(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) **EP 2 108 451 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
14.10.2009 Patentblatt 2009/42

(51) Int Cl.:
B01L 7/00 *(2006.01)*

(21) Anmeldenummer: **08007209.3**

(22) Anmeldetag: **11.04.2008**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA MK RS

(71) Anmelder: **EPPENDORF AG**
22339 Hamburg (DE)

(72) Erfinder:
- **Timmann, Lutz**
  24649 Fuhlendorf (DE)
- **Baumgartner, Mathias**
  22393 Hamburg (DE)
- **Duong, Vinh**
  22850 Norderstedt (DE)
- **Schirr, Andreas**
  22049 Hamburg (DE)
- **Roth, Stefan**
  22395 Hamburg (DE)

(74) Vertreter: **Ricker, Mathias**
Wallinger Ricker Schlotter Foerstl
Patent- und Rechtsanwälte
Zweibrückenstrasse 5-7
80331 München (DE)

(54) Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben

(57) Eine Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben weist ein Basisgerät (10), das wenigstens einen Aufnahmebereich (20) für wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit (22) aufweist; und wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit (22), die wenigstens ein Reaktionsgefäß (32) für eine Probe (38) aufweist und zum Platzieren in den Aufnahmebereich (20) des Basisgeräts (10) ausgebildet ist, auf. Die wechselbare Reaktionseinheit (22) wiederum weist wenigstens eine Einheit (40; 54; 60; 68) zur Wechselwirkung mit der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) sowie eine erste Kopplungseinrichtung (46; 56; 62; 70), die mit der Wechselwirkungseinheit verbunden ist, auf und das Basisgerät (10) weist wiederum eine zweite Kopplungseinrichtung (50; 57; 63; 71) zum Koppeln mit der ersten Kopplungseinrichtung (46; 56; 62; 70) der wechselbaren Reaktionseinheit (22) zur Kopplung mit der Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) auf.

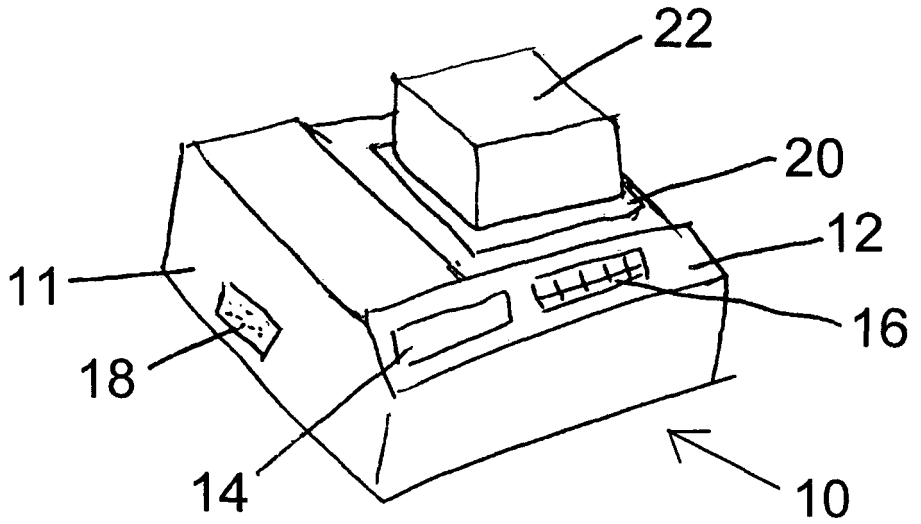

Fig. 1

EP 2 108 451 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 bzw. 14.

[0002] Eine solche Vorrichtung, die häufig auch als Thermocycler bezeichnet wird, weist ein Basisgerät, das wenigstens einen Aufnahmebereich für wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit aufweist, und wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit, die wenigstens ein Reaktionsgefäß für eine Probe aufweist und zum Platzieren in den Aufnahmebereich des Basisgeräts ausgebildet ist, auf. Mit einem derartigen Thermocycler können zum Beispiel Temperaturzyklen gefahren werden, die zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erforderlich sind. Die PCR Reaktion ist beispielsweise hinlänglich beschrieben in den U.S. Patenten US 4,683,202, US 4,683,195, US 4,889,818 und EP 258,017.

[0003] Bei einem herkömmlichen Thermocycler (US 6,703,236) weist der Basiskörper eine Heiz- und Kühleinrichtung im Aufnahmebereich auf, in den dann die Reaktionsgefäße, die die zu amplifizierenden Proben enthalten, eingesetzt werden. Je nach Ausführungsform kann zusätzlich ein Deckel an dem Basisgerät vorgesehen sein, der entweder nur als Heizdeckel ausgeformt ist (US 5,475,610), oder zusätzlich noch eine optische Messeinrichtung beinhaltet, um eine Fluoreszenzanregung der Proben zu bewirken und auszuwerten und so eine Realtime-PCR durchzuführen (US 5,928,907).

[0004] An den Schnittstellen zwischen dem Basisgerät und den eingesetzten Reaktionsgefäßen kommt es zwangsweise zu Verlusten bei der Übertragung von Wärme, Strahlung und dergleichen. Beispielsweise ist bei den herkömmlichen Thermocyclern der Basiskörper als Metallblock ausgestaltet, der Bohrungen als Aufnahmebereich enthält, in die dann die Reaktionsgefäße eingesetzt werden. Um die in den Reaktionsgefäßen enthaltenen Proben einer PCR Reaktion zu unterwerfen, muss der gesamte Metallblock zyklisch aufgeheizt und gekühlt werden. Dafür sind bei den herkömmlichen Geräten Heizelemente und Kühlelemente unterhalb des Metallblocks positioniert. Diese Art der Temperierung ist sehr energieaufwendig und es treten lokale Temperaturabweichungen von der angestrebten/eingestellten Temperatur auf. Letzteres hat zur Folge, dass aufgrund dieser Inhomogenitäten nicht jede Probe exakt den gleichen Temperaturen ausgesetzt ist, und die Ergebnisse somit temperaturbedingt voneinander abweichen können.

[0005] Bei der Durchführung einer Real-Time PCR mit herkömmlichen Real-Time - Thermocyclern liegt ein langer optischer Strahlenweg zwischen Probe und Detektionseinrichtung. Aufgrund des langen optischen Strahlenweges kommt es zu Signalverlusten sowohl bei der Einstrahlung des anregenden Signals wie auch bei der Detektion des emittierten Signals. Weiterhin erhöht der lange optische Strahlenweg die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel (Schmutz und Feuchtigkeit) in den Strahlenweg eindringen und die Signalstärke negativ beeinflussen.

[0006] Aus dem Stand der Technik sind miniaturisierte Thermocycler bekannt, die einen Teil dieser Nachteile herkömmlicher Geräte zu umgehen suchen. In diesem Zusammenhang sind zum Beispiel die US 2006/0288708 A1 und die WO 98/50147 A1 zu erwähnen. Beides sind miniaturisierte Fluss-Thermocycler, bei denen die wesentlichen Komponenten der Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben in Chipgröße realisiert sind. Diesen miniaturisierten Reaktionssystemen ist gemeinsam, dass sie jeweils einen Probenkanal zum Durchleiten einer Probe sowie wenigstens je eine Heizzone und eine Kühlzone in thermischem Kontakt zum Probenkanal beinhalten, welche Komponenten üblicherweise auf einem wärmeisolierenden Substrat angeordnet sind. Beide Vorrichtungen der genannten Druckschriften verwenden zum Aufbau der Heiz-und Kühlzonen jeweils Peltier-Komponenten. Im Fall der US 2006/0288708 A1 ist zusätzlich ein Fluidkanal in thermischem Kontakt zu den Peltier-Komponenten vorgesehen, um die überschüssige Wärme bzw. Kälte, die beim Kühlen bzw. Heizen des Probenkanals durch die Peltier-Komponenten entsteht, mittels eines Fluidstroms abzuführen; außerdem ist die Integration eines Temperatursensors und eines optischen Detektionssystems in den Chip möglich. Derartige miniaturisierte Fluss-Thermocycler sind naturgemäß nur zum Behandeln sehr kleiner Probenvolumina im Durchflussverfahren geeignet. Sie sind auch nicht dazu ausgelegt, amplifizierte Proben aus den miniaturisierten Reaktionssystemen wieder zurück zu gewinnen. Da an diesen Fluss-Thermocyclern sowohl Heiz- als auch Kühleinrichtungen angebracht sind, besteht beim Umgang mit diesen die Gefahr der Verbrennungen.

[0007] Es besteht deshalb Bedarf an einer verbesserten Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben, die eine höhere Betriebseffizienz aufweisen als die herkömmlichen Geräte, weiterhin besteht Bedarf an einer verbesserten Vorrichtung die ein genaueres Temperieren ermöglichen; weiterhin besteht Bedarf an einer verbesserten Vorrichtung die sicheres Zuordnen der Messwerte zu den einzelnen Proben erlaubt; weiterhin besteht Bedarf an einer verbesserten Vorrichtung, die all diese Eigenschaften besitzt und zusätzlich kein Verbrennungsrisiko birgt.

[0008] Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine verbesserte Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben bereitzustellen, welche die oben genannten Nachteile bekannter Vorrichtungen vermeidet. Insbesondere soll eine Vorrichtung geschaffen werden, die eine genauere, energieeffizientere und besser kontrollierte Durchführung der Reaktionen in den jeweiligen Proben erlaubt.

[0009] Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben mit den Merkmalen des Anspruchs 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen sind in den abhängigen An-

sprüchen angegeben.

[0010] Die Vorrichtung hat ein Basisgerät, das wenigstens einen Aufnahmebereich für wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit aufweist, und wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit, die wenigstens ein Reaktionsgefäß für eine Probe aufweist und zum Platzieren in den Aufnahmebereich des Basisgeräts ausgebildet ist. Die wechselbare Reaktionseinheit weist wenigstens eine Einheit zur Wechselwirkung mit der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß sowie eine erste Kopplungseinrichtung, die mit der Wechselwirkungseinheit verbunden ist, auf; und das Basisgerät weist eine zweite Kopplungseinrichtung zum Koppeln mit der ersten Kopplungseinrichtung der wechselbare Reaktionseinheit zur Kopplung mit der Wechselwirkungseinheit auf.

[0011] Im Gegensatz zu den herkömmlichen Reaktionssystemen wird ein System bestehend aus einem Basisgerät umfassend einen Temperierkörper, der vorzugsweise zum Abführen überschüssiger Wärme eingesetzt wird, also als Kühlkörper funktioniert, und einer lösbaren bzw. wechselbaren Reaktionseinheit, geschaffen. Durch die Integration der Wechselwirkungseinheit in die wechselbare Reaktionseinheit steht diese Wechselwirkungseinheit in direkterer Wechselwirkung mit dem Reaktionsgefäß bzw. der Probe darin, sodass zum Beispiel Verluste aufgrund von Schnittstellen und langen Übertragungswegen zwischen dem Basisgerät und der wechselbaren Reaktionseinheit vermieden werden. Auf diese Weise ist es möglich, die Reaktionen in den Proben im Reaktionsgefäß effizienter, genauer und mit geringerem Energieaufwand durchzuführen.

