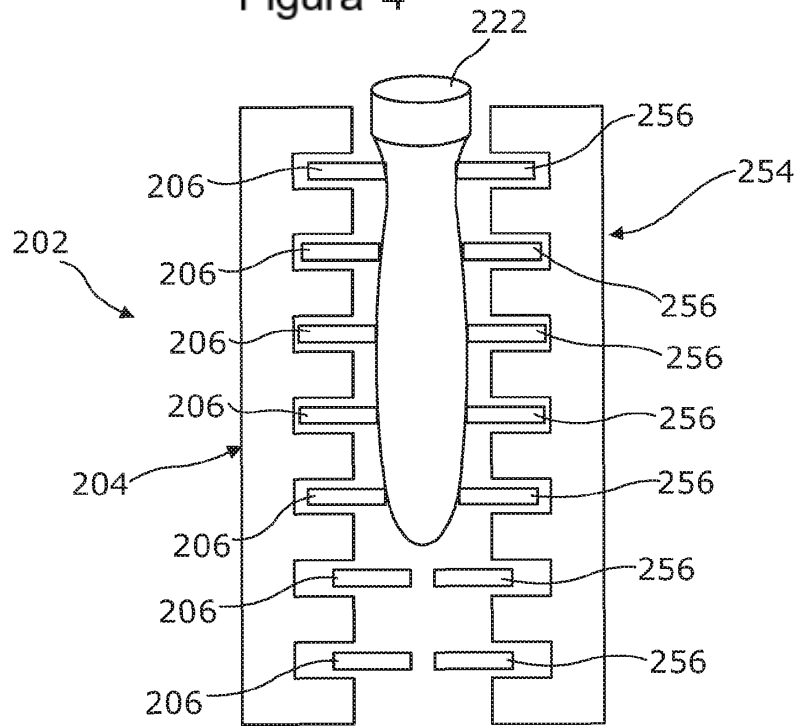


Figura 5

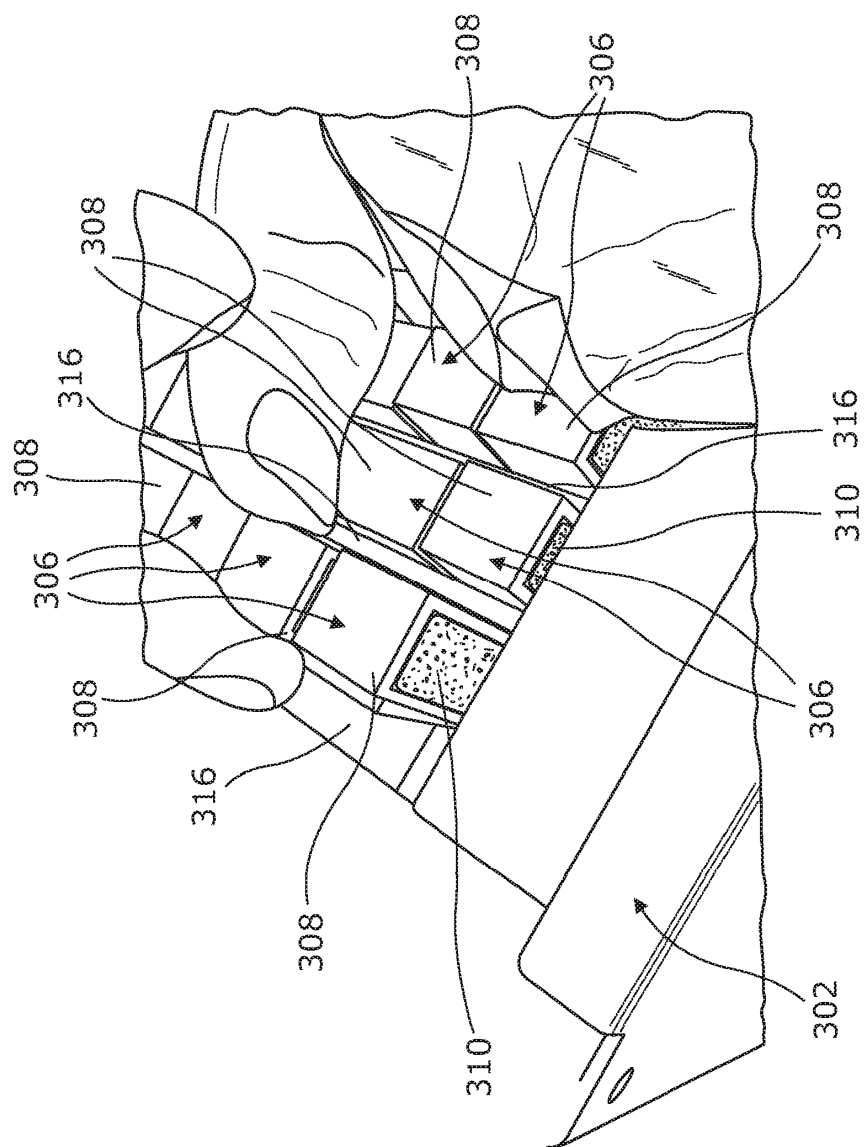
