

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 824 530**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

**C12M 3/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2016** **PCT/AT2016/050252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017** **WO17024328**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2016** **E 16753568 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 3334531**

54 Título: **Dispositivo y método para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide**

30 Prioridad:

**12.08.2015 EP 15180818**

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

**12.05.2021**

73 Titular/es:

**MEON MEDICAL SOLUTIONS GMBH & CO. KG**  
**(100.0%)**

**Neue Stiftingtalstrasse 2**  
**8010 Graz, AT**

72 Inventor/es:

**HUEMER, HERFRIED;**  
**ZAHRL, DORIS y**  
**RÜTHER, HORST**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 824 530 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo y método para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide

5 La invención se refiere a la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide. La invención se refiere en particular a un dispositivo de migración para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide, al uso de un dispositivo de migración para determinar la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide, así como a un método para el manejo de un dispositivo de migración.

10 Antecedentes técnicos:

La capacidad migratoria de células con movimiento ameboide puede determinarse en cuanto que las proporciones naturales en el cuerpo se simulan en condiciones estandarizadas fuera del cuerpo, in vitro. A este respecto un filtro de membrana poroso o una matriz de migración con anchura de poro y grosor determinados reemplazan el tejido del cuerpo y representan un obstáculo artificial, en el cual pueden penetrar por ejemplo neutrófilos. De este modo puede valorarse la predisposición de los neutrófilos, en condiciones estandarizadas (calidad de filtro, medio, tiempo, agentes irritantes), de penetrar en filtros. La cantidad y la distribución de los neutrófilos que han penetrado en el filtro pueden a este respecto medirse y evaluarse.

20 Un sistema de filtro de membrana para la medición de la migración celular se describe en el documento AT 394 455 B. En este se muestra un sistema, el cual consiste en un filtro de membrana, en el cual por un lado hay dispuesta una matriz de soporte para sustancias de prueba, que por su parte termina por el lado opuesto al filtro de membrana, mediante una capa límite impenetrable. Las sustancias de prueba sólidas se disuelven en el medio acuoso, en el cual se acercan las células a examinar desde el lado de filtro de membrana al sistema, pudiendo ser influido el comportamiento de solución por estabilizadores de liberación. La capa límite impenetrable fuerza a las sustancias de prueba disueltas a difundirse en dirección del filtro de membrana, para influir en este sentido en la migración celular. La valoración del rendimiento celular se produce mediante la cantidad y la distribución de las células en el filtro de membrana, que se determinan microscópicamente.

30 Para la medición de migración in vitro se fija además de ello un anillo contenedor al lado de filtro de membrana del sistema. En el anillo contenedor se introduce una suspensión de las células a probar. Para a continuación poder valorar el rendimiento de migración, es necesario que el anillo contenedor se retire del sistema de filtro de membrana y que el sistema de filtro de membrana se fije para el examen sobre un soporte de objeto.

35 En el documento AT 406 310 B, así como en el documento US 2001/0004530 A1 se describe un dispositivo parecido para la medición de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide. El dispositivo está configurado de tal modo que la superficie del filtro de membrana es al menos 1,6 veces tan grande como la superficie de la abertura de base del anillo contenedor. En el estado montado queda de este modo una porosidad suficiente de la zona del filtro de membrana en contacto entre la superficie frontal inferior del anillo contenedor y la superficie de base, de modo que tras introducción en el anillo contenedor, una parte de la fase líquida no celular, fluye hacia el interior de la zona del filtro de membrana que se encuentra fuera de la superficie de base del recipiente. Debido a ello se ponen en contacto más rápidamente las células con el filtro de membrana.

45 En el documento WO 2015/032 889 A1 se describe un dispositivo para la modelación in vitro de tejidos y órganos vivos, tratándose en este sentido esencialmente de que se apliquen sobre "membranas de cultivo" células, y se cultiven allí (por ejemplo células de pulmón), para llevar a cabo con ello exámenes y estudios. Las llamadas "membranas de cultivo" están dispuestas entre cámaras (cámaras de acceso o cámara de cultivo), las cuales pueden equiparse a través de canales de acceso y de salida con las sustancias requeridas para los exámenes. El examen de la inmigración de células hacia el interior de una membrana porosa no puede llevarse a cabo con un dispositivo de acuerdo con WO 2015/032 889 A1.

50 Del documento D. J. BARRY et al: "Nitrocellulose as a General Tool for Fungal Slide Mounts", Journal of Clinical Microbiology, volumen 45, número 3, 1 de marzo de 2007, se conoce usar membranas de nitrocelulosa sujetas en marco, para examinar in situ el crecimiento de cultivos de hongos bajo el microscopio. Tras una fase de crecimiento se tiñen las membranas, se hacen transparentes con aceite de inmersión y se examinan bajo el microscopio.

55 Definiciones:

- Migración: con migración o migración celular (latín: migrare, "migrar") se entiende el cambio de lugar activo (locomoción) de células o estructuras celulares. El concepto general "migración" incluye el movimiento espontáneo no dirigido (migración aleatoria), el movimiento quimiotáctico, dirigido, y la modificación de la velocidad de movimiento (quimiocinética).
- Matriz de migración: en el contexto de esta solicitud ha de entenderse con matriz de migración una capa delgada, preferentemente de poro abierto, en la cual pueden penetrar (migrar) células con movimiento ameboide, siendo el tamaño de poro medio de la matriz de migración preferentemente más pequeño que el diámetro medio de las células con movimiento ameboide.

- Células con movimiento ameboide: el movimiento ameboide describe un movimiento de arrastre de células, como por ejemplo en el caso de las amebas, determinados leucocitos, algas ameba y algunas células cancerosas.

## 5 Resumen de la Invención:

El objetivo de la invención puede verse en la simplificación de la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide.

10 Este objetivo se soluciona mediante los objetos de las reivindicaciones independientes. Se desprenden de las reivindicaciones dependientes, de la descripción y de las figuras perfeccionamientos y formas de realización.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de migración para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide. El dispositivo de migración presenta una cámara de muestras, al menos una matriz de migración dispuesta en la cámara de muestras, al menos una salida de fluido y al menos una estructura de evacuación. La estructura de evacuación está configurada para evacuar un fluido de la cámara de muestras y/o de la matriz de migración.

Una idea principal de la invención puede verse en que el dispositivo de migración presenta una estructura (estructura de evacuación), la cual está configurada para conducir un fluido hacia el exterior de la cámara de muestras. De este modo el uso o el manejo del dispositivo de migración para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide puede simplificarse. Pueden derivarse por ejemplo mediante la estructura de evacuación diferentes líquidos y/o gases (es decir, fluidos) de la cámara de muestras, de modo que no es necesaria la eliminación de estos fluidos de la cámara de muestras mediante una pipeta o similar. Esto permite por su parte una determinación automatizada de la capacidad migratoria mediante el dispositivo de migración. La estructura de evacuación puede además de ello estar configurada para evitar la formación de burbujas de aire durante el llenado de la cámara de muestras. La estructura de evacuación puede además de ello usarse también para aspirar aire a través de la cámara de muestras, para dar lugar a un proceso de secado. Todos estos procesos, los cuales se llevan a cabo mediante la estructura de evacuación, facilitan la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide mediante el dispositivo de migración. Dicho con otras palabras, debido a la estructura de evacuación puede suprimirse la necesidad de pasos de trabajo manuales al manejarse el dispositivo de migración o el manejo del dispositivo de migración puede limitarse a unos pocos pasos de manipulación sencillos, no críticos. Otras ventajas y usos del dispositivo de migración de acuerdo con la invención serán descritos en el contexto de ejemplos de realización detallados.

35 Muchas células eucariotas, como por ejemplo fibroblastos, queratinocitos, neuronas, células inmunológicas, y amebas, son capaces de migrar mediante movimiento ameboide o locomoción activa. Con "migración" o "migración celular" o "desplazamiento celular" puede entenderse en el contexto de esta invención el cambio de lugar activo de células o estructuras celulares biológicas con movimiento ameboide. El concepto general "migración" puede incluir cualquier movimiento celular ameboide activo, como el movimiento espontáneo activo no dirigido (migración aleatoria), el movimiento quimiotáctico dirigido (quimiotaxis) y la modificación de la velocidad de movimiento activo (quimiocinética). Con "rendimiento migratorio" o "capacidad migratoria" o "actividad migratoria" puede entenderse en el contexto de esta invención el avance o la capacidad activa de células con movimiento ameboide de avance activo.

45 Con un dispositivo de migración puede entenderse en el contexto de la invención un dispositivo, el cual puede usarse para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide. El dispositivo de migración puede estar configurado de tal modo que esté configurado tanto para la microscopia con un microscopio inverso estándar adecuado para la biología celular y/o para pasos de manipulación automatizables, por ejemplo, atemperado, lavado, teñido.

50 Con el dispositivo de acuerdo con la invención puede determinarse básicamente la capacidad migratoria de cualquier célula o estructura celular biológica con capacidad para el movimiento ameboide. El dispositivo de migración de acuerdo con la invención puede usarse preferentemente para la determinación de la capacidad migratoria de células sanguíneas blancas (leucocitos), como por ejemplo de monocitos/macrófagos o de granulocitos neutrófilos (neutrófilos). El dispositivo de migración de acuerdo con la invención puede usarse de manera particularmente preferente para la determinación in vitro de la capacidad migratoria de granulocitos neutrófilos de núcleo polimorfo (PMN) a partir de sangre entera o de sangre entera diluida como muestra.

60 En el contexto de la invención puede entenderse con la determinación de la capacidad migratoria la migración in vitro, medición y/o evaluación de la migración o no migración de células con movimiento ameboide. A este respecto la migración puede producirse preferentemente mediante inmigración en un filtro de membrana poroso o en una matriz de migración, tras lo cual tras fijarse y teñirse las células inmigradas puede medirse y evaluarse microscópicamente la distribución de las células en y sobre el filtro de membrana o el perfil de migración.

65 El dispositivo de migración presenta de acuerdo con la invención una carcasa, la cual puede estar fabricada al menos parcialmente de material plástico. Esta carcasa puede contener la cámara de muestras, la salida de fluido, así como la

estructura de evacuación. Dicho con otras palabras, la cámara de muestras, la salida de fluido y la estructura de evacuación pueden estar configuradas en el dispositivo de migración o en la carcasa del dispositivo de migración.

5 La carcasa del dispositivo de migración puede estar configurada a este respecto de una única pieza o bien también de varias piezas, por ejemplo de dos piezas. La carcasa del dispositivo de migración puede presentar por ejemplo una parte superior y una parte inferior, las cuales pueden unirse o acoplarse. La carcasa o la parte superior y la parte inferior pueden estar fabricadas mediante método de moldeo por inyección. La parte superior y la parte inferior pueden estar configuradas respectivamente de una pieza.

10 Con la cámara de muestras puede entenderse en el contexto de la invención una cavidad o escotadura, la cual está configurada en el dispositivo de migración o en la carcasa del dispositivo de migración. La cámara de muestras puede ser por ejemplo una cavidad o escotadura con sección transversal circular configurada en el dispositivo de migración o en la carcasa. La sección transversal de la cámara de muestras puede presentar no obstante también otra forma, por ejemplo una forma ovalada o rectangular. La cámara de muestras puede presentar además de ello una pared lateral y una superficie de base, a las cuales se hará referencia en lo sucesivo. La cámara de muestras puede estar configurada para llevar a cabo en ella la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide. Puede introducirse por ejemplo un líquido de muestra en la cámara de muestras, para determinar la capacidad migratoria de las células con movimiento ameboide, contenidas en el líquido de muestra.

