

0987/17

29. Nov. 2018

RSRM Reference Number:

RSRM-PA-2017-08

IGE / IPI Reference:

CH-00987/17

## Patentanmeldung

### Beschreibung

Aufgrund der ständig zunehmenden Anwendungen von Liposomen in der Biophysik, Physiologie und Medizin wurden in den letzten Jahren viele Techniken entwickelt, um sie herzustellen. Mikro- und Nanogröße-Liposomen können als Träger von eingekapselten Arzneimitteln verwendet werden. Alle bestehenden Verfahren zur Herstellung dieser Liposomen haben gravierende Nachteile, nämlich Produktionsgeschwindigkeit, hohe Produktionskosten, geringe Effizienz, geringe Qualität, Kontamination des Endprodukts mit Metallpartikeln während der Produktion, kurze Betriebsdauer gebräuchter Ultraschallprozessoren und schwierige Scale-up-Verfahren. Insbesondere für die Abgabe von Humanarzneimitteln sind Liposomen (in der Größenordnung von Mikro- / Nanogröße) als Träger von Arzneimitteln von wachsendem Interesse. Für medizinische Anwendungen haben diese mikro- / nanokugelförmigen Liposomenträger eine solche Größe, dass sie sich frei durch den menschlichen Körper und durch das Körpergewebe bewegen können. Die Liposomen können auch durch spezifische Beschichtungen wie Zucker und Proteine adressiert werden, um sie nur auf bestimmte Gewebe im Körper zu lenken. Durch dieses neue und innovative System der Liposomenproduktion (hohe Effizienz, selektive Leimung, diskontinuierliche / kontinuierliche Verfahren zur kommerziellen Herstellung) zur Herstellung der benötigten Liposomen kann eine hochwirksame liposomale Wirkstoffabgabe erreicht werden.

Heute ist die Chemotherapie immer noch die häufigste Form der Behandlung von Krebspatienten. Durch die Anwendung der oben genannten liposomalen Wirkstoffabgabe werden insgesamt hohe Körperdosen (die tendenziell schweren Nebenwirkungen verursachen) gesenkt, und es kann eine signifikant höhere "Wirkstoffkonzentration" der Krebszelle erreicht werden, um die therapeutischen Wirkungen zu verstärken.

Die Anmeldung beschreibt ein neues und einzigartiges Verfahren zur Herstellung von Teilchen im Nanometer- / Mikrogrößenbereich in Form beliebiger fester Teilchen und Kugeln (und Hohlkugeln, auch als Liposomen bekannt). Das verbesserte und neuartige auf Ultraschall basierende Verfahren ermöglicht die Beseitigung der typischen bekannten und derzeitigen Produktionsnachteile, insbesondere für die Liposomenproduktion, sowohl im Labor- als auch im kommerziellen Batch- und kontinuierlichen Modus. Das verbesserte Verfahren ermöglicht eine viel engere Größenverteilung der resultierenden Teilchen (typischerweise 5 nm bis 100 nm) bei einer viel kürzeren Produktionszeit (die zwischen dem Faktor 10 und 100 kürzer als typische und bekannte Produktionszeiten liegt) bei einer vollständigen Nichtverunreinigung der Partikel Endprodukt.

Turbulenz wird in einer Mischung aus kleinen einzelnen Partikeln und / oder Molekülen in einer Trägerflüssigkeit erzeugt. Die Turbulenz kann durch verschiedene Methoden erzeugt werden, die jedoch von dieser Methode genutzt werden spezielle und einzigartige Ultraschallmittel. Es werden Turbulenzen in Form zahlreicher kleiner Wirbel innerhalb des flüssigen Massengemisches erzeugt, wodurch das Agglomerieren und Zusammenkleben einzelner Teilchen / Moleküle auf hochkonzentrierte und schnelle Verdrehung / Zyklonweise ermöglicht wird.

