

(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2013-510841

(P2013-510841A)

(43) 公表日 平成25年3月28日(2013.3.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 10 頁)		

(21) 出願番号	特願2012-538415 (P2012-538415)	(71) 出願人	510179526
(86) (22) 出願日	平成22年11月12日 (2010.11.12)		バイオコピア リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月25日 (2012.6.25)		Biocopea Limited
(86) 国際出願番号	PCT/GB2010/051895		イギリス国 イーシー4エイ 1 ビーエヌ
(87) 国際公開番号	W02011/058373		ロンドン フェッター レーン 100
(87) 国際公開日	平成23年5月19日 (2011.5.19)	(74) 代理人	100083806
(31) 優先権主張番号	0919889.6		弁理士 三好 秀和
(32) 優先日	平成21年11月13日 (2009.11.13)	(74) 代理人	100095500
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 伊藤 正和
		(74) 代理人	100111235
			弁理士 原 裕子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テオブロミンとの薬物組み合わせおよび治療におけるその使用

(57) 【要約】

薬剤は、治療における同時使用、逐次使用、または分離使用のために、テオブロミンおよび別の非オピエート鎮咳剤を含む。治療は、咳嗽の治療であることが好ましい。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

治療における同時使用、逐次使用、または分離使用のための組み合わせ調製物として、テオプロミンおよび別の非オピエート鎮咳剤を含む薬剤。

【請求項 2】

治療が、咳嗽の治療である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

治療される対象が、別の非オピエート鎮咳剤もまた投与されてきた、咳嗽を治療するためのテオプロミン。

【請求項 4】

別の非オピエート鎮咳剤が、デキストロメトルファン、イソアミニル、ベンゾネート、ジベプロール、モルクロホン、プレノクスジアジン、ドロプロビジン、ピペリジオン、ペントキシベリン、オキシラミン、オキシセラジン、ネピナロン、メプロチキソール、インダントドール、ジメモルファン、ジブナート、クロペラスチン、クロフェダノール、ブタミラート、ビベンゾニウム、ベンプロペリン、およびフェドリレートから選択される、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の薬剤、または請求項 3 に記載のテオプロミン。

【請求項 5】

別の非オピエート鎮咳剤が、デキストロメトルファンである、請求項 1、2、および 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤、または請求項 3 または 4 に記載のテオプロミン。

【請求項 6】

別の非オピエート鎮咳剤が、 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ / 日の投与量で投与される、請求項 1、2、4、および 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤、または請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のテオプロミン。

【請求項 7】

デキストロメトルファンが、 $0.1 \sim 6 \text{ mg/kg}$ / 日の投与量で投与される、請求項 5 に記載の薬剤またはテオプロミン。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、薬物組み合わせ、その組成物、および咳嗽の治療におけるその使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

咳嗽は、防御反射である。持続性の咳嗽は、苦痛になることがある。非処方箋治療薬は利用可能であるが、それらの有効性は疑わしい。

【0003】

WO 98 / 42322 は、経口で与えられる、咳嗽を治療するためのテオプロミンの使用を開示している。Usmeni ら、F A S E B J . e x p r e s s a r t i c l e 10 . 1096 は、テオプロミンが、知覚神経作用および咳嗽を抑制することを開示している。モルモットにおけるクエン酸誘発咳嗽における、およびヒトにおけるカプサイシン咳嗽試験における経口投薬後、ならびに摘出モルモット迷走神経調製物の浸漬 (bathing) 後の効果を示すデータが提供されている。

【0004】

多くの非オピエート鎮咳薬が、咳嗽治療のために開発されてきた。多くのこれらの鎮咳薬は、NMDA 拮抗剤である。デキストロメトルファンは、特に咳嗽治療としての使用のために開発されてきたそのような薬物の 1 つである。しかしながら、咳嗽の治療としてのその効力および適合性は、かねてから疑問視されてきた。J . R a m s e y ら、B r i t i s h J o u r n a l o f C l i n i c a l P h a r m a c o l o g y において、その著者らは、咳嗽の臨床治療としてのデキストロメトルファンの見かけ上の成功は、実際にはプラセボ効果にすぎず、咳嗽において効力を有していないことを報告している。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0005】

