

(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2005-511619**(P2005-511619A)**(43) 公表日 **平成17年4月28日(2005.4.28)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 B O 6 3
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	4 C O 8 4
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10 1 O 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-543612 (P2003-543612)	(71) 出願人	503412148
(86) (22) 出願日	平成14年11月11日 (2002.11.11)		バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月7日 (2004.5.7)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/012550		Bayer HealthCare AG
(87) 国際公開番号	W02003/041725		ドイツ連邦共和国51368レーフェルク
(87) 国際公開日	平成15年5月22日 (2003.5.22)		ーゼン
(31) 優先権主張番号	101 56 249.7	(74) 代理人	100060782
(32) 優先日	平成13年11月15日 (2001.11.15)		弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	ブンダー, フランク
			ドイツ42117ブツベルタル・シュバ
			ルツアーベーク251
		(72) 発明者	エリングハウス, ベーター
			ドイツ42113ブツベルタル・アウス
			ブリック100
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 c GMP-特異的ホスホジエステラーゼ9Aの調節

(57) 【要約】

本発明は、冠動脈性心疾患、特に安定及び不安定狭心症、急性心筋梗塞、心筋梗塞の予防、突然心臓死、心不全ならびに高血圧、末梢循環障害及びアテローム性動脈硬化症の処置及び/又は予防用の薬剤の製造のためのPDE9A阻害剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

冠動脈性心疾患の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための P D E 9 A 阻害剤の使用。

【請求項 2】

高血圧の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための P D E 9 A 阻害剤の使用。

【請求項 3】

末梢血管閉塞性疾患の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための P D E 9 A 阻害剤の使用。

【請求項 4】

アテローム性動脈硬化症の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための P D E 9 A 阻害剤の使用。

【請求項 5】

冠動脈性心疾患が安定及び不安定狭心症、急性心筋梗塞、心筋梗塞予防、突然心臓死及び心不全である請求項 1 の使用。

【請求項 6】

P D E 9 A 阻害剤が $1 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有する請求項 1 ~ 4 に従う使用。

【請求項 7】

P D E 9 A 阻害剤が 100 nM 未満の IC_{50} を有する請求項 1 ~ 4 に従う使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、冠動脈性心疾患、特に安定及び不安定狭心症、急性心筋梗塞、心筋梗塞予防、突然心臓死、心不全、高血圧及びアテローム性動脈硬化症の後遺症の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための P D E 9 A 阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

絶えず働いている洞筋として、心臓はそのエネルギー要求を満たすために特に強力な酸素の供給を必要とする。従って供給の妨害は主に、血流の適応性が低下すると不十分になり得る酸素輸送に関連する。酸素消費量の増加は、心臓への血流の増加によってのみ補償され得る。

【0003】

安定及び不安定狭心症、心不全、心筋梗塞、突然心臓死及びアテローム性動脈硬化症の後遺症のような冠動脈性心疾患においては、心組織の部分への十分な血流はもはや保証されず、組織虚血が起こり、冒された領域における壊死及びアポトーシスを生ずる。これは心筋機能不全を生じ、それは心不全にまで進展し得る。

【0004】

冠動脈血流及びかくして酸素供給を増加させる治療法及び活性成分、しかしまた酸素消費量を減少させるものが上記の障害の症状の処置に適している。

【0005】

これらには比較的大きい冠動脈血管の拡張、冠動脈抵抗の血管外成分の減少、心筋内壁張力の低下及び体循環における小動脈抵抗血管の拡張が含まれる。

【0006】

心臓における冠動脈流を増加させる及び / 又は血圧を低下させる物質及び方法を治療的に利用することができる（非特許文献 1）。

【0007】

上記の効果をいわゆる二次メッセンジャー、サイクリックアデノシンーリン酸（c A M P）及びサイクリックグアノシンーリン酸（c G M P）の細胞内濃度を介して調節することができる。c G M P の細胞内濃度は可溶性及び膜 - 結合グアニレートシクラーゼの刺激により増加する。c A M P の細胞内濃度は、いわゆる G タンパク質共役型受容体の活性化

10

20

30

40

50

により調節され得る。これらのレセプターの活性化は、Gタンパク質の活性化及びかくしてアデニレートシクラーゼの活性化又は阻害に導く。

【0008】

いわゆるホスホジエステラーゼは、細胞内cAMP及びcGMPの分解に関与する。ホスホジエステラーゼは、それらの生化学的及び薬理的性質に従って11の異なる種類に分けられる(非特許文献2, 非特許文献3)。

