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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro


(51) Internationale Patentsklassifikation:
- A61K 9/00 (2006.01)
- A61K 31/96 (2006.01)
- A61K 9/20 (2006.01)
- A61K 31/515 (2006.01)
- A61K 9/70 (2006.01)
- A61K 31/5513 (2006.01)
- A61K 31/19 (2006.01)

(54) Titel: OPIOID COMBINATION WAFER

(55) Abstract: Illnesses or injuries are usually accompanied by pain, with pain itself now being regarded as an illness and increasingly occurring as an independent symptom. The present invention relates to wafer-like presentations for pain therapy, based on hydrophilic polymers, which rapidly dissolve or disintegrate in a watery environment and which release active agent combinations when placed into a body orifice or body cavity, and which are preferably orally administered, with the presentation containing an active agent combination consisting of an opioid and a second substance, wherein the second active agent is a non-steroidal anti-rheumatic (NSAR) or an antidepressant.

(57) Zusammenfassung: Schmerzen begleiten in der Regel Erkrankungen oder Verletzungen, werden aber inzwischen selbst als Krankheit verstanden und treten immer häufiger als alleinstehendes Symptom auf. Die vorliegende Erfindung betrifft flächenförmige, in wäßriger Umgebung sich schnell auflösende oder zersetzende Därr einhungsform der Schmerztherapie auf Basis hydrophilier Polymere zur Freisetzung von Wirkstoffkombinationen in einer Körperöffnung oder Körperhöhle, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, wobei die Darreichungsform eine Wirkstoffkombination aus einem Opioid und einer zweiten Substanz enthält, wobei der zweite Wirkstoff ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) oder ein Antidepressivum ist.
Die vorliegende Erfindung betrifft flächenförmige, in wässriger Umgebung sich schnell auflösende oder zersetzende Darreichungsformen zur Freisetzung von Wirkstoffkombinationen in der Schmerztherapie in einer Körperöffnung oder Körperhöhlung, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, wobei mindestens ein Wirkstoff ein Opioidabkömmling ist.

Schmerzen begleiten in der Regel Erkrankungen oder Verletzungen, werden aber inzwischen selbst als Krankheit verstanden und treten immer häufiger als alleinstehendes Symptom auf. Dabei wird Schmerz in der medizinischen Literatur als unangenehme sensorische und gefühlsmaßige Erfahrung definiert, die mit bereits eingetretenen oder drohenden Verletzungen einhergeht oder als solche empfunden wird.

Schmerzen können somit auch ohne eine klare Ursache als alleinstehendes Symptom auftreten (idiopathischer Schmerz). Diese Form des idiopathischen Schmerzes bildet dabei nicht die Ausnahme, sondern eher die Regel. So lassen sich z.B. bei Rückenschmerzen in 80 % aller Fälle keine pathologischen Ursachen finden, und nur in 10 % aller Fälle ist beispielsweise die "Bandscheibe" ursächlich für den Schmerz verantwortlich.

Auch bei den "Kopfschmerzen" sind sogenannte "primäre" Kopfschmerzen die häufigste Form, d.h. Kopfschmerzen, die nicht als Symptom einer Erkrankung zuzuschreiben sind, sondern ohne nachweisbare pathologische Veränderung auftreten.
Weiterhin gibt es chronische Schmerzerkrankungen, wobei Schmerzen als "chronisch" definiert werden, wenn der Schmerz länger als 6 Monate anhält und das ursächliche Leiden entweder schwer bzw. nicht therapierbar, oder aber eine Ursache für den Schmerz nicht auffindbar ist.
Chronische Schmerzen haben in der Regel auch starke Auswirkungen auf die Psyche des Schmerzpatienten, führen oft zu Depressionen und setzen die Lebensqualität des Patienten stark herab.

Forschungsergebnisse haben darüber hinaus gezeigt, daß Schmerzzustände für den Körper erlernbar sind. Wiederholt auftretende Schmerzen führen dabei zu intensiverem und längerem Schmerzempfinden, da die Schmerzschwelle durch häufigen Schmerz herabgesetzt wird. Auf der anderen Seite zeigt die Dauergabe von Schmerzmitteln oft nicht die erhoffte, dauerhafte Wirkung und häufig müssen zur Behandlung der Schmerzzustände immer höhere Dosen oder potenziere Wirkstoffe eingesetzt werden, um eine optimale Therapie für den Schmerzpatienten zu gewährleisten.

