

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1007828

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1007828

51 Int.Cl.⁶
C12P35/04, C07D501/12

22 Ingediend: 18.12.97

41 Ingeschreven:
21.06.99

47 Dagtekening:
21.06.99

45 Uitgegeven:
02.08.99 I.E. 99/08

73 Octrooihouder(s):
DSM N.V. te Heerlen.

72 Uitvinder(s):
Gerjan Kemperman te Wijchen
René de Gelder te Elst
Petronella Catharina Raemakers-Franken te
Budel

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

54 Complexen van beta-lactam antibiotica en 1-naftol.

57 De uitvinding betreft complexen van cephradine en cefaclor en 1-naftol. Gebleken is dat 1-naftol een beter complexeringsgedrag vertoont dan bijvoorbeeld 2-naftol. De uitvinding betreft tevens een werkwijze voor de bereiding van dergelijke complexen waarbij het overeenkomstige β -lactam antibioticum wordt bereid door acylering van de overeenkomstige β -lactamkern met een geschikt acyleringsmiddel en waarbij gedurende ten minste een deel van de acyleringsreactie 1-naftol aanwezig is in het reactiemengsel. Bij voorkeur wordt de acylering uitgevoerd in aanwezigheid van een enzym. Uit het complex kan vervolgens het β -lactam antibioticum worden vrijgemaakt, op bekende wijze.

NL C 1007828

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

COMPLEXEN VAN β -LACTAM ANTIBIOTICA EN 1-NAFTOL

5 De uitvinding betreft complexen van β -lactam antibiotica gekozen uit cephradine en cefaclor, en 1-naftol.

Complexen van β -lactam antibiotica en hydroxynaftalenen zijn in algemene termen bekend uit
10 WO-A-93/12250, waarin expliciet beschreven staan de complexen van cephalexine en cefadroxil, en 2-naftol.

Aanvraagster heeft nu gevonden dat de complexvorming van cephradine en cefaclor, welke β -lactam antibiotica een vergelijkbaar
15 complexeringsgedrag bleken te hebben met 1-naftol sneller en vollediger verloopt dan met 2-naftol, terwijl voor andere β -lactam antibiotica het tegenovergestelde het geval is.

De complexen volgens de uitvinding zijn in
20 het bijzonder nuttige tussenproducten bijvoorbeeld in de enzymatische bereiding van cephradine en cefaclor, bij de winning van de β -lactam antibiotica uit reactiemengsels verkregen na een chemische of enzymatische acyleringsreactie en de zuivering van de
25 β -lactam antibiotica. Cephradine is een β -lactam antibioticum dat kan worden verkregen door acylering van 7-aminodesacetoxycefalosporaan zuur (7-ADCA) met D-dihydrofenylglycine of een derivaat daarvan, bijvoorbeeld een amide of een, bij voorkeur lagere (1-4
30 C) alkylester; cefaclor is een β -lactam antibioticum dat kan worden verkregen door acylering van 7-amino-3-chloor-cef-3-em-4-carbonzuur met D-fenylglycine of een derivaat daarvan, bij voorkeur lagere (1-4 C) alkylester, of een amide.

35 De complexen volgens de uitvinding kunnen eenvoudig worden bereid door de β -lactam antibiotica in contact brengen met 1-naftol. De molaire verhouding 1-naftol tot β -lactam antibioticum is bij voorkeur groter dan 0,5 en ligt in het bijzonder tussen 0,5 en 2. De

