

(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
27. Dezember 2002 (27.12.2002)

PCT

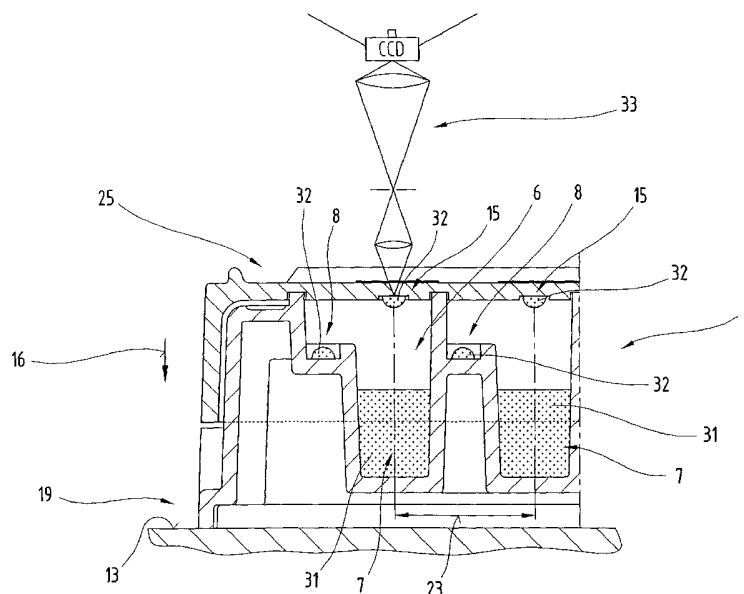
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/102503 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 19/00, C30B 7/00, 29/58
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06492
- (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Juni 2002 (13.06.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
09/883,435 18. Juni 2001 (18.06.2001) US
A 941/2001 18. Juni 2001 (18.06.2001) AT
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GREINER BIO - ONE GMBH [DE/DE]; Maybachstrasse 2, 72636 Frickenhausen (DE).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNEBEL, Günther [DE/DE]; Plettenbergstrasse 35, 72622 Nürtingen (DE). NYÁRSIK, Lajos [SK/DE]; Franz-Jacob-Strasse 12, 10369 Berlin (DE). EICKHOFF, Holger, Friedrich, Heinrich [DE/DE]; Hauptstrasse 73, 27211 Bassum (DE). LEHRACH, Hans [AT/DE]; Terrassenstrasse 31, 14129 Berlin (DE).
- (74) Anwalt: SECKLEHNER, Günter; Rosenauerweg 268, A-4580 Windischgarsten (AT).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: REACTION VESSEL FOR PRODUCING SAMPLES

(54) Bezeichnung: REAKTIONSGEFÄSS ZUR HERSTELLUNG VON PROBEN



(57) Abstract: The invention relates to a reaction vessel (1) for producing a sample, especially a crystal, of a substance in solution or a liquid substance. Said vessel comprises a plurality of reaction chambers (6), each configuring a separate gas compartment, that are configured by at least one housing part. Every reaction chamber (6) has a reservoir (7) and a plurality of reaction zones (8) associated therewith and linked with one another and with the reservoir (7) for the purpose of gas exchange. The reservoirs and the associated reaction zones are disposed in rows at predetermined, equal divisions directly one beside the other, said rows extending in parallel to one another. Every row of reservoirs (7) is associated with at least one row of reaction zones (8).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 02/102503 A1



LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Reaktionsgefäß (1) zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer sich in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern (6), die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer (6) ein Reservoir (7) und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir (7) verbundene Reaktionsbereiche (8) aufweist. Die Reservoire und die diesen zugeordneten Reaktionsbereiche sind dabei jeweils in Reihen mit einer vorbestimmbaren, gleichen Teilung unmittelbar nebeneinander angeordnet, wobei diese Reihen parallel zueinander verlaufen. Jeder Reihe von Reservoiren (7) ist dabei zumindest eine Reihe von Reaktionsbereichen (8) zugeordnet.

REAKTIONSGEFÄSS ZUR HERSTELLUNG VON PROBEN

Die Erfindung betrifft ein Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils
5 einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern, die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer ein Reservoir und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir verbundene Reaktionsbereiche aufweist.

Weiters betrifft die Erfindung ein Reaktionsgefäß, zumindest umfassend ein Gefäßunterteil
10 mit einem Gefäßboden und Gefäßwänden, die zumindest eine Reaktionskammer bilden, wobei die Reaktionskammer ein Reservoir für flüssige Agenzien sowie zumindest einen vom Reservoir getrennten und mit diesem in Gasverbindung stehenden Reaktionsbereich aufweist.

Die Erfindung betrifft außerdem auch eine Gefäßabdeckung zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren Reaktionsbereichen an einer Unterseite.

Eines der wichtigsten Werkzeuge zur Untersuchung der Strukturen von chemischen Substanzen stellt die Röntgendiffraktion dar. Insbesondere in der modernen Molekularbiologie können durch kristallographische Untersuchungen an Makromolekülen, wie Protein- und Nukleinsäuren und deren zahlreichen Komplexen wertvolle Aufschlüsse über deren Eigenschaften und Wirkungsweisen erzielt werden.

Um Strukturanalysen durch Röntgendiffraktionsmessungen durchführen zu können, ist die wichtigste Voraussetzung die Herstellung von ausreichend großen und möglichst fehlerfreien Kristallen, insbesondere Einkristallen, der zu untersuchenden Substanz. Da das Kristallwachstum im Falle von biologischen Makromolekülen sehr empfindlich von verschiedensten physikalischen und chemischen Parametern abhängig ist, stellt die Kristallzucht einen limitierenden Faktor bei der Strukturuntersuchung in der modernen Biologie dar.

30 Eine der wichtigsten Methoden zur Herstellung von Kristallen von Makromolekülen basiert auf dem Prinzip der Dampfdiffusion. Dabei wird eine kleine Menge der Makromolekülprobe mit einem Kristallisationslösungsmittel vermischt und diese Lösung in Form eines Tropfens gemeinsam mit einer davon separat gehaltenen, wesentlich größeren Menge des Kristallisationslösungsmittels in einem Behälter eingeschlossen. Durch den zwischen den Kristallisations-

tropfen und dem Reservoir möglichen Dampfaustausch kommt es zu einer Konzentrationsverschiebung im Kristallisationstropfen, die zu einer Übersättigung der gelösten Makromoleküle führt, wodurch allmählich in dem Tropfen ein Kristall gebildet wird.

- 5 Nachdem das Kristallwachstum von Makromolekülen sehr empfindlich von verschiedensten Parametern abhängig ist, ist es erforderlich, viele verschiedene Versuche durchzuführen, um jene Parameter zu finden, unter denen für Strukturanalysen geeignete Kristalle gezüchtet werden können.
- 10 Um viele Versuche mit verschiedensten Kombinationen der die Kristallisation beeinflussenden Variablen gleichzeitig durchführen zu können, wurden verschiedene Systeme vorgeschlagen. So ist z.B. aus der US 6,039,804 A eine Vorrichtung bekannt, die 24 Reservoirs für die Kristallisationslösungsmittel und je vier um jedes Reservoir angeordnete Tropfenkammern aufweist. Bei dieser Anordnung der Tropfenkammern als auch bei Anordnungen in anderen
- 15 vorgeschlagenen Lösungen wird jedoch die auf der Vorrichtung zur Verfügung stehende Fläche zur Aufnahme von Tropfenkammern nur zu einem sehr geringen Prozentsatz genutzt. Die Erfahrung zeigt aber auch, daß bei den vorgeschlagenen Lösungen insbesondere die Präparation von Tropfenkammern in der Form von sogenannten hängenden Tropfen, die an der Unterseite einer Kammerabdeckung positioniert werden, sehr schwierig und fehleranfällig ist.
- 20 Als Kammerabdeckung wird üblicherweise eine Glasplatte verwendet. Die Positionierung von Tropfen auf einer Glasplatte ist jedoch oft nicht ausreichend exakt möglich, wodurch die optische Kontrolle des Kristallwachstums erschwert wird. Da die Glasplatte üblicherweise unter Zwischenordnung einer Dichtschicht aus Silikonfett auf den Tropfenkammern aufliegt und das Silikonfett die Reibung vermindert, kann es außerdem auch häufig zu einem unbeabsichtigten Verschieben der Glasplatte kommen.
- 25

Der Bedarf insbesondere der modernen Biologie macht es erforderlich, außerordentlich viele Kristallisationsversuche mit unterschiedlichsten Parametern gleichzeitig durchführen zu können. Diese Versuche sollten insbesondere aber auch automatisiert durchgeführt werden können, und zwar sowohl die Präparation als auch die während des relativ lang dauernden Kristallisationsprozesses erforderlichen, durch mikroskopische Beobachtung durchgeführten

30 Kontrollen des Kristallwachstums betreffend.

Die Aufgabe der Erfindung liegt daher darin, ein Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, zu schaffen, mit der es möglich ist, eine Vielzahl von Herstel-

35

lungsprozessen bei unterschiedlichen Prozeßparametern mit sehr hoher Effizienz durchzuführen.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch ein Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern, die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer ein Reservoir und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir verbundene Reaktionsbereiche aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirs und die diesen zugeordneten Reaktionsbereiche jeweils in Reihen mit einer vorbestimmbaren, gleichen Teilung unmittelbar nebeneinander angeordnet sind, wobei diese Reihen parallel zueinander verlaufen und jeder Reihe von Reservoirs zumindest eine Reihe von Reaktionsbereichen zugeordnet ist, gelöst.

Der Vorteil dieses Reaktionsgefäßes liegt darin, daß durch die Anordnung der Behälter bzw. der Reaktionsbereiche in parallel zueinander verlaufenden Reihen eine sehr hohe Dichte der Behälter bzw. der Reaktionsbereiche erreicht werden kann. Diese Anordnung bietet auch bei der Befüllung der Behälter mit dem Kristallisationslösungsmittel bzw. der Befüllung der Reaktionsbereiche mit den in Kristallisationslösung gelösten Proben den Vorteil, daß dazu Befüllungsvorrichtungen verwendet werden können, die zum gleichzeitigen Befüllen mehrerer Behälter bzw. Reaktionsbereiche geeignet sind.

Vorteilhaft sind weiters die Ausbildungen des Reaktionsgefäßes, wobei die Reaktionskammern gleichartig gestaltet sind und die Unterseiten der Gefäßböden der Reaktionskammern von einer zur Aufstandsebene parallelen Ebene berührt werden, da durch die gleichartigen Reaktionskammern und deren ebener Anordnung insbesondere bei automatisiert durchgeführten Manipulationen wie dem Befüllen oder dem optischen Detektieren relativ zu gleichartigen Bezugspunkten von Reaktionskammern auch für verschiedene Reaktionskammern stets die gleichen parallel zur Aufstandsebene auszuführenden Verschiebungen erforderlich sind.