Die oben beschriebenen Turbulenzen / Wirbel werden durch die Verwendung eines speziellen eingetauchten Stabes oder stabförmigen Resonanzelements erzeugt, das über eine spezielle externe Stromversorgung oder einen elektroakustischen Generator (oder Ultraschallgenerator) aktiviert wird. Der Resonanzstab / -stab weist axiale und senkrechte Löcher und Kanäle auf, die so ausgelegt sind, dass alle synchron schwingen und unterschiedliche Wellenbewegungen, Wirbel und Scherwellen sowohl in axialer als auch in radialer Richtung beim Untertauchen erzeugen. Anschließend kann der einzigartig gestaltete Resonanzstab die erforderlichen Flüssigkeitswirbel über eine Kombination aus niederfrequenten Oszillationen, Ultraschallfrequenzoszillationen einschließlich erzwungener und frequenzdurchstimmender Oszillationsregime mit unterschiedlichen Signalmodulationen erzeugen und ausbreiten.



RSRM Reference Number:  
IGE / IPI Reference:

RSRM-PA-2017-08  
CH-00987/17

## Patentanmeldung

### Ansprüche

1. Die Erzeugung von Mikro- / Nanopartikeln durch:  
die Ansammlung zahlreicher kleinerer Teilchen oder Moleküle
2. Der Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1 ist dadurch gekennzeichnet, dass: die Wirkung von Turbulenzen und das Aneinanderhaften (Anhäufen) zahlreicher einzelner kleinerer Partikel oder Moleküle, die in einem fluiden Träger vorliegen.
3. Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass: in Abhängigkeit von den Besonderheiten der flüssigen Mischung (deren Partikel Biomoleküle, ferromagnetische, Ionen oder andere Partikel sein können) verschiedene physikalische Verfahren eingesetzt werden, um ein zu erzeugen Turbulenz (wie akustisches, mechanisches, optisches, elektromagnetisches oder elektrisches Feld).
4. Der Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1 ist dadurch gekennzeichnet, dass: für die Partikel mit Mikro- / Nanogröße, speziell für ein Biomolekül in flüssiger Suspension, ein akustisches Verfahren zum Erzeugen der Turbulenz in Form zahlreicher kleiner Wirbel verwendet wird.
5. Der Aufbau einer Turbulenz nach Anspruch 2. und 3. ist dadurch gekennzeichnet, dass: ein Resonanzelement verwendet wird, um zahlreiche kleine Wirbel zu erzeugen. Akustische Energie wird von einer externen Ultraschallstromversorgung oder einem Ultraschallgenerator durch ein Resonanzelement und anschließend in die Flüssigkeit übertragen.
6. Das Resonanzelement nach Anspruch 5 ist dadurch gekennzeichnet, dass: die Form des Resonanzelements eine Stab- oder Stabstruktur ist.
7. Speziell entworfenes Stab- oder Stabelement nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass: die Struktur die erforderlichen flüssigen Wirbel über eine Kombination aus niederfrequenten Schwingungen, Ultraschallfrequenzschwingungen einschließlich erzwungener und frequenzdurchlaufender Schwingung erzeugen und ausbreiten kann Regimes mit unterschiedlichen Signalmodulationen.
8. Die Gestaltung dieser Resonanzstab- oder Stabstruktur nach Anspruch 6 und 7 ist dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb dieser Stab- oder Stabstruktur axiale und senkrechte Löcher und Kanäle so angeordnet sind, dass sie alle synchron in Resonanz sind, die unterschiedliche Wellenbewegungen, Wirbel und Scherwellen sowohl in axialer als auch in radialer Richtung erzeugen, wenn sie in eine Flüssigkeit eingetaucht werden.
9. Aufbau dieser Resonanzstab- oder Stabstruktur nach Anspruch 6. – 8. dadurch gekennzeichnet, dass der Resonanzstab im Gegensatz zu herkömmlichen Ultraschallverfahren ein sehr großes Spektrum von Kavitationsblasen mit variierendem Durchmesser erzeugt.
10. Aufbau dieser Resonanzstabstruktur nach Anspruch 6. – 9. dadurch gekennzeichnet, dass: der Resonanzstab progressive Ultraschallwellen erzeugt (definiert als gerichtete Schubwellen).

