

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50416/2014 (51) Int. Cl.: **C08G 79/02** (2006.01)
 (22) Anmeldetag: 16.06.2014
 (43) Veröffentlicht am: 15.01.2016

(56) Entgegenhaltungen:
 US 2009110738 A1
 WO 2008153278 A1
 WO 2007056316 A2
 WO 9532736 A1
 WO 9528150 A1

(72) Erfinder:
 Brüggemann Oliver
 4073 Wilhering (AT)
 Schröder Klaus
 4040 Linz (AT)
 Olawale Gbenga
 4020 Linz (AT)
 Hildner Florian
 4291 Lasberg (AT)
 Rigau de Llobet Maria
 4020 Linz (AT)

(71) Patentanmelder:
 Universität Linz
 4040 Linz (AT)
 TRANSFERCENTER FÜR
 KUNSTSTOFFTECHNIK GMBH
 4600 Wels (AT)
 BioMed-zet Life Science GmbH
 4020 Linz (AT)

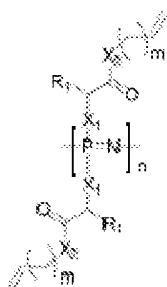
(72) Erfinder:
 Teasdale Ian
 4040 Linz (AT)
 Wilfert Sandra
 95111 Rehau (DE)
 Aigner Tamara
 4060 Leonding (AT)
 Iturmendi Aiztiber
 4020 Linz (AT)

(74) Vertreter:
 HÜBSCHER H. DIPL.ING., HELLMICH K. W.
 DIPL.ING.,
 LINZ

(54) **Polymerstruktur und dreidimensionales Gerüst für die Gewebezüchtung**

(57) Es wird eine Polymerstruktur für die Gewebezüchtung basierend auf einem bioabbaubaren Polyphosphazen mit photopolymerisierbaren Seitengruppen beschrieben. Um vorteilhafte Voraussetzungen für den biologischen Abbau und für die Gewebezüchtung gut geeignete, dreidimensionale Gerüste zu schaffen, wird vorgeschlagen, dass das Polyphosphazen eine quervernetzbare Struktur gemäß der Strukturformel

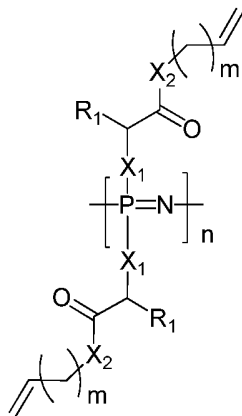
R1 aus einer Alanyl, Valinyl, Leucinyl, Isoleucinyl, Prolinyl, Phenylalaninyl, Tryptophanyl, Methioninyl, Glycinyl, Serinyl, Threoninyl, Cysteinyl, Tyrosinyl, Asparaginyl, Glutaminyl, Aspartoyl, Glutaoyl, Lysinyl, Argininyl und Histidinyl umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt $m = 0$ bis 10 und $n = 3$ bis 1000.



bildet, wobei X1, X2 für NH, O oder S stehen,

Zusammenfassung

Es wird eine Polymerstruktur für die Gewebezüchtung basierend auf einem bioabbaubaren Polyphosphazen mit photopolymerisierbaren Seitengruppen beschrieben. Um vorteilhafte Voraussetzungen für den biologischen Abbau und für die Gewebezüchtung gut geeignete, dreidimensionale Gerüste zu schaffen, wird vorgeschlagen, dass das Polyphosphazen eine quervernetzbar Struktur gemäß der Strukturformel



bildet, wobei X1, X2 für NH, O oder S stehen, R1 aus einer Alanyl, Valinyl, Leucinyl, Isoleucinyl, Prolinyl, Phenylalaninyl, Tryptophanyl, Methioninyl, Glycinyl, Serinyl, Threoninyl, Cysteinyl, Tyrosinyl, Asparaginyl, Glutainyl, Aspartoyl, Glutaoyl, Lysinyl, Argininyl und Histidinyl umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt m = 0 bis 10 und n = 3 bis 1000.

Die Erfindung bezieht sich auf eine Polymerstruktur für die Gewebezüchtung basierend auf einem bioabbaubaren Polyphosphazen mit photopolymerisierbaren Seitengruppen sowie auf ein dreidimensionales Gerüst für die Gewebezüchtung unter Einsatz dieser Polymerstruktur.

