

(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
8. September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/092222 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/53 (2006.01) A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001573

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Februar 2006 (22.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102005009241.1 1. März 2005 (01.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SERNO, Peter**
[DE/DE]; Offenbachstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). **HEINIG, Roland** [DE/DE]; Rückertweg 53, 42115
Wuppertal (DE). **PAULI, Kerstin** [DE/DE]; Saarlandstr.
54, 44139 Dortmund (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE**
AG; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENT FORMS WITH CONTROLLED BIOAVAILABILITY

(54) Bezeichnung: ARZNEIFORMEN MIT KONTROLLIERTER BIOVERFÜGBARKEIT

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament formulations of vardenafil, which dissolve rapidly in the mouth and have a controlled bioavailability and to a method for producing said formulations.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Arzneimittelformulierungen von Vardenafil, die sich schnell im Mund auflösen und über eine kontrollierte Bioverfügbarkeit verfügen sowie Verfahren zu deren Herstellung.



WO 2006/092222 A1

Arzneiformen mit kontrollierter Bioverfügbarkeit

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Arzneimittelformulierungen von Vardenafil, die sich schnell im Mund auflösen und über eine kontrollierte Bioverfügbarkeit verfügen sowie Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Imidazotriazinon-Derivate, wie Vardenafil sowie dessen Verwendung als cGMP Phosphodiesterase-Inhibitor und dessen Wirkungsspektrum sind bekannt (z.B. WO 99/24433) und unter dem Namen Levitra® im Markt erhältlich. Vardenafilhydrochlorid kann oral verabreicht werden, wobei verschiedene orale Darreichungsformen verwendet werden können wie beispielsweise Tabletten, Hartgelatine kapseln, Weichgelatine kapseln, Pulver, Granulate, Kautabletten oder Brausetabletten.
- 10 Eine weitere Verabreichungs-Möglichkeit sind schnell im Mund zerfallende Darreichungsformen. Diese können vom Patienten zügig, diskret und ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Diese Arzneiformen zerfallen in der Regel in weniger als 3 Minuten, vorzugsweise weniger als 1 Minute im Mund wobei die dabei entstehende Lösung oder Suspension dann geschluckt wird. Im Mund schnell zerfallende Darreichungsformen sind daher ganz besonders für Patienten geeignet, die
- 15 Probleme beim Schlucken von Tabletten haben.

Techniken zur Herstellung von Darreichungsformen, die im Mund rasch zerfallen, sind allgemein bekannt. Beispielsweise durch Gefriertrocknung hergestellte Plättchen, wie in WO 93/23017 beschrieben; das Verpressen pulverförmiger Mischungen zu schnell zerfallenden Tabletten, wie in WO 03/051338 beschrieben; das Einarbeiten der Wirkstoff in Filme, wie in WO 00/42992

20 beschrieben.

Ein Problem bei der Formulierung von schnell im Mund zerfallenden Darreichungsformen stellt oft der bittere oder anderweitig inakzeptable Geschmack des Wirkstoffes dar. In diesen Fällen kann z.B. durch Überziehen des Wirkstoffes, von Wirkstoffgranulaten oder beschichteten Wirkstoffpellets mit Speichel- unlöslichen aber Magensaft-löslichen Polymeren ein Auflösen des

25 Wirkstoffes im Mund im Anschluss an den Tablettenzerfall vollständig vermieden werden. Dieses Problem liegt bei Vardenafil und seinen Salzen, wie dem Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, nicht vor. Der Geschmack des Wirkstoffes ist nur leicht bitter und kann durch Zugabe üblicher Aromastoffe leicht überdeckt oder in eine angenehme Geschmacksempfindung eingebunden werden.

30 Es wurde jetzt jedoch festgestellt, dass bei derartigen nach bekannten Verfahren mit dem Wirkstoff Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat hergestellten Darreichungsformen andere Probleme auftreten. Nach Verabreichung derartiger Darreichungsformen werden im Menschen Plasmakonzentrationsverläufe beobachtet, die von denen nach Gabe einer handelsüblichen Vardenafil

Hydrochlorid Trihydrat – Tablette (Levitra®) abweichen. Insbesondere kommt es zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und die biologische Verfügbarkeit des Wirkstoffes ist höher als nach Gabe der handelsüblichen Tablette. Dies kann bei Patienten, die bereits längere Zeit mit handelsüblichen Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat – Schlucktabletten behandelt wurden und auf
5 schnell im Mund zerfallende Tabletten umgestellt werden oder bei Patienten, die häufig in Abhängigkeit von ihrer Lebenssituation zwischen Schlucktabletten und schnell im Mund zerfallenden Tabletten hin und her wechseln, unerwünscht sein.