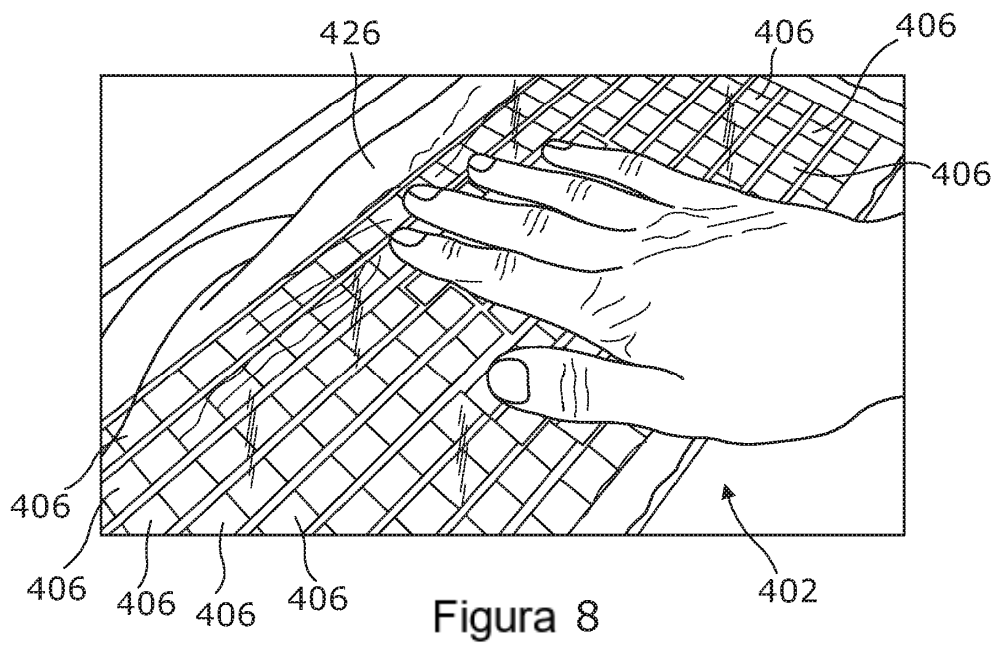
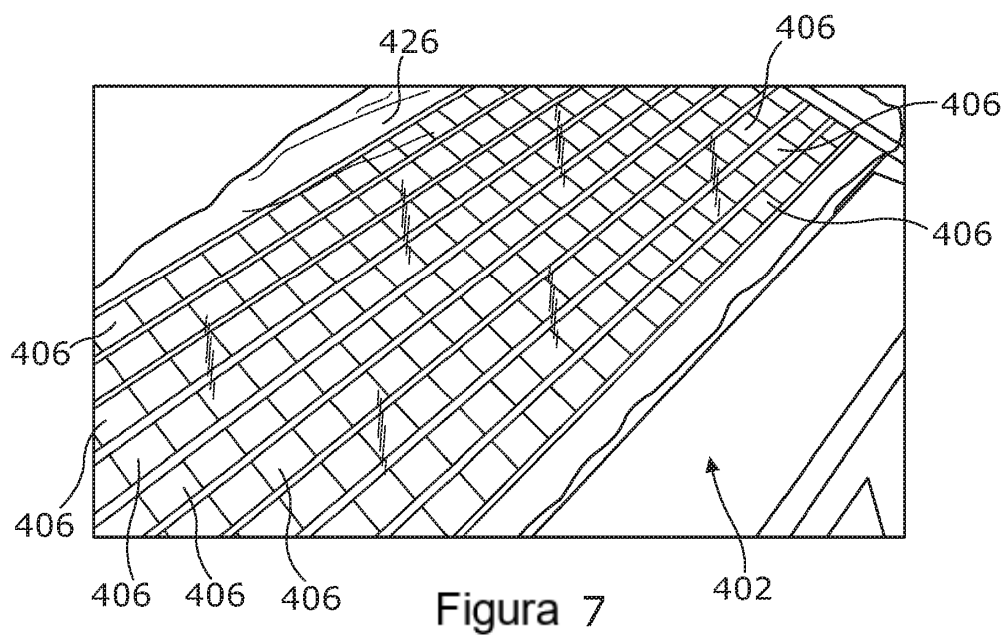