【0009】

ホスホジエステラーゼ9A(PDE9A)はcGMP-特異的ホスホジエステラーゼである。該酵素は70nMのKm(ミカエリス-メンテン定数)を有し(非特許文献4)、それはすべての既知のホスホジエステラーゼのcGMPに関する既知の最小のKmである。従ってPDE9Aは基礎的細胞内cGMPレベルの保持及び調節に関与している。

10

【0010】

ホスホジエステラーゼ9Aに関するDNA及びタンパク質配列は、マウス(非特許文献4)及びヒト(非特許文献5, 非特許文献6)に関して既知である。今日までに、PDE9Aの4つのスプライスバリエントが同定されている(非特許文献6)。

【0011】

PDE9A発現はマウスにおいて、特に腎臓において、しかし又もっと弱く肺及び肝臓において検出可能であった(非特許文献4)。ヒトにおいては、特に脾臓、腎臓、腸、前立腺及び脳で強い発現が示されたが、肺、肝臓、心臓及び膵臓のような他の器官においてももっと弱い発現が検出された(非特許文献5, 非特許文献6)。

20

【非特許文献1】Forth, Henschler, Rummel著, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2001年, Urban & Fischer Verlag, Munich

【非特許文献2】Solderling and Beavo著, Current Opinion in Cell Biology, 2000年, 174-179

【非特許文献3】Francis et al.著, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000年, 1-52

【非特許文献4】Solderling et al.著, J. Biol. Chem., 1998年, 15553-15558

30

【非特許文献5】Fisher et al.著, J. Biol. Chem., 1998年, 15559-15564

【非特許文献6】Guipponi et al.著, Hum. Gen., 1998年, 386-392

【発明の開示】

【0012】

驚くべきことに今回、ヒトにおけるPDE9A mRNA発現の定量的分析において、ヒト冠動脈でPDE9Aの顕著な発現があることが見出された(図1及び2)。

【0013】

ヒト冠動脈におけるPDE9A発現はさらに驚くべきことに、この組織におけるホスホジエステラーゼ5Aの発現より実際に約2.7倍高い(図2)。

40

【0014】

ホスホジエステラーゼ5Aは文献から、心臓への血液供給に含まれることが既知である。PDE5A阻害剤の投与は冠動脈血管の弛緩に導くことが示されている(Traverse et al.著, Circulation, 2000年, 2997-3002)。

【0015】

PDE5Aと比較しても高いヒト冠動脈におけるPDE9Aの発現及びcGMPに関するPDE9Aの極度に高い親和性(Km 70nM)は今回、ホスホジエステラーゼ9Aが冠動脈の収縮及び弛緩において、ならびにかくして心臓への血液供給の調節において非常に有意な役割を有することを示している。

50

【 0 0 1 6 】

かくして血管における P D E 9 A 発現は、血圧の調節及び末梢血流の調節における P D E 9 A の役割も示している。

【 0 0 1 7 】

単離された灌流された L a n g e n d o r f f 心臓において、冠動脈流への P D E 9 A 阻害剤の効果を調べることができる。P D E 9 A 阻害剤は L a n g e n d o r f f ラット心臓において灌流圧を低下させる。

【 0 0 1 8 】

冠動脈におけるヒトホスホジエステラーゼ 9 A の発現は、冠動脈性心疾患を有する患者における P D E 9 A を阻害する活性成分の使用のための条件なので、この結果は新規な治療法のための基礎を作る。

10

【 0 0 1 9 】

この新規な結果に基づき、我々は、ホスホジエステラーゼ 9 A を阻害する物質が、それから生ずる細胞内 c G M P 濃度の増加及びそれに伴う血管、特に冠動脈の拡張（ならびにそれに伴う冠動脈流の増加）の理由で、ヒトにおける安定及び不安定狭心症、急性心筋梗塞、心筋梗塞予防、心不全、突然心臓死ならびに高血圧、末梢血流障害及びアテローム性動脈硬化症の後遺症の処置及び / 又は予防のために用いられる得るという結論に達した。

【 0 0 2 0 】

従って本発明は、上記の疾患の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のためのホスホジエステラーゼ 9 A 阻害剤の使用に関する。

