

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506991

(P2005-506991A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 5
A 6 1 K 9/32	A 6 1 K 9/32	
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-535762 (P2003-535762)	(71) 出願人	390009128
(86) (22) 出願日	平成13年10月15日 (2001.10.15)		レーム ゲゼルシャフト ミット ベシュ
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月13日 (2004.4.13)		レンクテル ハフツング ウント コンパ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/011899		ニー コマンディートゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	WO2003/032958		ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット キ
(87) 国際公開日	平成15年4月24日 (2003.4.24)		ルシェンアレー (番地なし)
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW	(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 作用物質としてペプチド又はタンパク質を含有する医薬形を製造するためのコポリマーの使用

(57) 【要約】

本発明は、メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5～25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物を、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアから成る医薬形のためのコーティング剤として使用することに関する、更に、本発明は相応する医薬形自体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5～25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物を、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアから成る医薬形のためのコーティング剤として使用すること。

【請求項 2】

メチルアクリレート50～68質量%、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル27～45質量%並びにメタクリル酸5～20質量%から成るコポリマーを使用する、請求項1記載の使用。

10

【請求項 3】

エチルアクリレート20～40質量%とメチルメタクリレート60～80質量%とから成る中性コポリマーと、メタクリル酸25～60質量%とメチルメタクリレート75～40質量%又はエチルアクリレート75～40質量%とから成るコポリマーとの混合物を使用する、請求項1記載の使用。

【請求項 4】

コポリマー又はコポリマー混合物を、可塑剤を用いないか又は最高で10質量%用いて処方する、請求項1から3までのいずれか1項記載の使用。

【請求項 5】

製薬学的作用物質が、酵素、ペプチドホルモン、免疫調節タンパク質、抗原又は抗体である、請求項1から4までのいずれか1項記載の使用。

20

【請求項 6】

製薬学的作用物質が、パンクレアチン、インスリン、ヒト成長ホルモン(hGH)、コルバプラチン、イントロンA、カルシトニン、クロマリン、インターフェロン、カルシトニン、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、インターロイキン、パラチロイドホルモン、グルカゴン、プロ-ソマトスタチン、ソマトスタチン、デチレリックス、セトロレリックス、バソプレッシン、1-デアミノシステイン-8-D-アルギニン-バソプレッシン、ロイプロリドアセテート、又は、草もしくはその他の植物、例えばライ麦、小麦、大麦、カラス麦、パミュダグラス、スギナ、カエデ、ニレ、ドングリ、プラタナス、ポプラ、ヒマラヤスギ、スギナ、アザミから取得された抗原である、請求項5記載の使用。

30

【請求項 7】

製薬学的作用物質を含有するコアの質量に対してコーティングの質量が5～80質量%である、請求項1から6までのいずれか1項記載の使用。

【請求項 8】

コポリマーを分散液からの噴霧により施与する、請求項1から7までのいずれか1項記載の使用。

【請求項 9】

医薬形において、該医薬形が、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアと、メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5～25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物であるポリマーコーティングとから成ることを特徴とする医薬形。

40

【請求項 10】

コポリマーコーティングが、メチルアクリレート50～68質量%、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステル27～45質量%並びにメタクリル酸5～20質量%から成るコポリマーから成る、請求項9記載の医薬形。

【請求項 11】

ポリマーコーティングが、エチルアクリレート20～40質量%とメチルメタクリレート60～80質量%とから成る中性コポリマーと、メタクリル酸25～60質量%とメチルメタクリレート75～40質量%又はエチルアクリレート75～40質量%とから成るコポリマーとの混合物から成る、請求項9記載の医薬形。

50

【請求項 1 2】

ポリマーコーティングが可塑剤を含有しないか又は最高で 10 質量%含有する、請求項 9 から 11 までのいずれか 1 項記載の医薬形。

【請求項 1 3】

ポリマーコーティングが分散液からの噴霧により施与されている、請求項 9 から 12 までのいずれか 1 項記載の医薬形。

【請求項 1 4】

製薬学的作用物質が、酵素、ペプチドホルモン、免疫調節タンパク質、抗原又は抗体である、請求項 9 から 13 までのいずれか 1 項記載の医薬形。

【請求項 1 5】

製薬学的作用物質が、パンクレアチン、インスリン、ヒト成長ホルモン (hGH)、コルバブラチン、イントロン A、カルシトニン、クロマリン、インターフェロン、カルシトニン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターロイキン、パラチロイドホルモン、グルカゴン、プロ-ソマトスタチン、ソマトスタチン、デチレリックス、セトロレリックス、バソプレッシン、1-デアミノシステイン-8-D-アルギニン-バソプレッシン、ロイプロリドアセテート、又は、草もしくはその他の植物、例えばライ麦、小麦、大麦、カラス麦、パミュダグラス、スギナ、カエデ、ニレ、ドングリ、プラタナス、ポプラ、ヒマラヤスギ、スギナ、アザミから取得された抗原である、請求項 14 記載の医薬形。

10

【請求項 1 6】

錠剤、ペレット、ペレットから圧縮された錠剤、又はカプセル中に充填されたペレットの形で存在する、請求項 9 から 15 までのいずれか 1 項記載の医薬形。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、作用物質としてペプチド又はタンパク質を含有する医薬形を製造するためのコポリマーの使用、並びに該使用により得られた医薬形に関する。

【0002】

背景技術

US 5,591,433、US 5,629,001、US 5,783,193 及び US 6,174,529 B1 には、治療作用を有するタンパク質の経口投与が記載されている。治療作用を有するタンパク質とは、例えば痘苗 (ワクチン)、自己免疫疾患の治療のためのタンパク質、又は臓器移植の際の異組織の障害を回避するタンパク質であってよい。それに加えて、タンパク質はコア (ノンパレル、Nonpareils) 上に安定物質、例えばラクトース、マンニトール又はトレハロースと一緒に処方され、これは引き続くポリマーコーティング剤での被覆の間、及び胃腸管通過の間の保護を仲介する。ポリマーコーティング剤として、専ら水性処方エマルションポリマーのみが挙げられる。適当なポリマーは、例えばヒドロキシプロピルメチル-セルロース-アセテート-スクシネート又は EUDRAGIT (登録商標) L30D (メチルメタクリレート 50 質量%とメタクリル酸 50 質量%とから成るコポリマー) である。ポリマーは助剤、例えば可塑剤 0~30 質量%、タルク 0~3 質量%及び消泡剤、例えばシリコーン又はソルピタンセスキオレート 0~0.0025 質量%と一緒に使用されてよい。コーティング温度は 30~50 であるのが有利である。

30

40

【0003】

本発明の意図において使用すべきコポリマーは、EP 0704207 A2 及び EP 0704208 A2 の記載から公知である。EP 0704207 A2 には、腸液溶性の医薬品被覆のための熱可塑性プラスチックが記載されている。これはアクリル酸又はメタクリル酸 16~40 質量%、メチルアクリレート 30~80 質量%及びアクリル酸及び/又はメタクリル酸のその他のアルキルエステル 0~40 質量%から成る混合ポリマーである。

【0004】

EP 0704208 A2 には、腸液溶性の医薬品被覆のためのコーティング剤及びバインダーが記載されている。これはメタクリル酸 10~25 質量%、メチルアクリレート 40

50

～70質量%及びメチルメタクリレート20～40質量%から成るコポリマーである。該明細書には、単層コーティングの他に多層コーティング系も記載されている。これらは、例えば塩基性又は水に敏感な作用物質を含有するコアから成ってよく、別のコーティング材料、例えばセルロースエーテル、セルロースエステル、又は例えばEUDRAGIT(登録商標)、特にEUDRAGIT(登録商標)RS及びRLのタイプのカチオン性ポリメタクリレートから成る分離層を有する場合には、付加的に腸液溶性の上記の被覆が備えられている。