Durch die Ausbildungen, wonach jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reservoirs in einem vorbestimmbaren Abstand zueinander angeordnet sind, jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reservoirs in einem gleichen Abstand zueinander angeordnet und jeweils zueinander nächstgelegene Reservoirs zweier aufeinanderfolgender Reihen mit einem vorbestimmbaren, gleichen Abstand und in gleicher Richtung relativ zur Richtung der Reihen gegeneinander

versetzt sind, ist es möglich, Befüllvorrichtungen mit besonders einfachen und regelmäßigen Anordnungen der Befüllöffnungen zu verwenden.

5 Nach einer anderen Ausführungsvariante, wonach die Reservoirs in einem rechteckigen Raster angeordnet sind, wird die automatisierte Manipulation der Reaktionsgefäße besonders erleichtert.

10 Vorteilhaft ist auch eine Weiterbildung, wobei als ein Gehäuseteil ein zumindest annähernd plattenförmiger Gehäuseunterteil, der aus den Reaktionskammern zugeordneten Gefäßunterteilen und einem sich seitlich von einem Rand einer Oberseite des Gehäuseunterteils in Richtung auf die Unterseiten der Gefäßböden erstreckenden Rahmen besteht, ausgebildet ist, da durch die plattenförmige Gestaltung des Gehäuseunterteiles Reaktionsgefäße, die aus sehr wenigen, im günstigsten Fall nur zwei Gehäuseteilen bestehen, aufgebaut werden können.

15 Durch die Weiterbildung, bei der die Gefäßunterteile zumindest aus einem Reservoir und mehreren Reaktionsbereichen gebildet sind, in den Gefäßunterteilen drei Reaktionsbereiche ausgebildet sind und die Reservoirs und die Reaktionsbereiche zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet sind, wird der Vorteil erreicht, daß für den Fall, daß nur die Reaktionsbereiche der Gefäßunterteile zur Durchführung von Reaktionen bzw. der Herstellung einer Probe
20 verwendet werden sollen, zur Befüllung der Behälter und der Reaktionsbereiche nur der Gehäuseunterteil in eine für die Befüllung vorgesehene Vorrichtung eingebracht werden muß.

Durch die Ausbildung, wobei die Reaktionsbereiche der Gefäßunterteile in einer Höhe im Bereich von 5 mm bis 10 mm über dem Gefäßboden des Reservoirs angeordnet sind, wird der
25 Vorteil erzielt, daß die Reaktionsbereiche der von oben zu erfolgenden optischen Kontrolle des Kristallisationswachstums besser zugänglich sind.

Vorteilhaft ist auch eine Ausbildung des Reaktionsgefäßes, wonach die Reaktionsbereiche der Gefäßunterteile durch Ausnehmungen mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind und die Ausnehmungen in Form eines plattenförmigen, quadratischen Quaders
30 ausgebildet sind, da einerseits Tropfen von in Kristallisationslösung gelösten Proben in derart kleinen Volumina ausreichend gut festgehalten werden und andererseits ein Reaktionsbereich dieser Größe einer optischen Kontrolle durch ein Mikroskop gut zugänglich ist.

35 Durch die Weiterbildung des Reaktionsgefäßes, wobei die Böden der Ausnehmungen zumin-

dest annähernd konvex gekrümmt sind, wird der Vorteil erzielt, daß Flüssigkeitstropfen in derart geformten Ausnehmungen leichter aufgenommen werden. Beim Einsetzen eines Flüssigkeitstropfens wirkt nämlich die Oberflächenspannung der Adhäsion zwischen den Wänden einer Ausnehmung und der Grenzfläche des Flüssigkeitstropfens um so weniger entgegen, je
5 mehr die Form der Ausnehmung der annähernd kugelförmigen Krümmung eines Flüssigkeitstropfens entspricht.

Gemäß den Ausbildungen des Reaktionsgefäßes, wonach in Draufsicht auf die Aufstandsebene die Reihen der Reaktionsbereiche des Gehäuseunterteils jeweils neben den Reihen der Reservoirs liegen und der auf eine zur Aufstandsebene parallele Ebene bezogene Querschnitt der Reservoirs rechteckig ist, wird der zur Verfügung stehende Platz von den Reaktionsbereichen und den Behältern besonders gut ausgenützt.
10

Durch die vorteilhafte Weiterbildung eines Reaktionsgefäßes, wobei der Rahmen des Gehäuseunterteils und die Anordnung der Reaktionskammern gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind und im Gehäuseunterteil eine vorbestimmbare Anzahl an Reaktionskammern ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt, können standardisierte Befüllungs- und Untersuchungseinrichtungen, wie sie für
15 Mikrotiterplatten verfügbar sind, auch für erfindungsgemäße Reaktionskammern verwendet werden.
20

Die Ausgestaltung des Reaktionsgefäßes, wonach der Gehäuseunterteil aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff ausgebildet ist, bietet den Vorteil, daß für die optische Kontrolle der Kristallisation die Reaktionsbereiche von unten beleuchtet werden können.
25

Nach einer Weiterbildung, wobei als ein Gehäuseteil eine zumindest annähernd deckelartige Gefäßabdeckung mit Nuten an der Unterseite ausgebildet ist und durch die Nuten Gefäßober-
30 teile, die zumindest einen Reaktionsbereich enthalten, begrenzt sind und am Rand der Unterseite der Gefäßabdeckung ein über die Unterseite vorstehender Rahmen ausgebildet ist, kann das Reaktionsgefäß im günstigsten Fall aus nur zwei Teilen bestehen und es können durch Zusammenfügen des Gehäuseunterteils mit der Gefäßabdeckung alle Reaktionskammern auf einmal verschlossen werden.

35 Von Vorteil ist aber auch eine Weiterbildung des Reaktionsgefäßes, wonach die Gefäßober-

teile mit mehreren Reaktionsbereichen ausgebildet sind, die Gefäßoberteile mit zwei Reaktionsbereichen ausgebildet und die Reaktionsbereiche der Gefäßoberteile zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet sind, da dadurch eine noch effizientere Raumnutzung erreicht werden kann.

5

Vorteilhaft sind auch die Weiterbildungen des Reaktionsgefäßes, wobei die Reaktionsbereiche der Gefäßoberteile durch Ausnehmungen ausgebildet sind, die Ausnehmungen der Gefäßoberteile zylinderscheibenförmig ausgebildet sind und die Ausnehmungen der Gefäßoberteile mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind, da dadurch die Reaktionsbereiche wesentlich dichter angeordnet werden können und die Positionierung der hängenden Tropfen wesentlich sicherer vorgenommen werden kann. Die Gefahr des Überfließens zweier hängender Tropfen beim Präparieren und beim Aufsetzen der Gefäßabdeckung auf den Gehäuseunterteil kann damit sehr stark reduziert werden.

10

15

Durch die Ausbildung des Reaktionsgefäßes, wonach die Böden der die Reaktionsbereiche bildenden Ausnehmungen der Gefäßoberteile zumindest annähernd konvex gekrümmt sind, wird erreicht, daß Flüssigkeitstropfen in derart geformten Ausnehmungen leichter aufgenommen werden. Wegen der der kugelförmigen Krümmung eines Flüssigkeitstropfens eher entsprechenden Form solcher Ausnehmungen wird die der Adhäsion entgegengesetzte Wirkung der Oberflächenspannung beim Einfügen eines Flüssigkeitstropfens in eine Ausnehmung leichter überwunden.

20

25

Durch die Ausbildung des Reaktionsgefäßes, wonach in Draufsicht auf die Aufstandsebene die Reihen der Reaktionsbereiche der Gefäßabdeckung jeweils neben den gegebenenfalls vorhandenen Reihen der Reaktionsbereiche des Gehäuseunterteils liegen, wird der Vorteil erzielt, daß die Reaktionsbereiche des Gehäuseunterteils als auch der Gefäßabdeckung von oben beobachtet werden können, ohne daß die Gefäßabdeckung vom Gehäuseunterteil getrennt werden müßte.

30

35

Durch die Weiterbildung, wonach der Rahmen der Gefäßabdeckung und die Anordnung der Gefäßoberteile gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind und in der Gefäßabdeckung eine vorbestimmbare Anzahl an Gefäßoberteilen ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt, wird der Vorteil erzielt, daß übliche standardisierte Befüll- und Analyseeinrichtungen für Mikrotiterplatten verwendet werden

können.

Vorteilhaft ist auch die Weiterbildung, wonach die Gefäßabdeckung aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff ausgebildet ist, da dadurch die Reaktionen in den Reaktionskammern mit
5 licht-optischen Geräten, wie z.B. Mikroskopen, beobachtet werden können.

Durch die vorteilhafte Weiterbildung, wonach an der Gefäßabdeckung an einer den Reaktionsbereichen abgewandten Oberfläche eine Maske aufgebracht ist und diese Maske bei
10 Draufsicht auf die Aufstandsebene die Reaktionsbereiche mit einer lichtabschirmenden Fläche umgibt, wird der Vorteil erzielt, daß die Bildqualität beeinträchtigendes Streulicht bei fotografischen Aufnahmen der Reaktionsbereiche vermieden werden kann. Bei automatisiert durchgeführten Untersuchungen der Reaktionen in den Reaktionsbereichen können die Masken auch dazu herangezogen werden, mit Hilfe optischer Sensoren die Position des Analysegerätes über dem Reaktionsbereich genau festzulegen.

15

Die Aufgabe der Erfindung wird eigenständig auch durch ein Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern, die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer ein Reservoir
20 und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir verbundene Reaktionsbereiche aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammern in der Form von Prismen mit einer regelmäßig sechseckigen Grundfläche ausgebildet sind und diese Reaktionskammern bienenwabenartig angeordnet sind, gelöst. Die sich daraus ergebenden Vorteile liegen darin, daß durch die regelmäßig sechseckige Grundfläche der Reaktionskammern die Wahrscheinlichkeit von Fehlern beim Füllen der Reaktionskammern reduziert
25 werden kann. Bei gleichem Flächeninhalt ist nämlich die Distanz vom Flächenmittelpunkt zum nächstgelegenen Rand eines Sechsecks stets größer als bei einem Quadrat. Die bienenwabenartige Ausformung der Reaktionskammernquerschnitte bietet somit den Vorteil einer größeren Fehlertoleranz.

30

Eine eigenständige Lösung der Aufgabe der Erfindung wird auch durch ein Reaktionsgefäß, zumindest umfassend einen Gefäßunterteil mit einem Gefäßboden und Gefäßwänden, die zumindest eine Reaktionskammer bilden, wobei die Reaktionskammer ein Reservoir für flüssige Agenzien sowie zumindest einen vom Reservoir getrennten und mit diesem in Gasverbindung
35 stehenden Reaktionsbereich aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammer von

einem Gefäßoberteil abgedeckt ist, der zumindest an den Gefäßwänden, gegebenenfalls unter Zwischenordnung einer Dichtschicht, anliegt und der über dem Reservoir zumindest einen weiteren Reaktionsbereich aufweist, angegeben. Die sich daraus ergebenden Vorteile liegen darin, daß durch die Anordnung von zusätzlichen Reaktionsbereichen im Gefäßoberteil das zur Verfügung stehende Volumen der Reaktionskammer besser ausgenutzt werden kann.

