

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>C07D 339/04, C07B 57/00, A61K 31/385, A23L 1/30</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/08012</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 17. Februar 2000 (17.02.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/04870 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 12. Juli 1999 (12.07.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 34 608.5      31. Juli 1998 (31.07.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLATT, Martin, Jochen [DE/DE]; Sonnenwendstrasse 64, D-67098 Bad Dürkheim (DE). NIEBEL, Markus [DE/DE]; Holbeinplatz 2, D-68163 Mannheim (DE). PAUST, Joachim [DE/DE]; Ringstrasse 3, D-67141 Neuhofen (DE). RIEGER, Jens [DE/DE]; Badgasse 23, D-67069 Ludwigshafen (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> CRYSTAL MODIFICATION OF LIPOIC ACID  <b>(54) Bezeichnung:</b> KRISTALLMODIFIKATION DER LIPONSÄURE  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to enantiomer-free crystalline (R) or (S) lipoic acid, where the reflection line at <math>2\Theta = 23^\circ</math> is the most intensive one in the <math>13^\circ</math> to <math>30^\circ</math> range in the <math>2\Theta</math> diffractogram.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Enantiomerenreine kristalline (R)- oder (S)-Liponsäure, wobei die Reflexionslinien bei <math>2\Theta = 23^\circ</math> die intensivste im Bereich zwischen <math>13^\circ</math> und <math>30^\circ</math> im <math>2\Theta</math>-Diffraktogramm ist.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Kristallmodifikation der Liponsäure

## Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von kristalliner  $\alpha$ -Liponsäure mit hohen Ausbeuten, eine neue Kristallmodifikation von  $\alpha$ -Liponsäure und deren Verwendung.

10  $\alpha$ -Liponsäure wird in der Lebensmittelindustrie und in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzt.

Wenn im folgenden von Liponsäure die Rede ist, sind immer die enantiomerenreinen Verbindungen ((R)- oder (S)-Liponsäure) zu

15 verstehen.

Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner Liponsäure sind z.B. in Bulman-Page et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 1409, beschrieben. Des weiteren kann das Racemat sehr effektiv

20 nach dem in EP 0 586 987 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Enantiomerentrennung kann durch Verwendung von chiralen Aminen erfolgen (z.B. EP 0 543 088). (R)-Liponsäure kann auch aus natürlichen Quellen isoliert werden (Reed et al. JACS 1953 Vol. 75, 1267). (R)-Liponsäure kann außerdem durch das in

25 EP 487 986 genannte Verfahren enantiomerenrein hergestellt werden.

Das Rohprodukt wird anschließend in Pentan, Hexan oder Cyclohexan umkristallisiert.

30

Alternativ kann das Rohprodukt auch in Cyclohexan/Essigester 2:1 umkristallisiert werden (EP 0 595 896).

Falls die genauen Umkristallisationsbedingungen und Ausbeuten

35 angegeben werden, wird aus Cyclohexan bei 5 bis 10°C 40 %, bezogen auf das Rohprodukt, und im Cyclohexanessigestergemisch 31 % bei ca. -15°C, bezogen auf das Rohprodukt, erhalten.

Die bisherigen Verfahren zur Herstellung von reiner kristalliner

40 (R)- oder (S)- $\alpha$ -Liponsäure ergeben Ausbeuten, die für eine technische Herstellung von  $\alpha$ -Liponsäure ungünstig sind.

Die Möglichkeit, die Ausbeute durch Weiterverwendung der Mutterlauge für die Kristallisation zu erhöhen, ist technisch aufwendig

45 und führt im allgemeinen zu einer Erhöhung der Verunreinigungen, die bei pharmazeutischer Verarbeitung oder in der Lebensmittelindustrie hoch unerwünscht sind.

## 2

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von reiner, pharmazeutisch einsetzbarer Liponsäure in einer für die pharmazeutische Verarbeitbarkeit günstigen Form.

