

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/011248 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07717
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juli 2002 (11.07.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 36 781.3 27. Juli 2001 (27.07.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECHER, Frank** [DE/DE]; Keltenstrasse 84, 56072 Koblenz (DE).
- (74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:**
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Veröffentlicht:**
- mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/011248 A1

(54) **Title:** FLAT, ORAL DOSAGE FORM COMPRISING PARTICLES CONTAINING ACTIVE INGREDIENTS

(54) **Bezeichnung:** FLACHE ORALE DARREICHUNGSFORMEN MIT WIRKSTOFFHALTIGEN PARTIKELN

(57) **Abstract:** The invention relates to a dosage form for the oral administration of active ingredients, comprising a supporting matrix and at least one active ingredient. The invention is characterised in that said dosage form has a supporting matrix comprising a large number of open porous particles, or particles containing capillary chambers, which act as an active ingredient reservoir and contain at least one active ingredient.

(57) **Zusammenfassung:** Eine Darreichungsform zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen, umfassend eine Trägermatrix und mindestens einen Wirkstoff, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform eine Trägermatrix aufweist, die eine Vielzahl von offen porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikeln enthält, welche als Wirkstoffreservoir dienen und mindestens einen Wirkstoff enthalten.

Flache orale Darreichungsformen mit wirkstoffhaltigen Partikeln.

5 Die Erfindung bezieht sich auf Darreichungsformen zur oralen Applikation von Wirkstoffen, umfassend eine Trägermatrix und mindestens einen in Partikeln enthaltenen Wirkstoff. Sie bezieht sich insbesondere auf flache orale Darreichungsformen von geringer Dicke.

10 Bei der Herstellung von Arzneizubereitungen wird vielfach so vorgegangen, daß der Wirkstoff in flüssiger Form, mit geeigneten Trägerstoffen und Hilfsstoffen vermischt, in das Grund- oder Matrixmaterial der Arzneiform eingearbeitet wird und so-
15 dann durch weitere Verfahrensschritte die gewünschte Darreichungsform hergestellt wird.

Diese Vorgehensweise ist aber aus verschiedenen Gründen nachteilig, insbesondere bei der Herstellung bestimmter Arten von Darreichungsformen.

20 Wenn beispielsweise bei der Herstellung von flachen, oral zu verabreichenden Darreichungsformen (oblatenförmige Darreichungsformen, auch "Wafer" genannt) so vorgegangen wird, daß ein in flüssiger Form vorliegender Wirkstoff in das Material
25 der Trägerschicht des Wafers eingearbeitet wird, kann dies zur Folge haben, daß nur relativ geringe Mengen an Wirkstoff eingearbeitet werden können. Aufgrund der geringen Dicke dieser Systeme würden nämlich durch eine zu hohe Wirkstoffbeladung die mechanischen Eigenschaften des Trägermaterials, ins-
30 besondere die Kohärenz und Flexibilität, beeinträchtigt werden.

Ferner ist dabei zu bedenken, daß bestimmte Wirkstoffe bei den für die Arzneimittelherstellung geeigneten Temperaturen ausschließlich als Flüssigkeiten vorliegen, so daß sie nur in
35 dieser Form verarbeitet werden können.

Der vorliegenden Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, orale Darreichungsformen oder Arzneizubereitungen aufzuzei-

gen, bei deren Herstellung von flüssigen Wirkstoffzubereitungen ausgegangen werden kann, ohne daß jedoch die vorstehend genannten Nachteile in Erscheinung treten.

5 Diese Aufgabe wird durch Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 und die Herstellungsverfahren nach den Ansprüchen 19 bis 23 gelöst, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen, besonders bevorzugten Ausführungsformen.

10 Die Erfindung sieht vor, daß die Trägermatrix einer im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Darreichungsform eine Vielzahl von offen-porösen oder Kapillarräume enthaltenden Partikeln aufweist, wobei diese Partikel als Wirkstoffreservoir dienen.

15 Ein besonderer Vorteil dieser Art von Darreichungsformen liegt darin, daß der jeweilige Wirkstoff nicht gleichmäßig in der Trägermatrix verteilt oder gelöst aufgebracht werden muß, sondern sich in vielen kleinen Reservoirpartikeln befindet.

20 Dadurch kann die Gesamtmenge des Wirkstoffes erheblich reduziert werden, da es nicht notwendig ist, ihn homogen zu verteilen. Es genügt, wenn er in vielen kleinen Partikeln, und zwar nur in diesen, in hinreichender Konzentration vorliegt, um seine Wirksamkeit zu entfalten.

25 Ein weiterer Vorteil ist, daß die Festigkeit der Darreichungsform bzw. der Trägermatrix durch den in Partikelform vorliegenden Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird, da die flüssigen Wirkstoff-Anteile in den Partikeln gebunden sind.

- 30 1. Die erfindungsgemäßen Partikel können offen-poröse oder Kapillarräume enthaltende Partikel mit großer innerer Oberfläche sein.
2. Sie können auch solche wirkstoffhaltigen Partikel sein, die durch das in WO 99/17868 beschriebene Verfahren gewonnen werden.
- 35

Nachstehend wird zunächst auf die erstgenannte Form der Partikel eingegangen.

Diese Partikel dienen als Wirkstoffreservoir und enthalten mindestens einen Wirkstoff, vorzugsweise in flüssiger Form. Unter "flüssiger Form" wird verstanden, daß der Wirkstoff selbst im flüssigen Aggregatzustand vorliegt, oder daß er als Lösung, Dispersion, Suspension, Emulsion oder als flüssige Wirkstoffzubereitung vorliegt.

Ein Hauptvorteil dieser Arzneizubereitungen besteht darin, daß die wirkstoffhaltigen Partikel zunächst mit flüssigem Wirkstoff oder einer flüssigen Wirkstoffzubereitung in einer dem Fachmann bekannten Form beladen werden.

