

(19)



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

(11)

1006266

(12) **C OCTROOI**²⁰

(21)

Aanvraag om octrooi: **1006266**

(51)

Int.Cl.⁶
C12P37/04

(22)

Ingediend: **10.06.97**

(41)

Ingeschreven:
14.12.98

(47)

Dagtekening:
14.12.98

(45)

Uitgegeven:
01.02.99 I.E. 99/02

(73)

Octrooihouder(s):
CHEMFERM V.O.F. te Breda.

(72)

Uitvinder(s):
Harold Monro Moody te Maastricht
Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten te Sittard

(74)

Gemachtigde:
Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s. te 6160 MA
Geleen.

(54)

Werkwijze voor de bereiding van ampicilline.

(57)

De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van ampicilline waarbij 6-aminopenicillinezuur (6-APA) wordt onderworpen aan een enzymatische acyleringsreactie met behulp van een fenylglycinederivaat waarbij de totale concentratie van in het reactiemengsel aanwezige 6-APA plus ampicilline groter is dan 250 mM, de concentratie 6-APA in oplossing lager dan 300 mM wordt gehouden en de toegepaste molaire verhouding acyleringsmiddel tot 6-APA kleiner is dan 2,5.

De concentratie 6-APA in opgeloste vorm in het reactiemengsel aanwezig, kan op diverse manieren laag worden gehouden. Een mogelijkheid om de concentratie opgelost 6-APA laag te houden is slechts een deel van de totale hoeveelheid 6-APA voorleggen en de rest doseren tijdens de reactie. Bij voorkeur wordt de totale hoeveelheid 6-APA voorgelegd aan het begin van de reactie. Een geschikte methode om toch een lage concentratie opgelost 6-APA te bereiken is bijvoorbeeld door de pH op een lagere waarde te houden vergeleken met de pH-waarde waarbij een maximale oplosbaarheid van de reactanten wordt bereikt, door ervoor te zorgen dat de concentratie van het fenylglycinederivaat laag wordt gehouden, bijvoorbeeld door het fenylglycinederivaat gedeeltelijk in de loop van de reactie te doseren, bijvoorbeeld in de vorm van een zout ervan, bijvoorbeeld het zout van FGA en een mineraal zuur. Op deze wijze is het namelijk eenvoudig mogelijk om via het constant houden van de pH een optimale dosering van het FGA te bewerkstelligen. Bij voorkeur wordt FGA.1/2H₂SO₄ toegepast.

NL C 1006266

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN AMPICILLINE

- 5 De uitvinding betreft een werkwijze voor de
bereiding van ampicilline waarbij 6-aminopenicilline-
zuur (6-APA) wordt onderworpen aan een enzymatische
acyleringsreactie met behulp van een
fenylglycinederivaat waarbij de totale concentratie van
10 in het reactiemengsel aanwezige 6-APA plus ampicilline
groter is dan 250 mM, de concentratie 6-APA in
oplossing lager dan 300 mM wordt gehouden en de
toegepaste molaire verhouding acyleringsmiddel tot
6-APA kleiner is dan 2,5.
- 15 In WO-A-92/01061 wordt de bereiding van β -
lactamderivaten, waaronder ampicilline beschreven via
enzymatische acylering van een β -lactamkern,
bijvoorbeeld 6-APA, bij hoge concentraties van
acyleringsmiddel plus β -lactamderivaat. De concentratie
20 van de β -lactamkern wordt relatief laag gehouden. Uit
de voorbeelden valt af te leiden dat bij hoge molaire
verhouding acyleringsmiddel tot β -lactamkern, hoge
conversies worden gerealiseerd, terwijl bij lagere
molaire verhouding acyleringsmiddel tot β -lactamkern de
25 conversie beduidend lager is. Een nadeel van het
toepassen van een hoge molaire verhouding
acyleringsmiddel tot β -lactamkern is dat ten gevolge
van optredende hydrolyse van het acyleringsmiddel,
grote hoeveelheden acyleringsmiddel verloren gaan.
- 30 Bovendien is gebleken dat de opwerking van ampicilline
bemoeilijkt wordt, doordat een relatief grote
hoeveelheid D-fenylglycine ten opzichte van ampicilline
aanwezig is in het na de enzymatische acyleringsreactie
verkregen reactiemengsel, waardoor een kleinere
35 hoeveelheid ampicilline kan worden geïsoleerd.

