

(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2004-529207

(P2004-529207A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-504987 (P2003-504987)	(71) 出願人	503300502
(86) (22) 出願日	平成14年4月27日 (2002. 4. 27)		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15年10月28日 (2003. 10. 28)		ベシュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/004677		ドイツ連邦共和国 フランクフルト ヴァ
(87) 国際公開番号	W02002/102401		イスミューラシュトラーク 4 5
(87) 国際公開日	平成14年12月27日 (2002. 12. 27)	(74) 代理人	100061815
(31) 優先権主張番号	60/287, 434		弁理士 矢野 敏雄
(32) 優先日	平成13年4月30日 (2001. 4. 30)	(74) 代理人	100094798
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 利臣
(81) 指定国	EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	(74) 代理人	100099483
	, EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, N		弁理士 久野 琢也
	L, PT, SE, TR) , AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID	(74) 代理人	100114890
	, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, S		弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ
	G, SI, SK, UA, UZ, YU, ZA		ンハルト
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 L H R Hアンタゴニストの中間の用量での痴呆及び神経変性疾患の治療

## (57) 【要約】

本発明は、去勢を引き起こさない L H R H アンタゴニストの中間の用量でのアルツハイマー病のような痴呆及び神経変性疾患の治療に関する。好ましい L H R H アンタゴニストはセトロレックスである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

去勢を引き起こさない中間の用量の投与によりヒトにおける痴呆及び神経変性疾患の治療のための医薬品を製造するための、LHRHアンタゴニストの使用。

## 【請求項 2】

1ヶ月間の一回量が、10～100mgの範囲内のLHRHアンタゴニストである、請求項1記載の使用。

## 【請求項 3】

1ヶ月間の一回量がLHRHアンタゴニスト約30～約60mgである、請求項1又は2記載の使用。

## 【請求項 4】

投与を、1ヶ月間にか又は2ヶ月間にか又は持続して数ヶ月ベースで継続する、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】

治療される疾患がアルツハイマー病である、請求項1から4までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 6】

LHRHアンタゴニストがセトロレリクスである、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】

LHRHアンタゴニストがテベレリクスである、請求項1から5までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 8】

LHRHアンタゴニストがアンチドである、請求項1から5までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 9】

LHRHアンタゴニストがアバレリクスである、請求項1から5までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 10】

LHRHアンタゴニストが、D-63 153(Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>)である、請求項1から5までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 11】

LHRHアンタゴニストがペプチド類似作用薬である、請求項1から5までのいずれか1項記載の使用。

## 【請求項 12】

ペプチド類似作用薬が、化合物：

・ 1-[7-クロロ-3-(3,5-ジメチル-フェニル)-2-オキソ-4-(2-ピペリジン-2-イル-エトキシ)-1,2-ジヒドロ-キノリン-6-イル]-3-ピリジン-2-イル-尿素

・ 3-[ベンジル-メチル-アミノ)-メチル]-2-tert-ブチル-8-(2-フルオロ-ベンジル)-6-(3-メトキシ-フェニル)-7-メチル-8H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

・ 2-(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-8-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミノ)-メチル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸1-エチル-プロピルエステル又は

・ 3-(2-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-(2-メトキシ-ベンゾイル)-2-オキソ-エチリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾル-5-イル-アミノ)-メチル)-ベンゾニトリルである、請求項11記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、去勢を引き起こさないLHRHアンタゴニストの中間の用量(intermediate doses)での痴呆及び神経変性疾患の治療に関する。

## 【0002】

WO 01/78780においてFURUYA、Shuichi他は、GnRH拮抗作用を有している化合物を含有するアルツハイマー病用の予防薬及び治療薬があまり毒性を有せずにアルツハイマー病を予防しかつ治療する効果を有することを教示している。

## 【0003】

Bowen R.L他による研究において、卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)の血清濃度が、痴呆、例えばアルツハイマー病に罹った個体において比較的著しく高かったことが示されている。Bowen R.L他は、彼らの特許出願CA 2,309,395 (US 優先権 1999年6月4日、09/326,180)において、FSH及びLHを、LH-放出ホルモン(LHRH)の類似体である、スーパー-アゴニスト又はアンタゴニストの去勢する用量の使用により最小限の水準に低下させることを提案している。