Figura 6



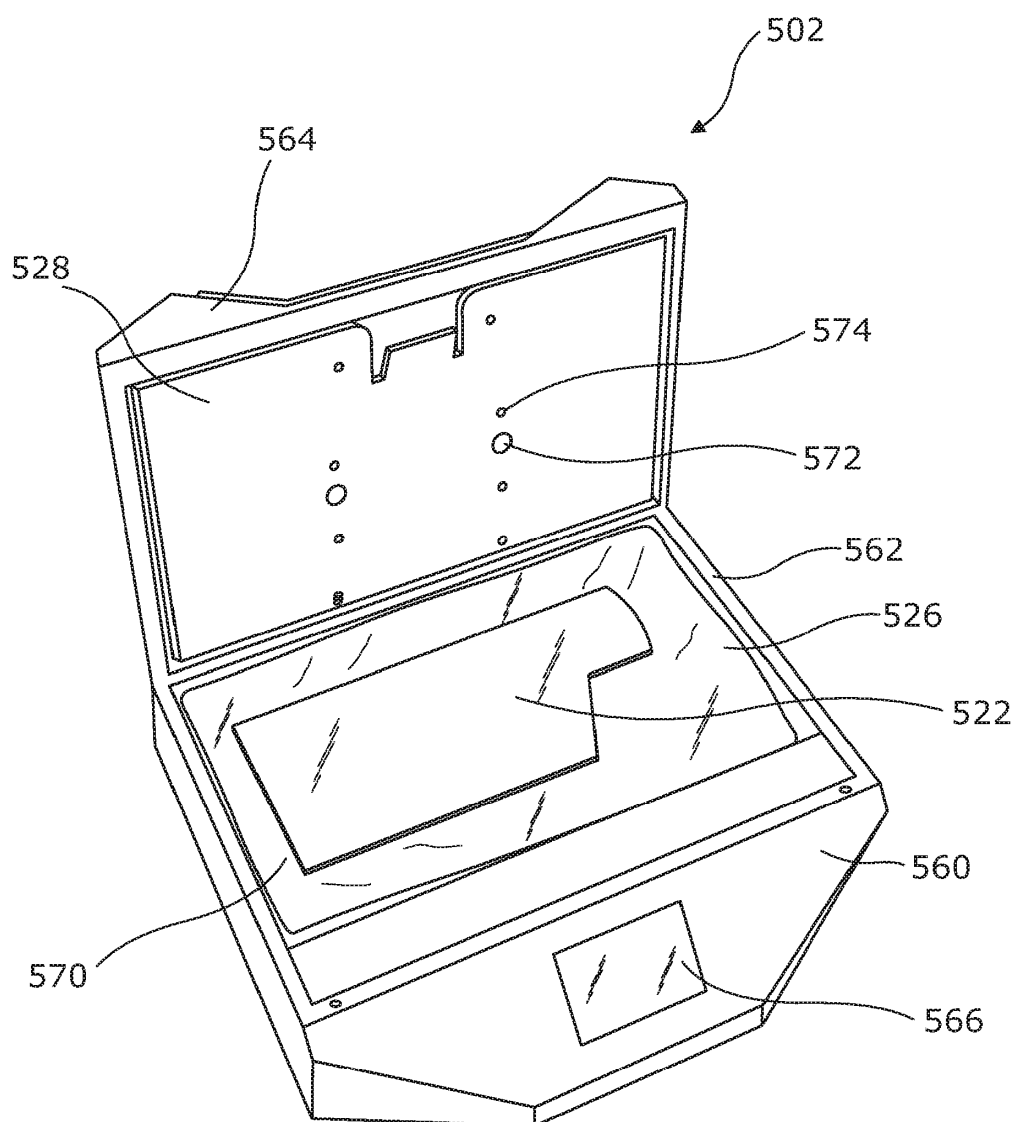


Figura 9

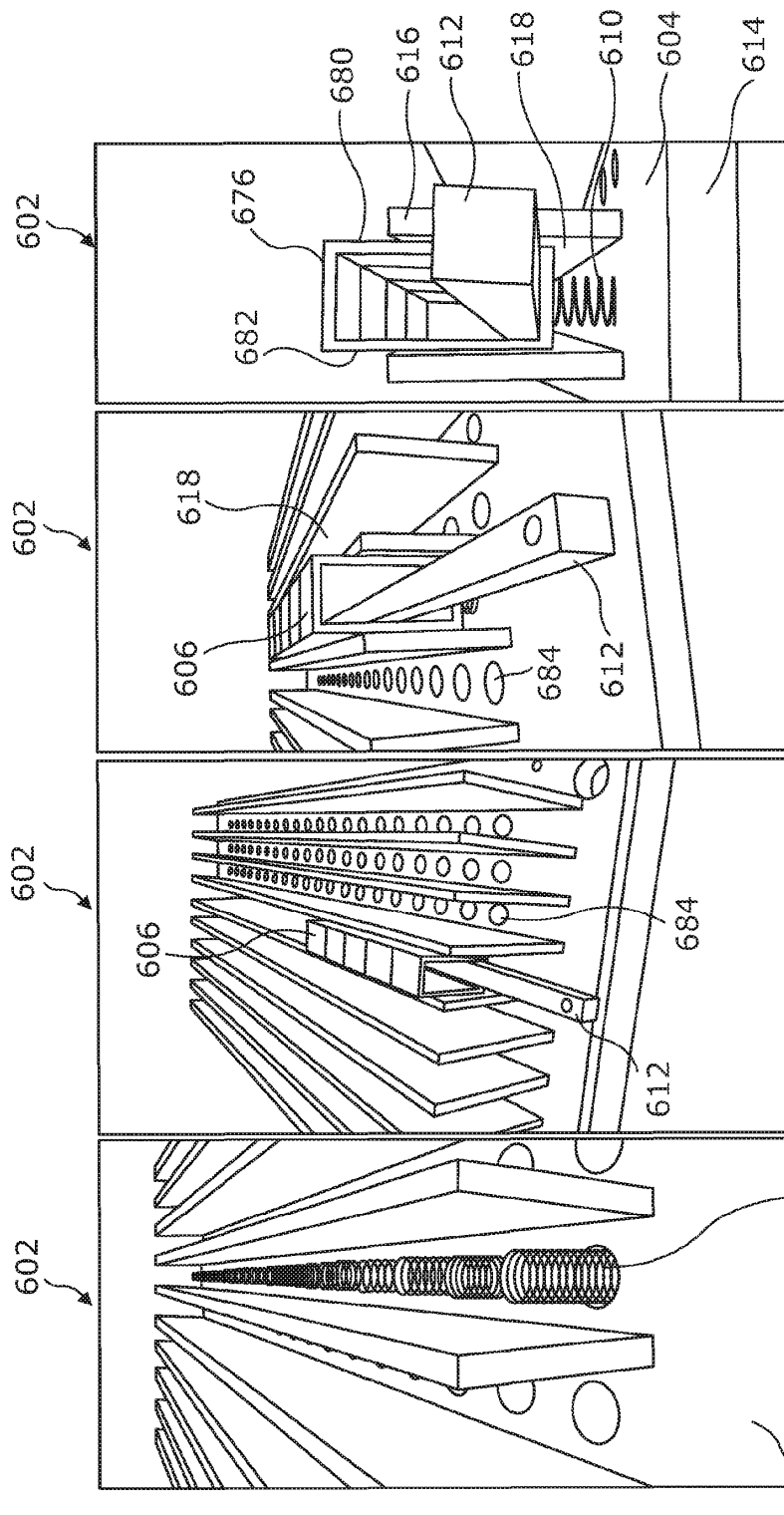