Gebleken is dat het, voor het behalen van een hoge conversie in het proces, van groot belang is de reactie bij hoge concentraties, dus ook bij hoge concentratie β -lactamkern, te kunnen uitvoeren.

5 In WO-A-96/02663 wordt een proces beschreven waarin de enzymatische acyleringsreactie van β -lactamkernen bij een constante concentratie van de reactanten wordt uitgevoerd. In het hier beschreven continu proces wordt een zo hoog mogelijk
10 concentratieniveau van beide reactanten nagestreefd.

Gebleken is dat wanneer de bereiding van ampicilline wordt uitgevoerd bij hoge concentratie 6-APA, er toch slechts een relatief lage conversie werd bereikt, vergeleken met conversies die konden worden
15 bereikt in de bereiding van andere β -lactamderivaten, zoals cefalexine.

Aanvraagster heeft nu verrassenderwijze gevonden dat door ervoor te zorgen dat de concentratie 6-APA in opgeloste vorm aanwezig in het reactiemengsel,
20 relatief laag wordt gehouden, een hogere conversie kon worden bereikt, dan wanneer de concentratie opgelost 6-APA zo hoog mogelijk werd gekozen. Bovendien is gebleken dat de roerbaarheid van het reactiemengsel aanzienlijk beter was wanneer de concentratie opgelost
25 6-APA laag werd gehouden.

Onder conversie wordt in het kader van deze uitvinding verstaan de molaire verhouding gevormd ampicilline tot ingezette hoeveelheid 6-APA.
De concentratie opgelost 6-APA wordt uitgedrukt als de
30 hoeveelheid 6-APA in molen per kg reactiemengsel; de totale concentratie, opgelost en niet opgelost, 6-APA en ampicilline wordt uitgedrukt als de hoeveelheid 6-APA plus ampicilline in molen per kg totaal reactiemengsel; het totale reactiemengsel kan naast de
35 oplossing een aantal vaste stoffen bevatten, bijvoorbeeld 6-APA, ampicilline, fenylglycine en

geïmmobiliseerd enzym.

De molaire verhouding acyleringsmiddel tot 6-APA, d.w.z. de totale hoeveelheid toegevoegd fenylglycinederivaat gedeeld door de totale hoeveelheid toegevoegd 6-APA uitgedrukt in molen, is kleiner dan 2,5. Bij voorkeur ligt de molaire verhouding tussen 1,0 en 2,0, in het bijzonder tussen 1,2 en 1,8.

De enzymatische acyleringsreactie wordt bij voorkeur als batch proces uitgevoerd. Desgewenst is het ook mogelijk om de reactie continu uit te voeren, waarbij in line de concentratie opgelost 6-APA wordt geregeld.

De totale concentratie 6-APA plus ampicilline (in opgeloste en in onopgeloste vorm) in het reactiemengsel wordt in de werkwijze volgens de uitvinding hoger dan 250 mM, bij voorkeur hoger dan 300 mM, in het bijzonder hoger dan 350 mM gekozen.

De concentratie van opgelost 6-APA wordt gedurende de bereiding van ampicilline in essentie lager dan 300 mM, bij voorkeur lager dan 250 mM gehouden. Bij hogere concentratie van het acyleringsmiddel kan eventueel een hogere concentratie opgelost 6-APA, worden gekozen dan bij lagere concentratie. Bij een hogere concentratie van het acyleringsmiddel is de reactiesnelheid namelijk hoger, waardoor 6-APA slechts relatief kort in hoge concentratie in opgeloste vorm aanwezig is.

