

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 535**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)

F26B 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2020** **PCT/ES2020/070428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2021** **WO21001589**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2020** **E 20754299 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2025** **EP 3995771**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para la liofilización simultánea de una pluralidad de muestras biológicas**

30 Prioridad:

04.07.2019 ES 201930619

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

09.04.2025

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (100.00%)
Patio de Escuelas, 1
37008 Salamanca, ES

72 Inventor/es:

GARCÍA MONTERO, ANDRÉS CELESTINO;
ORFAO DE MATOS CORREIRA E VALE,
ALBERTO;
GARCÍA PALOMO, FRANCISCO JAVIER;
QUINTAS FARIA, CATIA DANIELA;
GARCÍA MARTÍN, ROBERTO JOSÉ y
PÉREZ CARO, MARÍA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 012 535 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y procedimiento para la liofilización simultánea de una pluralidad de muestras biológicas

5 OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un procedimiento y un dispositivo para la liofilización simultánea de múltiples muestras biológicas alojadas dentro de contenedores codificados. Mas en concreto, la presente invención describe el uso combinado de un bloque difusor de fondo abierto y con vaciado perimetral que presenta un elevado rendimiento térmico, y una tapa de transferencia destinada a transferir los contenedores codificados con las muestras biológicas entre distintos soportes hasta el bloque difusor permitiendo el almacenamiento a temperatura ambiente garantizando en todo momento la trazabilidad de todas las muestras liofilizadas.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad, las muestras de tejidos, células, distintos componentes celulares, fluidos corporales o derivados de cultivo, se almacenan habitualmente en contenedores criogénicos que requieren un elevado consumo energético y a la vez una elevada inversión en infraestructura, como, por ejemplo:

- equipos mecánicos de congelación entre -20°C y -150°C o bien sistemas de almacenamiento en gases licuados (p.ej. N₂ líquido);
- equipos de soporte para evitar/controlar los posibles fallos (equipos de respaldo -backup-, registros continuos de temperaturas, alarmas, generadores eléctricos autónomos);
- espacios amplios necesarios para albergar los equipos de congelación que, además, requieren de: i) forjados resistentes para soportar el peso de los equipos; ii) sistemas de climatización para evitar el calentamiento excesivo de las salas; iii) sistemas de ventilación y extracción forzada para evitar los riesgos asociados al uso de gases licuados a alta presión para respaldo (CO₂ y/o N₂).

Por tanto, la adaptación del método de secado de las muestras mediante liofilización para el almacenamiento a temperatura ambiente reduce los costes, a la vez que permite una mayor estabilidad de su calidad al no estar supeditadas a posibles oscilaciones en la cadena de frío, ventajas extensibles al transporte de muestras en condiciones de temperatura ambiental extrema.

El proceso de conservación mediante liofilización se basa en la deshidratación de las muestras hasta alcanzar un contenido de agua inferior al 1,5% (anhidrobiosis) para dejarlas en un estado inerte y estable que permita almacenarlas a temperatura ambiente, garantizando su calidad durante periodos prolongados de tiempo. Este proceso se realiza en tres pasos consecutivos:

- 1) congelado,
- 2) secado primario o sublimación,
- 3) secado secundario o desorción.

Esta tecnología es conocida y ampliamente utilizada en muchos procesos de conservación de productos a temperatura ambiente y se usa habitualmente en la industria farmacéutica, cosmética y dietética para la conservación de medicamentos, vacunas, vitaminas, alimentos y suplementos alimentarios. Los equipos y técnicas utilizadas poseen un alto grado de desarrollo/complejidad y utilizan habitualmente recipientes, para contener las muestras objeto de liofilización, que tienen una elevada relación superficie/volumen para facilitar el procesamiento de las muestras. Sin embargo, no existe en el mercado ningún sistema de bloque térmico difusor de pocillos múltiples que permita la liofilización simultánea de múltiples muestras, contenidas en recipientes individuales identificados con códigos únicos, que garantice durante el proceso tanto la trazabilidad de las muestras como el control exacto y homogéneo de la temperatura en todos los tubos, independientemente de la posición relativa respecto al resto de muestras y que puede aplicarse a tubos con ratios superficie/volumen relativamente bajos.

El único prototipo de bloque difusor conocido por el solicitante es el de la empresa Virtix ("New products: Well Freeze-Drying System", Science, 2008; 320(5878): 954; y Patel SM & Pikal MJ. "Virtix 96 well freeze-drying system". AAPS PharmSciTech, 2011; 12 (1): 372- 378) pero este equipamiento no permite la identificación individual de cada una de las muestras ni garantiza, por tanto, su trazabilidad durante el proceso de liofilización.

US2008/175757A1 divulga un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

60 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención pretende solucionar alguno de los problemas mencionados en el estado de la técnica. Más en concreto, en un primer aspecto la presente invención describe un dispositivo para la liofilización simultánea de múltiples muestras basado en un bloque difusor de fondo abierto, con una ranura perimetral, que presenta un elevado rendimiento térmico y comprende, además, una tapa de transferencia complementaria para la transferencia de las muestras a otros soportes garantizando así la trazabilidad en todo momento de las muestras liofilizadas.

Más en particular, un primer aspecto de la presente invención da a conocer un dispositivo para la liofilización simultánea de una pluralidad de muestras biológicas alojadas dentro de contenedores codificados, que comprende un bloque difusor de una aleación metálica de alta conductividad térmica que comprende una pluralidad de aberturas que

definen unos receptáculos para alojar los contenedores codificados y que comprende, además:

- un vaciado perimetral configurado para que la aleación que rodea cada receptáculo sea similar en todos los contenedores codificados permitiendo una alta homogeneidad térmica, y
- los receptáculos presentan aberturas pasantes definiendo un fondo abierto.

Cada uno de los receptáculos del bloque difusor engloba a cada uno de los contenedores codificados, de manera individual y posibilita la transferencia de energía por conducción desde la placa del liofilizador al receptáculo contenedor de la muestra, por cuanto en la situación de vacío en la que se realiza la liofilización no existe posibilidad de transferencia por convección.

El vaciado perimetral del bloque difusor, alrededor de los receptáculos exteriores del bloque difusor, hace que la cantidad de aleación metálica que rodea cada receptáculo contenedor de la muestra (tanto en aquellos situados en posiciones centrales del bloque difusor como en los situados en posiciones laterales y perimetrales) sea similar, lo que se traduce en una gran homogeneidad térmica del conjunto con mínimas diferencias de temperatura entre los receptáculos, independientemente de la posición relativa en la que esté cada uno en relación al resto (centrados vs. laterales) y del área y volumen de aleación metálica existente entre ellos.

Asimismo, el vaciado de la base del bloque difusor en cada uno de los receptáculos, además de permitir el contacto directo del contenedor de las muestras con la placa calefactora del liofilizador, posibilita la lectura simultánea de la codificación de los contenedores de las muestras mediante sistema de lectura múltiple (escáner) de códigos identificadores (p.ej. códigos bidimensionales o unidimensionales).

