

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

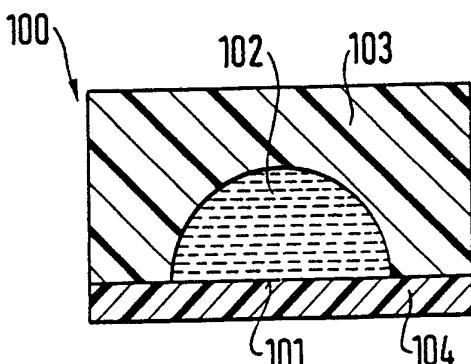
(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61M 35/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/09080 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 1989 (05.10.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE89/00177		(81) Bestimmungsstaaten: AU, DK, FI, HU, JP, KR, NO, US.
(22) Internationales Anmeldedatum: 21. März 1989 (21.03.89)		
(31) Prioritätsaktenzeichen: P 38 09 978.0		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(32) Prioritätsdatum: 24. März 1988 (24.03.88)		
(33) Prioritätsland: DE		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Straße 55, D-5450 Neuwied 12 (DE).		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HERRMANN, Fritz [DE/DE]; Rheinheldestraße 12c, D-5450 Neuwied 12 (DE).		
(74) Anwalt: NEIDL-STIPPLER, C.; Neidl-Stippler & Partner, Rauchstraße 2, D-8000 München 80 (DE).		

(54) Title: RESERVOIR FOR CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES, DEVICE CONTAINING IT, PROCESS FOR PRODUCING IT, AND USE OF THE DEVICE

(54) Bezeichnung: RESERVOIR FÜR GESTEUERTE WIRKSTOFFABGABE, DIESES ENTHALTENDE VORRICHTUNG, SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG DER VORRICHTUNG

(57) Abstract

A reservoir has a release surface for controlled, diminishing release of active substances throughout the period of application to solid, liquid or gaseous acceptors. At at least one position on the reservoir (102), a flat (101) cross-sectional surface of the reservoir is smaller than the release surface. Also described are a device for controlled, diminishing release of active substances throughout the period of application having at least one reservoir (102), and the use of the device disclosed in technology, human and veterinary medicine, cosmetics and pest control, at least one active substance to be released being effective in the field of technology, human and veterinary medicine, cosmetics and pest control.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Reservoirs mit Abgabefläche zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen an feste, flüssige oder gasförmige Akzeptoren, wobei zumindest an einer Stelle des Reservoirs (102) eine zur Abgabefläche (101) parallele Querschnittsfläche des Reservoirs kleiner ist als die Abgabefläche; eine Vorrichtung zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen, die mindestens ein Reservoir (102) aufweist sowie die Verwendung der erfundungsgemäßen Vorrichtung in der Technik, der Human- und Veterinärmedizin, der Kosmetik und der Schädlingsbekämpfung, wobei mindestens ein abzugebender Wirkstoff im technischen, human- und veterinärmedizinischen, kosmetischen und Schädlingsbekämpfungsbereich wirksam ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

- 1 -

Reservoir für gesteuerte Wirkstoffabgabe, dieses enthaltende Vorrichtung, sowie Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung der Vorrichtung

Die Erfindung betrifft ein Reservoir mit Abgabefläche zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen an feste, flüssige oder gasförmige Akzeptoren, eine Vorrichtung zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen, Verfahren zu deren Herstellung und die Verwendung derselben.

Unter Wirkstoffen werden in diesem Zusammenhang Stoffe verstanden, die eine erwünschte Wirkung - sei es eine optische, eine physikalische oder eine chemisch/biologische auf einem Gebiet der Technik, der Medizin oder der Biologie, eingeschlossen der Schädlingsbekämpfung, ausüben.

Die Abgabe von Wirkstoffen aus diesem an ein bestimmtes Akzeptormedium kann bezüglich des zeitlichen Verlaufs im Prinzip auf zwei Arten erfolgen.

Einmal kann die gesamte gewünschte Menge an Wirkstoff in einer einzigen Portion zugeführt werden und zum anderen kann die gewünschte Gesamtmenge aufgeteilt in mehr oder weniger großen Teilmengen diskontinuierlich oder kontinuierlich über einen bestimmten Zeitraum verteilt an das Akzeptormedium abgegeben werden. Mit dem letzteren Fall befaßt sich die vorliegende Erfindung.

Es handelt sich hier um die Abgabe von Wirkstoff aus einem Reservoir an ein bestimmtes Akzeptormedium. Neben der Kontrollierbarkeit der über die Zeit und in der Zeiteinheit von dem Reservoir abgegebenen Wirkstoffmenge wird hier auch eine Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabekaristik gefordert. Diese Forderung ist in vielen Fällen unabdingbar und spielt beispielsweise bei den sog. transderma-

-2-

len therapeutischen Systemen eine wichtige Rolle. Dies sind wirkstoffenthaltende Vorrichtungen bzw. Darreichungsformen, die einen Wirkstoff oder mehrere in vorbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an die Haut abgeben. Es sind viele Anstrengungen unternommen worden, diese Systeme zu verwirklichen.

Das Ziel, eine über einen gewünschten Zeitraum annähernd gleichbleibende Wirkstoffabgabe einzustellen, wurde erreicht. Für andere Wirkstoffabgabecharakteristika liegen Lösungsvorschläge vor, die jedoch noch nicht voll befriedigen. So ist man bei einer gesteuerten Abnahme der Wirkstoffabgabe über die Applikationszeit (bei Arzneimitteln bezeichnet man dieses bspw. als Ausschleichen - dieses wird bspw. bei Cortisonhaltigen Präparaten oder auch bei Nitroglyceringabe angestrebt - es kann auch wegen einer Anpassung an den Biorhythmus des zu behandelnden Organismus notwendig sein.) auf die stoffliche Zusammensetzung der Reservoirmatrix angewiesen. Dies bietet allerdings nur einen begrenzten Spielraum, da auch die Grundvoraussetzung der Diffusionsfähigkeit des Wirkstoffes in der Matrix erfüllt sein muß. Daneben bieten die Konzentration und/oder die Konzentrationsverteilung des Wirkstoffes in der Matrix Möglichkeiten der Steuerung im gewünschten Sinne, was allerdings nur in Sonderfällen genutzt werden kann.

In der US-PS 4 564 364 wird der Vorschlag gemacht, das Wirkstoffreservoir in Volumenbereiche zu unterteilen, in denen die Wirkstoffkonzentration zum Teil unterhalb und zum Teil oberhalb der Sättigungskonzentration eingestellt ist. Durch gezielte geometrische Ausgestaltung der Volumenbereiche kann Einfluß auf die Wirkstoffabgabecharakteristik genommen werden. Abgesehen davon, daß die Herstellung derartiger Systeme kompliziert und aufwendig ist, kann der hier angegebenen Lehre zum technischen Handeln die Lösung des Problems einer gezielten gesteuerten Abnahme der Wirkstoffabgabe über die Applikationszeit des Sy-

-3-

stems nicht entnommen werden.

