



19 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 199 04 716 A 1**

51 Int. Cl.⁷:
B 01 L 7/00
B 01 L 3/00
C 12 M 1/00

21 Aktenzeichen: 199 04 716.2
22 Anmeldetag: 5. 2. 1999
43 Offenlegungstag: 31. 8. 2000

DE 199 04 716 A 1

71 Anmelder:
BILATEC Gesellschaft zur Entwicklung
biotechnologischer Systeme mbH, 07407
Rudolstadt, DE

72 Erfinder:
Lange, Hans, 68623 Lampertheim, DE; Kaplan,
Thomas, Dr., 07407 Rudolstadt, DE; Bienhaus,
Gerhard, Dr., 82407 Wielenbach, DE; Böttge, Jörg,
07407 Rudolstadt, DE

56 Entgegenhaltungen:
DE 196 46 115 A1
DE 40 22 792 A1
DE 33 07 572 A1
DE-OS 19 00 279
DE-OS 15 73 193
DD 2 76 547 A1
DD 2 39 473 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Vorrichtung zum selektiven Temperieren einzelner Behältnisse
- 57 Gegenstand sind Vorrichtungen zum selektiven Temperieren einzelner Behältnisse mit besonderer Anwendung in der Molekularbiologie z. B. bei der Nukleinsäurehybridisierung und bei Highthroughputscreening (HTS) für Substanzbibliotheken.

DE 199 04 716 A 1

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung ist eine Vorrichtung zum selektiven Temperieren einzelner Behältnisse für die Anwendung in der molekularen Biologie und im Highthroughputscreening.

Die pharmazeutische Forschung wurde durch die Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie revolutioniert, weil sich durch diese Methoden sehr effizient viele verschiedene Substanzen mit pharmakologischem Potential herstellen lassen. Heute stellt sich der Ablauf in der pharmazeutischen Forschung so dar, daß eine Substanzbibliothek die zentrale Quelle ist, aus der eine Vielzahl von chemischen Verbindungen, wie z. B. Naturstoffe, aber auch künstliche Peptide sowie Nukleinsäuren vorgehalten werden. Im sogenannten Highthroughputscreening (HTS) werden in einem teilweise automatisierten Prozeß sehr viele dieser Substanzen aus der Substanzbibliothek mit biologischen Testverfahren auf ihre pharmakologische Wirkung hin untersucht. Dazu werden u. a. auch Techniken der Molekularbiologie angewandt.

Der gesamte Prozess verläuft im allgemeinen mit Hilfe von Pipettier- und Handlingsrobotern.

Neuere Techniken mittels miniaturisierten Systemen in diesem Umfeld sind beschrieben in WO 98/00 231. Spezielle Behältnisse für das HTS sind beschrieben in DE 29 80 5613 und WO 97/15 394. Die Behältnisse, in denen die Substanzen der Substanzbibliothek gelagert werden, sind im allgemeinen Verbundbehältnisse, z. B. im 96-well Mikrotitrationsplattenformat beschrieben z. B. in US 415 4795. Es gibt verschiedene Systeme, u. a. sogenannte Cluster-Racks, das sind Verbundvorrichtungen zur Aufnahme von 96 Röhrchen. Es sind aber auch andere Formate, wie z. B. Reaktionsgefäße mit konischer Form, wie sie z. B. auch für die Amplifikation von Nukleinsäuren verwendet werden, denkbar.

In der Regel sind diese Behältnisse durch Versiegeln verschlossen. Neuere Entwicklungen zeigen hier Möglichkeiten auf, solche Behältnisse durch Einzeldeckel zu verschließen, z. B. nach der DE 44 12 286. In dieser Patentanmeldung werden automatengängige Deckel beschrieben, die sich auch im Umfeld von Highthroughputscreening einsetzen lassen.

In der Regel werden in den Substanzbibliotheken auch sehr temperaturempfindliche Substanzen vorgehalten, die bei tiefen Temperaturen, z. B. -20° oder -70° eingelagert werden müssen. Mehrmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren solcher Substanzen schadet ihnen und ist zu vermeiden.

Es gibt nun verschiedene Strategien, wie die Substanzbibliothek im Highthroughputscreening eingesetzt wird:

1. Es werden aus einer sogenannten "Mutterplatte" mehrere "Tochterplatten" pipettiert. Die "Tochterplatten" werden dann dem entsprechenden biologischen Assay im Highthroughputscreening zugeführt.
2. Die Substanzbibliothek wird so eingesetzt, daß selektiv nur einzelne Verbindungen, sprich einzelne Behältnisse benutzt werden, um eine selektive Auswahl von Substanzen in einer entsprechenden neuen Platte zusammenzustellen, die einer "Tochterplatte" entspricht und dem HTS-Prozeß zugeführt wird. Vor allem dieses Verfahren macht es notwendig, einzelne Röhrchen eines Verbundes aufzutauen, ein Aliquot der Substanzen zu entnehmen und nach Verschließen wieder einzufrieren.

Um nicht unnötig oft eine gesamte Platte auftauen und wieder einfrieren zu müssen, kann eine erfindungsgemäße Vorrichtung eingesetzt werden, die einzelne Reaktionsge-

fäße eines Verbundes selektiv temperieren und somit auftauen kann, wobei die übrigen Behältnisse weiterhin tiefgefroren bleiben. Dieses Verfahren trägt so zur längeren Haltbarkeit der zum Teil kostbaren Substanzen eines Verbundbehältnisses bei und ermöglicht somit eine längere Verwendbarkeit von Substanzbibliotheken.

