

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70, A61M 37/00</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/25762</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08042</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1999 (23.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 50 517.5 3. November 1998 (03.11.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). HEHN, Bern- hard [DE/DE]; Zaybachstrasse 34, D-55128 Mainz (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: DEVICE FOR A TRANSDERMAL AND PHONOPHORETIC COMBINATION THERAPY AND THE USE THEREOF IN A METHOD FOR MEDICAL APPLICATION</p>		
<p>(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG FÜR EINE TRANSDERMALE UND PHONOPHORETISCHE KOMBINATIONSBEHANDLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN EINEM VERFAHREN ZUR MEDIZINISCHEN ANWENDUNG</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to a combination therapy by TTS and simultaneous initial ultrasound treatment and the subsequent use of the TTS without additional ultrasound treatment. The treatment is characterized in that it shows an effect without or with only little delay. This form of therapy is especially advantageous for treating strong or chronic pains. The invention relates to a corresponding device and the use of suitable pharmaceutical substances.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung bezieht sich auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Eine entsprechende Vorrichtung und die Verwendung der dafür geeigneten Arzneistoffe wird beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische
Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem Verfahren zur
5 medizinischen Anwendung.**

Die Erfindung betrifft die transdermale Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und
gleichzeitiger, anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende
10 Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung des TTS ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen.

Den zweifellos grossen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen
15 (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die qualitative und quantitative Limitierung der Arzneistoffmenge gegenüber, die über die Haut aufgenommen werden kann, sondern auch, dass die Resorption durch die Haut nur mit grosser zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, das Eindringen von
20 Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern.

Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sogenannten lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels (z. B. eines TTS) und dem ersten
25 Auftreten einer messbaren Plasmakonzentration bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch gefordert ist, dass seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des
30 Arzneimittels eintritt, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln.

Zwar lässt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, dass man bei der erstmaligen Applikation eines TTS zusätzlich ein Arzneimittel mit schneller
Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Arzneiform oder eine intravenöse
35 Injektion. Eine solche kombinierte Applikation verschiedenartiger Arzneimittel ist jedoch

nicht unproblematisch, da der Sinn eines TTS in der systemgesteuerten Arzneistoffabgabe liegt. Das bedeutet, dass der Wirkstoff eben nicht schnell freigesetzt werden soll.

5 Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapien mittels dermalen bzw. transdermalen Applikation nach Wegen gesucht, die Penetrationsfähigkeit bzw. Penetrationsgeschwindigkeit von Pharmaka durch die Haut zu erhöhen. Ein Lösungsansatz wurde zunächst in der Entwicklung von Penetrationsförderern (Enhancern) gesehen, die den Arzneimitteln zur dermalen bzw. transdermalen
10 Applikation zugefügt werden. Diese Substanzen verändern zumindest für einen kurzen Zeitraum tieferliegende Hautstrukturen und können in ungünstigen Fällen zu unerwünschten Nebeneffekten führen.

Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im
15 Entfernen des Stratum corneums durch Laserbehandlung oder durch wiederholtes Aufkleben und Abreißen von Klebestreifen, dem sogenannten Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, dass nicht nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern dass auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels, sowie
20 von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzsporen in den menschlichen Körper erleichtert wird.

Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren
25 kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewandt werden.

Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Hornhaut
30 durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, dass hierbei nicht mehr von dermalen Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines Arzneistoffs, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine
5 routinemässige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

In den meisten in-vivo Studien wurden als aktive Prinzipien Vitamine wie Thiamin und Ascorbinsäure, Antiphlogistica, Insulin, Antibiotica, Chemotherapeutica und Lokalanästhetica eingesetzt. Als Applikationsform wurden dabei Lösungen oder
10 halbfeste Formulierungen wie Salben und Gele verwendet, die mit stationären Ultraschallquellen kombiniert wurden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von dermalen oder transdermalen therapeutische Systemen (TTS, z. B. vom Reservoir- oder Matrixtyp) in
15 Kombination mit einer Ultraschallquelle. Es ist bislang nicht bekannt, dass in-vivo Studien dieser Art durchgeführt wurden.

Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels und eines Verfahrens für die transdermalen Verabreichung von Arzneistoffen, wobei die oben
20 geschilderte lag-time so weit verkürzt wird, dass die physiologische Wirkung des Arzneistoffs nach transdermaler Applikation unmittelbar bzw. mit einer akzeptablen, d. h. wesentlich verkürzten lag-time einsetzt.

