

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Oktober 2008 (30.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/128534 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 21/03 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2008/000716

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. April 2008 (22.04.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 019 695.6 24. April 2007 (24.04.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ANALYTIK JENA AG [DE/DE]; Konrad-Zuse-Strasse 1, 07745 Jena (DE). MICROFLUIDIC CHIPSHOP GMBH [DE/DE]; Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÄRTNER, Claudia [DE/DE]; Am Steiger 9, 07743 Jena (DE). AURICH, Jens [DE/DE]; Langetal 12, 07751 Golmsdorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: CUVETTE FOR OPTICAL ANALYSIS OF SMALL VOLUMES

(54) Bezeichnung: KÜVETTE FÜR DIE OPTISCHE ANALYSE KLEINER VOLUMINA

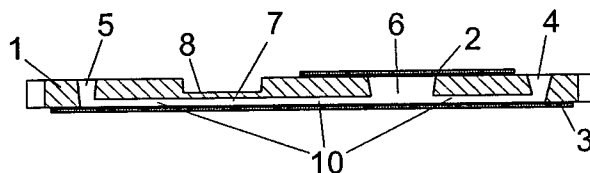


Fig. 1a

(57) Abstract: The aim of the invention is to provide a cuvette for small volumes avoiding the disadvantages of the prior art, particularly allowing measurements directly in a system simply by feeding further samples, and is achieved in that the cuvette for the optical analysis of small volumes comprises a structured layer (support substrate) having at least one channel, wherein at least the underside of the structured layer is closed by a thin, optically transparent layer and the channel has at least two fluid interfaces connected thereto to conduct fluids.

(57) Zusammenfassung: Die Aufgabe der Erfindung, eine Küvette für kleine Volumina anzugeben, die die Nachteile des Standes der Technik vermeidet, die insbesondere direkt in einem System, lediglich durch Zuführung weiterer Proben, Messungen ermöglicht, wird dadurch gelöst, dass die Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina eine strukturierte Schicht (Trägersubstrat) umfasst, welche zumindest mit einem Kanal versehen ist, wobei zumindest die Unterseite der strukturierten Schicht mit einer dünnen, optisch durchlässigen Schicht verschlossen ist und der Kanal zumindest zwei fluidische Schnittstellen aufweist, die mit diesem flüssigkeitsleitend verbunden sind.



WO 2008/128534 A1

P2435 Patent- und Rechtsanwälte Bock Bieber Donath, Hans-Knöll-Str. 1, 07745 Jena

Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina

Die Erfindung betrifft eine Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina.

5

Küvetten für die optische Analyse an sich sind seit Jahrzehnten bekannt. Diese sind als konventionelle Küvetten aus Glas oder Quarz, wie beispielsweise von den Firmen Hellma oder Starna angeboten, als auch Kunststoffküvetten, wie beispielsweise von den Firmen Eppendorf oder Brand, erhältlich.

10

Ein Nachteil dieser bekannten Küvetten besteht darin, dass die Materialstärke nicht beliebig minimiert werden kann. D.h. Materialstärke dieser Küvetten ist deutlich dicker als die von dünnen Folien, so dass ein höheres und störendes Untergrundsignal bei deren bestimmungsgemäßen Verwendung entsteht. Dies ist insbesondere bei den als Einwegküvetten angebotenen Kunststoffsystemen problematisch, da gerade im UV-Bereich die Einsetzbarkeit auf den Wellenlängenbereich oberhalb 220 nm, z.T. weit oberhalb dieses Bereiches, eingeschränkt ist.

15

Der zweite Nachteil der bekannten Küvetten besteht darin, dass deren Mess-Volumina relativ groß sind und als Messraum nur geometrisch einfache Strukturen realisierbar sind. D.h. unnötig große Volumina an Proben sind zur bestimmungsgemäßen Verwendung notwendig und die Realisierung unterschiedlicher Schichtdicken für die Messung ist nicht oder nur eingeschränkt realisierbar.

20

Auch bei Küvetten, die für kleinere Volumina eingesetzt werden können, sind die Volumina auf den Bereich oberhalb von 50 μl begrenzt. Eine Ausnahme stellt die Küvette der Firma Hellma mit dem Namen „TrayCell“ dar, deren Messvolumen bei 0,7 - 4 μl bzw. 3 - 5 μl bei einer Schichtdicke von 0,2 bzw. 1 mm liegt.

25

Der Nachteil dieses Systems besteht darin, dass es sich um eine Glasküvette handelt, die fertigungstechnisch aufwändig durch Glasstrukturierung und Fügen von Glaselementen hergestellt werden muss.

30

Der Messbereich der bekannten Küvetten ist fast ausschließlich, bis auf die Küvette der Eppendorf mit dem Namen „UVette“ welche zwei Dicken realisiert, auf eine Schichtdicke begrenzt. Für die Erfassung weiterer Messbereiche sind somit Verdünnungen außerhalb der Küvette und eine neue Messung notwendig.

Ein weiterer Nachteil ist, dass bei der Vermessung mehrerer Proben die Küvette ausgetauscht bzw. gereinigt werden muss.

Ist eine Lagerung der vermessenen Proben gewünscht, eignet sich keine der Küvetten für eine einfache, Platz sparende Lagerung.

