

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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 31/70, 47/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 01406 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. März 1986 (13.03.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP84/00294 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1984 (22.09.84) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 34 30 809.1 (32) Prioritätsdatum: 22. August 1984 (22.08.84) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG[DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : HANSTEIN, Ullrich [DE/DE]; Schleifmühlenweg 4, D-6109 Mühlthal (DE). BAUER, Lothar [DE/DE]; Mühlbergstrasse 92, D-6102 Pfungstadt (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: SUCRALFATE SUSPENSION (54) Bezeichnung: SUCRALFAT-SUSPENSION (57) Abstract Preparations in the form of sucralfate-containing suspensions, characterized by a sucralfate-related content of 1-5% (by weight) xanthane rubber and 1-12.5% (by weight) of at least one peptizer. (57) Zusammenfassung Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Suspensionen, gekennzeichnet durch einen Gehalt, bezogen auf das Sucralfat, von 1-5 Gew. % Xanthangummi und 1-12,5 Gew. % mindestens eines Peptisators.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Sucralfat-Suspension

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen in Form von Suspensionen, die Sucralfat als pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.

- 5 Sucralfat (Ulcogant^(R)) ist ein basisches Aluminium-Saccharose-Sulfat. Es ist aus der DE-OS 15 68 346 bekannt und wird in der Humanmedizin zur Linderung der Beschwerden bei Ulcus ventriculi et duodeni und zur Beschleunigung der Ulcusabheilung verwendet. Darüberhinaus ist
10 eine vorteilhafte Wirkung von Sucralfat bei der Bekämpfung von Emesis und/oder Diarrhoe in der Veterinärmedizin in der Deutschen Patentanmeldung P 33 22 078 beschrieben.

- Die Wirkung von Sucralfat ist charakterisiert durch
15 pepsinbindende und antacide Effekte. Das sehr gut verträgliche Sucralfat entfaltet seine Wirkung im sauren Medium des Verdauungstraktes, insbesondere bei pH-Werten unter 4, wobei es die Schleimhäute des Magens und Zwölffingerdarmes mit einer schützenden Schicht aus-
20 kleidet. Durch ein bevorzugtes Bindevormögen an angegriffene Schleimhautbereiche kommt es dort zu einem verstärkten Schutz und zu einer beschleunigten Ulcusabheilung sowie einer Regeneration der Schleimhaut und ihrer Funktionen.



- 2 -

Sucralfat enthaltende Zubereitungen kamen bislang üblicherweise nur in Form von festen Darreichungsformen wie Tabletten, Granulaten oder Pulvern zur Anwendung. Für die spezielle Wirkungsweise von Sucralfat, insbesondere im Hinblick auf ein schnelles und vollständiges Auskleiden der Schleimhäute im Verdauungstrakt, wären jedoch flüssige Zubereitungen, etwa in Form von Suspensionen, vorteilhaft. Es ist zwar möglich, die handelsüblichen festen Darreichungsformen vor der Anwendung beispielsweise in Wasser aufzuschlämmen und in dieser Form einzunehmen. Dies erweist sich aber als umständlich und wird häufig für das geschmackliche Empfinden des Einnehmenden als unangenehm empfunden, ist somit also wenig praktikabel. Versuche, Sucralfat enthaltende Fertigarzneimittel in Form von Suspensionen herzustellen, schlugen bislang fehl, da mit den üblichen Hilfsstoffen keine auf Dauer stabile Suspensionen zu erhalten waren. In derartigen Suspensionen war der Feststoff nach kurzer Zeit sedimentiert und derart verklumpt, daß teilweise eine Aufschüttelbarkeit nicht mehr gegeben war.

Der Erfindung lag somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Suspensionen und eine entsprechende stabile Zubereitung als Fertigarzneimittel zu finden.

Für die Formulierung pharmazeutischer Suspensionen versucht man durch geeignete Zusätze eine Sedimentation der suspendierten Partikel zu verhindern oder zumindest so gering wie möglich zu halten. Hierdurch soll gewährleistet sein, daß das Mittel auch nach längerer Lagerung homogen und entsprechend anwendbar