20 La cámara de muestras puede presentar una abertura de entrada, a través de la cual pueden introducirse fluidos en la cámara de muestras. Esta abertura de entrada puede ser cerrable. El dispositivo de migración puede presentar por ejemplo un cierre, por ejemplo una cubierta, para cerrar la abertura de entrada de la cámara de muestras.

25 Con la matriz puede entenderse en el contexto de la presente invención también un filtro de membrana. Una matriz de este tipo o un filtro de membrana de este tipo, que puede usarse en un dispositivo de migración de acuerdo con la presente invención y puede ser parte del dispositivo de migración, se describe por ejemplo en el documento AT 394 455 B. El filtro de membrana puede alojar las células migrantes. Puede contener preferentemente compuestos de hidrato de carbono como derivados de celulosa (acetato, nitrato), policarbonato, o materiales plásticos como poliamida o cloruro de polivinilo. Los filtros pueden usarse sin mayor preparación o las paredes interiores de sus poros pueden revestirse de sustancias, con las cuales las células migrantes presentan determinadas afinidades, como colágeno, fibrina, heteroglicanos o polímeros de hidrato de carbono como ágar. El ancho de poro del filtro de membrana se guía por el tipo celular a examinar y la tarea del examen. En el caso de leucocitos han resultado como ventajosas anchuras de poro de entre 1 µm y 8 µm. Esta indicación no ha de entenderse como característica limitadora de la invención, dado que en dependencia de los tipos celulares pueden ser más ventajosas otras anchuras de célula.

35 La matriz puede comprender además de ello también varias matrices, esto quiere decir, matrices. La matriz puede presentar por ejemplo dos dispuestas a modo de capas una sobre la otra, primera y segunda matrices. La primera matriz puede ser por ejemplo una matriz de migración y la segunda matriz por ejemplo una matriz de depósito.

40 La segunda matriz o matriz de depósito puede ser en el contexto de la presente invención también un filtro de membrana poroso, el cual contiene una o varias sustancias activas. La matriz de depósito puede presentar un material poroso, en el cual puede incorporarse una sustancia activa en estado de agregado sólido y que se disuelve en caso de contacto con un líquido de muestra.

45 La matriz se encuentra de acuerdo con la invención sobre una superficie de base de la cámara de muestras. En caso de que la matriz presente una matriz de depósito y una matriz de migración, la matriz de depósito puede estar dispuesta sobre la superficie de base de la cámara de muestras y la matriz de migración sobre la matriz de depósito. Dicho con otras palabras, visto desde arriba hacia abajo, la matriz de migración puede estar dispuesta sobre la matriz de depósito y la matriz de depósito sobre la superficie de base de la cámara de muestras. La matriz de depósito puede contener una sustancia activa, pudiendo entenderse como sustancia activa todas las sustancias, las cuales pueden tener un efecto de promoción o inhibidor en la migración de células con movimiento ameboide. También pueden estar contenidas otras sustancias activas. En dependencia de la tarea la matriz de depósito puede también no contener ninguna sustancia activa o suprimirse por completo.

55 Como matriz de depósito puede usarse un filtro de membrana poroso de nitrato de celulosa y como sustancia activa puede usarse el tripéptido quimiotáctico N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP, N-Formyl-Metyonyl-Leucyl-Phenylalanin), que está introducido por ejemplo con ágar en la matriz de depósito. Una matriz de depósito de estructura completamente análoga, sin sustancia activa, puede servir como control en blanco.

60 Con la salida de fluido puede entenderse por ejemplo una abertura configurada en el dispositivo de migración o en la carcasa del dispositivo de migración, a través de la cual puede dejarse salir un fluido de la cámara de muestras. A este respecto el dispositivo de migración puede presentar una o varias (por ejemplo dos) salidas de fluido separadas una de la otra. La salida de fluido puede estar configurada de tal modo que pueda conectarse una bomba de aspiración o una bomba de vacío a la salida de fluido, de modo que pueden extraerse mediante bombeo fluidos de la cámara de muestras y/o generarse una presión negativa en la estructura de evacuación. La salida de fluido puede presentar por ejemplo una especie de boquilla de aspiración, por ejemplo un cono Luer, a la cual puede conectarse la bomba de

aspiración o la bomba de vacío. Tanto gases, por ejemplo aire, como también líquidos, por ejemplo agua, sangre, así como también mezclas de gas y líquidos, pueden entenderse en el contexto de la invención como fluidos.

Con la estructura de evacuación puede entenderse una estructura prevista en el dispositivo de migración o en la carcasa del dispositivo de migración, la cual está configurada para evacuar un fluido de la cámara de muestras y/o de la o a través de la matriz de migración hacia la salida de fluido. Esta estructura de evacuación puede estar configurada a este respecto directamente en el dispositivo de migración o en la carcasa, por ejemplo en cuanto que hay configuradas una o varias escotaduras en el dispositivo de migración o en la carcasa. La estructura de evacuación puede presentar a este respecto una o varias subestructuras mecánicas. La estructura de evacuación puede comprender por ejemplo componentes o elementos adicionales, los cuales están dispuestos y/o fijados al dispositivo de migración o a la carcasa, por ejemplo tubitos o canales adicionales. La estructura de evacuación puede comprender además de ello una estructura de salida dispuesta en la cámara de muestras, por ejemplo una abertura, una ranura, un sistema de ranuras ramificado, una estructura de rejilla u otra estructura mecánica. En el contexto de la presente invención se usa el término "estructura de evacuación" como concepto general para diferentes formas de realización de la conexión mecánica de fluidos entre la cámara de muestras y la salida de fluido. Una estructura de evacuación pone a disposición por lo tanto una conexión mecánica de fluidos entre la cámara de muestras y la salida de fluido. La estructura de evacuación puede estar configurada, dicho con otras palabras, para evacuar fluidos de la cámara de muestras hacia la salida de fluido. Para ello el dispositivo de migración puede establecer una conexión de fluidos entre la estructura de evacuación y la salida de fluido. La evacuación de fluidos mediante la estructura de evacuación puede lograrse por ejemplo debido a que la estructura de evacuación está unida mediante mecánica de fluidos con un dispositivo de aspiración, por ejemplo una bomba.

En caso de no indicarse lo contrario, una conexión definida en el contexto de la presente invención se refiere a una conexión de fluidos. Con una conexión de fluidos o una conexión mecánica de fluidos de dos elementos puede entenderse que existe una conexión (por ejemplo en forma de conducciones y/o canales) entre los dos elementos, de modo que se posibilita un flujo de un fluido desde uno de estos elementos al otro de estos elementos.

La estructura de evacuación puede comprender una o varias estructuras individuales separadas entre sí, las cuales están configuradas respectivamente para evacuar un fluido hacia el exterior de la cámara de muestras, así como hacia el exterior de la matriz de migración hacia la salida de fluido. La estructura de evacuación puede presentar por ejemplo una primera estructura de evacuación y una segunda estructura de evacuación. Dicho con otras palabras, puede entenderse con la estructura de evacuación la totalidad de todas las estructuras de evacuación, las cuales están configuradas para evacuar un fluido hacia el exterior de la cámara de muestras, así como hacia el exterior de la matriz de migración hacia la salida de fluido. Una estructura de evacuación de este tipo puede estar configurada por ejemplo al menos parcialmente en la superficie de base y/o en la pared lateral de la cámara de muestras, pudiendo estar dispuesta la estructura de evacuación también solo en la superficie de base o solo en la pared lateral. Esto quiere decir que la estructura de evacuación puede presentar una subestructura, por ejemplo una estructura de salida, configurada en la superficie de base y/o en la pared.

Para el registro de imágenes apiladas microscópicas pueden moverse o bien la cámara usada para ello o el dispositivo de migración sobre un carro x/y en relación entre sí o sobre un recorrido circular. La cámara puede rozar a este respecto una franja (recorrido circular) con un factor de ampliación de anchura determinada, lo cual fija un recorrido óptico. Para obtener una calidad óptica no perturbada de las imágenes, el dispositivo de migración puede estar construido de tal modo que la estructura de evacuación no pase por estos recorridos ópticos, es decir, que los recorridos ópticos estén libres de construcciones geométricas de las estructuras de evacuación. El registro de las imágenes apiladas se produce preferentemente a través de la base del dispositivo de migración, el cual presenta zonas permeables para la radiación de medición.

De acuerdo con un ejemplo de realización de la invención el dispositivo de migración presenta una carcasa, la cual contiene la cámara de muestras o en la cual está configurada la cámara de muestras. La estructura de evacuación está configurada además de ello en la carcasa y la estructura de evacuación está configurada para permitir la evacuación de un fluido hacia el exterior de la carcasa.

La carcasa puede estar configurada a este respecto de una única pieza o de varias piezas. La carcasa puede presentar por ejemplo una parte superior y una parte inferior, las cuales pueden unirse o acoplarse en un estado montado del dispositivo de migración. La carcasa puede estar fabricada por ejemplo al menos parcialmente de material plástico, por ejemplo mediante método de moldeo por inyección. El material plástico puede ser por ejemplo Eastman Tritan COPOLYESTER MX731. Las ventajas de este material plástico son entre otras: su alta transparencia; la evitación de formación de estrías; su propiedad amorfa; su alta viscosidad; su buena compatibilidad química en contacto con sangre, agentes químicos in vitro y aceite de inmersión; su capacidad de esterilización (buena resistencia de color en caso de esterilización gamma o por óxido de etileno (ETO)); o su biocompatibilidad FDA/ISO 10993 y USP Class VI. El material plástico de la carcasa puede estar seleccionado por ejemplo de tal modo que en relación con la adaptación del índice de refracción de la matriz de migración puede alcanzarse una transparencia óptica con alta calidad microscópica.

La carcasa puede consistir por ejemplo solo en piezas moldeadas por inyección y/o en componentes estándar en venta. De este modo puede fabricarse el dispositivo de migración de forma muy económica.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la cámara de muestras presenta una superficie de base o una base inferior, estando dispuesta la matriz de migración o la matriz de depósito sobre la superficie de base y estando configurada la estructura de evacuación al menos parcialmente en la superficie de base. Esto quiere decir que la estructura de evacuación puede presentar una estructura inferior mecánica configurada en la superficie de base, por ejemplo una estructura de salida (por ejemplo en forma de una ranura, de un sistema de ranuras ramificado, de una abertura, de una rejilla, etc.).

La superficie de base de la cámara de muestras puede estar limitada por ejemplo por una pared lateral de la cámara de muestras. La superficie de base puede estar configurada además de ello esencialmente nivelada o plana. Con "esencialmente" puede entenderse en este sentido que la superficie de base nivelada o plana puede presentar aberturas, cavidades y/o escotaduras (por ejemplo la ranura mencionada en el contexto de la invención). La superficie de base puede presentar no obstante una parte esencial, por ejemplo más del 80 % de la superficie de base, preferentemente más del 90 % de la superficie de base, que sea nivelada o plana a excepción de tolerancias de técnica de fabricación. La superficie de base puede estar configurada alternativamente también curvada. La superficie de base puede presentar además de ello también una zona curvada y una zona plana.

Una estructura de evacuación de este tipo configurada en la superficie de base de la cámara de muestras, puede denominarse en el contexto de la invención también como primera estructura de evacuación. La estructura de evacuación configurada en la superficie de base puede por ejemplo comprender al menos parcialmente una ranura dispuesta en la superficie de base. La estructura de evacuación configurada en la superficie de base puede comprender también una ranura de separación, la cual está dispuesta entre la matriz de migración y la superficie de base. La estructura de evacuación configurada en la superficie de base puede presentar además de ello una perforación o varias perforaciones, por ejemplo agujeros continuos, en forma de canal, los cuales están configurados en la superficie de base de la estructura de evacuación y que se reúnen en el dispositivo de migración o en la carcasa del dispositivo de migración en un canal.

