

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1009871

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1009871

51 Int.Cl.⁷
G01N33/553

22 Ingediend: 14.08.1998

41 Ingeschreven:
15.02.2000

47 Dagtekening:
15.02.2000

45 Uitgegeven:
03.04.2000 I.E. 2000/04

73 Octrooihouder(s):
HOLLAND BIOMATERIALS GROUP B.V. te
Enschede.

72 Uitvinder(s):
Johannes Gijsbertus Antonius Terlingen te
Landgraaf
Gerardus Henricus Maria Engbers te Oldenzaal

74 Gemachtigde:
Ir. A.A.G. Land c.s. te 2517 GK Den Haag.

54 Inrichting voor het onderzoeken van chemische interacties en werkwijze die gebruik maakt van een dergelijke inrichting.

57 De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het onderzoeken van reacties tussen interactieve soorten stoffen, waarbij de inrichting omvat:
– één of meerdere door middel van een plasma aangebrachte lagen, welke lagen een of meerdere vooraf gekozen eerste soorten functionele groepen omvat, welke soorten functionele groepen interacties aan kunnen gaan met een vooraf gekozen tweede soort.

NL C 1009871

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

INRICHTING VOOR HET ONDERZOEKEN VAN CHEMISCHE
INTERACTIES EN WERKWIJZE DIE GEBRUIK MAAKT VAN
EEN DERGELIJKE INRICHTING

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het onderzoeken van reacties tussen interactieve chemische en/of biologische soorten stoffen, op een werkwijze voor het verschaffen van een dergelijke
5 inrichting en op een werkwijze voor het onderzoeken van chemische en/of biologische interacties, bijvoorbeeld biomoleculaire interacties, die gebruik maakt van een dergelijke inrichting.

Onder chemische en/of biologische interacties
10 worden eveneens chemische en/of biologische reacties verstaan.

Interacties van een specifieke verbinding met een vast oppervlak spelen een cruciale rol bij chemische en biologische fenomenen en gebieden daarvan omvatten
15 analysewerkwijzen zoals RIA's en ELISA's.

Voor het onderzoeken en waarnemen van oppervlakte-interacties is een 'gevoelig' oppervlak vereist.

Om 'real time' oppervlakte-interacties te
20 bestuderen zijn verschillende werkwijzen beschikbaar, zoals ellipsometrie, reflectometrie en oppervlakte-plasmon-resonantie spectroscopie (SPR). Deze werkwijze hebben als overeenkomst dat gebruik wordt gemaakt van de reflectie van licht, dat wordt voortgebracht door een
25 laser, om daarmee de groei of afbraak te analyseren van een laag van bijvoorbeeld biologische moleculen op een oppervlak.

Voor deze werkwijzen is een reflecterend oppervlak vereist. In het geval van SPR wordt een
30 oppervlak omvattende een metaal met vrije elektronen, bijvoorbeeld goud, het meest gebruikt.

Teneinde deze werkwijze toe te passen voor het onderzoeken van andere interacties, naast de interactie(s) van de (bio)moleculen met oppervlakten met vrije elektronen, zijn de oppervlakten met vrije elektronen gemodificeerd, bijvoorbeeld door middel van de adsorptie van biomoleculen zoals eiwitten en het voorzien van een deklaag uit polymeer-lagen door middel van een oplosmiddel- of spindeklag-werkwijze.

Er zijn ook werkwijzen ontwikkeld om goudoppervlakken te verschaffen met specifieke chemische groepen voor het immobiliseren van eiwitten, welke oppervlakken vervolgens worden gebruikt voor het onderzoeken van de interacties met andere (biologische) substanties, zoals antilichaam-antigen interacties.

Werkwijzen voor het maken van SPR-meetoppervlakken omvatten het aanbrengen van een organisch oppervlak op een goudlaag door middel van natte chemische werkwijzen zoals oplosmiddeldeklaag en spindeklag-werkwijzen, voorafgaand aan een plasma-etswerkwijze.