De concentratie 6-APA in opgeloste vorm in het reactiemengsel aanwezig, kan op diverse manieren laag worden gehouden. Een mogelijkheid om de concentratie opgelost 6-APA laag te houden is, slechts een deel van de totale hoeveelheid 6-APA voorleggen en de rest doseren tijdens de reactie. Een nadeel hiervan is echter dat 6-APA dan als vaste stof moet worden gedoseerd hetgeen praktische bezwaren oplevert. Bij voorkeur wordt dan ook de totale hoeveelheid 6-APA in

een batch proces voorgelegd aan het begin van de
reactie, waarna gedurende de enzymatische
acyleringsreactie de concentratie 6-APA in het
reactiemengsel zal afnemen en de concentratie
5 ampicilline zal toenemen. Een geschikte methode om toch
een lage concentratie opgelost 6-APA te bereiken is
bijvoorbeeld door de pH op een lagere waarde te houden
vergeleken met de pH-waarde waarbij een maximale
oplosbaarheid van de reactanten wordt bereikt. Een
10 bijzonder geschikte methode om de 6-APA concentratie in
opgeloste vorm laag te houden is bijvoorbeeld door
ervoor te zorgen dat de concentratie van het
fenylglycinederivaat laag wordt gehouden, bijvoorbeeld
door het fenylglycinederivaat gedeeltelijk in de loop
15 van de reactie te doseren.

Gebleken is namelijk dat wanneer de
fenylglycinederivaat-concentratie laag wordt gehouden,
er weinig 6-APA in oplossing gaat, zodat door dosering
van het fenylglycinederivaat, de concentratie 6-APA in
20 oplossing kan worden geregeld.

In de (enzymatische) acyleringsreactie kan
als acyleringsmiddel fenylglycine in geactiveerde vorm
bijvoorbeeld een amide of een ester, in het bijzonder
een methylester worden toegepast. Bij voorkeur wordt D-
25 fenylglycineamide (FGA) toegepast.

Een bijzonder geschikte uitvoeringsvorm wordt
verkregen wanneer FGA wordt toegevoegd in de vorm van
een zout ervan, bij voorkeur het zout van FGA en een
mineraal zuur, bijvoorbeeld FGA.HCl, FGA.1/2H₂SO₄ en
30 FGA.HNO₃. Op deze wijze is het namelijk eenvoudig
mogelijk om via het constant houden van de pH een
optimale dosering van het FGA te bewerkstelligen. Bij
voorkeur wordt FGA.1/2H₂SO₄ toegepast omdat dit zout een
zeer hoge oplosbaarheid heeft.

35 De temperatuur waarbij de enzymatische
acyleringsreactie wordt uitgevoerd ligt meestal lager

dan 40°C, bij voorkeur tussen -5 en 35°C. De pH waarbij de enzymatische acyleringsreactie wordt uitgevoerd ligt meestal tussen 5,5 en 8,0, bij voorkeur tussen 6,0 en 6,8.

5 Als enzym kan in principe elk enzym worden toegepast dat geschikt is als katalysator in de koppelingsreactie. Dergelijke enzymen zijn bijvoorbeeld de enzymen die bekend zijn onder de algemene aanduiding penicilline amidase of penicilline acylase. Dergelijke
10 enzymen zijn bijvoorbeeld beschreven in J.G. Shewale et. al. Process Biochemistry, Augustus 1989 p. 146-154 en in J.G. Shewale et. al. Process Biochemistry International, Juni 1990, p. 97-103. Voorbeelden van geschikte enzymen zijn enzymen afgeleid van
15 Acetobacter, in het bijzonder Acetobacter pasteurianum, Aeromonas, Alcaligenes, in het bijzonder Alcaligenes faecalis, Aphanocladium, Bacillus sp., in het bijzonder Bacillus megaterium, Cephalosporium, Escherichia, in het bijzonder Escherichia coli, Flavobacterium,
20 Fusarium, in het bijzonder Fusarium oxysporum en Fusarium Solani, Kluyvera, Mycoplana, Protaminobacter, Proteus, in het bijzonder Proteus rettgeri, Pseudomonas en Xanthomonas, in het bijzonder Xanthomonas citrii.

