

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
14. Mai 2015 (14.05.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/067529 A1

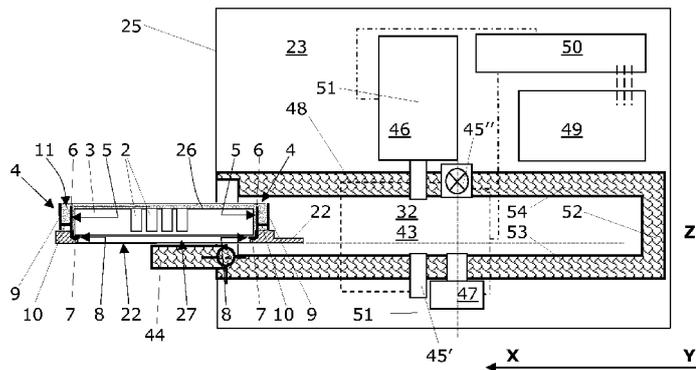
- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
G01N 35/02 (2006.01) *B01L 9/00* (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2014/073389
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
30. Oktober 2014 (30.10.2014)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
01867/13 7. November 2013 (07.11.2013) CH
- (71) **Anmelder:** **TECAN TRADING AG** [CH/CH]; Seestrasse 103, CH-8708 Männedorf (CH).
- (72) **Erfinder:** **WENZEL, Gyoergy**; Römerweg 6/5, A-5201 Seekirchen (AT). **GEBETSROITHER, Harald**; Lärchenweg 16, A-5082 Grödig (AT). **MENGES, Friedrich**; Bayerstrasse 12, 83471 Berchtesgaden (DE).
- (74) **Anwalt:** **OK PAT AG**; Theodor Müller, Industriestrasse 47, CH-6304 Zug (CH).
- (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** MICROPLATE READER WITH INCUBATION DEVICE

(54) **Bezeichnung :** MIKROPLATTENREADER MIT INKUBATIONSVORRICHTUNG

Fig. 6



(57) **Abstract:** The invention relates to a microplate reader (23) comprising a measurement area (43); an action source (45'); a measuring device (46) for signals caused or generated in or on biological structures in wells (2) of a microplate (3); a transport support (22) for positioning wells (2) of a microplate (3) relative to an optical axis (51) of the measuring device (46); and a controller (50) for the action source (45'), the measuring device (46), and the transport support (22). The microplate reader (23) comprises an incubation device that comprises a frame (4) for receiving a microplate (3) with wells (2), which have well bases, in order to reduce an evaporation of a liquid out of wells (2) of a microplate (3). The frame (4) comprises a first opening (5), which is surrounded by an inner wall (6) and the dimensions of which are designed for inserting a microplate (3), and an outer wall (9), which runs substantially parallel to the inner wall (6) and which adjoins the inner wall (6) via an intermediate base (10) such that a channel (11) that surrounds the first opening (5) is formed by the two walls (6, 9) and the intermediate base (10) in order to receive a liquid adapted to the volume of the microplate wells (2). The incubation device comprises a support surface (7) with a second opening (8), said support surface (7) being designed for carrying an inserted microplate (3), and as a result of the second opening (8), at least one part of the bases of the wells (2) of a microplate (3) inserted into the incubation device is freely accessible through the second opening (8).

(57) **Zusammenfassung:**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2015/067529 A1



CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Ein Mikroplatten-Reader (23) umfasst einen Messraum (43); eine Aktionsquelle (45'); eine Messeinrichtung (46) für in oder an biologischen Strukturen in Wells (2) einer Mikroplatte (3) hervorgerufene oder erzeugte Signale; eine Transportauflage (22) zum Positionieren von Wells (2) einer Mikroplatte (3) gegenüber einer optischen Achse (51) der Messeinrichtung (46) sowie eine Steuerung (50) für die Aktionsquelle (45'), die Messeinrichtung (46) und die Transportauflage (22). Der Mikroplatten-Reader (23) umfasst zum Reduzieren einer Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells (2) einer Mikroplatte (3) eine Inkubationsvorrichtung einen Rahmen (4) zum Aufnehmen einer Mikroplatte (3) mit Wellböden aufweisenden Wells (2). Der Rahmen (4) umfasst eine von einer inneren Wand (6) umgebene, erste Öffnung (5), deren Masse zum Einlegen einer Mikroplatte (3) ausgelegt sind; und eine im Wesentlichen parallel zur inneren Wand (6) verlaufende äussere Wand (9), die über einen Zwischenboden (10) an der inneren Wand (6) anschliesst, so dass durch die beiden Wände (6, 9) und den Zwischenboden (10) ein die erste Öffnung (5) umgebender Kanal (11) zum Aufnehmen einer dem Inhalt der Mikroplattenwells (2) angepassten Flüssigkeit gebildet ist. Die Inkubationsvorrichtung umfasst eine Tragfläche (7) mit einer zweiten Öffnung (8), wobei die Tragfläche (7) zum Tragen einer eingelegten Mikroplatte (3) ausgebildet ist, und wobei infolge der zweiten Öffnung (8) zumindest ein Teil der Böden der Wells (2) einer in die Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte (3) durch die zweite Öffnung (8) frei zugänglich sind.

5

Mikroplattenreader mit Inkubationsvorrichtung

Die Erfindung betrifft einen Mikroplattenreader mit Inkubationsvorrichtung zum Reduzieren der Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells von Mikroplatten.

10 Mikroplatten-Reader, mit denen auf optischem Wege die Inhalte von einem oder mehreren Wells einer Mikroplatte untersucht bzw. analysiert werden können, sind seit langem bekannt. Als Mikroplatte werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung alle Multiwellplatten bezeichnet, die eine Vielzahl an Wells oder Behältern aufweisen, welche in einem Array angeordnet sind. Speziell bevorzugte Mikro-

15 platten weisen zumindest annähernd die Masse und die Standfläche einer Mikroplatte nach dem SBS Standard auf, wie dieser vom American National Standards Institute (ANSI) veröffentlicht wurde. Bekannt sind beispielsweise solche Standard-Mikroplatten, deren Wells mit einem Rundboden, Flachboden oder V-Boden ausgestattet sind. Allen diesen Standard-Mikroplatten mit den unterschiedlichsten Wellformen ist

20 gemeinsam, dass der Achsabstand der jeweils in einem Array angeordneten Wells ebenfalls normiert ist (vgl. ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard für Mikroplatten-Dimensionen aus dem Jahr 2006). Dieser Achsabstand beträgt z.B. bei 24-Well (4 x 6) Platten 18 mm, bei 96-Well (8 x 12) Platten 9 mm, bei 384-Well (16 x 24) Platten 4.5 mm und bei 1536-Well (32 x 48) Platten 2.25 mm. Die Höhe einer Standard-

25 Mikroplatte kann je nach Typ sehr stark variieren und beträgt typischerweise zwischen 10.4 mm (z.B. 1536 V-Boden Deep Well Platte) und 44 mm (z.B. 96 Well Masterblock® von Greiner).

Bekannte Mikroplatten-Reader sind mit den entsprechenden Lichtquellen und/oder

30 Detektoren ausgerüstet, um Proben in den Wells von Mikroplatten anhand ihrer Absorption, und/oder Fluoreszenz und/oder Lumineszenz zu untersuchen. Üblicherweise befinden sich die Proben in einer Flüssigkeit, die den Einflüssen der Umwelt ausgesetzt ist. Insbesondere bei lange dauernden Versuchsreihen, die typischerweise in für sich stehenden Mikroplatten-Readern während Stunden oder gar Tagen und womög-

35 lich noch bei gegenüber der Raumtemperatur erhöhten Temperaturen durchgeführt

werden, können sich für die Proben enthaltende Flüssigkeit Verdunstungsprobleme einstellen. Das Verdunsten der Probenflüssigkeit führt zu einer Eindickung und damit zu einer Änderung der Konzentration von Puffersubstanzen und zu untersuchenden Molekülen (Analyten). Dadurch werden beispielsweise die Wachstumsbedingungen für Zellbasierte Versuche oder die Reaktion von Zellen auf versuchsbedingte Einflüsse verändert. Es wurde zudem beobachtet, dass die Probenflüssigkeit von in den Ecken einer Standard-Mikroplatte angeordneten Wells deutlich mehr derartigen Verdunstungsproblemen ausgesetzt ist als von in der Mitte einer Mikroplatte angeordneten Wells. Dies wiederum bedeutet, dass die Eindickung nicht homogen über alle Wells einer Mikroplatte verteilt eintritt sondern zu Unterschieden, und damit zu nicht vergleichbaren Ergebnissen, innerhalb der gleichen Versuchsreihe führt.

Vorrichtungen zum Verhindern oder zumindest zum Reduzieren derartiger Verdunstungsprobleme sind aus dem Stand der Technik bekannt. So offenbart das Patent US 5,789,251 eine selbstklebende, mit einer Pipettenspitze durchstechbare Abdeckfolie zum Verschliessen der Wells einer Standard-Mikroplatte; allerdings kann eine derartige Abdeckfolie das optische Auswerten der Versuchsergebnisse im Mikroplatten-Reader beeinträchtigen, so dass diese Folie hochtransparent ausgebildet sein muss und keine Kondensationsprodukte an deren Innenoberfläche aufweisen darf. Andernfalls muss die Folie für die optische Auswertung entfernt werden, was schlimmstenfalls zu einem Verschütten oder sonstigen Verändern der Proben (z.B. durch Kreuzkontamination) führen kann. Aus dem Patent US 6,408,595 B1 ist ein recht aufwändiger Applikator bekannt, mit dem selbstklebende Abdeckfolien auf Standard-Mikroplatten aufgebracht werden können.

Aus dem Patent US 6,518,059 B1 ist bekannt, eine Standard-Mikroplatte in einer Klimakammer mit eingebautem Flüssigkeitsreservoir aufzubewahren und so das Auftreten von Verdunstungsproblemen zu verhindern; allerdings muss die Mikroplatte nach der Inkubationszeit aus der Klimakammer genommen und für die optische Auswertung zu einem Mikroplatten-Reader transferiert werden. Bei diesem Transfer und auch während der Zeit im Mikroplatten-Reader können ebenfalls Verdunstungsprobleme auftreten. US 2006/0023299 A1 offenbart ebenfalls eine Klimakammer, die innerhalb einer abdeckbaren, gegen magnetische Felder abschirmenden Inkubatorbox angeordnet ist. An Stelle der Klimakammer kann eine Mikroplatte in die mit doppelt umlaufenden Wänden ausgerüstete Inkubatorbox gelegt werden. Zwischen den

beiden Wänden der Inkubatorbox ist ein Bad mit sterilisiertem Wasser angeordnet, mit welchem in der Inkubatorbox eine nahezu 100 %-ige Sättigung des Kulturgases mit Wasser erzielt werden kann. Dagegen offenbart die Patentanmeldung US 2008/0180793 A1 ein System mit einer in ein Lebzell-Kammer eingesetzten Mikroplatte, deren Wells über ein Gasleitungssystem mit feuchtem Kulturgas versorgt werden, das in einer speziellen Aufbereitungsanlage des Systems mit Wasserdampf angereichert wird.

Auch das Verwenden von Abdeckvorrichtungen für Mikroplatten ist zum Verhindern von Verdunstungsproblemen bekannt. Das Patent EP 0 311 440 B1 offenbart eine Vorrichtung zum Durchführen von Flüssigkeitsreaktionen, bei welcher eine Mikroplatte zwischen zwei Heizplatten eingeklemmt wird. Dabei können Temperaturen zwischen 37 °C und 90 °C eingestellt werden, wobei die Wells der Mikroplatte mit einer elastischen Platte der oberen Heizplatte abgedeckt sind um das Verdunsten der Flüssigkeit in den Wells zu reduzieren. Das Patent EP 1 623 759 B1 offenbart ein System mit einer speziell konstruierten Mikroplatten/Deckel-Kombination, wobei die Umfassungswände der Mikroplatte und des Deckels so ausgebildet sind, dass sie ineinander greifen und so den Raum über den Wells abdichten. Die Verwendung von Standard-Mikroplatten ist bei diesem System nicht möglich.

Einen etwas anderen Weg offenbart das Patent US 7,767,154 B2, bei dem ein Deckel mit Rastzapfen so auf eine Mikroplatte gepresst wird, dass diese Rastzapfen mit Reibschluss in entsprechenden Rastöffnungen der mikroplatte gehalten werden. Eine umlaufende Dichtung am Deckel verringert zudem die Möglichkeit, dass aus den Wells stammende Dämpfe in die Umwelt entweichen können. Allerdings ist eine spezielle Ausgestaltung der Mikroplatte und des Deckels notwendig und das Verschließen und Öffnen der Mikroplatten/Deckel-Kombination muss mit einem speziellen und recht komplizierten Werkzeug erfolgen. Die Verwendung von Standard-Mikroplatten ist hier ebenfalls nicht möglich.