Weiterhin besteht die Aufgabe darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung
25 zu stellen, um Patienten mit chronischen Schmerzen eine Dauerbehandlung mit zentral wirksamen Analgetika zu ermöglichen, die ohne bzw. mit sehr kurzer lag-time beginnt. Gleichzeitig sollen die Nachteile der im Stand der Technik bekannten sonophoretischen Vorrichtungen und Verfahren vermieden werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine Vorrichtung zur transdermalen
30 Therapie, die ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit einem darin enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff und eine Ultraschallquelle umfasst. Eine besondere Ausführungsform dieser Vorrichtung enthält einen Wirkstoff, der eine derart geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit (Permeationsgeschwindigkeit) besitzt,
35 dass die alleinige Applikation eines solchen TTS nicht zur Erreichung einer

physiologischen Wirkung ohne bzw. innerhalb einer akzeptablen, d. h. ausreichend kurzen lag-time führt. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Vorrichtung zusätzlich ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung, z. B. ein Kontaktgel.

5 Durch die Erfindung wird weiterhin ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs, insbesondere eines mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, zur Verfügung gestellt, das die Schritte:

- 1.) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- 10 2.) die Behandlung dieses auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, sowie
- 3.) das Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung

umfasst.

15

In einer besonderen Ausführungsform wird ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel, z. B. ein Kontaktgel nach dem Aufkleben des den Wirkstoff enthaltenen Pflasters auf die Haut auf dieses Pflaster aufgetragen. Die besagte Anfangsphase beginnt unmittelbar nach Applikation des Pflasters auf der Haut des

20 Patienten.

20

Die Erfindung beschreibt weiterhin eine neuartige Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels, welches in einer Transdermaltherapie zur Anwendung kommt, bei der in einer Anfangsphase eine

25 Ultraschallbehandlung des applizierten Arzneimittels erfolgt und während einer nachfolgenden Dauerphase der Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung aus diesem Arzneimittel an und durch die Haut des Patienten abgegeben wird.

25

Schliesslich stellt die Erfindung eine neue Verwendung von Ultraschall zur Verfügung, die in einer transdermalen Therapie zum Einsatz kommt. Hierbei wird der Ultraschall in

30 einer Anfangsphase auf das applizierte TTS übertragen, während in einer nachfolgenden Dauerphase die weitere Behandlung mit Ultraschall abgesetzt wird. Auch hier kann in einer besonderen Ausführungsform die zusätzliche Verwendung eines Kontaktgels eine verbesserte Entfaltung des Ultraschalls auf dem Hautareal unter

35 dem TTS ermöglichen.

35

Die vorliegende Erfindung ist um so erstaunlicher, als in der Patentliteratur zwar zahlreiche sonophoretische Systeme beschrieben sind, in denen die Nachteile der Ultraschallbehandlung, z. B. die fehlende Transportfähigkeit, genannt werden, jedoch keine Berücksichtigung finden. Es überrascht daher keinesfalls, dass ein
5 sonophoretisches System bisher aufgrund dieser Nachteile weder Eingang in die praktisch angewendeten ärztlichen Therapieformen gefunden hat, noch dass die Zulassung eines sonophoretischen Systems beantragt oder erteilt wurde.

10 Die Kombinationsbehandlung mittels TTS und einer anfänglichen Behandlung durch Ultraschall, ggf. mit Kontaktgel, sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung stellt somit ein völlig neues Konzept zur Dauerbehandlung eines Patienten dar, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Grundsätzlich kann diese Therapieform bei jeder
15 Dauerbehandlung, die eine kontinuierliche Wirkstoffresorption erfordert, eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform bei der Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Die gestellte Aufgabe wird somit in optimaler Weise gelöst.

20 Im nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden.

Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel (engl.: medicament) bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutische Wirkstoffen (Arzneistoff, Pharmakon) sowie
25 weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen.

Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die erfindungsgemäss genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind. Insbesondere zählen auch die transdermal
30 applizierbaren Wirkstoffe dazu, die eine vergleichsweise geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit besitzen und folglich bei ihrer transdermalen Anwendung eine hohe lag-time verursachen.

Zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten (z. B. Nase, Auge, Mund, Magen) sind Salben, die Gele von plastischer Verformbarkeit darstellen, geeignet, ebenso Pasten, die als Salben mit hohem Feststoffanteil bezeichnet werden können.