本発明は、クエン酸誘発咳嗽モデルにおける、非オピエート鎮咳薬であるデキストロメトルファンと組み合わせられたテオブロミンについての相乗的鎮咳効果を示すデータに少なくとも部分的に基づいている。データは、テオブロミンがデキストロメトルファンと組み合わせられた場合に、効果は、驚くほど強力であり、個別の薬物の和を超えることを示し、その組み合わせは、実質的に改善された効果を有していることを明らかにしている。

【0006】

結果として、各個別の薬物と同等の効果のために両薬物の投与量をかなり減少させることができるため、副作用および薬物負荷を軽減する。デキストロメトルファン、および多くの他の非オピエート鎮咳剤のそのような副作用の1つは、鎮静作用である。驚いたことに、テオブロミンは、このような薬物の鎮静特性を相殺することが判明した。

10

【0007】

したがって、本発明によれば、薬剤は、治療における同時使用、逐次使用、または分離使用のための組み合わせ調製物として、テオブロミンおよび別の非オピエート鎮咳剤を含む。

【0008】

この相乗的關係は、すべての非オピエート鎮咳剤により示されるであろうと考えられる。理論により束縛されることを望むものではないが、このことは、非オピエート鎮咳剤が、NMDA拮抗作用である可能性のある類似の機構を介して作用するためである可能性がある。

20

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、モルモットにおけるクエン酸誘発咳嗽に対する、テオブロミン、およびテオブロミンとデキストロメトルファンとの組み合わせの効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

(発明の説明)

任意の適切な形態のテオブロミンを選択することができる。これらは、塩、プロドラッグ、および活性代謝産物を包含する。テオブロミンはまた、ココアまたはチョコレートの形態であってもよい。テオブロミンについての適切な投与量範囲は、当技術分野において知られているが、組み合わせの相乗効果は、有効投与量が低減されることを意味している。

30

【0011】

追加の薬剤(異なる非オピエート鎮咳薬、すなわち、テオブロミンではない)は、その使用についてすでに知られている量で使用されてよいが、本発明による組み合わせは、低減された投与量が有効であることを意味している。テオブロミンと共に投与される非オピエート鎮咳剤の投与量は、0.1mg/kg/日超、例えば、5mg/kg/日超、典型的には、最高で30mg/kg/日までであることが好ましい。

【0012】

非オピエート鎮咳薬は、デキストロメトルファン、イソアミニル、ベンゾネート(benzonate)、ジペプロール、モルクロホン、プレノクスジアジン、ドロプロピジン、ピペリジオン、ペントキシベリン、オキシラミン、オキシセラジン、ネビナロン、メプロチキソール、インダントドール(indantadol)、ジメモルファン、ジブナート、クロペラスチン、クロフェダノール、ブタミラート、ピベンゾニウム、ベンプロベリン、およびフェドリレートから選択されることが好ましい。デキストロメトルファンは、例えば、0.1~6mg/kg/日の投与量において、最も好ましい鎮咳薬である。

40

【0013】

非オピエート鎮咳薬は、NMDA拮抗剤であることが好ましい。

【0014】

50

本発明の化合物は、経口経路、吸入経路、鼻腔内経路、舌下経路、静脈内経路、直腸経路、および膣経路を介するなどの任意の利用可能な経路により投与することができる。経口経路は、好ましい投与経路である。

【0015】

本発明の化合物は、好ましくは、組み合わせ剤として、経口で、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは経口懸濁剤、分散性の散剤または顆粒剤として投与することができる。本発明の好ましい医薬組成物は、錠剤およびカプセル剤である。経口投与のための液体分散液剤は、シロップ剤、乳剤、および懸濁剤であってよい。組み合わせの医薬組成物は、それらの例が下記に記載されている従来の賦形剤を用いた圧縮錠剤またはカプセル剤であることがより好ましい。

10

【0016】

経口使用が意図されている組み合わせの組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野において知られている任意の方法に従って調製することができ、このような組成物は、薬学的に洗練されかつ口当たりの良い調製物を提供するために甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1つまたは複数の物質を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適している無毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に組み合わせられた活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、アラビアゴム、微結晶性セルロース、またはポリビニルピロリドン；ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって、より長期にわたって持続した作用を提供するために、知られている技法によりコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延材料を用いることができる。

