

(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
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/018619 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70, 45/06, 31/13, 31/428, 31/381, A61P 25/16

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009136

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. August 2004 (14.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

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 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 38 174.0 20. August 2003 (20.08.2003) DE

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:** MEDICAMENT PREPARATIONS FOR TRANSDERMAL APPLICATION CONTAINING ACTIVE INGREDIENT COMBINATIONS FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE

(54) **Bezeichnung:** TRANSDERMAL ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN MIT WIRKSTOFFKOMBINATIONEN ZUR BEHANDLUNG DER PARKINSON-KRANKHEIT

(57) **Abstract:** The invention relates to medicament preparations for transdermal application used in the treatment of Parkinson's disease. Said preparations contain a combination of at least two active ingredients, selected from the following groups of active ingredients: dopamine agonists and L-dopa, monoaminooxidase inhibitors, anticholinergics, NMDA receptor antagonists and sympathomimetics, whereby at least two of the active ingredients belong to different active ingredient groups.

WO 2005/018619 A1

(57) **Zusammenfassung:** Transdermale Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung der Parkinson-Krankheit enthalten eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen, welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind: Dopamin-Agonisten und L-Dopa, Monoaminooxidase-Remmer, Anticholinergika, NMDA-RezeptorAntagonisten, Sympathomimetika; wobei mindestens zwei der Wirkstoffe unterschiedlichen Wirkstoffgruppen angehören.

Transdermale Arzneimittelzubereitungen mit Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

5 Die Erfindung betrifft transdermal verabreichbare Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, wobei diese Zubereitungen eine Kombination von mindestens zwei für die Parkinson-Therapie geeignete Wirkstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer
10 solchen Wirkstoffkombination zur Herstellung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, sowie die therapeutische Behandlung von Parkinson-Patienten durch transdermale Verabreichung einer der genannten Arzneimittelzubereitungen.

15 Zur medikamentösen Therapie der Parkinson-Krankheit werden derzeit Wirkstoffe aus folgenden Gruppen eingesetzt: Anti-Parkinson-Mittel mit dopaminerger Wirkung, insbesondere L-Dopa und Dopaminrezeptor-Agonisten; zentral wirksame Anti-20 cholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten); Monoaminoxidase-Hemmer; NMDA-Antagonisten; beta-Sympatholytika. Daneben wird auch die Verabreichung von Sympathomimetika aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate (z. B. Ecstasy = MDMA) in Erwägung gezogen, da bei einzelnen Parkinson-25 Patienten, die nach langdauernder Anwendung von L-Dopa unter Dyskinesien leiden, eine Besserung der Symptomatik beobachtet wurde.

30 Wirksamstes und wichtigstes Parkinson-Medikament ist L-Dopa (Levodopa), das fast ausschließlich oral verabreicht wird, bevorzugt in Kombination mit Decarboxylasehemmern (z. B. Benserazid, Carbidopa) oder Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (z. B. Entacapon). Allerdings kommt es bei der Langzeit-Anwendung von L-Dopa zu Dyskinesien, Wirkungsfluktuationen und zu einem Wirkungsverlust. Aus diesem 35 Grund wird angestrebt, die Dosierung von L-Dopa möglichst

gering zu halten oder zu Beginn der Therapie auf den Einsatz von L-Dopa ganz zu verzichten. Beispielsweise kann der Zeitpunkt für den Beginn einer obligaten L-Dopa-Gabe durch Verabreichung des Monoaminoxidase-Hemmstoffes L-Deprenyl (= 5 Selegilin) hinausgezögert werden. Ebenso kann durch eine Begleittherapie mit Selegilin eine Dosiseinsparung von L-Dopa um 25-30 % ermöglicht werden. Ferner wurde beobachtet, daß insbesondere bei jüngeren Parkinson-Patienten durch frühzeitige Gabe von Selegilin das Auftreten der als sehr 10 lästig empfundenen Dyskinesien unterdrückt werden kann.

Neben L-Dopa werden zur Therapie der Parkinson-Krankheit auch Dopamin-agonistisch wirkende Stoffe wie z. B. Lisurid, 15 Bromocriptin, Pramipexol, Ropirinol, Rotigotin, Tergurid, Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, PHNO (4-Propyl-9-hydroxynaphthoxazin) verwendet. Mit solchen dopaminerg wirkenden Stoffen kann der bei Parkinson-Kranken fehlende Transmitter Dopamin weitgehend substituiert werden.

20 Eine bedeutende Rolle für die Begleittherapie von Parkinson-Kranken kommt der Behandlung mit anticholinerg wirkenden Stoffen (Muscarinrezeptor-Antagonisten) zu, wodurch insbesondere der Tremor unterdrückt werden kann. In dieser Wirkstoffgruppe sind beispielsweise Biperiden, Trihexyphenidyl, Procyclidin, Bornaprin, Metixen, Orphenadrin, Scopolamin, Atropin und andere Belladonna-Alkaloide, Benzatropin 25 und Nicotin von therapeutischer Bedeutung.

30 Für die Parkinson-Therapie geeignet ist ferner eine weitere Gruppe von Wirkstoffen, bei denen es sich um NMDA (N-methyl-D-aspartat)-Rezeptorantagonisten handelt; hierzu gehören z. B. Memantin und Amantadin. Diese Stoffe wirken mit L-Dopa synergistisch und ermöglichen es im Falle einer Kombinationstherapie, die L-Dopa-Dosis zu reduzieren. Insbesondere die Akinesie der Parkinson-Kranken kann durch die 35

zusätzliche Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten günstig beeinflußt werden.