Dies kann insbesondere in einer besonders bevorzugten Ausführungsform dadurch geschehen, daß die porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikel in ein Vakuum (vorzugsweise im Bereich von ca. 100 bis 10^{-3} mbar, stärker bevorzugt 10 bis 0,01 mbar, am meisten bevorzugt 1 bis 0,1 mbar) verbracht werden. Dies hat den besonderen Vorteil, daß Luft, die sich meist in den Kapillaren befindet, entfernt wird; dadurch ist das spezifische Gewicht der Partikel größer und sie schwimmen nicht mehr auf der Oberfläche der Wirkstoffflüssigkeit. Noch im Vakuum werden die Partikel mit der Wirkstoffflüssigkeit quasi umspült, was z.B. durch Rühren mit Hochgeschwindigkeitsrührern, Schütteln oder in sonstiger geeigneter Weise erreicht werden kann. Werden danach normale Druckverhältnisse hergestellt, so wird die Wirkstoffflüssigkeit vom Luftdruck in die Kapillaren oder Poren hineingepreßt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Partikel in die Wirkstoffflüssigkeit eingebracht, und diese wird dann unter erhöhten Druck (vorzugsweise im Bereich von 2 bis 300 bar, stärker bevorzugt 10 bis 200 bar, am meisten bevorzugt 10 bis 100 bar) gesetzt, so daß die Wirkstoffflüssigkeit in die luftgefüllten Poren hineingepreßt wird. Bei der anschließenden Entspannung dringt die in den Poren befindliche Luft heraus, weil die Adhäsionskräfte der Flüssigkeit größer sind.

Man kann die dem Fachmann bekannten Verfahren zur Imprägnierung einsetzen (wie die Kesseldruckimprägnierung von Holz).

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die Partikel auf hohe Temperaturen (vorzugsweise im Bereich von 40 bis 200 °C, besonders bevorzugt 50 bis 150 °C) gebracht, so daß der Druck der in den Poren befindlichen Luft gering ist; diese heißen Partikel werden mit kalter Wirkstoffflüssigkeit umspült, so daß sie in die Hohlräume eindringen kann. "Kalt" 10 bedeutet, daß die Temperatur niedriger ist als diejenige der Partikel.

Ferner kann die Beladung der Partikel in der Weise geschehen, daß die Partikel unter Normaldruck und bei Raumtemperatur 15 (ca. 20-30 °C) in dem flüssigen Wirkstoff bzw. der flüssigen Wirkstoffzubereitung suspendiert und vermischt werden, vorzugsweise unter Rühren.

Die oben angegebenen Verfahren lassen sich in dem Fachmann 20 bekannter Weise kombinieren, beispielsweise durch abwechselnde Druck- und Vakuum-Imprägnierung.

Die beladenen Partikel werden, soweit erforderlich, von der überschüssigen Wirkstoffflüssigkeit abgetrennt, beispielsweise durch Sedimentation oder Filtration.

25 Anschließend können die mit flüssigem Wirkstoff beladenen Partikel in fester Form, z.B. als Pulver, in die Trägermatrix der jeweiligen Arzneizubereitung eingearbeitet werden. Dabei wird außer der in den Partikeln eingeschlossenen Wirkstoff- 30 flüssigkeit keine Flüssigkeit, oder nur unwesentliche Mengen, in die Trägermatrix-Masse eingetragen, so daß die Struktur, Konsistenz, Klebrigkeit, Elastizität und sonstige Eigenschaften des Matrixmaterials nicht nachteilig beeinflusst werden. Jedenfalls ist es auf diese Weise möglich, größere Mengen ei- 35 nes in flüssiger Form vorliegenden Wirkstoffes in eine Arzneizubereitung einzuarbeiten, als dies bei konventioneller Herstellungsweise der Fall wäre. Bei der Herstellung der er-

findungsgemäßen Arzneiformen können deshalb im wesentlichen dieselben Methoden und Apparaturen verwendet werden, die für die Verarbeitung fester Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

- 5 Insbesondere wird durch die Erfindung die Herstellung von flachen, dünnen Darreichungsformen, ausgehend von flüssigen Wirkstoffzubereitungen, ermöglicht.

10 Besonders vorteilhaft ist es, daß die verschiedenen Partikel auch mit verschiedenen Wirkstoffen beladen werden können, so daß in einfacher Weise Kombinationspräparate hergestellt werden können.

15 Besonders vorteilhaft ist es auch, daß man andere Partikel auch zusätzlich mit flüssigen Weichmachern und/oder (Hautpenetrations-)Enhancern beladen kann. Alternativ können diese Substanzen aber auch gemeinsam mit dem Wirkstoff in denselben Partikeln enthalten sein.

- 20 Weichmacher bzw. Enhancer können aus den folgenden Stoffen bzw. Stoffgruppen ausgewählt werden:
Gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, geradkettige oder verzweigtkettige Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodecanol,
25 Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol, 1,2-Propanediol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle, Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol; die vorstehende Aufzählung ist nicht abschließend.

Man kann vorteilhaft verschiedene Partikel-Typen und -Größen einsetzen, um ein differenziertes Freisetzungsverhalten zu erreichen.

- 35 Ein weiterer Vorteil ist, daß durch die Verwendung von flüssigkeitsgefüllten Wirkstoffpartikeln die Sicherheit bei der

Produktion von Arzneimitteln verbessert werden kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn für das Personal das Risiko einer Kontamination mit Wirksubstanzen, insbesondere mit toxischen Substanzen, besteht.

5

Als poröse Partikel, welche mit flüssigen Wirkstoffen oder Wirkstofflösungen beladen werden können, eignen sich vor allem solche, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die Aktivkohle-Partikel, Partikel aus porösen Mineralien, insbesondere Kieselgur-Partikel, Diatomeenerde, Bims, Lava, Bentonit, Keramik- oder Tonpartikel, Kieselgel-Partikel, Silicium-Monoxid-Partikel, Zeolithe sowie Partikel aus natürlichen oder synthetischen Schwämmen oder aus verfestigten Schäumen umfaßt. Unter porösen Partikeln werden auch solche verstanden, die eine Kapillarstruktur aufweisen.

10

15

Eine gemeinsame Eigenschaft der genannten Partikel ist, daß sie durch die vorhandenen Poren oder Kapillaren eine große innere Oberfläche aufweisen, welches eine Grundvoraussetzung für eine hohe Wirkstoffbeladung ist.

20

Als synthetische Schwämme oder Schäume kommen, abhängig von der beabsichtigten Anwendung, sowohl biodegradierbare Materialien (z.B. verfestigte Gelatine- oder Kollagen-Schäume) als auch nicht degradierbare Materialien (z.B. Polyurethanschäume, mikrozellulare Polyester- oder Polyetherschäume) in Betracht.

25

Ferner kommen auch Superabsorber, wie quellbare Polymere, in Betracht, wie sie beispielsweise in PCT/EP 95/02120 beschrieben sind.

