



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : G01N 1/18, 1/00	A1	(11) internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/17420 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. November 1991 (14.11.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00333 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. April 1991 (23.04.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 14 602.2 7. Mai 1990 (07.05.90) DE (71) Anmelder (nur für JP): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstraße 10, D-3400 Göttingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GRAFFUNDER, Horst [DE/DE]; Lützelsteiner Weg 52, D-1000 Berlin 33 (DE).		(74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Lucile-Grahn-Straße 22, D-8000 München 80 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: METERING DEVICE WITH RADIALY ARRANGED VALVES

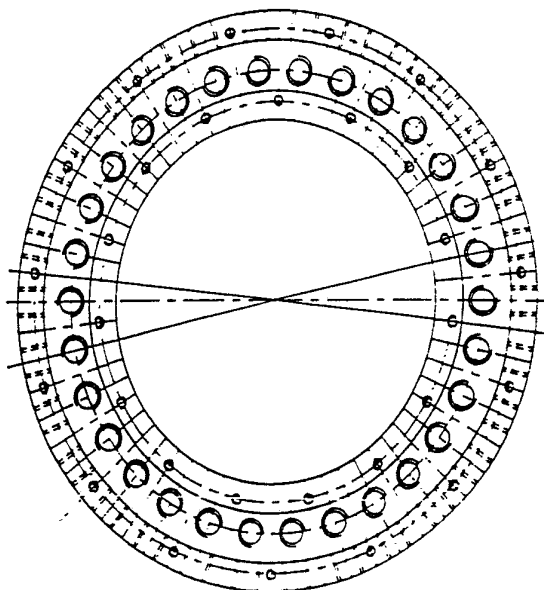
(54) Bezeichnung: DOSIERVORRICHTUNG MIT RADIALER ANORDNUNG VON VENTILEN

(57) Abstract

Disclosed is a multi-function metering device in which the valves are disposed round an annular support. This device can be used as a fraction collector, sample dispenser or metering device in sequential-analysis equipment for the analysis of proteins and peptides. Owing to the particular geometrical disposition of the pneumatically operated valves, the lines to the reaction vessels can be kept short, which is particularly useful in equipment used for micro-scale work.

(57) Zusammenfassung

Offenbart wird eine Dosiervorrichtung bei der die Ventile auf einem ringförmigen Träger angeordnet sind. Die Multifunktions-Dosiervorrichtung findet Verwendung als Fraktionskollektor, Probenaufgeber oder Dosiervorrichtung in einem Sequenziergerät zur Analyse von Proteinen und Peptiden. Aufgrund der besonderen geometrischen Anordnung der pneumatisch steuerbaren Ventile können kurze Leitungen zu den Reaktionsgefäßen eingehalten werden, was beim Arbeiten im Mikromaßstab besonders vorteilhaft ist.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

- 1 -

Dosiervorrichtung mit radialer Anordnung von Ventilen

In der Laboratoriumstechnik ergibt sich häufig das Problem, daß bestimmte Substanzen in Form von Gasen oder Flüssigkeiten dosiert werden müssen, d.h. eine bestimmte Menge dieser Substanz muß abgegeben werden. Insbesondere im analytischen Bereich müssen beispielsweise bei der Durchführung von Tests verschiedene Reagenzien nacheinander in Reaktionsgefäße überführt werden. Da sehr häufig Reagenzien in möglichst identischer Menge in eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen überführt werden, ist ein automatisierter Probenaufgeber oder Multiverteiler von Vorteil.

Bei der analytischen Auftrennung von Gemischen wird das beispielsweise von einer Trennsäule herkommende Eluat mit Hilfe von Fraktionskollektoren in einzelne Fraktionen aufgeteilt.

Bei diesen Anwendungsgebieten wird eine Dosiervorrichtung benötigt, die automatisch und zuverlässig arbeitet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Dosiervorrichtung zur Verfügung zu stellen, die eine Vielzahl von Steuerventilen aufweist, wobei jedes Ventil unabhängig von den anderen Ventilen gesteuert werden kann. Insbesondere soll eine Dosiervorrichtung zur Verfügung gestellt werden, die für die Anwendung in einem Sequenator zur Analyse von Proteinen und Peptiden geeignet ist.

ERSATZBLATT

- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Totvolumen-freie Dosiervorrichtung, die eine Vielzahl von pneumatisch steuerbaren Ventilen aufweist, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Ventile im wesentlichen kreisförmig auf einem ringförmigen Träger angeordnet sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform umschließt der ringförmige Träger einen im wesentlichen kreisförmigen Hohlraum.

Insbesondere bei der Verwendung als Dosiervorrichtung in einem Sequenator oder in einer Synthesemaschine zur Herstellung von Nukleotiden oder Peptiden bietet diese geometrische Anordnung den Vorteil, daß in dem kreisförmigen Hohlraum ein oder mehrere Reaktionsgefäße angeordnet sein können. Die einzelnen Zuleitungen von den Steuerventilen zu den Reaktionsgefäßen können aufgrund der radialen Anordnung sehr kurz gehalten werden.

