



(11) **EP 2 393 586 B1**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
12.04.2017 Bulletin 2017/15

(51) Int Cl.:
B01J 19/00 ^(2006.01) **B01L 7/00** ^(2006.01)
C12Q 1/68 ^(2006.01) **F25B 21/02** ^(2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **09805781.3**

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2009/052666

(22) Date de dépôt: **22.12.2009**

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2010/089470 (12.08.2010 Gazette 2010/32)

(54) **APPAREIL DE VALIDATION THERMIQUE, ENSEMBLE D'UN DISPOSITIF DE TRAITEMENT THERMIQUE D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES ET D'UN TEL APPAREIL, ET PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UN TEL APPAREIL**

VORRICHTUNG ZUR THERMISCHEN VALIDIERUNG, VORRICHTUNG ZUR THERMISCHEN BEHANDLUNG VON BIOLOGISCHEN PROBEN UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG
DEVICE FOR THERMAL VALIDATION, DEVICE FOR THERMAL TREATMENT OF BIOLOGICAL SAMPLES AND PROCESS OF FABRICATING SAME

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK SM TR**

(30) Priorité: **06.02.2009 FR 0950751**

(43) Date de publication de la demande:
14.12.2011 Bulletin 2011/50

(73) Titulaire: **Bio-Rad Innovations
92430 Marnes-La-Coquette (FR)**

(72) Inventeurs:
• **DILLY, Laurent
F-94400 Vitry-sur-Seine (FR)**
• **KLUGMAN, Martin Benjamin
F-94430 Chennevieres-sur-Marne (FR)**

(74) Mandataire: **Lavoix
2, place d'Estienne d'Orves
75441 Paris Cedex 09 (FR)**

(56) Documents cités:
**EP-A- 1 000 661 WO-A-01/81619
WO-A-03/064990 US-A1- 2003 059 823**

EP 2 393 586 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

[0001] Des dispositifs de traitement thermique d'échantillons biologiques sont connus dans l'état de la technique. Il s'agit par exemple de thermocycleurs, aussi appelés cycleurs thermiques ou machines PCR (acronyme anglais pour « Réaction en Chaîne par Polymérase »), ou encore d'incubateurs.

[0002] Un thermocycleur est un dispositif de chauffage d'échantillons biologiques automatisant la réaction de PCR. Le dispositif est habituellement muni d'un bloc thermique avec des cavités chauffantes dans lesquelles des puits contenant le mélange réactionnel de la PCR est destiné à être inséré. Les puits sont délimités habituellement par un support en plastique, par exemple un support de type « microplaque ».

[0003] Afin de valider thermiquement le thermocycleur, par exemple pour contrôler sa dérive en température, il est connu d'utiliser un appareil de validation thermique d'un dispositif de traitement thermique d'échantillons biologiques, du type comprenant :

- au moins une chemise, chaque chemise délimitant un puits et étant destinée à être insérée dans une cavité respective du dispositif de traitement thermique, destinée à chauffer ou refroidir des échantillons biologiques, et
- une sonde de température respective placée dans chaque puits.

[0004] Dans l'état de la technique, la chemise entourant la sonde de température est en métal et séparée de la sonde de température par de l'air.

[0005] Un but de l'invention est de fournir un appareil de validation thermique d'un appareil de traitement thermique d'échantillons biologiques, permettant d'évaluer de manière fiable la température prise par le mélange réactionnel comprenant les échantillons biologiques au cours du traitement thermique.

[0006] A cet effet, un objet de l'invention est un appareil de validation thermique selon la revendication 1.

[0007] En effet, les inventeurs ont remarqué que, dans l'appareil de l'état de la technique, la chemise en métal se mettait très rapidement à la température des cavités chauffantes, de sorte que la température mesurée par la sonde de température correspond en fait à celle du bloc thermique du dispositif de traitement thermique. Or, les inventeurs ont en outre remarqué que, lors d'un traitement thermique d'échantillons biologiques, la température du mélange réactionnel diffère sensiblement de la température du bloc réactionnel. Grâce à l'invention, la sonde de température se trouve dans des conditions proches de celles du mélange réactionnel, lui permettant de mesurer la température que prendrait ce mélange réactionnel, et non la température prise par le bloc thermique.

[0008] Des caractéristiques optionnelles de l'appareil de validation thermique figurent aux revendications 2 à 7.

[0009] L'invention a également pour objet un système

de validation thermique selon la revendication 8. Une caractéristique optionnelle du système de validation thermique figure en revendication 9.

[0010] L'invention a également pour objet un ensemble selon la revendication 10. Des caractéristiques optionnelles de l'ensemble figurent aux revendications 11 et 12.

[0011] L'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'un appareil de validation thermique selon la revendication 13. Des caractéristiques optionnelles du procédé de fabrication figurent aux revendications 14 et 15.

[0012] Les caractéristiques et avantages de l'invention, ainsi que d'autres, apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre d'un exemple de réalisation de l'invention dans le cadre d'un thermocycleur. La description fait référence aux dessins annexés, parmi lesquels :

- la figure 1 est une vue tridimensionnelle d'un thermocycleur et d'une microplaque destinée à être disposée dans le thermocycleur,
- la figure 2 est une vue tridimensionnelle, de dessous, de la microplaque de la figure 1,
- la figure 3 est une vue tridimensionnelle d'un système de validation thermique du thermocycleur de la figure 1,
- la figure 4 est une vue tridimensionnelle éclatée du système de validation thermique de la figure 3,
- la figure 5 est une vue en coupe d'un appareil de validation thermique du système des figures 3 et 4, et
- la figure 6 est un graphe montrant l'évolution de la température de l'eau et de la température d'une graisse thermique en réponse à une consigne de température.

[0013] Un thermocycleur 100 est représenté sur la figure 1. Le thermocycleur 100 comprend un corps 102 délimitant un espace 104 destiné à recevoir une microplaque 106, et un couvercle 108 attaché au corps 102 et destiné à fermer l'espace 104 recevant la microplaque 106.

