

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-527991
(P2012-527991A)

(43) 公表日 平成24年11月12日(2012.11.12)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
B01J 20/10 (2006.01)	B01J 20/10	A	2G045
B01J 20/34 (2006.01)	B01J 20/34	G	4B024
G01N 33/48 (2006.01)	G01N 33/48	Z	4G066
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00	A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2012-512311 (P2012-512311)	(71) 出願人	599072611 キアゲン ゲゼルシャフト ミット ベシ ュレンクテル ハフツング ドイツ連邦国、ビルテン 40724、キ アゲン シュトラーセ 1
(86) (22) 出願日	平成22年5月20日 (2010.5.20)	(74) 代理人	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
(85) 翻訳文提出日	平成24年1月10日 (2012.1.10)	(72) 発明者	シュブレンゲル ハウッセルス マルクス ドイツ連邦共和国 40822 メットマ ン メットマン タールシュトラーセ 3 1
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/056937	F ターム (参考)	2G045 AA40 BA13 BB12 BB51 CA26 DA13 DA14 4B024 AA20 CA01 CA11
(87) 國際公開番号	W02010/136372		
(87) 國際公開日	平成22年12月2日 (2010.12.2)		
(31) 優先権主張番号	102009022512.9		
(32) 優先日	平成21年5月25日 (2009.5.25)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】核酸単離のためのシリカ表面の再活性化の方法

(57) 【要約】

本発明は、水溶液および/または水による処理によって、シリカ表面、特にシリカマトリックスの結合容量を増加させる方法、特に再活性化する方法に関し、また、シリカ膜の再活性化のための水の使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

水溶液および/または水による処理によって、シリカ表面の活性を増大させる方法。

【請求項 2】

シリカ表面が核酸の固定化のために用いられる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記方法がシリカ表面の再活性化に用いられる請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記処理が 5 分続く請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記処理が 0 の温度で行われる請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記処理に用いられる水溶液が 1 から 10 の pH を有する請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

シリカ表面の活性を増大させるための水溶液および/または水の使用。

【請求項 8】

前記水溶液が 80 重量% の水からなる請求項 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、例えばシリカ膜、シリカ粒子、またはシリカ層を有するカラム等のシリカ表面の再活性化の方法および使用に関する。その機器および使用は、例えば生化学、分子生物学、分子遺伝学、微生物学、医療診断学、食品の安全性試験、または法医学における用途に適している。

【背景技術】**【0002】**

シリカ表面は、例えば生化学、分子生物学、分子遺伝学、微生物学、医療診断学、食品の安全性試験、または法医学の分野に広く普及しており、通常、生体分子の分離、単離、および精製に使用されている。頻繁に用いられる方法は、例えば核酸、例えばDNAまたはRNA、の単離におけるシリカ膜の使用である。

【0003】

この目的のため、単離対象でありかつサンプルに含まれるDNAおよび/またはRNAは、例えば「カオトロピックな」試薬の存在下でシリカ膜と結合する。その後、すすぎおよび洗浄によるサンプルの残存成分の除去が可能である。その後に、DNAまたはRNAが放出されて、分析される。

【0004】

本出願人による組織内研究の一環として、いくつかのシリカマトリックス、より詳細には市販のシリカ膜が、特定の膜の場合、核酸に結合する能力が(保存)時間の経過と共に低下することがあるという、問題を示すことが明らかになっている。それらが室温またはより高い温度で保存される場合は、特にそうである。2~8 で保存することにより、最もその製品の失効日まで質の低下が実質的に解消され、この問題の大幅な先送りが可能であるものの、欠点と考えられるべきである。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明の目的は、従来技術による上記の欠点を少なくとも大幅に改善すること、より詳細にはシリカ表面の活性を増大させる、より詳細にはシリカ表面の活性を回復できる、機器および使用の幅広い用途を創出すること、である。