Bij voorkeur wordt een geïmmobiliseerd enzym
25 toegepast, aangezien het enzym dan eenvoudig afgescheiden en hergebruikt kan worden. Een geschikte immobilisatietechnologie is bijvoorbeeld beschreven in EP-A-222462. Een andere geschikte technologie wordt gevormd door het Penicilline G acylase te immobiliseren
30 op een drager die een gelerend agens, bijvoorbeeld gelatine, en een polymeer met vrije aminogroepen, bijvoorbeeld alginaat amine, chitosan of polyethyleenimine bevat. Daarnaast kunnen enzymen ook als kristallijne stof worden ingezet (Clecs).

35 Van de geïmmobiliseerde enzymen zdie commercieel verkrijgbaar zijn, zijn bijvoorbeeld

bijzonder geschikt gebleken het Escherichia coli enzym van Boehringer Mannheim GmbH dat onder de naam Enzygel® commercieel verkrijgbaar is, het geïmmobiliseerde Penicilline-G acylase van Recordati en het
5 geïmmobiliseerde Penicilline-G acylase van Pharma Biotechnology Hannover.

De (enzymatische) acyleringsreactie en de verdere opwerking van het reactiemengsel wordt in de praktijk meestal uitgevoerd in water. Desgewenst kan
10 het reactiemengsel ook een organisch oplosmiddel of een mengsel van organische oplosmiddelen bevatten, bij voorkeur minder dan 30 vol.%. Voorbeelden van organische oplosmiddelen die kunnen worden toegepast zijn alcoholen met 1-7 C-atomen, bijvoorbeeld een
15 monoalcohol, in het bijzonder methanol of ethanol; een diol, in het bijzonder ethyleenglycol of een triol, in het bijzonder glycerol.

Bij voorkeur wordt de reactie vrijwel volledig gestopt wanneer nagenoeg de maximale conversie
20 is bereikt. Een geschikte uitvoeringsvorm om dit te bereiken is het verlagen van de pH, bij voorkeur tot een waarde tussen 4,0 en 6,3, in het bijzonder tussen 5,0 en 5,7. Een andere geschikte uitvoeringsvorm is het verlagen van de temperatuur van het reactiemengsel
25 zodra de maximale conversie is bereikt. Ook een combinatie van beide uitvoeringsvormen is mogelijk.

Nadat de reactie vrijwel gestopt is bij het bereiken van maximale conversie, is het reactiemengsel meestal aanwezig in de vorm van een suspensie die
30 meerdere vaste stoffen, bijvoorbeeld ampicilline, D-fenylglycine en geïmmobiliseerd enzym bevat. Het geïmmobiliseerde enzym wordt, vanwege de proceseconomie, bij voorkeur teruggewonnen. Dit kan bijvoorbeeld geschikt worden uitgevoerd door het
35 reactiemengsel roerend te filteren over een zeef, waarbij bij voorkeur de draairichting van de roerder

zodanig wordt gekozen dat de suspensie in het centrum van de roerder omhooggepompt wordt. Vervolgens kunnen waardevolle componenten, bijvoorbeeld AMPI en FG, worden gewonnen; bijvoorbeeld met behulp van pH-shift.

- 5 De resterende moederloog bevat slechts weinig nevenproducten, en kan desgewenst vervolgens worden gerecirculeerd.

In het kader van deze uitvinding kunnen de verschillende componenten in de vrije vorm of als
10 zouten in het reaktiemengsel aanwezig zijn. Met de genoemde pH-waarde wordt steeds de pH-waarde gemeten met een pH-elektrode geijkt bij kamertemperatuur bedoeld.

De uitvinding zal verder worden toegelicht
15 aan de hand van de voorbeelden, zonder evenwel daartoe te worden beperkt.

Afkortingen:

- 20 AMPI.3H₂O = ampicilline trihydraat
6-APA = 6-aminopenicillinezuur
FGA = D-fenylglycineamide
FG = D-fenylglycine

AssemblaseTM is een geïmmobiliseerde Escherichia coli
25 penicilline acylase uit E. coli ATCC 1105, zoals beschreven in WO-A-97/04086. De immobilisatie is uitgevoerd als beschreven in EP-A-222462, waarbij gelatine en chitosan als gellerend agens en glutaaraldehyde als crosslinker zijn gebruikt.