Figura 10D

Figura 10C

Figura 10B

Figura 10A

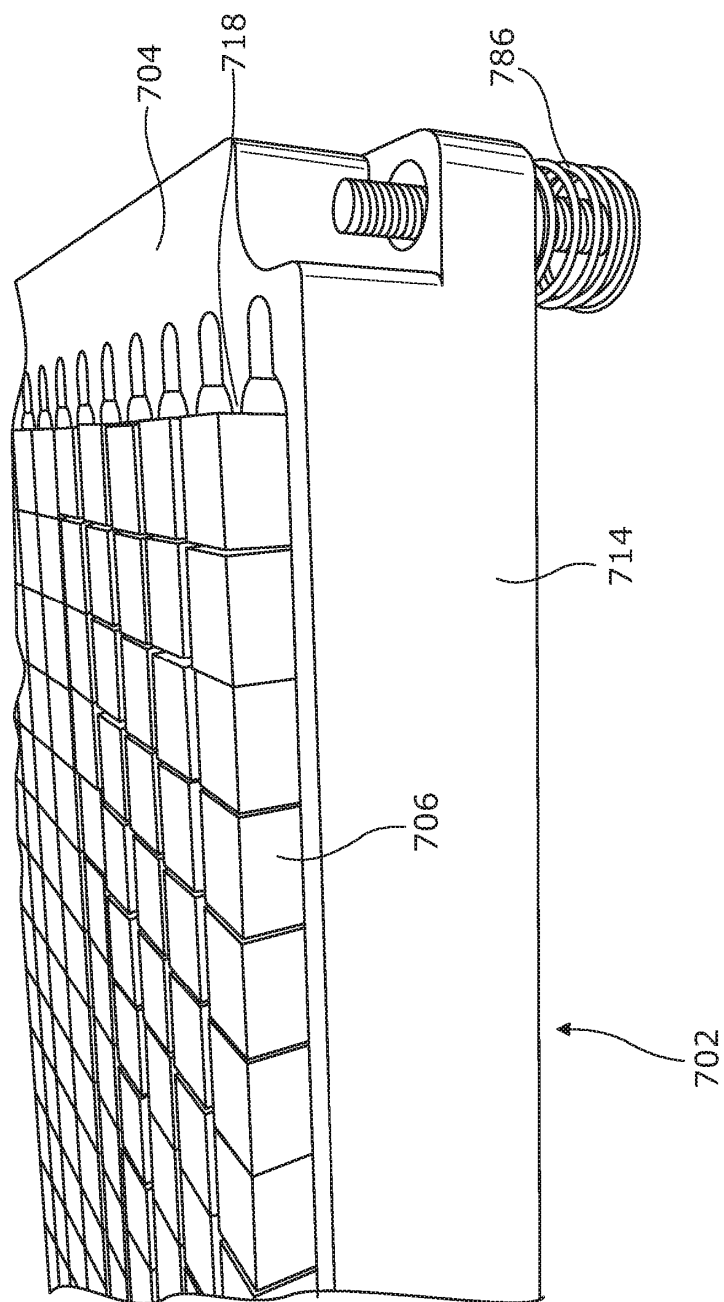