Noch ein anderer Weg ist aus EP 1 465 730 B1 bekannt. Dort wird ein Deckel so auf die Wells einer Multiwellplatte gelegt, dass der Deckel die Probenflüssigkeit vollflächig berührt, wobei aus überfüllten Wells austretende Probenflüssigkeit als Dichtung verwendet wird. Dadurch besteht die Gefahr, dass zu analysierende Moleküle verlo-

ren gehen. Die Verwendung von Standard-Mikroplatten ist auch bei diesem System nicht möglich.

Das Dokument WO 02/24336 A1 offenbart eine Inkubationsvorrichtung mit einem
5 Deckel und einem Halterahmen, in den eine oder mehrere Titerplatten eingelegt werden können. Der Deckel wird auf Dichtungen und den Halterahmen gepresst und ein Stempel verschliesst eine durchgehende Aussparung des Halterahmens unterhalb der Titerplatte, sodass die Titerplatte immer dicht eingeschlossen ist.

10 Das Dokument WO 03/089137 A1 offenbart ein System, eine Substratplatte (Mikroplatte) und eine Inkubationsvorrichtung zum Durchführen von biologischen Versuchen. Jeder Wellboden der Mikroplatte umfasst eine Mikroarraysubstrat mit gerichteten Durchflusskanälen und die Inkubationsvorrichtung umfasst eine Inkubationskammer zum Halten der Mikroplatte in einem Heizblock und einen Deckel zum Ab-
15 dichten der Inkubationskammer. Der Deckel umfasst eine Dichtung, deren Öffnungen so in einem Array angeordnet sind, dass beim aufgelegtem Deckel jedes Well der Mikroplatte individuell abgedichtet wird.

Im Stand der Technik bestehende Nachteile umfassen die Tatsache, dass ein Injektor
20 zum Zugeben von Reagenzien nicht eingesetzt werden kann, ohne dass die Folie von der Mikroplatte entfernt oder der Deckel vor dem Einlegen der Mikroplatte in einen Mikroplatten-Reader abgehoben werden muss (eine eventuelle Ausnahme stellt US 5,789,251 dar). Je kompletter die Abdichtung der Wells gegen die Umwelt ausgebildet ist, desto geringer ist der mögliche (und z.B. für Zellkulturen wichtige) Gasaus-
25 tausch bei Zellbasierten Versuchen. Lose abgedeckte Mikroplatten erleiden trotzdem eine, möglicherweise verringerte, aber trotzdem bestehende Eindickung der Probenflüssigkeit durch Verdunstung. Kondensationsprodukte, die sich an der Unterseite von optisch transparenten Abdeckfolien oder Mikroplattendeckeln niederschlagen führen zu Falschmessungen im Absorbance-Modus. Abdeckfolien oder Deckel auf
30 Mikroplatten verhindern Fluoreszenzmessungen im Top Detektions-Modus; Lumineszenzmessungen durch Mikroplattendeckel hindurch sind nicht möglich.

Es ist deshalb eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen Mikroplattenreader
vorzuschlagen, mit dem aus dem Stand der Technik bekannte Nachteile weitestge-
35 hend eliminiert werden können.

Diese Aufgabe wird mit einem Mikroplattenreader und einer Inkubationsvorrichtung gelöst, wie diese im Anspruch 1 definiert werden. Der erfindungsgemässe Mikroplatten-Reader umfasst zumindest:

- a) einen Messraum;
- 5 b) eine Aktionsquelle, die zum Herbeiführen einer Wechselwirkung mit biologischen Strukturen in Wells einer Mikroplatte und zum Hervorrufen oder Erzeugen eines messbaren Signals ausgebildet ist;
- c) eine Messeinrichtung, die zum Erfassen eines Signals ausgebildet ist, das durch biologische Strukturen in Wells einer Mikroplatte ausgesendet oder das durch
10 die Aktionsquelle in oder an biologischen Strukturen in Wells einer Mikroplatte hervorgerufen oder erzeugt wurde; wobei die Messeinrichtung eine optische Achse definiert;
- d) eine zumindest teilweise aus dem Messraum ausfahrbare Transportauflage, die zum Positionieren von Wells einer Mikroplatte gegenüber der optischen Achse
15 der Messeinrichtung des Mikroplatten-Readers ausgebildet ist, indem die Transportauflage innerhalb des Messraums in zumindest einer Richtung bewegbar ausgebildet ist; und
- e) eine Steuerung, die zum Steuern der Aktionsquelle, der Messeinrichtung sowie der Bewegungen der Transportauflage des Mikroplatten-Readers ausgebildet ist.

20

Der erfindungsgemässe Mikroplatten-Reader ist dadurch gekennzeichnet, dass er eine Inkubationsvorrichtung zum Reduzieren einer Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells einer Mikroplatte umfasst, wobei:

- (i) die Inkubationsvorrichtung einen Rahmen zum Aufnehmen einer Mikroplatte mit
25 Wellböden aufweisenden Wells umfasst;
- (ii) der Rahmen eine von einer inneren Wand umgebene, erste Öffnung umfasst, deren Masse zum Einlegen einer Mikroplatte ausgelegt sind; und
- (iii) der Rahmen eine im Wesentlichen parallel zur inneren Wand verlaufende äussere
30 Wand umfasst, die über einen Zwischenboden an der inneren Wand anschliesst, so dass durch die beiden Wände und den Zwischenboden ein die erste Öffnung umgebender Kanal zum Aufnehmen einer dem Inhalt der Mikroplattenwells angepassten Flüssigkeit gebildet ist.

Der erfindungsgemässe Mikroplatten-Reader ist zudem dadurch gekennzeichnet,
35 dass die Inkubationsvorrichtung eine Tragfläche mit einer zweiten Öffnung umfasst,

wobei diese Tragfläche an der inneren Wand und zum Tragen einer eingelegten Mikroplatte ausgebildet ist, und wobei infolge der zweiten Öffnung zumindest ein Teil der Böden der Wells einer in die Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte durch die zweite Öffnung frei zugänglich sind.

5

Weitere bevorzugte und erfinderische Merkmale des Mikroplatten-Readers, eines Inkubationsrahmens sowie einer Inkubationskassette und deren Verwendung ergeben sich jeweils aus den abhängigen Ansprüchen.

10 Vorteile der erfindungsgemässen Inkubationskassette, des erfindungsgemässen Mikroplatten-Readers umfassen:

- Der Inkubationsrahmen bzw. die Inkubationskassette sind so dimensioniert und ausgestaltet, dass diese einfach (manuell oder robotisiert) in die Transportauflage eines Mikroplatten-Readers eingesetzt und ebenso einfach (manuell oder robotisiert) wieder von dieser Transportauflage entfernt werden können.
- 15 • Das Fixieren der Mikroplatte in einer definierten Position auf der Transportauflage des Mikroplatten-Readers und/oder im Inkubationsrahmen bzw. im Rahmen der Inkubationskassette wird durch einen bewährten Klemm-Mechanismus bewerkstelligt.
- 20 • Zumindest ein Teil der Böden, vorzugsweise aber alle Böden der Wells einer in den Inkubationsrahmen bzw. in die die Inkubationskassette eingelegten Mikroplatte bleiben von unten, also durch den Inkubationsrahmen bzw. den Rahmen der Inkubationskassette und durch die Leseöffnung der Transportauflage hindurch frei zugänglich, so dass der an sich bekannte Bottom-Reading-Modus des
- 25 Mikroplatten-Readers angewendet werden kann.
- Der Inkubationsrahmen bzw. in die Inkubationskassette stellt ein mit Flüssigkeit (z.B. Wasser) befüllbares Reservoir in der Form eines Kanals bereit, der eine eingelegte Mikroplatte umgibt, und der die Atmosphäre in unmittelbarer Umgebung der Mikroplattenwells entsprechend anreichert.
- 30 • Der Kanal kann mittels einer Hand-Pipette, einer Pipette einer Labor-Arbeitsstation oder auch mittels eines Injektors des Mikroplatten-Readers zumindest teilweise mit einer Flüssigkeit angefüllt bzw. nachgefüllt werden.
- Um die angereicherte Atmosphäre von der Umgebung abzuschirmen kann ein Deckel auf den Inkubationsrahmen aufgelegt werden, wodurch eine Inkubations-
- 35 kassette geschaffen wird; dieser Deckel kann vom Mikroplatten-Reader selbst

abgehoben und wieder aufgesetzt werden (vgl. die europäische Patentanmeldung EP 13 178 313.6, publiziert als EP 2 696 205 A1), so dass die Mikroplattenwells für die Zeit aller notwendigen Aktionen frei zugänglich sind.

- Die Verdunstungsrate der Flüssigkeit aus den Wells einer in die Inkubationskassette eingesetzten und zugedeckten Mikroplatte ist gegenüber einer konventionell zugedeckten Mikroplatte ohne Inkubationskassette deutlich reduziert.
- Der für Zellkulturen bzw. für Zell-basierte Versuche notwendige Gasaustausch zwischen den Mikroplattenwells und der Umgebung kann mittels sporadischem Abheben des Deckels der Inkubationskassette durch das Bedienungspersonal, einen Roboter oder durch den Mikroplatten-Reader selbst (vgl. die europäische Patentanmeldung Nr. 13 178 313.6, publiziert als EP 2 696 205 A1) unterstützt werden.
- Wird beispielsweise ein Inkubationsrahmen ohne Deckel in einem entsprechend optimierten Mikroplatten-Reader mit kleinem Messraum-Volumen verwendet, so wird die Gasatmosphäre im Messraum durch die Flüssigkeit in die eingelegte Mikroplatte umgebenden Reservoir entsprechend anreichert.
- In den Inkubationsrahmen bzw. in die Inkubationskassette können beliebige Mikroplatten eingelegt werden, wobei Standard-Mikroplatten gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard bevorzugt sind. Damit wird zum Durchführen von Versuchen mit Zellkulturen bzw. von Zell-basierten Versuchen das Verwenden von Spezial-Mikroplatten überflüssig.
- Dank der Verwendung eines Inkubationsrahmens bzw. einer Inkubationskassette können in einem Mikroplatten-Reader Langzeitversuche selbst bei erhöhter Temperatur (z.B. bei 37°C) durchgeführt werden.
- Im Verlauf von mehrtägigen Zellkulturexperimenten können bei der Verwendung einer Inkubationskassette bei temporär abgehobenem Kassettendeckel bzw. bei der Verwendung eines Inkubationsrahmens und unter Verwendung eines Injektors weitere Substanzen in die Wells der in die Inkubationskassette eingelegten Mikroplatte injiziert werden, um Reaktionen auszulösen oder zu stoppen bzw. um den Zellkulturen Nährstoffe oder andere, das Zellwachstum beeinflussende Substanzen zuzuführen.

Ein beispielhafter Mikroplatten-Reader mit Inkubationsrahmen bzw. Inkubationskassette wird anhand von schematischen Skizzen gezeigt. Diese Skizzen sollen ausgewählte Ausführungsformen des Erfindungsgegenstandes dokumentieren, aber den

Umfang der vorliegenden Erfindung nicht einschränken. Dabei zeigt:

- Fig. 1 eine Ansicht einer Transportauflage eines Mikroplatten-Readers zum Transportieren einer Inkubationskassette, eines Inkubationsrahmens bzw. von Bestandteilen der Inkubationskassette und einer Standard-Mikroplatte gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard;
- Fig. 2 eine Ansicht eines Rahmens einer Inkubationskassette bzw. eines Inkubationsrahmens, der mit abgenommenem Deckel auf einer Transportauflage eines Mikroplatten-Readers liegt;
- Fig. 3 eine Ansicht eines Rahmens einer abgedeckten Inkubationskassette bzw. eines Inkubationsrahmens, in den mittels eines Roboters gerade eine Standard-Mikroplatte gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard eingelegt wird;
- Fig. 4 eine Ansicht eines Rahmens einer Inkubationskassette mit eingelegter Standard-Mikroplatte gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard, auf den gerade ein Deckel aufgelegt wird;
- Fig. 5 vertikale Teilschnitte durch eine zugedeckte Inkubationskassette, wobei:
Fig. 5A eine umlaufende Spalte;
Fig. 5B einen von mehreren abgesenkten Bereichen als Verbindung zwischen Kanal und erster Öffnung;
Fig. 5C einen ersten alternativen Deckel auf einem Rahmen einer Inkubationskassette gemäss Fig. 5A; und
Fig. 5D einen zweiten alternativen Deckel auf einem alternativen Rahmen zu Fig. 5B zeigt;
- Fig. 6 einen vertikalen Schnitt durch einen Mikroplatten-Reader mit kleinem Messraum-Volumen, in welchen eine Transportauflage mit Inkubationsrahmen und Mikroplatte eingezogen bzw. aus welchem eine Transportauflage mit Inkubationsrahmen und Mikroplatte ausgefahren wird.
- Die Figur 1 zeigt eine Ansicht von Bestandteilen der erfindungsgemässen Inkubati-

onsvorrichtung in Form einer Inkubationskassette 1, eine Transportauflage 22 eines Mikroplatten-Readers 23 zum Transportieren einer Inkubationskassette 1 und eine Standard-Mikroplatte 3 gemäss dem vom American National Standards Institute (ANSI) veröffentlichten SBS-Standard. Die dargestellte Mikroplatte 3 umfasst 96 in einem 8 x 12 Array angeordnete, Wellböden umfassende Wells 2, von denen nicht alle gezeichnet sind. Die 8 Reihen à 12 Wells 2 sind mit den Buchstaben A-H bezeichnet (vgl. ANSI_SBS 1-2-3-4-2004; 2006).

