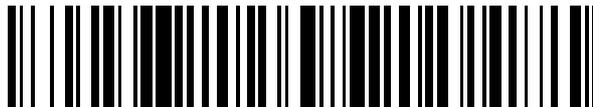


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 862**

51 Int. Cl.:

B01L 7/00 (2006.01)

B01L 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2006 PCT/FI2006/050378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2007 WO07028860**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06778561 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 1943018**

54 Título: **Reciclador térmico con geometría optimizada del soporte de muestras**

30 Prioridad:

06.09.2005 FI 20050881
06.09.2005 US 714903 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2017

73 Titular/es:

THERMO FISHER SCIENTIFIC OY (100.0%)
Ratastie 2
01620 Vantaa, FI

72 Inventor/es:

MORTILLARO, MICHAEL, J. y
COHEN, DAVID, A.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 862 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

Reciclador térmico con geometría optimizada del soporte de muestras

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a los dispositivos para el procesamiento de muestras biológicas, especialmente para amplificar secuencias de ADN mediante el método de Reacción en Cadena de la Polimerasa (abreviado como "PCR"). En concreto, la invención se refiere a un reciclador térmico que comprende una parte de soporte de muestras así como una placa de microtitulación diseñada para ser ubicada en un soporte de un dispositivo reciclador.

10 Descripción de la técnica relacionada

Los recicladores térmicos son instrumentos comúnmente usados en biología molecular para aplicaciones tales como la PCR y la secuenciación de ciclos, y una amplia gama de instrumentos están disponibles comercialmente. Un subconjunto de estos instrumentos, que incluye capacidades incorporadas para la detección óptica de la amplificación de ADN, son referidos como instrumentos en "tiempo real". Si bien estos se pueden usar a veces para aplicaciones diferentes de los recicladores térmicos en tiempo no real, funcionan bajo los mismos parámetros de preparación térmicos y de muestra.

Los parámetros fundamentales que han regulado como de bien funciona un reciclador térmico son: la uniformidad, precisión y repetibilidad del control térmico para todas las muestras procesadas, la capacidad para funcionar en el entorno de elección, la velocidad de funcionamiento, y el procesamiento de muestras.

20 La uniformidad, precisión y repetibilidad del control térmico es crítica, ya que cuanto mejor sea el reciclador en estos parámetros, más confianza puede ser depositada en los resultados de las pruebas ejecutadas. No hay un umbral más allá del cual una mejora adicional de estos parámetros sea irrelevante. Una mejora adicional siempre es beneficiosa.

25 La capacidad para operar en el entorno de elección no es un problema para los dispositivos que se usan en una configuración de laboratorio donde las muestras se traen a este, pero las opciones resultan limitadas cuando se desea usar los instrumentos fuera del laboratorio y llevarlos donde están las muestras. Los dos principales problemas aquí involucran el tamaño y, así, la portabilidad del instrumento, y los requisitos de energía del instrumento. Estos dos problemas están directamente relacionados, ya que el componente más grande en la mayoría de los recicladores es el disipador de calor utilizado para rechazar el calor residual generado por los ciclos. Si un reciclador térmico fuera construido tal que sólo requiriera suficiente energía para funcionar de una batería de automóvil, también usaría un disipador de calor más pequeño ya que se estaría generando un menor calor residual y resultaría suficientemente portátil para funcionar virtualmente en cualquier parte de la Tierra.

35 La velocidad del ciclo térmico es importante no sólo porque es un factor principal en la determinación del procesamiento de muestras, sino también porque la capacidad de amplificar algunos productos de manera limpia y precisa se mejora o incluso se facilita mediante tasas de rampa térmica más rápidas. Esto puede ser particularmente real durante el paso de recocido que ocurre en cada ciclo de un protocolo de amplificación. Durante ese tiempo, las imprimaciones se unen en las plantillas presentes, pero si la temperatura no es la temperatura ideal para esto, puede ocurrir un enlace no específico lo cual a veces puede llevar a ruido en los resultados de la reacción. Mediante el aumento de la tasa de rampa, se reduce el tiempo que la reacción emplea en temperaturas no ideales.

40 Las necesidades de procesamiento de muestras se han producido con el tiempo. Todos los recicladores térmicos fabricados actualmente se pueden dividir en diferentes agrupaciones basadas en como acomodan las muestras. Los primeros instrumentos se construyeron para acomodar un pequeño grupo de tubos los cuales se procesaban y cargaban de manera individual en el reciclador (por ejemplo: el Perkin-Elmer 4800). Según crecían las necesidades de procesamiento de muestras, los instrumentos se fueron desarrollando para acomodar bandejas de plástico (placas de microtitulación) que eran esencialmente conjuntos de 96 o 384 tubos (ejemplos: el Perkin-Elmer 9600, el MJ Research PTC-200, el Eppendorf MasterCycler). Ambos enfoques utilizaban bloques de metal para calentar y enfriar los tubos, lo cual introduce algunas limitaciones en la velocidad del ciclo térmico debido al tiempo necesario para calentar y enfriar la masa de metal. Otro planteamiento para aumentar el procesamiento de muestras está enfocado en la disminución del tiempo necesario para procesar un lote de muestras acelerando la tasa de transferencia térmica a las muestras, y estos sistemas utilizaban capilares de vidrio o soportes de muestras patentados (ejemplos: el Idaho Technologies RapidCycler, el Cepheid Smartcycler, el Analytik Jena Speedcycler). La última categoría de instrumentos recicladores térmicos se construye alrededor de soportes de muestras basados en microfluidos, pero no han sido ampliamente usados debido al limitado volumen de fluido de las muestras que pueden procesar y la dificultad de preparación de los soportes de muestras de microfluidos.

