

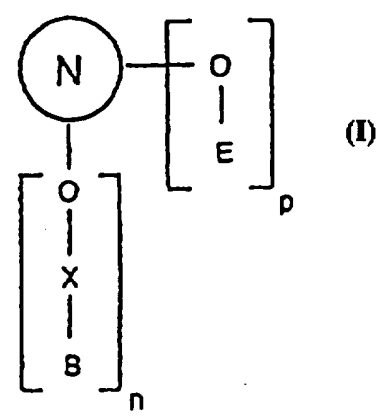


**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b> <b>A61K 47/48</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 96/24377</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 15. August 1996 (15.08.96)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/AT96/00023  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 12. Februar 1996 (12.02.96)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> A 248/95            10. Februar 1995 (10.02.95)    AT A 236/96            9. Februar 1996 (09.02.96)    AT  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> NOE, Christian [AT/AT]; Kalterbrunn 7, A-4780 Schärding (AT). KREUTER, Jörg [DE/DE]; Georg-August-Zinn-Strasse 13, D-61350 Bad Homburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> ZIMMER, Andreas [DE/DE]; Auf dem Ried 9, D-60437 Frankfurt am Main (DE). ZOBEL, Hans-Peter [DE/DE]; Hospitalstrasse 57, D-65439 Flörsheim (DE). STIENEKER, Frank [DE/DE]; Im Lorsbachtal 35, D-65719 Hofheim (DE). ATMACA-ABDEL AZIZ, Serap [DE/DE]; Mainzerstrasse 29, D-64521 Groß-Gerau (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> BERGER, Erhard; Siebensterngasse 39, A-1070 Wien (AT).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, JP, LT, LV, MX, NZ, TR, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

**(54) Title:** MEDICAMENT IN PARTICLE FORM  
**(54) Bezeichnung:** PARTIKULÄRE ARZNEIFORM

**(57) Abstract**  
 The invention concerns a medicament in particle form and is characterised by the fact that one or more anionic or partially anionic active substances are bound to a carrier material with the structure (I), in which: N represents particulate copolymer or homopolymer of acrylic acid or acrylic acid ester or methacrylic acid esters in a molar ratio p:n of 0:100 - 99:1; O is the oxygen in the ester group; X represents a branched or unbranched alkyl chain with 2-10 carbon atoms; B represents -NR<sub>2</sub> with R representing H and lower alkyl chains in any combination; E represents H or a lower alkyl chain. The grain size distribution of this carrier is 10-1000 nm.



**(57) Zusammenfassung**  
 Die Erfindung betrifft eine partikuläre Arzneiform und ist dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere anionische oder partiell anionische Wirkstoffe an ein Trägermaterial gebunden sind, das die Struktur (I) aufweist, worin N = Partikelmischpolymer oder Homopolymer aus Acrylsäure oder Acrylsäureester oder Methacrylsäureestern mit einem Molverhältnis von p : n von 0 : 100 bis 99 : 1; O = Sauerstoff der Estergruppe; X = verzweigte oder unverzweigte Alkylkette aus 2 - 10 Kohlenstoffen; B = -NR<sub>2</sub> mit R = H Niederalkylketten in beliebiger Kombination; E = H oder Niederalkylkette bedeutet, bei einer Korngrößenverteilung von 10 bis 1000 nm.

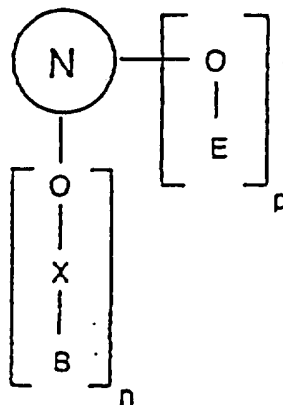
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