[0012] Aufgrund der Integration der Wechselwirkungseinheit(en) in die wechselbare Reaktionseinheit ist es in vorteilhafter Weise auch möglich, auf einem Basisgerät verschiedene wechselbare Reaktionseinheiten mit unterschiedlichen Formen, Größen und Anzahlen von Reaktionsgefäßen zu verwenden. Außerdem können in den wechselbaren Reaktionseinheiten auch Proben aufbewahrt bzw. zwischengelagert werden. Ferner können die wechselbaren Reaktionseinheiten bei Bedarf auch nacheinander auf mehreren Basisgeräten eingesetzt werden, um so an einer Probe mehrere Reaktionen hintereinander auszuführen.

[0013] Im Folgenden werden zunächst einige der verwendeten Begriffe definiert und erläutert.

[0014] Der Begriff "Reaktionen in den Proben" umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle denkbaren Beeinflussungen der Probenvolumina in den Reaktionsgefäßen. Insbesondere zählen zu diesen Reaktionen auch das Temperieren (Erhöhen, Verringern oder Halten der Temperatur) sowie verschiedene chemische, biologische und physikalische Reaktionen. Des Weiteren wird unter diesem Begriff auch das Durchführen von Detektionsreaktionen mittels Fluoreszenz und/oder elektrischer Leitfähigkeit verstanden. Unter den Begriff fallen auch Kombinationen der Beeinflussungsmaßnahmen, wie beispielsweise Temperieren und Detektieren.

[0015] Der Begriff der "Wechselwirkung mit der Probe" enthält alle denkbaren Wechselwirkungen zwischen einem Element und der Probe, insbesondere solche zum Auslösen bzw. Anregen von Reaktionen in der Probe, Erfassen und Überwachen von chemischen, biologischen und/oder physikalischen Eigenschaften der Probe, Temperieren (d.h. Erhöhen, Verringern oder Halten der Temperatur) der Probe, und dergleichen. Da die erfindungsgemäße Vorrichtung beispielsweise auch zur Durchführung einer PCR benutzt werden kann, sollen die Wechselwirkungen insbesondere auch all jene in Zusammenhang mit einer PCR oder Realtime-PCR umfassen.

[0016] Die Begriffe "Einheit zur Wechselwirkung" bzw. "Wechselwirkungseinheit" beschreiben ein Element, das geeignet ist, Wechselwirkungen mit der Probe einzugehen. Wechselwirkungen können dabei in beide Richtungen erfolgen: beispielsweise sendet eine Detektionseinrichtung ein erstes anregendes Signal in die Probe und die Probe reagiert mit einer Emission eines zweiten Signals, das von der Detektionseinrichtung empfangen wird. Alternativ handelt es sich um einseitige Wechselwirkungen: beispielsweise kann eine Heizelement Wärme in die Probe einbringen und so in Wechselwirkung mit der Probe treten, die Probe selber tritt aber nicht in Wechselwirkung mit dem Heizelement. Falls das Heizelement ebenfalls über einen Temperatursensor verfügen würde, könnte wieder eine Wechselwirkung in beide Richtungen erfolgen. Diese letzten Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung des Prinzips von einseitigen und beidseitigen Wechselwirkungen, und sind nicht als limitierend zu verstehen. Unter den Begriff "Einheit zur Wechselwirkung" fallen beispielsweise Elemente wie Temperiereinrichtungen, Detektionseinrichtungen, Strahlungseinrichtungen, Sensoren sowie jedwede Kombination dieser Elemente.

[0017] Der Begriff "Probe" umfasst im Rahmen dieser Erfindung alle Arten von Fluiden, insbesondere Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Reaktionsansätze und dergleichen, auch im gefrorenen Zustand, die zu bestimmten Zwecken beispielsweise verändert, gemessen, beobachtet, transportiert gelagert und/oder zwischengelagert werden und/oder werden sollen. Der Begriff schließt auch Referenzmaterial und Kontrollen ein.

[0018] Der Begriff "Aufnahmebereich" beschreibt einen Bereich des Basiskörpers in den die wechselbare Reaktionseinheit/en platziert werden kann. Dieser Bereich kann an einem Stück ausgeformt sein oder auch unterbrochen sein, so dass mehrere Bereiche vorliegen. Grundsätzlich kann der Aufnahmebereich an beliebiger Position am Basiskörper des Basisgerätes ausgebildet sein.

[0019] Der Begriff "Reaktionseinheit" beschreibt die Kombination aus Reaktionsgefäß (mit oder ohne Deckel) und Einheit zur Wechselwirkung. An, auf, in, unter dem Reaktionsgefäß, einschließlich Deckel, und/oder integriert in eine Wand des Reaktionsgefäßes, einschließlich Deckelwand, befindet sich somit die Einheit zur Wech-

selwirkung, die mit dem in der in dem Reaktionsgefäß befindlichen Probe in Wechselwirkung treten kann.

[0020] Der Begriff "wechselbar" bedeutet im Zusammenhang mit der "Reaktionseinheit", dass diese nicht dauerhaft mit dem Basiskörper verbunden ist, sondern loslösbar in den Aufnahmebereich eingesetzt ist und vom Anwender ausgewechselt werden kann.

[0021] Das "wenigstens eine Reaktionsgefäß" in der wechselbaren Reaktionseinheit umfasst grundsätzlich beliebige Anzahlen von Reaktionsgefäßen. Typische Anzahlen liegen dabei im Bereich von 1 bis etwa 10.000. Üblicherweise kommen Anzahlen von Reaktionsgefäßen zum Einsatz, die jenen typischer Array-Formate entsprechen, wie zum Beispiel 8, 12, 16, 24, 64, 96, 256, 384, 1024, 1536, 4096, 6144.

[0022] Die Kopplung zwischen der ersten und der zweiten Kopplungseinrichtung und damit zwischen dem Basisgerät und der Wechselwirkungseinheit kann entweder kontaktierend oder berührungslos (z.B. induktiv, optisch, Infrarot, etc.) erfolgen.

[0023] In einer Ausgestaltung der Erfindung ist die wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit als Verbrauchsartikel ausgebildet. Bei einem Verbrauchsartikel bestehen grundsätzlich eine geringere Kontaminationsgefahr und ein geringerer Reinigungsaufwand. Da in diesem Fall auch jeweils ungebrauchte wechselbare Reaktionseinheiten mit demzufolge ungebrauchten Wechselwirkungseinheiten zur Verfügung stehen, können einerseits sehr genaue Spezifikationen angegeben werden und anderseits höhere Genauigkeiten und Sicherheiten bei den Funktionen der jeweiligen Wechselwirkungseinheiten erzielt werden.

[0024] Die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit kann zum Beispiel wenigstens eine Temperiereinrichtung umfassen, die in mittelbaren oder unmittelbaren thermischem Kontakt an, auf, in, unter und/oder integriert in eine Wand des wenigstens einen Reaktionsgefäß angeordnet ist, um die Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß zu temperieren, d.h. die Temperatur der Probe zu erhöhen, zu verringern oder zu halten. Aufgrund der Nähe der Temperiereinrichtung zu dem Reaktionsgefäß reduzieren sich deutlich die thermischen Masse der Einrichtung und somit auch der Energieverbrauch der Vorrichtung bei gleichzeitiger Erhöhung der Temperiergeschwindigkeit und Temperiergegenauigkeit. Falls ein mittelbarer thermischer Kontakt angestrebt wird, weiß der Fachmann aus den üblichen Maßnahmen wie Graphitleitfolie, Beschichtungen, Leitpasten etc. auszuwählen.

[0025] Diese Temperiereinrichtung enthält vorzugsweise ein Peltier-Element. Die Art und die Größe des Peltier-Elements sind dabei an die jeweiligen Reaktionsgefäße in der wechselbaren Reaktionseinheit angepasst. Derzeit stehen bereits Peltier-Elemente sehr kleiner Dimensionen zur Verfügung, die zum Beispiel zum Temperieren von Reaktionsgefäßen mit einem Probenvolumen im Bereich von etwa 0,1 bis 100 µl geeignet sind. Alternativ können auch andere Arten von Temperiereinrichtungen verwendet werden, wie beispielsweise elektrische oder induktive Heizsysteme.

[0026] Alternativ oder zusätzlich kann die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit wenigstens eine Einrichtung zum Anregen bzw. Auslösen einer Reaktion der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß umfassen. Diese Anregungseinrichtung enthält zum Beispiel eine Vorrichtung zur Energiezufuhr zum Zuführen von z.B. elektromagnetischer Strahlung, Wärme, etc. zur Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß, die in einer speziellen Ausführungsform eine Lichtquelle zur Fluoreszenzanregung der Probe aufweisen kann.

[0027] Alternativ oder zusätzlich kann die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit ferner wenigstens eine Einrichtung zum Detektieren einer physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaft der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß umfassen. Diese Detektionseinrichtung enthält zum Beispiel einen Temperatursensor zum Erfassen einer Temperatur des wenigstens einen Reaktionsgefäßes bzw. der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß und/oder eine Vorrichtung zum Erfassen von elektromagnetischer Strahlung, die von der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß emittiert oder durch die Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß hindurch gelassen wird. Im Fall des Temperatursensors kann dieser entweder in thermischem Kontakt mit dem wenigstens einen Reaktionsgefäß und/oder mit der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß stehen oder zum berührungslosen Erfassen der Temperatur des wenigstens einen Reaktionsgefäßes und/oder der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß ausgebildet sein. Weitere Detektionseinrichtungen enthalten zum Beispiel Sensoren zum Erfassen einer elektrischen Leitfähigkeit, eines Oberflächenpotentials, einer Kapazität und/oder Biosensoren zum Erfassen biologischer Substanzen und/oder Eigenschaften der Proben. Insbesondere sind Biosensoren denkbar, die auf dem Hybridisierungsprinzip beruhen.

[0028] Die Integration von Detektionseinrichtungen in die wechselbare Reaktionseinheit erhöht die Messgenauigkeit, da die Erfassung der Messwerte sehr dicht an der Probe erfolgt und eine definierte geometrische Anordnung der beteiligten Komponenten mit wenigen Schnittstellen vorliegt.

[0029] In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit in einen Regelkreis der Vorrichtung integriert. So kann zum Beispiel das Temperieren der Proben in der wechselbaren Reaktionseinheit mittels des integrierten Temperatursensors sehr genau geregelt werden. Als weiteres Beispiel kann eine Reaktion in den Proben bei Erreichen einer gewünschten chemischen, biologischen und/oder physikalischen Eigenschaft der Proben, welche überwacht wird, abgebrochen, unterbrochen oder variiert werden.

