

(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  
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

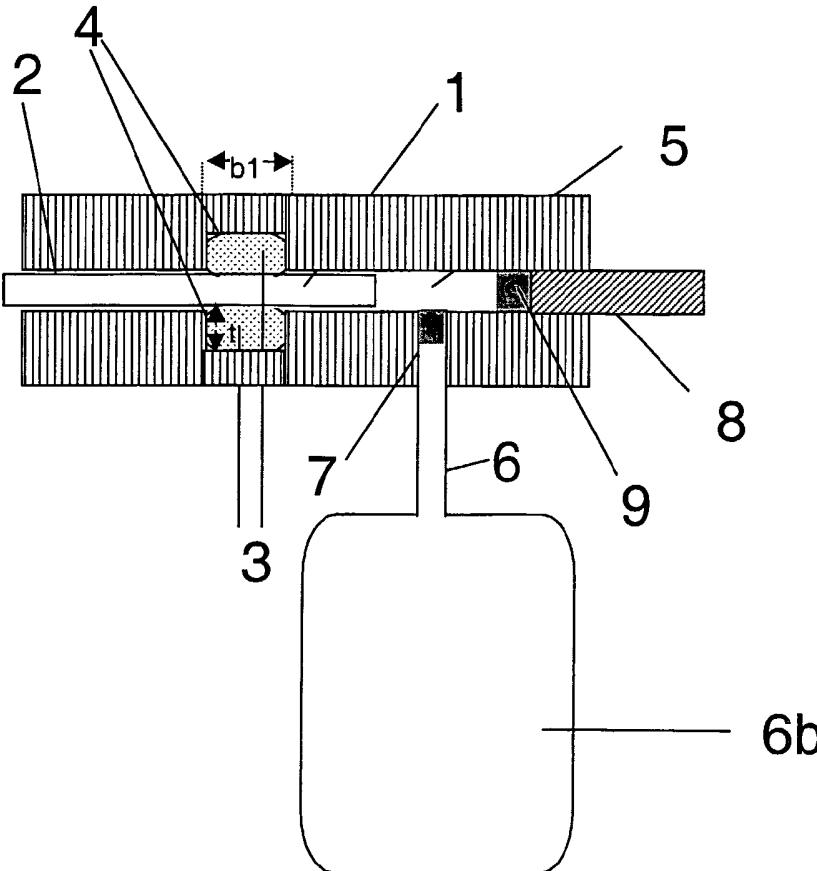
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/053362 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **F16J 15/32**, (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013368 (72) Erfinder; und
- (22) Internationales Anmeldedatum: 27. November 2003 (27.11.2003) (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **GESER, Johannes** [DE/DE]; Vorderer Boehl 23, 55218 Ingelheim (DE). **EIGEMANN, Jutta** [DE/DE]; Stolzestrasse 11, 44139 Dortmund (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
- (30) Angaben zur Priorität: 02027243.1 6. Dezember 2002 (06.12.2002) EP

*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: PISTON PUMP SYSTEM

(54) Bezeichnung: KOLBENPUMPSYSTEM



(57) Abstract: The invention relates to a piston pump system for the substantially gas-free dosage and/or transfer by pumping of defined quantities of liquids, preferably pharmaceutical liquids containing oxidation-sensitive components. The system is preferably used as a micropump or component of such a pump in medical devices, for example in transdermal therapeutic systems.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kolbenpumpsystem zum im Wesentlichen gasfreien Abmessen und/oder Umpumpen vorbestimmter Mengen an Flüssigkeiten, bevorzugt pharmazeutischen Flüssigkeiten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen. Bevorzugt wird das System als Mikropumpe oder Bestandteil einer solchen in Medizingeräten wie beispielsweise transdermalen therapeutischen Systemen eingesetzt.



CO, CR, CU, CZ, DE, 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, 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 (regional):** ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## **Kolbenpumpsystem**

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kolbenpumpsystem zum im Wesentlichen gasfreien Abmessen und/oder Umpumpen vorbestimmter Mengen an Flüssigkeiten, bevorzugt pharmazeutischen Flüssigkeiten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen. Bevorzugt wird das System als Mini- oder Mikropumpe oder Bestandteil einer solchen in Medizingeräten wie beispielsweise transdermalen therapeutischen Systemen eingesetzt.

10

### **Stand der Technik**

In Medizingeräten zum Ausbringen von pharmazeutischen Flüssigkeiten ist es oft notwendig definierte Volumina der Flüssigkeit mittels eines Pumpsystems aus einem Vorratssystem abzumessen und zum Ort des Ausbringens zu überführen. Je kleiner und handlicher das

- 15 Medizingerät ist, um so kleiner muss die Pumpe beschaffen sein. Bei herkömmlichen Abfüllsystemen und/oder Pump-betriebenen Transportsystemen kann es vorkommen, dass die Flüssigkeit während der Überführung von einem Raum in einen anderen mittels der Pumpe mit dem Gas aus der Umgebung in Kontakt kommt oder sich dieses Gas mit der Flüssigkeit vermischt. Ein solches Durchdringen von Gas und Flüssigkeit ist nicht immer erwünscht. Dieser Effekt ist in verschiedenen Fällen nicht tolerabel. So gibt es z.B. Flüssigkeiten mit oxidationsempfindlichen Substanzen und das Vermischen mit Sauerstoff z.B. aus der Luft beeinträchtigt maßgeblich die pharmazeutische Qualität des Formulierung. In anderen Fällen kann das so in die Abmessskammer eingedrungene Gas den Abmessvorgang verfälschen und damit die auszubringende Menge der Flüssigkeit verändern.
- 20

- 25 In anderen Fällen, bei denen die Flüssigkeit parenteral appliziert wird, z.B. intravenös, darf die auszubringende Flüssigkeit per se keine größeren Mengen an Gas enthalten, um die Gesundheit des Patienten nicht zu gefährden.

Dieses Problem der Gaseindringung tritt insbesondere bei Kolbenpumpsystemen auf, bei denen die abzufüllende Flüssigkeit aus einem Vorratssystem über einen sich hubartig hin- und

- 30 herbewegende Kolben in eine Abmessskammer überführt wird und von dort aus dem weiteren Bestimmungsort zugeführt wird. In solchen Systemen bewegt sich der Pumpkolben in einer Führungsrohre und ist gegenüber dieser abgedichtet. Die Dichtung soll dann verhindern, dass

es zu einem Austreten der Flüssigkeit aus dem Abfüllraum oder zu einem Eindringen von Gas in den Abfüllraum kommen kann.

