

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 563**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2016 PCT/US2016/053708**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17099865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2016 E 16782128 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2025 EP 3386297**

54 Título: **Portamuestras a baja temperatura**

30 Prioridad:

07.12.2015 US 201562263894 P

08.02.2016 US 201662292620 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2025

73 Titular/es:

**COOPERSURGICAL, INC. (100.00%)
95 Corporate Drive
Trumbull, CT 06611, US**

72 Inventor/es:

**FARRINGTON, RICHARD I.;
GUTELIUS, PATRICK N. y
PARYS, JAMES R.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 029 563 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

Portamuestras a baja temperatura

5 SECTOR TÉCNICO

Esta invención se refiere a portamuestras a baja temperatura y procedimientos relacionados.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 Los portamuestras a baja temperatura, tales como los dispositivos de criopreservación, se utilizan en el sector de la tecnología de reproducción asistida (TRA) para almacenar y preservar células reproductoras vivas (por ejemplo, ovocitos, embriones y blastocistos). La criopreservación se refiere a un proceso en el que las muestras se conservan durante períodos de tiempo prolongados enfriándolas a temperaturas bajo cero. Por ejemplo, un dispositivo de
15 criopreservación puede alojar y sostener muestras que se someten a vitrificación, que es la transición rápida de una sustancia de una fase líquida a una fase sólida (por ejemplo, vidrio) sin la formación de cristales de hielo.

La vitrificación de células reproductoras utilizando un dispositivo de criopreservación incluye sumergir las células en un medio de vitrificación y cargar las células, suspendidas en un volumen del medio de vitrificación, sobre un elemento de soporte del dispositivo de criopreservación. Luego, el elemento de soporte puede taparse y sumergirse en un recipiente con medio de enfriamiento (por ejemplo, nitrógeno líquido), lo que hace que las células allí cargadas se
20 enfrién rápidamente hasta un estado de vidrio antes de que se puedan formar cristales de hielo dentro de las células. El dispositivo de criopreservación se puede almacenar en el medio de enfriamiento hasta que las células estén listas para ser utilizadas en procedimientos reproductivos. En ese momento, las células, que se han conservado en un estado viable, se pueden descongelar a través de protocolos de calentamiento estándar en los que se retira el dispositivo de criopreservación del medio de enfriamiento y se destapa el elemento de soporte para proporcionar
25 acceso a las células.

El documento WO 2014/088859 describe un recipiente de criopreservación que comprende un cuerpo cónico con un extremo proximal abierto y un extremo distal sellado y un lumen que se extiende entre ellos, un cierre para fijación
30 desmontable al cuerpo, y al menos dos salientes que se extienden radialmente hacia afuera desde la superficie externa del lumen y que forman una superficie de recipiente exterior que tiene un diámetro externo sustancialmente constante.

El documento EP 2156735 describe un instrumento de almacenamiento para la vitrificación y el almacenamiento de muestras biológicas. El instrumento de almacenamiento incluye un elemento de almacenamiento que está hecho de un material resistente al nitrógeno líquido, y un elemento de protección tubular para proteger dicho elemento de
35 almacenamiento, estando el elemento de protección tubular también hecho de un material resistente al nitrógeno líquido.

El documento US 2009/0255938 describe un recipiente de procesamiento y almacenamiento de criopreservación para material criogénico. Incorpora las funciones de recipiente de almacenamiento y de tubos de centrifuga, proporciona un mecanismo de autosellado y admite mayores velocidades de enfriamiento/calentamiento. El recipiente de
40 almacenamiento incluye tanto un cuerpo del recipiente como una tapa.

El documento US 2009/0123996 describe un dispositivo de cierre para crear un cierre hermético en un criorecipientes para una muestra biológica que utiliza la transformación de fase inducida por la temperatura de materiales con memoria de forma para hacer que un actuador alterne entre un estado sellado y no sellado.
45

El documento EP 2156735 describe un instrumento de almacenamiento para la vitrificación y el almacenamiento de muestras biológicas, específicamente espermatozoides, ovocitos, embriones, mórulas o blastocistos, que comprende: un elemento de almacenamiento que está hecho de un material resistente al nitrógeno líquido, y un elemento de protección tubular para proteger dicho elemento de almacenamiento, estando el elemento de protección tubular también hecho de un material resistente al nitrógeno líquido, en donde dicho elemento de almacenamiento comprende una parte de cuerpo cilíndrica que tiene una parte de almacenamiento de células en una porción frontal, y que tiene
50 una parte de extremo posterior en una porción de extremo, en donde la parte de almacenamiento de células está formada como un rebaje en la parte del cuerpo, y en donde el elemento de almacenamiento tiene un diámetro exterior menor que el diámetro interior del elemento de protección tubular para que el elemento de almacenamiento pueda insertarse y acomodarse en el elemento de protección tubular.

El documento US 2009/255938 describe un recipiente de procesamiento y almacenamiento de criopreservación para material criogénico.
60

El documento US 2009/123996 describe un dispositivo de cierre para crear un cierre hermético en un criorecipientes para una muestra biológica que utiliza la transformación de fase inducida por la temperatura de materiales con memoria de forma para hacer que un actuador alterne entre un estado sellado y no sellado.
65

CARACTERÍSTICAS

- 5 En general, esta invención se refiere a portamuestras a baja temperatura que se pueden sellar a través de varias características de sellado, tales como materiales de componentes diferentes, anillos de sellado e interferencias cónicas, así como procedimientos relacionados. Estos portamuestras pueden utilizarse para preservar muestras vivas en un estado viable durante un período prolongado de tiempo.
- En un aspecto, un portamuestras se define en la reivindicación 1.
- 10 Las realizaciones pueden proporcionar una o más de las siguientes características.
- En algunas realizaciones, la tapa define, además, un canal interno que forma la zona de la tapa que rodea la muestra cuando la tapa pasa sobre la porción del elemento alargado, formando la superficie de sellado interna una parte del canal interno.
- 15 En ciertas realizaciones, las superficies de sellado externas e internas tienen una forma troncocónica.
- En algunas realizaciones, el primer y el segundo coeficientes de expansión térmica son independientes de una unidad dimensional del primer y el segundo materiales, respectivamente.
- 20 En ciertas realizaciones, el primer material es un material transparente o translúcido.
- En algunas realizaciones, el elemento de sellado hermético evita que organismos y partículas tan pequeñas como aproximadamente 45 nm entren a la zona de la tapa que rodea la muestra cuando la tapa se pasa sobre la porción del elemento alargado y la porción del elemento alargado y la tapa están juntas dispuestas en la sustancia de enfriamiento.
- 25 En ciertas realizaciones, el elemento alargado incluye un árbol configurado para manipular el elemento alargado.
- 30 En algunas realizaciones, el árbol incluye múltiples facetas superficiales.
- En ciertas realizaciones, el árbol define un rebaje que proporciona una respuesta táctil a un usuario del portamuestras.
- En algunas realizaciones, la tapa incluye un extremo redondeado que proporciona una respuesta táctil al usuario del portamuestras.
- 35 En ciertas realizaciones, el elemento alargado define una pared vertical que protege la superficie de soporte.
- En ciertas realizaciones, la tapa incluye, además, un tercer material que rodea al segundo material, teniendo el tercer material un tercer coeficiente de expansión térmica que es mayor que el segundo coeficiente de expansión térmica.
- 40 En algunas realizaciones, el segundo y tercer materiales juntos proporcionan un coeficiente agregado de expansión térmica que es mayor que el segundo coeficiente de expansión térmica y menor que el tercer coeficiente de expansión térmica.
- 45 En ciertas realizaciones, el portamuestras está configurado para preservar la muestra en un estado viable dentro de la sustancia de enfriamiento durante un período de al menos 40 años.
- Con el elemento alargado en un estado tapado mientras está sumergido en la sustancia de enfriamiento, la superficie de sellado interna de la tapa se contrae contra la superficie de sellado externa del elemento alargado, aumentando así el grado de cierre (por ejemplo, la estanqueidad) de la zona de la tapa para formar un ajuste estrecho y apretado (o, en algunos casos, un ajuste estrecho más apretado) a lo largo de la interfaz, de modo que el elemento de sellado hermético (por ejemplo, un elemento de sellado estanco al aire) se forma en la interfaz entre las superficies de sellado externas e internas. La hermeticidad del elemento de sellado es suficiente para evitar que partículas y organismos (por ejemplo, los virus del VIH o de la hepatitis B) de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en el elemento de sellado y, por lo tanto, eviten que las partículas y los organismos entren a la zona de la tapa y contaminen la muestra contenida en ella. El elemento de sellado proporcionado a lo largo de la interfaz tiene una hermeticidad mayor que la que se lograría de otro modo con una tapa de interfaz de dimensiones equivalentes y un elemento alargado formado del mismo material. El elemento de sellado hermético a lo largo de la interfaz permanece intacto mientras el portamuestras permanezca sumergido dentro de la sustancia de enfriamiento.
- 50 En algunas realizaciones, cuando un portamuestras que incluye una tapa con una característica de sellado interna (por ejemplo, uno o más anillos de sellado circunferenciales o una pared cónica) se presiona sobre la punta de un elemento de varilla, el ajuste por interferencia formado a lo largo de una interfaz entre la característica de sellado de la tapa y la superficie de sellado externa de la punta hace que la tapa se expanda ligeramente en la zona de la característica de sellado interna, de modo que la tapa experimenta fuerzas de fricción localizadas en la zona sin estirar
- 65

5 toda la tapa. Proporcionar la característica de sellado interna a una distancia suficiente del extremo abierto de la tapa evita ventajosamente fracturas inducidas por la tensión que de lo contrario podrían resultar si dicha característica de sellado estuviera ubicada más cerca del extremo abierto de dicha tapa. Además, el ajuste por interferencia formado a lo largo de la interfaz puede proporcionar una doble funcionalidad de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno de la tapa y la retención de la tapa en el elemento de varilla.

10 En algunas realizaciones, la colocación en serie de un anillo de sellado por delante de uno o más anillos de sellado adicionales a lo largo del canal interno de la tapa proporciona uno o más grados adicionales de sellado que pueden evitar el paso de partículas y organismos que logran penetrar los anillos de sellado posteriores. En algunas realizaciones, a medida que aumenta la elasticidad del material del que están hechos los anillos de sellado, aumenta la deformación elástica que se produce al presionar la tapa sobre la punta, lo que proporciona más fricción en las interfaces formadas en los anillos de sellado, elementos de sellado más ajustados y una mejor retención de la tapa en el elemento de varilla.

15 En algunas realizaciones, un portamuestras incluye ventajosamente una estructura de sellado (por ejemplo, una interfaz cónica de pared a pared) y una característica de retención (por ejemplo, un anillo de retención elástico y un rebaje asociado) que están aislados entre sí. En tales realizaciones, un ajuste por interferencia formado entre una pared cónica de la tapa y la punta del elemento de varilla proporciona un elemento de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno de la tapa, mientras que un anillo de retención elástico en la punta del elemento de varilla y un rebaje dentro de la pared cónica de la tapa proporcionan juntos una característica de fijación que retiene la tapa en el elemento de varilla. Además, cuando se pasa la tapa sobre la punta, el asiento del anillo de retención elástico dentro del rebaje puede proporcionar una respuesta táctil y/o una respuesta audible al usuario indicando que la tapa está correctamente asegurada al elemento de varilla.

25 En algunas realizaciones, un portamuestras puede incluir un área de alivio en una punta del elemento de varilla que proporciona una capacidad de retención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la superficie de sellado externa de una punta del elemento de varilla puede definir un elemento de alivio circunferencial posicionado hacia atrás de una porción cónica de la superficie de sellado externa, y se forma una pared cónica de la tapa asociada para interferir con la porción cónica de la superficie de sellado externa cuando la tapa pasa completamente sobre la punta. Cuando el portamuestras se sumerge en la sustancia a baja temperatura, la porción posterior de la pared cónica de la tapa se relaja (por ejemplo, colapsa) en un espacio formado entre el elemento de alivio circunferencial de la punta y la pared de la tapa para retener la tapa en el elemento de varilla. De este modo, la porción posterior de la pared cónica y el elemento de alivio circunferencial proporcionan juntos una característica de fijación que retiene aún más la tapa en el elemento de varilla, mientras que el ajuste por interferencia entre una porción delantera de la pared cónica de la tapa y la punta proporciona un elemento de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno de la tapa.

35 En algunas realizaciones, un portamuestras incluye una tapa con anillos de sellado y un elemento de varilla con un área de alivio. Cuando la tapa de dicho portamuestras se pasa sobre la punta del elemento de varilla, el anillo de sellado proporciona una respuesta táctil y/o una respuesta audible a un usuario a medida que el anillo de sellado pasa a lo largo de la porción cónica de la superficie de sellado externa de la punta hacia un elemento de alivio posterior formado en la superficie de sellado externa. Las respuestas indican al usuario que la tapa ha pasado sobre la punta del elemento de varilla al menos una distancia mínima. Una porción posterior de la pared de la tapa y el elemento de alivio posterior de la punta proporcionan juntos una característica de fijación que retiene la tapa en el elemento de varilla. Es decir, cuando el portamuestras se sumerge en la sustancia a baja temperatura, la porción posterior de la pared de la tapa se relaja (por ejemplo, colapsa) en el espacio formado por el elemento de alivio para retener la tapa en el elemento de varilla.

50 En algunas realizaciones, un elemento de alivio que se extiende hacia adentro desde el extremo abierto de la tapa del portamuestras sirve para evitar la generación de fuerzas de fricción excesivas que de lo contrario podrían resultar entre la tapa y la punta, reduciendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa cerca del extremo abierto. En algunas realizaciones, la tapa define un elemento de alivio posicionado a lo largo de una porción central de la pared de la tapa que alivia las fuerzas de fricción hacia adelante formadas entre la pared de la tapa y la superficie de sellado externa de la punta del elemento de varilla.

55 Para las realizaciones en las que el coeficiente de expansión térmica (CTE) de uno o más materiales de los que está hecha la tapa es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta, la estructura de sellado de la tapa (por ejemplo, uno o más anillos de sellado o una pared cónica) se mueve con respecto a (por ejemplo, se contrae contra) la superficie de sellado externa de la punta de tal manera que las interfaces se vuelven dinámicas al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. De esta manera, el sellado proporcionado por los ajustes por interferencia formados en las interfaces se puede ajustar aún más debido a los efectos térmicos. En algunas realizaciones, la pared de la tapa puede incluir dos o más capas hechas de materiales diferentes y respectivos que proporcionan un CTE agregado que es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta. En tales realizaciones, una o más capas externas de la tapa pueden reforzar el comportamiento de una o más capas internas de la tapa con respecto a la punta, proporcionando así un cierre más hermético entre la superficie de sellado externa de la punta y una capa más interna de la pared de la tapa.