[0030] In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist die wechselbare Reaktionseinheit mehrere Reak-

tionsgefäße auf und jedem der mehreren Reaktionsgefäße ist eine eigene Wechselwirkungseinheit zugeordnet. Alternativ weist die wechselbare Reaktionseinheit mehrere Reaktionsgefäße auf und allen Reaktionsgefäßen ist eine gemeinsame Wechselwirkungseinheit zugeordnet. Gemäß einer weiteren Alternative weist die wechselbare Reaktionseinheit mehrere Gruppen von Reaktionsgefäßen auf und jeder der mehreren Gruppen von Reaktionsgefäßen ist eine eigene Wechselwirkungseinheit zugeordnet. Ferner ist es möglich, auch Mischformen der genannten Alternativen zu realisieren. So ist es zum Beispiel denkbar, dass allen Reaktionsgefäßen einer wechselbaren Reaktionseinheit eine gemeinsame Temperiereinrichtung zugeordnet ist, aber jedes Reaktionsgefäß eine eigene Strahlungsquelle und einen eigenen Strahlungsdetektor aufweist.

[0031] In einer noch weiteren Ausgestaltung ist die wechselbare Reaktionseinheit einschließlich des Reaktionsgefäßes zum Durchführen einer PCR und/oder einer Realtime-PCR ausgebildet. Der Fachmann auf dem Gebiet von Laborgeräten wird ohne weiteres hierfür geeignete Materialien und Dimensionen der Reaktionsgefäße auswählen können.

[0032] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung kann das wenigstens eine Reaktionsgefäß zum Aufnehmen einer Probe bei minimalem Gasvolumen ausgebildet sein, sodass zum Beispiel eine Kondensatvermeidung nicht erforderlich ist. Zu diesem Zweck kann das Reaktionsgefäß beispielsweise über einen Überlaufbereich verfügen oder eine flexible Begrenzungsfläche aufweisen. Diese Ausführungsform hat den besonderen Vorteil, dass kein zusätzlicher Heizdeckel zum Beheizen des Reaktionsgefäßes bzw. der Probe von oben erforderlich ist.

[0033] In einer alternativen Ausführungsform ist die wechselbare Reaktionseinheit mit einer zusätzlichen Heizvorrichtung zur Kondensatvermeidung in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß versehen. Alternativ weist die Basisvorrichtung einen Deckel auf, der den wechselbaren Reaktionseinheiten im Betrieb der Vorrichtung aufliegt. Zur Kondensatvermeidung kann dieser Deckel als herkömmlicher Heizdeckel ausgestaltet sein.

[0034] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die zweite Kopplungseinrichtung des Basisgeräts im Bereich des Aufnahmebereichs vorgesehen und weist einen gefederten Kontakt auf. Auch die erste Kopplungseinrichtung an der wechselbaren Reaktionseinheit weist bevorzugt einen gefederten Kontakt auf. Durch den bzw. die gefederten Kontakt(e) kann ein sicherer elektrischer Kontakt zwischen der ersten und der zweiten Kopplungseinrichtung auch bei unterschiedlichen geometrischen Ausführungen zum Beispiel aufgrund von Fertigungstoleranzen gewährleistet werden. Alternativ ist es auch möglich, die Kopplungseinrichtungen an anderen Stellen als im Aufnahmebereich des Basisgeräts vorzusehen. Außerdem sind neben der hier genannten kontaktierenden Kopplung auch berührungslose Kopplungen möglich, was insbesondere für die Übertragung von Steuerdaten und Messdaten vorteilhaft sein kann.

[0035] In einer noch weiteren Ausgestaltung der Erfindung kann das Basisgerät auch mehrere Aufnahmebereiche für jeweils wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit aufweisen.

[0036] Alternativ ist das Basisgerät mit einem Aufnahmebereich für mehrere wechselbare Reaktionseinheiten versehen.

[0037] Gemäß einem noch weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung weist das Basisgerät wenigstens eine weitere Einheit zur Wechselwirkung mit der Probe in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß auf. Beispielsweise können die Temperiereinrichtungen sowie die Temperatursensoren in die wechselbare Reaktionseinheit integriert werden, während die Strahlungsquelle und der Detektor zur Fluoreszenzmessung weiter am Basisgerät vorgesehen werden.

[0038] Zur einfacheren und genaueren Positionierung der wechselbaren Reaktionseinheit im Aufnahmebereich des Basisgeräts weist die Vorrichtung vorzugsweise eine Führungseinrichtung auf. Auf diese Weise ist auch eine sichere Kopplung zwischen den ersten und zweiten Kopplungseinrichtungen gewährleistet. Zum Beispiel können die wechselbare Reaktionseinheit mit wenigstens einem ersten Führungselement und das Basisgerät mit wenigstens einem entsprechenden zweiten Führungselement versehen sein oder die wechselbare Reaktionseinheit ist selbst mit einer Führungsfläche ausgebildet, welche in einem entsprechend geformten Aufnahmebereich des Basisgeräts geführt werden kann.

[0039] Ferner kann das Basisgerät auch eine Bedieneinrichtung mit Bedienelementen und/oder Anzeigeelementen sowie optional eine Schnittstelle zur Verbindung bzw. Kommunikation des Basisgeräts mit einer oder mehreren externen Vorrichtungen aufweisen.

[0040] In einer noch weiteren Ausgestaltung der Erfindung weist die wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit ferner wenigstens eine Identifikationseinrichtung zum eindeutigen Identifizieren der wenigstens einen wechselbaren Reaktionseinheit und/oder des wenigstens einen Reaktionsgefäßes in der wechselbaren Reaktionseinheit auf. Durch eine solche Identifikationseinrichtung, die zum Beispiel in Form eines Halbleiterelements, beispielsweise ein Siliziumchip, eines Barcodes, eines RFID-Systems oder dergleichen realisiert sein kann, können die wechselbaren Reaktionseinheiten und ihre Reaktionsgefäße eindeutig identifiziert werden, was eine bessere, sicherere und einfachere Datenauswertung bei der Durchführung der Reaktionen in den Proben ermöglicht. Diese Maßnahme ist insbesondere auch dann von Vorteil, wenn die wechselbaren Reaktionseinheiten nacheinander auf mehreren Geräten oder Vorrichtungen benutzt werden sollen. In einer speziellen Ausgestaltung erlaubt eine Temperiereinrichtung mit einem Peltier-Element auf Silizium basis (allgemein: mit einem Halbleiterelement) gleichzeitig eine solche Identifikation, indem die Identifikationsfunktion in das Halbleiterele-

ment integriert wird.

[0041] Obige sowie weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden anhand der nachfolgenden Beschreibung verschiedener bevorzugter Ausführungsbeispiele unter Bezug auf die beiliegenden Zeichnungen besser verständlich. Darin zeigen:

Figur 1 eine schematische Darstellung des Grundaufbaus einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben gemäß der vorliegenden Erfindung;

Figur 2 eine schematische Schnittdarstellung des wesentlichen Teils eines ersten Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben;

Figuren 3A und 3B jeweils eine vergrößerte Teilschnittansicht von zwei Varianten der Einzelheit X in Fig. 2;

Figur 4 eine schematische Schnittdarstellung des wesentlichen Teils eines zweiten Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben;

Figur 5 eine schematische Schnittdarstellung des wesentlichen Teils eines dritten Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben;

Figur 6 eine schematische Schnittdarstellung des wesentlichen Teils eines vierten Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben; und

Figur 7 eine schematische Schnittdarstellung des wesentlichen Teils eines fünften Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben.

[0042] Bezug nehmend auf Fig. 1 wird zunächst der Grundaufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben näher erläutert.

[0043] Die Vorrichtung hat ein Basisgerät 10 mit einem Basiskörper 11, der vorzugsweise mit einer Bedieneinrichtung 12 für den Benutzer versehen ist, wobei die Bedieneinrichtung 12 Anzeigeelemente 14 und Bedienelemente 16 zum Steuern und Überwachen der gewünschten Reaktionen in Proben aufweist. Das Basisgerät 10 enthält üblicherweise auch eine Steuerung (nicht dargestellt), um den Ablauf der Reaktionen selbständig zu steuern und zu überwachen, insbesondere um die später erläuterten Wechselwirkungseinheiten des Basisgeräts 10 und der wechselbaren Reaktionseinheiten 22 zu steuern und mit ihnen zu kommunizieren.

[0044] Optional kann das Basisgerät 10 auch über eine Schnittstelle 18 verfügen, über welche das Basisgerät mit externen Vorrichtungen (Steuergeräten, Bildschirme, Drucker, etc.) bei Bedarf verbunden werden kann.

[0045] Das Basisgerät 10 ist ferner mit wenigstens einem Aufnahmebereich 20 für wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit 22 versehen. Es ist dabei im Rahmen der Erfindung möglich, genau einen Aufnahmebereich für genau eine wechselbare Reaktionseinheit vorzusehen, genau einen Aufnahmebereich für mehrere wechselbare Reaktionseinheiten vorzusehen, mehrere Aufnahmebereiche für jeweils genau eine wechselbare Reaktionseinheit vorzusehen oder mehrere Aufnahmebereiche für jeweils mehrere wechselbare Reaktionseinheiten vorzusehen. Der wenigstens eine Aufnahmebereich 20 ist vorzugsweise an der Oberseite des Basisgeräts 10 vorgesehen, ohne auf diese Position beschränkt zu sein. In einer Ausführungsform ist der Aufnahmebereich im oder auf dem Temperierkörper des Basisgeräts ausgebildet.

[0046] Außerdem können die wechselbaren Reaktionseinheiten 22 in vorteilhafter Weise auch als Verbrauchsartikel konzipiert sein. Dies reduziert den Reinigungsaufwand und ermöglicht eine geringere Kontaminationsgefahr der Reaktionsgefäße in den wechselbaren Reaktionseinheiten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die wechselbaren Reaktionseinheiten aber natürlich auch als mehrfach verwendbare Artikel konzipiert sein.

[0047] Ein erstes Ausführungsbeispiel einer solchen Vorrichtung zum Durchführen von chemischen und/oder biologischen und/oder physikalischen Reaktionen in Proben wird nun unter Bezugnahme auf Fig. 2 im Detail beschrieben.

[0048] Fig. 2 zeigt dabei den Ausschnitt des Aufnahmebereichs 20 des Basisgeräts 10 mit einer darauf platzierten wechselbaren Reaktionseinheit 22. Ausführungsformen mit mehreren Aufnahmebereichen 20 und/oder mehreren wechselbaren Reaktionseinheiten 22 sind natürlich analog aufgebaut.

