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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069941 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 9/70, 31/4704, A61P 25/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02002

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 953.9 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SELZER, Thorsten** [DE/DE]; Fürst Johann August Strasse 1, 56564 Neuwied (DE).

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)*

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

(54) **Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF PARTIAL DOPAMINE-D2 AGONISTS

(54) **Bezeichnung:** TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR VERABREICHUNG VON PARTIELLEN DOPAMIN-D2-AGONISTEN

(57) **Abstract:** The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for the administration of at least one partial dopamine-D2 agonist, which comprises an active ingredient impermeable rear layer, an active-ingredient reservoir and a detachable protective layer.The active ingredient reservoir is adhesive or the TTS comprises at least one adhesive layer, and the active ingredient reservoir is embodied as a matrix system or as a membrane system. The invention is characterised in that the active ingredient reservoir contains at least one active ingredient from the group of partial dopamine-D2 agonists.

(57) **Zusammenfassung:** Ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung mindestens eines partiellen Dopamin-D2-Agonisten, welches eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein Wirkstoffreservoir und eine ablösbare Schutzschicht aufweist, wobei das Wirkstoffreservoir haftklebend ist oder das TTS mindestens eine haftklebende Schicht aufweist, und wobei das Wirkstoffreservoir als Matrixsystem oder als Membransystem ausgebildet ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthält.

WO 02/069941 A1

Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von partiellen Dopamin-D2-Agonisten

Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS) zur Verabreichung von Wirkstoffen aus der Gruppe der partiellen Dopamin-D2-Agonisten an die Haut von Patienten. Sie betrifft ferner die Verwendung solcher TTS zur medikamentösen Behandlung von Patienten, die an schizophrenen Psychosen erkrankt sind.

Nach dem heute gültigen Denkmodell werden schizophrene Psychosen als klinische Manifestation eines Ungleichgewichts im komplizierten Netzwerk der Neurotransmitter in den verschiedenen Hirnregionen angesehen. Dem Neurotransmitter Dopamin kommt dabei eine zentrale Rolle als Modulator im Zusammenspiel zu.
Klassische Neuroleptika bewirken eine nahezu vollständige, unspezifische Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren. Ihre gute Wirksamkeit gegenüber der produktiven Positivsymptomatik ist zwar erwiesen, allerdings erzeugen diese Wirkstoffe gleichzeitig inakzeptable extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen.
Deshalb besteht das bevorzugte Ziel darin, eine Normalisierung - statt einer Blockade - der neuronalen Erregungsleitung herbeizuführen. Die Dopamin-Aktivität soll in denjenigen Hirnarealen vermindert werden, wo sie zu stark ist, aber nicht dort, wo sie normal ist. Diese Forderung wird durch die Wirkstoffgruppe der partiellen D2-Agonisten weitgehend erfüllt.

Partielle Dopamin-D2-Agonisten, zu denen beispielsweise der zu der allgemeinen Stoffklasse der Phenylpiperazinylchinolinone gehörende Wirkstoff Aripiprazol zählt, zeichnen sich dadurch aus, daß sie die postsynaptischen Dopamin-D2-Rezep-

toren blockieren und gleichzeitig die präsynaptischen Autorezeptoren stimulieren. Auf diese Weise wird die übersteigerte Dopamin-Aktivität unterdrückt und gleichzeitig das Risiko extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen vermindert.

Die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol wurde in den USA in einer randomisierten multizentrischen Doppelblind-Studie im Vergleich zu Haloperidol und einem Plazebo untersucht und bestätigt.

Allerdings weist insbesondere der partielle Dopamin-D2-Agonist Aripiprazol einige Nachteile auf, die sich aus der Pharmakokinetik ergeben. Aripiprazol unterliegt bei oraler Gabe einer ausgeprägten Metabolisierung während der ersten Darm-Leber-Passage (First-Pass-Effekt) und besitzt eine geringe Plasma-Halbwertszeit. Um einen therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten, ist deshalb eine relativ hohe Applikationsfrequenz bei oraler Verabreichung erforderlich.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand deshalb darin, den Wirkstoff Aripiprazol (7-(4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon oder einen anderen Wirkstoff aus der Gruppe der partiellen D2-Agonisten in einer Darreichungsform bereitzustellen, durch welche die vorstehend genannten Nachteile vermieden werden können, und die sich in vorteilhafter Weise für die therapeutische Behandlung von schizophrenen Psychosen eignet.

