

(19)



Octrooi Centrum
Nederland

(11) **1024590**

(12) **C OCTROOI**²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: **1024590**

(51) Int.Cl.⁷
A61K9/10, A61K31/495, A61K47/40

(22) Ingediend: **22.10.2003**

(30) Voorrang:
25.10.2002 US 60/421473

(41) Ingeschreven:
27.04.2004 I.E. 2004/07

(47) Dagtekening:
23.05.2005

(45) Uitgegeven:
01.07.2005 I.E. 2005/07

(73) Octrooihouder(s):
**Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,
Verenigde Staten van Amerika (US).**

(72) Uitvinder(s):
**Jaymin Chandrakant Shah te Groton,
Connecticut (US)**

(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) **Nieuwe injecteerbare depotpreparaten.**

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een injecteerbaar depotpreparaat dat viskeus is of in situ viskeus wordt, omvattende een gesolubiliseerde aryl-heterocyclische farmaceutische verbinding zoals ziprasidon en een viscositeitsmiddel. De aryl-heterocyclische farmaceutische verbinding kan bijvoorbeeld met een cyclodextrine gesolubiliseerd zijn. De injecteerbare depotpreparaten van de uitvinding maken geregleerde afgifte van de actieve aryl-heterocyclische stoffen mogelijk gedurende lange tijd na toediening aan een patiënt via bijvoorbeeld intramusculaire (IM) injectie.

NL C 1024590

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Gebied van de uitvinding

De uitvinding heeft betrekking op injecteerbare depotpreparaten voor aryl-heterocyclische verbindingen, zoals arylpiperazinyll- C_2 - en - C_4 -alkyleenheterocyclische verbindingen, waaronder ziprasidon; en werkwijzen voor het maken daarvan. De injecteerbare depotpreparaten van de uitvinding maken gereguleerde afgifte van de actieve aryl-heterocyclische stoffen mogelijk gedurende lange tijd na toediening aan een patiënt via bijvoorbeeld intramusculaire (IM) injectie.

Achtergrond van de uitvinding

Het is bekend dat bepaalde aryl-heterocyclische verbindingen psychotrope effecten hebben. In het bijzonder ziprasidon is een aryl-heterocyclische verbinding van de chlooroxyindoolklasse en is een atypisch antipsychotisch middel dat vaak wordt voorgeschreven voor de behandeling van schizofrenie. Atypische antipsychotica zoals ziprasidon bieden duidelijke voordelen boven traditionele antipsychotische medicaties voor zover ze geassocieerd zijn met het minder voorkomen van bijwerkingen, zoals extrapyramidale symptomen (EPS), en bieden een effectievere behandeling voor patiënten die verder niet reageren op meer traditionele geneesmiddeltherapieën. Bepaalde ziekten, zoals schizofrenie, kunnen bijzonder moeilijk met geneesmiddelen te behandelen zijn, aangezien ze worden beschouwd als heterogene ziekten, zodat niet alle patiënten gelijk reageren op hetzelfde behandelingsregiem. Dit wordt nog verergerd door het probleem dat vaak gepaard gaat met langdurige behandeling van schizofrenie; namelijk dat de

patiënten zich niet houden aan hun doseerschema's. Algemeen wordt zelfs aangenomen dat aanzienlijke aantallen schizofreniepatiënten zich niet of slechts gedeeltelijk houden aan hun medicatie. Een slechte therapietrouw kan
5 een terugval in de psychotische toestand veroorzaken, waardoor alle gunstige effecten die in eerste instantie door de behandeling waren bereikt, teniet worden gedaan.

Wanneer therapietrouw van de patiënt een punt van belang is, wordt soms een beroep gedaan op langwerkende doseervormen van het geneesmiddel. Dat wil zeggen doseervormen waarbij een enkele toediening leidt tot een aanhoudende afgifte van het geneesmiddel gedurende lange tijd. Dit vereenvoudigt op zijn beurt het doseerschema waar een patiënt zich aan dient te houden, waardoor de gelegenheid
10 voor een slechte therapietrouw wordt verminderd vergeleken met een strakker schema. Eén van die doseervormen is het depotpreparaat, dat op verschillende manieren kan worden toegediend waaronder intramusculair door middel van injectie. De depotinjectie is specifiek geformuleerd om langzame absorptie van het geneesmiddel vanaf de plaats van toediening te verschaffen, waardoor de therapeutische spiegel daarvan in de circulatie van de patiënt vaak dagen of weken achter elkaar in stand wordt gehouden. Er zijn echter gevallen waarin het gebruik van een depotvorm nog niet beschikbaar was. In de huidige praktijk wordt bijvoorbeeld ziprasidon één of tweemaal per dag toegediend in de vorm van een capsule met onmiddellijke afgifte (IR) voor acute en langdurige behandeling van schizofrenie; of het wordt
20 toegediend in de vorm van een intramusculaire injectie met onmiddellijke afgifte voor acute bestrijding van opwindning bij schizofreniepatiënten.

Ziprasidon is slecht oplosbaar. Voor het voornoemde intramusculaire preparaat met onmiddellijke afgifte moet zelfs ziprasidonmesylaat, dat vergeleken met andere bekende ziprasidonzouten algemeen oplosbaar is, verder worden
35 gesolubiliseerd, momenteel met het gebruik van cyclodex-

trinen zoals beschreven in Amerikaans octrooi 6.232.304, hier bij referentie opgenomen, om het effectief te maken.

In het geval van ziprasidon is gevonden dat zijn slechte oplosbaarheid, die mogelijke geschiktheid voor een depotpreparaat suggereert, waarbij het geneesmiddel niet te oplosbaar moet zijn (om een plotselinge stoot te voorkomen) en afgifte langdurig moet zijn, in feite geen adequate farmacokinetische blootstelling verschaft wanneer het als zodanig in een depotpreparaat wordt verwerkt.

Er is bijgevolg behoefte aan een depotpreparaat voor aryl-heterocyclische verbindingen, zoals ziprasidon, dat kan voorzien in geneesmiddelafgifte gedurende een lange tijd in concentraties die effectief zijn voor de behandeling van bijvoorbeeld schizofrenie bij zoogdieren waaronder mensen.