[0049] Wie in der Einzelheit von Fig. 3A bzw. 3B dargestellt, ist die wechselbare Reaktionseinheit 22 vorzugsweise mit wenigstens einem ersten Führungselement 24 zum Beispiel in Form einer Ausnehmung bzw. Hülse versehen und im Aufnahmebereich 20 des Basisgeräts 10 ist ein zweites Führungselement 26 zum Beispiel in Form eines entsprechenden Führungsstifts ausgebildet, der in dem ersten Führungselement 24 geführt werden kann, um die wechselbare Reaktionseinheit 22 genau auf dem Aufnahmebereich 20 des Basisgeräts zu platzieren. Eine genaue Platzierung der wechselbaren Reaktionseinheit 22 ist insbesondere im Hinblick auf eine sichere Kopplung zwischen den Kopplungseinrichtungen, die später erläutert werden, für die Funktionsweise der Vorrichtung wichtig.

[0050] Während das erste Führungselement 24 an der wechselbaren Reaktionseinheit 22 zum Beispiel in/an einer Seitenwand des später erläuterten Reaktionsgefä-

ßes 32 ausgebildet ist, ist das zweite Führungselement 26 zum Beispiel im Temperierkörper 30 im / am Aufnahmebereich 20 des Basisgeräts 10 vorgesehen.

[0051] Wie in der Variante von Fig. 3B veranschaulicht, ist es zur einfacheren Positionierung von Vorteil, die Führungsbuchse 24 zumindest teilweise konisch auszubilden, um die Zentrierung der beiden Führungselemente 24, 26 zueinander zu erleichtern. Obwohl nicht separat dargestellt, ist es natürlich ebenso möglich, den Führungsstift 26 des Basisgeräts 10 zumindest teilweise konisch auszuführen.

[0052] Ferner kann das Konzept der beiden ineinander greifenden Führungselemente 24, 26 natürlich auch umgekehrt werden. Mit anderen Worten kann das erste Führungselement 24 an der wechselbaren Reaktionseinheit 22 auch in Stiftform und das zweite Führungselement 26 am Basisgerät 26 auch in Form einer Aussparung oder Führungsbuchse ausgebildet werden.

[0053] Selbstverständlich kann die erfindungsgemäße Vorrichtung mehrere, bevorzugt wenigstens zwei erste und zweite Führungselemente 24, 26 aufweisen.

[0054] Diese Führungs- bzw. Positionierungseinrichtung 24, 26 ist bevorzugt natürlich auch bei allen nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispielen vorgesehen.

[0055] Die Erfindung ist selbstverständlich nicht nur auf die hier beschriebenen und dargestellten Führungselemente 24, 26 beschränkt. So können die Führungselemente alternativ auch an den Seitenflächen der wechselbaren Reaktionseinheit 22 bzw. des Aufnahmebereichs 20 des Basisgeräts 10 vorgesehen sein und beispielsweise als ineinander führbare Nuten und Stege ausgebildet sein. Als weitere Alternative ist es auch denkbar, den Körper der wechselbaren Reaktionseinheit 22 selbst mit einer (vorzugsweise konischen) Führungsfläche zu versehen, welche in eine entsprechend ausgebildete Fläche des Aufnahmebereichs 20 passt.

[0056] Die wechselbare Reaktionseinheit 22 weist insbesondere ein Reaktionsgefäß 32 zur Aufnahme einer Probe 38 auf, das mit einem Einfüllstutzen 34 und einem Belüftungsstutzen 36 versehen ist. In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform kann das Reaktionsgefäß 32 ferner über einen Überlaufbereich verfügen oder mit einer flexiblen Begrenzungsfläche (z.B. Folie) ausgebildet sein, um das Gasvolumen des Reaktionsgefäßes 32 zu minimieren, sodass eine Kondensatvermeidung nicht erforderlich ist. Im Fall des Vorsehens eines Überlaufbereichs kann zum Beispiel das Reaktionsgefäß 32 mit einer Probenmenge gefüllt werden, welche das Volumen des Reaktionsgefäßes 32 übersteigt, sodass das Reaktionsgefäß ohne ein zusätzliches Gasvolumen im oberen Bereich des Reaktiongefäßes vollständig gefüllt ist und die überschüssige Probenmenge in den Überlaufbereich abfließen kann.

[0057] Bei einer derartigen Ausführungsform des Reaktionsgefäßes ist zum Beispiel kein zusätzlicher Heizdeckel erforderlich, um das Reaktionsgefäß bzw. die Probe zur Kondensatvermeidung auch von oben zu beheizen, ohne dass die vorliegende Erfindung auf diese Variante beschränkt sein soll.

[0058] Obwohl in Fig. 2 nur ein Reaktionsgefäß 32 veranschaulicht ist, kann die wechselbare Reaktionseinheit 22 wahlweise auch über mehrere solcher Reaktionsgefäße 32 verfügen. Dies gilt in gleicher Weise auch für alle nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispiele.

[0059] Auf der dem Basisgerät 10 zugewandten Seite des Reaktionsgefäßes 32 ist in der wechselbare Reaktionseinheit 22 eine Temperiereinrichtung 40 mit einem Peltier-Element als erste Ausführungsform einer Wechselwirkungseinheit angeordnet. Um einen guten thermischen Kontakt zwischen dieser Temperiereinrichtung 40 und der Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 zu gewährleisten, ist zumindest die die Temperiereinrichtung 40 kontaktierende Wandung 42 des Reaktionsgefäßes 32 möglichst dünn und aus einem Material mit guter Wärmeleitfähigkeit ausgebildet. Zu den geeigneten Materialien für die Reaktionsgefäße 32 zählen zum Beispiel Polypropylen und LSR (Liquid Silicon Rubber), ohne dass die Erfindung auf die Verwendung dieser Materialien beschränkt sein soll. Diese Materialien sind bekanntermaßen auch dann für das Reaktionsgefäß 32 geeignet, wenn in diesem eine PCR oder Realtime-PCR durchgeführt werden soll.

[0060] Die Temperiereinrichtung 40 dient dem Temperieren des Reaktionsgefäßes 32 bzw. der Probe 38 darin. Mit anderen Worten kann durch diese Temperiereinrichtung 40 die Temperatur der Probe 38 je nach Bedarf und Ausführungsform der Temperiereinrichtung erhöht, erniedrigt oder gehalten werden.

[0061] Je nach Funktionsweise der Temperiereinrichtung 40 erzeugt diese überschüssige Wärme oder Kälte, die abgeführt werden muss. Während im Fall der eingangs genannten US 2006/0288708 A1 diese Abwärme oder Kälte über einen in die wechselbare Reaktionseinheit integrierten Fluidkanal abgeführt wird, werden derartige Fluidkanäle und damit auch die mit diesen verbundenen Dichtheitsprobleme im Fall der vorliegenden Erfindung vermieden. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel enthält das Basisgerät 10 einen Temperierblock 30 (zum Kühlen oder Heizen der Temperiereinrichtung 40 in der wechselbaren Reaktionseinheit 22) mit einer ausreichend großen thermischen Masse. Je nach aktueller Betriebsart der Temperiereinrichtung 40 dient der Temperierkörper 30 als Kühlkörper oder Heizkörper zur Temperierung der Rückseite des Peltier-Elements dient. Da die überschüssige Wärme oder Kälte mit Hilfe des Temperierblocks 30 in das Basisgerät 10 abgeführt wird, besteht für den Benutzer auch keine Gefahr beim Handling der wechselbaren Reaktionseinheiten 22. Bevorzugt wird eine Ausführung bei der der Temperierkörper 30 ein Kühlkörper ist, und die Temperiereinrichtung 40 die Veränderung der Probentemperatur verursacht. In einer besonders bevorzugten Ausführung stellt der Kühlkörper ein möglichst konstantes Temperaturniveau bereit, wobei weiterhin die Temperiereinrichtung 40 die Veränderung der Probentemperatur verursacht.

[0062] Um einen guten thermischen Kontakt zwischen der Temperiereinrichtung 40 der wechselbaren Reaktionseinheit 22 und dem Temperierblock 30 im Basisgerät 10 zu gewährleisten, wird die wechselbare Reaktionseinheit 22 vorzugsweise gegen diesen Temperierblock 30 gedrückt. Hierzu hat die wechselbare Reaktionseinheit 22 zum Beispiel einen Körper 44, der auf dem Reaktionsgefäß 32 aufliegt und allein durch seine Gewichtskraft den notwendigen Anpressdruck erzeugt. Alternativ oder zusätzlich kann auch eine geeignete Spanneinrichtung (nicht dargestellt) vorgesehen sein, die zum Beispiel auch mit dem Basisgerät 10 in Eingriff gebracht werden kann. Weitere Möglichkeiten zum Aufbringen der notwendigen Kräfte für den guten thermischen Kontakt zwischen den Komponenten 30 und 40 beinhalten auch Unterdrucksysteme, magnetische Einrichtungen und dergleichen.

[0063] Außerdem ist die Positionierung der Temperiereinrichtung 40 selbstverständlich nicht auf das Ausführungsbeispiel von Fig. 2 beschränkt. So kann diese Temperiereinrichtung 40 natürlich auch oberhalb des Reaktionsgefäßes 32 oder seitlich zu diesem angeordnet werden. Außerdem können wahlweise auch mehrere solcher Temperiereinrichtungen 40 in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 um das Reaktionsgefäß 32 herum angeordnet werden, was eine homogenere und schnellere Temperierung der Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 ermöglicht. Ferner sind die Temperiereinrichtungen 40 auf keine speziellen Ausführungsformen und nicht nur auf die Verwendung von Peltier-Elementen eingeschränkt. Bei geeigneter Positionierung einer Heizeinrichtung 40 kann diese auch zur Kondensatvermeidung im Reaktionsgefäß 32 benutzt werden.

[0064] Zum Betreiben der in die wechselbare Reaktionseinheit 22 integrierten Temperiereinrichtung 40 besitzt die wechselbare Reaktionseinheit 22 ferner eine erste Kopplungseinrichtung 46 mit elektrischen Kontakten, welche mit einer entsprechenden zweiten Kopplungseinrichtung 50 am Basisgerät 10 in Kontakt gebracht werden. Die zweite Kopplungseinrichtung 50 des Basisgeräts 10 ist vorzugsweise im Bereich des Aufnahmebereichs 20 vorgesehen und verfügt über gefederte Kontakte, um eine sichere Kopplung auch bei unterschiedlichen geometrischen Abmessungen und Positionierungen zum Beispiel aufgrund von Fertigungstoleranzen zu gewährleisten. Beispielsweise kann eine Schraube mit einem innen liegenden Federstift eingesetzt werden, der zur Ausbildung eines elektrischen Kontakts an einem Einsteckteil zur Anlage kommt. Zusätzlich kann auch die erste Kopplungseinrichtung gefedert, zum Beispiel in Form von Federleisten, ausgeführt sein. Die zweite Kopplungseinrichtung 50 ist zum Beispiel in einer Ausnehmung 48 im Aufnahmebereich 20 angeordnet und mit einem entsprechenden Anschluss 52 im Basisgerät 10 verbunden, um der Temperiereinrichtung 40 Energie zuzuführen und optional auch ihren Betriebszustand zu überwachen.