Diese Aufgabe wird gelöst durch transdermale therapeutische Systeme (TTS) in Pflasterform nach den Ansprüchen 1 bis 14. Diese ermöglichen einen für therapeutische Zwecke ausreichenden Wirkstoff-Flux in vivo und können mittels gängiger Herstellungsverfahren produziert werden.

Die erfindungsgemäßen, partielle D2-Agonisten enthaltenden TTS geben nach der Applikation den enthaltenen Wirkstoff an die Haut des Patienten ab, so daß der Wirkstoff systemisch verfügbar wird. Durch die direkte Abgabe des Wirkstoffs in das Blutgefäßsystem wird die bei oraler Verabreichung auftretende schnelle Metabolisierung infolge des First-Pass-Effekts vermieden. Zudem wird durch die erfindungsgemäßen TTS eine konstante Abgabe des/der enthaltenen partiellen D2-Agonisten während des Applikationszeitraums gewährleistet. Auf diese Weise läßt sich - bei niedriger Applikationsfrequenz - die Aufrechterhaltung eines relativ gleichbleibenden Plasmaspiegels erreichen. Die rasche Elimination des partiellen Dopamin-D2-Agonisten (z. B. Aripiprazol) wird durch ständiges Nachliefern des Wirkstoffs aus dem Wirkstoffreservoir des TTS kompensiert.
Durch die transdermale Verabreichung werden außerdem Probleme wie z. B. gastrointestinale Intoleranz, niedrige enterale Absorption oder geringe perorale Verfügbarkeit umgangen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein transdermales therapeutisches System (TTS) in Pflasterform, welches die im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmale eines TTS aufweist, und dessen Wirkstoffreservoir mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthält. Weitere bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS umfaßt eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein Wirkstoffreservoir und eine ablösbare Schutzschicht. Das wirkstoffhaltige Reservoir kann selbst haftklebende Eigenschaften haben, oder es ist eine Haftklebeschicht vorgesehen, welche die Befestigung des TTS auf der Haut ermöglicht. Die mit dem Wirkstoffre-

servoir verbundene Rückschicht bedeckt das TTS auf der hautabgewandten Seite. Die ablösbare und arzneistoffundurchlässige Schutzschicht bedeckt während der Lagerung die hautseitige, haftklebende Oberfläche des TTS und wird vor der Applikation abgelöst.
Die Erfindung umfaßt sowohl TTS, die als Matrixsysteme ausgebildet sind, als auch solche, die als Membransysteme ausgebildet sind.

Die erfindungsgemäßen TTS können sowohl in Form von Matrixsystemen als auch in Form von Beutel- oder Membransystemen eingesetzt werden. Im Falle eines Matrixsystems kann die Wirkstoffmatrix beispielsweise eine Kunststoff- oder Kunstharzmatrix sein, welche als Wirkstoffreservoir dient und den Wirkstoff in gelöster oder dispergierter Form enthält. Sie ist vorzugsweise haftklebend und kann sowohl ein- als auch zwei- oder mehrschichtig ausgebildet sein. Der Begriff "Matrixsysteme" schließt auch solche Ausführungsformen mit ein, bei welchen das Wirkstoffreservoir ein Fasermaterial, beispielsweise ein Baumwollgewebe oder -vlies enthält, an welches der Wirkstoff, z. B. Aripiprazol, adsorbiert ist. Dieses Fasermaterial kann in einer Kunststoff- oder Kunstharzmatrix eingebettet sein.

Grundsätzlich kommen für die Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrix oder Matrixschichten eine Vielzahl von Polymeren, Harzen und Zusatzstoffen in Betracht, die dem Fachmann bekannt sind, wobei allerdings darauf zu achten ist, daß diese Stoffe - sofern sie mit der Haut in Berührung kommen können - hautverträglich sind, und daß die Formulierung geeignet ist, den Wirkstoff Aripiprazol oder einen anderen Dopamin-D2-Agonisten an die Haut abzugeben.

