

(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
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000342 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**,
31/355, A61P 19/02 // (A61K 35/78, 31:355)

[ES/ES]; San Josep 23B, E-08190 Sant Cugat del Vallés
(ES). **RULL PROUS, Santiago** [ES/ES]; c/Francesc
Carbonell 32, E-08034 Barcelona (ES). **FABRY, Bernd**
[DE/DE]; Danziger Str. 31, 41352 Korschenbroich (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006039

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Juni 2003 (10.06.2003)

(74) **Anwalt: FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH &
Co.KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, BR, CA, CN, HU,
JP, KR, NO, NZ, PL, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

(30) Angaben zur Priorität:
02013391.4 19. Juni 2002 (19.06.2002) EP

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): COGNIS IBERIA, S.L.** [ES/ES]; Poligono San Vi-
cente, E-08755 Castellbisbal (ES).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ARIAS, Carmen**

(54) **Title:** USE OF MIXTURES OF ACTIVE SUBSTANCES FOR THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT AGAINST
RHEUMATIC ARTHRITIS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON WIRKSTOFFGEMISCHEN ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES GE-
GEN RHEUMATISCHE ARTHRITIS

(57) **Abstract:** Disclosed is the use of mixtures containing a) tocopherols and b) extracts of plants belonging to the Salix family
or the active substances thereof, selected among the group that is formed by salicin, salicortin, and tremulacin, for producing a
medicament against rheumatic arthritis.

(57) **Zusammenfassung:** Vorgeschlagen wird die Verwendung von Mischungen, enthaltend a) Tocopherole und b) Extrakte von
Pflanzen der Familie Salix bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Salicin, Salicortin und Tremu-
lacin, zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.



WO 2004/000342 A1

5 VERWENDUNG VON WIRKSTOFFGEMISCHEN ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES GEGEN
RHEUMATISCHE ARTHRITIS

Gebiet der Erfindung

10 Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Pharmazie und betrifft die Verwendung von synergistischen Mischungen aus Tocopherolen und speziellen Pflanzenextrakten bzw. deren aktiven Wirkstoffen zur Herstellung von Medikamenten gegen rheumatische Arthritis.

Stand der Technik

Unter Rheumatismus versteht man akute oder auch chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates. Bekanntestes Beispiel ist sicher die chronische Polyarthrititis oder rheumatoide Arthritis (RA), die zu Entzündungen und Deformationen der Gelenke führt. Dabei werden, oft symmetrisch, vor allem die kleinen Finger- und Zehengelenke, aber auch große Gelenke befallen, was mit meist reißenden oder ziehenden Schmerzen, morgendlicher Steifigkeit, Schwellungen, Funktionseinschränkungen und knotenförmigen Verdickungen unter der Haut (Rheumaknoten) einhergeht. Gemeinsam sind allen rheumatischen Erkrankungen entzündliche Reaktionen, die z.T. auf genetische Veranlagung (verbunden mit HLA Genen, wie z.B. DR4) insbesondere aber auf Autoimmunprozesse zurückgeführt werden können. So finden sich vielfach Antikörper gegen Immunglobuline im Serum der Erkrankten. Nachdem epidemiologische Studien gezeigt haben, dass RA insbesondere solche Personen befällt, die einen geringen Spiegel an Antioxidantien (wie z.B. Carotine, Tocopherole, Selen etc.) aufweisen, scheinen auch reaktive Sauerstoffspezies (sogenannte "ROS") beim Entstehen dieser Krankheit eine Rolle zu spielen. RA-Patienten zeichnen sich zudem dadurch aus, dass sie einen geringen Gehalt an Vitamin C im Blut besitzen, eine geringe Erythrozyten Superoxid-Dismutase (SOD)-Aktivität aufweisen, während der Gehalt an Thiobarbitursäure-aktiven Substanzen signifikant erhöht ist.