20

【 0 0 2 1 】

本発明の目的のための阻害剤は、酵素の活性化又は生物学的活性を妨げる（阻害する）すべての物質である。例えば下記に記載する c G M P アッセイにおいて阻害を測定することができる。特に好ましい阻害剤は低分子量物質である。

【 0 0 2 2 】

阻害は、ホスホジエステラーゼ 9 A に関し、活性の少なくとも 1 0 % の低下又はホスホジエステラーゼ 9 A を含有する細胞における細胞内 c G M P 濃度の少なくとも 1 0 % の増加を意味する。適した組織から精製された、又は組換え的に発現して精製された P D E 9 A について阻害剤を試験することができる。さらに、ホスホジエステラーゼ 9 A を含有する細胞において細胞内 c G M P 濃度を決定することが可能である。これらの細胞は好ましくは血管の平滑筋からの細胞又は組み換え的に P D E 9 A を発現する細胞系からの細胞である。

30

【 0 0 2 3 】

さらに、好ましい P D E 9 A 阻害剤は、下記に示す活性アッセイにおいて 1 μ M、好ましくは 0 . 1 μ M 未満の I C ₅₀ を以って阻害するものである。

【 0 0 2 4 】

本発明の P D E 9 A 阻害剤は好ましくは血液 / 脳関門を横切ることができず、且つ中枢的ではなくて全身的に作用する。

【 実施例 】

【 0 0 2 5 】

40

c G M P - 特異的 P D E 9 A の阻害

単離された酵素について P D E 9 A 阻害剤の効果を試験した。この目的のために、例えば A m e r s h a m からのホスホジエステラーゼ [³ H] c G M P S P A 酵素アッセイキットを用いることができる。試験は製造者の指示に従って行なわれる。

【 0 0 2 6 】

試験物質を特性化するために、適した希釈の酵素、種々の濃度の阻害剤（典型的には 1 0 ⁻⁹ ~ 1 0 ⁻⁵ M の連続希釈）及び [³ H] c G M P （混合物あたりに 0 . 0 5 μ C i ）を 9 6 穴マイクロタイタープレート中で 3 0 において 1 5 分間インキュベーションする。反応が停止した後に「S P A ビーズ」を加え、マイクロタイタープレートを 3 0 秒間振る。6 0 分後、マイクロタイタープレートに適したシンチレーションカウンター（例え

50

ば1450 MicroBeta, Wallac)を用いて測定を行なう。

【0027】

PDE9A阻害剤の効果のIC₅₀は、PDE9AによるcGMP分解の50%が阻害される値である。

ヒト組織におけるPDE9A及びPDE5A mRNA発現の定量

実時間ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)(いわゆるTaqMan PCR, Heid et al. 著, Genome Res., 6(10), 1996年, 986-994)のmRNA値を定量することにより、ヒト組織におけるPDE9Aの相対的発現を測定する。通常のPCRと比べ、実時間PCRは、追加の蛍光標識オリゴヌクレオチドの導入を介するもっと正確な定量の利点を有する。このいわゆるプローブは、5'末端に蛍光色素FAM(6-カルボキシフルオレセイン)及び3'末端に蛍光クエンチャー(fluorescence quencher)TAMRA(6-カルボキシテトラメチルローダミン)を含有する。ポリメラーゼ連鎖反応の間に、蛍光色素FAMはTaqMan PCRにおけるTaqポリメラーゼの5'-エキソヌクレアーゼ活性によりプローブから切断され、かくして前にはクエンチングされていた蛍光シグナルが得られる。

【0028】

PCRのために用いられる鋳型は、商業的に得られるトータルRNAである(Clontechから)。冠動脈の場合、体外移植された心臓の小片(約0.5g)をベルリンのGerman Cardiac Centreから得、均質化の後にフェノール/クロロホルム抽出によりそれからトータルRNAを単離する。トータルRNAの1μg分を1単位のDNase I(Gibcoから)と一緒に室温で15分間インキュベーションし、ゲノムDNAの混入を除去する。1μlのEDTA(25mM)を加え、次いで65℃で加熱(10分間)することにより、DNase Iを不活性化する。続いて「SUPERSCRIPT-II RT cDNA合成キット」(Gibcoから)の指示に従い、同じ反応混合物中でcDNA合成を行い、蒸留水を用いて反応体積を200μlとする。