20

【0017】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適している賦形剤との混合物中に組み合わせられた活性材料を含有する。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴム、およびアラビアゴム；天然に存在するリン脂質、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、もしくはエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、もしくはエチレンオキシドの脂肪酸から誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい分散化剤または湿潤剤である。水性懸濁剤はまた、1つまたは複数の保存剤、例えば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の矯味剤、およびスクロースまたはサッカリンなどの1つまたは複数の甘味剤を含有することもできる。

30

【0018】

油性懸濁剤は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはヤシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、オレイン酸などの脂肪酸に、または流動パラフィンなどの鉱油に、または他の界面活性剤もしくは洗浄剤に活性成分を懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、ミツロウ、固形パラフィン、またはセチルアルコールを含有することができる。上記に示されているものなどの甘味剤、および矯味剤を、口当たりの良い経口調製物を提供するために加えることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存することができる。

40

【0019】

水の添加による水性懸濁液の調製に適している分散性の散剤および顆粒剤は、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1つまたは複数の保存剤との混合物中に組み合わせられ

50

た活性成分を提供する。適切な甘味剤、矯味剤、および着色剤もまた存在することができる。

【0020】

本発明の組み合わせ医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば、流動パラフィン、またはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えば、アラビアゴムまたはトラガントゴム、天然に存在するリン脂質、例えば、ダイズレシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、および上記部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってもよい。乳剤はまた、甘味剤および矯味剤を含有することもできる。

10

【0021】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、またはスクロースと共に製剤化することができる。そのような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、矯味剤および着色剤を含有することもできる。

【0022】

懸濁剤および乳剤は、担体、例えば、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含有することができる。

【0023】

好ましい実施形態において、鎮咳薬と組み合わせるテオプロミンは、経口経路を介して投与される。本発明による組み合わせ組成物は、従来の製剤化技法を使用して製造することができる。特に、噴霧乾燥法を使用し、制御放出特性を提供する材料内に分散または懸濁された活性剤を含むマイクロ粒子を生成することができる。

20

【0024】

ミル粉砕法、例えば、ジェットミル粉砕法もまた、治療用組成物を製剤化するために使用することができる。ミル粉砕による微細粒子の製造は、従来の技法を使用して達成することができる。「ミル粉砕」という用語は、本明細書において、粒子を微細粒子に破壊または破砕するために活性材料の粒子に十分な力を印加する任意の機械的プロセスを指すために使用される。様々なミル粉砕の装置および条件は、本発明の組成物の製造における使用に適している。必要とされる程度の力を提供するための、適切なミル粉砕条件、例えば、ミル粉砕の強度および時間の選択は、当業者の能力の範囲内にあるであろう。ボールミル粉砕法は、好ましい方法である。代替方法として、粒子を含有する流体を、高圧でバルブに押し通し、高い剪断および乱流の条件を生み出す高圧ホモジナイザーを使用することができる。粒子に対する剪断力、粒子と機械表面または他の粒子との間の衝撃、および流体の加速に起因するキャビテーションはすべて、粒子の破砕に寄与することができる。適切なホモジナイザーは、Emulsiflex 高圧ホモジナイザー、Niro Soavi 高圧ホモジナイザー、およびMicrofluidics Microfluidiser を包含する。ミル粉砕法を使用し、上記で規定されているようなマスメジアン空気動力学的直径を持つマイクロ粒子を提供することができる。吸湿性である場合、活性剤を、上記に述べられているように、疎水性材料と共にミル粉砕することができる。

30

40

【0025】

次いで、必要とされる場合には、ミル粉砕法により生成されるマイクロ粒子を、追加の賦形剤と共に製剤化することができる。この製剤化は、噴霧乾燥法、例えば、共噴霧乾燥法により達成することができる。この実施形態において、粒子は、溶媒に懸濁され、追加の賦形剤の溶液または懸濁液と共に共噴霧乾燥される。好ましい追加の賦形剤は、多糖を包含する。追加の薬学的に有効な賦形剤もまた使用することができる。

【0026】

吸入、局所、鼻腔内、静脈内、舌下、直腸、および膣への使用が意図されている組み合わせの組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野に知られている任意の方法に従