Eine weitere Anwendung einer hier geschilderten Vorrichtung ist die Hybridisierung von Einzelstrangnukleinsäuren. Um eine möglichst hohe Stringenz der Hybridisierung zu erreichen, wird u. a. ein Verfahren eingesetzt, daß die Temperierung des Reaktionsbehältnisses auf eine spezielle – für jede Sequenz spezifische – Hybridisierungstemperatur bedingt. Sollen nun in einem Arbeitsschritt mehrere Behältnisse mit verschiedenen Nukleinsäuresequenzen hybridisiert werden, ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung von erheblichem Vorteil, da dann parallel mehrere Gefäße auf verschiedenen Hybridisierungstemperaturen gehalten werden können.

In der Literatur sind verschiedenste Vorrichtungen beschrieben, zum Temperieren und Heizen von Reaktionsgefäßen einzeln und im Verbund. So beschreibt z. B. DE 34 41 179 eine Temperiereinrichtung für Mikrotitrationsplatten, die jedoch keine selektive Auftaueinheit beinhaltet. Hier kommt es eher darauf an, die einzelnen Reaktionsgefäße im Verbund möglichst gleichmäßig zu temperieren. Ähnliches gilt auch für DE 39 41 168 und DE 39 38 565.

Neu sind dagegen Vorrichtungen zum selektiven Temperieren einzelner Behältnisse nach Anspruch 1. Dabei können die Behältnisse einzeln oder aber bevorzugt in einem Verbund eingesetzt werden. Bei einzelnen Behältnisse kann z. B. auch ein spezielles Rack zum Einsatz gelangen, das die einzelnen Behältnisse in einen Verbund überführen kann.

Eine solche erfindungsgemäße Vorrichtung basiert auf zwei Elementen, erstens den speziellen Behältnissen, sowie zweitens einer Vorrichtung zum selektiven Temperieren. Eine spezielle Anwendung dabei wäre das selektive Auftauen von tiefgefrorenen Substanzen in oben definierten Behältnisse einzeln, in Racks oder im Verbund.

Ein erfindungsgemäßes Verbundbehältnis sieht so aus, wie in Fig. 5a und im Detail mit Vermaßung eines speziellen Beispiels in Fig. 5b dargestellt. Es besteht aus einem Verbundformat, angelehnt an das 96-well Mikrotitrationsplattenformat o. ä. Das erfindungsgemäße Behältnis besteht aus einer Platte (11), in die nach unten entsprechend einzelne Behältnisse (3) angespritzt sind. Fig. 5 zeigt eine solche Ausführungsform im 96-well-Mikrotitrationsplattenformat. Charakteristisch dabei ist, daß die einzelnen Reaktionsbehältnisse frei und ohne Verbindungsstege unterhalb der Verbundplatte (11) angeordnet sind. Auf der oberen Seite der Verbundplatte (11) sind entsprechende Öffnungen (13) vorgesehen, die auch mit einzelnen Verschlüssen, wie z. B. in DE 44 12 286 verschließbar sind. Auch aridere Verschlußmöglichkeiten sind dem Fachmann bekannt. Neben der in Fig. 5a, b gezeigten Anordnung sind jedoch auch andere Ausführungsformen möglich, wobei erfindungsgemäß gegeben sein muß, daß die Reaktionsbehältnisse im unteren Teil frei zugänglich sind. Das heißt, daß zwischen den einzelnen Reaktionsbehältnissen (12) in Fig. 5b ein Abstand (A) von mind. 1–10 mm, bevorzugt 2–5 mm, gegeben ist. Der Abstand (B) von Verbundplatte (11) bis zum Boden des Behältnisses beträgt in der erfindungsgemäßen Vorrichtung 1–100 mm, bevorzugt jedoch 5–35 mm. Die Form der Behältnisse ist bevorzugt von der Öffnung (13) zum Boden hin konisch sich verjüngend, wodurch ausreichend Platz entsteht, um den Temperier- bzw. Auftaudorn (2) zu positionieren.

Die Verbundbehältnisse bestehen in der Regel aus ther-

misch verformbaren Kunststoffen, wie Polyäthylen, Polypropylen, Polystyrol, Polycarbonat, Polyurethan o. ä. Sie können über spritzgußtechnische Verfahren einfach und kostengünstig hergestellt werden. Zum schnelleren Auftauen bzw. Einfrieren ist von Vorteil, wenn die einzelnen Behältnisse in den freistehenden Zonen (14) besonders dünnwandig ausgeführt sind, so daß ein schneller Wärmeaustausch vonstatten gehen kann. Hier sind Wandstärken von 0,2–0,5 mm, bevorzugt jedoch 0,2–0,3 mm, Voraussetzung.

Neben den oben geschilderten Verbundbehältnissen ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung nach Fig. 1 zur Lösung der vorgegebenen Probleme, insbesondere dem des selektiven Auftauens von tiefgefrorenen Behältnissen notwendig. Es handelt sich dabei um eine Platte (1), bevorzugt aus metallischem Material, das über entsprechende Mittel, die dem Fachmann bekannt sind, gekühlt werden kann. Für die Kühlung können z. B. Peltier-Elemente oder aber auch herkömmliche Kompressor-Kühlungen zusammen mit entsprechenden Wärmeübertragungselementen eingesetzt werden. In dieser Platte (1) befinden sich Längsrillen (4), die als Aufnahmen für die Behältnisse mit einer linearen Bewegungsfreiheit ausgebildet sind (Aufnahmeriefen). Diese Aufnahmen sind von ihrer Kontur so gearbeitet, daß sie die entsprechenden Vorratsbehältnisse (3) aufnehmen können. Diese Vorratsbehältnisse (3) entsprechen den geschilderten Ausführungsformen in Fig. 4. Zweck der Vorrichtung (1) mit den Aufnahmeriefen (4) ist es, nach Entnahme aus dem Tiefkühlschrank die Verbundbehältnisse (3) weiterhin tiefgekühlt zu halten. Weiterhin ist auf diese Weise gewährleistet, daß eine lineare Bewegung innerhalb der dafür vorgesehenen Vertiefungen (4) in die Y-Richtung des angegebenen Pfeils in Fig. 1 möglich ist. In der Mitte der Verschiebestrecke der Platte (1) befinden sich z. B. eine oder mehrere Bohrungen (5), in die ein oder mehrere selektive Temperierelemente ausgeformt, zum Beispiel als Temperier- bzw. Auftaadorne (2), selektiv eingefahren werden können. Zweck dieser Temperier- bzw. Auftaadorne (2) ist es, an speziellen Positionen die darüber bewegten Behältnisse aufzutauen, indem durch eine vertikale Bewegung nach oben der Auftaadorne (2) entsprechend eingefahren werden kann. In einer weiteren Ausführungsform erwies es sich als nützlich, eine besondere Kühlzone (16) um die Bohrungen vorzusehen, damit die durch den Temperier- bzw. Auftaadorne abgestrahlte Wärme schneller abgeführt werden kann.