Für die Erfindung geeignete Medizingeräte werden z.B. transdermale therapeutische Systeme wie sie in der EP 0840634 offenbart. Solche Systeme bestehen im Wesentlichen aus einem

- 5 Reservoir für das Arzneimittel und mindestens einem - typischerweise mehreren - mit kapillaren Öffnungen versehenen Mikrostacheln, die so mit dem Reservoir in Verbindung stehen, daß das Arzneimittel in Form einer wirkstoffhaltigen Lösung aus dem Reservoir in die Mikrostacheln gelangt. Bei Aufsetzen des transcornealen Systems auf die Haut wird das Stratum corneum und gegebenenfalls die Epidermis von den Mikrostacheln durchdrungen, so  
10 daß ein direkter Zugang zur innervierten Hautschicht gegeben ist. Damit kann das Arzneimittel aus dem Reservoir durch die kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln bis in vaskularisierte Abschnitte der Haut gelangen, um dort über das kapillare Kreislaufsystem in den Blutkreislauf aufgenommen zu werden. In den Systemen liegt der Wirkstoff üblicherweise in Form einer Lösung vor, um einen einwandfreien Transport durch die  
15 kapillaren Öffnungen der Mikrostacheln des transcornealen Systems zu gewährleisten.

Der Transport des Medikaments kann "aktiv", beispielsweise durch einen im Reservoir gespeicherten Überdruck, elektrostatische oder kapillare Kräfte, oder eine im System integrierte Pumpe erfolgen. Ein solches aktives System wird in der EP 0840634B1

- 20 beschreiben.

#### Beschreibung der Erfindung

- Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein kolbenbetriebenes Pumpsystem bereit zu stellen, welches gewährleistet, dass beim Abmessen und/oder Umpumpen von Flüssigkeiten  
25 mittels eines Kolbenpumpsystems im wesentlichen keine Gas entlang dem Kolben von Außen in die Abfüll- oder Pumpkammer gelangen kann.

- Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein Pumpsystem für Medizingeräte zu schaffen, welches verhindert, dass durch das Abmessen oder Umpumpen die pharmazeutischen Flüssigkeit mit  
30 Sauerstoff, Luft oder einem anderen Gas vermischt werden.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile von Pumpsystem im Medizingeräten zu überwinden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft nun ein Kolbenpumpsystem, das als oder in einer kleinen 5 Pumpe, z.B. einer Mini- oder Mikropumpe, in Medizingeräten zu direkten Applikation von pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden kann. Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Vorrichtung in Medizingeräten, die zum Ausbringen von Flüssigkeiten eine Pumpe benötigen oder benötigen können, verwendet. Die Erfindung kann jedoch in jedem anderen nicht zwingend nur auf Medizingeräte beschränkten Kolbenpumpsystem 10 angewendet werden, in dem sie vorteilhaft eingesetzt werden kann. Die Erfindung ist auch nicht auf Minipumpen oder Mikropumpen beschränkt, sondern kann auch auf größere Pumpsystem übertragen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden bevorzugt unter dem Begriff Medizingerät, 15 Applikationsapparaturen für Flüssigkeiten wie transdermalen therapeutische Systeme mit aktivem Wirkstofftransport, Geräte für die intravenöse Verabreichungen von flüssigen Formulierungen in Kleinstmengen, Zerstäuber von Flüssigkeiten, wie Inhalatoren, insbesondere treibgasfreie Inhalatoren, nadellose Injektoren, Augensprays etc. verstanden. Solche Medizingeräte dienen zum Teil auch als Primärpackmittel für pharmazeutische 20 Zubereitungen oder können als solche betrachtet werden, da die pharmazeutische Zubereitung in diesen Geräten zunächst gelagert wird, bevor das Gerät am oder für den Patienten zum Einsatz kommt. Daher umfasst der Begriff ebenfalls Medizingeräte, die als Primärpackmittel dienen.

25 Erfindungsgemäß wird ein Kolbenpumpsystem bereitgestellt, welches unter Verwendung von Lebensmittel- oder Arzneimittel-technisch geeigneten Dichtungsmaterialien die Abdichtung des Kolbens im Pumpsystem gegenüber dem Eindiffundieren von Luft oder anderen Gasen aus der Außenumgebung in die abzufüllende oder abzumessende Flüssigkeit verbessert und damit das Eindringen von Luft oder anderen Gasen in diese Flüssigkeit reduziert. Durch das 30 erfindungsgemäße Pumpsystem werden die oben genannten Nachteile der gängigen Pumpsysteme überwunden.

Ein für die Erfindung geeignetes Pump- und Abmesssystem kann aus einer Kammer bestehen, die mit einem Flüssigkeitseinlass und einem Flüssigkeitsauslass versehen ist, wobei ein Kolben so mit der Kammer verbunden ist, dass durch entlang seiner Längsachse hubartige Bewegung des Kolbens Flüssigkeit über den Flüssigkeitseinlass aus einem Vorratssystem in einer vorbestimmten Menge angesaugt werden kann und dann von dort aus über den Flüssigkeitsauslass gegebenenfalls unter Druck ausgebracht wird.

Zwischen zwei Hubbewegungen kann das System ruhen. In manchen Fällen ist das Vorratssystem als flexibler Behälter ausgebildet, der mit der Entnahme von Flüssigkeit zusammenfällt. In solchen Vorratssystems, insbesondere, Systemen mit sehr kleinen Abmessungen, d.h. eine Abmess- oder Pumpkammer mit einem Volumen im Mikroliter-Bereich und entsprechenden Querschnitten der Zu- und Abführwege und einem Vorratssystem, kann es dann in der Kammer in der Ruhephase zu einem statischen Unterdruck bzw. statischen Vakuum kommen. D.h. der Unterdruck im Vorratssystem wird an die Pumpkammer weitergegeben.

Das erfindungsgemäße Pumpsystem ist dementsprechend sowohl für eine dynamische Hochdruckbelastung ausgelegt, als auch für eine dynamische und/oder statische Unterdruckbelastung. Unter Hochdruck werden Drücke von mehr als 1 bar verstanden. Bevorzugt ist das System auf einen Druck von bis zu 600 bar ausgelegt, besonders bevorzugt bis zu 250 bar. Dieser Druck kann bis zu ca. 10 Sekunden, bevorzugt bis zu 5 Sekunden, stärker bevorzugt bis zu 2 Sekunden aufrecht erhalten werden.

Unter Unterdruck wird eine Druckdifferenz von bevorzugt weniger als 0,5 bar, bevorzugt weniger als 100 mbar und stärker bevorzugt von weniger als 50 mbar verstanden. Unter einem statischen Unterdruck wird verstanden, dass dieser über einen Zeitraum von mehr als 5 Minuten, bevorzugt mehr als 1 Stunde, bevorzugt mehr als 10 Stunden und am stärksten bevorzugt von ca. 24 Stunden aufrecht erhalten wird.

Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung wird die oben erwähnte Kammer auch als Pumpkammer oder Abmesskammer bezeichnet. Bevorzugt weist die Kammer ein Füllvolumen von 1 Mikroliter bis zu 1 ml auf, stärker bevorzugt 1 Mikroliter bis zu 500 Mikrolitern, insbesondere bevorzugt von 5 Mikrolitern bis zu 100 Mikrolitern. Am stärksten bevorzugt sind Volumina von 5 Mikrolitern bis zu 30 Mikrolitern.

Der Flüssigkeitseinlass bzw. das mit dem Flüssigkeitseinlass verbundene Zuliefersystem, welches die Flüssigkeit aus dem Vorratssystem in die Kammer führt, wird bevorzugt von Röhren oder Schläuchen gebildet. Der Querschnitt der Rohröffnung beträgt bevorzugt

5 weniger als 1 mm, stärker bevorzugt weniger als 0,5 mm.

Das Zuliefersystem weist bevorzugt ein Rückschlagventil auf, welches ein Rücklaufen der angesaugten Flüssigkeit in den Vorratsbehälter verhindert. Das System aus Flüssigkeitseinlass und/oder das Zuliefersystem wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung auch

10 als Ansaugsystem bezeichnet.

Das Ansaugsystem kann gegebenenfalls in dem Pumpkolben integriert werden. In diesem Fall handelt es sich bei dem Pumpkolben um einen Hohlkolben. Der hohle innere Bereich des Kolbens stellt dann den Zulauf für die Flüssigkeit aus dem Vorratssystem in die Kammer dar

15 oder ist mit einem solchen Zulauf verbunden. In diesem Fall enthält das Ansaugsystem ein Rückschlagventil, bevorzugt als integraler Bestandteil des Kolbens.

Der Flüssigkeitsauslass, bzw. das mit dem Flüssigkeitsauslass verbundene Abführsystem für die Flüssigkeit, welches die Flüssigkeit aus der Pump- oder Messkammer seinem weiteren

20 Bestimmungsort zuführt, kann - muss aber nicht - ein solches Rückschlagventil aufweisen.

Der Flüssigkeitsauslass weist in jedem Fall dann ein Rückschlagventil auf, wenn das Abfüllsystem dergestalt ist, dass ein Rücklaufen der aus der Abmesskammer herausgepressten Flüssigkeit vom Bestimmungsort über den Flüssigkeitsauslass zurück in die Pump- bzw. Abmesskammer möglich oder unerwünscht ist. Vergleichbar ist die Situation, wenn Gefahr

25 besteht, dass über das Abführsystem Luft von außen in die Pumpkammer gezogen werden kann. Auch dann ist ein Rückschlagventil sinnvoll.

Das System Flüssigkeitseinlass und/oder das besagte Abführsystem wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung auch als nur als Abführsystem bezeichnet.

30 Der in die Pump- bzw. Abmesskammer ragende bewegliche Kolben wird in einer zylindrischen Bohrung eines festen Elements geführt, beispielsweise einem Block oder einer Wand. Ein solcher Block oder eine solche Wand kann in dem Pumpsystem ein eigenständiges Element sein oder ist integraler Bestandteil der Kammer. Der Kolben kann über eine

vorbestimmte Hubbewegung in die Kammer eingeführt werden oder aus dieser herausgezogen werden. Durch diese Hubbewegung wird die Kammer gefüllt und geleert. Die Dimensionen des Kolbens und der Kammer sollten entsprechend aufeinander abgestimmt sein.

5

Der Kolben weist bevorzugt eine Länge von 5 mm bis zu 10 cm auf, bevorzugt von 1 cm bis zu 7,5 cm.

Der Querschnitt des Kolbens beträgt bevorzugt 0,25 bis 4 mm, stärker bevorzugt 0,5 bis 3 mm und am stärksten bevorzugt 0,75 bis 2,25 mm.

10

Die Hubbewegung des Kolbens entlang seiner Längsachse überstreicht bevorzugt eine Länge von 1 mm bis zu 5 cm, insbesondere von 0,25 cm bis zu 3 cm. Stärker bevorzugt sind Hubbewegungen von 0,5 cm bis 2 cm.

- 15 Eine Dichtung am Kolben dichtet unabhängig von dessen Bewegung den Raum zwischen dem Kolben und der Kammer ab und verhindert so, dass Flüssigkeit austreten kann. D.h. der Kolben wird in dem Pumpsystem so geführt, dass er im Normalbetrieb nicht aus der zylindrischen Führung ausbrechen kann und die seine Dichtungswirkung stets erfüllt. An das Dichtungsmaterial – wie auch an alle anderen Materialien von Systemen zum
- 20 Abfüllen von pharmazeutische Flüssigkeiten, sind besondere Anforderungen gestellt. So müssen sie derart beschaffen sein, dass weder die pharmazeutische Qualität der Flüssigkeit beeinträchtigt wird, noch das es zu Verunreinigungen kommt, die die Gesundheit des Endkonsumenten gefährden. Diese Anforderungen gelten insbesondere auch an das Dichtungsmaterial, das sich hierbei in der Regel um elastische Polymere handelt, aus denen
- 25 während der Verwendung immer wieder Bestandteile austreten können, die in den abzufüllenden Flüssigkeiten aus den oben genannten Gründen unerwünscht sind. In diesem Zusammenhang wird auf die öffentliche Diskussion um Weichmacher etc. in Verpackungsmaterialien für Nahrungsmittel u.ä. hingewiesen.
- Daher müssen im Rahmen der erfindungsgemäßen Pumpe die Dichtungssysteme für den
- 30 Hubkolben primär so ausgesucht werden, dass sie die Qualität der Flüssigkeit nicht verändern können. Diesem Kriterium müssen sich die funktionsbedingten Rahmenbedingungen unterordnen. Zu solchen sekundären Eigenschaften des Dichtungsmaterials gehören die Dichte des Materials und/oder deren Permeationskoeffizienten für Luft oder andere Gase.

Erfolgsgemäß wird die Kolbenführung in dem Pumpsystem bevorzugt über Silikon-Dichtungen geführt, da Silikon die genannten lebensmittel-geeigneten bzw. pharmazeutisch akzeptablen Eigenschaften aufweist. Ein Nachteil dieses Dichtungsmaterials und bezüglich der Lebensmittel- oder Arzneimittel-gesetzlichen Bestimmungen geeigneten anderer

- 5 Dichtungsmaterialien besteht allerdings darin, dass diese Materialien einen relativ hohen Permeationskoeffizienten für Luft aufweisen, so dass durch das Dichtungsmaterial Luft und Sauerstoff in die abzufüllende Flüssigkeit diffundieren kann. Gängige Dichtungsmaterialien wie zum Beispiel bei NBR oder PU können aus pharmazeutischen Gründen nicht in allen Fällen eingesetzt werden.

