



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/19, 31/00, 431/557	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11005 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/02299 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1990 (22.12.90) (71) Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder: PILL, Johannes ; In der Keitgasse 6, D-6806 Leimen 3 (DE). JÜNEMANN, Hans-Peter ; Lolpingstr. 6, D-6800 Mannheim 1 (DE). AUFENANGER, Johannes ; Gartenstr. 20, D-6945 Hirschberg 2 (DE). KONRAD, Thomas ; Im Neuenheimer Feld 220, D-6900 Heidelberg (DE). (74) Anwälte: MINK, Reinhold usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: USE OF THROMBOXANE A ₂ RECEPTOR ANTAGONISTS TO PREVENT DEGENERATIVE PROCESSES IN THE PENILE TISSUE (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THROMBOXAN-A ₂ -REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR VERHINDERUNG VON DEGENERATIVEN VORGÄNGEN IM PENILEN GEWEBE (57) Abstract The use of thromboxane (TX) A ₂ receptor antagonists in the manufacture of medicaments for the prevention degenerative changes in the penile tissue is described. The major changes observed in the degeneration of the penile tissue, which give rise a varying degree of insufficiency of the erectile tissue, are the atrophy of the cavernous bodies, cell nucleous degeneration and myofilament degradation. Thromboxane A ₂ antagonists, particularly daltroban (4-(2-(4-chlorophenyl)-sulphonylaminoethyl)phenyl acetic acid) help reduce these degenerative changes. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thromboxan (TX)-A ₂ -Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung von degenerativen Veränderungen im penilen Gewebe. Wesentliche Veränderungen bei der Degeneration des Penisgewebes, die eine verschiedengradige Insuffizienz des erektilen Gewebes bedingen, sind die Schwellkörperatrophie, Zellkerndegeneration und der Myofilamentabbau. Thromboxan-A ₂ -Antagonisten, insbesondere Daltroban (4-(2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylaminoethyl)phenyllessigsäure), vermögen diese degenerativen Veränderungen zu reduzieren.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Verwendung von Thromboxan-A₂-Rezeptor-Antagonisten zur
Verhinderung von degenerativen Vorgängen im penilen Gewebe

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thromboxan (TX)-A₂-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung von degenerativen Veränderungen im penilen Gewebe.

Eicosanoide wie Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene sind eine Gruppe von körpereigenen Stoffen, die an physiologischen Regelmechanismen beteiligt sind. In diesem Zusammenhang sind diese Stoffe von Bedeutung für die lokale Regulation. Sie wirken dabei sowohl direkt auf das Erfolgsorgan als auch indirekt über andere Hormone und Überträgerstoffe. Ihre besondere Bedeutung scheint die eines membranständigen Schutzmechanismus zu sein, der bei Störung der zellulären Integrität aktiviert wird und gemeinsam mit anderen Faktoren das Gewebe an die Belastungssituation anpaßt. Dagegen können erhöhte lokale Konzentrationen dieser Substanzen, z.B. bei Gewebsschädigung oder -zerstörung, zusätzlich zu einer Aggravation des Krankheitsgeschehens beitragen (K. Schrör, Prostaglandine, Thieme-Verlag, Stuttgart 1983; B.P. Curtis-Prior, Prostaglandins, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988). Das besondere pharmakologische Interesse besteht darin, durch selektive Eingriffe in diese Pathomechanismen einer Schädigung des Organismus im weitesten Sinne oder einer Krankheit vorzubeugen oder diese zu behandeln.

Bei erektiler Insuffizienz wurden ultrastrukturelle Veränderungen des penilen Gewebes gefunden. Als ein charakteristisches pathologisches Zeichen ist ein Verlust der kontraktilen Myofilamente Actin und Myosin beschrieben (Diabetologica 25, 424, 1983). Eine Aggregation von Mitochondrien ist vor allem im Frühstadium dieser Veränderung festzustellen (Ophtalmologica 191, 172, 1985). Beim Fortschreiten dieser degenerativen Prozesse kommt es zu weiteren

intrazellulären Veränderungen, wie Anstieg der perinukleären Organellen und zur Zellkerndegeneration (Seminars in Urology, VIII (2) 80-93, 1990). Diese pathologischen Vorgänge enden schließlich in einer Schwellkörperatrophie (Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, MA, October 6-9, 1988). Die morphologischen Veränderungen korrelieren mit dem klinischen Bild erektiler Störungen. Dies legt nahe, daß die beschriebenen degenerativen Veränderungen und nicht die penilen Arterien eine wesentliche Rolle in der Pathologie der organisch bedingten Erektionsstörungen spielen (Seminars in Urology, VIII (2) 80-93, 1990). In einer weiteren Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen einem gestörten Lipidstoffwechsel und der vaskulären erektilen Dysfunktion diskutiert (Int. J. Impotence Res., September 1990, 2, Suppl. 2, 34).

