



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁵:

G01N 21/64

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/16313

A3

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

21. Juli 1994 (21.07.94)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/00117

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1994 (18.01.94)

(30) Prioritätsdaten:

P 43 01 005.9 18. Januar 1993 (18.01.93) DE
PCT/EP93/01291 22. Mai 1993 (22.05.93) WO(34) Länder für die die regionale oder
internationale Anmeldung eingereicht
worden ist:

P 43 42 703.0 15. December 1993 (15.12.93) DE

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ,
FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO,
NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches
Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EVOTEC
BIOSYSTEMS GMBH [DE/DE]; Grandweg 64, D-22529
Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIGLER, Rudolf [DE/DE];
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Am Fass-
berg, D-37077 Göttingen (DE). EIGEN, Manfred [DE/DE];
Georg-Dehio-Weg 14, D-37075 Göttingen (DE). HENCO,
Karsten [DE/DE]; Kirchberg 4, D-40699 Erkrath (DE).(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Bahnhofsvorplatz 1
(Deichmannhaus), D-50667 Köln (DE).(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen-
berichts: 29. September 1994 (29.09.94)

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR ASSESSING THE SUITABILITY OF BIOPOLYMERS

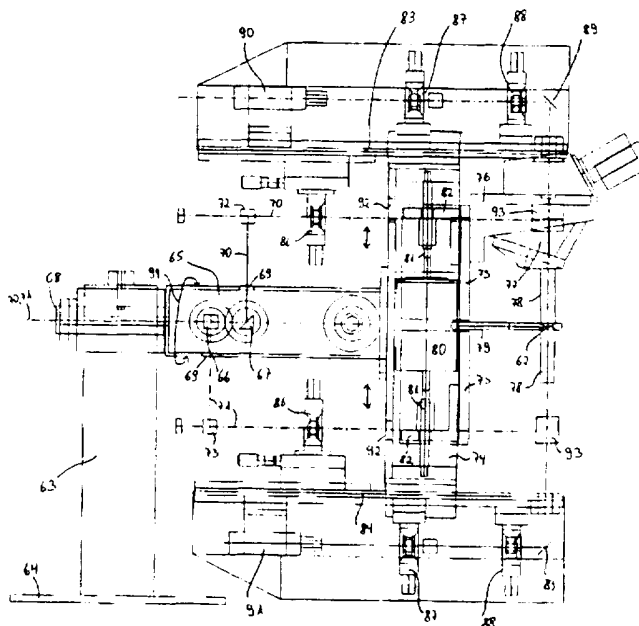
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BEWERTUNG DER FITNESS VON BIOPOLYMEREN

(57) Abstract

Disclosed is a method for the identification of one or a small number of molecules, in particular at a dilution of $\leq 1 \mu\text{M}$, by using laser-stimulated fluorescence correlation spectroscopy with measurement times of ≤ 500 ms and short diffusion paths for the molecules under analysis, the measurement preferably being carried out on small volumes of $\leq 10^{-14}$ litres to measure parameters specific to the material and which can be determined by luminescence measurements on the molecules under investigation. The device preferably used to carry out the method proposed has *per se* prior art microscope optics which focus the laser light used to stimulate the fluorescence of a highly dilute solution in a small measurement cell and to form an image from the emitted light in the subsequent measurement stage by confocal imaging. The optics used have a large numerical aperture of ≥ 1.2 N.A., the amount of light is limited by an apertured diaphragm confocally disposed in the plane of the object after the objective lens of the microscope, and the measurement cell is positioned at a distance between 0 and $4,000 \mu\text{m}$ from the viewing lens.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Identifizierung von einem oder wenigen Molekülen, insbesondere in einer Verdünnung von $\leq 1 \mu\text{M}$, durch Verwendung der Laser-angeregten FCS mit Meßzeiten ≤ 500 ms bei kurzen Diffusionswegen der zu analysierenden Moleküle, wobei die Messung in kleinen Volumeneinheiten von vorzugsweise $\leq 10^{-14}$ l durchgeführt wird, durch Bestimmung stoffspezifischer Parameter, die durch Lumineszenzmessungen an zu untersuchenden Molekülen ermittelt werden. Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bevorzugt einsetzbare Vorrichtung ist eine an sich bekannte Mikroskopoptik für die Laserfokussierung zur Fluoreszenzanregung in einem kleinen Meßkompartiment einer sehr verdünnten Lösung und zur Abbildung des emittierten Lichtes in der nachfolgenden Messung durch konfokale Abbildung, wobei mindestens eine Optik hoher numerischer Apertur ≥ 1.2 N.A. eingesetzt wird, die Lichtmenge durch eine konfokale angeordnete Lochblende in der Objektebene nach dem Mikroskopobjektiv begrenzt wird und das Meßkompartiment in einem Abstand zwischen 0 und $1000 \mu\text{m}$ vom Beobachtungsobjektiv entfernt positioniert ist.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowakenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 94/00117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 G01N21/64

