

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3696265号

(P3696265)

(45) 発行日 平成17年9月14日(2005.9.14)

(24) 登録日 平成17年7月8日(2005.7.8)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

請求項の数 5 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平6-33018	(73) 特許権者	300003329
(22) 出願日	平成6年2月4日(1994.2.4)		日本オルガノン株式会社
(65) 公開番号	特開平7-215877		大阪府大阪市北区堂島一丁目6番20号
(43) 公開日	平成7年8月15日(1995.8.15)	(74) 代理人	100068526
審査請求日	平成13年2月2日(2001.2.2)		弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(72) 発明者	横町 秀治
			兵庫県伊丹市昆陽6丁目64番地
		(72) 発明者	高橋 嘉輝
			大阪府枚方市尊延寺5丁目32番2号
		審査官	川口 裕美子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 点鼻液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(イ) エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩、(ロ) 平均分子量約11500で共重合比70:30のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体および(ハ) 平均分子量が10000~16000の間にあり共重合比が80:20のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を含有し、共重合体(ロ) 1重量部に対する、共重合体(ハ) の配合量が、0.1~9重量部であって、ゲル化温度が25℃から37℃の範囲内にあることを特徴とする点鼻液剤。

【請求項2】

平均分子量が10000~16000の間にあり共重合比が80:20のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体として平均分子量が約10800で共重合比が80:20のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を含有し、該共重合体と、平均分子量約11500で共重合比70:30のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体との総量が、液剤全量の20~31.4W/V%である請求項1の点鼻液剤。

【請求項3】

平均分子量が10000~16000の間にあり共重合比が80:20のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体として平均分子量が約13500で共重合比が80:20のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を含有し、該共重合体と、平均分子量約11500で共重合比70:30のポリオキシエチレンー

10

20

ポリオキシプロピレンブロック共重合体との総量が、液剤全量の 15～21 W/V%である請求項 1 の点鼻液剤。

【請求項 4】

平均分子量が 10000～16000 の間にあり共重合比が 80：20 のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体として平均分子量が約 15500 で共重合比が 80：20 のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を含む、該共重合体と、平均分子量約 11500 で共重合比 70：30 のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体との総量が、液剤全量の 16～21 W/V%である請求項 1 の点鼻液剤。

【請求項 5】

エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩が液剤全量の 0.001～5.0 W/V%であり、液剤の pH が 5.0～8.0 の範囲にある請求項 1 から請求項 4 のいずれかの項に記載された点鼻液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明はエメダスチンまたはその薬学的に許容させる塩と、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を含む点鼻液剤に関する。本発明の点鼻液剤はアレルギー性鼻炎の治療及び予防に使用される。

【0002】

【従来の技術】

アレルギー性鼻炎の治療または予防には経口製剤が使用されるが、点鼻剤によって直接鼻腔へ投与方法がしばしば行われている。

【0003】

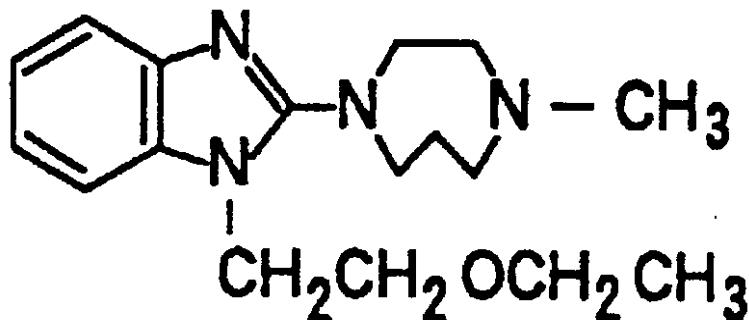
従来の点鼻投与は主に軟膏剤または液剤が用いられてきたが、軟膏剤は流動性が低いため塗布面に局在させることは容易である一方、指で塗布するために衛生的でない上、鼻腔深部にある鼻腔粘膜に塗布することが容易でないばかりか、所定量の薬物投与が困難であるという欠点がある。一方、液剤は、例えば噴霧投与方法で一定量の薬物を送り込むことには適しているが、鼻腔内に投与した液が鼻腔から咽頭部へ流出する現象（液だれ現象）を起こすので、不快感を生じると共に、十分な薬効が得られ難いという欠点がある。