Die Kombinationstherapie des Parkinsonismus ist allgemein 5 eingeführt, und die daraus resultierenden vorteilhaften Wirkungen sind bekannt (z. B. E. Schneider, "Kombinierte Therapien"; in: "Neuro-Psychopharmaka", Bd. 5: Parkinsonmittel und Nootropika, S. 131-144; Hrsg. P. Riederer et al.; Springer Verlag, Wien, 1992). Grundsätzlich ist die 10 Kombination oraler Medikamente jedoch nachteilig, da die zu einem bestimmten Zeitpunkt erzielte Wirkung von der eher zufälligen Eigenkinetik des Wirkstoffes nach oraler Resorption als Einzeldosis abhängig ist. Da die in einer Wirkstoffkombination enthaltenen Einzel-Wirkstoffe sich 15 hinsichtlich ihrer Halbwertszeiten und oralen Dosierungsintervalle unterscheiden, kommt es nicht zu einer gleichmäßigen Exposition des Kranken mit den verschiedenen Wirkstoffen, sondern die relativen Wirkungen einer jeden Wirkstoffkomponente schwanken sehr stark, abhängig von den tageszeitlichen 20 Änderungen des Wirkstoffspiegel-Verlaufs.

Aufgrund dieser bekannten pharmakokinetischen Besonderheiten werden "fixe" Wirkstoffkombinationen innerhalb einer oralen Darreichungsform (z. B. Tablette mit Kombinationswirkstoffen) von den Arzneimittelzulassungs-Behörden als sehr problematisch angesehen und nur in Ausnahmefällen zugelassen. Eine Kombinationstherapie wird deshalb in der Regel durch getrennte Verabreichung zweier oder mehrerer Monosubstanzpräparate durchgeführt. Dies erfordert dann aber 25 genau auf die einzelnen Halbwertszeiten dieser Einzelwirkstoffe angepaßte Dosierungsintervalle. Jedoch läßt sich auch in diesem Fall nicht vermeiden, daß die jeweiligen Wirkstoffkonzentrationen der einzelnen Wirkstoffe, insbesondere im Verhältnis zueinander, großen Schwankungen unterliegen. Hinzu kommt, daß die genaue Einhaltung der Dosierungsintervalle durch den Patienten oder das Pflegeper- 30 35

sonal nicht immer gewährleistet ist. Durch die Nichteinhaltung des Dosierungsschemas werden die vorteilhaften Wirkungen der Kombinationstherapie unter Umständen erheblich gemindert.

- 5 Ein weiterer Nachteil der oralen Kombinationstherapie ist, daß durch die gleichzeitige Gabe verschiedener Wirksubstanzen das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöht wird. Diese Nebenwirkungen sind häufig auf das vorübergehende Auftreten von Plasma-Spitzenwerten kurz nach der orale
10 10 Verabreichung zurückzuführen.

Neben oralen Parkinson-Medikamenten sind auch transdermal verabreichbare Wirkstoffzubereitungen bekannt, beispielsweise für L-Dopa (Sudo et al.: Transdermal absorption of L-
15 Dopa from hydrogel in rats; Eur. J. Pharm. Sci. 7 (1998), 67-71), Rotigotin (EP-A-1 256 339) und Deprenyl = Selegilin (EP-B-0 404 807).

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand darin, pharmazeutische Zubereitungen bereitzustellen, mit denen eine Kombinationstherapie zur Parkinson-Behandlung auf einfache und sichere Weise durchführbar ist, und die es ermöglichen, die oben genannten Nachteile zu vermeiden oder zu vermindern. Der Erfindung lag ferner die Aufgabe zugrunde, Verfahren für die medikamentöse Kombinationstherapie der Parkinson-Krankheit aufzuzeigen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch transdermale Arzneimittelzubereitungen gemäß Hauptanspruch, durch die Verwendung von Wirkstoffkombinationen zur Herstellung von transdermalen Arzneimitteln nach Anspruch 16 sowie durch Verfahren zur therapeutischen Behandlung der Parkinson-Krankheit nach Anspruch 18 gelöst werden, sowie durch die in den abhängigen
35 Ansprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

Gemäß Hauptanspruch enthalten die erfindungsgemäßen transdermalen Arzneimittelzubereitungen eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen, welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind:

- 5 a) Dopamin-Agonisten und L-Dopa,
- b) Monoaminoxidase-Hemmer,
- c) Anticholinergika,
- d) NMDA-Rezeptor-Antagonisten,
- e) Sympathomimetika.

10

Mindestens zwei der Wirkstoffe gehören unterschiedlichen Wirkstoffgruppen an. Unter "Wirkstoffen" werden sowohl die einzelnen Wirkstoff-Verbindungen als solche verstanden (z. B. freie Wirkstoff-Basen), wie auch deren pharmazeutisch akzeptablen Salze und Additions-Salze (z. B. Säure-Additionssalze). Des weiteren bezieht sich der Begriff "Wirkstoff" gegebenenfalls sowohl auf das pharmakologisch wirksame bzw. stärker wirksame Enantiomer, als auch auf das entsprechende racemische Gemisch.

20

Im Gegensatz zur oralen Verabreichung einer Wirkstoff-Kombination, bei der die relativen Aktivitäten der Kombinationspartner aufgrund unterschiedlicher Halbwertszeiten Schwankungen unterworfen sind, kann bei transdermaler Gabe ein gleichsinniges Ansteigen und Absinken der Plasmaspiegel eingehalten werden. Da bei transdermaler Verabreichung das Auftreten von Plasmaspitzenwerten weitgehend vermieden wird und der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentrationen im allgemeinen gleichmäßiger ist, sinkt das Nebenwirkungs-Risiko.

