

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16444 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05772 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1998 (10.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 43 143.7 30. September 1997 (30.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67061 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KIRCHENGAST, Michael [AT/DE]; Ifflandstrasse 16, D-68161 Mannheim (DE). MÜNTER, Klaus [DE/DE]; Karl-Ladenburg-Strasse 22, D-68163 Mannheim (DE). (74) Anwälte: KARAU, Wolfgang usw.; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: ENDOTHELIN ANTAGONIST AND BETA RECEPTOR BLOCKING AGENT AS COMBINED PREPARATIONS (54) Bezeichnung: ENDOTHELIN-ANTAGONIST UND BETAREZEPTORENBLOCKER ALS KOMBINATIONSPRÄPARATE (57) Abstract <p>The invention relates to a combination consisting of endothelin-antagonists and beta receptor blocking agents. Said combination is suitable for the treatment of diseases.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird eine Kombination aus Endothelin-Antagonisten und Betarezeptorenblockern beschrieben. Die Kombination eignet sich zur Bekämpfung von Krankheiten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

ENDOTHELIN-ANTAGONIST UND BETAREZEPTORENBLOCKER ALS KOMBINATIONSPRÄPARATE

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Kombinationspräparate, die sich zur Behandlung von Erkrankungen eignen, die auf einer Vasokonstriktion beruhen und einen Betarezeptorenblocker und einen Endothelin-Antagonisten enthalten.

10

Kombinationspräparate, die sich zur Behandlung von Erkrankungen eignen, die auf einer Vasokonstriktion beruhen, und die einen Betarezeptorenblocker und einen Endothelin-Antagonisten enthalten, sind bereits bekannt (WO 92/13545). Diese Wirkstoff-

15

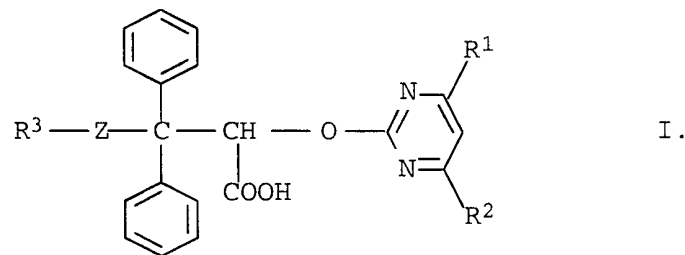
mischungen sind jedoch in ihrer Wirkung unbefriedigend.

Es wurden nun Kombinationen mit verbesserten Eigenschaften gefunden.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Kombination aus einem Endothelin-Antagonisten der Formel I

25

30

in der die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R^1 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$;

R^2 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$;

35

R^3 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, welches durch einen Phenylrest substituiert sein kann, der seinerseits durch einen oder zwei $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ reste substituiert sein kann,

40

Z Sauerstoff oder eine Einfachbindung,

und einem Betarezeptorenblocker.

Bevorzugt sind als Endothelin-Antagonisten diejenigen Ver-

45

bindungen der Formel I, worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

2

R¹: C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy

R²: C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy

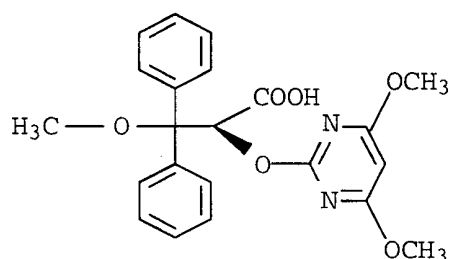
- 5 R³ C₁-C₂-Alkyl, welches durch einen Phenylrest substituiert sein kann, der seinerseits durch einen oder zwei C₁-2-Alkoxyreste substituiert sein kann,

Z Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

- 10 Als Endothelin-Antagonisten eignen sich insbesondere die Verbindungen:

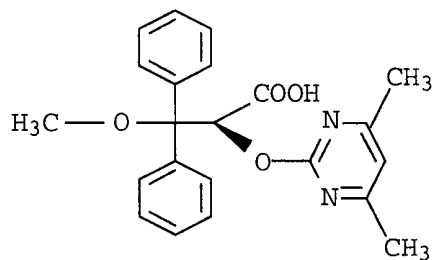
15

A.



