

(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2008-506750

(P2008-506750A)

(43) 公表日 平成20年3月6日(2008.3.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 47/32 (2006.01)	A61K 47/32	4C076
A61K 9/14 (2006.01)	A61K 9/14	4C084
A61K 9/20 (2006.01)	A61K 9/20	4C086
A61K 9/10 (2006.01)	A61K 9/10	
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-521944 (P2007-521944)	(71) 出願人	507022097 ティオマトリックス・フォルシュンクス・ ウント・ベラートウンクス・ゲーエムベー ハー
(86) (22) 出願日	平成17年7月14日 (2005.7.14)		
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月2日 (2007.2.2)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2005/053395		
(87) 國際公開番号	W02006/008270		
(87) 國際公開日	平成18年1月26日 (2006.1.26)		
(31) 優先権主張番号	A1250/2004	(71) 出願人	507022101 ムコビオマー・ビオテヒノロギッセ・フ ォルシュンクス・ウント・エントヴィック ルンクス・ゲーエムベーハー
(32) 優先日	平成16年7月22日 (2004.7.22)		オーストリア共和国、インスブルック ア ー6020、ミッターヴェーク 24
(33) 優先権主張国	オーストリア(AT)		
		(74) 代理人	6 100071010 弁理士 山崎 行造
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チオール基を含む化合物の排出ポンプ抑制剤としての使用

## (57) 【要約】

非侵襲的投薬形式は、非経口投与形式に比べて患者にとりより便利である。しかしながら、癌の治療に用いる化学療法薬の様な多くの種類の薬剤は、その粘膜を通す吸収が、p-糖タンパク質の様な排出ポンプにより大きく低減させられるため、非経口的にしか投与することができない。

既に開発されている調剤形式の効果は、多くの場合非常に低く、そのため殆どの細胞増殖抑制剤は未だ非経口的に投与されねばならない。本発明は、排出ポンプのため粘膜より余り吸収されない薬剤に対する医薬上の調剤形式を提供する。本発明は薬剤に加えて少なくとも一つの賦形剤を含む完全に新しい調剤形式に基づくものであり、賦形剤はその化学構造中に多くのチオール基を含んでいる。その効果はグルタチオンを加えることにより更に増進される。更に、グルタチオンはそれ自身で排出ポンプの粘膜に対する作用に極めて大きい抑制効果を示す。

【選択図】図 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

医薬 (medicament) を生産するために排出ポンプ (efflux pump) を抑制する薬理的に受け入れられるチオール基を含む化合物の使用であり、前記医薬はチオール基を含む化合物が存在しない場合に、排出ポンプのために粘膜からのその摂取が抑制される薬剤 (drug) を含む、前記化合物の使用。

**【請求項 2】**

前記チオール基を含む化合物が少なくとも250 g / モルの分子量を持つ、請求項 1 に記載の使用。

**【請求項 3】**

前記チオール基を含む化合物が1000 g / モルの分子量当たり少なくとも一つのチオール基を持ち、特に500 g / モルの分子量当たり少なくとも一つのチオール基を持つ、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

**【請求項 4】**

前記チオール基を含む化合物が、100 μM より低い濃度で用いられた場合に、排出比率を50 % より多く、特に100 % より多く低減する、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 5】**

前記チオール基を含む化合物が一分子当たり少なくとも10チオール基を持つ、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 6】**

前記チオール基を含む化合物が10を超えない異なるサブユニットよりなる請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 7】**

前記チオール基を含む化合物が、チオール化されたカルボマー (thiolated carbomer), チオール化されたポリ(メタ)アクリル酸 (thiolated poly(meth)acrylic acid), チオール化されたセルロース (thiolated cellulose), チオール化されたポリグルコサミン (thiolated polyglucosamine), チオール化されたポリリシン (thiolated polylysine), チオール化されたポリアルギニン (thiolated polyarginine) 又はグルタチオン (glutathione) から選択される、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 8】**

前記薬剤が化学療法薬 (chemotherapeutic), 不整脈治療剤 (antiarrhythmic), 抗生物質 (antibiotic), 抗炎症薬 (anti-inflammatory drug), 局部麻酔剤 (local anesthetic drug), ホルモン (hormone), 抗真菌剤 (antimycotic), 抗凝固剤 (anticoagulant), 抗マラリヤ剤 (antimalarial drug)、カルシウム チャンネル遮断剤 (calcium channel blocker), 免疫抑制剤 (immunosuppressive drug), 及び 蛍光マーカー (fluorescence marker) から選択される、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 9】**

前記医薬がナノ粒子、微小粒子、マトリクス錠剤、乳化剤、溶液、懸濁液、点眼薬又は、カプセルである、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 10】**

前記医薬が、口腔、鼻腔、肺、膣、頬、直腸、眼球への投与のための調剤形式である、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 11】**

前記医薬が、グルタチオンを除いては、その他のチオール基を含む化合物を含まない、請求項 1 乃至 4 及び 6 乃至 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 12】**

前記医薬が、一分子当たり少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物を除いては、その他のチオール基を含む化合物を含まない、請求項 5 乃至 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 13】**

10

20

30

40

50

前記医薬が、グルタチオン、及び一分子当り少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物の組合せを含む、請求項1乃至10のいずれか1項に記載の使用。

【請求項14】

請求項1乃至7のいずれか一項、9又は10に規定のチオール基を含む化合物、及び請求項1、又は8乃至10のいずれか一項に規定の排出ポンプのためその粘膜からの摂取が抑制される薬剤を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

非侵襲的投薬形式は、非経口投与形式に比べて患者にとりより便利である。例えば、錠剤又は鼻腔用スプレーによる投与により、注射及び輸液に関連する痛み及びリスクを避けることができる。そのため、非侵襲的投薬形式に従う場合が多い。しかしながら、癌の治療に用いる化学療法薬の様な多くの種類の薬剤は、その粘膜を通す吸収が、例えば、p-糖タンパク質の様な種々の排出ポンプにより大きく低減させられるため、非経口的にしか投与することができない。

