

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-510688

(P2008-510688A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14 Z N M	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-526390 (P2007-526390)	(71) 出願人	502084056
(86) (22) 出願日	平成17年8月18日 (2005. 8. 18)		ゲリタ アクチェンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月13日 (2007. 4. 13)		ドイツ連邦共和国, デー-6 9 4 1 2 エ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/008954		ベルバハ, ウーファースシュトラセ 7
(87) 国際公開番号	W02006/021367	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成18年3月2日 (2006. 3. 2)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	102004041340.1	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成16年8月20日 (2004. 8. 20)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100127085
			弁理士 越阪部 倫子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子およびその製造方法

(57) 【要約】

活性物質の均一かつ定義可能な輸送を確実にする生物分解可能なナノ粒子を利用可能とし、そして同時にこれらのナノ粒子の製造のための好適な方法を提供するために、ナノ粒子は本質的に水性のゼラチンゲルからなり、ここで、上記ナノ粒子の平均直径が350nm以下、上記ナノ粒子の多分散性指数が0.15以下であり、ここで、上記製造方法のための出発物質としてゼラチンが使用され、分子量65kDa未満のゼラチンの全ゼラチンに対する比率が40重量%以下である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水性ゼラチンゲルから本質的になるナノ粒子であって、ここで、該ナノ粒子の平均直径が 350 nm 以下であり、かつ該ナノ粒子の多分散性指数が 0.15 以下である、前記ナノ粒子。

【請求項 2】

前記ナノ粒子の多分散性指数が 0.1 以下である、請求項 1 に記載のナノ粒子。

【請求項 3】

前記ナノ粒子の平均直径が 200 nm 以下である、請求項 1 又は 2 に記載のナノ粒子。

【請求項 4】

前記ナノ粒子の平均直径が 150 nm 以下である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 5】

前記ナノ粒子の直径の変動範囲が、前記平均直径よりも 20 nm 以下小さい又は大きい範囲である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 6】

前記ナノ粒子中に含まれる全ゼラチンに対する、65 kDa 未満の分子量のゼラチンの比率が 40 重量% 以下である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 7】

前記ナノ粒子中に含まれる全ゼラチンに対する、65 kDa 未満の分子量のゼラチンの比率が 30 重量% 以下である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 8】

前記ナノ粒子中に含まれる全ゼラチンに対する、65 kDa 未満の分子量のゼラチンの比率が 20 重量% 以下である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 9】

前記ナノ粒子中に含まれるゼラチンが架橋されている、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 10】

前記ゼラチンが、ホルムアルデヒド、ジアルデヒド、イソシアネート、ジイソシアネート、カルボジイミド又はアルキルジハライドによって架橋される、請求項 9 に記載のナノ粒子。

【請求項 11】

前記ゼラチンが酵素によって架橋される、請求項 9 に記載のナノ粒子。

【請求項 12】

前記ゼラチンがトランスグルタミナーゼ又はラッカーゼによって架橋される、請求項 11 に記載のナノ粒子。

【請求項 13】

前記ナノ粒子の水分含量が、15 重量% 以下である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 14】

医薬が前記ナノ粒子の表面に結合される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 15】

前記医薬の結合が、前記ナノ粒子の表面の化学的修飾によりもたらされる、請求項 14 に記載のナノ粒子。

【請求項 16】

前記医薬が吸着により結合される、請求項 14 又は 15 に記載のナノ粒子。

【請求項 17】

前記医薬が、共有結合される、請求項 14 又は 15 に記載のナノ粒子。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

前記医薬が、イオン結合される、請求項 14 又は 15 に記載のナノ粒子。

【請求項 19】

前記医薬がスパーサーを介して結合される、請求項 14～18 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 20】

薬物の製造のための生物分解可能な担体媒体としての、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子の使用。

