

39334 Bozza SM

RIASSUNTO

Una forma di attuazione della presente invenzione riguarda un dispositivo termoregolatore (225) per un sistema di microperfusione (100), il quale comprende almeno un elemento Peltier (235) ed una piastra di supporto (255) in materiale termicamente conduttore, la quale è posta in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier (235) e presenta un alloggiamento (270, 275, 280) per un tubo di convogliamento (265) di un fluido da erogare.

10 [fig. 13]

DESCRIZIONE

del Brevetto Italiano per Invenzione Industriale dal titolo:

**"DISPOSITIVO TERMOREGOLATORE PER UN SISTEMA DI
MICROPERFUSIONE"**

5 a nome

- **LEALI Francesco** residente a **Modena (MO)**

- **PINI Fabio** residente a **Scandiano (RE)**

- **VELLANI Vittorio** residente a **Carpi (MO)**

10 * * * * *

La presente invenzione riguarda in generale un sistema di microperfusione e, più specificatamente, un dispositivo termoregolatore atto a condizionare la temperatura di una soluzione fisiologica (acquosa) attraverso il suddetto sistema di microperfusione.

Come è noto, il termine microperfusione indica generalmente l'irrorazione di un tessuto organico con una soluzione fisiologica contenete determinate sostanze chimiche, tipicamente nell'ambito di una attività sperimentale. Una delle attività sperimentali nelle quali si utilizza un sistema di microperfusione è ad esempio il cosiddetto *Calcium Imaging*, che consiste nel misurare la variazione della concentrazione di calcio in una coltura di cellule a seguito della loro perfusione con specifiche sostanze, ad esempio farmaci, al fine di valutare se queste sostanze

inducano risposte. Il calcio è infatti un messaggero cellulare universale, coinvolto nella regolazione specifica e selettiva di molti processi cellulari, come la contrazione muscolare, la fecondazione, la trasmissione sinaptica, la
5 divisione e la differenziazione cellulare. Il livello di calcio aumenta durante la stimolazione, torna al livello di riposo una volta che viene eliminato lo stimolo. Lo studio delle variazioni di calcio è dunque importante perché esso dà un segnale biologico.

10 Durante questi esperimenti di *Calcium Imaging*, le cellule vengono poste su un vetrino e visualizzate mediante un microscopio a fluorescenza, il quale tramite una telecamera rileva le immagini del preparato osservato tramite il microscopio e le trasferisce ad un computer. Una volta
15 completato il set-up dell'esperimento, le cellule vengono esposte alle soluzioni contenenti le sostanze da testare. Durante gli esperimenti si studiano soluzioni di diversa composizione con diversi tempi e sequenze di stimolazione. E' opportuno infatti sottolineare che ad ogni sostanza è
20 normalmente associato un tempo di perfusione diverso, ed e' inoltre importante l'ordine temporale con cui le stimolazioni sono eseguite.

Per eseguire queste attività, il sistema di microperfusioni comprende di norma una pluralità di serbatoi, ciascuno dei
25 quali contiene una delle sostanze da applicare sulle

cellule. Ad ogni serbatoio è associata una valvola, tipicamente una elettrovalvola, atta a consentire o impedire la fuoriuscita della relativa soluzione. Dalla mandata di ciascuna valvola parte un tubo di convogliamento, tipicamente un tubo flessibile di dimensioni capillari, 5 dalla cui estremità libera la soluzione viene erogata sulle cellule. Lungo ciascun capillare possono essere eventualmente previsti dei mezzi meccanici in grado di regolare la portata della soluzione in uscita. Normalmente, 10 le estremità libere di tutti questi capillari vengono disposti complanari e paralleli l'uno a fianco dell'altro, e vengono resi solidali tra loro in modo da definire sostanzialmente un unico dispositivo iniettore. Questo dispositivo iniettore viene associato ad un 15 micromanipolatore, ossia ad uno strumento meccanico, che può essere ad azionamento manuale, idraulico o elettrico, il quale permette di posizionare il dispositivo iniettore in modo estremamente preciso nello spazio, in corrispondenza di regioni di interesse del preparato biologico. In questo 20 modo, durante il set-up del sistema, il dispositivo iniettore viene posizionato in corrispondenza delle cellule, facendo in modo che le estremità libere dei capillari arrivino parallelamente in prossimità del vetrino ma senza toccarlo. Questo movimento può essere controllato con il 25 microscopio e regolato in modo manuale, ad esempio mediante

manopole che attuano lo spostamento del dispositivo iniettore rispettivamente lungo due assi orizzontali e lungo l'asse verticale. Una volta completato il set-up, le soluzioni vengono iniettate sulle cellule una alla volta, 5 mediante l'apertura delle rispettive elettrovalvole. Poiché le estremità dei capillari sono tra loro affiancate, dopo ogni fase di perfusione, il dispositivo iniettore deve essere spostato in modo da allineare correttamente il punto di uscita della soluzione successiva alle cellule sul 10 vetrino. Questo micro-spostamento è generalmente attuato da un sistema di movimentazione automatico, il quale può essere asservito ad un piccolo motore elettrico collegato ad un controller del sistema.

