



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 711 603 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
16.08.2001 Patentblatt 2001/33

(51) Int Cl.7: **B01L 7/00**, B01L 3/00

(21) Anmeldenummer: **95117563.7**

(22) Anmeldetag: **08.11.1995**

(54) **System zur Inkubation von Probeflüssigkeiten**

System for incubating sample fluids

Système pour l'incubation des échantillons liquides

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE ES FR GB IT LI

(30) Priorität: **11.11.1994 DE 4440294**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.05.1996 Patentblatt 1996/20

(73) Patentinhaber: **Roche Diagnostics GmbH**
68298 Mannheim (DE)

(72) Erfinder:
• **Degenhardt, Volker**
D-64625 Bensheim (DE)

- **Böhm, Manfred, Dr.**
D-68167 Mannheim (DE)
- **Rainer, Alois**
D-81669 München (DE)
- **Wohland, Albert**
D-68519 Viernheim (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 369 840 EP-A- 0 488 769
EP-A- 0 642 828 DE-U- 8 804 938
US-A- 3 847 200 US-A- 5 271 896

EP 0 711 603 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Inkubation von Probeflüssigkeiten, mit

- einem Rack, bei dem Inkubationsgefäße in Bohrungen einer Halteplatte eingehängt sind,
- einem Inkubationsblock mit Bohrungen zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen,
- einer Vorrichtung zur Temperierung des Inkubationsblockes, die thermisch mit dem Inkubationsblock verbunden ist,

wobei die Bohrungen in der Halteplatte und die Bohrungen im Inkubationsblock so aufeinander abgestimmt sind, daß sich die Inkubationsgefäße des Racks in die Bohrungen des Inkubationsblockes einpassen, wenn das Rack auf den Inkubationsblock gestellt wird, sowie ein Verfahren zur Inkubation von Probeflüssigkeiten.

[0002] Systeme zur Inkubation von Probeflüssigkeiten werden insbesondere im Bereich der klinischen Diagnostik eingesetzt. Zur Durchführung vieler diagnostischer Verfahren ist es erforderlich, Reaktionen bei einer vorgegebenen Temperatur ablaufen zu lassen, um die Reaktionsgeschwindigkeit steuern zu können. Eine Inkubation von Probeflüssigkeiten wird jedoch nicht ausschließlich zur Durchführung einer analytischen Reaktion eingesetzt, vielmehr werden Inkubatoren auch eingesetzt, um in Probeflüssigkeiten vorhandene Organismen wie Bakterien, Hefen, Pilze, Viren etc. zu vermehren, um nachfolgend die vermehrten Organismen bestimmen zu können. Inkubatoren werden beispielsweise auch zur Vermehrung von DNA oder RNA eingesetzt. Die entsprechenden Geräte werden als Thermocycler bezeichnet.

[0003] Im Stand der Technik sind Geräte zur Inkubation von Probeflüssigkeiten bereits seit langer Zeit bekannt. Die bekannten Geräte können prinzipiell in 2 Klassen eingeteilt werden. Zu der ersten Klasse gehören solche Inkubatoren, bei denen die Probegefäße durch eine fluide Phase beheizt werden. Vorrichtungen dieses Typs sind beispielsweise in EP-A-0 363 143 und EP-B-0 087 028 beschrieben. In den beiden genannten Dokumenten werden Vorrichtungen beschrieben, bei denen sich Probegefäße in einem Halter befinden und mit diesem Halter in eine Flüssigkeit eingetaucht werden. Eine Temperierung der Probegefäße bzw. Probeflüssigkeiten erfolgt durch die Flüssigkeit innerhalb des Inkubators. Aufgrund der fluiden Eigenschaften der flüssigen Phase paßt sich die Flüssigkeit der Form der Inkubationsgefäße perfekt an.

[0004] Die zweite Klasse der Inkubationsvorrichtungen umfaßt sogenannte Metallblockinkubatoren, bei denen sich innerhalb eines Inkubationsblockes aus wärmeleitendem Material Bohrungen befinden, die zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen dienen. Derartige Inku-

bationsvorrichtungen sind beispielsweise aus EP-A-0 151 781 oder US-4,335,620 bekannt.

[0005] US-4,335,620 beschreibt einen Inkubator, der einen festen Block besitzt, der aus einem wärmeleitenden Material wie z. B. Aluminium besteht. Der Block dient sowohl zur Aufnahme von Probegefäßen als auch als Wärmesenke zur Temperaturkontrolle der Gefäße. Das Dokument bezieht sich auf eine spezielle Konstruktion zur thermischen Isolation der Vorrichtung gegenüber der Umgebung. Der Gesamtwärmeverlust der Apparatur wird minimiert.

[0006] Das Dokument US-4,727,034 betrifft eine Vorrichtung zur Thermostatisierung von Probeflüssigkeiten. Die Gefäße mit Probeflüssigkeiten werden dabei in ein Rack aus gut wärmeleitfähigem Material eingesetzt. Das Rack seinerseits wird in der Vorrichtung zwischen zwei Seitenwände eingeklemmt, von denen mindestens eine beheizt wird, so daß eine Temperierung des Racks und damit der Probeflüssigkeiten in den Gefäßen möglich ist.

[0007] EP-A-0 488 769 befasst sich ebenfalls mit einer Vorrichtung zur Inkubation von Flüssigkeiten.

[0008] Jede der zwei genannten Klassen von Inkubatoren besitzt ihre eigenen Vor- und Nachteile. Bei der Verwendung von Fluiden zur Wärmeübertragung können Anordnungen von Inkubationsgefäßen verwendet werden, die zusammenhängend sind. Dies macht es möglich, eine Vielzahl von Gefäßen gleichzeitig in das Wärmebad zu tauchen. Ein Nachteil dieser Inkubationstypen liegt jedoch darin, daß die Fluide an den Außenwandungen der Inkubationsgefäße anhaften. Bei einem Herausnehmen der Inkubationsgefäße z. B. für nachfolgende Analyseschritte tropft diese Flüssigkeit ab und führt zu einer Verschmutzung des Gerätes. Wesentlich nachteilhafter ist es noch, wenn an den Gefäßen anhaftende Flüssigkeit oder Flüssigkeit aus dem Inkubator verspritzt und zu einer Störung der Analyse führt. Insgesamt ist die Handhabung von feuchten Reagenzgefäßen nachteilig und sollte demnach vermieden werden.