Bei einem Sequenator kann sich innerhalb des kreisförmigen Hohlraumes der Reaktor und der Konverter befinden. Zur Erläuterung der Probleme, die bei der automatischen Sequenzierung von Proteinen und Peptiden auftreten, die nur in sehr geringen Mengen vorliegen, wird auf den Übersichtsartikel von B. Wittmann-Liebold "Advanced automatic microsequencing of proteins and peptides, Modern Methods in Protein Chemistry" - Review Articles, (1983) Walter de Gruyter & Co. Berlin, New York verwiesen.

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung aus einem ersten Ring, der Verschraubungen aufweist und die mechanische Stabilität gewährleistet. Dieser erste Ring kann aus mehreren einzelnen Bauteilen zusammengesetzt sein. So kann beispielsweise der erste Ring aus einem oberen und einem unteren Ring bestehen, die über einen Zwischenring mit Hilfe von Befestigungsmitteln verbunden sind. Dieser erste Ring gewährleistet die mechanische Stabilität der Dosiervorrichtung und ist daher bevorzugt aus einem Metall gefertigt. Besonders bevorzugte Materialien sind rostfreier Edelstahl und Aluminium.

ERSATZBLATT

- 3 -

Weiterhin weist die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung einen zweiten Ring auf, der aus einem chemisch inerten Material gefertigt ist. In Frage kommt hierbei Quarz oder ein als Kelf bezeichnetes Copolymer aus Vinylidenfluorid und Chlortrifluorethylen. Auch andere Kunststoffe kommen in Frage, sofern sie die erforderliche mechanische Festigkeit und die benötigte Resistenz gegenüber den chemischen Reagenzien aufweisen, mit denen das Material in Verbindung kommen kann. Die Auswahl des am besten geeigneten Materials hängt selbstverständlich immer von den Reagenzien ab, mit denen die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung in Kontakt gelangt. Zwischen dem ersten und dem zweiten Ring ist eine Membran aus einem chemisch inerten Material angeordnet.

Regelmäßig ist der erste Ring so konstruiert, daß der zweite Ring von ihm gehalten wird, wobei der zweite Ring an den oberen Teil des ersten Ringes gepreßt wird.

Bei der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung wird ein pneumatisch steuerbares Ventil dadurch gebildet, daß der erste Ring in seinem oberen Teil eine Bohrung aufweist, die senkrecht zum Durchmesser des Ringes von der Oberfläche des oberen Teils des ersten Ringes zu der unteren Fläche dieses Teiles reicht. An der unteren Seite dieses ersten Ringes mündet diese Bohrung in eine domförmige Senkung. Hierbei handelt es sich um eine Aussparung an der unteren Seite des ersten Ringes, die die Form eines Kugelsegmentes aufweist. Bevorzugt entspricht dessen Tiefenradius dem doppelten Durchmesser der zwischen erstem und zweitem Ring angebrachten Membran. Wenn beispielsweise die Membranstärke 0,25 mm beträgt, sollte der Dom 0,5 mm tief sein.

Die der domförmigen Struktur gegenüberliegende Fläche des zweiten Ringes weist wenigstens zwei Bohrungen auf. Diese Bohrungen ziehen sich durch den zweiten Ring und können entweder an der Unterseite oder an der Innenseite des zweiten Ringes münden. Eine der Bohrungen dient dabei als Zuleitung des Dosiergutes und die andere Bohrung dient als Ableitung des Dosiergutes.

Ein bei der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung eingesetztes

ERSATZBLATT

- 4 -

pneumatisch steuerbares Ventil beinhaltet die Bohrungen in dem zweiten Ring, die die Zuleitung und die Ableitung für das Dosiergut bilden. Bei geschlossenem Zustand des Ventils wird die zwischen erstem und zweitem Ring vorgesehene Membran auf den zweiten Ring aufgepreßt. Dadurch sind Zu- und Ableitung verschlossen. Der Aufpreßdruck wird durch einen Überdruck hergestellt, der durch die Bohrung im oberen Teil des ersten Ringes auf die Membran geleitet wird. Wenn das Ventil geöffnet wird, wird die Membran von dem zweiten Ring abgehoben, wodurch eine Verbindung zwischen Zuleitung und Ableitung geschaffen wird. Das Abheben der Membran von dem zweiten Ring wird dadurch bewerkstelligt, daß an die Bohrung durch den oberen Teil des ersten Ringes ein Unterdruck angelegt wird.