In alcuni esperimenti, può essere necessario che una delle 15 soluzioni da testare venga applicata alla coltura cellulare ad una determinata temperatura, ad esempio per verificare la diversa reazione delle cellule al caldo e al freddo. Questa necessità richiede che il sistema di microperfusione sia equipaggiato con almeno un dispositivo di termoregolazione, 20 il quale sia in grado di raffreddare o riscaldare detta soluzione a seconda delle necessità. Comunemente, questo dispositivo termoregolatore comprende una serpentina che viene collegata in serie con il capillare associato alla soluzione da termoregolare. La serpentina è posta in 25 relazione di scambio termico con un elemento Peltier, ad

esempio a diretto contatto con quest'ultimo, il quale è in grado di agire come una pompa di calore che riscalda la serpentina o alternativamente la raffredda, condizionando di conseguenza la temperatura della soluzione che fluisce al suo interno. L'elemento Peltier è normalmente gestito dal controller del sistema, sulla base dei segnali provenienti da uno o più sensori di temperatura, ad esempio termocopie, che vengono posizionati in corrispondenza del dispositivo iniettore e/o in corrispondenza della serpentina, al fine di monitorare costantemente la temperatura della soluzione. In questo modo, ad esempio mediante un opportuno sistema di controllo in retroazione, il controller è vantaggiosamente in grado di regolare l'alimentazione elettrica dell'elemento Peltier in modo da ottenere una prefissata temperatura di target per la soluzione. Allo stesso modo, il controller è anche in grado di modificare la temperatura della soluzione seguendo precise funzioni di variazione (rampe) preimpostate.

Un inconveniente di questo dispositivo di termoregolazione è tuttavia nel fatto che la serpentina può essere "sporcata" ovvero contaminata in maniera irreversibile dalla soluzione che la attraversa. Pertanto, prima di poter utilizzare il dispositivo con un'altra soluzione, è generalmente necessario rimuovere la serpentina e procedere ad un lavaggio, all'esterilizzazione ed eventualmente alla

sostituzione della stessa. Queste operazioni richiedono naturalmente un tempo non trascurabile che rallenta gli esperimenti e che rende il dispositivo termoregolatore globalmente poco versatile.

5 Un altro inconveniente dei dispositivi termoregolatori noti consiste poi nel fatto che, trattandosi per lo più di attrezzature sperimentali realizzate alla meglio con parti commerciali, non sempre possono adottare o implementare soluzioni razionali per la loro integrazione con il sistema
10 di microperfusione, sia dal punto di vista meccanico rispetto al micromanipolatore, sia dal punto di vista elettrico per quanto riguarda le connessioni elettriche dei sensori di temperatura e dell'elemento Peltier con il controller elettronico di gestione, rendendo perciò il loro
15 utilizzo talvolta piuttosto scomodo e laborioso.

Alla luce di queste considerazioni, uno scopo della presente invenzione è perciò quello di risolvere o quantomeno ridurre significativamente i menzionati inconvenienti, rendendo disponibile un dispositivo di condizionamento termico per
20 sistemi di microperfusione il cui utilizzo risulti più semplice e razionale rispetto ai dispositivi attualmente impiegati. Un altro scopo è quello di raggiungere il menzionato obiettivo nell'ambito di una soluzione semplice, razionale e dal costo il più possibile contenuto.

25 Tali ed altri scopi sono raggiunti dalle caratteristiche

dell'invenzione come riportate nelle rivendicazioni indipendenti. Le rivendicazioni dipendenti delineano aspetti preferiti e/o particolarmente vantaggiosi dell'invenzione.

Entrando nel dettaglio, una forma di attuazione della presente invenzione rende disponibile un dispositivo termoregolatore per un sistema di microperfusione, il quale comprende almeno un elemento Peltier ed una piastra di supporto in materiale termicamente conduttore, la quale è posta in relazione di scambio termico (ad esempio a diretto
5 contatto) con l'elemento Peltier e presenta un alloggiamento per un tubo di convogliamento di una soluzione da erogare.