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

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	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
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Partikuläre Arzneiform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine partikuläre Arzneiform, daß ein oder mehrere anionische oder partiell anionische Wirkstoffe an ein Trägermaterial gebunden sind, das folgende Struktur aufweist



worin N = Partikelmischpolymer oder Homopolymer aus Acrylsäure oder Acrylsäureester oder Methacrylsäureestern mit einem Molverhältnis von p : n von 0 : 100 bis 99 : 1; O = Sauerstoff der Estergruppe; X = verzweigte oder unverzweigte Alkylkette aus 2 - 10 Kohlenstoffen; B = -NR<sub>2</sub> mit R = H und Niederalkylketten in beliebiger Kombination; E = H oder Niederalkylkette bedeutet, bei einer Korngrößenverteilung von 10 bis 1000 nm. Die der Erfindung zugrundeliegenden Teilchen der Größenordnung 10 bis ca. 1000 nm haben die Zielsetzung, neben der Bindung relevanter oligomerer oder makromolekularer Strukturen, auch deren Protektion von abbauenden Enzymen und dem zielgerichteten Transport von Substanzen an den Wirkort und durch die Zellmembran zu gewährleisten.

Die der Erfindung zugrundeliegenden Partikel werden mittels Polymerisationsreaktionen aus entsprechenden Monomerbausteinen synthetisiert bzw. kondensiert. Als Monomere sind solche Substanzen geeignet, die nach der Polymerisation ein wasserunlösliches, physiologisch verträgliches Produkt liefern. Vorzugsweise verwendet man Acrylsäureester oder Methacrylsäureester mit oder ohne basische Modifikationen. Acrylsäureester oder Methacrylsäureester mit basischen Modifikationen zeichnen sich dadurch aus, daß die Alkylketten über 2 bis 10 Kohlenstoffe verfügen. Vorzugsweise sind Kettenlängen von 4 bis 10, insbesondere von 5 bis 8 Kohlenstoffe zu verwenden, da hierdurch eine optimale Verfügbarkeit der basischen Aminogruppen zur Bindung der betreffenden Substanzen gewährleistet wird.

Als Polymerisationsmechanismus kann z.B. eine radikalische oder ionische Polymerisation in

einer wäßrigen oder organischen Phase oder entsprechenden Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel wie Aceton oder Ethanol gewählt werden. Nach Beenden der Polymerisation und Entfernen des Lösungsmittels kann die Trägersubstanz in Wasser oder vorzugsweise physiologisch verträglichen Puffermedien resuspendiert werden.

Wird für die Kondensation ein Monomer mit geschützter Aminogruppe verwendet, vorzugsweise eine Trifluoracetylenschutzgruppe, kann diese durch Erhitzen mit Ammoniak im Autoklaven entfernt werden. Gegebenenfalls kann ein geeigneter Reinigungsschritt, vorzugsweise Dialyse, nachgeschaltet werden.

Die so hergestellten Trägermaterialien sind partikulär und haben eine Teilchengröße von 10 bis 1000 nm, vorzugsweise ist eine Teilchengröße von 50 bis 500 nm, insbesondere von 50 bis 300 nm zu erzielen. Darüber hinaus verfügt das Trägermaterial in Wasser suspendiert über eine positive Oberflächenladung, gekennzeichnet durch ein positives Zetapotential.

Das erfindungsgemäße Trägermaterial, wird vorzugsweise zur Bindung von Nucleinsäuren wie z.B. Oligonucleotiden oder auch Peptiden aufgrund ionischer Wechselwirkungen verwendet.

Gegenüber bestehenden Techniken zur Bindung von Oligonucleotiden, z.B. Antisense-Oligonucleotiden oder Bindung von Plasmiden, die für den Gentransfer verwendet werden und die auf eine Bindung der Wirkstoffe an liposomale Träger (Lipofectin) basiert, hat die dem Patent zugrundeliegende Erfindung den wesentlichen Vorteil, daß es gegenüber liposomalen Zubereitungen ein solides, partikuläres Trägermaterial mit wesentlich höherer Stabilität in wäßrigen Suspensionen darstellt. Im Gegensatz zu Lipofectin, kann das erfindungsgemäße Trägermaterial in verschiedenen Darreichungsformen verarbeitet werden. Zum Beispiel ist die Anwendung in komprimierter Form als Implantat, welches den Wirkstoff kontrolliert über einen bestimmten Zeitraum freigibt oder eine oral anwendbare Arzneiform, die durch Komprimierung hergestellt wird, möglich.