La gran mayoría de recicladores térmicos en uso hoy en día son del segundo grupo: recicladores térmicos basados en bloques que acomodan placas de microtitulación. La razón para esto, a pesar de la baja velocidad de ciclo de estos instrumentos, es que las placas de microtitulación se pueden usar con un amplio rango de volúmenes de líquidos, y el procesamiento de muestras real es mayor en términos de número total de muestras que se pueden procesar en un periodo de tiempo dado. Esto último es sólo de manera parcial una función del instrumento en sí; sino que también es debido al equipo disponible para procesar y cargar las muestras. La gran mayoría de las placas de microtitulación en uso se ajustan a un conjunto de estándares codificados por la Sociedad para la investigación Biomolecular (SBS) a lo largo de la última década. Las placas normalmente tienen 6, 24, 96, 384 o incluso 1536 cavidades para las muestras dispuestas en una matriz rectangular 2:3. El estándar también rige las dimensiones de las cavidades (por ejemplo el diámetro, la separación y la profundidad) así como las propiedades de la placa (por ejemplo las dimensiones y rigidez).

Se ha desarrollado un número de robots diseñados para manipular específicamente las microplacas de la SBS. Estos robots pueden ser manipuladores de líquidos que aspiran o dispensan muestras de líquidos desde y hasta estas placas, o “movedores de placas” que las transportan entre instrumentos. También se han desarrollado lectores de placas, los cuales pueden detectar eventos biológicos, químicos o físicos específicos en las muestras que se procesan en las placas.

La adhesión a los Estándares de Placas de Microtitulación de la SBS, ha permitido una fácil integración de soluciones robóticas, tales como las máquinas manipuladoras de líquidos, dentro del proceso de preparación de las muestras, lo cual ha tenido un profundo impacto en la capacidad para aumentar el procesamiento de muestras.

Se puede concluir por lo tanto que las soluciones técnicas que aumentarán más el procesamiento de muestras deben hacerlo sin comprometer la capacidad para trabajar dentro de las especificaciones de la SBS. Aunque han ayudado con la expansión de los instrumentos recicladores y han armonizado los procesos usados por los diferentes fabricantes de dispositivos, algunas especificaciones de los estándares de la SBS han limitado también un desarrollo mayor de los instrumentos recicladores estrechando el alcance de la investigación, por ejemplo, en lo que se refiere al consumo de energía y la velocidad de ciclo.

En un conjunto de pasos de protocolos de laboratorio, entre los cuales la PCR es uno de estos pasos, la PCR es a menudo el paso limitador de la tasa. Así, un objetivo primordial de quienes están familiarizados con el proceso es disminuir el tiempo total requerido para realizar la PCR.

Algunos recicladores térmicos conocidos que tienen componentes de transferencia de calor tradicionales se presentan en las publicaciones WO 03/061832 y 2004/018105 y en la publicación GB 2370112.

Compendio de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un dispositivo reciclador térmico novedoso.

En concreto, es un objetivo de la invención proporcionar un reciclador térmico compatible con el estándar de placa de la SBS con una velocidad mejorada, uniformidad térmica y un consumo de energía reducido. Especialmente es un objetivo de la invención proporcionar un soporte de muestras novedoso para un dispositivo reciclador, que supere los problemas relacionados con el rápido calentamiento y enfriamiento y el consumo de energía de los dispositivos de la técnica anterior fabricados según la práctica establecida.

Estos y otros dispositivos, junto con las ventajas de los mismos sobre los métodos y aparatos conocidos, son logrados por la presente invención, como se describe y reivindica de aquí en adelante.

La invención está basada en la idea de aumentar el área de transferencia de calor del soporte de muestras en relación con el área de recepción de muestras del soporte de muestras mientras se mantiene la compatibilidad con la mayoría de las placas de microtitulación automáticas existentes de la SBS y sin comprometer la uniformidad térmica.

El origen de esta invención surgió cuando se comprendió que aunque los estándares de la SBS detallan una matriz de dos dimensiones para las placas de microtitulación, la mayoría de los robots manipuladores de líquidos que son tan importantes para aumentar el procesamiento de los ciclos térmicos cargan las muestras de manera unidimensional que se repite tantas veces como sea necesario para cargar en la segunda dimensión. Esto significa que es posible mantener las ventajas de usar los estándares de la SBS a la vez que se modifica el bloque de muestras de forma que se maximicen otras propiedades de una manera que solo fue alcanzada previamente por aquellos que abandonaron el estándar totalmente.

Según una realización, un reciclador térmico según la presente invención comprende un soporte de muestras que tiene un lado superior e inferior, con una primera superficie sobre el lado superior del mismo y una segunda superficie sobre el lado inferior. La primera superficie expone una cuadrícula rectangular de cavidades receptoras de muestras y la segunda superficie del soporte de muestras, en lo siguiente denotada también como “la superficie de transferencia”, tiene un área, que es considerablemente mayor que el área de la primera superficie. La primera

superficie tiene una forma tal que el número de cavidades en una dimensión del soporte corresponda a la especificación de una primera dimensión de una placa del estándar de microtitulación de la SBS o un paso de muestra dado y en una segunda dimensión corresponde a una cierta fracción de la especificación para una segunda dimensión de la placa del estándar de microtitulación de la SBS. Además, el reciclador comprende los medios para el calentamiento y enfriamiento automatizado y controlado del soporte de muestras.

La placa de microtitulación según la invención comprende una pluralidad de cavidades para muestras dispuestas en una cuadrícula, placa que tiene una primera dimensión que coincide con la primera dimensión de una placa del estándar de microtitulación de la SBS y una segunda dimensión que corresponde a una fracción de una segunda dimensión de la placa del estándar de microtitulación de la SBS.

Más específicamente, el reciclador térmico está caracterizado por lo que está declarado en la parte de caracterización de la reivindicación 1.

