

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105839 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/41 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): 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, 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.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06392
- (22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juni 2003 (17.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 27 148.8 18. Juni 2002 (18.06.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BIOPARTNERS GMBH [CH/CH]; Baarermatte, CH-6340 Baar (CH).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SOBEL, Cornelius [DE/DE]; An der Kirche 4, 55130 Mainz (DE). POWLES, Ray [GB/GB]; 19 Garratts Lane, Banstead, Surrey SM7 2EA (GB).
- (74) Anwälte: KRAUSS, Jan usw.; Boehmert & Boehmert, Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF RIBAVIRIN FOR PRODUCING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION DIRECTED AGAINST BUNYAVIRIDAE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON RIBAVIRIN ZUR HERSTELLUNG EINER PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG GEGEN BUNYAVIRIDAE

(57) Abstract: The invention relates to the use of ribavirin for producing a pharmaceutical composition used for treating a patient who is infected with Bunyaviridae. The invention is characterized in that the pharmaceutical composition is administered orally and/or rectally in a compressed form. In addition, a consumer pack is characterized in that it contains both information material pertaining to the use of ribavirin as well as a pharmaceutical composition, which comprises ribavirin while provided in compressed form.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Ribavirin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Patienten, der mit Bunyaviridae infiziert ist, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung oral und/oder rektal in komprimierter Form verabreicht wird und eine Verbraucherpackung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in komprimierter Form umfasst.



WO 03/105839 A1

Verwendung von Ribavirin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gegen
Bunyaviridae

Beschreibung

Für virale Infektionen bei Menschen gibt es zahlreiche Wege und Möglichkeiten der Übertragung. So wird eine große Gruppe von Viren, die mehr als 400 Arten beinhaltet und ausschließlich RNA-Viren umfaßt, hauptsächlich durch Arthropoden-Vektoren übertragen. Zu diesen Vektoren zählen u.a. Moskitos, Sandfliegen, Zecken und Läuse. Diese große Virengruppe wurde bisher unter dem Namen Arboviren zusammengefaßt. Zwischenzeitlich ist sie in vier Virusfamilien aufgeteilt worden: Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae und Togaviridae.

Zur Familie der Bunyaviridae zählen neben der namensgebenden Gattung Bunyavirus auch die Gattungen Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus und Tospovirus. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung sind sowohl Hantaviren als auch Nairoviren von besonderer Bedeutung.

Hantaviren werden von Nagetieren auf den Menschen übertragen. Sie rufen das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und das hantavirale pulmonale Syndrom (HPS) hervor. Letzteres weist eine Letalität von etwa 50% auf. Das durch Infektion mit den in Mitteleuropa zirkulierenden Hantavirustypen ausgelöste Krankheitsbild wird auch als Nephropathia epidemica bezeichnet. Es ist in seinem Vollbild durch ein akutes Nierenversagen charakterisiert. Bei ca. 2% der deutschen Bevölkerung können Antikörper gegen Hantaviren, die eine abgelaufene Infektion anzeigen, nachgewiesen werden.

Hantaviren umfassen eine der fünf Gattungen der Familie Bunyaviridae. Sie haben ihren Namen von Hantaan-Fluß in Südkorea erhalten, in dessen Nähe der Prototyp des Virus 1978 isoliert worden ist. Weltweit existiert eine größere Zahl verschiedener Hantavirustypen mit sehr unterschiedlicher Pathogenität für den Menschen. Hantaviren sind RNA-Viren mit einem Negativstrang-Genom, das aus drei Segmenten besteht. Diese drei Segmente kodieren für das virale Nukleokapsid-Protein, die virale Polymerase und die Hüll-Glykoproteine G1 und G2. Ihre natürlichen Wirte sind Nagetiere, wobei jeder Virustyp relativ eng mit einer bestimmten Nagetierspezi-

es assoziiert ist. Die persistent infizierten Tiere erkranken in der Regel nicht, jedoch kann eine Erkrankung im Menschen ausgelöst werden. Die Viren werden durch virushaltige Ausscheidungen der Tiere übertragen, die vom Menschen aerogen oder per os aufgenommen werden. Sie können aber auch direkt über den Speichel, d.h. durch z.B. den Biß eines infizierten Tieres, übertragen werden.

