

(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2008-511585

(P2008-511585A)

(43) 公表日 平成20年4月17日(2008.4.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2007-528874 (P2007-528874) (86) (22) 出願日 平成17年8月30日 (2005. 8. 30) (85) 翻訳文提出日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12) (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/054260 (87) 国際公開番号 W02006/024638 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006. 3. 9) (31) 優先権主張番号 102004042139.0 (32) 優先日 平成16年8月31日 (2004. 8. 31) (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)	(71) 出願人 507061890 アリストコン フェアヴァルツングスーゲー ーエムペーハー A r i s t C o n V e r w a l t u n g s - G m b H ドイツ、6 1 4 4 0 オペリューゼル、フ ェルトベルクシュトラーセ 2 7 - 2 9 (74) 代理人 100073818 弁理士 浜本 忠 (74) 代理人 100096448 弁理士 佐藤 嘉明 (72) 発明者 ブリュメ、ヘニング ドイツ、6 1 3 5 2 パート ホムブルグ 、フリードリッヒスドルファー シュトラ ーセ 1 7 ペー 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 食事と共にする A P I 投与時に遅延効果を果たす経口投与調剤

(57) 【要約】

食事と共にする A P I 投与時に遅延効果を果たす経口投与配合剤。本発明は食事と共に経口投与するための遅延調剤であって、少なくとも医薬品有効成分及び任意に一種以上の医薬品添加剤並びにある量のガス形成可能剤（以下、ガス形成剤とも云う）を含んで成り、該ガス形成剤が医薬品有効成分（以下、A P I と云う）の胃内容物との広く均一な混合を達成し、従って A P I の連続的初期吸収をもたらす遅延調剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

食事と共に経口投与するための遅延調剤であって、少なくとも医薬品有効成分（A P I）及び任意に一種以上の医薬品添加剤並びにある量のガス形成剤を含んで成り、該ガス形成剤が A P I の胃内容物との広く均一な混合を許容し、従って A P I の連続的初期吸収を許容する遅延調剤。

【請求項 2】

ガス形成剤少なくとも 5 0 m g の適用投与量を含んで成る請求項 1 に記載の遅延調剤。

【請求項 3】

ガス形成剤少なくとも 1 5 0 m g の適用投与量を含んで成る請求項 1 又は請求項 2 に記載の遅延調剤。

10

【請求項 4】

ガス形成剤が炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム及びこれ等の混合物から選ばれる請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の遅延調剤。

【請求項 5】

A P I が三環式抗抑鬱薬、非ステロイド系解熱剤、鎮痛薬、抗癲癇薬、 α 受容体遮断薬、 β 遮断薬、鎮痙薬、抗痲呆薬、甲状腺ホルモン、プロトンポンプ抑制薬（P P I s）、キノロン、ループ利尿薬及び経口抗糖尿病薬から成る群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 ～ 4 の何れか 1 項に記載の遅延調剤。

【請求項 6】

A P I がアカボーズ；ミグリトール；膵臓エンザイム；エゼチミブ；アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン等のスタチン；又はオーリスタットから選ばれる請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の遅延調剤。

20

【請求項 7】

食事と共に A P I を投与すると共に遅延効果を果たすための医薬の製造に用いるガス形成剤の使用。

【請求項 8】

ガス形成剤が炭酸塩である請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

ガス形成剤が炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム及びこれ等の混合物から選ばれる請求項 7 又は請求項 8 に記載の使用。

30

【請求項 1 0】

医薬品有効成分が三環式抗抑鬱薬、非ステロイド系解熱剤、鎮痛薬、抗癲癇薬、 α 受容体遮断薬、 β 遮断薬、鎮痙薬、抗痲呆薬、甲状腺ホルモン、プロトンポンプ抑制薬（P P I s）、キノロン及び抗糖尿病薬から成る群から選ばれた少なくとも一種から成る請求項 7 ～ 9 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 1】

医薬品有効成分がアカボーズ、ミグリトール、膵臓エンザイム、エゼチミブ、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン等のスタチン又はオーリスタットから選ばれる請求項 7 ～ 1 0 の何れか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 1 2】

ガス形成剤が少なくとも 5 0 m g の単一適用投与量で含まれる請求項 7 ～ 1 1 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 3】

