

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5592042号
(P5592042)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 45/06 (2006. 01)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/137 (2006. 01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/445 (2006. 01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/495 (2006. 01)

A 6 1 K 31/495

請求項の数 12 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-576081 (P2001-576081)
 (86) (22) 出願日 平成12年4月14日 (2000. 4. 14)
 (65) 公表番号 特表2003-532642 (P2003-532642A)
 (43) 公表日 平成15年11月5日 (2003. 11. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/010328
 (87) 国際公開番号 W02001/078782
 (87) 国際公開日 平成13年10月25日 (2001. 10. 25)
 審査請求日 平成19年3月16日 (2007. 3. 16)
 審判番号 不服2011-26662 (P2011-26662/J1)
 審判請求日 平成23年12月9日 (2011. 12. 9)

(73) 特許権者 502369045
 ジェイメド ファーマシューティカルズ
 , インコーポレーティッド
 アメリカ合衆国 メリーランド州 208
 54 ポトマク ペガサスコート 920
 5
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人
 (72) 発明者 ワインシュタイン, ロバート, イー.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 2116、ボストン、コモンウェルス ア
 ベニュー 177番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鼻炎治療のための単一投与抗ヒスタミン薬／鬱血除去薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) ヒトにおいて22時間よりも長く抗ヒスタミン活性を示す量で製剤化された抗ヒスタミン薬、及び

(b) ヒトにおいて16時間未満の鬱血除去活性を示すように製剤化された、30～120mgの鬱血除去剤としてのプソイドエフェドリン (pseudoephedrine) を含んでおり、

ヒトに対して目覚めている期間の始まりに投与されるように用いられるヒトの鼻炎を治療するための経口投与単位。

【請求項 2】

前記鬱血除去薬製剤の前記鬱血除去活性を示す時間が10時間から16時間までである、請求項1に記載の経口投与単位。

【請求項 3】

前記抗ヒスタミン薬が、ロラチエジンであり、前記ロラチエジンが10mg～40mgの量で存在するものである、請求項1又は請求項2に記載の経口投与単位。

【請求項 4】

前記抗ヒスタミン薬が、セティリジンであり、前記セティリジンが5mg～10mgの量で存在するものである、請求項1又は請求項2に記載の経口投与単位。

【請求項 5】

前記抗ヒスタミン薬がフェキソフェナジン (fexofenadine) であり、前

記フェキソフェナディンが120mgの量で存在するものである、請求項1又は請求項2に記載の経口投与単位。

【請求項6】

前記鬱血除去薬製剤が摂取されると直ちに放出されるものである、請求項1又は請求項2に記載の経口投与単位。

【請求項7】

前記鬱血除去薬製剤が徐放性である、請求項1又は請求項2に記載の経口投与単位。

【請求項8】

前記抗ヒスタミン製剤が摂取されると直ちに放出されるものである、請求項1に記載の経口投与単位。

【請求項9】

前記抗ヒスタミン製剤が徐放性である、請求項1に記載の経口投与単位。

【請求項10】

ヒトの鼻炎を治療するためのキットであって、

(a) ヒトにおいて22時間よりも長く抗ヒスタミン活性を示す量の抗ヒスタミン薬を含む経口投与剤形、

(b) ヒトにおいて16時間未満の鬱血除去活性を示すように製剤化された、30～120mgの鬱血除去剤としてのプソイドエフェドリン (pseudoephedrine) を含む経口投与剤形、及び

(c) 目覚めている時間の始まりに該抗ヒスタミン薬及び該鬱血除去薬を投与するための使用説明書、を含むキット。

【請求項11】

前記抗ヒスタミン薬及び前記鬱血除去薬が単一の経口投与単位中で混合されているものである、請求項10に記載のキット。

【請求項12】

ヒトの鼻炎を治療するための単一経口投与単位を作成する方法であって、

(a) ヒトにおいて16時間未満の鬱血除去活性を示すように、30～120mgの鬱血除去剤としてのプソイドエフェドリン (pseudoephedrine) を製剤化する工程、