25

30 Durch die gleichmäßige Kinetik, insbesondere bei der Verwendung von transdermalen therapeutischen Systemen zur kontrollierten Verabreichung der Wirkstoffkombination, werden die vorteilhaften Wirkungen der kombinierten Wirkstoff-Verabreichung mit größerer Sicherheit erreicht als bei oraler Verabreichung. Insbesondere bei der Verwendung von trans-

35

dermalen therapeutischen Systemen wird die Einhaltung der

vorgesehenen Dosierungsschemata erleichtert und sicherer gemacht.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß die Kombination von Wirkstoffen aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffgruppen, denen unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde liegen, zu einer überadditiven Kombination von Wirkungen beiträgt, und daß diese vorteilhaften Wirkungen durch eine kombinierte transdermale Gabe erzielt werden können. Dabei werden gleichmäßige und aufeinander abgestimmte Wirkstoffspiegel der einzelnen Wirkstoffkomponenten erhalten, wodurch die Sicherheit der Kombinationstherapie gewährleistet wird.

Ferner ist überraschenderweise jede einstellbare Zweierkombination von Wirkstoffen möglich (nach den im Hauptanspruch genannten Bedingungen), so daß für bestimmte Gruppen von Parkinson-Patienten eine adäquate medikamentöse Therapie ermöglicht werden kann, beispielsweise abhängig vom Krankheitsstadium oder der Art und dem Schweregrad der Symptome.

Die Gruppe der Dopamin-Agonisten umfaßt insbesondere die Wirkstoffe Lisurid, Bromocriptin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotine, Tergurid, Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, Pergolid und 4-Propyl-9-hydroxynaphthoxazin (PHNO).

Die Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer besteht vorzugsweise aus Monoaminoxidase-B(MAO-B)-selektiven Hemmstoffen, wobei Selegilin (= L-Deprenyl) besonders bevorzugt verwendet wird. Selegilin wird bevorzugt in Form seines Säureadditionssalzes verwendet, wobei insbesondere die Salze mit Halogenwasserstoffsäuren (z. B. Selegilin-Hydrochlorid) oder mit organischen Säuren (z. B. Selegilin-Citrat) in Betracht kommen. Selegilin ist besonders geeignet, weil es nicht nur ein hochwirksamer, selektiver und irreversibler MAO-B-Hemmstoff ist, sondern zusätzlich die Wiederaufnahme von Dopa-

min in catecholaminergen zentralen Neuronen hemmt und eine gewisse Schutzwirkung gegen die neurotoxischen Effekte von 6-OH-Dopamin ausübt. Die transdermale Verabreichung ist besonders vorteilhaft, da aufgrund der Umgehung des First-Pass-Metabolismus - im Vergleich zu entsprechenden oralen Dosen - deutlich höhere Plasmaspiegel erreicht werden können, bei deutlich verminderten Plasmakonzentrationen der Metaboliten (u. a. L-Amphetamin, Methamphetamine), welche als problematisch eingestuft werden.

10

Aus der Gruppe der Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten) kommen vorzugsweise folgende Wirkstoffe in Betracht: Biperiden, Trihexyphenidyl, Procyclidin, Bonna-
15 prin, Metixen, Orphenadrin, Scopolamin, Atropin und andere Belladonna-Alkaloide, Benzatropin und Nicotin.

Aus der Gruppe der NMDA-Rezeptor-Antagonisten kommen bevorzugt Memantin und Amantadin in Betracht.

Die Gruppe der Sympathomimetika enthält insbesondere Wirkstoffe aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate, wobei 3,4-Methylendioxymethamphetamine (= MDMA = "Ecstasy") besonders bevorzugt wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen entweder
25 a) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten,
30 oder
b) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit L-Dopa,
oder
35 c) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombi-

nation mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten und in Kombination mit L-Dopa.

5 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß eine erfindungsgemäße transdermale Arzneimittelzubereitung eine Kombination von zwei Wirkstoffen enthält, und zwar vorzugsweise

- a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
- 10 b) eine Kombination aus L-Dopa und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder
- c) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
- 15 d) eine Kombination aus L-Dopa und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder
- e) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder
- f) eine Kombination aus einem L-Dopa und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten.

20 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Arzneimittelzubereitungen Kombination von drei Wirkstoffen enthalten, vorzugsweise

- a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten,
- 25 oder
- b) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem Monoaminoxidase-B-Hemmstoff, insbesondere Selegilin.

30 Bei einer derartigen Dreier-Kombination ist der Dopamin-Agonist für die Grund-Therapie der Parkinson-Krankheit verantwortlich, während der anticholinergisch wirkende Stoff den Tremor günstig beeinflussen kann und mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten eine zusätzliche Verbesserung der Aki-

nesie erreicht werden kann. Die (zusätzliche) Gabe von Selegilin hat gleichzeitig positive Effekte auf die Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit, außerdem wird die erforderliche Dopamin-Agonist-Dosis vermindert.

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält eine erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung eine Kombination von Selegilin mit einem Dopamin-Agonisten aus der Ropirinol, Pramipexol und Rotigotin umfassenden Gruppe. Die 10 Kombination aus Selegilin und Rotigotin wird dabei besonders bevorzugt.

Des weiteren ist es vorteilhaft, wenn eine der vorstehend beschriebenen Arzneimittelzubereitungen, insbesondere eine 15 L-Dopa enthaltende Kombination, zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und Decarboxylase-Hemmer umfaßt, wobei Entacapon, Benserazid und Carbidopa besonders bevorzugt sind.