5

Die bisher erzeugten Kristallisate weisen die von Reed et al. für (+)-alpha-Liponsäure aus Cyclohexan und die in EP 0 593 896 (aus Cyclohexan/Essigester) publizierten Röntgen-Diffraktogramme auf [Transmissions-Röntgen Diffraktometer Aufnahmen mit Cu  $K_{\alpha 1}$

10 Strahlung (2 Theta)].

Die erfindungsgemäße Aufgabe wurde nun so gelöst, daß  $\alpha$ -Liponsäure in einem organischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante epsilon von 1,95 bis 2,4 gelöst wird. Die organische  $\alpha$ -Liponsäurelösung wird dann auf 0 bis -20°C abgekühlt, wobei für enantiomerenreine  $\alpha$ -Liponsäure ein neuartiges Kristallinat entsteht, das ein Röntgen-Diffraktogramm mit einer neuartigen Linienintensitätsverteilung sowie für die pharmazeutische Verarbeitung geeignet ist. Darüber hinaus wird die erfindungsgemäße Ware bei hoher Reinheit (mit Verunreinigung <0,1 %) in Ausbeuten von 75 % und mehr gewonnen. Die erfindungsgemäße Weise eignet sich sowohl für die pharmazeutische Verwendung als auch in der Lebensmittelindustrie, bei der Liponsäure als Zusatz zu Lebensmitteln verwendet wird, wie auch in Nahrungsergänzungspräparaten (Dietary Supplements).

Das erfindungsgemäße Kristallinat weist als intensivste Linie im 2  $\Theta$ -Diffraktogramm zwischen 15 und 30° eine Linie bei 23° aus. Die erfindungsgemäßen Kristallisate weisen ein Intensitätsverhältnis zwischen 2  $\Theta$  = 23° zu 2  $\Theta$  = 18,2° von mindestens 1 auf.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante von 1,95 bis 2,4 haben darüber hinaus gegenüber den literaturbeschriebenen den Vorteil, daß sie bei der Kristallisation ein sehr reines Kristallinat bei hohen Ausbeuten liefern. Als Lösungsmittel oder Komponenten von Lösungsmittelgemischen können beispielsweise dienen: geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einer Kettenlänge von C<sub>5</sub> bis C<sub>8</sub>, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclopentan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, ein- oder mehrfach halogenierte, bevorzugt chlorierte Kohlenwasserstoffe, mit einer Kettenlänge von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Es können sowohl Lösungsmittelgemische wie technisches Hexan oder Heptan eingesetzt werden, bei denen Hexan oder Heptan die Hauptkomponente ist. Ebenso können auch die reinen Lösungsmittel eingesetzt werden.

## 3

Bevorzugt sind Lösungsmittelgemische aus aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen.

Des weiteren kommen als Lösungsmittel oder Komponenten von

- 5 Lösungsmitteln ein- und mehrkernige Aromaten, die gegebenenfalls substituiert sein können, in Frage. Genannt seien beispielsweise Toluol, o-, m- und p-Xylol, Ethyl-, Propyl- und Isopropylbenzol und Mesitylen.
- 10 Die erfindungsgemäßen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische müssen außerdem einen Festpunkt unter 0°C, bevorzugt unter -20°C, besitzen, besonders bevorzugt unter -40°C. Bevorzugt sind außerdem Lösungsmittel, die möglichst wenig toxikologisch bedenklich sind, da die resultierende Liponsäure als Arzneimittel oder Lebens-
- 15 mittelzusatzstoff verwendet werden soll.

Die bevorzugte Obergrenze für die Dielektrizitätskonstante ist 2,2, besonders bevorzugt ist ein Bereich zwischen 2,0 und 2,1.

- 20 Die bevorzugte Obergrenze für den Temperaturbereich der Auskristallisation liegt bei -5°C, besonders bevorzugt bei -10°C.

Das Verfahren kann auch bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden, solange das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch nicht

- 25 fest wird. Eine bevorzugte Temperaturuntergrenze liegt bei -20°C.

Bevorzugte Lösungsmittelgemische sind solche aus Toluol oder Xylol mit C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Aliphaten im Volumenverhältnis 1:1 bis 1:4, besonders bevorzugt ist ein Gemisch aus Toluol und technischem

- 30 Hexan oder Toluol und technischem Heptan.