Der Temperaturunterschied zwischen dieser besonderen Kühlzone (16) und der kühlbaren Aufnahme sollte mindestens 5–50, bevorzugt aber 20–30°C sein. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist in der Regel aus Metall gefertigt, bevorzugt jedoch aus Aluminium, Messing oder Kupfer.

Für die Anwendung der Mehrfachhybridisierung bei unterschiedlichen Temperaturen werden mehrere Temperierelemente (2) in mehrere Bohrungen (5) eingefahren.

Eine spezielle Ausführungsform dazu ist in Fig. 2 gezeigt. Es ist die Aufsicht auf die beschriebene Platte (1) mit den entsprechenden Aufnahmeriefen (4) und einer Anzahl von Bohrungen (5). Für jeden Aufnahmekanal (4) ist eine entsprechende Bohrung (5) vorgesehen. Darüber hinaus ist über eine Linearbewegungseinheit (7) und einen entsprechenden bewegbaren Rechen (6) die Möglichkeit gegeben, die Verbundbehältnisse in Y-Richtung zu bewegen. Auf diese Art und Weise ist gewährleistet, daß jedes der Verbundbehältnisse über eine Auftauposition (5) geschoben werden kann. Durch entsprechende Bewegung in X-Richtung zunächst und danach in Y-Richtung kann jede Position des zuvor geschilderten Verbundbehältnisses angesteuert und somit temperiert oder auch aufgetaut werden.

In Fig. 3 ist ein erfindungsgemäßes Temperierelement, das z. B. auch als Auftaadorne (2) bezeichnet werden kann,

dargestellt. Er beinhaltet eine Isolierschicht (8), die dafür sorgt, daß die Wärmeübertragung zwischen dem Temperier- bzw. Auftaadorne (2) und der Umgebung, wie z. B. der Metallplatte (1) minimal ist. Das Innere des Temperier- bzw. Auftaadorne (2) ist bevorzugt aus keramischem Material (8) mit entsprechendem elektrisch aufheizbarem Wendel (9) gestaltet. Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch diesen speziellen Aufbau ein sehr schnelles Aufheizen der selektiven Probenbehältnisse möglich ist, ohne die Umgebung der Verbundgefäße durch den selektiven Aufheizprozeß aufzutauen. Diese Anordnung erlaubt jede selektive Temperierung von mehreren Behältnissen im Bereich von 20–70°C, durch entsprechende Temperatureinstellung und -regelung der Temperierelemente (2). Mikrowelle- oder Infrarotheizungen sind auch denkbar, haben aber den Nachteil, daß sie gerade bei Reaktionsmischungen mit biologisch aktiven Substanzen nicht einsetzbar sind, da diese Strahlung den Substanzen meist sehr schadet.

Fig. 4 zeigt ein weiteres erfinderisches Detail in einer speziellen Ausführungsform: Fährt der Temperier- bzw. Auftaadorne (2) nach oben, so muß er an das aufzutauende Behältnis gepresst werden, damit ein guter Wärmeübergang erfolgen kann. In diesem Falle besteht die Gefahr, daß es die übrigen Behältnisse im Verbund aus der kühlbaren Aufnahme (1) drückt. Dies wird dadurch verhindert, daß automatisch eine Gegenhalteplatte (15) heruntergefahren wird, wenn der Temperier- bzw. Auftaadorne (2) nach oben gefahren wird.

Neben dieser erfindungsgemäßen Ausführungsform ist auch denkbar, daß eine z. B. 96er Lochplatte benutzt wird und über einen vergleichbaren Mechanismus an jede Position ein Auftaustift gebracht werden kann.

Darüber hinaus gibt es weitergehende Möglichkeiten, zu erreichen, daß ein einziges Behältnis innerhalb eines Verbundes temperiert oder aufgetaut werden kann wie in Fig. 6 und 7 angedeutet. Diese erfindungsgemäßen Vorrichtungen haben den Vorteil, daß lineare Bewegungen, z. B. durch einen Temperier- bzw. Auftaadorne mit einer entsprechenden Gegenhalteplatte, vermieden werden. Fig. 6 zeigt den prinzipiellen Aufbau. An jede Aufnahme (4) sind Peltier-Elemente (18) so angebracht, daß eine gute Wärmekontaktfläche zu dem Reaktionsbehältnis in der Aufnahme (4) entsteht. Dem Fachmann ist bekannt, daß Peltier-Elemente aus einer kühlenden (19) und einer heizenden Seite (20) besteht und diese sich durch elektrische Umpolung entsprechend umtauschen lassen. Eine entsprechende Aufnahmeplatte (1), wie in Fig. 6 gezeigt, hat nun die Möglichkeit, Reaktionsbehältnisse in einem Verbund aufzunehmen und durch entsprechende Schaltung der Peltier-Elemente zu kühlen. Durch eine entsprechende Steuerung können nun selektiv einzelne Behältnisse durch Umpolung der Peltier-Elemente temperiert werden. Um eine exakte Temperierung entsprechend einstellen zu können, kann es von Vorteil sein, Wärme über eine weitere Platte (17) in Fig. 6 entsprechend zu- oder abzuführen, um die Regelung so zu vereinfachen und zu präzisieren. Dafür kann erfindungsgemäß eine temperierbare Platte (17) wie in Fig. 6 hier z. B. am Boden von Vorteil sein. Im Falle der Anwendung für das Auftauen sollte die Platte (17) gekühlt werden, um die Aufheizwärme abzuführen.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform ist in Fig. 7 dargestellt. Hier sind einzelne Aufnahmen (1) mit Aufnahmen für Behältnisse (4) am Boden mit einem Peltier-Element gekoppelt. Die einzelnen Aufnahmen sind durch eine Wärmeisolierschicht (8) voneinander getrennt.

