

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500368

(P2005-500368A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/428

4 C O 3 3

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

4 C O 8 4

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

4 C O 8 6

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-518529 (P2003-518529)

(86) (22) 出願日 平成14年7月31日 (2002.7.31)

(85) 翻訳文提出日 平成16年2月3日 (2004.2.3)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/008500

(87) 国際公開番号 W02003/013520

(87) 国際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)

(31) 優先権主張番号 101 37 633.2

(32) 優先日 平成13年8月3日 (2001.8.3)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 503137975

ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
テル ハフツング ウント コンパニー
コマンディトゲゼルシャフトドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン (番地なし)

(74) 代理人 100082005

弁理士 熊倉 禎男

(74) 代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74) 代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ADHD治療用プラミペクソール

(57) 【要約】

本発明は、ADHDの予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾール、その(+)又は(-)エナンチオマー、その薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩、水和物又は溶媒和物の形態にあってもよい 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールの、ADHDの予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 2】

2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールがその(+)又は(-)エナンチオマーの形態で使用される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

注意欠陥の予防及び／又は治療のための請求項 1 又は 2 に記載の使用。

10

【請求項 4】

活動過多疾患の予防及び／又は治療のための請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 5】

注意欠陥が伴う活動過多疾患の予防及び／又は治療のための請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 6】

プラミペクソールが 1 種又は 2 種以上の他の医薬物質と組み合わせて使用される請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

活性物質が、 α -交感神経興奮剤及び抗鬱剤から選ばれる請求項 6 に記載の使用。

20

【請求項 8】

プラミペクソールが、メチルフェニデート、アンフェタミン、アンフェタミニル、メタンフェタミン、ペモリン、トモキセチン、デシプラミン、イミプラミン、ビュープロピオン及びモダフィニルからなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の活性物質と共に使用される請求項 6 又は 7 に記載の使用。

【請求項 9】

プラミペクソールが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩及びマレイン酸塩からなる群より選ばれる薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態で使用される請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 10】

プラミペクソールが、1 日当り約 0.05 ～ 7.5 mg、好ましくは約 0.1 ～ 5 mg の投与量で使用される請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ADHDの予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾール、その(+)又は(-)エナンチオマー、その薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の使用に関する。

発明の背景

40

2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾールは、ドーパミンアゴニストであり、それは、また、当該技術分野においてプラミペクソールの名称でも知られている。プラミペクソール及びその製造方法は、例えば、EP-A-186 087及びUS 4,886,812に記載されている。それは、特に、シソフレニアの治療やパーキンソン病の治療に用いることが知られている。当該技術分野においては、更に、例えば、プラミペクソールにより、プロラクチン血清レベルが低減されることが報告されている(DE 38 43 224)。

【0002】

発明の記載

驚くべきことに、プラミペクソールが、ADHDを予防及び／又は治療するために治療的

50

に有効な投与量で使用可能であることを見出した。

従って、本発明は、A D H Dの予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、場合によりその(+)又は(-)エナンチオマーの形態であってもよく、場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の形態にあってもよい2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールの使用に関する。

略語A D H Dは、“注意欠陥過活動性障害”を意味する。それは、注意欠陥の形で、子供及び大人の双方に発症する障害を示す。A D H Dは、また、過活動障害を意味し、それもまた、子供及び大人の双方に発症する。上記障害のいずれが優勢かに依存して、観察されるA D H Dの程度が異なる。注意欠陥及び過活動障害の双方が観察される複合タイプ、不注意優勢タイプ及び主に過活動-衝動的(impulsive)タイプがある。

10

【0003】

複合タイプは、9つの注意障害及び過活動／衝動症状のうち少なくとも6つが少なくとも6ヶ月続いた場合である。少なくとも6つの注意欠陥症状、6つより少ない過活動／衝動が少なくとも6ヶ月続いた場合、それは、不注意優勢タイプである。過活動-衝動優勢タイプは、少なくとも6つの過活動／衝動症状、6つより少ない注意欠陥が少なくとも6ヶ月続いた場合である。

以下の評価基準は、不注意及び過活動についてのものであり、それは、上記タイプのA D H Dを分類する基準を構成する(D S M I V = 精神疾患の診断及び統計的マニュアルバージョンI V)：