Otros aspectos, características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La Figura 1 es una vista en perspectiva de un portamuestras en estado tapado.
La Figura 2 es una vista en perspectiva del portamuestras de la Figura 1 en un estado destapado.
La Figura 3 es una vista en perspectiva ampliada de una punta del portamuestras de la Figura 1.
La Figura 4 es una vista en perspectiva, en sección transversal, del portamuestras de la Figura 1 con una varilla del portamuestras en estado tapado a una temperatura relativamente alta.
- 10 La Figura 5 es una vista en sección transversal del portamuestras de la Figura 1 con la varilla del portamuestras en estado tapado mientras está sumergido en una sustancia a baja temperatura.
La Figura 6 es una vista en perspectiva, en sección transversal, de un portamuestras que incluye una tapa multicapa con una varilla del portamuestras en un estado tapado mientras está sumergido en una sustancia a baja temperatura.
- 15 La Figura 7 es una vista en perspectiva de un portamuestras con una punta que incluye una superficie de carga plana y rectangular.
La Figura 8 es una vista en perspectiva de un portamuestras con una punta que incluye una superficie de carga que define una plataforma de carga.
La Figura 9 es una vista en perspectiva de un portamuestras con una punta que incluye un bolsillo de carga.
- 20 La Figura 10 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye dos anillos de sellado, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
La Figura 11 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye cuatro anillos de sellado, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
La Figura 12 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye un ajuste por interferencia de cono a cono, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
- 25 La Figura 13 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye un ajuste por interferencia de cono a cono y un anillo de retención separado, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
La Figura 14 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye un ajuste por interferencia de cono a cono y un área de alivio de retención separada, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
- 30 La Figura 15 es una vista en sección transversal del portamuestras de la Figura 14 en estado tapado mientras está sumergido en una sustancia a baja temperatura.
La Figura 16 es una vista en sección transversal de un portamuestras que incluye dos anillos de sellado y un área de alivio de retención separada, con el portamuestras en un estado tapado a una temperatura relativamente alta.
- 35 La Figura 17 es una vista en sección transversal del portamuestras de la Figura 16 en estado tapado mientras está sumergido en una sustancia a baja temperatura.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 40 La Figura 1 ilustra un portamuestras 100 adaptado para inmersión y almacenamiento en una sustancia a baja temperatura. El portamuestras 100 es un dispositivo de criopreservación que está configurado para alojar y almacenar una variedad de muestras (por ejemplo, muestras celulares y muestras de tejido) en un estado viable y vitrificado dentro de la sustancia a baja temperatura hasta que se desee utilizar las muestras (por ejemplo, durante un período de hasta aproximadamente 40 años). Las muestras pueden incluir muestras reproductoras, tales como ovocitos, embriones (por ejemplo, embriones en etapa de segmentación) y blastocistos, u otras muestras, tales como células T. Dichos especímenes pueden ser muestras de mamíferos o de no mamíferos. La sustancia a baja temperatura (por ejemplo, nitrógeno líquido o plasma criogénico) mantiene las muestras en un estado vitrificado y tiene una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente -200 °C (por ejemplo, aproximadamente -196 °C).
- 45
- 50 En referencia a las Figuras 1 y 2, el portamuestras 100 incluye un elemento de varilla 102 (mostrado en un estado tapado y un estado destapado, respectivamente) y una tapa 104 que se puede pasar sobre una porción del elemento de varilla 102. El elemento de varilla 102 incluye un árbol 106 mediante el cual se puede manipular la varilla 102 y una punta 108 que se extiende desde el árbol 106.
- 55 El árbol 106 tiene una superficie definida por facetas hexagonales 110 que impiden que el elemento de varilla 102 ruede sobre una superficie. Por consiguiente, el árbol 106 tiene una forma transversal hexagonal. El árbol 106 define un rebaje plano y alargado 112 que proporciona una respuesta táctil que indica que el portamuestras 100 se está manipulando en el extremo apropiado del portamuestras 100. El rebaje 112 proporciona, además, una indicación visual de que el portamuestras 100 está orientado correctamente mientras se sumerge el portamuestras 100 en la sustancia a baja temperatura o se retira de un recipiente de almacenamiento. El rebaje 112 también proporciona una superficie en la que se puede escribir o imprimir de otro modo información (por ejemplo, información de identificación del paciente, información de identificación de la muestra, una fecha u otra información). Una textura (por ejemplo, un acabado mate o ligera opacidad) de la superficie del rebaje 112 facilita la escritura y la impresión, la legibilidad de la escritura y la impresión y la retención de la tinta en el rebaje 112. También se pueden imprimir marcas en una superficie de una porción extrema 114 del árbol 106. Estas marcas pueden indicar información tal como información de
- 60
- 65

identificación del paciente, información de identificación de la muestra, una fecha u otra información. El árbol 106 normalmente tiene una longitud de aproximadamente 40 mm a aproximadamente 200 mm (por ejemplo, aproximadamente 130 mm) y un ancho máximo de aproximadamente 2,5 mm a aproximadamente 6 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,7 mm). El árbol 106 puede fabricarse mediante un proceso de moldeo por inyección o un proceso de fundición. El árbol 106 está hecho de uno o más materiales que pueden soportar la sustancia a baja temperatura, incluidos, entre otros, polímeros tales como poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo y policarbonato.

La Figura 3 ilustra una vista ampliada de la punta 108 del elemento de varilla 102. La punta 108 está formada como un elemento generalmente cónico que puede deslizarse dentro de la tapa 104 (por ejemplo, a temperatura ambiente) para formar una interfaz entre la punta 108 y la tapa 104. La punta 108 define una superficie de sellado externa 116 configurada para formar la interfaz con la tapa 104 y una extensión de punta 118 que se extiende desde la superficie de sellado externa 116. La superficie de sellado externa 116 tiene una forma generalmente troncocónica. La extensión de la punta 118 define una superficie de carga 120 (por ejemplo, una superficie de soporte) sobre la cual se puede depositar una muestra y una pared vertical 122 que protege (por ejemplo, escuda) la superficie de carga 120. La superficie de carga 120 está formada como una superficie cóncava que se extiende desde la pared vertical 122 hasta un extremo 134 de la punta 108. La superficie de carga 120 está dimensionada para alojar una o dos células (por ejemplo, células reproductoras). La punta 108 también es transparente o translúcida para permitir una fácil visualización de las células bajo un microscopio mientras las células están suportadas en la superficie de carga 120.

La superficie de carga 120 de la punta 108 suele tener una longitud de entre 2 mm y 20 mm (por ejemplo, aproximadamente 16,5 mm) y una anchura de entre 0,5 mm y 2 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,1 mm), lo que facilita la colocación de las células, cuya anchura suele oscilar entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,16 mm. El grosor de la superficie de carga 120 está diseñado para permitir velocidades máximas de enfriamiento de las células cuando el portamuestras 100 está sumergido en la sustancia a baja temperatura y velocidades máximas de calentamiento cuando el portamuestras 100 se retira de la sustancia a baja temperatura. La superficie de sellado externa 116 de la punta 108 normalmente tiene una longitud de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 10 mm (por ejemplo, aproximadamente 6,5 mm), un diámetro máximo de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 5 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,2 mm) y un diámetro mínimo de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 5 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm). La punta 108 normalmente tiene una longitud total de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 50 mm (por ejemplo, aproximadamente 30 mm). La punta 108 puede fabricarse mediante un proceso de fundición o mediante un proceso de moldeo por inyección (por ejemplo, mediante un único proceso de moldeo por inyección en el que tanto el árbol 106 como la punta 108 se fabrican como un componente integral o mediante un proceso de moldeo por inyección separado, después del cual la punta 108 se une posteriormente al árbol 106 como un subcomponente del elemento de varilla 102). La punta 108 está hecha de uno o más materiales que pueden soportar la sustancia a baja temperatura, incluidos, entre otros, polímeros tales como poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo y policarbonato. En algunas realizaciones, el uno o más materiales son translúcidos o transparentes. La punta 108 y el árbol 106 pueden estar hechos del mismo material o de materiales diferentes, dependiendo del proceso utilizado para fabricar la punta 108 y el árbol 106.

Haciendo referencia nuevamente a las Figuras 1 y 2, la tapa 104 está dimensionada para pasar sobre la punta 108 para formar una interfaz entre la punta 108 y la tapa 104. La tapa 104 forma un canal interno 124 de forma generalmente cónica definido por una superficie interna 126. La superficie interna 126 incluye una superficie de sellado interna 128 configurada para interactuar con la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. Por consiguiente, la superficie de sellado interna 128 tiene una forma generalmente troncocónica. Un extremo redondeado 130 de la tapa 104 proporciona una respuesta táctil que diferencia táctilmente la tapa 104 del elemento de varilla 102. La superficie de sellado interna 128 de la tapa 104 normalmente tiene una longitud, un diámetro máximo y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud, el diámetro máximo y el diámetro mínimo, respectivamente, de la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. En algunas realizaciones, la superficie de sellado interna 128 tiene una longitud que es mayor que la longitud de la superficie de sellado externa 116, un diámetro máximo que es mayor que el diámetro máximo de la superficie de sellado externa 116 y un diámetro mínimo que es menor que el diámetro mínimo de la superficie de sellado externa 116. El canal interno 124 de la tapa 104 tiene una longitud que es aproximadamente igual a la longitud de la punta 108 del elemento de varilla 102, un diámetro máximo que es aproximadamente igual al diámetro máximo de las superficies de sellado externas e internas 116, 128, y un diámetro mínimo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm (por ejemplo, aproximadamente 1 mm). La tapa 104 normalmente tiene una longitud total de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 55 mm (por ejemplo, aproximadamente 45 mm).

Como se analizó anteriormente, la tapa 104 se puede pasar sobre la punta 108 (por ejemplo, cargada con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar la interfaz entre la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104 y la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. Dependiendo del grado en que la tapa 104 pasa sobre la punta 108, y de acuerdo con una geometría cónica de la tapa 104 y la punta 108, la interfaz puede proporcionar diferentes niveles de cierre. Por ejemplo, cuando la tapa 104 se pasa sobre la punta 108 hasta que un extremo distal de la superficie de sellado interna 128 permanece distal a un extremo distal de la superficie de sellado externa 116, la interfaz proporciona un espacio libre (por ejemplo, un pequeño hueco) entre las superficies de sellado externa e interna 116, 128 a lo largo de un área en la que las superficies de sellado externa e interna 116, 128 se superponen. Cuando la tapa 104 se pasa sobre la punta 108 hasta que los extremos correspondientes de las superficies de sellado externas e internas 116, 128

están sustancialmente alineadas, la interfaz proporciona un ajuste por interferencia (por ejemplo, un ajuste a presión suave) que asegura de manera friccional y liberable la tapa 104 al elemento de varilla 102. En algunos ejemplos, la tapa 104 se pasa sobre la punta 108 hasta que el extremo distal de la superficie de sellado interna 128 está proximal al extremo distal de la superficie de sellado externa 116, proporcionando así un ajuste estrecho (por ejemplo, un ajuste a presión fuerte) que asegura por fricción y de manera liberable la tapa 104 al elemento de varilla 102 a lo largo de un área en la que las superficies de sellado externa e interna 116, 128 se superponen.

Cuando la temperatura del portamuestras 100 cambia (por ejemplo, cuando el portamuestras 100 se calienta o se enfría), cada componente del portamuestras 100 sufre un cambio dimensional en una cantidad que es proporcional a la dimensión original del componente y al cambio de temperatura. Por ejemplo, cuando el portamuestras 100 se enfría (por ejemplo, se sumerge en la sustancia a baja temperatura), la tapa 104 y el elemento de varilla 102 se contraen (por ejemplo, se encogen), mientras que cuando el portamuestras 100 se calienta (por ejemplo, se deja descongelar al retirarlo de la sustancia a baja temperatura), la tapa 104 y el elemento de varilla 102 se expanden. Este efecto se puede describir mediante un coeficiente de expansión térmica (CTE), que define cómo cambia el tamaño de un objeto con un cambio de temperatura. El CTE se define como la relación de un cambio fraccional en una o más dimensiones por unidad (por ejemplo, grado) de cambio en la temperatura a una presión constante, como se establece en la ECU. 1, donde α es el CTE, D es la longitud original (para el caso de un CTE de longitud unidimensional), el área original (para el caso de un CTE de área bidimensional) o el volumen original (para el caso de un CTE volumétrico tridimensional); ΔD es el cambio en D , ΔT es el cambio en la temperatura y p denota una presión constante.

$$\alpha = \frac{1}{D} \left(\frac{\Delta D}{\Delta T} \right)_p \quad (1)$$

En algunos casos, el CTE de un material varía en función de la temperatura absoluta. Sin embargo, a menudo se supone que el CTE es un valor constante con el fin de simplificar los análisis.

La Figura 4 ilustra una vista en perspectiva, en sección transversal, del portamuestras 100 con la varilla 102 en el estado tapado a una temperatura relativamente alta (por ejemplo, una temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C). A la temperatura relativamente alta, la tapa 104 normalmente se pasa sobre la varilla 102 hasta que una interfaz 132 entre las superficies de sellado externas e internas 116, 128 proporciona un ajuste por interferencia, como se describió anteriormente. La tapa 104 está hecha de un material que tiene un CTE que es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 108, de modo que cuando el portamuestras 100 se sumerge en la sustancia de baja temperatura (por ejemplo, nitrógeno líquido a una temperatura de aproximadamente -196 °C), la tapa 104 se contrae en mayor medida por cambio de temperatura de grado (por ejemplo, a un ritmo más rápido) que la punta 108, lo que hace que la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104 se contraiga contra (por ejemplo, comprima) la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. Para el portamuestras 100 de ejemplo, los materiales de los que están hechos la tapa 104 y la punta 108 se comportan sustancialmente de la misma manera en las tres dimensiones con respecto a la expansión térmica, de modo que la tapa 104 y la punta 108 pueden describirse con respecto a CTE que son independientes de una unidad dimensional (por ejemplo, longitud, área o volumen) de los respectivos materiales. En algunas realizaciones, el CTE del material del que está hecha la tapa 104 es de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 108 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

La Figura 5 ilustra una vista en sección transversal del portamuestras 100 con la varilla 102 en estado tapado mientras está sumergida en la sustancia a baja temperatura. Dentro de la sustancia a baja temperatura, la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104 se contrae contra la superficie de sellado externa 116 de la punta 108, aumentando así el grado de cierre (por ejemplo, la estanqueidad) para formar un ajuste estrecho y apretado (o, en algunos casos, un ajuste estrecho más apretado) a lo largo de la interfaz 132, de modo que se forma un elemento de sellado hermético (por ejemplo, un elemento de sellado estanco al aire) en la interfaz 132 entre las superficies de sellado externas e internas 116, 128. La hermeticidad del elemento de sellado (por ejemplo, el grado en el cual el elemento de sellado es capaz de evitar que el aire penetre en el elemento de sellado) es suficiente para evitar que partículas y organismos (por ejemplo, los virus VIH y Hepatitis B) de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en el elemento de sellado y por lo tanto evitar que las partículas y organismos entren en el canal interno 124 de la tapa 104 y contaminen la muestra contenida en el mismo. En algunos ejemplos, el elemento de sellado se define como hermético a una tasa de fuga de aire de menos de 10^{-5} atm-cc/s. El elemento de sellado proporcionado a lo largo de la interfaz 132 tiene una mayor hermeticidad en comparación con un portamuestras que incluye una punta y una tapa de las mismas geometrías que la punta 108 y la tapa 104 y formadas del mismo material. El elemento de sellado hermético a lo largo de la interfaz 132 permanece intacto mientras el portamuestras 100 permanece sumergido dentro de la sustancia a baja temperatura.