## 【0004】

この治療は、大いに望ましくない副作用が付随されるだろう、それというのも、性ホルモン水準を去勢水準に低下させることは、リビドー、性欲及び性交能力の損失又は低下をまねくであろうからである。男性及び閉経前の女性においてこの治療はまた、顔面潮紅等のような性ホルモン低下の典型的な症状もまねくだろう。女性に付加的に、治療を制限するであろう骨無機質の損失を被るだろう。これらの副作用は、ホルモン補充療法により減少されることができる。

## 【0005】

ところで、LHRHアンタゴニストの中間の用量での治療が、FSH及びLHを、去勢閾値を上回る性ホルモン水準のままである標準の水準に垂最大下に低下させることをもたすことが見出された。この治療は大いに有利である、それというのも、性ホルモン遮断の望ましくない副作用なしに、FSH及びLH水準を標準化する望ましい結果を与えるからである。こうして、性ホルモン補充の付加的な治療は不必要になる。

## 【0006】

本発明は、LHRHアンタゴニストの中間の用量での痴呆及び神経変性疾患の治療に関するものであり、その際、アンタゴニストは、好ましくはセトロレリクス(cetrorelix)、テベレリクス(teverelix)、アンチド(antide)又はアバレリクス(abarelix)である。アンタゴニストは、PCT出願WO 00/55190 A1に記載されているようなLHRHアンタゴニスト D-63 153(Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>)であってもよい。

## 【0007】

挙げられたLHRHアンタゴニストは、ヘテロ環式骨格構造を示すこともできる。そのようなペプチド類似作用薬(peptidomimetics)は、例えば

- ・ 1 - [ 7 - クロロ - 3 - ( 3 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 2 - オキソ - 4 - ( 2 - ピペリジン - 2 - イル - エトキシ ) - 1 , 2 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル ] - 3 - ピリジン - 2 - イル - 尿素 (WO 97/44339に記載されている)、
- ・ 3 - [ ベンジル - メチル - アミノ ) - メチル ] - 2 - tert - ブチル - 8 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - 6 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 7 - メチル - 8 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 5 - オン (WO 01/29044に記載されている)、
- ・ 2 - ( 2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - 3 - ( [ メチル - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミノ ] - メチル ) - 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 1 - エチル - プロピルエステル (WO 00/69859に記載されている)、
- ・ 3 - ( ( 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - ベンゾイル ) - 2 - オキソ - エチリデン ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 -

イル - アミノ ) - メチル ) - ベンゾニトリル (W0 02/02533に記載されている)  
であってよい。

【 0 0 0 8 】

L H R H アンタゴニストは、毎月 1 0 ~ 1 0 0 m g の 1 ヶ月間の用量 (monthly dose) で与えられ、かつ治療は、1 ヶ月間にか、2 ヶ月間にか又は持続して数ヶ月繰り返される。

【 0 0 0 9 】

好ましい一実施態様において、L H R H アンタゴニストは、毎月 3 0 ~ 6 0 m g の 1 ヶ月間の用量で与えられ、かつ治療は、1 ヶ月間にか、2 ヶ月間にか又は持続して数ヶ月繰り返される。

【 0 0 1 0 】

痴呆及び神経変性疾患の治療上の管理に適している L H R H アンタゴニストの薬剤学的製剤は、例えば次のものであってよい：

a ) 1 m g / 1 m l 又はそれ以下の濃度の活性化合物の酢酸塩製剤、ここで、凍結乾燥粉末が、注射用水中又はグルコン酸中に溶解されてよく；

b ) 1 . 5 m g / 1 m l ~ 5 . 0 m g / 1 m l 、好ましくは 2 . 5 m g / 1 m l の濃度の活性化合物の酢酸塩製剤、ここで、凍結乾燥粉末が、注射用水中又はグルコン酸中に溶解されてよく；

c ) 1 0 m g / 1 m l ~ 3 0 m g / 1 m l 、好ましくは 1 5 m g / 1 m l の濃度の活性化合物のパモ酸塩製剤、ここで、凍結乾燥粉末が、グルコン酸中又は注射用水中に溶解されてよい。

