

(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
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/062025 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 21/35**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014397

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2004 (17.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 61 903.8 22. Dezember 2003 (22.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **CARL ZEISS JENA GMBH** [DE/DE]; Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE). **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RUSSMANN, Christoph** [DE/DE]; Kaiserstrasse 3, 35641 Asslar (DE). **ENDERLE, Thilo** [DE/DE]; Cranacherstrasse 15, 79618 Rheinfelden Baden (DE). **BEIGANG, René** [DE/DE]; Am Stockacker 40, 67705 Trippstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **HAMPE, Holger**; Carl Zeiss Jena GmbH, Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).

(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.

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

(54) Title: METHOD FOR THE SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF A BIOLOGICAL OR CHEMICAL SUBSTANCE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SPEKTROSKOPISCHEN ANALYSE EINER BIOLOGISCHEN ODER CHEMISCHEN SUBSTANZ

(57) Abstract: The invention relates to a method for spectroscopically analyzing a preferably biological or chemical substance. According to said method, a sample of the substance is radiated with electromagnetic radiation, the electromagnetic radiation spectrum that is influenced by the sample is registered, and conclusions about the properties of the sample are drawn from the spectral distribution. According to the inventive method, the sample is ionized at least in part, the electromagnetic radiation used has a frequency in the infrared, gigahertz, or terahertz range, and the influence of ionized portions of the sample on the spectrum is registered and evaluated.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur spektroskopischen Analyse einer bevorzugt biologischen oder chemischen Substanz, bei dem eine Probe der Substanz mit elektromagnetischer Strahlung durchstrahlt, das von der Probe beeinflusste Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert und aus der Spektralverteilung auf die Probeneigenschaften geschlossen wird. Erfindungsgemäß ist bei einem solchen Verfahren vorgesehen, daß - die Probe mindestens zum Teil ionisiert wird, - elektromagnetische Strahlung mit einer Frequenz im Bereich der Infrarot-, Gigahertz- oder Terahertzfrequenz verwendet wird, und - der elektromagnetischen Strahlung registriert gewertet wird, und - der Einfluß ionisierter Probenteile auf das Spektrum und ausgewertet wird.

WO 2005/062025 A1

Verfahren zur spektroskopischen Analyse einer
biologischen oder chemischen Substanz

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur spektroskopischen Analyse einer bevorzugt biologischen oder chemischen Substanz, bei dem eine Probe der Substanz mit elektromagnetischer Strahlung durchstrahlt wird, das von der Probe beeinflusste Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert wird und aus der Spektralverteilung auf die Probeneigenschaften geschlußfolgert wird.

Bei der Untersuchung von Substanzen, insbesondere von biologischen und chemischen Substanzen, besteht zunehmend das Bedürfnis über die Informationen hinaus, die mit der Massenspektroskopie gewonnen werden können und die sich im wesentlichen auf die Bereitstellung von Summenformeln von Molekülen beziehen, zusätzlich strukturelle Informationen über die Moleküle der zu untersuchenden Substanz sowie deren intra- und intermolekulare Wechselwirkungen zu erhalten, wie z.B. Wasserstoffbrücken- und OH-Bindungen sowie Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Proteinfaltung und ähnlich.

In jüngster Zeit gibt es Versuche, elektromagnetische Strahlung mit Frequenzen im Terahertzbereich anzuwenden, wobei sich die bekannt gewordenen Untersuchungen im wesentlichen auf DNA-DNA-Wechselwirkungen beziehen, wie beispielsweise die DNA-Hybridisation (beschrieben in: Bruchseifer et al. (2000), „Label free probing of the bindings state of DNA by time-domain terahertz sensing“, Applied Physics Letters, Vol.77, Nr. 23, S. 4049-4051; sowie

in: Nagel et al. (2002), „Integrated THz technology for label free genetic diagnostic“, Applied Physics Letters, Vol.80, Nr. 1, S. 154-156).

