

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 329**

51 Int. Cl.:

**B01L 7/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2011** **PCT/GB2011/051787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012** **WO12038750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011** **E 11769909 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2618934**

54 Título: **Termociclador**

30 Prioridad:

**24.09.2010 GB 201016014**

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

**04.05.2018**

73 Titular/es:

**EPISTEM LIMITED (100.0%)**  
**48 Grafton Street**  
**Manchester M13 9XX, GB**

72 Inventor/es:

**COBB, BEN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 666 329 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

Termociclador

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato termociclador, para su uso en reacciones de ciclado térmico. Los aspectos de la invención se refieren a métodos para realizar reacciones de ciclado térmico.

## 10 Antecedentes de la invención

Las aplicaciones de ciclado térmico son una parte fundamental de la biología molecular contemporánea. Por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se usa para amplificar ácidos nucleicos, usa una serie de etapas de fusión, emparejamiento y polimerización de ADN a temperaturas diferentes para 'amplificar' en gran medida la cantidad de ADN en una muestra. También se conocen otras aplicaciones de ciclado térmico.

Un aparato de ciclado térmico habitual consiste en un bloque de muestras metálico que contiene un número apropiado de rebajes para alojar uno o más recipientes de reacción. Un bloque de muestras puede tener una forma para adaptarse a un formato de placa de 96 pocillos o tubos de reacción individuales que son generalmente tubos (Eppendorf) de microcentrífuga de 0,5 µl o 0,2 µl. El bloque metálico actúa como una masa térmica que transfiere su energía térmica a y desde las muestras de reacción. En general, la energía de ciclado térmico se proporciona usando un dispositivo de Refrigeración Termoeléctrica (TEC), también conocido habitualmente como elemento de Efecto Peltier (PE). Un aparato de ciclado térmico también usará, generalmente, un disipador de calor para ayudar a la transferencia de calor hacia y desde el elemento de Peltier y un ventilador grande, o similar, para extraer el exceso de calor generado por el elemento de Peltier y transferido al disipador de calor durante la refrigeración.

Los elementos de Peltier son dispositivos de estado sólido que convierten una corriente eléctrica en un gradiente de temperatura. Están compuestos por dos lados - un lado de calor y un lado de frío. El módulo actúa como una bomba de calor en tanto que mueve calor desde el lado de frío hacia el lado de calor. Al cambiar la dirección del flujo de corriente se intercambiarán los estados de lado de calor y de frío, y la regulación de este flujo de corriente se usa para ciclar la temperatura del bloque de muestras con el fin de proporcionar el calentamiento y refrigeración requeridos para la PCR. El lado de calor del elemento de Peltier requiere un método para extraer el calor para que la unidad funcione adecuadamente y para que se refrigere eficazmente. Cuanto más eficiente sea el medio para extraer este calor del lado de calor, más frío operará el lado de frío y más deprisa alcanzará el lado de frío su temperatura óptima para la transferencia térmica. Esto está limitado por la masa del disipador de calor usado y el flujo de aire del ventilador usado para extraer el exceso de calor del disipador de calor. En general, el diseño de un termociclador viene a ser un término medio entre la potencia nominal de un disipador de calor específico y el tamaño del disipador de calor y los ventiladores que pueden tener cabida en el diseño. En los termocicladores de bloque de Peltier convencionales, las unidades de disipador de calor y ventilador representan el grueso de la unidad y masa del dispositivo.

Aunque resultan convenientes, este tipo de termocicladores presentan una serie de desventajas. La principal de todas ellas es que el elemento de Peltier presenta una eficiencia reducida cuando se usa tanto para calentar como para refrigerar -por ejemplo, el dispositivo de Peltier tiene una masa térmica significativa en forma de un disipador de calor que debe calentarse o refrigerarse por sí mismo para posibilitar una transferencia térmica eficiente hacia el bloque de muestras. Conseguir una eficiencia razonable tanto para calentar como para refrigerar resulta complejo, y la mayoría de diseños de termocicladores deben hallar un término medio entre las funciones de calentamiento y refrigeración del elemento de Peltier y la velocidad deseada de transferencia térmica hacia el bloque de muestras. Como consecuencia de este término medio, los termocicladores convencionales habitualmente consiguen una velocidad máxima de calentamiento o refrigeración de no más de 3 grados Celsius por segundo y tienen una carga fija de alta potencia para conseguir estas modestas velocidades de rendimiento.

En los documentos US-A-2008/0124722 y US-A-2008/0274511 se divulgan termocicladores de la técnica anterior. La presente invención proporciona una disposición de termociclador alternativo.

## Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un termociclador de acuerdo con la reivindicación 1. Un termociclador de acuerdo con la presente invención separa las funciones de calentamiento y refrigeración, permitiendo que cada una esté optimizada para la función deseada. Además, el uso de elementos de calentador y refrigerador separados significa que la masa térmica del disipador de calor no influirá necesariamente sobre el rendimiento del elemento de Peltier y la eficiencia del calentamiento y la refrigeración del bloque de muestras. Además, un elemento de calentamiento convencional, por ejemplo un elemento de calentamiento de resistencia eléctrica, es, en general, más eficiente que un elemento de tipo Peltier usado tanto para calentar como para refrigerar; el elemento de tipo Peltier es más eficiente cuando se usa únicamente para refrigerar o únicamente para calentar. De acuerdo con la invención, el bloque de muestras se intercala entre el elemento de tipo Peltier y el

dispositivo de calentamiento no de tipo Peltier; por ejemplo, el elemento y el dispositivo se ubican en caras opuestas del bloque de muestras. Los dispositivos termocicladores convencionales usan una disposición apilada, en la que el bloque de muestras se sitúa por encima del elemento de Peltier, que se sitúa por encima del disipador de calor, que se sitúa por encima de los ventiladores de refrigeración. Los tubos de muestras se cargan en el bloque de muestras desde arriba. Esta disposición convencional significa que no hay ninguna posición en la que pueda ubicarse convenientemente un calentador no de tipo Peltier, aparte de entre el bloque de muestras y el elemento de Peltier, lo que reduciría adicionalmente la eficiencia debido a la necesidad de refrigerar a través del calentador.