Die erfindungsgemässe Inkubationskassette 1 ist zum Reduzieren der Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells 2 von Mikroplatten 3 ausgebildet und umfasst bevorzugt einen Rahmen 4 und einen Deckel 12 (vgl. den gestrichelt eingerahmten Bereich in Fig. 1). Alternativ kann der Rahmen 4 als deckelloser Inkubationsrahmen 4, also ohne Deckel 12 verwendet werden (vgl. Fig. 6). Die Inkubationskassette 1 zum Reduzieren der Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells 2 von Mikroplatten 3 umfasst einen vorzugsweise im Wesentlichen rechteckigen Rahmen 4 zum Aufnehmen einer Mikroplatte 3 (vorzugsweise einer Mikroplatte gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard) mit Flüssigkeit enthaltenden Wells 2. Der Rahmen 4 bzw. der Inkubationsrahmen 4 umfasst eine zentrale erste Öffnung 5, deren Masse zum vollständigen Einlegen einer Mikroplatte 3 ausgelegt sind. Dabei ist die zentrale erste Öffnung 5 von einer vorzugsweise im Wesentlichen senkrechten inneren Wand 6 umgeben, wobei bevorzugt an deren unterem Ende eine vorzugsweise im Wesentlichen horizontale Tragfläche 7 mit einer zentralen zweiten Öffnung 8 angeordnet ist. Diese Tragfläche 7 ist zum Tragen einer eingelegten Mikroplatte 3 ausgebildet. Der Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 bzw. der Inkubationsrahmen 4 umfasst zudem eine bevorzugt im Wesentlichen parallel zur inneren Wand 6 verlaufende äussere Wand 9, die über einen Zwischenboden 10 an der inneren Wand 6 anschliesst, so dass durch die beiden Wände 6,9 und den Zwischenboden 10 ein die zentrale erste Öffnung 5 umgebender Kanal 11 zum Aufnehmen einer dem Inhalt der Mikroplattenwells 2 angepassten Flüssigkeit gebildet ist. Der Deckel 12 der Inkubationskassette 1 dient zum Abdecken des Rahmens 4 mit eingelegter Mikroplatte 3 und umfasst eine im Wesentlichen flache Platte 13 und vorzugsweise angeformt an diese Platte 13 einen nach unten abstehenden und umlaufenden Rand 14 bzw. mehrere nach unten abstehende Randteile 34 (vgl. Fig. 2). Der Deckel 12 ist beispielsweise so zum Auflegen auf den Rahmen 4 ausgebildet, dass die Platte 13 auf einem oberen Ende der äusseren Wand 9 aufliegt und dieser Rand 14 bzw. die Randteile 34 des Deckels 12 über die äussere Wand 9 des

Rahmens 4 nach unten greifen (vgl. Fig. 2, 5A und 5B). Alternative Deckelausbildungen sind in den Figuren 5C und 5D dargestellt.

Der Deckel 12 umfasst vorzugsweise eine zumindest teilweise metallisierte, magnetisierbare Oberfläche 24, wobei diese magnetisierbare Oberfläche 24 ausgewählt ist aus einer Gruppe, die eine selbstklebende Metall-Folie, eine umspritzte Metall-Platte und eine angeklebte Metall-Platte umfasst, und wobei das Metall Eisen, Nickel und deren Legierungen umfasst. Der Deckel 12 ist vorzugsweise aus einem chemisch inerten Kunststoff und z.B. mittels Spritzgiessen herstellt. Der Deckel 12 kann eine Dichtung umfassen, welche die äussere Wand 9 des Rahmens 4 im Bereich ihres oberen Endes dichtend beaufschlägt (nicht gezeigt). Ebenso oder alternativ dazu kann die äussere Wand 9 des Rahmens 4 im Bereich ihres oberen Endes eine Dichtung umfassen, welche den Deckel 12 dichtend beaufschlägt (nicht gezeigt).

Die Fig. 1 zeigt zudem eine Transportauflage 22 eines Mikroplatten-Readers 23 (vgl. Fig. 2 und 6), wobei die Transportauflage 22 eine Auflagefläche 26 zum Auflegen eines Rahmens 4 einer erfindungsgemässen Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4 umfasst. Falls mehrere Mikroplatten 3 parallel bearbeitet werden sollen wird bevorzugt, dass die Transportauflage 22 zwei oder mehr Auflageflächen 26 zum Auflegen je eines Rahmens 4 (also von zwei oder mehr Rahmen 4) der erfindungsgemässen Inkubationskassette 1 bzw. Inkubationsrahmen 4 umfasst. Eine Transportauflage 22 kann (wie in Fig. 1 gezeigt) mehrere Auflageflächen 26 zum Auflegen von nur einer Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4 umfassen. Die Transportauflage 22 kann vorzugsweise zum optischen Analysieren der Proben in den Wells 2 einer Mikroplatte 3 und/oder zum Abheben/Auflegen eines Deckels 12 von bzw. auf die Inkubationskassette 1 und/oder zum Zugeben von Substanzen zu den Wells 2 der Mikroplatte 3 und/oder zum Kanal 11 der Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 innerhalb des Gehäuses 25 des Mikroplatten-Readers 23 in zumindest einer horizontalen Richtung, z.B. in einer X-Richtung eines kartesischen Koordinatensystems (vgl. Fig. 6) bewegt werden. Die Transportauflage 22 kann zum Auflegen oder Abheben einer Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4 zudem in einen offenen Bereich des Mikroplatten-Readers 23 oder sogar über den Mikroplatten-Reader hinaus in einer horizontalen Richtung bewegt werden. Der Mikroplatten-Reader ist bevorzugt zum Steuern und Ausführen dieser Bewegungen der Transportauflage 22 sowie zum Lösen und/oder Anpressen

des Federriegels 30 ausgebildet.

Vorzugsweise umfasst die Auflagefläche 26 der Transportauflage 22 eine im Wesentlichen rechteckige Leseöffnung 27, die in ihrer Grösse und Position der zentralen
5 zweiten Öffnung 8 des Rahmens 4 der erfindungsgemässen Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 angepasst ist. Es wird besonders bevorzugt, dass die Auflagefläche 26 an den Ecken der Leseöffnung 27 angeordnete Haltestege 28 umfasst (5 von total 8 gezeichneten Haltestegen sind hier mit 28 bezeichnet), die zum
10 Eingreifen in entsprechende Halteöffnungen 29 in der inneren Wand 6 des Rahmens 4 der Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 (grau markiert in Fig. 2) ausgebildet sind. Vorzugsweise umfasst die Transportauflage 22 einen an sich bekannten Federriegel 30 zum Positionieren und Halten einer in den Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 eingelegten Mikroplatte 3.

15 Die Figur 2 zeigt eine Ansicht eines Rahmens 4 einer Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4, der mit abgenommenem Deckel 12 (deshalb hier gestrichelt angedeutet) auf einer Transportauflage 22 eines Mikroplatten-Readers 23 liegt. Dieser Deckel 12 kann einen umlaufenden Rand 14 (vgl. linke Seite) oder eine Anzahl Randteile 34 (siehe hinten) umfassen, wobei die Randteile 34 im Bereich der
20 Ecken 20 des Rahmens 4 über die äussere Wand 9 nach unten greifend ausgebildet sein können. Alternativ oder zusätzlich können Randteile 34 vorgesehen sein, die zwischen den Ecken 20 über die äussere Wand 9 nach unten greifend ausgebildet sind. Der umlaufende Rand 14 kann zusätzlich zum zentrierten Platzieren auf und zum Verhindern des Abrutschens des Deckels 12 von dem Rahmen 4 eine Dichtfunktion
25 zwischen der Gasatmosphäre 32 im Innern der Inkubationskassette 1 (vgl. Fig. 5A) ausüben. Die Randteile 34 können dagegen kaum eine solche Dichtfunktion ausüben. Alternative Deckelausbildungen und entsprechende Deckelaufgaben sind in den Figuren 5C und 5D dargestellt.

30 Bei der hier gezeigten Inkubationskassette 1 bzw. dem hier gezeigten Inkubationsrahmen 4 reicht die innere Wand 6 des Rahmens 4 etwa gleich hoch wie die äussere Wand 9, in einem solchen Fall wird jedoch bevorzugt, dass die innere Wand 6 abgesenkte Bereiche 16 umfasst, so dass bei aufgelegtem Deckel 12 jeder abgesenkte Bereich 16 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet (vgl. Fig. 5B und 5D). Alternativ kann vorgesehen sein, dass die innere Wand 6
35

des Rahmens 4 weniger hoch reicht als die äussere Wand 9, so dass bei aufgelegtem Deckel 12 eine umlaufende Spalte 15 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet (vgl. Fig. 5A und 5C). Zudem kann vorgesehen werden, dass (wie in Fig. 2 gezeigt) die innere Wand 6 des Rahmens 4 über im Wesentlichen senkrechte Stege 17 mit der äusseren Wand 9 des Rahmens 4 verbunden ist, wodurch der Kanal 11 bzw. das Reservoir 11 in eine Anzahl Kanalabschnitte 33 unterteilt wird.

Es wird bevorzugt, dass die innere Wand 6 des Rahmens 4 einer Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4 Ausschnitte 18 (vgl. Fig. 1 und 2) umfasst, die zum Eingreifen von Fingern 19 eines Mikroplatten-Handling-Roboters (in Fig. 3 gezeigt) oder einer Bedienungsperson (nicht gezeigt) zum Transportieren einer Mikroplatte 3 (vorzugsweise einer Mikroplatte 3 gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard) ausgebildet sind. Der Rahmen 4 ist vorzugsweise aus einem chemisch inerten Kunststoff und z.B. mittels Spritzgiessen herstellt.

Vorzugsweise umfasst der die zentrale erste Öffnung 5 umgebende Kanal 11 ein wasserbindendes Material, das bei Temperaturen von mindestens 35 °C, bevorzugt von mindestens 25 °C, Wasserdampf an eine über den Wells 2 der Mikroplatte 3 bestehende Gasatmosphäre 32 (vgl. Fig. 5A und 5B) abgibt. Speziell als wasserbindendes Material bevorzugt wird ein quellbares Polyacrylat (vgl. weiter unten).

Um einen sicheren Sitz auf der Transportauflage 22 des Mikroplatten-Readers 23 zu erreichen umfasst die äussere Wand 9 des Rahmens 4 der Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 an allen Ecken 20 Einschnitte 21, die zum Auflegen des Rahmens 4 mit oder ohne eine in diesen Rahmen 4 bzw. Inkubationsrahmen 4 eingelegte Mikroplatte 3 (vorzugsweise gemäss dem ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard) auf eine Transportauflage 22 eines Mikroplatten-Readers 23 ausgebildet sind. Zudem wird bevorzugt, dass die Auflagefläche 26 an den Ecken der Leseöffnung 27 angeordnete Haltestege 28 umfasst, die zum Eingreifen in entsprechende Halteöffnungen 29 in der inneren Wand 6 des Rahmens 4 der Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 ausgebildet sind. Trotz dieses sicheren Sitzes, der insbesondere während dem Verfahren der Transportauflage 22 in den Mikroplatten-Reader hinein oder daraus heraus bzw. beim Abrastern der Wells im Mikroplatten-Reader wichtig und unentbehrlich ist, kann die ganze Inkubationskassette 1 mit Mikroplatte

3 und Deckel 12 oder auch nur der Inkubationsrahmen 4 einfach in einer vertikalen Linearbewegung auf die Transportauflage 22 gelegt oder davon abgehoben werden.