Samenvatting van de uitvinding

De uitvinding is gebaseerd op de vondst dat de gesolubiliseerde vormen van aryl-heterocyclische verbindingen die kenmerkend geassocieerd zijn met onmiddellijke afgifte (of met zelfs grotere gesolubiliseerde hoeveelheden actief bestanddeel) verrassend kunnen worden vervaardigd tot depotpreparaten. In één aspect is de onderhavige uitvinding daarom gericht op een injecteerbaar depotpreparaat omvattende een gesolubiliseerde aryl-heterocyclische verbinding zoals ziprasidon en een viscositeitsmiddel.

Gedetailleerde beschrijving van de uitvinding

Het injecteerbare depotpreparaat van de uitvinding verschaft significant hogere oplosbaarheid van het aryl-heterocyclische geneesmiddel in het preparaat. De uitvinding bereikt deze verbeterde geneesmiddelbelading en -afgifte door gebruik van solubilisatoren in samenwerking met viscositeitsmiddelen ter verkrijging van de gereguleerde afgifte die kenmerkend is voor een depoteffect.

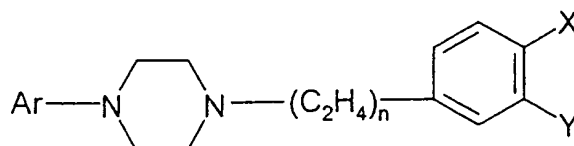
De uitvinding is bruikbaar bij de behandeling van psychotische ziekten zoals schizofrenie bij zoogdieren,

waaronder mensen, die een dergelijke behandeling nodig hebben. De uitvinding is ook bruikbaar bij de behandeling van andere stoornissen en aandoeningen waarvan de behandeling wordt vergemakkelijkt door toediening van ziprasidon.

5 De onderhavige uitvinding kan dus worden toegepast wanneer het gebruik van ziprasidon geïndiceerd is zoals bijvoorbeeld in de Amerikaanse octrooien 6.245.766; 6.245.765; 6.387.904; 5.312.925; 4.831.031; en Europees octrooi EP 0901789, gepubliceerd op 17 maart 1999, alle hier bij referentie opgenomen.

De geneesmiddelenverbindingen die worden beoogd voor gebruik in de onderhavige uitvinding, zijn aryl-heterocyclische verbindingen, bij voorkeur die welke farmacologische activiteit hebben, bijvoorbeeld psychotrope effecten. Zonder beperking heeft een uitvoeringsvorm van een aryl-heterocyclische verbinding waarop de onderhavige uitvinding kan worden toegepast, de structuur:

20



25

waarin

Ar benzoisothiazolyl of een oxide of dioxide daarvan is, elk eventueel gesubstitueerd met één fluor, chloor, trifluormethyl, methoxy, cyaan of nitro; n 1 of 2 is; en

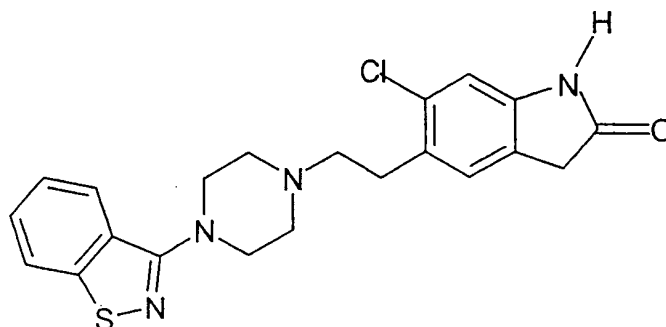
30 X en Y samen met het fenyl waaraan ze gebonden zijn, benzothiazolyl; 2-aminobenzothiazolyl; benzoisothiazolyl; indazolyl; 3-hydroxyindazolyl; indolyl; oxindolyl, eventueel gesubstitueerd met één tot drie (C₁-C₃)alkyl of één chloor, fluor of fenyl, welk fenyl eventueel gesubstitueerd is met één chloor of fluor; benzoxazolyl; 2-aminobenzoxazolyl; benzoxazolonyl; 2-aminobenxozazolinyl; benzothiasolonyl; benzoimidazolonyl; of benzotriazolyl

vormen. Representatieve voorbeelden van verbindingen die onder de voorgaande definitie vallen, zijn te vinden in Amerikaans octrooi 4.831.031, hier bij referentie opgenomen.

5 In één praktijk heeft de uitvinding bij voorkeur betrekking op de bovengenoemde verbindingen waarin X en Y samen met het fenyl waaraan ze gebonden zijn, oxindool vormen; met meer voorkeur is de oxindoolrest 6-chlooroxindool-5-yl. In een andere voorkeurspraktijk is Ar
10 benzoisothiazolyl; in nog een andere voorkeurspraktijk is n 1. Een aryl-heterocyclische verbinding met bijzondere voorkeur waarop de uitvinding betrekking heeft, is ziprasidon, dat de volgende structuur heeft:

15

20



25

Hoewel de hierin beschreven aryl-heterocyclische verbinding kan worden verwerkt als vrije base, heeft het de voorkeur dat de aryl-heterocyclische verbinding aanwezig is als een farmaceutisch aanvaardbaar zout. De term "zout"
30 betekent in dit verband farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten van aryl-heterocyclische verbindingen waaronder ziprasidon. Voor de bereiding van het preparaat van de uitvinding kunnen de zouten watervrij zijn of de vorm hebben van een of meer solvaten, zoals hydraten, inclusief
35 mengsels daarvan. De zouten kunnen ook voorkomen in verschillende polymorfe vormen. Uitsluitend bij wijze van voorbeeld kunnen mesylatzouten van het aryl-hetero-

cyclische ziprasidon aanwezig zijn in de vorm van dihydraten of trihydraten zoals beschreven in de Amerikaanse octrooien 6.110.918 en 6.245.765, beide hier bij referentie opgenomen. Zonder beperking worden voorkeurszouten gekozen uit de groep bestaande uit het tosylaat-, tartraat-, napsylaat-, besylaat-, aspartaat-, esylaat- en mesylaatzout. In een praktijk met bijzondere voorkeur is de arylheterocyclische verbinding ziprasidonmesylaat, met meer voorkeur in de trihydraatvorm.

10 De term "ziprasidon" zoals hierin gebruikt omvat tenzij anders aangegeven de vrije base van ziprasidon en alle farmaceutisch aanvaardbare zouten van ziprasidon, inclusief alle polymorfe vormen daarvan.