【0002】

(Hunter, J. 及びHirst, B.H. (1997)、薬剤の腸内分泌 (Intestinal secretion of drugs)。経口薬の吸収を制限するp-糖タンパク質及び関連する薬剤排出システムの役割 (The role of P-glycoprotein and related drug efflux Systems in limiting oral drug absorption)。Adv. Drug Deliv. Rev., 25, 129-157)。更に、不整脈治療剤(antiarrhythmic), 抗生物質(antibiotics), 抗真菌剤 (antimycotic), 抗凝固剤(anticoagulant)、抗マラリヤ薬(antimalaria), カルシウム遮断薬(calcium channel blocker)及び免疫抑制薬 (immunosuppressive drug)等の種々の薬剤では、

粘膜を通して投与する場合にも、その生物学的利用能 (bioavailability) は排出ポンプにより強く低減される。例えば、エリスロマイシン(erythromycin)の角膜(corneal)での吸収は、p-糖タンパク質により大きく低減される (Dey S, Gunda S, Mitra AK. 単一輸液投与によるウサギの角膜におけるエリトロマイシンの薬物動態学 (Pharmacokinetics of Erythromycin in Rabbit Corneas Following Single-Dose Infusion)。インビボでの目薬の吸収に対する障壁としてのp-糖タンパク質の役割 (Role of P-Glycoprotein as a Barrier to in vivo Ocular Drug Absorption)。J Pharmacol Exp Ther. 2004, in press; Dey S, Patel J, Anand BS, Jain-Vakkalagadda B, Kaliki P, Pal D, Ganapathy V, Mitra AK. ヒト及びウサギの角膜及び角膜上皮細胞株におけるp-糖タンパク質の分子的証拠及び機能表現 (Molecular Evidence and Functional Expression of P-Glycoprotein (MDRI) in Human and Rabbit Cornea and Corneal Epithelial Cell Lines)、Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Jul; 44 (7) :2909-18) )。したがって、これらの排出ポンプ作用を克服する調剤形式を開発することは、多年に亘り強い関心を引く研究活動の対象であった。

【0003】

自己ミクロ乳化調剤形式によるパクリタキセル (paclitaxel) の投与により、例えば、その経口生物学的利用能が28.6%から52.7%に改善された (Yang, S., Gursoy R.N., Lambert G. 及びBenita S. 新しい自己ミクロ乳化薬剤送達システムにおけるp-糖タンパク質抑制剤の付随的使用 (conemitant use)、あるいは不使用の場合のパドリタキセルの強化された経口吸収 (Enhanced oral absorption of paclitaxel in a novel self-microemulsifying drug delivery System with or without use of P-glycoprotein inhibitors)。Pharm. Res. 21 (2004) 261-270)。他の研究によると、例えば、シクロスボリン (cyclosporin) の経口生物学的利用能がナノ粒子調剤形式の使用により極めて大きく改善された (Beckerman T., Golenser J. 及び Domb A., 経口投与のためのシクロスボリンナノ粒子脂肪球 (Cyclosporin nanoparticulate lipospheres for oral administration. J. Pharm. Sci. 93 (2004) 1264-12

10

20

30

40

50

70)。これらの問題を解決するための更なる試みにより、胃腸排出ポンプの種々の抑制因子を同定することができた(例えば、Dintaman, J.M. 及びSilverman, J.A. (1999)。

#### 【0004】

D - アルファ - トコフェリル ポリエチレン グリコール 1000琥珀酸によるp - 糖タンパク質の抑制 (Inhibition of P-glycoprotein by D-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) (TPGS)。Pharm. Res. 16, 1550-1556.; Senior, A.E., Gros, P., 及びUrbatsch, I.L. (1998)。

#### 【0005】

7 - クロロ - 4 - ニトロベンゾ - 2 - オキサル、3 - ディアゾル抑制剤と反応するp - 糖タンパク質触媒部位における残基 (Residues in P-glycoprotein catalytic sites that react with the inhibitor 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxal, 3-diazole)、Arch. Biochem. Biophys. , 357, 121-125)。

#### 【0006】

しかしながら、既に開発されている調剤形式の効果は、多くの場合非常に低く、そのため、例えば、殆どの細胞増殖抑制剤は未だ非経口的に投与されねばならない。したがって、排出ポンプのため粘膜より余り吸収されない薬剤に対する医薬上の調剤形式を提供することが本発明の目的であり、その場合新しい調剤形式は吸収が低減することを中和する様に作用する。

#### 【発明の開示】

#### 【0007】

本発明は調剤薬の分野の技術に関する。本発明は薬剤(drug)に加えて少なくとも一つの賦形剤(excipient)を含む完全に新しい調剤形式に基づくものであり、賦形剤はその化学構造中に多くのチオール基を含んでいる。透過研究によると、その様なポリチオールを加えることによって、排出ポンプの粘膜に対する作用を非常に効果的に抑制することが、全く予期せず見られた。この効果はグルタチオン(glutathione)を加えることにより更に増進される。更に、グルタチオンはそれ自身で排出ポンプの粘膜に対する作用に極めて大きい抑制効果を示す。例えば、胃腸管での余りに急速なポリチオール化合物の吸収、又は希釈を起さない様に、これらの化合物の分子量は好ましくは2kDより大きく、典型的には100kDaより大きい分子量を持つべきである。グルタチオンは通常粘膜から再吸収されることは殆んどない(Langoth N., ペプチド薬剤のための口腔薬剤送達システムの開発(Development of buccal drug delivery Systems for peptide drugs)、論文、University Vienna, 2003)。調剤はマトリックス錠を形成するため、薬剤に加えてポリチオール化合物及び/又はグルタチオンを含む点眼薬及び微小粒子が開発された。薬剤及び賦形剤を適当な調剤形式で組合せて使用することによってのみ意図した効果を達成することが出来る。