Der Federriegel 30 der Transportauflage dient zum Positionieren und Halten einer in den Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 bzw. in den Inkubationsrahmen 4 eingelegten Mikroplatte 3 und umfasst vorzugsweise eine schiefe Anschlagfläche 31, die zum Beaufschlagen einer Ecke einer in den Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 eingelegten Mikroplatte 3 ausgebildet ist. Dieses Beaufschlagen bewirkt, dass die Mikroplatte 3 gegen die der schiefen Anschlagfläche 31 gegenüber liegenden Haltestege 28 der Transportauflage 22 gedrückt und damit exakt auf der Transportauflage 22 positioniert wird. Soll also eine Mikroplatte 3 aus einem auf der Transportauflage 22 liegenden Rahmen 4 genommen werden, so muss der Federriegel 30 zum Freigeben der Mikroplatte 3 von dieser wegbewegt werden. Falls ein Rahmen 4 bzw. Inkubationsrahmen 4 mit eingelegter Mikroplatte 3 von der Transportauflage 22 abgehoben werden soll, muss ebenfalls der Federriegel 30 zum Freigeben der Mikroplatte 3 von dieser wegbewegt werden.

Die Figur 3 zeigt eine 3D-Ansicht eines Rahmens 4 einer abgedeckten Inkubationskassette 1 bzw. eines Inkubationsrahmens 4, in den mittels eines Roboters gerade eine Mikroplatte 3 eingelegt wird; das Entfernen der Mikroplatte 3 aus dem Rahmen 4 bzw. aus dem Inkubationsrahmen 4 würde genauso aussehen. Zum einfacheren Ausführen eines derartigen Einlegens oder Entfernens wird bevorzugt, dass die innere Wand 6 des Rahmens 4 Ausschnitte 18 (vgl. auch Fig. 1 und 2) umfasst, die zum Eingreifen von Fingern 19 eines Mikroplatten-Handling-Roboters (gezeigt) oder einer Bedienungsperson (nicht gezeigt) zum Transportieren einer Mikroplatte 3 (vorzugsweise einer Standard-Mikroplatte 3 gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard) ausgebildet sind. Im Übrigen ist hier derselbe Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 bzw. derselbe Inkubationsrahmen 4 wie in Fig. 2, aber eben mit eingesetzter Mikroplatte 3 abgebildet, so dass sich die nochmalige Beschreibung der mit Bezugszeichen versehenen Details erübrigt.

Die Figur 4 zeigt eine 3D-Ansicht eines Rahmens 4 einer Inkubationskassette 1 mit eingelegter Standard-Mikroplatte 3, auf den gerade ein Deckel 12 aufgelegt wird, das Abheben des Deckels 12 von dem Rahmen 4 würde genau so aussehen. Das Auflegen oder Abheben des Deckels 12 kann ausserhalb des Gehäuses 25 des Mikroplat-

ten-Readers 23 manuell oder mit einem Roboter erfolgen. Innerhalb des Gehäuses 25 erfolgt diese Manipulation am Deckel 12 der Inkubationskassette 1 bevorzugt mittels einer in den Mikroplatten-Reader 23 integrierten Magnetvorrichtung 35 (vgl. Fig. 2). Eine bevorzugte Magnetvorrichtung 35 mit Permanentmagneten wird in der europäischen Patentanmeldung EP 13178313.6 des aktuellen Patentanmelders beschrieben. Der abgebildete Deckel 12 umfasst eine Platte 13 mit einer magnetisierbaren Oberfläche 24, welche lediglich einen Teil der Platte 13 bedeckt; alternativ könnten mehrere derartig kleine magnetisierbare Oberflächen 24 oder eine einzige grosse magnetisierbare Oberfläche 24 vorgesehen sein, welche zumindest annähernd die ganze Platte 13 abdeckt. Der hier dargestellte, bevorzugte Deckel 12 umfasst einen umlaufenden Rand 14. Im Übrigen ist hier derselbe Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 wie in Fig. 2, aber eben mit eingesetzter Mikroplatte 3 abgebildet, so dass sich die nochmalige Beschreibung der mit Bezugszeichen versehenen Details erübrigt.

15

Die Figur 5 umfasst die Fig. 5A bis 5D und zeigt schematische vertikale Teilschnitte durch eine mit einem Deckel 12 zugedeckte Inkubationskassette 1 mit einer in die zentrale erste Öffnung 5 des Rahmens 4 eingesetzten Mikroplatte 3, welche auf einer Tragfläche 7 und über der zentralen zweiten Öffnung 8 ruht. Die Tragfläche 7 ist mit der inneren Wand 6 verbunden, welche wiederum über den Zwischenboden 10 mit der äusseren Wand 9 verbunden ist. Die äussere Wand 9, der Zwischenboden 10 und die innere Wand 6 definieren den Kanal 11 bzw. das Feuchtreservoir in welchem eine der Flüssigkeit in den Wells 2 der Mikroplatte 3 angepasste Flüssigkeit (z.B. destilliertes Wasser) eingefüllt ist.

25

Gemäss der Fig. 5A reicht die innere Wand 6 des Rahmens 4 weniger hoch als die äussere Wand 9, wobei bei aufgelegtem Deckel 12 eine umlaufende Spalte 15 zwischen der Platte 13 und dem oberen Ende der inneren Wand 6 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet. Damit entsteht über dem Reservoir oder Kanal 11 und über den Wells 2 der Mikroplatte 3 eine zusammenhängende Gasatmosphäre 32. Der Deckel 12 umfasst hier einen die Platte 13 vollständig umlaufenden Rand 14.

Gemäss der Fig. 5B reicht die innere Wand 6 des Rahmens 4 gleich hoch wie die äussere Wand 9, wobei die innere Wand 6 abgesenkte Bereiche 16 umfasst, so dass

35

bei aufgelegtem Deckel 12 jeder abgesenkte Bereich 16 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet. Damit entsteht über dem Reservoir oder Kanal 11 und über den Wells 2 der Mikroplatte 3 eine zusammenhängende Gasatmosphäre 32. Dargestellt ist einer von mehreren abgesenkten Bereichen als Verbindung zwischen Kanal 11 und erster Öffnung 5. Der Deckel 12 umfasst hier einen Randteil 34 der nur einem Teil des in Fig. 5A vollständig umlaufenden Randes 14 entspricht und hier so ausgebildet ist, dass er im Bereich einer Ecke 20 die äussere Wand 9 nach unten übergreift. Aus diesem Grund ist hier auch der entsprechende Einschnitt 21 in der äusseren Wand 9 im Bereich der Ecke 20 dargestellt.

10

Gemäss der Fig. 5C reicht die innere Wand 6 des Rahmens 4 weniger hoch als die äussere Wand 9, wobei bei aufgelegtem Deckel 12 eine umlaufende Spalte 15 zwischen der Platte 13 und dem oberen Ende der inneren Wand 6 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet. Damit entsteht über dem Reservoir oder Kanal 11 und über den Wells 2 der Mikroplatte 3 eine zusammenhängende Gasatmosphäre 32 (vgl. auch Fig. 5A). Der Deckel 12 ist hier als einfache, randlose Platte 13 ausgebildet und liegt auf der äusseren Wand 9 auf. Um ein korrektes Auflegen des Deckels 12 zu erleichtern und um ein Verrutschen eines aufgelegten Deckels 12 auf dem Rahmen 4 zu verhindern, weist dieser Deckel 12 an seiner Unterseite Zentriernocken 40 auf. Diese Zentriernocken 40 können aus dem gleichen Material wie der Deckel 12 bestehen und zusammen mit dem Deckel spritzgegossen oder an den Deckel 12 geklebt oder geschweisst sein. Auch kann der Deckel 12 an seiner Unterseite oder die äussere Wand an deren höchster Stelle eine umlaufende Dichtung aufweisen (beides nicht gezeigt), welche die Abdichtung der Inkubationskassette 1 zusätzlich verbessert.

Gemäss der Fig. 5D reicht die innere Wand 6 des Rahmens 4 praktisch gleich hoch wie die äussere Wand 9, wobei die innere Wand 6 abgesenkte Bereiche 16 umfasst, so dass bei aufgelegtem Deckel 12 jeder abgesenkte Bereich 16 die zentrale erste Öffnung 5 mit dem diese umgebenden Kanal 11 verbindet. Damit entsteht über dem Reservoir oder Kanal 11 und über den Wells 2 der Mikroplatte 3 eine zusammenhängende Gasatmosphäre 32. Dargestellt sind zwei von mehreren abgesenkten Bereichen 16 als Verbindung zwischen Kanal 11 und erster Öffnung 5 (vgl. auch Fig. 5B). Die äussere Wand 9 ist hier in deren oberem Bereich verdickt und weist einen Absatz 41 auf, welcher vom Deckel 12 beaufschlagt wird. Der Deckel 12 ist hier als einfache

35

Platte ausgebildet und wird von einem hochragenden Teil 42 der äusseren Wand 9 am Verrutschen gehindert. Der Deckel 12 kann an seiner Unterseite oder der Absatz 41 und/oder die Innenfläche des hochragenden Teils 42 der äusseren Wand 9 können eine umlaufende Dichtung aufweisen (beides nicht gezeigt), welche die Abdichtung der Inkubationskassette 1 zusätzlich verbessert.

Erfindungsgemässe, mit einer eingelegten 96-Well Flachboden Mikroplatte 3 gemäss ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard bestückte Inkubationskassetten 1 wurden auf die Transportauflage 22 eines Mikroplatten-Readers 23 gelegt. Die Wells 2 dieser Mikroplatten 3 waren mit je einer wässrigen Flüssigkeitsprobe mit einem Volumen von 200 µl versehen. In den die zentrale erste Öffnung 5 umgebenden Kanal 11 der Inkubationskassetten 1 wurde ein jeweils dem Gesamtvolumen der Flüssigkeitsproben in den Wells 2 der Mikroplatten 3 in etwa entsprechendes Volumen von ca. 10 ml destilliertem Wasser eingefüllt bzw. auf die Kanalabschnitte 33 verteilt.

15

Bei einer Inkubationskassette 1, bei welcher der Kanal 11 nicht durch Stege 17 unterteilt war wurde beobachtet, dass schon beim routinemässigen Verfahren der Transportauflage 22 im Mikroplatten-Reader 23 Wasser aus dem Kanal 11 durch Überschwappen austritt. Bei einer Inkubationskassette 1, bei welcher der Kanal 11 gemäss der Fig. 2 durch Stege 17 in Kanalabschnitte 33 unterteilt war, wurde beobachtet, dass sie weniger anfällig auf ein derartiges Überschwappen des Wassers war. Allerdings besteht z.B. beim Schütteln einer sich in der Inkubationskassette 1 befindlichen Mikroplatte 3, d.h. heisst beim Agitieren der Flüssigkeitsproben in den Wells 2 dieser Mikroplatte auf einem Schüttelgerät eine wesentlich grössere Gefahr des Überschwappens von Flüssigkeit aus dem Kanal 11 bzw. aus den Kanalabschnitten 33. Zu keiner Zeit wurde ein Überschwappen der Flüssigkeitsproben aus den Wells 2 der Mikroplatten 3 beobachtet.

25

Mit unterschiedlichsten Massnahmen wurde versucht dieses Überschwappen aus dem Kanal 11 zu verhindern:

30

1. Der Kanal 11 bzw. die Kanalabschnitte 33 wurden mit schwammartigem Material (z.B. Haushaltsschwamm, medizinisches Vlies) ausgekleidet. Diese Massnahme wird nicht bevorzugt, weil dieses schwammartige Material einerseits selbst ein gewisses Volumen benötigt und sich dadurch das nutzbare Füllvolumen reduziert. Andererseits fällt dieses schwammartige Material leicht aus dem Kanal 11 bzw.

35

aus den Kanalabschnitten 33 heraus und kann verloren gehen. Eine Befestigung (z.B. Ankleben) des schwammartigen Materials im Flüssigkeitsreservoir, also im Kanal 11 bzw. in den Kanalabschnitten 33 ist sehr aufwändig und kann zusätzlich das nutzbare Füllvolumen reduzieren.

- 5 2. Das Vorsehen von einer Vielzahl von Stegen 17 und damit ein Unterteilen des Kanals 11 in immer kleinere Kanalabschnitte 33 kann ein Überschwappen erheblich reduzieren. Ein solcher Einbau von vielen Querstegen als „Wellenbrecher“ stellt jedoch ebenfalls keine bevorzugte Lösung dar, weil das Verteilen des Flüssigkeitsvolumens im Kanal 11 aufwändiger wird, da sich das Wasser bei hohen
- 10 Stegen nicht mehr von selbst im Reservoir verteilt. Bei einer Alternative mit so niedrigen Stegen, dass sich das Wasser noch genügend im Reservoir verteilt ist hingegen der erreichbare Effekt zu gering.
- 15 3. Die Erhöhung der Viskosität der Flüssigkeit im Reservoir bei zumindest annähernd gleichem Verdunstungsverhalten erscheint als die vielversprechendste Lösung. Vorstellbar ist z.B. die Gelbildung mit Hilfe von Gelatine, Agarose-Gel, Methylzellulose, usw. oder ein Zumischen von Flüssigkeiten hoher Viskosität, wie z.B. Glycerin, Glykol, usw.