Al retirar el portamuestras 100 de la sustancia a baja temperatura (por ejemplo, para usar la muestra en un procedimiento reproductivo), los componentes del portamuestras 100 se relajarán con el tiempo. En consecuencia, la tapa 104 y la punta 108 se expandirán de tal manera que la interfaz 132 entre las superficies de sellado externa e interna 116, 128 se aflojará, reduciendo así el nivel de cierre del canal interno 124 y liberando el elemento de sellado hermético.

El portamuestras 100 es un dispositivo estéril, de un solo uso, que no es tóxico para las muestras celulares y de tejido. El portamuestras 100 puede empaquetarse individualmente, y tanto el portamuestras 100 como el envase permanecerán estériles durante una vida útil garantizada del portamuestras 100. El portamuestras 100 normalmente tiene una longitud total (por ejemplo, en un estado tapado) de aproximadamente 12 cm a aproximadamente 14 cm (por ejemplo, aproximadamente 13 cm), lo que permite que el portamuestras 100 encaje dentro de recipientes de almacenamiento estándar y otros equipos estándar utilizados en protocolos de TRA.

Para vitrificar células reproductoras utilizando el portamuestras 100, las células se sumergen primero en un medio de equilibrio y luego en un medio de vitrificación que contiene altas concentraciones de crioprotectores. La permeación de los crioprotectores en las células reemplaza el agua dentro de las células, deshidratando así las células y aumentando la viscosidad intracelular de las células. Luego se utiliza una micropipeta para cargar una o dos células, suspendidas en un volumen mínimamente adecuado de medio de vitrificación, sobre la superficie de carga 120 del portamuestras 100. El elemento de varilla 102 se desliza dentro de la tapa 104, proporcionando así la interfaz 132 entre la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104 y la superficie de sellado interna 116 de la punta 108 para cerrar el canal interno 124 de la tapa 104. En un estado tapado, el portamuestras 100 luego se sumerge en un recipiente de la sustancia a baja temperatura (por ejemplo, una sustancia de enfriamiento), lo que hace que las células se enfríen rápidamente a un estado de vidrio antes de que se puedan formar cristales de hielo dentro de las células para preservar las células en un estado viable. El portamuestras 100 se puede almacenar en la sustancia a baja temperatura hasta que las células estén listas para ser utilizadas en procedimientos reproductivos. En ese momento, el portamuestras 100 se puede retirar de la sustancia a baja temperatura. Las células pueden descongelarse posteriormente a través de protocolos de calentamiento estándar en los cuales se destapa el elemento de varilla 102 del portamuestras 100 y las células se exponen a una o más soluciones de calentamiento.

Si bien se han descrito ciertas realizaciones anteriormente, son posibles otras realizaciones.

Por ejemplo, aunque se ha descrito que el portamuestras 100 incluye una tapa 104 formada por un material, un portamuestras puede tener una tapa que esté formada por dos o más materiales que proporcionen un CTE agregado que sea mayor que un CTE del material del que está hecha la punta. En algunas realizaciones, como se muestra en la Figura 6, un portamuestras 200 incluye el elemento de varilla 102 y una tapa 204. La tapa 204 es sustancialmente similar en tamaño y forma a la tapa 104 del portamuestras 100, excepto que la tapa 204 está hecha de dos materiales diferentes. La tapa 204 incluye una capa exterior 250 hecha de un primer material y una capa interior 252 hecha de un segundo material. Las capas exterior e interior 250, 252 pueden estar hechas de uno o más materiales, incluidos, entre otros, polímeros (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo, policarbonato y polisulfona), materiales compuestos, cerámicas y metales (por ejemplo, acero o titanio).

La capa interna 252 tiene una superficie de sellado interna 228 (por ejemplo, sustancialmente del mismo tamaño y forma de la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104) que forma una interfaz 232 con la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 cuando la tapa 204 pasa sobre la punta 108. El primer material de la capa exterior 250 tiene un CTE que es mayor que un CTE del segundo material del que está hecha la capa interior 252, y el CTE del segundo material es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 108. Por lo tanto, un CTE agregado proporcionado por el primer y segundo material de la tapa 204 (por ejemplo, que describe un comportamiento en una interfaz 254 entre las capas externa e interna 250, 252) es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 108.

Cuando el portamuestras 200 se sumerge en la sustancia a baja temperatura, la capa exterior 250 se contrae a un ritmo más rápido que la capa interior 252, lo que hace que la capa exterior 250 se contraiga contra (por ejemplo, comprima) la capa interior 252, y la capa interior 252 se contrae a un ritmo más rápido que la punta 108, lo que hace que la superficie de sellado interna 228 se contraiga contra (por ejemplo, comprima) la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. De esta manera, la capa exterior 250 de la tapa 204 refuerza el comportamiento de la capa interior 252 con respecto a la punta 108, proporcionando así un cierre más hermético (por ejemplo, un elemento de sellado de mayor hermeticidad) entre la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 y la superficie de sellado interna 228 de la capa interior 252, en comparación con un elemento de sellado que de otro modo se formaría entre la tapa 104 y la punta 108 del portamuestras 100 en un caso en el que la tapa 104 está hecha del mismo material del que está formada la capa interior 252 del portamuestras 200.

Si bien se ha descrito que el portamuestras 100 incluye la punta 108 con la superficie de carga cóncava 120, en algunas realizaciones, un portamuestras puede tener una punta que incluye geometrías características que son diferentes de las de la punta 108. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 7, un portamuestras 300 incluye un elemento de varilla 302 que tiene una punta 308 que es sustancialmente similar en función y tamaño y similar en construcción a la punta 108 del portamuestras 100, excepto que la punta 308 incluye una superficie de carga plana y rectangular. En particular, la punta 308 define una superficie de sellado externa 316 que es equivalente en geometría a la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 y una extensión de punta 318 que se extiende desde la superficie de sellado externa 316. La extensión de la punta 318 define una superficie de carga 320 sobre la cual se puede depositar una muestra y una pared vertical 322 que protege (por ejemplo, escuda) la superficie de carga 320. La superficie de carga 320 está formada como un canal plano que se extiende desde la pared vertical 322 hasta una brida

de extremo 334 de la punta 308. La brida de extremo 334 está configurada para proporcionar protección adicional a la superficie de carga 320 y para proporcionar una estructura para soportar una cánula de pipeta durante la carga. De manera similar a la superficie de carga 120 de la punta 108, la superficie de carga 320 está dimensionada para alojar una o dos células. La punta 308 puede fabricarse utilizando las técnicas y estar fabricada de los materiales como se describió anteriormente con respecto a la punta 108 del portamuestras 100.

En algunas realizaciones, como se muestra en la Figura 8, un portamuestras 400 incluye un elemento de varilla 402 que tiene una punta 408 que es sustancialmente similar en función y tamaño y similar en construcción a las puntas 108, 308 de los portamuestras 100, 300, excepto que la punta 408 incluye una superficie de carga que define, además, una plataforma de carga. Por ejemplo, la punta 408 define una superficie de sellado externa 416 que es equivalente en geometría a la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 y una extensión de punta 418 que se extiende desde la superficie de sellado externa 416. La extensión de la punta 418 define una superficie de carga 420 que define, además, una plataforma de carga 458 que indica dónde se puede depositar una muestra. La plataforma de carga 458 incluye zonas de extremo convexas 460. La plataforma de carga 458 está configurada para guiar la colocación de las células en la superficie de carga 420 con mayor especificidad de ubicación. En algunas realizaciones, la plataforma de carga 458 puede reducir la masa térmica de la extensión de la punta 418. En algunas realizaciones, la plataforma de carga 458 también puede proporcionar una zona que sea más delgada o más transmisora de luz que la superficie de carga circundante 420. La extensión de la punta 418 define, además, una pared vertical 422 que protege (por ejemplo, escuda) la superficie de carga 420. La superficie de carga 420 está formada como una superficie plana y rectangular que se extiende desde la pared vertical 422 hasta un extremo 434 de la punta 408. De manera similar a las superficies de carga 120, 320 de las puntas 108, 308, la superficie de carga 420 está dimensionada para alojar una o dos células. La punta 408 puede fabricarse utilizando las técnicas y estar fabricada de los materiales como se describió anteriormente con respecto a la punta 108 del portamuestras 100.

En algunas realizaciones, como se muestra en la Figura 9, un portamuestras 500 incluye un elemento de varilla 502 que tiene una punta 508 que es sustancialmente similar en función y tamaño y similar en construcción a las puntas 108, 308, 408 de los portamuestras 100, 300, 400 excepto que la punta 508 incluye un bolsillo de carga cerca de un extremo de la punta 508. Por ejemplo, la punta 508 define una superficie de sellado externa 516 que es equivalente en geometría a la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 y una extensión de punta 518 que se extiende desde la superficie de sellado externa 516. La extensión de la punta 518 define una superficie de carga 520 y un bolsillo de carga 558 donde se puede depositar una muestra. La superficie de carga 520 está formada como un canal plano que se extiende desde una pared vertical 522 hasta un extremo 534 de la punta 508. El bolsillo de carga 558, ubicado cerca del extremo 534 de la punta 508, tiene el tamaño adecuado para contener una o dos muestras, cada una de las cuales incluye una o más. La punta 508 puede fabricarse utilizando las técnicas y estar fabricada de los materiales como se describió anteriormente con respecto a la punta 108 del portamuestras 100.

Si bien los portamuestras 100, 200, 300, 400, 500 se han descrito como sellables a través de materiales de componentes diferentes, en algunas realizaciones, un portamuestras puede incluir, alternativa o adicionalmente, otras características de sellado. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 10, un portamuestras 600 incluye anillos de sellado circunferenciales 662, 664. El portamuestras 600 incluye el elemento de varilla 102 del portamuestras 100, descrito anteriormente, y una tapa 604 que es sustancialmente similar en geometría exterior a la tapa 104 del portamuestras 100. Por consiguiente, la tapa 604 define un extremo redondeado que es sustancialmente similar en construcción y función al extremo redondeado 130 de la tapa 104. La tapa 604 también forma un canal interno 624 de forma generalmente cónica definido por una superficie interna 626. La superficie interna 626 incluye una superficie de sellado interna 628 configurada para interactuar con la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 del elemento de varilla 102. Por consiguiente, la superficie de sellado interna 628 tiene una forma generalmente cónica y troncocónica. La superficie de sellado interna 628 define un anillo de sellado delantero 662 y un anillo de sellado posterior 664 que sirven como barreras herméticas. La superficie de sellado interna 628 define, además, un elemento de alivio circunferencial 666 que se extiende axialmente desde un extremo abierto 668 de la tapa 604 y que también define un extremo posterior 676 de la superficie de sellado interna 628.

El canal interno 624 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo del canal interno 124 de la tapa 104, descrito anteriormente. La superficie de sellado interna 628 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo de la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104, descrita anteriormente. El elemento de alivio 666, que define el diámetro máximo de la superficie de sellado interna 628 en el extremo posterior 676, normalmente tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1,9 mm a aproximadamente 2,5 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,2 mm) y una longitud de aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,7 mm). El anillo de sellado delantero 662 normalmente tiene un radio de curvatura (es decir, con respecto a un arco circular central del anillo de sellado 662) de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,8 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm), tiene un diámetro circunferencial interior (es decir, que se extiende a través de un eje longitudinal de la tapa 604) de aproximadamente 1,7 mm a aproximadamente 2,1 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,9 mm), y está ubicado a aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 6,5 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente 5,0 mm) del extremo abierto 668 de la tapa 604. El anillo de sellado delantero 664 normalmente tiene un radio de curvatura (es decir, con respecto a un arco circular central del anillo de sellado 664) de aproximadamente 0,02 mm a aproximadamente 0,8 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm), tiene un diámetro circunferencial interior (es decir, que se extiende a

través de un eje longitudinal de la tapa 604) de aproximadamente 1,8 mm a aproximadamente 2,4 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,1 mm), y está ubicado a aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 3,0 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente 2,0 mm) del extremo abierto 668 de la tapa 604. La tapa 604 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la tapa 104, descrita anteriormente.

La tapa 604 se puede pasar y presionar sobre la punta 108 del elemento de varilla 102 (por ejemplo, cargado con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar interfaces 670, 672 que forman ajustes por interferencia respectivos entre cada uno de los anillos de sellado 662, 664 y la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. Cuando la tapa 604 se presiona sobre la punta 108, los ajustes por interferencia en los anillos de sellado 662, 664 hacen que la tapa 604 se expanda ligeramente en las zonas de los anillos de sellado 662, 664 (por ejemplo, la tapa 104 es empujada radialmente hacia afuera por la punta 108 en las interfaces 670, 672). En consecuencia, la tapa 604 experimenta fuerzas de fricción localizadas en las zonas de los anillos de sellado 662, 664 sin estirar toda la tapa 604. Colocar los anillos de sellado 662, 664 (y, por lo tanto, las fuerzas localizadas generadas por los anillos de sellado 662, 664) a una distancia suficiente (por ejemplo, al menos aproximadamente 2,0 mm a al menos aproximadamente 5,0 mm) del extremo abierto 668 de la tapa 604 puede reducir o impedir fracturas inducidas por la tensión que de otra manera podrían resultar si dichos anillos se ubicaran más cerca del extremo abierto de dicha tapa. Los ajustes por interferencia entre los anillos de sellado 662, 664 y la punta 108 proporcionan tanto elementos de sellado hermético que evitan la contaminación del canal interno 624 como interfaces de fricción (por ejemplo, características de fijación) que retienen la tapa 604 en el elemento de varilla 102.