【請求項 21】

前記ナノ粒子が、細胞内ドラッグデリバリーシステムの一部、特に核酸又はペプチドのための担体媒体である、請求項 20 に記載の使用。

10

【請求項 22】

前記薬物が遺伝子治療のための薬物である、請求項 20 又は 21 に記載の使用。

【請求項 23】

水性ゼラチンゲルから本質的に成るナノ粒子の製造方法であって、以下のステップ：

(a) 全ゼラチンに対する、分子量 65kDa未満のゼラチンの比率が、40重量%以下である、水性ゼラチン溶液の製造；

(b) 前記ゼラチン溶液の pH 値の 7.0 未満の値への調節；

(c) 沈殿剤を添加した結果としての前記ゼラチンの沈殿；及び

(d) 遠心分離の結果としての前記ナノ粒子の分離。

を含む、前記方法。

20

【請求項 24】

前記ステップ (a) において、全ゼラチンに対する分子量 65kDa未満のゼラチンの比率が 30重量%以下である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記ステップ (a) において、全ゼラチンに対する分子量 65kDa未満のゼラチンの比率が 20重量%以下である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記ステップ (b) において、前記 pH 値が 3.0 以下の値に調節される、請求項 23～25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記ステップ (b) において、前記 pH 値が 1.5～3.0 の範囲の値に調節される、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記ステップ (c) において、前記沈殿剤がアセトン、アルコール、又は該 2 つの混合物であり、水性溶液中で適用可能である、請求項 23～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

以下のステップ：

(c') 前記ゼラチン溶液に架橋剤を添加する、
が前記ステップ (c) 及び (d) の間に起こる、請求項 23～28 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記架橋剤が、ホルムアルデヒド、ジアルデヒド、イソシアネート、ジイソシアネート、カルボジイミド及びアルキルハライドから選ばれる、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記架橋剤が酵素である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記架橋剤がラッカーゼ又はトランスグルタミナーゼである、請求項 31 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、ナノ粒子、薬物の製造のためのナノ粒子の使用およびナノ粒子の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤のための担体システムとしてのナノ粒子は、70年代から知られている。それらは、体の所望の領域への活性物質の標的輸送を促進し、ここで、その放出は標的部位のみで起こる（所謂ドラッグデリバリーシステム）。同時に、未だ放出されていない活性物質は、体の代謝の影響に対して有効に保護される。その結果、活性物質の分子がそれらの実際の標的部位に圧倒的かつ選択的に到達し、かつ生物体全体に対する負荷がより少ないため、副作用が最小化されることができる。

【0003】

ポリアクリレート、ポリアミド、ポリスチレンおよびシアノアクリレートなどの多数の合成出発物質がナノ粒子の製造についての文献中に記載される。しかし、これらの巨大分子の決定的な不利益は、それらの生物分解性が低いかまたはないことである。

【0004】

なかでも、フィブロネクチン、多様なポリサッカライド、アルブミン、コラーゲンおよびゼラチンが、体内で分解可能な自然の担体材料として知られている。

【0005】

知られたナノ粒子においては一部、均一な放出および輸送行動の目的に関して不利益である、広いサイズ分布におけるさらなる困難性がある。かかるナノ粒子のサイズ分布は、複雑な遠心分離および他の分離方法によってある程度狭められることができるが、満足のいく結果に導くものではない。

【発明の開示】

【0006】

本出願の基礎をなす目的は、したがって、活性物質の均一かつ定義可能な輸送を確実にする生物分解性のナノ粒子を作製することである。同時に、これらのナノ粒子の好適な製造方法を特定することが目的である。

【0007】

この目的は、冒頭に示されたタイプのナノ粒子の場合には、それらが水性ゼラチンゲルから本質的になることで達成され、ここで、該ナノ粒子の平均直径は、350 nm以下であり、かつ該ナノ粒子の多分散性指数は0.15以下である。

【0008】

ゼラチンは、ナノ粒子のための出発物質として多くの利点を有する。それは、定義された組成および純度において利用可能であり、かつ比較的低い抗原としての能力を有する。さらに、ゼラチンは非経口的使用、なかでも血漿増補液として推奨される。

【0009】

さらに、ゼラチンのアミノ酸側鎖は、ナノ粒子の表面を化学的に修飾する、ゼラチンを架橋させるかまたは活性物質の分子を該粒子に共有結合させるという単純な可能性を提供する。

【0010】

「水性ゼラチンゲル」という用語は、本出願の意味の範囲内において、ナノ粒子中に含まれるゼラチンが水和形態、すなわちハイドロコロイドとして存在することを意味する。ナノ粒子がその製造および使用の間、常に水性溶液に取り囲まれているため、ナノ粒子のサイズおよび多分散性に関するすべての仕様はこの水和形態に関する。これらのパラメータの測定は、光子相関分光法（PCS）の標準的方法によって実施され、そして以下においてより詳細に記載される。

