

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 285/01

(51) Int.Cl.⁷ : **A61K 31/43**
A61K 31/424, 9/28, A61P 31/04

(22) Anmeldetag: 19. 4.1995

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 5.2002

Längste mögliche Dauer: 30. 4.2005

(45) Ausgabetag: 25. 6.2002

(60) Abzweigung aus EP 95917937

(30) Priorität:

23. 4.1994 GB 9408117 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
19103 (US).

(54) **MEDIKAMENT ZUR ORALEN VERABREICHUNG**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Tablettenformulierung, die eine kompaktierte Mischung aus Amoxicillin und Clavulanat enthält und mit einem Filmüberzug versehen ist. Als letzter Verfahrensschritt wird der Tablettenkern mit einem in einem wässrigen Lösungsmittelsystem zubereiteten Filmüberzug überzogen.

AT 005 350 U1

Die vorliegende Erfindung betrifft Medikamente zur oralen Verabreichung zur Behandlung bakterieller Infektionen umfassend Amoxicillin und Clavulanate.

Amoxicillin und seine Derivate, z.B. Amoxicillintrihydrat (z.B. GB 1241844A), sind als antibakterielle Wirkstoffe bekannt, die zur Behandlung von gram-negativen und gram-positiven bakteriellen Infektionen nutzbar sind. Clavulansäure und ihre Derivate z.B. ihre Salze wie Kaliumclavulanat sind bekannt (z.B. GB 1508977A) als β -Lactamaseinhibitoren, welche die Aktivität von β -Lactamasen, hergestellt durch Bakterien, inhibieren, und welche antibiotische Resistenz durch Zerstörung von β -Lactamantibiotika wie Amoxicillin verleihen. Die hierin verwendeten Begriffe "Amoxicillin" und "Clavulanat" schließen, falls nicht anders spezifiziert, sowohl die freien Säuren als auch Derivate davon, wie Salze, ein. Die Verwendung von Clavulanat in Verbindung mit Amoxicillin verstärkt folglich die Effektivität von Amoxicillin.

Die Verwendung von Kaliumclavulanat in Kombination mit Amoxicillintrihydrat im Verhältnis Amoxicillin : Clavulansäure von 1:1 bis 6:1 (angegeben als Gewicht der Stammverbindung Amoxicillin oder Clavulansäure; diese Terminologie wird in der gesamten Beschreibung falls nicht anders dargelegt verwendet) ist in GB 2005538A beschrieben. Kaliumclavulanat ist ein außergewöhnlich schwierig formulierbares Material, da es äußerst hygroskopisch und feuchtigkeitsempfindlich ist. Zersetzung findet ohne weiteres in Gegenwart von Wasser und wäßrigen Medien statt.

Bei bekannten Formulierungen von Amoxicillin und Clavulanat ist eine zur dreimal täglichen Verabreichung (i.e. "tid" Dosierung) vorgesehen. Es ist wünschenswert für unter anderem die Bequemlichkeit für und Akzeptanz durch die Patienten, daß solche Formulierungen zur zweimal täglichen Verabreichung (i.e. "bd" Dosierung) zur Verfügung gestellt werden. Es ist ebenso besonders wünschenswert, daß solche Formulierungen eine beständige Bioverfügbarkeit der aktiven Inhaltsstoffe Clavulanat und Amoxicillin aufweisen.

Eine Amoxicillin-Clavulanatformulierung, welche die bd-Dosierung ermöglicht, und welche auch den unvermuteten Vorteil einer besonders beständigen Bioverfügbarkeit, insbesondere an Clavulanat, hat, wurde hergestellt. In manchen Fällen kann die Formulierung auch eine erhöhte Bioverfügbarkeit zeigen.