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 5 G01N G01J G02B

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOPHYSICAL JOURNAL, vol.43, no.1, July 1983 pages 103 - 114 N.L. THOMPSON ET AL 'Immunoglobulin surface-binding kinetics studied by total internal reflection with fluorescence correlation spectroscopy' see abstract see page 104, right column, line 27 - line 40 see page 105, right column, line 1 - penultimate see page 106, left column, line 4 - line 9 see page 109, left column, penultimate line - right column, line 5 see figures	1,2,5-7, 71,73
A	---	47,56, 64,72, 75,77
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* 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

18 August 1994

Date of mailing of the international search report

26.08.94

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

Thomas, R.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol.610, 1980 pages 28 - 46 S.M. SORSCHER ET AL 'The use of fluorescence correlation spectroscopy to probe chromatin in the cell nucleus'	1,2,5-7
A	see page 28, paragraph 2 see page 29, paragraph 1 - paragraph 5 see page 30, line 3 - line 13 see page 32, line 21 - line 34 see page 33, line 25 - page 34, line 14 see page 41; figures 1,4	71,75,80
Y		1,2,5-7, 47-49, 51-53, 55-58,64
Y	--- EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL, vol.12, no.3, 1985 pages 163 - 166 P. KASK ET AL 'Fluorescence correlation spectroscopy in the nanosecond time range: photon antibinding in dye fluorescence' see abstract see page 163, right column, line 3 - line 7 see page 164, left column, line 26 - right column, line 41 see page 164, right column, line 20 - line 25 see page 165, right-column, last paragraph - page 166, left column, line 2 see figure 1	1,2,5-7, 47-49, 51-53, 55-58,64
A		71,79
X	--- FLUORESCENCE SPECTROSCOPY Herausgeber: O.S. WOLFBEIS, Springer-Verlag, 1992, Seiten 13-24 R. RIGLER et al.: 'Interactions and kinetics of single molecules as observed by fluorescence correlation spectroscopy' see page 13, paragraph 1 see page 13, penultimate line -- page 14, line 17 see page 20, line 6 - line 10 see page 23, line 10 - line 21; figures 2.1,2.2	1,2,5-7, 71-73,80
A		47,48, 55,57