【0011】

「本質的に成る」という言い回しは、本発明の意味の範囲内においては、ナノ粒子が9

10

20

30

40

50

5重量%以上、好ましくは97重量%以上、より好ましくは98重量%以上、そして最も好ましくは99重量%以上の水性ゼラチンゲルから成ると理解されるべきである。

【0012】

多分散性指数は、ナノ粒子のサイズ分布について尺度であり、ここで、1（最大の分散）と0（すべての粒子が同じサイズ）の間の値が理論的に可能である。0.15以下である本発明のナノ粒子の低い多分散性指数は、活性物質の制御可能な輸送、並びに特に体細胞によるナノ粒子の吸収の間の所望の標的部位における放出を確実にする。

【0013】

0.1以下の多分散性指数を有するナノ粒子が特に好ましい。

【0014】

ナノ粒子のサイズは、それらの有用性の決定因子であり、適用分野によって変動しうる。多くの場合、200nm以下の平均直径のナノ粒子が好ましい。

【0015】

本発明のさらなる実施態様は、150nm以下、好ましくは80～150nmの平均直径のナノ粒子に関する。これらは、所謂EPR効果（促進された透過性および保持）を引き出すことによって使用されてよい。特定のサイズ範囲のナノ粒子に関して、この効果は、健康な細胞よりもより大きな吸収率を有する腫瘍細胞の選択的な治療を促進する。

【0016】

ナノ粒子のサイズ分布についてのさらなるパラメータは、平均値より最大でも20nm大きいまたは小さいことが好ましい直径の変動範囲である。この範囲も同様にPCS手段により測定されることができる。

【0017】

本発明のナノ粒子の性質は、その中に含まれるゼラチンの分子量分布にも影響される。この関係において、ナノ粒子中に含まれる全ゼラチンに対する低分子量ゼラチンの比率、特に65kDa未満の分子量のゼラチンの比率は、重要である。この比率は、好ましくは40重量%未満である。30重量%未満、好ましくは20重量%以下、の比率が特に有利である。

【0018】

技術水準において、（PCT国際特許出願公開第W001/47501A1号中に記載されたようなコアセルベーション法により製造されたナノ粒子などの）さらなるポリマー構造を含むナノ粒子は、ゼラチンと関連して最も頻繁に記載される。純粋なゼラチンからここまで製造されたナノ粒子は、不安定であるかまたは活性物質の選択的な輸送のための粒子径およびサイズ分布に関する上記の有利なパラメータを有さない。

【0019】

更に好ましい実施態様においては、ナノ粒子中に含まれるゼラチンは架橋されている。ナノ粒子の安定性は、架橋形成によって顕著に増加し、そしてさらに、ナノ粒子の分解挙動は、選択された架橋の程度の結果として選択的に調節されることができる。別々の適用分野は通常、ナノ粒子の定義された分解時間を要求するため、これは有利である。

【0020】

特に、65kDa未満の分子量のゼラチンの比率が20重量%未満である場合の架橋については顕著である。

【0021】

架橋していないナノ粒子は、体外の、特に室温などのゼラチンの融点未満で実施可能な診断的適用に適している。

【0022】

これとは対照的に、上記の架橋ナノ粒子は特に治療的適用に好適である。

【0023】

ゼラチンは、ホルムアルデヒド、ジアルデヒド、イソシアネート、ジイソシアネート、カルボジイミドまたはアルキルジハライドなどによって化学的に架橋されることができる。

10

20

30

40

50

【0024】

或いは、トランスグルタミナーゼまたはラッカーゼなどによる酵素的架橋も行われることができる。

【0025】

さらなる実施態様においては、本発明のナノ粒子は、好ましくは、15重量%以下の水分含量となるまで乾燥される。

【0026】

本発明のさらなる実施態様は、その表面に医薬が結合されるナノ粒子に関する。

【0027】

好ましい実施態様においては、ナノ粒子の表面は、その結果として荷電した側鎖または新たな化学的官能基を有する側鎖が生じる、ゼラチンの遊離アミノ基またはカルボキシル基の反応によって、活性物質の結合の前に化学的に修飾される。

【0028】

ナノ粒子または化学的に修飾されたナノ粒子への医薬の結合は、共有結合またはイオン結合による吸着力によってもたらされることができる。例えば、DNAまたはRNA断片は、対応する化学的修飾の結果、表面が陽性に荷電したナノ粒子にイオン結合されることができる。