Folglich stellt die vorliegende Erfindung eine Tablettenformulierung dar, die ein Medikament zur oralen Verabreichung zur Behandlung bakterieller Infektionen ist, wobei die Tablette eine kompaktierte Mischung von 750-950mg Amoxicillin und eine Menge von Clavulanat in einem Gewichtsverhältnis von Amoxicillin:Clavulanat zwischen einschließlich 6:1 und einschließlich 8:1 umfaßt, und die eine Filmbeschichtung aus Polymeren, die durch wäßrige Filmbeschichtungstechniken aufgebracht werden kann, hat.

Geeignete Amoxicillinderivate sind Amoxicillintrihydrat, wasserfreies Amoxicillin und Alkalimetallsalze von Amoxicillin wie Amoxicillin-Natrium. Geeignete Clavulansäurederivate sind Alkalimetallsalze der Clavulansäure wie Kaliumclavulanat. Es ist bevorzugt Amoxicillintrihydrat und Kaliumclavulanat in Kombination zu verwenden, in einer Tablettenformulierung gemäß dieser Erfindung, die beides enthält, wobei diese Kombination behördlich genehmigt wurde und besonders vorteilhaft ist.

Geeigneterweise enthält die Tablette 875mg +10% Amoxicillin und 125mg +10% Clavulanat, das heißt Amoxicillin : Clavulanat in einem Verhältnis von 7:1. Die gemäß der Erfindung hergestellte Tablette kann 50 Gew.% oder mehr, z.B. 65-75 Gew.% der Kombination von Amoxicillin und Clavulanat, typischerweise z.B. 70 Gew.% + 2 Gew.% enthalten.

Die Tablettenformulierung gemäß dieser Erfindung kann zur Behandlung bakterieller Infektionen zur Verfügung gestellt werden, z.B. für eine oder mehrere der folgenden: Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, Infektionen des Urogenitalapparats und Infektionen der Haut und der Weichteile. Die Tablettenformulierung dieser Erfindung ist zur Behandlung von Infektionen durch Mikroorganismen, die anfällig gegenüber β -Lactamantibiotika sind, geeignet, und kann außerdem gegen einige penicillinresistente Mikroorganismen wirksam sein.

Die Tablettenformulierung gemäß der Erfindung kann einen oder mehrere Arzneimittelträger umfassen, die bei der vorliegenden Dosierungsform im allgemeinen üblich ist. Zum Beispiel können Tablettendosierungsformen ein oder mehrere übliche Verdünnungsmittel wie mikrokristalline Cellulose (die auch als Presshilfe fungieren kann) enthalten, z.B. in einer Menge von 20-35 Gew.% der Tablette, insbesondere 25-30 Gew.%; Sprengmittel wie Natriumstärkeglykolat z.B. in einer Menge von 0,5-3,5 Gew.% der Tablette, insbesondere in einer Menge von 1,75-2,25 Gew.%; Schmiermittel wie Magnesiumstearat z.B. in einer Menge von 0,5-1,5 Gew.% der Tablette, insbesondere 0,75-1,25 Gew.% und Gleitmittel wie kolloidales Siliziumdioxid z.B. in einer Menge von 0,25-1,0 Gew.% der Tablette, insbesondere 0,5-0,9 Gew.%, enthalten. Obwohl die oben angeführten Gruppen und Beispiele von Arzneimittelträgern zusammen mit den aktiven Inhaltsstoffen bereits 100% unbeschichtetes Kerngewicht der Tablette ausmachen können, können die Tablettenformen zusätzlich auch Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Trocknungsmittel usw. enthalten, und zwar innerhalb der 100% des unbeschichteten Kerngewichts der Tablette.

Tabletten der Erfindung können durch übliche Tablettenherstellungsmethoden wie z.B. Mischen der Inhaltsstoffe gefolgt durch trockene Verdichtung, Granulation, Verdichtung des

Granulats zur Bildung eines verdichteten Tablettenkerns, hergestellt werden. Ein geeignetes Granulat kann z.B. durch Stoß- oder Walzverdichten hergestellt werden.