Welche genetischen Komponenten des Virus auf der einen Seite und des Menschen auf der anderen Seite dafür verantwortlich sind, ob eine Primärinfektion inapparent oder klinisch manifest abläuft, ist noch weitgehend unbekannt. Es wird davon ausgegangen, daß einige Hantavirustypen keine humanen Erkrankungen auslösen und andere Typen bei klinischer Manifestation milde bis schwache Verläufe mit unterschiedlicher Letalität bedingen. Insbesondere sind Personen, die durch ihren Beruf oder durch ihre Wohn- und Lebensumstände Kontakt mit Nagetieren und ihren Ausscheidungen haben, einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Zu diesen Berufs- und Risikogruppen gehören beispielsweise Waldarbeiter und Soldaten im Felde.

Bei der in Mitteleuropa beobachteten Verlaufsform des HFRS, der sogenannten Nephropathia epidemica, beträgt die Inkubationszeit zwei bis fünf Wochen. Zunächst zeigt der Erkrankte unspezifische grippeähnliche Allgemeinsymptome, die schließlich zu kolikartigen Flankenschmerzen, abdominalen Schmerzen, Erbrechen und letztendlich zu einem akuten Nierenversagen führen können.

Hämorrhagisches Fieber sind Infektionen, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen. Die meisten hämorrhagischen Fieber werden durch Viren verursacht. Sie kommen grundsätzlich weltweit in den tropischen und teilweise auch subtropischen Regionen vor, wobei die einzelnen Virenarten regional begrenzt auftreten. Das Fieber kann durch verschiedene Gruppen, wie z.B. Togaviren, Flaviviren, Arenaviren, Filoviren, Phleboviren, Nairoviren und Hantaviren verursacht werden.

Das hantvirale pulmonale Syndrom (HPS) ist durch ernste pulmonale Erkrankung mit hoher Mortalität gekennzeichnet. Es wurde zuerst 1993 in den Vereinigten Staaten während einer Untersuchung einer Reihe von plötzlichen und unerklärlichen Todesfällen wahrgenommen. Bei HPS kommt es zu einer gesteigerten pulmonalen Kapillarpermeabilität, die zu einem ersten pulmonalen Ödem führen kann. Die Pathogenität von pulmonalen Ödemen bei HPS ist noch nicht gut verstanden, obwohl ein immunologischer Mechanismus eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Es wird vermutet, daß die Lymphblasten und Makrophagen, die aufgrund der hohen viralen

Belastung in das pulmonale Gewebe eindringen, eine Lymphokin-vermittelte Aktivierung des vaskulären Endothels hervorrufen, wobei es zu einer ansteigenden pulmonalen Permeabilität der Kapillaren kommt.

Eine besondere Brisanz gewinnt dieser Krankheitserreger zudem dadurch, daß Hantaviren von den „US Centers for Disease Control und Prevention“ (CDC) in die Liste der potentiellen Bio-waffen eingeordnet wurden. Weiterhin wird erwartet, daß insbesondere aus den tropischen Gebieten neue Hantavirus-Typen auftreten werden, die zu lebensbedrohlichen Ausprägungen verschiedener Krankheitsbilder im Menschen führen können. So werden z.B. weltweit jährlich etwa 200.000 bis 300.000 HFRS-Fälle beobachtet, wobei es aber als sicher gilt, daß viele weitere HFRS-Fälle gar nicht erkannt werden, weil bei akutem Nierenversagen entweder nicht an diese infektiöse Ursache gedacht wird oder die technischen Voraussetzungen für eine entsprechende Virusdiagnostik fehlen.

Bevor näher auf die Therapie und/oder Prophylaxe von Hantavirus-Erkrankungen eingegangen wird, wird zunächst eine weitere Gattung der Familie Bunyaviridae, die ebenfalls Hämorrhagisches Fieber hervorruft, beschrieben. Zur Gattung der Nairoviren gehört die Serogruppe an Viren, die bei Menschen das Krim-Kongo-Fieber hervorruft.