Figure 11

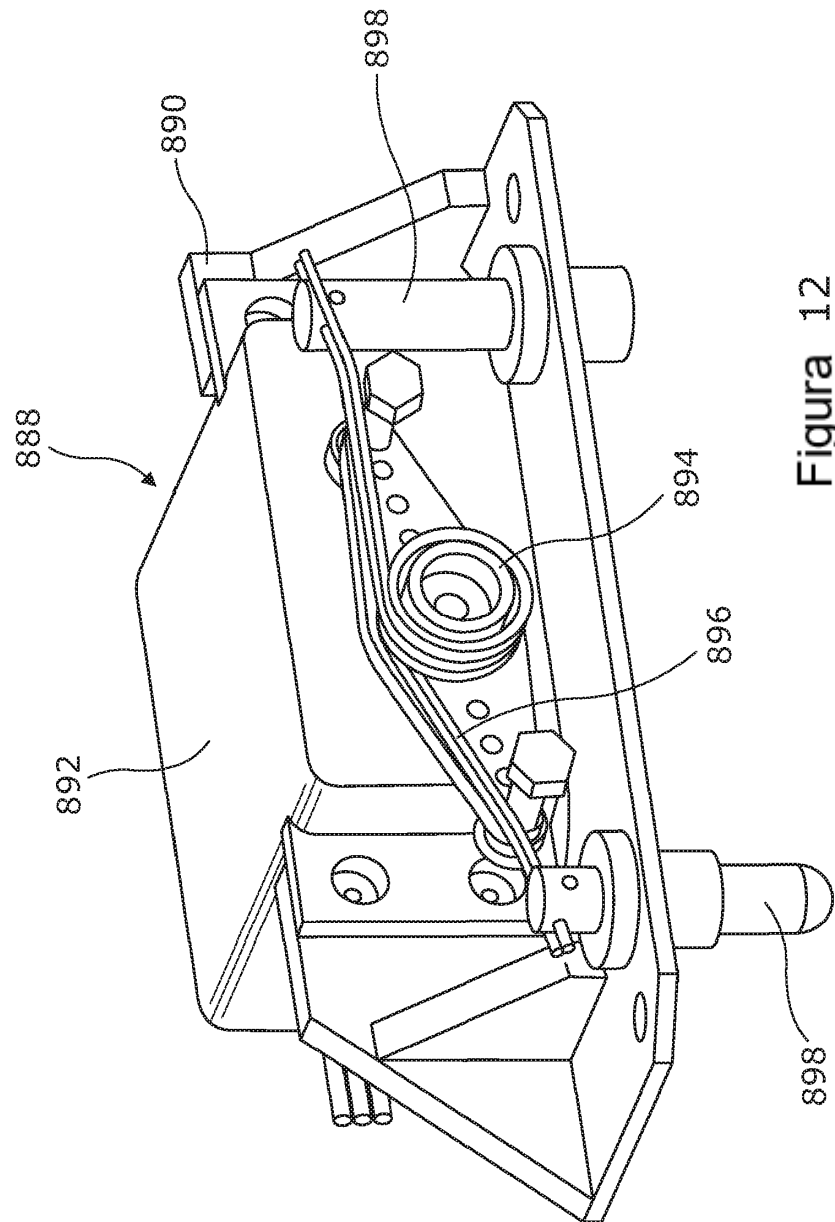


Figura 12