20

不注意

- (a) 学校の勉強、仕事又は他の活動で、細かいことには目もくれず、又は軽率なミスをすることが頻繁である；
- (b) 仕事又は遊びで、長期にわたり集中を維持するのが困難であることが頻繁である；
- (c) 他人から話し掛けられている際に聞いているとは思えないことが頻繁である；
- (d) 他人からの指示を十分に行わず、学校の勉強、職場での他の仕事又は職務を履行することができないことが頻繁である；
- (e) 仕事及び活動を計画(organize)する点に問題があることが頻繁である；
- (f) 精神的努力を必要とする抗議の仕事で行うこと又は多くは単に着手することを避け、嫌気がさすことが頻繁である；
- (g) 彼／彼女が仕事又は活動する目的を失うことが頻繁である；
- (h) 外部からの刺激で気が散ることが頻繁である；
- (i) 日常の活動の間に忘れっぽいことが頻繁である。

30

【0004】

過活動

- (a) 手又は足をいじるか又は椅子の周りを移動させることが頻繁である；
- (b) 人々が留まっていることを期待するクラス又は他の状況で立ちあがることが頻繁である；
- (c) 走り回る又は昇るといった過度な行動を、これが不適切な状況下で行うことが頻繁である(若い者又は大人では、これが、落ち付きのなさの主観的フィーリングに制限され得る)；
- (d) 静かに遊ぶか又は彼／彼女とレジャー活動で静かに過ごす際に問題があることが頻繁である；
- (e) “耐えず活動”していることが頻繁であるか又は彼／彼女が追いたてられているかのように活動することが頻繁である；
- (f) 過剰に話すことが頻繁である；衝動的；
- (g) 質問が終わらないうちに突然回答し始めることが頻繁である；
- (h) 彼／彼女の順番まで待つ点に問題がある；
- (i) 他人に割り込み、困惑させることが頻繁である(例えば会話に割り込み、他人のゲームに乱入する)。

50

【0005】

従って、本発明は、注意欠陥の予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、場合によりその（＋）又は（－）エナンチオマーの形態であってもよく、場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の形態にあってもよい2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールの使用に関する。

更に、本発明は、過活動障害の予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、場合によりその（＋）又は（－）エナンチオマーの形態であってもよく、場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の形態にあってもよい2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールの使用に関する。

10

別の態様においては、本発明は、注意欠陥を伴う過活動障害の予防及び／又は治療用医薬組成物を製造するための、場合によりその（＋）又は（－）エナンチオマーの形態であってもよく、場合によりその薬理学的に許容可能な酸付加塩及び水和物及び溶媒和物の形態にあってもよい2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-n-プロピルアミノ-ベンゾチアゾールの使用に関する。

【0006】

上記医学的症状の治療及び／又は防止のために、プラミペクソールを用いる単療法に加えて、また、別の手段として、プラミペクソールを1種又は2種以上の、好ましくは1種の他の医薬的に活性な化合物と共に用いる併用療法を行ってもよい。例えば、 α -交感神経興奮剤及び抗鬱剤から選択される活性物質、好ましくは三環系抗鬱剤、SSRIタイプの抗鬱剤又はMAOタイプの抗鬱剤との組み合わせが有効であることが証明されるかもしれない。

20

併用療法のケースにおいては、プラミペクソールは、好ましくは、上記条件を治療するために、以下の物質の1種又は2種以上との組み合わせで 사용할 ことができる：メチルフェニデート、アンフェタミン、アンフェタミニル(amphetaminil)、メタンフェタミン、ペモリン、トモキセチン、デシプラミン、イミプラミン、ビュープロピオン及びモダフィニル(modafinil)；これらのうち、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリン、トモキセチン及びモダフィニルが特に好ましい。

【0007】

プラミペクソールは、本発明の範囲内において、ラセミ化合物として、その（＋）又は（－）エナンチオマーの形態で使用することができる。更に、プラミペクソールは、その医薬的に許容可能な酸付加塩の形態で、及び場合によりその水和物及び／又は溶媒和物の形態で 使用することができる。本発明によれば、医薬的に許容可能な酸付加塩とは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩及びマレイン酸塩が意味され、そのうち、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩及び酢酸塩が特に好ましい。塩酸塩が特に重要である。最も好ましくは、本発明の範囲内において、プラミペクソールの塩酸塩が使用され、プラミペクソールの二塩酸塩が特に重要である。プラミペクソールの水和物のうち、プラミペクソール二塩酸塩一水和物が特に好ましい。

