

(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
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/103694 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**,
A61P 19/02 // (A61K 35/78, 31:355)

[ES/ES]; San Josep 23 B, S-08190 Sant Cugat del Vallés
(ES). **FABRY, Bernd** [DE/DE]; Danzigerstraße 31, 41352
Korschenbroich (DE). **RULL PROUS, Santiago** [ES/ES];
C/Francesc Carbonell, 32, 4, 2a, E-08034 Barcelona (ES).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05596

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Mai 2003 (28.05.2003)

(74) **Anwalt: FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH &
Co. KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): AU, BR, CA, CN, HU,
JP, KR, NO, NZ, PL, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

(30) Angaben zur Priorität:
02012765.0 8. Juni 2002 (08.06.2002) EP

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): **COGNIS IBERIA S.L.** [ES/ES]; Poligono San Vin-
cente, E-08755 Castellbisal (ES).

— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **ARIAS, Carmen**



WO 03/103694 A1

(54) **Title:** USE OF ACTIVE INGREDIENT MIXTURES CONTAINING TOCOPHEROLS AND EXTRACTS OF HARPAGOPY-
TUM PROCUMBENS FOR PRODUCING A MEDICAMENT FOR ARTHRITIS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON WIRKSTOFFGEMISCHEN ENTHALTEND TOCOPHEROLE UND EXTRAKTE
DES HARPAGOPYTUM PROCUMBENS ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES GEGEN ARTHRITIS

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of mixtures containing (a) tocopherols and (b) extracts of *Harpagophytum procumbens*
or the active ingredients thereof, selected from the group consisting of iridoid glucosides, harpagoside, harpagide and procumbide,
for producing a medicament for rheumatic arthritis.

(57) **Zusammenfassung:** Vorgeschlagen wird die Verwendung von Mischungen, enthaltend (a) Tocopherole und (b) Extrakte des
Harpagophytum procumbens bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Iridoidglucosiden, Harpago-
siden, Harpagiden und Procumbiden, zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.

VERWENDUNG VON WIRKSTOFFGEMISCHEN ENTHALTEND TOCOPHEROLE UND EXTRAKTE DES
HARPAGOPYTUM PROCUMBENS ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTES GEGEN ARTHRITIS

5

Gebiet der Erfindung

10

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Pharmazie und betrifft die Verwendung von synergistischen Mischungen aus Tocopherolen und speziellen Pflanzenextrakten bzw. deren aktiven Wirkstoffen zur Herstellung von Medikamenten gegen rheumatische Arthritis.

15

Stand der Technik

20

25

30

35

Unter Rheumatismus versteht man akute oder auch chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates. Bekanntestes Beispiel ist sicher die chronische Polyarthritis oder rheumatoide Arthritis (RA), die zu Entzündungen und Deformationen der Gelenke führt. Dabei werden, oft symmetrisch, vor allem die kleinen Finger- und Zehengelenke, aber auch große Gelenke befallen, was mit meist reißenden oder ziehenden Schmerzen, morgendlicher Steifigkeit, Schwellungen, Funktionseinschränkungen und knotenförmigen Verdickungen unter der Haut (Rheumaknoten) einhergeht. Gemeinsam sind allen rheumatischen Erkrankungen entzündliche Reaktionen, die z.T. auf genetische Veranlagung (verbunden mit HLA Genen, wie z.B. DR4) insbesondere aber auf Autoimmunprozesse zurückgeführt werden können. So finden sich vielfach Antikörper gegen Immunglobuline im Serum der Erkrankten. Nachdem epidemiologische Studien gezeigt haben, dass RA insbesondere solche Personen befällt, die einen geringen Spiegel an Antioxidantien (wie z.B. Carotine, Tocopherole, Selen etc.) aufweisen, scheinen auch reaktive Sauerstoffspezies (sogenannte "ROS") beim Entstehen dieser Krankheit eine Rolle zu spielen. RA-Patienten zeichnen sich zudem dadurch aus, dass sie einen geringen Gehalt an Vitamin C im Blut besitzen, eine geringe Erythrozyten Superoxid-Dismutase (SOD)-Aktivität aufweisen, während der Gehalt an Thiobarbitursäure-aktiven Substanzen signifikant erhöht ist.