【0004】

本発明の点鼻液剤に有効成分として使用されるエメダスチンは、下記構造式

【0005】

【化 1】



で示される化合物であり、エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩は公知化合物である（米国特許第 4,430,343 号）。エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩はヒスタミンの放出抑制作用と抗ヒスタミン作用を有することが知られ [Fukuda ら, Arzneimittel-Forschung Drug Research, 34 巻 (I I), 7 号, 805 頁 (1984 年)]、ヒスタミンに起因する疾患、例えば、ア

10

20

30

40

50

アレルギー性皮膚疾患およびアレルギー性鼻炎などの予防および治療薬として有用である。上記米国特許明細書にはエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩の薬理効果と共に、その各種投与形態が記載され、その実施例 23 には、エメダスチン・2 フマル酸塩を生理食塩水に溶解させた点鼻液剤が開示されている。しかし、この点鼻液剤は吸収性、持効性に改善の余地があり、また液だれ現象による不快感がある。

【0006】

さて、点鼻液剤の液だれ現象を改善する方法として、カルボキシビニルポリマーを含有させることにより粘性を持たせてゾル状とする方法（特開昭 63-101318）やヒアルロン酸を含有させることにより粘性を持たせる方法（特開平 2-32013）が開示されているが、粘性を持たせても液状であるので、液だれ現象を減少させることはできても充

10

【0007】

一方、特公昭 57-48049 にはポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体の水溶液が粘膜投与製剤、特に点眼剤の担体に有用であることが開示されている。また特開平 5-262670 はポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体水溶液の粘度を改善する目的でポリオキシプロピレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体水溶液にカルボキシビニルポリマーを添加した液状医薬品担体を開示すると共に、これが適用し得る薬物と適用し得ない薬物も開示している。

【0008】

しかしながら、上記公報のいずれも、各公報で提案された各担体がエメダスチン含有点鼻液剤に応用できることについて何の記載もなく、また何の示唆もない。また上記各公報は、分子量、共重合比の異なるポリオキシプロピレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を混合して使用することについて何ら開示していない。

20

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は吸収性と持効性に優れ、しかも投与が容易であり、投与による不快感が改善された、エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩を含有する点鼻液剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

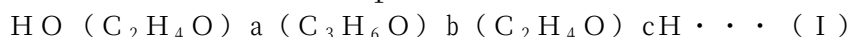
30

種々検討の結果、本発明者等はエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩と特定のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を 2 種以上組み合わせて水溶液にすることにより、エメダスチンまたはその薬学的に許容される塩の吸収性と持効性が改善され、しかも投与後の不快感も改善されることを見出し、本発明を完成した。

【0011】

本願明細書で使用するポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体なる用語は、マーチンデール ザ エクストラ ファーマコピア (Martindale the Extra Pharmacopoeia) 25 版、375 頁、ザ ファーマシューティカル プレス (The Pharmaceutical Press)、1982 年発行にポロキサマーズ (poloxamers) として記載された一般式 (I)

40



(式中、a、b、c はそれぞれの基のくり返し単位数を示す)

で表されるポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体の総称を意味する。

【0012】

また、本発明で使用する上記共重合体の共重合比とは上記一般式 (I) において、(a+c) と b の比、すなわち、(a+c) : b を意味する。

【0013】

以下、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体を POE-POP、そして特に、共重合比 70 : 30 のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック

50

共重合体をPOE(70)－POP(30)、共重合比80：20のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロック共重合体をPOE(80)－POP(20)と略記する。

【0014】

本発明の点鼻液剤は、平均分子量が約11500のPOE(70)－POP(30)、平均分子量が10000～16000の間にあるPOE(80)－POP(20)およびエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩より構成される室温で水溶液状の点鼻液剤である。

【0015】

本発明に使用されるエメダスチンの薬学的に許容される塩としては、フマル酸塩、2フマル酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩等が挙げられる。

10

【0016】

平均分子量が約11500のPOE(70)－POP(30)と、平均分子量が10000～16000の間にあるPOE(80)－POP(20)とを混合して使用することにより、室温付近で流動性が高く、すなわち点鼻投与し易く、投与後は体温付近でゲル状態となり鼻腔からの液だれ現象を起こさない本発明の点鼻液が得られる。

【0017】

平均分子量が10000～16000のPOE(80)－POP(20)は、平均分子量約11500のPOE(70)－POP(30)1重量部に対し、好ましくは0.1～9重量部の割合で配合する。

20

【0018】

平均分子量が10000～16000のPOE(80)－POP(20)のうちで、平均分子量が約10800のPOE(80)－POP(20)を使用する場合は、これらPOE(70)－POP(30)とPOE(80)－POP(20)との総量は、本発明点鼻液剤全量に対して、好ましくは20～31.4W/V%である。