Preferentemente, los receptáculos presentan una configuración de tipo matriz con una pluralidad de filas y columnas. Es decir, el diseño del bloque difusor puede ser de múltiples configuraciones matriciales, en función de la disposición y número de receptáculos, como, por ejemplo: i) matriz de 384 (24x16); ii) matriz de 96 (12x8); iii) matriz de 48 (8x6); iv) matriz de 24 (6x4); v) matriz de 12 (4x3); vi) matriz de 6 (3x2); vii) matriz de 4 (2x2).

Alternativamente, los receptáculos pueden presentar una configuración de tipo lineal de una sola fila. Por ejemplo, combinaciones lineales de múltiples recipientes por ejemplo 2,3,4,5,6,7, etc.

En dicha realización del bloque difusor con receptáculos en línea, el bloque difusor puede comprender, además, un vaciado lateral de los receptáculos para permitir la lectura de la codificación de los contenedores codificados con las muestras mediante lectores de códigos (escáner) laterales.

Preferentemente, para una configuración en línea de los receptáculos que alojan los contenedores codificados de muestras, el bloque difusor podría contener un relieve o ranura que solo permita el encaje en la posición en la que el código del receptáculo quede visible desde el vaciado lateral del mismo.

El bloque difusor puede ser fabricado en aleación metálica de aluminio-zinc 7075 (Zicral), aunque también podría fabricarse en otras aleaciones metálicas que, manteniendo la alta conductividad térmica de la aleación metálica, le confiera ligereza y una elevada resistencia a la tracción y a la fatiga mecánica, como por ejemplo aleaciones con diferentes porcentajes de aluminio, plata, oro, manganeso, magnesio, titanio, silicio, hierro, cromo y/o cobre.

Los receptáculos del bloque difusor en cualquiera de las configuraciones (de tipo matriz o lineal) están configurados para adaptarse a los distintos tipos de contenedores codificados en función de:

- composición, por ejemplo, polímeros plásticos, metálicos o de vidrio.
- forma, por ejemplo, tubos cilíndricos, poligonales o con pestañas salientes para su inmovilización en el correspondiente receptáculo; cada uno de los cuales puede tener base plana, cóncava o con diferente grado de inclinación o una base en V en todas o solo algunas de las vertientes.
- volumen desde nano litros hasta decilitros.

Los contenedores se pueden sellar herméticamente con tapones fabricados en un polímero elastómero termoplástico (TPE) compatibles con el proceso de liofilización (como por ejemplo caucho, silicona y/o plástico; o bien copolímeros de los mismos), dispuestos sobre una malla desechable que permita el sellado simultáneo de todos los recipientes según las diferentes geometrías del contenedor y de los receptáculos.

El bloque difusor con las características mencionadas presenta una alta conductividad térmica para permitir la transferencia de energía a los recipientes de las muestras durante la fase de sublimación al vacío del proceso de liofilización.

Las pruebas realizadas en el equipo de liofilización demostraron una transferencia de calor de hasta un 30% superior al producido cuando el mismo proceso se realizaba en la placa base de partida de los recipientes de las muestras (fabricado en polímero plástico).

- 5 Además, presenta una gran homogeneidad de temperaturas en todos los tubos, independiente de la posición de éstos en la placa de partida (posición centrada vs. lateral), gracias a la ranura perimetral y el fondo abierto.

Asimismo, el vaciado lateral y el fondo abierto permiten la lectura de los códigos identificativos de cada uno de los contenedores de las muestras sin necesidad de sacarlos del bloque difusor, facilitando su identificación y garantizando la trazabilidad de los mismos en todo momento.

Permite la orientación de los contenedores de las muestras, mediante su posicionamiento único e inequívoco, dentro del bloque difusor en relación al sistema de lectura de códigos identificativos de los contenedores de muestras (escáner). El dispositivo puede comprender además una tapa de traspaso que permite el trasiego directo y ordenado de los contenedores de las muestras desde su soporte de origen (p.ej. caja) al bloque difusor y su posterior devolución a ese soporte para su almacenado final sin posibilidad de error de posicionamiento ni pérdida de trazabilidad. Permite, de forma sencilla, mantener en todo momento la posición relativa de cada contenedor individual respecto a la posición inicial, eliminando los posibles errores de localización (trazabilidad) en la transferencia de éstos.

20 Para dicha funcionalidad, la tapa de traspaso comprende una base donde sobresalen una pluralidad de columnas que conforman una prolongación desde la base y la combinación de cada cuatro columnas define un alojamiento central destinado a alojar los contenedores codificados.

Asimismo, la tapa de traspaso comprende al menos una pestaña en cada flanco que sobrepasa en altura a las columnas. Preferentemente, comprende una pestaña en el flanco más angosto y dos pestañas en el flanco más largo. Adicionalmente, el bloque difusor comprende ranuras de posicionamiento adaptadas para alojar las pestañas de la tapa de traspaso.

30 Las pestañas de la tapa de traspaso están configuradas también para encajar en la base de partida contenedora (p.ej. caja comercial) de los contenedores codificados, facilitando el traspaso de dicha base de partida a la tapa de traspaso, y posteriormente de la tapa de traspaso al bloque difusor, sin perder la trazabilidad de las muestras.

La combinación de la tapa de traspaso con el bloque difusor garantiza la trazabilidad de las muestras en todo momento. Al permitir el movimiento de los contenedores codificados que contienen las muestras entre la base de partida contenedora (p.ej. caja comercial) hasta el bloque difusor, en consecuencia, se eliminan los posibles errores de identificación de las muestras (pérdida de trazabilidad).

40 La tapa de traspaso puede presentar una orientación intuitiva y única para evitar confusiones durante el proceso de trasvase de las muestras alojadas en los contenedores codificados. Además, tal y como se ha mencionado es adaptable al bloque difusor y a la caja de partida donde se alojan los contenedores de las muestras.

El uso de esta tapa puede ser manual aprovechando su geometría para ejecutar el trasvase y transferencia entre soportes, o puede ser ejecutado mediante un brazo robótico.

45 Preferentemente, la instalación de liofilización comprende el dispositivo descrito arriba con cualquiera de sus posibles variantes, así como comprende además una caja de partida donde están alojados inicialmente los contenedores codificados, un dispositivo de liofilización configurado para la congelación y secado en vacío de las muestras, una bandeja de liofilizador, un escáner, y un equipo de sellado al vacío.