La estructura de evacuación está configurada de acuerdo con la invención de tal modo que la matriz (matriz de migración o de depósito) está dispuesta sobre la superficie de base o al menos parcialmente sobre la estructura de evacuación. Esto quiere decir, que la estructura de evacuación está dispuesta por debajo de la matriz del dispositivo de migración y/o queda cubierta por ésta. Mediante una estructura de evacuación de este tipo dispuesta en la superficie de base de la cámara de muestras, pueden eliminarse de manera efectiva burbujas de gas, las cuales se configuran entre la matriz y la superficie de base. Pueden evacuarse además de ello de este modo también fluidos a través de la matriz de migración de la cámara de muestras. De este modo puede darse lugar por ejemplo a un proceso de secado efectivo, en cuanto que se aspira aire de la cámara de muestras a través de la matriz mediante la estructura de evacuación dispuesta en la superficie de base, de manera que también se seca de manera efectiva la matriz.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la estructura de evacuación configurada en la superficie de base presenta una ranura dispuesta en la superficie de base.

En el contexto de la invención la ranura puede denominarse también como canal de evacuación (abierto hacia arriba). Esta ranura puede desembocar por ejemplo en un canal configurado en el dispositivo de migración, el cual une la ranura con la salida de fluido. A este respecto puede existir una conexión estanca a los fluidos entre la ranura y la salida de fluidos. La ranura puede extenderse por ejemplo desde el centro de la superficie de base de la cámara de muestras hasta el borde de la superficie de base de la cámara de muestras. La ranura puede presentar por ejemplo una longitud de aproximadamente 4 mm a 15 mm, una anchura de aproximadamente 0,5 mm a 1 mm y una profundidad de aproximadamente 0,5 mm a 1 mm. Estas medidas de la ranura pueden orientarse en las medidas de la superficie de migración (base) y/o su sección transversal de actuación definida por la estructura constructiva. El diámetro de la superficie de migración puede ser de aproximadamente 3 mm a 10 mm, aquel de la superficie de migración junto con zona de apriete de aproximadamente 5 mm a 20 mm. De este modo puede ponerse a disposición una estructura, la cual evita la formación de burbujas de gas y permite la evacuación de fluidos.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la estructura de evacuación presenta un primer canal de fluidos dispuesto en el dispositivo de migración, continuo desde la cámara de muestras hasta la salida de fluidos.

El canal de fluidos puede permitir por ejemplo una conexión estanca a los fluidos entre la salida de fluidos y una abertura en una superficie de base de la cámara de muestras y/o en una pared lateral de la cámara de muestras.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la cámara de muestras comprende una pared lateral. La estructura de evacuación comprende además de ello una abertura dispuesta en la pared lateral de la cámara de muestras para aspirar fluidos de la cámara de muestras. La estructura de evacuación presenta además de ello un canal de fluidos anular, el cual está dispuesto en el dispositivo de migración alrededor de la cámara de muestras. La estructura de evacuación presenta una conexión de fluidos entre el canal de fluidos anular y la salida de fluidos. Esta conexión de fluidos puede estar puesta a disposición por ejemplo por el primer canal de fluidos. La

estructura de evacuación presenta además de ello una conexión de fluidos entre la abertura dispuesta en la pared lateral y el canal de fluidos anular.

Dicho con otras palabras, la estructura de evacuación puede presentar un canal de fluidos, el cual rodea la cámara de muestras, por ejemplo anularmente. Este canal de fluidos anular puede estar unido por ejemplo con una abertura dispuesta en la superficie de base de la cámara de muestras, por ejemplo una ranura, mediante mecánica de fluidos. El canal de fluidos puede estar unido además de ello también con la abertura o con aberturas, la cual está configurada o las cuales están configuradas en una pared lateral de la cámara de muestras. El canal anular puede reunir por ejemplo varias aberturas, las cuales pueden estar configuradas tanto en la pared lateral, como también en la superficie de base de la cámara de muestras, dando lugar a un único canal de fluidos, por ejemplo el definido anteriormente primer canal de fluidos, de modo que los fluidos tanto de las aberturas en la pared lateral, como también de las aberturas en la superficie de base de la cámara de muestras, pueden guiarse o evacuarse hacia la salida de fluidos.

Esta abertura o aberturas, que están configuradas en la pared lateral de la cámara de muestras, pueden denominarse también como segunda estructura de evacuación. Mediante esta abertura configurada en la pared lateral pueden evacuarse fluidos desde por encima de la matriz de migración. Esta evacuación puede usarse por ejemplo para la fijación, el lavado, el teñido y/o el secado para la determinación de la capacidad migratoria. Estas aberturas configuradas en la pared lateral pueden denominarse en lo sucesivo también como boquillas de anillo de apriete.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la cámara de muestras presenta una superficie de base y una pared lateral, estando dispuesta la matriz (matriz de migración o de depósito) sobre la superficie de base. La estructura de evacuación está configurada al menos parcialmente en la superficie de base, por ejemplo como ranura. La estructura de evacuación presenta además de ello una abertura dispuesta en la pared lateral de la cámara de muestras. A este respecto la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral, están unidas con la misma salida de fluidos. La estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral están conmutadas en lo que se refiere a su conexión de fluidos, o bien en serie (es decir, en fila) o en paralelo. El dispositivo de migración puede presentar a este respecto una única o varias aberturas en la pared lateral de la cámara de muestras.

Dicho con otras palabras, una primera estructura de evacuación y una segunda estructura de evacuación pueden estar conectadas o dispuestas en lo que se refiere a su conexión de fluidos con la salida de fluidos, en serie o en paralelo. La ventaja de una conmutación en serie de la primera estructura de evacuación y de la segunda estructura de evacuación entre sí, se encuentra entre otras, en que los fluidos, los cuales son evacuados a través de la estructura de evacuación dispuesta más adelante en la conmutación en serie, se guían también a través de la estructura de evacuación siguiente en la conmutación en serie, de modo que se limpia la siguiente estructura de evacuación, cuando se hacen pasar fluidos a través de ella.

En caso de disposición en serie puede ajustarse la presión diferencial entre parte superior e inferior de la matriz de manera más diferenciada, dado que hay un acoplamiento más estricto, mediante la velocidad de flujo, de modo que se produce un transporte de fluidos que puede ser reproducido a través de la matriz. Los procesos de lavado, teñido y secado pueden llevarse a cabo más rápidamente y de manera más uniforme con al mismo tiempo consumo de reactivos reducido.

En el caso de una conmutación en serie o una conmutación en fila, de la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral, la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y las aberturas dispuestas en la pared lateral pueden estar dispuestas en lo que se refiere a su conexión de fluidos unas tras otras. Esto quiere decir, que la salida de fluidos puede estar unida por ejemplo directamente con la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la estructura de evacuación configurada en la superficie de base puede estar unida directamente con la abertura dispuesta en la pared lateral. La salida de fluidos puede estar unida de manera alternativa directamente con la abertura dispuesta en la pared lateral y la abertura dispuesta en la pared lateral unida directamente con la estructura de evacuación configurada en la superficie de base. En el caso de una conmutación en paralelo de la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral con la salida de fluidos, la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral, pueden estar unidas respectivamente por separado directamente con la salida de fluidos. Esto no excluye sin embargo, que la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral estén unidas con el mismo canal de fluidos (por ejemplo el primer canal de fluidos mencionado en el contexto de la invención, que una la salida de fluidos con las dos aberturas).

Tanto en la conmutación en serie, como también en la conmutación en paralelo, de la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y las aberturas dispuestas en la pared lateral, las dos aberturas pueden estar unidas con la misma salida de fluidos. Esto tiene la ventaja de que es suficiente una única bomba de aspiración o bomba de vacío, para evacuar mediante la abertura dispuesta en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral, fluidos de la cámara de muestras.

De acuerdo con otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la cámara de muestras presenta una superficie de base y una pared lateral. La estructura de evacuación presenta además de ello una estructura de

evacuación configurada en la superficie de base y una abertura dispuesta en la pared lateral. El dispositivo de migración presenta además de ello al menos dos salidas de fluido separadas o separadas entre sí, estando la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral, unidas con dos salidas de fluidos separadas.

5 Dicho con otras palabras, la estructura de evacuación configurada en la superficie de base puede estar unida con una primera salida de fluidos y la abertura dispuesta en la pared lateral con una segunda salida de fluidos.

10 La ventaja, la cual resulta de ello, de que la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral estén unidas con salidas de fluidos separadas, se encuentra en que las salidas a través de la estructura de evacuación configurada en la superficie de base y a través de la abertura dispuesta en la pared lateral, pueden controlarse o manejarse por separado.

15 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, el dispositivo de migración presenta una parte superior, la cual presenta una abertura de paso limitada espacialmente por una pared lateral y una primera zona de alojamiento. El dispositivo de migración presenta además de ello una parte inferior, la cual presenta una segunda zona de alojamiento. La parte superior y la parte inferior pueden unirse en un estado montado del dispositivo de migración. En el estado montado del dispositivo de migración la matriz de migración está dispuesta en la primera zona de alojamiento y en la segunda zona de alojamiento. La abertura de paso forma con la pared lateral la cámara de muestras y la parte inferior forma una base de la cámara de muestras, estando dispuesta la matriz sobre la base. La parte inferior presenta además de ello la estructura de evacuación.

20 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la estructura de evacuación comprende una ranura dispuesta en la parte inferior, estando dispuesta la ranura al menos parcialmente en la segunda zona de alojamiento, de modo que la ranura está cubierta en el estado montado del dispositivo de migración por la matriz (matriz de migración o de depósito).

25 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la parte superior y la parte inferior están configuradas para aprisionar la matriz por una zona determinada de la matriz entre la primera zona de alojamiento de la parte superior y la segunda zona de alojamiento de la parte inferior.

30 Según otro ejemplo de realización de la invención la primera zona de alojamiento está configurada como anillo de apriete que rodea una abertura de la abertura de paso. La primera zona de alojamiento está configurada además de ello para alojar la matriz, la cual cubre la abertura del agujero de paso y forma la base de la cámara de muestras.

35 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, la parte superior presenta un canal de fluidos anular, el cual rodea el anillo de aprisionamiento. La parte superior presenta además de ello una salida de fluidos con una pieza de conexión para la conectar una bomba de vacío a la salida de fluidos. La parte superior presenta además de ello un canal de fluidos adicional, el cual pone a disposición una unión estanca a los fluidos entre la salida de fluidos y el canal de fluidos anular.

40 Dicho con otras palabras, la carcasa del dispositivo de migración puede estar estructurada a partir de dos partes, la parte superior y la parte inferior. La primera y la segunda zona de alojamiento pueden indicar respectivamente una zona de la parte superior o de la parte inferior, entre las cuales está aprisionada la matriz de migración en el estado montado. 45 La segunda zona de alojamiento, la cual está configurada en la zona inferior, puede ser una superficie nivelada o plana, la cual configura en el estado montado del dispositivo de migración la superficie de base de la cámara de muestras. La primera zona de alojamiento, la cual está configurada en la parte superior, puede ser un anillo de apriete que rodea la cámara de muestras, de modo que la matriz de migración y dado el caso la matriz de depósito, está aprisionada entre la superficie de base (esto quiere decir, la segunda zona de alojamiento) y el anillo de apriete (esto quiere decir, la 50 primera zona de alojamiento).

La ventaja de una estructura de dos partes de este tipo, se encuentra entre otras, en que la matriz puede aprisionarse de manera sencilla entre la parte superior y la parte inferior.

55 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un dispositivo de migración según una de las reivindicaciones anteriores para determinar la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el manejo del dispositivo de migración, que presenta el paso de la puesta a disposición de un dispositivo de migración presentando una cámara de muestras, una matriz de migración y una estructura de evacuación para evacuar un fluido del dispositivo de migración hacia una salida de fluido del dispositivo de migración. El método presenta además de ello el paso de la evacuación de un fluido hacia el exterior de la cámara de muestras y hacia el exterior de la matriz de migración a través de la estructura de evacuación hacia la salida de fluidos.