Ob an die Bohrung durch den ersten Ring Unter- oder Überdruck angelegt wird, wird durch ein, vorzugsweise elektronisch gesteuertes, Regelelement bestimmt. Dieses an sich bekannte elektronisch steuerbare Regelelement ist mit einer Überdruckleitung und einer Unterdruckleitung verbunden. Je nach dem welche Steuerung gewählt ist, wird dann Unterdruck oder Überdruck an die Bohrung durch den ersten Ring der Dosiervorrichtung angelegt und dementsprechend wird die Membran auf den zweiten Ring gedrückt oder von diesem abgehoben.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Unterdruckleitung und die Überdruckleitung in den ersten Ring integriert. Die Leitungen stellen kreisförmige Kanäle im Inneren des ersten Ringes der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung dar. Diese kreisförmig angeordneten Druckleitungen weisen Verbindungsleitungen zu den steuerbaren Regeleinheiten auf. Auf diese Weise kann über das Regelelement Über- oder Unterdruck an die Membran angelegt werden, was zu einem Schließen oder Öffnen des Ventiles führt.

In Abhängigkeit von der beabsichtigten Verwendung der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung werden die Bohrungen in dem zweiten Ring der Dosiervorrichtung entsprechend konfiguriert. Wenn die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung als Multiverteiler eingesetzt werden soll, kann eine der Bohrungen als kreisförmige Nut ausgestaltet sein. Diese Nut stellt einen Kanal dar, der

ERSATZBLATT

- 5 -

sich an der dem ersten Ring zugewandten Seite des zweiten Ringes entlang zieht. Diese Nut ist dabei so ausgestaltet, daß sie die Flächen, die den domförmigen Strukturen des ersten Ringes gegenüberliegen miteinander verbindet. Diese Nut kann dabei mehrere oder alle dieser Flächen einer Dosiervorrichtung verbinden. Im zusammengesetzten Zustand sind dann alle Ableitungen oder Zuleitungen dieser Ventile mit einer einzigen Ab- bzw. Zuleitung verbunden. Auf diese Art kann dasselbe Dosiergut über mehrere Ventile abgegeben oder aufgenommen werden.

Es sind auch Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung denkbar, in denen der zweite Ring mehrere Nuten aufweist, die ein bestimmtes Segment des zweiten Ringes umfassen. Dadurch kann eine vorher bestimmte Gruppe von Steuerventilen mit demselben Dosiergut bestückt werden.

Da bei einer bevorzugten Ausführungsform erster und zweiter Ring mit Hilfe von Verbindungselementen lösbar miteinander verbunden sind, können verschieden gestaltete zweite Ringe mit dem ersten Ring zusammengebaut werden. Dadurch wird eine hohe Flexibilität der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung erzielt. Die jeweils verwendeten zweiten Ringe können in ihrer Geometrie der Zu- bzw. Ableitungen an die verschiedensten Verwendungszwecke angepaßt werden.

Durch die radiale Anordnung der Zu- und Ableitungen, die zu einem zentralen Reaktionsgefäß, beispielsweise einem Reaktor, einem Kollektor oder Derivatisier führen können, werden kurze Wege der Zu- bzw. Ableitungen erzielt.

Aufgrund der kürzeren Wege werden auch kürzere Zeiten für die Dosierungen ermöglicht. Somit können kleinere Mengen an Reagenzien dosiert werden und es wird weniger Lösungsmittel für die Reinigung und Neutralisierung der zentralen Kapillaren benötigt. Der Vorteil, daß geringere Mengen an Dosiergut eingebracht werden müssen, ist besonders dann ausschlaggebend, wenn Versuche in besonders kleinem Maßstab durchgeführt werden. Stehen beispielsweise nur wenige Nanogramm eines Proteins zur Verfügung, so muß die Sequenzierung dieses Proteins im

ERSATZBLATT

- 6 -

Mikromaßstab durchgeführt werden. Erforderlich hierzu ist eine apparative Ausstattung, die ein Arbeiten mit extrem geringen Mengen an Reagenzien erlaubt. Dies wird durch die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung ermöglicht.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung besteht darin, daß die Reagenzien nur mit chemisch inertem Material in Berührung gelangen. Daher sind chemische Beschädigungen der Dosiervorrichtung durch aggressive Chemikalien nicht zu erwarten. Die Abdichtungen der Zu- und Ableitungen sind Hochvakuum-dicht. Die Differenz der Druckstabilität zwischen Ein- und Ableitung beträgt regelmäßig mindestens 3 bar.

Die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung kann für verschiedene Aufgaben verwendet werden. Als Multiverteiler kann die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung dazu dienen, bestimmte Reagenzien oder Chemikalien zuverlässig in eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen zu verteilen.

Ebenso kann die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung auch als Fraktionssammler dienen. Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der erfindungsgemäßen Dosiervorrichtung kann in einem automatischen Probenaufgeber gesehen werden.

Die Figuren dienen der Erläuterung der bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

Figur 1 zeigt eine Draufsicht auf die erfindungsgemäße Dosiervorrichtung, wobei die elektronisch steuerbaren Regeleinheiten nicht zu sehen sind. Die Steuerventile sind kreisförmig auf dem ringförmigen Träger angeordnet, der einen kreisförmigen Hohlraum umschließt.