[0014] La microplaque 106, qui est par exemple commercialisée par la société Bio-Rad, forme un support en plastique d'échantillons biologiques. Plus précisément, la microplaque 106 comprend une paroi principale 110 rectangulaire comprenant une face supérieure 112. La microplaque 106 comprend en outre des puits 114 de réception d'échantillons biologiques.

[0015] En référence à la figure 2, chaque puits 114 est délimité par une chemise 116 portée par la paroi principale 110, et de forme adaptée à celle des cavités chauffantes 120 qui seront décrites plus loin. Généralement la chemise 116 est en forme conique, ou de demi-coupelle ou de tube à essai. Le puits 114 correspond ainsi au volume s'étendant à l'intérieur de la chemise 116.

[0016] De retour à la figure 1, les puits 114 débouchent par la face supérieure 112. Les puits 114 sont disposés en matrice, généralement de 12 par 8 puits, soit 96 puits.

[0017] L'espace 104 comprend un fond 118 (aussi appelé bloc thermique), opposé au couvercle 108 en position fermée, dans lequel des cavités chauffantes 120 sont ménagées. Chaque chemise 116 est destinée à être insérée dans une cavité chauffante 120 respective, afin que la cavité chauffante 120 puisse chauffer les échantillons biologiques contenus dans les puits 114 correspondant. Les chemises 116 ont une forme épousant celle des cavités chauffantes 120 afin d'être au contact du bloc thermique 118.

[0018] Le couvercle 108 comprend une plaque mobile 122, destinée à venir appuyer contre la face supérieure 112 de la microplaque 106, lorsque cette dernière est reçue dans l'espace 104 et que le couvercle 108 est fermé.

[0019] Un système de validation thermique 300 du thermocycleur 100 est représenté sur la figure 3.

[0020] Le système de validation thermique 300 comprend un appareil interne de validation thermique 302, destiné à être introduit dans l'espace 104 du thermocycleur 100, et un module de traitement externe 304, destiné à rester à l'extérieur du thermocycleur 100. L'appareil interne 302 et le module externe 304 sont reliés entre eux par une nappe 306 d'échange d'informations, destinée à passer entre le couvercle 108 en position fermée et le corps 102 du thermocycleur 100.

[0021] En référence à la figure 4, l'appareil interne de validation thermique 302 comprend une microplaque 308, identique à la microplaque 106 de la figure 1. La microplaque 308 comprend ainsi une paroi principale 310 munie d'une face supérieure 312, et des chemises 316 (visibles sur la figure 5) délimitant des puits 314 débouchant sur la face supérieure 312.

[0022] La microplaque 308, et en particulier les chemises 316, sont en plastique et ont une épaisseur inférieure à 0,5mm. Dans l'exemple décrit, le plastique est du polypropylène. De même que pour la microplaque 106, la microplaque 308 est destinée résister aux variations répétées de température imposées par le bloc thermique du thermocycleur 100 lors d'une réaction de PCR, en particulier à des variations répétées de la température entre 20°C et 100°C, de préférence entre 20°C et 120°C.

[0023] En outre, la microplaque 308 est destinée à rester inerte aux agents chimiques et biologiques utilisés pour la PCR.

[0024] L'appareil interne de validation thermique 302 comprend en outre une première carte de circuit imprimé 318 formant un capot destiné à être fixé sur la face supérieure 312 de la microplaque 308, afin de fermer les puits 314 de cette dernière.

[0025] L'appareil interne de validation thermique 302 comprend en outre un couvercle 320 destiné à être fixé sur la microplaque 308 pour recouvrir à la fois la première carte de circuit imprimé 318 et la microplaque 308. Le couvercle 320 comprend une face externe supérieure 322, s'étendant au-dessus de la face supérieure 312 de la microplaque 308, sur laquelle la plaque mobile 122 du couvercle 108 du thermocycleur 100 est destinée à venir

appuyer lorsque le couvercle 108 est refermé avec l'appareil interne de validation 302 placé dans l'espace 104.

[0026] De préférence, lorsque l'appareil est fermé, la surface supérieure 312 de la microplaque 308 et la face externe supérieure 322 du couvercle 320 sont séparées d'une distance inférieure à 8 mm, de préférence inférieure à 4 mm, afin que l'appareil interne de validation thermique 302 n'ait pas une épaisseur trop grande par rapport à une microplaque « simple » (comme celle de la figure 1), ce qui risquerait d'empêcher la fermeture du couvercle 108 du thermocycleur 100.

[0027] Le module externe 304 comprend un boîtier en deux parties 324 et 326, ainsi qu'une seconde carte de circuit imprimé 328 enfermée dans le boîtier 324, 326.

[0028] Les deux cartes de circuit imprimé 318, 328 sont connectées entre elles par la nappe 306. De préférence, la nappe 306 s'étend dans la continuité des couches conductrices des cartes de circuit imprimé 318, 328, de sorte que la nappe 306 (ou du moins sa partie conductrice) et ces couches conductrices ne forment qu'une seule pièce. Cette conception permet d'éviter l'utilisation de connecteurs et/ou de soudures entre la nappe 306 et les cartes de circuit imprimé 318, 328, qui risqueraient d'introduire du bruit dans les informations échangées.

[0029] Le module externe 304 comprend en outre un connecteur 330 destiné à permettre de le connecter à un ordinateur, pour y transférer les données recueillies par l'appareil interne de validation thermique 302.

[0030] En référence à la figure 5, l'appareil interne de validation thermique 302 est placé dans l'espace 104 du thermocycleur 100, et le couvercle 108 de ce dernier est refermé. Chaque chemise 316 est alors insérée dans une cavité chauffante 120 respective du thermocycleur 100. On remarquera que chaque chemise 316 épouse la forme de la cavité chauffante 120 correspondante et est ainsi en contact avec le bloc thermique 118.

[0031] Au moins une partie des puits 314 sont des puits de mesure, destinés à recueillir des mesures de température. La figure 5 est une vue en coupe d'un puits 314 de mesure.