Ein anderer Weg zur Steuerung der Wirkstoffabgabe aus Matrixreservoirn wird in der DE-PS 33 15 272 beschritten. Hier ist das Reservoir aus mindestens zwei zur Abgabefläche parallelen Schichten aufgebaut, die Wirkkonzentrationen oberhalb der Sättigungskonzentration enthalten, wobei die Konzentration mit steigender Entfernung der Schicht von der Abgabefläche zunimmt. Es gelingt damit zwar, die Abgaberate für diese gewünschte Zeit auf einem bestimmten Niveau zu halten, doch auch hier kann eine gezielte Steuerung der Abnahme der Wirkstoffabgaberate nicht erreicht werden. Die EP-A 0 227 252 beschreibt eine Wirkstoffabgabekarakteristik insbesondere bei transdermalen therapeutischen Systemen, bei der mit Hilfe eines Enhancers eine hohe Abgaberate über einen ersten Teil der Applikationsdauer einstellbar ist, der dann eine deutlich niedrigere Abgaberate über einen zweiten Teil der Applikationsdauer folgt. Der Aufbau und die Zusammensetzung des Reservoirs sind hier sehr kompliziert und müssen von Fall zu Fall erst durch langwierige Vorversuche ermittelt werden. Außerdem ist dieses System auf eine zweistufige Wirkstoffabgabekarakteristik beschränkt.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, eine breit anwendbare, definiert gesteuerte Abnahme der Wirkstoffabgabe über eine gewünschte oder notwendige Zeit zu ermöglichen.

Überraschenderweise wurde nun die Lösung des Problems darin gefunden, daß daß zumindest an einer Stelle des Reservoirs eine zur Abgabefläche parallele Querschnittsfläche des Reservoirs kleiner ist als die Abgabefläche.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Die Abgabemenge eines Stoffes über die Zeit aus einem

-4-

Reservoir mit Abgabefläche ist direkt proportionale der Größe dieser Abgabefläche. Das Reservoir selbst kann dabei aus reinem Wirkstoff oder aus einer über die Zeit der Anwendung unverändert bleibenden Reservoirmasse bestehen, in der Wirkstoff verteilt ist. Im ersten Fall führt die Abgabe von Wirkstoff zu einer Abtragung des Reservoirs unter Ausbildung immer neuer Abgabeflächen. Ist der Querschnitt des Reservoirs parallel zur Abgabefläche nun an mindestens einer Stelle verkleinert, so bildet sich dort eine in der Größe verringerte Abgabefläche aus, so daß sich damit eine Abnahme der Wirkstoffabgabe einstellt.

Im zweiten Fall - Reservoirmasse mit darin verteilem Wirkstoff - liegen die Verhältnisse anders. Die bei der Herstellung des Reservoirs gebildete Abgabefläche bleibt in ihrer ganzen Größe über die gesamte Applikationszeit erhalten. Der durch sie austretende Wirkstoff hinterläßt im Reservoir eine zur Abgabefläche parallele Zone mit gegenüber dem übrigen Reservoir verminderter Wirkstoffkonzentration, deren weitere Ausdünnung durch Nachlieferung von Wirkstoff aus dem höherkonzentrierten Teil des Reservoirs vermieden wird. Die Abgabemenge durch die Abgabefläche wird damit von dem Ausmaß des nachgelieferten Wirkstoffes bestimmt, wodurch die Dicke der Zone mit verringelter Konzentration ständig zunimmt. Es bildet sich demnach parallel zur Abgabefläche eine Art Trennfläche zwischen den Reservoirteilen mit verringelter Konzentration und höherer Ursprungskonzentration, deren Abstand zur Abgabefläche während der Applikation ständig ansteigt und deren Größe der des Querschnittes des Reservoirs parallel zur Abgabefläche entspricht. Die Größe dieser Trennfläche und damit der Querschnitts des Reservoirs bestimmt aber die Abgaberate von Wirkstoff durch die Abgabefläche. Gemäß der Erfindung wird nun die Größe der Trennfläche durch eine entsprechende geometrische Ausgestaltung des Reservoirs definiert und gezielt verkleinert, so daß die Abgabemenge an Wirkstoff aus dem Reservoir gegenüber der Ini-

-5-

tialmenge definiert und gesteuert reduzierbar ist.

Die Querschnittsverkleinerung kann über das gesamte Reservoir kontinuierlich eingestellt sein, wobei ein linear oder auch nicht linearer Verlauf der Verkleinerung unterschieden werden kann. Auch eine diskontinuierliche, wie z.B. stufenartige Querschnittsverkleinerung kann im Bedarfsfall realisiert werden. Der Verlauf kann auch hier linear oder nicht linear sein.

Als besonders geeignete geometrische Formen für das Reservoir haben sich beispielsweise Kegel und Kegelstümpfe, Pyramiden und Pyramidenstümpfe, Tetraeder und Tetraederstümpfe sowie Halbkugeln, Kugelsegmente und Kugelschichten bewährt. Natürlich kann das Reservoirs auch so gestaltet werden, daß die Querschnittsverkleinerung nur in einem Teil des Reservoirs ausgebildet ist. Symmetrieelemente im Reservoir sind nicht unabdingbare Voraussetzungen für erfundungsgemäße Problemlösungen. Bei der Größendimensionierung des Reservoirs kann die Abgabefläche in einer Richtung eine maximale Ausdehnung aufweisen, die bis zum 100-fachen der Ausdehnung in der dazu senkrechten Richtung beträgt. Im Spezialfall einer rechteckigen Abgabefläche entspräche dies einer 100-fach größeren Länge als Breite.

Damit nur eine bestimmte Außenfläche des Reservoirs die Funktion der Wirkstoffabgabe übernimmt, wird auf allen anderen Flächen mindestens eine Schicht fixiert, die für die Bestandteile des Reservoirs undurchlässig ist. Das Reservoir kann auch zumindest teilweise in eine entsprechende Vertiefung in einem Trägermaterial eingelassen sein, wobei es mit mindestens einer Fläche, ausgenommen die Abgabefläche, in der Vertiefung fixiert sein kann. Um den Beginn der Wirkstoffabgabe genau terminieren zu können und um die Abgabefläche vor Beschädigungen zu schützen, ist die Abgabefläche bevorzugt durch ein mindestens einschichtiges, wieder ablösbares und für die Bestandteile des

-6-

Reservoirs undurchlässiges Flächengebilde geschützt.

Mindestens ein erfindungsgemäßes Reservoir ist Bestandteil einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen. In bestimmten Fällen kann die Kombination mehrerer Reservoirs bevorzugt sein, die sich in ihrer geometrischen Ausgestaltung auch voneinander unterscheiden können. Vorzugsweise umfassen die Vorrichtungen Elemente, die eine Fixierung der Vorrichtung am Applikationsort ermöglichen. Besonders bewährt haben sich dazu haftklebende Bereiche der Vorrichtung. Das Reservoir umfaßt mindestens einen Wirkstoff, der an feste, flüssige oder gasförmige Akzeptormedien abgegeben werden kann, wobei der/die Wirkstoff(e) bevorzugt im Bereich der Technik, der Human- und Veterinärmedizin, der Kosmetik und der Schädlingsbekämpfung seine/ihre Wirkung entfaltet(n). Bevorzugt sind Wirkstoffe für die Humanmedizin in Vorrichtungen, die als transdermale therapeutische Systeme zu bezeichnen sind.

Für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung wird das Reservoir vorzugsweise in einer entsprechenden Form gebildet. Die dazu eingesetzten Verfahren sind vorzugsweise Abkühlen einer Schmelze der Reservoirmasse, Abdunsten von Löse- oder Dispergiermittel, Kalt- oder Heißpressen von Reservoirmasse und Profil-Extrusion oder auch die Vernetzung von Polymeren durch Strahlung oder Wärme. Die Ummantelung des Reservoirs - außer der Abgabefläche - kann dann vorzugsweise durch Laminieren, Besprühen und Tauchen erfolgen.

