PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/13028**
A61K 9/20	**A1**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1998 (02.04.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04717

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. August 1997 (29.08.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 40 062.7 28. September 1996 (28.09.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ORAL PREPARATION CONTAINING AT LEAST ONE ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE IN A MATRIX CAPABLE OF SWELLING IN AN AQUEOUS MEDIUM

(54) Bezeichnung: ORALE ZUBEREITUNG, ENTHALTEND IN EINER IN WÄSSRIGEM MEDIUM QUELLBAREN MATRIX WENIGSTENS EINEN PHARMAZEUTISCHEN WIRKSTOFF

(57) Abstract

An oral preparation contains in a matrix capable of swelling in an aqueous medium at least one active pharmaceutical substance which is released in the aqueous medium when the matrix swells therein, in a retarded manner, while the matrix is largely resistant to decomposition during the release process. The preparation is characterised in that it consists of a stratified tablet with layers which adhere onto each other and of which at least one layer is the swellable matrix layer and at least another layer is an auxiliary and/or substrate layer. The swellable matrix layer contains a certain proportion of cross-linked amylose.

(57) Zusammenfassung

Eine orale Zubereitung, enthaltend in einer in wäßrigem Medium quellbaren Matrix wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff, der aus der Matrix bei deren Quellung retardiert in das wässrige Medium freigesetzt wird, während die Matrix beim Freisetzungsprozess weitgehend zerfallsresistent ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schichttablette mit aufeinander haftenden Schichten ist, von welchen wenigstens eine Schicht die quellbare Matrixschicht und wenigstens eine weitere Schicht eine Hilfs- und/oder Trägerschicht ist, und daß die quellbare Matrixschicht einen Anteil von quervernetzter Amylose enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Orale Zubereitung, enthaltend in einer in wässrigem Medium quellbaren Matrix wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft eine orale Zubereitung, enthaltend in einer in wässrigem Medium quellbaren Matrix wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff, der aus der Matrix retardiert in das wässrige Meedium freigesetzt wird, während die Matrix weitgehend zerfallsresistent bleibt.

Die retardierte Freisetzung von Wirkstoff aus peroralen Darreichungsformen dient der Vermeidung von unerwünschten Plasmaspiegelschwankungen. Zu den Gestaltungsvarianten, mit denen sich eine retardierte Wirkstofffreisetzung erzielen läßt, zählen auch Schichttabletten, insbesondere solche, bei denen sich die Oberfläche der wirkstoffhaltigen Schicht im Verlauf der Freisetzung vergrößert, wodurch die Freisetzungsgeschwindigkeit derart gesteuert werden kann, daß sie weitgehend konstant bleibt. Diese Oberflächenvergrößerung kann je nach dem Design und der Rezeptur der Schichttablette aus der kontinuierlichen Erosion einer oder mehrerer benachbarter Schichten oder aus der Quellung der wirkstoffhaltigen Schicht resultieren. Das erstgenannte Prinzip wurde in den Dokumenten P 43 41 442.7 und P 44 16 926.4 beschrieben, das zweite beispielsweise in der US 5,422,123.

Bei der Untersuchung handelsüblicher Schichttabletten mit quellbarer Matrixschicht wurde als wesentlich erkannt, daß eine zufriedenstellende Oberflächenvergrößerung durch Quellung nur dann zu erreichen ist, wenn eine mechanische Beanspruchung der Tablette weitgehend vermieden wird. Wenn nämlich eine Quellung bei Zutritt von wäßrigem Medium stattfindet, entsteht unter Volumenzunahme ein halbfestes Gel mit vergleichsweise geringer mechanischer Stabilität. Bereits die Durchführung der Zerfallsprüfung nach DAB 10 mit aufgelegten Plexiglasscheiben führt zu einem gravierenden Formverlust der gequollenen Tabletten.

Ursache für den Mangel an mechanischer Stabilität solcher Matrixschichten in gequollenem Zustand ist die Verwendung von quellbaren, eine Quellung hervorrufenden Polymeren. Es handelt sich vorwiegend um stark hydrophile Polymere, die jedoch durch Quervernetzung, durch Ausbildung von kristallinen Bezirken oder durch ihre große Kettenlänge unlöslich oder langsam löslich sind. Beispiele für diese Typen von Polymeren sind Croscarmellose, Polyvinylalkohol mit hohem Hydrolysegrad und hochmolekulare Hydroxypropylmethylcellulose. Diese sehr stark quellbaren Polymere werden aufgrund dieser Eigenschaft auch als Zerfallsbeschleuniger bzw. Sprengmittel in Tablettenrezepturen eingesetzt (Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, 1991, S.174 f.). Die Herstellung von quellbaren Matrizes, die bei ausreichender Quellung im wäßrigen Medium gleichzeitig mechanisch stabil bleiben, ist unter Verwendung der genannten Polymere äußerst problematisch, weil deren quellungsfördernden Eigenschaften von zerfallsfördernden Eigenschaften nicht zu trennen sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine perorale Zubereitung mit einer bei Zutritt von wäßrigem Medium quellbaren Matrix zu schaffen, aus welcher Wirkstoff retardiert in das wäßrige Medium freigesetzt wird, und die

