

(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2005-515244

(P2005-515244A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/661	A 6 1 K 31/661	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/08	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 33/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2003-561613 (P2003-561613)	(71) 出願人	503300502
(86) (22) 出願日	平成15年1月7日 (2003. 1. 7)		ツェンタリス ゲゼルシャフト ミット
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月22日 (2004. 7. 22)		ベシュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/000072		ドイツ連邦共和国 フランクフルト ヴァ
(87) 国際公開番号	W02003/061669		イスミューラーシュトラッセ 45
(87) 国際公開日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)	(74) 代理人	100061815
(31) 優先権主張番号	102 03 195.9		弁理士 矢野 敏雄
(32) 優先日	平成14年1月25日 (2002. 1. 25)	(74) 代理人	100094798
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 山崎 利臣
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), AU, BR, CA, CN, CO, ID, IL, IN, JP, KE, MX, NZ, PH, SD, SG, ZA	(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也
		(74) 代理人	100114890
			弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ ンハルト

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 原虫症の予防的処置のためのアルキルホスホコリンの使用

(57) 【要約】

本発明は、原虫症、特にリーシュマニア症における予防的処置のためのアルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリンまたはオクタデシル - (1 , 1 - ジメチル - ピペリジノ - 4 - イル) - ホスフェートを含む約組成物に関する。本発明はまた、前記の疾患の予防的処置のための前記の組成物の投与計画を記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトにおける原虫症の予防的処置のための医薬を製造するためのアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 2】

アルキルホスホコリン活性成分 10 ~ 250 mg の範囲の全 1 日量を 2 週間から 6 ヶ月の期間にわたって、有利には感染の危険の期間、経口投与する、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

経口投与によりヒトにおける、特にリーシュマニア症の予防的処置のための医薬を製造するためにヘキサデシルホスホコリン（ミルテフォシン）またはオクタデシル - 1, 1 - ジメチルピペリジノ - 4 - イルホスフェート（ペリフォシン）を使用し、かつミルテフォシンまたはペリフォシン活性成分 10 ~ 250 mg の範囲の全 1 日量を 2 週間から 6 ヶ月の期間にわたって、有利には感染の危険の期間、経口投与する、請求項 1 または 2 記載の使用。

10

【請求項 4】

全 1 日量が、ミルテフォシンまたはペリフォシン活性成分約 20 ~ 約 150 mg である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 5】

全 1 日量が、ミルテフォシンまたはペリフォシン活性成分約 30 ~ 100 mg である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 6】

ミルテフォシンまたはペリフォシン活性成分の全 1 日量 50 mg、100 mg または 150 mg で経口投与を 1 日 1 回、2 回または 3 回行う、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 7】

複数の 1 日量を同一の割合（たとえば活性成分 100 mg / 日 = 活性成分 50 mg × 2 回 / 日または活性成分 150 mg / 日 = 活性成分 50 mg × 3 回 / 日）で投与する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8】

初回量、次いで維持量を投与し、その際、有利に初回量が活性成分 100 mg 以上を含有し、かつ維持量が活性成分 30 mg を含有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 9】

リーシュマニア症が内臓リーシュマニア症、皮膚粘膜リーシュマニア症および / または皮膚リーシュマニア症である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 10】

経口投与によるヒト以外の哺乳動物における原虫症、特にリーシュマニア症の予防的処置のための医薬を製造するためであり、その際、哺乳動物の体重 1 kg あたりミルテフォシン活性成分 0.5 ~ 15 mg（活性成分 mg / kg）の範囲の全 1 日量を投与する、アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン（ミルテフォシン）またはオクタデシル - 1, 1 - ジメチルピペリジノ - 4 - イルホスフェート（ペリフォシン）の使用。

40

【請求項 11】

初回の全 1 回量（飽和用量）が活性成分 3 ~ 15 mg / kg の範囲であり、かつその後の全 1 日量（維持量）が活性成分 1 ~ 10 mg / kg の範囲である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