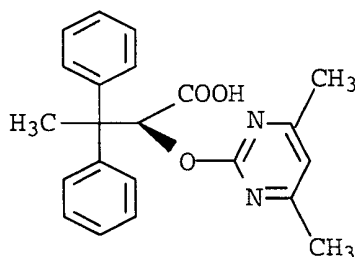
20

B.



25

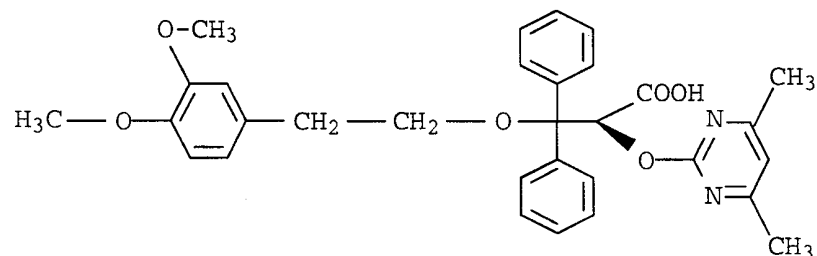
C.



35

40

D.



- 45 Als Betarezeptorenblocker kommen besonders Acebutolol, Alpreno-
 lol, Atenolol, Metoprolol, Bupranolol, Penbutolol, Propranolol,
 Esmolol, Bisoprolol, Carazolol, Talinolol, Mepindolol, Sotalol,

Metipranolol, Pindolol, Carteolol, Tetratolol, Celiprolol, Nadolol, Oxprenolol und Bopindolol in Frage. Insbesondere sind Carvedilol und Bucindolol zu nennen.

- 5 Die Kombination eines β -Blockers mit einem Hemmstoff des ET-Systems kann als Mittel zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die auf einer Vasokonstriktion beruhen oder mit einer pathologischen Vasokonstriktion einhergehen. Beispiele sind: Sämtliche Formen des Bluthochdrucks (einschließlich pulmonale
- 10 Hypertonie), koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, renale und myokardiale Ischämie, akute und chronische Niereninsuffizienz.

- Als Erkrankungen, die mit einer Vasokonstriktion oder anderen
- 15 biologischen Wirkungen von Endothelin und/oder Angiotensin II assoziiert sind, seien besonders die Bekämpfung bzw. Verhütung von Koronarerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Ischämie (im Herz, Gehirn, Magen-Darm-Trakt, Leber und/oder Niere) oder Vasospasmen genannt. Weitere
- 20 Beispiele für behandelbare Erkrankungen sind renale und myokardiale Ischämie, Niereninsuffizienz, Dialyse, subarachnoidale Hämorrhagie, Raynaud-Syndrom, portaler Hochdruck und pulmonarer Hochdruck sowie die Behandlung von Magen- und Duodenalulcera und von ulcus cruris, bei denen eine Vasokonstriktion beteiligt ist.
- 25 Schließlich ist bei Patienten mit Asthma die Konzentration von Endothelin im Bronchialsekret erhöht. Auch bei Migräneanfällen findet man erhöhte Endothelinspiegel im Blutplasma. Die Kombination kann daher auch in diesen Fällen eingesetzt werden.
- 30 Bei der Verabreichung der erfindungsgemässen Kombination tritt im Vergleich zu den Einzelsubstanzen eine beachtliche Verstärkung der blutdrucksenkenden Eigenschaften und der Wirkungsdauer auf, die überadditiv ist. Die Dosen der einzelnen Wirkstoffe können so beachtlich reduziert werden. Dadurch ist mit weniger Neben-
- 35 wirkungen bei der Applikation zu rechnen.

Das Gewichtsverhältnis vom β -Rezeptorenblocker zum Endothelin-Antagonisten liegt normalerweise im Bereich von 50:1 bis 1:500, vorzugsweise 10:1 bis 1:100 und insbesondere 2:1 bis 1:50.

40

- Die erfindungsgemässen Kombinationen werden im allgemeinen oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form
- 45 von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen. Die Verabreichung der Wirkstoff kann in Form von Präparaten erfolgen, die beide Wirkstoffe zusammen, wie

Tabletten oder Kapseln enthalten, oder getrennt als ad-hoc-Kombination von Einzelsubstanzen, die gleichzeitig oder zeitlich abgestuft appliziert werden können.

