

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 836/99

(51) Int.Cl.⁷ : **A61K 31/445**
C07D 405/12

(22) Anmeldetag: 3.12.1999

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 6.2000

(45) Ausgabetag: 25. 7.2000

(30) Priorität:

23. 6.1999 GB 9914709 beansprucht.
22. 6.1999 GB 9914601 beansprucht.
19.11.1999 GB 9927501 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
TW8 9EP BRENTFORD (GB).

(54) **PAROXETINMETHANSULFONAT ENTHALTENDES ARZNEIMITTEL**

(57) Die Erfindung betrifft Arzneimittel, umfassend Paroxetinmethansulfonat und ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel.

AT 003 722 U1

Paroxetinmethansulfonat enthaltendes Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, Paroxetinmethansulfonat umfassende Arzneimittel und deren Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe medizinischer Erkrankungen.

Paroxetinmethansulfonat und dieses enthaltende Arzneimittel sind in der PCT-Anmeldung WO 98/56787 (Synthon) offenbart. Diese Anmeldung offenbart Arzneimittel, die Träger oder Streckmittel enthalten, die Anmeldung jedoch sagt nichts über die Art des Trägers oder Streckmittels aus, welche geeignet sind und die Vorteile von Paroxetinmethansulfonat vergrößern.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung verbesserter Paroxetinmethansulfonat enthaltender Arzneimittel. Diese Aufgabe wurde durch den überraschenden Befund gelöst, dass Paroxetinmethansulfonat zusammen mit einem wasserlöslichen oder hydrophilen Streckmittel formuliert werden kann.

Somit wird eine Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend Paroxetinmethansulfonat und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfaßt, mit Ausnahme der folgenden Tablettenzusammensetzung:

Bestandteile	20 mg Tablette	30 mg Tablette
Paroxetinmethansulfonat	20,0 mg (ber. als freie Base)	30,0 mg (ber. als freie Base)
Dicalciumphosphat (DCP)	83,34 mg	125,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	50,67 mg	76,0 mg
Natriumstärkeglykolat	8,34 mg	12,5 mg
Magnesiumstearat	1,67 mg	2,5 mg

Diese Tablettenzusammensetzungen bestehen im wesentlichen aus Paroxetinmethansulfonat (15% G/G), zweibasigem Calciumphosphat-Dihydrat (49% G/G) mikrokristalliner Cellulose (30% G/G), Natriumstärkeglykolat (5% G/G) und Magnesiumstearat (1% G/G) und sind damit als in GB-A-2336364 offenbarte Zubereitungen ausgeschlossen.

Die Verwendung eines erfindungsgemäßen, wasserlöslichen und/oder hydrophilen Streckmittels erhöht überraschenderweise die Auflösungsgeschwindigkeit von Paroxetinmethansulfonat.

Geeigneterweise beträgt die Löslichkeit des wasserlöslichen Streckmittels bei 20°C mindestens 0,005 mg/ml, vorzugsweise mindestens 0,01 mg/ml und stärker bevorzugt mindestens 0,1 mg/ml, z.B. 0,2 mg/ml. Geeignete wasserlösliche Streckmittel schließen wasserlösliche Kohlenhydrat-Streckmittel wie z.B. Zucker- oder Stärke-Streckmittel und Gemische davon ein.

Geeignete hydrophile Streckmittel schließen hydrophile Kohlenhydrat-Streckmittel, wie z.B. Cellulose-Streckmittel, ein.

Erfindungsgemäß geeignete Kohlenhydrat-Streckmittel schließen komprimierbaren Zucker, Puderzucker, Dextrate, Dextrin, Dextrose, Fructose, mikrokristalline Cellulose (wie verschiedene Sorten von Avicel, Emcocel und Vivacel, z.B. Avicel PH101, Avicel PH102, Emcocel 50M, Emcocel 90M, Vivacel 101, Vivacel 102), kieselsäurehaltige mikrokristalline Cellulose (ein Gemisch aus kolloidem Siliziumdioxid und mikrokristalliner Cellulose, z.B. Prosol SMCC99), vorgelierte Stärke, Cellulosepulver, Lactose, Maltodextrin, Mannit, Sorbit, Saccharose, Zuckerkügelchen, Lactit, Maltit oder Xylit und Gemische davon ein.