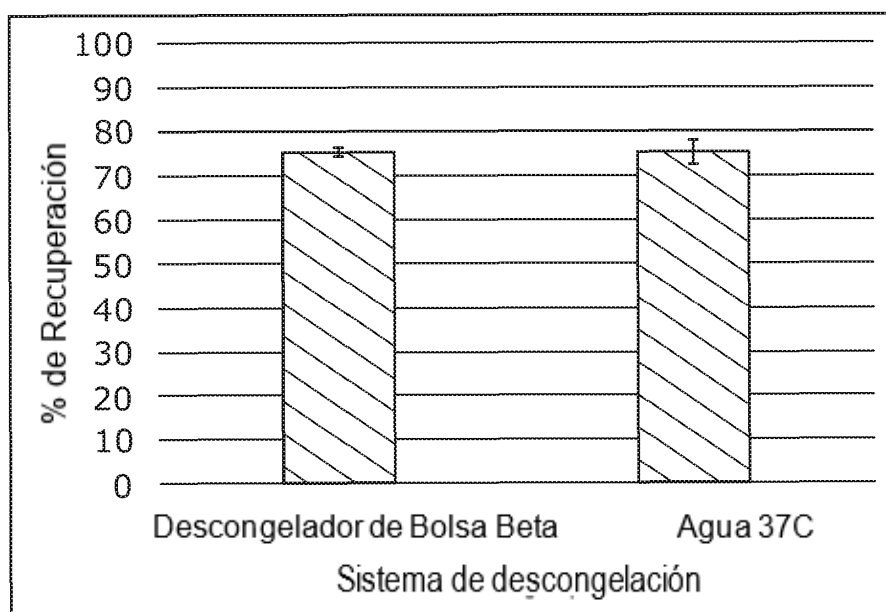


Figura 13

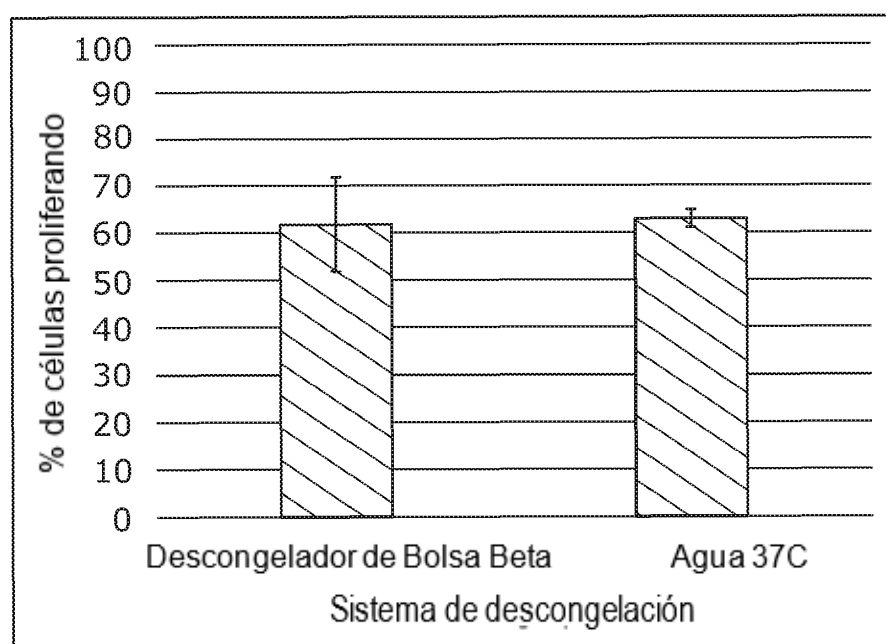