Grazie a questa soluzione, il tubo di convogliamento (capillare) che trasporta la sostanza da termoregolare viene semplicemente alloggiato all'interno della sede ricavata
15 nella piastra di supporto, cosicché l'elemento Peltier, riscaldando o raffreddando la piastra di supporto, può indirettamente regolare anche la temperatura della sostanza. La continuità della diffusione termica viene ottenuta tramite una pasta termoconduttiva. Vantaggiosamente, il
20 dispositivo termoregolatore non entra quindi mai in contatto con la sostanza da trattare, che rimane confinata all'interno del rispettivo condotto di convogliamento, e può essere efficacemente riutilizzato per trattare molteplici sostanze differenti, semplicemente sostituendo il tubo di
25 convogliamento alloggiato nella sede della piastra di

supporto, in modo rapido e senza interventi di pulizia o sterilizzazione.

Secondo un aspetto dell'invenzione, l'alloggiamento per il tubo di convogliamento può essere definito da una incavatura
5 ricavata su una delle facce piane della piastra di supporto. Questo aspetto dell'invenzione ha il vantaggio di semplificare la realizzazione della piastra di supporto nonché di permettere una rapida sostituzione del tubo di convogliamento.

10 Secondo un altro aspetto dell'invenzione, la forma in pianta di detta incavatura può essere sagomata in modo da definire almeno un primo canale a serpentina che collega una prima ed una seconda asola laterale, le quali sono ricavate sul bordo della piastra di supporto.

15 La forma a serpentina ha il vantaggio di aumentare efficacemente la lunghezza del tratto del tubo di convogliamento che scambia calore con la piastra di supporto del dispositivo, rendendo più efficace il riscaldamento o il raffreddamento della sostanza che scorre al suo interno.

20 Un altro aspetto dell'invenzione prevede che la forma in pianta di detta incavatura possa essere sagomata in modo da definire un secondo canale a serpentina che collega una terza ed una quarta asola laterale, le quali sono anch'esse ricavate sul bordo della piastra di supporto.

25 Questa soluzione permette di alloggiare il tubo di

convogliamento in modi differenti all'interno della piastra di supporto, consentendo vantaggiosamente una maggiore libertà di posizionamento del dispositivo termoregolatore nel sistema di microperfusione.

5 Secondo un altro aspetto dell'invenzione, detta incavatura può comprendere almeno tre solchi longitudinali ed almeno due solchi trasversali atti a collegare tra loro detti solchi longitudinali, in cui detti solchi longitudinali comprendono almeno un solco che si sviluppa tra la prima e
10 la quarta asola laterale, un solco intermedio ed un solco che si sviluppa tra la terza e la seconda asola laterale.

Questo aspetto dell'invenzione fornisce una semplice ed efficace soluzione costruttiva per poter ottenere i due percorsi a serpentina all'interno della piastra di supporto.

15 Secondo un altro aspetto dell'invenzione, il dispositivo termoregolatore può comprendere almeno un primo sensore di temperatura applicato alla piastra di supporto.

Questo aspetto dell'invenzione fornisce una valida ed efficace soluzione integrata per misurare la temperatura
20 della sostanza che transita attraverso il dispositivo termoregolatore.

In particolare, detto primo sensore di temperatura può essere posto in un alloggiamento situato al centro della piastra di supporto separato dall'alloggiamento per il tubo
25 di convogliamento.

In questo modo, il sensore di temperatura può rimanere sempre associato alla piastra di supporto, senza interferire con la eventuale sostituzione del tubo di convogliamento.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione, il dispositivo
5 termoregolatore può comprendere anche un secondo sensore di temperatura atto ad essere applicato ad una testina di perfusione del fluido.

Questo secondo sensore di temperatura ha il vantaggio di consentire la misura della temperatura della sostanza,
10 proprio in prossimità del punto in cui viene erogata sulle cellule, rendendo possibile una più precisa ed efficace regolazione della stessa.

Un altro aspetto dell'invenzione prevede che il dispositivo termoregolatore possa comprendere connettori elettrici per
15 l'alimentazione dell'elemento Peltier e/o di uno o più dei sensori temperatura.

Grazie a questa soluzione, tutte le componenti elettriche/elettroniche del dispositivo termoregolatore possono essere scollegate e ricollegate al controller del
20 sistema in modo molto semplice e rapido.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione, il dispositivo termoregolatore può comprendere un dissipatore di calore (ad esempio uno scambiatore di calore a liquido) posto in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier.

25 Questo dissipatore di calore ha il vantaggio di migliorare

l'efficienza dell'elemento Peltier, consentendo una più efficiente e puntuale regolazione della temperatura della sostanza da trattare.