1007828 |

concentratie van het β -lactam antibioticum wordt daarbij bij voorkeur zo hoog mogelijk gekozen, bij voorkeur groter dan 0,01 gew.% β -lactam antibioticum in het reactiemengsel. De temperatuur is daarbij niet
5 bijzonder kritisch en ligt bijvoorbeeld tussen -10 en 100°C, bij voorkeur tussen -5 en 50°C. De pH waarbij de complexen worden gevormd is evenmin bijzonder kritisch; de te bereiken rest-concentratie van het β -lactam antibioticum in oplossing na complexatie met 1-naftol,
10 blijkt nagenoeg onafhankelijk van de pH van het mengsel in een brede range van pH-waarden, bijvoorbeeld van 1-10, in het bijzonder 2-9, meer in het bijzonder 3-8. Bijgevolg kan die complexvorming eenvoudig worden ingepast op diverse plaatsen in een werkwijze voor de
15 bereiding van β -lactam antibiotica, bijvoorbeeld tijdens een enzymatische acyleringsreactie, bij de hydrolyse van beschermde β -lactam antibiotica na een chemische acyleringsreactie, waarbij beschermingsgroepen worden toegepast, de zuivering van
20 antibiotica en het isoleren van β -lactam antibiotica uit een reactiemengsel verkregen na de acyleringsreactie of uit de moederloog. Bij voorkeur wordt een pH-waarde tussen 2 en 9, in het bijzonder tussen 4 en 7 gekozen. Uit het complex kan het β -lactam
25 antibioticum worden gewonnen op voor de deskundige algemeen bekende wijze.

Een bijzonder geschikte toepassing van de complexen volgens de uitvinding is in de enzymatische acylering van een β -lactamkern met een
30 acyleringsmiddel, waarbij ten minste gedurende een deel van de acyleringsreactie 1-naftol aanwezig is in het reactiemengsel. Bij een kinetisch gecontroleerde koppeling treedt tijdens een enzymatische acyleringsreactie normaal gesproken hydrolyse van het
35 acyleringsmiddel en het β -lactam antibioticum op. Door de aanwezigheid van 1-naftol in het reactiemengsel en bijgevolg de vorming van de complexen volgens de

uitvinding wordt een hogere synthese/hydrolyse verhouding (S/H), de molaire verhouding syntheseproduct (β -lactam antibioticum) tot hydrolyse product, verkregen en vindt als gevolg van complexatie minder
5 afbraak van het β -lactam antibioticum plaats. Daarnaast werd een hogere reactiesnelheid gerealiseerd waardoor de afbraak van het β -lactam antibioticum en de β -lactamkern wordt beperkt.

De concentratie waarbij de enzymatische
10 acyleringsreactie wordt uitgevoerd is niet bijzonder kritisch. De concentratie van de β -lactamkern en van het acyleringsmiddel aan het begin van de acyleringsreactie ligt bijvoorbeeld tussen 100 en 2.000 mM, bij voorkeur tussen 400 en 1.000 mM. Bij voorkeur
15 zijn de β -lactamkern en/of het acyleringsmiddel ten minste tijdens een deel van de acyleringsreactie oververzadigd in het reactiemengsel aanwezig. Dit kan bijvoorbeeld worden bereikt door een mengsel waarin de β -lactamkern en/of het acyleringsmiddel geconcentreerd
20 aanwezig zijn te onderwerpen aan een pH-verhoging of -verlaging of aan een temperatuurverlaging.

Als enzym kan bij de acyleringsreactie in principe elk enzym worden toegepast dat geschikt is als katalysator in de koppelingsreactie. Dergelijke enzymen
25 zijn bijvoorbeeld de enzymen die bekend zijn onder de algemene aanduiding penicilline amidase of penicilline acylase. Dergelijke enzymen zijn bijvoorbeeld beschreven in J.G. Shewale et. al. Process Biochemistry, Augustus 1989 p. 146-154 en in J.G.
30 Shewale et. al. Process Biochemistry International, Juni 1990, p. 97-103. Voorbeelden van geschikte enzymen zijn enzymen afgeleid van Acetobacter, in het bijzonder Acetobacter pasteurianum, Aeromonas, Alcaligenes, in het bijzonder Alcaligenes faecalis,
35 Aphanocladium, Bacillus sp., in het bijzonder Bacillus megaterium, Cephalosporium, Escherichia, in het bijzonder Escherichia coli, Flavobacterium, Fusarium,

1007828

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.

5 Bij voorkeur wordt een geïmmobiliseerd enzym
toegepast, aangezien het enzym dan eenvoudig
afgescheiden en hergebruikt kan worden.

Van de geïmmobiliseerde enzymen die
commerciëel verkrijgbaar zijn, zijn bijvoorbeeld
10 bijzonder geschikt gebleken het Escherichia coli enzym
van Boehringer Mannheim GmbH dat onder de naam Enzygel®
commerciëel verkrijgbaar is, het geïmmobiliseerde
Penicilline-G acylase van Recordati en het
geïmmobiliseerde Penicilline-G acylase van Pharma
15 Biotechnology Hannover. Daarnaast kunnen enzymen ook
als kristallijne stof worden ingezet (CLEC's™).

