

(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2005-518435

(P2005-518435A)

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/136	A 6 1 K 31/136	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/10	A 6 1 K 31/10	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-570840 (P2003-570840)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年2月25日 (2003. 2. 25)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月27日 (2004. 8. 27)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/001886		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/072094		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成15年9月4日 (2003. 9. 4)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	102 08 313.4		ハイム ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002. 2. 27)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 口腔及び咽頭腔における疼痛状態の治療用アンブロキシソール

## (57) 【要約】

本発明は、口腔及び咽頭腔における疼痛状態を治療するために使用される薬剤を製造するための、アンブロキシソール及び薬理学的に適合し得るそれらの塩の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用医薬組成物を製造するための、アンブロキソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の使用であって、その疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれる、上記使用。

## 【請求項 2】

アンブロキソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の一つ及び、防腐剤、ビタミン、コルチコイド、消炎剤、抗生物質、抗菌剤及びタンパク分解酵素から選ばれる一つ又はそれより多い有効成分を含む、医薬組成物。 10

## 【請求項 3】

アンブロキソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の一つ及び、塩酸リゾチーム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸アンモニウム、塩化セチルピリジニウム、マレイン酸クロルフェニラミン、ノスカピン、塩化デクアリニウム、デキストロメトर्फアン、フェノールフタリネート、グアヤコールスルホン酸カリウム、dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸クロルヘキシジン及びクレゾールスルホン酸カリウムからなる群より選ばれる一つ又はそれより多い有効成分を含む医薬組成物。

## 【請求項 4】

アンブロキソール、ブロムヘキシシンまたは薬理学的に許容され得るそれらの塩及びそれらの医薬賦形剤からなる医薬組成物。 20

## 【請求項 5】

単回投与量がアンブロキソール15～50mgを含む、請求項 2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

請求項 2～4のいずれか1項に記載の組成物の、固形であるか、なめることが可能か又はゆっくりと溶解する製剤。

## 【請求項 7】

ゲルの形態にある、請求項 2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物の半固体制剤。

## 【請求項 8】

口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用薬剤を製造するための、請求項 2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用であって、その疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれる、上記使用。 30

## 【請求項 9】

塩酸アンブロキソール、矯味矯臭剤、滑沢剤、マトリックス材料、甘味剤及びポリエチレングリコールからなる医薬組成物の、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用薬剤を製造するための使用であって、その疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれる、上記使用。 40

## 【請求項 10】

マトリックス材料として糖アルコールをベースとした、アンブロキソールを含有する、なめることが可能な錠剤の、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療のための使用であって、その錠剤が医薬的に許容され得る積層シリケート及びポリエチレングリコールを、所望により他の医薬賦形剤、矯味又は矯味矯臭剤と一緒に含むことを特徴とし、疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれる、上記使用。

## 【請求項 11】

疼痛軽減効果が、投与後、少なくとも3時間持続する医薬組成物を製造するための、請 50

求項 1 に記載のアンブロキソールの使用。

【請求項 1 2】

疼痛軽減効果が、投与後少なくとも 3 時間持続する医薬組成物を製造するための、請求項 2 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口腔及び咽頭腔における疼痛状態の治療用医薬組成物を製造するための、アンブロキソール及び薬理学的に許容され得るそれらの塩の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

口腔及び咽頭腔における疼痛を軽減する鎮痛剤は、多くの場合、副作用、例えば局所的炎症を形成するという欠点を有する。

有効成分アンブロキソール(トランス-4-(2-アミノ-3,5-ジブromoベンジルアミノ)-シクロヘキサノール)は、公知の去痰剤及び粘液溶解剤(mucolytic)である。それは、経口製剤、例えば、シロップ剤、カプセル剤、錠剤、吸入液剤、滴剤又はなめることが可能な(suc-kable)トローチ剤(pastilles)において使用される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、口腔及び咽頭腔における疼痛の治療のために、耐容性の良好な有効成分(active substance)を製造することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

発明の詳細な説明

驚くべきことに、好適な用量又は濃度において、局所的に投与した場合、アンブロキソールは、口腔及び咽頭腔において非常に良好な疼痛軽減効果を示し、さらに、その耐容性は非常に良好であることが見出された。