30

Bei der Auswahl der Partikel ist darauf zu achten, daß der gewählte Typ für die beabsichtigte Applikationsart (z.B. oral, transmucosal) unter pharmakologischen und toxikologischen Gesichtspunkten geeignet und unbedenklich ist. Dabei sind auch mögliche Wechselwirkungen mit dem verwendeten Wirkstoff, welche dem Fachmann bekannt sind, zu berücksichtigen und möglichst zu vermeiden.

35

Die durchschnittliche Teilchengröße der porösen Partikel ist vorzugsweise ≤ 2 mm, stärker bevorzugt $\leq 0,5$ mm, noch stärker bevorzugt ≤ 200 μm , insbesondere ≤ 50 μm .

- 5 Die Partikelgröße kann z.B. durch Mahlen und/oder Sieben, aber auch durch Züchten geeigneter Kristalle oder durch dem Fachmann bekannte geeignete Fällungsverfahren eingestellt werden.
- 10 Die erfindungsgemäß verwendeten Partikel sind im allgemeinen feinporig, wobei der durchschnittliche Poren- oder Kapillarendurchmesser bevorzugt $\leq 0,1$ mm, stärker bevorzugt ≤ 20 μm und besonders bevorzugt ≤ 1 μm ist.
- 15 Der Anteil der wirkstoffbeladenen Partikel, bezogen auf die Trägermatrix, kann in einem weiten Bereich variiert werden. Um eine hohe Wirkstoffbeladung zu erreichen, können die wirkstoffbeladenen Partikel in einem Anteil von bis zu 95 Gew.-% in einer Darreichungsform enthalten sein, abhängig von der
- 20 jeweils ausgewählten Trägermatrix. Der Partikelanteil beträgt deshalb bevorzugt 0,1 bis 95 Gew.-%, stärker bevorzugt 5 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Darreichungsform. Durch die große Spannbreite hinsichtlich des Partikel-Gehalts, wie auch bezüglich
- 25 der Wirkstoffmenge bzw. -konzentration in den einzelnen Partikeln können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen breiten Bandbereich hinsichtlich der Dosierung abdecken.
- Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß ein übermäßig
- 30 hoher Anteil an wirkstoffbeladenen Partikeln sich nachteilig auf die physikalischen Eigenschaften der Trägermatrix auswirken kann. Die Obergrenze für diesen Anteil läßt sich im Einzelfall leicht experimentell ermitteln.
- 35 Die Beladung dieser porösen oder Kapillaren aufweisenden Partikel mit Wirkstoff(en) kann bevorzugt auf die Weise erfol-

gen, daß der flüssige Wirkstoff, eine Wirkstofflösung,
-dispersion, -suspension oder -emulsion, oder eine flüssige
Wirkstoffzubereitung, mit einer geeigneten Menge von Parti-
keln vermischt wird, wodurch die Poren- oder Kapillarräume
5 mit Wirkstoffflüssigkeit oder -lösung gefüllt werden. An-
schließend können die beladenen Partikel durch dem Fachmann
bekannte Methoden von der überschüssigen Wirkstoffflüssigkeit
bzw. -lösung abgetrennt werden. Wahlweise kann sich daran ein
Trockenvorgang anschließen, um noch vorhandene Flüssigkeits-
10 oder Lösemittelreste zu entfernen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird eine wirkstoff-
haltige Lösung verwendet, welche mindestens einen festen
Wirkstoff in gelöster Form in einem geeigneten Lösemittel
enthält. Hierbei kann es sich auch um eine gesättigte Wirk-
15 stofflösung handeln.

Um bei der Beladung der Partikel das Eindringen der Wirk-
stoffflüssigkeit in das Innere der Partikel zu erleichtern,
kann es notwendig sein, geringe Mengen von Tensiden oder
Emulgatoren hinzuzufügen.

20 Neben den bereits genannten porösen Partikeln werden für die
Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen insbe-
sondere auch solche wirkstoffhaltige Partikel bevorzugt, die
durch das in WO 99/17868 beschriebene Verfahren erhalten wer-
25 den können und als "Concentrated Powder Form" (CPF)-Partikel
bezeichnet werden. Dabei handelt es sich um pulverförmige,
flüssigkeitsbeladene Partikel oder Agglomerate von Partikeln,
welche entstehen, wenn ein inertes Gas oder Gasgemisch in ei-
nem flüssigen Wirkstoff, einer wirkstoffhaltigen Lösung oder
30 Suspension oder sonstigen flüssigen Wirkstoffzubereitung un-
ter Druck (vorzugsweise ca. 5 bis 500 bar, besonders bevor-
zugt im Bereich von 10 bis 250 bar) in dieser Flüssigkeit ge-
löst wird, und diese Lösung anschließend schnell entspannt
wird (beispielsweise durch eine Düse), wobei gleichzeitig ein
35 pulverförmiges festes Trägermaterial (Trägerpartikel) beige-
mischt wird. Die so erhaltenen Pulver sind im wesentlichen

trocken und rieselfähig und können bis zu 80 Gew.-% einer Wirkstoffflüssigkeit enthalten. Sie haben den Vorteil, daß sie trotz eines hohen Flüssigkeitsgehaltes wie Feststoffpartikel verarbeitet werden können.

5 Die enthaltene Flüssigkeit befindet sich entweder in den Kapillarräumen der aggregierten Trägerpartikel, und/oder in den Poren der Trägerpartikel, falls offenporige Trägerpartikel verwendet werden.

10 Als pulverförmige Trägerstoffe bzw. -partikel können beispielsweise Stärke-Arten (wie Mais-, Kartoffel-, Weizenstärke), Kieselsäure bzw. Siliciumdioxid, Cellulosen (z.B. mikrokristalline Cellulosen, Cellulosederivate wie Carboxymethylcellulose, Cellulosefasern) verwendet werden; darüber hinaus
15 können als Trägerpartikel auch poröse Partikel der eingangs erwähnten Art verwendet werden, wie z.B. Aktivkohle, Zeolithe Kieselsäure, oder quellbare Polymere (insbesondere sogenannte Superabsorber-Polymere). Als quellbare Polymere werden vorzugsweise wasserquellbare Polymere verstanden, z.B. Polyvinylalkohol mit hohem Hydrolysegrad oder hochmolekulare
20 Hydroxypropylmethylcellulose.