Walzverdichten schließt üblicherweise ein Sortierverfahren ein, das zu einer geringeren Bandbreite an Korngrößen führen kann, wobei weniger Teilchen an jedem Extremum des Größenbereichs vorhanden sind. Walzverdichten wird auch besser zum Erzeugen größerer Mengen mit gleichbleibenden Eigenschaften des Granulats, aus welchem die Tablette gemäß der Erfindung hergestellt wird, geeignet sein, weil trotz der üblichen Ansicht, daß pharmazeutisches Stoß- und Walzverdichten vollständig gleichwertig seien, sich zeigte, daß bei erfindungsgemäßen Tabletten das Walzverdichten zu einem unerwarteten Anstieg in der Beständigkeit der Bioverfügbarkeit beiträgt und darum bevorzugt wird. Eine geeignete Methode des Walzverdichtens ist durch die Verwendung eines "Chilsonators" (Walzverdichter) gegeben. Eine Beschreibung eines solchen Walzverdichters ist z.B. in "Tine Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Lachan et al. 3. Auflage, Verlag Lea & Febiger (1986) S. 318-320 enthalten. Es ist auch bevorzugt, daß die Herstellung der Formulierung der Erfindung bei niedriger Luftfeuchtigkeit ausgeführt wird, z.B. niedriger als 30% relative Luftfeuchtigkeit, besser geeignet niedriger als 20% relative Luftfeuchtigkeit, idealerweise so niedrig wie möglich, um die Erhaltung des höchst feuchtigkeitsempfindlichen Clavulanats, insbesondere Kaliumclavulanats, zu unterstützen.

Durch mittels wäßriger Filmbeschichtungstechniken aufbringbare Polymere wird die Notwendigkeit des Einsatzes organischer Lösungsmittel vermieden. Geeignete Polymere schließen Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose (z.B. Ethylcellulose in einer Latexzusammensetzung, wie von der FMC Corporation als "Aqua-Coat" (Warenzeichen)), ^{Hydroxyethyl-} ~~Methylhydroxy-~~ cellulose, Polyvinylpyrrolidon („PVP“, z.B. im Handel unter dem Namen Povidone (Warenzeichen)) Natriumcarboxymethylcellulose und Acrylatpolymere (z.B. die bekannten Methacrylsäureester, im Handel unter dem Warennamen "Eudragit" (Warenzeichen)) ein.

Ein bevorzugtes Polymer ist Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in geeigneter Weise in Kombination mit einem Polyethylenglykol (PEG). PEGs mit einem niedrigen Molekulargewicht (Serie 200-600) sind bei Raumtemperatur flüssig und werden als Weichmacher verwendet. PEGs mit hohen Molekulargewichten (MG = 900-8000) sind wachsartige Feststoffe bei Raumtemperatur und werden in Kombination mit Niedrigmolekulargewicht PEGs und mit anderen Polymeren wie HPMC verwendet, um Filmeigenschaften zu modifizieren und zum Tablettenglanz beizutragen.

Ein bevorzugtes Polymer, das bei wäßrigen Filmbeschichtungsmethoden angewendet werden kann, ist eines, das aus Hydroxypropylmethylcellulose kombiniert mit einem oder mehreren PEG(s) besteht. HPMC Polymere haben folgende Vorteile: Sie sind sowohl in physiologischen Flüssigkeiten als auch in Wasser löslich, interagieren nicht mit dem Tablettenabbau, der Löslichkeit oder der Medikamenten^{lu}verfügbarkeit, führen zur Bildung eines flexiblen Films, sind frei von unangenehmem Geschmack oder Geruch, zeigen Stabilität gegenüber Hitze, Licht, Luft und Feuchtigkeit, sind verträglich mit Stabilisatoren, Farbstoffen, ^{Opaleszenz-}Trübungsmitteln und Glanzstoffen. Die Hydroxypropylmethylcellulose fungiert als Filmbildner und das Polyethylenglykol als Weichmacher. Das Hydroxypropylmethylcellulose : Polyethylenglykol Verhältnis in der Filmbeschichtung liegt geeigneterweise zwischen 7,5 : 1 bis 5,5 : 1, z.B. bei 6,5 : 1 \pm 10%. Geeigneterweise wird die Hydroxypropylmethylcellulose in der Form einer Mischung von Hydroxypropylmethylcellulose 6cP und Hydroxypropylmethylcellulose 15cP in einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 z.B. von 3:1 \pm 10% angewendet. Geeigneterweise wird das Polyethylenglykol in der Form einer Mischung von Polyethylenglykol 4000 und 6000 in einem Verhältnis zwischen 1:2 bis 2:1, z.B. 1:1 angewendet. Die Filmbeschichtung kann auch geeigneterweise ein Opaleszenz-erhöhendes Mittel einschließen, z.B. Titandioxid (weiß). Geeigneterweise kann das Opaleszenz-erhöhende Mittel in einem Verhältnis von 1:1 \pm 10% mit der Hydroxypropylmethylcellulose in der Filmbeschichtung vorliegen.

