

(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
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/067916 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/343**,
31/137, 31/216, 31/452, A61P 25/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000255

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Januar 2005 (13.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 001 968.1 13. Januar 2004 (13.01.2004) DE
10 2004 011 392.0 5. März 2004 (05.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BLOMS-FUNKE, Petra** [DE/DE]; Gerhart-Hauptmann-Strasse 36, 51246
Würselen (DE). **TZSCHENTKE, Thomas** [DE/DE]; Im
Grüntal 53, 52066 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(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, IS, IT, LT, 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).

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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** WEAK TO AVERAGE STRENGTH OPIOIDS OR COMBINATIONS OF SAID OPIOIDS CONTAINING ANTIDE-
PRESSANTS FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIONS AND ANXIETY DISORDERS

(54) **Bezeichnung:** SCHWACHE BIS MITTELSTARKE OPIOIDE ODER KOMBINATIONEN DIESER OPIOIDE MIT ANTI-
DEPRESSIVA FÜR DIE BEHANDLUNG VON DEPRESSIONEN UND ANGSTSTÖRUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to weak to average strength opioids or combinations of said opioids containing antidepressants
for the treatment of depressions and anxiety disorders, in addition to a method for treating depressions and anxiety disorders.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft schwache bis mittelstarke Opioide oder Kombinationen dieser Opioide mit Anti-
depressiva zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen sowie einem Verfahren zur Behandlung von Depressionen und
Angstzuständen.



WO 2005/067916 A1

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: GRA 3233)

Schwache bis mittelstarke Opioide oder Kombinationen dieser
5 **Opioide mit Antidepressiva für die Behandlung von Depressionen und**
Angststörungen

Die Erfindung betrifft schwache bis mittelstarke Opioide oder
Kombinationen dieser Opioide mit Antidepressiva für die Behandlung von
10 Depressionen und Angststörungen, Arzneimittel zur Behandlung von
Depressionen und Angststörungen, die diese schwachen bis mittelstarken
Opioide oder Kombinationen dieser Opioide mit Antidepressiva enthalten,
sowie ein Verfahren zur Behandlung von Depressionen und
Angststörungen.

15 Unter schwachen bis mittelstarken Opioiden werden im Sinne dieser
Erfindung Opioide mit einer geringeren analgetischen Wirksamkeit als
Morphin verstanden.

Angststörungen sind Erkrankungen, deren Hauptsymptomatik
20 Manifestationen von unrealistischer bzw. übermäßig ausgeprägter Angst
darstellen. Im Falle von Phobien, zu deren Subtypen sogenannte Einfache
Phobien, Soziale Angststörungen, Agoraphobien gehören, sind die
Angstattacken verbunden mit bestimmten Objekten oder Situationen.
Ausgeprägte Angstattacken können aber auch ohne Auslösung durch
25 spezifische Situationen oder Umstände auftreten. So zeichnen sich
Panikstörungen durch wiederkehrende, ausgeprägte Angstattacken aus,
die nicht vorhersehbar sind und deshalb zur Erwartungsangst führen.
Generalisierte Angststörungen sind flottierende, anhaltende Ängste mit
vielfältigen, insbesondere vegetativen Symptomen. Patienten, die unter
30 Posttraumatischen Belastungsstörungen (englisch: posttraumatic stress
disorders, PTSD) leiden, waren einem kurz- oder langanhaltendem
Ereignis oder Geschehen von außergewöhnlicher Bedrohung oder mit

katastrophalem Ausmaß ausgesetzt. Dieses Ereignis würde nahezu bei jedem tiefgreifende Verzweiflung auslösen. Betroffene durchleben in einschließenden Bildern die Belastungen immer wieder, einhergehend mit psychovegetativen Symptomen wie u.a. starken Schweißausbrüchen und Herzrasen. Zwangsstörungen (englisch: obsessive compulsive disorders (OCD)) sind gekennzeichnet durch sich wiederholende unangenehme Gedanken, Impulse oder Handlungen, die mehrere Wochen andauern, als zur eigenen Person gehörig gelebt werden und gegen die zumindest partiell Widerstand geleistet wird, da der Betroffene sie als sinnlos empfindet. Sehr häufig bestehen gemischte Angststörungen oder Angststörungen, die mit Depressionen vergesellschaftet sind.