[0009] Die genannten Nachteile besitzen Metallblockinkubatoren nicht, jedoch besitzt dieser Inkubatortyp seinerseits andere Nachteile. Zur Gewährleistung eines guten Wärmeübertrages zwischen Probeflüssigkeit und Inkubator muß gewährleistet sein, daß die Inkubationsgefäße mit dem Inkubator auf möglichst großer Fläche in direkten Kontakt kommen, um einen guten Wärmeübertrag zu gewährleisten. Bei den in US-4,335,620 und US-4,727,032 beschriebenen Inkubatoren wird diese Forderung erreicht, in dem die Vorrichtung innerhalb des Inkubators Bohrungen aufweist, die in ihrer Form den Inkubationsgefäßen entsprechen. Die Reagenzgefäße und die Bohrungen im Inkubator müssen demnach genau aufeinander abgestimmt sein. Aufgrund der mechanischen Gegebenheiten war es bisher nicht möglich, eine Anordnung bestehend aus mehreren Gefäßen in einen Metallblockinkubator einzusetzen, ohne daß es zu einem Verklemmen kommt.

[0010] Die Erfindung hatte die Aufgabe, diesen Nach-

teil von Metallblockinkubatoren zu beseitigen und eine Inkubationsvorrichtung vorzuschlagen, die die Vorteile von Metallblockinkubatoren und Fluidinkubatoren miteinander verbindet. Insbesondere war es Aufgabe der Erfindung ein System sowie ein Verfahren zur Inkubation vorzuschlagen, das ohne eine Verwendung von Fluiden zur Wärmeübertragung auskommt, das eine einfache, schnelle und zuverlässige Bestückung von Inkubatoren mit einer Vielzahl von Inkubationsgefäßen ermöglicht, und das ein Verkleben der Inkubationsgefäße verhindert.

[0011] Ausgehend von EP-A-0488769 wird diese Aufgabe gelöst durch ein System bzw. durch ein Verfahren zur Inkubation von Probeflüssigkeiten, wie es in Anspruch 1 bzw. in Anspruch 7 definiert ist.

[0012] Unter Probeflüssigkeiten für die Inkubation sollen Blutproben, Serumproben, Urin, Lebensmittelproben, Wasserproben, Reaktionsansätze und dergleichen verstanden werden. Insbesondere sind auch solche Flüssigkeiten mit umfaßt, die aus Probematerialien durch Versetzen mit Reagenzien gewonnen werden. Beispielsweise sollen auch DNA-enthaltende Proben umfaßt sein, die zur Amplifikation der DNA mit Reagenzien versetzt werden.

[0013] Ein erfindungsgemäßes System kann insbesondere zur chemischen und klinischchemischen Analyse verwendet werden, da in diesem Bereich die Einhaltung bestimmter Temperaturen bzw. die Vorbehandlung von Proben bei bestimmten Temperaturen von entscheidender Bedeutung für die Verlässlichkeit der Analyseergebnisse ist. Ein erfindungsgemäßes System zur Inkubation kann beispielsweise auch als sogenannter Thermocycler eingesetzt werden, der bei der Amplifikation von DNA Verwendung findet.

[0014] Unter Inkubation soll die Temperierung von Probeflüssigkeiten über einen bestimmten Zeitraum mit einem vorgegebenen Temperaturprofil verstanden werden. Bei den am häufigsten eingesetzten Inkubatoren besitzt der Inkubationsblock eine genau definierte Temperatur, die über einen langen Zeitraum konstant gehalten werden kann. In diesem Falle wird die Inkubation durch ein Einstellen des Inkubationsgefäßes in den Inkubationsblock begonnen und durch ein Herausnehmen des Inkubationsgefäßes aus dem Block beendet. Es ist jedoch erfindungsgemäß auch vorgesehen, daß die Temperatur des Inkubationsblockes zeitabhängig gesteuert wird. Auf diese Weise kann eine Probeflüssigkeit während der Anwesenheit des Inkubationsgefäßes im Inkubationsblock wechselnden Temperaturen ausgesetzt werden. Zeitlich wechselnde Temperaturen werden beispielsweise in sogenannten Thermocyclern zur Amplifikation von DNA mit der "Polymerase Chain Reaction" eingesetzt.

[0015] Ein System zur Inkubation von Probeflüssigkeiten im Sinne der Erfindung kann ein sogenanntes "Stand alone-Modul" oder eine Teileinheit innerhalb eines Analysegerätes darstellen. Als Inkubationsblock wird der Teil des Inkubationssystems bezeichnet, der

Bohrungen zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen besitzt. Erfindungsgemäße Inkubatoren gehören demnach zur Klasse der Metallblockinkubatoren. Der Inkubationsblock ist bevorzugt aus einem Stück gefertigt, beispielsweise aus einem Zylinder, in den Bohrungen eingebracht werden oder durch Gießen eines Materials in eine Form. Die Vertiefungen für Inkubationsgefäße vorsieht. Geeignete Materialien für den Inkubationsblock sind Metalle, insbesondere Aluminium und auch Legierungen, wie beispielsweise Messing.

[0016] Die Bohrungen innerhalb des Inkubationsblockes besitzen in der Regel eine zylindrische Form bzw. sind Kegelstümpfe. Durch die Bezeichnung "Zylinder" sollen sowohl Zylinder mit einem runden als auch eckigen Querschnitt umfaßt sein. Die Bohrungen haben in der Regel eine Tiefe von wenigen Zentimetern und laufen bevorzugt zum Inneren des Inkubationsblockes hin konisch zu.

[0017] Der Inkubationsblock kann weiterhin Führungselemente besitzen, die die Positionierung eines erfindungsgemäßen Racks erleichtern. Im Inneren des Inkubationsblockes oder an seiner Außenseite können sich Sensoren (z. B. Lichtschranken) befinden, welche die Anwesenheit eines Racks detektieren.

[0018] Der Inkubationsblock steht weiterhin in thermischen Kontakt mit einer Vorrichtung zur Temperierung. Ist der Inkubationsblock ausschließlich zur Erwärmung von Inkubationsgefäßen oberhalb Raumtemperatur vorgesehen, so kann diese Temperierungsvorrichtung eine einfache elektrische Heizung sein. Es ist jedoch von Vorteil, neben einem heizenden Element auch eine Möglichkeit zur Kühlung des Inkubationsblockes vorzusehen. Eine Kühlung kann beispielsweise durch einen Teil des Inkubationsblockes realisiert werden, der von kaltem Wasser durchflossen wird. Bei größeren Inkubationssystemen kann ebenfalls zur Kühlung eine Wärmepumpe analog einem Kühlschrank eingesetzt werden. Vorrichtungen, mit denen sowohl Erwärmung als auch Kühlung möglich ist, sind Peltier-Elemente, die mittels elektrischer Energie Wärme transportieren.