ガス形成剤が少なくとも 1 5 0 m g の単一適用投与量で含まれる請求項 7 ～ 1 2 の何れか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は食事と共に経口投与するための遅延調剤であって、少なくとも医薬品有効成分

50

及び任意に一種以上の医薬品添加剤並びにある量のガス形成可能剤（以下、ガス形成剤とも云う）を含んで成り、該ガス形成剤が医薬品有効成分（Active Pharmaceutical Ingredient、以下、APIと云う）の胃内容物との広く均一な混合を達成し、従ってAPIの連続的初期吸収状態をもたらす遅延調剤に関する。

【背景技術】

【0002】

食事と共に口腔経路を介して、即時触発作用のあるAPIを含む医薬品調剤を投与するとき、APIの初期吸収の遅延が極めてしばしば現れるが、これは通常、絶食状態での投与と比較して、APIの最大濃度の達するまでの時間が長引く一方、APIの最大体濃度がより低いと云う事実状況から明らかである。食事中又は食後に遅延調剤を経口投与すると、絶食状態での投与と比較して、測定されるAPI被疑物の体濃度が初めて観測されるまで長時間を示す。場合によっては、有意のプラズマ濃度が遅延調剤の投与後数時間経って現れることが記述されることすらあり、この効果は「用量ダンピング」とも呼ばれる。例えば、Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, Wolf D, Wargenau M, Dingler A. Blume HH, “dosage form-related food interaction observed in a marketed once-day nifedipine formulation after a high-fat American breakfast” in Eur J. Pharmacol. 2002; 58(2): 119-125 参照。

10

【0003】

従来技術によれば、発泡性調剤にガス形成剤を用いることが知られている。そのような発泡性調剤は投与前に水性媒体に溶解され、このガス形成剤は投与体が水性媒体内で素早く分解するようにのみ作用する。従って、APIの投与前、即ち適量の水に調剤が分解する間に、発泡が起こる（例えば、Bauer KH, Froemming KH, Fuhrer C; Pharmazeutische Technologie, 5th edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1997, p. 314 参照）。

20

【0004】

このように溶解してしまった発泡剤の投与後には、APIの連続的初期吸収と体循環が行われることは無いことに留意すべきである。むしろ、経口投与された既知の発泡性調剤はAPIの特に迅速な初期吸収を引き起こすものの、これは適宜の液体（多くの場合、水）に分解された発泡性調剤が経口摂取後に生ずるものである。

【0005】

固体経口投与体に添加物としてガス形成剤を用いることは、経口投与に適した錠剤又は噛み錠剤の製造で行われる。そこでは、例えば “Oral tablet disintegrant of nimodipine for treating dementia”, Faming Zhuanli Shenqing Gongakai Shuomingshu, 6 pp. CODEN: CNXXEV; Chinese; CN 1394605 に開示されているようにガス形成剤が分解促進剤として作用する。だが、そのような場合には、ガスの発生は口腔又は胃に投与されている間に生ずる。しかしながら、そのような調剤に対してガス発生（又はガス形成）剤の含有量は医薬品有効成分の不連続の増大を阻止するには少なすぎるからである。

30

【0006】

DE 6 9 1 2 5 6 1 9 T 2 は、水に溶けない材料を長めの押出コアに被覆することにより得られる制御触発のための構造に言及している。炭酸カルシウムが、適宜の添加剤として述べられている。しかしながら、制御された触発行動との関連は示されていない。炭酸カルシウムの存在は遅延効果をもたらすのではなく、この特許文献の図面から明らかなように迅速な触発を引き起こしている。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は従って、望ましくない高プラズマレベル（プラズマピーク）並びに食事と共に又は食後に経口投与されるAPIの初期吸収の遅延の問題を有意に減じ得る投与体を提供することにある。更に、投与体は体循環内でAPIの連続的濃度カーブをできるだけ獲得すべきである。

【課題を解決するための手段】

50

【0008】

驚くべきことに、固体経口投与体に添加剤としてガス形成剤を用いると、A P I プラズマレベルの望ましくないピーク並びに食事と共に又は食後に経口投与される A P I の初期吸収の遅延が有意に低減することが分かった。これはおそらく、本発明による投与体内に存在するガス発生剤の量により、投与体が含まれている A P I 又は A P I を含む投与体の他の部分) が胃の内容物と好ましくは均一に混合されるようになることに基づく。