Geeignete Grundpolymere für die Herstellung der Wirkstoffmatrix oder der haftklebenden Schicht der erfindungsgemäßen

TTS sind Polymere auf der Basis von Acrylsäure und deren Estern, Isobutylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, natürliche Kautschuke, synthetische Kautschuke wie Styrol-Dien-Copolymere, insbesondere Styrol-Butadien-Blockcopolymere, Isopren-Blockpolymere, Acrylnitril-Butadien-Kautschuk, Butylkautschuk oder Neopren-Kautschuk, sowie Haftkleber auf Silikonbasis und Heißschmelzkleber. Unter den Begriff "Heißschmelzkleber" fallen alle Kleber, die nicht durch Lösemittel, sondern durch Schmelzen bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise im Bereich von 60-200 °C, verflüssigt werden. Als Heißschmelzkleber eignen sich insbesondere Mischungen aus Estern des hydrierten Kolophoniums mit Cellulosederivaten. Die genannten Grundpolymere können auch in Form geeigneter Mischungen verwendet werden.

Neben den genannten Polymeren können auch weitere, dem Fachmann bekannte Polymere als Grundpolymere für die Herstellung der Matrix oder der Haftklebeschicht verwendet werden, vorausgesetzt, diese sind mit dem Wirkstoff Aripiprazol bzw. dem jeweils verwendeten partiellen Dopamin-D2-Agonisten kompatibel.

Der Wirkstoff Aripiprazol, oder ein anderer partieller Dopamin-D2-Agonist, ist im einfachsten Fall in einer Lösung oder Schmelze von Grundpolymeren grob, kolloidal oder molekular dispergiert. Die weitere Herstellung des TTS kann auf die Weise erfolgen, daß diese wirkstoffhaltige Mischung auf eine geeignete Unterlage, beispielsweise auf eine mit einer Silikonschicht versehenen thermoplastische Folie, beschichtet und - gegebenenfalls nach Abdampfen der Lösemittelbestandteile - mit einer weiteren Folie abgedeckt wird, welche die spätere Rückseite des TTS darstellt. Durch Stanzen flächiger Gebilde in der gewünschten geometrischen Form werden TTS aus einem solchen Laminat hergestellt. Die als Hilfsstoffe, wie Weichmacher, Klebrigmacher, Lösungsver-

mittler, Stabilisatoren, Füllstoffe, Trägerstoffe und Permeationsbeschleuniger, in Frage kommenden pharmazeutisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß der Wirkstoff in einem beutelförmigen Reservoir des erfindungsgemäßen TTS vorliegt. Dieses ist mit einer fließfähigen, z. B. viskosen oder hochviskosen oder halbfesten Kunststoffmatrix oder einer Lösung davon gefüllt, die den Wirkstoff enthält. Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Wirkstoffreservoir einen Gelbildner enthält. Die der Haut abgewandte Beutelrückseite muß dabei wirkstoffundurchlässig, die der Haut zugewandte Seite muß wirkstoffdurchlässig sein. Zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung kann auf der der Haut zugewandten Seite des Beutels eine wirkstoffdurchlässige Membran angebracht sein ("Membransystem"). Geeignete Materialien für die Herstellung des Beutels und für die Membran sowie Gelbildner sind dem Fachmann bekannt.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß der Wirkstoff Aripiprazol, oder ein anderer Wirkstoff aus der Gruppe der partiellen Dopamin-D2-Agonisten, im Reservoir des TTS im gelösten Zustand vorliegt, wobei die Formulierung möglichst einen Lösungsvermittler enthalten sollte. Bevorzugte Beispiele für Lösungsvermittler sind mehrwertige Alkohole, insbesondere 1,2-Propandiol, Butandiole, Glycerin, Polyethylenglykol 400, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykolmonoether, Diethyltoluamid und Monoisopropyliden-glycerin; 1,2-Propandiol wird besonders bevorzugt eingesetzt. Als vorteilhaft hat sich herausgestellt, wenn der Anteil des Lösungsvermittlers 1 bis 50 Gew.-% beträgt, besonders bevorzugt 5 bis 35 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Wirkstoffreservoirs. Zu berücksichtigen ist, daß einige der genannten Lösungsvermitt-

ler, wie z. B. 1,2-Propandiol, zugleich als permeationsfördernde Stoffe wirken können.