Depressionen sind Störungen der Affektivität, bei denen ein depressives Syndrom im Vordergrund steht, wobei depressiv mit Verstimmung verbunden bzw. traurig gestimmt heißt. Zu den depressiven Erkrankungen werden unipolare schwere Depressionen mit oder ohne Wahn, mittelgradige Depressionen, leichte Depressionen, Dysthymie, Melancholie, bipolare Depressionen (Bipolare Erkrankung I, Manie und schwere Depression; Bipolare Erkrankung II, Hypomanie und schwere Depressionen; zylothyme Persönlichkeitsstörungen, Hypomanie und milde Depressionen) gezählt.

Zur Therapie von Angststörungen und Depressionen werden solche Medikamente breit eingesetzt, deren anxiolytische und antidepressive Wirkung auf einer Wiederaufnahmehemmung der Monoamine Noradrenalin und / oder Serotonin basieren (Pacher, P., Kohegyi, E., Kecskemeti, V., Furst, S., Current Medicinal Chemistry 2001, 8, 89-100; Goddard, A. W., Coplan, J.D., Gorman, J. M., Charney, D. S., In: Neurobiology of mental illness, Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Hrsg.), Oxford University Press, New York, 1999, S. 548-563). Von großem Nachteil ist dabei, dass die Monoaminwiederaufnahmehemmer ihre anxiolytische und antidepressive Wirkung erst nach mehrwöchiger

Behandlung entfalten und erst nach ca. 3-4 Wochen ihre volle Wirksamkeit erreichen. Zu Beginn der Behandlung von Angst-, aber auch Depressionspatienten werden durch Standardmedikationen häufig Angstzustände, Unruhe, erhöhte Reizbarkeit sowie Suizidgedanken verstärkt bzw. induziert. Diese psychomotorischen Erregungszustände und Suizidgedanken treten besonders häufig in den ersten Tagen nach Therapiebeginn sowohl von Tricyclischen Antidepressiva, selektiven Serotonin (sogenannte SSRIs)- als auch gemischten Serotonin-Noradrenalin (sog. SNRIs)- Wiederaufnahmehemmern auf und sind mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden (Jick, H., Kaye, J.A., Jick, S.S.: Antidepressants and the risk of suicidal behaviours, JAMA (2004) 292, 338-343). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zur strengen Überwachung von Patienten, die mit Standardantidepressiva behandelt werden, und ggf. zur Dosisreduktion. Für Angststörungen und Depressionen besteht daher ein hoher Bedarf für eine Therapie, die sich durch einen frühen Wirkeintritt auszeichnet und zu Therapiebeginn keine anxiogenen Nebenwirkungen und damit kein erhöhtes Suizidrisiko auslöst bzw. solche, die durch Antidepressiva induziert sind, hemmt.

Da ca. 20-30 % der Patienten, die an Angststörungen und Depressionen leiden, keine Verbesserung nach Behandlung mit zugelassenen Antidepressiva und Anxiolytika zeigen, sind neue therapeutische Ansätze zur Behandlung bisher pharmakotherapie-resistenter Patienten von hohem Nutzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe, insbesondere Opioidsubstanzen oder deren Kombinationen mit Antidepressiva, aufzufinden, die sich zur Therapie von Angststörungen, Depressionen oder gemischten Angst- und Depressionsformen mit oder ohne chronische Schmerzen eignen. Im besonderen sollten Verbindungen/Kombinationen mit einem früheren Wirkeintritt, verbesserter Wirkung bei pharmakotherapie-resistenten Patienten und geringerem Suizidrisiko im

Vergleich zu den bei Angststörungen und Depressionen breit eingesetzten Monoaminwiederaufnahmehemmern gefunden werden.

