

(19)



(11)

EP 2 647 435 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

09.10.2013 Patentblatt 2013/41

(51) Int Cl.:

B01L 7/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **12163321.8**

(22) Anmeldetag: **05.04.2012**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

Benannte Erstreckungsstaaten:

BA ME

(71) Anmelder: **thinXXS Microtechnology AG**

66482 Zweibrücken (DE)

(72) Erfinder: **Weber Lutz**

66482 Zweibrücken (DE)

(74) Vertreter: **Bernhardt, Reinhold**

Patentanwälte Bernhardt Partnerschaft

Kobenhüttenweg 43

66123 Saarbrücken (DE)

(54) **Flusszelle mit einer Temperierkammer**

(57) Die Erfindung betrifft eine Flusszelle mit einer ein zu temperierendes Fluid aufnehmenden Temperierkammer (3), deren Begrenzungswand wenigstens teilweise durch eine dünne, Wärme zwischen einem Temperaturelement (11) und dem Fluid übertragende Folie (2)

gebildet ist. Erfindungsgemäß weist die Folie (2) mehrere miteinander verbundene Schichten (8-10) auf, wobei die dem Fluid zugewandte Schicht (8) eine Kunststoffschicht ist und wenigstens eine weitere Schicht (9) aus einem Metall besteht.

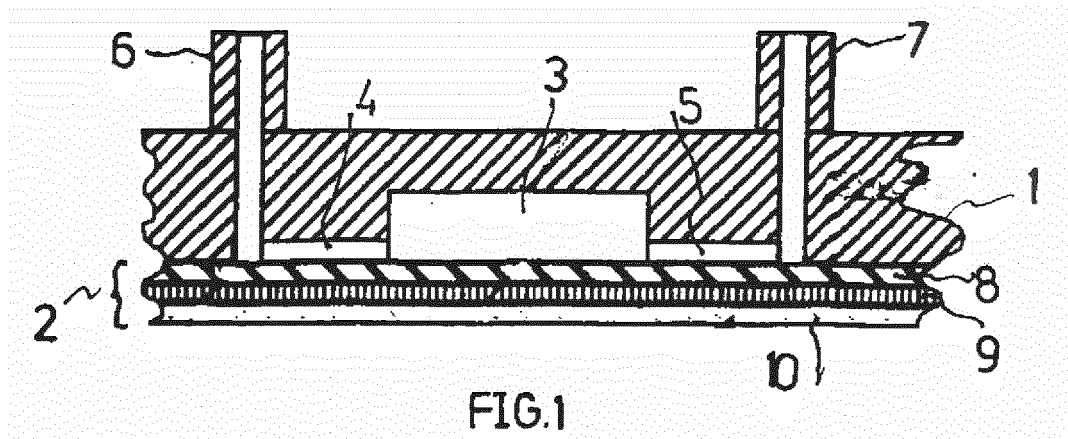


FIG.1

EP 2 647 435 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Flusszelle mit einer ein zu temperierendes Fluid aufnehmenden Temperierkammer, deren Begrenzungswand wenigstens teilweise durch eine dünne, Wärme zwischen einem Temperierelement und dem Fluid übertragende Folie gebildet ist.

[0002] Mikrofluidische Flusszellen werden, insbesondere als Einwegprodukte, in zunehmendem Maße in der Analytik und Diagnostik oder in der Medizin zur Konditionierung von Flüssigkeiten, bevor sie in den menschlichen Körper appliziert werden, sowie auch zu Synthesezwecken eingesetzt.

Während sich die Funktion einer Flusszelle in der Temperierung eines Fluids erschöpfen kann, bilden Temperiereinrichtungen häufig nur Bestandteile von Flusszellen mit weitaus umfangreicherer Funktionalität. Insbesondere in Flusszellen zur Durchführung molekularer genetischer Analysen einschließlich von PCR- oder anderer Nukleinsäure amplifizierender Prozessen ist die Temperierfunktion von großer Bedeutung, indem die Amplifikationsreaktion konstante oder wechselnde, über der Umgebungstemperatur liegende Reaktionstemperaturen, typischerweise zwischen 30°C und 95°C, erfordert. Die Herstellung temperaturbeständiger Flusszellen mit reproduzierbaren Temperierungseigenschaften, welche einen besonders schnellen und homogenen Temperaturübergang zwischen einem aktiven Temperierelement und dem zu temperierenden Fluid erlauben, insbesondere die Herstellung solcher Flusszellen als preiswerte Einwegprodukte, stellt die Fertigung vor erhebliche Probleme.

[0003] Eine Flusszelle mit einer Temperiereinrichtung der eingangs erwähnten Art ist aus der US 6,613,560 B1 bekannt. Die Flusszelle dient der Durchführung des PCR-Prozesses. Eine Reaktionskammer für den PCR-Prozess bildet gleichzeitig die Temperierkammer. Die Temperierkammer ist durch eine Ausnehmung in einem Substrat und die eingangs genannte dünne, wärmeübertragende Folie begrenzt, welche die Ausnehmung abdeckt. Nachteilig für den Temperierungsprozess ist die geringe Wärmeleitfähigkeit von Kunststoffen, daher sind Folien mit geringer Foliendicke im Bereich von 50-200 µm bevorzugt. Die Herstellung, Handhabung und Montage solcher dünnen Folien ist sehr aufwendig. Nachteilig bildet die Abdeckfolie aufgrund ihrer geringen mechanischen Steifigkeit keine exakte Ebene. Ebenso können thermische und mechanische Einflüsse bei der Montage der Folie mittels Klebe- oder Schweißprozessen leicht zu Verformungen der Folie und damit zu Abweichungen von der Ebene im Bereich von einigen 10-100 µm führen. Dies erschwert das Einkoppeln von Wärme durch Andrücken eines Temperierelements, wobei vor allem verbleibende Luftspalte den Wärmübergang beeinträchtigen und einen schnellen Ausgleich zwischen der Temperatur des Temperierelements und der Temperatur des Fluids in der Temperierkammer, insbesondere dessen gleichmäßige Erwärmung oder Abkühlung, verhindern.

Reproduzierbare Temperierungseigenschaften lassen sich insbesondere unter den Bedingungen einer preisgünstigen Massenfertigung dieser Flusszelle nicht erreichen.

[0004] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue Flusszelle mit Temperierfunktion zu schaffen, die sich als preiswertes Massenprodukt mit reproduzierbaren Temperierungseigenschaften herstellen lässt.

[0005] Die diese Aufgabe lösende Flusszelle nach der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Folie als Verbundfolie mehrere miteinander verbundene Schichten aufweist, wobei die dem Fluid zugewandte Schicht eine Kunststoffschicht ist und wobei wenigstens eine weitere Schicht aus einem Metall besteht.