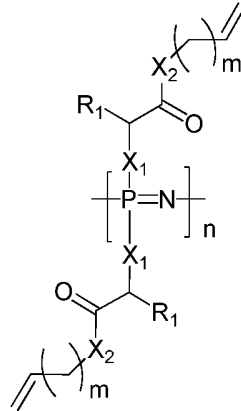
Fortschrittliche Materialien für biomedizinische Anwendungen, beispielsweise für Implantate, für Liefersysteme zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen oder für Gerüste zur Gewebezüchtung, basieren auf biologisch abbaubaren Polymeren. Für Polymere, die erfolgreich als Matrizen für die Gewebezüchtung verwendet werden können, werden bestimmte biologische und physikalische Eigenschaften, wie Biokompatibilität, spezifische mechanische Eigenschaften, anpassbare Abbauraten und nicht toxische Abbauprodukte, sowie eine Morphologie gefordert, die das Gewebewachstum unterstützt. Für dieses Anwendungsgebiet sind Poly(organo)phosphazene aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen, von den Substituenten der Seitengruppen abhängigen Eigenschaften, vor allem aber der Möglichkeit, die Abbaugeschwindigkeit des anorganischen Rückgrats zu ändern, von besonderem Interesse. Außerdem bilden die Abbauprodukte zum Unterschied zu sauren Abbauprodukten von vielen anderen in der Biomedizin eingesetzten abbaubaren Polymeren eine nahezu neutrale, pH-gepufferte Mischung aus Phosphaten und Ammoniak, sodass unerwünschte Nebenwirkungen, wie Gewebereizungen und entzündliche oder allergische Reaktionen, weitgehend ausbleiben.

Um die Abbaurrate von Polyphosphazenen einstellen zu können, ist es bekannt (US 6 077 916), einerseits hydrophobe Seitengruppen, wie p-Methylphenoxy und andere aromatische Gruppen, und andererseits hydrolytische Seitengruppen, wie Aminosäurealkylester, vorzusehen. So wird beispielsweise die Hydrophobie eines mit Ethylglycinat substituierten Polyphosphazens durch Hinzufügen von p-Methylphenoxy als Co-Substituent erhöht, während die Ethylglycinat-Seitengruppe die biologische Abbaumöglichkeit zu unschädlichen Abbauprodukten in einer wässrigen Umgebung sicherstellt. Nachteilig ist allerdings, dass die für einen Einsatz auf dem Gebiet der Gewebezüchtung erforderlichen mechanischen Eigenschaften nur mit einem zusätzlichen, nicht auf der Basis eines Polyphosphazens aufgebauten Polymer erreicht werden können.

Zur Bereitstellung hochporöser, dreidimensionaler, biologisch abbaubarer Polymerstrukturen auf der Basis von Polyphosphazenen für die Züchtung von Skelettgeweben ist es außerdem bekannt (US 6 235 061), das Polyphosphazen mit hydrolytisch instabilen Seitengruppen, wie Glucosyl-, Glyciny-, Glyceryl-, Imidazolyl- oder Ethoxy-Gruppen zu substituieren. Die hohe Porosität wird durch Salze, vorzugsweise Natriumsalze, ermöglicht, die dem in einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran (THF), gelösten Polymer zugemischt werden, um nach einem Verdampfen des Lösungsmittels wieder aus dem ausgehärteten Polymer gelöst zu werden, sodass eine offenporige Polymermatrix mit gleichmäßig über das Volumen verteilten Poren erhalten wird. Nachteilig ist allerdings, dass die mechanischen Eigenschaften dieser bekannten Polymerstrukturen den höheren Anforderungen beim Einsatz als Implantat nicht genügen können.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine Polymerstruktur für Gewebezüchtungen der eingangs geschilderten Art so auszugestalten, dass nicht nur vorteilhafte Voraussetzungen für einen einstellbaren, biologischen Abbau geschaffen werden, sondern auch die Voraussetzungen geschaffen werden, mit Hilfe dieser Polymerstrukturen in einfacher Weise für die Gewebezüchtung gut geeignete, dreidimensionale Gerüste zu schaffen, die auch höheren mechanischen Anforderungen entsprechen können.