Um einen hohen Wirkstoff-Flux durch die Haut zu erzielen, hat es sich insbesondere bei Matrixsystemen als vorteilhaft erwiesen, wenn der wirkstoffhaltigen Matrix permeationsfördernde Stoffe in einer Menge von 0,1 bis 25 Gew.-% , vorzugsweise von 1 bis 10 Gew.-% zugesetzt werden, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des Wirkstoffmatrix. Bevorzugte Beispiele für hautpermeationsfördernde Zusatzstoffe sind Fettalkohole wie Decanol und Dodecanol, sowie Fettsäuren, wie z. B. Ölsäure oder Myristinsäure, sowie Polyoxyethylenfettalkoholether, vorzugsweise Polyoxylaurylether (z. B. Brij®), sowie Polyoxyethylenfettsäureester, Fettsäureester von Sorbitanmonolaurat, Ester von langkettigen Fettsäuren mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure, sowie Ölsäurediethanolamin. Die genannten permeationsfördernden Stoffe können entweder einzeln oder als Mischung zugesetzt werden.

Um eine hohe Wirkstoff-Freisetzungsrate zu erzielen, wird eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration in der Wirkstoffmatrix bzw. den wirkstoffhaltigen Schichten bevorzugt. Dabei ist allerdings zu beachten, daß bei zu hohen Konzentrationen die physikalische Stabilität des Wirkstoffs beeinträchtigt werden kann. Bei den erfindungsgemäßen TTS werden deshalb Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 10 Gew.-% angewandt, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Wirkstoffreservoirs.

Nach der Erfindung ist ferner vorgesehen, daß der Wirkstoff Aripiprazol, oder ein anderer partieller Dopamin-D2-Agonist, in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff vorliegt. Dabei handelt es sich bevorzugt um einen Wirkstoff oder Wirkstoffe aus der Stoffklasse der Phenothi-

azine und/oder deren Analoga, und/oder aus der Klasse der Butyrophenone und/oder aus der Klasse der Diphenylbutylpiperidine.

Ferner kann die Wirkstoffmatrix oder einzelne Schichten der Matrix Weichmacher enthalten, welche dem Fachmann grundsätzlich bekannt sind. Die Konzentration dieser Weichmacher kann bis zu 30 Gew.-% betragen und liegt vorzugsweise zwischen 5 und 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Wirkstoffmatrix. Die Weichmacher können beispielsweise aus den Gruppen der Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Carbonsäuren und ihre Derivate, Ether, Ester oder Amine ausgewählt sein.

Um eine Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung zu ermöglichen, sofern dies nicht durch andere Mechanismen bewirkt wird, kann das Wirkstoffreservoir an der hautnahen, Wirkstoff abgebenden Seite auch mit einer Steuermembran versehen werden, welche die Abgabe des Wirkstoffs an die Haut steuert ("Membransystem").

Die Erfindung schließt auch solche Ausführungsformen mit ein, bei denen die Wirkstoffmatrix einen zwei- oder mehrschichtigen Aufbau aufweist. Beispielsweise können die verschiedenen Matrixschichten Polymerbestandteile aus der Gruppe der substituierten Cellulosen enthalten, vorzugsweise der Methyl- und Ethylcellulosen.
Die einzelnen Matrixschichten können dabei so gestaltet sein, daß sie sich hinsichtlich ihrer Polymer- oder Haftkleberzusammensetzung, der Wirkstoffkonzentration, der Konzentration an permeationsfördernden Zusatzstoffen oder an Lösungsvermittlern unterscheiden. Je nach dem beabsichtigten Anwendungszweck lassen sich die genannten Konzentrationen in den einzelnen Matrixschichten in der Weise unterschiedlich gestalten, daß die Konzentrationen von der hautfernen Schicht in Richtung zur hautnahen Matrixschicht

kleiner oder größer werden, je nachdem, ob eine besondere Langzeitwirkung oder eine Initialwirkung angestrebt wird.

Die Befestigung der erfindungsgemäßen TTS auf der Haut kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden. Beispielsweise besteht die Möglichkeit, daß die Wirkstoffmatrix selbst aus einem Haftkleber oder aus einer Mischung von haftklebenden Polymeren besteht. Auch die Befestigung des TTS auf der Haut mittels einer zusätzlichen, wirkstofffreien Haftkleberschicht ist möglich. Darüber hinaus ist es auch denkbar, das bei solchen erfindungsgemäßen TTS, die mit einer Steuermembran ausgestattet sind, die Befestigung auf der Haut mittels eines Klebstoffrands bewirkt wird. Dieser Klebstoffrand berührt die wirkstoffabgebende Fläche nicht, steht also nicht mit der Steuermembran in Verbindung.