- 5 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann eine erfindungsgemäße Kombination mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln Lactose, Maisstärke
10 oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole.

- Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als
15 Excipientien z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen. Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien Wasser, Alkohole, Polyole, Glyzerin, vegetabile Öle. Für Suppositorien eignen sich als Excipientien natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole
20 und dergleichen.

- Die pharmazeutischen Zubereitungen können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel. Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel.
25 Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel und/oder Antioxidantien enthalten.

Die folgenden Versuche zeigen die unerwartet vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Kombinationen:

- 30 Chronisch instrumentierten männlichen Beagle-Hunden (ca. 14 kg) wurde die Testsubstanz oral als Kapsel im Cross-over design appliziert. Die Kapsel enthielt entweder nichts (Kontrolle, N=10), Verbindung A (10 mg/kg, N=10), Bucindolol (0,1 mg/kg, N=5)
35 oder die Kombination Bucindolol + Verbindung A (0,1 + 10 mg/kg, N=5). Zwischen den einzelnen Applikationen wurde eine Auswaschphase von mindestens einer Woche eingehalten. Der systolische und der diastolische Blutdruck wurden über einen Statham Transducer P 23 Db gemessen, woraus der mittlere arterielle Blutdruck
40 rechnet wurde. Der Blutdruckverlauf wurde über 6 h registriert (MI², Modular Instrumente, USA).

- Die Tabelle 1 zeigt, daß in der Kontrollgruppe und in der mit Bucindolol behandelten Gruppe der Blutdruck nicht sinkt. Unter
45 Verbindung A ist eine leichte Blutdrucksenkung zu beobachten. Die Kombination von Bucindolol mit dem ET-Antagonisten Verbindung A (0,1 + 10 mg/kg) zeigt eine deutliche Blutdrucksenkung.

5

Tabelle 1: Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdrucks (mmHg, Veränderung zum Ausgangswert) in normotensiven wachen Hunden nach oraler Applikation verschiedener Substanzen, dargestellt sind Mittelwerte

5

	N	Ausgangswert	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Placebo	10	103	3	2	2	1	1	1
10 Verbindung A 10 mg/kg	10	99,6	-5,9	-8,9	-9,0	-9,1	-8,4	-8,2
Bucindolol 0,1 mg/kg	5	100,4	-0,8	-3,8	-3,4	-3,8	-3,8	-1,4
15 Kombination A+Bu 10+0,1 mg/kg	5	100,8	-8,8	-15,2	-17	-15,6	-13,4	-11,8

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

20

Es wurden Lacktabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung A	100,0 mg
25 Bucindolol	10,0 mg
Lactose wasserfrei	30,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	20,0 mg
30 Magnesiumstearat	5,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	0,8 mg
Eisenoxid gelb	1,2 mg
Titandioxid	0,3 mg
Talk	0,7 mg

35

Verbindung A, Bucindolol, die Lactose, die Cellulose und das Polyvinylpyrrolidon werden feuchtgranuliert und getrocknet. Das gesiebte Granulat wird mit dem Magnesiumstearat gemischt, und die preßfertige Mischung zu ovalen Tablettenkernen zu je 190,0 mg
40 verpreßt. Anschließend werden die Kerne mit Hilfe eines Lackierverfahrens überzogen, bis die Lacktabletten ein Endgewicht von 200 mg erreicht haben.

45

Beispiel 2

Herstellung von Hartgelatine kapseln folgender Zusammensetzung:

5	Verbindung A	100,0 mg
	Bucindolol	30,0 mg
	Lactose krist.	18,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
10	Microkristalline Cellulose	17,5 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	10,0 mg
	Talk	9,0 mg
	Magnesiumstearat	3,0 mg
15	Die ersten fünf Bestandteile werden feuchtgranuliert und getrocknet. Das Granulat wird mit der Natrium-carboxymethylstärke, dem Talk und dem Magnesiumstearat gemischt und die Mischung in Hartgelatine kapseln der Größe 1 abgefüllt.	