[0032] Une graisse thermique 332 est placée au fond de chaque puits 314 de mesure. La graisse thermique 332 a une réponse en température identique à celle de l'eau à 5% près (c'est-à-dire que la graisse thermique soumise à une consigne de température aura une température à chaque instant égale à 5% près à celle que prendrait de l'eau soumise à la même consigne), au moins pour les vitesses de chauffage utilisées dans le thermocycleur 100, en particulier, pour des vitesses de chauffage comprises entre 3°C par seconde et 5°C par seconde. Par exemple, on a représenté sur la figure 6 la variation de température d'eau T_e et la variation de la température de la graisse thermique T_g au cours d'une consigne de température comprenant une montée en température de 25°C à 90°C, un maintien à 90°C pallier et une descente de 90°C à 30°C (la courbe T_g pour la graisse thermique est décalée de 10°C vers le bas afin de la distinguer de la courbe T_e pour l'eau). Comme le

montre cette figure, la température de la graisse thermique Tg reste toujours à moins de 5% de la température d'eau Te. En particulier, le long du palier à 90°C, la température de l'eau se stabilise à 88.7°C, tandis que celle de la graisse thermique se stabilise à 89°C, soit moins de 5% de différence.

[0033] Grâce à sa viscosité, la graisse thermique 332 reste au fond du puits thermique 314 et a peu de chance de venir se coller sur la première carte de circuit imprimée 318, même lorsque le dispositif est à l'envers, ce qui peut arriver lors d'un transport.

[0034] Une sonde de température 334 est placée dans chaque puits 314 de mesure, et baigne dans la graisse thermique 332. Plus précisément, chaque sonde de température 334 est fixée à la première carte de circuit imprimée 318. Afin de fournir la valeur de la température mesurée à la première carte de circuit imprimé 318, chaque fil électrique 336 de chaque sonde est soudé directement à celle-ci.

[0035] La graisse thermique a pour but de simuler le liquide aqueux présent dans le mélange réactionnel d'une PCR. Ainsi, la sonde se trouve dans des conditions encore plus proches des conditions réelles.

[0036] D'après ce qui précède, la sonde de température 334 n'est séparée du bloc thermique que par l'épaisseur de la chemise en plastique et par une épaisseur de graisse thermique.

[0037] Pour fabriquer l'appareil interne de validation thermique 302, les étapes suivantes sont réalisées.

[0038] Il est obtenu une microplaque 308, qui est une micro-plaque adaptée au dispositif de chauffage 100, c'est-à-dire adaptée pour être utilisée dans le cadre d'une PCR avec le thermocycleur 100.

[0039] Au moins une sonde de température 334 est fixée sur une carte de circuits imprimée 318 destinée à former un capot.

[0040] Chaque puits 314 destiné à recevoir une sonde de température 334 est rempli avec la graisse thermique 332.

[0041] Le capot 318 est fixé sur la face supérieure 312 de la paroi principale afin de placer chaque sonde de température 334 dans un puits respectif 314 rempli de graisse thermique 332, et afin de fermer au moins chacun de ces puits 314.

[0042] Bien que le mode de réalisation décrit précédemment concerne un thermocycleur, l'invention n'est pas limitée à ce type de dispositif de traitement thermique d'échantillons biologiques. L'invention pourrait en particulier également s'appliquer aux incubateurs d'échantillons biologiques.

Revendications

1. Appareil de validation thermique (302) d'un dispositif de traitement thermique (100) d'échantillons biologiques, le dispositif de traitement thermique (100) comprend un corps (102) délimitant un espace (104)

destiné à recevoir une microplaque (106), et un couvercle (108) attaché au corps (102) et destiné à fermer l'espace (104), l'appareil de validation thermique étant destiné à être introduit dans l'espace (104) du dispositif de traitement thermique (100) et comprenant :

- une microplaque (308) comprenant :

- une paroi principale (310), et
- une pluralité de chemises (316) en matière plastique, chaque chemise (316) délimitant un puits (314) et étant destinée à être insérée dans une cavité (120) respective du dispositif de traitement thermique (100), destinée à chauffer ou refroidir des échantillons biologiques,

- une sonde de température (334) respective placée au moins dans un des puits (314), et
- un capot (318) fixé sur la face supérieure (312) de la paroi principale (310) et fermant au moins chaque puits (314) dans lequel une sonde de température (334) est placée, chaque sonde de température (334) étant fixée sur le capot (318).

2. Appareil (302) selon la revendication 1, **caractérisé en outre en ce que** chaque chemise (316) est en polypropylène.

3. Appareil (302) selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en outre en ce que** chaque chemise (316) est destinée à résister à des variations répétées de la température entre 20°C et 100°C, de préférence entre 20°C et 120°C.

4. Appareil (302) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, **caractérisé en outre en ce que** chaque chemise (316) a une épaisseur inférieure à 0.7 mm, de préférence inférieure à 0.5 mm.

5. Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en outre en ce qu'il** comprend une matière thermique remplissant chaque puits, dans laquelle la sonde de température (334) baigne, et **en ce que** la matière thermique a une réponse en température identique à celle de l'eau à 5% près, au moins pour des vitesses de chauffage comprises entre 3°C par seconde et 5°C par seconde.

6. Appareil selon la revendication 5, **caractérisé en outre en ce que** la matière thermique est une graisse thermique (332).

7. Appareil (302) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en outre en ce qu'il** comprend une surface externe supérieure (322), séparée de la paroi principale (310) d'une dis-

tance inférieure à 8 mm, de préférence inférieure à 4 mm.