【0019】

平均分子量が10000～16000のPOE(80)－POP(20)のうちで、平均分子量が約13500のPOE(80)－POP(20)を使用する場合は、これらPOE(70)－POP(30)とPOE(80)－POP(20)との総量は、本発明点鼻液剤全量に対して、好ましくは15～21W/V%である。

30

【0020】

平均分子量が10000～16000のPOE(80)－POP(20)のうちで、平均分子量が約15500のPOE(80)－POP(20)を使用する場合は、これらPOE(70)－POP(30)とPOE(80)－POP(20)との総量は、本発明点鼻液剤全量に対して、好ましくは16～21W/V%である。

【0021】

以上に示した通り、POE(70)－POP(30)およびPOE(80)－POP(20)を配合することにより、室温付近では粘度が低く体温付近ではゲル化する、すなわち、ゲル化温度が25～37℃の点鼻液剤が得られる。

40

【0022】

なお、平均分子量が10000～16000のPOE(80)－POP(20)はその1種ばかりでなく、2種以上を混合して使用できる。これらPOE(80)－POP(20)間の混合比率に特に制限はなく、その合計量は上記に示した通り、好ましくは平均分子量約11500POE(70)－POP(30)1重量部に対して0.1～9重量部である。

【0023】

本発明に使用する平均分子量が約11500のPOE(70)－POP(30)は、例えばプルロニックF－127、平均分子量が10000～16000の間にあるPOE(80)－POP(20)のうち、平均分子量が約10800、約13500、約15500

50

のものは、それぞれプルロニック F-88、プルロニック F-98、プルロニック F-108 の商品名で市販されており、容易に入手可能である。

【0024】

本発明点鼻液剤中に含有されるエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩の量は 0.001～5.0 W/V % が好ましく、より好ましくは 0.01～1.0 W/V % である。

【0025】

本発明点鼻液剤の pH は、鼻粘膜に対する刺激などの安全性やエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩の製剤中の安定性の点から、5.0～8.0 の範囲、好ましくは 5.5～7.5 の範囲である。

【0026】

本発明点鼻液剤はエメダスチンまたはその薬学的に許容される塩と前述の POE-POP、後述の緩衝化剤や添加剤と共に、好ましくは 10℃ 以下に冷却された精製水に溶解し、必要に応じて pH 調整剤を添加することにより調製することができる。

【0027】

緩衝化剤には、リン酸、リン酸のアルカリ金属塩（例えば、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸水素二ナトリウム）、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、酢酸、酢酸ナトリウム、アミノ酢酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム等の通常医薬に使用される緩衝化剤が使用し得る。

【0028】

pH 調整剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸等が挙げられる。これら緩衝化剤および pH 調整剤は適宜組み合わせて水に溶解し緩衝液として用いる。例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、塩化ナトリウムから成るヒンドーゴーヤン（Hind-Goyan）緩衝液やリン酸、酢酸、ホウ酸、水酸化ナトリウムから成るブリットン-ロビンソン（Britton-Robinson）緩衝液が使用できるが、これらの緩衝液に特に限定されるものではない。

【0029】

また、本発明の点鼻液剤には、点鼻剤として通常用いられる薬学的に許容される添加剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等張化剤、エデト酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル類等の防腐剤等を必要に応じて添加することができる。

【0030】

【発明の作用効果】

本発明の点鼻液剤はエメダスチンの経鼻吸収が良好であり、さらに点鼻投与後は薬物放出がコントロールされ、効果が持続する（後記試験例 1、2 参照）。

【0031】

また、本発明の点鼻液剤は、室温で液状であるので、例えば、噴霧の方法によって点鼻投与が容易であり、そして投与後は体温によりゲル化もしくは高粘性となるので、液だれ現象が起こらず、不快感がなく、さらに所望量の薬物を正確に鼻腔内に滞留させることができる。

【0032】

以下に試験例を挙げて、本発明の作用効果を詳細に説明する。

【0033】

〔試験例〕

試験例 1（薬物投与試験）

（1）試料

実施例 9 の点鼻液剤または比較例 2 の点鼻液剤

（2）試験方法

SD 系雄性ラット（体重 180～250 g）を 1 群 3 匹として用いた。ラットを麻酔後、頸部を切開し、気管及び食道を露出させた。ポリエチレンチューブを気管に挿入し、気道を確保した後、同径のカニューレを食道から後鼻腔へ向かって挿入した。口腔と鼻腔を通

10

20

30

40

50

じる鼻口蓋管を合成接着剤で閉じた。

【0034】

試料を経鼻投与（エメダスチン・2フマル酸塩の投与量：2mg/kg）し、投与後それぞれ10、20、40分、1、2、3、4、6時間後に頸静脈よりヘパリン処理したシリンジで採血し、得られた血液を遠心分離し血漿を得た。得られた血漿中のエメダスチンの濃度をガスクロマトグラフィー〔検出器；アルカリ熱イオン化検出器、検出器温度；280℃、カラム；DB-1（0.53mmφ×15m、J&W社製）、カラム温度；180℃〕により定量した。

（3）試験結果

結果を図1に示す。

10

【0035】

なお、エメダスチン・2フマル酸塩の経口投与の試験結果を併せて示す（エメダスチン・2フマル酸塩の投与量：20mg/kg）。

試験例2（鼻腔内滞留性試験）

（1）試料

実施例8の点鼻液剤または比較例1の点鼻液剤

（2）試験方法

SD系雄性ラット（体重245～300g）を1群3匹として用いた。ラットを麻酔後、頸部を切開し、気管及び食道を露出させた。ポリエチレンチューブを気管に挿入し、気道を確保した後、同径のカニューレを食道から後鼻腔へ向かって挿入した。口腔と鼻腔を通じる鼻口蓋管を合成接着剤で閉じた。

20

【0036】

試料25μlを鼻孔より投与し、一定時間後に、鼻腔カニューレに連結させた定量ポンプで生理食塩水を後鼻腔から鼻腔へ向けて注入して鼻腔内を洗浄し、鼻腔内に残存する試料を洗出液中に捕集した。洗出液中のエメダスチン・2フマル酸塩の量を高速液体クロマトグラフィー〔溶出溶媒；pH2.4リン酸緩衝液とアセトニトリルの等容量混合液（pH2.4リン酸緩衝液はリン酸二水素ナトリウム3.9gおよびラウリル硫酸ナトリウム2.5gを水に溶かし1000mlとし、リン酸を加えてpH2.4に調整して調製する）、測定波長；280nm、カラム；Inertsil ODS-2（4.6mmφ×150mm、ジューエルサイエンス社製）〕により定量した。投与したエメダスチン・2フマル酸塩に対する洗出液中のエメダスチン・2フマル酸塩の割合（%）を算出し、鼻腔中のエメダスチン・2フマル酸塩の残留率（%）を求め、その鼻腔内滞留性を評価した。

30

（3）試験結果

結果を図2に示す。

【0037】

【実施例】

以下、実施例および比較例を挙げて本発明を説明する。なお、実施例中でゲル化温度とは、実施例の点鼻液がゲル化する温度を示し、Julian C. Gilbertら、Journal of Controlled Release、5巻、113～118頁、1987年に記載の方法に準じて検討した。すなわち、50mlの遠沈管に実施例の液剤10mlを入れ、遠沈管を恒温槽中に15分間静置して一定温度に保温した後、即時に遠沈管を取り出して90°に傾斜して流動性を観察し、保温により水溶液の流動性が認められなくなる温度をゲル化温度とした。

40

【0038】

また、実施例において、POE-POPには、以下に示す市販（BASF社製あるいは旭電化社製）のものをそれぞれ使用した。平均分子量約11500のPOE（70）-POP（30）：商品名プルロニックF-127、平均分子量約10800のPOE（80）-POP（20）：商品名プルロニックF-88、平均分子量約13500のPOE（80）-POP（20）：商品名プルロニックF-98、平均分子量約15500のPOE（80）-POP（20）：商品名プルロニックF-108。

50

【0039】

実施例 1

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30) 14.0 g、平均分子量約10800のPOE(80)-POP(20) 6.0 g、緩衝化剤としてリン酸二水素ナトリウム0.443 g、リン酸水素二ナトリウム0.222 gおよび塩化ナトリウム0.396 gを約4℃に冷却した精製水に溶解し100 g(97.1 ml)の溶液を調製した。この溶液25 mlをとり25 mgのエメダスチン・2フマル酸塩を添加し、溶解させた後に上記の溶液を加えて全量を50 mlとして、エメダスチン・2フマル酸塩を0.05 W/V%含有し、pHが6.3の本発明液剤を調製した。得られた点鼻液剤のゲル化温度は約34℃であった。