従って、本発明は、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用医薬組成物を製造するための、アンブロキソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の使用であって、その疼痛が、急性咽頭炎、アフタ(aphthae)、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペス、特に、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれ、最も特別には、急性咽頭炎の治療用である、上記使用に関する。急性咽頭炎は、重症の咽頭炎、例えば嚥下困難を伴うか又は咽頭の灼熱感を伴う、咽頭の炎症を意味する。

【0005】

さらに、本発明は、アンブロキソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の一つ及び、防腐剤、ビタミン、コルチコイド、抗炎症剤、ウイルス抑制剤、抗生物質、抗菌剤及びタンパク分解酵素から選ばれる一つ又はそれより多い有効成分を含む、医薬組成物に関する。

好適な防腐剤は、例えば、塩化セチルピリジニウム、塩化デクアリニウム、ジグルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム又は乳酸エタクリジンである。

好適なビタミンは、例えば、デクspanテノール(パントテン酸)又はアスコルビン酸である。

【0006】

好適なコルチコイドは、例えば、トリアムシノロン又は酢酸プレドニゾロンである。

好適な抗炎症剤は、例えば、塩化ベンジダミン又はサリチル酸コリンである。

好適なウイルス抑制剤は、例えば、アシクロビル又はイドクスウリジンである。

10

20

30

40

50

好適な抗生物質は、例えば、チロトリシン又はバシトラシンである。

好適な抗菌剤は、例えば、アムホテリシンB又はナイスタチンである。

好適なタンパク分解酵素の例は、リゾチームである。

好適な精油は、例えば、ペパーミントオイル、タイム又はセージオイルである。

#### 【0007】

さらに、本発明は、アンブロキシソール又は薬理学的に許容され得るそれらの塩の一つ及び、塩酸リゾチーム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸アンモニウム、塩化セチルピリジニウム、マレイン酸クロルフェニラミン、ノスカピン、塩化デクアリニウム、デキストロメトルフアン、フェノールフタリネート(phenolphthalinate)、グアヤコールスルホン酸カリウム、dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸クロルヘキシジン及びクレゾールスルホン酸カリウム(potassium cresolsulphonate)からなる群より選ばれる一つ又はそれより多い有効成分を含む医薬組成物に関する。

10

#### 【0008】

アンブロキシソールは、分泌物溶解性(secretolytic)ブロムヘキシシンの代謝生成物である。二つの有効成分は、アンブロキシソールの二つの作用にポジティブに影響する、非常に耐容性の良好な、有効成分の組み合わせである。

従って、本発明は、また、アンブロキシソール、ブロムヘキシシンまたは薬理学的に許容され得るそれらの塩及び医薬賦形剤からなる医薬組成物であって、好ましくはアンブロキシソール対ブロムヘキシシンの比が4:1~6:1、より好ましくは5:1である上記組成物に関する。

20

#### 【0009】

特に好ましい医薬組成物は、単回投与量がアンブロキシソール15~50mg、好ましくはアンブロキシソール20mgを含むものである。

さらに、本発明は、固形であるか、なめることが可能か又はゆっくりと溶解する形態の医薬組成物であって、アンブロキシソール及び、防腐剤、ビタミン、コルチコイド、抗炎症剤、抗生物質、抗菌剤及びタンパク分解酵素から選ばれる一つ又はそれより多い有効成分を含む、上記組成物に関する。

#### 【0010】

さらに、本発明は、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用、最も好ましくは、急性咽頭炎の治療用薬剤を製造するための、上記医薬組成物の使用であって、疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれる、上記使用に関する。

30

さらに、本発明は、塩酸アンブロキシソール、矯味矯臭剤、滑沢剤、マトリックス材料、甘味剤及びポリエチレングリコールからなる医薬組成物の、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用医薬組成物を製造するための使用であって、疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれ、最も好ましくは、急性咽頭炎の治療用である、上記使用に関する。

#### 【0011】

好適な矯味矯臭剤は、例えば、ペパーミント、ユーカリ又はレモン、好ましくはペパーミントフレーバーであってもよい。

40

好適なマトリックス材料は、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はソルビトール、好ましくはソルビトールであってもよい。