[0006] Erfindungsgemäß sorgt die Metallschicht der Folie aufgrund ihrer hohen, im Vergleich zum Kunststoff typischerweise ca. 1000fach höheren Wärmeleitfähigkeit für eine schnelle Wärmeausbreitung auch lateral, d.h. parallel zur Folienebene. Selbst bei nur teilweise Anliegen eines Temperierelements an der Folie nimmt die Folie daher ausreichend schnell und gleichmäßig die Temperatur des Temperierelements an und überträgt sie weiter auf das Fluid. Fertigungsbedingte Schwankungen der Größe der Kontaktfläche zwischen Temperierelement und Folie fallen nicht ins Gewicht.

[0007] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht die dem Fluid zugewandte Kunststoffschicht aus einem mit der Amplifikationsreaktion kompatiblen Kunststoff, vorzugsweise einem Olefinpolymer, wie PP, PE, COC oder PC.

[0008] Die wenigstens eine Metallschicht weist vorzugsweise Aluminium oder ein magnetisierbares Metall, wie z.B. Nickel, auf. In letzterem Fall lässt sich durch Magnetkraft die Anhaftung eines Temperierelements an der Folie und damit der Wärmeübergang zwischen dem Temperierelement und der Folie verbessern.

[0009] Auch die dem Temperierelement zugewandte Folienschicht der Verbundfolie kann aus einem Kunststoff bestehen, insbesondere demjenigen Kunststoff, aus dem auch die dem Fluid zugewandte Schicht hergestellt ist. Zweckmäßig besteht die dem Temperierelement zugewandte Schicht aus einem Material, das einer Klebeanhaftung der Folie am Temperierelement entgegenwirkt.

[0010] In der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt die Dicke der die Folie bildenden Schichten jeweils zwischen 1 µm und 100 µm.

[0011] Während es möglich wäre, die Temperierkammer ausschließlich aus der dünnen Verbundfolie herzustellen, beispielsweise durch zwei in entgegengesetzten Richtungen tiefgezogene, miteinander verschweißte oder verklebte Folienteile oder ein tiefgezogenes Folienteil verschweißt mit einem ebenen unverformten Folienteil, ist in der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Temperierkammer durch eine mit der Verbundfolie abgedeckte Ausnehmung in einem bevorzugt unter preiswertem Spritzgießen hergestellten Substrat gebildet und die Verbundfolie mit dem Substrat verbunden,

vorzugsweise verschweißt oder verklebt.

[0012] Vorzugsweise ist die Folie mit einer ebenen, an die Ausnehmung grenzenden Oberfläche des Substrats verbunden.

[0013] Das Substrat kann aus dem gleichen Kunststoff wie die dem Fluid zugewandte Schicht der Verbundfolie bestehen und somit die gesamte Temperierkammer aus nur einem Material gebildet sein, welches mit den zu temperierenden Fluiden kompatibel ist.

[0014] In einer Ausführungsform der Erfindung weist das Temperierelement einen festen, zur Wärmeübertragung gegen die Verbundfolie anlegbaren Temperierkörper oder ein die Verbundfolie benetzendes, vorzugsweise parallel zur Verbundfolie strömendes, flüssiges oder gasförmiges Temperierfluid auf.

[0015] Das Temperierelement kann in einer Ausführungsform der Erfindung nur in einem an die Temperierkammer angrenzenden Randbereich, in dem die Verbundfolie z.B. mit der Oberfläche des Substrats verbunden ist, anliegen. Zweckmäßig ist die Folie in dem Randbereich derart abgestützt, dass das Temperierelement unter hohem Anpressdruck an die Folie anlegbar ist. Ist die Temperierkammer während der Temperierung hermetisch abgeschlossen, so hat das Anlegen des Temperierelements nur an einen Teil der die Temperierkammer bildenden Verbundfolie den Vorteil, dass ein durch Erwärmung und damit verbundene Ausdehnung des Fluids in der Kammer erzeugter Druckaufbau durch eine Ausdehnung der Verbundfolie und die damit einhergehende Vergrößerung des Volumens der Temperierkammer wenigstens teilweise kompensiert werden kann. Der dadurch verhinderte Druckaufbau in der Temperierkammer verringert wiederum die Anforderungen an Ventile die ggf. für einen hermetischen Abschluss der Kammer notwendig sind.

[0016] Die Verbundfolie kann durch das Temperierelement in der Temperierkammer hinein dehnbar sein, vorzugsweise bis zu einem die Dehnung begrenzenden Anschlag. Durch diese Dehnung ergibt sich ein reproduzierbarer Wärmekontakt zwischen Temperierelement und Folie. Zusätzlich könnten weitere, von der Temperierkammer getrennte Räume, in welche hinein die Verbundfolie dehnbar ist, vorgesehen sein.

[0017] In weiterer Ausgestaltung der Erfindung können Einrichtungen zum Ansaugen der Verbundfolie an den Temperierkörper gebildet sein. Durch festeren Andruck des Temperierkörpers gegen die Folie verbessert sich der Wärmekontakt. Besitzt die Verbundfolie eine magnetisierbare Metallschicht, kann der Temperierkörper mit einem Dauer- oder Elektromagneten versehen sein, um den Andruck des Temperierkörpers gegen die Folie durch magnetischer Wechselwirkung zu verbessern.

[0018] In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Verbundfolie unter Vergrößerung ihrer das Fluid kontaktierenden Oberfläche verformt, insbesondere tiefgezogen.

[0019] Die Verbundfolie kann innerhalb der Flusszelle weitere Funktionen erfüllen, z.B. Abdeckfunktionen oder

eine Ventilfunktion.

[0020] Es versteht sich, dass die Flusszelle mit der Temperierkammer einen Zu- und Abfluss für das Fluid, ggf. zum Durchfluss des Fluids durch die Kammer während der Temperierung, aufweisen kann. Ebenso kann die Flusszelle ferner Kanalstrukturen, Misch- und Verteilerelemente für die Fluide, Flüssigkeitsspeicher, Reaktions- und Detektionskammern und dergleichen Elemente aufweisen, welche nach dem Stand der Technik für die Durchführung von Analysen und Synthesen in mikrofluidischen Flusszellen gebräuchlich sind. Zweckmäßig erstreckt sich die Verbundfolie nur über den Teilbereich der Flusszelle, welcher die Temperierkammer beinhaltet, um zu sichern, dass während des Temperierprozesses keine oder wenig Wärme in die übrigen Bereiche der Flusszelle abfließt.