Es wurden überraschenderweise im Mund schnell zerfallende Formulierungen von Vardenafil gefunden, die diese unerwarteten und unerwünschten Veränderungen des pharmakokinetischen
10 Profils vermeiden. Mit diesen erfindungsgemäßen Formulierungen kann der Patient die Vorteile von schnell im Mund zerfallenden Arzneiformen wie die leichte Schluckbarkeit oder Einnehmbarkeit ohne Flüssigkeit ohne die beschriebenen Nachteile nutzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es hierzu notwendig, dass die Freisetzungsrate von Vardenafil nach der Applikation der schnell im Mund zerfallenden Darreichungsform limitiert
15 wird. Es wurde ferner gefunden, dass sich diese Limitierung der Wirkstofffreisetzung durch die Messung der Lösegeschwindigkeit von Vardenafil in der USP Blattrührerapparatur in physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute ermitteln lässt und mit dieser Bestimmungsmethode für die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Freisetzungsrate festgelegt werden kann, wonach sich innerhalb der ersten 5 Minuten nicht mehr als 50 % der Dosis
20 auflösen darf.

Zur Herstellung von Formulierungen, die dem erfindungsgemäßen Lösegeschwindigkeitskriterium genügen, wurden eine Reihe verschiedener Verfahren gefunden, die im Folgenden beschrieben werden.

Eine Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung ist, Vardenafil
25 in Form des Vardenafil Dihydrates oder des wasserfreien Vardenafil einzusetzen.

Das Vardenafil Dihydrat oder wasserfreies Vardenafil wird gemäß einem der bekannten Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen, die im Mund schnell zerfallen, als Wirkstoff verarbeitet. Unter schnell im Mund zerfallender Arzneiform wird hierbei verstanden, dass die Zerfallszeit der Arzneiform (Methode der Europäischen Pharmakopoe) kürzer als 3 Minuten, vorzugsweise kürzer als
30 1 Minute ist.

Diese Arzneiformen werden durch Mischen des Wirkstoffes mit Zuckern, Zuckeralkoholen, Sprengmitteln oder anderen Zerfallsförderern sowie weiteren Hilfsstoffen wie Tenside, Schmier-

mittel, Fließregulierungsmittel Geschmackstoffe, Farbstoffe oder Füllstoffe und Verpressen auf einer Tablettenmaschine hergestellt. Alternativ kann das wasserfreie Vardenafil oder Vardenafil Dihydrat zusammen mit Hilfsstoffen wie Zuckeralkoholen, Polymeren oder Tensiden in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, die Lösung oder Suspension wird in 5 Blisternäpfe dosiert und einem Gefriertrocknungsprozess unterworfen. Ebenfalls alternativ kann das wasserfreie Vardenafil oder Vardenafil Dihydrat zusammen mit Hilfsstoffen wie Filmbildnern, Weichmachern, Geschmacks- und Farbstoffen in einem organischen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden und zu einem Film verarbeitet werden. Auch eine lösungsmittelfreie Filmherstellung mit schmelzbaren Filmformulierungen ist möglich. Nach der Herstellung werden 10 die Filme auf die einer Einzeldosis entsprechenden Stücke geschnitten.

Eine weitere Möglichkeit zur Erzielung der erfindungsgemäß geringen Lösegeschwindigkeit von Vardenafil in physiologischer Kochsalzlösung ist die Verwendung eines Salzes von Vardenafil mit geringer Wasserlöslichkeit. Die Löslichkeit dieser Salze und somit auch Lösegeschwindigkeit kann durch Zugabe eines gleichionigen Zusatzes gegebenenfalls noch weiter zurückgedrängt werden.