8. Système de validation thermique d'un dispositif de traitement thermique, le système de validation thermique comprenant un appareil de validation thermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, destiné à être introduit dans l'espace de réception (104) du dispositif de traitement thermique, et un module de traitement externe (304), destiné à rester à l'extérieur du dispositif de traitement thermique. 5
9. Système de validation thermique selon la revendication 8, dans lequel l'appareil de validation thermique (302) et le module externe (304) sont reliés entre eux par une nappe (306) d'échange d'informations, destinée à passer entre un couvercle (108) en position fermée et un (corps 102) du dispositif de traitement thermique (100). 10
10. Ensemble d'un dispositif (100) de traitement thermique d'échantillons biologiques et d'un appareil de validation thermique (302) de ce dispositif de traitement thermique (100) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7. 15
11. Ensemble selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** le dispositif de traitement thermique (100) est un thermocycleur. 20
12. Ensemble selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** le dispositif de traitement thermique est un incubateur. 25
13. Procédé de fabrication d'un appareil (302) de validation thermique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 d'un dispositif de traitement thermique (100) destiné au chauffage ou au refroidissement d'échantillons biologiques contenus dans une microplaque (106), le dispositif de traitement thermique (100) comprenant un corps (102) délimitant un espace (104) destiné à recevoir une microplaque (106), et un couvercle (108) attaché au corps (102) et destiné à fermer l'espace (104), l'appareil de validation thermique étant destiné à être introduit dans l'espace (104) du dispositif de traitement thermique (100), **caractérisé en ce qu'il comprend** : 30
 - l'obtention d'une microplaque (308) adaptée au dispositif de traitement thermique (100), et comprenant : 35
 - + une paroi principale (310), et
 - + une pluralité de chemises (310) en matière plastique portées par la paroi principale (310) et délimitant une pluralité de puits (314) de réception d'échantillons biologi-

ques débouchant sur une face supérieure (312) de la paroi principale (310),

- la fixation d'au moins une sonde de température (334) sur un capot (318),
- la fixation du capot (318) sur la face supérieure (312) de la paroi principale afin de placer chaque sonde de température (334) dans un puits respectif (314), et afin de fermer au moins chacun de ces puits (314).

14. Procédé de fabrication selon la revendication 13, **caractérisé en outre en ce qu'il** comprend, avant la fixation du capot (318) : 40

- le remplissage de chaque puits (314) destiné à recevoir une sonde de température (334) avec une matière thermique ayant une réponse en température identique à celle de l'eau à 5% près, au moins pour des vitesses de chauffage comprises entre 3°C par seconde et 5°C par seconde.

15. Procédé de fabrication selon la revendication 14, **caractérisé en outre en ce que** la matière thermique est une graisse thermique (332). 45

Patentansprüche

1. Einrichtung (302) zur thermischen Validierung einer thermischen Behandlungsvorrichtung (100) für biologische Proben, wobei die thermische Behandlungsvorrichtung (100) einen Körper (102), der einen zur Aufnahme einer Mikrotiterplatte (106) vorgesehenen Raum (104) begrenzt, und einen Deckel (108), der an dem Körper (102) befestigt ist und vorgesehen ist, den Raum (104) abzudecken, umfasst, wobei die Einrichtung zur thermischen Validierung vorgesehen ist, in den Raum (104) der Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung eingesetzt zu werden und umfasst: 50
 - eine Mikrotiterplatte (308), umfassend:
 - eine Hauptwand (310), und
 - eine Mehrzahl von Schalen (316) aus Kunststoff, wobei jede Schale (316) eine Vertiefung (314) begrenzt und vorgesehen ist, in einen jeweiligen Hohlraum (120) der Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung eingesetzt zu werden, der vorgesehen ist, biologische Proben aufzuheizen oder abzukühlen,
 - einen jeweiligen Temperaturfühler (334), der mindestens in einer der Vertiefungen (314) angeordnet ist, und

- eine Abdeckung (318), die an der oberen Fläche (312) der Hauptwand (310) befestigt ist und mindestens jede Vertiefung (314) abschließt, in der ein Temperaturfühler (334) angeordnet ist, wobei jeder Temperaturfühler (334) an der Abdeckung (318) befestigt ist. 5
2. Einrichtung (302) nach Anspruch 1, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** jede Schale (316) aus Polypropylen besteht. 10
3. Einrichtung (302) nach Anspruch 1 oder 2, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** jede Schale (360) vorgesehen ist, wiederholten Temperaturänderungen zwischen 20°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 120°C zu widerstehen. 15
4. Einrichtung (302) nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** jede Schale (316) eine Tiefe kleiner als 0,7 mm, vorzugsweise kleiner als 0,5 mm aufweist. 20
5. Einrichtung (302) nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 4, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** sie ein jede Vertiefung ausfüllendes thermisches Material umfasst, in dem der Temperaturfühler (334) schwimmt, und dass das thermische Material eine Temperaturreaktion mit etwa 5% Abweichung identisch zu der des Wassers zumindest für Heizgeschwindigkeiten zwischen 3°C pro Sekunde und 5°C pro Sekunde aufweist. 25 30
6. Einrichtung (302) nach Anspruch 5, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** das thermische Material ein thermisches Fett (332) ist. 35
7. Einrichtung (302) nach einem beliebigen der vorhergehenden Ansprüche, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** sie eine obere Außenfläche (322) umfasst, die von der Hauptwand (310) um eine Entfernung kleiner als 8 mm, vorzugsweise kleiner als 4 mm getrennt ist. 40
8. System zur thermischen Validierung einer thermischen Behandlungsvorrichtung, wobei das System zur thermischen Validierung eine Einrichtung zur thermischen Validierung nach einem beliebigen der vorhergehenden Ansprüche, die vorgesehen ist, in die Aufnahmeraum (104) der Vorrichtung zur thermischen Behandlung eingesetzt zu werden, und ein externes Behandlungsmodul (304) umfasst, das vorgesehen ist, außerhalb der thermischen Behandlungsvorrichtung zu verbleiben. 45 50
9. System zur thermischen Validierung nach Anspruch 8, bei dem die Einrichtung (302) zur thermischen Validierung und das externe Modul (304) untereinander durch eine Bahn (306) zum Austausch von Informationen verbunden sind, die vorgesehen ist, zwischen einem Deckel (108) in geschlossener Stellung und einem Körper (102) der Vorrichtung zur thermischen Behandlung (100) hindurchzugehen. 5
10. Anordnung einer Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung von biologischen Proben und einer Einrichtung (302) zur thermischen Validierung dieser Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 7. 10
11. Anordnung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung ein Thermocycler ist. 15
12. Anordnung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung zur thermischen Behandlung ein Inkubator ist. 20
13. Verfahren zur Herstellung einer Einrichtung (302) zur thermischen Validierung nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 7 einer Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung, die zum Aufheizen und Abkühlen von in einer Mikrotiterplatte (106) aufgenommenen biologischen Proben vorgesehen ist, wobei die Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung einen Körper (102), der einen zur Aufnahme einer Mikrotiterplatte (106) vorgesehenen Raum begrenzt, und einen Deckel (108), der an dem Körper (102) befestigt ist und vorgesehen ist, den Raum (104) abzuschließen, umfasst, wobei die Einrichtung zur thermischen Validierung vorgesehen ist, in den Raum (104) der Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung eingesetzt zu werden, **dadurch gekennzeichnet, dass** es umfasst: 25 30 35
- Bereitstellen einer Mikrotiterplatte (308), die an die Vorrichtung (100) zur thermischen Behandlung angepasst ist und umfasst:
 - + eine Hauptwand (310), und
 - + eine Mehrzahl von Schalen (310) aus Kunststoff, die von der Hauptwand (310) abgestützt sind und eine Mehrzahl von Vertiefungen (314) zur Aufnahme von biologischen Proben begrenzen, die zu einer oberen Fläche (312) der Hauptwand (310) münden,
 - Befestigen mindestens eines Temperaturfühlers (334) an einer Abdeckung (318),
 - Befestigen der Abdeckung (318) an der oberen Fläche (312) der Hauptwand, um jeden Temperaturfühler (334) in einer jeweiligen Vertiefung (314) anzuordnen und um mindestens jede dieser Vertiefungen (314) zu verschließen.
14. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 13, außer-