Für die Erhöhung der Viskosität der Flüssigkeit im Reservoir sind allerdings einige

20 Anforderungen zu beachten:

- Der Gelbildner darf höchstens leicht hygroskopisch sein, um die Verdunstung der sich „opfernden“ Reservoir-Flüssigkeit zu gewährleisten (ungeeignet sind dafür Glycerin oder Glykol);
- Das Gel muss leicht und ohne Aufwand herstellbar sein (ungeeignet sind hier Ge-

25 latine- und Agarose-Gele, die erst gekocht werden müssen);

- Während der Benutzung im Mikroplatten-Reader eingetrocknete oder angetrocknete, mit einem Gel gefüllte Reservoirs müssen beim Wiederauffüllen (z.B. mittels eines Injektors) innerhalb kurzer Zeit wieder ihren gequollenen Zustand erreichen (ungeeignet sind Gelatine, Agarose und Methylzellulose);

30 • Das gelbildende Material soll als Nährmedium für Mikroorganismen ungeeignet sein; denn Zellkulturen in Mikroplatten sind anfällig für Pilz- und Bakterienbefall aus der Umgebung (ungeeignet sind Gelatine und Agarose-Gele);

- Die Kosten für den Gelbildner müssen möglichst niedrig sein;
- Der Gelbildner soll einen möglichst geringen Gewichtsanteil haben.

Mit Polyacrylsäure-Natriumsalz (z.B. von Sigma-Aldrich, Bestellnummer 436364) wurde ein Material gefunden, das in jeder Hinsicht ideal zum Einsatz als Gelbildner im Kanal 11 bzw. in den Kanalabschnitten 33 geeignet ist:

- 5 • Polyacrylsäure quillt innerhalb von 3 Minuten auf ein 200-faches seines Volumens auf, wobei beispielsweise 6 g/l Polyacrylat/Wasser ein brauchbares Gel ergeben;
- Das Wasser aus diesem Polyacrylat-Gel verdunstet praktisch gleich schnell wie reines Wasser: eine Probe destilliertes Wasser verlor beim Lagern während 7 Stunden in einem Wärmeschrank bei 50 °C etwa 68 % des Anfangsvolumens, während den gleichen Bedingungen verlor ein Gemisch (1.6 Gew.-% Polyacryl-
10 säure in Wasser) etwa 60 % des Anfangsvolumens; das Wasser aus dem Polyacrylat-Gel verdunstet somit nur um ca. 8% langsamer als reines Wasser;
- Einmal eingetrocknet, quillt das Polyacrylat-Gel rasch wieder auf bei erneuter Wasserzugabe;
- Das Polyacrylsäure-Gel wird von allen Kleinlebewesen verschmäht (ein Polyacrylat-Gel wurde während drei Monaten offen stehen gelassen, ohne dass eine Be-
15 siedelung mit Mikroorganismen festgestellt werden konnte);
- Das Polyacrylsäure-Gel ist gesundheitlich unbedenklich und wird z.B. in der Pharmazie (vgl. EP 0 744 951 B1), zur Herstellung von Hygieneartikeln mit erhöhter Absorptionsfähigkeit für Körperflüssigkeiten (vgl. EP 1 137 678 B1) und
20 im Gartenbau (vgl. WO 98/49252 A1) eingesetzt;
- Die benötigte Menge Polyacrylsäure pro Inkubationskassette 1 kostet lediglich Bruchteile eines Eurocents und verteuert das Herstellen einer Inkubationskassette 1 nur unwesentlich;
- Idealerweise werden Polyacrylat-Körner mit einer geringen Menge wasserlöslichem Kleber (z.B. Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon) im Re-
25 servoir der Inkubationskassette 1 fixiert, dass der Anwender nur noch wie gewohnt Wasser einfüllen muss.

Ein in der Fig. 1 vorgestellter Deckel 12 kann vor dem Einfüllen der Flüssigkeit in den
30 Kanal 11 bzw. in die Kanalabschnitte 33 einer auf der Transportauflage 22 aufgelegten Inkubationskassette 1 mit einer in das Gehäuse 25 des Mikroplatten-Readers 23 integrierten Magnetvorrichtung 35 (in Fig. 2 gestrichelt gezeigt), manuell oder mit einem Roboter einer Labor-Arbeitsstation (nicht gezeigt) vom Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 abgehoben werden. Zusätzlich oder alternativ dazu kann ein solcher-
35 art ausgerüsteter Deckel 12 mit magnetisierbarer Oberfläche 24 nach dem Einfüllen

der Flüssigkeit in den Kanal 11 bzw. in die Kanalabschnitte 33 einer auf der Transportauflage 22 aufgelegten Inkubationskassette 1 mit einer in das Gehäuse 25 des Mikroplatten-Readers 23 integrierten Magnetvorrichtung 35 (in Fig. 2 gestrichelt gezeigt), manuell oder mit einem Roboter einer Labor-Arbeitsstation (nicht gezeigt) auf den Rahmen 4 der Inkubationskassette 1 gelegt werden. Vorzugsweise umfasst der Mikroplatten-Reader 23 eine in das Gehäuse 25 integrierte Magnetvorrichtung 35 zum Abheben und Auflegen des Deckels 12 einer auf der Transportauflage 22 aufgelegten Inkubationskassette 1.

10 Der Kanal 11 bzw. die Kanalabschnitte 33 eines Rahmens bzw. eines Inkubationsrahmens 4 werden bevorzugt zumindest teilweise mit einer Flüssigkeit (z.B. mit destilliertem Wasser) gefüllt, wobei zum Einfüllen der Flüssigkeit in den Kanal 11 bzw. in die Kanalabschnitte 33 eine Hand-Pipette, eine Pipette einer Labor-Arbeitsstation oder ein Injektor des Mikroplatten-Reader 23 verwendet wird. Auf diese Weise wird das Verwenden der erfindungsgemässen Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 zum Reduzieren der Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells 2 von Mikroplatten 3 in einem Mikroplatten-Reader 23 ermöglicht bzw. unterstützt. Falls Mikroplatten 3 gemäss einem anderen Standard als ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 verwendet werden sollen, können die Dimensionen der Inkubationskassette 1 bzw. des Inkubationsrahmens 4 entsprechend angepasst werden.

Die Figur 6 zeigt einen Vertikalschnitt durch einen Mikroplatten-Reader 23 mit minimierten Messraum-Volumen beim Einziehen einer Mikroplatte 3 in den vorzugsweise als lichtdicht abschliessbare Kammer ausgebildeten Messraum 43. Dieser Mikroplatten-Reader 23, umfasst eine Transportauflage 22 zum Aufnehmen von zumindest einer Mikroplatte bzw. einer Standard-Mikroplatte 3 mit biologischen Strukturen enthaltenden Wells 2, von denen nur vier dargestellt sind.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff „biologische Strukturen“ Gewebeteile, z.B. von Menschen, Tieren oder Pflanzen; Zellkulturen oder Teile davon; Einzelzellen; Zellorganellen; Makromoleküle wie Nukleinsäuren oder Proteine sowie Einzelmoleküle wie Nukleotide, Aminosäuren, Hormone und Metaboliten.

35 Diese Transportauflage 22 ist vorzugsweise so weit aus dem Messraum 43 des

Mikroplatten-Readers 23 ausfahrbar ausgebildet, dass zumindest ein Rahmen 4 einer Inkubationskassette 1 bzw. ein Inkubationsrahmen 4 und/oder eine Mikroplatte 3 von Hand oder mittels eines Mikroplatten-Handling-Roboters (beides nicht dargestellt) in diese Transportauflage 22 eingelegt bzw. davon abgehoben werden können.

5 Die Transportauflage 22 ist hier bereits teilweise eingefahren, weil gerade eine Mikroplatte 3 und den diese umgebenden Inkubationsrahmen 4 in den Mikroplatten-Reader 23 eingeschoben werden. Während des Einschiebens oder Auswerfens einer Mikroplatte 3 und den diese umgebenden Inkubationsrahmens 4 ist vorzugsweise eine Klappe 44 geöffnet, welche im geschlossenen Zustand den Messraum 43 bevorzugt lichtdicht verschliesst, damit kein die Untersuchungen beeinflussendes Licht aus

10 der Umgebung in den Messraum 43 gelangen kann. Neben dem Aufnehmen von zumindest einer Mikroplatte 3 und einen diese umgebenden Inkubationsrahmen 4 dient diese Transportauflage 22 zum Positionieren der Mikroplatte 3 mit den biologischen Strukturen (z.B. Metaboliten, Makromoleküle, Zellen oder Zellkulturen) enthaltenden

15 Wells 2 gegenüber Aktionsquellen 45',45'' und gegenüber Messeinrichtungen 46,47 des Mikroplatten-Readers 23 bzw. gegenüber den optischen Achsen 51 der Messeinrichtungen 46,47. Der abgebildete Mikroplatten-Reader 23 umfasst des Weiteren zumindest eine Aktionsquelle 45',45'' zum Herbeiführen einer Wechselwirkung zwischen zumindest einer dieser Aktionsquellen 45',45'' und biologischen Strukturen in

20 bestimmten Wells 2 der Mikroplatte 3 und zum Hervorrufen oder Erzeugen eines messbaren Signals. Solche Signale umfassen Fluoreszenzmission, Lumineszenzmission, reflektiertes Licht und transmittiertes Licht.

In diesem Ausführungsbeispiel dient eine erste Lichtquelle als Aktionsquelle 45' zum

25 Anregen einer Fluoreszenz in oder an biologischen Strukturen in Wells 2 dieser Mikroplatte 3 und eine erste Messeinrichtung 46 (hier in Form einer Photomultiplier-Röhre) wird zum sogenannten „Top Reading“ der von den Proben ausgesendeten Fluoreszenz in Bezug auf eine optische Achse 51 verwendet. Alternativ kann die sowohl die Anregung von oben als auch die Detektion einer Fluoreszenz mittels Top

30 Reading erfolgen. Soll hingegen die Lumineszenz von Proben im Top Reading detektiert werden, kann sogar auf eine Aktionsquelle verzichtet werden. Eine zweite Lichtquelle dient hier als Aktionsquelle 45'' zum Beleuchten von biologischen Strukturen in Wells 2 dieser Mikroplatte 3 und eine zweite Messeinrichtung 47 (hier in Form einer Digitalkamera) wird zum sogenannten „Bottom Reading“ der Absorbance der

35 Proben in Bezug auf eine optische Achse 51 verwendet.

Derartige Lichtquellen sind beispielsweise ausgewählt aus einer Gruppe, die Lichtbogenlampen, Blitzlampen, Glühlampen (wie z.B. Halogenlampen), Laser, Laserdioden und Leuchtdioden (LEDs) umfasst. Die entsprechenden Wellenlängen zum Anregen der Fluoreszenz sowie die entsprechenden Fluorophore und deren Emissionscharakteristika sind dem Fachmann ebenfalls bekannt und werden je nach Anwendung ausgewählt. Auch das nicht-invasive Durchstrahlen von Zellen oder Zellkulturen zum Erfassen der Absorbance sowie die dazu zu verwendenden Lichtquellen sind jedem Fachmann geläufig. Messeinrichtungen 46,47 zum Erfassen zumindest eines integralen Signals, das durch die Aktionsquelle(n) 45',45'' in oder an biologischen Strukturen in den bestimmten Wells 2 der Mikroplatte 3 hervorgerufen oder erzeugt wurde sind bevorzugt ausgewählt ist aus einer Gruppe, die Photomultiplier, Photodioden, Photodioden-Arrays und Avalanche-Dioden umfasst. Die Messeinrichtungen 46,47 und Lichtquellen 45',45'' bzw. deren optischer Eingang und/oder Ausgang sind vorzugsweise über Lichtleiter 48, wie optische Fasern oder optische Faserbündel, gekoppelt.

