

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: GM 8028/03

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> : **C07K 14/59**  
A61K 38/24, 47/06

(22) Anmeldetag: 16. 5.2002

(42) Beginn der Schutzdauer: 15.10.2003

Längste mögliche Dauer: 31. 5.2012

(45) Ausgabetag: 25.11.2003

(67) Umwandlung aus Patentanmeldung: 755/2002

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

ALVETRA U. WERFFT AG  
A-1090 WIEN (AT).

(72) Erfinder:

FRANTSITS WERNER J. DR.  
WIEN (AT).  
BÖCKMANN JOSEF DR.  
MÖDLING, NIEDERÖSTERREICH (AT).  
STOCKER WOLFGANG DIPL.ING.  
NEUNKIRCHEN, NIEDERÖSTERREICH (AT).  
SCHINKINGER MANFRED DR.  
WIENER NEUSTADT, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(54) **LÖSUNGEN VON GLYCOPROTEINHORMONEN IN WASSER**

(57) Eine wässrige Lösung von hCG ist mit einem Phosphatpuffersystem auf einen pH-Wert um 7,0 eingestellt und enthält zur Stabilisierung des hCG ein nicht-ionisches Tensid in einer Konzentration von 0,5 bis 20% und als Schwermetallionen-Komplexbildner 0,05 bis 0,5% Na-EDTA. Solche Lösungen sind steril abgefüllt bei Konzentrationen des hCG von 100 bis 40 000 IE/ml über lange Zeit stabil.

AT 006 484 U1

Die Erfindung betrifft wässrige Lösungen von bestimmten Glycoprotein-hormonen in einer sterilen pharmazeutischen Formulierung.

Zu der Gruppe der im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogenen Glycoprotein-hormone gehört humanes Choriogonadotropin (hCG), das eine hohe Similarität zu den anderen verwandten Glycoprotein-hormonen aufweist. Zu dieser Familie gehören LH (luteinisierendes Hormon), FS (Follitropin), TSH (Thyreotropin), PMSG (pregnant mare serum gonadotropin), die wie hCG aus 2 Untereinheiten (Polypeptidketten) aufgebaut sind. Die  $\alpha$ -Einheit (eine 92 Aminosäure-Reste umfassende Kette) ist in allen Glycoprotein-hormonen nahezu identisch. Nur die  $\beta$ -Einheit mit unterschiedlichen Zuckerketten bestimmt mit ihrer Variabilität die Identität und Funktionalität.

Im aktiven hCG-Molekül ist die  $\alpha$ -Einheit mit dem ungefähren Molekulargewicht von 18.000 Dalton nicht kovalent über Wasserstoffbrücken an die  $\beta$ -Einheit mit einem Molakulargewicht von ungefähr 30.000 Dalton gebunden. Es gibt verschiedene Isohormone, die sich nur gering im Molekulargewicht und hauptsächlich in der Länge und Sequenz der Zuckerreste unterscheiden, aber physiologisch die gleiche Aktivität aufweisen.

HCG wird von placentarem Gewebe in der Schwangerschaft gebildet und kann schon nach wenigen Tagen nach der Empfängnis im Urin der Frau gefunden werden. Somit ist der Nachweis von hCG das Mittel der Wahl zur Feststellung einer Schwangerschaft.

HCG wird auch bei bestimmten pathologischen Vorgängen gebildet (spezielle Tumorerkrankungen) und der Nachweis ist dabei ein wichtiges, oft das einzige Diagnoseinstrument.

HCG hat neben Follitropin (FSH) und Lutropin (LH) übergeordnete steuernde Funktionen auf die Sexualfunktionen des weiblichen und männlichen Organismus. HCG entspricht in seiner Wirkung weitgehend der Wirkung von LH und wird bei Formen der Unfruchtbarkeit (Unovulatorischer Zyklus) und im Zuge einer künstlichen Befruchtung zur Auslösung einer "Superovulation" eingesetzt.

Da die Wirkung nicht auf eine Spezies beschränkt ist, findet hCG auch in der Tierzucht Verwendung. Es wird zum Beispiel zur Brunftsynchronisation oder zur Verbesserung der Erfolgsrate einer Besamung angewendet.