Wesentliche Veränderungen bei der Degeneration des Penisgewebes, die eine verschiedengradige Insuffizienz des erektilen Gewebes bedingen, sind die Schwellkörperatrophie, Zellkerndegeneration und der Myofilamentabbau. Wirkstoffe, die diese Prozesse verhindern oder stark einschränken, sind bei einer Reihe von pathologischen Zuständen von therapeutischem Wert.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, geeignete Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung von degenerativen Veränderungen des Penisgewebes verwendet werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise gefunden, daß TXA₂-Rezeptor-Antagonisten degenerative Veränderungen im Penis, die zu einer Insuffizienz des erektilen Gewebes führen, herabsetzen.

Thromboxan(TX)-A₂-Rezeptor-Antagonisten vermögen die beim Kaninchen durch spezielle Diäten eintretenden degenerativen Veränderungen im Gewebe des Penis zu reduzieren. Die Substanzen eignen sich daher zur Behandlung und Verhinderung von degenerativen Vorgängen im Penisgewebe, die bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie Medikamenteneinnahme, Nikotinabusus und Alkoholismus, häufig nachzuweisen sind.

Die TXA₂-Rezeptor-Antagonisten verhindern die Degeneration des penilen Gewebes in Dosen, welche in der gleichen Größenordnung liegen, wie diejenigen, die bei therapeutischem Einsatz von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten üblich sind. Es ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäße Unterdrückung degenerativer Vorgänge im Penis und die damit verbundene Verhinderung der Insuffizienz des erektilen Gewebes mittels TXA₂-Rezeptor-Antagonisten bei einer Reihe von klinischen Situationen von therapeutischem Wert sein wird. Dazu gehören neben den oben erwähnten Risikogruppen die Prävention einer Penisprothese sowie die Prävention und/oder Reduktion der intravenösen Injektion von Papaverin, Papaverin/-Phentolamin, Prostaglandinen und/oder Yohimbin.

Für den Zweck der vorliegenden Erfindung geeignete TXA₂-Rezeptor-Antagonisten sind Sulotroban (BM 13.177), Daltroban (BM 13.505), L-640.035, L-641.953, L-655.240, OKY-046, OKY-1581, ONO-1078, ONO-1270, ONO-3708, ONO-11113, SQ 28668, SQ 29548, SQ 30741, AH 23848, SK&F 88046, EP 045, S-145, Sch 37224, KF 4939, EG-626, N-Benzyl-trimetoquinol-Analoga, 9,11-Epoxi-9-homo-14-thiaprost-5-ensäure-derivate, 13-Azaprostansäure, 3-Alkylaminopinanderivate, Pinan-TXA₂-derivate, 9,11-Azo-12-oxa-15-hydroxyprostansäure, 9,11-Epoxyiminoprost-5,11-diensäure und Dandrolen, die sämtlich aufgeführt sind in Cumulated Index Medicus 1978-1989, Subject Index unter Thromboxanes oder Thromboxane-A₂-Antagonists and Inhibitors, sowie R 68070, AA 2414, SQ 33261, SQ 33552, FR 106881, BayU 3405, ICI 192605, L 670596, L 657925, L 657926, GR 32191 alle genannt in Thrombosis and Haemostasis 62 (1) 1-647 (1989) und W-4099, SCRIIP Nr. 1537, 28 (1990). Insbesondere kommen als TXA₂-Rezeptor-Antagonisten solche Verbindungen in Frage, die in den Patentanmeldungen EP-A-31,954, EP-A-221,344, EP-A-223,593, EP-A-239,907, EP-A-304,271, EP-A-322,692, EP-A-325,245, EP-A-353,448, EP-A-356,989, EP-A-361,113, EP-A-365-183 oder DE-P 4006640.1 beschrieben sind.