【0029】

さらなる実施態様においては、活性物質のナノ粒子への結合はスパーサーを介しておこる。

【0030】

上記のナノ粒子は、それらが薬物の製造のために架橋される限りにおいて本発明にしたがって使用されることができる。

【0031】

細胞内ドラッグデリバリーシステムのためのナノ粒子の使用は、特に核酸またはペプチドのための担体媒体として特に有益である。

【0032】

本発明によるナノ粒子による薬物治療は、遺伝子治療において好ましく使用されることができる。

【0033】

さらに、本発明は、冒頭で述べたタイプのナノ粒子の製造方法にも関する。

【0034】

方法に関する本発明の基礎をなす目的は、全ゼラチンに対する分子量65kDa未満のゼラチンの比率が40重量%以下である、ゼラチンが製造方法の出発物質として使用される発明によって達成される。

【0035】

かかるゼラチンを使用する結果、多分散性が低くかつ粒子直径の変動範囲の小さいナノ粒子、特に多分散性指数が0.15以下の本発明のナノ粒子、が単純なやり方で製造されることができる。

【0036】

本発明による方法の場合、かかるゼラチンからまず水性溶液が生成され、この溶液のpH値が次に7.0未満に調節される。この溶液に好適な沈殿剤を添加することにより、溶解されたゼラチンの脱溶媒和がナノ粒子の形態で起こり、これは次に単純な遠心分離によって溶液から分離される。密度勾配遠心法などによるナノ粒子の分画は必要でない、なぜなら、本発明による製造方法の結果としてそれらの多分散性は既に適切に低い範囲にあるからである。

【0037】

水性ゼラチン溶液への補助剤、特に塩または洗剤などの界面活性剤の添加は、本発明の方法の枠組み内では必要でない。したがって、本発明のナノ粒子は、特定の添加剤を本質的に含まないことが好ましい。したがって、本発明による方法は、水性ゼラチンゲルのみ

10

20

30

40

50

から本質的に成るナノ粒子の製造を進にする。

【0038】

上記の分子量分布を有するゼラチンを使用した結果、安定なナノ粒子の生成が確実となる。この方法の場合、低分子量の比率のより高いゼラチンは、多くの場合、より大きな凝集または不安的な粒子の生成をもたらす。

【0039】

分子量65kDa未満のゼラチンの比率は、30重量%以下が好ましく、20重量%以下であることが最も好ましい。

【0040】

上記方法の好ましい実施態様においては、ゼラチンの調節されたpH値は、3.0以下であり、1.5～3.0であることが好ましい。この範囲内では、pH値を介する影響は、部分的に平均粒子サイズに及び、ここで、より低いpH値はより小さなナノ粒子に導く傾向にある。

10

【0041】

さらなる、好ましい実施態様においては、アセトン、エタノールなどのアルコールが沈殿剤として使用されるかまたはこれらの沈殿剤の混合物若しくはこれらの沈殿剤と水との混合物が使用され、ここで、アセトンが沈殿剤として好ましい。

【0042】

かかる揮発性の沈殿剤を使用した結果、ナノ粒子中に取り込まれ及び／又はナノ粒子中に残存する沈殿剤の比率をかなりの程度回避し、そしてナノ粒子が水性ゼラチンゲルのみから本質的に成ることが可能である。

20

【0043】

架橋されたナノ粒子の製造のためには、沈殿剤が添加された後でかつ遠心分離の前に架橋剤が添加される。この実施態様においては、架橋の間の粒子の凝集を妨げるためには、分子量65kDa未満のゼラチンの比率が20重量%以下であることが好ましい。この方法により、変動が±20nm以下の範囲であり、かつ多分散性指数が0.1以下である、非常に均一なナノ粒子が製造されることが出来る。

【0044】

分子量分布の測定

ゼラチンから製造されたナノ粒子の性質は、上記のように、このゼラチンの分子量分布を介する影響を受けることができる。分子量分布は、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）によって確認されることが出来る。

30

【0045】

測定は、以下の成分を有するHPLCシステムを用いて実施される：

HPLCポンプ： Pharmacia 2249

UV検出器： LKW2151

分離カラム： プレカラムを備えたTFK 400 SWXL (Tosoh Biosep GmbH社)

