

(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
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/019822 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 33/543

(DE). KLAPPROTH, Holger [DE/DE]; Kehlerstrasse 12, 79108 Freiburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009306

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. August 2004 (19.08.2004)

(74) Anwalt: GÖHRING, Robert; Westphal, Mussgnug & Partner, Am Riettor 5, 78048 Villingen-Schwenningen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(30) Angaben zur Priorität:
103 38 101.5 19. August 2003 (19.08.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MICRONAS GMBH [DE/DE]; Hans-Bunte-Strasse 19, 79108 Freiburg (DE).

(72) Erfinder; und

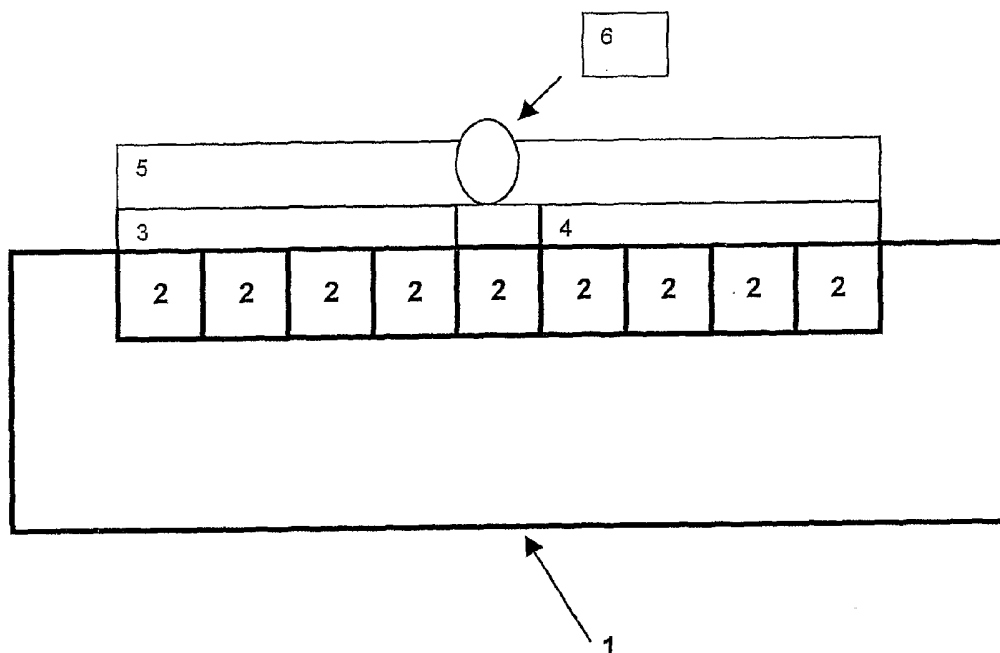
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Mirko [DE/DE]; Sudetenstrasse 4, 79117 Freiburg (DE). SIEBEN, Ulrich [DE/DE]; Kronengasse 7, 79276 Reute

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETECTING ANALYTES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DETEKTION VON ANALYTEN



(57) Abstract: The invention generally relates to a method and to a device for the optophysical detection of analytes. The invention especially relates to the miniaturization of generic systems wherein the analyte is detected through a change in color.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/019822 A1



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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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

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 vorliegende Erfindung betrifft allgemein ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur optophysikalischen Detektion von Analyten. Insbesondere betrifft die Erfindung die Miniaturisierung vorbekannter Systeme, bei denen die Detektion eines Analyten durch Farbänderung erfolgt.

Beschreibung

Verfahren und Vorrichtung zur Detektion von Analyten

5

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur optophysikalischen Detektion von Analyten. Insbesondere betrifft die Erfindung die Miniaturisierung vorbekannter Systeme, bei denen die Detektion eines Analyten durch Farberkennung direkt auf dem Chip erfolgt, auf den der Analyt appliziert wird.

Zum qualitativen und/oder quantitativen Nachweis des Vorhandenseins von bestimmten Substanzen wie z. B. Biomolekülen in einer zu analysierenden Probe ist die Verwendung von im wesentlichen planaren Systemen bekannt, welche in der Fachwelt als Biosensoren bzw. Biochips bezeichnet werden. Diese Biochips bilden einen Träger, auf dessen Oberfläche i.d.R. eine Vielzahl von zumeist rasterartig angeordneten Detektionsbereichen ausgebildet ist, wobei sich die einzelnen Bereiche bzw. Bereichsgruppen jeweils durch ihre Spezifität gegenüber einem bestimmten nachzuweisenden Analyten voneinander unterscheiden. Im Falle von nachzuweisenden DNA-Analyten befinden sich innerhalb der einzelnen Bereiche der Trägeroberfläche - direkt oder indirekt immobilisiert - spezifische Nukleinsäuresonden wie z. B. Oligonukleotide oder cDNA in zumeist einzelsträngiger Form, deren jeweilige Spezifität gegenüber der nachzuweisenden Nukleinsäure im Wesentlichen durch die Sequenzabfolge (Sonden-design) vorgegeben ist.

30

Solche Biosensoren bzw. Biochips sind beispielsweise aus der WO 03/008974 A1 bekannt, in welcher die Detektion von Analyten mittels zeitaufgelöster Lumineszenzmessungen beschrieben wird.