#### 【0008】

経口投与は別として、これらの新しい調剤形式での眼、鼻腔、肺及び直腸投与も市場の関心の対象である。安定化剤としてのグルタチオンを含む薬剤組成物については、例えば、WO 95/19177 A, JP 1/203336 A, JP 1/022817 A 及びJP 57/058616 Aに記載されている。

#### 【0009】

したがって、本発明は又、薬剤の吸収が向上した調剤形式に関し、この薬剤形式には以下を含む：

排出ポンプのため、粘膜を通して摂取が制限される一以上の薬剤、グルタチオン又はそれらの誘導体、及び/又は賦形剤として使用される少なくとも一つの化合物を含み、その賦形剤は10を超えない異なるサブユニットより成り、及びその化学構造に少なくとも10の共有結合したチオール基を持つ。

#### 【0010】

好ましい実施の形態においては、本発明の調剤薬の形式には、グルタチオン又はその誘導

10

20

30

40

50

体及び/又はポリチオール化合物を別として、追加のチオール化合物を含まない。

【0011】

グルタチオン又はその誘導体とポリチオール化合物との組合せは、特に高い排出ポンプ抑制効果を示すため、本発明の特に好ましい実施の形態である。

【0012】

本発明は、その吸収が排出ポンプにより抑制され又は少なくとも低減される全ての薬剤に有用である。本発明は、薬剤が排出ポンプの基質である全ての薬剤、及びその非経口投与が患者にとり不利又は不都合である薬剤について、特に有用である。本発明の好ましい調剤形式は、したがって、以下の群から選択される一以上の薬剤を含む：

化学療法薬(chemotherapeutics)、不整脈治療剤(antiarrhythmics)、抗生物質(antibiotics)、抗炎症薬(anti-inflammatory drugs)、局部麻酔剤(local anesthetic drugs)、ホルモン(hormone)、抗真菌剤(antimycotics drug)、抗凝固剤(anticoagulant)，

抗マラリヤ剤(antimalarial drug)、カルシウムチャチャンネル遮断剤(calcium channel blocker)、免疫抑制剤(immunosuppressive drug)、及び蛍光マーカー(Fluorescence marker)、及び特にタクソール(taxol)、シクロスボリン(cyclosporine)、サクイナビル(saquinavir)又はリトナビル(ritonavir)を含む薬剤。ポリチオール化合物として、チオール基を含むカルボマー(carbomer)の誘導体、ポリメタアクリル酸(poly(meth)acrylic acid)、ポリ(D)-グルコサミン(poly(D-glucosamine)、セルロース(cellulose)、ポリリシン(polylysine)又はポリアルギニン(polyarginine)であり、その化学構造に10を超える、及び典型的には100を超えるチオール基を持つ調剤形式が、本発明の好ましい実施の形態である。これらは排出ポンプに対し優れた抑制効果を示すからである。その結果、その様な調剤形式により投与される薬剤は特に吸収が良く、又多量に吸収される。好ましくは、使用されるポリチオール化合物は、その分子量が2kDaより多く、典型的には100kDaより大きいのが良い。

【0013】

本発明の好ましい調剤形式には、口腔、鼻腔、肺、膣、頬、直腸、眼球への応用のみならずナノ粒子、微小粒子、マトリクス錠剤、乳化剤、溶液、懸濁液、点眼薬及びカプセルでの応用を含む。

【0014】

本発明のある特徴では、本発明は排出ポンプを抑制するための医薬の製造のための化合物を含む、薬理的に受け入れられるチオール基の使用に関し、医薬は、チオール基を含む化合物が存在しない場合に、その粘膜からの摂取が排出ポンプにより抑制される薬剤を含んでいる。そのため、本発明による製剤は、少なくとも二つの活性成分を含む医薬の組み合せとみなされうる：第一の活性成分は、個体のある種の疾病又は機能障害の予防又は治療のための薬剤を含み、第二の活性成分は、個体の体内から第一の活性成分が効果的に取り出される様な方法で、第一の活性成分の摂取を妨げる排出ポンプの抑制作用を行うものである。本発明により抑制することのできる好ましい排出ポンプは、薬理的に関連するとされるものである。その場合、p-糖タンパク質、ABCG2、ABCC1及びABCC2、中でも特にp-糖タンパク質が抑制されるのが特に好ましい。本発明では、第一の活性成分の効果的な調剤量を体内で増加させることができ、又は第一の活性成分の量は、効果を損なうことなくある種の医薬において減らすことができる。

【0015】

本発明によると、第一の活性成分は一種の薬剤(又は、複数の薬剤の組合せ)、であり、その摂取は通常(すなわち、本発明で使用されるチオール基を含む化合物が存在しない場合)排出ポンプにより低減される(すなわち、粘膜を通して又は、排出ポンプを持つ他の生物学的障壁(例えば、血液脳関門、癌細胞等)により個体に供給されずに、直ちに分泌される)(全身又は局部)。薬剤のこの流出は第二の活性成分(一以上のチオール基を含む化合物)により抑制され、又は低減され、薬剤の吸収度を向上させることを保証する(チオール基を含む化合物がない場合の吸収に比べて)。本発明によると、第一の活性成分は、排出ポンプの活性により粘膜からの吸収が制限される全ての薬剤又はそれらの組

10

20

30

40

50

合せであっても良い。その様な薬剤は、例えば、流出比率(分泌透過係数/吸収透過係数)が1.5より大きく、好ましくは2.0、及び特に好ましくは2.5より大きいのが良い(例えば、実施例1に記載の様に37におけるテストシステムにおいて)。