10

Bevorzugt ist die Dichtung als O-Ringdichtung ausgeführt. Unter O-Ring wird eine ringförmige Dichtung verstanden, unabhängig von der Form ihres Querschnitts. Bevorzugt sind O-Ringdichtungen mit kreisrundem Querschnitt.

15

Der Kolben kann durch einen oder mehrere O-Ringe abgedichtet werden. Bevorzugt befindet sich wenigstens eine Dichtung in der Führungsrohre des Kolbens in der Nähe des Eintrittsorts des Kolbens in die Pumpkammer.

- 20 Der Stand der Technik sieht beim Einbau von derartigen O-Ringen zur Abdichtung der dynamisch belasteten Kolbenstange eine Querschnittsverpressungen von 10 % bis ca. 15 % vor. Dadurch sei ein ausgeglichenes Verhältnis von Verschleiß und Dichtheit gegeben.

25 Es hat sich nun überraschend gezeigt, dass diese Einbauverhältnis in den erfundungsgemäßen

Medizingeräten nicht zu einer ausreichenden Dichtigkeit für die statische Vakuumabdichtung führt.

- Für solche Abdichtungen werden Verpressungen von über 50 % und einem Nutfüllgrad von üblicherweise 80%, bei Vakuumabdichtung von bis zu 100% gelehrt (Wilhelm Schmitt, „Kunststoffe und Elastomere in der Dichtungstechnik“, W.Kohlhammer GmbH 1987, Kapitel 2.1.4, Seite 228, Kapitel 2.2.1, Seite 231). Im Fall von statischen Vakuumdichtungen gelten 30 nach dem zitierten Stand der Technik Verpressungsgrade von größer 50%, die Verwendung von Vakuumfett, eine Rauhtiefe von Nut und Gegenstelen von kleiner als 0,5 Mikrometer und eine sehr geringe Gaspermeabilität als zwingende Voraussetzungen. Um die geringe Gaspermeabilität zu gewährleisten sind folgende O-Ring-Basiselastomere bekannt:

Butylkautschuk, Epichlorhydrin, Fluorcarbonkautschuk und Nitilkautschuk mit hohem Acrylnitirilgehalt.

Als gänzlich ungeeignet werden Silikonkautschuke betrachtet, da sie besonders hohe  
5 Gaspermeabilitäten aufweisen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gaspermeabilitäten verschiedener Stoffe.

Die Gaspermeation wird über den Gaspermeationskoeffizienten P verglichen  
[N\*cm<sup>3</sup>\*mm/(m<sup>2</sup>\*h\*bar)] für Stickstoff (N<sub>2</sub>):

10

	P bei 20°C	P bei 80°C
Butyl	0,2 – 0,6	8 - 15
Epichlorhydrin Copolymer	0,5 - 4	10 - 40
Epichlorhydrin Homopolymer	0,04	1 - 5
Fluorcarbon	0,2 – 2	12 – 48
Nitril	0,5 - 5	15 - 100
Ethylen-Propylen	2 – 10	40 - 100
Polytetrafluorethylen	1,5 – 5	5 - 30
Polyurethan	0,5 – 1,3	18 – 50
Silicon	100 – 500	500 - 1200

Derartig hohe Verpressungen führen aber zu nicht akzeptablen Verschleiß und zu sehr hohen Reibungskräften bei dynamischer Belastung. Der Verscheiß gefährdet auf Dauer nicht nur das Einhalten der erfindungsgemäßen Aufgabe, sondern kann auch zu einer Belastung der  
15 Flüssigkeit in der Pumpkammer und damit der Wirkstoffformulierung mit abgeriebenen Partikeln führen, was aus pharmazeutischer Sicht nicht akzeptabel ist.

Überraschend wurde nun gefunden, dass entgegen den Annahmen aus dem Stand der Technik das Problem der nicht ausreichend permeations- bzw. diffusionsdichten Abdichtung der O-  
20 Ringdichtung bei statischen Vakuumabdichtungen mit Dichtungen, die einen Gaspermeationskoeffizienten von 100 bis 500 N\*cm<sup>3</sup>\*mm/(m<sup>2</sup>\*h\*bar) aufweisen, dadurch

gelöst werden kann, dass weder die Verpressung der Dichtung erhöht wird, noch dass die Dichtung gefettet werden muss, sondern dass allein der Ausfüllgrad der Dichtung in der sie haltenden Nut (Nutfüllgrad) optimal eingestellt wird.

5 Erfindungsgemäß wird die O-Ringdichtung mit einer radialen und ggf. axialen Verpressung von bis zu 30%, bevorzugt bis zu 20% geführt. Unter radialer Verpressung wird die Verpressung verstanden die entlang der Ringebene auf den Dichtungsring ausgeübt wird.

Erfindungsgemäß wird nun eine O-Ringdichtung mit einer Gaspermeation von 100 bis 500  
10  $N \cdot cm^3 \cdot mm / (m^2 \cdot h \cdot bar)$  und einer Schnurstärke von 0,3 bis 3 mm, bevorzugt 0,5 bis 2 mm, stärker bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm vorgeschlagen, die einen sich entlang seiner Längsachse hin- und herbewegenden Hubkolben in einer Führungsröhre abdichtet und in einer Nut gehalten wird, wobei die Dichtung eine radiale und ggf. axiale Verpressung von bis zu 30%, bevorzugt bis zu 20% aufweist und einen Nutfüllgrad von 90 bis 100% aufweist.

15 Unter einem Nutfüllgrad von 90% wir verstanden, dass das 90% des Volumens der Nut mit der Dichtung gefüllt sind.

Bevorzugtes Dichtungsmaterial ist Silicon.

20 Die erfindungsgemäße Pumpe kann mechanisch oder elektrisch betrieben werden. Einzelheiten können dem Stand der Technik entnommen werden. Diese Ausführungsformen können elektronisch gesteuert sein, bevorzugt über einen Mikrochip.

Der Kolben kann z.B. durch Koppelung mit einem piezoelektrischen Element betrieben  
25 werden. Diese Koppelung kann direkt sein, über einen oder mehrere Hebelarme oder eine Membran. Bevorzugt wird der Kolben direkt von dem piezoelektrischen Element bewegt. Das piezoelektrischen Element selbst wird in einem solchen Fall z.B. über den Mikrochip angesteuert.

30 Der Kolben kann auch über eine Feder, z.B. Schraubenfeder, betrieben werden, die mechanisch oder elektrisch gespannt wird und mit dem Kolben über einen Flansch verbunden ist. Einzelheiten können dem Stand der Technik für Medizingeräte, insbesondere aus den

Bereichen transdermale therapeutische Systeme, Zerstäuber, treibgasfreie Inhalatoren, nadellose Injektoren etc. entnommen werden.