15 Eine weitere Möglichkeit zur Erzielung der erfindungsgemäß geringen Lösegeschwindigkeit von Vardenafil in physiologischer Kochsalzlösung ist, ein wasserlösliches Vardenafil-Salz vorher derart zu behandeln, so dass die erfindungsgemäße Freisetzungsrage erzielt wird. Hierzu eignen sich insbesondere das Überziehen der Wirkstoff-Salze mit oder das Einbetten in Polymere(n). Die Vardenafil-Salze können dabei lösungsmittelfrei oder lösungsmittelhaltig sein und in einer 20 unterschiedlichen polymorphen Form vorliegen. Beispiele für wasserlösliche Salze sind Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, Vardenafil Dimesilat Monohydrat oder Vardenafil Monomesilat. Es sind aber auch Salze des Vardenafil mit Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Adipinsäure, Glucuronsäure, Glutaminsäure, Glutarsäure, Glycero-phosphorsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Phosphorsäure, Lactobionsäure, Malon-säure, Naphtalenesulfonsäure, Naphtalenedisulfonsäure oder Toluolsulfonsäure möglich. Alter- 25 nativ ist es auch möglich, das oder die wasserlöslichen Vardenafil-Salz(e) durch gemeinsames Verarbeiten von Vardenafil und Säure in der Arzneiform zu erhalten. In diesem Fall bildet sich das entsprechende Salz nach Zutritt von wässrigem Medium im Mund. Die erfindungsgemäße Freisetzungsgeschwindigkeit durch Überziehen oder Einbetten mit Polymeren kann pH- oder 30 zeitkontrolliert erreicht werden. Zur pH - kontrollierten Freisetzung eignen sich physiologisch verträgliche Polymere, die bei neutralem pH unlöslich sind und bei saurem pH löslich sind, insbesondere basisches Butyl methacrylat Copolymer (z.B. Eudragit® E 100). Die zeitkontrollierte Freisetzung wird durch Überziehen oder Einbetten mit physiologisch verträglichen Polymeren, beispielhaft und vorzugsweise mit Ethylcellulose, erreicht. Diese limitieren zunächst die

Wirkstofffreisetzung auf die erfindungsgemäße Rate, geben dann aber nachfolgend den Wirkstoff durch Diffusion oder Aufreißen des Filmes frei.

Zum Überziehen des Wirkstoffes mit Polymer werden Wirkstoffkristalle, -granulat oder -pellets, in einer geeigneten Apparatur und nach geeigneten Verfahren, wie in der Wirbelschicht oder einem Trommelcoater, mit Polymerlösung oder -schmelze überzogen. Auch ein Überziehen in Sprühtrocknungs- oder Sprüherstarrungsverfahren sind möglich. Ein Überziehen des Wirkstoffes kann auch in einem Coazervationsverfahren erreicht werden. Zur Einbettung des Wirkstoffes wird dieser gemeinsam mit Polymer auf einer Walze oder Tablettenmaschine verpresst. Auch das gemeinsame Ausfällen von Wirkstoff und Polymer in einem Copräcipitativverfahren sind möglich.

- 10 Zur Verarbeitung des bevorzugt verwendeten Polymers Poly(butylmethacrylat-co-(2-dimethyl-aminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat) (Eudragit® E 100) wird das Polymer entweder in Aceton/Isopropanol/Wasser gelöst oder es wird eine wässrige Dispersion der fein vermahlenden Substanz hergestellt, die neben Polymer und Wasser auch Tenside wie Natriumlaurylsulfat und Trennmittel wie Magnesiumstearat enthält. Die so erhaltene Lösung oder Dispersion wird auf den
- 15 Wirkstoff enthaltende Partikel, beispielsweise ein Granulat, aufgesprüht. Hierzu eignen sich Wirbelschichtverfahren, beispielsweise eine Lackierung im Wurster – Rohr oder das Aufsprühen in Coatern. Eine typische Auftragsmenge beträgt dabei beispielsweise 1 mg Polymer pro cm² Oberfläche der Partikel.

- Eine weitere Möglichkeit zur Erzielung der erfindungsgemäß geringen Auflösungs geschwindigkeit in physiologischer Kochsalzlösung ist, die Verwendung grober Partikelgrößenfraktionen eines Vardenafil – Salzes, beispielsweise von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, insbesondere von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat mit einer mittleren Partikelgröße > 80 µm. Zur weiteren Reduktion der Auflösungs geschwindigkeit können die Partikel auch überzogen werden.

- Nachdem das Vardenafil-Salz in einem der beschriebenen Verfahren so vorbehandelt wurde, dass
- 25 die erfindungsgemäße Freisetzungsgeschwindigkeit erzielt werden kann, wird es gemäß einem der bekannten Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen, die im Mund schnell zerfallen, als Wirkstoff verarbeitet.

