

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1019782

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1019782

51 Int.Cl.⁷
G01N21/64, G01N21/25, B01L3/00

22 Ingediend: 18.01.2002

41 Ingeschreven:
21.07.2003

73 Octrooihouder(s):
Nederlandse Organisatie voor
toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek
TNO te Delft.

47 Dagtekening:
21.07.2003

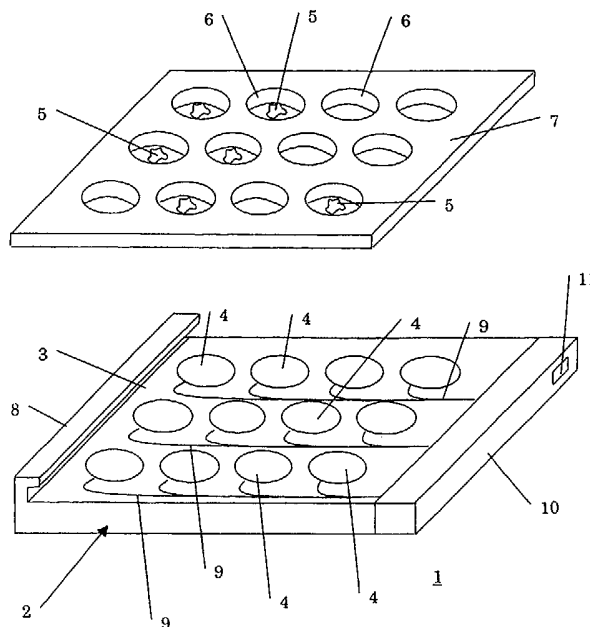
72 Uitvinder(s):
Arie Draaijer te Zeist
Robertus Cornelis Adrianus Onderwater te
Ouderkerk a.d. Amstel

45 Uitgegeven:
01.09.2003 I.E. 2003/09

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Optische leesinrichting.

57 Optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat waarop volgens een vast patroon testsubstanties kunnen worden aangebracht, welke leesinrichting verder optische omzetorganen omvat voor omzetten van van een testsubstantie afkomstig licht in een meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstantie. De optische omzetorganen omvatten lichtontvangstgebieden die zijn geconfigureerd in een patroon dat overeenkomt met het patroon van de testplaat. Door de uitvinding wordt het mogelijk om niet-invasief een zuurstofconcentratie in een testsubstantie, zoals een celkweek, te meten, zonder het zuurstofgehalte door mechanische trillingen wordt verstoord. Daardoor kunnen betrouwbaar metingen aan stoffen worden gedaan ter bepaling van de toxiciteit en/of opname- of afbraaksnelheid in levende cellen



NL C 1019782

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Titel: Optische leesinrichting.

De uitvinding heeft betrekking op een optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat voor het testen van in een voorafbepaald patroon op de testplaat aangebrachte testsubstanties, en optische omzetorganen voor omzetten van licht, 5 afkomstig van de testsubstanties, in een meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstanties.

Een dergelijke leesinrichting is bijvoorbeeld bekend uit het Amerikaanse octrooischrift No. 4.810.096 en wordt gebruikt voor het bepalen van absorptie van licht van testverbindingen die zijn opgenomen in 10 een zg. microtiterplaat, een transparante, van glas of een kunststof vervaardigde testplaat voorzien van een regelmatig patroon van uitsparingen waarin testsubstanties kunnen worden aangebracht, zoals pharmaco-actieve stoffen of celkweken.

Een nadeel van de bekende leesinrichting is dat deze bewegende 15 delen bevat, die afgesteld dienen te worden zodat respectievelijke testposities in een microtiterplaat kunnen worden uitgelezen. Deze afstelling is gecompliceerd en kan per plaat of in de tijd variëren. Bovendien is het mechanisme onderhoudsgevoelig. Verder veroorzaken het transport naar de inrichting, en de bewegende delen daarvan tijdens het testen, 20 onnodige verstoringen in testsubstanties wat nadelig is wanneer dit van invloed is op het testresultaat, bijvoorbeeld, indien de zuurstofevenwichten in de testsubstantie worden verstoord.

De uitvinding heeft tot doel de bovengenoemde nadelen te ondervangen en te voorzien in een verbeterde optische leesinrichting, die 25 het mogelijk maakt op een testplaat aangebrachte testsubstanties zonder verstoringen te testen.