Weitere bevorzugte Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Vorrichtungen, bei denen zumindest ein Teil des Reservoirs von geeigneten Vertiefungen in einem Trägermaterial aufgenommen wird, bestehen darin, daß die Vertiefungen durch Tiefziehen oder Prägen oder schon bei der Formgebung des Trägermaterials erzeugt werden.

Die Vorrichtungen nach der Erfindung werden vorzugsweise in der Technik, der Human- und Veterinärmedizin, der Kosmetik und der Schädlingsbekämpfung verwendet.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verwendung der Vorrichtungen ist die als transdermale therapeutische Systeme.

Die vorliegende Erfindung bietet weitgehende Möglichkeiten in allen Fällen, wo ein Wirkstoff aus einem Reservoir an irgendein Akzeptormedium so abgegeben werden soll, daß eine gezielte und gesteuerte Abnahme der Abgaberate über die Apikationszeit erreicht wird. Der Kontakt des Reservoirs mit dem Akzeptormedium erfolgt über die Abgabefläche. Diese Abgabefläche ist ein Teil der Oberfläche des dreidimensionalen Reservoirs. Ist das Akzeptormedium ein fester Stoff, so muß die Abgabefläche den Konturen der Kontaktfläche des festen Stoffes angepaßt sein, damit ein kontrollierbarer Übergang des Wirkstoffes gewährleistet ist. Aus der Sicht der Herstellung werden planare Abgabeflächen bevorzugt. Bei flüssigen und gasförmigen Akzeptormedien wird die Ausgestaltung der Abgabefläche primär von den Herstellungsmöglichkeiten bestimmt, da sich diese Akzeptormedien jeder Form der Abgabefläche anpassen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfaßt mindestens eines der beschriebenen Reservoirs. In bestimmten Fällen jedoch sind auch Vorrichtungen mit mehreren Reservoiren sinnvoll. So kann es sein, daß bei einer bestimmten geforderten Abgabecharakteristik und Abgabemenge das dazu benötigte Reservoir in seiner Dimensionierung zu unhandlich wird. Hier wird daher die Abgabefläche in Teilflächen zerlegt, die dann ihrerseits die Abgabeflächen von mehreren kleineren Reservoiren bilden. Diese können in einer Vorrichtung zusammengefaßt werden. Die Möglichkeiten der geometrischen Anordnung dieser kleineren Reservoirs zueinander

-8-

werden nicht durch die angestrebte Abgabecharakteristik der Wirkstoffe beschränkt.

In anderen Fällen sind mehrere Reservoirs in einer Vorrichtung angezeigt, wenn es darum geht, mit einer Vorrichtung zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe gleichzeitig nach derselben oder auch unterschiedlichen Abgabecharakteristik, zu applizieren, d.h. es sind auch Reservoirs unterschiedlicher geometrischer Ausgestaltung miteinander kombinierbar.

Im DE-GM 87 09 810.5 ist ein medizinisches Pflaster beschrieben, das im Trägermaterial geometrisch definierte Mulden besitzt, die vor der Applikation Reservoirmasse, wie z.B. Salbe, gefüllt werden. Die geometrisch definierte Ausbildung der Mulden soll das Volumen der zur Applikation eingesetzten Reservoirmasse möglichst genauer definieren als es mit den bis dahin gebräuchlichen Vorrichtungen möglich war. Eine gesteuerte, definierte Abgabecharakteristik bezüglich der Abnahme der Wirkstoffabgabe über die Applikationszeit ist in dieser Druckschrift nicht zu erkennen.

Neben der erfindungsgemäß gewählten geometrischen Grundform des Reservoirs kann die Abgabecharakteristik weiterhin durch Festlegung frei wählbarer Strukturelemente der Grundform beeinflußt werden. So hängt zum Beispiel die Abgabecharakteristik eines kegelförmigen Reservoirs vom frei wählbaren Winkel in der Kegelspitze ab. Bei kleinem Winkel resultiert ein relativ hoher Kegel, der eine ziemlich flache Abnahme der Wirkstoffabgabe besitzt, während bei großen Winkeln ein niedrigerer Kegel mit einem steilen Abfall der Wirkstoffabgaberate resultiert. Damit wird dokumentiert, wie vielfältig die Variationsmöglichkeiten in der Reservoirgestaltung gemäß der Erfindung überhaupt sind.

Die Abgaberate, d.h. die Abgabemenge des Wirkstoffes pro Zeiteinheit, wird noch von anderen Faktoren bestimmt. Bei

-9-

Reservoiren, die aus reinem Wirkstoff oder Wirkstoffzubereitungen bestehen und die im Kontakt mit dem Akzeptormedium abgetragen werden, wird die Abgaberate in erster Linie von der Löslichkeit des Wirkstoffes oder der Wirkstoffzubereitung im Akzeptormedium beeinflußt. Als zweiter Faktor ist natürlich die Größe der Abgabefläche zu nennen, die auch bei den über die Applikationszeit volumenkonstanter Reservoiren eine wichtige Rolle spielt. Hier sind noch als weitere Parameter die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Reservoirmatrix, die Konzentration des Wirkstoffes in der Matrix, die Konzentrationsverteilung in der Matrix und die Diffusionsfähigkeit des Wirkstoffes in der Matrix anzuführen. Nicht zuletzt muß die Temperatur während der Wirkstoffabgabe erwähnt werden, die es im gegebenen Fall ratsam erscheinen läßt, das Reservoir zu kühlen oder auch zu erwärmen.

Die Wahl der geeigneten Reservoirausgestaltung hängt vom Einzelfall ab und kann nicht global definiert werden. Neben der gewünschten Abgabecharakteristik spielen dabei alle oben angeführten Parameter eine Rolle.

Aus dem Reservoir wird dann eine Abgabevorrichtung, wenn alle nicht zur Abgabe bestimmten Flächen keinen direkten Kontakt zum Akzeptormedium haben. Sie können durch sowohl für die Bestandteile des Reservoirs als auch für das Akzeptormedium undurchlässige Flächengebilde abgedeckt sein. Eine andere Möglichkeit ist vorzugsweise im Einbetten des Reservoirs in Vertiefungen eines Trägermaterials zu sehen, das dieselben Funktionen wie das oben genannte Flächengebilde ausübt. Die Vorrichtung kann gegebenenfalls am Ort der Applikation fixiert werden. Dazu können äußere Hilfsmittel eingesetzt werden, oder die Vorrichtung selbst ist mit Fixierelementen versehen. Im letzten Falle werden bevorzugt haftklebende Bereiche vorgesehen. So können bei festen Akzeptormedien das Reservoir selbst und damit die Abgabefläche haftklebend sein, oder die Abgabefläche ist

-10-

mit haftklebenden Bereichen ausgestattet, die einen ungehinderten Durchgang der Wirkstoffe erlauben. Die haftklebenden Bereiche können auch an anderen Flächen der Vorrichtung vorgesehen sein, wenn die Akzeptormedien flüssig oder gasförmig sind.

Natürlich muß die Abgabefläche von der Applikation der Vorrichtung geschützt sein, was vorzugsweise durch ein Flächengebilde bewerkstelligt wird, das für die Bestandteile des Reservoirs undurchlässig und vor der Applikation wieder ablösbar ist.