[0021] Da das Temperieren eines Fluids in einer Temperierkammer immer mit einer Veränderung des Volumens des Fluids verbunden ist, kann es vorteilhaft sein, dass sich die Temperierkammer während des Temperierprozesses hermetisch gegenüber angrenzenden Kanal- oder Funktionsbereichen verschließen lässt. Dies kann insbesondere bei Erwärmungen bis nahe an die Siedetemperatur des Fluids erforderlich sein. Dadurch wird ein aus Volumenänderung und/oder partieller Dampfbildung resultierender Abgang des Fluids aus der Temperierkammer unterbunden. Durch Lösbarkeit des Verschlusses kann das Fluid nach dem Temperierprozess weitertransportiert, -verarbeitet oder, wie z.B. bei molekulargenetischen Analysen, analysiert werden. Zum Verschließen ist es vorteilhaft, im kanalförmigen Zu- und Abfluss der Temperierkammer einen Ventilsitz zu bilden, wobei im Bereich des Ventilsitzes die Verbundfolie nicht fest mit dem Substrat verbunden ist, sondern lose und eben am Substrat anliegt. Die Dehnbarkeit der Verbundfolie erlaubt es, dass ein Fluid unter Druck vor oder nach dem Temperierprozess zwischen dem Ventilsitz und der Verbundfolie hindurchtreten und in die Kammer oder aus der Kammer heraustransportiert werden kann. Während der Temperierung werden der Zu- und Ablauf hermetisch verschlossen, indem mechanische Stempel einer externen Aktuierungseinrichtung an die im Bereich der Ventilsitze an dem Substrat anliegende Verbundfolie angedrückt werden.

[0022] Die erfindungsgemäße Temperierkammer kann ferner als Flüssigkeitsspeicher dienen, um z.B. ein Reagenz vor dessen Verwendung in der Flusszelle zu speichern. Das Volumen der gespeicherten Reagenz kann dabei kleiner als das der Temperier- und Speicherkammer sein, sodass die Kammer z.B. vor einer Temperierung noch mit einem zu analysierenden und mit dem Reagenz zu mischenden Fluid vollständig oder teilweise aufgefüllt werden kann. Bei Nutzung der Temperierkammer als Speicherkammer kann vorteilhaft ein kanalförmiger Zu- und Abfluss der Temperierkammer geometrisch unterbrochen und im unterbrochenen Kanalbereich die Verbundfolie fest mit dem Substrat z.B. durch Schweißen unter Bildung einer den Kanal verschließen-

den Siegelnaht verbunden werden. Nach Öffnen der Siegelnaht lassen sich die Fluide mittels Druck in die Kammer hinein- und aus dieser heraustransportieren und die Verschlussstellen fortan als Ventile nutzen. Die Metallschicht in der die Speicherkammer begrenzenden Verbundfolie verhindert einen Flüssigkeits- oder Gasdurchtritt durch die Kammerwand während der Lagerung.

[0023] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und der beiliegenden, sich auf diese Ausführungsbeispiele beziehenden Zeichnungen weiter erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 einen Ausschnitt aus einer erfindungsgemäßen, eine Temperierkammer aufweisenden Flusszelle,
- Fig. 2 die Flusszelle von Fig. 1 mit einem angesetzten Temperierelement,
- Fig. 3 die Flusszelle von Fig. 1 mit einem Ansaugkanäle aufweisenden Temperierelement,
- Fig. 4 ein Ausführungsbeispiel einer Flusszelle nach der Erfindung mit einer tiefgezogen Folie,
- Fig. 5 ein weiteres Ausführungsbeispiel für eine Flusszelle nach der Erfindung mit einer tiefgezogenen Folie,
- Fig. 6 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Flusszelle mit einer in eine Ausnehmung in einem Substrat hinein dehnbaren Folie,
- Fig. 7 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Flusszelle mit einer aus zwei dehnbaren Verbundfolien durch Auslenkung des Temperierelements gebildeten Temperierkammer,
- Fig. 8 ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Flusszelle mit einer aus zwei dehnbaren Verbundfolien gebildeten Temperierkammer mit Temperierelementen auf einander gegenüberliegenden Seiten,
- Fig. 9 eine Flusszelle gemäß Fig. 1 mit einem ein Temperierfluid führenden Temperierelement,
- Fig. 10 eine Flusszelle nach der Erfindung mit sich an eine Temperierkammer anschließenden Ventilbereichen, und
- Fig. 11 eine Flusszelle nach der Erfindung mit einer als Speicherkammer dienenden Temperierkammer.

[0024] Eine in Fig. 1 ausschnittsweise dargestellte mikrofluidische Flusszelle, die in dem gezeigten Ausführungsbeispiel der Durchführung eines Amplifikationsprozesses dient, umfasst ein plattenförmiges Substrat 1 und eine mit dem Substrat 1 fluiddicht verschweißte oder verklebte Folie 2.

[0025] Durch eine Ausnehmung in dem Substrat 1 und der Folie 2, welche diese Ausnehmung abdeckt, ist eine ein Fluid aufnehmende Temperierkammer 3 gebildet. Die Temperierkammer 3 steht über Kanäle 4 und 5 mit je einem Ein-/ Auslass 6 bzw. 7 in Verbindung. Es ver-

steht sich, dass die Temperierkammer hiervon abweichend mit anderen, in der Flusszelle zu anderen Zwecken vorgesehenen Kammern verbunden oder verbindbar sein könnte.

[0026] Die Folie 2 besteht in dem gezeigten Ausführungsbeispiel aus einem Verbund mehrerer Schichten, einer Innenschicht 8 aus einem mit Amplifikationsreaktionen verträglichen Kunststoff, einer Metallschicht 9, in dem gezeigten Beispiel aus einer Schicht Aluminium, und einer Außenschicht 10, die wie die Innenschicht 8 aus Kunststoff besteht. Die Innenschicht 9 und das Substrat 1 können aus dem gleichen Material gebildet sein, was die fluiddichte Verschweißung der Folie 2 mit dem Substrat 1 erleichtert.

[0027] In den nachfolgenden Figuren 2 bis 6 ist die aus mehreren Schichten bestehende Verbundfolie 2 der Einfachheit halber ohne die einzelnen Schichten dargestellt.

[0028] Um ein in der Temperierkammer 3 befindliches Fluid auf eine gewünschte, z.B. im Rahmen der Gesamtfunktion der Flusszelle erforderliche Reaktionstemperatur zu bringen, wird gemäß Fig. 2 an die durch die Folie 2 gebildete Wand der Temperierkammer 3 ein Temperierelement 11 angelegt, das auf einer Temperatur gehalten wird, die der gewünschten Temperatur des Fluids in der Temperierkammer 3 entspricht.

[0029] Je nach gewünschter Fluidtemperatur kann es sich bei dem Temperierelement 11 um ein Heiz- oder Kühlelement handeln. In ersterem Fall geht Wärme vom Temperierelement 11 auf das Fluid in der Temperierkammer 3 über, im zweiten Fall fließt umgekehrt Wärme vom Fluid zum Temperierelement 11.

[0030] Infolge hoher Flexibilität der dünnen Folie 2, deren Gesamtschichtdicke sich im Bereich zwischen 3 µm und 300 µm bewegt, kann das Temperierelement 11 an der Folie 2 nicht derart plan anliegen, dass sich ein über die gesamte Anlagefläche gleichmäßiger Wärmeübergang ergibt. Durch die hohe Wärmeleitfähigkeit der in der Folie 2 enthaltenen Metallschicht 9 jedoch, die vor allem zur Wärmeleitung in lateraler Richtung parallel zur Folienebene imstande ist, kommt es dennoch zu einem schnellen Wärmeaustausch zwischen dem Temperierelement 11 und dem Fluid in der Temperierkammer 3, wobei sich bei gleichmäßiger Erwärmung des Fluids dessen Temperatur der Temperatur des Temperierelements 11 angleicht.