De temperatuur waarbij de enzymatische
acyleringsreactie wordt uitgevoerd is niet bijzonder
kritisch en ligt vanwege de stabiliteit van het enzym
20 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 9,5, bij voorkeur
tussen 6,0 en 9,0.

Bij voorkeur wordt de reactie vrijwel
25 volledig gestopt wanneer nagenoeg de maximale conversie
is bereikt. Een geschikte uitvoeringsvorm om de reactie
te stoppen is het verlagen van de pH, bij voorkeur tot
een waarde tussen 4,0 en 6,3, in het bijzonder tussen
4,5 en 5,7. Een andere geschikte uitvoeringsvorm is het
30 verlagen van de temperatuur van het reactiemengsel
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
35 meestal aanwezig in de vorm van een suspensie die
meerdere vaste stoffen, bijvoorbeeld het antibioticum,
D-fenylglycine en eventueel geïmmobiliseerd enzym

bevat. Het geïmmobiliseerde enzym wordt, vanwege de
proceseconomie, bij voorkeur teruggewonnen. Dit kan
bijvoorbeeld geschikt worden uitgevoerd door het
reactiemengsel roerend te filteren over een zeef,
5 waarbij bij voorkeur de draairichting van de roerder
zodanig wordt gekozen dat de suspensie bij het centrum
van de roerder omhooggepompt wordt. Vervolgens kunnen
waardevolle componenten, bijvoorbeeld het antibioticum
en FG, worden gewonnen, bijvoorbeeld met behulp van een
10 pH-verandering.

Een pH-verlaging kan in het kader van de
uitvinding bijvoorbeeld worden bewerkstelligd door
toevoegen van een zuur. Geschikte zuren zijn
bijvoorbeeld minerale zuren, in het bijzonder
15 zwavelzuur, zoutzuur of salpeterzuur en carbonzuren,
bijvoorbeeld azijnzuur, oxaalzuur en citroenzuur. Een
pH-verhoging kan bijvoorbeeld worden bewerkstelligd
door toevoegen van een base. Geschikte basen zijn
bijvoorbeeld anorganische basen, in het bijzonder
20 ammonia, kaliloog of natronloog en organische basen,
bijvoorbeeld triethylamine en FGA. Bij voorkeur wordt
ammonia toegepast.

De enzymatische acyleringsreactie en de
aangegeven maatregelen bijvoorbeeld de aanmaak van de
25 oververzadigde mengsels kunnen worden uitgevoerd in
water. Desgewenst kan het reactiemengsel ook een
organisch oplosmiddel of een mengsel van organische
oplosmiddelen bevatten, bij voorkeur minder dan 30
vol.%. Voorbeelden van organische oplosmiddelen die
30 kunnen worden toegepast zijn alcoholen met 1-7 C-
atomen, bijvoorbeeld een monoalcohol, in het bijzonder
methanol of ethanol; een diol, in het bijzonder
ethyleenglycol of een triol, in het bijzonder glycerol.

De molaire verhouding acyleringsmiddel tot β -
35 lactamkern, d.w.z. de totale hoeveelheid toegevoegd
acyleringsmiddel gedeeld door de totale hoeveelheid
toegevoegde β -lactamkern uitgedrukt in molen, is

1007828

kleiner dan 2,5. Bij voorkeur ligt de molaire verhouding tussen 0,5 en 2,0, in het bijzonder tussen 0,7 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.

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

10

Voorbeelden

- | | |
|----------|--|
| 7-ACCA: | 7-amino-3-chloor-cef-3-em-4-carbonzuur |
| 7-ADCA: | 7-aminodesacetoxycefalosporaan |
| 6-APA: | 6-aminopenicillinaanzuur |
| 15 CCl: | cefaclor |
| CEX: | cephalexine |
| FG: | D-fenylglycine |
| FGA: | D-fenylglycineamide |
| FGH: | D-p-hydroxyfenylglycine |
| 20 FGHM: | D-p-hydroxyfenylglycine methylester |

AssemblaseTM is een geïmmobiliseerde Escherichia coli penicilline acylase uit E. coli ATCC 11105, zoals beschreven in WO-A-97/04086. De immobilisatie is
25 uitgevoerd als beschreven in EP-A-222462, waarbij gelatine en chitosan als gelerend agens en glutaaraldehyde als crosslinker zijn gebruikt.