El método puede comprender además de ello la puesta a disposición de un dispositivo de migración, tal como se describe en el contexto de la invención. A este respecto el dispositivo de migración puesto a disposición puede presentar características descritas individuales o todas ellas en el contexto de la invención.

5 Según una forma de realización a modo de ejemplo de la invención, se describe un método para la eliminación de una muestra o de un líquido de tratamiento. El método presenta el paso de la introducción de la muestra o del líquido de tratamiento en la cámara de muestras. El paso de la evacuación de un fluido comprende una evacuación de al menos una parte de la muestra o al menos una parte del líquido de tratamiento a través de la estructura de evacuación.

10 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, se describe un método para el lavado del dispositivo de migración, que presenta adicionalmente el paso de la introducción de un líquido de lavado en la cámara de muestras. El paso de la evacuación de un fluido comprende una evacuación de al menos una parte del líquido de lavado a través de la estructura de evacuación.

15 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, se describe un método para el secado del dispositivo de migración, que presenta adicionalmente el paso de la introducción de aire a través de una abertura de entrada del dispositivo de migración en la cámara de muestras a través de aspiración a través de la estructura de evacuación. El paso de la evacuación de un fluido hacia la salida de fluidos comprende una evacuación del aire aspirado a través de la estructura de evacuación.

20 La cámara de muestras puede presentar una abertura de entrada, a través de la cual pueden introducirse fluidos en la cámara de muestras. Dicho con otras palabras, puede entenderse con la abertura de entrada una abertura superior de la cámara de muestras. Esta abertura de entrada puede ser por ejemplo cerrable. Esto quiere decir que el dispositivo de migración puede presentar cubierta para cerrar la abertura de entrada.

25 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, se describe un método para preparar un dispositivo de migración para un examen óptico de la matriz de migración, que comprende adicionalmente los pasos de la introducción de un líquido en la matriz, presentando el líquido introducido, por ejemplo un aceite de inmersión, esencialmente el mismo índice de refracción que el material de matriz, debido a lo cual la matriz se vuelve transparente.

30 La introducción de este líquido puede producirse a través de la introducción de una aguja a través de una abertura de introducción del dispositivo de migración en la matriz de migración, penetrando la aguja a través de la matriz y al menos parcialmente en la estructura de evacuación.

35 Según otra forma de realización a modo de ejemplo de la invención, se describe un método para el análisis de migración, que presenta los pasos de la introducción de un líquido de muestra en la cámara de muestras, de la fijación de células del líquido de muestra mediante introducción de un líquido de fijación, del teñido de las células mediante introducción de un líquido de teñido en la cámara de muestras y de la medición óptica de una capacidad migratoria de las células, llevándose a cabo todos los pasos de este método con el dispositivo de migración. A este respecto puede entenderse que todos los pasos del método se llevan a cabo dentro del o mediante el dispositivo de migración.

40 Los pasos de método descritos en el contexto de la invención pueden, en caso de no indicarse lo contrario, llevarse a cabo tanto en el orden descrito, como también en órdenes diferentes. Los métodos de acuerdo con la invención o sus pasos pueden llevarse a cabo además de ello con el dispositivo de migración descrito en el contexto de la invención. Las formas de realización descritas se refieren en igual medida a un dispositivo de migración, que al uso del dispositivo de migración y al método para manejar el dispositivo de migración. Pueden resultar efectos sinérgicos de diferentes combinaciones de las formas de realización, también aunque éstos no se describan en lo sucesivo de forma explícita. Las características, las cuales caracterizan el dispositivo, pueden caracterizar también el método para el manejo del dispositivo. A la inversa, las características, las cuales definen cómo ha de manejarse el dispositivo, pueden ser también ellas mismas una característica del dispositivo.

50 Otras características, ventajas y posibilidades de uso de la invención, resultan de la siguiente descripción de los ejemplos de realización y figuras. A este respecto, todas las características descritas y/o representadas a modo de imagen forman por sí mismas y en combinación cualquiera el objeto de la invención también independientemente de su composición en las reivindicaciones individuales o en sus referencias.

55 Breve descripción de las figuras:

La Figura 1 muestra una vista superior de un dispositivo de migración según un ejemplo de realización de la invención;  
La Figura 2 muestra una vista lateral de un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención;  
60 La Figura 3 muestra una vista lateral de un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención;  
La Figura 4 muestra una vista lateral de un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención;  
La Figura 5A, la Figura 5B, la Figura 5C y la Figura 5D muestran diferentes vistas de un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención;

La Figura 5E y la Figura 5F muestran respectivamente un dispositivo de migración según un ejemplo de realización de la invención al manejarse el dispositivo de migración;

La Figura 6 muestra un dispositivo de migración con dos estructuras de evacuación, las cuales están unidas con diferentes salidas de fluidos, según otro ejemplo de realización de la invención;

La Figura 7 muestra un dispositivo de migración con dos estructuras de evacuación, las cuales están unidas con la misma salida de fluidos, y las cuales están conmutadas en paralelo, según otro ejemplo de realización de la invención;

La Figura 8 muestra un dispositivo de migración con dos estructuras de evacuación, las cuales están unidas con la misma salida de fluidos, y las cuales están conmutadas en línea, según otro ejemplo de realización de la invención;

La Figura 9 muestra un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención;

La Figura 10 muestra un diagrama de flujo para un método para manejar un dispositivo de migración según un ejemplo de realización de la invención;

La Figura 11 muestra varios diagramas de flujo para métodos según ejemplos de realización de la invención;

La Figura 12 muestra un diagrama de flujo para un método para el análisis de migración según un ejemplo de realización de la invención.

Las figuras son esquemáticas y no están representadas obligatoriamente a escala. En caso de indicarse en diferentes figuras elementos con las mismas referencias, entonces éstas indican elementos iguales, parecidos o que se corresponden entre así. Los elementos iguales, parecidos o que se corresponden entre sí podrían estar indicados en diferentes figuras no obstante también, de diferente modo.

#### Descripción detallada de ejemplos de realización:

En la Figura 1 se representa de modo simplificado un dispositivo de migración 100, el cual presenta una carcasa 101. El dispositivo de migración 100 comprende además de ello una cámara de muestras o de migración 102, la cual está configurada en la carcasa 101 del dispositivo de migración 100. Según este ejemplo de realización la cámara de muestras 102 está configurada como cavidad o escotadura circular en la carcasa 101. La cámara de muestras 102 puede presentar no obstante también otra forma de sección transversal. El dispositivo de migración 100 comprende además de ello una matriz de migración 105, la cual está dispuesta en la cámara de muestras 102. El dispositivo de migración 100 presenta además de ello una salida de fluidos 103. El dispositivo de migración 100 presenta además de ello una estructura de evacuación 104, la cual está configurada para evacuar un fluido hacia el exterior de la cámara de muestras 102, así como hacia el exterior de la matriz de migración 105 hacia la salida de fluidos 103. Dicho con otras palabras, la estructura de evacuación 104 establece una conexión de fluidos entre la cámara de muestras 102 y la salida de fluidos 103, de modo que pueden evacuarse fluidos desde la cámara de muestras 102 hacia la salida de fluidos 103.

En la Figura 2 se representa un dispositivo de migración 100 según otro ejemplo de realización de la invención, que comprende una carcasa 101 con una cámara de muestras 102 y una salida de fluidos 103. En este ejemplo de realización, la abertura superior de la cámara de muestras 102, es la abertura de entrada descrita en el contexto de la invención, de la cámara de muestras 102. En la base 202 de la cámara de muestras está dispuesta la matriz de migración 105, de modo que ésta está sobre la base 202 de la cámara de muestras. La estructura de evacuación 201 está configurada además de ello al menos parcialmente en la base 202 de la cámara de muestras 102, de modo que la estructura de evacuación configurada en la base 202 está cubierta al menos parcialmente por la matriz de migración 105. La estructura de evacuación 201 comprende por ejemplo una estructura de salida 201a configurada en la base, por ejemplo una abertura, ranura o sistema de ranuras, configurado en la base. La estructura de evacuación 201 comprende además de ello una abertura de salida 201b. La estructura de evacuación 201 presenta además de ello un primer canal de fluidos, el cual conduce desde la estructura de evacuación 201a configurada en la base, hasta la abertura de salida 201b o la salida de fluidos 103. De este modo se guían fluidos, los cuales se evacúan desde la cámara de muestras 102 a través de la estructura de evacuación 201 hacia la salida de fluidos 103, a través de la matriz de migración 105. La estructura de evacuación 201 representada a modo de ejemplo en la Figura 2, puede denominarse en el contexto de la invención, también como primera estructura de evacuación.

En la Figura 3 se representa un dispositivo de migración 100 según otro ejemplo de realización de la invención. El dispositivo de migración 100 presenta una carcasa 101 con una cámara de muestras 102, una matriz de migración 105 y una salida de fluidos 103. La estructura de evacuación 301 del dispositivo de migración 100 según la Figura 3 está configurado de tal modo que conduce desde la pared lateral 302 de la cámara de muestras a la salida de fluidos 103. Esto quiere decir que la estructura de evacuación 301 desemboca en la pared lateral 302 de la cámara de muestras 102. Dicho con otras palabras, la estructura de evacuación 301 presenta una o varias aberturas 301a configuradas en la pared lateral de la cámara de muestras 102. La estructura de evacuación 301 presenta además de ello un canal de fluidos, el cual conduce desde las aberturas 301a configuradas en la pared lateral, a la abertura de salida 301b. De este modo, los fluidos, los cuales han de ser evacuados de la cámara de muestras 102 hacia la salida de fluidos 103, no han de guiarse a través de la matriz de migración 105. La estructura de evacuación 301 representada a modo de ejemplo en la Figura 3, puede ser denominada en el contexto de la invención también como segunda estructura de evacuación.

En la Figura 4 se representa un dispositivo de migración 100 según otro ejemplo de realización de la invención. El dispositivo de migración 100 presenta una carcasa 101 con una cámara de muestras 102, una matriz de migración 105,

una primera salida de fluidos 401 y una segunda salida de fluidos 402. La estructura de evacuación comprende una primera estructura de evacuación 403 y una segunda estructura de evacuación 404. La primera estructura de evacuación 403 está configurada de tal modo que se evacúan fluidos desde la superficie de base 202 de la cámara de muestras 102 a través de la primera estructura de evacuación 403 hacia la primera salida de fluidos 401. La primera estructura de evacuación 403 comprende una estructura de salida 403a configurada en la base, un primer canal de fluidos y una primera abertura de salida 403b. De este modo, los fluidos, los cuales se evacúan a través de la primera estructura de evacuación 403, se guían a través de la matriz de migración 105. La segunda estructura de evacuación 404 está configurada de tal modo que los fluidos de la cámara de muestras 102 son evacuados por la pared lateral 302 a través de la segunda estructura de evacuación 404 hacia la segunda salida de fluidos 402. La segunda estructura de evacuación 404 comprende una o varias aberturas 404a configuradas en la pared lateral, un segundo canal de fluidos y una segunda abertura de salida 404b. En este ejemplo de realización se representa que la primera estructura de evacuación 403 y la segunda estructura de evacuación 404 están unidas con salidas de fluidos 401 y 402 separadas. La primera estructura de evacuación 403 y la segunda estructura de evacuación 404 pueden estar no obstante también unidas con la misma salida de fluidos y conmutadas en fila o en paralelo.