【0009】

食後又は食中に本発明による投与体を投与すると、水に適切に溶ける A P I に対して、少なくとも 30 分、通常 1 時間以上に亘り、体循環内の調剤に存在する 1 つ以上の A P I の連続的初期吸収を見ることができる。この遅延効果は驚くべきことで、既知の発泡性投与体では A P I の急速な触発は間違いないはずであるから、経口固体投与体内に添加剤としてガス形成剤を用いる現在の通常の慣行に反する。遅延投与体という意味では、現在のガス発生剤(分解を促進するのに用いられる)は、この発生剤では食事と共にする投与に関連して用量ダンピングの問題は更に悪くなると期待されることから、用いられていなかった。固体経口投与体における医薬品添加剤としてのガス発生剤に関するこの知識とは対象的に、本発明による投与体はガスの発生が患者の胃内に取り入れられた後初めて生ずると云う特徴がある。

【0010】

本発明による投与体の有利な効果に不可欠な条件の一つは投与体内に十分な量のガス形成剤が存在することであり、もう 1 つは食事中、好ましくは食後にこの薬品を投与することである。本発明による投与体は好ましくは、胃内に糖、含水炭素、脂肪及び／又はたんぱく質が存在する間に投与されるべきである。

【0011】

本発明の一実施態様によれば、遅延効果をより延長させるか、又は改善するため、投与体内に存在する A P I を完全に又は部分的に制御又は緩触発形式とすることができる。また、A P I を胃液の低 p H から守る耐胃液形式も適切である。当業者は A P I について、遅延調剤及び／又は耐胃液被膜を考慮することになる。

【0012】

これに関連して、例えば、包被粒子又は添加剤の基質から成る粒子、例えば顆粒粒子又はペレット又は微粒子が適切な場合もある。添加剤と共に粒子状の A P I を含む実施態様では、単一粒子の粒径は 2 mm 下、好ましくは 1 mm 下である。

【0013】

食物摂取と無関係な本発明による投与体の投与は、これは絶食状態での投与も意味するが、この A P I はこのように投与されても有効であり得るので、患者に危険なことは無い。

【0014】

ガス発生剤として、二酸化炭素(CO_2)を放出する化合物が適している。好適なのは、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム又はこれ等の混合物である。これ等のガス発生剤の 2 つ以上を任意の比率で混合しても良い。当業者は適したガス発生剤の組成として個別の A P I 又は A P I の組み合わせを、剤又は剤の組み合わせに応じて、選択するだろう。前記したように、更なる化学物質も二酸化炭素を放出する限り、選ぶことができる。

【0015】

本発明による投与体に対して、A P I の胃内容物との広範な均一混合を可能にする量のガス発生剤が、単一投与として用いられる。例えば、50 mg のガス発生剤は単一投与当り適した量である。好ましい実施態様によれば、投与当たり少なくとも 100 ~ 150 mg、より好ましくは少なくとも 250 mg、更に好ましくは 300 mg、妥当であれば 500 mg、更には 1000 mg のガス発生剤が投与される。当業者は、A P I 及び特定のガレニック(galnic)調剤に応じて、本発明による A P I を胃内容物と均一に混合する効果が達せられるようなガス発生剤の量を選び決定するだろう。

【0016】

二酸化炭素を放出するための本発明による好ましいガス発生剤に必要な酸は、胃内容物に由来するものでも良く、或いは経口投与体に存在するものでも良い。混合に適したものは全て生理学的に許容可能な酸であるが、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸又はこれ等の混合物等の添加剤が好ましい。特に好ましいにはアスコルビン酸である。本発明の好適な実施態様による1つ以上の酸は100～300mg、好ましくは100～200mgの量、特に好ましくは約200mgの量で本発明による経口投与体に含まれる。当業者は経口投与体に応じて、酸の適量を選ぶであろう。