50 En un segundo aspecto de la invención, se da a conocer un método de uso de la instalación de liofilización, en el que el método comprende:

- colocar la tapa de traspaso encima de la caja de partida que comprende los contenedores codificados formando un conjunto que comprende la caja de partida y la tapa de traspaso,
- voltear 180° el conjunto de manera que los tubos se coloquen entre las columnas de la tapa de traspaso y retirar la caja de partida,
- colocar bloque difusor de manera que las pestañas de la tapa de traspaso encajen en las ranuras del bloque difusor formando un segundo conjunto tapa de traspaso y bloque difusor,
- voltear 180° el segundo conjunto de manera que los contenedores codificados quedan colocados en el bloque difusor,
- colocar el bloque difusor orientado en el escáner, proceder a la lectura de los códigos de los contenedores codificados y almacenar la información generada en una base de datos,
- dispensar en cada contenedor codificado la muestra biológica y una solución de matriz de liofilización,
- colocar el bloque difusor en la bandeja del liofilizador e iniciar la liofilización en el dispositivo liofilizador,

65 Las muestras biológicas liofilizadas en los contenedores codificados pueden ser traspasadas de vuelta a la caja de partida siguiendo el orden inverso de pasos para que mantengan exactamente el mismo orden y no perder la trazabilidad.

Posteriormente, preferiblemente dicha caja de partida, que comprende los contenedores codificados con las muestras biológicas liofilizadas, es sellada al vacío con el equipo de sellado al vacío de la instalación.

- 5 El método descrito arriba, así como cualquiera de sus pasos, y la dispensación de las muestras biológicas y la solución de matriz de liofilización puede ser ejecutado por un brazo robot.

10 Las muestras biológicas que se pueden utilizar para este proceso, entre otras, comprenden: tejidos, células, sangre, plasma, suero, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido amniótico, humor vítreo, humor acuoso, lágrimas, saliva, orina, heces, sudor, semen, células, exosomas, organelas subcelulares, ácidos nucleicos (por ejemplo ADN y ARN), drogas, vacunas, toxinas, vitaminas, enzimas, cofactores, lípidos, hormonas, péptidos, fluorocromos, cofactores, proteínas, anticuerpos, antígenos o citoquinas.

15 Preferentemente, la matriz de liofilización es una solución acuosa que comprende azúcares, surfactantes, antioxidantes, sales o combinaciones de los mismos.

20 Los azúcares pueden ser seleccionados de una lista que comprende: manitol, sacarosa, trehalosa, glucosa y combinaciones de los mismos; los surfactantes se seleccionan de la lista que comprende: polisorbato 20, polisorbato 80 o combinaciones de los mismos; los antioxidantes comprenden galato de epigallocatequina y las sales se seleccionan de la lista que comprende: TrisClH, acetato sódico, fosfato sódico o combinaciones de los mismos.

EJEMPLOS

25 Los siguientes ejemplos de aplicación sirven para ilustrar el procedimiento, pero no limitan el alcance de la patente. Ejemplo de modelo de aplicación para liofilización de muestras de ADN:

30 Bloque difusor fabricado en aleación metálica de aluminio-zinc 7075 con forma poliédrica (127mm de largo x 85mm de ancho x 15mm de alto), con dos rebajes de 12mm a 45° en las dos esquinas de un lado largo (quedando los lados cortos con 77mm de ancho) y 96 receptáculos con forma cilíndrica (8mm de diámetro x 14mm de altura, más 1mm final en el que se reduce su diámetro hasta 6mm) que traspasan la altura total (15mm) del bloque. Los receptáculos están organizados en formato matriz con 12 columnas x 8 filas, equidistantes 1mm en la parte superior y 3,18mm en la base. El bloque dispone, en su base, de una ranura perimetral de 8mm de profundidad x 4mm de ancho, separada 1,5mm del exterior en el lado largo y 4mm en el lado corto, que circunda todo el bloque, excepto un septum de 1,5mm en la mitad del lado corto izquierdo. En la parte superior el bloque dispone de una ranura pasante (15mm de profundidad) de 6mm

35 de ancho x 35mm de largo, situada en la mitad del lado corto derecho. En la mitad de los dos lados largos dispone de otras dos ranuras pasantes de 2,2mm de ancho x 14mm de largo. A lo largo de todo el borde de la parte superior el bloque tiene un rebaje de 2mm de ancho y 3mm de profundidad que permite el encaje de la tapa de traspaso diseñada al efecto.

40 96 tubos de polipropileno de 0,75ml volumen con fondo en V y precodificados en su base con códigos 2D, organizados en su caja de partida (Loborack-96 V-bottom de 0,75ml; Micronic).

45 Tapa de traspaso fabricado en polímero plástico ABS con paredes de 2mm de ancho y forma poliédrica (127mm de largo x 85mm de ancho x 34mm de alto). Dispone de 117 columnas cilíndricas de 19mm de alto x 3mm de diámetro, organizadas en una matriz de 13 columnas x 9 filas, que dejan entre ellas 96 posiciones de 9mm de diámetro organizadas en una matriz de 12 columnas x 8 filas. En el lado corto derecho dispone de una pestaña de 24mm de largo x 2,5mm de ancho x 10mm de profundidad que sobresale 2mm sobre el borde lateral. En la mitad de los dos lados largos dispone de otras dos pestañas más pequeñas de 1,8mm de ancho x 13mm de largo que sobresalen 9mm sobre los bordes laterales de la tapa.

50 Matriz de liofilización compuesta por Trehalosa 0.21M, disuelta en tampón salino 10mM Tris-HCl 1mM EDTA, pH 8.0 (buffer TE 1x). Cajas de tubos polipropileno pre-codificados 2D, Loborack-96 V-bottom de 0,75ml (Micronic). Tapones de liofilización TPE Lyo Caps-96 (Micronic).

55 Equipo liofilizador Epsilon 2-4 LSC-plus (Martin Christ, Alemania) y robot de manejo de líquidos, con escáner de código de barras integrado, (mod. Tecan EVO150; Tecan, Suiza). Escáner de tubos 2D (Micronic, Lelystad, the Netherlands). Equipo de sellado de bolsas al vacío

60 1.- Preparación de las muestras de ADN que se vayan a liofilizar.
Las muestras de ADN deben estar a temperatura ambiente (20-25°C), o refrigeradas a 4°C, previamente al inicio del proceso.

65 2.- Traspaso de los tubos 2D desde la caja origen al bloque difusor.
- Se pone la tapa de traspaso encima de la caja de tubos de partida.
- Se voltea 180° para que los tubos queden, boca abajo, sobre la tapa y se quita la caja origen de los tubos.
- El bloque difusor se encaja, boca-abajo, sobre los tubos.

- Se vuelve a voltear 180° todo el conjunto y se retira la tapa de traspaso, de forma que los tubos 2D quedan colocados sobre el bloque difusor.

3.- Lectura de los códigos de los tubos 2D en el bloque térmico

5 Se coloca el bloque difusor orientado en el escáner (sólo hay un posicionamiento posible) y se procede a leer los códigos de los tubos 2D con el escáner y se conserva la información generada sobre la identificación de cada uno de los códigos 2D en un fichero de datos.

4.- Preparación de la muestra de ADN a liofilizar

10 Mediante el brazo robótico del equipo se dispensarán a cada uno de los tubos contenidos en los 96 receptáculos del bloque difusor:

- 200ul de ADN a una concentración de 100ng/ul en TE 1x.
- 100ul de la matriz de trehalosa 0.21M en TE 1x.