In der Vergangenheit war die einzige Quelle der gesammelte Harn schwangerer Frauen. Die kommerziell im Handel befindlichen Produkte sind von hoher Qualität und werden weltweit verwendet. Es gibt auch biotechnologisch hergestelltes hCG mit gleichbleibend hoher Qualität.

Wässrige Lösungen von hCG sind an sich bekannt. Beispielfhaft kann auf die EP 0 853 945 A (= US 5 929 028 A) verwiesen werden. Die aus der EP 0 853 945 A1 bekannte, wässrige Lösung von hCG enthält als Stabilisatoren eine Polycarbonsäure oder ein Salz derselben und eine Thioetherverbindung. Bevorzugte Stabilisatoren sind Natriumcitrat und Methionin. Die aus der EP 0 853 945 A bekannten, wässrigen Lösungen von hCG enthalten zusätzlich ein nicht-reduzierendes Disaccharid, wie Sukrose und einen nicht-ionischen, oberflächenaktiven Stoff.

Die WO 96/29 095 A (= EP 0 814 841 A) beschreibt ebenfalls flüssige, pharmazeutische Zusammensetzungen, die hCG enthalten. Zur Stabilisation enthalten die aus der WO 96/29 095 A bekannten Lösungen von hCG einen Polyalkohol oder einen nicht-reduzierenden Zucker. Vorzugsweise sind die bekannten hCG enthaltenden Lösungen mit Mannit stabilisiert. Der in den Lösungen enthaltene nicht-reduzierende Zucker ist vorzugsweise Sukrose. Die aus der WO 96/29 095 A bekannten, hCG enthaltenden, wässrigen Lösungen können auch gepuffert sein. Vorzugsweise werden Succinat- und Phosphat-Puffer verwendet. Der bevorzugte Puffer ist ein Phosphat-Puffer, wobei der pH-Wert der bekannten Lösung vorzugsweise 7,0 beträgt. In der WO 96/29 095 A ist auch der Einfluß des pH-Wertes der Lösung auf die Stabilität von hCG erwähnt, wobei ausgeführt ist, daß pH-Werte von 6,0 und von 8,0 weniger stabile Lösungen ergeben, als Lösungen mit einem pH-Wert von 7,0.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine wässrige Lösung von Glycoprotein-hormonen aus der beschriebenen Gruppe, insbesondere von hCG, deren Stabilität gegenüber den bekannten Lösungen verbessert ist, zur Verfügung zu stellen.

Gelöst wird diese Aufgabe mit einer Lösung, welche die Merkmale des Anspruches 1 aufweist.

Bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen dieser Lösung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die erfindungsgemäße Lösung enthält einen Puffer, um den pH-Wert konstant zu halten. In Versuchen hat sich gezeigt, daß die Einstellung des pH-Wertes auf etwa 7,0 den geringsten Aktivitätsverlust zeigt (Tabelle 1). Bevorzugt wird ein Natriumphosphatpuffersystem in einer Konzentration von 0,5% verwendet. Durch Mischen einer Natriumdihydrogenphosphat-Lösung und einer Trinatriumphosphat-Lösung wurden die verschiedenen pH-Werte auf 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 und 9,0 eingestellt.

Diese Ergebnisse werden in EP 0 853 945 A (=US 5 929 028 A) und

W 96/29 095 A (EP 0 814 841 A) erwähnt, welche dieselbe Zielsetzung beschreiben.

Bevorzugt wird bei der Erfindung hCG, gewonnen aus dem Urin schwangerer Frauen eingesetzt. Bei der Isolierung der entsprechenden Proteinfraction aus dem Harn wird das Produkt mehreren Reinigungsverfahren unterzogen. Es ist trotzdem nicht auszuschließen, daß biologisch inaktive nicht-hCG-Proteine enthalten sind. Diese sollen, wie in der Literatur beschrieben, einen zusätzlichen stabilisierenden Effekt ausüben.