dem **dadurch gekennzeichnet, dass** es vor dem Befestigen der Abdeckung (318) umfasst:

- Auffüllen jeder zur Aufnahme eines Temperaturfühlers (334) vorgesehenen Vertiefung (314) mit einem thermischen Material, das eine Temperaturreaktion mit etwa 5% Abweichung identisch zu der des Wassers zumindest für Heizgeschwindigkeiten zwischen 3°C pro Sekunde und 5°C pro Sekunde aufweist.

15. Verfahren zur Herstellung nach Anspruch 14, außerdem **dadurch gekennzeichnet, dass** das thermische Material ein thermisches Fett (332) ist.

Claims

1. A thermal validation apparatus (302) of a device (100) for the thermal processing of biological samples, the thermal processing device comprising a body (102) delimiting a space (104) intended to receive a microplate (106), and a lid (108) attached to the body (102) and intended to close the space (104), the thermal validation apparatus (302) being intended to be introduced in the space (104) of the thermal processing device and comprising:

- a microplate (308) comprising:

- a main wall (310), and
- a plurality of sleeves (316) made from plastic, each sleeve (316) delimiting a sink (314) and being intended to be inserted into a respective cavity (120) of the thermal processing device (100), intended to heat or cool biological samples, and

- a respective temperature probe (334) placed at least in one of the sinks (314), and
- a cover (318) fastened on the upper face (312) of the main wall (310) and closing at least each sink (314) in which a temperature probe (334) is placed, each temperature probe (334) being fastened to the cover (318).

2. The apparatus (302) according to claim 1, also **characterized in that** each sleeve (316) is made from polypropylene.

3. The apparatus (302) according to claim 1 or 2, also **characterized in that** each sleeve (316) is intended to withstand repeated temperature variations between 20°C and 100°C, preferably between 20°C and 120°C.

4. The apparatus (302) according to claims 1 to 3, also **characterized in that** each sleeve (316) has a thick-

ness smaller than 0.7 mm, preferably smaller than 0.5 mm.

5. The apparatus (302) according to claims 1 to 4, also **characterized in that** the apparatus comprises a thermal material filling each sink, in which the temperature probe (334) bathes, and **in that** the thermal material has a temperature response identical to that of water to within 5%, at least for heating speeds between 30°C per second and 50°C per second.

6. The apparatus according to claim 5, also **characterized in that** the thermal material is a thermal fat (332).

7. The apparatus (302) according to any one of the preceding claims, further **characterized in that** it comprises an upper outer surface (322), separated from the main wall (310) by a distance smaller than 8 mm, preferably smaller than 4 mm.

8. Thermal validation system of a thermal processing device, the thermal validation system comprising a thermal validation apparatus according to any one of the preceding claims, intended to be introduced in the receiving space (104) of the thermal processing device, and an external processing module (304), intended to remain outside the thermal processing device.

9. Thermal validation system according to claim 8, wherein the thermal validation apparatus (302) and the external module (304) are connected to each other by an information exchange layer (306), intended to pass between a lid (108) in the closed position and the body (102) of the thermal processing device.

10. An assembly of a thermal processing device (100) for biological samples and a thermal validation apparatus (302) for this thermal processing device (100) according to any one of claims 1 to 7.

11. The assembly according to claim 10, **characterized in that** the thermal processing apparatus (100) is a thermal cyclor.

12. The assembly according to claim 10, **characterized in that** the thermal processing apparatus is an incubator.

13. A method of making a thermal validation apparatus (302) according to any one of claims 1 - 7 of a thermal processing device (100) intended to heat or cool biological samples contained in a microplate (106), the thermal processing device comprising a body (102) delimiting a space (104) intended to receive a microplate (106), and a lid (108) attached to the body (102) and intended to close the space (104), the thermal

validation apparatus (302) being intended to be introduced in the space (104) of the thermal processing device, **characterized in that** it comprises:

- the obtainment of a microplate (308) adapted to the thermal processing device (100), and comprising:

+ a main wall (310), and
+ a plurality of sleeves (310) made from plastic supported by the main wall (310) and delimiting a plurality of sinks (314) for receiving biological samples emerging on an upper face (312) of the main wall (310),

- the fastening of at least one temperature probe (334) on a cover (318),
- the fastening of the cover (318) on the upper face (312) of the main wall in order to place each temperature probe (334) in a respective sink (314), and so as to close at least each of these sinks (314).

14. The manufacturing method according to claim 13, also **characterized in that** it comprises, before fastening of the cover (318):

- the filling of each sink (314) intended to receive a temperature probe (334) with a thermal material having a temperature response identical to that of water to within 5%, at least for heating speeds between 3°C per second and 5°C per second.

15. The manufacturing method according to claim 14, further **characterized in that** the thermal material is a thermal fat (332).