Die erfindungsgemäßen TTS weisen neben dem Wirkstoffreservoir außerdem eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige ablösbare Schutzschicht oder Abziehfolie auf.
Als Materialien für die Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, die sich durch besondere Festigkeit auszeichnen, wie z. B. Polyethylenterephthalat und Polybutylenterephthalat, darüber hinaus aber nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie Polyvinylchlorid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethane, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen, insbesondere Aluminium.

Für die ablösbare Schutzschicht können grundsätzlich dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch eine geeignete Oberflächenbehandlung, wie z. B. Silikonisierung, ablösbar aus-

gerüstet ist. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten wie z. B. mit Polytetrafluorethylen behandeltes Papier oder Cellophan® (Cellulosehydrat) verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen TTS eignen sich in vorteilhafter Weise zur Akut- und Langzeittherapie bei schizophrenen Psychosen. Hierbei wird das den Wirkstoff Aripiprazol oder einen anderen partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthaltende TTS auf die Haut eines solchen Patienten appliziert und dort für einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden belassen. Die Applikationsdauer kann bis zu drei Tage betragen.

Die erfindungsgemäßen TTS können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Beispiel

50 g des Wirkstoffs Aripiprazol sowie 20 g eines geeigneten permeationsfördernden Stoffes (z. B. Brij® 30) werden in 200 g 1,2-Propandiol gelöst. Diese Lösung wird mittels einer geeigneten Rührapparatur in einen Silikonkleber (Nr. 4301, Fa. Dow Corning, USA) als Grundpolymer gegeben und darin dispergiert, so daß eine möglichst homogene Flüssig-Flüssig-Dispersion entsteht. Diese Dispersion wird mit einer geeigneten Vorrichtung gleichmäßig auf eine Trägerfolie (z. B. aus Polyethylenterephthalat) beschichtet. Anschließend wird durch kontrollierte Trocknung das Lösungsmittel des Silikonklebers sowie etwaige Anteile des Propandiols entfernt. Das so erhaltene Laminat wird anschließend mit einer weiteren Folie aus Polyethylenterephthalat zukaschiert. Zuletzt werden TTS einer bestimmten Fläche ausgestanzt und in ein geeignetes Packmittel verpackt.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung mindestens eines partiellen Dopamin-D2-Agonisten, welches eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein Wirkstoffreservoir und eine ablösbare Schutzschicht aufweist, wobei das Wirkstoffreservoir haftklebend ist oder das TTS mindestens eine haftklebende Schicht aufweist, und wobei das Wirkstoffreservoir als Matrixsystem oder als Membransystem ausgebildet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthält.

2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als ein-, zwei- oder mehrschichtige Wirkstoffmatrix ausgebildet ist.

3. TTS nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffmatrix eine Kunststoff- oder Kunstharzmatrix ist, vorzugsweise eine haftklebende Matrix, wobei das/die Grundpolymer(e) dieser Matrix bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Polymere auf der Basis von Acrylsäure und deren Estern, Isobutylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, natürliche Kautschuke, synthetische Kautschuke wie Styrol-Dien-Copolymere, insbesondere Styrol-Butadien-Blockcopolymere, Isopren-Blockpolymere, Acrylnitril-Butadien-Kautschuk, Butylkautschuk oder Neopren-Kautschuk, sowie Haftkleber auf Silikonbasis sowie Heißschmelzkleber, vorzugsweise Mischungen aus Estern des hydrierten Kolophoniums mit Cellulosederivaten, umfaßt.

4. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir ein Fasermaterial, Gewebe oder Vlies enthält, an welches der Wirkstoff adsorbiert ist.

5. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als beutelförmiges Reservoir ausgebildet ist, welches den Wirkstoff in einer fließfähigen, viskosen, halbfesten, gel-artigen oder flüssigen Zubereitung oder Lösung enthält und das hautseitig von einer wirkstoffdurchlässigen Schicht, auf der hautabgewandten Seite von einer wirkstoffundurchlässigen Schicht begrenzt ist.

6. TTS nach einem vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine wirkstoffdurchlässige Membran aufweist, welche die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe modifiziert oder steuert.

7. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der partielle Dopamin-D2-Agonist in einer Konzentration im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Wirkstoffreservoirs.

8. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der partielle Dopamin-D2-Agonist im gelösten Zustand im Wirkstoffreservoir vorliegt.

9. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir mindestens einen Lösungsvermittler enthält, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des Wirkstoffreservoirs.

10. TTS nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Lösungsvermittler aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die mehrwertige Alkohole, vorzugsweise 1,2-Propandiol, Butandiole, Glycerin, Polyethylenglykol 400,

Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykolmonoether, Diethyltoluamid und Monoisopropyliden-glycerin umfaßt.

11. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir mindestens einen permeationsfördernden Stoff enthält, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 25 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des Wirkstoffreservoirs.

12. TTS nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der/die permeationsfördernde(n) Stoff(e) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Fettalkohole, vorzugsweise Decanol und Dodecanol, sowie Fettsäuren, vorzugsweise Ölsäure, Myristinsäure, sowie Polyoxyethylenfettalkoholether, vorzugsweise Polyoxylaurylether, sowie Polyoxyethylenfettsäureester, Fettsäureester von Sorbitanmonolaurat, Ester von langkettigen Fettsäuren mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure, sowie Ölsäurediethanolamin umfaßt.

13. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der partielle Dopamin-D2-Agonist der Wirkstoff Aripiprazol ist.

14. TTS nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich mindestens einen Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die Phenothiazine und deren Analoga, Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine umfaßt.

15. Verwendung eines partiellen Dopamin-D2-Agonisten zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems, welches eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein Wirkstoffreservoir und eine ablösbare Schutzschicht aufweist,

wobei das Wirkstoffreservoir haftklebend ist oder das TTS mindestens eine haftklebende Schicht aufweist, und das Wirkstoffreservoir mindestens einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthält.

16. Verwendung eines partiellen Dopamin-D2-Agonisten zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der partielle Dopamin-D2-Agonist der Wirkstoff Aripiprazol ist.

17. Verwendung eines einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthaltenden TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung von akuten und/oder chronischen Symptomen schizophrener Psychosen.

18. Verwendung eines einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthaltenden TTS nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der partielle Dopamin-D2-Agonist der Wirkstoff Aripiprazol ist.

19. Verfahren zur medikamentösen Behandlung von akuten und/oder chronischen Symptomen schizophrener Psychosen, dadurch gekennzeichnet, daß ein einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthaltendes TTS auf die Haut eines an einer schizophrenen Psychose leidenden Patienten appliziert wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte TTS ein TTS nach einem der Ansprüche 1-14 ist, besonders bevorzugt ein TTS, welches den Wirkstoff Aripiprazol enthält.

21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikationszeitraum des TTS mindestens 8 Stunden und höchstens 3 Tage beträgt.

22. Verfahren zur Verabreichung eines partiellen Dopamin-D2-Agonisten über die Haut an eine Person, welche einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten benötigt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein transdermales therapeutisches System (TTS), welches eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein den partiellen Dopamin-D2-Agonisten enthaltendes Wirkstoffreservoir, eine haftklebende Schicht, gegebenenfalls eine wirkstoffdurchlässige Membran, und eine ablösbare Schutzschicht aufweist, von der ablösbaren Schutzschicht befreit wird,

b) das TTS mit der haftklebenden Schicht auf die intakte Haut des Patienten appliziert wird,

c) der im Wirkstoffreservoir enthaltene Dopamin-D2-Agonist über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden aus dem Wirkstoffreservoir durch die haftklebende Schicht und gegebenenfalls die wirkstoffdurchlässige Membran an die Haut des Patienten abgegeben wird, und

d) das TTS nach einem Zeitraum von 8 Stunden, höchstens jedoch von 3 Tagen, von der Haut des Patienten entfernt wird.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Person, welche einen partiellen Dopamin-D2-Agonisten benötigt, ein unter akuten oder chronischen Symptomen schizophrener Psychosen leidender Patient ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/02002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/4704 A61P25/18

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 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)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MALLIKAARJUM S ET AL: "Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 10, no. Supplement 3, September 2000 (2000-09), pages S306-S307, XP002205415 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology;Munich, Germany; September 09-13, 2000 ISSN: 0924-977X the whole document --- -/--	13,16, 18,20

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
10 July 2002	07/08/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/02002