Un altro aspetto dell'invenzione prevede che il dispositivo
5 termoregolatore possa comprendere un guscio esterno di contenimento, preferibilmente in materiale termicamente isolante.

Questo guscio può contenere tutte le componenti del dispositivo termoregolatore, rendendolo un apparato di per
10 sé autonomo che può essere integrato facilmente nel sistema di perfusione.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno evidenti dalla lettura della descrizione
15 seguente fornita a titolo esemplificativo e non limitativo, con l'ausilio delle figure illustrate nelle tavole allegate.

La figura 1 è una vista isometrica di un sistema di microperfusione secondo una forma di attuazione della presente invenzione.

La figura 2 è una vista isometrica ed ingrandita del gruppo
20 operativo appartenente al sistema di microperfusione di figura 1.

La figura 3 è una vista isometrica della testina di perfusione appartenente al gruppo operativo di figura 2.

La figura 4 è una vista dall'alto della testina di figura 3.

25 Le figure 5 e 6 sono le due viste laterali della testina di

figura 3.

La figura 7 è una vista dal basso della testina di figura 3. Le figure 8 e 9 sono rispettivamente una vista frontale e posteriore della testina di figura 3.

5 La figura 10 è la sezione X-X di figura 9.

La figura 11 è una vista dall'alto di un dispositivo termoregolatore appartenente al gruppo operativo di figura 2.

La figura 12 è la sezione XII-XII di figura 11.

10 La figura 13 è una vista isometrica ed esplosa del dispositivo termoregolatore di figura 11.

La figura 14 è una vista isometrica di una piastra di supporto appartenente al dispositivo termoregolatore di figura 11.

15 La figura 15 è una vista dall'alto della piastra di supporto di figura 14.

In figura 1 si rileva un sistema di microperfusione 100, il quale comprende un microscopio a fluorescenza 105 di tipo commerciale atto a visualizzare un vetrino 110 su cui è posta una coltura di cellule, ad esempio una coltura di 20 cellule neuronali. Il microscopio a fluorescenza 105 può essere equipaggiato con una telecamera che rileva le immagini dal microscopio e le trasferisce ad un computer di elaborazione (non illustrato).

25 Il sistema di microperfusione 100 comprende inoltre un gruppo operativo 115, il quale è portato da un

micromanipolatore 120 di tipo commerciale. Il micromanipolatore 120 è atto consentire spostamenti calibrati del gruppo operativo 115 in direzione verticale ed almeno in due direzioni nel piano orizzontale. Nell'esempio 5 illustrato, il micromanipolatore 120 è di tipo manuale e gli spostamenti del gruppo operativo 115 sono azionati mediante altrettante manopole 125.

Come illustrato in figura 2, il gruppo operativo 115 comprende un involucro esterno 130, il quale è provvisto di 10 un'asola lineare 135 da cui fuoriesce a sbalzo un albero di supporto 140. Il gruppo operativo 115 è montato sul micromanipolatore 120 in modo che l'asola lineare 135 risulti sostanzialmente orizzontale, con l'albero di supporto 140 inclinato dall'alto verso il basso. All'interno 15 dell'involucro 130, l'albero di supporto 140 è fissato ad un carrello scorrevole che, azionato da un motore elettrico tramite un opportuno sistema di trasmissione, si muove in direzione parallela all'asola lineare 135. In questo modo, l'albero di supporto 140 è in grado di scorrere avanti e 20 indietro all'interno dell'asola lineare 135, muovendosi in direzione orizzontale e mantenendosi sempre parallelo a se stesso. Il motore elettrico di azionamento è comandato da un sistema elettronico 145 (v. figura 1), il quale controlla e gestisce la posizione dell'albero di supporto 140 sulla base 25 dei segnali elettrici provenienti da uno o più encoder

associati ad sistema di trasmissione. La connessione di questi encoder e del motore elettrico con il sistema elettronico 145 avviene attraverso un apposito connettore elettrico 150 associato al gruppo operativo 115.