Prinzipiell können mit den erfindungsgemäßen Medizingeräten und dem beschriebenen

- 5 Pumpsystem alle physiologisch verträglichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, in denen sich der Wirkstoff in ausreichender Menge löst, verwendet werden. Unter einer ausreichenden Menge werden solche Konzentrationen an Wirkstoff im Lösungsmittel verstanden, die es ermöglicht, eine therapeutisch wirksame Menge Wirkstoff applizieren zu können.

10

Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und pharmakologisch verträgliche Alkohole, wie Ethanol. Sollte es notwendig sein, können zur Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes im Lösungsmittel Lösungsvermittler und Komplexbildner verwendet werden. Empfindliche Wirkstoffe können zur Erhöhung der Lagerstabilität mit Zusätzen versehen werden.

15

Das erfindungsgemäße Medizingerät enthält ein Reservoir zur Speicherung der Wirkstofflösung, eine flüssigkeitsleitende Verbindung zwischen dem Reservoir und der erfindungsgemäßen Pumpe, und eine flüssigkeitsleitende Verbindung zu wenigstens einer die Flüssigkeit ausbringenden Einrichtung. Letztere kann eine Düse, ein Mikrostachel, eine

- 20 Mikroschneide sein, an der die Flüssigkeit entlang geführt wird, eine Kanüle oder ein Auslauf. Mikroschneiden und Mikrostacheln werden ausführlich in der EP 0840634 und dort in den Figuren 6 beschrieben, Düsensysteme können der EP 1017469 entnommen werden. Solche Düsensysteme können eine einzige Düsenöffnung enthalten oder mehrere Düsenöffnungen. Eine solche Düse kann ein Körper sein mit wenigstens zwei oder mehr 25 durchgehenden Bohrungen, die parallel zueinander verlaufen oder gegeneinander geneigt sind. Im Fall von gegeneinander geneigten Bohrungen, bildet die Seite mit dem spitzen Winkel die Düsenauslaßseite, die andere Seite entsprechend die Düseneinlaßseite.

- Mit den erfindungsgemäßen Geräten werden bevorzugt geringe Volumina an Flüssigkeiten, 30 z.B. weniger als 1 ml oder sogar weniger als 100 Mikrolitern, aus einem Vorratssystem über das Pump- und/oder Abmesssystem in eine Pumpkammer hinein abgemessen und von dort aus zu der die Flüssigkeit ausbringenden Einrichtung geführt. Solche Systeme umfassen z.B.

transcorneale therapeutische Systeme (TTS, „Pflaster“-Systeme), Zerstäuber, insbesondere Pumpsysteme in Nasensprays, Inhalatoren, Augenduschen, Infusionssystem, nadellose Injektoren etc., vorausgesetzt, dass sie treibmittelfreie Flüssigkeiten abmessen und ausbringen, um sie einem Patienten zuzuführen.

5

Transcorneale therapeutische Systeme überführen kontinuierlich oder diskontinuierlich pharmazeutische Formulierungen aus einem Vorratsbehälter über die Haut in einen Patienten. So kann das erfindungsgemäße Pumpsystem z.B. in ein TTS wie es von der EP 0840634, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, beschrieben ist, eingebaut werden. Ein solches System kann aus einem Vorratssystem bestehen, in dieses ragt der Pumpkolben des erfindungsgemäßen Pumpsystems, welcher bevorzugt als Hohlkolben mit integriertem Rückschlagventil ausgebildet ist. Der Hohlkolben mündet in die Abmesskammer von der aus ein Abführsystem in einen oder mehrere stachelförmige Fortsätze führt. Dieser oder diese stachelförmige(n) Fortsatz (Fortsätze) sind ebenfalls hohl und so ausgebildet, dass sie – wenn das Pflastersystem gebrauchsfertig mit der Haut des Patienten verbunden ist – in das Corneum des Patienten einstechen und dort die Flüssigkeit hineingepumpt werden kann. In einem solchen System weist das Abführsystem, welches aus wenigstens einem Rohr besteht bevorzugt ein Rückschlagventil (oder mehrere Rückschlagventile) auf.

20 **Beschreibung der Figuren**

Bei einer Kolbenpumpe zur Dosierung von sehr kleinen Volumina ist, bei einem einzelnen Kolbenhub, eine Flüssigkeitsmenge von ca.  $15 \mu\text{L}$  sehr präzise zu fördern. Dies muss auch bei der ersten Betätigung nach längerer Nichtbenutzung der Fall sein. Um dies sicherzustellen, darf während der Nichtbenutzung keine Luft in die Pumpe eintreten, da sonst die Dosierung nicht mehr in der gewünschten Genauigkeit erfolgen kann.

Figur 1 zeigt ein solches Pumpsystem mit einem Kolben 1 von 1,5 mm Durchmesser. Der Kolben mündet in der Pumpkammer 5. Der Kolben wird in einer Führungsrohre 2 geführt und über eine O-Ringdichtung 3 in einer Nut 4 abgedichtet. Der O-Ring weist zum Beispiel eine Schnurstärke von  $d_1 = 1,1 \text{ mm}$  auf und es wird eine radiale Verpressung von ca. 20 % eingestellt. Dadurch ergibt sich eine Nuttiefe von  $t = 0,9 \text{ mm}$ . Zum Einstellen des Nutfüllgrads wird eine Nutbreite  $b_1 = 1,1 \text{ mm}$  gewählt, so dass ein Nutfüllgrad von 95 % eingestellt wird.

Aus chemischen Gründen wird ein Silikonelastomer als Dichtungswerkstoff eingesetzt.

Der Kolben führt in die Pump- und Abmesskammer 5. In die Kammer mündet eine Zufuhröhre 6 mit einem Rückschlagventil 7, durch welche Flüssigkeit angesaugt wird.

- 5 Aus der Kammer führt eine Abföhrröhre 8 mit dem Rückschlagventil 9 Flüssigkeit ab. Die Vorratskammer trägt das Bezugszeichen 6b.

Figur 2 zeigt das System nach Figur 1, bei welchem die Zuführöhre 6 in dem Kolben 1 integriert ist.