Bislang gibt es für die rheumatische Arthritis keine zuverlässige Behandlungsmethode. Die im Markt befindlichen Antirheumatika, bei denen es sich z.B. um nicht-steroidale Antiphlogistika oder Corticosteroide handelt, sind lediglich in der Lage, die Symptome zu lindern bzw. das Ausbrechen der Krankheit zu verzögern. Auch die biochemischen Prozesse, die RA bedingen, sind derzeit noch weitgehend unbekannt. Sicher scheint lediglich zu sein, dass polymorphonucleare Neutrophile (PMNs), Monocyten und Macrophagen an der erhöhten ROS-Aktivität beteiligt sind. Insbesondere die PMNs zeigen eine verstärkte Chemoluminiszenzantwort zu fMLP. Das Hydroxylradikal ist dabei offenbar in der Lage, die Struktur der menschlichen Immunglobuline der Klasse M (IgM) zu verändern und dadurch die Produktion von Rheumafaktoren zu stimulieren.

Aus einer Studie von *DeBandt et al.* in **Arthritis Rheumatism 46(2), p552-532 (2002)** ist bekannt, dass Tocopherole, oral aufgenommen, die durch RA bedingte Deformation von Gelenken durch eine wenigstens partielle Inhibierung der Synthese von Interleukin-1 β (IL-1 β), dem wichtigsten der in der Gelenkdeformation involvierten Cytokinen, deutlich verringert. Die Wirkung der Tocopherole ist jedoch bislang nicht optimal.

Folglich hat die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin bestanden, Synergisten zu finden, die die Bildung von IL-1 β stärker inhibieren, als dies Tocopherole alleine vermögen. Des weiteren sollten die Mittel die Bildung von freien Sauerstoffverbindungen (ROS) vermindern.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) Tocopherole und
- (b) Extrakte von Pflanzen der Familie *Salix* bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Salicin, Salicortin und Tremulacin,

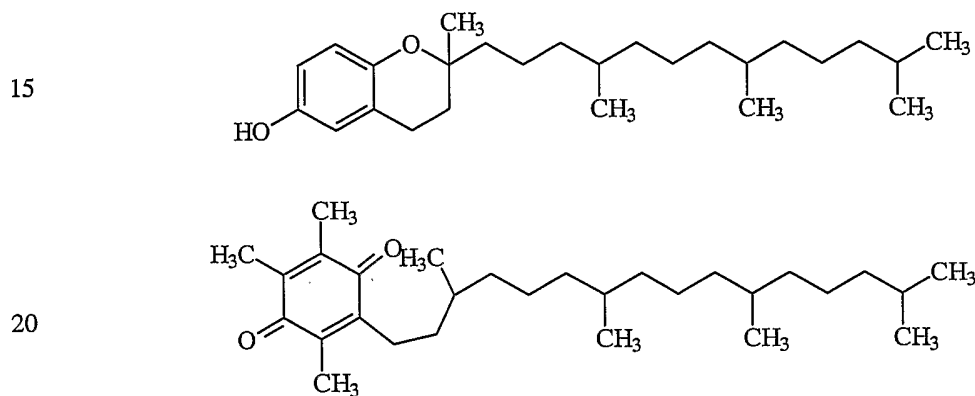
zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die *Salix*-Extrakte bzw. die darin enthaltenen wirkenden Prinzipien in Kombination mit Tocopherolen zu einer synergistischen Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese und damit zu einer Verminderung der durch rheumatische Arthritis bedingten Gelenkdeformationen führt. Gleichzeitig wurde gefunden, dass die Mittel auch

die Bildung von freien Sauerstoffverbindungen reduzieren, so dass den Entzündungsursachen der rheumatischen Arthritis gleich in zweifacher Weise entgegengewirkt wird.