Se obtienen ventajas considerables por medio de la invención. Se ha encontrado que mediante el aumento de la relación de las áreas de la superficie de transferencia de calor y la superficie receptora de muestras del soporte de muestras es posible influir de manera considerable en la velocidad de rampa de temperatura. Esto abre posibilidades para soluciones ventajosas de recicladores sin tener que cambiar de manera dramática otros procedimientos y prácticas establecidas en relación a los recicladores.

Un beneficio importante acumulado por el uso de este soporte de muestras de volumen reducido es su capacidad para tomar ventaja de la relación entre el área de superficie de los elementos controladores de flujo de calor con la huella de los soportes de muestras. Así, se alcanza un considerable efecto de focalización del calor. El reciclador según la invención se parece a los recicladores térmicos basados en bloques convencionales, pero con la modificación de que la superficie receptora de las muestras del soporte de muestras normalmente metálico se hace más pequeño de manera tal que pueda acomodar una placa de muestras pequeña que se ajusta al estándar de la SBS en una dimensión, permitiendo así el pleno uso de los robots manipuladores de líquidos. Además, el diseño de los instrumentos no evita que la pequeña placa sea construida tal que múltiples pequeñas placas puedan ser ensambladas en una forma que se ajusta totalmente al estándar de placa de microtitulación de la SBS. La segunda dimensión de la placa puede ser un submúltiplo de la dimensión correspondiente de un estándar de placa de microtitulación de la SBS, por ejemplo, 1/2, 1/3, 1/4 o 1/6 del tamaño de dicha placa, y se puede construir tal que se ajuste con el estándar de la SBS de pasos de cavidades de 9 mm, 4,5 mm o 2,25 mm. En el caso de una pequeña placa de muestras la cual es 1/4 del tamaño de una placa de microtitulación, se alcanza un beneficio especial ya que se puede utilizar el equipo de laboratorio estándar diseñado para manipular portaobjetos de microscopio para la manipulación de estas pequeñas placas de muestras.

Un soporte de muestras según las realizaciones descritas en este documento permite:

- mayores velocidades de rampa de temperatura debido a una mayor relación de energía a capacidad térmica del soporte de muestras,
- mejor uniformidad térmica debido a la reducida distancia entre las muestras ubicadas más distantes,
- un menor tiempo requerido por todas las muestras para alcanzar la temperatura objetivo debido a la reducida distancia entre las muestras ubicadas más distantes
- un menor consumo de energía es posible debido a la menor masa del soporte de muestras.

Así, el soporte de muestras descrito en este documento se puede usar en tamaños reducidos, posiblemente en dispositivos recicladores portátiles o estaciones de instrumentación que se incorporan en vehículos u otras unidades de acogida. La fuente de energía o la unidad de acogida se pueden utilizar para proporcionar la energía de trabajo requerida para el reciclador debido a los bajos requisitos de energía logrados por un uso mejorado de la energía centrada en las muestras. Las altas velocidades de rampa de temperatura logradas, y así los procesos de la PCR más cortos, por ejemplo, también apoyan el uso de la invención en las aplicaciones de campo, donde se desean resultados rápidos. Por las mismas razones, también se puede mejorar la eficiencia de los dispositivos de laboratorio y disminuir los tiempos de procesamiento.

El reciclador y la placa según la invención se pueden incorporar de manera conveniente en entidades de análisis más grandes de manera tal que el tamaño y el consumo de energía del dispositivo no aumente de forma poco razonable. Así, un área de aplicación potencial del reciclador y las placas de microtitulación según la invención se encuentra en las PCR cuantitativas en tiempo real. Un área de aplicación particularmente ventajosa se encuentra en las estaciones de procesamiento portátiles, las cuales son operadas por fuentes de energía independientes, tales como baterías u otras formas indirectas de energía eléctrica (electricidad fuera de la red).

Además, la uniformidad térmica mejorada permite el uso de la invención en procesos que requieran alta precisión muestra a muestra, ya que conduce a reacciones más consistentes medidas entre diferentes cavidades en el mismo instrumento.

Un beneficio adicional se acumula si el reciclador térmico es monitorizado por un sistema de detección óptico como se hace de manera habitual en la PCR en tiempo real. En ese caso, el menor tamaño del soporte de muestras permite el uso de diseños ópticos más compactos debido a la reducida área que se debe enfocar. Así, las distancias focales se pueden reducir para hacer que el tamaño total del dispositivo sea suficientemente pequeño para ser fácilmente transportable.

Las áreas de la superficie receptora de muestras (también llamada "zona receptora de muestras") y de la superficie de transferencia de calor para el propósito de esta descripción como simplemente que la longitud mide el ancho de la región plana de la superficie, sin considerar ninguna característica que pueda estar presente en las superficies. En otras palabras, mediante el área de la primera y segunda superficies del soporte de muestras representamos el área de la proyección de las superficies en una dirección normal al plano general del soporte de muestras.

A continuación, la invención se describirá más de cerca con referencia a los dibujos adjuntos, los cuales representan una realización ejemplar de la invención

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de una realización de una placa de microtitulación y un soporte de muestras según la invención.

La Figura 2 representa una vista lateral de un reciclador según una realización de la invención.

La Figura 3 ilustra una sección transversal de una disposición de la Fig. 2 con dos elementos peltier intercalados entre un soporte de muestras y un disipador de calor mostrados, y

La Figura 4 muestra una vista superior de una placa de microtitulación en un soporte de muestras.

Descripción detallada de la invención

Son posibles muchas configuraciones diferentes dentro del alcance de esta invención, incluyendo las variaciones en las partes geométricas, métodos de ensamblaje y configuraciones de partes relacionadas entre sí. La descripción se entiende aquí para ilustrar y representar una posible realización de la invención.