Die Liponsäure wird aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umkristallisiert, wobei das Gewichtsverhältnis zwischen Liponsäure und Lösungsmittel bevorzugt zwischen 1:5 und 1:15,

- 35 besonders bevorzugt zwischen 1:8 und 1:12 liegt.

Bevorzugt wird bei einem Lösungsmittelgemisch erst in einer polaren Mischung oder in der polaren Lösungsmittelkomponente gelöst und dann die restliche unpolare Lösungsmittelkomponente für

- 40 die Umkristallisation vor dem Abkühlen auf 0 bis -20°C beigefügt.

Die erfindungsgemäße Ware besitzt in wässriger Lösung (1 g Liponsäure in 20 ml 1N NaOH) eine Extinktion von <0.300 (430 nm), Schichtdicke 1 cm.

## Beispiel 1

- 10 g (R)- $\alpha$ -Liponsäure wurden in 67 ml Lösungsmittelgemisch Toluol/techn. Hexan 1:1 bei 50°C eingetragen. Man erhält eine
- 5 Lösung, die abfiltriert wird. Das Filtrat wurde mit 33 ml Hexan (techn.) gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden 1 h im Eiswasser bei 0 bis 5°C gehalten und anschließend 1 h bei ca. -15°C mit Eis/Kochsalzgemisch-Kühlung nachgerührt.
- Anschließend wurde abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur
- 10 getrocknet: 8,1 g (R)-(+)- $\alpha$ -Liponsäure

## Beispiel 2

- 10 g rohe (R)- $\alpha$ -Liponsäure werden in 35 ml Toluol von 50°C gelöst.
- 15 Man setzt 35 ml techn. Heptan zu, filtriert die Lösung bei 50°C über 4 g Kieselgel F 60 und setzt dem Filtrat weitere 35 ml techn. Heptan zu. Die Lösung wird auf 0 bis 5°C gekühlt, geimpft und nach 1 h mit einer Abkühlrate von 5°C/h auf -15°C gekühlt.
- 20 Man isoliert das Wertprodukt durch Absaugen auf einer Fritte; wäscht zweimal mit 15 ml techn. Heptan und trocknet das Kristallisat im Stickstoffstrom: 8,0 g (R)- $\alpha$ -Liponsäure, Fp. 47,9 bis 48,9°C;  $[\alpha]^{24}_D = 113,7^\circ\text{C}$ ,  $c = 1$  in Benzol, Gehalt nach GC-Analyse 99,95 %; alle Spurenkomponenten <0,05 Fl.-%.
- 25 Die erfindungsgemäß hergestellten Liponsäuren wurden einer Röntgenbeugungsanalyse mit Cu K-alpha-Strahlung unterzogen.

- Figur 1 zeigt ein Pulverdiffraktogramm einer (R)-Liponsäure gemäß
- 30 dem Stand der Technik aus Cyclohexan.

Figur 2 zeigt ein Pulverdiffraktogramm einer (R)-Liponsäure gemäß dem Stand der Technik aus Cyclohexan/Essigester.

- 35 Figur 3 zeigt ein Pulverdiffraktogramm der erfindungsgemäßen (R)-Liponsäure.

40

45

## Patentansprüche

1. Enantiomerenreine kristalline R- oder S-Liponsäure, wobei die  
5 Reflexionslinien bei  $2\Theta = 23^\circ$  die intensivste im Bereich  
zwischen  $15^\circ$  und  $30^\circ$  im  $2\Theta$ -Diffraktogramm ist.
2. Verfahren zur Herstellung kristalliner Liponsäure, wobei man  
10 die Liponsäure aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittel-  
gemisch bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $-20^\circ\text{C}$  auskristallisiert und das Lösungs-  
mittel oder das Lösungsmittelgemisch eine Dielektrizitäts-  
konstante epsilon zwischen 1,95 und 2,4 aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als  
15 Lösungsmittelgemisch ein Gemisch aus Toluol und Hexan oder  
ein Gemisch aus Toluol und Heptan eingesetzt wird.
4. Liponsäure, erhältlich nach Anspruch 2 oder 3.
- 20 5. Verwendung von Liponsäure nach Anspruch 1 oder 4 zur Her-  
stellung von Arzneimitteln.
6. Verwendung von Liponsäure nach Anspruch 1 oder 4 als Zusatz  
25 in Lebensmitteln oder als Komponente in Nahrungsergänzungs-  
präparaten.