Gegenüber bisher verwendeten partikulären Trägern wie Nanopartikeln auf Alkylcyanoacrylatbasis, hat die hier beschriebene Erfindung den Vorteil, daß spezifische funktionelle Gruppen in das Polymergerüst eingebracht werden können, welche eine gezielte Bindung des Wirkstoffes gewährleisten. Bisher entwickelte partikuläre Träger, sowohl auf Alkylcyanoacrylatbasis als auch auf Methacrylatbasis, zeigen keine oder nur eine unzureichende Bindung.

**Beispiel 1:** Herstellung eines Trägerpolymers mit 50 mol% basischem Anteil

Eine Monomerlösung, bestehend aus 1% Methylmethacrylat (MMA) und 1% Trifluoracetylaminohexylmethacrylat Monomer in 44% Aceton, werden bei 63°C nach Polymerisationsstart durch eine 0,03% Ammoniumperoxodisulfatlösung (APS), unter Rühren (400 U/min) polymerisiert.

Im Detail wird Aqua dem. 1 h unter Einleiten von Stickstoff ausgekocht. 40 g davon und 33 ml Aceton (26,1 g) werden in ein 100 ml Schraubdeckelgefäß gegeben. Bei einer Temperatur von 55°C werden zunächst Trifluoracetylaminohexylmethacrylat Monomer/Aceton-Lösung (1:1), MMA und danach 450 µl APS-Starterlösung (5%ig), zugefügt. Anschließend wird auf 63°C aufgeheizt und bei dieser Temperatur 20 Stunden gerührt. Danach werden die Schraubdeckel der Gefäße entfernt

und noch 1,5 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Zum Schluß wird mit Aqua dem. ad 50 g ergänzt.

Die entstandene Dispersion wird im Verhältnis 1:2 (g/g) mit Ammoniak konz. versetzt und 60 min lang bei 121°C autoklaviert. Danach wird 3 Tage in fließendem Wasser und 1 Tag in Aqua dem. dialysiert.

Das erhaltene Polymer wird abschließend gefriergetrocknet. Partikelgröße und Oberflächenladung sind aufgrund des Gehaltes an basischen Gruppen vom pH abhängig. Durch Bildung von Aggregaten können auch Teilchengrößen oberhalb des aus der Polymerisation stammenden Größenbereiches von 10 bis 1000 nm resultieren (Abb. 1).

Beispiel 2: Bindung von Oligonucleotiden

7,5 mg des nach Beispiel 1 hergestellten Trägerpolymers werden in 1,0 ml destilliertem Wasser unter Zuhilfenahme von Ultraschall dispergiert. Es resultiert daraus eine 0,75%ige Trägersuspension von der 60 µl bei Raumtemperatur (20°C) mit 30 µl Phosphatpuffer (70mM) pH 7,0 versetzt werden. Diese Trägersuspension wird mit 60 µl Oligonucleotidlösung (36,4 µg/ml) gemischt und bei 20°C 2 Stunden inkubiert.

Zur Bestimmung des gebundenen Oligonucleotidanteiles, werden 100 µl dieser Partikelsuspension in einer Ultrazentrifuge bei ca. 100.000 g in 30 Minuten abzentrifugiert. Der nicht gebundene Anteil wird photometrisch im Überstand bestimmt (Abb. 2).

Beispiel 3: Bindung von Peptiden gezeigt am Beispiel TGF α

20 mg des nach Beispiel 1 hergestellten Trägerpolymers werden in 1,0 ml destilliertem Wasser unter Zuhilfenahme von Ultraschall dispergiert. Es resultiert daraus eine 2%ige Trägersuspension von der 125 µl mit 62,5 µl einer 0,3% BSA haltigen PBS-Pufferlösung, pH 7,4 versetzt werden. Dieser Dispersion werden 62,5 µl einer TGF α Lösung (30 µg/ml) zugemischt und bei Raumtemperatur 24 Stunden inkubiert.

Die Bestimmung des gebundenen Peptidanteiles erfolgt analog dem Beispiel 2. TGF α kann mittels eines geeigneten ELISA-Tests oder durch Messung der an dem Partikel verbleibenden Radioaktivität nach Markierung mit <sup>125</sup>I bestimmt werden.

Es werden durchschnittlich 70–90% der eingesetzten Peptidmenge an den partikulären Träger gebunden.