Die Schrift von D. Schepers, G. Schulze und W. Frenzel [„Spectrophotometric flow-through gas sensor for the determination of atmospheric nitrogen dioxide“ (Analytika Chimica Acta 308 (1995) 109-114)] offenbart eine Mikrofluidmesszelle, insbesondere für Fotometer oder Spektrometer, die vorzugsweise schmalbandig arbeiten, beinhaltend miteinander flächig verbundene Wafer, in die Mikrokanäle derart eingebracht sind, dass in zumindest einem Bereich zwei Mikrokanalabschnitte parallel zueinander verlaufend angeordnet sind und diese durch eine, entsprechend einer zu analysierenden Substanz vorgebar ausgewählten selektiven Membran voneinander räumlich getrennt sind, so dass eine Extraktionsstrecke gebildet ist, wobei in einem ersten Wafer wenigstens genannter erster Mikrokanalabschnitt sowie dessen Kanalenden erfassende Zu- und Abströmöffnungen oder Zu- und Abströmkanäle für die Durchleitung eines Analyten eingebracht sind, in einem zweiten Wafer wenigstens genannter zweiter Mikrokanalabschnitt sowie dessen Kanalenden erfassende Zu- und Abströmöffnungen oder Zu- und Abströmkanäle für die Durchleitung eines Extraktionsmittels (E) eingebracht sind, und wenigstens ein Wafer für einen zum Einsatz gelangenden Messlichtstrahl durchlässig oder mit einem dies gewährleistenden Fensterbereich versehen ist, wobei der Ein- und Austritt des Messlichtstrahls durch den als Extraktionskanal dienenden zweiten Mikrokanalabschnitt derart festgelegt ist, dass, in Abhängigkeit von der eingesetzten Strahlungsquelle (L), eine möglichst lange optische Messstrecke realisiert ist.

Der Nachteil dieser Lösung ist, dass es sich bei dem offenbarten System nicht um eine einfach zu handhabende Messvorrichtung, wie einer Küvette handelt. Weiterhin ist das System nicht für die Messung unterschiedlicher Flüssigkeitsvolumina bzw. in unterschiedlichen Schichtdicken geeignet.

Die DE 197 07 044 A1 offenbart eine mikromechanische Transmissionszelle zur Bestimmung einer optischen Absorption eines Probenfluids oder als Reaktor zum Ausführen einer optisch erfassbaren chemischen Reaktion. Die mikromechanische Transmissionszelle weist einen Behälter zum Halten des Probenfluids, eine Lichtdurchlassöffnung zum Einführen des Lichts in den Behälter und eine Reflektoreinrichtung auf, die das Licht derart bezüglich des Behälters richtet, dass ein Großteil des Lichts den Behälter ohne Mehrfachreflexionen an einer der Behälterwände durchläuft.

Aus DE 197 07 044 C1 ist ein Mikroflussmodul zur chemischen Analytik bekannt bei dem ein schneller Probenwechsel und damit preiswerte Untersuchungen schnell ablaufender Prozesse zeitaufgelöst sowie mit kleinen Zeitkonstanten ermöglicht wird und wahlweise zugleich die Möglichkeit der Durchführung einer Scanning-Kalorimetrie ermöglicht, wobei das Mikroflussmodul aus einem ersten Chip, in den ein ausgestreckter Kanalbereich mit einem Y-förmig verzweigtem Eingangsbereich, an den sich zwei Eingangskanäle anschließen, eingebracht ist und der erste Chip mit einem zweiten Chip abdeckend verbunden ist, der kanalseitig mit wenigstens einem thermosensitiven Dünnschichtelement versehen ist, besteht.

Der Nachteil dieser Lösungen ist, dass es sich bei den offenbarten Systemen nicht um eine einfach zu handhabende Messvorrichtung, wie einer Küvette handelt. Weiterhin sind die Systeme nicht für die Messung unterschiedlicher Flüssigkeitsvolumina bzw. in unterschiedlichen Schichtdicken geeignet.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Küvette für kleine Volumina anzugeben, die die Nachteile des Standes der Technik

vermeidet, die insbesondere direkt in einem System, lediglich durch Zuführung weiterer Proben, Messungen ermöglicht.

5 Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind durch die nachgeordneten Ansprüche erfasst.

Bei der vorliegenden Erfindung handelt es sich um eine Chipküvette für die optische Analyse kleiner Volumina.

10 Das Wesen der Erfindung besteht darin, dass die Chipküvette eine flache, planare Form hat, welche sich dadurch auszeichnet, dass sie bei ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung in einem Messkanal an den Messpunkten eine minimale Schicht Küvettenmaterial besitzt. Dadurch wird der Einfluss des Küvettenmaterials an sich (bspw. durch
15 Eigenfluoreszenz oder Eigenabsorption) auf die Messung minimiert. Die Nutzung dieses dünnen, vorzugsweise in Form von Folien ausgebildeten Küvettenmaterials überwindet die Nachteile der bisher bekannten, konventionellen Küvetten und ermöglicht Messungen sogar bis in den VUV-Bereich, sogar in dem Fall, dass das Küvettenmaterials ein
20 Kunststoffpolymer ist.

Vom Grundaufbau ist die erfindungsgemäße Chipküvette dadurch gekennzeichnet, dass sie aus mindestens zwei, vorzugsweise drei Schichten aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht optisch
25 durchlässig ist. Allen Ausführungsformen ist dabei gemeinsam, dass sie aus einer strukturierten Schicht (Trägersubstrat) mit Kanälen oder Durchgangslöchern bestehen, die mindestens von einer Seite, besonders vorteilhaft jedoch beiden Seiten mit dünner, optisch durchlässiger Folie verschlossen ist.

30 Als eine Ausführungsvariante können die strukturierte Schicht (Trägersubstrat) und die eine Folienseite einstückig ausgebildet sein.