【0017】

本発明による経口投与体は次の全身有効APIに特に適している：アミトリプチリン、ドキシペリン及びイミプラミン等の三環式抗抑鬱薬；特にインドメタシン、ジクロフェナック及びケトプロフェン等の非ステロイド系解熱剤；オキシコドン、オルフィン、トラマドール及びチリディン等の鎮痛薬；カーバマセピン、オクスカーバマセピン、バルプロイニック酸、フェニトイン及びガバペンチン等の抗癲癇薬；レボドーパ及びエンタカポン等の抗パーキンソン薬；ドクサゾシン等の α 受容体遮断薬；ピソプロロール、アテノロール及びメトプロロール等の β 遮断薬；オキシブチニン等の鎮痙薬；メナンチン及びドネピジル等の抗痴呆薬、レボチロキシシン及びリオチロキシシン等の甲状腺ホルモン；フェロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン及びディルチアゼム等のカルシウム拮抗薬；オメプラゾール、パントプラゾール及びランソプラゾール等のプロトンポンプ抑制薬（PPIs）；ノルフロクサシン、オフロクサシン、シプロフロクサシン、レボフロクサシン及びモキシフロクサシン等のキノロン；フロセミド及びトラセミド等のループ利尿薬；メトフォルミン、グリーベンクラミド、グリメピドリド及びナテグリニド等の経口抗糖尿病薬並びにニコチン酸及びペンタエリトリールテトラニトラート。

【0018】

また、殆ど予備全身的に有効な有効成分を含む投与体の投与の後、腸内で、又は腸壁又は肝臓を始めに通過する間に、APIの胃内容物との好ましくは均一な混合物が有利である。その理由で、本発明による投与体は特にAPI：アカボーズ；ミグリトール；臍臓エンザイム；エゼチミブ；アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン等のスタチン；又はオーリスタットの投与に適している。特に適しているのはAPIアカボーズである。

【0019】

本発明による投与体は、被覆又は非被覆タブレット、嚙みタブレット、カプセル、被覆又は非被覆顆粒、被覆又は非被覆粉末又は懸濁液で良い。単一投与当りの必要有効成分の投与量を複数の投与形式に分割、例えば数個の個々に分離した投与形式、例えば2又は3個のタブレット又はカプセルに分割することができる。そのような設計では、ガス形成剤の必要量は医薬品有効成分の投与総量によって決まる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

次の実施例は本発明による投与体を限定無しに述べている。

【0021】

実施例1

炭酸水素ナトリウム500mg、アカボーズ100mg、微結晶性セルロース100mg及びステアリン酸マグネシウム10mgから成るタブレット。炭酸水素ナトリウム、アカボーズ及び微結晶性セルロースをタンブルミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、短時間ミキシングを繰り返す。結果として生じる粉末を、タブレット成形機を用いてタブレットにプレス成形する。

【0022】

実施例2

炭酸水素ナトリウム400mg、クエン酸100mg、アカボーズ50mg、微結晶性セルロース100mg及びステアリン酸マグネシウム10mgから成るタブレット。炭酸

10

20

30

40

50

水素ナトリウム、クエン酸、アカボーズ及び微結晶性セルロースを自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。結果として生じる粉末を、タブレット成形機を用いてタブレットにプレス成形する。

【0023】

実施例 3

炭酸水素ナトリウム 250 mg、アカボーズ 25 mg 及びステアリン酸マグネシウム 5 mg から成るタブレット。炭酸水素ナトリウム及びアカボーズ自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。粉末をハードゼラチンカプセルに充填する。

【0024】

実施例 4

炭酸水素ナトリウム 250 mg、クエン酸 50 mg、アカボーズ 25 mg 及びステアリン酸マグネシウム 5 mg から成るタブレット。炭酸水素ナトリウム、クエン酸及びアカボーズを自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。粉末をハードゼラチンカプセルに充填する。

【0025】

実施例 5

胃液に耐性のあるペレット状のオメプラゾール 10 mg（スターダ社のオメプラゾール）、炭酸水素ナトリウム 300 mg、アスコルビン酸 50 mg 及びステアリン酸マグネシウム 5 mg を含むカプセル。炭酸水素ナトリウムと酸を自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムと耐胃液性ペレット（スターダ社のオメプラゾール）を加え、再び短時間ミキシングを行った。混合物をハードゼラチンカプセルに充填する。

【0026】

実施例 6

耐胃液性ペレット状のオメプラゾール 10 mg（スターダ社のオメプラゾール）、炭酸水素ナトリウム 300 mg、アスコルビン酸 50 mg、微結晶セルロース 50 mg 及びステアリン酸マグネシウム 5 mg を含むカプセル。炭酸水素ナトリウム、酸及び微結晶セルロースを自由落下ミキサで混合する。ステアリン酸マグネシウムを添加後、粉末は圧縮され、その後顆粒に粉碎される。顆粒と耐胃液性ペレット（スターダ社のオメプラゾール）が混合される。混合物はハードゼラチンカプセルに充填される。