30

40

【0008】

プラミペクソールの投与量は、必然的に、臨床像に依存するところが多い。例えば、本発明を制限する訳ではないが、プラミペクソールは、1日あたり約0.05～7.5mg、好ましくは0.1～5mgの投与量で 使用することができる。これらの投与量は、その遊離塩基形態のプラミペクソールをベースとしている。使用するのが好ましい塩形態プラミペクソール二塩酸塩一水和物をベースとすると、上記投与量は、1日あたり約0.07～10.65mg、好ましくは0.14～7.1mgのプラミペクソール二塩酸塩一水和物に相当する。

単なる例証として考えられるべき、可能な1つの投与方法は、以下に記載されるものであり、その遊離塩基形態のプラミペクソールをベースとする：活性及び許容性に依存する1

50

週間隔での個人的投与滴定(individual dosage titration)。

第1週：0.088mgのプラミペクソールを含むタブレット1錠を1日3回；

第2週：0.18mgのプラミペクソールを含むタブレット1錠を1日3回；

第3週及びそれ以降：0.7mgのプラミペクソールを含むタブレット1／2錠を1日3回。

臨床像の重大性に依存して、場合により、より高投与量のプラミペクソールを投与することが必要であるかもしれない。そのようなケースにおいては、1日あたり約5～7.5mgの最大投与量が適切である。

【0009】

本発明による使用の範囲内において、プラミペクソールは、経口的に、経皮的に、くも膜下で、吸入により又は非経口的に投与することができる。適切な製剤としては、例えば、10
 タブレット、カプセル、坐薬、溶液、シロップ、エマルジョン、分散性パウダー又はパッチが挙げられる。本発明に従って使用することができる経皮的製剤の可能な実施態様としては、US 5112842の実施例に記載された実施例が言及され、それに対して明確な言及がなされる。適切なタブレットは、例えば、活性物質を、既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース）、崩壊剤（例えばコーン20
 スターチ又はアルギン酸）、バインダー（例えばデンプン又はゼラチン）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク）、及び／又は遅延放出剤（例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニル）と混合することにより製造することができる。タブレットは、また、幾つかの層からなっているてもよい。次のものは、本発明に従って使用することができる医薬製剤の数例である。これらは単なる例示的なものであり、本発明がこれらに制限されることを意図するものではない。

【0010】

タブレット1：

成分	mg
プラミペクソール二塩酸塩一水和物	1.00
マンニトール	121.50
トウモロコシデンプン	79.85
高分散二酸化ケイ素（無水）	2.30
ポリビドンK25	2.35
ステアリン酸マグネシウム	3.00
合計	210.00

30

【0011】

タブレット2：

成分	mg
プラミペクソール	0.5
マンニトール	122.0
トウモロコシデンプン（乾燥）	61.8
トウモロコシデンプン	18.0
高分散二酸化ケイ素（無水）	2.4
ポリビドンK25	2.3
ステアリン酸マグネシウム	3.0
合計	210.0

40

【0012】

タブレット3：

成分	m g
プラミペクソール	0. 2 5
マンニトール	6 1. 0 0
トウモロコシデンプン	3 9. 9 0
高分散二酸化ケイ素（無水）	1. 2 0
ポリビドン K 2 5	1. 1 5
ステアリン酸マグネシウム	1. 5
合計	1 0 5. 0 0

10

【0 0 1 3】

タブレット 4 :

成分	m g
プラミペクソール	0. 1 2 5
マンニトール	4 9. 4 5 5
トウモロコシデンプン（乾燥）	2 5. 0 1 0
トウモロコシデンプン	7. 3 0 0
高分散二酸化ケイ素（無水）	0. 9 4 0
ポリビドン K 2 5	0. 9 4 0
ステアリン酸マグネシウム	1. 2 3 0
合計	8 5. 0 0 0

20

【0 0 1 4】

注入溶液：

プラミペクソール二塩酸塩一水和物	0. 3 m g
塩化ナトリウム	0. 8 m g
塩化ベンズアルコニウム	0. 0 1 m g
注入水	1 0 0 m l まで

30

【国際公開パンフレット】

(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
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013520 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/425, A61P 25/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08500
- (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Juli 2002 (31.07.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 37 633.2 3. August 2001 (03.08.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Bingenheim (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REESS, Jürgen [DE/DE]; Tokajerweg 46, 89075 Ulm (DE). BORSINI, Franco [IT/DE]; Penormaweg 23, 88339 Bad Waldsee (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht: mit internationalem Recherchenbericht — vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/013520 A1

(54) Title: PRAMIPEXOLE FOR THE TREATMENT OF ADHD

(54) Bezeichnung: PRAMIPEXOL ZUR BEHANDLUNG VON ADHD

(57) Abstract: The invention relates to the use of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazole, the (+) or (-) enantiomers thereof, the pharmacologically acceptable acid addition salts of the same, and hydrates and solvates for producing a pharmaceutical for the prevention and/or treatment of ADHD.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, sein (+) oder (-) Enantiomer, deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von ADHD.