Dit doel wordt bereikt doordat de optische omzetorganen lichtontvangstgebieden omvatten die in een vlak zijn opgesteld volgens een overeenkomstig patroon als de testsubstanties van de testplaat.

Door de uitvinding is het mogelijk een optische leesinrichting
5 zonder bewegende delen te verschaffen, waardoor testen mogelijk is zonder dat door metingen de test wordt verstoord.

Bij voorkeur omvat het huis een basisplaat, waarin de optische omzetorganen in een patroon zijn opgenomen dat overeenkomt met het patroon van de testplaat, welke basisplaat een zodanige vorm heeft dat deze
10 met een testplaat kan worden gekoppeld voor het verschaffen van een direct optisch contact tussen de optische omzetorganen en testsubstanties op de testplaat. De inrichting kan koppelmiddelen omvatten om de testplaat op de basisplaat te koppelen. Dit maakt een compacte opstelling mogelijk waarbij de signaalopbrengst optimaal is. Een alternatieve uitvoeringsvorm omvat
15 een inrichting waarbij licht met behulp van lichtgeleiders, zoals bijvoorbeeld optische fibers naar een optisch gevoelig element, wordt getransporteerd.

Hoewel ook andere optische parameters kunnen worden gedetecteerd, zoals kleur, absorptie en transmissie, zijn de optisch gevoelige elementen bij voorkeur ingericht voor het registreren van licht afkomstig
20 van een chemo-optische substantie, voor het meten van een concentratiegraad van een stof waarvoor de chemo-optische substantie gevoelig is. In het bijzonder kunnen de optische elementen een halfwaardetijd van fluorescentielicht registreren. Dergelijk fluorescentielicht kan worden uitgezonden door een zuurstofgevoelige
25 coating die op de testposities van de testplaat aanwezig is. Door de uitvinding wordt het mogelijk om niet-invasief een zuurstofconcentratie in een testsubstantie, zoals een celweek, te meten. Daardoor kunnen betrouwbaar metingen aan stoffen worden gedaan ter bepaling van de toxiciteit en/of opname- of afbraaksnelheid in levende cellen, wat van groot

belang is in de hedendaagse praktijk van zg. "high-throughput" tests bij het onderzoek naar medicijnen.

De optische leesinrichting heeft bij voorkeur een afmeting die slechts weinig groter is dan een standaard microtiterplaat, zodat de leesinrichting in een broedstoof kan worden opgenomen en worden
5 uitgelezen. Daardoor wordt mogelijk om real-time metingen uit voeren, zonder dat de condities waaronder een celkweek plaatsvindt worden veranderd.

De uitvinding heeft verder betrekking op een microtiterplaat, voorzien van een chemo-optische coating. Bij voorkeur is de microtiterplaat
10 voorzien van een gasdichte afsluiting om de zuurstoftoevoer naar een testsubstantie te beperken. Hierdoor kan de vitaliteit van een biologische entiteit, zoals bijvoorbeeld kiemend zaad, worden getest.

15 Verdere voordelen en kenmerken van de uitvinding zullen worden toegelicht aan de hand van de tekening. Hierin toont:

Fig. 1 een voorkeursuitvoeringsvorm van een optische lezer volgens de uitvinding, in samenwerking met een microtiterplaat;

20 Fig. 2 een schematische weergave van een optische uitlezing met de optische lezer volgens de uitvinding;

Fig. 3 een microtiterplaat volgens de uitvinding.

De optische lezer 1 volgens figuur 1 omvat een huis 2 met een vlakke
25 basisplaat 3, waarin optische omzetorganen 4 zijn opgenomen. De optische omzetorganen 4 zijn bijvoorbeeld fotodioden, of ander type halfgeleiders die gevoelig zijn voor een van belang zijnd optisch bereik. De optische omzetters 4 zetten licht om dat wordt uitgezonden door testsubstanties 5 die in de uitsparingen 6 van een microtiterplaat 7 zijn aangebracht. De uitsparingen
30 6 van de microtiterplaat 7 vormen een vast patroon, in het voorbeeld van de

tekening een matrixvormig patroon, van een in de praktijk gangbaar aantal uitsparingen, zoals bijvoorbeeld een 96-wells plaat. In de tekening is ter wille van de duidelijkheid slechts een beperkt aantal uitsparingen weergegeven.