Das Krim-Kongo Hämorrhagische Fieber (CCHF) wird durch Nairoviren übertragen und findet sich vor allem in Asien, Afrika, Südost-Europa und dem Mittleren Osten. Eine Übertragung des Virus findet hauptsächlich durch Hyalomma-Zecken statt, die gleichzeitig ein wichtiges Erregerreservoir darstellen. Diese Zecken kommen ausschließlich in wärmeren Regionen südlich des Balkans vor. Aber auch domestizierte Tiere wie Kühe, Schafe, Ziegen und Kamele stellen ein bedeutendes Reservoir dar. Eine Erregerübertragung kann auch bei Kontakt mit infektiösem tierischem Blut, wie z.B. beim Inhalieren von infiziertem Blut beim Schächten, oder durch Muskelfleisch erfolgen. Es finden auch Infektionen in Krankenhäusern (nosokominale Infektionen) statt. Die Inkubation der Krankheit beträgt bei der Übertragung durch Zecken 2 bis 5 Tage und bei nosokominaler Infektion 5 bis 9 Tage.

Die Krankheit beginnt mit typischen grippeartigen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, starken Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen und einem ausgesprägten Krankheitsgefühl. Es kommt relativ früh zu einer Bindehautentzündung und Einblutungen in Brust- und Bauchbereich und –organe. Bei einer Übelkeit mit Brechreiz, Bauchschmerzen und Durchfällen kann es am dritten bis fünften Krankheitstag zum Auftreten von Haut- und Organblutungen kommen (sogenannte Hämorrhagien). Bei leichten Verläufen werden Nasen- und Zahnfleischbluten beobachtet. In

morrhagien). Bei leichten Verläufen werden Nasen- und Zahnfleischbluten beobachtet. In schweren Fällen kann es zu Blutungen aus allen Körperöffnungen kommen und das Auftreten von Punktionsstellen ist häufig. Schließlich kann die Krankheit zu Leberzell-Schädigungen bis hin zum Leberversagen führen. Die Letalität beträgt in Abhängigkeit vom Virusstamm ca. 10 bis 50%, wobei die Letalität bei sekundären und tertiären Krankheitsfällen abnimmt. Das Verhältnis zwischen hämorrhagischen und nicht-hämorrhagischen Fällen wird in den Staaten der früheren UdSSR auf 1:5 geschätzt.

Prophylaxe und Therapie der Hantavirus- und CCHF-Erkrankungen

Zur Bekämpfung von Hantavirus-Erkrankungen spielt die Entwicklung von Vakzinen eine wichtige Rolle. Vakzine sind insbesondere für die Infektionsprophylaxe bei Angehörigen von Risikogruppen sinnvoll. Während in einigen asiatischen Ländern Hantavirus-Vakzine in Form von Vollvirus-Totimpfstoffen angewendet werden, sind in Europa und Amerika Entwicklungen im Gange, um insbesondere rekombinante Impfstoffe zu schaffen. Hantavirus-Lebendimpfstoffe auf Basis rekombinanter Pockenviren zeigen in den USA in klinischen Studien jedoch nicht den erhofften Impferfolg. Im Tierexperiment konnte die Inkubation einer schützenden Immunität durch Gabe von nackter Hantavirusprotein-kodierender DNA gezeigt werden. Da aber die Entwicklung eines Vakzins sehr zeitaufwendig ist und zudem bei bereits infizierten Individuen keinen Effekt hat, besteht ein offensichtliches Interesse daran, Hantavirus-Infektionen durch eine medikamentöse Behandlung zu bekämpfen.

In der Literatur ist bereits gezeigt worden, daß Ribavirin bei Hantavirus-Infektionen eine therapeutische Wirkung zeigt.

Das mit dem Namen Ribavirin bezeichnete Virustatikum ist 1- β -D-Ribafuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid und ist mit begrenzter Indikation zur Therapie am Menschen zugelassen. Aufgrund seiner chemisch modifizierten Ribose-Einheit weist Ribavirin das typische Merkmal eines Antimetaboliten bzw. seines Vorläufermoleküls auf. Beschrieben wurde eine Hemmung der Synthese von Guanosin-Nukleosiden durch Ribavirin, eine Hemmung der RNA-Polymerase und eine indirekte Hemmung der Proteinsbiosynthese. Der genaue Wirkmechanismus des Ribavirins ist bisher noch nicht geklärt.