Ausgehend von einer Polymerstruktur der eingangs geschilderten Art, löst die Erfindung die gestellte Aufgabe dadurch, dass das Polyphosphazen eine quervernetzba-re Struktur gemäß der Strukturformel



bildet, wobei X_1 , X_2 für NH, O oder S stehen,

R_1 aus einer Alanyl, Valinyl, Leucinyl, Isoleucinyl, Prolinyl, Phenylalaninyl, Tryptophanyl, Methioninyl, Glycinyl, Serinyl, Threoninyl, Cysteinyl, Tyrosinyl, Asparaginyl, Glutainyl, Aspartoyl, Glutaoyl, Lysinyl, Argininyl und Histidinyl umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt

$m = 0$ bis 10 und $n = 3$ bis 1000.

Aufgrund der Seitengruppen aus einem Aminosäurevinylester oder einem Aminosäureallylester kann das vergleichsweise kurzkettige Polyphosphazen einer Photopolymerisation mit dem Ergebnis einer ausgeprägten Quervernetzung mit kovalenten Bindungen unterworfen werden, sodass alle Voraussetzungen zum Herstellen eines dreidimensionalen, quervernetzten Polymergerüsts erfüllt sind, das die mechanischen Eigenschaften für ein als Implantat einsetzbares Gerüst zur Gewebezüchtung mit sich bringt, biokompatibel ist und biologisch abgebaut werden kann. Der Einbau von zum Rückgrat benachbarten Glycin-Spacern bedingt insbesondere eine Beschleunigung der hydrolytische Abbaubarkeit des Polyphosphazenenrückgrats, wobei die beiden reaktiven Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen je Wiederho-

lungseinheit vorteilhafte Voraussetzungen für die anschließende photochemische Vernetzung und Funktionalisierung des Polymers bieten.

Dreidimensionale Gerüste für die Gewebezüchtung lassen sich auf der Basis von mit Aminosäurevinylestern oder Aminosäureallylestern substituierten Polyphosphazenen besonders vorteilhaft herstellen, wenn das Polyphosphazen photopolymerisiert bzw. photovernetzt wird.

Für die Photoreaktion kann eine Thiolgruppe eingesetzt werden, wobei der Einsatz einer entsprechenden Auswahl an multifunktionalen Thiolen mit unterschiedlichen Abstandhaltern die Anpassung der jeweiligen Eigenschaften an die vorgegebenen Anforderungen und die Steuerung des hydrophilen und hydrophoben Verhaltens des fertigen Gerüsts erlaubt. Besonders vorteilhafte Verhältnisse konnten in diesem Zusammenhang sichergestellt werden, wenn als Thiolgruppe ein Thiol-trimethylolpropan-tris(3-mercaptopropionat) eingesetzt wird. Die Funktionalisierung über eine Thiol-En-Addition ermöglicht die kovalente Bindung der verschiedenen Moleküle mit einer Thiolgruppe. So kann beispielsweise die biologische Abbaubarkeit des Polymergerüsts durch die Polymerisation des Polyphosphazens mit Thiolgruppen und einem Adipinsäuredivinylester aufgrund der Hydrophobie dieses Esters nachhaltig beeinflusst werden. Die Eigenschaften des dreidimensionalen, quervernetzten Gerüsts können somit einfach eingestellt werden, wobei nur die Synthese eines einzigen Poly(organo)phosphazens erforderlich ist.

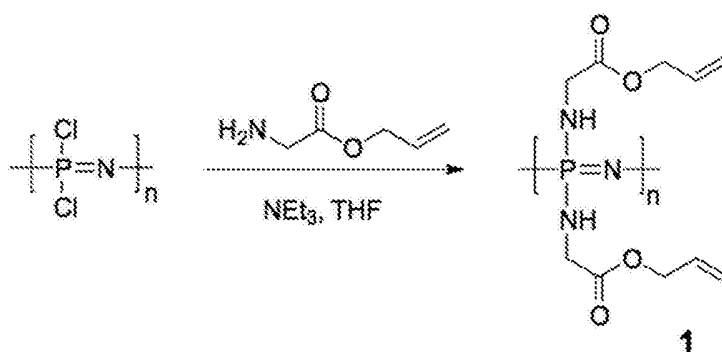
Die erforderliche Porosität des dreidimensionalen Gerüsts zur Gewebezüchtung kann auf unterschiedlichen Wegen in an sich bekannter Weise, z. B. durch Stereolithographie oder Schäumen durch ein Treibgas, erreicht werden. Besonders einfache Herstellungsbedingungen ergeben sich allerdings, wenn den Vernetzungskomponenten ein Porogen, vorzugsweise ein Salz, beigemischt wird, das nach der Polymerisierung wieder aus dem Polymerisat ausgelaugt wird und ein zusammenhängendes Porensystem zurücklässt.