30 De uiteindelijke activiteit van de Escherichia coli penicilline acylase wordt bepaald door de hoeveelheid enzym die aan de geactiveerde bolletjes is toegevoegd en bedroeg 3 ASU/g drooggewicht waarbij 1 ASU (Amoxicilline Synthese Unit) is gedefinieerd als de
35 hoeveelheid enzym die per uur 1 g Amoxicilline.3H₂O genereert uit 6-APA en HPGM (bij 20°C; 6,5% 6-APA en

6,5% HPGM).

Voorbeeld I

Bereiding van FGA.1/2H₂SO₄ oplossing.

- 5 301,6 g FGA (2,00 mol) werd gesuspendeerd in
650 g water bij T = 5°C. Onder roeren werd in 1 uur
102,1 g 96% H₂SO₄ (1,00 mol) toegedruppeld, waarbij de
temperatuur d.m.v. koelen op T < 25°C werd gehouden.

10 Voorbeeld II

Synthese van Ampicilline

Een enzymreactor (1,5 l, diameter 11 cm),
voorzien van een zeefbodem met 175 µm gaas, werd gevuld
met 300 g netto-nat Assemblase™.

- 15 Een aanmaakreactor (1,2 l) werd gevuld met
131,6 g 6-APA (0,600 mol), 30,2 g FGA (0,200 mol) en
400 ml water (T = 10°C). Dit mengsel werd 15 minuten
geroerd bij T = 10°C en vervolgens op t = 0 m.b.v. 100
ml water (T = 10°C) in de enzymreactor overgebracht.

- 20 Op t = 0 werd de roerder in de enzymreactor
aangezet. Gedurende 283 minuten werd 423,7 g (0,800
mol) FGA.1/2H₂SO₄ oplossing met constante snelheid
toegevoegd, waarbij de temperatuur op 10°C werd
gehouden. De pH was ca. 6,3. Vanaf t = 328 minuten werd
25 de pH op 6,3 gehouden d.m.v. titratie met 6N H₂SO₄.
Op t = 540 minuten was de hoeveelheid Ampicilline
maximaal en werd de pH verlaagd naar 5,6 d.m.v.
toevoegen van 6N H₂SO₄.

De enzymreactor bevatte nu:

- 30 575 mmol AMPI (=96% t.o.v. de ingezette
hoeveelheid 6-APA)
15 mmol 6-APA
50 mmol FGA
365 mmol FG

- 35 De concentraties tijdens de reactie zijn weergegeven in
grafiek 1.

1006266

Vergelijkend Experiment A

Synthese van Ampicilline

Een enzymreactor (1,5 l, diameter 11 cm),
voorzien van een zeefbodem met 175 μm gaas, werd gevuld
5 met 300 g netto-nat AssemblaseTM.

Een aanmaakreactor (1,2 l) werd gevuld met 143,2 g
(0,950 mol) FGA in 500 ml water bij 10°C. Bij 10°C werd
onder koelen in 15 minuten 131,6 g 6-APA (0,600 mol) in
kleine porties toegevoegd, terwijl de pH op 7,0 werd
10 gehouden d.m.v. titratie met 6N H₂SO₄. In totaal was er
54,5 ml 6N H₂SO₄ nodig. Het mengsel werd 15 minuten
geroerd bij T = 10°C en vervolgens op t = 0 m.b.v. 100
ml water (T = 10°C) in de enzymreactor overgebracht.
Op t = 0 werd de roerder in de enzymreactor aangezet.
15 De pH werd op 7,0 gehouden d.m.v. titratie met 6N H₂SO₄.
De temperatuur werd op 10°C gehouden. Op t = 160
minuten was de hoeveelheid Ampicilline maximaal en werd
de pH verlaagd naar 5,6 d.m.v. 6N H₂SO₄. In totaal was
147,6 ml 6N H₂SO₄ toegevoegd aan de enzymreactor. Het
20 mengsel was relatief visceus en moeilijk roerbaar.