30

35

40

45

FIG.1

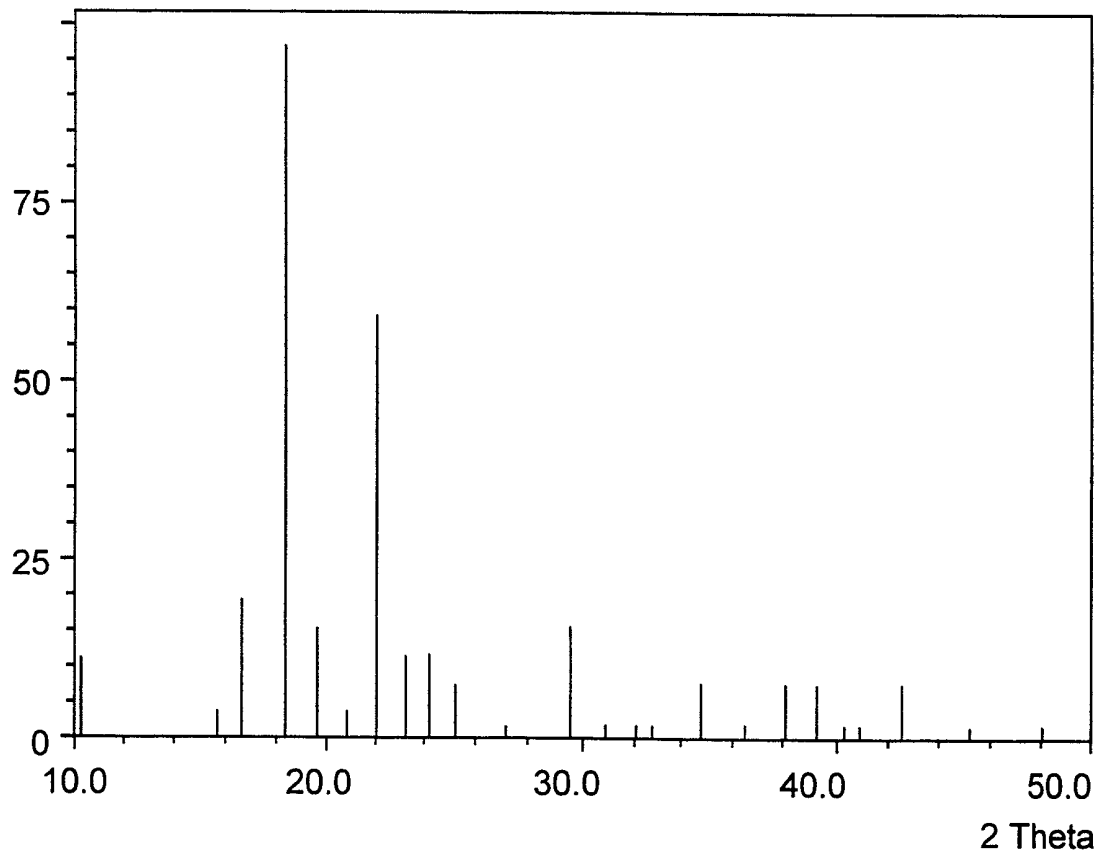


FIG.2