Das Kanalsystem in der strukturierten Schicht (Trägersubstrat) dient der
35 Zuführung der Probe zur eigentlichen, in der strukturierten Schicht

(Trägersubstrat) gelegenen Messzelle, als Reservoir und als Reaktionsgefäß, wobei es strukturell in die Messzelle übergeht.

5 Das Trägersubstrat kann auch Durchgangslöcher aufweisen, die mit Kanälen verbunden sind, die in der einen äußeren Schicht bzw. den beiden äußeren Schichten verlaufen.

10 Durch die flache Bauweise, die bis in den Mikrometerbereich präzise Minimierung der Kanalstrukturen und die Reduzierung von unnötigen Totvolumina können mittels der erfindungsgemäßen Chipküvette gegenüber den bekannten, kommerziellen Küvetten deutlich kleinere Volumina analysiert werden

15 Der Anschluss der Kanalstrukturen nach Außen ist durch mindestens zwei fluidische Schnittstellen realisiert und dient zur Befüllung mit Probe oder zur Entnahme von Probe.

20 Diese Anschlüsse sind in einer Ausführung der erfindungsgemäßen Chipküvette als einfache oder konische Durchgangslöcher gestaltet. Die Chipküvette ist dadurch unproblematisch in der Handhabung, da verschiedene Pipetten zum Befüllen der Kanalstrukturen über die Anschlüsse eingesetzt werden können. Weiterhin ist die automatische Befüllung der Kanalstrukturen über die Anschlüsse bspw. mit Pipettierrobotern möglich.

25 Alternativ dazu können die Anschlüsse der Kanalstrukturen in anders gestalteter Fluidanschluss-Form, wie bspw. in Form von Oliven, Luer oder miniaturisierten Luer-ähnlichen Anschlüssen zum Einsatz kommen.

30 Bei der bestimmungsgemäßen Verwendung ggf. auftretende Verdunstungsprobleme können gemäß der Erfindung einfach durch das Abdecken oder Abkleben der Einfüllöffnungen der strukturierten Schicht (Trägersubstrat), bspw. mit einer Folie, vermieden werden.

35 Als Materialien für die erfindungsgemäße Chip-Küvette kommen verschiedenste Kunststoff-Polymere, vorzugsweise transparente

Polymere mit geringen optischen Störeinflüssen wie COC, COP, PMMA, PC etc., aber auch Glas, Quarzglas oder andere kristalline oder amorphe Materialien in Kombination mit dünnen Glas-, Quarz oder andere transparente kristalline Scheiben als Deckel zum Einsatz. D.h. die
5 Chipküvette kann ausschließlich aus einem Kunststoff, aus verschiedenen Kunststoffen oder aus einem der oben genannten Nicht-Kunststoffmaterialien, die auch miteinander kombiniert werden können, bzw. hybriden Aufbauten aus Kunststoffen und Nicht-Kunststoff bestehen (bspw. einer Kombination von Glas – Plastik, Glas – Plastik –
10 Glas, Glas – Plastik – Glas plus zusätzlicher Verbindeschicht etc.).

In der strukturierten Schicht (Trägersubstrat) können gleichzeitig mehrere Kanalsysteme integriert sein, so dass gleichzeitig oder hintereinander mehrere Messungen mit unterschiedlichen Proben durchgeführt werden können.

15

Durch eine spezielle Gestaltung der Kanalsysteme der Chipküvette mit mehreren, unter einander verbundenen Messzellen unterschiedlicher Kanaltiefe ist es möglich, dass eine Probe gleichzeitig oder hintereinander in verschiedenen Messbereichen gemessen werden kann.

20

Dadurch vergrößert sich der dynamische Bereich für die Messungen der Probe deutlich und aufwendige Verdünnungsreihen reduzieren sich deutlich oder werden gar überflüssig.

25

Ausbaustufen dieser Plattform sind sowohl die Integration von Mischern vor den Messkanälen als auch die Integration von Verteilersystemen (Kanalsystemen) auf dem Chip, um eine Probe an verschiedene Messpunkte zu führen, in denen ggf. durch vorgelegte Reagenzien auch zu verfolgende Reaktionen stattfinden. Integrierte Mischer zur Erstellung
30 von Verdünnungsreihen sind eine weitere Option, um gleich sehr unterschiedliche Messbereiche auch für die gleichzeitige Erfassung mehrerer Analyte zu ermöglichen.

35

Durch die Integration optischer Elemente in die Chipküvette können die Ein- bzw. Auskopplung von Licht optimal gestaltet, das Streulicht

deutlich reduziert und somit auch empfindliche Fluoreszenzmessungen ermöglicht werden.

Die Chipküvette in ihrer Ausführung als flache Küvette mit mehreren Kanalsystemen beherbergt unterschiedliche Proben oder Probenserien und eröffnet somit die Möglichkeit einer sehr einfachen und Platzsparenden späteren Lagerung. Ggf. können die Chipküvetten auch eingefroren und somit späteren Analysen zugänglich gemacht werden. Für die Archivierung ist eine Kennzeichnung sowohl über Permanentmarker als auch Barcode oder RFID-tag möglich.

Die Kanäle der erfindungsgemäßen Chipküvette können bspw. so ausgestaltet sein, dass bei gleicher Messanordnung gleichzeitig oder nacheinander in unterschiedlichen Messbereichen gemessen werden kann. So kann in zwei oder mehr verschiedenen optischen Bereichen gemessen werden, da durch die unterschiedliche Kanaltiefe zwei und mehr Schichtdicken (unterschiedlichen Kanaltiefen, bzw. vollständige Durchbrüche im Material) realisiert werden können.

Eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Chipküvette kann bspw. in der Art gestaltet sein, dass ein kleiner Kanal auf der einen und ein größerer Kanal auf der anderen Seite des Trägersubstrat angeordnet sind und deren Enden durch ein Durchgangsloch verbunden sind oder durch ihre Tiefen an den Enden zusammenstoßen und so bereits einen Durchbruch bilden.

Die Chipküvette kann mit einer Vertiefung oberhalb des Kanals zur Minimierung der Materialdicke zwischen Probe und Anregungslichtquelle sowie Detektor versehen sein.

Die Chipküvette kann einen dreilagigen Aufbau besitzen, bei dem die Verbindung des kleinen Messvolumens mit dem großen Messvolumen durch einen kleinen Durchgangskanal oder ein kleines Durchgangsloch im Chip realisiert ist.

Bei der erfindungsgemäßen Chipküvette können Ein- und Ausgänge der jeweiligen Messelemente unterschiedliche fluidische Schnittstellen, bspw. Bohrungen mit unterschiedlichen Durchmessern besitzen, um verschiedene Möglichkeiten der Fluidzuführung zu realisieren (z.B. um mit unterschiedlich großen Pipettenspitzen Proben injizieren oder entnehmen zu können.

5
Diese Schnittstellen können in Form von konischen Eingangs- bzw. Ausgangsstutzen, die unterschiedlich gestaltet sein können, um ein möglichst breites Spektrum unterschiedlicher Pipettenspitzen mit der Chipküvette nutzen zu können, ausgeführt sein.

10
Die erfindungsgemäßen konischen Eingangsstutzen gewährleisten eine gute Abdichtung gegenüber Pipettenspitzen und verhindern aber gleichzeitig ein Verschließen des Kanals durch die Pipettenspitze.

15
Die fluidischen Schnittstellen können mit Dichtungsringen versehen sein, um eine gute Abdichtung, bspw. gegenüber einem fluidischen Betriebsgeräteanschluss zu ermöglichen. Vermittels dieser direkt integrierten Dichtungen ist ein flüssigkeits- und / oder gasdichter Abschluss der Chipküvette an weitere Komponenten, wie bspw. ein Betriebsgerät, realisierbar.

Bei der erfindungsgemäßen Chipküvette können zahlreiche, vorzugsweise parallele Kanäle zur Messung verschiedener Proben vorgesehen sein, die einer Messeinheit zuordenbar sind.

25
Durch verschiedene Kanalbreiten sind dabei verschiedene Messvolumina realisierbar.

Die Chipküvette kann das Format eines Objektträgers, ggf. mit geringerer oder größerer Dicke, aufweisen, wobei die fluidischen Schnittstellen derart angeordnet sind, dass diese mit gängigen Pipettierrobotern befüllt werden können, d.h. den Well-Abstand von Mikrotiterplatten (18 mm, 9 mm, 4,5 mm, 2,25 mm ...) besitzen.

35
Die Chipküvette kann auch das Format einer Titerplatte haben, wobei die fluidischen Schnittstellen derart angeordnet sind, dass diese mit gängigen

Pipettierrobotern befüllt werden können, d.h. den Well-Abstand von Mikrotiterplatten (18 mm, 9 mm, 4,5 mm, 2,25 mm ...) haben.

5 Die erfindungsgemäße Chipküvette kann mit integrierten optischen Elementen zur Nutzung der Totalreflexion versehen sein, um einen möglichst langen optischen Weg durch den Kanal zu erhalten bzw. ein Einkopplung und / oder Auskopplung des Licht zu ermöglichen.

10 Die erfindungsgemäße Chipküvette kann mit verschiedenen Messelementen, bspw. unterschiedlichen Volumina, Kanalgeometrien, etc. ausgestaltet sein, um verschiedene analytische Aufgaben mit einer Probe auf dem Chip messen zu können.

15 Bei der erfindungsgemäßen Chipküvette kann das Trägersubstrat nach dem Befüllen mit einer Folie (z.B. selbstklebende, selbsthaftende oder dicht aufliegende Folie oder Alufolie) oder einer plan aufliegenden oder geometrisch angepasster Abdeckung abgedichtet werden, um bspw. Langzeitmessungen ohne Verdunstungseffekte durchführen zu können. Um die Probe anschließend wieder entnehmen zu können, sind Ausführungsformen der Chipküvette mit anschließend wieder
20 entfernbaren oder durchstoßbaren Folien versehenbar.

25 Die erfindungsgemäße Chipküvette kann bspw. um einen Mischer erweitert sein, der in dem Kanal innerhalb des Trägersubstrates integriert ist, um bestimmte Substanzen vor der Messung zu mischen bzw. um bestimmte Substanzen auf der Chipküvette sowohl verdünnt als auch in einer oder mehreren Verdünnungsstufen gleichzeitig oder Zeit versetzt messen zu können .

30 Die erfindungsgemäße Chipküvetten kann auch über ein Verteilersystem (Kanalsystem) verfügen, um die Probe an verschiedene Messpunkte zu führen, in denen ggf. durch vorgelegte Reagenzien Reaktionen durchgeführt und verfolgt werden können.

35 Im Gegensatz zu den bekannten kommerziellen Glas- oder Quarzküvetten insbesondere der „TrayCell“ der Firma Hellma stellt die Chipküvette ein robustes und preiswertes Messmittel dar.

Als Einwegkomponente konzipiert weist die erfindungsgemäße Chipküvette wie auch bereits kommerziell erhältliche Einwegkunststoffküvetten keine Kontaminationsprobleme auf.