El ciclador puede comprender, además, un conjunto óptico –por ejemplo, que incluye una fuente de luz y un detector de luz, opcionalmente con una o más lentes. Esto permite que pueda usarse el ciclador para detectar fluorescencia u otra señal a partir de una reacción mientras la reacción está teniendo lugar en tiempo real. La fuente de luz y el sensor de luz pueden abarcar cualquier radiación electromagnética, no solo luz visible. El ciclador también puede comprender filtros para restringir la luz de longitudes de onda concretas. El ciclador puede comprender, además, una segunda fuente de luz; esto permite un sistema de detección de doble marcado de coste relativamente bajo, donde las dos fuentes iluminan a longitudes de onda diferentes. Cuando el ciclador esté previsto para usar una pluralidad de muestras o recipientes de reacción en cada reacción de ciclado, el ciclador puede comprender convenientemente al menos una combinación de fuente / sensor de luz para cada muestra.

En realizaciones preferentes de la invención, la fuente de luz es un LED o similar, mientras que el sensor de luz es un fotodiodo o similar. El sensor es convenientemente un detector de respuesta logarítmica, que permite un intervalo dinámico más amplio y un mayor número de copias de ácidos nucleicos que pueden detectarse. Esta disposición permite que puedan usarse componentes simples y robustos sin que se requieran lentes o disposiciones ópticas complejas. Se ha descubierto que tal combinación de fuente / sensor es suficiente para obtener información cualitativa acerca de la evolución de una reacción (por ejemplo, que se está produciendo la amplificación). Para muchas aplicaciones, tales datos son suficientes, y no es necesario cuantificar la evolución de la reacción.

El uso de una disposición de LED / fotodiodo también reduce la necesidad de un posicionamiento o distanciamiento crítico de la fuente y el sensor con respecto a la muestra, lo que hace que el ciclador sea, por consiguiente, de nuevo más robusto. Convenientemente, la fuente y el sensor operan a longitudes de onda de luz diferentes; por ejemplo, una fuente preferida es una luz emisora LED a 490 nm, mientras que un sensor preferido tiene una sensibilidad máxima a la luz a 530 nm. Esto concuerda con los fluoróforos habituales usados en reacciones bioquímicas. Puede usarse iluminación modulada del LED o de los LEDs, con el fin de ayudar a eliminar ruido y perturbaciones ambientales de la señal. El bloque de muestras tendrá, preferentemente, un tamaño y una forma para alojar múltiples tubos de muestras dispuestos de una manera lineal, o una tira de tubos de muestras. Esto garantiza un calentamiento y una refrigeración uniformes. Los elementos de Peltier y de calentamiento se ubican preferentemente por encima y por debajo del bloque de muestras durante un uso normal, y el bloque de muestras está orientado para recibir el portamuestras lateralmente (en vez de desde arriba como con los cicladores convencionales). Esta disposición tiene una ventaja adicional sobre las disposiciones convencionales, en tanto que una abertura lateral significa que es menos probable que objetos ajenos caigan en la abertura y, o bien contaminen la muestra, o bien tapen cualquier conjunto óptico que pueda estar presente dentro del ciclador.

La construcción del bloque de muestras intercalado entre el elemento de calentamiento y el de Peltier permite una forma y tamaño óptimos para alojar un portamuestras y para proporcionar transferencia térmica a la vez que se mantiene un diseño con masa mínima. En combinación con tubos de alta relación superficie / área, las velocidades de transferencia térmica con respecto a la reacción desde el bloque de muestras son sumamente eficientes.

No es necesario alojar el portamuestras generalmente de manera horizontal; un ángulo inferior a 90 grados puede ser suficiente, por ejemplo, inferior a 80, 70, 60, 50, 45, 40 grados.

El bloque de muestras puede ser extraíble desde el termociclador; esto permite el uso de bloques reemplazables o intercambiables, por ejemplo para dar cabida a diferentes tamaños o disposiciones de tubos de muestras.

El dispositivo de calentamiento no de tipo Peltier puede ser cualquier calentador adecuado, y es preferentemente un calentador de resistencia eléctrica. Pueden usarse otros dispositivos de calentamiento. El dispositivo de calentamiento puede incluir una o más aberturas para permitir que la luz pase a través del dispositivo; esto permite usar una combinación de fuente y detector de luz que se ubica fuera del bloque de muestras / calentador. De acuerdo con la invención, el elemento de tipo Peltier está configurado para desactivarse cuando se activa el calentador; y, preferentemente, también a la inversa. Cuando se activa el calentador y se desactiva el elemento de Peltier, el elemento actúa como un aislador térmico que restringe la pérdida de calor desde el bloque de muestras hacia el conjunto de caloducto y disipador de calor. Esto reduce significativamente el tiempo requerido para calentar el bloque de muestras y, de este modo, mejora su utilidad. De manera única, la disposición del elemento de Peltier en esta configuración actúa como una "compuerta térmica", proporcionando un bloqueo a la pérdida térmica durante el calentamiento cuando está apagado, mientras que también proporciona una vía de refrigeración eficiente cuando está encendido.