【0005】

EP0704208A2の実施例4には、メチルアクリレート70質量%、メチルメタクリレート20質量%及びメタクリル酸10質量%から成るコポリマーコーティングを有する、ピサコジルを含有するペレットから成る作用物質の放出が記載されている。この場合、含有される作用物質はpH6.8で、たった45分間で99%放出される。その他の例には、コポリマーでコーティングされたガラスビーズの溶解挙動が示されている。この場合、pH7.0から勾配の急な曲線の伸びが認められる。その他の例には、相応してコーティングされた錠剤からのメチレンブルーの放出が記載されている。この場合、メチルアクリレート65質量%、メチルメタクリレート25質量%及びメタクリル酸10質量%から成るコポリマーコーティングを有する錠剤は、pH6.8の緩衝溶液中では60分後でも溶解しないが、pH7.5の場合50分以内に崩壊する。

10

【0006】

メチルアクリレート65質量%、メチルメタクリレート25質量%及びメタクリル酸10質量%から成るコポリマーコーティングを有する錠剤及びペレットは、Petereit et al (1997)により記載されている(Conference Abstract, AAPS Meeting in Boston, November 2 - 6th 1997, "Practical Experiences with a new Anionic Methacrylic Acid Copolymer Dispersion Containing Methyl Methacrylate and Methyl Acrylate as Structural Monomers"。上記コポリマータイプは、pHが約7.0になってから初めて作用物質を放出するため、上方腸部位における作用物質の放出に適当である。

20

【0007】

課題及び解決

EUDRAGIT(登録商標)L30D(エチルアクリレート50質量%及びメタクリル酸50質量%から成るコポリマー)から成るコーティングも、少なくとも部分的に不所望な早期の作用物質放出を示す。これは殊にタンパク質又はペプチドが決定的である作用物質の場合に言えることであり、それというのも、このような作用物質は、前記の腸部位に存在するタンパク質分解酵素の作用にさらされるからである。タンパク質又はペプチドである作用物質の場合のもう1つの問題は、その構造のあり得る変性である。該変性は殊に、医薬形を貯蔵する間に、ポリマーコーティング中に存在する酸基により、又は含有される助剤、例えば可塑剤により、完全に又は部分的に生じ得る。

30

【0008】

従って、殊にタンパク質又はペプチドである作用物質のための適当である医薬形が提供されるべきである。

【0009】

前記課題は、メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5～25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物を、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアから成る医薬形のためのコーティング剤として使用することにより解決される。

40

【0010】

それに応じて、本発明による使用から、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアと、メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5～25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁～C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物であるポリマーコーティングとから成る医薬形が得られる。

【0011】

発明の実施態様

50

本発明による使用により、USPに準拠した放出試験において作用物質をその都度試験開始後3.0時間の時点で以下の通り放出する放出特性を有する医薬形がもたらされる：

- ・pH1.2で20%未満、有利に10%未満放出する。
- ・pH6.8で20%未満、有利に10%未満放出する。
- ・pH7.2で20~80%、有利に35~70%放出する。
- ・pH7.5で80~100%、有利に90~98%放出する。

【0012】

USPに準拠した放出試験(USP XXIV、方法B、“腸溶性生成物”のための変形試験に準拠)は当業者に公知である。本質的な試験条件は殊に以下の通りである：パドル-法、100rpm、37℃；0.1N HClを伴ってpH1.2、0.2Mリン酸緩衝液中でpH6.8、7.2又は7.5、及び2N NaOH又はHClで調節。

10

【0013】

本発明により使用すべきコポリマーはEP0704208A2の記載から公知であり、メチルアクリレート50~68質量%、有利に60~67質量%、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステル27~45質量%、有利に21~32質量%並びにメタクリル酸5~20質量%、有利に8~12質量%のラジカル重合により、有利に乳化重合により得られる。

【0014】

メチルアクリレートの含量が特に決定的であることは明らかである。前記含量が上昇して68質量%を上回る場合、既に約6.8のpH値でポリマーコーティングの迅速な溶解が促進されてしまい、これは不所望である。メチルアクリレート50~68質量%、有利に60~67質量%の範囲内において、同様に決定的であるメタクリル酸の含量5~20質量%、有利に8~12質量%との組合せで、所望の放出特性が生じる。

20

【0015】

残留して含有されているアクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステルは、放出挙動のためにより低度で決定的であるに過ぎないと考えられる。有利なアクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステルは、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレートであり、殊に有利にメチルメタクリレートである。

【0016】

エチルアクリレート20~40質量%とメチルメタクリレート60~80質量%とから成る中性コポリマーと、メタクリル酸25~60質量%とメチルメタクリレート75~40質量%又はエチルアクリレート75~40質量%とから成るコポリマーとの混合物を、ポリマーコーティングのために使用することもでき、その際、メタクリル酸は混合物に対して5~25質量%含有されている。このような混合物は例えばEP-A152038又はEP-A208213の記載から公知である。

30

【0017】

使用すべきコポリマーは有利に、例えば20~50質量%の固形分を有する水性分散液の形で存在し、自体公知の方法で、噴霧塗布物として、作用物質を含有するコアもしくはペレット上へ施与される。

40

【0018】

コーティングの質量は、製薬学的作用物質を含有するコアの質量に対して5~80質量%、有利に10~40質量%である。

【0019】

本発明により得られた医薬形は、ペプチド又はタンパク質である製薬学的作用物質を含有するコアと、メタクリル酸を単独で又は混合物に対して5~25質量%含有する、アクリル酸もしくはメタクリル酸のC₁~C₄-アルキルエステルから成るコポリマー又はコポリマーの混合物であるポリマーコーティングとから成る。

【0020】

該医薬形は、メチルアクリレート50~68質量%、アクリル酸もしくはメタクリル酸の

50

C₁ ~ C₄ - アルキルエステル 27 ~ 45 質量% 並びにメタクリル酸 5 ~ 20 質量% から成るコポリマーから成るポリマーコーティングを有してよい。

【0021】

該医薬形は更に、エチルアクリレート 20 ~ 40 質量% とメチルメタクリレート 60 ~ 80 質量% とから成る中性コポリマーと、メタクリル酸 25 ~ 60 質量% とメチルメタクリレート 75 ~ 40 質量% 又はエチルアクリレート 75 ~ 40 質量% とから成るコポリマーとの混合物から成るポリマーコーティングを有してよい。

【0022】

通常、製薬学的に慣用の助剤が含有されていてよいが、これは本発明のために決定的ではない。

10

【0023】

コア

コーティングのためのコア担体もしくはコアは、規則的又は不規則的な形の、錠剤、顆粒、ペレット、結晶である。顆粒、ペレット又は結晶のサイズは通常 0.01 ~ 2.5 mm であり、錠剤のサイズは 2.5 ~ 30.0 mm である。担体は通常、作用物質 1 ~ 95% 及び場合によりその他の製薬学的助剤を含有する。慣用の製造法は、直接的な圧縮、乾燥顆粒、湿潤顆粒もしくは焼結顆粒の圧縮、押出し及び引き続く丸み付け、湿潤造粒もしくは乾燥造粒又は直接的なペレット化（例えばトレード上の）、又は作用物質を含有しない球（ノンパレル）もしくは作用物質を含有する粒子への粉末の結合（粉末成層）である。

20

【0024】

作用物質の他に、コアは他の製薬学的助剤を含有してよい：バインダー、例えばラクトース、セルロースおよびその誘導体、ポリビニルピロリドン（PVP）、湿度保持剤、崩壊促進剤、離型剤、崩壊剤、デンプン及びその誘導体、糖可溶化剤等。