Het injecteerbare depotpreparaat van de onderhavige uitvinding voorziet in afgifte van het actieve arylheterocyclische middel in concentraties die effectief zijn voor de behandeling van ziekten zoals schizofrenie gedurende een langere tijd, dat wil zeggen gedurende een tijd die langer is dan wat wordt verkregen met injectiesystemen met onmiddellijke afgifte. Als verdere definitie voorziet het injecteerbare depotpreparaat van de onderhavige uitvinding dus bijvoorbeeld in effectieve plasmaspiegels actief middel gedurende ten minste ongeveer 8 uur bij gebruik van kenmerkende injectievolumina, bijvoorbeeld ongeveer 0,1 tot ongeveer 3 ml, waarbij ongeveer 1 tot ongeveer 2 ml gebruikelijk is. Bij voorkeur is de door de uitvinding verschaft langere tijd ongeveer 24 uur; liever tot ongeveer 1 week; nog liever ongeveer 1 week tot ongeveer 2 weken of meer, waaronder tot ongeveer 8 weken bij gebruik van de voornoemde injectievolumina.

In het geval van ziprasidon kan de praktijk van de uitvinding bijvoorbeeld ten minste 0,5 tot ongeveer 350 mgA per ml injectie afgeven. Kenmerkend is het injectievolume ongeveer 1 tot ongeveer 2 ml, waarmee wordt voorzien in afgifte van ongeveer 0,5 tot ongeveer 700 mgA ziprasidon gedurende langere tijd. Liever wordt ongeveer 10 tot ongeveer 560 mgA ziprasidon per injectie verschaft gedu-

rende langere tijd, nog liever ongeveer 280 tot ongeveer 560 mgA. Zoals boven beschreven kan een injectie van het onderhavige depotpreparaat leiden tot een aanhoudende afgifte van dergelijke hoeveelheden ziprasidon gedurende een
5 bepaalde tijd. In één uitvoeringsvorm is die tijd ten minste ongeveer 8 uur, liever ten minste ongeveer 24 uur, nog liever ten minste ongeveer 1 week. In een andere uitvoeringsvorm verschaft de injectie een aanhoudende afgifte van dergelijke hoeveelheden ziprasidon gedurende ten min-
10 ste ongeveer 2 weken. In een volgende uitvoeringsvorm verschaft de injectie een aanhoudende afgifte van dergelijke hoeveelheden ziprasidon gedurende tot ongeveer 8 weken.

In de praktijk van de uitvinding wordt de aryl-heterocyclische verbinding gesolubiliseerd. De term "gesolubiliseerd" en verwante varianten daarvan zoals hierin
15 gebruikt betekent dat de heterocyclische verbinding een oplosbaarheid in water heeft die groter is dan die van zijn vrije vorm of zoutvormen, in een mate die voldoende is om te voorzien in de langere (depot) duur van systemische blootstelling aan actief middel in de door de uitvin-
20 ding beoogde therapeutische spiegels. Zonder beperking kan de heterocyclische verbinding worden "gesolubiliseerd" met behulp van een cyclodextrine of andere solubilisator om de hierin beoogde verhoogde oplosbaarheid te bereiken. Zo kan
25 de heterocyclische verbinding gedeeltelijk of volledig gesolubiliseerd zijn. Gemakshalve zal de uitvinding nu verder worden beschreven met als voorbeeld ziprasidon als de aryl-heterocyclische verbinding. Het dient duidelijk te zijn dat de volgende bespreking de omvang van de uitvin-
30 ding niet beperkt en dat de hierna beschreven technieken betrekking hebben op en kunnen worden aangepast voor de familie van aryl-heterocyclische verbindingen zoals hierin beschreven. Andere technieken waarmee de gestelde doelen worden bereikt, kunnen ook worden geïmplementeerd en wor-
35 den gezien als vallend onder de praktijk van de uitvinding.

De term "mgA/ml" zoals hierin gebruikt heeft betrekking op het gewicht (in mg) aan aryl-heterocyclische verbinding, bijvoorbeeld ziprasidon, per ml preparaat waarop de term wordt toegepast. Voor de vrije base van ziprasidon
5 is het molecuulgewicht 412,9.

In één uitvoeringsvorm is de ziprasidonconcentratie ten minste ongeveer 0,5 tot ongeveer 350 mgA/ml, bijvoorbeeld ongeveer 60 mgA/ml, in het depotpreparaat van de onderhavige uitvinding, dat naar behoefte hoeveelheden in
10 oplossing en hoeveelheden in suspensie kan bevatten. Meer voorkeur voor ziprasidon heeft een concentratie tussen ongeveer 70 en ongeveer 280 mgA/ml depotpreparaat, waaronder tussen ongeveer 140 en ongeveer 210 mgA/ml depotpreparaat; hogere concentraties vallen ook onder de uitvinding. Diverse technieken voor het solubiliseren van ziprasidon ter
15 verkrijging deze concentratieniveaus omvatten zonder beperking het gebruik van cyclodextrinen en andere solubilisatoren.

De voorkeurssolubilisator (om de gesolubiliseerde
20 aryl-heterocyclische verbinding van de uitvinding te vormen) is een cyclodextrine. Cyclodextrinen zijn cyclische oligosacchariden met hydroxylgroepen aan het buitenoppervlak en een lege holte in het midden. Het buitenoppervlak is gewoonlijk hydrofiel zodat cyclodextrinen oplosbaar
25 zijn in water. De lege ruimte daarentegen is kenmerkend hydrofoob. Cyclodextrinen hebben het vermogen complexen te vormen met gastmoleculen zoals ziprasidon. Door de uitvinding beoogde cyclodextrinen omvatten zonder beperking: α , β , γ -cyclodextrinen, gemethyleerde cyclodextrinen, hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), hydroxyethyl- β -cyclodextrine (HEBCD), vertakte cyclodextrinen waarin één of
30 twee glucoses of maltoses enzymatisch bevestigd zijn aan de cyclodextrinering, ethyl- en ethylcarboxymethylcyclodextrinen, dihydropropylcyclodextrinen en sulfoalkylethercyclodextrinen, zoals sulfobutylether- β -cyclodextrine (SBECD). De cyclodextrinen kunnen ongesubstitueerd of geheel of gedeeltelijk gesubstitueerd zijn zoals bekend is
35

in de techniek; mengsels van cyclodextrinen zijn ook
bruikbaar. De voorkeurscyclodextrinen voor het depotpreparaat van de uitvinding omvatten γ -cyclodextrine, HPBCD, SBECD of mengsels daarvan; waarbij SBECD de meeste voorkeur heeft.