La hermeticidad de los elementos de sellado puede ser suficiente para evitar que partículas y organismos de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en los elementos de sellado y, por lo tanto, entren en el canal interno 624 de la tapa 604 y contaminen una muestra contenida en el mismo. La colocación en serie del anillo de sellado 662 delante del anillo de sellado 664 proporciona un grado adicional de sellado que puede evitar el paso de partículas y organismos que logren penetrar el anillo de sellado 664. Los elementos de sellado hermético formados a lo largo de las interfaces 670, 672 permanecen intactos mientras la tapa 604 permanezca presionada sobre la punta 108 del elemento de varilla 102. Además, el elemento de alivio 666 sirve para reducir o impedir la generación de fuerzas de fricción excesivas que de otra manera podrían resultar entre la tapa 604 (por ejemplo, cerca del extremo abierto 668 de la tapa 604) y la punta 108, reduciendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa 604 cerca del extremo abierto 668.

En algunas realizaciones, los dos anillos de sellado 662, 662 pueden estar hechos del mismo material, que es diferente de un material del que está hecha una pared 674 de la tapa 604. En algunas realizaciones, los dos anillos de sellado 662, 664 pueden estar hechos de dos materiales diferentes respectivos, donde uno o ninguno de los materiales es el mismo que el material del que está hecha la pared 674 de la tapa 604. En algunas realizaciones, a medida que aumenta la elasticidad del material del que están hechos los anillos de sellado 662, 664, aumenta la deformación elástica que se produce al presionar la tapa 604 sobre la punta 108, lo que proporciona más fricción en las interfaces 670, 672, un sellado más ajustado y una mejor retención de la tapa 604 en el elemento de varilla 102.

En algunas realizaciones, la tapa 604 y la punta 108 del elemento de varilla 102 pueden estar hechas del mismo material, proporcionando así un sistema fijo para el cual, tras la inmersión en la sustancia a baja temperatura, las interfaces 670, 672 permanecen fijas de manera que los anillos de sellado 662, 664 no se mueven sustancialmente con respecto a la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. En tales realizaciones, el sellado del portamuestras 600 se proporciona mediante los ajustes por interferencia formados en las interfaces 670, 672.

En algunas realizaciones, cualquiera de la pared 674 y los anillos de sellado 662, 664 de la tapa 604 pueden estar hechos de uno o más materiales que son diferentes del material del cual está hecha la punta 108 del elemento de varilla 102, proporcionando así un sistema dinámico. Para aquellas realizaciones en las que el coeficiente de expansión térmica (CTE) de uno o más materiales de los que están hechos la pared 674 o los anillos de sellado 662, 664 es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 108, los anillos de sellado 662, 664 se mueven con respecto a (por ejemplo, se encogen contra) la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 de tal manera que las interfaces 670, 672 se vuelven dinámicas al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. De esta manera, el sellado proporcionado por los ajustes por interferencia formados en las interfaces 670, 672 se puede ajustar aún más debido a los efectos térmicos (por ejemplo, como se describió anteriormente con respecto al portamuestras 100) que resultan de una diferencia en el CTE de uno o más de la pared 674 y los anillos de sellado 662, 664 de la tapa 604 y el CTE de la punta 108. En algunas realizaciones, el CTE de uno o más materiales de los que están hechos la pared 674 y los anillos de sellado 662, 664 de la tapa 604 se encuentra en un intervalo de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 108 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

Si bien se ha descrito que el portamuestras 600 incluye la tapa 604 con dos anillos de sellado 662, 664, en algunas realizaciones, un portamuestras incluye una tapa que tiene una cantidad diferente de anillos de sellado (por ejemplo, uno, tres o cuatro anillos de sellado). Por ejemplo, como se muestra en la Figura 11, un portamuestras 700 incluye el elemento de varilla 102 del portamuestras 100 y una tapa 704 que es sustancialmente similar en construcción y función a la tapa 604 del portamuestras 600, excepto que la tapa 704 incluye cuatro anillos de sellado 762, 763, 764, 765 que

forman ajustes por interferencia con la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 a lo largo de las interfaces 770, 771, 772, 773 cuando la tapa 704 se presiona sobre el elemento de varilla 102. La colocación en serie de los anillos de sellado 762, 763, 764, 765 proporciona múltiples grados de sellado que pueden evitar el paso de partículas y organismos que logren penetrar cualquier anillo de sellado posterior 763, 764, 765. Los anillos de sellado 762, 763, 764, 765 pueden estar espaciados de manera igual o desigual entre sí. Con la excepción del número adicional de elementos de sellado proporcionados por los cuatro anillos de sellado 762, 763, 764, 765, el portamuestras 700 es sustancialmente similar en construcción y función al portamuestras 600. En consecuencia, los ajustes por interferencia entre los anillos de sellado 762, 763, 764, 765 y la punta 108 proporcionan tanto elementos de sellado hermético que evitan la contaminación de un canal interno 724 de la tapa 704 como interfaces de fricción que retienen la tapa 704 en el elemento de varilla 102.

Si bien se ha descrito que los portamuestras 600, 700 incluyen tapas con anillos circunferenciales 662, 664, 762, 763, 764, 765 que efectúan el sellado, en algunas realizaciones, un portamuestras incluye una tapa con una característica diferente que efectúa el sellado, tal como una pared cónica. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 12, un portamuestras 800 incluye el elemento de varilla 102 del portamuestras 100 y una tapa 804 que proporciona una pared cónica 874 formada para interferir con la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 del elemento de varilla 102. La tapa 804 es sustancialmente similar en geometría exterior a la tapa 104, descrita anteriormente, y en consecuencia define un extremo redondeado que es sustancialmente similar en construcción y función al extremo redondeado 130 de la tapa 104. La tapa 804 forma un canal interno 824 de forma generalmente cónica definido por una superficie interna 826. La superficie interna 826 incluye una superficie de sellado interna 828 que se extiende a lo largo de la pared cónica 874 de la tapa 804. Por consiguiente, la superficie de sellado interna 828 y la pared cónica 874 tienen una forma generalmente troncocónica. La pared cónica 874 está dimensionada para interferir con una porción de la superficie de sellado externa 116 del elemento de varilla 102 cuando la tapa 804 se presiona sobre la punta 108 del elemento de varilla 102. La superficie de sellado interna 828 define, además, un elemento de alivio circunferencial 866 que se extiende axialmente desde un extremo abierto 868 de la tapa 804 y que por lo tanto define un extremo posterior 876 de la superficie de sellado interna 828.

El canal interno 824 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo del canal interno 124 de la tapa 104, descrito anteriormente. La superficie de sellado interna 828 tiene una longitud que es aproximadamente igual a la longitud de la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104. En un extremo delantero 878, la superficie de sellado interna 828 normalmente tiene un diámetro mínimo de aproximadamente 1,8 mm a aproximadamente 2,2 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm). El elemento de alivio 866, que define el diámetro máximo de la superficie de sellado interna 828 en el extremo posterior 876, normalmente tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1,9 mm a aproximadamente 2,5 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,2 mm). El elemento de alivio 866 tiene una longitud que es aproximadamente igual a la longitud del elemento de alivio 666 de la tapa 604. La tapa 804 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la tapa 104.

La tapa 804 se puede pasar y presionar sobre la punta 108 del elemento de varilla 102 (por ejemplo, cargado con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar una interfaz 870 que forma un ajuste por interferencia entre la superficie de sellado interna 828 y la superficie de sellado externa 116. Cuando la tapa 804 pasa completamente sobre la punta 108, el ajuste por interferencia se extiende desde un extremo delantero 136 de la superficie de sellado externa 116 hasta aproximadamente un punto medio 138 de la superficie de sellado externa 116. En el punto medio 138, la interferencia entre la superficie de sellado interna 828 y la superficie de sellado externa 116 disminuye a aproximadamente cero. El ajuste por interferencia hace que la tapa 804 se expanda ligeramente en la zona del ajuste por interferencia a lo largo de la interfaz 870, de modo que la tapa 804 experimenta fuerzas de fricción localizadas en la zona sin estirar toda la tapa 804. Proporcionar el ajuste por interferencia a una distancia suficiente (por ejemplo, al menos aproximadamente 2 mm a al menos aproximadamente 4 mm) del extremo abierto 868 de la tapa 804 puede reducir o impedir fracturas inducidas por la tensión que de otro modo podrían resultar si dicha interferencia se ubicara más cerca del extremo abierto de dicha tapa. El ajuste por interferencia entre la pared cónica 874 y la punta 108 proporciona un elemento de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno 824 y una característica de fijación que retiene la tapa 804 en el elemento de varilla 102.

La hermeticidad del elemento de sellado puede ser suficiente para evitar que partículas y organismos de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en el elemento de sellado y, por lo tanto, entren en el canal interno 824 de la tapa 804 y contaminen una muestra contenida en el mismo. El elemento de sellado hermético formado a lo largo de la interfaz 870 permanece intacto mientras la tapa 804 permanece presionada sobre la punta 108 del elemento de varilla 102. Además, el elemento de alivio 866 funciona de manera sustancialmente similar al elemento de alivio 666 de la tapa 604, reduciendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa 804 cerca del extremo abierto 868.

En algunas realizaciones, la tapa 804 y la punta 108 del elemento de varilla 102 pueden estar hechas del mismo material, proporcionando así un sistema fijo para el cual, al sumergirse en la sustancia a baja temperatura, la interfaz 870 permanece fija de tal manera que la pared cónica 874 no se mueve sustancialmente con respecto a la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. En tales realizaciones, el sellado del portamuestras 800 se proporciona mediante el ajuste por interferencia formado en la interfaz 870.

En algunas realizaciones, la tapa 804 puede estar hecha de uno o más materiales que son diferentes del material del cual está hecha la punta 108 del elemento de varilla 102, proporcionando así un sistema dinámico. Para las realizaciones en las que el CTE (o un CTE agregado) de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 804 es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 108, la pared cónica 874 se mueve con respecto a (por ejemplo, se contrae contra) la superficie de sellado externa 116 de la punta 108 de tal manera que la interfaz 870 se vuelve dinámica al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. De esta manera, el sellado proporcionado por el ajuste por interferencia formado en la interfaz 870 se puede apretar debido a los efectos térmicos (por ejemplo, como se describió anteriormente con respecto al portamuestras 100) que resultan de una diferencia en el CTE de la tapa 804 y el CTE de la punta 108. En algunas realizaciones, el CTE de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 804 es de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 108 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

Si bien se ha descrito que los portamuestras 600, 700, 800 incluyen características que efectúan tanto el sellado como la fijación de las tapas 604, 704, 804 sobre el elemento de varilla 102, en algunas realizaciones, un portamuestras incluye características de sellado y características de fijación que están aisladas entre sí. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 13, un portamuestras 900 incluye una estructura de sellado cónica y un anillo de retención que están espaciados entre sí. El portamuestras 900 incluye un elemento de varilla 902 y una tapa 904.

El elemento de varilla 902 es similar en construcción y función al elemento de varilla 102 del portamuestras 100, descrito anteriormente, excepto que una superficie de sellado externa 916 de una punta 908 del elemento de varilla 902 define un pequeño escalón circunferencial 984 y un anillo de retención elástico 980 que están formados para acoplarse a la tapa 904. La punta 908 incluye una extensión de punta 918 que es sustancialmente similar en construcción y función a la extensión de punta 118 del elemento de varilla 102, descrito anteriormente. La superficie de sellado externa 916 está formada para interactuar con la tapa 904 y tiene una forma generalmente troncocónica que tiene un pequeño aumento de diámetro en el paso circunferencial 984 de la punta 908. El anillo de retención elástico 980 está ubicado cerca de un extremo posterior 940 de la superficie de sellado externa 916.

La superficie de sellado externa 916 de la punta 908 normalmente tiene una longitud, un diámetro máximo (excluyendo el diámetro del anillo de retención elástico 980) y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud, el diámetro máximo y el diámetro mínimo de la superficie de sellado externa 116 de la punta 108, descrita anteriormente. El escalón circunferencial 984 normalmente tiene un diámetro de aproximadamente 1,8 mm a aproximadamente 2,4 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,1 mm) y está ubicado a aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 3,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,5 mm) del extremo posterior 940 de la superficie de sellado externa 916. El anillo de retención elástico 980 normalmente tiene un radio de curvatura (es decir, con respecto a un arco circular central del anillo de retención elástico 980) de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,2 mm), tiene un diámetro circunferencial máximo (es decir, con respecto a un eje longitudinal de la superficie de sellado externa 916) de aproximadamente 2,1 mm a aproximadamente 2,7 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,4 mm), y está ubicado a aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,8 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm) del extremo posterior 940 de la superficie de sellado externa 916. La punta 908 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la punta 108, descrita anteriormente.

La punta 908 puede fabricarse mediante un proceso de fundición o mediante un proceso de moldeo por inyección (por ejemplo, mediante un único proceso de moldeo por inyección en el que tanto el árbol del elemento de varilla 902 como la punta 908 se fabrican como un componente integral o mediante un proceso de moldeo por inyección separado, después del cual la punta 908 se une posteriormente al árbol como un subcomponente del elemento de varilla 902). La punta 908 está hecha de uno o más materiales que pueden soportar la sustancia a baja temperatura, incluidos, entre otros, polímeros tales como poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo y policarbonato. En algunas realizaciones, uno o más materiales son translúcidos o transparentes. La punta 908 y el árbol pueden estar hechos del mismo material o de materiales diferentes, dependiendo del proceso utilizado para fabricar la punta 908 y el árbol del elemento de varilla 902.

La tapa 904 del portamuestras 900 es sustancialmente similar en geometría exterior a la tapa 104 del portamuestras 100, descrito anteriormente, y en consecuencia define un extremo redondeado que es sustancialmente similar en construcción y función al extremo redondeado 130 de la tapa 104. La tapa 904 proporciona una pared cónica 974 que está formada para interferir con una porción de la superficie de sellado externa 916. La tapa 904 forma un canal interno 924 de forma generalmente cónica definido por una superficie interna 926. La superficie interna 926 incluye una superficie de sellado interna 928 que se extiende a lo largo de la pared cónica 974. Por consiguiente, la superficie de sellado interna 928 y la pared cónica 974 tienen una forma generalmente troncocónica. La superficie de sellado interna 928 define un pequeño elemento de alivio circunferencial 972, y la pared cónica 974 está dimensionada para interferir con una porción de la superficie de sellado externa 916 que se extiende entre un extremo delantero 936 de la superficie de sellado externa 916 y el elemento de alivio 972 a lo largo de la superficie de sellado interna 928 cuando la tapa 904 pasa completamente sobre la punta 908. La superficie de sellado interna 928 define, además, un rebaje circunferencial 982 que está posicionado cerca de un extremo abierto 968 de la tapa 904 y está dimensionado para aceptar el anillo de retención elástico 980 de la punta 908 cuando la tapa 904 pasa completamente sobre la punta 908. La superficie

de sellado interna 928 también define un elemento de alivio circunferencial 966 que se extiende desde el extremo abierto 968 de la tapa 904 hasta el rebaje 982.