20

25

30

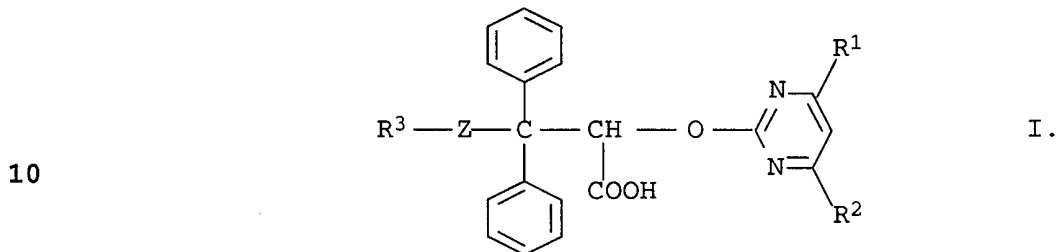
35

40

45

Patentansprüche

1. Kombination aus einem Endothelin-Antagonisten der Formel I



in der die Substituenten folgende Bedeutung haben:

15

R¹ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy;

R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy;

20

R³ C₁-C₈-Alkyl, welches durch einen Phenylrest substituiert sein kann, der seinerseits durch einen oder zwei C₁-4-Alkoxyreste substituiert sein kann,

Z Sauerstoff oder eine Einfachbindung,

25

und einen Betarezeptorenblocker.

2. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Kombination gemäß Anspruch 1.

30

3. Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus einem Betarezeptorenblocker und einem Endothelin-Antagonisten gemäß Anspruch 1 in eine galenische Darreichungsform bringt.

35

4. Verwendung einer Kombination aus einem Betarezeptorenblocker und einem Endothelin-Antagonisten gemäß Anspruch 1 bzw. einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend einen Betarezeptorenblocker und einen Endothelin-Antagonisten gemäß Anspruch 1 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Erkrankungen.

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/505

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 6 A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 98 09953 A (HERGENROEDER STEFAN ;BASF AG (DE); JANSEN ROLF (DE); KLING ANDREAS) 12 March 1998 see page 19; claim 7; table 1 ---	1-4
X	EP 0 617 001 A (MERCK & CO INC) 28 September 1994 see abstract; claim 10 see page 43, line 35 - page 44 ---	1-4
X,P	WO 98 27070 A (HERGENROEDER STEFAN ;BASF AG (DE); JANSEN ROLF (DE); KLING ANDREAS) 25 June 1998 see page 40; claim 7; table 1 ---	1-4
-/--		



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

11 February 1999

Date of mailing of the international search report

18/02/1999

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

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: :ional Application No

PCT/EP 98/05772

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 22978 A (RHONE POULENC RORER LTD ;PORTER BARRY (GB); SMITH CHRISTOPHER (GB)) 1 August 1996 see abstract; claim 24 ---	1-4
Y	WO 96 19233 A (DEMOPULOS GREGORY A ;HERZ JEFFREY M (US); OMEROS MED SYS INC (US);) 27 June 1996 see abstract; claim 23 see page 33 ---	1-4
X,P	WO 98 24482 A (DINKELBORG LUDGER ;SCHERING AG (DE); BLUME FRIEDHELM (DE); SPECK U) 11 June 1998 see claims 14-22 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05772

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9809953	A	12-03-1998	DE 19636046 A AU 4552497 A	12-03-1998 26-03-1998
EP 0617001	A	28-09-1994	AU 679710 B AU 5787894 A CA 2119051 A CN 1119434 A CZ 9502335 A FI 954404 A HR 940179 A HU 73658 A JP 8508034 T NO 953672 A NZ 263414 A PL 310661 A SK 114795 A WO 9421590 A US 5565485 A US 5767310 A US 5668176 A ZA 9401923 A	10-07-1997 22-09-1994 20-09-1994 27-03-1996 17-01-1996 18-09-1995 28-02-1998 30-09-1996 27-08-1996 17-11-1995 22-09-1997 27-12-1995 05-06-1996 29-09-1994 15-10-1996 16-06-1998 16-09-1997 14-10-1994
WO 9827070	A	25-06-1998	DE 19652763 A DE 19700884 A AU 5659498 A HR 970686 A	25-06-1998 16-07-1998 15-07-1998 31-10-1998
WO 9622978	A	01-08-1996	AU 4454196 A BR 9606961 A CA 2211646 A CZ 9702236 A EP 0805802 A FI 973111 A JP 10513158 T NO 973441 A NZ 298853 A PL 321545 A	14-08-1996 04-11-1997 01-08-1996 17-12-1997 12-11-1997 25-09-1997 15-12-1998 15-09-1997 28-07-1998 08-12-1997
WO 9619233	A	27-06-1996	AU 4467396 A BR 9509985 A CA 2206119 A CN 1175213 A EP 0799051 A JP 10510540 T NO 972687 A US 5820583 A US 5800385 A US 5860950 A US 5858017 A	10-07-1996 03-11-1998 27-06-1996 04-03-1998 08-10-1997 13-10-1998 07-08-1997 13-10-1998 01-09-1998 19-01-1999 12-01-1999
WO 9824482	A	11-06-1998	DE 19652374 A AU 5554598 A	10-06-1998 29-06-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05772