Weiter können in der erfindungsgemäßen Lösung durch Zusatz eines Komplexbildners, z.B. von Ethylendiamintetraessigsäure Natriumsalz (Na-EDTA), Spuren von Metall-, insbesondere Schwermetallionen komplexiert und somit unwirksam gemacht werden. Dies ist vorteilhaft, weil auch unter der Nachweisgrenze liegende Mengen an (Schwer-)Metallionen eine irreversible Konformationsänderung und somit eine Inaktivierung des Protein katalysieren können. Es hat sich gezeigt, daß schon ein Zusatz von 0,1% Na-EDTA einen stabilisierenden Effekt ausübt. Eine Verringerung der Menge auf 0,05% Na-EDTA hat nur mehr eine reduzierte Wirkung, wogegen eine Erhöhung auf 0,2% Na-EDTA und 0,5% Na-EDTA keine zusätzliche Schutzwirkung auf das Glycoproteinhormon hCG hat (Tabelle 2).

Humanes Choriogonadotropin ist wie die anderen Glycoproteinhormone ein komplexes Molekül mit vielen mehr oder weniger leicht oxidierbaren und reduzierbaren Teilstrukturen. Eine Oxidation oder Reduktion bewirkt eine Veränderung des Moleküls, die einen Aktivitätsverlust bedeutet. Mit milden Reduktionsmitteln, die vor hCG oxidiert werden ("Antioxidantien"), oder "Radikalfängern" wurde versucht diesen Abbau zu unterbinden. Es zeigte sich, daß alle eingesetzten Substanzen nur einen schnelleren Abbau gegenüber den Referenzlösungen bewirken (Tabelle 3).

Bei wässrigen Lösungen, die eine sehr niedrige Konzentration von Glycoproteinhormonen enthalten, kann man Adsorptionsphänomene an der Glasoberfläche beobachten. Deswegen werden in der praktizierten Proteinchemie Albumin "Proteinunterstützung" oder seltener bestimmte nichtionische Tenside zugesetzt, um einen nicht definierbaren Verlust zu verhindern. Diese Tenside haben darüber hinaus noch einen zusätzlichen stabilisierenden Effekt. Durch die Anlagerung der Tensidmoleküle an den hydrophilen und lipophilen Strukturen des Glycoproteinhormons wird ihm bildlich gesprochen ein "Korsett" umgelegt, und somit die tertiäre und quartäre Struktur stabilisiert.

In den Versuchen wurden verschiedene Tenside getestet. Tween 80

zeigte die schlechtesten Werte. Das erklärt sich das Vorhandensein einer Doppelbindung im lipophilen Rest, die leicht reduzierend wirken kann. Bevorzugte nicht-ionische Tenside sind Polypropylenglykole mit einem Molekulargewicht von 250 bis 4000 und Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht von 200 bis 10 000, die eine gute Stabilisierung bewirken. Bevorzugte Tenside sind PEG 4000 in einer Konzentration von etwa 10% und Poloxamer 188 in einer Konzentration von 1 bis 2% (Tabelle 4).

Durch eine Kombination von Na-EDTA und Poloxamer 188 oder PEG 4000 konnte eine weitere Verbesserung der Stabilisierung erreicht werden (Tabelle 5).

Um den Einfluß von Bestandteilen der erfindungsgemäßen Lösung auf die Stabilität von Glycoproteinhormonen zu ermitteln, wurden Versuche mit hCG ausgeführt.

Die Versuche wurden mit einer Konzentration von 300 IE/ml durchgeführt. Es wurden hCG-Chargen mit einer Aktivität von 4175IE/mg bis 5700IE/mg verwendet. Die Lagertemperatur der Phiolen betrug konstant 20°C.

Beschreibung der Bereitung einer wässrigen Lösung von hCG:

Es werden 0,5%ige Lösungen von Natriumdihydrogenphosphat und von Trinatriumphosphat (Merck p.a. Qualität) in doppelt destilliertem Wasser (sterilfiltriert 0,22µm) hergestellt. Durch Mischen der beiden Lösungen wird ein pH-Wert von 7,0 eingestellt. In diesem Puffer wird Na-EDTA und anschließend Poloxamer 188 gelöst.

HCG wird in einem Meßkolben genau gewogen und in der zuvor hergestellten Puffer-Lösung gelöst. Anschließend wird bis zur Markierung aufgefüllt. Die fertige Lösung wird in Glasvials der hydrolytischen Klasse I, die mit Heißluft zuvor sterilisiert wurden, unter aseptischen Bedingungen (laminar flow) durch ein Sterilfilter (0,22µm) direkt einfiltriert und mit einer Gummidichtung, die mit einer Teflonbeschichtung versehen ist, verschlossen. Die Gummidichtung kann mit einem Drehverschluß oder einem anderen Verschluß fixiert sein.