RSRM Reference Number:  
IGE / IPI Reference:

RSRM-PA-2017-08  
CH-00987/17

## Patentanmeldung

*Eine neue und einzigartige Methode zur Herstellung von Partikeln im Nanometer- / Mikrogrößenbereich in Form beliebiger fester Partikel und Kugeln (und Hohlkugeln, auch als Liposomen bekannt).*

### Zusammenfassung

Eine neue und einzigartige Methode zur Herstellung von Partikeln im Nanometer- / Mikrogrößenbereich in Form beliebiger fester Partikel und Kugeln (und Hohlkugeln, auch als Liposomen bekannt). Das verbesserte und neuartige auf Ultraschall basierende Verfahren (basierend auf Multifrequency-, Multimode-, Modulierten Ultraschall- und Ultraschallvibrationen, auch als MMM bekannt) ermöglicht die Beseitigung der üblicherweise bekannten und derzeitigen Produktionsnachteile, insbesondere für die Liposomenproduktion, sowohl im Labor als auch im Handel Modi. Das verbesserte Verfahren ermöglicht eine viel engere Größenverteilung der resultierenden Teilchen (typischerweise 5 nm bis 100 nm) bei einer viel kürzeren Produktionszeit (die zwischen dem Faktor 10 und 100 kürzer als typische und bekannte Produktionszeiten liegt) bei einer vollständigen Nichtverunreinigung der Partikel Endprodukt.

Abteilung Patente

Dr. Jie-Wei Chen  
Enetriederstrasse 24  
6060 Sarnen

03. August 2017

Unser Zeichen: PAdmin CF/00987/17  
Ihr Zeichen: RSRM-PA-2017-08

Direktwahl: +41 31 377 73 19

**Hinterlegungsbescheinigung zu Patentanmeldung Nr. 00987/17 (Art. 46b Abs.1 PatV)**

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang der unten näher bezeichneten schweizerischen Patentanmeldung.

Titel:

A new and unique method for the production of nano/micro sized particles, in the form of solid arbitrary particles and spheres (and hollow spheres, also known as liposomes).

Patentbewerber:  
RSRM Ultrasonics GmbH  
c/o Eberli Sarnen AG  
6060 Sarnen

Vertreter:  
Dr. Jie-Wei Chen  
Enetriederstrasse 24  
6060 Sarnen

Anmeldedatum: 03.08.2017

Voraussichtliche Klassen: B01J



Es wird gebeten, allfällige Unstimmigkeiten in den vorne erwähnten Angaben umgehend zu melden.  
Die Patentanmeldenummer ist bei allen Eingaben und Zahlungen anzugeben.

Mit freundlichen Grüßen  
Administration Patente

Carlo Ferrari

## Patent Application

### Summary

A new and unique method for the production of nano/micro sized particles, in the form of solid arbitrary particles and spheres (and hollow spheres, also known as liposomes). The improved and novel ultrasound based method (based on Multifrequency, Multimode, Modulated Sonic & Ultrasonic Vibrations, also known as MMM) enables a resolution of the typically known and current production disadvantages, especially for liposome production, in both laboratory and commercial batch and continuous modes. The improved method enables a much narrower size distribution of resulting particles (typically 5nm to 100nm) along with a much shorter production time (which lies between factor 10 and 100 shorter of typical and known production times) along with a completely non-contamination of the end product.

### Description

Due to the ever-increasing applications of liposomes in biophysics, physiology and medicine, many techniques have been developed over recent years to manufacture them. Micro and nano sized liposomes can be utilized as carriers of encapsulated drugs. All existing methods for the production of these Liposomes have serious drawbacks, namely rate of production, high production costs, low efficiency, low quality, end product contamination with metal particles during production, short operating life of used ultrasonic processors and difficult scale-up procedures. Specifically, for human drug delivery, liposomes (in the order of micro/nano size) are of growing interest as carriers of drugs. For medical applications, these micro/nano spherical shaped liposome carriers are of such a size so as to be able to travel freely throughout the human body and through the body tissue. The liposomes may also be addressed by means of specific coatings such as sugars and proteins so as to guide/target them only to specific tissues within the body. Through this new and innovative system of liposome production (high efficiency, selective sizing, batch/continuous methods for commercial production) for the production of the required liposomes, a highly effective liposomal drug delivery can be achieved.

