



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/41199</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月24日(24.09.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00994</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月10日(10.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/60321 1997年3月14日(14.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 水流弘通(TSURU, Hiromichi)[JP/JP] 〒232-0066 神奈川県横浜市南区六ツ川2丁目2-1 サウススクエア横浜弘明寺606号 Kanagawa, (JP) 鶴飼洋司郎(UKAI, Yojiro)[JP/JP] 〒520-2101 滋賀県大津市青山五丁目9-4 Shiga, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: DECONGESTANT FOR NOSE OR EYE</p> <p>(54)発明の名称 鼻又は眼の充血治療剤</p> <p>(57) Abstract A drug composition containing as the active ingredient any of 3'-(2-amino-1-hydroxyethyl)-4'-fluoromethanesulfonanilide, an optical isomer thereof, and a pharmacologically acceptable salt of either. The compounds have a microvasoconstrictive effect on the nose or eyes and are effective in the remedy of nose or eye congestion without influencing blood pressure.</p>		

(57) 要約

本発明は、3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' -フルオロメ
 タンスルホンアニリド若しくはその光学異性体又はそれらいずれかの薬学的に許
 容される塩を有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明に係る化合物は、鼻又は眼の微小血管収縮作用を有し、血圧に影響せず
 に、鼻又は眼の充血の治療に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	VU	ヴニエラ
CG	コンゴ	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラヴィア
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボワール	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CM	カムeroon	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	PR	プルトマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	LC	セントルシア	SD	スーダン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LR	リベリア	SI	スロベニア		
ES	スペイン	LS	レソト	SK	スロバキア		
				SL	シエラレオネ		

明 細 書

鼻又は眼の充血治療剤

技 術 分 野

本発明は、鼻又は眼の微小血管収縮作用を有し、血圧への影響が小さい3' -
5 (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-4'-フルオロメタンスルホンアニリ
ド(以下、化合物(1)という)を有効成分とする鼻又は眼の充血治療剤に関する。

背 景 技 術

鼻の充血は、風邪、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎又は枯草熱などの疾患の特徴
10 となっている。鼻の充血は、鼻の粘膜の血管の拡張によって起こされ、その結果、
鼻腔を覆う組織の腫脹を生じる。鼻の粘膜の微小血管は、 α_1 -アドレナリン受
容体に富むことが知られている。また、眼の充血は、アレルギー性結膜炎などの
特徴となっている。眼の充血は、結膜の血管の拡張によって起こされる。

オキシメタゾリン、ナファゾリン、アミデフリンなどの α_1 -アドレナリン受
15 容体作動薬は、鼻の粘膜の微小血管を収縮させることにより、鼻の組織の充血を
軽快させる。これらの薬物は、眼の充血も軽快させる。

鼻微小血管の充血の治療に用いられる上記の α_1 -アドレナリン受容体作動薬
は、不眠、興奮などの中枢神経系の副作用又は昇圧、動悸、不整脈などの循環器
系の副作用が強いことが問題となっていた。

20 発 明 の 開 示

本発明の目的は、鼻又は眼の微小血管収縮作用を有し、同時に血圧上昇などの
副作用が少ないか、認められない、鼻又は眼の充血治療剤を提供することにある。

本発明者らは、化合物(1)及びその光学異性体、並びにそれらのいずれかの
薬学的に許容される塩が上記目的を達成することを見出して本発明を完成した。

25 化合物(1)の薬学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐
酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、
p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸
の塩を挙げることができる。

本発明に係る化合物は、優れた鼻の微小血管収縮作用を有する。また、本発明

に係る化合物は、血圧などへの影響が少ない。このことが本発明に特徴的である。本発明に係る化合物は、結膜の微小血管収縮作用も有し、血圧などに影響が少ない、眼の充血治療剤としても有用である。

5 本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.01～99.5%、好ましくは 0.5～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

10 本発明に係る医薬組成物の担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、経皮投与、鼻内投与又は点眼により投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。鼻の充血に対しては、ネブライザーや点鼻による投与又は経口投与が特に好ましい。眼の充血に対しては、点眼による投与又は経口投与が特に好ましい。

15 本発明に係る化合物の鼻又は眼の充血治療剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定することが望ましい。通常は、成人に対して本発明化合物の有効成分量としては、1日あたり、0.01～1000mg /ヒトの範囲、好ましくは 0.1～10mg /ヒトの範囲が一般的である。

20 場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～3回に分割して投与することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、乳濁剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型により行うことができる。

25 鼻内投与は、液剤、懸濁剤、乳濁剤などを点鼻又はスプレーにより行うことができる。適当な液体媒質としては、水、プロピレングリコールなどの医薬として使用可能なアルコール類又はゴマ油若しくは落花生油などの医薬として使用可能な植物油を挙げることができる。また、鼻内投与は、軟膏、ゲルその他の剤型によって行うこともできる。鼻内投与のための投与形態は、滅菌してもよく、必要