Am Boden zur Ableitung der Wärme ist ein entsprechender Luftkanal (21) angebracht, der mittels einem Ventilator (12) für die Kühlung der Peltier-Elemente sorgt. Vergleich-

bar wie in **Fig. 6** kann durch Umpolung der Peltier-Elemente dann eine selektive Temperierung bzw. Aufheizung erreicht werden.

Es sei ausdrücklich betont, daß diese beiden Ausführungsformen Möglichkeiten einer erfinderischen Ausführung sind. Es sind jedoch auch andere prinzipielle Lösungswege, wie z. B. Zuführung von entsprechenden Kühl- bzw. Heizflüssigkeiten, innerhalb eines Block denkbar, wie in **Fig. 8** dargestellt. Die entsprechenden kühlbaren Aufnahmen (**1**) sind einzeln durch eine Isolierschicht (**8**) voneinander getrennt und besitzen jeweils Bohrungen (**22**), die mit Kühl- bzw. Heizflüssigkeit beschickt werden können. Dies können entsprechende Kühlschlangen oder bei Ausführung der kühlbaren Aufnahmeplatte aus metallischen Materialien auch entsprechende Bohrungen mit Anschlüssen sein. Erfindersch ist dabei, daß die einzelnen Anschlüsse alle mit einem entsprechenden Ventilsystem so zu steuern sind, daß selektiv einzelne Aufnahmen gekühlt bzw. geheizt werden können. Gerade die Vorrichtungen nach **Fig. 6–8** sind für die Nukleinsäurehybridisierung in mehreren Behältnissen mit unterschiedlichen Sequenzen und damit Hybridisierungstemperaturen besonders geeignet.

Bezugszeichenliste

- | | |
|---|----|
| 1 kühlbare Aufnahme (Platte) | |
| 2 Selektiv temperierbares Element als Temperier- oder Auf-taudorn | |
| 3 Behältnisse | |
| 4 Aufnahmen für Behältnisse mit linearer Bewegungsfreiheit (Aufnahmeriefen) | |
| 5 Bohrung in kühlbarer Aufnahme für Durchführung von Temperier- bzw. Auftaudorne | |
| 6 Rechen zur linearen Bewegung der Behältnisse | |
| 7 Antrieb für Linearbewegung | 35 |
| 8 Wärmeisolierschicht | |
| 9 Heizwendel | |
| 10 elektrische Anschlüsse für Heizwendel | |
| 11 Verbundplatte für Behältnisse | |
| 12 Ventilator | 40 |
| 13 Öffnung für Entnahme oder Verdeckelung | |
| 14 frei zugängliche Zone | |
| 15 Gegenhalteplatte | |
| 16 besondere Kühlzone | |
| 17 Kühlbare Platte ohne Aufnahmen | 45 |
| 18 Peltierelement | |
| 19 Kühlende Seite des Peltierelements | |
| 20 Heizende Seite des Peltierelements | |
| 21 Luftkühlung | |
| 22 Aufnahmen für Heiz- oder Kühlflüssigkeit | 50 |

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum selektiven Temperieren mehrerer Behältnisse für den Einsatz in der Molekularbiologie und im Highthroughputscreening bestehend aus
 - mehreren frei zugänglichen Behältnissen (**3**) und
 - einer Vorrichtung mit temperierbaren Elementen (**2**),**dadurch gekennzeichnet**, daß einzelne Behältnisse selektiv und unterschiedlich temperiert werden können.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Behältnisse (**3**) in einem Verbund vorliegen.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere unterschiedlich

temperierbare Temperierelemente (**2**) mit den freizugänglichen Behältnissen (**3**) in einen Wärmeaustauschkontakt gebracht werden.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Temperierelement (**2**) mit einer Wärmeisolierschicht (**8**) ummantelt ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Gegenhalteplatte (**15**) auf die Behältnisse (**3**) herabgefahren wird.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Verbund von freizugänglichen Behältnissen (**3**) aus einer zusammenhängenden Verbundplatte (**11**) besteht, aus denen konisch von der Öffnung zum Boden zulaufende Behältnisse herausragen.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Temperierelement (**2**) aus einem oder mehreren Peltierelementen zusammengesetzt ist.

8. Verbundplatte mit einzelnen Behältnissen, dadurch gekennzeichnet, daß für einen schnellen Temperaturausgleich die Behältnisse eine Wandstärke kleiner 0,3 mm aufweisen.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand (A) von Behältnis zu Behältnis 1–10 mm, bevorzugt jedoch 1–5 mm beträgt.

10. Vorrichtung nach Anspruch, 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand (B) von Verbundplatte (**11**) bis zum Boden des Behältnisses 1–100 mm, bevorzugt jedoch 5–35 mm beträgt.