Geeigneterweise liegen die erfindungsgemäßen Streckmittel in einer Menge von 1 bis 99%, vorzugsweise 10 bis 95%, stärker bevorzugt 20 bis 95% und am stärksten bevorzugt 40 bis 95% vor, z.B. 80 bis 90% G/G der Zusammensetzung.

Falls gewünscht, kann das erfindungsgemäße Streckmittel mit einem zusätzlichen Streckmittel wie Calciumcarbonat, Calciumsulfat, zweibasiges Calciumphosphat-Dihydrat

oder zweibasiges Calciumphosphat oder einer Mischung davon vermischt vorliegen. Geeigneterweise umfasst solch ein Streckmittelgemisch mindestens 20 Gew.-% (z.B. 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 Gew.-%) an wasserlöslichem und/oder hydrophilem Streckmittel. Vorzugsweise ist das wasserlösliche und/oder hydrophile Streckmittel als einziges Streckmittel vorhanden.

Geeignete erfindungsgemäße Zusammensetzungen können auch ein Bindemittel, ein Sprengmittel, ein Schmiermittel, ein Gleitmittel, ein oberflächenaktives Mittel, ein farbgebendes Mittel und einen Geschmacksstoff enthalten. Diese Mittel können auf herkömmliche Art und Weise angewandt werden, z.B. auf eine Art und Weise, die für handelsübliche Paroxetin-Formulierungen bereits verwendet wird. Beispiele solcher Exzipienten sind im Handbook of Pharmaceutical Excipients (2. Auflage, 1994, herausgegeben von A. Wade und P. Weller, veröffentlicht von der American Pharmaceutical Association und Pharmaceutical Press) beschrieben.

Geeigneterweise umfassen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bis zu 30 Gew.-% Sprengmittel, vorzugsweise 1 bis 20%, stärker bevorzugt 2 bis 10%, noch stärker bevorzugt 4 bis 8 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung.

Geeignete Sprengmittel sind Alginsäure, Carboxymethylcellulose-Calciumsalz, Carboxymethylcellulose-Natriumsalz, kolloides Siliziumdioxid, Croscarmellose-Natriumsalz, Crospovidon, Guar gummi, Magnesiumaluminiumsilikat, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Polacrilin-Kaliumsalz, vorgelierte Stärke, Natriumalginat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstärkeglykolat, Stärke, Carmellose-Natriumsalz, kationische Ionenaustauscherharze, modifizierte Stärke, Natriumglycincarbonat und Mischungen davon. Bevorzugte Sprengmittel sind Stärke, Methylcellulose, Crospovidon, Croscarmellose-Natriumsalz, Natriumstärkeglykolat und Gemische davon. Am meisten bevorzugt ist das Sprengmittel Natriumstärkeglykolat.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können Paroxetinmethansulfonat in nicht-kristalliner Form, vorzugsweise in kristalliner Form, einschließlich aller Solvate und Hydrate davon, umfassen.

Paroxetinmethansulfonat liegt in mehr als einer kristallinen Form vor. Z.B. beschreibt WO 98/56787 eine Kristallform von Paroxetinmethansulfonat mit u.a. einem oder mehreren der folgenden charakteristischen Infrarot (IR)-Banden: 1208, 1169, 1038, 962, 931, 838 und 546 cm^{-1} . Eine andere Kristallform von Paroxetinmethansulfonat ist in GB-A-2336364 beschrieben mit u.a. einem oder mehreren der folgenden charakteristischen IR-Banden: 1604, 1194, 1045, 946, 830, 601, 554 und 539 cm^{-1} .

