



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
19.06.2002 Patentblatt 2002/25

(51) Int Cl.7: **B01J 19/00**, B01L 7/00,
 B01L 3/00

(21) Anmeldenummer: **01121966.4**

(22) Anmeldetag: **13.09.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
 MC NL PT SE TR**
 Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder: **Köhn, Heinz Gerhard, Dr.**
22397 Hamburg (DE)

(74) Vertreter: **Schaefer, Konrad, Dipl.-Phys.**
Schaefer & Emmel
Gehölzweg 20
22043 Hamburg (DE)

(30) Priorität: **12.12.2000 DE 10062890**

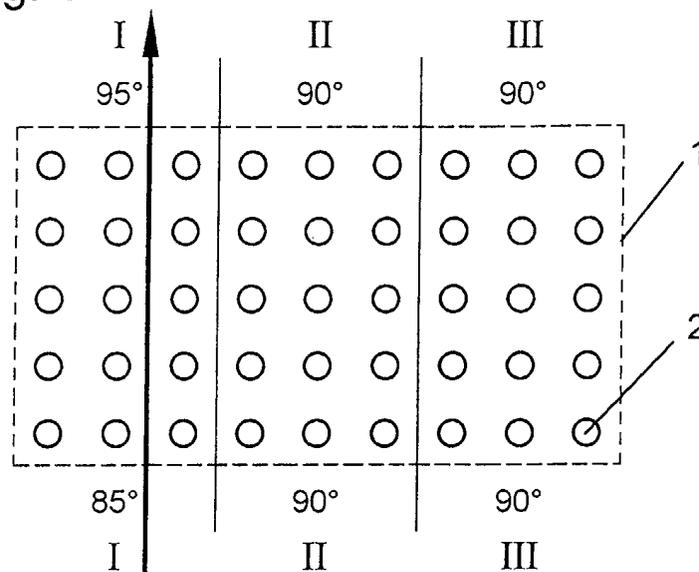
(71) Anmelder: **EPPENDORF AG**
22339 Hamburg (DE)

(54) **Labortemperiereinrichtung zur Temperierung von Reaktionsproben**

(57) Eine Labortemperiereinrichtung (1) zur gemeinsamen Temperierung von Reaktionsproben (2) in mindestens zwei Schritten in jeweils zugeordneten bestimmten Temperaturbereichen, welche als Schrittfolge wiederholt nacheinander ausgeführt werden, wobei die Labortemperiereinrichtung (1) in einem Schritt der Schrittfolge mehrere jeweils mindestens eine Probe enthaltende Gruppen von Proben (2) auf innerhalb der Gruppen konstante und zwischen den Gruppen unter-

schiedliche Temperaturen innerhalb des Temperaturbereiches bringt, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Labortemperiereinrichtung (1) in jedem Schritt der Schrittfolge eine andere Teilmenge (I,II,III) der Proben (2) Gruppenweise auf innerhalb der Gruppen gleiche und zwischen den Gruppen unterschiedliche Temperaturen und die Proben der anderen Teilmengen auf eine gleiche Temperatur innerhalb des zugeordneten Temperaturbereiches bringt.

Fig. 1



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Labortemperiereinrichtung der im Oberbegriff des Anspruch 1 genannten Art.

[0002] Derartige Labortemperiereinrichtungen werden zur zyklischen Temperierung von Reaktionsproben auf unterschiedliche Temperaturen verwendet, wie sie zur Durchführung einiger biochemischer Reaktionen erforderlich sind. Hauptanwendungsgebiet solcher Temperiereinrichtungen ist die PCR (Polymerase Chain Reaction). Wenn die optimalen Temperaturen der jeweiligen Temperaturbereiche bekannt sind, muß nur im Masendurchsatz eine möglichst große Zahl von Proben in einem Durchlauf mehrerer Zyklen verarbeitet werden. Unter "Durchlauf" wird im Folgenden ein abgeschlossener Reaktionsdurchlauf verstanden, bei dem die Schrittfolge mehrfach wiederholt wurde.

[0003] Die optimalen Temperaturen der einzelnen Temperaturbereiche müssen jedoch vorher ermittelt werden.