5 El canal interno 924 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo del canal interno 124 de la tapa 104, descrito anteriormente. La superficie de sellado interna 928 tiene una longitud que es aproximadamente igual a la longitud de la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104. En un extremo delantero 978, la superficie de sellado interna 928 normalmente tiene un diámetro mínimo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 2,6 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,3 mm). El elemento de alivio 966, que define el diámetro máximo de la superficie de sellado interna 928, normalmente tiene un diámetro máximo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 2,4 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,2 mm). El elemento de alivio 972 normalmente tiene un diámetro máximo que es aproximadamente igual al diámetro máximo del escalón circunferencial 984, tiene una longitud de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2,1 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,8 mm), y está ubicado de aproximadamente 1,9 mm a aproximadamente 2,9 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,4 mm) desde el extremo abierto 968 de la tapa 904. El rebaje 982 tiene un radio de curvatura que es aproximadamente igual al radio de curvatura del anillo de retención elástica 980, tiene un diámetro circunferencial máximo que es aproximadamente igual al diámetro circunferencial máximo del anillo de retención elástica 980, y normalmente está ubicado a aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,8 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm) del extremo abierto 968 de la tapa 904. El elemento de alivio 966 normalmente tiene una longitud de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,5 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,3 mm). La tapa 904 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la tapa 104.

25 La tapa 904 se puede pasar y presionar sobre la punta 908 del elemento de varilla 902 (por ejemplo, cargado con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar una interfaz 970 que forma un ajuste por interferencia entre la superficie de sellado interna 928 y la superficie de sellado externa 916. Cuando la tapa 904 pasa completamente sobre la punta 908, el ajuste por interferencia se extiende desde el extremo delantero 936 de la superficie de sellado externa 916 hasta el elemento de alivio 972. En esta configuración, se forma un hueco entre la superficie de sellado interna 928 y la superficie de sellado externa 916 y se extiende desde el elemento de alivio 972 hasta el escalón circunferencial 984. La interferencia entre la superficie de sellado interna 928 y la superficie de sellado externa 916 es aproximadamente cero desde el paso circunferencial 984 hasta el anillo de retención elástica 980. El ajuste por interferencia hace que la tapa 904 se expanda ligeramente en la zona del ajuste por interferencia a lo largo de la interfaz 970, de modo que la tapa 904 experimenta fuerzas de fricción localizadas en la zona sin estirar toda la tapa 904. Proporcionar el ajuste por interferencia a una distancia suficiente (por ejemplo, al menos aproximadamente 4 mm a al menos aproximadamente 5 mm) del extremo abierto 968 de la tapa 904 evita fracturas inducidas por la tensión que de lo contrario podrían resultar si dicha interferencia se ubicara más cerca del extremo abierto de dicha tapa. El ajuste por interferencia entre la pared cónica 974 y la punta 908 proporciona un elemento de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno 924 y proporciona una interfaz de fricción (por ejemplo, una característica de fijación) que retiene la tapa 904 en el elemento de varilla 902, mientras que el rebaje 982 y el anillo de retención elástica 980 juntos proporcionan una fijación adicional de la tapa 904 al elemento de varilla 902.

40 Además, aislar el anillo de retención elástica 980 de la pared cónica 974 permite un sellado hermético a lo largo de la interfaz 970 sin comprometer la integridad del sellado. Debido a los efectos de fabricación (por ejemplo, líneas de separación en un molde) generados al formar el anillo de retención elástica 980 en la punta 908, la integridad del elemento de sellado formado a lo largo de la interfaz 970 podría verse comprometida si el anillo de retención elástica 980 se ubicara más cerca de la pared cónica 974. Separar suficientemente el anillo de retención elástica 980 de la pared cónica 974 permite la retención adicional proporcionada por el anillo de retención elástica 980 sin comprometer el elemento de sellado hermético formado a lo largo de la interfaz 970. Además, cuando la tapa 904 se pasa sobre la punta 908, el asentamiento del anillo de retención elástica 980 dentro del rebaje 982 puede proporcionar una respuesta táctil y/o una respuesta audible a un usuario indicando que la tapa 904 está correctamente asegurada al elemento de varilla 902.

50 La hermeticidad del elemento de sellado puede ser suficiente para evitar que partículas y organismos de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en los elementos de sellado y, por lo tanto, entren en el canal interno 924 de la tapa 904 y contaminen una muestra contenida en el mismo. El elemento de sellado hermético formado a lo largo de la interfaz 970 permanece intacto mientras la tapa 904 permanezca presionada sobre la punta 908 del elemento de varilla 902. Además, el elemento de alivio 966 sirve para reducir o impedir la generación de fuerzas de fricción excesivas que de otra manera podrían resultar entre la tapa 904 (por ejemplo, cerca del extremo abierto 968 de la tapa 904) y la punta 908, reduciendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa 904 cerca del extremo abierto 968.

60 En algunas realizaciones, la tapa 904 y la punta 908 del elemento de varilla 902 pueden estar hechas del mismo material, proporcionando así un sistema fijo para el cual, al sumergirse en la sustancia a baja temperatura, la interfaz 970 permanece fija de tal manera que la pared cónica 974 no se mueve sustancialmente con respecto a la superficie de sellado externa 916 de la punta 908. En tales realizaciones, el sellado del portamuestras 900 se proporciona mediante el ajuste por interferencia formado en la interfaz 970. En algunas realizaciones, la tapa 904 puede estar hecha de uno o más materiales que son diferentes del material del que está hecha la punta 908, proporcionando así un sistema dinámico. Para aquellas realizaciones en las que el CTE (o un CTE agregado) de uno o más materiales de

los que está hecha la tapa 904 es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 908, la pared cónica 974 se mueve con respecto a (por ejemplo, se contrae contra) la superficie de sellado externa 916 de tal manera que la interfaz 970 se vuelve dinámica al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. De esta manera, el sellado proporcionado por el ajuste por interferencia formado en la interfaz 970 se puede apretar debido a los efectos térmicos (por ejemplo, como se describió anteriormente con respecto al portamuestras 100) que resultan de una diferencia en el CTE de la tapa 904 y el CTE de la punta 908. En algunas realizaciones, el CTE de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 904 es de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 908 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

Si bien se ha descrito que los portamuestras 600, 700, 800, 900 incluyen áreas de alivio 666, 766, 866, 966, 972 en las tapas 604, 704, 804, 904, en algunas realizaciones, un portamuestras puede incluir un área de alivio en una punta del elemento de varilla. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 14, un portamuestras 1000 incluye una punta con un área de alivio que proporciona una capacidad de retención. El portamuestras 1000 incluye un elemento de varilla 1002 y una tapa 1004.

El elemento de varilla 1002 es similar en construcción y función al elemento de varilla 102 del portamuestras 100, descrito anteriormente, excepto que una superficie de sellado externa 1016 de una punta 1008 del elemento de varilla 1002 define un elemento de alivio circunferencial 1084 posicionado hacia atrás de una porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016. La punta 1008 incluye una extensión de punta 1018 que es sustancialmente similar en construcción y función a la extensión de punta 118 del elemento de varilla 102, descrito anteriormente. La superficie de sellado externa 1016 está formada para interactuar con la tapa 1004 y tiene una forma generalmente troncocónica que presenta una pequeña disminución de diámetro a lo largo del elemento de alivio 1084. La superficie de sellado externa 1016 de la punta 1008 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo de la superficie de sellado externa 116 de la punta 108. La superficie de sellado externa 1016 normalmente tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 5,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm) y se extiende aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 10,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 6,5 mm) desde un extremo posterior 1040 de la superficie de sellado externa 1016. La punta 1008 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la punta 108, descrita anteriormente.

La punta 1008 puede fabricarse mediante un proceso de fundición o mediante un proceso de moldeo por inyección (por ejemplo, mediante un único proceso de moldeo por inyección en el que tanto el árbol del elemento de varilla 1002 como la punta 1008 se fabrican como un componente integral o mediante un proceso de moldeo por inyección separado, después del cual la punta 1008 se une posteriormente al árbol como un subcomponente del elemento de varilla 1002). La punta 1008 está hecha de uno o más materiales que pueden soportar la sustancia a baja temperatura, incluidos, entre otros, polímeros tales como poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo y policarbonato. En algunas realizaciones, uno o más materiales son translúcidos o transparentes. La punta 1008 y el árbol pueden estar hechos del mismo material o de materiales diferentes, dependiendo del proceso utilizado para fabricar la punta 1008 y el árbol del elemento de varilla 1002.

La tapa 1004 del portamuestras 1000 es sustancialmente similar en geometría exterior a la tapa 104 del portamuestras 100, descrito anteriormente, y en consecuencia define un extremo redondeado que es sustancialmente similar en construcción y función al extremo redondeado 130 de la tapa 104. La tapa 1004 proporciona una pared cónica 1074 que está formada para interferir con una porción de la superficie de sellado externa 1016. La tapa 1004 forma un canal interno 1024 de forma generalmente cónica definido por una superficie interna 1026. La superficie interna 1026 incluye una superficie de sellado interna 1028 que se extiende a lo largo de la pared cónica 1074. Por consiguiente, la superficie de sellado interna 1028 y la pared cónica 1074 tienen una forma generalmente troncocónica. La pared cónica 1074 está dimensionada para interferir con una porción de la superficie de sellado externa 1016 que se extiende entre un extremo delantero 1036 de la superficie de sellado externa 1016 y el elemento de alivio 1084 cuando la tapa 1004 pasa completamente sobre la punta 1008. La superficie de sellado interna 1028 también define un elemento de alivio circunferencial 1066 que se extiende desde el extremo abierto 1068 de la tapa 1004.

El canal interno 1024 tiene una longitud y un diámetro mínimo que son aproximadamente iguales a la longitud y el diámetro mínimo del canal interno 124 de la tapa 104, descrito anteriormente. La superficie de sellado interna 1028 tiene una longitud que es aproximadamente igual a la longitud de la superficie de sellado interna 128 de la tapa 104. En un extremo delantero 1078, la superficie de sellado interna 1028 tiene un diámetro mínimo de aproximadamente 1,8 mm a aproximadamente 2,2 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm). El elemento de alivio 1066, que define el diámetro máximo de la superficie de sellado interna 1028 en el extremo posterior 1076, tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1,9 mm a aproximadamente 2,5 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm). El elemento de alivio 1066 normalmente tiene una longitud de aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,7 mm). La tapa 1004 tiene una longitud total que es aproximadamente igual a la longitud total de la tapa 104.

La tapa 1004 se puede pasar y presionar sobre la punta 1008 del elemento de varilla 1002 (por ejemplo, cargado con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar una interfaz 1070 que forma un ajuste por interferencia entre la superficie de sellado interna 1028 y la superficie de sellado externa 1016, como se muestra en la Figura 14. Cuando

la tapa 1004 pasa completamente sobre la punta 1008, el ajuste por interferencia se extiende desde el extremo delantero 1036 de la superficie de sellado externa 1016 hasta el elemento de alivio 1084. En esta configuración, se forma un hueco entre la superficie de sellado interna 1028 y la superficie de sellado externa 1016 y se extiende desde el elemento de alivio 1084 hasta el extremo abierto 1068 de la tapa 1004. El ajuste por interferencia hace que la tapa 1004 se expanda ligeramente en la zona del ajuste por interferencia a lo largo de la interfaz 1070, de modo que la tapa 1004 experimenta fuerzas de fricción localizadas en la zona sin estirar toda la tapa 1004. Proporcionar el ajuste por interferencia a una distancia suficiente (por ejemplo, al menos aproximadamente 1,0 mm a al menos aproximadamente 3,0 mm) del extremo abierto 1068 de la tapa 1004 puede reducir o impedir fracturas inducidas por la tensión que de otro modo podrían resultar si dicha interferencia se ubicara más cerca del extremo abierto de dicha tapa.

El ajuste por interferencia entre la pared cónica 1074 y la punta 1008 proporciona un elemento de sellado hermético que puede reducir o impedir la contaminación del canal interno 1024 y una interfaz de fricción (por ejemplo, una característica de fijación) que fija la tapa 1004 al elemento de varilla 1002, mientras que una porción posterior de la pared cónica 1074 y el elemento de alivio 1084 juntos proporcionan una fijación adicional que retiene la tapa 1004 en el elemento de varilla 1002. Es decir, cuando el portamuestras 1000 se sumerge en la sustancia a baja temperatura, la porción posterior de la pared cónica 1074 se relaja (por ejemplo, colapsa) en el hueco formado por el elemento de alivio 1084 para retener la tapa 1004 en el elemento de varilla 1002, como se muestra en la Figura 15.

La hermeticidad del elemento de sellado puede ser suficiente para evitar que partículas y organismos de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en los elementos de sellado y, por lo tanto, entren en el canal interno 1024 de la tapa 1004 y contaminen una muestra contenida en el mismo. El elemento de sellado hermético formado a lo largo de la interfaz 1070 permanece intacto mientras la tapa 1004 permanece presionada sobre la punta 1008 del elemento de varilla 1002. Además, el elemento de alivio 1066 sirve para evitar la generación de fuerzas de fricción excesivas que de otro modo podrían resultar entre la tapa 1004 (por ejemplo, cerca del extremo abierto 1068 de la tapa 1004) y la punta 1008, reduciendo o impidiendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa 1004 cerca del extremo abierto 1068.

En algunas realizaciones, la tapa 1004 y la punta 1008 del elemento de varilla 1002 pueden estar hechas del mismo material, proporcionando así un sistema fijo para el cual, tras la inmersión en la sustancia a baja temperatura, la interfaz 1070 permanece fija de tal manera que la porción delantera de la pared cónica 1074 no se mueve sustancialmente con respecto a la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016. En tales realizaciones, el sellado del portamuestras 1000 se proporciona mediante el ajuste por interferencia formado en la interfaz 1070. En algunas realizaciones, la tapa 1004 puede estar hecha de uno o más materiales que son diferentes del material del que está hecha la punta 1008, por lo que se vuelve dinámica al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. Para aquellas realizaciones en las que el CTE (o un CTE agregado) de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 1004 es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 1008, la porción delantera de la pared cónica 1074 se mueve con respecto a (por ejemplo, se contrae contra) la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016 de tal manera que la interfaz 1070 se proporciona como una interfaz dinámica. De esta manera, el sellado proporcionado por el ajuste por interferencia formado en la interfaz 1070 se puede apretar debido a los efectos térmicos (por ejemplo, como se describió anteriormente con respecto al portamuestras 100) que resultan de una diferencia en el CTE de la tapa 1004 y el CTE de la punta 1008. En algunas realizaciones, el CTE de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 1004 es de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 1008 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

En algunas realizaciones, un portamuestras incluye una tapa con anillos de sellado y un elemento de varilla con un área de alivio. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 16, un portamuestras 1100 incluye la tapa 604 del portamuestras 600, descrita anteriormente, y el elemento de varilla 1002 del portamuestras 1000, descrito anteriormente.