- Hierzu eignen sich das Mischen des vorbehandelten Wirkstoffes mit Zuckern, Zuckeralkoholen, Sprengmitteln oder anderen Zerfallsförderern sowie weiteren Hilfsstoffen wie Tenside, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel Geschmackstoffe, Farbstoffe oder Füllstoffe und Verpressen auf
- 30 einer Tablettenmaschine. Alternativ kann das vorbehandelte Vardenafil – Salz zusammen mit Hilfsstoffen wie Zuckeralkoholen, Polymeren oder Tensiden in einem wässrigen Lösungsmittel suspendiert werden, die Suspension wird in Blisternäpfe dosiert und einem Gefriertrocknungs-

prozess unterworfen. Ebenfalls alternativ kann das vorbehandelte Vardenafil - Salz zusammen mit Hilfsstoffen wie Filmbildnern, Weichmachern, Geschmacks- und Farbstoffen in einem organischen Lösungsmittel suspendiert werden und zu einem Film verarbeitet werden. Auch eine lösungsmittelfreie Filmherstellung mit schmelzbaren Filmformulierungen ist möglich. Nach der

5 Herstellung werden die Filme auf die einer Einzeldosis entsprechenden Stücke geschnitten.

Vergleichsbeispiel 1: Übermäßige Bioverfügbarkeit und erhöhte maximale Plasmakonzentration nach Gabe nicht erfindungsgemäßer, schnell im Mund zerfallender Tabletten

- 5 Durch Mischen aller Bestandteile und Direktverpressen auf einer Rundläufer – Tablettenmaschine werden Tabletten hergestellt, die aus 23.7 mg Vardenafil hydrochlorid trihydrat, 0,748 mg gelbem Eisenoxid, 0,102 mg rotem Eisenoxid, 1,02 mg Aprikosenaroma, 0,17 mg Neohesperidin-Dihydrochalcone, 3,40 mg Aspartam 0,850 mg hochdispersem Siliciumdioxid, 4,25 mg Magnesiumstearat und 135,76 mg Pharmaburst® (handelsübliche Mischung der Firma SPI)
- 10 bestehen. Die Wirkstofffreisetzung in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute in der USP Blattrührerapparatur beträgt 85 % in 5 Minuten. Somit ist das erfindungsgemäße Lösegeschwindigkeitskriterium nicht erfüllt. Als Vergleich wird im Cross-over – Verfahren an 12 Probanden eine mit Wasser zu schluckende Tablette gegeben, die aus folgenden Bestandteilen besteht: 23.705 mg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat (entsprechend
- 15 20 mg Vardenafil), 141,797 mg Mikrokristalline Cellulose, 8,85 mg Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, 0,885 mg kolloidales Siliciumdioxid, 1,770 mg Magnesiumstearat, 3,385 mg Hypromellose, 1,128 mg Macrogol 400, 0,925 mg Titandioxid, 0,188 mg gelbes Eisenoxid und 0,015 mg rotes Eisenoxid. Nach Applikation der handelsüblichen Schlucktablette (Levitra®) ergibt sich eine maximale Plasmakonzentration von 20.1 µg/l (geometrisches Mittel), nach Applikation der nicht
- 20 erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette dieses Vergleichsbeispiels eine maximale Plasmakonzentration von 25.1 µg/l (geometrisches Mittel). Die relative Bioverfügbarkeit der nicht erfindungsgemäßen, im Mund zerfallenden Tablette beträgt 128 %.

Beispiel 2: Nachweis annähernd übereinstimmender Bioverfügbarkeit einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette mit einer Schlucktablette

- 25 Eine im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 10.7 mg Vardenafildihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 0,484 mg gelbem Eisenoxid, 0,066 mg rotem Eisenoxid, 1,1 mg Aprikosenaroma, 4,4 mg Aspartam, 6,6 mg Magnesiumstearat und 196,65 mg Pharmaburst® B2 (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI) wird hergestellt indem Vardenafildihydrat, gelbes Eisenoxid, rotes Eisenoxid, Aprikosenaroma, Aspartam, und Pharmaburst® in einem
- 30 Zwangsmischer gemischt werden und diese Mischung mit Magnesiumstearat in einem Freifallmischer nachgemischt wird. Diese schnell im Mund zerfallende Tablette ist erfindungsgemäß, da sich in physiologischer Kochsalzlösung bei 37 °C in 5 Minuten weniger als 9 % der Dosis löst und somit das erfindungsgemäße Lösegeschwindigkeitskriterium erfüllt wird. Im Cross-over – Ver-