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DAAS DEN I ET AL: "TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THE DOPAMINE AGONIST N-0437 AND SEVEN ESTER PRODRUGS: COMPARISON WITH ORAL ADMINISTRATION IN THE 6-OHDA TURNING MODEL" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 342, no. 6, December 1990 (1990-12), pages 655-659, XP001062117 ISSN: 0028-1298 abstract page 657, right-hand column, paragraph 2 -page 658, left-hand column, paragraph 3 ---	13,16, 18,20
A	LAWLER, CINDY P. (1) ET AL: "Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes." NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (JUNE, 1999) VOL. 20, NO. 6, PP. 612-627. , XP002205416 the whole document ---	13,16, 18,20
A	US 5 807 570 A (CHEN TUNG-FEN ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15) the whole document -----	13,16, 18,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. [X] Claims Nos.: 1-12,14,15,17,19,21-23
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2
Claims Nos. 1-12, 14, 15,17,19,21-23

Present Claims Nos. 1-12, 14, 15,17,19,21-23 relate to products and methods containing compounds which are respectively characterized by a desirable characteristic or property, i.e. as partial dopamine D2 antagonists. The patent claims thus include all compounds which exhibit this characteristic or property. However, in the application, only a limited number of such compounds, i.e.solely the active ingredient aripiprazol, are supported by the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible.Moreover, the patent claims lack clarity as required in PCT Article 6, an attempt being made therein to to define the product by means of the respectively desired result. The lack of clarity is such that a meaningful search of the entire scope of protection sought is rendered impossible. For this reason, the search was restricted to parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. parts relating to the active ingredient aripiprazol in the description (page. 1, line 34), examples and Claims Nos. 13,16, 18 and 20.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/02002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5807570 A	15-09-1998	AU 7236596 A	17-04-1997
		CA 2233334 A1	03-04-1997
		EP 0873118 A1	28-10-1998
		JP 2001518058 T	09-10-2001
		WO 9711696 A1	03-04-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/02002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K31/4704 A61P25/18

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MALLIKAARJUM S ET AL: "Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, Bd. 10, Nr. Supplement 3, September 2000 (2000-09), Seiten S306-S307, XP002205415 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology;Munich, Germany; September 09-13, 2000 ISSN: 0924-977X das ganze Dokument --- -/--	13,16, 18,20

[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 bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. Juli 2002	07/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Zimmer, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DAAS DEN I ET AL: "TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THE DOPAMINE AGONIST N-0437 AND SEVEN ESTER PRODRUGS: COMPARISON WITH ORAL ADMINISTRATION IN THE 6-OHDA TURNING MODEL" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 342, Nr. 6, Dezember 1990 (1990-12), Seiten 655-659, XP001062117 ISSN: 0028-1298 Zusammenfassung Seite 657, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 658, linke Spalte, Absatz 3 ---	13,16, 18,20
A	LAWLER, CINDY P. (1) ET AL: "Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes." NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (JUNE, 1999) VOL. 20, NO. 6, PP. 612-627. , XP002205416 das ganze Dokument ---	13,16, 18,20
A	US 5 807 570 A (CHEN TUNG-FEN ET AL) 15. September 1998 (1998-09-15) das ganze Dokument -----	13,16, 18,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ternationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/02002

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

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 18 und 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.

2. [X] Ansprüche Nr. 1-12,14,15,17,19,21-23
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen 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, hat 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. [ ] 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 erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN **PCT/ISA/** 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-12,14,15,17,19,21-23

Die geltenden Patentansprüche 1-12, 14, 15, 17, 19 und 21-23 beziehen sich auf Produkte und Verfahren, die Verbindungen enthalten, die durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich als partielle Dopamin D2-Agonisten charakterisiert sind.
Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen, nämlich lediglich für den Wirkstoff Aripiprazol, liefert. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desweiteren fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, da versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich ist.
Aus diesen Gründen wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend den Wirkstoff Aripiprazol, wie in der Beschreibung (S. 1, Z. 34), den Ausführungsbeispielen und in den Ansprüchen 13, 16, 18 und 20 angegeben.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/02002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5807570 A	15-09-1998	AU 7236596 A	17-04-1997
		CA 2233334 A1	03-04-1997
		EP 0873118 A1	28-10-1998
		JP 2001518058 T	09-10-2001
		WO 9711696 A1	03-04-1997