【0029】

PCRのために、希釈されたcDNA溶液のそれぞれ5μl分に7.5μlのプライマー/プローブ混合物及び12.5μlのTaqMan Universal Master Mix(Applied Biosystemsから)を加える。いずれの場合もプライマーの最終的濃度は300nMであり、プローブのそれは150nMである。PDE9Aのためのフォワード及びリバープライマーの配列は: 5'-TCCCGGCTACAAACAACACGT-3'及び5'-AGATGTCATTGTAGCGGACCG-3'であり、蛍光標識プローブの配列は5'-6FAM-CCAGATCAATGCCCGCACAGAGCT-TAMRA-3'である。アンプリコンの位置は、PDE9A mRNAの記載されている4つのスプライスバリエーションのすべて(PDE9A₁₋₄)が検出されるように選ばれる。PDE5Aの場合、フォワードプライマーの配列は: 5'-TGGCAAGGTTAAGCCTTTCA-3'であり、リバープライマーのそれは: 5'-ATCTGCGTGTCTGGAATCCC-3'であり、プローブの配列は5'-FAM-ATGACGAACAGTTTCTGGAAGCTTTTGTCACTCT-TAMRA-3'である。この場合も、mRNA上のアンプリコンの位置は、両方のスプライスバリエーション(PDE5A₁₋₂)が検出されるように選ばれる。

【0030】

PCRはABIプリズムSDS-7700装置(Applied Biosystemsから)上で、製造者の指示に従って行なわれる。この目的のための標準として40サイクルが行なわれる。各組織及び各プローブに関していわゆる閾サイクル(threshold cycle)(Ct)を得る。Ctは、放出されるプローブの蛍光強度が背景シグナルの10倍に達するサイクルに相当する。かくしてより低いCtは増幅のより早い開始、すなわち最初の試料中に存在するより多いmRNAを意味する。cDNA合成における変動を補償するために、調べられるすべての組織においていわゆるハウスキーピング遺伝子の発現も分析される。この遺伝子の発現の強度はすべての組織において大体同じはずで

10

20

30

40

50

ある。この目的のために、 α -アクチンを用いて P D E 9 A 及び P D E 5 A 発現を標準化する。ヒト細胞質ゾル α -アクチンのためのフォワード及びリバースプライマーの配列はそれぞれ：

5' - T C C A C C T T C C A G C A G A T G T G - 3' 及び 5' - C T A G A A G C A T T T G C G G T G G A C - 3' であり、プローブの配列は 5' - 6 F A M - A T C A G C A A G C A G G C A G T A T G A C G A G T C C G - T A M R A - 3' である。いわゆる d d C t 法により、A B I プリズム S D S 7 7 0 0 (A p p l i e d B i o s y s t e m s から) のための指示に従ってデータを分析する。P D E 9 A m R N A の組織分布のグラフによる提示のために、最高の C t (= 最低の発現) を有する組織の発現のレベルを任意に 1 に等しく設定し、すべての他の組織をそれに標準化する。

10

L a n g e n d o r f f ラット心臓

麻酔されたラットの胸腔の開放の後に心臓を迅速に取り出し、通常の L a n g e n d o r f f 装置に導入する。冠動脈を定量 (1 0 m l / 分) 灌流に供し、それにより上昇する灌流圧を適した圧力変換器を介して記録する。この配置における灌流圧の低下は冠動脈の弛緩に対応する。同時に、各収縮の間に心臓により発せられる圧力 (L V P) を、左心室中に導入されたバルーン及びさらに圧力変換器を介して測定する。単位時間当たりの収縮の数からの計算により、単離された心臓が拍動する速度を見出す。試験物質は一系列の増加する濃度において (通常は 10^{-9} M ~ 10^{-6} M)、灌流器 (p e r f u s o r) を用いて加えられる。

P D E 9 A 阻害剤調剤

20

不活性、無毒性の製薬学的に適した担体又は溶媒を用いて、P D E 9 A 阻害剤を既知の方法で通常の調剤、例えば錠剤、コーティング錠、丸薬、顆粒剤、エアゾール、シロップ、乳剤、懸濁剤及び溶液に転換することができる。治療的に活性な化合物はこれらのそれぞれ中に、完全な混合物の 0 . 5 ~ 9 0 重量 % の濃度で、例えば指示される投薬量範囲を達成するのに十分な量で存在しなければならない。

【 0 0 3 1 】

調剤は、例えば溶媒及び / 又は担体を用い、適宜乳化剤及び / 又は分散剤を用いて活性成分を伸展することにより調製され、例えば希釈剤として水が用いられる場合、適宜有機溶媒を補助溶媒として用いることができる。