- 3 -

- bleibt. Findet doch im Laufe der Zeit eine Sedimentation statt, so sollte eine gute Aufschüttelbarkeit des Festkörpers gewährleistet sein. Darüberhinaus sollten Suspensionen für die orale Anwendung ein möglichst angenehmes oder zumindest neutrales Geschmacksgefühl vermitteln. Insbesondere sollte der Feststoffanteil so eingearbeitet sein, daß dieser bzw. die Feststoffpartikel bei der Einnahme nicht als störend empfunden werden. Bei wässrigen Suspensionen können die genannten Eigenschaften üblicherweise durch Zufügen von viskositätserhöhenden Flüssigkeiten wie Glycerin, Propandiol, Sorbitlösung und/oder flüssige Polyethylenglykole, sowie durch Einarbeiten von Suspendierungs- und Verdickungsmitteln erreicht werden. Derartige die Viskosität erhöhende und eine Sedimentation der Feststoffpartikel verhindernde Mittel sind üblicherweise hochmolekulare Cellulosederivate oder Polysaccharidgummen, wie beispielsweise Carboxymethylcellulosen, Methylcellulosen, Alginat oder Traganth.
- Zur Lösung der Aufgabe, eine stabile, nicht sedimentierende Sucralfat-Suspension zu entwickeln, wurden zahlreiche Versuche unternommen, die keinen oder nur geringen Erfolg brachten. Hierzu wurden die wesentlichen gängigen, in der Technologie der pharmazeutischen Suspensionen üblichen Suspendierungs- und Verdickungsmittel sowie entsprechende Hilfs- und Zusatzstoffe getestet. Es zeigte sich, daß offenbar durch die Eigenschaft des Sucralfates, im wässrigen Medium Al^{3+} -Ionen freizusetzen, Interaktionen mit praktisch allen verdickenden Substanzen induziert werden, die zu bisweilen drasti-

- 4 -

- schen Viskositätsabnahmen oder -zunahmen sowie zu Ausfällungen der Verdickungsmittel führen. Dies führt dazu, daß die Sucralfatpartikel in derartigen Suspensionszubereitungen sehr schnell unter Bildung verklumpter Niederschläge sedimentieren, sich an den Wandungen des Verpackungsmittels anhaftend niederschlagen und sich nicht mehr aufschütteln lassen.

- Es wurde nun gefunden, daß sich überraschenderweise stabile Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Suspensionen erhalten lassen, wenn man diesen Zubereitungen bezogen auf den Gehalt an Sucralfat, 1 - 5 Gew.% Xanthangummi und 1 - 12,5 Gew.% mindestens eines Peptisators zusetzt.

- Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend pharmazeutische Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Suspensionen, die einen Gehalt, bezogen auf das Sucralfat, von 1 - 5 Gew.% Xanthangummi und 1 - 12,5 Gew.% mindestens eines Peptisators aufweisen.

- Gegenstand der Erfindung ist insbesondere eine solche pharmazeutische Zubereitung, in der der Peptisator mindestens ein Salz der Phosphor- und/oder Citronensäure ist.

- Gegenstand der Erfindung ist darüberhinaus ein Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Suspensionen, wobei man diesen Zubereitungen, bezogen auf den Gehalt an Sucralfat, 1-5 Gew.% Xanthangummi und 1-12,5 Gew.% mindestens eines Peptisator zusetzt.



- 5 -

Xanthangummi ("Polysaccharid 1459") ist ein hochmolekulares Polysaccharid, das durch Fermentation von Kohlenhydraten mit Pseudomonas-Mikroben, insbesondere mit Xanthomonas campestris erhältlich ist und üblicherweise in Form seiner Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze vorliegt. Es ist bekannt, daß Xanthangummi unter anderem auch als Suspendierungs- und Verdickungsmittel für pharmazeutische und kosmetische Präparate verwendet werden kann (siehe H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, S. 1016, 2. Aufl. (1981) oder The United States Pharmacopeia, Twentieth Revision (1980)). So ist ein basisches Aluminiumsalz von Xanthangummi als pharmazeutisches Exipient bekannt sowie die Verwendung desselben als Suspendierungsmittel für Bariumsulfat in radiographischen Kontrastmitteln (vgl. Chemical Abstracts 79 (1973) 23582m und 81 (1973) 96461x). Andererseits sind aber auch Arbeiten bekannt, in denen Xanthangummi zur Ausflockung von Metalloxiden, -hydroxiden, -carbonaten, insbesondere auch des Aluminiums, aus Suspensionen verwendet wird (Chemical Abstracts 94 (1981) 52786w, 95 (1981) 12692b und 96 (1982) 24726z). Dem Stand der Technik konnte somit keine generelle Eignung von Xanthangummi zur Stabilisierung von Sucralfat enthaltenden pharmazeutischen Suspensionen entnommen werden. Vielmehr zeigte sich in den zahlreichen durchgeführten Versuchen, daß sich auch mit Xanthangummi, wie mit allen anderen üblichen Verdickungsmitteln, auch in Kombination mit weiteren, in der Technologie von pharmazeutischen Suspensionen gängigen Hilfsmitteln und Zusatzstoffen, kaum eine befriedigende Lösung des Problems erkennen ließ.