10

Figur 3 zeigt ein transdermales therapeutisches System mit der erfindungsgemäßen Pumpe. Die Figur zeigt einen Schnitt durch ein transcorneales System 10 mit einem Wirkstoffreservoir 11, das an seiner Oberseite durch einen Faltenbalg 13 abgeschlossen ist. In dem Wirkstoffreservoir befindet sich die Wirkstofflösung 14, die an der unteren Seite des 15 Wirkstoffreservoirs über ein System 15 nach Figur 2 zu den an der Unterseite des Gehäuses angeordnete Mikrostacheln mit kapillaren Öffnungen 12 nach außen befördert wird. Die Gehäuseseitenteile 16 und die Gehäuseunterseite bilden zusammen mit den Mikrostacheln eine konstruktive Einheit, bevorzugt aus einem thermoplastischen Kunststoff. Der Deckel des Gehäuses enthält die Energieversorgung in Form einer Batterie 17 zum Betreiben des 20 Pumpsystems sowie eine elektronische Steuerung 18, z.B. einen Mikrochip. Eine Belüftung 19 ermöglicht, daß der Faltenbalg bei der Abgabe von Wirkstofflösung durch die Mikrostacheln sich diesem verringerten Volumen anpassen kann. Vor dem Gebrauch des transcornealen Systems sind die Mikrostacheln durch einen Stachelschutz 20, beispielsweise in Form einer Kappe, geschützt.

25

Gegebenenfalls können die Mikrostacheln Mikroventile 21 beinhalten, wie sie Figur 4 dargestellt sind.

**Patentansprüche**

1. Kolbenpumpsystem bestehend aus einem in einer Führungsrohre geführten Kolben, der entlang seiner Längsachse eine Hubbewegung ausführen kann, der in eine Pumpkammer mündet, wobei die Pumpkammer über eine flüssigkeitsleitende Verbindung mit Ventil mit einem Vorratsgefäß verbunden ist und von der Pumpkammer eine flüssigkeitsleitende Verbindung zu einer Einrichtung zum Ausbringen der Flüssigkeit führt, dadurch gekennzeichnet, dass in der Führungsrohre eine von einer Nut gehaltenen O-Ringdichtung ausgebildet ist, die den Kolben abdichtet, einen Gaspermeationskoeffizienten von 100 bis 500 N\*cm<sup>3</sup>\*mm/(m<sup>2</sup>\*h\*bar) für Stickstoff (N<sub>2</sub>), eine radiale Verpressung von weniger als 10 30% aufweist und die Dichtung die Nut mit einem Nutfüllgrad von mehr als 90% füllt.
2. Kolbenpumpsystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Nutfüllgrad mehr als 95% beträgt.
- 15 3. Kolbenpumpsystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Ventil ein Rückschlagventil ist.
4. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung zu einer Einrichtung zum Ausbringen der Flüssigkeit ein Rückschlagventil ausgebildet ist.
- 20 5. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben einen Querschnitt von 0,25 bis 4 mm, bevorzugt von 0,5 bis 3 mm und am stärksten bevorzugt 0,75 bis 2,25 mm aufweist.
- 25 6. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben eine Länge von 5 mm bis zu 10 cm aufweist, bevorzugt von 1 cm bis zu 7,5 cm.
7. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hubbewegung des Kolbens entlang seiner Längsachse eine Länge von bis zu 1 mm bis zu 30 5 cm, bevorzugt von 0,25 cm bis zu 3 cm, stärker bevorzugt von 0,5 cm bis 2 cm überstreicht.

8. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die O-Ringdichtung aus Silikon besteht.
9. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben ein Hohlkolben ist, in dem die flüssigkeitsleitende Verbindung mit Ventil, welche die Pumpkammer mit einem Vorratsgefäß verbindet, integriert ist.  
5
10. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Bewegung des Kolben mechanisch gesteuert wird.  
10
11. Kolbenpumpsystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben über eine Schraubenfeder bewegt wird.
12. Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Bewegung des Kolben elektronisch gesteuert wird.  
15
13. Kolbenpumpsystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben mittels eines Mikrochip gesteuert wird.
- 20 14. Kolbenpumpsystem nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Kolben mittels eines piezoelektrischen Elements bewegt wird.
15. Kolbenpumpsystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Pumpvolumen 1 Mikroliter bis 1 ml beträgt, bevorzugt 1 Mikroliter bis 500 Mikroliter, weiter bevorzugt 5 Mikrolitern bis 100 Mikroliter, stärker bevorzugt 5 Mikrolitern bis 30 Mikroliter.  
25
16. Kolbenpumpsystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Einrichtung zum Ausbringen der Flüssigkeit wenigstens eine Düse, wenigstens ein Mikrostachel, wenigstens eine Mikroschneide sein, an der die Flüssigkeit entlang geführt wird, wenigstens Kanülen und/oder wenigstens ein Auslauf ist.  
30

17. Kolbenpumpsystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schnurstärke des O-Rings 0,3 bis 3 mm beträgt, bevorzugt 0,5 bis 2 mm, stärker bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm.

5 18. Medizingerät zum Ausbringen von pharmazeutischen Flüssigkeiten beinhaltend ein Kolbenpumpsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 17.

10 19. Medizingerät nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Medizingerät ein transdermal, therapeutisches System ist, welches neben dem Kolbenpumpsystem ein Vorratsgefäß aus wenigstens einem beweglichen Element oder mit einer Entlüftungsöffnung aufweist und wenigstens eine Mikrostachel oder Mikroschneide.

15 20. Medizingerät nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Medizingerät ein Zerstäuber für Flüssigkeiten, ein Nasenspray, ein Augenspray, ein Inhalator, bevorzugt ein treibgasfreier Inhalator, ein nadelloser Injektor oder ein Infusionsgerät ist.

21. Verwendung eines Kolbenpumpsystems gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zum Überführen von definierten Mengen einer pharmazeutischen Flüssigkeit aus einem Vorratsgefäß in eine Einrichtung zum Ausbringen der Flüssigkeit.