【 0 0 3 2 】

30

投与は通常の方法で、好ましくは経口的、経皮的、静脈内又は非経口的に、特に経口的又は静脈内に行なわれる。しかしながら、例えばスプレーを用いて口又は鼻を介する吸入により、あるいは皮膚を介して局所的に投与を行なうこともできる。

【 0 0 3 3 】

有効な結果を達成するために、一般に体重の k g 当たりに約 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g、経口的投与の場合には好ましくは約 0 . 0 0 5 ~ 3 m g の量を投与するのが有利であることが証明された。

【 0 0 3 4 】

それにもかかわらず適宜、特定のには体重又は投与経路の性質、薬剤に対する患者の反応、その調剤の性質及び投与が行なわれる時間又は間隔の関数として、上記の量から変動させることが必要であり得る。かくしていくつかの場合には上記の最少量未満で間に合わせるのが十分であり得るが、他の場合には上記の上限を超えなければならない。比較的多量を投与する場合、これらを 1 日に及ぶ複数の単投薬量に分配するのが良いかも知れない。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 5 】

【 図 1 】 ヒト組織におけるヒトホスホジエステラーゼ 9 A の相対的発現 (データに関しては表 1 を参照されたい) 。

【 図 2 】 ヒト冠動脈におけるヒト P D E 9 A の相対的発現の P D E 5 A との比較。

【 配列表 】

50

SEQUENCE LISTING

<110> Bayer AG

<120> Regulation der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase 9A

<130> Le A 35701

10

<160> 9

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 20

20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1
tcccggctac aacaacacgt

20

<210> 2

<211> 21

30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2
agatgtcatt gtagcggacc g

21

<210> 3

40

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ccagatcaat gccgcacag agct

24

<210> 4

10

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

tggcaagggtt aagcctttca a

21

<210> 5

20

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atctgcgtgt tctggatccc

20

<210> 6

30

<211> 34

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atgacgaaca gtttctggaa gcttttgtca tott

34

40

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

tccaccttcc agcagatgtg

20

10

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ctagaagcat ttgcggtgga c

21

20

<210> 9

<211> 29

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

atcagcaagc aggcagtatg acgagtcgg

29

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/12550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/00 A61P9/00 A61K31/00 //C12N9/16

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)

WPI Data, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 11 239 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 7 October 1993 (1993-10-07) page 3, line 16 - line 46 page 3, line 31 - line 46	1,2,5
X	& US 6 066 649 A (PRODUZWEIT THOMAS) 23 May 2000 (2000-05-23) column 3, line 23 - line 67 ----- -/--	1,2,5

☒ 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2003

Date of mailing of the international search report

30/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heiduschat, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/12550

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FISHER D A ET AL: "Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 273, no. 25, 19 June 1998 (1998-06-19), pages 15559-15564, XP002091363 ISSN: 0021-9258 page 15563, left-hand column, paragraph 1	1,2,5
X	STOCLET J-C ET AL: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES AS THERAPEUTIC TARGETS IN CARDIOVASCULAR DISEASES" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 4, no. 11, November 1995 (1995-11), pages 1081-1100, XP000995813 ISSN: 1354-3784 page 1087, right-hand column, paragraph 2 -page 1094, right-hand column, last paragraph	2,3
Y		1-7
X	SODERLING S H ET AL: "Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterase" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 273, no. 25, 19 June 1998 (1998-06-19), pages 15553-15558, XP002127167 ISSN: 0021-9258 page 15557, right-hand column	2,3
Y		1-7
X	VEMULAPALLI S ET AL: "ANTIPLATELET AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS OF SCH 51866, A NOVEL TYPE 1 AND TYPE 5 PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 28, no. 6, December 1996 (1996-12), pages 862-869, XP000998260 ISSN: 0160-2446 page 865; figure 2 page 867; figure 4 page 868, right-hand column, paragraph 2	2,3
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/12550