[0065] Die erste und die zweite Kopplungseinrichtung 46, 50 dieses Ausführungsbeispiels (und analog auch jene aller nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispiele) bilden wie erwähnt vorzugsweise ein verfedertes Kontaktsystem, alternativ ist aber auch ein starres Stekker-Buchse-System oder ein Anschlusssystem über Kabel und Stecker bzw. Flexfolie und Stecker denkbar. Als weitere Alternative sind auch berührungslose Kopplungssysteme einsetzbar.

[0066] Die wechselbare Reaktionseinheit 22 mit dem/den Reaktionsgefäß(en) 32 kann zum Beispiel im Spritzgussverfahren hergestellt werden, wobei die Wechselwirkungseinheit 40 und die erste Kopplungseinrichtung 46 vorher eingelegt werden ("Insert"-Technik). Die dünnen Wandungen 42 können dabei zum Beispiel durch das Hinterspritzen von Folien hergestellt werden. Alternativ kann die wechselbare Reaktionseinheit auch durch eine Laserschweißtechnologie oder dergleichen gefügt werden. Die vorliegende Erfindung ist aber selbstverständlich nicht auf die hier genannten Fertigungstechniken für die wechselbaren Reaktionseinheiten 22 beschränkt. Außerdem gelten die hier genannten Fertigungsverfahren natürlich in analoger Weise auch für die nachfolgend diskutierten Ausführungsbeispiele.

[0067] In den Reaktionsgefäßen 32 der wechselbaren Reaktionseinheiten 22 können - bei einer entsprechenden Ausgestaltung derselben - verschiedene Reaktionen in Proben 38 durchgeführt werden. Wie bereits erwähnt, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung in vorteilhafter Weise zum Beispiel für eine PCR oder auch Realtime-PCR eingesetzt werden. Ferner können in der Vorrichtung auch die vor- oder nachgelagerten Schritte wie Aufreinigung oder Analyse durchgeführt werden. Als weitere Anwendungsmöglichkeiten des erfindungsgemäßen Reaktionssystems können zum Beispiel genannt werden: Anzucht von Bakterien, Anzucht von Hefen, Bead Technologie (z.B. Proteinreinigung), Immunpräzipitation, Enzym-Reaktionen, Transformationen, Denaturierung von DNA, RNA oder Proteinen, Isolierung von DNA-Fragmenten, Plasmid-Aufreinigung, Hybridisierungen, schonendes Auftauen, Aufbewahren von Enzymen, Nukleinsäuren, etc. bei definierter Temperatur, in vitro - Translationen, Ligationen, Zelllysen, u.v.m.

[0068] Obwohl in den Zeichnungen nicht dargestellt, kann die wechselbare Reaktionseinheit 22 dieses Ausführungsbeispiels (und auch aller anderen Ausführungsbeispiele) mit einer Identifikationseinrichtung zum eindeutigen Identifizieren der wechselbaren Reaktionseinheit 22 und/oder ihrer Reaktionsgefäße 32 und damit ihrer Proben 38 versehen sein. Wahlweise kann die wechselbare Reaktionseinheit 22 eine solche Identifikationseinrichtung aufweisen oder es können alle Reaktionsgefäße 32 mit einer eigenen Identifikationseinrichtung versehen sein.

[0069] Für die Identifikationseinrichtung wird in der erfindungsgemäßen Vorrichtung vorzugsweise ein Siliziumchip verwendet, auf dem die entsprechenden Identifikationsinformationen abgespeichert sind, ohne dass die Erfindung auf diese Ausführungsform beschränkt

sein soll. In einer speziellen Ausführungsform enthält die Temperiereinrichtung 40 wenigstens ein Peltier-Element auf Siliziumbasis, in welches außerdem die Identifikationsfunktion integriert ist.

[0070] Alternativ können als Identifikationseinrichtung zum Beispiel auch RFID-Systeme oder Barcodes zum Einsatz kommen.

[0071] Mittels der Identifikationseinrichtung wird die Sicherheit der Zuordnung der Daten bei der Durchführung der Reaktionen in den Proben erhöht, da gewährleistet werden kann, dass für alle Proben jeweils die richtigen Reaktionen durchgeführt werden. Außerdem kann eine einfachere und bessere Datenauswertung erreicht werden. Diese Vorteile sind noch offensichtlicher, wenn die verwendeten wechselbaren Reaktionseinheiten 22 auf mehreren Basisgeräten 10 benutzt werden sollen, um zum Beispiel nacheinander mehrere Reaktionen an den selben Proben durchzuführen, oder wenn die Proben in den Reaktionseinheiten 22 für längere Zeiten zwischengelagert werden sollen.

[0072] Die Identifikationsnummern können entweder durch den Hersteller bei der Fertigung der wechselbaren Reaktionseinheiten oder durch den Benutzer vor Ort vergeben werden.

[0073] Die oben beschriebene Vorrichtung ist sowohl als Laborgerät geeignet, kann aber ebenso als tragbares Gerät für den Feldeinsatz verwendet werden.

[0074] Ein zweites Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung wird nun Bezug nehmend auf Fig. 4 erläutert, in der gleiche Komponenten mit den gleichen Bezugsziffern wie in der oben beschriebenen Fig. 2 gekennzeichnet sind.

[0075] Die in Fig. 4 veranschaulichte Vorrichtung unterscheidet sich von dem oben beschriebenen ersten Ausführungsbeispiel dadurch, dass zusätzlich zu der Temperiereinrichtung 40 ein Temperatursensor 54 als Wechselwirkungseinheit in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 vorgesehen ist. Im Übrigen entspricht dieses zweite Ausführungsbeispiel der ersten Ausführungsform von Fig. 2 und auf eine wiederholte Beschreibung gleicher bzw. entsprechender Komponenten wird verzichtet.

[0076] Der Temperatursensor 54 ist an einer Wandung des Reaktionsgefäßes 32 und damit in direktem thermischem Kontakt zu diesem angeordnet, um die Temperatur des Reaktionsgefäßes 32 bzw. der Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 zu erfassen. Die Messdaten des Temperatursensors 54 werden über eine erste (kontaktierende oder berührungslose) Kopplungseinrichtung 56 der wechselbaren Reaktionseinheit 22 an eine zweite Kopplungseinrichtung 57 und entsprechende weitere Anschlüsse 58 des Basisgeräts 10 übertragen. Aufbau und Anordnung dieser Kopplungseinrichtungen und Anschlüsse 56 - 58 entsprechen den für die Temperiereinrichtung 40 oben beschriebenen Ausführungsvarianten.

[0077] Der Temperatursensor 54 ermöglicht die direkte Überwachung der Temperatur der Probe 38, sodass im Vergleich zu herkömmlichen Systemen, bei denen nur die Temperatur der im Basisgerät 10 vorgesehenen Temperiereinrichtung erfasst wird, eine wesentlich genauere Temperaturerfassung und damit auch Temperierung der Probe 38 ermöglicht wird. Falls die wechselbare Reaktionseinheit 22 mehrere Reaktionsgefäße 32 enthält, ist vorzugsweise jedem Reaktionsgefäß 32 ein eigener Temperatursensor 54 zugeordnet, sodass eine individuelle Temperaturüberwachung mehrerer Proben 38 in verschiedenen Reaktionsgefäßen möglich ist.

[0078] Anstelle der kontaktierenden Temperaturerfassung durch den Temperatursensor 54, wie in Fig. 4 dargestellt, kann der Temperatursensor alternativ auch für eine berührungslose Messung der Temperatur des Reaktionsgefäßes 32 bzw. der Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 ausgebildet sein. Hinsichtlich der Technologie zur Temperaturerfassung ist die vorliegende Erfindung auf keine speziellen Ausführungsformen eingeschränkt.

[0079] Ein drittes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung wird nun Bezug nehmend auf Fig. 5 erläutert, in der gleiche Komponenten mit den gleichen Bezugsziffern wie in der oben beschriebenen Fig. 2 gekennzeichnet sind.

[0080] Die in Fig. 5 dargestellte Vorrichtung unterscheidet sich von dem oben beschriebenen ersten Ausführungsbeispiel dadurch, dass zusätzlich zu der Temperiereinrichtung 40 eine Strahlungsquelle 60 als Wechselwirkungseinheit in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 vorgesehen ist. Im Übrigen entspricht dieses dritte Ausführungsbeispiel der ersten Ausführungsform von Fig. 2 und auf eine wiederholte Beschreibung gleicher bzw. entsprechender Komponenten wird verzichtet.

[0081] Die Strahlungsquelle 60 ist neben dem Reaktionsgefäß 32 angeordnet, um eine entsprechende Strahlung auf die Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 zu richten. Die Ansteuerung der Strahlungsquelle 60 erfolgt über eine erste Kopplungseinrichtung 62 der wechselbaren Reaktionseinheit 22, die über eine zweite Kopplungseinrichtung 63 mit einem entsprechenden Anschluss 64 des Basisgeräts 10 verbunden ist. Aufbau und Anordnung dieser Kopplungen 62 - 64 entsprechen grundsätzlich wieder jenen Möglichkeiten für die Temperiereinrichtung 40.

[0082] Soll die Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 nicht nur bestrahlt werden, sondern außerdem eine durch diese Bestrahlung bewirkte Reaktion der Probe 38 oder eine Eigenschaft der Probe 38 in Zusammenhang mit der jeweiligen Strahlung (z.B. Absorptionsvermögen, Transmissionsgrad) erfasst werden, so enthält die Vorrichtung ferner als weitere Wechselwirkungseinheit eine Detektionseinrichtung 66. Diese Detektionseinrichtung 66 ist an dem Basisgerät 10 oder einem Deckel des Basisgeräts 10 angeordnet und dient dem Erfassen von elektromagnetischer Strahlung, die von der Probe 38 in dem Reaktionsgefäß 32 selbst emittiert wird (z.B. aufgrund einer Anregung der Probe 38 durch die Bestrahlung mit der Strahlungsquelle 60) oder durch die Probe 38 hindurch gelassen wird. Grundsätzlich ist auch eine Kombination der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit ei-

ner externen Detektionseinrichtung möglich. Bei dieser Ausgestaltung befindet sich die Detektionseinrichtung nicht am Basisgerät selber, sondern liegt außerhalb an einem weiteren Gerät. Beispielsweise ist es möglich das Basisgerät an handelsüblichen Detektionseinrichtungen, wie Fluorometer, Photometer u. andere Laborgeräte anzuschließen.

[0083] In einem Ausführungsbeispiel enthält die Strahlungsquelle 60 zum Beispiel eine oder mehrere Leuchtdioden zur Fluoreszenzanregung der Probe 38 im Reaktionsgefäß 32 und die Detektionseinrichtung 66 weist entsprechende lichtempfindliche Elemente wie Halbleiterdetektoren oder Photodioden zur Aufnahme der von der Probe 38 emittierten Fluoreszenzsignale auf. In diesem Fall ist die Vorrichtung der Erfindung in vorteilhafter Weise zur Durchführung einer Realtime-PCR geeignet.