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

- | | | |
|-----|--|----------------------------|
| A | SPRINGER SERIES IN OPTICAL SCIENCES,
Band 38: 5. Int. Conf. Photon Correlation
Techniques in Fluid Mechanics, Kiel-Damp,
DE, 23-26 Mai 1982
P. KASK ET AL: 'Fluorescence correlation
spectroscopy in solutions'
see page 393, paragraph 2
see page 394, last paragraph - page 395,
line 14
see page 396, paragraph 2 - page 397, line
1; figures 1,2 | 1,2,5-7,
47-50,56 |
| --- | | |
| A | BIOPHYSICAL JOURNAL,
vol.54, no.6, December 1988
pages 983 - 993
T. MEYER ET AL 'Particle counting by
fluorescence correlation spectroscopy'
see page 984, left-column, paragraph
'Lipid Vesicles'
see page 987, right column, line 25 - line
35
see figure 2, inclusive signature | 1-7,15,
33,
47-50,65 |
| A | JOURNAL OF CELL SCIENCE,
vol.88, 1987
pages 145 - 149
R. WIEGAND ET AL 'Laser-induced fusion of
mammalian cells and plant protoplasts'
see page 145, right column
see figure 1 | 20,47,
57,60,64 |
| --- | | |
| A | EP,A,0 501 688 (HITACHI) 2 September 1992
see column 1, line 13 - line 43 | 14,37,47 |
| --- | | |
| A | WO,A,92 01513 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 6
February 1992
cited in the application
see page 18, line 14 - line 17
see page 35, line 16 - line 18; figure 2 | 14-16,
37,47 |
| --- | | |
| A | BIOPHYSICAL JOURNAL,
vol.51, no.2, February 1987
pages 339 - 343
A.G. PALMER III ET AL 'Theory of sample
translation in fluorescence correlation
spectroscopy'
see page 339, right column, line 13 - line
28
see page 342, left column, line 5 - line
36 | 1-4 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

- | | | |
|---|--|----------------------|
| A | BIOPHYSICAL JOURNAL,
vol.49, no.4, April 1986
pages 809 - 815
N.O. PETERSON ET AL 'Scanning fluorescence
correlation spectroscopy'
see abstract
see page 811, left column, line 12 - line
28
see page 812, left column, line 28 - line
31
--- | 1,3 |
| A | PROCEEDINGS 46th ANNUAL MEETING ELECTRON
MICROSCOPY SOCIETY OF AMERICA, MILWAUKEE,
CA, 7-12 August 1988, Seiten 38-39
H. QIAN ET AL: 'Fluorescence microscopic
analysis of molecular interactions in
3-dimensional samples by means of
fluorescence correlation spectroscopy and
photobleaching recovery'
see page 38, paragraph 2
see page 39, last paragraph
--- | 1,36,39 |
| A | AIP CONFERENCE PROCEEDINGS, Nr. 258
48th INT. PHYSICAL CHEMISTRY MEETING:
SYNCHROTRON RADIATION AND DYNAMIC
PHENOMENA, GRENOBLE, FR, 1991,
pages 419-427
J. GOULON ET AL: 'X-ray excited
fluorescence correlation spectroscopy: a
new tool for molecular dynamics studies'
see abstract
see page 425, line 1 - line 4
--- | 1 |
| A | BIOPHYSICAL JOURNAL,
vol.41, no.2, February 1983
pages 119 - 133
O.S ANDERSEN 'Ion movement through
gramicidin A channels. Single-channel
measurements at very high potentials'
see abstract
see page 120, left column, penultimate line -
page 123, left column, line 14,
see figure 1
--- | 11,61 |
| A | EP,A,0 245 206 (BATTELLE) 11 November 1987
see abstract
see page 1, line 1 - page 5, line 11

-/-- | 1,17,18,
23,42-44 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No.
 PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

P,A	APPLIED OPTICS, vol.32, no.6, 20 February 1993, NEW YORK US pages 794 - 805 A.P. LARSON ET AL 'Semiconductor laser-induced fluorescence detection in picoliter volume flow cells' see abstract see page 794, left column, line 1 - right column, line 15 ---	1,11,21, 61
A	US,A,4 405 237 (MANUCCIA) 20 September 1983 see column 3, line 16 - line 25 see column 4, line 5 - line 10; figure ---	81
X	EP,A,0 319 815 (MOLECULAR THERAPEUTICS) 14 June 1989 see abstract --- see column 7, line 14 - line 20 see column 11, line 21 - line 36 see column 12, line 45 - line 54 see column 19, line 21 - line 26 see examples 1-3 ---	66-68
X	MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, vol.36, no.5, 1992 pages 479 - 494 S. HARADA ET AL 'Induced CD25 expression in a human B-lymphoma cell line transfected with the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 gene' see abstract see page 482, line 6 - line 20 see page 482, last paragraph see page 486, line 6 - line 7 see figure 5; tables 1,2 ---	66-68
X	THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol.267, no.6, 25 February 1992 pages 4084 - 4096 R.D. TEASDALE ET AL 'The signal for Golgi retention of bovine beta-1,4-galactosyltransferase is in the transmembrane domain' see abstract see page 4088, left column, line 33 - line 56 see page 4091, right column, line 6 - line 29 see figure 5F ---	66-68