In Deutschland war Ribavirin zunächst ausschließlich zur Aerosoltherapie schwerster bronchopulmonaler Infektionen, verursacht durch das Respiratory Syncytial-Virus (RSV), zugelassen.

Unter dem Handelsnamen „Virazole®“ ist seit 1993 eine Ribavirin-enthaltende Trockensubstanz zur Herstellung von Inhalationslösungen verfügbar. Inzwischen ist Ribavirin als „Rebetol®“ in peroraler Applikationsform zur Behandlung chronischer Hepatitis C in Kombination mit Interferon α zugelassen.

Die bisher einzige perorale Darreichungsform von Ribavirin, nämlich Rebetol®, sind Hartkapseln auf Basis von Gelatine.

Huggins J.W. et al. (J. Infect. Dis., 1986; 153 (3): 489-97) beschreiben eine Ribavirin-Therapie für Hantavirus-Infektionen bei Mäusejungtieren. Eine intravenöse Ribaviringabe als Therapie für hämorrhagisches Fieber beim Menschen mit renalem Syndrom wird von Huggins J.W. (J. Infect. Dis., 1999; 164 (6): 1119-27) beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine intravenöse Ribaviringabe nach folgendem Schema: Anfangsdosis von 33 mg/kg, 16 mg/kg alle 6 Stunden für 4 Tage und 8 mg/kg alle 8 Stunden für 3 Tage. Es zeigte sich, daß durch die Verabreichung von Ribavirin nach dem oben dargestellten Schema die Sterblichkeit signifikant reduziert werden konnte. Der einzige beobachtete Ribavirin-Nebeneffekt war eine ausgeprägte, vollständig reversible Anämie nach Beendigung der Therapie. Neben der Behandlung des HFRS ist auch eine intravenöse Ribavirin-Therapie für das pulmonale Hantavirus-Syndrom (HPS) beschrieben worden. Chapman L.E. et al. (Antivir. Ther., 1999; 4 (4): 211-219) beschreiben die Behandlung von HPS-Patienten mit Ribavirin. Aufgrund der Struktur der Therapiestudie, in der eine Placebokontrolle während der Entwicklungsphase der Krankheit fehlte, konnte keine ausreichende Wirksamkeit des Medikaments festgestellt werden. Weitere Untersuchungen zur Behandlung von Hantavirus-Infektionen mit Ribavirin wurden von Murphy M.E. et al. durchgeführt und sind in J. Vet. Med. Sci., 2001; 63 (6): 637-645 beschrieben. Experimente mit Mäusejungtieren ergaben, daß Ribavirinkonzentrationen von 25 und 50 mg/kg zu Überlebensraten von 68% und 80%, im Gegensatz zu sonst 7%, führten.

In jüngster Zeit (21. Februar 2002) hat das Europäische Büro zu Evaluierung medizinischer Produkte (EMA) in Zusammenarbeit mit seinem wissenschaftlichen Komitee (CPMP) ein Richtlinien-dokument zur Verwendung medizinischer Produkte zur Behandlung und Prophylaxe biologischer Agenzien herausgebracht, die als biologische Waffen von Terroristen verwendet werden könnten. Hierbei wird unter Punkt 6 auf das virale hämorrhagische Fieber eingegangen. Neben der bisher üblichen Behandlung von Erwachsenen, die unter hämorrhagischem Fieber leiden, welches unter anderem durch Hantaviren verursacht werden kann, mit einer intravenösen Verabreichung von Ribavirin, wird auch auf eine orale Verabreichung eingegangen. Hierbei wird ins-

besondere ein Therapieschema dargestellt, bei dem oral als Anfangsdosis 2 g Ribavirin verabreicht werden, gefolgt von 4 g/Tag in 4 Teildosen für 4 Tage, gefolgt von 2 g/Tag für 6 Tage. Die Verabreichung von Ribavirin als Therapeutikum an Patienten, die mit Hantaviren infiziert sind, findet im Stand der Technik entweder, und zur Zeit bevorzugt, intravenös oder über die Verabreichung des Ribavirins mit Hilfe von Kapseln statt.