Tab. 1  
Einfluss des ph Werts

Zusammensetzung	Aktivität [%]	Lagerzeit [Monate]
Phosphatpuffer ph = 5,0	82	3
Phosphatpuffer ph = 6,0	94	3
Phosphatpuffer ph = 7,0	100	3
Phosphatpuffer ph = 8,0	91,5	3
Phosphatpuffer ph = 9,0	78	3
Wasser ph = 7,5	101	3

Tab. 2  
Einfluss von EDTA Na

Zusammensetzung	Aktivität [%]	Lagerzeit [Monate]
EDTA Na 0,05%	84	3,5
EDTA Na 0,1%	101	3,5
EDTA Na 0,5%	92,9	5
Phosphatpuffer pH=7,0		

Tab. 3  
Einfluss von "Stabilisatoren"

Zusammensetzung	Aktivität [%]	Lagerzeit [Monate]
Alpha Tocopherol	79	3
Natriumascorbat	41	3
Tween 80	84,5	3

Tab. 4  
Einfluss von nicht ionischen Tensiden

Zusammensetzung	Aktivität [%]	Lagerzeit [Monate]
PEG 4000	100	3
Tween 20	96,6	3
Tween 80	84,5	3
Poloxamer 188	92,9	3

Tab. 5

Zusammensetzung	Aktivität [%]	Lagerzeit [Monate]
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 0,1% EDTA Na	79,7	9
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 Tween 20	60	9
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 0,1% EDTA Na	95,2	5
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 Poloxamer 1%	93,1	5
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 0,1% EDTA Na Poloxamer 1%	100	5
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 PEG 4000 10%	88,5	5
Phosphatpuffer 0,5% ph = 7,0 0,1% EDTA Na PEG 4000 10%	91,2	5

Von Vorteil ist bei der erfindungsgemäßen Lösung, daß die erhöhte Stabilität, also ein langes Anhalten der Aktivität der Glycoproteinhormone, insbesondere von hCG, erreicht wird, ohne daß der bei der EP 0 853 945 A erforderliche Thioether eingesetzt werden muß.

Überdies vermeidet die erfindungsgemäße Lösung die Verwendung von Tween 20 als nicht-ionisches Tensid.

Ein Vorteil der Erfindung liegt auch darin, daß anders als bei der Lösung von hCG gemäß der WO 96/29095 A kein Polyalkohol (wie Mannit) und kein reduzierender Zucker (wie Sukrose) verwendet werden muß, und daß erfindungsgemäß anders als bei der WO 96/29095 A nicht nur rekombinantes hCG, sondern auch hCG humanen Ursprungs verwendet werden kann.

Weitere Merkmale und Einzelheiten der erfindungsgemäßen wässrigen Lösung eines Glycoproteinhormons, insbesondere von hCG ergeben sich aus der nachstehenden Beschreibung bevorzugter und beispielhafter Ausführungsformen.

Bei der erfindungsgemäßen wässrigen Lösung handelt es sich in erster Linie um eine Lösung für Injektionszwecke (in doppelt destilliertem Wasser) mit Zusätzen zur Stabilisierung des Glycoproteinhormons, insbesondere des hCG in der Lösung.

Die hCG-Konzentration in der erfindungsgemäßen Lösung kann im Bereich zwischen 100 und 4000 IE/ml liegen.

Bei den erfindungsgemäßen Lösungen wird in erster Linie hCG humanen Ursprungs eingesetzt.

Der pH-Wert der hCG enthaltenden, wässrigen Lösungen gemäß der Erfindung wird mit einem Phosphatpuffer (beispielsweise 0,5%) auf einen pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0, bevorzugt auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt.

Die der erfindungsgemäßen Lösung von hCG in Wasser zur Stabilisierung bevorzugt zugegebenen Zusätze sind insbesondere:

a) Ein Komplexbildner, vorzugsweise Natrium-Ethylendiamintetraacetat (Na-EDTA) in einer Konzentration von 0,1 bis 0,5% insbesondere von 0,1, 0,2, oder 0,5%.

b) ein nicht-ionisches Tensid, in einer Konzentration von 0,5 bis 20%, vorzugsweise ein Copolymer aus Polyethylenglykol und Polypropylen-glykol (Poloxamer, vorzugsweise Poloxamer 188, 1 bis 2%) oder Polyethylenglykol z.B. Polyethylenglykol 4000, 10%.