Figur 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Ventil. Auch hier ist die elektronisch steuerbare Regeleinheit nicht dargestellt. Der erste Ring ist mit (1) bezeichnet und besteht aus einem oberen Teil und einem unteren Teil, die über ein Verbindungsteil mit Hilfe von Halteelemente (9) verbunden sind. Der zweite Ring (2) weist zwei Bohrungen (8) und (7) auf. Eine der Bohrungen stellt

ERSATZBLATT

- 7 -

die Zuleitung (8) und eine die Ableitung (7) dar. Zwischen dem ersten Ring (1) und dem zweiten Ring (2) befindet sich die nicht dargestellte Membran. Über der Fläche, in die die Zuleitungen (7) und (8) münden, weist der obere Teil des ersten Ringes eine domförmige Senkung (6) auf. In diese domförmige Senkung (6) mündet die Bohrung (3), die sich senkrecht zum Durchmesser des Ringes von der Oberseite des oberen Teiles des ersten Ringes aus erstreckt. Die Verbindungsleitungen (4) und (5) führen zu dem nicht dargestellten elektronisch steuerbaren Regelement und verbinden dieses mit der Unterdruck- bzw. Überdruckleitung, die sich im oberen Teil des ersten Ringes befindet.

Figur 3 zeigt in Draufsicht eine Ausführungsform des zweiten Ringes (2). An der Oberseite dieses Ringes erstreckt sich eine Nut (10), die die einzelnen Ventile miteinander verbindet. Über die Zuleitung (11) kann das Dosiergut in die Nut (10) eingebracht werden.

Figur 4 zeigt einen Querschnitt durch den in Figur 3 gezeigten zweiten Ring (2). Durch die Zuleitung (11) wird die gesamte Nut (10) mit dem Dosiergut gefüllt. In geöffnetem Zustand des Ventiles kann das Dosiergut über die Ableitung (8) abgeführt werden.

Figur 5 zeigt eine andere bevorzugte Ausführungsform des zweiten Ringes (2). Es sind mehrere Nuten (10) dargestellt, die jeweils eine bestimmte Anzahl von Ventilen miteinander verbinden. In jede der Nuten kann ein bestimmtes Reagenz eingefüllt werden und über das Ventil dosiert werden. Ebenso gut kann das Ventil in der anderen Richtung benutzt werden, daß nämlich über die Zuleitung, die an der Innenwand des zweiten Ringes mündet, Dosiergut eingeführt wird, das bei geöffnetem Ventil über die Nut abgeführt wird. Der in Figur 5 dargestellte zweite Ring der Dosiervorrichtung ist besonders für die Anwendung bei einem Aminosäuresequenziergerät geeignet. Einige Leitungen führen beispielsweise in den Reaktor (12) oder in den Konverter (13).

- 8 -

Patentansprüche

1. Dosiervorrichtung mit einer Vielzahl von pneumatisch steuerbaren Ventilen, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventile im wesentlichen kreisförmig auf einem ringförmigen Träger angeordnet sind.
2. Dosiervorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der ringförmige Träger einen im wesentlichen kreisförmigen Hohlraum umschließt.
3. Dosiervorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der ringförmige Träger aus einem ersten Ring, der Verschraubungen aufweist und die mechanische Stabilität gewährleistet, und einem zweiten Ring aus einem chemisch inerten Material besteht und, daß zwischen erstem und zweitem Ring eine Membran aus chemisch inertem Material angeordnet ist.
4. Dosiervorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Ring aus einem Metall und der zweite Ring aus einem chemisch inerten Material gefertigt ist.
5. Dosiervorrichtung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Ring an der Stelle eines jeden steuerbaren Ventiles eine Bohrung senkrecht zum Durchmesser des Ringes aufweist, die in eine domförmige Senkung mündet und, daß der zweite Ring wenigstens zwei Bohrungen aufweist, die in die der domförmigen Senkung gegenüberliegende Fläche des zweiten Ringes münden, wobei eine der Bohrungen als Zuleitung und die andere als Ableitung für das Dosiergut dient.
6. Dosiervorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Ring zwei kreisförmige Leitungen aufweist, die zwischen dem äußeren und inneren Rand des ersten Ringes angeordnet sind, wobei eine der Leitungen eine Überdruckleitung und die andere eine Unterdruckleitung ist.

ERSATZBLATT

und, daß beide Leitungen an jeder für ein steuerbares Ventil vorgesehenen Stelle eine Verbindungsleitung zu dem steuerbaren Ventil aufweisen.

7. Dosiervorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine der als Zu- oder Ableitung dienenden Bohrungen des zweiten Ringes mehrere Steuerventile derart verbindet, daß die Bohrung durch eine an der dem ersten Ring zugewandten Fläche des zweiten Ringes angebrachte Nut gebildet wird, die die Flächen unter den domförmigen Senkungen des ersten Ringes miteinander verbindet.
8. Verwendung der Dosiervorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Multiverteiler.
9. Verwendung der Dosiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Fraktionensammler.
10. Verwendung der Dosiervorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als automatischer Probenaufgeber.