フロー剤： 1重量%のSDS、100mmol/l Na₂SO₄、10mmol/l NaH₂PO₄/NaOH pH5.3

【0046】

ゼラチンを30分間膨潤させ、次に約60℃で溶解させることによって、1重量%のゼラチン水溶液を生成する。0.2μlの使い捨てフィルターを通して濾過した後、30μlのゼラチン溶液を600μlのフロー剤及び30μlの0.01重量%の安息香酸溶液と混合する。この混合物20μlを用いて、流速0.5ml/分及び214nmでのUV検出でGPCを実施する。

40

【0047】

溶出体積と分子量の間の分配は、知られた分子量分布を有する標準的なゼラチンによるシステムのキャリブレーションによって行われる。それぞれの分子量範囲にあるゼラチンの比率は、クロマトグラムの定義された領域への再分割及びUV検出器シグナルの積分の結果として計算されることが出来る。

50

【0048】

図1においては、2つの異なるゼラチンのゲル透過クロマトグラムが例として図示される。

【0049】

図1Aは、ブルーム値（Bloom-Wert）175の市販の豚皮ゼラチン（ゼラチンタイプA）のGPCを示す。45重量%を超える、分子量65kDa未満のゼラチンの高い比率により、このゼラチンは本発明のナノ粒子の製造方法には適さず、かつ、多分散性の高すぎる粒子又は粒子の凝集に導く。

【0050】

図1Bは、ブルーム値310及び約15重量%の分子量65kDa未満のゼラチンの比率を有する豚皮ゼラチンのGPCを示す。このゼラチンは、本発明による製造方法に非常によく適している。

【0051】

平均粒子直径及び多分散性指数の測定

光子相関分光法は、ナノ粒子の平均粒子直径、多分散性指数及び平均値よりも上及び下の粒子直径の変動範囲の測定を可能とする。

【0052】

測定は、BI-200ゴニオメーターバージョン2（Brookhaven Instruments Corp., Holtsville NY, USA）によって実施した。この目的のために、脱ミネラル水中の10～50 µg/mlの濃度のナノ粒子懸濁液を使用した。

【実施例】

【0053】

実施例1

この実施例は、ゼラチンからなる架橋されたナノ粒子の製造を記載し、（分子量65kDa未満のゼラチンの比率が約15重量%である）該ナノ粒子のGPCを図1Bに図示する。

【0054】

上記ゼラチン300mgを50℃の水に溶解する。塩酸でpH値を2.5に調節した後、45mlのアセトンを滴下して加え、ゼラチンの脱溶媒和を実施する。10分間攪拌後、40 µlの8%水性グルタルアルデヒド溶液を加え、そして続いてさらに30分攪拌する。このようにして架橋されたナノ粒子を、10,000gでの10分間の遠心分離により溶液から分離し、そしてアセトン／水（30／70）中に再分散させて3回すすぐ。最後の再分散に続いて、アセトンを50℃で蒸発させる。

【0055】

この単純な方法は、さらなる分離ステップなしに、約0.08の多分散性指数における約160nmの平均直径が上記のPCS法によって確認された、本発明のナノ粒子に導く。サイズクラスによるナノ粒子の分布を図3に図示する。

【0056】

架橋されないナノ粒子に対する比較試験は、出発物質中の比率にかなり対応する、生成されたナノ粒子中の低分子量ゼラチンの比率をもたらした。

【0057】

実施例2

架橋されたナノ粒子を実施例1のとおり製造し、ここで、その分子量65kDa未満のゼラチンの比率が約19重量%である、ブルーム値270の豚皮ゼラチンを出発物質として使用する。

【0058】

本発明のナノ粒子について確認した約0.08の多分散性指数における約173nmの平均直径を、上記のPCS法によってただちに得た。サイズ分布は、実施例1により製造したナノ粒子に匹敵した。