En la Figura 5A, la Figura 5B, la Figura 5C y la Figura 5D se representa un dispositivo de migración según otro ejemplo de realización de la invención en diferentes vistas. La carcasa del dispositivo de migración presenta a este respecto una parte superior 501 y una parte inferior 502. En la Figura 5A se muestra la parte superior 501 en una vista en 3D. La Figura 5B muestra la parte superior y la parte inferior en una vista superior. La Figura 5C muestra la parte inferior, así como la matriz dispuesta sobre ella, tras el proceso de estampado. La Figura 5D muestra una representación en sección del dispositivo de migración 520.

Tal como se representa en la Figura 5D, el dispositivo de migración 520 presenta una parte superior 501 y una parte inferior 502, entre las cuales está dispuesta o aprisionada la matriz 503, 504. En este ejemplo de realización la matriz comprende dos matrices 503 y 504 dispuestas a modo de capa una sobre la otra, siendo la matriz superior una matriz de migración 503 y la matriz inferior una matriz de depósito 504. La parte superior 501 presenta además de ello la salida de fluidos 506, que presenta una conexión de aspiración o boquilla de aspiración central, por ejemplo un cono Luer. La parte superior 501 comprende además de ello una abertura de paso, la cual configura la cámara de muestras 512. La abertura superior de la cámara de muestras 512 forma en este ejemplo de realización la abertura de entrada de la cámara de muestras 512. La parte superior 501 presenta además de ello una primera zona de alojamiento, la cual está configurada como anillo de apriete 509 o zona de apriete anular. La parte inferior 502 comprende una segunda zona de alojamiento 523, de modo que las matrices 503, 504 se aprisionan en una zona de aprisionamiento 516 entre la primera zona de alojamiento 509 (es decir, el anillo de apriete) y la segunda zona de alojamiento 523. La zona de apriete 516 forma un recorrido de aspiración, el cual se describe a continuación. Dado que la parte inferior 502, tal como se explica a continuación, presenta una ranura 505 o un sistema de ranuras, la segunda zona de alojamiento 523 puede estar interrumpida por la ranura 505.

El dispositivo de migración 520 presenta además de ello una estructura de evacuación, la cual comprende varias subestructuras individuales. Entre otras cosas, la estructura de evacuación presenta una ranura 505 configurada en la superficie de base de la parte inferior 502, un canal de fluidos 519 anular configurado en la parte superior, que rodea anularmente la cámara de muestras 512, un primer canal de fluidos 518 y varias aberturas 517 dispuestas en la pared lateral de la cámara de muestras 512, que están unidas desde el punto de vista de mecánica de fluidos con el canal de fluidos 519 anular. En lo sucesivo la ranura 505 puede estar denominada también como canal de aspiración o de evacuación. El canal de fluidos 519 anular puede estar denominado también como canal anular y las aberturas 517 dispuestas en la pared lateral como boquillas de anillo de apriete. El canal de fluidos 519 anular y la ranura 505 están unidos entre sí por el punto de conexión 514. La ranura 505 configurada en la superficie de base de la parte inferior 502 está unida mediante técnica de fluidos con el canal anular 519, que está unido por su parte mediante técnica de fluidos con el primer canal de fluidos 518, que está unido por su parte mediante técnica de fluidos con la salida de fluidos 506.

El dispositivo de migración comprende una matriz de migración 503 con una anchura de poro adecuada para la migración y una matriz de depósito 504 para el alojamiento de una sustancia activa. Las dos matrices 503, 504 son presionadas por la zona de apriete o anillo de apriete 509 de la parte superior 501 con una fuerza de apriete de dimensiones tales contra la zona de alojamiento 523 de la parte inferior 502, que se logra una suficiente estanqueidad por la totalidad del perímetro de la zona de apriete, pero al mismo tiempo queda aún suficiente porosidad en las secciones de matriz 503, 504 por debajo del anillo de apriete 509, para definir una distancia de fuga o distancia de aspiración capilar para la muestra en la zona de apriete 516 entre cámara de muestras 512 y canal anular 519.

La estructura de evacuación presenta una primera estructura de evacuación dispuesta por debajo de las matrices en la base, por ejemplo un canal de aspiración estrecho o una ranura 505, o un sistema de ranuras ramificado, que está unido con el canal anular 519, así como con el primer canal de fluidos 518, para posibilitar un transporte de fluidos (por ejemplo del líquidos de muestra, aire, reactivos, aceite de inmersión, etc.) a través de las dos matrices 503, 504 y permitir de este modo un intercambio de materias rápido y efectivo o evitar un atasco de aire y formación de burbujas de aire (véase 522) durante la primera humectación. Al conectarse una bomba de aire (por ejemplo bomba de aspiración, bomba de vacío) a la boquilla de aspiración de la salida de fluidos 506 se vacía en caso de suficiente presión negativa la parte principal de la cámara de muestras 512 llenada con un reactivo o con una solución de lavado, a través de las boquillas de anillo de apriete 517, canal anular 519 y primer canal de fluidos 518.

La Figura 5E muestra la primera humectación de la matriz de migración en el dispositivo de migración mostrado en la Figura 5A hasta la Figura 5D según el ejemplo de realización de la invención. La muestra, por ejemplo sangre entera, es diluida antes de la aplicación sobre la matriz de migración 503 con una solución amortiguadora. Una parte de la

proporción acuosa de la muestra atraviesa rápidamente la matriz de migración y la de depósito 503, 504 y libera la sustancia activa en la matriz de depósito 504. Debido a ello resulta un gradiente de sustancia activa para las células a analizar en la muestra. Mediante selección adecuada de un material de soporte puede controlarse la cinética de liberación de la sustancia activa, para mantener de este modo el gradiente durante un determinado tiempo.

Ha resultado ser ventajoso llevar a cabo una humectación previa de las matrices 503, 504 con una solución amortiguadora. Tras ello se aplica la muestra diluida sobre la matriz de migración 503. Tras un tiempo de incubación predeterminado (típicamente 15 a 30 minutos) se detiene el proceso de migración mediante fijación de las células, por ejemplo mediante formaldehído. Tras ello se produce un proceso de una o de varias fases, en el cual se tiñen las células o los componentes de célula. Para lograr una transparencia óptica, se expulsa el aire de los poros de las matrices mediante el uso de un líquido 515 (por ejemplo, aceite de inmersión) con un correspondiente índice de refracción y se lleva a cabo a través de un análisis óptico (por ejemplo, imágenes microscópicas) una determinación de los recorridos de migración de las células. El análisis óptico se produce preferentemente a través de la base ópticamente permeable o transparente al menos por zonas, del dispositivo.

La primera estructura de evacuación configurada por debajo de la matriz de depósito en la parte inferior 502, permite una posibilidad de dejar salir rápidamente gases y burbujas de aire, por ejemplo en forma de un canal de aspiración (por ejemplo ranura 505, sistema de ranuras o estructura de rejilla), así como un secado rápido y eficiente de las matrices 503, 504.

Para asegurar un proceso reproducible y evitar un desecado, puede ser necesaria durante la incubación una temperatura constante, por ejemplo 37 °C, y una alta humedad del aire. Ventajosamente esto se logra debido a que las cámaras de muestras 512 del dispositivo de migración 520 están configuradas relativamente pequeñas y durante el tiempo de incubación se cierran, así como se atemperan desde arriba y desde el lado de la base.

Los procesos de fijación y teñido se facilitan, aceleran y mejoran cualitativamente mediante una salida por debajo de las matrices, por ejemplo en forma de la ranura 505, solo mediante aplicación de una suficiente corriente y la presión negativa que se ajusta a partir de ello, sin perforación, canales, válvulas, etc., adicionales, de modo que en caso de pasos parciales que se repiten puede ahorrarse significativamente tiempo, dado que el intercambio de fluidos (reactivos), así como el proceso de secado (aire), pueden producirse no únicamente a través de difusión, sino con mayor ahorro de tiempo y de manera más completa, mediante convección.

Han resultado ser ventajosos además de ello procesos de lavado intermedio dosificados a modo de gotitas, dado que mediante la aspiración alterna de aire y agua, en condiciones de presión negativa, puede aumentarse la eficiencia de lavado.

La Figura 5F muestra la introducción de un líquido, por ejemplo de un aceite de inmersión, en la matriz de migración. La introducción del aceite de inmersión 515 puede conllevar el riesgo de que el aceite de inmersión 515 aplicado sobre la matriz de migración 503, debido a su elevada viscosidad y las superficies parciales humectables localmente de modo diferente, condicionado por los procesos de fluido preconnectados o también condicionado por la producción, penetre de manera temporalmente demorada en la matriz y el aire desplazado por la parte frontal del fluido hacia el exterior de las matrices 503, 504, no pueda salir hacia arriba o hacia el exterior, y se acumulen de este modo debajo de la matriz de depósito 504 o entre las dos matrices 503, 504 burbujas de aire más o menos grandes. Este efecto puede reforzarse cuando la anchura de poro de la matriz de depósito 504 es menor a la de la matriz de migración 503. Habitualmente la anchura de poro de la matriz de depósito es menor, para tener a disposición una superficie lo más grande posible para la entrega de la sustancia atrayente. Es ventajosa por lo tanto la introducción del aceite de inmersión 515 con una aguja 507 de terminación oblicua, por ejemplo una aguja de jeringa, en cuanto que la parte de terminación oblicua de la punta de aguja atraviesa las dos matrices por la zona de la ranura 505 de la base inferior y el reactivo puede penetrar lateralmente en y bajo ambas matrices simultáneamente. Este proceso puede mejorarse aún más mediante giro de la aguja durante la introducción y/o aplicación simultánea de presión negativa en la ranura 505.

La Figura 6 muestra un dispositivo de migración 520 según otro ejemplo de realización de la invención. El dispositivo de migración presenta una parte superior 501 y una parte inferior 502. En la parte superior está configurada la cámara de muestras 512, en cuya base están dispuestas la matriz de migración 503 y la matriz de depósito 504, las cuales están aprisionadas entre el anillo de apriete 509 de la parte superior 501 y la parte inferior 502. El dispositivo de migración presenta en total una estructura de evacuación, la cual contiene una ranura 505 configurada en la parte inferior y aberturas 513 configuradas en la pared lateral de la cámara de muestras. Las aberturas 513 configuradas en la pared lateral están unidas a través del canal anular 519 con el primer canal de fluidos 518 y de este modo con una primera bomba de aspiración o bomba de vacío 525. La ranura 505 configurada en la parte inferior está unida a través de un segundo canal de fluidos 524 con una segunda salida de fluidos y una segunda bomba de vacío 526. Esto quiere decir, que la ranura 505 dispuesta por debajo de la matriz de migración 503 y matriz de depósito 504 está unida con una

salida de fluidos diferente que las aberturas 513 configuradas en la pared lateral, de modo que los flujos a través de la ranura 505 y a través de las aberturas 513 configuradas en la pared lateral, pueden controlarse de forma separada.

En la Figura 7 se representa un dispositivo de migración 520 según otro ejemplo de realización de la invención, el cual presenta igualmente una parte superior 501 y una parte inferior 502. En la parte superior 501 está configurada la cámara de muestras 512. Entre el anillo de apriete 509 de la parte superior y la parte inferior 502, que forma la base de la cámara de muestras, están aprisionadas la matriz de migración 503 y la matriz de depósito 504. La estructura de evacuación presenta una ranura 505 configurada en la parte inferior, aberturas 513 configuradas en la pared lateral de la cámara de muestras 512, un canal anular 519, así como un canal de fluidos 518. A este respecto las aberturas 513 dispuestas en la pared lateral y la ranura 505 configurada en la parte inferior 502 están unidas con el mismo canal de fluidos 518 y de este modo con la misma bomba de aspiración o bomba de vacío 525. La ranura 505 está unida a este respecto a través del punto de conexión 514 con el canal de fluidos 518. Según este ejemplo de realización la ranura 505 y las aberturas 513 configuradas en la pared lateral están conmutadas en paralelo desde el punto de vista de técnica de fluidos. Esto quiere decir, que la ranura 505 y las aberturas 513 configuradas en la pared lateral están conectadas por separado al canal de fluidos 518.