Een andere werkwijze omvat adsorptie van een chemisch functionele oppervlakteactieve stof, door middel van een natte chemische werkwijze, aan het te modificeren oppervlak, en het vervolgens immobiliseren van de oppervlakteactieve stof door middel van een plasma zoals een argonplasma: de zogenaamde plasma-immobilisatie.

Nadelen van deze bekende werkwijzen omvatten de slechte stabiliteit van de functionele oppervlaktelagen.

Een doel van de onderhavige uitvinding is het verschaffen van een betere inrichting voor het onderzoeken van de reacties tussen interactieve chemische soorten stoffen.

Volgens een eerste aspect van de onderhavige uitvinding wordt een inrichting verschaft volgens een van de conclusies 1 tot 5.

De inrichting volgens de onderhavige uitvinding verschaft een goede hechting van de door het plasma aangebrachte laag, een goede stabiliteit ervan, en een inrichting dat een goede gevoeligheid heeft, waarbij het

substraat is voorzien van een functionele laag, waarvan de functionaliteit kan worden verschaft door middel van groepen zoals bijvoorbeeld amine-, carboxylzuur-, hydroxyl-, zuur chloride-, isocyanaat-, aldehyde-,
5 anhydride-, epoxide-, en thiol-groepen.

Volgens een tweede aspect van de onderhavige uitvinding wordt een werkwijze verschaft volgens één van de conclusies 6 tot 12, voor het verschaffen van een inrichting volgens de onderhavige uitvinding.

10 Omdat een laag met functionele groepen door middel van een plasma wordt aangebracht, kan een nauwkeurige controle over de afzetting ervan worden uitgevoerd, waardoor zeer dunne lagen kunnen worden afgezet en derhalve zeer gevoelige apparaten worden
15 verschaft, waarbij het niet nodig is eerst een organische laag op het substraat aan te brengen door middel van natte chemische werkwijzen voordat enig ander onderzoek kan worden uitgevoerd.

De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding
20 verschaft een goede controleerbaarheid.

In tegenstelling tot werkwijzen voor het verschaffen van meetapparaten waarin de lagen worden aangebracht op een substraat door middel van natte chemische werkwijzen die vaak veel tijd kosten, moeilijk
25 uitvoerbaar zijn en vaak resulteren in onwenselijk dikke lagen die dientengevolge een slechte gevoeligheid hebben als men niet zeer zorgvuldig te werk gaat, is de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding zeer flexibel en gemakkelijk uitvoerbaar en verschaft deze een goede
30 prijs/kwaliteitverhouding.

Plasma-afzettingswerkwijzen omvatten het afzetten van organische soorten stoffen vanuit de plasmafase op een substraat. Bijvoorbeeld kan door het toepassen van een (vluchtig) monomeer als gasfase een
35 organische laag worden aangebracht waarvan de bouw lijkt op die van het corresponderende polymeer. Door het aanbrengen van een (vluchtig) monomeer dat een chemische

functionaliteit bezit kan een chemisch functionele polymeerlaag worden verkregen.

Het plasma kan worden afgezet vanuit een monomeer dat bij voorkeur wordt gekozen uit de groep die
5 voornamelijk bestaat uit:

- onverzadigde monomeren; acrylzuur, allylamine, allylisocyaan, allylmercaptan, methacrylzuur, allylalcohol, allylacetaat, allylazijnzuur, allylglycidylether, 3-allyloxy-1,2-propaandiol, vinyl-
10 acetaat, acrylzuurhaliden,
- verzadigde monomeren; alcoholen zoals methanol, ethanol, propanol, zuren zoals propionzuur, azijnzuur en dergelijke, formaldehyde, propionzuuraldehyde, glutaardialdehyde, aminoethaan, aminoethanol,
15 ethyleenoxide, aceton, methaan, ethaan, propaan en dergelijke, waardoor een substraat wordt verschaft met de corresponderende functionaliteit.

