

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5543963号
(P5543963)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02

1 0 1

請求項の数 14 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-510783 (P2011-510783)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月27日 (2009.5.27)
 (65) 公表番号 特表2011-520992 (P2011-520992A)
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2009/000664
 (87) 国際公開番号 W02009/143572
 (87) 国際公開日 平成21年12月3日 (2009.12.3)
 審査請求日 平成24年3月19日 (2012.3.19)
 (31) 優先権主張番号 2008902659
 (32) 優先日 平成20年5月27日 (2008.5.27)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(73) 特許権者 591143869
 ザ ユニバーシティー オブ メルボルン
 The University of M
 elbourne
 オーストラリア国 3010 ビクトリア
 , パークビル
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エウスタキオ管機能障害を有する哺乳動物の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベタヒスチンを含む鼻咽頭に適用するための局所用組成物であって、エウスタキオ管機能障害を治療するための局所用組成物。

【請求項 2】

点鼻剤または定量鼻スプレーの形の請求項1記載の局所用組成物。

【請求項 3】

ベタヒスチンが塩の形である請求項1または2記載の局所用組成物。

【請求項 4】

ベタヒスチンが二塩酸塩の形である請求項3記載の局所用組成物。

【請求項 5】

さらに少なくとも1の医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む請求項1~4のいずれかに記載の局所用組成物。

【請求項 6】

ベタヒスチン(遊離塩基で計算)/担体濃度が0.1mg/mL ~ 50mg/mLである請求項5記載の局所用組成物。

【請求項 7】

該濃度が10mg/mL以下である請求項6記載の局所用組成物。

【請求項 8】

さらに医薬活性物質を含む請求項1~7のいずれかに記載の局所用組成物。

10

20

【請求項 9】

さらなる医薬活性物質が粘膜溶解薬または充血除去剤である請求項8記載の局所用組成物。

【請求項 10】

エウスタキオ管機能障害が中耳炎である請求項1～9のいずれかに記載の局所用組成物。

【請求項 11】

エウスタキオ管機能障害が滲出性中耳炎である請求項1～9のいずれかに記載の局所用組成物。

【請求項 12】

エウスタキオ管機能障害が急性中耳炎(AOM)または航空性中耳炎(AM)である請求項1～9のいずれかに記載の局所用組成物。

10

【請求項 13】

エウスタキオ管機能障害の治療を要する対象のエウスタキオ管に局所適用するためのペタヒスチンを含むエウスタキオ管機能障害治療用医薬を製造するためのペタヒスチンの使用。

【請求項 14】

エウスタキオ管機能障害が中耳炎、滲出性中耳炎、急性中耳炎、または航空性中耳炎である請求項13に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、一般的には哺乳動物(ヒトを含む)の医学的治療方法、具体的にはエウスタキオ管機能障害を有する哺乳動物の治療方法に関する。本発明は、エウスタキオ管機能障害を治療するための医薬の製造にも関する。

【背景技術】

【0002】

エウスタキオ管(「ET」)(「耳管」ということも多い)は、中耳腔と鼻/咽喉(鼻咽頭)の奥(背部)をつなぐ。エウスタキオ管は、1/3が骨で、残りが軟骨の管である。ヒトでは、エウスタキオ管は通常その壁がつぶれて閉じているが、中耳と外部環境の圧を均一にするために開通して空気を通すことができる。このような開通は、燕下、あくび、および咀嚼により達成されよう。均圧の自発的調節または達成の不能(例えば、航空機飛行時、水中潜水時、またはある種の病状による)は、しばしばエウスタキオ管機能障害と呼ばれる閉塞を引き起こす。

30

【0003】

エウスタキオ管は、中耳から粘液または液体を排出する役目も果たす。エウスタキオ管が効率的な配水管として作用する能力は、圧の不均衡により閉塞すると減少する。この性質の阻害は上気道感染やアレルギー反応により生じることがある。エウスタキオ管閉塞の最も一般的な症状は耳痛であり、子供に高頻度に認められるが、それは子供ではエウスタキオ管が短くより水平である(後者は液体の排泄をより困難にする)ことによる。また、閉塞の重症度に応じてエウスタキオ管閉塞による種々のレベルの難聴もみられることがある。

40

【0004】

エウスタキオ管機能障害が主な基礎病的メカニズムを示し、潜在的治療指標を示す多くの疾患がある。治療指標の最も一般的な群には、中耳の炎症として知られる中耳炎(OM)がある。