La Fig. 1 muestra una primera realización del actual soporte de muestras de tamaño reducido. El soporte de muestras tiene una (primera) superficie 11 receptora de muestras (mostrada en la Fig. 1) que contiene huecos moldeados para aceptar los tubos 16 de muestras (las partes inferiores) de una placa 15 de plástico que alberga las muestras biológicas, y una (segunda) superficie 13 de transferencia de calor (oculta en la Fig. 1) opuesta a la primera superficie.

El estrechamiento del soporte de muestras puede ser escalonado, como se muestra en la Fig. 1 o puede tener otra forma, tal como una forma que se estrecha de manera continua hacia la primera superficie 11. Las estructuras adicionales, tales como las cavidades 12 se pueden proporcionar a cada lado del soporte de muestras para ayudar al calentamiento más uniforme de las cavidades, para reducir la masa del soporte de muestras o, por ejemplo, el alineamiento mecánico del soporte de muestras en el dispositivo reciclador. Según una realización adicional, también se proporciona aisladores térmicos sobre la superficie superior de la parte ancha del soporte de muestras para un enfoque aún más eficiente del calentamiento o para la eliminación del calor de las muestras.

La segunda superficie 13 del soporte de muestras está preferiblemente en contacto térmico con al menos un dispositivo que puede añadir calor al soporte de muestras (dispositivo calentador) y al menos un dispositivo que puede eliminar el calor del soporte de muestras (dispositivo enfriador). Estos dispositivos pueden ser un dispositivo unitario que permita ambas operaciones, tal como un módulo peltier, el cual se muestra en la Fig. 3 y se denota con la referencia numérica 30.

El soporte 10 de muestras está hecho preferiblemente de metal. Puede mecanizarse de un bloque sólido de aluminio o plata, o se puede moldear, grabar, fundir o ensamblar con más de un componente. En general, el soporte de muestras tiene preferiblemente poca masa, de manera que el depósito de calor que forma se mantenga pequeño y se puedan lograr velocidades de rampa de temperatura más altas.

Una característica clave que distingue el soporte de muestras de la invención de otros soportes de muestras es el tamaño y el formato. En una realización preferida de la invención, el soporte de muestras es de formato rectilíneo y mantiene una fracción par de los tubos (cavidades) de muestras contenidos en una placa de microtitulación estándar, que incluye todos los tubos en una primera dimensión (horizontalmente alineados en las Fig. 1 – 4) pero sólo 1/4 de los tubos en una segunda dimensión (perpendicular a la primera dimensión, en el plano de la superficie superior del soporte). Éste puede sin embargo mantener tubos de muestras que son de espesores de pared estándar o tubos que tienen dimensiones de pared más delgadas para ayudar a una más rápida transferencia del calor. Puede acomodar también tubos que son de la misma altura que el soporte de muestras o tubos que son considerablemente mayores que la altura del soporte de muestras, permitiendo así operaciones que requieren

mayores volúmenes de muestra, tales como los lavados post ciclos, a ser realizadas en los mismos tubos que se usan para los ciclos térmicos.

5 El tamaño de la primera superficie del soporte de muestras en una realización preferida de la invención está entre los 70 y 100 mm en una primera dimensión y entre 25 y 45 mm en una segunda dimensión. Las dimensiones exactas del soporte de muestras varían dependiendo del paso de la muestra para el cual está optimizado el soporte de muestras, si ese paso es 9 mm, 4,5 mm o 2,25 mm. Las dimensiones también dependen del tamaño de los dispositivos usados para añadir y eliminar calor al soporte de muestras, ya que las dimensiones de la segunda superficie del soporte de muestras debe ser diseñada para corresponder a estos.

10 Según una realización preferida, las dimensiones de la primera y segunda superficies del soporte de muestras son diferentes por medio de un ensanchamiento, normalmente un borde o nervio, que sobresale alrededor del soporte de muestras tal que efectivamente este aumenta el tamaño de la segunda superficie sin aumentar el tamaño de la superficie superior del soporte de muestras. Esta característica se muestra claramente en los dibujos, y es importante ya que permite un peltier u otros componentes de bombeo mayores, más potente para usarlo con el soporte de muestras diseñado para el uso de una configuración de placa concreta, aumentando así la tasa de rampa térmica mediante el aumento de la relación de energía a masa de soporte de muestras. El borde o nervio, puede extenderse lateralmente desde cada lado del soporte de muestras, pero debido a problemas de compatibilidad, normalmente se extiende más en la dirección de la segunda dimensión, reducida del soporte de muestras, preferiblemente de manera simétrica.