Tocopherole

- 5 Unter dem Begriff Tocopherole sind die in 2-Stellung mit einem 4,8,12-Trimethyltridecyl-Rest substituierten Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2H-1-benzopyran-6-ole) zu verstehen, die auch als Biochinone bezeichnet werden. Typische Beispiele sind die Plastichinone, Tocopherolchinone, Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine und Menachinone (z.B. 2-Methyl-1,4-naphthochinone). Vorzugsweise handelt es sich um die Chinone aus der Vitamin-E-Reihe, d.h. α -, β -, γ -, δ - und ϵ -Tocopherol, wobei letzteres noch über die ursprüngliche ungesättigte prenylseitenkette verfügt (s. Abbildung).



α -Tocopherol und α -Tocopherolchinon

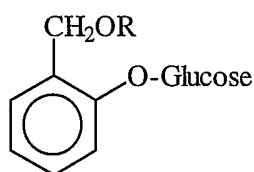
- 25 Daneben kommen auch Tocopherolchinone und -hydrochinone sowie die Ester der Chinone mit Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Palmitinsäure oder Phosphorsäure in Frage. Der Einsatz von α -Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Tocopherolpalmitat und Tocopherolphosphat sowie deren Gemische ist bevorzugt.

30

Salix

- 35 Unter der lateinischen Bezeichnung *Salix* (pharmakologisch : *Salix cortex*) verbirgt sich die Pflanzenfamilie der Weiden, die in ganz Europa, Asien und Nordamerika verbreitet ist. Extrakte aus Weidenrinde wurden schon im antiken Griechenland zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, verbreitet im Mittelalter war ein Weidenaufguss als fiebersenkendes Mittel. Im

Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Salix-Extrakten Zubereitungen zu verstehen, die beispielsweise auf Basis von *Salix alba*, *Salix purpurea*, *Salix fragilis*, *Salix pentandra* und/oder *Salix daphnoides* erhalten werden. Anstelle der Weidenextrakte können auch die aktiven Prinzipien eingesetzt werden, bei denen es sich um phenolische Glykoside und überwiegend um Salicylate, wie insbesondere Salicin (s.u.), Salicortin und Tremulacin handelt.



Extraktion

Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Wurzeln. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolatation, Reperkolatation, Evakolatation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolatation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkolatationsmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, insbesondere bei 60 bis 80 °C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die

erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann je nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzengehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriergetrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage. Vorzugsweise werden solche Extrakte eingesetzt, die einen Wirkstoffgehalt im Bereich von 5 bis 90 Gew.-% aufweisen.

In den Endzubereitungen können die Komponenten (a) und (b) in Summe in Mengen von 0,1 bis 100, vorzugsweise 1 bis 50 und insbesondere 5 bis 35 Gew.-% enthalten sein, wobei man die Komponenten (a) und (b) üblicherweise im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 einsetzt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung betreffen die Verwendung von Mischungen, enthaltend

(a) Tocopherole und

(b) Extrakte von Pflanzen der Familie *Salix* bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Salicin, Salicortin und Tremulacin,

zur Inhibierung (a) der Synthese von Interleukin-1 β und (b) der Freisetzung von reaktiven
5 Sauerstoffverbindungen (ROS).

Beispiele

5

Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese

Die Inhibierung der Interleukin-Synthese wurde analog der Vorschrift in Arthritis & Rheumatism 46(2), p524 (2002) mit einem ELISA Testkit der Firma R&D Systems Europe (Abingdon, UK) untersucht. Zu diesem Zweck wurde dem Futter einer ersten Gruppe von transgenen Mäusen, die typischerweise innerhalb des ersten Lebensmonats Polyarthritits entwickeln, über einen Zeitraum von 6 Wochen 0,25 mg der Testmischungen in 100 μ l Sonnenblumenöl zuge-
 10 mischt. Zwei weitere Gruppen erhielten über den gleichen Zeitraum als Kontrolle lediglich Sonnenblumenöl bzw. 0,25 mg Tocopherol in 100 μ l Sonnenblumenöl verabreicht. Im Ab-
 15 stand von 1 Woche wurden Blutproben entnommen und auf die Menge an gebildetem Interleukin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Beispiele 1 und 2 sind erfindungsgemäß, V1 und V2 dienen zum Vergleich.

