

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/44, 9/14	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/20707 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juli 1996 (11.07.96)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/04334</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. December 1994 (29.12.94)</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO. [DE/DE]; Mittelstrasse 18, D-88471 Laupheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALCH, Hatto [DE/DE]; Weißdornweg 10, D-88471 Laupheim (DE). PETSZULAT, Monika [DE/DE]; Finkenweg 3, D-88471 Laupheim (DE). MUSKULUS, Frank [DE/DE]; Obere Wiesen 6-2, D-88471 Laupheim (DE).</p> <p>(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D-81677 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AM, BY, CA, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KZ, LT, LV, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING NIFEDIPINE AND PROCESS FOR PRODUCING IT**(54) Bezeichnung:** PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND NIFEDIPIN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**(57) Abstract**

The present invention relates to novel long-acting pharmaceutical preparations containing 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic acid-dimethyl ester (Nifedipine) as the active substance with a specific area in the range between 0.2 and 0.5 m²/g and the use of this active substance and a process for producing these long-acting preparations.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Retardzubereitungen mit einem Gehalt an 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-Nitrophenyl)-3,5-pyridin-dicarbonsäure-dimethyl-ester (Nifedipin) als Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche in dem Bereich zwischen 0,2 und 0,5 m²/g sowie die Verwendung dieses Wirkstoffes und Verfahren zur Herstellung dieser Retardzubereitungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Nifedipin und
Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung mit einem Gehalt an 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-Nitrophenyl)-3,5-pyridin-dicarbonsäure-dimethylester (Nifedipin) als Wirkstoff, wie sie in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet und im folgenden näher erläutert sind.

Der Wirkstoff Nifedipin gehört zur Gruppe der Calciumantagonisten und wird aufgrund seiner koronargefäßerweiternden und hypotensiven Wirkung zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und des Bluthochdruckes eingesetzt.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Nifedipins treten bei der galenischen Verarbeitung eine Reihe von Schwierigkeiten auf, wie aus zahlreichen Publikationen und Patentanmeldungen über spezielle Formulierungen mit Nifedipin ersichtlich wird.

Bislang vorgeschlagene pharmazeutische Zubereitungen mit Nifedipin basieren auf der Verwendung von oberflächenaktiven Stoffen und/oder wasserlöslichen Trägerstoffen. So beschreibt die DE-A-2 822 882 feste, glasartige Copräzipitate, die ein Gemisch aus Nifedipin und mindestens einem Hilfsstoff, wie Polyvinylpyrrolidon oder einem Cellulosederivat darstellen. In der DE-A-3 413 634 werden Mischungen von Nifedipin und Zuckeralkoholen beansprucht. Die DE-A-3 438 830 beschreibt eine Darreichungsform, in der das Nifedipin molekulardispers in einer erstarrten Schmelze, die eine Mischung aus flüssigen und festen Polyethylenglykolen darstellt, vorliegt.

Zur Therapie von Bluthochdruck und koronaren Herzerkrankungen benötigt man Arzneizubereitungen, die nicht nur zu rasch ansteigenden Plasmaspiegeln führen, sondern auch die notwendigen Wirkstoffkonzentrationen im Plasma innerhalb der therapeutisch emp-

fohlenen Dosierungsintervalle aufrechterhalten. Da das Nifedipin eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit besitzt, lassen sich diese Voraussetzungen nur schwer erfüllen. Mit üblichen, schnell freisetzenden Arzneiformen lassen sich die notwendigen Nifedipin-Plasmaspiegel nicht über den geforderten Zeitraum aufrechterhalten, so daß eine zweckmäßige Therapie des Bluthochdrucks und der koronaren Herzerkrankungen nicht durchgeführt werden kann.