Dabei sollen die Kombinationen insbesondere ein geringeres Missbrauchspotential, geringere körperliche Entzugssymptome und geringere Toleranzentwicklung aufweisen als die üblicherweise in der Schmerztherapie eingesetzten starken Opioide.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Opioide/Kombinationen über eine therapeutisch relevante anxiolytische und antidepressive Wirkkomponente verfügen, die sich durch einen frühen Wirkeintritt und Fehlen von anxiogenen Effekten auszeichnet. Basierend auf der durch die μ -opiatagonistische Wirkkomponente induzierten Potenzierung der anxiolytischen und antidepressiven Wirkungen, die durch Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung vermittelt werden, stellt die erfindungsgemäße Verwendung der genannten Verbindungen bzw. Kombinationen eine besonders effektive Behandlungsmöglichkeit gerade auch von pharmakoresistenten Angst- und Depressionspatienten dar. Durch den frühen Wirkeintritt kann das Suizidrisiko deutlich gesenkt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher schwache bis mittelstarke Opioide oder Kombinationen dieser Opioide mit Antidepressiva zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, wobei die Opioide ausgewählt sind aus der

Pethidin, Tilidin, Nalbufin, Pentazocin, Dextropropoxyphen und Meptazinol umfassenden Gruppe

und die Antidepressiva ausgewählt sind aus der

Bupropion, Teciptilin, Dothiepin, Lofepamin, Oxaflozan, Metralindol, Amineptin, Amitriptylin, Amoxapin, Citalopram, Clomipramin, Demexiptilin, Desipramin, Doxepin, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepamin, Maprotilin, Medifoxamin, Mianserin, Milnacipran, Minaprin,

Mirtazapin, Nefazodon, Nomelidin, Nisoxetin, Nomifensin, Paroxetin, Pizotylin, Protriptylin, Quinupramin, Reboxetin, Sertralin, Sibutramin, Tianeptin, Trazodon, Trimipramin, Tomoxetin, Venlafaxin, Vilazodon, Viloxazin und Zimeldine umfassenden Gruppe.

5

Bevorzugt sind die Opioide Pethidin oder Tilidin oder ihre Kombinationen mit den Antidepressiva Citalopram, Nisoxetin oder Venlafaxin.

10 Besonders bevorzugt sind die Kombinationen von Tilidin mit Nisoxetin, Tilidin mit Venlafaxin sowie Pethidin mit Nisoxetin.

Die erfindungsgemäßen Opioide/Kombinationen zeigen ein ausgewogenes Verhältnis zwischen der μ -Opioidekomponente und der Monoaminwiederaufnahmehemmung.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen enthaltend als Wirkstoff wenigstens ein schwaches bis mittelstarkes Opioid oder wenigstens eine Kombination dieses Opioids mit einem Antidepressivum, wobei das Opioid
20 ausgewählt ist aus der

Pethidin, Tilidin, Nalbufin, Pentazocin, Dextropropoxyphen und Meptazinol umfassenden Gruppe

und das Antidepressivum ausgewählt sind aus der

25 Bupropion, Teciptilin, Dothiepin, Lofepramin, Oxaflozan, Metralindol, Amineptin, Amitriptylin, Amoxapin, Citalopram, Clomipramin, Demexiptilin, Desipramin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Maprotilin, Medifoxamin, Mianserin, Milnacipran, Minaprin, Mirtazapin, Nefazodon, Nomelidin, Nisoxetin, Nomifensin, Paroxetin,
30 Pizotylin, Protriptylin, Quinupramin, Reboxetin, Sertralin, Sibutramin, Tianeptin, Trazodon, Trimipramin, Tomoxetin, Venlafaxin, Vilazodon, Viloxazin und Zimeldine umfassenden Gruppe.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Opioide/Kombinationen auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zwangsstörungen, Migräne, Fibromyalgia, Essstörungen, Bulimie, 5 Hyperaktivität, Drogenabhängigkeit, -sucht und -entzug, Trichotillomanie, Tourette's Syndrom, Hauterkrankungen, insbesondere Postherpetische Neuralgie und Pruritus, Psychosen, Gedächtnisstörungen, kognitiven Störungen und/oder Morbus Alzheimer eingesetzt werden.