【図面の簡単な説明】

【0059】

以下において、本発明は図面を参照しながら実施例に基づいてより詳細に説明される。
これらは、詳しくは：

【図 1 A】（図 1 Aは）2つのゼラチンのうちの1つのゼラチンの分子量分布を示す、ゼラチンのゲル透過クロマトグラム。

【図 1 B】（図 1 Bは）2つのゼラチンのうちの1つのゼラチンの分子量分布を示す、ゼラチンのゲル透過クロマトグラム。

【図 2】本発明によるナノ粒子の電子顕微鏡写真である。

【図 3】本発明によって製造されたナノ粒子のサイズ分布。

【図 1 A】

【図 1 B】

FIG.1A

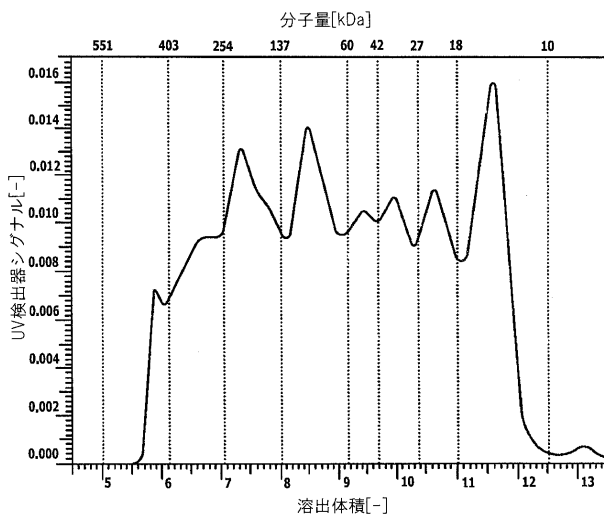
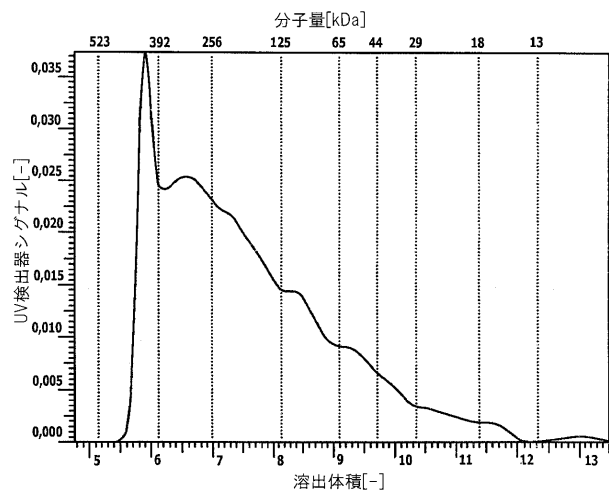
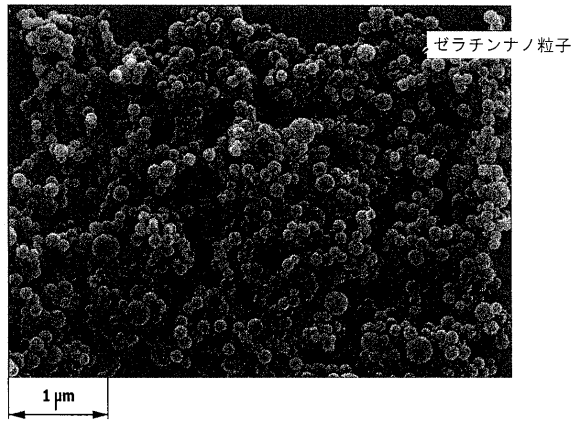