【0025】

通常、相応する作用物質を、例えば作用物質粉末として、担体粒子（ノンパレル）上に水性バインダーを用いて施与することにより、コアに製薬学的作用物質を施与することができる。乾燥及び篩別の後、所望のサイズフラクションで作用物質コア（ペレット）を得ることができる（例えば 0.7 ~ 1 mm）。記方法は殊に“粉末成層”と呼称される。

【0026】

製薬学的作用物質

タンパク質又はペプチドは、ペプチド結合を介して相互に結合されているアミノ酸から成る有機巨大分子の群である。As が相互に結合している連なり（As - 配列）により、いわゆるタンパク質の 1 次構造が生じる。このようなペプチド鎖の断片が空間的に上下に重なり合って（例えば水素架橋の形成により）結合する場合、螺旋状構造（ α -ヘリックス）又は折り畳みシート状構造（ β -折り畳みシート構造）が生じることができ、これらは 2 次構造と呼称される。鎖の種々の領域間でのその他の相互作用（イオン性及び疎水性相互関係並びにジスルフィド架橋形成）によりポリペプチド鎖の折り畳み状物が生じ、これは 3 次構造と呼称される。その後、同じか又は異なる品質の複数の鎖を溶解し、（例えばヘモグロビンの場合）4 次構造にすることができる。

30

【0027】

製薬学的作用物質は、例えば酵素、ペプチドホルモン、免疫調節タンパク質、抗原又は抗体であってよい。

40

【0028】

製薬学的作用物質は、パンクレアチン、インスリン、ヒト成長ホルモン（hGH）、コルバプラチン、イントロン A、カルシトニン、クロマリン、インターフェロン、カルシトニン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、インターロイキン、パラチロイドホルモン、グルカゴン、プロ-ソマトスタチン、ソマトスタチン、デチレリックス、セトロレリックス、バソプレッシン、1-デアミノシステイン-8-D-アルギニン-バソプレッシン、ロイプロリドアセテート、又は、草もしくはその他の植物、例えばライ麦、小麦、大麦、カラス麦、パミューダグラス、スギナ、カエデ、ニレ、ドングリ、プラタナス、ポプラ

50

、ヒマラヤスギ、スギナ、アザミから取得された抗原であってよい。

【0029】

抗体とは、免疫グロブリンの群からの生体中で生成されたタンパク質化合物であり；これは侵入した異種有機化合物（抗原）に付着（凝集）し、安全な錯体へと変換する。抗体は、より高度に発達した動物及びヒトのリンパ節中に形成される。免疫の場合、十分な抗体が存在するか、又は迅速に生成される。あまりに多くの抗体が存在する場合には、急激な凝集においてアレルギーが現れることがある。母細胞に由来する細胞から形成されるIgGは又はモノクロナル抗体は、治療においてより広く普及している。

【0030】

投与形式

前記の（経口）医薬形は、コーティングされた錠剤として、圧縮されたペレットからの錠剤の形か又はペレットの形で存在してよく、これらは、例えばゼラチン、デンプン又はセルロース誘導体から成るカプセル中に充填されている。

【0031】

製薬学的に慣用の助剤

医薬形を製造する場合、製薬学的に慣用の助剤を自体公知の方法で使用することができる。該助剤は、コア中に、又はコーティング剤中に含有されてよい。

【0032】

乾燥剤（付着防止剤）：

乾燥剤は以下の特性を有する：該乾燥剤は大きな比表面積を有し、化学的に不活性であり、良好に細流可能であり、微細粒状である。該特性に基づき、該乾燥剤は、官能基として極性コモノマーを含有するポリマーの付着性を低下させる。

【0033】

乾燥剤のための例は以下のものである：酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、カオリン、タルク、シリカ（エアロシル(Aerosile)）、硫酸バリウム及びセルロース。

【0034】

離型剤

離型剤のための例は以下のものである：

脂肪酸のエステル又は脂肪酸アミド、脂肪族長鎖カルボン酸、脂肪アルコール及びそのエステル、モンタンロウ又はパラフィンロウ及び金属セッケン、殊にグリセリンモノステアレート、ステアシルアルコール、グリセリンベヘン酸エステル、セチルアルコール、パルミチン酸、カナウバロウ、蜜ロウ等が挙げられる。通常の間含分は、コポリマーに対して0.05～5質量%、有利に0.1～3質量%の範囲内である。

【0035】

その他の製薬学的に慣用の助剤：ここでは、例えば安定剤、着色剤、酸化防止剤、湿潤剤、顔料、光沢剤等が挙げられる。これらは特に加工助剤として役立ち、安全かつ再現可能な製造法、並びに良好な長時間貯蔵安定性を保証することができる。その他の製薬学的に慣用の助剤は、コポリマーに対して0.001～30質量%、有利に0.1～10質量%の量で存在する。

【0036】

可塑剤：コポリマー又はコポリマー混合物は、有利に可塑剤を用いるか又は最高で10質量%、例えば1～7質量%用いて処方される。可塑剤として適当な物質は、通常、100～20000の分子量を有し、親水性基、例えばヒドロキシル基、エステル基又はアミノ基を1分子中に1個以上含有する。シトレート、フタレート、セバケート、ヒマシ油は適当である。適当な可塑剤の例は、クエン酸アルキルエステル、グリセリンエステル、フタル酸アルキルエステル、セバシン酸アルキルエステル、サッカロースエステル、ソルビタンエステル、ジブチルセバケート及びポリエチレングリコール4000～20000である。有利な可塑剤は、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、ジブチルセバケート及びジエチルセバケートである。

【実施例】

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

実施例

EUDRAGIT (登録商標) FS 30 D = メチルアクリレート 65 質量%、メチルメタクリレート 25 質量% 及びメタクリル酸 10 質量% から成るコポリマーを含有する 30% 分散液。

【 0 0 3 8 】

EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D : エチルアクリレート 30 質量% 及びメチルメタクリレート 60 ~ 70 質量% から成るコポリマーを含有する 30% 分散液。

【 0 0 3 9 】

EUDRAGIT (登録商標) L 30 D 55 : メタクリル酸 50 質量% 及びエチルアクリレート 50 質量% から成るコポリマーを含有する 30% 分散液。

10

【 0 0 4 0 】

1 . タンパク質含有コアの製造

ブラシーボペレット 500 g を、流動床機器 GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) 中で、水 396 g 中の、鶏卵アルブミン (オボアルブミン) 9 g、ラクトース D 80 45 g 及びコリドン 25 45 g から成る溶液でコーティングする。噴霧速度は 0.7 g / 分であった。生成物温度を 24 ~ 26 に維持し、機器中での後乾燥の間 30 を越えないようにした。引き続き、ペレットを 0.5% シリカ (AEROSIL 200) と混合し、一晩室温で乾燥させた。

【 0 0 4 1 】

2 . より高い pH 値で可溶性であるアニオン性ポリマーでのコーティング

実施例 1 からのオボアルブミンペレット 500 g を、流動床機器 GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) 中で、EUDRAGIT (登録商標) FS 30 D 500 g、タルク 75 g、トリエチルシトレート 8 g 及び水 930 g から成る皮膜形成噴霧懸濁液でコーティングする。噴霧速度は 4.8 g / 分であった。生成物温度を 26 ~ 28 に維持し、機器中での後乾燥の間 30 を越えないようにした。引き続き、ペレットを 0.5% シリカ (AEROSIL 200) と混合し、乾燥戸棚中で 40 で 2 時間乾燥させた。

20

【 0 0 4 2 】

3 . アニオン性ポリマーと、溶解を遅延させる不溶性の中性ポリマーとから成る混合物でのコーティング

実施例 1 からのオボアルブミンペレット 450 g を、流動床機器 GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) 中で、EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D 225 g、EUDRAGIT (登録商標) L 30 D-55 225 g、0.1 N 苛性ソーダ液 23 g、タルク 68 g 及び水 273 g から成る皮膜形成噴霧懸濁液でコーティングする。噴霧速度は 1.7 g / 分であった。生成物温度を 29 ~ 30 に維持し、機器中での後乾燥の間 30 を越えないようにした。引き続き、ペレットを 0.5% シリカ (AEROSIL 200) と混合し、乾燥戸棚中で 40 で 24 時間乾燥させた。

30

【国際公開パンフレット】

(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
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/032958 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/48
 (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11899
 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 2001 (15.10.2001)
 (25) Einreichungssprache: Deutsch
 (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DF]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).
 (72) Erfinder; und
 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich
[DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt
(DE); BECKER, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mieren-
dorf-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE).
 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
 (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
 Erklärung gemäß Regel 4.17:
 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.