10

【0040】

実施例 2～4

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30)および平均分子量約10800のPOE(80)-POP(20)の使用量を変えた以外は、実施例1の調製方法に準じて実施例2～4の点鼻液剤を得た。実施例2～4の点鼻液剤の組成、ゲル化温度、点鼻液剤のpHを表1にまとめて示す。

【0041】

【表1】

実施例 番号	POE(70)-POP(30) M.W.約11500 含有量(W/V%)	POE(80)-POP(20) M.W.約10800 含有量(W/V%)	エメダスチン・2フマル 酸塩含有量 (W/V%)	ゲル化 温度 (℃)	点鼻液剤 のpH
2	18.5	2.1	0.05	26	6.4
3	18.1	7.8	0.05	34	6.4
4	7.7	18.1	0.05	26	6.4

20

実施例 5

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30) 3.0 g、平均分子量約10800のPOE(80)-POP(20) 27.0 g、緩衝化剤としてリン酸0.015 g、酢酸0.009 g、ホウ酸0.010 gおよび水酸化ナトリウム0.024 gを約4℃に冷却した精製水に溶解し100 g(95.9 ml)の溶液を調製した。この溶液25 mlをとり200 mgのエメダスチン・2フマル酸塩を添加し、溶解させた後に上記の溶液を加えて全量を50 mlとして、エメダスチン・2フマル酸塩を0.4 W/V%含有し、pHが5.6の本発明液剤を調製した。得られた点鼻液剤のゲル化温度は約33℃であった。

30

【0042】

実施例 6～9

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30)および平均分子量約10800のPOE(80)-POP(20)の使用量を変えた以外は、実施例5の調製方法に準じて実施例6～9の点鼻液剤を得た。実施例6～9の点鼻液剤の組成、ゲル化温度、点鼻液剤のpHを表2にまとめて示す。

【0043】

【表2】

40

実施例 番号	POE(70)-POP(30) M.W. 約11500 含有量(W/V%)	POE(80)-POP(20) M.W. 約10800 含有量(W/V%)	エメダスチン・2フマル 酸塩含有量 (W/V%)	ゲル化 温度 (℃)	点鼻液剤 の pH
6	5.2	26.0	0.4	32	5.7
7	10.5	20.9	0.4	29	5.6
8	15.6	15.6	0.4	26	5.6
9	15.6	15.6	1.6	26	5.0

10

実施例 10

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30) 1.5g、平均分子量約13500のPOE(80)-POP(20) 13.5g、緩衝化剤としてリン酸二水素ナトリウム0.471g、リン酸水素二ナトリウム0.235gおよび塩化ナトリウム0.420gを約4℃に冷却した精製水に溶解し100g(97.1ml)の溶液を調製した。この溶液25mlをとり25mgのエメダスチン・2フマル酸塩を添加し、溶解させた後に上記の溶液を加えて全量を50mlとして、エメダスチン・2フマル酸塩を0.05W/V%含有し、pHが6.3の本発明液剤を調製した。得られた点鼻液剤のゲル化温度は約36℃であった。

20

【0044】

実施例 11～18

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30)および平均分子量約13500のPOE(80)-POP(20)の使用量を変えた以外は、実施例10の調製方法に準じて実施例11～18の点鼻液剤を得た。実施例11～18の点鼻液剤の組成、ゲル化温度、点鼻液剤のpHを表3にまとめて示す。

【0045】

【表3】

30

実施例 番号	POE(70)-POP(30) M.W. 約11500 含有量(W/V%)	POE(80)-POP(20) M.W. 約13500 含有量(W/V%)	エメダスチン・2フマル 酸塩含有量 (W/V%)	ゲル化 温度 (℃)	点鼻液剤 の pH
11	7.7	7.7	0.05	34	6.3
12	12.3	3.1	0.05	32	6.3
13	3.3	13.2	0.05	30	6.3
14	8.2	8.2	0.05	30	6.3
15	14.8	1.6	0.05	28	6.3
16	3.7	14.6	0.05	28	6.3
17	9.2	9.2	0.05	26	6.3
18	2.1	18.6	0.05	25	6.3

40

実施例 19

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30) 14.4g、平均分子量約1

50

5500のPOE(80)-POP(20) 1.6g、緩衝化剤としてリン酸二水素ナトリウム0.465g、リン酸水素二ナトリウム0.233gおよび塩化ナトリウム0.415gを約4℃に冷却した精製水に溶解し100g(97.2ml)の溶液を調製した。この溶液25mlをとり25mgのエメダスチン・2フマル酸塩を添加し、溶解させた後に上記の溶液を加えて全量を50mlとして、エメダスチン・2フマル酸塩を0.05W/V%含有し、pHが6.3の本発明液剤を調製した。得られた点鼻液剤のゲル化温度は約34℃であった。