Die an dieser Stelle beschriebene Technologie ist jedoch nur für die Detektion von Analyten geeignet, die eine Eigenfluoreszenz aufweisen oder die zuvor, sofern möglich, mit einer fluoreszierenden Markierung, einem sogenannten Luminophor, versehen worden sind. Dies bedeutet jedoch eine Einschränkung der detektierbaren Analyten und gegebenenfalls eine aufwändige zusätzliche Markierung des Analyts.

Des Weiteren sind der Fachwelt sogenannte Teststreifen zur Detektion von Analyten bekannt. Bei diesen Teststreifen ändert sich deren Farbe innerhalb von z. B. 60 Sekunden je nach Zusammensetzung der Analyten. Diese Farbänderung basiert im Prinzip darauf, dass z. B. ein blaues Objekt die zu blau komplementären Wellenlängen absorbiert und nur die blauen Wellenlängen reflektiert bzw. durchlässt. Das liegt daran, dass die Elektronen der Substanz nur von bestimmten Wellenlängen in einen angeregten Zustand versetzt werden können. Verändert sich nun etwas an dieser Substanz, indem z. B. ein Analyt mit einem bestimmten pH-Wert appliziert wird, so werden andere Wellenlängen absorbiert, was zur Folge hat, dass das Objekt eine andere Farbe hat. In den Teststreifen befinden sich z. B. wichtige Bestandteile wie z. B. Methylrot und Bromthymolblau, die sich je nach pH-Bereich zwischen 5 und 9 von orange über gelb nach türkis verändern können. Diese Farbänderung kann dann mit dem Auge bei normalen Lichtbedingungen erkannt und entsprechend einer vom Hersteller mitgelieferten Farbskala zugeordnet werden, was nicht immer leicht ist. So existieren z. B. Teststreifen für den Nachweis von Urobilinogen, Bilirubin, Keton, Ascorbinsäure, Glukose, Protein, Blut, pH, Nitrit, Leukozyten und spezifisches Gewicht. Trotz der hohen Zuverlässigkeit der Teststreifen können z. B. Harne mit starker Eigenfarbe das menschliche Auge bei der Schnelltest-Auswertung täuschen. Der Einsatz des menschlichen Auges limitiert die Wellenlängen.

Auch unterschiedliche Lichtverhältnisse können eine Rolle spielen. Des Weiteren handelt es sich bei den gegenwärtig bekannten Methoden zur Auslesung der Teststreifen um größere Geräte und das Verfahren trennt die Detektion von der Reaktion des Analyten, da der Teststreifen nach der Reaktion in das Testgerät zur Auslesung geschoben wird. Darüber hinaus kann zumeist nur ein Bestandteil des Analyten pro Teststreifen abgelesen werden.

10 Aus der DE 85 05 421 ist aber auch eine Vorrichtung bekannt, in welcher der Teststreifen bzw. die reaktive Schicht in das Testgerät integriert ist, so dass die Reaktion des Analyten und die Detektion der Reaktion nicht getrennt im obigen Sinne ablaufen. Dies ist insbesondere dann nicht der Fall, wenn die

15 reaktive Schicht unmittelbar auf einem Detektor zur Detektion der Reaktion angeordnet ist. Allerdings kann auch hier nur ein Bestandteil des Analyten pro reaktive Schicht bzw. pro Teststreifen detektiert werden.

20 Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, welche unter Vermeidung der oben angeführten Nachteile bei einem einfachen und kompakten Aufbau eine hohe parallele Messung von mehreren Bestandteilen eines Analyten ermöglicht.

25 Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass direkt an der Oberfläche eines Kamerachips die Verbindungen für die Farbänderung immobilisiert werden, die Farbänderung also direkt auf dem Chip stattfindet. Der Kamerachip ist ein CMOS- oder CCD-Chip,

30 wie er dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt ist. Ein Pixel einer solchen Farbkamera besteht im Prinzip aus drei Unterpixel, die jeweils für die Farben rot, grün und blau sensitiv sind.

Auf diesen Kamerachip werden unterschiedliche chemische Substanzen direkt oder indirekt über z. B. eine Folie aufgebracht und zwar derart, dass sich auf/über einem Bereich der Kamera
5 eine andere chemische Substanz als auf/über einem anderen Bereich der Kamera befindet. Diese Bereiche können vorzugsweise durch selektives Ätzen der Chips oder Prägen der Folie in Form von Mulden ausgebildet sein.

10 Bei einer anderen Ausführungsform werden auf einen Bereich der Kamera nicht nur eine, sondern mindestens zwei Substanzen zur Analyse von zwei unterschiedlichen Bestandteilen des Analyten aufgebracht. Dies kann entweder als Stapelung oder als Mischung erfolgen. Dadurch, dass sich die Absorptionen der Wellenlängen bei den Bereichen unterscheiden, können diese unterschiedliche Absorptionsspektren entweder mit den Pixel unterschieden oder/und mit einem zeitlichen Wechsel von unterschiedlichen Wellenlängen bzw. Wellenlängen entsprechend der verschiedenen Absorptionsspektren beleuchtet werden. Hierdurch
15 kann in besonders einfacher Weise die Fläche des Halbleiterchips verringert werden.

Des Weiteren können auch aktiv leuchtende Substanzen (z. B. Chemielumineszenz) auf den Chip aufgebracht werden.