De uiteindelijke activiteit van de Escherichia coli penicilline acylase wordt bepaald door
30 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 hoeveelheid enzym die per uur 1 g Amoxicilline.3H₂O genereert uit 6-APA en FGHM (bij 20°C); 6,5% 6-APA en
35 6,5% FGHM).

Voorbeeld I

Complexatie van cephradine met 1-naftol of 2-naftol
(vergelijkend experiment) als complexerend agens.

- 5 Aan een (waterige) oplossing van cephradine
met een concentratie van 1,0 m% werd een basische
oplossing toegedruppeld tot de pH-waarde van 6,3 was
bereikt. Vervolgens werd, bij kamertemperatuur, een
equimolaire hoeveelheid 1-naftol of 2-naftol
toegevoegd.
- 10 Gedurende een roerende incubatie werden op
diverse tijdstippen monsters genomen. Na filtratie van
deze monsters over een 0,45 μ filter werd de
concentratie van het betreffende cefalosporine aanwezig
in het filtraat, bepaald met behulp van HPLC. De
- 15 resultaten zijn weergegeven in Tabel 1.1.

Tabel 1.1

- Complexatie van cephradine met 1-naftol of 2-naftol als
- 20 complexerend agens.

reaktietijd (uur)	[cephradine] in filtraat (m%)			
	0	0,5	1,5	24
1-naftol	1,0	0,65	0,05	0,03
25 2-naftol*	1,0	0,80	0,65	0,65

* vergelijkend experiment

Voorbeeld II

- 30 Voorbeeld I werd herhaald voor cefaclor in
plaats van cephradine; nu bij een pH-waarde van 7,0.
De resultaten zijn weergegeven in Tabel 1.2.

1007828

Tabel 1.2

Complexatie van cefaclor met 1-naftol of 2-naftol als complexerend agens (pH 7,0, kamertemperatuur).

5

reaktietijd (uur)	[cefaclor] in filtraat (m%)			
	0	0,5	1,5	24
1-naftol	1,05	0,72	0,38	0,13
2-naftol*	1,02	0,47	0,43	0,22

10

* vergelijkend experiment

Vergelijkend experiment A

Voorbeeld I werd herhaald voor cefadroxil in plaats van cephradine. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 1.3.

15

Tabel 1.3

Complexatie van cefadroxil met 1-naftol of 2-naftol als complexerend agens.

20

reaktietijd (uur)	[cefadroxil] in filtraat (m%)			
	0	0,5	1,5	24
1-naftol	1,0	0,98	0,80	0,73
2-naftol	1,0	0,49	0,47	0,42

25

Voorbeeld III

Complexatie van cephradine met 1-naftol als complexerend agens bij diverse pH-waarden.

30

Een (waterige) cephradine-oplossing met een (start)concentratie van 1,8 massaprocent werd over 3

1007828

reaktievaten verdeeld. Met behulp van een verdunde
zwavelzuuroplossing werd de cephradine-oplossing in een
van de reaktievaten op pH 4,5 gesteld. De pH-waarde van
de cephradine-oplossing in de andere reaktievaten werd
5 met een verdunde ammoniak oplossing op pH 6,3
respectievelijk pH 7,0 gebracht. Vervolgens werd, bij
kamertemperatuur, een equimolaire hoeveelheid 1-naftol
toegevoegd. Tijdens een roerende incubatie werden op
diverse tijdstippen monsters genomen.
10 De concentratie cephradine aanwezig in
filtraatmonsters, is weergegeven in Tabel 2.1.