gleich an 11 Probanden wird die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer Referenztablette folgender Zusammensetzung untersucht: 11,852 mg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 105,023 mg Mikrokristalline Cellulose, 6,25 mg Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, 0,625 mg kolloidales Siliciumdioxid, 1,25 mg Magnesiumstearat, 2,391 mg Hypromellose, 0,797 mg Macrogol 400, 0,653 mg Titandioxid, 0,133 mg gelbes Eisenoxid und 0,011 mg rotes Eisenoxid. Als Maß für die biologische Verfügbarkeit der Prüfformulierungen wurde die Fläche unter der Plasma – Konzentration – Zeitkurve (AUC) herangezogen, welche für die erfindungsgemäße Tablette 34,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ und für die Referenztablette 35,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (jeweils geometrische Mittel) betragen. Die maximale Plasmakonzentration der erfindungsgemäßen Tablette konnte auf 79 % der Referenztablette begrenzt werden.

Beispiel 3: Nachweis annähernd übereinstimmender Bioverfügbarkeit einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette mit einer Schlucktablette

11 Probanden erhalten jeweils eine im Mund zerfallende Tablette bestehend aus 10,7 mg Vardenafildihydrat (entsprechend 10 mg Vardenafil), 5 mg gemahlener Bernsteinsäure, 0,484 mg gelbem Eisenoxid, 0,066 mg rotem Eisenoxid, 1,1 mg Aprikosenaroma, 4,4 mg Aspartam, 6,6 mg Magnesiumstearat und 191,65 mg Pharmaburst® B2 (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI). Diese schnell im Mund zerfallende Tablette ist erfindungsgemäß, da die Wirkstofffreisetzung in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37 °C und 50 Umdrehungen pro Minute in der USP Blattrührerapparatur nur 40 % in 5 Minuten beträgt und somit das erfindungsgemäße Lösungsgeschwindigkeitskriterium erfüllt wird. Im Cross-over – Vergleich zu der im Vergleichsbeispiel 2 aufgeführten Referenztablette beträgt die relative Bioverfügbarkeit 101,8 %.

Beispiel 4: Nachweis annähernd übereinstimmender Bioverfügbarkeit einer erfindungsgemäßen, schnell im Mund zerfallenden Tablette mit einer Schlucktablette

118 g wasserfreies Vardenafil, 590 g Mannit und 11,8 g Poloxamer 188 werden in 2360 g Wasser suspendiert, bzw. gelöst. Die Suspension wird in einer Wirbelschichtapparatur auf 848 g Pharmaburst® B2 (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI) und 44,8 g Aspartam aufgesprüht. Das Granulat wird in der Wirbelschicht getrocknet und mit 2714 g Pharmaburst® B2, 22,42 g pulverförmigem Orangenaroma und 134,5 g Magnesiumstearat nachgemischt. Diese Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu runden Tabletten von 11 mm Durchmesser und 380 mg Masse verpresst. Die Freisetzungsrate dieser schnell im Mund zerfallenden Tablette beträgt 49 % in 5 Minuten bei 37°C. In einem Cross-over – Vergleich an 11 gesunden Probanden wird die Pharmakokinetik dieser im Mund zerfallenden Tablette gegen die in Beispiel 2 beschrie-

bene Referenztablette getestet. Es ergibt sich eine mittlere relative Bioverfügbarkeit von 92 % und eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 84 % der Referenztablette.

Beispiel 5

Poly(butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat) (Eudragit® E 100) wird auf einer Fließbett – Gegenstrahlmühle vermahlen. 152,07 g des vermahlenen Produktes wird mit 47,93 g mikronisiertem Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat gemischt, gesiebt und nochmals gemischt. Die Mischung wird auf einer Walze kompaktiert und über ein 1 mm Sieb zerkleinert. 14,31 g des so erhaltenen Granulates werden mit 0,55 g pulverförmigem Orangenaroma, 1,1 g Aspartam, 90,74 g Pharmaburst® B2 und 3.3 g Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten von 11 mm Durchmesser und einer Masse von 380 mg verpresst. Die so erhaltenen, schnell im Mund zerfallenden Tabletten setzen in der USP Blattrührerapparatur in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute 42 % des Wirkstoffes in 5 Minuten frei.