Die Zusammensetzung liegt geeigneterweise als eine Einheitsdosiszusammensetzung vor, die berechnet auf der Grundlage der freien Base 1 bis 200 mg, üblicherweise 5 bis 100 mg, z.B. 10 bis 50 mg, wie 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 oder 40 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosis enthält. Am stärksten bevorzugt enthalten die Einheitsdosierungen 20 mg Wirkstoff, berechnet als freie Base. Diese Zusammensetzung wird in der Regel 1 bis 6 mal täglich z.B. 2, 3 oder 4 mal täglich eingenommen, so dass die Gesamtmenge des verabreichten Wirkstoffes innerhalb eines Bereichs von 5 bis 400 mg Wirkstoff, berechnet als freie Base, liegt. Somit beträgt eine geeignete tägliche Dosis 0,05 bis 6 mg/kg, besonders bevorzugt 0,14 bis 0,86 mg/kg. Insbesondere bevorzugt wird die Einheitsdosis einmal pro Tag eingenommen.

Bevorzugte Einheitsdosierungsformen sind zur oralen Verabreichung angepaßt, z.B. Tabletten oder Kapseln, speziell eine modifizierte ovale oder pentagonalförmige Tablette.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können durch herkömmliche Mischverfahren, wie Mischen, Füllen und Pressen formuliert werden.

Tabletten können beispielsweise durch ein Nassgranulationsverfahren hergestellt werden. Geeigneterweise werden der Wirkstoff und die Exzipienten gesiebt und in einem Mischgranulator mit hoher Scherung vermischt. Das Gemisch wird durch die Zugabe einer Granulierungslösung (üblicherweise gereinigtes Wasser, in gereinigtem Wasser gelöstes/dispergiertes Sprengmittel oder in gereinigtem Wasser oder geeignetem Lösungsmittel gelöster/dispergierter Wirkstoff) und in den Mischgranulator mit hoher Scherung eingesprüht. Falls gewünscht können Benetzungsmittel, z.B. oberflächenaktive Mittel, zugefügt werden. Das entstandene Granulat wird mittels Fliessbett- oder Mikrowellen-Trocknungstechniken auf eine Restfeuchtigkeit von 1 bis 5% getrocknet. Das getrocknete Granulat wird gemahlen, um eine einheitliche Teilchengröße zu erzielen. Das

Granulat wird falls nötig mit extragranularen Exzipienten vermischt, typischerweise mit einem Schmiermittel oder Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Siliziumdioxid). Das Gemisch wird mit einer rotierenden Tablettenpresse typischerweise im Bereich von 100 bis 1000 mg verpresst. Die entstehenden Tabletten können in einer Beschichtungspfanne mit einem Überzug versehen werden, typischerweise mit einem 1 bis 5%-igem wässrigen Überzug.

In einer anderen Ausführungsform können die Tabletten durch ein direktes Pressverfahren hergestellt werden. Geeigneterweise werden die Wirkstoffe und Exzipienten gesiebt und in einer geeigneten Mischvorrichtung, z.B. einem Konus-, Würfel- oder V-Mischer, vermischt. Andere Exzipienten werden nach Bedarf zugefügt und weitervermischt. Die Pressmischung kann mittels einer rotierenden Tablettenpresse typischerweise im Bereich von 100 bis 1000 mg verpresst werden. Die erhaltenen Tabletten können in einer Beschichtungspfanne überzogen werden.