Beispiel 4: Herstellung eines Trägerpolymers mit 30% basischem Anteil

Eine Monomerlösung, bestehend aus 2,1% Methylmethacrylat (MMA) und 0,9% Trimethylaminoethylmethacrylat-Monomer in 10% Aceton, wird bei 78°C nach Polymerisationsstart durch eine 0,03% Ammoniumperoxodisulfatlösung (APS), unter Rühren (400 U/min) polymerisiert.

Im Detail wird Aqua dem. 1 h unter Einleiten von Stickstoff ausgekocht. 67,5 g davon und 7,5 ml Aceton werden in ein 100 ml Schraubdeckelgefäß gegeben. Bei einer Temperatur von 78°C werden die Monomere und anschließend die 450 µl APS-Starterlösung (5%ig) zugefügt. Anschließend wird 20 Stunden gerührt. Danach werden die Schraubdeckel der Gefäße entfernt und noch 1,5 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Zum Schluß wird mit Aqua dem. ad 75 g er-

gänzt.

Weiterhin wird 3 Tage in fließendem Wasser und 1 Tag in Aqua dem. dialysiert und anschließend das erhaltene Polymer gefriergetrocknet.

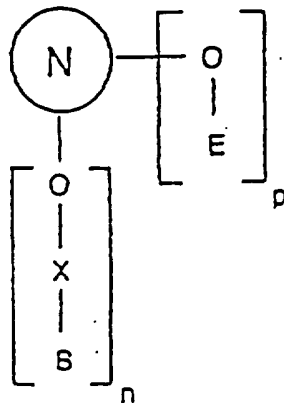
Beispiel 5: Bindung von Oligonucleotiden

Eine Dispersion der Konzentration 200  $\mu\text{g/ml}$  des nach Beispiel 4 hergestellten Trägerpolymers in PBS Puffer pH 7,4, wird mit steigenden Konzentrationen eines Oligonucleotids (10–100  $\mu\text{g/ml}$  in PBS) für 3 h bei Raumtemperatur (20°C) inkubiert.

Zur Bestimmung des gebundenen Oligonucleotidanteiles, werden die Partikelsuspensionen in einer Ultrazentrifuge bei ca. 100.000 g 30 min zentrifugiert. Der nicht gebundene Anteil Oligonucleotid wird HPLC-analytisch im Überstand bestimmt (Abb. 3).

## Patentansprüche:

1. Partikuläre Arzneiform, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere anionische oder partiell anionische Wirkstoffe an ein Trägermaterial gebunden sind, das folgende Struktur aufweist



worin N = Partikelmischpolymer oder Homopolymer aus Acrylsäure oder Acrylsäureester oder Methacrylsäureestern mit einem Molverhältnis von p : n von 0 : 100 bis 99 : 1; O = Sauerstoff der Estergruppe; X = verzweigte oder unverzweigte Alkylkette aus 2 - 10 Kohlenstoffen; B = -NR<sub>2</sub> mit R = H und Niederalkylketten in beliebiger Kombination; E = H oder Niederalkylkette bedeutet, bei einer Korngrößenverteilung von 10 bis 1000 nm.

2. Partikuläre Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X verzweigte oder unverzweigte Alkylkette aus 4-10 Kohlenstoffatomen darstellt.

3. Partikuläre Arzneiform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X eine lineare Alkylkette mit 5 bis 8 Kohlenstoffen darstellt.

4. Partikuläre Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X verzweigte oder unverzweigte Alkylkette aus 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, bei einer Korngrößenverteilung von 10 bis 500 nm.

5. Partikuläre Arzneiform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere peptidische Substanzen an das Trägermaterial gebunden sind.

6. Partikuläre Arzneiform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Proteine oder andere biologisch aktive Makromoleküle an das Trägermaterial gebunden sind.

7. Partikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß B eine Ammoniumgruppe bedeutet und demgemäß als -N<sup>+</sup>R<sub>3</sub> vorliegt, wobei R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

8. Partikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekenn-

zeichnet, daß der anionische oder partiell anionische Wirkstoff eine Nucleinsäure, ein Oligonucleotid oder ein Peptid ist.

9. Verwendung der partikulären Trägermaterialien nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Träger für Arzneistoffe.

10. Verwendung der partikulären Trägermaterialien nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Träger für Nucleinsäuren und unmodifizierte oder modifizierte Oligonucleotide.

