

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5021155号
(P5021155)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22

請求項の数 12 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-223680 (P2004-223680)
 (22) 出願日 平成16年7月30日(2004.7.30)
 (65) 公開番号 特開2005-53907 (P2005-53907A)
 (43) 公開日 平成17年3月3日(2005.3.3)
 審査請求日 平成19年7月26日(2007.7.26)
 (31) 優先権主張番号 03016681.3
 (32) 優先日 平成15年8月1日(2003.8.1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 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 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エピナスチンと1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類との組合せを含む皮膚疾患治療用製薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) エピナスチンまたは製薬上許容し得るその塩およびb) エピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミンを含み、

前記さらなる抗-H1-ヒスタミンが、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、およびこれらの製薬上許容し得る塩からなる群から選ばれ、

急速放出層と、持続性放出層とを組み合わせた多層錠剤；急速放出顆粒剤と、持続性放出顆粒剤とを組み合わせた顆粒剤、又はそのような顆粒剤を充填したカプセル剤；1種以上の急速放出小錠剤と、1種以上の持続性放出小錠剤との組み合わせを充填した硬質カプセル；及び持続性放出成分としてマイクロカプセル又はマイクロスフェアを使用した乾燥シロップ又は懸濁シロップのいずれかの形態で、前記さらなる抗-H1-ヒスタミンまたは少なくともその1部分が持続性放出成分として調合され、エピナスチンが急速放出成分として調合された皮膚疾患治療用製薬組成物。

【請求項2】

少なくとも1種の製薬上許容し得る担体および/または賦形剤をさらに含む、請求項1記載の製薬組成物。

【請求項3】

請求項1または2記載の製薬組成物を含む、経口または局所投与用剤形の医薬。

【請求項4】

エピナスチンまたはその薬理的塩の含有量が、投与量単位当り0.2~20 mgの範囲の塩

酸エピナスチンに相当する量である、請求項 3 記載の経口投与用剤形の医薬。

【請求項 5】

前記さらなる抗-H1-ヒスタミンまたはその製薬上許容し得る塩の含有量が、投与量単位当り0.005~300 mgの範囲である、請求項 3 または 4 記載の経口投与用剤形の医薬。

【請求項 6】

エピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩の量が、1 gあたり1~50 mgの範囲の塩酸エピナスチンに相当する量である、請求項 3 記載の局所投与用剤形の医薬。

【請求項 7】

前記さらなる抗-H1-ヒスタミンまたはその製薬上許容し得る塩の量が、1 gあたり200 mgまでである、請求項 3 または 5 記載の局所投与用剤形の医薬。

10

【請求項 8】

皮膚疾患の治療および/または予防のための、請求項 1 または 2 記載の製薬組成物または請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の経口もしくは局所投与用剤形の医薬。

【請求項 9】

皮膚疾患がアレルギー反応に伴う皮膚疾患である、請求項 8 記載の製薬組成物または経口もしくは局所投与用剤形の医薬。

【請求項 10】

皮膚疾患がじんま疹、湿疹、皮膚のかぶれまたは皮膚炎である、請求項 8 または 9 記載の製薬組成物または経口もしくは局所投与用剤形の医薬。

【請求項 11】

そう痒を伴う皮膚疾患の治療および/または予防のための、請求項 1 または 2 記載の製薬組成物または請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の経口もしくは局所投与用剤形の医薬。

20

【請求項 12】

エピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩を活性剤として含む製薬組成物または経口もしくは局所投与用剤形の医薬と、一緒のまたは時間シフトさせた投与のための、エピナスチン以外の 1 種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその製薬上許容し得る塩を薬理活性剤として含む製薬組成物または経口もしくは局所投与用剤形の医薬とを含み、

前記さらなる抗-H1-ヒスタミンが、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、およびこれらの製薬上許容し得る塩からなる群から選ばれ、

30

前記さらなる抗-H1-ヒスタミン類または少なくともその 1 部分が持続性放出成分として調合され、エピナスチンが急速放出成分として調合され、

1 つのパッケージに包装された急速放出錠剤及び持続性放出錠剤の形態、又は 1 つのパッケージに包装された急速放出錠剤及び持続性放出カプセルの形態である製薬パック。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚疾患の治療用製薬組成物に関する。とりわけ、本発明において説明する組成物は、皮膚疾患に由来する種々の症状のなかでアレルギー反応を伴う皮膚疾患の治療において高度に有効である。これらの組成物は、薬理活性化合物として、抗ヒスタミン有効量のエピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩およびエピナスチン以外の 1 種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類を含む。上記組成物は、製薬上許容し得る担体および賦形剤も含み得る。