Die pulverförmigen Trägerpartikel weisen vorzugsweise eine Partikelgröße von weniger als 100 µm auf.

25 Als weitere Hilfsstoffe bei der Herstellung der pulverförmigen flüssigkeitsgefüllten Partikel kommen in Betracht: Kochsalz, Zucker, Dextrin, Proteine, Titandioxid, Fette, Polyglykole, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Glutamat, Kalk, Kaolin, Polymilchsäure, Fette, Wachse, Verdickungsmittel.
30

Um ein nachfolgendes Resuspendieren der flüssigkeitsgefüllten Partikel zu erleichtern, können bei der Herstellung auch Emulgatoren wie z.B. Phospholipide, insbesondere Lecithin,
35 oder Partialglyceride zugesetzt werden.

Als inerte Gase kommen vor allem Kohlendioxid, gasförmige Kohlenwasserstoffe (z.B. Methan, Ethan, Propan, Butan), Ether, Stickstoff, Distickstoffoxid, Ammoniak oder Edelgase in Betracht.

5

Auch die nach dem beschriebenen Verfahren beladenen Partikel werden, soweit erforderlich, von der überschüssigen Wirkstoffflüssigkeit abgetrennt, beispielsweise durch Sedimentation oder Filtration.

10

Die weitere Verarbeitung und Verwendung dieser Partikel, insbesondere die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, kann auf entsprechende Weise erfolgen wie weiter oben für die erstgenannte Form der Partikel beschrieben.

15

Die nachfolgenden Ausführungen gelten für alle verschiedenen beschriebenen Typen von Partikeln:

20

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist des Weiteren vorgesehen, daß die Partikel, oder zumindest eine Teilmenge davon, nach der Wirkstoffbeladung mit einem Überzug aus fett- und/oder wasserlöslichen Stoffen versehen werden. Auf diese Weise kann beispielsweise eine Steuerung der Wirkstofffreisetzung, insbesondere eine Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit, erreicht werden, oder es kann die Wasserbenetzbarkeit verbessert werden. Als Materialien für solche Überzüge kommen u.a. in Betracht: Filmbildner (z.B. Polyacrylate, Polymethacrylate), Polyethylenglykole, pflanzliche oder tierische Öle, flüssiges Paraffin, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate.

25

Um zu verhindern, daß der in den Partikeln enthaltene Wirkstoff nach oraler Verabreichung einer erfindungsgemäßen Arzneiform schon im Magen freigesetzt wird, können die Partikel nach der Beladung mit Wirkstoff mit einem magensaftresistenten, dünndarmlöslichen Überzug versehen werden. Dies empfiehlt sich insbesondere bei Wirkstoffen, die die Magen-

30

35

schleimhaut reizen oder unter dem Einfluß des Magensaftes zersetzt würden.

Als magensaftresistente, dünndarmlösliche Überzüge eignen sich vor allem Cellulosederivate wie Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat und Hydroxyethylcellulose, Methacrylsäure/Ethylacrylat-Copolymere sowie bestimmte Copolymerisate von Acrylsäure, Methacrylsäure und deren Estern, welche dem Fachmann bekannt sind.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf flache, oral zu verabreichende Arzneiformen, z.B. oblatenartige Formen ("wafer"); dies ist die am meisten bevorzugte Ausführungsform. Die Dicke dieser flachen Arzneiformen liegt vorzugsweise im Größenbereich von 0,1 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 1 mm. Bei derartig flachen und dünnen Darreichungsformen kommen die durch die Erfindung bewirkten Vorteile besonders zum Tragen, weil sie es ermöglicht, Wafer mit einem hohen Anteil an einem flüssigen Wirkstoff herzustellen, ohne daß die physikalischen Eigenschaften der Trägermatrix wesentlich beeinträchtigt werden. Der Anteil des flüssigen Wirkstoffs kann bis zu 60 Gew.-% betragen, in Abhängigkeit von der Dicke und der Art der Trägermatrix sogar bis zu 80 Gew.-%.

Als Materialien für die Trägermatrix kommen hierbei vor allem wasserlösliche und insbesondere filmbildende Polymere, oder Mischungen solcher Polymere in Betracht, wobei es sich um synthetische oder teilsynthetische Polymere oder um Biopolymere natürlichen Ursprungs handeln kann. Besonders geeignet sind Polymere, die vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfaßt. Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose besonders bevorzugt. Ebenfalls bevorzugt sind wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind,

insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Stärke, Dextrane und Pektine. Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine, geeignet.

5 Das erfindungsgemäße Prinzip kann aber auch bei der Herstellung anderer flacher oraler Darreichungsformen wie Tabletten, Dragees, Kautabletten, Lutschtabletten, Pastillen oder Sublingualtabletten vorteilhaft angewandt werden. Die bei der Herstellung dieser Arzneiformen geeigneten Grundstoffe, Bin-
10 demittel und sonstigen Hilfsmittel, welche in diesen Fällen zur Herstellung der Trägermatrix dienen, sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt (z.B. Stärke, Stärkehydrolysate, Cellulose, Cellulosederivate, Zucker, Gelatine, synthetische Polymere wie Polyethylenglykole, Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Poly(meth)acrylate).
15

Neben Darreichungsformen, bei denen die wirkstoffhaltigen porösen Partikel in eine Trägermatrix eingebettet sind, umfaßt die Erfindung auch solche Arzneiformen, bei denen die wirkstoffbeladenen Partikel auf mindestens eine Oberfläche einer Arzneiform aufgebracht sind. Dies kann dadurch erfolgen, daß die Oberfläche der Trägermatrix mit haftklebenden Eigenschaften ausgestattet wird.
20

25 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft orale Darreichungsformen, die mucoadhäsive Eigenschaften haben und welche eine transmucosale Verabreichung von Wirkstoffen ermöglichen. Hierbei kann es sich insbesondere um buccal oder sublingual zu applizierende Arzneiformen handeln.
30 In diesem Fall ist vorgesehen, daß entweder die Trägermatrix selbst mucoadhäsive Eigenschaften aufweist, oder daß zumindest eine Oberfläche der Darreichungsform mit mucoadhäsiven Eigenschaften, z.B. einer mucoadhäsiven Beschichtung, ausgestattet ist. Mucoadhäsive Eigenschaften können beispielsweise
35 durch Verwendung oder Zusatz von Stoffen wie Stärke, Carboxymethylcellulose-Natrium, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidone, Polyethy-

lenoxid-Polymere, Ethyl- oder Propylcellulose, Alginat, Pectine oder natürliche Gummen erreicht werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen oralen Zubereitungen, insbesondere flache Arzneiformen wie "wafer", als in wässrigen Medien (z.B. Speichel) zerfallsfähige Zubereitungen formuliert sein. Dies kann dadurch erreicht werden, daß wasserlösliche Grundstoffe für die Herstellung der Trägermatrix verwendet werden und Zerfallshilfsmittel hinzugefügt werden, z.B. Stärke, quervernetzte Polyvinylpyrrolidone.