Figura 14

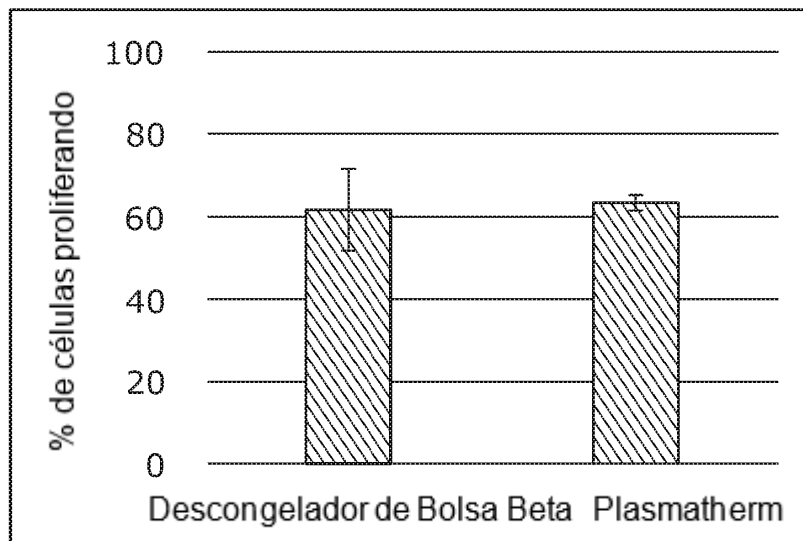


Figura 15