1007828

Tabel 2.1

Complexatie van cephradine met 1-naftol als complexerend agens bij diverse pH-waarden.

reactie- tijd (uur)	[cephradine] in filtraat (m%)									
	0			0,5			1,5			24
pH	4,5	6,3	7,0	4,5	6,3	7,0	4,5	6,3	7,0	7,0
1-naftol	1,8	1,8	1,8	1,64	1,26	1,22	0,84	0,88	1,13	0,78
										1,05

5

10

marjan

Voorbeeld IV

Aan een waterige oplossing (temperatuur 10°C) met 10 g FGA (454 mM) en 11,3 g 7-ACCA (328 mM) werd 3,4 g 1- of 2-naftol toegevoegd (160 mM) bij T = 10°C.

5 Voor toevoeging van Assemblase™ (24 g) werd de pH op 7,0 gesteld met behulp van 2N H₂SO₄. Op diverse tijdstippen werden monsters genomen en geanalyseerd met behulp van HPLC. De conversie (het aantal molen cefaclor gevormd ten opzichte van het aantal molen 7-
10 ACCA waarmee de reactie gestart is) is weergegeven in Tabel 3.1.

Tabel 3.1

15 Enzymatische synthese van cefaclor in aanwezigheid van 1-naftol of 2-naftol (10°C)

tijd (min.)	conversie (%)				
	2	15	29	56	176
1-naftol	4,8	16,6	34,8	59,1	>90
2-naftol	0,9	9,7	19,1	40,2	84,6

C O N C L U S I E S

1. Complex van een β -lactam antibioticum gekozen uit cephradine en cefaclor en 1-naftol.
- 5 2. Werkwijze voor de bereiding van een complex volgens conclusie 1, waarbij het overeenkomstige β -lactam antibioticum in contact wordt gebracht met 1-naftol.
- 10 3. Werkwijze voor de bereiding van een complex volgens conclusie 1, waarbij het overeenkomstige β -lactam antibioticum wordt bereid door acylering van de overeenkomstige β -lactamkern met een geschikt acyleringsmiddel en waarbij gedurende ten minste een deel van de acyleringsreactie 1-naftol
15 aanwezig is in het reactiemengsel.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, waarbij de acylering wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een enzym.
- 20 5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, waarbij het complex wordt geïsoleerd en uit het complex het β -lactam antibioticum wordt vrijgemaakt.
6. Werkwijze voor het winnen van een β -lactam antibioticum gekozen uit cephradine en cefaclor, waarbij een mengsel dat het β -lactam antibioticum
25 bevat in contact wordt gebracht met 1-naftol en het gevormde complex wordt gewonnen.
7. Werkwijze volgens conclusie 6, waarbij vervolgens uit het complex het β -lactam antibioticum wordt vrijgemaakt.
- 30 8. Complexen en werkwijze voor de bereiding van complexen en β -lactam antibiotica daaruit zoals beschreven en toegelicht aan de hand van de voorbeelden.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)
RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde 9440NL
Nederlandse aanvraag nr. 1007828	Indieningsdatum 18 december 1997
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) CHEMFERM vof	
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. SN 30489 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven) Volgens de internationale classificatie (IPC) Int.Cl. ⁶ : C 07 D 501/12, C 12 P 35/04	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl. ⁶ :	C 07 D, 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 1007828

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 C07D501/12 C12P35/04

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

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 6 C07D 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.
Y	US 4 003 896 A (P. FAARUP) 18 Januari 1977 zie conclusie 3; voorbeeld 2 ---	1-8
Y	WO 93 12250 A (NOVO NORDISK A/S) 24 Juni 1993 in de aanvraag genoemd zie conclusies --- -/--	1-8

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octroofamilie 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 inventiviteitte 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 octroofamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

11 Augustus 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

Chouly, J

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1007828

C. (Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN		
Categorie	Geciteerde documenten, eventueel metaanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 21, 24 Mei 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 150644, KODAMA T. ET AL.: "Purification of cephalosporins" XP002059554 zie samenvatting & JP 75 130 778 A (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) -----	1-8

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1007828

In het rapport genoemd octrooigescrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
US 4003896	A	18-01-1977	GEEN	
WO 9312250	A	24-06-1993	AU 3345193 A	19-07-1993
			DE 618979 T	18-05-1995
			EP 0618979 A	12-10-1994
			ES 2059285 T	16-11-1994
			GR 94300079 T	30-11-1994
			JP 7502168 T	09-03-1995
			PL 170842 B	31-01-1997
			SK 63894 A	08-03-1995
			US 5470717 A	28-11-1995