Die Trägermatrix, in der die wirkstoffhaltigen Partikel eingebettet sind, kann neben den matrixbildenden Grundmaterialien wahlweise Hilfsstoffe enthalten. Hierfür kommen Füllstoffe (z.B. SiO₂); Verdickungsmittel (z.B. Alginat, Pectin); Farbstoffe (z.B. Chinolingelb oder TiO₂); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z.B. Aerosil); Emulgatoren (z.B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN[®] oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ[®]); Weichmacher (z.B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z.B. Aspartam, Saccharin); Konservierungsmittel (z.B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

Falls eine in wässrigen Medien quellfähige Arzneiform hergestellt werden soll, können der Trägermatrix beispielsweise hydrophile Quellmittel wie Polyhydroxyalkyl-methacrylate mit einem Molekulargewicht von 5.000 bis 5.000.000, Gemische aus Agar und Carboxymethylcellulose, quellfähige Mittel bestehend aus Methylcellulose im Gemisch mit schwach vernetztem Agar, Tragant, Gelatine oder quellfähige Ionenaustauscherharze beigefügt werden.

Unter Wirkstoffen werden alle im Bereich der Human- oder Tiermedizin eingesetzten Arzneistoffe verstanden, einschließlich Vitamine, Enzyme und Hormone, sowie Wirkstoffe für kos-

metische Behandlungen und Geschmacks- oder Aromastoffe. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf Arzneimittelwirkstoffe, die von der Mundschleimhaut resorbiert werden können, oder die über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden können.

5 Besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, die im flüssigen Zustand vorliegen; darüber hinaus ist die Erfindung auf eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe anwendbar, die in eine flüssige Form gebracht werden können, beispielsweise als Lösung, Dispersion, Suspension oder Emulsion.

10 Die Abgabe des/der in den erfindungsgemäßen Arzneiformen enthaltenen Wirkstoffs/Wirkstoffe kann auf verschiedene Weise erfolgen. Nach oraler Verabreichung oder Applikation auf eine Schleimhautoberfläche kann der Wirkstoff aus den Partikeln
15 herausdiffundieren und nachfolgend resorbiert werden. Falls die Darreichungsform zerfallsfähig gestaltet ist, können die Partikel zunächst als solche freigesetzt werden, und nachfolgend der in den Partikeln enthaltene Wirkstoff freigesetzt werden. Falls die Partikel aus biodegradierbarem Material
20 hergestellt sind, kann die Freisetzung durch Abbau des Partikelmaterials beeinflusst bzw. beschleunigt werden. Auf diese Weise werden durch die Erfindung vielerlei Möglichkeiten zur Steuerung der Wirkstoffabgabe eröffnet.

25 Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren zur Herstellung von oralen Arzneiformen, wobei von flüssigen Wirkstoffen, Wirkstofflösungen oder -zubereitungen ausgegangen wird.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können vorzugsweise
30 auf die Weise erhalten werden, daß zunächst ein für die gewünschte Arzneiform geeignetes Trägermatrix-Materials - wie oben beschrieben - bereitgestellt wird, vorzugsweise in flüssiger oder halbfester Form (z.B. als Lösung oder Schmelze), oder als Gel.

35 Des weiteren wird ein flüssiger Wirkstoff, eine Wirkstofflösung oder eine flüssige Wirkstoffzubereitung bereitgestellt. Falls der Wirkstoff nicht selbst flüssig vorliegt,

wird dieser in einem pharmazeutisch akzeptablen und für den Wirkstoff geeigneten Lösemittel oder Lösemittelgemisch gelöst, dispergiert oder suspendiert. Die flüssigen Wirkstoffzubereitungen können ferner auch Wirkstoffkombinationen enthalten.

In einem nächsten Arbeitsschritt wird der flüssige Wirkstoff bzw. die Wirkstofflösung mit offen-porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikeln (wie oben beschrieben) vermischt, wodurch die Poren- oder Kapillarräume mit Wirkstoffflüssigkeit oder -lösung gefüllt werden. Dieser Vorgang kann durch Zusatz von Tensiden oder Emulgatoren unterstützt werden.

Nach dem Abtrennen der Partikel von der überschüssigen Wirkstoffflüssigkeit bzw. -lösung, wahlweise gefolgt von einem Trocknungsschritt, werden die mit Wirkstoff-Flüssigkeit beladenen Partikel in das im ersten Schritt genannte Trägermaterial eingebracht und in dieses eingearbeitet und gemischt, so daß die Partikel homogen in der Trägermatrix verteilt sind. Falls erforderlich, können Netzmittel (Tenside, z.B. SDS), Emulgatoren (z.B. Lecithin) etc. beigemischt werden, um die Dispergierung der Partikel in dem Trägermatrix-Material zu verbessern.

Schließlich können, abhängig von der Art der herzustellenden Arzneiform, Hilfsstoffe (wie oben erwähnt) hinzugegeben und eingearbeitet werden, und es kann eine weitere Trocknung vorgenommen werden, um durch Lösemittelentzug die gewünschte Konsistenz der Trägermatrix herzustellen.

Die weitere Verarbeitung der Arzneiformen kann mittels konventioneller Methoden erfolgen, z.B. Pressen, Stanzen oder Beschichtung.

Flache orale Darreichungsformen, z.B. oblatenförmige Darreichungsformen ("wafer") können erhalten werden, indem die noch flüssige Trägermatrix-Masse mit den darin dispergierten porösen Partikeln in dünner Schicht auf eine geeignete folienförmige Unterlage (z.B. Polyesterfolie, PET) ausgegossen oder

beschichtet wird. Nach dem Trocknen können durch Schneiden oder Stanzen einzelne Wafer hergestellt werden.