Durch die Weiterbildung des Reaktionsgefäßes, wonach mehrere Reaktionskammern angeordnet sind, wobei jeweils benachbarte Reaktionskammern durch eine gemeinsame Gefäßwand voneinander getrennt sind, wird der Vorteil erzielt, daß durch die Abgrenzung von Reaktionskammern durch eine gemeinsame Gefäßwand eine Anordnung von Reaktionskammern mit höchstmöglicher Dichte erreicht werden kann.

Durch die Weiterbildung des Reaktionsgefäßes, wobei die Reaktionsbereiche gefäßartig ausgebildet sind und jeweils zwei durch eine gemeinsame Wand voneinander getrennt sind, ergeben sich als Vorteile eine effiziente Nutzung des für die Reaktionskammern zur Verfügung stehenden Volumens und andererseits durch die Ausbildung von gemeinsamen Wänden für jeweils zwei Reaktionsbereiche ein minimaler Materialbedarf für die Herstellung entsprechender Reaktionsgefäße.

Eine weitere eigenständige Lösung der Aufgabe der Erfindung wird auch durch eine Gefäßabdeckung zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren Reaktionsbereichen an einer Unterseite, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche jeweils in Reihen mit einer vorbestimmbaren Teilung angeordnet sind, wobei diese Reihen parallel zueinander verlaufen, geschaffen.

Der Vorteil dieser Gefäßabdeckung liegt darin, daß durch die Anordnung der Reaktionsbereiche in zueinander parallelen Reihen eine rationelle Befüllung der Reaktionsbereiche möglich ist und dazu Befüllungsvorrichtungen verwendet werden können, die zum gleichzeitigen Befüllen mehrerer Reaktionsbereiche geeignet sind. Mit derartigen Gefäßabdeckungen ist es aber auch möglich, Reaktionskammern zu bilden, indem eine Gefäßabdeckung mit einem Gehäuseunterteil kombiniert wird, der an sich nur aus Reservoirien mit einer der Anordnung der Reaktionsbereiche entsprechenden Teilung ausgebildet ist.

Durch die Weiterbildung der Gefäßabdeckung, wobei die Reaktionsbereiche in Reihen mit einer gleichen Teilung und unmittelbar nebeneinander angeordnet sind, wird der Vorteil er-

zielt, daß Anordnungen von Reaktionsbereichen mit einer besonders hohen Dichte erreicht werden können.

5 Mit der Ausbildung der Gefäßabdeckung, wonach an einem Rand der Unterseite ein über die Unterseite vorstehender Rahmen ausgebildet ist, wird das Aufsetzen der Gefäßabdeckung nach Befüllung der Reaktionsbereiche auf einen mit der Gefäßabdeckung korrespondierenden Gehäuseunterteil erleichtert.

10 Die Weiterbildung der Gefäßabdeckung, wonach an der Unterseite Nuten ausgebildet sind, durch die Gefäßoberteile, denen zumindest ein Reaktionsbereich zugeordnet ist, begrenzt sind, wird der Vorteil erzielt, daß die Ränder der Gefäßunterteile eines der Gefäßabdeckung entsprechenden Gehäuseunterteils in die Nuten eingefügt werden können und so eine gute Abdichtung der Reaktionskammern erreicht werden kann.

15 Durch die Weiterbildungen der Gefäßabdeckung, wobei die Reaktionsbereiche zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet sind, die Reaktionsbereiche durch Ausnehmungen ausgebildet sind, die Ausnehmungen zylinderscheibenförmig und die Ausnehmungen mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind, wird der Vorteil erzielt, daß die Reaktionsbereiche dichter angeordnet werden können und die Gefahr des Überfließens zweier hängender
20 Tropfen bei der Präparation und beim Aufsetzen der Gefäßabdeckung auf einem entsprechenden Gehäuseunterteil wesentlich weniger fehleranfällig wird.

Vorteilhaft ist auch die Weiterbildung der Gefäßabdeckung, wobei die Böden der Ausnehmungen zumindest annähernd konvex gekrümmt sind, da Flüssigkeitstropfen in derart geformten Ausnehmungen leichter aufgenommen werden. Durch die der annähernd kugelförmigen Krümmung eines Flüssigkeitstropfens eher entsprechende Form solcher Ausnehmungen wird die der Adhäsion entgegengesetzte Wirkung der Oberflächenspannung beim Einfügen eines Flüssigkeitstropfens in eine Ausnehmung reduziert.

30 Mit den Weiterbildungen der Gefäßabdeckung, wonach der Rahmen und die Anordnung der Gefäßoberteile gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind und eine vorbestimmbare Anzahl an Gefäßoberteilen ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt, können übliche standardisierte Befüll- und Analyseeinrichtungen für Mikrotiterplatten vorteilhaft verwendet werden.
35

Durch die Weiterbildung der Gefäßabdeckung, wobei das Material ein lichtdurchlässiger Kunststoff ist, wird der Vorteil erreicht, daß die Reaktionen in den Reaktionsbereichen mit lichtoptischen Instrumenten, wie z.B. Mikroskopen, beobachtet werden können.

- 5 Vorteilhaft ist auch die Weiterbildung der Gefäßabdeckung, wobei an der den Reaktionsbereichen abgewandten Oberfläche eine Maske aufgebracht ist und diese Maske bei Draufsicht auf die Aufstandsebene die Reaktionsbereiche mit einer lichtabschirmenden Fläche umgibt, kann das die Bildqualität beeinträchtigende Streulicht bei fotografischen Aufnahmen vorteilhaft vermieden werden. Bei automatisierten Analysegeräten, die mit Hilfe optischer Sensoren
10 die Position der Reaktionsbereiche auffinden, können diese Masken auch zur Positionsbestimmung herangezogen werden.

Die Erfindung wird im nachfolgenden anhand der in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert.

15

Es zeigen:

- Fig. 1 ein Reaktionsgefäß bestehend aus einem Gefäßunterteil und einem Gefäßoberteil;
- 20 Fig. 2 einen Schnitt eines Reaktionsgefäßes gemäß Fig. 1;
- Fig. 3 eine Draufsicht eines Reaktionsgefäßes gemäß Fig. 1;
- Fig. 4 einen Gehäuseunterteil eines Reaktionsgefäßes;
- 25 Fig. 5 einen Schnitt eines Gehäuseunterteils gemäß Fig. 4;
- Fig. 6 eine Gefäßabdeckung eines Reaktionsgefäßes;
- 30 Fig. 7 einen Schnitt einer Gefäßabdeckung gemäß Fig. 6;
- Fig. 8 einen Schnitt eines Reaktionsgefäßes bestehend aus einem Gehäuseunterteil und einer Gefäßabdeckung in zusammengebautem Zustand;
- 35 Fig. 9 eine Prinzipdarstellung eines Verwendungsbeispiels eines Reaktionsgefäßes.

Einführend sei festgehalten, daß in den unterschiedlich beschriebenen Ausführungsformen gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen versehen werden, wobei die in der gesamten Beschreibung enthaltenen Offenbarungen sinngemäß auf gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen übertragen werden können. Auch sind die in der Beschreibung gewählten Lageangaben, wie z.B. oben, unten, seitlich usw. auf die unmittelbar beschriebene sowie dargestellte Figur bezogen und sind bei einer Lageänderung sinngemäß auf die neue Lage zu übertragen. Weiters können auch Einzelmerkmale oder Merkmalskombinationen aus den gezeigten und beschriebenen unterschiedlichen Ausführungsbeispielen für sich eigenständige, erfinderische oder erfindungsgemäße Lösungen darstellen.

Die Fig. 1 bis 3 zeigen ein Reaktionsgefäß 1 bestehend aus einem Gefäßunterteil 2 und einem Gefäßoberteil 3. Der Gefäßunterteil 2 besteht aus einem Gefäßboden 4 und Gefäßwänden 5, die eine Reaktionskammer 6 bilden. In der Reaktionskammer 6 befinden sich ein Reservoir 7 und drei über den Gefäßboden 4 erhöht positionierte Reaktionsbereiche 8.

Das Reaktionsgefäß 1 hat eine quadratische Grundfläche mit einer Seitenlänge von ca. 10 mm. Die Reaktionsbereiche 8 sind um eine Höhe 11 von ca. 7,5 mm über dem Gefäßboden 4 angeordnet, wobei sie in einer Reihe unmittelbar hintereinander liegen und von einer der Gefäßwände 5 seitlich begrenzt werden. Der Begriff Reihe ist dabei stets im geometrischen Sinn zu verstehen, als eine lineare Anordnung von zueinander gleichen Objekten, so daß jeweils gleichartige Punkte der Objekte auf einer gemeinsamen Geraden liegen.

Die Reaktionsbereiche 8 sind durch eine Ausnehmung gebildet, wobei zwei unmittelbar benachbarte Reaktionsbereiche 8 durch eine gemeinsame Wand 12 voneinander getrennt sind. Das Volumen eines Reaktionsbereichs 8 beträgt ungefähr 4 µl, wobei die Form zumindest annähernd der Form eines Quaders mit den Seitenlängen von 2 mm x 2 mm x 1 mm entspricht.

Der auf eine zu einer Aufstandsebene 13 parallele Ebene bezogene Querschnitt des Reservoirs 7 ist viereckig, insbesondere rechteckig ausgebildet.

Das Reservoir 7 ist zur Aufnahme von flüssigen Agenzien und der Reaktionsbereich 8 für die Aufnahme einer Probe bestimmt. Das Reservoir 7 ist mit dem Agens so zu befüllen, daß sich der Reaktionsbereich 8 stets über dem Niveau des Flüssigkeitsspiegels im Reservoir 7 befin-

det. Bei Verwendung des Reaktionsgefäßes 1 in seiner Gebrauchslage kann somit zwischen dem Reservoir 7 und dem Reaktionsbereich 8 kein Flüssigkeitsaustausch stattfinden, d.h. daß ein Austausch von Substanzen des Agens bzw. der Probe nur in der Form eines Gases bzw. Dampfes erfolgen kann.

5

Der Gefäßoberteil 3 ist in plattenförmiger Gestalt ausgebildet und liegt unter Zwischenschaltung einer Dichtschicht 14 an den Gefäßwänden 5 des Gefäßunterteils 2 dichtend auf. Der Gefäßoberteil 3 ist mit zwei Reaktionsbereichen 15 ausgebildet, die ebenfalls mit der Reaktionskammer 6 in Gasverbindung stehen. Die Reaktionsbereiche 15 sind durch zylinderscheibenförmige Ausnehmungen im Gefäßoberteil 3 ausgebildet.

10

Das Reservoir 7 und die Reaktionsbereiche 8 und 15 sind zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet.