5 De omzetorganen 4 zijn volgens een zelfde soort patroon als de uitsparingen 6 van de microtiterplaat 7 in de basisplaat 3 aangebracht, waarbij het aantal omzetorganen gelijk is aan het aantal testposities van een uit te lezen microtiterplaat 7. Op deze wijze kan met behulp van één omzetter 4 steeds een testsubstantie 5 van één testpositie worden
10 geanalyseerd, zodat een mechanische beweging van de omzetter naar verschillende posities corresponderend met verschillende uitsparingen van de microtiterplaat 7 overbodig is. De inrichting volgens de uitvinding heeft een afmeting die nagenoeg overeenkomt met die van een standaard microtiterplaat, zodat de leesinrichting in een (niet weergegeven) broedstoof
15 voor het kweken van biologisch materiaal kan worden opgenomen en ter plekke kan worden uitgelezen, zonder dat mechanische verstoringen optreden, in het bijzonder, zonder dat de plaat uit de stoof hoeft te worden genomen.

Op de basisplaat 3 zijn koppelorganen 8 aanwezig in de vorm van een sleuf, waarin de testplaat kan worden geschoven en gefixeerd voor het
20 vormen van een vaste verbinding met de optische lezer 1.

De omzetters 4 zijn door middel van verbindingen 9 verbonden met een elektronische regeleenheid 10, voor het regelen van de respectieve omzetters 4, in het bijzonder voor het regelen van de timing van het uitlezen
25 van de signalen uit een omzetter en/of het activeren van een lichtbron voor het exciteren van een chemo-optische verbinding (zie fig. 2). De regeleenheid 10 kan met behulp van een externe koppeling 11 als randapparaat aan een computer worden aangesloten.

In figuur 2 is schematisch de werking weergegeven van een
30 voorkeursuitvoeringsvorm van de optische lezer 1. De lezer 1 is geschikt

voor het analyseren van licht afkomstig van een chemo-optische substantie 12 die in wisselwerking wordt gebracht met de testsubstantie 5 in de microtiterplaat 7, voor het bepalen van een concentratiegraad van een van belang geachte stof in de testsubstantie 5. Daartoe is in de optische lezer
5 een lichtbron 13 opgenomen die licht 14 uitzendt in een bereik waarvoor de chemo-optische substantie gevoelig 12 is.

Onder aanwezigheid van de testsubstantie 5 zendt de chemo-optische substantie 12 fluorescentielicht 15 uit, dat door een omzetter 4 wordt geregistreerd. Uit de signalen van de omzetter 4 kan, bijvoorbeeld door
10 analyse van de totale lichtopbrengst of een halfwaardetijd van de sterkte van het uitgezonden fluorescentielicht 15 de van belang zijnde concentratiegraad worden bepaald. Een voorbeeld hiervan is het meten van de zuurstofconcentratie in een testsubstantie 7 met behulp van een
fluorescentiemeting aan een ruthenium-kleurstof of een andere
15 organometaalverbinding die in een gasdoorlatende matrix is opgenomen.

In figuur 3 is schematisch een microtiterplaat 7 volgens de uitvinding weergegeven. De microtiterplaat 7 is een gemodificeerde standaard 96-wellsplaat of omvat een andere hoeveelheid uitsparingen (wells). De plaat 7 omvat uitsparingen 6, waarin een chemische stof of een bepaald biologisch
20 materiaal kan worden gebracht (niet weergegeven), om op te kweken en/of te analyseren. In de uitsparingen is een coating aangebracht, waarin een chemo-optisch materiaal 12 zoals het bovengenoemde rutheniumcomplex is opgenomen. In het voorbeeld van de tekening is de microtiterplaat 7 verder voorzien van een afsluiting 16 die over de plaat kan worden gebracht en met
25 behulp van lijm of een ander afsluitmiddel gasdicht, in het bijzonder zuurstofdicht kan worden afgesloten. Met de microtiterplaat volgens de uitvinding is het mogelijk om non-invasief zuurstofbepalingen te doen aan biologisch materiaal, zoals bijvoorbeeld zaden, zodat de vitaliteit daarvan kan worden geanalyseerd.