10 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe zu den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen beim Verfahren zur Herstellung des Arzneimittels sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen 15 davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, 20 Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikati- 25 onsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. 30 Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in

Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muss, besonders bevorzugt.

Bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung appliziert. Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,

Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

- 5 Die Herstellung der Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing
10 Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

- So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen
15 Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch
20 annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, dass der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so dass diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung
25 wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise compoundiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren
30 und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es – so dies überhaupt notwendig sein sollte - beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den verwendeten Verbindungen auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, bei dem die erfindungsgemäßen Opioide/Kombinationen verwendet werden.

Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne dass der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

5

Beispiel 1:

Tilidin wurde mit Nisoxetin kombiniert.

10

Beispiel 2:

Tilidin wurde mit Venlafaxin kombiniert.

Beispiel 3:

Pethidin wurde mit Nisoxetin kombiniert.

15

Die Kombinationen nach Beispiel 1 bis 3 wurden hinsichtlich der belohnenden Wirkung im Platzkonditionierungsmodell an der Ratte untersucht. Die Ergebnisse sind nachfolgend unter Pharmakologische Untersuchungen, Abschnitt b) beschrieben und zeigen, dass mit den erfindungsgemäßen Kombinationen im Vergleich zu entsprechenden Kombinationen, welche als Opioid-Komponente Morphin enthalten, die Missbrauchsgefahr reduziert werden kann.

20

Pharmakologische Untersuchungen

a) Untersuchung des Wirkeintritts anxiolytischer Wirkungen im Elevated plus maze-Test an der Ratte

5

Im Elevated plus maze-Test werden Substanzwirkungen auf die endogene Angst von Nagern vor offenen und erhöhten Plätzen bestimmt.

Die Apparatur wurde ca. 1 m über dem Boden aufgestellt und bestand aus vier Armen, die im Kreuz angeordnet waren, wobei zwei

10

gegenüberliegende Arme offen und zwei geschlossen waren. Die Ratten wurden einzeln in das zentrale quadratische Kompartiment gesetzt, von dem aus der Zugang zu allen vier Armen möglich war, und das Verhalten der Tiere wurde für 5 Minuten beobachtet. Ausgewertet wurde die

15

Aufenthaltsdauer sowie die Zahl der Entritte in die offenen Arme. Die Gruppengröße betrug 10-15 Tiere. Die Einmalgabe der Prüfsubstanzen bzw. des Kontrollvehikels erfolgte 30 min vor der Testung.

In der Literatur ist beschrieben, dass Benzodiazepine eine erhöhte Aufenthaltsdauer und Eintritte in das offene Kompartiment induzieren. Im

20

Gegensatz dazu bewirken Antidepressiva, deren Hauptmechanismus die Wiederaufnahmehemmung der Monamine Serotonin und / oder

Noradrenalin ist, nach Einmalgabe in dem Elevated plus maze-Test keine anxiolytische Wirkung, sondern in einigen Fällen anxiogene Effekte, und erst nach chronischer Gabe über 2-4 Wochen können anxiolytische Effekte

25

beobachtet werden (Borsini, F., Podhorna, J., Marazziti, D., Psychopharmacology, 2002, 163, S. 121-141). Somit lassen sich in dem

Elevated plus maze-Test an der Ratte die in der Therapie von

Angstpatienten typischen Nachteile der Monoaminwiederaufnahme-

hemmer, nämlich der verzögerte Wirkeintritt und die initial anxiogenartigen

30

Effekte, nachstellen. Daher stellt der Elevated plus maze-Test ein

geeignetes Tiermodell für die Untersuchung neuer Therapien dar, die eine

Beschleunigung des Wirkeintritts von Monoaminwiederaufnahmehemmern zum Ziel haben.

