

(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2005-538126

(P2005-538126A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005.12.15)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 223/28
A61K 31/5513
A61P 27/16
 // **C07M 7:00**

F I

C O 7 D 223/28 C S P
 A 6 1 K 31/5513
 A 6 1 P 27/16
 C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 3 4
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2004-526887 (P2004-526887)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月5日 (2003.8.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月24日 (2005.3.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/008669
 (87) 国際公開番号 W02004/014391
 (87) 国際公開日 平成16年2月19日 (2004.2.19)
 (31) 優先権主張番号 0218243.4
 (32) 優先日 平成14年8月6日 (2002.8.6)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0218244.2
 (32) 優先日 平成14年8月6日 (2002.8.6)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃
 (72) 発明者 マルクス・シュムッツ
 スイス、ツェーハー 4 1 2 4 シェーネン
 ブーフ、バウムガルテンヴェーク 2 4 番
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耳鳴の処置のためのカルボキサミドの使用

(57) 【要約】

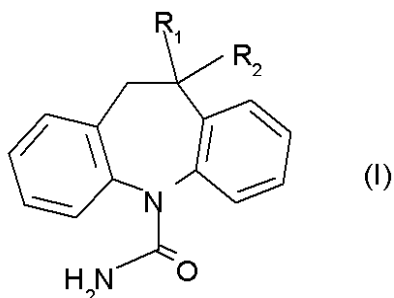
本発明は、耳鳴の処置におけるカルバマゼピン誘導体の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

耳鳴または他の内耳 / 蝸牛興奮性関連疾患の処置のための、式 I

【化 1】



10

〔式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。〕

で示される化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項 2】

R_1 および R_2 が一体となってオキシ基を表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

20

【請求項 3】

R_1 が水素を表し、そして R_2 がヒドロキシを表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項 4】

R_1 が水素を表し、そして R_2 がアセトキシを表す、請求項 1 に記載の式 I の化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項 5】

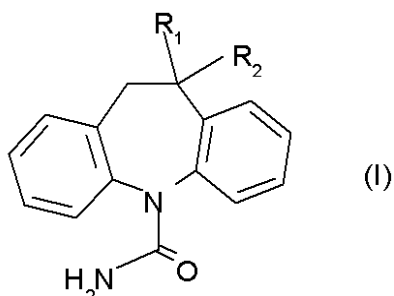
耳鳴の処置のための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 6】

耳鳴または他の内耳 / 蝸牛興奮性関連疾患の処置のための、活性剤として式 I

30

【化 2】



40

〔式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

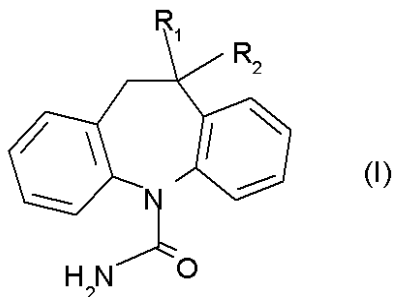
(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。〕

で示される化合物または医薬上許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 7】

耳鳴および他の内耳 / 蝸牛興奮性関連疾患の処置用医薬組成物の製造のための、式 I

【化 3】



10

〔式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

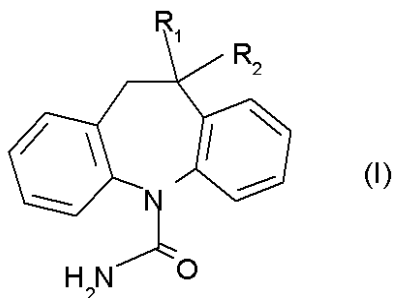
(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。〕

で示される化合物または医薬上許容されるその塩の使用。

【請求項 8】

処置を必要としている対象における耳鳴および他の内耳 / 蝸牛興奮性関連疾患の処置方法であって、当該対象に、式 I

【化 4】



20

〔式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。〕

30

で示される化合物または医薬上許容されるその塩の治療上有効量を投与することを含んでなる方法。

【請求項 9】

R_1 が水素を表し、そして R_2 がヒドロキシまたは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表し、そして化合物が鏡像異性的に純粋な形態で使用される、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