De enzymreactor bevatte nu:

551 mmol AMPI (= 92% t.o.v. de ingezette
hoeveelheid 6-APA)

24 mmol 6-APA

25 50 mmol FGA

330 mmol FG

De concentraties tijdens de reactie zijn weergegeven in
grafiek 2.

C O N C L U S I E S

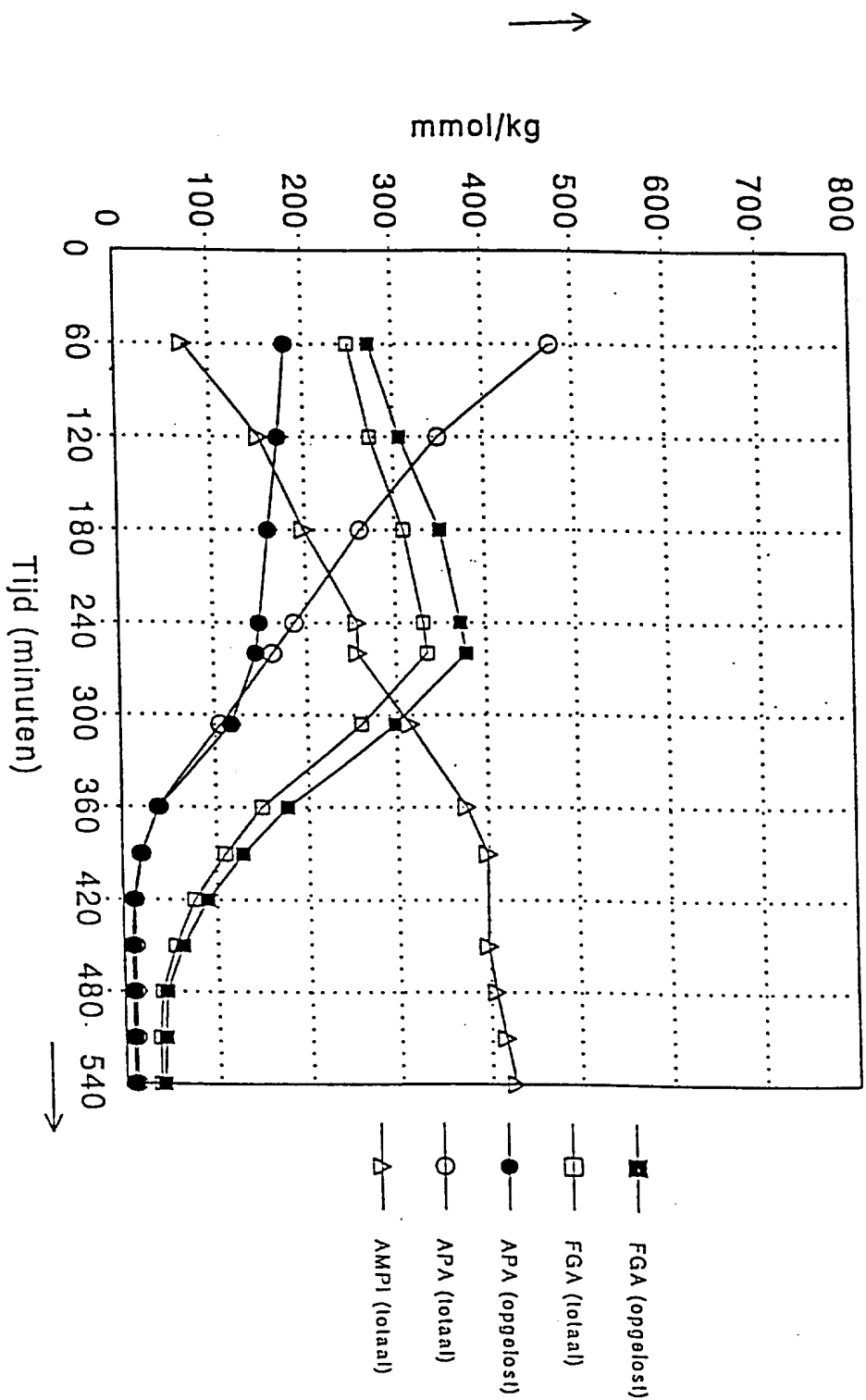
1. Werkwijze voor de bereiding van ampicilline
waarbij 6-aminopenicillinezuur (6-APA) wordt
5 onderworpen aan een enzymatische acyleringsreactie
met behulp van een fenylglycinederivaat waarbij de
totale concentratie van in het reactiemengsel
aanwezige 6-APA plus ampicilline groter is dan 250
mM, de concentratie 6-APA in oplossing lager dan
10 300 mM wordt gehouden en de toegepaste molaire
verhouding acyleringsmiddel tot 6-APA kleiner is
dan 2,5.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarin de
concentratie van in het reactiemengsel aanwezige
15 6-APA plus ampicilline groter is dan 300 mM.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarin de
concentratie van 6-APA in oplossing lager wordt
gehouden dan 250 mM.
4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, waarin
20 de molaire verhouding totaal toegepast
acyleringsmiddel tot 6-APA kleiner is dan 2,0.
5. Werkwijze volgens een der conclusies 1-4, met het
kenmerk, dat het 6-APA gedeeltelijk wordt
gedoseerd in de loop van de enzymatische
25 acyleringsreactie.
6. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, met het
kenmerk, dat het fenylglycinederivaat gedeeltelijk
in de loop van de enzymatische acyleringsreactie
wordt gedoseerd.
- 30 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk,
dat het fenylglycinederivaat wordt gedoseerd als
een zout van D-fenylglycineamide en een zuur.
8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk,
dat het fenylglycinederivaat wordt gedoseerd in de
35 vorm van een oplossing van D-fenylglycineami-
de.1/2H₂SO₄ in water.