Beispiel 6

9 Teile Poly(butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat) (Eudragit® E 100) werden in 60 Teilen Isopropanol und 4 Teilen Wasser gelöst. In diese Lösung werden 27 Teile mikronisiertes Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat suspendiert. Die Suspension wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird entnommen, gemahlen und gesiebt. 4,16 g des so erhaltenen Copräcipitates werden mit 5 g einer Farbvormischung bestehend aus 95 Teilen Pharmaburst® B2, 4,4 Teilen gelbem Eisenoxid und 0,6 Teilen rotem Eisenoxid, 0,5 g pulverförmigem Orangenaroma, 1 g Aspartam, 86,34 g Pharmaburst® B2 und 3 g Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten von 11 mm Durchmesser und einer Masse von 380 mg verpresst. Die so erhaltenen, schnell im Mund zerfallenden Tabletten setzen in der USP Blattrührerapparatur in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute 47 % des Wirkstoffes in 5 Minuten frei.

Beispiel 7

11,85 g Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat mit einer mittleren Partikelgröße von 135 µm wird mit 1 g Magnesiumstearat 30 Minuten lang gemischt, durch ein 0,8 mm Sieb gesiebt und nochmals 30 Minuten lang gemischt. Nachfolgend werden 5 g Farbvormischung bestehend aus 95 Teilen Pharmaburst® B2, 4,4 Teilen gelbem Eisenoxid und 0,6 Teilen rotem Eisenoxid, 0,5 g pulverförmiges Orangenaroma, 1 g Aspartam, 77,65 g Pharmaburst® B2 und 3 g Magnesiumstearat zugesetzt und gemischt. Die pressfertige Mischung wird auf einer Tablettenmaschine zu runden

Tabletten von 7 mm Durchmesser und einer Masse von 100 mg verpresst. Die so erhaltenen, schnell im Mund zerfallenden Tabletten setzen in der USP Blattrührerapparatur in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37 °C und 50 Umdrehungen pro Minute 49 % des Wirkstoffes in 5 Minuten frei.

5 **Beispiel 8**

2,44 g mikronisiertes Vardenafil Dihydrat, 0,68 g pulverisierte und durch 0,35 mm gesiebte Weinsäure und 45,37 g Pharmaburst® B2 werden 5 Minuten lang gemischt, durch ein 0,5 mm Sieb gesiebt und nochmals 5 Minuten lang gemischt. Es wird 1,5 g Magnesiumstearat zugegeben und nochmals 5 Minuten lang gemischt. Diese Mischung wird auf einer Tablettenmaschine zu runden Tabletten von 9 mm Durchmesser und einer Masse von 220 mg verpresst. Die so erhaltenen, schnell im Mund zerfallenden Tabletten setzen in der USP Blattrührerapparatur in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C und 50 Umdrehungen pro Minute 45 % des Wirkstoffes in 5 Minuten frei.

Beispiel 9

15 10,0 g wasserfreie Vardenafil Base, 7,6 g Crospovidone, 38 g Calciumsilikat, 57 g mikrokristalline Cellulose, 246,5 sprühgetrocknetes Mannit, 3,8 g Aspartam und 1,9 g pulverförmiges Orangenaroma werden gemischt und trocken granuliert. Das Granulat wird mit 3,8 g hochdispersem Siliciumdioxid und 11,4 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu Tabletten von 11 mm Durchmesser und einer Masse von 380 mg verpresst.

20 **Beispiel 10**

130 g wasserfreies Vardenafil wird mit 24,7 g Orangenaroma, 49,4 g Aspartam und 4563 g Pharmaburst® B2 (handelsübliche Hilfsstoffmischung der Firma SPI gemischt, 0,5 mm gesiebt, nochmals gemischt und auf einer Walze trocken granuliert. Dem Granulat werden 24,7 g hochdisperses Siliziumdioxid und 148,2 g Magnesiumstearat zugesetzt und in einem Freifallmischer 5 Minuten lang gemischt. Die Mischung wird auf einer Tablettenmaschine zu Tabletten mit einer Masse von 380 mg verpresst. Die schnell im Mund zerfallenden Tabletten erfüllen das erfindungsgemäße Lösegeschwindigkeitskriterium, da sich in 900 ml physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C innerhalb von 5 Minuten nur etwa 26 % der applizierten Dosis freigesetzt werden.