【 0 0 1 1 】

適している賦形剤及び剤形は、例えば、K.H. Bauer、K.-H. Froemming及びC. Fuehrerにより、Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie、第6版、Stuttgart 1999、163-186頁(賦形剤)及び227-386頁(剤形)に、そこに引用された参考文献を含めて記載されている。

【 0 0 1 2 】

L H R H アンタゴニストは、例えば皮下にか、経口でか、筋肉内にか又は吸入により投与されることができる。

【 0 0 1 3 】

挙げられているような疾患は、例えば次の計画に従って治療されることができる。

【 実施例 】

【 0 0 1 4 】

本発明の一実施態様においてセトロレリクスの 3 0 ~ 6 0 m g の一回量を、毎月注射により投与する。治療は1ヶ月間に継続される。他の実施態様において、治療は、一回量の投与後に2ヶ月間にか又は持続して数ヶ月継続される。

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
27 December 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/102401 A1(51) International Patent Classification: A61K 38/09,  
A61P 25/28(81) Designated States (national): AU, BG, BR, BY, CA, CN,  
CO, CZ, DE, EE, FR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ,  
LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA,  
UZ, YU, ZA.

(21) International Application Number: PCT/EP02/04677

(22) International Filing Date: 27 April 2002 (27.04.2002)

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,  
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SI, TR).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

Published:  
— with international search report

(30) Priority Data: 60/287,434 30 April 2001 (30.04.2001) US

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(71) Applicant: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse  
45, 60314 Frankfurt (DE).(72) Inventors: ENGEL, Jürgen; Erlengweg 3, 63755  
Alzenau (DE); VOEGELI, Rainer; Am Berg 4, 63599  
Biebermünd-Bieber (DE).

WO 02/102401 A1

(54) Title: TREATMENT OF DEMENTIA AND NEURODEGENERATIVE DISEASES WITH INTERMEDIATE DOSES OF  
LHRH ANTAGONISTS(57) Abstract: The present invention relates to the treatment of dementia and neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease  
with intermediate doses of LHRH antagonists which do not cause a castration. A preferred LHRH antagonist is cetrorelix.

WO 02/102401

1

PCT/EP02/04677

Treatment of dementia and neurodegenerative diseases with intermediate doses  
of LHRH antagonists

---

*The present invention relates to the treatment of dementia and neurodegenerative diseases with intermediate doses of LHRH antagonists which do not cause a castration.*

FURUYA, Shuichi et al. in WO 01/78780 teach preventives and remedies for Alzheimer's disease containing a compound having GnRH antagonism have effects of preventing and treating Alzheimer's disease with little toxicity.

It has been shown in a study by Bowen R.L et al. that serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were significantly higher in individuals suffering of dementia, e.g. Alzheimer's disease. Bowen R.L. et al. propose in their patent application CA 2,309,395 (US priority June 4, 1999, 09/326,180) to lower FSH and LH to minimal levels by the use of castrating doses of analogues of the LH-releasing hormone (LHRH), either super-agonists or antagonists.

This treatment would be accompanied by highly undesirable side effects as lowering sex hormone levels to castration levels would result in loss or reduction of libido, sexual desire and sexual potency. In men and pre-menopausal women this treatment would also result in the typical symptoms of drop of sex hormones like hot flushes, etc. Women would additionally suffer from loss of bone minerals that would limit the treatment.

These side effects could be reduced by hormone replacement therapy.

It has been found now that the treatment with intermediate doses of LHRH antagonists results in a sub-maximal lowering of FSH and LH to normal levels that leaves sex hormone levels above the castration threshold.

This treatment is highly advantageous as it gives the desired results of normalising FSH and LH levels without the undesirable side-effects of sex hormone blockade. Thus the additional treatment of sex hormone replacement becomes superfluous.