Inzwischen sind verschiedene Lösungswege zur Herstellung von Darreichungsformen mit langanhaltenden Blutspiegeln beschrieben worden. Die EP-A-0 047 899 beschreibt Arzneizubereitungen, die nicht nur zu einem raschen Anstieg des Nifedipin-Spiegels führen, sondern auch die Plasmakonzentrationen über viele Stunden auf einem hohen Wert halten sollen. Dem Prinzip liegt zugrunde, Nifedipin-Kristalle unterschiedlicher Größe (Nifedipin-Kristalle mit einer spezifischen Oberfläche von 1 bis 4 m²/g) zu kombinieren. Um Produkte mit einer großen spezifischen Oberfläche von bis zu 4 m²/g zu erhalten, sind aufwendige Mahlverfahren, wie z.B. die Mikronisierung durch eine Luftstrahlmühle, durchzuführen. (Siehe auch das Patent EP-B-047 899).

Das in dieser Schrift beschriebene Verfahren hat außerdem den Nachteil, daß bei Mahlungen mit Stift- oder Hammermühlen die Nifedipin-Kristalle nicht in der gewünschten, breiten Korngrößenverteilung anfallen. So läßt sich z.B. mit einer Stiftmühle auch bei niedriger Drehzahl nur eine relativ schmale Korngrößenverteilung erzielen, wobei das Material oft zu mehr als 95 % kleiner als 50 µm anfällt. Um das in der genannten Patentpublikation geforderte Material zu erhalten, ist es notwendig, das Nifedipin-Mahlgut zunächst auszusieben und anschließend entsprechende Mengen innerhalb der geforderten Kornfraktion zu vermischen. Dieses Verfahren ist umso aufwendiger, als die gesamten Herstellungsschritte aufgrund der hohen Lichtinstabilität der Substanz unter Lichtschutz durchgeführt werden müssen. Auch ein Vermischen von Fraktionen außerhalb der bezeichneten spezifischen Oberfläche mit dem Ziel, rein rechnerisch den gewünschten Bereich einzustellen, führt nicht zu dem gewünschten Ergebnis eines lang anhaltenden, ausreichenden hohen Plasmaspiegels an Nifedipin.

Die DE-A-3 636 123 schlägt Zubereitungssysteme vor, die neben einem Dihydropyridin einen Fettalkohol oder ein Fettalkoholgemisch in Kombination mit Polyethylenglykolen mittleren Molekulargewichts enthalten, wodurch eine plateauartige Freisetzung des Wirkstoffes über 24 Stunden erzielt wird. Darüberhinaus ist mit dem Einsatz an zusätzlichen Hilfsstoffen in Form von Retardiermitteln ein erhöhter Aufwand bei einem derartigen Herstellungsverfahren verbunden und führt zu großdimensionierten Darreichungsformen.

Generell ist festzuhalten, daß alle Versuche, die schlechte Löslichkeit von Nifedipin durch bestimmte Maßnahmen zu kompensieren und gleichzeitig eine gute Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, eine Reihe von Nachteilen aufweisen. Der Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen, Lösungsvermittlern und bestimmten Trägerstoffen, die eine besondere Oberfläche haben, führt häufig zu Darreichungsformen, bei dem die Präparate, bzw. einzunehmenden Dosisseinheiten unerwünscht groß sind. Außerdem sind dafür umständliche und kostenintensive Herstellungsverfahren notwendig.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine Retardform von Nifedipin zu schaffen, welche diese Nachteile nicht aufweist. Die erfindungsgemäße Aufgabe besteht darin, im Hinblick auf den bisherigen Stand der Technik retardierte, Nifedipin enthaltende Arzneizubereitungen zu schaffen, welche im Vergleich zu dem bisherigen Stand der Technik mindestens vergleichbare, lang anhaltende, hohe oder verbesserte Plasmakonzentrationen an Nifedipin ermöglichen, wobei sich diese Retardformen technisch in einfacher Weise herstellen lassen sollten und deren Wirkung trotz des Weglassens zusätzlicher Retardierhilfsmittel klinisch reproduzierbare Ergebnisse zeitigt.