Naast de plasma-afzetting van verzadigde en onverzadigde monomeren, kan een functionaliteit in situ
20 worden gemaakt, dat wil zeggen in de plasmalaag zelf, bijvoorbeeld door middel van herordening van (cyclische) monomeren of een reactie tussen een mengsel van plasma-gassen, waarna deze in-situ bereide functionaliteit kan worden aangebracht.

25 Oppervlakken met een grote oppervlakte-energie, zoals metaaloppervlakken in het algemeen, kunnen aanleiding geven tot een snelle oppervlaktehydrofobisering ten gevolge van vervuiling van het oppervlak door stoffen uit de omgeving. Deze oppervlakte-vervuiling kan schade-
30 lijk zijn voor een verdere modificatie van het oppervlak, in verband met de stabiliteit van het uiteindelijke oppervlak. Derhalve moet deze vervuiling van het oppervlak zoveel mogelijk worden voorkomen door het opslaan van de oppervlakken in een inerte atmosfeer en een ver-
35 mindering van de tijdsduur tussen de bereiding van het oppervlak en de modificatie, of het oppervlak moet worden gereinigd voorafgaand aan de modificatie. Plasma-etsen geeft een uitstekende mogelijkheid voor deze reiniging.

Plasmareiniging is snel en is op zichzelf een schone werkwijze omdat geen gebruik wordt gemaakt van een organisch oplosmiddel noch van flinke hoeveelheden reagentia die een nadelige invloed op de omgeving zouden 5 kunnen hebben. Voor de onderhavige uitvinding is het voordelig een in-situ plasma-reinigingsstap voor het substraat op te nemen voorafgaand aan de daadwerkelijke modificatie door middel van plasma-afzetting.

Volgens een ander aspect van de onderhavige 10 uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor het onderzoeken van de interactie van chemische en/of biologische soorten stof, bijvoorbeeld 'real time' oppervlakteinteracties, volgens de conclusie 14 of 15.

De uitvinding zal nu verder uitgelegd worden 15 door middel van de volgende Voorbeelden, verwijzend naar figuur 1, dat een grafische weergave toont van de immobilisering van albuminen op een COOH-schijf zoals uitgevoerd in voorbeeld 4.

20 Voorbeeld 1

Bereiding van carboxylzuur-functionele goudoppervlakken.

Van een gouddeklaag voorziene glasschijven (60) werden geplaatst op de centrale positie van de plasma-reactor, die bestond uit een glazen buis (l = 150 cm, 25 ϕ = 10 cm met drie elektroden die waren aangebracht op de buitenkant van de buis, met de fase-elektrode in het midden en twee geaarde elektroden op 30 cm ter weerszijde van de fase-elektrode. De elektroden werden verbonden met een RF-generator (13,56 MHz, ENI ACG-3, ENI Power 30 Systems) via een schakelnetwerk (ENI Matchwork 5) en een schakelnetwerkcontrole-inrichting (ENI TH-1000, ENI). De generator werd bestuurd door middel van een tijd klok (Apple IIe computer met een tijdbesturingsprogramma).

De reactor werd vacuüm getrokken tot een druk 35 van minder dan 0,001 mbar door middel van een rotatiepomp (DUO 004 B, Pfeifer) die was uitgerust met een filter (ONF 025, Pfeifer) om het terugstromen van olie te voorkomen. De druk werd gemeten met behulp van een