Hoewel de uitvinding is toegelicht aan de hand van de voorkeursuitvoeringsvorm, is het mogelijk andere uitvoeringen toe te passen, die eveneens onder de reikwijdte van de conclusies vallen. Daarbij kunnen bijvoorbeeld lichtgeleiders zijn toegepast, die het licht van de lichtontvangstgebieden geleiden naar een verwerkingseenheid, die zelfs buiten een broedstuf kan zijn opgesteld. of anderszins. Een excitatielamp kan centraal in de lezer zijn opgenomen, maar ook via andere wijze kan licht aan een te analyseren testsubstantie worden toegevoerd. Behalve zuurstof kunnen ook andere van belang zijnde chemische stoffen, zoals CO-2 of pH of andere van belang geachte parameters worden geanalyseerd.

Dergelijke variaties worden geacht onder de reikwijdte van de uitvinding te vallen, zoals gedefinieerd in de navolgende conclusies.

CONCLUSIES

1. Optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat waarop volgens een vast patroon testsubstanties kunnen worden aangebracht, welke leesinrichting verder optische omzetorganen omvat voor omzetten van van een testsubstantie afkomstig licht in een
5 meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstantie, met het kenmerk, dat de optische omzetorganen lichtontvangstgebieden omvatten die zijn geconfigureerd in een patroon dat overeenkomt met het patroon van de testplaat.
2. Optische leesinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het
10 huis een basisplaat omvat, waarin de optische omzetorganen in een patroon zijn opgenomen dat overeenkomt met het patroon van de testplaat, welke basisplaat een zodanige vorm heeft dat deze met een testplaat kan worden gekoppeld voor het verschaffen van een direct optisch contact tussen de optische omzetorganen en testsubstanties op de testplaat.
- 15 3. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de inrichting koppelmiddelen omvat om de testplaat op de basisplaat te koppelen.
4. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het aantal omzetorganen gelijk is aan het aantal
20 testposities van een uit te lezen testplaat.
5. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de optisch gevoelige elementen zijn ingericht voor het registreren van licht afkomstig van een chemo-optische substantie, voor het

meten van een concentratiegraad van een stof waarvoor de chemo-optische substantie gevoelig is.

6. Optische leesinrichting volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de optische elementen een halfwaardetijd van fluorescentielicht registreren.
- 5 7. Optische leesinrichting volgens ten minste een van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat deze de afmeting heeft van een standaard microtiterplaat, zodat de leesinrichting in een broedstoof kan worden opgenomen en worden uitgelezen.
8. Microtiterplaat, met het kenmerk, dat de microtiterplaat is voorzien
10 van koppelorganen voor koppeling van de plaat met een optische lezer volgens ten minste één van voorgaande conclusies.
9. Microtiterplaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat de microtiterplaat is voorzien van een chemo-optische coating.
10. Microtiterplaat volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de coating
15 zuurstofgevoelig is en dat de microtiterplaat een afsluiting omvat voor het gasdicht afsluiten van de testsubstanties.