好適な甘味剤は、例えば、サッカリン、サッカリンナトリウム、シクラメート、グリセロール又は糖、好ましくはサッカリンナトリウムであってもよい。

好適な錠剤の滑沢剤は、例えば、ポリエチレングリコール、好ましくはマクロゴール6000であってもよい。

#### 【0012】

好適な滑沢剤は、例えば、タルク又はステアリン酸マグネシウム、好ましくはタルクで

50

あってもよい。

さらに、本発明は、マトリックス材料として糖アルコールをベースとしたアンブロキソールを含有する、なめることが可能な錠剤の、口腔及び/又は咽頭腔における疼痛の治療用医薬組成物を製造するための使用であって、その錠剤が医薬的に許容され得る積層シリケート及びポリエチレングリコールを、所望により他の医薬用賦形剤、矯味又は矯味矯臭剤と一緒に含むことを特徴とし、疼痛が、急性咽頭炎、アフタ、歯肉炎、歯周疾患、補綴により生じる圧痛点、口咽頭処置後の疼痛、口腔及び咽頭腔における粘膜上の病変及び口腔及び咽頭腔における単純ヘルペスから選ばれ、最も好ましくは、急性咽頭炎の治療用である、上記使用に関する。

#### 【0013】

10

さらに、本発明は、疼痛軽減効果が、投与後、少なくとも3時間、好ましくは3時間より長い期間持続する、医薬組成物を製造するためのアンブロキソールの使用に関する。

また、本発明は、疼痛軽減効果が、投与後少なくとも3時間、好ましくは3時間より長い期間持続する医薬組成物を製造するための、アンブロキソール含有医薬組成物の使用に関する。

本発明の医薬組成物は、1日1～6回、好ましくは2～4回、好ましく投与される。

#### 【0014】

アンブロキソールの塩を形成するのに好適な酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、シュウ酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸及びメタンスルホン酸、好ましくは塩酸が挙げられる。

20

本発明のアンブロキソールの活性は、以下の臨床試験例であって、アンブロキソールを含有する、なめることが可能な錠剤の異なる強さの有効性を研究したものにより、説明しようとしている。これらは、本発明を単に説明することを意図しているのであって、制限するとみなされるものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0015】

急性咽頭炎の治療において、プラセボと比較した、塩酸アンブロキソール(トランス-4-[(2-アミノ-3,5-ジブromo-ベンジル)アミノ]シクロヘキサノ塩酸塩、CAS Reg. No. 18683-91-5)20mgを含有する、なめることが可能な錠剤(suckable tablets)の活性及び耐容性の研究

30

#### 【0016】

多施設、前向き、プラセボ対照、無作為化二重盲検試験を、1日当たり6つまでの、塩酸アンブロキソールを含有する、なめることが可能な錠剤で、2日間の治療により行った。患者：平均年齢 $39.4 \pm 15$ 才(17～81才)の患者218人(男性97人、女性121人)を募り、そのうち215人の患者を治療した；アンブロキソール20mg 107人、プラセボ108人であった。26人の患者(各治療群13人)は、初期に治療を止めた。脱落者も含めた(intent-to-treat)(ITT)集団は、208人の患者(アンブロキソール治療105人、プラセボ投与103人)からなり；196人の患者は、プロトコル遵守(per-protocol)(PP)集団を形成した。薬剤安全性解析に関し、治療した全ての患者について研究した。

#### 【0017】

40

治療：アンブロキソール20mgを含むか、プラセボ(有効成分を含まないが、試験物質と同様に顕著なペパーミントフレーバーを有した、なめることが可能な錠剤)を構成した、1日当たり6つまでの、なめることが可能な錠剤での二重盲検試験。

エンドポイント：時間に重きを置き、なめることが可能な錠剤の最初の投与後、最初の3時間の間の、平均的な疼痛の減少であって、それは初期痛の程度に対して標準化した( $SPID_{norm}$ )；さらに、治療のそれぞれの日の最後での、患者による有効性及び耐容性の評価。

#### 【0018】

結果：両方の治療群において痛みの強さの減少が見られた；なめることが可能な最初の錠剤投与後の平均 $SPID_{norm} (\pm SD)$ は、塩酸アンブロキソール20mgについては $0.39 \pm 0.27$ であ

50

り、プラセボは、 $0.28 \pm 0.25$ であった。

プラセボを超えるアンブロキソールの優位性は、統計学的に有意な治療効果から明らかであった ( $p=0.0029$ ; 信頼区間-95%、アンブロキソール治療群マイナス、プラセボの平均差異:  $0.04 \sim 0.18$ )。6つまでの、なめることが可能な錠剤による、継続的な通院治療のそれぞれの日の最後において、統計学的に有意に多数の患者は、プラセボ投与よりも塩酸アンブロキソールでの積極的治療に、より高い有効性を示した。試験物質は、プラセボと全く同様に耐容されることが分かった。