5 Il gruppo operativo 115 comprende inoltre una testina di perfusione 155, la quale è fissata all'estremità libera dell'albero di supporto 140 per essere portata in prossimità della coltura cellulare che si trova sul vetrino 110. In particolare, la testina di perfusione 155 è fissata
10 all'albero di supporto 140 tramite un braccetto intermedio 160. Il braccetto intermedio 160 presenta una prima porzione 165 di forma cilindrica atta ad infilarsi sull'albero di supporto 140, dove viene fissata ad esempio mediante un grano filettato, ed una seconda porzione 170 sagomata a
15 forcella che termina con una griffa 175 definente una slot a sezione sostanzialmente rettangolare atta a sostenere la testina di perfusione 155. Come illustrato nelle figure da 3 a 10, la testina di perfusione 155 è realizzata da un corpo monolitico di forma complessa, il quale può essere ottenuto
20 ad esempio mediante un procedimento di prototipazione rapida (*rapid prototyping*). In particolare, la testina di perfusione 155 comprende una porzione anteriore 180 di forma sostanzialmente piatta che sporge a sbalzo da una flangia intermedia 185 sostanzialmente rettangolare. In posizione
25 contrapposta alla flangia intermedia 185, la porzione

anteriore 180 presenta un bordo frontale 190, il quale definisce un piano inclinato che forma uno spigolo ad angolo acuto con la superficie inferiore della testina di perfusione 155. La larghezza del bordo frontale 190 può essere di circa 7 mm, mentre il suo spessore può essere di circa 2 mm. L'inclinazione del bordo frontale 190 può essere nell'intorno di 45°. In corrispondenza di un suo tratto intermedio, la porzione anteriore 180 presenta due raccordi cilindrici 195 che sporgono a sbalzo da parti opposte della testina di perfusione 155, i quali hanno assi complanari e reciprocamente convergenti verso il bordo frontale 190. Ciascuno di questi raccordi cilindrici 195 è sostanzialmente allineato con un rispettivo foro 200, il quale è ricavato in modo passante nella retrostante flangia intermedia 185. Questi due fori passanti 200 sono lateralmente contenuti tra due alette di collegamento 205, parallele e reciprocamente distanziate, le quali sporgono a sbalzo dalla flangia intermedia 185, sviluppandosi sostanzialmente complanari alla porzione anteriore 180 ma dalla parte opposta. Queste due alette di collegamento 205 sono atte ad infilarsi a misura nella slot definita dalla griffa 175 del supporto intermedio 160, dove possono essere fissate mediante rispettivi pernetti ad interferenza. In alternativa ai pernetti, le alette di collegamento 205 potrebbero essere flessibili e presentare un dentello atto a realizzare un

accoppiamento di aggancio a scatto con la griffa 175. Nello spazio compreso tra i fori passanti 200, la testina di perfusione 155 comprende infine una schiera di ulteriori raccordi cilindrici 195 che sporgono a sbalzo dalla flangia intermedia 185, dalla stessa parte delle alette di collegamento 205, reciprocamente paralleli, complanari ed equidistanti. Nell'esempio illustrato, i raccordi cilindrici 195 della schiera sono quattro, ma il loro numero potrebbe variare in base alle necessità.

10 Come illustrato in figura 10, all'interno della testina di perfusione 155 sono ricavati molteplici condotti di erogazione 210, reciprocamente indipendenti e separati, ciascuno dei quali è atto a porre in comunicazione un rispettivo raccordo cilindrico 195 con una rispettiva luce di uscita 215. Le luci di uscita 215 sono tutte disposte tra loro complanari, adiacenti e allineate lungo il bordo frontale inclinato 190 della testina di perfusione 155. Come visibile in figura 8, la sezione trasversale dei condotti di erogazione 215 in corrispondenza delle luci di uscita 215 è rettangolare, nella fattispecie quadrata. Tra ciascuna coppia di luci di uscita 215 adiacenti, la testina di perfusione 155 presenta inoltre un intaglio 220 ricavato in corrispondenza dello spigolo formato tra il bordo frontale 190 e la superficie inferiore. Questi intagli 220 permettono di mantenere il flusso efferente da ciascuna luce di uscita

215 confinato in una zona precisa e di tipo laminare.

Come si può apprezzare nelle figure 4, 7 e 10, la testina di perfusione 155 descritta in questo esempio presenta globalmente una forma simmetrica rispetto ad un piano di simmetria ortogonale alla superficie del bordo frontale 190 e passante per la mezzeria dello stesso. Anche i condotti di erogazione 210, i raccordi cilindrici 195, le luci di uscita 215 e gli intagli 220 risultano conformati e disposti simmetricamente rispetto detto piano di simmetria.