El calor se extrae del lado de calor del elemento de Peltier durante la fase de refrigeración del ciclo térmico a través

de un caloducto. El caloducto tiene, preferentemente, una sección transversal generalmente plana y puede incluir conductos de microcanales que contienen acetona, u otro fluido refrigerante. Por ejemplo, los conductos de refrigeración planos de Amec Thermasol son adecuados. Los caloductos convencionales están basados, habitualmente, en conductos de cobre de sección redonda llenos de agua como fluido refrigerante; estos conductos convencionales son menos eficientes que los conductos preferidos, que también proporcionan un volumen mucho más compacto. Con los caloductos convencionales, el ventilador y el dissipador de calor pueden tener que estar apilados por encima del bloque, lo que conlleva una altura considerable de la unidad. Los conductos de refrigeración planos, o similares, permiten el posicionamiento lateral y secuencial de componentes cuando el método convencional está limitado a un apilamiento vertical de los componentes. Esto proporciona un posicionamiento compacto de las piezas. Esto es sumamente importante puesto que permite disponer el dissipador de calor por debajo del caloducto, lo que proporciona un volumen espacial muy eficiente en comparación a los conjuntos convencionales.

Preferentemente, el caloducto tiene generalmente forma de S, entrando la sección superior en contacto con el dissipador de calor y entrando la sección inferior en contacto con el elemento de Peltier. La sección superior está inclinada (preferentemente alrededor de 20°, aunque en determinadas realizaciones hasta 90°) y la sección inferior es generalmente horizontal (preferentemente alrededor de 0°, aunque en determinadas realizaciones hasta 90°). Preferentemente, la sección inferior es de menor área (por ejemplo, de área inferior al 10 %, 20 %, 30%, 40, 50 %) que la sección superior. Para una eficiencia máxima, al menos el último 20 % del caloducto está preferentemente inclinado para ser más alto que la parte inferior en la que se está generando el calor, aunque en general más del 50 % del caloducto está inclinado para proporcionar la sección superior. Esto permite una transferencia térmica eficiente desde la fuente de calor y también permite una recirculación del fluido refrigerante dentro del conducto. Por supuesto, se apreciará que el uso del caloducto con forma de S no resulta esencial para la invención, y que pueden usarse otras formas, incluyendo conductos generalmente horizontales.

La sección superior del caloducto está conectada a un dissipador de calor, que también puede comprender, opcionalmente, un ventilador axial. Este se usa para extraer el calor excesivo generado y transferido a la sección superior del caloducto. El dissipador de calor puede ser de cualquier forma o material convenientes, pero, opcionalmente, será una placa de aluminio forjado con aletas de espiga. Las espigas se disponen, preferentemente, en un formato 'denso' de más de 16 espigas por cm<sup>2</sup>.

El calor se extrae del dissipador de calor usando un ventilador de elevado flujo de aire, habitualmente con un flujo de aire de más de 4720, 9440, 14260 o 18880 ml/s, es decir, 10, 20, 30 o 40 CFM (pie cúbico por minuto). El flujo de aire por impacto directo se usa para extraer el exceso de calor del dissipador de calor y se dirige fuera del dispositivo. Cuando se usan dissipadores de calor de 'aletas' alternativos, un ventilador axial, de impulsión, tangencial o de cualquier tipo conveniente puede proporcionar el flujo de aire requerido.

El ciclador puede comprender, además, un procesador informático, que puede usarse para uno cualquiera o todos de entre monitorizar y controlar el detector y la fuente de luz, la regulación de temperatura, el programa de ciclado y similares. El procesador es, convenientemente, programable por el usuario, para permitir la selección de programas de ciclado apropiados para reacciones concretas. Por ejemplo, El ciclador puede comprender una interfaz de usuario, tal como un teclado numérico o una pantalla táctil, lo que permite seleccionar, introducir o editar un programa de ciclado deseado.

El procesador informático puede estar montado en un sustrato, tal como una placa de circuitos o una PCB. En realizaciones preferentes de la invención, los componentes restantes del ciclador –por ejemplo, el elemento de tipo Peltier, el calentador, el bloque de muestras y el dissipador de calor y el caloducto– están fijados al sustrato. Por ejemplo, los componentes pueden estar atornillados al sustrato. Esto permite una facilidad de construcción y montaje y permite un menor volumen para el ciclador. Por supuesto, no todos los componentes tienen que estar fijados directamente al sustrato; algunos de los componentes pueden fijarse a otros (por ejemplo, el calentador puede fijarse al sustrato, estando fijado el bloque de muestras al calentador y estando fijado el elemento de Peltier al bloque de muestras). Una carcasa puede encerrar el sustrato y los componentes restantes.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista externa de un termociclador de conformidad con una realización de la invención; la Figura 2 muestra una vista externa de la parte inferior del termociclador de la Figura 1; la Figura 3 muestra una vista lateral de los componentes del armazón interno del termociclador de la Figura 1; la Figura 4 muestra una vista interna del termociclador de la Figura 1; y la Figura 5 muestra la construcción del conjunto óptico y el bloque de muestras del termociclador de la Figura 1.

#### Descripción detallada de la invención

Haciendo referencia, en primer lugar, a la Figura 1, esta muestra una vista exterior de un termociclador de conformidad con la presente invención. El ciclador 10 incluye una carcasa exterior 12 formada con un asa de transporte 14. La superficie superior de la carcasa 12 dispone de una interfaz de pantalla táctil 16 que permite al

usuario manejar el ciclador. La parte frontal de la carcasa proporciona una abertura 18 en la que puede insertarse un portamuestras 20, que incluye (en esta realización) tres tubos de muestras 22 de plástico de pared delgada.

En la Figura 2 se muestra la parte inferior del ciclador 10. La carcasa exterior incluye una abertura 24 dentro de la cual se monta un ventilador de refrigeración 26 que es adyacente a un disipador de calor 28. La carcasa está formada con soportes 30 que elevan el ventilador 26 por encima del banco de trabajo, permitiendo que el aire circule.

