

(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
3. Februar 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/009424 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/135**,
31/381

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008168

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2004 (22.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 34 188.9 26. Juli 2003 (26.07.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SCHWARZ PHARMA AG** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHELLER, Dieter** [DE/DE]; Bettikumer Dorfstr. 13, 41470 Neuss (DE). **BREIDENBACH, Alexander** [DE/DE]; Arend-Braye-Weg 5, 79576 Weil am Rhein (DE). **SELVE, Norma** [DE/DE]; Im Feldbruch 32, 53842 Troisdorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **SCHWARZ PHARMA AG**; D. W. Schacht, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

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.



WO 2005/009424 A1

(54) Title: USE OF ROTIGOTINE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ROTIGOTIN ZUR BEHANDLUNG VON DEPRESSIONEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of rotigotine [(-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] and the prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof for the production of a medicament used to treat depression.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] sowie seiner Prodrugs und pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

Verwendung von Rotigotin zur Behandlung von Depressionen

Beschreibung

5

Nach Schätzungen der WHO wird die Depression bis 2020 die zweithäufigste Ursache für erkrankungsbedingte Behinderung sein (Murray, Lancet 349 (1997) 1498). Die Effizienz gegenwärtiger pharmakologischer Behandlungen ist aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen spätem Wirkeintritt, Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit der Arzneimittel begrenzt. Aufgrund der Häufigkeit und Dauer dieser Erkrankung und der Rezidivneigung besteht ein großer Bedarf an neuen, innovativen Antidepressiva.

10

Bisher werden als Antidepressiva vorwiegend Amin-Wiederaufnahmehemmer oder Monoaminoxidase-Inhibitoren eingesetzt (Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 9th Edition). In jüngster Zeit wird als vielversprechendes Therapiekonzept die Verwendung von Wirkstoffen diskutiert, die sowohl serotonerge (5HT1) als auch adrenerge Rezeptoren (α_2) beeinflussen (Westenberg, J. Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 4; Schatzberg, Human Psychopharmacology 17, 2002, S. 17). Ein Beispiel für einen Wirkstoff mit solch einem dualen Wirkprinzip ist das Mirtazapin (Gorman, J. Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 9).

15

20

Von Wirkstoffen mit dualem Wirkprinzip wird ein rascherer Wirkeintritt und eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich mit klassischen Antidepressiva erwartet, da die hohe Selektivität der Wirkstoffe und das damit verbundene günstige Nebenwirkungsprofil eine rasche Einstellung des Patienten auf die individuelle Erhaltungsdosis erlaubt (Deakin, Int. Clin. Psychopharmacology 17, Suppl. 1, 2002, S. 13).

25

Neuerlich wurde auch den Dopamin-Agonisten Pramipexol und Ropinirol eine antidepressive Wirksamkeit zugeschrieben und diese Wirkung in klinischen Studien belegt (Ostow, M., Am J Psychiatry. 2002 Feb;159(2):320-1). Dabei ist jedoch noch unklar, welchen Beitrag der Dopamin-Agonismus und welchen Beitrag mögliche andere Wirkungen der untersuchten Dopamin-Agonisten leisten, da diese substanzspezifisch auch andere Neurotransmittersysteme beeinflussen.

30

Es wurde nun überraschend gefunden, dass das als Dopamin-Agonist beschriebene Rotigotin (Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163) sowohl an α_2 -Rezeptoren als auch an den 5HT1A-Rezeptor bindet. Während Rotigotin an α_2 -Rezeptoren antagonistisch wirkt, zeigt es an 5HT1A-Rezeptoren agonistische Aktivität.

5

Mit diesem Profil, insbesondere im Hinblick auf die überraschende agonistische 5HT1A-Aktivität, ist Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] ein Kandidat zur Verwendung als Antidepressivum.

10 In drei verschiedenen, validierten Tiermodellen wurde die Eignung von Rotigotin als Antidepressivum demonstriert:

Der „forced swim test“ ist ein Tiermodell, bei dem depressive Episoden durch akuten Stress ausgelöst werden. Dabei werden Ratten in einem begrenzten Raum zum
15 Schwimmen gezwungen. Nach initialen Selbstrettungsversuchen, in denen die Tiere die Ausweglosigkeit erfassen, verfallen sie in Bewegungslosigkeit. Bei einer Wiederholung des Versuchs verharren die Tiere von Beginn des Versuchs an in Bewegungslosigkeit. Bei Vorbehandlung mit Antidepressiva wird die Zeit der Bewegungslosigkeit beim Wiederholungsversuch verkürzt, die Tiere beginnen meist unmittelbar nach Transfer in
20 das Wasserbecken mit Such- und Fluchtbewegungen (Porsolt, Biomedicine 30, 1979, 139). Rotigotin führt zu einer deutlich verkürzten Immobilitätszeit.

Im „learned helplessness test“ werden Ratten mehrfach unkontrollierbarem Stress ausgesetzt. Dies bewirkt bei den Tieren eine verschlechterte Lernfähigkeit in einer
25 späteren Situation (z.B. nach 48 h), in der sie dem Stress wieder ausweichen könnten. Nach subchronischer, aber nicht akuter Gabe von Antidepressiva normalisiert sich die Lernfähigkeit wieder und die Tiere lernen, dem (angekündigten) Stress (rechtzeitig) zu entfliehen, (Sherman, Pharmacology Biochemistry & Behavior 16, 1982, 449). Nach mehrtägiger Verabreichung von Rotigotindepotsuspension (Ausführungsbeispiel 2)
30 zeigten die Tiere bei niedrigen Konzentrationen ein verbessertes Lernverhalten; allerdings steigerten die höheren Dosen auch die Aktivität der Tiere unter Nicht-Test-Bedingungen.