飽和用量が活性成分 5 ~ 10 mg / kg の範囲である、請求項 10 または 11 記載の使用。

【請求項 13】

維持量が活性成分 3 ~ 5 mg / kg の範囲である、請求項 10 または 11 記載の使用。

50

【請求項 14】

2週間から6ヶ月の期間にわたって、有利には感染の危険の期間、経口投与を行う、請求項10から13までのいずれか1項記載の使用。

【請求項 15】

リーシュマニア症が内臓リーシュマニア症、皮膚粘膜リーシュマニア症および/または皮膚リーシュマニア症である、請求項10から14までのいずれか1項記載の使用。

【請求項 16】

アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン(ミルテフォシン)またはオクタデシル-1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェート(ペリフォシン)および制吐薬および/または下痢止め薬を含む医薬組成物を含有し、その際、アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン(ミルテフォシン)またはオクタデシル-1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェート(ペリフォシン)および制吐薬および/または下痢止め薬を含有する医薬組成物を一緒に、またはそれぞれ別々に投与することができる、哺乳動物における原虫症、特にリーシュマニア症の予防的処置のための医薬の組合せ物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、原虫症、特にリーシュマニア症の予防的処置における経口投与のためのアルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン(ミルテフォシン(miltefosine))またはオクタデシル-1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェート(ペリフォシン(perifosine)、D-21266)を含有する医薬組成物、さらに該医薬組成物を原虫症、特にリーシュマニア症の予防的処置において経口投与するための投与計画、および該医薬組成物、制吐薬および/または下痢止め薬を含有する組合せ物に関する。

20

【0002】

従来技術

リーシュマニア症は、リーシュマニア属の鞭毛虫により引き起こされ、かつ種々の吸血昆虫により媒介される種々の熱帯病の名称である。リーシュマニア症の発現は内臓(カラ・アザール)、粘膜皮膚(鼻咽頭リーシュマニア症)または皮膚(アレppo潰瘍(Aleppo sore)またはびまん性皮膚リーシュマニア症)であり得る。潜伏期間は数週間から数ヶ月

30

【0003】

リーシュマニア症の処置症例に関して標準的な治療における公知の薬剤、すなわち5価のアンチモン化合物(たとえばスチボグルコン酸ナトリウム)および芳香族ジアミジンは注射剤により投与しなくてはならなかったが、このことは該化合物の高い毒性による深刻な副作用を生じるのみではなく、感染の危険も伴う。

【0004】

アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン(ミルテフォシン)がリーシュマニア症の経口および局所治療のために適切であるという事実は、Eibl等により1991

40

【0005】

その他の多くの著者が、顕著な抗原虫作用を有する新規の医薬クラスとしてのアルキルホスホコリンによるリーシュマニア症の治療を記載している。たとえばT. Jha等によるMiltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral Leishmaniasis, N. Engl. J. Med. (1999)、341(24)、1795~1800は、数週間にわたってミルテフォシンを毎日50~150mg使用した120人の患者についての研究を報告している。S. Sundar等によるOral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine, Ann. Trop. Med. Parasitol. (1999)、93(6)、589~597は、予

50

備試験において内臓リーシュマニア症のためのミルテフォシン100～200mg/日の経口使用を観察している。

【0006】

ミルテフォシンは200より高い定義された融点を有する結晶質の小板として乾燥形で得られるにもかかわらず、取り扱いが難しい。というのは、該化合物は極めて吸湿性だからである。水分子の吸収は30質量%までの質量増加、融点の低下ならびに結晶の固化および凝集につながりうる。水分を含むミルテフォシンの加工性は、その後に固体の医薬組成物、たとえば錠剤、カプセルまたはサッシュへと加工するためには不適切である。特に水分を含むミルテフォシンの流動性は不適切である。しかし、満足のいく流動性は医薬組成物を工業的な規模で製造するために必要不可欠な条件の1つである。

10

【0007】

さらに無水のミルテフォシンは特に乾燥状態で攪拌される場合に、著しい帯電傾向を示す。帯電したミルテフォシンの流動性もまた固体の医薬組成物へとさらに加工するためには不適切である。さらに帯電は、このことと関連して爆発および敏感な電子部品の損傷の両方の危険性のために、常に著しい安全性の懸念と関連している。

【0008】

ミルテフォシンを含有する固体の医薬組成物の製造における上記の問題を回避するために、Eibl等はミルテフォシン1質量部を含有する溶液中の二酸化ケイ素1質量部の懸濁液を蒸発させて乾燥することによりミルテフォシンを二酸化ケイ素粒子の表面に適用することを提案している。Eibl等により提案されているとおり得られる固体分散系の流動性は実際、カプセルに充填するために、少なくとも実験室規模では十分である。しかし、Eibl等により記載されている方法は、揮発性が高く、同時に（帯電のために）非引火性の溶剤の使用に基づいている。従来技術における全ての実地適用のためにこの要求を満足する唯一の溶剤は塩化メチレンおよびクロロホルムである。しかしハロゲン化炭化水素、特にクロロホルムは毒性であり、かつ発ガン性の化合物として分類されている。さらに、ハロゲン化炭化水素は脂肪組織中に蓄積され、かつ分解が極めて遅い。