- 6 -

Um so überraschender war das Ergebnis, das eine Kombination des Arzneistoffes Sucralfat, des Verdickungsmittels Xanthangummi und mindestens eines Peptisators zu einer stabilen, den Anforderungen der Galenik sowie der medizinischen Anwendung in hervorragender Weise gerecht werdenden Sucralfat-Suspension führt, wenn die mengenmäßige Zusammensetzung erfindungsgemäß gewählt wird.

Das für die Herstellung der erfindungsgemäßen Sucralfat-Suspensionen verwendete Sucralfat ist ein gängiger pharmazeutischer Wirkstoff und kommt hier vorzugsweise in fein gemahlener Form mit einer Teilchengröße von unter 50 µm zum Einsatz.

Der erfindungsgemäß als Suspendierungs- und Verdickungsmittel verwendete Xanthangummi kann durch Fermentationsprozesse im technischen Maßstab hergestellt werden und ist den Qualitätsvorschriften der Pharmakopöen der verschiedenen Länder entsprechend im Handel.

Die erfindungsgemäß der Suspension zuzusetzenden Peptisatoren sind Salze anorganischer oder organischer Säuren, die gewährleisten sollen, daß in dispersen Systemen wie den vorliegenden Suspensionen der hochmolekulare Zusatzstoff Xanthangummi im Solzustand, also in homogener Verteilung, verbleibt und sich nicht durch Gelbildung ausscheidet. Dies können beispielsweise sein physiologisch unbedenkliche Salze der Phosphorsäure, der Citronensäure oder anderer dreibasischer Säuren. Insbesondere eignen sich hierfür Salze der Phosphor- und Citronensäure. Besonders bevorzugt ist Natriumdihydrogenphosphat.



- 7 -

- Für eine wirksame, dauerhafte Stabilisierung werden erfindungsgemäß den Sucralfat-Suspensionen, bezogen auf den Gehalt an Sucralfat, 1 - 5 Gew.% Xanthangummi und 1 - 12,5 Gew.% mindestens eines Peptisators zugesetzt.
- 5 Der Gehalt an Sucralfat in diesen Zubereitungen kann in weiten Bereichen variieren.

- In der Regel können solche Suspensionen 1-40 Gew.% Sucralfat, bezogen auf die Gesamtmenge, enthalten. Typische Formulierungen von Sucralfat-Suspensionen
- 10 entsprechend der Erfindung enthalten, bezogen auf die Gesamtmenge, 1 - 40 Gew.%, vorzugsweise 10 - 25 Gew.% Sucralfat, 0,01 - 2 Gew.%, vorzugsweise 0,1 - 1 Gew.% Xanthangummi und 0,01 - 5 Gew.%, vorzugsweise 0,1 - 3 Gew.% Peptisator. Neben dem Wasser als flüssigem Me-
- 15 dium können die erfindungsgemäßen Suspensionen noch viskositätserhöhende Flüssigkeiten, vorzugsweise Glycerin oder Propandiol, in einem Anteil von 1 - 50 Gew.%, vorzugsweise 10 - 20 Gew.%, enthalten. Darüberhinaus sind Zusätze von weiteren, in der Technologie von
- 20 pharmazeutischen Suspensionen üblichen Hilfsmitteln und Zusatzstoffen möglich. Hierzu zählen vornehmlich Konservierungsstoffe wie etwa Natrium-methyl-4-hydroxybenzoat und Natrium-propyl-4-hydroxybenzoat, die gemeinsam oder einzeln in üblichen Konzentrationen
- 25 etwa um 0,1 Gew.%, zugesetzt werden. Weiterhin können geschmacksverbessernde Aromen, Süßungsmittel und Geschmackskorrigentien zugefügt werden. Derartige Zusätze übersteigen in der Regel kaum einen Gehalt von 1 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge. Den erfindungs-
- 30 gemäßen Sucralfat-Suspensionen können auch weitere Wirkstoffe zugesetzt werden, beispielsweise solche, mit denen Sucralfat bekanntermaßen kombiniert werden