[0004] Gattungsgemäße Labortemperiereinrichtungen, wie sie z. B. aus US 6054263 und DE 196 46 115 A1 bekannt sind, bringen daher in einem Schritt der zyklisch wiederholten Schrittfolge alle Proben auf unterschiedliche Temperaturen innerhalb des zugeordneten Temperaturbereiches. Bei Auswertung des Reaktionsergebnisses kann ermittelt werden, bei welcher der Proben für diesen Schritt ein optimales Ergebnis vorliegt. Das ist dann die optimale Temperatur für diesen Schritt.

[0005] Bei handelsüblichen gattungsgemäßen Labortemperiereinrichtungen sind die Proben in einem flächigen Array zeilen- und spaltenweise angeordnet. Die Temperaturunterschiede werden als Gradient in einer Richtung über das Array angelegt. Die Schrittfolge wird zyklisch wiederholt. Bei diesen sogenannten Gradientencyclern wird bei jeder zyklisch wiederholten Schrittfolge immer nur bei demselben Schritt mit unterschiedlichen Temperaturen gearbeitet. Es kann also in einem Durchlauf nur die Temperatur für einen Schritt optimiert werden. Zur Optimierung der Temperaturen aller Schritte sind mehrere Durchläufe erforderlich. Dies ist mit erheblichen Zeitaufwand und Verbrauch an teuren Proben verbunden.

[0006] In der DE 196 46 115 A1 ist vorgeschlagen, bei jeder Schrittfolge in zwei Schritten Gradienten in X- bzw. Y-Richtung anzulegen. Damit können in einem Durchlauf zwei Schritte optimiert werden. Besteht die Schrittfolge jedoch aus mehr Schritten, z. B. den üblichen drei Schritten des Standard PCR-Prozesses, so müssen die weiteren Schritte in gesonderten Durchläufen optimiert werden. Außerdem ist zur Anlegung von Gradienten in unterschiedlichen Richtungen ein erhöhter Geräteaufwand und auch Auswertaufwand erforderlich.

[0007] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, bei einer gattungsgemäßen Labortemperiereinrichtung die Temperaturoptimierung aller Schritte zu vereinfachen.

[0008] Diese Aufgabe wird mit den Merkmalen des Anspruches 1 gelöst.

[0009] Erfindungsgemäß sind die in der Labortemperiereinrichtung vorgesehenen Proben in jeweils einem der Schritte zugeordnete Teilmengen unterteilt. Bei jedem Schritt werden Temperaturunterschiede nur bei einer der Teilmengen angelegt, während alle übrigen Proben auf einer der Temperaturen des dem Schritt zugeordneten Temperaturbereiches liegen. Das Ganze wird zyklisch wiederholt. Greift man eine der Teilmengen heraus und betrachtet diese bei den aufeinanderfolgenden Schritten, so wird bei ihr mit Temperaturunterschieden nur in dem selben Schritt gearbeitet. Werden nach komplettem Durchlauf die Proben ausgewertet, so kann man an jeder der Teilmengen bei Auswertung des Resultates für die unterschiedlichen Gruppen die optimale Temperatur für einen der Schritte ermitteln. Dieses Teilmenge bleibt von Temperaturunterschieden bei anderen Schritten unbeeinflusst. Es ergibt sich also eine sehr einfache und genaue Ermittlung der optimalen Temperatur für jeden Schritt. Bei einem Durchlauf können alle Schritte hinsichtlich ihrer Temperatur optimiert werden.

[0010] Die Proben können in beliebiger Weise zweidimensional oder dreidimensional oder auch willkürlich verteilt angeordnet sein. Die Gruppen- und Teilmengenzuordnung und -auswertung kann von einem Computer erledigt werden. Dabei ergibt sich der Vorteil, daß bei beliebiger Anzahl von Schritten pro Schrittfolge durch Unterteilung in eine entsprechend große Zahl von Teilmengen stets in einem Durchlauf die Temperaturoptimierung für alle Schritte erfolgen kann.

[0011] Nach der Lehre der DE 196 46 115 A1 wäre in einer zweidimensionalen Anordnung von Proben nur die gleichzeitige Optimierung zweier Schritte möglich. Bei einer dreidimensionalen Anordnung von Proben ergäbe sich analog die Möglichkeit zur Optimierung dreier Schritte in einem Durchlauf. Mit der vorliegenden Erfindung wird die Zahl gleichzeitig optimierbarer Schritte unabhängig von der Dimensionszahl der Probenanordnung.