Der in der Fig. 6 abgebildete Messraum 43 ist lichtdicht ausgebildet und in seiner Grösse bevorzugt so minimiert, dass zumindest eine Mikroplatte 3 und ein diese umgebender Inkubationsrahmen 4 darin so bewegt werden können, dass alle biologische Strukturen enthaltenden Wells 2 der Mikroplatte 3 gegenüber den Aktionsquellen 45',45'' und Messeinrichtungen 46,47 des Mikroplatten-Readers 23 bzw. gegenüber den optischen Achsen 51 des Mikroplatten-Readers 23 positioniert werden können. Das minimierte Volumen des Messraums 43 erleichtert das Aufrechterhalten einer feuchten Gasatmosphäre 32 in seinem Innern durch das Verdunsten der Flüssigkeit aus dem Inkubationsrahmen 4, der hier ohne Deckel 12 verwendet wird. Vorzugsweise weist dieser Messraum 43 eine praktisch gasdichte Umhüllung auf, die Wände 52, Boden 53, Decke 54 und Klappe 44 umfasst, und die zum Aufrechterhalten der feuchten Gasatmosphäre 32 ausgebildet ist.

Der erfindungsgemässe Mikroplatten-Reader 23 umfasst zudem ein Gehäuse 25 und einen internen bzw. integrierten Prozessor 49 oder er ist an einen externen Prozessor (nicht gezeigt) anschliessbar ausgebildet. Ein derartiger Prozessor 49 kann somit ein in die elektronische Steuerung des Mikroplatten-Readers 23 integrierter Mikroprozessor oder ein beigestellter Personal Computer sein.

Gleiche Bezugszeichen in den Figuren bezeichnen gleiche oder zumindest ähnliche Merkmale, auch wenn diese nicht in jedem Fall ausführlich beschrieben sind.

Bezugszeichen

5	1	Inkubationskassette	26	Auflagefläche
	2	Well	27	Leseöffnung
	3	Mikroplatte, Standard-Mikroplatte	28	Haltestege
	4	Rahmen, Inkubationsrahmen	29	Halteöffnung
10	5	zentrale erste Öffnung, erste Öffnung	30	Federriegel
	6	innere Wand	31	schiefe Anschlagfläche
	7	Tragfläche von 4	32	Gasatmosphäre
	8	zentrale zweite Öffnung, zweite Öffnung	33	Kanalabschnitte
15	9	äussere Wand	34	Randteile von 12
	10	Zwischenboden	35	Magnetvorrichtung
	11	Kanal, Reservoir	40	Zentriernocken
	12	Deckel	41	Absatz
20	13	Platte von 12	42	hochragender Teil von 9
	14	umlaufender Rand von 12	43	Messraum
	15	umlaufende Spalte	44	Klappe
	16	abgesenkter Bereich	45'	erste Aktionsquelle
	17	Steg in 11	45''	zweite Aktionsquelle
25	18	Ausschnitt	46	erste Messeinrichtung
	19	Finger	47	zweite Messeinrichtung
	20	Ecke von 4	48	Lichtleiter
	21	Einschnitt	49	Prozessor
	22	Transportauflage	50	Steuerung
30	23	Mikroplatten-Reader	51	optische Achse
	24	magnetisierbare Oberfläche	52	Messraumwand
	25	Gehäuse	53	Messraumboden
			54	Messraumdecke

Patentansprüche

1. Mikroplatten-Reader (23) zumindest umfassend:

a) einen Messraum (43);

5 b) eine Aktionsquelle (45'), die zum Herbeiführen einer Wechselwirkung mit biologischen Strukturen in Wells (2) einer Mikroplatte (3) und zum Hervorrufen oder Erzeugen eines messbaren Signals ausgebildet ist;

c) eine Messeinrichtung (46), die zum Erfassen eines Signals ausgebildet ist, das durch biologische Strukturen in Wells (2) einer Mikroplatte (3) ausgesendet oder das durch die Aktionsquelle (45') in oder an biologischen
10 Strukturen in Wells (2) einer Mikroplatte (3) hervorgerufen oder erzeugt wurde; wobei die Messeinrichtung (46) eine optische Achse (51) definiert;

d) eine zumindest teilweise aus dem Messraum (23) ausfahrbare Transportauflage (22), die zum Positionieren von Wells (2) einer Mikroplatte (3) gegenüber der optischen Achse (51) der Messeinrichtung (46) des Mikroplatten-Readers (23) ausgebildet ist, indem die Transportauflage (22) innerhalb des Messraums (43) in zumindest einer Richtung bewegbar ausgebildet ist; und

e) eine Steuerung (50), die zum Steuern der Aktionsquelle (45'), der Messeinrichtung (46) sowie der Bewegungen der Transportauflage (22) des Mikroplatten-Readers (23) ausgebildet ist;

dadurch gekennzeichnet, dass der Mikroplatten-Reader (23) eine Inkubationsvorrichtung zum Reduzieren einer Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells (2) einer Mikroplatte (3) umfasst, wobei:

25 (i) die Inkubationsvorrichtung einen Rahmen (4) zum Aufnehmen einer Mikroplatte (3) mit Wellböden aufweisenden Wells (2) umfasst;

(ii) der Rahmen (4) eine von einer inneren Wand (6) umgebene, erste Öffnung (5) umfasst, deren Masse zum Einlegen einer Mikroplatte (3) ausgelegt sind; und

30 (iii) der Rahmen (4) eine im Wesentlichen parallel zur inneren Wand (6) verlaufende äussere Wand (9) umfasst, die über einen Zwischenboden (10) an der inneren Wand (6) anschliesst, so dass durch die beiden Wände (6,9) und den Zwischenboden (10) ein die erste Öffnung (5) umgebender Kanal (11) zum Aufnehmen einer dem Inhalt der Mikroplattenwells (2) angepassten Flüssigkeit gebildet ist,

35

- 5 **und dass** die Inkubationsvorrichtung eine Tragfläche (7) mit einer zweiten Öffnung (8) umfasst, wobei diese Tragfläche (7) an der inneren Wand (6) und zum Tragen einer eingelegten Mikroplatte (3) ausgebildet ist, und wobei infolge der zweiten Öffnung (8) zumindest ein Teil der Böden der Wells (2) einer in die Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte (3) durch die zweite Öffnung (8) frei zugänglich sind.
- 10 2. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Transportauflage (22) des Mikroplatten-Readers (23) zumindest eine zum Auflegen oder Abheben der Inkubationsvorrichtung und/oder einer Mikroplatte (3) ausgebildete Auflagefläche (26) mit einer Leseöffnung (27) umfasst.
- 15 3. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Leseöffnung (27) der Transportauflage (22) in ihrer Grösse und Position der zweiten Öffnung (8) des Rahmens (4) der Inkubationsvorrichtung so angepasst ist, dass alle Böden der Wells (2) einer in die Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte (3) durch die Leseöffnung (27) frei zugänglich sind.
- 20 4. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Auflagefläche (26) der Transportauflage (22) an den Ecken der Leseöffnung (27) angeordnete Haltestege (28) umfasst, die zum Eingreifen in entsprechende Halteöffnungen (29) in der inneren Wand (6) des Rahmens (4) der Inkubationsvorrichtung ausgebildet sind.
- 25 5. Mikroplatten-Reader (23) nach einem der Ansprüche 2 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Transportauflage (22) einen Federriegel (30) zum Positionieren und Halten einer in den Rahmen (4) der Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte (3) umfasst.
- 30 6. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Federriegel (30) eine schiefe Anschlagfläche (31) umfasst, die zum Beaufschlagen einer Ecke einer in den Rahmen (4) der Inkubationsvorrichtung eingelegten Mikroplatte (3) ausgebildet ist, wobei dieses Beaufschlagen bewirkt, dass die in die Inkubationsvorrichtung eingelegte Mikroplatte (3) gegen die der
- 35 schiefen Anschlagfläche (31) gegenüber liegenden Haltestege (28) der Trans-

portauflage (22) gedrückt und exakt auf der Transportauflage (22) positioniert wird.

- 5 7. Mikroplatten-Reader (23) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Inkubationsvorrichtung als Inkubationskassette (1) mit einem Rahmen (4) und einem Deckel (12) oder als deckelloser Inkubationsrahmen (4) ausgebildet ist.
- 10 8. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Mikroplatten-Reader (23) ein Gehäuse (25) mit einer integrierten Magnetvorrichtung (35) umfasst, die zum Abheben und Auflegen des Deckels (12) einer auf der Transportauflage (22) aufgelegten Inkubationskassette (1) ausgebildet ist.
- 15 9. Mikroplatten-Reader (23) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Messraum (43) ein minimiertes Volumen aufweist und eine praktisch gasdichte Umhüllung (44,52,53,54) umfasst, die zum Aufrechterhalten einer feuchten Gasatmosphäre (32) ausgebildet ist, welche durch das Verdunsten der Flüssigkeit aus dem Inkubationsrahmen (4) bewirkt wird.
- 20 10. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) zur Verwendung in einem Mikroplatten-Reader (23) gemäss Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die äussere Wand (9) an allen Ecken (20) des Rahmens (4) Einschnitte (21) umfasst, die zum Auflegen des Rahmens (4) mit oder ohne eine in diesen
- 25 Rahmen (4) eingelegte Mikroplatte (3) auf eine Transportauflage (22) eines Mikroplatten-Readers (23) ausgebildet sind.
- 30 11. Inkubationskassette (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Deckel (12) zum Abdecken des Rahmens (4) der Inkubationskassette (1) eine im Wesentlichen flache Platte (13) und angeformt an diese Platte (13) einen nach unten abstehenden und umlaufenden Rand (14) bzw. mehrere nach unten abstehende Randteile (34) umfasst, wobei der Deckel (12) so zum Auflegen auf den Rahmen (4) ausgebildet ist, dass die Platte (13) auf einem oberen Ende der äusseren Wand (9) aufliegt und dieser Rand (14) bzw. die Randteile (34) des
- 35 Deckels (12) über die äussere Wand (9) des Rahmens (4) nach unten greifen.

12. Inkubationskassette (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Deckel (12) zum Abdecken des Rahmens (4) der Inkubationskassette (1) als eine im Wesentlichen flache Platte (13) mit oder ohne Zentriernocken (40) ausgebildet ist.
- 5
13. Inkubationskassette (1) nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die innere Wand (6) des Rahmens (4) weniger hoch reicht als die äussere Wand (9), so dass bei aufgelegtem Deckel (12) eine umlaufende Spalte (15) die zentrale erste Öffnung (5) mit dem diese umgebenden Kanal oder Reservoir
- 10 (11) verbindet.
14. Inkubationskassette (1) nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die innere Wand (6) des Rahmens (4) gleich hoch reicht wie die äussere Wand (9), **und dass** die innere Wand (6) abgesenkte Bereiche (16) umfasst, so
- 15 dass bei aufgelegtem Deckel (12) jeder abgesenkte Bereich (16) die zentrale erste Öffnung (5) mit dem diese umgebenden Kanal oder Reservoir (11) verbindet.
15. Inkubationskassette (1) nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Deckel (12) eine zumindest teilweise metallisierte, magnetisierbare
- 20 Oberfläche (24) umfasst, wobei diese magnetisierbare Oberfläche (24) ausgewählt ist aus einer Gruppe, die eine selbstklebende Metall-Folie, eine umspritzte Metall-Platte und eine angeklebte Metall-Platte umfasst, und wobei das Metall Eisen, Nickel und deren Legierungen umfasst.
- 25
16. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die innere Wand (6) des Rahmens (4) über im Wesentlichen senkrechte Stege (17) mit der äusseren Wand (9) des Rahmens (4) verbunden ist, wodurch der Kanal (11) in eine Anzahl Kanalabschnitte
- 30 (33) unterteilt wird.

17. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, dass die innere Wand (6) des Rahmens (4) Aus-
schnitte (18) umfasst, die zum Eingreifen von Fingern (19) eines Mikroplatten-
Handling-Roboters oder einer Bedienungsperson zum Transportieren einer Mik-
5 roplatte (3) ausgebildet sind.
18. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, dass der die zentrale erste Öffnung (5) umgeben-
de Kanal (11) ein wasserbindendes Material umfasst, das bei Temperaturen von
10 mindestens 35 °C, bevorzugt von mindestens 25 °C, Wasserdampf an eine über
den Wells (2) der Mikroplatte (3) bestehende Gasatmosphäre (32) abgibt.
19. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet, dass das hygroskopische Material ein quellbares
15 Polyacrylsäure-Salz ist.
20. Inkubationskassette (1) oder Inkubationsrahmen (4) nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, dass diese Inkubationskassette (1) oder dieser In-
kubationsrahmen (4) zur Aufnahme einer Standard-Mikroplatte (3) gemäss dem
20 ANSI_SBS 1-2-3-4-2004 Standard ausgebildet ist.
21. Verwendung eines Mikroplatten Readers (23) mit einer Inkubationskassette (1)
oder mit einem Inkubationsrahmen (4) gemäss Anspruch 7 zum Reduzieren der
Flüssigkeits-Verdunstung aus Wells (2) von Mikroplatten (3).
25
22. Verwendung nach Anspruch 21, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Kanal
(11) bzw. die Kanalabschnitte (33) des Rahmens (4) einer Inkubationskassette
(1) bzw. des Inkubationsrahmens (4) zumindest teilweise mit einer Flüssigkeit
gefüllt werden, wobei zum Einfüllen der Flüssigkeit in den Kanal (11) bzw. in die
30 Kanalabschnitte (33) eine Hand-Pipette, eine Pipette einer Labor-Arbeitsstation
oder ein Injektor des Mikroplatten-Reader (23) verwendet wird.
- 35

23. Verwendung nach Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor dem Einfüllen der Flüssigkeit in den Kanal (11) bzw. in die Kanalabschnitte (33) einer auf der Transportauflage (22) aufgelegten Inkubationskassette (1) der Deckel (12) der Inkubationskassette (1) mit einer in das Gehäuse (25) des Mikroplatten-Readers (23) integrierten Magnetvorrichtung (35), manuell oder mit einem Roboter einer Labor-Arbeitsstation vom Rahmen (4) der Inkubationskassette (1) abgehoben wird.
24. Verwendung nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet, dass** nach dem Einfüllen der Flüssigkeit der Deckel (12) der Inkubationskassette (1) mit einer in das Gehäuse (25) des Mikroplatten-Readers (23) integrierten Magnetvorrichtung (35), manuell oder mit einem Roboter einer Labor-Arbeitsstation auf den Rahmen (4) der Inkubationskassette (1) gelegt wird.