Die Stoffe, die zur Herstellung der Vorrichtung einsetzbar sind, richten sich nach den Anforderungen im gegebenen Fall und sind dem Fachmann bekannt. Auch die mit der Vorrichtung applizierbaren Wirkstoffe sind so vielfältig und ebenfalls dem Fachmann bekannt, daß eine erschöpfende Aufzählung nicht möglich ist.

Die Figuren sollen die Erfindung weiter erläutern, ohne sie jedoch zu begrenzen. Es zeigen

- Fig. 1-3: Längsschnitte erfindungsgemäßer Reservoirs,
- Fig. 4: Perspektivische Darstellung einer Reservoirausgestaltung,
- Fig. 4a: Perspektivische Darstellung einer Reservoirausgestaltung nach dem Prinzip der Fig. 4,
- Fig. 5: Perspektivische Darstellung einer weiteren Reservoirausgestaltung,
- Fig. 5a: Perspektivische Darstellung einer Reservoirausgestaltung nach dem Prinzip der Fig. 5,
- Fig. 6: Längsschnitt eines Reservoirs mit diskontinuierlicher Querschnittsverkleinerung,
- Fig. 7: Perspektivische Darstellung eines Reservoirs mit diskontinuierlicher Querschnittsverkleinerung,
- Fig. 8: Längsschnitt eines weiteren Reservoirs mit diskontinuierlicher Querschnittsverkleinerung,

-11-

- Fig. 9: Schematischer Längsschnitt durch eine erfundungsgemäße Vorrichtung,
Fig. 10: Schematischer Längsschnitt durch eine weitere bevorzugte Vorrichtung,
Fig. 11: Schematischer Längsschnitt durch eine weitere bevorzugte Vorrichtung mit mehreren Reservoiren,
Fig. 12: Schematischer Längsschnitt durch eine Vorrichtung für zwei verschiedene Wirkstoffe,
Fig. 13: Querschnitt entlang der Linie I/I in Fig. 13,
Fig. 14: Graphische Darstellung der Querschnittsabnahme bei Kegel und Halbkugel und
Fig. 15: Graphische Darstellung der Querschnittsabnahme beim Kegel in Abhängigkeit vom Kegelwinkel.
Fig. 16: Auftragung Flux gegen die Zeit gemäß Beispiel

Der dreieckige Längsschnitt 10 in der Fig. 1 eines erfundungsgemäßen Reservoirs zeigt mit 11 den Schnitt durch die Abgabefläche. Das dazugehörige Reservoir kann beispielsweise eine Kegel- oder Pyramidenform besitzen. Hier liegt eine kontinuierliche nicht lineare Querschnittsverkleinerung vor. Des Weiteren kann 10 ein Schnitt durch die Reservoirform 40 in Fig. 4 oder durch die Form in Fig. 4a sein. Die Querschnittsverkleinerung ist hier kontinuierlich linear. Durch die Wahl des Winkels 12 kann die gewünschte Abgabecharakteristik eingestellt werden. In Fig. 2 ist der Längsschnitt 20 eines halbkugelförmigen Reservoirs mit der Abgabefläche 21 dargestellt, wobei der einzige variable geometrische Parameter der Kugeldurchmesser ist.

Daneben gibt 20 aber auch einen Schnitt durch Fig. 5 und Fig. 5a wieder. Es liegt wieder in allen drei Fällen eine kontinuierliche nicht lineare Querschnittsverkleinerung vor. Diese Reservoirformen sind immer dann angezeigt, wenn die Abgabemenge zum Ende der Applikationszeit steil abfallen soll. Der Längsschnitt 30 in Fig. 3 gehört zu Reservoiren in Form eines Pyramidenstumpfes. Die Abgabefläche ist mit 31 gekennzeichnet. Die Variationsmöglichkeiten

-12-

sind die Höhe des Stumpfes und die Größe des Winkels in der Spitze der dazugehörenden Pyramide. Auch hier muß die Querschnittsverkleinerung als kontinuierlich nicht linear bezeichnet werden.

Fig. 4 zeigt die perspektivische Ansicht 40 eines Reservoirs in Zeltform mit 41 als Abgabefläche. Die Variationsmöglichkeit der Länge der oberen Kante 42, wie sie beispielhaft am Reservoir der Fig. 4a dargestellt ist, und des Winkels 43 bestimmen die möglichen Abwandlungen dieser Reservoirform. Die Querschnittsverkleinerung ist hier kontinuierlich linear. Die Abwandlung der Reservoirform 50, die in Fig. 5 perspektivisch wiedergegeben ist, kann nur durch Variation der Abgabefläche 51 und der Länge der Scheitellinie 52 erfolgen. Für letzteren Fall ist in Fig. 5a ein Beispiel gegeben. Die Verkleinerung des Querschnitts ist in diesen Fällen kontinuierlich nicht linear. Die Ausgestaltung eines Reservoirs mit diskontinuierlicher Querschnittsverkleinerung ist aus dem Längsschnitt 60 in Fig. 6 zu sehen. Die Verkleinerung ist dann linear, wenn das Reservoir an allen Stellen denselben Längsschnitt aufweist. Mit 61 ist die Abgabefläche des Reservoirs bezeichnet. Der darüberliegende erste Teil des Reservoirs ermöglicht von der Geometrie hier eine weitgehend konstante Wirkstoffabgabe. Nach einer sprunghaften Verkleinerung des Querschnitts ist im zweiten Teil des Reservoirs der Querschnitt kontinuierlich verkleinert.

Auch in Fig. 7 ist ein perspektivisches Bild 70 eine Reservoirs mit diskontinuierlicher Querschnittsverkleinerung dargestellt, wobei der Querschnitt in den einzelnen Segmenten konstant bleibt. Damit ist die Möglichkeit zur stufenweisen Steuerung der Abnahme der Wirkstoffabgabe gegeben. Natürlich sind analoge Reservoirstrukturen auf der Basis vieler anderer geometrischer Formen möglich.

Der Längsschnitt durch ein Reservoir 80 in Fig. 8 zeigt

-13-

die Kombination eine Kegelstumpfes, der die Abgabefläche 81 bildet, mit einer Halbkugel. Die Querschnittsverkleinerung ist diskontinuierlich und in den einzelnen Teilen nicht linear.

Mit 90 ist in Fig. 9 der Längsschnitt durch eine erfundungsgemäße Vorrichtung zur Steuerung der Wirkstoffabgabe bezeichnet. Das Reservoir 92 entspricht dabei den in Fig. 1 dargestellten und ist an den nicht zur Abgabe des Wirkstoffs bestimmten Flächen mit einer undurchlässigen Schicht 93 versehen. Die Abgabefläche 91 ist durch eine Schutzschicht 94 abgedeckt. Zwischen beiden kann gegebenenfalls noch eine Haftklebeschicht angeordnet sein.

Das Reservoir 102 gemäß Fig. 2 ist bei der Längsschnittzeichnung einer Vorrichtung 100 in Fig. 10 in die Vertiefung in einem Trägermaterial 103 eingelassen. Dabei kann nötigenfalls die Fixierung des Reservoirs in der Vertiefung durch eine Klebeschicht bewerkstelligt werden. Die Schicht 104 schützt die Abgabefläche 101 vor der Anwendung.

Wird aus irgendeinem Grund die Kombination mehrerer Reservoirs in einer Vorrichtung notwendig, so kann Fig. 11 ein beispielhaftes Bild davon geben. Sie zeigt einen Längsschnitt einer Vorrichtung 110, bei der mehrere kegelförmige Reservoirs 112 in die Vertiefungen eines Trägermaterials 113 eingebettet sind. Die Abgabeflächen 111 grenzen an eine Schutzschicht 114. Die geometrische Anordnung der Reservoirs zueinander ist sehr variantenreich und richtet sich nach den Erfordernissen der Praxis.