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

- | | | |
|---|---|-------|
| X | JOURNAL OF VIROLOGY,
vol.64, no.6, June 1990
pages 2788 - 2795
A. YASUDA ET AL 'Induction of protective immunity in animals vaccinated with recombinant vaccinia viruses ...'
see abstract
see page 2789, right column, line 12 - line 24
see page 2790, right column, line 14 - line 25
see figure 3 | 66-68 |
| X | ---
EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY,
vol.22, no.11, 1992
pages 2777 - 2781
O.T. KEPLER ET AL 'Human Golgi beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase generates a group of sialylated B lymphocyte differentiation antigens'
see abstract
see page 2779, left column, line 1 - right column, line 6; figure 2 | 66-68 |
| X | ---
MOLECULAR ENDOCRINOLOGY,
vol.5, no.11, 1991
pages 1696 - 1706
E.J. PLATT ET AL 'Altered effects of glucocorticoids on the trafficking and processing of mouse mammary tumor virus glycoproteins ...'
see abstract
see page 1697, right column, penultimate line - page 1698, left column, line 14; figure 2 | 66 |
| X | ---
VIROLOGY,
vol.178, no.1, 1990
pages 263 - 272
V. LITWIN ET AL 'Cell surface expression of the varicella-zoster virus glycoproteins and Fc receptor'
see abstract
see page 265, left column, last paragraph - page 266, left column, line 47; figures 1,2 | 66 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No.

PCT/EP 94/00117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol.108, no.2, February 1989 pages 339 - 353 J. HEARING ET AL 'Isolation of Chinese hamster ovary cell lines temperature conditional for the cell-surface expression of integral membrane glycoproteins' see abstract see page 340, right column, line 18 - line 44 see page 341, right column, line 26 - page 342, left column, line 22 see figures 1,2 ---	66
X	BLOOD, vol.69, no.3, March 1987 pages 886 - 892 R.A.ASHMUN ET AL 'Expression of the human monocyte membrane antigen gp55 by murine fibroblasts after DNA-mediated gene transfer' see abstract see page 887, right column, line 17 - line 44 see page 888, left column, line 11 - line 53; figures 1,2 ---	66
P,X	US,A,5 223 408 (GOEDEL) 29 June 1993 see column 1, line 21 - line 25 see column 5, line 29 - column 6, line 8 -----	66-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/00117

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims : 1-65,69-84
2. Claims : 66-68

For further information, please see Form PCT/ISA/206 from 13.05.94.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 94/00117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0501688	02-09-92	JP-A-	5210052	20-08-93
		US-A-	5296963	22-03-94

WO-A-9201513	06-02-92	DE-A-	4022792	06-02-92
		EP-A-	0539369	05-05-93
		JP-T-	6500727	27-01-94

EP-A-0245206	11-11-87	AU-A-	7583887	01-12-87
		WO-A-	8706956	19-11-87
		JP-T-	1500221	26-01-89

US-A-4405237	20-09-83	NONE		

EP-A-0319815	14-06-89	AU-A-	2659488	08-06-89
		JP-A-	2042977	13-02-90

US-A-5223408	29-06-93	NONE		

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 G01N21/64

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 G01N G01J G02B

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOPHYSICAL JOURNAL, Bd.43, Nr.1, Juli 1983 Seiten 103 - 114 N.L. THOMPSON ET AL 'Immunoglobulin surface-binding kinetics studied by total internal reflection with fluorescence correlation spectroscopy' siehe Zusammenfassung siehe Seite 104, rechte Spalte, Zeile 27 - Zeile 40 siehe Seite 105, rechte Spalte, Zeile 1 - vorletzte Zeile siehe Seite 106, linke Spalte, Zeile 4 - Zeile 9	1,2,5-7, 71,73
A	siehe Seite 109, linke Spalte, vorletzte Zeile - rechte Spalte, Zeile 5 siehe Abbildungen --- -/--	47,56, 64,72, 75,77