- 5 Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zaffaroni "eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter
- 10 Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist. Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt, z. B. aus Y. W. Chien: "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems", in: Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. by Y. W. Chien, Marcel Dekker, Inc., New York 1987.
- 15

Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 33 15 272, DE 38 43 239, EP 261 402, US 3,598,122. Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, so soll

20 der Wirkstoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch (d. h. lokal oder regional) oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtenförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir, ggf. mit einer zusätzlichen die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierenden Membran und

25 einer wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist. Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Steuermembran auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen. Stoffe mit lokaler Wirkung sind z. B. Antitranspirantia, Fungizide, Bakterizide und Bakteriostatika. Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretika,

30 Antidiabetika, Koronardilatoren, herzwirksame Glykoside, Spasmolytika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Migränemittel, Corticoide, Kontrazeptiva, Antirheumatika, Anticholinergika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vasodilatoren, Antikoagulantien und Analgetika.

Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken. Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende, stark wirkende Analgetika (Hypnoanalgetika, Opiate). Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins; Dihydromorphin-Derivate wie Hydromorphon, Oxycodon; Morphinan-Derivate wie Levorphanol, Buprenorphin; Analgetika der Pethidin-Gruppe wie Pethidin, Ketobemidon; Methadon und Derivate wie Levomethadon, Dextromoramid; Fentanyl und seine Derivate; Benzomorphan-Derivate wie Pentazocin; und Phenylaminocyclohexenyl-Derivate wie Tilidin.

10

Es liegt auf der Hand, dass die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende der lag-time zu warten, bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

15

Mit einem die Übertragung von Ultraschall verbessernden Mittel ist ein Stoff oder eine Stoffmischung gemeint, der die Ausbreitung von Ultraschallwellen ermöglicht, erleichtert oder eine Intensitätsabschwächung vermindert oder verhindert. Zu solchen Stoffen bzw. Stoffgemischen zählen z. B. Kontaktgele wie z.B. Kontaktgel gemäss DAB 10.

20

Die erfindungsgemässe Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und eine Schallquelle für Ultraschall. In einer besonderen Ausführungsform enthält die Vorrichtung weiter ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung. Ein solches, die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel ist z. B. ein wässriges Kontaktgel. In weiteren Ausführungsformen enthält das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten. Der in der erfindungsgemässen Vorrichtung enthaltene Wirkstoff kann aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine

25

30

Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt sein.

Die erfindungsgemässe Vorrichtung kann eine Ultraschallquelle enthalten, die
5 Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 kHz bis 10 MHz erzeugt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt. In einer besonders bevorzugten Vorrichtung wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt. Die Intensität des verwendeten Ultraschalls liegt zwischen 0,1 und 3 W/cm².

10

Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal
15 applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und eine nachfolgende Dauerphase umfasst, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird. In einer besonderen Ausführungsform ist das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS). Ein solches TTS kann eine druckempfindliche
20 Haftkleberschicht, eine poröse Schicht oder eine Hydrogelschicht besitzen.

In einer besonderen Ausführungsform kann die transdermale Therapie dadurch gekennzeichnet sein, dass sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa
25 180 Minuten erstreckt. In einer bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten.

30

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz, besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz, ausgeführt.

35

Erfindungsgemäss wird die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt. In einer bevorzugten Form der Erfindung wird die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein
5 Analgetikum ist. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin,
10 der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin verwendet. In einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt, was z. B. ein wässriges Kontaktgel sein kann.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, welches die
15 Schritte:

- a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
 - b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während
20 einer Anfangsphase, und
 - c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung
- umfasst.

25 In einer Ausführungsform stellt das im Verfahren verwendete Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) dar. Geeignete Pflaster können eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber, eine poröse Schicht oder eine Schicht enthaltend ein Hydrogel, enthalten. Das erfindungsgemässe Verfahren besitzt eine Anfangsphase, die sich über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten, bevorzugt
30 über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten und ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt. Die anschliessende Dauerbehandlung kann sich über einen Zeitraum von einem bis mehreren, z. B. 3 oder 7 Tagen erstrecken.

In einer Ausführungsform des Verfahrens wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt. Erfindungsgemäss wird in dem Verfahren die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt.

In dem Verfahren kann zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut des Patienten haftende Pflaster aufgebracht werden. Ein solches die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel kann ein wässriges Kontaktgel sein.