- 8 -

- kann, wie etwa Antacida, Spasmolytika, Antiflatulentia H₂-Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antirheumatika und allgemein säuresekretionshemmende Pharmaka. Hierzu zählen auch jene in der EP-A1-0107209 beschriebenen
- 5 Aminosäuren, die die schleimhautauskleidende Wirkung von Sucralfat verstärken bzw. diese bei ungünstigen Lagerbedingungen entsprechender Präparate erhalten sollen.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sucralfat-Suspensionen erfolgt in an sich bekannter Weise durch
- 10 Mischen der Komponenten und Homogenisieren. Diese können dann in für pharmazeutische Suspensionen übliche Verpackungsmittel wie etwa Flaschen, Trink-
- 15 Ampullen oder Portionspackungen zur oralen oder rektalen Applikation abgefüllt werden. Der Wirkstoff bleibt über beliebig lange Lagerzeit hinweg suspendiert, ohne irreversibel zu sedimentieren, ohne zu verklumpen oder sich an den Gefäßwandungen niederzuschlagen.

- Der medizinische Anwendungsbereich der erfindungsgemäßen Sucralfat-Suspensionen ist völlig analog zu dem
- 20 der bekannten Darreichungsformen enthaltend Sucralfat als Wirkstoff, nämlich Schutz und Heilung angegriffener Schleimhäute des Verdauungstraktes beim Menschen, insbesondere Linderung der Beschwerden und Heilung
- 25 bei Ulcus ventriculi et duodeni. Aber auch in der Veterinärmedizin kann das Mittel vorteilhaft bei der Bekämpfung von Emesis und/oder Diarrhoe eingesetzt werden. Üblicherweise wird für entsprechende Behandlungen die Suspension mit einer zu den bekannten



- 9 -

- Darreichungsformen von Sucralfat analogen Dosierung oral verabfolgt. Falls angezeigt, können derartige Suspensionen aber auch rektal appliziert werden. Dies ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen
- 5 Sucralfat-Suspensionen, da eine derartige Anwendung mit den bislang bekannten Darreichungsformen praktisch nicht möglich war.



- 10 -

Beispiel 1

5 ml einer Oralsuspension mit 20 Gew.% Sucralfat enthalten

	Sucralfat	1,118 g
	NaH_2PO_4	0,03 g
5	Xanthangummi	0,02 g
	Glycerin	5,00 g
	Natrium-methyl-4-	
	hydroxybenzoat	0,0025 g
	Natrium-propyl-4-	
10	hydroxybenzoat	0,0025 g
	Aromastoffe	q.s.
	Wasser	ad 5,0 ml.

Beispiel 2

15 100 ml einer Rektalsuspension mit 10 Gew.% Sucralfat enthalten

	Sucralfat	11,18 g
	NaH_2PO_4	0,40 g
	Xanthangummi	0,19 g
	Glycerin	10,00 g
20	Natrium-methyl-4-	
	hydroxybenzoat	0,05 g
	Natrium-propyl-4-	
	hydroxybenzoat	0,05 g
	Wasser	ad 100 ml



- 11 -

Sucralfat-SuspensionPatentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitungen in Form von Sucralfat
enthaltenden Suspensionen, gekennzeichnet durch
5 einen Gehalt, bezogen auf das Sucralfat, von 1 -
5 Gew.% Xanthangummi und 1 - 12,5 Gew.% mindestens
eines Peptisators.
2. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1, da-
durch gekennzeichnet, daß der Peptisator mindestens
10 ein Salz der Phosphor- und/oder Citronensäure ist.
3. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 1
oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie bezogen auf
die Gesamtmenge, 1-40 Gew.% Sucralfat enthalten.
4. Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen
15 Zubereitungen in Form von Sucralfat enthaltenden Sus-
pensionen, dadurch gekennzeichnet, daß man diesen
Zubereitungen, bezogen auf den Gehalt an Sucralfat,
1 - 5 Gew.% Xanthangummi und 1 - 12,5 Gew.% min-
destens eines Peptisators zusetzt.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 84/00294 -