[0012] Vorteilhaft sind zur Vereinfachung der Anordnung und Auswertung der Proben die Merkmale des Anspruches 2 vorgehen, wobei insbesondere weiter vereinfachend die Merkmale der Ansprüche 3 und 4 vorgesehen sind. Dabei sind vorteilhaft die Teilmengen in übersichtlicher Weise gemäß Anspruch 5 angeordnet und es werden vorteilhaft Gradienten gemäß Anspruch 6 angelegt. Dies ergibt eine Anordnung, die im wesentlichen der des üblichen Gradientencyclers entspricht, bei der jedoch erfindungsgemäß Flächenbereiche des Arrays bei jedem Schritt anders behandelt werden. Dies kann bei Verwendung des üblichen wärmeleitfähigen Temperierblockes, der die Proben aufnimmt, z. B. durch entsprechende thermische Unterteilung an den Flächengrenzen ermöglicht werden.

[0013] Eine weitere Vereinfachung der Konstruktion und auch der Auswertung ergibt sich durch die vorteilhaften Merkmale des Anspruches 7.

[0014] In der Zeichnung ist die Erfindung beispielsweise und schematisch dargestellt. Es zeigen:

Fig. 1 Eine Labortemperiereinrichtung mit einer flächigen Anordnung von Proben bei Durchführung des ersten Schrittes einer dreischrittigen Schrittfolge,

Fig. 2 die Anordnung der Fig. 1 bei einem zweiten Schritt und

Fig. 3 die Anordnung der Fig. 1 bei einem dritten Schritt der Schrittfolge.

[0015] Fig. 1 zeigt eine Labortemperiereinrichtung 1, die in einer flächigen, nach Zeilen und Spalten geordneten Arrayanordnung Reaktionsproben 2 enthält. Im dargestellten Beispiel handelt es sich um Proben, an denen ein dreischrittiger PCR-Prozess durchgeführt werden soll. Dabei werden alle Proben des Arrays in dem ersten Schritt, dem Denaturierungsschritt, auf Temperaturen im Temperaturbereich um 90° gebracht. Im zweiten Schritt, der in Fig. 2 dargestellt ist, dem Annealingschritt, werden alle Proben auf den Temperaturbereich um 45° gebracht. Im dritten Schritt, der in Fig. 3 dargestellt ist, dem Elongationsschritt, werden alle Proben auf einen Temperaturbereich um 65° gebracht.

[0016] Die Proben des in Fig. 1 dargestellten Arrays sind in drei Teilmengen entsprechend den dargestellten Flächenbereichen I, II, III unterteilt und zwar in der dargestellten einfachen Weise mit den beiden dargestellten Bereichsgrenzen, die parallel zu den Spalten des Arrays liegen.

[0017] In dem in Fig. 1 dargestellten Denaturierungsschritt bringt die Labortemperiereinrichtung 1 mit nicht dargestellten Temperiereinrichtungen die Flächenbereiche II und III auf die Mitteltemperatur von 90° des Temperaturbereiches. Im Flächenbereich I wird ein Temperaturgradient in Pfeilrichtung, also in Richtung der Spalten an diesen Bereich angelegt und erzeugt in diesem Temperaturen im Bereich 85° bis 95°.

[0018] In dem in Fig. 2 dargestellten zweiten Schritt, dem Annealingschritt, wird ein mit einem Pfeil dargestellter Gradient ebenfalls parallel zu den Spalten angelegt, jedoch im Flächenbereich II. Die Bereiche I und III liegen auf der Mitteltemperatur von 55° des zum Annealingschritt gehörenden Temperaturbereiches.

[0019] Bei dem in Fig. 3 dargestellten Elongationsschritt wird, wie dargestellt, ein Temperaturgradient im Bereich III angelegt. Die beiden Bereiche I und II liegen wiederum auf der Mitteltemperatur des zugehörigen Temperaturbereiches also auf 65°.

[0020] Die drei dargestellten Schritte werden als Schrittfolge zyklisch in einem Durchlauf wiederholt. In einer Schrittfolge wandert der Gradient von Schritt zu Schritt durch die Bereiche I-III.