40

45

50

55

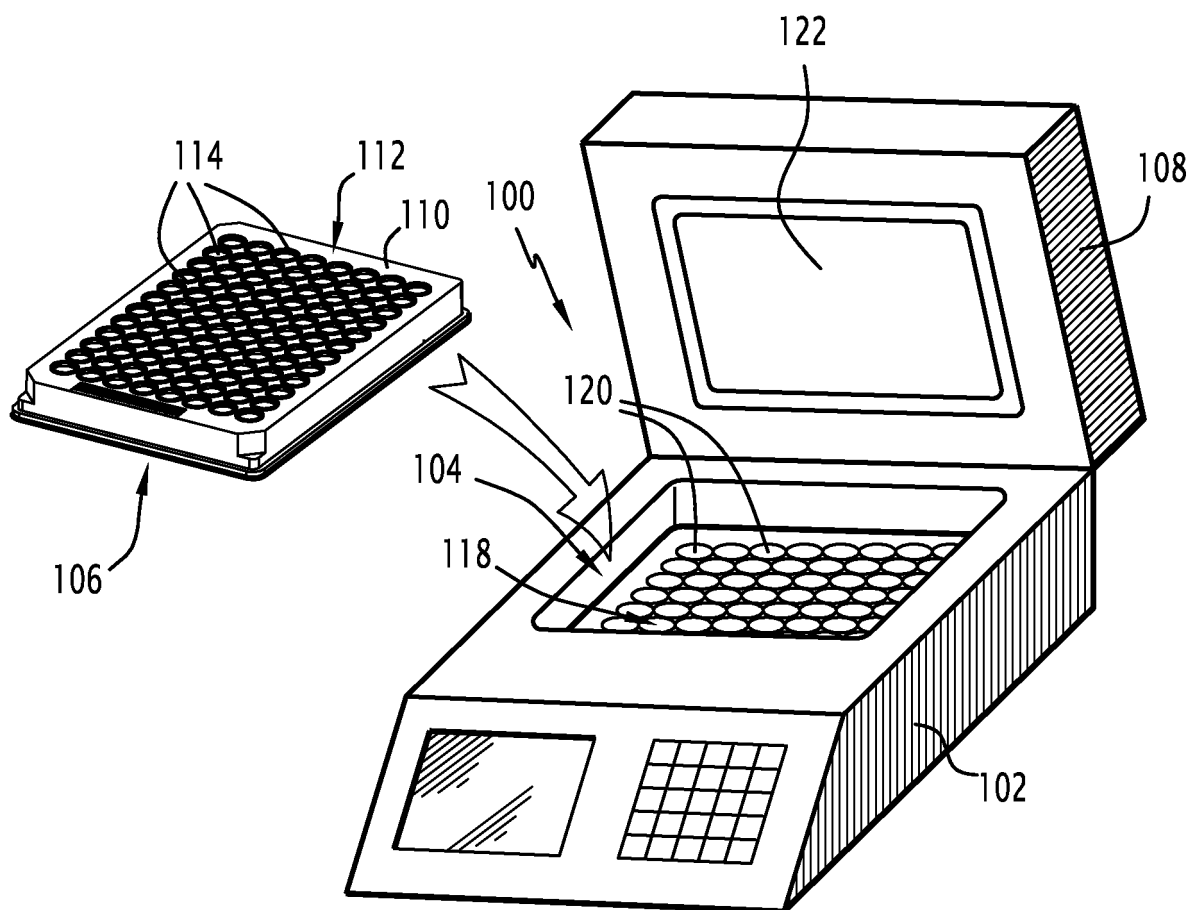
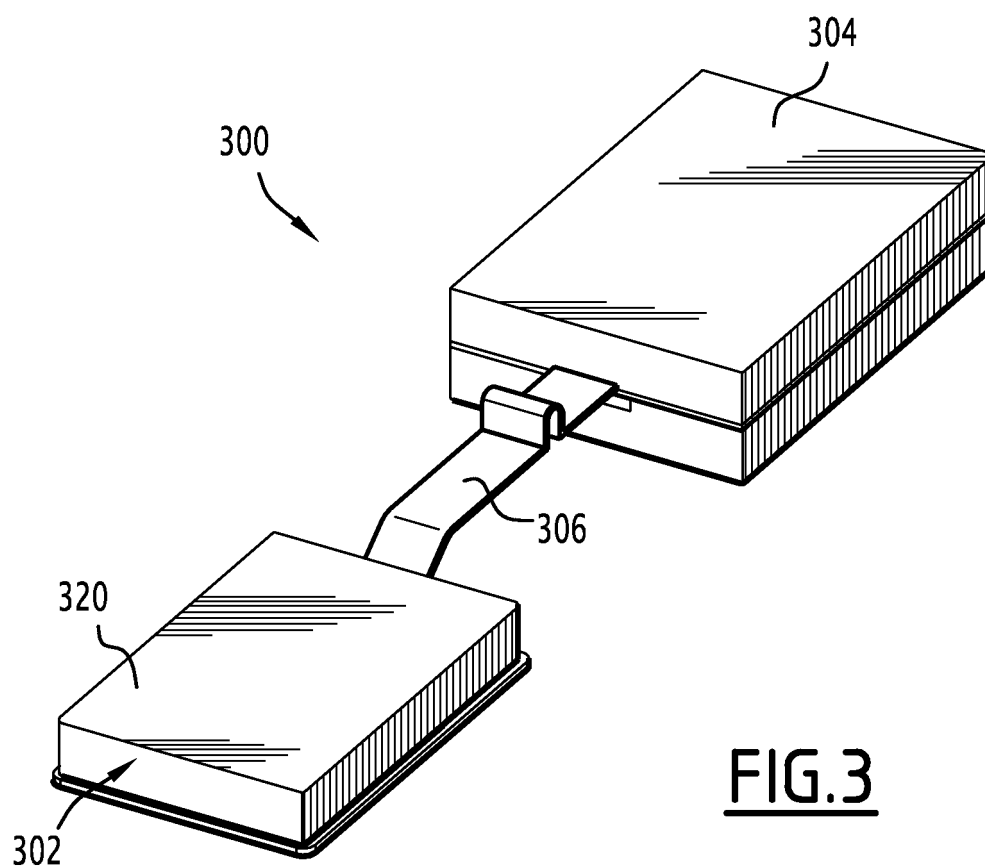
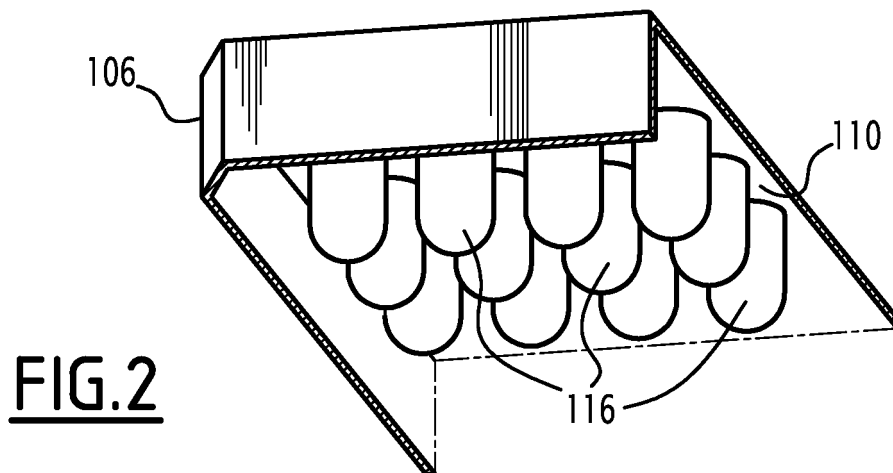