Diazepam bewirkte eine Erhöhung der Aufenthaltsdauer und der Eintritte in die offenen Arme. Der gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin zeigte keine anxiolytische Wirkung nach Einmalgabe.

10 **b) Untersuchungen der belohnenden Wirkung in dem
Platzkonditionierungsmodell an der Ratte**

Versuchsmodell

Das Platzkonditionierungs (CPP) – Modell basiert auf den Prinzipien der klassischen Konditionierung. Dabei lernt ein Tier, eine belohnende Substanz-Wirkung mit einer bestimmten Umgebung zu assoziieren. Nach erfolgter Konditionierung löst diese Umgebung dann Annäherungsverhalten aus, d.h. das Tier zeigt eine konditionierte Präferenz für die Substanz-gepaarte Umgebung (im Vergleich zu einer neutralen Kontroll-Umgebung).

20 Die Versuche wurden durchgeführt in experimentell naiven, adulten, männlichen Sprague Dawley Ratten. Die Versuchsaapparatur bestand aus einem gestreiften und einem grauen Kompartiment (25x30x30 cm), welche durch ein kleines weißes Mittel-Kompartiment (10x30x25 cm) getrennt waren. Die Position des Tieres in der Apparatur wurde mittels Infrarot-

25 Lichtschranken registriert. Das Substanz- und das Vehikel-Kompartiment wurden für jedes Tier zufällig festgelegt, da die Tiere keine initiale Bevorzugung eines der beiden Endkompartimente zeigten (in einem 15-minütigen Vortest). In der Konditionierungsphase wurden die Tiere an Tag 1, 3, und 5 mit Substanz, und an Tag 2, 4, und 6 mit Vehikel behandelt und

30 5 min nach der Injektion für 40 min in das der Behandlung entsprechende Kompartiment gesetzt.

An Tag 7 erfolgte ein 15-minütiger Test im unbehandelten Zustand, bei dem die Durchgänge zwischen den Kompartimenten geöffnet waren, so dass das Tier frei zwischen den Kompartimenten wechseln konnte. Mittels gepaarten t-Tests wurde für jede Behandlungsgruppe die Zeit im Substanz-gepaarten mit der Zeit im Vehikel-gepaarten Kompartiment verglichen, um auf signifikante Substanz-Effekte zu prüfen.

Ergebnisse

Morphin (2,15 mg/kg i.p.) produzierte eine signifikante CPP. Wenn Morphin mit Citalopram (3,16 und 10 mg/kg i.p.), Desipramin (3,16 und 10 mg/kg i.p.), Venlafaxin (3,16 und 10 mg/kg i.p.) oder Nisoxetin (3,16 mg/kg i.p.) kombiniert wurde, hatte diese zusätzliche Behandlung keine Auswirkung auf das Entstehen der Morphin-induzierten CPP.

Tilidin (3,16 mg/kg i.p.) produzierte eine signifikante CPP. Wenn Tilidin mit Nisoxetin (10 mg/kg i.p.) oder Venlafaxin (10 mg/kg i.p.) kombiniert wurde, wurde die Entstehung der Tilidin-induzierten CPP blockiert.

Pethidin (10 mg/kg i.p.) produzierte eine signifikante CPP. Wenn Pethidin mit Nisoxetin (10 mg/kg i.p.) kombiniert wurde, wurde die Entstehung der Pethidin-induzierten CPP blockiert.