20

Insbesondere zur Behandlung des Parkinson-bedingten Tremors kann es vorteilhaft sein, wenn eine erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung zusätzlich mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Beta-Blocker enthält, vorzugsweise aus 25 der Propranolol, Timolol, Pindolol und Atenolol umfassenden Gruppe.

Die erfindungsgemäßen transdermalen Arzneizubereitungen können in verschiedenartigen, dem Fachmann bekannten Formulierungen hergestellt werden, welche eine transdermale, systemische Wirkstoffverabreichung ermöglichen, beispielsweise auch als Salbe oder Gel. Vorzugsweise sind die Arzneizubereitungen als transdermale therapeutische Systeme (TTS) formuliert; der Aufbau solcher Systeme und die hierfür geeigneten Formulierungshilfsstoffe und sonstigen Materialien sind dem Fachmann bekannt. Transdermale therapeuti-

sche Systeme ermöglichen die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, mit vorherbestimmbarer Freisetzungsräte innerhalb eines gegebenen Zeitraums.

- 5 Es hat sich gezeigt, daß TTS aufgrund dieser speziellen Eigenschaften besonders für die Verabreichung von Wirkstoffkombinationen bei der Behandlung von Parkinson-Kranken geeignet sind, da der zeitliche Verlauf der Plasmaspiegel der einzelnen Wirkstoffkomponenten wesentlich gleichmässiger ist
- 10 10 als bei oraler Verabreichung und demzufolge geringere Nebenwirkungen verursacht werden. Zudem wird durch die Verwendung von Wirkstoffkombinations-TTS das Problem der Einhaltung der Dosierungsintervalle erheblich verringert, zum einen, weil durch Applikation eines einzigen TTS zwei oder
- 15 15 mehrere Wirkstoffe zusammen verabreicht werden können, zum andern, weil ein TTS im typischen Fall über einen Applikationszeitraum von ca. 6 bis 48 h auf der Haut des Patienten verbleiben kann. Beispielsweise könnte eine Behandlung in der Weise erfolgen, daß ein Wirkstoffkombinations-TTS einmal täglich oder an jedem zweiten Tag erneuert wird. Durch
- 20 20 wird die Anwendung erheblich vereinfacht, verglichen mit der oralen Kombinationstherapie mit Monosubstanzpräparaten.
- 25 Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen TTS als auf der Haut haftklebende Wirkstoffpflaster formuliert; die Wirkstoffkombination ist, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, in einem Wirkstoffreservoir enthalten, das entweder vom Matrix-Typ ist oder beutelförmig gestaltet ist. Der
- 30 30 Aufbau der TTS umfaßt zusätzlich eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige, abziehbare Schutzfolie.

35 Das erwähnte beutelförmige Reservoir ist mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen Matrix gefüllt; insbesondere kann es als Gel formuliert sein. Die

der Haut abgewandte Beutelrückseite muß dabei wirkstoffdurchlässig, die der Haut zugewandte Seite wirkstoffdurchlässig sein. Optional kann eine wirkstoffdurchlässige Membran (Steuermembran) die Steuerung der Wirkstofffreisetzung 5 übernehmen. Hierfür geeignete Materialien und Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt.

Besonders bevorzugt sind TTS, bei denen die Wirkstoffkombination in einer festen Matrix enthalten ist. Im einfachsten 10 Fall kann ein erfindungsgemäßes TTS erhalten werden, indem eine der beschriebenen Wirkstoffkombinationen in einer Lösung von Matrix-Grundpolymeren grob (d. h. partikulär), kolloidal oder molekular dispergiert bzw. gelöst wird, und diese Mischung auf eine geeignete Unterlage - in der Regel 15 eine silikonisierte thermoplastische Folie (die spätere Schutzschicht) - beschichtet wird. Nach Trocknen bzw. Abdampfen der Lösemittelanteile wird die erhaltene Schicht, welche das haftklebende Wirkstoffreservoir darstellt, mit einer weiteren Folie abgedeckt, welche die spätere Rück- 20 schicht des TTS darstellt. Aus diesem Laminat können anschließend durch Stanzen flächiger Gebilde TTS in der gewünschten geometrischen Form erhalten werden.

Als Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, darüber 25 hinaus aber auch nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulose-derivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, 30 z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionsperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminium-oxid oder ähnlicher Stoffe, die dem Fachmann bekannt sind. Für die ablösbare Schutzfolie können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, 35 daß sie durch geeignete Oberflächenbehandlung, wie z. B. Silikonisierung, ablösbar ist.

Geeignete Basis-Polymeren für die Herstellung des/der Matrixschicht(en) sind vor allem Polymeren auf Basis von Acrylsäure und deren Ester, Polyacrylaten, Isobutylen, Ethylen-
5 Vinylacetat, Kautschuk, Mischungen aus Kautschuk und Harzen, Cellulose-Derivaten, insbesondere Methyl- und Ethylcellulosen, Styrol-Dien-Copolymeren, Synthesekautschuk, Silikon-Haftklebern oder Heißschmelzklebern. Mit Vor-
teil können auch geeignete Mischungen der genannten Polyme-
10 re zum Einsatz kommen. Unter den Begriff "Heißschmelzkle-
ber" fallen alle Kleber, die nicht durch Lösemittel, son-
dern durch Schmelzen bei erhöhten Temperaturen, beispiels-
weise im Bereich von 60-200 °C verflüssigt werden. Als
15 Heißschmelzkleber eignen sich z. B. Mischungen aus Estern des hydrierten Kolophoniums mit Cellulosederivaten.

Die erfindungsgemäßen TTS können optional weitere Hilfs-
stoffe enthalten, insbesondere aus den Gruppen der Hautper-
meationsverstärker, Weichmacher, Klebrigmacher, pH-Regula-
20 toren und Antioxidantien.