15 5.- Proceso de liofilización de las muestras de ADN

- i. Se posiciona la manta con los 96 tapones de liofilización (TPE Lyo Caps- 96) sobre los 96 tubos con la mezcla de ADN y matriz, sin presionar para evitar que se cierren.
- ii. El bloque difusor con los tubos y los tapones de liofilización se trasladan a la bandeja del liofilizador.

20 iii. En el equipo de liofilización, se programa la siguiente secuencia de temperaturas, presiones y tiempos de liofilización:

Congelación a presión atmosférica:
Rampa de congelación 1°C/min desde temperatura ambiente hasta -30°C.
Fase estacionaria: 3h a -30°C.

25 Secado primario en 0.380 mbar de presión:
Rampa de -30°C a -20°C; 1°C/min.

Fase estacionaria: 10h a -20°C.
Rampa de -20°C a -10°C; 1°C/min.

30 Fase estacionaria: 2h a -10°C

Secado final en 0.001 mbar de presión:
Rampa de -10°C a 20°C; 0,4°C/min.
Fase estacionaria: 4h a 20°C.

35 iv. Terminado todo el proceso de liofilización, estando aún el equipo al vacío, se procede al cierre de los tubos que contienen las muestras mediante la prensa del equipo liofilizador.

6.- Recolocación de los tubos en el envase de partida.

40 Los tubos 2D son traspasados desde el bloque térmico difusor a la caja de partida utilizando para ello la tapa de trasvase de tubos siguiendo el orden inverso al indicado en el apartado 2º del ejemplo.

7.- Almacenamiento final de los productos liofilizados.

1. Mediante el equipo de sellado al vacío se procede al envasado final de cada una de las cajas de tubos.
2. Cada caja es archivada en el almacén de temperatura ambiente designado al efecto.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

55 Figura 1.- Muestra tres vistas en perspectiva de una realización preferente del bloque difusor donde se muestra el vaciado perimetral, el fondo abierto y los contenedores codificados alojados en los receptáculos del bloque difusor.

Figura 2.- Muestra tres vistas en perspectiva de la realización preferente de la tapa de traspaso donde se muestran las columnas de la tapa de traspaso, así como las pestañas que permiten la unión entre la tapa de traspaso y el bloque difusor en una determinada y única posición.

60 Figura 3.- Muestra una vista en perspectiva del bloque difusor con los contenedores codificados alojados en los receptáculos y su posicionamiento en el escáner.

65 Figura 4.- Muestra una vista en perspectiva de una realización preferente, donde se muestran algunos de los pasos del método para mantener la trazabilidad de las muestras.

Figura 5a.- Muestra una vista en perspectiva de una segunda realización alternativa del bloque difusor, con una configuración lineal de una fila donde se muestra una vista por la cara superior y se representa el vaciado lateral.

Figura 5b.- Muestra una vista en perspectiva de la segunda realización alternativa donde muestra la cara inferior y se representa el vaciado perimetral, el fondo abierto y el relieve de los receptáculos.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

La figura 1 muestra claramente una realización preferente de un primer aspecto de la invención, donde se muestra un bloque difusor (2) como un dispositivo para la liofilización simultánea de una pluralidad de muestras biológicas destinadas a ser alojadas dentro de unos contenedores (1) codificados.

La figura 1 muestra también que el bloque difusor (2) presenta una pluralidad de aberturas que definen unos receptáculos (21) para alojar los contenedores codificados (1) en su interior. Dicho bloque difusor (2) en la realización preferente descrita es de una aleación metálica de alta conductividad térmica y presenta un vaciado perimetral (22) configurado para que la aleación que rodea cada receptáculo (21) sea similar en todos los contenedores (1) codificados permitiendo una alta homogeneidad térmica. También se muestra que el bloque difusor (2) comprende un fondo abierto (23) puesto que los receptáculos (21) presentan aberturas pasantes. Además, también se muestra que el bloque difusor (2) comprende tres ranuras (24) de traspaso, una en el lado más angosto del bloque difusor (2) y las otras dos restantes en el lado más largo del bloque difusor (2).

El bloque difusor (2) con las características mencionadas, presenta una alta conductividad térmica para permitir la transferencia de energía a los recipientes de las muestras durante la fase de sublimación al vacío del proceso de liofilización.

Además. Presenta una gran homogeneidad de temperaturas en todos los contenedores (1) codificados, independiente de la posición de éstos en la placa de partida (posición centrada vs. lateral), gracias a la ranura perimetral y el fondo abierto.

Asimismo, el fondo abierto permite la lectura de los códigos identificativos de cada uno de los contenedores de las muestras sin necesidad de sacarlos del bloque difusor, facilitando su identificación y garantizando la trazabilidad de los mismos en todo momento.

La figura 2 muestra la realización preferente descrita donde el dispositivo comprende también una tapa de traspaso (3) que comprende una base (31) donde sobresalen una pluralidad de columnas (32) configuradas en disposición y cantidad a la pluralidad de receptáculos (21) del bloque difusor (2) adaptadas a alojar los contenedores (1) codificados.

También se muestra en la figura 2 una pestaña (33) que sobrepasa en altura las columnas (32) en la tapa de traspaso (3). Dichas pestañas (33) están adaptadas para ser alojadas en las ranuras (24) del bloque difusor para permitir la unión entre tapa de traspaso (3) y bloque difusor (2) en una determinada y única posición. En la realización preferente, la tapa de traspaso (3) es de plástico.

La figura 3 muestra una vista en perspectiva del bloque difusor (2) con los contenedores (1) codificados en los receptáculos (21), siendo escaneado en un escáner (7), de una instalación para la liofilización que comprende una caja (4) de partida que se muestra en la figura 4, donde están alojados inicialmente los contenedores (1) codificados, un dispositivo de liofilización (no mostrado) configurado para congelación y secado en vacío de las muestras, una bandeja de liofilizador (no mostrado), un escáner (7), y un equipo de sellado al vacío (no mostrado).

La figura 4 muestra una vista en perspectiva de un segundo aspecto de la presente invención, donde se muestra un método de uso del dispositivo para garantizar la trazabilidad de las muestras en una instalación de liofilización que mejora la homogeneidad térmica de las muestras.

Inicialmente se muestra la caja (4) de partida con los contenedores (1) codificados, la tapa de traspaso (3), y el bloque difusor (2). En un primer paso de la realización preferente descrita, la figura 4 muestra que se debe colocar la tapa de traspaso (3) encima de la caja (4) de partida que comprende los contenedores codificados (1) formando un conjunto (5) que comprende la caja (4) de partida y la tapa de traspaso (3),

Posteriormente, se debe girar 180° el conjunto (5) de manera que los contenedores (1) codificados entren en las columnas (32) de la tapa de traspaso (3) y retirar la caja (4) de partida.