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0006】

その目的は、本発明の請求項1に請求される方法によって達成される。すなわち、水溶液および/または水による処理によって、シリカ表面、より詳細には例えばシリカ膜またはシリカ粒子等のシリカマトリックス、の活性を増大させる方法が提案される。

【0007】

本発明の目的は、本発明の請求項2に請求される使用により、同様に達成される。すなわち、シリカ表面、より詳細には例えばシリカ膜またはシリカ粒子等のシリカマトリックスの活性を増大させるための水の使用が提案される。

【0008】

「水溶液」という用語は、80重量%の、好ましくは90重量%の、より好ましくは95重量%の、特に好ましくは98重量%の、まさしく特に好ましくは99重量%の、最も好ましくは99.5重量%の、水からなる溶液を特に意味すると理解される。 10

【0009】

「活性」という用語は、核酸に結合するおよび/または核酸を固定化する能力を特に意味すると理解される。

【0010】

本発明の目的のため、「核酸」という用語は、これらに限定されるものではないが、RNA、より詳細には、mRNA、一本鎖および二本鎖のウイルス性RNA、siRNA、miRNA、snRNA、 snoRNA、scaRNA、tRNA、hnRNA、またはリボザイム、ゲノム性、細菌性、もしくはウイルス性のDNA（一本鎖および二本鎖）、染色体性およびエピソーム性のDNA、遊離循環核酸および類似物、合成核酸または修飾核酸、例えばオリゴヌクレオチド、より詳細にはPCRにおいて用いられるプライマー、プローブ、または標準物質、ジゴキシゲニン性、ビオチン性、または蛍光性の色素標識化核酸、あるいはPNAs（ペプチド核酸）として知られるもの、等の天然の、好ましくは直線状の、分岐した、または円形の、核酸を意味すると理解される。 20

【0011】

本発明の目的のため、「固定化」という用語は、特に、これに限定されるものではないが、好適な固相上の可逆性の固定化を意味すると理解される。

【0012】

「増大する」という用語は、特に、そして本発明の好ましい実施形態において、再活性化を意味すると理解される。 30

【0013】

「シリカ表面」という用語は、特に、これらに限定されるものではないが、例えば、シリカ膜、粘着性のない層としてのシリカ粒子、シリカ被覆の磁性、常磁性、強磁性、または超強磁性の粒子あるいはシリカ繊維を意味すると理解される。

【0014】

「シリカ膜」という用語は、特に、これらに限定されるものではないが、取り込まれたシリカ繊維、取り込まれたシリカゲルを有する膜、何らかの他の形状で膜に統合された、または膜に結合したシリカ、を意味すると理解される。

【発明の効果】

【0015】

そのような方法は、本発明の意味合いでの幅広い範囲の用途について、以下の利点の少なくとも一つをもたらす：

- 非常に温和な条件下での単純な段階によって、活性が増大する、より詳細には、マトリックス（例えば膜）が再活性化される。

- 本発明の意味合いでのほとんどすべての用途について、再活性化が完全であって、低温での保存を不要にすることが可能である。

- 再活性化の段階は、マトリックス類（特にカラム類の形状における）の品質および機能が一定であることを確実にすることができる。

- その結果として、用途における再現性が著しく上昇する。

40

50

【0016】

本発明による方法は、核酸の結合および/または固定化に使用されるシリカマトリックスに特に使用可能であるため、いっそう意外であることが指摘される。結合および/または固定化がおこなわれる条件は、通常、以下のようなものである：

- その効果にはとりわけ核酸周辺の水和包膜を破壊することが含まれる、カオトロピック試薬が使用される；および

- 固定化が脱水条件下（例えば溶剤としてアルコールを用いることにより）で実施される。

【0017】

したがって、固定化の間に水が完全に除去されるわけではないが、核酸周辺の水和包膜は、少なくとも大幅に除去される。シリカマトリックス類の活性（固定化能）における回復または増大が本発明による単純な条件下で生じるだけに、いっそう意外である。