Schmerz wird in Deutschland oft nur unzureichend therapiert, was insbesondere bei Patienten mit Schmerzen infolge einer Krebserkrankung oder bei postoperativen Schmerzen der Fall ist. Eine Ursache hierfür kann in den Beschränkungen des Betäubungsmittelgesetzes und der daraus resultierenden Zurückhaltung der Ärzte gegenüber unter dieses gesetzt fallende, aber äußerst wirkungsvolle Schmerzmittel gesehen werden. Eine andere Ursache könnte in der Ablehnung vieler Patienten gegen die Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten, bestimmte Gruppen von Wirkstoffen oder hohe Dosierun-
gen verbunden mit der Angst vor den damit verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Abhängigkeiten liegen, insbesondere wenn opioide Wirkstoffe verabreicht werden.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei einer Langzeittherapie mit hohen Dosierungen tatsächlich pathologische Schädigungen und Abhängigkeiten auftreten, die ein Absetzen oder einen Wechsel der Medikation und ggf. einen Entzug erforderlich machen.

Neben den chronischen Schmerzen sind auch die akuten Schmerzen behandlungsbedürftig, wobei hier weniger die dauerhafte Befreiung vom Schmerz im Vordergrund steht, sondern der schnelle Wirkungseintritt und die damit verbundene Linderung der Schmerzen von größerer Bedeutung ist.

Schmerzen stellen, wie bereits dargelegt, eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität des Betroffenen dar. Daher war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Darreichungsform bereitzustellen, die wirksam in der Schmerztherapie eingesetzt werden kann und schnell wirksam ist, aber gleichzeitig nur eine geringe Dosierung an Wirkstoffen erfordert. Zudem sollte die Darreichungsform eine gute Compliance aufweisen, d.h. die Verabreichung an den Patienten sollte so einfach wie möglich erfolgen und der Patient keine Vorbehalte gegen die Einnahme der Medikation, z.B. aufgrund der Größe der Darreichungsform oder dergleichen haben. Dabei sollen die Nachteile von bekannten Darreichungsformen, insbesondere Tabletten, vermieden werden.
Wie schon erwähnt, ist bei akut auftretenden Schmerzzuständen eine schnelle, wirksame Therapie erforderlich. Die Darreichungsform sollte daher geeignet sein, die Wirkstoffe schnell freizusetzen und einen schnellen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Zerfall der Darreichungsform und Freisetzung der Wirkstoffe sollten daher schon am Applikationsort erfolgen, z.B. bei oral zu verabreichenden Darreichungsformen bereits in der Mundhöhle.

Die Darreichungsformen sollten darüber hinaus einfach und direkt applizierbar sein, um auch Patienten mit chronischen Schmerzen die Einnahme zu erleichtern.

Übliche Darreichungsformen zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Schmerztherapie sind Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Injektionen.

Injektionen wirken zwar in der Regel schnell, sind aber schwer zu applizieren und in der Öffentlichkeit praktisch nicht anwendbar, gleiches gilt für Suppositorien.

Tabletten oder Kapseln können zwar leicht eingenommen werden, jedoch ist der Wirkungseintritt in der Regel verzögert und die Wirkstoffe unterliegen bei Resorption über den Gastrointestinaltrakt dem "First-Pass-Effekt", so daß hohe initiale Wirkstoffkonzentrationen in der Tablette oder Kapsel erforderlich sind.

Zudem wird in der Regel Flüssigkeit zum Schlucken der Darreichungsform benötigt, die nicht immer sofort verfügbar ist. Auch kann infolge der Schmerzen das Schlucken und Kauen erschwert sein, so daß sich auch die Applikation von
Trinktabletten, Lutschtabletten oder Kautabletten oft als problematisch erweist.

Darüber hinaus ist die Anwendung von Buccal- oder Sublingualtabletten bekannt, die den Wirkstoff im Mundraum freisetzen, so daß dieser direkt über die Mundschleimhaut absorbiert werden kann.

Der Nachteil dieser Tabletten besteht in einem oft unangenehmen Mundgefühl und aufgrund der kompakten Form einem nur langsamem Zerfall der Tablette und einer daraus resultierenden langsamen Freisetzung der Wirkstoffe.

Als Alternative zu den bekannten Buccal- und Sublingualtabllementen und als besonders vorteilhafte Darreichungsform für die transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen sind flächenförmige, oblatenartige Darreichungsformen bekannt, die als „Wafer“ bezeichnet werden.