25

Nach Applikation des Analytes wie z. B. Harn, gibt es unterschiedliche Farbänderungen auf dem Chip. Dieser Farbänderung kann dann mit dem Kamerachip im Durchlicht ausgelesen werden, wenn die Oberfläche, auf die die Substanzen aufgebracht sind,
30 für die Wellenlängen der Lichtquelle abzüglich der durch die Substanz absorbierten Wellenlängen durchlässig sind.

In einer bevorzugten Form ist der Kamerachip in einem lichtdichten Gehäuse und in diesem Gehäuse befindet sich z. B. eine Weißlichtquelle, die dann zur Farbdetektion benutzt wird. Ebenso kann auch Tageslicht verwendet werden.

5

Besonders bevorzugt werden Wellenlängen außerhalb des sichtbaren Bereichs verwendet, die dann mit dem Chip aber nicht mit dem Auge ausgelesen werden können. Dies erweitert die Auswahl der chemischen Substanzen erheblich. Hierbei ist auf den all-
gemeinen Stand der Technik verwiesen, wonach unterschiedliche
10 Materialien (Halbleiter) unterschiedliche Wellenlängenbereiche detektieren können.

Des Weiteren können manche Pixel freigelassen werden, um eine
15 Kalibrierung und Messung mit z. B. Umgebungslicht zu ermöglichen.

Besonders bevorzugt wird der Chip die Daten digitalisieren und/oder abspeichern und über einen USB-Stecker mit einem PC
20 in Verbindung stehen.

Die chemischen Substanzen, die die Farbreaktion verursachen, können in bevorzugter Art und Weise mit Hilfe von Printern, wie sie aus dem Bereich der Biochip-Anwendungen bekannt sind,
25 direkt auf den Chip appliziert werden. Besonders bevorzugt binden die chemischen Substanzen kovalent an die Oberfläche.

Eine andere Ausführungsform sieht vor, dass die Substanzen auf einen Träger wie eine Folie, Papierstreifen oder Polymer auf-
30 gebracht werden, der dann z. B. auf den Chip gelegt oder auf diesen geführt wird.

Besonders bevorzugt kann es sich um eine lichtdicht abgeschlossene Kammer handeln, in die Folien wie Scheckkarten in den Automaten eingeschoben werden können. Der Chip, der sich in der Kammer direkt unter der Folie befindet, liest dann die
5 Folie aus.

Durch entsprechende Markierung (z. B. optische) der verschiedenen „Anwendungsfolien“, wie z. B. einer Folie für die Untersuchung von pH und Protein und einer anderen Folie für die Untersuchung von Glucose und Urobilinogen kann das Auslesegerät
10 in der Kammer die Folie selbständig erkennen. Dadurch muss der User/Patient nicht eingeben, um welche „Anwendungsfolie“ es sich handelt, sondern das Auslesegerät erkennt das selbst und sucht z. B. in seinen Speichern nach entsprechenden Daten, die
15 schon mal mit diesem Anwendungschip bei diesem Patienten gemessen wurden. Handelt es sich aber z. B. um unterschiedliche Patienten, die in diesem Gerät abgespeichert sind, so ist auf der Folie z. B. auf dem Barcode nicht nur die Anwendung gespeichert, sondern auch die Patientendaten.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform tippt beispielsweise der Patient einfach mit seinem Daumen auf einen freien Bereich der Folie und hinterlässt seinen Fingerabdruck, welcher eine zusätzliche Codierung darstellt, sofern bereits eine Codierung
25 für die „Anwendungsfolie“, beispielsweise in Form eines Barcodes, vorhanden ist. Dieser wird dann von einem im Lesegerät befindlichen Fingerprintsensor erkannt und der Träger dem Patienten zugeordnet. Diese zusätzliche Codierung kann auch für sich genommen ohne eine Codierung der „Anwendungsfolien“ eingesetzt
30 werden. Neben oder anstelle der Codierung in Bezug auf den Patienten kann selbstverständlich auch eine Codierung in Bezug auf andere Personen oder Personengruppen wie z. B. der

behandelnde Arzt oder die Gruppe der Diabetes-Erkrankten erfolgen.

Ungleichheiten bei der Bedruckung der Oberflächen auf der erfindungsgemäßen Vorrichtung auf einem durchgängigen Pixel-Array oder durch Justage-Tolleranzen der Folie können durch Gruppierung über Intensitätsverteilungen der unterschiedlichen Detektionserreignisse ausgeglichen werden.

10 Dies erfolgt in bevorzugter Form dadurch, dass sich auf der Folie ein Barcode befindet, der vom Lesegerät vor der Aufnahme der Daten eingelesen wird. Auch können die in Form eines bestimmten Arrays aufgebracht chemischen Substanzen als Codierung dienen.

15

Nachfolgend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert.

Es zeigt zum Teil stärker schematisiert:

20

Figur 1 Längsschnitt durch eine Kamera mit chemischen Substanzen, die an unterschiedlichen Stellen immobilisiert sind,

25 Figur 2 lichtdicht abgeschlossene Kammer und

Figur 3 Träger

In einem Kamerachip 1 sind optische Detektoren 2, z. B. pn-Photodioden integriert, die durch unterschiedliche Beschichtungen 3 und 4 auf unterschiedliche Farben sensitiv sind. Darauf befindet sich die applizierte chemische Schicht 5, die die Farbreaktion mit den Bestandteilen des Analyten 6 auf Grund

der Reaktion des Analyten mit dieser chemischen Schicht hervorruft. Dieser Farbreaktion wird mit dem Kamerachip 1 detektiert.