WO 02/102401

PCT/EP02/04677

2

The present invention relates to the treatment of dementia and neurodegenerative diseases with intermediate doses of LHRH antagonists, wherein the antagonist is preferably cetorelix, teverelix, antide or abarelix. The antagonist can also be the LHRH antagonist D-63 153 (Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>) as described in the PCT application WO 00/55190 A1.

The mentioned LHRH antagonists can also exhibit a heterocyclic skeletal structure. Such peptidomimetics can be for example

- 1-[7-Chloro-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-4-(2-piperidin-2-yl-ethoxy)-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-pyridin-2-yl-urea (described in WO 97/44339),
- 3-[Benzyl-methyl-amino)-methyl]-2-*tert*-butyl-8-(2-fluoro-benzyl)-6-(3-methoxy-phenyl)-7-methyl-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-one (described in WO 01/29044),
- 2-(2,5-Dimethyl-furan-3-yl)-8-(2-fluoro-benzyl)-3-([methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amino]-methyl)-5-oxo-5,8-dihydro-imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylic acid 1-ethyl-propylester (described in WO 00/69859),
- 3-((2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-(2-methoxy-benzoyl)-2-oxo-ethylidene]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl-amino)-methyl)-benzonitrile (described in WO 02/02533).

The LHRH antagonist is given in a monthly dose of 10 to 100 mg per month and the treatment is repeated monthly, two-monthly or lasting several months.

In a preferred embodiment the LHRH antagonist is given in a monthly dose of 30 to 60 mg per month and the treatment is repeated monthly, two-monthly or lasting several months.

Pharmaceutical formulations of the LHRH antagonist suitable for the therapeutic management of dementia and neurodegenerative diseases may be for example

WO 02/102401

PCT/EP02/04677

3

- a) acetate salt formulations of the active compounds in the concentration of 1 mg/1 ml or lower where the lyophilisate powder may be dissolved in water for injection or in gluconic acid;
- b) acetate salt formulations of the active compounds in the concentration of 1.5 mg/1 ml to 5.0 mg/1 ml, preferably 2.5 mg/1 ml where the lyophilisate powder may be dissolved in water for injection or in gluconic acid;
- c) pamoate salt formulations of the active compounds in the concentration of 10 mg/1 ml to 30 mg/1 ml, preferably 15 mg/1 ml where the lyophilisate powder may be dissolved in gluconic acid or in water for injection.

Suitable excipients and dosage forms are for example described by K.H. Bauer, K.-H. Frömming and C. Führer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6<sup>th</sup> edition, Stuttgart 1999, pages 163-186 (excipients) and pages 227-386 (dosage forms), including the references as cited therein.

The LHRH antagonist can be administered for example subcutaneous, oral, intramuscular or inhalative.

The disease as mentioned, for example can be treated in accordance with the following scheme.

#### Example

In one embodiment of the invention a single dose of 30-60 mg of cetorelix is administered by injection per month. The treatment is continued monthly. In another embodiment the treatment is continued two-monthly or lasting several months after the administration of the single dose.



WO 02/102401

PCT/EP02/04677

4

## Claims

1. Use of a LHRH antagonist for the preparation of a medicament for the treatment of dementia and neurodegenerative diseases in humans by administration of intermediate doses, which do not cause a castration.
2. Use according to claim 1, characterized in that the monthly single dose is in the range of 10 – 100 mg LHRH antagonist.
3. Use according to claims 1 and 2, characterized in that the monthly single dose is about 30 to about 60 mg LHRH antagonist.
4. Use according to one of claims 1 to 3, characterized in that the administration is continued on a monthly or two-monthly or lasting several months base.
5. Use according to one of claims 1 to 4, characterized in that the treated disease is Alzheimer's disease.
6. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is cetrorelix.
7. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is teverelix.
8. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is antide.
9. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is abarelix.