A continuación, muestra que se debe colocar bloque difusor (2) de manera que las pestañas (33) de la tapa de traspaso (3) encajen en las ranuras (24) del bloque difusor (2) formando un segundo conjunto (6) de tapa de traspaso (3) y bloque difusor (2),

Lo siguiente, es voltear 180° el segundo conjunto (6) de manera que los contenedores codificados quedan colocados en el bloque difusor (2). A continuación, se coloca el bloque difusor (2) orientado en el escáner (7), y se procede a leer los códigos de los contenedores codificados (1) permitiendo almacenar la información generada en una base de datos.

- 5 En una realización preferente, se dispensa en cada contenedor (1) codificado la muestra biológica y una solución de matriz de liofilización por medio de un brazo robot.

- 10 De esta manera se ha garantizado la trazabilidad de las muestras, y se garantiza de la misma manera si se hace el mismo proceso de manera inversa después de la liofilización. En consecuencia, se coloca el bloque difusor (2) en la bandeja de liofilizador y se inicia la liofilización en el dispositivo liofilizador. Una vez han sido liofilizadas las muestras, se sigue el orden inverso para trasladar las muestras a la caja (4) de partida manteniendo en todo momento la trazabilidad, utilizando por lo tanto la tapa de traspaso (3) de nuevo.

- 15 Por último, las muestras ya liofilizadas en los contenedores (1) codificados en la caja de partida (4) son selladas al vacío en la caja (4) de partida.

REIVINDICACIONES

- 1.- Dispositivo para la liofilización simultánea de una pluralidad de muestras biológicas destinadas a ser alojadas dentro de unos contenedores codificados (1), que comprende un bloque difusor (2) de una aleación metálica de alta conductividad térmica que comprende una pluralidad de receptáculos (21) para alojar los contenedores codificados (1), donde dicho bloque difusor (2) comprende, además:
- un vaciado perimetral (22) permitiendo una alta homogeneidad térmica, y
 - los receptáculos (21) presentan pasantes definiendo un fondo abierto (23),
- estando el dispositivo caracterizado por que comprende además una tapa de traspaso (3) que comprende una base (31) donde sobresalen una pluralidad de columnas (32) que conforman una prolongación desde la base (31) y la combinación de cada cuatro columnas define un alojamiento central destinado a alojar los contenedores codificados (1), donde la tapa de traspaso (3) comprende al menos una pestaña (33) que sobrepasa en altura las columnas (32), y donde el bloque difusor (2) comprende al menos una ranura (24) de traspaso adaptadas para alojar las pestañas (33) de la tapa de traspaso (3) para permitir la unión entre tapa de traspaso (3) y bloque difusor (2) en una determinada y única posición.
- 2.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 1, caracterizado por que los receptáculos (21) presentan una configuración de tipo matriz con una pluralidad de filas y columnas.
- 3.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 1, caracterizado por que los receptáculos (21) presentan una configuración de tipo lineal de una sola fila.
- 4.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 3, caracterizado por que el bloque difusor (2) comprende un vaciado lateral (25) destinado a permitir la lectura de los contenedores codificados (1) por medio de un escáner.
- 5.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 4, caracterizado por que los receptáculos (21) presentan un relieve (26) configurado para permitir el encaje de los contenedores codificados (1) en una sola posición que permita el escaneado desde el vaciado lateral del bloque difusor (2).
- 6.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 1, caracterizado por que la tapa de traspaso (3) es de plástico.
- 7.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 1, caracterizado por que la tapa de traspaso (3) es de una aleación metálica.
- 8.- Dispositivo para la liofilización según la reivindicación 1, caracterizado por que el bloque difusor (2) es una aleación metálica de aluminio-zinc 7075.
- 9.- Instalación que comprende el dispositivo descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende una caja (4) de partida donde están alojados inicialmente los contenedores codificados (1).
- 10.- Método de uso de la instalación de la reivindicación 9 para la liofilización y trazabilidad de las muestras biológicas, caracterizado por que comprende:
- A. colocar la tapa de traspaso (3) encima de la caja (4) de partida que comprende los contenedores codificados (1) formando un primer conjunto (5) que comprende la caja (4) de partida y la tapa de traspaso (3),
 - B. voltear 180° el conjunto (5) de manera que los contenedores (1) codificados entren entre las columnas (32) de la tapa de traspaso (3) y retirar la caja (4) de partida,
 - C. colocar el bloque difusor (2) de manera que las pestañas (33) de la tapa de traspaso (3) encajen en las ranuras (24) del bloque difusor (2) formando un segundo conjunto (6) de tapa de traspaso (3) y bloque difusor (2),
 - D. voltear 180° el segundo conjunto (6) de manera que los contenedores codificados (1) quedan colocados en el bloque difusor (2),
 - E. colocar el bloque difusor (2) orientado en un escáner (7), proceder a leer los códigos de los contenedores codificados (1) y almacenar información generada en una base de datos,
 - F. dispensar en cada contenedor (1) codificado la muestra biológica y una solución de matriz de liofilización,
 - G. colocar el bloque difusor (2) en una bandeja de liofilizador e iniciar la liofilización en el dispositivo liofilizador.
- 11.- Método de uso de la instalación según la reivindicación 10, caracterizado por que comprende traspasar los contenedores (1) codificados con las muestras biológicas y la solución de matriz de liofilización después de la liofilización a la caja (4) de partida siguiendo el orden inverso de pasos de la reivindicación 10.
- 12.- Método de uso de la instalación según la reivindicación 10, caracterizado por que comprende sellar al vacío la caja (4) de partida con los contenedores codificados con las muestras liofilizadas.
- 13.- Método de uso de la instalación según cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, caracterizado por al menos una de las etapas A-F es ejecutada por un brazo robótico.