☒ 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

18. August 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26.08.94

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

Thomas, R.M.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, Bd.610, 1980 Seiten 28 - 46 S.M. SORSCHER ET AL 'The use of fluorescence correlation spectroscopy to probe chromatin in the cell nucleus'	1,2,5-7
A	siehe Seite 28, Absatz 2 siehe Seite 29, Absatz 1 - Absatz 5 siehe Seite 30, Zeile 3 - Zeile 13 siehe Seite 32, Zeile 21 - Zeile 34 siehe Seite 33, Zeile 25 - Seite 34, Zeile 14	71,75,80
Y	siehe Seite 41; Abbildungen 1,4	1,2,5-7, 47-49, 51-53, 55-58,64
Y	--- EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL, Bd.12, Nr.3, 1985 Seiten 163 - 166 P. KASK ET AL 'Fluorescence correlation spectroscopy in the nanosecond time range: photon antibinding in dye fluorescence' siehe Zusammenfassung siehe Seite 163, rechte Spalte, Zeile 3 - Zeile 7 siehe Seite 164, linke Spalte, Zeile 26 - rechte Spalte, Zeile 41 siehe Seite 164, rechte Spalte, Zeile 20 - Zeile 25	1,2,5-7, 47-49, 51-53, 55-58,64
A	siehe Seite 165, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 166, linke Spalte, Zeile 2 siehe Abbildung 1	71,79
X	--- FLUORESCENCE SPECTROSCOPY Herausgeber: O.S. WOLFBEIS, Springer-Verlag, 1992, Seiten 13-24 R. RIGLER et al.: 'Interactions and kinetics of single molecules as observed by fluorescence correlation spectroscopy' siehe Seite 13, Absatz 1 siehe Seite 13, vorletzte Zeile - Seite 14, Zeile 17 siehe Seite 20, Zeile 6 - Zeile 10 siehe Seite 23, Zeile 10 - Zeile 21; Abbildungen 2.1,2.2	1,2,5-7, 71-73,80
A	---	47,48, 55,57

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SPRINGER SERIES IN OPTICAL SCIENCES, Band 38: 5. Int. Conf. Photon Correlation Techniques in Fluid Mechanics, Kiel-Damp, DE, 23-26 Mai 1982 P. KASK ET AL: 'Fluorescence correlation spectroscopy in solutions' siehe Seite 393, Absatz 2 siehe Seite 394, letzter Absatz - Seite 395, Zeile 14 siehe Seite 396, Absatz 2 - Seite 397, Zeile 1; Abbildungen 1,2 ---	1,2,5-7, 47-50,56
A	BIOPHYSICAL JOURNAL, Bd.54, Nr.6, Dezember 1988 Seiten 983 - 993 T. MEYER ET AL 'Particle counting by fluorescence correlation spectroscopy' siehe Seite 984, linke Spalte, Absatz 'Lipid Vesicles' siehe Seite 987, rechte Spalte, Zeile 25 - Zeile 35 siehe Abbildung 2, inklusive Unterschrift ---	1-7,15, 33, 47-50,65
A	JOURNAL OF CELL SCIENCE, Bd.88, 1987 Seiten 145 - 149 R. WIEGAND ET AL 'Laser-induced fusion of mammalian cells and plant protoplasts' siehe Seite 145, rechte Spalte siehe Abbildung 1 ---	20,47, 57,60,64
A	EP,A,0 501 688 (HITACHI) 2. September 1992 siehe Spalte 1, Zeile 13 - Zeile 43 ---	14,37,47
A	WO,A,92 01513 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 6. Februar 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 18, Zeile 14 - Zeile 17 siehe Seite 35, Zeile 16 - Zeile 18; Abbildung 2 ---	14-16, 37,47
A	BIOPHYSICAL JOURNAL, Bd.51, Nr.2, Februar 1987 Seiten 339 - 343 A.G. PALMER III ET AL 'Theory of sample translation in fluorescence correlation spectroscopy' siehe Seite 339, rechte Spalte, Zeile 13 - Zeile 28 siehe Seite 342, linke Spalte, Zeile 5 - Zeile 36 ---	1-4