[0031] Es versteht sich, dass das Fluid während der Temperierung in der Temperierkammer 3 stillstehen oder die Temperierkammer 3 mit einer den Temperaturausgleich zulassenden Geschwindigkeit durchströmen kann.

[0032] Ein in Fig. 3 gezeigtes Temperierelement 11a weist Saugkanäle 12 auf, durch die ein die Folie 2a gegen das Temperierelement 11a ziehender Unterdruck erzeugt werden kann, sodass sich ein über die Anlagefläche gleichmäßiger Wärmeübergang zwischen dem Temperierelement 11a und der Folie 2a ergibt.

[0033] In den nachfolgenden Figuren sind gleiche oder gleichwirkende Teile mit derselben Bezugszahl wie in

den vorangehenden Figuren bezeichnet, wobei der betreffende Bezugszahl der Buchstabe a, b usw. beigefügt ist.

[0034] Bei einem in Fig. 4 gezeigten Ausführungsbeispiel ist eine Temperierkammer 3b im Wesentlichen durch eine kappen- oder kammerartige Verformung 13 einer Verbundfolie 2b gebildet. Ein ringförmiges Temperierelement 11b liegt um die Verformung 13 herum gegen die mit einem Substrat 1b verbundene Folie 2b an. Die Abstützung der Folie 2b durch das Substrat 1b lässt eine erhöhte Anpresskraft des Temperierelements 11b gegen die Folie 2b zu. Wärme geht daher gleichmäßiger über und wird lateral durch die in der Folie 2b enthaltene Metallschicht schnell in die Mitte geleitet, sodass ein Temperatúrausgleich zwischen einem in der Temperierkammer 3b enthaltenen Fluid und dem Temperierelement 11b in kurzer Zeit erfolgen kann.

[0035] Auch ein in Fig. 5 gezeigtes Ausführungsbeispiel verwendet, wie das Ausführungsbeispiel von Fig. 4, ein ringförmiges Temperierelement 11c. Eine Temperierkammer 3c ist, wie bei den Ausführungsbeispielen von Fig. 1 bis 3, durch eine Ausnehmung in einem Substrat 1 c gebildet. Eine die Ausnehmung abdeckende Verbundfolie 2c weist im Bereich der Ausnehmung eine Verformung 14 auf, welche die an das Fluid angrenzende Oberfläche der Folie 2c unter Erhöhung der Wärmeübergangsleistung vergrößert, sodass sich gegenüber dem Ausführungsbeispiel von Fig. 4 eine noch schnellere Angleichung der Temperatur des Fluids in der Temperierkammer 3c an die Temperatur des Temperierelements 11c ergibt.

[0036] Fig. 6 zeigt ein Ausführungsbeispiel mit einer Folie 2d, die in einem Bereich, in der sie eine Wand einer Temperierkammer 3d bildet, durch ein Temperierelement 1 1 d in eine die Temperierkammer 3d bildende Ausnehmung in einem Substrat 1 d hinein dehnbar ist. Ein Anschlag 15 am Boden der Temperierkammer 3d begrenzt die Dehnung. In dem in Fig. 1 dargestellten Dehnungszustand liegt das Temperierelement 11d gleichmäßig gegen die elastisch oder plastisch dehnbare Folie 2d an, sodass sich ein über die gesamte Anlagefläche gleichmäßiger Wärmeübergang und Temperatur-austausch zwischen dem Temperierelement und dem Fluid ergibt.

[0037] Eine Anordnung aus dem Temperierelement 11d und weiteren Temperierelementen 11d' und 11d'' lässt sich gemäß Pfeil 16 verschieben, sodass wahlweise eines der Temperierelemente 1 1 d, 11 d', 11d'' gemäß Pfeil 17 unter Dehnung der Folie 2d bis an den Anschlag 15 ausfahrbar ist. Das Fluid lässt sich dann aufeinanderfolgend entsprechend Temperaturen T1, T2 und T3 der Temperierelemente 11d, 11d', 11d'' unterschiedlich temperieren.

[0038] Ein in Fig. 7 gezeigtes Ausführungsbeispiel für eine Flusszelle umfasst ein Substrat 24, dass mit einer Anordnung aus Verbundfolien 2e und 2e' verschweißt oder verklebt ist.

[0039] Außer in einem Bereich vor einer Durchgangs-

öffnung 25 in dem Substrat 24 und einer an diesen Bereich angrenzenden Umgebung sind die Verbundfolien 2e, 2e' auch miteinander durch Verschweißung oder Verklebung verbunden.

[0040] Ein in der Durchgangsöffnung 25 gemäß Pfeil 17e bewegbares Temperierelement 1 1 e, kann die Verbundfolien 2e, 2e' in der in Fig. 7 gezeigten Weise unter Bildung einer Temperierkammer 3e zwischen den Verbundfolien 2e, 2e' ausdehnen. In dem gezeigten Ausführungsbeispiel sind beide Verbundfolien 2e, 2e' wie die in Fig. 1 gezeigte Folie mit einer Metallschicht ausgebildet. Abweichend von dem gezeigten Ausführungsbeispiel könnte auch nur die dem Temperierelement 11 e zugewandte Folie 2e als eine solche Verbundfolie ausgebildet sein.

[0041] In die Temperierkammer 3e einmündende Zu- oder Abflüsse sind in Fig. 7 nicht gezeigt.

[0042] Aus Fig. 8 geht ein Ausführungsbeispiel für eine Flusszelle mit einer Temperierkammer 3f hervor. Die Temperierkammer 3f ist aus zwei miteinander verschweißten oder verklebten Verbundfolien 2f und 2f' gebildet. Während die Verbundfolie 2f eben ist, weist die Verbundfolie 2f' eine durch Tiefziehen gebildete Verformung 13f auf und ist ferner mit Ein-/Auslässen 6f, 7f verbunden.

[0043] Einem gemäß Pfeil 17f bewegbaren Temperierelement 11 f liegen zwei in entgegengesetzten Richtung bewegbare, an die Verbundfolie 2f ansetzbare Temperierelemente 26 und 27 gegenüber. Während das Temperierelement 11f die gesamte, ihm zugewandte Seite der Temperierkammer 3f und angrenzende Bereiche abdeckt, liegen die Temperierelemente 26, 27 nur gegen an die Temperierkammer 3f angrenzende Bereiche an. Entsprechend wird Wärme lateral in die Temperierkammer geleitet. Der freie, durch die tiefgezogene Verformung 13f gebildete Bereich kann sich bei Druckaufbau in der Temperierkammer 3f unter teilweisem Ausgleich des Drucks ausdehnen.

[0044] Fig. 9 zeigt ein Ausführungsbeispiel für eine Flusszelle mit einem Substrat 1 g und einer Folie 2g und einer Temperierkammer 3g, das der Flusszelle von Fig. 1 entspricht.

