



(11) **EP 4 378 585 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
05.06.2024 Patentblatt 2024/23

(51) Internationale Patentklassifikation (IPC):
B01L 7/00 ^(2006.01) **F25B 21/02** ^(2006.01)
B01L 9/06 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **22210225.3**

(52) Gemeinsame Patentklassifikation (CPC):
B01L 7/54; B01L 7/52; F25B 21/02; B01L 9/06;
B01L 2200/025; B01L 2200/028; B01L 2300/0829;
B01L 2300/1822; B01L 2300/1827; F25B 2321/023

(22) Anmeldetag: **29.11.2022**

(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 ME MK MT NL
NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA
Benannte Validierungsstaaten:
KH MA MD TN

(71) Anmelder: **Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.**
80686 München (DE)

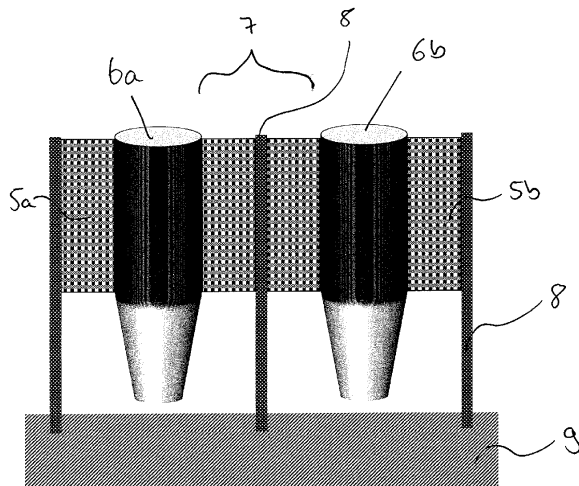
(72) Erfinder: **König, Jan**
79112 FREIBURG (DE)

(74) Vertreter: **LBP Lemcke, Brommer & Partner**
Patentanwälte mbB
Siegfried-Kühn-Straße 4
76135 Karlsruhe (DE)

(54) **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR DURCHFÜHRUNG EINER SCHNELLEN UND PRÄZISEN TEMPERIERUNG VON CHEMISCHEN STOFFEN ZUR SYNTHESE, HOMOGENISIERUNG UND DIAGNOSTIK**

(57) Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung (1) zur Durchführung einer chemischen, biologischen und/oder biochemischen Reaktion durch Temperierung mit zumindest zwei nebeneinanderliegenden Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) zur Aufnahme von chemischen, biologischen und/oder biochemischen Proben und/oder von Probengefäßen mit chemischen, biologischen und/oder biochemischen Proben. Dazu umfasst die Vorrichtung zumindest ein thermisches Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Element, welches thermische Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) zu-

mindest zwei Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) umfasst und in thermischem Kontakt mit den zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) angeordnet ist, sodass die beiden Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) an unterschiedlichen thermischen Schnittstellen des thermischen Drei-Wege-Ventils (7a, 7b, 7c, 7.1) angeordnet sind. Weiter betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion sowie ein Herstellungsverfahren für eine Vorrichtung zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion.



Figur 1

EP 4 378 585 A1

Beschreibung

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Durchführung einer schnellen und präzisen Temperierung bzw. eines temperierten Reaktionsablaufs von chemischen oder biologischen Stoffen insbesondere Stoffgemischen gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 bzw. des Anspruchs 13. Die Erfindung betrifft in diesem Sinn sowohl verfahrenstechnische Apparate zur Synthese wie chemische Reaktoren insbesondere Laborreaktoren oder Bioreaktoren, in denen mittels chemischer oder biologischer Reaktionen aus Ausgangsstoffen und Stoffgemischen (auch bezeichnet als Edukte oder Vorprodukte) unter Wärmebeeinflussung entstehende Stoffe (Hauptprodukte und Nebenprodukte) synthetisiert werden, als auch verfahrenstechnische Apparate zum Mischen von chemischen Stoffen und Stoffgemischen wie Mischgeräten insbesondere Labor-Mischgeräte sowie verfahrenstechnische Apparate zur Diagnostik wie Thermocycler zur Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

[0002] Für die Steuerung chemischer, biochemischer oder biologischer Reaktionen in einem Reaktionsgefäß ist es entscheidend, gezielt äußere Stimuli anzuwenden, die den gewünschten Reaktionsweg aktivieren können, ohne andere Systemkomponenten zu beeinflussen. Als wesentliche äußeren Stimuli, die zur Auslösung chemischer Reaktionen verwendet werden, sind vor allem Redox, Wärme, pH-Wert, Licht, usw. zu nennen.

[0003] Chemische oder biologische Reaktionen, bei denen eine erhöhte Aktivierungsenergie benötigt wird, können über eine gezielt gesteuerte Wärmezufuhr (Temperaturerhöhung) gestartet oder beschleunigt werden bzw. durch eine gezielte Verringerung der Temperatur verlangsamt oder gestoppt werden. Zudem können chemische oder biologische Substanzen degradiert/zersetzt werden, in dem man eine entsprechende Menge an thermischer Energie hinzuführt wie z.B. bei der Pyrolyse oder der Kalzinierung. Gerade wegen der Temperaturempfindlichkeit organischer und biologischer Stoffe sind schnelle und präzise Temperaturwechsel bei der Synthese und der Vervielfältigung von Substanzen notwendig. Der temperaturspezifische Reaktionsablauf kann dabei wie oben geschildert auch zum Einstellen spezifischer Stoffeigenschaften dienen. Beispielsweise können organische Materialien wie Polymere unterschiedliche Eigenschaften aufweisen, die sich aus der temperaturabhängigen Polyreaktion (Polymerisation, Polykondensation und Polyaddition) in Hinblick auf die molekulare Struktur (linear oder vernetzt) und aus den temperaturabhängigen Phasenzuständen ergeben. Durch ein schnelles Erwärmen können beispielsweise unerwünschte Nebenprodukte oder Nebeneffekte vermieden werden. Durch ein schnelles Abkühlen können beispielsweise gewünschte Eigenschaften "eingefroren" oder unerwünschte Rückreaktionen vermieden werden.

[0004] Die Erfindung betrifft insbesondere eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Durchführung von Synthesen - bekannt als Parallelsynthese - wie sie unter anderem in der kombinatorischen Chemie zur Herstellung diverser Moleküle mit speziellen Eigenschaften eingesetzt wird. Insbesondere die Methodik der Parallelsynthese wird in der pharmazeutisch-chemischen Forschung insbesondere der Arzneimittelforschung zur gleichzeitigen Synthese und Aufreinigung einer Vielzahl von Wirkstoffen an strukturell ähnlichen Verbindungen eingesetzt. Auch bei Parallelsynthesen zur Reaktionsoptimierung beispielsweise bei Peptiden spielt eine präzise Temperierung eine entscheidende Rolle und ist mit dieser Erfindung adressiert.

[0005] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Durchführung einer chemischen, biologischen und/oder biochemischen Reaktion durch Temperierung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 bzw. des Anspruchs 13. Eine solche Vorrichtung zur Durchführung einer chemischen und/oder biochemischen Reaktion durch Temperierung ist üblicherweise mit Proben-trägeraufnahmen zur Aufnahme von Probengefäßen ausgebildet.

[0006] Der Ablauf der Temperierung wird im Folgenden beispielhaft an der Polymerase-kettenreaktion beschrieben. Bei der Durchführung der Polymerase-Kettenreaktion werden die Probengefäße mit den zu untersuchenden Proben einer zyklischen Wärmebehandlung unterzogen. Diese zyklische Wärmebehandlung sorgt für eine Vervielfältigung der zu detektierenden DNA. Dabei besteht ein einzelner Zyklus der Wärmebehandlung typischerweise aus drei Phasen:

1. Denaturierungsphase bei 94 - 100 °C,
2. Primärhybridisierungsphase bei 55 - 65 °C,
3. Elongations- oder Amplifikationsphase bei 60 - 72 °C.

[0007] Ein solcher Zyklus wird üblicherweise mehrfach wiederholt. Die angegebenen Temperaturen sind beispielhaft und hängen im Wesentlichen von der zu analysierenden DNA, Primer, DNA-Bausteine, DNA-Polymerase und gegebenenfalls weiteren für die PCR eingesetzten Substanzen ab. Ebenso sind die Haltezeiten bei diesen Temperaturen von diesen Komponenten abhängig. Optimalerweise verdoppelt sich bei jedem Zyklus die Anzahl der vorhandenen DNA. Das Produkt der PCR wird bei dem klassischen Verfahren durch eine Agarose-Gelelektrophorese analysiert. Daneben gibt es die real-time PCR oder quantitative PCR, bei der durch die Aktivierung eines Fluoreszenzfarbstoffes während des Verfahrens ein Rückschluss auf die produzierte Menge an DNA gewonnen wird. Es gibt noch weitere Verfahren, die das oben beschriebene Grundprinzip nutzen, um neben der Medizinischen Diagnostik in der Forensik, Paläontologie und biologische Anthropologie um DNA/DNA Abschnitte zu vervielfältigen. Ebenfalls kann in einer Reverse-Transkriptions-PCR (RT-PCR) die RNA vervielfäl-

tigt werden.

[0008] Bei der Durchführung abweichender chemischer und/oder biochemischer Reaktionen durch Temperierung werden entsprechend abweichende, zyklische Wärmebehandlungen durchlaufen, abhängig davon, was die gewünschte chemische und/oder biochemische Reaktion erfordert.

[0009] Die beschriebene zyklische Wärmebehandlung erfolgt üblicherweise mittels sogenannter Thermocycler, die zur Wärmebehandlung der Proben sogenannte Thermoblöcke mit mehreren Probenträgeraufnahmen zur Aufnahme der Probengefäße aufweisen. Die Thermoblöcke sind dabei aus Aluminium oder Silber ausgebildet und werden beispielsweise durch Peltier-Module geheizt oder gekühlt. Nachteilig bei dieser Anordnung ist, dass die thermische Masse der Thermoblöcke groß und die thermischen Pfade, über die die Wärme zwischen den Peltier-Modulen und den Probengefäßen geleitet werden muss, energieineffizient sind. Ein solcher Thermocycler ist beispielsweise in der Veröffentlichung Xianbo Qiu et. al., Temperature Control for PCR Thermocyclers Based on Peltier-Effect Thermoelectric Proceedings of the 2005 IEEE; Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference; Shanghai, China, September 1-4, 2005 beschrieben. Nachteilig für den gewünschten instantanen Temperaturwechsel sind die große thermische Masse und die thermischen Pfade zwischen den Proben und den Peltierelementen als Wärmequelle bzw. Wärmesenke.

[0010] Alternativ ist aus der DE 10 2010 003 365 bekannt, an jedem Probengefäß ein Peltier-Modul und einen Temperatursensor anzuordnen, sodass die einzelnen Probengefäße individuell temperiert werden können. Nachteilig an dieser Anordnung ist, dass die Probenträgeraufnahmen sehr kleinteilig aufgebaut, energieineffizient und komplex anzusteuern sind.

[0011] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen und/oder biochemischen Reaktionen und Mischprozessen durch Temperierung, insbesondere der Polymerase-Kettenreaktion vorzuschlagen, die sehr schnelle Temperaturwechsel und eine präzise Temperaturregelung ermöglichen und energieeffizient arbeiten.

[0012] Gelöst wird diese Aufgabe durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 sowie durch ein Verfahren gemäß Anspruch 13 und ein Herstellungsverfahren gemäß Anspruch 17. Bevorzugte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung finden sich in den Ansprüchen 2 bis 12. Bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens finden sich in Anspruch 14 bis 16. Ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren sowie eine erfindungsgemäße Verwendung finden sich in den Ansprüchen 17 und 18. Hiermit wird der Wortlaut sämtlicher Ansprüche explizit per Referenz in die Beschreibung einbezogen.

[0013] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung einer chemischen, biologischen und/oder bio-

chemischen Reaktionen durch Temperierung, insbesondere einer Polymerase-Kettenreaktion, umfasst zumindest zwei Probenträgeraufnahmen zur Aufnahme von chemischen und/oder biochemischen Proben und/oder von Probengefäßen mit chemischen und/oder biochemischen Proben und zumindest ein thermisches Drei-Wege-Ventil als Temperier-Element. Die Probenträgeraufnahmen sind nebeneinanderliegend angeordnet. Das thermische Drei-Wege-Ventil weist zumindest zwei Peltier-Module auf und ist in thermischem Kontakt mit den zumindest zwei Probenträgeraufnahmen angeordnet, sodass die beiden Probenträgeraufnahmen an unterschiedlichen thermischen Schnittstellen des thermischen Drei-Wege-Ventils angeordnet sind.