11. Verwendung der partikulären Trägermaterialien nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Träger für Peptide bzw. peptidische Substanzen.

12. Verwendung der partikulären Trägermaterialien nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Träger für Peptide bzw. Proteine oder andere biologisch aktive Makromoleküle.



### Zetapotential und Partikel-Durchmesser in Abhängigkeit vom pH-Wert

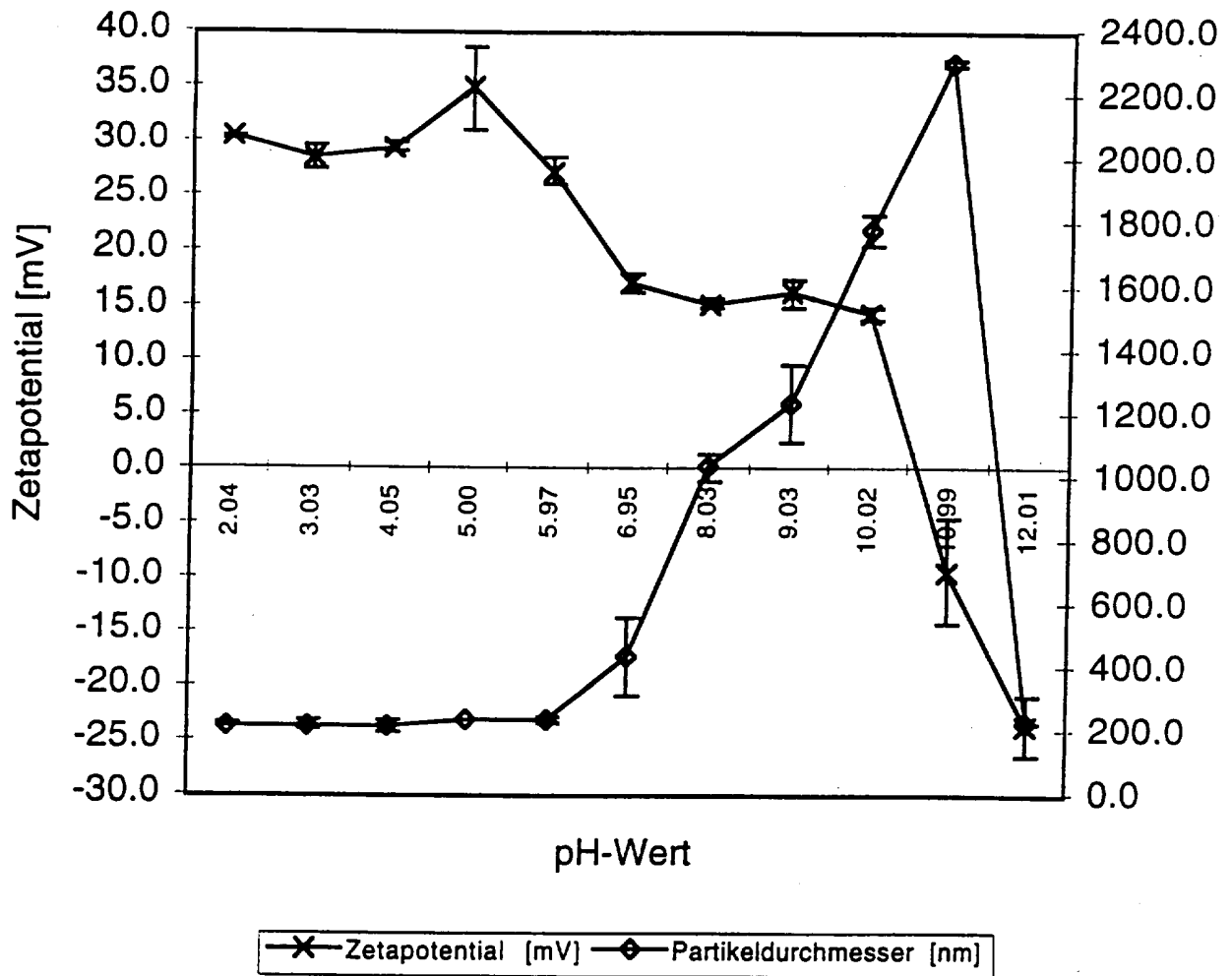


ABB.1

Oberflächenladung und Partikelgröße in Abhängigkeit vom pH Wert.