[0084] Das Reaktionsgefäß 32 ist in diesem dritten Ausführungsbeispiel selbstverständlich aus einem Material gefertigt, welches für die jeweilige Strahlung der Strahlungsquelle 60 bzw. der Probe 38 zumindest teilweise durchlässig ist; dies gilt zumindest für die der Strahlungsquelle 60 und dem Strahlungsdetektor 66 zugewandten Wandbereiche des Reaktionsgefäßes 32. Außerdem kann es von Vorteil sein, die obere und die seitlichen Wände des Reaktionsgefäßes 32, welche keiner der Wechselwirkungseinheiten 40, 60 und 68 zugewandt sind, mit reflektierenden Eigenschaften auszubilden bzw. zu versehen.

[0085] Falls die wechselbare Reaktionseinheit 22 mehrere Reaktionsgefäße 32 beinhaltet, kann entweder jedem Reaktionsgefäß 32 eine eigene Strahlungsquelle 60 und ein eigener Detektor 66 zugeordnet werden oder allen Reaktionsgefäßen 32 werden eine gemeinsame Strahlungsquelle 60 und ein gemeinsamer Detektor 66 zugeordnet. Als weitere Ausführungsform kann auch allen Reaktionsgefäßen 32 eine gemeinsame Strahlungsquelle 60, aber jedem Reaktionsgefäß 32 ein eigener Detektor 66 zugewiesen werden.

[0086] Ferner kann dieses dritte Ausführungsbeispiel natürlich auch mit dem in Fig. 4 dargestellten Ausführungsbeispiel kombiniert werden. D.h. die wechselbare Reaktionseinheit 22 kann als Wechselwirkungseinheit sowohl Temperatursensoren 54 als auch Strahlungsquellen 60 enthalten. Sofern die Probe auch ohne externe Bestrahlung durch die Strahlungsquelle 60 (z.B. allein durch thermische Wirkung) Strahlung emittiert, genügt in diesem Fall auch nur die Detektionseinrichtung 66 am Basisgerät 10 und auf die Strahlungsquelle 60 in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 kann verzichtet werden.

[0087] Unter Bezug auf Fig. 6 wird nun ein viertes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung näher beschrieben, wobei gleiche Komponenten mit den gleichen Bezugsziffern wie in der oben beschriebenen Fig. 2 gekennzeichnet sind.

[0088] Das Ausführungsbeispiel von Fig. 6 unterscheidet sich von dem obigen dritten Ausführungsbeispiel dadurch, dass die Detektionseinrichtung nicht am Basisgerät 10 vorgesehen ist, sondern als Wechselwirkungseinrichtung 68 ebenfalls in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 integriert ist. Die Messsignale und die Steuersignal dieser Detektionseinrichtung 68 werden mit dem Basisgerät 10 über eine erste Kopplungseinrichtung 70 der wechselbaren Reaktionseinheit 22, eine zweite Kopplungseinrichtung 71 im Aufnahmebereich 20 des Basisgeräts 10 und die Anschlüsse 72 im Basisgerät 10 kommuniziert. Aufbau und Anordnung der Kopplungseinrichtungen 62 bis 64 entsprechen grundsätzlich jenen für die Temperiereinrichtung 40, wobei für Detektionseinrichtungen speziell auch die berührungslosen Kopplungssysteme in vorteilhafter Weise eingesetzt werden können.

[0089] Im Übrigen entspricht dieses vierte Ausführungsbeispiel dem dritten Ausführungsbeispiel von Fig. 5, wobei auch alle dort genannten Modifikationen und Varianten hier ebenfalls zur Anwendung kommen können.

[0090] Fig. 7 zeigt als fünftes Ausführungsbeispiel eine Abwandlung des obigen vierten Ausführungsbeispiels von Fig. 6, wobei gleiche bzw. entsprechende Komponenten mit den gleichen Bezugsziffern wie in Fig. 6 gekennzeichnet sind.

[0091] Dieses Ausführungsbeispiel unterscheidet sich von der in Fig. 6 dargestellten Vorrichtung dadurch, dass die Temperiereinrichtung 40 nicht in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 integriert ist, sondern dass die Temperiereinrichtung als weitere Wechselwirkungseinheit 74 im Aufnahmebereich 20 des Basisgeräts 10 vorgesehen ist. In diesem Fall wird die Temperiereinrichtung 74 natürlich direkt über die Anschlüsse 52 im Basisgerät 10 angesteuert und die erste und die zweite Kopplungseinrichtung 46, 50 können entfallen.

[0092] Für die Temperiereinrichtung 74 gelten die gleichen Ausführungen analog, wie sie oben in Zusammenhang mit dem ersten Ausführungsbeispiel von Fig. 2 angegeben sind.

[0093] Diese Variante, bei der die Temperiereinrichtung 74 am Basisgerät 10 vorgesehen ist, kann selbstverständlich auch bei den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen von Fig. 4 und 5 umgesetzt werden.

[0094] Ferner sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung natürlich alle hier gezeigten Ausführungsbeispiele in beliebiger Weise miteinander kombinierbar. Um die Vorteile der vorliegenden Erfindung zu erreichen, muss nur wenigstens eine der Wechselwirkungseinheiten 40, 54, 60, 68 in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 integriert sein.

[0095] Darüber hinaus sind im Schutzumfang der vorliegenden Erfindung, der durch die anhängenden Ansprüche definiert ist, auch zahlreiche weitere Abwandlungen und Modifikationen möglich.

[0096] So können zum Beispiel in Kombination mit der Strahlungsquelle 60 oder der Detektionseinrichtung 68 auch noch optische Filter in die wechselbare Reaktionseinheit 22 integriert werden. Ferner können in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 und in ihrem Reaktionsgefäß 32 auch gezielt optisch transparente oder undurch-

lässige Materialien eingesetzt werden, um die Strahlungswege gezielt zu beeinflussen und Hintergrund, Streulicht und dergleichen Störungen zu vermeiden.

[0097] Ferner ist in den obigen Ausführungsbeispielen der Temperatursensor 54 jeweils in der wechselbaren Reaktionseinheit 22 außerhalb des Reaktionsgefäßes 32 bzw. an seiner Außenwand angeordnet. Es ist ebenso denkbar, dass der Temperatursensor zur direkten Erfassung der Temperatur der Probe 38 im Reaktionsgefäß 32 in das Reaktionsgefäß hinein ragt.

[0098] Des Weiteren sind die Anzahlen der wechselbaren Reaktionseinheiten 22 und der Reaktionsgefäße 32 grundsätzlich beliebig wählbar. Üblicherweise werden Reaktionsgefäße in typischen Array-Formaten eingesetzt werden, d.h. zum Beispiel 8, 12, 24, 96, 384, 1536, 6144 Reaktionsgefäße.

[0099] Auch wenn dies in den obigen Ausführungsbeispielen nicht explizit dargestellt ist, so können die Wechselwirkungseinheiten der wechselbaren Reaktionseinheit wahlweise auch in den Regelkreis der Vorrichtung integriert werden. Zum Beispiel kann so mittels des Temperatursensors die Temperiereinrichtung geregelt werden oder mittels anderer Detektionseinrichtungen Reaktionen in den Proben abgebrochen oder unterbrochen werden bzw. die diese Reaktionen auslösenden Maßnahmen (z.B. Energiezufuhr) beendet werden.

[0100] Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben können - je nach konkreter Ausführungsform - insbesondere die nachfolgend aufgelisteten Vorteile einzeln oder in verschiedenen Kombinationen erzielt werden:

- Realisierung von hohen Temperiergeschwindigkeiten (Temperaturwechsel, Temperierraten)
- sehr genaue Messung der Probentemperatur (durch Messung dicht an der Probe
- genaue Regelung auf eine gewünschte Probentemperatur
- sehr gute Homogenität der Temperatur in der Probe
- individuelle Einstellung der Probenvolumina
- Möglichkeit der Verwendung unterschiedlicher Formate (Probenvolumen, Probenzahl, Form, Größe, etc.) der wechselbaren Reaktionseinheit auf einem Basisgerät
- Realisierung von Reaktionen in sehr kleinen Probenvolumina
- sehr geringer Energieverbrauch (durch geringe thermische Masse)
- höhere Messempfindlichkeiten bei der Detektion wie Fluoreszenzmessungen (durch kurze Lichtwege, weniger Übergänge, definierte geometrische Anordnung der Komponenten, kurze Toleranzketten)
- Möglichkeit von Realtime-Messungen (auch bei kleinsten Probenvolumina)
- Durchführung einer PCR mit erhöhter Spezifität, d.h. wenigen Nebenprodukten
- zeitgleiche Messung mehrerer Proben in verschiedenen Reaktionsgefäßen (z.B. mit unterschiedlichen Wellenlängen oder Temperaturen)
- einfaches und robustes System ohne bewegliche Teile
- Wegfall zusätzlicher Maßnahmen (z.B. Heizdeckel) zur Kondensatvermeidung

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Durchführen von Reaktionen in Proben, mit einem Basisgerät (10), das wenigstens einen Aufnahmebereich (20) für wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit (22) aufweist; und wenigstens einer wechselbaren Reaktionseinheit (22), die wenigstens ein Reaktionsgefäß (32) für eine Probe (38) aufweist und zum Platzieren in den Aufnahmebereich (20) des Basisgeräts (10) ausgebildet ist,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die wechselbare Reaktionseinheit (22) wenigstens eine Einheit (40; 54; 60; 68) zur Wechselwirkung mit der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) sowie eine erste Kopplungseinrichtung (46; 56; 62; 70), die mit der Wechselwirkungseinheit verbunden ist, aufweist; und
   dass das Basisgerät (10) eine zweite Kopplungseinrichtung (50; 57; 63; 71) zum Koppeln mit der ersten Kopplungseinrichtung (46; 56; 62; 70) der wechselbare Reaktionseinheit (22) zur Kopplung mit der Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) aufweist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit (22) als Verbrauchsartikel ausgebildet ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) wenigstens eine Temperiereinrichtung (40) umfasst, die in thermischem Kontakt mit dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) angeordnet ist, um die Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) zu temperieren.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die wenigstens eine Temperiereinrichtung (40) ein Peltier-Element enthält.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) wenigstens eine Einrichtung (60) zum Anregen einer Reaktion der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) umfasst.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet,
dass die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) wenigstens eine Einrichtung (54; 68) zum Detektieren einer physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaft der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) umfasst.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass die wenigstens eine Wechselwirkungseinheit (40; 54; 60; 68) der wechselbaren Reaktionseinheit (22) in einen Regelkreis der Vorrichtung integriert ist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die wechselbare Reaktionseinheit (22) bzw. das Reaktionsgefäß (32) zum Durchführen einer PCR und/oder einer Realtime-PCR ausgebildet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass das wenigstens eine Reaktionsgefäß (32) zum Aufnehmen einer Probe (38) bei minimalem Gasvolumen ausgebildet ist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung wenigstens eine weitere Heizvorrichtung zur Kondensatvermeidung in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) aufweist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Basisgerät (10) wenigstens eine weitere Einheit (66; 74) zur Wechselwirkung mit der Probe (38) in dem wenigstens einen Reaktionsgefäß (32) aufweist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung ferner eine Führungseinrichtung (24, 26) zur Positionierung der wechselbaren Reaktionseinheit (22) im Aufnahmebereich (20) des Basisgeräts (10) aufweist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass die wenigstens eine wechselbare Reaktionseinheit (22) ferner wenigstens eine Identifikationseinrichtung zum eindeutigen Identifizieren der wenigstens einen wechselbaren Reaktionseinheit (22) und/oder des wenigstens einen Reaktionsgefäßes (32) in der wechselbaren Reaktionseinheit aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Identifikationseinrichtung Bestandteil der Wechselwirkungseinheit ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Wechselwirkungseinheit (40) eine Temperiereinrichtung mit einem Peltier-Element auf Siliziumbasis ist, in das eine Identifikationsfunktion integriert ist.