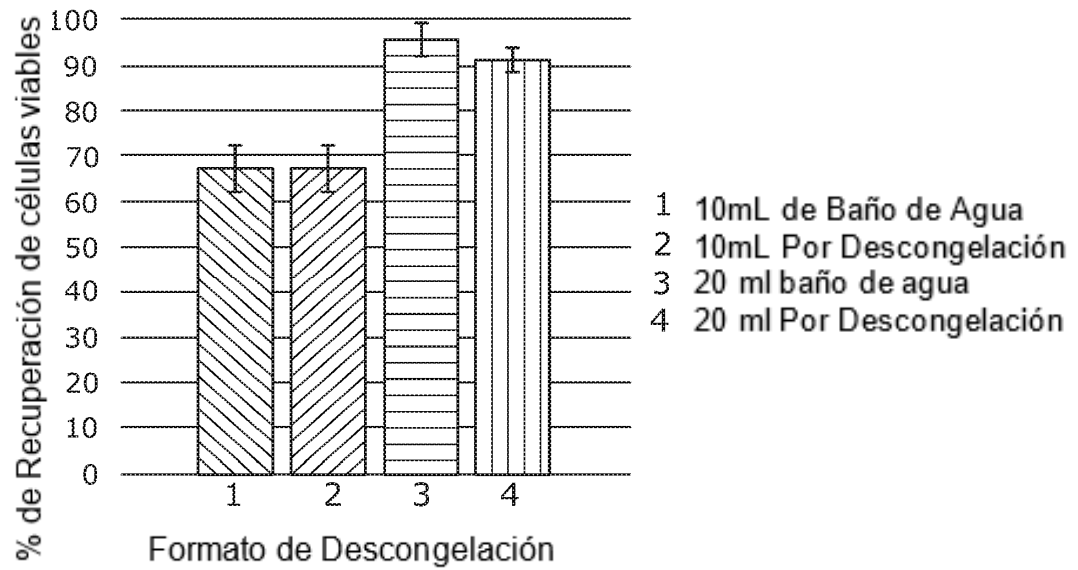


Figura 16

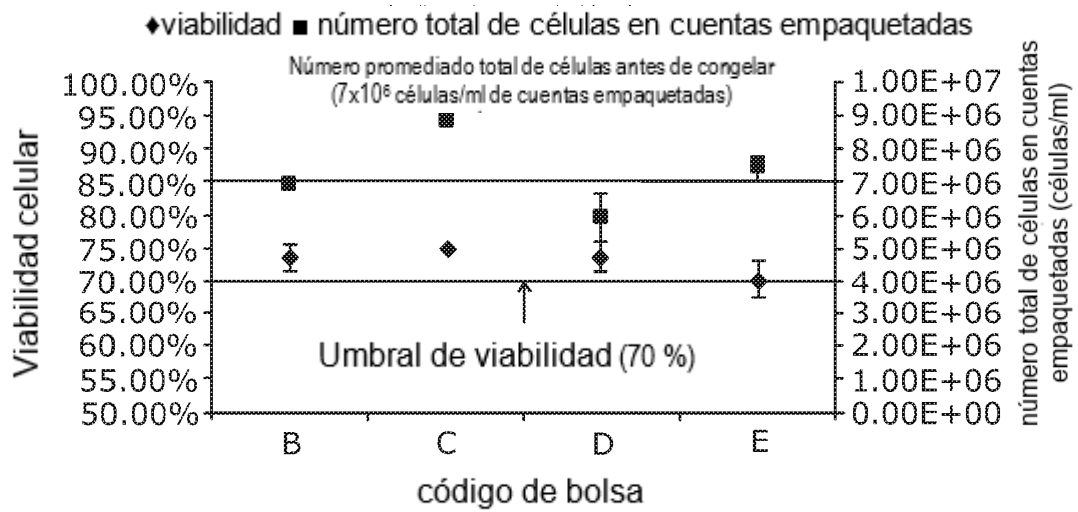


Figura 17