20 Los módulos peltier, como muchos otros componentes de bombeo de calor, están limitados en capacidad de energía la cual es directamente proporcional al área de la superficie que contactan. Así, se puede realizar una ventaja de velocidad mediante el aumento del área de la superficie de la parte inferior del soporte de muestras en relación al área descrita por la huella de las muestras en sí. Sin embargo hay un límite a cuanto el área de la superficie inferior puede aumentar antes de producirse no uniformidad térmica y otros efectos negativos que superen los beneficios de la velocidad. Para un reciclador térmico normal diseñado para acomodar placas de microtitulación, este límite se alcanza cuando la superficie inferior está ligeramente por encima de los 100 cm², lo cual corresponde a una relación de área generadora de calor a huella de tubo de muestras de menos de 1,19. Reduciendo una dimensión del soporte de muestra según se hizo con la realización preferida de la invención, se logra una relación mayor que 1,41. Si todos los otros factores se mantienen iguales, solo este factor resulta en un 20% de aumento de la tasa de rampa térmica. Sería factible aumentar esta relación incluso más mediante una reducción adicional de la huella de la placa de muestras, alcanzándose el límite de relación en alrededor de 9,0 para una placa de muestras que contiene sólo una única línea de muestras igual en longitud a la dimensión corta de la placa compatible con la SBS, y en 40,0 para un soporte de muestras que sólo acomode una única muestra. Sin embargo, cuando se lleva a los extremos, otros factores entrarían en juego que evitan que el sistema se beneficie en términos de velocidad en cualquier punto cercano al nivel que sugeriría esta alta relación. Como se ve claramente en los cálculos ejemplares anteriores, los beneficios de usar un soporte de muestras estrecho se pierden en gran medida si se usan los soportes de muestras de tamaños estándar. Además, aumentando el área de la segunda área de superficie de un soporte de muestras que tiene una primera superficie de tamaño estándar, la compatibilidad del soporte de muestras con los recicladores existentes se perdería. Por lo tanto, una combinación de un área receptora de muestras de tamaño reducido y un área de transferencia de calor ajustada apropiadamente proporcionan los máximos beneficios, en cuanto a compatibilidad y velocidades de rampa se refiere. Aunque los módulos peltier proporcionan una manera conveniente de calentar y enfriar las muestras, también se pueden usar otros métodos de transferencia de calor. Estos, incluyen, por ejemplo, la convección de aire caliente/frío mediante el uso de ventiladores, los sistemas basados en líquidos calentadores/enfriadores y el contacto mecánico del soporte de muestras con los depósitos de calor/frío. En todos los métodos, la relación entre el área de transferencia de calor y el área de muestras es un factor importante.

45 Según la invención el reciclador térmico comprende un soporte de muestras creado para mantener una pluralidad de muestras organizadas en una cuadrícula de 9 mm, 4,5 mm o 2,25 mm, siendo el número de cavidades en una dimensión una coincidencia exacta de los estándares de placa de la SBS para el paso de muestra. En una segunda dirección perpendicular a la primera dirección, la dimensión de la superficie receptora de muestras del soporte es una fracción de la dimensión correspondiente de un soporte de la SBS para ese paso de muestra. Según una realización, la relación entre las áreas de la superficie de transferencia de calor y la superficie receptora de muestras del soporte de muestras es igual o menor que la inversa de la fracción que define la segunda dimensión de la superficie receptora de muestras. Normalmente la relación más eficiente se establece entre 1,2 y 9, generalmente entre 1,2 y 4, en concreto 1,2 y 2, dependiendo, por ejemplo, del tamaño de la superficie receptora de muestras, el método de producción y eliminación de calor, el espesor del borde y de las partes receptoras de muestras del soporte de muestras, el diseño del reciclador y los requisitos de uniformidad. En concreto, se ha de señalar, que según aumenta el área de la superficie de transferencia de calor, también aumenta la masa total del soporte de muestras (aunque no tanto como si todo el soporte de muestras hubiera aumentado). Esto levanta la capacidad térmica del soporte de muestras. El espesor medio de la parte del borde con respecto al espesor total del soporte de muestras está preferiblemente sobre un 10 – 70%, normalmente sobre un 20 – 50%. Dentro de estos intervalos la relación de capacidad de enfoque térmico a capacidad de calentamiento del soporte de muestras se maximiza en aplicaciones normales.

5 El soporte de pruebas está hecho preferiblemente de metal de baja masa, tal como el aluminio o la plata, o de una aleación de metales. De manera alternativa, el soporte puede estar compuesto de algún material cerámico. Normalmente el soporte de muestras consiste en un elemento único pero también se puede fabricar en varias partes puestas unas encima de otras, por ejemplo. Los requisitos generales para el soporte de muestras son una buena conductividad térmica, baja capacidad de calentamiento y resistencia mecánica.

La placa de microtitulación se hace preferiblemente de polipropileno o algún otro material compatible con la PCR conocido per se. La placa normalmente no está recubierta pero puede también tener un recubrimiento superior que comprende, por ejemplo, el SiO₂, la polialinina o anticuerpos, dependiendo de la aplicación.

10 Las Figuras 2 – 4 muestran un soporte de muestras y una placa de microtitulación ensamblada en un dispositivo reciclador ejemplar. Las Fig. 2 y 3 representan vistas laterales del reciclador en dos secciones diferentes. La Fig. 4 es una vista superior correspondiente. La microplaca está indicada con una referencia numérica 25. Los tubos 26 de muestras están indicados con una referencia numérica 26. El soporte 20 de muestras está ubicado en una posición tal, que las cavidades del tubo se abren hacia arriba para recibir la microplaca 25. Debajo del soporte 20 de muestras, hay dos elementos peltier 30, que se conectan a un disipador 28 de calor con unas aletas 29 de enfriamiento para un control eficiente de la temperatura. El soporte 20 de muestras está ubicado en una estructura 201 de contención a la cual se acoplan una placa 21 de refuerzo, una placa de circuito 24 y unos carriles 22. Los carriles 22 permiten el movimiento del soporte 20 de muestras y de la microplaca 25 en la segunda dirección a través de los pasadores 23 los cuales se montan en la caja del instrumento (no mostrada). Todo el conjunto se mantiene entre sí por medio de sujetadores mecánicos (no mostrados) que atornillan el disipador 28 de calor al soporte 20 de muestras y el disipador de calor a la placa 21 de refuerzo. Estos sujetadores pasan a través de los espacios 31 proporcionados en la estructura disipadora de calor. También hay presentes varias juntas tales como la 27 que evitan que entre material exterior en la cavidad central ocupada por los módulos 30 de peltier.