Die belohnenden Effekte einer niedrigen Morphin-Dosis wurden nicht durch die gleichzeitige Gabe eines Antidepressivums reduziert. Dagegen konnte die belohnende Wirkung einer moderaten Dosis von Tilidin bzw. Pethidin durch die gleichzeitige Gabe eines Noradrenalin- bzw.

Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers reduziert werden.

Diese Befunde belegen, dass Antidepressiva die belohnende Wirkung von schwachen bis mittelstarken Opioiden abschwächen. Hingegen zeigen Kombinationen von starken Opioiden mit Antidepressiva keinen Vorteil.

Patentansprüche:

1. Schwache bis mittelstarke Opioide oder Kombinationen dieser Opioide
5 mit Antidepressiva zur Behandlung von Depressionen und
Angstzuständen, wobei die Opioide ausgewählt sind aus der
Pethidin, Tilidin, Nalbufin, Pentazocin, Dextropropoxyphen und
Meptazinol umfassenden Gruppe
und die Antidepressiva ausgewählt sind aus der
10 Bupropion, Teciptilin, Dothiepin, Lofepramin, Oxaflozan,
Metralindol, Amineptin, Amitriptylin, Amoxapin, Citalopram,
Clomipramin, Demexiptilin, Desipramin, Doxepin, Duloxetine,
Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin,
Maprotilin, Medifoxamin, Mianserin, Milnacipran, Minaprin,
15 Mirtazapin, Nefazodon, Nomelidin, Nisoxetine, Nomifensin, Paroxetine,
Pizotylin, Protriptylin, Quinupramin, Reboxetin, Sertralin, Sibutramin,
Tianeptin, Trazodon, Trimipramin, Tomoxetine, Venlafaxin, Vilazodon,
Viloxazin und Zimeldine umfassenden Gruppe.
- 20 2. Opioide oder ihre Kombinationen mit Antidepressiva nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Opioide Pethidin oder Tilidin sind
und die Antidepressiva Citalopram, Nisoxetine oder Venlafaxin sind.
3. Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
25 Tilidin mit Nisoxetine kombiniert ist.
4. Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
Tilidin mit Venlafaxin kombiniert ist.
- 30 5. Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
Pethidin mit Nisoxetine kombiniert ist.

6. Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen enthaltend als Wirkstoff wenigstens ein schwaches bis mittelstarkes Opioid oder wenigstens eine Kombination dieses Opioids mit einem Antidepressivum, wobei das Opioid ausgewählt ist aus der
- 5 Pethidin, Tilidin, Nalbufin, Pentazocin, Dextropropoxyphen und Meptazinol umfassenden Gruppe
- und das Antidepressivum ausgewählt sind aus der
- Bupropion, Teciptilin, Dothiepin, Lofepramin, Oxaflozan, Metralindol, Amineptin, Amitriptylin, Amoxapin, Citalopram,
- 10 Clomipramin, Demexiptilin, Desipramin, Doxepin, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Maprotilin, Medifoxamin, Mianserin, Milnacipran, Minaprin, Mirtazapin, Nefazodon, Nomelidin, Nisoxetin, Nomifensin, Paroxetin, Pizotilin, Protriptylin, Quinupramin, Reboxetin, Sertralin, Sibutramin,
- 15 Tianeptin, Trazodon, Trimipramin, Tomoxetin, Venlafaxin, Vilazodon, Viloxazin und Zimeldine umfassenden Gruppe.
7. Verfahren zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen in einem Säugetier und/oder Menschen, dadurch gekennzeichnet, dass
- 20 eine therapeutisch wirksame Menge eines Opioids oder einer Kombination dieses Opioids mit einem Antidepressivum gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 verabreicht werden.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das die
- 25 therapeutisch wirksame Menge des Opioids oder der Kombination des Opioids mit dem Antidepressivum gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 beim ersten Auftreten von Depressionen oder Angststörungen verabreicht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die
- 30 Verabreichung an suizidgefährdete Patienten erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/000255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/343 A61K31/137 A61K31/216 A61K31/452 A61P25/24