40

さらにまた、本発明は、じんま疹、湿疹および皮膚かぶれ、痒疹および尋常性乾癬のような皮膚疾患に由来するそう痒症（そう痒）のような症状を治療するためのこれらの組成物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

近年、アレルギー反応を伴う皮膚疾患の発生率が、食餌およびライフスタイルの変化、大気汚染、環境条件における種々の悪化要因による環境的化学物質への暴露増大、およ

50

び社会生活からのストレス増大等によって上昇してきている。アレルギー反応を伴うこれらの皮膚疾患のうちには、じんま疹、湿疹、皮膚のかぶれ、および皮膚炎がある。そう痒症、痒疹、尋常性乾癬に代表されるそう痒を伴う皮膚疾患も数的には増えつつある。

膨疹と同義語のじんま疹は、一過性の浮腫である。この疾患は、皮膚上でのそう痒感の突然の発症、その後のみみず腫れ様のはっきりと形成された皮疹膨張の発生および引掻くことによって悪化した爪甲ないし手の平サイズへの成長に特徴を有する。症状は数分間～数時間以内で消失し何らの皮膚障害を残さないものの、皮疹としての発症事象は再発するようである。じんま疹の原因としては、自己感作；困難な月経、妊娠、食品、医薬品および虫刺れに関連する感作；熱、寒さ、機械的刺激および光に対する異常応答；細菌感染に対する遠隔応答；胃腸、肝臓および腎臓疾病；内分泌関与；および心理的要因がある。

10

湿疹または皮膚炎は、皮膚上の炎症応答に特徴を有する最も主要な皮膚疾患である。湿疹および皮膚炎は、多くの場合、まとめて湿疹性皮膚炎群と称される。これらの疾病は、多くの場合、外的刺激(多くの化学薬品類、芳香物質類、金属類、清浄剤類、医薬品類、植物類、細菌類、昆虫類、日光、熱、寒さ、乾燥)、内的異常(発汗、異常皮脂分泌、異常角化症のような局所異常；並びにアトピー素因、感染部位、消化障害、腎機能障害、内分泌攪乱のような全身異常)、および体調によって生ずる病理学的相互作用によって生ずる。湿疹性皮膚炎群は、接触皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、自己感作皮膚炎、および慢性単純性苔癬を含む。

【 0 0 0 3 】

主婦湿疹、進行性指掌角皮症、おむつ皮膚炎および光接触皮膚炎は、異型接触皮膚炎として分類されている。さらに、この群には、散在性神経皮膚炎、鬱滞性皮膚炎、湿疹様感染性皮膚炎および口囲皮膚炎も含まれ得る。大ざっぱには、この群には、放射線皮膚炎、熱傷(火傷)および凍傷も含まれ得る。

20

そう痒症は、外見上正常な皮膚上のそう痒感(そう痒)の発症に特徴を有する。影響を受けた病変の範囲により、そう痒症は、全身そう痒症と局所そう痒症に分けられる。この疾病は、種々の原因に由来し、多くの場合、全身疾病症状として発生する。

痒疹は、極端なそう痒感を示し、慢性または再発性の障害に進行する丘疹またはじんま疹様小結節であり、大ざっぱに、乳児ストロフルス、じんま疹様苔癬、夏季痒疹、急性単純性痒疹のような急性痒疹；亜急性単純性痒疹のような亜急性痒疹；および慢性多形成(*chronica multiformis*)、結節性痒疹、ヘブラ痒疹および慢性単純性痒疹のような慢性痒疹に分類される。病原性のメカニズムは未知である。急性痒疹における虫刺れ、並びに糖尿病、肝障害、白血病、ホジキン病、内臓がん、および慢性痒疹における多血症が原因として考えられている。

30

尋常性乾癬は、炎症性皮膚疾病であり、表皮過形成および炎症性細胞浸潤の組織学的特徴を呈する。皮疹は、とりわけ機械的圧縮と接触するような頭部、四肢の外延面、および体幹のある部分上に典型的に発症し、そのほぼ半分において、そう痒が観察される。免疫異常が疾病原因として関連している可能性がある。