#### 【0019】

結論: 塩酸アンブロキソール20mgを含有する、なめることが可能な錠剤の、急性咽頭炎の患者への投与は、プラセボをなめるという本質的に有益な効果を超える、有効な疼痛軽減作用を示した。

10

図1に、錠剤服用前(ベースライン)から、アンブロキソール20mgを含有するなめることが可能な錠剤及びプラセボの、最初の服用後3時間までの期間について、疼痛強度(pain intensity)(PID)の平均的な変化の推移を、時間の経過により示した。

#### 【実施例2】

#### 【0020】

急性咽頭炎の治療において、プラセボと比較した、塩酸アンブロキソール(トランス-4-[(2-アミノ-3,5-ジブromo-ベンジル)アミノ]シクロヘキサノ塩酸塩、CAS Reg. No. 18683-91-5)20mg又は30mgを含有する、なめることが可能な錠剤の活性及び耐容性の研究

多施設、前向き、プラセボ対照、無作為化二重盲検試験を、1日当たり6つまでの、塩酸アンブロキソールを含有する、なめることが可能な錠剤で、3日間の治療により行った。患者: 少なくとも中程度の重症性(moderate severity)の、急性で、合併症を伴わない咽頭炎の331人の通院患者を調査した。

20

#### 【0021】

治療: 塩酸アンブロキソール20mg又は30mgを含むか、プラセボ(有効成分を含まないが、再び、試験物質と同様に顕著なペパーミントフレーバーを有したなめることが可能な錠剤)を構成した、1日当たり6つまでの、なめることが可能な錠剤での二重盲検試験。

エンドポイント: 時間に重きをおき、なめることが可能な錠剤の最初の投与後、最初の3時間の間の平均的な疼痛の減少であって、それは初期痛の程度に標準化した( $SPID_{norm}$ ); さらに、治療のそれぞれの日の最後での、患者による有効性及び耐容性の評価。

30

#### 【0022】

結果: 全ての治療は、疼痛の強度の減少を導いた; なめることが可能な錠剤を最初に服用した後の平均 $SPID_{norm} (\pm SD)$ は、塩酸アンブロキソール20mg及び30mgで、それぞれ $0.53 \pm 0.28$ 又は $0.50 \pm 0.30$ であり、プラセボに関しては $0.38 \pm 0.28$ であった。治療効果は、統計学的に有意であった。プラセボよりも積極的治療での優位性を、明らかに示すことができた(95%信頼区間(CI)、アンブロキソール20又は30mgを含有するなめることが可能な錠剤での治療群マイナス、プラセボの平均差異:  $0.08 \sim 0.23$ 又は $0.05 \sim 0.20$ )。1日当たり6つまでの、なめることが可能な錠剤による、継続的な通院治療のそれぞれの日の最後において、統計学的に有意に多数の患者は、プラセボ投与よりも塩酸アンブロキソールでの積極的治療に、より高い有効性を示した。試験物質は、全ての投与量において、プラセボと全く同様に耐容されることが分かった。

40

結論: 急性咽頭炎の患者への、塩酸アンブロキソール20又は30mg含有するなめることが可能な錠剤の投与は、プラセボをなめることの本質的に有益な効果を超える、著しく有効な疼痛軽減作用を示した。

#### 【0023】

図2に、錠剤服用前(ベースライン)から、塩酸アンブロキソール20mg又は30mgを含有する、なめることが可能な錠剤及びプラセボの、最初の服用後3時間までの期間について、疼痛強度(PID)の平均的な変化の推移を、時間の経過により示した。

アンブロキソールは、そのまま、又は他の薬理学的に活性な物質と合わせて使用してもよい。それは、局所使用に好適な製剤形態で適用してもよい。口中でなめるかゆっくりと

50

溶解させるのに好適な製剤としては、例えば、糖又は糖代替物ベースの錠剤又はスイート (sweets) 又はアラビアゴム又はゼラチンベースのトローチ様製品が挙げられる。