Das vorstehend beschriebene Verfahren kann auf verschiedene
5 Weise abgewandelt werden. Beispielsweise können die mit Wirkstoff beladenen porösen Partikel vor der Einbettung in die Trägermatrix mit einem Überzug versehen werden, der eine Diffusion des Wirkstoffs in die Matrix (oder in das Lösemittel) verhindert, solange diese noch nicht getrocknet oder erstarrt
10 ist. Ebenso können die Partikel, wie oben erwähnt, vor dem Einbetten mit einem fett- und/oder wasserlöslichem Überzug, oder mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden.

In einem weiteren bevorzugten Herstellungsverfahren für Arzneiformen zur transdermalen, transmucosalen oder epikutanen
15 Verabreichung ist in Abwandlung zu dem vorstehend beschriebenen Verfahren vorgesehen, daß die Herstellung der wirkstoffbeladenen Partikel nach dem in WO 99/17868 beschriebenen Verfahren erfolgt, wie oben beschrieben ("Concentrated Powder Form" (CPF)-Partikel).
20

Dieses wirkstoffhaltige Pulver wird sodann in das in flüssiger oder halbfester Form vorliegende Trägermaterial eingebettet; die weitere Verarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.
25 Weiterhin kann auch dieses Herstellungsverfahren auf verschiedene Weise abgewandelt werden, beispielsweise durch Aufbringen von Beschichtungen oder Überzügen auf die Partikel vor dem Einbetten.

30 Somit ermöglicht die vorliegende Erfindung in vorteilhafter Weise die Herstellung von oralen Arzneiformen, insbesondere von flachen Arzneiformen, welche einen hohen Gehalt eines in flüssiger Form vorliegenden Wirkstoffs aufweisen können.

Ansprüche

1. Darreichungsform zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen, umfassend eine Trägermatrix und mindestens einen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform eine Trägermatrix aufweist, die eine Vielzahl von offen-porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikeln enthält, welche als Wirkstoffreservoir dienen und mindestens einen Wirkstoff enthalten.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die porösen Partikel aus der Gruppe ausgewählt sind, die Aktivkohle-Partikel, Partikel aus porösen Mineralien, insbesondere Kieselgur-Partikel, Keramik- oder Tonpartikel, Silicagel-Partikel, Zeolith-Partikel, sowie Partikel aus natürlichen oder synthetischen Schwämmen oder aus verfestigten Schäumen umfaßt.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die durchschnittliche Teilchengröße der Partikel ≤ 2 mm, vorzugsweise $\leq 0,5$ mm, stärker bevorzugt ≤ 200 μm ist.
4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikel feinporig sind, mit einem durchschnittlichen Poren- bzw. Kapillarendurchmesser von $\leq 0,1$ mm, vorzugsweise von ≤ 20 μm , insbesondere von ≤ 1 μm .
5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Partikel, bezogen auf die Trägermatrix, 0,1 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 60 Gew.-% beträgt.

6. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel pulverförmige, flüssigkeitsbeladene Partikel oder Partikel-Agglomerate sind, die hergestellt wurden durch das Lösen eines inerten Gases in einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension unter Druck und anschließende Entspannung der Lösung oder Suspension, unter gleichzeitiger Beimischung eines pulverförmigen festen Trägermaterials.

7. Darreichungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel als Trägermaterial quellbare, flüssigkeitsabsorbierende Polymere, vorzugsweise superabsorbierende Polymere enthalten.

8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel den/die Wirkstoff(e) in flüssiger Form enthalten, oder eine wirkstoffhaltige Lösung enthalten, welche mindestens einen festen Wirkstoff in gelöster Form in einem geeigneten Lösemittel enthält, vorzugsweise eine gesättigte Wirkstofflösung.

9. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel auf mindestens einer Oberfläche der Trägermatrix aufgebracht sind.

10. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Teilmenge der Partikel mit einem Überzug aus fett- und/oder wasserlöslichen Stoffen versehen ist, vorzugsweise einem magensaftresistenten Überzug.

11. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Partikel enthalten, die mit verschiedenen Wirkstoffen beladen sind.
- 5 12. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unterschiedliche Partikel-Typen und -Größen eingesetzt werden.
- 10 13. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Partikel enthalten, die mit flüssigen Weichmachern und/oder Permeations-Enhancern beladen sind.
- 15 14. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Partikel enthalten, die wasserlöslich oder biodegradierbar sind.
- 20 15. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mucoadhäsive Eigenschaften aufweist und für die buccale oder sublinguale Applikation geeignet ist.
- 25 16. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen flach ist, wobei die Dicke vorzugsweise 0,1 bis 5 mm beträgt.
- 30 17. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Tablette, Dragee, Kautablette, Lutschtablette, Pastille oder Sublingualtablette formuliert sind.
- 35 18. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als oblatenförmige Arzneiformen ("wafer") formuliert sind.

19. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- 5 a) Bereitstellen des Trägermatrix-Materials in flüssiger oder halbfester Form, oder als Gel;
- b) Bereitstellung eines flüssigen Wirkstoffes oder einer Wirkstofflösung oder einer flüssigen Wirkstoffzubereitung;
- 10 c) Mischen des flüssigen Wirkstoffs bzw. der Wirkstofflösung mit offen-porösen oder Kapillarräume aufweisenden Partikeln, wodurch die Poren- oder Kapillarräume mit Wirkstoffflüssigkeit oder -lösung gefüllt werden;
- d) Abtrennen der Partikel von der überschüssigen Wirkstoffflüssigkeit bzw. -lösung;
- 15 e) Einbringen der wirkstoffhaltigen Partikel in das im ersten Schritt genannte Trägermaterial und Mischen;
- f) falls erforderlich, Einstellung der gewünschten Konsistenz des Trägermaterials durch Lösemittelentzug, insbesondere durch Trocknen, oder Abkühlen.

20 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die in Schritt (c) beschriebene Beladung der Partikel bei erhöhtem Druck oder unter Vakuumbedingungen erfolgt, vorzugsweise durch Kesseldruckimprägnierung.

25 21. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die in Schritt (c) beschriebene Beladung der Partikel auf die Weise erfolgt, daß die Partikel enthaltende Wirkstoffflüssigkeit einem erhöhten Druck ausgesetzt und anschließend entspannt wird.