(54) Title: USE OF A COPOLYMER TO PRODUCE A GALENIC FORM CONTAINING A PEPTIDE OR A PROTEIN AS AC-
TIVE AGENT

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINER COPOLYMERIN ZUR HERSTELLUNG EINER ARZNEIFORM, DIE ALS WIRK-
STOFF EIN PEPTID ODER PROTEIN ENTHÄLT

(57) Abstract: The invention concerns the use of a copolymer or a mixture of copolymers, consisting of acrylic acid or methacrylic
acid C₁-C₂ alkyl esters, containing alone or in mixture 5 to 25 wt. % of methacrylic acid as coating agent of a galenic form consisting
of a core including an active pharmaceutical agent in peptide or protein form. The invention also concerns the resulting galenic form.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren aus
C₁- bis C₂-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Me-
thacrylsäure, als Überzugsmittel für eine Arzneiform, bestehend aus einem Kern, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, der
ein Peptid oder ein Protein ist. Die Erfindung betrifft weiterhin die entsprechende Arzneiform selbst.

WO 03/032958 A1

WO 03/032958

PCT/EP01/11899

Verwendung eines Copolymeren zur Herstellung einer Arzneiform, die als Wirkstoff ein Peptid oder Protein enthält.

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Copolymeren zur Herstellung einer Arzneiform, die als Wirkstoff ein Peptid oder Protein enthält, sowie die verwendungsgemäß erhaltene Arzneiform.

Stand der Technik

US 5,591,433, US 5,629,001, US 5, 783,193 und US 6,174,529 B1 beschreiben die orale Verabreichung von therapeutisch wirksamen Proteinen. Bei den therapeutisch wirksamen Proteinen kann es sich z. B. um Impfstoffe (Vaccinen), Proteine zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder um Proteine handeln, die eine Anstoßung fremden Gewebes bei Organtransplantationen verhindern sollen. Die Proteine werden dazu auf Kernen (Nonpareils) zusammen mit stabilisierenden Substanzen wie z. B. Lactose, Mannitol oder Trehalose formuliert, die einen Schutz während des anschließenden Überziehens mit einem polymeren Überzugsmittel und während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt vermitteln sollen. Als polymeres Überzugsmittel kommen ausschließlich wässrig formulierte Emulsionspolymerisate in Frage. Geeignete Polymere sind z. B. Hydroxypropylmethyl-Cellulose-Acetat-Succinat oder EUDRAGIT® L 30 D, ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. Das Polymere kann zusammen mit Hilfsstoffen wie z. B. 0 bis 30 Gew.-% Weichmacher, 0 bis 3 Gew.-% Talkum und 0 bis 0,0025 Gew.-% Antischaummittel, z. B. Silicon oder Sorbitan Sesquioleat eingesetzt werden. Die Überzugstemperaturen sollen zwischen 30 und 50 °C liegen.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Die im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Copolymere sind aus EP 0 704 207 A2 und aus EP 0 704 208 A2 bekannt.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

EP 0 704 208 A2 beschreibt Überzugs- und Bindemittel für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Copolymerisate aus 10 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, 40 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat. Die Beschreibung erwähnt neben einschichtigen Überzügen auch mehrlagige Überzugssysteme. Diese können aus einem Kern, der z. B. einen basischen oder einen wasserempfindlichen Wirkstoff enthält, bestehen, weisen eine Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester oder einem kationischen Polymethacrylat z. B. von Typ EUDRAGIT®, u. a. auch EUDRAGIT® RS und RL, auf und werden dann zusätzlich mit der oben genannten darmsaftlöslichen Umhüllung versehen.

Das Beispiel 4 der EP 0 704 208 A2 beschreibt die Wirkstofffreisetzung aus Pellets, enthaltend Bisacodyl, mit einem Copolymerüberzug aus 70 Gew.-% Methylacrylat, 20 Gew.-% Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. Der enthaltene Wirkstoff wird dabei bei pH 6,8 in nur 45 min zu 99 % freigesetzt. In weiteren Beispielen wird das Auföseverhalten von mit Copolymer überzogenen Glasperlen gezeigt. Ab pH 7,0 wird dabei eine steiler Kurvenverlauf beobachtet. In weiteren Beispielen wird die Freisetzung von Methylenblau aus entsprechend überzogenen Tabletten beschrieben. Tabletten mit einem Copolymerüberzug aus 65 Gew.-% Methylacrylat, 25

Gew.-% Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure lösten sich dabei nach 60 min nicht in pH 6,8 Pufferlösung auf, zerfielen aber bei pH 7,5 in innerhalb von 50 min.

Tabletten und Pellets mit einem Copolymerüberzug aus 65 Gew.-% Methacrylat, 25 Gew.-% Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure werden von Petereit et al (1997) beschrieben (Conference Abstract, AAPS Meeting in Boston, November 2 – 6th 1997, "Practical Experiences with a new Anionic Methacrylic Acid Copolymer Dispersion Containing Methyl Methacrylate and Methyl Acrylate as Structural Monomers". Dieser Copolymer-Typ setzt den Wirkstoffe erst ab etwa pH 7,0 frei und ist deshalb für die Wirkstofffreisetzung in den oberen Darmabschnitten geeignet.

Aufgabe und Lösung

Auch Überzüge aus EUDRAGIT® L 30-D, einem Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure zeigen eine zumindest teilweise unerwünscht frühe Wirkstofffreisetzung. Dies ist insbesondere bei Wirkstoffen, die Proteine oder Peptide sind kritisch, da diese dann der Einwirkung der in diesen Darmabschnitten vorhandenen proteolytischen Enzymen ausgesetzt werden. Ein weiteres Problem bei Wirkstoffen, die Proteine oder Peptide sind, ist eine mögliche Denaturierung ihrer Struktur. Diese kann insbesondere während der Lagerung der Arzneiform durch im Polymerüberzug vorhandenen Säuregruppen oder durch enthaltene Hilfsstoffe wie Weichmacher ganz oder teilweise eintreten.

WO 03/032958

PCT/EP01/11899

4

Es sollte daher eine Arzneiform bereitgestellt werden, die insbesondere für Wirkstoffe, die Proteine oder Peptide sind, geeignet ist.

Die Aufgabe wird gelöst durch Verwendung eines Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren aus C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, als Überzugsmittel für eine Arzneiform, bestehend aus einem Kern, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist.

Aus der erfindungsgemäßen Verwendung resultiert demnach eine Arzneiform, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff, der ein Peptid oder eine Protein ist, und einen Polymerüberzug, der ein Copolymer oder einer Mischung von Copolymeren aus C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure ist, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure.