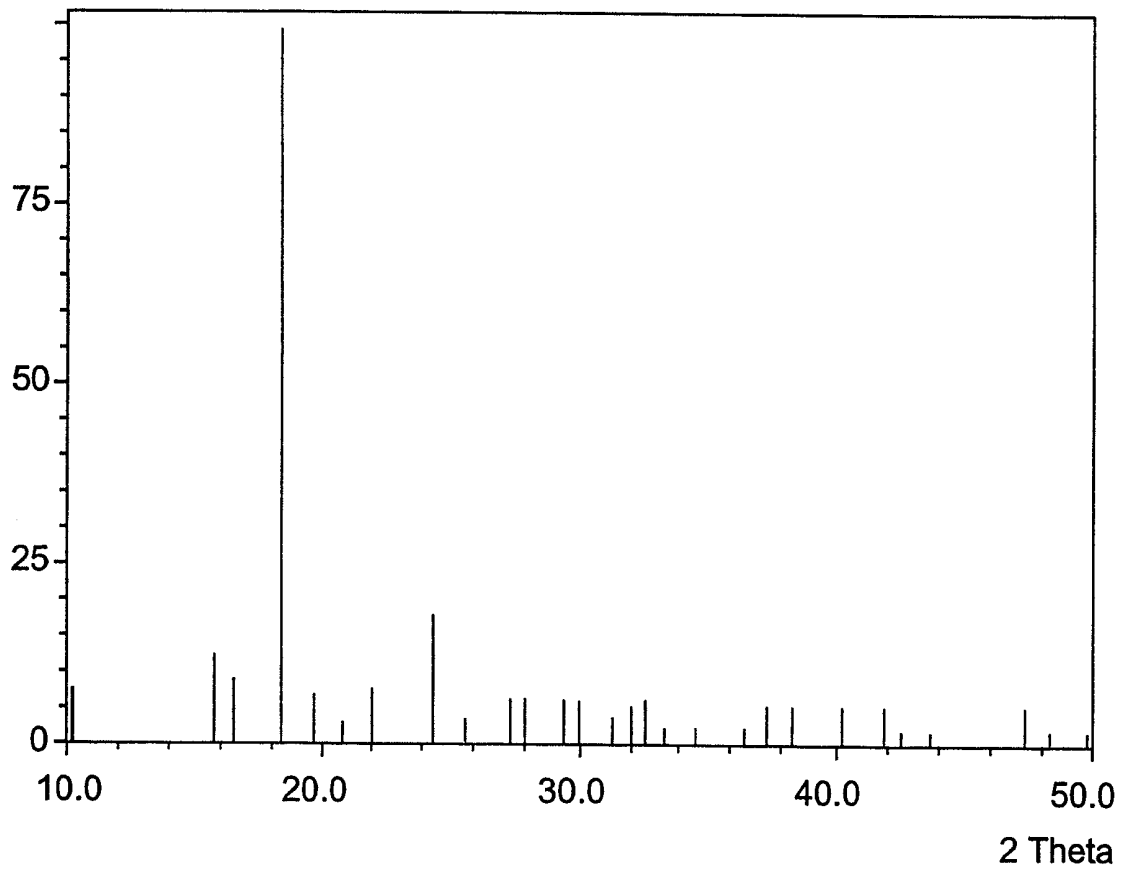
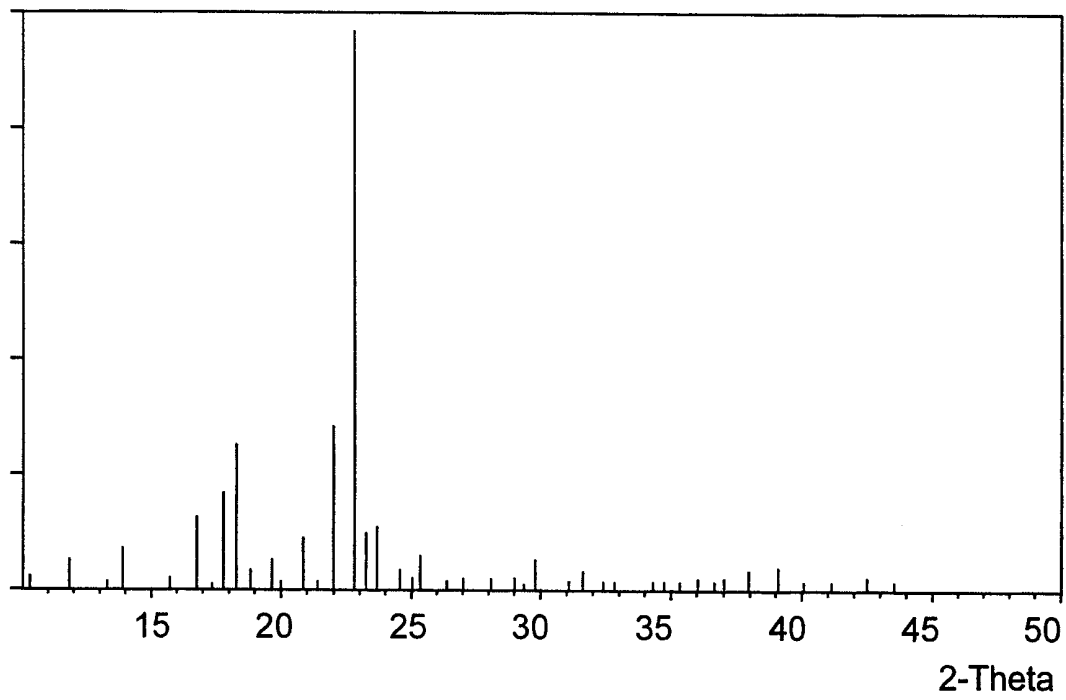


