



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 092 140
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 83103517.5

51 Int. Cl.³: **B 01 L 3/00**

22 Anmeldetag: 12.04.83

30 Priorität: 19.04.82 DE 3214317

71 Anmelder: **BEHRINGWERKE** Aktiengesellschaft,
Postfach 1140, D-3550 Marburg 1 (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 26.10.83
Patentblatt 83/43

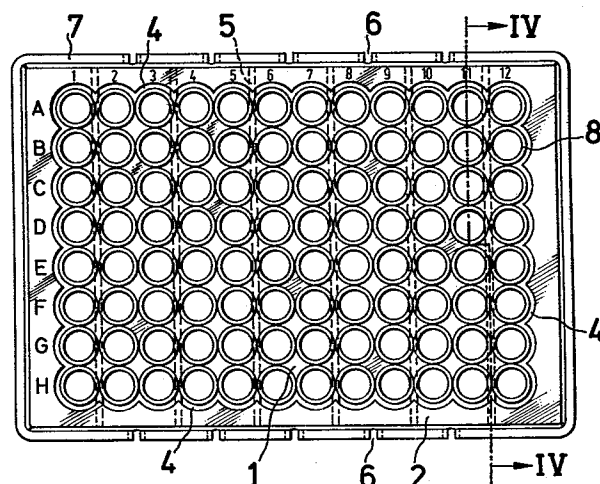
72 Erfinder: **Dopatka, Hans-Detlef, Dr.**,
Heinrich-Heine-Strasse 9, D-3550 Marburg 1 (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

74 Vertreter: **Meyer-Dulheuer, Karl-Hermann, Dr. et al**,
HOECHST Aktiengesellschaft Zentrale Patentabteilung
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

54 Mikrotiterplatte.

57 Es wird eine Mikrotiterplatte beschrieben, bei der Rand (2) und Mittelteil (1) durch einen umlaufenden Durchbruch (4) voneinander getrennt sind, so daß beim Erwärmen Temperaturunterschiede zwischen Gefäßen (8) am Rand und solchen in der Mitte vermieden werden, die den bekannten «Rahmeneffekt» (edge effect) verursachen.



EP 0 092 140 A1

Mikrotiterplatte

Die Erfindung betrifft eine Mikrotiterplatte, bei der sich Randbezirke und Mittelteil gleichmäßig erwärmen, wenn sie auf eine Unterlage mit höherer Temperatur aufgelegt wird, so daß kein Temperaturgradient zwischen Reaktionslösungen in Gefäßen am Rand und solchen im Mittelteil entsteht. Diese Platte hat demnach Eigenschaften, die den sogenannten Rahmeneffekt (edge effect) herkömmlicher Platten vermeiden.

10 Dieser Rahmeneffekt ist als Fehlerquelle im Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) bekannt, wenn dieser auf Mikrotiterplatten ausgeführt wird (Denmark und Chessum, Med. Lab. Sci. (1978) 35, 227). Die Verfälschung des Testergebnisses besteht in einer Erhöhung der
15 Farbintensität in den Randvertiefungen der verwendeten Mikrotiterplatten, obwohl von der Testanlage her ein nahezu gleicher Extinktionswert in allen Vertiefungen zu erwarten wäre.

20 Diese typische Erhöhung der Farbintensität ist nicht mit den allgemein als "Ausreißer" bezeichneten Einzelabweichungen zu verwechseln, die zufallsverteilt über die Mikrotiterplatte aufzutreten scheinen. Hier sind Fehler bei der Testdurchführung, der Plattenbeschichtung oder
25 der Materialqualität der Platte die Ursachen.

Der Rahmeneffekt dagegen wird durch ein Temperaturgefälle zwischen den Randvertiefungen und den übrigen Nöpfchen der Mikrotiterplatte während der Immunologischen Reaktionen und der Enzymreaktion des ELISA verursacht (Burt et al.,
30 J. Immunol. Meth. (1979) 31, 231).

Bei einer in den Randvertiefungen bis zu 1,6°C höheren Temperatur verlaufen dort temperaturabhängige Reaktionen wie die Antigen-Antikörper-Bindung oder eine Enzymreaktion schneller als in der übrigen Platte. Dies manifestiert
5 sich in einer erhöhten Farbintensität der betroffenen Näpfchen im ELISA.

Der Temperaturgradient zwischen Randvertiefungen und Plattenmitte entsteht durch die schnellere Erwärmung des
10 Plattenrandes. Dies kann sowohl mit der Auflage der Platte auf eine gut wärmeleitende Unterlage, beispielsweise dem Metallboden eines Brutschrankes, als auch mit der Wärmeisolierung der Plattenmitte durch das Luftpolster unter der Platte erklärt werden. Je höher die Inkubationstempe-
15 raturen und je kürzer die Inkubationszeiten, desto stärker ist normalerweise der Rahmeneffekt ausgeprägt. Durch Aufeinanderstapeln der Platten läßt sich der Rahmeneffekt mindern und durch blasenfreies Aufschwimmen der Mikrotiterplatte in einem Warmwasserbad oder Verwendung geeigne-
20 ter Heizgebläse eliminieren.

