

(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.C1.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード(参考)

**A61K 45/00**

A 61 K 45/00

4 C 08 4

**A61K 31/4184**

A 61 K 31/4184

4 C 08 6

**A61K 31/4709**

A 61 K 31/4709

**A61K 31/519**

A 61 K 31/519

**A61P 25/28**

A 61 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 ツエンタリス ゲゼルシャフト ミット ペシュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 フランクフルト ヴァ イスミュラーシュトラーセ 45
(86) (22) 出願日	平成14年4月27日(2002.4.27)	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月28日(2003.10.28)	(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/004677	(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(87) 國際公開番号	W02002/102401	(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
(87) 國際公開日	平成14年12月27日(2002.12.27)		
(31) 優先権主張番号	60/287,434		
(32) 優先日	平成13年4月30日(2001.4.30)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		
(81) 指定国	EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) , EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, N , L, PT, SE, TR), AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID , IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, S , G, SI, SK, UA, UZ, YU, ZA		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 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

## (57) 【要約】

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LHRHアンタゴニストはセトロレリクスである。

## 【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。

10

## 【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。

20

## 【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。

30

## 【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。

40

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、去勢を引き起こさないLH-RH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さずにアルツハイマー病を予防しつ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隨されるだろう、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。女性は付加的に、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、LH-RH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亞最大下に低下させることをもたら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、LH-RH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LH-RH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-NH2)であつてもよい。

## 【0007】

挙げられたLH-RH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 - 8H - 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 - 1H - ベンゾイミダゾル - 5 -

10

20

30

40

50

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

【0008】

LHRHアンタゴニストは、毎月10～100mg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。

【0009】

好ましい一実施態様において、LHRHアンタゴニストは、毎月30～60mg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。

【0010】

痴呆及び神經変性疾患の治療上の管理に適しているLHRH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) 1mg / 1ml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) 1.5mg / 1ml～5.0mg / 1ml、好ましくは2.5mg / 1ml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) 10mg / 1ml～30mg / 1ml、好ましくは15mg / 1ml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。

【0011】

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。

【0012】

LHRH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。

【0013】

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】

【0014】

本発明の一実施態様においてセトロレリクスの30～60mg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<sup>5</sup>: A61K 38/09, A61P 25/28

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(71) Applicant: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt (DE).

(81) Designated States (national): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, DE, GE, HR, 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.

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

Published:  
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



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.

---

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.

The present invention relates to the treatment of dementia and neurodegenerative diseases with intermediate doses of LHRH antagonists, wherein the antagonist is preferably cetrorelix, 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

- 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 cetrorelix 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.

## 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.

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-His-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*-benzimidazol-5-yl-amino)-methyl)-benzonitrile.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/04677
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K38/09 A61P25/28		
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)		
EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS, PHARMAPROJECTS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
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) page 10, line 10 - line 20	1
Y	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 (GOULET 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		
*B* earlier document but published on or after the international filing date		
*L* document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
*C* 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.		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 August 2002		28/08/2002
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer
European Patent Office, P.O. 5018 Patentzaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. 31 651 690 811, Fax. (+31-70) 340-5013		Giacobbe, S

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

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 MASAHI (JP); KAWAMINAMI EIJI (JP); OKADA) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application the whole document	1-12

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International Application No 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 CA 6242421 B1 2309395 A1	05-06-2001 04-12-2000	
WO 0055190	A 21-09-2000	DE 19911771 A1 AU 3288700 A BR 0009472 A CN 1348462 T CZ 20013318 A3 WO 0055190 A1 EP 1163264 A1 NO 20014466 A TR 200103339 T2	28-09-2000 04-10-2000 27-11-2001 08-05-2002 15-05-2002 21-09-2000 19-12-2001 02-11-2001 22-04-2002	
WO 9744339	A 27-11-1997	AU 710926 B2 AU 3008997 A CA 2254769 A1 EP 0901489 A1 JP 2000511532 T WO 9744339 A1 US 6150352 A ZA 9704321 A	30-09-1999 09-12-1997 27-11-1997 17-03-1999 05-09-2000 27-11-1997 21-11-2000 20-11-1997	
WO 0129044	A 26-04-2001	AU 1208901 A EP 1220857 A1 WO 0129044 A1	30-04-2001 10-07-2002 26-04-2001	
WO 0069859	A 23-11-2000	AU 4845700 A EP 1185530 A1 WO 0069859 A1	05-12-2000 13-03-2002 23-11-2000	
WO 0202533	A 10-01-2002	AU 7102201 A WO 0202533 A1	14-01-2002 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 ベルク 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