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	ELLIOTT H W ET AL: "RELATIONSHIP OF PLASMA MEPERIDINE LEVELS TO CHANGES IN ANXIETY AND HOSTILITY" COMPREHENSIVE PSYCHIATRY, vol. 15, no. 3, 1974, pages 249-254, XP009048500 ISSN: 0010-440X Seite 253, zweiter voller Absatz ----- -/--	1,2,6-9



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

17 June 2005

Date of mailing of the international search report

05/07/2005

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

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/000255

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WARD-MCQUAID J N ET AL: "Postoperative pain and anxiety. A comparison of pentazocine alone and pentazocine combined with oxypertine in postoperative pain and anxiety." BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. OCT 1973, vol. 45, no. 10, October 1973 (1973-10), pages 1075-1081, XP009048499 ISSN: 0007-0912 Seite 1080, rechte Spalte, fünfter Absatz -----	1,6-9
X	EP 0 451 009 A (HILLEL GLOVER) 9 October 1991 (1991-10-09) claims 1,7 page 4, lines 6,7 -----	1,6-9
X	US 6 034 091 A (DANTE ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) column 3, lines 52-64 column 2, line 64 - column 3, line 4 column 4, lines 27,28 -----	1,6-9
X	US 4 698 342 A (CROSBY ET AL) 6 October 1987 (1987-10-06) column 4, lines 26,27; claim 3 -----	1,6-9
X	WO 03/013524 A (GLOVER, HILLEL) 20 February 2003 (2003-02-20) '0003!', '0016!', '0023! -----	1,6-9
X	ERNEST HUNG YU NG ET AL: "ANXIOLYTIC PREMEDIATION REDUCES PREOPERATIVE ANXIETY AND PAIN DURING OOCYTE RETRIEVAL. A RANDOMIZED DOUBLE-BLINDED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL" HUMAN REPRODUCTION, IRL PRESS, OXFORD, GB, vol. 17, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 1233-1238, XP001206257 ISSN: 0268-1161 page 1234, paragraph ZWEITER page 1237, last paragraph -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/000255

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 7-9 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements 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/EP2005/000255

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0451009	A	09-10-1991	US 5028612 A	02-07-1991
			AU 644145 B2	02-12-1993
			AU 7373591 A	03-10-1991
			CA 2038539 A1	23-09-1991
			EP 0451009 A2	09-10-1991
			IL 97463 A	24-01-1995
			JP 5105629 A	27-04-1993
			US 5013740 A	07-05-1991

US 6034091	A	07-03-2000	US 5856332 A	05-01-1999
			US 5817665 A	06-10-1998
			US 5512593 A	30-04-1996
			AT 206305 T	15-10-2001
			AU 685106 B2	15-01-1998
			AU 6517494 A	26-09-1994
			CA 2157475 A1	15-09-1994
			DE 69428523 D1	08-11-2001
			DE 69428523 T2	06-06-2002
			EP 0687175 A1	20-12-1995
			WO 9420100 A1	15-09-1994

US 4698342	A	06-10-1987	US 4596807 A	24-06-1986
			AT 113837 T	15-11-1994
			AU 586859 B2	27-07-1989
			AU 5621586 A	23-10-1986
			CA 1262095 A1	03-10-1989
			DE 3650138 D1	15-12-1994
			DK 551586 A	18-11-1986
			EP 0222782 A1	27-05-1987
			ES 8800045 A1	01-01-1988
			GR 860762 A1	21-07-1986
			NO 864762 A	26-11-1986
			PT 82268 A ,B	01-04-1986
			WO 8605684 A1	09-10-1986

WO 03013524	A	20-02-2003	US 2003087896 A1	08-05-2003
			WO 03013524 A1	20-02-2003
			US 2004242974 A1	02-12-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000255

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/343 A61K31/137 A61K31/216 A61K31/452 A61P25/24