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Polyphosphazens wurde eine makromolekulare Substitution von Polydichlorphosphazen durchgeführt, das über eine leben-

de Polymerisation von Trichlorphosphoranimin synthetisiert wurde. Im Handschuhkasten wurden 24,5 mg PCl_5 (0,12 mmol, 1 eq.) und 0,66 g $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (2,94 mmol, 25 eq.) in 10 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Polydichlorphosphazen ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute quantitativ: ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = -18,16$ ppm.

Die makromolekulare Substitution von Polydichlorphosphazen erfolgte gemäß dem nachstehend skizzierten Verfahren, wobei das erhaltene Polymer 1 Seitengruppen von Glycin und Allylester aufwies.



Es wurde zunächst 1,52 g 2-(Tert-butoxycarbonylamino)-acetat (7,06 mmol, 2,4 eq.) in Trifluorethansäure(TFA)/ CH_2Cl_2 (1/3) 6 Stunden lang entschützt. Die Lösungsmittel wurden sorgfältig unter Vakuum entfernt, um Allyl-2-aminoacetat zu erhalten. Allyl-2-aminoacetat wurde in wasserfreiem THF gelöst und ein großer Überschuss an NEt_3 hinzugefügt, um TFA-Reste zu neutralisieren. In wasserfreiem THF gelöstes Polydichlorphosphazen (0,66 g, 2,94 mmol, 1 eq.) wurde dann der Lösung von Allyl-2-aminoacetat hinzugefügt. Die Umsetzung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefälltes Salz wurde durch Filtration entfernt und das Reaktionsgemisch unter Vakuum konzentriert. Das Polymer wurde durch ein Ausfällen aus THF in gekühltem Diethylether gereinigt. Das Polymer wurde dann in Ethylacetat gelöst und weiter mit H_2O und einer Lake gewaschen sowie über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt unter Hochvakuum weiter getrocknet, um das Polymer 1 als gelbliches hochviskoses Produkt zu erhalten.

Ausbeute; 0,66 g (80 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,75$ (br, 2H), 4,55 (br, 2H), 5,19 bis 5,31 (br, m, 2H), 5,84 bis 5,93 (br, m, 1H) ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,73$ ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 42,8$ (NH-CH₂), 65,5 (OCH₂), 118,4 (-CH₂), 132,2 (-CH-), 172,5 (C-O) ppm. FTIR (fest): $\nu_{\text{max}} = 3341$ (NH), 2938 (CH), 1737 (C=O), 1650 (C=C), 1188 (P=N) cm^{-1} .

Um ein poröses, dreidimensionales Gerüst auf Glycinbasis zu erhalten, wurde das Polymer 1 durch Thiol-En-Photopolymerisation vernetzt, und zwar mit Hilfe von Thiol-trimethylolpropan-tris(3-mercaptopropionat) (Trithiol). Die Photopolymerisation der Allylgruppen des Polymers 1 und des Trithiols wurde bei Raumtemperatur in Gegenwart eines Porogens in CHCl_3 mit 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon (DMPA) als Photoinitiator in kleinen Mengen (ca. 1 Gew.%) durchgeführt. In einem Glasfläschchen wurden das Polymer 1 (90,0 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) und 1 mg in 1 ml CHCl_3 gelöst. Dann wurden 0,5 ml Polyethylenglycol mit einem Nennmolekulargewicht von 200 g/mol (PEG-200), Trithiol (72 μl , 87,6 mg, 0,22 mmol, 0,67 eq.) und NaCl als Porogen (ca. 4,2 g, 75 Gew. % der Reaktionsmischung) zugegeben, um eine homogene Mischung mit vollständig dispergierten NaCl-Partikeln zu erhalten. Das Gemisch wurde in einem UV-Reaktor mit UV-Licht für 1,5 Stunden belichtet. Das Material wurde aus dem Fläschchen entfernt und zum Auswaschen des Salzes und des PEG-200 wiederholt in einen H_2O -Überschuss gelegt. Die Gerüste wurden durch Soxhlet-Extraktion unter Verwendung von EtOH für 16 Stunden gereinigt und unter Vakuum getrocknet, um ein Polymer 2 als ein poröses Pellet zu erhalten. Die Verfestigung des Reaktionsgemisches zeigte eine erfolgreiche Bildung des quervernetzten Polymernetzwerks um das Porogen.