2/3

### Relative Beladung in Abhängigkeit von der Konzentration an Copolymer

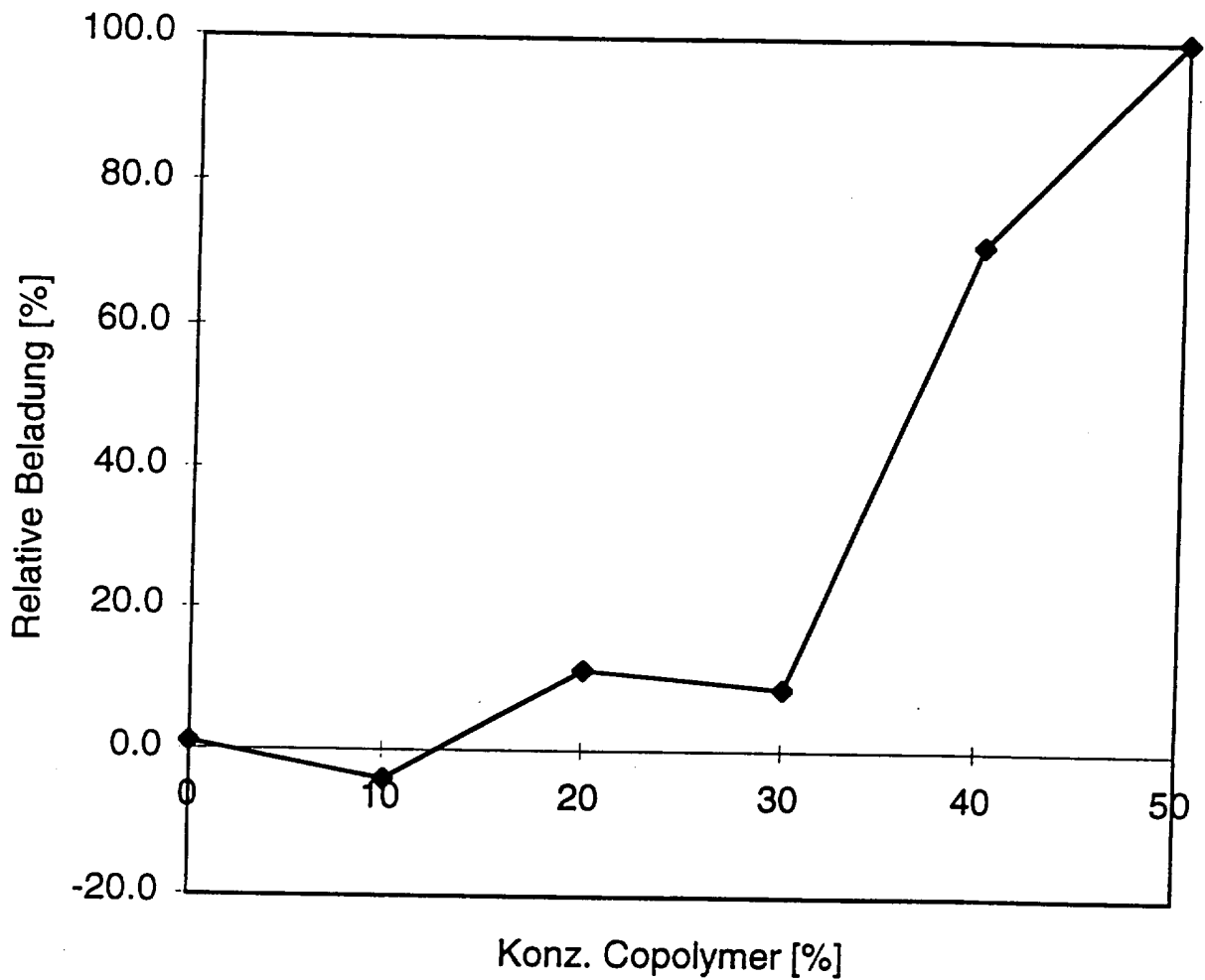


ABB. 2

Bindung von Oligonucleotiden in Abhängigkeit von der  
Zusammensetzung des Trägermaterials.