原因抗原の排除のような周辺部の改善がこれらの皮膚疾患、とりわけアレルギー性皮膚疾患の治療における最も重要な要因であると力説されている。にもかかわらず、既に再評価されているように、病因は、変動し且つ複雑であるので、特定するのにしばしば過ちを犯しやすい。従って、抗ヒスタミン化合物類を併用する組成物が、皮膚疾患によって生ずるそう痒感のようなこれらの症状の治療における繁用的な選択枝である。

40

【 0 0 0 4 】

JP 2001-151677A号においては、リン酸ジメモルファン、塩酸エピナスチン、塩酸dl-メチルエフェドリン、塩酸プロムヘキシシ、メキタジン、塩酸リゾチームおよび無水カフェインを含む製薬組成物が記載されている。該公報に開示された組成物は、咽頭使用用であり、咳止め作用を有する。

WO 98/06394号は、ヒスタミンH₁レセプター拮抗薬とヒスタミンH₃レセプター拮抗薬の組合せを使用する鼻炎治療用の製薬組成物を開示している。エピナスチンは、ヒスタミンH₁レセプター拮抗薬の1つの例として示されている。抗ヒスタミン類、なかんずくエピナ

50

スチンとの組合せを含む他の組成物は、当該技術の説明として挙げられている。

例えば、JPH09-52849号、JP-2001-10966A号およびJP2002-332229A号においては、そのような組成物は、風邪の治療用として開示されている。風邪および鼻炎治療用の組成物はJP2001-199882A号およびJP2001-247481号に開示されており、鼻炎治療用の組成物はJPH10-45576A号、JPH10-298107A号およびJP2001-261561A号に記載されており、咳止め作用を有する組成物はJPH10-17473号およびJPH11-71281号に記載されている。しかしながら、エピナスチンとさらに別の抗ヒスタミンとの組合せを含む製薬組成物が皮膚疾患の治療用として開示されているものはない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本発明の目的

本発明は、有効な改善を達成する有意な有用性を示す、皮膚疾患、好ましくはアレルギー反応を伴う皮膚疾患の予防および/または治療用のエピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩とエピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその製薬上許容し得る塩を薬理活性化化合物として含む製薬組成物または投与量剤形を提供する。

さらにまた、本発明は、有効な改善を達成する有意な有用性を示す皮膚疾患、好ましくはアレルギー反応を伴う皮膚疾患の予防および/または治療用の、エピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩を活性剤(有効成分)(active agent)として含む製薬組成物と、一緒のまたは時間シフトさせた投与のための、エピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその製薬上許容し得る塩を薬理活性化剤として含む製薬組成物とを含む製薬パック(パッケージ)も提供する。

20

さらに、本発明は、そう痒を伴う皮膚疾患、とりわけじんま疹、湿疹、かぶれ、皮膚炎、そう痒症、皮疹、およびそう痒感を伴う尋常性乾癬の症状に対する有意の改善において高度に有効な製薬化合物類を使用することによって、皮膚疾患治療用の製薬組成物、投与量剤形およびパックも提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の説明

本発明は、抗ヒスタミン有効量のエピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩およびエピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその製薬上許容し得る塩を薬理活性化化合物として含む、皮膚疾患の予防および/または治療用の製薬組成物、投与量剤形およびパックに関する。

30

エピナスチン、即ち、(±)3-アミノ-9, 13b-ジヒドロ-1H-ジベンズ[c, f]イミダゾ[1,5-a]アゼピン、その塩酸塩は、それぞれ、H1-抗ヒスタミン特性を有する薬物である。エピナスチンは、主として、目および鼻粘膜のアレルギー反応の治療に使用されている。

本発明の製薬組成物、投与量剤形およびパックは、エピナスチンを、その塩酸塩、臭素酸塩、シュウ酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、硫酸塩およびリン酸塩のような塩、または遊離塩基の形で含む。好ましいのは塩酸エピナスチンである。

エピナスチンまたはその薬理学上許容し得る塩の量は、投与経路による。

40

経口投与の場合、成人用のエピナスチンまたはその薬理学上許容し得る塩の投与日量は、塩酸エピナスチンに相当する量として、約2~20 mg/日であり、疾病の重篤度および段階、患者体重および熟練者にとって既知のさらなるパラメーターに依存する。好ましいのは5~15 mgの投与日量であり、とりわけ好ましいのは7.5~12.5 mgの投与日量である。この投与日量は、1日に1回(例えば、1日に1錠)投与してもよく、あるいは1日に亘って、例えば、1日に3回(例えば、1日に3錠3回)に分割してもよい。相応して、経口投与用の投与量単位(例えば、錠剤またはカプセル)当りのエピナスチンまたはその薬理学上許容し得る塩の含有量は、0.2~20 mg、好ましくは0.5~15 mg、とりわけ好ましくは0.75~12.5 mgの範囲の塩酸エピナスチンに相当する量である。