In einem weiteren Tiermodell (Ausführungsbeispiel 3) wurde untersucht, ob die antidepressiven Wirkungen von Rotigotin von einer allgemeinen motorischen Stimulation
35 unterschieden werden können. Hierbei wurde Rotigotin an Ratten verabreicht, deren

Riechkolben beidseitig entfernt wurden. Die Entfernung der Riechkolben führt in der unbehandelten Kontroll-Gruppe zu einer adaptiven Hyperaktivität. Es ist aus der Literatur bekannt, dass chronisch verabreichte Antidepressiva in diesem Modell zu einer Reduktion der Bewegungsaktivität der Tiere führen, während Stimulantien die motorische Aktivität weiter steigern (van Riezen H et al, Br J Pharmacol. 60(4), 1977, 521; Kelly JP et al, Pharmacol Ther. 74(3), 1997, 299). Mit diesem Modell kann somit zwischen anti-depressiven und unspezifisch-stimulatorischen Effekten eines Wirkstoffs diskriminiert werden. Es zeigte sich, dass Rotigotin niedrig dosiert eine spezifisch antidepressive Wirkung zeigt, die in etwa der Wirkung des Antidepressivums Imipramin entspricht und die zur nahezu vollständigen Unterdrückung der Bulbektomie-induzierten lokomotorischen Hyperaktivität führt. Bei höheren Rotigotinkonzentrationen überwiegt hingegen der stimulatorische dopamin-agonistische Effekt.

Damit konnte klar gezeigt werden, dass subkutan appliziertes Rotigotin in allen drei Tests überraschenderweise eine signifikante antidepressive Wirkung hat.

Abbildung 1 zeigt, dass Rotigotin im „forced swim test“ zu einer deutlichen Reduktion der Immobilitätszeit führt.

Abbildung 2 zeigt, dass mit Rotigotindepotsuspension (Ausführungsbeispiel 2) behandelte Tiere im „learned helplessness test“ dosisabhängig ein normalisiertes Lernverhalten (NHC) gegenüber der nur mit Vehikel behandelten Kontrollgruppe (HC) zeigen.

Abbildung 3 zeigt, dass Rotigotin in niedrigen Dosierungen in bulbektomisierten Ratten (Ausführungsbeispiel 3) die motorische Hyperaktivität deutlich reduziert und damit eine klare antidepressive Wirkung entfaltet. In höheren Dosierungen hingegen dominiert eine unspezifische Aktivierung der lokomotorischen Aktivität und tritt sowohl bei bulbektomisierten Tieren als auch bei Kontrolltieren auf.

Aus diesen präklinischen Daten ergibt sich die Schlussfolgerung, dass mit Rotigotin, seinen biologisch aktiven Metaboliten sowie den entsprechenden Prodrugs und Salzen neue wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen zur Verfügung gestellt werden können.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Rotigotin, seiner Prodrugs und Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

Der Begriff „Behandlung“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl die Behandlung bestehender Depressionen als auch die vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) von

5 Depressionen, z.B. von rezidivierenden depressiven Phasen.

Depressive Störungen werden zum besseren Verständnis und zur Erzielung einer optimalen individuellen Therapie in Unterformen unterteilt, wobei die Übergänge der verschiedenen Unterformen oft fließend sind. Die Klassifizierung der Depression erfolgt –
10 traditionell – nach ihren vermeintlichen Ursachen oder – neuerdings – nach ihren Symptomen (siehe hierzu ICD-10 "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" der WHO).

Unter dem Begriff „Depression“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl die
15 verschiedenen, unten genannten traditionellen Unterformen der Depression verstanden, als auch die im ICD-10 unter dem Begriff „affektiven Störungen“ subsumierten Störungen, die mit depressiven Episoden einhergehen, insbesondere depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen, depressive Phasen bei bipolaren affektiven Störungen sowie Angststörungen, Anpassungsstörungen und hirnorganische
20 Erkrankungen, die jeweils mit depressiven Symptomen einhergehen. Entsprechende Störungen sind beispielsweise in den ICD-10 Klassifikationen (Version 2.0, November 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 und F06 aufgeführt.

Bei der traditionellen Unterteilung der Depression nach Ursachen werden üblicherweise 4
25 Hauptklassen unterschieden:

I. Endogene Depressionen

Bei endogener Depression lassen sich keine ohne weiteres erkennbaren äußeren
30 Ursachen als Auslöser der Depression identifizieren. Auslöser sind wahrscheinlich Störungen des Neurotransmittersystems des Gehirns. Typisch für endogene Depressionen ist der phasenhafte Verlauf, wobei die depressiven Episoden wiederholt auftreten können. Endogene Depressionen werden in der Regel unterteilt
in

- unipolare Depressionen („major depression“), bei der nur depressive Phasen auftreten
- bipolare Depressionen („manisch-depressive Störungen“), bei denen depressive Episoden mit manischen Phasen wechseln.