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beur. Anspruch Nr.
A	BIOPHYSICAL JOURNAL, Bd.49, Nr.4, April 1986 Seiten 809 - 815 N.O. PETERSON ET AL 'Scanning fluorescence correlation spectroscopy' siehe Zusammenfassung siehe Seite 811, linke Spalte, Zeile 12 - Zeile 28 siehe Seite 812, linke Spalte, Zeile 28 - Zeile 31 ---	1,3
A	PROCEEDINGS 46th ANNUAL MEETING ELECTRON MICROSCOPY SOCIETY OF AMERICA, MILWAUKEE, CA, 7-12 August 1988, Seiten 38-39 H. QIAN ET AL: 'Fluorescence microscopic analysis of molecular interactions in 3-dimensional samples by means of fluorescence correlation spectroscopy and photobleaching recovery' siehe Seite 38, Absatz 2 siehe Seite 39, letzter Absatz ---	1,36,39
A	AIP CONFERENCE PROCEEDINGS, Nr. 258 48th INT. PHYSICAL CHEMISTRY MEETING: SYNCHROTRON RADIATION AND DYNAMIC PHENOMENA, GRENOBLE, FR, 1991, Seiten 419-427 J. GOULON ET AL: 'X-ray excited fluorescence correlation spectroscopy: a new tool for molecular dynamics studies' siehe Zusammenfassung siehe Seite 425, Zeile 1 - Zeile 4 ---	1
A	BIOPHYSICAL JOURNAL, Bd.41, Nr.2, Februar 1983 Seiten 119 - 133 O.S ANDERSEN 'Ion movement through gramicidin A channels. Single-channel measurements at very high potentials' siehe Zusammenfassung siehe Seite 120, linke Spalte, vorletzte Zeile - Seite 123, linke Spalte, Zeile 14 siehe Abbildung 1 ---	11,61
A	EP,A,0 245 206 (BATTELLE) 11. November 1987 siehe Zusammenfassung siehe Seite 1, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 11 --- -/--	1,17,18, 23,42-44