Als permeationsfördernde Stoffe eignen sich vor allem Stof-
fe aus den Gruppen der Fettalkohole, Fettsäuren, Polyoxy-
ethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenfettsäureester,
Fettalkoholester und Fettsäureester, insbesondere Sorbitan-
25 monolaurat oder Ester von langkettigen Fettsäuren mit Me-
thyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, oder Ester von Fettal-
koholen mit Essigsäure oder Milchsäure. Auch Stoffe wie Öl-
säurediethanolamin kommen in Betracht. Der Mengenanteil
dieser Stoffe beträgt 0,1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 1
30 bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der
Wirkstoffmatrix.

Bei der Herstellung von TTS, welche eine bevorzugte Wirk-
stoffkombination mit dem Wirkstoff Selegilin enthalten,
35 kann nach den in den US-Patenten 5,462,746 und 5,902,601
beschriebenen Verfahren vorgegangen werden. Selegilin-Base

ist flüssig und bei Raumtemperatur leicht flüchtig, wodurch die Herstellung von TTS erschwert wird. Das nicht flüchtige Hydrochlorid des Selegilin ist wegen der schlechteren Hautgängigkeit weniger geeignet.

- 5 Nach US 5,462,746 wird Selegilin-Hydrochlorid mit einer Lösung der Matrix-Grundpolymere (z. B. Haftkleberpolymere) vermischt und diese Mischung auf eine Unterlage beschichtet. Die getrocknete Schicht wird mit einer zweiten Matrixschicht bedeckt, die basische Gruppen enthält, welche in
10 der Lage sind, die freie Base aus dem Wirkstoffsalz freizusetzen.

Nach US 5,902,601 (oder DE-A 43 32 094) werden die Matrix-Grundpolymere in dem flüssigen, leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoff gelöst und auf eine Unterlage beschichtet.
15 Auf diese Schicht werden eine oder mehrere weitere Matrixschichten laminiert, welche keinen derartigen leicht flüchtigen Stoff enthalten. Durch Migration des Wirk- oder Hilfsstoffs in die weitere(n) Matrixschicht(en) wird eine insgesamt scherstabile Wirkstoffmatrix erhalten.

- 20 Die Erfindung erfaßt somit auch TTS, die durch Laminieren von mindestens zwei Schichten, welche jeweils mindestens einen Wirkstoff enthalten, hergestellt sind, wobei für die Herstellung einer ersten Schicht ein leicht flüchtiger Wirk- oder Hilfsstoff (z. B. Selegilin-Base) als Lösemittel
25 für das Matrixgrundmaterial verwendet wird, und wobei diese Schicht auf eine zweite Schicht laminiert wird, welche ohne Verwendung eines leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes hergestellt ist, und wobei durch die diffusive Migration des leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes in die genannte zweite Schicht ein scherstabilier Verbund und eine einheitlich erscheinende Matrix erhalten wird.

30 Die genannten mindestens zwei Wirkstoffe der Wirkstoffkombination können in derselben Matrix-Schicht des Wirkstoffreservoirs enthalten sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die einzelnen Wirkstoffe die-

ser Kombination, mindestens aber mindestens zwei Wirkstoffe der Wirkstoffkombination, in unterschiedlichen Schichten oder Kompartimenten des TTS enthalten sind.

5 Die erfindungsgemäßen TTS weisen vorzugsweise eine Flächen-
größe im Bereich von 5 bis 50 cm² auf; der gesamte Wirk-
stoffgehalt, bezogen auf das wirkstoffhaltige Reservoir,
beträgt vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 10
Gew.-%. Die Wirkstoff-Freisetzungsr率e beträgt vorzugsweise
10 mindestens 0,1 mg/cm²d; die freigesetzte Tagesdosis, bezo-
gen auf die Wirkstoffkombination, liegt im Bereich von ca.
0,1 mg bis 50 mg. Freisetzungsr率e und Tagesdosis können
für die einzelnen Komponenten unterschiedlich hoch einge-
stellt sein, je nach beabsichtigter therapeutischer Wir-
15 kung.

Die erfindungsgemäßen TTS ermöglichen die kontrollierte,
gleichbleibende Abgabe einer Wirkstoffkombination über ei-
nen Zeitraum im Bereich von vorzugsweise 0,5 bis 7 Tagen,
insbesondere 1 bis 3 Tagen.

20 Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung ei-
ner Kombination von mindestens zwei Anti-Parkinson-Wirk-
stoffen, wie oben definiert, zur Herstellung von transder-
mal verabreichbaren Arzneimitteln, insbesondere TTS, die
25 für die Behandlung der Parkinson-Krankheit geeignet sind.

Des weiteren werden durch die Erfindung auch Verfahren zur
therapeutischen Behandlung von Parkinson-Patienten aufge-
zeigt; diese Verfahren beruhen darauf, daß einer von dieser
30 Krankheit betroffenen Person eine Wirkstoffkombination, wie
oben definiert, auf transdermalem Wege verabreicht wird.
Bevorzugt wird diese Wirkstoffkombination in Form von TTS
verabreicht, welche in bestimmten Zeitintervallen (z. B.
2-mal täglich, täglich, an jedem 2. Tag, usw.) erneuert
35 werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, daß die einzelnen Wirkstoffkomponenten der Wirkstoffkombination mittels zweier oder mehrerer TTS verabreicht werden, die 5 einzeln auf die Haut des zu behandelnden Patienten appliziert werden, und von denen ein jedes mindestens einen Wirkstoff der Wirkstoffkombination enthält.