3/3

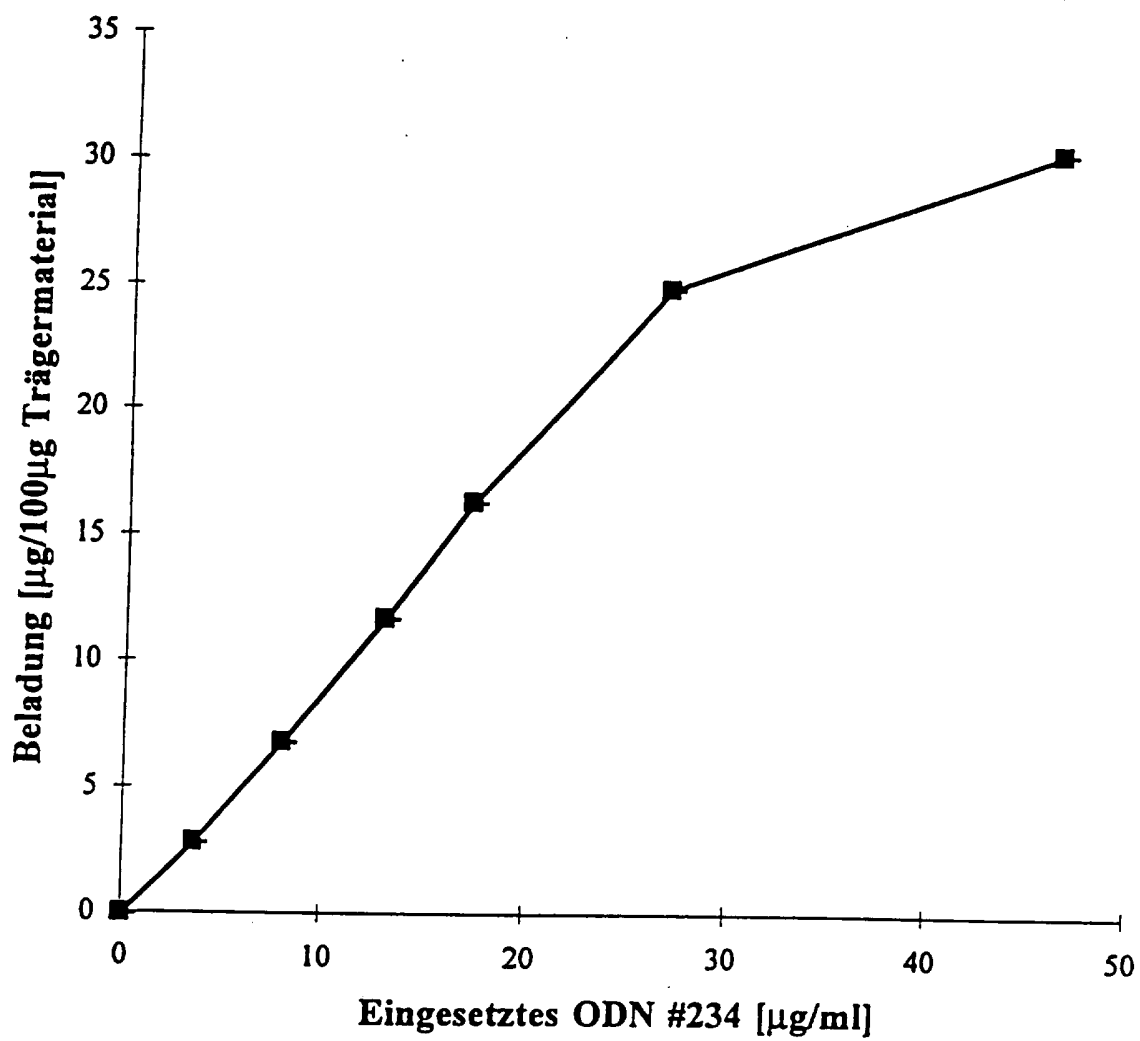


ABB. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/AT 96/00023**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K47/48

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 6 A61K

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.
A	WO,A,94 04192 (INOVATA AB ;LINDGREN GOERAN EINAR SAMUEL (SE)) 3 March 1994 see claims	1
A	---	
	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=121:103491, ELAISSARI, A. ET AL: "Adsorption of oligonucleotides onto negatively and positively charged latex particles" XP002006850 see abstract & COLLOIDS SURF., A (1994), 83(1), 25-31 CODEN: CPEAEH, 1994,	1-12
	---	
	-/--	