10

【0018】

水または水溶液による処理は、好ましくは5分、より好ましくは10分、特に好ましくは15分、まさしく特に好ましくは30分、続く。原則として、処理の時間に上限はないが、60分を超える（多くの場合45分を超える）処理が活性における更なる実質的な増大をもたらさないことが、ほとんどすべての用途においてわかっている。したがって、好ましい処理の時間は、15分と60分の間であり、特に好ましくは30分と45分の間である。

【0019】

原則として、水または水溶液による処理は、達成される効果が最大となるため、シリカマトリックスの意図される使用の前に、短い時間間隔で、特に好ましくは（たとえ他の条件等があったとしても、洗浄段階のみで解釈して）直前に、実施される。

20

【0020】

また、水または水溶液による処理は、好ましくは0、1、2、3、4、5、の温度、特に好ましくは5の温度で、実施される。原則として、処理温度に上限はないが、最高45の温度であれば取扱いが容易であり、20で30の温度範囲が好ましいことが、ほとんどすべての用途においてわかっている。理想的には、温度は、21、22、23、24、25、26、27、28、または29であり、室温が好ましい。

【0021】

本発明による処理に使用される水溶液は、以下の群から選択される一つまたは複数の成分を付加的に含むことができる：

30

- 緩衝性物質、特に、それらに限定されるものではないが、トリス、トリス/HCl、HEPE S、MOPS、酢酸ナトリウム緩衝剤、リン酸緩衝剤、酢酸アンモニウム緩衝剤；

- 塩類、例えば、それらに限定されるものではないが、ハロゲン化合物、塩化物、より詳細には、NaCl、KCl、MgCl₂、CaCl₂、MnCl₂、酢酸アンモニウム、酢酸マグネシウム、および他の酢酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、亜リン酸塩、炭酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩；

- 安定剤、特に、例えば、EDTA、RGTA、NTA、EDDHA、DTPA、HEEDTA、等のキレート化剤；

40

- 保存剤、特に、それらに限定されるものではないが、アジ化ナトリウム、ProClin、ソルビン酸、ソルビン酸塩、安息香酸塩；

- 洗浄剤、例えば、それらに限定されるものではないが、Triton、SDS、Tween、Brij、またはその他；

ならびにそれらの混合物。

【0022】

ただし、意外にも、カオトロピック試薬の比較的大量の添加によって、活性化が低下することが、わかっている。したがって、水溶液は、まったくカオトロピック試薬を含まないまたはカオトロピック試薬を低濃度（好ましくは100 mM、特に好ましくは10 mM、まさしく特に好ましくは1 mM）でのみ含むことが、好ましい。

【0023】

50

また、本発明によって処理のために使用される水溶液は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のpHを有している。好適には、水溶液は、2で9.5、好ましくは4で9、特に好ましくは5で8.5、まさしく好ましくは6で8、のpHを有しており、最も好ましくは基本的に中性である。

【0024】

本発明によって使用される、上記の、また請求される、ならびに例示的実施形態に記載の、成分は、それらのサイズ、形状、材料選択、および技術的概念に関しては特定の除外条件の対象ではなく、そのため、用途の分野で知られている選択基準は、限定なしに適用可能である。

【0025】

本発明の対象のさらなる詳細、特徴、および利点は、従属クレーム、図および実施例を伴う以下の記述からのものであり、実施例には、例として、本発明の複数の実施形態および可能な使用が示されている。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】3週間の異なる温度での保存後に、本発明に従って水で処理された、さまざまなシリカマトリックスの活性が示されている。

【図2】3週間の保存後に、本発明に従って異なる水溶液で処理された、さまざまなシリカマトリックスの活性が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0027】

例1：3週間の異なる温度での保存後に、本発明に従って水で処理された、シリカマトリックスの活性の決定

【0028】

以下の手順が採用された：

複数のQIAamp MinEluteカラム（QIAGEN社から入手）を、45で3週間保存し、同時に参考カラム（同一のロット番号の）を5で保存した。

45で保存したカラムの半数につき、使用に先立ち、室温の水で30分間、プレインキュベーションを行った。

その後、カラムの活性を測定した。

【0029】

この目的のため、B型肝炎ウイルスと混合したヒトの血漿（10e4 c/ml、HBV）をサンプルとして、「真空」プロトコル（QIAamp MinEluteウイルス真空ハンドブック、第3版、2007年3月）または「スピン」プロトコル（QIAamp MinEluteウイルススピンハンドブック、第3版、2007年2月）を用いて処理/精製した。

