(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3597333号
(P3597333)
(45)発行日　平成16年12月8日(2004.12.8)　(24)登録日　平成16年9月17日(2004.9.17)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 31/415	A61K 31/415
A61K 9/06	A61K 9/06
A61K 9/08	A61K 9/08
A61K 31/16	A61K 31/16
A61K 31/195	A61K 31/195

請求項の数 8　(全 8 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平8-309966
(22)出願日　平成8年11月5日(1996.11.5)
(65)公開番号　特開平9-176013
(43)公開日　平成9年7月8日(1997.7.8)
審査請求日　平成13年10月18日(2001.10.18)
(31)優先権主張番号　19541919.7
(32)優先日　平成7年11月10日(1995.11.10)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　596168018
マリア・クレメンチネ・マルチン・クロステルフラオ・フェルトリープスゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国デイ－５０６７０　ケルン、ゲレオンスミューレンガッセ　１－１１
(74)代理人　100059694
弁理士　安達　光雄
(74)代理人　100103816
弁理士　風早　信昭

最終頁に続く

(54)【発明の名称】急性鼻炎を処置するための医薬製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）局所的使用に好適である２－イミダゾリン構造又はその生理的に許容しうる塩の交換神経作用薬；
（ｂ１）パントテノール又はその誘導体、特にエステル；及び／又は
（ｂ２）パントテン酸又はその生理的に許容しうる塩
を生理的濃度でかつ組合せて含有することを特徴とする急性鼻炎の局所的処置のための医薬製剤。
【請求項２】
交換神経作用薬がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする請求項１の医薬製剤。
【請求項３】
交換神経作用薬がキシロメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする請求項１の医薬製剤。
【請求項４】
パントテノールがＤ（＋）－パントテノール（デクスパンテノール）であることを特徴とする請求項１～３の何れか１項の医薬製剤。
【請求項５】
交換神経作用薬（ａ）を、０．０１～０．１重量％の量で含有することを特徴とする請求項１～４の何れか１項の医薬製剤。
【請求項６】
成分（ｂ１）及び／又は（ｂ２）を、０．２～１０重量％の量で含有することを特徴とす

る請求項１～５の何れか１項の医薬製剤。
【請求項７】
成分（ａ）対（ｂ１）及び／又は（ｂ２）を、１：５０～１：５００の比で含有することを特徴とする請求項１～６の何れか１項の医薬製剤。
【請求項８】
通常の賦形剤及び添加剤を含有することを特徴とする請求項１～７の何れか１項の医薬製剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は急性鼻炎を処置するための医薬製剤に関する。
【０００２】
急性鼻炎の処置のため利用しうる多数のα－交換神経作用薬がある、これらはそれらの血管収縮性のため、鼻に局所的投与後鼻粘膜の腫脹減退をもたらす。しかしながらこれらの物質を繰返し用いたとき、鼻粘膜の炎症性刺激を有する脱水症がしばしば見出されることがある。これは、脱水され、炎症を生じた状態で粘膜が、もはやそれらの保護及びフィルター機能を充分に維持できず、従って病原性微生物が露出された気道に達しうるので、感染の増大した危険を時々もたらす。
【０００３】
本発明は、既知の製剤の欠点、特に鼻粘膜の脱水症及び炎症性刺激を避ける急性鼻炎を処置するための医薬製剤を有効にする目的に基づいている。
【０００４】
この目的は、本発明によれば、局所的使用に好適な２－イミダゾリン構造又はその生理的に許容しうる塩の交換神経作用薬（成分ａ）、及びパントテノール又はその誘導体、特にエステル（成分ｂ１）及び／又はパントテン酸又はその生理的に許容しうる塩（成分ｂ２）を、生理的濃度でかつ組合せて含有する医薬製剤により達成される。
【０００５】
パントテノールとして、デクスパンテノール〔Ｄ（＋）－パントテニルアルコール、Ｄ（＋）－パントテノール〕が好ましい。
【０００６】
抗炎症性効果及びデクスパンテノールによる感染に対する防御の向上は知られている〔例えば、Ｗｅｂｅｒ の Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ａｐｏｔｈｅｋｅｒ Ｚｅｉｔｕｎｇ １２３巻１９２１頁（１９８３年）参照〕。又デクスパンテノールは鼻用軟膏の形で既に市場で入手できる（Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ １９９５年）。
【０００７】
しかしながら、２－イミダゾリン構造を有するα－交換神経作用薬と組合せたパントテノール又はパントテン酸を含有する医薬製剤が、既知の単一製剤よりも急性鼻炎の処置のために非常に良好に適しているということ、そして相乗効果の結果として使用中に鼻粘膜の乾燥及び炎症性刺激を避けられることは予期できぬことであった。
【０００８】
局所的使用に好適である２－イミダゾリン構造の交換神経作用薬、特に一般名オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、トラマゾリン、テトリゾリン及びナファゾリン及びそれらの生理的に許容しうる塩のものとしては、Ｅｒｈａｒｔ － Ｒｕｓｃｈｉｇ の Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌ （Ｍｅｄｉｃａｍｅｎｔｓ ）２巻、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｋａ ｍｉｔ Ｗｉｒｋｕｎｇ ａｕｆ ｄａｓ ｐｅｒｉｐｈｅｒｅ Ｎｅｒｖｅｎｓｙｓｔｅｍ （Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｈａｖｉｎｇ ａｃｔｉｏｎ ｏｎ ｔｈｅ Ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ Ｎｅｒｖｏｕｓ Ｓｙｓｔｅｍ）１５０頁の表６を参照されたい。
【０００９】
本発明による組合せ製剤は、パントテノール又はパントテン酸を、０．２～１０重量％、好ましくは０．２～５重量％の量で含有する。

【００１０】
交換神経作用薬は、０．０１～０．１重量％、好ましくは０．０１～０．０５重量％の量で存在させることができる。特に大人用には濃度０．０５重量％で、子供用には０．０２５重量％で存在させる。
【００１１】
本発明による製剤は、成分（ａ）対（ｂ１）及び／又は（ｂ２）は、好ましくは１：５０～１：５００の比で含有する。
【００１２】
医薬製剤は、液体又は半固体の粘性であることができる。それらは例えば鼻に導入するための軟膏、クリーム又はゲルとして、又は滴加又はスプレーするための溶液として提供できる。
【００１３】
液体投与の形のための好適な賦形剤には、特にグリセロール、ソルビトール及び他のポリオールの添加を用いる又は用いない水性系がある。例えば軟膏、クリーム又はゲルの如き粘稠な又は半固体のために好適な賦形剤又は物質には、パラフィン炭化水素、石油ジェリー、羊毛ワックス製品及び親水性ゲル例えば水、グリセロール又はソルビトール中での他の医薬的に利用できる粘度増大基本材料があり、これはポリアクリル酸、セルロース誘導体、澱粉又はトラガントの如き膨潤する好適な物質を用いるとゲル化される。
【００１４】
活性物質及び賦形剤物質及び所望により存在させる乳化剤以外に、医薬製剤は追加的に、活性成分と両立できかつ医薬的に許容しうる他の補助剤及び／又は添加剤、例えば稀釈剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、安定剤、着色剤、緩衝剤及び芳香物質を含有できる。更に微生物学的に活性な化合物例えば防腐剤又は消毒剤を、微生物安定剤を改良するため医薬的に普通に用いられる濃度で製剤中に含有させることができる。
【００１５】
更に本発明による製剤は、追加的に一種以上の他の薬理的に活性な物質も含有できる。特にパントテン酸作用を有する更に別の化合物を、遊離の形で及び／又は誘導体の形で含有することができる。
【００１６】
本発明による製剤は、薬理的に活性な濃度での活性物質、補助剤及び／又は添加剤及び適切ならば別の薬理的に活性な物質を意図する賦形剤媒体中で混合又は溶解することによって製造する。
【００１７】
本発明による製剤の作用の相乗品質を証するため、鼻の一側を、キシロメタゾリン又はオキシメタゾリン塩酸塩溶液で試験の形でそれぞれの場合において処置し、鼻の他側を、キシロメタゾリン又はオキシメタゾリン塩酸塩及びデクスパンテノールの水性溶液の形での本発明による製剤で処置した。
【００１８】
この一連の実験において、本発明による製剤で処置した鼻の側における連続鼻鏡検査は、それら自体での交換神経作用薬と比較して明確な臨床的改良を示した。更にキシロメタゾリン又はオキシメタゾリン塩酸塩と比較して本発明による製剤を用いたとき、粘膜の脱水及び刺激作用を検出できなかったことが判った。
【００１９】
本発明による製剤を用いたとき、個々の活性化合物について現在まで存在する科学的知識に基づいた厳しい副作用は見られない。予め行った実験において、何ら副作用を見出すことは同様にできなかった。
【００２０】
本特許出願の一部である　Ｈａｍｂｕｒｇ　－　Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　の耳鼻咽喉病のための部門の大学診察室及び外来患者の報告において、本発明による組合せ製剤によって達成された相乗効果は、鼻炎を持った患者についての臨床投与実験の助けで確認された。

【００２１】
下記実施例は、本発明による液体及び半固体製剤の製造を示すが、限定するものではない。当業者には、実施例によって、それぞれのパラメーターにより、本発明による製剤を、本発明を逸脱することなくそれぞれの条件に適用できることを知ることができる。
【００２２】
実施例　１（大人用）
透明水性溶液１００ｇを作るため、５ｇのデクスパンテノール及び９０ｇの精製水を攪拌機を有するガラス容器に注入し、完全に攪拌して物質を完全に溶解した。防腐剤として０．０２ｇのベンザルコニウムクロライドを溶液に加え、同様に攪拌して溶解した。次に０．０５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩を加え、更に水で全重量１００．０ｇにし、均質になるまで攪拌した。必要ならば溶液を中性セルロースフィルターを通して濾過し、別に滴下ピペット又は計量スプレーポンプを備えることができる１０又は２０ｍｌの細首褐色ガラス瓶に充填した。
用法：毎日２～３回各外鼻孔中に一滴投与又はスプレー一吹きし、止めた。
【００２３】
実施例　２（子供用）
透明水性溶液１００ｇを作るため、５ｇのデクスパンテノール及び９０ｇの精製水を攪拌機を有するガラス容器に注入し、完全攪拌によって物質を完全に溶解した。防腐剤として０．０２ｇのベンザルコニウムクロライドを溶液に加え、攪拌して同様に溶解した。次に０．０２５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩を加え、更に水で最終重量１００．０ｇにし、均質になるまで攪拌した。必要ならば、中性セルロースフィルターを通して溶液を濾過し、別に滴下ピペット及び計量スプレーポンプを備えることのできる１０又は２０ｍｌの細首褐色ガラス瓶に充填した。
用法：毎日２～３回各外鼻孔中に一滴投与又はスプレー一吹きし、止めた。
【００２４】
実施例　３
協力作用するパントテン酸を有する透明な緩衝した水性溶液１００ｇを作るため、７．５ｇのデクスパンテノールを８５ｇの精製水と共に攪拌機を有するガラス容器に注入し、完全攪拌によって完全に溶解した。５．３の安定ｐＨを調整するため、緩衝剤物質として０．７５６ｇのリン酸二水素カリウム及び０．０２４ｇのリン酸一水素ナトリウム１２水塩を、そして防腐剤のため、０．０２ｇのベンザルコニウムクロライドを溶液に加え、攪拌して溶解した。溶液を０．０５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩と混合し、更に水で１００．０ｇの最終重量にし、均質になるまで攪拌した。必要ならば溶液を中性セルロースフィルターを通して濾過した。透明無臭液体を、別に滴下ピペット又は計量スプレーポンプを備えることのできる１０又は２０ｍｌの細首褐色ガラス瓶に充填した。
用法：各外鼻孔に毎日２～３回一滴投与又はスプレー一吹きし、止めた。
【００２５】
実施例　４
増大した接着性を有する透明な緩衝された水性溶液１００ｇを作るため、デクスパンテノール５ｇ及び防腐剤として０．０２ｇのベンザルコニウムクロライドを、精製水８０ｇと共に、攪拌機を有するガラス容器中に注入し、攪拌して完全に溶解した。５．３の安定ｐＨを調整するため、溶液に０．７５６ｇのリン酸二水素カリウム及び０．０２４ｇのリン酸一水素ナトリウム加え、攪拌して完全に溶解した。表面張力を減じ、粘度を増大させるため、溶液に７０％ソルビトール０．５ｇ及び８５％グリセロール０．５ｇを加え、混合物を０．０５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩と混合し、更に水で１００．０ｇの最終重量にした。最後に溶液をシュリーレン（ｓｃｈｌｉｅｒｅｎ　）を含まず均質になるまで攪拌し、必要ならば中性セルロースフィルターを通して濾過した。透明無色液体を、別に滴下ピペット又は計量スプレーポンプを備えることのできる１０又は２０ｍｌの細首褐色ガラス瓶に充填した。
用法：各外鼻孔に毎日２～３回一滴投与又はスプレー一吹きし、止めた。