Die Untersuchungen, die für sämtliche TXA₂-Antagonisten als repräsentativ angesehen werden können, wurden mit Daltroban (4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylaminoethyl]phenylelessigsäure) durchgeführt. Diese Verbindung ist in der EP-B-31,954 beschrieben. Zur Verhinderung degenerativer Vorgänge im penilen Gewebe werden TXA₂-Antagonisten systemisch vorzugsweise enteral, besonders bevorzugt oral aber auch parenteral (i.v.) verabreicht. Die Dosis variiert gemäß den Bedürfnissen des einzelnen Patienten, und kann vom behandelnden Arzt bestimmt werden. Für Daltroban dürfte im allgemeinen eine tägliche Dosis von etwa 10-1000 mg, insbesondere 100-800 mg verwendet werden. Der Dosisbereich von 100-800 mg pro Tag entspricht demjenigen, der bevorzugt therapeutisch bei Thromboxan-bedingten Erkrankungen eingesetzt wird. Die tägliche Dosis kann durch einmalige Gabe oder mehrmals täglich durch Gabe der entsprechenden Teilmengen verabreicht werden. Die anderen TXA₂-Rezeptor-Antagonisten können in Übereinstimmung mit der jeweiligen Dosierungsvorschrift, im einzelnen festgelegt durch den behandelnden Arzt, verabreicht werden.

Wegen der Möglichkeit der oralen Verabreichung der TXA₂-Rezeptor-Antagonisten ist die Behandlungsdauer zeitlich nicht begrenzt, was für die erfindungsgemäße Verwendung wesentlich ist.

Als Verabreichungsform kommen die für die systemische Verabreichung üblichen festen oder flüssigen Darreichungsformen in Betracht, wie z.B. Suppositorien und feste orale Darreichungsformen, wie Kapseln, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Pillen, Granulate und dergleichen, oder flüssige orale Darreichungsformen, wie Lösungen, Sirupe, Suspensionen, Elixiere und dergleichen oder parenterale Darreichungsformen, wie Infusions- oder Injektionslösungen, die intravenös oder intramuskulär injiziert werden können.

Es liegt im Bereich der vorliegenden Erfindung, die TXA₂-Rezeptor-Antagonisten in jeder für die Verabreichung geeigneten Menge in die enterale oder orale Darreichungsform einzuarbeiten. Es ist jedoch bevorzugt, Präparate herzustellen, die pro Dosierungsein-

heit den Wirkstoff in einer Menge bis zu 800 mg, vorzugsweise von etwa 100 oder 200 mg enthalten. Besonders bevorzugt ist die Herstellung von Kapseln, Tabletten und Lacktabletten als Dosierungseinheit. Diese können nach den jeweiligen vom Arzt festzulegenden Erfordernissen ein- oder mehrmals täglich appliziert werden.

Die Herstellung der oben genannten Gebrauchsformen kann in üblicher Weise, z.B. anhand des nachstehenden Beispiels für Daltroban erfolgen.

Beispiel 1 Herstellung einer Tablettier- oder Kapselfüllmasse

Tabletten mit 200 mg Daltroban	
Zusammensetzung	mg/Kapsel
1. Daltroban, fein	200.0
2. Lactose x 1H ₂ O	50.0
3. Crospovidon	10.0
4. Povidon 25.000	10.5
5. Crospovidon	5.0
6. Siliziumdioxyd kolloidal	2.5
7. Zellulose mikrokristallin	20.0
8. Magnesiumstearat	5.0
Füllgewicht	303.0

Die Bestandteile werden miteinander nach herkömmlichen Verfahren gemischt und feucht oder trocken granuliert. Die fertige Masse kann zu Kernen verpreßt und direkt als Tabletten oder mit einem Film überzogen als Filmtabletten verwendet werden. Die Masse kann auch direkt in Kapseln, wie z. B. Gelatinekapseln der Größe 0, abgefüllt werden.