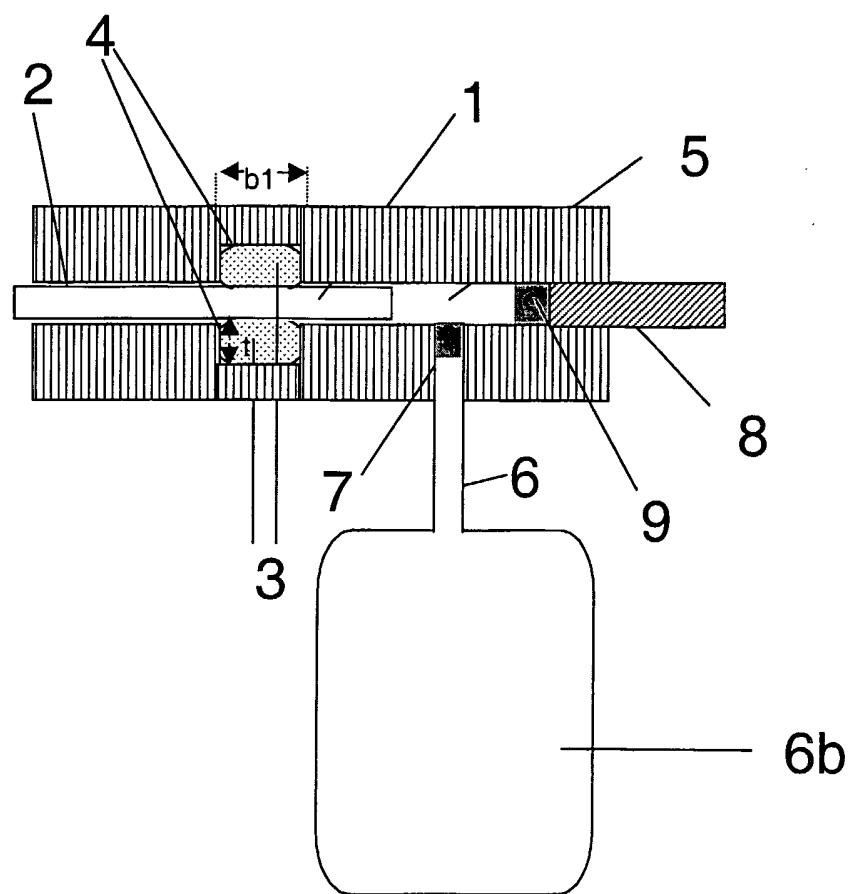


Fig. 1

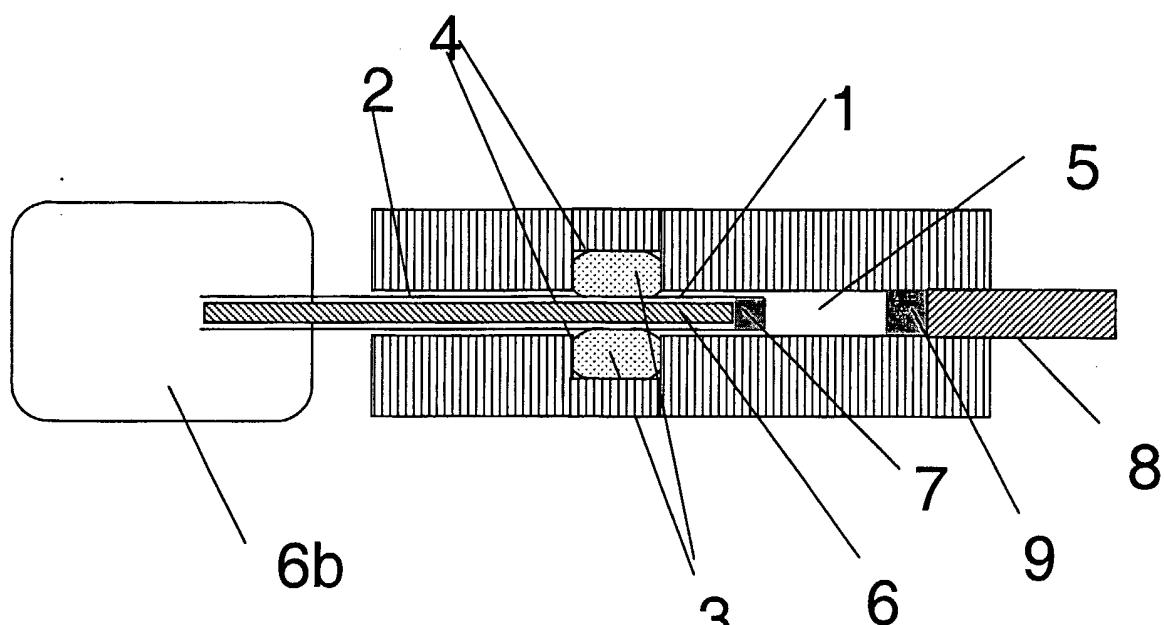


Fig. 2

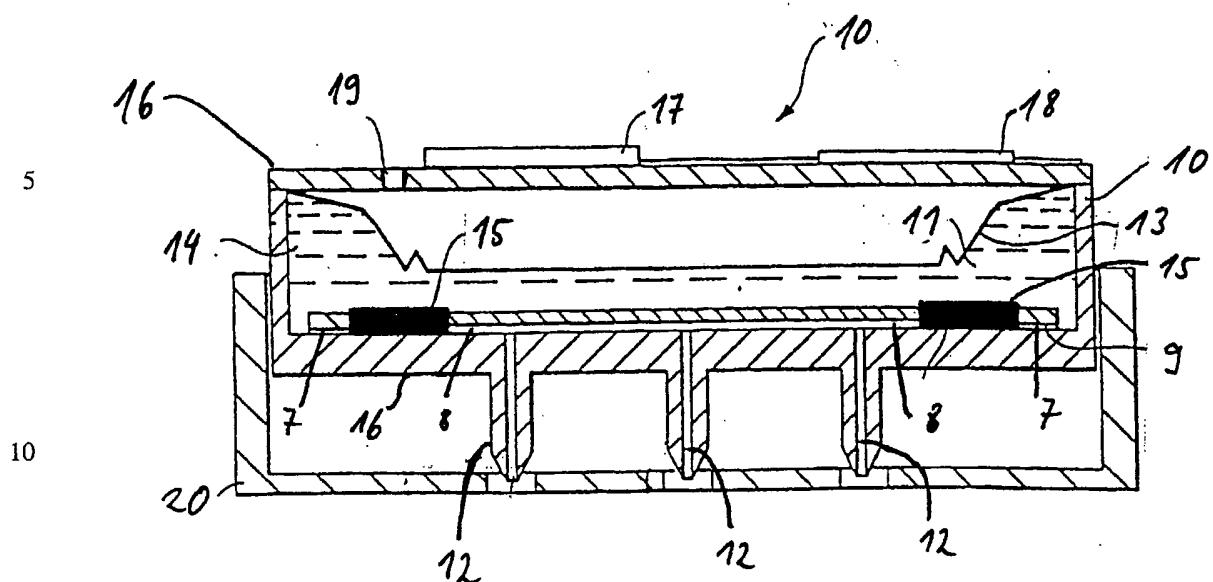
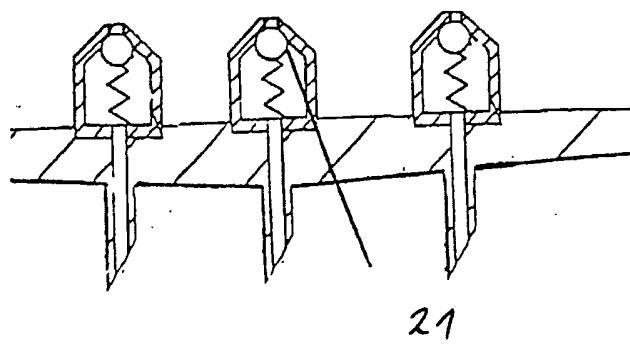


Fig. 3

15



20

21

Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13368

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 F16J15/32 A61M37/00 F04B53/14