【0027】

アカボーズ 50 mg、アスコルビン酸 406 mg 及び炭酸水素ナトリウム 194 mg をモルタルで混合し、ハードゼラチンカプセル（サイズ 1）に充填する。

【0028】

ランダム化臨床研究中に、健常な被験者 5 人は、絶食状態の朝に規定の朝食（オートフレーク 100 g、ミルク（100 ml、1.5% 脂肪）及び蔗糖 50 g）後の 30 分後、本発明によるハードゼラチンカプセルを取り、一方、参照ではアカボーズ（登録商標 Glucobay の下で販売されている）50 mg から成る従来の急速放出タブレットを取った。

【0029】

これ等二つの適用間に、少なくとも 7 日のエルトリエーションがもたれた。

【0030】

血液サンプル（各 1.5 ml）を以下の時点で得た：朝食の開始前 5 分、次いで朝食の開始後 10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、35 分、40 分、45 分、50 分、55 分、60 分、1 時間 10 分、1 時間 20 分、1 時間 30 分、1 時間 40 分、1 時間 50 分、2 時間、2 時間 15 分、2 時間 30 分、2 時間 45 分、3 時間、3 時間 15 分、3 時間 30 分、3 時間 45 分、4 時間、4 時間 20 分、4 時間 40 分、5 時間、5 時間 20 分、5 時間 40 分、6 時間、6 時間、6 時間 20 分、6 時間 40 分、7 時間、7 時間 20 分、7 時間 40 分、8 時間。血液サンプルのグルコース含有量を測定した。

【0031】

血液中のグルコースの量に対して、図 1 に示す結果が得られた。本発明による投与体（

10

20

30

40

50

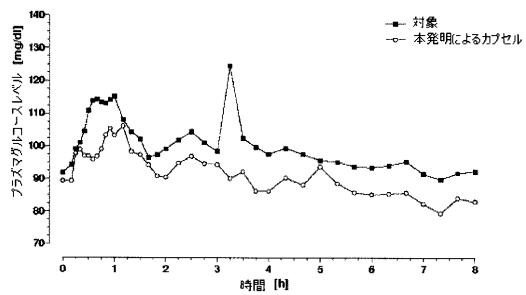
ここではハードゼラチンカプセル)の適用ではプラズマ中のグルコースレベルが明確により平坦で有利である、一方、アカボーズは好ましくないピーク濃度を有している。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】血液中のグルコースの量に対する結果を示す。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/054260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/00 A61K9/20 A61K9/28		
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		
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 practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/38983 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; GRATTAN, TIMOTHY, JAMES) 11 September 1998 (1998-09-11)	1-5, 8-10,12, 13
Y	claims 1-7; examples 1-10	7,11
X	WO 02/100391 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; GRATTAN, TIMOTHY, JAMES) 19 December 2002 (2002-12-19)	1,2, 7-10,12
Y	claim 6; Figure 1; examples 1,6,11,13	7,11
X	EP 0 380 021 A (ABBOTT LABORATORIES) 1 August 1990 (1990-08-01)	1,3,7,9, 12,13
	example 8	
X	GB 1 139 991 A (ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY) 15 January 1969 (1969-01-15)	1-4,6-9, 11-13
	examples 7-11	
☐ 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report
22 February 2006 (22.02.2006)		06/03/2006
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer
European Patent Office		
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/054260