[0045] Ein Temperierelement 1 1 g ist in dem gezeigten Ausführungsbeispiel jedoch nicht, wie bei den vorangehenden Ausführungsbeispielen, durch einen festen Temperierkörper gebildet, sondern umfasst eine symmetrisch zu der Temperierkammer 3g angeordnete Kammer 18 für die Aufnahme eines temperierenden Fluids. Die Kammer 18 befindet sich in einer Ausnehmung in einem Substrat 19, das mit der Verbundfolie 2g in gleicher Weise verbunden ist, wie das Substrat 1 g. Die Kammer 18 nimmt ein auf einer bestimmten Temperatur gehaltenes Fluid auf, das in dem gezeigten Ausführungsbeispiel über einen Einlass 20 und einen Kanal 21 in die Kammer 18 hinein gelangt und über einen Kanal 22 und einen Auslass 23 abfließt. In dem gezeigten Ausführungsbeispiel bestehen das Substrat 1 g und das Substrat 19 aus dem gleichen Material. Auch eine Innenschicht 8g der

Folie 2g gleicht im Material der dem Substrat 19 zugewandten Außenschicht 10g.

[0046] Eine in Fig. 10 gezeigte Flusszelle unterscheidet sich von der Flusszelle von Fig. 1 dadurch, dass in Kanälen 4h und 5h, die mit einer Temperierkammer 3h verbunden sind, jeweils ein Ventil mit einem Aktuatorelement 28 bzw. 29 vorgesehen ist. Das jeweilige Aktuatorelement drückt eine Verbundfolie 2h im geschlossenen Zustand des Ventils gegen einen Ventilsitz 30 bzw. 31.

[0047] Ein Temperierelement 11h weist in der Mitte seiner gegen die Folie 2h anlegbaren Temperierfläche eine Ausnehmung 32 auf, in die hinein sich während einer Temperierung die Verbundfolie 2h bei in der Temperierkammer 3h steigendem Innendruck ausdehnen kann.

[0048] Die Aktuatoren 28, 29 können einstückig mit dem Temperierelement 11h verbunden und gemeinsam mit diesem bewegbar sein.

[0049] Fig. 11 zeigt eine Flusszelle mit einer Kammer 3i, die zunächst als Speicherkammer für eine Reagenz 33 dient. An Sollbruchstellen bei 34 und 35 lassen sich Öffnungen bilden, die einen Zugriff auf das Reagenz 33 sowie die weitere Nutzung der Kammer 3i als Temperierkammer ermöglichen.

Patentansprüche

1. Flusszelle mit einer ein zu temperierendes Fluid aufnehmenden Temperierkammer (3), deren Begrenzungswand wenigstens teilweise durch eine dünne, Wärme zwischen einem Temperierelement (11) und dem Fluid übertragende Folie (2) gebildet ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Folie (2) mehrere miteinander verbundene Schichten (8-10) aufweist, wobei die dem Fluid zugewandte Schicht (8) eine Kunststoffschicht ist und wenigstens eine weitere Schicht (9) aus einem Metall besteht.
2. Flusszelle nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die dem Fluid zugewandte Kunststoffschicht (8) aus einem mit einer Amplifikationsreaktion kompatiblen Kunststoff besteht, vorzugsweise einem Olefinpolymer, wie PP, PE, COC oder PC.
3. Flusszelle nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die wenigstens eine Metallschicht aus Aluminium oder einem magnetisierbaren Metall, z.B. Nickel, besteht.
4. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** die dem Temperierelement (11) zugewandte Folienschicht (10) aus einem Kunststoff besteht, insbesondere demselben Kunststoff wie die dem Fluid zugewandte Schicht (8).

5. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die jeweilige Schichtdicke zwischen 1 µm und 100 µm liegt.
6. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Temperierkammer (3) durch eine mit der Verbundfolie (2) abgedeckte Ausnehmung in einem Substrat (1) gebildet und die Verbundfolie (2) mit dem Substrat (1) verbunden, vorzugsweise verschweißt oder verklebt, ist.
7. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Temperierkammer (3h) durch wenigstens ein Ventil verschließbar ist und insbesondere in einem mit der Temperierkammer (3h) verbundenen, durch die Verbundfolie (2h) abgedeckten Kanal (4h, 5h) ein Ventilsitz (30,31), gegen den die Verbundfolie (2h) lose anliegt, gebildet ist.
8. Flusszelle nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Substrat (1) aus dem gleichen Kunststoff wie die dem Fluid zugewandte Schicht (8) der Verbundfolie (2) besteht.
9. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Temperierelement (11) einen festen, zur Wärmeübertragung an die Verbundfolie (2) anlegbaren Temperierkörper oder ein die Verbundfolie (2e) benetzendes, vorzugsweise parallel zu der Verbundfolie (2e) strömendes, Temperierfluid umfasst.
10. Flusszelle nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Temperierelement (11b,11c) nur in einem an die Temperierkammer (3b,3c) grenzenden Randbereich, in dem die Verbundfolie (2b,2c) mit der Oberfläche des Substrats (1b,1c) verbunden ist, anliegt.
11. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbundfolie (2d) durch das Temperierelement (1 1d) in die Temperierkammer (3d) hinein dehnbar ist, vorzugsweise bis zu einem die Dehnung begrenzenden Anschlag (15).
12. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Temperierkammer (3i) als Speicherkammer genutzt und insbesondere wenigstens ein die Speicherkammer abschließender Verschluss als Sollbruchstelle (34,35) zur Bildung einer Öffnung ausgebildet ist.

13. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Verbundfolie (2c) unter Vergrößerung ihrer
an das Fluid angrenzenden Oberfläche verformt,
insbesondere tiefgezogen, ist. 5
14. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Verbundfolie (2) innerhalb der Flusszelle
wenigstens eine weitere Funktion erfüllt, insbeson- 10
dere eine Abdeck- und/oder Ventalfunktion.
15. Flusszelle nach einem der Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Hohlraum einen Zu- und einen Abfluss 15
(6,7) für das Fluid zum Durchfluss durch den Hohl-
raum während der Temperierung aufweist.