Bislang gibt es für die rheumatische Arthritis keine zuverlässige Behandlungsmethode. Die im Markt befindlichen Antirheumatika, bei denen es sich z.B. um nicht-steroidale Antiphlogistika oder Corticosteroide handelt, sind lediglich in der Lage, die Symptome zu lindern bzw.

das Ausbrechen der Krankheit zu verzögern. Auch die biochemischen Prozesse, die RA bedingen, sind derzeit noch weitgehend unbekannt. Sicher scheint lediglich zu sein, dass polymorphonucleare Neutrophile (PMNs), Monocyten und Macrophagen an der erhöhten ROS-Aktivität beteiligt sind. Insbesondere die PMNs zeigen eine verstärkte Chemoluminiszenzantwort zu fMLP. Das Hydroxylradikal ist dabei offenbar in der Lage, die Struktur der menschlichen Immunglobuline der Klasse M (IgM) zu verändern und dadurch die Produktion von Rheumafaktoren zu stimulieren.

Aus einer Studie von *DeBandt et al.* in *Arthritis Rheumatism* 46(2), p552-532 (2002) ist bekannt, dass Tocopherole, oral aufgenommen, die durch RA bedingte Deformation von Gelenken durch eine wenigstens partielle Inhibierung der Synthese von Interleukin-1 β (IL-1 β), dem wichtigsten der in der Gelenkdeformation involvierten Cytokinen, deutlich verringert. Die Wirkung der Tocopherole ist jedoch bislang nicht optimal.

Folglich hat die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin bestanden, Synergisten zu finden, die die Bildung von IL-1 β stärker inhibieren, als dies Tocopherole alleine vermögen. Des weiteren sollten die Mittel die Bildung von freien Sauerstoffverbindungen (ROS) vermindern.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Mischungen, enthaltend

(a) Tocopherole und

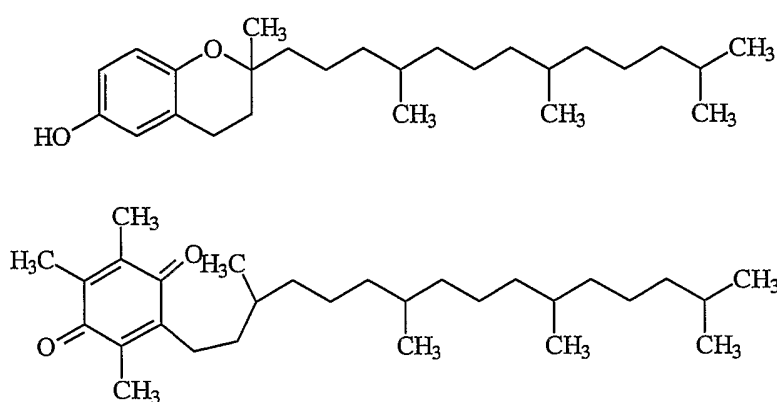
(b) Extrakte des *Harpagophytum procumbens* (Teufelskrallenwurzel) bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Iridoidglucosiden, Harpagosiden, Harpagiden und Procumbiden,

zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Extrakte der Teufelskrallenwurzel bzw. die darin enthaltenen wirkenden Prinzipien in Kombination mit Tocopherolen zu einer synergistischen Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese und damit zu einer Verminderung der durch rheumatische Arthritis bedingten Gelenkdeformationen führt. Gleichzeitig wurde gefunden, dass die Mittel auch die Bildung von freien Sauerstoffverbindungen reduziert, so dass den Entzündungsursachen der rheumatischen Arthritis gleich in zweifacher Weise entgegenge wirkt wird.