FIG.1



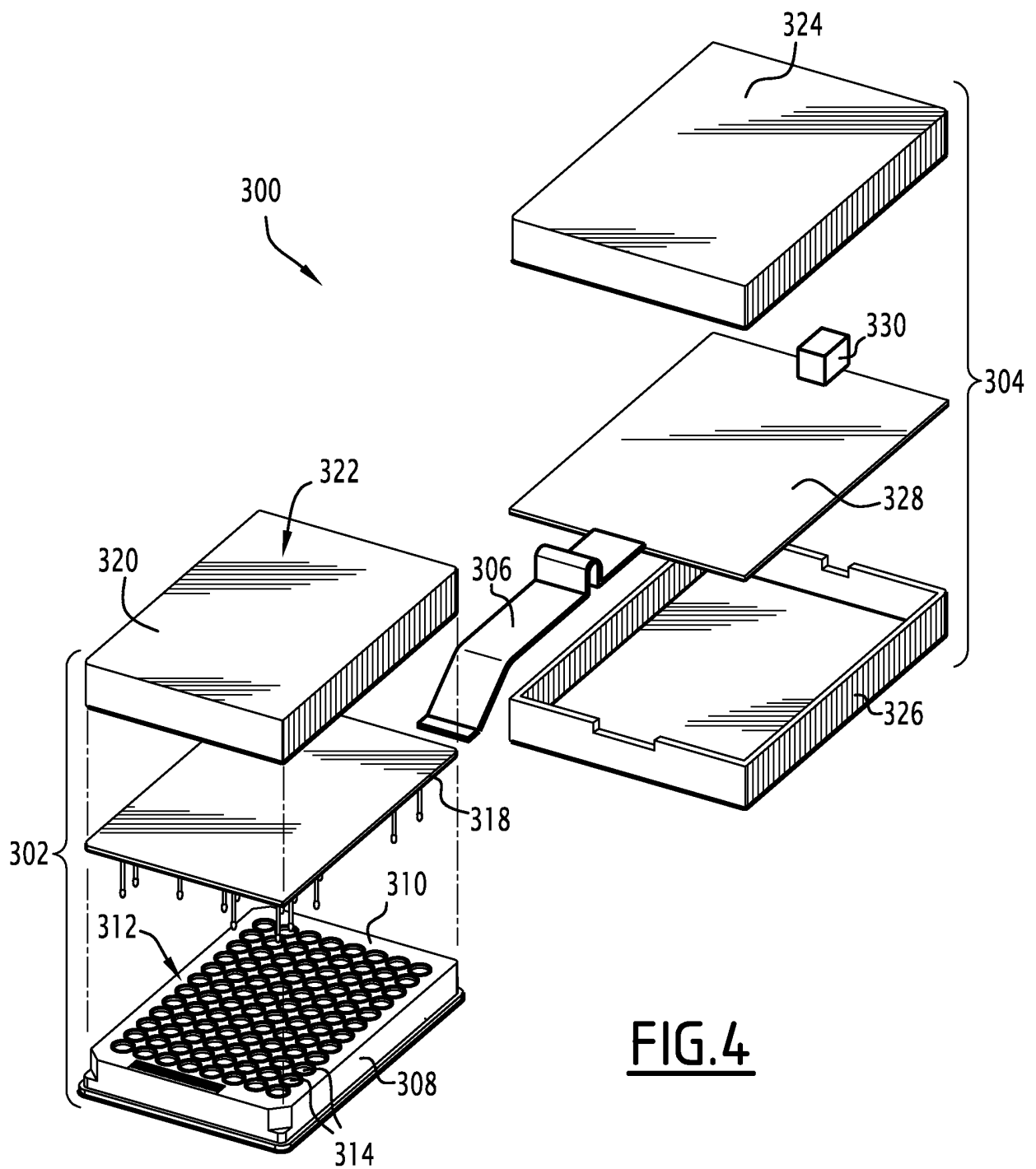


FIG.4