[0019] Die genannte Vorrichtung zur Temperierung des Inkubationsblockes kann entweder thermisch an den Inkubationsblock angekoppelt werden, wie dies beispielsweise in US-4,335,620 beschrieben ist, oder die Mittel zur Temperierung können sich innerhalb des Inkubationsblockes selbst befinden.

[0020] Innerhalb des Inkubationsblockes, bevorzugt in Nähe der Bohrungen für die Inkubationsgefäße, können sich Temperaturdetektoren befinden, mit denen die Einstellung der gewünschten Temperatur kontrolliert werden kann. Die Regelung der Vorrichtungen zur Temperierung ist im Stand der Technik hinlänglich bekannt (EP-B-0 273 969).

[0021] Der Inkubationsblock besitzt eine Zahl von nach oben offenen Bohrungen, die in der Regel periodisch angeordnet sind. Die Bestückung dieser Bohrungen mit Inkubationsgefäßen erfolgt im Stand der Technik entweder manuell oder mit Hilfe eines Roboterar-

mes. Während eine manuelle Bestückung zeit- und personalintensiv ist, macht eine Vorrichtung zur automatischen Bestückung ein Gerät relativ aufwendig und damit teuer. Selbst bei einer automatischen Bestückung müssen dem Gerät Inkubationsgefäße von außen in einer Form zugeführt werden, die für eine Robotik geeignet ist.

[0022] Bei der vorliegenden Erfindung erfolgt die Bestückung des Inkubationblockes mit Hilfe eines Racks, in dem sich Inkubationsgefäße befinden. Erfindungsgemäß hängen die Inkubationsgefäße in Bohrungen einer Halteplatte. Die Bohrungen innerhalb der Halteplatte sind entsprechend den Bohrungen innerhalb des Inkubationsblockes angeordnet. Zur Bestückung des Inkubationsblockes mit Inkubationsgefäßen wird das Rack über den Inkubationsblock bewegt und dort abgesenkt, so daß sich die Inkubationsgefäße in die Bohrungen des Inkubationsblockes bewegen.

[0023] Eine Halteplatte besitzt die Form einer dünnen Scheibe, in der Bohrungen angebracht sind, die zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen dienen. Die Halteplatte kann aus einer Vielzahl von formstabilen Materialien gefertigt sein. In der Anwendung kommen Metalle und insbesondere Kunststoffe in Frage. Die Anordnung der Bohrungen in der Halteplatte entspricht der Anordnung der Bohrungen an der Oberseite des jeweils verwendeten Inkubationsblockes. Eine Halteplatte kann beispielsweise ein Vollkreis sein oder bevorzugt ein Kreissegment bzw. ein Ausschnitt aus einer Kreisscheibe. Die Dicke der Halteplatte muß so bemessen sein, daß sie eine mechanische Stabilität gewährleistet, wenn Inkubationsgefäße in der Halteplatte hängen. Ist die Halteplatte aus Kunststoff gefertigt, so wird die Materialstärke in der Regel ein bis mehrere Millimeter betragen. Selbstverständlich ist eine Reduktion der Materialstärke möglich, wenn Verstrebungen eingebaut sind, die die mechanische Stabilität erhöhen.

[0024] Die Bohrungen innerhalb der Halteplatte können mit Werkzeugen in eine Halteplatte aus Vollmaterial eingebracht werden oder sie sind bereits in der Form zur Herstellung der Halteplatte vorgesehen. Erfindungsgemäß ist der Querschnitt dieser Bohrungen von einiger Bedeutung, so daß die Toleranzen für den Bohrungsquerschnitt unter 0,05 mm liegen sollten.

[0025] Bei der Auswahl der Materialien für die Halteplatte sind schlecht-wärmeleitende Materialien bevorzugt, da bei einer bevorzugten Ausführungsform die Halteplatte direkt auf dem Inkubationsblock zu liegen kommt. Schlecht-wärmeleitende Halteplatten verringern daher den Wärmeverlust des Inkubationsblockes an die Umgebung.

[0026] An der Unterseite der Halteplatte können sich bevorzugt Standelemente befinden, die gewährleisten, daß die Inkubationsgefäße, die in der Halteplatte hängen, nicht auf der Unterlage aufstoßen. Die Standelemente machen die Halteplatte zu einem Gestell, in dem die Inkubationsgefäße auch außerhalb eines Inkubationsgerätes aufbewahrt werden können. Dies ist insbe-

sondere wichtig, wenn die Halteplatte bereits werksmäßig mit Inkubationsgefäßen bestückt werden soll. In diesem Falle ermöglichen die Standelemente eine einfachere Verpackung der Halteplatte mit den Inkubationsgefäßen und weiterhin ein leichteres Handling für den Benutzer.

[0027] An der Oberseite der Halteplatte können Laschen befestigt sein, die ein Benutzer ergreifen kann, wenn er das Rack transportieren will. Die Laschen sind insbesondere hilfreich beim Einsetzen des Racks in den Inkubationsblock, da hier ein Ergreifen der Halteplatte selbst unbequem wäre.

[0028] In die Bohrungen der Halteplatte werden bevorzugt werksseitig Inkubationsgefäße eingesetzt. Eine Bestückung der Halteplatte mit Inkubationsgefäßen ist jedoch auch manuell durch den Benutzer möglich. Inkubationsgefäße sind im Stand der Technik bereits vielfach bekannt. Mehrfach verwendbare Inkubationsgefäße sind in der Regel aus Glas gefertigt, während Gefäße zur Einmalverwendung in der Regel aus Kunststoffen hergestellt werden. Geeignete Kunststoffe sind beispielsweise Polyethylen, Polypropylen, Polystyrol und Polymethylmetacrylat. Die Form der Inkubationsgefäße entspricht in der Regel der von Röhren mit einem offenen und einem geschlossenen Ende. Wie bereits weiter oben beschrieben, ist es für die Verwendung von Inkubationsgefäßen in Inkubationsblöcken mit Bohrungen wichtig, daß die Außenseite der Inkubationsgefäße an der Innenwandung der Bohrungen anliegt, um einen möglichst guten Wärmeübertrag zu gewährleisten. Für Inkubationsgefäße sind Röhren bevorzugt, die zu ihrem geschlossenen Ende hin, d. h. zur Unterseite, konisch verjüngt sind. Es hat sich herausgestellt, daß aus Herstellungsgründen eine Verjüngung mit einer Steigung von 0,05 bis 0,5 besonders günstig ist. Erfindungsgemäß besitzen die Inkubationsgefäße weiterhin Haltevorrichtungen, die ein Hindurchrutschen der Inkubationsgefäße durch die Bohrungen in der Halteplatte verhindern. Die Inkubationsgefäße hängen so in der Halteplatte, daß ihr geschlossenes Ende nach unten weist. Eine Halterung der Inkubationsgefäße ist möglich, wenn die Inkubationsgefäße konisch verjüngt sind und das offene Ende einen Querschnitt aufweist, der größer ist als der Querschnitt einer Bohrung der Halteplatte. Wird ein solches Inkubationsgefäß in eine Bohrung eingebracht, so rutscht es hindurch, bis es sich an einer Stelle befindet, an der der Außenquerschnitt dem Bohrungsdurchmesser entspricht. An dieser Stelle findet ein Verklemmen von Inkubationsgefäß und Halteplatte statt.