#### 【0016】

本発明に非常に適したチオール基を含む化合物は少なくとも250 g/モルの分子量を持つ。より小さい分子量を持つ化合物は、そのチオール基依存の排出ポンプ抑制特性に関しては、優位性が小さい。

#### 【0017】

本発明の好ましいチオール基を含む化合物は、一方では1000 g/モル分子量当り少なくとも一つのチオール基の存在を示し、特に500 g/モル分子量当り一つのチオール基の存在を示す。他方、特により大きい分子が利用されるのであれば、チオール基を含む化合物は分子当り少なくとも10チオール基を持つべきである。

10

#### 【0018】

より好ましいのは、一以上のモノマー単位より成る化合物を使用することであり、その場合は少なくとも一つのモノマー単位がチオール化されていることがあっても良い。しかし、本発明のチオール基を含む化合物は、好ましくは10を超えない異なるサブユニットから成るのが良い。通常、それらは1、2又は3つの異なるモノマー単位より成るべきである。既に周知であり、及び文献に記載されている薬剤成分として応用されている化合物、又は、生理学的に受け入れられるそれらのチオール化された誘導体、すなわち、チオール基を導入した薬剤の調整剤を用いて作られるこれらの化合物は特に有用である。

20

#### 【0019】

本発明による好ましいチオール基を含む化合物は、チオール化されたカルボマー(thiolated carbomer), チオール化されたポリメタアクリル酸(thiolated poly(meth)acrylic acid), チオール化されたセルロース(thiolated cellulose), チオール化されたポリグルコサミン(thiolated polyglucosamine), チオール化されたポリリシン(thiolated polylysine), チオール化されたポリアルギニン(thiolated polyarginine) 又はグルタチオン(glutathione) 又は、グルタチオン誘導体(glutathione-derivatives), 特に、-SH 及び-COOH-基、特に両-COOH基を持つグルタチオン誘導体(glutathione-derivatives)(例えば、Glu-Cys-Val-Gly, Glu-Cys-Lys-Gly, Glu-Cys-Ala-Cys-Glyの様な化合物)ものから選択される。

30

#### 【0020】

記載された組合せ医薬は、通常また、薬剤及びチオール基を含む化合物の混合物として投与することもできる。両化合物とも、一方では意図される治療効果を保証するために、及び他方で排出ポンプを十分抑制する効果を保証するために十分に高い投与量が用いられるべきである。しかしながら、薬剤と排出ポンプ抑制化合物を別々に、又は、例えば、キットとして投与することも可能である。

#### 【0021】

本発明は以下の実施例及び図面により更に詳細に説明されるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0022】

40

#### 実施例

##### 実施例1:

###### グルタチオンによる粘膜に対する排出ポンプの抑制

(Inhibition of efflux pump on the mucosa by glutathione)

ギニアピッグが殺された後、その小腸が直ちに除去され、縦長方向に切断され、そして0.9%の殺菌された塩化ナトリウム溶液で洗浄された。その後Ussing室に入れられた。培養媒体は250 mM NaCl, 2.6 mM MgSO<sub>4</sub>, 10 mM KCl, 40 mM グルコース, 50 mM NaHCO<sub>3</sub>を含む50 mM Bis-Tris(ビス-[2-ヒドロオキシエチル]イミノ-トリ[ヒドロオキシメチル]メタン、(bis-[2-hydroxyethyl] imino-tris[hydroxymethyl]methane) pH 6.0緩衝液であった。Ussing室は95% O<sub>2</sub>及び5% CO<sub>2</sub>の混合ガスにより充填され

50

37 °Cに保たれた。30分の平衡時間の後、ローダミン123、これは文献によると排出ポンプp - 糖タンパク質の基質として報ぜられている（例えば、Tang F, Ouyang H, Yang JZ, Borchardt RT., MDCKMDRIの細胞単層を超えるローダミン123及び Hoechst 33342の双方向移送、p - 糖タンパク質上の結合部位の蛍光試験（Bidirectional transport of rhodamine 123 and Hoechst 33342, fluorescence probes of the binding sites on P-glycoprotein, across MDCK- MDR1 cell monolayers）、J Pharm Sei. 2004 May; 93 (5) :1185-94）、が、最終濃度0.001% (m/v) 中で頂点区画 (apical compartment) に加えられた。事前に決められた時間に、粘膜の基底部位に向いている受容室からサンプルが取り出され、新しい培養媒体に取り換えられた。

## 【0023】

10

透過したローダミン123の濃度が蛍光光度計によって決定された。更に、上に記載された全ての透過研究は、粘膜が逆方向に置かれた状態で実施され、そのため供与者区画は粘膜の基底部位に向く。平行して、同じ実験が行われたが、唯一の違いは供与者及び受容者区画が、更に0.5% 濃度のグルタチオンを含むことであった。

## 【0024】

これらの透過研究の結果を図1に示す。この図1は、0.5% (m/v) 濃度のグルタチオンの不存在 (、) 又は、存在 (、) でのローダミン123の吸収方向（頂点から基底外側に対し；黒印）及び分泌方向（基底外側より頂点に対し；白印）の粘膜を超える移送を示す。示された数値は使用されたローダミンの全調剤量の % (0.001%; m/v) として表され、粘膜を透過することのできたものである。示された数値は少なくとも3つに実験の平均値 ± SD である。この研究において、グルタチオンの存在下で、ローダミンの吸収方向での透過は極めて改善されており、一方グルタチオン存在下で、ローダミンの分泌方向での透過は極めて低減しておりグルタチオンの、統計的に重要な ( $p < 0.05$ ) 排出ポンプの抑制効果が示された。

20

## 【0025】

上に記載の様に4 の実験においては、グルタチオンの効果は極めて低く、これは排出ポンプによる抑制を示す。

## 【0026】

30

## 実施例2

## ポリチオール化合物による粘膜に対する排出ポンプの抑制

(Inhibition of efflux pump on the mucosa by a polythiol compound)