Bevorzugterweise werden wäßrige Filmbeschichtungsverfahren angewendet, da deren Anwendung auch zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit beizutragen scheint. Eine geeignete Feststoffbeschickung für die wäßrige Filmbeschichtung ist 10-30 Gewichtsvolumen %, typischerweise 10-20% z.B. 15% \pm 2%.

Geeigneterweise wird die Filmbeschichtung dermaßen angewendet, daß ein Gewicht an getrockneten Materialien des Films entsprechend 1,0-4,0 Gew.% des Gesamtgewichts der beschichteten Tablette abgelagert wird.

Bevorzugterweise werden die Dosierungsformen des Medikaments der Erfindung in Behälter verpackt, die das Eindringen von Feuchtigkeit aus der Umgebung verhindern, z.B. in Blisterpackungen oder fest verschließbare^u Flaschen usw. die im Stand der Technik üblich sind. Bevorzugte Flaschen schließen auch ein Trockenmittel ein, um das Clavulanat zu konservieren.

Die Einheitsdosierungsform(en) des Medikaments der Erfindung kann geeignet sein zur oralen Verabreichung, zum Beispiel in Intervallen getrennt durch 6 oder mehr Stunden, z.B. getrennt durch 8 oder mehr Stunden, z.B. getrennt durch bis zu 12 Stunden. Obwohl besonders geeignet für bd-Verabreichung kann die Tablettenformulierung dieser Erfindung auch in einer

größeren Häufigkeit verabreicht werden, z.B. als "id-Dosierung, bei geeigneten Indikationen und innerhalb erlaubter Dosierungsgrenzen.

Geeignete Tagesgesamtdosierungen von Amoxicillin sind in dem Bereich von 900 - 1800mg täglich, bevorzugt 1000 bis einschließlich 1750mg, täglich. Geeignete Tagesgesamtdosierungen an Clavulansäure sind in dem Bereich von 200-300mg täglich, bevorzugt 250mg ± 10% täglich. Innerhalb der Tagesgesamtdosierung bezogen auf die oben angeführte orale bd-Verabreichung, kann die Tablette der Erfindung in Intervallen, die durch ungefähr 8-12 Stunden getrennt sind, verabreicht werden.

Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen von Menschen oder von Tieren zur Verfügung, welches die orale Verabreichung einer wirksamen Menge Amoxicillin und Clavulanat in einer Tablettenformulierung wie oben beschrieben an Menschen oder Tiere beinhaltet, die eine solche Behandlung mit einem Medikament, wie oben beschrieben, nicht mehr als zweimal täglich benötigen.

Die Erfindung stellt außerdem ein Verfahren für die Herstellung einer Tablettenformulierung zur Verfügung, welche ein Medikament zur oralen Verabreichung für die Behandlung bakterieller Infektionen ist, wobei das Verfahren die folgenden Schritte beinhaltet: Kompaktieren einer Mischung von 750-950mg Amoxicillin und einer Menge von Clavulanat in einem Gewichtsverhältnis von Amoxicillin : Clavulanat zwischen 6:1 und 8:1 und Beschichtung des Kompakts mit einer Filmbeschichtung, welche Hydroxypropylmethylcellulosen und Polyethylenglykole umfaßt.