20

25

30

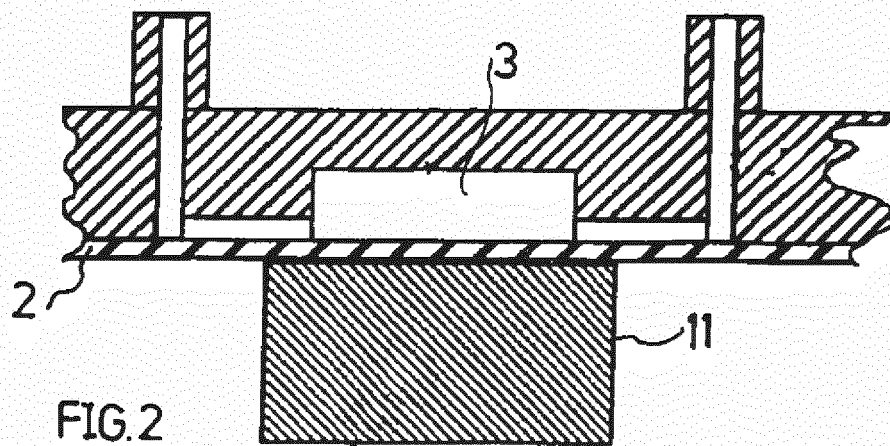
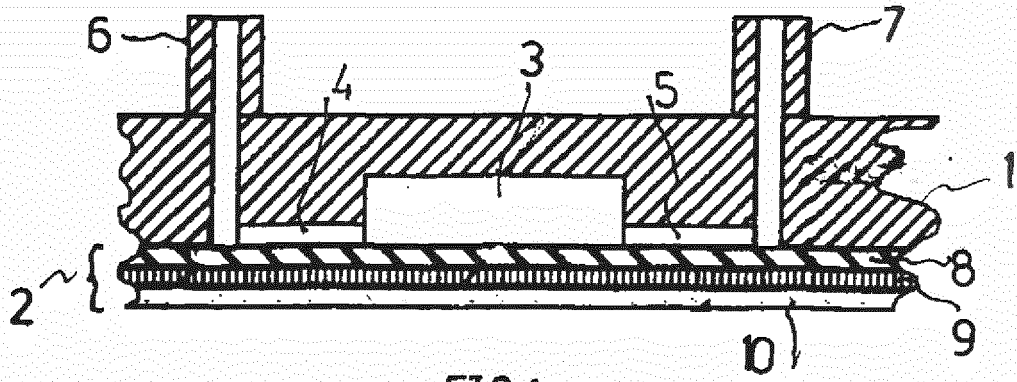
35

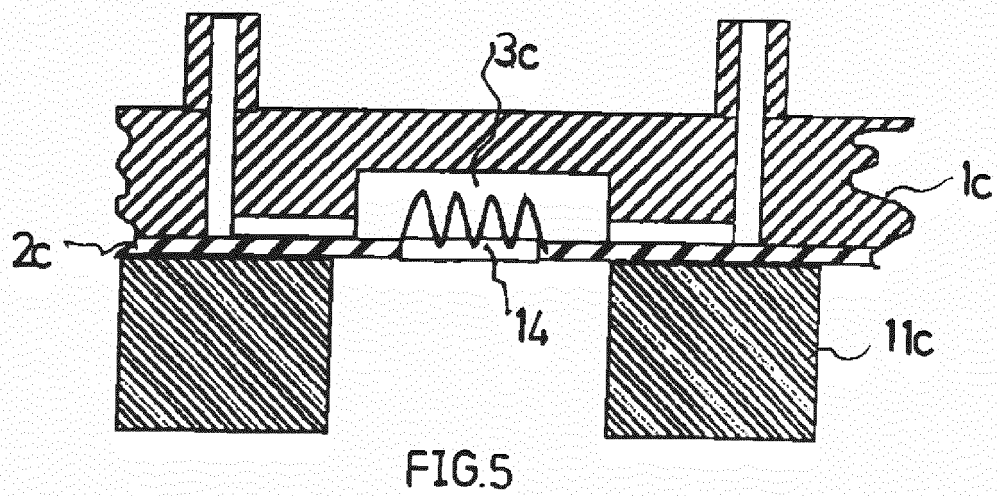
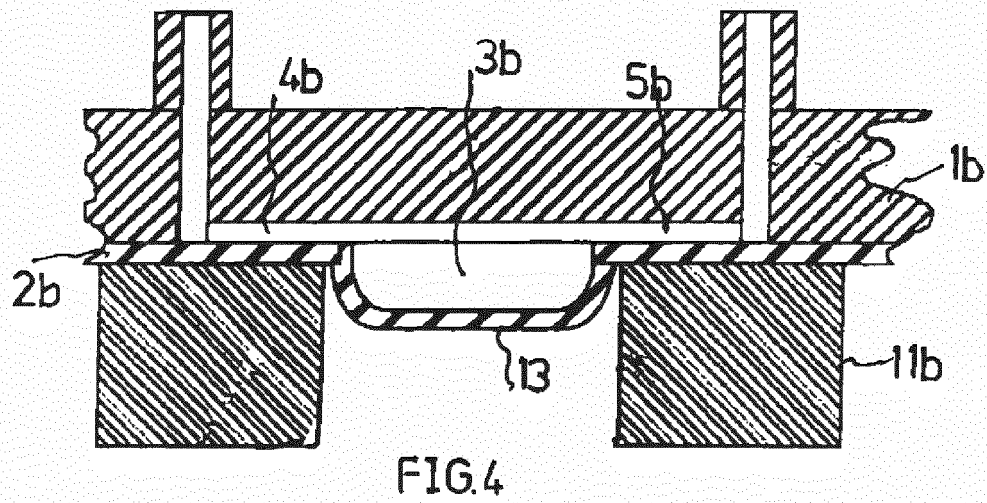
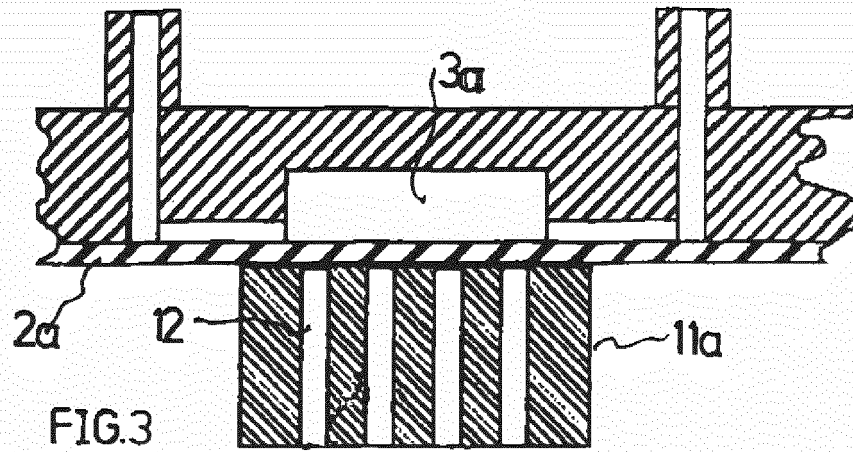
40