Als Lösung dieser Aufgabe wurde nun überraschend gefunden, daß es möglich ist, unter Verwendung von Nifedipin einer spezifischen Oberfläche in dem sehr schmalen Fraktionsbereich von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g pharmazeutische Zubereitungen herzustellen, die hinsichtlich der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes den im Handel befindlichen Präparationen mindestens ebenbürtig oder sogar

überlegen sind, obwohl entgegen des Erfordernisses gemäß der EP-A-0 047 899 eine spezifische Oberfläche in einem völlig anderen und obendrein äußerst schmalen Bereich der spezifischen Oberfläche liegt und der Zusatz an zum Teil vielfältigen retardierenden Hilfsstoffen gemäß zahlreichen Versuchen des Standes der Technik nicht benötigt wird.

Die erfindungsgemäßen Retard-Arzneimittel sind bei vergleichbar guter Bioverfügbarkeit wirtschaftlicher herzustellen, da komplizierte, kostenintensive Verfahrensschritte ausgeschaltet sind. Die Erfindung betrifft demnach Retardarzneimittel, die Nifedipin als Wirkstoff enthalten und wie folgt zusammengesetzt sind:

- a) Nifedipin als Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g sowie
- b) übliche pharmazeutisch verwendbare Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäß verwendeten Nifedipin-Kristalle mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g werden durch die Steuerung der Kristallisation erhalten. Die synthesesmäßig anfallenden Kristalle liegen bereits in einem sehr engen Korngrößenbereich in dem entsprechenden Bereich der spezifischen Oberfläche vor und werden anschließend gesiebt, um eventuell auftretende Agglomerate zu zerteilen, bzw. geringe Mengen außerhalb des gewünschten Bereichs liegende Fraktionen zu entfernen. Somit ist das äußerst aufwendige, kostenintensive Verfahren der Mikronisierung, beispielsweise mittels einer Luftstrahlmühle, mit denen Produkte mit Werten einer größeren spezifischen Oberflächen erhalten werden, vermieden.

Die spezifische Oberfläche wird nach der Gasadsorptionsmethode (BET-Methode) bestimmt.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird Nifedipin der genannten spezifischen Oberfläche mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in einfacher Weise vermischt und zu den gewünschten, insbesondere zu festen, peroral applizierbaren Dar-

reichungsformen verarbeitet. Besonders geeignet und kostengünstig ist dabei das Abfüllen der pulverförmigen Wirkstoff-/Hilfsstoffmischung in Hartgelatinekapseln.

Die so hergestellten Zubereitungen zeigen in überraschender Weise eine unerwartet hohe Bioverfügbarkeit. Es konnte nicht erwartet werden, daß nach peroraler Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitungen mit kristallinem Nifedipin, welches eine wesentlich kleinere spezifische Oberfläche als das in der EP-B-47 899 beschriebene Nifedipin aufweist, die Plasmakonzentration schnell ansteigt und sich für viele Stunden auf einem hohen Niveau hält.

Das folgende Beispiel dient der Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1:

Nifedipin (spezif. Oberfläche 0,2 bis 0,5 m ² /g, vorzugsweise 0,3 bis 0,4 m ² /g)	20,00 mg
Laktose	153,50 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,00 mg
Silikonisiertes Talkum	4,00 mg
Magnesiumstearat	<u>1,50 mg</u>
Gesamtmenge	<u>180,00 mg</u>

Die genannten Bestandteile werden miteinander vermischt und als Pulver in Hartgelatine-Kapseln abgefüllt. Es lassen sich in analoger Weise auch Weichgelatine-Kapseln oder Tabletten herstellen, wobei ggf. als Träger für Weichgelatine-Kapseln übliche Hilfsstoffe, in denen Nifedipin unlöslich ist, in Betracht kommen und für die Tablettierung das Direktkompaktieren zum Einsatz gelangen kann. Die Tabletten- bzw. Drageekerne lassen sich auch anschließend mittels enterischer Überzugstoffe beispielsweise Cellulosederi-

vate zur gezielten Freisetzung an bestimmten Orten des Gastrointestinaltraktes überziehen.