En la Figura 8 se representa un dispositivo de migración 520, el cual presenta una parte superior 501 y una parte inferior 502, conteniendo la parte superior la cámara de muestras 512. La matriz de migración 503 y la matriz de depósito 504 están aprisionadas entre el anillo de apriete 509 de la parte superior 501 y la parte inferior 502. La estructura de evacuación presenta una ranura 505 configurada en la parte inferior, un canal anular 519, aberturas 513 configuradas en la pared lateral, así como un canal de fluidos 518, que en lo que se refiere a la conexión de fluidos están conmutados en fila o en serie y unidos con la bomba de aspiración o bomba de vacío 525. El canal de fluidos 518 está conectado mediante mecánica de fluidos con la ranura 505, la ranura 505 con el canal anular 519 y el canal anular a través de las aberturas 513 configuradas en la pared lateral, con la cámara de muestras 512. Esto quiere decir, que los fluidos, los cuales son evacuados a través de las aberturas 513 configuradas en la pared lateral, son conducidos a través de la ranura 505. Esto por su parte tiene la ventaja de que la ranura 505 es lavada por el líquido, el cual se hace pasar al aspirar a través de las aberturas 513 de la pared lateral, a través de la ranura 505.

En la Figura 9 se representa un dispositivo de migración 520 según otro ejemplo de realización de la invención. Se muestra que en la parte inferior 502 hay configurada una ranura, la cual forma una primera estructura de evacuación. En la parte superior hay contenidas aberturas en la pared lateral de la cámara de muestras 512 (no representado explícitamente), que forman una segunda estructura de evacuación. La ranura 505 y las aberturas de la pared lateral están unidas mediante mecánica de fluidos con el canal de fluidos, que representa el primer canal de fluidos definido en el contexto de la invención. La ranura 505 está unida a través del punto de conexión 514 con el canal de fluidos. Se muestran además de ello flechas 530 y 531, las cuales representan el flujo del fluido durante su aspiración. La flecha 530 muestra el flujo del fluido, el cual es aspirado a través de las aberturas configuradas en la pared lateral y la flecha 531 muestra el flujo del fluido, el cual es aspirado a través de la ranura 505.

En la Figura 10 se representa un diagrama de flujo para un método para manejar un dispositivo de migración según un ejemplo de realización de la invención. El método comprende el paso S1 de la puesta a disposición de un dispositivo de migración presentando una cámara de muestras, una matriz de migración y una estructura de evacuación para evacuar un fluido del dispositivo de migración hacia una salida de fluidos del dispositivo de migración. El método presenta además de ello el paso S2 de la evacuación de fluido de la cámara de muestras y/o de la matriz de migración a través de la estructura de evacuación hacia la salida de fluidos.

En la Figura 11 se representan diferentes diagramas de flujo para diferentes métodos según ejemplos de realización de la invención.

Un ejemplo de realización de la invención se refiere a un método para eliminar una muestra o un líquido de tratamiento, que comprende el paso S1 de la puesta a disposición del dispositivo de migración, el paso S3 de la introducción de la muestra o del líquido de tratamiento en la cámara de muestras y el paso S2 de la evacuación de un fluido de la cámara de muestras y/o de la matriz de migración a través de la estructura de evacuación hacia la salida de fluidos para evacuar al menos una parte de la muestra o al menos una parte del líquido de tratamiento a través de la estructura de evacuación.

Otro ejemplo de realización de la invención se refiere a un método para lavar el dispositivo de migración, el cual comprende el paso de la puesta a disposición del dispositivo de migración S1, el paso S4 de la introducción de un líquido de lavado en la cámara de muestras y el paso S2 de la evacuación de al menos una parte del líquido de lavado a través de la estructura de evacuación.

Otro ejemplo de realización de la invención se refiere a un método para secar el dispositivo de migración, que comprende el paso S1 de la puesta a disposición del dispositivo de migración, el paso S5 de la introducción de aire a través de una abertura de paso del dispositivo de migración en la cámara de muestras mediante aspiración a través de la estructura de evacuación, y el paso S2 de la evacuación del aire aspirado a través del dispositivo de evacuación.

Otro ejemplo de realización de la invención se refiere a un método para preparar un dispositivo de migración para un examen óptico de la matriz de migración, que comprende los pasos S1 y S2, los cuales se han descrito arriba con mayor detalle. El método comprende además de ello el paso S6 de la introducción de un líquido con un índice de refracción, el cual se corresponde con aquel de la matriz de migración, a través del paso S7 de la introducción de una  
 5    aguja por una abertura de entrada del dispositivo de migración en la matriz de migración, de modo que la aguja penetra a través de la matriz al menos parcialmente en la estructura de evacuación para evacuar fluidos.

Otro ejemplo de realización de la invención se refiere a un método para el análisis de migración, que comprende los pasos S1 y S2, los cuales se han descrito arriba. El método comprende además de ello el paso S8 de la introducción de  
 10    un líquido de muestra en la cámara de muestras, el paso S9 de la fijación de células en el líquido de muestra mediante introducción de un líquido de fijación, el paso S10 del teñido de las células mediante introducción de un líquido de teñido en la cámara de muestras y el paso S11 de la medición óptica de una capacidad migratoria de las células, llevándose a cabo todos los pasos de este método con el mismo dispositivo de migración.

En la Figura 12 se representa un método para el análisis de migración según otro ejemplo de realización de la invención. El método comprende el paso S20 de la preparación de migración, el paso S21 de la migración, el paso S22 de la fijación, el paso S23 de lisis, el paso S24 de teñido, el paso S25 del desteñido del fondo, el paso S26 de la neutralización, el paso S27 del secado y el paso S28 de la medición óptica, que se describen a continuación con mayor  
 15    detalle.

En el caso del análisis de migración con el dispositivo de migración, que se representa por ejemplo en la Figura 5A hasta la Figura 5F, puede procederse en detalle del siguiente modo.

El paso S20 de la preparación de migración puede presentar los siguientes pasos secundarios:

- a) extracción del dispositivo de migración 520 presentando la parte superior 501, la parte inferior 502, y las matrices 503, 504, de un envoltorio estéril;
- b) calentado previo o atemperado del dispositivo de migración 520 preferentemente a 37 °C en un armario  
 20    térmico o incubadora.

El paso S21 de la migración puede presentar los siguientes pasos secundarios:

- a) entrega de una cantidad parcial definida de la muestra 521 diluida a las cámaras de muestras 512, opcionalmente antes de la aplicación de muestra diluida, las matrices 503, 504 pueden también humectarse previamente con una cantidad parcial definida de la solución amortiguadora;
- b) cubierta de las cámaras de muestras 512 con el fin de minimizar el volumen de evaporación o saturación de la humedad de aire relativa en relación con el volumen de cámara de muestras;
- c) devolución del dispositivo de migración 520 llenado con muestra 521 diluida al armario térmico o incubadora durante hasta como máximo 60 minutos, preferentemente 30 minutos.

El paso S22 de la fijación puede comprender los siguientes pasos secundarios:

- a) tras la incubación (S21, paso secundario c)), fijación de las células de migración con por ejemplo formaldehído, mediante llenado del volumen restante de la cámara de muestras 512; opcionalmente este proceso puede acelerarse también temporalmente, en cuanto que tras corto periodo de actuación la cámara de muestras 512 se vacía y se llena una vez más con formaldehído;
- b) vaciar la cámara de muestras 512 preferentemente a través de las boquillas de anillo de apriete 517, el canal anular 519 y el canal de fluidos 518 en la boquilla de aspiración 506 central.

El paso S23 de lisis puede presentar los siguientes pasos secundarios:

- a) lisar los glóbulos sanguíneos rojos restantes, no aspirados o no lisados, en la superficie de la matriz de migración 503 mediante llenado de las cámaras de muestras 512 con agua desionizada o reactivos alternativos y actuación de varios minutos.
- b) Vaciar
- c) Lavado por gotitas: lavado de las matrices 503, 504 llenadas con reactivo y película de fluido condicionada por la construcción sobre la superficie de la matriz de migración 503 con agua desionizada y/o procesos de lavado intermedios dosificados por gotitas mediante aspiración alterna de aire y agua a través de las boquillas de anillo de apriete 517 o al mismo tiempo a través de la ranura 505;

d) Secado intermedio: secado corto de las estructuras de evacuación 517, 519, 518 o de la ranura 505, así como de las matrices 503, 504 mediante aspiración con preferentemente aire calentado.

El paso S24 del teñido (Staining) puede presentar los siguientes pasos secundarios:

a) llenado de las cámaras de muestras 512 con por ejemplo hematoxilina y actuación de varios minutos; opcionalmente puede llevarse a cabo el paso secundario a) también dos veces;

b) Vaciar;

c) Lavado por gotitas (análogo a S23, paso secundario c));

d) Secado intermedio (análogo a S23, paso secundario d));

El paso S25 del desteñido del fondo (Clearing) puede comprender los siguientes pasos secundarios:

a) llenado de las cámaras de muestras 512 con por ejemplo solución de HCl disuelta y actuación de varios minutos;

b) Vaciar;

c) Lavado por gotitas (análogo S23, paso secundario c));

El paso S26 de la neutralización (Blueing) puede comprender los siguientes pasos secundarios:

a) llenado de las cámaras de muestras 512 con solución amortiguadora de neutralización (pH 9) y actuación de varios minutos;

b) Vaciar;

c) Lavado por gotitas (análogo S23, paso secundario c));

d) Opcionalmente: cada uno de estos procesos (lisar, teñir, desteñir, neutralizar con posterior vaciado, lavado por gotitas y secado intermedio) puede llevarse a cabo también en dependencia del éxito del proceso, varias veces seguidas.

El paso S27 del secado puede comprender los siguientes pasos secundarios:

a) secado de larga duración de las estructuras de aspiración 517, 519, 518 o de la ranura 505, así como de las matrices 503, 504 mediante aspiración con aire preferentemente calentado;

b) Retirada del dispositivo de migración 520 secado del armario térmico o incubadora;

c) Almacenamiento del dispositivo de migración 520 secado hasta la medición (máximo 1 año).

El paso S28 de la medición óptica puede comprender los siguientes pasos secundarios:

Establecimiento de la transparencia:

a) preparación de las matrices 503, 504 para la medición óptica mediante introducción de aceite de inmersión con una aguja 507 de terminación oblicua, por ejemplo una aguja de jeringa, en cuanto que la parte de terminación oblicua de la punta de aguja atraviesa ambas matrices por la zona de la ranura 505 de la base inferior y el reactivo puede penetrar lateralmente en y por debajo de ambas matrices al mismo tiempo (véase la Figura 5F). Este proceso puede continuar mejorándose mediante giro de la aguja durante la introducción y/o aplicación simultánea de presión negativa en la ranura 505;

Medición:

b) disponer el dispositivo de migración en un microscopio 3D de trasluz/luz incidente;

c) medición óptica de la matriz de migración 503 dispuesta en el dispositivo de migración.