10 Ciascun raccordo cilindrico 195 della testina di perfusione 155 è atto ad essere innestato all'estremità di un tubo di convogliamento (non illustrato), tipicamente un tubo flessibile di dimensioni millimetriche realizzato ad esempio in silicone. Mediante il rispettivo tubo di convogliamento, 15 ogni raccordo cilindrico 195 può essere collegato con un rispettivo serbatoio (non illustrato) contenente una specifica sostanza da irrorare sulle cellule, tipicamente una soluzione contenente un farmaco o semplice acqua per il lavaggio. Questi serbatoi sono generalmente collocati più in 20 alto rispetto alla testina di erogazione 155, in modo tale che le sostanze possano defluire per semplice forza di gravità. Ad ogni serbatoio può essere associata una valvola, tipicamente una elettrovalvola, atta a consentire o impedire la fuoriuscita della relativa sostanza. Quando 25 l'elettrovalvola è aperta, la portata della sostanza in

uscita può essere regolata mediante opportuni mezzi meccanici posti in posizione intermedia lungo il condotto di convogliamento. Ad esempio, ciascun tubo di convogliamento può essere fatto passare all'interno di un anello al quale è
5 avvitato un grano filettato ad asse trasversale. Avvitando il grano filettato, il tubo di convogliamento viene stretto e compresso all'interno dell'anello, riducendo la sezione di passaggio e quindi la portata. Allentando il grano filettato, il tubo di convogliamento viene progressivamente
10 liberato, aumentando il flusso della sostanza in uscita.

Come illustrato in figura 2, uno dei condotti di convogliamento, ad esempio quello indicato con 265, è destinato ad innestarsi ad uno dei raccordi cilindrici 195 posti nella porzione anteriore 180 della testina di erogazione 155, passando attraverso il relativo foro 200. Questo condotto di convogliamento 265 può essere associato ad un dispositivo termoregolatore 225 che è direttamente associato al gruppo operativo 115. In particolare, il dispositivo termoregolatore 225 è fissato al gruppo
20 operativo 115 mediante una staffa di supporto 227 che lo pone a fianco ed in posizione leggermente arretrata rispetto alla testina di perfusione 155. Questo dispositivo termoregolatore 225 è in grado di raffreddare e riscaldare la sostanza che fluisce nel condotto di convogliamento 265,
25 in modo tale che essa venga applicata sulle cellule ad una

temperatura prefissata, ad esempio per verificare la diversa reazione delle cellule al caldo e/o al freddo.

Come illustrato in figura 13, il dispositivo termoregolatore 225 comprende un involucro esterno 230 di tipo apribile, il quale può essere formato da due semigusci atti ad essere reciprocamente fissati mediante viti, di cui un semiguscio inferiore ed un semiguscio superiore. L'involucro esterno 230 può essere realizzato in materiale plastico sostanzialmente termoisolante. All'interno dell'involucro 230 è alloggiata un elemento Peltier 235, ovvero un dispositivo a semiconduttori che agisce fundamentalmente come una pompa di calore allo stato solido. L'elemento Peltier 235 ha l'aspetto di una piastra relativamente sottile, provvista di una faccia superiore 240 e di una faccia inferiore 245. In base al verso della corrente applicata ai terminali elettrici 250 dell'elemento Peltier 235, la faccia superiore 240 assorbe calore e lo cede alla faccia inferiore 245 o, viceversa, la faccia inferiore 245 assorbe calore e lo cede alla faccia superiore 240. All'interno dell'involucro 230 è accolta anche una piastra di supporto 255 in materiale termicamente conduttore, ad esempio di metallo, la quale è posta in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier 235. Nell'esempio illustrato, la superficie inferiore della piastra di supporto 255 è posta a diretto contatto con la faccia superiore 240

dell'elemento Peltier 235.

Come illustrato nelle figure 14 e 15, sulla faccia superiore della piastra di supporto 255 è realizzata una incavatura che definisce un alloggiamento per il summenzionato tubo di convogliamento 265 della sostanza da termoregolare. Detta incavatura comprende cinque solchi longitudinali tra loro paralleli e distanziati, di cui un primo solco laterale 270, un secondo solco laterale 275 e tre solchi intermedi 280 interposti tra i primi due. Il primo solco laterale 270 si sviluppa tra una prima asola 285, ricavata su un bordo posteriore della piastra di supporto 255, ed una quarta asola 290, ricavata sull'opposto bordo anteriore. Similmente, il secondo solco laterale 275 si sviluppa tra una terza asola 295, ricavata sul bordo posteriore, ed una seconda asola 300, ricavata sul bordo anteriore. L'incavatura 265 comprende inoltre due solchi trasversali 305 atti a collegare tra loro tutti i solchi longitudinali 270, 275 e 280, in corrispondenza delle loro estremità. In questo modo, il tubo di convogliamento 265 può essere ripiegato e accolto all'interno dell'incavatura 265 seguendo un primo percorso (ovvero un canale) che si sviluppa a serpentina dalla prima asola 285 alla seconda asola 300 (come illustrato nelle figure), oppure seguendo un percorso alternativo che si sviluppa a serpentina dalla terza asola 295 alla quarta asola 290. Questa possibilità è utile perché