5

II. Somatogene Depressionen

Ursache dieser Depressionen sind körperlich-organische Störungen. Im Allgemeinen werden somatogene Depressionen unterteilt in

10

- organische Depressionen, die auf einer Erkrankung oder Verletzung des Gehirns beruhen. Solche Erkrankungen oder Verletzungen, die häufig mit einem veränderten Hirnstoffwechsel einhergehen, sind z.B. Hirntumore, Morbus Parkinson, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall und Demenzen, wie z.B. die Alzheimersche Erkrankung;
- symptomatische Depression, die oft als Folge oder Begleiterscheinung einer Krankheit auftritt, die die Hirnfunktion nur indirekt beeinflusst. Dies kann z.B. eine Kreislauferkrankung, Hypothyreose oder eine andere Hormonstörung, Infektionskrankheit, Krebs oder Lebererkrankung sein;
- pharmakogene Depression, z.B. bei Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch.

15

20

III. Psychogene Depressionen

25

Diese sind oft Überreaktionen auf ein oder mehrere traumatische Erlebnisse. Die Unterteilung erfolgt häufig in Erschöpfungs-Depression, neurotische Depression und reaktive Depression auf Grund aktueller Konflikte oder Ereignisse.

30 IV. Depressionen in besonderen Lebenslagen

Beispiele sind Wochenbett-Depressionen, Alters-Depressionen, Depressionen im Kindesalter, saisonale Depressionen sowie Pubertätsdepressionen.

Rotigotin sowie dessen Prodrugs und Salze sind grundsätzlich für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der verschiedenen, oben genannten Depressionsformen bzw. zur Behandlung von affektiven Störungen, insbesondere von depressiven Episoden, rezidivierenden depressiven Störungen und von depressiven Phasen bei bipolaren affektiven Störungen, entsprechend der ICD-10 geeignet.

Erfindungsgemäß wird Rotigotin bevorzugt zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung depressiver Episoden und schwerer rezidivierender depressiver Störungen verwendet, wie sie beispielsweise bei der endogenen, unipolaren Depression („major depression“) auftreten.

Als Ursachen für endogene, unipolare Depressionen werden Stoffwechselstörungen der Gehirnzellen, d.h. Noradrenalin- oder Serotoninmangel und/oder eine genetische Prädisposition angesehen.

Unter dem Begriff „major depression“ wird in dieser Patentanmeldung insbesondere eine Störung bezeichnet, wie im amerikanischen Diagnose-Manual „The Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders – 4th Edition“ (American Psychiatric Association, 1994; „DSM IV“) beschrieben.

Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] und seine Prodrugs und Salze sind auch besonders geeignet zur Herstellung von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Episoden bei manisch-depressiven Patienten. Diese depressiven Phasen bei bipolaren Störungen werden in dieser Patentanmeldung unter dem Begriff „Depressionen“ subsumiert.

Ferner wird Rotigotin bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung „organischer“ Depressionen verwendet, wie weiter oben beschrieben. Organische Depressionen treten beispielsweise häufig bei Parkinson-Erkrankungen, bzw. bei zerebrovaskulären Erkrankungen und bei dementiellen Störungen auf.

Bei der Behandlung von Depressionen, die als Folge von Morbus Parkinson auftreten, ergibt sich aus der vorliegenden Erfindung die für die klinische Praxis relevante Schlussfolgerung, dass die übliche Komedikation von Antidepressiva und Antiparkinson-

Mitteln nicht erforderlich ist, wenn die depressiven Parkinson-Patienten auf Rotigotin eingestellt werden.

5 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Rotigotin, seiner Metaboliten, Prodrugs und Salze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von mit Morbus Parkinson verbundenen Depressionen, wobei auf eine Komedikation mit anderen Antidepressiva optional verzichtet werden kann.

10 Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Rotigotin, seiner Metaboliten, Prodrugs und Salze, jeweils alleine oder in Kombination mit anderen Antidepressiva, zur Behandlung organischer Depressionen, die nicht im Zusammenhang mit Morbus Parkinson stehen. Beispiele für solche organischen Depressionen sind Depressionen im Zusammenhang mit Hirntumoren, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall, Demenz,
15 Alzheimer'sche Erkrankung oder dem Parkinson Plus Syndrom.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung einer Depression bei einem Säuger, insbesondere einer endogenen, unipolaren Depression („major depression“), einer depressiven Phase einer bipolaren Störung, einer Parkinson-
20 assoziierten Depression oder einer von Morbus Parkinson unabhängigen organischen Depression durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Rotigotin, eines Metaboliten, Prodrugs oder Salzes an besagten Säuger, insbesondere an einen Menschen.

25 Unter „Prodrugs“ von Rotigotin werden in dieser Patentanmeldung insbesondere Verbindungen verstanden, die im menschlichen Körper, insbesondere im Plasma oder beim Durchtritt durch Haut oder Schleimhaut in therapeutisch effektiver Menge zu Rotigotin gespalten, umgesetzt oder metabolisiert werden.

30 Beispiele für Prodrugs sind Ester, insbesondere Alkanoyl ester und besonders bevorzugt Alkanoyl ester mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Andere Beispiele für Prodrugs sind Carbamate, Carbonate, Ketale, Acetale, Phosphate, Phosphonate, Sulfate und Sulfonate.