(b) ヒトにおいて22時間よりも長く抗ヒスタミン活性を示す量の抗ヒスタミン薬を製剤化する工程、及び

(c) 製剤化された量の前記鬱血除去剤及び製剤化された量の前記抗ヒスタミン薬を混合して単一の経口投与単位とする工程、を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、鼻炎の治療に関する。より詳しくは、本発明は刺激が望ましくない場合に該刺激を回避する鬱血除去薬と鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬の混合物に関する。

【0002】

先行技術の説明

鼻炎は鼻孔の炎症性障害と呼ばれる。鼻炎の症状は典型的にはくしゃみ、鼻漏、鼻の鬱血、及び鼻水の増加から成る。鼻炎の治療に失敗すると、鼻腔、耳、及び下位呼吸管の感染を含む他の障害をもたらす。鼻炎の症状を治療するために二つの型の経口投薬法が通常用いられる、鬱血除去薬及び抗ヒスタミン薬である。鬱血除去薬と抗ヒスタミン薬はその作用機構、治療効果、及び副作用などが異なる。鼻炎の症状のより完全な除去を行なうため、いずれか単独でよりもこれらの薬物投与の両方を組み合わせるのが通常の使用法である。

【0003】

鼻炎を治療するために通常用いられる鬱血除去薬には、アドレナリン様薬物であるプソイドエフェドリン及びフェニルプロパノールアミンが含まれる。これらの薬物は鼻粘膜中の血管を収縮するように作用することにより組織の腫脹及び鼻の鬱血を減少させる。鬱血除去薬は鬱血した鼻気道の開通性を回復させるのに抗ヒスタミン薬よりも優れていることが見出されている。アドレナリンと同様に、鼻の鬱血除去薬は刺激性があり、使用者が目覚めている間は我慢できる副作用を生じ、鼻炎の他の症状を伴うことが知られている疲労を相殺するのでむしろ望ましいと考えられうる。しかしながら、鬱血除去薬は睡眠が欲しいときに服用すると、神経過敏、不安、及び不眠症を生じうる。これは、睡眠できない原因を鬱血除去薬の投与にではなく、誤って、他の鼻炎症状と同時に起こる不定愁訴のせいにする個人の混乱の原因となる。

10

【0004】

ヒスタミンは鼻粘膜の壁を裏打ちする細胞（マスト細胞）から放出される仲介因子である。放出されると、ヒスタミンは局在するヒスタミン受容体と結合してくしゃみ、鼻のむずがゆさ、鼻膜の腫脹を惹き起こし、そして鼻の分泌物を増加させる。抗ヒスタミン薬は、鬱血除去薬とは異なる機構によるものであるが、これらの効果を軽減する。抗ヒスタミン薬はヒスタミン受容体に先制して結合することによりヒスタミンの該ヒスタミン受容体への結合を阻止する。従って、ヒスタミン放出の前に投与される場合にのみ有効である。何故なら、一旦ヒスタミンが放出され、該受容体に結合すると、もう遅過ぎるからである。通常、個人は症状が出た後に抗ヒスタミンを服用するが、ヒスタミンの放出を予想して有効な治療を行なうように抗ヒスタミン薬を投与することがより望ましい。抗ヒスタミン薬は一般的に鎮静作用を持っている。しかしながら、この20年間の間に鎮静作用を持たないかほとんど持たない新たな抗ヒスタミン薬が開発されてきた。

20

【0005】

鬱血除去薬と抗ヒスタミン薬を混ぜることは、両者の作用機構のアプローチを利用することであり、いずれかの成分を単独で用いる治療よりも鼻炎の症状のより完全な除去をもたらすことが示された。従って、投与単位が両者を含むような多くの生産物が製剤化されてきた。鬱血除去薬と鎮静作用を有する抗ヒスタミン薬を単一の投与単位に含めることはこれらの成分における刺激する副作用と鎮静する副作用の間の均衡をとることを意図する。

30

【0006】

しかしながら、個人はこれらの副作用の感受性において異なることが知られている。従って、一部の個人はこれらの組合せを夜服用すると刺激及び不眠症を経験する。より最近、日中の鎮静を避ける目的で、鬱血除去薬と鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬を単一投与単位中に含めた製剤が市販された。このような組合せは、鬱血除去薬の刺激するという副作用は抗ヒスタミンによる同時鎮静化によって低減されないので、夜間の興奮及び不眠症の発症を増大することが予想されるかも知れない。実際、不眠症の発症率の25%は鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬であるテルフェナジンと鬱血除去薬であるプソイドエフェドリンを組み合わせた市販品の使用者の中に見つかっている。このような製剤の実例としては以下のものが挙げられる。即ち