FIG.1B



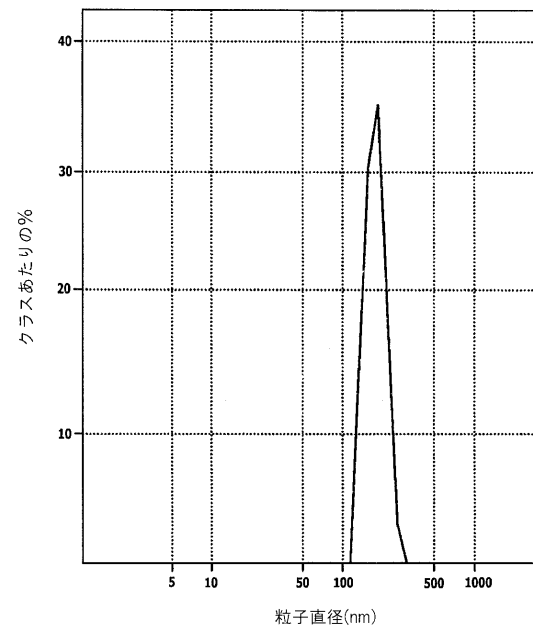
【図 2】

FIG.2



【図 3】

FIG.3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/008954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/48	A61K9/14	A61K9/50 A61K9/51 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) 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2005/000265 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; MCGURK, SIMON, L; CZEKAI, DAVID, A) 6 January 2005 (2005-01-06) paragraphs '0010! - '0023!, '0057! - '0060!, '0130!; claims 1,6-9,12,44; table 1	1,3-5,9, 14,15, 20,23
Y	US 5 932 245 A (WUNDERLICH ET AL) 3 August 1999 (1999-08-03) column 2, lines 53-67; claims 1,2,5,6,9; examples I-III column 7, lines 11-52 ----- -/-	1,3-5,9, 14,15, 20,23
☒ 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 21 November 2005		Date of mailing of the International search report 29/11/2005
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. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kardas-Llorens, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/008954

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	US 2005/019270 A1 (FINLAY WARREN HUGH ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27) paragraphs '0023!, '0027!, '0028!, '0058!; claims 1,5,7	1,3-5,9, 14,15, 20,23
A	WO 00/59538 A (THE JOHN HOPKINS UNIVERSITY; AUGUST, J., THOMAS; LEONG, KAM, W; GEORGA) 12 October 2000 (2000-10-12) examples 1,5	1-32
A	DE 41 40 195 A1 (ALFATEC-PHARMA GMBH, 6900 HEIDELBERG, DE; ALFATEC-PHARMA GMBH, 69120 H) 17 June 1993 (1993-06-17) column 2, line 48 - column 4, line 67; claims 1-3,22-24,37; examples 1-8	1-32
Y	US 5 560 924 A (WUNDERLICH ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01) claims 1,2,15,21; example 2	1,3-5,9, 14,15, 20,23
A	NASTRUZZI C ET AL: "PRODUCTION AND IN VITRO EVALUATION OF GELATIN MICROSPHERES CONTAINING AN ANTITUMOUR TETRA-AMIDINE" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, TAYLOR AND FRANCIS INC. LONDON, GB, vol. 11, no. 3, 1 May 1994 (1994-05-01), pages 249-260, XP000442693 ISSN: 0265-2048 the whole document	1-32
A	FERREIRA ALMEIDA P ET AL: "Cross-linked alginate-gelatin beads: a new matrix for controlled release of pindolol" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 97, no. 3, 7 July 2004 (2004-07-07), pages 431-439, XP004519507 ISSN: 0168-3659 the whole document	1-32
A	KAZUNARI AKIYOSHI ET AL: "HYDROGEL NANOPARTICLE FORMED BY SELF-ASSEMBLY OF HYDROPHOBIZED POLYSACCHARIDE. STABILIZATION OF ADRIAMYCIN BY COMPLEXATION" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 4, 1 August 1996 (1996-08-01), pages 286-290, XP000620050 ISSN: 0939-6411 the whole document	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008954

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000265	A	06-01-2005	AU 2003304237 A1 CA 2498207 A1 EP 1553927 A2	13-01-2005 06-01-2005 20-07-2005
US 5932245	A	03-08-1999	AT 137962 T AU 671965 B2 AU 3080292 A CA 2125282 A1 WO 9310768 A1 DE 59206324 D1 DK 615445 T3 EP 0615445 A1 ES 2087565 T3 GR 3020248 T3	15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 20-06-1996 03-06-1996 21-09-1994 16-07-1996 30-09-1996
US 2005019270	A1	27-01-2005	CA 2435632 A1	21-01-2005
WO 0059538	A	12-10-2000	AU 773279 B2 AU 4336200 A CA 2368225 A1 EP 1165125 A2	20-05-2004 23-10-2000 12-10-2000 02-01-2002
DE 4140195	A1	17-06-1993	NONE	
US 5560924	A	01-10-1996	DE 59203701 D1	19-10-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008954

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
A61K9/48	A61K9/14	A61K9/50 A61K9/51 A61K47/48
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)		
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)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	WO 2005/000265 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; MCGURK, SIMON, L; CZEKAI, DAVID, A) 6. Januar 2005 (2005-01-06) Absätze '0010! - '0023!, '0057! - '0060!, '0130!; Ansprüche 1,6-9,12,44; Tabelle 1	1,3-5,9, 14,15, 20,23
Y	US 5 932 245 A (WUNDERLICH ET AL) 3. August 1999 (1999-08-03) Spalte 2, Zeilen 53-67; Ansprüche 1,2,5,6,9; Beispiele I-III Spalte 7, Zeilen 11-52	1,3-5,9, 14,15, 20,23
-/-		
☒ 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts
21. November 2005		29/11/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kardas-Llorens, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008954