Es hat sich gezeigt, daß diese Aufgabe durch flächenförmige Darreichungsformen aus einem hydrophilen Polymerfilm, der
in der Mundhöhle zerfällt, gelöst wird, wobei die Wafer mindestens zwei Wirkstoffe enthalten, von denen einer aus der Gruppe der Opioide und ein zweiter aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder der Gruppe der Antidepressiva stammt.


Infolge der direkten Resorption des Wirkstoffes über die Schleimhaut wird außerdem die Zeit bis zum Wirkungseintritt deutlich verringert, so daß der Patient innerhalb kürzester Zeit Linderung der Symptome spürt.

Insbesondere durch die Kombination von Wirkstoffen in einem Analgetikum zur Schmerztherapie, wobei einer der Wirkstoffe ein Opioid ist, können besondere Vorteile erzielt werden. So können z.B. ein schnell-wirkendes, potentes Schmerzmittel mit geringer Halbwertzeit und ein weniger schnell wirkendes, weniger potentdes Schmerzmittel mit langer Halbwertzeit kombiniert werden, um dem Patienten schnell und über einen längeren Zeitraum Linderung zu verschaffen.
Ferner können in einer Wirkstoffkombination Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen vorhanden sein, die synergistisch wirken, so daß infolge der unterschiedlichen physiologischen Wirkung in der Schmerzabschaltung geringere Mengen der Wirkstoffe dosiert werden können, als dieses bei Einkomponentenzusammensetzungen der Fall wäre.


Auch bei einer Kombination von Wirkstoffen ist eine konsequente Einnahme und gute Compliance des Medikaments Voraussetzung, um eine optimale Wirksamkeit zu gewährleisten.

Die Verabreichung dieser Wirkstoffkombinationen in flächenförmigen Darreichungsformen (Wafern) ermöglicht dabei nicht nur eine einfache Einnahme, sondern auch eine exakte Abstimmung der Wirkstoffkomponenten untereinander, so daß Fehldosierungen durch vergessene oder doppelte Einnahme nur
eines Wirkstoffs, und somit eine unzureichende Schmerztherapie, unterbleiben.

Ein weiterer Vorteil der transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen ist die Umgehung der gastrointestinalen Route und somit die Vermeidung des „first pass“-Effekts nach peroraler Verabreichung, d. h. die Metabolisierung eines bedeutenden Anteils des Wirkstoffes während der ersten Leberpassage, so daß eine hohe Wirkstoffausnutzung erfolgt.

Weiterhin bietet die direkte Resorption über die Mundschleimhaut den Vorteil, daß auch Wirkstoffe, die bei dauerhafter Anwendung oder in hoher Dosierung die Magenschleimhaut reizen und/oder zu Unverträglichkeiten oder sogar zu schweren UAW führen können, ohne diese unerwünschten Wirkungen appliziert werden können.

Ebenso treten keine Wirkstoffverluste über den First-Pass-Effekt auf, so daß die Dosierung der Wirkstoffe entsprechend gesenkt werden kann, was ebenfalls zu einer Entlastung des Patienten und einer Steigerung des Wohlbefindens infolge geringerer UAW führt.

Durch die Variation des Verhältnisses der Wirkstoffe zueinander können zudem die Dosierungen an die jeweiligen Bedürfnisse angepaßt werden. So kann z.B. bei einer entzündlich chronischen Erkrankung der Wirkstoffgehalt an NSAR hoch sein, während der Gehalt an Opioid zur Schmerzbekämpfung so gering wie möglich gehalten wird. Andererseits kann der Gehalt an Opioid hoch sein bei einem geringen NSAR-Gehalt, um einen akuten, starken Schmerz zu lindern. In
gleicher Weise können die Opioid-Gehalte mit dem Gehalt an Antidepressiva korrelieren, so daß die Stimmungsaufhellung oder die Schmerzbehandlung im Vordergrund stehen kann. Verändert sich der Gesundheitszustand des Patienten, so kann dieser leicht auf eine Darreichungsform mit geänderter Wirkstoffkombination eingestellt werden.

Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Herstellung der Wafer ist es möglich, eine große Anzahl von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen bereitzustellen.

Ist der Wafer aus einem Laminat aufgebaut, so kann bei der Herstellung z.B. nur die Schichtdicke einer wirkstoffhaltigen Schicht oder die Konzentration des Wirkstoffes verändert werden.