Nachteiligerweise ist die Untersuchung von biologischen und chemischen Substanzen bzw. von deren Molekülen in ihrem nativen Zustand, also in einem wässrigen Umfeld, mit Strahlungsfrequenzen, die im Infrarotbereich und darüber liegen, bisher nicht bzw. nur mit unbefriedigenden Ergebnissen gelungen, da die Strahlung mit zunehmender Frequenz auch in zunehmendem Maße in Wasser absorbiert wird, was demzufolge insbesondere für die Terahertzstrahlung gilt.

Davon ausgehend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, Verfahren der eingangs beschriebenen Art dahingehend weiterzubilden, daß die Untersuchung biologischer oder chemischer Substanzen mittels elektromagnetischer Strahlung, deren Frequenzen im Infrarotbereich und darüber liegen, auch in deren nativen Zustand zu aussagefähigen Ergebnissen führt.

Erfindungsgemäß ist bei einem Verfahren zur spektroskopischen Analyse einer biologischen oder chemischen Substanz, bei dem eine Probe der Substanz mit elektromagnetischer Strahlung durchstrahlt wird, das von der Probe beeinflusste Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert wird und aus der Spektralverteilung auf die Probeneigenschaften geschlußfolgert wird, vorgesehen, daß

- die Probe mindestens zum Teil ionisiert wird,

- elektromagnetische Strahlung mit einer Frequenz im Bereich der Infrarot-, Gigahertz- oder Terahertzfrequenz verwendet wird, und
- der Einfluß ionisierter Probenanteile auf das Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert und ausgewertet wird.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Spektroskopie bei Frequenzen in den genannten Bereichen erstmals zur Untersuchung von Substanzen, insbesondere von biologischen Molekülen in deren nativen Zustand, möglich. Das Verfahren ist weiterhin anwendbar für spektroskopische Untersuchungen, bei denen einerseits Moleküle in ihrem nativen Zustand verbleiben, andererseits aber auch Hintergrundstörungen minimiert werden sollen, insbesondere weil auf diese Weise das Volumen des störend wirkenden Wasseranteils in der Probe verringert wird. Dies ist beispielsweise der Fall bei der Analyse von Proben in der Physiko-Chemie, in der medizinischen Diagnostik, Drugdiscovery, Genomics und Proteomics.

Darüber hinaus ist es nicht nur möglich, den unerwünschten Hintergrund von Wasser bei der Probenuntersuchung zu reduzieren, sondern es wird auch der Einfluß anderer Lösungsmittel verringert, um auch hierbei die Analyse mit reduziertem störenden Hintergrund zu ermöglichen.

Die Hintergrundreduktion wird im wesentlichen erreicht, indem mit der Ionisierung der Probe bzw. von Probenanteilen kleine elektrisch geladene Tröpfchen der Probe erzeugt werden und deren Einfluß auf das Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert und ausgewertet wird. Dabei

werden Tröpfchen in der Größenordnung von 100 bis 1 μm erzeugt, so daß einerseits die störende Absorption des Lösungsmittels, wie Wasser, weitestgehend minimiert, die chemische Umgebung der Probe jedoch nicht signifikant gestört wird.

Dabei erstreckt sich die Anwendung nicht nur auf die Terahertzspektroskopie, sondern auch auf die Spektroskopie mit elektromagnetischer Strahlung im infraroten sowie im Gigahertz-Frequenzbereich.

Die Ionisierung der Probe bzw. die Bildung kleiner elektrisch geladener Tröpfchen kann technologisch vorteilhaft durch eine Elektrospray-Apparatur realisiert werden, wie beispielsweise bei M. Wilm et al. (1996), „Femtomole sequencing of proteins from polyacrylamide gels by nanoelectrospray mass spectrometry“, Nature, Vol. 379(6564), S. 466-469 beschrieben.

Vorteilhaft sind weiterhin Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens, bei denen Systeme zur Strahlaufarbeitung genutzt werden, um bei Bedarf die Richtung und/oder die Verteilung des Ionenstrahls im Analysenraum zu beeinflussen. Hierfür können beispielsweise elektromagnetische Linsen, wie Quadrupollinsen, zur Anwendung kommen. Zur Ionen-speicherung werden vorteilhaft sogenannte Ionenkäfige genutzt, die aus dem Stand der Technik an und für sich bekannt sind. Sie ermöglichen eine längere Integrationszeit der Probenpartikel, wodurch die Menge der Probensubstanz, die zu einer signifikanten Analyse erforderlich ist, gering gehalten werden kann.