In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird dieses zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

In einer Ausführungsform des Verfahrens ist der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum. In einer weiteren Ausführungsform dieses Verfahrens wird der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramide, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert :

Je ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376 beschrieben, wird auf ein Stück Humanhaut geklebt. Haut und TTS werden auf eine sogenannte Franz'sche Diffusionszelle plaziert. Ein TTS, im weiteren Probe A genannt, wird mit Kontaktgel, Carbopol DAB 10, bestrichen. Diese Probe A wird 15 Minuten lang mit Ultraschall behandelt (Gerät: Nemectroson, Modell 2, der Fa. Nemectroson GmbH, Karlsruhe; Intensität 1,5 Watt/cm², Betriebsart 10 %, 100 kHz). Die Probe B wird nicht mit Ultraschall behandelt.

10

Nach 1 bzw. 2 bzw. 3 Stunden wird im Akzeptormedium der Franz'schen Diffusionszelle die Konzentration von Buprenorphinbase bestimmt und daraus die Resorptionsrate ermittelt. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 1 abgebildet. Man erkennt deutlich, dass im Fall der 15-minütigen Behandlung mit Ultraschall die Resorptionsrate innerhalb der ersten Stunde um den Faktor 40 erhöht ist.

15

Tabelle 1: Penetration von Buprenorphin aus einem TTS durch Humanhaut mit (Probe A) und ohne (Probe B) anfänglicher Ultraschallbehandlung.

Probenbezeichnung	Kumulierte Buprenorphinpermeation [in µg/mm ²]		
	nach 75 min	nach 135 min	nach 195 min
Probe A	4,46	7,94	8,48
Probe B	0,173	0,182	0,261

20

Der Versuch wurde zweimal wiederholt, wobei dieses Ergebnis, d. h. das gleiche Verhältnis der Resorptionsraten auch bei den entsprechenden Proben 2A und 2B bzw. 3A und 3B gefunden wurde.

Als Ergebnis dieser Versuche wurde gezeigt, dass aufgrund der Ultraschallbehandlung in der Anfangsphase nach der Applikation der Buprenorphin enthaltenden Pflaster auf die Haut:

1. die Hautdurchdringungsgeschwindigkeit dieses transdermal applizierten pharmazeutischen Wirkstoffs erhöht, und
2. die lag-time gegenüber dem in der Anfangsphase nicht mit Ultraschall behandelten Pflaster deutlich verkürzt wurde.

30

Patentansprüche

1. Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche
 - a) eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und
 - b) eine nachfolgende Dauerphase, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird,umfasst.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS) darstellt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine druckempfindliche Haftkleberschicht besitzt.
4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine poröse Schicht besitzt.
5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine Hydrogelschicht besitzt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.
9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt wird.

14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt wird.
15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, 10 Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt wird.
17. Verwendung nach Anspruch 1, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt wird.
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
- 15 19. Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, umfassend die Schritte:
- a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
 - b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall 20 während einer Anfangsphase, und
 - c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System darstellt.
- 25 21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber enthält.
22. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine poröse Schicht enthält.
23. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht enthaltend ein Hydrogel enthält.
- 30 24. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
25. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
26. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt 35 über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.

27. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
28. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
- 5 29. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
- 10 31. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt wird.
32. Verfahren nach Anspruch 19, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut haftende Pflaster aufgebracht wird.
- 15 33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
34. Verfahren nach Anspruch 19 zur Behandlung von Schmerzen.
35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei es sich bei den Schmerzen um chronische und/oder akute Schmerzzustände handelt.
- 20 36. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
37. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, 25 der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
38. Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfassend
- 30 a) ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und
- b) eine Schallquelle für Ultraschall.
39. Vorrichtung nach Anspruch 38, weiterhin enthaltend ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung.
40. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei das die Übertragung von Ultraschall 35 verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.

41. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers enthält.
42. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine poröse Schicht enthält.
43. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht aus einem Hydrogel enthält.
- 5 44. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
45. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, 10 Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
46. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall in einem Frequenzbereich von 15 20 kHz bis 10 MHz erzeugt wird.
47. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall bevorzugt in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
48. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall besonders bevorzugt in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
- 20 49. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall mit einer Intensität von 0,1 bis 3 W/cm² erzeugt wird.
50. Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, dadurch gekennzeichnet, dass 25 a) in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und b) in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/70 A61M37/00

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 A61M

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30 August 1988 (1988-08-30) column 4, line 12 -column 5, line 41 column 6; example 2 page 7, line 59 -page 8, line 28 claims 1-8,12 figures 3-5 ---	1-14, 17-36,50 15 37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8 March 1990 (1990-03-08) claims 10,12,13,15,18 ---	38,39, 46-49
	-/--	