En la Figura 3 se muestra la arquitectura interna del ciclador 10. La carcasa exterior 12 no se muestra en esta figura. Está previsto un sustrato PCB 32, en el que se montan los diversos componentes electrónicos necesarios para controlar y hacer funcionar el ciclador (por ejemplo, manejar la interfaz de usuario a través de la pantalla táctil; activar los elementos de calentamiento y refrigeración; y hacer funcionar el conjunto óptico). El conjunto de disipador de calor 28 y ventilador 26 está fijado al sustrato 32 mediante tornillos 34. El bloque de muestras 34 también está fijado al sustrato 32, pero separado del disipador de calor 28.

Un elemento de Peltier 36 está montado por debajo del bloque de muestras 34, en contacto térmico con el mismo. Por encima del bloque de muestras 34 hay un calentador de resistencia eléctrica 38.

El elemento de Peltier 36 está fijado a un caloducto 40, del tipo de sección plana formado con microcanales, usando acetona como refrigerante. El caloducto 40 tiene generalmente forma de S e incluye una sección superior 42 en contacto con el disipador de calor 28 y el ventilador 26 y una sección inferior 44 en contacto con el elemento de Peltier 36. La sección superior 42 está inclinada a alrededor de 20°, mientras que la sección inferior 44 es generalmente horizontal (a alrededor de 0°). La sección inferior 44 es alrededor de la mitad del área de la sección superior 42.

En la Figura 4 se muestra una vista del armazón interno. El sustrato 32 soporta los componentes electrónicos y el procesador necesarios para hacer funcionar el ciclador, mientras que los componentes restantes están fijados al sustrato 32 con tornillos 46 u otros elementos de fijación. En esta figura, puede verse una parte del caloducto 40 y el bloque de muestras 34. Todo el conjunto puede montarse fácilmente dentro de la carcasa 12 para una facilidad de fabricación.

En la Figura 5 se muestra en mayor detalle el conjunto de bloque de muestras 34. El bloque incluye diversos componentes del conjunto óptico (no mostrados en las otras figuras). Una PCB 46 que incluye tres LED 48 está ubicada dentro de un soporte 50 de conjunto óptico, que incluye tres aberturas 52 para alojar tubos de muestras y una abertura 54 para permitir que pase la luz de los LED. Se coloca un filtro de excitación de cristal 56 de 490 nm en la abertura por encima de los LED 48, y el calentador eléctrico 38 por encima del filtro. El calentador 38 incluye tres aberturas 58 que se alinean con los LED. El bloque de muestras 34 se coloca, entonces, en el soporte 50, y un filtro de emisión de cristal 60 de 535 nm se coloca en la parte posterior del bloque de muestras 34. El bloque de muestras puede incluir aberturas que se alinean con los LED y el filtro de emisión, o puede ser transparente a la luz de la longitud de onda apropiada, o puede incluir guías de onda en ubicaciones adecuadas. Todo el conjunto puede, entonces, juntarse con los demás componentes del ciclador.

Durante su uso, el ciclador funciona de la siguiente manera. Un usuario puede programar un programa de ciclado deseado usando la interfaz de pantalla táctil 16. Esto hace que el sistema electrónico de control haga funcionar los componentes de la manera apropiada. Una muestra puede cargarse, entonces, en los tubos de muestras 22 del portamuestras 20, y el portamuestras puede insertarse, entonces, en el bloque de muestras 34 a través de la abertura 18.

Cuando el usuario pulsa un icono de "INICIO" (o similar) en la pantalla táctil, el calentador 38 y el elemento de Peltier 36 funcionan de manera apropiada. El calentador 38 se activa primero para elevar la temperatura de la muestra a una primera temperatura deseada. De manera simultánea, el elemento de Peltier 36 se desactiva, de manera que actúa como aislador térmico entre el bloque de muestras y el caloducto 40, reteniendo calor dentro del bloque de muestras. Cuando el bloque de muestras ha alcanzado la temperatura deseada durante el tiempo deseado, puede desactivarse el calentador 38 y puede activarse el elemento de Peltier 36. El elemento de Peltier 36 se hace funcionar para refrigerar el bloque de muestras 34; el calor se transfiere desde el bloque de muestras hacia el caloducto 40. El caloducto 40, entonces, transfiere el calor desde la sección inferior 44 hacia la sección superior 42; el calor se disipa, entonces, a través del disipador de calor 28 y el ventilador 26. El ciclo se repite, entonces, según se desee.

Además de esto, el conjunto óptico también puede usarse para monitorizar la evolución de la reacción de ciclado, ya sea durante el ciclado o después. Los LED se accionan para iluminar la muestra; la luz emitida es detectada, entonces, por un sensor de luz. La intensidad o simplemente la presencia o ausencia de luz emitida puede monitorizarse o bien a lo largo del tiempo o bien en un momento concreto. Esto permite llevar a cabo una PCR en tiempo real.

El ciclador, tal como se define en el presente documento, presenta varias ventajas sobre los cicladores

convencionales de la técnica anterior. En primer lugar, la eficiencia global se mejora al separar las funciones de calentamiento y refrigeración y al usar un calentador no de Peltier. El uso de un caloducto para extraer el calor residual del elemento de Peltier, en combinación con la separación de las funciones de calentamiento y refrigeración y el uso del elemento de Peltier como "compuerta" cuando se activa el calentador, permite una separación física del conjunto de bloque de muestras / calentador / refrigerador y el conjunto de disipador de calor / ventilador, dotando al ciclador de un volumen físico mejorado.