Today chemotherapy is still the most common form of medication for the treatment of cancer patients. Through the application of the above mentioned liposomal drug delivery, high overall body dosages (which tend to cause severe side effects) are lowered and significantly higher cancer cell "drug concentration" can be achieved so as to enhance the therapeutic effects.

The application describes a new and unique method for the production of nano/micro sized particles, in the form of solid arbitrary particles and spheres (and hollow spheres, also known as liposomes). The improved and novel ultrasound based method enables a resolution of the typically known and current production disadvantages, especially for liposome production, in both laboratory and commercial batch and continuous modes. The improved method enables a much narrower size distribution of resulting particles (typically 5nm to 100nm) along with a much shorter production time (which lies between factor 10 and 100 shorter of typical and known production times) along with a completely non-contamination of the end product.

Turbulence is created in a mixture of small single particles and/or molecules within a carrier liquid. The turbulence can be created via various methods however this method utilizes



special and unique ultrasonic means. Turbulence, in the form of numerous small vortices within the bulk liquid mixture, are created so enabling the agglomerate and sticking together of individual particles/molecules in a highly concentrated and fast twisting/cyclonic manner.

The turbulence/vortices described above are created through the use of a special submerged bar or rod like resonating element which is activated via a special external power supply or electro-acoustic (or ultrasonic) generator. The resonating bar/rod has axial and perpendicular holes and channels, designed in a way that all of them are synchronously resonating, producing different wave motions, vortices and shear waves in both axial and radial directions, when submersed. Subsequently, the uniquely designed resonating bar is able to produce and propagate the required liquid vortices via a combination of low frequency oscillations, ultrasonic frequency oscillations, including forced and frequency-sweeping oscillating regimes with different signal modulations.

### Claims

1. The creation of micro/nano sized particles through:  
the accumulation of numerous smaller particles or molecules
2. The building of a particle according to claim 1. is characterised in that: the action of turbulence and the sticking together (accumulation) of numerous single smaller particles or molecules which are present in a fluid carrier.
3. The building of a particle according to claim 1. is characterised in that: depending on the specifics of the liquid mixture (of which particles may be biomolecule, ferromagnetic, ions or other particles) various physical methods are employed so as to create a turbulence (such as acoustic, mechanical, optical, electromagnetic or electric field).
4. The building of a particle according to claim 1. is characterised in that: for the micro/nano sized particles, specifically for a biomolecule in liquid suspension, an acoustic method is employed for creating the turbulence in the form of numerous small vortices.
5. The building of a turbulence according to claim 2. & 3. is characterised in that: a resonating element is used to create numerous small vortices. Acoustic energy is transferred from an external ultrasonic power supply or generator through a resonating element and subsequently into the liquid.
6. The resonating element according to Claim 5. is characterised in that: the form of the resonating element is a bar or rod structure.
7. The specially designed bar or rod element according to claim 6. is characterised in that: the structure is able to produce and propagate the required liquid vortices via a combination of low frequency oscillations, ultrasonic frequency oscillations, including forced and frequency-sweeping oscillating regimes with different signal modulations.
8. The design of this resonating bar or rod structure according to claim 6. & 7. is characterised in that: within this bar or rod structure, axial and perpendicular holes and channels have been placed in a way that all of them are synchronously resonating, producing different wave motions, vortices and shear waves in both axial and radial directions, when submersed in a liquid.

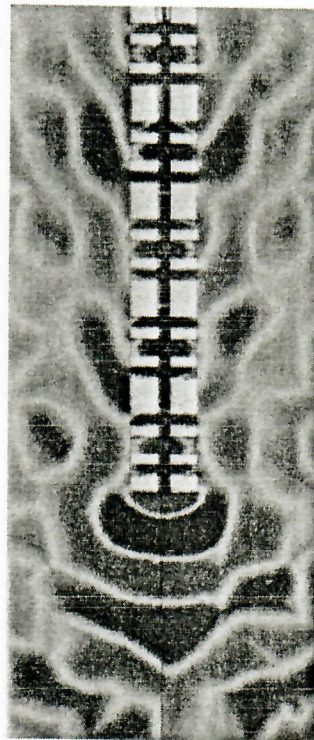
9. The design of this resonating bar or rod structure according to claim 6. - 8. is characterised in that: the resonating bar produces a very large spectrum of cavitation bubbles of varying diameter unlike traditional ultrasonic methods.
10. The design of this resonating rod structure according to claim 6. - 9. is characterised in that: the resonating bar is creating progressive ultrasonic waves (defined as directional, pushing waves).