consente di posizionare il dispositivo termoregolatore 225 sia a destra sia a sinistra della testina di perfusione 155. Sul bordo posteriore della piastra di supporto 255 sono ricavate due ulteriori asole 310, ciascuna delle quali è
5 allineata con un ulteriore solco rettilineo 315. Questi ulteriori solchi rettilinei 315 sono paralleli e singolarmente interposti tra due dei suddetti solchi longitudinali intermedi 280. A seconda del percorso seguito dal condotto di convogliamento 265, una delle asole 310
10 risulta chiusa, mentre l'altra rimane aperta e può accogliere un cavo di connessione elettrica 320 per un sensore di temperatura 325, tipicamente una termocoppia, che viene applicato all'interno del solco rettilineo 315 ad essa allineato. In questo modo, il sensore di temperatura 325 è
15 in grado di misurare la temperatura della piastra di supporto 255 in prossimità del condotto di convogliamento 265, con ciò fornendo una misura della temperatura della sostanza che fluisce al suo interno.

Il dispositivo termoregolatore 225 può comprendere anche un
20 secondo sensore di temperatura 330 (illustrato solo schematicamente in figura 3), tipicamente una seconda termocoppia, il quale può essere applicato al tubo di convogliamento 265 o alla testina di perfusione 155, in corrispondenza del raccordo cilindrico 195 in cui il tubo di
25 convogliamento 265 viene innestato alla testina di

perfusione 155. In questo modo, il secondo sensore di temperatura 330 è atto a fornire una misura della temperatura effettiva della sostanza che viene aspersa sulla coltura di cellule.

5 Il cavo di connessione elettrica (non mostrato) di questo secondo sensore di temperatura 330 può essere fatto rientrare nell'involucro 230 del dispositivo termoregolatore 255, per essere connesso con una morsettiera 335 installata al suo interno (v. figura 13). A questa morsettiera 335 può
10 essere collegato anche il cavo di connessione 320 del primo sensore di temperatura 325, nonché i terminali elettrici 250 dell'elemento Peltier 235. La morsettiera 335 è poi provvista di un connettore elettrico 340, il quale sporge all'esterno dell'involucro 230, ed al quale può essere
15 collegato un cavo 345 di connessione ad una centralina elettronica di controllo 350 (v. figura 1). La centralina 350 è generalmente configurata per ricevere i segnali provenienti dai sensori di temperatura 325 e 330, e per alimentare l'elemento Peltier 235 in base a tali segnali. Ad
20 esempio, la centralina 350 può implementare un controllo in retroazione che regola la corrente di alimentazione dell'elemento Peltier 235 in modo da inseguire un valore di target della temperatura della sostanza in corrispondenza della piastra di supporto 255, misurata dal primo sensore di
25 temperatura 325, e/o un valore di target della temperatura

della sostanza in corrispondenza della testina di perfusione 155, misurata dal secondo sensore di temperatura 330. Mediante la centralina 350 è inoltre possibile impostare predeterminate funzioni (rampe) di variazione della
5 temperatura nel tempo d'perfusione, e regolare l'alimentazione dell'elemento Peltier 235 in modo da seguire tali funzioni di variazione. Naturalmente, per ottenere questi scopi, l'elemento Peltier 235 può essere utilizzato sia per riscaldare sia anche per raffreddare la piastra di
10 supporto 255.

Al fine di migliorare l'efficienza dell'elemento Peltier 235 e la regolazione di temperatura della sostanza che scorre nel condotto di convogliamento 265, il dispositivo termoregolatore 225 può ulteriormente comprendere un
15 dissipatore di calore 355 posto all'interno dell'involucro esterno 230, in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier 235 (v. figura 13). Nell'esempio illustrato, il dissipatore di calore 355 è conformato come una piastra di materiale termicamente conduttore, ad esempio di metallo, la
20 quale viene applicata a diretto contatto con la faccia inferiore 245 dell'elemento Peltier 235. All'interno di questa piastra è ricavato un circuito idraulico facente capo ad un connettore idraulico di ingresso 360 e ad un connettore idraulico di uscita 365, entrambi i quali
25 sporgono all'esterno dell'involucro 230, dalla stessa parte

del connettore elettrico 340. Il connettore di ingresso 360 è atto ad essere collegato ad un tubo di alimentazione di un liquido refrigerante (ad esempio acqua), il quale circola all'interno del dissipatore di calore 355 sottraendo calore
5 dalla faccia inferiore 245 dell'elemento Peltier 235, e quindi viene recuperato attraverso un condotto di scarico collegato al connettore di uscita 360. La circolazione del liquido refrigerante può essere azionata mediante una pompa (non illustrata), il cui funzionamento può essere
10 controllato manualmente o mediante un controllore elettronico.