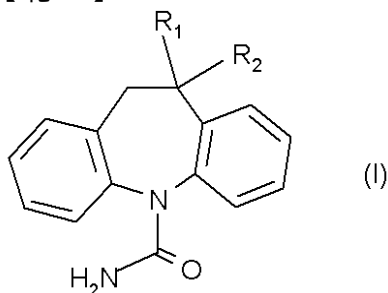
本発明は、カルバマゼピン誘導体の新規医薬的使用に関する。

40

【0002】

さらに特に、本発明は、式 I

【化1】



〔式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。〕

で示されるカルバマゼピン誘導体および医薬上許容されるその塩の新規医薬的使用に関する。

【0003】

R_1 が水素であり、そして R_2 がヒドロキシである式 I の化合物およびその医薬上許容されるその塩の製造は、たとえば US 3,637,661 において記載されている。かかる化合物、モノヒドロキシカルバマゼピン、(10-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロ-カルバマゼピン)、抗てんかんオクスカルバゼピン (Trileptal (登録商標)) の主要代謝産物は、文献 [たとえば Schuetz H. et al., *Xenobiotica* (GB), 16(8), 769-778 (1986) 参照] から周知である。この化合物は、心身障害 (psychosomatic disturbance)、癲癇、三叉神経痛および大脳性痙縮 (cerebral spasticity) の処置に適していることが示される。

【0004】

R_1 が水素であり、そして R_2 が $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表す式 I の化合物および医薬上許容されるその塩の製造は、たとえば US 5,753,646 において記載されている。この化合物は、癲癇に対して有効であることが記載されている。

【0005】

R_1 が水素を表し、そして R_2 がヒドロキシまたは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表す式 I のカルバマゼピン誘導体は、キラル化合物を構成する。本発明の目的のために、本明細書において開示したキラル化合物は、ラセミ体の形態で、一方のエナンチオマーを過剰に含む混合物 (たとえば、R-10-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロ-カルバマゼピンよりも S-10-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロ-カルバマゼピンが多い) または鏡像異性的に純粋な形態 (たとえば純粋な S-10-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロ-カルバマゼピンまたは純粋な S-10-アセトキシ-10,11-ジヒドロ-カルバマゼピン) で使用され得る。

【0006】

R_1 および R_2 が一体となってオキシ基を表す式 I の化合物は、オクスカルバゼピン (10-オキシ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b,f] アゼピン-5-カルボキサミド、たとえば商標名 Trileptal (登録商標) で市販されているもの) として知られている。オクスカルバゼピンは、たとえば癲癇由来 (epileptic origin) の発作の処置に有用な既知の抗痙攣薬である。その製造は、たとえば独国特許第 2,011,087 号において記載されている。

【0007】

耳鳴 (tinnitus) は、耳内または頭部内部におけるうなり (roaring)、ブンブン音 (buzzing)、カチカチ音 (clicking)、ヒューヒュー音 (whistling)、スースー音 (hissing)、または甲高く鳴り響く音 (high pitched ringing) についての医学用語である。耳鳴は、一方または両方の耳において一定であるかまたは断続的に起こり得る。いかにして耳鳴が起こるかについては多くの理論が存在するが、その発生についての科学的コンセン

10

20

30

40

50

サスは存在しない。いくつかの耳鳴の原因は、頭部殴打、高用量のアスピリン、貧血、騒音曝露 (noise exposure)、ストレス、耳垢栓塞 (impacted wax)、高血圧ならびにある種の医薬品および腫瘍に由来する。

【0008】

本明細書において使用される「他の内耳/蝸牛興奮性関連疾患」なる用語は、神経細胞脱落、難聴、突発性難聴、めまいまたはメニエール氏病を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0009】

本発明にしたがって、今回、驚くべきことに、遊離塩基または酸付加塩の形態の式 I の化合物は耳鳴および他の内耳/蝸牛興奮性関連疾患の予防および処置に有用であることが見いだされた。

10

【0010】

したがって、本発明は、耳鳴または他の内耳/蝸牛興奮性関連疾患の処置のための、式 I (式中、

(a) R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシもしくは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシを表すか、または

(b) R_1 および R_2 は一体となってオキシ基を表す。]

の化合物または医薬上許容されるその塩の使用に関する。

【0011】

本発明の1つの好適な実施態様において、 R_1 は水素を表し、そして R_2 はヒドロキシを表す。

20

【0012】

本発明の別の好適な実施態様において、 R_1 は水素を表し、そして R_2 はアセトキシを表す。

【0013】

本発明のさらなる好適な実施態様において、 R_1 および R_2 は一体となって、オキシ基を表す。

【0014】

化合物の耳鳴に対する活性は、標準的試験、たとえばラットにおけるサリチレート誘導性耳鳴モデル、またはネコにおける耳鳴モデル、および特に本明細書に記載したモデルにおいて示され得る。