25 Los medios para añadir y eliminar calor de la muestra están normalmente acoplados de manera mecánica a la segunda superficie del soporte de muestras. En una realización preferida de la invención, el calor es añadido y eliminado por medio de uno o más elementos peltier que se presionan en contacto térmico cercano entre la superficie inferior del soporte de muestras y un disipador de calor que se usa para rechazar el calor residual. Se pueden usar materiales de interfaz térmica entre el soporte de muestras y los elementos peltier, y entre los elementos peltier y el disipador de calor para proporcionar un mejor contacto térmico entre los elementos. Se pueden proporcionar uno o más sensores de temperatura para monitorizar la temperatura del soporte de muestras, y un ordenador controla la modulación de energía a los elementos peltier de manera tal que se logre un control de temperatura preciso. Un sensor mide la temperatura del disipador de calor, y el ordenador modula la velocidad de un ventilador que conduce aire a través de las aletas del disipador de calor para controlar la tasa de rechazo del calor residual desde el disipador de calor.

35 Varios soportes de muestras y placas descritos anteriormente se pueden usar en paralelo para formar una unidad mayor que tiene, por ejemplo, las dimensiones de una unidad estándar de la SBS mediante el uso de una máquina recicladora apropiada. Proporcionando equipos de calentamiento y enfriamiento separados para cada uno de los soportes, la temperatura de cada una de las placas en los soportes se puede ajustar de manera independiente. Sin embargo todavía se mantendría completamente la compatibilidad con los robots manipuladores de muestras y placas y el equipo de análisis.

40 Normalmente en la práctica, se proporcionan la energía y los medios de control en forma de elementos electrónicos para realizar las funciones esenciales del proceso de la PCR. Los elementos de software se pueden usar para proporcionar monitorización automatizada y un elemento de la interfaz de usuario al proceso. Además, se proporcionan los elementos mecánicos para asegurar que los tubos están firmemente colocados en el soporte de muestras, para ayudar en el fácil acceso a las muestras y para asegurar y mantener en lugar y contener todos los componentes del equipo. Todos estos elementos pueden ser diseñados fácilmente por alguien experto en la técnica.

Debido al efecto de enfoque térmico del presente dispositivo, se pueden usar fuentes de energía más pequeñas, a la vez que se mantiene las ventajas del rendimiento térmico. En los dispositivos convencionales, reducir la salida de la fuente de energía siempre se hace a costa de la velocidad de rampa u otras características de rendimiento.

50 Según una realización, el reciclador recibe su energía operativa de una fuente de energía fuera de la red, tal como una batería o un generador propios o un dispositivo de acogida con el que se use el reciclador. Así, el reciclador preferiblemente comprende un conector (por ejemplo, un enchufe, una toma) para suministrar energía eléctrica desde la fuente de energía. El dispositivo de acogida puede comprender, por ejemplo, un vehículo que se usa para transportar el reciclador. El bajo consumo de energía logrado por medio de las realizaciones descritas en este documento permite incluso un funcionamiento del reciclador accionado por batería con un tiempo operativo de 55 horas, e incluso días.

REIVINDICACIONES

1. Un reciclador térmico diseñado para exponer una pluralidad de muestras a un sistema de ciclos de temperatura, comprendiendo dicho reciclador
- 5 – un soporte (10, 20) de muestras que tienen un lado superior y un lado inferior, comprendiendo el lado inferior una superficie (13) de transferencia de calor y comprendiendo el lado superior una superficie (11) receptora de muestras, en donde
- dicha superficie (11) receptora de muestras comprende una pluralidad de huecos para muestras dispuestos en una cuadrícula;
- 10 • dicha cuadrícula tiene un paso de 9 mm, 4,5 mm o 2,25 mm para albergar una pluralidad de muestras, siendo el número de huecos para muestras en una primera dimensión del soporte (10, 20) de muestras de 8 para 9 mm de paso, 16 para 4,5 mm de paso y 32 para 2,25 mm de paso, y;
- los medios para el calentamiento y enfriamiento automatizado, controlado del soporte de muestras, comprendiendo dichos medios un módulo (30) peltier acoplado térmicamente a la superficie (13) de transferencia de calor del soporte (20) de muestras, y
- 15 – siendo el soporte (20) de muestras de una forma tal que el área de la superficie (13) de transferencia de calor es mayor que el área de la superficie (11) receptora de muestras,
- caracterizado por que
- el soporte (10, 20) de muestras se estrecha desde la superficie (13) de transferencia de calor hacia la superficie (11) receptora de muestras, y
- 20 – el número de huecos para muestras en una segunda dimensión perpendicular a dicha primera dimensión del soporte (20) de muestras corresponde a una fracción de 12 para 9 mm de paso, 24 para 4,5 mm de paso y 48 para 2,25 de paso.
2. El reciclador térmico según la reivindicación 1, caracterizado por que el soporte de muestras se estrecha desde la superficie (13) de transferencia de calor hacia la superficie (11) receptora de muestras de manera escalonada o con un estrechamiento continuado.
- 25
3. El reciclador térmico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la relación entre las áreas de la superficie (13) de transferencia y la superficie (11) receptora de muestras del soporte (20) de muestras es igual o menor que la inversa de dicha fracción.
4. El reciclador térmico según la reivindicación 1 - 2, caracterizado por que dicha fracción es 1/2, 1/3, 1/4 o 1/6.
- 30
5. El reciclador térmico según la reivindicación 4, caracterizado por que dicha fracción es 1/4.
6. El reciclador térmico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que las dimensiones de la superficie (11) receptora de muestras está entre 70 y 100 mm en la primera dimensión y entre 25 y 45 mm en la segunda dimensión.
- 35
7. El reciclador térmico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la relación de las áreas entre la superficie (13) de transferencia de calor y la superficie (11) receptora de muestras del soporte de muestras es 1,2 – 9, preferiblemente 1,2 – 4, en concreto 1,2 – 2.
8. El reciclador térmico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la relación de áreas entre el módulo (30) peltier y la superficie (13) de transferencia de calor del soporte (10, 20) de muestras es 0,8 – 1,2.
- 40
9. El reciclador térmico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el componente (30) de bombeo de calor está térmicamente acoplado a un disipador (28) de calor.
10. El reciclador térmico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que comprende un conector para suministrar energía eléctrica al reciclador desde una fuente de energía independiente, tal como una batería o una unidad de acogida.