Además, el perfil térmico global del 'calor residual térmico' es bajo. En un termociclador convencional que usa un único elemento de Peltier tanto para calentar como para refrigerar, el disipador de calor puede sobrepasar los 65 °C - 85 °C. Con el presente sistema, el disipador de calor únicamente puede llegar a 40 °C - 45 °C, significativamente menos. Esto se debe en parte a la recirculación de la energía dentro del caloducto plano lineal que no se ha usado anteriormente en instrumentos de PCR. El caloducto garantiza una extracción eficiente de calor desde el lado de calor del elemento de Peltier durante la refrigeración, lo que recircula la energía térmica y refrigera rápidamente el lado de calor del elemento de Peltier. La energía térmica liberada por el disipador de calor es muy inferior y, por ende, la necesidad de potencia del elemento de Peltier es mucho menor.

Todo el conjunto puede operar, entonces, a múltiples entradas de potencia, lo cual es significativo. Por ejemplo, una unidad portátil de campo requiere un perfil de potencia muy bajo del tipo que puede ser alimentado por baterías. Los cicladores de conformidad con la presente invención pueden consumir menos de 50 W de potencia total y seguir proporcionando tiempos de ciclo para 30x ciclos de menos de 30 minutos. Aumentar la potencia disminuye los tiempos de ciclo y no sobrecarga el mecanismo de intercambio de calor. El presente diseño posibilita esta capacidad de 'múltiples potencias'. Una entrada de 100 W reduce los tiempos de ciclo a 20 minutos y 150 W reduce los tiempos a 15 minutos. En concreto, en realizaciones preferentes de la invención, durante su uso, el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 30 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 50 W o menos; 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 20 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 100 W o menos; o 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 20 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 150 W o menos. En comparación, los termocicladores de bloque convencionales requieren > 500 W, los cicladores de bloque rápidos tales como el termociclador de Finnzymes Piko requieren 180 W y los cicladores de aire tales como el lightCycler 2.0 de Roche requieren 800 W.

De hecho, durante las pruebas, al hacer funcionar un ciclador de la invención a 50 W; el caloducto variaba entre 47 °C - 57 °C, con el disipador de calor a una constante de 40 °C. A 100 W; el caloducto estaba a 50 °C - 60 °C y el disipador de calor a una constante de 48 °C. A 150 W; el caloducto estaba a 53 °C - 63 °C, y el disipador de calor a una constante de 49 °C.

Así que, con un suministro de potencia variable, la eficiencia de refrigeración permanece alta y en todas las circunstancias el disipador de calor no excede los 50 °C, lo que significa que el aire ventilado se situará significativamente por debajo de 40 °C. El beneficio de esto es que a medida que la temperatura ambiente aumenta, el rendimiento de la unidad permanecerá inalterado.

Otro beneficio del sistema es que es menos sensible a las temperaturas ambiente exteriores cambiantes, de nuevo debido a la eficiencia de la disposición y debido a que existen múltiples vías para extraer el calor del sistema. Esto es de nuevo importante para las unidades portátiles. Así que, incluso a temperaturas ambiente por encima de 50 °C, la unidad sigue ofreciendo tiempos de ciclado térmico similares a las unidades convencionales. Esto se debe a que el ventilador y el disipador de calor tienen una carga fija significativa para que, si la temperatura ambiente sube, la mayor parte del calor se extraiga de la unidad por el ventilador y el disipador de calor, en vez de por las propiedades evaporativas del disipador de calor. De hecho, los inventores creen que determinadas realizaciones de la invención pueden operar a temperaturas ambiente de hasta 55 °C o más, mientras que los cicladores de Peltier convencionales únicamente pueden operar a 30-40 °C.

La configuración permite el uso de un bloque de muestras de baja masa hecho de aluminio o polímeros de elastómero termoplástico que tienen propiedades de alta transferencia térmica; estas permiten una flexibilidad en el bloque, lo que significa que los consumibles no se atascan y permite un buen ajuste de resistencia que generalmente no es posible con bloques sólidos y tubos largos de pared delgada.

Otras ventajas de la presente invención resultarán evidentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un termociclador (10) que comprende:

- 5 un bloque de muestras (34) para alojar una muestra;  
un elemento termoeléctrico de tipo Peltier (36) adyacente al bloque de muestras, configurado para refrigerar el bloque de muestras;  
un dispositivo de calentamiento no de tipo Peltier (38) adyacente al bloque de muestras, configurado para calentar el bloque de muestras;  
10 un disipador de calor (28), separado del bloque de muestras y del elemento de tipo Peltier; y  
un caloducto (40) que conecta el disipador de calor al elemento de tipo Peltier, lo que permite transferir la energía térmica desde el elemento de tipo Peltier hacia el disipador de calor,  
en donde el bloque de muestras está intercalado entre el elemento de tipo Peltier y el dispositivo de calentamiento no de tipo Peltier, y el elemento y el dispositivo están ubicados en caras opuestas del bloque de muestras,  
15 en donde el elemento de tipo Peltier está configurado para desactivarlo cuando se activa el calentador no de tipo Peltier.

2. El ciclador según la reivindicación 1, que comprende, además, un conjunto óptico (50), preferentemente en donde el conjunto óptico comprende una fuente de luz (48) y un detector de luz, opcionalmente con una o más lentes.

3. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde el bloque de muestras tiene una forma y un tamaño:

- 25 i) para alojar múltiples tubos de muestras dispuestos de manera lineal, o una tira de tubos de muestras; y/o  
ii) para alojar lateralmente un portamuestras durante su uso.

4. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde el bloque de muestras es extraíble desde el termociclador.

30 5. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo de calentamiento no de tipo Peltier

- i) es un calentador de resistencia eléctrica; y/o  
ii) incluye una o más aberturas para permitir que la luz pase a través del dispositivo.