Die Herstellung der Prodrugs durch Reaktion von Rotigotin mit entsprechend reaktiven
35 Vorstufen wie Säurechloriden, Säureanhydriden, Carbamoylchloriden, Sulfonylchloriden

etc. ist dem Fachmann auf dem Gebiet der medizinischen Chemie bekannt und lässt sich der einschlägigen Fachliteratur entnehmen.

Beispiele für Literaturstellen sind Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; Higuchi und Stella: Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975; Sloan: Prodrugs – Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M. Dekker, 1992; Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977.

Die grundsätzliche Eignung eines Rotigotin-Derivats als Prodrug kann bestimmt werden, indem die jeweilige Verbindung unter definierten Bedingungen mit einer Enzymmischung, einer Zellpräparation, einem Zellhomogenisat oder einer enzymhaltigen Zellfraktion inkubiert wird und das entstehende Rotigotin gemessen wird. Eine geeignete Enzymmischung ist beispielsweise enthalten in der S 9-Leberpräparation der Firma Gentest, Woburn, MA, USA. Zur Messung besonders schnell spaltbarer Prodrugs kann das zu testende Prodrug auch in Plasma, z.B. Plasma aus Humanblut, inkubiert werden. Die optimale Hydrolysegeschwindigkeit des Prodrugs hängt von der Zielsetzung ab. Schnell spaltbare Prodrugs können beispielsweise zur raschen Anflutung, z.B. bei nasaler Verabreichung, geeignet sein. Langsamer spaltbare Prodrugs können beispielsweise zur Retardierung, z.B. bei transdormaler, parenteraler oder oraler Gabe geeignet sein.

Verschiedene Prodrugs des Racemats von Rotigotin (N-0437) sind beispielsweise beschrieben in Den Haas et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 342, 1990, 655 und Den Haas et al., J. Pharm Pharmacol 43, 1991, 11.

In-vivo sollte ein Prodrug soviel Rotigotin freisetzen, dass eine therapeutisch effektive steady-state Konzentration Rotigotin im Plasma erreicht wird. Als therapeutisch effektive Konzentrationen werden dabei im Allgemeinen Rotigotinkonzentrationen zwischen 0.05 und 20 ng/mL, bevorzugt zwischen 0.1 ng und 10 ng/mL und besonders bevorzugt zwischen 0.2 und 5 ng/mL Plasma angesehen.

Zur spezifischen Behandlung von Depressionen können gegebenenfalls aber auch niedrigere Rotigotin-Plasmaspiegel ausreichend sein, z.B. solche unter 2 ng/ml, z.B. zwischen 0,05 und 1 ng/ml Plasma oder zwischen 0,1 und 0,5 ng/ml Plasma.

35

Rotigotin ist das S-(-)-Enantiomer von 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol. Dies bedeutet, dass der Anteil des (R)-Enantiomeren im Arzneimittel erfindungsgemäß gering ist. Das (R)-Enantiomer liegt bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz
5 besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 %, bezogen auf die Gesamtmenge Rotigotin, im Antidepressivum vor.

Rotigotin und seine Prodrugs können als freie Basen oder in Form der physiologisch akzeptablen Salze, z.B. in Form des Hydrochlorids, im Arzneimittel vorliegen.

10

„Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren, z.B. mit HCl, ein.

15 Zur Verabreichung von Rotigotin und seinen Prodrugs stehen verschiedene Applikationswege zur Verfügung, die der Fachmann je nach Bedarf, Zustand und Alter des Patienten, erforderlicher Dosierung und gewünschtem Applikationsintervall auswählen und anpassen kann.

20 Eine bevorzugte Art der Verabreichung von Rotigotin ist die transdermale Gabe. Die Darreichungsform kann grundsätzlich ausgewählt sein aus z.B. Salbe, Paste, Spray, Folie, Pflaster oder einer iontophoretischen Vorrichtung.

Bevorzugt wird Rotigotin dabei in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht, wobei
25 der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem Polymer, z.B. einem selbstklebenden adhesiven Polysiloxan, vorliegt (Ausführungsbeispiel 1). Beispiele für geeignete transdermale Formulierungen finden sich in WO 99/49852, WO 02/89777 und WO 02/89778. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerge
30 Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

Wird dagegen ein Antidepressivum in Form einer subkutanen oder intramuskulären Depotform gewünscht, kann das Rotigotin beispielsweise als Salzkristall, z.B. als
35 kristallines Hydrochlorid, in einem hydrophoben, wasserfreien Medium suspendiert und

injiziert werden, wie in WO 02/15903 beschrieben oder auch in Form von Mikrokapseln, Mikropartikeln oder Implantaten auf Basis bioabbaubarer Polymere, wie beispielsweise in WO 02/38646 beschrieben, verabreicht werden.

- 5 Andere denkbare Formen der Verabreichung von Rotigotin und seinen Prodrugs sind transmukosale Formulierungen, z.B. Sublingualsprays, nasale oder rektale Formulierungen oder Aerosole zur pulmonalen Verabreichung.