drukmeter (Baratron 628A01MDE, MKS Instruments) en afgelezen vanuit een weergavemodule (PR4000, MKS Instruments). Een luchtstroom van 5 sccm/min, resulterend in een druk van ongeveer 0,12 mbar werd aangebracht gedurende 5 minuten, waarna de schijven werden behandeld met een dynamisch luchtplasma (85 W) gedurende 1 minuut onder dezelfde luchtstroom-omstandigheden. De luchtstroom werd gereguleerd door middel van een massa-stroom-regulator (type 1259 + PR3000 besturingseenheid, MKS Instruments). Na de plasmabehandeling werd de luchtstroom doorgezet gedurende 2 minuten en vervolgens gestopt, en een acrylzuurstroom werd door de reactor aangebracht via een directe monomeerinlaat, resulterend in een druk van ongeveer 0,03 mbar. Om te voorkomen dat het acrylzuur de pomp kon bereiken na het verlaten van de reactor, werd de acrylzuurstroom door een koudeval geleid, welke werd gekoeld met vloeibaar stikstof. De temperatuur van het acrylzuur in het opslagvat was kamertemperatuur. Na twee minuten werden de oppervlakken behandeld met 5 pulsen van het acrylzuurplasma, bij een ontladingsvermogen van 75 (W), waarbij de pulsen van elkaar gescheiden werden door 30 seconden acrylzuurstroom door de reactor. Na de laatste puls werd het oppervlak blootgesteld aan 2 extra minuten acrylzuurstroom, waarna de acrylzuurstroom werd gestopt en de reactor op atmosferische druk werd gebracht met lucht.

Voorbeeld 2

Bereiding van amine-functionele oppervlakken.

Van een gouddeklaag voorziene glasschijven (60) werden in de plasmareactor gezet zoals beschreven in Voorbeeld 1. De reactor werd vacuüm getrokken tot een druk van minder dan 0,05 mbar en een luchtstroom van 5 sccm/min werd aangebracht gedurende 5 minuten, waarna de schijven werden behandeld met een dynamisch luchtplasma (85 W) gedurende 1 minuut bij dezelfde luchtstroomomstandigheden. Vervolgens werd de luchtstroom gestopt en

een allylaminestroom (0,07 mbar) werd door de reactor
aangebracht, waarbij de temperatuur van de monomeer-
opslagtank 36°C was. Na twee minuten werden de opper-
vlakken behandeld met 10 pulsen van een allylamineplasma
5 bij een ontladingsvermogen van 75 W, gescheiden door 10
seconden allylaminestroom door de reactor. Na de laatste
puls werden de oppervlakken blootgesteld aan 2 extra
minuten allylaminestroom, waarna de allylaminestroom werd
gestopt en de reactor op atmosferische druk werd gebracht
10 met lucht.

Voorbeeld 3

**Koppeling van CMD aan met aminegroepen gefunctionali-
seerde goudoppervlakken.**

15 Carboxymethylcellulose (100 mg) werd opgelost
in 10 ml 0,05 M 2-(N-morfolino)ethaansulfonzuur, waarna 5
mg N-hydroxysuccinimide werd toegevoegd. Nadat dit
reagens volledig was opgelost werd 20 mg
N-(3-methylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide toegevoegd.
20 Na 3 minuten activeren werd een met amine gefunctionali-
seerd goudoppervlak geïncubeerd met 1 ml van deze
carboxymethyldextraanoplossing gedurende 2,5 uur. Ver-
volgens werden de oppervlakken gespoeld met fosfaatge-
bufferde zoutoplossing en met water en vervolgens ge-
25 droogd. De gehele immobiliseringswerkwijze werd uitge-
voerd bij kamertemperatuur.

Voorbeeld 4

**Immobilisering van albumine op met COOH-gefunctionali-
30 seerde meetinrichting.**

Een meetinrichting dat met COOH was
gefunctionaliseerd door middel van de plasma-afzettings
werkwijze werd gebruikt voor het immobiliseren van
albumine. Gedurende de immobiliseringswerkwijze, die werd
35 uitgevoerd bij 22,5°C werden de oppervlakte-gebeur-
tenissen gevolgd door middel van Surface Plasmon
Resonance Spectroscopy, waarvan de resultaten staan
weergegeven in figuur 1. Na het plaatsen van de