Cyclodextrinecomplexen met ziprasidon kunnen oplosbaar in water worden gemaakt zoals beschreven in Amerikaans octrooi 6.232.304, hierboven bij referentie opgenomen. Ten behoeve van de uitvinding kan gebruik worden gemaakt van een voorgevormd (vast) complex van cyclodextrine en ziprasidon of kan het cyclodextrine apart in het depotpreparaat worden aangeboden om het ziprasidon te solubiliseren, zoals door toevoeging van het cyclodextrine samen met of gemengd met het viscositeitsmiddel of andere componenten.

Viscositeitsmiddelen omvatten die welke bekend zijn in de techniek zoals viskeus gemaakt water, farmaceutisch aanvaardbare oliën en middelen op basis van olie, polymere middelen en andere niet-waterige viskeuze dragers. Voorkeursviscositeitsmiddelen omvatten zonder beperking: celulosederivaten, polyvinylpyrrolidon, alginaten, chitosan, dextranen, gelatine, polyethyleenglycolen, polyoxyethyleenethers, polyoxypropyleenethers, polylactiden, polyglycoliden, polycaprolactonen, polyanhydriden, polyaminen, polyurethanen, polyesteramiden, polyorthoesters, polydioxanonen, polyacetalen, polycarbonaten, polyorthocarbonaten, polyfosfazen, succinaten, polycarbonaten, poly(maleïnezuur), poly(aminozuren), polyhydroxycellulose, chitine, copolymeren en terpolymeren van de voorgaande verbindingen, en mengsels daarvan. Voorkeurscellulosederivaten omvatten methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose (NaCMC) en hydroxypropylmethylcellulose. Voorkeurspolylactiden, -polyglycoliden, -copolymeren en -terpolymeren daarvan omvatten poly-melkzuur-co-glycolzuur (PLGA). Ook komen als viscositeitsmiddelen voor de onderhavige uitvinding in aanmerking in situ gelerende systemen, bijvoor-

beeld combinaties van stearinezuur (SA) en N-methylpyrrolidon (NMP), sucroseacetaat-isobutyraat, PLGA.

In de praktijk van de uitvinding is het viscositeitsmiddel aanwezig in een hoeveelheid die effectief is om te voorzien in het hierin beoogde depoteffect. Onder
5 andere overwegingen in dit verband is een effectieve hoeveelheid viscositeitsmiddel die hoeveelheid die nodig is om het depotpreparaat van de uitvinding te voorzien van een viscositeit van meer dan ongeveer 3,2 centipoise
10 (cps); liever tussen ongeveer 20 en ongeveer 200 cps; nog liever tussen ongeveer 30 en ongeveer 165 cps.

In een eerste uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt ziprasidon gesolubiliseerd met een cyclodextrine zoals SBECD, waarbij het cyclodextrine aanwezig is in een con-
15 centratie tot ongeveer 60% w/v, liever een concentratie van ongeveer 40% w/v, nog liever een concentratie van ongeveer 30%. In een andere uitvoeringsvorm omvat het depotpreparaat een concentratie cyclodextrine, bijvoorbeeld SBECD, van ongeveer 5 tot ongeveer 35%, in het bijzonder
20 ongeveer 10 tot ongeveer 20%. In een voorkeursaspect heeft het depotpreparaat omvattende een cyclodextrine in dit verband de vorm van een waterige suspensie, waarin het viscositeitsmiddel, bijvoorbeeld NaCMC of iets dergelijks, in water, bijvoorbeeld gesteriliseerd water voor injectie,
25 aanwezig is in een hoeveelheid die voldoende is om de viscositeit van het depotpreparaat groter te maken dan 3,2 cps, bij voorkeur tussen ongeveer 20 en ongeveer 200 cps, liever tussen ongeveer 30 en ongeveer 165 cps. NaCMC kan bijvoorbeeld aanwezig zijn in een hoeveelheid van ongeveer
30 0,1 tot ongeveer 3% w/v, bij voorkeur ongeveer 0,5 tot ongeveer 2%. Eventueel omvat het waterige suspensiedepotpreparaat verder een farmaceutisch aanvaardbare oppervlakteactieve stof, bijvoorbeeld een polyoxyethyleensorbitanester zoals Polysorbaat 80 (Tween 80). De farmaceutisch aan-
35 vaardbare oppervlakteactieve stof kan aanwezig zijn in een hoeveelheid van bijvoorbeeld tot ongeveer 1% w/v; bij voorkeur ongeveer 0,01 tot ongeveer 0,1%.

In één uitvoering van deze eerste uitvoeringsvorm kan het depotpreparaat de vorm hebben van een kit zoals beschreven in Amerikaanse voorlopige aanvraag 60/421.295 van dezelfde aanvrager, ingediend op 25 oktober 2002, en zoals
5 beschreven in octrooiaanvragen die voorrang inroepen van US 60/421.295, waarvan de gehele inhoud hier bij referentie is opgenomen. Uitsluitend bij wijze van voorbeeld bevat de kit een eerste component van bijvoorbeeld droog ziprasidonmesylaats-trihydraat in een hoeveelheid die voldoende is om een dosering te verschaffen binnen de boven
10 beschreven trajecten, dat wil zeggen van ongeveer 0,5 tot ongeveer 350 mgA per ml depotpreparaat; en apart een tweede component bestaande uit viskeuze waterige drager, zoals NaCMC en een voldoende hoeveelheid water om een totaal volume voor injectie van ongeveer 1 tot ongeveer 3 ml en bij
15 voorkeur 1 tot ongeveer 2 ml te maken; en SBECD of een ander cyclodextrine in een hoeveelheid van ongeveer 5 tot ongeveer 35% w/v om het ziprasidon te solubiliseren. Eventueel kan een farmaceutisch aanvaardbare oppervlakteactieve stof, zoals zonder beperking een polyoxyethyleensorbitanester zoals Polysorbaat 80 (Tween 80) met het viskeus
20 gemaakte NaCMC-water worden opgenomen ter verbetering van de bevochtiging van het droge ziprasidon wanneer de inhoud van de twee elementen met elkaar wordt gemengd om het injecteerbare depotpreparaat van de uitvinding te vormen. Een zodanig geformuleerd depotpreparaat kan in één uitvoeringsvorm ten minste ongeveer 10 tot ongeveer 30 mg per
25 dag ziprasidon afgeven gedurende ten minste ongeveer 8 uur, bij voorkeur ten minste ongeveer 24 uur, liever ten minste ongeveer 1 week, nog liever ten minste ongeveer 2
30 weken.