Beispiel 11

107 g wasserfreies Vardenafil und 536 g Erythritol werden in 10,7 kg Ethanol 80 % gelöst und in einer Vakuumwirbelschichtapparatur auf 1,5 kg Pharmaburst® B2 aufgesprüht. Die so hergestellte feste Lösung von Vardenafil wird mit 20,4 g pulverförmigem Orangenaroma, 40,71 g Aspartam, 5 1745,4 g Pharmaburst® B2 und 122,1 g Magnesiumstearat nachgemischt und auf einer Rundlauf-tablettenpresse mit plasmaverchromten Stempeln zu Tabletten von 11 mm Durchmesser und einer Masse von 380 mg verpresst.

Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung enthaltend Vardenafil, die im Mund schnell zerfällt und über eine kontrollierte Bioverfügbarkeit verfügt, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstofffreisetzung nach 5 Minuten in der USP Blattrührerapparatur bei 50 Umdrehungen pro Minute in physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C weniger als 50 % der enthaltenen Dosis an Vardenafil beträgt.
2. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend Vardenafil Dihydrat oder wasserfreie Vardenafil Base.
3. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat mit einer mittleren Partikelgröße größer 80 µm.
4. Arzneimittelformulierung, gemäß Anspruch 1 enthaltend ein Vardenafil Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure oder eine Mischung aus Vardenafil und einer physiologisch verträglichen Säure dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff und/oder die Säure von einem Polymer umhüllt oder in eine Polymermatrix eingebettet sind.
5. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4 enthaltend ein Vardenafil Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure oder eine Mischung aus Vardenafil und einer physiologisch verträglichen Säure dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff und/oder die Säure von einem Polymer umhüllt oder in eine Polymermatrix eingebettet sind, wobei das Polymer in Speichel unlöslich und in Magensaft löslich ist.
6. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 5, wobei das Polymer Poly(butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat) (Eudragit® E 100 oder Eudragit® E PO) darstellt.
7. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, wobei das Polymer Ethylcellulose darstellt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/53 A61K9/22 A61K9/26 A61K9/52

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)
A61K A61P

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/109890 A1 (SUGIMOTO MASAOKI ET AL) 10 June 2004 (2004-06-10) abstract figure 1	1-3
X	EP 1 120 120 A (EISAI CO., LTD) 1 August 2001 (2001-08-01) figures 1,2 claims	1-3
X	EP 1 413 294 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 28 April 2004 (2004-04-28) the whole document	1-7
X	US 2004/043996 A1 (NADKARNI SUNIL SADANAND) 4 March 2004 (2004-03-04) abstract examples	1-7
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

18 May 2006

Date of mailing of the international search report

07/06/2006

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

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001573

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 2002/119195 A1 (SEN HIMADRI ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) abstract claims	1-7
X	US 5 552 152 A (SHEN ET AL) 3 September 1996 (1996-09-03) columns 2,3 claims	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/001573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **Claims 1-7 (in part)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET (PCT ISA/210)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The present claim 1 relates to a pharmaceutical formulation, characterised by a specific desired property or effect, namely “a controlled bioavailability, characterised in that the release of the active ingredient after five minutes in a physiological saline solution in the USP blade agitator apparatus at 50 revolutions a minute and 37°C is less than 50 % of the amount of Vardenfil contained”.

The experimental complexity entailed would therefore be both unquantifiable and excessive, constituting an unreasonable outlay for those seeking to determine the scope of protection claimed and, hence, being in contravention of the requirements of PCT Article 6 with regard to clarity.

Failure to comply with the relevant requirements is so extensive that it has been taken into account in determining the scope of the search (PCT Guidelines, paragraphs 9.19 and 9.24).

Accordingly, the search in respect of claim 1 has been restricted to the clearly disclosed pharmaceutical formulations that have the desired property or effect, namely the pharmaceutical formulations as per the embodiments according to the description.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001573

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004109890	A1	10-06-2004	CA 2437754 A1	22-08-2002
			CN 1527701 A	08-09-2004
			EP 1366760 A1	03-12-2003
			WO 02064119 A1	22-08-2002
			MX PA03007283 A	04-12-2003
			NZ 527585 A	29-04-2005
EP 1120120	A	01-08-2001	CA 2346350 A1	13-04-2000
			WO 0020033 A1	13-04-2000
			US 6743443 B1	01-06-2004
EP 1413294	A	28-04-2004	BR 0205509 A	24-06-2003
			CA 2419089 A1	05-03-2003
			CN 1473035 A	04-02-2004
			CZ 14921 U1	12-01-2005
			DE 20220604 U1	26-02-2004
			HU 0302351 A2	28-10-2003
			WO 03009831 A1	06-02-2003
			JP 2004196829 A	15-07-2004
			JP 2005206608 A	04-08-2005
			PL 361452 A1	04-10-2004
			ZA 200300647 A	14-07-2004
US 2004043996	A1	04-03-2004	NONE	
US 2002119195	A1	29-08-2002	AT 266407 T	15-05-2004
			AU 7867301 A	15-05-2002
			DE 60103299 D1	17-06-2004
			DE 60103299 T2	12-05-2005
			EP 1330250 A1	30-07-2003
			ES 2220789 T3	16-12-2004
			WO 0236126 A1	10-05-2002
US 5552152	A	03-09-1996	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001573