5 Die Erfindung soll nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer ersten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Küvette,

10 Fig. 1a einen Längsschnitt durch die Küvette gemäß Fig. 1,

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Küvette,

Fig. 2a einen Längsschnitt durch die Küvette gemäß Fig. 2,

15 Fig. 3 eine schematische Darstellung einer dritten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Küvette,

Fig. 3a einen Längsschnitt durch die Küvette gemäß Fig. 3,

Fig. 3b einen Querschnitt durch die tiefe Messkammer der Chipküvette gemäß Fig. 3 mit Darstellung der Messlichtgeometrie und

20 Fig. 3c einen Querschnitt durch die flache Messkammer der Chipküvette gemäß Fig. 3 mit Darstellung der Messlichtgeometrie.

Um ein gutes und im Laborbereich weitgehend akzeptiertes Handling zu garantieren, sind die in den Figuren 1 bis 3 dargestellten Varianten der erfindungsgemäßen Küvette im Objektträgerformat (75 x 25mm) ausgeführt.

25 Die in den Figuren 1 bis 3 dargestellten Ausführungsformen bestehen aus einer Reihe von Kanälen, die im Abstand von 4.5 mm entsprechend dem Rastermaß einer 384er Titerplatte in ein flaches Trägersubstrat (1) eingebracht sind, welche entlang dem offenen Kanalverlauf mit einer Deckfolie (2, 3) verschlossen sind.

30 Durch diese Ausführung können je nach Anwendung und Messprinzip maximal 14 – 16 Kanäle untergebracht werden. Die Kanäle sind mit Zahlen durchnummeriert. Prinzipiell sind auch größere Chipplattenformate mit mehrreihiger Anordnung der Kanäle möglich.

Als Träger- und Folienmaterial finden Glas, Quarz oder Polymere Anwendung, welche hinsichtlich ihrer spektroskopischen Eigenschaften für den UV – VIS-Bereich eine gute Transparenz aufweisen. Bei den Polymeren zeigen zum gegenwärtigen Zeitpunkt spezielle TOPAS®
5 COC-Typen eine hohe Transparenz bis in den UV-Bereich, wobei die gezogenen Folien eine gegenüber dem Granulat nochmals in den UV-Bereich verschobene Absorptionskante zeigen und deshalb bevorzugt ausgewählt wurden. Dieses Polymermaterial zeigt außerdem eine gute chemische Beständigkeit gegenüber einer Reihe in der Analytik häufig
10 eingesetzter Lösungsmittel wie verdünnte mineralische Säuren aber auch organische Lösungsmittel wie Ethanol, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid. Was für eine Anwendung auch im diagnostischen Bereich von Bedeutung ist, sind die Biokompatibilität und Sterilisierbarkeit dieses Polymermaterials.

15 Wie in den Längsschnitten (Abb. 1a, 2a, 3a) aller angeführten Ausführungsbeispiele dargestellt, verfügen alle Kanäle über zwei Messkammern (6, 7), wobei die größere Kammer (6) sich über die gesamte Trägerdicke erstreckt.

Die vor und zwischen den beiden Messkammern befindlichen
20 Kanalabschnitte (10) sind ebenfalls sehr flach und dienen als Verdunstungsbarriere. In den dargestellten drei Ausführungsbeispielen haben die Kanalabschnitte (10) die gleiche Tiefe wie die flache Messkammer, was sich einerseits aus der gewählten Dicke des Chipträgers ergibt und andererseits fertigungstechnisch von Vorteil ist.

25 Für die Dicke des Chipküvettenträgers (1) und somit die maximale Schichtdicke wird 1 mm und für die kleine Schichtdicke eine Messkanalhöhe von 0,1 gewählt, was genau einer Größenordnung entspricht. Dies ist anwenderseitig von Vorteil aufgrund der leichten Umrechnung (Faktor 10) und liegt was die kleine Schichtdicke betrifft
30 fertigungstechnisch in einem guten Toleranzbereich.

Die Kanalform wird in Strahlrichtung sowohl längs (Abb. 1a, 2a, 3a) als auch quer (Abb. 3b, c) trapezförmig gewählt und somit dem Öffnungswinkel des Messstrahls (17) angepasst. Das Verhältnis Messkammerlänge zu -breite ist an einen im Allgemeinen üblichen

länglichen (rechteckigen) Eingangspalt des spektraloptischen Systems angepasst.

Für die derzeit kleinsten breit eingesetzten $100\mu\text{m}$ Einkopplungsfasern (14) und einer $500\mu\text{m}$ Auskoppelfaser wird eine Kanalbreite von $600\mu\text{m}$ als Optimum ermittelt. Damit ergibt sich für eine Befüllung von der Seite der kleinen Messkammer ein notwendiges Probenvolumen von $0,3\mu\text{l}$ und für eine Befüllung von der Seite der großen Messkammer ein notwendiges Probenvolumen von $2\mu\text{l}$. Das Fassungsvermögen bei vollständiger Befüllung des gesamten Kanals bis zu den Kanalöffnungen beträgt ca. $4\mu\text{l}$.

Die zwei Enden eines jeden Kanals werden über Koni (4, 5) nach oben geführt, welche man als fluidische Schnittstellen für handelsübliche Pipetten benutzen kann. Die am Markt gebräuchlichen Spitzen für Volumina von $0,1 - 200\mu\text{l}$ lassen sich entsprechend ihrer Ansaugkoni-Form in zwei Größengruppen teilen, für die jeweils eine optimierte Konusform gefunden werden konnte. Der kleinere Konus befindet sich auf der Seite der kleineren Messkammer und der Größere entsprechend auf der Seite der großen Messkammer. So lässt sich ein Leck- und Blasenfreies Befüllen als auch Entnehmen von Probenflüssigkeit mit Kristallspitzen von der einen Seite (5) und mit $200\mu\text{l}$ -Spitzen von der anderen Seite (4) realisieren.