30

【0015】

慢性的なサリチレート曝露が耳鳴の発症にラット下丘 (IC) においてグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) 発現のアップレギュレーションを引き起こすことが証明された [C.A. Bauer et al., Hearing Research 147 (2000) 175-182]。

【0016】

さらに、パッチクランプ記録技術を用いる聴覚ニューロンからの電気生理学的記録 [D. Peruzzi et al. Neuroscience 101 (2000) 403-416, X. Lin et al., Journal of Neurophysiology 79 (1998) 2503-2512] および単一ニューロン記録 [J.J. Eggermont and M. Kenmochi, Hearing Research 117 (1998) 149-160] は、ニューロンの興奮性がサリチレートおよびキニーネ処理の後に変化することを示した。

40

【0017】

サリチレートまたはキニーネの投与は、細胞外電気生理学的記録技術により測定される聴覚ニューロンにおけるファイアリング・レートの増加を引き起こした。インビトロ電気生理学的記録技術を用いて、サリチレートでの表面灌流 (superfusion) は、記録されたニューロンの興奮性を増大させる。約 $1 \text{ nM} \sim 300 \text{ } \mu\text{M}$ の濃度での化合物の投与後、サリチレートの効果は反転した。

【0018】

式 I の化合物の薬理活性は、たとえば、また、自体公知の臨床試験において証明され得る。かかる臨床試験は、好ましくは、耳鳴を有する患者における無作為化、二重盲検、臨

50

床試験である。耳鳴に対する有利な効果は、たとえば、これらの試験の結果を通して直接的に測定され得る。

【0019】

耳鳴および本明細書に記載した他の病状の処置のために、適当な用量は、もちろん、たとえば、使用する特定の式Iの化合物、宿主、投与様式ならびに処置される病状の性質および重度に依存して変動する。しかしながら、一般に、動物における満足な結果が、約1~約300mg/kg(動物の体重)の1日用量で得られることが示される。比較的大型の哺乳類、たとえばヒトにおいて、指示1日用量は、約10~約3000mgの範囲の式Iの化合物であり、これは、簡便には、たとえば1日4回までの分割用量で投与される。

【0020】

式Iの化合物は、任意の常法、たとえば経口的に、たとえば錠剤もしくはカプセル剤の形態で、または非経腸的に、たとえば注射溶液もしくは懸濁液の形態で投与され得る。

【0021】

本発明は、また、耳鳴の処置において使用するための、少なくとも1つの医薬担体または希釈剤とともに、式Iの化合物を含んでなる医薬組成物を提供する。かかる組成物は、慣用的方法で製造され得る。

【0022】

単位用量形態は、たとえば約2.5mg~約1000mgの式Iの化合物を含有し得る。

【0023】

本発明は、さらに、耳鳴および他の内耳/蝸牛興奮性関連疾患、たとえば神経細胞脱落、難聴、突発性難聴、めまいまたはメニエール氏病の処置用医薬組成物の製造のための、式Iの化合物の使用を提供する。

【0024】

本発明は、さらに、処置を必要としている対象における耳鳴および他の内耳/蝸牛興奮性関連疾患、たとえば神経細胞脱落、難聴、突発性難聴、めまいまたはメニエール氏病の処置方法であって、当該対象に、治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0025】

R₁が水素を表し、そしてR₂がヒドロキシまたはC₁-C₃アルキルカルボニルオキシを表す式Iの化合物のラセミ体は、たとえば、純粋なエナンチオマーの個々の式Iの化合物を混合することにより得られ得る。R₁が水素を表し、そしてR₂がヒドロキシまたはC₁-C₃アルキルカルボニルオキシを表す式Iの化合物の純粋なエナンチオマーは、自体公知の手順によりラセミ体から出発して得られ得る。ラセミ体は、たとえばエナンチオピュアのキラル酸との酸形成により、ジアステレオ異性体塩の形成を介してエナンチオマーへと分離され得るか、またはクロマトグラフィー、たとえばキラルリガンドを有するクロマトグラフ用基剤を用いるHPLCにより分離され得る。

【0026】

本発明の1つの実施態様において、R₁が水素を表し、そしてR₂がヒドロキシを表す式Iの化合物の純粋なエナンチオマーは、実施例において記載した手順にしたがって製造される。

【0027】

R₁が水素を表し、そしてR₂がC₁-C₃アルキルカルボニルオキシを表す式Iの化合物の純粋なエナンチオマーは、たとえばUS 5,753,646またはWO 02/09257において記載した手順にしたがって、製造され得る。