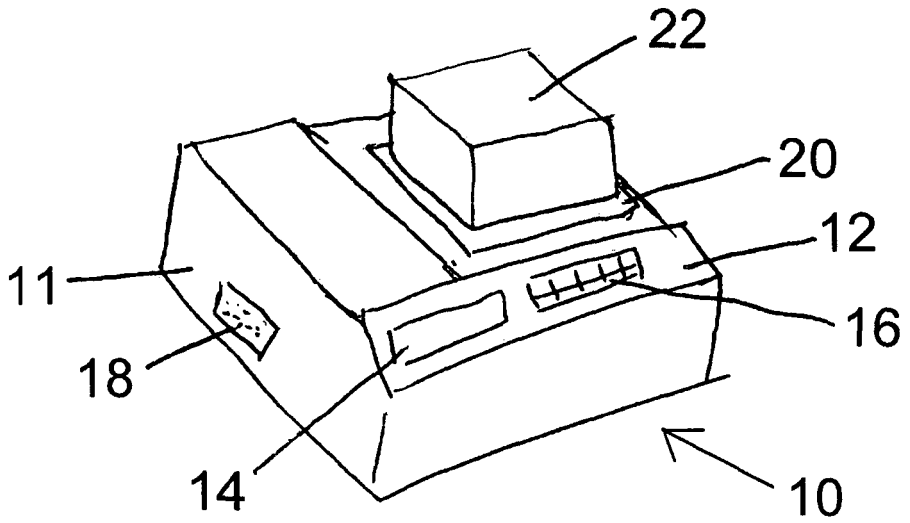

Fig. 1

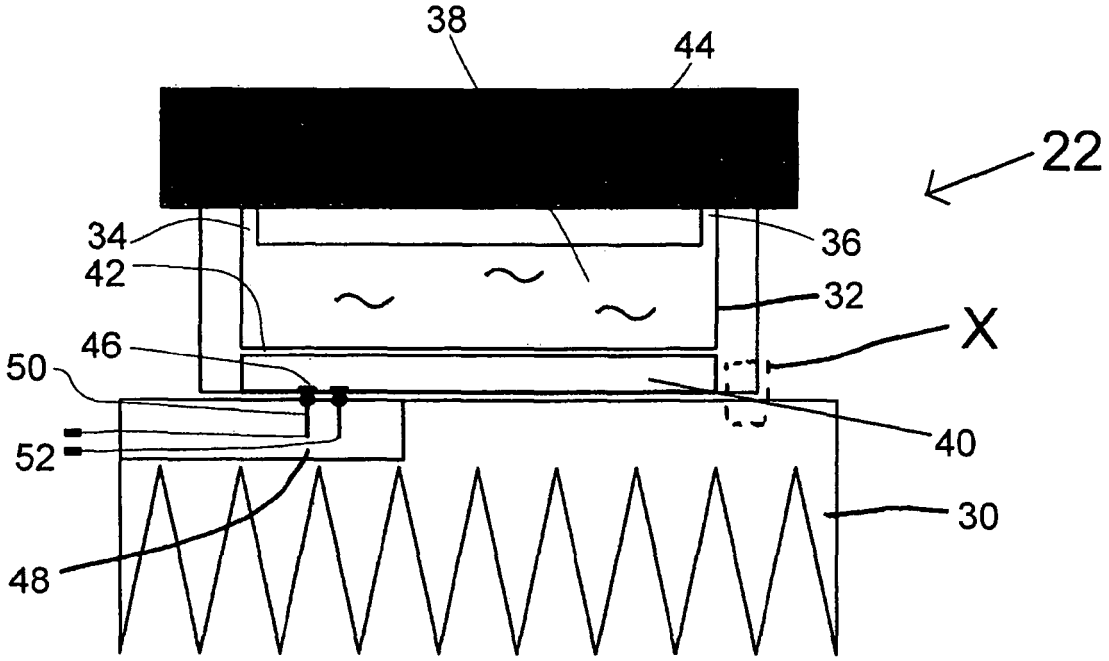

Fig. 2

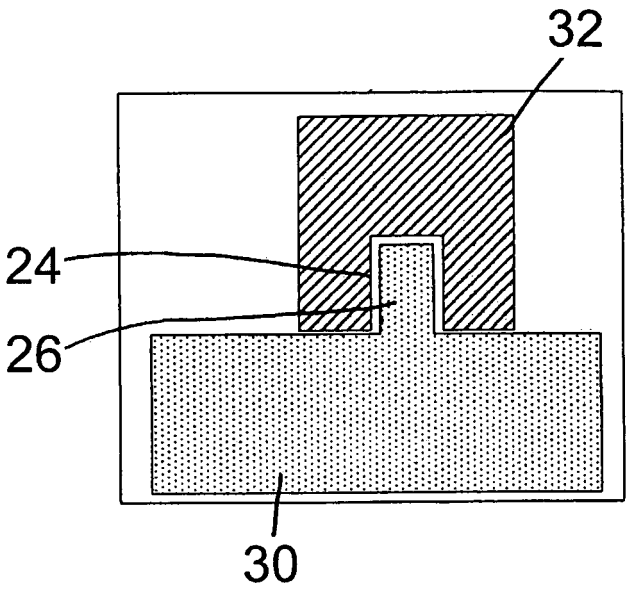

Fig. 3A

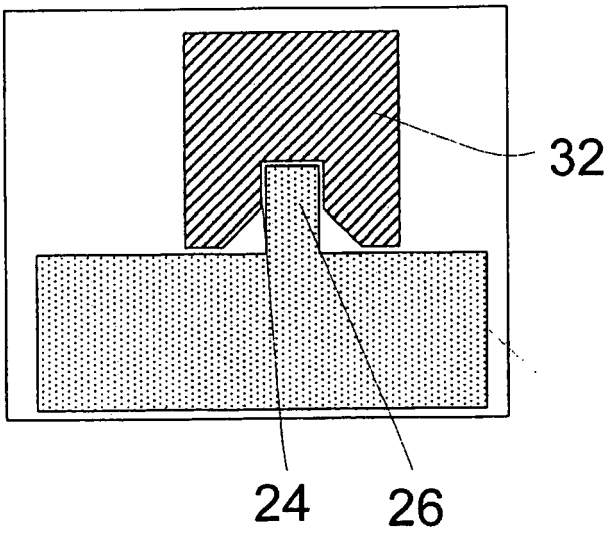

Fig. 3B

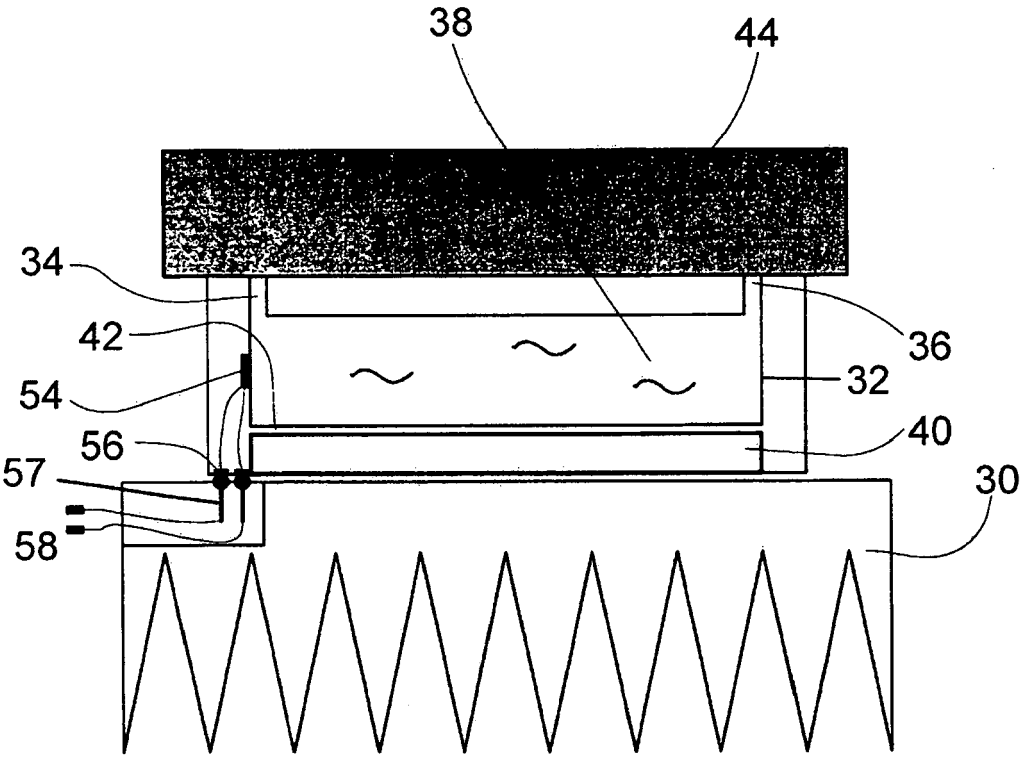

Fig. 4

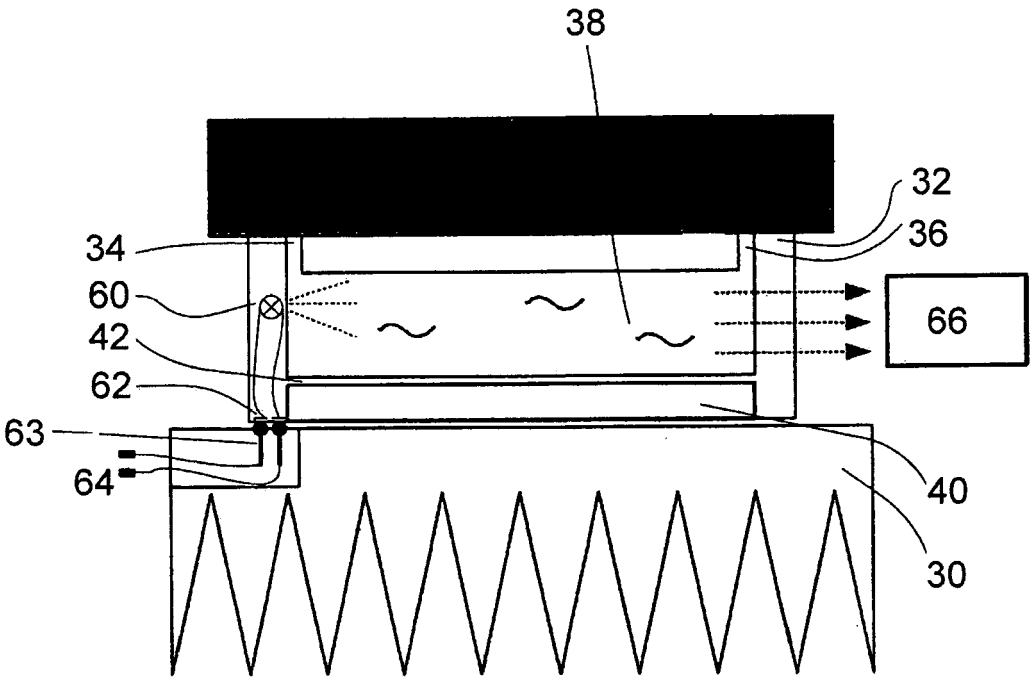

Fig. 5

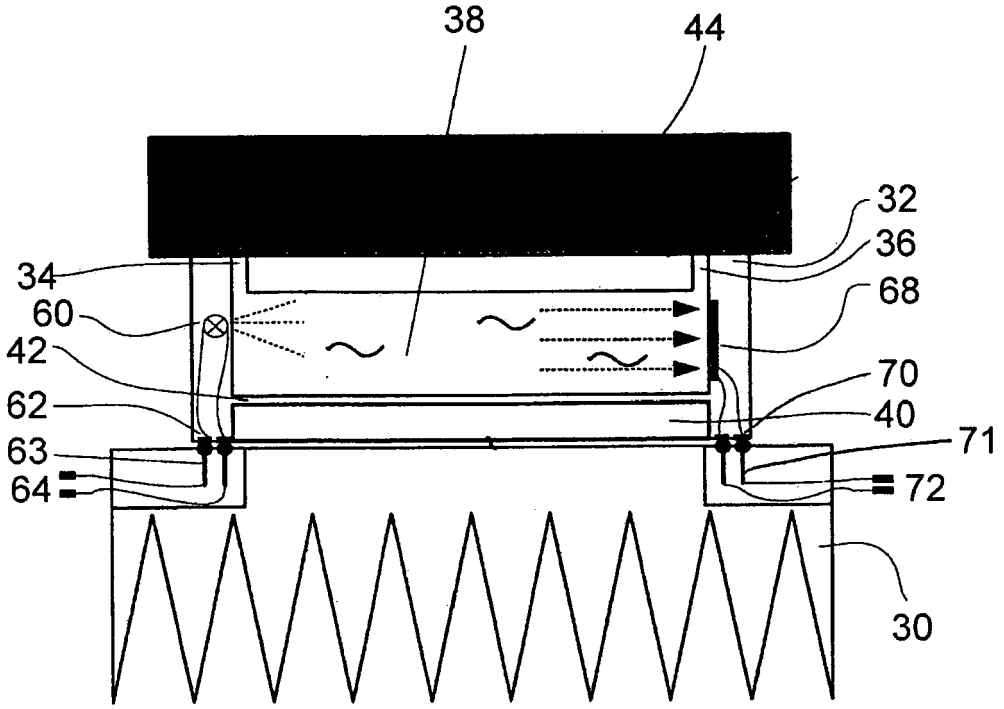
38
44
32
36
34
68
60
42
70
62
40
71
63
64
72
30

Fig. 6

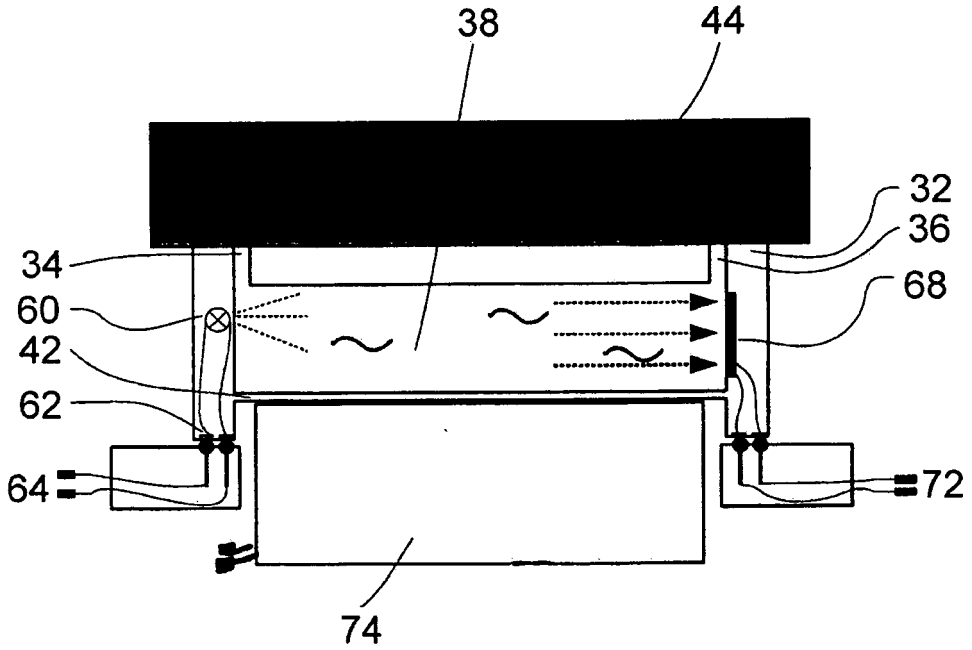
38
44
32
36
34
68
60
42
62
64
72
74

Fig. 7

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 08 00 7209

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 6 602 473 B1 (NORTHRUP M ALLEN [US]) 5. August 2003 (2003-08-05) * Zusammenfassung * * Abbildungen 1-3 * * Spalte 6, Zeile 17 - Spalte 9, Zeile 39 * -----	1-15	INV. B01L7/00
X	WO 03/019158 A (BESTMANN LUKAS [CH]; DUAL JUERG [CH]; BAECHI DANIEL [CH]) 6. März 2003 (2003-03-06) * Zusammenfassung * * Seite 4 - Seite 5 * * Seite 7 - Seite 14 * * Seite 20 * * Abbildungen 2,4,5 * -----	1-15	
X	WO 99/48608 A (CEPHEID [US]) 30. September 1999 (1999-09-30) * Zusammenfassung * * Seite 14, Zeile 25 - Seite 23, Zeile 21 * * Abbildungen 3,4,7,8 * -----	1-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01L
X	WO 93/22053 A (UNIV PENNSYLVANIA [US]) 11. November 1993 (1993-11-11) * Zusammenfassung * * Seite 5 - Seite 10 * * Seite 31 - Seite 36 * * Abbildungen 5,20 * -----	1-15	
A	WO 98/09728 A (CENTRAL RESEARCH LAB LTD [GB]; CORLESS ANTHONY ROBERT [GB]) 12. März 1998 (1998-03-12) * das ganze Dokument * -----	1,2,13	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag	8. September 2008	Sinn, Cornelia

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE

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 Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR. EP 08 00 7209

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-09-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6602473 B1	05-08-2003	KEINE	
WO 03019158 A	06-03-2003	AU 2002333497 A1	10-03-2003
		EP 1419374 A2	19-05-2004
		US 2004241691 A1	02-12-2004