35 6. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, un procesador informático; preferentemente en donde el ciclador comprende una interfaz de usuario que permite la interacción del usuario con el procesador informático; preferentemente también en donde el procesador informático está montado en un sustrato; y opcionalmente también en donde el elemento de tipo Peltier, el calentador, el bloque de muestras y el disipador de calor y el caloducto también están fijados al sustrato.

40 7. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde el caloducto tiene una sección transversal plana e incluye conductos de microcanales que contienen un fluido refrigerante.

45 8. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde el caloducto tiene generalmente forma de S, entrando la sección superior en contacto con el disipador de calor y entrando la sección inferior en contacto con el elemento de Peltier; preferentemente en donde la sección superior está inclinada y la sección inferior es generalmente plana; preferentemente también en donde la sección inferior es de menor área que la sección superior.

9. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde, durante su uso:

- 50 i) el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 30 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 50 W o menos; o  
ii) el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 20 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 100 W o menos; o  
55 iii) el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C en menos de 20 minutos, cuando se hace funcionar a una potencia de 150 W o menos.

10. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, una o más baterías para proporcionar potencia eléctrica.

60 11. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, configurado para operar a una entrada de potencia seleccionable.

65 12. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde, cuando el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C durante su uso a temperatura ambiente, el disipador de calor no sobrepasa los 50 °C.

13. El ciclador según cualquier reivindicación anterior, en donde, cuando el ciclador experimenta 30 o más ciclos estándar de 5 segundos cada uno a 50 °C, 72 °C y 95 °C durante su uso a temperatura ambiente, el caloducto no sobrepasa los 63 °C.