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 A61M F04B F16J

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 246 833 A (BURKLUND VERNON D) 27 January 1981 (1981-01-27) column 2, line 67 -column 4, line 19; claims 1,5; figure 2 ---	1-20
Y	EP 0 361 260 A (OPHARDT HERMANN PRODUCT) 4 April 1990 (1990-04-04)  column 1, line 1 - line 11; figure 1 column 1, line 49 - line 55 column 2, line 27 - line 32 column 3, line 32 - line 44 ---	1,2, 5-11,15, 17
Y	DE 199 21 951 A (UNIV DRESDEN TECH) 18 November 1999 (1999-11-18) column 2, line 52 -column 3, line 8; figure 1 column 3, line 60 -column 4, line 11 --- -/-	1,3,4, 12,14,16

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

7 April 2004

Date of mailing of the international search report

20/04/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Reinbold, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13368

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 389 955 B1 (SCHAEFER ERNST-DIETER) 21 May 2002 (2002-05-21) claim 1; figure 1 -----	1,16
Y	US 6 132 755 A (EICHER JOACHIM ET AL) 17 October 2000 (2000-10-17) column 4, line 31 – line 52; figures 1,2 column 4, line 53 – line 58 -----	18-20
Y		13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP03/13368****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:
  
2.  Claims Nos.: 21 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:

**See continuation on supplemental sheet ISA/210**

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**

International application No.

**PCT/EP03/13368**Box I.2

## Claim 21

The process defined in claim 21 fails to meet the requirement of PCT Rule 39.1(iv). It is implicit that the process relates to treatment of the human body.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 03/13368

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4246833	A	27-01-1981	NONE			
EP 0361260	A	04-04-1990	DE AT DE EP	8811811 U1 104837 T 58907565 D1 0361260 A2		27-10-1988 15-05-1994 01-06-1994 04-04-1990
DE 19921951	A	18-11-1999	DE	19921951 A1		18-11-1999
US 6389955	B1	21-05-2002	DE WO EP JP	19904926 A1 0046503 A1 1068449 A1 2002536580 T		10-08-2000 10-08-2000 17-01-2001 29-10-2002
US 6132755	A	17-10-2000	DE AT AU AU BG BG BR CA CN CZ DE DK EE WO EP ES HK HU JP NO NZ PL PT RO RU SI SK TR ZA	19525607 A1 207769 T 722943 B2 6656796 A 63142 B1 102200 A 9609796 A 2226718 A1 1190904 A 9800118 A3 59608081 D1 840634 T3 9800025 A 9703718 A1 0840634 A1 2163035 T3 1010844 A1 9802773 A2 11509123 T 980147 A 313984 A 324530 A1 840634 T 118738 B1 2209640 C2 840634 T1 4998 A3 9800048 T1 9605931 A		16-01-1997 15-11-2001 17-08-2000 18-02-1997 31-05-2001 31-08-1998 16-03-1999 06-02-1997 19-08-1998 17-06-1998 06-12-2001 18-02-2002 17-08-1998 06-02-1997 13-05-1998 16-01-2002 02-08-2002 28-06-1999 17-08-1999 13-03-1998 28-04-2000 08-06-1998 28-02-2002 30-10-2003 10-08-2003 30-04-2002 09-09-1998 21-04-1998 12-03-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13368

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 F16J15/32 A61M37/00 F04B53/14

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61M F04B F16J

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

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 246 833 A (BURKLUND VERNON D) 27. Januar 1981 (1981-01-27) Spalte 2, Zeile 67 -Spalte 4, Zeile 19; Ansprüche 1,5; Abbildung 2 ---	1-20
Y	EP 0 361 260 A (OPHARDT HERMANN PRODUCT) 4. April 1990 (1990-04-04) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 11; Abbildung 1 Spalte 1, Zeile 49 - Zeile 55 Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 32 Spalte 3, Zeile 32 - Zeile 44 ---	1,2, 5-11,15, 17
Y	DE 199 21 951 A (UNIV DRESDEN TECH) 18. November 1999 (1999-11-18) Spalte 2, Zeile 52 -Spalte 3, Zeile 8; Abbildung 1 Spalte 3, Zeile 60 -Spalte 4, Zeile 11 ---	1,3,4, 12,14,16
		-/-

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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

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

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. April 2004

20/04/2004

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Reinbold, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/13368

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 389 955 B1 (SCHAEFER ERNST-DIETER) 21. Mai 2002 (2002-05-21) Anspruch 1; Abbildung 1 ----	1,16
Y	US 6 132 755 A (EICHER JOACHIM ET AL) 17. Oktober 2000 (2000-10-17) Spalte 4, Zeile 31 – Zeile 52; Abbildungen 1,2 Spalte 4, Zeile 53 – Zeile 58 -----	18-20
Y		13

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/13368**Feld I 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. 21  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. 21  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Fortsetzung von Feld I.2	
Ansprüche Nr.: 21	
<p>Das Verfahren von Anspruch 21 erfüllt nicht die Erfordernisse des Regels 39.1.iv. Es ist implicit, dass es um eine Behandlung des menschlichen Körpers geht.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13368

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4246833	A	27-01-1981	KEINE			
EP 0361260	A	04-04-1990	DE AT DE EP	8811811 U1 104837 T 58907565 D1 0361260 A2		27-10-1988 15-05-1994 01-06-1994 04-04-1990
DE 19921951	A	18-11-1999	DE	19921951 A1		18-11-1999
US 6389955	B1	21-05-2002	DE WO EP JP	19904926 A1 0046503 A1 1068449 A1 2002536580 T		10-08-2000 10-08-2000 17-01-2001 29-10-2002
US 6132755	A	17-10-2000	DE AT AU AU BG BG BR CA CN CZ DE DK EE WO EP ES HK HU JP NO NZ PL PT RO RU SI SK TR ZA	19525607 A1 207769 T 722943 B2 6656796 A 63142 B1 102200 A 9609796 A 2226718 A1 1190904 A 9800118 A3 59608081 D1 840634 T3 9800025 A 9703718 A1 0840634 A1 2163035 T3 1010844 A1 9802773 A2 11509123 T 980147 A 313984 A 324530 A1 840634 T 118738 B1 2209640 C2 840634 T1 4998 A3 9800048 T1 9605931 A		16-01-1997 15-11-2001 17-08-2000 18-02-1997 31-05-2001 31-08-1998 16-03-1999 06-02-1997 19-08-1998 17-06-1998 06-12-2001 18-02-2002 17-08-1998 06-02-1997 13-05-1998 16-01-2002 02-08-2002 28-06-1999 17-08-1999 13-03-1998 28-04-2000 08-06-1998 28-02-2002 30-10-2003 10-08-2003 30-04-2002 09-09-1998 21-04-1998 12-03-1998