Bei der Bekämpfung von CCHF-Erkrankungen spielt die Entwicklung und Darreichung von Impfstoffen eine untergeordnete Rolle. Zur Prophylaxe sind in Bulgarien Impfstoffe aus infizierten Mäusehirnen für Laborpersonal entwickelt worden. Dadurch soll versucht werden, nosokominale Übertragungen zu vermeiden. Wichtige Bekämpfungsmaßnahmen beziehen sich vor allen Dingen auf die Bekämpfung der Vektoren und auf das Einhalten allgemeiner Hygienebedingungen.

Wie bereits für die Bekämpfung von Hantaviren beschrieben, findet sich auch im Stand der Technik der Einsatz von Ribavirin zur Behandlung von CCHF-Erkrankungen.

Watts D.M. et al. (Am. J. Trop. Med. Hyg. 1989; 41(5):581-585) beschreiben die Verwendung von Ribavirin als potentiell Therapeutikum für Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber (CCHF). Hierfür wurden Untersuchungen von „African green monkey kidney“-Zellen durchgeführt. Bereits relativ geringe Dosen Ribavirin (5 µg/ml) führen zu einer transienten Verringerung der viralen Belastung. Dies kann bei höheren Konzentrationen bis zu einem Ausbleiben der viralen Replikation führen. Tignor G.H. und Hanham C.A. beschreiben im Antiviral. Res., 1993; 22(4):309-325 die Verwendung von Ribavirin bei mit CCHF-Virus intraperitoneal infizierten Jungmäusen. Es konnte gezeigt werden, daß die Ribavirin-Behandlung die Sterblichkeit von jungen Mäusen signifikant reduzierte und auch das Viruswachstum in der Leber und die Ausbildung einer Virämie signifikant sanken. Der Einsatz von Ribavirin zur Behandlung von CCHF wurde in Lancet, 1995; 346 (8973):472-475 von Fisher-Hoch S.P. et al. beschrieben. Hierbei wird die orale Verabreichung von Ribavirin an Krankenhausmitarbeiter in Pakistan dargelegt. Die orale Verabreichung beinhaltet 4 g/Tag für 4 Tage, dann 2,4 g/Tag für 6 Tage. Es wurde in diesem Fall eine orale Verabreichung von Ribavirin gewählt, da intravenös zu verabreichendes Ribavirin nicht vorhanden war. Es wurde beobachtet, daß die Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Ribavirin-Behandlung IgG- und IgM-Antikörper gegen das CCHF-Virus produzierten und sich vollständig erholten. Die in diesem Artikel dargestellten Ergebnisse beziehen sich allerdings nur auf eine kleine Gruppe von drei Patienten, wobei die orale Verabreichung von Ribavirin zur Behandlung von CCHF-Infektionen sehr erfolgversprechend zu sein scheint.

Die bisher bekannten Darreichungsformen von Ribavirin weisen verschiedene Nachteile auf.

Die intravenöse Verabreichung eines Medikamentes über einen längeren Zeitraum kann dazu führen, daß sich die Venen entzünden und dadurch weitere z.B. bakterielle Infektionen den Körper belasten können, daß die dauerhaft gelegte Kanüle verstopft oder bricht, die Flexibilität und das Wohlbefinden des Patienten unter der Behandlung leiden oder das Medikament in seiner flüssigen Form nicht zur Verfügung steht oder nur unter aufwendigen Bedingungen gelagert und transportiert werden kann.