In een tweede uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt gebruikgemaakt van een hoge concentratie cyclodextrine, bijvoorbeeld SBECD. In deze uitvoeringsvorm dient het cyclodextrine als solubilisator en ook als viscositeitsmiddel. Dat wil zeggen dat bij hoge concentraties cyclodextrine het complex met ziprasidon een waterige oplossing
35

vormt met een viscositeit die hoog genoeg is om te voorzien in een depotpreparaat. Ziprasidon wordt in dit verband gesolubiliseerd met een cyclodextrineconcentratie van meer dan ongeveer 50% w/v, bij voorkeur ongeveer 50 tot
5 ongeveer 60% w/v; liever is de cyclodextrineconcentratie tussen ongeveer 55 en ongeveer 60% w/v, bijvoorbeeld ongeveer 56 tot ongeveer 57% w/v. Zo wordt in één uitvoering van deze uitvoeringsvorm ongeveer 80 mgA/ml ziprasidon gesolubiliseerd met ongeveer 56% SBECD om een waterige oplossing te vormen die geschikt is voor een injecteerbaar depotpreparaat met een viscositeit van ongeveer 22,6 cps en hoger. In een optionele uitvoering kan een kristalliseremmer zoals polyvinylpyrrolidon (bijvoorbeeld PVP 30) en dergelijke worden toegevoegd om kristallisatie te vertragen en de fysische stabiliteit van het depotpreparaat te verhogen.
10
15

In een derde uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt een complex van ziprasidon en een cyclodextrine gevormd en geïsoleerd als een vaste stof. Dit gesolubiliseerde vaste
20 complex kan vervolgens worden gesuspenderd in een geschikte viscositeitsdrager, waaronder niet-waterige viskeuze middelen waarin het ziprasidon-cyclodextrinecomplex niet oplosbaar is. Zonder beperking kan een vast gevormd complex worden verkregen door de sterk geconcentreerde oplossing van de boven beschreven tweede uitvoeringsvorm te vriesdrogen. Het gevriesdroogde complex kan worden gesuspenderd in niet-waterige viscositeitsmiddelen waaronder zonder beperking: sesamzaadolie, inclusief met aluminiummonostearaat (ALMS) gegeleerde sesamzaadolie; en
25
30 in situ geleersystemen zoals bijvoorbeeld combinaties van stearinezuur (SA) en NMP.

In een vierde uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt ziprasidon gesolubiliseerd onder gebruik van een combinatie van cyclodextrine en één of meer hulpoplosmiddelen
35 waarin het ziprasidon oplosbaar is. Zonder beperking kan een mengsel van cyclodextrine zoals SBECD en een hulpoplosmiddel of hulpoplosmiddelen, zoals een pyrrolidon of

mengsel van pyrrolidonen, bijvoorbeeld 2-pyrrolidon en/of NMP, in water worden gebruikt voor het vormen van het gesolubiliseerde ziprasidon van de uitvinding. Geschikte viscositeitsmiddelen zoals polyethyleenglycol (PEG) kunnen worden gebruikt om het injecteerbare depotpreparaat van de uitvinding te vormen. Er kunnen bijvoorbeeld oplossingen van tot ongeveer 140 mgA/ml ziprasidonmesylaatzout worden bereid onder gebruik van 60% NMP/water met 40% SBECD met 10% PEG (bijvoorbeeld PEG 3350); in een andere uitvoering van deze uitvoeringsvorm kan een oplossing van 140 mgA/ml ziprasidon worden bereid onder gebruik van 60% 2-pyrrolidon/water met 40% SBECD en 30% PEG 3350 als viscositeitsmiddel. In een optionele uitvoering kan een kristallisatieremmer zoals PVP 30 worden toegevoegd in een concentratie van bijvoorbeeld tot 70 mg/ml. In een ander aspect van deze uitvoeringsvorm van de uitvinding kan een niet-waterig depotpreparaat worden bereid volgens de uitvinding door gebruik van de bovengenoemde hulpoplosmiddelen met niet-waterige maar polaire oplosmiddelen zoals benzylbenzoaat (BB) en dergelijke. Een preparaat met 140 mgA/ml ziprasidon kan bijvoorbeeld worden bereid onder gebruik van 30% BB, 70% 2-pyrrolidon met 40% SBECD, waarbij het preparaat een viskeuze gelachtige consistentie heeft die geschikt is voor een depoteffect.

Bovendien kunnen pH-modificerende middelen waarvan in de techniek bekend is dat ze zuur van aard zijn, worden gebruikt in elk van de voorgaande preparaten.

De volgende voorbeelden zijn uitsluitend ter illustratie; ze moeten niet worden opgevat als beperkend voor de omvang of de geest van de uitvinding.

Voorbeeld 1

Dit voorbeeld demonstreert een uitvoeringsvorm van de uitvinding waarbij het depotpreparaat ziprasidon gesolubiliseerd met cyclodextrine omvat en een cellulosederivaat als viscositeitsmiddel bevat waardoor een waterige suspensie wordt gevormd.

175 mgA ziprasidonpoeder in de vorm van ziprasidonmesylaatt-trihydraat werd verschaft. Het ziprasidonpoeder werd gemengd met een als volgt samengestelde drager:

SBECD, 30% w/v

5 Natriumcarboxymethylcellulose (NaCMC), 0,5% w/v

Polysorbaat 80 (Tween 80), 0,02% w/v

Steriel water voor injectie q.s., 2,5 ml.