40

SELDA NE-D（登録商標）徐放性錠剤。これは60mgのテルフェナジン（鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬）と120mgのプソイドエフェドリン塩酸塩（刺激作用を持つ鬱血除去薬）を含み、12時間毎に服用するよう勧められている（成人及び12才を越える子供）。

ALLEGR A-D（登録商標）。これは60mgのフェキソフェナジン（鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬）と120mgのプソイドエフェドリン塩酸塩（刺激作用を有する鬱血除去薬）を含み、12時間毎に服用するよう勧められている（成人及び12才を越える子供）。

CLARIT IN-D（登録商標）24時間徐放性錠剤。これは10mgのロラティディン（鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬）と240mgのプソイドエフェドリン塩酸塩

50

(刺激作用を有する鬱血除去薬)を含み、24時間毎に服用するよう勧められている(成人及び12才を越える子供)。

【0007】

鬱血除去薬と鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬で製剤化された現在市販されているこれらのそして全ての単一の混合物は、夜間の興奮や不眠症の問題、鎮静作用を持つ抗ヒスタミン薬とではなく、鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬と組み合わせることにより増大している問題を解決するのに失敗している。抗ヒスタミン薬と鬱血除去薬の副作用を減少させることを狙っている先行技術に注目すべきである。ナドセンに付与された米国特許第4,295,567号は鎮静作用を持つ抗ヒスタミンによる日中の鎮静を回避する目的で昼の投与単位と夜の投与単位を別々に用いる計画を教示する。この特許は鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬の出現を予想しておらず、鬱血除去薬による夜間の刺激の副作用を見過ごしている。SYN-RX(商標)として市販されている治療法も昼と夜とで別々の投与単位を用いる。SYN-RX(商標)は、鎮静作用を持たないグアイフェネシン600mgと刺激作用を有するプソイドエフェドリン600mgから成る昼用の製剤、とグアイフェネシン600mgのみの夜用の製剤とを含む。SYN-RX(商標)は抗ヒスタミンを含まない。夜間における鼻炎の症状に有効であろう薬物をそれが何であろうと含めることに失敗しているという点では、SYN-RX(商標)は鼻炎の治療法を構成するものではない。このような先行技術の複数投与単位の治療法の利用は使用者にとって1回投与、1日1回製剤よりも便利さに欠け、服用がより複雑になり、使用者が投与単位を混乱するおそれもある。

【0008】

鼻炎を患う個人は1年に何百万回も抗ヒスタミン薬と鬱血除去薬とを一緒に利用している。これらの薬物投与を一緒に行なうことについて、消費者だけでなく専門家の混乱も広く見られ、そして不必要にネガティブな結果が自己選択及び自己処方の両方から起こっている。とりわけ、夜間鬱血除去薬で治療された個人は不眠症の危険を負うだけでなく昼間の興奮、疲労及び休息の欠如からくる不定愁訴の危険をも負う。これらの副作用はしばしば誤って、該副作用を惹起した薬物投与ではなく鼻炎のせいになされていることが知られている。この混乱を克服し夜間の刺激を回避する製剤に対する必要性が存在する。

【0009】

発明の概要

抗ヒスタミン薬と鼻の鬱血除去薬による薬物治療の利用の便利さを高め、これらの薬物治療を行なう際の誤りを減らし、そしてこれらの薬物治療の副作用を低減させる目的で、使用者のために抗ヒスタミン薬及び鬱血除去薬での薬物治療の組合せ使用を単純化することが本発明の一つの目的である。別の一目的は、夜間における刺激を起こさないように鼻炎の治療用の抗ヒスタミン薬と鬱血除去薬とを一緒に製剤化することである。さらに別の一目的は、夜間に刺激を惹き起こさないようにそして1日当たり1回摂取でよいように、鼻炎の治療用の単一投与単位として抗ヒスタミン薬と鬱血除去薬とを一緒に組み込んだ使用者用製剤を提供することである。さらなる目的は、日中は鬱血除去薬と抗ヒスタミン薬との機能的組合せそして夜間は鬱血除去薬なしの抗ヒスタミン薬を提供する単一投与単位を使用者に提供することである。

【0010】

鼻炎の症状を治療するための本発明の単一投与単位は、鼻の鬱血除去薬、抗ヒスタミン薬、及び任意選択的に鎮痛剤等の他の薬物を含む薬物の組合せを用いて巧妙に製剤化される。この投与単位は経口摂取用である。この投与単位はロラティディン、セティリジン、又はフェキソフェナジンなどの鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬を含むことが好ましい。鬱血除去薬の例としては、プソイドエフェドリン及びフェニルプロパノールアミンが挙げられる。

【0011】

本発明の他の目的は、以下の本発明の詳細な説明に照らして明らかになる。

【0012】

好ましい実施態様の詳細な説明

鼻炎の症状を治療するための本発明の単一投与単位は鼻の鬱血除去薬と抗ヒスタミン薬を含む薬物の組合せを含む。この投与単位は錠剤、丸剤、カプセル、C a p l e t s（商標）、又はその他の認められた薬物の経口形の剤形である。この投与単位は鎮静作用を有する、又は好ましくは鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬を含むように製剤化されうる。その成分は所望の薬物動学的及び治療上の特性を生ずるように製剤化される。そのような製剤化の工夫は薬剤学の専門技術を必要とし、抗ヒスタミン薬、鬱血除去薬、該薬物の生体利用性に影響を与える成分、及び他の製剤化のための成分の作用、副作用、及び薬物動力学の理解を必要とする。

【0013】

10

本明細書で用いられる「昼」及び「夜」という用語は、それぞれ刺激を許容できる場合の目覚めている期間、及び刺激が望ましくない場合の睡眠中の期間と同義であることを意図する。このような時間は個人のスケジュールに応じて変動する。

【0014】

本明細書の好ましい単一投与単位の例としては以下の実施例に挙げたものが含まれる。

【0015】

実施例 1

10～12時間にわたって放出されるように調製された、120mgのプソイドエフェドリン及び刺激作用を有する鬱血除去剤、及び直ちに放出されるように製剤化された10mgの鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬であるロラティディンから成る単一投与単位。
昼（目覚めている期間）の始まり（12～16時間目覚めている必要を予定する時間）に服用すると、この投与単位はロラティディンを直ちに投与する。このロラティディンは、投与後1～3時間で抗ヒスタミン効果を及ぼし、8～12時間で最高値に達し、そして24時間を越えて継続することが知られている。

20

【0016】

この投与単位は、プソイドエフェドリンの刺激が最も良く耐えられる昼（目覚めている期間）の時間帯に効果を及ぼし、夜間（睡眠中の期間）には及ぼさないようにプソイドエフェドリンの即時の作用及び遅延した作用を付与するものであることが好ましい。一旦放出されると、プソイドエフェドリンは、ロラティディンの半減期よりもかなり短い4～6時間の半減期を有する。プソイドエフェドリンの比較的短い鬱血除去効果は、起きている時間を通じて効力を維持するが、刺激が望ましくない時間帯ではそうでないように、時間をかけて放出することにより延長させうる。そのような一つの徐放投与法は、治療用薬物に結合してその生体利用性を遅延させるヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースエーテル系の物質を加えた製剤化工程を含む。このような徐放投与法は摂取された用量の全部又は一部のみの生体利用性を遅延させるためにそして投与時間の幅を変えるために利用しうる。

30

【0017】

本製剤の抗ヒスタミン薬成分及び鬱血除去薬成分は10mgのロラティディン（抗ヒスタミン薬）及び240mgのプソイドエフェドリン塩酸塩（鬱血除去薬）を含み、且つ、成人に対し24時間毎に服用することが勧められているCLARITIN-D（登録商標）24時間徐放性錠剤のそれと同様である。しかしながら、本発明の製剤はプソイドエフェドリンの含量がより少なく、昼間（目覚めている期間）の時間帯でのプソイドエフェドリンの作用の持続を制限することにより、夜間（睡眠中の期間）におけるプソイドエフェドリンの刺激を回避する点で異なる。

40

【0018】

実施例 2

10時間の間にわたって放出されるように調製された刺激作用を有する鬱血除去薬であるフェニルプロパノールアミン75mg、及び直ちに放出されるように調製された鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬であるセティリジン（cetirizine）10mgから成る単一投与単位。昼間（目覚めている期間）の開始で服用すると、この製剤は、投与後1時間以内

50

に抗ヒスタミン効果を発揮し、そして少なくとも22時間にわたって持続することが知られているセティリジンを直ちに放出する。この製剤は、また、刺激に最も良く耐えうる昼間（目覚めている期間）の時間帯に効果を及ぼし、夜間（睡眠中の期間）には効果を及ぼさないように、投与後16時間を越えない期間にわたってフェニルプロパノールアミンの即時の作用及び遅延した作用を発揮することが好ましい。プソイドエフェドリンと同様に、フェニルプロパノールアミンの比較的短い半減期及び鬱血除去効果は本製剤中で延長される。これは、目覚めている時間の間中有効性を保つように時間を越えてフェニルプロパノールアミンの放出を延長させ、しかし刺激が望ましくない時間帯にまでフェニルプロパノールアミン活性を与えるほどには長く延長しないようにすることを該製剤中に組み込むことにより行なわれる。

10

【0019】

実施例3

10時間の期間にわたって放出されるように調製された刺激作用を有する鬱血除去薬であるフェニルプロパノールアミン75mg、及び24時間を越えて活性であるように調製された鎮静作用を持たない抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン（fexofenadine）120mgから成る単一投与単位。フェキソフェナジンは、単独で投与されると、1時間以内に抗ヒスタミン効果を発揮し、12時間で最大の効果を及ぼし、そして24時間でもなお明らかな効果を示す。この製剤は、24時間の時間幅にわたってフェキソフェナジンの即時の活性及び遅延した活性を与えることが好ましい。この製剤は、刺激が最も良く耐えられる昼間（目覚めている期間）の時間帯の間効果を及ぼすが夜間（睡眠中の期間）のように刺激が望ましくない時間帯で効果を発揮する程に長くはないように、投与後16時間を越えない期間にわたってフェニルプロパノールアミンの即時の作用及び遅延した作用を発揮させることも好ましい。

20

【0020】

抗ヒスタミン薬及び鬱血除去薬に加えて、必要な場合は、鼻炎の治療のためのさらなる治療用成分が製剤化されうる。例えば、サリチル酸塩やアセトアミノフェンなどの鎮痛薬を、該投与単位に含めることが考えられる。これも本発明の範囲内にある。

【0021】

これらの実施例は可能性のある組合せの完全なリストを構成するものではなく、当業者により変更や修正がなされうるであろう。また、当業者はここに開示されたこれらの実施態様の変更を悟るであろう。このような一つの変更は、例示された期間以外の期間における鬱血除去薬の徐放であって、夜間（睡眠中の期間）に刺激を与えないようなものを含むかも知れない。これらの変更及び修飾は本発明の精神及び範囲に含まれるものとする。

30

【0022】

こうして、上記の目的を満足する鼻炎治療のための抗ヒスタミン薬／鬱血除去薬製剤が示されそして説明された。

【0023】

本発明の範囲から逸脱することなく本開示を変更しうるのであるから、上の明細書において説明されたすべての事項は例示であり、限定的な意味を持つものではないと解すべきである。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 11/02 (2006.01) A 6 1 P 11/02

(72)発明者 ワインシュタイン, アラン, エム.
アメリカ合衆国、メリーランド州 20854、ポトマック, ペガサス コート 9205番地

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 穴吹 智子

審判官 村上 騎見高

(56)参考文献 特表平4-501425 (JP, A)
特表平8-502516 (JP, A)
国際公開第99/62516 (WO, A1)
国際公開第99/15203 (WO, A1)
Clin. Ther., 1997年, Vol. 19, No. 5, p. 1002-1012

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00

A61K 31/00-31/327

A61K 31/33-33/44

JSTPlus

JMEDPlus

JST7580