20

【0009】

特許W099/37289は、アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン、微粒子状の二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびこれらの混合物の群から選択される少なくとも1種の流動性調節剤および/または滑剤、およびラクトース、微結晶性セルロースおよびこれらの混合物からなる群からの少なくとも1種の増量剤を物理的に混合することにより上記の問題を解決する可能性をすでに記載している。

30

【0010】

W099/37289によれば、アルキルホスホコリン、特にミルテフォシン、流動性調節剤および/または滑剤および少なくとも1種の増量剤を単に物理的に混合することにより、その後の加工、たとえばカプセル、錠剤またはサッシュへの加工のために十分な流動性を有する固体の医薬組成物を得ることが可能である。

【0011】

このW0刊行物によれば、固体の医薬組成物はカプセル、特に硬質ゼラチンカプセルを充填するため、または錠剤もしくは発泡錠剤へと圧縮成形するため、またはドリンクブレンドもしくは発泡性ブレンドとしてサッシュに充填するために使用することができる。

40

【0012】

用量単位あたりのミルテフォシン含有率は、10～800mgの範囲、有利には10～500mgの範囲および特に有利には50～250mgの範囲である。最も有利な含有率は50～150mgの範囲である。

【0013】

ミルテフォシンの製造は、ドイツ特許出願DE-A4132344にヘキサデシルホスホコリンに関する例において詳細に記載されている。ミルテフォシンの製造および精製に関するその他の方法はたとえばドイツ特許出願DE-A2752125、DE-A3641379、DE-A3641491、DE-A4013632およびDE-A36413

50

77に記載されている。

【0014】

発明の記載

驚くべきであり、かつ意外なことに、本出願の1実施態様によれば、アルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリン(ミルテフォシン)およびオクタデシル1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェート(ペリフォシン、D-21266)は、原虫症、特にリーシュマニア症の予防的処置のために適切であることが判明した。原虫症、特にリーシュマニア症の予防のためのアルキルホスホコリン、特にヘキサデシルホスホコリンおよびオクタデシル1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェートの医薬としての使用は従来技術に記載されておらず、また従来技術の情報から明らかなものでもない。

10

【0015】

本発明の1実施態様によれば、医薬組成物の経口投与によるヒトにおけるリーシュマニア症の予防的処置のための投与計画が提供される。

【0016】

有利な実施態様では次の投与計画が経口投与によるヒトにおけるリーシュマニア症の予防的処置のために適切である：

全1日量：ミルテフォシン活性成分10～250mg、有利には20～150mg、特に30～100mg；

1日1回または複数回の投与量：活性成分10～50mgの全1日量が1日1回量として有利に投与される；

20

活性成分50～250mg、有利には活性成分50～150mgの用量が1日複数回、有利には1日2回(全1日用量は活性成分100mg)の用量として、または1日3回(全1日用量は活性成分150mg)の用量として毎日経口投与される。患者の服薬に関して、4～5回の用量に分割された1日用量が一般に上限であると見なされる。しかし予防的な目的のためには1日1～5回以外に分割される薬剤の投与もまた可能である。

【0017】

有利な実施態様では、同じサイズの複数回の用量を毎日投与する(たとえば活性成分100mg/日=活性成分50mg×2回/日または活性成分150mg/日=活性成分50mg×3回/日)。

【0018】

予防は初回量に引き続き維持量によっても可能であり、その際、初回量としてたとえば活性成分100mg以上を投与し、引き続き活性成分30mgを維持量として投与する。

30

【0019】

予防のための使用の期間：2週間～6ヶ月、有利には感染の危険の期間。

【0020】

本発明のもう1つの実施態様によれば、本発明の医薬組成物を経口投与することによりヒト以外の哺乳動物におけるリーシュマニア症の予防的処置のための投与計画が提供される。