Het totale volume van de drager was 3 ml. Het ziprasidonpoeder werd gemengd met 2,3 ml van de drager ter verkrijging van 2,5 ml van een waterige suspensie met 70 mgA/ml ziprasidon. Het verkregen mengsel werd 1 minuut geroerd gevolgd door een wachtperiode van 15 minuten om het ziprasidonpoeder te bevochtigen waarna het mengsel opnieuw een minuut werd geroerd. Een injectienaald maat 21 werd
10 gevuld met 2 ml van het uiteindelijke mengsel ter verkrijging van een dosis van 140 mg ziprasidon. De viscositeit was ongeveer 31 tot ongeveer 80 cps.

Het farmacokinetische (PK) profiel van het voorgaande waterige suspensiedepotpreparaat verkregen uit de kit van
20 de uitvinding werd onderzocht bij beagles en vergeleken met het volgende: vergelijkingsmonster (1): een preparaat met onmiddellijke afgifte gemaakt uit gesolubiliseerd ziprasidon, maar zonder viscositeitsmiddel; en vergelijkingsmonster (2): een waterige suspensie gemaakt met een
25 viscositeitsmiddel (SBECD) en niet gesolubiliseerd ziprasidon. De volumina van 2 ml werden in alle gevallen intramusculair geïnjecteerd en het verloop van de plasmaspiegels in de tijd werd gemeten. De resultaten waren als volgt: vergelijkingsmonster (1) vertoonde geen depotef-
30 fect, dat wil zeggen dat de serumconcentratie ziprasidon na 48 uur niet meer kwantificeerbaar was; er was geen aanhoudende serumconcentratie. Vergelijkingsmonster (2) vertoonde een serumconcentratie ziprasidon van $4,6 \pm 2,4$ ng/ml (gemiddelde van 12-336 uur). De onderhavige uitvinding daarentegen vertoonde een serumconcentratie ziprasidon van $12,9 \pm 3,7$ ng/ml, hetgeen een toename van het de-
35

poteffect vertegenwoordigde van ongeveer 280% ten opzichte van het op één na beste monster, vergelijkingsmonster (2).

Vier andere waterige suspensiedepotpreparaten van ziprasidon, twee met 140 mgA/ml en twee met 210 mgA/ml, maar met verschillende concentraties cycodextrine, werden
5 bereid zoals weergegeven in de volgende tabel 1:

Tabel 1

Diverse combinaties van de twee flesjes en doseerin-
10 structies voor de bereiding van waterige suspensies met 140 en 210 mgA/ml met drager bevattende 10 en 20% SBECD.

Preparaat No.	Flesje 1: geneesmiddelpoe-der	Drager	Doseerinstructie
1	Ziprasidon-mesylaat 735 mgA/flesje	1,5% NaCMC 7LF, 10% SBECD, 0,1% Tween 80 4,6 ml	Bereid en doseer binnen 15 tot 45 minuten
140 mgA/ml in drager met 10% SBECD			
2	Ziprasidon-mesylaat 735 mgA/flesje	0,5% NaCMC 7H3SF, 20% SBECD, 0,1% Tween 80 4,6 ml	Bereid en doseer binnen 15 tot 45 minuten
140 mgA/ml in drager met 20% SBECD			
3	Ziprasidon-mesylaat 735 mgA/flesje	1,5% NaCMC 7LF, 10% SBECD, 0,1% Tween 80 2,9 ml	Bereid en doseer binnen 15 tot 45 minuten
210 mgA/ml in drager met 10% SBECD			
4	Ziprasidon-mesylaat 735 mgA/flesje	0,5% NaCMC 7H3SF, 20% SBECD, 0,1% Tween 80 2,9 ml	Bereid en doseer binnen 15 tot 45 minuten
210 mgA/ml in drager met 20% SBECD			

Voorbeeld 2

15 Dit voorbeeld demonstreert een uitvoeringsvorm van de uitvinding waarbij het depotpreparaat een niet-waterige suspensie is omvattende een voorgevormd ziprasidon/cyclodextrinecomplex en met een viscositeitsmiddel.

Een geïsoleerd voorgevormd complex van ziprasidonmesylaatsyfaat-trihydraat en SBECD werd als volgt bereid:

Een partij oplossing van 1095,3 g werd bereid in een waterbad van 80°C. Nadat SBECD was opgelost in gesteriliseerd water voor injectie (SWFI) werd ziprasidonmesylaatsyfaat-trihydraat aan de verkregen oplossing toegevoegd. Tijdens het gehele proces werd de oplossing magnetisch geroerd. De geneesmiddeloplossing (82 mgA/ml) werd gefiltreerd door een 0,45 µm filter en porties van 2 ml werd gepipetteerd in flesjes van 20 ml.

De flesjes met als boven bereide oplossing werden gevriesdroogd ter verkrijging van het ziprasidon-SBECD-complex als een gevriesdroogde vaste stof. Er werd een vriesdroogcyclus gebruikt met de volgende omstandigheden:

- 1) vriesstap: temperatuur was -55°C met 1°C/minuut;
- 2) primair drogen: van -55 tot -32°C met 0,05°C/minuut, 7 dagen op -32°C gehouden, vacuüm 100 mTorr;
- 3) secundair drogen: van -32 tot 8°C met 0,1°C/minuut, 20 uur op 8°C gehouden, vacuüm 70 mTorr, daarna van 8 tot 30°C met 0,1°C/minuut, 20 uur op 30°C gehouden, vacuüm 70 mTorr.

Het complex was samengesteld uit ziprasidon in een concentratie van ongeveer 80 mgA/ml met ongeveer 56% SBECD.

Monsters van het gevriesdroogde complex werden gesuspenderd in de diverse biologisch verenigbare niet-waterige dragers voor aanhoudende afgifte. De gemiddelde serumconcentratie ziprasidon over een periode van 12-336 uur die werd bereikt bij beagles die niet-waterige depot-suspensies hadden gekregen, worden getoond in onderstaande tabel 2.

30

Tabel 2

Preparaat No.	Depotpreparaat	Gemiddelde serumcon- centratie (ng/ml)
1	Suspensie in met 2% alumi- niummonostearaat (ALMS) gegeleerde sesamolie (60 mgA/ml; 2 ml injectie)	Depot = 18 ng/ml
2	Suspensie in 100-300 mg stearinezuur (SA) in NMP (70 mgA/ml; 2 ml injectie)	Depot = 18,76 ng/ml

Voorbeeld 3

5 Dit voorbeeld demonstreert een uitvoeringsvorm van de
uitvinding waarbij het depotpreparaat ziprasidon gesolubi-
liseerd met cyclodextrine omvat, waarbij het cyclodextrine
ook dient als het viscositeitsmiddel. Dit specifieke voor-
beeld maakt gebruik van een hoge concentratie SBECD voor
10 het vormen van een waterige oplossing van ziprasidon in
een concentratie van ongeveer 80 mgA/ml met ongeveer 56%
SBECD.

