

(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2004-505046

(P2004-505046A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352	A 6 1 K 31/352	4 C O 5 7
A 6 1 K 31/13	A 6 1 K 31/13	4 C O 6 2
A 6 1 K 31/215	A 6 1 K 31/215	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/315	A 6 1 K 31/315	4 C O 8 5
A 6 1 K 31/353	A 6 1 K 31/353	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 140 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-515252 (P2002-515252)	(71) 出願人	503036612
(86) (22) 出願日	平成13年7月23日 (2001.7.23)		イムファルム・アンパルトセルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月27日 (2003.1.27)		I MMUPHARM APS
(86) 国際出願番号	PCT/DK2001/000515		デンマーク、デーコーー9220オルボア
(87) 国際公開番号	W02002/009699		・エ、ニールス・イエルネス・ヴェイ10
(87) 国際公開日	平成14年2月7日 (2002.2.7)		番、ノヴィ・アクティーゼルスカブ内
(31) 優先権主張番号	PA 2000 01152	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成12年7月28日 (2000.7.28)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100086405
(31) 優先権主張番号	PA 2000 01316		弁理士 河宮 治
(32) 優先日	平成12年9月4日 (2000.9.4)	(74) 代理人	100068526
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 田村 恭生
(31) 優先権主張番号	PA 2000 01935	(74) 代理人	100098925
(32) 優先日	平成12年12月23日 (2000.12.23)		弁理士 上田 敏夫
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 感冒、アレルギー性鼻炎および気道に関連した感染症の症状の処置方法

## (57) 【要約】

本発明は、上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気および／または症状の処置方法に関する。特に、本発明は感冒に関連した病気および／または症状の処置方法に関するものであって、該方法はフラボノイドの投与またはフラボノイドと金属との組み合わせの投与を含む。本発明は更に、感冒に関連した病気および／または症状を処置するのに有用な金属およびフラボノイドを含む組成物を記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気の処置方法であって、該必要のある個体にトロキセルチン、ベネルトン、ゲニステイン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれるフラボノイドの少なくとも１つを含む組成物の治療学的に有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 2】

上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気の症状の処置方法であって、該必要のある個体にトロキセルチン、ベネルトン、ゲニステイン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれるフラボノイドの少なくとも１つを含む組成物の治療学的に有効な量を投与することを含む方法。

10

【請求項3】

フラボノイドはインビトロで抗ウイルス活性を有しない、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4】

フラボノイドは水に可溶である、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

フラボノイドはヒドロキシエチルルトシドである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

20

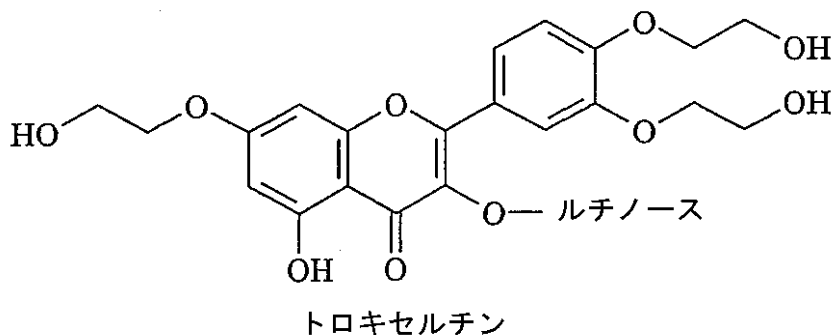
【請求項 6】

フラボノイドはトロキセルチン、ベネルトン、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれる、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

フラボノイドは、式：

## 【化 1】



30

のトロキセルチンである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

フラボノイドはベノルトンである、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 9】

処置は第2の処置と組み合わせる、請求項1または2のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

第2の処置は、T a M i F l u（登録商標）、リマンタジン、ノイラミニダーゼインヒビター、ピコビル（登録商標）、細菌の抗体、連鎖球菌に対する抗体、並びにインターフェロナルファ、ベータ、ガンマおよびそれらの混合物を含むインターフェロンを用いた処置からなる群から選ばれる、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 1】

第 2 の処置は医薬的に許容し得る金属および / または金属塩および / または金属複合体の投与である、請求項 9 に記載の方法。

50

## 【請求項 12】

金属は  $Zn^{2+}$  であって、塩および／または複合体、あるいはそれらの誘導体の形態で与える、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気の処置のための薬物の製造における、トロキセルチン、ベネルトン、ゲニステイン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれるフラボノイドの治療学的に有効な量と医薬的に許容し得る担体とを組み合わせた使用。

## 【請求項 14】

上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気の症状の処置のための薬物の製造における、トロキセルチン、ベネルトン、ゲニステイン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれるフラボノイドの治療学的に有効な量と医薬的に許容し得る担体とを組み合わせた使用。

10

## 【請求項 15】

フラボノイドは抗ウイルス活性を有しない、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 16】

フラボノイドは水に可溶である、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

20

## 【請求項 17】

フラボノイドはヒドロキシエチルルトシドである、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 18】

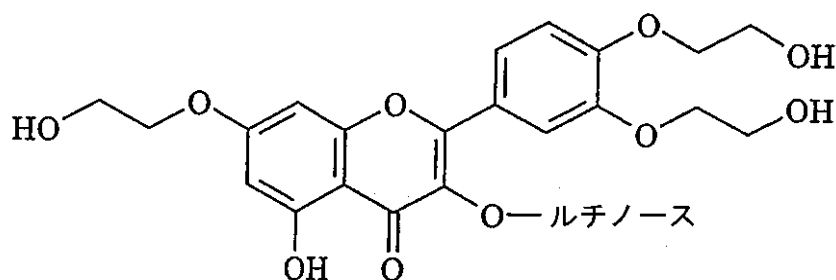
フラボノイドはトロキセルチン、ベネルトン、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれる、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 19】

フラボノイドは、式：

## 【化 2】

30



トロキセルチン

40

のトロキセルチンである、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 20】

フラボノイドはベネルトンである、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 21】

処置は第 2 の処置と組み合わせる、請求項 13 または 14 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 22】

第 2 の処置は抗ウイルス処置、インフルエンザの処置、T a M i F l u (登録商標)を用いた処置、鼻炎の処置、ピコビル(登録商標)を用いた処置、抗体を用いた細菌の処置、抗体を用いた連鎖球菌の処置およびインターフェロンを用いた処置からなる群から選ばれ

50

る、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

第 2 の処置は医薬的に許容し得る金属および / または金属塩および / または金属複合体の投与である、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 4】

金属は  $Zn^{2+}$  であって、塩および / または複合体、あるいはそれらの誘導体の形態で与える、請求項 2 3 に記載の使用。

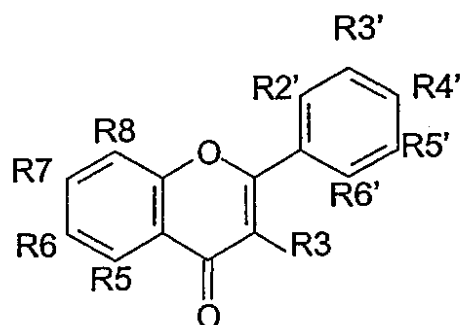
【請求項 2 5】

フラボノイドおよび / またはフラボノイド誘導体および / またはそれらの医薬的に許容し得る塩の医薬的に有効な量、並びに医薬的に許容し得る金属および / または金属塩および / または金属複合体を含む、医薬組成物。 10

【請求項 2 6】

フラボノイドおよび / またはフラボノイド誘導体は一般式：

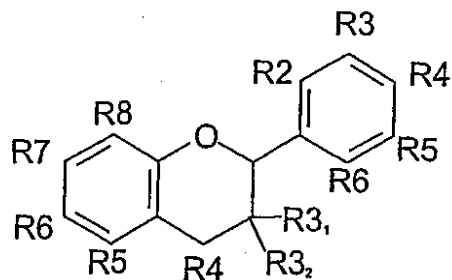
【化 3】



20

および一般式：

【化 4】



30

のフラボノイドからなる群から選ばれる、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

[ 上記式中、

R 2 ' は、 - H、

- O H

から選られ得る。

R 3 ' は、 - H、

- O H、

- O C H<sub>3</sub>、

- O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選られ得る。

R 4 ' は、 - H、

- O H、

- O C H<sub>3</sub>、

- O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選られ得る。

R 5 ' は、 - H、

40

50

- O H、
- O C H<sub>3</sub>、
- O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選ばれ得る。

R 3<sub>1</sub> および R 3<sub>2</sub> を含めた R 3 は、

- H、
- O H、
- O - ルチノース、
- O - グルコシド、
- O - グルコース - p - クマリン酸、
- S O H、
- O - ラムノース

から選ばれ得る。

R 4 は、 - ( O )、

- O H

から選ばれ得る。

R 5 は、 - H、

- O H、
- O - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選ばれ得る。

R 6 は、 - H、

- O H、
- O C H<sub>3</sub>

から選ばれ得る。

R 7 は、 - H、

- O H、
- O - グルコース、
- O - C H<sub>3</sub>、
- O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H
- O - グルクロン酸
- O - ルチノース、
- O - ラムノグルコシド

から選ばれ得る。

R 8 は、 - H、

- O H

から選ばれ得る ]

#### 【請求項 2 7】

フラボノイドは、トロキセルチン、ベノルトン、ヘスペリチン、ナリンゲニン、ノビレチン、タンゲリチン、バイカレイン、ガラングイン、ゲニステイン、ケルセチン、アピゲニン、ケンプフェロール、フィセチン、ルチン、ルテオリン、クリシン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、エピガロカテキン没食子酸、フラボン、シデリトフラボン、ハイポレチン - 8 - O - G 1、オロキシンジン、3 - ヒドロキシフラボン、モリン、ケルセタゲチン - 7 - O - G 1、タンブレチン、ゴシピン、ヒピホリン、ナリンギン、ロイコシアニドール、アメントフラボン、並びにそれらの誘導体およびそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 2 8】

フラボノイドはヒドロキシエチルルトシドからなる群から選ばれる、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 2 9】

フラボノイド誘導体はモノ - 、ジ - 、トリ - およびテトラヒドロキシエチルルトシドの混

10

20

30

40

50

合物を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

フラボノイドはインビトロでの抗ウイルス活性を有しない、請求項 25 ～ 29 のいずれかに記載の医薬組成物。

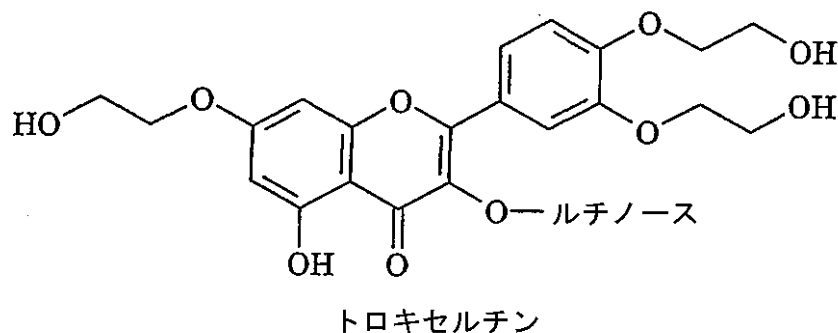
【請求項 31】

フラボノイドは水に可溶である、請求項 25 ～ 30 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 32】

フラボイド誘導体は式：

【化 5】



10

のトロキセルチンである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 33】

フラボノドはベノルトン（登録商標）である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

金属は亜鉛である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

金属は  $Zn^{2+}$  であって、塩および / または複合体、あるいはそれらの誘導体の形態で与える、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

金属は、 $Zn^{2+}$  アミノキレート、 $Zn^{2+}$  アミノ酸キレート、 $Zn$ （酢酸）<sub>2</sub>、 $Zn^{2+}$  D, L - メチオニン、 $Zn^{2+}$  L - メチオニン、 $Zn$  グルコン酸および Pol a Pre Zinc（登録商標）からなる群から選ばれる亜鉛である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 37】

金属は  $Zn$  グルコン酸の形態の亜鉛である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

金属は Pol a Pre Zinc（登録商標）の形態の亜鉛である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

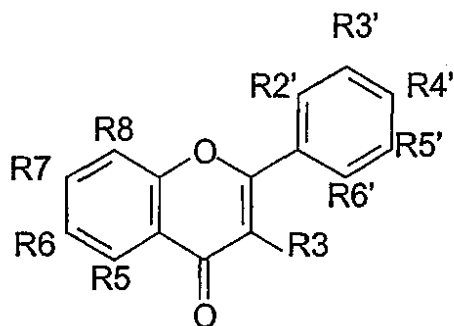
フラボノイドおよび / またはそれらのフラボノイド誘導体および / またはそれらの医薬的に許容し得る塩の有効な量、並びに医薬的に許容し得る金属および / または金属塩および / または金属複合体を含むキット。

40

【請求項 40】

フラボノイドおよび / またはフラボノイド誘導体は、一般式：

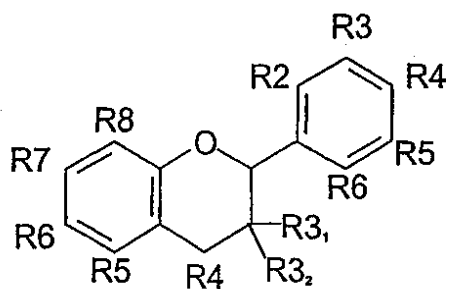
## 【化 6】



10

および一般式：

## 【化 7】



20

のフラボノイドからなる群から選ばれる、請求項 39 に記載のキット。

[ 上記式中、

R 2 ' は、 - H、

- O H

から選られ得る。

R 3 ' は、 - H、

- O H、

- O C H <sub>3</sub>、

- O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H

から選られ得る。

R 4 ' は、 - H、

- O H、

- O C H <sub>3</sub>、

- O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H

から選られ得る。

R 5 ' は、 - H、

- O H、

- O C H <sub>3</sub>、

- O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H

から選られ得る。

R 3 <sub>1</sub> および R 3 <sub>2</sub> を含めた R 3 は、

- H、

- O H、

- O - ルチノース、

- O - グルコシド、

- O - グルコース - p - クマリン酸、

- S O H、

- O - ラムノース

30

40

50

から選ばれ得る。

R 4 は、 - ( O )、

- O H

から選ばれ得る。

R 5 は、 - H、

- O H、

- O - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H

から選ばれ得る。

R 6 は、 - H、

- O H、

- O C H <sub>3</sub>

から選ばれ得る。

R 7 は、 - H、

- O H、

- O - グルコース、

- O - C H <sub>3</sub>、

- O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H

- O - グルクロン酸

- O - ルチノース、

- O - ラムノグルコシド

から選ばれ得る。

R 8 は、 - H、

- O H

から選ばれ得る ]

【請求項 4 1】

フラボノイドは、トロキセルチン、ベノルトン、ヘスペリチン、ナリンゲニン、ノビレチン、タンゲリチン、バイカレイン、ガランギン、ゲニステイン、ケルセチン、アピゲニン、ケンブフェロール、フィセチン、ルチン、ルテオリン、クリシン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン没食子酸、エピガロカテキン没食子酸、フラボン、シデリトフラボン、ハイポレチン - 8 - O - G 1、オロキシンジン、3 - ヒドロキシフラボン、モリン、ケルセタゲチン - 7 - O - G 1、タンブレチン、ゴシピン、ヒピホリン、ナリンギン、ロイコシアニドール、アメントフラボン、並びにそれらの誘導体およびそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 2】

フラボノイドはヒドロキシエチルルトシドからなる群から選ばれる、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 3】

フラボノイド誘導体はモノ - 、ジ - 、トリ - およびテトラヒドロキシエチルルトシドの混合物を含む、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 4】

フラボノイドはインビトロでの抗ウイルス活性を有しない、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 5】

フラボノイドは水に可溶である、請求項 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 6】

フラボイド誘導体は式：

10

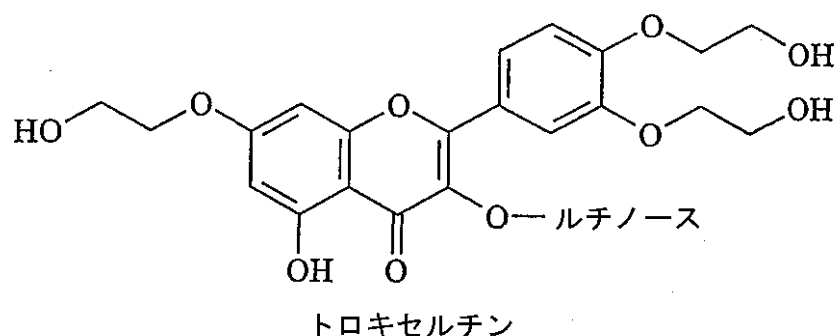
20

30

40



## 【化 8】



10

のトロキセルチンである、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 47】

フラボノドはベノルトン（登録商標）である、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 48】

金属は亜鉛である、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 49】

金属は  $Zn^{2+}$  であって、塩および / または複合体、あるいはそれらの誘導体の形態で与える、請求項 39 に記載のキット。

20

## 【請求項 50】

金属は  $Zn^{2+}$  アミノキレート、 $Zn^{2+}$  アミノ酸キレート、 $Zn$ （酢酸）<sub>2</sub>、 $Zn^{2+}$  D, L - メチオニン、 $Zn^{2+}$  L - メチオニン、 $Zn$  グルコン酸および Pol a Pre Z i n c（登録商標）からなる群から選ばれる亜鉛である、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 51】

金属は  $Zn$  グルコン酸の形態の亜鉛である、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 52】

金属は Pol a Pre Z i n c（登録商標）の形態の亜鉛である、請求項 39 に記載のキット。

## 【請求項 53】

必要のある個体における上気道および / または下気道および / または眼の感冒に関連した 1 つ以上の病気の処置方法であって、該個体に治療学的に有効な量の請求項 25 ~ 38 のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 39 ~ 52 のいずれかに記載のキットを投与することを含む方法。

30

## 【請求項 54】

必要のある個体における上気道および / または下気道および / または眼の感冒に関連した病気の 1 つ以上の症状の処置方法であって、該個体に請求項 25 ~ 38 のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 39 ~ 52 のいずれかに記載のキットを投与することを含む方法。

## 【請求項 55】

フラボノイドおよび金属を同時に投与する、請求項 53 または 54 のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 56】

フラボノイドおよび金属をいずれかの順序で連続的に投与する、請求項 53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 57】

処置は寛解したり、および / または治療したり、および / または予防する、請求項 53 または 54 のいずれかに記載の処置法。

## 【請求項 58】

処置は第 2 の処置と組み合わせる、請求項 53 または 54 のいずれかに記載の方法。

50

## 【請求項 59】

第2の処置は、T a M i F l u（登録商標）、リマンタジン、ノイラミニダーゼインヒター、ピコビル（登録商標）、細菌の抗体、連鎖球菌に対する抗体、並びにインターフェロナルファ、ベータ、ガンマおよびそれらの混合物を含むインターフェロンを用いた処置からなる群から選ばれる、請求項 58 に記載の方法。

## 【請求項 60】

感冒に関連した病気は上気道および／または下気道および／または眼のウイルス感染である、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 61】

感冒に関連した病気は上気道および／または下気道および／または眼に細菌感染である、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。 10

## 【請求項 62】

感冒に関連した病気は上気道および／または下気道および／または眼のアレルギー疾患である、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 63】

感冒に関連した病気は咳嗽、くしゃみ、筋肉痛、咽頭痛、過敏性の咽頭、しゃがれ声、頭痛、倦怠感、寒気、熱、鼻汁、鼻閉塞、洞に関連した痛み、鼻炎、粘膜の膨張、咽頭炎、喘息および気管支炎からなる群の症状の1つ以上を特徴とする、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 64】

感冒に関連した病気はアデノウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、レオウイルス、オルソミクソウイルス、パラミキソウイルス、アレナウイルス、カリチウイルス、コロナウイルス、オルソミクソウイルス、ライノウイルス、A 型インフルエンザウイルスおよび B 型インフルエンザウイルスを含むインフルエンザウイルス、エコーウイルスおよびコクサッキーウイルスからなる群から選ばれるウイルスの1つ以上によって引き起こされたりまたは関係するウイルス感染症である、請求項 1、2、53 または 54 に記載の方法。 20

## 【請求項 65】

感冒に関連した病気はコロナウイルスおよびライノウイルスからなる群から選ばれるウイルスの1つ以上によって引き起こされたりまたは関係するウイルス感染症である、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。 30

## 【請求項 66】

感冒に関連した病気は肺炎連鎖球菌、溶血性連鎖球菌、ヘモフィルス・インフルエンザおよびモラクセラカタラーリスからなる群から選ばれる1つ以上の細菌によって引き起こされたりまたは関係する、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 67】

感冒に関連した病気は鼻炎、急性および慢性の気管支炎、並びに枯草熱からなる群から選ばれるアレルギー疾患である、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 68】

感冒に関連した病気は鼻汁、鼻うっ血、くしゃみ、咳、鼻粘膜の膨張および鼻炎からなる群から選ばれる症状の1つ以上を特徴とする、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。 40

## 【請求項 69】

上気道および／または下気道および／または眼の粘膜へ投与する、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 70】

上気道および／または下気道および／または眼の粘膜へ局所投与する、請求項 1、2、53 または 54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 71】

口腔の粘膜へ局所投与する、請求項 1、2、33 または 34 のいずれかに記載の方法。 50

## 【請求項 7 2】

液剤、分散剤、乳剤、懸濁剤、生物接着性ゲルまたは非生物接着性ゲル、散剤、マイクロフェア、トローチ剤、そしゃく錠剤、チューインガムまたはロリポップとして投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7 3】

スプレー、エアロゾル、通気器、吸入器またはパッチを用いることによって粘膜へ液体製剤、半固体製剤または粉末製剤を含む乾燥製剤として投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7 4】

トローチ剤として投与する、請求項 1、2、3 3 または 3 4 のいずれかに記載の方法。 10

## 【請求項 7 5】

フラボノイドは毎日 5 ~ 5 0 0 0 m g の用量で投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7 6】

フラボノイドは毎日 1 0 m g ~ 4 0 0 0 m g の用量で投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7 7】

フラボノイドは毎日、5 m g ~ 5 0 0 m g のトロキセルチンの用量と等価な用量で投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7 8】

金属は  $Zn^{2+}$  塩または  $Zn^{2+}$  複合体であって、該  $Zn^{2+}$  は服用当たり 0 . 1 m g ~ 5 0 0 m g の用量で投与する、請求項 5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。 20

## 【請求項 7 9】

金属は  $Zn$  グルコン酸の形態の亜鉛であって、服用当たり 5 m g ~ 1 0 0 0 m g の  $Zn$  グルコン酸を投与する、請求項 5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8 0】

金属は  $PolaPreZinc$  の形態の亜鉛であって、服用当たり 1 m g ~ 5 0 0 m g の  $PolaPreZinc$  を投与する、請求項 5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8 1】

フラボノイドは 1 日用量を 1 ~ 3 6 個の用量に分けて毎日投与する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。 30

## 【請求項 8 2】

処置の必要のある個体は本明細書に記載の患者の日記に開示されているスコアシステムにおける症状に関連するスコアを少なくとも 6 個有する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8 3】

処置により、該処置の開始 2 4 時間内に、本明細書に記載の患者の日記により測定されるスコアが少なくとも 1 5 % 減少する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8 4】

処置により、該処置の開始 7 2 時間内に、本明細書に記載の患者の日記により測定されるスコアが少なくとも 3 0 % 減少する、請求項 1、2、5 3 または 5 4 のいずれかに記載の方法。 40

## 【請求項 8 5】

上気道および / または下気道および / または眼の感冒に関連した病気および / または該病気の症状の 1 つ以上の処置のための薬物の製造における、請求項 2 5 ~ 3 8 のいずれかに記載の医薬組成物または請求項 3 9 ~ 5 2 のいずれかに記載のキットの使用。

## 【請求項 8 6】

感冒に関連した病気は上気道および / または下気道および / または眼のウイルス感染症である、請求項 1 3、1 4 または 8 5 のいずれかに記載の使用。 50

## 【請求項 87】

感冒に関連した病気は上気道および／または下気道および／または眼の細菌感染症である、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 88】

感冒に関連した病気は上気道および／または下気道および／または眼のアレルギー疾患である、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 89】

感冒に関連した病気は咳、くしゃみ、筋肉痛、咽頭痛、しゃがれ声、頭痛、倦怠感、寒気、鼻汁、鼻閉塞、洞に関連した痛み、鼻炎、粘膜の膨張、咽頭炎、喘息および気管支炎からなる群の症状の 1 つ以上を特徴とする、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

10

## 【請求項 90】

感冒に関連した病気はアデノウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、レオウイルス、オルソミクソウイルス、パラミクソウイルス、アレナウイルス、カリチウイルス、コロナウイルス、オルソミクソウイルス、ライノウイルス、A 型インフルエンザウイルスおよび B 型インフルエンザウイルスを含むインフルエンザウイルス、エコーウイルスおよびコクサッキーウイルスからなる群から選ばれるウイルスの 1 つ以上によって引き起こされたりまたは関係するウイルス感染症である、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 91】

感冒に関連した病気はコロナウイルスおよびライノウイルスからなる群から選ばれるウイルスの 1 つ以上によって引き起こされたりまたは関係するウイルス感染症である、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

20

## 【請求項 92】

感冒に関連した病気は肺炎連鎖球菌、溶血性連鎖球菌、ヘモフィルス・インフルエンザおよびモラクセラカタラーリスからなる群から選ばれる細菌の 1 つ以上によって引き起こされたり、または感冒がそれらに關係する、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 93】

感冒に関連した病気は鼻炎、気管支炎および枯草熱から選ばれるアレルギー疾患である、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

30

## 【請求項 94】

感冒に関連した病気は鼻汁、鼻うっ血、くしゃみ、咳、粘膜の膨張および鼻炎からなる群から選ばれる症状の 1 つ以上を特徴とする、請求項 13、14 または 85 のいずれかに記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明は、上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気の 1 つ以上を処置するための薬物の製造において、治療学的に有効な量のフラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体（例えば、トロキセルチンまたはベネルトン（登録商標））、および／またはそれらの医薬的に許容し得る塩を医薬的に許容し得る担体と組み合わせた使用に関する。該病気は、「感冒」、感冒の症候群に関連したウイルス感染症または細菌感染症、感冒の症状に似た症状の 1 つ以上を有するアレルギー疾患（例えば、ライノウイルス感染によって開始されるアレルギー性鼻炎）、増悪に似た喘息、および／または免疫系の様々な機能不全から起こる他の異常な気道の反応（function）（例えば、枯草熱）を含む。

40

## 【0002】

本発明は更に、微生物によって開始される呼吸器官の感染症および場合により該感染症に併発する炎症の予防および／または治療のための薬物に関する。本発明はより具体的には

50

、該薬物中に活性成分としてフラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体（例えば、ペノルトン（登録商標）またはトロキセルチン）を含む薬物に関する。

【0003】

本発明は更に、感冒に関連した病気および／または感冒に関連した症状の処置のための亜鉛およびフラボノイドを含有する薬物、並びに亜鉛およびフラボノイドの投与を含む感冒に関連した病気または感冒に関連した症状の処置法に関する。

【0004】

（背景技術）

従来技術では、いわゆるかぜウイルス（例えば、ライノウイルス、コロナ（c o r o n a）ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、RS-ウイルス、エコーウイルス）または他のかぜウイルス（これは、患者において通常よく知られるかぜ症候群を与える）によって引き起こされるウイルス感染によって開始される感冒を予防しおよび／または治療するための非速効性で且つ有効な組成物が提供されている。実際に、全てのヒトが上気道通過における感染（例えば、カゼおよびインフルエンザ）を１年に２～３回被っている。通常、デンマークでは、９月、１０月および１１月に発生する大部分の感冒がライノウイルス感染によって引き起こされる。一方で、１月、２月および３月に発生する感冒の大部分はコロナウイルス感染によって引き起こされる。

10

【0005】

その上、感冒ウイルス（特に、ライノウイルス）によって開始され得るアレルギー症候群（例えば、喘息）を患っている患者数が増加している際に有効な治療に対する大きな要求が存在する。

20

【0006】

天然のライノウイルスに感染したヒトを用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）-研究（ジョンストン（J o h n s t o n）による１９９３）からの最近の観察より、感冒症候群に關与するライノウイルス感染についての実際の範囲は、従来の細胞培養法によって得られる知見（４０％）と比較して少なくとも２倍より多いであろうと示される。このことは、感冒を患っている全患者の７０～７５％までは単一感染または同時感染のいずれかとして進行中のライノウイルス感染を有することを示す（スペクター（S p e c t o r）による１９９５）。

【0007】

平均的な修学前の子供は１年に上気道感染症または感冒を６～１０個経験し、一方で平均的な成人は２～４個経験すると見積もられている（スペルバー（S p e r b e r）による１９８９）。感冒の影響は、まれに混乱となったり、さもないれば正常なヒトが職場、学校等を欠席することを強いることがある。危険が増大している患者（例えば、気管支炎または喘息を患っている患者）はまた、それらの根底をなす病気の生命を脅かす悪化を経験することもある。様々なかぜ処置についての平均的な一年間の出費は、米国だけでUSDの２０億を越えており（スペクターによる１９９５）；EUでも同様な数字が予想される。

30

【0008】

現在、感冒の患者に与える有効な処置はない。いくつかの提示されている処置は、かぜを一層悪化させることがある。例えば、アスピリンおよびアセトアミノフェンの投与はかぜ処置に有害な影響を及ぼし、抗体を中和化し、そして鼻の問題を増大させ得ることが示されている（グラハム（G r a h a m）による１９９０）。経口的な作動薬は多数の個体においてうっ血を軽減し、抗ヒスタミンは時には役立つが（スペクターによる１９９５）、真の治癒は観察されていない。人工的な可溶性受容体を用いた予防または治療は、望みどおりには成功していない（ハイデン（H y d e n）による１９９８）。感冒患者をインターフェロンで処置するいくつかの治験は、完全に陰性であった（モント（M o n t o）による１９８９；スペルバー（S p e r b e r）による１９８９）。最近（２０００年３月）、いくつかの治験において研究されており、且つライノウイルスとその結合部位との結合を阻害するプレカルニル（P l e c a r n i l）（登録商標）もまた、陰性であると

40

50

言われる。

【0009】

処置するヒトの鼻に十分な薬物濃度が存在するという事実にも関わらず、感冒症候群の処置に係るこれらの全ての治験が陰性であった。これらの結果は、ライノウイルスかぜにおける病因性事象の逆転が単にウイルス複製の抑制だけよりも必要であることを示す。

【0010】

不運な事に、感冒を処置するための新規な方法の開発研究は、ヒトラインウイルスだけが霊長類に十分に感染し、従ってライノウイルス感染のための実際の動物モデルが開発されていないという事実（ロットバート（R o t b a r t）による2000）によって複雑である。

10

【0011】

正常なヒトにおいて天然でおよび実験的に誘発されるライノウイルス感染の発生は、選ばれた事象によって始まり、これは連続的に起こると考えられ得る。ライノウイルス病因論の段階は、ウイルスの鼻外部への侵入、粘膜網様体による後方咽頭へのウイルスの運搬、並びに上気道における網毛性および非網毛性の上皮細胞での感染の開始を含むと考えられる。ウイルスの複製は、平均して感染の開始の48時間以内にピークに達し、3週間まで持続する。感染後、いくつかの炎症性機構の活性化が生じ、これは例えば副交感反射の刺激を含む、インターロイキン、ブラジキニン、プロスタグランジンおよびあり得るヒスタミンの遊離または誘発を含み得る（サイトカインは互いにあるレベルで相殺し、非常に複雑な経路を与える）。その結果として生じる臨床的な病気は、副鼻腔炎、咽頭炎および気管支炎であって、これらは平均して1週間続く（グワルトネイ（G w a l t n e y）による1995）。

20

【0012】

時々、第2の細菌または微生物の感染がウイルス感染に続いて生じ得て、持続的で且つより重大な炎症が生じ得る。

【0013】

これまで、大部分のウイルスが上方鼻領域で産生され、分泌されと考えられている（ウィンザー（W i n t h e r）による1993a）。しかしながら、鼻咽頭洗浄試料、鼻塗布試料および咽頭塗布試料におけるウイルスの回収率を比較したその後の研究は、鼻咽頭洗浄試料が一貫して該他の2つのウイルスを与える試料よりも優れていることを示した（カテ（C a t e）による1964）。一連の徹底的な研究（ウィンザーによる1984a；ウィンザーによる1984b；ウィンザーによる1984c；ターナー（T u r n e r）による1984；ファル（F a r r）による1984；ハイデンによる1987；ウィンザーによる1987a；ウィンザーによる1987b；ウィンザーによる1993b；アルダ（A r r u d a）による1995；ウィンザーによる1998）から、以下のことが結論づけられる：

30

（i）最も高濃度のウイルスを最初に鼻咽頭から回収し、その後、そのものを上方鼻領域（鼻甲介）を回収することができる；

（ii）下方鼻甲介の表面毛様体の内層（l i n i n g）におけるライノウイルス誘発性の損傷の証拠が全くないことは、ウイルスが粘膜毛様体クリアランスによって覆っている粘液中の鼻咽頭へ輸送され得ると言う他の研究者の示唆と一致することは、注目すべきである；

40

（iii）（ii）と同じ領域での好中球の流入が有意に増大する；

（iv）鼻腔内播種後の鼻腔内層の感染は均一ではなく、いずれの細胞損傷も全く生じないようである（上記の（ii）を参照）；

（v）鼻咽頭におけるウイルスの分断速度は、1日だけ（感染後）高かった。一方で、かぜ症状は3日までピークに達しなかった。該症状は最初の週の間に弱まるが、ライノウイルスは続く3週間存在した；

（vi）好中球の増加は、咽頭痛を含む症状の開始と相関関係を有する。該症状は浮腫に似た症状を含み、このものはくしゃみおよび咳嗽を引き起こし得る。

50

## 【0014】

上記の知見をまとめると、最も高濃度のウイルスは鼻咽腔から回収され、そして鼻からのウイルスは無害であるという事実（有志者において）にも関わらず、ウイルスは通常1または2日後に鼻甲介において現れ；上気道のセルラインにおける眼で見える障害はこれまで全く示されていないことは強調されるべきである。その上、「咽頭痛」は通常鼻咽腔におけるウイルスの出現と同時に発生するので、「シグナル分子」など（バン・ダム（Van Damme）による1998）が比較的少数の感染したライノウイルス細胞によって産生されること、およびこれらの「サイトカイン様分子」が引き続いて鼻咽腔の真下に位置する「リンパ輪（lymphatic ring）」を活性化してよく知られる咽頭痛を引き起こし、これは異なるインターフェロンおよびサイトカインの配列（その相互作用は現在徹底的に研究されている）に関与する炎症性応答の複雑なパターンをトリガーすることを推論することができる。これらの因子のいくつか（例えば、実施例II-1）は患者における熱を誘発する。ブラジキンそれ自体が咽頭痛に関与し得て、このことは感冒に関係することが多い。

10

## 【0015】

多数のグループがどれだけの量のインターフェロンが上気道のウイルス感染の間に局所的に産生されるかを研究しているので、インターフェロンはヒトにおけるウイルス感染に対する非特異的で生得的な（innate）免疫応答の一部であると知られる事実が、いくつか公知になっている。最も初期で且つ恐らく最も十分なヒトにおけるインビボの研究の1つは、カテ（Cate）らによる（カテによる1969）によって有志者（米国連邦矯治懲正施設（federal correctional institutions in USA）からの健康な成人男性）において行なわれた。該筆者は、感冒の間に少なくとも理論的なレベルのインターフェロンが関与し、産生する（これは鼻洗液において示される）大部分のヒトがウイルス感染そのものを遮断するのに十分であることを実証することができた。大多数の炎症性作用（これは、浮腫を含む）からの相互作用が全く起こらない場合には、感染したヒトは一般的な感冒に全くかかり得ないと推測されることは関心が持たれる。

20

## 【0016】

最近の刊行物において、免疫系もまた炎症性作用の蔓延における「活性の役割」を果たしている（take in）ことが示されている。このことは、実験的な証拠により、ライノウイルスが局所的なTNF- $\alpha$ 産生の開始による低気道への炎症性反応を蔓延するという手法として免疫系由来のエフェクター細胞のいくつかを使用することができるという記載（ゲル（Gern）による1996）が示唆されているためである。喘息の病因は局所的なTNF- $\alpha$ の産生に関連することが知られているので（ブロイデ（Broide）による1992）、アレルギー性鼻炎は本機構によって開始されると推測することは関心が持たれる。従って、いくつかの者は、喘息症候群がTh1対Th2応答の間の「スイッチ」に関連する異なるサイトカインのアレイによってトリガーされる感染後の事象のライノウイルスの徴候であると議論している（ゲルン（Gern）による1999；ウィンザーによる1998；グルンベルク（Grnberg）による1999）。

30

## 【0017】

一般的に、気道感染症またはアレルギー鼻炎および/または喘息は、慢性気道障害を有する老人または免疫欠損症を患っているヒト（例えば、AIDS患者、癌患者など）等の罹患し易い群にとって潜在的に生命を脅かし得るという理由で、重大な健康の問題を提示し得る。従って、これらの症状/症候群（および恐らく根底にある感染も）を処置する簡単な方法は非常に重要であろう。

40

## 【0018】

ウイルス感染症および/または他の微生物感染症は、患者からの複雑な炎症性反応（ギンスベルグ（Ginsberg）による1998）を開始させ、このことは恐らく好中球顆粒球を含めたいくつかの群のレスポンダー細胞によって開始され、そしてかぜの期間中に特に増加することが知られる。該後者は、全エフェクター細胞の約95%よりも多く；毎

50

分約 6 ~ 9 百万の好中球が上気道に侵入し、上気道を含めた内部の表面をゆっくりと通過し；適当に刺激すると非常に攻撃的な酵素および毒性物質を放出することができる好中球は上気道の細菌負荷を許容し得るレベルに保ち；鼻咽腔に見られる少量の S . ピロゲン ( p y r o g e n ) または S . アウレウス ( a u r e u s ) ( これ以外はほとんど繁殖不可能である ) はいわゆるスーパー抗原によって好中球をある程度まで刺激し、その結果該領域において多数の細菌を制限する ( 動的平衡 / 共生 ) ことができると仮定し得る。

#### 【 0 0 1 9 】

イルケ ( I h r c k e ) および共同研究者ら ( イルケによる 1 9 9 3 ) によれば、ウイルス感染における非常に初期段階 ( またはセルラインにおけるいずれかの他の異常症 ) は、ヘパラン硫酸プロテオグリカン ( これは、無傷の内皮細胞に関連する主なプロテオグリカンである ) の含有量および機構に関連し得る。該モデルの最初の要素は、ヘパラン硫酸がウイルス感染によって開始される炎症性応答における非常に最初の段階の間に血管の無傷の内皮層 ( l i n i n g ) から放出されるという観察から導かれる。従って、この損失は血管の完全無欠を大きく損ない、そして局所的な浮腫を生じ、これは炎症応答を更に増大させる内皮細胞上での I C A M - 1 マーカーの上方調節によって更に好中球を誘引する。従って、別の実験では、活性化好中球は続くヘパラナーゼの放出によって、1 時間以内に全細胞に関連するヘパラン硫酸プロテオグリカンの 7 0 % を放出することができた。ヘパラン硫酸の 1 重要な機能は、内皮細胞の完全無欠の維持である。ヘパラン硫酸の損失は、内皮の障壁性を部分的に抑制し、浮腫に寄与し、そして炎症の特徴である血漿タンパク質を浸出する。

10

20

#### 【 0 0 2 0 】

##### ( 発明の概要 )

本明細書に記載する通り、従来の抗ウイルス療法の治療学的な失敗の説明は、ウイルス感染症それ自体が抗ウイルス薬そのものに応答するとは全く予想することができない炎症応答をトリガーすることであると考えられる。ライノウイルス誘発性の感冒における炎症性事象の存在は、炎症性媒介物 ( 例えば、感冒を有するヒトの鼻分泌物中のブラジキン、I L - 8 ) の濃度の上昇という知見 ( プラウド ( P r o u d ) による 1 9 9 0 ; ナクレリオ ( N a c l e r i o ) による 1 9 8 8 ) によるか、および抗ウイルス活性を有しない選ばれた抗炎症性薬物を用いた処置による感冒の症状の部分的な低下 ( ガッフエイ ( G a f f e y ) による 1 9 8 8 ) によって実証される。

30

#### 【 0 0 2 1 】

フラボノイドは、広範囲の植物から単離されたポリフェノール化合物であり、4 0 0 0 を越える別個の化合物が知られる。それらは、広範囲の C<sub>15</sub> 芳香族性化合物を含み、それらは実質的に全て土地を基礎とする ( l a n d - b a s e d ) 緑色植物において知られる。ある理論によれば、個体にフラボノイドを投与すると、フラボノイド分子は内皮細胞層の外層の一部を構築し、その結果微小血管の透過性亢進を低下させ、従って該内皮層からの顆粒球の移動を低下させる。従って、フラボノイドを用いて、浮腫を抑制したりおよび炎症性反応を下方調節することができる。

#### 【 0 0 2 2 】

W O 0 1 / 0 3 6 8 1 は、感染症、特にウイルス感染症の処置の目的のためのいくつかのフラボノイドの抗ウイルス効果を記載している。いくつかのフラボノイドは抗ウイルス効果を有することが示されているが、多数のフラボノイドが実験室での試験においては抗ウイルス効果を有しない。それにもかかわらず、本発明は、それらの非ウイルス性フラボノイドが驚くべきことに感冒の処置において非常に有効であることを開示する。

40

#### 【 0 0 2 3 】

従って、本発明の第 1 の目的は、上気道および / または下気道および / または眼の感冒に関連した病気および / または感冒に関連した病気の症状の 1 つ以上の処置のための薬物の製造における、ヒドロキシエチルルトシド、トロキセルチン ( t r o x e r u t i n ) 、ベネルトン ( V e n e r u t o n ) 、ゲニステイン、タキシホリン ( t a x i f o l i n ) 、エリオジクトール ( e r i o d y c t o l ) 、カテキン、エピカテキン没食子酸 ( e

50



p i c a t e c h i n g a l l a t e )、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性の誘導体を含む群から選ばれるフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体の治療学的に有効な量と医薬的に許容し得る担体とを組み合わせた使用である。

#### 【0024】

本発明の第2の目的は、ヒトを含む個体の処置方法を提供することであって、該方法は該個体に、上気道および/または下気道および/または眼の感冒に関連した病気および/または病気の症状の1つ以上の予防および/または治療のために、ヒドロキシエチルルトシド、トロキセルチン、ベネルトン、ゲニステイン、タキシホリン、エリオジクトール、カテキン、エピカテキン、エピカテキン没食子酸、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体を含む群から選ばれるフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体の治療学的に有効な量を投与することを含む。

10

#### 【0025】

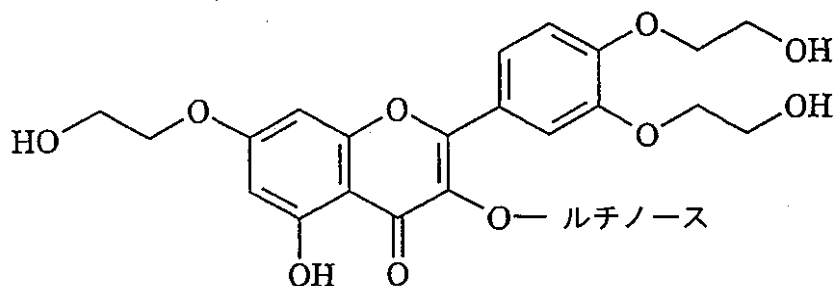
該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体はインビトロでの被験時に抗ウイルス活性を有しないことが好ましい。その上、該フラボノイドは水に可溶であることが好ましい。該フラボノイドは、インビトロでの被験時に抗ウイルス活性を有しないヒドロキシエチルルトシドであることがより好ましい。該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、トロキセルチン、ベネルトン、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれることが、なおより好ましい。該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、トロキセルチンおよびベネルトン（登録商標）からなる群から選ばれることが最も好ましい。ベネルトン（登録商標）は、ノバルティスの登録商標であり、このものは約50%がトロキセルチンであるヒドロキシエチルルトシドの混合物を含む。

20

#### 【0026】

本発明の特に好ましい態様において、フラボノイドは式：

#### 【化9】



30

トロキセルチン

のトロキセルチンである。

#### 【0027】

モサッド (M o s s a d) らによって行なわれた1治験において、亜鉛グルコン酸、トローチ剤を用いた感冒患者の処置は数日中に感冒の症状を患っている患者を減少させるが、亜鉛グルコン酸トローチ剤を用いた処置の4日後では全症状スコアは初期の症状スコアの50%よりもずっと上であった。興味深いことに、本発明はフラボノイドの投与と金属の投与との相乗的な効果、すなわちフラボノイドと金属との組み合わせ療法がいずれかの場合よりもずっとより有効であることを開示する。

40

#### 【0028】

従って、本発明の第3の目的は、医薬的に有効な量のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体、および/またはその医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る金属および/または金属塩および/または金属複合体を含む医薬組成物を提供することである。

#### 【0029】

本発明の更なる目的は、医薬的に有効な量のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘

50

導体および／またはそれらの医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る金属および／または金属塩および／または金属複合体を含むキットを提供することである。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の更なる目的は、上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気および／または症状の１つ以上の処置のための薬物の製造における、治療学的に有効な量のフラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体および／またはそれらの医薬的に許容し得る塩を、治療学的に有効な量の金属および／または金属塩および／または金属複合体、並びに医薬的に許容し得る担体と組み合わせた使用である。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の目的は、ヒトを含む個体の処置方法を提供することであって、該方法は上気道および／または下気道および／または眼の感冒に関連した病気および／または症状の１つ以上の寛解方法、治療方法および／または予防方法のために、該個体に治療学的に有効な量のフラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体および／またはそれらの医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る量の金属および／または金属塩および／または金属複合体を、別々の製剤または組み合わせた製剤として同時にあるいはいずれかの順序で連続して投与することを含む。

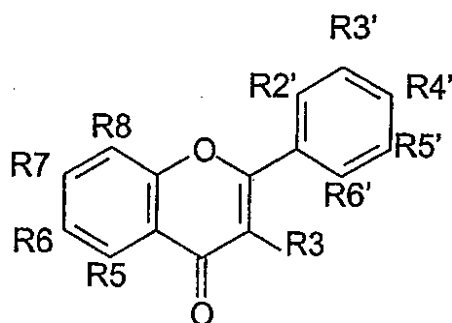
10

【 0 0 3 2 】

金属との組み合わせの場合には、本発明のフラボノイドおよびフラボノイド誘導体は一般式：

【 化 1 0 】

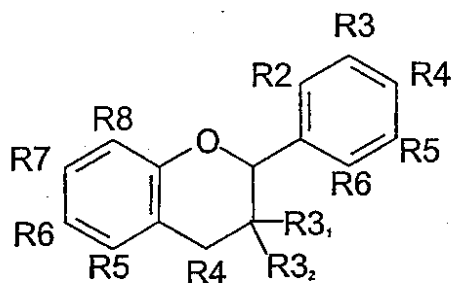
20



30

または一般式：

【 化 1 1 】



40

のフラボノイドを含む。

[ 上記式中、

R 2 は、 - H、  
- O H

から選ばれ得る。

R 3 は、 - H、

- O H、  
- O C H 3、  
- O C H 2 C H 2 O H

50

から選ばれ得る。

- R 4 は、 - H、  
 - O H、  
 - O C H<sub>3</sub>、  
 - O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選ばれ得る。

- R 5 は、 - H、  
 - O H、  
 - O C H<sub>3</sub>、  
 - O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

10

から選ばれ得る。

- R 3<sub>1</sub> および R 3<sub>2</sub> を含めた R 3 は、  
 - H、  
 - O H、  
 - O - ルチノース、  
 - O - グルコシド、  
 - O - グルコース - p - クマリン酸、  
 - S O H、  
 - O - ラムノース

から選ばれ得る。

20

- R 4 は、 - ( O )、  
 - O H

から選ばれ得る。

- R 5 は、 - H、  
 - O H、  
 - O - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H

から選ばれ得る。

- R 6 は、 - H、  
 - O H、  
 - O C H<sub>3</sub>

30

から選ばれ得る。

- R 7 は、 - H、  
 - O H、  
 - O - グルコース、  
 - O - C H<sub>3</sub>、  
 - O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H  
 - O - グルクロン酸  
 - O - ルチノース、  
 - O - ラムノグルコシド

から選ばれ得る。

40

- R 8 は、 - H、  
 - O H

から選ばれ得る ]

【 0 0 3 3 】

その上、フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、上記の立体異性体であり得る。加えて、フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、2つのフラボノイドサブユニットを含む2量体であり得る。

【 0 0 3 4 】

加えて、金属と組み合わせて使用する本発明のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、当該分野の当業者にとって知られるいずれかのフラボノイドおよび/またはフ

50

ラボイド誘導体であり得る。例えば、それらフラボノイドおよび／またはフラボノイドは、WO 01/03681（これは本明細書の一部を構成する）に記載されているいずれかのフラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体であり得る。

【0035】

該フラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体は、上記の一般式を有する分子から選ばれる。但し、

R<sup>3</sup> が -OH、

-OCH<sub>3</sub>、

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

から選ばれる場合には、

R<sup>5</sup> は -H

から選ばれ；そして、

R<sup>5</sup> が -OH、

-OCH<sub>3</sub>、

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

から選ばれる場合には、

R<sup>3</sup> は -H

から選ばれる。

【0036】

半合成フラボノイドもまた、本発明の範囲内である。

【0037】

本明細書に記載のフラボノイドは、トロキセルチン(troxerutin)、ベノルトン(venoruton)、ヒドロキシエチルルトシド(hydroxyethylrutoside)、ヘスペリチン(hesperitin)、ナリンゲニン(naringenin)、ノビレチン(nobiletin)、タンゲリチン(tangeritin)、バイカレイン(baicalein)、ガランギン(galangin)、ゲニステイン(genistein)、ケルセチン(querceetin)、アピゲニン(apigenin)、ケンブフェロール(kaempferol)、フィセチン(fisetin)、ルチン(rutin)、ルテオリン(luteolin)、クリシン(chrysin)、タキシホリン(taxifolin)、エリオジクトール(eriodyctol)、カテキン(catechitin)、エピカテキン(epicatechin)、エピガロカテキン(epigallocatechin)、エピカテキン没食子酸(epicatechin gallate)、エピガロカテキン没食子酸(epigallocatechin gallate)、フラボン(flavone)、シデリトフラボン(sideritoflavone)、ハイポレチン(hypolaetin)-8-O-Gl、オロキシンジン(oroxindin)、3-ヒドロキシフラボン、モリン(morin)、ケルセタゲチン(querceetagetin)-7-O-Gl、タンブレチン(tambuletin)、ゴシピン(gossypin)、ヒピホリン(hipifolin)、ナリンギン(naringin)、ロイコシアニドール(leucocyanidol)、アメントフラボン(amentoflavone)、並びにそれらの誘導体およびそれらの混合物からなる群から選ばれ得ることが好ましい。

【0038】

1つ以上のR鎖は-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであることがより好ましく、少なくとも2つのR鎖が-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであることが一層より好ましく、3つのR鎖が-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであることが最も好ましい。

【0039】

該フラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導体はインビトロでの試験時に抗ウイルス活性を有しないことが好ましい。その上、該フラボノイドは水に可溶であることが好ましい。該フラボノイドはインビトロでの試験時に抗ウイルス活性を有しないヒドロキシエチルルトシドであることがより好ましい。該フラボノイドおよび／またはフラボノイド誘導

10

20

30

40

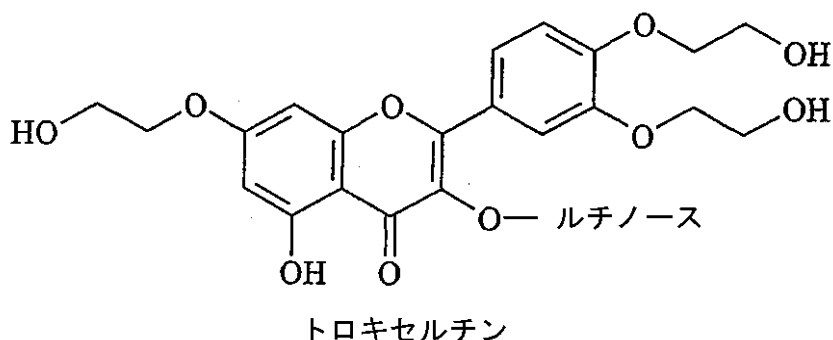
50

体はトロキセルチン、ベネルトン、それらの医薬的に許容し得る塩およびそれらの官能性誘導体からなる群から選ばれることが一層より好ましい。

【 0 0 4 0 】

本発明の特に好ましい態様において、使用するフラボノイド誘導体は式：

【 化 1 2 】



10

のトロキセルチンである。

【 0 0 4 1 】

1つ以上のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体の混合物もまた本発明の範囲内に含まれる。例えば、該混合物は、2、3（実施例4）、5（実施例6）、7（実施例8）、9（実施例10）、10個以上の異なるフラボノイドを有し得る。該混合物は、8

20

【 0 0 4 2 】

好ましい態様において、本発明の該フラボノイド誘導体はモノ - 、ジ - 、トリ - およびテトラ - ヒドロキシエチルルトシドの混合物を含む。該混合物は、1% ~ 15%のモノヒドロキシエチルルトシド（例えば、5% ~ 10%のモノヒドロキシエチルルトシド）、および25% ~ 50%のジヒドロキシエチルルトシド（例えば、30% ~ 38%のジヒドロキシエチルルトシド）、および30% ~ 70%のトリヒドロキシエチルルトシド（例えば、45% ~ 55%のトリヒドロキシエチルルトシド）および1% ~ 20%のテトラヒドロキシエチルルトシド（例えば、3% ~ 12%のテトラヒドロキシエチルルトシド）を含む。ヒドロキシエチルルトシドの該混合物はベネルトンであることが最も好ましい。

30

【 0 0 4 3 】

（発明の詳細な記載）

本発明の上気道および/または下気道および/または目の感冒に関連した症状は、感冒、上気道および/または下気道および/または眼のウイルス感染症および/または細菌感染症、鼻炎、感冒の症状に似た症状の1つ以上を有するアレルギー疾患（例えば、ライノウイルス感染によって開始されるアレルギー性鼻炎）、増悪に似た喘息、および/または免疫系の様々な機能不全から生じる他の異常な気道の反応（function）（例えば、枯草熱）等を含む。

【 0 0 4 4 】

その上、感冒に関連した病気は、第1のウイルス感染直後に続く第2の細菌感染を含み得る。第2の細菌感染は、例えば上気道および/または下気道および/または眼に存在する正常な細菌叢（bacterial flora）によって開始され得る。

40

【 0 0 4 5 】

感冒に関連した病気の症状は、咳嗽、くしゃみ、筋肉痛、咽頭痛、しゃがれ声、過敏性の咽頭、頭痛、倦怠感、寒気、鼻汁、鼻閉塞、洞に関連した痛み、熱、鼻炎、粘膜の膨張、咽頭炎、喘息、並びに急性および慢性の気管支炎からなる群から選ばれ得るが、これらに限定されない。

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載する上気道とは例えば口腔、鼻、洞、咽頭および喉頭蓋への気道を含む。該下気道とは例えば、細気管支および肺空胞を含めた気管支樹（bronchial t

50

ree)の残りを含む。本発明はまた、該病気が気道の粘膜内層および眼に関与し得るという点で、該気道の病気に関連した眼の症状の処置にも関する。本明細書で使用する用語「処置」とは、該予防が実際に症状の発生の減少であるかどうか、または該症状が最初の段階で(例えば、感染に曝露時に)生じるのを予防することであるかどうかという症状の予防をも意味する。

#### 【0047】

本明細書に記載する医薬的に有効な量または治療学的に有効な量とは、所望する生物学的な結果を誘発するのに十分な量であると理解されるべきである。該結果は、疾患(例えば、感冒)の兆候、症状または原因の軽減であり得て、該結果は感冒の兆候、症状または原因の有意な軽減であることが好ましい。例えば、有効な量とは、通常臨床医または他の有資格の監視者によって示される、該症状の主観的な軽減または客観的に確認することができる改善のいずれかを与えるものであって、該症状の軽減が重要な軽減であることが好ましい。該軽減は、例えば本明細書中の実施例において開示するとおり、症状スコアに基づいて評価することができる。従って、有効な量は、個体によって、処置する疾患または症状によって非常に広範囲に及び得る。

10

#### 【0048】

ほとんどの感冒の患者は、気道の感染後にインターフェロンを産生するが(カテ(Cate)らによる1969)、このこと自体は実際には感染を軽減するのに十分である。

#### 【0049】

従って、本発明の好ましい態様において、ウイルス感染の処置は直接的な抗ウイルス効果ではなく、サイトカインまたは気道もしくは眼の粘膜に位置するウイルス感染の確立もしくは継続に関連する他の因子の改変または抑制であるとみなされるべきである。その上、処置は気道または眼の粘膜における炎症反応を抑制し、その結果感冒の症状を軽減することが好ましい。従って、本発明は上気道および/または下気道および/または眼のウイルス感染の症状の処置のためのフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体の使用に関するものであって、該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘体はインビトロで抗ウイルス効果を有しない。

20

#### 【0050】

従って、本発明の好ましい態様において、フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体はインビトロでの抗ウイルス効果または抗細菌効果を有しない。インビトロでの抗ウイルス効果および/または抗細菌効果は、様々な実験室の試験において測定することができる。それらの実験室の試験は、被験する細菌またはウイルスに感染することができる培養されたセルライン、並びにそれら細菌またはウイルスを含むことが好ましい。該培養されたセルラインはWISH細胞であって、該ウイルスはライノウイルス1A、ライノウイルス15およびライノウイルス39からなる群から選ばれるライノウイルスであることがより好ましい。抗ウイルス効果は、実施例1に記載するMTS法を用いて測定することが最も好ましい。抗ウイルス効果を実施例1に記載のMTS法に従って測定する場合には、10%より低い保護(7.5%より低いことが好ましく、5%より低いことがより好ましく、3%より低いことが一層より好ましく、2%より低いことが最も好ましい)がインビトロでの抗ウイルス効果がないとみなされるべきである。

30

40

#### 【0051】

フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体は、生体に密接に関連していることが好ましく、例えば該効果は影響を受ける粘膜に関連した特定の因子および生物学的な反応における修飾効果である。該正確な機構は、現在知られていない。

#### 【0052】

非常に多くの感冒が、感冒または感冒の症状に関与するウイルスの感染によって開始され、それに関係し、またはその後生じる。本発明の態様において、感冒に関連した病気は、上気道および/または下気道および/または眼のウイルス感染に関係する。

#### 【0053】

感冒が関係したりまたはそれによって開始されることが最も多いウイルス感染症は、アデ

50

ノウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、レオウイルス、オルソミクソウイルス、パラミキソウイルス、アレナウイルス、カリチウイルス、コロナウイルス、オルソミクソウイルス、ライノウイルス、A型インフルエンザウイルスおよびB型インフルエンザウイルスを含むインフルエンザウイルス、エコーウイルス、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)およびコクサッキーウイルスからなる群から選ばれるウイルスの1つ以上による感染症である。ライノウイルスは、感冒に関連して同定されている最も一般的なウイルスである。用語「ライノウイルス」とは、いずれかのライノウイルス(例えば、ライノウイルス1~113のいずれか)を含むことを意味する。しかしながら、上記のウイルスは感冒の症状を有しない個体において存在し得ることは非常に多い。本明細書に記載の感冒に関するウイルス感染症はライノウイルスまたはコロナウイルスによる感染症であることが好ましい。

10

#### 【0054】

感冒は、該感冒または該感冒の症状に関与する細菌感染症に関係するか、またはそれによって生じることが非常に多い。本発明の1態様においては、それらの細菌感染症は、例えばウイルスによる第1感染後の第2の感染であり得る。本発明の1態様において、感冒に関連した病気は、上気道および/または下気道および/または眼の細菌感染症に関係する。

#### 【0055】

感冒またはその症状に関係し得る細菌感染症は、肺炎連鎖球菌、溶血性連鎖球菌、ヘモフィルス・インフルエンザおよびモラクセラカタラーリスから選ばれる1つ以上の細菌による感染症であることが最も多い。

20

#### 【0056】

その上、感冒は微生物の感染によって開始され得る。該微生物の感染は、同じ効果細胞(例えば、好中球)に関与するウイルス感染に似た炎症性応答を引きこし得る。従って、それらの微生物感染症は、感冒に関連するウイルス感染症に似た様式で処置することができる。

#### 【0057】

多数のアレルギー反応が感冒の症状に似た症状に関係しており、驚くべきことにアレルギー性疾患のそれらの症状もまた本明細書に開示されている方法および使用によって有効に処置することができることを示す。従って、本発明の1態様において、感冒に関連した病気はアレルギー疾患である。

30

#### 【0058】

本明細書に記載のアレルギー疾患は鼻炎、喘息、急性および慢性の気管支炎、並びに枯草熱から選ばれることが好ましく、この点で最も一般的な感冒症状は鼻汁、鼻閉塞、くしゃみ、咳、粘膜の膨張および鼻炎から選ばれる症状の1つ以上である。本明細書に記載のアレルギー疾患は、鼻炎および枯草熱からなる群から選ばれることがより好ましい。本発明の更なる態様において、該個体は、フラボノイド誘導体が本明細書に記載の感染症または病気に関係した粘膜の膨張に及ぼす影響を低下させることに基づく該症状からの開放を有し得る。更なる別の態様において、本発明は昆虫の噛みつきおよび突き刺しに関連した急性アレルギー反応を包含するものであり、更なる別の態様においては、食べ物または他のアレルギーからのアレルギー反応に関連するものであって、これはそれらの急性反応における口腔および/または喉頭の粘膜の膨張を引き起こす。

40

#### 【0059】

その上、本発明は、汚染、家庭のダスト、一般的なダストのダニ(例えば、デルマトファゴイデス・ファリナエ(Dermatophagoides Farinae)またはヤケヒョウヒダニ(Dermatophagoides Pteronyssinus))、花粉(例えば、イネ科草本(grass)の花粉、樹木の花粉、または雑草の花粉)、カビ、動物のフケもしくは羽毛)、菌類孢子および常習的な吸入物(例えば、小麦の穀粉)からなる群から選ばれる1つ以上の薬物によって開始されるアレルギー疾患を処置することを含む。

50

## 【 0 0 6 0 】

従って、本発明の感冒に関連した病気は感染症、感冒またはアレルギー疾患であり得て、これらは咳嗽、くしゃみ、筋肉痛、咽頭痛、しゃがれ声、過敏性の咽頭、頭痛、倦怠感、寒気、鼻汁、鼻閉塞、洞に関連した痛み、鼻炎、粘膜の膨張、咽頭炎、喘息、並びに急性および慢性の気管支炎からなる群から選ばれる症状の1つ以上を特徴とする。

## 【 0 0 6 1 】

感冒に関連した病気がアレルギー疾患である場合には、該病気は該必要のある個体に金属を同時投与せずに、フラボノイドを投与することによって処置することが好ましい。該フラボノイドは、トロキセルチンおよびベネルトン（登録商標）からなる群から選ばれることがより好ましい。

10

## 【 0 0 6 2 】

典型的な感冒は、約1週間続く症状を生じる。しかしながら、ある場合には、感冒に関連した病気はずっと長期間続く症状を生じる。それらの長期間続く感冒は、例えば10日間より長く、例えば2週間より長く、3週間より長く、1ヶ月間よりも長く、6週間よりも長く続く。長期間続く感冒を患っている個体は、フラボノイドを金属を同時投与せずに投与することによって処置することが好ましい。該フラボノイドは、トロキセルチンおよびベネルトン（登録商標）からなる群から選ばれることがより好ましい。

## 【 0 0 6 3 】

それに対して、感冒症状の発症の1～5日後に（感冒症状の発症の1～3日後が好ましい）処置を開始する典型的な感冒を患っている個体は、本明細書に記載のフラボノイドおよび金属の両方を投与することによって処置することが好ましい。

20

## 【 0 0 6 4 】

好ましい1態様において、フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体はインターフェロン媒介性の抗ウイルス活性を増強することはできない。インターフェロン媒介性の抗ウイルス活性の増強の測定は、本明細書に上記する抗ウイルス効果を測定するための実験室試験を用いて行なう。該実験室試験は、該フラボノイドおよび/または誘導体のあるなしでインターフェロンの抗ウイルス効果を測定することを含むことが好ましい。該試験は実施例3および4に記載する通り行なうのがより好ましい。

## 【 0 0 6 5 】

インターフェロンは、当該分野の当業者にとって知られるいずれかのインターフェロンであり得る。それらのインターフェロンは、ヒトを含む哺乳動物から得ることができる。それらのインターフェロンは、天然に存在するインターフェロンおよび/または組換えインターフェロンであり得る。それらのインターフェロンは、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  および天然のヒト白血球インターフェロンからなる群から選ばれ得ることが好ましい。それらのインターフェロンは、HuIFN- $\gamma$ -2bであり得ることがより好ましい。

30

## 【 0 0 6 6 】

該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体および/またはそれらの医薬的に許容し得る塩の有効な量は、毎日5～5000mgであることが好ましい。該用量は10mg～4000mgであることがより好ましく、例えば30mg～3000mgであり、毎日40mg～2000mgであることがなおより好ましく、毎日50mg～1000mgであることがなおより一層好ましい。

40

## 【 0 0 6 7 】

その上、該フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体および/またはそれらの医薬的に許容し得る塩の有効な量は、毎日5mg～5000mgのトロキセルチンの用量と等量の用量であり得る。

## 【 0 0 6 8 】

ベネルトンもしくはトロキセルチン、それらの医薬的に許容し得る塩またはそれらの官能性誘導体に有効な量は、5mg～5000mgである。通常、該有効な量は10mg～4000mgであって、例えば30mg～3000mgであり、毎日40mg～2000mg

50



gであることが好ましく、毎日50mg～1000mgであることがより好ましく、毎日50～500mgであることがなおより好ましく、毎日100～300mgであることが最も好ましい。

#### 【0069】

本発明のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体の投与は、1日の間に非常に回数が多い投与であることが好ましい。従って、1用量は1日用量を1～36個の用量に分けて毎日（毎日2～24回であることが好ましく、毎日3～12回で、例えば毎日5～8回で、例えば毎日約6回であることがより好ましい）投与することができる。最初の2回の投与は同時に投与することが好ましい。1日適用の具体的な数は、投与の個別の方法および問題となる症状の激しさに相関し得る。好ましい処置は、薬物ができるだけ絶え間なく粘膜に存在するような処置である。その理由は、症状の維持に関連する個々の因子が該病気の間に影響を受ける粘膜中で絶えず産生されるという理論のためである。

10

#### 【0070】

1態様において、本明細書に記載のフラボノイドまたは該フラボノイドおよび金属を含有する組成物もしくはキットは第2の処置と組み合わせて投与し、例えば抗ウイルス処置（例えば、Tamiflu（登録商標）等のインフルエンザの処置、ピコビル（登録商標）等の鼻炎の処置を含む）；連鎖球菌に対する抗体を用いた処置；またはインターフェロン（ 、 または ）およびそれらの混合物を用いた処置を組み合わせる。該抗ウイルス薬としては、例えばTamiflu、他のノイラミニダーゼインヒビター、リマナジン（rimantadine）またはRSVに対する抗体を含む。

20

#### 【0071】

本発明の別の態様において、第2の処置は抗菌薬の投与である。該抗菌薬は特徴的であって、特異的であることが好ましい。しかしながら、該抗菌薬はまた通常の抗生物質でもあり得る。特に、抗菌薬は細菌感染症に関係する病気を処置するために投与することができる。

#### 【0072】

しかしながら、本発明のフラボノイドは単独で投与したり、または金属と組み合わせて投与することができる（以下を参照）。特に、本発明のフラボノイドはビタミンと組み合わせて投与しないことが好ましい。

#### 【0073】

1好ましい態様において、フラボノイドは更に治療学的に有効な量の金属および/または金属塩および/または複合体あるいはそれらの誘導体を含む組成物またはキットに含まれる。

30

#### 【0074】

本明細書に記載の金属は、亜鉛、マンガン、カドミウム、コバルト、鉄およびセレンからなる群から選ばれることが好ましい。該金属は、例えば $Zn^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$ 、 $Co^{2+}$ 、 $Fe^{2+}$ および $Se^{2+}$ の形態であり得る。該金属は、亜鉛であることが最も好ましい。亜鉛は、 $Zn^{2+}$ であって、塩および/または複合体あるいはそれらの誘導体の形態で与えることが好ましい。

#### 【0075】

本発明の範囲内で、亜鉛は、例えばZnグルコン酸、 $Zn$ （酢酸）<sub>2</sub>、 $Zn^{2+}$ アミノキレート、 $Zn^{2+}$ アミノ酸キレート、 $Zn^{2+}$ DL-メチオニン、 $Zn^{2+}$ L-メチオニン、ヒスチジン誘導体またはヒスチジンと組み合わせたアミノ酸との複合体、または例えばPolaprezinc（登録商標）などのその他のいずれかの適当な形態であり得る。その上、亜鉛は硫酸亜鉛、塩化亜鉛、硝酸亜鉛、リン酸亜鉛、ウルミン酸亜鉛、フッ化亜鉛、ヨウ化亜鉛、水酸化亜鉛、炭酸亜鉛、クロム酸亜鉛、安息香酸亜鉛、酢酸亜鉛、p-アミノ安息香酸亜鉛、p-ジメチルアミノ安息香酸亜鉛、p-フェノールスルホン酸亜鉛、p-メトキシシンナミル酸亜鉛、乳酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ラウリル酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、オレイン酸亜鉛、2,5-ピリジンジカルボン酸亜鉛、2,6-ピリジンジカルボン酸亜鉛、4-ピリジンジ

40

50

カルボン酸亜鉛、2, 4 - ジカルボキシピリジン亜鉛、3 - ヒドロキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、3 - n - プロポキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、3 - n - ヘキシルオキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - n - プロポキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - n - ブトキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - (2 - エチルヘキシルオキシ) - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、6 - n - ブトキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、3 - メトキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - メトキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、6 - メトキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、6 - n - ヘキシルオキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、3 - メチル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、4 - メチル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、4 - tert - ブチル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - メチル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - n - ヘキシル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、3 - n - ンデシル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、4 - n - ウンデシル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - n - ブチル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、6 - n - ウンデシル - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、4 - ニトログリセリン - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、5 - ヒドロキシ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、4 - フルオロ - 2 - カルボキシピリジン亜鉛、2 - カルボキシピリジン N オキシド亜鉛、ピコリン酸亜鉛、ニコチン酸亜鉛、ニコチンアミド亜鉛、3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸亜鉛、らせん (Screw) ヒスチジン亜鉛、ヒノキチオール (hinokitiol) 亜鉛、プロトポルフィリン (protoporphyrin) 亜鉛、ポルフィリン亜鉛またはピコリン酸アミド亜鉛の形態であり得る。

10

#### 【0076】

亜鉛は上記の亜鉛塩および/または亜鉛複合体の組み合わせであり得ることを、本発明の範囲内に包含する。それらの組み合わせは2種類以上を含み得る。亜鉛は、 $Z^{2+}$  アミノキレート、 $Z^{2+}$  アミノ酸キレート、 $Zn$  (酢酸)<sub>2</sub>、 $Z^{2+}$  DL - メチオニン、 $Z^{2+}$  L - メチオニン、 $Zn$  グルコン酸および Pol a Pre Z i n c (登録商標) からなる群から選ばれることが好ましい。亜鉛は、 $Zn$  グルコン酸または Pol a Pre Z i n c (登録商標) の形態であり得ることが好ましい。

20

#### 【0077】

亜鉛の有効な量は、投与する亜鉛成分の形態に依存する。0.1 mg ~ 500 mg の  $Zn^{2+}$  を投与することが好ましく、例えば投与当たり 0.5 mg ~ 250 mg であり、例えば 1 mg ~ 150 mg であり、例えば 5 mg ~ 100 mg であり、例えば 10 mg ~ 50 mg であり得る。亜鉛化合物が  $Zn$  グルコン酸である場合には、投与当たり 5 mg ~ 100 mg であることが好ましく、10 mg ~ 500 mg であることがより好ましく、10 mg ~ 100 mg であることがなおより好ましく、20 mg ~ 80 mg であることが一層なおより好ましく、30 mg ~ 70 mg の間であることが更に一層なおより好ましく、約 50 mg の  $Zn$  グルコン酸を投与することが最も好ましい。亜鉛化合物が Pol a Pre Z i n c である場合には、1 mg ~ 500 mg であることが好ましく、5 mg ~ 250 mg であることがより好ましく、10 mg ~ 100 mg であることがなおより好ましく、約 25 mg であることが最も好ましい。

30

#### 【0078】

フラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体および/またはそれらの医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る量の金属および/または金属塩および/または金属複合体の投与は、別々の製剤または組み合わせた製剤として同時にであるか、あるいは連続的であり得る。

40

#### 【0079】

医薬製剤の形態中に本発明のフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体および/または金属が存在することが好ましい。従って、本発明は更に、医薬的な利用のために、単一組成物またはキットのいずれかとしての医薬製剤を提供するものであって、該製剤はフラボノイドおよび/またはフラボノイド誘導体、並びに本明細書に記載する金属および/または金属塩および/または金属複合体あるいは本明細書において定義するそれらの医薬的に許容し得る塩、並びに医薬的に許容し得る担体を含む。

#### 【0080】

50

本明細書に記載の医薬製剤は、通常の方法（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin 編, Mack Publishing Company, 19 版, Easton, Pa に記載）によって製造することができる。該医薬製剤は当該分野の当業者にとって知られるいずれかの形態を有し得る。例えば、該医薬製剤は液剤、分散剤、乳剤、懸濁剤、生物接着性ゲルおよび非生物接着性ゲル、散剤、ミクロフェア、錠剤、トローチ剤、そしゃく錠剤、チューインガム、丸剤、カプセル剤、サッシェ、坐剤、分散可能な顆粒剤、滴剤、スプレー剤、エアロゾル剤、通気剤（insufflators）、吸入剤、パッチ剤、ロリポップ（lollipop）、軟膏、ローション剤、クリーム剤、発泡剤、インプラント、シロップ剤またはバルム剤の形態であり得る。当該分野の当業者は、医薬品の運搬システムに分野における通常の知識に基づいて適当な投与形態を選択することができる。

10

#### 【0081】

最適な効果は、問題となる粘膜上での本明細書に記載のフラボノイドおよび／または金属の直接的な局所適用によって得られると考えられる。従って、該投与は粘膜への直接的な局所投与であることが好ましく、上気道および／または下気道および／または眼の粘膜への投与がより好ましく、経口腔の粘膜への投与であることがなおより好ましい。該製剤は通常、処置する具体的な病気または症状に關与する粘膜の主要部分へ分配されるべきである。

#### 【0082】

20

本明細書に記載の医薬組成物および／またはキットは通常、医薬的に許容し得る担体を含み、このものは固体または液体のいずれかであり得る。担体は、希釈剤、芳香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、湿潤剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化物質としても機能し得る 1 つ以上の物質であり得る。該担体は、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゲラチン、スクロース、炭酸マグネシウム、トラガカントガム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバター等を含む。該医薬担体はステアリン酸マグネシウムであることが好ましい。加えて、該医薬製剤は着色剤、芳香剤、安定化剤、緩衝化剤、人工および天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。

30

#### 【0083】

散剤の場合には、担体は細かく分割された固体であり、このものは細かく分割された活性成分を有する混合物である。錠剤の場合には、該活性成分は必要な結合能力を有する担体と適当な割合で混合して、所望の形および大きさに成型する。散剤および錠剤は、約 1 ~ 約 70 % の該活性化合物を含むことが好ましい。

#### 【0084】

口腔に局所投与するのに適当な製剤は、芳香基剤（これは、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガントガムである）中に活性成分を含有するトローチ剤；不活性基剤（例えば、ゼラチンとグリセリンまたはスクロースとアカシア）中に活性成分を含有する香錠；および適当な液体担体中に活性成分を含有する洗口剤を含む。好ましい態様において、トローチ剤はソルビトールおよび／またはハッカ油を含む。

40

#### 【0085】

本発明の化合物は、鼻投与用に製剤化することができる。該液剤または懸濁剤は、例えば滴瓶（dropper）、ピペットまたはスプレーを用いる通常の方法によって鼻腔に直接的に適用する。該製剤は 1 回投与形態または複数回投与の形態で得ることができる。滴瓶またはピペットの後者の場合には、このものは適当な予め決めた量の液剤または懸濁剤を患者に投与することによって得ることができる。スプレーの場合には、このものは例えば計量アトマイザースプレーポンプ（metering atomizing spray pump）によって得ることができる。

#### 【0086】

50

本発明の化合物は、特に気道へのエアロゾル投与（これは、鼻腔内投与を含む）のために製剤化することができる。該化合物は通常、例えば次数が5ミクロン以下の小さい粒子サイズを有するであろう。それらの粒子サイズは、当該分野で知られる方法（例えば、微粒子化）によって得ることができる。該活性成分は、適当なプロペラント（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンまたはジクロロテトラフルオロエタンなどのクロロフルオロカーボン（CFC）、二酸化炭素または他の適当なガス）を用いた加圧バック中で得る。エアロゾル剤は通常、レクチン等の界面活性剤をも含み得る。薬物の用量は、計量バルブによって制御することができる。別法として、活性成分は乾燥粉末の形態、例えば適当な乾燥基剤（例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン（PVP）等のデンプン誘導体）中の該化合物の粉末状混合物として得ることができる。該粉末担体は、鼻腔中でゲルを形成するであろう。該粉末組成物は、例えばカプセルまたは薬包（cartridge）（例えば、ゲラチンまたはプリスター包装）中での単位投与形態で得ることができ、このことから該粉末を吸入器によって投与することができる。

10

#### 【0087】

驚くべきことに、本発明は、感冒が通常上気道および/または下気道の感染によって生じる場合でさえも、口腔の粘膜に直接的に局所投与することによって有効に処置することができることを開示する。それらの口腔の粘膜への直接的な投与は処置する個体にとって非常に便利であるので、投与を該粘膜へ直接的に行なうことができることは本発明のかなりの利点であることを開示する。加えて、本発明はアレルギー性鼻炎が口腔の粘膜へ本発明の化合物を直接的に適用することによって処置することができることをも開示する。従って、本発明の化合物はトローチ剤、そしゃく錠剤、チューイングガム、滴剤、スプレー剤およびエアロゾル剤として製剤化することが好ましく、このものは口腔の粘膜へ直接的に投与することができる。本発明の化合物はトローチ剤として製剤化することが最も好ましく、このものは口腔の粘膜へ直接的に投与することができる。

20

#### 【0088】

本明細書に記載の処置が必要な個体はいずれかの個体であり得るが、しかしながら、該個体はヒトであることが好ましい。該個体は通常、少なくとも4～5の（例えば、少なくとも6であり、少なくとも10であることが好ましく、該患者は少なくとも15のスコアを有することがより好ましい）患者の日記（実施例を参照）に開示されているスコアシステムに基づく症状に関連したスコアを有する。一方で、3以下のスコアを有する個体は病気であるとみなされない。概して、約5～6またはそれより低いスコアは、ヒトがその仕事を続けることを許容し得るであろう。

30

#### 【0089】

本発明の更なる態様において、該処置により、本明細書に記載の患者の日記に従って測定されるスコアの減少に相当する症状の激しさを処置の開始から24時間以内に少なくとも15%、例えば少なくとも25%、より好ましくは24時間で少なくとも30%低下させる。処置の48時間後には、該スコアは処置の開始から48時間以内に少なくとも20%、例えば少なくとも30%、好ましくは例えば約40%～60%、より好ましくは48時間以内に少なくとも40%、なおより好ましくは少なくとも50%、一層なおより好ましくは少なくとも60%低下させる。処置の72時間後は、処置の開始から72時間で好ましくは本明細書に記載の患者の日記に従って測定されるスコアを少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、なおより好ましくは少なくとも約55%、一層なおより好ましくは少なくとも約59%、更に一層より好ましくは少なくとも約65%、最も好ましくは少なくとも70%低下させる。しかしながら、好ましい症状スコアの低下は、処置する感冒に関連した症状、処置の方法および個体の患者に依存する。

40

#### 【0090】

フラボノイドは抗酸化性を有することが知られる。更なる態様において、フラボノイドは一重項酸素の失活（Quenching）を有するフラボノイドであって、このものは<sup>1</sup>

50

$O_2$  失活定数  $K$  が  $10^4 \sim 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  の速度定数として測定される。該速度は  $10^4 \sim 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  であることが好ましい。該一重項酸素の失活は、当該分野の当業者にとって知られる様々な溶媒を用いて測定することができる。該溶媒は、 $CD_3OD$ 、 $CCl_4$  と  $CH_3OH$  との 1 : 3 混合物および  $CH_3CN$  からなる群から選ばれることが好ましい。

#### 【0091】

##### 実施例

##### 製剤 A (Immumax)

ベノルトン (登録商標)	50 mg
ソルビトール	934 mg
ハッカ油	8 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
総計	1000 mg

10

#### 【0092】

##### 製剤 B

トロキセルチン	50 mg
ソルビトール	934 mg
ハッカ油	8 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
総計	1000 mg

20

#### 【0093】

##### 製剤 C (Immumax Zn)

ベノルトン (登録商標) (ノバルティス製)	50 mg
Zn グルコン酸 (フェルチン製)	50 mg
ソルビトール	882 mg
ハッカ油	8 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
総計	1000 mg

#### 【0094】

##### 患者の日記

この図式は晩に記入することが好ましい。以下の症状についてのあなたの現在の状態はどうですか。以下の図式中、適当な場所に  $\times$  を入れることによって今日のあなたの症状の強さを記入してください。あらゆる症状が点数を有すべきである。0 は、あなたがいずれかの症状を全く有しないことを意味する。4 は、あなたが入手可能な最も悪い症状を有すると意味する。0 = 無症状、1 = 最小の症状、2 = 心地よくない症状、3 = かなり心地よくない症状、4 = 非常に心地よくない症状。

30

#### 【表 1】

症状の点数	0	1	2	3	4
咳					
頭痛					
しゃがれ声					
鼻汁					
くしゃみ					
鼻閉塞					
咽頭痛					
過敏性の咽頭					
倦怠感					
筋肉の痛み(Sore muscles)					
熱					

10

20

## 【数 1】

処置のいずれかの副作用を有しますか？ はい ☐ いいえ ☐

具体的に記載 \_\_\_\_\_

いずれかの医療処置または、この試験処置とは別の他の種類の処置をも  
受けていますか？ はい ☐ いいえ ☐

30

具体的に記載 \_\_\_\_\_

## 【0095】

上記の図式は、本明細書に記載の処置が必要なヒトを同定するために使用したり、他の処置または偽薬を用いた場合と効果を比較することができることが好ましい。総スコアが3～5以下であることは、正常な状態であるとみなす。

## 【0096】

## 実施例 1

## ウイルス滴定

ライノウイルス 1 A、ライノウイルス 1 5 およびライノウイルス 3 9 を、テトラゾリウム塩 (MTS) - 法 (ベルグ (Berg) らによる 1989 ; ベルグおよびオーウェン (Owen) による 2001 a、ハンセン (Hansen) らによる 1989) に従って滴定した。WISH細胞を各ウェル当たり 3000細胞でマイクロトレイに播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートした。翌朝に、該培地を新しい培地中のそれぞれライノウイルス 1 A、ライノウイルス 1 5 またはライノウイルス 3 9 のいずれかの 10 倍希釈物で置き換えた。該トレイを 33℃で 4～5 日インキュベートした。顕微鏡観察により、細胞変性効果 (CPE) が完全に進展している (CPE が 100% に等しい) ことを確認した。100%の破壊を与える最少量のウイルス (すなわち、問題となるウイルスの最大の

40

50

希釈物)を、続く実験において「対抗ウイルス(challenge virus)」として使用した。「破壊率%」についてCPEを定量化するために、MTS(ベルグおよびオーウェンによる2001a)を全ての培養物に加え、37℃で3時間(CO<sub>2</sub>なし)インキュベート後に、該トレーを上記に記載の通り(ベルグらによる1989、ハンセンらによる1989)スキャナーに読み込んだ。ウイルスに感染していないコントロールの細胞培養物を、該実験に含めた。後者は、これらの細胞が損傷されていないとき、最も高いODを与えた。異なるウェルに加えたウイルスの濃度に応じて、OD<sub>492</sub>は変わり;従って100% CPEは低いOD(<0.200)を示した。全くの非感染に相当する0%のODE(コントロール細胞)は、高いOD(>1.200)を示した。

【0097】

10

#### 実施例 2

MTSシステムによって測定されるZnグルコン酸の非抗ウイルス活性

WISH細胞をマイクロトレー中のウェルに播種し、5%CO<sub>2</sub>、34℃で24時間インキュベートした。該培地を2倍量希釈のZnグルコン酸を含有する新しい培地(これは、1%ストック溶液の1:10希釈物)に置き換え、更に5%CO<sub>2</sub>、33℃で3~4日間インキュベートした。翌日に、対抗ウイルスを加え、3~5日後に5%CO<sub>2</sub>、33℃でMTSを加え、該マイクロトレーをODスキャナー中で測定した(ベルグ(Berg)らによる1989;ハンセン(Hansen)らによる1989)。別法として、Znグルコン酸の代わりに、WISH細胞を他の亜鉛塩/複合体と一緒にまたはフラボノイド誘導体であるトロキセルチン、ベネルトン(登録商標)もしくはケルセルチンと一緒にインキュベートした。

20

【0098】

Znグルコン酸の添加によるライノウイルスに対する実質的な保護は、全く検出することはできなかった(<2%保護)。Znグルコン酸の存在下でインキュベートした該ウェルからのOD信号は、ウイルスコントロール曲線に非常に近似していた(図7)。他の亜鉛塩/複合体の抗ウイルス効果を試験した場合、同様な結果を観察した。フラボノイド誘導体であるトロキセルチンおよびベネルトンをWISH細胞に加えた場合に、それらはまたいずれの抗ウイルス活性を示さなかった(<1%保護)。しかしながら、ケルセルチンは細胞にとって毒性でないレベルで、中位の抗ウイルス活性を有した(10~15%保護)。

30

【0099】

#### 実施例 3

ライノウイルス(1A、15または39)に対するインターフェロン-(rHuIFN-a-2b)の抗ウイルス活性

3,000 WISH細胞をマイクロトレーに播種し、翌朝に該培地を、2%血清を含有する新しい培地中のHuIFN-a-2b(イントロンA)の2倍希釈物(0~30単位/mLのストック溶液から)で置き換えた。終夜インキュベートした後に、該培地を対抗ウイルスを含有する新しい培地で置き換えて、5%CO<sub>2</sub>、33℃で3~5日間インキュベートし、更に実施例2に記載の通りに進行させた。

【0100】

40

図7における結果は、ライノウイルスがHuIFN-a-2bに対して適度に感受性である(50%保護)ことを明確に示す。しかしながら、90~100%の保護は約8~15単位/mLのときに得ることができる。

【0101】

#### 実施例 4

トロキセルチンおよびインターフェロン-(rHuIFN-a-2b)対ライノウイルス(1A、15または39)

実施例3に似た実験を行ない、該実験において、様々であるが一定の濃度のトロキセルチンもしくはベネルトンのいずれかまたは他の関連する誘導体を2倍希釈のインターフェロンと一緒にWISH細胞に加えた。この実験群からの典型的な例は、トロキセルチンレベ

50

ルが 2.5 mg/mL より低いときにインターフェロンシステムの増強は全く示さなかった (< 1%)。濃度が 2.5 mg/mL よりも高いトロキセルチンは、細胞にとって毒である。

#### 【0102】

##### 実施例 5

##### 鼻炎および感冒

##### 2 ヒトを含む予備的な治験

##### 症例 1

A) 60 歳の健康な男性は、時々咳を伴う鼻炎を獲得し得る。該ヒトに、舌下で 1 錠剤 (製剤 B) を適用し、該錠剤を 4 ~ 5 分間かけてゆっくりと融解させた。該期間の後、鼻炎の感覚は 10 分以内に徐々に消失した (鼻炎は全くなく、咳も全くない)。

#### 【0103】

鼻炎は約 20 ~ 30 分後に再び始まった。該ヒトに 1 ~ 2 以上の錠剤 (製剤 B) を上記の通りに適用すると、その後に鼻炎は全く観察されなかった。弱い頭痛は消えた。副作用は全く見られなかった。該処置の速い効果により、該効果が全身作用によるというよりも医薬の局所的な作用によって生じることが強く示唆される。

#### 【0104】

同じヒトについて、弱い鼻炎が現れると予め時々 1 ~ 2 個のトローチ剤 (製剤 B) を用いて処置すると、その度に 1 個のトローチ剤が鼻炎を停止させた。

#### 【0105】

##### 症例 2

B) 57 歳の健康な女性は咳を始め、上記に記載の通り、早期の鼻炎が現れた。該ヒトに舌下で 1 個の錠剤 (製剤 B) を適用し、そのまま 3 ~ 5 分間保った。数時間後に該結果について尋ねると、彼女は 1 個の錠剤の後 30 ~ 45 分間で鼻炎が消失すると報告した。副作用は全く見られなかった。

#### 【0106】

##### 症例 1 および 2 に関する予備的な結論

早期の鼻炎および咳が消えるので、1 ~ 3 個の製剤 B 錠剤を含む経口処置は有効であると考えられる。続く 4 ~ 8 週間の期間中に (1999 年 12 月に終結する)、該患者は新たな鼻炎または咳を獲得しなかった。

#### 【0107】

##### C) 医局での 7 感冒患者が関与した予備的な知見

上記の結果に基づいて、自然に該感染を獲得しそして続いて医局 (HA) で処置される 10 ~ 15 の患者を有する小コントロールされた治験を詳しく調べることを決心した。一般的な感冒に最適な季節は 9 月 ~ 2 月であるが、不幸な事に小さなコントロールされた「治験」を 2000 年 3 月末までに準備することができなかった。

#### 【0108】

##### 患者の処置

鼻炎もしくは強い咽頭炎または他の感冒症候群 (患者の日記を参照) を有するかぜの症状を訴えている医局 (HA) に報告された患者は、関連した医学検査 (年齢、性別) を含めた患者の日記 (上記を参照) に記入するように頼んだ。医薬処置中の患者は、日記に例示されたかぜ症状 (同封のコピーを参照) の発症日を除いた。登録された患者の確認のための、感冒の通常症状以外の特別な努力は全く払わなかった。従って、ほとんどの患者が医局へ報告する前に、該かぜを少なくとも 1 ~ 2 日間患っている。該患者は、医局へ報告されていない他者よりもより激しい感冒を有する患者の群であろうと仮定することは正しい。

#### 【0109】

感冒の通常性質 (上記の患者の日記の同封のコピーを参照) を有する総計 7 患者を、上記の Immumax トローチ剤 (製剤 A) (50 mg のベノルトン (登録商標)) を用いて総計 3 日間だけ処置した。各患者に、毎日患者の日記を書き入れ (0 日目 = 医局への 1



回目の訪問日)、投与様式に従うように指示した。1つのトローチ剤を患者の舌の上または下に適用し、4～5分の最小の期間で融解すべきである(飲み物または食べ物を全く次の15～20分間摂取しないようにすべきである)。必要ならば、該患者は30分後に次のトローチ剤を摂取することができ;総数で1日当たり5トローチ剤が1日当たりの最大用量と同じであった。

#### 【0110】

患者に、処置後の数日間、該日記に書き入れ、そしてそれを医局に返却するように頼んだ。

#### 【0111】

##### 結果

この非常に限られた且つ予備的な治験の結果を表1～8に示し、図1～8にまとめる。事象を、5つの異なる症状の分類を示す得点の数字で定義する。表1/図1におけるデータは5つの症状の分類における7患者からの1日当たりの事象の数を示すものであり、これは48時間後にほとんどの激しい症状が消えるので、「初期の」予備的な「治験」を示唆するものである。更に24時間後には、患者はほとんど完全に回復した。症状4(非常に強い)についての曲線は最初の24時間以内に下落し、残りの48時間についてはほとんど0で存在する。症状3(強い)についての曲線は、0日目では15カウントを有していた。該曲線は症状4の曲線に平行に下落し、2日目(=処置の48時間後)には症状3を有するカウントは7患者から全く報告されなかった。症状2についての曲線は先の2つの曲線に平行に下落し、3日目には症状2についての3カウントが報告された。症状1につ

10

20

#### 【0112】

結論として、症状事象のスコア曲線が症状0の場合に最大にまで達したという事実は2日以内に2ヒトもまた治癒されているというより初期の治験を示唆するものであると、述べるができる。

#### 【0113】

患者が該日記に記入する際に、各症状に0～4のグレードのスコアを与える。これらのスコアを、ジャクソン(Jackson)らによるArch. Internal. Med. 101: 267-278, 1958から入手した「非処置コントロール」群と比較した(ジャクソンの研究における2日目は、本明細書では0日目として使用する)。「倦怠感」の症候群である全患者からの総スコアを、いわゆる「非処置」群と比較した。該処置患者の曲線は、非処置であるが感染患者の曲線と対照的に、ほとんど直線として下落(drop)する。3日目には、処置した群は非処置群と比較して有意に低いスコアを有している(図2、表2および3)。同様に、咽頭痛についてのスコアは、非処置群と比較して処置の3日後に有意に下落する(図3、表4および5)。くしゃみについてのスコアは、非処置群と対照的に処置の3日後に0に近くなる(図4、表6および7)。

30

#### 【0114】

その上、本研究を別の被験薬を使用するスプレーを6日間与えた23感冒患者を有するHertzで示すコントロール治験と比較した。いくつかの重要でない効果が観察されたが、該結果を陰性であると判断した。この治験は、非処置患者についてのコントロール群(偽薬)として供した。これら2群からの平均的な総スコアを低下率として比較する場合に、本治験は多岐にわたる低下率を示すHertz治験と比較して各日当たりの症状スコアが50%低下した。この比較研究に基づいて、本治験が偽薬研究と比較して症状スコアの有意な低下率を与えると議論することができる。

40

#### 【表2】

表 1

	X 値 日数	A 症状 0 Y	B 症状 1 Y	C 症状 2 Y	D 症状 3 Y	E 症状 4 Y	総計
1	0	8	6	20	15	6	55
2	1	9	22	15	8	0	54
3	2	26	23	5	0	1	55
4	3	45	7	3	0	0	55

10

各カテゴリー（症状 1 ～ 4）における事象の数は、毎日カウントした。

症状 4（非常に強い）、症状 3（強い）、症状 2（心地よくない）、

症状 1（最小の症状）、症状 0（無症状）

【表 3】

表 2

A 処置患者								
	X 値 日数							
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	2	3	3	2	1	4	2
2	1	2	2	1	1	1	3	1
3	2	1	1	1	0	1	1	1
4	3	1	0	0	0	0	1	1

0～3日目の患者 Y 1～Y 7 の倦怠感スコア

10

表 3

B 非処置患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.240						
2	2.660						
3	2.450						
4	1.750						

コントロール群の倦怠感スコア

20

表 4

A 処置患者								
	X 値 日数							
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	0	2	2	3	3	1	3
2	1	0	2	1	1	0	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	3
4	3	0	0	0	0	0	0	2

0～3日目の患者 Y 1～Y 7 の咽頭炎スコア

30

40

【表 4】

表 5

B 非処置患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	4.0						
2	4.0						
3	2.8						
4	2.1						

非処置群の咽頭炎スコア

表 6

A 処置患者								
X 値 日数		Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
X								
1	0	1	3	2	3	4	0	2
2	1	0	2	1	1	2	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	2
4	3	0	0	0	0	0	0	1

0～3日目の患者Y 1～Y 7のくしゃみスコア

【表 5】

10

20

30

表 7

B 非処置患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.170						
2	1.680						
3	1.400						
4	1.300						

10

## コントロール群のくしゃみスコア

表 8

X 値	A	B	C	D	E
日数	% 低下率	低下率	データ組 C	データ組 D	データ組 E
	K	HE			
X	Y	Y	Y	Y	Y
1	0	0			
2	1	50			
3	2	50			
4	3	48			

20

全症状のスコアの低下率 (%)。Kは、本治験である。

HEは Hertz 治験である。

30

## 【0115】

7患者を用いた予備的な治験からの結論

図1～5における知見に基づくと、感冒の期間が6～7日から2～3日へ約50%程短縮すると、感冒の患者は非処置群よりも有意に早く治癒されるようである。その上、より悩まされる症状は最初の24時間の間に既に除かれると思われる。

## 【0116】

## 実施例6

アレルギー性の気道疾患を患っている3患者を用いた予備的な治験

## 症例1.

草およびカバノキの花粉についてアレルギーである56歳の患者(BK/230244)は、医局の助言を求めた。該患者は鼻炎および眼の刺激を有していた。該症状は続く2週間不変であった(この期間中、全く処置をしなかった)。該患者に、実施例1に記載の通りImmumax処置を行ない、5日後に報告しそして患者の日記における質問事項に記入するように頼んだ。総症状スコアは、処置の最初の2～3日の期間中に>95%まで低下した。

40

## 【0117】

## 症例2

カバノキの花粉に対してアレルギーであるとよく知られた38歳の患者(CH/120962)は、助けを求めて医局へ行った。該悪化は鼻炎および眼の刺激を含んでいた。該症状は2～3日間続いた。患者が医局へ行った時には、処置は全く開始しなかった。該患者

50

に症例 1 と全く同じ処置を行ない、患者の日記に記入しそして 5 日後に返却するように頼んだ。しゃがれ声、咽頭痛、咽頭のかゆみ ( s c r a t c h y t h r o a t ) および咳などについての初期の患者のスコアは非常に高かった。I m m u M a X を用いた処置の 2 日後には、有意な改善が観察され、該症状スコアは > 7 5 % だけ低下した。

【 0 1 1 8 】

#### 症例 3

6 6 歳の患者 ( E S / 2 7 0 3 3 4 ) は一般的な感冒症状を発生し、これは 2 週間続いた。彼女に上記の通り I m m u M a X を与え、5 日後に再度報告させた。0 日目では、症状スコアはあり得る総スコアの約 5 0 % であった。症状スコアは処置の 2 ~ 3 日後に > 9 5 % だけ低下した。

10

【 0 1 1 9 】

#### 予備的な結論

この非常に限られた群のアレルギー患者からの結果に基づくと、ベノルトン (登録商標) はまるでアレルギー (花粉アレルギーなど) に対する特定の効果を有するようである。その上、遅い上気道の感染 (これは、ウイルスもしくは細菌またはその両方) によって誘発され得るアレルギーもまた、I m m u M a X を用いた有効な処置に適し得る。

【 0 1 2 0 】

#### 注解

実際の処置は経口 / 局所経路によってもっぱら行なわれるが、このことはまたこの投与方法がかなり驚くべきことに、アレルギー疾患に対するほとんど全ての処置がスプレーとしてまたは全身性のいずれかとして与えられるわけではないという事実を示すので、別の利用価値がある。我々の新しい投与形態は、アレルギー反応 / 喘息に似た症状を開始する非常に早期の事象の 1 つは実際に感染プロセスおよび / または炎症応答によって影響を受ける領域と常に接触している好中球顆粒球の補充であり得るという考えを示唆するものである。これは、我々の最新の仮説、すなわちトロキセルチンなどの薬物によってこれらの事象を制御することが可能であるという仮説を支持するものである。

20

【 0 1 2 1 】

#### 実施例 7

I m m u M a X Z n を用いて処置した医局での 7 感冒患者を有する予備的な治験

1 ~ 3 日間、感冒の通常症状 (例えば、咽頭痛、咳嗽、くしゃみ、鼻水等) を被っている医局に報告されている 7 患者を処置した。各患者に、3 日間の処置の期間中、2 0 I m m u M a X Z n 錠剤 (このものは 5 0 m g のベネルトンおよび 5 0 m g の Z n グルコン酸を含有する; 製剤 C を参照) を経口的に与えた。最初の日、患者に 5 ~ 7 個の錠剤を与えた。患者は、患者の日記 (これは本明細書における上記を参照) を保つように頼んだ。7 患者のうちの 7 人が該処置に応答し、患者の日記に基づく症状スコアが 4 0 ~ 5 0 % 低下した。

30

【 0 1 2 2 】

該結果を図 6 および表 9 に示す。該曲線は、処置後の症状スコアにおける著しい低下を示す。症状スコアの低下により、患者は彼等の正常な職務に出席することが可能となった。

【 0 1 2 3 】

40

#### 実施例 8

感冒を患っている 4 2 患者を含む治験

該治験はデンマーク国で行なった。成人のみが該治験に参加した。感冒を患っている 4 2 患者を I m m u m a x (製剤 A) または I m m u m a x Z n (製剤 C) のいずれかを用いて処置した。各患者に毎日 5 個の錠剤を、処置の期間中に総計 2 0 錠剤を与えた。各錠剤を舌の下 / 上に置き、そのものをゆっくりと (3 ~ 5 分間) 溶解し、そしてその後 1 0 分間かけて投与した。該患者は飲みも食べもしなかった。

【 0 1 2 4 】

各患者に、該患者の日記 (これは、本明細書における上記を参照) を記入するように頼んだ。該治験の結果を表 1 0 ~ 1 7 にまとめる。

50

## 【 0 1 2 5 】

ImmumaxまたはImmumax Znのいずれかを用いた処置の3日後に症状スコアの有意な低下が存在する。しかしながら、表11および表15の結果を比較すると、該症状の発症後3日以内に処置を開始した典型的な感冒症候群を患っている患者はImmumaxを用いた処置よりもImmumax Znを用いた処置に対してより良好に応答することは明白である。Immumaxを用いた処置の3日後の症状スコアの平均的な低下は59%と観察され、一方でImmumax Znを用いた処置の3日後の症状のスコアの平均的なスコア低下は78%と観察される。

## 【 0 1 2 6 】

その上、処置の成功は該処置を企図する月に依存しないと思われる。デンマーク国において9月、10月および11月に発生する大部分の感冒はライノウイルスによって引き起こされ、デンマーク国において1月、2月および3月に発生する大部分の感冒がコロナウイルスによって引き起こされるので、このことは該処置が異なる種類のウイルス感染に対して有効であることを示している。従って、ImmumaxまたはImmumax Znの効果はインビボでの直接的な抗ウイルス効果ではないようである。

表10 Immumax Znを用いた処置の24時間以内に示される、典型的な感冒症候群を有する患者

【表6】

月	Pt.No.	症 状 の 日数	開始 SS	3 日目で のSS	治癒(C また はNC)	アレ ル ゲン	患者の 所見
11 月	21-00	<1	14	2	C	ない	
3 月	12-01	<1	6	0	C	ない	良い効果

表11 Immumax Znを用いた処置の3日以内に示される、典型的な感冒症候群を有する患者

【表7】

月	Pt.No.	症 状 の 日数	開始 SS	3 日目で のSS	治癒(C またはNC)	アレ ル ゲン	患者の 所見
11 月	22-00	3	11	4	C	ない	
11 月	27-00	3	14	0	C	ない	非常に良い
11 月	37-00	1	10	0	C	ない	良い
12 月	41-00	3	30	3	C	ない	
12 月	42-00	1	10	7	一部	ない	良い
1 月	03-01	2	24	6	一部	ない	良い効果
3 月	07-01	2	18	6	一部	ない	

表12 Immumax Znを用いて処置した感冒症候群 / アレルギーを有する患者

【表8】

月	Pt.No.	症 状 の 日数	開始 S S	3 日 目 で の S S	治療(C またはNC)	ア レ ル ゲ ン	患者の 所見
11 月	29-00	3	15	3	C	花粉	普通
11 月	31-00	14	10	5	(C)	カ バ ノ キ	
11 月	35-00	8	20	14	NC		
12 月	46-00	3	10	2	C	イ ネ 科 草本	良い
12 月	47-00	3	20	15	NC	イ ネ 科 草本	
3 月	08-01	2	16	5	(C)	花粉	良い

10

20

表 1 3 I m m u m a x Z n を用いた処置の 3 日後に示される、典型的な感冒症候群を有する（いずれのアレルギー性のバックグラウンドを有しない）患者

【表 9】

月	Pt.No.	症 状 の 日数	開始 S S	3 日 目 で の S S	治療(C またはNC)	ア レ ル ゲ ン	患者の 所見
11 月	28-00	6	21	9	一部(PR)	ない	
11 月	33-00	30	5	5	NC	ない	
11 月	34-00	4-5	29	29	NC	ない	
11 月	36-00	64	22	23	NC	ない	
1 月	48-00	6	9	2	C	ない	
3 月	06-01	7	11	2	C	ない	良い効果
3 月	09-01	14	7	3	C	ない	良い効果

30

40

表 1 4 I m m u m a x Z n を用いた処置の 2 4 時間以内に示される、典型的な感冒症候群を有する患者

【表 1 0】



月	Pt.No.	症 状 の 日 数	開 始 S S	3 日 目 で の S S	治 療 (C または NC)	ア レ ル ゲ ン	患 者 の 所 見
10 月	17-00	< 1	18	21	NC	ない	
11 月	30-01	< 1	5	5	NC	ない	

表 1 5 Immumax Zn を用いた処置の 3 日以内に示される、典型的な感冒症候群を有する患者 10

【表 1 1】

月	Pt.No.	症 状 の 日 数	開 始 S S	3 日 目 で の S S	治 療 (C または NC)	ア レ ル ゲ ン	患 者 の 所 見
1 月	13-00	2	20	1	C	ない	
10 月	14-00	2	33	2	C	ない	
11 月	15-00	2	11	9	NC	ない	
12 月	19-00	2	32	30	NC	ない	
11 月	20-00	2	23	9	一部	ない	
11 月	38-00	3	9	3	C	ない	良い
3 月	07-01	2	18	6	一部	ない	

20

表 1 6 Immumax Zn を用いて処置した、感冒症候群 / アレルギーを有する患者 30

【表 1 2】

月	Pt.No.	症 状 の 日 数	開 始 S S	3 日 目 で の S S	治 療 (C または NC)	ア レ ル ゲ ン	患 者 の 所 見
11 月	02-00	14	27	8	(C)		
11 月	03-00	14	5	0	C		
1 月	52-00	6	15	12	NC	イ ネ 科 草 本	
1 月	53-00	6	10	7	NC	イ ネ 科 草 本	弱い

40

表 1 7 Immumax Zn を用いた処置の 3 日後に示される、典型的な感冒症候群を有する（いずれのアレルギー性のバックグラウンドを有しない）患者

【表 1 3】

月	Pt.No.	症 状 の 日数	開始 S S	3 日 目 で の S S	治療(C または NC)	ア レ ル ゲ ン	患者の 所見
1 月	18-00	4	33	2	C	ない	良い
3 月	25-00	14	15	1	C	ない	
12 月	39-00	8	15	3	C	ない	普通
12 月	40-00	6	17	5	C	ない	普通
12 月	43-00	30	9	7	NC	ない	
1 月	18-00	4	33	2	C	ない	良い
3 月	25-00	14	15	1	C	ない	

10

## 【 0 1 2 7 】

表 10 ~ 17 において、S S は症状のスコアを意味する。C は治癒を意味する。N C は非  
治癒を意味する。P t . N o . は患者の番号を意味する。月は処置を行なった月を意味  
する。症状の日数は処置の開始前に患者が感冒または感冒に関連した病気を患っている日  
数を意味する。3 日目とは処置の 3 日目を意味する。

20

## 【 0 1 2 8 】

## 引用文献

A r r u d a , E . らによる L o c a t i o n o f h u m a n r h i n o v i r u s  
r e p l i c a t i o n i n t h e u p p e r r e s p i r a t o r y t r a c t  
b y i n s i t u h y b r i d i z a t i o n . J . I n f . D i s . - J I D  
, 1995 . 171 (5月): p . 1329 - 1333 .

B e r g , K . , S i m o n s e n , B . H . , H a n s e n , M . B . および  
N i e l s e n , S . による 1989 , A M e t h o d f o r A n a l y s i n g  
a s a m p l e f o r t h e p r e s e n c e o f a b i o l o g i c a l s u  
b s t a n c e , e s p e c i a l l y a v i r u s , u s e o f t h e m e t  
h o d f o r q u a n t i t a t i v e d e t e r m i n a t i o n o f b i o l  
o g i c a l s u b s t a n c e s a n d a g e n t s f o r u s e i n a s w  
e a s n o v e l s u b s t a n c e s d e t e c t e d b y t h e m e t h o  
d , P C T / D K / , 89 / 00010 , p p . 1 .

30

B e r g , K . , H a n s e n , M . B . および N i e l s e n , S . E . による  
1990 , A s e n s i t i v e b i o a s s a y f o r p r e s i c e q u a n  
t i f i c a t i o n o f i n t e r f e r o n a c t i v i t y a s m e a s u  
r e d v i a t h e m i t i c h o n d r i a l d e h y d r o g e n a s e f u  
n c t i o n i n c e l l s ( M T T - m e t h o d ) , A M P I S , 98 , 15  
6 .

40

B e r g , K . および O w e n , T . C . による 2001a , T h e u s a g e o  
f t h e M T S / P M S - m e t h o d a s a t o o l f o r m e a s u r e m  
e n t s o f r h i n o v i r u s i n f e c t i o n s i n v i t r o a n d  
i t s a p p l i c a t i o n f o r q u a n t i f i c a t i o n o f a n t i  
v i r a l a c t i v i t y , J . A P M I S , ( 投稿済 ) .

B r o i d e , D . H . らによる J . A l l e r g y C l i n . I m m u n o l .  
89 : 958 (1992) .

C a t e , T . , R . B . C o u c h および K . M . J o h n s o n による S t u

50

dies with rhinoviruses in volunteers: production of illness, effects of naturally acquired antibody and demonstration of a protective effect not associated with serum antibody. *J. Clin. Invest.*, 1964. 43 (no. 1): p. 56 - 67.

Cate, T. R., G. DouglasおよびR. B. CouchによるInterferon and resistance to upper respiratory virus illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969. 131: p. 631 - 636.

Farr, B.らによるA method for measuring polymorphonuclear leukocyte concentration in nasal mucus. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1984. 補遺 413: p. 15 - 18.

Fachet, F.およびM. GaborによるEffect of flavonoids on delayed-type hypersensitivity in inbred mice. *Flavonoids*, F. e.ら編, 1977. 395 - 399.

W. FelixによるThe actions of hydroxyethylrutoside on edema formation due to various capillary damaging substances. *Flavonoids and Bioflavonoids*, F. e.ら編, 1977: Elsevier. 411 - 416.

Gabor, M.およびG. BlazsoによるEffect of o-beta-hydroxyethyl-rutin on rat-paw edema induced by carrageenin and prostaglandin E1. *Flavonoids*, F. e.ら編, 1977: Elsevier. 38186.

Gaffey, M.らによるIpratropium bromide treatment of experimental rhinovirus infection., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988. 32: p. 1644 - 1647. Gern, J. E.らによるRhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway macrophages. *J. Immunol.*, 1996. : p. 621 - 627.

Gern, J. E.およびW. W. BusseによるAssociation of rhinovirus infections with asthma. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999. 12 (no. 1, 1月): p. 9 - 18.

Ginsburg, I.によるCould synergistic interactions among reactive oxygen species, proteinases, membrane-perforating enzymes, hydrolases, microbial hemolysins and cytokines be the main cause of tissue damage in infectious and inflammatory conditions? *Med. Hypotheses*, 1998. 51 (4): p. 337 - 46.

Graham, N.らによるAdverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J. Infect. Dis.*, 1990. 162: p. 1277 - 1282.

10

20

30

40

50

- Grunberg, K. および P. J. Sterk による Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999. 29 (suppl. 2): p. 65 - 73.
- Gwaltney, J. M. j. による Rhinovirus infection of the normal human airway. Review. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1995. 152 (4): p. S36 - S39.
- Hansen, M. B., Nielsen, S. E. および Berg, K. による 1989, Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill, *J. Immunol. Methods*, 119, 203.
- Hayden, F. G. らによる Human nasal mucosal responses to topically applied recombinant leukocyte A interferon. *The journal of infectious diseases*, 1987. 156 (1): p. 64 - 72.
- Hayden, f., J. J. Gwaltney および R. Colonna による Modification of experimental rhinovirus colds by receptor blockade. *Antiviral Res.*, 1988. 9: p. 233 - 247.
- Ihrcke, N. S. らによる Role of heparan sulfate in immune system-blood vessel interactions. Review. *Immunology today*, 1993. 14 (10): p. 500 - 505. Jackson らによる *Arch. Internal. Med.* 101: 267 - 278, 1958.
- Johnston, S. L. らによる Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *Journal of clinical microbiology.*, 1993. Jan.: p. 111 - 117.
- Monto, A. らによる Ineffectiveness of postexposure prophylaxis of rhinovirus infection with lowdose intranasal alpha 2b interferon in families. *Antimicrobiol. Agents Chemother.*, 1989. 33: p. 387 - 390.
- Mussad S. B., Macknin M. L., Medendorp S. V. および Mason P. による 1996, Zinc gluconate lozenges for treating the common cold, a randomised, double blind, placebo-controlled study.
- Naclerio, R. らによる Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1988. 157: p. 133 - 142.
- Proud, D. らによる Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1990. 161: p. 120 - 123.
- Rotbart, H. A. による Antiviral therapy for enteroviruses and rhinoviruses. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2000. 11: p. 261 - 271

- Spector, S. L.によるThe common cold: current therapy and natural history. J. allergy. clin immunol., 1995. 95 (5 part 2): p. 1133 - 1138.
- Sperber, S. P., P. LevineらによるIneffectiveness of recombinant interferon-beta serine nasal drops for prophylaxis of natural colds. J. Infect. Dis., 1989. 160: p. 700 - 705.
- Turner, R. B.らによるSites of virus recovery and antigen detection in epithelial cells during experimental rhinovirus infection. Acta Otolaryngol (Stockh), 1984. suppl. 413: p. 9 - 14. 10
- Van Damme, J.らによるA novel. NH2-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive, and granulocytosis-promoting activity. J. exp. med., 1988. 4: p. 1364 - 1376.
- Winther, B.らによるStudy of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. Acta otolaryng., 1984. 98: p. 315 - 320. 20
- Winther, B.らによるLight and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. Acta otolaryng., 1984. 97: p. 309 - 318.
- Winther, B.らによるHistopathological examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. Acta otolaryng. suppl., 1984. 413: p. 19 - 24. 30
- Winther, B.らによるIntranasal spread of rhinovirus during point-inoculation of the nasal mucosa. Jpn. JAMA, 1987. 5: p. 99 - 103.
- Winther, B.らによるLymphocyte subsets in normal airway of the human nose. Arch. otolaryng. head neck surg., 1987. 113: p. 59 - 62.
- Winther, B.によるEffects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold), . 40  
1993, コペンハーゲン大学.
- Winther, B.によるEffects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). Laegeforeningens Forlag, 1993.
- Winther, B.らによるViral-induced rhinitis. Am. J. Rhinology, 1998. 12 (no. 1, jan. - febr.): p. 17 - 20.

# 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、各カテゴリー（症状1～4）での「事象」の数を毎日カウントした図面 50

である。0日目は、処置なしを意味する。1日目は、処置の24時間後を意味する。症状4は、「非常に強い」を意味する。症状3は、「強い」を意味する。症状2は、「心地よくない」を意味する。症状1は、「最小の症状」を意味する。症状0は、「無症状」を意味する。

【図2】図2は、症状「倦怠感」である全患者の総スコアを毎日算出し、グラフ化したものと、ジャクソン(Jackson)らによる1958(ジャクソンの研究における2日目は、本明細書では0日目として使用する)から得たいわゆる「非処置」群のグラフを示す図面である。

【図3】図3は、症状「咽頭痛」についてのスコアを上記の図面の場合と同様にして毎日算出した図面である。

【図4】図4は、症状「くしゃみ」について対応するスコアを上記の図面の場合と同様にして7患者の平均値として算出した図面である。

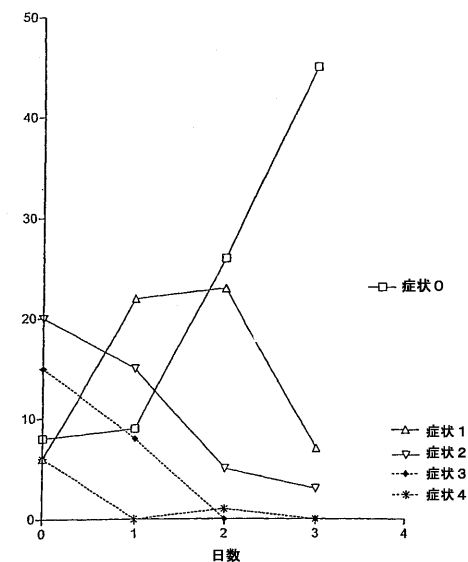
【図5】図5は、コントロール治験(Hertz)および実施例1に記載の治験(KB)からの総スコアの平均を、患者当たりの平均総症状スコアの低下率(%)として比較した図面である。

【図6】図6は、製剤C(Immumax Zn)を用いた3日間の処置期間での患者当たりの症状スコアの平均を示す図面である。

【図7】図7は、天然のHuIFN-aとライノウイルス-T39との抗ウイルス活性を示す図面である。

10

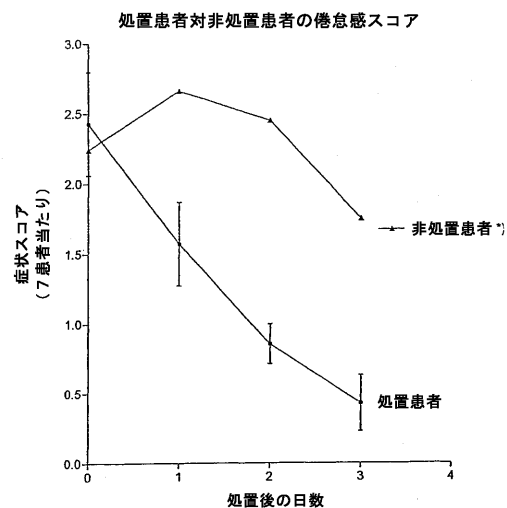
【図1】



0日目：医師への1回目の来診時の患者の状態  
1日目：1回目の来診の24時間後  
2日目：1回目の来診の48時間後  
3日目：1回目の来診の72時間後

Fig. 1

【図2】



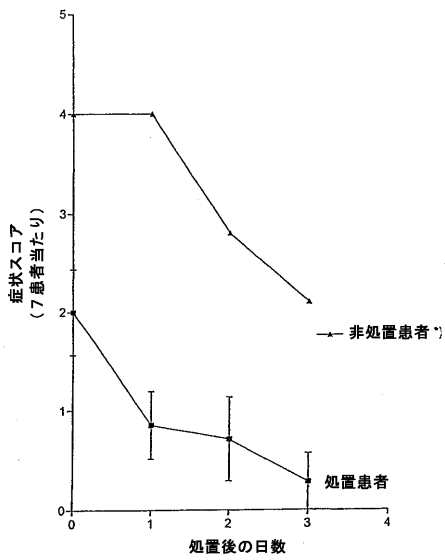
0日目：1回目の来診—処置の開始  
1日目：処置の24時間後  
2日目：処置の48時間後  
3日目：処置の72時間後

\*) Jacksonらによる Arch. Internal Med. 101:267-278, 1958における図4(2日目は本研究において0日目として使用する)から得たデータ

Fig. 2

【図 3】

処置患者対非処置患者の咽頭炎スコア

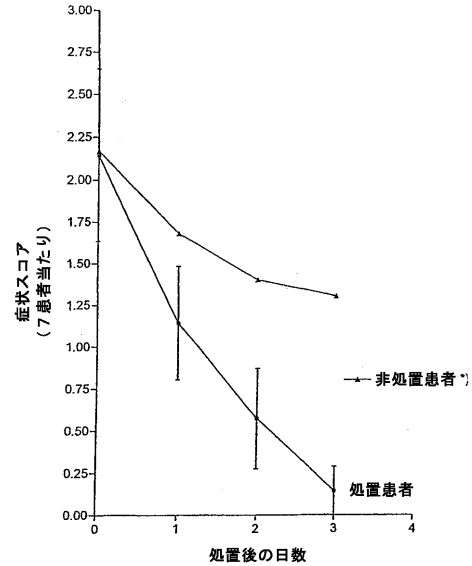


0日目：1回目の来診—処置の開始  
 1日目：処置の24時間後  
 2日目：処置の48時間後  
 3日目：処置の72時間後

Fig. 3

【図 4】

処置患者対非処置患者のくしゃみスコア



0日目：1回目の来診—処置の開始  
 1日目：処置の24時間後  
 2日目：処置の48時間後  
 3日目：処置の72時間後

Fig. 4

【図 5】

N. H. 治験およびKB治験の間の患者当たりの平均総症状スコアの低下率 (%)

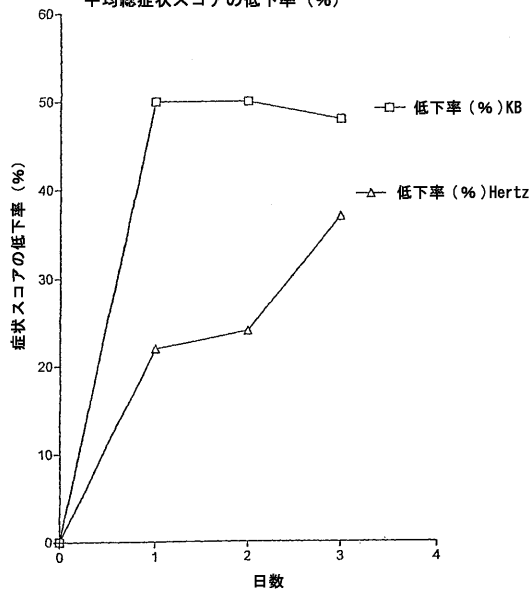


Fig. 5

【図 6】

ImmuMax Znを用いて処置した全ての感冒患者(7患者)・当たりの総症状スコア

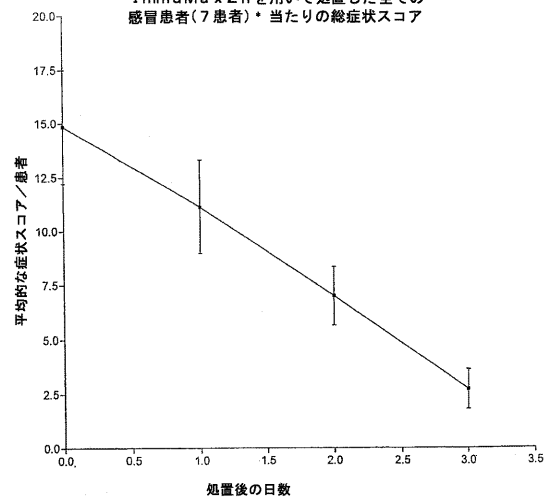


Fig. 6

【 図 7 】

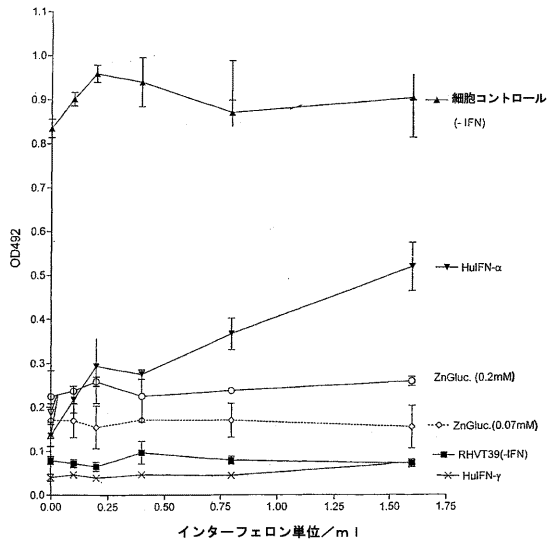


Fig. 7



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/09699 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/35**

(21) International Application Number: PCT/DK01/00515

(22) International Filing Date: 23 July 2001 (23.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
PA 2000 01152 28 July 2000 (28.07.2000) DK  
PA 2000 01316 4 September 2000 (04.09.2000) DK  
PA 2000 01935 23 December 2000 (23.12.2000) DK  
PA 2001 00007 3 January 2001 (03.01.2001) DK  
PA 2001 00827 22 May 2001 (22.05.2001) DK

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): **IMMUPHARM APS** [DK/DK]; c/o Novi A/S, Niels Jernes Vej 10, DK-9220 Ålborg Ø (DK).

(72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): **BERG, Kurt, Primann** [DK/DK]; Strandvejen 226, DK-2920 Charlottenlund (DK).

(74) Agent: **HOIBERG APS**; St. Kongensgade 59 B, DK-1264 Copenhagen K (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,

## Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

## Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/09699 A2

(54) Title: METHOD OF TREATING SYMPTOMS OF COMMON COLD, ALLERGIC RHINITIS AND INFECTIONS RELATING TO THE RESPIRATORY TRACT

(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating conditions and/or symptoms related to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes. In particular the invention relates to the methods of treating conditions and/or symptoms related to common cold comprising administration of a flavonoid or administration of a flavonoid in combination with a metal. The invention furthermore describes compositions comprising a metal and a flavonoid useful for the treatment of conditions and/or symptoms related to common cold.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

1

**Method of treating symptoms of common cold, allergic rhinitis and infections relating to the respiratory tract.**

#### 5 Field of the Invention

The present invention relates to the use of a therapeutically effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative such as for example troxerutin or Veneruton® and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier for the preparation of a medicament for treatment of one or more conditions related to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes. Such conditions comprises "common cold", a virus infection or bacterial infection related to the syndrome of common cold, an allergic condition having one or more symptoms similar with the symptoms of a common cold for example allergic rhinitis initiated by rhinovirus infection, asthma like exacerbations and/or other abnormal airway functions derived from various dysfunctions of the immune system, such as for example hay fever or the like.

The present invention further relates to a medicament for prevention and/or treatment of infections and optionally inflammations accompanying infections of the respiratory tract initiated by microorganisms. The invention relates more specifically to a medicament comprising a flavonoid and/or a flavonoid derivative, for example Venoruton® or Troxerutin, as the active substance in said medicament.

The present invention further relates to a medicament comprising zinc and a flavonoid for the treatment of conditions relating to common cold and/or symptoms relating to common cold, as well as to a method of treatment of conditions relating to common cold or symptoms relating to common cold involving administration of zinc and a flavonoid.

30

#### Background Art

In the prior art no fast working and efficient composition has been provided for preventing and/or treating common colds initiated by viral infections caused by the so-called cold viruses, such as rhino virus, corona virus, adenovirus, coxsackie virus, RS-virus,

CONFIRMATION COPY

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

2

echovirus or other cold viruses yielding the usual well known cold syndromes in patients. Practically all humans suffer 2 to 3 times a year from infections in the upper respiratory passages, such as cold and flu. In general, in Denmark the majority of common colds occurring in September, October and November are caused by rhinovirus infection, whereas the majority of common cold occurring in January, February and March are caused by Coronavirus infections.

Furthermore, there is a great need for effective remedies in the increasing number of patients suffering from allergic syndromes, for example asthma, which may be initiated by common cold viruses, especially the rhinovirus.

Recent observations from a polymerase chain reaction (PCR)-study (Johnston, 1993) with naturally rhinovirus infected persons indicates that the actual range for rhinovirus infections involved in common cold syndrome probably is at least twofold higher, compared to findings obtained via the traditional cell culture techniques (40%). This indicates that up to 70-75% of all patients suffering from common colds have a rhinovirus infections ongoing either as a single infection or co-infection (Spector, 1995).

It has been estimated that the average pre-school child experiences 6-10 upper respiratory infections or common colds per year whereas the average adult experiences 2-4 (Sperber, 1989). The effects of the common cold can be uncommonly disruptive, forcing otherwise normal persons to miss work, school, etc. Individuals who are at increased risks, such as individuals suffering from bronchitis or asthma, may also experience a life-threatening exacerbation of their underlying conditions. The average annual expenditure for various cold treatments exceeds USD 2 billion in the United States, alone (Spector, 1995); in the EU a similar figure is expected.

Currently, there is no efficient treatment to offer common cold patients. Some offered treatments may even worsen the cold; for example, it has been demonstrated that the administration of aspirin and acetaminophen may have detrimental effects on cold treatment, neutralising antibodies and even increase nasal problems (Graham, 1990). Oral alpha-agonist may relieve congestions in many individuals and antihistamines may sometimes be helpful (Spector, 1995) but no real cure is observed. Prevention or treatment with artificial soluble receptors has not been as successful as hoped (Hayden, 1988); several trials treating common cold patients with interferon have been completely

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

3

negative (Monto, 1989; Sperber, 1989). Plecanil® which recently (March, 2000) was investigated in several trials and which inhibits the binding of the rhinovirus via its attachment site, termed also negatively.

- 5 All these trials, which involved treatment of the syndrome common cold were negative, despite the fact that adequate drug concentrations were present in the nose of the treated persons. These results indicate that reversal of the pathogenic events in rhinovirus colds requires more than just the inhibition of viral replication.
- 10 Unfortunately, research in development of novel strategies to treat common cold is complicated by the fact human rhinoviruses only have been reported to infect primates successfully and hence no practical animal model has been developed for rhinovirus infections (Rotbart, 2000).
- 15 The development of natural and experimentally induced rhinovirus infections in normal persons are initiated by selected events which can be considered to occur sequentially. The steps in the rhinovirus pathogenesis are believed to include viral entry into the outer nose, mucociliary transport of virus to the posterior pharynx, and initiation of infection in ciliated and non-ciliated epithelial cells of the upper airway. Viral replication peaks on
- 20 average within 48 h of initiation of infection and persists for up to 3 weeks; Infection is followed by activation of several inflammatory mechanisms, which may include release or induction of interleukins, bradykinins, prostaglandins and possibly histamine, including stimulation of parasympathetic reflexes (the cytokines may counteract each other at certain levels resulting in a very complex pathway). The resultant clinical illness is a
- 25 rhinosinusitis, pharyngitis, and bronchitis, which on average lasts one week (Gwaltney, 1995).
- Occasionally, a secondary bacterial or microbial infection may follow subsequently to the viral infection and a sustained and more serious inflammation may result.
- 30 Previously, it was believed that the major part of the virus was produced in the upper nose region and excreted (Winther, 1993a). However, subsequent studies, comparing recovery of virus in nasopharyngeal wash specimens, nasal swabs and pharyngeal swabs showed that the nasopharyngeal wash specimens was consistently superior to the other two
- 35 specimens in yielding virus (Cate, 1964). From a series of in-depth investigations

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

4

(Winther, 1984a; Winther, 1984b; Winther, 1984c; Turner, 1984; Farr, 1984; Hayden, 1987; Winther, 1987a; Winther, 1987b; Winther, 1993b; Arruda, 1995; Winther, 1998) it was concluded that:

- 5 (i) the virus was first recovered, at the highest concentrations, from the nasopharynx before it could be recovered in the upper nose region (turbinates).
- (ii) no evidence for rhinovirus induced damage of the surface ciliary lining of the inferior turbinate was noted which is in agreement with other investigators suggesting that the
- 10 virus may be transported to the nasopharynx in the overlaying mucus by mucociliary clearance.
- (iii) there was a significant increase of the influx of neutrophils in the same area as in (ii)
- 15 (iv) infection of the lining of the nasal cavity was not uniform after intranasal inoculation and seemed not to result in any cell damage at all, cf. (ii) above.
- (v) the rate of viral shedding in the nasopharynx was high by day 1 (post infection), whereas cold symptoms did not peak until day 3. The symptoms waned during the first
- 20 week, but rhinovirus was present during the following 3 weeks.
- (vi) The increase of neutrophils correlate with the onset of symptoms, including sore throat. The symptoms include oedema-like symptoms which, in turn, may trigger sneezing and coughing.
- 25
- In summarising the above findings, it should be stressed that the highest concentration of virus can be recovered from the nasopharynx, and virus usually appears on the
- turbinate(s) one or two days later, despite the fact that virus is inoculated via the nose (in volunteers); no visible damage of the cell lining in the upper airways was ever
- 30 demonstrated. Furthermore, as "sore throat" usually develops simultaneously with the appearance of virus in the nasopharynx it can be reasoned that "signal molecules" or the like (Van Damme, 1988) will be made by the relatively few rhinovirus cells infected and that these "cytokine-like molecules" subsequently may activate the "lymphatic ring" -
- which is located just beneath the nasopharynx - leading to the well-known sore throat
- 35 which in turn triggers a complex pattern of inflammatory reactions, involving an array of

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

5

different interferons and cytokines the interaction of which is currently under in-depth investigation. Some of these factors, such as for example IL-1, induce fever in patients. Bradykinines per se may be responsible for the sore throat which is frequently associated with common cold.

5

The fact that interferon is known to be part of the non-specific innate immune response against viral infections in man has lead to several publications as a number of groups have investigated how much interferon is produced locally during viral infections of the upper-airways. One of the earliest and probably most thorough, *in vivo*, investigations in man was performed by Cate et al. (Cate, 1969) on volunteers (healthy adult males from federal correctional institutions in USA): the authors were able to demonstrate that most of the persons involved, produced interferon (as demonstrated in nasal washings) during common colds at a level which, at least theoretically, should have been enough to block the viral infection, per se. It is tempting to speculate that if no interactions from the numerous inflammatory actions (including oedemas) had taken place, the infected persons might not had experienced a traditional cold at all.

It has been demonstrated in a recent publication, that the immune system also takes "active part" in the spread of the inflammatory actions since experimental evidence supports the notion that rhinovirus may use some of the effector cells from the immune system as a mean for spreading the inflammatory reactions to the lower airways (Gem, 1996) via initiation of local TNF-alpha production; it is tempting to speculate that the allergic rhinitis is initiated via this mechanism as it has been found that the pathogenesis for asthma is linked to local TNF-alpha production (Broide et al.1992). Several quarters have thus argued that the asthma syndromes are rhinovirus manifestations of post-infectious events triggered by an array of different cytokines in connection with a "switch" between the Th1 vs. Th2 response (Gem, 1999; Winther, 1998; Grünberg, 1999).

Generally speaking, air-way infections or allergic rhinitis and/or asthma may pose a serious health problems as it can be potentially life-threatening for susceptible groups such as elderly people with chronic airway problems or persons suffering from a deficient immunity, such as AIDS-patients, cancer patients etc. Thus, a simple method of treating these symptoms/syndromes (and possibly also the underlying infections would be of immense importance).

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

6

Viral and/or other microbial infections are known to initiate a complex inflammatory response (Ginsburg, 1988) from the patient which probably is mediated by several groups of responder cells including the neutrophile granulocytes, which are specifically increased during a cold. The latter represents approximately more than 95% of all the effector cells; 5 each min. about 6-9 millions neutrophiles enter the upper-airways and slowly pass down the interior surfaces encompassing the upper airways; it may be assumed that the neutrophiles, which are able to release very aggressive enzymes and toxic substances upon proper stimulation will keep the bacterial load of the upper-airways to an acceptable level; the small numbers of *S. pyogenes* or *S. aureus* found in nasopharynx, which 10 otherwise is almost sterile, may stimulate the neutrophiles via the so-called super-antigens to a certain degree thereby limiting the numbers of bacteria in said areas (dynamic equilibrium/symbiosis).

According to Ihrcke and co-workers (Ihrcke, 1993) the very early steps in a virus infection 15 (or any other abnormality in the cell lining) can be related to the content and metabolism of heparan sulfate proteoglycan (the major proteoglycan associated with intact endothelial cells). The first element of the model derives from the observation that heparan sulfate is released from the intact endothelial lining of blood vessels during the very first step in an inflammatory response initiated by a viral infection. Accordingly, this loss may seriously 20 compromise the vascular integrity and result in a local edema attracting further neutrophiles via the up-regulation of ICAM-1 markers on the endothelial cells increasing the inflammatory response further. Thus, in a separate experiment, activated neutrophiles were able to release 70% of all cell-associated heparan sulfate proteoglycan within one hour via the subsequent release of heparanase. One important function of heparan sulfate 25 is the maintenance of the endothelial cell integrity. Loss of heparan sulfate partially abrogate the barrier properties of the endothelium and contributes to the edema and exudation of plasma proteins that characterise inflammation.

#### Brief disclosure of the invention

30 According to the present invention, it is believed that the explanation for the therapeutic failure of the said prior art antiviral therapies is, that the viral infections per se trigger inflammatory responses which can not be expected to respond at all to antiviral drugs, per se. The existence of inflammatory events in rhinovirus induced common colds is 35 substantiated by the finding of elevated concentrations of inflammatory mediators, such

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

7

as bradykinins, IL-8 in the nasal secretion of persons with colds (Proud, 1990; Naclerio, 1988) and the partial reduction of cold symptoms by treatment with selected antiinflammatory drugs that have no antiviral activity (Gaffey, 1988).

- 5 Flavonoids are polyphenolic compounds isolated from a wide variety of plants with over 4000 individual compounds known. They comprise a range of  $C_{15}$  aromatic compounds and are found in virtually all land-based green plants. According to one theory, upon administration of flavonoids to an individual the flavonoid molecules are build into a part of the outer layer of the endothelial cell layer and thereby cause a reduction in microvascular
- 10 hyperpermeability and hence a reduction of the migration of granulocytes through the endothelial layer. Accordingly, flavonoids can be used to inhibit oedemas and to downregulate inflammatory reactions.

WO 01/03681 describes the anti-viral effect of a number of flavonoids for the purpose of

15 treatment of infections, in particular viral infections. Although several flavonoids have been shown to comprise an antiviral effect, a number of flavonoids do not comprise any antiviral effects in laboratory tests. Never the less the present invention discloses that such non-antiviral flavonoids surprisingly are very effective in the treatment of common cold.

20

Hence, it is a first objective of the present invention to use a therapeutically effective dosage of a flavonoid and/or a flavonoid derivative selected from the group comprising hydroxyethylrutosides, troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives

25 thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier for the preparation of a medicament for treatment of one or more conditions and/or symptoms of conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

It is a second objective of the present invention to provide a method of treatment of an

30 individual, including a human being, comprising administering to said individual a therapeutically effective dosage of a flavonoid and/or a flavonoid derivative selected from the group comprising hydroxyethylrutosides, troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechin, epigallocatechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof, for prevention and/or treatment



WO 02/09699

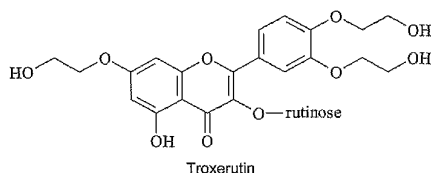
PCT/DK01/00515

8

of one or more conditions and/or symptoms of conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

Preferably, said flavonoid and/or flavonoid derivative does not comprise antiviral activity when tested in vitro. It is furthermore preferred that said flavonoid is soluble in water. More preferably, said flavonoid is a hydroxyethylrutinose, which does not comprise antiviral activity when tested in vitro. Yet more preferably, said flavonoid and/or flavonoid derivative is selected from the group consisting of troxerutin, Veneruton, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof. Most preferably, said flavonoid and/or flavonoid derivative is selected from the group consisting of troxerutin and Veneruton®. Veneruton® is a registered trademark of NOVARTIS and comprise a mixture of hydroxyethylrutinoses, wherein around 50% is troxerutin.

In one especially preferred embodiment of the present invention the flavonoid is troxerutin of the formula:



20

Even though treatment of common cold patients with zinc gluconate lozengers in one trial performed by Mossad et al. lead to a reduction in the number of days the patients were suffering from common cold symptoms, after 4 days treatment with zinc gluconate lozengers the total symptom score was still more than 50% of the original symptom score.

25 Interestingly, the present invention discloses a synergistic effect between administration of flavonoids and the administration of a metal, i.e. a combination therapy with flavonoids and metal is much more efficient than either one alone.

Hence, it is a third objective of the present invention to provide a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical effective amount of a flavonoid and/or a

30

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

9

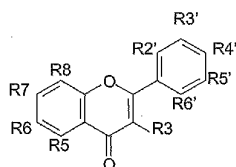
flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof, as well as a pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.

It is a further objective of the present invention to provide a kit of parts comprising a pharmaceutical effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof, as well as a pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.

It is yet a further objective of the present invention to use a therapeutically effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof, together with a therapeutically effective amount of a metal and/or metal salt and/or metal complex and a pharmaceutically acceptable carrier for the preparation of a medicament for treatment of one or more conditions and/or symptoms relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

It is another objective of the present invention to provide a method of treatment of an individual, including a human being, comprising administering to said individual either simultaneously as separate or combined formulation or sequentially in any order, a therapeutic effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof as well as a pharmaceutical acceptable amount of a metal and/or metal salt and/or metal complex for ameliorating, curative and/or prophylactic therapy of one or more conditions and/or symptoms relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

In combination with metal, flavonoid and flavonoid derivatives according to the present invention includes flavonoids of the general formula:



WO 02/09699

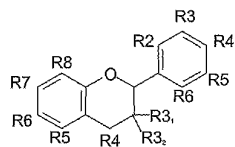
10

PCT/DK01/00515

or the general formula:

5

10



Wherein

15 R2' can be selected from: -H  
-OH

R3' can be selected from: -H  
-OH  
20 -OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

R4' can be selected from: -H  
-OH  
25 -OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

R5' can be selected from: -H  
-OH  
30 -OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

R3 including R3, and R3, can be selected from:  
-H  
35 -OH

**PCT/DK01/00515**

- O-rutinoside
- O-glucoside
- O-glucose-p-coumaric acid
- SOH
- O-rhamnose

10 R5 can be selected from: -H  
-OH  
-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

	R7 can be selected from:	-H
20		-OH
		-O-glucose
		-OCH <sub>3</sub>
		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
		-O-glucuronic acid
25		-O-rutinose
		-O-rhamnoglucosid

30 Furthermore, flavonoid and/or flavonoid derivatives could be stereoisomers of the above mentioned. Additionally flavonoid and/or flavonoid derivatives could be dimers comprising two flavonoid subunits.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

12

Additionally, flavonoids and/or flavonoid derivatives of the present invention to be used in combination with metal could be any flavonoid and/or flavonoid derivative known to the person skilled in the art. For example such flavonoid and/or flavonoid derivative could be any of the flavonoid and/or flavonoid derivative mentioned in WO 01/03681, which is  
 5 hereby incorporated in its entirety by reference.

Preferably, the flavonoid and/or flavonoid derivatives are selected from molecules with the above general formulas with the proviso,

10 that when R3' is selected from -OH  
 -OCH<sub>3</sub>  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

then R5' is selected from -H

15 and when R5' is selected from -OH  
 -OCH<sub>3</sub>  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

20 then R3' is selected from -H

Semi-synthetic flavonoids are also within the scope of the present invention.

Preferably, the flavonoid according to the present invention could be selected from the  
 25 group consisting of: troxerutin, venoruton, hydroxyethylrutosides, hesperitin, naringenin, nobiletin, tangeritin, baicalein, galangin, genistein, quercetin, apigenin, kaempferol, fisetin, rutin, luteolin, chrysin, taxifolin, eriodictol, catechitin, epicatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate, epigallocatechin gallate, flavone, sideritoflavone, hypolaetin-8-O-Gl, oroxindin, 3-hydroxyflavone, morin, quercetagenin-7-O-Gl, tambuletin, gossypin, hipifolin,  
 30 naringin, leucocyanidol, amentoflavone and derivatives thereof and mixtures thereof.

More preferably, one or more of the R chains are -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, yet more preferably, at least two R chains are -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, most preferably three R chains are -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

WO 02/09699

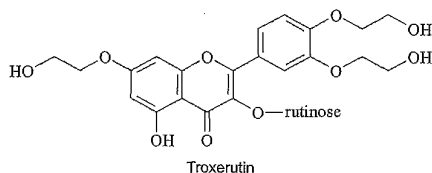
PCT/DK01/00515

13

Preferably, said flavonoid and/or flavonoid derivative does not comprise antiviral activity when tested in vitro. Furthermore, it is preferred that said flavonoid is soluble in water. More preferably, said flavonoid is a hydroxyethylrutoside, which does not comprise antiviral activity when tested in vitro. Yet more preferably, said flavonoid and/or flavonoid derivative is selected from the group consisting of troxerutin, Veneruton, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof.

In one especially preferred embodiment of the present invention the flavonoid derivative to be used is troxerutin of the formula:

10



15

Mixtures of more than one flavonoid and/or flavonoid derivative is also comprised within the present invention. For example such a mixture may comprise 2, such as 3, for example 4, such as 5, for example 6, such as 7, for example 8, such as 9, for example 10, such as more than 10 different flavonoids. Preferably, such a mixture comprise 8 to 10 different flavonoids.

In one preferred embodiment the flavonoid derivatives according to the invention comprises a mixture of mono-, di-, tri- and tetrahydroxyethylrutosides. More preferably, the mixture comprise 1% to 15% monohydroxyethylrutoside, such as from 5% to 10% monohydroxyethylrutoside, and from 25% to 50% dihydroxyethylrutoside, such as from 30% to 38% dihydroxyethylrutoside, and from 30% to 70% trihydroxyethylrutoside, such as from 45% to 55% trihydroxyethylrutoside and from 1% to 20% tetrahydroxyethylrutoside, such as from 3% to 12% tetrahydroxyethylrutoside. Most preferably, said mixture of hydroxyethylrutosides is Veneruton.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

14

**Figures**

5

Figure 1. The number of "events" in each category (symptoms 1-4) were counted every day. Day 0: no treatment; day 1= 24 h treatment, etc. Symptom 4 (very strong), symptom 3 (strong), symptom 2 (not pleasant), symptom 1 (minimal symptoms), symptom 0 (no symptoms):

10

Figure 2. The total scores from all patients under the symptom "malaise" were calculated for each day and graphed vs. a so-called "non-treated" group taken from Jackson et al, 1958 (day 2 in Jackson's study is here used as day 0)

15 Figure 3. The scores for the symptom "sore throat" were calculated for each day as in the preceding figure.

Figure 4. The corresponding scores for the "sneezing" symptom were calculated as in the preceding figures as an average from 7 patients.

20

Figure 5. The mean total scores from a control trial (Hertz) and the trial described in example 1 (KB) are compared as %-reduction in mean total symptom score per patient.

Figure 6. Average symptom score per patient during a 3 days treatment with preparation  
25 C (ImmunaxZn).

Figure 7. The antiviral activity of natural HuIFN- $\alpha$  vs. Rhinovirus-T39

**Detailed description of the invention**

30

According to the present invention conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes comprises common cold, a viral infection and/or a bacterial infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes, rhinitis, an allergic condition having one or more symptoms similar with the symptoms of a common

35 cold for example allergic rhinitis initiated by rhinovirus infection, asthma like exacerbations

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

15

and/or other abnormal airway functions derived from various dysfunctions of the immune system, such as for example hay fever or the like.

Furthermore, conditions relating to a common cold may comprise secondary bacterial  
5 infection(s) that follow soon after a primary viral infection. Secondary bacterial infections may for example be initiated by the normal bacterial flora present in the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

Symptoms of conditions relating to common cold can be selected from the group  
10 comprising, but is not limited to: coughing, sneezing, muscle pain, sore throat, hoarseness, irritated throat, headache, malaise, chilliness, nasal discharge, nasal obstruction, pain relating to the sinuses, fever, rhinitis, swelling of mucosal membranes, pharyngitis, asthma, and acute as well as chronic bronchitis.

15 In the present invention the upper respiratory tract includes the mouth, nose, sinuses, throat, and the respiratory tract to epiglottis. The lower respiratory tract includes the rest of the bronchial tree including the bronchioles and lung vacuoles. The invention also relates to the treatment of eye symptoms related to the condition of the respiratory tract in that the condition may involve the mucosal lining of the respiratory tract as well of the eyes. By  
20 the term treatment as used herein is also meant prevention of symptoms whether the prevention is in fact a decrease in the development of symptoms or a prevention of the symptoms to arise in first place, e.g. upon exposure to infection.

According to the present invention a pharmaceutically effective amount or a  
25 therapeutically effective amount is to be understood as an amount sufficient to induce a desired biological result. The result can be alleviation of the signs, symptoms, or causes of a disease, for example of common cold, preferably, the result is a significant alleviation of signs, symptoms or causes of common cold. For example, an effective amount is generally that which provides either subjective relief of symptoms or an objectively  
30 identifiable improvement as noted by the clinician or other qualified observer, preferably such a relief of symptoms is a significant relief. The relief may for example be evaluated based on a symptom score as disclosed herein in the examples. Accordingly, effective amounts can vary widely depending on the individual, on the disease or symptom to be treated.

35



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

16

Most common cold patients produce interferon following infection of the respiratory tract (Cate et al., 1969), which per se in principle should be sufficient to alleviate the infection.

Hence, in one preferred aspect of the present invention the treatment of a viral infection is not to be regarded as a direct antiviral effect but as a modification or inhibition of cytokines or other factors relevant for the establishment or continuation of a viral infection located in the mucosal membrane of the respiratory tract or eyes. Furthermore, the treatment preferably inhibits inflammation processes in the mucosal membrane of the respiratory tract or eyes and thereby alleviates symptoms of common cold. Accordingly, the invention relates to use of a flavonoid and/or a flavonoid derivative for the treatment of symptoms of viral infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes, wherein the flavonoid and/or flavonoid derivative has no antiviral effect in vitro.

Thus, in one preferred embodiment of the present invention the flavonoid and/or flavonoid derivatives does not comprise an antiviral or anti bacterial effect in vitro. In vitro antiviral and/or antibacterial effect can be determined in various laboratory tests. Preferably, such laboratory tests comprise a cultured cell line capable of being infected with the bacteria or virus to be tested as well as said bacteria or virus. More preferably, said cultured cell line is WISH cells and said virus is a rhinovirus selected from the group consisting of: rhinovirus 1A, rhinovirus 15 and rhinovirus 39. Most preferably antiviral effect is determined using the MTS method as described in example 1. When antiviral effect is measured according to the MTS method as described in example 1, a protection of less than 10%, preferably less than 7.5%, more preferably less than 5%, even more preferably less than 3%, most preferably less than 2% is to be regarded as no antiviral effect in vitro.

Preferably, the effect of the flavonoid and/or flavonoid derivative is closely related to the living organism such as the effect is a modulatory effect on specific factors and biological reactions related to the affected mucosal membrane. The precise mechanisms are currently not known.

Very often common cold is initiated by, associated with or followed by a viral infection which is involved in the common cold or symptoms of the common cold. In one embodiment of the present invention the condition relating to common cold is associated with a viral infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

17

The virus infection which a common cold is most often associated with or initiated by, is infection by one or more virus selected from the group consisting of: adenoviruses, parvoviruses, picornaviruses, reoviruses, orthomyxoviruses, paramyxoviruses, arenaviruses, caliciviruses, coronaviruses, orthomyxoviruses, rhinovirus, influenza virus, including influenza virus type A and B, echovirus, respiratory syncytial virus (RSV), and coxsackie virus. Rhinovirus is the most common virus identified in relation to common cold. The term rhinovirus is meant to comprise any rhinovirus for example any of the rhinoviruses 1-113. However, very often the above virus may be present in individuals with no symptoms of common cold. Preferably, the virus infection associated with common cold according to the present invention is infection by rhinovirus or coronavirus.

Very often the common cold is associated with or followed by a bacterial infection, which is involved in the common cold or symptoms of the common cold. Such a bacterial infection may in one embodiment of the present invention be a secondary infection following a primary infection with for example a virus. In one embodiment of the present invention the condition relating to common cold is associated with a bacterial infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

The bacterial infection which may be associated with a common cold or with the symptoms thereof is most often infection by one or more bacteria selected from *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus Haemolyticae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*.

Furthermore, common cold may be initiated by a microbial infection. Such a microbial infection may lead to similar inflammatory responses as viral infections involving the same effector cells for example neutrophils. Accordingly, such microbial infections may be treated in a fashion similar to viral infections associated with common cold.

Many allergic reactions are associated with symptoms similar to the symptoms of a common cold and it has surprisingly been shown that such symptoms of an allergic disorder may also be effectively treated by the method and use as disclosed herein. Hence, in one embodiment of the present invention the condition relating to common cold is an allergic disorder.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

18

The allergic conditions according to the present invention is preferably selected from rhinitis, asthma, acute and chronic bronchitis, and hay fever, and the most common symptoms in this respect is one or more symptom selected from nasal discharge, nasal congestion, sneezing, cough, swelling of mucosal membranes, rhinitis. More preferably,

5 the allergic condition according to the present invention is selected from the group consisting of rhinitis and hay fever. In a further aspect of the present invention the individual may have relief from the symptoms based on a decreasing effect of said flavonoid derivatives on the mucosal swelling associated with the infection or condition mentioned herein. In a still further aspect the present invention encompass acute allergic

10 reactions related to insect bites and stings and in a still further aspect to the allergic reactions from food or other allergens leading to swelling of the mucosa of the mouth and/or throat in such acute reactions.

It is furthermore contained within the present invention to treat allergic conditions that is

15 initiated by one or more agents selected from the group consisting of: pollution, house dust, common dust mite such as *Dermatophagoides Farinae* or *Dermatophagoides Pteronyssinus*, pollen such as grass pollen, tree pollen or weed pollen, mold, animal danders or feathers, fungal spores and chronic inhalation of for example, wheat flour.

20 Accordingly, the conditions related to common cold of the present invention could be an infection or common cold or allergic condition characterised by one or more symptoms selected from the group comprising: coughing, sneezing, muscle pain, sore throat, hoarseness, irritated throat, headache, malaise, chilliness, nasal discharge, nasal obstruction, pain relating to the sinuses, rhinitis, swelling of mucosal membranes,

25 pharyngitis, asthma, and acute as well as chronic bronchitis.

When the condition relating to common cold is an allergic condition, preferably such a condition is treated by administration of flavonoid without simultaneous administration of metal to the individual in need thereof. More preferably said flavonoid is selected from the

30 group consisting of troxerutin and Veneruton®.

The classical common cold results in symptoms, which lasts for approximately one week. However, in certain cases conditions relating to common cold results in symptoms, which lasts for much longer. Such long lasting common colds for example last for more than 10

35 days, such as more than 2 weeks, such as more than 3 weeks, for example more than

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

19

one month, such as more than 6 weeks. Individual suffering from long lasting common cold are preferably treated by administration of flavonoid without simultaneous administration of metal. More preferably said flavonoid is selected from the group consisting of troxerutin and Veneruton®.

5

In contrast, individuals suffering from a classical common cold wherein treatment is initiated 1 to 5 days following the onset of common cold symptoms, preferably 1 to 3 days following the onset of common cold symptoms are preferably treated by administration of both a flavonoid and metal according to the present invention.

10

In one preferred embodiment the flavonoid and/or flavonoid derivative is not able to potentiate interferon mediated antiviral activity. Preferably, determination of potentiation of interferon mediated antiviral activity is performed using a laboratory test measuring antiviral effect as described herein above. Such laboratory test preferably includes

15 measuring the antiviral effect of interferon in the presence and absence of said flavonoid and/or derivatives. More preferably such test is performed as described in example 3 and 4.

The interferons could be any interferon known to the person skilled in the art. Such

20 interferon could be derived from a mammal including a human being. Such interferon could be naturally occurring interferon and/or recombinant interferon. Preferably such interferon could be selected from the group consisting of: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  and native human leucocyte interferon. More preferably, such interferon could be HuIFN- $\alpha$ -2b.

25 The effective dosage of said flavonoids and/or flavonoids derivatives and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferably from 5 to 5000 mg daily. More preferably, the effective dosage is from 10 mg to 4000 mg, such as from 30 mg to 3000 mg, even more preferably from 40 mg to 2000 mg daily, yet more preferably, from 50 mg to 1000 mg daily.

30

Furthermore, the effective dosage of said flavonoids and/or flavonoids derivatives and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof could be a dosage equivalent of a dosage of troxerutin of from 5 mg to 5000 mg daily.

35 The effective dosage of Venoruton or troxerutin or a pharmaceutically acceptable salt or a

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

20

functional derivative thereof is from 5 to 5000 mg. In general the effective dosage is from 10 mg to 4000 mg, such as from 30 mg to 3000 mg, preferably from 40 mg to 2000 mg daily, more preferably, from 50 mg to 1000 mg daily, yet more preferably from 50 to 500 mg daily, most preferably from 100 to 300 mg daily.

5

The administration of flavonoids and/or flavonoid derivatives according to the present invention is preferably a very frequent administration during the day. Accordingly, the daily dosage may be administered in divided dosages of 1 to 36 individual dosages daily, preferably 2 to 24 times daily, more preferably 3 to 12 times daily, such as 5 to 8 times daily, for example around 6 times daily. Preferably, the first 2 doses are administered simultaneously. The specific number of daily applications may be correlated to the individual way of administration and the severity of the symptom in question. The preferred treatment is a treatment where the medicament is present in the mucosal membrane as constant as possible due to the theory that the individual factors involved in the maintenance of the symptoms are constantly produced in the affected mucosal membrane during the illness.

In one embodiment the flavonoids or the composition or kit-of-parts comprising flavonoids and metals according to the present invention are administered in combination with a second treatment such as in combination with an antiviral treatment including treatment against influenza such as Tamiflu®, treatment against rhinitis such as Picovir®, or treatment with antibodies against streptococcus; or treatment with interferons (alpha, beta or gamma) and mixtures thereof. The antiviral agents include Tamiflu or other neuraminidase inhibitors or rimantadine or antibodies against RSV.

25

In another embodiment of the present invention the second treatment is administration of an anti-microbial agent. Preferably, the anti-microbial agent is distinct and specific, however the anti-microbial agent may also be a general antibiotic. In particular, an anti-microbial agent may be administered to treat conditions associated with bacterial infections.

30

However, the flavonoids according to the present invention may be administered alone or in combination with a metal (see below). In particular, the flavonoids according to the present invention are preferably not administered in combination with a vitamin.

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

21

In one preferred embodiment the flavonoids are comprised in a composition or a kit of parts that further comprises a therapeutic effective amount of a metal and/or metal salt and/or complex or derivatives thereof.

- 5 The metal according to the present invention is preferably selected from the group consisting of zinc, manganese, cadmium, cobalt, iron and selenium. The metal may for example be in the form of  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  and  $Se^{2+}$ . Most preferably the metal is zinc. Preferably zinc is  $Zn^{2+}$ , given in the form of a salt and/or complex or derivatives thereof.

10

Within the scope of the present invention, zinc could be in any suitable form for example as ZnGluconate, as  $Zn(acetate)_2$ , as  $Zn^{2+}$  aminochelates, as  $Zn^{2+}$  amino acid chelates, as  $Zn^{2+}$  DL-methionine, as  $Zn^{2+}$  L-methionine, as histidine derivatives or as a complex with amino acids in combination with histidine, or the like such as for example PolaPreZinc®.

- 15 Furthermore zinc could be in the form of zinc sulfate, zinc chloride, Nitric-acid zinc, phosphoric-acid zinc, ulmin acid zinc, zinc fluoride, zinc iodide, a zinc hydroxide, zinc carbonate, a zinc chromate, benzoic-acid zinc, zinc acetate, p-aminobenzoic-acid zinc, p-dimethylamino benzoic-acid zinc, p-zinc phenolsulfonate, p-methoxy cinnamic-acid zinc, lactic-acid zinc, gluconic-acid zinc, citric-acid zinc, salicylic-acid zinc, a zinc stearate, 20 lauric-acid zinc, myristic-acid zinc, Oleic-acid zinc, 2, 5-pyridine dicarboxylic-acid zinc, 2, 6-pyridine dicarboxylic-acid zinc, 4-pyridine dicarboxylic-acid zinc, 2, 4-dicarboxy pyridine zinc, 3-hydroxy-2-carboxy pyridine zinc, 3-n-propoxy-2-carboxy pyridine zinc, 3-n-hexyloxy-2-carboxy pyridine zinc, 5-n-propoxy-2-carboxy pyridine zinc, 5-n-butoxy-2-carboxy pyridine zinc, 5-(2-ethyl-hexyloxy)-2-carboxy pyridine zinc, 6-n-butoxy-2-carboxy 25 pyridine zinc, 3-methoxy-2-carboxy pyridine zinc, 5-methoxy-2-carboxy pyridine zinc, 6-methoxy-2-carboxy pyridine zinc, 6-n-hexyloxy-2-carboxy pyridine zinc, 3-methyl-2-carboxy pyridine zinc, 4-methyl-2-carboxy pyridine zinc, 4-tert-butyl-2-carboxy pyridine zinc, 5-methyl-2-carboxy pyridine zinc, 5-n-hexyl-2-carboxy pyridine zinc, 3-n-undecyl-2-carboxy pyridine zinc, 4-n-undecyl-2-carboxy pyridine zinc, 5-n-butyl-2-carboxy pyridine 30 zinc, 6-n-undecyl-2-carboxy pyridine zinc, 4-nitroglycerine-2-carboxy pyridine zinc, 5-hydroxy-2-carboxy pyridine zinc, 4-fluoro-2-carboxy pyridine zinc, 2-carboxy pyridine N-oxide zinc, picolinic-acid zinc, Nicotinic-acid zinc, nicotinamide zinc, 3, 4-dihydroxy benzoic-acid zinc, Screw histidine zinc, hinokitiol zinc, protoporphyrin zinc, porphyrin zinc or picolinic-acid amide zinc.

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

22

It is contained within the present invention that zinc could be a combination of the above mentioned zinc salts and/or a zinc complexes. Such combination could comprise two or more sorts. Preferably zinc is selected from the group consisting of  $Zn^{2+}$  aminochelates,  $Zn^{2+}$  amino acid chelates,  $Zn(acetate)_2$ ,  $Zn^{2+}$  DL-methionine,  $Zn^{2+}$  L-methionine, ZnGluconate and PolaPreZinc®. Preferably, zinc is in the form of ZnGluconate or PolaPreZinc®.

The effective dosage of Zinc depends upon the form of zinc component which is administered. Preferably between 0.1 mg and 500 mg  $Zn^{2+}$  is administered, such as between 0.5 mg and 250 mg, for example between 1 mg and 150 mg, such as between 5 mg and 100 mg, for example between 10 mg and 50 mg per dose. If the zinc compound is ZnGluconate, preferably between 5 mg and 1000 mg, more preferably between 10 mg and 500 mg, even more preferably between 10 mg and 100 mg, yet more preferably between 20 mg and 80 mg, even more preferably between 30 mg and 70 mg, most preferably around 50 mg ZnGluconate is administered per dose. If the zinc compound is PolaPreZinc, preferably between 1 mg and 500 mg, more preferably between 5 mg and 250 mg, even more preferably between 10 mg and 100 mg, most preferably around 25 mg.

20 The administration of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof and a pharmaceutical acceptable amount of a metal and/or metal salt and/or metal complex may be either simultaneously as separate or combined formulations or it may be sequential.

25 It is preferred to present flavonoids and/or flavonoid derivatives and/or metals according to the present invention in the form of a pharmaceutical formulation. Accordingly, the present invention further provides pharmaceutical formulations, either as a single composition or as a kit of parts, for medicinal application, which comprises a flavonoid and/or flavonoid derivative as well as a metal and/or metal salt and/or metal complex according to the present invention or a pharmaceutically acceptable salts thereof, as herein defined, and a pharmaceutically acceptable carrier therefore.

The pharmaceutical formulations according to the present invention may be prepared by conventional techniques, e.g. as described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton,

Pa. The pharmaceutical formulation may have any form known to the person skilled in the art. For example the pharmaceutical formulation may be in the form of a solution, dispersion, emulsion, suspension, bioadhesive and non-bioadhesive gel, powder, micropheres, tablets, lozenges, chewing tablets, chewing gum, pills, capsules, cachets, 5 suppositories, dispersible granules, drops, sprays, aerosols, insufflators, inhalators, patches, a lollipop, ointment, lotion, cream, foam, implant, syrup or balm. The skilled person may select the appropriate administration form based on the common knowledge within the field of delivery systems for pharmaceuticals.

- 10 It is believed that the optimal effect is obtained by a direct topical application of the flavonoids and/or metals according to the present invention on the mucosal membrane in question. Accordingly, it is preferred that the administration is topical administration directly to the mucosal membrane, more preferably, to the mucosal membrane of the upper and/or lower respiratory tract and/or of the eyes, even more preferably the mucosal 15 membrane of the oral cavity. The formulation should generally be distributed to a major part of the mucosal involved in the specific condition or symptom to be treated.

The pharmaceutical composition and/or the kit of parts according to the present invention usually comprise pharmaceutically acceptable carriers, which can be either solid or liquid. 20 Carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavouring agents, solubilisers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, wetting agents, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material. Such carriers include pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose, glucose, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, sucrose, magnesium 25 carbonate, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. Preferably, the pharmaceutical carrier is Magnesium stearate. In addition, the pharmaceutical formulations may comprise colorants, flavours, stabilisers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilising agents, and the like.

- 30 In powders, the carrier is a finely divided solid, which is a mixture with the finely divided active components. In tablets, the active components are mixed with the carrier having the necessary binding capacity in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contains from one to about seventy 35 percent of the active compound.



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

24

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising active agents in a flavoured base, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier. In one preferred embodiment the lozenges comprise sorbitol and/or peppermint oil.

The compounds of the present invention may be formulated for nasal administration. The solutions or suspensions are applied directly to the nasal cavity by conventional means, for example with a dropper, pipette or spray. The formulations may be provided in a single or multidose form. In the latter case of a dropper or pipette this may be achieved by the patient administering an appropriate, predetermined volume of the solution or suspension. In the case of a spray this may be achieved for example by means of a metering atomizing spray pump.

The compounds of the present invention may be formulated for aerosol administration, particularly to the respiratory tract and including intranasal administration. The compound will generally have a small particle size for example of the order of 5 microns or less. Such a particle size may be obtained by means known in the art, for example by micronization.

The active ingredient is provided in a pressurized pack with a suitable propellant such as a chlorofluorocarbon (CFC) for example dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, or dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. The aerosol may conveniently also contain a surfactant such as lecithin. The dose of drug may be controlled by a metered valve. Alternatively the active ingredients may be provided in a form of a dry powder, for example a powder mix of the compound in a suitable powder base such as lactose, starch, starch derivatives such as hydroxypropylmethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone (PVP). The powder carrier will form a gel in the nasal cavity. The powder composition may be presented in unit dose form for example in capsules or cartridges of e.g., gelatin or blister packs from which the powder may be administered by means of an inhaler.

Surprisingly, the present invention discloses that even though common cold is usually caused by an infection of the upper and/or lower respiratory tract, it can be treated effectively by topical administration directly to the mucosal membrane of the oral cavity. Since administration directly to the mucosal membrane of the oral cavity is very convenient for the individual to be treated, it is a considerable advantage of the present

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

25

invention that administration can be performed directly to said mucosal membrane. In addition, the present invention discloses that allergic rhinitis also can be treated by applying the compounds according to the present invention directly to the mucosal membrane of the oral cavity. Accordingly, the compounds according to the present invention are preferably formulated as lozenges, chewing tablets, chewing gum, drops, sprays and aerosols, which can be applied directly to the mucosal membrane of the oral cavity. Most preferably, the compounds according to the present invention are formulated as lozenges, which can be directly applied to the mucosal membrane of the oral cavity.

- 10 The individual in need of a treatment according to the invention could be any individual, however preferably, such individual is a human being. The individual will generally have a score relating to symptoms based on the score system as disclosed in Patients diary, (see examples) of at least 4 to 5, such as at least 6, preferably, at least 10, more preferably the patient would have a score of at least 15, whereas an individual with a score of 3 or less is  
 15 not to be regarded as sick. Generally speaking a score around 5 to 6 or lower will allow the person to continue his/her work.

In a further aspect of the invention, the treatment results in a decrease in the severity of symptoms corresponding to a decrease of score as measured according to patients diary  
 20 herein of at least 15% within 24 hours, such as least 25 %, more preferably of at least 30 % in 24 hours from the start of the treatment. After 48 hours of treatment the scores is preferably decreased with at least 20% in 48 hours, such as with at least 30%, for example with around 40% to 60%, more preferably with at least 40%, yet more preferably with at least 50%, even more preferably with at least 60% in 48 hours from the start of the  
 25 treatment. 72 hours of treatment preferably results in a decrease of score as measured according to Patients Diary herein of at least 30%, preferably at least 40%, more preferably at least 50%, even more preferably at least 55%, yet more preferably at least 59%, even more preferably at least 65%, most preferably at least 70% in 72 hours from the start of the treatment. However, the preferred decrease in symptom score is  
 30 dependent on the condition relating to common cold to be treated, the scheme of treatment and the individual patient.

Flavonoids are known to possess anti-oxidative properties, and according to one further aspect, the flavonoid is a flavonoid having a singlet Oxygen Quenching measured as the  
 35 rate constant of  $^1\text{O}_2$  quenching K of from  $10^4$  to  $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Preferably, the rate is  $10^4$  to

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

26

$10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . The singlet oxygen quenching can be measured using a variety of solvents known to the person skilled in the art. Preferably, the solvent is selected from the group consisting of  $\text{CD}_3\text{OD}$ , a mixture of  $\text{CCl}_4$  and  $\text{CH}_3\text{OH}$  of 1:3 and  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

## 5 Examples

### Preparation A (Immunax)

Venoruton®	50 mg
Sorbitol	934 mg
Peppermint oil	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
In total	1000 mg

### 10 Preparation B

Troloxerutin	50 mg
Sorbitol	934 mg
Peppermint oil	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
In total	1000 mg

### Preparation C (ImmuMaxZn)

Venoruton ® (Novartis)	50 mg
Zn Gluconate (Fertin)	50 mg
Sorbitol	882 mg
Peppermint oil	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
In total	1000 mg

15

WO 02/09699

27

PCT/DK01/00515

**Patients diary**

This scheme should preferably be filled out in the evening. How are your current condition  
5 with regard to the symptoms below. In the scheme below, please state the strength of  
your symptoms today by inserting an X at the appropriate place: every symptom should  
have points: 0 means that you have not had any symptoms at all; 4 means that you have  
had the worst symptoms available; etc. 0 = no symptoms, 1 = a minimum of symptoms; 2  
= unpleasant symptoms; 3= considerably unpleasant symptoms; 4 = very unpleasant  
10 symptoms

Symptom points	0	1	2	3	4
Cough					
Headache					
Hoarseness					
Nasal discharge					
Sneezing					
Nasal obstruction					
Sore throat					
Irritated throat					
Malaise					
Sore muscles					
Fever					

15

Have you had any side effects of the treatment? Yes ☐ No ☐

20 Specify \_\_\_\_\_

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

28

Do you also take any other medical treatment or other kinds of treatment apart from this test treatment? Yes ☐ No ☐

Specify \_\_\_\_\_

5

The scheme above may preferable be used for identifying persons in need of a treatment according to the invention and to compare the effect with other treatments or placebo.

A total score of 3 to 5 or less is regarded to be a normal condition.

10

#### Example 1

##### Virus titrations

- 15 Rhinovirus 1A, rhinovirus 15 and rhinovirus 39 were titrated according to the tetra zolium salt (MTS)-method (Berg et al., 1989; Berg and Owen, 2001a, Hansen et al., 1989). WISH cells were seeded in a micro tray at 3000 cells per well and incubated at 37° C, 5% CO<sub>2</sub> overnight; the following morning the medium was replaced with 10-fold dilutions of either rhinovirus 1A, rhinovirus 15 or rhinovirus 39, respectively, in fresh medium and the trays
- 20 were incubated 4-5 days at 33°C; a microscopical examination confirmed that the CytoPathogenic Effect (CPE) was fully developed (CPE equal to 100%). The minimal amount of virus (i.e.: the highest dilution of the virus in question) which produced 100% destruction was used as "challenge virus" in the subsequent experiments. To quantitate the CPE in terms of % destruction, MTS (Berg and Owen, 2001a) was added to all
- 25 cultures and after 3 h incubation at 37° C (without CO<sub>2</sub>) the trays were read in a scanner as previously described (Berg et al, 1989, Hansen et al., 1989). Control cell cultures, that were not infected with virus, were included in the experiment; the latter gave the highest OD as these cells were not damaged; depending on the concentration of virus added to the different wells, the OD<sub>492</sub> varied, accordingly: 100% CPE yielded a low OD( <0.200) ;
- 30 0% CPE corresponding to no infection at all (controls cell) gave a high OD (>1.200).

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

29

Example 2

No Antiviral activity of ZnGluconate as measured via the MTS-system.

- 5 WISH cells were seeded in wells in a microtray and incubated for 24 h at 34 °C, 5% CO<sub>2</sub>; the medium was replaced with fresh medium comprising 2-fold dilutions of ZnGluconate (diluted 1:10 from a 1% stock dilutions) and incubated further for 3-4 days at 33 °C, 5% CO<sub>2</sub>; on the following day challenge virus was added and after 3-5 days at 33°C, 5% CO<sub>2</sub>, MTS was added and the microtray was measured in an OD-scanner (Berg et al., 1989; Hansen et al., 1989). Alternatively, instead of ZnGluconate WISH cells were incubated with other zinc salts/complexes or with the flavonoid derivatives, Troxerutin, Veneruton® or Quercetin.

No substantial protection against rhinovirus by addition of ZnGluconate could be detected (<2% protection). The OD signals from the wells, that were incubated in the presence of ZnGluconate were very close to the virus control curves ( Figure 7). Similar results were observed when testing the antiviral effect of other zinc salts/complexes. When the flavonoid derivatives, Troxerutin and Veneruton were added to the WISH cells, they also did not show any antiviral activity (<1% protection). However Quercetin, had a moderate antiviral activity at levels not toxic to the cells (10 to 15% protection).

Example 3

Antiviral activity of Interferon- $\alpha$  (rHuIFN- $\alpha$ -2b) against Rhino virus (1A, 15 or 39).

- 25 3.000 WISH cells were seeded in a microtray and on the following morning, the medium was replaced with 2-fold dilutions (from a 0-30 units/ml stock solution) of HuIFN- $\alpha$ -2b (Intron A) in fresh medium comprising 2% serum. After incubation overnight, the medium was replaced with fresh medium comprising challenge virus and incubated at 33°C, 5% CO<sub>2</sub> for 3-5 days and processed further as described in Example 2.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

30

The results in figure 7 clearly demonstrates that rhinoviruses are reasonable sensitive to HufFN- $\alpha$ -2b (50% protection). However, 90-100% protection can be achieved at approx. 8-15 units/ml.

#### 5 Example 4

Troxeutin and Interferon- $\alpha$  (rHufFN- $\alpha$ -2b) vs. Rhino virus (1A, 15 or 39)

An experiment similar to Example 3 was carried out in which various, but constant concentrations of either Troxeutin or Veneruton or other relevant derivatives were added together with the 2-fold dilutions of interferon to WISH cells. A typical example from this series of experiments yielded no potentiation of the interferon system, (<1%) at all at Troxeutin levels below 2.5 mg/ml. Troxeutin concentrations higher than 2.5 mg/ml are toxic to the cells.

15

#### Example 5

RHINITIS AND COMMON COLD

20 Preliminary trial involving 2 persons.

Case 1

A) A 60 year old healthy man acquired a rhinitis with occasionally coughs. The person applied one tablet (preparation B) under his tongue and allowed the tablet to melt slowly during a period of 4-5 min. after the period of which the rhinitis sensation gradually disappeared within 10 min. (no more rhinitis, no more coughing).

The rhinitis started again after approx. 20-30 min. and the person applied 1-2 more tablets (preparation B) as described above after which no more rhinitis was observed. A mild headache disappeared. No side effects were noticed. The rapid effect of the treatment strongly suggests that the effect is caused by local action of the pharmaceutical rather than by systemic action.

30

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

31

The same person had previously on a few occasions treated himself with 1-2 lozenges (preparation B) when a mild rhinitis appeared and each time one lozenge stopped the rhinitis.

5 Case 2

B) A 57 year healthy woman began coughing and an early rhinitis as described above appeared; the person applied one tablet (preparation B) under her tongue and kept it for 3-5 min. When asked about the result a few hours later she reported that the rhinitis had disappeared during 30-45 min. after one tablet, only. No side effects were noticed.

10

Preliminary conclusion on Case 1 and 2

It appears that the oral treatments comprising 1-3 preparation B tablets have been efficient as the early rhinitis and coughing disappeared. The persons did not catch new rhinitis or colds during the following 4-8 weeks period (ending December 15, 1999).

15

C) Preliminary trial involving 7 common cold patients at Doctor's Office

Based on the above results it was decided to go into a small controlled trial involving 10-  
20 15 patients who had acquired the infection naturally and were treated subsequently at a doctor's Office (HA). The optimal season for the classical common cold is from September to February but unfortunately it was not possible to arrange for a small controlled "trial" before the end of March, 2000.

25 Patient treatment.

Patients reporting to Doctor's Office (HA) complaining of a cold with rhinitis or a strong pharyngitis or other common cold syndromes (cf. Patient's Diary) were asked to fill out the Patients Diary (see above) which included relevant medical examinations (age, sex,  
30 patients on medical treatment were excluded, the date for the onset of the cold symptoms as listed in the diary – cf. enclosed copy. No specific efforts other than the usual symptoms of common cold were employed for characterisation of the patients enrolled. Thus most of the patients had experienced the cold for at least 1-2 days before reporting to the Doctor's Office. It is fair to assume that the patients probably represent a group of  
35 patient with a more severe cold than others not reporting to the Office.



A total of 7 patients with the usual characteristics for common cold – cf. the enclosed copy of the Patient's Diary above – were treated with the ImmuMax lozenges (preparation A) described above (50 mg Venoruton®) for a total period of 3 days, only. Each patient was instructed to fill out the patients diary every day (day 0= 1<sup>st</sup> visit to the Doctor's Office) and to follow the mode of administration: one lozenge should be applied on or under the patient's tongue and it should melt in a minimum period of 4-5 min. (no fluid or food should be taken the next 15-20 min.) If necessary, the patient could take the next lozenge after 30 min.; a total number of 5 lozenges per day was equal to the maximal dose per day.

The patients were asked to fill out the diaries and to return them to Doctor's Office a few days after the treatment.

## 15 Results

The results of this very limited and preliminary trial are shown in tables 1-8 and summarised in Figures 1-6. Events are defined as the number of marks noted in the 5 different symptoms categories. The data in table 1/fig. 1, which shows the number of events per day from the 7 patients in 5 symptom categories, supports the "early" preliminary "trial" as most of the severe symptoms have disappeared after 48 h; after further 24 h the patients have recovered almost completely. The curve for symptom 4 (very strong) drops within the first 24 h and stays at almost 0 for the remainder 48 h. The curve for symptom 3 (strong) had 15 counts on day 0; the curve drops in parallel to symptom 4 curve and at day 2(=48h treatment) no more counts with symptom 3 are reported from the 7 patients. The curve for symptom 2 drops in parallel with the two preceding curves, at day 3, three counts for symptom 2 were reported. The curve for symptom 1 reaches a plateau on day 1 and drops at day 3 to 8 counts. The symptom 0 curve shows 8 counts at day 1; then it rises in parallel to symptom curve 3 during the first 24 h, but it continues to rise to 45 on day 3.

In conclusion It can be stated that the fact that the symptom event score curve rises to a maximum for symptom zero supports the earlier findings with the two persons who were also cured within two days time.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

33

As each patient fills out the diary each symptom receives a score graded from 0-4. These scores were compared with a "non-treated" control group taken from Jackson et al, Arch. Internal. Med. 101:267-278, 1958 (day 2 in Jackson's study is here used as day 0); The total scores from all patients under the syndrome "malaise" were compared with the so-called "non-treated" group. The treated patients curve drops almost as a straight line in contrast to the non-treated, but infectious patients curve. At day 3 the treated group has significantly less scores compared to the non-treated group (fig. 2, table 2 and 3). Similarly the scores for sore throat are significantly reduced after 3 days treatment compared to the non-treated group (fig. 3, table 4 and 5). The scores for sneezing are close to zero after 3 days of treatment in contrast to the non-treated group (fig. 4, table 6 and 7).

Furthermore this study were compared with a controlled trial, designated Hertz, with 23 common cold patients who received a spray with another test drug for 6 days –the outcome was judged as negative although some minor effects were seen. This trial served as a control group for non-treated patients (placebo). When the mean total scores from these two groups are compared as percent reduction the present trial yielded a 50% reduction in symptom scores each day compared to the Hertz trial showing varying reductions. Based on this comparison it can be argued that the present trial yields a significant reduction in symptom scores compared to the placebo study.

Table 1

	x						sum
		A	B	C	D	E	
	values	symptom 0	symptom 1	symptom 2	symptom 3	symptom 4	
	day	Y	Y	Y	Y	Y	
1	0	8	6	20	15	6	55
2	1	9	22	15	8	0	54
3	2	26	23	5	0	1	55
4	3	45	7	3	0	0	55

The number of events in each category (symptom 1-4) were counted every day, symptom 4 (very strong), symptom 3 (strong), symptom 2 (not pleasant), symptom 1 (minimal symptoms), symptom 0 (no symptom)

WO 02/09699

34

PCT/DK01/00515

Table 2

A								
treated patients								
X values								
day								
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	2	3	3	2	1	4	2
2	1	2	2	1	1	1	3	1
3	2	1	1	1	0	1	1	1
4	3	1	0	0	0	0	1	1

Malaise scores from patient Y1-Y7 from day 0-3

Table 3

B							
non-treated patients							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.240						
2	2.660						
3	2.450						
4	1.750						

5 Malaise scores from control group

Table 4

A								
treated patients								
X values								
day								
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	0	2	2	3	3	1	3
2	1	0	2	1	1	0	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	3
4	3	0	0	0	0	0	0	2

WO 02/09699

35

PCT/DK01/00515

Sore throat scores from patient Y1-Y7 from day 0-3

Table 5

B							
non-treated patients							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	4.0						
2	4.0						
3	2.8						
4	2.1						

Sore throat scores from untreated group

5

Table 6

A								
treated patients								
X values								
day								
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	1	3	2	3	4	0	2
2	1	0	2	1	1	2	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	2
4	3	0	0	0	0	0	0	1

Sneezing scores from patient Y1-Y7 from day 0-3

10

15

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

36

Table 7

B non-treated patients							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.170						
2	1.680						
3	1.400						
4	1.300						

Sneezing scores from control group

Table 8

	X values	A	B	C	D	E
	day	% reduction	reduction	Data Set-C	Data Set-D	Data Set-E
	X	K	HE	Y	Y	Y
1	0	0	0			
2	1	50	22			
3	2	50	24			
4	3	48	37			

5 Percent reduction in total symptom score. K is this trial, HE is the Hertz trial

Conclusions from the Preliminary trial with 7 patients

Based on the findings in figures 1-5 it appears that the common cold patients are cured significantly faster than the non-treated group as the common cold period is cut down with  
 10 approx. 50% from 6-7 days to 2-3 days. Furthermore, the more annoying symptoms seem to be cleared already during the first 24 h.

#### Example 6

15 Preliminary trial with 3 patients suffering from allergic airway conditions

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

37

**Case 1.**

A 56-year old patient (BK/230244) who was allergic to grass and birch pollen was seeking advice at Doctor's Office; the patients had a rhinitis and irritated eyes; the condition had been unchanged during the last 2 weeks (no treatment was received during this period). The patient received the ImmuMax-treatment as described in example 1 and was asked to report after 5 days and to fill out the questionnaire in the patient's diary. The total symptom score had been reduced > 95% during the first 2-3 days of treatment.

10 **Case 2**

A 38-year old patient (CH/120962) who was notoriously allergic to birch pollen went to her Doctor's Office seek help; the exacerbations included rhinitis and irritated eyes; the symptoms had lasted for 2-3 days; no treatment was initiated at the time the patient went to Doctor's Office. The patient received the same treatment as in case 1 and was asked to fill in patients diary and reported back 5 days later: The initial patient score was very high for hoarseness, sore throat and scratchy throat, coughs, etc. After 2 days treatment with ImmuMaX a significant improvement was noted as the symptom score decreased > 75%.

**Case 3**

20 A 66-year old patient (ES/270334) had developed common cold symptoms which had sustained for 2 weeks; she received ImmuMaX as described above and reported back 5 days later: at day 0, the symptom score was approx. 50% of the total possible score; the symptom score was reduced >95% after 2-3 days of treatment.

25

**Preliminary Conclusion.**

Based on the results from this very limited group of allergic patients it seems as if Venoruton ® has a certain effect vs. allergy (pollen allergy and the like); furthermore, allergy which may have been induced via a slow upper airway infection (viral or bacterial or both) may also lend itself to an efficient treatment using the ImmuMax.

**Commentary**

35 The fact treatment was given exclusively by the oral/local route also deserves further exploitations as this manner of administration is rather surprising giving the fact that most

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

38

if not all treatments vs. allergic conditions are given either as spray or systemically. Our new administration form support the notion that one of the very early events initiating allergic reactions/asthma like syndromes could be the recruitment of the neutrophile granulocytes which as a matter of fact is in constant contact with the areas affected by

5 infectious processes and/or inflammatory responses which in turn lend support to our current hypothesis namely, that it may be possible to control these events via drugs as Troxerutin or the like.

10 Example 7

Preliminary trial involving 7 common cold patients at doctors office treated with ImmuMaxZn

15 7 patients reporting at the Doctor's office, who had experienced the usual symptoms of common cold (sore throat, coughing, sneezing, running nose etc.) for 1-3 days, were treated. Each patient received 20 ImmuMaxZn tablets (containing 50 mg veneruton and 50 mg ZnGluconate, see preparation C) orally in the course of a 3 day treatment. On the first day patients received 5-7 tablets. Patients were asked to keep a patient's diary (see

20 herein above). 7 out of 7 patients responded to the treatment with a 40-50% reduction in symptom score based on the patient diaries.

The results are shown in fig.6 and table 9. The curve demonstrates a marked decrease in symptom score after treatment. The reduction in symptom score made it possible for the

25 patients to attend their normal duties.

Example 8

Trial including 42 patients suffering from common cold.

30

The trial was performed in Denmark, only adults participated in the trial. 42 patients suffering from common cold were treated with either Immumax (preparation A) or ImmumaxZn (preparation C). Each patient received a maximum of 5 lozenges daily and a total of 20 lozenges during the course of treatment. Each lozenge was administrated by

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

39

placing it under/on the tongue and allowing it to dissolve slowly (3-5 min.) and the following 10 min. the patient did not drink or eat.

Each patient was asked to fill in the patients diary (see herein above). The results of the trial is summarised in table 10 to 17.

There is a significant decrease in symptom score after 3 days of treatment with either Immumax or ImmumaxZn. However, when comparing the results of table 11 and table 15 it becomes clear that patients suffering from a typical common cold syndrome who started treatment within 3 days after the onset of the symptoms respond better to treatment with ImmuMaxZn than to treatment with ImmuMax. A mean reduction in symptom score of 59% after 3 days treatment with ImmuMax is observed, but 78% mean reduction in symptom score after 3 days treatment with ImmuMaxZn is observed.

Furthermore, it appears that the success of treatment is not dependent on the month in which the treatment was undertaken. Since the majority of common colds in Denmark occurring in September, October and November are caused by rhinovirus and the majority of common colds occurring in Denmark in January, February and March are caused by coronaviruses, this indicates that the treatment is effective against different kinds of virus infections. Accordingly, it is likely that the effect of ImmuMax or ImmuMaxZn is not a direct antiviral effect in vivo.

**Table 10** Patients with a typical common cold syndrome presented within 24 h treated with ImmuMaxZn

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C Or NC)	Allergen	Patient's Remark
Nov	21-00	< 1	14	2	C	No	
March	12-01	<1	6	0	C	No	Good effect

30



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

40

**Table 11** Patients with a typical common cold syndrome presented within 3 days treated with ImmuMaxZn

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C or NC)	Allergen	Patient's Remark
Nov.	22-00	3	11	4	C	No	
Nov.	27-00	3	14	0	C	No	Very good
Nov.	37-00	1	10	0	C	No	good
Dec.	41-00	3	30	3	C	No	
Dec.	42-00	1	10	7	Partial	No	Good !
Jan.	03-01	2	24	6	Partial	No	Good effect !
March	07-01	2	18	6	Partial	No	

5

**Table 12** Patients with common cold syndrome /allergy treated with ImmuMaxZn

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C or NC)	Allergen	Patient's Remark
Nov.	29-00	3	15	3	C	Pollen	Average
Nov.	31-00	14	10	5	(C)	Birch	
Nov.	35-00	8	20	14	NC		
Dec.	46-00	3	10	2	C	Grass	Good
Dec.	47-00	3	20	15	NC	Grass	
March	08-01	2	16	5	(C)	Pollen	Good

10

15

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

41

**Table 13** Patients (without any allergic background) with a typical common cold syndrome presented after 3 days treated with ImmuMaxZn

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C or NC)	Allergen	Patient's Remark
Nov.	28-00	6	21	9	PR	No	
Nov.	33-00	30	5	5	NC	No	
Nov.	34-00	4-5	29	29	NC	No	
Nov.	36-00	64	22	23	NC	No	
Jan.	48-00	6	9	2	C	No	
March	06-01	7	11	2	C	No	Good effect
March	09-01	14	7	3	C	No	Good effect

5

**Table 14** Patients with a typical common cold syndrome presented within 24 h treated with ImmuMax

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C or NC)	Allergen	Patient's Remark
Oct.	17-00	< 1	18	21	NC	No	
Nov.	30-01	<1	5	5	NC	No	

10

15

20

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

42

**Table 15** Patients with a typical common cold syndrome presented within 3 days treated with ImmuMax

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C) Or NC	Allergen	Patient's Remark
Jan.	13-00	2	20	1	C	No	
Oct.	14-00	2	33	2	C	No	
Nov.	15-00	2	11	9	NC	No	
Dec.	19-00	2	32	30	NC	No	
Nov.	20-00	2	23	9	Partial	No	
Nov.	38-00	3	9	3	C	No	good
March	07-01	2	18	6	Partial	No	

5

**Table 16** Patients with common cold syndrome /allergy treated with ImmuMax

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C) Or NC	Allergen	Patient's Remark
Nov.	02-00	14	27	8	(C)		
Nov.	03-00	14	5	0	C		
Jan.	52-00	6	15	12	NC	grass	
Jan.	53-00	6	10	7	NC	grass	week

10

15

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

43

**Table 17** Patients (without any allergic background) with a typical common cold syndrome presented after 3 days treated with ImmuMax

Month	Pt. No.	Days of Symptoms	Initial SS	SS on Day 3	Cured (C) Or NC	Allergen	Patient's Remark
Jan.	18-00	4	33	2	C	no	good
March	25-00	14	15	1	C	no	
Dec.	39-00	8	15	3	C	no	average
Dec.	40-00	6	17	5	C	no	average
Dec.	43-00	30	9	7	NC	no	
Jan.	18-00	4	33	2	C	no	good
March	25-00	14	15	1	C	no	

5 **Table 10 to 17.** SS symptom score, C cured, NC not cured, Pt. No. patient number, month indicates the month in which the treatment was performed, Days of symptom indicates the number of days the patient was suffering from common cold or a common cold related condition prior to the onset of treatment. Day 3 is day 3 of treatment.

WO 02/09699

44

PCT/DK01/00515

**References**

- Arruda, E., et al., Location of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. *J. Inf. Dis.*- JID, 1995. 171(May): p. 1329-1333.
- 5 Berg, K., Simonsen, B. H., Hansen, M. B., and Nielsen, S., 1989, A Method for Analysing a sample for the presence of a biological substance, especially a virus, use of the method for quantitative determination of biological substances and agents for use in as we as novel substances detected by the method, PCT/DK/, 89/00010, pp.1.
- 10 Berg, K., Hansen, M. B., and Nielsen, S. E., 1990, A sensitive bioassay for precise quantification of interferon activity as measured via the mitochondrial dehydrogenase function in cells (MTT-method), *AMPIS*, 98, 156.
- 15 Berg, K., and Owen, T. C., 2001a, The usage of the MTS/PMS-method as a tool for measurements of rhinovirus infections in vitro and its application for quantification of antiviral activity, *J. APMIS*, (submitted).
- Broide, D.H. et al.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 89:958 (1992).
- 20 Cate, T., R.B. Couch, and K.M. Johnson, Studies with rhinoviruses in volunteers: production of illness, effects of naturally acquired antibody and demonstration of a protective effect not associated with serum antibody. *J. Clin. Invest.*, 1964. 43(no.1): p. 56-67.
- 25 Cate, T.R., G. Douglas, and R.B. Couch, Interferon and resistance to upper respiratory virus illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969. 131: p. 631-636.
- Farr, B., et al., A method for measuring polymorphonuclear leukocyte concentration in 30 nasal mucus. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1984. suppl. 413: p. 15-18.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

45

Fachet, F. and M. Gabor, Effect of flavonoids on delayed-type hypersensitivity in inbred mice. *Flavonoids...*, ed. F.e. al. 1977. 395-399.

W. Felix, The actions of hydroxyethylrutin on edema formation due to various capillary  
5 damaging substances. *Flavonoids and Bioflavonoids*, ed. F.e. al. 1977: Elvier. 411-416.

Gabor, M. and G. Blazso, Effect of o-beta-hydroxyethyl-rutin on rat-paw edema induced by carrageenin and prostaglandin E1. *Flavonoids...*, ed. F.e. al. 1977: Elsevier. 38186.

10 Gaffey, M. and e. al, Ipratropium bromide treatment of experimental rhinovirus infection. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1988. 32: p. 1644-1647.

Gern, J.E., et al., Rhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway  
macrophages. *J.Immunol.*, 1996.: p. 621-627.

15

Gern, J.E. and W.W. Busse, Association of rhinovirus infections with asthma. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999. 12 (no. 1, January): p. 9-18.

Ginsburg, I., *Could synergistic interactions among reactive oxygen species, proteinases,*  
20 *membrane-perforating enzymes, hydrolases, microbial hemolysins and cytokines be the main cause of tissue damage in infectious and inflammatory conditions?* *Med. Hypotheses*, 1998. 51(4): p. 337-46

Graham, N., et al., Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune  
25 function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J.Infect.Dis.*, 1990. 162: p. 1277-1282.

Grünberg, K. and P.J. Sterk, Rhinovirus infections : Induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999. 29(suppl. 2): p. 65-73.

30

Gwaltney, J.M.j., Rhinovirus infection of the normal human airway. Review. *american journal of respiratoty and critical care medicine*, 1995. 152(4): p. S36-S39.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

46

Hansen, M. B., Nielsen, S. E., and Berg, K., 1989, Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill, J.Immunol.Methods, 119, 203.

- 5 Hayden, F.G., et al., Human nasal mucosal responses to topically applied recombinant leukocyte A interferon. The journal of infectious diseases, 1987. 156(1): p. 64-72.

Hayden, f., J.J. Gwaltney, and R. Colonno, Modification of experimental rhinovirus colds by receptor blockade. Antiviral Res., 1988. 9: p. 233-247.

10

Ihrcke, N.S., et al., Role of heparan sulfate in immune system-blood vessel interactions. Review. Immunology today, 1993. 14(10): p. 500-505.

Jackson et al., Arch. Internal. Med. 101:267-278, 1958

15

Johnston, S.L., et al., Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. Journal of clinical microbiology., 1993. Jan.: p. 111-117.

- 20 Monto, A. and e. al, Ineffectiveness of postexposure prophylaxis of rhinovirus infection with lowdose intranasal alpha 2b interferon in families. Antimicrobiol. Agents Chemother., 1989. 33: p. 387-390.

- 25 Mussad SB, Macknin ML, Medendorp SV nad Mason P, 1996, Zinc gluconate lozenges for tresting the common cold , a randomised, double blind, placebo-controlled study.

Naclerio, R. and e. al, Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. J.Infect.Dis., 1988. 157: p. 133-142.

- 30 Proud, D. and e. al, Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. J.Infect.Dis., 1990. 161: p. 120-123.

Rotbart, H.A., *Antiviral therapy for interoviruses and rhinoviruses*. Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2000. 11: p. 261-271.

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

47

Spector, S.L., The common cold: current therapy and natural history. *J.allergy. clin immunol.*, 1995. 95(5 part 2): p. 1133-1138.

- 5 Sperber, S.P., P. Levine, and e. al, Ineffectiveness of recombinant interferon-beta serine nasal drops for prophylaxis of natural colds. *J.Infect.Dis.*, 1989. 160: p. 700-705.

Turner, R.B., et al., Sites of virus recovery and antigen detection in epithelial cells during experimental rhinovirus infection. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1984. suppl. 413: p. 9-14.

10

Van Damme, J., et al., A novel. NH2-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive, and granulocytosis-promoting activity. *J.exp.med.*, 1988. 4: p. 1364-1376.

- 15 Winther, B., et al., Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta otolaryng.*, 1984. 98: p. 315-320.

Winther, B., et al., Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturel acquired common colds. *Acta otolaryng.*, 1984. 97: p. 309-318.

20

Winther, B., et al., Histopathological examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta otolaryng.supp.*, 1984. 413: p. 19-24.

- 25 Winther, B., et al., Intranasal spread of rhinovirus during point-inoculation of the nasal mucosa. *Jpn. JAMA*, 1987. 5: p. 99-103.

Winther, B., et al., Lymphocyte subsets in normal airway of the human nose. *Arch.otosryng.head neck surg.*, 1987. 113: p. 59-62.

30

Winther, B., Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold), . 1993, University of Copenhagen.



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

48

Winther, B., Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold).  
Lægeforeningens Forlag, 1993

Winther, B., et al., Viral-induced rhinitis. Am.J.Rhinology, 1998. 12(no. 1.jan.-febr.): p. 17-  
5 20.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

49

**Claims**

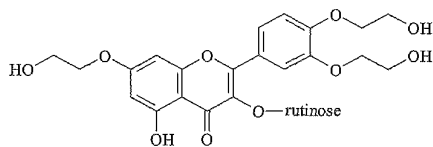
1. A method of treatment of conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dosage of a composition comprising at least one flavonoid selected from the group comprising troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof.
2. A method of treatment of symptoms of conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dosage of a composition comprising at least one flavonoid selected from the group comprising troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof.
3. The method according to any of the claims 1 and 2, wherein said flavonoid does not comprise antiviral activity in vitro.
4. The method according to any of the claims 1 and 2, wherein said flavonoid is soluble in water.
5. The method according to any of the claims 1 and 2, wherein said flavonoid is a hydroxyethylrutoside.
6. The method according to any of the claims 1 and 2, wherein said flavonoid is selected from the group consisting of troxerutin, Veneruton, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

50

7. The method according to any of claims 1 and 2, wherein said flavonoid is troxerutin of the formula:



5

Troxerutin

8. The method according to any of claims 1 and 2, wherein said flavonoid is Veneruton.
9. The method according to any of the claims 1 and 2, wherein the treatment is in combination with a second treatment.
10. The method according to claim 9, wherein the second treatment is selected from the group consisting of treatment with Tamiflu®, rimantadine, neuraminidase inhibitors, Picovir®, a bacterial antibody, antibodies against streptococcus and interferons including interferon alpha, beta and gamma and mixtures thereof.
11. The method according to claim 9, wherein the second treatment is administration of a pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.
12. The method according to claim 11, wherein the metal is  $Zn^{2+}$ , given in the form of a salt and/or complex or derivatives thereof.
13. A use of a therapeutically effective dosage of a flavonoid selected from the group comprising troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier for the preparation of a medicament for treatment of conditions related to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

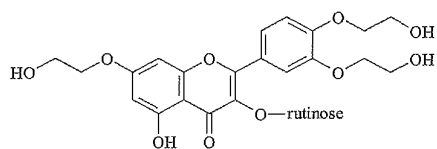
25

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

51

14. A use of a therapeutically effective dosage of a flavonoid selected from the group comprising troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin, epicatechingallate, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier for the preparation of a medicament for treatment of symptoms of conditions related to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
15. The use according to any of the claims 13 and 14, wherein said flavonoid does not comprise antiviral activity.
16. The use according to any of the claims 13 and 14, wherein said flavonoid is soluble in water.
17. The method according to any of the claims 13 and 14, wherein said flavonoid is a hydroxyethylrutinose.
18. The use according to any of the claims 13 and 14 wherein said flavonoid is selected from the group consisting of troxerutin, Veneruton, pharmaceutical acceptable salts thereof and functional derivatives thereof.
19. The use according to any of the claims 13 and 14, wherein said flavonoid is troxerutin of the formula:



Troxerutin

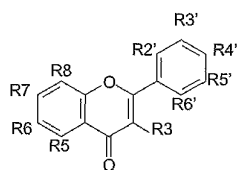
20. The use according to any of the claims 13 and 14, wherein said flavonoid is Veneruton.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

52

21. The use according to any of the claims 13-14, wherein the treatment is in combination with a second treatment.
22. The use according to claim 21, wherein the second treatment is selected from the group consisting of antiviral treatments, treatment against influenza, treatment with TaMiFlu<sup>®</sup>, treatment against rhinitis, treatment with Picovir<sup>®</sup>, treatment with antibodies against bacteria, treatment with antibodies against streptococcus and treatment with interferons.
23. The use according to claim 21, wherein the second treatment is administration of a pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.
24. The use according to claim 23, wherein the metal is Zn<sup>2+</sup>, given in the form of a salt and/or complex or derivatives thereof.
25. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof, as well as a pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.
26. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the flavonoid and/or flavonoid derivatives is selected from the group consisting of flavonoids of the general formula:



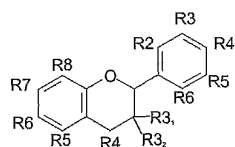
and the general formula:

WO 02/09699

53

PCT/DK01/00515

5



Wherein

10

R2' can be selected from: -H  
-OH

15

R3' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

20

R4' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

25

R5' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

30

R3 including R3, and R3<sub>3</sub> can be selected from:  
-H  
-OH  
-O-rutinoside  
-O-glucoside  
-O-glucose-p-coumaric acid  
-SOH

35

WO 02/09699

54

PCT/DK01/00515

-O-rhamnose

R4 can be selected from: -(O)

5 -OH

R5 can be selected from: -H

-OH

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

10

R6 can be selected from: -H

-OH

-OCH<sub>3</sub>

15 R7 can be selected from: -H

-OH

-O-glucose

-OCH<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

20

-O-glucuronic acid

-O-rutinoside

-O-rhamnoglucoside

R8 can be selected from: -H

25

-OH

27. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the flavonoid is selected from the group consisting of troxerutin, venoruton, hesperitin, naringenin, nobiletin, tangeritin, baicalin, galangin, genistein, quercetin, apigenin, kaempferol, fisetin, rutin, luteolin, chrysin, taxifolin, eriodictol, catechitin, epicatechin gallate, epigallocatechin gallate, flavone, sideritoflavone, hypolaetin-8-O-Gl, oroxindin, 3-hydroxyflavone, morin, quercetagenin-7-O-Gl, tambuletin, gossypin, hipifolin, naringin, leucocyanidol, amentoflavone and derivatives thereof and mixtures thereof.

30

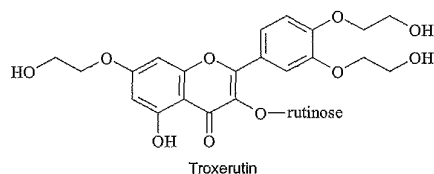
WO 02/09699

PCT/DK01/00515

55

28. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the flavonoid is selected from the group consisting of hydroxyethylrutosides.
29. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the flavonoid derivatives comprises a mixture of mono-, di-, tri- and tetrahydroxyethylrutosides.
30. The pharmaceutical composition according to any of the claims 25 to 29, wherein the flavonoid does not comprise antiviral activity in vitro.
31. The pharmaceutical composition according to any of the claims 25 to 30, wherein the flavonoid is soluble in water.
32. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the flavonoid derivative is troxerutin of the formula:

15



33. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein said flavonoid is Venoruton®.
34. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the metal is zinc.
35. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the metal is  $Zn^{2+}$ , given in the form of a salt and/or complex or derivatives thereof.
36. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the metal is zinc selected from the group consisting of  $Zn^{2+}$  aminochelates,  $Zn^{2+}$  amino acid chelates,



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

56

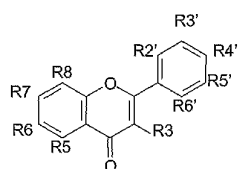
Zn(acetate)<sub>2</sub>, Zn<sup>2+</sup> DL-methionine, Zn<sup>2+</sup> L-methionine, ZnGluconate and PolaPreZinc®.

37. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the metal is zinc in the form of ZnGluconate.

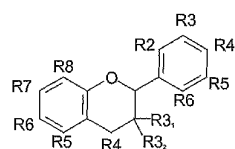
38. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the metal is zinc in the form of PolaPreZinc®.

39. A kit of parts comprising a pharmaceutical effective amount of a flavonoid and/or a flavonoid derivative and/or a pharmaceutical acceptable salt thereof, as well as pharmaceutical acceptable metal and/or metal salt and/or metal complex.

40. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid and/or flavonoid derivatives is selected from the group consisting of flavonoids of the general formula:



and the general formula:



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

57

Wherein

R2' can be selected from: -H  
-OH

5

R3' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

10

R4' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

15

R5' can be selected from: -H  
-OH  
-OCH<sub>3</sub>  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

20

R3 including R3, and R3, can be selected from:

-H  
-OH  
-O-rutinoside  
-O-glucoside  
-O-glucose-p-coumaric acid  
-SOH  
-O-rhamnose

25

30

R4 can be selected from: -(O)  
-OH

R5 can be selected from: -H  
-OH

35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

58

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

R6 can be selected from:

-H

-OH

5

-OCH<sub>3</sub>

R7 can be selected from:

-H

-OH

-O-glucose

10

-OCH<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

-O-glucuronic acid

-O-rutinoside

-O-rhamnoglucoside

15

R8 can be selected from:

-H

-OH

41. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid is selected from the group consisting of troxerutin, venoruton, hesperitin, naringenin, nobletin, tangeritin, baicalein, galangin, genistein, quercetin, apigenin, kaempferol, fisetin, rutin, luteolin, chrysin, taxifolin, eriodictol, catechitin, epicatechin gallate, epigallocatechin gallate, flavone, sideritoflavone, hypolaetin-8-O-Gl, oroxindin, 3-hydroxyflavone, morin, quercetagenin-7-O-Gl, tambuletin, gossypin, hipifolin, naringin, leucocyanidol, amentoflavone and derivatives thereof and mixtures thereof.

42. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid is selected from the group consisting of hydroxyethylrutinosides.

43. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid derivatives comprises a mixture of mono-, di-, tri- and tetrahydroxyethylrutinosides.

44. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid does not comprise antiviral activity in vitro.

35

WO 02/09699

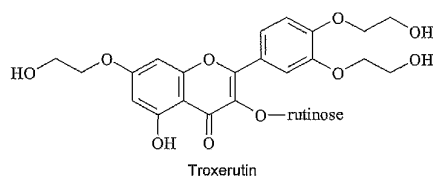
PCT/DK01/00515

59

45. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid is soluble in water.

46. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the flavonoid derivative is troxerutin of the formula:

5



10

47. The kit-of-parts according to claim 39, wherein said flavonoid is Venoruton®.

48. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the metal is zinc.

15

49. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the metal is  $Zn^{2+}$ , given in the form of a salt and/or complex or derivatives thereof.

50. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the metal is zinc selected from the group consisting of  $Zn^{2+}$  amino chelates,  $Zn^{2+}$  amino acid chelates,  $Zn(acetate)_2$ ,  $Zn^{2+}$  DL-methionine,  $Zn^{2+}$  L-methionine, ZnGluconate and PolaPreZinc®.

20

51. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the metal is zinc in the form of ZnGluconate.

25

52. The kit-of-parts according to claim 39, wherein the metal is zinc in the form of PolaPreZinc®.

53. A method of treatment of one or more conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes in an individual in need thereof,

30

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

60

comprising administering to said individual a therapeutic effective amount of the pharmaceutical composition according to any of the claims 25 to 38 or the kit of parts according to any of the claims 39 to 52.

- 5 54. A method of treatment of one or more symptoms of conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes in an individual in need thereof, comprising administering to said individual the pharmaceutical composition according to any of the claims 25 to 38 or the kit of part according to claim 39 to 52.
- 10 55. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein said flavonoid and said metal are administrated simultaneously.
56. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein said flavonoid and said metal are administrated sequentially in any order.
- 15 57. The method of treatment according to any of the claims 53 and 54, wherein said treatment is ameliorating and/or curative and/or prophylactic.
58. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein the treatment is in combination with a second treatment.
- 20 59. The method according to claim 58, wherein the second treatment is selected from the group consisting of treatment with Tamiflu®, rimantadine, neuraminidase inhibitors, Picovir®, a bacterial antibody, antibodies against streptococcus and interferons including interferon alpha, beta and gamma and mixtures thereof.
- 25 60. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the conditions relating to common cold are viral infections of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
- 30 61. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the conditions relating to common cold are bacterial infections of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

61

62. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the conditions relating to common cold are allergic conditions of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
- 5 63. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the conditions relating to common cold are characterized by one or more symptoms of the group comprising coughing, sneezing, muscle pain, sore throat, irritated throat, hoarseness, headache, malaise, chilliness, fever, nasal discharge, nasal obstruction, pain relating to the sinuses, rhinitis, swelling of mucosal membranes, pharyngitis, asthma, and bronchitis.
- 10 64. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the condition relating to common cold is a viral infection caused by or associated with one or more viruses selected from the group consisting of adenoviruses, parvoviruses, picornaviruses, reoviruses, orthomyxoviruses, paramyxoviruses, arenaviruses, caliciviruses, coronavirus, orthomyxoviruses, rhinovirus, influenza virus, including influenza virus type A and B, echovirus and coxsackie virus.
- 15 65. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the condition relating to common cold is a viral infection caused by or associated with one or more viruses selected from the group consisting of coronaviruses and rhinoviruses.
- 20 66. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the condition relating to common cold is a bacterial infection caused by or associated with one or more bacteria selected from the group consisting of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus Haemolyticae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*.
- 25 67. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the condition relating to common cold is an allergic condition is selected from the group consisting of rhinitis, acute and chronic, bronchitis, and hay fever.
- 30 68. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the condition related to common cold is an allergic condition characterised by one or more symptoms selected from the group consisting of nasal discharge, nasal congestion, sneezing, cough, swelling of mucosal membranes and rhinitis.
- 35

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

62

69. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the administration is to the mucosal membrane of the upper and/or lower respiratory tract and/or of the eyes.
- 5 70. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the administration is topical to the mucosal membrane of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
71. The method according to any of the claims 1, 2, 33 and 34, wherein the administration  
10 is topical to the mucosal membrane of the oral cavity.
72. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the administration is as a solution, dispersion, emulsion, suspension, bioadhesive or non-bioadhesive gel, powder, micropheres, lozenges, chewing tablets, chewing gum, or as a lollipop.  
15
73. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the administration is as a liquid, semi-solid or dry formulation including a powder formulation to the mucosal membrane by use of sprays, aerosols, insufflators, inhalators or patches.
- 20 74. The method according to any of the claims 1, 2, 33 and 34, wherein the administration is as lozenges.
75. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the flavonoid is administered in a dosage of 5-5000 mg daily.  
25
76. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the flavonoid is administered in a dosage from 10 mg to 4000 mg daily.
77. The method according to any of claims 1, 2, 53 and 54, wherein the flavonoid is  
30 administrated in a dosage equivalent to a dosage of troxerutin of from 5 mg to 5000 mg daily.
78. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein the metal is a  $Zn^{2+}$  salt or a  $Zn^{2+}$  complex and said  $Zn^{2+}$  is administrated in a dosage from 0.1 mg and 500 mg  
35 per dose.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

63

79. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein the metal is zinc in the form of ZnGluconate, and between 5 mg and 1000 mg ZnGluconate is administered per dose.
- 5
80. The method according to any of the claims 53 and 54, wherein the metal is zinc in the form of PolaPreZinc, and between 1 mg and 500 mg PolaPreZinc is administered per dose.
- 10
81. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the flavonoid is administered daily, divided in dosages of 1 to 36 individual dosages daily.
- 15
82. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the individual in need of treatment has a score relating to symptoms of at least 6 in a score system as disclosed in Patients Diary herein.
- 20
83. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the treatment results in a decrease of score as measured according to Patients Diary herein of at least 15% in 24 hours from the start of the treatment.
- 25
84. The method according to any of the claims 1, 2, 53 and 54, wherein the treatment results in a decrease of score as measured according to Patients Diary herein of at least 30% in 72 hours from the start of the treatment.
- 30
85. A use of the pharmaceutical composition according to any of the claims 25 to 38 or the kit of parts according to any of the claims 39 to 52 for the preparation of a medicament for treatment of one or more conditions and/or symptoms of conditions relating to a common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
86. The use according to any of the claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is a viral infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

64

87. The use according to any of the claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is a bacterial infection of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
- 5 88. The use according to any of the claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is an allergic condition of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes.
89. The use according to any of claims 13, 14 and 85, wherein the conditions relating to
- 10 common cold are characterised by one or more symptoms of the group comprising cough, sneezing, muscle pain, sore throat, hoarseness headache, malaise, chilliness, nasal discharge, nasal obstruction, pain relating to the sinuses, rhinitis, swelling of mucosal membranes, pharyngitis, asthma, and bronchitis,
- 15 90. The use according to any of claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is a virus infection is caused by or associated with one or more viruses selected from, adenoviruses, parvoviruses, picomaviruses, reoviruses, ortho-
- myxoviruses, paramyxoviruses, arenaviruses, caliciviruses, coronaviruses, orthomyxo-
- 19 viruses, rhinovirus, influenza virus, including influenza virus type A and B, echovirus, and coxsackie virus.
- 20
91. The use according to any of claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is a virus infection is caused by or associated with one or more viruses selected from the group consisting of coronaviruses and rhinoviruses.
- 25
92. The use according to any of the claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is a bacterial infection caused by or wherein the common cold is associated with one or more bacteria selected from *Streptococcus pneumoniae*,, *Streptococcus Haemolyticae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*.
- 30
93. The use according to any of the claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to common cold is an allergic condition selected from rhinitis, bronchitis and hay fever.
94. The use according to any of claims 13, 14 and 85, wherein the condition relating to
- 35 common cold is an allergic condition characterised by one or more symptoms selected

WO 02/09699

65

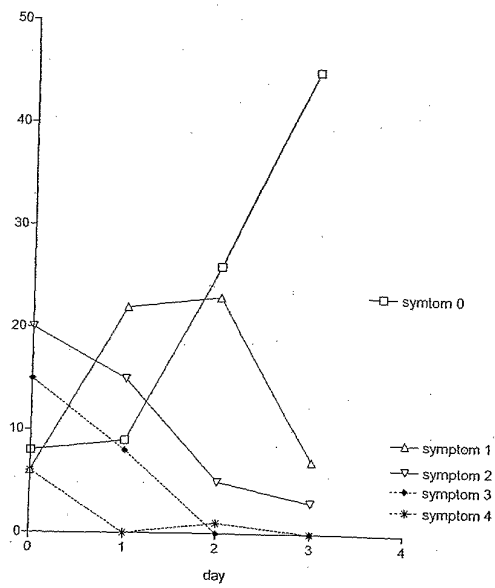
PCT/DK01/00515

from the group consisting of nasal discharge, nasal congestion, sneezing, cough, swelling of mucosal membranes and rhinitis.

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

1 / 7

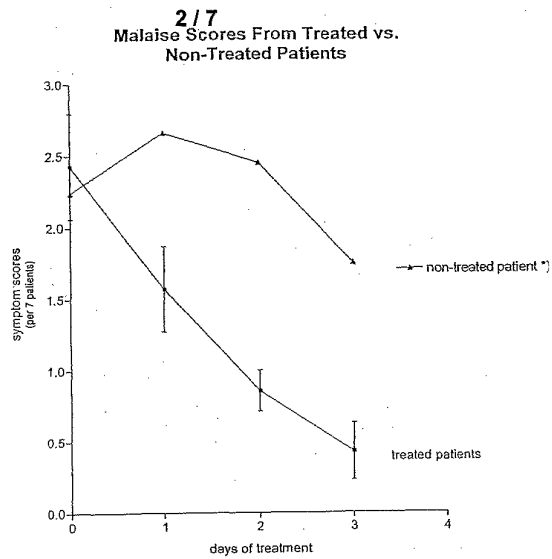


Day 0: the status of the patient at the first visit at the doctor.  
Day 1: 24 h after the 1st visit  
Day 2: 48 h after the 1st. visit  
Day 3: 72 h after the 1st. visit

**Fig. 1**

WO 02/09699

PCT/DK01/00515



day 0 : 1st. visit - treatment initiated

day 1: 24 h treatment

day 2: 48 h treatment

day 3: 48 h treatment

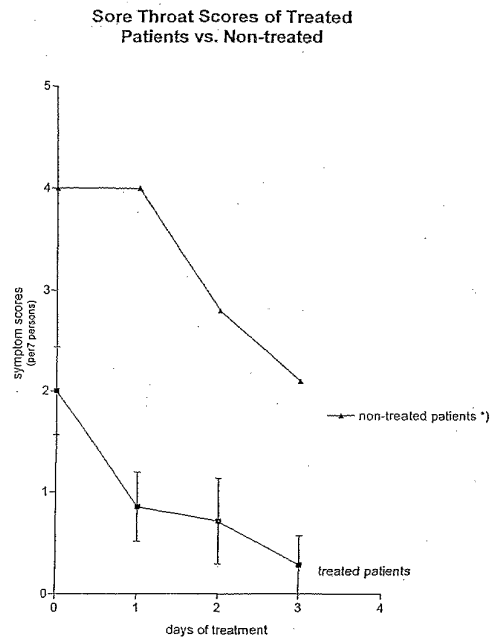
\*) data taken from Figure 4 (day 2 is used as day 0 in this study) in Jackson et al., Arch. Internal Med. 101: 267-278, 1958

**Fig. 2**

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

3 / 7



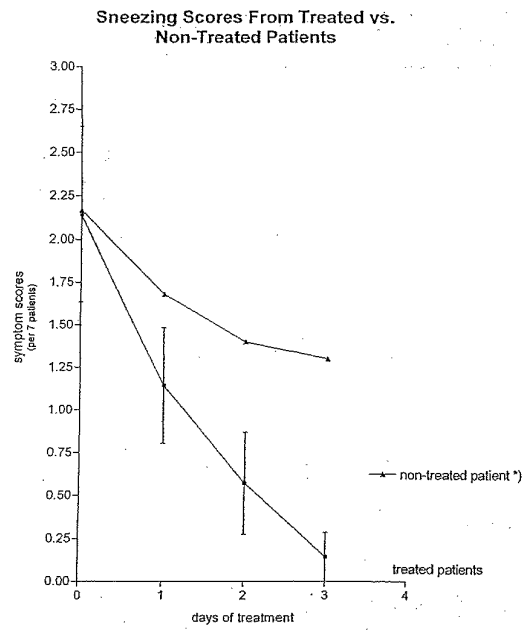
day 0 : 1st. visit - treatment initiated  
day 1: 24 h treatment  
day 2: 48 h treatment  
day 3: 48 h treatment

**Fig. 3**

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

4/7



day 0 : 1st. visit - treatment initiated  
day 1: 24 h treatment  
day 2: 48 h treatment  
day 3: 48 h treatment

**Fig. 4**

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

5/7

%-Reduction In Mean Total Symptom  
Score per Patient Between The N.H. and  
KB Trials

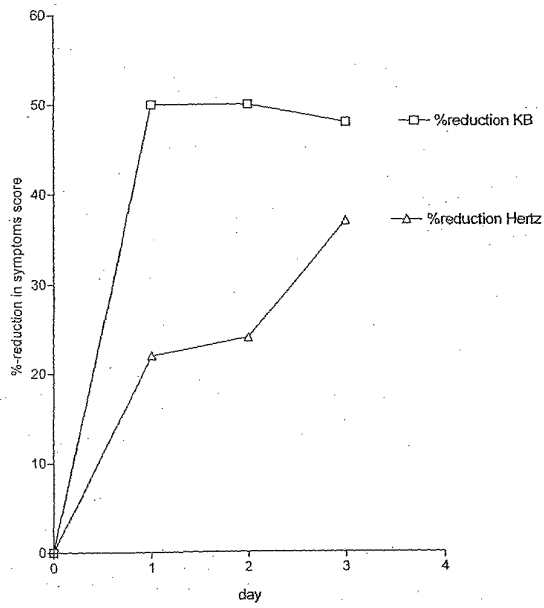


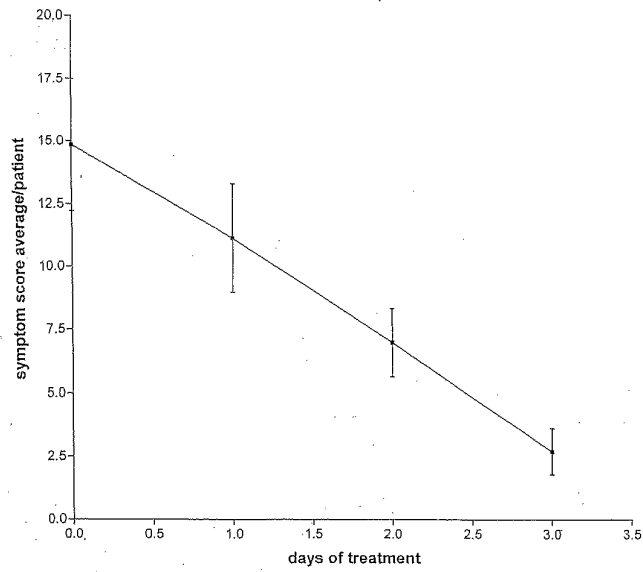
Fig. 5

WO 02/09699

PCT/DK01/00515

**6 / 7**

Total Symptom score per common cold patient (7 patients\*)  
all treated with ImmuMaxZn

**Fig. 6**



WO 02/09699

PCT/DK01/00515

7/7

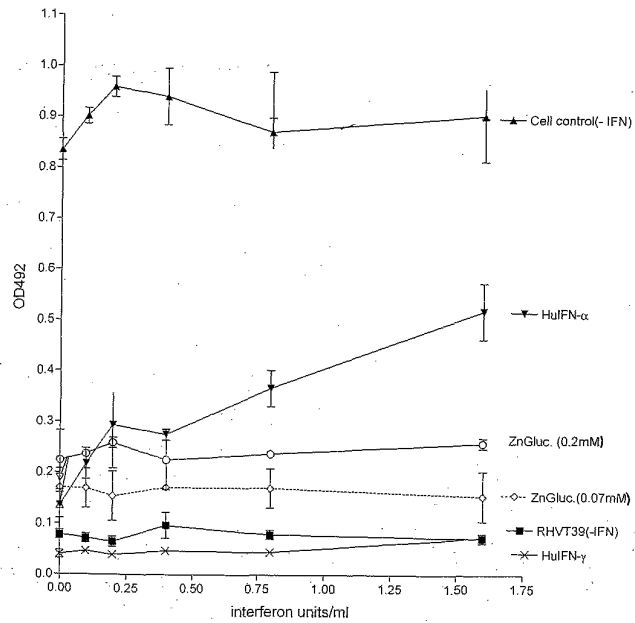


Fig. 7

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/009699 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/352,  
31/353, 31/7048, A61P 11/00, 11/06, 31/04, 31/12, 31/16,  
A61K 45/06

(21) International Application Number: PCT/DK01/00515

(22) International Filing Date: 23 July 2001 (23.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
PA 2000 01152 28 July 2000 (28.07.2000) DK  
PA 2000 01316 4 September 2000 (04.09.2000) DK  
PA 2000 01935 23 December 2000 (23.12.2000) DK  
PA 2001 00007 3 January 2001 (03.01.2001) DK  
PA 2001 00827 22 May 2001 (22.05.2001) DK(71) Applicant for all designated States except US:  
IMMUPHARM APS [DK/DK]; c/o Novis A/S, Niels  
Jernes Vej 10, DK-9220 Ålborg Ø (DK).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BERG, Kurt,  
Frimann [DK/DK]; Strandvejen 226, DK-2920 Charl-  
tenlund (DK).(74) Agent: HOIBERG APS; St. Kongensgade 59 B,  
DK-1264 Copenhagen K (DK).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-  
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-  
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE  
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, GR, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,  
TG).

## Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a  
patent (Rule 4.17(ii)) for all designations  
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations  
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

## Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:  
3 January 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/009699 A3

(54) Title: METHOD OF TREATING SYMPTOMS OF COMMON COLD, ALLERGIC RHINITIS AND INFECTIONS RELAT-  
ING TO THE RESPIRATORY TRACT(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating conditions and/or symptoms related to common cold of the upper  
and/or lower respiratory tract and/or eyes. In particular the invention relates to the methods of treating conditions and/or symptoms  
related to common cold comprising administration of a flavonoid or administration of a flavonoid in combination with a metal.  
The invention furthermore describes compositions comprising a metal and a flavonoid useful for the treatment of conditions and/or  
symptoms related to common cold.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/352 A61K31/353 A61K31/7048 A61P11/00 A61P11/06 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/16 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)		
PAJ, EPO-Internal, MPI Data, BIOSIS, CANCERLIT, MEDLINE, SCISEARCH, 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	US 5 096 887 A (CASLEY-SMITH JOHN R) 17 March 1992 (1992-03-17)  column 3, line 34 - line 43 column 4, line 32 - line 55 claim 1  --- -/--	1-7, 9, 13-19, 21, 62, 63, 69-77, 81-84, 88, 89
<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	Date of mailing of the international search report	
29 August 2002	13. 09. 2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  CieTen, E	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 204 987 A (ROSHDY ISMAIL) 17 December 1986 (1986-12-17)  abstract page 3, line 15 - line 19 page 4, line 29 -page 5, line 3 page 7, line 15 -page 8, line 22 page 11, line 6 - line 10 page 15, line 1 - line 9 examples 3,8,9,25,27,39,40,62,64,71,74,75,77,84,89, 97 claim 3	1-7,9, 13-19, 21, 69-77, 81-84
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30 July 1999 (1999-07-30) & JP 11 100325 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB INC.), 13 April 1999 (1999-04-13)  abstract	1-4,9, 10, 13-16, 21,22, 60-63, 67-77, 81-84, 86-89, 93,94
P,X	& US 6 224 872 A (TAKASHI S., TAKASHI A., SHIGEHARU F.) 1 May 2001 (2001-05-01)  abstract column 3, line 36-54 column 8, line 6 -column 9, line 16 claims 1,18,20	1-4,9, 10, 13-16, 21,22, 60-63, 67-77, 81-84, 86-89, 93,94
X	US 5 888 527 A (TASHIRO YOSHIKAZU ET AL) 30 March 1999 (1999-03-30)  abstract column 1, line 11 - line 25 column 6, line 45 - line 50 column 8, line 62 -column 9, line 2 column 9, line 50 - line 55 example 2	1-4, 13-16, 60,64, 69-77, 81-84, 86,90

Form PCT/ISAE/10 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 199647, 17 September 1996 (1996-09-17) Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1996-472229 XP002194424 KUMAI SANJI: "Troche for preventing cold" & JP 08 239319 A (KUMAI SANJI), 17 September 1996 (1996-09-17) abstract	1-4, 9, 13-16, 21, 60, 69-77, 81-84, 86
X	EP 0 417 385 A (MITSUI NORIN KK ; SHIMAMURA TADAKATSU (JP)) 20 March 1991 (1991-03-20)	1-4, 13-16, 60, 64, 69-77, 81-84, 86, 90
	abstract page 2, line 3 - line 11 page 2, line 25 - line 35 page 3, line 11 - page 4, line 10 examples 1-4 page 6, line 8 - line 10 claims	
X	WO 99 16319 A (CHEN BO ; HAN PEI (CN); GUO QIYU (CN); ZHU HONGMU (CN); BEIJING HUA) 8 April 1999 (1999-04-08)	1-4, 13-16, 62, 63, 67-77, 81-84, 88, 89, 93, 94
	page 10, line 22 - page 11, line 3 page 29, line 15 - line 19 claims 19, 23	
X	WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ; RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31 July 1997 (1997-07-31)	1-4, 9, 13-16, 21, 62, 63, 69-77, 81-84, 88, 89
	page 3, line 26 - page 4, line 13 page 15, line 25 - page 16, line 32 page 18, line 26 - page 19, line 10 page 19, line 34 - page 20, line 5 page 22, line 29 - page 23, line 6 page 25, line 24 - line 27 claims 37, 38	
	---	
	---	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DK 01/00515

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 14, 31 December 1998 (1998-12-31) & JP 10 257856 A (MITSUI NORIN KK), 29 September 1998 (1998-09-29)  abstract	1-4, 13-16, 60, 64, 71, 72, 75-77, 81-84, 90
X	DE 36 03 227 A (VINCZE ANDREAS DIPL CHEM ING D; REIMANN HANS JUERGEN PRIV DOZ) 20 August 1987 (1987-08-20)  abstract column 2, line 20 - line 64 column 4, line 33 - line 37 column 5, line 24 - line 37 column 6, line 13 - line 34	1-4, 9, 13-16, 21, 62, 63, 67-77, 81-84, 88, 89, 93, 94
X	US 5 922 756 A (CHAN MARION MAN-YING) 13 July 1999 (1999-07-13)  abstract column 3, line 10 - line 19 column 3, line 62 - line 63 column 4, line 18 - line 29 column 5, line 23 - line 28 column 5, line 38 - line 47 column 8, line 41 - line 59 claims 1, 6	1-4, 9, 13-16, 21, 62, 63, 69-77, 81-84, 88, 89
X	DATABASE BIOSIS 'Online' BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 1998 (1998-03) SELIVANOVA I A ET AL: "Investigation of absorption of diquertin in vitro gastrointestinal model." Database accession no. PREV199800351609 XP002194592 abstract & FARMATSIYA (MOSCOW), vol. 47, no. 2, March 1998 (1998-03), pages 27-28, 37-38, ISSN: 0367-3014  -/-	1-4, 13-16, 62, 63, 67, 88, 89, 93

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 47534 A (KLINGE CO CHEM PHARM FAB ;STANISLAUS FRITZ (DE)) 29 October 1998 (1998-10-29) abstract page 1, paragraph 2 page 4, paragraph 2 page 5, paragraph 2 - paragraph 6 page 7, paragraph 1 page 11, paragraph 3 - page 12, paragraph 1 page 14, paragraph 1 - paragraph 2 claims 1,5,8,9,1614,15	
A	J.E.F. REYNOLDS: "Martindale - The Extra Pharmacopoeia - Thirty-first Edition" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002164531 page 1679, column 3, paragraph 6 -page 1680, column 1, paragraph 1	
A	BEERS M.H., BERKOW M.D.: "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION N.J. XP002194423 page 1277 -page 1293	
P,X	DATABASE WPI Week 200121, 28 November 2000 (2000-11-28) Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-205079 XP002194425 TSUNODA KENJI, OKUDAIRA ICHIRO: "Composition for applying to mucosa" & JP 2000 327573 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 28 November 2000 (2000-11-28) abstract	1-4,9, 13-16, 21,62, 63, 67-77, 81-84, 88,89, 93,94
P,X	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 14, 5 March 2001 (2001-03-05) & JP 2000 327573 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 28 November 2000 (2000-11-28)  abstract  ----- -/-	1-4,9, 13-16, 21,62, 63, 67-77, 81-84, 88,89, 93,94

Form PCT/ISA(210) (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 49285 A (KURPPA LASSE ;SLK FOUNDATION (PA)) 12 July 2001 (2001-07-12)  page 1, line 1 - line 28 page 3, line 7 - line 17 page 4, line 26 - line 30 page 5, line 4 - line 14 page 6, line 6 - line 17 page 7, line 1 - line 7 tables II,III claims 1,5,9  -----	1-4,9, 13-16, 21, 69-77, 81-84
P,A	WO 01 03681 A (PRENDERGAST PATRICK T) 18 January 2001 (2001-01-18) page 1, line 5 -page 2, line 2 column 1, line 55 - line 70 column 3, line 20 - line 43 column 3, line 73 -column 4, line 4 claims 1-8 page 4, line 1 -page 5, line 21 page 18, line 10 - line 11 page 20, line 5 -page 22, line 7 page 25, line 17 - line 29 page 28, line 3 - line 23 page 28, line 8 - line 34 page 32, line 6 - line 17 page 34, line 8 -page 39, line 25 page 42, line 27 -page 43, line 2 page 44, line 12 -page 45, line 30  -----	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 02, 29 February 2000 (2000-02-29) & JP 11 302184 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 2 November 1999 (1999-11-02)  -----	25-27, 30,31, 34-37, 39-41, 44,45, 48-51, 53-57, 62,63, 68-79, 81-85, 88,89,94
A	abstract   ----- -/-	9,11,12, 21,23,24

Form PCT/ISA/E10 (continuation of second sheet) (July 1992)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 03800 A (CHEMEX PHARMACEUTICALS INC) 2 June 1988 (1988-06-02)  abstract page 1, line 5 - line 7 page 2, line 2 - line 8 page 2, line 20 - line 26 page 5, line 11 - line 20 page 15, line 4 - line 11 page 26, line 5 - line 16 page 27, line 3 - line 22 claims 7,8	9,11,12, 21, 23-28, 30-32, 34,35, 39-42, 44-46, 48,49, 53-57, 62,63, 67-78, 81-85, 88,89, 93,94
X	EP 0 861 662 A (COLEMAN THOMAS) 2 September 1998 (1998-09-02)	25,26, 30,31, 34-37, 39,40, 44,45, 48-51, 53-57, 60, 69-79, 81-86
A	the whole document	9,11,12, 21,23,24
X	EP 0 754 450 A (MAYOR PHARMA LAB INC) 22 January 1997 (1997-01-22)	25-27, 30,31, 34-37, 39-41, 44,45, 48-51, 53-57, 60,64, 65, 69-79, 81-86, 90,91
A	page 2, line 3  page 2, line 59 -page 3, line 1 page 3, line 47 - line 48 example II	9,11,12, 21,23,24

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C4(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 03805 A (CHEMEX PHARMACEUTICALS INC) 2 June 1988 (1988-06-02)	25-27, 30,31, 34,35, 39-41, 44,45, 48,49, 60,61, 86,87
A	page 7, paragraph 5 -page 8, paragraph 4  page 9, paragraph 3 -page 10, paragraph 1 page 13, paragraph 4 page 23, paragraph 3 -page 25, paragraph 1 page 29, paragraph 3 -page 30, paragraph 2 page 31, paragraph 4 -page 32, paragraph 1 page 34, paragraph 3 page 37, paragraph 2 claims 47,48	
X	US 5 935 996 A (YAMAGUCHI MASAYOSHI) 10 August 1999 (1999-08-10)  abstract column 1, line 66 -column 2, line 11 example 1 claims 1,2	25,27, 30,31, 34,35, 39,41, 44,45, 48,49
X	WO 99 07381 A (WEIDER NUTRITION INTERNATIONAL) 18 February 1999 (1999-02-18)  page 4, line 18 - line 31 page 6, line 1 - line 11 page 7, line 1 - line 6 page 9, line 15 - line 28 page 12, line 4 - line 22 examples 3,25 page 20, line 17 -page 21, line 21 claims 7,9	25-27, 30,31, 34-36, 39-41, 44,45, 48-51

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1986)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00515
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 30228 A (NUTRI QUEST INC ;UNIV EMORY (US)) 16 July 1998 (1998-07-16)  page 1, line 19 - line 23 page 4, line 11 - line 17 page 4, line 27 -page 5, line 7 page 13, line 23 -page 14, line 6 page 15, line 26 - line 28 page 18, line 3 -page 19, line 8 claims	9,11,12, 21, 23-27, 30,31, 34, 39-41, 44,45, 48, 53-57, 60,64, 69-77, 81-86,90
A	K. PARFITT: "Martindale - The complete drug reference - Thirty -second edition" 1999 , PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON, UK XP002211509  page 1373, column 3, paragraph 8 - paragraph 13	9,11,12, 21,23, 24, 34-39, 48-51
P,X	DE 199 49 575 A (HINZ MICHAEL HERMANN) 19 April 2001 (2001-04-19)  abstract examples 1,2 claims 1,15,19  -/--	25-29, 31-35, 39-43, 46,48,49

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DK 01/00515

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 00 70949 A (HENG MADALENE C Y) 30 November 2000 (2000-11-30)  page 1, line 21 - line 24 page 16, line 7 -page 19, line 4 page 23, line 16 -page 24, line 23 page 50, line 1 -page 51, line 2 page 57, line 1 - line 30 page 58, line 26 -page 59, line 20 page 60, line 11 - line 16 page 61, line 1 - line 7 claims 30,33,48,86,87,92,98,114,115	9,11,12, 21, 23-27, 30,31, 34,35, 39-41, 44,45, 48,49, 53-57, 62,63, 69-77, 81-85, 88,93

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/DK 01/00515
<b>Box I - Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-12, 17, and 53-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 3,15,82-84 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II - Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:  see additional sheet	
1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.:	
<b>Remark on Protest</b>	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/DK 01 00515

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-8 (entirely), 9 (partially), 10 (entirely),  
13-20 (entirely), 21 (partially), 22 (entirely),  
60-77 (partially), 81-84 (partially),  
86-94 (partially)

Method of treating conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes or the symptoms thereof by administering an effective dosage of at least one flavonoid selected from troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin and epicatechingallate. Use of an effective dosage of such a flavonoid for the treatment of conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes or the symptoms thereof, excluding the subject-matters of invention 2.

2. Claims: 9 (partially), 11-12 (entirely), 21 (partially),  
23-59 (entirely), 60-77 (partially),  
78-80 (entirely), 81-84 (partially),  
85 (entirely), 86-94 (partially)

A pharmaceutical composition or a kit-of-parts comprising a flavonoid as well as a metal and/or a metal salt and/or a metal complex. Method of treating conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes or the symptoms thereof by administering such a composition or a kit. Use of such a composition or a kit for the treatment of conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes or the symptoms thereof.

International Application No. PCT/DK 01 00515

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 3,15,82-84

Present claims 1-25, 27, 35, 39, 41, 49, 53, 54, 58-62, 85-88 relate to compounds and their therapeutic uses which actually are not well-defined. The use of the definitions "conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes", "symptoms of conditions relating to common cold of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes", "(functional) derivatives thereof", "in combination with a second treatment", "neuraminidase inhibitors", "a bacterial antibody", "antibodies against streptococcus", "interferons", "antiviral treatments", "treatment against influenza", "treatment against rhinitis", "antibodies against bacteria", "viral infections of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes", "bacterial infections of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes", "allergic conditions of the upper and/or lower respiratory tract and/or eyes", "a metal and/or a metal salt and/or a metal complex" and "a flavonoid derivative" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Moreover, the spectrum of viral infections treatable by the compounds of the present invention (claims 64, 90) seems to be larger than the group of viral infections commonly known to be related to common cold. See The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, p. 1277-1293 (1999), cited in the search report.

In addition, present claims 3, 4, 15, 16, 30, 31, 44 and 45 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "wherein said flavonoid does not comprise antiviral activity in vitro", "wherein said flavonoid is soluble in water". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Present claims 82-84 relate to a method defined by reference to the parameters "a score relating to symptoms of at least 6 in a score system disclosed in Patients Diary herein", "the treatment results in a decrease of score as measured according to Patients Diary herein". The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically mentioned in the claims, namely troxerutin, Veneruton, genistein, taxifolin, eriodictol, catechin and epicatechingallate; the

International Application No. PCT/DK 01/00515

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

flavonoid compounds mentioned in claims 26-29, 32, 33, 40-43 and 46-47 in combination with the zinc compounds mentioned in claims 12, 24, 34-38 and 48-52; the second treatment specifically mentioned in the claims, namely Tamiflu, rimantadine, Picovir, interferon alpha, beta and gamma, and the disease common cold and the related conditions specifically disclosed in claims 63-68, 89-94.  
The Applicant's attention is drawn to the fact that "eriodictol" probably has to be replaced by "eriodictyol".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DK 01/00515

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5096887	A	17-03-1992	AU	575930 B2		11-08-1988
			AU	4114485 A		24-09-1985
			WO	8503865 A1		12-09-1985
			EP	0172893 A1		05-03-1986
EP 0204987	A	17-12-1986	AT	69548 T		15-12-1991
			DE	3682538 D1		02-01-1992
			EP	0204987 A1		17-12-1986
JP 11100325	A	13-04-1999	CN	1212882 A		07-04-1999
			DE	19834717 A1		04-02-1999
			US	6224872 B1		01-05-2001
US 5888527	A	30-03-1999	JP	3250940 B2		28-01-2002
			JP	8266828 A		15-10-1996
			DE	19618913 A1		28-11-1996
			GB	2300578 A , B		13-11-1996
			US	5747053 A		05-05-1998
JP 8239319	A	17-09-1996		NONE		
EP 0417385	A	20-03-1991	JP	2727471 B2		11-03-1998
			JP	3101623 A		26-04-1991
			AT	108660 T		15-08-1994
			AU	628513 B2		17-09-1992
			AU	5319490 A		21-03-1991
			CA	2014555 A1		14-03-1991
			DE	69010807 D1		25-08-1994
			DE	69010807 T2		27-10-1994
			EP	0417385 A2		20-03-1991
			KR	180001 B1		20-03-1999
			US	5137922 A		11-08-1992
WO 9916319	A	08-04-1999	CN	1179973 A		29-04-1998
			AU	749958 B2		04-07-2002
			AU	9778698 A		23-04-1999
			CA	2304763 A1		08-04-1999
			EP	1037534 A1		27-09-2000
			WO	9916319 A1		08-04-1999
			US	2001018076 A1		30-08-2001
WO 9727177	A	31-07-1997	AU	709190 B2		26-08-1999
			AU	2246697 A		20-08-1997
			CA	2244774 A1		31-07-1997
			EP	0885192 A1		23-12-1998
			JP	2000516910 T		19-12-2000
			WO	9727177 A2		31-07-1997
			US	6066642 A		23-05-2000
JP 10257856	A	29-09-1998	JP	3202938 B2		27-08-2001
			US	6248346 B1		19-06-2001
DE 3603227	A	20-08-1987	DE	3603227 A1		20-08-1987
US 5922756	A	13-07-1999		NONE		
WO 9847534	A	29-10-1998	WO	9847534 A1		29-10-1998
			AU	2387997 A		13-11-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No	
Information on patent family members				PCT/DK 01/00515	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 9847534	A	EP	0971743 A1	19-01-2000	
		JP	2001524087 T	27-11-2001	
JP 2000327573	A	28-11-2000 NONE			
WO 0149285	A	AU	2682401 A	16-07-2001	
		WO	0149285 A1	12-07-2001	
WO 0103681	A	AU	6174900 A	30-01-2001	
		EP	1223928 A2	24-07-2002	
		WO	0103681 A2	18-01-2001	
JP 11302184	A	02-11-1999 NONE			
WO 8803800	A	WO	8803800 A1	02-06-1988	
		AU	6811690 A	14-03-1991	
		EP	0289506 A1	09-11-1988	
		JP	1501790 T	22-06-1989	
EP 0861662	A	US	5840278 A	24-11-1998	
		EP	0861662 A1	02-09-1998	
EP 0754450	A	AU	680568 B2	31-07-1997	
		CA	2071837 A1	17-04-1992	
		WO	9206726 A1	30-04-1992	
		EP	0754450 A1	22-01-1997	
		AT	151983 T	15-05-1997	
		AU	1023095 A	23-03-1995	
		AU	657258 B2	09-03-1995	
		AU	6640390 A	20-05-1992	
		CN	1061720 A	10-06-1992	
		DE	69030584 D1	28-05-1997	
		EP	0505374 A1	30-09-1992	
		ES	2077540 A6	16-11-1995	
		JP	2969532 B2	02-11-1999	
		JP	5502597 T	13-05-1993	
		DE	69030584 T2	04-09-1997	
WO 8803805	A	WO	8803805 A1	02-06-1988	
		AU	6866291 A	14-03-1991	
		EP	0290442 A1	17-11-1988	
		JP	1501791 T	22-06-1989	
US 5935996	A	JP	10114653 A	06-05-1998	
WO 9907381	A	AU	8779898 A	01-03-1999	
		WO	9907381 A1	18-02-1999	
		US	6117429 A	12-09-2000	
WO 9830228	A	AU	5910998 A	03-08-1998	
		EP	1007077 A1	14-06-2000	
		JP	2001511770 T	14-08-2001	
		US	6013632 A	11-01-2000	
		WO	9830228 A1	16-07-1998	
		US	6107281 A	22-08-2000	
DE 19949575	A	DE	19949575 A1	19-04-2001	

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No	
Information on patent family members				PCT/DK 01/00515	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0070949	A	30-11-2000	US	2001051184 A1	13-12-2001
			AU	5035300 A	12-12-2000
			WO	0070949 A1	30-11-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7048	A 6 1 K 31/7048	4 C 2 0 6
A 6 1 K 33/30	A 6 1 K 33/30	
A 6 1 K 38/21	A 6 1 K 39/395	R
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/16	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 K 37/66	G
// C 0 7 D 311/32	C 0 7 D 311/32	
C 0 7 D 311/36	C 0 7 D 311/36	
C 0 7 D 311/62	C 0 7 D 311/62	
C 0 7 H 17/07	C 0 7 H 17/07	

(31)優先権主張番号 PA 2001 00007

(32)優先日 平成13年1月3日(2001.1.3)

(33)優先権主張国 デンマーク(DK)

(31)優先権主張番号 PA 2001 00827

(32)優先日 平成13年5月22日(2001.5.22)

(33)優先権主張国 デンマーク(DK)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 クルト・フリマン・ベアウ

デンマーク、デーコー - 2 9 2 0 シャルロッテンルンド、ストランドヴェイエン 2 2 6 番

F ターム(参考) 4C057 BB03 CC01 DD01 KK07 KK08

4C062 EE54 FF44

4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DA21 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23

MA28 MA32 MA35 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59

MA66 NA14 ZA34 ZA59 ZB13 ZB33 ZC20

4C085 AA14 BA14 EE03 GG01 GG08

4C086 AA01 AA02 BA08 EA11 HA03 HA15 HA16 HA17 HA19 HA20

HA23 HA24 HA28 MA01 MA02 MA04 MA10 MA13 MA17 MA22

MA23 MA28 MA32 MA35 MA41 MA43 MA47 MA52 MA56 MA57

MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA34 ZA59 ZB13 ZB33

4C206 AA01 AA02 FA29 GA02 GA30 JB02 KA09 MA01 MA02 MA04

MA13 MA28 MA30 MA33 MA37 MA42 MA43 MA48 MA52 MA55

MA61 MA63 MA67 MA72 MA76 MA77 MA78 MA79 MA83 MA86

NA14 ZA34 ZA59 ZB13 ZB33