5 In Figur 2 ist der Kamerachip 1 in ein lichtdichtes Gehäuse 7 eingeschlossen, wobei die Lichtquelle 8, die sich im Innern des Gehäuses 7 befindet, die Reaktionsstellen auf dem Chip 1 ausleuchtet, der die gegebenenfalls vorhandenen Farbänderungen detektiert.

10

Figur 3: auf einen Träger 11 wie z. B. eine Folie, Papierstreifen oder Polymer sind unterschiedliche chemische Substanzen 5 in Form eines Arrays aufgebracht. Ein Barcode 9 codiert z. b. die Anwendung des Chips 1 oder/und den Patient, den
15 Arzt, die Kosten etc. Der Fingerabdruck 10 eines Bedieners, wie ein Patient oder ein Arzt oder eine Schwester auf dem Träger 11 codiert denselben.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Detektion von Analyten mit wenigstens einer chemischen Substanz, auf welche ein Analyt aufbringbar ist, wodurch eine Farbreaktion hervorgerufen wird,
5 dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei chemische Substanzen in definierten Bereichen direkt auf der Oberfläche eines optischen Detektors oder dass die wenigstens zwei chemischen Substanzen in definierten Bereichen auf einem Träger aufgebracht sind, welcher direkt auf der Oberfläche eines optischen Detektors
10 angeordnet ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
15 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem optischen Detektor um einen Halbleiterchip handelt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1,
20 dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche ein Träger wie z. B. eine Folie, Papierstreifen oder Polymer ist, der lösbar mit der Detektionseinrichtung verbunden ist.
- 25 4. Vorrichtung nach Anspruch 1,
 dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche und der optische Detektor identisch sind.
- 30 5. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, dass sich auf einem Bereich mehrere Substanzen z. B. gestapelt oder gemischt befinden.

6. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich
die chemische Substanz in Mulden, die durch z. B. Ätzen
oder Prägen ausgebildet wurden, befindet.

5

7. Vorrichtung nach Anspruch 2,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass die
entstandenen Daten direkt auf dem Chip digitalisiert wer-
den.

10

8. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich
die Lichtquelle und der optische Detektor in einem licht-
dichten Gehäuse befindet.

15

9. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich
unterschiedliche Substanzen an unterschiedlichen Stellen
des optischen Detektors befinden.

20

10. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass die
Substanzen kovalent auf der Oberfläche immobilisiert
sind.

25

11. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich
die Wellenlängen der zu detektierenden Farben im sichtba-
ren und/oder nicht sichtbaren Bereich befinden.

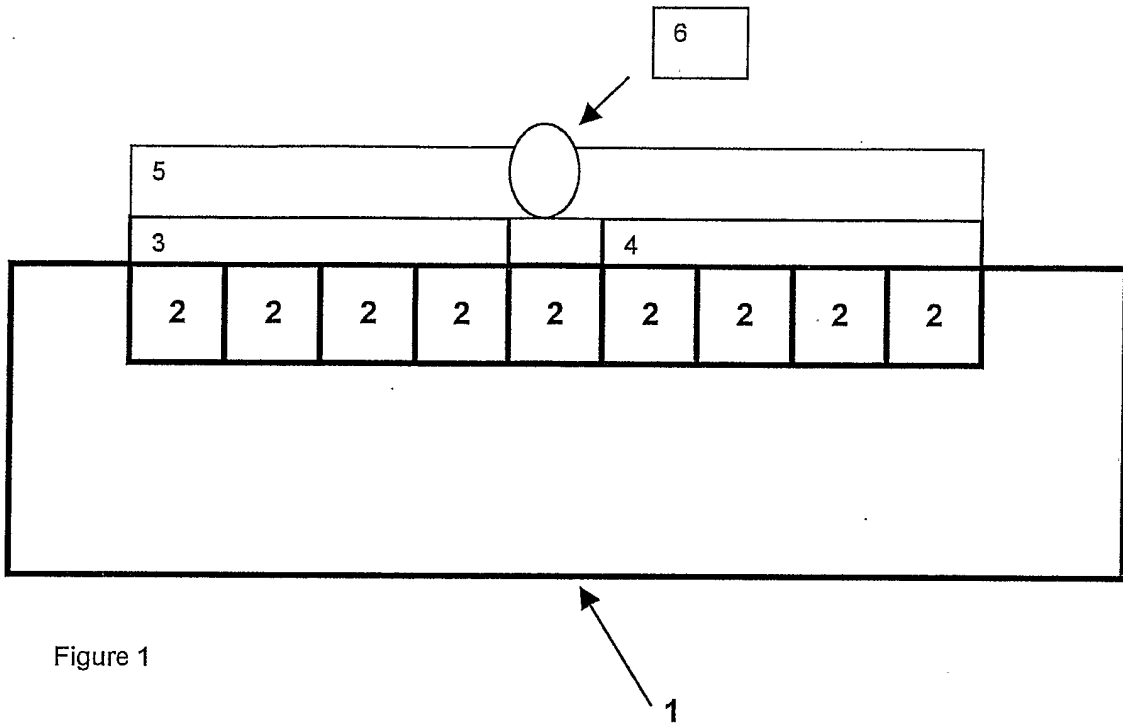
30

12. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass die

Oberfläche für die Wellenlängen der zu detektierenden Farbe durchlässig ist.

13. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich auf der Oberfläche mindestens eine Codierung für die Substanzen und/oder mindestens eine Codierung für eine Person oder eine Gruppe von Personen befindet.
- 10 14. Vorrichtung nach einem der vorigen Ansprüche,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sich chemielumineszente oder fluoreszierende Farbstoffe auf dem Chip befinden.
- 15 15. Vorrichtung nach Anspruch 13,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass es sich bei wenigstens einer Codierung um einen ein- oder zweidimensionalen Barcode handelt.
- 20 16. Vorrichtung nach Anspruch 9 und 13,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass zumindest eine Codierung durch die Anordnung der Substanzen auf der Fläche gegeben ist.
- 25 17. Vorrichtung nach Anspruch 13,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass wenigstens eine Codierung des Trägers einer Person oder einer Gruppe von Personen zugeordnet ist.
- 30 18. Vorrichtung nach Anspruch 13,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass zumindest eine Codierung ein Fingerabdruck ist.

19. Verfahren zur Detektion von Analyten, wobei wenigstens
zwei chemische Substanzen in definierten Bereichen direkt
auf der Oberfläche eines optischen Detektors oder die we-
nigstens zwei chemischen Substanzen in definierten Berei-
5 chen auf einen Träger aufgebracht werden, welche direkt
auf der Oberfläche eines optischen Detektors angeordnet
wird, wobei auf die chemischen Substanzen ein Analyt auf-
gebracht wird, welcher in den chemischen Substanzen je-
weils eine Farbreaktion hervorruft, die mittels des opti-
10 schen Detektors detektiert werden.