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ELLIOTT H W ET AL: "RELATIONSHIP OF PLASMA MEPERIDINE LEVELS TO CHANGES IN ANXIETY AND HOSTILITY" COMPREHENSIVE PSYCHIATRY, Bd. 15, Nr. 3, 1974, Seiten 249-254, XP009048500 ISSN: 0010-440X Seite 253, zweiter voller Absatz ----- -/--	1,2,6-9



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 Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Juni 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/07/2005

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

Baumgärtner, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WARD-MCQUAID J N ET AL: "Postoperative pain and anxiety. A comparison of pentazocine alone and pentazocine combined with oxypertine in postoperative pain and anxiety." BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. OCT 1973, Bd. 45, Nr. 10, Oktober 1973 (1973-10), Seiten 1075-1081, XP009048499 ISSN: 0007-0912 Seite 1080, rechte Spalte, fünfter Absatz -----	1,6-9
X	EP 0 451 009 A (HILLEL GLOVER) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) Ansprüche 1,7 Seite 4, Zeilen 6,7 -----	1,6-9
X	US 6 034 091 A (DANTE ET AL) 7. März 2000 (2000-03-07) Spalte 3, Zeilen 52-64 Spalte 2, Zeile 64 - Spalte 3, Zeile 4 Spalte 4, Zeilen 27,28 -----	1,6-9
X	US 4 698 342 A (CROSBY ET AL) 6. Oktober 1987 (1987-10-06) Spalte 4, Zeilen 26,27; Anspruch 3 -----	1,6-9
X	WO 03/013524 A (GLOVER, HILLEL) 20. Februar 2003 (2003-02-20) '0003!', '0016!', '0023! -----	1,6-9
X	ERNEST HUNG YU NG ET AL: "ANXIOLYTIC PREMEDICATION REDUCES PREOPERATIVE ANXIETY AND PAIN DURING OOCYTE RETRIEVAL. A RANDOMIZED DOUBLE-BLINDED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL" HUMAN REPRODUCTION, IRL PRESS, OXFORD, GB, Bd. 17, Nr. 5, Mai 2002 (2002-05), Seiten 1233-1238, XP001206257 ISSN: 0268-1161 Seite 1234, Absatz ZWEITER Seite 1237, letzter Absatz -----	1-9

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

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

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 7-9 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000255

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0451009 A	09-10-1991	US 5028612 A	02-07-1991
		AU 644145 B2	02-12-1993
		AU 7373591 A	03-10-1991
		CA 2038539 A1	23-09-1991
		EP 0451009 A2	09-10-1991
		IL 97463 A	24-01-1995
		JP 5105629 A	27-04-1993
		US 5013740 A	07-05-1991
US 6034091 A	07-03-2000	US 5856332 A	05-01-1999
		US 5817665 A	06-10-1998
		US 5512593 A	30-04-1996
		AT 206305 T	15-10-2001
		AU 685106 B2	15-01-1998
		AU 6517494 A	26-09-1994
		CA 2157475 A1	15-09-1994
		DE 69428523 D1	08-11-2001
		DE 69428523 T2	06-06-2002
		EP 0687175 A1	20-12-1995
		WO 9420100 A1	15-09-1994
US 4698342 A	06-10-1987	US 4596807 A	24-06-1986
		AT 113837 T	15-11-1994
		AU 586859 B2	27-07-1989
		AU 5621586 A	23-10-1986
		CA 1262095 A1	03-10-1989
		DE 3650138 D1	15-12-1994
		DK 551586 A	18-11-1986
		EP 0222782 A1	27-05-1987
		ES 8800045 A1	01-01-1988
		GR 860762 A1	21-07-1986
		NO 864762 A	26-11-1986
		PT 82268 A ,B	01-04-1986
		WO 8605684 A1	09-10-1986
WO 03013524 A	20-02-2003	US 2003087896 A1	08-05-2003
		WO 03013524 A1	20-02-2003
		US 2004242974 A1	02-12-2004