Für die Kombination von zwei Reservoiren in einer Vorrichtung gibt Fig. 12 ein Beispiel, wobei der Längsschnitt einer Vorrichtung 120 dargestellt ist. Die Reservoirs 122 sind wiederum in einem Trägermaterial 123 eingebettet. Das zentrale Reservoir weist keine Querschnittsverkleinerungen

-14-

auf und beeinhaltet einen ersten Wirkstoff, der nach der bekannten Freisetzungskarakteristik abgegeben wird. In dem zweiten Reservoir, das das erste ringförmig umgibt und dreieckigen Längsschnitt besitzt, ist ein zweiter Wirkstoff inkorporiert, der gesteuert abnehmend freigesetzt wird. Die Abgabeflächen 121 stehen mit einer Haftklebeschicht 125 in Kontakt, die ihrerseits von einer Schutzschicht 124 abgedeckt ist. Den Querschnitt entlang der Linie I/I der Vorrichtung 130 gibt die Fig. 13 wieder. Die Anordnung der Reservoirs 121 im Trägermaterial 123 ist gut zu erkennen, wobei das mittige zylindrische Reservoir des Wirkstoffs 1 ringförmig vom Reservoir des Wirkstoffs 2 umgeben ist.

In Fig. 14 ist graphisch die Querschnittsverkleinerung bei kegel- und halbkugelförmigen Reservoirn dargestellt. Es wird deutlich, daß beide geometrische Formen eine völlig verschiedene Abnahmekarakteristik besitzen. Beim Kegel ist ein langsames Abklingen zu verzeichnen, während bei der Halbkugel eine wesentlich höhere Anfangsabgabe festzustellen ist, die dann aber steil abfällt. In beiden Fällen ist die Abgabefläche von gleicher Größe, der Kegelwinkel beträgt 53 Grad.

Die Veränderung der Abnahmekarakteristik des Querschnitts bei Kegeln gleicher Abgabefläche in Abhängigkeit vom Kegelwinkel geht aus Fig. 15 hervor. Es ist zu erkennen, daß durch die Wahl des Winkels fast jede beliebige ausschließende Abnahmekarakteristik einstellbar ist.

Beispiel

Aus 3 PVC-Quadern mit einer Kantenlänge von 40 x 40 mm und einer Höhe von 25 mm werden

- a) ein Zylinder
- b) ein Stufenzylinder

-15-

- (die untere Zylinderhälfte besitzt nur den halben Durchmesser der oberen Zylinderhälfte) und
c) ein Kegelstumpf

herausgebohrt, wobei alle Löcher in einer Tiefe von 20 mm eine Öffnung an der Quaderoberfläche von 314 mm² besitzen und die kleinere Fläche des Kegelstumpfes 14,1 mm² beträgt. In die so erhaltenen Löcher wurde aufgeschmolzenes Polyethylenglykol-6000 (PEG-6000) bis ca. 3 mm unter den Rand eingefüllt. Nach Erstarren des PEG-6000 in dem Prüfkörper wird weiteres aufgeschmolzenes PEG-6000 nachgefüllt, bis sich eine etwa 2 mm hohe Erhebung auf dem Prüfkörper gebildet hat. Die nach Abkühlen überstehende Probesubstanz wird mit Hilfe eines Messers bis auf die Oberkante des Prüfkörpers abgetragen.

Die Freisetzung des PEG-6000 in Wasser wird nach der "Paddle-over-disc"-Methode gemäß USP XX bestimmt. Der Prüfkörper wird alle 30 Minuten aus dem Bad entfernt und nach sorgfältiger Trocknung ausgewogen.

Prüfbedingungen:

Paddle-over-disc-Gerät: SOTAX AT 6 (Sotax AG, Basel)
Freisetzungsmedium: 1000 ml entmineralisiertes Wasser
Temperatur: 35°C
Rührgeschwindigkeit: 50 U/min
Rührhöhe über Prüfkörper: 15 mm

Ergebnisse:

Es wurden folgende Freisetzungsraten (Flux(g/h)) gemessen:

Zylindrischer Prüfkörper (Vergleichsversuch):

Die Freisetzungsgeschwindigkeit (Flux) aus einem zylindrischen Prüfkörper bleibt über ca 4 Stunden konstant bei etwa 1,8 g/h und fällt sodann schnell auf Null ab.

Stufenzylindrischer Prüfkörper:

-16-

Beim stufenzylindrischen Prüfkörper mit zwei Stufen wird zunächst bis etwa 2 h nach Versuchsbeginn eine gleichbleibende Freisetzungsgeschwindigkeit von etwa 1,8 g/h beobachtet, sodann findet ein dem Erreichen der Stufe entsprechender steiler Abfall der Freisetzungsgeschwindigkeit auf eine Freisetzungsgeschwindigkeit von 0,3 g/h statt, die über etwa ein Stunde konstant bleibt und fällt sodann, nach Verbrauch der zweiten Stufe, auf Null ab.

Kegelstumpf:

Beim kegelstumpfförmigen Reservoir fällt die Freisetzungsgeschwindigkeit, gemessen als Flux in g/h gleichmäßig von etwa 1,8 g/h bei Versuchsbeginn auf Null innerhalb von vier Stunden, wobei die Abnahme hierbei kontinuierlich erfolgt, bzw. die Abnahmekurve des Flux, aufgetragen gegen die Versuchszeit, im wesentlichen eine Gerade ist.

Die Ergebnisse des Versuches sind schematisch in Figur 16 dargestellt.

Die Figuren sind lediglich beispielhaft und sollen keineswegs einschränkend wirken.

Patentansprüche:

1. Reservoir mit Abgabefläche zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen an feste, flüssige oder gasförmige Akzeptoren, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest an einer Stelle des Reservoirs (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) eine zur Abgabefläche fläche (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) parallele Querschnittsfläche des Reservoirs kleiner ist als die Abgabefläche.
2. Reservoir nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Querschnittsflächenverkleinerung kontinuierlich oder diskontinuierlich, linear oder nichtlinear, ist.
3. Reservoir nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es die Form eines Kegels oder Kegelstumpfes, einer Pyramide oder eines Pyramidenstumpfes eines Tetraeders oder Tetraederstumpfes, einer Halbkugel, eines Kugelsegments oder einer Kugelschicht aufweist.
4. Reservoir nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Querschnittsflächenverkleinerung nur in einem Teil des Reservoirs ausgebildet ist.
5. Reservoir nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es keine Symmetrieelemente aufweist.
6. Reservoir nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Abgabefläche besitzt, die in einer Richtung eine maximale Ausdehnung aufweist, die bis zum 100-fachen der Ausdehnung in der dazu senkrechten Richtung beträgt.
7. Vorrichtung zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Reservoir (10, 20, 30,

-18-

40, 50, 60, 70, 80) nach Anspruch 1 aufweist.

8. Vorrichtung zur gesteuerten über die Zeit der Anwendung abnehmenden Abgabe von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Reservoir (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) verschiedener geometrischer Ausgestaltung aufweist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß alle Oberflächen des Reservoirs, ausgenommen die Abgabefläche (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121), mit mindestens einer für die Reservoirbestandteile undurchlässigen Schicht versehen sind.

10. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß es mit mindestens einer Fläche, ausgenommen die Abgabefläche (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121), an mindestens einer Innenwand einer für die Aufnahme zu mindest eines Teils des Reservoirs (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) eingerichteten Vertiefung in einem Trägermaterial (103, 113, 123) fixiert ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Abgabefläche (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) des Reservoirs (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) vor dessen Anwendung durch ein mindest einschichtiges, wieder ablösbares und für die Bestandteile des Reservoirs (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) undurchlässiges Flächengebilde (104, 114, 124) schützbar ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie am Ort der Anwendung fixierbar ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch haftklebende Bereiche (125) fixierbar ist.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, da-

-19-

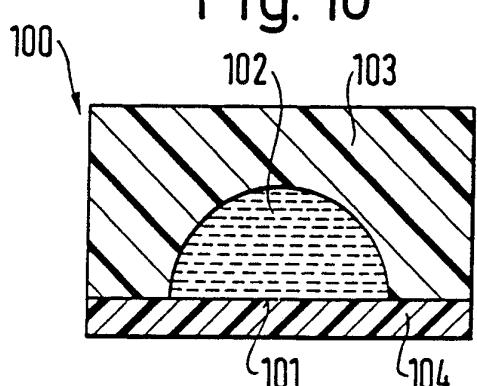
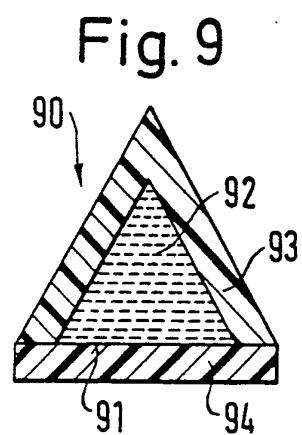
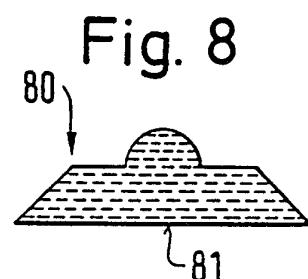
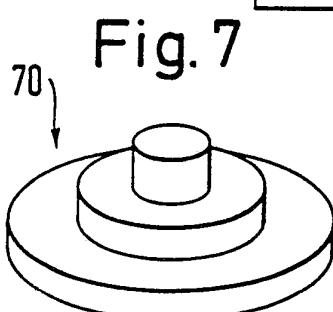
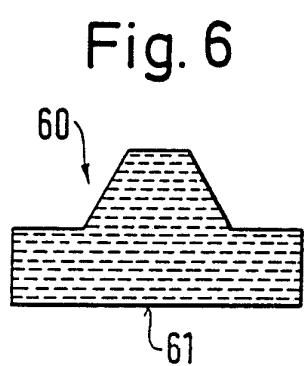
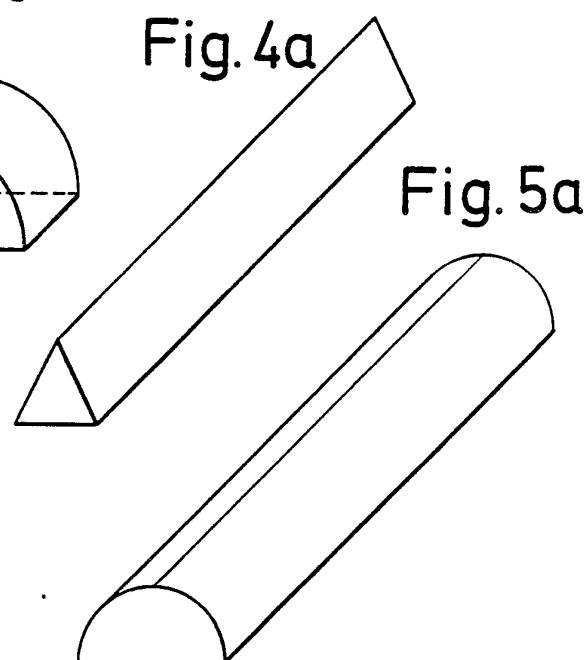
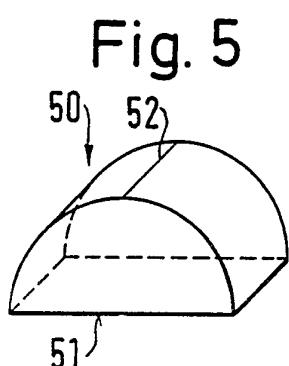
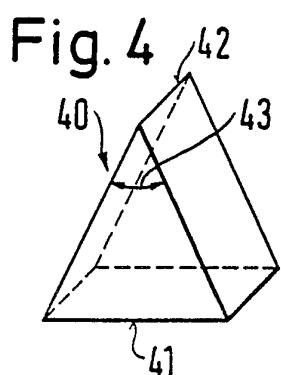
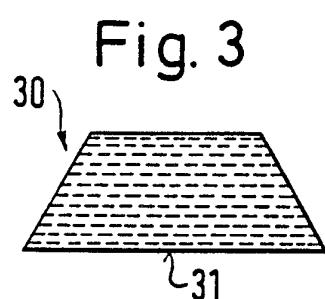
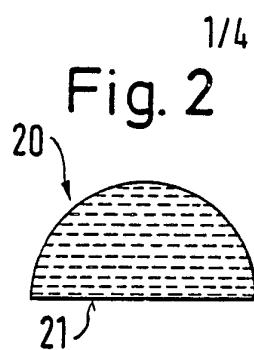
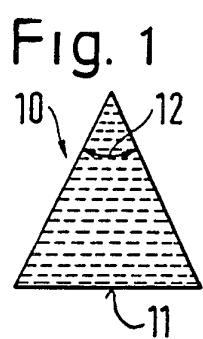
durch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff der im technischen human- und veterinärmedizinischen, kosmetischen und Schädlingsbekämpfungs-Bereich wirksam ist, aufweist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein transdermales therapeutisches System ist.

16. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir in einer entsprechenden Form durch Abkühlen einer Schmelze der Reservoirmasse, durch Abdunsten von Löse- oder Dispergiermittel, durch Kalt- oder Heißpressen von Reservoirmasse, durch Profil-Extrusion oder durch Vernetzung von Polymerbestandteilen über Strahlung oder Wärme gebildet und anschließend durch Laminieren, Besprühen oder Tauchen mit einer alle Flächen außer der Abgabefläche umfassenden undurchlässigen Ummantelung versehen wird oder in einer entsprechend der erwünschten Reservoirform ausgebildeten Vertiefung in einem Trägermaterial erzeugt wird.

17. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die zur zumindest teilweisen Aufnahme eines Reservoirs geeignete Vertiefung in einem Trägermaterial durch Tiefziehen oder Prägen oder schon bei der Formgebung des Trägermaterials selbst erzeugt wird.

18. Verwendung einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 7 bis 15 in der Technik, der Human- und Veterinärmedizin, der Kosmetik und der Schädlingsbekämpfung, wobei mindestens ein abzugebender Wirkstoff im technischen, human- und veterinärmedizinischen, kosmetischen und Schädlingsbekämpfungsbereich wirksam ist.