20

Tabelle 1
Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese

Bsp.	Testprodukt	Interleukin-1 β -Gehalt [pg/ml] nach ...					
		1 w	2 w	3 w	4 w	5 w	6 w
V1	Kontrolle	40	60	120	100	90	80
V2	Tocopherol	20	50	50	55	45	40
1	Mischung A ¹⁾	11	28	26	33	31	31
2	Mischung B ²⁾	12	31	31	33	33	31

1) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt von Salix alba im Gewichtsverhältnis 1:1
 25 2) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt von Salix alba im Gewichtsverhältnis 1:2

Die erfindungsgemäßen Mischungen inhibieren die Interleukin-Synthese deutlich stärker als das Tocopherol alleine.

30

Inhibierung der Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS)

Rheumatische Arthritis stellt, wie oben schon erläutert, eine Entzündungserkrankung dar, welche im Zusammenhang mit der Entwicklung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) gesehen wird. Eine Aufgabe der vorliegenden hatte daher darin bestanden, solche Mittel zur Verfügung zu stellen, die zusätzlich die Entzündungsursachen, d.h. die Bildung von ROS bekämpfen. Im Verlauf einer Entzündung werden Leucocyten, wie beispielsweise die polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten (PMN) durch Peptide wie etwa Cytokine stimuliert, Botschafterstoffe wie z.B. Leukotrien auszusenden, die von aktivierten oder nekrotischen Zellen in der Dermis freigesetzt werden. Diese aktivierte PMN setzen nicht nur proinflammatorische Cytokine, Leukotriene und Proteasen, sondern auch ROS, wie z.B. Superoxide und Hypochloritanionen frei. Diese Aktivität der PMN während der Inflammation ist als sogenannter Atmungsausbruch („respiratory burst“) bekannt. Zur Untersuchung, inwiefern die Testsubstanzen den Atmungsausbruch verhindern oder mindern können, wurde eine Zelllinie von menschlichen leukemischen Granulocyten dieser PMN zusammen mit den Testsubstanzen bei 37 °C in Gegenwart von 5 Vol.-% CO₂ inkubiert. Nach Auslösung des Atmungsausbruchs durch Zugabe eines Hefeextraktes (Zymosan) zur Zelllösung, wurde die Freisetzung von Superoxidanionen über deren Reaktion mit Luminol bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Angegeben ist die Menge an freigesetzten ROS in %-rel zum Standard als Mittelwert einer Messreihe mit Dreifachbestimmung. Die Beispiele 3 und 4 sind erfindungsgemäß, die Beispiele V3 und V4 dienen zum Vergleich.

Tabelle 2
Anti-inflammatorische Wirkung (Angabe in %-rel.)

Bsp.	Testprodukt	<u>Konz.</u> Gew.-%	Freigesetzte ROS
V3	Kontrolle		100
V4	Tocopherol	0,05	99
3	Mischung A ¹⁾	0,05	88
4	Mischung B ²⁾	0,05	91

1) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt von Salix alba im Gewichtsverhältnis 1:1

2) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt von Salix alba im Gewichtsverhältnis 1:2