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

Pramipexol zur Behandlung von ADHD

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, sein (+) oder (-) Enantiomer, deren pharmakologisch
5 verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von ADHD.

Hintergrund der Erfindung

Das 2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-thiazol ist ein
10 Dopaminagonist der auch unter dem Namen Pramipexol im Stand der Technik bekannt ist. Pramipexol, sowie Verfahren zu dessen Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-186 087 und US 4,886,812 bekannt. Vor allem die Verwendbarkeit von Pramipexol zur Behandlung der Schizophrenie und insbesondere zur Behandlung des Parkinsons ist bekannt. Der Stand der Technik offenbart beispielsweise ferner,
15 daß Pramipexol den Prolactinserumspiegel senkt (DE 38 43 227).

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Pramipexol in therapeutisch wirksamen Dosen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von ADHD eingesetzt werden kann.

20 Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, gegebenenfalls in Form seines (+) oder seines (-) Enantiomers, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines
25 Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von ADHD.

Die Bezeichnung ADHD steht für "attention deficit hyperactivity disorder". Sie beschreibt eine sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen in Form eines Aufmerksamkeitsdefizits auftretende Störung. Unter ADHD wird ferner eine ebenfalls
30 sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtbare Hyperaktivitätsstörung verstanden. ADHD kann, je nachdem welche der vorstehend genannten Störungen dominiert, in unterschiedlichen Ausprägungen beobachtet werden. Es gibt den Mischtyp, bei dem sowohl ein Aufmerksamkeitsdefizit als auch eine Hyperaktivitätsstörung beobachtbar ist, den vorwiegend unaufmerksamen Typ sowie
35 den vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typus.

Der Mischtyp liegt vor, wenn jeweils mindestens sechs von neun Symptomen der Aufmerksamkeitsstörung und der Hyperaktivität/Impulsivität über mindestens sechs Monate persistieren. Haben wenigstens sechs Symptome des

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

2

Aufmerksamkeitsdefizits, aber weniger als sechs der Hyperaktivität/Impulsivität über mindestens sechs Monate bestanden liegt der vorwiegend unaufmerksame Typ vor. Der vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ liegt vor, wenn über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten wenigstens sechs Symptome aus dem Bereich

- 5 Hyperaktivität/Impulsivität aber weniger als sechs aus dem Bereich Unaufmerksamkeit vorgelegen haben.

Als Symptome der Unaufmerksamkeit und der Hyperaktivität, die zur Klassifizierung der vorstehend genannten Typen der ADHD zugrunde gelegt werden, gelten die
 10 folgenden Beurteilungskriterien (gemäß DSM IV = diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen Version IV):

Unaufmerksamkeit

- (a) beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den
 Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten;
 15 (b) hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten;
 (c) scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen;
 (d) führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann
 Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende
 20 bringen;
 (e) hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren;
 (f) vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern;
 25 (g) verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt;
 (h) lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken;
 (i) ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich;

Hyperaktivität

- (a) zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum;
 30 (b) steht in der Klasse oder in anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf ;
 (c) läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben);
 35 (d) hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen;
 (e) ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“;

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

3

- (f) redet häufig übermäßig viel; Impulsivität;
(g) platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist;
(h) kann nur schwer warten, bis er an der Reihe ist;
(i) unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele
5 anderer hinein);

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, gegebenenfalls in Form seines (+) oder seines (-) Enantiomers, gegebenenfalls in Form der
10 pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Aufmerksamkeitsdefiziten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, gegebenenfalls in Form seines (+) oder
15 seines (-) Enantiomers, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Hyperaktivitätsstörungen.

20 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol, gegebenenfalls in Form seines (+) oder seines (-) Enantiomers, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von
25 Hyperaktivitätsstörungen, die mit Aufmerksamkeitsdefiziten einhergehen.