WO 02/102401

PCT/EP02/04677

5

10. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is D-63 153 (Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>).
11. Use according to one of claims 1 to 5, characterized in that the LHRH antagonist is a peptidomimetic.
12. Use according to claim 11 in which the peptidomimetic is a compound
- 1-[7-Chloro-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-4-(2-piperidin-2-yl-ethoxy)-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-pyridin-2-yl-urea
  - 3-[Benzyl-methyl-amino)-methyl]-2-*tert*-butyl-8-(2-fluoro-benzyl)-6-(3-methoxy-phenyl)-7-methyl-8*H*-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one
  - 2-(2,5-Dimethyl-furan-3-yl)-8-(2-fluoro-benzyl)-3-([methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amino)-methyl]-5-oxo-5,8-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxylic acid 1-ethyl-propylester or
  - 3-((2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-(2-methoxy-benzoyl)-2-oxo-ethylidene]-2,3-dihydro-1*H*-benzoimidazol-5-yl-amino)-methyl)-benzonitrile.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/04677
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K38/09 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS, PHARMAPROJECTS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 309 395 A (BOWEN RICHARD LLOYD) 4 December 2000 (2000-12-04)	1
Y	page 10, line 10 - line 20 page 11, line 26 - page 12, line 10 page 12, line 15	1-12
Y	WO 00 55190 A (ASTA MEDICA AG) 21 September 2000 (2000-09-21) cited in the application claim 4	1-10
Y	WO 97 44339 A (BOULET MARK ;JIANG JINLONG (US); ALLEN ERIC E (US); DEVITA ROBERT) 27 November 1997 (1997-11-27) cited in the application example 1	1-12
	--- -/-	
<input checked="" 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 principles 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 2 August 2002		Date of mailing of the international search report 28/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 650 nl, Fax. (+31-70) 340-3015		Authorized officer Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/04677
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 29044 A (CHEN CHEN ;ZHU YUN FEI (US); GAO YINGHONG (US); GROSS TIMOTHY D (U) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application claim 25 -----	1-12
Y	WO 00 69859 A (STRUTHERS R SCOTT ;CHEN CHEN (US); TUCCI FABIO C (US); ZHU YUN FEI) 23 November 2000 (2000-11-23) cited in the application claim 30 -----	1-12
P,Y	WO 02 02533 A (MORITOMO HIROYUKI ;HIRANO MASAOKI (JP); KAWAMINAMI EIJI (JP); OKAD) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/EP 02/04677	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
CA 2309395	A	04-12-2000	US 6242421 B1		05-06-2001
			CA 2309395 A1		04-12-2000
WO 0055190	A	21-09-2000	DE 19911771 A1		28-09-2000
			AU 3288700 A		04-10-2000
			BR 0009472 A		27-11-2001
			CN 1348462 T		08-05-2002
			CZ 20013318 A3		15-05-2002
			WO 0055190 A1		21-09-2000
			EP 1163264 A1		19-12-2001
			NO 20014486 A		02-11-2001
			TR 200103339 T2		22-04-2002
WO 9744339	A	27-11-1997	AU 710926 B2		30-09-1999
			AU 3008997 A		09-12-1997
			CA 2254769 A1		27-11-1997
			EP 0901489 A1		17-03-1999
			JP 2000511532 T		05-09-2000
			WO 9744339 A1		27-11-1997
			US 6150352 A		21-11-2000
			ZA 9704321 A		20-11-1997
WO 0129044	A	26-04-2001	AU 1208901 A		30-04-2001
			EP 1220857 A1		10-07-2002
			WO 0129044 A1		26-04-2001
WO 0069859	A	23-11-2000	AU 4845700 A		05-12-2000
			EP 1185530 A1		13-03-2002
			WO 0069859 A1		23-11-2000
WO 0202533	A	10-01-2002	AU 7102201 A		14-01-2002
			WO 0202533 A1		10-01-2002

---

フロントページの続き

(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 エアレンヴェーク 3

(72)発明者 ライナー フェーゲリ

ドイツ連邦共和国 ビーバーゲミュント - ビーバー アム ペルク 4

F ターム(参考) 4C084 AA17 DB71 MA52 MA66 NA06 NA14 ZA161

4C086 AA01 BC28 BC70 CB05 GA02 GA07 GA08 MA04 MA52 MA59

MA66 NA06 NA14 ZA16