【0028】

本明細書において使用される「鏡像異性的に純粋な形態(enantiomerically pure form)」なる用語は、キラル化合物がそのエナンチオマーをほとんど含まない、すなわち、キラル化合物の試料が約5重量パーセント未満、好ましくは約2重量パーセント未満、さらに好ましくは約0.5重量パーセント未満のエナンチオマーを含むことを意味する。

10

20

30

40

50

【0029】

それゆえ、本発明は、 R_1 が水素を表し、そして R_2 がヒドロキシまたは $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルオキシ、とりわけアセトキシを表す式 I の化合物（ここで、当該化合物は特に S 立体配置を有する式 I の化合物の、鏡像異性的に純粋な形態で使用される。）の使用に関する。

【0030】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することなしに、本発明を説明する。

【表1】

略語

Ac	アセチル	10
aq.	水性	
ダンシル	5-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンスルホン	
Et	エチル	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Me	メチル	
NMR	核磁気共鳴	
RT	室温	
THF	テトラヒドロフラン	
Ts	トシル	20

【実施例】

【0031】

実施例1：R(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミドへの10-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボン酸アミドのエナンチオ選択的移動水素化のための手順
 CH_2Cl_2 (15 ml) 中の10-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボン酸アミド (300 mg、1.189 mmol) および $RuCl[(1R,2R)-p-TsNCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)NH_2]$ (⁶-p-シメン、Aldrich, Switzerland) (8.8 mg、0.0138 mmol) の混合物に、ギ酸 および NEt_3 (5:2、328 mg:289 mg) の予め混合した溶液を 23 にて滴下し、そして10分間攪拌する。透明溶液を16時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 (20 ml) で希釈し、そして水性 $NaHCO_3$ で中和する。ブラインで洗浄後、溶液を減圧下で濃縮する。残渣を、溶出液として6:1のEtOAc-MeOH混合液を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、R(-)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミドを得る。光学純度 (ee) > 99%、Chiracel ODのHPLCで測定、保持時間：9.46分。[α]_D²⁵ = -195.3° (エタノール)。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70-7.20 (m, 8 H), 5.30 (br s, 1 H), 5.10-4.60 (br s, 2 H), 3.75-3.40 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 1 H), 2.50 (br s, 2 H). NMRデータは、Benes, J et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587を参照。分子量：254.291。 30 40

【0032】

実施例2：S(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミドへの10-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボン酸アミドのエナンチオ選択的移動水素化のための手順
 CH_2Cl_2 (15 ml) 中の10-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボン酸アミド (300 mg、1.189 mmol) および $RuCl[(1S,2S)-p-TsNCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)NH_2]$ (⁶-p-シメン) (11 mg、0.0173 mmol) の混合物に、ギ酸および NEt_3 (5:2、656 mg:578 mg) の予め混合した溶液を、23 にて2回に分けて添加し、そ 50

して10分間混合する。その後、ギ酸(50 μ l)を添加し、そして透明溶液を16時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂(20ml)で希釈し、そして水性NaHCO₃で中和する。ブラインでの洗浄後、溶液を減圧下で濃縮する。残渣を、溶出液として6:1のEtOAc-MeOH混合液を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、S(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミド(Chiracel ODのHPLCによりee>99%)を得る。保持時間:12.00分。[α]_D²⁵=+196.6°(エタノール)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20(m, 8H), 5.30(br s, 1H), 5.10-4.60(br s, 2H), 3.75-3.40(m, 1H), 3.20-2.90(m, 1H), 2.50(br s, 2H)。NMRデータは、Benes, J et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2582-2587を参照。分子量:254.291。

10

【0033】

別の製造法:CH₂Cl₂(15ml)中の10-オキソ-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボン酸アミド(300mg、1.189mmol)およびRuCl[(1S,2S)-p-ダンシルNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](⁶-p-シメン)(8.5mg、0.012mmol)の混合物に、ギ酸およびNEt₃(5:2、328mg:289mg)の予め混合した溶液を23℃にて滴下し、そして10分間攪拌する。透明溶液を16時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂(20ml)で希釈し、そして水性NaHCO₃で中和する。ブラインで洗浄後、溶液を減圧下で濃縮する。残渣を、溶出液として6:1のEtOAc-MeOH混合液を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、S(+)-10,11-ジヒドロ-10-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミドを得る。