Fig. 1

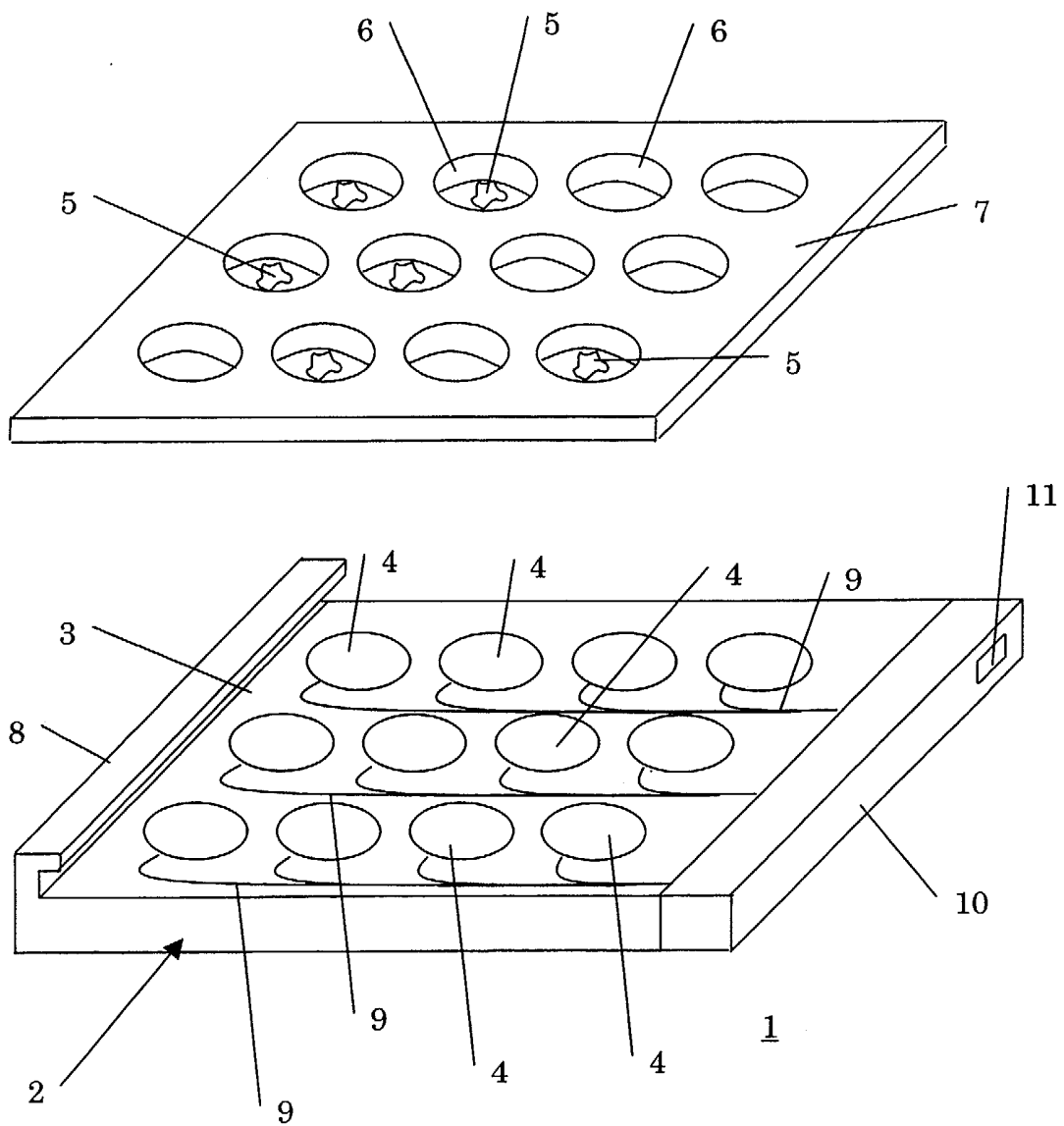


Fig. 2

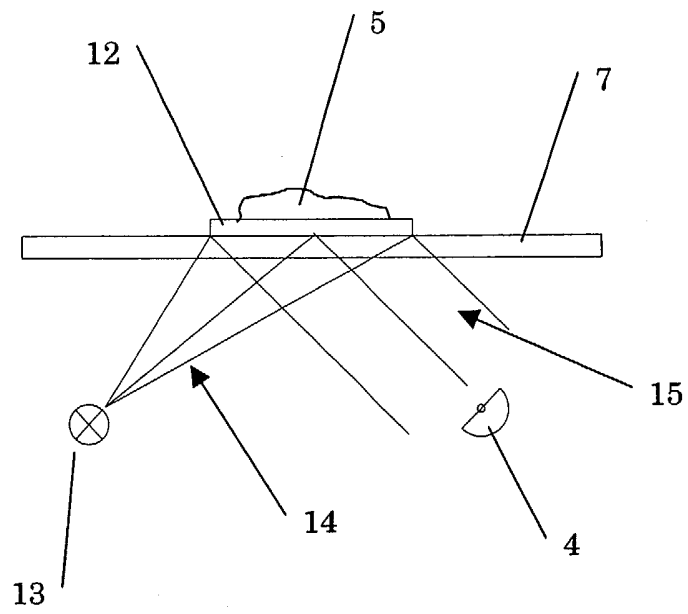
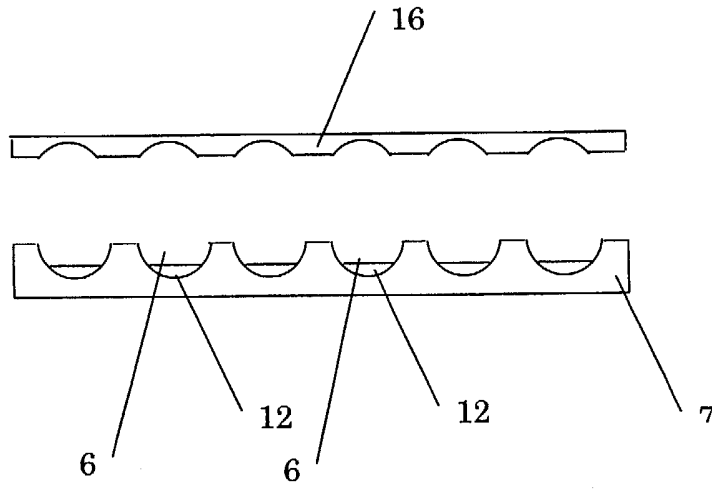