[0029] Erfindungsgemäß ist es jedoch bevorzugt, wenn das Inkubationsgefäß Halteelemente aufweist, die eine besser definierte Halteposition des Inkubationsgefäßes innerhalb der Halteplatte vorgeben. Diese Halteelemente können beispielsweise Stege sein, die auf der Außenumfangsfläche des Inkubationsgefäßes angebracht sind, und die in einer bestimmten Höhe des Inkubationsgefäßes eine plötzliche Verbreiterung des effektiven Querschnittes bewirken. Besonders bevor-

zugt ist es, wenn das Inkubationsgefäß so aufgebaut ist, daß ein Plateau existiert, welches im wesentlichen senkrecht zur Längsachse des Inkubationsgefäßes ist, und mit dem die Inkubationsgefäße auf der Halteplatte aufliegen. Ein solches Plateau kann beispielsweise durch einen Kreisring erzeugt werden, der um das Inkubationsgefäß verläuft oder das Inkubationsgefäß kann einen unteren Teil besitzen, dessen Querschnitt kleiner ist als der Querschnitt der Bohrungen und sich auf diesem Teil ein zweiter Teil befindet, dessen Querschnitt größer ist als der Bohrungsquerschnitt. Bevorzugt sind die beiden Teile durch ein Materialstück bevorzugt senkrecht zur Längsachse des Inkubationsgefäßes miteinander verbunden. Dieses Verbindungsstück bildet das Plateau, das auf der Halteplatte aufliegt.

[0030] Erfindungsgemäß ist das Verhältnis des Bohrungsquerschnittes und des Außenumfanges des Inkubationsgefäßes, der sich auf Höhe der Halteplatte befindet, wenn das Inkubationsgefäß in der Halteplatte eingehängt ist, von Bedeutung. Einerseits muß das Inkubationsgefäß durch die Halteplatte ausreichend genau innerhalb der Ebene der Halteplatte gehalten werden, so daß ein gezieltes Einführen der Inkubationsgefäße in die Bohrungen des Inkubationsblockes möglich ist. Andererseits muß das Inkubationsgefäß innerhalb der Bohrung ein gewisses Spiel in der Ebene der Halteplatte besitzen, damit geometrische Abweichungen der Bohrungen in der Halteplatte und der Bohrungen im Inkubationsblock nicht zu einem Verklemmen der Inkubationsgefäße führen. Ein mechanisches Spiel zwischen Inkubationsgefäßen und Halteplatte ist bei Inkubatoren von besonderer Wichtigkeit, da sich durch die Temperaturunterschiede Wärmedehnungen einstellen, die bei einer starren Anordnung aus Inkubationsgefäßen und Halteplatte zu einem Verklemmen führen, sofern mehr als ein Inkubationsgefäß vorhanden ist. Bereits ein geringfügiges Verklemmen führt dazu, daß ein dichtes Anliegen der Inkubationsgefäße an den Innenwandungen der Bohrungen des Inkubationsblockes nicht mehr gewährleistet ist.

[0031] Ein geeignetes mechanisches Spiel kann erhalten werden, wenn der Außenquerschnitt der Inkubationsgefäße in dem Bereich, der von der Halteplatte umschlossen ist, um 0,2 bis 1 mm kleiner ist als der Innenquerschnitt der Bohrungen der Halteplatte.

[0032] Zur Gewährleistung eines engen Anliegen eines Inkubationsgefäßes innerhalb einer Bohrung ist der Teil der Inkubationsgefäße, der sich unterhalb der Halteplatte befindet, länger als die Bohrungen des Inkubationsblockes tief sind. Wird die Halteplatte mit den Inkubationsgefäßen auf den Inkubationsblock gestellt, so stoßen die Inkubationsgefäße auf dem Boden der Bohrungen auf und die Vorrichtungen werden von der Halteplatte abgehoben. Bei der Verwendung von sich konisch verjüngenden Inkubationsgefäßen führt dies dazu, daß sich die Haltevorrichtungen der Inkubationsgefäße von der Halteplatte abheben, und das Spiel zwischen Inkubationsgefäß und Bohrung in der Halteplatte

vergrößert wird, so daß ein Verklemmen vermieden werden kann. Auf diese Weise wird ein enges Anliegen der Inkubationsgefäße an den Innenwandungen der Bohrungen auch dann erreicht, wenn die Inkubationsgefäße produktionstechnisch Längenschwankungen aufweisen.

[0033] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird die Halteplatte bestückt mit Inkubationsgefäßen angeliefert, so daß sie vom Benutzer lediglich in den Inkubationsblock eingesetzt werden muß.

[0034] Die Erfindung bietet demnach den Vorteil, daß mit dem erfindungsgemäßen Rack eine einfache Bestückung von Inkubatoren erfolgen kann. Die Vorteile von Fluidinkubatoren und Metallblockinkubatoren können durch Verwendung eines erfindungsgemäßen Racks demnach kombiniert werden. Es ist eine einfache Bestückung eines Inkubators mit einer Vielzahl von Inkubationsgefäßen möglich, ohne daß eine Vielzahl von manuellen Arbeitsschritten nötig ist, eine Robotik benötigt wird, oder daß die mit Fluiden verbundenen Nachteile auftreten.