2/4

Fig. 11

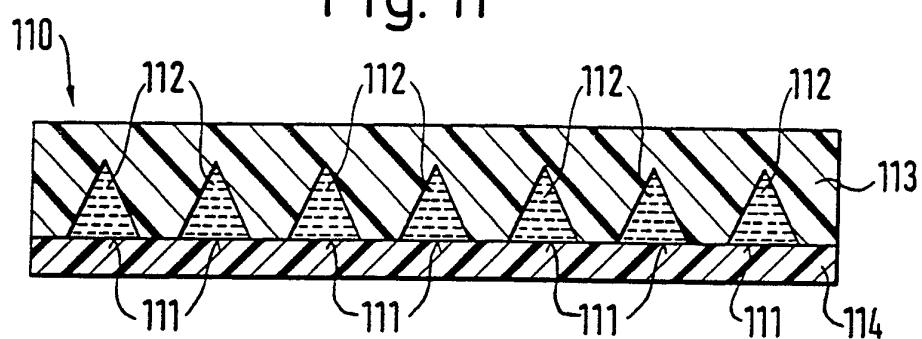


Fig. 12

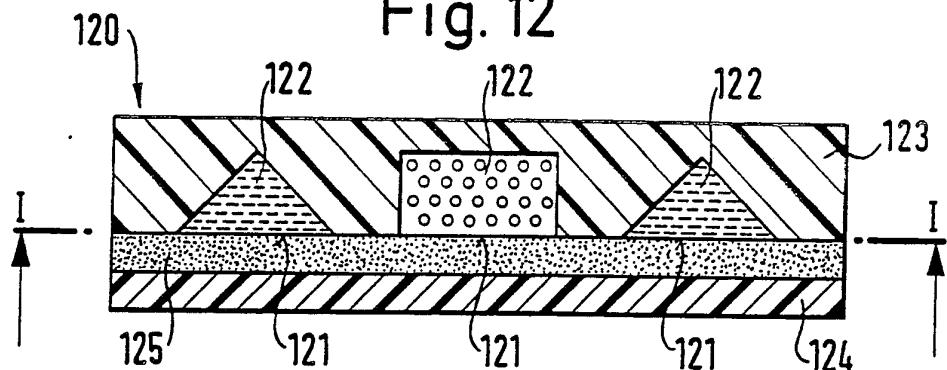
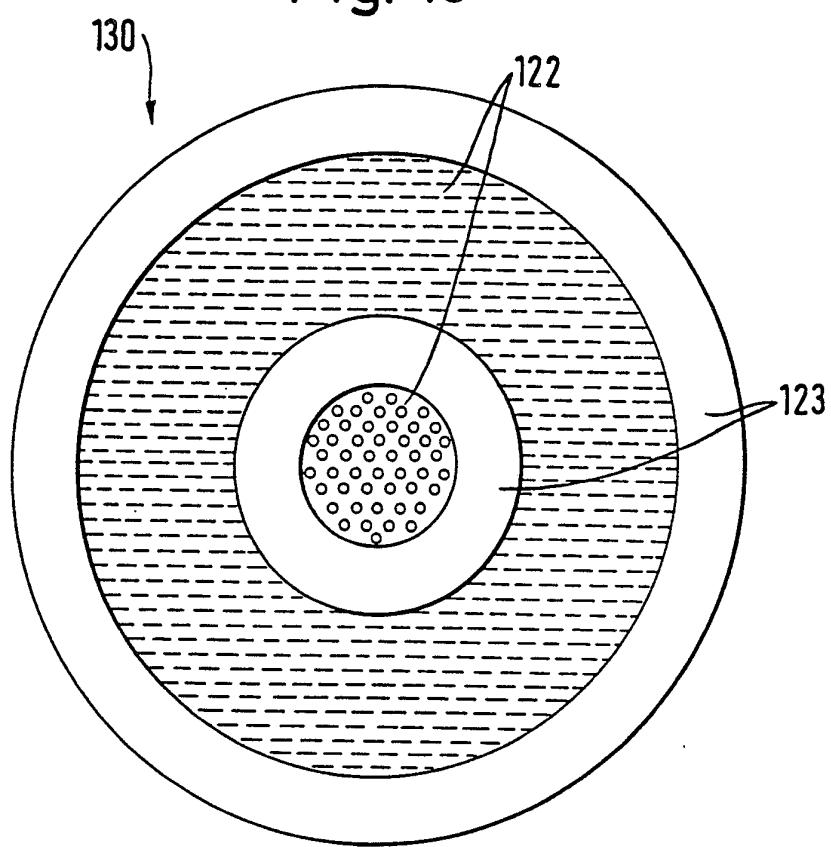
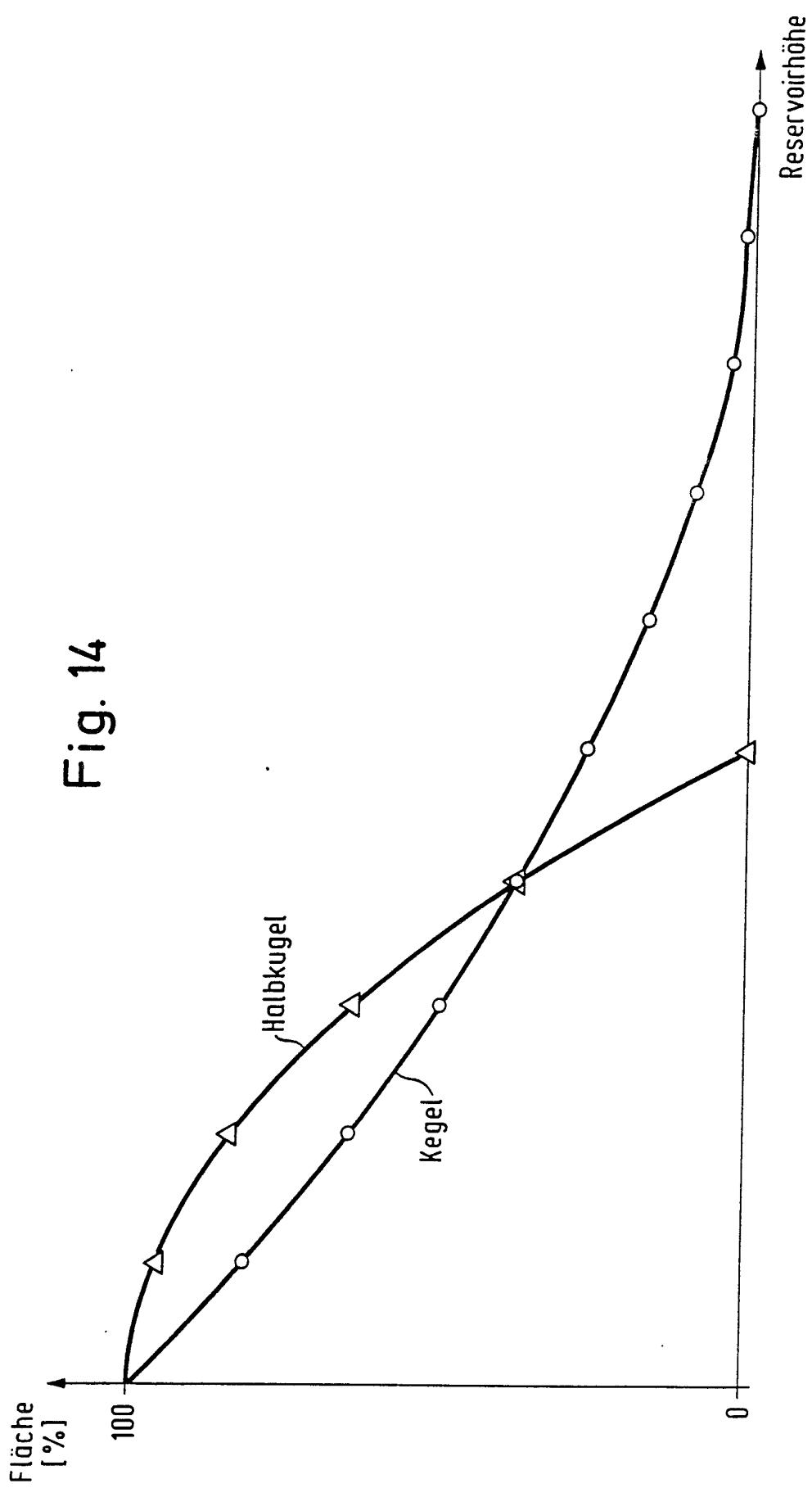
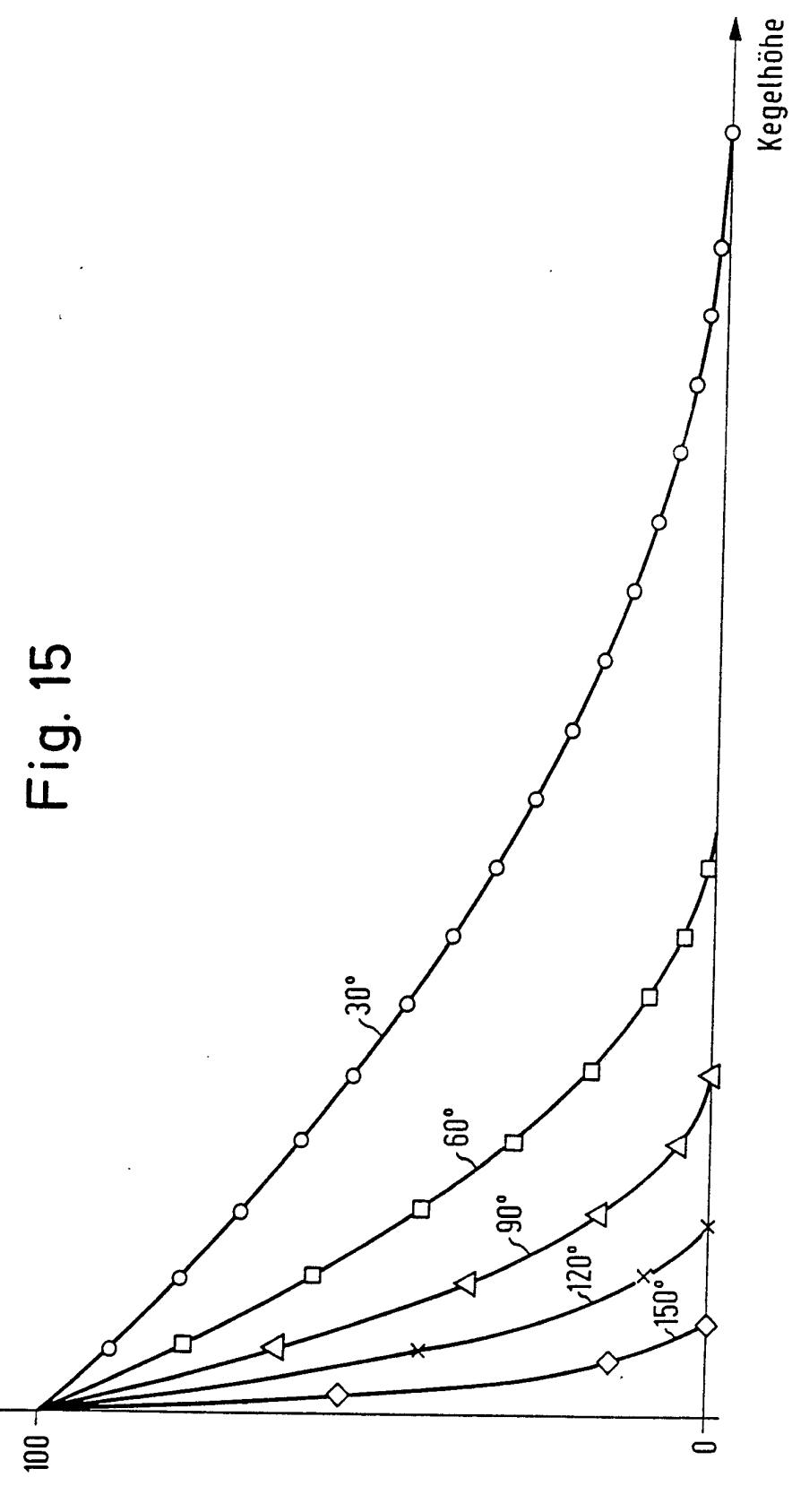