Bevorzugt wird hCG humanen Ursprungs mit einer biologischen Aktivität von 4175 IE/mg von 5700 IE/mg oder 4180 IE/mg verwendet, wobei die Konzentration von hCG in den frisch bereiteten Lösungen der Erfindung

auf 300 IE/ml eingestellt worden ist.

Nachstehend werden in Form einer Tabelle Zusammensetzungen von Beispielen für die erfindungsgemäße Lösung von hCG in Wasser einerseits und die Aktivität in Prozent der ursprünglichen biologischen Aktivität (300 IE/ml) andererseits wiedergegeben. (In der Spalte "Aktivität/%" bedeutet "5 M 91,2", daß die Aktivität nach fünf Monaten 91,2% der ursprünglichen Aktivität von hCG in der Lösung betrug).

Lösung Nr.	Natrium Phosphat puffer	pH-Wert	Natrium EDTA	Poloxamer 188	Poly-ethylen-glycol 4000	Aktivität/%
1	0,5%		0,1%	1%		Nach 5 Monaten 100%
2	0,5%		0,1%		10%	5M 91,2
3	0,5%					3M 100
4			0,1%			9M 79,7
5				1%		9M 90,7
6					10%	
7	0,5%		0,1%			5M 95,2
8	0,5%			1%		5M 96,1
9	0,5%				10%	5M 88,5
10	0,5%			2%		5M 100
11	0,5%		0,5%			5M 92,9
12	ohne Zusätze					9M 68,5
13			0,05%			3M 84,5
14	0,5%	pH 8				3M 91
15	0,5%	pH 7				3M 100
16	0,5%	pH 6				3M 94

Vorstehende Tabelle zeigt, daß der pH-Wert auf die Stabilität Einfluß hat, wie insbesondere die Lösungen 14, 15 und 16 zeigen. Der optimale pH-Wert liegt in der Größenordnung von 7,0.

Die Tabelle zeigt auch, daß die niedrigste wirksame Konzentration von Na-EDTA 0,1% ist.

Die Tabelle zeigt, daß ein Gehalt an Na-EDTA von 0,05% eine schlechtere Stabilität ergibt (Lösung 13). Eine Erhöhung der Konzen-

tration von Na-EDTA bringt keine weitere Verbesserung der Stabilität (Lösung 11).

Ein Vergleich der Stabilitäten der Lösungen 1, 5, 8 und 10 zeigt, daß ein Erhöhen der Konzentration von Poloxamer 188 keine erfaßbare Verbesserung der Stabilität ergibt.

Schließlich zeigen die in der oben wiedergegebenen Tabelle angegebenen Lösungen 2, 6 und 9, daß Polyethylenglykol 4000 die Stabilität von hCG in den wässrigen Lösungen der Erfindung weniger stark verbessert als das besonders bevorzugte Tensid Poloxamer 188. Die oben wiedergegebene Tabelle zeigt auch, daß die Lösung Nr. 1 die besten Stabilitätswerte ergibt, weshalb die Zusammensetzung dieser Lösung eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist.

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt dargestellt werden:

Eine wässrige Lösung von hCG ist mit einem Phosphatpuffersystem auf einen pH-Wert um 7,0 eingestellt und enthält zur Stabilisierung des hCG ein nicht-ionisches Tensid in einer Konzentration von 0,5 bis 20% und als Schwermetallionen-Komplexbildner 0,05 bis 0,5% Na-EDTA. Solche Lösungen sind steril abgefüllt bei Konzentrationen des hCG von 100 bis 40 000 IE/ml über lange Zeit stabil.

Ansprüche:

1. Wässrige Lösung eines Glycoproteinormons aus der Gruppe der Gonadotropine und Thyreotropine, die mit einem Puffer auf einen pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 eingestellt ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung ein nicht-ionisches Tensid und eine Metallionen, insbesondere Schwermetallionen, komplexierende Verbindung enthält.

2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glycoproteinormon ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: hCG, LH, FS, TSH und PMSG.