Geeignete Kapseln können durch Sieben und Vermischen des Wirkstoffs und der Exzipienten in einer geeigneten Mischvorrichtung, z.B. einem Konus-, Würfel-, oder V-Mischer, hergestellt werden. Andere Exzipienten können nach Bedarf zugefügt, typischerweise ein Schmiermittel und ein Gleitmittel, und vermischt werden. Die Mischung wird in Kapseln mit einem typischen Füllgewicht im Bereich von 100 bis 1000 mg mit einer Standardkapselfüllmaschine gefüllt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können zur Behandlung und Vorbeugung folgender Erkrankungen verwendet werden: Alkoholismus, Depressionen, Panikerkrankungen, Fettsucht, Migräne, Anorexie, prämenstruelles Syndrom (PMS), Entwöhnung vom Rauchen, Angstzustände, Zwangsneurosen, chronische Schmerzen, Altersdemenz, Bulimie, soziale Phobie und Depressionen im Jugendalter.

Diese Erkrankungen werden nachstehend als „die Erkrankungen“ bezeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung des erfindungsgemäßen Streckmittels zur Herstellung eines Paroxetinmethansulfonat enthaltenden Medikaments zur Behandlung und/oder Vorbeugung der Erkrankungen.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung.

Beispiele 1 bis 9

Die folgenden neun Paroxetinmethansulfonat-Formulierungen, die jeweils 20 mg der freien Base von Paroxetin enthalten, wurden mittels eines wie vorstehend beschriebenen direkten Pressverfahrens hergestellt und in Tabletten mit einem Gewicht von 350 mg gepresst. Die Auflösungs-geschwindigkeit dieser Formulierungen wurden mit einer Vergleichs-Tablettenformulierung verglichen, die Paroxetinhydrochlorid-Hemihydrat, das auch 20 mg der freien Base von Paroxetin enthält, umfasst, und das die handelsübliche Paroxetinform ist.

Beispiel (Gew.-%)	Kontrolle	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Paroxetin•HCl- Hemihydrat	6,51									
Paroxetin- methansulfonat		7,38	7,38	7,38	7,38	7,38	7,38	7,38	7,38	7,38
Zweibasiges Calciumphosphat	90,79	89,92						87,62		
Lactose, freifließend			89,92						87,62	87,33
Mikrokristalline Cellulose				89,92						
Mannit SD					89,92					
Kieselsäurehalt. Mikrokristalline Cellulose						89,92				
Lactit							89,92			
Natriumstärke- glykolat	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	4,00	4,00	4,00

AT 003 722 U1

Natriumlauryl-sulfat										0,29
Magnesium-stearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Gesamt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Kristallines Paroxetinmethansulfonat wie in GB-A-2336364 beschrieben.

Die Auflösungsprofile der Testformulierungen wurden mit einer USP Vorrichtung II (Schaufeln) bestimmt, die sich mit 60 Upm in 0,1 M Salzsäure (900 ml) drehte. Die Mengen wurden mittels UV-Spektroskopie bestimmt. Die folgenden Ergebnisse wurden erhalten:

Beispiel	Auflösungsgeschwindigkeit (gegenüber Kontrolle)	Auflösung			
		% Wirkstoff freigesetzt nach:			
		15 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Kontrolle	N/A	73	97	103	104
1	L	27	59	82	98
2	S	87	103	103	104
3	S	107	105	104	104
4	S	106	107	106	106
5	S	99	101	101	102
6	S	97	97	97	97
7	L	70	88	91	93
8	S	99	102	102	102
9	S	98	99	99	99

NA nicht anwendbar

L langsamer als Vergleichsformulierung

S schneller als Vergleichsformulierung

Die Formulierung nach Beispiel 1 ist im wesentlichen identisch zu der Vergleichsformulierung mit Ausnahme des Austausches von Paroxetinhydrochlorid-Hemihydrat gegen Paroxetinmethansulfonat. Obwohl das Methansulfonatsalz von Paroxetin deutlich löslicher als das Hydrochloridsalz ist, ist die Auflösungsgeschwindigkeit von Beispiel 1, welches zweibasiges Calciumphosphat als einziges Streckmittel enthält, überraschenderweise viel langsamer als die Vergleichsformulierung. Dieser Befund einer verminderten Auflösung eines Salzes mit höherer wässriger Löslichkeit als das standardmäßige Hydrochloridhemihydratsalz kann durch die in-situ-Bildung des Hydrochloridhemihydratsalzes auf der sich auflösenden Oberfläche der Tablette nach Beispiel 1 erklärt werden. Dieses Hydrochloridhemihydratsalz bildet ein wirksames Schutzschild auf der Tablettenoberfläche, die sich dann wiederum auflösen muss und somit den gesamten Auflösungsprozess verlangsamt.