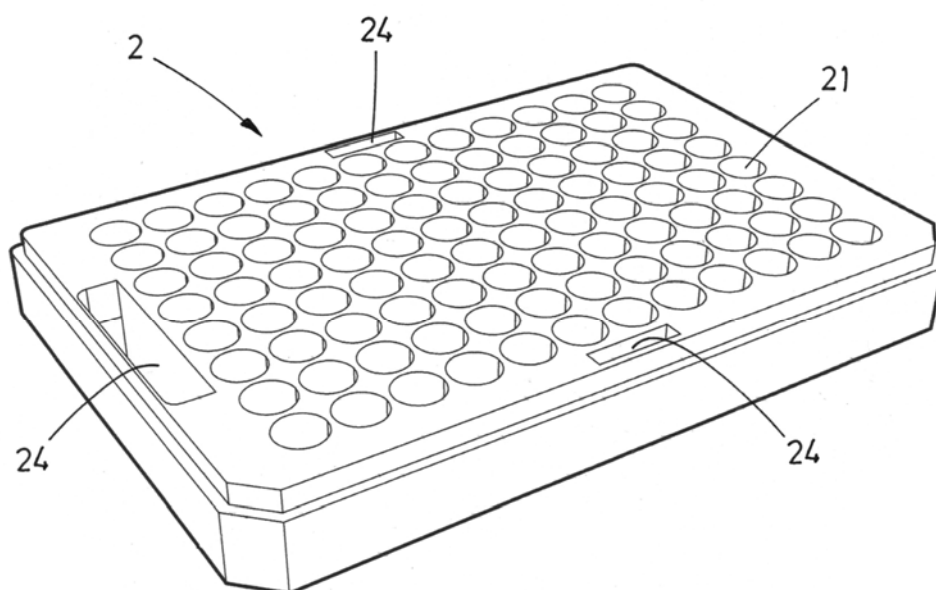


FIG.1A

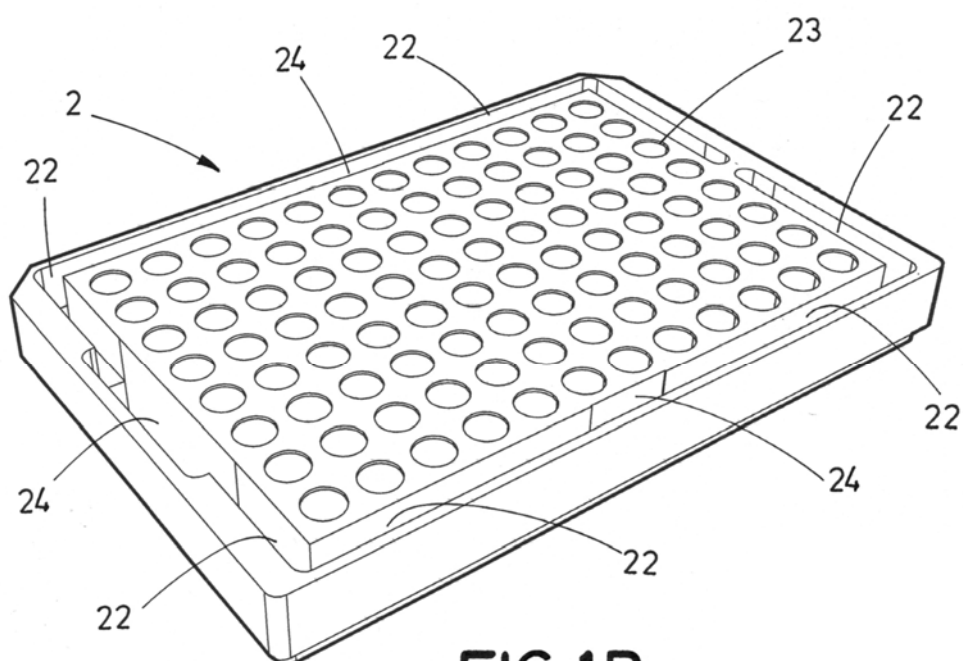


FIG.1B

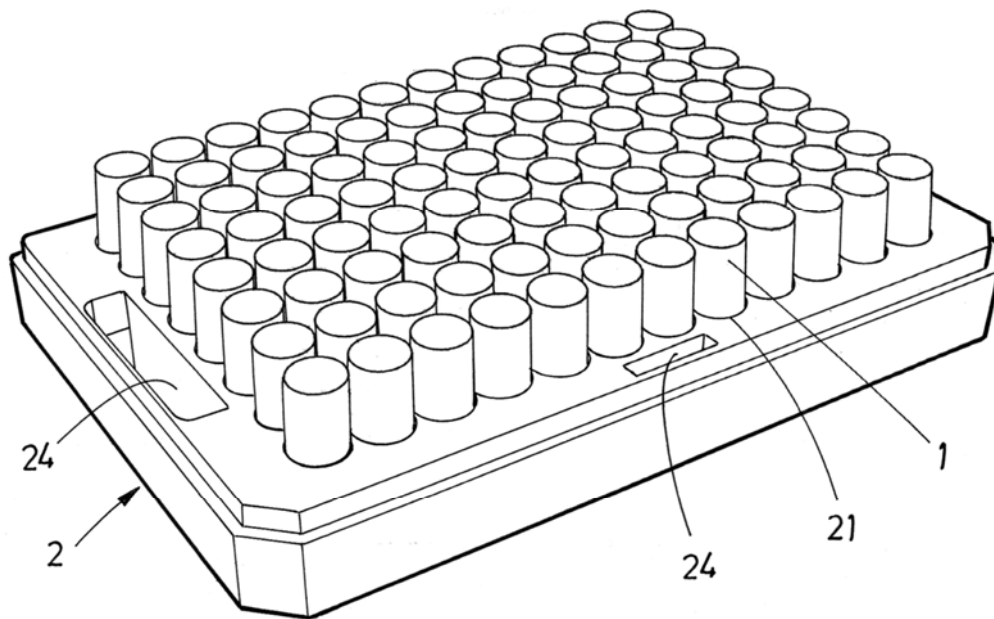


FIG.1C