45

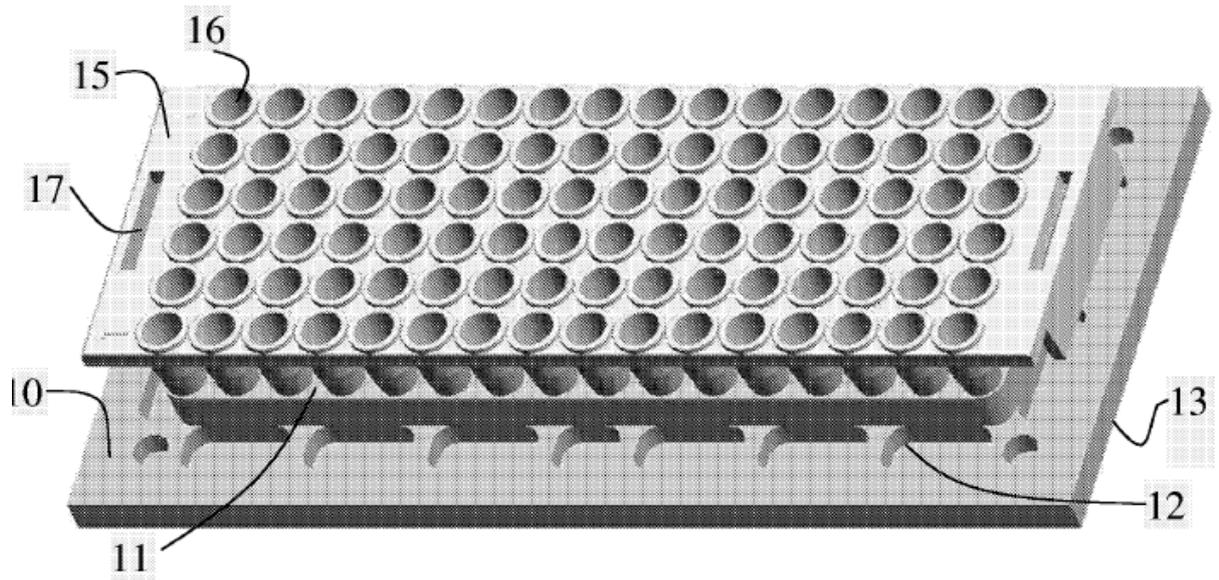


Fig. 1

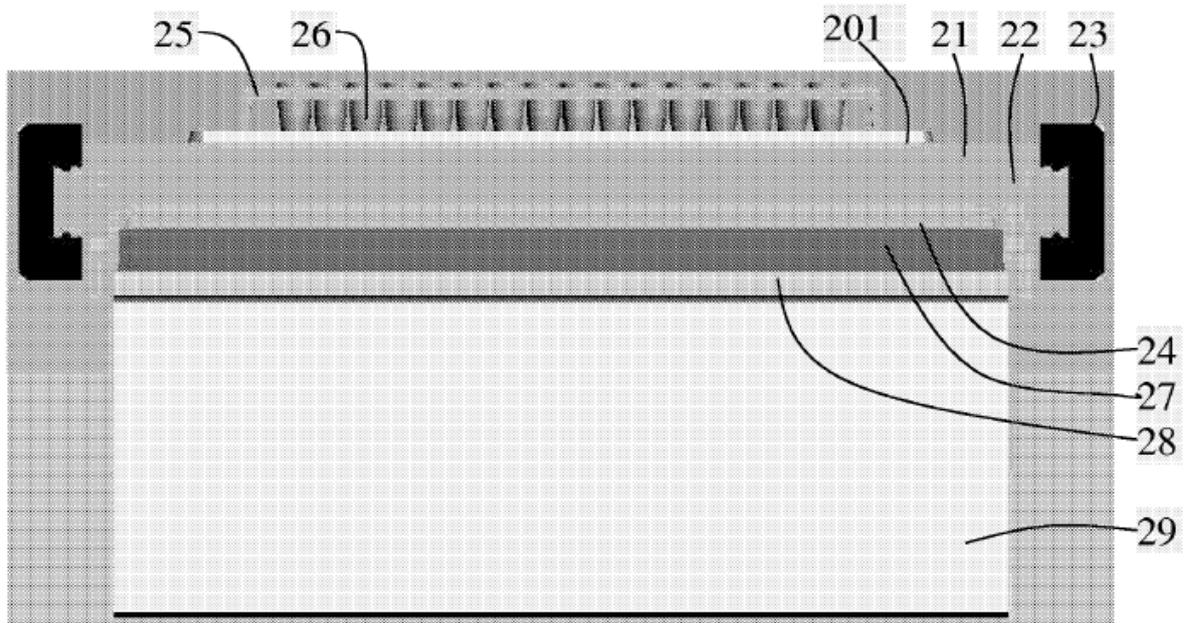


Fig. 2