Durch die vorliegende Erfindung wird die Kombinationstherapie des Parkinson-Syndroms einfacher und sicherer gemacht, 10 und es werden zusätzliche und vielfältigere Anwendungsmöglichkeiten eröffnet.

Ansprüche

1. Transdermale Arzneimittelzubereitung zur Behandlung
5 der Parkinson-Krankheit, dadurch gekennzeichnet, daß sie
eine Kombination von mindestens zwei Wirkstoffen enthält,
welche aus den folgenden Wirkstoffgruppen ausgewählt sind:
a) Dopamin-Agonisten und L-Dopa,
b) Monoaminoxidase-Hemmer,
10 c) Anticholinergika,
d) NMDA-Rezeptor-Antagonisten,
e) Sympathomimetika;
wobei mindestens zwei der Wirkstoffe unterschiedlichen
Wirkstoffgruppen angehören.

15 2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Gruppe der Dopamin-Agonisten Lisurid,
Bromocriptin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotine, Tergurid,
Cabergolin, Apomorphin, Piribedil, Pergolid und 4-Propyl-9-
20 hydroxynaphthoxazin (PHNO) umfaßt.

3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, da-
durch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Monoaminoxidase-
Hemmer aus Monoaminoxidase-B-selektiven Hemmstoffen be-
steht, wobei Selegilin besonders bevorzugt ist.

4. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis
3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Anticholin-
ergika folgende Wirkstoffe umfaßt: Biperiden, Trihexyphene-
30 nidyl, Procyclidin, Bornaprin, Metixen, Orphenadrin, Scopo-
lamin, Atropin und andere Belladonna-Alkaloide, Benzatropin
und Nicotin.

5. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden
35 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der NMDA-
Rezeptor-Antagonisten Memantin und Amantadin umfaßt.

6. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe der Sympathomimetika Wirkstoffe aus der Gruppe der Phenylethylamin-Derivate umfaßt, wobei 3,4-Methylendioxymethamphetamin besonders bevorzugt wird.

7. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie entweder

10 a) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten,

oder

15 b) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit L-Dopa,

oder

20 c) mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Monoamin-oxidase-B-Hemmstoffe, vorzugsweise Selegilin, in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten und in Kombination mit L-Dopa enthält.

8. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination 25 von zwei Wirkstoffen enthält, vorzugsweise

a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem Monoaminoxidase-B-Hemmer, insbesondere Selegilin, oder

b) eine Kombination aus L-Dopa und einem Monoaminoxidase-B-30 Hemmer, insbesondere Selegilin, oder

c) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder

d) eine Kombination aus L-Dopa und einem anticholinergisch wirkenden Stoff, oder

35 e) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder

f) eine Kombination aus einem L-Dopa und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten.

9. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von drei Wirkstoffen enthält, vorzugsweise

a) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten,

10 oder

b) eine Kombination aus einem Dopamin-Agonisten oder L-Dopa, einem anticholinergisch wirkenden Stoff und einem Monoaminoxidase-B-Hemmstoff, insbesondere Selegilin.

15 10. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von Selegilin mit einem Dopamin-Agonisten aus der Ropirinol, Pramipexol und Rotigotin umfassenden Gruppe enthält, wobei die Kombination aus Selegilin und Rotigotin besonders bevorzugt wird.

20 11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, der aus der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und Decarboxylase-Hemmer umfassenden Gruppe ausgewählt ist, wobei Entacapon, Benserazid und Carbidopa besonders bevorzugt sind.

25 12. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Beta-Blocker enthält, vorzugsweise aus der Propranolol, Timolol, Pindolol und Atenolol umfassenden Gruppe.

13. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als transdermales therapeutisches System vorliegt, vorzugsweise in Form eines auf der Haut klebenden Wirkstoffpflasters.

5

14. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten mindestens zwei Wirkstoffe in unterschiedlichen Schichten oder Kompartimenten des transdermalen therapeutischen Systems 10 enthalten sind.

10

15. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Laminieren von mindestens zwei Schichten, welche jeweils mindestens 15 einen Wirkstoff enthalten, hergestellt ist, wobei für die Herstellung einer ersten Schicht ein leicht flüchtiger Wirk- oder Hilfsstoff als Lösemittel für das Matrixgrundmaterial verwendet wurde, und wobei diese Schicht auf eine zweite Schicht laminiert worden ist, welche ohne Verwendung 20 eines leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes hergestellt ist, und wobei durch die diffusive Migration des leicht flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffes in die genannte zweite Schicht ein scherstabilier Verbund und eine einheitlich erscheinende Matrix erhalten wird.

20

25 16. Verwendung einer in den Ansprüchen 1 bis 12 definierten Wirkstoffkombination zur Herstellung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

30

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als transdermales therapeutisches System formuliert wird.

18. Verfahren zur therapeutischen Behandlung einer an der Parkinson-Krankheit erkrankten Person, wobei dieser Person eine in den Ansprüchen 1 bis 12 definierte Wirkstoffkombination auf transdermalem Wege verabreicht wird.

5

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination mittels eines transdermalen therapeutischen Systems, welches diese Kombination enthält, erfolgt.