1006266

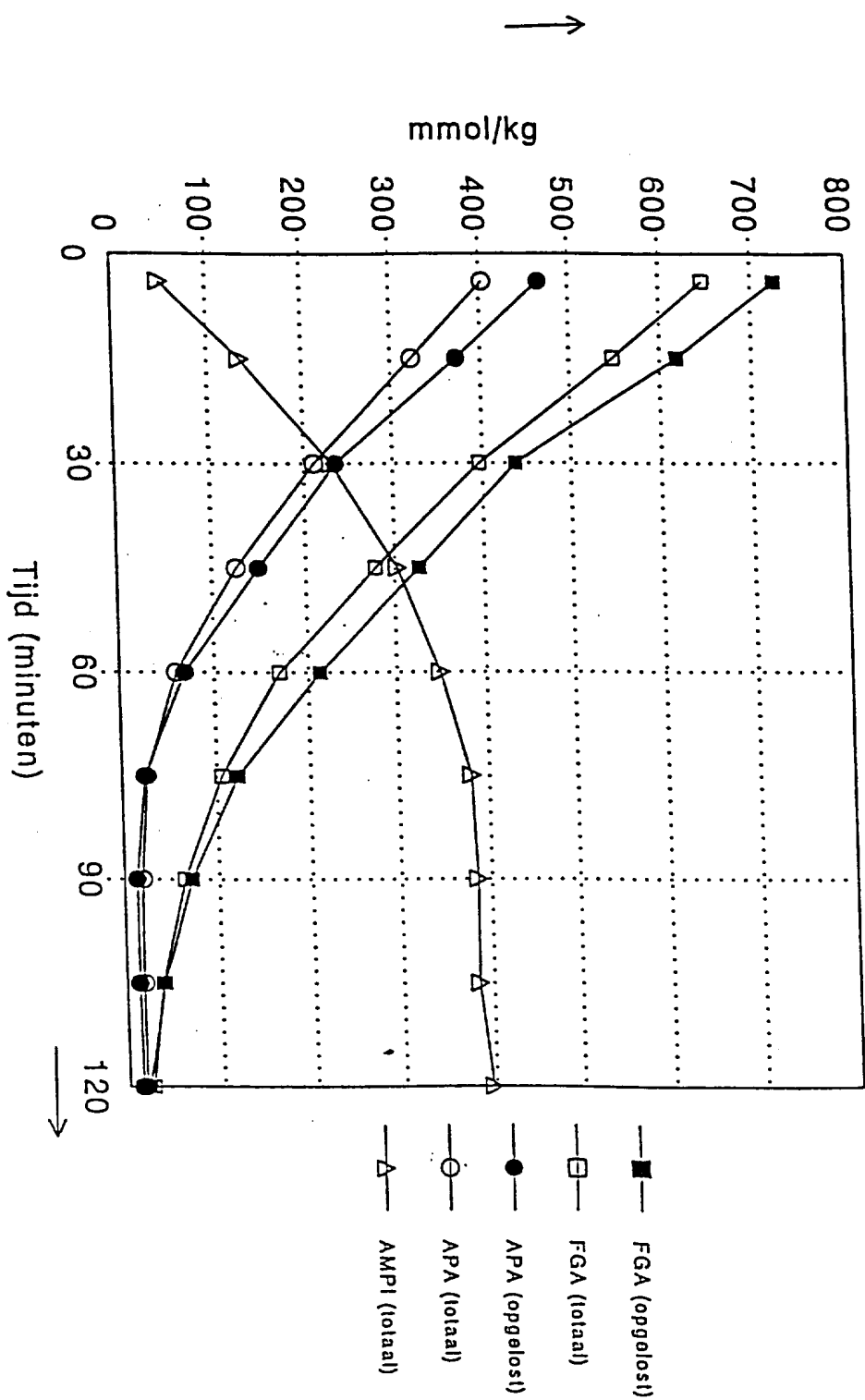
9. Werkwijze volgens een der conclusies 6-8, met het kenmerk, dat de dosering wordt geregeld middels pH-meting.
- 5 10. Werkwijze volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat de pH van het reactiemengsel wordt verlaagd zodra nagenoeg de maximale conversie is bereikt.
- 10 11. Werkwijze volgens een der conclusies 1-10, met het kenmerk, dat de temperatuur van het reactiemengsel wordt verlaagd zodra nagenoeg de maximale conversie is bereikt.
12. Werkwijze voor de bereiding van ampicilline zoals beschreven en toegelicht aan de hand van de voorbeelden.