La tapa 604 se puede pasar y presionar sobre la punta 1008 del elemento de varilla 1002 (por ejemplo, cargado con una muestra) a temperatura ambiente para proporcionar una interfaz 1170 que forma un ajuste por interferencia entre el anillo de sellado delantero 662 y la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016, como se muestra en la Figura 16. Cuando la tapa 604 se presiona sobre la punta 1008, el ajuste por interferencia en el anillo de sellado 662 hace que la tapa 604 se expanda ligeramente en la zona del anillo de sellado 662 (por ejemplo, la tapa 104 es empujada radialmente hacia afuera por la punta 1008 en la interfaz 1170). De este modo, la tapa 604 experimenta fuerzas de fricción localizadas en la zona del anillo de sellado 662 sin que se produzca un estiramiento de toda la tapa 604. Colocar el anillo de sellado 662 (y, por lo tanto, las fuerzas localizadas generadas por el anillo de sellado 662) a una distancia suficiente (por ejemplo, al menos aproximadamente 3,0 mm a al menos aproximadamente 6,0 mm) del extremo abierto 668 de la tapa 604 puede reducir o impedir fracturas inducidas por la tensión que de otra manera podrían resultar si dicho anillo se ubicara más cerca del extremo abierto de dicha tapa. El ajuste por interferencia entre el anillo de sellado 662 y la punta 1008 proporciona un elemento de sellado hermético que evita la contaminación del canal interno 624 y una interfaz de fricción que retiene la tapa 604 en el elemento de varilla 1002.

Además, cuando la tapa 604 pasa sobre la punta 1008 del elemento de varilla 1002, el anillo de sellado 664 puede proporcionar una respuesta táctil y/o una respuesta audible a un usuario a medida que el anillo de sellado 664 pasa a

lo largo de la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016 hacia el elemento de alivio 1084. Las respuestas indican al usuario que la tapa 604 se ha movido al menos una cierta distancia con respecto al elemento de varilla 1002. Una porción posterior de la pared 674 y el elemento de alivio 1084 proporcionan juntos una sujeción adicional que retiene la tapa 604 en el elemento de varilla 1002. Es decir, cuando el portamuestras 1100 se sumerge en la sustancia a baja temperatura, la porción posterior de la pared cónica 674 se relaja (por ejemplo, colapsa) en el hueco formado por el elemento de alivio 1084 para retener la tapa 604 en el elemento de varilla 1002, como se muestra en la Figura 17.

La hermeticidad del elemento de sellado puede ser suficiente para evitar que partículas y organismos de tamaños tan pequeños como aproximadamente 45 nm penetren en los elementos de sellado y, por lo tanto, entren en el canal interno 624 de la tapa 604 y contaminen una muestra contenida en el mismo. El elemento de sellado hermético formado a lo largo de la interfaz 1170 permanece intacto mientras la tapa 604 permanezca presionada sobre la punta 1008 del elemento de varilla 1002. Además, el elemento de alivio 666 sirve para evitar la generación de fuerzas de fricción excesivas que de otro modo podrían resultar entre la tapa 604 (por ejemplo, cerca del extremo abierto 668 de la tapa 604) y la punta 1008, reduciendo o impidiendo así la generación o propagación de cualquier fractura por tensión resultante en la tapa 604 cerca del extremo abierto 668.

En algunas realizaciones, la tapa 604 y la punta 1008 del elemento de varilla 1002 pueden estar hechas del mismo material, proporcionando así un sistema fijo para el cual, tras la inmersión en la sustancia a baja temperatura, la interfaz 1170 permanece fija de tal manera que la porción delantera de la pared cónica 674 no se mueve sustancialmente con respecto a la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016. En tales realizaciones, el sellado del portamuestras 1100 se proporciona mediante el ajuste por interferencia formado en la interfaz 1170.

En algunas realizaciones, la tapa 604 puede estar hecha de uno o más materiales que son diferentes del material del que está hecha la punta 1008, por lo que se vuelve dinámica al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. Para aquellas realizaciones en las que el CTE (o un CTE agregado) de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 604 es mayor que el CTE del material del que está hecha la punta 1008, la porción delantera de la pared 674 se mueve con respecto a (por ejemplo, se contrae contra) la porción cónica 1038 de la superficie de sellado externa 1016 de tal manera que la interfaz 1170 se vuelve dinámica al sumergirse en la sustancia a baja temperatura. De esta manera, el sellado proporcionado por el ajuste por interferencia formado en la interfaz 1170 se puede apretar debido a los efectos térmicos (por ejemplo, como se describió anteriormente con respecto al portamuestras 100) que resultan de una diferencia en el CTE de la tapa 604 y el CTE de la punta 1008. En algunas realizaciones, el CTE de uno o más materiales de los que está hecha la tapa 604 es de aproximadamente $[100 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[200 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[150 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$), y el CTE del material del que está hecha la punta 1008 es de aproximadamente $[50 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $[80 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, aproximadamente $[70 \times 10^{-6}]^{\circ}\text{C}$).

En algunas realizaciones, las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 de los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 pueden fabricarse mediante un proceso de fundición o mediante un proceso de moldeo por inyección. Las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 pueden estar hechas de uno o más materiales que puedan soportar la sustancia a baja temperatura, incluidos, entre otros, polímeros (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, acetato de polivinilo, policarbonato y polisulfona), materiales compuestos, cerámicas y metales (por ejemplo, acero o titanio).

En algunas realizaciones, las paredes 674, 774, 874, 974, 1074 de las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 pueden incluir dos o más capas hechas de materiales diferentes, respectivos, que proporcionan un CTE agregado que es mayor que un CTE del material del que están hechas las puntas respectivas 108, 908, 1008, como se analizó anteriormente con respecto al portamuestras 200. En tales realizaciones, una o más capas externas de las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 pueden reforzar el comportamiento de una o más capas internas de las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 con relación a las respectivas puntas 108, 908, 1008, proporcionando así un cierre más hermético entre las superficies de sellado externas 116, 916, 1016 de las puntas 108, 908, 1008 y una capa más interna de las paredes 674, 774, 874, 974, 1074 de las tapas 604, 704, 804, 904, 1004.

Como se analizó anteriormente con respecto al portamuestras 100, los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 son dispositivos estériles, de un solo uso, que no son tóxicos para las muestras celulares y de tejido. Los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 pueden envasarse individualmente, y tanto los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 como el envase permanecerán estériles durante una vida útil garantizada de los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100. Los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 encajan dentro de recipientes de almacenamiento estándar y otros equipos estándar utilizados en protocolos de TRA y pueden utilizarse de la manera descrita anteriormente con respecto al portamuestras 100 para vitrificar y almacenar células reproductoras durante un período de hasta aproximadamente 40 años.

Si bien se ha descrito que los portamuestras 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 incluyen las puntas 108, 908, 1008 de los elementos de varilla 102, 908, 1008, en otras realizaciones, un portamuestras puede incluir cualquiera de las tapas 604, 704, 804, 904, 1004 en combinación con un elemento de varilla que tiene cualquiera de las puntas 108, 308, 408, 508.

ES 3 029 563 T3

5 En algunas realizaciones, un portamuestras puede incluir cualquiera de las puntas 108, 308, 408, 508, 908, 1008 y una tapa que es similar en construcción y función a cualquiera de las tapas 104, 604, 704, 804, 904, 1004, excepto que la tapa incluye, además, una interfaz frangible que evita usos múltiples de la tapa. Antes y durante la fijación de la tapa al elemento de varilla, la interfaz frangible puede permanecer intacta. Sin embargo, al retirar la tapa asegurada, la interfaz frangible puede romperse o separarse, indicando al usuario que la tapa de un solo uso ya ha sido utilizada anteriormente.

10 En algunas realizaciones, cualquiera de los portamuestras 100 - 1100 puede incluir una marca (por ejemplo, un código de barras o una serie de caracteres alfanuméricos) en un componente (por ejemplo, una superficie externa de la tapa o el árbol del elemento de varilla) del portamuestras que proporciona información de identificación del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Portamuestras (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100) configurado para alojar y almacenar muestras para criopreservación, comprendiendo el portamuestras:
- 5 un elemento alargado (102, 302, 402, 502, 902, 1002) que define una superficie de sellado externa (116, 316, 416, 516, 916, 1016) y una superficie de soporte (120, 320, 420, 520) sobre la que se puede transportar una muestra, estando el elemento alargado fabricado de un primer material que tiene un primer coeficiente de expansión térmica;
- 10 y una tapa (104, 204, 604, 704, 804, 904, 1004) con una zona configurada para rodear una muestra, en el que la tapa está configurada para pasar sobre una porción del elemento alargado en un entorno de una primera temperatura para cerrar la zona de la tapa que rodea la muestra cuando la tapa pasa sobre la porción del elemento alargado, definiendo la tapa una superficie de sellado interna (128, 228, 628, 828, 928, 1028) formada complementaria a la superficie de sellado externa definida por el elemento alargado, estando configurados el
- 15 elemento alargado y la tapa de tal manera que, a la primera temperatura, una interfaz formada entre las superficies de sellado externa e interna comprende un ajuste por interferencia, y estando la tapa fabricada de un segundo material con un segundo coeficiente de expansión térmica que es mayor que el primer coeficiente de expansión térmica,
- 20 de tal manera que cuando la porción del elemento alargado está cubierta con la tapa y la porción del elemento alargado y la tapa se colocan juntas en una sustancia de enfriamiento de una segunda temperatura que es inferior a la primera temperatura, la tapa se contrae en mayor medida por cada grado de cambio de temperatura que el elemento alargado, lo que provoca que la superficie de sellado interna de la tapa comprima la superficie de sellado externa del elemento alargado y aumente la estanqueidad del ajuste por interferencia en la interfaz (132, 232, 670, 672, 770, 771, 772, 773, 870, 970, 1070, 1170) entre las superficies de sellado externa e interna para formar un
- 25 elemento de sellado hermético a lo largo de la interfaz.
2. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que la tapa define, además, un canal interno (124, 624, 724, 824, 924, 1024) que forma la zona de la tapa que rodea la muestra cuando la tapa pasa sobre la porción del elemento alargado, formando la superficie de sellado interna una parte del canal interno.
- 30 3. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que las superficies de sellado externa e interna tienen forma troncocónica.
- 35 4. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que el primer y el segundo coeficientes de expansión térmica son independientes de una unidad dimensional del primer y el segundo materiales, respectivamente.
5. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que el primer material es un material transparente o translúcido.
- 40 6. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que el elemento de sellado hermético está configurado para evitar que organismos y partículas tan pequeñas como aproximadamente 45 nm entren en la zona de la tapa que rodea la muestra cuando la tapa se pasa sobre la porción del elemento alargado y la porción del elemento alargado y la tapa están dispuestas juntas en la sustancia de enfriamiento.
- 45 7. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que el elemento alargado comprende un árbol configurado para manipular el elemento alargado, comprendiendo el árbol una pluralidad de facetas superficiales y definiendo un hueco que proporciona una respuesta táctil a un usuario del portamuestras.
- 50 8. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que la tapa comprende un extremo redondeado (130) que proporciona una respuesta táctil a un usuario del portamuestras.
9. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que el elemento alargado define una pared (122, 322, 422, 522) que protege la superficie de soporte.
- 55 10. Portamuestras, según la reivindicación 1, en el que la tapa comprende, además, un tercer material que rodea al segundo material, teniendo el tercer material un tercer coeficiente de expansión térmica que es mayor que el segundo coeficiente de expansión térmica.
- 60 11. Portamuestras, según la reivindicación 10, en el que el segundo y el tercer materiales proporcionan juntos un coeficiente agregado de expansión térmica que es mayor que el segundo coeficiente de expansión térmica y menor que el tercer coeficiente de expansión térmica.