Als Quellen der elektromagnetischen Strahlung können prinzipiell alle herkömmlichen Strahlungsquellen dienen, die Strahlung im Bereich der infraroten Frequenzen und im Gigahertz-Bereich abgeben, insbesondere aber Terahertz-Strahlungsquellen. Die Erzeugung von Terahertzstrahlung ist beispielsweise beschrieben in D. M. Middleman et al. (1996), „T-ray imaging“, IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, Vol.2, Nr. 3, S 679-692. Auch Radarstrahlungsquellen sind unter Umständen zur Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet.

Für den Nachweis bzw. die Detektion der von den Probeneteilchen beeinflussten elektromagnetischen Strahlung kommen vor allem schnelle photoleitende Schalter, bekannt unter der Bezeichnung „photoconductive switch“, und elektro-optische Detektoren zur Anwendung. Die Auswahl der Detektoren ist dabei jeweils in Abhängigkeit von den Parametern der zur Probenuntersuchung vorgesehenen elektromagnetischen Strahlung zu treffen.

Die Erfindung soll nachfolgend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Die zugehörige Zeichnung zeigt in Fig.1 den prinzipiellen Aufbau einer Anordnung, die zur Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahrensschritte geeignet ist.

Vorgesehen sind eine zu analysierende Probe 1, eine Einrichtung 2 zur Ionisierung der Probe 1 oder zumindest eines Teils davon, ein System 3 zur Strahlaufarbeitung, eine Quelle 4 für elektromagnetische Strahlung sowie eine Detektionseinrichtung 5, die zum Empfang der von der Probe 1 beeinflussten elektromagnetischen Strahlung geeignet ist und

mit einer Auswerteeinrichtung in Verbindung steht, die zeichnerisch nicht dargestellt ist.

Die Probe 1 kann prinzipiell aus verschiedensten Gebieten der Biologie oder Chemie kommen. Für das hier dargestellte Ausführungsbeispiel sei angenommen, um es sich um eine biologische Substanz handelt, bei der die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung untersucht werden soll.

In der Einrichtung 2 werden von der Probe 1 durch Ionisierung kleine elektrisch geladene Tröpfchen erzeugt.

Die Probenröpfchen gelangen nachfolgend in das System 3 zur Strahlaufarbeitung, das dazu genutzt werden kann, die Richtung und die Verteilung der Probenröpfchen innerhalb eines Analyserraumes 6 nach Bedarf zu beeinflussen bzw. zu verändern.

Die von der Quelle 4 ausgehende elektromagnetische Strahlung, hier beispielhaft mit einer Frequenz im Terahertzbereich, ist so gerichtet, daß sie die sich innerhalb des Analyserraumes 6 ausbreitenden ionisierten Probenteilchen durchdringt und dabei hinsichtlich ihrer Spektralverteilung beeinflußt wird.

Nach der Durchdringung des Analyserraumes 6 wird die elektromagnetische Strahlung mit Hilfe der Detektionseinrichtung 5 empfangen. Die Empfangssignale werden der Auswerteeinrichtung zugeführt und dort in an sich bekannter Weise im Hinblick auf die Spektralverteilung der elektromagnetischen Strahlung bewertet.

Aus dem Vergleich der Spektralverteilung der von der Probe unbeeinflussten Strahlung mit der Spektralverteilung der von der Probe beeinflussten Strahlung werden Schlußfolgerungen auf die Eigenschaften der Probe 1 gezogen und Informationen über die entsprechenden Moleküle gewonnen, die in ihrem Informationsgehalt über die bisherigen Möglichkeiten nach Stand der Technik hinausgehen.