Die beiden letztgenannten Möglichkeiten sind jedoch entweder schwierig durchzuführen oder technisch aufwendig (Oliver et al., J. Immunol. Meth. (1981) 42, 195).

25

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, eine Mikrotiterplatte, das heißt eine Vorrichtung, die im wesentlichen aus einem plattenförmigen Träger mit mehreren Gefäßen besteht, zu schaffen, die eine zeitlich gleichfö-
30 rmige Temperaturveränderung des Inhalts aller Gefäße gewährleistet, wenn die Vorrichtung auf eine Unterlage mit einer höheren Temperatur aufgebracht wird.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Entstehung eines Temperaturgradienten zwischen den Randbezirken
35 und dem Inneren einer Mikrotiterplatte beim Erwärmen

durch eine geeignete Formgebung des Plattenmaterials vermieden werden kann.

5 Gegenstand der Erfindung ist, daß die Form einer herkömmlichen Mikrotiterplatte so verändert wird, daß die Erwärmbarkeit der Randvertiefungen über den Plattenrand stark reduziert und gleichzeitig die Erwärmbarkeit der übrigen Plattenvertiefungen erhöht wird. Beide Wärmetransporteffekte wirken in der Weise zusammen, daß der Rahmeneffekt
10 eliminiert wird.

Dies wird erfindungsgemäß durch die im folgenden näher beschriebenen oder ähnliche, wirkungsgleiche Formveränderungen einer herkömmlichen Mikrotiterplatte erreicht,
15 wobei

Figur 1 eine Aufsicht auf eine erfindungsgemäße Platte,
Figur 2 die Ansicht von unten dieser Platte,
Figur 3 eine Seitenansicht dieser Platte und
20 Figur 4 den Schnitt IV - IV in der Figur 1 zeigt :

a) Der obere Plattenrand (2) der Mikrotiterplatte wird bis auf wenige Verbindungspunkte (3), die von den gespitzen Enden von Stegen (5) gebildet werden, vom
25 Plattenteil (1) getrennt, so daß ein umlaufender Durchbruch (4) entsteht;

b) gegebenenfalls sind diese senkrecht zur Plattenoberfläche stehenden Stege (5) so hoch wie möglich gehalten, ohne die Stapelfähigkeit der Mikrotiterplatte zu
30 beeinträchtigen. Die Stege können zwischen der ersten und zweiten, dritten und vierten, fünften und sechsten, siebten und achten, neunten und zehnten sowie elften und zwölften Reihe der Gefäße (8) angelegt
35 sein, wie in den Figuren 1 und 2 dargestellt. Die Stege (5) können aber auch senkrecht zu den Gefäßreihen zwischen den Gefäßzeilen A bis H angeordnet sein;

- c) gegebenenfalls werden Aussparungen (6), vorzugsweise kleine Kerben, an der Auflagekante des unteren Plattenrandes (7) so angebracht, daß sie sich zwischen den Stegen (5) gegenüberliegen.

5

Wirkungsweise und Verbesserungen

- Der Durchbruch 4 reduziert die Wärmeübertragung des sich schnell erwärmenden Plattenrandes auf die Randgefäße.

- Durch die Maßnahmen unter a, b und c wird auch bei übereinandergestapelten Platten ein schneller Abbau des Luftpolsters unterhalb jeder Platte erzielt (Fallschachtprinzip für die kältere Luft). Hierdurch können sich die freistehenden und großflächigen Stege schneller erwärmen.

- Durch die Maßnahme unter b) geben die erwärmten Stege die Wärme gleichmäßig an die jeweils benachbarten Gefäße ab, wobei die Erwärmung durch den Steg selbst schneller als über die Verbindungspunkte mit dem Plattenrand erfolgt. Der Resteinfluß des Plattenrandes wird durch die Abschrägung des Steges zum Plattenrand hin ausgeglichen.

- Die Summe dieser Maßnahmen eliminiert den Rahmeneffekt.