【0021】

全ての哺乳動物を処置することができる。投与計画の使用により全てのタイプのリーシュマニア症、特に重症リーシュマニア症および小児リーシュマニア症の予防的処置が可能になる。投与計画によれば経口投与の場合の予防的処置のための全1日量は動物の体重1kgあたりミルテフォシンまたはペリフォシン活性成分0.5～15mgの範囲である(活性成分mg/kg)。有利な実施態様では活性成分3～15mg/kg、有利には5～10mg/kgの範囲の初回の全1回量(飽和用量)により予防を開始し、かつ次いで活性成分1～10mg/kg、有利には3～5mg/kgの範囲の全1日量(維持量)で継続する。予防的な使用の期間は2週間から6ヶ月、有利には感染の危険の期間である。

40

【0022】

本発明のもう1つの実施態様によれば、リーシュマニア症の予防的処置における経口投与のために制吐薬および/または下痢止め薬を含有する医薬組成物の組合せ物が提供され

50

る。

【0023】

本発明の有利な実施態様では、本発明の医薬組成物を制吐薬および/または下痢止め薬と組み合わせて投与する。投与は同時にまたは連続して行うことができる。制吐薬および下痢止め薬をそれぞれ独立して投与することができる。制吐薬および/または下痢止め薬は前記の医薬組成物中に、またはこれらとは無関係の医薬調製物中に存在してよい。

【0024】

適切な制吐薬は5-HT₃受容体拮抗薬、置換ベンズアミド、コルチコステロイド、抗ヒスタミン薬、フェノチアジンタイプの神経弛緩薬、ブチロフェノンタイプの神経弛緩薬、ベンゾジアゼピンおよびカンナビノイドである。有利な制吐薬は特にメトクロプラミド、ドンペリドンおよびアリザプリドである。

10

【0025】

適切な下痢止め薬は特にオピオイド、たとえばロペラミドである。

【0026】

固体の経口医薬組成物は有利にはリーシュマニア症の予防的処置のために適切である。原虫により引き起こされるその他の疾患の例はマラリア、トリパノソーマ症、トキソプラズマ症、バベシア症、アメーバ赤痢およびランブリア症である。

【0027】

具体的な実施態様

次の例は、本発明をより詳細に説明するためのものである。

20

【0028】

使用することができる固体の経口医薬調製物の例

例1：硬質ゼラチンカプセル（含有量：ミルテフォシン10mg）

ヘキサデシルホスホコリン100g、ラクトース808.50g、微結晶性セルロース448.50g、タルク26gおよび微粒子状の二酸化ケイ素13gをメッシュ幅0.8mmを有するふるいにかけて、かつ次いで適切なミキサー中で30分間均質化する。次いでステアリン酸マグネシウム（0.8mmふるい）4gを添加し、かつ成分をさらに5分間混合する。この方法で得られた混合物を140mgの量で、公知の方法によりこのために適切なカプセル封入装置を使用して質量50mgを有する硬質ゼラチンカプセルに充填する。

30

【0029】

この方法で得られたそれぞれのカプセル（全質量：190mg）はヘキサデシルホスホコリン10mgを含有している。

【0030】

充填混合物中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤/界面活性剤：増量剤の比率は、1：0.4：12.4（質量部）である。

【0031】

例2：硬質ゼラチンカプセル（含有量：ミルテフォシン100mg）

ヘキサデシルホスホコリン1000mg、ラクトース584g、微結晶性セルロース345g、タルク50g、微粒子状の二酸化ケイ素15gおよびステアリン酸マグネシウム6gを例1に記載した方法により混合する。

40

【0032】

この方法で得られた充填混合物を200mgの量で公知の方法によりこのために適切なカプセル封入装置を使用して質量76mgを有する硬質ゼラチンカプセルに充填する。この方法で得られたそれぞれのカプセル（全質量：276mg）はヘキサデシルホスホコリン100mgを含有している。充填混合物中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤：増量剤の比率は1：0.07：0.9（質量部）である。

【0033】

例3：硬質ゼラチンカプセル（含有量：ミルテフォシン250mg）

ヘキサデシルホスホコリン250mg、ラクトース80g、微結晶性セルロース50g

50

、タルク 5 g、微粒子状の二酸化ケイ素 5 g およびステアリン酸マグネシウム 15 g を例 1 においてと同様に混合する。この方法で得られた充填混合物を 405 mg の量で公知の方法によりこのために適切なカプセル封入装置を使用して質量 97 mg を有する硬質ゼラチンカプセルに充填する。この方法で得られたそれぞれのカプセルは全質量 502 mg を有し、かつヘキサデシルホスホコリン 250 mg を含有している。充填混合物中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤：増量剤の比率は 1：0.1：0.52（質量部）である。