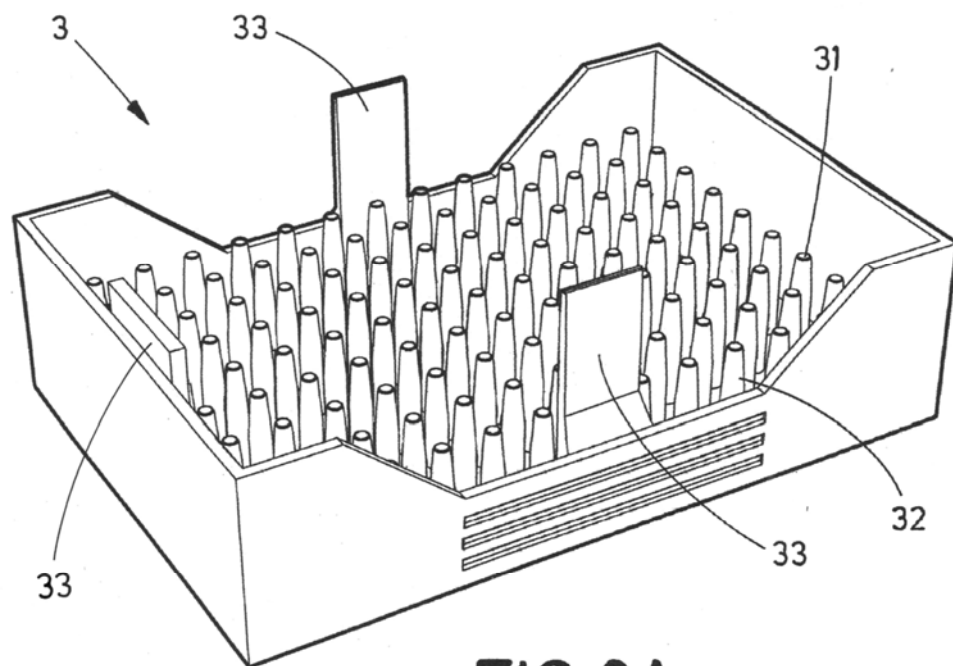


FIG. 2A

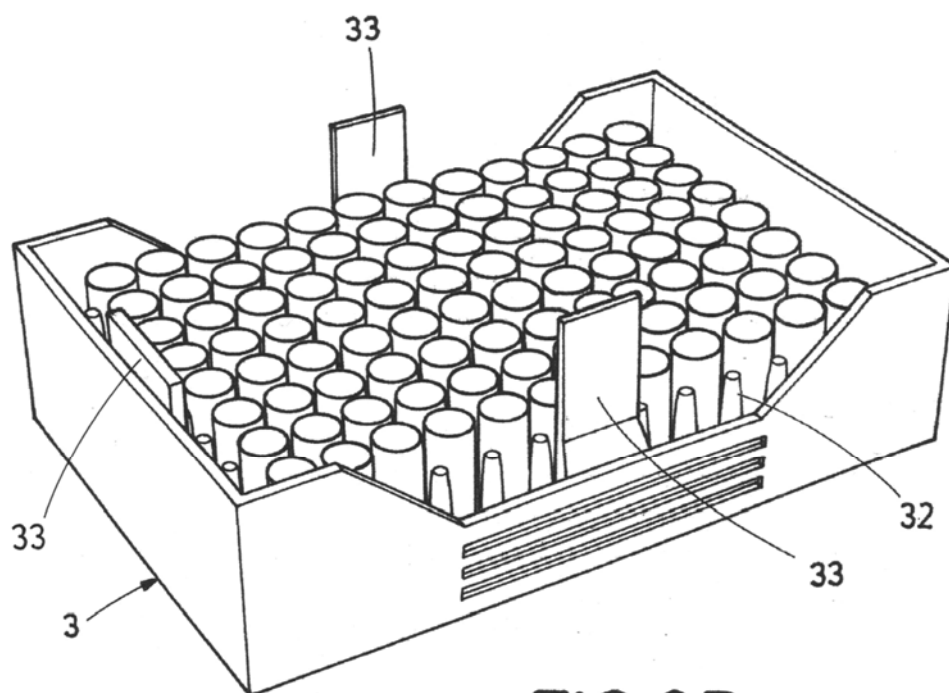


FIG. 2B

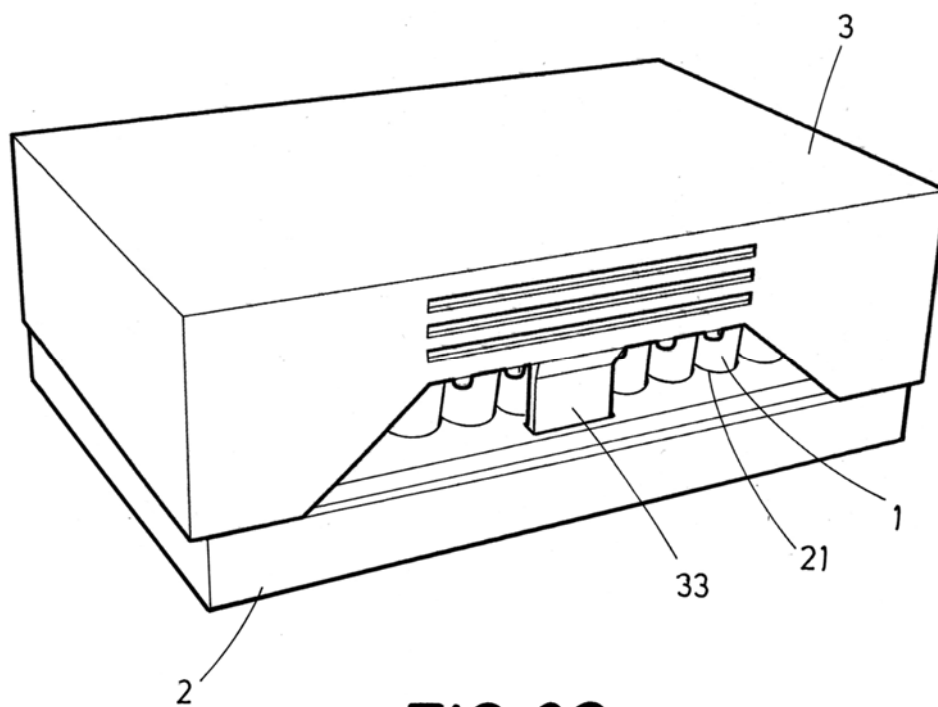


FIG. 2C

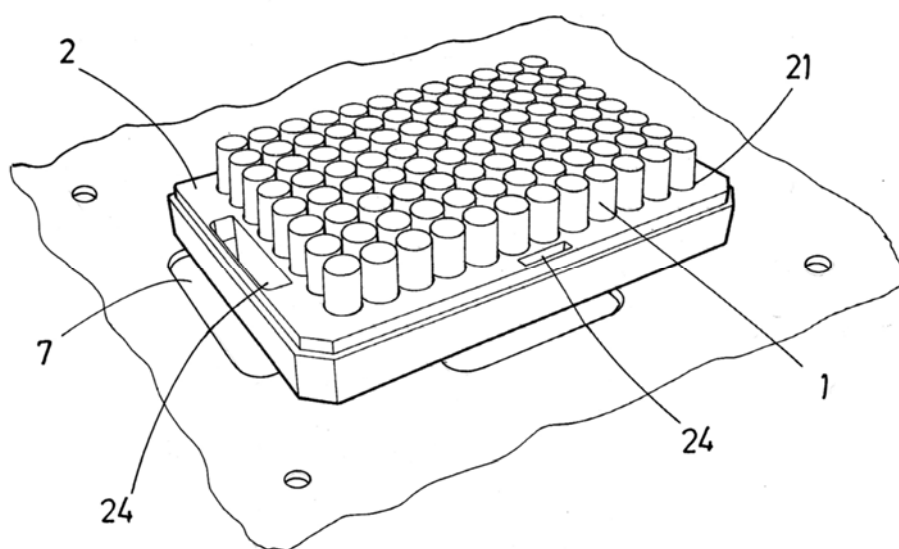