30 22. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die in Schritt (c) beschriebene Beladung der Partikel auf die Weise erfolgt, daß die Partikel erhitzt werden und anschließend mit Wirkstoffflüssigkeit vermischt werden.

35

23. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen, gekennzeichnet durch folgende Arbeitsschritte:

- 5 a) Bereitstellen des Trägermatrix-Materials in flüssiger oder halbfester Form, oder als Gel;
- b) Bereitstellung eines flüssigen Wirkstoffes oder einer Wirkstofflösung oder einer flüssigen Wirkstoffzubereitung in einem Druckbehälter;
- 10 c) Auflösen eines inerten Gases in dem flüssigen Wirkstoff oder der Wirkstofflösung, unter erhöhtem Druck;
- d) Entspannung der unter Druck stehenden Lösung aus Schritt (c), unter gleichzeitiger Beimischung eines festen, pulverförmigen Trägerstoffes, wobei ein flüssigkeitsbeladenes wirkstoffhaltiges Pulver entsteht;
- 15 e) Einbringen des wirkstoffhaltigen Pulvers aus Schritt (d) in das im ersten Schritt genannte Trägermaterial und Mischen;
- f) falls erforderlich, Einstellung der gewünschten Konsistenz des Trägermaterials durch Lösemittelentzug, insbesondere durch Trocknen, oder Abkühlen.
- 20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00

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 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 318 779 A (HAKAMATSUKA YASU HARU ET AL) 7 June 1994 (1994-06-07) column 1 -column 2	1-18
Y	US 4 175 326 A (GOODSON JO M) 27 November 1979 (1979-11-27) column 1-2	1-18
X	US 3 972 995 A (TSUL ET AL.) 3 August 1976 (1976-08-03) claims 1,2	1-18
Y		1-23
X	US 5 807 576 A (DAVIES JOHN DESMOND ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15) column 3; examples 1-18	1-18
Y		1-23
	-/--	

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

15 October 2002

Date of mailing of the international search report

24/10/2002

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

Brück, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07717

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 066 337 A (DAVIES JOHN DESMOND ET AL) 23 May 2000 (2000-05-23) column 3-4 -column 11; claims 1-23	1-18
Y	---	1-23
X	WO 01 39836 A (VENKATESWARA RAO PAVULURI ;KHADGAPATHI PODILI (IN); NATCO PHARMA L) 7 June 2001 (2001-06-07) claims 1-10	1-18
Y	---	1-23
Y	WO 99 17868 A (STEINER RUDOLF ;WEIDNER ECKHARD (DE); WEINREICH BERND (DE); ADALBE) 15 April 1999 (1999-04-15) cited in the application the whole document	23
A	US 5 516 522 A (PEYMAN GHOLAM A ET AL) 14 May 1996 (1996-05-14) column 3-4	1-23
A	EP 0 710 491 A (POPULATION COUNCIL CENTER FOR) 8 May 1996 (1996-05-08) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5318779	A	07-06-1994	JP 1197429 A 09-08-1989
			JP 2702953 B2 26-01-1998
US 4175326	A	27-11-1979	NONE
US 3972995 5	A		NONE
US 5807576	A	15-09-1998	US 5595761 A 21-01-1997
			AT 185266 T 15-10-1999
			AU 680345 B2 24-07-1997
			AU 1688595 A 15-08-1995
			BG 100749 A 28-02-1997
			BR 9506579 A 16-09-1997
			CA 2181990 A1 03-08-1995
			CN 1139877 A 08-01-1997
			CZ 9602068 A3 11-12-1996
			DE 69512638 D1 11-11-1999
			DE 69512638 T2 08-06-2000
			EP 0743850 A1 27-11-1996
			FI 962989 A 26-07-1996
			HU 74514 A2 28-01-1997
			JP 2902785 B2 07-06-1999
			JP 9511489 T 18-11-1997
			KR 258642 B1 01-08-2000
			NO 963140 A 25-09-1996
			NZ 279674 A 24-02-1997
			PL 315685 A1 25-11-1996
			RU 2161954 C2 20-01-2001
			SG 46962 A1 20-03-1998
			SK 91096 A3 04-06-1997
			WO 9520377 A1 03-08-1995
US 6207199 B1 27-03-2001			
US 6066337 A 23-05-2000			
US 6187337 B1 13-02-2001			
US 6177104 B1 23-01-2001			
US 5635210 A 03-06-1997			
US 5776491 A 07-07-1998			
US 5587180 A 24-12-1996			
ZA 9500677 A 08-05-1996			
US 6066337	A	23-05-2000	US 5776491 A 07-07-1998
			US 5807576 A 15-09-1998
			US 5595761 A 21-01-1997
			US 6207199 B1 27-03-2001
			US 6187337 B1 13-02-2001
			US 6177104 B1 23-01-2001
			AT 185266 T 15-10-1999
			AU 680345 B2 24-07-1997
			AU 1688595 A 15-08-1995
			BG 100749 A 28-02-1997
			BR 9506579 A 16-09-1997
			CA 2181990 A1 03-08-1995
			CN 1139877 A 08-01-1997
			CZ 9602068 A3 11-12-1996
			DE 69512638 D1 11-11-1999
			DE 69512638 T2 08-06-2000
			EP 0743850 A1 27-11-1996
			FI 962989 A 26-07-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6066337	A	HU 74514 A2	28-01-1997	
		JP 2902785 B2	07-06-1999	
		JP 9511489 T	18-11-1997	
		KR 258642 B1	01-08-2000	
		NO 963140 A	25-09-1996	
		NZ 279674 A	24-02-1997	
		PL 315685 A1	25-11-1996	
		RU 2161954 C2	20-01-2001	
		SG 46962 A1	20-03-1998	
		SK 91096 A3	04-06-1997	
		WO 9520377 A1	03-08-1995	
		US 5635210 A	03-06-1997	
		US 5587180 A	24-12-1996	
		ZA 9500677 A	08-05-1996	
WO 0139836	A	07-06-2001	AU 2023401 A	12-06-2001
			EP 1246668 A1	09-10-2002
			WO 0139836 A1	07-06-2001
WO 9917868	A	15-04-1999	WO 9917868 A1	15-04-1999
			AT 204787 T	15-09-2001
			CA 2307370 A1	15-04-1999
			DE 59704488 D1	04-10-2001
			DK 1021241 T3	27-12-2001
			EP 1021241 A1	26-07-2000
			ES 2163138 T3	16-01-2002
			JP 2001518391 T	16-10-2001
			PT 1021241 T	30-01-2002
			US 6440336 B1	27-08-2002
US 5516522	A	14-05-1996	NONE	
EP 0710491	A	08-05-1996	US 5660848 A	26-08-1997
			AT 204773 T	15-09-2001
			CA 2161950 A1	03-05-1996
			DE 69522409 D1	04-10-2001
			DE 69522409 T2	13-12-2001
			DK 710491 T3	08-10-2001
			EP 0710491 A1	08-05-1996
			ES 2160675 T3	16-11-2001
			PT 710491 T	28-12-2001
			US 5756115 A	26-05-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 318 779 A (HAKAMATSUKA YASU HARU ET AL) 7. Juni 1994 (1994-06-07) Spalte 1 -Spalte 2	1-18
Y	US 4 175 326 A (GOODSON JO M) 27. November 1979 (1979-11-27) Spalte 1-2	1-18
X	US 3 972 995 A (TSUL ET AL.) 3. August 1976 (1976-08-03) Ansprüche 1,2	1-18
Y		1-23
X	US 5 807 576 A (DAVIES JOHN DESMOND ET AL) 15. September 1998 (1998-09-15) Spalte 3; Beispiele 1-18	1-18
Y		1-23
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ^o 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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
15. Oktober 2002	24/10/2002