に応じて保存剤、安定化剤、乳化剤、等張化剤又は緩衝化剤のような助剤を含有してもよい。

点眼による投与は、液剤、懸濁剤、乳濁剤などにより行うことができる。適当な液体媒体としては、水又はプロピレングリコールなどの医薬として使用可能なアルコール類を挙げることができる。点眼による投与のための投与形態は、滅菌するのが一般的であり、必要に応じて保存剤、安定化剤、乳化剤、等張化剤又は緩衝化剤のような助剤を含有してもよい。

本発明医薬組成物には、他の薬剤、例えば、他の鼻又は眼の充血抑制剤を配合又は併用することができる。

10 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明化合物に係る試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

なお、試験例及び製剤例中、化合物(1)の光学異性体の塩である(R)-(-)-3'-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-4'-フルオロメタン
15 スルホンアニリド塩酸塩を化合物(1A)として表示する。

試験例 1

鼻粘膜微小血管に対する作用

1 群 5~6 例の雌雄雑種成犬(体重 7-18kg)をペントバルビタールナトリウム(35mg/kg、i.v.)で麻酔し、塩化カリウム水溶液の静脈内注射で心停止させて、鼻中隔及び甲介を摘出した。これらを、速やかに、予め 95%O₂+5%CO₂を
20 通気した氷冷クレブス-重炭酸塩(Krebs-bicarbonate)液に浸した。メスを用いて、鼻中隔と甲介から微小血管を含む粘膜組織を分離し、これから 5×15mm の短冊状標本を作製した。標本はクレブス(Krebs)液を含む組織浴槽中に懸垂し、95%O₂+5%CO₂を
25 通気して 37℃に保ち、0.5g の負荷をかけ、15-20 分毎に Krebs 液を交換しながら約 1 時間平衡化した。

被験薬物(化合物(1A)及び対照薬(ノルエピネフリン))の濃度-反応曲線は、神経内取り込み阻害薬であるデスメチルイミプラミン($3 \times 10^{-7}M$)、神経外組織への取り込み阻害薬であるヒドロコルチゾン($8.7 \times 10^{-6}M$)及びβ-アドレナリン受容体拮抗薬であるプロプラノロール($3 \times 10^{-7}M$)の存在下で被験薬物

を累積し、標本を収縮させることにより得た。その濃度-反応曲線より pD_2 値を算出した (pD_2 値 = $-\log(ED_{50}$ 値(M))。結果を表 1 に示す。

表 1

5	被験薬物	例数	pD_2 (M)
	化合物 (1 A)	5	6.23
	ノルエピネフリン	6	6.32

10 本発明に係る化合物が、ノルエピネフリンと同程度の強い鼻粘膜微小血管収縮作用を有していることが明かである。

試験例 2

血圧に対する作用

15 1 群 3 ~ 6 例の雄ウサギ (体重 1.4 ~ 3.1kg) を用いて、絶食条件下でウレタン 1-1.2g/kg の皮下投与による麻酔下に試験を行った。胃直上の腹部を正中切開した後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験薬物 (化合物 (1 A)、アミデフリン) の所要量を 0.5ml/kg の容量で十二指腸内に投与し、投与後経時的に血圧の変化を測定した。血圧は、大腿動脈に刺入した血圧測定用カニューレを用いて測定した。結果を表 2 に示す。

20 表 2

25	被験薬物	例数	用量 (mg/kg)	血圧の変化率 (%)						
				投与後の時間 (分)						
				10	20	30	60	90	120	180
	コントロール	6	—	2.1	-0.8	-3.6	-7.2	-9.9	-12.3	-17.2
	化合物 (1 A)	6	0.1	2.7	1.9	3.3	0.5	-5.0	-9.8	-14.9
		6	0.3	2.8	4.0	4.7	7.9**	6.5**	3.3*	-10.0
	アミデフリン	4	1	2.4	-0.1	2.2	7.2*	14.3**	10.3*	3.7**
		3	3	5.8	3.7	4.1	20.7**	34.4**	39.1**	31.1**

*;P<0.05, **;P<0.01 (Dunnett's method)

30 アミデフリンには薬効発現に必要と考えられる投与量で強い昇圧作用が見られ

たが、本発明に係る化合物は有効量でほとんど血圧に影響しないことが明かである。

試験例 3

急性毒性試験

5 マウス (ddy 系 雄、6～8 週齢) は 1 群 4 匹として、ラット (SD 系 雄、6～7 週齢) は 1 群 6 匹として使用した。

投与前日 (16～18 時間) から絶食した動物に経口ゾンデを用いて、10ml/kg の容量で各々所要量の被験薬物 (化合物 (1 A)、アミデフリン) を経口投与した。薬物投与後は自由に餌と水の摂取が行える状態に戻し、一般症状及び死亡例の出現の有無を 2 週間観察した。被験薬物は 0.5%メチルセルロースを含む生理食塩液に懸濁して経口投与した。結果を表 3 に示す。