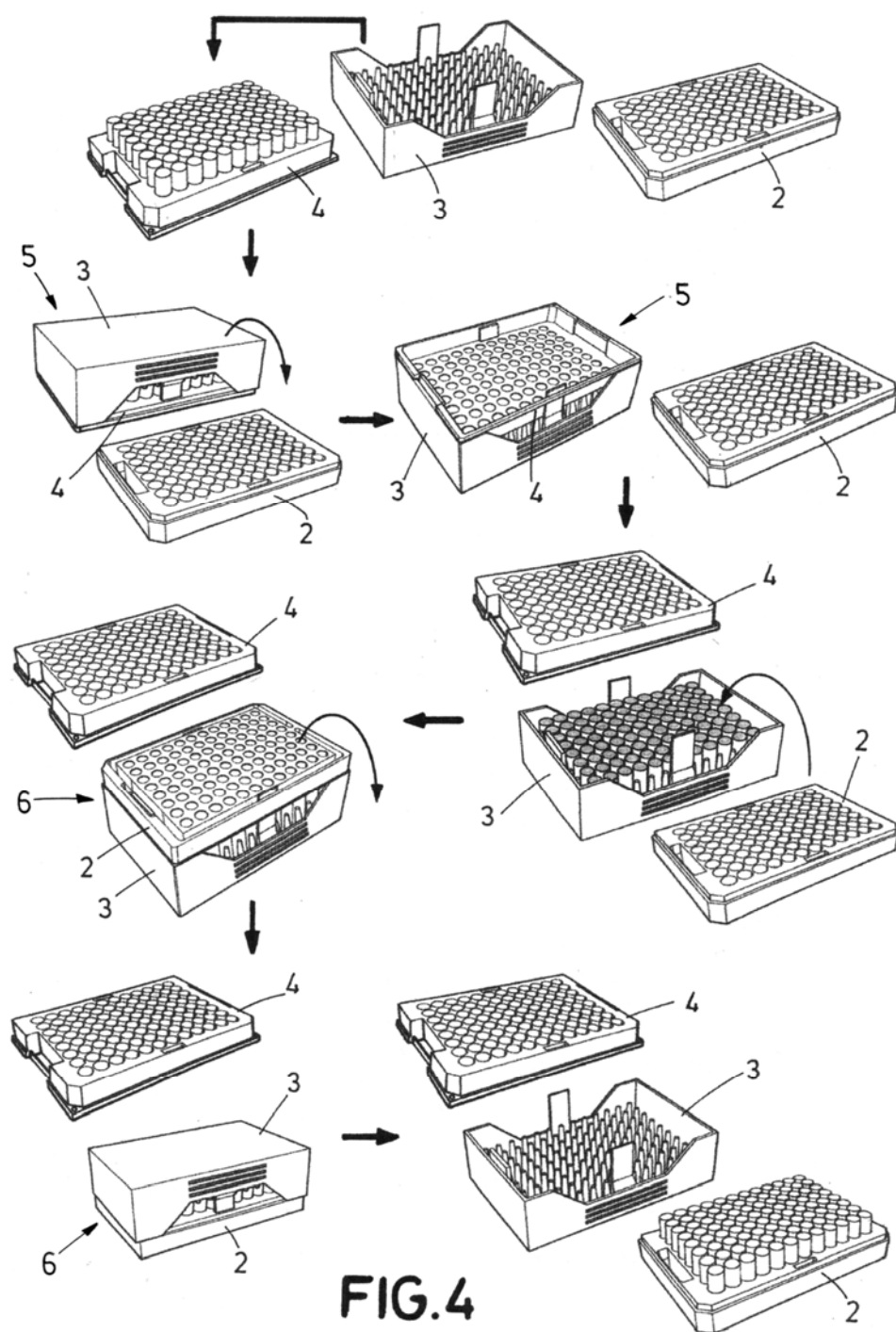


FIG. 3



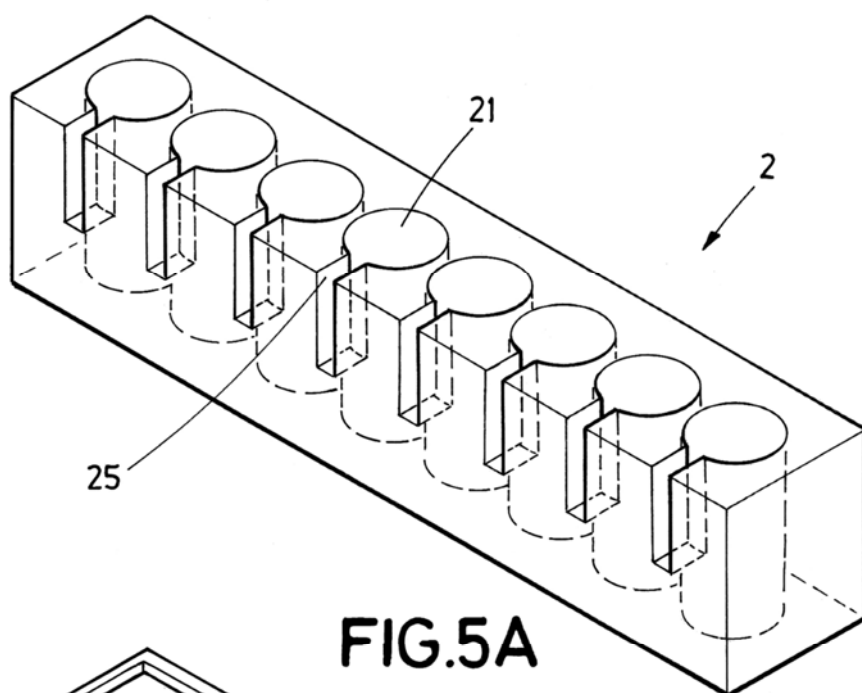


FIG. 5A

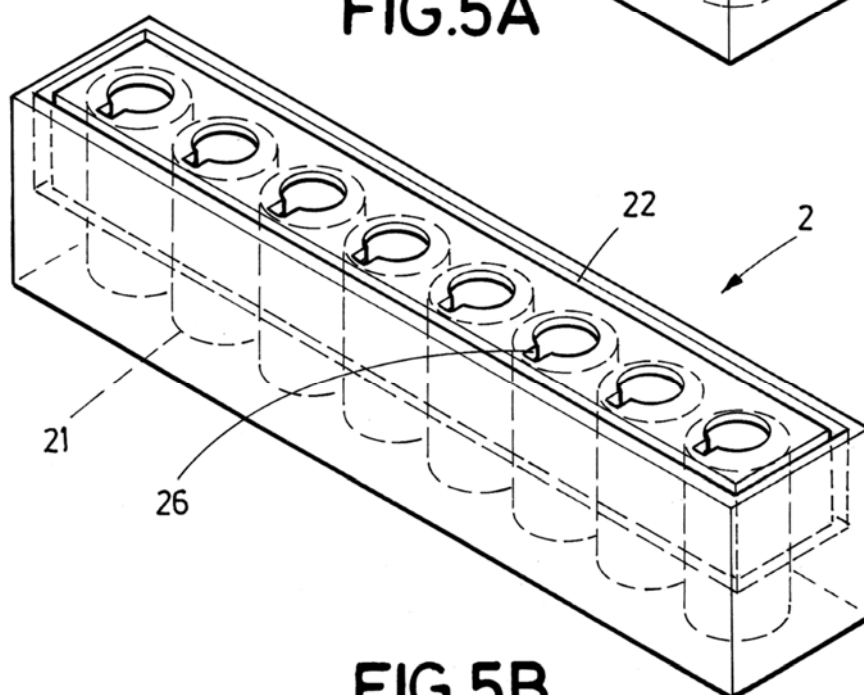


FIG. 5B