im gequollenen Zustand bis zum weitgehenden Ende der Freisetzung mechanisch stabil und zerfallsresistent ist.

Die Aufgabe wird bei einer Zubereitung der im Oberbegriff von Anspruch 1 bezeichneten Art erfindungsgemäß mit den kennzeichnenden Merkmalen des Hauptanspruchs gelöst.

Quervernetzte Amylose quillt in Wasser, unterscheidet sich aber von den üblichen quellbaren Polymeren durch eine überraschend hohe mechanische Festigkeit in gequollenem Zustand. Auf diese Weise ist es erstmalig möglich, deutlich verbesserte, zerfallsresistente Schichttabletten zu schaffen, bei denen die Oberflächenvergrößerung der quellenden Matrixschicht auch dann noch wirksam ist, wenn mechanische Beanspruchungen auftreten, wie z.B. bei der Zerfallsprüfung oder nach der Applikation im Gastrointestinaltrakt.

Amylose ist Bestandteil von natürlichen Stärken, die mit einem Gehalt von etwa 15 bis 30 % vorwiegend im Innern von Stärkekörnern enthalten ist, und besteht aus unverzweigten Ketten mit D-Glucopyranosebausteinen, die α-1,4-glycosidisch miteinander verknüpft sind. Durch Reaktion mit Agentien wie z.B. Epichlorhydrin oder 2,3-Dibrompropanol läßt sich Amylose wirksam quervernetzen, wofür ein Mengenanteil von 0,1 bis 10 % Quervernetzer, bezogen auf die Amylose, erforderlich ist.

Aus der US-Patentschrift 5,456,921 ist bekannt, daß quervernetzte Amylose, insbesondere solche mit relativ niedrigem Vernetzungsgrad, sich insbesondere durch eine starke Neigung zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülketten auszeichnet, die wiederum zu großen Kohäsionskräften führt, welche die mechanische Stabilität einer Zubereitung bzw.

einer Tablette auch in gequollenem Zustand aufrechterhalten kann.In dieser Patentschrift werden auch verschiedene homogene, d.h. einschichtige Tabletten mit quervernetzter Amylose beschrieben, die ihren Wirkstoff, z.B. Theophyllin, gleichmäßig retardiert freisetzen. Dabei werden für die Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit unterschiedliche Arten von Mechanismen diskutiert, wobei die favorisierte Art auf einer Steuerung der Kinetik des Wasserzutritts durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen beruht und dieser die größte Bedeutung für die Freisetzungs-geschwindigkeit beigemessen wird.

Überraschenderweise wurde nun mit der Erfindung erstmals erreicht, daß Schichttabletten mit wenigstens einer quellbaren Matrixschicht, wobei deren Freisetzungskinetik über den Oberflächenzuwachs der Matrixschicht durch Quellung gesteuert wird, gegenüber dem Stand der Technik bei einem Gehalt an Amylose ein deutlich erhöhtes Maß an mechanischer Festigkeit besitzen, wodurch eine zuverlässige Steuerung der Freisetzungskinetik auch bei mechanischer Beanspruchung der Tablette gewährleistet ist,weil deren Oberflächenzuwachs trotz dieser Beanspruchung stattfindet, ohne daß sie bei der Freisetzung zerfallen.

Der Begriff Schichttablette im Sinne dieser Erfindung bezieht sich auf eine Tablette aus mindestens zwei jeweils durch Komprimieren von Pulver oder Granulat hergestellten, aufeinander haftenden Schichten. Eine Schichttablette kann zusätzlich weitere Merkmale besitzen, wie etwa eine Umhüllung aus einer zuckerhaltigen oder polymerhaltigen Zusammensetzung oder einen durch Komprimieren von Pulver oder Granulat erzeugten Mantel. In diesen Fällen wäre die Schichttablette auch als Dragee, Filmtablette oder Manteltablette zu bezeichnen.