11. Vorrichtung zum selektiven Auftauen von tiefgefrorenen Behältnissen für Substanzbibliotheken im Highthroughputscreening bestehend aus

- einem Verbund von freizugänglichen Behältnissen (**3**) und
- einer Vorrichtung mit kühlbaren und heizbaren Elementen

dadurch gekennzeichnet, daß einzelne Behältnisse im Verbund aufgetaut werden können, ohne die übrigen Behältnisse des Verbundes thermisch zu betasten.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das kühlbare Element als Aufnahmeelement mit kühlbaren Aufnahmeriefen (**4**) ausgeformt ist, so daß eine lineare Verschiebung der Verbundbehältnisse mittels Antrieb (**7**) möglich ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Temperierelement (**2**) in Bohrungen des kühlbaren Elements eingefahren werden kann und dadurch die frei zugänglichen Behältnisse in einen Wärmeaustauschkontakt gebracht werden.

14. Vorrichtung nach Anspruch 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Temperierelement (**2**) mit einer Wärmeisolierschicht (**8**) ummantelt ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine Gegenhalteplatte (**15**) auf die Behältnisse (**3**) herabgefahren wird.

16. Vorrichtung nach Anspruch 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Verbund von freizugänglichen Behältnissen (**3**) aus einer zusammenhängenden Verbundplatte (**11**) besteht, aus denen konisch von der Öffnung zum Boden zulaufende Behältnisse herausragen.

17. Vorrichtung nach Anspruch 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Temperierelement (**2**) aus einem oder mehreren Peltierelementen zusammengesetzt ist.

18. Verwendung einer Verbundplatte (**11**) nach den vorangehenden Ansprüchen zusammen mit Vorrichtungen nach den vorangehenden Ansprüchen.