Tocopherole

Unter dem Begriff Tocopherole sind die in 2-Stellung mit einem 4,8,12-Trimethyltridecyl-Rest substituierten Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2H-1-benzopyran-6-ole) zu verstehen, die auch als Biochinone bezeichnet werden. Typische Beispiele sind die Plastichinone, Tocopherolchinone, Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine und Menachinone (z.B. 2-Methyl-1,4-naphthochinone). Vorzugsweise handelt es sich um die Chinone aus der Vitamin-E-Reihe, d.h. α -, β -, γ -, δ - und ϵ -Tocopherol, wobei letzteres noch über die ursprüngliche ungesättigte prenylseitenkette verfügt (s. Abbildung).



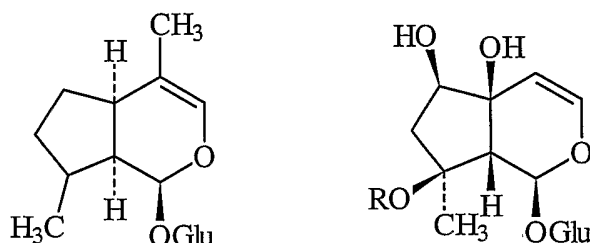
α -Tocopherol und α -Tocopherolchinon

Daneben kommen auch Tocopherolchinone und -hydrochinone sowie die Ester der Chinone mit Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Palmitinsäure oder Phosphorsäure in Frage. Der Einsatz von α -Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Tocopherolpalmitat und Tocopherolphosphat sowie deren Gemische ist bevorzugt.

Harpagophytum procumbens

Unter der lateinischen Bezeichnung *Harpagophytum procumbens* (pharmakologisch : *Harpagophyti radix*) verbirgt sich die Teufelskrallenwurzel (auch als Holzspinne bekannt). Zu Hause in der Kalahariwüste, den Steppen Namibias, Madagaskar und Südafrika, bezieht sich die Bezeichnung Teufelskralle auf die Haken, mit denen die Früchte überzogen sind. Die Teufelskralle ist ein fester Bestandteil der traditionellen afrikanischen Medizin und wird vor allem wegen ihrer analgetischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften geschätzt; ihr werden jedoch auch Eigenschaften als Antirheumatikum zugeschrieben, obschon in-vitro und in-vivo

Studien bisher zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben. Chemische betrachtet, enthalten Harpagophytum-Extrakte vor allem Iridoidglucoside, Harpagoside, Harpagide und Procumbide.



Iridoidglucosid

R = H = Harpagid

R = PhCH=CHCO- = Harpagosid

Daneben sind enthalten Stachyose, freie und glycosylierte Phytosterole (z.B. β -Sitosterol), Flavonoide (z.B. Kaempferol, Luteolin), Phenolsäuren und glycosidische Phenylpropansäureester (z.B. Verbacoside, Isoacteoside).

Extraktion

Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Wurzeln. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolatation, Reperkolatation, Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkolationmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie E-

thylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, insbesondere bei 60 bis 80 °C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegenden Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann ja nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzgehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen, wobei ein intensiv rot gefärbter Feststoff zurückbleibt. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriergetrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage. Vorzugsweise werden solche Extrakte eingesetzt, die einen Wirkstoffgehalt im Bereich von 5 bis 90 Gew.-% aufweisen.

In den Endzubereitungen können die Komponenten (a) und (b) in Summe in Mengen von 0,1 bis 100, vorzugsweise 1 bis 50 und insbesondere 5 bis 35 Gew.-% enthalten sein, wobei man die Komponenten (a) und (b) üblicherweise im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 einsetzt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung betreffen die Verwendung von Mischungen, enthaltend

5

- (a) Tocopherole und
- (b) Extrakte des *Harpagophytum procumbens* (Teufelskrallenwurzel) bzw. deren Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Iridoidglucosiden, Harpagosiden, Harpagiden und Procumbiden,

10

zur Inhibierung (a) der Synthese von Interleukin-1 β und (b) der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS).