Beispiel 2 Therapeutische Wirkung

Die therapeutische Wirkung von Daltroban bei degenerativen Veränderungen des penilen Gewebes kann dem nachfolgenden Versuch entnommen werden.

a) Allgemeines Prinzip

Bei der Verabreichung spezieller Diäten an Kaninchen kommt es im Penis entsprechend den Vorgängen bei Menschen (Investigative Urology 3 53-59, 1989; Seminars in Urology VIII (2) 80-93, 1990) zu einer Zellkerndegeneration, einem intrazellulären Verlust des Myofilaments und einer Schwellkörperatrophie. Diese Vorgänge führen zu einer verschiedengradigen Insuffizienz des erektilen Gewebes. Die Diät wurde über 96 Tage verabreicht. Daltroban wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg/d ab dem 42. Tag zusätzlich verabreicht. Die Studie gibt Aufschluß, ob Daltroban eine Wirkung auf die degenerativen Prozesse im penilen Gewebe besitzt. Das gewählte Versuchsdesign stellt möglicherweise gegenüber der Daltroban-Verabreichung während der gesamten Behandlungsdauer erschwerte Testbedingungen dar, kommt aber im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung der Situation beim Menschen am nächsten. Das Ausmaß der degenerativen Veränderungen wird anschließend an Transversalschnitten des Penis aufgrund licht- und elektronischen mikroskopischer Begutachtung bestimmt.

b) Versuchsbeschreibung

Männliche weiße Neuseeland Kaninchen mit einem Körpergewicht von etwa 2,0 kg bei Versuchsbeginn erhielten über 96 Tage eine semisynthetische Diät, bestehend aus Kasein, Glukose/Stärke, Zellulose, 0.5% Cholesterin sowie der üblichen Salz- und Vitaminnischung. Daltroban wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg/d ab dem 42. Tag zusätzlich verabreicht. Die Applikation erfolgte über das Trinkwasser und wurde über den Wasserverbrauch kontrolliert. Bei Versuchsende wurde aus dem apikalen, medialen und basalen Teil des Penis Segmente entnommen. Für die morphologische Begutachtung wurde die Penissegmente fixiert, dehydriert und schließlich eingebettet. Das Ausmaß der degenerativen Veränderungen wurde mit Hilfe licht- und transmissionselektronenmikroskopischer Begutachtung an Transversalschnitten der Penis-Segmente ermittelt. Folgende Charakteristika wurden für die Beurteilung herangezogen: Myofilamentabbau, Zellkerndegeneration und Schwellkörperatrophie

c) Ergebnisse

Die ab dem 42. Tag zusätzlich mit Daltroban behandelten Tiere zeigen in den untersuchten Penissegmenten eine deutlich geringere Ausprägung des Myofilamentabbaus, der Zellkerndegeneration und der Schwellkörperatrophie im Vergleich zu den Diätkontrolltieren. Mit Standard-Diät gefütterte Kaninchen weisen keine degenerativen Veränderungen auf.

Die morphologisch eindeutig und in weiteren Untersuchungen reproduzierbar festgestellte Reduktion der degenerativen Veränderungen des penilen Gewebes durch Daltroban zeigt, daß die Substanz eine Hemmwirkung auf degenerative Prozesse des penilen Gewebes besitzt. Die Ergebnisse belegen eine neue Wirkqualität der Substanz.

Hiermit ist anhand von Daltroban eindeutig gezeigt, daß TXA_2 -Rezeptor-Antagonisten die Zunahme degenerativer Veränderungen des Penis reduzieren.

Die hier beschriebene neue Verwendung von TXA_2 -Rezeptor-Antagonisten kann sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch Stoffwechselkranken, wie zum Beispiel Dyslipidämiker und Diabetiker, bei Normotonikern und auch Hypertoniker angezeigt sein, wenn die oben beschriebenen degenerativen Prozesse eintreten. Im besonderen sei auf eine Zusatzbehandlung mit Daltroban bei Medikation mit bekanntem Auftreten von Potenzstörung hingewiesen.