gefunctionaliseerde meetinrichting in de SPR-inrichting, werd de meetinrichting geïncubeerd met 10 mM HEPES-buffer gedurende ongeveer 5 minuten. Vervolgens werd de HEPES-buffer vervangen door een EDC (20 mg/ml)-NHS (4 5 mg/ml) oplossing in water. Na 5 minuten activeren werd de EDC/NHS-oplossing vervangen door een albumineoplossing (2 mg/ml in 10 mM HEPES) en werd een immobiliseringstijd van 15 minuten gebruikt. Vervolgens werd de meetinrichting gespoeld met HEPES-buffer en werd de stabiliteit van het 10 geïmmobiliseerde albumine in HEPES-buffer gevolgd gedurende 3 minuten, waarna de spoelwerkwijze met HEPES-buffer werd herhaald. Om de stabiliteit van het geïmmobiliseerde albumine in 0,1 N HCl te onderzoeken werd de HEPES-buffer vervangen door 0,1 N HCl en de 15 meetinrichting geïncubeerd in deze oplossing gedurende 3 minuten, waarna het 0,1 N HCl werd vervangen door vers 0,1 N HCl en de meting werd doorgezet gedurende nog eens 3 minuten. Vervolgens werd het oppervlak opnieuw gespoeld met 0,1 N HEPES-buffer, en werd de incubatie van het 20 meetoppervlak doorgezet in deze buffer gedurende een laatste 5 minuten.

De resultaten tonen dat na activatie van het meetoppervlak met EDC/NHS en de erop volgende immobilisering van albumine en spoeling met HEPES-buffer, de 25 respons toeneemt met ongeveer 700 milli-graden, wat de immobilisering van albumine op het met COOH gefunctionaliseerde meetoppervlak aangeeft. Spoelen van het oppervlak met 0,1 N HCl resulteerde slechts in een afname van het signaal met 30 milli-graden, wat aantoont dat de 30 albumine-immobilisering zeer stabiel is.

CONCLUSIES

1. Inrichting voor het onderzoeken van reacties tussen interactieve soorten stoffen, waarbij de inrichting omvat:

- één of meerdere door middel van een plasma
5 aangebrachte lagen, welke lagen een of meerdere vooraf gekozen eerste soorten functionele groepen omvat, welke soorten functionele groepen interacties aan kunnen gaan met een vooraf gekozen tweede soort.

2. Inrichting volgens conclusie 1, waarin de
10 door middel van plasma aangebrachte laag gedragen wordt door een substraat.

3. Inrichting volgens conclusie 1 of 2, bovendien omvattende een deklaag van een vrije-elektronen-metaal, bij voorkeur gekozen uit de
15 groep die voornamelijk bestaat uit koper, zilver, aluminium en goud.

4. Inrichting volgens conclusie 3, waarin de door middel van een plasma aangebrachte laag direct is aangebracht op de vrije-elektronen-metaal deklaag.

20 5. Inrichting volgens één van de voorgaande conclusies, waarin de door middel van een plasma aangebrachte laag één of meerdere chemische en/of biologische functionele groepen omvat.

6. Inrichting volgens conclusie 5, bovendien
25 omvattende één of meerdere door middel van natte chemie aangebrachte lagen, aangebracht op de door middel van een plasma aangebrachte laag.

7. Werkwijze voor het verschaffen van een inrichting volgens één van de voorgaande conclusies.
30 omvattende de stap van het aanbrengen van een gasplasmalaag op een vooraf gekozen substraat teneinde het substraat te voorzien van een vooraf bepaalde functionaliteit.

8. Werkwijze volgens conclusie 7, waarin de plasmalaag direct wordt aangebracht op het substraat en/of op een metaaldeklaag die is aangebracht op het substraat.

5 9. Werkwijze volgens conclusie 7 of 8, waarin plasma wordt aangebracht vanuit een monomeer / oligomeer / polymeer in gasvorm, bij voorkeur een monomeer, waarbij het monomeer verzadigd, gedeeltelijk verzadigd of onverzadigd is.

10 10. Werkwijze volgens een van de conclusies 7-9 waarin het substraat wordt onderworpen aan een voorafgaande reinigingsstap omvattende het vooraf reinigen van het substraat door middel van een plasma-etsstap vóór de plasma-afzettingsstap, waarbij de voorafgaande
15 reinigingsstap bij voorkeur een voorbehandeling met een lucht-plasma omvat.