ポリチオール化合物の存在下での透過研究は実施例1に記載の通りに実施された。しかしながら、排出ポンプ抑制剤グルタチオンは、最終濃度0.5% (m/v) のポリチオール化合物、ポリ(Dグルコサミン) - システイン(MucoBiomer GmbH, Leobendorf, A)により代替された。

## 【0027】

40

図2では、0.5% (m/v) 濃度のポリ(Dグルコサミン) - システインの不存在 (、) 又は、存在 (、) 下でのローダミン123の吸収方向（頂点から基底外側に対し；黒印）及び分泌方向（基底外側より頂点に対し；白印）の粘膜を超える移送が示されている。示された数値は使用されたローダミンの全調剤量の % (0.001%; m/v) として表され、粘膜を透過することのできたものである。示された数値は少なくとも3つに実験の平均値 ± SD である。この研究において、ポリチオール化合物の存在下で、ローダミンの吸収方向での透過は極めて改善されており、一方ポリチオール化合物の存在下で、ローダミンの分泌方向での透過は極めて低減しており、ポリチオール化合物の統計的に重要な ( $p < 0.05$ ) 排出ポンプ抑制剤効果が示された。

## 【0028】

上に記載の様に4 の実験においては、ポリチオール化合物の効果は極めて低く、これは排出ポンプによる抑制を示す。

## 【0029】

50

## 実施例3

グルタチオンとポリチオール化合物の組み合わせによる粘膜に対する排出ポンプの抑制 (Inhibition of efflux pumps on the mucosa by the combined use of glutathione with a polythiol compound)

グルタチオンとポリチオール化合物の存在下での透過研究は実施例1に記載の通りに実施された。しかしながら、排出ポンプの抑制剤グルタチオンは別として、最終濃度0.5% (m/v)のポリチオール化合物、ポリ(Dグルコサミン)-システイン(MucoBiomer GmbH, Leobendorf, A)も加えられた。

【0030】

図3には、共に0.5% (m/v)濃度のグルタチオン及びポリ(Dグルコサミン)-システインの不存在(、)及び存在(、)でのローダミン123の吸収方向(頂点から基底外側に対し；黒印)及び分泌方向(基底外側より頂点に対し；白印)での粘膜を超える移送を示す。

10

【0031】

示された数値は使用されたローダミンの%(0.001%; m/v)を表し、粘膜を透過することのできたものである。示された数値は少なくとも3つに実験の平均値±SDである。この研究において、グルタチオン及びポリチオール化合物の組み合わせたものの存在下で、ローダミンの吸収方向での透過は極めて改善されており、グルタチオン及びポリ(Dグルコサミン)-システインの組み合わせたものの存在下で、ローダミンの分泌方向での透過は極めて低減しており、グルタチオン及びポリチオール化合物の組み合わせの統計的に重要な(p<0.05)排出ポンプ抑制効果が示された。

20

【0032】

上に記載の様に4の実験においては、この組み合わせの効果は極めて低く、排出ポンプの抑制効果を示している。

【0033】

実施例4：周知の排出ポンプ抑制物質との比較

(Comparison with well-known efflux pump inhibitor)

グルタチオン及び/又はポリチオール化合物の抑制効果を、周知の抑制物質の胃腸粘膜に対する排出ポンプと比較するために、これらを並行的にテストした。研究は実施例1に記載の条件で行った。調整された温度、各テストされた化合物の濃度及び粘膜に対する効果は以下の表1に記載する。表はローダミン123の吸収及び分泌透過係数(Papp)、及び記載の化合物の存在及び不存在下での排出効果の比較を示す。示した数値は各々3つの実験の平均値である。

30

【表1】

テスト条件	移送方向	<u>P<sub>app</sub></u> (cm/秒) × 10 <sup>-6</sup>		排出比率 (Efflux Ratio) (分泌 P <sub>app</sub> / 吸収 P <sub>app</sub> )
		吸収	分泌	
緩衝液 (37°C)		7.31 ± 0.77	20.6 ± 1.98	2.8
緩衝液 (4°C)		1.35 ± 0.17	1.32 ± 0.13	1.0
テルフェナジン (Terfenadine) (50 μM; 37°C)		12.2 ± 0.08	14.0 ± 1.94	1.1
ベラパミル (Verapamil) (100 μM; 37°C)		12.5 ± 2.29	12.5 ± 2.03	1.0
グルタチオン (Glutathion) (0.5%; 37°C)		12.8 ± 1.13	12.5 ± 1.09	1.0
ポリ(D- グルコサミン) -システィン (Poly(D-glucosamin)-cysteine) (0.5%; 37°C)		15.9 ± 2.40	13.0 ± 1.77	0.8
ポリ (D- グルコサミン) -システィン/グルタチオン (Poly(D-glucosamin)-cysteine /glutathione) (各 0.5%; 37°C)		21.9 ± 2.10	12.0 ± 1.84	0.5

## 【0034】

実施例5：マトリックス錠の生産

(Preparation of matrix-tablets)

1 g のポリ (D- グルコサミン) - システィン (MucoBiomer GmbH, Leobendorf, A) が0.5 g のグルタチオン (Sigma, Vienna, A) 及び0.5 g のタクソール (Sigma, Vienna, A) と均質に混合され、そして直接錠剤に固められた (直径 : 8 mm; 厚み : 4mm)。これらの錠剤を用いて、水/DMSO混合液を放出媒体として使用した溶解研究では、この薬剤送達システムから、薬剤及びグルタチオンの両方が制御して放出されることが示された。