A modo de complementación se indica que “comprendiendo” o “presentando” no excluye otros elementos y “uno” no excluye una pluralidad. Se indica además de ello que las características, las cuales se han descrito haciendo referencia a uno de los ejemplos de realización o formas de realización de más arriba, pueden usarse también en combinación con otras características de otros ejemplos de realización o formas de realización descritos arriba. Las referencias en las reivindicaciones que se refieren al dispositivo o al método no han de contemplarse como limitaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de migración (100, 520) para la determinación de la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide, presentando:

- una cámara de muestras (102, 512) dispuesta en una carcasa (101, 501, 502) con una abertura de entrada para el alojamiento de un líquido de muestra conteniendo las células con movimiento ameboide;
- al menos una matriz de migración (105, 503) dispuesta sobre una superficie de base (202) de la cámara de muestras, configurada como capa delgada, en la cual penetran las células con movimiento ameboide, siendo el tamaño de poro medio de la matriz de migración más pequeño que el diámetro medio de las células con movimiento ameboide;
- al menos una salida de fluidos (103, 401, 402, 506);
- una primera estructura de evacuación (104, 201, 403, 518, 524), la cual está configurada en la carcasa (101, 501, 502) y está configurada para evacuar un fluido de la matriz de migración (101, 503) y presenta una estructura de salida dispuesta en la superficie de base (202), y
- desembocando la primera estructura de evacuación en la al menos una salida de fluidos (103, 401, 402, 506).

2. Dispositivo de migración (100, 520) según la reivindicación 1, **caracterizado por** una segunda estructura de evacuación (301, 404, 519), la cual está configurada en la carcasa (101, 501, 502) y está configurada para la evacuación de un fluido de la cámara de muestras y presenta al menos una abertura (301a, 404a, 513, 517) en una pared lateral de la cámara de muestras (102, 512), desembocando la segunda estructura de evacuación en la al menos una salida de fluidos (103, 401, 402, 506) y estando configuradas la primera y la segunda estructura de evacuación (301, 404, 519) para permitir la evacuación de un fluido hacia el exterior de la carcasa.

3. Dispositivo de migración (100, 520) según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por que** la matriz de migración (105, 503) está dispuesta con disposición intermedia de una matriz de depósito (504) sobre la superficie de base (202).

4. Dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la estructura de evacuación configurada en la superficie de base presenta una ranura (201a, 301a, 505) o un sistema de ranuras, la cual o el cual ocupa por ejemplo una proporción de menos de 20 %, preferentemente menos de 10 %, de la superficie de base.

5. Dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la estructura de evacuación presenta un primer canal de fluidos (301, 404, 518) dispuesto en el dispositivo de migración, continuo desde la cámara de muestras (102, 512) hasta la salida de fluidos (103, 402, 506).

6. Dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado por que** la segunda estructura de evacuación presenta un canal de fluidos (519) anular, estando dispuesto el canal de fluidos (519) anular en el dispositivo de migración alrededor de la cámara de muestras (102, 512), presentando la segunda estructura de evacuación una conexión de fluidos entre el canal de fluidos (519) anular y la salida de fluidos; y presentando la segunda estructura de evacuación una conexión de fluidos entre las aberturas (301a, 404a, 513, 517) dispuestas en la pared lateral y el canal de fluidos (519) anular.

7. Dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado por que** las partes de la estructura de evacuación configuradas en la superficie de base y la abertura (301a, 404a, 513, 517) dispuesta en la pared lateral, están unidas con la misma salida de fluidos, así como que las partes de la estructura de evacuación configuradas en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral están conmutadas en serie o en paralelo en lo que se refiere a su conexión de fluidos.

8. Dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado por que** el dispositivo de migración presenta al menos dos salidas de fluidos (401, 402) separadas; y estando unidas las partes de la estructura de evacuación configuradas en la superficie de base y la abertura dispuesta en la pared lateral con las dos salidas de fluidos separadas.

9. Dispositivo de migración (520) según una de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado por:**

- una parte superior (501), presentando:
- una abertura de paso limitada espacialmente por una pared lateral;
- una primera zona de alojamiento (509);
- una parte inferior (502), presentando una segunda zona de alojamiento (523);
- pudiendo unirse la parte superior (501) y la parte inferior (502) en un estado montado del dispositivo de migración;
- estando dispuesta en el estado montado del dispositivo de migración la matriz de migración (503) en la primera zona de alojamiento y en la segunda zona de alojamiento;



- formando la abertura de paso con la pared lateral la cámara de muestras (512) y configurando la parte inferior una base de la cámara de muestras (512), estando dispuesta la matriz de migración (503), preferentemente mediante disposición intermedia de la matriz de depósito (504), sobre la base; y
- presentando la parte inferior partes de la estructura de evacuación (505).

10. Dispositivo de migración (520) según la reivindicación 9, **caracterizado por que** la estructura de evacuación presenta una ranura (505) dispuesta en la parte inferior (502), estando dispuesta la ranura al menos parcialmente en la segunda zona de alojamiento (523), de modo que la ranura en el estado montado del dispositivo de migración queda cubierta por la matriz de migración (503), preferentemente mediante disposición intermedia de la matriz de depósito (504).

11. Uso de un dispositivo de migración (100, 520) según una de las reivindicaciones anteriores para determinar la capacidad migratoria de células con movimiento ameboide.

12. Método para manejar un dispositivo de migración según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado por** los pasos:

- poner a disposición un dispositivo de migración presentando una cámara de muestras para el alojamiento de un líquido de muestra conteniendo células con movimiento ameboide, una matriz de migración y una estructura de evacuación para evacuar un fluido del dispositivo de migración hacia una salida de fluidos del dispositivo de migración (S1); y
- evacuar un fluido de la cámara de muestras y/o de la matriz de migración a través de la estructura de evacuación hacia la salida de fluidos (S2).

13. Método según la reivindicación 12 para eliminar una muestra o un líquido de tratamiento, **caracterizado por** el paso:

- μ introducir la muestra o el líquido de tratamiento en la cámara de muestras (S3); y
- μ comprendiendo el paso de la evacuación de un fluido una evacuación de al menos una parte de la muestra o de al menos una parte del líquido de tratamiento a través de la estructura de evacuación.

14. Método según la reivindicación 12 o 13 para el análisis de migración, adicionalmente **caracterizado por** los pasos:

- introducir un líquido de muestra en la cámara de muestras (S8);
- fijación de células del líquido de muestra mediante introducción de un líquido de fijación (S9);
- teñir las células mediante introducción de un líquido de tinte en la cámara de muestras (S10);
- introducir un líquido con un índice de refracción, el cual se corresponde con el índice de refracción de la matriz de migración (S6);
- medición óptica de un perfil de migración de las células en la matriz de migración (S11);
- llevándose a cabo todos los pasos de este método en el dispositivo de migración.

15. Método según la reivindicación 14, produciéndose el paso de la introducción de un líquido con un índice de refracción, el cual se corresponde con el índice de refracción de la matriz de migración (S6), mediante introducción de una aguja a través de una abertura de entrada del dispositivo de migración en la matriz de migración, de modo que la aguja penetra a través de la matriz de migración al menos parcialmente en la estructura de evacuación para evacuar fluidos (S7).