Beispiele

5

Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese

Die Inhibierung der Interleukin-Synthese wurde analog der Vorschrift in Arthritis & Rheumatism 46(2), p524 (2002) mit einem ELISA Testkit der Firma R&D Systems Europe (Abingdon, UK) untersucht. Zu diesem Zweck wurde dem Futter einer ersten Gruppe von transgenen Mäusen, die typischerweise innerhalb des ersten Lebensmonats Polyarthritis entwickeln, über einen Zeitraum von 6 Wochen 0,25 mg der Testmischungen in 100 μ l Sonnenblumenöl zuge-

10 mischt. Zwei weitere Gruppen erhielten über den gleichen Zeitraum als Kontrolle lediglich Sonnenblumenöl bzw. 0,25 mg Tocopherol in 100 μ l Sonnenblumenöl verabreicht. Im Abstand von 1 Woche wurden Blutproben entnommen und auf die Menge an gebildetem Inter-

15 leukin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Beispiele 1 und 2 sind erfindungsgemäß, V1 und V2 dienen zum Vergleich.

20

Tabelle 1
Inhibierung der Interleukin-1 β -Synthese

Bsp.	Testprodukt	Interleukin-1 β -Gehalt [pg/ml] nach ...					
		1 w	2 w	3 w	4 w	5 w	6 w
V1	Kontrolle	40	60	120	100	90	80
V2	Tocopherol	20	50	50	55	45	40
1	Mischung A ¹⁾	10	30	25	35	30	30
2	Mischung B ²⁾	10	30	30	35	35	30

1) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt der Teufelskrallenwurzel im Gewichtsverhältnis 1:1

2) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt der Teufelskrallenwurzel im Gewichtsverhältnis 1:2

25

Die erfindungsgemäßen Mischungen inhibieren die Interleukin-Synthese deutlich stärker als das Tocopherol alleine.

Inhibierung der Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS)

Rheumatische Arthritis stellt, wie oben schon erläutert, eine Entzündungserkrankung dar, welche im Zusammenhang mit der Entwicklung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) gesehen wird. Eine Aufgabe der vorliegenden hatte daher darin bestanden, solche Mittel zur Verfügung zu stellen, die zusätzlich die Entzündungsursachen, d.h. die Bildung von ROS bekämpfen. Im Verlauf einer Entzündung werden Leucocyten, wie beispielsweise die polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten (PMN) durch Peptide wie etwa Cytokine stimuliert, Botschafterstoffe wie z.B. Leukotrien auszusenden, die von aktivierten oder nekrotischen Zellen in der Dermis freigesetzt werden. Diese aktivierte PMN setzen nicht nur proinflammatorische Cytokine, Leukotriene und Proteasen, sondern auch ROS, wie z.B. Superoxide und Hypochloritanionen frei. Diese Aktivität der PMN während der Inflammation ist als sogenannter Atmungsausbruch („respiratory burst“) bekannt. Zur Untersuchung, inwiefern die Testsubstanzen den Atmungsausbruch verhindern oder mindern können, wurde eine Zelllinie von menschlichen leukemischen Granulocyten dieser PMN zusammen mit den Testsubstanzen bei 37 °C in Gegenwart von 5 Vol.-% CO₂ inkubiert. Nach Auslösung des Atmungsausbruchs durch Zugabe eines Hefeextraktes (Zymosan) zur Zelllösung, wurde die Freisetzung von Superoxidanionen über deren Reaktion mit Luminol bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Angegeben ist die Menge an freigesetzten ROS in %-rel zum Standard als Mittelwert einer Messreihe mit Dreifachbestimmung. Die Beispiele 3 und 4 sind erfindungsgemäß, die Beispiele V3 und V4 dienen zum Vergleich.

Tabelle 2
Anti-inflammatorische Wirkung (Angabe in %-rel.)