Fig. 1

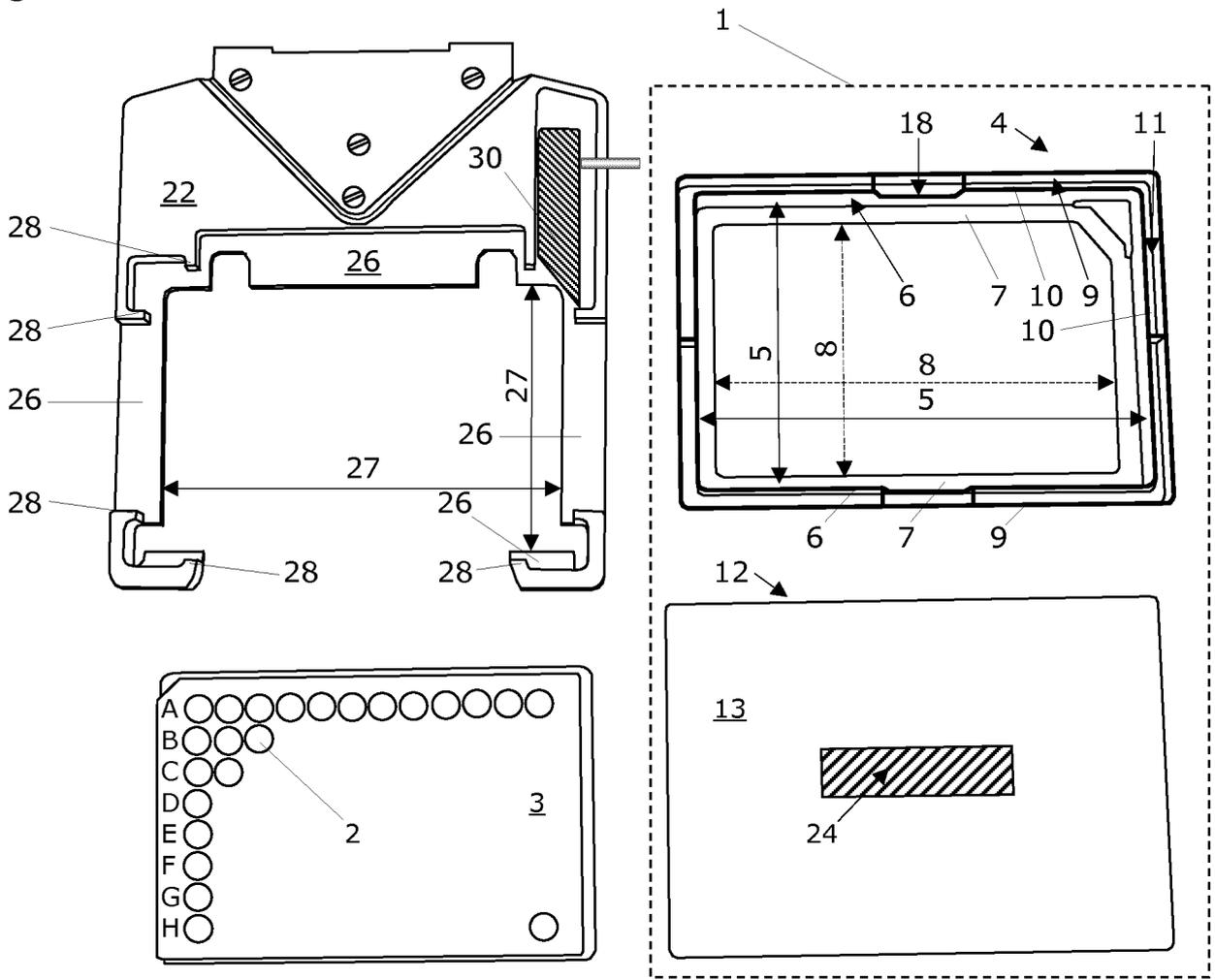


Fig. 2

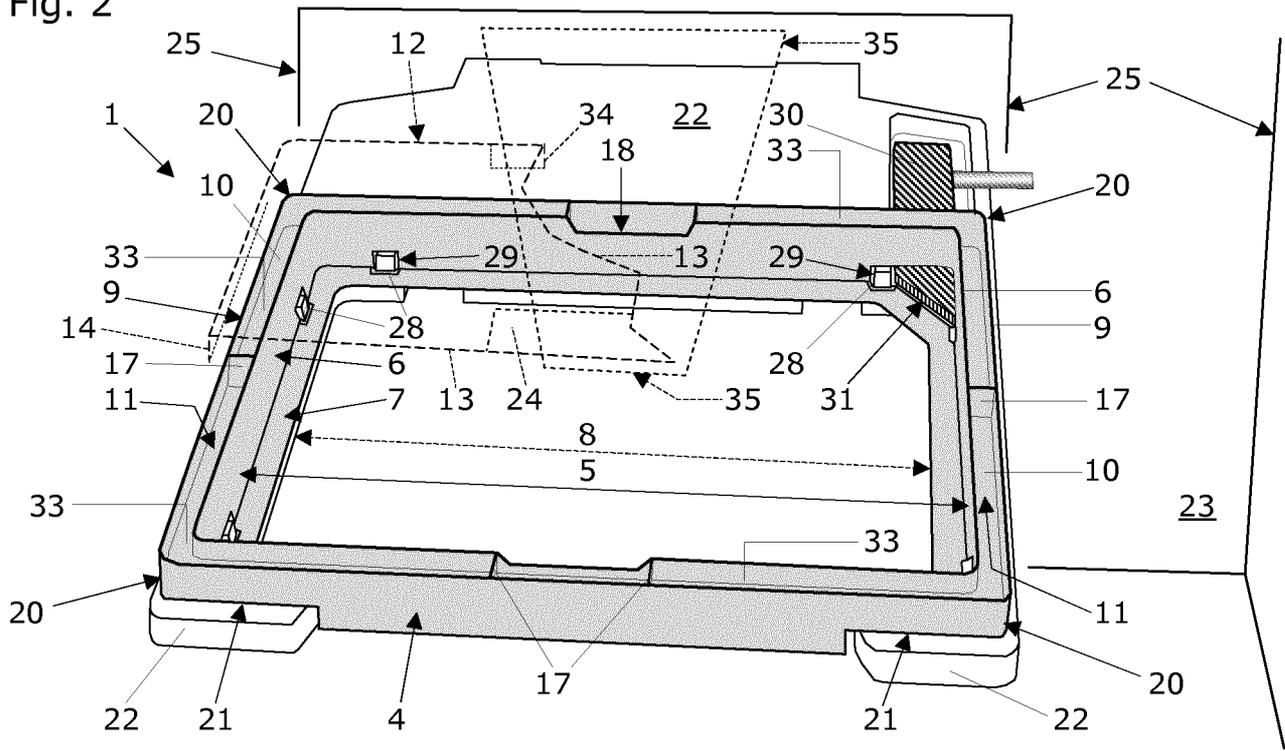


Fig. 3

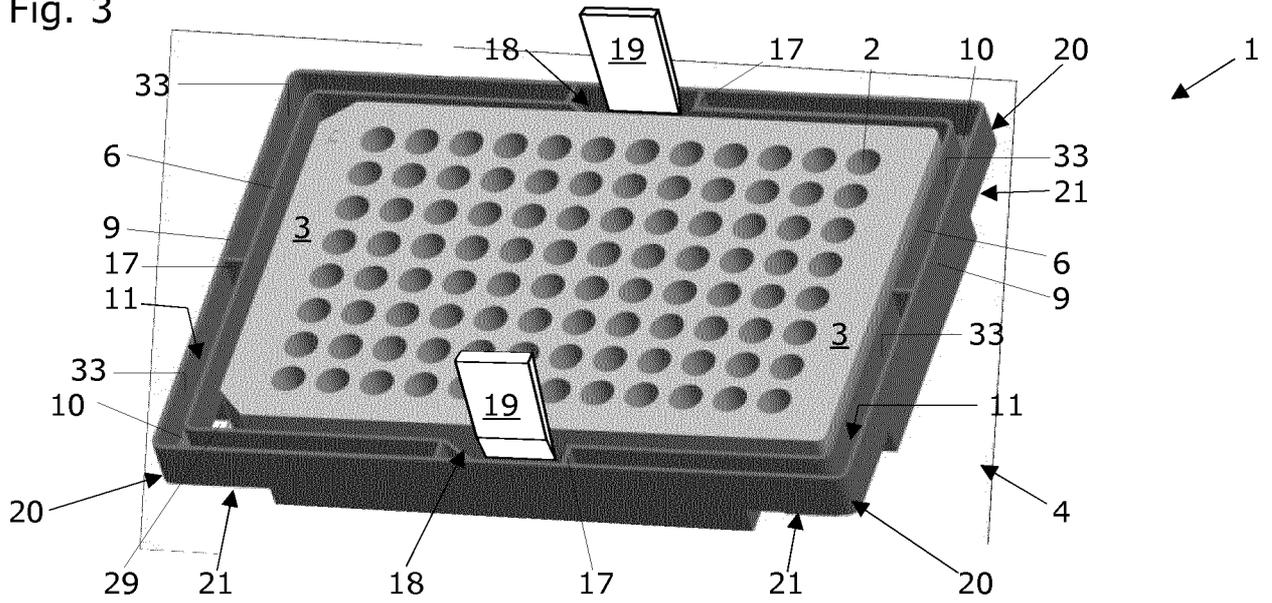


Fig. 4

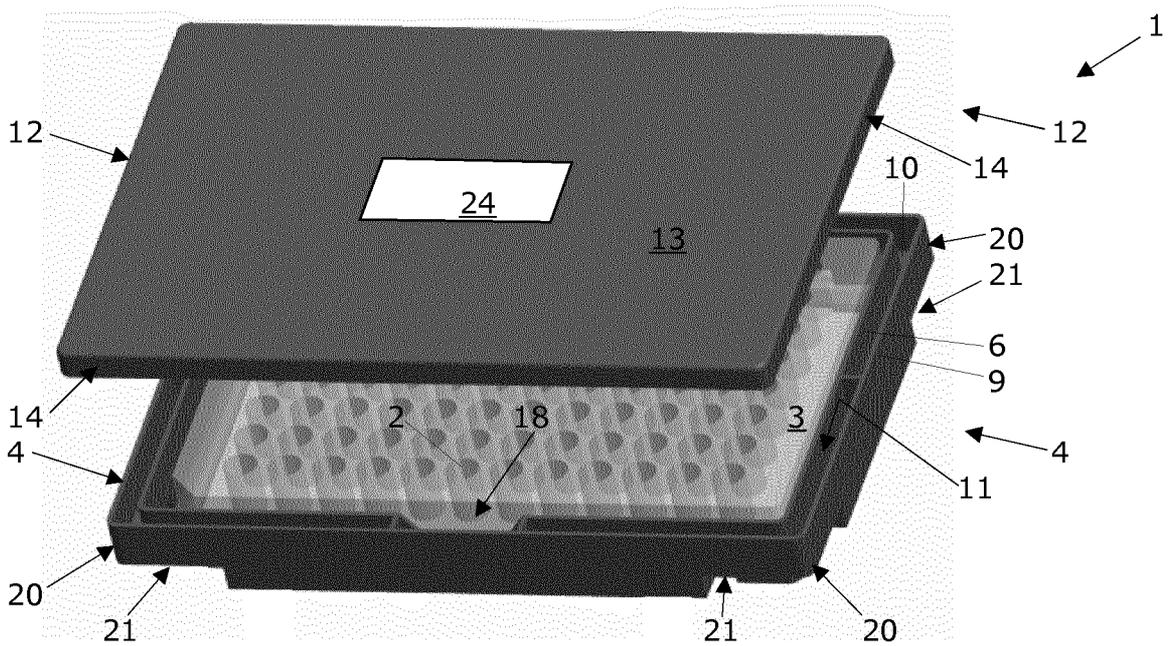


Fig. 5A

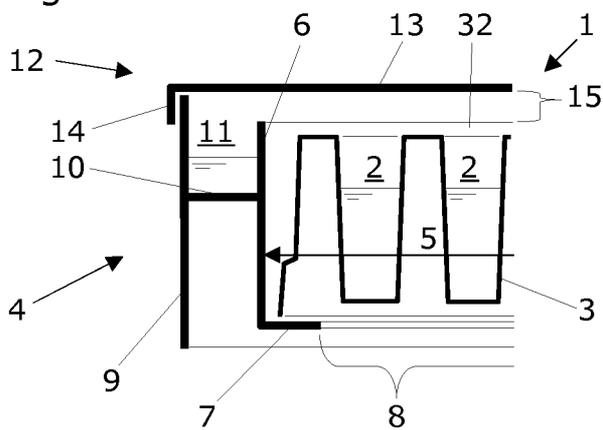


Fig. 5B

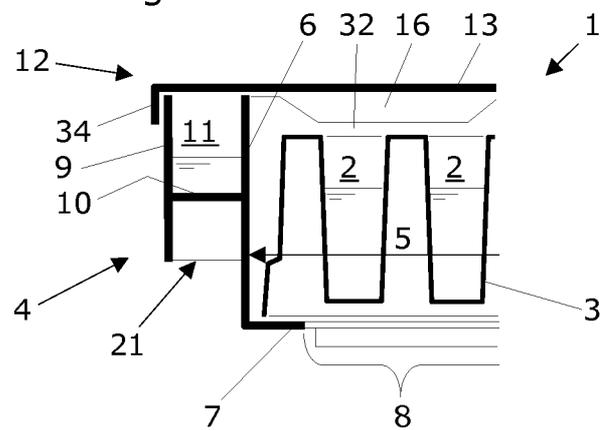


Fig. 5C

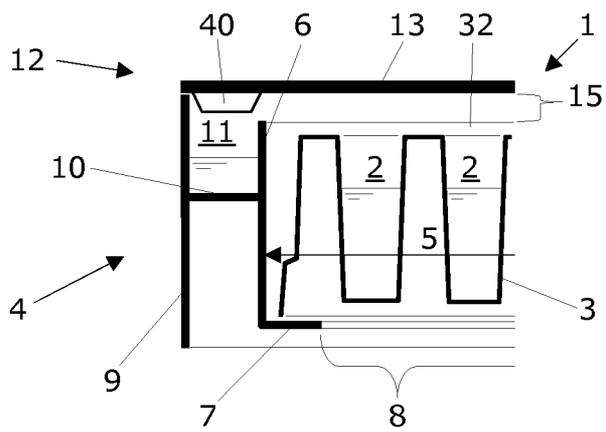


Fig. 5D

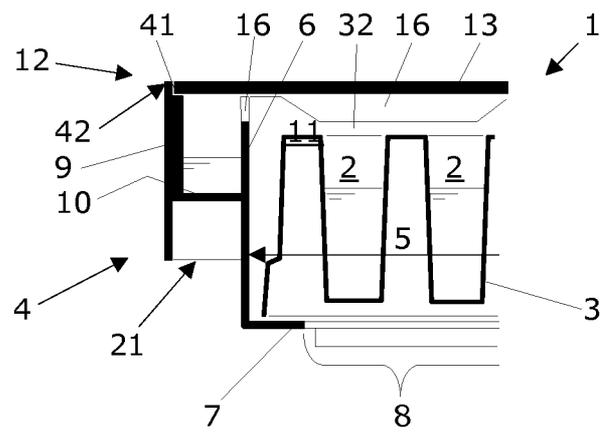
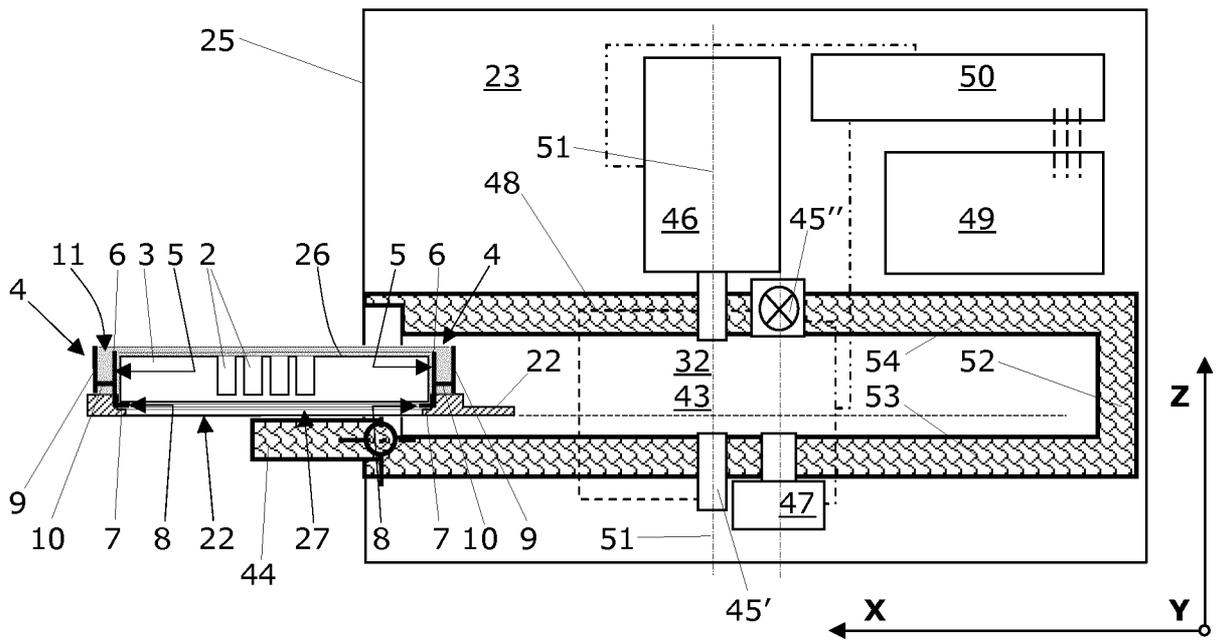


Fig. 6



Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/073389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N35/02 B01L3/00 B01L9/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US 6 097 025 A (MODLIN DOUGLAS N [US] ET AL) 1 August 2000 (2000-08-01) column 28, line 6 - column 32, line 39 figures 40-44	1,2,7 3-6,8,9, 21-24
X	----- WO 02/24336 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; INST PHYSIKALISCHE HOCHTECH EV [DE]; DEPPE HOL) 28 March 2002 (2002-03-28)	11-20
Y A	figure 3 page 10, line 11 - page 13, line 6	1,2,7 10,21-24
A	----- WO 03/089137 A1 (PAMGENE BV [NL]; BLOK HERMAN JACOBUS [BE]; VAN BEUNINGEN MARINUS GERAR) 30 October 2003 (2003-10-30) figures 2,3 page 8, line 14 - line 22 claims 1,18 ----- -/--	1-24

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 29 January 2015	Date of mailing of the international search report 09/02/2015
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rasmusson, Marcus
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/073389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 623 759 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 8 February 2006 (2006-02-08) figure 6	10-20
A	----- WO 96/21855 A1 (MOLECULAR DYNAMICS INC [US]) 18 July 1996 (1996-07-18) figures 3-8 page 8, line 7 - page 16, line 2 -----	1-9, 21-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/073389

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6097025	A	01-08-2000	NONE

WO 0224336	A1	28-03-2002	AU 8403101 A 02-04-2002
			DE 10046224 A1 28-03-2002
			EP 1318869 A1 18-06-2003
			JP 2004508842 A 25-03-2004
			KR 20030059144 A 07-07-2003
			US 2003235517 A1 25-12-2003
			WO 0224336 A1 28-03-2002

WO 03089137	A1	30-10-2003	AU 2003233347 A1 03-11-2003
			CA 2482887 A1 30-10-2003
			EP 1499441 A1 26-01-2005
			JP 2005523440 A 04-08-2005
			US 2006013736 A1 19-01-2006
			WO 03089137 A1 30-10-2003

EP 1623759	A1	08-02-2006	AT 386591 T 15-03-2008
			DE 602004011926 T2 12-02-2009
			EP 1623759 A1 08-02-2006
			JP 4737976 B2 03-08-2011
			JP 2005292118 A 20-10-2005

WO 9621855	A1	18-07-1996	AU 4697196 A 31-07-1996
			US 5592289 A 07-01-1997
			WO 9621855 A1 18-07-1996

The International Searching Authority has found that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-24

A. Claims 1-10, 21-24

Microplate reader; incubation cartridge adapted to a microplate reader; use of a microplate reader with an incubation cartridge

B. Claims 11-20

Incubation cartridge characterised by features that are not related to the interaction with a microplate reader

1.1. Claims: 11-20

Incubation cartridge characterised by features that are not related to the interaction with a microplate reader

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01N35/02 B01L3/00 B01L9/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01N B01L		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y A	US 6 097 025 A (MODLIN DOUGLAS N [US] ET AL) 1. August 2000 (2000-08-01) Spalte 28, Zeile 6 - Spalte 32, Zeile 39 Abbildungen 40-44	1,2,7 3-6,8,9, 21-24
X	----- WO 02/24336 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; INST PHYSIKALISCHE HOCHTECH EV [DE]; DEPPE HOL) 28. März 2002 (2002-03-28)	11-20
Y A	Abbildung 3 Seite 10, Zeile 11 - Seite 13, Zeile 6	1,2,7 10,21-24
A	----- WO 03/089137 A1 (PAMGENE BV [NL]; BLOK HERMAN JACOBUS [BE]; VAN BEUNINGEN MARINUS GERAR) 30. Oktober 2003 (2003-10-30) Abbildungen 2,3 Seite 8, Zeile 14 - Zeile 22 Ansprüche 1,18 ----- -/--	1-24
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
29. Januar 2015		09/02/2015
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Rasmusson, Marcus

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 623 759 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 8. Februar 2006 (2006-02-08) Abbildung 6	10-20
A	----- WO 96/21855 A1 (MOLECULAR DYNAMICS INC [US]) 18. Juli 1996 (1996-07-18) Abbildungen 3-8 Seite 8, Zeile 7 - Seite 16, Zeile 2 -----	1-9, 21-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/073389

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6097025	A	01-08-2000	KEINE
WO 0224336	A1	28-03-2002	AU 8403101 A 02-04-2002 DE 10046224 A1 28-03-2002 EP 1318869 A1 18-06-2003 JP 2004508842 A 25-03-2004 KR 20030059144 A 07-07-2003 US 2003235517 A1 25-12-2003 WO 0224336 A1 28-03-2002
WO 03089137	A1	30-10-2003	AU 2003233347 A1 03-11-2003 CA 2482887 A1 30-10-2003 EP 1499441 A1 26-01-2005 JP 2005523440 A 04-08-2005 US 2006013736 A1 19-01-2006 WO 03089137 A1 30-10-2003
EP 1623759	A1	08-02-2006	AT 386591 T 15-03-2008 DE 602004011926 T2 12-02-2009 EP 1623759 A1 08-02-2006 JP 4737976 B2 03-08-2011 JP 2005292118 A 20-10-2005
WO 9621855	A1	18-07-1996	AU 4697196 A 31-07-1996 US 5592289 A 07-01-1997 WO 9621855 A1 18-07-1996

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-24

A. Ansprüche 1-10, 21-24

Mikroplatten-Reader; Inkubationskassette angepasst an einen Mikroplatten-Reader; Verwendung eines Mikroplatten-Readers mit einer Inkubationskassette

B. Ansprüche 11-20

Inkubationskassette gekennzeichnet durch Merkmale, die sich nicht auf die Zusammenwirkung mit einem Mikroplatten-Reader beziehen

1.1. Ansprüche: 11-20

Inkubationskassette gekennzeichnet durch Merkmale, die sich nicht auf die Zusammenwirkung mit einem Mikroplatten-Reader beziehen