[0021] Nach Ende des Durchlaufes werden die Reaktionsergebnisse in den Proben ausgewertet. Aus den

Proben im Bereich I kann ermittelt werden, welche Temperatur für den Denaturierungsschritt optimal ist. Entsprechend kann aus den Proben der Bereiche II und III die optimale Temperatur für den Annealingschritt und den Elongationsschritt ermittelt werden. In einem Durchlauf können also alle drei Schritte hinsichtlich ihrer Temperatur optimiert werden.

[0022] Wird ein Prozess verwendet, der nur zwei Schritte benötigt, so wären beispielsweise nur zwei Bereiche, also z.B. die Bereiche I und II, erforderlich. Wird ein Prozess mit fünf Schritten verwendet, so wäre das Array in fünf Bereiche zu unterteilen, die in der aus den Figuren 1-3 ersichtlichen Weise zu behandeln sind.

[0023] Anders als im ausgeführten Ausführungsbeispiel, müssen die Gradienten nicht unbedingt in Spaltenrichtung anliegen. Sie können auch in Zeilenrichtung anliegen. Konstruktiv einfacher ist jedoch die dargestellte Ausführungsform, bei der die Gradienten parallel zu den Bereichsgrenzen III liegen, da die Gradienten von zwei Seiten der Arrayanordnung her (gemäß Fig. 1 von oben und von unten) für alle drei Bereiche I-III erzeugbar sind.

[0024] Ist die Labortemperiereinrichtung als üblicher wärmeleitfähiger Block mit Vertiefungen ausgebildet, in denen die Reaktionsproben 2 z. B. in Kunststoffgefäßen angeordnet sind, so wäre an den Bereichsgrenzen für eine saubere thermische Trennung zwischen den Bereichen in geeigneter Weise Sorge zu tragen.

[0025] Werden die Reaktionsproben 2 mit nicht dargestellten Einrichtungen einzeln und unabhängig voneinander temperiert, so entfallen die Probleme an den Bereichsgrenzen. Es kann dann auch die Spalten- und Zeilenanordnung zugunsten einer beliebigen Anordnung der Reaktionsproben 2 in der Fläche des Arrays aufgegeben werden. Soll z. B. der Schritt gemäß Fig. 1 ausgeführt werden, so wird in einer beliebig aus den Proben 2 herausgegriffenen Teilmenge eine Anzahl von beliebig herausgegriffenen Gruppen gebildet und es werden diese Gruppen von Proben auf unterschiedliche Temperaturen gebracht, während alle übrigen Proben auf derselben Temperatur liegen.

[0026] Die innerhalb einer Teilmenge auf unterschiedliche Temperaturen gebrachten Gruppen müssen jeweils wenigstens eine Probe enthalten. In einfachster Ausführung könnte die in Fig. 1 dargestellte Arrayanordnung pro Flächenbereich (I, II, III) nur jeweils eine mit Proben besetzte Spalte enthalten. Dadurch wird der Probenverbrauch bei dem Temperaturoptimierungsdurchlauf verringert. Sind, wie dargestellt, mehrere Spalten pro Bereich vorgesehen, so kann diese Labortemperiereinrichtung später auch für die Massenverarbeitung großer Probenzahlen verwendet werden, bei der die optimalen Temperaturen der einzelnen Schritte bereits bekannt sind und daher in jedem in der in Figuren 1-3 dargestellten Schritte alle Proben auf der zuvor ermittelten Optimaltemperatur des Schrittes liegen.

[0027] Die vorerwähnten Ausführungsformen weisen eine zweidimensionale Arrayanordnung von Proben auf.

Die Proben können nach der Erfindung auch dreidimensional, z. B. in einen rechtwinkligen Gitter geordnet oder auch unregelmäßig angeordnet sein. Die vorerwähnten Vorschriften gelten dann in analog auf Dreidimensionen erweiterter Form.

