

(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2009-506002

(P2009-506002A)

(43) 公表日 平成21年2月12日 (2009.2.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	4 C 0 7 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-527426 (P2008-527426)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年8月3日 (2006.8.3)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月25日 (2008.2.25)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064999		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02007/023072		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	05107792.3	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成17年8月25日 (2005.8.25)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ライノウィルスの感染症治療の為にアンブロキソールの使用

(57) 【要約】

本発明は、ヒトライノウィルスにより起こる感染症の治療又は予防を目的とした医薬組成物の調整のための、アンブロキソール又はその薬理学的に許容可能な塩の使用に関する。驚いたことに、アンブロキソールはヒトライノウィルスの複製を抑制することが可能であることが見出された。従って、アンブロキソール含有医薬組成物はライノウィルス感染症のすべての症状に対する治療と予防に適しており、及び直接的な抗ウィルス作用も提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトライノウィルスによる感染症の治療又は予防を目的とした医薬組成物の調製の為のアンブロキシソール又は薬理学的に許容可能なその塩の使用。

【請求項 2】

感染症が風邪であることを特徴とする請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

アンブロキシソールがヒトライノウィルスの複製を抑制することが可能であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の使用。

【請求項 4】

医薬組成物が局所投与され、とりわけ経口及び/又は経鼻投与を目的として調製されることを特徴とする請求項 1、2、又は 3 記載の使用。

【請求項 5】

剤形が、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤(香錠)、ポーラス剤(巨丸)、チュアブル剤、エリキシル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、溶液、ローション剤、注射液剤、吸入用液剤、鼻腔をリンスする為の液状調製物、吸入用ドライパウダー、ゲル、クリーム、軟膏、エアロゾル剤又はスプレー剤の中から選択されることを特徴とする請求項 1~4 のうちいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 6】

経口投与の剤形が単回投与量あたり 15 ~ 250 mg、好ましくは 20 ~ 120 mg の有効成分量を供給することを可能とするアンブロキシソール又は薬理学的に許容可能なその塩を含むことを特徴とする請求項 1~5 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 7】

剤形が吸入用液剤又は鼻腔をリンスする為の液剤であって、0.1 ~ 10 %、好ましくは 0.75 % ~ 1 % のアンブロキシソール又は薬理学的に許容可能なその塩を含むことを特徴とする、請求項 5 記載の使用。

【請求項 8】

半流動性又は液体の剤形がゲル、クリーム、軟膏、液体スプレー、噴霧用粉末であって、0.1 ~ 10 %、好ましくは 0.5 % ~ 3 % のアンブロキシソール又は薬理学的に許容可能なその塩を含むことを特徴とする、請求項 5 記載の使用。

【請求項 9】

液体の剤形が経鼻スプレーであって、0.1 ~ 10 %、好ましくは 0.5 % ~ 2 % のアンブロキシソール又は薬理学的に許容可能なその塩を含むことを特徴とする、請求項 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【発明の詳細な説明】****【0001】****(技術分野)**

本発明はアンブロキシソール(トランス-4-(2-アミノ-3,5-ジブロモベンジルアミノ)-シクロヘキサノール)又は薬理学的に許容可能なその塩の、医薬組成物における新規な使用に関する。

【0002】**(背景技術)**

ヒトライノウィルスは 1 年当たりの風邪の 30 - 50 % の原因となる。ライノウィルスの感染症は本来良性であるが、欠勤や、通院、医薬品及び他の治療にかかる費用などの観点から社会において有意な経済的負担を意味する(Heikkinen T, Jarvinen A, THE LANCET 361, 51-59 (2003))。

【0003】

さまざまな医薬品が風邪の症状を緩和する為に使用される。鬱血除去薬は、例えば鼻づまり及び鼻汁を軽減する。局所麻酔薬はのどの痛みを軽減し、鎮咳薬は、そう痒感を抑え

10

20

30

40

50

、又は喀痰を助けることができる。現在まで、市場において、ほとんどの上気道感染症の原因であるライノウィルスそのものに直接的な効果を持つ治療薬は存在しなかった。

【0004】

ヒトライノウィルスはピコルナウィルスのファミリーに属していることが知られている。ピコルナウィルスは蛋白カプシドの中にRNAからなるゲノムが封入されていることを特徴とする。

【0005】

ライノウィルスは上咽頭領域を冒し、そこでは細胞間接着分子(ICAM-1)をウィルスの受容体として用いることで、上皮細胞に至る手段を得る。受容体に結合した後、引き続きウィルスは脱外被して細胞内に浸透し、複製を開始する。ライノウィルスの複製を妨害することを目的とした開発中の抗ウィルス剤がいくつか存在する。新薬承認申請をした最初の化合物は、2001年に申請されたプレコナリルで、ウィルスの接着及び/又は脱外皮を阻害する化合物である(Arruda et al., Antimicrob. Agents Chemother. 36:1186-1191 (1992))。現在に至るまで、プレコナリルは市販の承認を受けていない。

【0006】

ウィルス感染症におけるアンブロキサールの有利な効果は先行技術において記述されている。アンブロキサールはインフルエンザA型ウィルスに感染したマウスの生存率を、体自身の防御機構を刺激することにより増加させることが示されている。(Yang et al., Eur. Resp. J. 19, 952-958 (2002))。しかし、今までのところアンブロキサールのウィルス増殖への直接的な効果は示されていない。加えて、インフルエンザA型ウィルスは異なる構造を有するウィルスの分類に属しており、従って、ピコルナウィルスと比較して異なる細胞への感染経路をとる。

【0007】

さらに、EP 0 240 907にはアンブロキサール又は薬理学的に適切なその塩の医薬組成物の調整における使用について記述されており、当該医薬組成物は、鼻スプレーや点鼻薬の剤形で鼻炎の局所治療の為に鼻粘膜の充血を緩和する。しかしながら、「鼻炎」という用語はあらゆる種類の鼻の刺激作用や炎症により引き起こされる症状を示す。鼻炎の症状には、遮断(blockage)と鬱血による鼻水、かゆみ、くしゃみ、および鼻づまりを含む。これらの症状は炎症や刺激作用に対する鼻の自然な反応であり、しばしば目のかゆみも伴う。アレルギー性鼻炎において、風媒性の刺激物質(アレルゲン)がヒスタミンの放出を誘因する。ヒスタミンは、鼻の通路、鼻腔、およびまぶたの脆弱な裏打ち(linings)で炎症と流体生産を引き起こす。もう一方のカテゴリは血管運動性鼻炎(刺激物による鼻炎)や、医原性鼻炎や、好中球性鼻副鼻腔炎や、構造的鼻炎や、鼻ポリープや、原発性血管運動神経不安定症などのような非アレルギー性の鼻炎である。非アレルギー性鼻炎の原因はヒューム(fumes)、におい、温度、大気の変化、煙、及び他の刺激物などを含み、非アレルギー性鼻炎の反応としては、くしゃみ、充血、鼻水、鼻、のど、目、および耳のかゆみなどを含む

【0008】

しかしながら、上記の従来技術は、そのような疾患の後作用に対して有効な薬物を提供し、鼻粘膜の限られた領域の鬱血緩和剤治療に使用されるだけであると考えられる。EP 0 240 907では述べられていない、疾患の原因(おそらくはライノウィルス自体)に対して効果を奏するとは意図されていない。

【0009】

従って、本発明の目的はヒトライノウィルスによって引き起こされる感染症の予防又は治療が可能である薬物を調製する為の活性物質を提供することである。さらに、上述の化合物の、ライノウィルス感染の治療又は予防として使用するのに特に適している製剤又は処方を提供するべきである。

【0010】

(本発明の記載)

本発明は、風邪のような、ヒトライノウィルス(HRV)により引き起こされる感染症の治

10

20

30

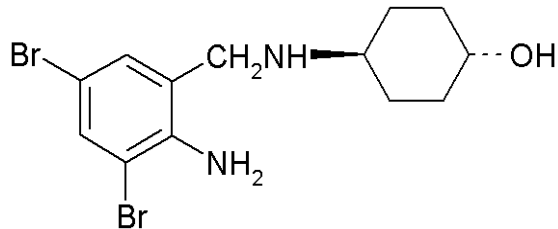
40

50

療又は予防を目的とした医薬組成物を調製するための、アンブロキソール又はその薬理的に許容可能な塩の使用に関する。本発明はさらに、ライノウィルス感染症の治療薬又は予防薬として使用するのに特に適している上記化合物より製造される製剤に関する。

【 0 0 1 1 】

アンブロキソールは無色、無臭の物質でわずかに苦味がある。当該化合物の局所適応性は非常に良好であることがわかっており、調製した処方是有害な副作用無しに高い効果を示す。従って、医薬組成物は高齢の患者、小児又は新生児に投与するのに適している。本発明の処方は以下の化学式で表されるアンブロキソールを含有している。



10

又は、好ましくはその水溶性の塩を使用してもよい。

【 0 0 1 2 】

しかしながら、アンブロキソールはインフルエンザA型ウィルス又は他の糖タンパク膜を有するウィルスによる感染に対して効果的であると知られているが、ライノウィルスはまったく異なる、たった一つの蛋白カプシドを有するウィルス群に属することに注目すべきである。ヒトライノウィルスはピコルナウィルスのファミリーに属する。ひとつのウィルス群に対する有効性から、自動的にその化合物がいかなる他のウィルス感染症に対しても有効であるかもしれないという結論は導き出されない。実際に、インフルエンザA型ウィルスは異なる構造を有するウィルスのクラスに属し、従って、ピコルナウィルスと比較して異なる方法で細胞に感染する。従って、アンブロキソールのヒトライノウィルスに対する機序と有効性は全く予期しないものであった。

20

【 0 0 1 3 】

驚くべきことに、アンブロキソールはヒトライノウィルスの複製を抑制することが可能であることがわかった。

30

【 0 0 1 4 】

アンブロキソールが直接的な抗ウィルス作用を持ち、ライノウィルスに直接的に効果的であるというのは全く予想外であった。従来技術EP 0 2 4 0 9 0 7において前述されるように、疾患はすでに顕在化しており、顕著な症状はやがて劇的に増加し、薬物による治療が必要になる。対照的に、本発明の薬物は、疾患アプローチとして又は全く症状が現れていなくても予防として投与してもよい。従って、本発明の製剤の使用は、鼻スプレー又は点鼻剤の剤形の、鼻炎の局所治療を目的として鼻粘膜の鬱血除去をする薬物を意図するものではない。本発明は上記疾患の原因に対して効果的であることを意図し、とりわけライノウィルスのように、鼻粘膜の局所治療に限られたものに関するのではなく、もし存在するのであれば、ヒトの全身の症状の全身治療を意図する。

40

【 0 0 1 5 】

アンブロキソール又はその薬理的に許容可能な塩は、通常の医薬組成物と同様に、さまざまな剤形で患者に投与することが出来る医薬組成物を調製するために使用される。感染部位における局所投与は患者の症状に依存する。例えば、医薬組成物は経口及び/又は経鼻投与を目的として調製されてもよい。

【 0 0 1 6 】

好ましい剤形は、固体、半流動体、液体又は他の剤形である。当業者にとって、製剤を技術水準における賦形剤を用い通常の製剤技術を適用して調製してもよいことは明らかである。

【 0 0 1 7 】

50

剤形は、アンプロキシール又はその薬理学的に許容可能な塩を含む、錠剤又は被覆錠、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤（例えば硬又は軟ゼラチンカプセル剤）、トローチ剤（香錠）、ボラス剤（巨丸）、チュアブル剤のような固形医薬組成物でもよい。

【0018】

さらに好ましい剤形はゲル（例えば、ハイドロゲル）、クリーム、軟膏、ローション剤、w/o又はo/w乳剤、懸濁剤、エアロゾル剤及び液体製剤（例えば、液剤、エリキシル剤、ドライシロップ剤を含むシロップ剤）のような半流動性の又は液体の剤形であってもよい。最も好ましいのは吸入用液剤又は鼻腔をリンスするための液剤である。

【0019】

本発明において適した他の剤形は、活性成分を鼻腔又は上咽頭腔に到達させることを可能にする為の液体スプレー又は噴霧用粉末である。最も好ましいのは鼻スプレーの剤形の液体である。

【0020】

局所投与を選択することにより、より早く、信頼できる効果を確実なものにすることを所望する場合には、本発明の医薬混合物に含まれるアンプロキシールは、慣用される方法、例えば液体製剤の注射、霧状剤の噴霧、噴霧器を使用した注入、スピンヘラー又はディスクヘラーを用いたドライパウダー装置（DPD）による投与又は定量噴霧式吸入器（MDI）に従って投与されても良い。この点に関しては、これらの方法は、例えば利便性、信頼性、有効性を考慮に入れて選択し、及び使用される。

【0021】

散剤、細粒及び顆粒のような粉状の及び顆粒状の製剤に関しては、定量噴霧式吸入器（MDI）又はドライパウダー装置（DPD）により投与され、当該製剤は粉塵性及び付着性のようなさまざまな特性を考慮に入れて適切に調製されてもよい。例えば、粒子サイズ（粒子径）、表面積及び粒子の形状など、その他の特性と同様に各粉状物質の容積、粉塵性、付着性、吸湿性、帯電能、水和性及び溶解性のような物理学的特性を考慮に入れて調製されることが好ましい。

【0022】

とりわけ粉末の吸入においては、作用部位に有効に薬物を到達させるためには、医薬組成物の粒子サイズに特別な注意を払う必要があり、従って最も適した粒子サイズは0.5 ~ 5.0 μm である。さらに、例えば取り扱いの容易さ、吸湿性の予防、分解の挙動、変性及び変色を考慮に入れて組成物を調製することもまた好ましい。粉末はいかなる公知の粉碎方法を使用して調製しても良く、当該公知の粉碎方法は、乾式粉碎、湿式粉碎、低温粉碎、ジェット粉碎、バッチ式粉碎、持続性オープンサーキット粉碎及び持続性クローズドサーキット粉碎法のようなものであり、目的に応じて単独又はどのように組み合わせて使用しても良い。

【0023】

上述の類の剤形の製法はそれ自体、先行技術により周知である。

【0024】

本発明で投与されるアンプロキシール含有医薬組成物の投与量又は服用量は所望する医薬調製物の剤形によって適切にコントロールされてもよい。

【0025】

本発明のアンプロキシール含有医薬組成物は、もし錠剤のような経口投与用固形製剤又は、経口又は経鼻投与用の液体製剤の剤形をしているなら、一日の投与量を一日あたり一又は数回に分けて患者に投与しても良い。小児が1回で服用する為の、シロップ、トローチ及びチュアブル剤のような、その使用により局所効果及び全身効果を同時に享受できるような医薬品製剤の場合には、前述の剤形中に一日の投与量の1/2 ~ 1/10倍の薬剤を組みいれれば十分である。この場合においては、全投与量が毎日の投与量より少なくても良い。

【0026】

また、有効物質の量は医薬品製剤の剤形の観点から無理でない範囲内で、単回投与量に

10

20

30

40

50

処方されても良い。例えば、注射可能な液体製剤、霧噴霧装置、噴霧器又は粉体吸入が使用される場合には、有効物質が経口投与される内服薬の投与量の $1/10 \sim 1/100$ 倍の量で投与されるように調製されてもよい。

【0027】

従って、経口投与の為のカプセル剤、錠剤、香錠、顆粒剤、散剤のような固形の剤形又は液体又は他の剤形は好ましくは、アンプロキシール又はその薬理学的に許容可能な塩を含み、単回投与量中に活性成分を $15 \sim 250$ mg、より好ましくは $30 \sim 150$ mg、特に $60 \sim 120$ mg供給することを可能とする。

【0028】

ゲル、クリーム、又は軟膏又は液体スプレー又は噴霧用粉末のような半固体又は液体の剤形が $0.1 \sim 10\%$ 、より好ましくは $0.5 \sim 5\%$ 、最も好ましくは $0.5 \sim 3\%$ 、とりわけ $1 \sim 3\%$ のアンプロキシール又はその薬理学的に許容可能な塩を、有効成分を鼻腔又は上咽頭腔に到達させることを可能とする為に含むことが好ましい。

10

【0029】

吸入の為の液状の剤形又は鼻腔のリンスの為の液体は、 $0.1 \sim 10\%$ 、より好ましくは $0.5 \sim 5\%$ 、最も好ましくは $0.75 \sim 3\%$ 、とりわけ $0.75\% \sim 1\%$ のアンプロキシール又はその薬理学的に許容可能な塩を含むことが好ましい。

【0030】

他の液状の剤形は、例えば、鼻スプレーであり、好ましくは $0.1\% \sim 10\%$ 、より好ましくは $0.5 \sim 5\%$ 、最も好ましくは $0.5 \sim 2\%$ 、とりわけ $0.5 \sim 1\%$ のアンプロキシール又はその薬理学的に許容可能な塩を含む。理想的には、鼻スプレーは計量投与量ポンプを用いて $100 \sim 200 \mu\text{l}$ の液体が投与される。

20

【0031】

アンプロキシール含有組成物の調製において、注入剤、増粘剤、ゲル化剤、結合剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、コーティング剤、持続放出剤、希釈剤及び/又は1つ以上の賦形剤のようなさまざまな現在使用されている賦形剤を利用しても良い。前述のものに加え、本発明の薬剤は、必要であればさらに可溶化剤、緩衝剤、保存料、等張剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、硬化剤、吸収剤、接着剤、弾性剤、吸着剤、香料、着色剤、矯正剤、酸化防止剤、湿潤剤、遮光剤、増白剤、増粘剤、油、錠剤化補助剤及び/又は、帯電防止剤のような他の添加物から構成される。

30

【0032】

さらに特定すると、そのような添加剤の例はラクトース、コーンスターチ、マンニトール、D-ソルビトール、結晶セルロース、エリスリトール及びショ糖のような賦形剤を一又はそれ以上含み、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース及びゼラチン化デンプン）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム及び架橋ポリビニルピロリドン(クロスボピドン(crospovidon))のような）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム及びタルク）、香料（例えば香味料又はアップルエッセンス、ハチミツ香料、1-メントール、バニリン、レモンオイル、シナモンオイル、ハッカ油又はペパーミントオイルのようなアロマオイル）及び/又は吸着剤（例えば合成ケイ酸アルミニウム及び軽質無水ケイ酸）を含む。

40

【0033】

さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はポリビニルピロリドンのような、汎用されるコーティング剤を用いて被覆された医薬品を調製することも可能である。

【0034】

もし必要であれば、なかでもとりわけトローチ、シロップ剤、チュアブル製剤においては、甘味料も同様に使用しても良い。当該甘味料の具体例は、マンニトール、グルコース、マルトース、水飴、麦芽抽出物、マルチトール、ソルビトール、スクロース、粗糖、フルクトース、ラクトース、ハチミツ、キシリトール、甘茶、サッカリン、アスパルテーム

50

、シクラメート、サネット（登録商標）、アスパルチルフェニルアラニンエステル及び他のマルトオリゴ糖、及びマルトシルスクロース、還元型イソマルチロース（isomaltulose of reduced type）及びラフィノースのようなオリゴ糖類、アセスルファムカリウム又はいかなる種類の糖アルコール類又はソルビトール、マンニトール及び/又はキシリトールのようなそれらの混合物である。

【0035】

可溶化剤として、医薬分野で適する公知のいかなる可溶化剤、例えば、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体（例えばポロキサマー 188）、グリコフルール（glycofurol）、アルギニン、リジン、ヒマシ油、プロピレングリコール、ソルケタール、ポリソルベート、グリセロール、ポリビニルピロリドン、レシチン、コレステロール、12-ヒドロキシステアリン酸-PEG 660-エステル、プロピレングリコールステアリン酸、ポリオキシ 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシ - 10 - オレイル エーテル、ポリオキシ 20 ケト ステアリルエーテル及びポリオキシ - 40 - ステアリン酸又はそれらの混合物を使用してよい。

10

【0036】

製薬分野で使用されることが公知である、いかなる保存剤を使用しても良い。当該保存剤は例えばエタノール、安息香酸及びそのナトリウム又はカリウム塩、ソルビン酸及びそのナトリウム又はカリウム塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、メチル-、エチル-、プロピル-又はブチル-p-ヒドロキシ安息香酸類、フェノール、m-クレゾール、p-クロロ-m-クレゾール、PHBエステル類の群から選んだもので例えばPHB-メチルとPHB-プロピルエステルの混合物、塩化ベンザルコニウムのような第四級アンモニウム化合物、チオメルサル、フェニル水銀塩類（硝酸塩、ホウ酸塩のような）である。

20

【0037】

所望するPH値に達する為に使用する緩衝系は、例えば、グリシン、グリシンとHClの混合物、グリシンと水酸化ナトリウム溶液の混合物及びそれらのナトリウム及びカリウム塩、フタル酸水素カリウム及び塩酸の混合物、フタル酸水素カリウム及び水酸化ナトリウム溶液の混合物又はグルタミン酸とグルタミン酸塩の混合物であってもよい。

【0038】

適切なゲル化剤は、例えばセルロース及びその誘導体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ（ビニル）アルコール、ポリ（ビニル）ピロリドン類、ポリアクリレート類、ポロキサマー類、トラガカント、カラギーナン、デンプン及びその誘導体又は製薬技術分野において使用される他のいかなるゲル化剤であってもよい。記述された増粘剤は例えば、少量の上述のゲル化剤、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はソルビトールのようなポリオール類及び他の糖アルコール類である。

30

【0039】

本使用に好ましい乳化剤には、従来技術において知られている乳化剤とは別に、ヒマシ油のポリオキシエチレン誘導体又はポリオキシエチレンアルキルエーテル類が含まれる。

【0040】

インディゴカーマインのような、製薬分野で公知の適当な合成又は天然着色料を使用してもよい。

40

【0041】

存在しても良い適当な油性成分は、先行技術により公知である医薬品の調製の為のどの油性物質でもよく、当該油性物質は例えば野菜油類、好ましくは例えば綿実油、グラウンドナットオイル、落花生油、コーン油、菜種油、ゴマ油及び大豆油又は中鎖トリグリセリド類（例えば、分画ココナッツ油又はイソプロピルミリスチン酸、-パルミチン酸）又は鉱油類又はエチロレート（ethylolate）である。

【0042】

使用する抗酸化剤は先行技術により公知のいかなる抗酸化剤であっても良く、好ましくは、-トコフェロール、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）又はブチルヒドロキシアニソール

50

ル(BHA)である。

【 0 0 4 3 】

これらの添加剤を含む医薬調製物は本分野において公知のいかなる方法、その剤形に依存して、現在使用されている方法又は通常使用されている方法により調製してもよい。明示的に検討しなかった、さらなる添加物が本発明において使用される処方に使用されても良いことは当然である。

【 0 0 4 4 】

上に述べた類の医薬調製物は先行技術により公知であるが、とりわけ好ましい具体例としてのアンプロキシール含有医薬組成物を以下に記載する。

【 0 0 4 5 】

具体例としての錠剤処方は、例えば賦形剤としてセルロースを、又は甘味料(類)として糖又は糖アルコール類を、又は錠剤化補助剤としてリン酸ナトリウムを錠剤のベースとして使用して調製する。他の添加剤は、ポリエチレングリコール類及び架橋ポリビニルピロリドンのような崩壊剤、ステアリン酸、フマル酸及びそれらの塩類のような潤滑剤であってよい。

【 0 0 4 6 】

具体例としての香錠はアカシヤガム、加工デンプン、コラーゲン、又はゼラチンを用いて、すなわち、結合剤(類)、増粘剤(類)、ゼラチン化添加物(類)をベースとして調製する。

【 0 0 4 7 】

本発明の好ましい実施態様は、以下の成分を含む又は実質的に以下の成分からなる、サイズ1の硬ゼラチンカプセルのようなカプセルである。

3 0 ~ 7 5 mg 塩酸アンプロキシール
1 5 0 ~ 3 0 0 mg 賦形剤
2 ~ 1 5 mg 潤滑剤(類)

【 0 0 4 8 】

本発明の他の好ましい実施態様は経口投与のために液体に溶解させる顆粒剤であり、以下の成分を含む又は実質的に以下の成分からなるものである。

3 0 ~ 6 0 mg 塩酸アンプロキシール
1 0 0 0 ~ 3 0 0 0 mg 添加物(類)
5 ~ 2 0 mg 甘味料(類)
任意で 2 0 ~ 6 0 mg 香料(類)

【 0 0 4 9 】

本発明の他の好ましい実施態様は鼻腔に投与するためのゲルであり、当該ゲルは以下の成分を含む又は実質的に以下の成分からなる。

5 0 ~ 2 0 0 mg 塩酸アンプロキシール
5 0 ~ 1 0 0 0 mg ゲル化剤
任意で 1 0 0 0 ~ 3 0 0 0 mg ポリオール
任意で 3 ~ 2 0 mg 香料(類)
任意で 1 0 ~ 5 0 mg 保存料(類)
5 7 3 0 ~ 8 8 8 7 mg 水

【 0 0 5 0 】

本発明の他の好ましい実施態様は吸入用の溶液であり、当該溶液は以下の成分を含む又は実質的に以下の成分からなる。

1 0 0 ~ 2 0 0 mg 塩酸アンプロキシール
2 0 ~ 8 0 mg 緩衝剤

10

20

30

40

50

4 0 ~ 6 0 mg 等張剤(s)
 9 6 5 0 ~ 9 8 0 0 mg 水
 【 0 0 5 1 】

「溶液」という用語は、本発明の範囲内においては、いかなる分散系（いかなる中間体と同様に真の溶液）も包含して理解されるべきである。

【 0 0 5 2 】

本発明の他の好ましい態様は、下記の成分を含む、又は実質的に以下の成分で構成される鼻スプレーの為の溶液である。

5 0 ~ 2 0 0 mg 塩酸アンブロキシソール
 2 5 0 ~ 5 0 0 mg ソルビトール
 2 0 ~ 4 0 mg リン酸ナトリウム
 3 ~ 7 mg リン酸水素二ナトリウム
 1 5 ~ 2 0 mg 塩化ベンザルコニウム
 9 6 0 0 ~ 9 7 0 0 mg 水
 【 0 0 5 3 】

いくつかの処方例は例として実験セクションに従う。

【 0 0 5 4 】

本発明の利点は多岐にわたる。風邪のような、ヒトライノウィルスにより引き起こされる感染症の治療又は予防を目的とした医薬組成物の調製においてアンブロキシソール又はその薬理学的に許容可能な塩の使用が提供される。驚くべきことに、アンブロキシソールはヒトライノウィルスの複製を抑制することが可能であることがわかった。

【 0 0 5 5 】

アンブロキシソール含有医薬組成物は、疾患及び/又は症状に従って変わる選択された剤形とは無関係に投与することも出来る。ライノウィルス感染により引き起こされる風邪などの疾患は無害であるが、不便で付随的な症状に関連する。症状の重症度は、適切なアンブロキシソール含有薬物を用いた治療で劇的に緩和され、疾患の期間は非常に短縮されるだろう。

【 0 0 5 6 】

アンブロキシソールはin vitroにおいてライノウィルスに対して効果的であることが見出され、及び記述した医薬組成物の作用部位における濃度はin vitroの実験において見られる濃度に相当するという結果になった。

【 0 0 5 7 】

アンブロキシソールは顕著な適合性を有し、実質的に副作用がなく、剤形はセルフメディケーションに適している。

【 0 0 5 8 】

従って、アンブロキシソール含有医薬組成物はライノウィルス感染症のすべての症状を治療し、又は予防するのに適しており、直接的な抗ウィルス作用も提供する。

【 0 0 5 9 】

(実施例)

実施例 1

経口用カプセル

表 1

成分	量
塩酸アンブロキシソール	7 5 mg
コーンスターチ	1 0 0 mg
ラクトース水和物	1 8 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

10

20

30

40

50

サイズ 1 のハードゼラチンカプセル（硬カプセル）に充填する。

【 0 0 6 0 】

実施例 2

経口投与のため液体に溶解する顆粒

表 2

成分	量
塩酸アンブロキシソール	6 0 mg
ソルビトール	2 7 5 0 mg
アセスルファムカリウム	1 5 mg
バニラ香料	2 0 mg
ストロベリー香料	3 0 mg

10

【 0 0 6 1 】

実施例 3

鼻腔に適用するゲル

表 3

成分	量
塩酸アンブロキシソール	0 . 4 g
ヒドロキシセルロース	1 . 0 g
クエン酸	0 . 0 2 g
8 5 % グリセロール	4 . 0 g
ペパーミントオイル	0 . 0 0 5 g
塩化ベンザルコニウム	0 . 0 5 g
水	1 4 . 5 2 5 g

20

【 0 0 6 2 】

実施例 4

吸入用溶液

30

表 4

成分	量
塩酸アンブロキシソール	1 . 0 g
クエン酸一水和物	0 . 2 g
水酸化ナトリウム	0 . 0 7 g
ソルビトール	1 0 . 0 g
水	8 8 . 7 3 g

40

【 0 0 6 3 】

実施例 5

鼻スプレー用溶液

表 5

成分	量
塩酸アンブロキシソール	0.75 g
クエン酸一水和物	0.01 g
リン酸二ナトリウム	0.018 g
塩化ナトリウム	0.07 g
水	9.152 g

【0064】

実施例 6

10

(抗ウイルス検査と検査結果の記載)

本研究の目的のために、HeLa細胞に鼻咽腔分泌液から単離したヒトライノウイルスサブタイプ14 (HRV14)を播種した。抗ウイルステストの為に化合物として塩酸アンブロキシソール (AX)を選んだ。検体の抗ウイルス活性はプラーク減少アッセイ (plaque reduction assay) で評価した。

【0065】

最初のステップとして、AXの予想される毒性効果のアッセイを、HeLa細胞とともに段階希釈した検体を5日間インキュベートすることにより行った。

【0066】

細胞の形態を顕微鏡を用いて調べた。さらに、ミトコンドリア酵素アッセイ (MTT-assay) を細胞の生存率を評価する為に使用した。細胞の形態と酵素活性の変化は10 µg AX/ml以下の濃度では観察されなかった。

20

【0067】

AXのライノウイルスの複製に対する影響を評価する為に、HeLa細胞は、AXなしで (100パーセント感染のコントロールの為に)、又は0.3 ~ 10 µg/mlの濃度のAXの存在下、感染効率 (MOI) = 0.0002で感染させた。感染した培養細胞は3日間培養した。ウイルスプラークの阻害を顕微鏡により評価し、コントロールと比較した。

【0068】

結果は以下のとおりであった：

表 6

30

塩酸アンブロキシソール 濃度 µg/ml	阻害率 %*
10	70.65
5	63.66
2.5	36.75
1.2	34.31
0.6	14.45
0.3	9.71

* 6回の個別の検査の平均

40

【0069】

これらの結果から、AXはライノウイルスの複製を効果的に阻害すると結論付けることができる。

【0070】

in vivoにおけるライノウイルスの複製は主に鼻咽腔で行われる。抗ウイルス剤として効果的であるために、AXは感染部位において十分に高濃度で利用可能であるべきである。本発明は従って、標的領域にAXを供給することを可能とする製剤にも関する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/064999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61P31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NISHIKAWA M ET AL: "Ambroxol suppresses influenza virus multiplication in the airway by increasing antiviral factor levels" CAPLUS, 2002, XP002961052 abstract	1-9
X	YANG B ET AL: "Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels" CAPLUS, 2002, XP002961053 abstract	1-9
X	EP 0 240 907 A (KREWEL-WERKE GMBH) 14 October 1987 (1987-10-14) page 2, lines 3-9; claims	1-9
-/-		



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 March 2007

Date of mailing of the international search report

21/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, Suzanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/064999

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/075403 A1 (ESPERESTER ANKE ET AL) 7 April 2005 (2005-04-07) claims; examples 1-3	1-9
X	BECKER C: "Keeping the common cold under control" PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG 11 NOV 2004 GERMANY, vol. 149, no. 46, 11 November 2004 (2004-11-11), pages 17-18, XP001208240 ISSN: 0031-7136 page 17, right-hand column, paragraph 2	1-9
X	"Common cold: Ambroxol for cough and sore throat" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 30 SEP 2004 GERMANY, vol. 144, no. 40, 30 September 2004 (2004-09-30), pages 46-48, XP001208241 ISSN: 0011-9857 page 47, left-hand column, paragraph 2 abstract	1-9
X	BRUHN C: "Effective therapies for common colds" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 25 NOV 2004 GERMANY, vol. 144, no. 48, 25 November 2004 (2004-11-25), pages 75-78, XP001208242 ISSN: 0011-9857 page 75, left-hand column, paragraph 1 page 75, right-hand column, lines 31-45	1-9
X	EP 1 437 134 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; TECHNO NETWORK SHIKOKU CO., L) 14 July 2004 (2004-07-14) abstract page 8, lines 32,54 claims	1-9
X	HAUER U: "Drug therapy plus old home remedies against common cold, cough and hoarseness" ARZTLICHE PRAXIS PADIATRIE 1999 GERMANY, no. 10, 1999, pages 26-27, XP009059929 ISSN: 1436-2651 page 26, right-hand column, lines 1-26	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064999

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0240907	A	14-10-1987	DE 3610997 A1	15-10-1987
US 2005075403	A1	07-04-2005	CA 2444839 A1	10-04-2005
EP 1437134	A	14-07-2004	BR 0212232 A	05-10-2004
			CA 2459492 A1	13-03-2003
			CN 1549708 A	24-11-2004
			HK 1069526 A1	20-10-2006
			HU 0402299 A2	28-02-2005
			WO 03020258 A1	13-03-2003
			MX PA04002066 A	17-02-2005
			US 2004242700 A1	02-12-2004

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	9/72	(2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12

(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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 エシュペレシュター アンケ

ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 6 マインツ ロズメルタシュトラッセ 8 4

(72)発明者 パウル リアネ

ドイツ連邦共和国 8 0 4 6 9 ミュンヘン バウムシュトラッセ 6

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA25 AA31 AA54 AA93 BB01 BB25 CC35 DD22 DD26
DD30 DD38 DD41 DD43 DD49 DD61 DD66 DD67 EE32 EE53
EE58
4C206 AA01 AA02 FA31 MA01 MA04 MA33 MA37 MA42 MA43 MA48
MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 MA79 MA86 NA14 ZB33 ZC54