5



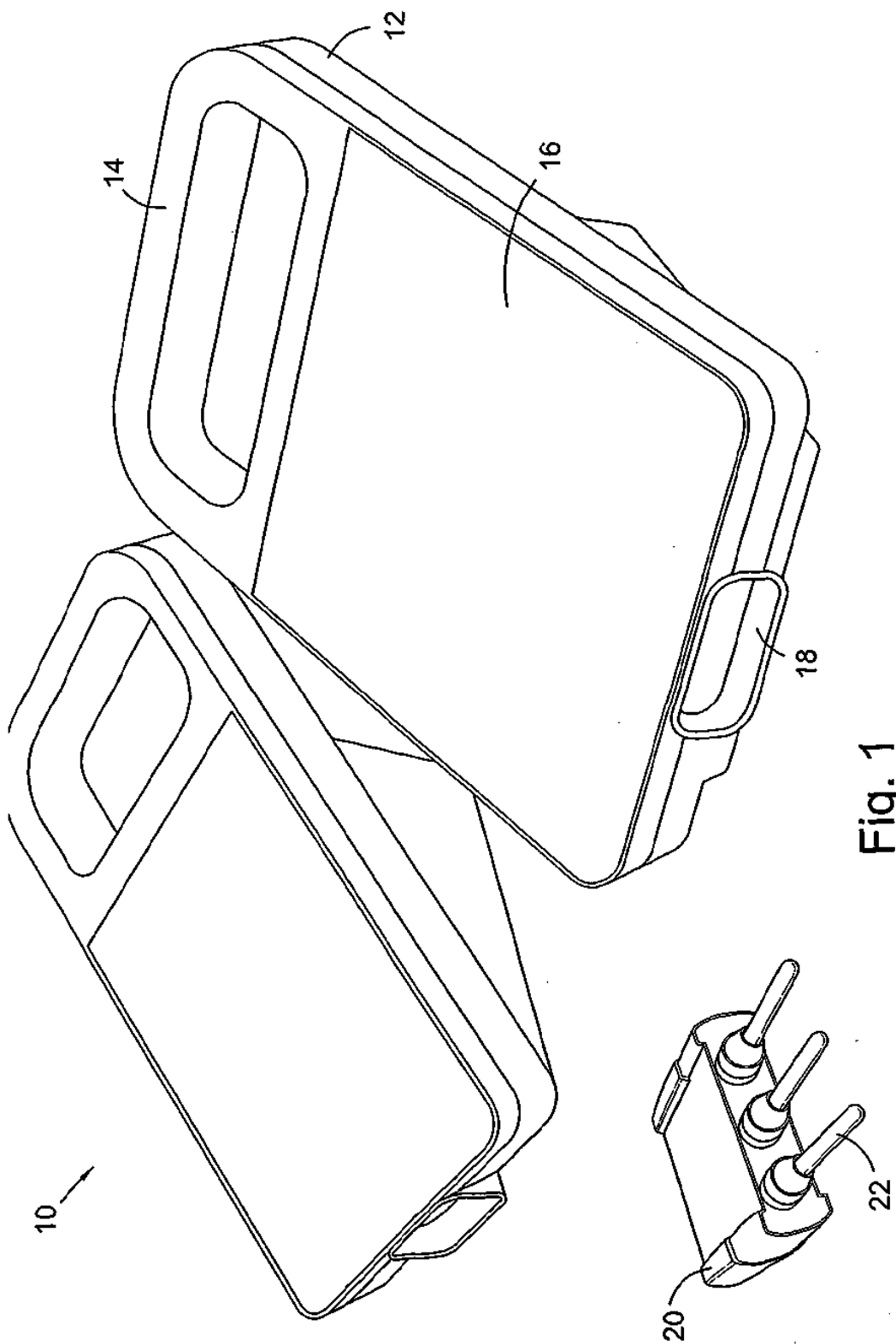


Fig. 1

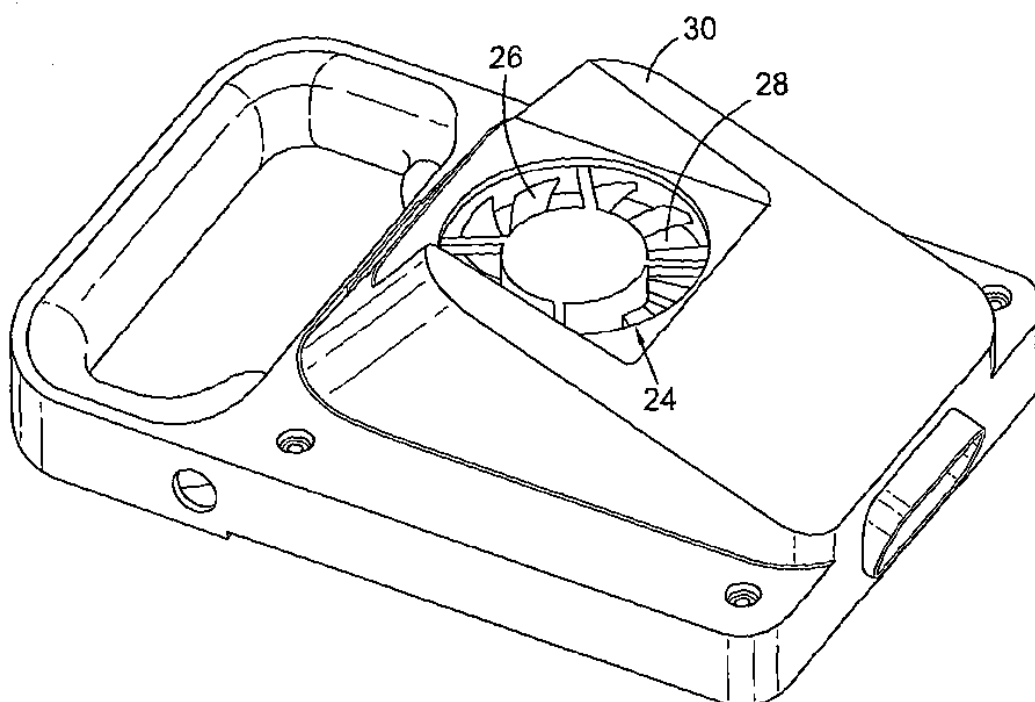


Fig. 2

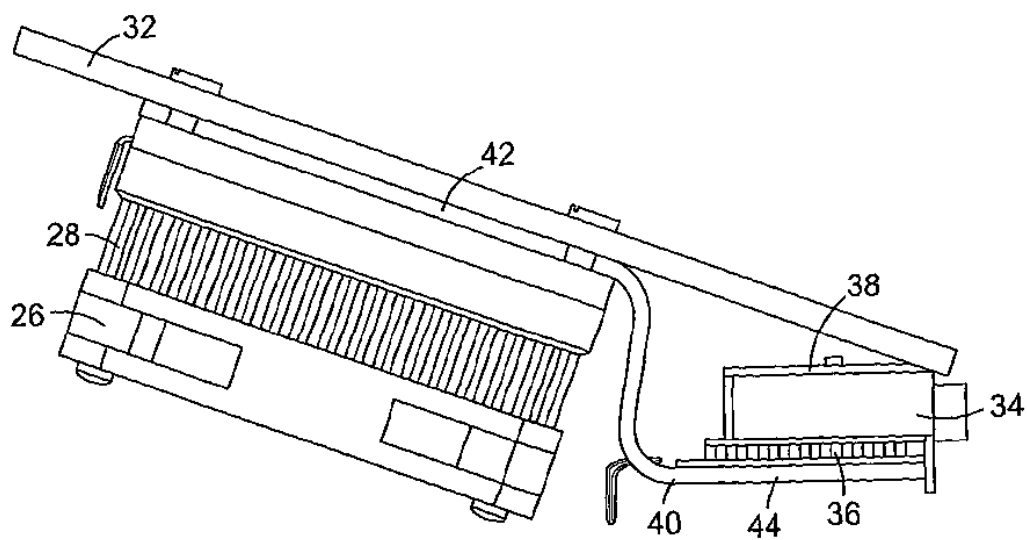


Fig. 3

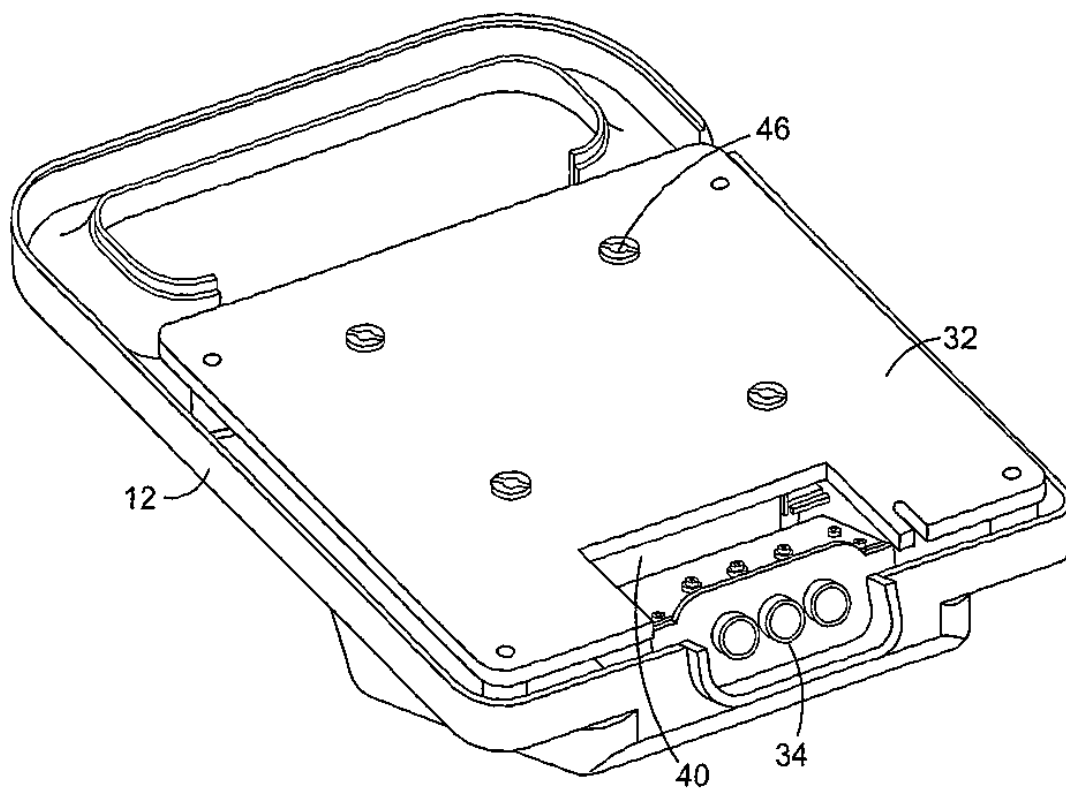


Fig. 4

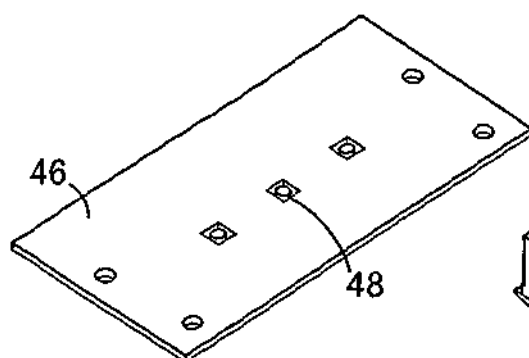


Fig. 5a