10

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination mittels zweier oder mehrerer transdermaler therapeutischer Systeme, von denen jedes mindestens einen Wirkstoff der Wirkstoffkombination enthält, erfolgt.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K45/06 A61K31/13 A61K31/428 A61K31/381
A61P25/16

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 A61P

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, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 37 10 966 A (DEGUSSA) 3 December 1987 (1987-12-03) column 2, lines 48-54; claim 1 column 5, lines 44-50 column 8, lines 19-25 -----	1,3,5, 13,16-19
X	FR 2 788 982 A (SYNTHELABO) 4 August 2000 (2000-08-04) page 2, lines 29-34 page 6, line 36 - page 7, line 7; claims 1,2,4,9 -----	1,3,4, 13,16-19
X	WO 89/09051 A (SANDOZ AG ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (CH)) 5 October 1989 (1989-10-05) page 5, line 3; claims 1,6 page 6, lines 17-22 ----- -/-	1-3,7,8, 13,16-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

22/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009136

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 462 746 A (WOLTER KARIN ET AL) 31 October 1995 (1995-10-31) column 3, lines 47-50; claims 1,4 -----	1,3,5, 13-20
X	US 2003/119884 A1 (EPSTEIN MEL H ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraphs '0075!, '0076!, '0224!; claims 3,22,24,35 -----	1,6,13, 16-19
Y	REIDERER P, LAUX G, PÖLDINGER W: "Neuro-Psychopharmaka, Bd 5" 1992, SPRINGER VERLAG, WIEN, XP009040582 cited in the application the whole document -----	1-20
Y	MUCKE H A M: "ROTIGOTINE SCHWARZ PHARMA" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, vol. 6, no. 9, 2003, pages 894-899, XP001157133 ISSN: 1369-7056 siehe introduction -----	1,2, 7-10,13, 14,16-19
Y	TUITE P ET AL: "RECENT DEVELOPMENTS IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 12, no. 8, 1 August 2003 (2003-08-01), pages 1335-1352, XP009023949 ISSN: 1354-3784 the whole document -----	1-20
Y	ABRAMSKY O ET AL: "Combined treatment of Parkinsonian tremor with propranolol and levodopa." JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES. DEC 1971, vol. 14, no. 4, December 1971 (1971-12), pages 491-494, XP001204127 ISSN: 0022-510X page 494 -----	12
Y	CHARLES P D ET AL: "CLASSIFICATION OF TREMOR AND UPDATE ON TREATMENT" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, US, vol. 59, no. 6, 15 March 1999 (1999-03-15), pages 1565-1572, XP000852624 page 1569 -----	11,12
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009136

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/47666 A (SCHERING AG ; KUHN KARSTEN (DE)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 9, lines 12-16; claims 2,3,13,14 -----	11
P, X	IRAVANI MAHMOUD M ET AL: "3,4-Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) inhibits dyskinesia expression and normalizes motor activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primates." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 23, no. 27, 8 October 2003 (2003-10-08), pages 9107-9115, XP002308002 ISSN: 0270-6474 abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2004/009136

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. Claims Nos.: **18-20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-20 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged 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 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009136

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 3710966	A	03-12-1987	DE	3710966 A1		03-12-1987
			AT	55245 T		15-08-1990
			AU	598533 B2		28-06-1990
			AU	7154187 A		29-10-1987
			CA	1298200 C		31-03-1992
			DD	259352 A5		24-08-1988
			DE	3764144 D1		13-09-1990
			DK	197787 A		17-10-1987
			EP	0241809 A1		21-10-1987
			ES	2029805 T3		01-10-1992
			FI	871668 A		17-10-1987
			GR	3000707 T3		10-10-1991
			HU	43789 A2		28-12-1987
			IE	60245 B1		15-06-1994
			JP	62249923 A		30-10-1987
			NO	871581 A		19-10-1987
			PL	265152 A1		07-07-1988
			PT	84684 A , B		01-05-1987
			US	4812481 A		14-03-1989
			ZA	8702690 A		30-03-1988
FR 2788982	A	04-08-2000	FR	2788982 A1		04-08-2000
			AU	2298800 A		25-08-2000
			CA	2361437 A1		10-08-2000
			EP	1150715 A1		07-11-2001
			WO	0045846 A1		10-08-2000
			HU	0201279 A2		28-09-2002
			JP	2002536342 T		29-10-2002
WO 8909051	A	05-10-1989	AT	91076 T		15-07-1993
			AU	630088 B2		22-10-1992
			AU	3290089 A		16-10-1989
			CA	1336071 C		27-06-1995
			DE	68907406 D1		05-08-1993
			DE	68907406 T2		14-10-1993
			DK	594789 A		24-11-1989
			WO	8909051 A1		05-10-1989
			EP	0404807 A1		02-01-1991
			ES	2013129 A6		16-04-1990
			GR	89100190 A		19-01-1990
			HU	55220 A2		28-05-1991
			IE	62955 B1		20-02-1995
			IL	89748 A		08-07-1993
			JP	2533211 B2		11-09-1996
			JP	2503677 T		01-11-1990
			KR	136870 B1		25-04-1998
			NZ	228467 A		23-12-1991
			PT	90120 A , B		10-11-1989
			ZA	8902321 A		28-12-1990
US 5462746	A	31-10-1995		NONE		
US 2003119884	A1	26-06-2003	US	2002115725 A1		22-08-2002
			US	2003232890 A1		18-12-2003
			AU	3946402 A		27-05-2002
			CA	2427388 A1		23-05-2002
			EP	1420768 A2		26-05-2004
			WO	0239998 A2		23-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0247666	A 20-06-2002	DE AU WO EP US	10064453 A1 8983701 A 0247666 A1 1341530 A1 2004219191 A1	04-07-2002 24-06-2002 20-06-2002 10-09-2003 04-11-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
101/EP2004/009136

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K45/06 A61K31/13 A61K31/428 A61K31/381
A61P25/16