10 Geeignete Dosierungen von Rotigotin liegen zwischen 0,1 und ca. 50 mg/Tag, wobei vorzugsweise Tagesdosen zwischen 0,2 und 40 mg und insbesondere zwischen 0,4 und 20 mg/Tag verabreicht werden. Besonders bevorzugte Dosierungen von Rotigotin liegen oberhalb von 0,5 mg/Tag, wobei für Rotigotin-Anwendungen, die keine gleichzeitige
15 Behandlung von motorischen Störungen von Morbus Parkinson erfordern, ganz besonders bevorzugt solche Dosierungsformen ausgewählt werden, in denen die antidepressive Wirkung von Rotigotin ausgeprägt ist, bei denen die unspezifisch stimulatorische Wirkung von Rotigotin aber möglichst gering ist. Solche Dosierungen
20 liegen im Allgemeinen unter 10 mg/Tag, z.B. unter 7,5 mg oder unter 5, 4, 3, 2 oder unter 1 mg/Tag und insbesondere zwischen 0,5 und 5 mg/Tag.

20 Bei Morbus Parkinson-Patienten kann dagegen eine Dosierung von z.T. oberhalb von 5 mg/Tag zur gleichzeitigen Therapie der motorischen Störungen erforderlich sein. Entsprechende Dosierungen liegen z.B. in Abhängigkeit von Alter und Verfassung des Patienten, Schweregrad der Erkrankung etc. zum Teil bei deutlich über 1 mg/Tag, z.B. bei
25 über 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder sogar zwischen 10 und 50 mg/Tag, z.B. zwischen 10 und 25 mg/Tag.

30 In Abhängigkeit von der gewählten Applikationsart kann die gewünschte Tagesdosis durch das Formulierungsdesign gesteuert werden. Beispielsweise kann die Tagesdosis von transdermal verabreichtem Rotigotin durch die Einstellung einer entsprechenden Fluxrate pro Flächeneinheit und/oder durch Variation der Pflastergröße eingestellt
35 werden. Dabei kann die Dosierung einschleichend erfolgen, das heißt, die Behandlung kann gegebenenfalls mit niedrigen Dosierungen beginnen, die dann bis zur Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Dosierungsform, z.B. ein Pflaster oder eine injizierbare Depotformulierung, die die entsprechende zur Therapie der Depression erforderliche Menge Rotigotin, z.B. zwischen 0,5 und 10 mg/Tag oder zwischen 0,5 und 5 mg/Tag, wie weiter oben beschrieben, freisetzt.

5

Dem Fachmann ist klar, dass das Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der applizierten Menge, der Applikationsart und dem Tagesbedarf des Patienten variieren kann. So kann eine transdermale Applikationsform beispielsweise zur einmal täglichen, dreitägigen oder siebentägigen Verabreichung konzipiert sein, während ein subkutanes oder
10 intramuskuläres Depot Injektionen beispielsweise im Ein-, Zwei- oder Vierwochen-Rhythmus ermöglichen kann.

Rotigotin und seine Prodrugs können als Monotherapeutika zur Behandlung der Depression eingesetzt werden. In einer Ausführungsform der Erfindung können in der
15 antidepressiven Arzneiform neben Rotigotin aber auch noch andere Wirkstoffe vorliegen.

Beispiele hierfür sind andere Antidepressiva, die den Serotonin- oder Noradrenalin-Stoffwechsel direkt oder indirekt beeinflussen.

Beispiele hierfür sind

- 20 - selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Sertralin, Citalopram, Paroxetin oder Fluoxetin
- gemischte Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlaxafin, Milnacipram, Mirtazapin und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Imipramin
- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin
- 25 - Monoaminoxidase-Hemmer wie Tranylcypamin oder Clorgylin
- Alpha2-Rezeptor und/oder Serotoninrezeptor-Modulatoren wie Mirtazapin oder Nefazodon.

Andere Beispiele für Antidepressiva sind Adenosin-Antagonisten, wie z.B. ST 1535,
30 Sigma-Opioidrezeptor-Liganden, NK-Antagonisten wie GW 597599, Saredudant oder Aprepitant, Melatonin-Agonisten oder Modulatoren der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse.

In Abhängigkeit von der Ursache und den Symptomen der Depression kann ein
35 Kombinationspräparat auch ein zusätzliches Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum

oder Migränemittel, bzw. einen Wirkstoff enthalten, der ein oder mehrere Wirkungen ausgewählt aus antidepressiver, antipsychotischer, sedativer, anxiolytischer oder anti-migränoider Wirkung entfaltet.

5 Dabei können die Verbindung der Formel I oder II und das zusätzliche Antidepressivum, Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater
10 Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch
15 aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

Beispiele für Antipsychotika sind Promethazin, Fluphenazin, Perphenacin,
20 Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Promazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Prothipendyl, Flupentixol, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Haloperidol, Bromperidol, Sulpirid, Clozapin, Pimozid, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Olanzapin.

Beispiele für Sedativa sind Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam,
25 Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon.

Beispiele für Anxiolytika sind Fluspirilen, Thioridazin, Oxazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Prazepam, Diazepam, Clobazam, Medazepam,
30 Chlordiazepoxid, Dikaliumchlorazepat, Nordazepam, Meprobamat, Buspiron, Kavain, Hydroxyzin.

Beispiele für Migränemittel sind Almotriptan, Zolmitriptan, Acetylsalicylsäure, Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid, Iprazochrom, Ibuprofen, Sumatriptan, Rizatriptan,
35 Naratriptan, Paracetamol.