局所投与の場合は、塩酸エピナスチンに相当する量としての投与量は、投与剤形1 g当

50

り1~50 mg、好ましくは投与剤形1 g当り2~30 mg、より好ましくは投与剤形1 g当り5~15 mgの範囲である。

【0007】

エピナスチンに加えて、本発明の製薬組成物は、エピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類も含む。本発明によれば、任意の抗-H1-ヒスタミンを使用し得る。本発明の範囲内において、抗-H1-ヒスタミンなる用語は、サブタイプH1のヒスタミンレセプターに関連しての拮抗作用を有する化合物について使用する。好ましくは、上記さらなる抗-H1-ヒスタミンは、アリメマジン、アゼラスチン、ベポタスチン、カルビノキサミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シプロヘプタジン、ジフェテロール、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、エバスチン、エメダスチン、フェネタジン、フェクソフェナジン、ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、イソチペンジル、イプロヘプチン、ケトチフェン、オキサトミド、メブヒドロリン、メキタジン、メトジラジン、オロパタジン、プロメタジン、ターフェナジン、トンジルアミン、トリペレナミンおよびトリプロリジン、またはこれらの製薬上許容し得る塩(例えば、酒石酸塩、塩酸塩、ベシル酸塩、マレイン酸塩、ジフェニルジスルホン酸塩、フマル酸塩、サリチル酸塩、タンニン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、テオクル酸塩、パモ酸塩、ナパジル酸塩、メチレンジサリチル酸塩、ヒベンズ酸塩等)からなる群から選択する。

10

さらに好ましくは、エピナスチン以外の前記さらなる抗-H1-ヒスタミンは、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、およびこれらの製薬上許容し得る塩からなる群から選択する。

20

さらに、本発明の組成物は、他の製薬上活性な化合物、例えば、グリチルリチン酸(グリチルリチン)、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルレチン酸およびトラネキサム酸のような抗炎症剤；ビタミンB₁、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ナイアシン、パントテン酸、ピオチン、葉酸、オロチン酸、リボ酸、p-アミノ安息香酸、イノシトール、カルニチンおよびコリンのようなB群のビタミン類およびビタミン様活性物質類；ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ユビキノン、パンガミン酸およびフラボノイドのような酸化防止性ビタミン類および酸化防止性ビタミン様物質類；システイン、メチオニン、アミノエチルスルホン酸およびグルタチオンのようなイオウ含有アミノ酸；およびエルゴカルシフェロールおよびコレカルシフェロールのようなD群ビタミン類も含み得る。

30

【0008】

使用する特定の抗ヒスタミンによるが、エピナスチンと組合せて使用する成人用の上記さらなる抗-H1-ヒスタミンの投与日量は、経口投与において0.05~300 mgの範囲である。既に上述したように、この投与日量は、1日に1回投与してもよく、あるいは、1日に亘って、例えば、1日に3回に分割してもよい。相応して、経口投与用の投与量単位(例えば、錠剤またはカプセル)当りの上記さらなる抗-H1-ヒスタミンの含有量は、0.05~300 mgの範囲であり、局所使用においては、0.1~200 mg/g投与量剤形の範囲である。

本発明に従ってエピナスチンと組合せて使用する上記抗-H1-ヒスタミンの好ましい投与日量は、経口投与量剤形においては下記のとおりである：

酒石酸アリメマジン：好ましくは0.5~10 mgの範囲、より好ましくは0.75~7.5 mgの範囲。

40

塩酸アゼラスチン：好ましくは0.1~2 mgの範囲、より好ましくは0.15~1.5 mgの範囲。

ベシル酸ベポタスチン：好ましくは0.2~20 mgの範囲、より好ましくは1~15 mgの範囲。

マレイン酸カルビノキサミン：好ましくは0.1~20 mgの範囲、より好ましくは1~16 mgの範囲。

ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン：好ましくは0.1~24 mgの範囲、より好ましくは1.2~12 mgの範囲。