Die im Kennzeichnungsteil von Anspruch 1 definierte Schichttablette besitzt eine wirkstoffhaltige Matrixschicht, wobei dieser Begriff als übergeordnete Bezeichnung für alle Schichtzusammensetzungen zu verstehen ist, in denen Wirkstoff gleichmäßig verteilt bzw. eingebettet ist. Eine erfindungsgemäße Schichttablette kann auch mehr als eine wirkstoffhaltige Matrixschicht aufweisen, etwa wenn mehr als ein Wirkstoff retardiert, oder verschiedene Wirkstoffanteile mit unterschiedlicher Geschwindigkeit aus unterschiedlichen Schichten freigesetzt werden sollen.

Dementsprechend kann eine erfindungsgemäße Schichttablette einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten.

Die wirkstoffhaltige Matrixschicht ist bei Zutritt von wäßrigem Medium quellbar, d.h. bei Kontakt mit Wasser, physiologischem oder künstlichem Magen- oder Darmsaft nimmt die Matrixschicht unter Volumenvergrößerung Wasser und ggf. im Wasser gelöste Bestandteile auf, wobei ein großer Teil des Quellungswassers typischerweise zwischen Polymerketten eingelagert wird, die in einer Matrixzubereitung enthalten sind.

Eine weitgehende Zerfallsresistenz einer Matrixschicht während des Freisetzungsprozesses bedeutet im Sinne der Erfindung, daß der Zerfall bei der Zerfallsprüfung nach DAB 10 nicht abgeschlossen ist, solange nicht zumindest der größere Teil der in der Matrixschicht enthaltenen Wirkstoffdosis freigesetzt wurde. Eine retardierte Wirkstofffreisetzung geschieht in der Regel mindestens über mehrere Stunden, wobei alle Arten von Freisetzungsprofilen, also lineare und nichtlineare, aber auch komplexe Profile mit einer Initial- und einer Erhaltungsdosis usw. eingeschlossen sind.

Die erfindungsgemäße Schichttablette gemäß Hauptanspruch ist dadurch von bekannten Schichttabletten vom Stand der Technik unterschieden, daß sie eine quellbare Matrixschicht mit einem Gehalt an quervernetzten Amylosen aufweist. Bevorzugte Gehalte an quervernetzter Amylose in der Matrixschicht liegen zwischen 30 und 99,5 %. Während sehr niedrig zu dosierende Wirkstoffe einen hohen Gehalt an quervernetzter Amylose erlauben, verlangen größere Wirkstoffdosen im Hinblick auf eine maximal applizierbare Tablettengröße eine mehr oder weniger deutliche Reduktion des Hilfsstoffgehalts. Um die oben beschriebenen, positiven Effekte der quervernetzten Amylose zum Tragen kommen zu lassen, wird man jedoch in der Regel einen Gehalt von mindestens 20 % einsetzen müssen. Noch niedrigere Einsatzmengen sind zwar weniger bevorzugt, entsprechen jedoch ebenfalls der Erfindung, da sie durch die Auswahl spezieller pharmazeutisch -technischer Zusatzmaßnahmen wie etwa den Einsatz spezieller Teilchenformen und Teilchengrößenverteilungen, besondere Preßbedingungen, Agglomerationsverfahren etc. ebenfalls zu einer erfindungsgemäßen Schichttablette führen können.

Der wesentliche Vorteil einer Zubereitung nach der Erfindung ist demnach darin zu sehen, daß eine damit hergestellte Schichttablette unbeschadet einer mechanischen Walk-Beanspruchung im Gastrointestinal-Trakt ihren Zusammenhalt bewahrt und somit eine gleichmäßig-retardierende Freisetzung ihres Wirkstoffgehaltes bis zu dessen Erschöpfung beibehält.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Orale Zubereitung, enthaltend in einer in wäßrigem Medium quellbaren Matrix wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff, der aus der Matrix bei deren Quellung retardiert in das wässrige Medium freigesetzt wird, während die Matrix beim Freisetzungsprozess weitgehend zerfallsresistent bleibt, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schichttablette mit aufeinander haftenden Schichten ist, von welchen wenigstens eine Schicht die quellbare Matrixschicht und wenigstens eine weitere Schicht eine Hilfs- und/oder Trägerschicht ist, und daß die quellbare Matrixschicht einen Anteil von quervernetzter Amylose enthält.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von quervernetzter Amylose in der Matrixschicht zwischen 20 und 99,5 Gew.-% beträgt.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit über den größeren Teil der Freisetzungsdauer weitgehend konstant ist.

4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehr als einen Wirkstoff enthält.

5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die an die quellbare Matrixschicht angrenzende Schicht bzw. Schichten während der Wirkstofffreisetzung weitgehend zerfallsresistent ist/sind.