Fig. 13



3/4





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 89/00177

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. ⁴ A 61 M 35/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ⁴	A 61 M; A 61 L; A 61 K

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	WO, A, 87/00042 (RUTGERS) 15 January 1987 --	
A	EP, A, 0259113 (PFIZER INC.) 9 March 1988 --	
A	EP, A, 0259219 (UNIVERSITE DE MONTREAL) 9 March 1988 --	
A	EP, A, 0242827 (LOHMANN + SANDOZ AG) 28 October 1987 -----	

* Special categories of cited documents: ¹⁰

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

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

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

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

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
19 June 1989 (19.06.89)	4 July 1989 (04.07.89)
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
European Patent Office	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8900177
SA 27501

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/06/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A- 8700042	15-01-87	US-A-	4690683	01-09-87
		AU-A-	6124586	30-01-87
		EP-A-	0227816	08-07-87
		JP-T-	63501075	21-04-88

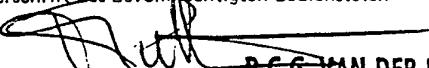
EP-A- 0259113	09-03-88	US-A-	4803076	07-02-89
		AU-A-	7790587	10-03-88
		JP-A-	63063610	22-03-88

EP-A- 0259219	09-03-88	JP-A-	63072623	02-04-88

EP-A- 0242827	28-10-87	DE-A-	3634016	29-10-87
		AU-A-	7283287	09-11-87
		WO-A-	8706144	22-10-87
		JP-T-	1500115	19-01-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 89/00177

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int Cl 4	A 61 M 35/00	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole	
Int. Cl 4	A 61 M; A 61 L; A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	WO, A, 87/00042 (RUTGERS) 15. Januar 1987 --	
A	EP, A, 0259113 (PFIZER INC.) 9. März 1988 --	
A	EP, A, 0259219 (UNIVERSITE DE MONTREAL) 9. März 1988 --	
A	EP, A, 0242827 (LOHMANN + SANDOZ AG) 28. Oktober 1987 -----	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf 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</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. Juni 1989	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04 JUL 1989	
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  P.C.G. VAN DER PUTTEN	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 8900177
SA 27501

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/06/89.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8700042	15-01-87	US-A-	4690683	01-09-87
		AU-A-	6124586	30-01-87
		EP-A-	0227816	08-07-87
		JP-T-	63501075	21-04-88

EP-A- 0259113	09-03-88	US-A-	4803076	07-02-89
		AU-A-	7790587	10-03-88
		JP-A-	63063610	22-03-88

EP-A- 0259219	09-03-88	JP-A-	63072623	02-04-88

EP-A- 0242827	28-10-87	DE-A-	3634016	29-10-87
		AU-A-	7283287	09-11-87
		WO-A-	8706144	22-10-87
		JP-T-	1500115	19-01-89