- Leerseite -

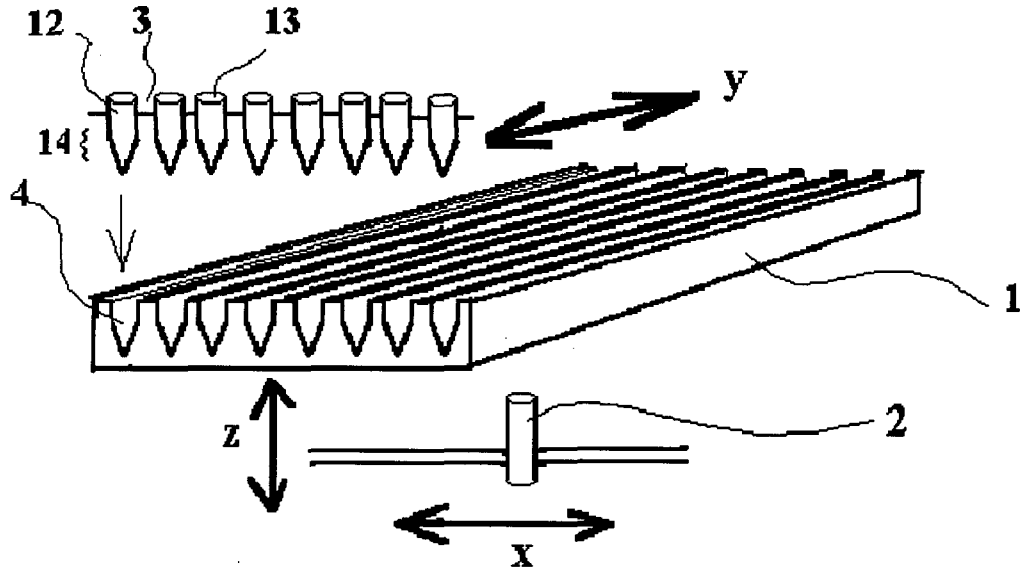


Fig. 1

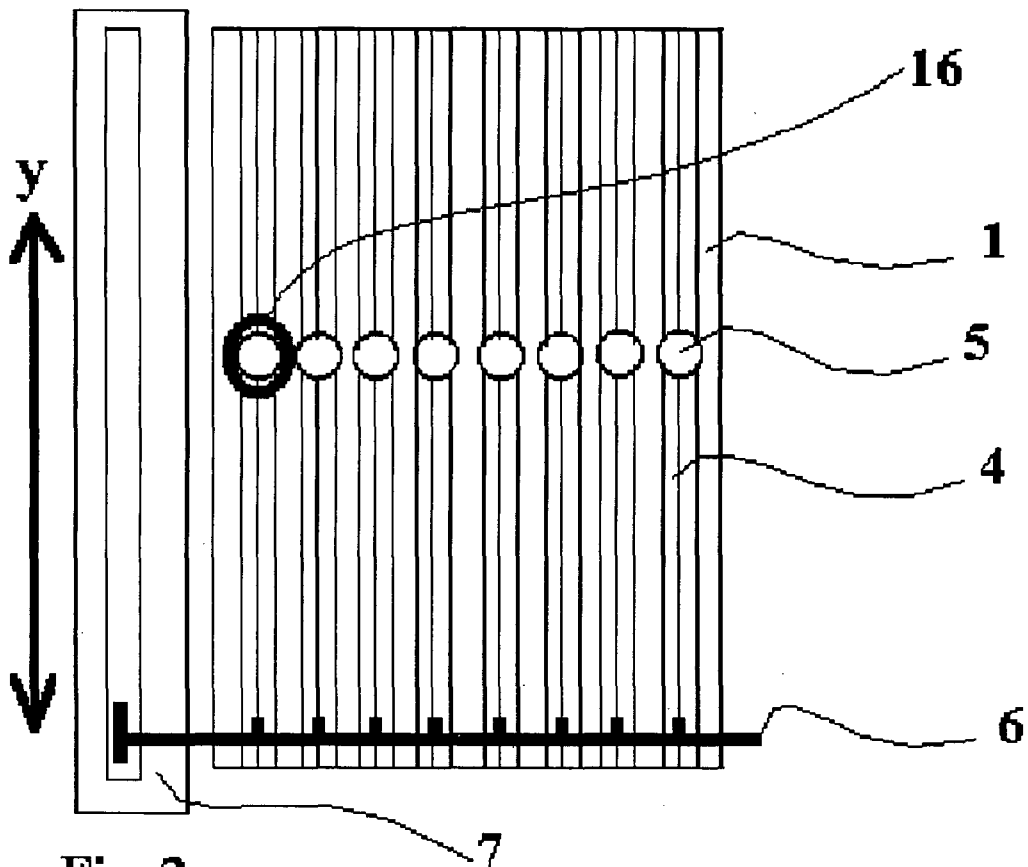


Fig. 2

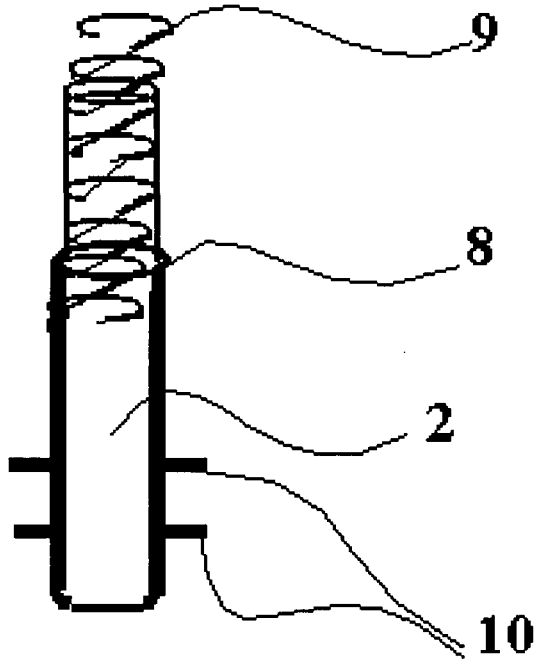