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen einen starken inhibierenden Einfluss auf den Atmungsausbruch menschlicher Granulocyten besitzen, ohne die Granulocyten zu schädigen.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Mischungen, enthaltend
- (a) Tocopherole und
- (b) Extrakte von Pflanzen der Familie *Salix*
- 10 zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.
2. Verwendung von Mischungen, enthaltend
- (a) Tocopherole und
- 15 (b) Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird Salicin, Salicortin und Tremulacin,
- zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.
- 20 3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (a) α -Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Tocopherolpalmitat, Tocopherolphosphat sowie deren Gemische einsetzt.
- 25 4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Extrakte einsetzt, die einen Wirkstoffgehalt im Bereich von 5 bis 90 Gew.-% einsetzt.
- 30 5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 einsetzt.
6. Verwendung von Mischungen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2 zur Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese.
- 35 7. Verwendung von Mischungen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2 zur Inhibierung der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 A61K31/355 A61P19/02 //(A61K35/78,31:355)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, PASCAL, BIOSIS, MEDLINE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 38 00 101 A (CASSELLA AG) 13 July 1989 (1989-07-13) page 2, line 37 - line 64 ---	1-7
Y	DE 34 05 240 A (ROSHDY ISMAIL) 22 August 1985 (1985-08-22) page 5, last paragraph -page 6, paragraph 1 ---	1-7
Y	WO 01 91766 A (TAO YUANJIN ;THERALIFE INC (US)) 6 December 2001 (2001-12-06) page 34; table 3 ---	1-7
Y	WO 01 91767 A (TAO YUANJIN ;THERALIFE INC (US)) 6 December 2001 (2001-12-06) page 19; table 1 --- -/--	1-7

☒ 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

20 August 2003

Date of mailing of the international search report

03/09/2003

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

Thalmair, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAGNER I ET AL: "Willow bark in the treatment of rheumatic disorders: Randomized clinical trials." PHYTOMEDICINE (JENA), vol. 7, no. Supplement 2, 2000, page 91 XP001105164 3rd International Congress on Phytomedicine; Munich, Germany; October 11-13, 2000 ISSN: 0944-7113 the whole document ---	1-7
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200216 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 2002-117904 XP002217915 & JP 2001 314173 A (KYOTO EIYO KAGAKU KENKYUSHO KK), 13 November 2001 (2001-11-13) abstract ---	1-7
Y	APPELBOOM T: "ARTHROPATHY IN ART AND THE HISTORY OF PAIN MANAGEMENT-THROUGH THE CENTURIES TO CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS" RHEUMATOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, vol. 41, no. SUPPL 1, April 2002 (2002-04), pages 28-34, XP001105161 ISSN: 1462-0324 page 33, left-hand column, line 12 - line 13 ---	1-7
Y	EP 0 279 867 A (EFEKA FRIEDRICH & KAUFMANN GMB) 31 August 1988 (1988-08-31) claims ---	1-7
Y	WO 94 13265 A (SMITH MILTON G) 23 June 1994 (1994-06-23) page 1, line 22,23 page 18, line 26 ---	1-7
Y	WO 00 57876 A (LIPOGENICS INC) 5 October 2000 (2000-10-05) page 6, line 29 page 11, line 12 - line 19 page 14, line 17 - line 24 ---	1-7
Y	EP 0 742 012 A (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD) 13 November 1996 (1996-11-13) page 9, line 45 -page 10, line 10 page 18, line 3 ---	1-7
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 535 283 A (MERRELL DOW PHARMA) 7 April 1993 (1993-04-07) page 8, line 1-38 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/06039