Ausführung der Erfindung

Die erfindungsgemäße Verwendung führt zu einer Arzneiform mit einer Freigabecharakteristik im Freisetzungstest nach USP, die den Wirkstoff jeweils zum Zeitpunkt 3,0 Stunden nach Testbeginn

- bei pH 1,2 zu weniger als 20 %, bevorzugt weniger als 10 % freisetzt,
- bei pH 6,8 zu weniger als 20 %, bevorzugt weniger als 10 % freisetzt,
- bei pH 7,2 zu 20 bis 80 %, bevorzugt zu 35 bis 70 % freisetzt.
- bei pH 7,5 zu 80 bis 100 %, bevorzugt zu 90 bis 98 % freisetzt.

Der Freisetzungstest nach USP (nach USP XXIV, Methode B, modifizierter Test für „enteric coated products“) ist dem Fachmann bekannt. Die wesentlichen Versuchsbedingungen sind insbesondere: Paddle-Methode, 100 Umdrehungen pro Minute, 37 °C; pH 1,2 mit 0,1 N HCl, pH 6,8, 7,2 oder 7,5 in 0,2 M Phosphatpuffer und Einstellen mit 2 N NaOH oder mit HCl.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Copolymere sind aus EP 0 704 208 A2 bekannt und werden durch radikalische Polymerisation, bevorzugt Emulsionspolymerisation von 50 bis 68, bevorzugt 60 bis 67 Gew.-% Methylacrylat, 27 bis 45, bevorzugt 21 bis 32 Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 8 bis 12 Methacrylsäure erhalten.

Besonders kritisch ist offenbar der Gehalt an Methylacrylat. Steigt dieser auf oberhalb von 68 Gew.-% an, so begünstigt dies eine rasche Auflösung der Polymerüberzüge schon bei pH-Werten um 6,8, was bei unerwünscht ist. Im Bereich von 50 bis 68, bevorzugt 60 bis 67 Gew.-% Methylacrylat stellt sich die gewünschte Freigabecharakteristik in Kombination mit dem ebenfalls kritischen Gehalt von 5 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 8 bis 12 Methacrylsäure ein.

Die restlichen enthaltenen C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure scheinen weniger kritisch für das Freigabeverhalten zu sein. Bevorzugte C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und, besonders bevorzugt, Methylmethacrylat.

Man kann für den Polymerüberzug auch eine Mischung aus einem neutralen Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und einem Copolymeren aus 25 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 75 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 75 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat verwenden, wobei 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure bezogen auf die Mischung enthalten sind. Solche Mischungen sind z. B. bekannt aus EP-A 152 038 oder EP-A 208 213.

Die zu verwendenden Copolymere liegen bevorzugt in Form wässriger Dispersionen, z. B. mit 20 bis 50 Gew.-% Feststoffgehalt, vor und werden in an sich bekannter Weise als Sprühauftrag auf wirkstoffhaltige Kerne bzw. Pellets aufgebracht.

Das Gewicht des Überzugs kann 5 bis 80, bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Kerns mit dem pharmazeutischen Wirkstoff ausmachen.

Die verwendungsgemäß erhaltene Arzneiform, besteht aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff, der ein Peptid oder eine Protein ist, und einen Polymerüberzug, der ein Copolymer oder einer Mischung von Copolymeren aus C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure ist, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure.

Die Arzneiform kann einen Polymerüberzug aus einem Copolymeren aus 50 bis 68 Gew.-% Methylacrylat, 27 bis 45 Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sowie 5 bis 20 Gew.-% Methacrylsäure aufweisen.

Die Arzneiform kann weiterhin einen Polymerüberzug aus einer Mischung aus einem neutralen Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und einem Copolymeren aus 25 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 75 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 75 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat aufweisen.

In üblicher Weise können pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe enthalten sein, die aber für die Erfindung nicht kritisch sind.

Kerne

Träger bzw. Kerne für die Überzüge sind Tabletten, Granulate, Pellets, Kristalle von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form. Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt in der Regel zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Die Träger enthalten üblicherweise zu 1 bis 95 % Wirkstoff sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe. Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder Layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können die Kerne weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Lactose, Cellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Die Kerne können in üblicher Weise mit einem pharmazeutischen Wirkstoff versehen werden, indem man den entsprechenden Wirkstoff, z. B. als Wirkstoffpulver auf Trägerpartikel (Nonpareilles) mittels eines wäßrigen Bindemittels aufbringt. Die Wirkstoffkerne (Pellets) können nach Trocknung und Siebung in der gewünschten Größenfraktion erhalten werden (z. B. 0,7 bis 1 mm). Man bezeichnet dieses Verfahren u. a. als „Powder Layering“.

Pharmazeutische Wirkstoffe

Proteine oder Peptide sind eine Gruppe von organischen Makromolekülen, die aus Aminosäuren bestehen, die über Peptidbindungen miteinander verbunden sind. Die Reihenfolge, in der die As miteinander verbunden sind (As-Sequenz), ergibt die sog. *Primärstruktur* der Proteine. Treten Teile solcher Peptidketten untereinander räumlich in Verbindung (z. B. durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken), können wendelartige Strukturen (*α -Helix*) oder faltblattartige Formen (*β -Faltblattstruktur*) entstehen, die als *Sekundärstruktur* bezeichnet werden. Andere Wechselwirkungen (ionische und hydrophobe Wechselbeziehungen sowie Disulfidbrückenbindungen) zwischen verschiedenen Bereichen einer Kette erzeugen eine Faltung der Polypeptidkette, die als *Tertiärstruktur* bezeichnet wird. Mehrere Ketten gleicher oder verschiedener Qualität können dann zu einer *Quartärstruktur* verschmelzen (z. B. beim Hämoglobin).

Der pharmazeutische Wirkstoff kann z. B. ein Enzym, ein Peptidhormon, ein immunmodulatorisches Protein, ein Antigen oder Antikörper sein.

Der pharmazeutische Wirkstoff kann ein Pankreatin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein

Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, sein.

Antikörper sind im Organismus erzeugte Eiweißverbindungen aus der Gruppe der *Immunglobuline*; sie verkleben (Agglutination) mit eingedrungenen fremden organischen Verbindungen (Antigene) zu einem ungefährlichen Komplex. Antikörper werden in den Lymphknoten der höher entwickelten Tiere und des Menschen gebildet. Bei der Immunität sind genügend Antikörper vorhanden oder werden beschleunigt hergestellt. Sind zu viele Antikörper vorhanden, kann es bei plötzlicher Agglutination zu Erscheinungen der Allergie kommen. Die größte therapeutische Verbreitung haben IgG oder monoclonale Antikörper, die von Zellen gebildet werden, die von einer Mutterzelle abstammen.

Applikationsformen

Die beschriebene (orale) Arzneiform kann als überzogene Tablette, in Form einer Tablette aus verpreßten Pellets oder in Form von Pellets vorliegen, die in eine Kapsel, z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten, eingefüllt sind.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Bei der Herstellung der Arzneiform können pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe in an sich bekannter Weise eingesetzt werden. Diese Hilfsstoffe können im Kern oder im Überzugsmittel enthalten sein.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften erniedrigen sie die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat und Cellulose.

Trennmittel

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc. Übliche Mengenanteile liegen im Bereich von 0,05 Gew.-% bis 5, bevorzugt 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Copolymere.

Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe: Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

Weichmacher: Das Copolymer oder die Copolymermischung wird bevorzugt ohne oder mit höchstens 10 Gew.-%, z. B. mit 1 bis 7 Gew.-% eines Weichmachers formuliert. Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat.