【0034】

例 4：錠剤（含有量：ヘキサデシルホスホコリン 250 mg）

ヘキサデシルホスホコリン 50 g、微結晶性セルロース 24.25 g および無水リン酸 2 カルシウム 22.00 g をふるいにかけて、かつ混合する。ステアリン酸マグネシウム 3.75 g をふるいにかけて、かつ該混合物に添加する。次いで該混合物を再度混合する。次いでこの方法で得られた混合物を圧縮してそれぞれ質量 500 mg の錠剤にする。該錠剤はそれぞれヘキサデシルホスホコリン 250 mg を含有している。

10

【0035】

錠剤中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤／界面活性剤：増量剤の比率は 1：0.07：0.925（質量部）である。

【0036】

例 5：錠剤（含有量：ヘキサデシルホスホコリン 30 mg）

ヘキサデシルホスホコリン 23 g、微結晶性セルロース 23 g および噴霧乾燥したラク トース 52 g をふるいにかけて、かつ混合する。コロイド状二酸化ケイ素 1 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g を添加する。次いで該混合物を再度混合する。この方法で得られた混合物を次いでそれぞれ質量 130.5 mg を有する錠剤へと圧縮成形する。錠剤はそれぞれヘキサデシルホスホコリンを 30 mg 含有している。錠剤中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤／界面活性剤：増量剤の比率は 1：0.087：0.31（質量部）である。

20

【0037】

例 6：発泡性錠剤および発泡性ブレンド（ヘキサデシルホスホコリン含有量：250 mg）

粒状の重炭酸ナトリウム 1700 g を炉中、100 で 60 分間加熱する。室温に冷却後、転化した重炭酸塩を粒状の 1 塩基性リン酸カルシウム 160 g、粒状の無水クエン酸 1030 g、タルク 100 g およびステアリン酸マグネシウム 50 g と混合する。この方法で得られた混合物にヘキサデシルホスホコリン 300 g を添加し、次いで 10 分間混合する。この方法により得られた発泡性ブレンドをそれぞれ質量 278 mg を有する錠剤へと圧縮成形する。発泡性錠剤はそれぞれヘキサデシルホスホコリン 250 mg を含有している。錠剤中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤／界面活性剤：増量剤の比率は 1：0.50：0.53（質量部）である。

30

【0038】

別の可能性は発泡性ブレンド 278 mg の部をサッシェに充填して発泡性ブレンドを得ることである。

40

【0039】

例 7：発泡性錠剤および発泡性ブレンド（含有量：ヘキサデシルホスホコリン 50 mg）

粒状の重炭酸ナトリウム 1600 g を炉中、100 で 60 分間加熱する。室温に冷却後、転化した重炭酸塩を粒状の 1 塩基性リン酸カルシウム 150 g、粒状の無水クエン酸 900 g、タルク 80 g およびステアリン酸マグネシウム 30 g と混合する。この方法で得られた混合物にヘキサデシルホスホコリン 200 g を添加し、次いで 10 分間混合する。この方法により得られた混合物をそれぞれ質量 740 mg を有する錠剤へと圧縮成形する。発泡性錠剤はそれぞれヘキサデシルホスホコリン 50 mg を含有している。錠剤中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤／界面活性剤：増量剤の比率は 1：0.55：

50

0.75 (質量部)である。

【0040】

別の可能性は発泡性ブレンド740mgの部をサッシェに充填して発泡性ブレンドを得ることである。

【0041】

例8：ドリンクブレンド(サッシェ)(含有量：ヘキサデシルホスホコリン50mg)ヘキサデシルホスホコリン5g、ラクトース308g、微結晶性280g、サッカリン5gおよびコロイド状二酸化ケイ素2gを混合する。該混合物をサッシェに充填する。該サッシェはそれぞれ質量6gを有し、かつヘキサデシルホスホコリンを50mg含有する。混合物中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤/界面活性剤：増量剤の比率は1

10

【0042】

例9：ドリンクブレンド(サッシェ)(含有量：ヘキサデシルホスホコリン200mg)

ヘキサデシルホスホコリン20g、ラクトース306g、微結晶性セルロース403g、サッカリン5gおよびコロイド状二酸化ケイ素6gを混合する。該混合物をサッシェに充填する。該サッシェはそれぞれ質量7.4gを有し、かつヘキサデシルホスホコリンを200mg含有している。混合物中のヘキサデシルホスホコリン：流動性調節剤/界面活性剤：増量剤の比率は1：0.3：35.5(質量部)である。

【0043】

実施例は活性成分であるミルテフォシンの代わりにペリフォシンを含有していてもよい。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internationa PCT/EP J3/00072	pplication No
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/685 A61P33/02			
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, SCISEARCH, PASCAL			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Y	WO 99 37289 A (ENGEL JUERGEN ;HILGARD PETER (DE); ASTA MEDICA AG (DE); KLENNER TH) 29 July 1999 (1999-07-29) cited in the application abstract claim 23	1-16	
Y	PROF. DR. EIBL: "Tödliche Tropenkrankheit jetzt heilbar" MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE, 'Online! 28 January 2000 (2000-01-28), XP002239911 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/293/PR/00_01/leish.html> 'retrieved on 2003-04-30! Absatz: "Die Lösung: Miltefosin"	1-16	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 30 April 2003		Date of mailing of the international search report 22/05/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP 03/00072
--

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

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

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

2. Claims Nos.: **1-2**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA 210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/00072

Continuation of I.2

Claims: 1-2

The current Claims 1-2 relate to a disproportionately large number of possible compounds and diseases, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds miltefosine and perifosine for production of a medicinal drug to prevent leishmaniasis.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal	Publication No
PCT/EP	JP/00072

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9937289 A	29-07-1999	WO 9937289 A1	29-07-1999
		AT 215817 T	15-04-2002
		AU 6212198 A	09-08-1999
		BG 104673 A	31-05-2001
		BR 9814772 A	24-10-2000
		CA 2318260 A1	29-07-1999
		DE 69804865 D1	16-05-2002
		DE 69804865 T2	07-11-2002
		DK 1051159 T3	05-08-2002
		EP 1051159 A1	15-11-2000
		HU 0004363 A2	28-04-2001
		JP 2002501015 T	15-01-2002
		NO 20003674 A	18-07-2000
		NZ 505648 A	25-10-2002
		PL 342838 A1	16-07-2001
		SI 1051159 T1	31-10-2002
		SK 9862000 A3	07-11-2000
		TR 200001717 T2	21-11-2000
		US 6544551 B1	08-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/00072

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/685 A61P33/02		
Nach der internationalen Patenklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, SCISEARCH, PASCAL		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 37289 A (ENGEL JUERGEN ;HILGARD PETER (DE); ASTA MEDICA AG (DE); KLENNER TH) 29. Juli 1999 (1999-07-29) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Anspruch 23	1-16
Y	PROF. DR. EIBL: "Tödliche Tropenkrankheit jetzt heilbar" MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE, 'Online! 28. Januar 2000 (2000-01-28), XPO02239911 Gefunden im Internet: <URL:http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen /293/PR/00_01/leish.html> 'gefunden am 2003-04-30! Absatz: "Die Lösung: Miltefosin"	1-16
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher 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		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. April 2003		22/05/2003
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 Sindel, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Pat. Anzeichen
/EP 03/00072

Feld I 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

2. Ansprüche Nr. 1-2
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
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

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 II 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

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 00072

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen und Krankheiten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen Miltefosin und Perifosin zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention von Leishmaniose.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatio	stenzeichen
PCT/L:	J3/00072

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9937289 A	29-07-1999	WO 9937289 A1	29-07-1999
		AT 215817 T	15-04-2002
		AU 6212198 A	09-08-1999
		BG 104673 A	31-05-2001
		BR 9814772 A	24-10-2000
		CA 2318260 A1	29-07-1999
		DE 69804865 D1	16-05-2002
		DE 69804865 T2	07-11-2002
		DK 1051159 T3	05-08-2002
		EP 1051159 A1	15-11-2000
		HU 0004363 A2	28-04-2001
		JP 2002501015 T	15-01-2002
		NO 20003674 A	18-07-2000
		NZ 505648 A	25-10-2002
		PL 342838 A1	16-07-2001
		SI 1051159 T1	31-10-2002
		SK 9862000 A3	07-11-2000
		TR 200001717 T2	21-11-2000
		US 6544551 B1	08-04-2003

フロントページの続き

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ユルゲン エンゲル

ドイツ連邦共和国 アルツェナウ エルレンヴェーク 3

Fターム(参考) 4C084 AA16 BA44 MA02 MA52 NA06 ZA712 ZA732 ZB381

4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA02 NA14 ZB38