Es kommen dabei auch Überzüge aus üblichen Hilfsstoffen, beispielsweise aus Gründen des Lichtschutzes, des ästhetischen Aussehens, Geschmackes oder einer erleichterten Einnahme in Betracht.

Die Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffe lassen sich dabei jeweils in gewünschter Weise variieren, ebenso wie die jeweiligen Wirkstoffdosen.

Es lassen sich auch Suppositorien zur rektalen Applikation oder Suspensionen zur peroralen Verabreichung mit jeweils langanhaltender Wirkung herstellen.

Patentansprüche

1. Retardarzneimittel mit einem Gehalt an Nifedipin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin in Form von Kristallen mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g in Abwesenheit von retardierenden Hilfsstoffen vorliegt.
2. Retardarzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,3 bis 0,4 m²/g vorliegt.
3. Retardarzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Retardarzneimittel in Form von Kapseln vorliegt.
4. Retardarzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Hartgelatinekapseln vorliegt.
5. Retardarzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Weichgelatinekapseln vorliegt.
6. Retardarzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten oder Drageés vorliegt.
7. Retardarzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerstoff aus Laktose besteht.
8. Verwendung von Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g zur Herstellung von Retardarzneimitteln ohne den Zusatz an retardierenden Hilfsstoffen.

- 8 -

9. Verwendung von Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,3 bis 0,4 m²/g gemäß Anspruch 8.
10. Verwendung von Nifedipin gemäß den Ansprüchen 8 und 9 zur Herstellung von Retardkapselpräparaten.
11. Verwendung von Nifedipin gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Hartgelatine-retardkapseln.
12. Verwendung von Nifedipin gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Weichgelatine-retardkapseln.
13. Verwendung von Nifedipin gemäß den Ansprüchen 8 und 9 zur Herstellung von Retardtabletten bzw. Retarddrageés.
14. Verwendung von Nifedipin gemäß den Ansprüchen 8 und 9 zur Herstellung von Suppositorien mit lang anhaltender Wirkung.
15. Verfahren zur Herstellung von Nifedipin enthaltenden Retardarzneimitteln gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nifedipin in Form von feinen Kristallen mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g zu der gewünschten Retardarzneiform verarbeitet wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,3 bis 0,4 m²/g zusammen mit Laktose als Trägerstoff und mit kleinen Anteilen an konventionellen Trenn-, Gleit- und Gegenklebemitteln, jedoch ohne den Zusatz an retardierenden Hilfsstoffen als Pulver vermischt und anschließend dieses Pulvergemisch in Hartgelatine-kapseln zur Herstellung eines Retardpräparates abgefüllt wird.

17. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g durch Direktkompaktierung zu Retardtabletten verarbeitet wird, welche gegebenenfalls zur Steuerung des Zeitpunktes und Orts der Freisetzung im Gastrointestinaltrakt, beispielsweise mit einem enterischen Überzug, lackiert oder in entsprechender Weise zu Retard-Drageés verarbeitet werden.
18. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g zu Weichgelatineretardkapseln ohne den Zusatz an Retardierhilfsmitteln verarbeitet wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Nifedipin mit einer spezifischen Oberfläche von 0,2 bis 0,5 m²/g, vorzugsweise von 0,3 bis 0,4 m²/g durch Direkttablettierung zu Presslingen verarbeitet wird, die mit konventionellen Überzugsmaterialien zum Zwecke des Lichtschutzes, der Geschmacksverbesserung, eines gefälligen Aussehens und/oder der erleichterten Einnahme dragiert bzw. lackiert oder gecoatet werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 94/04334