【0030】

精製した核酸（二本鎖の循環DNA）を、HBV特異的リアルタイムPCRで定量した。単離したHBV DNAの量は、カラムの結合活性の評価基準として使用可能である。Ct値（閾サイクル数；核酸が最初に検知可能となるPCRのサイクル数）が低いことは、結合活性が高いことの証拠であり、高いCt値は、結合活性が低いことを示す。

【0031】

活性の測定値を図1に示す。45で保存したカラムの活性、45で保存しその後本発明に従って水で処理したカラムの活性（45、水）、および対照として5で保存したカラムの活性を、それぞれ示している。

【0032】

その結果は、5で保存したカラム（この場合活性は低下しない）に比べ、45で保存したカラムのエイジングが、3週間後に約1 Ctの変化に（すなわち約50%の結合能力の低下に）つながっていることを、示している。

【0033】

一方、45で保存したカラムの前保温（45/水）は、意外にも、エイジングを完全に

10

20

30

40

50

逆戻しできることを、示している。使用に先立って本発明に従って処理された45℃で保存されたカラムは、冷温で、すなわち5℃で、保存されたカラムと同じ性能を示す。

【0034】

例2：3週間の保存後に、本発明に従って異なる水溶液で処理された、シリカマトリックスの活性の決定

実施例1と同様に、複数のQIAamp MinEluteカラムを、45℃で3週間保存し、同時に参照カラム（同一のロット番号の）を5℃で保存した。

【0035】

活性の測定に先立って、複数のカラムにつき下記の溶液のそれぞれにより室温で30分間前のインキュベーションを行った：

【表1】

溶液 1	0.04% アジ化ナトリウム水溶液、pH 6
溶液 2	10 mM トリス/HCl (pH 8.5) 水溶液
溶液 3	10 mM トリス/HCl (pH 9.0)、0.5 mM EDTA水溶液
溶液 4	10 mM トリス/HCl (pH 8.0)、10 mM KC1、2 mM EDTA、2% Triton X-100、14.5 mM MgCl ₂ 水溶液
溶液 5	50 mM NaOAc、pH 5.1、5 M GITC、0.1 M キシリトール、3% クレゾールレッド水溶液
溶液 6	50 mM MOPS、pH 7.0、750 mM NaCl、0.15% Triton X-100、15% イソプロパノール

【0036】

次に、実施例1に記載のように、HBVと混合したヒトの血漿（10e4 c/ml、HBV）を真空プロトコルに従って精製し、精製した核酸（二本鎖の循環DNA）の結合活性を、HBV特異的リアルタイムPCRで定量した。

【0037】

対照（C）として、45℃又は5℃で保存したカラムの活性も測定した。

【0038】

結果を図2に示す。原則として、本発明に従うすべての水溶液によるシリカマトリックスの処理は、再活性化をもたらす。

10

20

30

【図1】

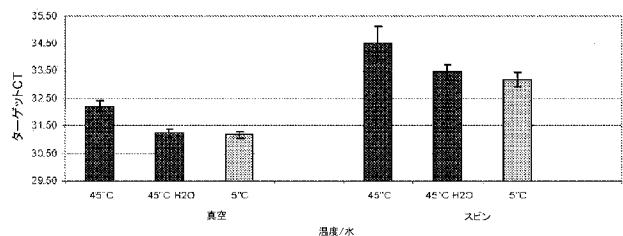


図1

【図2】

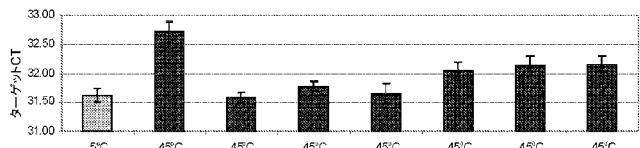


図2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056937

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01J20/10 C12N15/10 B01J20/30
ADD.