Beispiel

Eine Tablettenformulierung wurde mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Inhaltsstoff	(mg)	Gew. %	Funktion	Ref. zu Std.
Aktiver Bestandteil¹:				
Amoxicillintrihydrat (äquivalent zu Amoxicillin)	1017,4 875,00	70,2	akt. Inhaltsst.	EP
Kaliumclavulanat (äquivalent zu Clavulansäure)	152,45 125,0	10,5	akt. Inhaltsst.	G319
Andere Bestandteile:				
Magnesiumstearat	14,50	1,00	Schmiermittel	NF
Natriumstärkeglykolat	29,00	2,00	Sprengmittel	NF
kolloidales Siliziumdioxid	10,0	0,70	Gleitmittel	NF
mikrokristalline Cellulose	226,65	15,6	Kompressions- hilfe & Diluens	NF
Inhaltsstoff	(mg)	Gew. %	Funktion	Ref. zu
Kerntablettengewicht	1450,00	100,00		
Filmbeschichtung ²				
Gereinigtes Wasser	k.A.	k.A.	Lösungsmittel	USP
Opadry White YS-1-7700	32,0	2,2	Filmbeschichtung	NA

Opadry White YS-1-7700 kann unterteilt werden in:

Titandioxid	13,76	43,0	Trübungsmittel	EP
Hydroxypropylmethylcellulose 6cP	10,56	33,0	Filmbildner	
Hydroxypropylmethylcellulose 15cP	3,52	11,0	Filmbildner	JP
Polyethylenglykol 3350 ³	2,08	6,5	Weichmacher	USNF
Polyethylenglykol 8000 ³	2,08	6,5	Weichmacher	USNF XVII
Gereinigtes Wasser ⁴	k.A.	k.A.	Lösungsmittel ⁴	USP
Nominelles Gewicht der beschichteten Tablette	1482,00			

¹ Diese Mengen sind abhängig von der Wirksamkeit der verwendeten Wirkstoffe und basieren auf 86% für Amoxicillin und 82% für Kaliumclavulanat (Kaliumclavulanat 41% ist Teil eines 1:1 Gemisches mit mikrokristalliner Cellulose). Ein konstantes Tablettengewicht wird erhalten durch die Anpassung der Menge an mikrokristalliner Cellulose gemäß der Wirksamkeit der Wirkstoffe.

² Die Filmbeschichtungsbestandteile können als trockene Pulvermischungen entweder ex Colorcon als Opadry White YS-1-7700 in den USA oder als Opadry White OY-S-7300 in Europa geliefert werden. Gew.-% der Filmbeschichtungsbestandteile sind als Prozentzahlen des Opadry-Filmgewichts ausgedrückt.

³ Polyethylenglykol 3350 und 8000 werden in Europa als Polyethylenglykol 4000 bzw. 6000 geliefert.

⁴ Das gereinigte Wasser wird während der Herstellung entfernt.

Die Filmbeschichtung ist auf 100% des Kerngewichts angewendet.

Die Tabletten wurden durch Mischen von Amoxicillin, Kaliumclavulanat, einem Anteil der mikrokristallinen Cellulose und Magnesiumstearat, Walzverdichten (Chilsonieren) dieser Mischung, dann Mischen mit den anderen, in der vorstehenden Aufstellung genannten, Bestandteilen vor dem Tablettieren, Tablettierung durch eine konventionelle Tablettenpresse sowie Beschichtung, hergestellt.

Alle Bestandteile werden durch einen Vibrationsdosierer, der mit einem 4 mesh-Sieb (4 mesh screen) ausgestattet ist oder durch ein 14 mesh Mischsieb (14 mesh blender screen) in den Mischer gesiebt und durch eine Mühle hindurchgeführt. Die Mühle wird bei 1500 U/min, Messer in Vorwärtsrichtung, mit einer 0,24 cm Lochplatte, betrieben.