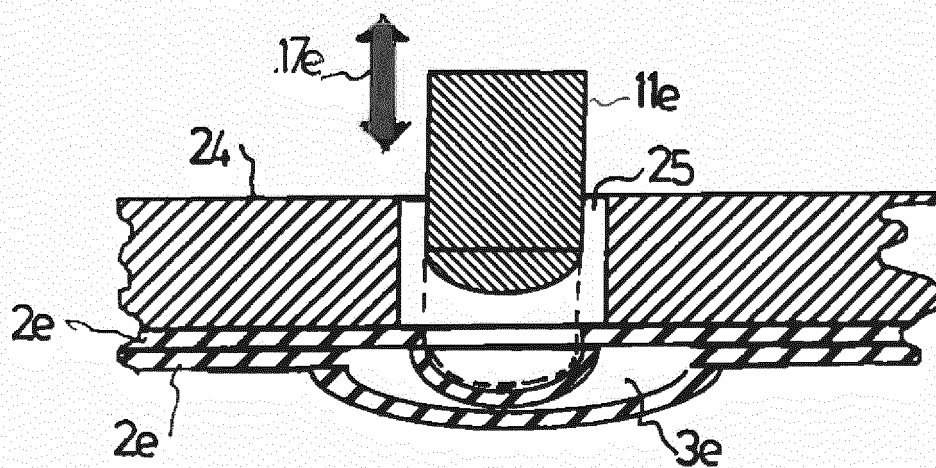
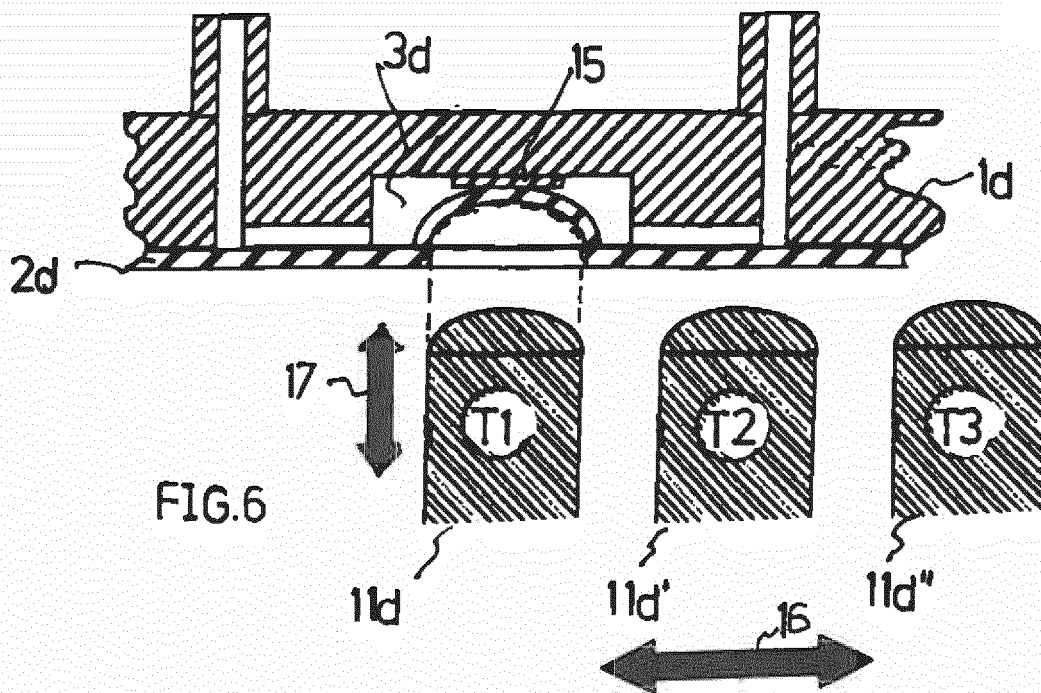
45