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 Brück, M
---	---

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 066 337 A (DAVIES JOHN DESMOND ET AL) 23. Mai 2000 (2000-05-23) Spalte 3-4 -Spalte 11; Ansprüche 1-23	1-18
Y	----	1-23
X	WO 01 39836 A (VENKATESWARA RAO PAVULURI ;KHADGAPATHI PODILI (IN); NATCO PHARMA L) 7. Juni 2001 (2001-06-07) Ansprüche 1-10	1-18
Y	----	1-23
Y	WO 99 17868 A (STEINER RUDOLF ;WEIDNER ECKHARD (DE); WEINREICH BERND (DE); ADALBE) 15. April 1999 (1999-04-15) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	23
A	US 5 516 522 A (PEYMAN GHOLAM A ET AL) 14. Mai 1996 (1996-05-14) Spalte 3-4	1-23
A	EP 0 710 491 A (POPULATION COUNCIL CENTER FOR) 8. Mai 1996 (1996-05-08) das ganze Dokument	1-23

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07717

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5318779	A	07-06-1994 JP 1197429 A JP 2702953 B2	09-08-1989 26-01-1998
US 4175326	A	27-11-1979 KEINE	
US 3972995 5	A	KEINE	
US 5807576	A	15-09-1998 US 5595761 A AT 185266 T AU 680345 B2 AU 1688595 A BG 100749 A BR 9506579 A CA 2181990 A1 CN 1139877 A CZ 9602068 A3 DE 69512638 D1 DE 69512638 T2 EP 0743850 A1 FI 962989 A HU 74514 A2 JP 2902785 B2 JP 9511489 T KR 258642 B1 NO 963140 A NZ 279674 A PL 315685 A1 RU 2161954 C2 SG 46962 A1 SK 91096 A3 WO 9520377 A1 US 6207199 B1 US 6066337 A US 6187337 B1 US 6177104 B1 US 5635210 A US 5776491 A US 5587180 A ZA 9500677 A	21-01-1997 15-10-1999 24-07-1997 15-08-1995 28-02-1997 16-09-1997 03-08-1995 08-01-1997 11-12-1996 11-11-1999 08-06-2000 27-11-1996 26-07-1996 28-01-1997 07-06-1999 18-11-1997 01-08-2000 25-09-1996 24-02-1997 25-11-1996 20-01-2001 20-03-1998 04-06-1997 03-08-1995 27-03-2001 23-05-2000 13-02-2001 23-01-2001 03-06-1997 07-07-1998 24-12-1996 08-05-1996
US 6066337	A	23-05-2000 US 5776491 A US 5807576 A US 5595761 A US 6207199 B1 US 6187337 B1 US 6177104 B1 AT 185266 T AU 680345 B2 AU 1688595 A BG 100749 A BR 9506579 A CA 2181990 A1 CN 1139877 A CZ 9602068 A3 DE 69512638 D1 DE 69512638 T2 EP 0743850 A1 FI 962989 A	07-07-1998 15-09-1998 21-01-1997 27-03-2001 13-02-2001 23-01-2001 15-10-1999 24-07-1997 15-08-1995 28-02-1997 16-09-1997 03-08-1995 08-01-1997 11-12-1996 11-11-1999 08-06-2000 27-11-1996 26-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07717

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6066337	A		HU 74514 A2	28-01-1997
			JP 2902785 B2	07-06-1999
			JP 9511489 T	18-11-1997
			KR 258642 B1	01-08-2000
			NO 963140 A	25-09-1996
			NZ 279674 A	24-02-1997
			PL 315685 A1	25-11-1996
			RU 2161954 C2	20-01-2001
			SG 46962 A1	20-03-1998
			SK 91096 A3	04-06-1997
			WO 9520377 A1	03-08-1995
			US 5635210 A	03-06-1997
			US 5587180 A	24-12-1996
			ZA 9500677 A	08-05-1996
WO 0139836	A	07-06-2001	AU 2023401 A	12-06-2001
			EP 1246668 A1	09-10-2002
			WO 0139836 A1	07-06-2001
WO 9917868	A	15-04-1999	WO 9917868 A1	15-04-1999
			AT 204787 T	15-09-2001
			CA 2307370 A1	15-04-1999
			DE 59704488 D1	04-10-2001
			DK 1021241 T3	27-12-2001
			EP 1021241 A1	26-07-2000
			ES 2163138 T3	16-01-2002
			JP 2001518391 T	16-10-2001
			PT 1021241 T	30-01-2002
			US 6440336 B1	27-08-2002
US 5516522	A	14-05-1996	KEINE	
EP 0710491	A	08-05-1996	US 5660848 A	26-08-1997
			AT 204773 T	15-09-2001
			CA 2161950 A1	03-05-1996
			DE 69522409 D1	04-10-2001
			DE 69522409 T2	13-12-2001
			DK 710491 T3	08-10-2001
			EP 0710491 A1	08-05-1996
			ES 2160675 T3	16-11-2001
			PT 710491 T	28-12-2001
			US 5756115 A	26-05-1998