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
P, Y	US 2005/019270 A1 (FINLAY WARREN HUGH ET AL) 27. Januar 2005 (2005-01-27) Absätze '0023!', '0027!', '0028!', '0058!'; Ansprüche 1,5,7	1,3-5,9, 14,15, 20,23
A	WO 00/59538 A (THE JOHN HOPKINS UNIVERSITY; AUGUST, J., THOMAS; LEONG, KAM, W; GEORGA) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Beispiele 1,5	1-32
A	DE 41 40 195 A1 (ALFATEC-PHARMA GMBH, 6900 HEIDELBERG, DE; ALFATEC-PHARMA GMBH, 69120 H) 17. Juni 1993 (1993-06-17) Spalte 2, Zeile 48 - Spalte 4, Zeile 67; Ansprüche 1-3,22-24,37; Beispiele 1-8	1-32
Y	US 5 560 924 A (WUNDERLICH ET AL) 1. Oktober 1996 (1996-10-01) Ansprüche 1,2,15,21; Beispiel 2	1,3-5,9, 14,15, 20,23
A	NASTRUZZI C ET AL: "PRODUCTION AND IN VITRO EVALUATION OF GELATIN MICROSPHERES CONTAINING AN ANTITUMOUR TETRA-AMIDINE" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, TAYLOR AND FRANCIS INC. LONDON, GB, Bd. 11, Nr. 3, 1. Mai 1994 (1994-05-01), Seiten 249-260, XP000442693 ISSN: 0265-2048 das ganze Dokument	1-32
A	FERREIRA ALMEIDA P ET AL: "Cross-linked alginate-gelatine beads: a new matrix for controlled release of pindolol" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 97, Nr. 3, 7. Juli 2004 (2004-07-07), Seiten 431-439, XP004519507 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument	1-32
A	KAZUNARI AKIYOSHI ET AL: "HYDROGEL NANOPARTICLE FORMED BY SELF-ASSEMBLY OF HYDROPHOBIZED POLYSACCHARIDE. STABILIZATION OF ADRIAMYCIN BY COMPLEXATION" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 42, Nr. 4, 1. August 1996 (1996-08-01), Seiten 286-290, XP000620050 ISSN: 0939-6411 das ganze Dokument	1-32

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008954

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005000265 A	06-01-2005	AU 2003304237 A1 CA 2498207 A1 EP 1553927 A2	13-01-2005 06-01-2005 20-07-2005
US 5932245 A	03-08-1999	AT 137962 T AU 671965 B2 AU 3080292 A CA 2125282 A1 WO 9310768 A1 DE 59206324 D1 DK 615445 T3 EP 0615445 A1 ES 2087565 T3 GR 3020248 T3	15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 20-06-1996 03-06-1996 21-09-1994 16-07-1996 30-09-1996
US 2005019270 A1	27-01-2005	CA 2435632 A1	21-01-2005
WO 0059538 A	12-10-2000	AU 773279 B2 AU 4336200 A CA 2368225 A1 EP 1165125 A2	20-05-2004 23-10-2000 12-10-2000 02-01-2002
DE 4140195 A1	17-06-1993	KEINE	
US 5560924 A	01-10-1996	DE 59203701 D1	19-10-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),
EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,
BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,
CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L
T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN
,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アーラース, ミヒャエル
ドイツ連邦共和国, 6 9 4 1 2 エベルバッハ, サンドベーク 2 / 1

(72)発明者 ケースター, コンラット
ドイツ連邦共和国, 3 6 1 1 9 ノイホフ, フランクフルター シュトラーセ 8

(72)発明者 ツビオレック, クラウス
ドイツ連邦共和国, 8 0 9 9 7 ミュンヘン, オスナブリュッカー シュトラーセ 2 7

(72)発明者 ツィリース, ヤン
ドイツ連邦共和国, 8 0 3 3 3 ミュンヘン, カールシュトラーセ 3 9

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA32 AA65 AA67 CC41 EE42 EE59 FF31
4C084 AA02 AA06 AA07 AA13 BA44 DC50 NA12