50

55







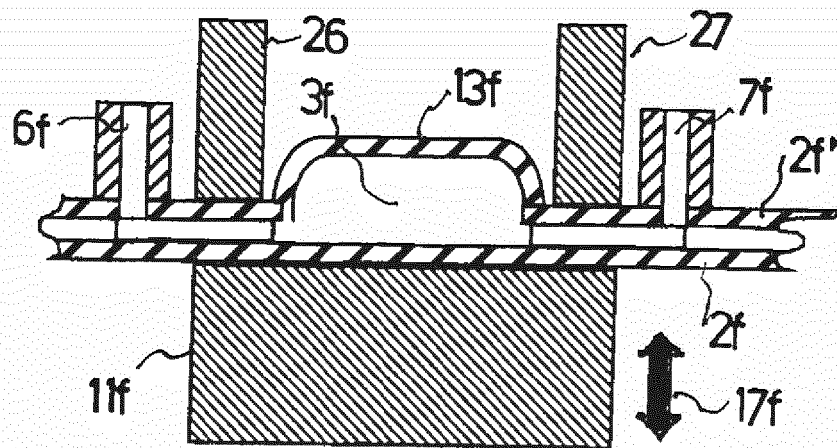


FIG. 8

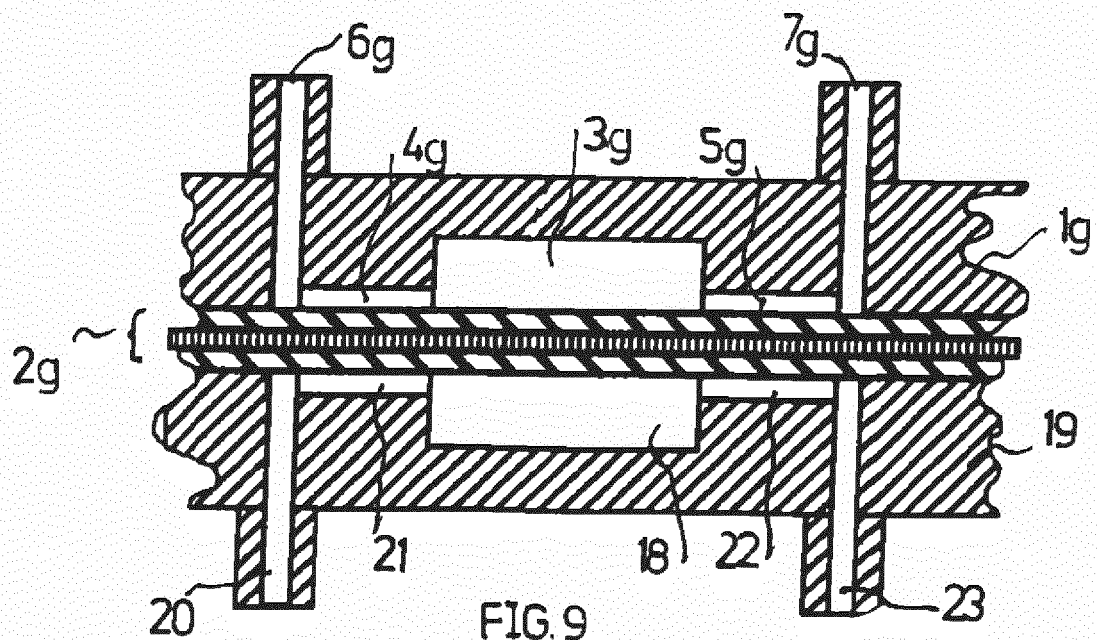


FIG. 9

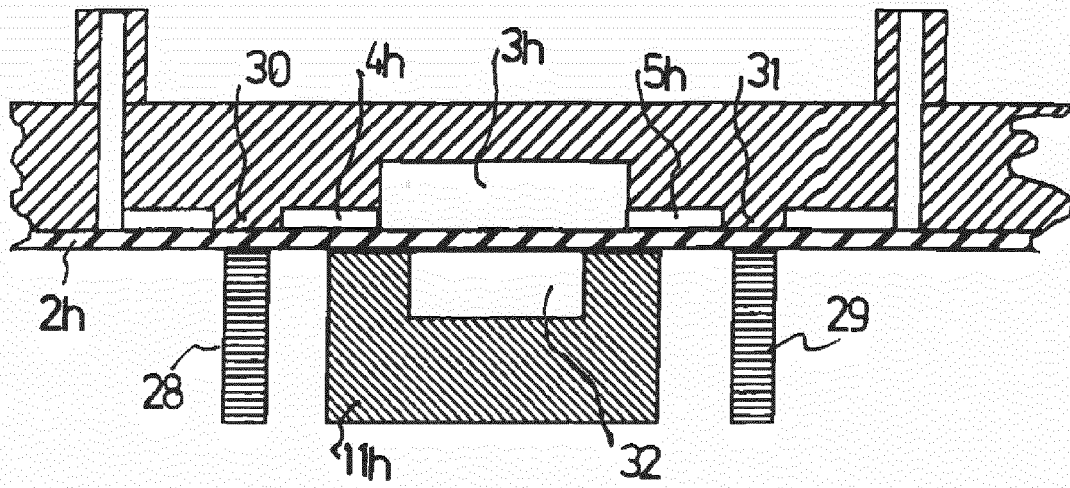


FIG.10

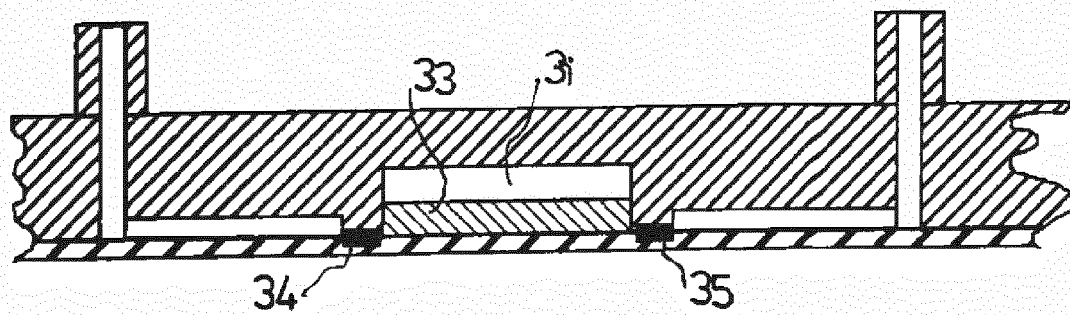


FIG.11



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 12 16 3321

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	WO 02/01181 A2 (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]) 3. Januar 2002 (2002-01-03) * Seite 13, Zeile 25 - Seite 14, Zeile 18; Abbildungen 1-28b * * Seite 20, Zeile 25 - Seite 23, Zeile 8 * * Seite 27, Zeile 25 - Seite 30, Zeile 14 * * Seite 40, Zeile 13 - Seite 43, Zeile 19 *	1-15	INV. B01L7/00 B01L3/00
X	EP 1 878 497 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16. Januar 2008 (2008-01-16) * Absätze [0001], [0010] - [0022]; Abbildungen 1-8 *	1-15	
X	EP 1 710 016 A2 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 11. Oktober 2006 (2006-10-11) * Absätze [0021] - [0030], [0032], [0035], [0036], [0039], [0049] - [0065], [0086]; Abbildungen 1,2 *	1-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01L
X	US 2010/311616 A1 (OZAWA TOMOYUKI [JP] ET AL) 9. Dezember 2010 (2010-12-09) * Absätze [0010], [0052] - [0061], [0068] - [0072]; Abbildungen 1-6 *	1-15	
X	WO 2008/006617 A2 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; WAHL HANS-PETER []) 17. Januar 2008 (2008-01-17) * Seite 4, Zeile 5 - Seite 5, Zeile 23; Abbildungen 1a-2b * * Seite 7, Zeilen 11-14 * * Seite 11, Zeilen 18-28 * * Seite 13, Zeilen 9-27 * * Seite 14, Zeile 12 - Seite 15, Zeile 11 *	1-15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 26. September 2012	Prüfer Pessenda García, P
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	

 1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
 EP 12 16 3321

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	EP 1 878 495 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16. Januar 2008 (2008-01-16) * Absätze [0033] - [0037], [0045] - [0047], [0095] - [0096]; Abbildungen 1-9 * -----	1-6,8-15	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
Den Haag		26. September 2012	
		Prüfer	
		Pessenda García, P	
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			

 1
 EPO FORM 1503 03.02 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 12 16 3321

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.

26-09-2012

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0201181 A2	03-01-2002	AT 417667 T	15-01-2009
		AU 6874501 A	08-01-2002
		AU 7305501 A	08-01-2002
		AU 2001268745 B2	27-04-2006
		AU 2001273055 B2	11-05-2006
		CA 2411518 A1	03-01-2002
		CA 2412220 A1	03-01-2002
		CA 2680285 A1	03-01-2002
		EP 1295101 A2	26-03-2003
		EP 1296765 A2	02-04-2003
		EP 2008718 A1	31-12-2008
		EP 2316573 A1	04-05-2011
		JP 4927296 B2	09-05-2012
		JP 4938198 B2	23-05-2012
		JP 2004502164 A	22-01-2004
		JP 2004516127 A	03-06-2004
		US 6627159 B1	30-09-2003
		US 2002048533 A1	25-04-2002
		US 2002064885 A1	30-05-2002
		US 2005031494 A1	10-02-2005
		US 2006188396 A1	24-08-2006
		US 2006189000 A1	24-08-2006
		US 2006228811 A1	12-10-2006
		US 2006269451 A1	30-11-2006
		WO 0201180 A2	03-01-2002
		WO 0201181 A2	03-01-2002
EP 1878497 A1	16-01-2008	AT 548115 T	15-03-2012
		EP 1878497 A1	16-01-2008
		EP 2040839 A1	01-04-2009
		JP 4964955 B2	04-07-2012
		JP 2009543546 A	10-12-2009
		US 2010209304 A1	19-08-2010
		WO 2008006501 A1	17-01-2008
EP 1710016 A2	11-10-2006	EP 1710016 A2	11-10-2006
		EP 2415524 A2	08-02-2012
US 2010311616 A1	09-12-2010	TW 200931018 A	16-07-2009
		US 2010311616 A1	09-12-2010
		WO 2009054493 A1	30-04-2009
WO 2008006617 A2	17-01-2008	EP 1886727 A1	13-02-2008
		EP 2054155 A2	06-05-2009
		EP 2298449 A2	23-03-2011
		JP 2009543548 A	10-12-2009

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 12 16 3321

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.

26-09-2012

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		WO 2008006617 A2	17-01-2008
EP 1878495	A1	16-01-2008	KEINE

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 6613560 B1 [0003]