### Sketches

Fig. 1



Fig. 2



1. = Typical resonating element configuration. (also known as MMM-Sonorod)
2. = Example of unique acoustic field produced in liquid by resonating element (also known as MMM-Sonorod)





0987/17

# Antrag auf Erteilung eines Erfindungspatentes

für die Schweiz und Liechtenstein

03. Aug. 2017

**1 Patentanmelder/in**

Vorname, Name bzw. Firma, Adresse, PLZ/Ort/Land. Bei Firmen offizielle Bezeichnung angeben.  
 Weitere Anmelder sind unter Rubrik 12 auf der Rückseite zu vermerken.

RSRM Ultrasonics GmbH  
 c/o Eberli Sarnen AG  
 Feldstrasse 2  
 6060 Sarnen

16719531

**2 Vertreter/in**

Vorname, Name bzw. Firma, Adresse, PLZ/Ort.

Der/die Vertreter/in muss eine Adresse in der Schweiz oder im Fürstentum Liechtenstein haben.

Dr. Jie-Wei Chen  
 Enetriederstrasse 24  
 6060 Sarnen

16719532

6499765

**3 Zustellungsempfänger/in/Zustellungsdomizil**

Vorname, Name bzw. Firma, Adresse, PLZ/Ort.

Die Zustelladresse muss in der Schweiz oder im Fürstentum Liechtenstein sein.

Dr. Jie-Wei Chen  
 Enetriederstrasse 24  
 6060 Sarnen

**4 Aktenzeichen** (des Anmelders/der Anmelderin; höchstens 25 Zeichen)

RSRM-PA-2017-08

**5 Titel der Erfindung** (kurze technische Bezeichnung, keine Fantasiebezeichnung, maximal 180 Zeichen)

A new and unique method for the production of nano/micro sized particles, in the form of solid arbitrary particles and spheres (and hollow spheres, also known as liposomes)

**6 Zeichnungsfigur zur Zusammenfassung**

Als Illustration der Zusammenfassung wird für die spätere Publikation auf der Titelseite der Anmeldung und der Patentschrift folgende Figur der Zeichnungen vorgeschlagen: Nr.

Siehe Anhang 1.1

**7 Priorität aus früherer Erstanmeldung**

Weitere Prioritäten sind unter Rubrik 12 auf der Rückseite zu vermerken.

Prioritätsland	Prioritätsdatum	Aktenzeichen	Anzahl weiterer Prioritäten
----------------	-----------------	--------------	-----------------------------

**8 Teilanmeldung**

Aus der Teilung der Patentanmeldung Nr. \_\_\_\_\_ wird als Anmeldedatum beansprucht:

**9 Beschleunigung der Sachprüfung**

Hiermit wird die Beschleunigung der Sachprüfung beantragt

**10 Verzeichnis der beiliegenden Akten**

<input checked="" type="checkbox"/> 3 Exemplare Beschreibung	<input checked="" type="checkbox"/> 3 Exemplare Zeichnung	<input type="checkbox"/> Anzahl Prioritätsbelege:
<input checked="" type="checkbox"/> 3 Exemplare Patentansprüche	<input checked="" type="checkbox"/> Erfindernennung	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> 3 Exemplare Zusammenfassung	<input type="checkbox"/> Verzicht auf Erfindernennung	<input type="checkbox"/>

**11 Zahlungsart**

Stellen Sie mir bitte eine Rechnung aus.

Belasten Sie bitte das Konto Nr. \_\_\_\_\_ beim Institut für

Anmeldegebühr       Anspruchsgebühr       Beschleunigungs- und Prüfungsgebühr

Bitte Folgeseite beachten





Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale  
Swiss Federal Institute of Intellectual Property

Stauffacherstrasse 65/59 g | CH-3003 Bern  
T +41 31 377 77 77  
F +41 31 377 77 78  
info@ipl.ch | www.ige.ch

## Erfindernennung

Für die hiernach näher bezeichnete Patentanmeldung wird (werden) die unter Punkt 4 aufgeführte(n) Person(en) als Erfinder genannt.