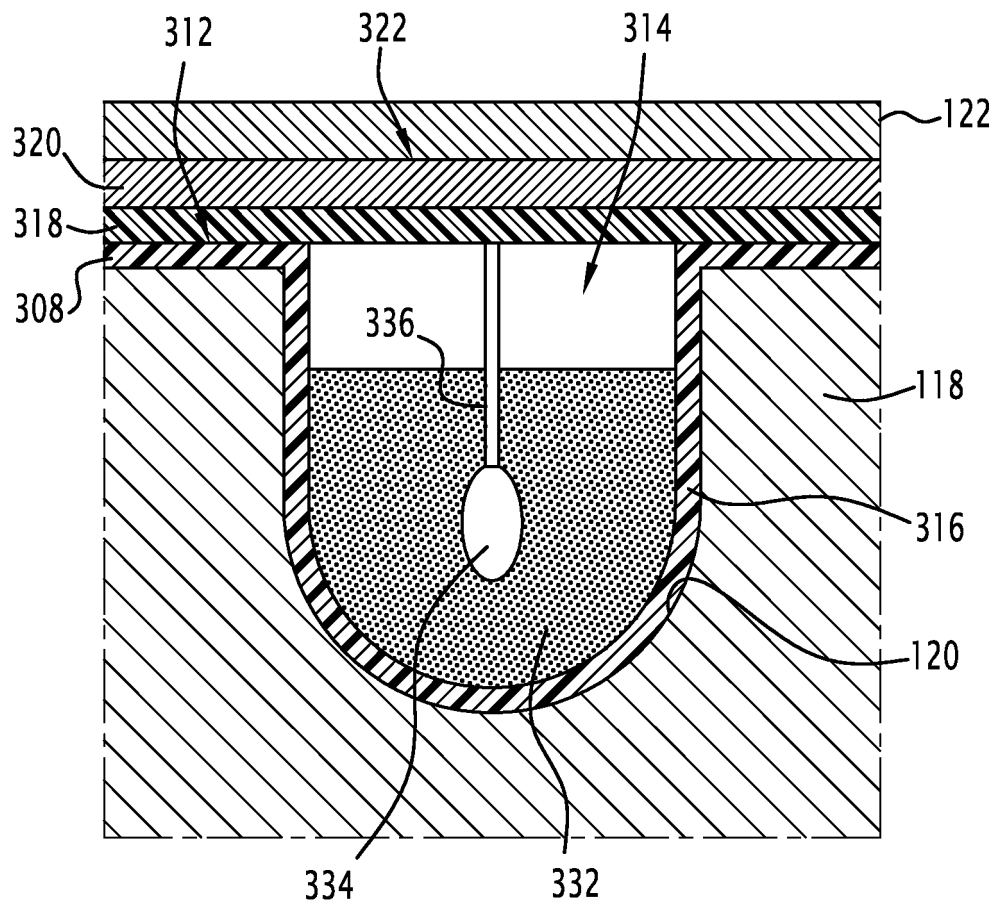
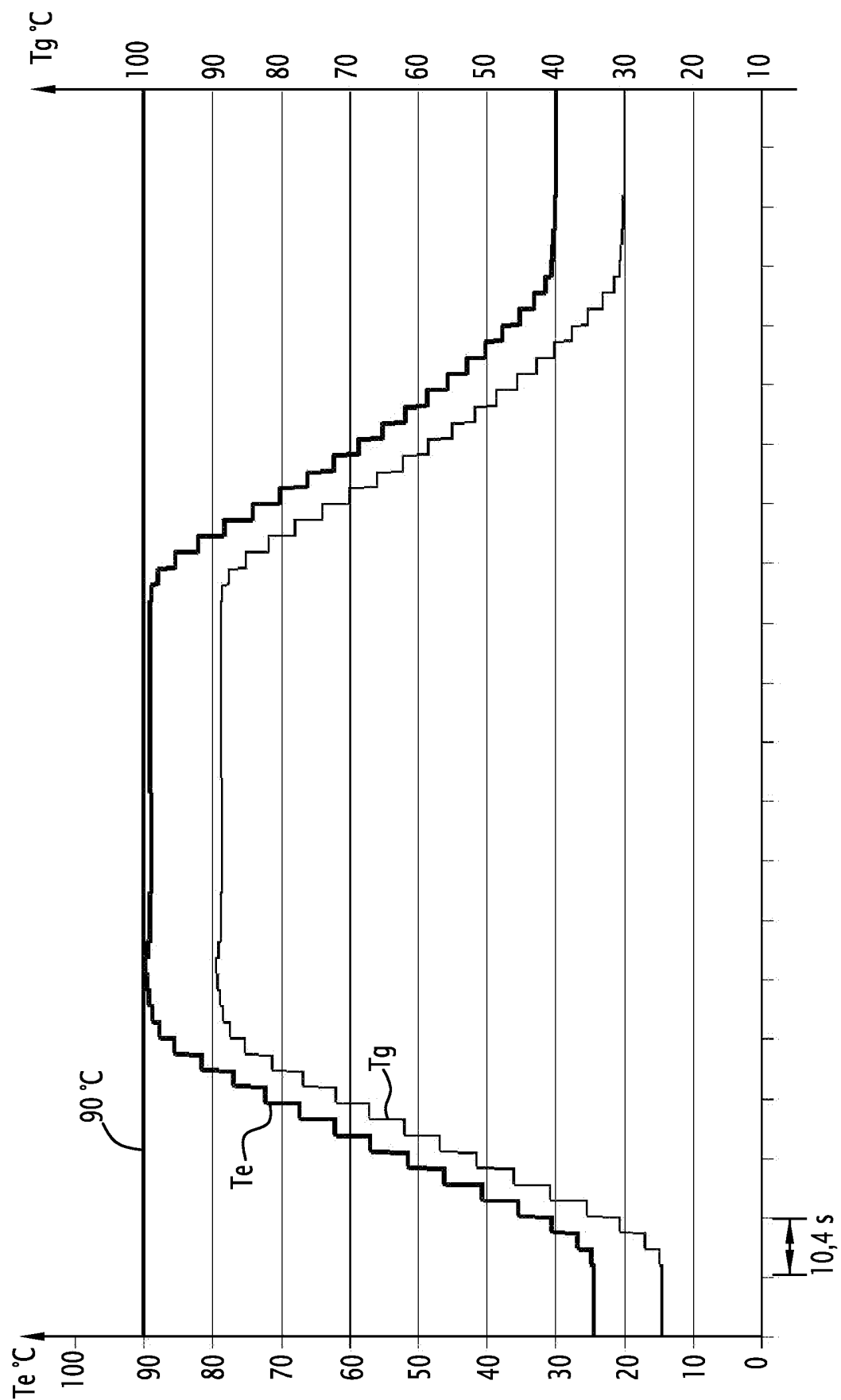


FIG.5

FIG.6