Im Gegensatz dazu sind die Auflösungsgeschwindigkeiten in den Beispielen 2 bis 6, welche ein Kohlenhydrat-Streckmittel anstelle von zweibasigem Calciumphosphat enthalten, schneller als die Vergleichsformulierung. Während die Bildung des Hydrochloridhemihydratsalzes in-situ auftritt, führt die Gegenwart des Kohlenhydratstreckmittels zu einer verbesserten Auflösungsgeschwindigkeit.

Die Ergebnisse der Beispiele 1 und 7 zeigen, dass die Auflösungsgeschwindigkeit von zweibasiges Kalziumphosphat enthaltenden Paroxetinmethansulfonatformulierungen durch Erhöhung des Anteils des eingesetzten Sprengmittels verbessert werden kann. Belegt durch die Ergebnisse der Beispiele 8 und 9, deren Auflösungsgeschwindigkeit ebenfalls höher als die der Vergleichsformulierung sind, wird jedoch bevorzugt, zusätzlich ein Kohlenhydratstreckmittel zu verwenden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass das stark wasserlösliche Paroxetinmethansulfonatsalz in vorteilhafter Weise mit einem wasserlöslichen und/oder hydrophilen Streckmittel, z.B. ein Kohlenhydrat-Streckmittel, formuliert werden kann.

ansprüche

1. Arzneimittel, umfassend Paroxetinmethansulfonat und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfasst, mit Ausnahme der folgenden Tablettenzusammensetzungen:

Bestandteile	20 mg Tablette	30 mg Tablette
Paroxetinmethansulfonat	20,0 mg (ber. als freie Base)	30,0 mg (ber. als freie Base)
Dicalciumphosphat (DCP)	83,34 mg	125,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	50,67 mg	76,0 mg
Natriumstärkeglykolat	8,34 mg	12,5 mg
Magnesiumstearat	1,67 mg	2,5 mg

2. Mittel nach Anspruch 1, wobei das Streckmittel eine Wasserlöslichkeit bei 20°C von mindestens 0,005 mg/ml aufweist.
3. Mittel nach Anspruch 2, wobei das Streckmittel eine Wasserlöslichkeit bei 20°C von mindestens 0,01 mg/ml aufweist.
4. Mittel nach Anspruch 3, wobei das Streckmittel eine Wasserlöslichkeit bei 20°C von mindestens 0,1 mg/ml aufweist.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das wasserlösliche und/oder hydrophile Streckmittel ein Kohlenhydratstreckmittel ist.
6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei das Kohlenhydratstreckmittel zerpressbarer Zucker, Puderzucker, ein Dextrat, Dextrin, Dextrose, Fructose, mikrokristalline Cellulose, kieselsäurehaltige mikrokristalline Cellulose, vorgelierte Stärke,

Cellulosepulver, Lactose, Maltodextrin, Mannit, Sorbit, Saccharose, Zuckerkügelchen, Lactid, Maltit, Xylit oder ein Gemisch davon ist.