Andererseits können Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt aber gleichem Wirkstoffverhältnis einfach über unterschiedliche Flächenzuschnitte der Darreichungsform hergestellt werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Wafer mit den Wirkstoffkombinationen aufgrund ihrer flachen Form leicht mitgeführt werden, z.B. in der Brieftasche, und sind auch unterwegs sofort verfügbar, einfach einzunehmen und schnell wirksam, sowohl in der chronischen Schmerztherapie, als auch bei plötzlich einsetzenden Schmerzschüben, z.B. einem Migräneanfall.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere für den hydrophilen wasserlöslichen und/oder quellfähigen Polymerfilm eignen sich als Grundpolymer Polymere aus der Gruppe, die

Der Polymeranteil an einer erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen umfassen mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode und einen Wirkstoff aus der Gruppe der NSAR oder der Antidepressiva, wobei auch jeweils mindestens ein Wirkstoff aus allen drei Wirkstoffgruppen enthalten sein kann.

Der Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode ist ausgewählt aus der der Gruppe, die Morphin, Buprenorphin, Hydromorphone, Nalbuphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Ramifentanil, Tilidin, Oxycodon, Pethidin, Levomethadon, Piritramid, Nal-
buphchin, und Pentatocin sowie pharmakologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen und Kombinationen von zwei oder mehreren der zuvor genannten Verbindungen umfaßt.

Bevorzugt werden Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin, Oxycodon, Nalbuphin und Sufentanil als schmerzstillende Wirkstoffe eingesetzt.

Das NSAR ist kann aus der Gruppe ausgewählt sein, die Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Acemetacin, Diclofenac, Indomethacin, Lonazolac, Mefenaminsäure, Nifluminsäure, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure, Piroxicam, Tenoxicam und Meloxicam sowie pharmakologisch akzeptable Salze und Kombinationen dieser Wirkstoffe umfaßt.

Bevorzugt werden Diclofenac, Piroxicam, Tenoxicam und Meloxicam als schmerzstillende und entzündungshemmende Wirkstoffe eingesetzt.

Das Antidepressivum kann aus der Gruppe ausgewählt sein, die Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyllderivate, Iminostilbenderivate, Dibenzocycloheptadienderivate, Dibenzodiazepinderivate, Dibenzoxepinderivate, Benzodiazepine, Indolderivate, Phenylethylaminderivate und Hypericinderivate umfaßt, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe, die Chlorpromazin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Risperidon, Reserpin, Lorazepam, Mirtazapin, Maprotilin, Mianserin, Tranylcypromin, Moclobemid, Oxitriptan, Viloxazin, Reboxetin, Meprobamat, Hydroxyzin, Buspiron, Coffein, Fenetyllin, Me-
thylphenidat, Prolintan, Fenfluramin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyritinol sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Wirkstoffe umfaßt, ausgewählt ist.

In einer besonderen Ausführungsform ist das Antidepressivum ein selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) wie Fluoxetin oder Paroxetin.

Bevorzugt werden Trancylpromin, Reboxetin, Lorazepam, Mirtazapin, Fluoxetin und Paroxetin als Antidepressiva eingesetzt.

Zur Verbesserung der physiko-chemischen Eigenschaften, z.B. Verringerung der Bruchigkeit oder Versprödung, können dem Film Feuchthaltemittel zugesetzt sein, wie z.B. Glycerin, Propyenglycol, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglycol, Polylglycerinester und dergleichen.

In einer weiteren Ausführungsform können dem Wafer zur Stabilisierung des Films und der Wirkstoffe Antioxidantien zugesetzt sein, z.B. Vitamin C (Ascorbinsäure), Ascorbylpalmitat, Vitamin E (Tocopherolacetat), Hydroxybenzoesäuredervate. Weiterhin können auch saure und basische Ionen- tauscher als Stabilisatoren verwendet werden.

In weiteren Ausführungsformen können dem Film weitere Inhaltsstoffe wie Farbstoffe, Pigmente, Geschmacksstoffe, natürliche und/oder synthetische Aromastoffe, Süßstoffe, puffernde Systeme zugesetzt sein. Insbesondere Geschmacks- und Aromastoffe können dabei den oft schlechten Eigenge schmack oder Geruch der Wirkstoffe überdecken und/oder der
Darreichungsform einen angenehmen Geschmack verleihen, so daß die Bereitschaft zur Einnahme der Medikation durch den Patienten deutlich verbessert wird.