Ergebnis: $^{31}\text{P-NMR}$ (fest): $\delta = 7,7$ ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (fest): $\delta = 7,6$ (CH₃), 26,8 (CH₂), 43,8 (NH-CH₂), 65,1 (OCH₂), 172,1 (C-O) ppm. FTIR (fest): $\nu_{\text{max}} = 3342$ (NH), 2926 (CH), 1729 (C=O), 1188 (P=N) cm^{-1} . Elementaranalyse: berechnet, C 44,57 %, H 6,23 %, N 7,80 %, S 11,90 %, P 5,75 %, gefunden, C 43,97 %, H 6,21 %, N 7,08 %, S 11,23 % P 5,47 %.

Das Polymer 1 wurde außerdem mit einem kommerziell erhältlichen Adipinsäuredi-vinylester (VE) in verschiedenen Verhältnissen gemischt, um die Abbaurrate der er-

haltenen Gerüste zu verändern. Die Bedingungen für die Thiol-En-Vernetzungsreaktion waren bei einer Anpassung des Molverhältnisses von den Alken-Gruppen zu den Thiolgruppen (1/1) ähnlich zu den Thiol-En-Vernetzungsreaktion des Polymers 1.

Für ein Polymer 3 wurden 27 Gew.% des Polymers 1 mit 53 Gew.% Trithiol und 20 Gew.% VE gemischt und einer Thiol-En-Vernetzungsreaktion unterworfen.

Ergebnis: FTIR (fest): $\nu_{\max} = 3353$ (NH), 2930 (CH), 1728 (C=O), 1184 (P=N) cm^{-1} .
Analyse: berechnet, C 47,91 %, H 6,50 %, N 4,19 %, S 12,79 %, P 3,09 %, gefunden, C 47,50 %, H 6,54 %, N 4,17 %, S 12,36 %, P 3,25 %.

Die Abbauuntersuchungen wurden in entionisiertem H_2O bei 37 °C über 12 Wochen durchgeführt. Proben, die 30 mg der Polymere 2-5 enthielten, wurden in versiegelte Fläschchen gegeben und in 2 ml H_2O inkubiert. Eine Datenanalyse wurde jeweils dreifach in entsprechenden Zeitabständen über die Untersuchungsdauer vorgenommen. Die Proben wurden in einem Vakuumofen bei 40 °C getrocknet, bis das Gewicht konstant war. Der Massenverlust wurde gravimetrisch bestimmt, wobei der jeweils festgestellte Durchschnittswert der Massenverluste als Prozentsatz im Vergleich zum Anfangsgewicht der Abbauprobe in der nachstehenden Tabelle angegeben wird.

	Gewichtsverlust [%] nach					
	10 Tagen	20 Tagen	42 Tagen	56 Tagen	90 Tagen	120 Tagen
Polymer 2	5	16	33	60	62	85
Polymer 3	0	0	7	7	20	26

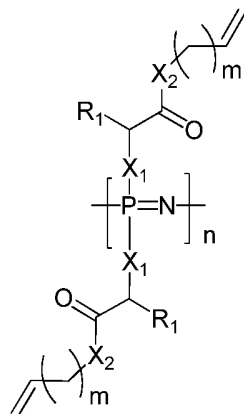
Die Tabelle zeigt, dass das Polymer 2, das den höchsten Anteil an Polyphosphazenen aufwies, ein ausgeprägtes Abbauprofil in einer neutralen wässrigen Lösung bei 37 °C zeigte. Als Folge des hydrolytischen Abbaus des Polyphosphazenenrückgrats werden die Netzwerkbindungen der vernetzten organischen Masse getrennt, was zu einer Verbesserung der Gesamtabbaurate des Gerüsts führt. Mit der Abnahme des Polyphosphazenenanteils und der Zunahme des Adipinsäuredivinylesters wird die Ab-

baurate erheblich verringert, was auf die gesteigerte Hydrophobizität zurückgeführt wird.