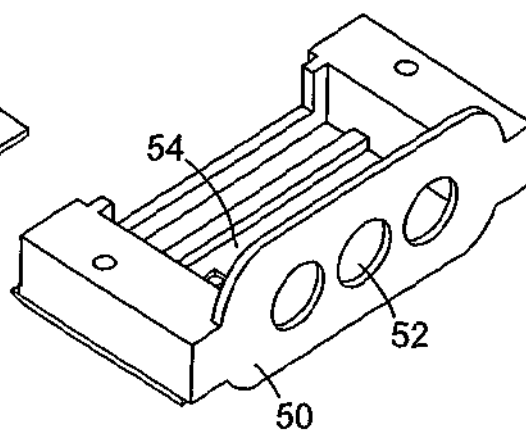


Fig. 5b

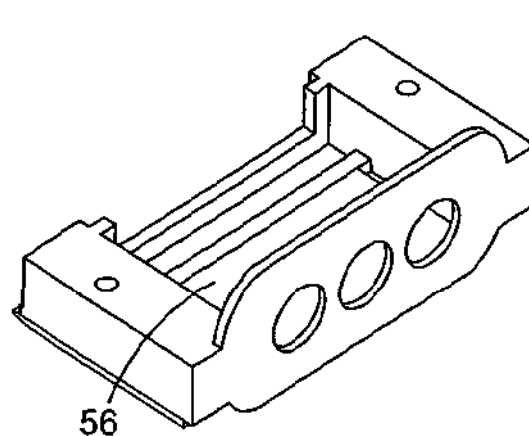


Fig. 5c

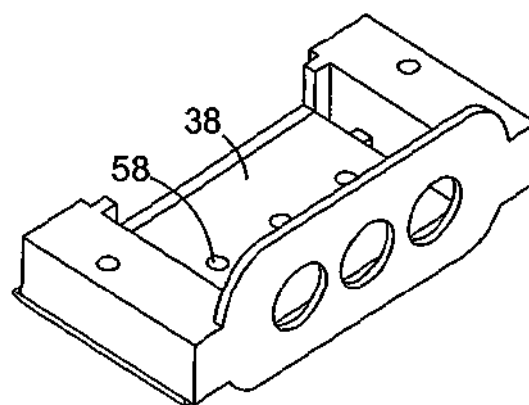


Fig. 5d

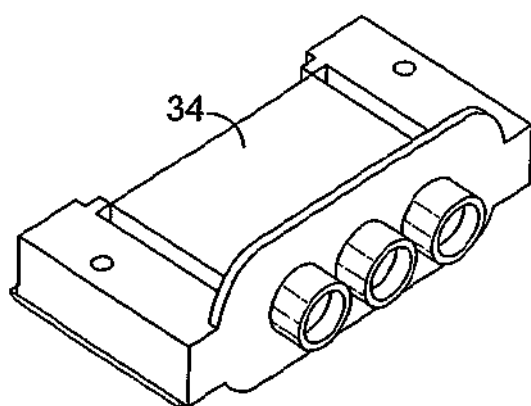


Fig. 5e

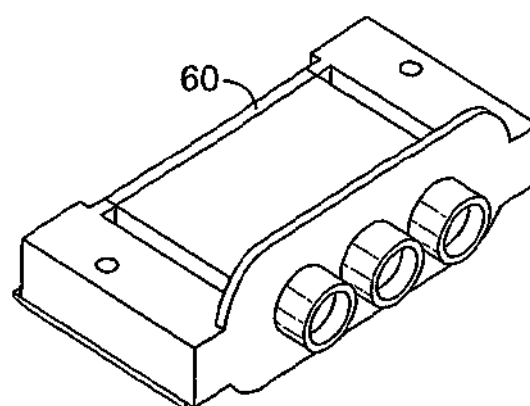


Fig. 5f