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 37 10 966 A (DEGUSSA) 3. Dezember 1987 (1987-12-03) Spalte 2, Zeilen 48-54; Anspruch 1 Spalte 5, Zeilen 44-50 Spalte 8, Zeilen 19-25 -----	1, 3, 5, 13, 16-19
X	FR 2 788 982 A (SYNTHELABO) 4. August 2000 (2000-08-04) Seite 2, Zeilen 29-34 Seite 6, Zeile 36 - Seite 7, Zeile 7; Ansprüche 1,2,4,9 -----	1, 3, 4, 13, 16-19
X	WO 89/09051 A (SANDOZ AG ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (CH)) 5. Oktober 1989 (1989-10-05) Seite 5, Zeile 3; Ansprüche 1,6 Seite 6, Zeilen 17-22 -----	1-3, 7, 8, 13, 16-19
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum 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 Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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

8. Dezember 2004

22/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allnutt, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009136

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 462 746 A (WOLTER KARIN ET AL) 31. Oktober 1995 (1995-10-31) Spalte 3, Zeilen 47-50; Ansprüche 1,4 -----	1,3,5, 13-20
X	US 2003/119884 A1 (EPSTEIN MEL H ET AL) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Absätze '0075!, '0076!, '0224!; Ansprüche 3,22,24,35 -----	1,6,13, 16-19
Y	REIDERER P, LAUX G, PÖLDINGER W: "Neuro-Psychopharmaka, Bd 5" 1992, SPRINGER VERLAG, WIEN, XP009040582 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-20
Y	MUCKE H A M: "ROTIGOTINE SCHWARZ PHARMA" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, Bd. 6, Nr. 9, 2003, Seiten 894-899, XP001157133 ISSN: 1369-7056 siehe introduction -----	1,2, 7-10,13, 14,16-19
Y	TUITE P ET AL: "RECENT DEVELOPMENTS IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, Bd. 12, Nr. 8, 1. August 2003 (2003-08-01), Seiten 1335-1352, XP009023949 ISSN: 1354-3784 das ganze Dokument -----	1-20
Y	ABRAMSKY O ET AL: "Combined treatment of Parkinsonian tremor with propranolol and levodopa." JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES. DEC 1971, Bd. 14, Nr. 4, Dezember 1971 (1971-12), Seiten 491-494, XP001204127 ISSN: 0022-510X Seite 494 -----	12
Y	CHARLES P D ET AL: "CLASSIFICATION OF TREMOR AND UPDATE ON TREATMENT" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, US, Bd. 59, Nr. 6, 15. März 1999 (1999-03-15), Seiten 1565-1572, XP000852624 Seite 1569 -----	11,12
Y	WO 02/47666 A (SCHERING AG ; KUHN KARSTEN (DE)) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 9, Zeilen 12-16; Ansprüche 2,3,13,14 -----	11
		-/-

INTERNATIONAHLER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009136

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	<p>IRAVANI MAHMOUD M ET AL: "3,4-Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) inhibits dyskinesia expression and normalizes motor activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine-treated primates." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, Bd. 23, Nr. 27, 8. Oktober 2003 (2003-10-08), Seiten 9107-9115, XP002308002 ISSN: 0270-6474 Zusammenfassung -----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009136**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 18-20
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009136

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3710966	A	03-12-1987		DE 3710966 A1 AT 55245 T AU 598533 B2 AU 7154187 A CA 1298200 C DD 259352 A5 DE 3764144 D1 DK 197787 A EP 0241809 A1 ES 2029805 T3 FI 871668 A GR 3000707 T3 HU 43789 A2 IE 60245 B1 JP 62249923 A NO 871581 A PL 265152 A1 PT 84684 A ,B US 4812481 A ZA 8702690 A		03-12-1987 15-08-1990 28-06-1990 29-10-1987 31-03-1992 24-08-1988 13-09-1990 17-10-1987 21-10-1987 01-10-1992 17-10-1987 10-10-1991 28-12-1987 15-06-1994 30-10-1987 19-10-1987 07-07-1988 01-05-1987 14-03-1989 30-03-1988
FR 2788982	A	04-08-2000		FR 2788982 A1 AU 2298800 A CA 2361437 A1 EP 1150715 A1 WO 0045846 A1 HU 0201279 A2 JP 2002536342 T		04-08-2000 25-08-2000 10-08-2000 07-11-2001 10-08-2000 28-09-2002 29-10-2002
WO 8909051	A	05-10-1989		AT 91076 T AU 630088 B2 AU 3290089 A CA 1336071 C DE 68907406 D1 DE 68907406 T2 DK 594789 A WO 8909051 A1 EP 0404807 A1 ES 2013129 A6 GR 89100190 A HU 55220 A2 IE 62955 B1 IL 89748 A JP 2533211 B2 JP 2503677 T KR 136870 B1 NZ 228467 A PT 90120 A ,B ZA 8902321 A		15-07-1993 22-10-1992 16-10-1989 27-06-1995 05-08-1993 14-10-1993 24-11-1989 05-10-1989 02-01-1991 16-04-1990 19-01-1990 28-05-1991 20-02-1995 08-07-1993 11-09-1996 01-11-1990 25-04-1998 23-12-1991 10-11-1989 28-12-1990
US 5462746	A	31-10-1995		KEINE		
US 2003119884	A1	26-06-2003		US 2002115725 A1 US 2003232890 A1 AU 3946402 A CA 2427388 A1 EP 1420768 A2 WO 0239998 A2		22-08-2002 18-12-2003 27-05-2002 23-05-2002 26-05-2004 23-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009136

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0247666	A 20-06-2002	DE 10064453 A1	04-07-2002
		AU 8983701 A	24-06-2002
		WO 0247666 A1	20-06-2002
		EP 1341530 A1	10-09-2003
		US 2004219191 A1	04-11-2004