7. Mittel nach Anspruch 6, wobei das Kohlenhydrat-Streckmittel Lactose, mikrokristalline Cellulose, Mannit oder ein Gemisch davon ist.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Streckmittel in einer Menge von 1 bis 99% G/G des Mittels vorliegt.
9. Mittel nach Anspruch 8, wobei das Streckmittel in einer Menge von 20 bis 95% G/G des Mittels vorliegt.
10. Mittel nach Anspruch 9, wobei das Streckmittel in einer Menge von 40 bis 95 % G/G des Mittels vorliegt.
11. Mittel nach Anspruch 10, wobei das Streckmittel in einer Menge von 80 bis 90% G/G des Mittels vorliegt.
12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, ferner umfassend ein zusätzliches Streckmittel, nämlich Calciumcarbonat, Calciumsulfat, zweibasiges Calciumphosphat-Dihydrat, zweibasiges Calciumphosphat oder ein Gemisch davon.
13. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, welches kein Calciumphosphat in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose umfasst.
14. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, das kein Dicalciumphosphat umfasst.
15. Mittel nach einem der Ansprüche 12 bis 14, wobei das Streckmittelgemisch mindestens zu 20 Gew.-% ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfasst.
16. Mittel nach Anspruch 15, wobei das Streckmittelgemisch zu 40 Gew.-% ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfasst.

17. Mittel nach Anspruch 15, wobei das Streckmittelgemisch zu mindestens 60 Gew.-% ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfasst.
18. Mittel nach Anspruch 15, wobei das Streckmittelgemisch zu mindestens 80 Gew.-% ein wasserlösliches und/oder hydrophiles Streckmittel umfasst.
19. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das wasserlösliche und/oder hydrophile Streckmittel als einziges Streckmittel vorliegt.
20. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 19, welches zusätzlich ein Sprengmittel umfasst.
21. Mittel nach Anspruch 20, wobei das Sprengmittel Stärke, Methylcellulose, Crospovidon, Croscarmellose, Natriumsalz, Natriumstärkeglykolat oder ein Gemisch davon ist.
22. Mittel nach Anspruch 21, wobei das Sprengmittel Natriumstärkeglykolat ist.
23. Mittel nach einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei das Sprengmittel in einer Menge von ^{bis zu} 30 % G/G des Mittels vorliegt.
24. Mittel nach Anspruch 23, wobei das Sprengmittel in einer Menge von 1 bis 20 % G/G des Mittels vorliegt.
25. Mittel nach Anspruch 24, wobei das Sprengmittel in einer Menge von 2 bis 10 % G/G des Mittels vorliegt.
26. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei Paroxetinmethansulfonat in kristalliner Form vorliegt.
27. Mittel nach Anspruch 26, wobei das Paroxetinmethansulfonat u.a. die folgenden charakteristischen IR-Banden aufweist: 1208, 1169, 1038, 962, 931, 838 und 546 ± 2 cm^{-1} .

28. Mittel nach Anspruch 26, wobei das Paroxetinmethansulfonat u.a. einen oder mehrere der folgenden charakteristischen IR-Banden aufweist: 1604, 1194, 1045, 946, 830, 601, 554 und $539 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
29. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 28, umfassend 1 bis 200 mg Paroxetinmethansulfonat pro Einheitsdosis, berechnet als freie Base.
30. Mittel nach Anspruch 29, umfassend 10 bis 50 mg Paroxetinmethansulfonat pro Einheitsdosis, berechnet als freie Base.
31. Mittel nach Anspruch 30, umfassend 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 oder 40 mg Paroxetinmethansulfonat pro Einheitsdosis, berechnet als freie Base.
32. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur oralen Verabreichung.
33. Mittel nach Anspruch 32, das entweder eine Tablette oder Kapsel ist.



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

AT 003 722 U1

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95
TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
Postscheckkonto Nr. 5.160.000; UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

RECHERCHENBERICHT

zu 16 GM 836/99-1,2

Ihr Zeichen: 30079/JR

Klassifikation des Antragsgegenstandes gemäß IPC⁷: A61K31/445, C07D405/12

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K, C07D

Konsultierte Online-Datenbank: WPI, STN-Registry, CAS, medline

Die nachstehend genannten Druckschriften können in der Bibliothek des Österreichischen Patentamtes während der Öffnungszeiten (Montag bis Freitag von 8 - 12 Uhr 30, Dienstag 8 bis 15 Uhr) unentgeltlich eingesehen werden. Bei der von der Hochschülerschaft TU Wien Wirtschaftsbetriebe GmbH im Patentamt betriebenen Kopierstelle können schriftlich (auch per Fax. Nr. 01 / 533 05 54) oder telefonisch (Tel. Nr. 01 / 534 24 - 153) **Kopien** der ermittelten Veröffentlichungen bestellt werden.