BEISPIELE

EUDRAGIT® FS 30 D = 30 %-ige Dispersion enthaltend ein Copolymer aus 65 Gew.-% Methylacrylat, 25 Gew.-%, Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure.

EUDRAGIT® NE 30 D: 30 %-ige Dispersion enthaltend ein Copolymer aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

EUDRAGIT® L 30 D-55: 30 %-ige Dispersion enthaltend ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat.

1. Herstellung von proteinhaltigen Kerne.

500 g Placebo Pellets werden in einem Wirbelschichtgerät GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) überzogen mit einer Lösung aus 9 g Chicken egg albumin (Ovalbumin), 45 g Laktose D 80 und 45 g Kollidon 25 in 396 g Wasser. Die Sprühgeschwindigkeit betrug 0,7 g/min. Die Produkttemperatur wurde zwischen 24 und 26°C gehalten und überschritt 30°C nicht während des Nachrocknens im Gerät. Anschließend wurden die Pellets mit 0,5 % Kieselsäure (AEROSIL 200) gemischt und über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet.

2. Überzug mit einem bei höherem pH-Wert löslichem, anionischen Polymer

500 g der Ovalbumin Pellets werden aus Beispiel 1 werden in einem Wirbelschichtgerät GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) überzogen mit einer

filmbildenden Sprühsuspension aus 500g EUDRAGIT® FS 30 D, 75 g Talkum, 8 g Triethylcitrat und 930 g Wasser. Die Sprühgeschwindigkeit betrug 4,8 g/min. Die Produkttemperatur wurde zwischen 26 und 28°C gehalten und überschritt 30°C nicht während des Nachtrocknens im Gerät. Anschließend wurden die Pellets mit 0,5 % Kieselsäure (AEROSIL 200) gemischt und im Trockenschrank über 2 Stunden bei 40°C.

3. Überzug mit einer Mischung aus anionischem und lösungsverzögerndem unlöslichen Neutral-polymer:

450 g der Ovalbumin Pellets werden aus Beispiel 1 werden in einem Wirbelschichtgerät GPCG 1 (Fa. GLATT, D-Binzen) überzogen mit einer filmbildenden Sprühsuspension aus 225 g EUDRAGIT® NE 30 D, 225 g EUDRAGIT® L 30 D-55, 23 g 0,1 N Natronlauge, 68 g Talkum und 273 g Wasser. Die Sprühgeschwindigkeit betrug 1,7 g/min. Die Produkttemperatur wurde zwischen 29 und 30°C gehalten und überschritt 30°C nicht während des Nachtrocknens im Gerät. Anschließend wurden die Pellets mit 0,5 % Kieselsäure (AEROSIL 200) gemischt und im Trockenschrank über 24 Stunden bei 40°C.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung eines Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren aus C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, als Überzugsmittel für eine Arzneiform, bestehend aus einem Kern, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, der ein Peptid oder ein Protein ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Copolymeren aus 50 bis 68 Gew.-% Methylacrylat, 27 bis 45 Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sowie 5 bis 20 Gew.-% Methacrylsäure einsetzt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mischung aus einem neutralen Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und einem Copolymeren aus 25 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 75 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 75 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat einsetzt.
4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Copolymer oder die Copolymermischung ohne oder mit höchstens 10 Gew.-% eines Weichmachers formuliert ist.
5. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein Enzym, ein Peptidhormon, ein immunmodulatorisches Protein, ein Antigen oder Antikörper ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein Pankreatin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Carbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde.
7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewicht des Überzugs 5 bis 80 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Kerns mit dem pharmazeutischen Wirkstoff ausmacht.
8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Copolymer durch Sprühen aus einer Dispersion aufgebracht wird.
9. Arzneiform, bestehend aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff, der ein Peptid oder eine Protein ist, und einen Polymerüberzug, der ein Copolymer oder einer Mischung von Copolymeren aus C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure ist, enthaltend allein oder bezogen auf die Mischung 5 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure.

10. Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymerüberzug aus einem Copolymeren aus 50 bis 68 Gew.-% Methylacrylat, 27 bis 45 Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sowie 5 bis 20 Gew.-% Methacrylsäure besteht.
11. Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymerüberzug aus einer Mischung aus einem neutralen Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und einem Copolymeren aus 25 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 75 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 75 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat besteht.
12. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymerüberzug keinen oder höchstens 10 Gew.-% eines Weichmachers enthält.
13. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymerüberzug durch Sprühen aus einer Dispersion aufgebracht wurde.
14. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein Enzym, ein Peptidhormon, ein immunmodulatorisches Protein, ein Antigen oder Antikörper ist.

15. Arzneiform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein Pankreatin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde.
16. Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Pellets, aus Pellets verpreßten Tabletten oder in Kapseln verfüllter Pellets vorliegt.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/11899
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48		
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.
A	US 6 174 529 B1 (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 16 January 2001 (2001-01-16) cited in the application examples 4,5,7,8 ---	
A	US 5 783 193 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 21 July 1998 (1998-07-21) cited in the application example 3 ---	1-16
A	US 5 629 001 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 13 May 1997 (1997-05-13) cited in the application the whole document ---	1-16
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 ** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* 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 ** 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 August 2002		Date of mailing of the international search report 13/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2290 PV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Uh1, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/EP 01/11899

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 591 433 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 7 January 1997 (1997-01-07) cited in the application the whole document ---	1-16
A	US 5 644 011 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 1 July 1997 (1997-07-01) cited in the application the whole document ---	1-16
A	US 5 705 189 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 6 January 1998 (1998-01-06) cited in the application the whole document ---	
A	EP 0 208 213 A (ROEHM GMBH) 14 January 1987 (1987-01-14) cited in the application the whole document ---	1-16
A	US 4 644 031 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 17 February 1987 (1987-02-17) cited in the application the whole document ---	1-16
A	EP 0 420 459 A (WARNER LAMBERT CO) 3 April 1991 (1991-04-03) the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
 national Application No
 PCT/EP 01/11899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 6174529	B1	16-01-2001	US 5609871 A 11-03-1997			
			US 5629001 A 13-05-1997			
			US 5783193 A 21-07-1998			
			AT 143803 T 15-10-1996			
			AU 664222 B2 09-11-1995			
			AU 3104593 A 07-07-1994			
			CA 2086631 A1 23-06-1994			
			DE 69305313 D1 14-11-1996			
			DE 69305313 T3 21-06-2001			
			DK 603992 T3 24-03-1997			
			EP 0603992 A1 29-06-1994			
			ES 2095001 T3 01-02-1997			
			GR 3022090 T3 31-03-1997			
			JP 7010771 A 13-01-1995			
			NZ 245618 A 26-10-1994			
			SG 52402 A1 28-09-1998			
			US 5591433 A 07-01-1997			
			AT 158180 T 15-10-1997			
			AU 664561 B2 23-11-1995			
			AU 2249692 A 25-01-1993			
			CA 2110899 A1 07-01-1993			
			DE 69222306 D1 23-10-1997			
			DE 69222306 T2 09-04-1998			
			DK 590060 T3 11-05-1998			
			EP 0590060 A1 06-04-1994			
			ES 2109362 T3 16-01-1998			
			GR 3025628 T3 31-03-1998			
			JP 6508371 T 22-09-1994			
			WO 9300077 A1 07-01-1993			
			US 5783193	A	21-07-1998	US 5609871 A 11-03-1997
						US 5629001 A 13-05-1997
						US 6174529 B1 16-01-2001
						AT 143803 T 15-10-1996
AU 664222 B2 09-11-1995						
AU 3104593 A 07-07-1994						
CA 2086631 A1 23-06-1994						
DE 69305313 D1 14-11-1996						
DE 69305313 T3 21-06-2001						
DK 603992 T3 24-03-1997						
EP 0603992 A1 29-06-1994						
ES 2095001 T3 01-02-1997						
GR 3022090 T3 31-03-1997						
JP 7010771 A 13-01-1995						
NZ 245618 A 26-10-1994						
SG 52402 A1 28-09-1998						
US 5591433 A 07-01-1997						
AT 158180 T 15-10-1997						
AU 664561 B2 23-11-1995						
AU 2249692 A 25-01-1993						
CA 2110899 A1 07-01-1993						
DE 69222306 D1 23-10-1997						
DE 69222306 T2 09-04-1998						
DK 590060 T3 11-05-1998						
EP 0590060 A1 06-04-1994						
ES 2109362 T3 16-01-1998						
GR 3025628 T3 31-03-1998						
JP 6508371 T 22-09-1994						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
 PCT/EP 01/11899