塩酸セチリジン：好ましくは0.5~20 mgの範囲、より好ましくは1~10 mgの範囲。

50

マレイン酸d-クロルフェニラミン：好ましくは0.1～8 mgの範囲、より好ましくは0.6～6 mgの範囲。

マレイン酸dl-クロルフェニラミン：好ましくは0.4～24 mgの範囲、より好ましくは1～12 mgの範囲。

【 0 0 0 9 】

フマル酸クレマスチン：好ましくはクレマスチンとして0.1～2 mgの範囲、より好ましくはクレマスチンとして0.2～1.5 mgの範囲。

塩酸シプロヘプタジン：好ましくは0.2～24 mgの範囲、より好ましくは0.4～12 mgの範囲。

塩酸ジフェテロール：好ましくは1～180 mgの範囲、より好ましくは9～90 mgの範囲。

リン酸ジフェテロール：好ましくは1～180 mgの範囲、より好ましくは5～90 mgの範囲。

塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、およびラウリル硫酸ジフェンヒドラミン：好ましくは5～200 mgの範囲、より好ましくは7.5～150 mgの範囲。

塩酸ジフェニルピラリン：好ましくは0.2～24 mgの範囲、より好ましくは1.2～12 mgの範囲。

テオクル酸ジフェニルピラリン：好ましくは1～180 mgの範囲、より好ましくは9～90 mgの範囲。

エバスチン：好ましくは0.25～10 mgの範囲、より好ましくは0.5～5 mgの範囲。

ジフマル酸エメダスチン：好ましくは0.1～4 mgの範囲、より好ましくは0.2～2 mgの範囲。

塩酸フェネタジン：好ましくは5～180 mgの範囲、より好ましくは9～90 mgの範囲。

タンニン酸フェネタジン：好ましくは5～180 mgの範囲、より好ましくは10～135 mgの範囲。

塩酸フェクソフェナジン：好ましくは5～120 mgの範囲、より好ましくは9～90 mgの範囲。

【 0 0 1 0 】

塩酸ホモクロルシクリジン：好ましくは1～60 mgの範囲、より好ましくは3～30 mgの範囲。

塩酸ヒドロキシジン：好ましくは1～60 mgの範囲、より好ましくは3～30 mgの範囲。

パモ酸ヒドロキシジン：好ましくは5～180 mgの範囲、より好ましくは8.5～128 mgの範囲。

塩酸イソチペンジル：好ましくは0.5～24 mgの範囲、より好ましくは1.2～12 mgの範囲。

塩酸イプロヘプチン：好ましくは5～300 mgの範囲、より好ましくは15～150 mgの範囲。

フマル酸ケトチフェン：好ましくは0.05～2 mgの範囲、より好ましくは0.1～1 mgの範囲。

オキサトミド：好ましくは1～60 mgの範囲、より好ましくは3～30 mgの範囲。

ナパジル酸メブヒドロリン：好ましくは5～300 mgの範囲、より好ましくは15～150 mgの範囲。

メキタジン：好ましくは0.1～6 mgの範囲、より好ましくは0.4～4 mgの範囲。

塩酸メトジラジン：好ましくは0.1～16 mgの範囲、より好ましくは0.8～8 mgの範囲。

塩酸オロパタジン：好ましくは0.1～10 mgの範囲、より好ましくは0.5～7.5 mgの範囲。

塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、ヒベンズ酸プロメタジン、およびテオクル酸プロメタジン：好ましくは塩酸プロメタジンとして0.5～75 mgの範囲、より好ましくは塩酸プロメタジンとして1～40 mgの範囲。

テルフェナジン：好ましくは1～120 mgの範囲、より好ましくは5～100 mgの範囲。

10

20

30

40

50

塩酸トンジルアミン：好ましくは3～120 mgの範囲、より好ましくは6～60 mgの範囲。
塩酸トリペレナミン：好ましくは5～150 mgの範囲、より好ましくは10～100 mgの範囲

塩酸トリプロリジン：好ましくは0.3～9 mgの範囲、より好ましくは0.6～6 mgの範囲。

【0011】

局所使用においては、上記さらなる抗-H1-ヒスタミンの投与量は、200 mg/g投与量剤形まで、好ましくは0.1～100 mg/g投与量剤形の範囲、さらに好ましくは1～50 mg/g投与量剤形の範囲である。

本発明の製薬組成物および投与量剤形は、すべて1度にまたは分割投与量で経口または局所投与し得る。局所投与用の組成物は、皮膚の影響を受けた領域上に直接投与する。エピナスチンおよび上記さらなる抗-H1-ヒスタミン類の投与量の調整は、年齢、体重および症状の顕性を考慮する。