Auf Anfrage gibt das Patentamt Teilrechtsfähigkeit (TRF) gegen Entgelt zu den im Recherchenbericht genannten Patentdokumenten allfällige veröffentlichte „Patentfamilien“ (denselben Gegenstand betreffende Patentveröffentlichungen in anderen Ländern, die über eine gemeinsame Prioritätsanmeldung zusammenhängen) bekannt. Diesbezügliche Auskünfte erhalten Sie unter der Telefonnummer 01 / 534 24 - 725.

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur (soweit erforderlich))	Betreffend Anspruch
X	WO 9900131 (ENDO PHARMACEUTICALS INC.) 7. Jänner 1999 (07.01.1999) *Zusammenfassung; Seite 5, Zeilen 15-30; Seite 9, Zeilen 19-33; Seite 10, Zeilen 5-23; Seite 14, Zeile 35 - Seite 16, Zeile 5; Seite 21, Zeile 1 - Seite 23, Zeile 7*	1-11,13-24,29-33
X	WO 9856787 A1 (SYNTHON B.V.) 17. Dezember 1998 (17.12.1998) *Seite 1, Zeilen 1-22; Seite 2, Zeile 34-Seite 6, Zeile 36; Seite 9, Zeilen 6-26; Tabelle 1 auf Seite 14; Seite 15, Zeile 23*	1,20,26-28,32,33
Y		2-10,13,15-17 19-25,29-31
<input checked="" type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt		
<p>Kategorien der angeführten Dokumente (dient in Anlehnung an die Kategorien bei EP- bzw. PCT-Recherchenberichten nur zur raschen Einordnung des ermittelten Stands der Technik, stellt keine Beurteilung der Erfindungseigenschaft dar):</p> <p>„A“ Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. „Y“ Veröffentlichung von Bedeutung; die Erfindung kann nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für den Fachmann naheliegend ist. „X“ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die Erfindung kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu (bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend) angesehen werden. „P“ zwischenveröffentlichtes Dokument von besonderer Bedeutung (älteres Recht) „&“ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.</p>		
<p>Ländercodes: AT = Österreich; AU = Australien; CA = Kanada; CH = Schweiz; DD = ehem. DDR; DE = Deutschland; EP = Europäisches Patentamt; FR = Frankreich; GB = Vereinigtes Königreich (UK); JP = Japan; RU = Russische Föderation; SU = ehem. Sowjetunion; US = Vereinigte Staaten von Amerika (USA); WO = Veröffentlichung gem. PCT (WIPO/OMPI); weitere siehe WIPO-Appl. Codes</p>		

Datum der Beendigung der Recherche: 27. 4. 2000

Prüfer/in: (Dr. Krenn)
Dr. Schnass



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

AT 003 722 U1

A-1014 Wien, Kohlmarkt 8-10, Postfach 95
TEL. +43/(0)1/53424; FAX +43/(0)1/53424-535; TELEX 136847 OEPA A
Postscheckkonto Nr. 5.160.000; UID-Nr. ATU38266407; DVR: 0078018

Folgeblatt zu 16 GM 836/99-1,2

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung (Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder),	Betreffend Anspruch
Y	WO 9209281 A2 (BEECHAM GROUP PLC) 11 June 1992 (11.06.1992) *whole document*	2-10,13,15-17, 19-25,29-31
Y	WO 9734602 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 25 September 1997 (25.09.1997) *whole document*	2-10,13,15-17, 19-25,29-31

<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt		