



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</p> <p>A61K 31/70, 31/535, 31/52 // (A61K 31/70, 31:535) (A61K 31/70, 31:195) (A61K 31/535, 31:195) (A61K 31/52, 31:195) (A61K 31/535, 31:52)</p>  | A1  | <p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/32202</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 8 juin 2000 (08.06.00)</p> |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02993</p> <p>(22) Date de dépôt international: 2 décembre 1999 (02.12.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/>98/15237 2 décembre 1998 (02.12.98) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: GORNY, Philippe [FR/FR]; 131, avenue Malakoff, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TONNELIER, Jean-Claude; Nony &amp; Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>  | <p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b><br/><i>Avec rapport de recherche internationale.<br/>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p> |   |
| <p>(54) Title: METHOD FOR OBTAINING AND USING A COMBINATION OF A PURINE AND A NITROGEN MONOXIDE DONOR FOR PREVENTING OR TREATING SEXUAL DYSFUNCTION</p> <p>(54) Titre: OBTENTION ET UTILISATION D'UNE COMBINAISON D'UNE PURINE ET D'UN AGENT DONNEUR DE MONOXYDE D'AZOTE POUR PREVENIR OU TRAITER LES DYSFONCTIONS SEXUELLES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the combined use of a purine and a nitrogen monoxide donor, as active ingredients for preparing a medicine designed to prevent or treat pathologies affecting physiological and/or anatomical response to sexual stimulation in humans.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Utilisation, en combinaison, d'une purine et d'un agent donneur de monoxyde d'azote, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les troubles de la réponse physiologique et/ou anatomique à la stimulation sexuelle chez les humains.</p> |   |   |

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakstan                                     | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

## OBTENTION ET UTILISATION D'UNE COMBINAISON D'UNE PURINE ET D'UN AGENT DONNEUR DE MONOXYDE D'AZOTE POUR PREVENIR OU TRAITER LES DYSFONCTIONS SEXUELLES

L'invention concerne l'obtention d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dysfonctions sexuelles de l'homme ou de la femme. L'invention concerne en particulier l'obtention d'un médicament capable de combattre les troubles de la réponse physiologique et/ou anatomique à la stimulation sexuelle chez les humains. Un tel médicament contient, en combinaison, une purine et un agent donneur de monoxyde d'azote.

On sait que, chez l'homme, le processus de l'érection est schématiquement celui indiqué ci-après. Le tissu érectile de la verge, appelé corps caverneux, est un tissu spongieux capable de se remplir de sang. Au repos, les artères de la verge sont sous la dépendance du tonus adrénergique qui les maintient spasmées, de sorte qu'aucun flux sanguin notable ne vient remplir le corps caverneux. En cas de stimulation appropriée, les nerfs érecteurs inhibent le tonus adrénergique, libèrent certains médiateurs favorisant la dilatation des artères de la verge, ce qui entraîne une accumulation de sang dans le corps caverneux. Ce dernier grossit, tandis que l'augmentation de sa pression interne fait qu'il devient rigide. En grossissant, il écrase les veines caverneuses contre l'enveloppe du corps érectile, empêchant l'évacuation du sang qu'il contient, ce qui assure le maintien de la rigidité. Après l'éjaculation, l'adrénaline est à nouveau libérée localement, l'apport en sang artériel se réduit aussitôt, la pression dans le corps caverneux diminue et le sang accumulé dans celui-ci peut s'évacuer par les veines qui ne sont plus comprimées, ce qui entraîne la perte de la rigidité, avec retour à l'état de repos.

Chez la femme, l'excitation sexuelle se traduit notamment par la vasodilatation des vaisseaux sanguins irriguant les organes génitaux. Cette vasodilatation entraîne en particulier un gonflement et une réponse érectile du clitoris, ainsi qu'une vasocongestion de la paroi vaginale avec exsudation de fluides vaginaux.

Il est connu qu'une proportion assez importante d'hommes (entre 10 et 50 % selon les populations étudiées et selon les tranches d'âge) souffre de dysfonctions érectiles permanentes ou temporaires. Ces troubles peuvent être d'origine organique, auquel cas ils nécessitent des traitements spécifiques adaptés à chaque cause. Mais on observe aussi une majorité de dysfonctions érectiles non organiques, souvent d'origine psychogène.

Chez les femmes également, la réponse physiologique à la stimulation sexuelle,

et ses manifestations anatomiques, peuvent se trouver altérées temporairement, et parfois durablement, même sans cause organique décelable. Les troubles les plus fréquemment constatés incluent l'absence de désir sexuel même après stimulation, la difficulté d'obtenir un orgasme, la faible intensité du plaisir sexuel et la diminution de la lubrification vaginale naturelle ou même son absence. Ces troubles ont souvent pour conséquence le manque d'intérêt pour l'activité sexuelle. Ce sont ces troubles de la réponse physiologique et/ou anatomique à la stimulation sexuelle que l'on appelle, dans la présente demande, "dysfonctions sexuelles féminines". Selon certaines estimations, la fréquence des dysfonctions sexuelles temporaires ou chroniques, chez la femme, serait équivalente à celle des dysfonctions érectiles chez l'homme.

Il est donc souhaitable de disposer de traitements permettant de réduire la gravité et/ou la durée de ces troubles, ou d'en prévenir l'apparition, de restaurer la capacité d'accomplissement de rapports sexuels satisfaisants, chez les sujets, hommes ou femmes, qui présentent de tels troubles, ou qui en redoutent la survenue.

Pour les cas d'impuissance masculine, divers traitements ont été proposés. Dans les formes sévères, l'injection intracaverneuse de substances vasoactives est susceptible de fournir de bons résultats. En cas de dysfonctions érectiles modérées ou débutantes, les traitements par voie orale sont plus appropriés et sont généralement mieux acceptés. On a proposé à cet effet divers produits, souvent d'origine végétale. On a également proposé l'utilisation d'un vasodilatateur par voie orale (WO 96/33705 ; WO 96/16644), ou par voie transdermique, transmuqueuse, intra-nasale ou rectale (WO 95/05172).

Parmi les agents vasodilatateurs connus, on peut distinguer notamment les agents ayant des effets antagonistes sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques (par exemple la phentolamine), qui inhibent le tonus adrénérgique et favorisent ainsi la dilatation des artères, et les agents jouant le rôle de donneurs de monoxyde d'azote (NO), soit directement, soit au cours de leur métabolisme. On sait en effet que les cellules endothéliales, qui tapissent la face interne des vaisseaux sanguins, sont capables de sécréter une substance ayant pour effet de dilater les artères, cette substance étant le monoxyde d'azote. Il a été établi que le monoxyde d'azote stimule la synthèse de la guanosine monophosphate cyclique (ou GMPc) qui est l'agent effectif de la relaxation musculaire des artères. On sait aussi que le monoxyde d'azote est le principal neurotransmetteur physiologique mis en jeu par les neu-

rones périphériques non adrénériques et non cholinergiques innervant le corps caverneux et ses artères, et que sa libération au niveau de la synapse effectrice est un facteur important dans l'induction de l'érection ; voir notamment BURNETT *et al.*, *Science* 257:401-403 (1992), et FAJFER *et al.*, *New Engl. J. Med.* 326:90-94 (1992). La demande internationale  
5 WO 92/21346 préconise l'administration d'un donneur de monoxyde d'azote, la linsidomine, dans le traitement des dysfonctions érectiles.

Parmi les produits agissant sur la dilatation des artères par production de monoxyde d'azote, on peut citer par exemple l'arginine, le nitroprussiate de sodium, des nitrates organiques (trinitrate de glycérol, mononitrate ou dinitrate d'isosorbide), des nitrites organiques (nitrites d'amyle ou de butyle), des thionitrites tels que décrits dans le document  
10 WO 96/15645 (par exemple S-nitrosocystéine, S-nitrosoglutathion), la molsidomine, ainsi que, le cas échéant, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Il est connu que d'autres agents interviennent dans le phénomène physiologique de turgescence des corps érectiles. Parmi ces agents, on peut citer des prostaglandines, des  
15 peptides vasoactifs comme la bradykinine, le neuropeptide appelé peptide intestinal vasoactif (ou VIP), le neuropeptide Y, etc. Par ailleurs, il a été montré chez le lapin que les purines sont capables d'induire une relaxation du corps caverneux ; voir WU H-Y *et al.* *Int. J. Impotence Res.* 5, 161-167 (1993). Il a également été montré que l'injection intraveineuse d'adénosine triphosphate induit l'érection chez le chien ; voir TAKAHASHI Y. *et al.* *Int. J.*  
20 *Impotence Res.* 4, 27-34 (1992). Les purines agiraient comme neurotransmetteurs non-adrénériques non-cholinergiques.

On a maintenant découvert que la combinaison d'une activité de purine et d'une activité de donneur de monoxyde d'azote permet d'obtenir des résultats favorables dans la prévention et le traitement des troubles de la réponse physiologique et anatomique à la stimulation sexuelle chez les humains (homme ou femme), et donc de lutter contre lesdits  
25 troubles, grâce à un effet de synergie.

Dans la présente demande, on entend par "donneur de monoxyde d'azote" tout agent qui est capable de produire directement ou indirectement du monoxyde d'azote (NO) *in vivo*, ou de tout précurseur métabolique d'un tel agent, ainsi que tout agent susceptible  
30 de favoriser la production de monoxyde d'azote endogène. Par exemple, les inhibiteurs de phosphodiesterase ont pour effet indirect d'augmenter le taux de monoxyde d'azote. Les

donneurs de monoxyde d'azote sont notamment les produits qui ont été mentionnés ci-dessus. Une activité de donneur de monoxyde d'azote est obtenue par la présence d'un tel agent.

Dans la présente demande, on entend par "purine" les bases puriques, notamment l'adénine, les nucléosides à base purique et notamment l'adénosine ainsi que les phosphates correspondants, notamment l'AMP, l'ADP et l'ATP, ainsi que leurs sels acceptables en pharmacie (par exemple chlorhydrate d'adénine ou d'adénosine, ou sels de sodium d'adénosine-phosphates). Plus généralement, on entend également par "purine" toute substance capable d'agir sur les récepteurs puriniques. De telles substances sont connues ou peuvent être recherchées selon des méthodes connues. Une activité de purine est une activité obtenue par la présence d'une purine telle qu'elle vient d'être définie.

Si un composé possède à la fois une activité de purine et une activité de donneur de monoxyde d'azote, il peut être utilisé comme ingrédient actif unique dans le médicament obtenu selon l'invention.

Pour étudier les effets des agents destinés à traiter les troubles de la réponse physiologique et anatomique à la stimulation sexuelle chez l'homme et chez la femme, on peut utiliser des méthodes connues telles que les tests qui sont décrits par BOOLELL M. *et al.*, Intern. Journal of Impotence Research, 8, 47-52 (1996), ainsi que dans le document PCT WO 95/05172, ou dans les essais qui seront décrits ci-après.

On utilise le médicament obtenu conformément à l'invention de façon à administrer à la personne traitée des doses efficaces qui peuvent être déterminées par de simples expériences de routine, en utilisant par exemple les tests qui viennent d'être mentionnés. Il convient d'ailleurs de remarquer que plusieurs purines actives et de nombreux donneurs de monoxyde d'azote sont connus, de même que leurs doses actives. Il est en outre facile de déterminer les doses efficaces à l'aide de tels tests. En comparant les effets de l'association avec les effets de chacun de ses ingrédients actifs, on constate que l'association permet en général de réduire les doses de l'un au moins des ingrédients actifs. On peut ainsi sélectionner les associations présentant un effet de synergie.

L'invention a donc pour objet l'utilisation en combinaison d'une purine et d'un agent donneur de monoxyde d'azote, à l'exception de l'utilisation en combinaison de l'adénosine et de la linsidomine, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament

destiné à prévenir ou traiter les troubles de la réponse physiologique et/ou anatomique à la stimulation sexuelle, et en particulier à prévenir ou traiter les dysfonctions érectiles non organiques. Ce médicament est administré à des sujets qui en ont besoin, c'est-à-dire les personnes ayant éprouvé ou redoutant de tels troubles.

5 Les ingrédients actifs d'un médicament obtenu conformément à l'invention peuvent être présentés de façon séparée, chacun sous une forme pharmaceutique appropriée, et réunis dans un même emballage.

Mais pour faciliter l'administration simultanée des ingrédients actifs, on préfère généralement préparer le médicament sous une seule forme pharmaceutique contenant les deux ingrédients actifs, ou l'ingrédient actif unique dans le cas où celui-ci possède les deux types d'activités (activité purinique et activité de donneur de monoxyde d'azote), ainsi éventuellement qu'un excipient pharmaceutique approprié.

10 Le médicament obtenu conformément à l'invention peut être administré par voie orale, sublinguale, nasale, pulmonaire, vaginale, rectale ou transdermique, ou encore par injection intracaverneuse.

A cet effet, il peut être présenté sous toute forme permettant l'administration par voie orale (en particulier sous la forme de gélules, de solutions ou émulsions buvables, de poudres, de gels, de granulés, de tablettes ou de comprimés), par voie nasale (par exemple des solutions à administrer sous forme de gouttes ou de pulvérisations), par voie pulmonaire (solutions en flacon pressurisé pour aérosols), par voie rectale (suppositoires), par voie cutanée (par exemple onguents ou dispositifs transdermiques, encore appelés timbres ou patches), ou par voie transmuqueuse comme par exemple par voie sublinguale (solutions en flacon pressurisé, ou comprimés à délitement buccal) ou par voie vaginale (notamment crèmes ou ovules gynécologiques), ou encore par voie intracaverneuse (suspensions ou solutions injectables).

Ces formes pharmaceutiques sont préparées de façon usuelle et peuvent contenir des excipients et véhicules classiques appropriés.

Les médicaments obtenus conformément à l'invention sont notamment ceux qui sont exempts d'adénosine, ainsi que ceux qui sont exempts de linsidomine.

30 Parmi les associations utilisées conformément à l'invention, on citera notamment celle de l'adénosine monophosphate (AMP), ou de l'adénosine triphosphate (ATP),

avec l'arginine.

La L-arginine est un précurseur du monoxyde d'azote endogène, et son administration se traduit notamment par un effet sur la relaxation musculaire des artères et du corps caverneux, cette relaxation étant nécessaire à l'obtention de l'érection. L'adminis-  
5 tion de 2800 mg par jour de L-arginine aurait un effet favorable sur les dysfonctions érec-  
tiles dans 40 % des cas environ ; voir A.W. ZORNIOTTI et E.F. LIZZA, Int. J. Impotence  
Res., 6, 33-36 (1994).

L'arginine peut être utilisée sous forme non salifiée, ou sous forme salifiée  
(notamment sous forme de chlorhydrate, de glutamate, d'aspartate ou de citrate).

10 Le médicament de l'invention permet d'obtenir des résultats favorables chez  
des hommes souffrant de dysfonctions érectiles passagères, et aussi chez des sujets atteints  
de dysfonctions érectiles chroniques. Chez les femmes, des améliorations sont constatées  
notamment pour l'un au moins des troubles suivants : perte ou diminution du désir sexuel,  
absence d'orgasme ou difficulté à obtenir un orgasme, sécheresse vaginale, diminution de  
15 l'intensité du plaisir sexuel, etc.

Le médicament obtenu conformément à l'invention peut être utilisé soit sur de  
longues périodes dans les cas de dysfonctions érectiles chroniques (par exemple cures de  
plusieurs semaines, plusieurs fois par an), soit en cures épisodiques dans le traitement des  
dysfonctions érectiles temporaires et/ou récentes, soit encore de façon ponctuelle.

20 Un tel médicament peut être préparé par exemple sous une forme pharmaceuti-  
que permettant l'administration de 30 à 150 mg d'AMP en une ou deux prises, et permet-  
tant en outre l'administration d'une dose suffisante d'arginine, par exemple une dose de 1 à  
8 g par jour, le plus souvent de 1,5 à 3 g, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée  
en poids d'arginine sous forme de base libre.

25 Par exemple, on peut administrer une dose de 50 à 100 mg d'AMP et de 1 à 2 g  
par jour de L-arginine, chez l'adulte, pour un traitement devant durer de 2 à 4 semaines.  
Dans le cas d'une utilisation ponctuelle, on peut administrer, par exemple par voie orale ou  
sublinguale, de 60 à 120 mg d'AMP, et de 1,5 à 4 g de L-arginine en une seule prise, envi-  
ron 30 minutes à 2 heures avant un rapport sexuel envisagé.

30 On peut remplacer l'AMP notamment par des quantités équivalentes d'ATP.

L'invention concerne également une méthode de prévention ou de traitement

des dysfonctions sexuelles masculines ou féminines, dans laquelle on administre un médicament tel que défini ci-dessus.

Des essais ont été effectués sur des femmes volontaires âgées de 30 à 55 ans, souffrant de l'un au moins des troubles suivants : perte du désir sexuel, impossibilité d'obtenir un orgasme, diminution de l'intensité du plaisir sexuel, ou sécheresse vaginale. On a remis aux personnes testées des sachets contenant 3 g de glutamate d'arginine et 60 mg d'AMP sous forme de poudre à mettre en suspension dans l'eau, en leur demandant d'ingérer le contenu d'un sachet de poudre une fois par jour pendant deux semaines.

Les personnes testées ont noté par auto-évaluation les effets observés pendant le traitement, en ce qui concerne le désir sexuel, l'obtention d'un orgasme, l'intensité du plaisir sexuel et la lubrification vaginale. Une majorité de personnes testées a constaté une amélioration sur au moins deux des critères retenus dans cette étude.

Par ailleurs, des essais analogues ont été effectués sur des hommes âgés de 38 à 70 ans, souffrant d'une dysfonction sexuelle débutante. On leur a demandé d'absorber le contenu d'un sachet de poudre par jour pendant 10 jours, et, en outre, d'ingérer ponctuellement le contenu d'un sachet supplémentaire, 30 minutes à deux heures avant une activité sexuelle envisagée. Environ 60 % des personnes testées ont constaté pendant le traitement une amélioration de la qualité ou de la fréquence de survenue de l'érection.

L'exemple suivant illustre l'invention.

20 **EXEMPLE : *Sachets de poudre pour suspensions buvables***

On prépare des sachets de poudre contenant :

- AMP : 60 mg
- Glutamate d'arginine : 3 g
- Excipient aromatisé : 0,5 g

25 On peut remplacer l'AMP par une quantité équivalente d'ATP.

On préconise d'ingérer chaque jour le contenu d'un sachet, après mise en suspension dans l'eau. On peut en outre ingérer le contenu d'un sachet supplémentaire 30 minutes à 2 heures avant une activité sexuelle envisagée.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation, en combinaison, d'une purine et d'un agent donneur de monoxyde d'azote, à l'exception de l'utilisation en combinaison d'adénosine et de linsidomine, comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter  
5 les troubles de la réponse physiologique et/ou anatomique à la stimulation sexuelle chez les humains.
2. Utilisation selon la revendication 1, présentant l'une au moins des caractéristiques suivantes :
  - la purine est choisie parmi l'adénine, l'adénosine, l'AMP, l'ADP et  
10 l'ATP ;
  - l'agent donneur de monoxyde d'azote est choisi parmi l'arginine, le nitroprussiate de sodium, des nitrates ou nitrites organiques, des thionitrites et la molsidomine, ainsi que, le cas échéant, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés ;
  - ledit médicament contient lesdits ingrédients actifs, de façon séparée,  
15 dans un même emballage ;
  - ledit médicament se présente sous une forme pharmaceutique unique contenant les deux ingrédients actifs ;
  - ledit médicament se présente sous la forme de gélules, de solutions ou émulsions buvables, de granulés, de gels, de crèmes, de poudres, de tablettes, de comprimés, d'onguents, de dispositifs transdermiques, d'ovules gynécologiques, de suppositoires,  
20 ou de solutions, éventuellement en flacons pressurisés, pour administration par voie nasale ou pulmonaire, ou de solutions ou suspensions injectables par voie intracaverneuse.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ladite purine est choisie parmi l'adénine, l'AMP, l'ADP et l'ATP.
- 25 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit médicament est exempt d'adénosine.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent donneur de monoxyde d'azote est un composé choisi parmi l'arginine, le nitroprussiate de sodium, des nitrates ou nitrites organiques, des thionitrites et la molsidomine, ainsi que, le cas échéant, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.  
30

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit médicament est exempt de linsidomine.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite purine est l'AMP ou l'ATP.

5 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle on prépare ledit médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 30 à 150 mg de purine, en une ou deux prises.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent donneur de monoxyde d'azote est l'arginine.

10 10. Utilisation selon la revendication précédente, dans laquelle on prépare ledit médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 1 à 8 g d'arginine, et en particulier de 1,5 à 3 g, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée en poids d'arginine sous forme de base libre.

15 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle on prépare ledit médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration de 30 à 150 mg, et en particulier 50 à 100 mg d'AMP, en une ou deux prises.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite purine est l'AMP ou l'ATP et ledit agent donneur de monoxyde d'azote est l'arginine.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/02993

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K31/70 A61K31/535 A61K31/52 //(A61K31/70,31:535),  
(A61K31/70,31:195),(A61K31/535,31:195),(A61K31/52,31:195),  
(A61K31/535,31:52)

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

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. |
|------------|--|-----------------------|
| E          | WO 00 00212 A (NUTRACORP SCIENT INC)<br>6 January 2000 (2000-01-06)<br>the whole document    | 1,4-6,9               |
| E          | WO 99 60985 A (SAINT LOUIS UNIVERSITY)<br>2 December 1999 (1999-12-02)<br>the whole document | 1,2,4-6               |
| X          | WO 92 21346 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR<br>AG) 10 December 1992 (1992-12-10)               | 1-3                   |
| A          | page 3, paragraph 2; claims 1,2<br>page 9, paragraph 4<br>page 14, paragraph 6               | 5                     |
|            | -/--   |                       |

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

18 April 2000

Date of mailing of the international search report

27/04/2000

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

Kanbier, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR 99/02993

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

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X        | GB 2 268 871 A (BIO NUTRITIONAL HEALTH SERVICE) 26 January 1994 (1994-01-26)<br>page 2, line 12-16; examples 2,4<br>page 17, line 25-28; example 16<br>page 18, line 27,28<br>page 3, line 15-21<br>page 4, line 8-10; examples 15,18-23<br>page 4, line 25-28; claims 1,8,17  | 1-7,9,12              |
| X        | WO 94 04120 A (NAHOUM CESAR ROBERTO DIAS)<br>3 March 1994 (1994-03-03)<br>page 12, line 22 -page 13, line 28   | 1-3,5                 |
| A        | WO 97 39760 A (UNIV KINGSTON)<br>30 October 1997 (1997-10-30)<br>page 5, line 29 -page 6, line 5   | 2,4,6,9               |
| A        | WO 94 03442 A (GEA FARMACEUTISK FABRIK AS)<br>17 February 1994 (1994-02-17)<br>page 16; claim 9  | 1-5                   |
| A        | US 5 612 060 A (ALEXANDER J WESLEY)<br>18 March 1997 (1997-03-18)<br>column 2, line 21-29<br>column 3, line 5-7  | 1-7,9,12              |
| A        | US 5 422 343 A (YAMAMOTO SIGERU ET AL)<br>6 June 1995 (1995-06-06)<br>column 3-4; claims 1,3,6   | 1-3,5-7,9             |
| A        | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 097, no. 009,<br>30 September 1997 (1997-09-30)<br>& JP 09 124473 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 13 May 1997 (1997-05-13)<br>abstract<br>& DATABASE WPI<br>Week 9729<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 97-316471<br>& JP 09 124473 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 13 May 1997 (1997-05-13)<br>abstract | 1-7,9,12              |
|          | -/--   |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No  
PCT/FR 99/02993

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category °   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br/>vol. 012, no. 455 (C-548),<br/>29 November 1988 (1988-11-29)<br/>&amp; JP 63 179827 A (FUSO YAKUHIN KOGYO KK),<br/>23 July 1988 (1988-07-23)<br/>abstract<br/>&amp; DATABASE WPI<br/>Week 8835<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 88-246701<br/>&amp; JP 63 179827 A (FUSO YAKUHIN KOGYO KK),<br/>23 July 1988 (1988-07-23)<br/>abstract</p> <p style="text-align: center;">----</p> | 1-7,9                 |
| A  | <p>DATABASE WPI<br/>Week 9716<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 97-177462<br/>XP002135773<br/>&amp; RU 2 064 792 A (MILITARY MED ACAD),<br/>10 August 1996 (1996-08-10)<br/>abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>  | 1-7                   |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 99/02993

**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.:  
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 supplemental sheet INFORMATION FOLLOW - UP PCT/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.

Continuation of Box I.2

Claims 1, 2 (partly), 3, 4, 6-8 and 11 concern a compound defined by reference to a desired characteristic or property for said compound, namely the capacity of being a nitrogen monoxide donor.

The claims cover all the compounds having said characteristic or property, while the application provides a support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 only for a very limited number of such compounds.

Moreover, Claims 1, 2 (partly), 4-6 and 8-10 concern a very large variety of compounds called "purines". A support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 can be found for only a very limited number of the claimed compounds.

In the present case, the claims lack support basis and the application lacks disclosure to such an extent that it is not possible to carry out a significant and exhaustive search on the whole spectrum covered by the claims.

Notwithstanding the reasons mentioned above, the claims are also lacking in clarity. Indeed, a compound cannot be thoroughly defined by its action mechanism and/or its pharmacological profile as is the case in the present application by the use of the term "nitrogen monoxide donor".

Consequently, the search was carried out only for those parts whereof the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely those parts concerning the compounds disclosed in Claims 2, 5, 9, 10 and 12 for the nitrogen monoxide donor and 2, 3, 7, 11 and 12 for the purines; in the example on page 7 of the description, and other parts of the description concerned. Furthermore, the search was carried out with due attention to the general concept on which the application is based.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02993

| Patent document cited in search report |   | Publication date | Patent family member(s)  | Publication date   |
|--|---|------------------|--|--|
| WO 0000212                             | A | 06-01-2000       | NONE   |  |
| WO 9960985                             | A | 02-12-1999       | AU 4314199 A   | 13-12-1999   |
| WO 9221346                             | A | 10-12-1992       | DE 4117249 A<br>AU 1877992 A<br>CA 2110275 A<br>EP 0586621 A<br>US 5492911 A   | 03-12-1992<br>08-01-1993<br>10-12-1992<br>16-03-1994<br>20-02-1996   |
| GB 2268871                             | A | 26-01-1994       | AU 4509993 A<br>WO 9401006 A   | 31-01-1994<br>20-01-1994   |
| WO 9404120                             | A | 03-03-1994       | BR 9203277 A<br>AU 678996 B<br>AU 4937193 A<br>EP 0655914 A<br>NZ 255278 A<br>US 5952361 A<br>US 5908853 A<br>ZA 9306118 A   | 01-03-1994<br>19-06-1997<br>15-03-1994<br>07-06-1995<br>28-05-1999<br>14-09-1999<br>01-06-1999<br>20-04-1995   |
| WO 9739760                             | A | 30-10-1997       | AU 2562797 A<br>CA 2250869 A<br>EP 0907366 A   | 12-11-1997<br>30-10-1997<br>14-04-1999   |
| WO 9403442                             | A | 17-02-1994       | AP 455 A<br>AT 136893 T<br>AU 4418193 A<br>BG 99378 A<br>BR 9306880 A<br>CA 2140641 A<br>CN 1086813 A<br>CZ 9500339 A<br>DE 69302279 D<br>DE 69302279 T<br>DK 654028 T<br>EP 0654028 A<br>ES 2085787 T<br>FI 950575 A<br>GR 3019681 T<br>HU 71230 A<br>JP 7509703 T<br>LT 816 A,B<br>LV 10263 A,B<br>MX 9304788 A<br>NO 950484 A<br>NZ 253681 A<br>PL 307395 A<br>SI 9300425 A<br>SK 18295 A<br>ZA 9305199 A | 19-01-1996<br>15-05-1996<br>03-03-1994<br>30-11-1995<br>08-12-1998<br>17-02-1994<br>18-05-1994<br>13-09-1995<br>23-05-1996<br>19-09-1996<br>29-07-1996<br>24-05-1995<br>01-06-1996<br>09-02-1995<br>31-07-1996<br>28-11-1995<br>26-10-1995<br>15-05-1994<br>20-10-1994<br>28-02-1994<br>09-02-1995<br>26-09-1995<br>15-05-1995<br>31-03-1994<br>11-07-1995<br>02-03-1994 |
| US 5612060                             | A | 18-03-1997       | NONE   |  |
| US 5422343                             | A | 06-06-1995       | NONE   |  |
| JP 09124473                            | A | 13-05-1997       | NONE   |  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02993

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| JP 63179827 A                          | 23-07-1988       | NONE                    |                  |
| RU 2064792 A                           | 10-08-1996       | NONE                    |                  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: internationale No

PCT/FR 99/02993

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/70 A61K31/535 A61K31/52 //(A61K31/70, 31:535),  
(A61K31/70, 31:195), (A61K31/535, 31:195), (A61K31/52, 31:195),  
(A61K31/535, 31:52)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| E           | WO 00 00212 A (NUTRACORP SCIENT INC)<br>6 janvier 2000 (2000-01-06)<br>le document en entier    | 1, 4-6, 9                     |
| E           | WO 99 60985 A (SAINT LOUIS UNIVERSITY)<br>2 décembre 1999 (1999-12-02)<br>le document en entier | 1, 2, 4-6                     |
| X           | WO 92 21346 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR<br>AG) 10 décembre 1992 (1992-12-10)                  | 1-3                           |
| A           | page 3, alinéa 2; revendications 1, 2<br>page 9, alinéa 4<br>page 14, alinéa 6                  | 5                             |
|             | ---   | -/--                          |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Kanbier, D

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| X   | GB 2 268 871 A (BIO NUTRITIONAL HEALTH SERVICE) 26 janvier 1994 (1994-01-26)<br>page 2, ligne 12-16; exemples 2,4<br>page 17, ligne 25-28; exemple 16<br>page 18, ligne 27,28<br>page 3, ligne 15-21<br>page 4, ligne 8-10; exemples 15,18-23<br>page 4, ligne 25-28; revendications 1,8,17  | 1-7,9,12                      |
| X   | WO 94 04120 A (NAHOUM CESAR ROBERTO DIAS)<br>3 mars 1994 (1994-03-03)<br>page 12, ligne 22 -page 13, ligne 28  | 1-3,5                         |
| A   | WO 97 39760 A (UNIV KINGSTON)<br>30 octobre 1997 (1997-10-30)<br>page 5, ligne 29 -page 6, ligne 5   | 2,4,6,9                       |
| A   | WO 94 03442 A (GEA FARMACEUTISK FABRIK AS)<br>17 février 1994 (1994-02-17)<br>page 16; revendication 9   | 1-5                           |
| A   | US 5 612 060 A (ALEXANDER J WESLEY)<br>18 mars 1997 (1997-03-18)<br>colonne 2, ligne 21-29<br>colonne 3, ligne 5-7   | 1-7,9,12                      |
| A   | US 5 422 343 A (YAMAMOTO SIGERU ET AL)<br>6 juin 1995 (1995-06-06)<br>colonne 3-4; revendications 1,3,6  | 1-3,5-7,9                     |
| A   | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 097, no. 009,<br>30 septembre 1997 (1997-09-30)<br>& JP 09 124473 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 13 mai 1997 (1997-05-13)<br>abrégé<br>& DATABASE WPI<br>Week 9729<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 97-316471<br>& JP 09 124473 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 13 mai 1997 (1997-05-13)<br>abrégé | 1-7,9,12                      |
|   | ---  | -/--                          |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 99/02993

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| A   | <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br/>vol. 012, no. 455 (C-548),<br/>29 novembre 1988 (1988-11-29)<br/>&amp; JP 63 179827 A (FUSO YAKUHIN KOGYO KK),<br/>23 juillet 1988 (1988-07-23)<br/>abrégé<br/>&amp; DATABASE WPI<br/>Week 8835<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 88-246701<br/>&amp; JP 63 179827 A (FUSO YAKUHIN KOGYO KK),<br/>23 juillet 1988 (1988-07-23)<br/>abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-7,9                         |
| A   | <p>DATABASE WPI<br/>Week 9716<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 97-177462<br/>XP002135773<br/>&amp; RU 2 064 792 A (MILITARY MED ACAD),<br/>10 août 1996 (1996-08-10)<br/>abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>   | 1-7                           |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 99/ 02993

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2.  Les revendications n°  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
**voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNMENTS PCT/ISA/210**
  
3.  Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
  
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

## Suite du cadre I.2

Les revendications 1, 2 (en partie), 3, 4, 6-8 et 11 présentes ont trait à un composé défini par référence à une caractéristique ou propriété souhaitable de ce composé, à savoir la capacité d'être un donneur de monoxyde d'azote.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés.

En outre, les revendications 1, 2 (en partie), 4-6 et 8-10 présentes ont trait à une très grande variété de composés nommés "purines". Un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués.

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative et exhaustive sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, un composé ne peut point être défini à fond par son mécanisme d'action et/ou son profil pharmacologique comme il l'a été fait dans la demande actuelle par l'expression "donneur de monoxyde d'azote". Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés divulgués dans les revendications 2, 5, 9, 10 et 12 pour l'agent donneur de monoxyde d'azote et 2, 3, 7, 11 et 12 pour les purines; dans l'exemple sur la page 7 de la description, et des autres parties de la description concernées. En outre, la recherche a été effectuée en tenant dûment compte du concept général qui est à la base de la demande.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No  
PCT/FR 99/02993

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)  | Date de<br>publication   |
|---|---|------------------------|--|--|
| WO 0000212                                      | A | 06-01-2000             | AUCUN  |  |
| WO 9960985                                      | A | 02-12-1999             | AU 4314199 A   | 13-12-1999   |
| WO 9221346                                      | A | 10-12-1992             | DE 4117249 A<br>AU 1877992 A<br>CA 2110275 A<br>EP 0586621 A<br>US 5492911 A   | 03-12-1992<br>08-01-1993<br>10-12-1992<br>16-03-1994<br>20-02-1996   |
| GB 2268871                                      | A | 26-01-1994             | AU 4509993 A<br>WO 9401006 A   | 31-01-1994<br>20-01-1994   |
| WO 9404120                                      | A | 03-03-1994             | BR 9203277 A<br>AU 678996 B<br>AU 4937193 A<br>EP 0655914 A<br>NZ 255278 A<br>US 5952361 A<br>US 5908853 A<br>ZA 9306118 A   | 01-03-1994<br>19-06-1997<br>15-03-1994<br>07-06-1995<br>28-05-1999<br>14-09-1999<br>01-06-1999<br>20-04-1995   |
| WO 9739760                                      | A | 30-10-1997             | AU 2562797 A<br>CA 2250869 A<br>EP 0907366 A   | 12-11-1997<br>30-10-1997<br>14-04-1999   |
| WO 9403442                                      | A | 17-02-1994             | AP 455 A<br>AT 136893 T<br>AU 4418193 A<br>BG 99378 A<br>BR 9306880 A<br>CA 2140641 A<br>CN 1086813 A<br>CZ 9500339 A<br>DE 69302279 D<br>DE 69302279 T<br>DK 654028 T<br>EP 0654028 A<br>ES 2085787 T<br>FI 950575 A<br>GR 3019681 T<br>HU 71230 A<br>JP 7509703 T<br>LT 816 A, B<br>LV 10263 A, B<br>MX 9304788 A<br>NO 950484 A<br>NZ 253681 A<br>PL 307395 A<br>SI 9300425 A<br>SK 18295 A<br>ZA 9305199 A | 19-01-1996<br>15-05-1996<br>03-03-1994<br>30-11-1995<br>08-12-1998<br>17-02-1994<br>18-05-1994<br>13-09-1995<br>23-05-1996<br>19-09-1996<br>29-07-1996<br>24-05-1995<br>01-06-1996<br>09-02-1995<br>31-07-1996<br>28-11-1995<br>26-10-1995<br>15-05-1994<br>20-10-1994<br>28-02-1994<br>09-02-1995<br>26-09-1995<br>15-05-1995<br>31-03-1994<br>11-07-1995<br>02-03-1994 |
| US 5612060                                      | A | 18-03-1997             | AUCUN  |  |
| US 5422343                                      | A | 06-06-1995             | AUCUN  |  |
| JP 09124473                                     | A | 13-05-1997             | AUCUN  |  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. internationale No

PCT/FR 99/02993

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| JP 63179827 A                                   | 23-07-1988             | AUCUN                                   |                        |
| RU 2064792 A                                    | 10-08-1996             | AUCUN                                   |                        |