## 【0035】

実施例6 微小粒子の生産

## (Preparation of micro-particles)

0.3gのシクロスボリン及び1gのポリチオール化合物カルボマー-システイン(MucoBiomer, Leobendorf, A)を脱塩水中で膨張させた。その後、この溶液100mlを1リットルのアセトン中で沈殿させ、沈殿物はアセトンで数回洗浄された。沈殿物はその後凍結乾燥され、そして臼で粉末にされた。できた微小粒子は中程度のμm範囲のサイズであり、良好な薬剤の放出状態を示した。

## 【0036】

## 実施例7：点眼薬の生産

## (Preparation of eye drops)

0.3gのエリスロマイシン(erythromycin)、0.1gのポリ(D-グルコサミン)-システイン(MucoBiomer GmbH, Leobendorf, A)及び0.5gのグルタチオン(Sigma, Wien, A)が100mlの殺菌水に溶解され、その後、アイソトニー(isotony)は塩化ナトリウムと加えることにより調整された。溶液は濾過され各10mlの点眼容器に入れられた。

## 【0037】

## 実施例8 鼻腔用ゲルの生産

## (Preparation of nasal gel):

1gのチオール化合物 カルボマー システイン (MucoBiomer, Leobendorf, A)を脱塩及び脱気した水で膨張させた。その後、0.01-0.5 gのロイーエンケファリン(Leu-enkephaline)及び5gのグルタチオンが加えられ、そしてpHが5.4に調整された。鼻腔用ゲルが各5gのチューブに詰められ、そして不活性の状態でシールされた。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0038】

【図1】ローダミン123を用いた透過研究の結果を示す；0.5% (m/v) 濃度のグルタチオンの不存在(、)又は、存在(、)での吸収方向(頂点から基底外側に対し；黒印)及び分泌方向(基底外側より頂点に対し；白印)での粘膜を超える移送を示す。

【図2】ローダミン123を用いた透過研究の結果を示す；0.5% (m/v) 濃度のポリ(D-グルコサミン)-システインの不存在(、)又は、存在(、)での吸収方向(頂点から基底外側に対し；黒印)及び分泌方向(基底外側より頂点に対し；白印)での粘膜を超える移送を示す。

【図3】ローダミン123を用いた透過研究の結果を示す；0.5% (m/v) 濃度のポリ(D-グルコサミン)-システイン、及び0.5% (m/v) 濃度のグルタチオンの不存在(、)又は、存在(、)での吸収方向(頂点から基底外側に対し；黒印)及び分泌方向(基底外側より頂点に対し；白印)での粘膜を超える移送を示す。

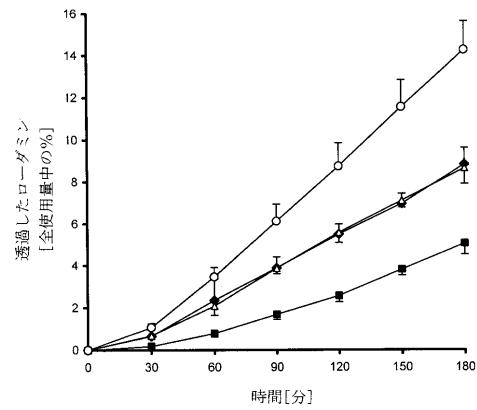
10

20

30

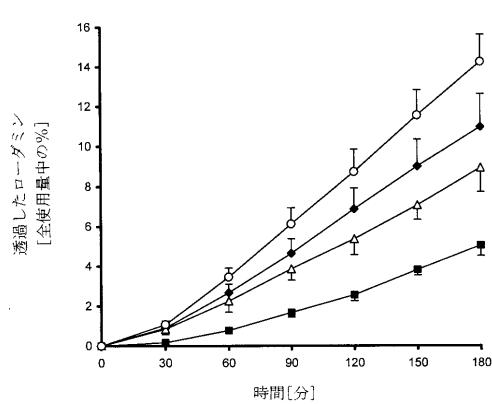
【図1】

図1



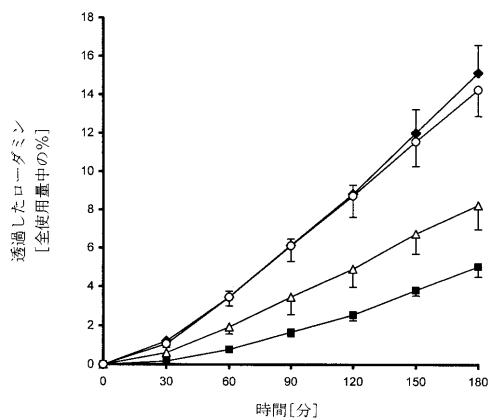
【図2】

図2



【図3】

図3



**【手続補正書】**

【提出日】平成18年9月12日(2006.9.12)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

**【補正の内容】**

【特許請求の範囲】

**【請求項1】**

医薬(medicament)を生産するために排出ポンプ(efflux pump)を抑制する薬理的に受け入れられるチオール基を含む化合物の使用であり、前記医薬は、チオール基を含む化合物が存在しない場合に、排出ポンプのために粘膜からのその摂取が抑制される薬剤(drug)を含み、前記チオール基を含む化合物が、

- 少なくとも250 g / モルの分子量を持つチオール基を含む化合物；
- 一分子当たり少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物；及び、
- チオール基を含む化合物が、チオール化されたカルボマー(thiolated carbomer), チオール化されたポリ(メタ)アクリル酸(thiolated poly(meth)acrylic acid), チオール化されたセルロース(thiolated cellulose), チオール化されたポリグルコサミン(thiolated polyglucosamine), チオール化されたポリリシン(thiolated polylysine), チオール化されたポリアルギニン(thiolated polyarginine) 又はグルタチオン(glutathione)

から選択される、前記化合物の使用。

**【請求項2】**

前記チオール基を含む化合物が1000 g / モルの分子量当たり少なくとも一つのチオール基を持ち、特に500 g / モルの分子量当たり少なくとも一つのチオール基を持つ、請求項1に記載の使用。