### 1 Titel der Erfindung

Wie in der Patentanmeldung angegeben.

A new and unique method for the production of nano/micro sized particles, in the form of solid arbitrary particles and spheres (and hollow spheres, also known as liposomes)

### 2 Nummer der Patentanmeldung

Wenn bekannt.

0987/17

### 3 Datum, Unterschrift des (der) Patentanmelder(s) oder des Vertreters

Bei Firmen offizielle Bezeichnung angeben.

Datum  
03.08.2017

Unterschrift(en)

03.08.2017

(Dr. Jie-Wei Chen)

### 4 Erfinder

Als Erfinder können nur natürliche Personen genannt werden.

Name Prokic Livingstone

Vorname Miodrag

Strasse Marais 36

PLZ/Ort 2400, Le Locle

Land Schweiz

Name

Vorname

Strasse

PLZ/Ort

Land

Bitte Folgeseite beachten





**IGE | IPI**

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale  
Swiss Federal Institute of Intellectual Property

Stauffacherstrasse 65/59g | CH-3003 Bern  
T +41 31 377 77 77  
F +41 31 377 77 78  
info@ipi.ch | www.ige.ch

Patent Division

LETTRE SIGNATURE

Miodrag Prokic Livingstone  
MARAIS 36  
2400, Le Locle

Berne, 30 novembre 2018

Direct line +41 31 377 73 10  
Your reference

Our reference BO  
Your message of November 29, 2018

**Copies of technical documents CH 987/17; 1325/17; 1540/17; 126/18**

Dear Mr Livingstone,

As requested, please find enclosed the documents of the above-mentioned applications.

Yours sincerely,

Olaf Boedtger

## Boedtker, Olaf

---

**Von:** Boedtker, Olaf  
**Gesendet:** Donnerstag, 29. November 2018 16:12  
**An:** 'mpi@bluewin.ch'  
**Betreff:** AW: Reference: CF 00987/17 --- \*\*\* eKomm: Entrance: 29.11.2018 - 14:15, Encrypted: no \*\*\*

Dear Mr Livingstone,

We will send you copies of the technical documents by registered mail to your below mentioned address in Le Locle.

Best regards,

Olaf Boedtker  
Patent Administration

T +41 31 377 73 10  
[olaf.boedtker@ipi.ch](mailto:olaf.boedtker@ipi.ch)

Swiss Federal Institute of Intellectual Property  
Stauffacherstrasse 65/59g | CH-3003 Bern  
[www.ipi.ch](http://www.ipi.ch)

---

**Von:** Miodrag Prokic <[mpi@bluewin.ch](mailto:mpi@bluewin.ch)>  
**Gesendet:** Donnerstag, 29. November 2018 14:15  
**An:** eKomm patent.admin <[patent.admin@ekomm.ipi.ch](mailto:patent.admin@ekomm.ipi.ch)>  
**Betreff:** RE: Reference: CF 00987/17 --- \*\*\* eKomm: Entrance: 29.11.2018 - 14:15, Encrypted: no \*\*\*

Dear Mr. Boedtker,

Thanks a lot for your feedback.

The background of this situation is that the company RSRM – Ultrasonics will be transformed, and I will get all patent applications and related rights after the separation (since I will sell my share).

This is the reason I asked you to get all copies of all patents, to translate them and to react in a proper time.

Presently I am the company manager and majority shares owner, and my name is indicated as the Inventor in all patent applications from RSRM – Ultrasonics.

List of patents:

(RSRM-PA-2017-08	Swiss patent application CH 987/17 (translation to be furnished: December 3, 2018))
RSRM-PA-2017-11	Swiss patent application CH 1325/17 (translation to be furnished: March 6, 2019)*
RSRM-PA-2017-10	Swiss patent application CH 1540/17 (translation to be furnished: April 18, 2019)
RSRM-PA-2018-02	Swiss patent application CH 126/18 (translation to be furnished: June 5, 2019)

I need to get all original patent applications (copies), as you have them presently, in order to make exact translations. Now you have the complete explanation about what is happening.

My address is:

Miodrag Prokic, Livingstone