表 3

被験薬物	マウス		ラット	
	用量 (mg/kg)	死亡数	用量 (mg/kg)	死亡数
化合物 (1 A)	1000	0/4	500	0/6
	3000	0/4	1000	0/6
アミデフリン	1000	0/4	5	0/6
	3000	3/4	10	3/6
			20	4/6
			30	6/6

化合物 (1 A) 投与群では死亡例は観察されず、異常所見も認められなかった。本発明に係る化合物がアミデフリンよりも安全性が高いことが明らかである。

25 製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方 1 錠 120mg 中

化合物 (1 A) 1 mg

乳糖 60 mg

トウモロコシデンプン	30 mg
結晶セルロース	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

5 この割合の混合末を打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

液剤（点鼻、点眼用）

滅菌精製水 9kg に化合物（1 A）10 g、エデチン酸二ナトリウム塩・二水和物 5 g、塩化ナトリウム 68 g、塩化ベンズアルコニウム 1.25 g、クエン酸 4.38 g、
10 リン酸一水素ナトリウム・二水和物 64.8 g、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロース 10 g を溶解する。得られる溶液に滅菌精製水を加えて 10 L とし、慎重に
混合し、化合物（1 A）を 0.1%含有する液剤とする。

産業上の利用可能性

15 以上に示したように、本発明に係る化合物は、鼻又は眼の充血治療剤として有
用である。

請 求 の 範 囲

1. 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' -フルオロメタン
スルホンアニリド若しくはその光学異性体又はそれらいずれかの薬学的に許容され
る塩を有効成分とする鼻の充血治療剤。
- 5 2. 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' -フルオロメタン
スルホンアニリド若しくはその光学異性体又はそれらいずれかの薬学的に許容され
る塩を有効成分とする眼の充血治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00994

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/18

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)
Int.Cl⁶ A61K31/18

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 practicable, search terms used)
REGISTRY (STN): REGISTRY No. 137431-04-0
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN): ADRENOCEPTOR, BLOOD PRESSURE, HYPERTENTION, HYPERMIA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TANIGUCHI, Norihisa, et al., "NS-49, an alpha. 1A-adrenoceptor agonist, selectively increases intraurethral pressure in dogs." Eur. J. Pharmacol., Vol. 318, No. 1, (1996) pages 117 to 122, especially, Abstract, Fig. 1., Fig. 2., and 4. Discussion page 121 right column line 28 to 36	1-2
Y	EP, 230532, A1 (ABBOTT LABORATORIES), December 11, 1985 (11. 12. 85), Full text & US, 4665095, A & JP, 62-145067, A	1-2
Y	EP, 173597, A1 (NAJER, Henry), May 5, 1987 (05. 05. 87), Full text & US, 4663340, A & JP, 61-40268, A	1-2
Y	JP, 3-128332, A (Eisai Co., Ltd.), May 31, 1991 (31. 05. 91), Full text (Family: none)	1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* 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</p>	<p>"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</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
June 4, 1998 (04. 06. 98)

Date of mailing of the international search report
June 16, 1998 (16. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00994

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-271053, A (Lion Corp.), October 19, 1993 (19. 10. 93), Full text (Family: none)	1-2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o A61K31/18		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o A61K31/18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN): REGISTRY No. 137431-04-0 CAPLUS (STN), MEDLINE (STN): ADRENOCEPTOR, BLOOD PRESSURE, HYPERTENSION, HYPERMIA		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TANIGUCHI, Norihisa, et al., 'NS-49, an .alpha.1A- adrenoceptor agonist, selectively increases intraurethral pressure in dogs.' Eur. J. Pharmacol., Vol. 318, No. 1, (1996) pages 117 to 122, especially, Abstract, Fig. 1., Fig. 2., and 4. Discussion page 121 right column line 28 to 36	1-2
Y	EP, 230532, A1 (ABBOTT LABORATORIES) 11. 12月. 1985 (11. 12. 85), 公報全文 & US, 4665095, A & JP, 62-145067, A	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	04. 06. 98	国際調査報告の発送日
		16.06.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4 C 9455
	電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 1 7 3 5 9 7, A 1 (NAJER, Henry) 5. 5月. 1987 (05. 05. 87), 公報全文 & US, 4 6 6 3 3 4 0, A & JP, 6 1 - 4 0 2 6 8, A	1-2
Y	JP, 3 - 1 2 8 3 3 2, A (エーザイ株式会社) 31. 5月. 1991 (31. 05. 91), 公報全文 (ファミリーなし)	1-2
Y	JP, 5 - 2 7 1 0 5 3, A (ライオン株式会社) 19. 10月. 1993 (19. 10. 93), 公報全文 (ファミリーなし)	1-2