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

3 February 2000

Date of mailing of the international search report

09/02/2000

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

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08042

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, vol. 40, no. 10, 1 October 1992 (1992-10-01), pages 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 page 2826 -page 2827 page 2828, line 38 -page 2829, line 60 ---</p>	15
P,X	<p>WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12 August 1999 (1999-08-12) page 15, line 7 - line 21 claims 1-3,6-8,31,32,35,37,38 ---</p>	38-44, 46-49
A	<p>US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26 May 1992 (1992-05-26) column 4, line 32 -column 8, line 16 page 3, line 35 -page 4, line 9 -----</p>	1-37,50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4767402 A	30-08-1988	CA 1324051 A	09-11-1993
		EP 0275284 A	27-07-1988
		JP 1500247 T	02-02-1989
		JP 2710281 B	10-02-1998
		WO 8800001 A	14-01-1988
		US 4948587 A	14-08-1990
WO 9001971 A	08-03-1990	US 4948587 A	14-08-1990
WO 9939763 A	12-08-1999	AU 3287699 A	23-08-1999
US 5115805 A	26-05-1992	AT 148001 T	15-02-1997
		AU 656519 B	09-02-1995
		AU 7488391 A	18-09-1991
		CA 2075624 A,C	24-08-1991
		CA 2196746 A	24-08-1991
		DE 69124365 D	06-03-1997
		DE 69124365 T	28-05-1997
		EP 0515566 A	02-12-1992
		EP 0736305 A	09-10-1996
		ES 2097206 T	01-04-1997
		FI 923743 A	20-08-1992
		JP 2695986 B	14-01-1998
		JP 6501855 T	03-03-1994
		NO 923254 A	19-08-1992
		NZ 237197 A	24-04-1997
		PT 96856 A	29-11-1991
		WO 9112772 A	05-09-1991
US 5323769 A	28-06-1994		
US 5636632 A	10-06-1997		
US 5231975 A	03-08-1993		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/70 A61M37/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K A61M

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X Y A	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30. August 1988 (1988-08-30) Spalte 4, Zeile 12 -Spalte 5, Zeile 41 Spalte 6; Beispiel 2 Seite 7, Zeile 59 -Seite 8, Zeile 28 Ansprüche 1-8,12 Abbildungen 3-5 ---	1-14, 17-36,50 15 37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8. März 1990 (1990-03-08) Ansprüche 10,12,13,15,18 --- -/--	38,39, 46-49

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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. Februar 2000	09/02/2000
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 Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, Bd. 40, Nr. 10, 1. Oktober 1992 (1992-10-01), Seiten 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 Seite 2826 -Seite 2827 Seite 2828, Zeile 38 -Seite 2829, Zeile 60 ---</p>	15
P, X	<p>WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12. August 1999 (1999-08-12) Seite 15, Zeile 7 - Zeile 21 Ansprüche 1-3, 6-8, 31, 32, 35, 37, 38 ---</p>	38-44, 46-49
A	<p>US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26. Mai 1992 (1992-05-26) Spalte 4, Zeile 32 -Spalte 8, Zeile 16 Seite 3, Zeile 35 -Seite 4, Zeile 9 -----</p>	1-37, 50

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4767402 A	30-08-1988	CA 1324051 A	09-11-1993
		EP 0275284 A	27-07-1988
		JP 1500247 T	02-02-1989
		JP 2710281 B	10-02-1998
		WO 8800001 A	14-01-1988
		US 4948587 A	14-08-1990
WO 9001971 A	08-03-1990	US 4948587 A	14-08-1990
WO 9939763 A	12-08-1999	AU 3287699 A	23-08-1999
US 5115805 A	26-05-1992	AT 148001 T	15-02-1997
		AU 656519 B	09-02-1995
		AU 7488391 A	18-09-1991
		CA 2075624 A,C	24-08-1991
		CA 2196746 A	24-08-1991
		DE 69124365 D	06-03-1997
		DE 69124365 T	28-05-1997
		EP 0515566 A	02-12-1992
		EP 0736305 A	09-10-1996
		ES 2097206 T	01-04-1997
		FI 923743 A	20-08-1992
		JP 2695986 B	14-01-1998
		JP 6501855 T	03-03-1994
		NO 923254 A	19-08-1992
		NZ 237197 A	24-04-1997
		PT 96856 A	29-11-1991
WO 9112772 A	05-09-1991		
US 5323769 A	28-06-1994		
US 5636632 A	10-06-1997		
US 5231975 A	03-08-1993		