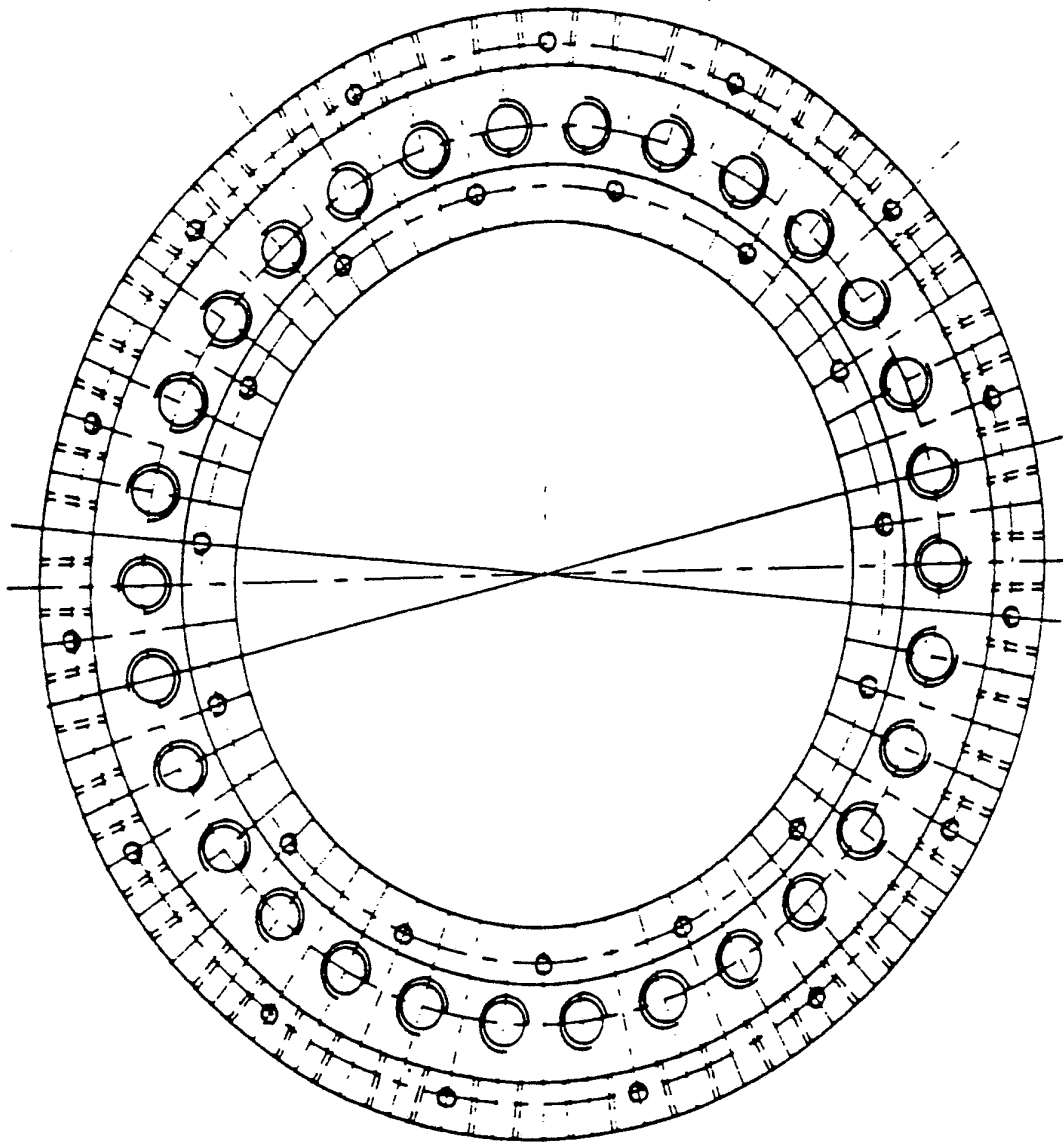


Fig.1

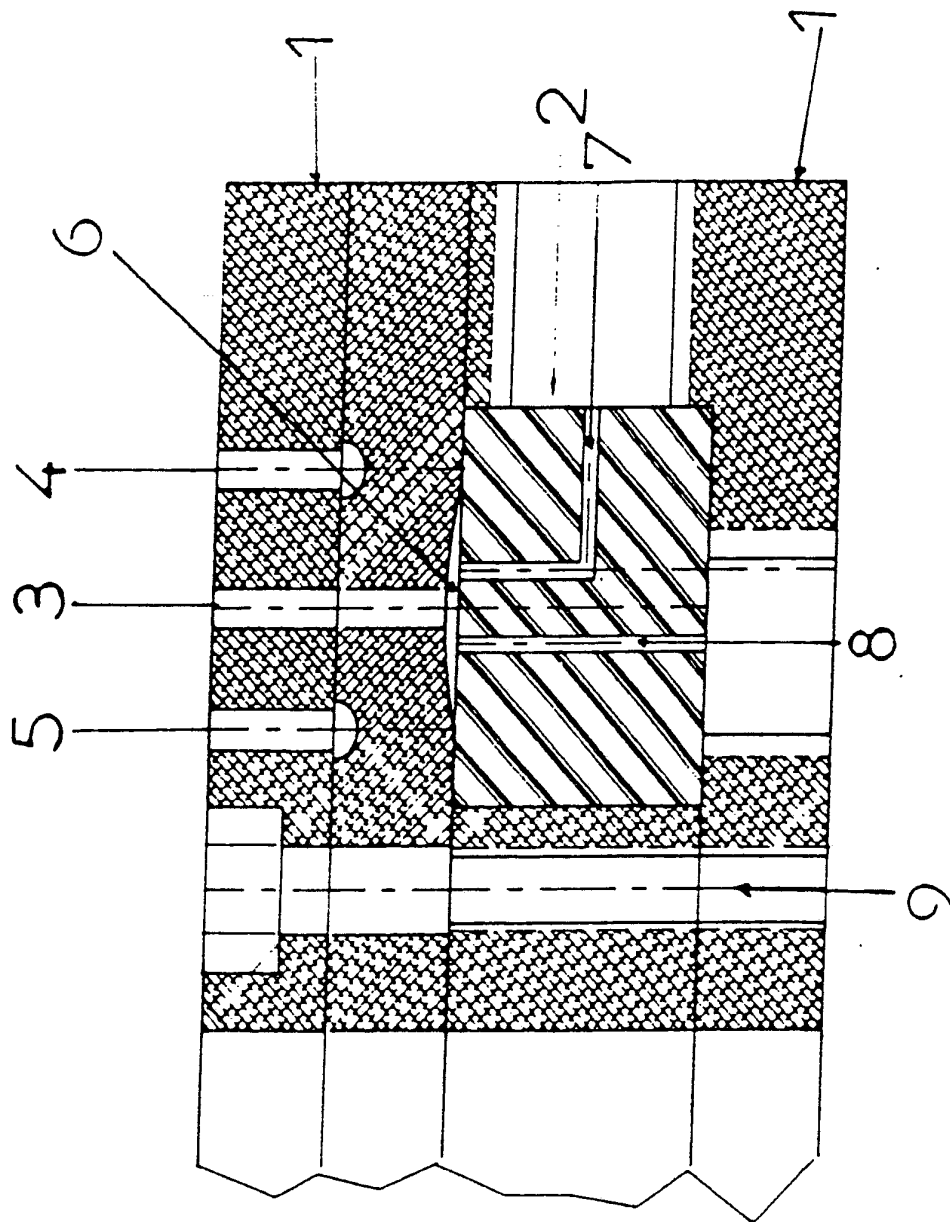


Fig.2

ERSATZBLATT

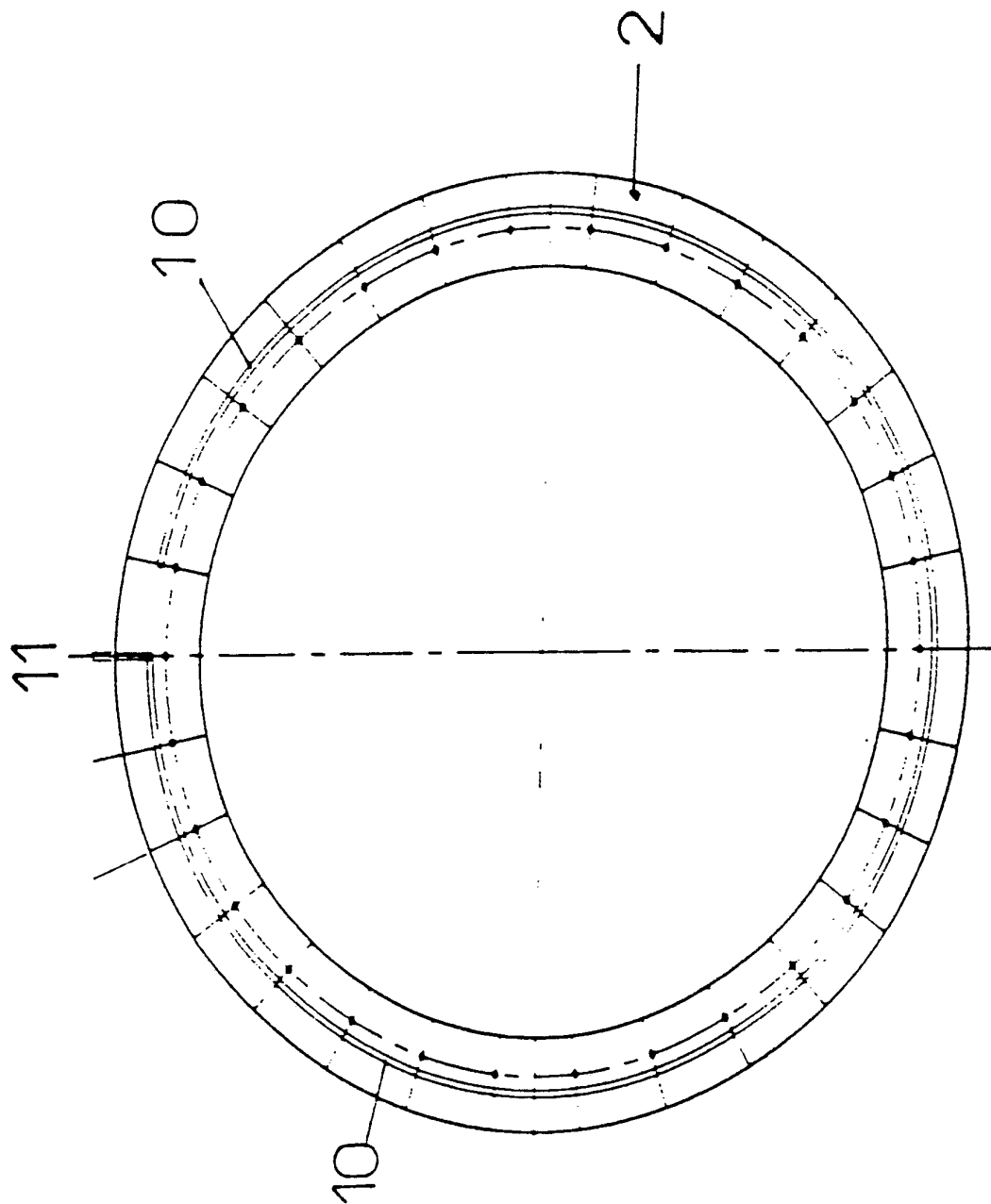


Fig.3

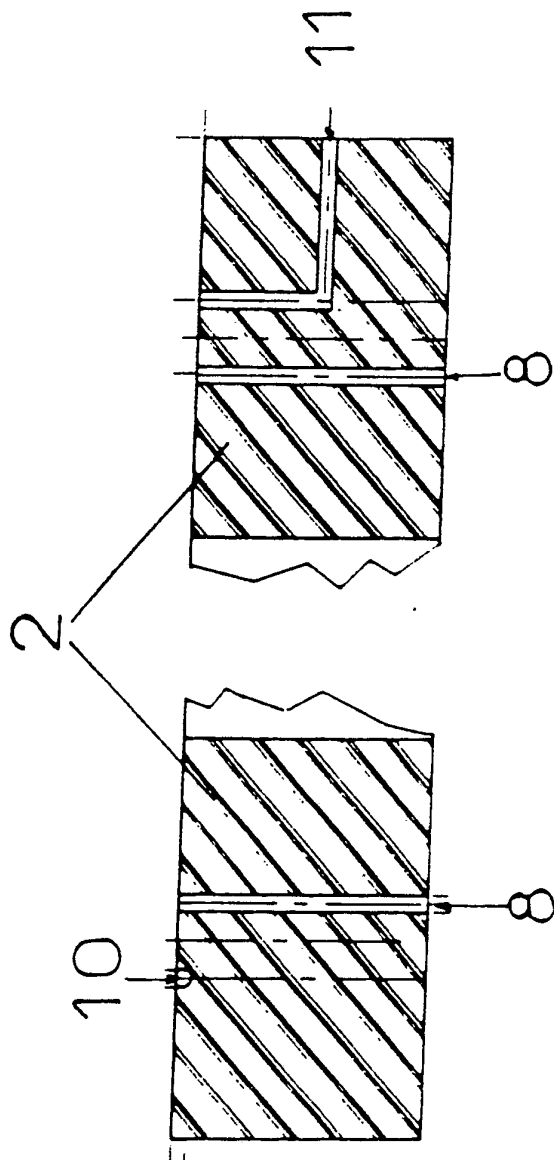


Fig. 4

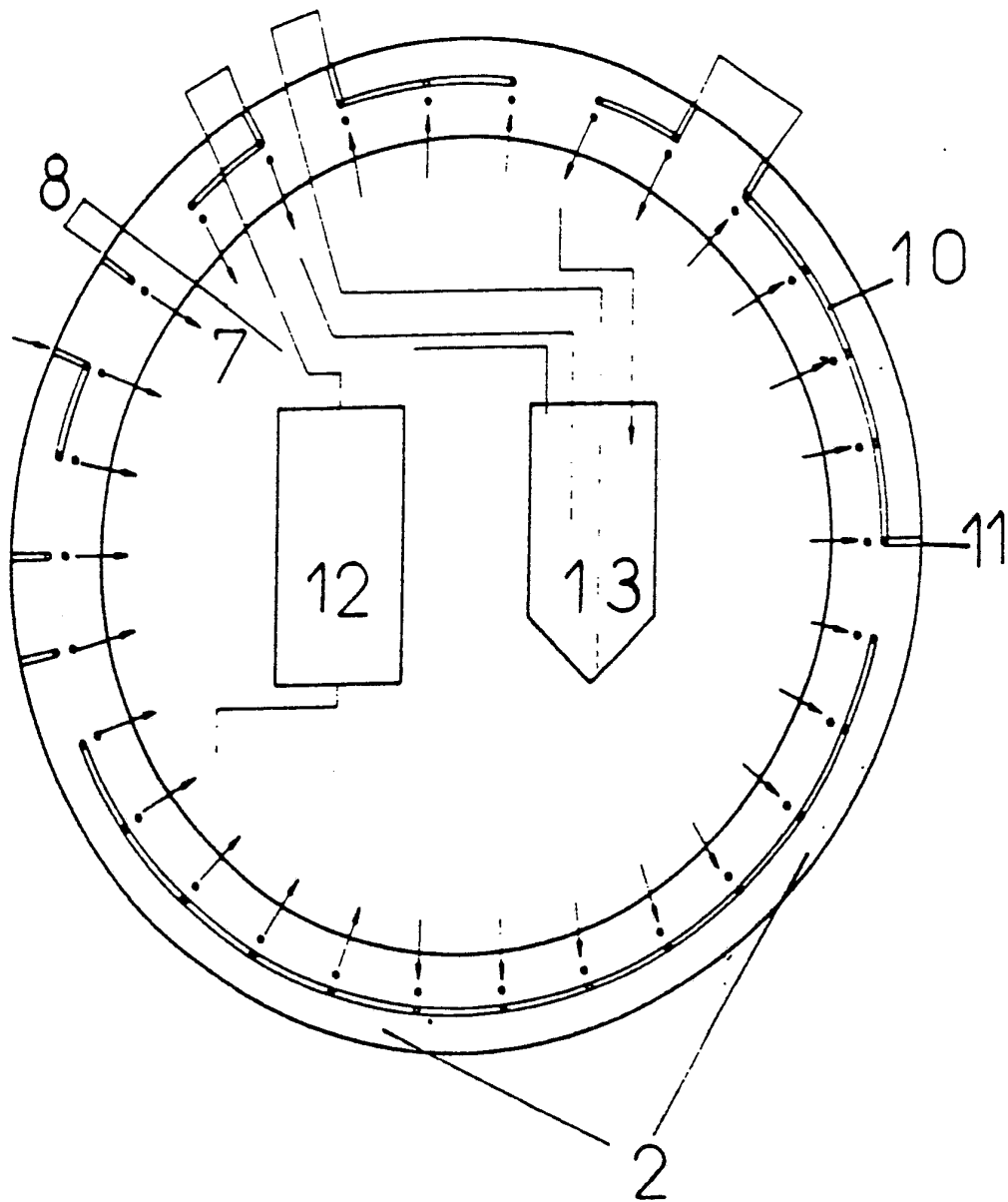


Fig. 5

ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/00333

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC ⁵ G 01 N 1/18; G 01 N 1/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System ¹	Classification Symbols	
IPC ⁵	G 01 N; B 01 L	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	NL,A,6 711 928 (EUROPESE GEMEENSCHAP VOOR ATOOMENERGIE) 04 March 1969 see page 1, line 1 - line 8 see page 2, line 23 - page 4, line 3 ---	1, 3, 5, 7-10