#### 【0024】

口腔粘膜への適用のための半固体製剤の例としては、ゲル、例えば、特にセルロース又はアクリレートベースのゲルが挙げられる。

噴霧、うがい及びすすぎ用の好適な溶液としては、水性製剤、好都合には、粘度を上げる物質、例えば、改質セルロース、アクリル酸誘導体又はポリビニル化合物の添加を伴うものが挙げられる。

さらに、半固体及び液体形態は、特に、甘味剤及び水分保有物、例えばグリコール及び糖アルコールを、例として含んでもよい。すべての形態は、従来の方法において、例えば、精油の添加により、風味付けられる。 10

製剤は、薬局において公知の方法により製造してもよい。

医薬製剤の以下の例は、本発明の範囲を制限することなしに、本発明を説明するものである。

#### 【0025】

製剤例1)

なめることが可能なトローチ剤

1 トローチ剤中

塩酸アンブロキシール	20.0mg
ペパーミントフレーバー	16.0mg
ソルビトール	1373.5mg
サッカリンナトリウム	0.5mg
マクロゴール 600	30mg
タルク	60mg

20

#### 【0026】

製剤例2)

なめることが可能なトローチ剤

1 錠剤中

塩酸アンブロキシール	20.0mg
塩酸リゾチーム	5.0mg
グリチルリチン酸二カリウム	2.5mg
塩化セチルピリジニウム	1.0mg
マレイン酸クロルフェニラミン	1.0mg
キシリトール	920.5mg
D-マンニトール	9.5mg
ポリビニルピロリドン	21.0mg
ステアリン酸	10.0mg
ペパーミントオイル	6.0mg
軽質無水ケイ酸	1.0mg
タルク	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

30

#### 【0027】

製剤例3)

なめることが可能なトローチ剤

1 錠剤中

塩酸アンブロキシール	20.0mg
ノスカピン	5.0mg
塩化デクアリニウム	0.125mg
スクロース(精製)	908.675mg
l-メントール	1.0mg
ペパーミントオイル	0.6mg
レモンフレーバー	3.6mg
コーンスターチ	30.0mg

40

50

ポリビニルピロリドン	21.0mg
ステアリン酸マグネシウム	10.0mg

## 【 0 0 2 8 】

## 製剤例4)

なめることが可能なトローチ剤 1錠剤中

塩酸アンブロキシソール	20.0mg
デキストロメトルファンフェノールフタリネート	10.0mg
グアヤコールスルホン酸カリウム	23.3mg
塩化セチルピリジニウム	1.0mg
スクロース(精製)	869.7mg
ペパーミントフレーバー	16.0mg
コーンスターチ	30.0mg
ポリビニルピロリドン	20.0mg
ステアリン酸マグネシウム	10.0mg

10

## 【 0 0 2 9 】

## 製剤例5)

なめることが可能なトローチ剤 1錠剤中

塩酸アンブロキシソール	20.0mg
dl-塩酸メチルエフェドリン	6.25mg
塩酸クロルヘキシジン	5.0mg
ラクトース	905.25mg
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	25.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20.0mg
ペパーミントフレーバー	16.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

20

## 【 0 0 3 0 】

## 製剤例6)

なめることが可能なトローチ剤 1錠剤中

塩酸アンブロキシソール	20.0mg
グリチルリチン酸アンモニウム	1.67mg
クレゾールスルホン酸カリウム	30.0mg
ラクトース	884.83mg
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	25.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20.0mg
ペパーミントフレーバー	16.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

30

## 【図面の簡単な説明】

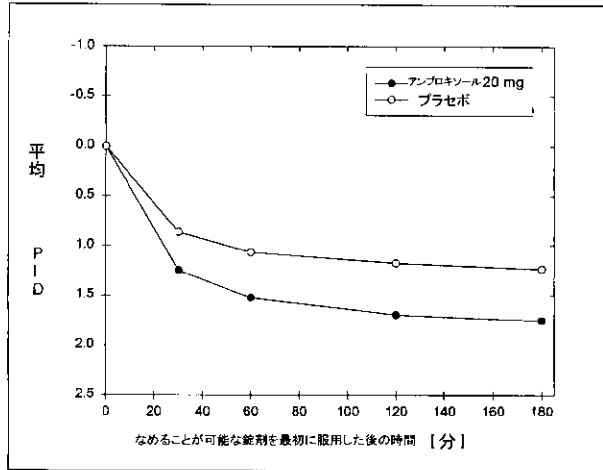
## 【 0 0 3 1 】

【図1】アンブロキシソール20mgを含有するなめることが可能な錠剤及びプラセボの、錠剤服用前(ベースライン)から最初の服用後3時間までの期間について、疼痛強度(PID)の平均的な変化の推移を時間の経過により示す。 40

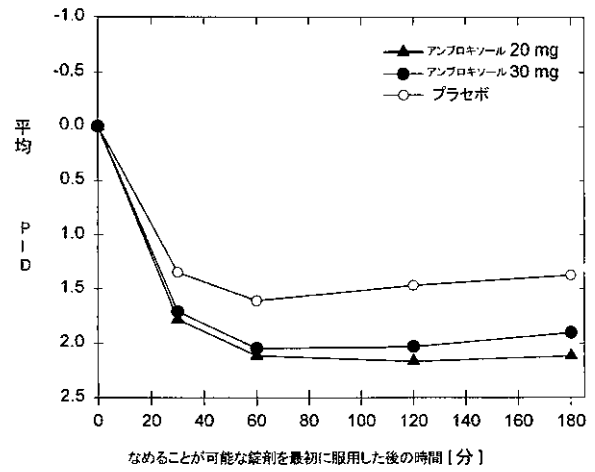
【図2】塩酸アンブロキシソール20mg又は30mgを含有する、なめることが可能な錠剤及びプラセボの、錠剤服用前(ベースライン)から最初の服用後3時間までの期間について、疼痛強度(PID)の平均的な変化の推移を、時間の経過により示す。



【図 1】



【図 2】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No  
PC/EP 03/01886

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/136 A61K9/00 A61P1/02 A61P11/04 A61P29/02 A61P31/22		
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) BIOSIS, PAJ, EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, 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	WEISER T W: "The secretolytic ambroxol blocks neuronal sodium channels." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 26, no. 1-2, 2000, pages Abstract No.-454.14, XP009010218 30th Annual Meeting of the Society of Neuroscience; New Orleans, LA, USA; November 04-09, 2000 ISSN: 0190-5295	1
Y	abstract	1,5-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 23, 10 February 2001 (2001-02-10) & JP 2001 151677 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 5 June 2001 (2001-06-05) abstract	1
-/--		
<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
8 May 2003		23/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zimmer, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern # Application No  
PCT/EP 03/01886

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 0 896 815 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 17 February 1999 (1999-02-17) example 13 ----	2,3
X	"Rote Liste 1999", EDITIO CANTOR VERLAG , AULENDORF XP002240059 page 24256 ----	2
Y	US 5 122 540 A (WATSON W KEITH R ET AL) 16 June 1992 (1992-06-16) column 2, line 38-40 ----	1
Y	WO 01 05378 A (MAERZ FRIEDER ;SCHMITT HORST (DE); BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE);) 25 January 2001 (2001-01-25) example C ----	5-12
X,P	SCHUTZ ALEXANDER ET AL: "Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat: Clinical proof of concept." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 52, no. 3, 2002, pages 194-199, XP001147862 2002 ISSN: 0004-4172 the whole document ----	1-12
X,P	FISCHER JUERGEN ET AL: "Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials regarding the local anaesthetic properties." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 52, no. 4, 2002, pages 256-263, XP001147861 2002 ISSN: 0004-4172 the whole document -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/01886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2001151677 A	05-06-2001	NONE	
EP 0896815 A	17-02-1999	AU 717764 B2	30-03-2000
		AU 2650397 A	26-11-1997
		EP 0896815 A1	17-02-1999
		US 6231890 B1	15-05-2001
		CA 2253260 A1	13-11-1997
		CN 1220598 A	23-06-1999
		WO 9741832 A1	13-11-1997
		KR 2000010696 A	25-02-2000
US 5122540 A	16-06-1992	NONE	
WO 0105378 A	25-01-2001	DE 19933148 A1	25-01-2001
		AU 6269900 A	05-02-2001
		BG 106316 A	30-08-2002
		BR 0012553 A	16-04-2002
		CA 2379314 A1	25-01-2001
		CN 1364075 T	14-08-2002
		CZ 20014633 A3	13-03-2002
		WO 0105378 A1	25-01-2001
		EP 1200070 A1	02-05-2002
		ES 2173823 T1	01-11-2002
		HU 0202021 A2	28-11-2002
		NO 20020274 A	13-03-2002
		SK 812002 A3	04-06-2002
		TR 200200106 T2	22-07-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inte les Aktenzeichen  
 PCT/EP 03/01886

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K31/136 A61K9/00 A61P1/02 A61P11/04 A61P29/02 A61P31/22		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BIOSIS, PAJ, EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WEISER T W: "The secretolytic ambroxol blocks neuronal sodium channels." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, Bd. 26, Nr. 1-2, 2000, Seiten Abstract No.-454.14, XP009010218 30th Annual Meeting of the Society of Neuroscience; New Orleans, LA, USA; November 04-09, 2000 ISSN: 0190-5295 Zusammenfassung	1
Y		1,5-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 23, 10. Februar 2001 (2001-02-10) & JP 2001 151677 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 5. Juni 2001 (2001-06-05) Zusammenfassung	1
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. Mai 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23/05/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Zimmer, B

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inter  
 ales Aktenzeichen  
 PCT/EP 03/01886

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 0 896 815 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 17. Februar 1999 (1999-02-17) Beispiel 13 ---	2,3
X	"Rote Liste 1999", EDITIO CANTOR VERLAG , AULENDORF XP002240059 Seite 24256 ---	2
Y	US 5 122 540 A (WATSON W KEITH R ET AL) 16. Juni 1992 (1992-06-16) Spalte 2, Zeile 38-40 ---	1
Y	WO 01 05378 A (MAERZ FRIEDER ;SCHMITT HORST (DE); BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE);) 25. Januar 2001 (2001-01-25) Beispiel C ---	5-12
X,P	SCHUTZ ALEXANDER ET AL: "Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat: Clinical proof of concept." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, Bd. 52, Nr. 3, 2002, Seiten 194-199, XP001147862 2002 ISSN: 0004-4172 das ganze Dokument ---	1-12
X,P	FISCHER JUERGEN ET AL: "Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials regarding the local anaesthetic properties." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, Bd. 52, Nr. 4, 2002, Seiten 256-263, XP001147861 2002 ISSN: 0004-4172 das ganze Dokument -----	1-12

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte is Aktenzeichen

PCT/EP 03/01886

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2001151677 A	05-06-2001	KEINE	
EP 0896815 A	17-02-1999	AU 717764 B2	30-03-2000
		AU 2650397 A	26-11-1997
		EP 0896815 A1	17-02-1999
		US 6231890 B1	15-05-2001
		CA 2253260 A1	13-11-1997
		CN 1220598 A	23-06-1999
		WO 9741832 A1	13-11-1997
		KR 2000010696 A	25-02-2000
US 5122540 A	16-06-1992	KEINE	
WO 0105378 A	25-01-2001	DE 19933148 A1	25-01-2001
		AU 6269900 A	05-02-2001
		BG 106316 A	30-08-2002
		BR 0012553 A	16-04-2002
		CA 2379314 A1	25-01-2001
		CN 1364075 T	14-08-2002
		CZ 20014633 A3	13-03-2002
		WO 0105378 A1	25-01-2001
		EP 1200070 A1	02-05-2002
		ES 2173823 T1	01-11-2002
		HU 0202021 A2	28-11-2002
		NO 20020274 A	13-03-2002
		SK 812002 A3	04-06-2002
		TR 200200106 T2	22-07-2002

## 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 31/155	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4425	A 6 1 K 31/4425	
A 6 1 K 31/4741	A 6 1 K 31/4741	
A 6 1 K 31/485	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 38/46	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 K 37/54	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,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,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 エスペレスター アンケ

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

(72)発明者 プショルン ウヴェー

ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 6 マインツ シュトイベンシュトラッセ 1 8

(72)発明者 ヴィックス ジーン ミヒャエル

ドイツ連邦共和国 6 5 1 9 3 ヴィースバーデン ノイベルク 1 ツェー

F ターム(参考) 4C076 AA08 AA36 AA94 BB01 CC01 DD27 DD38A EE23A FF04

4C084 AA19 DC22 MA28 MA35 MA52 NA14 ZA081

4C086 AA01 AA02 BC17 BC27 CB22 EA10 MA01 MA04 MA28 MA35

MA52 NA14 ZA08

4C206 AA01 AA02 DB15 FA08 FA10 HA31 JA04 MA01 MA04 MA48

MA55 MA72 NA14 ZA08