エピナスチンおよび上記さらなる抗-H1-ヒスタミン類は、1つの投与量剤形中で一緒に混合してもよく、あるいは時間的に同時にまたはシフトさせた投与のための2つの別個の投与剤形中で互いに別々に調合してもよい。

従って、本発明は、有効な改善を達成する有意な有用性を示す皮膚疾患、好ましくはアレルギー反応を伴う皮膚疾患の予防および/または治療用の、エピナスチンまたはその製薬上許容し得る塩を活性剤として含む製薬組成物と、一緒にまたは時間シフトさせた投与のための、エピナスチン以外の1種以上のさらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその製薬上許容し得る塩を薬理活性化化合物としての含む製薬組成物とを含む製薬パックもさらに提供

する。しかしながら、好ましいのは双方の成分を含有するような、即ち、両成分を分離しない投与量剤形である。

さらに、本発明の製薬組成物および投与量剤形を経口投与する場合、上記さらなる抗-H1-ヒスタミン類またはその1部は持続性放出成分として調合し得、急速放出成分として調合したエピナスチン(またはエピナスチンと上記さらなる抗-H1-ヒスタミン類の1部)と組合せ得る。本発明の組成物が他の活性化化合物を含む場合、これらの他の活性成分は、各活性成分の薬物動態学特性に従う急速放出成分または持続性放出成分として調合し得る。

【0012】

これらの急速放出成分および持続性放出成分は、異なる製剤として別個に調製した後互いに組合せる各投与量単位で包装するかあるいは単位製剤として調製するかのいずれであってもよい。例えば、急速放出錠剤と持続性放出錠剤を1つのパッケージとして包装し、あるいは急速放出錠剤と持続性放出カプセルを1つのパッケージとして包装する。単位製剤としては、例えば、急速放出層(1層以上)と持続性放出層(1層以上)とを組合せた多層錠剤、急速放出顆粒剤と持続性放出顆粒剤とを組み合わせた顆粒剤、またはそのような顆粒剤を含むカプセル剤、急速放出小錠剤(1種以上)と持続性放出小錠剤(1種以上)の組合せを充填した硬質カプセル、および持続性放出成分としてマイクロカプセルまたはミクロスフェアを使用した乾燥シロップまたは懸濁シロップがあり得る。

本発明の製薬組成物は、錠剤、顆粒剤、微細顆粒剤、粉末、カプセル、カプレット、軟質カプセル、ピル、懸濁液、エマルジョン、経口溶液、シロップ、乾燥シロップ、咀嚼可能剤形、成形錠剤、ドロップ類、および経口崩壊性錠剤のような任意の経口剤形において、さらに、クリーム、軟膏、ゲル軟膏、座薬、湿布、テープ、局所溶液、エアゾール、ローションおよび発泡体のような任意の局所剤形において使用し得る。さらに、マイクロカプセル、ナノカプセル、ミクロスフェア、ナノスフェア、リポソームのような微小粒子として成形した製剤も上述の組成物中に含ませ得る。

【0013】

さらにまた、安定性、放出性、持続性、崩壊性、識別性(distinguition)、分解性、味覚の隠蔽性、用法の改善のような本発明組成物の特性は、当該技術において公知の添加剤を添加することによって調節し得る。

例えば、上記製薬活性物質は、個々の顆粒剤、多層顆粒剤、多層錠剤または乾燥コーテ

10

20

30

40

50

ィーグ錠剤、個々の顆粒の錠剤、マイクロカプセル等中に分配させ得る。砂糖コーティング錠剤、フィルムコーティング錠剤、コーティング顆粒剤のようなコーティング製剤、および発泡錠剤または発泡顆粒剤も、咀嚼可能な製剤同様に、口内溶解性製剤、マトリックス製剤中に粉碎体、固溶体等と一緒に含ませ得る。甘味化剤、清涼剤、酸化防止剤または安定剤、ある種のpH値の調整剤も、粘度、浸透圧または塩濃度の調整剤同様に添加し得る。これらの方法は、組合せることも可能である。

必要に応じて、以下の添加剤も添加することができる：賦形剤、基剤、バインダー、崩壊剤、潤滑剤、超塑剤、コーティング剤、砂糖コーティング剤、可塑剤、発泡防止剤、光沢剤、発泡剤、静電防止剤、乾燥剤、保湿剤、界面活性剤、溶解剤、緩衝剤、消散剤、可溶化剤、溶媒、希釈剤、安定剤、乳化剤、懸濁液、懸濁剤、分散剤、等張剤、エアゾール噴射剤、吸着剤、還元剤、酸化防止剤、支持剤、湿潤剤、湿潤改良剤、充填剤、増量剤、接着剤、粘稠剤、軟化剤、pH改良剤、防腐剤、保存剤、甘味化剤、矯正剤、清涼剤、香味化剤、香料、芳香剤、着色剤等。これらの添加剤は、いずれも標準の配合方法において使用することができ、そのような配合方法に制約はない。

これらの添加剤の例は、日本医薬品添加剤要覧 2000 (日本医薬品添加剤協会編、薬事日報社発行)に説明されている。

これらの製剤は、通常の方法で、例えば、製剤用添加剤を上記薬理活性物質に添加することによって製造し得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の組成物を以下の実施例により説明する。しかしながら、以下の説明は、単なる例示であり、如何なる形においても、上述した本発明の一般性を限定するものと解釈してはならないことを理解すべきである。

実施例

【実施例1】

【0015】

錠剤

下記の各成分を均質に混合した。得られた混合粒子をモールド中に圧縮して、250 mgの錠剤を製造した。

塩酸エピナスチン	15 g
マレイン酸d-クロルフェニラミン	12 g
グリチルリチン酸カリウム	360 g
塩酸ピリドキシン	45 g
パントテン酸カルシウム	60 g
ラクトース	480 g
微結晶性セルロース	500 g
軽質無水ケイ酸	14 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g
タルク	4 g

【実施例2】

【0016】

粉末

下記の各成分を均質に混合した。得られた混合粒子を600 mg部に分割して粉末組成物を製造した。

塩酸エピナスチン	5 g
サリチル酸ジフェンヒドラミン	50 g
コーンスターチ	363 g
ラクトース	470 g
ステアリン酸マグネシウム	12 g

【実施例3】

【0017】

二層錠剤

下記の層Aおよび層Bの各成分を、それぞれ、標準方法により加工して混合粒子を製造し、両粒子を圧縮して、各々250 mg (層A 100 mg、層B 150 mg)の二層錠剤を形成させた。

層A

塩酸エピナスチン	45 g	
ラクトース	267 g	
微結晶性セルロース	276 g	
軽質無水ケイ酸	6 g	
タルク	3 g	10
ステアリン酸マグネシウム	3 g	

層B

塩酸ジフェニルピラリン	27 g	
グリチルリチン酸モノアンモニウム	360 g	
塩酸ピリドキシン	72 g	
ラクトース	303 g	
水素化油	84 g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208	45 g	
ステアリン酸マグネシウム	9 g	

【実施例4】

20

【0018】

経口溶液

下記の各成分を滅菌蒸留水中に溶解し、水酸化ナトリウムで5.0のpH値に調整し、滅菌蒸留水で希釈して総容量 20 Lとした。得られた溶液をガラスびん中に50 mL部移して経口投与用の溶液を得た。

塩酸エピナスチン	3 g	
マレイン酸d-クロルフェニラミン	1.6 g	
グリチルリチン酸	40 g	
アミノエチルスルホン酸	80 g	
イノシトール	20 g	30
硝酸チアミン	4 g	
リン酸リボフラビンナトリウム	4 g	
塩酸ピリドキシン	4 g	
塩化カルニチン	40 g	
ニコチンアミド	10 g	
パントテン酸カルシウム	8 g	
クエン酸	50 g	
クエン酸ナトリウム	10 g	
精製サクロース	2400 g	
カラメル	60 g	40
水酸化ナトリウム	適量	
防腐剤	適量	
香味料	痕跡量	
滅菌蒸留水	適量	

【実施例5】

【0019】

シロップ

下記の各成分を滅菌蒸留水中に溶解し、クエン酸で2.5のpH値に調整し、次いで、滅菌蒸留水で希釈して総容量 10 Lのシロップを調製した。

塩酸エピナスチン	20 g	50
----------	------	----

ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン	24 g	
グリチルリチン酸二カリウム	220 g	
塩酸ピリドキシン	20 g	
リン酸リボフラビンナトリウム	40 g	
パンテノール	60 g	
精製サクロース	4000 g	
塩化ナトリウム	30 g	
クエン酸ナトリウム	20 g	
クエン酸	適量	
防腐剤	適量	10
香味料	痕跡量	
滅菌蒸留水	適量	