2/3 der mikrokristallinen Cellulose wird in einen Mischer gegeben. 1/5 des Amoxicillintrihydrates wird in den Mischer gegeben. Die Hälfte des Magnesiumstearats wird durch ein 14 mesh-Sieb (14 mesh screen) in den Mischer gegeben. Die Mischung wird für 2 Minuten gemischt. Eine weitere Menge von 2/5 des Amoxicillintrihydrats und 1/2 der Kaliumclavulanat/mikrokristalline Cellulose Mischung wird in den Mischer gegeben. Die Mischung wird für 3 Minuten gemischt. Der Rest des Amoxicillintrihydrats und der Kaliumclavulanat/mikrokristalline Cellulose Mischung wird dann in den Mischer gegeben. Die Mischung wird für 5 Minuten gemischt.

Die Mischung wird durch einen Chilsonator bei einem Druck von $68,948 \cdot 10^5$ Pa hindurchgeführt, dann durch eine Mühle, z.B. eine Fitzmill, die bei 1800 U/min, Messer in Vorwärtsrichtung und mit einer 0,20-0,28 cm Lochplatte betrieben wird, ausgetragen, gefolgt von Sieben durch ein Vibrationssieb, welches mit einem oberen 14 mesh-Sieb und einem unteren 18 mesh-Sieb ausgestattet ist, Rückführen und Nachpressen des Granulats, dessen Granula entweder zu klein oder zu groß sind, solange bis der Siebschnitt von 98% der Beschickungsmenge erreicht ist.

Eine Menge von 10% des Granulats wird ohne zu mahlen in den Mischer gegeben. Das kolloidale Siliziumdioxid, das Natriumstärkeglykolat und die restliche Mengen an Magnesiumstearat und mikrokristalliner Cellulose werden in den Mischer gegeben, und die Mischung wird 5 Minuten gemischt. Das restliche Granulat wird ohne zu mahlen in den Mischer gegeben und für 15 Minuten gemischt.

Die Mischung wird unter Verwendung einer Tablettenpresse, die mit einem 1cm x 2,2cm kapselförmigen Stempel ausgestattet ist, komprimiert, um Tabletten mit einem Gewicht von 1,450g mit Härten- und Dickenwerten innerhalb der Herstellungsrichtlinien für pharmazeutische Tabletten herzustellen.

Die Tablettenkerne werden dann mit einem wäßrigen Film in einem Dragierkessel beschichtet. Das bevorzugte Beschichtungsverfahren benötigt getrocknete Zuluft bei einer ausreichenden Temperatur, die eine relative Abluftfeuchtigkeit von weniger als 12% während des Sprühprozesses erzeugen kann.

In einem klinischen Test zeigte die Tablette gemäß dem Beispiel eine verringerte interindividuelle Variabilität. Obwohl spezifisch veranschaulicht durch die Tablette des Beispiels, kann dieser Effekt auch mit pharmazeutisch äquivalenten Tabletten mit einer Zusammensetzung, in welcher die Verhältnisse der Inhaltsstoffe innerhalb von z.B. +10%, insbesondere +5% der in dem Beispiel angegebenen Werte differieren, beobachtet werden.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Tablettenformulierung, die eine kompaktierte Mischung aus Amoxicillin und Clavulanat enthält und mit einem Filmüberzug versehen ist, dadurch gekennzeichnet, daß als letzter Verfahrensschritt der Tablettenkern mit einem in einem wässrigen Lösungsmittelsystem zubereiteten Filmüberzug überzogen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wässrige Lösungsmittelsystem im wesentlichen aus gereinigtem Wasser besteht.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffbeschickung der wässrigen Filmbeschichtung zwischen 10 - 30 Gew.-Vol. % beträgt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffbeschickung der wässrigen Filmbeschichtung 10 - 20 Gew.-Vol. % enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffbeschickung der wässrigen Filmbeschichtung etwa 15 Gew.-Vol. % \pm 2 Gew.-Vol. % beträgt.
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei der Filmüberzug Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose oder Acrylatpolymere aufweist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmüberzug Hydroxypropylmethylcellulose 6 cP und 15 cP im Verhältnis von 2:1 bis 4:1 aufweist.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmüberzug Hydroxypropylmethylcellulose in Verbindung mit einem Polyethylenglykol aufweist.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenglykol in Form einer Mischung aus Polyethylenglykol 4000 und 6000 im Verhältnis von 1:2 bis 2:1 verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei der Filmüberzug in einer Menge an Trockensubstanz entsprechend 1 bis 4% des Gesamtgewichtes der beschichteten Tablette aufgebracht wird.