【0046】

実施例20～23

平均分子量約11500のPOE(70)-POP(30)および平均分子量約15500のPOE(80)-POP(20)の使用量を変えた以外は、実施例19の調製方法に準じて実施例20～23の点鼻液剤を得た。実施例20～23の点鼻液剤の組成、ゲル化温度、点鼻液剤のpHを表4にまとめて示す。

【0047】

【表4】

実施例 番号	POE(70)-POP(30) M.W.約11500 含有量(W/V%)	POE(80)-POP(20) M.W.約15500 含有量(W/V%)	エメダスチン・2フマル 酸塩含有量 (W/V%)	ゲル化 温度 (℃)	点鼻液剤 のpH
20	3.7	14.8	0.05	32	6.3
21	9.2	9.2	0.05	30	6.3
22	14.7	3.7	0.05	26	6.3
23	2.1	18.7	0.05	28	6.3

比較例1

エメダスチン・2フマル酸塩400mgおよび緩衝化剤としてリン酸0.022g、酢酸0.013g、ホウ酸0.014gおよび水酸化ナトリウム0.036gを精製水50mlに室温で溶解し、溶解させた後に精製水を加え全量を100mlとして、エメダスチン・2フマル酸塩を0.4W/V%含有するpH5.7の比較例1の点鼻液剤を調製した。

【0048】

比較例2

エメダスチン・2フマル酸塩400mgのかわりにその1600mgを溶解させる以外は、比較例1と同様にして、エメダスチン・2フマル酸塩を1.6W/V%含有するpH5.1の比較例2の点鼻液剤を調製した。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例9または比較例2の点鼻液剤をラットに点鼻投与したときのエメダスチンの血漿中濃度推移(平均値)を示す。

【符号の説明】

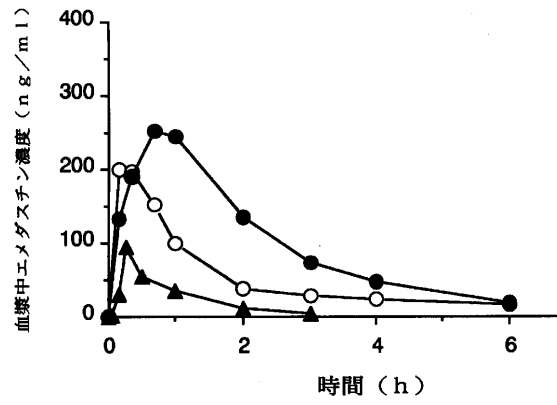
- 実施例9の点鼻液剤を投与した時のエメダスチンの血漿中濃度
- 比較例2の点鼻液剤を投与した時のエメダスチンの血漿中濃度
- ▲ エメダスチン・2フマル酸塩を経口投与した時のエメダスチンの血漿中濃度

【図2】実施例8または比較例1の点鼻液剤を点鼻投与したときの鼻腔内のエメダスチン・2フマル酸塩の残存率を示す。

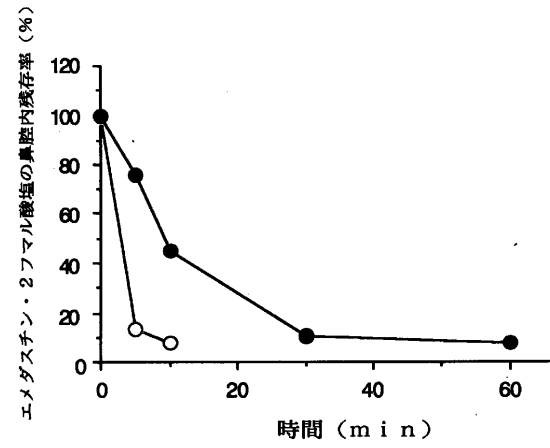
【符号の説明】

- 実施例8の点鼻液剤を投与した時のエメダスチン・2フマル酸塩の鼻腔内残存率
- 比較例1の点鼻液剤を投与した時のエメダスチン・2フマル酸塩の鼻腔内残存率

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平05-262670 (JP, A)
特公昭57-048049 (JP, B1)
米国特許第04430343 (US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
A61K 31/551
A61K 47/34