Bezugszeichenliste

- 1 Probe
- 2 Einrichtung zur Erzeugung von Ionen
- 3 System zur Strahlaufarbeitung
- 4 Quelle für elektromagnetische Strahlung
- 5 Detektionseinrichtung
- 6 Analyseraum

Patentansprüche

1. Verfahren zur spektroskopischen Analyse einer Substanz, bei dem
 - eine Probe (1) der Substanz mit elektromagnetischer Strahlung durchstrahlt wird,
 - das von der Probe (1) beeinflusste Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert wird und
 - aus der Spektralverteilung auf die Probeneigenschaften geschlußfolgert wird, **dadurch gekennzeichnet, daß**
 - die Probe (1) mindestens zum Teil ionisiert wird,
 - elektromagnetische Strahlung mit einer Frequenz im Infrarot-, Gigahertz- oder Terahertzbereich verwendet wird, und
 - der Einfluß ionisierter Probenteile auf das Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert und ausgewertet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Probe (1) nach dem Prinzip der Elektrospray-Ionisation versprüht wird, wobei sich ein Ionenstrahl von Probenteilen in Form von Tröpfchen bildet und der Einfluß der Tröpfchen auf das Spektrum der elektromagnetischen Strahlung registriert und ausgewertet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß während der Probenuntersuchung eine Veränderung der Richtung des Ionenstrahls und/oder eine Veränderung der Verteilung des Ionenstrahls, beispielsweise mittels Quadrupollinsen, vorgesehen ist.

4. Verfahren nach einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Speicherung von ionisierten Probenteilchen, beispielsweise mittels Ionenkäfigen, vorgesehen ist, um deren Verweilzeit im Untersuchungsraum zu erhöhen und dadurch die zur Untersuchung benötigte Substanzmenge zu reduzieren.
5. Verfahren nach einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Detektion der von den ionisierten Probenteilchen beeinflussten elektromagnetischen Strahlung photoleitende Schalter oder elektrooptische Sensoren verwendet werden.
6. Verfahren nach einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zu untersuchenden, ionisierten Probentröpfchen in einer Größenordnung von 100 bis 1 μm erzeugt werden.

1/1

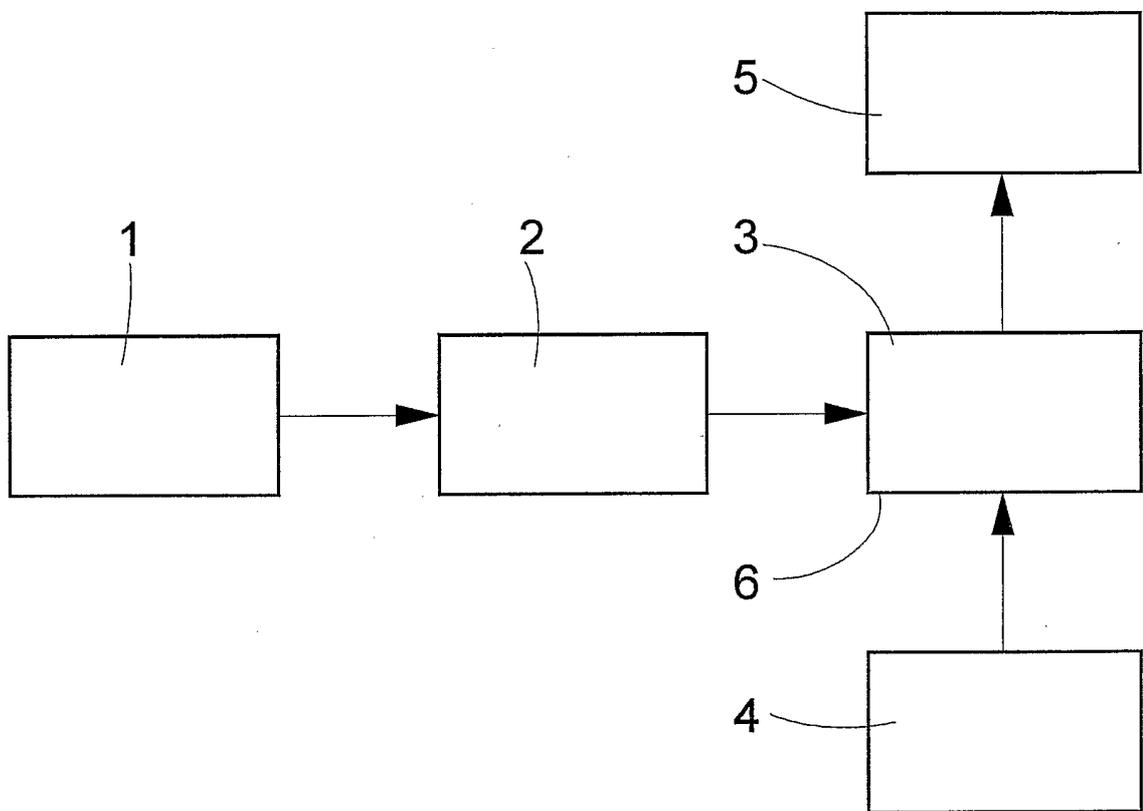


Fig.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N21/35		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 247 842 A (KAUFMAN ET AL) 28 September 1993 (1993-09-28)	1
A	column 1, line 6 - line 41 column 9, line 12 - line 30	2
A	US 2002/158196 A1 (BERGGREN WILLIAM TRAVIS ET AL) 31 October 2002 (2002-10-31) paragraph '0034! - paragraph '044A! ----- -/--	1,2,6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 20 April 2005		Date of mailing of the international search report 29/04/2005
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 Stuebner, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014397

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>NAGEL M ET AL: "Integrated THz technology for label-free genetic diagnostics" APPLIED PHYSICS LETTERS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS. NEW YORK, US, vol. 80, no. 1, 7 January 2002 (2002-01-07), pages 154-156, XP012030208 ISSN: 0003-6951 cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1
A	<p>US 2002/113144 A1 (HUANG MIN ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) paragraph '0002! - paragraph '0004!; claim 18</p> <p>-----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014397

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5247842	A	28-09-1993	DE 69228953 D1	20-05-1999
			DE 69228953 T2	07-10-1999
			EP 0746751 A1	11-12-1996
			WO 9307465 A1	15-04-1993
US 2002158196	A1	31-10-2002	CA 2440833 A1	10-10-2002
			EP 1380045 A1	14-01-2004
			WO 02080223 A1	10-10-2002
			US 2002166961 A1	14-11-2002
US 2002113144	A1	22-08-2002	JP 2001070841 A	21-03-2001
			EP 1081487 A2	07-03-2001
			US 6446883 B1	10-09-2002
			US 6485689 B1	26-11-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 G01N21/35		
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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 247 842 A (KAUFMAN ET AL) 28. September 1993 (1993-09-28)	1
A	Spalte 1, Zeile 6 - Zeile 41 Spalte 9, Zeile 12 - Zeile 30	2
A	US 2002/158196 A1 (BERGGREN WILLIAM TRAVIS ET AL) 31. Oktober 2002 (2002-10-31) Absatz '0034! - Absatz '044A! ----- -/--	1,2,6
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
20. April 2005	29/04/2005	
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 Stuebner, B	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>NAGEL M ET AL: "Integrated THz technology for label-free genetic diagnostics" APPLIED PHYSICS LETTERS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS. NEW YORK, US, Bd. 80, Nr. 1, 7. Januar 2002 (2002-01-07), Seiten 154-156, XP012030208 ISSN: 0003-6951 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	1
A	<p>US 2002/113144 A1 (HUANG MIN ET AL) 22. August 2002 (2002-08-22) Absatz '0002! - Absatz '0004!; Anspruch 18</p>	1,2

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014397

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5247842 A	28-09-1993	DE 69228953 D1 DE 69228953 T2 EP 0746751 A1 WO 9307465 A1	20-05-1999 07-10-1999 11-12-1996 15-04-1993
US 2002158196 A1	31-10-2002	CA 2440833 A1 EP 1380045 A1 WO 02080223 A1 US 2002166961 A1	10-10-2002 14-01-2004 10-10-2002 14-11-2002
US 2002113144 A1	22-08-2002	JP 2001070841 A EP 1081487 A2 US 6446883 B1 US 6485689 B1	21-03-2001 07-03-2001 10-09-2002 26-11-2002