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 547 000 A (SANDOZ LTD; NOVARTIS AG) 16 June 1993 (1993-06-16) examples 1-4	1,2,4, 6-9,11, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/054260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9838983	A	11-09-1998	AP 1084 A 23-07-2002
			AT 240720 T 15-06-2003
			AU 721851 B2 13-07-2000
			AU 6828298 A 22-09-1998
			BG 64348 B1 30-11-2004
			BG 103714 A 31-05-2000
			BR 9807992 A 08-03-2000
			CA 2283408 A1 11-09-1998
			CN 1253497 A 17-05-2000
			CY 2367 A 04-06-2004
			CZ 9903148 A3 15-03-2000
			DE 69814850 D1 26-06-2003
			DE 69814850 T2 11-03-2004
			DK 981334 T3 22-09-2003
			EA 1918 B1 22-10-2001
			EP 0981334 A1 01-03-2000
			ES 2199435 T3 16-02-2004
			HK 1027026 A1 09-01-2004
			HU 0001501 A2 28-09-2000
			ID 22233 A 23-09-1999
			IL 131552 A 31-08-2004
			JP 2001513801 T 04-09-2001
			NO 994294 A 03-09-1999
			NZ 337418 A 26-05-2000
			PL 335502 A1 25-04-2000
			PT 981334 T 31-10-2003
			SK 119799 A3 14-02-2000
			TR 9902175 T2 21-12-1999
			TW 508242 B 01-11-2002
			US 6316025 B1 13-11-2001
			ZA 9801832 A 11-12-1998
WO 02100391	A	19-12-2002	BR 0210224 A 13-04-2004
			CA 2449520 A1 19-12-2002
			CN 1538837 A 20-10-2004
			CZ 20033340 A3 12-05-2004
			EP 1392271 A1 03-03-2004
			HU 0400127 A2 28-07-2004
			JP 2004533461 T 04-11-2004
			MX PA03011317 A 19-03-2004
			US 2004170681 A1 02-09-2004
			ZA 200309172 A 25-11-2004
EP 0380021	A	01-08-1990	AU 621706 B2 19-03-1992
			AU 4856290 A 02-08-1990
			CA 2008509 A1 24-07-1990
			DE 69000616 D1 04-02-1993
			DE 69000616 T2 13-05-1993
			DK 380021 T3 01-02-1993
			ES 2054108 T3 01-08-1994
			GR 3007149 T3 30-07-1993
			KR 170380 B1 18-02-1999
			US 5004651 A 02-04-1991
GB 1139991	A	15-01-1969	NONE
EP 0547000	A	16-06-1993	AT 401870 B 27-12-1996
			AT 244992 A 15-05-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/054260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0547000 A		AU 661075 B2	13-07-1995
		AU 3006992 A	17-06-1993
		CA 2085037 A1	13-06-1993
		CH 684309 A5	31-08-1994
		CZ 9203633 A3	15-09-1993
		CY 1994 A	05-09-1997
		DE 4240430 A1	17-06-1993
		DK 547000 T3	26-06-2000
		ES 2142819 T3	01-05-2000
		FI 925615 A	13-06-1993
		FR 2684876 A1	18-06-1993
		GB 2262229 A	16-06-1993
		GR 3032929 T3	31-07-2000
		HK 25597 A	06-03-1997
		HU 63328 A2	30-08-1993
		IL 104041 A	27-12-1998
		IT 1256698 B	12-12-1995
		JP 2774037 B2	09-07-1998
		JP 5246844 A	24-09-1993
		KR 253824 B1	01-05-2000
		LU 88201 A1	09-09-1994
		MX 9207152 A1	01-07-1993
		NO 924768 A	14-06-1993
		NZ 245421 A	27-11-1995
		PT 547000 T	30-06-2000
		RO 111542 B1	29-11-1996
		RU 2121835 C1	20-11-1998
		SK 363392 A3	09-11-1994
		US 5356896 A	18-10-1994
		ZA 9209642 A	13-06-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/054260

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/00 A61K9/20 A61K9/28		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/38983 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; GRATTAN, TIMOTHY, JAMES) 11. September 1998 (1998-09-11)	1-5, 8-10, 12, 13
Y	Ansprüche 1-7; Beispiele 1-10	7, 11
X	WO 02/100391 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; GRATTAN, TIMOTHY, JAMES) 19. Dezember 2002 (2002-12-19)	1, 2, 7-10, 12
Y	Anspruch 6; Abbildung 1; Beispiele 1, 6, 11, 13	7, 11
X	EP 0 380 021 A (ABBOTT LABORATORIES) 1. August 1990 (1990-08-01)	1, 3, 7, 9, 12, 13
	Beispiel 8	
X	GB 1 139 991 A (ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY) 15. Januar 1969 (1969-01-15)	1-4, 6-9, 11-13
	Beispiele 7-11	
	----- -/-	
☒ 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
22. Februar 2006		06/03/2006
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) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Toulacis, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/054260