Bsp.	Testprodukt	Konz. Gew.-%	Freigesetzte ROS
V3	Kontrolle		100
V4	Tocopherol	0,05	99
3	Mischung A ¹⁾	0,05	87
4	Mischung B ²⁾	0,05	89

1) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt der Teufelskrallenwurzel im Gewichtsverhältnis 1:1

2) Mischung aus Tocopherol / gefriergetrockneter Extrakt der Teufelskrallenwurzel im Gewichtsverhältnis 1:2

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen einen starken inhibierenden Einfluss auf den Atmungsausbruch menschlicher Granulocyten besitzen, ohne die Granulocyten zu schädigen.

Patentansprüche

1. Verwendung von Mischungen, enthaltend

5

- (a) Tocopherole und
(b) Extrakte des *Harpagophytum procumbens*

zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.

10

2. Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) Tocopherole und
(b) Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Iridoidglucosiden,
Harpagosiden, Harpagiden und Procumbiden,

15

zur Herstellung eines Medikamentes gegen rheumatische Arthritis.

3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
als Komponente (a) α -Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Tocopherol-
palmitat, Tocopherolphosphat sowie deren Gemische einsetzt.

20

4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**,
dass man Extrakte einsetzt, die einen Wirkstoffgehalt im Bereich von 5 bis 90 Gew.-%
einsetzt.

25

5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**,
dass man die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 ein-
setzt.

30

6. Verwendung von Mischungen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2 zur Inhibierung der
Interleukin-1 β -Synthese.

7. Verwendung von Mischungen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2 zur Inhibierung der
Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS).

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 A61P19/02 //(A61K35/78,31:355)

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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 56346 A (J.P.M.E.D.) 28 September 2000 (2000-09-28) claims 1,3,5,6 example 16 ---	1,3,5,7
X	WO 01 91771 A (THERALIFE) 6 December 2001 (2001-12-06) claims 1,6 page 9, line 4-9 example 1 ---	1,3,5-7
X	FR 2 773 484 A (P.MOREAU) 16 July 1999 (1999-07-16) claims 1,13 page 3, line 28,29 page 5, line 35-38 page 6, line 29 -----	1



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

26 August 2003

Date of mailing of the international search report

04/09/2003

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

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05596

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0056346	A	28-09-2000	AU 3320100 A	09-10-2000
			BR 0006005 A	04-12-2001
			CA 2333317 A1	28-09-2000
			EP 1077713 A1	28-02-2001
			WO 0056346 A1	28-09-2000
			JP 2002539268 T	19-11-2002
			US 6544530 B1	08-04-2003
WO 0191771	A	06-12-2001	AU 7516001 A	11-12-2001
			WO 0191771 A2	06-12-2001
			US 2002006448 A1	17-01-2002
FR 2773484	A	16-07-1999	FR 2773484 A1	16-07-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05596

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K35/78 A61P19/02 //(A61K35/78, 31:355)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 56346 A (J.P.M.E.D.) 28. September 2000 (2000-09-28) Ansprüche 1,3,5,6 Beispiel 16 ---	1,3,5,7
X	WO 01 91771 A (THERALIFE) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Ansprüche 1,6 Seite 9, Zeile 4-9 Beispiel 1 ---	1,3,5-7
X	FR 2 773 484 A (P.MOREAU) 16. Juli 1999 (1999-07-16) Ansprüche 1,13 Seite 3, Zeile 28,29 Seite 5, Zeile 35-38 Seite 6, Zeile 29 -----	1

☐ 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

26. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/09/2003

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

Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05596

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0056346	A	28-09-2000	AU	3320100 A	09-10-2000
			BR	0006005 A	04-12-2001
			CA	2333317 A1	28-09-2000
			EP	1077713 A1	28-02-2001
			WO	0056346 A1	28-09-2000
			JP	2002539268 T	19-11-2002
			US	6544530 B1	08-04-2003
WO 0191771	A	06-12-2001	AU	7516001 A	11-12-2001
			WO	0191771 A2	06-12-2001
			US	2002006448 A1	17-01-2002
FR 2773484	A	16-07-1999	FR	2773484 A1	16-07-1999