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/505

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 98 09953 A (HERGENROEDER STEFAN ;BASF AG (DE); JANSEN ROLF (DE); KLING ANDREAS) 12. März 1998 siehe Seite 19; Anspruch 7; Tabelle 1 ---	1-4
X	EP 0 617 001 A (MERCK & CO INC) 28. September 1994 siehe Zusammenfassung; Anspruch 10 siehe Seite 43, Zeile 35 - Seite 44 ---	1-4
X,P	WO 98 27070 A (HERGENROEDER STEFAN ;BASF AG (DE); JANSEN ROLF (DE); KLING ANDREAS) 25. Juni 1998 siehe Seite 40; Anspruch 7; Tabelle 1 --- -/--	1-4



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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/02/1999

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

Gonzalez Ramon, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 22978 A (RHONE POULENC RORER LTD ;PORTER BARRY (GB); SMITH CHRISTOPHER (GB)) 1. August 1996 siehe Zusammenfassung; Anspruch 24 ----	1-4
Y	WO 96 19233 A (DEMOPULOS GREGORY A ;HERZ JEFFREY M (US); OMEROS MED SYS INC (US);) 27. Juni 1996 siehe Zusammenfassung; Anspruch 23 siehe Seite 33 ----	1-4
X,P	WO 98 24482 A (DINKELBORG LUDGER ;SCHERING AG (DE); BLUME FRIEDHELM (DE); SPECK U) 11. Juni 1998 siehe Ansprüche 14-22 -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05772

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9809953 A	12-03-1998	DE 19636046 A	12-03-1998
		AU 4552497 A	26-03-1998
EP 0617001 A	28-09-1994	AU 679710 B	10-07-1997
		AU 5787894 A	22-09-1994
		CA 2119051 A	20-09-1994
		CN 1119434 A	27-03-1996
		CZ 9502335 A	17-01-1996
		FI 954404 A	18-09-1995
		HR 940179 A	28-02-1998
		HU 73658 A	30-09-1996
		JP 8508034 T	27-08-1996
		NO 953672 A	17-11-1995
		NZ 263414 A	22-09-1997
		PL 310661 A	27-12-1995
		SK 114795 A	05-06-1996
		WO 9421590 A	29-09-1994
		US 5565485 A	15-10-1996
		US 5767310 A	16-06-1998
		US 5668176 A	16-09-1997
		ZA 9401923 A	14-10-1994
WO 9827070 A	25-06-1998	DE 19652763 A	25-06-1998
		DE 19700884 A	16-07-1998
		AU 5659498 A	15-07-1998
		HR 970686 A	31-10-1998
WO 9622978 A	01-08-1996	AU 4454196 A	14-08-1996
		BR 9606961 A	04-11-1997
		CA 2211646 A	01-08-1996
		CZ 9702236 A	17-12-1997
		EP 0805802 A	12-11-1997
		FI 973111 A	25-09-1997
		JP 10513158 T	15-12-1998
		NO 973441 A	15-09-1997
		NZ 298853 A	28-07-1998
		PL 321545 A	08-12-1997
WO 9619233 A	27-06-1996	AU 4467396 A	10-07-1996
		BR 9509985 A	03-11-1998
		CA 2206119 A	27-06-1996
		CN 1175213 A	04-03-1998
		EP 0799051 A	08-10-1997
		JP 10510540 T	13-10-1998
		NO 972687 A	07-08-1997
		US 5820583 A	13-10-1998
		US 5800385 A	01-09-1998
		US 5860950 A	19-01-1999
		US 5858017 A	12-01-1999
WO 9824482 A	11-06-1998	DE 19652374 A	10-06-1998
		AU 5554598 A	29-06-1998