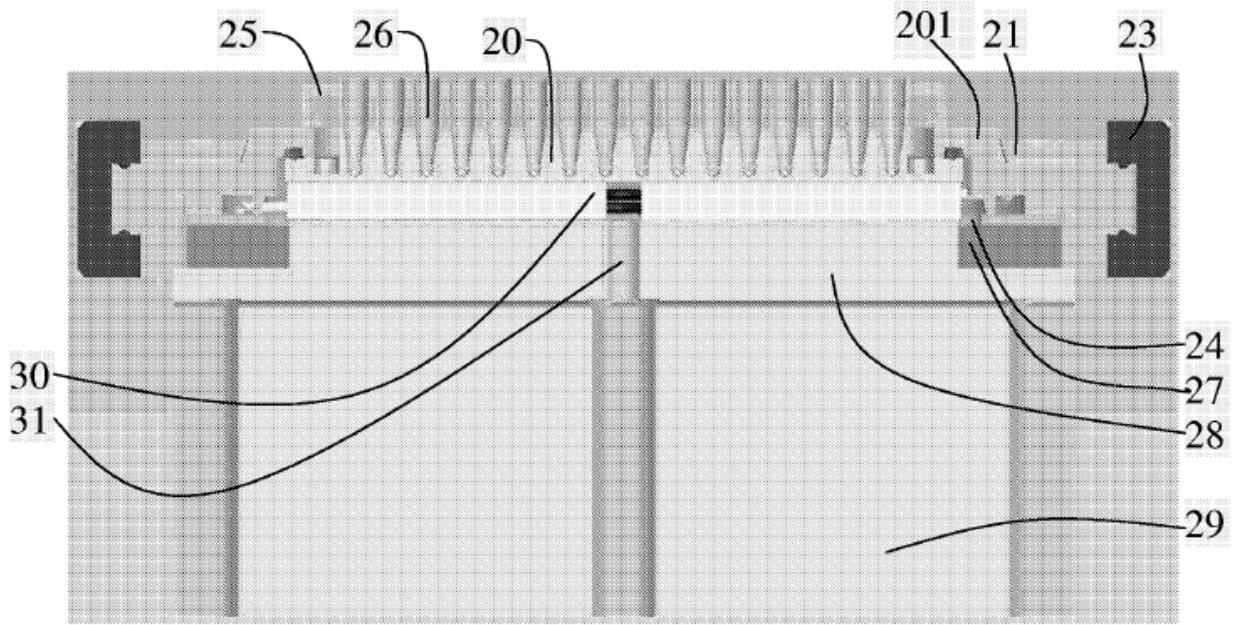


Fig. 3

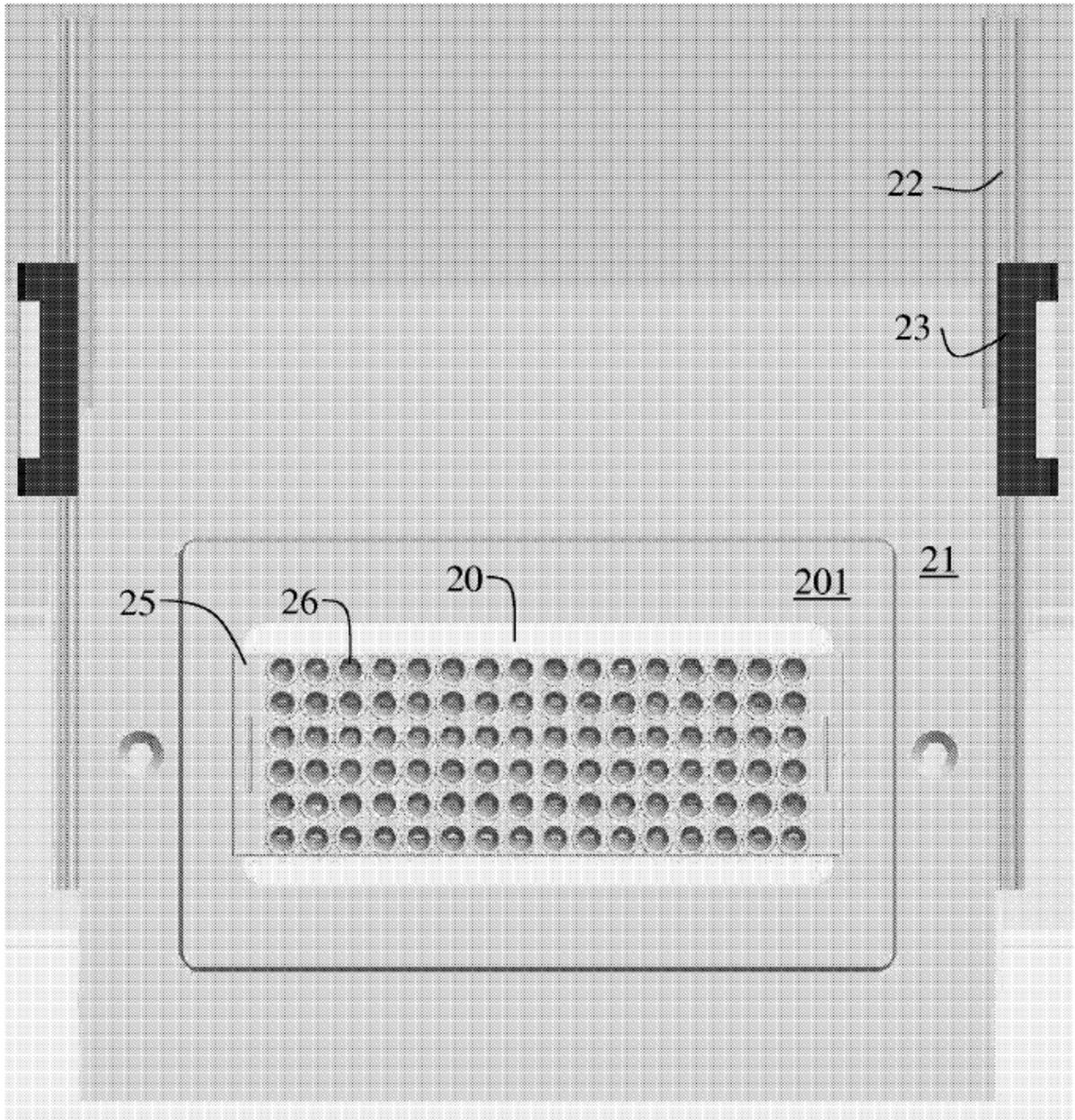


Fig. 4