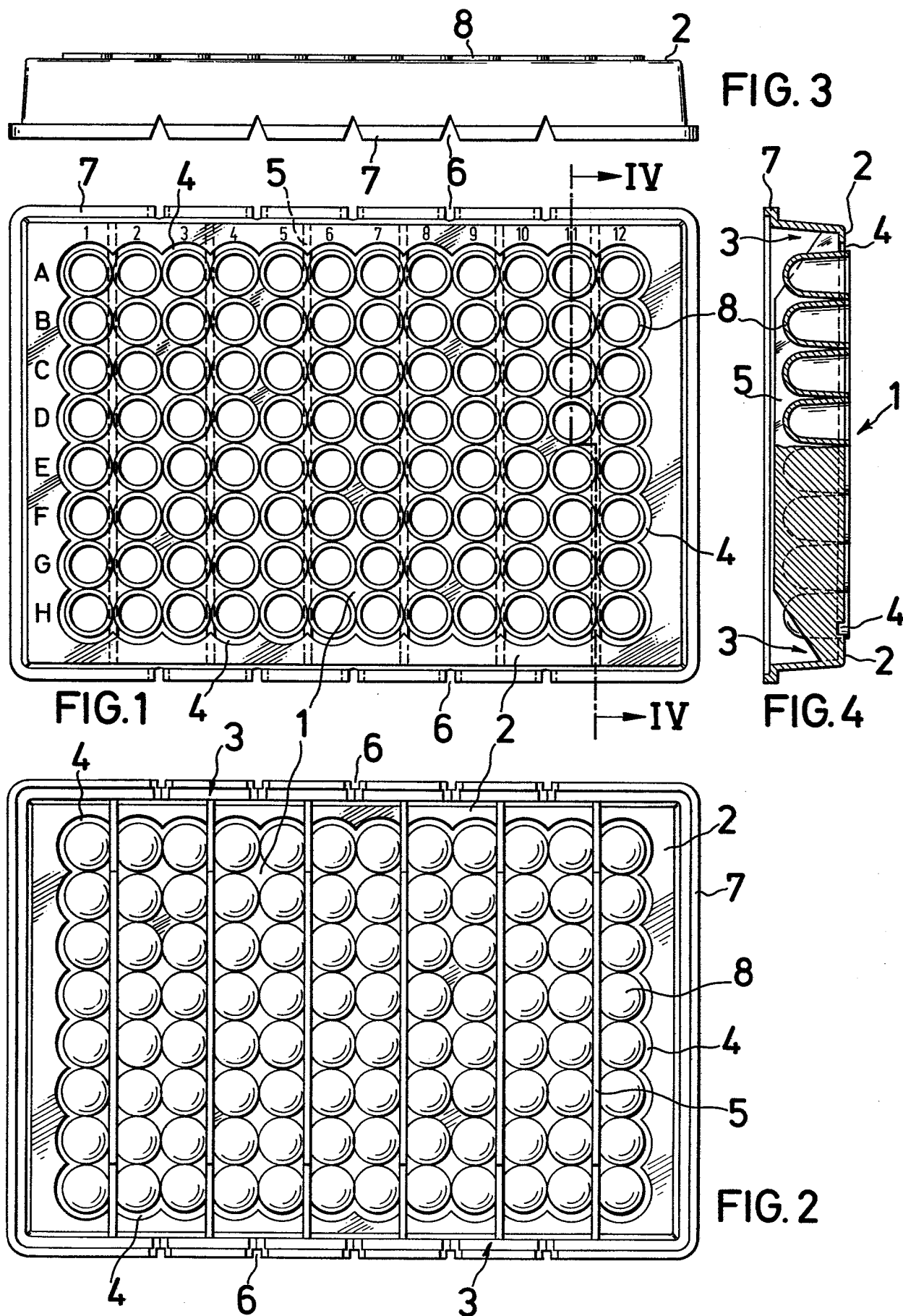
Die erfindungsgemäße Mikrotiterplatte ist verwindungsstabil, automatengerecht, stapelbar und beschriftbar.

- Sie ist besonders für den Gebrauch in Wärmeschränken geeignet.

Patentansprüche:

1. Mikrotiterplatte mit einem aufliegenden Rand und einem mit Gefäßen versehenen Mittelteil, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine gleichmäßige Temperaturveränderung des Inhalts aller Gefäße gewährleistet, wenn sie auf eine Unterlage mit höherer als der Temperatur der Platte aufgelegt wird.
5
2. Mikrotiterplatte, insbesondere nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Rand und Mittelteil durch einen Durchbruch weitgehend voneinander getrennt und nur an einigen Stellen miteinander verbunden sind.
10
3. Mikrotiterplatte, insbesondere nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß an der Plattenunterseite in einer Richtung verlaufende Stege angeordnet sind.
15
4. Mikrotiterplatte, insbesondere nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß am aufliegenden Plattenrand Aussparungen vorhanden sind.
20
5. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchbruch zwischen Rand und Mittelteil so nahe wie möglich an den Gefäßen am Rand angeordnet ist.
25
6. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2 und/oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Durchbruch zwischen Rand und Mittelteil zu Aussparungen erweitert ist.
- 30 7. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäße in Reihen angeordnet sind und zwischen jeweils zwei Reihen ein senkrechter Steg angebracht ist.

8. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2 und/oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Enden der Stege gespitzt sind und Rand und Mittelteil verbinden.
- 5 9. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2 und/oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aussparungen am Plattenrand sich zwischen den Stegen gegenüberliegen und kerbförmig ausgebildet sind.





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0092140
Nummer der Anmeldung

EP 83 10 3517

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
P, X	EP-A-0 058 428 (EISAI CO., LTD.) * Seite 8, Zeile 25 - Seite 11, Zeile 8 *	1	B 01 L 3/00
A	US-E- 27 756 (MARTIN)		
A	DE-U-7 402 859 (WALDECK & CO.)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
			B 01 L G 01 N
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 19-07-1983	
		Prüfer VAN OORSCHOT J.W.M.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			