Zur Behandlung und/oder Vorbeugung in oben genannten medizinischen Indikationen kann neben einer Monotherapie mittels Pramipexol alternativ auch eine
30 Kombinationstherapie von Pramipexol mit einer oder mehreren, bevorzugt einer anderen pharmazeutisch wirksamen Verbindung durchgeführt werden. Hierbei kann sich beispielsweise die Kombination mit Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus α -Sympatomimetika und Antidepressiva, bevorzugt tricyclische Antidepressiva, Antidepressiva des SSRI- oder auch des MAO-Typs als wirksam
35 erweisen.

Im Falle einer Kombinationstherapie kann Pramipexol zur Behandlung der vorstehend genannten Zustände bevorzugt mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer der nachfolgenden folgenden Substanzen sinnvoll zum Einsatz gelangen:

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

4

Methylphenidat, Amphetamin, Amphetaminil, Metamphetamin, Pemolin, Tomoxetine, Desipramine, Imipramine, Bupropion und Modafinil, wobei Methylphenidat, Amphetamin, Pemolin, Tomoxetine und Modafinil besonders bevorzugt sind.

- 5 Pramipexol kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Racemat, in Form seines (+)- oder in Form seines (-)-Enantiomers zum Einsatz gelangen. Ferner kann Pramipexol in Form seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie
- 10 pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen werden erfindungsgemäß solche Salze verstanden, die ausgewählt sind aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
- 15 Schwefelsäure, Phosphorsäure, und Essigsäure besonders bevorzugt sind. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den Salzen der Salzsäure zu. Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der vorliegenden Erfindung dementsprechend die Hydrochloride des Pramipexols zum Einsatz, wobei dem Pramipexoldihydrochlorid eine besondere Bedeutung zukommt. Von den Hydraten des Pramipexols ist das
- 20 Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat besonders bevorzugt.

- Die Dosierung von Pramipexol ist naturgemäß stark abhängig vom Krankheitsbild. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken kann Pramipexol pro Tag in Dosierungen von etwa 0,05 bis 7,5 mg,
- 25 bevorzugt 0,1 bis 5 mg Verwendung finden. Diese Dosierungen sind bezogen auf Pramipexol in Form seiner freien Base. Bezogen auf die bevorzugt zum Einsatz gelangende Salzform Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat entsprechen die vorstehend genannten Dosierungen etwa 0,07 bis 10,65 mg, bevorzugt 0,14 bis 7,1 mg Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat pro Tag.

- 30 Eine mögliche und nur als beispielhaft erläuternd zu verstehende Vorgehensweise zur Dosierung ist nachfolgend bezogen auf Pramipexol in Form seiner freien Base ausgeführt: Individuelle Dosistitration in wöchentlichen Abständen je nach Wirkung und Verträglichkeit.

- 35 1. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,088 mg Pramipexol;
 2. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,18 mg Pramipexol;
 3. Woche und folgende: 3mal täglich 1/2 Tablette enthaltend 0,7 mg Pramipexol.

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

5

Pramipexol kann im Rahmen der erfindungsgemäßen Anwendung oral, transdermal, intrathecal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen, dispersible Pulver oder Pflaster. Bezüglich möglicher

- 5 Ausführungsformen einer erfindungsgemäß einsetzbaren transdermalen Applikationsform wird an dieser Stelle auf die Ausführungsbeispiele gemäß US 5112842 verwiesen, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie
- 10 Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 15 Im Folgenden sind einige Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare pharmazeutische Zubereitungen angegeben. Diese dienen lediglich der beispielhaften Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

20

Tablette 1:

Bestandteile:	mg
25 Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat	1,00
Mannitol	121,50
Maisstärke	79,85
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,30
Polyvidon K25	2,35
30 Magnesiumstearat	3,00
Gesamt	210,00

Tablette 2:

35 Bestandteile:	mg
Pramipexol	0,5
Mannitol	122,0
Maisstärke, getrocknet	61,8

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

	6	
	Maisstärke	18,0
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,4
	Polyvidon K25	2,3
	Magnesiumstearat	3,0
5	Gesamt	210,0

Tablette 3:

10	Bestandteile:	mg
	Pramipexol	0,25
	Mannitol	61,00
	Maisstärke	39,90
15	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	1,20
	Polyvidon K25	1,15
	Magnesiumstearat	1,5
	Gesamt	105,00

Tablette 4:

	Bestandteile:	mg
	Pramipexol	0,125
25	Mannitol	49,455
	Maisstärke getrocknet	25,010
	Maisstärke	7,300
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	0,940
	Polyvidon K25	0,940
30	Magnesiumstearat	1,230
	Gesamt	85,000

Lösung zur Injektion:

35	Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat	0,3 mg
	Natriumchlorid	0,8 mg
	Benzalkoniumchlorid	0,01 mg
	Aqua ad injectionem ad 100 ml	

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

7

Patentansprüche

- 1) Verwendung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol,
gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze
5 sowie Hydrate und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung
und/oder Behandlung von ADHD.
- 2) Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Amino-4,5,6,7-
10 tetrahydro-6-n-propylamino-benzothiazol in Form seines (+) oder seines (-)
Enantiomers zum Einsatz kommt.
- 3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, zur Vorbeugung und/oder Behandlung
von Aufmerksamkeitsdefiziten.
- 15 4) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, zur Vorbeugung und/oder Behandlung
von Hyperaktivitätsstörungen.
- 5) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, zur Vorbeugung und/oder Behandlung
von Hyperaktivitätsstörungen, die mit Aufmerksamkeitsdefiziten einhergehen.
- 20 6) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
Pramipexol in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Arzneistoffen
zum Einsatz gelangt.
- 25 7) Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff
ausgewählt ist aus der Gruppe der α -Sympatomimetika und Antidepressiva.
- 8) Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß
Pramipexol mit einem oder mehreren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe
30 bestehend aus Methylphenidat, Amphetamin, Amphetaminil, Metamphetamin,
Pemolin, Tomoxetine, Desipramine, Imipramine, Bupropion und Modafinil zum
Einsatz gelangt.
- 9) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
35 Pramipexol in Form eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes
eingesetzt wird, welches ausgewählt ist aus den Salzen der Salzsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,
Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure,
Weinsäure und Maleinsäure.

WO 03/013520

PCT/EP02/08500

8

- 10) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß Pramipexol pro Tag in Dosierungen von etwa 0,05 bis 7,5 mg, bevorzugt von etwa 0,1 bis 5 mg Verwendung findet.

5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/08500
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/425 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	INOUE: "Strategy for Modulation of Central Dopamine Transmission Based on the Partial Agonist Concept in Schizophrenia Therapy" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 86, no. 4, 2001, pages 376-380, XP009001165 page 378, column 1, line 6	1-5
Y	US 5 621 133 A (DENINNO MICHAEL P ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) column 3, line 22-30 --- -/--	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 "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 claim 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2002		Date of mailing of the international search report 13/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patent/Isan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Heiler, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 02/08500

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MAJ ET AL.: "Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist" JOURNAL NEURAL TRANSMISSION, vol. 104, pages 525-533, XP002101636 page 525, paragraph 3 page 527, paragraph 8 ---	1-10
Y	EMILIE ET AL.: "Dopamine D3 agonists" EXPERT OPINION THERAPEUTICS PATENTS, vol. 11, no. 11, pages 1713-1728, XP001057496 page 1372, right-hand column, paragraph 2 ---	1-10
Y	MAY ET AL.: "The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D3 system" J NEURAL TRANSMISSION, vol. 107, pages 1369-1379, XP002225409 page 1372, paragraph 1 ---	1-10
P,X	EP 1 177 798 A (PFIZER PROD INC) 6 February 2002 (2002-02-06) page 8, line 5-8 ---	1-5, 10
P,X	WO 01 89453 A (DUTTA ALOKE K :UNIV WAYNE STATE (US)) 29 November 2001 (2001-11-29) page 11, line 10 ---	1-5, 10
P,X	US 2002/058009 A1 (ADVANCED INHALATION RESEARCH, INC.) 16 May 2002 (2002-05-16) page 4, right-hand column, paragraphs 3,6 ---	1-10