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)
B01J C12N

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, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ESSER KARL-HEINZ ET AL: "Nucleic acid-free matrix: Regeneration of DNA binding columns" BIOTECHNIQUES, vol. 39, no. 2, August 2005 (2005-08), pages 270-271, XP002591691 ISSN: 0736-6205 -----	1-8
A	ESSER K -H ET AL: "maxXbond: First regeneration system for DNA binding silica matrices" NATURE METHODS 200601 GB LNKD- DOI:10.1038/NMETH845, vol. 3, no. 1, January 2006 (2006-01), pages I-II, XP002591692 ----- -/-	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 July 2010	06/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040; Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bassias, Ioannis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/056937

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ESSER KARL-HEINZ ET AL: "maxXbond AX: Optimized regeneration kit for silica-based anion exchange resins" BIOTECHNIQUES, vol. 40, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 398-399, XP002591693 ISSN: 0736-6205	1-8
A	EP 1 529 840 A1 (QIAGEN GMBH [DE]) 11 May 2005 (2005-05-11)	1-8
A	EP 1 690 938 A1 (QIAGEN GMBH [DE]) 16 August 2006 (2006-08-16)	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/056937

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 1529840	A1 11-05-2005	WO	2005045030	A1	19-05-2005
		JP	2007509620	T	19-04-2007
		US	2008166703	A1	10-07-2008
EP 1690938	A1 16-08-2006	AU	2006212392	A1	17-08-2006
		BR	PI0606363	A2	17-11-2009
		CA	2597573	A1	17-08-2006
		CN	101115833	A	30-01-2008
		WO	2006084753	A1	17-08-2006
		JP	2008529509	T	07-08-2008
		US	2008207889	A1	28-08-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/056937A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. B01J20/10 C12N15/10 B01J20/30
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
B01J C12N

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, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ESSER KARL-HEINZ ET AL: "Nucleic acid-free matrix: Regeneration of DNA binding columns" BIOTECHNIQUES, Bd. 39, Nr. 2, August 2005 (2005-08), Seiten 270-271, XP002591691 ISSN: 0736-6205	1-8
A	ESSER K -H ET AL: "maxXbond: First regeneration system for DNA binding silica matrices" NATURE METHODS 200601 GB LNKD- DOI:10.1038/NMETH845, Bd. 3, Nr. 1, Januar 2006 (2006-01), Seiten I-II, XP002591692	1-8 -/-

 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juli 2010	06/08/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bassias, Ioannis

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/056937

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ESSER KARL-HEINZ ET AL: "maxXbond AX: Optimized regeneration kit for silica-based anion exchange resins" BIOTECHNIQUES, Bd. 40, Nr. 3, März 2006 (2006-03), Seiten 398-399, XP002591693 ISSN: 0736-6205 -----	1-8
A	EP 1 529 840 A1 (QIAGEN GMBH [DE]) 11. Mai 2005 (2005-05-11) -----	1-8
A	EP 1 690 938 A1 (QIAGEN GMBH [DE]) 16. August 2006 (2006-08-16) -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056937

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1529840	A1	11-05-2005	WO	2005045030	A1	19-05-2005
			JP	2007509620	T	19-04-2007
			US	2008166703	A1	10-07-2008
EP 1690938	A1	16-08-2006	AU	2006212392	A1	17-08-2006
			BR	PI0606363	A2	17-11-2009
			CA	2597573	A1	17-08-2006
			CN	101115833	A	30-01-2008
			WO	2006084753	A1	17-08-2006
			JP	2008529509	T	07-08-2008
			US	2008207889	A1	28-08-2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,S,E,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4G066 AA14D AA22B CA54 DA12 GA11 GA31 GA32 GA34