3. Lösung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Glycoproteinormon hCG ist.

4. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-ionische Tensid in einer Konzentration von 0,5 bis 20% vorliegt.

5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-ionische Tensid ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 10 000, Polypropylenglykol mit einem Molekulargewicht von 250 bis 4000 und symmetrische Blockcopolymere bestehend aus Polyethylenglycol und Polypropylenglycol.

6. Lösung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid Polyethylenglykol 4000 ist.

7. Lösung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Polyethylenglykol 4000 8 bis 12%, vorzugsweise 10% beträgt.

8. Lösung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid Poloxamer 188 ist.

9. Lösung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Poloxamer 188 1 bis 2% beträgt.

10. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert auf 7,0 eingestellt ist.

11. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer ein Phosphatpuffer, vorzugsweise ein Natriumphosphatpuffer ist.

12. Lösung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Natriumphosphatpuffers 0,5% beträgt.

13. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner ein Alkali-Salz der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) ist.

14. Lösung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Kom-

plexbildner Na-EDTA ist.

15. Lösung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Alkali-Salzes von EDTA 0,05 bis 0,5% beträgt.

16. Lösung nach einem der Ansprüche 3 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration von hCG in der Lösung von 100 bis 40 000 IE/ml beträgt.

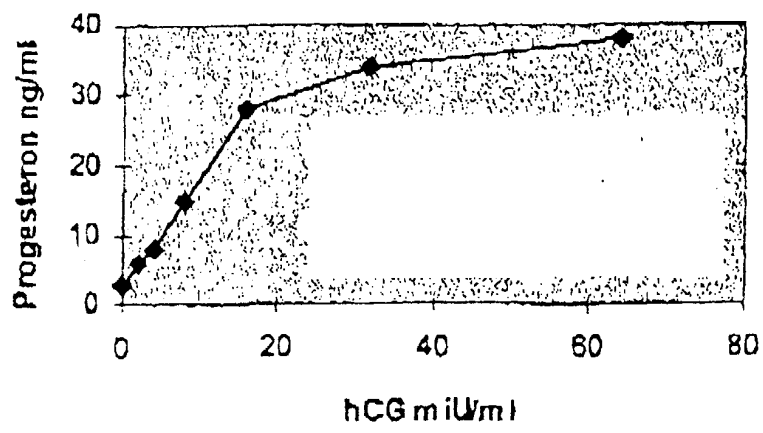


Fig. 1

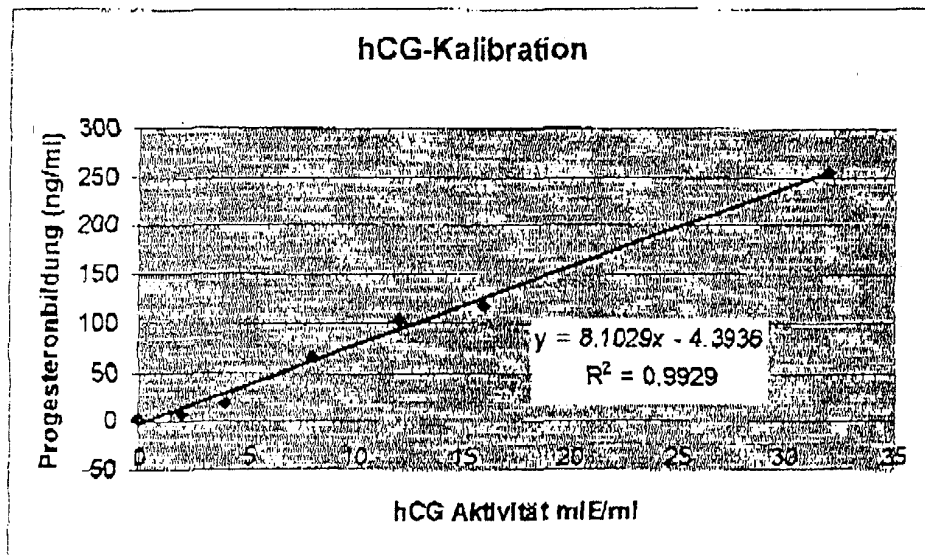


Fig. 2



# ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Recherchenbericht zu GM 8028/2003

Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC: <b>C 07 K 14/575, 14/59; A 61 K 47/18, 47/34, 47/12;</b>		
Recherchiertes Prüfstoff (Klassifikation): <b>C 07 K, A 61 K</b>		
Konsultierte Online-Datenbank: <b>WPI, EPO, PAJ, CAPLUS Database (STN-International), MEDLINE</b>		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am <b>06.03.2003 eingereichten</b> Ansprüchen erstellt. Die in der Gebrauchsmusterschrift veröffentlichten Ansprüche könnten im Verfahren geändert worden sein (§ 19 Abs. 4 GMG), sodass die Angaben im Recherchenbericht, wie Bezugnahme auf bestimmte Ansprüche, Angabe von Kategorien (X, Y, A), nicht mehr zutreffend sein müssen. In die dem Recherchenbericht zugrundeliegende Fassung der Ansprüche kann beim Österreichischen Patentamt während der Amtsstunden Einsicht genommen werden.		
Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: <small>Ländercode<sup>2)</sup>, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich</small>	Betreffend Anspruch