**【請求項3】**

前記チオール基を含む化合物が、100 μMより低い濃度で用いられた場合に、排出比率を50 %より多く、特に100 %より多く低減する、請求項1に記載の使用。

**【請求項4】**

前記チオール基を含む化合物が10を超えない異なるサブユニットよりなる請求項1乃至3のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項5】**

前記薬剤が化学療法薬(chemotherapeutic), 不整脈治療剤(antiarrhythmic), 抗生物質(antibiotic), 抗炎症薬(anti-inflammatory drug), 局部麻酔剤(local anesthetic drug), ホルモン(hormone), 抗真菌剤(antimycotics), 抗凝固剤(anticoagulant), 抗マラリヤ剤(antimalarial drug)、カルシウムチャンネル遮断剤(calcium channel blocker), 免疫抑制剤(immunosuppressive drug)、及び蛍光マーカー(fluorescence marker)から選択される、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項6】**

前記医薬がナノ粒子、微小粒子、マトリクス錠剤、乳化剤、溶液、懸濁液、点眼薬又は、カプセルである、請求項1乃至5のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項7】**

前記医薬が、口腔、鼻腔、肺、膣、頬、直腸、眼球への投与のための調剤形式である、請求項1乃至6のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項8】**

前記医薬が、グルタチオンを除いては、その他のチオール基を含む化合物を含まない、請求項1乃至7のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項9】**

前記医薬が、一分子当たり少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物を除い

ては、その他のチオール基を含む化合物を含まない、請求項 1 乃至 7 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 1 0】

前記医薬が、グルタチオン、及び一分子当り少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物の組合せを含む、請求項 1 乃至 7 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 1 1】

請求項 3 又は 4 に規定のチオール基を含む化合物、及び請求項 1、又は 5 乃至 7 のいずれか一項に規定の排出ポンプのためその粘膜からの摂取が抑制される薬剤を含むキット。

【請求項 1 2】

化学療法薬(chemotherapeutic)、不整脈治療剤(antiarrhythmic)、抗生物質(antibiotic)、抗炎症薬(anti-inflammatory drug)、局部麻酔剤(local anesthetic drug)、ホルモン(hormone)、抗真菌剤(antimycotic)、抗凝固剤(anticoagulant)、抗マラリヤ剤(antimalarial drug)、カルシウム チャンネル遮断剤 (calcium channel blocker)、又は免疫抑制剤(imunosuppressive drug)から選択される医薬(medicament)を生産するために、排出ポンプ(efflux pump)を抑制する薬理的に受け入れられるチオール基を含む化合物の使用であって、前記医薬は、チオール基を含む化合物が存在しない場合に、排出ポンプのために粘膜からのその摂取が抑制される薬剤(drug)を含み、前記チオール基を含む化合物が、

- 少なくとも250 g / モルの分子量を持つチオール基を含む化合物；
- 一分子当り少なくとも10のチオール基を持つチオール基を含む化合物；及び、
- チオール基を含む化合物が、チオール化されたカルボマー(thiolated carbomer)、チオール化されたポリ(メタ)アクリル酸(thiolated poly(meth)acrylic acid)、チオール化されたセルロース(thiolated cellulose)、チオール化されたポリグルコサミン(thiolated polyglucosamine)、チオール化されたポリリシン(thiolated polylysine)、チオール化されたポリアルギニン(thiolated polyarginine) 又はグルタチオン(glutathione)

から選択される、前記化合物の使用。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2005/053395
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7 A61K31/7048 A61K31/716 A61K31/717 A61K31/795 A61K38/03 A61K38/06 A61K38/13 A61K38/33 A61K45/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/29759 A (ZAMBON GROUP S.P.A; DE FLORA, SILVIO; ALBINI, ADRIANA) 21 August 1997 (1997-08-21) page 1, line 29 - line 31 -----	14
Y	AL-SHAWI MARWAN K ET AL: "Covalent inhibitors of P-glycoprotein ATPase activity" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 269, no. 12, 1994, pages 8986-8992, XP002348196 ISSN: 0021-9258 page 8986, column 2, line 1 - line 15 Seite 8980, Kapitel "Inhibition of P-glycoprotein ATPase Activity by Sulphydryl-substituted Purine Compounds" ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *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  7 October 2005	Date of mailing of the international search report  19/10/2005	
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  Albrecht, S	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/053395

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BERNKOP-SCHNUERCH A ET AL: "Thiolated chitosans: development and in vitro evaluation of a mucoadhesive, permeation enhancing oral drug delivery system" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 94, no. 1, 8 January 2004 (2004-01-08), pages 177-186, XP004480747 ISSN: 0168-3659 page 178, column 2, paragraph 4 - page 179, column 1, paragraph 1 page 180, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1 Seite 182, Kapitel 3.3.2 Seite 183, Kapitel 4.1</p>	1-14
Y	<p>BERNKOP-SCHNUERCH ANDREAS ET AL: "Thiolated polymers: Synthesis and in vitro evaluation of polymer-cysteamine conjugates" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol. 226, no. 1-2, 11 September 2001 (2001-09-11), pages 185-194, XP002348197 ISSN: 0378-5173 Seite 192, Kapitel 3.4.</p>	1-14
Y	<p>CLAUSEN A E ET AL: "Thiolated carboxymethylcellulose: in vitro evaluation of its permeation enhancing effect on peptide drugs" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 25-32, XP004257231 ISSN: 0939-6411 Seite 27 - Seite 28, Kapitel 3.2 Seite 29 - Seite 31, Kapitel "Discussion"</p>	1-14
Y	<p>CLAUSEN ANDREAS E ET AL: "The role of glutathione in the permeation enhancing effect of thiolated polymers" PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), vol. 19, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 602-608, XP002348198 ISSN: 0724-8741 page 602, column 2, paragraph 1 - paragraph 2 page 604, column 1, paragraph 2 - page 607, column 2, paragraph 2</p>	1-14
	-/-	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International Application No  
PCT/EP2005/053395