[0035] Die vorliegende Erfindung wird anhand der Figuren näher erläutert:

- 25 Figur 1a: Aufsicht auf einen Inkubationsblock mit eingesetztem Rack
- Figur 1b: Teilausschnitt der Figur 1a in Seitenansicht
- Figur 2: Inkubationsgefäß
- 30 Figur 3: Rack in seitlicher Darstellung
- Figur 4a: Perspektivische Darstellung eines teilweise bestückten Inkubationsblockes
- Figur 4b: Schematische Darstellung des Bestückungsvorganges

[0036] Figur 1a zeigt einen Inkubationsblock (1) in Aufsicht sowie in Figur 1b einen Detail-Querschnitt. Die Oberseite des Inkubationsblockes hat eine im wesentlichen kreisförmige Gestalt. Die Bohrungen (2) im Inkubationsblock sowie die Bohrungen (12) in der Halteplatte sind in vier konzentrischen Kreisen angeordnet. Die Halteplatte (3) besitzt im wesentlichen die Form eines Kreissegmentes und hat an ihrer Unterseite mehrere Standelemente (4a, 4b), die außerdem zur Positionierung der Halteplatte auf dem Inkubationsblock dienen. Die Standelemente (4a) besitzen einen winkligen Querschnitt, der in Zusammenwirkung mit den Aussparungen (5) im Inkubationsblock (1) zur Positionierung dient. Weiterhin besitzt die Halteplatte ein Standelement (4b), das in eine kreisförmige Ausnehmung (6) innerhalb des Inkubationsblockes (1) eingreift. Figur 1b zeigt, daß die Form des Inkubationsgefäßes (20) und die Bohrung (2) im Inkubationsblock (1) so aufeinander abgestimmt sind, daß die Wandung des Inkubationsgefäßes eng an der Innenseite der Bohrung (2) anliegt, um einen guten Wärmeübergang zu gewährleisten.

[0037] In Figur 2 ist ein Inkubationsgefäß (20) vergrößert dargestellt. Das dargestellte Inkubationsgefäß (20)

ist einteilig, kann jedoch in zwei Abschnitte aufgeteilt werden. Der Abschnitt (21) läuft konisch nach unten zu und ist an der Unterseite verschlossen. Der Abschnitt (22), der sich oberhalb der Halteplatte (3) befindet, wenn das Gefäß in die Halteplatte eingehängt ist, besitzt eine zylindrische Gestalt und ist nach oben hin offen. Von besonderer Bedeutung ist der Übergang zwischen den beiden Abschnitten des Inkubationsgefäßes. Aufgrund der unterschiedlichen Außendurchmesser der genannten Abschnitte bildet sich zwischen ihnen ein Plateau (23), mit dem das Inkubationsgefäß auf der Halteplatte (3) aufliegt. Das Plateau (23) besitzt eine Breite von etwa 0,3 bis 0,6 mm.

[0038] Figur 3 zeigt ein Rack (10) in Seitenansicht mit einem eingehängten Inkubationsgefäß (20) und freien Bohrungen (12). Oberhalb der Halteplatte (3) befinden sich die zwei Griffflaschen (11). Unterhalb der Halteplatte (3) sind sowohl die Standelemente (4a) als auch das Standelement (4b) zu erkennen.

[0039] Figur 4a zeigt ein System zur Inkubation in perspektivischer Ansicht. Ein Rack (10) wird so auf den Inkubationsblock (1) gestellt, daß die Inkubationsgefäße (20) in die Bohrungen (2) des Inkubationsblockes eintauchen. Die Standelemente (4a) schieben sich über den Rand der Ausnehmung (5) und das Standelement (4b) tritt in die Ausnehmung (6) ein. In Figur 4a ist ebenfalls eine Lichtschränke (24) zu erkennen, die sich innerhalb des Inkubationsblockes befindet. Die Lichtschränke detektiert die Anwesenheit eines Racks dadurch, daß ein Standelement (4b) den Lichtweg am unteren Ende der Ausnehmung (6) unterbricht. Zur Verdeutlichung ist ein Ausschnitt aus dieser Figur in Seitenansicht in Figur 4b dargestellt. Es ist in diesen Figuren zu erkennen, daß das Inkubationsgefäß (20) zunächst in das Rack (10) eingehängt ist. Wird das Inkubationsgefäß mit Hilfe des Racks in eine Bohrung (2) des Inkubationsblockes (1) eingebracht, so stößt das Inkubationsgefäß auf den Boden der Bohrung des Inkubationsblockes auf. Die Länge des Inkubationsgefäßes (20) ist so bemessen, daß zwischen dem Plateau (23) und der Oberseite der Halteplatte (3) ein Spalt entsteht, wenn die Halteplatte auf dem Inkubationsblock aufliegt. In Figur 4b ist ebenfalls zu erkennen, daß sich der Zwischenraum zwischen dem Bohrungsrand und dem Inkubationsgefäß vergrößert, wenn das Inkubationsgefäß nach oben aus der Halteplatte herausgeschoben wird.

Bezugszeichenliste

[0040]

- | | |
|----------|----------------------------------|
| (1) | Inkubationsblock |
| (2) | Bohrungen des Inkubationsblockes |
| (3) | Halteplatte |
| (4a, 4b) | Standelemente |

- | | |
|---------|------------------------------------|
| (5) | Ausnehmung |
| (6) | kreisförmige Ausnehmung |
| 5 (10) | Rack |
| (11) | Griffflaschen |
| (12) | Bohrungen in Halteplatte |
| 10 (20) | Inkubationsgefäß |
| (21) | unterer Abschnitt Inkubationsgefäß |
| 15 (22) | oberer Abschnitt Inkubationsgefäß |
| (23) | Plateau |
| (24) | Lichtschränke |
| 20 | |

Patentansprüche

1. System zur Inkubation von Probeflüssigkeiten, das die folgenden Elemente besitzt

- einen Inkubationsblock (1) mit Bohrungen (2) zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen,
- ein Rack (10), bei dem konisch verjüngte Inkubationsgefäße (20) mit Haltevorrichtungen in Bohrungen (12) einer Halteplatte (3) eingehängt sind,
- eine Vorrichtung zur Temperierung des Inkubationsblockes, die thermisch mit dem Inkubationsblock verbunden ist,

wobei die Bohrungen in der Halteplatte (12) und die Bohrungen im Inkubationsblock (2) in ihrer geometrischen Anordnung so aufeinander abgestimmt sind, daß sich die Inkubationsgefäße des Racks in die Bohrungen des Inkubationsblockes einpassen, wenn das Rack auf den Inkubationsblock gestellt wird, dadurch gekennzeichnet, daß der Teil der Inkubationsgefäße, der sich unterhalb der Halteplatte befindet, länger ist als die Bohrungen des Inkubationsblockes tief sind, so daß, wenn das Rack auf den Inkubationsblock gestellt wird, sich die Haltevorrichtungen der Inkubationsgefäße von der Halteplatte abheben und sich aufgrund der konischen Verjüngung der Inkubationsgefäße das Spiel in der Ebene der Halteplatte vergrößert, so daß ein Verklemmen verhindert wird.

2. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Bohrungen im Inkubationsblock und die Außenwandungen der Inkubationsgefäße so aufeinander abgestimmt

sind, daß die Außenwandung des Inkubationsgefäßes an der Innenwandung der Bohrung des Inkubationsblockes eng anliegt.

3. System gemäß Anspruch 1, wobei an der Unterseite der Halteplatte Ständelemente (4a, 4b) angebracht sind und sich im Inkubationsblock Ausnehmungen zur Aufnahme dieser Ständelemente befinden.

4. System gemäß Anspruch 1, bei dem sich auf der Oberseite der Halteplatte ein oder mehrere Griffflächen (11) befinden.

5. System gemäß Anspruch 1 oder 3 mit einem Sensor innerhalb des Inkubationsblockes, welcher die Anwesenheit eines Racks detektiert.

6. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Halteplatte die Form eines Kreissegmentes oder eines Teiles eines Kreisinges besitzt.

7. Verfahren zur Inkubation von Probenflüssigkeiten mit

- einem Inkubationsblock (1) mit Bohrungen zur Aufnahme von Inkubationsgefäßen,
- einem Rack (10), bei dem konisch verjüngte Inkubationsgefäße (20) mit Haltevorrichtungen in Bohrungen (12) einer Halteplatte (3) eingehängt sind und der Teil der Inkubationsgefäße, der sich unterhalb der Halteplatte befindet länger ist als die Bohrungen des Inkubationsblockes tief sind, sowie
- einer Vorrichtung zur Temperierung des Inkubationsblockes, die thermisch mit dem Inkubationsblock verbunden ist, wobei die Bohrungen in der Halteplatte (12) und die Bohrungen im Inkubationsblock (2) in ihrer geometrischen Anordnung so aufeinander abgestimmt sind, daß sich die Inkubationsgefäße des Racks in die Bohrungen des Inkubationsblockes einpassen, wenn das Rack auf den Inkubationsblock gestellt wird, mit den Schritten
- Einstellen des Racks in den Inkubationsblock, wobei sich die Haltevorrichtungen der Inkubationsgefäße von der Halteplatte abheben und sich aufgrund der konischen Verjüngung der Inkubationsgefäße das Spiel in der Ebene der Halteplatte vergrößert,
- Temperierung der Inkubationsgefäße.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, bei dem das Rack

(10) vom Benutzer manuell mit Inkubationsgefäßen (20) bestückt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, bei dem die Bestückung des Racks (10) mit Inkubationsgefäßen (20) automatisch erfolgt und das bestückte Rack dem Benutzer zur Verfügung gestellt wird.

10 Claims

1. System for incubating sample liquids comprising the following elements

- an incubation block (1) with holes (2) for holding incubation vessels,
- a rack (10) in which conical incubation vessels (20) with holding devices are hung in the holes (12) of a holding plate (3)
- a device for regulating the temperature of the incubation block which is thermally coupled to the incubation block,

wherein the geometric arrangement of the holes in the holding plate (12) and of the holes in the incubation block (2) is matched in such a manner that the incubation vessels of the rack fit in the holes of the incubation block when the rack is placed on the incubation block, characterized in that the part of the incubation vessels which is below the holding plate is longer than the depth of the holes of the incubation block so that when the rack is placed on the incubation block, the holding devices of the incubation vessels are lifted from the holding plate and the clearance increases in the plane of the holding plate due to the conical tapering of the incubation vessels which prevents jamming.

2. System as claimed in claim 1, in which the holes in the incubation block and the outer walls of the incubation vessels are matched in such a manner that the outer wall of the incubation vessel fits tightly against the inner wall of the hole of the incubation block.
3. System as claimed in claim 1, wherein standing elements (4a, 4b) are attached to the underside of the holding plate and recesses are present in the incubation block for receiving these standing elements.
4. System as claimed in claim 1, in which one or several holding straps (11) are located on the upper side of the holding plate.
5. System as claimed in claim 1 or 3 comprising a sensor within the incubation block which detects the

presence of a rack.

6. System as claimed in claim 1, wherein the holding plate has the shape of a segment of a circle or of part of a circular ring. 5
7. Method for incubating sample liquids comprising
 - an incubation block (1) with holes for holding incubation vessels, 10
 - a rack (10) in which conical incubation vessels (20) with holding devices are hung in the holes (12) of a holding plate (3) and the part of the incubation vessels which is below the holding plate is longer than the depth of the holes of the incubation block and 15
 - a device for regulating the temperature of the incubation block which is thermally coupled to the incubation block, 20
wherein the geometric arrangement of the holes in the holding plate (12) and of the holes in the incubation block (2) is matched in such a manner that the incubation vessels of the rack fit in the holes of the incubation block when the rack is placed on the incubation block, which comprises the steps 25
 - placing the rack in the incubation block in the process of which the holding devices of the incubation vessels are lifted from the holding plate and the clearance increases in the plane of the holding plate due to the conical tapering of the incubation vessels, 30
 - regulating the temperature of the incubation vessels. 35
8. Method as claimed in claim 7, in which the user manually loads the rack (10) with incubation vessels (20). 40
9. Method as claimed in claim 7, in which the rack (10) is automatically loaded with incubation vessels (20) and the loaded rack is made available to the user. 45

Revendications

1. Système pour l'incubation d'échantillons liquides, qui possède les éléments suivants :
 - un bloc d'incubation (1) doté d'alésages (2) pour la réception de récipients d'incubation, 55
 - un casier (10), dans lequel des récipients d'incubation (20) qui se rétrécissent coniquement et dotés de dispositifs de maintien sont suspen-

- us dans des alésages (12) d'une plaque de support (3)
- un dispositif de contrôle de la température du bloc d'incubation, qui est relié thermiquement au bloc d'incubation, dans lequel les alésages de la plaque de retenue (12) et les alésages du bloc d'incubation (2) ont leur agencement géométrique accordé l'un à l'autre de telle sorte que les récipients d'incubation du casier s'adaptent dans les alésages du bloc d'incubation lorsque le casier est placé sur le bloc d'incubation, caractérisé en ce que la partie des récipients d'incubation qui se trouve en dessous de la plaque de retenue est plus longue que la profondeur des alésages du bloc d'incubation, en ce que les dispositifs de maintien des récipients d'incubation se relèvent de la plaque de maintien et, du fait du rétrécissement conique des récipients d'incubation, le jeu dans le plan de la plaque de maintien augmente de manière à empêcher un coinçage.