【００２６】
実施例　５
協力作用をするパントテン酸を有する実施例３による溶液１００ｇを作るため、１０ｇのデクスパンテノール及び防腐剤としてのベンザルコニウムクロライド０．０２ｇを、精製水７５ｇと共に攪拌機を有するガラス容器中に注入し、完全攪拌により完全に溶解した。表面張力を減じ、粘度及び接着性を増大させるため、０．５ｇのソルビトール溶液及び０．５ｇの８５％グリセロールを追加的に溶液に加え、混合物を０．０５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩と混合し、更に水で１００．０ｇの最終重量にした。次にシュリーレンを含まず均質になるまで攪拌し、必要ならば中性セルロースフィルターを通して濾過した。透明無臭液体を、別に滴下ピペット及び計量スプレーポンプを備えることのできる１０又は２０ｍｌの細首褐色ガラス瓶に充填した。
用法：各外鼻孔に毎日２～３回一滴投与又はスプレー一吹きし、止めた。
【００２７】
実施例　６
粘稠なゲル１００ｇを作るため、精製水５０ｇ中の０．６２５ｇのポリアクリル酸を、密閉できるガラス容器中で膨潤させてゾルを得た。約２４時間後、１０％アンモニア溶液０．１ｇを強力撹拌しつつ導入した後、ゲル形成が始まった。第二のガラス容器中で、５ｇのデクスパンテノール及び０．０２ｇの防腐剤としてのベンザルコニウムクロライドを４０ｇの精製水中に溶解し、次に透明溶液を、強力撹拌したポリアクリレートゲル中に徐々に導入した。最後にそれを０．０５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩と混合し、更に水で１００．０ｇの最終重量にし、生成物をそれが均質になるまで撹拌した。殆ど透明で無色かつ無臭の粘稠ゲルが得られた。これを伸張した適用チップを有する５又は１０ｇの小瓶中に充填した。
用法：必要に応じ、毎日２～３回、両外鼻孔中にできるだけ高いゲルの小部分を投与し、中止した。
【００２８】
実施例　７
子供のためのクリーム状鼻軟膏を作るため、０．０２５ｇのオキシメタゾリン塩酸塩及び５ｇのデクスパンテノール及び防腐のため０．０２ｇのベンザルコニウムクロライドを３０．０ｇの精製水中に撹拌棒を有するガラス容器中で溶解した。乳棒を有する軟膏乳鉢中で、水性活性化合物溶液を、７０ｇの羊毛ワックスアルコール軟膏中に入れ、最後に烈しく撹拌して乳化した。白色の軟らかい鼻軟膏が得られた。これを伸張した適用チップを有する５～１０ｇの小瓶に充填した。
用法：各鼻炎に軟膏の小部分を毎日２～３回投与し、体温による軟化後止めた。
【００２９】
オキシメタゾリン及びデクスパンテノールの組合せでの
鼻炎の処置について

Dr　W.　Kehrl
Hamburg－Eppendorf の大学病院の
HNO診療所

【００３０】
オキシメタゾリンは、α－交換神経作用薬群に属し、これはそれらの血管収縮性のため、局所投与後、鼻炎の処置における鼻粘膜腫脹減退のため治療的に使用される。“リバンド効果”の結果として、オキシメタゾリンの反復使用後、鼻粘膜の炎症性刺激での薬物関連鼻炎が生じうる。その結果として、オキシメタゾリンの治療投与のための種々の可能性が大きく制限される。鼻粘膜にオキシメタゾリンと組合せてデクスパンテノールの局所投与をしたとき、臨床的顕性治候性応答が、比較的短い処置時間後でさえも記録されたことが驚いたことに見出された。

【００３１】
方法
鼻炎を有する１０人の患者を、オキシメタゾリン鼻スプレー（０．０５％）、及びデクスパンテノール－オキシメタゾリン鼻スプレー（５．０＋０．０５％）で両方処置した。鼻膨潤の症候での改良に基づいて、全ての患者においてオキシメタゾリンの血管収縮効果を明らかに示すことができた。オキシメタゾリンから発生する刺激効果は、組合せの投与後は報告されず、そのことから患者の大なるコンプライアンスが生じたことを知ったことはきわだってかつ驚いたことであった。組合せでの処置後、鼻腫脹減退効果は、予期したものより臨床的に著しく明らかであることを証明した。これは、長く続けた組合せでの処置後の臨床効果及び同時に明らかに良好な作用が達成できたことで支持された。治療試験のこれらの結果から見て、単一物質での治療は、明らかに良好な臨床効果を有する組合せを用いて継続させるため３日～７日後通常終了させた。
【００３２】
結論
治療試験の結果、個々の活性化合物の程度を明らかに越えた鼻炎の処置における臨床的印象効果をもたらす血管収縮オキシメタゾリン及びデクスパンテノールの作用の相乗性を指摘する。
【００３３】
１９９６年１２月４日　〔サイン〕

Dr W. Kehrl
Senior Physician, Plastic Surgery,
University Clinic and Outpatients'
Department for Ear, Nose and Throat
Diseases. Hamburg - Eppendorf

【００３４】
キシロメタゾリン及びデクスパンテノールの組合せでの
鼻炎の処置について

Dr W. Kehrl
Hamburg - Eppendorf の大学病院の
ＨＮＯ診療所

【００３５】
キシロメタゾリンは、α－交換神経作用薬の群に属し、これはそれらの血管収縮性のため、鼻炎の処置のコース中鼻粘膜腫脹における局所投与のために治療的に広く使用されている。リバンド効果の結果として、キシロメタゾリンの反復使用後、鼻粘膜の炎症性刺激での医薬関連鼻炎が生じうる。その結果として、キシロメタゾリンの治療使用のための種々の可能性が大きく制限される。
【００３６】
デクスパンテノールと組合せたキシロメタゾリンの局所投与後、比較的短い処置時間の後でさえも、鼻粘膜についての臨床的顕性治候性効果を見出すことができたことを驚くべきことに見出した。これはキシロメタゾリンの局所投与についてよりもそれ自体明らかである。
【００３７】
方法
鼻炎の治療のコースにおいて、１２人の患者を、それぞれキシロメタゾリン鼻スプレー（０．０５％）で及びデクスパンテノール（５％）とキシロメタゾリン（０．０５％）組合

せで処置した。全ての患者においてキシロメタゾリンの血管収縮効果の機構作用に応じ、鼻膨潤における明らかな改良を示すことができた。

【００３８】

キシロメタゾリンとデクスパンテノールの組合せの適用後、キシロメタゾリンから発生する刺激作用が生じなかったことを知ったことはきわだってかつ驚いたことであった。従って患者に対して良好なコンプライアンスが生じた。組合せでの処置後、鼻腫脹減退効果は、キシロメタゾリンでの処置と比較して著しく明らかであることを証明した。この意外な効果は、長く続けた組合せでの処置後の作用及び同時に良好な治癒が達成されたことで支持された。治療試験の結果から見て、キシロメタゾリンでのそれ自体での処置は、明らかに良好な臨床効果を有するキシロメタゾリン及びデクスパンテノールの組合せで続けるため、通常３～７日後治療を終了させた。

【００３９】

結論

臨床研究では、明らかに個々の活性化合物の程度を越えている鼻炎の処置における臨床的に明らかな改良をもたらすキシロメタゾリン及びデクスパンテノールの作用の意外な相乗性を証明する。

【００４０】

１９９６年１１月７日　〔サイン〕

Dr W. Kehrl
Senior Physician, Plastic Surgery,
University Clinic and Outpatients'
Department for Ear, Nose and Throat
Diseases. Hamburg - Eppendorf

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	
Ａ６１Ｍ 11/00	Ａ６１Ｍ 11/00	Ａ
Ａ６１Ｐ 9/00	Ａ６１Ｐ 9/00	
Ａ６１Ｐ 27/16	Ａ６１Ｐ 27/16	
Ａ６１Ｐ 29/00	Ａ６１Ｐ 29/00	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	

(72)発明者 ライナー・グレーヴェ
ドイツ連邦共和国デイ－２３７９５ バト、ゼーゲベルク、コンラド、アデナウアー、リンク ５２
(72)発明者 ハラルト・グレーヴェ
ドイツ連邦共和国デイ－４０５４５ デュッセルドルフ、ショルレメルシュトラーセ ３アー

審査官 加藤 浩

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)

A61K 31/415
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 31/16
A61K 31/195
A61M 11/00
BIOSIS(DIALOG)
CA(STN)
WPI(DIALOG)
PubMed