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3800101	A	13-07-1989	DE 3800101 A1	13-07-1989
DE 3405240	A	22-08-1985	DE 3405240 A1	22-08-1985
			AT 63812 T	15-06-1991
			AT 67665 T	15-10-1991
			AT 116850 T	15-01-1995
			CA 1261750 A1	26-09-1989
			DE 3582935 D1	04-07-1991
			DE 3584174 D1	31-10-1991
			DE 3587978 D1	23-02-1995
			EP 0151987 A2	21-08-1985
			EP 0152106 A2	21-08-1985
			EP 0366156 A1	02-05-1990
			US 4612194 A	16-09-1986
			US 4983626 A	08-01-1991
WO 0191766	A	06-12-2001	AU 7514201 A	11-12-2001
			WO 0191766 A2	06-12-2001
			US 2002039587 A1	04-04-2002
WO 0191767	A	06-12-2001	AU 7514401 A	11-12-2001
			AU 7514601 A	11-12-2001
			CA 2410893 A1	06-12-2001
			EP 1289538 A2	12-03-2003
			WO 0191767 A2	06-12-2001
			WO 0191769 A2	06-12-2001
			US 2002012711 A1	31-01-2002
			US 2002041906 A1	11-04-2002
JP 2001314173	A	13-11-2001	NONE	
EP 0279867	A	31-08-1988	EP 0279867 A2	31-08-1988
WO 9413265	A	23-06-1994	AU 5748294 A	04-07-1994
			CA 2151495 A1	23-06-1994
			EP 0673241 A1	27-09-1995
			WO 9413265 A1	23-06-1994
WO 0057876	A	05-10-2000	AU 3913800 A	16-10-2000
			WO 0057876 A1	05-10-2000
EP 0742012	A	13-11-1996	JP 8301781 A	19-11-1996
			JP 8301757 A	19-11-1996
			JP 2892300 B2	17-05-1999
			JP 8301784 A	19-11-1996
			JP 3003978 B2	31-01-2000
			JP 9012459 A	14-01-1997
			JP 9040556 A	10-02-1997
			JP 2933511 B2	16-08-1999
			JP 9040553 A	10-02-1997
			AU 689036 B2	19-03-1998
			AU 5214096 A	19-12-1996
			CA 2175985 A1	11-11-1996
			EP 0742012 A2	13-11-1996
EP 0535283	A	07-04-1993	EP 0535283 A1	07-04-1993
			AT 163421 T	15-03-1998
			AU 652077 B2	11-08-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0535283	A	AU 2538392 A	08-04-1993
		CA 2079289 A1	03-04-1993
		DE 69224501 D1	02-04-1998
		DE 69224501 T2	25-06-1998
		DK 536036 T3	16-03-1998
		EP 0536036 A1	07-04-1993
		ES 2115656 T3	01-07-1998
		FI 924424 A	03-04-1993
		GR 3026242 T3	29-05-1998
		HU 62592 A2	28-05-1993
		JP 3230699 B2	19-11-2001
		JP 5310763 A	22-11-1993
		KR 253108 B1	01-05-2000
		NO 923840 A	05-04-1993
		NZ 244549 A	26-07-1994
		ZA 9207429 A	07-04-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patente
PCT/EP 03/06039

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WAGNER I ET AL: "Willow bark in the treatment of rheumatic disorders: Randomized clinical trials." PHYTOMEDICINE (JENA), Bd. 7, Nr. Supplement 2, 2000, Seite 91 XP001105164 3rd International Congress on Phytomedicine;Munich, Germany; October 11-13, 2000 ISSN: 0944-7113 das ganze Dokument ----	1-7
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200216 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 2002-117904 XP002217915 & JP 2001 314173 A (KYOTO EIYO KAGAKU KENKYUSHO KK), 13. November 2001 (2001-11-13) Zusammenfassung ----	1-7
Y	APPELBOOM T: "ARTHROPATHY IN ART AND THE HISTORY OF PAIN MANAGEMENT-THROUGH THE CENTURIES TO CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS" RHEUMATOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, Bd. 41, Nr. SUPPL 1, April 2002 (2002-04), Seiten 28-34, XP001105161 ISSN: 1462-0324 Seite 33, linke Spalte, Zeile 12 - Zeile 13 ----	1-7
Y	EP 0 279 867 A (EFEKA FRIEDRICH & KAUFMANN GMB) 31. August 1988 (1988-08-31) claims ----	1-7
Y	WO 94 13265 A (SMITH MILTON G) 23. Juni 1994 (1994-06-23) Seite 1, Zeile 22,23 Seite 18, Zeile 26 ----	1-7
Y	WO 00 57876 A (LIPOGENICS INC) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Seite 6, Zeile 29 Seite 11, Zeile 12 - Zeile 19 Seite 14, Zeile 17 - Zeile 24 ----	1-7
Y	EP 0 742 012 A (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD) 13. November 1996 (1996-11-13) Seite 9, Zeile 45 -Seite 10, Zeile 10 Seite 18, Zeile 3 ---- -/--	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen
PCT/EP 03/06039