15

Das Reaktionsgefäß 1 dient der Durchführung von Reaktionen, bei denen zwischen einem im Reservoir 7 befindlichen Agens und in den Reaktionsbereichen 8 bzw. 15 befindlichen Proben ein Gasaustausch stattfinden muß. Eine solche Reaktion ist z.B. die Herstellung eines Kristalls aus einer in einer Kristallisationslösung gelösten Probe nach dem Prinzip der Dampfdiffusion. In den in die Reaktionsbereiche 8 und 15 positionierten Tropfen von in einer Kristallisationsflüssigkeit gelösten Proben kommt es durch die durch den Gasaustausch mit der sich im Reservoir 7 befindlichen Kristallisationslösung bewirkten Konzentrationsverschiebung zur Ausbildung von Kristallen.

20

Die Reaktionsbereiche 8 und 15 sind mit einem Volumen von ca. 4 µl ausgebildet. Ein in einem Reaktionsbereich 8 positionierter Tropfen wird als sitzender Tropfen und ein in einem Reaktionsbereich 15 positionierter Tropfen als hängender Tropfen bezeichnet. Die Böden der die Reaktionsbereiche 8 und 15 bildenden Ausnehmungen können auch zumindest annähernd konvex gekrümmt sein (nicht dargestellt). D.h. die Böden bzw. die Bodenbereiche der Ausnehmungen können durch Erweiterungen der Ausnehmungen in der Form eines Kegels, eines Kegelstumpfes oder eines Kugelabschnittes oder Kombinationen solcher Körper ausgebildet sein. Durch derart ausgebildete Reaktionsbereiche 8, 15 wird das Festhalten der Flüssigkeitstropfen unterstützt.

25

30

Der Gefäßoberteil 3 besteht aus einem durchsichtigen Werkstoff, so daß das Kristallwachstum in den Reaktionsbereichen 8 und 15 durch den Gefäßoberteil 3 hindurch beobachtet werden

35

kann. Bei Draufsicht auf das Reaktionsgefäß 1 entsprechend der durch einen Pfeil 16 in Fig. 1 gezeigten Blickrichtung liegt die Reihe der Reaktionsbereiche 8 neben der aus den beiden Reaktionsbereichen 15 gebildeten Reihe. Demgemäß liegt die Reihe der Reaktionsbereiche 15 über dem Reservoir 7. Die Reihe der Reaktionsbereiche 8 ist somit gegenüber der Reihe der Reaktionsbereiche 15 seitlich versetzt, wodurch die Reaktionsverläufe in den Reaktionsbereichen 8 und 15 auch, ohne das Reaktionsgefäß öffnen zu müssen, ungehindert beobachtet werden können.

Fig. 3 zeigt eine Draufsicht auf das Reaktionsgefäß 1 entsprechend der durch den Pfeil 16 in Fig. 1 angegebenen Richtung. Am Gefäßoberteil 3 des Reaktionsgefäßes 1 ist eine Maske 17 angebracht. Die Maske 17 besteht aus einer lichtabschirmenden bzw. lichtundurchlässigen Schicht und umschließt die Reaktionsbereiche 15. Durch die lichtabschirmende Wirkung der Maske 17 wird störendes Streulicht bei der Beobachtung der Reaktionsverläufe in den Reaktionsbereichen 15 ausgeblendet.

Ein Reaktionsgefäß 1, wie in den Fig. 1 bis 3 beschrieben, ist für Versuchsdurchführungen, bei denen es auf besondere Miniaturisierung ankommt, geeignet. So ist es z.B. möglich, eine größere Zahl solcher Reaktionsgefäße 1 in einem dafür vorgesehenen Aufnahmebehälter anzuordnen und so eine große Zahl von Reaktionen gleichzeitig durchzuführen.

Die Fig. 4 und 5 zeigen einen Gehäuseunterteil 19 eines erfindungsgemäßen Reaktionsgefäßes. Der Gehäuseunterteil 19 besteht aus einem Rahmen 20, in dem Reaktionskammern 6 angeordnet sind. Der Gehäuseunterteil 19 ist somit annähernd plattenförmig ausgebildet. Der Rahmen 20 erstreckt sich von einem Rand 21 einer Oberseite 22 des Gehäuseunterteils 19 in Richtung auf die Unterseiten 23 der Gefäßböden 4. Der innere Aufbau einer Reaktionskammer 6 entspricht dem eines Gefäßunterteils 2, wie in den Fig. 1 bis 3 beschrieben. Das heißt, die Reaktionskammern 6 des Gehäuseunterteils 19 sind gleich aufgebaut und eben angeordnet, so daß die Unterseiten 23 der Gefäßböden 4 der Reaktionskammern 6 von einer zur Aufstandsebene 13 parallelen Ebene berührt werden. Dabei werden jeweils zueinander nächstgelegene Reaktionskammern 6 durch zumindest eine gemeinsame Gefäßwand 5 voneinander getrennt. Die Grundflächen der Reaktionskammern 6 haben eine quadratische Form.

In einem Gehäuseunterteil 19 sind in einem Rahmen 20, der gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet ist, die Reaktionskammern 6 in einem rechtwinkligen Raster mit einer Reihenweite 24 von 9 mm angeordnet. Der Gehäuseunterteil 19 verfügt somit über ins-

gesamt 96 Reaktionskammern 6. Dabei bilden jeweils benachbarte Reservoirs 7, die nur durch eine Gefäßwand 5 voneinander getrennt sind, insgesamt 8 jeweils voneinander getrennte und zueinander parallele Reihen unmittelbar nebeneinanderliegender Reservoirs 7. Diese Reihen sind parallel zur Längserstreckung des Gehäuseunterteils 19 ausgerichtet, wobei jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reservoirs in einem gleichen Abstand angeordnet sind. In einer alternativen Ausführungsvariante eines Gehäuseunterteils 19 können die Reihen aber auch normal zur Längserstreckung ausgerichtet sein.

Es können selbstverständlich auch Gehäuseunterteile 19 mit einer anderen, einer Standardgröße von Mikrotiterplatten entsprechenden Anzahl an Reaktionskammern 6, wie z.B. 24, 48, 96, 192, 384, 768, 1536, 3072, 6144 usw., hergestellt werden, d.h. die Anzahl kann aus einer Gruppe ausgewählt sein, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt.

Selbstverständlich sind auch Gehäuseunterteile 19 möglich, bei denen jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reaktionskammern 6 um einen vorbestimmbaren, gleichen Abstand in Richtung der Längserstreckung der Reihen gegeneinander versetzt sind.

In einer Reaktionskammer 6 sind jeweils 3 Reaktionsbereiche 8 in einer Reihe hintereinanderliegend angeordnet. Dabei sind die Reaktionsbereiche 8 parallel zur Längserstreckung des Gehäuseunterteils 19 angeordnet, so daß diese insgesamt acht voneinander getrennte Reihen jeweils unmittelbar nebeneinanderliegende Reaktionsbereiche bilden. Es sind somit die Reihen der Reservoirs 7 und der Reaktionsbereiche 8 jeweils zueinander parallel ausgerichtet und liegt stets, bezogen auf die Draufsicht entsprechend der Richtung des Pfeils 16 in Fig. 5, neben einer Reihe von Reservoirs 7 eine Reihe von Reaktionsbereichen 8. Entsprechend der regelmäßigen Anordnung der Reaktionskammern 6 im Gehäuseunterteil 19 mit der Reihenweite 24 weisen die Reihen der Reservoirs 7 und der Reaktionsbereiche 8 eine jeweils gleiche Teilung über ihre Länge auf. Diese Anordnung erweist sich insbesondere bei der automatisiert durchgeführten Befüllung der Reaktionsbereiche 8 und der Reservoirs 7 als günstig.

In der Anordnung der Reaktionskammern 6, wie in Fig. 4 dargestellt, wird das zur Verfügung stehende Volumen bzw. die zur Verfügung stehende Grundfläche des Gehäuseunterteils 19 sehr effizient ausgenutzt. Selbstverständlich ist es auch möglich, die Grundfläche der Reaktionskammern 6 rechteckig oder in der Form eines Parallelogramms auszubilden. Es ist auch möglich, die zueinander parallelen Reihen der Reaktionskammern 6 gegeneinander in Rich-

tung der Längserstreckung des Gehäuseunterteils 19 versetzt anzuordnen. In einer anderen Ausführungsform ist es auch möglich, die Reaktionskammern 6 mit regelmäßig sechseckigem Querschnitt auszubilden und die Reaktionskammern 6 bienenwabenartig anzuordnen.

5 Das Material, aus dem der Gehäuseunterteil 19 gefertigt ist, ist ein lichtdurchlässiger Kunststoff, bevorzugt Polystyrol. Selbstverständlich kann der Gehäuseunterteil 19 auch aus einem anderen Werkstoff hergestellt werden, bevorzugt Kunststoffe, die sich für die Formgebung mit Spritzgußtechnik eignen.

10 Die Fig. 6 und 7 zeigen eine Gefäßabdeckung 25 eines erfindungsgemäßen Reaktionsgefäßes. Die Gefäßabdeckung 25 umfaßt einen Rahmen 26 und eine damit einstückig verbundene Anordnung von 96 Gefäßoberteilen 3, wie in den Fig. 1 bis 3 beschrieben. Die Gefäßabdeckung 25 ist somit annähernd deckelartig ausgebildet. An einem Rand 27 einer Unterseite 28 der Gefäßabdeckung 25 steht der Rahmen 26 über die Unterseite 28 vor. Die Gefäßoberteile 3 sind
15 dabei in einem rechtwinkligen Raster mit einer Reihenweite 24 von 9 mm in Richtung der Längserstreckung der Gefäßabdeckung 25 als auch in einem rechten Winkel zur Längserstreckung der Gefäßabdeckung 25 angeordnet. Der Gehäuseoberteil 25 ist somit gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet. Dabei verfügen jeweils unmittelbar benachbarte Gefäßoberteile 3 über eine gemeinsame Nut 29. Die Nuten 29 sind dabei so angeordnet,
20 daß sie auf die Gefäßwände 5 des Gefäßunterteils 2 (Fig. 4 und 5) aufgesetzt werden können. Jeder Gefäßoberteil 3 umfaßt zwei zylinderscheibenförmig ausgebildete Reaktionsbereiche 15, so daß insgesamt acht Reihen nebeneinander angeordneter Reaktionsbereiche 15 ausgebildet sind. Diese Reihen sind parallel zur Längserstreckung der Gefäßabdeckung 25 ausgerichtet und weisen über ihre Länge eine gleiche Teilung auf.

25 Es können selbstverständlich auch Gefäßabdeckungen 25 mit einer anderen, einer Standardgröße von Mikrotiterplatten entsprechenden Anzahl an Reaktionskammern 6, wie z.B. 24, 48, 96, 192, 384, 768, 1536, 3072, 6144 usw., hergestellt werden, d.h. die Anzahl kann aus einer Gruppe ausgewählt sein, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N ,
30 wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt.

Die Gefäßabdeckung 25 besteht aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff, vorzugsweise Polystyrol. Selbstverständlich können auch andere Werkstoffe verwendet werden, bevorzugt solche, die mit entsprechend geformten Matrizen durch Spritzgußverfahren verarbeitet werden
35 können.

An der den Reaktionsbereichen 15 abgewandten Oberfläche der Gefäßabdeckung 25 sind Masken 17 aus einem lichtundurchlässigen Material aufgebracht, die bei Draufsicht entsprechend der Richtung des Pfeils 16 die Reaktionsbereiche 15 von außen umschließen. Die Masken 17 können auf der Gefäßabdeckung 25 aufgedruckt sein, oder durch eine die Masken 17 tragende Folie an der Gefäßabdeckung 25 befestigt sein. Eine Masken 17 tragende Folie kann auch durch „in mould labelling“ angeformt sein.

Die Fig. 8 zeigt ein Gefäßunterteil 2 und ein Gefäßoberteil 3 eines Reaktionsgefäßes 1 in zusammengebautem Zustand.

Der Rahmen 26 der Gefäßabdeckung 25 ist über den Rahmen 20 des Gehäuseunterteils 19 gestülpt. Ebenso sitzen die Nuten 29 der Gefäßabdeckung 25 auf den oberen Rändern der Gefäßwände 5 des Gefäßunterteils 19, wobei die Reaktionskammern 6 durch eine zusätzliche Dichtschicht 14 in den Nuten 29 nach außen hin abgedichtet sind. Jeweils unmittelbar benachbarte Reaktionskammern 6 sind um die Reihenweite 24 seitlich gegeneinander versetzt, wobei sie durch eine gemeinsame Gefäßwand 5 voneinander abgegrenzt sind. Ebenso sind die Reaktionsbereiche 8 zweier unmittelbar benachbarter Reaktionskammern 6 um die Reihenweite 24 seitlich gegeneinander versetzt, dies trifft analog auch auf die Reaktionsbereiche 15 der Gefäßabdeckung 25 zu. Demgegenüber sind aber die Reaktionsbereiche 15 der Gefäßabdeckung 25 um etwa die Hälfte des Wertes der Reihenweite 24 seitlich gegenüber den Reaktionsbereichen 8 des Gehäuseunterteils 19 versetzt.

Entsprechend den in den Beschreibungen zu den Fig. 4 und 5 und den Fig. 6 und 7 gemachten Ausführungen betreffend die Reihen unmittelbar benachbarter Reaktionsbereiche 8 bzw. von Reihen unmittelbar benachbarter Reaktionsbereiche 15 bedeutet dies nun insgesamt, daß Reihen unmittelbar benachbarter Reaktionsbereiche 8 und Reihen unmittelbar benachbarter Reaktionsbereich 15 mit einer seitlichen Versetzung entsprechend etwa der Hälfte der Reihenweite 24 aufeinander folgen. Außerdem ist jeder Reihe von Reservoirs 7 zumindest eine Reihe von Reaktionsbereichen 8 zugeordnet.

Fig. 9 zeigt eine Prinzipdarstellung der erfindungsgemäßen Verwendung eines Reaktionsgefäßes 1. Die Reservoirs 7 der Reaktionskammern 6 sind mit einem Agens 31 befüllt, während sich in den Reaktionsbereichen 8 bzw. in den Reaktionsbereichen 15 eine Reaktionslösung 32 befindet. Innerhalb einer Reaktionskammer 6 kann zwischen dem Agens 31 und den Reaktionslösungen 32 ein Austausch von Substanzen durch Dampfdiffusion erfolgen.

Da zumindest die Gefäßabdeckung 25 aus einem lichtdurchlässigen Material hergestellt ist, können die Reaktionsverläufe in den Reaktionslösungen 32 mit einem Mikroskop 33 durch die Gefäßabdeckung 25 hindurch beobachtet werden. Da außerdem die Reaktionsbereiche 8 und die Reaktionsbereiche 15 gegeneinander seitlich versetzt sind, kann eine Beobachtung der Reaktionsverläufe in den Reaktionslösungen 32 in beiden Reaktionsbereichen 8, 15 erfolgen, ohne daß die Reaktionskammern 6 geöffnet werden müßten.

Ein Beispiel für eine Reaktion, die in einem Reaktionsgefäß 1 durchgeführt werden kann, ist die Herstellung eines Kristalls aus einer in einer Kristallisationslösung gelösten Probe nach dem Prinzip der Dampfdiffusion, wie bereits in der Beschreibung der Fig. 1 bis 3 ausgeführt wurde. Durch die Dampfdiffusion kommt es zu einer Konzentrationsverschiebung in den Reaktionslösungen 32 der Reaktionsbereiche 8 und 15 und dadurch bedingt zur Ausbildung von Kristallen, insbesondere von Einkristallen. Die sich in den Reaktionslösungen 32 bildenden Kristalle können mit Hilfe des Mikroskops 33 von außen beobachtet werden.

15

Der Ordnung halber sei abschließend darauf hingewiesen, daß zum besseren Verständnis des Aufbaus des Reaktionsgefäßes 1 diese bzw. deren Bestandteile teilweise unmaßstäblich und/oder vergrößert und/oder verkleinert dargestellt wurden.

Die den eigenständigen erfinderischen Lösungen zugrundeliegende Aufgabe kann der Beschreibung entnommen werden.

Vor allem können die einzelnen in den Fig. 1, 2, 3; 4, 5; 6, 7; 8; 9 gezeigten Ausführungen den Gegenstand von eigenständigen, erfindungsgemäßen Lösungen bilden. Die diesbezüglichen, erfindungsgemäßen Aufgaben und Lösungen sind den Detailbeschreibungen dieser Figuren zu entnehmen.

30

35

Bezugszeichenaufstellung

5	1	Reaktionsgefäß
	2	Gefäßunterteil
	3	Gefäßoberteil
	4	Gefäßboden
	5	Gefäßwand
10	6	Reaktionskammer
	7	Reservoir
	8	Reaktionsbereich
	9	
15	10	
	11	Höhe
	12	Wand
	13	Aufstandsebene
	14	Dichtschicht
20	15	Reaktionsbereich
	16	Pfeil
	17	Maske
	18	
25	19	Gehäuseunterteil
	20	Rahmen
	21	Rand
	22	Oberseite
30	23	Unterseite
	24	Reihenweite
	25	Gefäßabdeckung
	26	Rahmen
35	27	Rand
	28	Unterseite
	29	Nut
	30	
40	31	Agens
	32	Reaktionslösung
	33	Mikroskop

45

50

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer sich in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern, die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer ein Reservoir und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir verbundene Reaktionsbereiche aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoire (7) und die diesen zugeordneten Reaktionsbereiche (8, 15) jeweils in Reihen mit einer vorbestimmbaren, gleichen Teilung unmittelbar nebeneinander angeordnet sind, wobei diese Reihen parallel zueinander verlaufen und jeder Reihe von Reservoiren (7) zumindest eine Reihe von Reaktionsbereichen (8, 15) zugeordnet ist.
5
2. Reaktionsgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammern (6) gleichartig gestaltet sind.
15
3. Reaktionsgefäß nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Unterseiten (23) von Gefäßböden (4) der Reaktionskammern (6) von einer zu einer Aufstandsebene (13) parallelen Ebene berührt werden.
20
4. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reservoiren (7) in einem vorbestimmbaren Abstand zueinander angeordnet sind.
25
5. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils aufeinanderfolgende Reihen von Reservoiren (7) in einem gleichen Abstand zueinander angeordnet sind.
30
6. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils zueinander nächstgelegene Reservoire (7) zweier aufeinanderfolgender Reihen mit einem vorbestimmbaren, gleichen Abstand und in gleicher Richtung relativ zur Richtung der Reihen gegeneinander versetzt sind.
35
7. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoire (7) in einem rechtwinkligen Raster angeordnet sind.

8. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als ein Gehäuseteil ein zumindest annähernd plattenförmiger Gehäuseunterteil (19), der aus den Reaktionskammern (6) zugeordneten Gefäßunterteilen (2) und einem sich seitlich von einem Rand (21) einer Oberseite (22) des Gehäuseunterteils (19) in Richtung auf die Unterseiten (23) der Gefäßböden (4) erstreckenden Rahmen (20) besteht, ausgebildet ist.
9. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßunterteile (2) zumindest aus einem Reservoir (7) und zumindest einem Reaktionsbereich (8) gebildet sind.
10. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Gefäßunterteilen (2) drei oder mehrere Reaktionsbereiche (8) ausgebildet sind.
11. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoire (7) und die Reaktionsbereiche (8, 15) zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet sind.
12. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (8) der Gefäßunterteile (2) in einer Höhe (11) im Bereich von 5 mm bis 10 mm über dem Gefäßboden (4) des Reservoirs (7) angeordnet sind.
13. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (8) der Gefäßunterteile (2) durch Ausnehmungen mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind.
14. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen in Form eines plattenförmigen, quadratischen Quaders oder zylinderscheibenförmig ausgebildet sind.
15. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Böden der Ausnehmungen in bezug auf diese zumindest annähernd konvex gekrümmt sind.
16. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in Draufsicht auf die Aufstandsebene (13) die Reihen der Reaktionsbereiche (8) des

Gehäuseunterteils (19) jeweils neben den Reihen der Reservoirs (7) liegen.

17. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der auf eine zur Aufstandsebene (13) parallele Ebene bezogene Querschnitt der Reservoirs (7) rechteckig ist.
18. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rahmen (20) des Gehäuseunterteils (19) und die Anordnung der Reaktionskammern (6) gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind.
19. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Gehäuseunterteil (19) eine vorbestimmbare Anzahl an Reaktionskammern (6) ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt.
20. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehäuseunterteil (19) aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff ausgebildet ist.
21. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als ein Gehäuseteil eine zumindest annähernd deckelartige Gefäßabdeckung (25) mit Nuten (29) an einer Unterseite (28) ausgebildet ist und durch die Nuten (29) Gefäßoberteile (3), die zumindest einen Reaktionsbereich (15) enthalten, begrenzt sind.
22. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an einem Rand (27) der Unterseite (28) der Gefäßabdeckung (25) ein über die Unterseite (28) vorstehender Rahmen (26) ausgebildet ist.
23. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßoberteile (3) mit mehreren Reaktionsbereichen (15) ausgebildet sind.
24. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßoberteile (3) mit zwei Reaktionsbereichen (15) ausgebildet sind.
25. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) der Gefäßoberteile (3) zur Aufnahme von Flüssigkeiten

ausgebildet sind.

26. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) der Gefäßoberteile (3) durch Ausnehmungen ausgebildet sind.

5

27. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen der Gefäßoberteile (3) zylinderscheibenförmig oder in Form eines plattenförmigen, quadratischen Quaders ausgebildet sind.

10

28. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen der Gefäßoberteile (3) mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind.

15

29. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Böden der die Reaktionsbereiche (15) bildenden Ausnehmungen der Gefäßoberteile (3) in bezug auf diese Ausnehmungen zumindest annähernd konvex gekrümmt sind.

30. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in Draufsicht auf die Aufstandsebene (13) die Reihen der Reaktionsbereiche (15) der Gefäßabdeckung (25) jeweils neben den gegebenenfalls vorhandenen Reihen der Reaktionsbereiche (8) des Gehäuseunterteils (19) liegen.

20

31. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rahmen (26) der Gefäßabdeckung (25) und die Anordnung der Gefäßoberteile (3) gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind.

25

32. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der Gefäßabdeckung (25) eine vorbestimmbare Anzahl an Gefäßoberteilen (3) ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt.

30

33. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßabdeckung (25) aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff ausgebildet ist.

35

34. Reaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an der Gefäßabdeckung (25) an einer den Reaktionsbereichen (15) abgewandten Oberfläche eine Maske (17) aufgebracht ist und diese Maske (17) bei Draufsicht auf die Aufstandsebene (13) die Reaktionsbereiche (15) mit einer lichtabschirmenden Fläche umgibt.

5

35. Reaktionsgefäß zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer sich in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren, jeweils einen eigenen Gasraum bildenden Reaktionskammern, die durch zumindest einen Gehäuseteil gebildet sind und jede Reaktionskammer ein Reservoir und mehrere diesem zugeordnete, zum Gasaustausch miteinander und mit dem Reservoir verbundene Reaktionsbereiche aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammern (6) in der Form von Prismen mit einer regelmäßig sechseckigen Grundfläche ausgebildet sind und diese Reaktionskammern (6) bienenwabentartig angeordnet sind.

10

15

36. Reaktionsgefäß, zumindest umfassend einen Gefäßunterteil mit einem Gefäßboden und Gefäßwänden, die zumindest eine Reaktionskammer bilden, wobei die Reaktionskammer ein Reservoir für flüssige Agenzien sowie zumindest einen vom Reservoir getrennten und mit diesem in Gasverbindung stehenden Reaktionsbereich aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammer (6) von einem Gefäßoberteil (3) abgedeckt ist, der zumindest an den Gefäßwänden (5), gegebenenfalls unter Zwischenordnung einer Dichtschicht (14), anliegt und der über dem Reservoir (7) zumindest einen weiteren Reaktionsbereich (15) aufweist.

20

25

37. Reaktionsgefäß nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Reaktionskammern (6) angeordnet sind, wobei jeweils benachbarte Reaktionskammern (6) durch eine gemeinsame Gefäßwand (5) voneinander getrennt sind.

30

38. Reaktionsgefäß nach Anspruch 36 oder 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (8, 15) gefäßartig ausgebildet sind und jeweils zwei durch eine gemeinsame Wand (12) voneinander getrennt sind.

35

39. Gefäßabdeckung zur Herstellung einer Probe, insbesondere eines Kristalls, von einer sich in Lösung befindlichen oder flüssigen Substanz mit mehreren Reaktionsbereichen an einer Unterseite, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) jeweils in Reihen mit einer vorbestimmbaren Teilung angeordnet sind, wobei diese Reihen parallel zueinander verlaufen.

40. Gefäßabdeckung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) in Reihen mit einer gleichen Teilung angeordnet sind.

5 41. Gefäßabdeckung nach Anspruch 39 oder 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) in Reihen unmittelbar nebeneinander angeordnet sind.

10 42. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß an einem Rand (27) der Unterseite (28) ein über die Unterseite (28) vorstehender Rahmen (26) ausgebildet ist.

43. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß an der Unterseite (28) Nuten (29) ausgebildet sind, durch die Gefäßoberteile (3), denen zumindest ein Reaktionsbereich (15) zugeordnet ist, begrenzt sind.

15 44. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) zur Aufnahme von Flüssigkeiten ausgebildet sind.

45. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsbereiche (15) durch Ausnehmungen ausgebildet sind.

20 46. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen zylinderscheibenförmig ausgebildet sind.

25 47. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen mit einem Volumen im Bereich kleiner als 5 µl ausgebildet sind.

48. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß Böden der Ausnehmungen in bezug auf diese zumindest annähernd konvex gekrümmt sind.

30 49. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 48, dadurch gekennzeichnet, daß der Rahmen (26) und die Anordnung der Gefäßoberteile (3) gemäß einer Standardgröße einer Mikrotiterplatte ausgebildet sind.

35 50. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 49, dadurch gekennzeichnet, daß eine vorbestimmbare Anzahl an Gefäßoberteilen (3) ausgebildet ist, wobei die Anzahl aus

einer Gruppe ausgewählt ist, die die Zahlen, gebildet durch die mathematische Formel 3×2^N , wobei N eine natürliche Zahl ist, umfaßt.

51. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß
5 das Material ein lichtdurchlässiger Kunststoff ist.

52. Gefäßabdeckung nach einem der Ansprüche 39 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß
an der den Reaktionsbereichen (15) abgewandten Oberfläche eine Maske (17) aufgebracht ist
und diese Maske (17) bei Draufsicht auf die Aufstandsebene (13) die Reaktionsbereiche (15)
10 mit einer lichtabschirmenden Fläche umgibt.

15

20

25

30

35

Fig.1

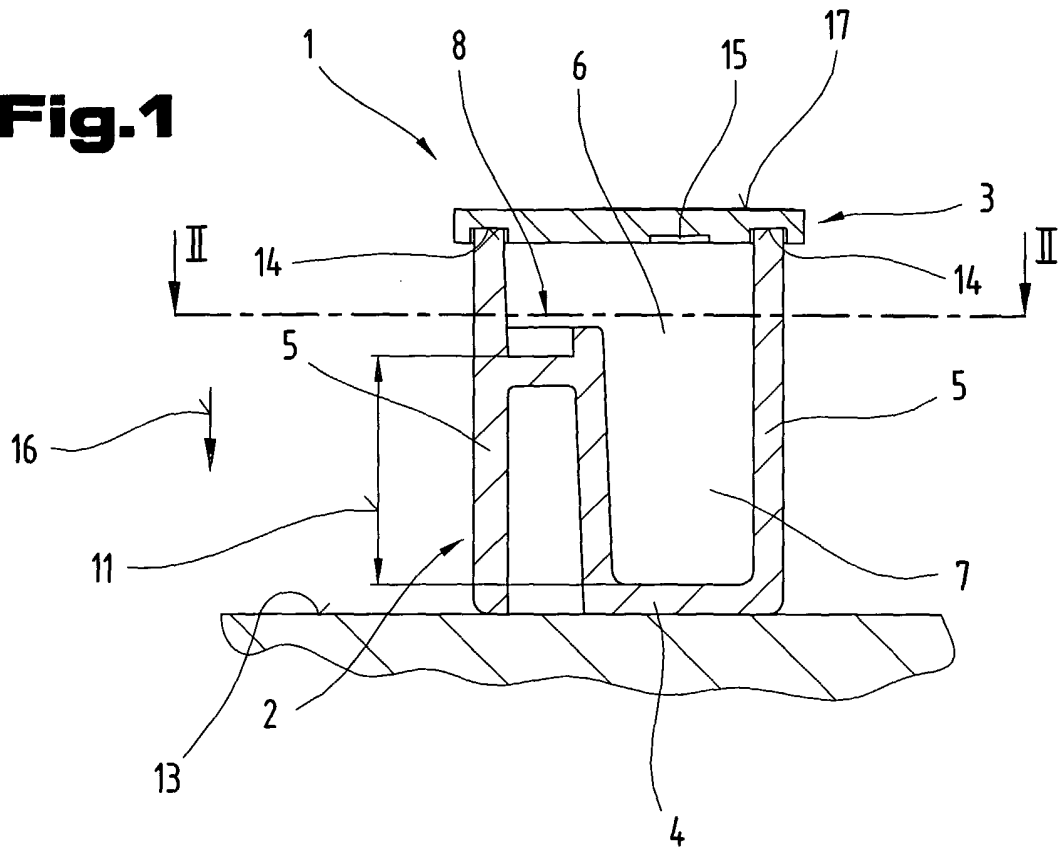


Fig.2

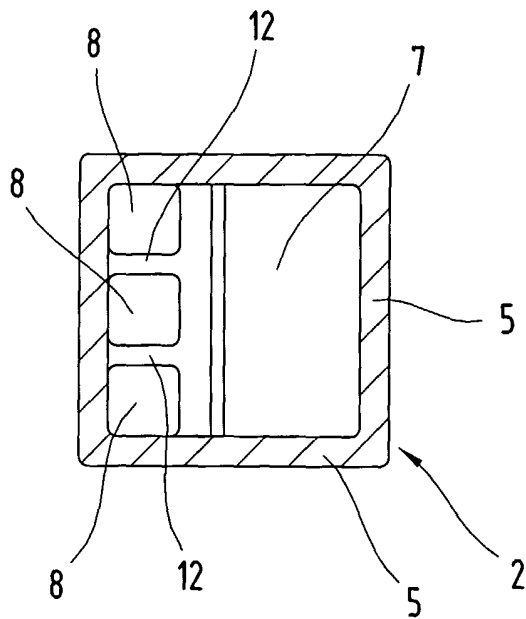
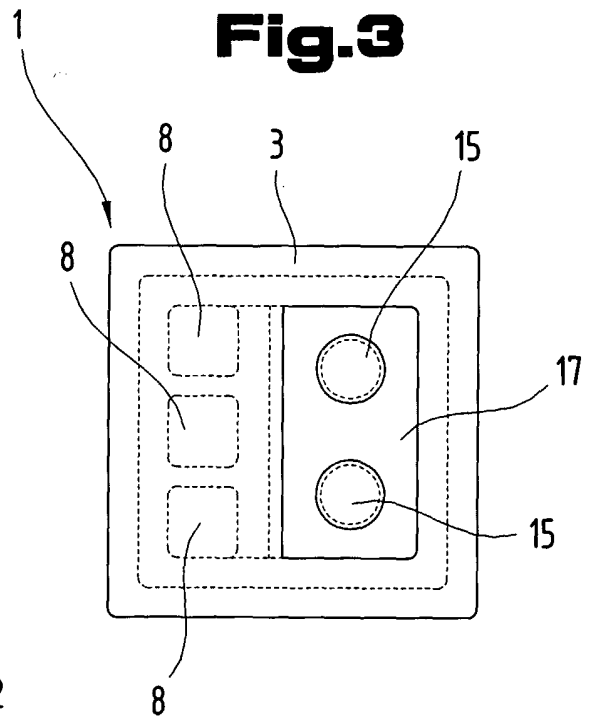
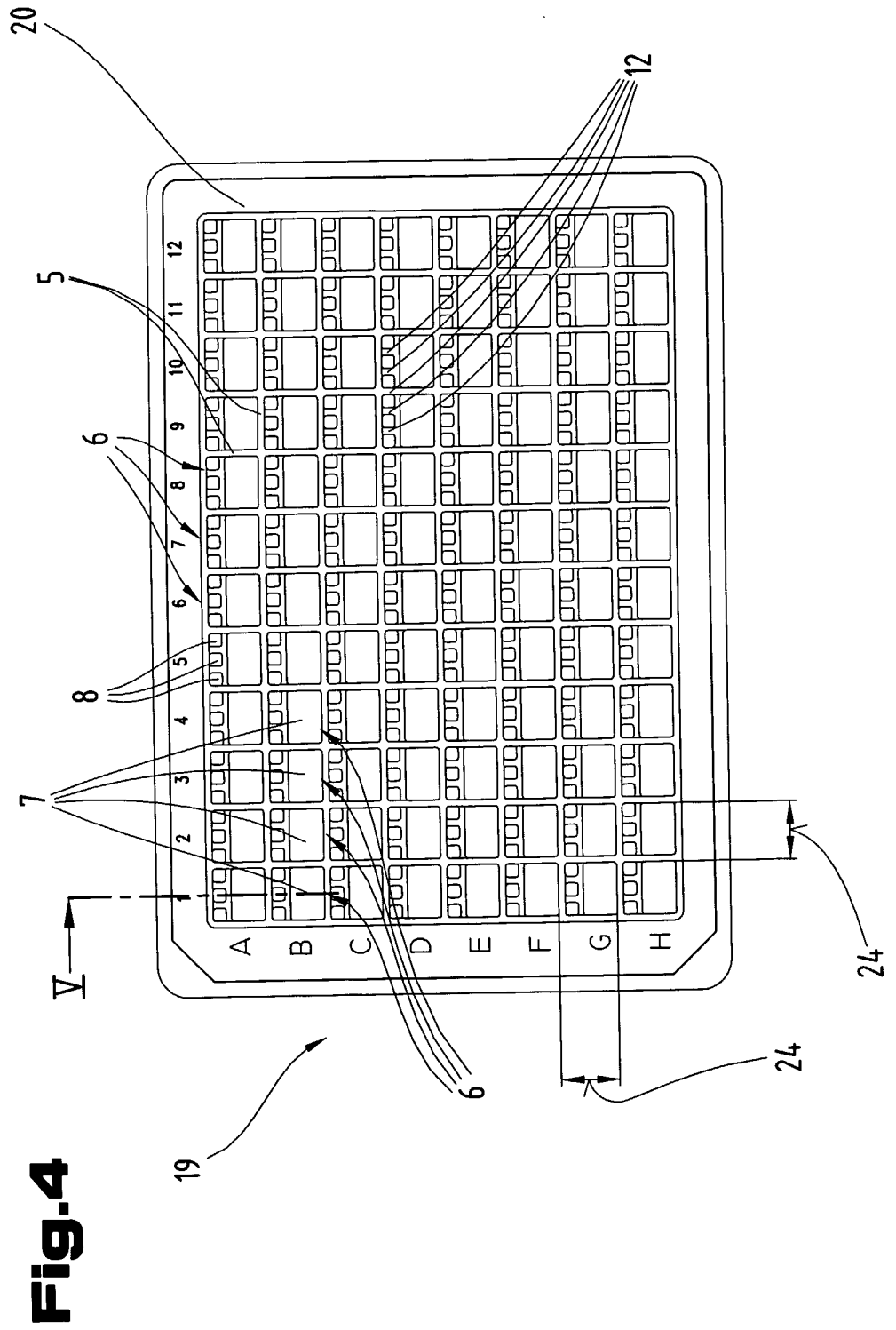
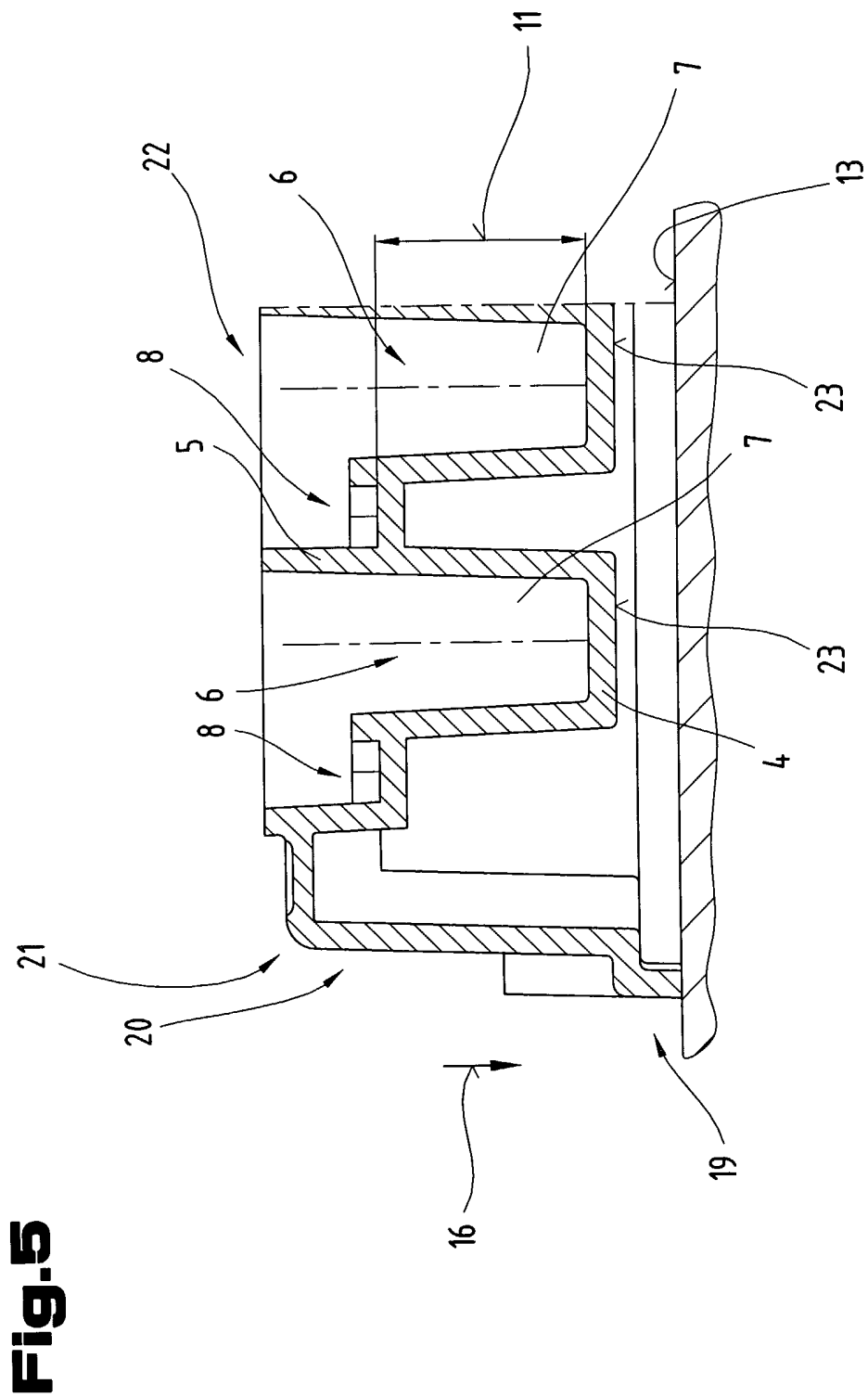


Fig.3







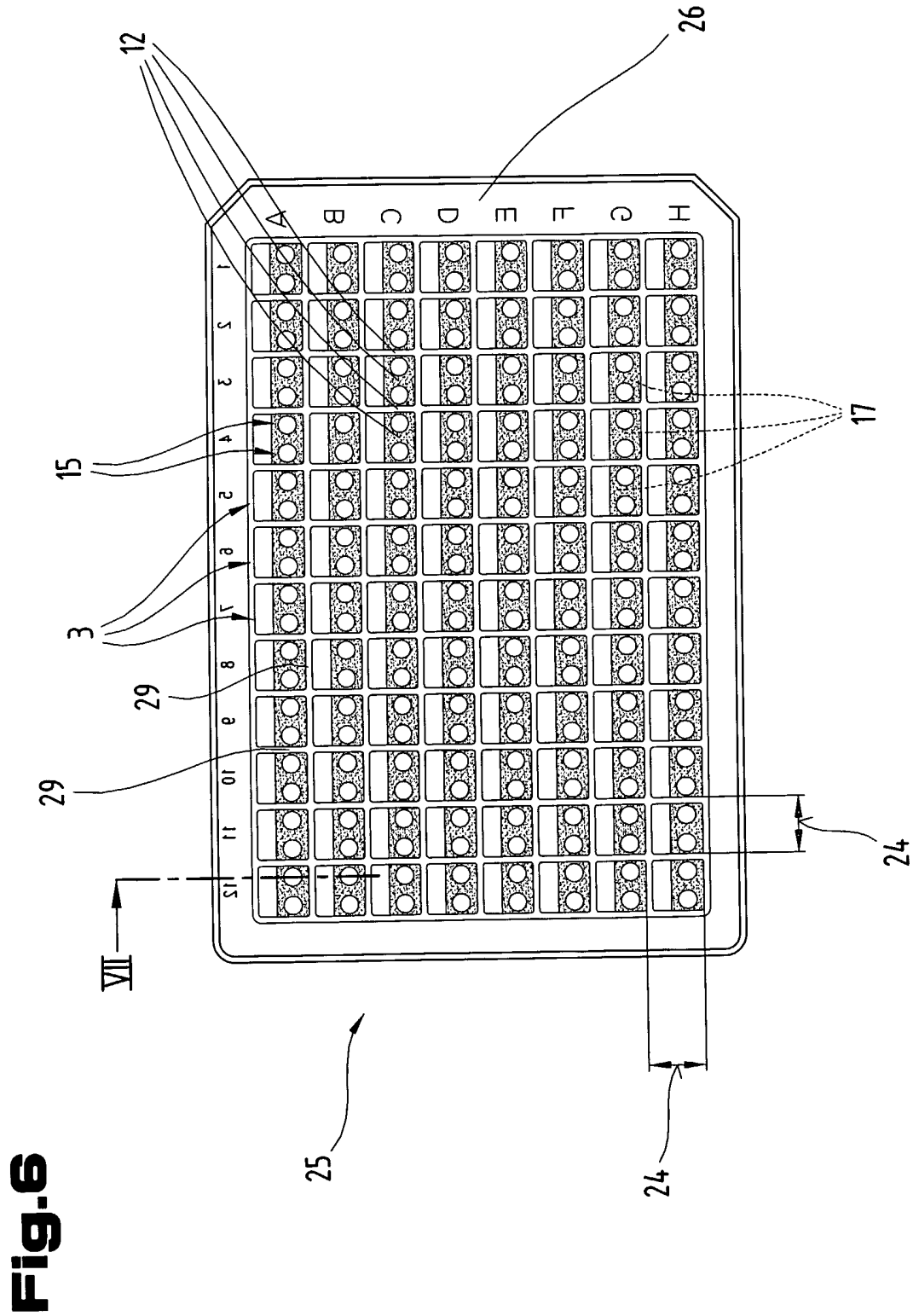
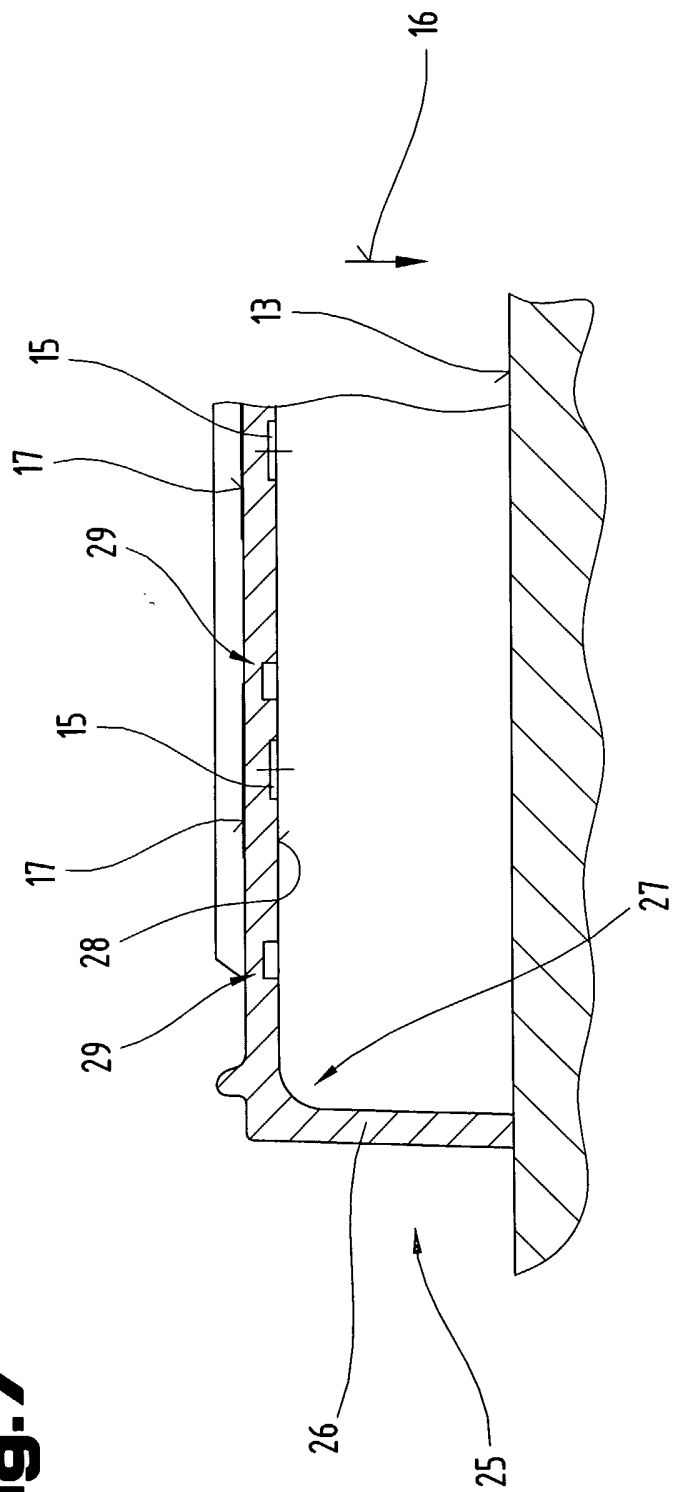