Ausführungsbeispiele:Ausführungsbeispiel 1: Rotigotin-Pflaster

5

1.8 g Rotigotin (freie Base) werden in 2.4 g Ethanol gelöst und zu 0.4 g Kollidon 90F (gelöst in 1g Ethanol) gegeben. Diese Mischung wird zu einer 74%igen Lösung von Silikonpolymeren (8.9 g BioPSA 7-4201 + 8.9 g BIO-PSA 7-4301[Dow Corning]) in Heptan gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g Petrolether wird die Mischung für 1 Stunde bei 700

10 UpM gerührt, um eine homogene Dispersion zu erhalten. Nach Laminierung auf Polyester wurde bei 50°C getrocknet. Das Pflastergewicht betrug schließlich 50 g/cm².

Ausführungsbeispiel 2: Rotigotin-Depotsuspensionen

15

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

20

(b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g Rotigotin zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

Ausführungsbeispiel 3:

25

Die Bulbektomie-Studie wurde an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Als Kontrollgruppe diente eine scheinoperierte Gruppe, die operiert wurde, ohne dass die Riechkolben entfernt wurden. 14 Tage nach der Operation wurden die Ratten mit Vehikel, Rotigotin-Depotsuspension (jeden 2. Tag) oder Imipramin behandelt. An Testtagen

30 wurden die Ratten auf ein Testfeld verbracht und für 3 Minuten sich selber überlassen. Dabei wurden die lokomotorischen Aktivitäten der Tiere anhand der Zahl überschrittener Linien gemessen.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] sowie seiner Prodrugs und physiologisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Depression eine unipolare Depression
10 [major depression] oder eine depressive Episode einer manisch-depressiven Störung ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Depression eine organische Depression ist.
- 15 4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Depression eine von Morbus Parkinson unabhängige organische Depression ist.
5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Depression eine Morbus Parkinson-assozierte Depression ist.
- 20 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einer
25 Dosierung von 0,5 – 50 mg pro Tag verabreicht wird.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Prodrug ein Ester, Carbamat, Carbonat, Ketal, Acetat, Phospat, Phosphonat, Sulfat oder Sulfonat
ist.
- 30 9. Kombinationspräparat zur Behandlung von Depressionen umfassend Rotigotin und einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika oder Migränemittel.

10. Methode zur Behandlung von Depressionen bei einem Säuger, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Rotigotin oder eines Rotigotin-Prodrugs oder Salzes an besagten Säuger.

Antidepressive Wirkung 1:

„forced swimming test“

Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$

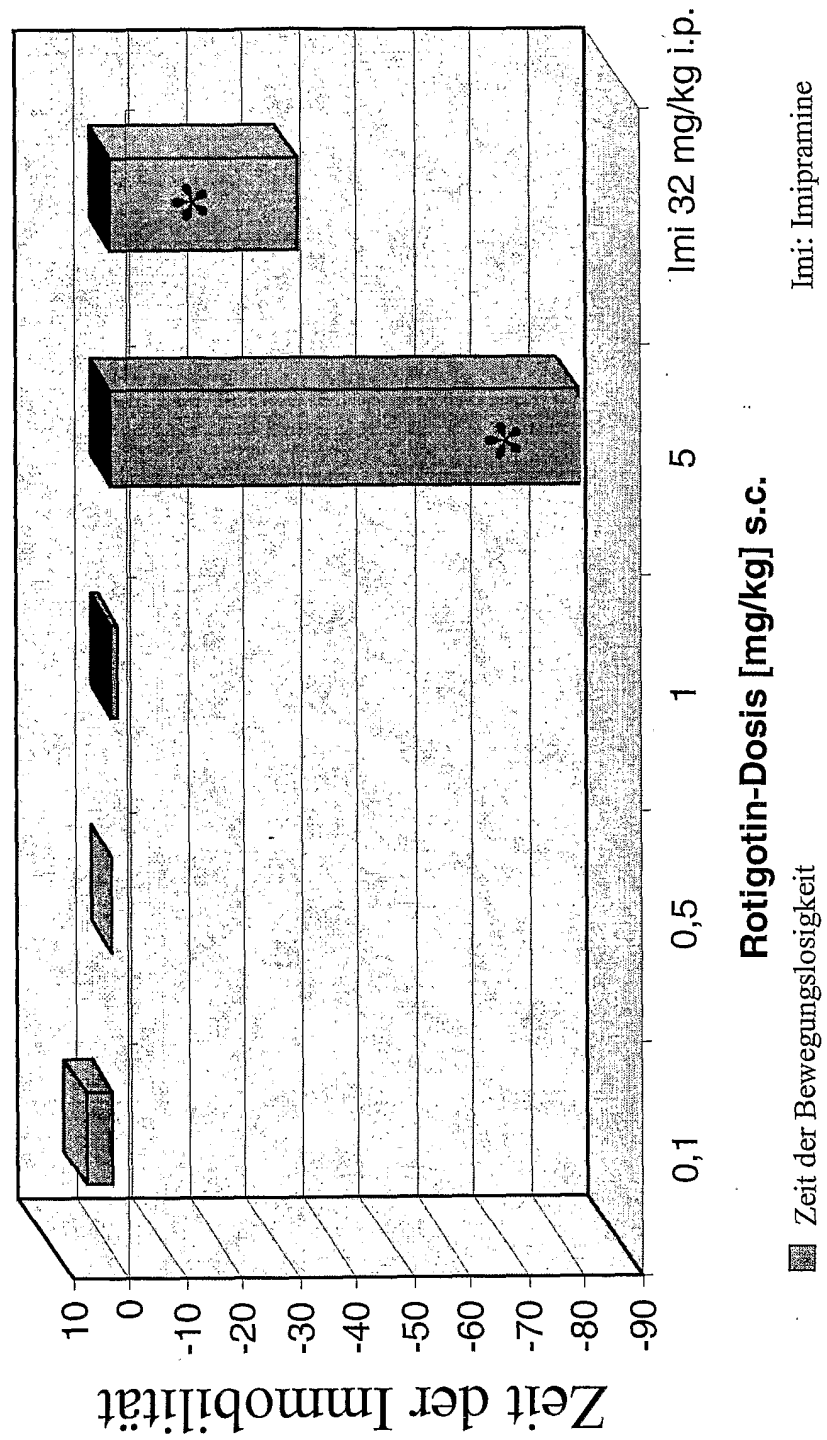


Abb. 1

Antidepressive Wirkung 2:

„learned helplessness test“

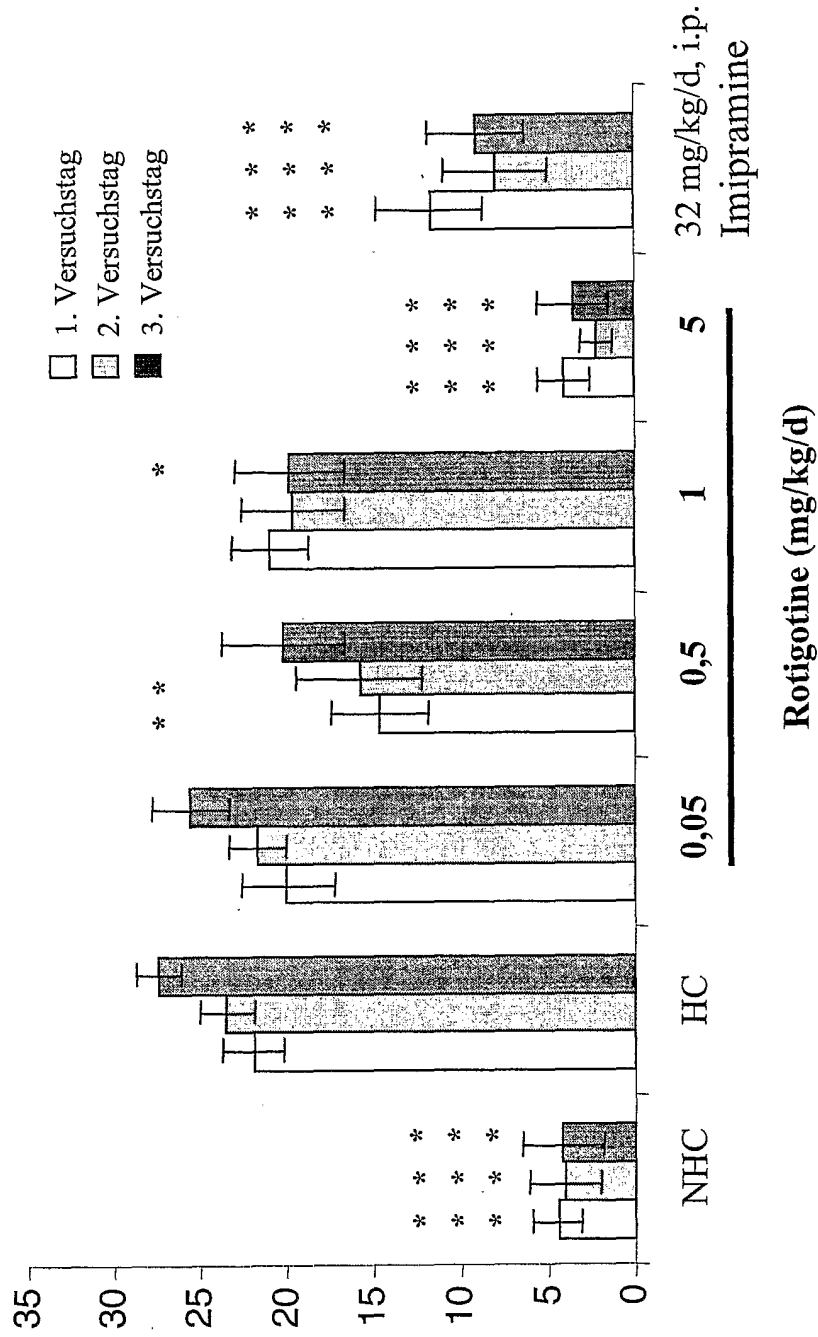
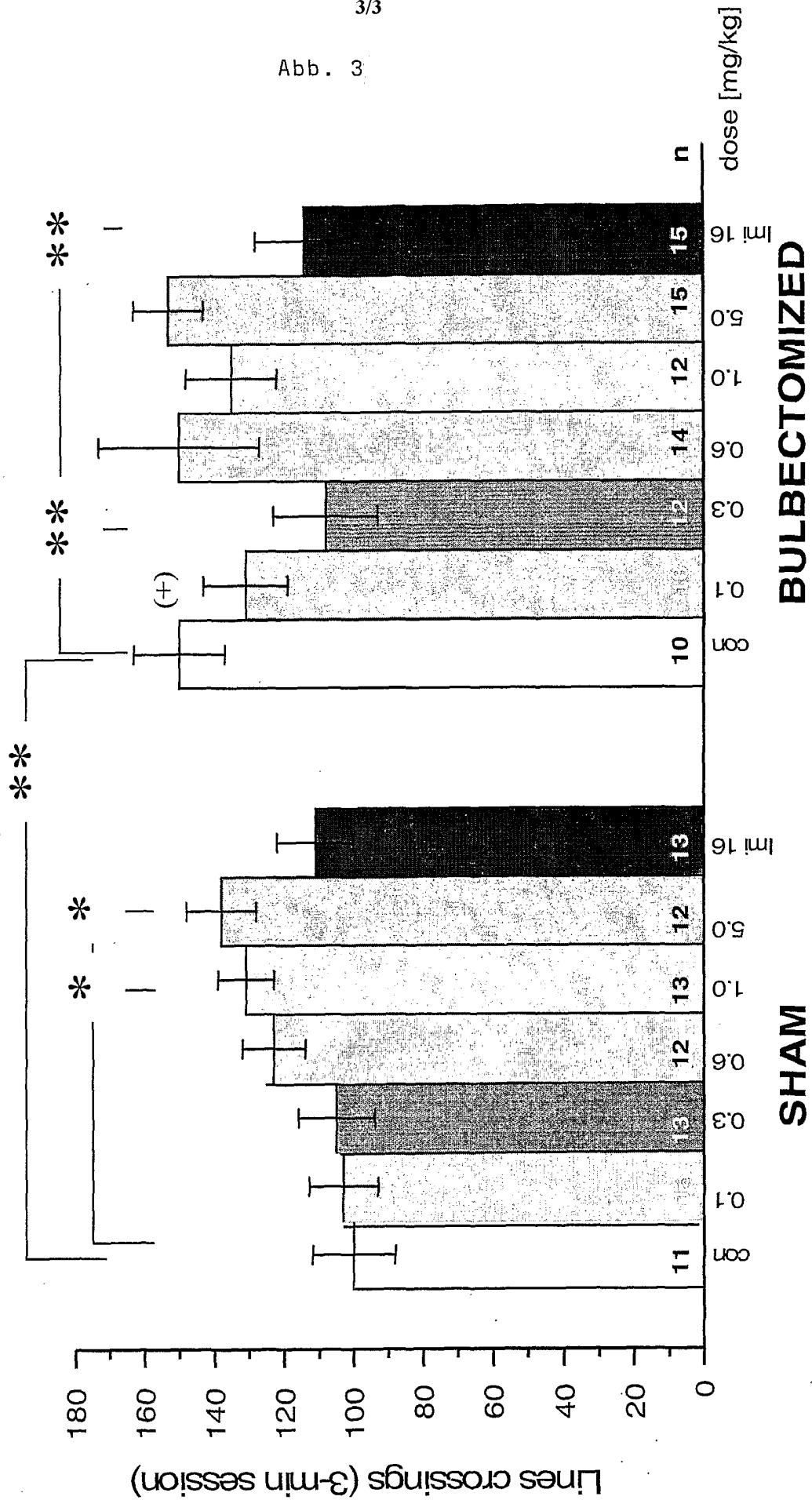


Abb. 2

Wirkung der subkutanen Verabreichung von Rotigotine im 3-Tages Test

Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

Abb. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/135 A61K31/381

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)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/026830 A1 (LAUTERBACK THOMAS ET AL) 6 February 2003 (2003-02-06) claim 1	1-10
A	----- VERHAGEN METMAN L ET AL: "CONTINUOUS TRANSDERMAL DOPAMINERGIC STIMULATION IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 163-169, XP008020182 ISSN: 0362-5664 abstract -----	1-10

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	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 14 October 2004	Date of mailing of the international search report 22/10/2004
---	---

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 Beys, E
--	--------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/008168

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2004/008168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003026830	A1	06-02-2003	EP 1256339 A1 13-11-2002
			AT 251901 T 15-11-2003
			DE 60100994 D1 20-11-2003
			DE 60100994 T2 22-07-2004
			DK 1256339 T3 09-02-2004
			WO 02089778 A2 14-11-2002
			EP 1344522 A1 17-09-2003
			ES 2204780 T3 01-05-2004
			HK 1049444 A1 19-03-2004
			PT 1256339 T 27-02-2004
			ZA 200209982 A 24-03-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008168

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/135 A61K31/381

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

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, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2003/026830 A1 (LAUTERBACK THOMAS ET AL) 6. Februar 2003 (2003-02-06) Anspruch 1	1-10
A	----- VERHAGEN METMAN L ET AL: "CONTINUOUS TRANSDERMAL DOPAMINERGIC STIMULATION IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, Bd. 24, Nr. 3, Mai 2001 (2001-05), Seiten 163-169, XP008020182 ISSN: 0362-5664 Zusammenfassung -----	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Oktober 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/10/2004

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

Beys, E

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

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

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008168

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003026830	A1	EP 1256339 A1	13-11-2002
		AT 251901 T	15-11-2003
		DE 60100994 D1	20-11-2003
		DE 60100994 T2	22-07-2004
		DK 1256339 T3	09-02-2004
		WO 02089778 A2	14-11-2002
		EP 1344522 A1	17-09-2003
		ES 2204780 T3	01-05-2004
		HK 1049444 A1	19-03-2004
		PT 1256339 T	27-02-2004
		ZA 200209982 A	24-03-2003