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95
 TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
 Postscheckkonto Nr. 5.160.000 BLZ: 60000 SWIFT-Code: OPSKATWW
 IBAN: AT36 6000 0000 0516 0000 UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

RECHERCHENBERICHT

zu 4 GM 285/2001-3

Ihr Zeichen: 30098/I/BP

Klassifikation des Antragsgegenstandes gemäß IPC⁷: A 61 K 31/43, 31/424, 9/28, A 61 P 31/04

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A 61 K, A 61 P

Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, PAJ

Die nachstehend 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 schriftlich (auch per Fax Nr. 01 / 534 24 - 737) oder telefonisch (Tel. Nr. 01 / 534 24 - 738 oder - 739) oder per e-mail: Kopierstelle@patent.bmwa.gv.at) **Kopien** der ermittelten Veröffentlichungen bestellt werden.

Auf Bestellung gibt das Patentamt Teilrechtsfähigkeit (TRF) gegen Entgelt zu den im Recherchenbericht genannten Patentedokumenten allfällige veröffentlichte "**Patentfamilien**" (denselben Gegenstand betreffende Patentveröffentlichungen in anderen Ländern, die über eine gemeinsame Prioritätsanmeldung zusammenhängen) bekannt. Diesbezügliche Auskünfte erhalten Sie unter Telefonnummer 01 / 534 24 - 738 oder - 739 (Fax. Nr. 01/534 24 - 737; e-mail: Kopierstelle@patent.bmwa.gv.at).

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
X	US 4 537 887 A (ROOKE et al.) 17. August 1985 (17.08.85) *Spalte 2, Zeilen 52-64; Beispiel 6, Ansprüche 1-3*	1,2,6,10
X	WO 92/19227 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 12. November 1992 (12.11.92) *Seite 5, Zeilen 9-16; Beispiele 14,15; Ansprüche*	1,2,6

Fortsetzung siehe Folgeblatt

Kategorien der angeführten Dokumente (dient in Anlehnung an die Kategorien bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur zur **raschen Einordnung** des ermittelten Stands der Technik, stellt keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar):

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

„Y“ Veröffentlichung von Bedeutung; die Erfindung kann nicht als neu (bzw. 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 den Fachmann naheliegend** ist.

„X“ Veröffentlichung von **besonderer Bedeutung**; die Erfindung kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) angesehen werden.

„P“ zwischenveröffentlichtes Dokument von besonderer Bedeutung (**älteres Recht**)

„&“ 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 siehe WIPO-Appl. Codes

Datum der Beendigung der Recherche: 16. Jänner 2002 Prüferin: Dr. Krenn


ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95

 TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
 Postscheckkonto Nr. 5.160.000 BLZ: 60000 SWIFT-Code: OPSKATWW
 IBAN: AT36 6000 0000 0516 0000 UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

Folgeblatt zu 4 GM 285/2001-3

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
X	Rudolf VOIGT, "Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf", 7. Auflage, Berlin: Ullstein Mosby, 1993, ISBN 3-86126-013-1, Kapitel 10.4.6. ("Schnelldragierung")	1-6
X	EP 0 381 174 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH) 8. August 1990 (08.08.90) *Seite 3, Zeilen 1-3 und 15-46; Ansprüche 1-3*	1-6,8
<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt		