

(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2013-536257
(P2013-536257A)

(43) 公表日 平成25年9月19日(2013.9.19)

(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 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/10	
A 6 1 P 11/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/12	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-526551 (P2013-526551)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月25日 (2011. 8. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年4月18日 (2013. 4. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/051610
 (87) 国際公開番号 W02012/025761
 (87) 国際公開日 平成24年3月1日 (2012. 3. 1)
 (31) 優先権主張番号 1014391.5
 (32) 優先日 平成22年8月27日 (2010. 8. 27)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 510179526
 バイオコピア リミテッド
 Biocopea Limited
 イギリス国 イーシー4エイ 1 ビーエヌ
 ロンドン フェッター レーン 100
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100095500
 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】 治療における使用のために去痰薬または粘液溶解薬と組み合わせたテオブロミン

(57) 【要約】

薬剤は、テオブロミンおよび去痰薬を含み、または薬剤は、テオブロミンおよび粘液溶解薬を含む。本発明の薬剤は、咳の治療において同時使用、逐次使用、または個別使用するための組合せ製剤として使用されうる。

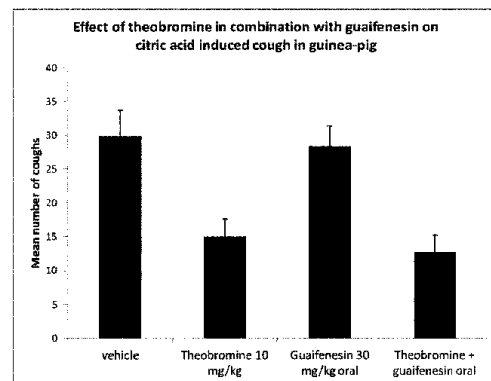


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

テオプロミンおよび去痰薬を含む薬剤、またはテオプロミンおよび粘液溶解薬を含む薬剤。

【請求項 2】

テオプロミン、去痰薬、および粘液溶解薬を含む、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

治療において同時使用、逐次使用、または個別使用するための組合せ薬剤としての、請求項 1 または請求項 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

前記治療が咳の治療である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5】

前記薬剤が、経口、吸入、局所、舌下、鼻腔内、静脈内、直腸内、または腔内経路を介して投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6】

テオプロミンおよび去痰薬を含む、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 7】

去痰薬が、アンブロキシソール、重炭酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、プロムヘキシン、ヨウ化カルシウム、カルボシステイン、グアヤコール、グアヤコールベンゾアート、炭酸グアヤコール、リン酸グアヤコール、グアイフェネシン、グアイシリン、ヨウ化水素酸、ヨウ化グリセロール、グアヤコールスルホン酸カリウム、ヨウ化カリウム、クエン酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ストラックス、テレベン、テルピン、トリフォリウム、アルテア根、五硫化アンチモン、クレオソート、吐根（吐根シロップ）、レポベルベノン、セネガ、またはチロキサポールである、請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 8】

テオプロミンおよび粘液溶解薬を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 9】

粘液溶解薬が、アセチルシステイン、プロムヘキシン、カルボシステイン、ドミオドル、エルドステイン (erdostine)、レトステイン (letostine)、リゾチーム、メシステイン塩酸塩、メスナ、ソブレロール、ステプロニン、チオプロニン、チロキサポール、アンブロキシソール、塩化アンモニウム、ドルナーゼアルファ、エブラジノン、エルドステイン、レトステイン、またはネルテネキシンである、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

テオプロミンが、1 ~ 3000 mg、好ましくは 50 ~ 1500 mg、更により好ましくは 400 mg ~ 1000 mg の用量で毎日投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組合せ薬剤、その組成物および治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

咳は防御反射である。持続性の咳は苦痛であり得る。市販の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】

W098/42322 は、咳の治療のための経口投与されるテオプロミンの使用を開示する。

【0004】

Usmeni ら、FASEB J. express article 10.1096 は、テオプロミンが感覚神経活動および咳を抑制することを開示する。モルモットでのクエン酸誘発性の咳、およびヒトでのカプサイシン咳嗽試験における経口投与後、ならびに摘出モルモット迷走神経標本を浸した後の効果を示すデータが提供される。

10

20

30

40

50

【0005】

去痰薬および粘液溶解薬は、粘度の高い粘液を溶解させ、呼吸困難を軽減する。去痰薬は気管支分泌物の粘度を低下させ、咳によってその後除去され得る粘液の流れを増進する。粘液溶解薬もまた粘液の粘度を低下させるが、それは粘液分子の化学構造を分解することによって行われる。

【0006】

去痰薬および粘液溶解薬は、粘液防護壁を薄くし、その結果として、咳促進物質（クエン酸、埃、アレルゲンなど）の肺への侵入を最大にし、咳促進作用を増大させる。

【発明の概要】

【0007】

粘液溶解薬または去痰薬が潜在的に咳促進性であることを考慮すると、粘液溶解薬/去痰薬およびテオプロミンが相乗効果を有することを発見したことは意外であった。去痰薬/粘液溶解薬について知られていることに基づき、去痰薬/粘液溶解薬はテオプロミンの効果を低下させるであろうことが予想された。

【0008】

本発明は、従って、少なくとも一部は、クエン酸誘発性の咳モデルにおいてグアイフェネシンと組み合わせられたテオプロミンの相乗的な鎮咳効果を示すデータに基づく。去痰薬および/または粘液溶解薬がテオプロミンと組み合わせられた際、その効果は意外にも強力で、個々の薬物の合計よりも大きく、その組合せは大幅に改善された効果を有することを示している。その結果として、個々の薬物の同等の効果をj得るに、かなり少ない用量の両薬物を投与することができ、従って、副作用および薬物の負担を減少させることができる。

【0009】

従って、本発明は、テオプロミンおよび去痰薬を含む薬剤、またはテオプロミンおよび粘液溶解薬を含む薬剤である。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、ベヒクル(p.o.)、テオプロミン(10 mg kg⁻¹, i.p.)、グアイフェネシン(30 mg/kg, p.o.)、またはグアイフェネシン(30 mg/kg, p.o.)と組み合わせられたテオプロミン(10 mg/kg, p.o.)のいずれかで前処理した後に、クエン酸(1 M)への10分間の曝露および5分間の回復期の間のもルモットでの咳の総数を示す。各カラムは平均値を表し、縦棒は標準誤差を表す。テオプロミン、グアイフェネシンおよびグアイフェネシンと組み合わせられたテオプロミンの存在下での咳総数の変化は、平均値を比較するためのANOVAとそれに続くダンネット検定を用いて、ベヒクルを投与された動物と比較された。*P < 0.01、*P < 0.05。

【発明を実施するための形態】

【0011】

発明の説明

任意の適切な形態のテオプロミンが選択され得る。これらは、塩、プロドラック、および活性代謝産物を含む。本発明に従った組合せは、減少させた用量が有効でありうることを意味するが、追加薬剤(去痰薬または粘液溶解薬)は、その使用のために既に知られている量で使用されてもよい。本発明に従った組合せは、組合せ投与、同時投与、または逐次投与のために、単一製剤で、または個別の製剤で提供されうる。

【0012】

本発明での使用に適した去痰薬は、アンブロキシソール、重炭酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、プロムヘキシン、ヨウ化カルシウム、カルボシステイン、グアヤコール、グアヤコールベンゾアート、炭酸グアヤコール、リン酸グアヤコール、グアイフェネシン、グアイシリン、ヨウ化水素酸、ヨウ化グリセロール、グアヤコールスルホン酸カリウム、ヨウ化カリウム、クエン酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ストラックス、テレベン、テルピン、トリフォリウム(trifolium)、アルテア根、五硫化アンチモン、クレオソート、

10

20

30

40

50

吐根 (Ipecacuanha) (吐根 (ipecac) シロップ)、レボベルベノン、セネガ、およびチロキサポールである。好ましくは、去痰薬はグアイフェネシンである。

【0013】

本発明での使用に適した粘液溶解薬は、アセチルシステイン、ブロムヘキシン、カルボシステイン、ドミオドール、エルドステイン (erdostine)、レトステイン (letostine)、リゾチーム、メシステイン塩酸塩、メスナ、ソプレロール、ステプロニン、チオプロニン、チロキサポール、アンブロキシソール、塩化アンモニウム、ドルナーゼアルファ、エブラジノン、エルドステイン、レトステイン、およびネルテネキシンである。

【0014】

好ましい実施形態では、薬剤は、テオプロミン、去痰薬、および粘液溶解薬を含む。

10

【0015】

好ましい実施形態では、本発明の薬剤は、基本的にテオプロミンおよび去痰薬からなるか、または基本的にテオプロミンおよび粘液溶解薬からなるか、または基本的にテオプロミン、去痰薬、および粘液溶解薬からなる。

【0016】

好ましい実施形態では、本発明の薬剤は、活性薬剤としてテオプロミンおよび去痰薬からなるか、または活性薬剤としてテオプロミンおよび粘液溶解薬からなるか、または活性薬剤としてテオプロミン、去痰薬、および粘液溶解薬からなる。

【0017】

任意の適切な形のテオプロミンが選択され得る。テオプロミンはココア中に存在するため、(テオプロミンの量が組合せにおいて治療効果をもたらすほど十分に高い濃度であるならば) テオプロミンはココアまたはチョコレートの形態で添加されうる。テオプロミンがココアの形態で添加され、その組合せ薬剤が液体の形態である場合、その薬剤は好ましい味であるという付加価値がある。

20

【0018】

本発明の化合物は、好ましくは経口投与される組合せ製剤として、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性懸濁液または経口懸濁液、分散性の粉末または顆粒である。本発明の好ましい医薬組成物は、錠剤およびカプセルである。経口投与のための液体分散系は、シロップ、エマルジョン、および懸濁液でありうる。より好ましくは、組合せの医薬組成物は、通常の賦形剤を含む圧縮錠剤またはカプセルであり、賦形剤の例は下記に挙げられる。

30

【0019】

経口使用を目的とした組合せの組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で知られている任意の方法に従って調製され、このような組成物は、製薬上洗練された口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤からなる群より選択される1つ以上の物質を含みうる。錠剤は、錠剤の製造に適した毒性のない製薬上許容されうる賦形剤との混合物に、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、乳糖、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、トウモロコシデンブまたはアルギン酸；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、またはタルクでありうる。錠剤は、素錠であってもよく、または、錠剤は、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期にわたる持続的な作用をもたらすための既知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質が使用されうる。

40

【0020】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物に、組み合わせられた活性物質を含有する。このような賦形剤は、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、トラガカントゴム、およびアラビアゴムであり；分散剤ま

50

たは湿潤剤は、天然のリン脂質、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと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、またはエチレンオキシドと脂肪酸から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートでありうる。水性懸濁液はまた、1つ以上の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1つ以上の着色剤、1つ以上の矯味剤、および1つ以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンなどを含みうる。

【0021】

油性懸濁液は、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油、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中に、または流動パラフィンなどの鉱油中に、または他の界面活性剤もしくは洗浄剤中に、活性成分を懸濁することによって調製されうる。油性懸濁液は、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しうる。上述のもののような甘味剤および矯味剤は、口当たりの良い経口製剤を提供するために添加されうる。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って保存されうる。

10

【0022】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1つ以上の保存剤との混合物中の組み合わせられ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しうる。

【0023】

本発明の組合せ医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態でありうる。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りうる。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然のリン脂質、例えば大豆レシチン、および脂肪酸と無水ヘキシトールとから誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレアート、および上記の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートでありうる。エマルションはまた、甘味剤および矯味剤を含有しうる。

20

【0024】

シロップおよびエリキシルは、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、またはショ糖とともに調製されうる。こ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しうる。

30

【0025】

懸濁液およびエマルションは、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しうる。

【0026】

好ましい実施形態では、去痰薬および/または粘液溶解薬と組み合わせたテオプロミンは、経口経路を介して投与されるものである。本発明の組合せ組成物は、従来の製剤技術を用いて製造されうる。詳細には、放出制御特性を提供する物質中に分散または懸濁された活性物質を含む微粒子を生成するために、噴霧乾燥が用いられうる。

40

【0027】

ミル粉砕法、例えばジェットミル粉砕法もまた、治療用組成物を調製するために使用されうる。粉砕による微粒子の製造は、従来の技術を用いて達成され得る。「ミル粉砕」という用語は、本明細書において、粒子を砕いてまたは挽いて微粒子にするために、活性物質の粒子に十分な力を加える任意の機械的プロセスを指すために用いられる。様々なミル粉砕の装置および条件が、本発明の組成物の生成における使用に適している。必要とされる程度の力を加えるための、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であろう。ボールミル粉砕法は、好ましい方法である。あるいは、高圧ホモジナイザーが使用されてもよく、そこでは、粒子を含む液体は、高圧で、

50

高いせん断および乱流条件をもたらすバルブを通過させられる。粒子に対するせん断力、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よるキャビテーションは、すべて粒子の破砕に寄与しうる。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を含む。ミル粉砕法は、上記に規定されるようなマスメジアン空気動学的直径 (mass median aerodynamic diameters) を有する微粒子を提供するために使用され得る。吸湿性の場合、活性物質は、上述のように疎水性物質とともに粉砕されうる。

【0028】

必要とされる場合、ミル粉砕法によって生成された微粒子はその後、更なる賦形剤とともに製剤化され得る。これは、噴霧乾燥法、例えば同時噴霧乾燥法によって達成されうる。この実施形態では、粒子は溶媒に懸濁され、更なる賦形剤の溶液または懸濁液とともに同時噴霧乾燥される。好ましい更なる賦形剤は、多糖類を含む。更なる製薬上有効な賦形剤もまた使用されうる。

10

【0029】

吸入、局所、鼻腔内、舌下、静脈内、直腸内、および腔内での使用を目的とした組合せの組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野に知られている任意の方法に従って調製されうる。

【0030】

呼吸器疾患の治療に使用される任意の適切な製薬上有効な薬物もまた、本発明の組成物とともに組合せ投与されうる。例えば、 β_2 -アゴニスト、例えばサルブタモール、サルメテロール、およびフォルモテロールは、組合せ投与のために製剤化されうる。更なる抗ムスカリン性化合物もまた、組合せ投与されうる。例えば、イプラトロピウム (例えば臭化イプラトロピウム) またはチオトロピウムが投与されうる。

20

【0031】

ステロイドを含む更なる治療薬もまた、組合せ投与されうる。適切なステロイドの例は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンおよびフルチカゾンを含む。組合せ投与に適した他の適切な治療薬は、粘液溶解薬、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、ロイコトリエン、抗生物質、抗感染薬、抗腫瘍薬、ペプチド、鎮咳薬、ニコチン、PDE4阻害剤、エラスターゼ阻害剤、およびクロモグリク酸ナトリウムを含む。

【0032】

本発明の治療は、患者の性別、年齢、または健康状態、および1つ以上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法で実施されうる。その患者集団は、例えば、肝疾患を有する患者の治療において重要でありうる。

30

【0033】

組合せにおいて1単位用量でのテオプロミンの量は、1 mg ~ 3000 mgでありうる。好ましくは、単位用量は、50 mg ~ 1500 mgである。より好ましくは、単位用量は、1日1回から4回投与される400 mg ~ 1000 mgである。

【0034】

好ましい実施形態では、テオプロミンは、1 ~ 1000 mg/kg、好ましくは5 ~ 50 mg/kgの量で投与される。

40

【0035】

好ましい実施形態では、去痰薬および/または粘液溶解薬は、1 ~ 1000 mg/kg、好ましくは1 ~ 100 mg/kgの量で投与される。

【実施例】

【0036】

以下の試験は、本発明を説明する。

【0037】

試験

試験用量

第1群 - ベヒクル対照

50

第2群-テオブロミン (10 mg/kg, p.o.)

第3群-グアイフェネシン (30 mg/kg, p.o.)

第4群-テオブロミン (10 mg/kg, p.o.) + グアイフェネシン (30 mg/kg, p.o.)

方法

動物

試験全体にわたって、オスのDunkin Hartleyモルモット (400~510 g, Harlan UK Ltd によって供給される) を用いた。

【0038】

手順

24匹のモルモットを盲検化コードに従って3つの処理群 (表1参照) の1つに無作為に割り付けた。盲検化コードは、すべての動物の咳が集計されるまで、実験者には公開されなかった。

【0039】

クエン酸曝露の0.5時間前に、モルモットにテオブロミンを強制経口投与した (投与量2 mL/kg)。グアイフェネシンおよびベヒクルは、クエン酸曝露の60分前に投与された。

【0040】

順化させるために、個々のモルモットをクエン酸曝露の前、t -10 minに、2 L/minの気流を有する曝露チャンパーに入れた。t = 0 minの際に、0.6 mL/minの噴霧速度で10分間の、超音波噴霧器によって生じるクエン酸エアロゾル (1 M) への曝露によって、咳反応を誘発させた。

【0041】

10分間のクエン酸曝露の間、および曝露後更に5分間、咳を数えた。

【0042】

表1：試験376の処理群 (群あたりn=6のモルモット)

【表1】

ベヒクル群	処理群1	処理群2	処理群3
	テオブロミン (10 mg/kg, p.o.)、 0.5h 前処理	グアイフェネシン (30 mg/kg, p.o.)、 1h 前処理	テオブロミン (10 mg/kg, p.o.) + グアイフェネシン (16 mg/kg, p.o.)、 それぞれ0.5h および1h 前処理

【0043】

結果

ベヒクル処理したモルモットで記録されたクエン酸誘発性の咳反応の平均数は、 30 ± 4 回の咳であった。テオブロミン (10 mg/kg, p.o.) による前処理は、クエン酸誘発性の咳の数に有意な ($P < 0.05$) 減少を引き起こした (15 ± 3)。しかし一方、グアイフェネシン (30 mg/kg, p.o.) は、クエン酸曝露によって誘発される咳の総数に有意な効果をもたらさなかった (28 ± 3)。グアイフェネシン (30 mg/kg, p.o.) と組み合わせると、クエン酸誘発性の咳活性に対するテオブロミンの抑制効果は、観察された咳の総数に関して増強される傾向を示した (15 ± 3 と比較して 13 ± 3)。この相乗効果は、図1に示される。

【 図 1 】

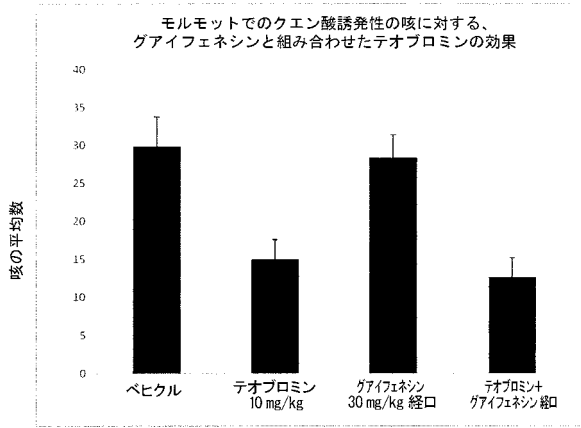


Figure 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/051610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P11/10	A61P11/12	A61P11/14
A61K31/09	A61K31/122	A61K31/137
A61K31/198	A61K31/223	A61K31/235
		A61K31/047
		A61K31/185
		A61K31/265
		A61K31/085
		A61K31/197
		A61K31/357
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		
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, CHEM ABS Data, 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	US 2008/085312 A1 (WILSON GLYNN [US] ET AL) 10 April 2008 (2008-04-10) paragraphs [0003], [0010], [0030], [0045], [0114]; claims 1,5,6,29,36,24 -----	1,3-8
X	US 2005/220897 A1 (HACK JACOB C [US] ET AL) 6 October 2005 (2005-10-06) paragraph [0011] -----	1,3,5-8
X	WO 00/00212 A1 (NUTRACORP SCIENT INC [US]; SHELL WILLIAM E [US]; JARMEL MARK E [US]) 6 January 2000 (2000-01-06) pages 17-18; example 1 ----- -/--	1,3,5,6, 8,9
<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 "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 8 December 2011		Date of mailing of the international search report 27/12/2011
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 Gradassi, Giulia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2011/051610

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 200343 Thomson Scientific, London, GB; AN 2003-451953 XP002665279, -& JP 2003 055258 A (ROHTO SEIYAKU KK) 26 February 2003 (2003-02-26) abstract paragraphs [0001], [0009], [0010]; claims</p> <p>-----</p>	1,3,5,8, 9
X	<p>DATABASE WPI Week 200308 Thomson Scientific, London, GB; AN 2003-078587 XP002665280, -& JP 2002 193839 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 10 July 2002 (2002-07-10) abstract; claims 1,5,10</p> <p>-----</p>	1,3-8
Y	<p>USMANI OMAR S ET AL: "Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough", FASEB JOURNAL, vol. 19, no. 2, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 231-233, XP002609390, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/FJ.04-1990FJE [retrieved on 2004-11-17] cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
Y	<p>GB 2 424 185 A (PATEL ATULKUMAR SUMANBHAI [GB]) 20 September 2006 (2006-09-20) the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
Y	<p>US 2006/148837 A1 (GIORDANO JOHN A [US] ET AL) 6 July 2006 (2006-07-06) claims; examples</p> <p>-----</p>	1-10
Y	<p>EP 2 050 435 A1 (CONRAD RENATE [DE]) 22 April 2009 (2009-04-22) abstract paragraph [0031]</p> <p>-----</p>	1-10
Y	<p>US 2008/176955 A1 (HECK THOMAS [US] ET AL) 24 July 2008 (2008-07-24) paragraphs [0003] - [0005], [0017], [0022]; claims; example 1</p> <p>-----</p>	1-10
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/051610

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/146394 A1 (BIOCOPEA LTD [GB]; BREW JOHN [GB]; BANNISTER ROBIN MARK [GB]) 23 December 2010 (2010-12-23) page 4, lines 10-15; claims 1-12 -----	1,3-5,8, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/051610

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008085312 A1	10-04-2008	US 2008085312 A1 US 2010041759 A1	10-04-2008 18-02-2010
US 2005220897 A1	06-10-2005	US 2005220897 A1 US 2007196467 A1	06-10-2005 23-08-2007
WO 0000212 A1	06-01-2000	AU 4699299 A WO 0000212 A1	17-01-2000 06-01-2000
JP 2003055258 A	26-02-2003	NONE	
JP 2002193839 A	10-07-2002	NONE	
GB 2424185 A	20-09-2006	NONE	
US 2006148837 A1	06-07-2006	NONE	
EP 2050435 A1	22-04-2009	AT 510594 T DE 102007000521 A1 DK 2050435 T3 EP 2050435 A1	15-06-2011 23-04-2009 19-09-2011 22-04-2009
US 2008176955 A1	24-07-2008	US 2008176955 A1 WO 2008089260 A2	24-07-2008 24-07-2008
WO 2010146394 A1	23-12-2010	NONE	

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 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(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, QA, 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

(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エイ ２イーエス 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 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

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 MA56 MA57 MA59 MA60 MA66 NA05 ZA621 ZA632
 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 CB07 MA02 MA03 MA04 MA52 MA56 MA57 MA59
 MA60 MA66 NA05 ZA62 ZA63 ZC75