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5783193	A	WO 9300077 A1	07-01-1993
US 5629001	A	13-05-1997	
		US 5609871 A	11-03-1997
		US 5783193 A	21-07-1998
		US 6174529 B1	16-01-2001
		AT 143803 T	15-10-1996
		AU 664222 B2	09-11-1995
		AU 3104593 A	07-07-1994
		CA 2086631 A1	23-06-1994
		DE 69305313 D1	14-11-1996
		DE 69305313 T3	21-06-2001
		DK 603992 T3	24-03-1997
		EP 0603992 A1	29-06-1994
		ES 2095001 T3	01-02-1997
		GR 3022090 T3	31-03-1997
		JP 7010771 A	13-01-1995
		NZ 245618 A	26-10-1994
		SG 52402 A1	28-09-1998
		US 5591433 A	07-01-1997
		AT 158180 T	15-10-1997
		AU 664561 B2	23-11-1995
		AU 2249692 A	25-01-1993
		CA 2110899 A1	07-01-1993
		DE 69222306 D1	23-10-1997
		DE 69222306 T2	09-04-1998
		DK 590060 T3	11-05-1998
		EP 0590060 A1	06-04-1994
		ES 2109362 T3	16-01-1998
		GR 3025628 T3	31-03-1998
		JP 6508371 T	22-09-1994
		WO 9300077 A1	07-01-1993
US 5591433	A	07-01-1997	
		AT 143803 T	15-10-1996
		AU 664222 B2	09-11-1995
		AU 3104593 A	07-07-1994
		CA 2086631 A1	23-06-1994
		DE 69305313 D1	14-11-1996
		DE 69305313 T3	21-06-2001
		DK 603992 T3	24-03-1997
		EP 0603992 A1	29-06-1994
		ES 2095001 T3	01-02-1997
		GR 3022090 T3	31-03-1997
		JP 7010771 A	13-01-1995
		NZ 245618 A	26-10-1994
		SG 52402 A1	28-09-1998
		US 5609871 A	11-03-1997
		US 5629001 A	13-05-1997
		US 5783193 A	21-07-1998
		US 6174529 B1	16-01-2001
		AT 158180 T	15-10-1997
		AU 664561 B2	23-11-1995
		AU 2249692 A	25-01-1993
		CA 2110899 A1	07-01-1993
		DE 69222306 D1	23-10-1997
		DE 69222306 T2	09-04-1998
		DK 590060 T3	11-05-1998
		EP 0590060 A1	06-04-1994
		ES 2109362 T3	16-01-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/EP 01/11899				
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date					
US 5591433	A	GR 3025628 T3	31-03-1998					
		JP 6508371 T	22-09-1994					
		WO 9300077 A1	07-01-1993					
US 5644011	A	01-07-1997	DE 9414066 U1	03-11-1994				
			CZ 9502234 A3	13-03-1996				
			EP 0704208 A2	03-04-1996				
			HU 75241 A2	28-05-1997				
			JP 8081392 A	26-03-1996				
			SK 105995 A3	08-01-1997				
US 5705189	A	06-01-1998	DE 9414065 U1	03-11-1994				
			AT 203401 T	15-08-2001				
			CZ 9502235 A3	13-03-1996				
			DE 59509443 D1	30-08-2001				
			DK 704207 T3	24-09-2001				
			EP 0704207 A2	03-04-1996				
			ES 2160653 T3	16-11-2001				
			HU 75239 A2	28-05-1997				
			JP 8073378 A	19-03-1996				
			SK 106295 A3	08-01-1997				
			EP 0208213	A	14-01-1987	DE 3524337 A1	08-01-1987	
						AT 47313 T	15-11-1989	
AU 590585 B2	09-11-1989							
AU 5978886 A	15-01-1987							
CS 8605134 A2	12-07-1990							
DD 273772 A5	29-11-1989							
DE 3666348 D1	23-11-1989							
EP 0208213 A1	14-01-1987							
FI 862444 A ,B,	09-01-1987							
HU 42956 A2	28-09-1987							
JP 1979709 C	17-10-1995							
JP 7010780 B	08-02-1995							
JP 62010023 A	19-01-1987							
US 4644031	A	17-02-1987	DE 3405378 A1	22-08-1985				
			AT 44460 T	15-07-1989				
			DD 232646 A5	05-02-1986				
			DE 3571393 D1	17-08-1989				
			EP 0152038 A2	21-08-1985				
			HU 38664 A2	30-06-1986				
			JP 5072369 B	12-10-1993				
			JP 60190725 A	28-09-1985				
			US RE35200 E	02-04-1996				
EP 0420459	A	03-04-1991	US 5032405 A	16-07-1991				
			AU 6314790 A	11-04-1991				
			CA 2026283 A1	28-03-1991				
			EP 0420459 A2	03-04-1991				
			IE 903466 A1	10-04-1991				
			JP 3184920 A	12-08-1991				
			PT 95423 A	22-05-1991				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		In <small>nolae</small> Aktenzeichen PCT/EP 01/11899
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/48		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestsprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestsprüfobjekt 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	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. / Anspruch Nr.
A	US 6 174 529 B1 (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 16. Januar 2001 (2001-01-16) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 4,5,7,8 ---	
A	US 5 783 193 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 21. Juli 1998 (1998-07-21) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 3 ---	1-16
A	US 5 629 001 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 13. Mai 1997 (1997-05-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. August 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 13/08/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. 2918 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bevollmächtigter Uhl, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11899
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 591 433 A (MICHAEL J GABRIEL ET AL) 7. Januar 1997 (1997-01-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
A	US 5 644 011 A (LEEHMANN KLAUS ET AL) 1. Juli 1997 (1997-07-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
A	US 5 705 189 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 6. Januar 1998 (1998-01-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	EP 0 208 213 A (ROEHM GMBH) 14. Januar 1987 (1987-01-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
A	US 4 644 031 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 17. Februar 1987 (1987-02-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
A	EP 0 420 459 A (WARNER LAMBERT CO) 3. April 1991 (1991-04-03) das ganze Dokument -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 int
 les Almenzeichen
 PCT/EP 01/11899