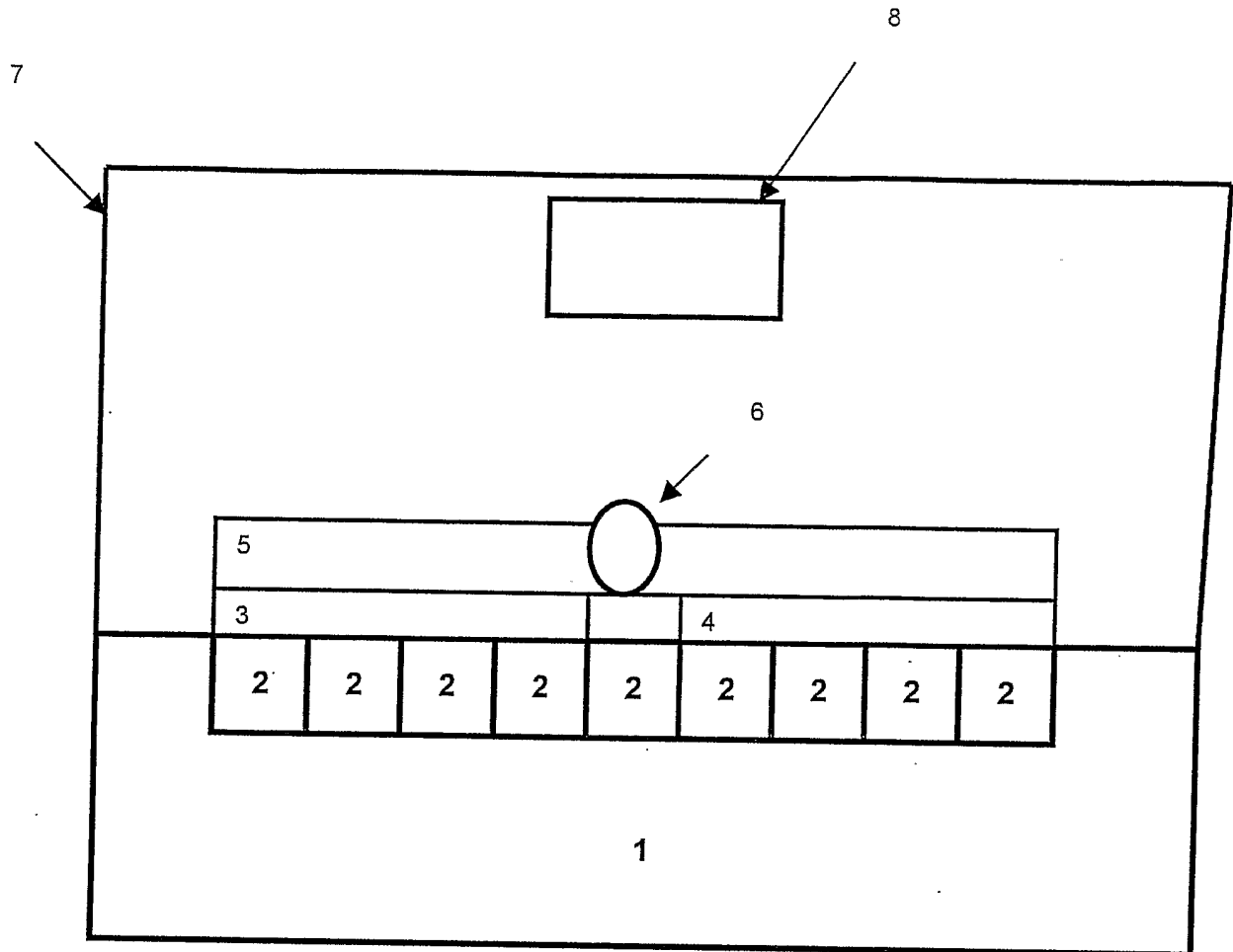


Figure 2

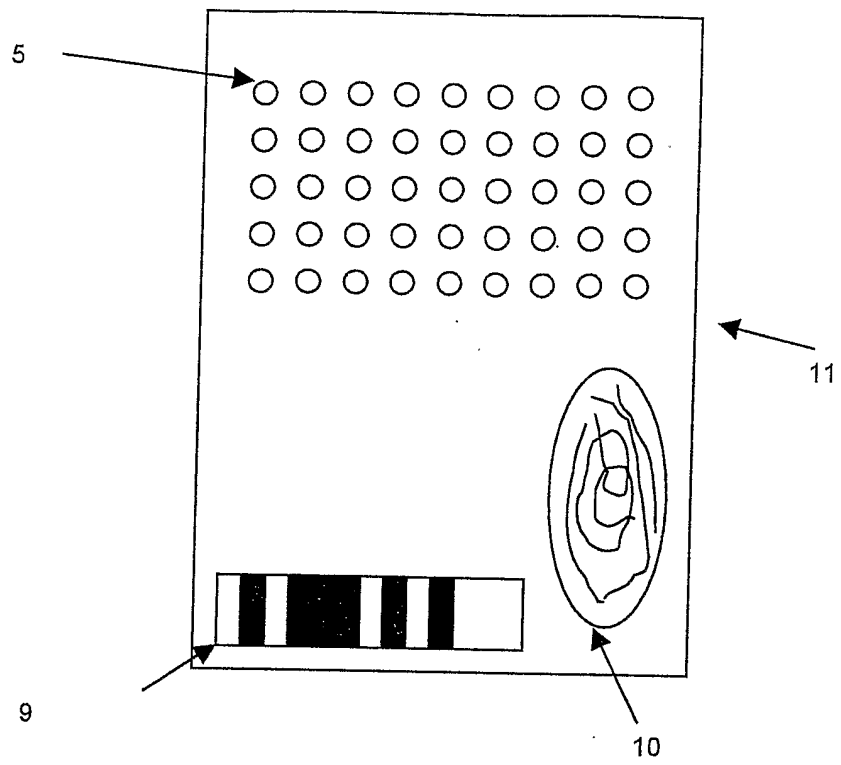


Figure 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/543

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 G01N

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/68670 A (MCMORRIS JOHN A III ; MULLINS GREGORY A (US); ANSLYN ERIC V (US); SHEA) 16 November 2000 (2000-11-16) page 17, line 13 - page 20, line 6 page 21, line 8 - page 23, line 4 page 26, line 13 - line 18 page 27, line 4 - line 8 page 27, line 18 - page 29, line 3 page 40, line 6 - line 10 page 41, line 18 - page 44, line 5 page 46, line 18 - page 47, line 3 page 50, line 10 - page 52, line 12 claims 1-3,6-14,19,33-35,38-45 figure 6	1-6, 9-12,14, 19
Y	----- -/--	1-19

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

17 December 2004

Date of mailing of the international search report

27/12/2004

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

Weber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 02/093144 A (BLUMENFELD MARTIN ; GRENZ JESSE R (US); SANDERS MARK A (US); UNIV MINN) 21 November 2002 (2002-11-21) page 9, line 32 - page 10, line 11 page 12, line 2 - line 15 page 14, line 2 - line 18 page 15, line 17 - line 20 page 16, line 15 - line 20 page 18, line 2 - line 7 page 19, line 24 - page 20, line 2 page 20, line 17 - page 21, line 31 page 26, line 16 - page 27, line 11 page 27, line 18 - line 21 page 28, line 2 - page 30, line 17 page 39, line 7 - line 15 figures 2,8,9B,10</p>	<p>1-5, 7-15,19</p>
Y	<p>-----</p>	<p>1-19</p>
X	<p>US 2002/182716 A1 (BENISTY HENRI ET AL) 5 December 2002 (2002-12-05)</p> <p>paragraphs '0060!, '0070!, '0071!, '0137! figure 8</p>	<p>1,2,5, 9-12,14, 19</p>
Y	<p>-----</p> <p>EGGERS M ET AL: "A MICROCHIP FOR QUANTITATIVE DETECTION OF MOLECULES UTILIZING LUMINESCENT AND RADIOISOTOPE REPORTER GROUPS" BIOTECHNIQUES, EATON PUBLISHING, NATICK, US, vol. 17, no. 3, September 1994 (1994-09), pages 516-520,522,52, XP000466495 ISSN: 0736-6205 figure 2 page 517, right-hand column, paragraph 2</p>	<p>1-4,9-12</p>
Y	<p>-----</p> <p>WO 02/08458 A (PRIX LOTHAR ; GIESING MICHAEL (DE); LECLERC NORBERT (DE); SCHUETZ ANDR) 31 January 2002 (2002-01-31) abstract page 6, last paragraph - page 7, paragraph 1 page 8, paragraph 5 - paragraph 6 page 11, paragraph 1 - paragraph 2 page 13, paragraph 2 figures 1,3</p>	<p>1-4, 8-12,14, 19</p>
	<p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>LIU X ET AL: "Molecular beacons for DNA biosensors with micrometer to submicrometer dimensions" ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 283, no. 1, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 56-63, XP002229687 ISSN: 0003-2697 abstract page 58, right-hand column, last paragraph page 60, right-hand column, last paragraph - page 61, left-hand column, paragraph 1 figures 1,4</p>	1
Y	<p>BROUDE N E: "Stem-loop oligonucleotides: a robust tool for molecular biology and biotechnology" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 20, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 249-256, XP004352763 ISSN: 0167-7799 figures 5a,5c page 254, right-hand column, last paragraph - page 255, left-hand column, paragraph 1</p>	1
Y	<p>WO 02/48680 A (KAKAREKA JOHN WILLIAM ; SALEM GHADI HAMDI (US); US GOVERNMENT (US); PO) 20 June 2002 (2002-06-20) page 47, line 17 - line 25 page 55, line 31 - page 56, line 7 page 99, line 24 - page 100, line 16</p>	1,2,13, 15,17
Y	<p>WO 02/092813 A (OSHIMA MITSUAKI ; MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD (JP)) 21 November 2002 (2002-11-21) abstract</p>	1,2,13, 15-17
P,Y	<p>-& EP 1 388 587 A (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD) 11 February 2004 (2004-02-11) paragraphs '0021!', '0088!', '0181!', '0276!' - '0281!', '0286!', '0325! figures 5,6,35-37,46 claims 12-14,18-20,27-33,38-41</p>	1,2,13, 15-17
Y	<p>WO 02/053013 A (DIACHIP LTD ; PAHK HEUI-JAE (KR); HWANG YOUNG-MIN (KR)) 11 July 2002 (2002-07-11) page 1, line 11 - line 14 figures 2,4,5 page 16, line 9 - line 11</p>	1,2,13, 15,17