FIG.3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04870

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D339/04 C07B57/00 A61K31/385 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07B

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)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 593 896 A (ASTA MEDICA AG) 27 April 1994 (1994-04-27) cited in the application column 2, line 9 - line 50; claims 1,2; figures 1,3,4	1,2
X	claims 4,5	4,5
Y	EP 0 543 088 A (DEGUSSA AG) 26 May 1993 (1993-05-26) cited in the application column 5, example 7; in particular lines 38-45	1,2
X	column 5, line 44; claim 4	4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"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

26 October 1999

Date of mailing of the international search report

05/11/1999

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

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04870

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 593896	A	27-04-1994	DE 4235912 A AT 157093 T CA 2109050 A DE 59307160 D DK 593896 T ES 2106236 T GR 3024746 T JP 6228130 A MX 9306571 A US 5455264 A	28-04-1994 15-09-1997 24-04-1994 25-09-1997 02-03-1998 01-11-1997 31-12-1997 16-08-1994 31-05-1994 03-10-1995
EP 543088	A	26-05-1993	DE 4137773 A AT 140221 T DE 59206738 D DK 543088 T ES 2089309 T GR 3020717 T JP 5202029 A US 5281722 A	19-05-1993 15-07-1996 14-08-1996 19-08-1996 01-10-1996 30-11-1996 10-08-1993 25-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04870

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D339/04 C07B57/00 A61K31/385 A23L1/30		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D C07B		
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)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 593 896 A (ASTA MEDICA AG) 27. April 1994 (1994-04-27) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 50; Ansprüche 1,2; Abbildungen 1,3,4	1,2
X	Ansprüche 4,5	4,5
Y	EP 0 543 088 A (DEGUSSA AG) 26. Mai 1993 (1993-05-26) in der Anmeldung erwähnt Spalte 5, Beispiel 7, insbesondere Zeilen 38-45	1,2
X	Spalte 5, Zeile 44; Anspruch 4	4
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen 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
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"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)		"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
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <b>26. Oktober 1999</b>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  <b>05/11/1999</b>
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  <b>Hass, C</b>

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04870

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 593896      A	27-04-1994	DE 4235912 A	28-04-1994
		AT 157093 T	15-09-1997
		CA 2109050 A	24-04-1994
		DE 59307160 D	25-09-1997
		DK 593896 T	02-03-1998
		ES 2106236 T	01-11-1997
		GR 3024746 T	31-12-1997
		JP 6228130 A	16-08-1994
		MX 9306571 A	31-05-1994
		US 5455264 A	03-10-1995
		EP 543088      A	26-05-1993
AT 140221 T	15-07-1996		
DE 59206738 D	14-08-1996		
DK 543088 T	19-08-1996		
ES 2089309 T	01-10-1996		
GR 3020717 T	30-11-1996		
JP 5202029 A	10-08-1993		
US 5281722 A	25-01-1994		