Fig. 3

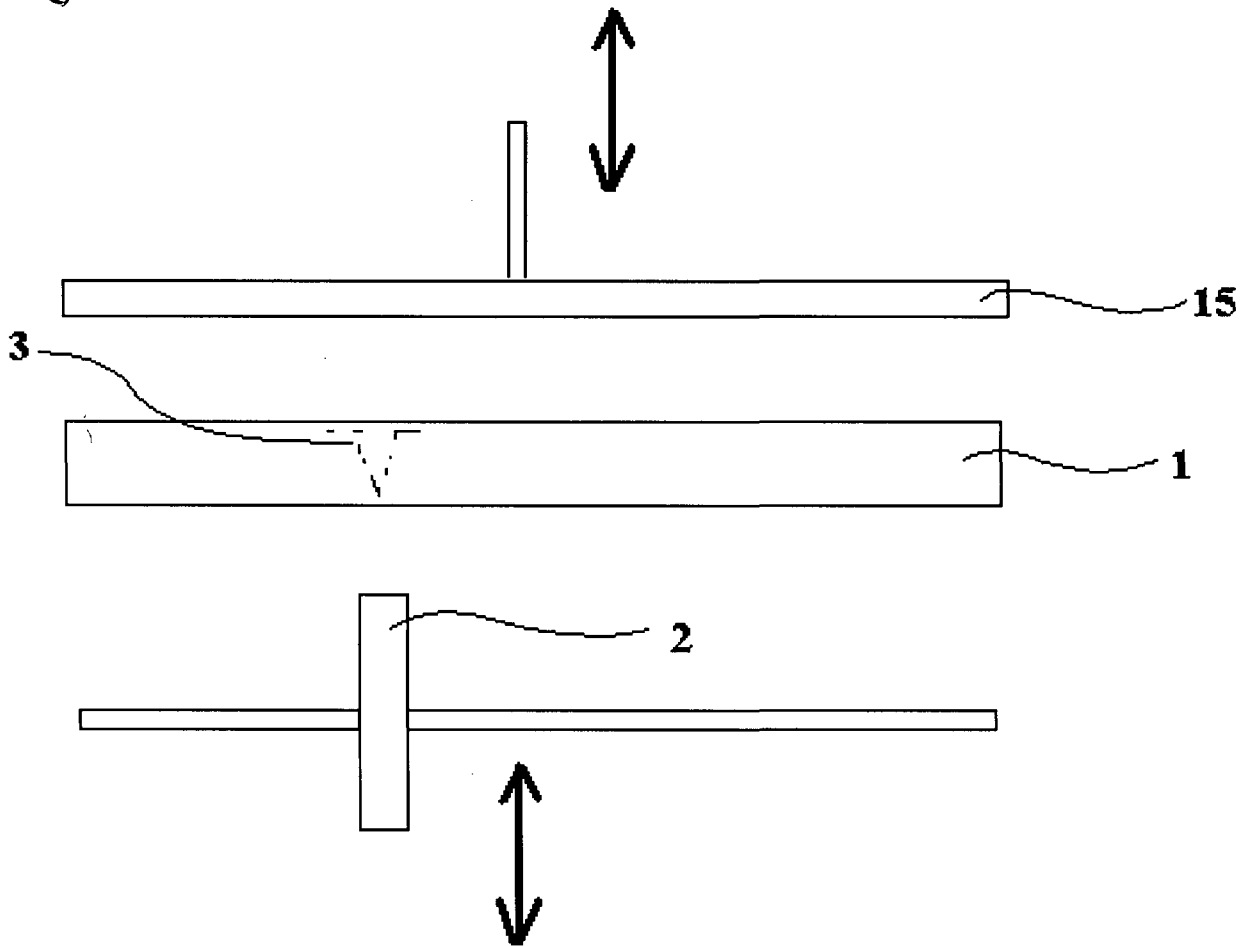


Fig. 4

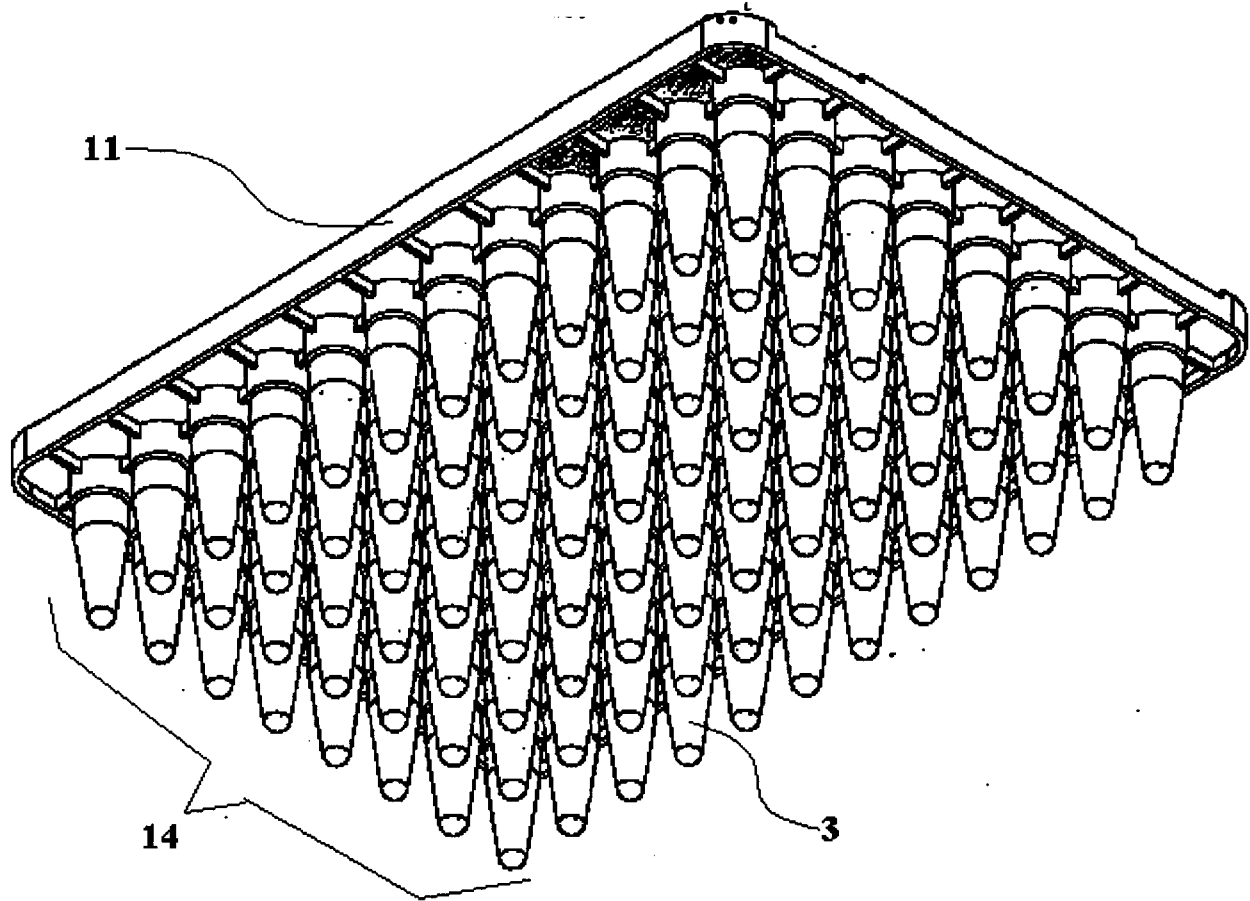
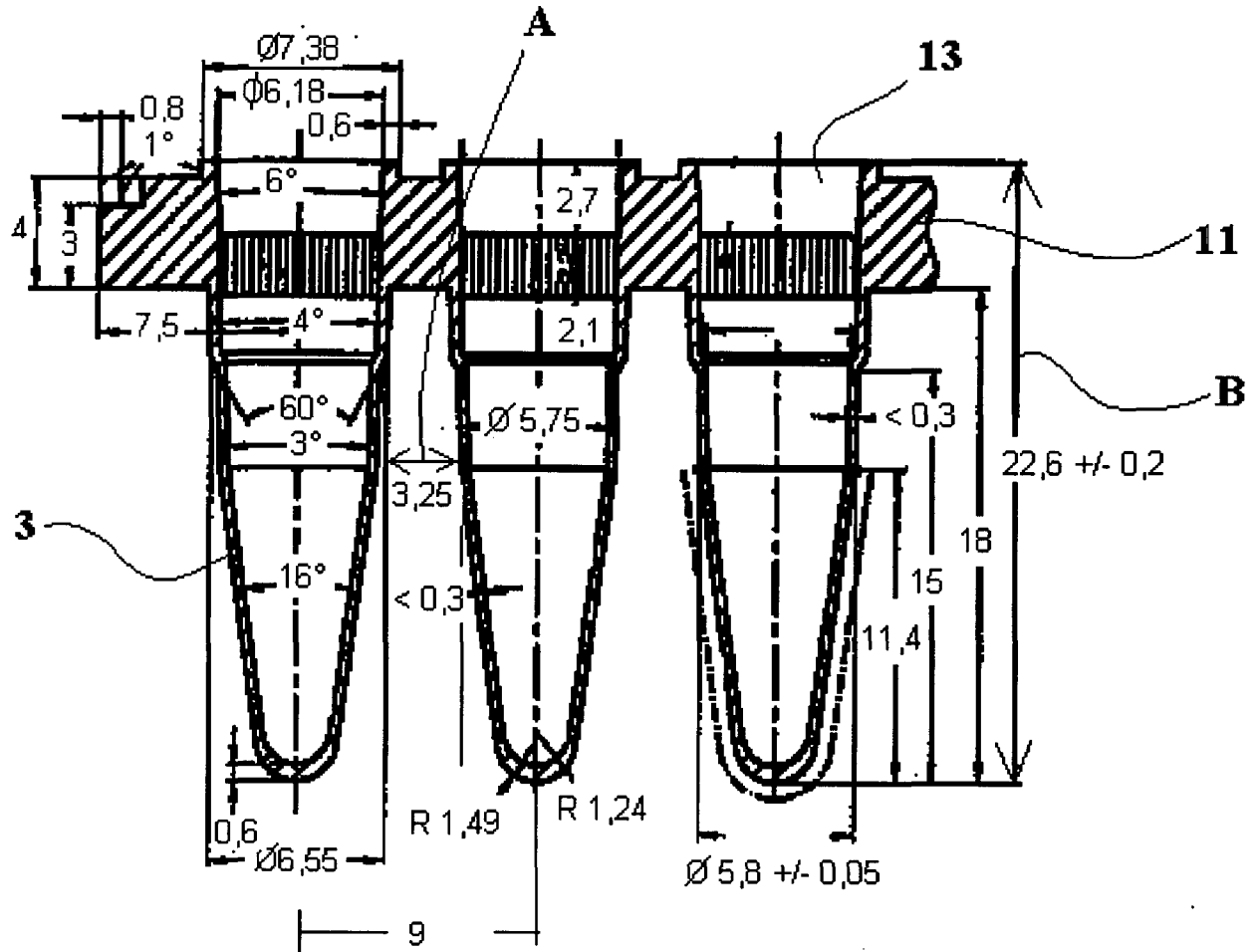