WO 9948608 A	30-09-1999	AU 743740 B2	07-02-2002
		AU 3206599 A	18-10-1999
		CA 2324281 A1	30-09-1999
		EP 1066551 A2	10-01-2001
		JP 2002507815 T	12-03-2002
WO 9322053 A	11-11-1993	AT 155711 T	15-08-1997
		AT 167816 T	15-07-1998
		AT 140025 T	15-07-1996
		AT 140880 T	15-08-1996
		AT 174813 T	15-01-1999
		AU 677780 B2	08-05-1997
		AU 4222393 A	29-11-1993
		AU 680195 B2	24-07-1997
		AU 4222593 A	29-11-1993
		AU 677781 B2	08-05-1997
		AU 4222693 A	29-11-1993
		AU 4222793 A	29-11-1993
		AU 677197 B2	17-04-1997
		AU 4223593 A	29-11-1993
		CA 2134474 A1	11-11-1993
		CA 2134475 A1	11-11-1993
		CA 2134476 A1	11-11-1993
		CA 2134477 A1	11-11-1993
		CA 2134478 A1	11-11-1993
		DE 69303483 D1	08-08-1996
		DE 69303483 T2	06-02-1997
		DE 69303898 D1	05-09-1996
		DE 69303898 T2	20-02-1997
		DE 69312483 D1	04-09-1997
		DE 69312483 T2	12-02-1998
		DE 69319427 D1	06-08-1998
		DE 69319427 T2	10-12-1998
		DE 69322774 D1	04-02-1999
		DE 69322774 T2	17-06-1999
		EP 0637996 A1	15-02-1995
		EP 0637997 A1	15-02-1995
		EP 0639223 A1	22-02-1995
		EP 0637998 A1	15-02-1995
		EP 0637999 A1	15-02-1995

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR. EP 08 00 7209

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-09-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9322053 A		ES 2106341 T3	01-11-1997
		ES 2127276 T3	16-04-1999
		GR 3025037 T3	30-01-1998
		GR 3029509 T3	28-05-1999
		HK 16897 A	13-02-1997
		HK 1001305 A1	16-11-2001
		JP 3298882 B2	08-07-2002
		JP 7506430 T	13-07-1995
		JP 7506431 T	13-07-1995
		JP 7506256 T	13-07-1995
		JP 3207424 B2	10-09-2001
		JP 7506257 T	13-07-1995
		JP 3558294 B2	25-08-2004
		JP 7506258 T	13-07-1995
		WO 9322054 A1	11-11-1993
WO 9809728 A	12-03-1998	EP 0934118 A1	11-08-1999

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 4683202 A **[0002]**
- US 4683195 A **[0002]**
- US 4889818 A **[0002]**
- EP 258017 A **[0002]**
- US 6703236 B **[0003]**
- US 5475610 A **[0003]**
- US 5928907 A **[0003]**
- US 20060288708 A1 **[0006] [0006] [0061]**
- WO 9850147 A1 **[0006]**