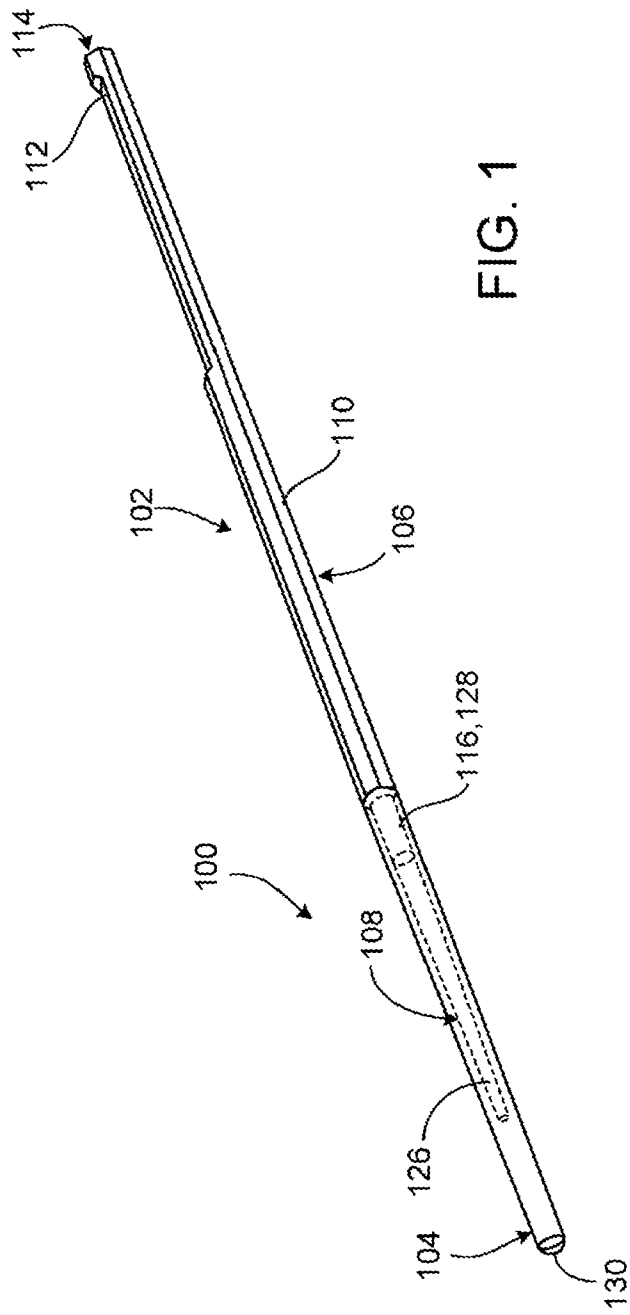
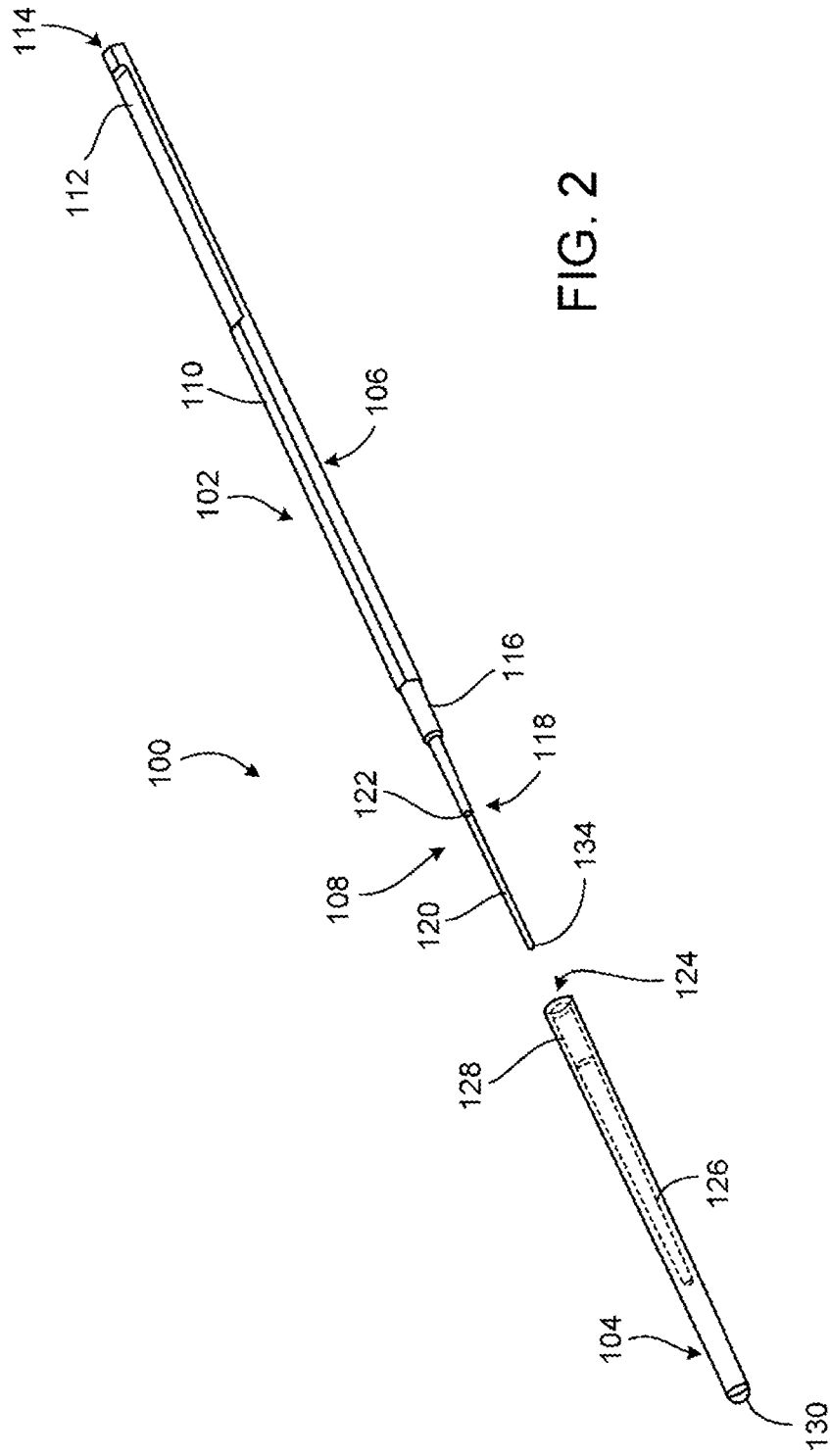


FIG. 1



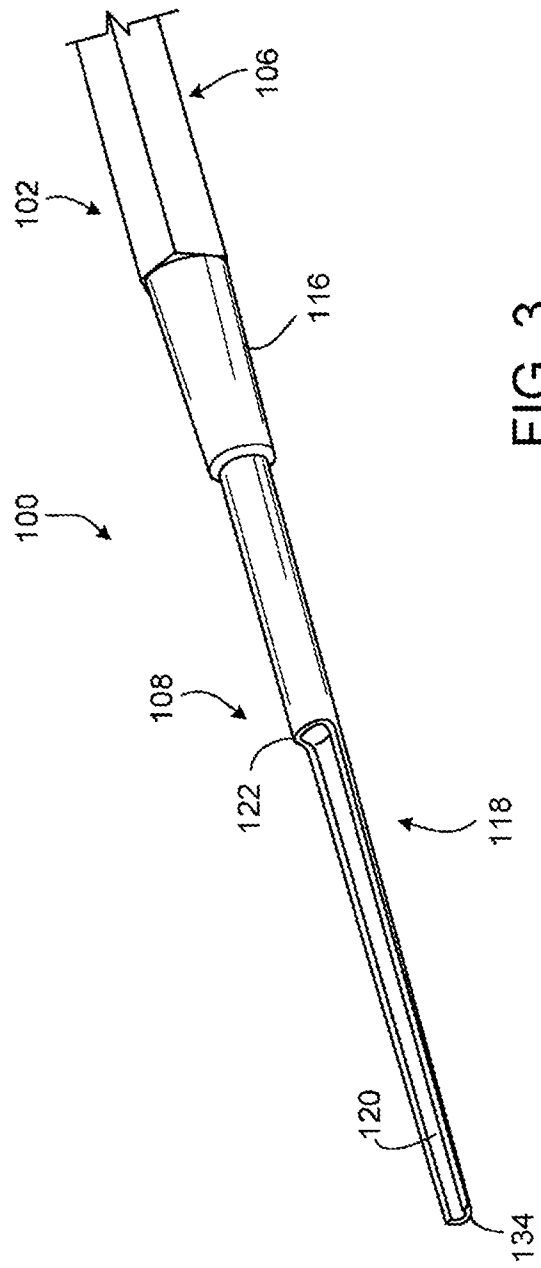
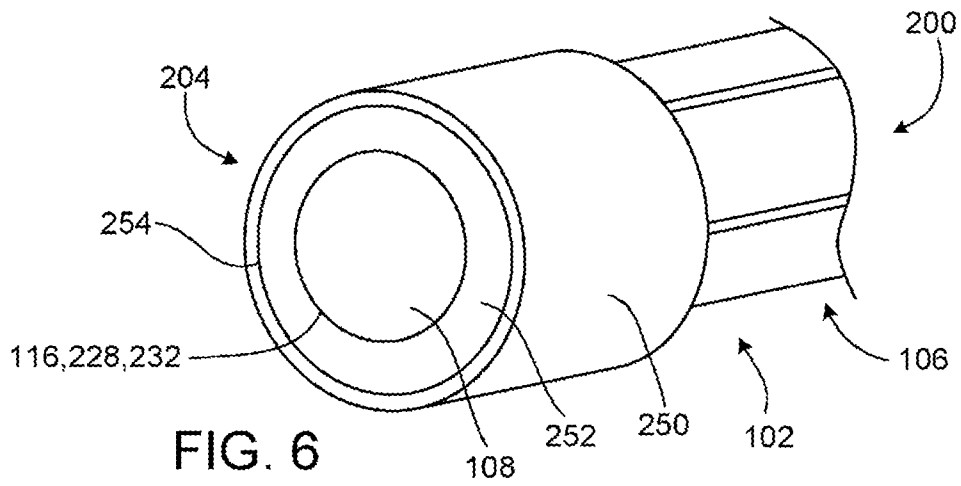
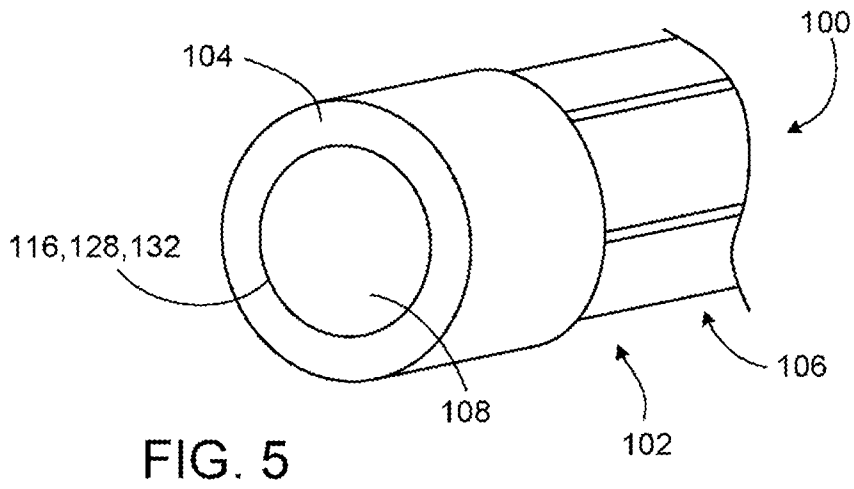
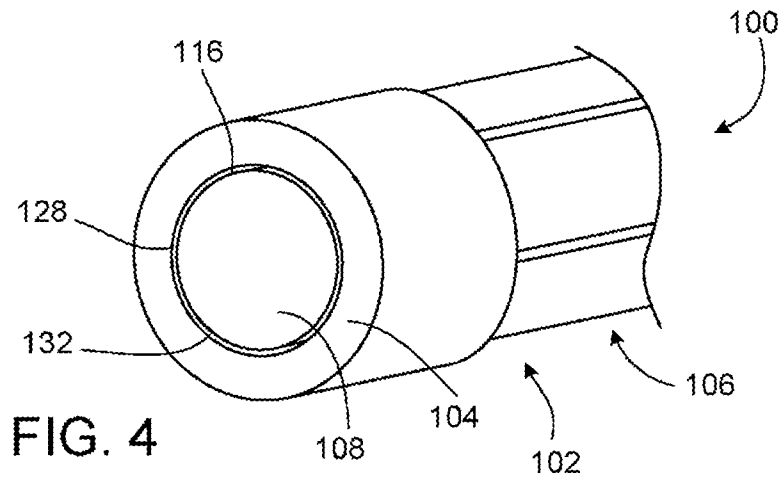
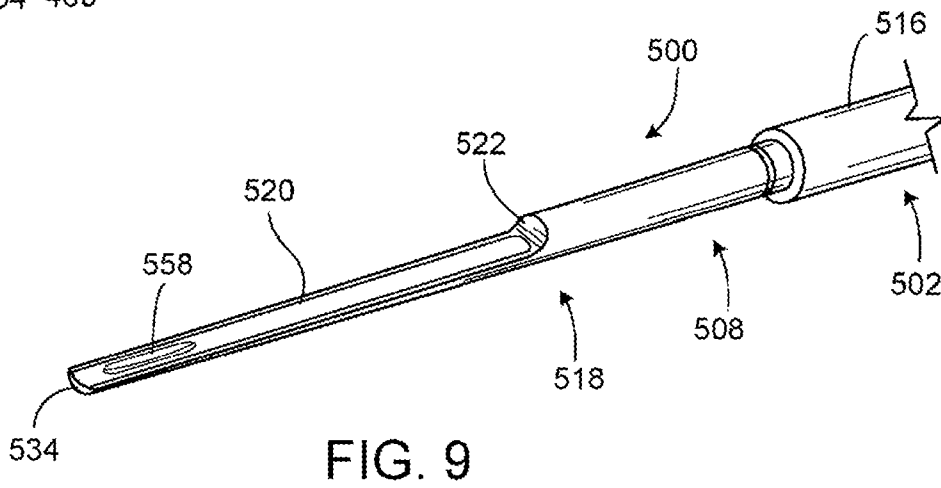
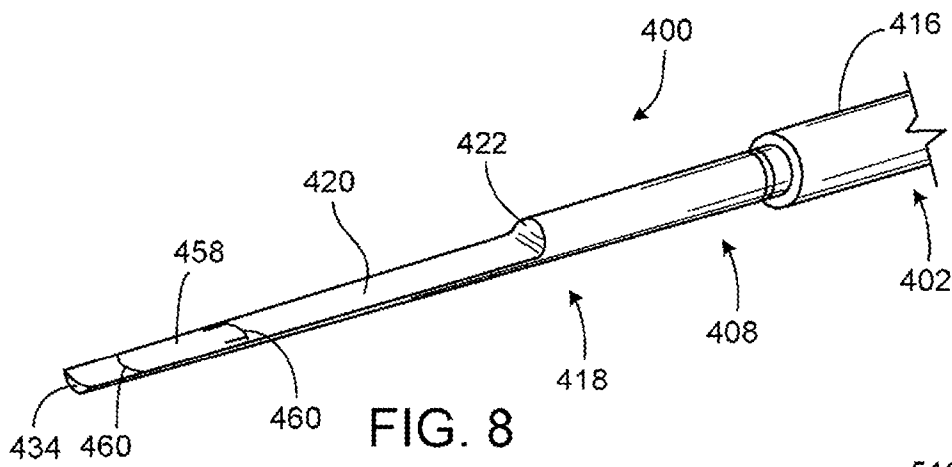
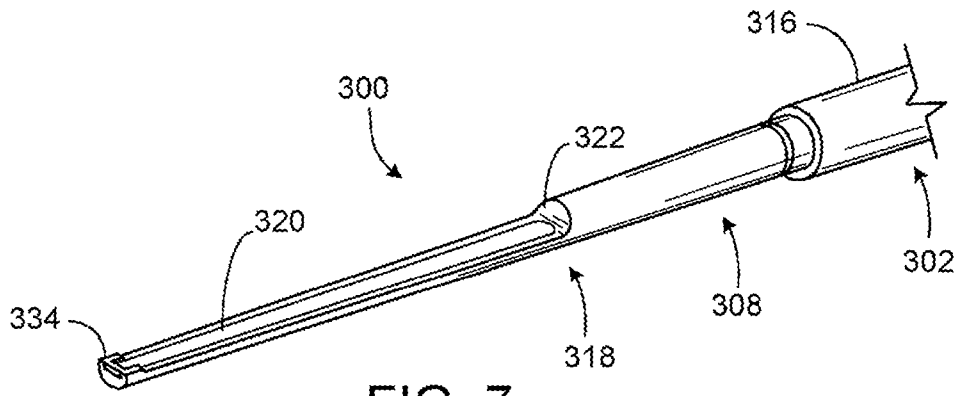