50

って調製することができる。

【 0 0 2 7 】

本発明による治療は、患者の性別、年齢、または健康状態、および1つまたは複数の併用治療の有無などの様々な要因に応じて、一般的に知られている方式で実施することができる。患者集団が重要であることもある。

【 実施例 】

【 0 0 2 8 】

本発明は、下記の試験に少なくとも部分的に基づいている。

【 0 0 2 9 】

(試験)

咳嗽は、クエン酸の使用によりモルモットで誘発させた。モルモットの1群に、10 mg / kg のテオプロミンを投与し、第二群に、30 mg / kg のデキストロメトルファンとの組み合わせで10 mg / kg のテオプロミンを投与した。ベヒクルのみを受けた第三の群は、対照として使用した。投与は、経口経路を介した。

【 0 0 3 0 】

結果は、図1に示されている。データは、テオプロミンとデキストロメトルファンとの組み合わせが、テオプロミン単剤療法（図に示されている）およびデキストロメトルファン単剤療法（最近になって、咳嗽において効果を有していないと報告されている）と比較した場合に、咳嗽治療において改善された効力を有することを示している。

10

【 図 1 】

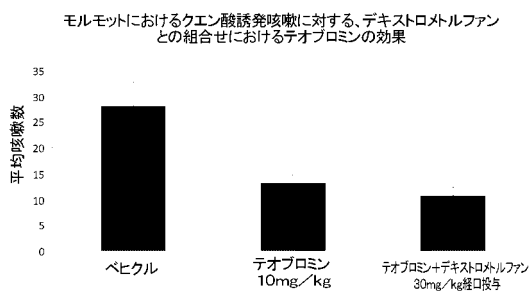


FIGURE 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/485 A61K31/522 A61P11/14 ADD.		
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) 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/002514 A2 (LEVINE BRIAN M [US]; BERGER WILLIAM [US]) 3 January 2008 (2008-01-03) page 9; claims	1-7
Y	----- DICPINIGAITIS ET AL: "Currently available antitussives", PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 148-151, XP025971974, ISSN: 1094-5539, DOI: DOI:10.1016/J.PUPT.2008.08.002 [retrieved on 2008-08-19] page 149 ----- -/--	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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		Date of mailing of the international search report
13 May 2011		19/05/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zimmer, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2010/051895

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 98/42322 A2 (KORBONITS DEZSO [HU]; ARANYI PETER [HU]; JELINEK ISTVAN [HU]; MIKUS EN) 1 October 1998 (1998-10-01) cited in the application claims</p> <p>-----</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2010/051895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008002514 A2	03-01-2008	US 2008003280 A1	03-01-2008
WO 9842322 A2	01-10-1998	AT 218868 T	15-06-2002
		AU 6741498 A	20-10-1998
		BG 103780 A	30-04-2001
		BR 9809057 A	01-08-2000
		CA 2284774 A1	01-10-1998
		CN 1251039 A	19-04-2000
		CZ 9903391 A3	12-04-2000
		DE 69805983 D1	18-07-2002
		DE 69805983 T2	30-01-2003
		DK 969843 T3	07-10-2002
		EE 9900428 A	17-04-2000
		EP 0969843 A2	12-01-2000
		ES 2178188 T3	16-12-2002
		HU 9700654 A2	28-09-1999
		IL 131811 A	11-06-2006
		JP 4450872 B2	14-04-2010
		JP 2001518928 T	16-10-2001
		NO 994640 A	24-09-1999
		PL 335979 A1	05-06-2000
		PT 969843 E	31-10-2002
		SK 127399 A3	12-09-2000
		US 6348470 B1	19-02-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブリュウ、 ジョン

イギリス国 イーシー２ワイ ８エイディ グレーター ロンドン ロンドン ビーチ ストリート ４５ セントラルポイント バイオコピア リミテッド

(72)発明者 バニスター、 ロビン マーク

イギリス国 イーシー２ワイ ８エイディ グレーター ロンドン ロンドン ビーチ ストリート ４５ セントラルポイント バイオコピア リミテッド

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA591 ZA621 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC27 CB07 MA02 MA04 NA05 ZA59 ZA62 ZC75