2. Système selon la revendication 1, dans lequel les alésages du bloc d'incubation et les parois extérieures des récipients d'incubation sont accordés les uns aux autres de telle sorte que la paroi extérieure du récipient d'incubation vient se placer étroitement contre la paroi intérieure de l'alésage du bloc d'incubation.
3. Système selon la revendication 1, dans lequel des éléments de pose (4a, 4b) sont installés sur le côté inférieur de la plaque de maintien, tandis que des creux de réception de ces éléments de pose sont situés dans le bloc d'incubation.
4. Système selon la revendication 1, dans lequel une ou plusieurs languettes de saisie (11) sont situées sur le côté supérieur de la plaque de maintien.
5. Système selon la revendication 1 ou 3, doté à l'intérieur du bloc d'incubation d'un détecteur qui détecte la présence d'un casier.
6. Système selon la revendication 1, dans lequel la plaque de maintien possède la forme d'un segment de cercle ou d'une partie d'un anneau de cercle.

7. Procédé pour l'incubation d'échantillons liquides, avec
 - un bloc d'incubation (1) doté d'alésages pour la réception de récipients d'incubation,
 - un casier (10), dans lequel des récipients d'incubation (20) qui se rétrécissent coniquement et dotés de dispositifs de maintien sont suspendus dans des alésages (12) d'une plaque de

support (3), la partie du récipient d'incubation qui se trouve en dessous de la plaque de retenue étant plus longue que la profondeur des alésages du bloc d'incubation, et

- un dispositif de contrôle de la température du bloc d'incubation, qui est relié thermiquement au bloc d'incubation, dans lequel les alésages de la plaque de retenue (12) et les alésages du bloc d'incubation (2) ont leur agencement géométrique accordé l'un à l'autre de telle sorte que les récipients d'incubation du casier s'adaptent dans les alésages du bloc d'incubation lorsque le casier est placé sur le bloc d'incubation, avec les étapes de :
 - placement du casier dans le bloc d'incubation, les dispositifs de maintien des récipients d'incubation se relevant de la plaque de retenue et le jeu dans le plan de la plaque de maintien s'agrandissant du fait du rétrécissement conique des récipients d'incubation,
 - contrôle de la température des récipients d'incubation.

8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le casier (10) est rempli manuellement de récipients d'incubation (20) par l'utilisateur.

9. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le remplissage du casier (10) par des récipients d'incubation (20) s'effectue automatiquement, et le casier rempli est mis à disposition de l'utilisateur.