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	APPLIED OPTICS, Bd.32, Nr.6, 20. Februar 1993, NEW YORK US Seiten 794 - 805 A.P. LARSON ET AL 'Semiconductor laser-induced fluorescence detection in picoliter volume flow cells' siehe Zusammenfassung siehe Seite 794, linke Spalte, Zeile 1 - rechte Spalte, Zeile 15 ---	1,11,21, 61
A	US,A,4 405 237 (MANUCCIA) 20. September 1983 siehe Spalte 3, Zeile 16 - Zeile 25 siehe Spalte 4, Zeile 5 - Zeile 10; Abbildung ---	81
X	EP,A,0 319 815 (MOLECULAR THERAPEUTICS) 14. Juni 1989 siehe Zusammenfassung siehe Spalte 6, Zeile 54 - Spalte 7, Zeile 4 siehe Spalte 7, Zeile 14 - Zeile 20 siehe Spalte 11, Zeile 21 - Zeile 36 siehe Spalte 12, Zeile 45 - Zeile 54 siehe Spalte 19, Zeile 21 - Zeile 26 siehe Beispiele 1-3 ---	66-68
X	MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, Bd.36, Nr.5, 1992 Seiten 479 - 494 S. HARADA ET AL 'Induced CD25 expression in a human B-lymphoma cell line transfected with the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 gene' siehe Zusammenfassung siehe Seite 482, Zeile 6 - Zeile 20 siehe Seite 482, letzter Absatz siehe Seite 486, Zeile 6 - Zeile 7 siehe Abbildung 5; Tabellen 1,2 ---	66-68
X	THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd.267, Nr.6, 25. Februar 1992 Seiten 4084 - 4096 R.D. TEASDALE ET AL 'The signal for Golgi retention of bovine beta-1,4-galactosyltransferase is in the transmembrane domain' siehe Zusammenfassung siehe Seite 4088, linke Spalte, Zeile 33 - Zeile 56 siehe Seite 4091, rechte Spalte, Zeile 6 - Zeile 29 siehe Abbildung 5F ---	66-68
	---	-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF VIROLOGY, Bd.64, Nr.6, Juni 1990 Seiten 2788 - 2795 A. YASUDA ET AL 'Induction of protective immunity in animals vaccinated with recombinant vaccinia viruses ...' siehe Zusammenfassung siehe Seite 2789, rechte Spalte, Zeile 12 - Zeile 24 siehe Seite 2790, rechte Spalte, Zeile 14 - Zeile 25 siehe Abbildung 3 ---	66-68
X	EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd.22, Nr.11, 1992 Seiten 2777 - 2781 O.T. KEPLER ET AL 'Human Golgi beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase generates a group of sialylated B lymphocyte differentiation antigens' siehe Zusammenfassung siehe Seite 2779, linke Spalte, Zeile 1 - rechte Spalte, Zeile 6; Abbildung 2 ---	66-68
X	MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, Bd.5, Nr.11, 1991 Seiten 1696 - 1706 E.J. PLATT ET AL 'Altered effects of glucocorticoids on the trafficking and processing of mouse mammary tumor virus glycoproteins ...' siehe Zusammenfassung siehe Seite 1697, rechte Spalte, vorvorletzte Zeile - Seite 1698, linke Spalte, Zeile 14; Abbildung 2 ---	66
X	VIROLOGY, Bd.178, Nr.1, 1990 Seiten 263 - 272 V. LITWIN ET AL 'Cell surface expression of the varicella-zoster virus glycoproteins and Fc receptor' siehe Zusammenfassung siehe Seite 265, linke Spalte, letzter Absatz - Seite 266, linke Spalte, Zeile 47; Abbildungen 1,2 --- -/--	66

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, Bd.108, Nr.2, Februar 1989 Seiten 339 - 353 J. HEARING ET AL 'Isolation of Chinese hamster ovary cell lines temperature conditional for the cell-surface expression of integral membrane glycoproteins' siehe Zusammenfassung siehe Seite 340, rechte Spalte, Zeile 18 - Zeile 44 siehe Seite 341, rechte Spalte, Zeile 26 - Seite 342, linke Spalte, Zeile 22 siehe Abbildungen 1,2 ---	66
X	BLOOD, Bd.69, Nr.3, März 1987 Seiten 886 - 892 R.A.ASHMUN ET AL 'Expression of the human monocyte membrane antigen gp55 by murine fibroblasts after DNA-mediated gene transfer' siehe Zusammenfassung siehe Seite 887, rechte Spalte, Zeile 17 - Zeile 44 siehe Seite 888, linke Spalte, Zeile 11 - Zeile 53; Abbildungen 1,2 ---	66
P,X	US,A,5 223 408 (GOEDDEL) 29. Juni 1993 siehe Spalte 1, Zeile 21 - Zeile 25 siehe Spalte 5, Zeile 29 - Spalte 6, Zeile 8 -----	66-68

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Ansprüche: 1-65, 69-84

2. Ansprüche: 66-68

Für zusätzliche Informationen, bitte siehe Formblatt PCT/ISA/206 vom 13.05.94.

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 94/00117

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0501688	02-09-92	JP-A- 5210052 US-A- 5296963	20-08-93 22-03-94
WO-A-9201513	06-02-92	DE-A- 4022792 EP-A- 0539369 JP-T- 6500727	06-02-92 05-05-93 27-01-94
EP-A-0245206	11-11-87	AU-A- 7583887 WO-A- 8706956 JP-T- 1500221	01-12-87 19-11-87 26-01-89
US-A-4405237	20-09-83	KEINE	
EP-A-0319815	14-06-89	AU-A- 2659488 JP-A- 2042977	08-06-89 13-02-90
US-A-5223408	29-06-93	KEINE	