Zur Realisierung der Handhabbarkeit von Multipipetten wird das in Fig. 2 dargestellte Chipdesign bereitgestellt. Es besteht aus erhöhten Randbereichen (11) an den Enden des Kanals, wo sich die Koni (4, 5) befinden. Diese dienen zur Aufnahme der trichterförmigen Aufsätze (12) welche sich an die Koni (4, 5) anschließen und die Toleranzen in der Lage der Spitzen der Multipipetten zu einander beim Einführen in die dichtenden Koni (4, 5) ausgleichen.

Das in den Fig. 1 bis 3 dargestellte erfindungsgemäße Kanaldesign ermöglicht sowohl ein gute Befüllung und weist andererseits auch keine Luftblasenbildung beim Befüllen auf, da die Luftblasen zuverlässig außerhalb des Messfensters liegen.

Diese Vorteile werden auch bei der Verwendung von Polymermaterialien für den Fall erzielt, dass ein Formeinsatzpaar bereit

steht, welches im entsprechenden Spritzgusswerkzeug hinsichtlich der Toleranzen mikrometergenau zueinander positioniert werden kann.

Die dadurch erzielte sehr geringe Oberflächenrauheit in den Kanälen verhindert zuverlässig die Luftblasenbildung an den Messkammerstellen.

5 Um insbesondere bei Polymermaterialien möglichst wenig Störeinflüsse oberhalb der kleinen Messkammer (7) durch das Material des Chipträgers (1) zu erhalten, wird die Materialstärke durch Einbringen einer Vertiefung in Form eines optisch polierten Messfensters (8) minimiert.

10 Zur manuellen Positionierung der erfindungsgemäßen Chipküvette in einem Betriebsgerät werden Rastkerben gewählt, die an beiden Längsseiten jeweils mittig zum Kanal angeordnet sind. Die in Fig. 2 dargestellte Designvariante ist für ein automatisiertes Handling in einem Betriebsgerät mit XY-Positioniereinrichtung und Orientierung und
15 Ausrichtung des Chips sowie die Bestimmung der Lage durch eine automatische Kalibrierung ausgelegt.

Um mit ein und derselben Probe in einem Kanal gleichzeitig sowohl transmissions- als auch emissionsspektroskopische Untersuchungen durchführen zu können, wird wie in Fig. 3, 3a – c dargestellt, neben jeder
20 Messkammer eine Nut mit einer Totalreflexionsfläche (13) eingebracht. Dies ermöglicht über einen Faserlichtleiter für das Emissionsanregungslicht (14) eine seitliche, 90° zum Faserlichtleiter des Detektorsystems für Transmission und Emission Anregung der Emission, was eine deutliche Reduzierung des Anregungsstreulichts im
25 Vergleich zu einer Frontalanregung ermöglicht.

Bei den kleinen Messkammern (siehe Fig. 3c) wirken die optisch ebenen Flächen der Vertiefung (8) und der Folie (3) ebenfalls als Totalreflexionsflächen.

30 Alle in der Beschreibung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Bezugszeichenliste:

	1	-	Trägersubstrat (Chipträger)
	2	-	Deckfolie (obere)
5	3	-	Deckfolie (untere)
	4	-	großer Konus (fluidische Schnittstelle)
	5	-	kleiner Konus (fluidische Schnittstelle)
	6	-	größere Messkammerammer
	7	-	kleine Messkammer
10	8	-	Messfenster (Vertiefung)
	9	-	Rastkerben
	10	-	Kanalabschnitte
	11	-	erhöhter Randbereich
	12	-	Aufsätze (Trichter)
15	13	-	Totalreflexionsfläche (Nut)
	14	-	Einkopplungsfasern (Emissionsanregungslicht)
	15	-	Strahlverlauf des Emissionsanregungslichts
	16	-	Einkopplungsfasern (Transmissionsmesslicht)
	17	-	Messstrahl (Strahlprofilverlauf des Transmissionsmesslichts)
20	18	-	Faserlichtleiter zum Detektorsystem für Transmission und Emission

Patentansprüche

- 5 1. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina bestehend aus einem strukturierten Trägersubstrat (1), welche zumindest mit einem Kanal (10) versehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) planar sowie optisch durchlässig ist und der Kanal (10) zumindest zwei Messkammern (6; 7) mit unterschiedlichen Kanaltiefen aufweist, wobei eine Seite des
10 strukturierten Trägersubstrats (1) mit einer dünnen, optisch durchlässigen Folie (2; 3) verschlossen ist, die über zumindest zwei fluidische Schnittstellen (4; 5) verfügt, die mit dem Kanal (10) flüssigkeitsleitend verbunden sind.
- 15 2. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina bestehend aus einem strukturierten Trägersubstrat (1), welche zumindest mit einem Kanal (10) versehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) planar sowie optisch durchlässig ist und der Kanal (10) zumindest zwei Messkammern (6; 7) mit unterschiedlichen Kanaltiefen aufweist, wobei eine Seite des
20 strukturierten Trägersubstrats (1) mit einer dünnen, optisch durchlässigen Folie (2; 3) verschlossen ist, die über zumindest zwei fluidische Schnittstellen (4; 5) verfügt, die mit dem Kanal (10) flüssigkeitsleitend verbunden sind, und die andere Seite des
25 strukturierten Trägersubstrats (1) ebenfalls mit einer dünnen, optisch durchlässigen Folie (2; 3) verschlossen ist.
- 30 3. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) mit integrierten optischen Elementen zur Nutzung der Totalreflexion versehen ist.
- 35 4. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) eine Folie ist.

5. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) und die dünne Folie (2; 3) aus Kunststoff bestehen.
- 5 6. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) und die dünne Folie (2; 3) aus Glas bzw. Quarz oder aus Kombinationen von Glas und Quarzglas bestehen.
- 10 7. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) und die dünne Folie (2; 3) aus verschiedenen amorphen oder kristallinen Materialien bestehen.
- 15 8. Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das strukturierte Trägersubstrat (1) und die dünne Folie (2; 3) aus einer Kombination von Glas – Kunststoff, Glas – Kunststoff – Glas oder Glas – Kunststoff – Glas mit zusätzlicher Verbindungsschicht bestehen.
- 20 9. Verwendung einer Küvette für die optische Analyse kleiner Volumina gemäß einem oder mehrerer der voran stehenden Ansprüche als Einwegkomponente.

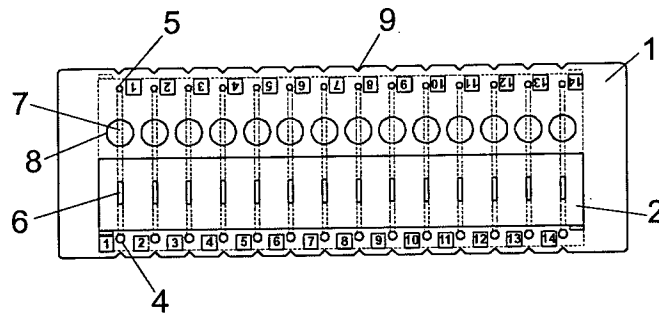


Fig. 1

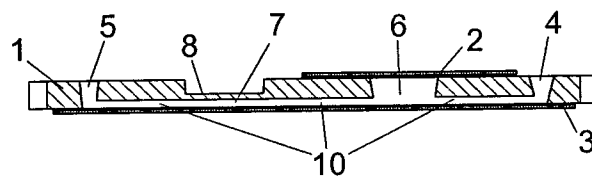


Fig. 1a

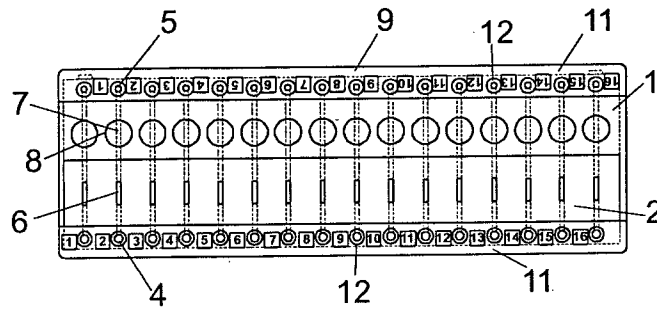


Fig. 2

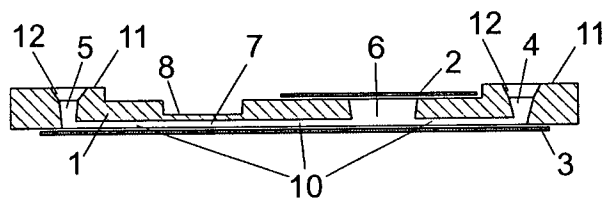


Fig. 2a

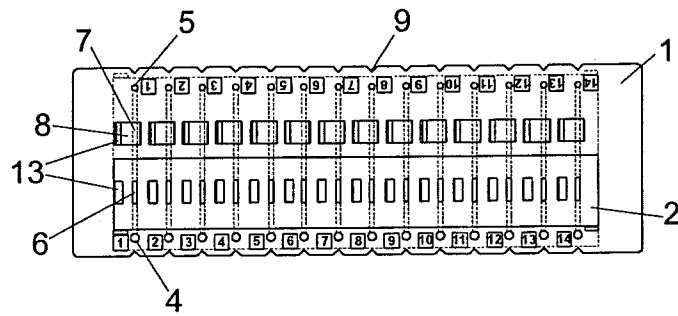


Fig. 3

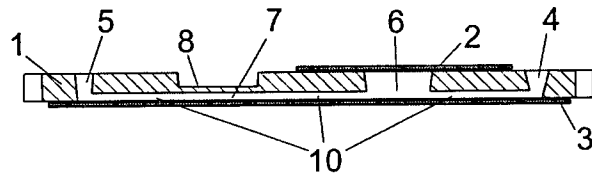


Fig. 3a

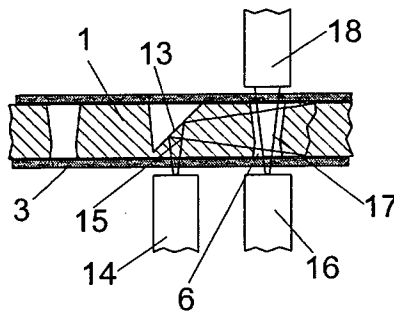


Fig. 3b

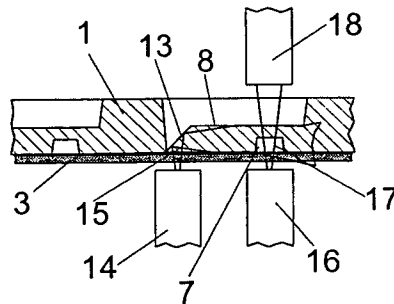


Fig. 3c

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2008/000716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. GOIN21/03 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01L GOIN