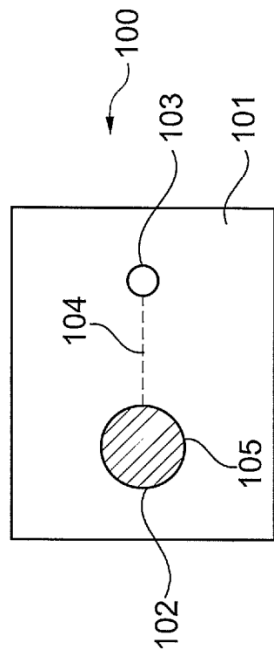


Fig. 1

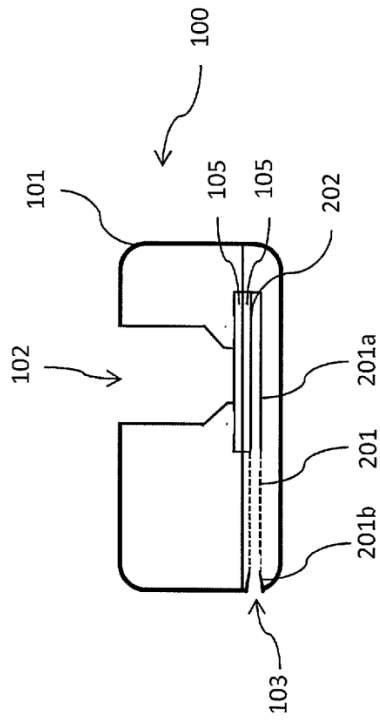


Fig. 2

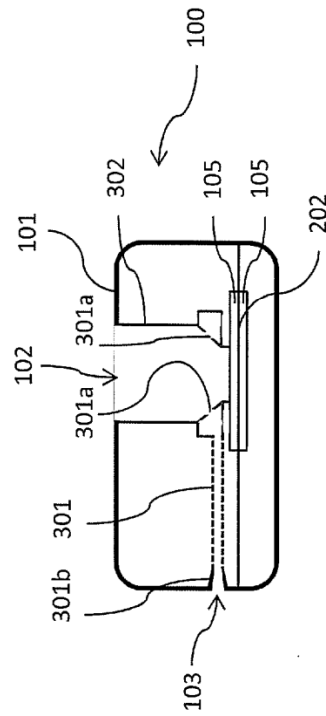


Fig. 3

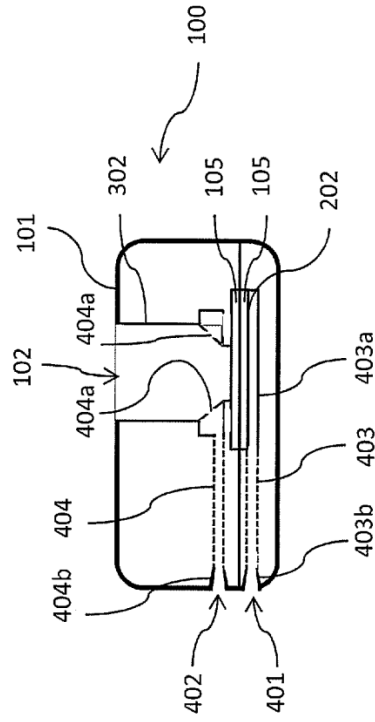


Fig. 4

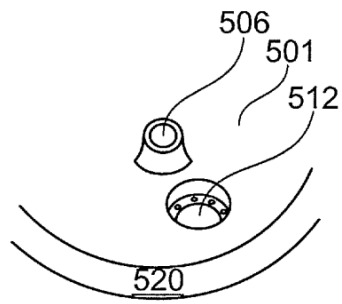


Fig. 5A

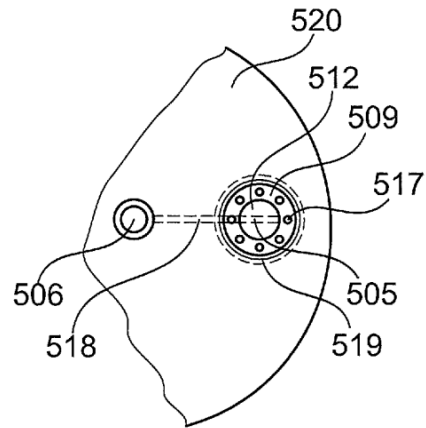


Fig. 5B

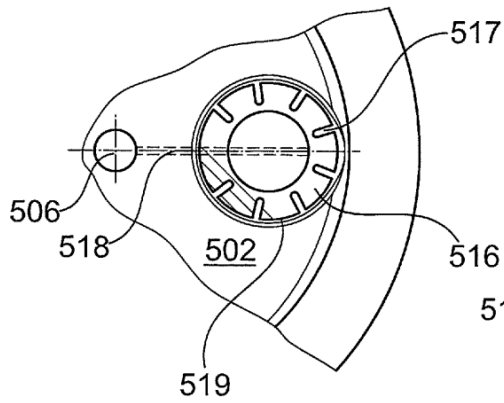


Fig. 5C

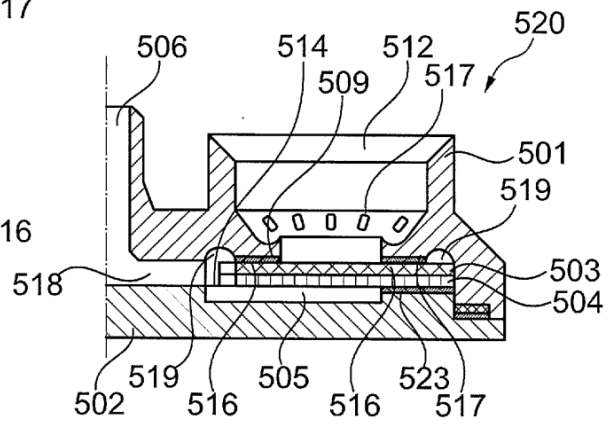


Fig. 5D

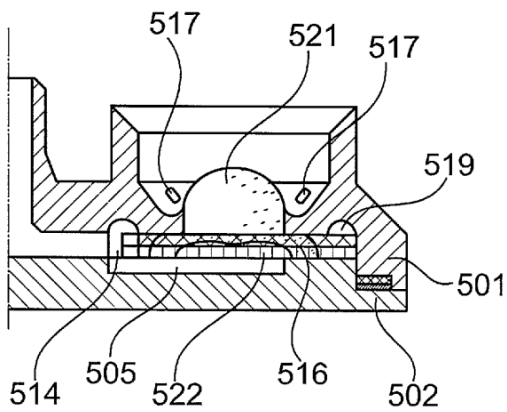


Fig. 5E

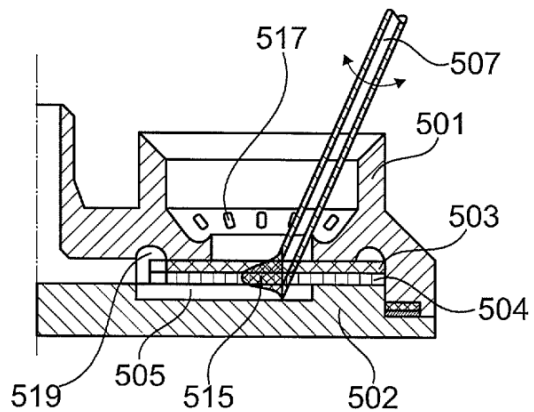


Fig. 5F

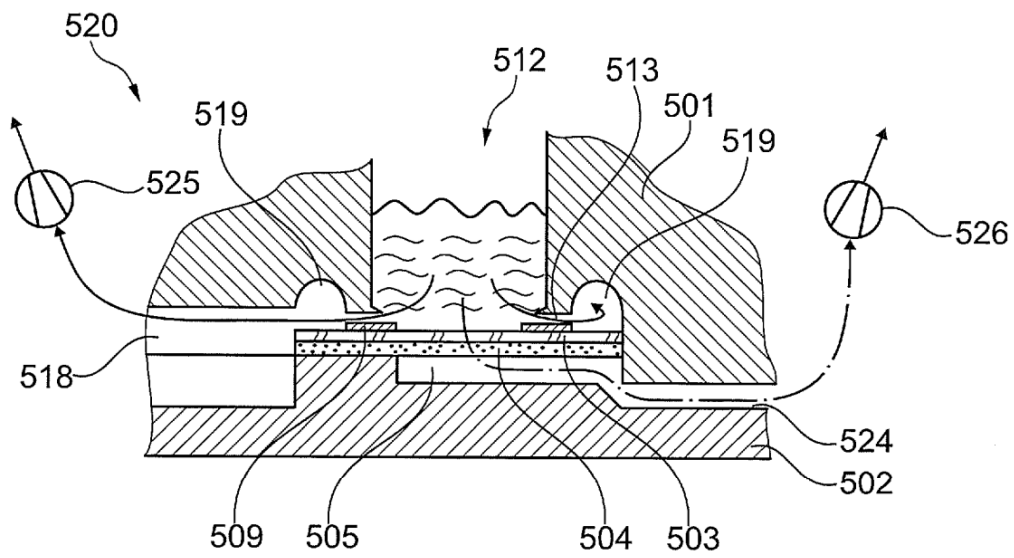


Fig. 6

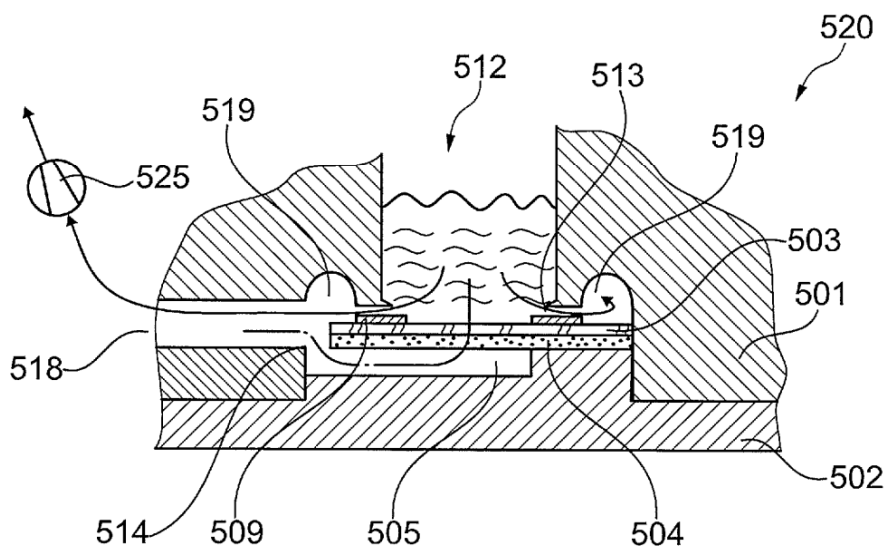


Fig. 7

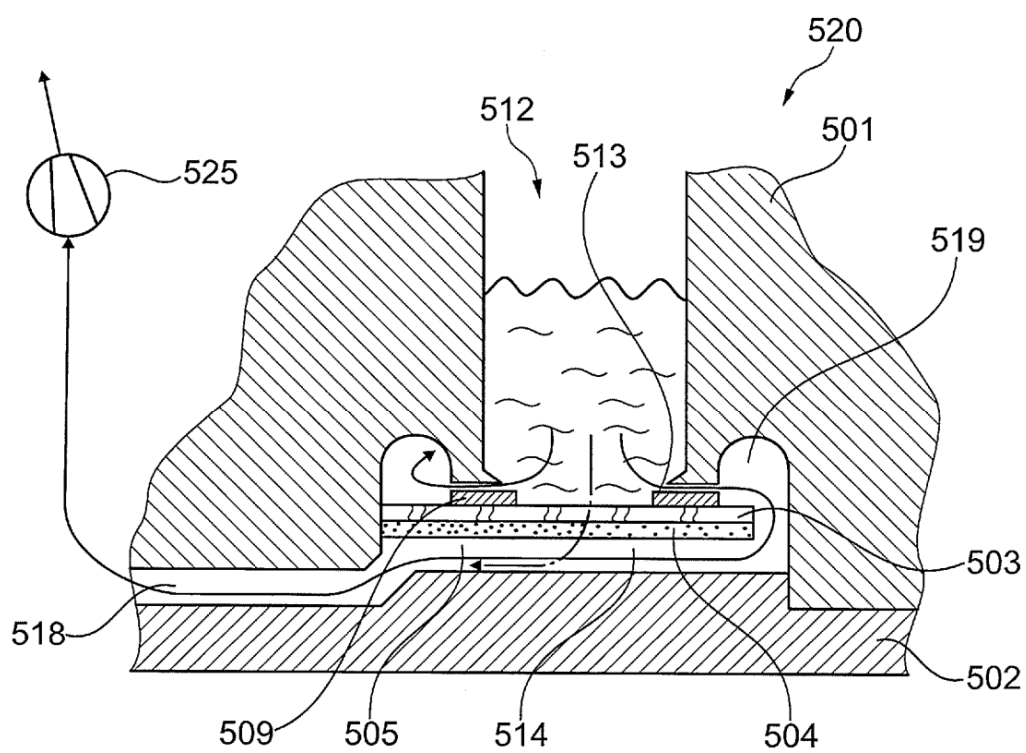


Fig. 8

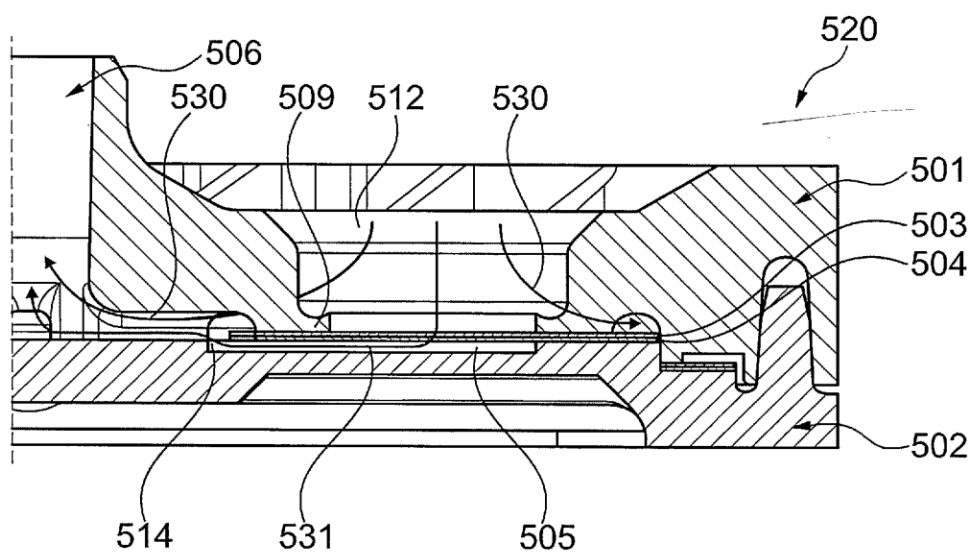


Fig. 9

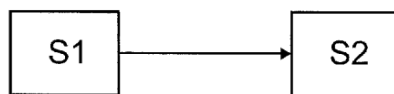


Fig. 10

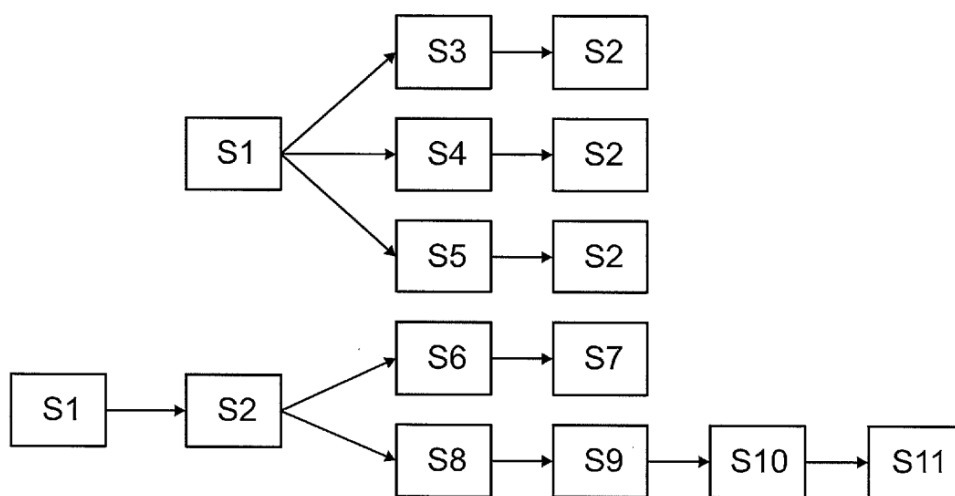


Fig. 11

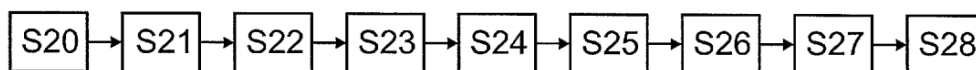


Fig. 12