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/08500

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5621133	A	15-04-1997	US 4963568 A	16-10-1990
			WO 9638435 A1	05-12-1996
			US 5591884 A	07-01-1997
			AT 134373 T	15-03-1996
			AU 5818290 A	07-01-1991
			CA 2056995 A1	01-12-1990
			DE 69025472 D1	28-03-1996
			DE 69025472 T2	17-10-1996
			DK 474767 T3	15-07-1996
			EP 0474767 A1	18-03-1992
			ES 2086405 T3	01-07-1996
			GR 90100423 A ,B	10-10-1991
			JP 4505619 T	01-10-1992
			NZ 233847 A	26-08-1992
			WO 9015056 A1	13-12-1990
			US 4994486 A	19-02-1991
EP 1177798	A	06-02-2002	BR 0103169 A	28-05-2002
			EP 1177798 A2	06-02-2002
			JP 2002316949 A	31-10-2002
			US 2002016334 A1	07-02-2002
WO 0189453	A	29-11-2001	AU 6169401 A	03-12-2001
			WO 0189453 A2	29-11-2001
US 2002058009	A1	16-05-2002	AU 9112201 A	02-04-2002
			WO 0224158 A2	28-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Autorenzeichen PCT/EP 02/08500
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/425 A61P25/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) 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) WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruchs Nr.
X	INOUE: "Strategy for Modulation of Central Dopamine Transmission Based on the Partial Agonist Concept in Schizophrenia Therapy" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 86, Nr. 4, 2001, Seiten 376-380, XP009001165 Seite 378, Spalte 1, Zeile 6 ---	1-5
Y	US 5 621 133 A (DENINNO MICHAEL P ET AL) 15. April 1997 (1997-04-15) Spalte 3, Zeile 22-30 --- -/-	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 zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in 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 selbst aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 18. Dezember 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 13/01/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bevollmächtigter Heller, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Rev. 2) (Juli 1999)

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08500

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MAD ET AL.: "Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist" JOURNAL NEURAL TRANSMISSION, Bd. 104, Seiten 525-533, XP002101636 Seite 525, Absatz 3 Seite 527, Absatz 8 ----	1-10
Y	EMILIEN ET AL.: "Dopamine D3 agonists" EXPERT OPINION THERAPEUTICS PATENTS, Bd. 11, Nr. 11, Seiten 1713-1728, XP001057496 Seite 1372, rechte Spalte, Absatz 2 ----	1-10
Y	MAY ET AL.: "The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D3 system" J NEURAL TRANSMISSION, Bd. 107, Seiten 1369-1379, XP002225409 Seite 1372, Absatz 1 ----	1-10
P,X	EP 1 177 798 A (PFIZER PROD INC) 6. Februar 2002 (2002-02-06) Seite 8, Zeile 5-8 ----	1-5,10
P,X	WO 01 89453 A (DUTTA ALOKE K ;UNIV WAYNE STATE (US)) 29. November 2001 (2001-11-29) Seite 11, Zeile 10 ----	1-5,10
P,X	US 2002/058009 A1 (ADVANCED INHALATION RESEARCH, INC.) 16. Mai 2002 (2002-05-16) Seite 4, rechte Spalte, Absätze 3,6 -----	1-10

Formblatt PCT/ISA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungs-

PCT/EP 02/08500

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5621133 A	15-04-1997	US 4963568 A	16-10-1990
		WO 9638435 A1	05-12-1996
		US 5591884 A	07-01-1997
		AT 134373 T	15-03-1996
		AU 5818290 A	07-01-1991
		CA 2056995 A1	01-12-1990
		DE 69025472 D1	28-03-1996
		DE 69025472 T2	17-10-1996
		DK 474767 T3	15-07-1996
		EP 0474767 A1	18-03-1992
		ES 2086405 T3	01-07-1996
		GR 90100423 A ,B	10-10-1991
		JP 4505619 T	01-10-1992
		NZ 233847 A	26-08-1992
		WO 9015056 A1	13-12-1990
		US 4994486 A	19-02-1991
EP 1177798 A	06-02-2002	BR 0103169 A	28-05-2002
		EP 1177798 A2	06-02-2002
		JP 2002316949 A	31-10-2002
		US 2002016334 A1	07-02-2002
WO 0189453 A	29-11-2001	AU 6169401 A	03-12-2001
		WO 0189453 A2	29-11-2001
US 2002058009 A1	16-05-2002	AU 9112201 A	02-04-2002
		WO 0224158 A2	28-03-2002

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

C O 7 D 277/82

F I

C O 7 D 277/82

テーマコード (参考)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,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,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 レース ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 5 ウルム トーカイアーヴェーク 4 6

(72)発明者 ボルシニ フランコ

ドイツ連邦共和国 8 8 3 3 9 バート ヴァルトセー パノラマヴェーク 2 3

Fターム(参考) 4C033 AE02 AE14 AE20

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC84 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15