35

40

45

50

55

Fig. 1a

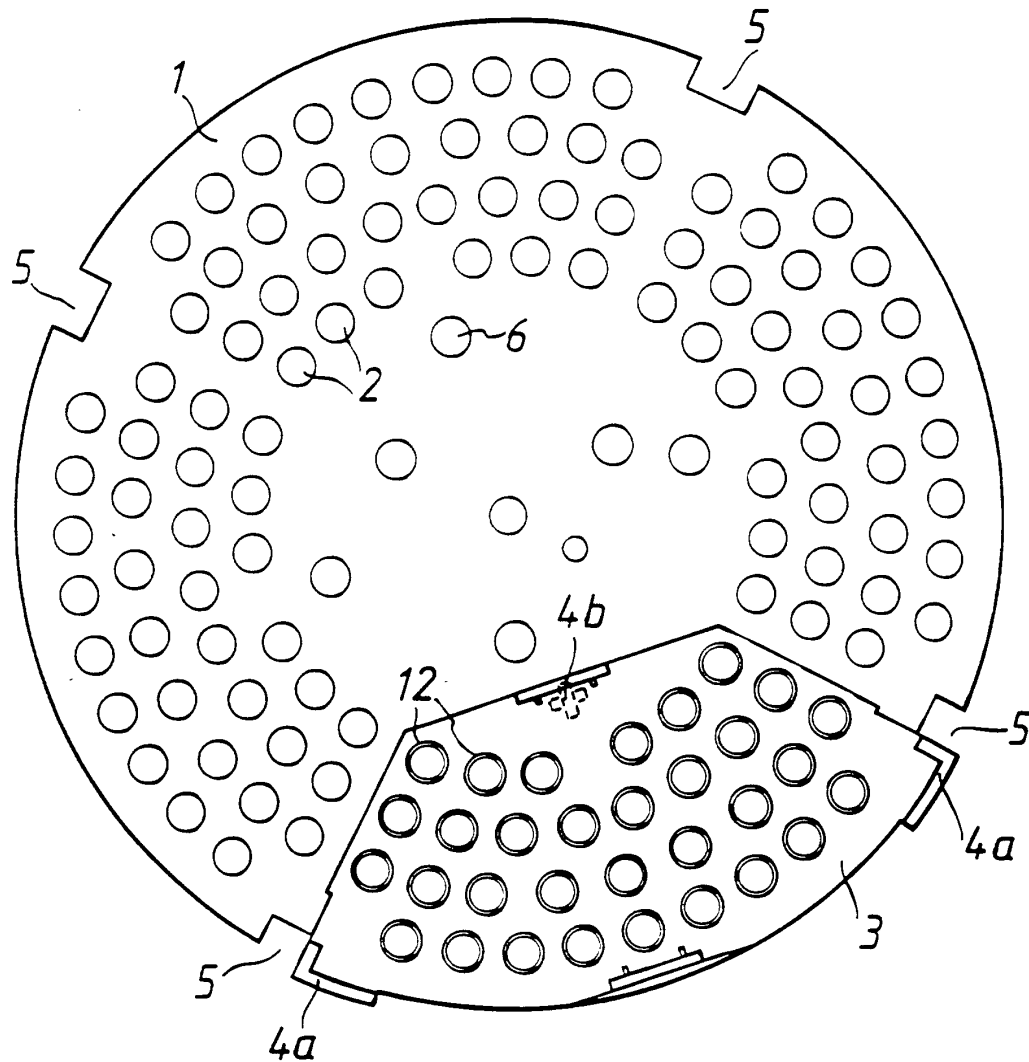


Fig. 1b

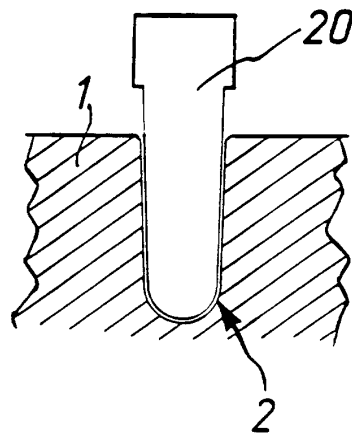


Fig. 2

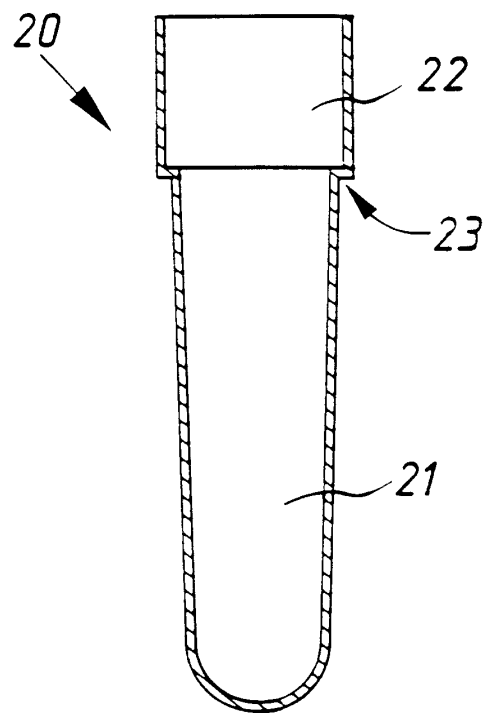


Fig. 3

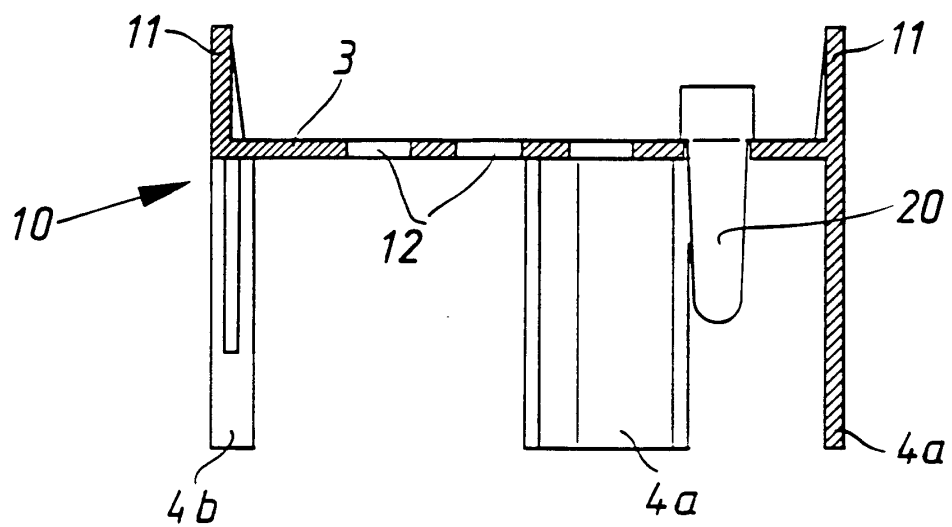


Fig. 4a

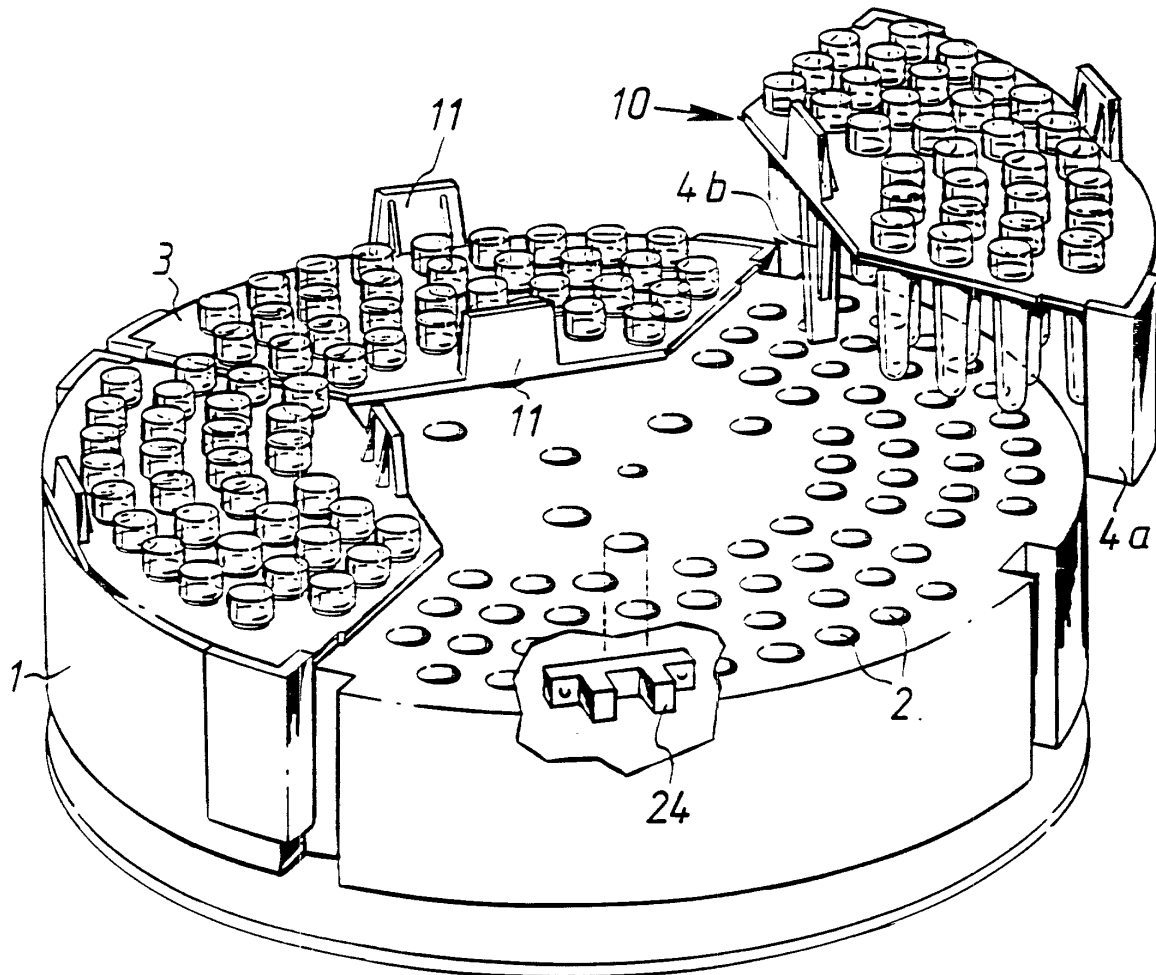


Fig. 4b