Als bisher verwendetes und im Stand der Technik bekanntes Verfahren zur oralen Verabreichung von Ribavirin können Kapseln eingesetzt werden. Kapseln weisen eine Reihe von Nachteilen auf. So ist z.B. die Genauigkeit, mit der ein Wirkstoff dosiert werden kann, bei Kapseln geringer, als beispielsweise bei Tabletten. Entsprechend beträgt die gesetzlich höchstzulassene Varianz der Masse je Dosisseinheit $\pm 7,5\%$ für Kapseln und $\pm 5\%$ für Tabletten. Hinzu kommt, daß Kapseln häufig relativ groß sind und von schwerkranken Menschen oder Kindern nur schwer eingenommen werden können. Eine weitere kritische Eigenschaft, die in der letzten Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, ist, daß Kapseln Bestandteile tierischen Ursprungs, wie etwa Gelatine, enthalten und damit die Gefahr bergen, z.B. den BSE-Erreger zu übertragen.

Im Tierexperiment wurde gezeigt, daß Ribavirin teratogen wirkt, insbesondere innerhalb der ersten sechs Wochen der Embryonalentwicklung. Dies hat u.a. zur Folge, daß weibliches Behandlungspersonal und Familienmitglieder vor einer Exposition geschützt werden müssen. Beim Zusammenstecken von Kapseln ist es unvermeidlich, daß Ribavirin-Pulver an deren äußerer Oberfläche hängen bleibt. Anders als Tabletten können Gelatine-Kapseln nicht mit einer wäßrigen Lackierung, die geeignet ist, das Pulver fest einzubinden, überzogen werden. Nicht nur beim Verpacken der Kapseln, sondern auch bei der Verabreichung durch z.B. das Pflegepersonal oder Familienmitglieder ist deshalb die Wahrscheinlichkeit groß, mit Ribavirin in Kontakt zu kommen.

Daher ist zusätzlich zu den allgemeinen Nachteilen einer Kapsel speziell im Fall von Ribavirin eine andere Darreichungsform wünschenswert.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verwendung von Ribavirin zur Behandlung von Viren der Bunyaviridae zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik beseitigt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Verwendung von Ribavirin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Patienten, der mit Bunyaviridae infiziert ist, gelöst, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung oral und/oder rektal in komprimierter Form verabreicht wird.

Bevorzugt findet die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Tablettenform statt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform findet die Verwendung in Tablettenform durch die Verabreichung von Ravanex[®] statt.

Alternativ findet die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Zäpfchenform statt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verwendung der Ribavirin-Verabreichung nach folgendem Schema durchgeführt: a) Tag 1: 1-3 mal 500 bis 2000 mg Ribavirin b) Tag 2 bis 20: 1-3 mal 400-1500 mg Ribavirin.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform findet die Verwendung der Ribavirin-Verabreichung nach folgendem Schema statt: a) Tag 1: 3 mal 800 mg Ribavirin, b) Tag 2 bis 11: 3 mal 600 mg Ribavirin.

Eine bevorzugte Ausführungsform umfaßt eine Verbraucherpackung, die Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in komprimierter Form umfaßt.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform umfaßt eine Verbraucherpackung, die Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in Tablettenform umfaßt.

Eine alternative Ausführungsform umfaßt eine Verbraucherpackung, die Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in Zäpfchenform umfaßt.

Die Verwendung von Ribavirin in Tabletten- oder Zäpfchenform nach dem vorliegenden Schema bewirkt eine rasche Symptombekämpfung einer Infektion mit Hantaviren und CCHF-Viren und kann bis zur vollständigen Ausheilung der Krankheit führen. Die Darreichungsform von Tabletten ermöglicht eine direkte Aufnahme des Wirkstoffes bereits im oberen Bereich des Magen-Darm-Traktes und damit eine rasche Zirkulation des Ribavirins im Blut und eine umgehende Bekämpfung der Viren. Die Tabletten können leicht eingenommen und genau dosiert werden und eine Ribavirin-Kontaminierung des Pflegepersonals und von Familienmitgliedern bei einer Behandlung zu Hause ist ausgeschlossen.

Eine weitere Darreichungsform bezieht sich auf die Verabreichung von Zäpfchen. Die Auflösung der Zäpfchen im unteren Bereich des Darm-Traktes führt ebenfalls zu einer raschen Aufnahme, insbesondere im Bereich des Mastdarms, und einer raschen Zirkulation des Ribavirins im Blutkreislauf. Diese Darreichungsform ist besonders bei Patienten, die bereits stark durch die Infektion geschwächt sind, oder bei älteren Menschen oder Kindern, die Probleme mit dem Schlucken des Medikamentes in Tablettenform haben, geeignet. Ganz besonders nützlich und wirksam erweist sich diese Darreichungsform bei Säuglingen.

Da bekanntermaßen Ribavirin teratogen ist, wird empfohlen, daß das Medikament nicht von schwangeren Frauen eingenommen wird. Des weiteren sollte darauf geachtet werden, daß die Patientin nicht innerhalb der folgenden sechs Monate nach Einnahme des Medikamentes schwanger wird, um Fehlbildungen des Fötus vorzubeugen.

Die vorliegende Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher ausgeführt.

Beispiel 1

Bei der oralen Verabreichung von Ribavirin in Tablettenform an einen Patienten, der mit Bunyaviren infiziert ist (beispielsweise Hantaviren oder CCHF-Viren), wird am ersten Tag eine Dosis von 3 mal 800 mg Ribavirin verabreicht. Diese Behandlung wird an den Tagen 2 bis 11 mit einer Menge von 3 mal 600 mg Ribavirin fortgeführt, und danach beendet. Der Infektionszustand des behandelten Patienten kann sowohl symptomatisch als auch auf RNA-Ebene untersucht werden. Die Verwendung von Ribavirin nach dem dargestellten Therapieschema führt zu einer raschen

Besserung des Gesundheitszustandes des infizierten Patienten, senkt die Sterblichkeit nach der Virus-Infektion und führt letztendlich bei einem hohen Prozentsatz der kranken Patienten zu einer völligen Ausheilung der Krankheit.

Beispiel 2

Eine Tablette enthält 200 mg \pm 3% Ribavirin sowie Zusatzstoffe gemäß der Rezeptur:

Ribavirin	200,00 mg
Polyvidon K25	16,00 mg
Mikrokristalline Cellulose	77,00 mg
Crospovidon	3,50 mg
Siliciumoxid	2,00 mg
Magnesiumstearat	1,50 mg
	<hr/>
insgesamt	300,00 mg

Beispiel 3

Die Tablette der in Beispiel 2 beschriebenen Rezeptur ist zusätzlich mit einem wasserlöslichen Film beschichtet ("Lackierung", "Coating"), zusammengesetzt aus:

Hydroxypropylmethylcellulose	4,00 mg
Titandioxid	2,00 mg
	<hr/>
	6,00 mg

oder alternativ zusammengesetzt aus:

Hydroxypropylmethylcellulose	4,00 mg
Titandioxid	2,00 mg
Polyethylenglykol 6000 (Macrogol 6000)	1,00 mg
	<hr/>
	7,00 mg

Beispiel 4

Ribavirin kann auch über Zäpfchen dem Patienten, der mit Bunyaviren infiziert ist (z.B. Hantaviren oder CCHF-Viren), verabreicht werden. Hierbei wird im wesentlichen die Dosisempfehlung des Beispiels 1 beibehalten. Auch im Fall der Therapie mit Zäpfchen kommt es zu einer raschen Besserung der Symptome der Virus-Infektion und bei einem großen Prozentsatz der Patienten zu einer völligen Ausheilung der Krankheit.

Die in den Beispielen 1 und 4 dargelegte Ribavirintherapie kann entsprechend bei einem geringeren Körpergewicht, wie z.B. bei Kindern oder Säuglingen, mit einer geringeren Menge durchgeführt werden. Dabei geht die in den Beispielen 1 und 4 dargestellte Therapie von einem Durchschnittsgewicht des Patienten von 75 kg aus und eine entsprechende Reduktion der verabreichten Ribavirin-Menge bei einem geringeren Körpergewicht ist für den Fachmann offensichtlich.