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/53 A61K9/22 A61K9/26 A61K9/52

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2004/109890 A1 (SUGIMOTO MASAACKI ET AL) 10. Juni 2004 (2004-06-10) Zusammenfassung Abbildung 1	1-3
X	EP 1 120 120 A (EISAI CO., LTD) 1. August 2001 (2001-08-01) Abbildungen 1,2 Ansprüche	1-3
X	EP 1 413 294 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 28. April 2004 (2004-04-28) das ganze Dokument	1-7
X	US 2004/043996 A1 (NADKARNI SUNIL SADANAND) 4. März 2004 (2004-03-04) Zusammenfassung Beispiele	1-7
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Mai 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/06/2006

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

Skjöldebrand, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001573

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/119195 A1 (SEN HIMADRI ET AL) 29. August 2002 (2002-08-29) Zusammenfassung Ansprüche	1-7
X	US 5 552 152 A (SHEN ET AL) 3. September 1996 (1996-09-03) Spalten 2,3 Ansprüche	1-7

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-7 (zum Teil)

Der vorliegende Anspruch 1 bezieht sich auf eine Arzneimittelformulierung, charakterisiert durch eine bestimmte gewünschte Eigenschaft oder Wirkung, nämlich "eine kontrollierte Bioverfügbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoff-Freisetzung nach 5 Minuten in der USP Blattrührerapparatur bei 50 Umdrehungen pro Minute in physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C weniger als 50 % der enthaltenen Dosis an Vardenafil beträgt".

Daher wäre ein gleichermaßen unquantifizierbarer als auch unvernünftiger experimenteller Aufwand notwendig, welcher für denjenigen, der den Schutzbereich des Anspruchs ermitteln will, einen unzumutbaren Aufwand darstellt, der die Erfordernisse des Artikels 6 PCT hinsichtlich der Klarheit verletzt.

Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, dass sie bei der Bestimmung des Recherchenumfangs berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.24).

Die Recherche von Anspruch 1 wurde deshalb auf die deutlich offenbarte Arzneimittelformulierungen beschränkt, die die gewünschte Eigenschaft oder Wirkung hat, nämlich die Arzneimittelformulierungen wie in den Ausführungsbeispielen der Beschreibung.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/001573

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-7 (zum Teil)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001573

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2004109890	A1	10-06-2004	CA	2437754 A1	22-08-2002
			CN	1527701 A	08-09-2004
			EP	1366760 A1	03-12-2003
			WO	02064119 A1	22-08-2002
			MX	PA03007283 A	04-12-2003
			NZ	527585 A	29-04-2005
EP 1120120	A	01-08-2001	CA	2346350 A1	13-04-2000
			WO	0020033 A1	13-04-2000
			US	6743443 B1	01-06-2004
EP 1413294	A	28-04-2004	BR	0205509 A	24-06-2003
			CA	2419089 A1	05-03-2003
			CN	1473035 A	04-02-2004
			CZ	14921 U1	12-01-2005
			DE	20220604 U1	26-02-2004
			HU	0302351 A2	28-10-2003
			WO	03009831 A1	06-02-2003
			JP	2004196829 A	15-07-2004
			JP	2005206608 A	04-08-2005
			PL	361452 A1	04-10-2004
			ZA	200300647 A	14-07-2004
US 2004043996	A1	04-03-2004	KEINE		
US 2002119195	A1	29-08-2002	AT	266407 T	15-05-2004
			AU	7867301 A	15-05-2002
			DE	60103299 D1	17-06-2004
			DE	60103299 T2	12-05-2005
			EP	1330250 A1	30-07-2003
			ES	2220789 T3	16-12-2004
			WO	0236126 A1	10-05-2002
US 5552152	A	03-09-1996	KEINE		