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92/16842 A (MINA LTD) 1 October 1992 (1992-10-01) page 5 - page 14 figures 7-15 -----	1,13,17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0068670	A	16-11-2000	AU 4990500 A WO 0068670 A1	21-11-2000 16-11-2000
WO 02093144	A	21-11-2002	WO 02093144 A1	21-11-2002
US 2002182716	A1	05-12-2002	FR 2813121 A1 AU 8599801 A EP 1311830 A1 WO 0216912 A1 JP 2004525342 T	22-02-2002 04-03-2002 21-05-2003 28-02-2002 19-08-2004
WO 0208458	A	31-01-2002	DE 10036457 A1 AU 9370901 A WO 0208458 A1 EP 1309729 A1 US 2003157581 A1	14-02-2002 05-02-2002 31-01-2002 14-05-2003 21-08-2003
WO 0248680	A	20-06-2002	AU 2432901 A AU 6983501 A CA 2394358 A1 CA 2431067 A1 EP 1238286 A1 WO 0248680 A1 US 2003215936 A1 US 2004085443 A1	18-06-2001 24-06-2002 14-06-2001 20-06-2002 11-09-2002 20-06-2002 20-11-2003 06-05-2004
WO 02092813	A	21-11-2002	EP 1388587 A1 WO 02092813 A1	11-02-2004 21-11-2002
EP 1388587	A	11-02-2004	EP 1388587 A1 WO 02092813 A1	11-02-2004 21-11-2002
WO 02053013	A	11-07-2002	WO 02053013 A2	11-07-2002
WO 9216842	A	01-10-1992	AU 1589092 A CA 2062900 A1 EP 0637383 A1 US 2002160538 A1 WO 9216842 A1 US 5244815 A US 6352863 B1 US 2004235192 A1	21-10-1992 13-09-1992 08-02-1995 31-10-2002 01-10-1992 14-09-1993 05-03-2002 25-11-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/543

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/68670 A (MCMORRIS JOHN A III ; MULLINS GREGORY A (US); ANSLYN ERIC V (US); SHEA) 16. November 2000 (2000-11-16) Seite 17, Zeile 13 - Seite 20, Zeile 6 Seite 21, Zeile 8 - Seite 23, Zeile 4 Seite 26, Zeile 13 - Zeile 18 Seite 27, Zeile 4 - Zeile 8 Seite 27, Zeile 18 - Seite 29, Zeile 3 Seite 40, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 41, Zeile 18 - Seite 44, Zeile 5 Seite 46, Zeile 18 - Seite 47, Zeile 3 Seite 50, Zeile 10 - Seite 52, Zeile 12 Ansprüche 1-3,6-14,19,33-35,38-45 Abbildung 6	1-6, 9-12,14, 19
Y	----- -/--	1-19