5

Patentansprüche

1. Labortemperiereinrichtung (1) zur gemeinsamen 10
Temperierung von Reaktionsproben (2) in mindestens zwei Schritten (Fig. 1, 2, 3) in jeweils zugeordneten bestimmten Temperaturbereichen, welche als Schrittfolge wiederholt nacheinander ausgeführt werden, wobei die Labortemperiereinrichtung (1) in einem Schritt der Schrittfolge mehrere 15
jeweils mindestens eine Probe enthaltende Gruppen (Zeilen) von Proben (2) auf innerhalb der Gruppen konstante und zwischen den Gruppen unterschiedliche Temperaturen innerhalb des Temperaturbereiches bringt, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Labortemperiereinrichtung (1) in jedem Schritt (Fig. 1, 2, 3) der Schrittfolge eine andere Teilmenge (I, II, III) der Proben (2) Gruppenweise (zeilenweise) auf innerhalb der Gruppen gleiche und 25
zwischen den Gruppen unterschiedliche Temperaturen und die Proben der anderen Teilmengen auf eine gleiche Temperatur innerhalb des zugeordneten Temperaturbereiches bringt. 30
2. Labortemperiereinrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Proben (2) in einem flächigen Array in Zeilen und Spalten angeordnet sind. 35
3. Labortemperiereinrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zeilen und Spalten orthogonal zueinander angeordnet sind. 40
4. Labortemperiereinrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** alle Proben einer Gruppe in einer Zeile oder in einer Spalte liegen. 45
5. Labortemperiereinrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Teilmengen zusammenhängenden Flächenbereichen (I, II, III) des Arrays entsprechen. 50
6. Labortemperiereinrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Temperaturunterschiede als Temperaturgradient (Pfeil) parallel zu den Zeilen oder Spalten des Arrays ausgebildet sind. 55
7. Labortemperiereinrichtung nach den Ansprüchen 3 und 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Grenzen der Flächenbereiche (I, II, III) parallel zur Richtung des Gradienten (Pfeil) liegen.

Fig. 1

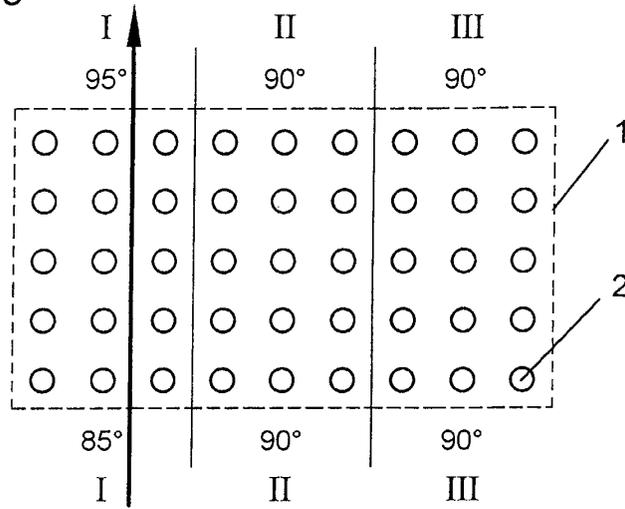


Fig. 2

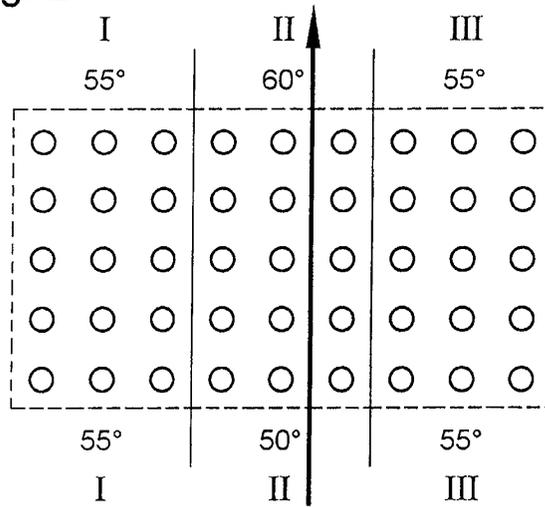
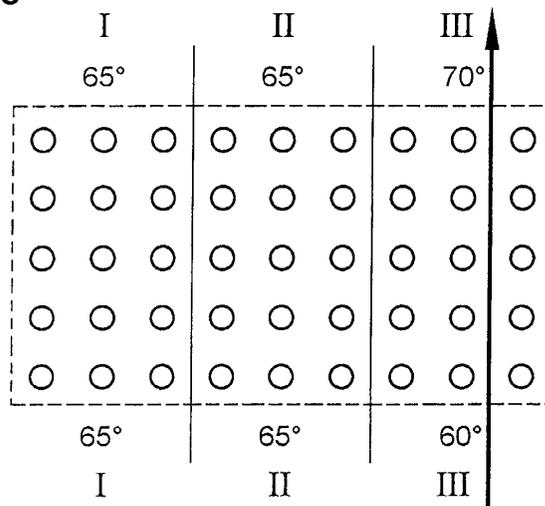