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases: patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 7, no. 6, 1997, pages 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776	1,3,5
Y	page 637, line 1 -page 638, paragraph 1 page 632; table 1	1-7
X	WO 99 29873 A (GOODING DOUGLAS H ; INCYTE PHARMA INC (US); STREETER DAVID GRAY (US) 17 June 1999 (1999-06-17) page 28	4
Y	TRVERSE J H ET AL: "Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5 activity limits blood flow to hypoperfused myocardium during exercise." CIRCULATION. UNITED STATES 12 DEC 2000, vol. 102, no. 24, 12 December 2000 (2000-12-12), pages 2997-3002, XP002252803 ISSN: 1524-4539 cited in the application page 3000, left-hand column, paragraph 3 -page 30001, left-hand column, paragraph 1 page 3001, last paragraph	1-7
Y	GUIPPONI M ET AL: "IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A NOVEL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE GENE (PDE9A) THAT MAPS TO 21Q22.3: ALTERNATIVE SPLICING OF MRNA TRANSCRIPTS, GENOMIC STRUCTURE AND SEQUENCE" EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, KARGER, BASEL, CH, vol. 103, no. 4, October 1998 (1998-10), pages 386-392, XP001000997 ISSN: 1018-4813 cited in the application page 389; figure 2	1-7
A	FRANCIS S H ET AL: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: RELATING STRUCTURE AND FUNCTION" PROGRESS IN NUCLEIC ACID RESEARCH AND MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 65, 2000, pages 1-52, XP000993322 ISSN: 0079-6603 cited in the application page 17; table 2 page 39, paragraph 2 - paragraph 3	1-7

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/12550

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEAVO J A: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF MULTIPLE ISOFORMS" PHYSIOLOGICAL REVIEWS, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 75, no. 4, 1 October 1995 (1995-10-01), pages 725-748, XP002034532 ISSN: 0031-9333 cited in the application page 742; table 3	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP02/12550

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.: **1-7 (all partially)**
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

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.

EP02/12550

Continuation of Box I, 2

Claims 1-7 (all partially)

The current claims 1 to 7 concern compounds characterized by a desirable property or characteristic, namely the inhibition of PDE9A. Therefore the claims encompass all products, etc. which display this property or characteristic whereas the application provides support by the description (PCT Article 5) only for a limited number of these compounds. 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 conduct a meaningful search covering the entire scope of protection sought.

Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compound by a functional parameter (inhibition of PDE9A) which renders comparison with the prior art difficult (see also PCT Guidelines paragraph III-4.7a)). This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire scope of protection impossible.

Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense (e.g. by reference to the prior art), namely the parts of claims 1 to 7 concerning the known PDE9A inhibitors zaprinast and SCH51866.

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 need not 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4211239	A	07-10-1993	DE 4211239 A1	07-10-1993
			AT 230266 T	15-01-2003
			DE 59310321 D1	06-02-2003
			WO 9319742 A1	14-10-1993
			EP 0633772 A1	18-01-1995
			US 6066649 A	23-05-2000
WO 9929873	A	17-06-1999	US 5922595 A	13-07-1999
			AU 1710899 A	28-06-1999
			CA 2313451 A1	17-06-1999
			EP 1038003 A1	27-09-2000
			JP 2001526036 T	18-12-2001
			WO 9929873 A1	17-06-1999
			US 6255456 B1	03-07-2001
			US 2002007046 A1	17-01-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12550

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K35/00 A61P9/00 A61K31/00 //C12N9/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte(r) 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) WPI Data, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 42 11 239 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 7. Oktober 1993 (1993-10-07) Seite 3, Zeile 16 - Zeile 46 Seite 3, Zeile 31 - Zeile 46	1,2,5
X	& US 6 066 649 A (PRODUZWEIT THOMAS) 23. Mai 2000 (2000-05-23) Spalte 3, Zeile 23 - Zeile 67 --- -/-	1,2,5
<input checked="" 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 darstellt, 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 16. September 2003		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 30/09/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Heiduschat, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12550

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FISHER D A ET AL: "Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 273, Nr. 25, 19. Juni 1998 (1998-06-19), Seiten 15559-15564, XP002091363 ISSN: 0021-9258 Seite 15563, linke Spalte, Absatz 1	1,2,5
X	STOCLET J-C ET AL: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES AS THERAPEUTIC TARGETS IN CARDIOVASCULAR DISEASES" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, Bd. 4, Nr. 11, November 1995 (1995-11), Seiten 1081-1100, XP000995813 ISSN: 1354-3784 Seite 1087, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 1094, rechte Spalte, letzter Absatz	2,3
Y	---	1-7
X	SODERLING S H ET AL: "Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterase" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 273, Nr. 25, 19. Juni 1998 (1998-06-19), Seiten 15553-15558, XP002127167 ISSN: 0021-9258 Seite 15557, rechte Spalte	2,3
Y	---	1-7
X	DEMULAPALLI S ET AL: "ANTIPLATELET AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS OF SCH 51866, A NOVEL TYPE 1 AND TYPE 5 PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 28, Nr. 6, Dezember 1996 (1996-12), Seiten 862-869, XP000998260 ISSN: 0160-2446 Seite 865; Abbildung 2 Seite 867; Abbildung 4 Seite 868, rechte Spalte, Absatz 2	2,3