Om het oplossen van het geneesmiddel te vergemakke-
lijken werd een voorgewogen hoeveelheid SBECD (gramgewicht
15 SBECD equivalent aan bereid aantal ml depotpreparaat) op-
gelost in water door verwarming in een waterbad van 50°C.
Ziprasidonmesylaat werd toegevoegd in stappen van ongeveer
50 mg terwijl warmte werd toegevoerd om het systeem op 50-
60°C te houden. In totaal 572,99 mg ziprasidonmesylaat
20 werd toegevoegd aan 3 ml 100% SBECD-oplossing, leidend tot
de vorming van een heldere viskeuze oplossing met 140
mgA/ml (191 mg/ml). De bovengenoemde oplossing werd afge-
koeld tot kamertemperatuur en de oplossing bleef gedurende
2 weken helder. Als gevolg van volumevergroting was de
25 eindconcentratie ziprasidon ongeveer 80 mgA/ml met 56% cy-
clodextrine.

Het bovenstaande preparaat werd als volgt op grotere
schaal bereid voor de bereiding van een voorraadoplossing

en om de volumevergroting te analyseren en de ziprasidonconcentratie te meten met HPLC:

De voorraadoplossing werd bereid met dezelfde werkwijze als boven beschreven, als gevolg van het grotere volume oplossing (20 ml) was de oplostijd echter veel langer (meer dan 4 uur) hoewel gemicroniseerd ziprasidonmesyla
5 werd gebruikt. Tijdens het mengen werd een significante volumevergroting opgemerkt. Om te corrigeren voor de volumevergroting werd het soortelijk gewicht van de oplossing
10 bepaald op 1,188 g/ml. Het voor de bereiding van deze oplossing gebruikte volume water was 20 ml, het eindvolume van de oplossing was echter 36,6 ml, en het gewicht van de oplossing was 43,5 g. Rekening houdend met een volumevergroting van 83% zijn de gecorrigeerde concentraties ge
15 neesmiddel en SBECD in deze oplossing dus respectievelijk 77 mgA/ml en 55% w/v. HPLC-analyse van deze oplossing met de potentiewerkwijze liet een potentie van 75 mgA/ml (102,3 mg/ml) zien, en er werden geen afbraakproducten ge
detecteerd.

20 De bovenstaande twee preparaten leidden tot een ziprasidonoplossing van 77 mgA/ml met 55% SBECD, wijzend op significant hogere oplosbaarheid van ziprasidon met relatief lagere molaire verhouding van SBECD tot geneesmid
del (1,3:1), meer dan zou worden voorspeld op basis van
25 een lineaire fase oplosbaarheidsdiagram van ziprasidon en SBECD. De mate van solubilisatie werd verder bevestigd door bereiding van een ziprasidonoplossing van 82 mgA/ml met 59% SBECD gebruikmakend van dezelfde werkwijze. De viscositeit was groter dan 160 cps.

- C O N C L U S I E S -

5

1. Injecteerbaar depotpreparaat omvattende:
een gesolubiliseerde aryl-heterocyclische verbinding
en een viscositeitsmiddel.

2. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 1,
10 waarbij de aryl-heterocyclische verbinding ziprasidon is.

3. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 1
of conclusie 2, waarbij de aryl-heterocyclische verbinding
is gesolubiliseerd met een cyclodextrine.

4. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 1,
15 2 of 3, eventueel omvattende een kristallisatieremmer en
waarbij het cyclodextrine aanwezig is in een concentratie
van meer dan ongeveer 50% w/v.

5. Injecteerbaar depotpreparaat volgens één der con-
clusies 1-3, waarbij het viscositeitsmiddel een cellulose-
20 derivaat, polyvinylpyrrolidon, alginaten, chitosan, een
dextran, gelatine, polyethyleenglycolen, polyoxyethyleen-
ethers, polyoxypropyleenethers, polylactiden, polyglycoliden,
polycaprolactonen, polyanhydriden, polyaminen, polyu-
rethanen, polyesteramiden, polyorthoesters, polydioxano-
25 nen, polyacetalen, polycarbonaten, polyorthocarbonaten,
polyfosfazen, succinaten, polycarbonaten, poly-
ly(maleïnezuur), poly(aminozuren), polyhydroxycellulose,
chitine, copolymeren of terpolymeren van de voorgaande
verbindingen, sucroseacetaat-isobutyraat, PLGA, stearine-
30 zuur/NMP of een combinatie daarvan omvat.

6. Injecteerbaar preparaat volgens conclusie 5, waar-
bij het cellulosederivaat methylcellulose, natriumcarboxy-
methylcellulose of hydroxypropylmethylcellulose omvat en
de polylactiden, polyglycoliden, copolymeren of terpolyme-
35 ren daarvan poly-melkzuur-co-glycolzuur omvatten.

7. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 3, 4, 5 of 6, waarbij het cyclodextrine γ -cyclodextrine, β -cyclodextrine, HPBCD, SBECD of een mengsel daarvan is.

8. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 3, 5 waarbij de gesolubiliseerde aryl-heterocyclische verbinding een voorgevormd complex met het cyclodextrine omvat.

9. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 3, verder omvattende water; eventueel een kristallisatieremmer; en een hulpoplosmiddel omvattende een pyrrolidon of 10 mengsel van pyrrolidonen.

10. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 3, verder omvattende een niet-waterig polair oplosmiddel.

11. Injecteerbaar depotpreparaat volgens conclusie 1, 2 of 3, waarbij het preparaat een viscositeit heeft van 15 meer dan ongeveer 3,2 cps.

12. Depotpreparaat voor intramusculaire injectie omvattende ziprasidonmesylaat gesolubiliseerd met SBECD; en een viscositeitsmiddel.

13. Depotpreparaat volgens conclusie 12, waarbij het 20 SBECD aanwezig is in een concentratie van ongeveer 5 tot ongeveer 35% w/v en waarbij het viscositeitsmiddel natriumcarboxymethylcellulose in een waterige drager is.