Fig. 3





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 12 1966

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	US 6 044 212 A (SEANEY LISA M ET AL) 28. März 2000 (2000-03-28) * Zusammenfassung * * Spalte 2, Zeile 21 - Zeile 59 * * Abbildung 1 * ---	1-7	B01J19/00 B01L7/00 B01L3/00
D,X	US 6 054 263 A (SHOPES ROBERT JAMES ET AL) 25. April 2000 (2000-04-25) * Zusammenfassung * * Spalte 1, Zeile 12 - Zeile 17 * * Spalte 2, Zeile 14 - Zeile 24 * * Spalte 3, Zeile 13 - Spalte 4, Zeile 49 * * Spalte 10, Zeile 1 - Zeile 27 * * Abbildungen *	1-7	
X	DE 199 04 716 A (BILATEC GES ZUR ENTWICKLUNG BI) 31. August 2000 (2000-08-31) * Zusammenfassung * * Spalte 1, Zeile 3 - Zeile 6 * * Spalte 3, Zeile 10 - Spalte 5, Zeile 22 * * Ansprüche; Abbildungen *	1-7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7) B01L B01J
P,X	WO 01 62389 A (MJ RES INC) 30. August 2001 (2001-08-30) * Zusammenfassung * * Seite 1, Zeile 6 - Zeile 10 * * Seite 4, Zeile 9 - Seite 5, Zeile 21 * * Ansprüche; Abbildungen * --- -/--	1-7	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	5. März 2002	Nazario, L	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 12 1966

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
P, X	<p>WO 01 24930 A (HEIMBERG WOLFGANG ;HERRMANN THOMAS (DE); MWG BIOTECH AG (DE); SCHU) 12. April 2001 (2001-04-12)</p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>* Seite 1, Zeile 9 - Zeile 15 *</p> <p>* Seite 3, Zeile 19 - Seite 4, Zeile 2 *</p> <p>* Seite 5, Zeile 5 - Zeile 8 *</p> <p>* Seite 9, Zeile 6 - Seite 15, Zeile 27 *</p> <p>* Ansprüche; Abbildungen *</p> <p>---</p>	1-7	
A	<p>VOGTLIN A ET AL: "Use of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of vaccine contamination by infectious laryngotracheitis virus" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, Bd. 17, Nr. 20-21, 4. Juni 1999 (1999-06-04), Seiten 2501-2506, XP004169658 ISSN: 0264-410X</p> <p>* Seite 2502, rechte Spalte, Absatz 3 *</p> <p>* Seite 2504, linke Spalte, Absatz 3 - rechte Spalte, Absatz 1 *</p> <p>-----</p>		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	5. März 2002	Nazario, L	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>.....</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P/IntCl.7)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 12 1966

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen 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.

05-03-2002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6044212	A	28-03-2000	US 6175816 B1	16-01-2001
			US 2001021902 A1	13-09-2001
US 6054263	A	25-04-2000	US 5779981 A	14-07-1998
			US 5525300 A	11-06-1996
			EP 0733098 A1	25-09-1996
			JP 9510863 T	04-11-1997
			WO 9511294 A1	27-04-1995
DE 19904716	A	31-08-2000	DE 19904716 A1	31-08-2000
			WO 0045953 A1	10-08-2000
			EP 1148948 A1	31-10-2001
WO 0162389	A	30-08-2001	AU 3863801 A	03-09-2001
			WO 0162389 A2	30-08-2001
			US 2002006619 A1	17-01-2002
WO 0124930	A	12-04-2001	DE 29917313 U1	15-02-2001
			AU 7660500 A	10-05-2001
			WO 0124930 A1	12-04-2001

EPC FORM P0461

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