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
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 1996

Date of mailing of the international search report

15.07.96

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

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT 96/00023

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO,A,95 16696 (NOE CHRISTIAN ;BRUNAR HELMUT (AT)) 22 June 1995 see page 1, paragraph 2; claims ---	1-12
Y	EP,A,0 315 219 (SANDOZ AG ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10 May 1989 see page 3, line 38 - line 57; claims ---	1-12
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=102:79735, SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD., JAPAN: "Polymer beads" XP002006851 see abstract & JP,A,59 140 202 (SUMITOMO CHEM. CO.) -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/AT 96/00023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9404192	03-03-94	SE-B- 468814	22-03-93
		SE-A- 9102211	23-01-93
-----			
WO-A-9516696	22-06-95	AU-B- 1102595	03-07-95
-----			
EP-A-0315219	10-05-89	AU-B- 607496	07-03-91
		AU-B- 1662688	20-10-88
		AU-B- 578275	20-10-88
		AU-B- 4065085	24-09-85
		CA-A- 1257837	25-07-89
		DE-A- 3587048	11-03-93
		DE-A- 3587358	01-07-93
		DE-D- 3587698	03-02-94
		DE-T- 3587698	28-04-94
		DE-D- 3587794	11-05-94
		DE-T- 3587794	04-08-94
		WO-A- 8503878	12-09-85
		EP-A,B 0155229	18-09-85
		EP-A- 0315217	10-05-89
		EP-A- 0315218	10-05-89
IE-B- 61754	30-11-94		
JP-A- 7048253	21-02-95		
JP-B- 6067835	31-08-94		
JP-T- 61501324	03-07-86		
-----			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen  
PCT/AT 96/00023

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K47/48

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

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.
A	WO,A,94 04192 (INOVATA AB ; LINDGREN GOERAN EINAR SAMUEL (SE)) 3.März 1994 siehe Ansprüche	1
A	--- DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=121:103491, ELAISSARI, A. ET AL: "Adsorption of oligonucleotides onto negatively and positively charged latex particles" XP002006850 siehe Zusammenfassung & COLLOIDS SURF., A (1994), 83(1), 25-31 CODEN: CPEAEH, 1994, ---	1-12
	-/--	

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

\* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juni 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15.07.96

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

Berte, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internation: Aktenzeichen  
 PCT/AT 96/00023

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO,A,95 16696 (NOE CHRISTIAN ;BRUNAR HELMUT (AT)) 22.Juni 1995 siehe Seite 1, Absatz 2; Ansprüche ---	1-12
Y	EP,A,0 315 219 (SANDOZ AG ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10.Mai 1989 siehe Seite 3, Zeile 38 - Zeile 57; Ansprüche ---	1-12
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=102:79735, SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD., JAPAN: "Polymer beads" XP002006851 siehe Zusammenfassung & JP,A,59 140 202 (SUMITOMO CHEM. CO.) -----	1-12



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International: Aktenzeichen

PCT/AT 96/00023

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9404192	03-03-94	SE-B- 468814	22-03-93
		SE-A- 9102211	23-01-93
-----			
WO-A-9516696	22-06-95	AU-B- 1102595	03-07-95
-----			
EP-A-0315219	10-05-89	AU-B- 607496	07-03-91
		AU-B- 1662688	20-10-88
		AU-B- 578275	20-10-88
		AU-B- 4065085	24-09-85
		CA-A- 1257837	25-07-89
		DE-A- 3587048	11-03-93
		DE-A- 3587358	01-07-93
		DE-D- 3587698	03-02-94
		DE-T- 3587698	28-04-94
		DE-D- 3587794	11-05-94
		DE-T- 3587794	04-08-94
		WO-A- 8503878	12-09-85
		EP-A, B 0155229	18-09-85
		EP-A- 0315217	10-05-89
		EP-A- 0315218	10-05-89
IE-B- 61754	30-11-94		
JP-A- 7048253	21-02-95		
JP-B- 6067835	31-08-94		
JP-T- 61501324	03-07-86		
-----			