【実施例 6】

【0020】

砂糖コーティング錠剤

下記の各成分を標準方法により加工して混合粒子を製造し、これら粒子を圧縮して、各々240 mgの錠剤を形成させた。

塩酸エピナスチン	7.5 g	
マレイン酸d-クロルフェニラミン	4 g	
グリチルリチン酸二カリウム	200 g	20
L-システイン	120 g	
アスコルビン酸	100 g	
塩酸ピリドキシン	50 g	
パントテン酸カルシウム	30 g	
酪酸リボフラビン	12 g	
ラクトース	638.5 g	
コーンスターチ	406 g	
微結晶性セルロース	306 g	
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	130 g	
ヒドロキシプロピルセルロース	90 g	30
軽質無水ケイ酸	45 g	
タルク	12 g	
ステアリン酸マグネシウム	9 g	

その後、上記の錠剤をコーティング用のパンに移し、コーティング溶液を使用してコーティングした。そのために、5%(質量/容量)のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するエチルアルコールと同容量の精製水の混合物を使用して上記錠剤をコーティングし、錠剤当たり10 mgの質量を増大させた。次に、60%(質量/容量)の精製サクロースの水溶液中の2%(質量/容量)のタルク、2%(質量/容量)の酸化チタン、3%(質量/容量)の炭酸カルシウム、1%(質量/容量)の粉末アカシアゴムの分散液を使用して、上記錠剤をコーティングして1錠当たり100 mgの質量増大を得た。最後に、60%(質量/容量)の精製サクロースを含有する水溶液を使用して錠剤をコーティングして1錠当たり10 mgの質量増大を得た。

【実施例 7】

【0021】

顆粒剤

下記の各成分を標準の方法により顆粒として調製して混合粒子を調製し、パッキングして顆粒パック当たり1000 mg量を得た。

塩酸エピナスチン	15 g	
塩酸ジフェニルピラリン	100 g	
グリチルリチン酸	60 g	50

硝酸チアミン	4 g	
リボフラビン	4 g	
塩酸ピリドキシン	12 g	
ニコチンアミド	20 g	
オロチン酸	60 g	
ヘスペリジン	80 g	
DL-メチオニン	70 g	
カルシウムカルボキシメチルセルロース	160 g	
マンニトール	900 g	
コーンスターチ	416 g	10
酒石酸	70 g	
アスパルテーム	14 g	
アセスルファムカリウム	14 g	
芳香物質	1 g	

【実施例 8】

【0022】

クリーム

下記の各成分を標準の方法により加工して総質量 1 kgのクリームを調製し、クエン酸ナトリウムでpH 5に調整した。

塩酸エピナスチン	10.0 g	20
塩酸ジフェニルピラリン	10.0 g	
グリチルリチン酸	10.0 g	
塩酸ピリドキシン	1.0 g	
中鎖脂肪酸トリグリセリド	200.0 g	
プロピレングリコール	150.0 g	
グリセリルモノステアレート	80.0 g	
ポリオキシエチレンセチルエーテル	40.0 g	
アジピン酸ジイソプロピル	50.0 g	
クエン酸	0.1 g	
クエン酸ナトリウム	適量	30
防腐剤	適量	
蒸留水	適量	

【実施例 9】

【0023】

軟膏

下記の各成分を標準の方法により加工して総質量 1 kgの軟膏を調製した。

塩酸エピナスチン	10 g	
ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン	40 g	
グリチルレチン酸	10 g	
クロタミトン	100 g	40
リドカイン	20 g	
塩酸クロルヘキシジン	2 g	
パラフィン	40 g	
セタノール	30 g	
白蠟	30 g	
防腐剤	適量	
白色ワセリン	適量	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/66 (2006.01)	A 6 1 K	9/66
A 6 1 K	9/50 (2006.01)	A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 3

- (74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
- (72)発明者 松本一騎
千葉県佐倉市石川 1 2 - 1 - 1 0 1
- (72)発明者 岡田実
千葉県印西市木下東 4 - 7 - 2 0
- (72)発明者 榎原典光
埼玉県所沢市上安松 1 0 0 0 - 4

審査官 宮坂 隆

- (56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 2 8 3 7 3 (W O , A 1)
国際公開第 0 3 / 0 4 9 6 8 0 (W O , A 1)
特開 2 0 0 0 - 2 3 9 1 6 1 (J P , A)
薬理と治療, 2 0 0 2 年, 30, 2, p.97-102
皮膚, 1 9 9 7 年, 39, 3, p.344-348
日皮会誌, 1 9 9 6 年, 106, 4, p.395-402

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0 - 1 7 / 1 8
A 6 1 P 3 7 / 0 0 - 3 7 / 0 8
CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (J D r e a m I I)
PubMed