Der Zusatz von puffernden Systemen dient zum einen der Stabilisierung des Films und der Wirkstoffe gegen äußere Einflüsse und bei der Lagerung, zum anderen kann so der pH-Wert der Darreichungsform auf einen physiologisch akzeptablen pH-Wert eingestellt werden, so daß Schleimhautreizungen vermieden werden. Durch ein Puffersystem kann auch die Löslichkeit von aciden oder basischen Wirkstoffen in der Matrix verbessert werden.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind dünn, beispielsweise in Form einer Oblate gestaltet. Die Dicke der Darreichungsform beträgt vorzugsweise 0,1 bis 5 mm, besonders bevorzugt 0,5 bis 1 mm. Die untere Grenze für die Dicke der Darreichungsformen liegt bei etwa 50 μm. Die Fläche der Darreichungsform beträgt dabei zwischen 0,09 cm² und 12 cm², bevorzugt zwischen 1 cm² und 8 cm², und besonders bevorzugt zwischen 3 cm² und 6 cm².

In einer weiteren Ausführungsform enthalten die Wafer der vorliegenden Erfindung ein Sprengmittel oder ein Dochtmittel, z.B. ein Bicarbonat-Säure-Gemisch oder ein Aerosil, das durch Kontakt mit Flüssigkeit aktiviert wird und den Zerfall des Wafer nach Applikation und somit auch die Wirkstofffreisetzung beschleunigt.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Wafer als Schaum vor, so daß die Wirkstoffabgabe aufgrund der vergrö-
ßerten Oberfläche noch schneller erfolgt. Hierbei können in
den Hohlräumen des Schaums auch einer oder mehrere der
Wirkstoffe in flüssiger Form vorliegen.

Zur Verbesserung der Resorption der Wirkstoffe durch die
Schleimhaut können in dem Film auch Permeationsförderer,
z.B. Stoffe aus den Gruppen der Fettalkohole, Fettsäuren,
Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenfettsäure-
ester, Fettalkoholester und Fettsäureester, insbesondere
Sorbitanmonolaurat oder Ester von langkettigen Fettsäuren
mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, oder Ester von
Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure, oder auch
Stoffe wie DMSO (Dimethylsulfoxid) und Ölsäurediethanolamin
zugesetzt sein. Der Mengenanteil dieser Stoffe beträgt 0,1
bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 1 bis 10 Gew.-%, jeweils
bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffmatrix.

Darüber hinaus können in der Zusammensetzung des Wafers
Verbindungen enthalten sein, die die Wirkstofffreisetzung
verzögern (z.B. Mikroverkapselung).

In einer weiteren Ausführungsform besitzt der Wafer mukoad-
häsite Eigenschaften, so daß dieser an der Schleimhaut bis
zur vollständigen Auflösung haftet.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist mindestens einer
der Wirkstoffe an einen Ionentauscher gebunden, so daß das
hydrophile Polymer schnell im Mundraum zerfällt, die Frei-
setzung des Wirkstoffes aber erst verzögert oder bei verän-
dertem pH-Wert, z.B. im Gastrointestinaltrakt, erfolgt. Auf
 diese Weise können Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirk-
und Resorptionsmechanismus in einer Darreichungsform verabreicht werden, d.h. mindestens einer der freigesetzten Wirkstoffe wird entweder am Applikationsort resorbiert, z.B. über die Mundschleimhaut, oder er wird weitertransportiert und an einem anderen Ort resorbiert.

Der Wafer kann auch als Laminat mit unterschiedlichen Schichten aufgebaut sein, wobei die Wirkstoffe in diskreten Schichten enthalten sind, die räumlich voneinander getrennt sind und sich in ihrem Aufbau voneinander unterscheiden. Die Wirkstoffe können so an unterschiedlichen Wirkorten oder aber auch verzögert freigesetzt werden, wenn sich die Zerfallszeit der unterschiedlichen Schichten das Wafers unterscheidet.

Ebenso können die Wirkstoffe in Schichten angeordnet sein, die unterschiedlich schnell zerfallen, so daß die gesamte Zubereitung einen Retardeffekt aufweist.

In einer weiteren Ausführungsform kann eine der äußeren Schichten mukoadhäsiv sein, um das Anhaften der Darreichungsform auf der Schleimhaut zu begünstigen und die Wirkstoffresorption über die Schleimhaut durch den direkten Kontakt zu vereinfachen.

Der Zerfall in wässrigem Medium der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt vorzugsweise im Bereich von 1 s bis 5 min, stärker bevorzugt im Bereich von 5 s bis 1 min, und am meisten bevorzugt im Bereich von 10 s bis 30 s.
Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eignen sich in vorteilhafter Weise für die Verabreichung von Medikamenten in der Mundöhle oder zur rektalen, vaginalen oder intranasalen Verabreichung. Sie können in der Humanmedizin wie auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung ist weiterhin auf die Verwendung einer der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination zur Herstellung einer oralen Darreichungsform zur Schmerztherapie gerichtet, wobei die Darreichungsform bevorzugt als Wafer formuliert wird.

Weiterhin ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung einer unter Schmerzen leidenden Person gerichtet, wobei die Verabreichung einer vor beschriebenen Wirkstoffkombination mittels einer oral applizierbaren Darreichungsform mit zumindest teilweiser transmukosaler Resorption der Wirkstoffe erfolgt.

Schließlich ist die vorliegende Erfindung auch auf ein Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen Darreichungsform gerichtet, das die folgenden Schritte umfaßt:

- Herstellen einer Lösung, die zumindest ein Polymer und mindestens zwei der oben beschriebenen Wirkstoffe enthält;
- Ausstreichen der Lösung auf eine Beschichtungsunterlage und
- Verfestigen der ausgestrichenen Lösung durch Trocknen und Entzug des Lösemittels.
Ansprüche

1. Flächenförmige, bei Kontakt mit Feuchtigkeit schnell zerfallende, Arzneimittelzubereitung zur Schmerztherapie zur Freisetzung mindestens eines Wirkstoffs in einer Körperöffnung oder Körper-höhlung auf Basis hydrophiler Polymere, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform eine Wirkstoffkombination aus einem Opioid und einer zweiten Substanz aus der Gruppe enthält, die die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Antidepressiva umfaßt.


3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das NSAR ausgewählt ist aus der Gruppe, die Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ace- metacin, Diclofenac, Indomethacin, Lonazolac, Mefenaminsäure, Nifluminsäure, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure, Piroxicam, Tenoxicam und Meloxicam sowie pharmakologisch akzeptable Salze und Kombinationen dieser Wirkstoffe umfaßt.

4. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Antidepressivum
ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzylenderivate, Iminostilbenderivate, Dibenzocycloheptadienderivate, Dibenzodiazepinderivate, Dibenzoxepinderivate, Benzodiazepine, Indolderivate, Phenylethylamininderivate und Hypericinderivate sowie pharmazeutisch akzeptable Salze oder Derivate dieser Verbindungen umfaßt.

5. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff des Antidepressivums ausgewählt ist aus der Gruppe, die Chlorpromazin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Risperidon, Reserpin, Lorazepam, Mirtazapin, Maprotilin, Mianserin, Tranylcypromin, Moclobemid, Oxitriptan, Viloxazin, Reboxetin, Meprobamat, Hydroxyzin, Buspiron, Coffein, Fenetyllin, Methylphenidat, Prolintan, Fenfluramin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam und Pyritinol sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze umfaßt.

6. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Antidepressivum ausgewählt ist aus der Gruppe, die selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) wie Fluoxetin und Paroxetin umfaßt.

7. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das hydrophile Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe, die Dextran, Polysaccharide, einschließlich der Stärke und Stärkederivate, Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-


10. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Antioxidans, ausgewählt aus der Gruppe, die Vitamin C (Ascorbinsäure), Ascorbylpalmitat, Vitamin E (Tocopherolacetat), Hydroxybenzoesäurederivate umfaßt, enthält.

11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff der
Zubereitung zur Geschmacksmaskierung an einen sauren oder basischen Ionentauscher gebunden ist.


16. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer in weniger als 5 min, bevorzugt in weniger als 3 min, weiter bevorzugt in weniger als 1 min und besonders bevorzugt in weniger als 30 s nach Applikation im Mundraum zerschmilzt.

17. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer schnell im Mundraum zerschmilzt, der Wirkstoff aber an einen Ionentauscher gebunden bleibt, der den Wirkstoff erst im Gastrointestinaltrakt freisetzt.
18. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in diskreten Schichten enthalten sind, die räumlich voneinander getrennt sind und sich in ihrem Aufbau voneinander unterscheiden.


20. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von zwei Wirkstoffen enthält, vorzugsweise a) eine Kombination aus einem Opioid und einem NSAR, b) eine Kombination aus einem Opioid und einem Antidepressivum.


23. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus Opioid und Antidepressivum zur Herstellung einer oralen Darreichungs-
form nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Schmerzerkrankungen.

24. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als Wafer formuliert wird.

25. Verfahren zur therapeutischen Schmerzbehandlung einer an chronischen Schmerzen leidenden Person, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination aus Opioid und NSAR mittels einer oral applizierbaren Darreichungsform mit transmukosaler Resorption erfolgt.