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CLAUSEN ANDREAS E ET AL: "In vitro evaluation of the permeation-enhancing effect of thiolated polycarbophil" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 89, no. 10, October 2000 (2000-10), pages 1253-1261, XP002348199 ISSN: 0022-3549 page 1256, column 2, paragraph 2 - page 1260, paragraph 1 -----	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP2005/053395****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.: 1-13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 1-13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2.  Claims Nos.:  
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:
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**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2005/053395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9729759	A 21-08-1997	AT 273710	T	15-09-2004
		CA 2245863	A1	21-08-1997
		DE 69730317	D1	23-09-2004
		EP 0885006	A1	23-12-1998
		IT MI960277	A1	14-08-1997
		JP 2000504704	T	18-04-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/053395

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K31/7048 A61K31/716 A61K31/717 A61K31/795 A61K38/03  
 A61K38/06 A61K38/13 A61K38/33 A61K45/06

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

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/29759 A (ZAMBON GROUP S.P.A; DE FLORA, SILVIO; ALBINI, ADRIANA) 21. August 1997 (1997-08-21) Seite 1, Zeile 29 - Zeile 31	14
Y	AL-SHWI MARWAN K ET AL: "Covalent inhibitors of P-glycoprotein ATPase activity" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 269, Nr. 12, 1994, Seiten 8986-8992, XP002348196 ISSN: 0021-9258 Seite 8986, Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 15 Seite 8980, Kapitel "Inhibition of P-glycoprotein ATPase Activity by Sulphydryl-substituted Purine Compounds"	1-14 -/-

Weiters 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 erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender 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

\*8\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

7. Oktober 2005

19/10/2005

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

Albrecht, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/053395

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	<p>BERNKOP-SCHNURCH A ET AL: "Thiolated chitosans: development and in vitro evaluation of a mucoadhesive, permeation enhancing oral drug delivery system"  JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL,  Bd. 94, Nr. 1,  8. Januar 2004 (2004-01-08), Seiten 177-186, XP004480747  ISSN: 0168-3659  Seite 178, Spalte 2, Absatz 4 – Seite 179,  Spalte 1, Absatz 1  Seite 180, Spalte 1, Absatz 1 – Spalte 2,  Absatz 1  Seite 182, Kapitel 3.3.2  Seite 183, Kapitel 4.1</p> <p>-----</p> <p>BERNKOP-SCHNUERCH ANDREAS ET AL:  "Thiolated polymers: Synthesis and in vitro evaluation of polymer-cysteamine conjugates"  INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON),  Bd. 226, Nr. 1-2,  11. September 2001 (2001-09-11), Seiten 185-194, XP002348197  ISSN: 0378-5173  Seite 192, Kapitel 3.4.</p> <p>-----</p> <p>CLAUSEN A E ET AL: "Thiolated carboxymethylcellulose: in vitro evaluation of its permeation enhancing effect on peptide drugs"  EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL,  Bd. 51, Nr. 1, Januar 2001 (2001-01), Seiten 25-32, XP004257231  ISSN: 0939-6411  Seite 27 – Seite 28, Kapitel 3.2  Seite 29 – Seite 31, Kapitel "Discussion"</p> <p>-----</p> <p>CLAUSEN ANDREAS E ET AL: "The role of glutathione in the permeation enhancing effect of thiolated polymers"  PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK),  Bd. 19, Nr. 5, Mai 2002 (2002-05), Seiten 602-608, XP002348198  ISSN: 0724-8741  Seite 602, Spalte 2, Absatz 1 – Absatz 2  Seite 604, Spalte 1, Absatz 2 – Seite 607,  Spalte 2, Absatz 2</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-14
Y		1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/053395

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CLAUSEN ANDREAS E ET AL: "In vitro evaluation of the permeation-enhancing effect of thiolated polycarbophil" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Bd. 89, Nr. 10, Oktober 2000 (2000-10), Seiten 1253-1261, XP002348199 ISSN: 0022-3549 Seite 1256, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 1260, Absatz 1 -----	1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/053395

**Feld II 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. 1-13  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 1-13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  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
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 III 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 Recherchengebühren 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 Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren 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 Recherchengebühren 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 Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/053395

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9729759	A 21-08-1997	AT 273710 T	15-09-2004
		CA 2245863 A1	21-08-1997
		DE 69730317 D1	23-09-2004
		EP 0885006 A1	23-12-1998
		IT MI960277 A1	14-08-1997
		JP 2000504704 T	18-04-2000

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100121762  
弁理士 杉山 直人  
(74)代理人 100126767  
弁理士 白銀 博  
(74)代理人 100118647  
弁理士 赤松 利昭  
(74)代理人 100138519  
弁理士 奥谷 雅子  
(74)代理人 100120145  
弁理士 田坂 一朗  
(74)代理人 100138438  
弁理士 尾首 亘聰  
(74)代理人 100147740  
弁理士 保坂 俊  
(72)発明者 ホッファー、マルティン

オーストリア共和国、ウィーン ア - 1 1 9 0、シュトラッサーガッセ 8 - 1 2 / 4 / 6

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA12 AA16 AA22 AA29 AA31 AA36 AA53 BB22 BB24  
BB25 BB27 BB29 BB30 BB31 CC10 CC32 EE09N EE30N EE31N  
EE41N FF34 FF63  
4C084 AA17 MA02 MA16 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA56  
MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 NA11 ZA332 ZB352  
4C086 AA01 AA02 EA13 MA02 MA03 MA05 MA16 MA17 MA22 MA23  
MA35 MA37 MA41 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 NA11  
ZA33 ZB35