X	EP 974 359 A2 (ELI LILLY AND COMPANY), 26. Jänner 2000 (26.01.2000) ; das gesamte Dokument, insbesondere Seiten 3, 8,13,15 und 16, Beispiele 6-11, Ansprüche	1-16
X	EP 853 945 A1 (AKZO NOBEL N.V.), 22. Juli 1998 (22.07.98) das gesamte Dokument, insbesondere Zusammenfassung, Seite 3 - Zeilen 15-18 und 32-38, Seite 4 – Zeilen 23-54, Seite 5 - Zeilen 5-14, Beispiele, Ansprüche	1-4, 10,16
A	das gesamte Dokument	5-9, 11-15
Datum der Beendigung der Recherche: <b>13. Mai 2003</b>		Prüfer(in): <b>Dr. WENIGER</b>
<sup>2)</sup> Bitte beachten Sie die Hinweise auf dem Erläuterungsblatt!		
<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt		

# ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

## Erläuterungen zum Recherchenbericht

Die Kategorien der angeführten Dokumente dienen in Anlehnung an die Kategorien der Entgegenhaltungen bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur zur raschen Einordnung des ermittelten Stands der Technik. Sie stellen keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar:

"A" Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.

"Y" Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Antragsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.

"X" Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Antragsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.

"P" Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie „X“), jedoch **nach dem Stichtag**, auf den das Gutachten abzustellen war, **veröffentlicht** wurde.

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.

### Ländercodes:

AT = Österreich; AU = Australien; CA = Kanada; CH = Schweiz; DD = ehem. DDR; DE = Deutschland; EP = Europäisches Patentamt; FR = Frankreich; GB = Vereinigtes Königreich (UK); JP = Japan; RU = Russische Föderation; SU = Ehem. Sowjetunion; US = Vereinigte Staaten von Amerika (USA); WO = Veröffentlichung gem. PCT (WIPO/OMPI); weitere Codes siehe WIPO ST. 3.

Die genannten Druckschriften können in der Bibliothek des Österreichischen Patentamtes während der Öffnungszeiten (Montag bis Freitag von 8 bis 12 Uhr 30, Dienstag von 8 bis 15 Uhr) unentgeltlich eingesehen werden. Bei der von der Teilrechtsfähigkeit des Österreichischen Patentamtes betriebenen Kopierstelle können Kopien der ermittelten Veröffentlichungen bestellt werden.

Auf Bestellung gibt die von der Teilrechtsfähigkeit des Österreichischen Patentamtes betriebene Serviceabteilung gegen Entgelt zu den im Recherchenbericht genannten Patentdokumenten allfällige veröffentlichte "Patentfamilien" (den selben Gegenstand betreffende Patentveröffentlichungen in anderen Ländern, die über eine gemeinsame Prioritätsanmeldung zusammenhängen) bekannt.

Auskünfte und Bestellmöglichkeit zu diesen Serviceleistungen erhalten Sie unter der Telefonnummer

01 / 534 24 - 738 bzw. 739;

Schriftliche Bestellungen:

per FAX Nr. 01 / 534 24 – 737 oder per E-Mail an [Kopierstelle@patent.bmvit.gv.at](mailto:Kopierstelle@patent.bmvit.gv.at)