6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Kern einer Film- oder Manteltablette ausgebildet ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/04717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 94 21236 A (UNIVERSITE DU QUEBEC A MONTREAL) 29 September 1994 see the whole document	1-5
A	WO 94 02121 A (UNIVERSITE DU QUEBEC A MONTREAL) 3 February 1994 see the whole document	1-5
A	VINCENT LENAERTS, ET AL.: "Controlled Release of theophylline from cross-linked amylose tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 15, no. 1, 1991, AMSTERDAM NL, pages 39-46, XP000200508 see the whole document	1-5

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
15 December 1997	12/01/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Ventura Amat, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/04717

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
E	EP 0 795 324 A (JAGOTEC AG) 17 September 1997 see the whole document	1-5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ational Application No
PCT/EP 97/04717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9421236 A	29-09-94	US 5616343 A	01-04-97
		AT 141046 T	15-08-96
		AU 679732 B	10-07-97
		AU 6279994 A	11-10-94
		CA 2155210 A	29-09-94
		CN 1119828 A	03-04-96
		CZ 9502486 A	17-01-96
		DE 69400356 D	12-09-96
		DE 69400356 T	28-11-96
		EP 0689429 A	03-01-96
		ES 2091142 T	16-10-96
		FI 954232 A	08-09-95
		HU 73667 A	30-09-96
		JP 8507769 T	20-08-96
		NO 953767 A	22-09-95
		NZ 262876 A	29-01-97
		PL 310815 A	08-01-96
WO 9402121 A	03-02-94	AT 137668 T	15-05-96
		AU 668198 B	26-04-96
		AU 4555993 A	14-02-94
		CA 2140032 A	03-02-94
		CZ 9500152 A	13-09-95
		DE 69302580 D	13-06-96
		EP 0651634 A	10-05-95
		ES 2086949 T	01-07-96
		FI 950301 A	24-01-95
		HU 75673 A	28-05-97
		JP 8502036 T	05-03-96
		MX 9304459 A	29-04-94
		NO 950251 A	23-01-95
		NZ 254048 A	26-09-95
		PL 307234 A	15-05-95
		US 5603956 A	18-02-97
EP 795324 A	17-09-97	IT MI960311 A	19-08-97
		AU 1477697 A	28-08-97
		CA 2197941 A	20-08-97
		NZ 314265 A	27-07-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter ›nales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04717

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/20

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A	WO 94 21236 A (UNIVERSITE DU QUEBEC A MONTREAL) 29.September 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-5
A	WO 94 02121 A (UNIVERSITE DU QUEBEC A MONTREAL) 3.Februar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-5
A	VINCENT LENAERTS, ET AL.: "Controlled Release of theophylline from cross-linked amylose tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 15, Nr. 1, 1991, AMSTERDAM NL, Seiten 39-46, XP000200508 siehe das ganze Dokument --- -/--	1-5

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15.Dezember 1997	12/01/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04717

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	EP 0 795 324 A (JAGOTEC AG) 17.September 1997 siehe das ganze Dokument	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlic...igen, die zur selben Patentfamilie gehören

I: ationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04717

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9421236 A	29-09-94	US 5616343 A	01-04-97
		AT 141046 T	15-08-96
		AU 679732 B	10-07-97
		AU 6279994 A	11-10-94
		CA 2155210 A	29-09-94
		CN 1119828 A	03-04-96
		CZ 9502486 A	17-01-96
		DE 69400356 D	12-09-96
		DE 69400356 T	28-11-96
		EP 0689429 A	03-01-96
		ES 2091142 T	16-10-96
		FI 954232 A	08-09-95
		HU 73667 A	30-09-96
		JP 8507769 T	20-08-96
		NO 953767 A	22-09-95
		NZ 262876 A	29-01-97
		PL 310815 A	08-01-96
WO 9402121 A	03-02-94	AT 137668 T	15-05-96
		AU 668198 B	26-04-96
		AU 4555993 A	14-02-94
		CA 2140032 A	03-02-94
		CZ 9500152 A	13-09-95
		DE 69302580 D	13-06-96
		EP 0651634 A	10-05-95
		ES 2086949 T	01-07-96
		FI 950301 A	24-01-95
		HU 75673 A	28-05-97
		JP 8502036 T	05-03-96
		MX 9304459 A	29-04-94
		NO 950251 A	23-01-95
		NZ 254048 A	26-09-95
		PL 307234 A	15-05-95
		US 5603956 A	18-02-97
EP 795324 A	17-09-97	IT MI960311 A	19-08-97
		AU 1477697 A	28-08-97
		CA 2197941 A	20-08-97
		NZ 314265 A	27-07-97