FIG. 3





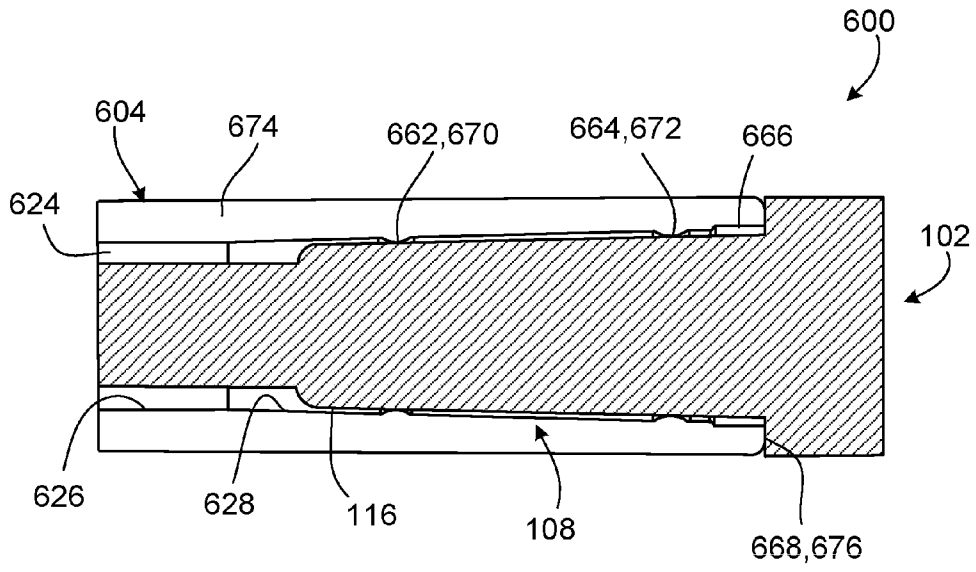


FIG. 10

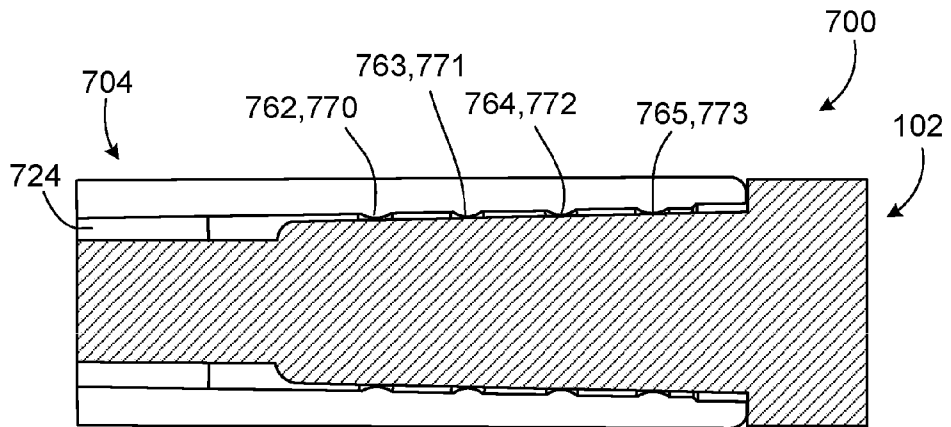


FIG. 11

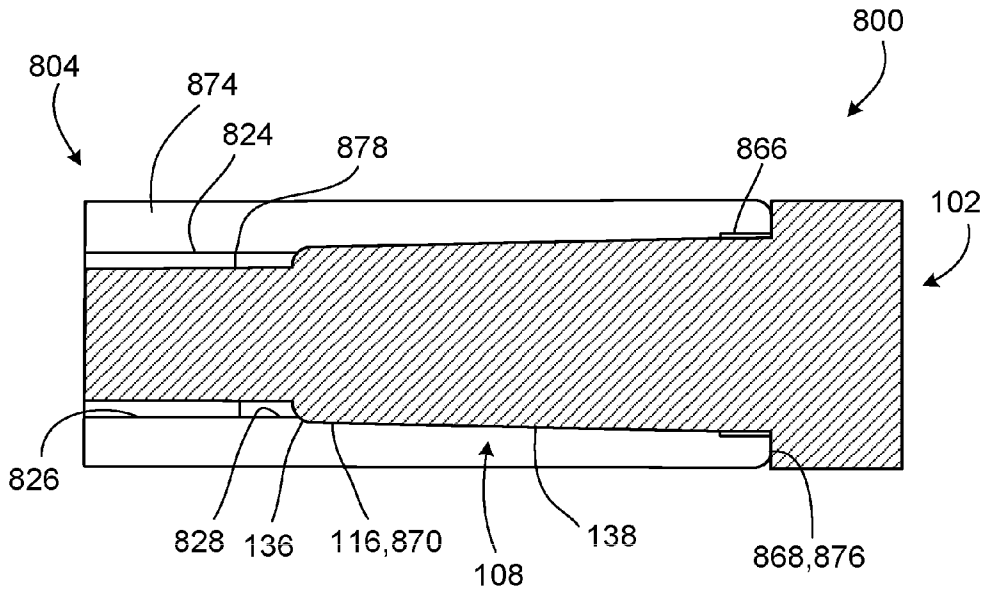


FIG. 12

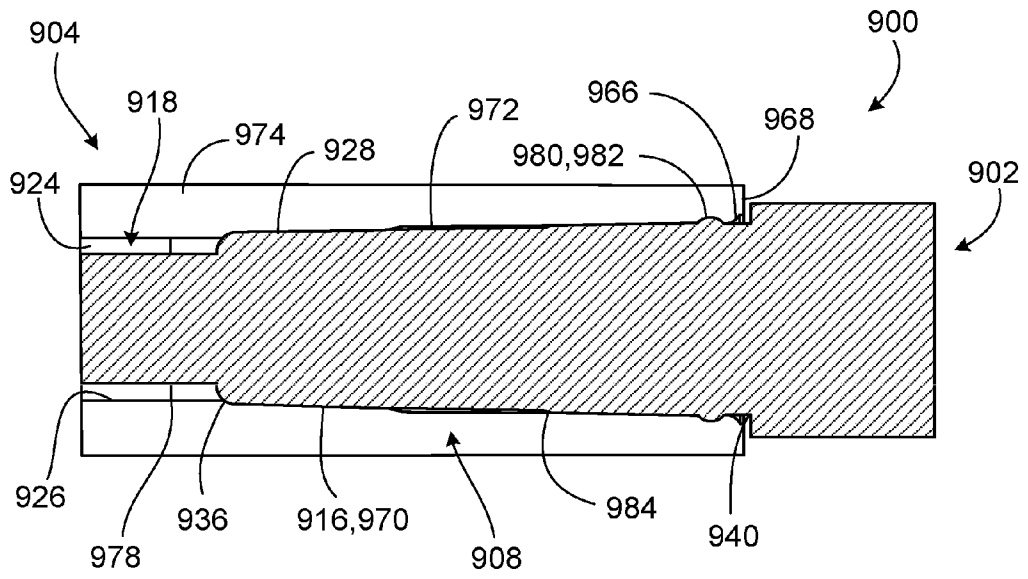


FIG. 13

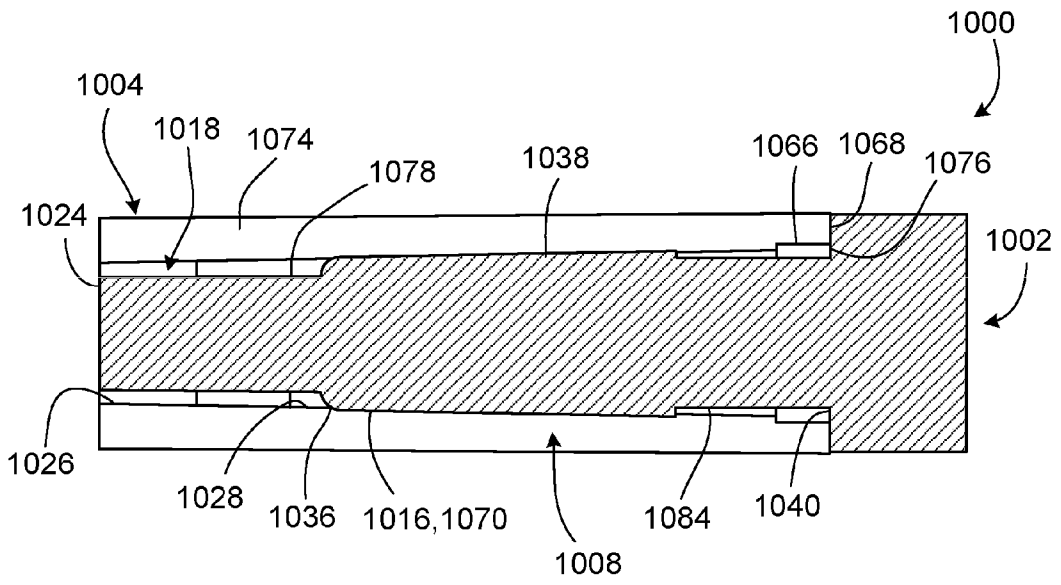


FIG. 14

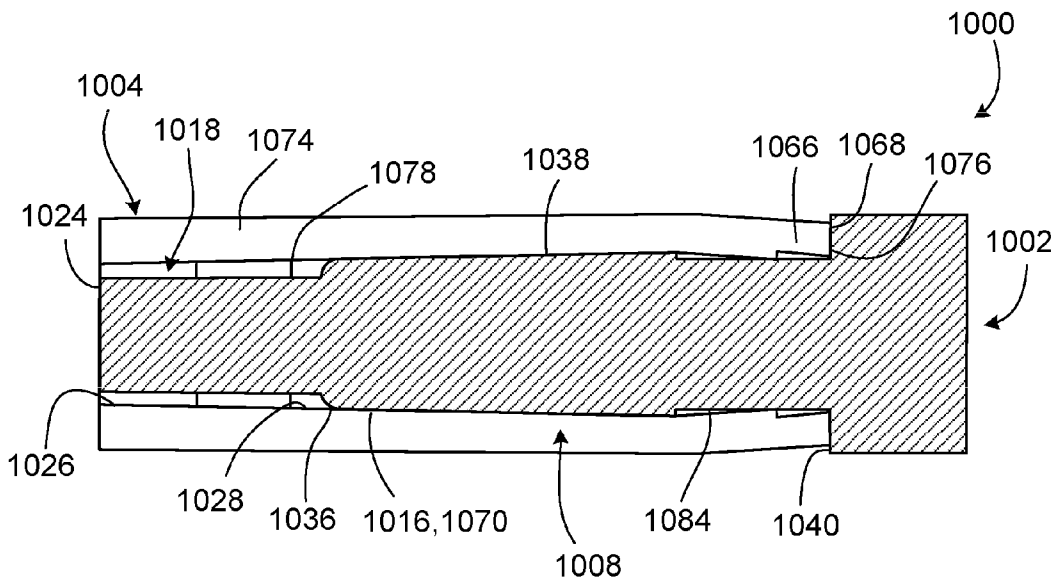


FIG. 15

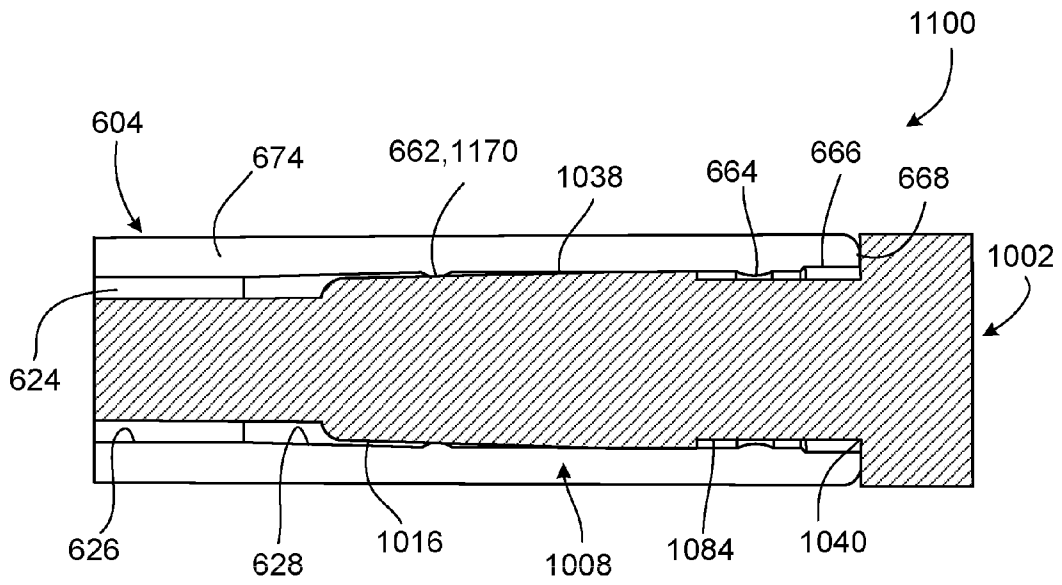


FIG. 16

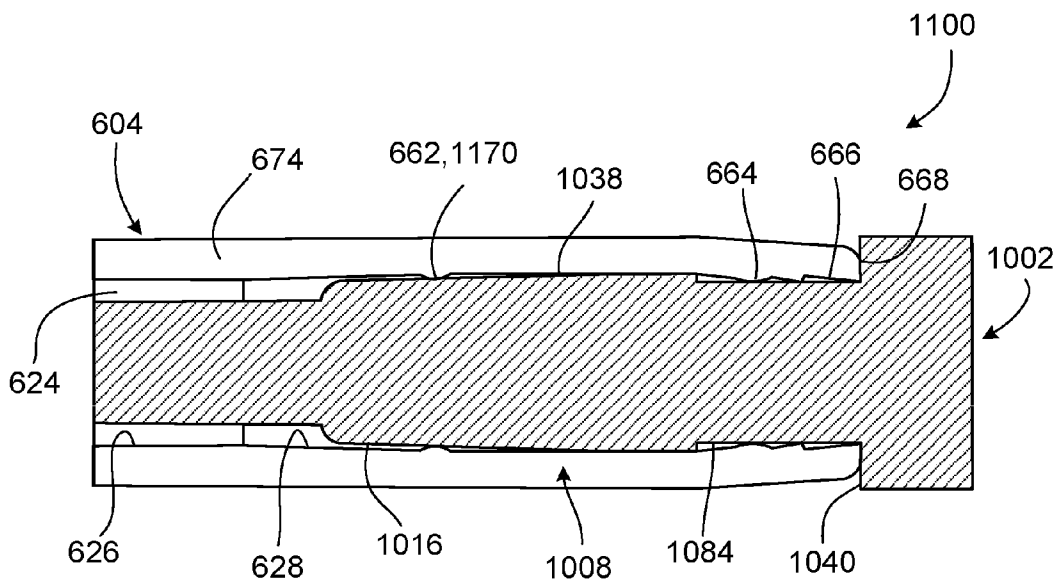


FIG. 17