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12550

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases: patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 7, Nr. 6, 1997, Seiten 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776	1,3,5
Y	Seite 637, Zeile 1 -Seite 638, Absatz 1 Seite 632; Tabelle 1 ---	1-7
X	WO 99 29873 A (GOODING DOUGLAS H ;INCYTE PHARMA INC (US); STREETER DAVID GRAY (US) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Seite 28 ---	4
Y	TRAVERSE J H ET AL: "Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5 activity limits blood flow to hypoperfused myocardium during exercise." CIRCULATION. UNITED STATES 12 DEC 2000, Bd. 102, Nr. 24, 12. Dezember 2000 (2000-12-12), Seiten 2997-3002, XP002252803 ISSN: 1524-4539 in der Anmeldung erwähnt Seite 3000, linke Spalte, Absatz 3 -Seite 30001, linke Spalte, Absatz 1 Seite 3001, letzter Absatz ---	1-7
Y	GUIPPONI M ET AL: "IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A NOVEL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE GENE (PDE9A) THAT MAPS TO 21Q22.3: ALTERNATIVE SPLICING OF MRNA TRANSCRIPTS, GENOMIC STRUCTURE AND SEQUENCE" EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, KARGER, BASEL, CH, Bd. 103, Nr. 4, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 386-392, XP001000997 ISSN: 1018-4813 in der Anmeldung erwähnt Seite 389; Abbildung 2 ---	1-7
A	FRANCIS S H ET AL: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: RELATING STRUCTURE AND FUNCTION" PROGRESS IN NUCLEIC ACID RESEARCH AND MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, Bd. 65, 2000, Seiten 1-52, XP000993322 ISSN: 0079-6603 in der Anmeldung erwähnt Seite 17; Tabelle 2 Seite 39, Absatz 2 - Absatz 3 ---	1-7

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12550

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	<p>BEAVO J A: "CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES: FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF MULTIPLE ISOFORMS" PHYSIOLOGICAL REVIEWS, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, Bd. 75, Nr. 4, 1. Oktober 1995 (1995-10-01), Seiten 725-748, XP002034532 ISSN: 0031-9333 in der Anmeldung erwähnt Seite 742; Tabelle 3</p>	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12550

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. 1-7 (all partially)
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.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 12550

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-7 (all partially)

Die geltenden Patentansprüche 1 bis 7 beziehen sich auf Verbindungen charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Inhibition von PDE9A.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über einen funktionellen Parameter (Inhibition von PDE9A) zu definieren, der den Vergleich mit dem Stand der Technik erschwert (s.a. PCT-Richtlinien III, 4.7a). Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen (z.B. aus Verweisen auf den Stand der Technik), nämlich die Teile von Ansprüchen 1 bis 7 betreffend die bekannten PDE9a-Inhibitoren Zaprinast und SCH51866.

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.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12550

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4211239 A	07-10-1993	DE 4211239 A1	07-10-1993
		AT 230266 T	15-01-2003
		DE 59310321 D1	06-02-2003
		WO 9319742 A1	14-10-1993
		EP 0633772 A1	18-01-1995
		US 6066649 A	23-05-2000
WO 9929873 A	17-06-1999	US 5922595 A	13-07-1999
		AU 1710899 A	28-06-1999
		CA 2313451 A1	17-06-1999
		EP 1038003 A1	27-09-2000
		JP 2001526036 T	18-12-2001
		WO 9929873 A1	17-06-1999
		US 6255456 B1	03-07-2001
		US 2002007046 A1	17-01-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 9/12	
// C 1 2 Q 1/68	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 1 2 Q 1/68	Z N A A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QQ02 QQ08 QQ33 QQ42 QQ53 QQ61 QQ95 QR08
 QR32 QR41 QR50 QR51 QR62 QR66 QR72 QR77 QS03 QS25
 QS28 QS34 QS36 QS39 QX01
 4C084 AA18 MA01 NA14 ZA362 ZA372 ZA392 ZA402 ZA422 ZA452 ZC202