Patentansprüche

1. Verwendung von Ribavirin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung eines Patienten, der mit Bunyaviridae infiziert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung oral und/oder rektal in komprimierter Form verabreicht wird.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Tablettenform verabreicht wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenform Ravanex[®] ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Zäpfchenform verabreicht wird.
5. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Ribavirin-Verabreichung nach folgendem Schema durchgeführt wird:
 - a) Tag 1: 1-3 mal 500 bis 2000 mg Ribavirin
 - b) Tag 2 bis 20: 1-3 mal 400 bis 1500 mg Ribavirin
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Ribavirin-Verabreichung nach folgendem Schema durchgeführt wird:
 - a) Tag 1: 3 mal 800 mg Ribavirin
 - b) Tag 2 bis 11: 3 mal 600 mg Ribavirin
7. Verbraucherpackung, dadurch gekennzeichnet, daß sie Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin nach den Ansprüchen 1 bis 6 und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in komprimierter Form umfaßt.

8. Verbraucherpackung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in Tablettenform umfaßt.

9. Verbraucherpackung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Informationsmaterial über die Verwendung von Ribavirin nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Ribavirin enthält, in Zäpfchenform umfaßt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/41		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FISHER-HOCH, S. P. ET AL.: "Crimean Congo-Haemorrhagic Fever treated with oral ribavirin" THE LANCET, vol. 346, 19 August 1995 (1995-08-19), pages 472-475, XP008021270 cited in the application abstract	1-9
A	US 6 335 032 B1 (LIEBOWITZ STEPHEN M ET AL) 1 January 2002 (2002-01-01) column 5, line 3-7; claims 1,2	1-9
<input 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 2 September 2003		Date of mailing of the international search report 09/10/2003
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 Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6335032	B1	01-01-2002	
		US 6051252 A	18-04-2000
		US 5914128 A	22-06-1999
		US 5916594 A	29-06-1999
		AT 234103 T	15-03-2003
		AU 762826 B2	03-07-2003
		AU 2199199 A	12-07-1999
		BR 9814367 A	17-10-2000
		CA 2300452 C	28-11-2000
		CA 2323849 A1	01-07-1999
		CA 2365412 C	17-09-2002
		CN 1283117 T	07-02-2001
		DE 69812094 D1	17-04-2003
		DK 991415 T3	16-06-2003
		EP 1321147 A1	25-06-2003
		EP 0991415 A1	12-04-2000
		HU 0100433 A2	28-12-2001
		JP 2001526234 T	18-12-2001
		NO 20003234 A	21-08-2000
		NZ 504994 A	25-10-2002
		PL 341230 A1	26-03-2001
		PT 991415 T	30-06-2003
		SK 8942000 A3	09-04-2001
		WO 9932128 A1	01-07-1999
		US 6337090 B1	08-01-2002
		ZA 9811726 A	21-06-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/41

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FISHER-HOCH, S. P. ET AL.: "Crimean Congo-Haemorrhagic Fever treated with oral ribavirin" THE LANCET, Bd. 346, 19. August 1995 (1995-08-19), Seiten 472-475, XP008021270 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-9
A	US 6 335 032 B1 (LIEBOWITZ STEPHEN M ET AL) 1. Januar 2002 (2002-01-01) Spalte 5, Zeile 3-7; Ansprüche 1,2	1-9

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

 Siehe Anhang Patentfamilie

^o 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

8 Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beys, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06392

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 6335032	B1	01-01-2002	US 6051252 A	18-04-2000
			US 5914128 A	22-06-1999
			US 5916594 A	29-06-1999
			AT 234103 T	15-03-2003
			AU 762826 B2	03-07-2003
			AU 2199199 A	12-07-1999
			BR 9814367 A	17-10-2000
			CA 2300452 C	28-11-2000
			CA 2323849 A1	01-07-1999
			CA 2365412 C	17-09-2002
			CN 1283117 T	07-02-2001
			DE 69812094 D1	17-04-2003
			DK 991415 T3	16-06-2003
			EP 1321147 A1	25-06-2003
			EP 0991415 A1	12-04-2000
			HU 0100433 A2	28-12-2001
			JP 2001526234 T	18-12-2001
			NO 20003234 A	21-08-2000
			NZ 504994 A	25-10-2002
			PL 341230 A1	26-03-2001
			PT 991415 T	30-06-2003
			SK 8942000 A3	09-04-2001
			WO 9932128 A1	01-07-1999
			US 6337090 B1	08-01-2002
			ZA 9811726 A	21-06-1999