26. Verfahren zur therapeutischen Schmerzbehandlung einer an chronischen Schmerzen leidenden Person, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination aus Opioid und Antidepressivum mittels einer oral applizierbaren Darreichungsform mit transmukosaler Resorption erfolgt.

27. Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 20, gekennzeichnet durch das
   - Herstellen einer Lösung, die zumindest ein Polymer und mindestens zwei Wirkstoffe enthält;
   - Ausstreichen der Lösung auf eine Beschichtungsunterlage und
   - Verfestigen der ausgestrichenen Lösung durch Trocknen und Entzug des Lösemittels.
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/20 A61K9/70 A61K31/19 A61K31/196
A61K31/515 A61K31/5513

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

<table>
<thead>
<tr>
<th>Category*</th>
<th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th>
<th>Relevant to claim No.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Y</td>
<td>WO 03/070227 A1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]; RADEMACHER TINA [DE]; SEIBERTZ FRANK [DE]) 28 August 2003 (2003-08-28) page 1, lines 5-11; claims 1-29 page 4, lines 18-22 page 7, lines 29-34 page 11, line 34 - page 12, line 7 page 14, lines 11-35 page 16, line 15 - page 19, line 27</td>
<td>1-27</td>
</tr>
<tr>
<td>Y</td>
<td>WO 01/43728 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]; ASMUSSEN BODO [DE]; KRUMME MARKUS [DE]) 21 June 2001 (2001-06-21) page 5, lines 27-35 page 9, line 10 - page 11, line 24; claims 1-19</td>
<td>1-27</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 priori claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"C" 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

"I" 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 novel or 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
"M" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search: 26 September 2007

Date of mailing of the international search report: 05/10/2007

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) 340-3015

Authorized officer
TOULACIS, C
<table>
<thead>
<tr>
<th>Category</th>
<th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th>
<th>Relevant to claim No.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Y</td>
<td>WO 97/06786 A (SCHERER LTD R P [GB]; JOHNSON EDWARD STEWART [GB]; CLARKE ANTHONY [GB])&lt;br&gt;27 February 1997 (1997-02-27)&lt;br&gt;page 7, line 22 - page 12, line 15&lt;br&gt;page 13, line 14 - page 15, line 15;&lt;br&gt;claims 1-29; examples 1-15</td>
<td>1-27</td>
</tr>
<tr>
<td>Y</td>
<td>WO 2004/075877 A (PHARMACEUTICAL PRODUCTIONS INC [US]; MCCARTY JOHN A [US])&lt;br&gt;10 September 2004 (2004-09-10)&lt;br&gt;page 16, line 13 - page 23, line 8; claims 50,51; figure 2; examples 3,5; tables 3,5</td>
<td>1-27</td>
</tr>
<tr>
<td>Patent document</td>
<td>Publication date</td>
<td>Patent family member(s)</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------</td>
<td>-----------------</td>
<td>--------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 0307540 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2472967 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1638748 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 10203794 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1476140 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2005517722 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>MX PA04007980 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200405520 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 781946 B2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 2839201 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 0016504 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 2393838 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 1407889 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 20022063 A3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 19960154 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1239847 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 0203733 A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2003516961 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>MX PA02005857 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 355816 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 2004204303 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200204225 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 709641 B2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 6750996 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BG 63188 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BG 102254 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 9610424 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2229597 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 9800455 A3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69610323 D1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69610323 T2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 850050 T3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EE 9800050 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 2151672 T3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GR 3034583 T3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 9900183 A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 11511162 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NO 980669 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 315740 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 324988 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PT 850050 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>RO 119066 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>RU 2189226 C2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 19198 A3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>UA 64700 C2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 6316027 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9607032 A</td>
</tr>
<tr>
<td>WO 2004075877</td>
<td>10-09-2004</td>
<td>AU 2004216098 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2516816 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1777411 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1599186 A1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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:

   Although claims 21 and 24 to 26 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements so such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WO 2004075877</td>
<td></td>
<td>JP 20061518761 T</td>
<td>17-08-2006</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>KR 20056120753 A</td>
<td>23-12-2005</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>MX PA0508918 A</td>
<td>17-02-2006</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

**Internationales Aktenzeichen:**

PCT/EP2007/004954

---

#### A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDGEGENSTANDES

<table>
<thead>
<tr>
<th>INV. A61K9/00</th>
<th>A61K9/20</th>
<th>A61K9/70</th>
<th>A61K31/19</th>
<th>A61K31/196</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A61K31/515</td>
<td>A61K31/5513</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