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/44 A61K9/14

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.
X	WO,A,86 01717 (PHARMATEC S.P.A.) 27 March 1986 see page 2, line 14 - page 3, line 14 see page 4, line 25 - page 5, line 7 see claims 1-18 ---	1-5, 7-12, 15, 16, 18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18 no. 251 (C-1199), 13 May 1994 & JP,A,06 032737 (NIPPON IYAKUJIN KOGYO KK) 8 February 1994, see abstract ---	1, 2, 15
X	EP,A,0 047 899 (BAYER AG) 24 March 1982 cited in the application see the whole document ---	1, 3-8, 10-19
-/--		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 1995

Date of mailing of the international search report

14.09.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/EP 94/04334

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 385 582 (ETHICAL PHARMACEUTICALS LIMITED) 5 September 1990 see page 2, line 45 - line 47 see page 3, line 3 - line 20 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 94/04334

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8601717	27-03-86	AU-B- 588258	14-09-89
		AU-A- 4959485	08-04-86
		CA-A- 1253079	25-04-89
		EP-A, B 0226588	01-07-87
		IE-B- 58490	22-09-93
		JP-B- 4017932	26-03-92
		JP-T- 62500660	19-03-87

EP-A-47899	24-03-82	DE-A- 3033919	22-04-82
		AT-T- 5761	15-01-84
		AU-B- 558331	29-01-87
		AU-A- 7506381	18-03-82
		CA-A- 1180277	01-01-85
		DK-C- 154326	13-03-95
		JP-C- 1386131	26-06-87
		JP-A- 57050913	25-03-82
		JP-B- 59014446	04-04-84
		US-A- 5264446	23-11-93

EP-A-385582	05-09-90	AU-B- 626130	23-07-92
		AU-A- 4893790	23-08-90
		ES-T- 2052168	01-07-94
		JP-A- 2235815	18-09-90
		NO-B- 175925	26-09-94
		US-A- 5145683	08-09-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 94/04334

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K31/44 A61K9/14

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes 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.
X	WO,A,86 01717 (PHARMATEC S.P.A.) 27.März 1986 siehe Seite 2, Zeile 14 - Seite 3, Zeile 14 siehe Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 7 siehe Ansprüche 1-18 ---	1-5, 7-12, 15, 16, 18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18 no. 251 (C-1199), 13.Mai 1994 & JP,A,06 032737 (NIPPON IYAKUHIN KOGYO KK) 8.Februar 1994, siehe Zusammenfassung ---	1, 2, 15
X	EP,A,0 047 899 (BAYER AG) 24.März 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1, 3-8, 10-19
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
31. August 1995	14.09.95

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 Benz, K
--	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen
PCT/EP 94/04334

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 385 582 (ETHICAL PHARMACEUTICALS LIMITED) 5.September 1990 siehe Seite 2, Zeile 45 - Zeile 47 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 20 -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/04334

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8601717	27-03-86	AU-B- 588258	14-09-89
		AU-A- 4959485	08-04-86
		CA-A- 1253079	25-04-89
		EP-A, B 0226588	01-07-87
		IE-B- 58490	22-09-93
		JP-B- 4017932	26-03-92
		JP-T- 62500660	19-03-87

EP-A-47899	24-03-82	DE-A- 3033919	22-04-82
		AT-T- 5761	15-01-84
		AU-B- 558331	29-01-87
		AU-A- 7506381	18-03-82
		CA-A- 1180277	01-01-85
		DK-C- 154326	13-03-95
		JP-C- 1386131	26-06-87
		JP-A- 57050913	25-03-82
		JP-B- 59014446	04-04-84
		US-A- 5264446	23-11-93

EP-A-385582	05-09-90	AU-B- 626130	23-07-92
		AU-A- 4893790	23-08-90
		ES-T- 2052168	01-07-94
		JP-A- 2235815	18-09-90
		NO-B- 175925	26-09-94
		US-A- 5145683	08-09-92