[0014] Der Begriff "nebeneinanderliegend" bedeutet im Rahmen dieser Beschreibung in Bezug auf die Probenträgeraufnahmen, dass diese mittelbar oder unmittelbar nebeneinanderliegend, d. h., dass andere Elemente dazwischen liegen können, die beiden benachbarten Probenträgeraufnahmen jedoch räumlich nah beieinanderliegen und keine andere Probenträgeraufnahme dazwischen angeordnet ist. Als Synonym wird auch der Begriff "benachbart" verwendet.

[0015] Unter dem Begriff "thermisches Drei-Wege-Ventil" wird im Rahmen dieser Beschreibung ein Bauteil verstanden, welches Wärme zwischen drei thermischen Schnittstellen leitet. Dabei kann jeder Schnittstelle Wärme sowohl zu- als auch abgeführt werden. Dabei weist das thermische Drei-Wege-Ventil zumindest zwei Peltier-Module auf und einen thermischen Leiter, der die beiden Peltier-Module thermisch verbindet. Der thermische Leiter kann sich räumlich zwischen den beiden Peltier-Modulen befinden. Alternativ ist der thermische Leiter in thermischem Kontakt mit den beiden Peltier-Modulen angeordnet, kann jedoch räumlich beliebig angeordnet sein.

[0016] Die Peltier-Module können als elektrisch betriebene Wärmepumpen oder bei höher gewählten elektrischen Strömen als Joulesche Heizer agieren. Der thermische Leiter kann je nach Betriebsmodus der beiden Peltier-Module Wärme an die Umgebung abführen oder von der Umgebung aufnehmen oder zur Wärmeleitung zwischen den zwei Peltier-Modulen dienen. Die thermischen Schnittstellen sind jeweils eine Schnittstelle zu den in thermischem Kontakt stehenden benachbarten Probenträgeraufnahmen und eine dritte thermische Schnittstelle über den thermischen Leiter zu der Umgebung.

[0017] Die Erfindung ist in der Erkenntnis der Anmelderin begründet, dass durch die Anordnung eines thermischen Drei-Wege-Ventil zwischen benachbarten Proben eine gezielte Temperierung der Proben möglich ist, während gleichzeitig vermieden wird, dass sich die zugeführte Energie des Systems durch den elektrischen Betrieb der Peltier-Module (Joulesche Erwärmung) aufschaukelt und es zu einem thermischen Durchgehen des Systems kommt.

[0018] Die erfindungsgemäße Vorrichtung unterscheidet sich somit in wesentlichen Aspekten von vorbekann-

ten Vorrichtungen: Durch das erfindungsgemäß vorgesehene thermische Drei-Wege-Ventil zwischen zwei Probenträgeraufnahmen stehen die beiden Proben in thermischem Kontakt mit jeweils einer thermischen Schnittstelle des thermischen Drei-Wege-Ventils. Dadurch kann das Erwärmen und Abkühlen der Proben in den Probenträgeraufnahmen gezielt gesteuert werden, beispielsweise indem die Wärme in einem Probengefäß mit Probe als Wärmereservoir genutzt wird und mittels der Peltier-Module des thermischen Drei-Wege-Ventils die benötigte thermische Energie nur über eine kurze Strecke von der Probe als Wärmereservoir in das benachbarte zu erwärmende Probengefäß gepumpt werden muss.

[0019] Bei der Durchführung chemischer und/oder biochemischer Reaktionen durch Temperierung, im speziellen einer Polymerase-Kettenreaktion ist ein präzises und schnelles Erwärmen und Abkühlen, insbesondere das zyklische Erwärmen und Abkühlen notwendig. Bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren und Vorrichtungen wird pro Probe je ein unabhängiges Peltier-Modul je nach Verfahrensschritt entweder zum Abkühlen oder zum Erwärmen eingesetzt. Erfindungsgemäß werden die Proben durch die Anordnung von zwei Probenträgeraufnahmen in thermischem Kontakt mit jeweils einer thermischen Schnittstelle des thermischen Drei-Wege-Ventils energieeffizient und zeitoptimiert erwärmt und/oder abgekühlt.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst das thermische Drei-Wege-Ventil zwei Peltier-Module und einen dazwischenliegenden thermischen Leiter. Die beiden Peltier-Module sind auf zwei Seiten des thermischen Leiters als mechanische Halterung aufgebracht.

[0021] Der thermische Leiter kann je nach Betriebsmodus der Peltier-Module Wärme an die Umgebung abführen oder von der Umgebung aufnehmen oder zur Wärmeleitung zwischen den zwei Peltier-Modulen dienen. Die thermischen Schnittstellen sind jeweils eine Schnittstelle zu den in thermischem Kontakt stehenden benachbarten Probenträgeraufnahmen (erste und zweite thermische Schnittstelle) und eine dritte thermische Schnittstelle über den thermischen Leiter zu der Umgebung.

[0022] Bei dieser Ausführungsform ergibt sich der Vorteil, dass durch die kurzen Wege eine sehr effiziente Wärmeleitung möglich ist.

[0023] In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung umfasst das thermische Drei-Wege-Ventil zwei Peltier-Module und einen thermischen Leiter. Die beiden Peltier-Module sind auf derselben Seite des thermischen Leiters als mechanische Halterung aufgebracht.

[0024] Auch bei dieser Ausführungsform kann der thermische Leiter je nach Betriebsmodus der Peltier-Module Wärme an die Umgebung abführen oder von der Umgebung aufnehmen oder zur Wärmeleitung zwischen den zwei Peltier-Modulen dienen. Die thermischen Schnittstellen sind jeweils eine Schnittstelle zu den in

thermischem Kontakt stehenden benachbarten Probenträgeraufnahmen (erste und zweite thermische Schnittstelle) und eine dritte thermische Schnittstelle über den thermischen Leiter zu der Umgebung.

[0025] Bei dieser gestreckten Ausführungsform ergibt sich der Vorteil, dass eine sehr einfache und schmale Bauform möglich ist.

[0026] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die zumindest zwei Probenträgeraufnahmen in thermischem Kontakt mit dem dazwischen liegenden thermischen Drei-Wege-Ventil an den jeweils thermisch entgegengesetzt wirkenden Enden des thermischen Drei-Wege-Ventils im entsprechenden Betriebsmodus ein effizientes Kühlen und Aufheizen der Proben ermöglicht.

[0027] Das thermische Drei-Wege-Ventil wirkt in diesem Fall als elektrisch schaltbare thermische Diode zwischen der ersten und der zweiten Probenträgeraufnahme mit ein- und ausschaltbaren Heißeite und ein- und ausschaltbaren Kaltseite. Das bedeutet, dass eine Probenträgeraufnahme an der Heißeite der entsprechend geschalteten als Wärmepumpe betriebenen Peltier-Module effizient erwärmt werden kann und eine Probenträgeraufnahme an der Kaltseite der entsprechend geschalteten als Wärmepumpe betriebenen Peltier-Module effizient abgekühlt werden kann, da mittels der Peltier-Module des thermischen Drei-Wege-Ventils die benötigte thermische Energie nur über eine kurze Strecke von der zu kühlenden Probe zu der benachbarten zu erwärmenden Probe gepumpt werden kann. Dabei wirkt die abzukühlende Probe anfänglich als Wärmereservoir für die zu erhitzende Probe.

[0028] Vorteilhafterweise werden somit beide Wirkbereiche, nämlich die Kaltseite zum Abkühlen und die Heißeite zum Aufwärmen gleichzeitig genutzt. Die Probenträgeraufnahme und vorzugsweise ein darin befindliches Probengefäß mit einer Probe (chemische oder biologische Substanz) an der Heißeite der beiden als Wärmepumpe betriebenen Peltier-Module wird bzw. werden somit erwärmt, während die Probenträgeraufnahme und ein darin befindliches Probengefäß mit einer zweiten Probe an der Kaltseite abgekühlt werden.

[0029] Um die einzelnen Probenträgeraufnahmen individuell und präzise thermisch anzu steuern und regeln zu können, besteht das Drei-Wege-Ventil aus mindestens zwei Peltier-Modulen, die an die Probenträgeraufnahme ankoppeln. Für die individuelle, präzise Temperaturregelung der Probenträgeraufnahmen können die zwei Peltier-Module im Wärmepfad des Drei-Wege-Ventils auch entgegengesetzt betrieben werden, so dass Wärme über den dazwischenliegenden thermischen Leiter aufgenommen oder abgegeben werden kann.

[0030] Hierdurch ergeben sich insbesondere die Vorteile, dass Proben bei der Durchführung von chemischen Reaktionen, insbesondere einer Polymerase-Kettenreaktion, in einfacher Art und Weise einer schnellen und präzisen Wärmebehandlung unterzogen werden können sowie ein energieeffizienter und zeitoptimierter Aufbau

sichergestellt ist. Gleiches gilt bei Mischprozessen, bei denen während des Mischvorgangs zumindest zeitweise eine Wärmebehandlung durch Erwärmung und / oder Abkühlung erfolgt.

[0031] Die zuvor beschriebene Aufgabe ist weiterhin gelöst durch das erfindungsgemäße Verfahren gemäß Anspruch 13. Das erfindungsgemäße Verfahren zur Durchführung chemischer und/oder biochemischer Reaktionen durch Temperierung, insbesondere einer Polymerase-Kettenreaktion bzw. einer Homogenisierung wird mit einer Vorrichtung mit zumindest zwei nebeneinanderliegenden Probenträgeraufnahmen zur Aufnahme von Proben und/oder Probengefäßen und zumindest einem thermischen Drei-Wege-Ventil als Temperier-Element durchgeführt. Das thermische Drei-Wege-Ventil umfasst zumindest zwei Peltier-Module und ist in thermischem Kontakt mit den zumindest zwei Probenträgeraufnahmen angeordnet, sodass die beiden Probenträgeraufnahmen an unterschiedlichen thermischen Schnittstellen des thermischen Drei-Wege-Ventils angeordnet sind. Dabei werden folgenden Verfahrensschritte durchgeführt:

A Erwärmen einer ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

B Abkühlen einer ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

C Erwärmen einer zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

D Abkühlen einer zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3).

[0032] Für das Erwärmen und Abkühlen können definierte Temperaturen voreingestellt werden. Die Verfahrensschritte können zyklisch wiederholt werden.

[0033] Wesentlich ist, dass überschüssige Wärme über eine dritte thermische Schnittstelle des thermischen Drei-Wege-Ventils an die Umgebung abgeführt werden kann.

[0034] Durch das erfindungsgemäße Verfahren ergibt sich der Vorteil, dass durch das Abführen der überschüssigen Wärme vermieden wird, dass sich die zugeführte Energie des Systems durch den elektrischen Betrieb der Peltier-Module (Joulesche Erwärmung) aufschaukelt und es zu einem thermischen Durchgehen des Systems kommt.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform wirkt das Temperier-Element zumindest in einem der Verfahrensschritte A bis D als sogenannte thermische Diode zwischen der ersten und der zweiten Probenträgeraufnahme, die derart in thermischem Kontakt mit der ersten und der zweiten Probenträgeraufnahme steht, sodass die beiden nebeneinanderliegenden (benachbarten) Probenträgeraufnahmen an den thermisch entgegenge-

setzt wirkenden Enden der thermischen Diode angeordnet sind und Wärme zwischen den benachbarten Probengefäßen ausgetauscht wird.

[0036] Diese Ausführungsform hat den Vorteil einer energieeffizienten Kühlung bzw. Heizung der beiden Probengefäße und der darin befindlichen Proben aus chemischen Stoffen bzw. Stoffgemischen, da die Wärme in einem Probengefäß mit Probe als Wärmereservoir genutzt wird und die benötigte thermische Energie nur über eine kurze Strecke von der zu kühlenden Probe als Wärmereservoir in das zu erwärmende Probengefäß mittels der Peltier-Module gepumpt werden muss.

[0037] Eine weitere bevorzugte Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst die die folgenden Verfahrensschritte:

A Erwärmen der beiden nebeneinanderliegenden Probenträgeraufnahmen,

B Abkühlen einer ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen,

C weiteres Erwärmen einer zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen,

D Abkühlen der zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen.

E Erwärmen der ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen.

F Abkühlen der ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen.

[0038] Vorteilhafterweise wirkt das Temperier-Element in allen Verfahrensschritten A bis F als thermische Diode zwischen der ersten und der zweiten Probenträgeraufnahme. Die beiden Probenträgeraufnahmen sind an den thermisch entgegengesetzt wirkenden Enden der thermischen Diode angeordnet sind. Die Verfahrensschritte B und C sowie die Verfahrensschritte D und E erfolgen gleichzeitig, indem jeweils eine der beiden zumindest zwei Probenträgeraufnahmen abgekühlt wird, während die andere Probenträgeraufnahme an dem entgegengesetzt wirkenden Ende der thermischen Diode erwärmt wird. Auch bei diesem Verfahren können die Verfahrensschritte in beliebiger Reihenfolge und beliebig oft wiederholt werden

[0039] Eine überschüssige thermische Energie kann über die dritte thermische Schnittstelle des thermischen Drei-Wege-Ventils, beispielsweise in Form einer mechanischen Halterung (thermischer Leiter) des Temperier-Elements abgeführt werden.

[0040] Das erfindungsgemäße Verfahren weist ebenfalls die beschriebenen Vorteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung auf. Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise mittels der erfindungsgemäßen Vorrich-

tung und/oder einer bevorzugten Ausführungsform durchgeführt. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist vorzugsweise zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens und/oder einer bevorzugten Ausführungsform ausgebildet.

[0041] Im Folgenden werden die Begriffe "thermisches Drei-Wege-Ventil" und "Temperier-Element" soweit nicht anders angegeben synonym verwendet. Ein thermisches Drei-Wege-Ventil stellt ein Temperier-Element zur Temperierung der Probengefäße bzw. der darin enthaltenen Proben dar.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Vorrichtung eine Mehrzahl Temperier-Elemente. Temperier-Elemente sind zumindest teilweise elektrisch in Reihe geschaltet und können gemeinsam gesteuert werden. Bevorzugt sind die Temperier-Elemente benachbart nebeneinander angeordnet sind und können gemeinsam gesteuert werden.

[0043] Im Rahmen dieser Beschreibung werden mehrere linienförmig angeordnete Temperier-Elemente auch als Temperier-Reihe bezeichnet. Die Temperier-Elemente einer Temperier-Reihe können elektrisch einzeln angesteuert werden oder sind elektrisch in Reihe geschaltet und werden gemeinsam angesteuert.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist eine Temperier-Reihe in thermischem Kontakt mit einer Vielzahl an Probenträgeraufnahmen angeordnet.

[0045] Insbesondere bevorzugt sind mehrere linienförmige, parallel angeordnete Temperier-Reihen vorgesehen, die jeweils in Kontakt mit einer Vielzahl an Probenträgeraufnahmen angeordnet sind. Dabei ist jede Probenträgeraufnahme in thermischem Kontakt mit zumindest einem benachbarten Temperier-Element einer Temperier-Reihe angeordnet. Durch diese Anordnung ergibt sich der Vorteil kurzer thermischer Wege.

[0046] Bevorzugt weist die Vorrichtung zumindest ein Randelemente auf, welches zumindest ein Peltier-Modul umfasst und mit zumindest einer Probenträgeraufnahme in thermischem Kontakt steht. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass jede Probenträgeraufnahme in thermischem Kontakt mit zwei Peltier-Modulen ist und dadurch einfacher und homogener temperiert werden kann.

[0047] Vorzugsweise sind die Probenträgeraufnahmen ebenfalls linienförmig und parallel zu den Temperier-Reihen angeordnet, sodass jede Probenträgeraufnahme zwischen zwei Temperier-Elementen zweier benachbarter Temperier-Reihen oder zwischen einer Temperier-Reihe und einem Randelement angeordnet ist.

[0048] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Steuerung der Temperier-Elemente derart, dass die Probenträgeraufnahmen jeweils in Kontakt mit zwei Heißeiten der Temperier-Elemente oder zwei Kaltseiten der Temperier-Elementen angeordnet sind.

[0049] Durch diese spezielle Anordnung der Temperier-Elemente zwischen den Probenträgeraufnahmen wird eine linienförmige Reihe an Probenträgeraufnah-

men erhitzt, während die danebenliegende Reihe abgekühlt werden kann. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass die Wärme nur über einen minimalen Weg transportiert werden muss und beide Seiten der Peltier-Module in ihrer Wirkung genutzt werden können. Durch eine derartige Kopplung der Temperier-Elemente und der Probenträgeraufnahmen ist der Energiebedarf deutlich verringert.

[0050] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der thermische Leiter des thermischen Drei-Wege-Ventils als eine mechanische Halterung für die Probenträgeraufnahmen und Temperier-Elemente ausgeführt. Die Peltier-Module können hierzu stoffschlüssig oder über ein thermisches Interfacematerial an den thermischen Leiter angebunden sein. Bevorzugt ist der thermische Leiter aus mindestens einem Material mit einer guten thermischen Leitfähigkeit $> 3 \text{ W/m}^2\text{K}$, vorzugsweise $> 10 \text{ W/m}^2\text{K}$, insbesondere bevorzugt $> 50 \text{ W/m}^2\text{K}$ ausgebildet. Geeignete Materialien sind beispielsweise Kupfer und Kupferlegierungen, Aluminium und Aluminiumlegierungen, Messing, Graphit, Silizium sowie Keramiken z.B. auf Basis von Al_2O_3 . Aber auch Verbundwerkstoffe wie Metallkern-Leiterplatten oder Keramiken mit Kupferleiterbahnen wie Direct-bonded-Copper-Substrate sind als thermische Leiter geeignet. Bevorzugter Weise besteht der thermische Leiter aus verschiedenen elektrisch leitenden und nicht-leitenden Schichten zum Beispiel als elektrische Leiterplatte / Platine. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass das Temperier-Element aus zwei Peltier-Modulen als eine Einheit einfach ausgebildet werden kann und der Aufbau vereinfacht wird.

[0051] Der thermische Leiter kann vorzugsweise auch so gestaltet sein, dass er als Wärmetauscher-Rippe fungiert und bei Bedarf von einem Fluid umströmt wird. Der thermische Leiter kann in einer bevorzugten Ausführungsform als Bestandteil der Peltier-Module z.B. als beidseitig Kupfer-beschichtete Keramik-Platte ausgeführt sein, die die beiden Peltier-Module thermisch verbindet und elektrisch voneinander isoliert. Vorzugsweise sind mehrere Peltier-Module auf den thermischen Leiter aufgebracht.

[0052] Alternativ kann der thermische Leiter als Heatpipe ausgebildet sein. Vorzugsweise ist die Heatpipe derart ausgebildet, dass sie in die Halterung, insbesondere bevorzugt zwischen den beiden Peltier-Modulen des thermischen Drei-Wege-Ventils, integriert ist.

[0053] Die Probenträgeraufnahmen sind bevorzugt für eine möglichst hohe Dynamik der Temperaturwechsel ausgebildet. Vorteilhaft sind hier ein geringes Volumen, zum Beispiel durch eine geringe Wandstärke. Vorzugsweise ist die Probenträgeraufnahme aus einem Material mit einer geringen thermischen Masse (Produkt von Dichte und Wärmekapazität des Materials) ausgebildet.

[0054] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Vorrichtung zumindest ein Heizelement. Das Heizelement ist mittelbar oder unmittelbar in thermischer Wirkverbindung mit den Probengefäßen vorgesehen. Bevorzugt umfasst die Vorrichtung ein Heizelement und einen Temperatursensor, insbesondere

bevorzugt ist das Heizelement als Temperatursensor ausgebildet. Mittels des Heizelements kann die Vorrichtung des Heizelements bereichsweise oder vollständig auf eine Ausgangstemperatur erwärmt werden. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass bei einer Ausgangstemperatur im Bereich weit unterhalb der für die Polymerase-Kettenreaktion erforderlichen Zieltemperaturen ein schnelleres Erwärmen mittels der Temperier-Elemente erfolgen kann, da zusätzlich mit dem Heizelement zusätzliche thermische Energie direkt am Probengefäß zugeführt und bis zur Zieltemperatur erwärmt werden kann.

[0055] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Heizelement das Probengefäß vollumfänglich umschließend ausgebildet, insbesondere bevorzugt ist die Probenträgeraufnahme als Heizelement ausgebildet. Dadurch wird ein direkter thermischer Kontakt gewährleistet.

[0056] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die einer Probe zugeführte bzw. abgeführte Wärme in jedem Temperaturzyklus mittels Messung der zeitlichen Temperaturänderung mit dem Temperatursensor und Messung der Heizleistung des Heizelements und/oder des Temperier-Elements bestimmt. Durch diese in-situ-Wärmemengemessung wird die Wärmeaufnahme der einzelnen Probengefäße aus der ein- bzw. ausgebrachten thermischen Energie und dem zeitlichen Verlauf des Erwärmens bzw. des Abkühlens während jedes Zyklus bestimmt. Bei einer Veränderung der zuzuführenden thermischen Energie, bzw. veränderter Zeitkonstanten des Erwärmens oder des Abkühlens kann auf eine Veränderung der Probenzusammensetzung und somit des zeitlichen Verlaufs der chemischen Reaktion und damit des Reaktionszustand geschlossen werden. Hierfür kann es hilfreich sein, wenn ein zusätzlicher Temperaturfühler in Form eines Thermoelements an den Probengefäßen integriert wird. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass sowohl der Erwärmals auch der Abkühlvorgang der einzelnen Probengefäße sehr genau kontrolliert werden kann. Somit ist eine in-situ-Überwachung der Probe möglich.

[0057] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zeitgleich mit den Verfahrensschritten eine in-situ-Analyse, bevorzugt eine optische Analyse der Probe durchgeführt. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass die Reaktion im Reaktionsgefäß überwacht sowie bei der Polymerase-Kettenreaktion der Gehalt an DNA in der Probe in-situ bestimmt werden kann und eine üblicherweise nachgelagerte, zeitaufwändige Agarose-Gelelektrophorese entfallen kann.

[0058] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt das Erwärmen der Proben mit einer Heizgeschwindigkeit von mehr als 10 Kelvin/Sekunde, bevorzugt mehr als 15 Kelvin/Sekunde. Das Abkühlen der Proben erfolgt vorzugsweise mit einer Kühlgeschwindigkeit von mehr als -5 Kelvin/Sekunde, bevorzugt mehr als -10 Kelvin/Sekunde.

[0059] Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ebenfalls gelöst durch ein Herstellungsverfahren gemäß Anspruch

16 zur Herstellung einer Vorrichtung zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion gemäß einer der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Ausführungsformen.

[0060] Die Erfindung ist insbesondere geeignet für chemische, biochemische und biologische Reaktoren und Laborreaktoren für die chemische Synthese oder für die Durchführung biotechnologischer Prozesse vor allem im Batch bzw. Fed-Batch-Betrieb aber auch der Parallelsynthese in der kombinatorischen Chemie oder der Arzneimittelforschung.

[0061] Fed-Batch-Verfahren (engl. fed "gefüttert" und batch "Stapel", auch Zulaufverfahren genannt) sind Synthese- bzw. Produktionsprozesse, bei welchem der Reaktor mit einem geringen Anfangsvolumen gestartet wird. Sobald die wesentliche Edukt-Substanz verbraucht ist oder wachstumslimitierende Konzentrationen von Abfallstoffen erreicht werden, wird entweder frische Edukt-Substanz oder eine speziell formulierte Lösung periodisch oder kontinuierlich zugegeben bis das maximale Arbeitsvolumen erreicht wird. Mit einem Fed-Batch-Betrieb lassen sich Syntheserate bzw. die Ausbeute erhöhen sowie die Produktkonzentrationen steigern

[0062] Weitere bevorzugte Merkmale und Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen und den Figuren erläutert.

[0063] Dabei zeigt:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines ersten Ausführungsbeispiels der Erfindung mit zwei Probenträgeraufnahmen;

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit schematisch dargestelltem Wärmefluss;

Fig. 3 eine schematische Darstellung eines zweiten Ausführungsbeispiels mit einer Mehrzahl von Probenträgeraufnahmen in der Draufsicht;

Fig. 4 eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform der Erfindung;

Fig. 5 in den Teilabbildungen a bis d vier weitere Ausführungsformen der Erfindung;

Fig. 6 eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Teilabbildungen a und b;

Fig. 7 eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung;

Fig. 8 eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung;

Fig. 9 eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung mit einer Mehrzahl von Probenträgeraufnahmen in der Draufsicht;

Fig. 10 eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung mit einem langgestreckten thermischen Drei-Wege-Ventil.

[0064] In den Figuren bezeichnen gleiche Bezugszeichen gleiche oder gleich wirkende Elemente. Alle Maßangaben sind exemplarisch zu verstehen und stellen keine über die Ansprüche hinausgehende Beschränkung dar.

[0065] Figur 1 zeigt ein erstes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 1 zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion. Die Vorrichtung umfasst vorliegend zwei Probenträgeraufnahmen 6a, 6b zur Aufnahme von Probengefäßen (nicht dargestellt). Weiter ist die Vorrichtung mit einem thermischen Drei-Wege-Ventil als Temperier-Elementen 7 und zwei Randelementen 5a, 5b ausgebildet.

[0066] Das thermische Drei-Wege-Ventil leitet Wärme zwischen drei thermischen Schnittstellen. Dabei kann jeder Schnittstelle Wärme sowohl zu- als auch abgeführt werden.

[0067] Das thermische Drei-Wege-Ventil als Temperier-Element 7 umfasst zwei Peltier-Module 4a, 4b und einen dazwischenliegenden thermischen Leiter 8 als mechanische Halterung. Der thermische Leiter kann je nach Betriebsmodus der Peltier-Module 4a, 4b Wärme an die Umgebung abführen oder von der Umgebung aufnehmen oder zur Wärmeleitung zwischen den zwei Peltier-Modulen 4a, 4b dienen. Die thermischen Schnittstellen sind jeweils eine Schnittstelle zu den in thermischem Kontakt stehenden benachbarten Probenträgeraufnahmen (erste und zweite thermische Schnittstelle) und eine dritte thermische Schnittstelle über den thermischen Leiter zu der Umgebung.

[0068] Die Probenträgeraufnahmen 6a, 6b, die zwei Randelementen 5a, 5b und das Temperier-Elemente 7 sind in einer Halterung angeordnet. Vorliegend umfasst die Halterung den thermischen Leiter 8 und eine Basisplatte 9.

[0069] Vorliegend sind die zwei Peltier-Module 4a, 4b bei dem Temperier-Element 7b derart auf den thermischen Leiter 8 der Halterung aufgebracht, dass die Peltier-Module 4a, 4b und der dazwischenliegende thermischen Leiter 8 ein thermisches Drei-Wege-Ventil bilden können.

[0070] Die Randelemente 5a, 5b umfassen jeweils ein Peltier-Modul 15a, 15b in thermischem Kontakt mit einer Probenträgeraufnahme. Hierdurch steht jede Probenträgeraufnahme in thermischem Kontakt mit zwei Peltier-Modulen 4a, 4b, 15a, 15b und kann dadurch einfacher und homogener temperiert werden.

[0071] Auch die Randelemente 5a, 5b mit den Peltier-

Modulen 15a, 15b sind vorliegend als thermische Drei-Wege-Ventile in der gestreckten Form, wie zu Figur 10 beschrieben ausgebildet.

[0072] Figur 2 zeigt den Wärmefluss in dem schematischen Ausführungsbeispiel gemäß Figur 1.

[0073] In dem dargestellten Ausführungsbeispiel wird die linke Probenträgeraufnahme 6a abgekühlt und die rechte Probenträgeraufnahme 6b geheizt. Das Temperier-Element 7 wirkt als thermische Diode, die mit der Kaltseite in Kontakt mit der Probenträgeraufnahme 6a ist und mit der Heißseite in Kontakt mit der Probenträgeraufnahme 6b. Das Temperier-Element 7 führt somit Wärme weg von der Probenträgeraufnahme 6a hin zu der Probenträgeraufnahme 6b. Der Wärmefluss erfolgt somit von der Probenträgeraufnahme 6a zu der Probenträgeraufnahme 6b.

[0074] Das Randelement 5a ist in Kontakt mit der Probenträgeraufnahmen 6a angeordnet. Das Randelement 5a ist mit der Kaltseite an der Probenträgeraufnahme 6b angeordnet und führt somit Wärme von der Probenträgeraufnahme 6b weg.

[0075] Das Randelement 5b ist in Kontakt mit der Probenträgeraufnahmen 6b angeordnet. Das Randelement 5b ist mit der Heißseite an der Probenträgeraufnahme 6b angeordnet und transportiert somit Wärme zu der Probenträgeraufnahme 6b hin.

[0076] Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform in der Draufsicht.

[0077] Vorliegend ist die Vorrichtung mit einer Mehrzahl Temperier-Elemente 7 in Form von sieben Temperier-Reihen, beispielhaft gekennzeichnet als 7a, 7b, 7c ausgebildet. Die Temperier-Elemente einer Temperier-Reihe sind elektrisch in Reihe geschaltet und gemeinsam ansteuerbar. Die Temperier-Reihen 7a, 7b, 7c sind voneinander unabhängig einzeln ansteuerbar.

[0078] Die Temperier-Reihen, beispielhaft gekennzeichnet als 7a, 7b, 7c, sind vorliegend linienförmig ausgebildet und parallel zueinander angeordnet. Vorliegend sind sieben Temperier-Reihen, beispielhaft gekennzeichnet als 7a, 7b, 7c, und zwei Randelemente 5a, 5c vorgesehen.

[0079] Zwischen den linienförmigen, parallel verlaufenden Temperier-Reihen 7a, 7b, 7c sind die Probenträgeraufnahmen, beispielhaft gekennzeichnet als 6a, 6b, 6c, vorgesehen. Die Probenträgeraufnahmen 6a, 6b, 6c sind ebenfalls linienförmig, parallel verlaufend angeordnet und bilden vorliegend eine 12×8 Matrix.

[0080] Die Randelemente 5a, 5c umfassen vorliegend jeweils ein Peltier-Modul und stehen mit den äußeren Probenträgeraufnahmen der Matrix in thermischem Kontakt steht. Die Randelemente 5a, 5c schließen die Vorrichtung somit thermisch nach außen ab.

[0081] Jede Temperier-Reihe 7a, 7b, 7c steht somit mit mehreren Probenträgeraufnahmen 6a, 6b, 6c, vorliegend mit jeweils 24 Probenträgeraufnahmen 6a, 6b, 6c, in Kontakt. Dabei ist jede Probenträgeraufnahme 6a, 6b, 6c in thermischem Kontakt mit zumindest zwei benachbarten Temperier-Reihen 7a, 7b, 7c angeordnet.

Zeilenweise ist jede Temperier-Reihe 7a, 7b, 7c somit in Kontakt mit zwei Probenträgeraufnahmen 6a, 6b. Spaltenweise ist jede Temperier-Reihe, beispielhaft gekennzeichnet als 7.1, somit in Kontakt mit 12 Probenträgeraufnahmen, beispielhaft gekennzeichnet als 6.1, 6.2, 6.3. Die Temperier-Elemente der Temperier-Reihen 7a, 7b, 7c wirken zwischen zwei zeilenweise benachbarten Probenträgeraufnahmen 6a, 6b als thermische Diode. Die beiden Probenträgeraufnahmen 6a, 6b sind jeweils an den beiden entgegengesetzt wirkenden Enden dieser thermischen Diode angeordnet.

[0082] Figur 4 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel analog zu Figur 1 mit einem zusätzlichen Heizelement 10. Das Heizelement 10 ist vorliegend unmittelbar in thermischer Wirkverbindung mit der Probenträgeraufnahme 6 angeordnet, indem es die Probenträgeraufnahme 6 an der Außenseite umhüllt.

[0083] Mittels des Heizelements kann die Vorrichtung vorgewärmt werden, indem die Vorrichtung bereichsweise oder vollständig auf eine Ausgangstemperatur erwärmt wird. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass bei einer Ausgangstemperatur im Bereich knapp unterhalb der für die Polymerase-Kettenreaktion erforderlichen Zieltemperaturen ein schnelleres Erwärmen mittels der Temperier-Elemente erfolgen kann, da lediglich die Differenz bis zur Zieltemperatur erwärmt werden muss.

[0084] In Figur 5 sind in den Teilabbildungen a bis d Varianten gezeigt, wie das Heizelement 10 ausgebildet und angeordnet sein kann.

[0085] In Figur 5a ist eine rechteckige Probenträgeraufnahme 6 gezeigt, die ebene Außenflächen hat. Das Heizelement 10 ist flächig anliegenden an diesen ebenen Außenflächen ausgebildet. In Figur 5b ist eine Ausführungsform gezeigt, bei der die Probenträgeraufnahme 6 als Heizelement 10 ausgebildet ist. In Figur 5c ist das Heizelement 10 jeweils an beiden Seiten zwischen Temperier-Element 7 und Probenträgeraufnahme 6 vorgesehen. In Figur 5d ist das Heizelement 10 in den Bereichen vorgesehen, in denen die Probenträgeraufnahme 6 nicht mit dem Temperier-Element 7 in Kontakt steht.

[0086] Figur 6 zeigt eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Teilabbildungen a und b.

[0087] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion wird mit einer Vorrichtung mit zumindest zwei Probenträgeraufnahmen 6a, 6b zur Aufnahme von Probengefäßen und zumindest einem Temperier-Element 7 durchgeführt. Weiter sind zwei Randelemente 5a, 5b vorgesehen. Die Vorrichtung ist wie zu Figur 4 beschrieben ausgebildet.

[0088] Mittels der Basisplatte 9 wird die Vorrichtung auf eine Ausgangstemperatur, vorliegend im Bereich von 35 - 50° Celsius vorgewärmt bzw. temperiert. Die Ausgangstemperatur ermöglicht ein schnelleres Erwärmen auf die verschiedenen Zieltemperaturen im Verfahren. Die Temperatur muss jedoch niedrig genug sein, dass ein Abkühlen durch Abführen von Wärme weiterhin möglich ist.

[0089] In beiden Probenträgeraufnahmen 6a, 6b werden Probengefäße mit den zu untersuchenden Proben eingesetzt. Zur Vervielfältigung der DNA werden die beiden Proben zyklisch erwärmt und abgekühlt mit folgenden Verfahrensschritten:

A Erwärmen der ersten Probenträgeraufnahme 6a;

B Abkühlen der ersten Probenträgeraufnahme 6a und gleichzeitig

C Erwärmen der zweiten Probenträgeraufnahme 6b,

[0090] indem das Temperier-Element 7 als thermische Diode wirkt und die erste und die zweite Probenträgeraufnahme 6a, 6b an den thermisch entgegengesetzt wirkenden Enden der thermischen Diode angeordnet sind.

[0091] In Teilabbildung 6a ist der Zustand dargestellt, dass die linke Probenträgeraufnahme 6a erwärmt wird und die rechte Probenträgeraufnahme 6b abgekühlt wird. Der Wärmefluss, dargestellt durch die Pfeile, des als thermische Diode wirkenden Temperier-Elements 7 erfolgt von der rechten Probenträgeraufnahme 6b hin zur linken Probenträgeraufnahme 6a.

[0092] In Teilabbildung 6b ist der Zustand dargestellt, dass die linke Probenträgeraufnahme 6a abgekühlt wird und die rechte Probenträgeraufnahme 6b erwärmt wird. Der Wärmefluss, dargestellt durch die Pfeile, des als thermische Diode wirkenden Temperier-Elements 7 erfolgt von der linken Probenträgeraufnahme 6a hin zur rechten Probenträgeraufnahme 6b.

[0093] Die Verfahrensschritte B und C werden zyklisch wiederholt. Dabei werden das Temperier-Element 7 und die Randelemente 5a, 5b so angesteuert, dass die Proben in den Probengefäßen den folgenden Temperaturzyklus wiederholt durchlaufen:

1. Denaturierungsphase bei 94 - 100 °C,
2. Primärhybridisierungsphase bei 55 - 65 °C,
3. Elongations- oder Amplifikationsphase bei 60 - 72 °C.

[0094] Figur 7 zeigt eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung.

[0095] Die Vorrichtung umfasst vorliegend zwei Probenträgeraufnahmen 6a, 6b zur Aufnahme von Probengefäßen (nicht dargestellt). Weiter ist die Vorrichtung mit einem Temperier-Element 7 und zwei Randelementen 5a, 5b ausgebildet. Die Probenträgeraufnahmen 6a, 6b, die zwei Randelemente 5a, 5b und das Temperier-Element 7 sind in einer Halterung angeordnet. Vorliegend umfasst die Halterung einen thermischen Leiter 8 und eine Basisplatte 9.

[0096] Bei dem Temperier-Element 7b sind die zwei Peltier-Module 4a, 4b stoffschlüssig oder mittels thermischem Interface auf den thermischen Leiter 8 der Halterung aufgebracht, sodass die Peltier-Module 4a, 4b und der dazwischenliegende thermischen Leiter 8 ein ther-

misches Drei-Wege-Ventil bilden. Die Peltier-Module 4a, 4b umfassen vorliegend jeweils drei Elemente aus zwei thermoelektrischen Materialien, beispielsweise $(Bi, Sb)_2(Te, Se)_3$, die abwechselnd n- und p-leitend ausgebildet sind. Die drei Elemente aus den beiden thermoelektrischen Materialien sind über elektrische Leiter miteinander mäanderförmig elektrisch in Reihe verbunden und parallel zum Wärmefluss angeordnet.

[0097] Der thermische Leiter 8 ist vorliegend aus einer elektrisch nicht leitenden Keramik z.B. Al_2O_3 oder AlN mit einer thermischen Leitfähigkeit von $> 20 W/m^*K$ bzw. $> 150 W/m^*K$ im Temperaturbereich von 273K - 373 K ausgebildet.

[0098] Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass das Temperier-Element 7 aus zwei Peltier-Modulen ohne ein Substrat direkt auf dem thermischen Leiter 8 der Halterung einfach ausgebildet werden kann und keine weiteren Elemente, wie beispielsweise eine zusätzliche elektrische Isolierung, mit der entsprechenden thermischen Masse sowie den zusätzlichen thermischen Grenzflächen aufweist, die den Wärmetransport stören würden.

[0099] Die Randelemente 5a, 5b umfassen jeweils ein Peltier-Modul 15a, 15b, wobei die Peltier-Module ebenfalls ohne zusätzliche elektrische Isolierung 8.1, 8.2 der Halterung aufgebracht sind.

[0100] Figur 8 zeigt eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels analog zu Figur 1 mit einem zusätzlichen Temperatursensor 10, der vorliegend auch als Heizelement wirkt. Der Temperatursensor 10 ist vorliegend unmittelbar in thermischer Wirkverbindung mit der Probenrägeraufnahme 6 angeordnet, indem es die Probenrägeraufnahme 6 an der Außenseite umhüllt.

[0101] Figur 9 zeigt eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung in der Draufsicht.

[0102] Vorliegend ist die Vorrichtung mit einer Mehrzahl Temperier-Elemente, beispielhaft gekennzeichnet als 7a, 7b, 7c ausgebildet. Die Temperier-Elemente 7a, 7b, 7c sind elektrisch einzeln ansteuerbar.

[0103] Die Temperier-Elemente 7a, 7b, 7c sind reihen-/ linienförmig, parallel verlaufend angeordnet und bilden vorliegend eine 12×7 Matrix.

[0104] Zwischen den matrixförmig angeordneten Temperier-Elementen 7a, 7b, 7c sind die Probenrägeraufnahmen, beispielhaft gekennzeichnet als 6a, 6b, 6c, vorgesehen. Die Probenrägeraufnahmen 6a, 6b, 6c sind ebenfalls linienförmig, parallel verlaufend angeordnet und bilden vorliegend eine 12×8 Matrix.

[0105] An zwei Außenrändern sind Randelemente 5a, 5c vorgesehen. Die Randelemente 5a, 5c umfassen vorliegend jeweils ein Peltier-Modul und stehen mit den äußeren Probenrägeraufnahmen der Matrix in thermischem Kontakt. Die Randelemente 5a, 5c schließen die Vorrichtung somit thermisch nach außen ab.

[0106] Jedes Temperier-Element 7a, 7b, 7c steht mit zwei Probenrägeraufnahmen 6a, 6b, 6c in thermischem Kontakt. Das Temperier-Element 7a, 7b, 7c stellt eine

thermische Diode dar. Die beiden Probenrägeraufnahmen 6a, 6b sind jeweils an den beiden Enden der Temperier-Elemente dieses thermischen Drei-Wege-Ventils angeordnet.

[0107] Figur 10 zeigt eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels der Erfindung mit einem langgestreckten thermischen Drei-Wege-Ventil als Temperier-Element 7. Das thermische Drei-Wege-Ventil umfasst zwei Peltier-Module 15a.1, 15a.2, 15b.1, 15b.2 und einen thermischen Leiter. Die beiden Peltier-Module 15a.1, 15a.2, 15b.1, 15b.2 sind auf derselben Seite des thermischen Leiters als mechanische Halterung aufgebracht.

[0108] In der gezeigten Form umfasst die Vorrichtung zwei Probenrägeraufnahmen 6a, 6b, ein Temperier-Element 7 in Form von zwei Randelementen 5a, 5b. Die zwei Randelemente sind miteinander über den thermischen Leiter 8 verbunden und bilden ein thermisches Drei-Wege-Ventil.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zur Durchführung einer chemischen, biologischen und/oder biochemischen Reaktion durch Temperierung mit

zumindest zwei nebeneinanderliegenden Probenrägeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) zur Aufnahme von chemischen, biologischen und/oder biochemischen Proben und/oder von Probengefäßen mit chemischen, biologischen und/oder biochemischen Proben und zumindest einem thermischen Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Element, welches thermische Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) zumindest zwei Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) umfasst und in thermischem Kontakt mit den zumindest zwei Probenrägeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) angeordnet ist, sodass die beiden Probenrägeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) an unterschiedlichen thermischen Schnittstellen des thermischen Drei-Wege-Ventils (7a, 7b, 7c, 7.1) angeordnet sind.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** das thermische Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) zumindest zwei Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) umfasst, insbesondere dass die zwei Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) thermisch in Reihe geschaltet sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Vorrichtung eine Mehrzahl thermische Drei-Wege-Ventile (7a, 7b, 7c, 7.1), welche elektrisch in Reihe geschaltet sind, bevorzugt dass die

- thermischen Drei-Wege-Ventile (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Elemente benachbart nebeneinander angeordnet sind und einzeln steuerbar sind.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung eine Mehrzahl thermische Drei-Wege-Ventile (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Elemente umfasst, welche elektrisch in Reihe geschaltet sind, bevorzugt dass die thermischen Drei-Wege-Ventile (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Elemente benachbart nebeneinander angeordnet sind und gemeinsam steuerbar sind.
5. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung eine Mehrzahl Temperier-Elemente (7a, 7b, 7c, 7.1) in Form zumindest zweier Temperier-Reihen (7a, 7b, 7c, 7.1) umfasst, wobei die Temperier-Elemente (7a, 7b, 7c, 7.1) einer Temperier-Reihe (7a, 7b, 7c, 7.1) elektrisch einzeln ansteuerbar sind oder elektrisch in Reihe geschaltet und gemeinsam ansteuerbar sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass die zumindest zwei Temperier-Reihen (7a, 7b, 7c, 7.1) in thermischem Kontakt mit einer Vielzahl an Probenenträgeraufnahmen angeordnet, insbesondere bevorzugt, dass mehrere linienförmige, parallel angeordnete Temperier-Reihen (7a, 7b, 7c, 7.1) vorgesehen sind, die jeweils in Kontakt mit einer Vielzahl an Probenenträgeraufnahmen angeordnet sind, wobei jede Probenenträgeraufnahme in thermischem Kontakt mit zumindest einem benachbarten Temperier-Element (7a, 7b, 7c, 7.1) einer Temperier-Reihe (7a, 7b, 7c, 7.1) angeordnet ist.
7. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung zumindest ein Randelement aufweist, welches zumindest ein Peltier-Modul (4a, 4b, 15a, 15b) umfasst und mit zumindest einer Probenenträgeraufnahme (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) in thermischem Kontakt steht.
8. Vorrichtung nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Probenenträgeraufnahmen linienförmig und parallel zu den Temperier-Reihen (7a, 7b, 7c, 7.1) angeordnet sind, sodass jede Probenenträgeraufnahme (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) zwischen zwei Temperier-Elementen (7a, 7b, 7c, 7.1) zweier benachbarter Temperier-Reihen (7a, 7b, 7c, 7.1) oder zwischen einer Temperier-Reihe (7a, 7b, 7c, 7.1) und einem Randelement angeordnet ist.
9. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass als thermische Leiter (8) eine Halterung für die Probenenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) und Temperier-Elemente (7a, 7b, 7c, 7.1) vorgesehen ist, bevorzugt dass der thermische Leiter (8) aus mindestens einem Material mit einer thermischen Leitfähigkeit größer als $3 \text{ W/m}^2\text{K}$, vorzugsweise größer als $10 \text{ W/m}^2\text{K}$, insbesondere bevorzugt größer als $50 \text{ W/m}^2\text{K}$ ausgebildet ist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Temperier-Elemente (7a, 7b, 7c, 7.1) derart ausgestaltet sind, dass die Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) auf den thermischen Leiter stoffschlüssig über ein thermisches Interface-Material aufgebracht sind oder der thermische Leiter Bestandteil eines oder beider Peltier-Module ist und der thermische Leiter als mechanische Halterung des thermischen Drei-Wege-Ventils und der angrenzenden Probenenträgeraufnahmen dient.
11. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung zumindest ein Heizelement und/oder Temperatursensor (10) umfasst, welches mittelbar oder unmittelbar in thermischer Wirkverbindung mit den Probengefäßen steht, bevorzugt dass die Vorrichtung ein Heizelement und einen Temperatursensor (10) umfasst, insbesondere bevorzugt, dass der Temperatursensor (10) als Heizelement ausgebildet ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Heizelement und/oder der Temperatursensor (10) in direktem thermischem Kontakt mit dem Probengefäß steht, bevorzugt dass das Heizelement und/oder der Temperatursensor (10) das Probengefäß vollumfänglich umschließt, insbesondere bevorzugt, dass die Probenenträgeraufnahme (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) als Heizelement und/oder Temperatursensor (10) ausgebildet ist.
13. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass Mittel für eine in-situ-Analyse der chemischen, biologischen und/oder biochemischen Proben, bevorzugt für eine optische Analyse an den Probenenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) vorgesehen sind.
14. Verfahren zur Durchführung einer chemischen, biologischen und/oder biochemischen Reaktion durch

Temperierung mit einer Vorrichtung mit zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) zur Aufnahme von Proben und/oder Probengefäßen und zumindest einem thermischen Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) als Temperier-Element, welches thermische Drei-Wege-Ventil (7a, 7b, 7c, 7.1) zumindest zwei Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) umfasst und in thermischem Kontakt mit den zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) angeordnet ist, sodass die beiden Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3) an unterschiedlichen thermischen Schnittstellen des thermischen Drei-Wege-Ventils (7a, 7b, 7c, 7.1) angeordnet sind"

mit folgenden Verfahrensschritten:

A Erwärmen einer ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

B Abkühlen einer ersten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

C Erwärmen einer zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3),

D Abkühlen einer zweiten Probenträgeraufnahme der zumindest zwei Probenträgeraufnahmen (6a, 6b, 6c, 6.1, 6.2, 6.3)

und die Verfahrensschritte A und B sowie C und D zyklisch wiederholt werden,

dadurch gekennzeichnet,

dass überschüssige Wärme über eine dritte thermische Schnittstelle des thermischen Drei-Wege-Ventils abgeführt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Vorrichtung mittels eines Heizelements (10) zumindest bereichsweise auf eine Ausgangstemperatur erwärmt wird.

16. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 14 oder 15,

dadurch gekennzeichnet,

dass mittels des Heizelements und/oder eines Temperatursensors (10) und/oder des Temperier-Elements (7a, 7b, 7c, 7.1), bevorzugt durch eine in-situ-Wärmemengen-Messung, die zeitliche Wärmeaufnahme und oder Wärmemenge der einzelnen Probengefäße in jedem Zyklus bestimmt wird und aus dem zeitlichen Verlauf zum Beispiel über mehrere Zyklen Rückschlüsse auf den Reaktionsprozess geschlossen werden.

17. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 14 bis 16,

dadurch gekennzeichnet,

dass zeitgleich mit zumindest einem der Verfahrensschritte A bis D eine in-situ-Analyse, bevorzugt eine optische Analyse der Proben durchgeführt wird.

18. Herstellungsverfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Peltier-Module (4a, 4b, 15a, 15b) der thermischen Drei-Wege-Ventile (7a, 7b, 7c, 7.1) mittelbar oder unmittelbar auf den thermischen Leiter (8) als Substrat der Peltier-Module (4a, 4b) ausgebildet werden und der thermische Leiter aus einem aus einem Verbundwerkstoff aus zumindest einem elektrisch leitenden und einem elektrisch isolierenden Material ausgebildet wird.

19. Verwendung einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 1-13 zur Durchführung von Batch-Prozessen oder FED-Batch Prozessen und/oder zur Durchführung von Parallelsynthesen und/oder zur Durchführung von Mischprozessen von Stoffgemischen in Mischgeräten insbesondere Labor-Mischgeräten

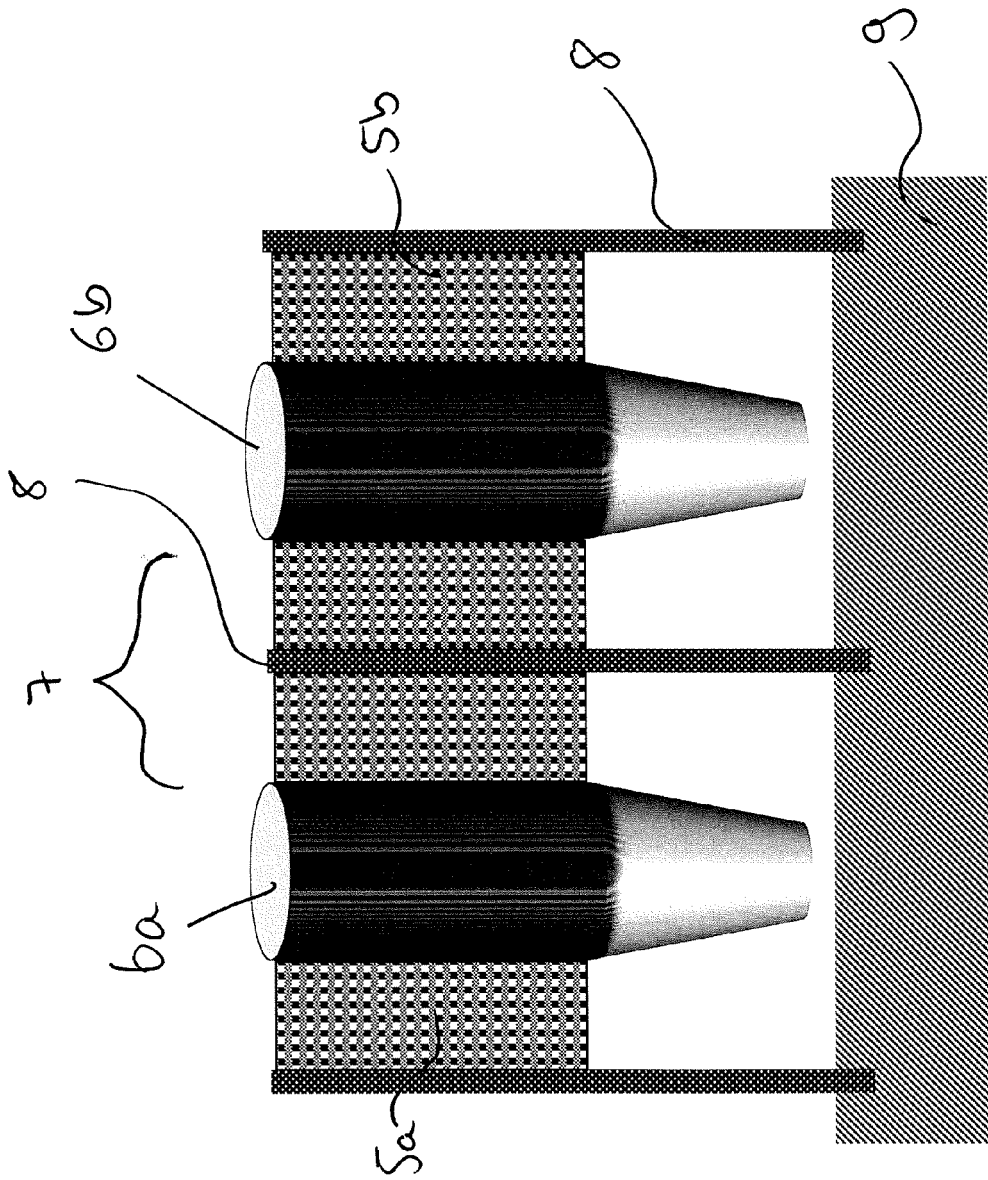


Figure 1

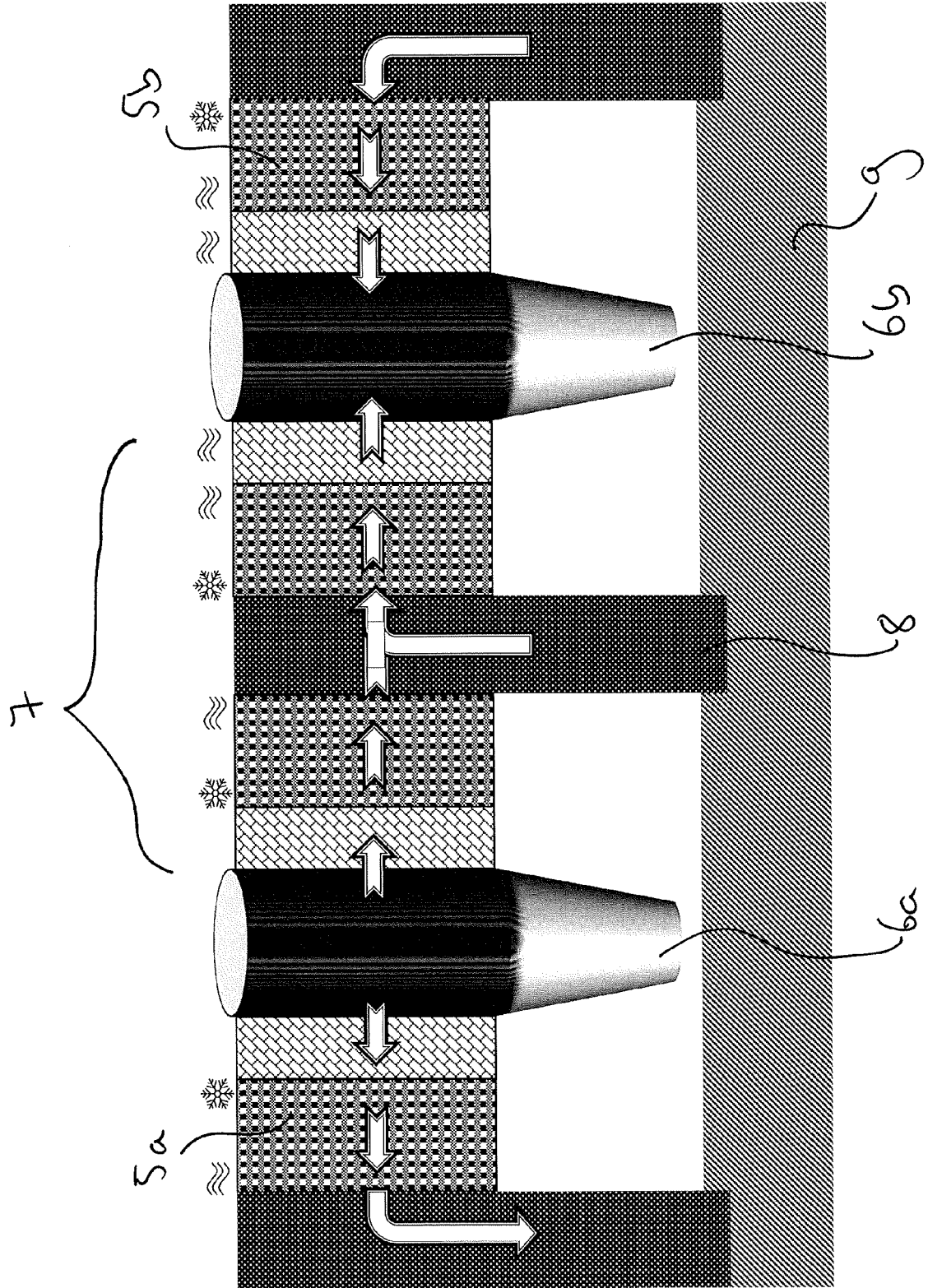
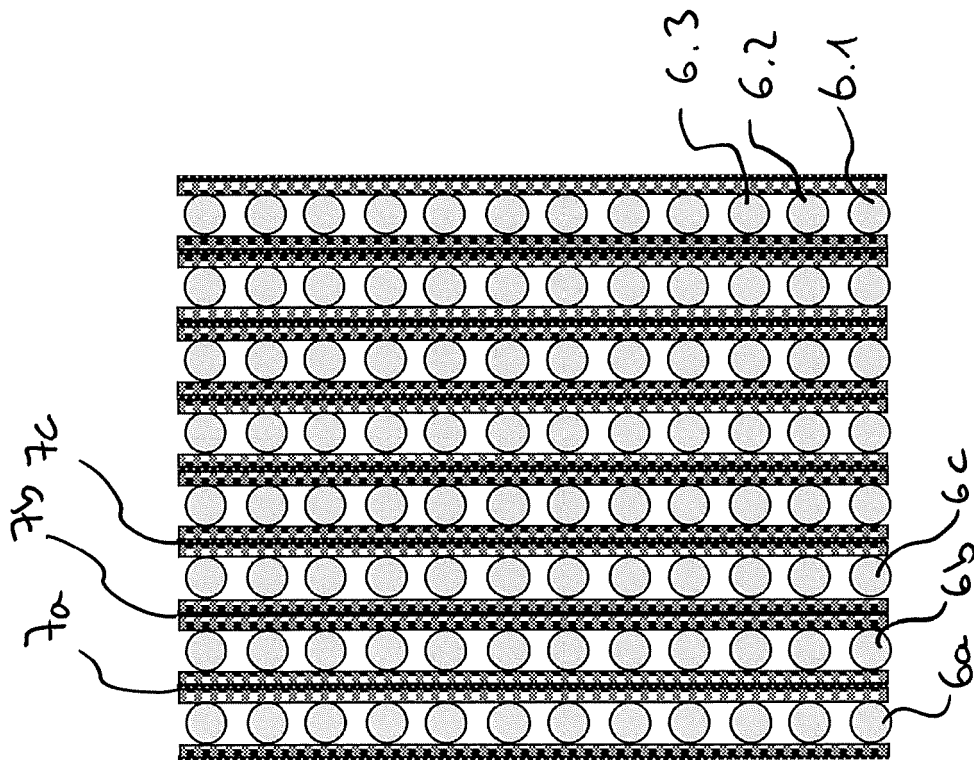
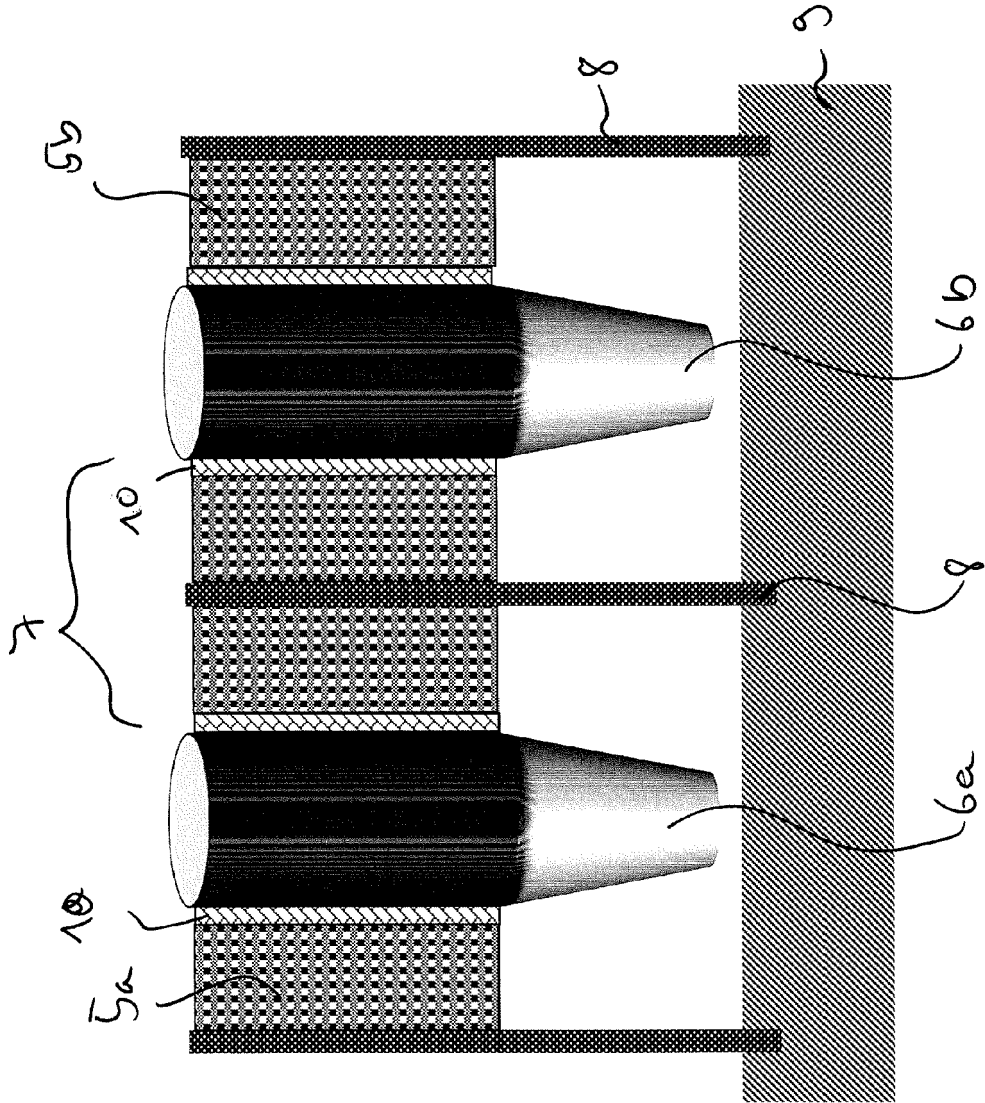


Figure 2



Figur 3

Figure 4



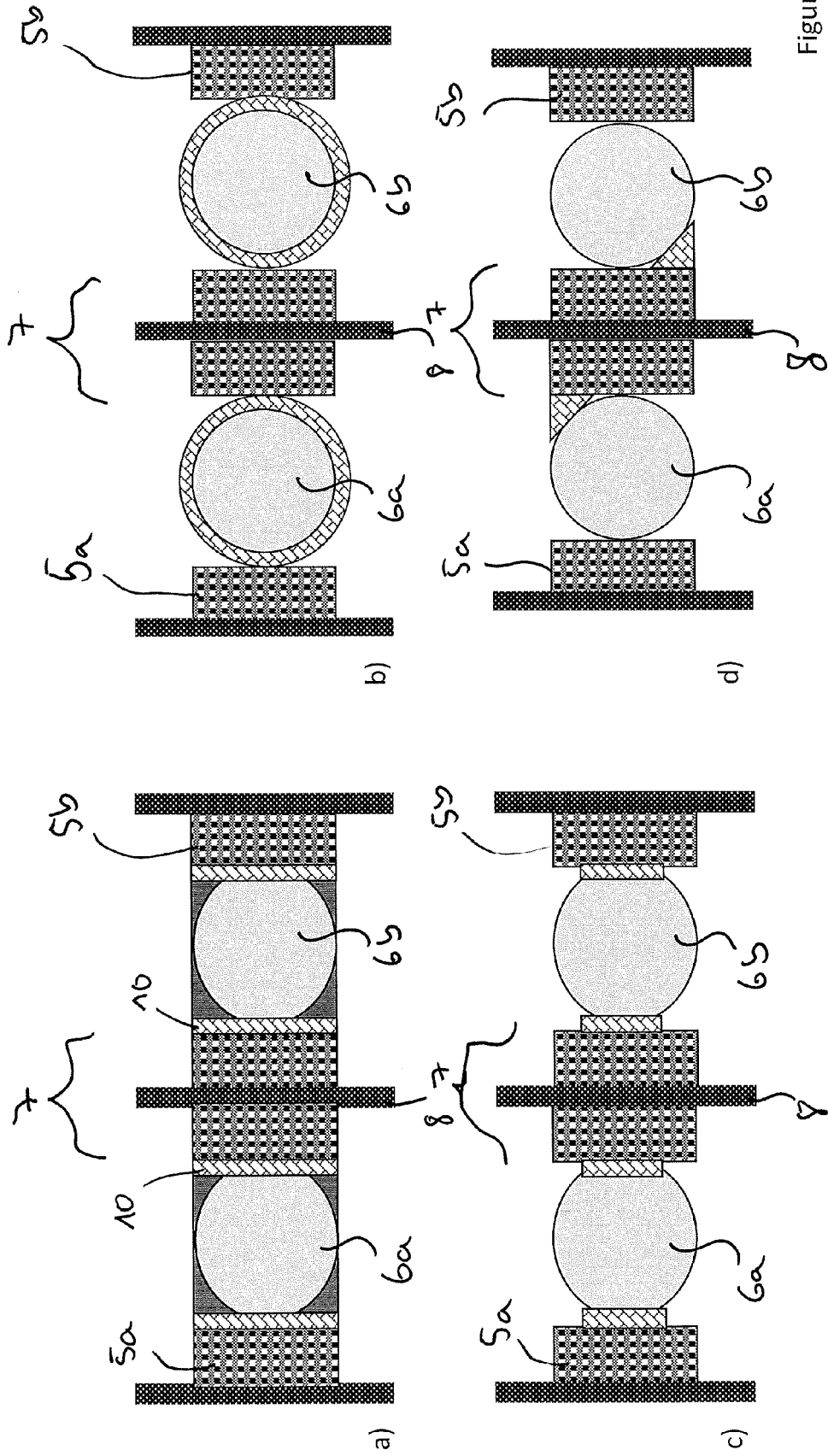


Figure 5

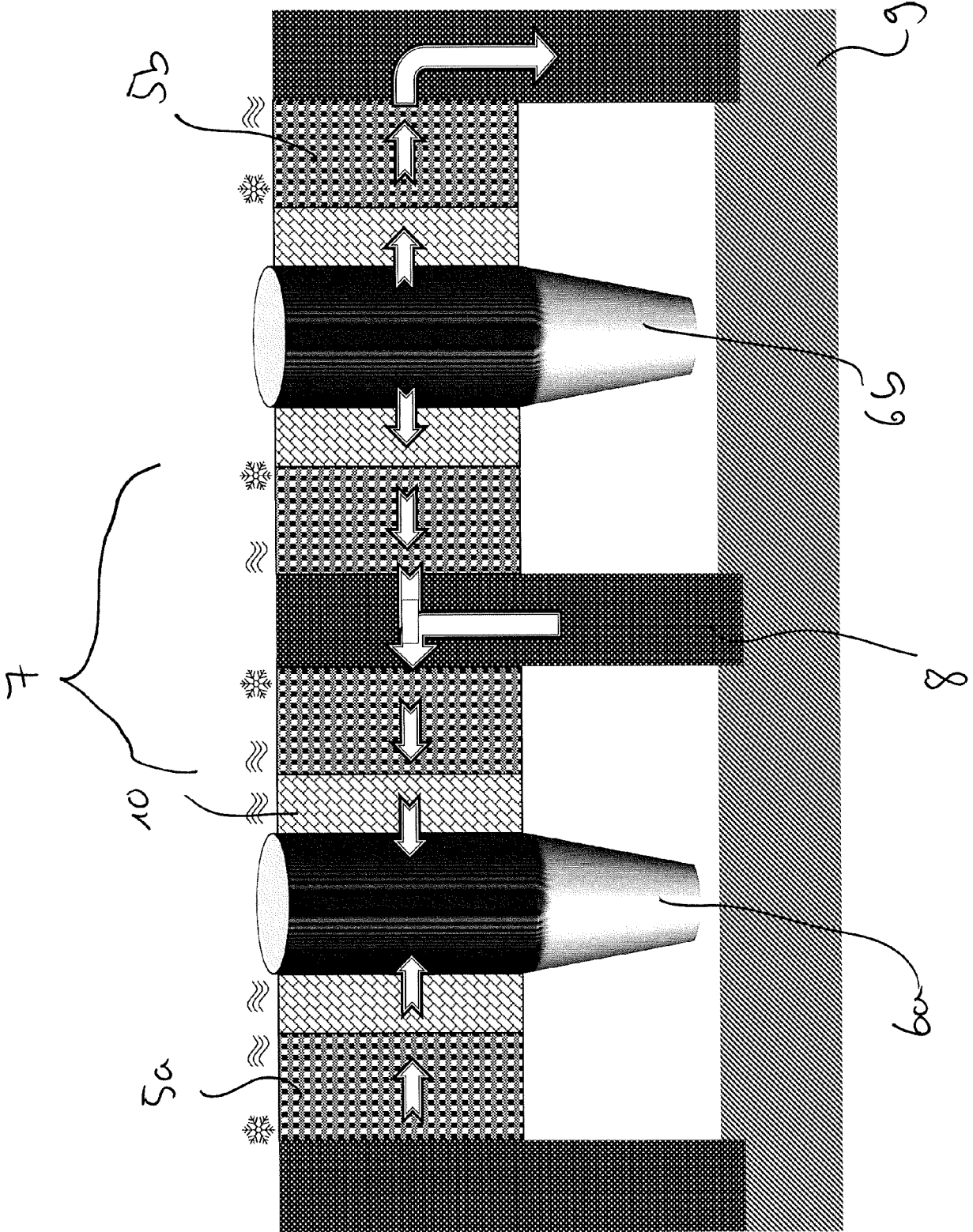
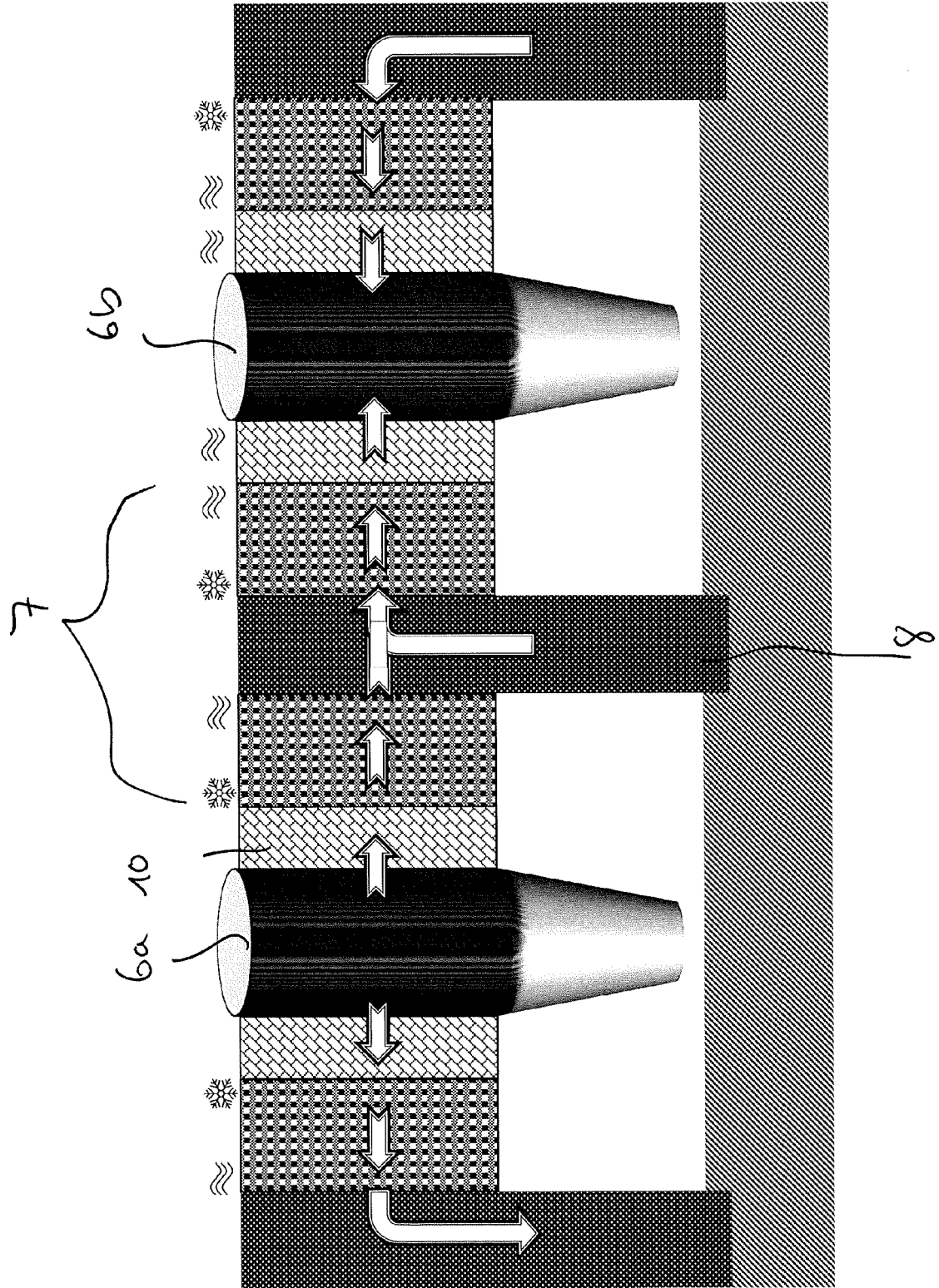