1006266

GRAFIEK 1



GRAFIEK 2



IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde	
		9143NL	
Nederlandse aanvraag nr.		Indieningsdatum	
1006266		10 juni 1997	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam)			
CHEMFERM V.o.F.			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type		Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr.	
11 juni 1997		SN 29260 NL	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de Internationale classificatie (IPC)			
Int. Cl. ⁶ : C 12 P 37/04			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimum documentatie			
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen		
Int. Cl. ⁶	C 12 P		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)			
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)			

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1006266

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 C12P37/04

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 6 C12P

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	WO 96 30376 A (CHEMFERM V.O.F., NETH.) 3 Oktober 1996 zie conclusies	1

A	WO 96 02663 A (GIST-BROCADES B.V., NETH.) 1 Februari 1996 in de aanvraag genoemd zie conclusies	1

A	WO 95 03420 A (DSM N.V., NETH.) 2 Februari 1995 zie conclusies	1

A	EP 0 473 008 A (RECORDATI CHEM PHARM) 4 Maart 1992 zie conclusies	1

	-/--	



Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.



Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang

"E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna

"L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven

"O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel

"P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

20 Februari 1998

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

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

De bevoegde ambtenaar

Delanghe, L

NL 1006266

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1006266

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9630376 A	03-10-96	BE 1009264 A AU 4958296 A	07-01-97 16-10-96
WO 9602663 A	01-02-96	AU 3163295 A EP 0771357 A	16-02-96 07-05-97
WO 9503420 A	02-02-95	BE 1007296 A AT 160589 T CN 1127531 A DE 69407049 D EP 0712443 A	09-05-95 15-12-97 24-07-96 08-01-98 22-05-96
EP 0473008 A	04-03-92	IT 1243800 B	28-06-94
WO 9201061 A	23-01-92	AU 8208691 A CA 2086250 A EP 0537255 A SK 381392 A US 5525483 A	04-02-92 05-01-92 21-04-93 08-11-95 11-06-96
FR 2188608 A	18-01-74	GEEN	