Fig. 5a



alle Angaben in mm

Fig. 5 b

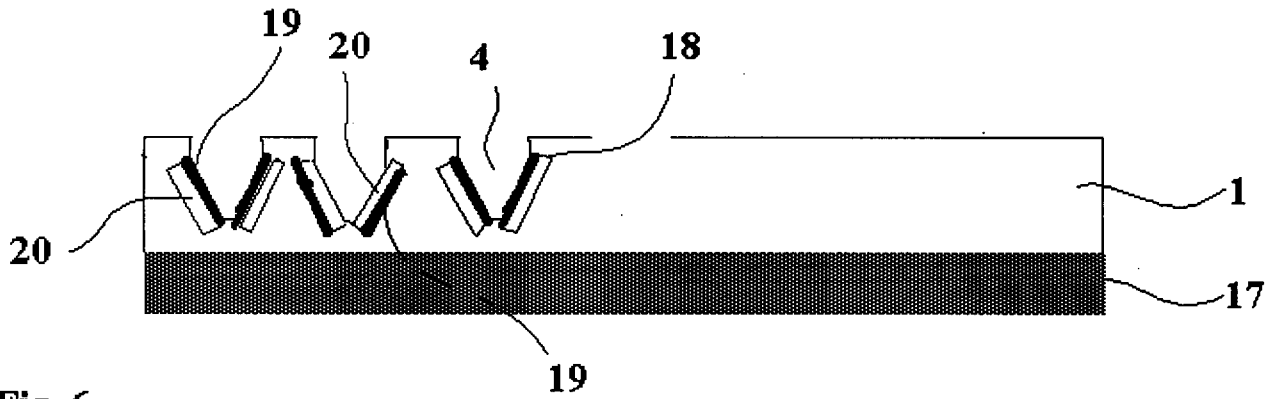


Fig. 6

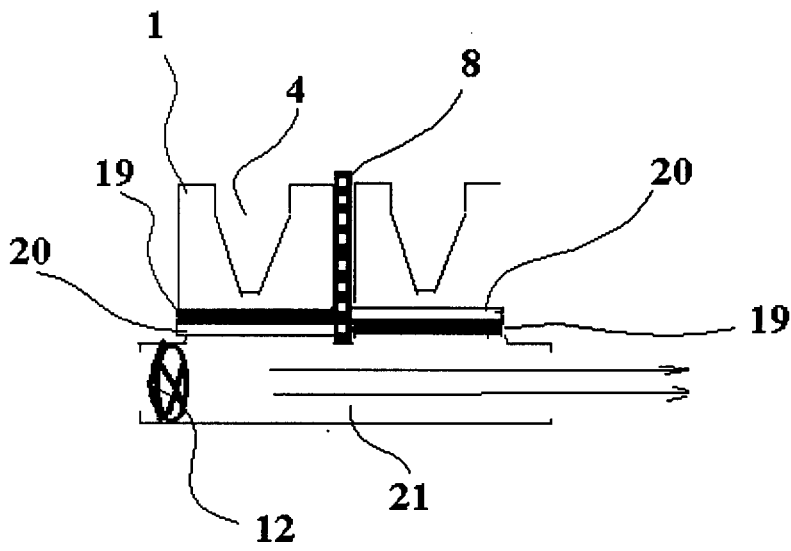


Fig. 7

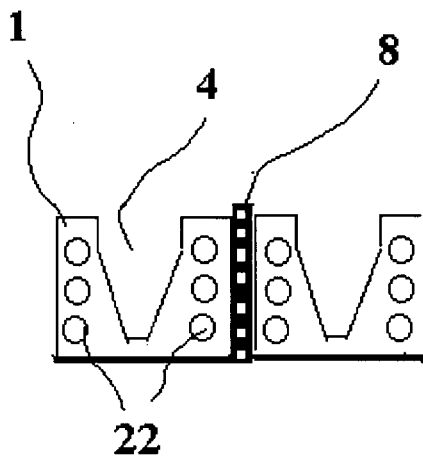


Fig. 8