Wegen der bevorzugten Anwendung der erfindungsgemäßen dreidimensionalen Gerüste für Gewebezüchtung, wurde die Zytotoxizität dieser Gerüste in Verbindung mit primären Epithelzellen und aus Fettgeweben gewonnenen Stammzellen (ASC) untersucht, wobei keine Zytotoxizität für Zellen in einem Medium festgestellt werden konnte, das zuvor mit einem Polymer 2 aufbereitet wurde, das einen besonders hohen Anteil an Polyphosphazenen aufweist. Weiterhin zeigten Vorstudien auch keine Zytotoxizität des Polymers 2 in einem Zellkulturmedium bei 37 °C während einer Zeitspanne von 42 Tagen, in denen bereits 33 % des Polymers abgebaut wurden, was auf die Nicht-Toxizität der Abbauprodukte oder deren Zwischenprodukte schließen lässt.

Patentansprüche

1. Polymerstruktur für die Gewebezüchtung basierend auf einem bioabbaubaren Polyphosphazen mit photopolymerisierbaren Seitengruppen, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyphosphazen eine quervernetzbbare Struktur gemäß der Strukturformel



bildet, wobei X_1 , X_2 für NH, O oder S stehen,

R_1 aus einer Alanyl, Valinyl, Leucinyl, Isoleucinyl, Prolinyl, Phenylalaninyl, Tryptophanyl, Methioninyl, Glycinyl, Serinyl, Threoninyl, Cysteinyl, Tyrosinyl, Asparaginyl, Glutainyl, Aspartoyl, Glutaoyl, Lysinyl, Argininyl und Histidinyl umfassenden Gruppe ausgewählt ist und wobei gilt

$m = 0$ bis 10 und $n = 3$ bis 1000.

2. Dreidimensionales Gerüst für die Gewebezüchtung mit einer Polymerstruktur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyphosphazen photopolymerisiert bzw. photovernetzt ist.
3. Dreidimensionales Gerüst nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Thiolgruppe für die Photoreaktion eingesetzt ist.
4. Dreidimensionales Gerüst nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyphosphazen zusammen mit Thiolgruppen und einem Adipinsäuredivinylester photopolymerisiert ist.
5. Dreidimensionales Gerüst nach einem der Ansprüche 2 bis 4, gekennzeichnet durch Poren eines aus der Polymermatrix ausgelaugten Porogens.

Linz, am 16. Juni 2014

Universität Linz
Transfercenter für Kunststofftechnik GmbH
BioMed-zet Life Science GmbH
durch:
/DI Helmut Hübscher/
(elektronisch signiert)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
C08G 79/02 (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
C08G 79/025 (2013.01); **C08G 2261/74** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
C08G

Konsultierte Online-Datenbank:
REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, EPODOC, WPI

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **16.06.2014** eingereichten Ansprüchen **1-5** erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	US 2009110738 A1 (GORDY THOMAS A [US], FRITZ OLAF [DE], FRITZ ULF [DE], WOJCIK RONALD [US], WILSON TERESA [US], JACOBSON HARRY R [US]) 30. April 2009 (30.04.2009) Zusammenfassung, Ansprüche 1,12	1-5
A	WO 2008153278 A1 (KOREA INST SCI & TECH [KR], SONG SOO-CHANG [KR], POTTA THRIMOORTHY [KR], LEE SUN-MI [KR]) 18. Dezember 2008 (18.12.2008) Zusammenfassung, Ansprüche 1, 2; Absatz [0078], Beispiele 31-33	1-5
A	WO 2007056316 A2 (UNIV VIRGINIA [US], PENN STATE RES FOUND [US], LAURENCIN CATO T [US], SETHURAMAN SWAMINATHAN [IN], STARNES TREVOR T [US], EL-AMIN SAADIQ [US], NAIR LAKSHMI SREEDHARAN [US], ALLCOCK HARRY R [US], SINGH ANURIMA [US], BROWN PAUL [US], STURGEON JACQUELINE [US]) 18. Mai 2007 (18.05.2007) Ansprüche 1-5; Zusammenfassung	1-5
A	WO 9532736 A1 (PENN STATE RES FOUND [US]) 07. Dezember 1995 (07.12.1995) Anspruch 1; Zusammenfassung	1-5
A	WO 9528150 A1 (PENN STATE RES FOUND [US]) 26. Oktober 1995 (26.10.1995) Ansprüche 1-3, 25; Zusammenfassung	1-5

Datum der Beendigung der Recherche:
30.04.2015

Seite 1 von 1

Prüfer(in):
MÜLLER-HIEL Renate

¹⁾ **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.