11. Werkwijze volgens een van de conclusies 7-10 waarin het gasplasma wordt afgezet onder de volgende omstandigheden:

- 20 - een ontladingsvermogen van tot 5000 W, bij voorkeur tot 500 W,
 - een blootstellingsduur van tot 1000 s, bij voorkeur tot 100 s.
 - een plasma-gasstroom van tot 10000 cm³/min,
25 bij voorkeur tot 100 cm³/min,
 - een druk van tot 1 bar, bij voorkeur tussen 0,001 en 50 mbar,
 - een frequentie, omvattende één of meerdere van DC, AC, RF en MW, bij voorkeur van tussen 2 en 60
30 MHz.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, waarin het ontladingsvermogen in pulsen wordt overgebracht op het plasma, waarbij de pulsontladingen worden gescheiden door:

- 35 - tot 1000 s, bij voorkeur tot 100 s.

13. Werkwijze volgens conclusie 11 of 12, waarin het substraat wordt behandeld gedurende het nagloeien.

14. Werkwijze volgens conclusie 11-13, waarin
volgend op de pulsontlading het substraat wordt
nabehandeld met een vooraf gekozen gas, welk gas
eventueel de één of meerdere functionele groepen omvat
5 die door middel van het plasma zijn afgezet.

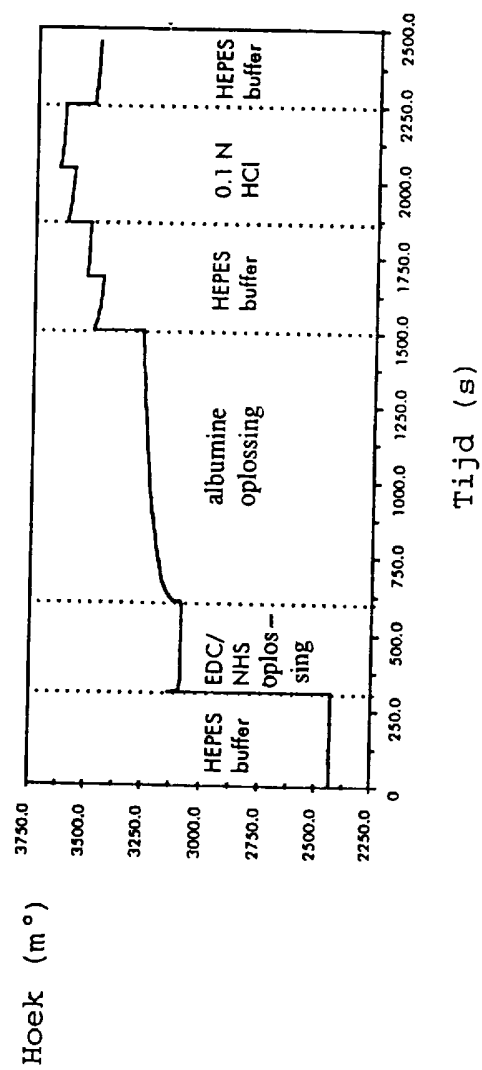
15. Werkwijze volgens één van de conclusies
7-14, omvattende de extra stap van het door middel van
natte chemie aanbrengen van één of meerdere biologische
en/of chemische functionele lagen op de door middel van
10 een plasma aangebrachte laag.

16. Inrichting volgens de conclusies 1 tot 6,
te verkrijgen door middel van een werkwijze volgens een
van de conclusies 7 tot 15.

17. Werkwijze voor het onderzoeken van de
15 interactie, bijvoorbeeld 'real time' oppervlakte-
interactie, van vooraf bepaalde chemische en/of
biologische soorten stoffen, omvattende de stappen van
het analyseren van de interactie van die soort stof,
wanneer deze is aangebracht op een inrichting volgens een
20 van de conclusies 1 tot 6 en/of 16.

18. Gebruik van een inrichting volgens één van
de conclusies 1-6 en/of 16 voor het onderzoeken van de
reactie tussen chemisch interactieve soorten stoffen, en
in het bijzonder voor gebruik bij SPR.