Fig. 3



SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE p58024NL00
Nederlands aanvraag nr. 1019782	Indieningsdatum 18 januari 2002
	Ingeroepen voorrangdatum
Aanvrager (Naam) TNO	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 38496 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. Cl.7: G01N21/64 G01N21/25 B01L3/00	
II. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int. Cl.7:	G01N B01L
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. <input type="checkbox"/> GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. <input type="checkbox"/> GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019782

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 7 G01N21/64 G01N21/25 B01L3/00

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 7 G01N B01L

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WO 82 00356 A (LABSYSTEMS OY) 4 Februari 1982 (1982-02-04)	1-4, 7, 8
Y	bladzijde 3, regel 20 -bladzijde 4, regel 7 bladzijde 4, regel 22 - regel 31 figuur 1	5, 6, 9
Y	EP 0 697 460 A (BECTON DICKINSON CO) 21 Februari 1996 (1996-02-21)	5, 6, 9
A	conclusies 1,2	10
A	US 5 307 144 A (HIROSHI TAMURA ET AL) 26 April 1994 (1994-04-26) samenvatting	7, 10
A	EP 0 640 828 A (HOFFMANN LA ROCHE) 1 Maart 1995 (1995-03-01) conclusies 12,13	1, 7
	-/--	

Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- *T* later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- *X* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- *Y* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- *G* document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

16 September 2002

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Verdoodt, E

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019782

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	US 4 431 307 A (SUOVANIEMI OSMO A) 14 Februari 1984 (1984-02-14) conclusie 1; figuur 1 ---	1,7
A	US 4 810 096 A (RUSSELL ANDREW J ET AL) 7 Maart 1989 (1989-03-07) in de aanvraag genoemd het gehele document -----	1

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019782

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 8200356	A	04-02-1982	EP 0056415 A1 28-07-1982
			WO 8200356 A1 04-02-1982
			JP 57501198 T 08-07-1982
EP 0697460	A	21-02-1996	US 6074870 A 13-06-2000
			AU 686808 B2 12-02-1998
			AU 2497195 A 29-02-1996
			CA 2154136 A1 16-02-1996
			DE 69523688 D1 13-12-2001
			DE 69523688 T2 01-08-2002
			EP 0697460 A2 21-02-1996
			JP 2696081 B2 14-01-1998
			JP 8062138 A 08-03-1996
US 5307144	A	26-04-1994	JP 5157684 A 25-06-1993
			DE 69206104 D1 21-12-1995
			DE 69206104 T2 09-05-1996
			EP 0545673 A1 09-06-1993
EP 0640828	A	01-03-1995	AT 192851 T 15-05-2000
			AU 681682 B2 04-09-1997
			AU 7141494 A 09-03-1995
			BR 9403338 A 11-04-1995
			CA 2129787 A1 28-02-1995
			CN 1107892 A 06-09-1995
			CZ 9402078 A3 15-11-1995
			DE 69424353 D1 15-06-2000
			DE 69424353 T2 04-01-2001
			DK 640828 T3 25-09-2000
			EP 0640828 A1 01-03-1995
			ES 2147565 T3 16-09-2000
			FI 943936 A 28-02-1995
			HU 71622 A2 29-01-1996
			IL 110732 A 15-07-1998
			JP 7163397 A 27-06-1995
			NO 943166 A 28-02-1995
			NZ 264310 A 25-03-1998
PL 304805 A1 06-03-1995			
SG 47865 A1 17-04-1998			
ZA 9406330 A 28-02-1995			
US 4431307	A	14-02-1984	GEEN
US 4810096	A	07-03-1989	GB 2190195 A 11-11-1987
			AU 6985487 A 12-11-1987
			DK 236487 A 10-11-1987
			EP 0245920 A2 19-11-1987
			FI 872019 A 10-11-1987
			HU 43733 A2 30-11-1987
JP 63061142 A 17-03-1988			