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 462 805 A (ARKRAY INC [JP]) 29 September 2004 (2004-09-29) paragraphs [0047], [0048]; figures 3,4 paragraphs [0063] - [0065]; figure 6	1-9
X	DE 199 33 458 A1 (EPPENDORF GERAETEBAU NETHELER [DE]) 8 February 2001 (2001-02-08) column 2, line 54 - column 3, line 23 column 5, line 39 - line 65 column 7, line 41 - line 43 column 10, line 30 - line 43 column 11, line 26 - line 49; figures 1-6 column 12, line 12 - line 14 column 14, line 28 - line 44 column 16, line 36 - line 55; figure 14 column 17, line 62 - column 18, line 2; figure 18	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 2008

Date of mailing of the international search report

18/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Consalvo, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2008/000716

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 533 035 A (BOEHRINGER INGELHEIM MICROPART [DE]) 25 May 2005 (2005-05-25) paragraph [0015] - paragraph [0031]; figures 1-5 -----	1-9
A	EP 0 347 579 A (MESSERSCHMITT BOELKOW BLOHM [DE] DEUTSCHE AEROSPACE [DE]) 27 December 1989 (1989-12-27) column 5, line 50 - column 6, line 45; figures 8-10 -----	1-9
A	US 6 001 307 A (NAKA MICHIO [JP] ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 3, line 28 - column 4, line 6 column 5, line 17 - column 6, line 40 column 8, line 33 - line 40; figures 1a-9b -----	1-9
A	DE 102 22 478 A1 (BARTELS MIKROTECHNIK GMBH [DE]) 4 December 2003 (2003-12-04) claims 1,2,7,10,16 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2008/000716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1462805	A	29-09-2004	AU 2002366474 A1 30-06-2003
			CN 1618020 A 18-05-2005
			WO 03052427 A1 26-06-2003
			US 2005123447 A1 09-06-2005
DE 19933458	A1	08-02-2001	WO 0105505 A1 25-01-2001
			EP 1194240 A1 10-04-2002
			US 2002061260 A1 23-05-2002
EP 1533035	A	25-05-2005	CN 1664543 A 07-09-2005
			DE 10354806 A1 02-06-2005
			JP 2005156556 A 16-06-2005
			US 2005152807 A1 14-07-2005
EP 0347579	A	27-12-1989	NONE
US 6001307	A	14-12-1999	DE 69719399 D1 10-04-2003
			DE 69719399 T2 22-01-2004
			DE 69737332 T2 31-05-2007
			EP 0803288 A2 29-10-1997
DE 10222478	A1	04-12-2003	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2008/000716

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. G01N21/03 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC:

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

B01L G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 462 805 A (ARKRAY INC [JP]) 29. September 2004 (2004-09-29) Absätze [0047], [0048]; Abbildungen 3,4 Absätze [0063] - [0065]; Abbildung 6 ----- -/--	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
7. August 2008	18/08/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Consalvo, Daniela

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 33 458 A1 (EPPENDORF GERAETEBAU NETHELER [DE]) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Spalte 2, Zeile 54 - Spalte 3, Zeile 23 Spalte 5, Zeile 39 - Zeile 65 Spalte 7, Zeile 41 - Zeile 43 Spalte 10, Zeile 30 - Zeile 43 Spalte 11, Zeile 26 - Zeile 49; Abbildungen 1-6 Spalte 12, Zeile 12 - Zeile 14 Spalte 14, Zeile 28 - Zeile 44 Spalte 16, Zeile 36 - Zeile 55; Abbildung 14 Spalte 17, Zeile 62 - Spalte 18, Zeile 2; Abbildung 18	1-9
A	----- EP 1 533 035 A (BOEHRINGER INGELHEIM MICROPART [DE]) 25. Mai 2005 (2005-05-25) Absatz [0015] - Absatz [0031]; Abbildungen 1-5	1-9
A	----- EP 0 347 579 A (MESSERSCHMITT BOELKOW BLOHM [DE] DEUTSCHE AEROSPACE [DE]) 27. Dezember 1989 (1989-12-27) Spalte 5, Zeile 50 - Spalte 6, Zeile 45; Abbildungen 8-10	1-9
A	----- US 6 001 307 A (NAKA MICHIO [JP] ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) Spalte 3, Zeile 28 - Spalte 4, Zeile 6 Spalte 5, Zeile 17 - Spalte 6, Zeile 40 Spalte 8, Zeile 33 - Zeile 40; Abbildungen 1a-9b	1-9
A	----- DE 102 22 478 A1 (BARTELS MIKROTECHNIK GMBH [DE]) 4. Dezember 2003 (2003-12-04) Ansprüche 1,2,7,10,16	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2008/000716

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1462805	A	29-09-2004	AU 2002366474 A1	30-06-2003
			CN 1618020 A	18-05-2005
			WO 03052427 A1	26-06-2003
			US 2005123447 A1	09-06-2005

DE 19933458	A1	08-02-2001	WO 0105505 A1	25-01-2001
			EP 1194240 A1	10-04-2002
			US 2002061260 A1	23-05-2002

EP 1533035	A	25-05-2005	CN 1664543 A	07-09-2005
			DE 10354806 A1	02-06-2005
			JP 2005156556 A	16-06-2005
			US 2005152807 A1	14-07-2005

EP 0347579	A	27-12-1989	KEINE	

US 6001307	A	14-12-1999	DE 69719399 D1	10-04-2003
			DE 69719399 T2	22-01-2004
			DE 69737332 T2	31-05-2007
			EP 0803288 A2	29-10-1997

DE 10222478	A1	04-12-2003	KEINE	