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung			
US 6174529	B1	16-01-2001	US 5609871 A 11-03-1997			
			US 5629001 A 13-05-1997			
			US 5783193 A 21-07-1998			
			AT 143803 T 15-10-1996			
			AU 664222 B2 09-11-1995			
			AU 3104593 A 07-07-1994			
			CA 2086631 A1 23-06-1994			
			DE 69305313 D1 14-11-1996			
			DE 69305313 T3 21-06-2001			
			DK 603992 T3 24-03-1997			
			EP 0603992 A1 29-06-1994			
			ES 2095001 T3 01-02-1997			
			GR 3022090 T3 31-03-1997			
			JP 7010771 A 13-01-1995			
			NZ 245618 A 26-10-1994			
			SG 52402 A1 28-09-1998			
			US 5591433 A 07-01-1997			
			AT 158180 T 15-10-1997			
			AU 664561 B2 23-11-1995			
			AU 2249692 A 25-01-1993			
			CA 2110899 A1 07-01-1993			
			DE 69222306 D1 23-10-1997			
			DE 69222306 T2 09-04-1998			
			DK 590060 T3 11-05-1998			
			EP 0590060 A1 06-04-1994			
			ES 2109362 T3 16-01-1998			
			GR 3025628 T3 31-03-1998			
			JP 6508371 T 22-09-1994			
			WO 9300077 A1 07-01-1993			
			US 5783193	A	21-07-1998	US 5609871 A 11-03-1997
						US 5629001 A 13-05-1997
						US 6174529 B1 16-01-2001
						AT 143803 T 15-10-1996
AU 664222 B2 09-11-1995						
AU 3104593 A 07-07-1994						
CA 2086631 A1 23-06-1994						
DE 69305313 D1 14-11-1996						
DE 69305313 T3 21-06-2001						
DK 603992 T3 24-03-1997						
EP 0603992 A1 29-06-1994						
ES 2095001 T3 01-02-1997						
GR 3022090 T3 31-03-1997						
JP 7010771 A 13-01-1995						
NZ 245618 A 26-10-1994						
SG 52402 A1 28-09-1998						
US 5591433 A 07-01-1997						
AT 158180 T 15-10-1997						
AU 664561 B2 23-11-1995						
AU 2249692 A 25-01-1993						
CA 2110899 A1 07-01-1993						
DE 69222306 D1 23-10-1997						
DE 69222306 T2 09-04-1998						
DK 590060 T3 11-05-1998						
EP 0590060 A1 06-04-1994						
ES 2109362 T3 16-01-1998						
GR 3025628 T3 31-03-1998						
JP 6508371 T 22-09-1994						

Formblatt PCT/ASA/210 (Anhang Patentfamilie), Juli 1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Info
ites Akkordzeichen
PCT/EP 01/11899

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5783193	A	WO 9300077 A1	07-01-1993
US 5629001	A	13-05-1997	
		US 5609871 A	11-03-1997
		US 5783193 A	21-07-1998
		US 6174529 B1	16-01-2001
		AT 143803 T	15-10-1996
		AU 664222 B2	09-11-1995
		AU 3104593 A	07-07-1994
		CA 2086631 A1	23-06-1994
		DE 69305313 D1	14-11-1996
		DE 69305313 T3	21-06-2001
		DK 603992 T3	24-03-1997
		EP 0603992 A1	29-06-1994
		ES 2095001 T3	01-02-1997
		GR 3022090 T3	31-03-1997
		JP 7010771 A	13-01-1995
		NZ 245618 A	26-10-1994
		SG 52402 A1	28-09-1998
		US 5591433 A	07-01-1997
		AT 158180 T	15-10-1997
		AU 664561 B2	23-11-1995
		AU 2249692 A	25-01-1993
		CA 2110899 A1	07-01-1993
		DE 69222306 D1	23-10-1997
		DE 69222306 T2	09-04-1998
		DK 590060 T3	11-05-1998
		EP 0590060 A1	06-04-1994
		ES 2109362 T3	16-01-1998
		GR 3025628 T3	31-03-1998
		JP 6508371 T	22-09-1994
		WO 9300077 A1	07-01-1993
US 5591433	A	07-01-1997	
		AT 143803 T	15-10-1996
		AU 664222 B2	09-11-1995
		AU 3104593 A	07-07-1994
		CA 2086631 A1	23-06-1994
		DE 69305313 D1	14-11-1996
		DE 69305313 T3	21-06-2001
		DK 603992 T3	24-03-1997
		EP 0603992 A1	29-06-1994
		ES 2095001 T3	01-02-1997
		GR 3022090 T3	31-03-1997
		JP 7010771 A	13-01-1995
		NZ 245618 A	26-10-1994
		SG 52402 A1	28-09-1998
		US 5609871 A	11-03-1997
		US 5629001 A	13-05-1997
		US 5783193 A	21-07-1998
		US 6174529 B1	16-01-2001
		AT 158180 T	15-10-1997
		AU 664561 B2	23-11-1995
		AU 2249692 A	25-01-1993
		CA 2110899 A1	07-01-1993
		DE 69222306 D1	23-10-1997
		DE 69222306 T2	09-04-1998
		DK 590060 T3	11-05-1998
		EP 0590060 A1	06-04-1994
		ES 2109362 T3	16-01-1998

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie) (JULI 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11899

In Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung				
US 5591433	A	BR 3025628 T3	31-03-1998				
		JP 6508371 T	22-09-1994				
		WO 9300077 A1	07-01-1993				
US 5644011	A	01-07-1997	DE 9414066 U1	03-11-1994			
			CZ 9502234 A3	13-03-1996			
			EP 0704208 A2	03-04-1996			
			HU 75241 A2	28-05-1997			
			JP 8081392 A	26-03-1996			
			SK 105995 A3	08-01-1997			
			US 5705189	A	06-01-1998	DE 9414065 U1	03-11-1994
AT 203401 T	15-08-2001						
CZ 9502235 A3	13-03-1996						
DE 59509443 D1	30-08-2001						
DK 704207 T3	24-09-2001						
EP 0704207 A2	03-04-1996						
ES 2160653 T3	16-11-2001						
HU 75239 A2	28-05-1997						
JP 8073378 A	19-03-1996						
SK 106295 A3	08-01-1997						
EP 0208213	A	14-01-1987				DE 3524337 A1	08-01-1987
						AT 47313 T	15-11-1989
						AU 590585 B2	09-11-1989
						AU 5978886 A	15-01-1987
			CS 8605134 A2	12-07-1990			
			DD 273772 A5	29-11-1989			
			DE 3666348 D1	23-11-1989			
			EP 0208213 A1	14-01-1987			
			FI 862444 A ,B,	09-01-1987			
			HU 42956 A2	28-09-1987			
			JP 1979709 C	17-10-1995			
			JP 7010780 B	08-02-1995			
			JP 62010023 A	19-01-1987			
US 4644031	A	17-02-1987	DE 3405378 A1	22-08-1985			
			AT 44460 T	15-07-1989			
			DD 232646 A5	05-02-1986			
			DE 3571393 D1	17-08-1989			
			EP 0152038 A2	21-08-1985			
			HU 38664 A2	30-06-1986			
			JP 5072369 B	12-10-1993			
			JP 60190725 A	28-09-1985			
			US RE35200 E	02-04-1996			
			EP 0420459	A	03-04-1991	US 5032405 A	16-07-1991
AU 6314790 A	11-04-1991						
CA 2026283 A1	28-03-1991						
EP 0420459 A2	03-04-1991						
IE 903466 A1	10-04-1991						
JP 3184920 A	12-08-1991						
PT 95423 A	22-05-1991						

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/17	A 6 1 K 39/00	G
A 6 1 K 38/22	A 6 1 K 39/395	Y
A 6 1 K 38/43	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 39/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 37/48	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 K 37/12	

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ハンス・ウルリヒ ベーテライト

ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット ヘンデルシュトラッセ 4 0

(72)発明者 トーマス ベッケルト

ドイツ連邦共和国 ヴァルトハウゼン アントン - ブライト - ヴェーク 3 0

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA38 AA44 AA53 AA94 BB01 CC06 CC07 EE10H EE12H
 FF21 FF31
 4C084 AA03 DB01 DC01 DC50 MA35 MA37 MA41 MA52 NA10 NA12
 ZB01 ZB33
 4C085 AA03 AA33 BA79 BB31