20

【0034】

実施例3:RuCl[(1S,2S)-p-ダンシルNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](⁶-p-シメン)
a)(S,S)-5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホン酸(2-アミノ-1,2-ジフェニル-エチル)-アミドの製造:THF中の(S,S)-ジフェニルエチレンジアミン(250mg、1.2mmol)およびトリエチルアミン(0.5ml)の溶液に、THF(2ml)中のダンシルクロリド(318mg、1.2mmol)の溶液を0℃にて滴下する。室温にて16時間攪拌後、溶媒を真空中で除去し、そして残渣を塩化メチレン(20ml)に溶かす。この有機溶液をNaHCO₃溶液(5ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過した後に、溶媒を除去する。フラッシュクロマトグラフィーにより、黄色のオイルとして(S,S)-5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホン酸(2-アミノ-1,2-ジフェニル-エチル)-アミドを得、これを真空中で乾燥することにより結晶化させる。M:445.59。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.36(t, J=7.5 Hz, 2H), 8.17(dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.8 Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.5 Hz, 1H), 7.24-7.16(m, 4H), 7.11(d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99-6.74(m, 6H), 4.61(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.20(d, J=8.5 Hz, 1H), 2.80(s, 6H)。

30

【0035】

b)RuCl[(1S,2S)-p-ダンシルNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](⁶-p-シメン)の製造:2-プロパノール中の、(S,S)-5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-スルホン酸(2-アミノ-1,2-ジフェニル-エチル)-アミド(80mg、0.18mmol)、NEt₃(36mg、0.36mmol)および[RuCl₂(p-シメン)]₂(55mg、0.09mmol)の溶液を、80℃にて1時間加熱する。溶媒を除去し、その後、暗赤色の残渣を水(2ml)で洗浄する。この固体を真空中で乾燥し、そして精製せずに使用する。M:715.34。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/08669
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/55 A61P27/16		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 751 129 A (PORTELA & CA S A) 2 January 1997 (1997-01-02) page 2, column 2 -page 3, column 4 claims 1,2,5 ---	6
X	EP 0 646 374 A (CIBA GEIGY AG) 5 April 1995 (1995-04-05) page 2, line 3 - line 5 claims 1-3 ---	6
X	WO 00 01416 A (BIALER MEIR ;YAGEN BORIS (IL); SINTOV AMNON (IL); VOLOSOV ANDREW () 13 January 2000 (2000-01-13) page 5, line 10 - line 13 -----	6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 10 December 2003		Date of mailing of the international search report 02/01/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Albayrak, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/08669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0751129	A	02-01-1997	PT 101732 A 31-01-1997
			AT 173468 T 15-12-1998
			AU 705388 B2 20-05-1999
			AU 6310696 A 05-02-1997
			BR 9602933 A 28-04-1998
			CA 2180301 A1 31-12-1996
			CN 1193965 A , B 23-09-1998
			DE 69600985 D1 24-12-1998
			DE 69600985 T2 15-04-1999
			DK 751129 T3 02-08-1999
			EP 0751129 A1 02-01-1997
			ES 2124612 T3 01-02-1999
			WO 9702250 A1 23-01-1997
			HU 9900172 A2 28-04-1999
			JP 9110836 A 28-04-1997
			PL 324313 A1 25-05-1998
			RU 2168502 C2 10-06-2001
			SI 751129 T1 28-02-1999
			TR 9701734 T1 21-04-1998
			US 5753646 A 19-05-1998
EP 0646374	A	05-04-1995	AT 164762 T 15-04-1998
			AU 678492 B2 29-05-1997
			AU 7157194 A 23-03-1995
			CA 2131495 A1 09-03-1995
			DE 59405627 D1 14-05-1998
			EP 0646374 A1 05-04-1995
			ES 2115188 T3 16-06-1998
			IL 110863 A 28-10-1999
			JP 7165584 A 27-06-1995
			NZ 264407 A 21-12-1995
			PH 30478 A 28-05-1997
			SG 44498 A1 19-12-1997
			US 5472714 A 05-12-1995
			US 5695782 A 09-12-1997
			ZA 9406874 A 24-04-1995
WO 0001416	A	13-01-2000	IL 125244 A 01-12-2002
			AU 4531099 A 24-01-2000
			EP 1094842 A1 02-05-2001
			WO 0001416 A1 13-01-2000

フロントページの続き

(81)指定国 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,HU,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI,NO
,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C034 DU07 DU11

4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 MA01 MA04 NA14 ZA34