Fig. 6

Fig. 7



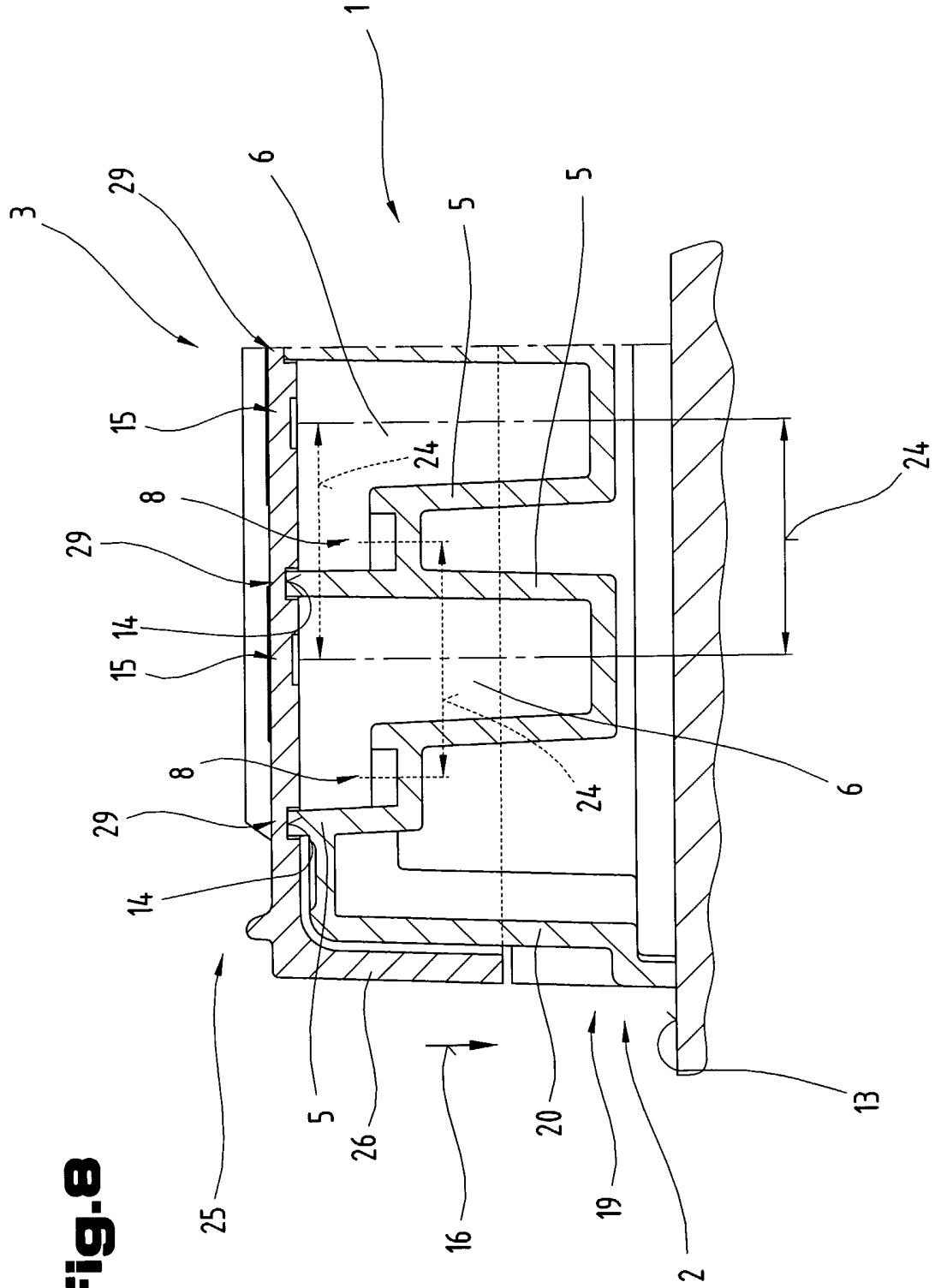


Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In National Application No
PCT/EP 02/06492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01J19/00 C30B7/00 C30B29/58

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)
IPC 7 B01J C30B

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, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 039 804 A (KIM HIDONG ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) claims; figures ---	1-34
X	WO 00 78445 A (JAKLEVIC JOSEPH M ;SANTARSIERO BERNARD D (US); STEVENS RAYMOND C () 28 December 2000 (2000-12-28) page 19, line 21 -page 20, line 9; figures 3C,3D ---	1-34
X	US 5 130 105 A (CARTER DANIEL C ET AL) 14 July 1992 (1992-07-14) claims; figures ---	1-38
A	US 5 419 278 A (CARTER DANIEL C) 30 May 1995 (1995-05-30) figures -----	1-38

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2002

Date of mailing of the international search report

16/09/2002

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

Brisson, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/06492

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely

1. Claims 1-34 and 39-52

a reaction vessel characterized in that the reservoirs (7) and the reaction regions (8, 15) are associated, and the corresponding vessel cover with a plurality of reaction regions (15) disposed on an underside.

2. Claim 35

reaction vessel characterized in that the reaction chambers are designed in the form of prisms and arranged in honeycomb fashion.

3. Claims 36-38

reaction vessel characterized in that the reaction chamber is covered by a vessel top that has at least one other reaction region above the reservoir.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 02/06492

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6039804	A	21-03-2000	AU 4719399 A	17-01-2000
			AU 5585699 A	27-03-2000
			EP 1119654 A1	01-08-2001
			WO 0000678 A1	06-01-2000
			WO 0014311 A1	16-03-2000

WO 0078445	A	28-12-2000	US 6296673 B1	02-10-2001
			AU 5599600 A	09-01-2001
			EP 1204467 A1	15-05-2002
			WO 0078445 A1	28-12-2000
			US 2002110816 A1	15-08-2002

US 5130105	A	14-07-1992	NONE	

US 5419278	A	30-05-1995	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06492

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J19/00 C30B7/00 C30B29/58

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01J C30B

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, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 039 804 A (KIM HIDONG ET AL) 21. März 2000 (2000-03-21) Ansprüche; Abbildungen ---	1-34
X	WO 00 78445 A (JAKLEVIC JOSEPH M ;SANTARSIERO BERNARD D (US); STEVENS RAYMOND C () 28. Dezember 2000 (2000-12-28) Seite 19, Zeile 21 -Seite 20, Zeile 9; Abbildungen 3C,3D ---	1-34
X	US 5 130 105 A (CARTER DANIEL C ET AL) 14. Juli 1992 (1992-07-14) Ansprüche; Abbildungen ---	1-38
A	US 5 419 278 A (CARTER DANIEL C) 30. Mai 1995 (1995-05-30) Abbildungen -----	1-38

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
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
4. September 2002	16/09/2002

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 Brisson, 0
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06492

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-34, 39-52

ein Reaktionsgefäß dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirs (7) und die Reaktionsbereiche (8, 15) zugeordnet sind und die entsprechende Gefäßabdeckung mit mehreren angeordneten Reaktionsbereichen (15) an einer Unterseite.

2. Anspruch : 35

Reaktionsgefäß dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammern in der form von Prismen ausgebildet sind und bienenwabenartig angeordnet sind

3. Ansprüche: 36-38

Reaktionsgefäß dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammer von einem Gefäßoberteil abgedeckt ist der über dem Reservoir zumindest einen weiteren Reaktionsbereich aufweist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06492

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6039804	A	21-03-2000	AU 4719399 A 17-01-2000
			AU 5585699 A 27-03-2000
			EP 1119654 A1 01-08-2001
			WO 0000678 A1 06-01-2000
			WO 0014311 A1 16-03-2000
WO 0078445	A	28-12-2000	US 6296673 B1 02-10-2001
			AU 5599600 A 09-01-2001
			EP 1204467 A1 15-05-2002
			WO 0078445 A1 28-12-2000
			US 2002110816 A1 15-08-2002
US 5130105	A	14-07-1992	KEINE
US 5419278	A	30-05-1995	KEINE