Figuur 1



SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE

NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde E SD/RS/HBM-2	
Nederlandse aanvraag nr. 1009871		Indieningsdatum 14 augustus 1998	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam) HOLLAND BIOMATERIALS GROUP B.V.			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type 18 november 1998		Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 31902 NL	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de Internationale classificatie (IPC) Int.Cl. ⁶ : G 01 N 33/543, B 05 D 7/24			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimum documentatie			
Classificatiesysteem		Classificatiesymbolen	
Int.Cl. ⁶ :		G 01 N, B 05 D	
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad) IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)			

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1009871

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 G01N33/543 B05D7/24

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)

IPC 6 G01N B05D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTED DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	EP 0 806 250 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 12 November 1997 zie het gehele document ---	1-18
X	EP 0 104 608 A (BECTON DICKINSON CO) 4 April 1984 zie conclusies zie bladzijde 3, regel 28 - bladzijde 4, regel 17 zie bladzijde 5, regel 1 - regel 7 zie bladzijde 8, regel 28 - bladzijde 10, regel 22 --- -/--	1-18

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- "A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- "E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- "L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- "O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- "P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

10 Mei 1999

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

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

De bevoegde ambtenaar

Routledge, B

C.(Vervolg) VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
P,X	US 5 876 753 A (TIMMONS RICHARD B ET AL) 2 Maart 1999 zie conclusies zie kolom 3, regel 47 - kolom 4, regel 56 zie kolom 5, regel 58 - kolom 6, regel 26 zie kolom 8, regel 51 - kolom 9, regel 32 zie kolom 10, regel 32 - regel 47 ---	1-18
X	US 5 723 219 A (JOHANSON ROBERT G ET AL) 3 Maart 1998 zie conclusies 1-6,12-18,24,25,31	1,2,5-9
Y	zie kolom 4, regel 65 - kolom 6, regel 67 ---	3,4, 10-18
X	US 5 627 079 A (GARDELLA JR JOSEPH A ET AL) 6 Mei 1997 zie conclusies zie kolom 4, regel 49 - kolom 6, regel 24 ---	1-18
X	US 5 266 309 A (GARDELLA JR JOSEPH A ET AL) 30 November 1993	1,2,5-9
Y	zie conclusies 12,14 zie kolom 3, regel 39 - kolom 4, regel 50 zie kolom 6, regel 17 - regel 22 ---	3,4, 10-18
X	US 5 055 316 A (FOWLER BRADFORD C ET AL) 8 Oktober 1991	1,2,5-7, 9
Y	zie conclusies zie kolom 2, regel 52 - kolom 3, regel 21 zie kolom 4, regel 18 - kolom 5, regel 37 ---	3,4,8, 10-18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 002, 30 Januari 1998 & JP 09 257797 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 3 Oktober 1997	1,2,5-7, 9
Y	zie samenvatting -----	3,4,8, 10-18

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1009871

In het rapport genoemd octrooigescrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)		Datum van publicatie
EP 0806250	A	12-11-1997	DE 19618926 A		13-11-1997
			JP 10114832 A		06-05-1998
EP 0104608	A	04-04-1984	JP 59080442 A		09-05-1984
US 5876753	A	02-03-1999	AU 2735597 A		07-11-1997
			CA 2253408 A		23-10-1997
			EP 0904157 A		31-03-1999
			WO 9738801 A		23-10-1997
US 5723219	A	03-03-1998	CA 2213328 A		26-06-1997
			EP 0809659 A		03-12-1997
			WO 9722631 A		26-06-1997
US 5627079	A	06-05-1997	US 5266309 A		30-11-1993
			US 4946903 A		07-08-1993
US 5266309	A	30-11-1993	US 4946903 A		07-08-1990
			US 5627079 A		06-05-1997
US 5055316	A	08-10-1991	AU 3533689 A		24-11-1989
			EP 0414745 A		06-03-1991
			WO 8910377 A		02-11-1989