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 547 000 A (SANDOZ LTD; NOVARTIS AG) 16. Juni 1993 (1993-06-16) Beispiele 1-4	1,2,4, 6-9,11, 12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/054260

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9838983	A	11-09-1998	AP 1084 A 23-07-2002
			AT 240720 T 15-06-2003
			AU 721851 B2 13-07-2000
			AU 6828298 A 22-09-1998
			BG 64348 B1 30-11-2004
			BG 103714 A 31-05-2000
			BR 9807992 A 08-03-2000
			CA 2283408 A1 11-09-1998
			CN 1253497 A 17-05-2000
			CY 2367 A 04-06-2004
			CZ 9903148 A3 15-03-2000
			DE 69814850 D1 26-06-2003
			DE 69814850 T2 11-03-2004
			DK 981334 T3 22-09-2003
			EA 1918 B1 22-10-2001
			EP 0981334 A1 01-03-2000
			ES 2199435 T3 16-02-2004
			HK 1027026 A1 09-01-2004
			HU 0001501 A2 28-09-2000
			ID 22233 A 23-09-1999
			IL 131552 A 31-08-2004
			JP 2001513801 T 04-09-2001
			NO 994294 A 03-09-1999
			NZ 337418 A 26-05-2000
			PL 335502 A1 25-04-2000
			PT 981334 T 31-10-2003
			SK 119799 A3 14-02-2000
			TR 9902175 T2 21-12-1999
			TW 508242 B 01-11-2002
			US 6316025 B1 13-11-2001
			ZA 9801832 A 11-12-1998
WO 02100391	A	19-12-2002	BR 0210224 A 13-04-2004
			CA 2449520 A1 19-12-2002
			CN 1538837 A 20-10-2004
			CZ 20033340 A3 12-05-2004
			EP 1392271 A1 03-03-2004
			HU 0400127 A2 28-07-2004
			JP 2004533461 T 04-11-2004
			MX PA03011317 A 19-03-2004
			US 2004170681 A1 02-09-2004
EP 0380021	A	01-08-1990	ZA 200309172 A 25-11-2004
			AU 621706 B2 19-03-1992
			AU 4856290 A 02-08-1990
			CA 2008509 A1 24-07-1990
			DE 69000616 D1 04-02-1993
			DE 69000616 T2 13-05-1993
			DK 380021 T3 01-02-1993
			ES 2054108 T3 01-08-1994
			GR 3007149 T3 30-07-1993
			KR 170380 B1 18-02-1999
GB 1139991	A	15-01-1969	US 5004651 A 02-04-1991
			KEINE
EP 0547000	A	16-06-1993	AT 401870 B 27-12-1996
			AT 244992 A 15-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Alkenzeichen

PCT/EP2005/054260

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0547000 A		AU 661075 B2	13-07-1995
		AU 3006992 A	17-06-1993
		CA 2085037 A1	13-06-1993
		CH 684309 A5	31-08-1994
		CZ 9203633 A3	15-09-1993
		CY 1994 A	05-09-1997
		DE 4240430 A1	17-06-1993
		DK 547000 T3	26-06-2000
		ES 2142819 T3	01-05-2000
		FI 925615 A	13-06-1993
		FR 2684876 A1	18-06-1993
		GB 2262229 A	16-06-1993
		GR 3032929 T3	31-07-2000
		HK 25597 A	06-03-1997
		HU 63328 A2	30-08-1993
		IL 104041 A	27-12-1998
		IT 1256698 B	12-12-1995
		JP 2774037 B2	09-07-1998
		JP 5246844 A	24-09-1993
		KR 253824 B1	01-05-2000
		LU 88201 A1	09-09-1994
		MX 9207152 A1	01-07-1993
		NO 924768 A	14-06-1993
		NZ 245421 A	27-11-1995
		PT 547000 T	30-06-2000
		RO 111542 B1	29-11-1996
		RU 2121835 C1	20-11-1998
		SK 363392 A3	09-11-1994
		US 5356896 A	18-10-1994
		ZA 9209642 A	13-06-1994

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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

(72)発明者 ムチラー、エルンスト

ドイツ、55129 マインツ、アム ヘッケンベルグ 24

(72)発明者 ヴァイチーズ、ウエルナー

ドイツ、17498 ノイエンキルヒェン、コルンブリュメンヴェーク 14

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC03 CC21 CC30 DD25 DD41 EE31A FF31 FF54