Patentansprüche

1. Verwendung von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung von degenerativen Vorgängen im penilen Gewebe.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung der Schwellkörperatrophie.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhinderung der Zellkerndegeneration.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 zur Herstellung von Arzneimittel zur Verhinderung des Abbaus der Myofilamente.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den degenerativen Vorgängen um physikalisch, chemisch, chirurgisch oder pathologisch bedingte Veränderungen handelt.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1-5 bei Nikotinabusus und Alkoholismus.
7. Verwendung von TXA₂-Rezeptor-Antagonisten gemäß Anspruch 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß als TXA₂-Rezeptor-Antagonist Daltroban eingesetzt wird.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, wobei ein als Wirkstoff eingesetzter TXA₂-Rezeptor-Antagonist gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Trägermaterial und sonstigen Hilfsstoffen in eine für therapeutische Zwecke anwendbare Form gebracht wird, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Heilmittel, wie es in einem der Ansprüche 1-7 beschrieben ist, herstellt, bestehend aus der Kombination von einem TXA₂-Rezeptor-Antagonist oder einem einen TXA₂-Rezeptor-Antagonisten enthaltenden Präparat zusammen mit der Information, welche im Zusammenhang mit der

Behandlung steht, wie sie in einem der Ansprüche 1-7 beschrieben ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/02299

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 31/19, 31/00, 431/557		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Journal of Urology, Volume 141, No. 1, January 1989, The Williams & Wilkins, Co., (US), H. Hedlund et al.: "Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues", pages 182-186, see the whole document	1-6,8
Y	---	7
Y	Circulation, Volume 81, (1 supplement 1), January 1990, G.I. Fiddler et al.: "Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers", a review pages I-69-I-78, see the whole document, in particular pages I-73-I-75 "Thromboxane receptor-blocking drugs"	1-8
Y	---	1-8
Y	Archives of Andrology, Volume 17, 1986, Hemisphere Publishing Corporation, M.S. Bornman et al.: "Plateletes and thromboxane A2 in the pathogenesis of aging penile vascular changes and impotence", pages 233-234, see the whole document	1-8
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
May 29, 1991 (29.05.1991)		July 30, 1991 (30.07.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	Archives of Andrology, Volume 20, 1988, Hemisphere Publishing Corporation, J. Backon: "Possible utility of a thromboxane synthetase inhibitor in preventing penile vascular changes and impotence during aging", pages 101-102 see the whole document ---	1-8
A	Seminars in Urology, Volume VIII, No. 2, May 1990 K.P. Jünemann et al.: "Pathophysiology of erectile dysfunction", pages 80-93 see the whole document cited in the application ---	1-8

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers.....*), 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:

*) Incomplete search claims: 1-6,8

The expression "TXA₂-Rezeptor-Antagonisten" does not explain clearly enough which chemical binding is referred to.
See Art. 6 PCT

3. Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

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 of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. 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 claim numbers:

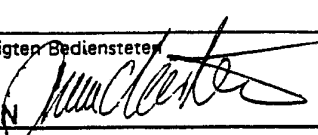
4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/02299

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 31/19, 31/00, 431/557		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	Journal of Urology, Band 141, Nr. 1, Januar 1989, The Williams & Wilkins, Co., (US), H. Hedlund et al.: Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues", Seiten 182-186, siehe das ganze Dokument	1-6, 8
Y	---	7
Y	Circulation, Band 81, (1 Ergänzt 1), Januar 1990, G.I. Fiddler et al.: "Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers", a review Seiten I-69-I-78 siehe das ganze Dokument, insbesondere Seiten I-73-I-75 "Thromboxane receptor-blocking drugs"	1-8
	---	./.
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
29. Mai 1991		30. 07. 91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		miss T. MORTENSEN 

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	Archives of Andrology, Band 17, 1986, Hemisphere Publishing Corporation, M.S. Bornman et al.: "Plateletes and thromboxane A2 in the pathogenesis of aging penile vascular changes and impotence", Seiten 233-234 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	Archives of Andrology, Band 20, 1988, Hemisphere Publishing Corporation, J. Backon: "Possible utility of a throm- boxane synthetase inhibitor in preventing penile vascular changes and impotence during aging", Seiten 101-102 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	Seminars in Urology, Band VIII, Nr. 2, Mai 1990, K.P. Jünemann et al.: "Pathophysiology of erectile dysfunction", Seiten 80-93 siehe das ganze Dokument in der Anmeldung erwähnt -----	1-8

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2	
V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹	
<p>Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Ansprüche Nr. *) 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 *) unvollständig recherchierte Ansprüche: 1-6,8 Der Ausdruck "TXA₂-Rezeptor-Antagonisten" macht nicht genügend deutlich, welche chemischen Verbindungen gemeint sind. Siehe Art. 6 PCT</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.</p>	
VI. <input type="checkbox"/> BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG²	
<p>Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.</p> <p>Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs</p> <p><input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.</p>	