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 535 283 A (MERRELL DOW PHARMA) 7. April 1993 (1993-04-07) Seite 8, Zeile 1-38 -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationale Zeichen

PCT/EP 03/06039

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3800101 A	13-07-1989	DE 3800101 A1	13-07-1989
DE 3405240 A	22-08-1985	DE 3405240 A1	22-08-1985
		AT 63812 T	15-06-1991
		AT 67665 T	15-10-1991
		AT 116850 T	15-01-1995
		CA 1261750 A1	26-09-1989
		DE 3582935 D1	04-07-1991
		DE 3584174 D1	31-10-1991
		DE 3587978 D1	23-02-1995
		EP 0151987 A2	21-08-1985
		EP 0152106 A2	21-08-1985
		EP 0366156 A1	02-05-1990
		US 4612194 A	16-09-1986
		US 4983626 A	08-01-1991
WO 0191766 A	06-12-2001	AU 7514201 A	11-12-2001
		WO 0191766 A2	06-12-2001
		US 2002039587 A1	04-04-2002
WO 0191767 A	06-12-2001	AU 7514401 A	11-12-2001
		AU 7514601 A	11-12-2001
		CA 2410893 A1	06-12-2001
		EP 1289538 A2	12-03-2003
		WO 0191767 A2	06-12-2001
		WO 0191769 A2	06-12-2001
		US 2002012711 A1	31-01-2002
		US 2002041906 A1	11-04-2002
JP 2001314173 A	13-11-2001	KEINE	
EP 0279867 A	31-08-1988	EP 0279867 A2	31-08-1988
WO 9413265 A	23-06-1994	AU 5748294 A	04-07-1994
		CA 2151495 A1	23-06-1994
		EP 0673241 A1	27-09-1995
		WO 9413265 A1	23-06-1994
WO 0057876 A	05-10-2000	AU 3913800 A	16-10-2000
		WO 0057876 A1	05-10-2000
EP 0742012 A	13-11-1996	JP 8301781 A	19-11-1996
		JP 8301757 A	19-11-1996
		JP 2892300 B2	17-05-1999
		JP 8301784 A	19-11-1996
		JP 3003978 B2	31-01-2000
		JP 9012459 A	14-01-1997
		JP 9040556 A	10-02-1997
		JP 2933511 B2	16-08-1999
		JP 9040553 A	10-02-1997
		AU 689036 B2	19-03-1998
		AU 5214096 A	19-12-1996
		CA 2175985 A1	11-11-1996
		EP 0742012 A2	13-11-1996
EP 0535283 A	07-04-1993	EP 0535283 A1	07-04-1993
		AT 163421 T	15-03-1998
		AU 652077 B2	11-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu derselben Patentfamilie gehören

Internationale Leseanzeichen

PCT/EP 03/06039

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0535283 A		AU 2538392 A	08-04-1993
		CA 2079289 A1	03-04-1993
		DE 69224501 D1	02-04-1998
		DE 69224501 T2	25-06-1998
		DK 536036 T3	16-03-1998
		EP 0536036 A1	07-04-1993
		ES 2115656 T3	01-07-1998
		FI 924424 A	03-04-1993
		GR 3026242 T3	29-05-1998
		HU 62592 A2	28-05-1993
		JP 3230699 B2	19-11-2001
		JP 5310763 A	22-11-1993
		KR 253108 B1	01-05-2000
		NO 923840 A	05-04-1993
		NZ 244549 A	26-07-1994
		ZA 9207429 A	07-04-1993