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

17. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/12/2004

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

Weber, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 02/093144 A (BLUMENFELD MARTIN ; GRENZ JESSE R (US); SANDERS MARK A (US); UNIV MINN) 21. November 2002 (2002-11-21) Seite 9, Zeile 32 - Seite 10, Zeile 11 Seite 12, Zeile 2 - Zeile 15 Seite 14, Zeile 2 - Zeile 18 Seite 15, Zeile 17 - Zeile 20 Seite 16, Zeile 15 - Zeile 20 Seite 18, Zeile 2 - Zeile 7 Seite 19, Zeile 24 - Seite 20, Zeile 2 Seite 20, Zeile 17 - Seite 21, Zeile 31 Seite 26, Zeile 16 - Seite 27, Zeile 11 Seite 27, Zeile 18 - Zeile 21 Seite 28, Zeile 2 - Seite 30, Zeile 17 Seite 39, Zeile 7 - Zeile 15 Abbildungen 2,8,9B,10</p>	1-5, 7-15,19
Y	-----	1-19
X	<p>US 2002/182716 A1 (BENISTY HENRI ET AL) 5. Dezember 2002 (2002-12-05)</p> <p>Absätze '0060!, '0070!, '0071!, '0137! Abbildung 8</p>	1,2,5, 9-12,14, 19
Y	<p>EGGERS M ET AL: "A MICROCHIP FOR QUANTITATIVE DETECTION OF MOLECULES UTILIZING LUMINESCENT AND RADIOISOTOPE REPORTER GROUPS" BIOTECHNIQUES, EATON PUBLISHING, NATICK, US, Bd. 17, Nr. 3, September 1994 (1994-09), Seiten 516-520,522,52, XP000466495 ISSN: 0736-6205 Abbildung 2 Seite 517, rechte Spalte, Absatz 2</p>	1-4,9-12
Y	<p>WO 02/08458 A (PRIX LOTHAR ; GIESING MICHAEL (DE); LECLERC NORBERT (DE); SCHUETZ ANDR) 31. Januar 2002 (2002-01-31) Zusammenfassung Seite 6, letzter Absatz - Seite 7, Absatz 1 Seite 8, Absatz 5 - Absatz 6 Seite 11, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 13, Absatz 2 Abbildungen 1,3</p>	1-4, 8-12,14, 19
	----- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>LIU X ET AL: "Molecular beacons for DNA biosensors with micrometer to submicrometer dimensions" ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, Bd. 283, Nr. 1, 15. Juli 2000 (2000-07-15), Seiten 56-63, XP002229687 ISSN: 0003-2697 Zusammenfassung Seite 58, rechte Spalte, letzter Absatz Seite 60, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 61, linke Spalte, Absatz 1 Abbildungen 1,4</p>	1
Y	<p>----- BROUDE N E: "Stem-loop oligonucleotides: a robust tool for molecular biology and biotechnology" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, Bd. 20, Nr. 6, 1. Juni 2002 (2002-06-01), Seiten 249-256, XP004352763 ISSN: 0167-7799 Abbildungen 5a,5c Seite 254, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 255, linke Spalte, Absatz 1</p>	1
Y	<p>----- WO 02/48680 A (KAKAREKA JOHN WILLIAM ; SALEM GHADI HAMD I (US); US GOVERNMENT (US); PO) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 47, Zeile 17 - Zeile 25 Seite 55, Zeile 31 - Seite 56, Zeile 7 Seite 99, Zeile 24 - Seite 100, Zeile 16</p>	1,2,13, 15,17
Y	<p>----- WO 02/092813 A (OSHIMA MITSUAKI ; MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD (JP)) 21. November 2002 (2002-11-21) Zusammenfassung</p>	1,2,13, 15-17
P,Y	<p>-& EP 1 388 587 A (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD) 11. Februar 2004 (2004-02-11) Absätze '0021!', '0088!', '0181!', '0276! - '0281!', '0286!', '0325! Abbildungen 5,6,35-37,46 Ansprüche 12-14,18-20,27-33,38-41</p>	1,2,13, 15-17
Y	<p>----- WO 02/053013 A (DIACHIP LTD ; PAHK HEUI-JAE (KR); HWANG YOUNG-MIN (KR)) 11. Juli 2002 (2002-07-11) Seite 1, Zeile 11 - Zeile 14 Abbildungen 2,4,5 Seite 16, Zeile 9 - Zeile 11</p>	1,2,13, 15,17
Y	<p>----- WO 92/16842 A (MINA LTD) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) Seite 5 - Seite 14 Abbildungen 7-15</p>	1,13,17, 18

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0068670	A	16-11-2000	AU 4990500 A WO 0068670 A1	21-11-2000 16-11-2000
WO 02093144	A	21-11-2002	WO 02093144 A1	21-11-2002
US 2002182716	A1	05-12-2002	FR 2813121 A1 AU 8599801 A EP 1311830 A1 WO 0216912 A1 JP 2004525342 T	22-02-2002 04-03-2002 21-05-2003 28-02-2002 19-08-2004
WO 0208458	A	31-01-2002	DE 10036457 A1 AU 9370901 A WO 0208458 A1 EP 1309729 A1 US 2003157581 A1	14-02-2002 05-02-2002 31-01-2002 14-05-2003 21-08-2003
WO 0248680	A	20-06-2002	AU 2432901 A AU 6983501 A CA 2394358 A1 CA 2431067 A1 EP 1238286 A1 WO 0248680 A1 US 2003215936 A1 US 2004085443 A1	18-06-2001 24-06-2002 14-06-2001 20-06-2002 11-09-2002 20-06-2002 20-11-2003 06-05-2004
WO 02092813	A	21-11-2002	EP 1388587 A1 WO 02092813 A1	11-02-2004 21-11-2002
EP 1388587	A	11-02-2004	EP 1388587 A1 WO 02092813 A1	11-02-2004 21-11-2002
WO 02053013	A	11-07-2002	WO 02053013 A2	11-07-2002
WO 9216842	A	01-10-1992	AU 1589092 A CA 2062900 A1 EP 0637383 A1 US 2002160538 A1 WO 9216842 A1 US 5244815 A US 6352863 B1 US 2004235192 A1	21-10-1992 13-09-1992 08-02-1995 31-10-2002 01-10-1992 14-09-1993 05-03-2002 25-11-2004