14. Depotpreparaat voor intramusculaire injectie omvattende:

25 ziprasidonmesylaat in een hoeveelheid die voldoende is om te voorzien in ten minste ongeveer 10 tot ongeveer 30 mgA per dag ziprasidon gedurende ten minste ongeveer 8 uur tot ongeveer 2 weken, waarbij het ziprasidonmesylaat gesolubiliseerd is met SBECD, waarbij het SBECD aanwezig 30 is in een concentratie van ongeveer 5 tot ongeveer 35% w/v;

natriumcarboxymethylcellulose aanwezig in een concentratie van ongeveer 0,25 tot ongeveer 2% w/v;

eventueel een farmaceutisch aanvaardbare oppervlakte-actieve stof aanwezig in een hoeveelheid van tot ongeveer 35 1%; en

water.

15. Werkwijze voor de behandeling van een psychotische stoornis, bijvoorbeeld schizofrenie, omvattende:

het toedienen door middel van intramusculaire injectie aan een patiënt die een dergelijke behandeling nodig heeft, van een depotpreparaat bestaande uit ziprasidon in een hoeveelheid die voldoende is om te voorzien in ten minste ongeveer 10 tot ongeveer 30 mgA per dag van het ziprasidon gedurende ten minste ongeveer 8 uur tot ongeveer 2 weken, waarbij het ziprasidon gesolubiliseerd is met SBECD, welk preparaat verder een viscositeitsmiddel omvat.

16. Gebruik van een depotpreparaat voor intramusculaire injectie bestaande uit ziprasidon in een hoeveelheid die voldoende is om te voorzien in ten minste ongeveer 10 tot ongeveer 30 mgA per dag van het ziprasidon gedurende ten minste ongeveer 8 uur tot ongeveer 2 weken, waarbij het ziprasidon gesolubiliseerd is met SBECD, welk preparaat verder een viscositeitsmiddel omvat, voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een psychotische stoornis, bijvoorbeeld schizofrenie.

1024590

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur			
Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
X	WO-02/074200 (CYDEX), 26 september 2002 * samenvatting; blz.26 regel 32 – blz.27 regel 17 * ---	1, 3-8	A61K9/10 A61K31/496 A61K47/40
A	WO-97/41896 (PFIZER), 13 november 1997 * het gehele document * ---	1-16	Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7
A	WO-00/72847 (PFIZER), 7 december 2000 * samenvatting ; blz.2 regels 21-30 * ---	1-16	A61K
A	David et al., "Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis; a double blind, randomized trial" Psychopharmacology, Vol.155, 2001, pagina's 128-134 -----	1-16	Computerbestanden EPO-Internal WPI PAJ

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek:

Volledig: Hoewel conclusie 15 een medische werkwijze lijkt te betreffen, welke volgens artikel 7, lid 2 van de Rijksoctrooiewet 1995 niet wordt beschouwd als een uitvinding die vatbaar is voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de samenstelling.

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte

conclusies met redenen:²

Datum waarop het
onderzoek werd voltooid:

4 januari 2005

Vooronderzoeker: Dr. M.W. de Lange

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X:** op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y:** in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A:** niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O:** verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P:** literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T:** niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E:** colliderende octroolaanvraag
- D:** in de aanvraag genoemd
- L:** om andere redenen vermelde literatuur
- &:** lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE
STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR.1024590**

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 5 januari 2005

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële Eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift		datum van publikatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publikatie
WO02074200	AB	2002-09-26		
			CA2441744 A	2002-09-26
			US2003055023 A	2003-03-20
			US2003073665 A	2003-04-17
			EP1383445 A	2004-01-28
			JP2004526730T T	2004-09-02
WO9741896	A	1997-11-13		
			CA2251912 AC	1997-11-13
			ID16866 A	1997-11-20
			AU1937297 A	1997-11-26
			MA24172 A	1997-12-31
			NO985192 A	1998-11-06
			ZA9703874 A	1998-11-06
			HR970237 AB	1998-12-31
			TR9802231T T	1999-02-22
			EP0900088 AB	1999-03-10
			PL329928 A	1999-04-26
			CN1216923 A	1999-05-19
			BR9709213 A	1999-08-10
			JP11509866T T	1999-08-31
			CZ9803461 A	1999-09-15
			BG102894 A	1999-09-30
			AU713711 B	1999-12-09
			AP796 A	1999-12-24
			HU9902799 A	1999-12-28
			SK150498 A	2000-01-18

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publikatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publikatie
		KR2000010823 A	2000-02-25
		NZ332220 A	2000-03-27
		IL126546 A	2001-01-28
		US6232304 B	2001-05-15
		EA1731 B	2001-08-27
		US2001031756 A	2001-10-18
		OA10907 A	2001-10-26
		US6399777 B	2002-06-04
		TW514529 B	2002-12-21
		HU222451 B	2003-07-28
		AT257714T T	2004-01-15
		DE69727218D D	2004-02-19
		DK900088T T	2004-04-19
		SI900088T T	2004-04-30
		PT900088T T	2004-04-30
		ES2212809T T	2004-08-01
		DE69727218T T	2004-11-18
WO0072847 A	2000-12-07	CA2371550 A	2000-12-07
		AU4138500 A	2000-12-18
		NO20015755 A	2002-01-23
		EP1181018 AB	2002-02-27
		BR0010990 A	2002-03-05
		CN1352560T T	2002-06-05
		BG106153 A	2002-06-28
		CZ20014230 A	2002-08-14
		HU0201297 A	2002-08-28
		SK16782001 A	2002-09-10
		TR200103392T T	2002-11-21
		ZA200109692 A	2002-11-26
		JP2003500449T T	2003-01-07
		EE200100633 A	2003-02-17
		AT234097T T	2003-03-15
		DE60001649D D	2003-04-17
		DK1181018T T	2003-04-22
		SI1181018T T	2003-06-30
		HR20010878 A	2003-06-30
		DE60001649T T	2003-08-21
		PL352826 A	2003-09-08

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publikatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publikatie
		ES2191618T T	2003-09-16
		EA3907 B	2003-10-30
		NZ514764 A	2004-04-30
		AU777413 B	2004-10-14