L'utilizzo del sistema di microperfusionione 100 sopra descritto può essere il seguente. Durante una fase di set-up, la coltura di cellule da testare viene posizionata sul
15 vetrino 110 e posta nel campo visivo del microscopio 105. Le sostanze da aspergere sulla coltura di cellule vengono predisposte nei serbatoi collegati alla testina di perfusione 155. La testina di perfusione 155 viene quindi posizionata in corrispondenza del vetrino 110, facendo in
20 modo che il bordo frontale 190 sia disposto in orizzontale senza toccare le cellule. Questo movimento può essere controllato con il microscopio 105 e regolato in modo manuale mediante le manopole 125 del micromanipolatore 120. Una volta completato il set-up, le soluzioni vengono
25 iniettate sulle cellule una alla volta, mediante l'apertura

delle rispettive elettrovalvole ed attraverso la relativa luce di uscita 215 della testina di perfusione 155. Poiché le luci di uscita 215 sono tra loro affiancate, dopo ogni fase di perfusione, la testina di perfusione 155 viene
5 leggermente spostata mediante il movimento dell'albero di supporto 140 nell'asola 135, in modo da allineare ogni volta la luce di uscita 215 in uso con le cellule sul vetrino 110. In particolare, le luci di uscita 215 poste nella porzione anteriore 180 della testina di perfusione 155 possono essere
10 utilizzate per aspergere le cellule con una sostanza avente una temperatura regolata. Tale regolazione è ottenuta mediante il dispositivo termoregolatore 255 secondo le modalità descritte in precedenza.

Ovviamente al sistema di microperfusione 100 sopra
15 descritto, un tecnico del settore potrà apportare numerose modifiche di natura tecnico-applicativa, senza per questo uscire dall'ambito dell'invenzione come sotto rivendicata.

RIVENDICAZIONI

1. Un dispositivo termoregolatore (225) per un sistema di microperfusione (100), comprendente almeno un elemento Peltier (235) ed una piastra di supporto (255) in materiale termicamente conduttore, la quale è posta in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier (235) e presenta un alloggiamento (270, 275, 280) per un tubo di convogliamento (265) di un fluido da erogare.
2. Un dispositivo (225) secondo la rivendicazione 1, in cui detto alloggiamento per il tubo di convogliamento (265) è definito da una incavatura (270, 275, 280) ricavata su una delle facce piane della piastra di supporto (255).
3. Un dispositivo (225) secondo la rivendicazione 2, in cui la forma in pianta di detta incavatura è sagomata in modo da definire almeno un primo canale a serpentina che collega una prima ed una seconda asola laterale (285, 300), le quali sono ricavate sul bordo della piastra di supporto (255).
4. Un dispositivo (225) secondo la rivendicazione 3, in cui la forma in pianta di detta incavatura è sagomata in modo da definire un secondo canale a serpentina che collega una terza ed una quarta asola laterale (295, 290), le quali sono anch'esse ricavate sul bordo della piastra di supporto (255).
5. Un dispositivo (225) secondo la rivendicazione 4, in cui detta incavatura comprende almeno tre solchi longitudinali

(270, 275, 280) ed almeno due solchi trasversali (305) atti a collegare tra loro detti solchi longitudinali, ed in cui detti solchi longitudinali comprendono almeno un solco (270) che si sviluppa tra la prima e la quarta asola laterale (285, 290), un solco intermedio (280) ed un solco (275) che si sviluppa tra la terza e la seconda asola laterale (295, 300).

6. Un dispositivo (225) secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, comprendente almeno un primo sensore di temperatura (325) applicato alla piastra di supporto (255).

7. Un dispositivo (225) secondo la rivendicazione 6, in cui detto primo sensore di temperatura (325) è posto in un alloggiamento (315) della piastra di supporto (255) separato dall'alloggiamento (270, 275, 280) per il tubo di convogliamento (265).

8. Un dispositivo (225) secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, comprendente almeno un secondo sensore di temperatura (330) atto ad essere applicato ad una testina di erogazione (155) del fluido.

9. Un dispositivo (225) secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, comprendente connettori elettrici (340) per l'alimentazione dell'elemento Peltier (235) e/o di uno o più dei sensori temperatura (325, 330).

10. Un dispositivo (255) secondo una qualunque delle

rivendicazioni precedenti, comprendente un dissipatore di calore (355) posto in relazione di scambio termico con l'elemento Peltier (235).