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ A 61 K 31/70; A 61 K 47/00																				
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="width: 70%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K; C 07 H</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	A 61 K; C 07 H														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl. ⁴	A 61 K; C 07 H																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="width: 60%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">EP, A, 0107209 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 02 May 1984, see page 2, line 16 - page 3, line 15 (cited in the application)</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">EP, A, 0055313 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG) 07 July 1982, see page 2, line 12 - page 4, line 28; page 7; example 1</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">US, A, 3692898 (GORMAN et al.) 19 September 1972</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">US, A, 4136173 (PRAMODA et al.) 23 January 1979, see claim 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="border-right: 1px solid black; vertical-align: top; padding: 5px;">GB, A, 2120942 (GLAXO GROUP LTD.) 14 December 1983, see page 1, lines 20-27; page 2, examples 2-4</td> <td></td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	Y	EP, A, 0107209 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 02 May 1984, see page 2, line 16 - page 3, line 15 (cited in the application)	1-4	Y	EP, A, 0055313 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG) 07 July 1982, see page 2, line 12 - page 4, line 28; page 7; example 1	1-4	A	US, A, 3692898 (GORMAN et al.) 19 September 1972		A	US, A, 4136173 (PRAMODA et al.) 23 January 1979, see claim 1		A	GB, A, 2120942 (GLAXO GROUP LTD.) 14 December 1983, see page 1, lines 20-27; page 2, examples 2-4	
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
Y	EP, A, 0107209 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 02 May 1984, see page 2, line 16 - page 3, line 15 (cited in the application)	1-4																		
Y	EP, A, 0055313 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG) 07 July 1982, see page 2, line 12 - page 4, line 28; page 7; example 1	1-4																		
A	US, A, 3692898 (GORMAN et al.) 19 September 1972																			
A	US, A, 4136173 (PRAMODA et al.) 23 January 1979, see claim 1																			
A	GB, A, 2120942 (GLAXO GROUP LTD.) 14 December 1983, see page 1, lines 20-27; page 2, examples 2-4																			
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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. "A" document member of the same patent family																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 26 April 1985 (26.04.85) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 22 May 1985 (22.05.85) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 26 April 1985 (26.04.85)	Date of Mailing of this International Search Report 22 May 1985 (22.05.85)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search 26 April 1985 (26.04.85)	Date of Mailing of this International Search Report 22 May 1985 (22.05.85)																			
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 8400294 (SA 7947)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/05/85

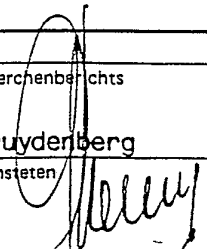
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0107209	02/05/84	JP-A- 59078116	04/05/84
EP-A- 0055313	07/07/82	None	
US-A- 3692898	19/09/72	None	
US-A- 4136173	23/01/79	CA-A- 1093466	13/01/81
		GB-A- 1593953	22/07/81
GB-A- 2120942	14/12/83	BE-A- 896870	28/11/83
		FR-A- 2527442	02/12/83
		DE-A- 3319356	01/12/83
		SE-A- 8303012	28/11/83
		NL-A- 8301900	16/12/83
		JP-A- 59001411	06/01/84
		AU-A- 1503983	01/12/83

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 84/00294

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC (Int. Cl. *) A 61 K 31/70; A 61 K 47/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
(Int. Cl. *)	A 61 K; C 07 H	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	EP, A, 0107209 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 2. Mai 1984, siehe Seite 2, Zeile 16 - Seite 3, Zeile 15 (In der Anmeldung erwähnt) --	1-4
Y	EP, A, 0055313 (ED. GEISTLICH SÖHNE AG) 7. Juli 1982, siehe Seite 2, Zeile 12 - Seite 4, Zeile 28; Seite 7; Beispiel 1 --	1-4
A	US, A, 3692898 (GORMAN et al.) 19. September 1972 --	
A	US, A, 4136173 (PRAMODA et al.) 23. Januar 1979 siehe Patentanspruch 1 --	
A	GB, A, 2120942 (GLAXO GROUP LTD.) 14. Dezember 1983, siehe Seite 1, Zeilen 20-27; Seite 2, Beispiele 2-4 -----	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "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 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		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26. April 1985		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 22 MAI 1985 G.L.M. Kruidenberg
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten 

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT UBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 8400294 (SA 7947)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 09/05/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0107209	02/05/84	JP-A- 59078116	04/05/84
EP-A- 0055313	07/07/82	Keine	
US-A- 3692898	19/09/72	Keine	
US-A- 4136173	23/01/79	CA-A- 1093466 GB-A- 1593953	13/01/81 22/07/81
GB-A- 2120942	14/12/83	BE-A- 896870 FR-A- 2527442 DE-A- 3319356 SE-A- 8303012 NL-A- 8301900 JP-A- 59001411 AU-A- 1503983	28/11/83 02/12/83 01/12/83 28/11/83 16/12/83 06/01/84 01/12/83

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82