---

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprämissen (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

* A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprämissen 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, BIOSIS, EMBASE

---

#### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie</th>
<th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th>
<th>Betr. Anspruch Nr.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Y</td>
<td>WO 03/070227 A1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]; RADMACHER TINA [DE]; SEIBERTZ FRANK [DE]) 28. August 2003 2003-08-28 Seite 1, Zeilen 5-11; Ansprüche 1-29</td>
<td>1-27</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Seite 4, Zeilen 18-22; Seite 7, Zeilen 29-34; Seite 11, Zeile 34 - Seite 12, Zeile 7; Seite 14, Zeilen 11-35; Seite 16, Zeile 15 - Seite 19, Zeile 27</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

**[X]** Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

**[X]** Siehe Anhang Patentfamilie

---

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutend angesehen ist

*E* älteres Dokument, das jedoch erst ein- oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht wird

*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, eine Prioritätsanspruchsmacht zu erweisen, 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)

*OP* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beantragten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die behauptete Erfindung kann allen aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

**V** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die behauptete 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

*8* Veröffentlichung, die Mitglied einer Patentfamilie ist

---

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2007

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/10/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentiaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beiratentschiedener

TOULACIS, C

---

Formblatt PCT/IBA410 (Start 2) (April 1995)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie</th>
<th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th>
<th>Betr. Anspruch Nr.</th>
</tr>
</thead>
</table>
### 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. **X** Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
   
   Obwohl die Ansprüche 21, 24-26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. Ansprüche Nr. 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

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. **X** Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren 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 Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, ist die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. **X** Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erf. faßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Internationales Patentanwesen</th>
<th>Internationales Anmeldungsdatum</th>
<th>Internationales Patentnummer</th>
<th>Nationale Anmeldungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WO 03070227 A1</td>
<td>28-08-2003</td>
<td>AU 2003210202 A1</td>
<td>BR 0307540 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2472963 A1</td>
<td>CN 1638748 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 10207394 A1</td>
<td>EP 1476140 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2005517722 T</td>
<td>MX PA04007980 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200405520 A</td>
<td>04-01-2005</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 2839201 A</td>
<td>BR 0016504 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2393838 A1</td>
<td>CN 1407889 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 20022063 A3</td>
<td>DE 19960154 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1239847 A1</td>
<td>JP 2003516961 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 020373 A2</td>
<td>MX PA02005857 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 355818 A1</td>
<td>US 200424003 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200204225 A</td>
<td>03-03-2003</td>
</tr>
<tr>
<td>WO 9706786 A</td>
<td>27-02-1997</td>
<td>AT 196249 T</td>
<td>AU 709641 B2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 6750996 A</td>
<td>BG 63188 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 102254 A</td>
<td>BG 102254 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 9610424 A</td>
<td>BR 9610424 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2229597 A1</td>
<td>CZ 9800455 A3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69610323 D1</td>
<td>DE 69610323 T2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 850050 T3</td>
<td>EE 9800050 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0850050 A1</td>
<td>ES 2151672 T3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 3034583 T3</td>
<td>GR 3034583 T3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 9900183 A2</td>
<td>HU 9900183 A2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 11511162 T</td>
<td>JP 11511162 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NO 980069 A</td>
<td>NZ 315740 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 324988 A1</td>
<td>PT 850050 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>RO 119066 B1</td>
<td>RO 119066 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>RU 2189226 C2</td>
<td>SK 19198 A3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>UA 64700 C2</td>
<td>US 6316027 B1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9607032 A</td>
<td>ZA 9607032 A</td>
</tr>
<tr>
<td>WO 2004075877 A</td>
<td>10-09-2004</td>
<td>AU 2004216098 A1</td>
<td>CA 2516816 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1777411 A</td>
<td>EP 1599186 A1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>10-09-2004</td>
<td>10-09-2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>24-05-2006</td>
<td>30-11-2005</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kernblatt PCT/ISA/210 (Antrag Patentfamilie) (April 2005)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Internationales Anzeichen</th>
<th>Datum der Veröffentlichung</th>
<th>Mitglied der Patentfamilie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WTO2004075877 A</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>17-08-2006</td>
<td>2006518761 T</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>23-12-2005</td>
<td>20050120753 A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>17-02-2006</td>
<td>PA05008918 A</td>
</tr>
</tbody>
</table>