Figure 6a



Figur 6b

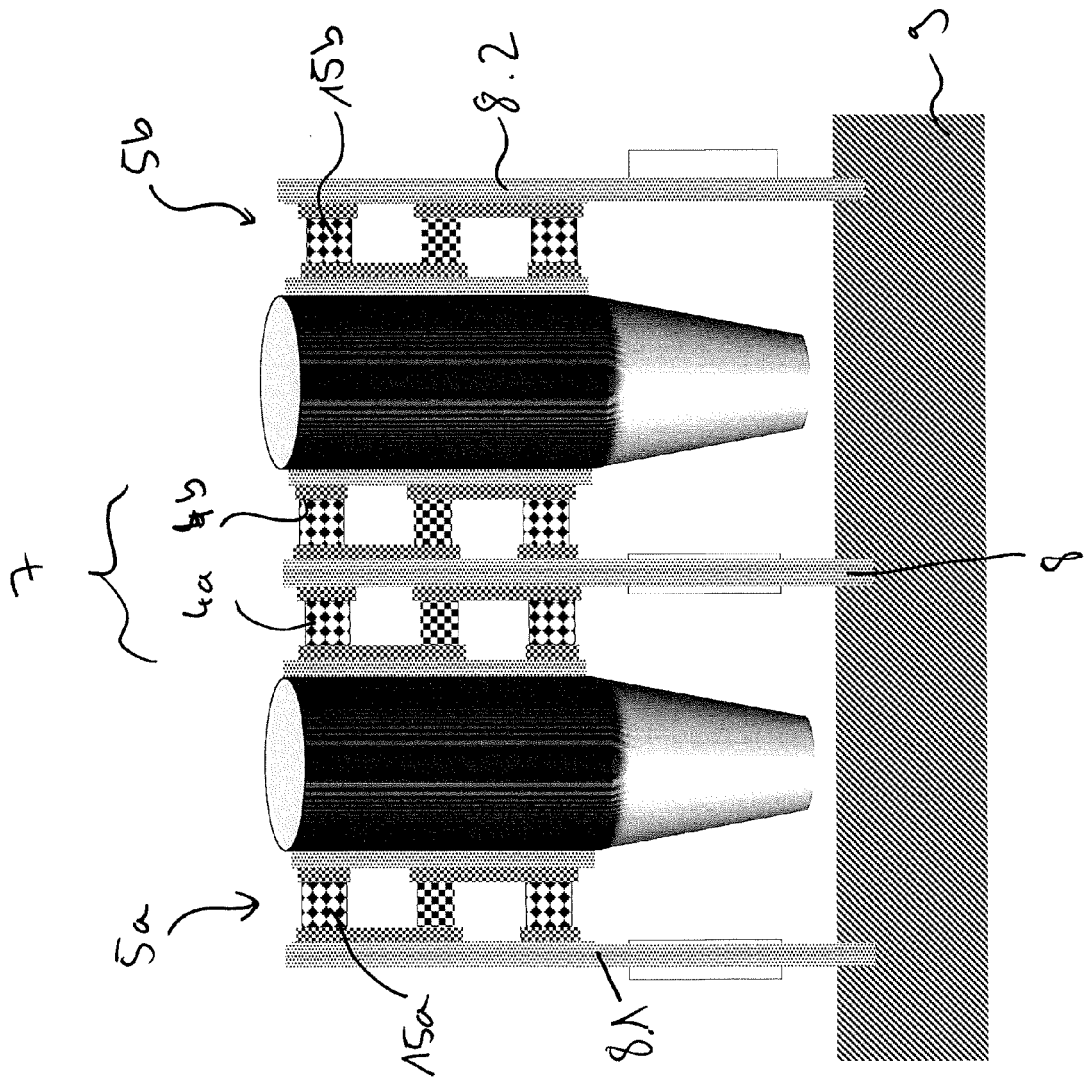
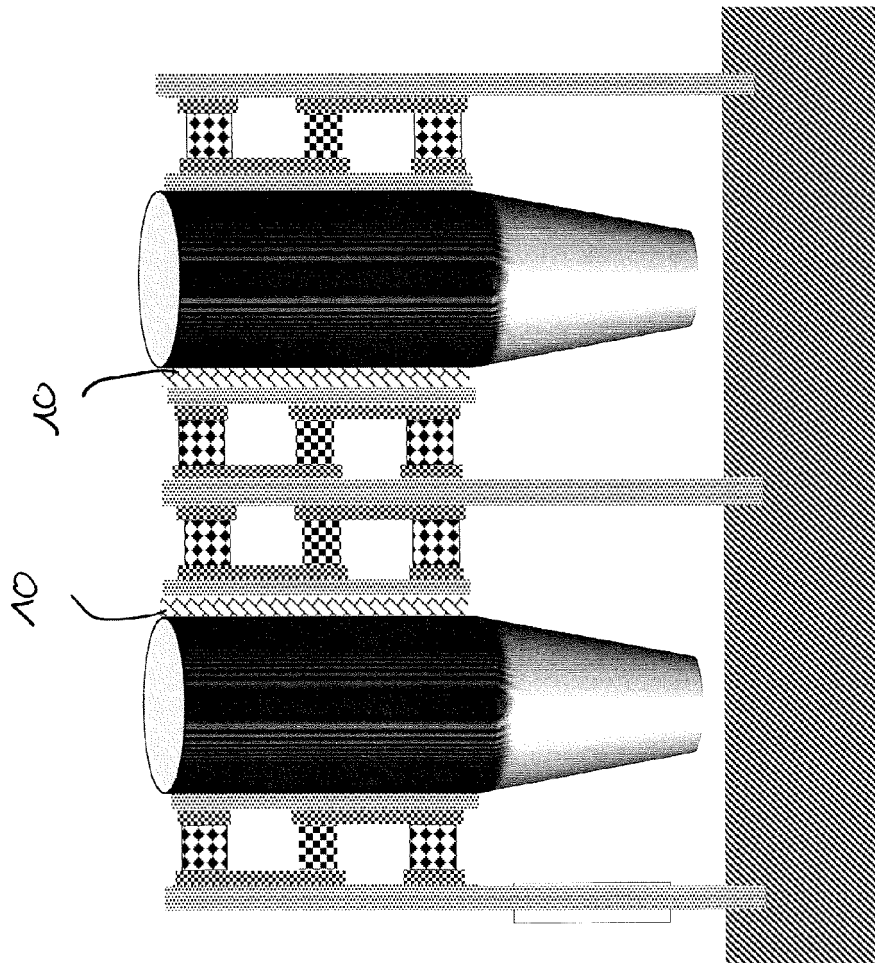
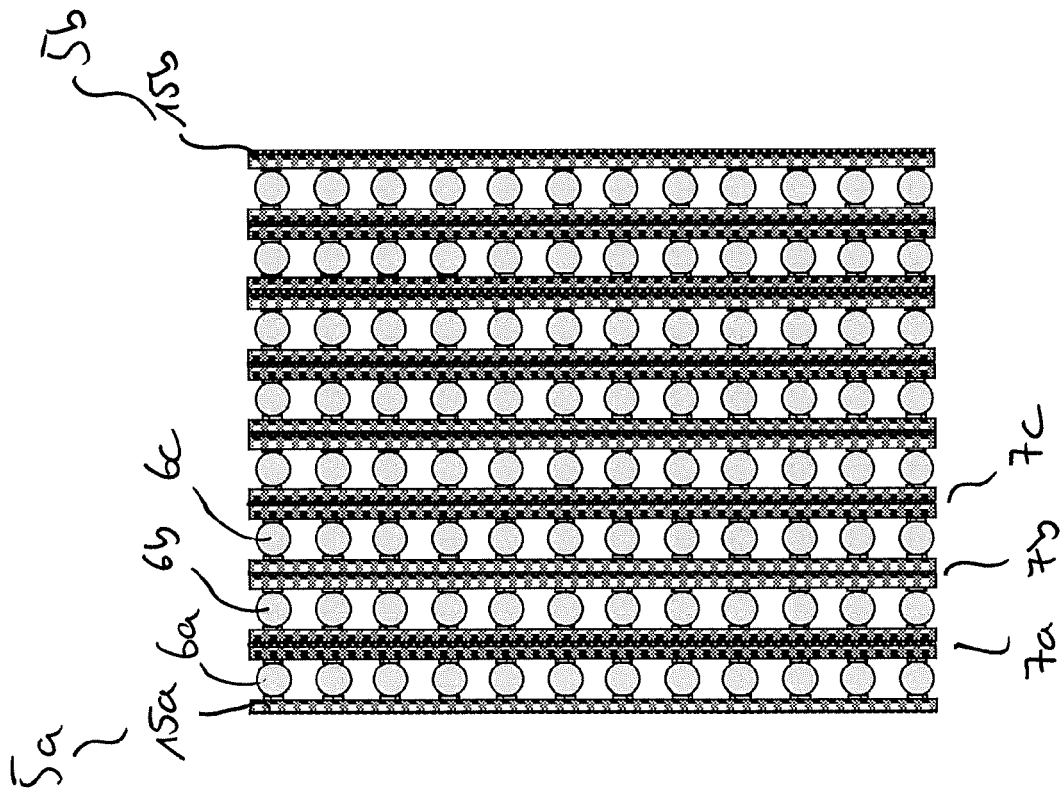


Figure 7



Figur 8



Figur 9

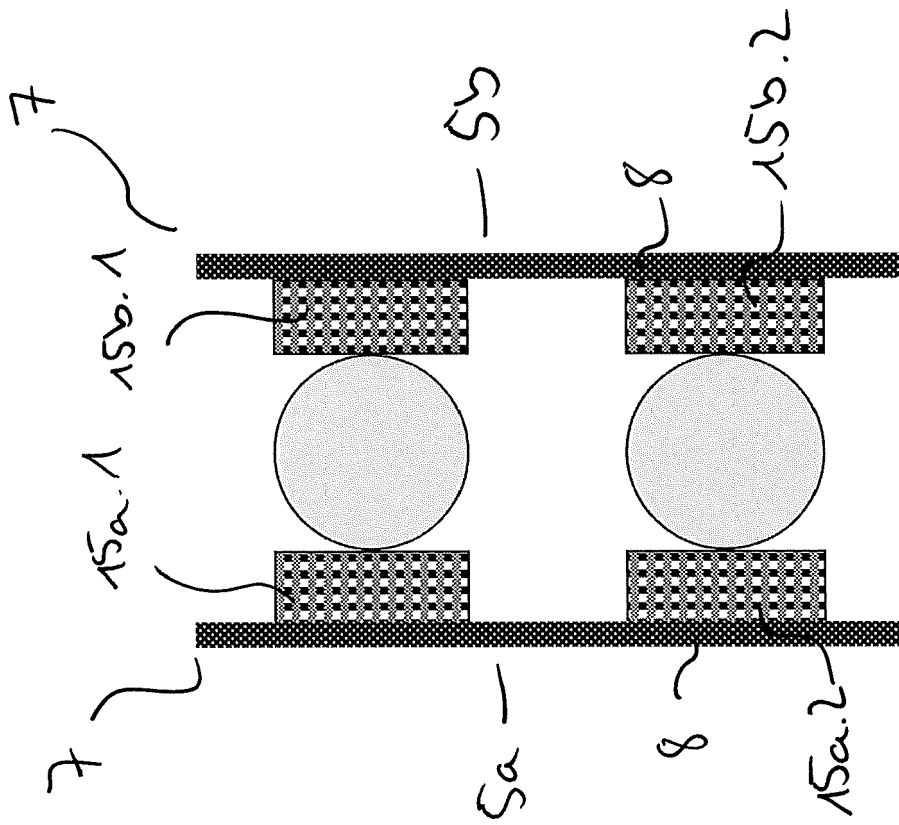


Figure 10



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 22 21 0225

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2007/289314 A1 (LIEBMANN FRANK E [US] ET AL) 20. Dezember 2007 (2007-12-20) * das ganze Dokument *	1-8, 18	INV. B01L7/00 F25B21/02
X	DE 10 2007 057651 A1 (NICKL JULIUS [DE]) 18. Juni 2009 (2009-06-18) * das ganze Dokument *	1, 2, 5, 8, 14-17, 19	ADD. B01L9/06
X	EP 0 275 829 A2 (AGROGEN STIFTUNG [CH]; SEYFFER & CO [CH]) 27. Juli 1988 (1988-07-27) * das ganze Dokument *	1-4, 6-8, 11, 18	
X	GB 2 604 915 A (BG RES LTD [GB]) 21. September 2022 (2022-09-21) * das ganze Dokument *	1, 2, 7, 9-13	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01L F25B
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 19. April 2023	Prüfer Vlassis, Maria
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 : mündliche 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 (F04C03)

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

EP 22 21 0225

5 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.

19-04-2023

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007289314 A1	20-12-2007	US 2007289314 A1	20-12-2007
		US 2010037626 A1	18-02-2010

DE 102007057651 A1	18-06-2009	DE 102007057651 A1	18-06-2009
		DE 202007018930 U1	19-11-2009

EP 0275829 A2	27-07-1988	AT 93956 T	15-09-1993
		AU 592738 B2	18-01-1990
		CH 672834 A5	29-12-1989
		EP 0275829 A2	27-07-1988
		JP 2628670 B2	09-07-1997
		JP S63273466 A	10-11-1988
		US 4799358 A	24-01-1989

GB 2604915 A	21-09-2022	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

- DE 102010003365 [0010]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **XIANBO QIU.** Temperature Control for PCR Thermocyclers Based on Peltier-Effect Thermoelectric Proceedings of the 2005 IEEE. *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference; Shanghai, China*, 01. September 2005 [0009]