A	WO,A,8 707 377 (BOOTS-CELLTECH DIAGNOSTICS) 3 December 1987 see page 7, line 7 - page 9, line 15 ---	13, 8
A	DE,A,3 613 683 (GEBR. LIEBISCH) 5 November 1987 see column 3, line 50 - column 4, line 65 ---	1, 3, 8
A	US,A,4 119 120 (MEHAFFY ET AL.) 10 october 1978 see column 4, line 2 - column 6, line 6 -----	1, 3
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
31 July 1991 (31.07.91)	08 August 1991 (08.08.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9100333
SA 46767

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

31/07/91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NL-A-6711928	04-03-69	None	
WO-A-8707377	03-12-87	None	
DE-A-3613683	05-11-87	None	
US-A-4119120	10-10-78	None	

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 G01N1/18 ; G01N1/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	G01N ; B01L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	NL,A,6 711 928 (EUROPESE GEMEENSCHAP VOOR ATOOMENERGIE) 4. März 1969 siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 8 siehe Seite 2, Zeile 23 - Seite 4, Zeile 3 ---	1, 3, 5, 7-10
A	WO,A,8 707 377 (BOOTS-CELLTECH DIAGNOSTICS) 3. Dezember 1987 siehe Seite 7, Zeile 7 - Seite 9, Zeile 15 ---	13, 8
A	DE,A,3 613 683 (GEBR. LIEBISCH) 5. November 1987 siehe Spalte 3, Zeile 50 - Spalte 4, Zeile 65 ---	1, 3, 8
A	US,A,4 119 120 (MEHAFFY ET AL.) 10. Oktober 1978 siehe Spalte 4, Zeile 2 - Spalte 6, Zeile 6 ---	1, 3
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
31. JULI 1991		08. 08. 91
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten BINDON C.A. <i>CB Bindon</i>

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9100333

SA 46767

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

31/07/91

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
NL-A-6711928	04-03-69	Keine	
WO-A-8707377	03-12-87	Keine	
DE-A-3613683	05-11-87	Keine	
US-A-4119120	10-10-78	Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82