【0005】

中耳炎は種々の特性を示し、専門用語や定義は普遍的に同意されていないが以下のように説明することができる。

【0006】

急性中耳炎(AOM)は、急性の発症、兆候の持続時間の短さ、および局所的(例えば耳痛)

50

および/または全身的(発熱および嘔吐)な症状を特徴とする。感染初期には、急性中耳炎は滲出液(中耳内の液体)と関連がないことがある。しかしながら、滲出は急性中耳炎の結果である。一般的には、症状の軽減は滲出液の除去前に起きる。

【0007】

滲出性中耳炎(OME)(漿液性中耳炎、分泌性中耳炎、または「中耳炎(glue ear)」の一般用語でも知られる)は、エウスタキオ管の閉塞が中耳の陰圧および中耳粘膜から流出する液体の滲出をもたらす時に生じる。滲出は漿液性、粘液性、または膿状(またはこれらの組み合わせ)でありうる。滲出性中耳炎は急性中耳炎の結果として生じるか、急性中耳炎が先行することなく生じることがある。滲出性中耳炎は長く続く(亜急性または慢性)ことが多く、無症状であることが多い。

10

【0008】

滲出性中耳炎は、通常、小管(通気管と呼ばれる)を鼓膜(またはear drum(鼓膜))内に挿入し、中耳中に蓄積したあらゆる液体の排出を促し、中耳の圧も連続的に均一にすることにより治療する。しかしながら、残念なことに、このような通気管の挿入は、侵襲的外科的介入が必要である。さらに、通気管によりエウスタキオ管の開口を維持するとエアクッションの減少により環境からのエウスタキオ管を介する感染のリスクも増す。

【0009】

航空性中耳炎(AM)(気圧障害または「耳の閉塞(ear block)」としても知られる)は、例えば飛行中や低圧室使用中に周囲の気圧が増した後に生じる。中耳と大気の間に生じた圧の差は鼓膜を引き延ばし、不快感や痛みを生じさせる。他の症状には、わずかな難聴、耳の充満感、およびめまいが含まれうる。

20

【0010】

中耳炎は、世界的に大きな健康問題である。中耳炎は、米国および世界中のほとんどの先進国および発展途上国の子供が医療を受ける最も一般的な疾患である。統計によれば、1990年に米国だけで2450万人の中耳炎の外来患者があり、1980年代の報告より>200%の増加を示している。全子供の83%が3歳までに少なくとも1回は急性中耳炎(AOM)に罹り、子供の40%以上がこの年齢までに3回またはそれ以上急性中耳炎に罹ると推定される。もはや死亡との関連はきわめて低い、中耳炎の罹患率は大きい。滲出性中耳炎(OME)は子供の後天性難聴の最も一般的な原因であり、さらに早期に発症すると行動的、教育的、および言語発達遅延となる。

30

【0011】

エウスタキオ管機能障害関連症状の原因および重症度に応じて上記の外科的解決法とは別に、医師は充血除去剤、抗ヒスタミン剤、またはステロイドを処方することがある。充血除去剤および抗ヒスタミン剤は粘膜の腫脹を減少させると考えられるが、充血除去剤や抗ヒスタミン剤がエウスタキオ管の機能を促進するという科学的証拠はない。ステロイドは重度の副作用と関連する可能性があるという欠点がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、エウスタキオ管障害もしくは機能障害関連症状のいくらかまたは全てを軽減するのに役立つエウスタキオ管機能障害の有効な治療法を提供することを目指す。

40

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要約)

ある局面において、本発明は患者に有効量のベタヒスチンを局所適用する工程を含むエウスタキオ管機能障害(例えば中耳炎)の治療方法を提供する。

【0014】

さらなる局面において、本発明はエウスタキオ管機能障害を治療するためのベタヒスチンを含む局所用組成物を提供する。

【0015】

50

さらなる局面において、本発明は、エウスタキオ管機能障害の治療を必要とする対象のエウスタキオ管に局所投与するためのエウスタキオ管機能障害治療用医薬の製造におけるベタヒスチンの使用を提供する。

【0016】

さらなる局面において、本発明は、エウスタキオ管機能障害を治療するための局所用組成物の形の医薬の製造におけるベタヒスチンの使用を提供する。

【0017】

さらなる局面において、本発明は、エウスタキオ管機能障害を治療するための咽喉滴下剤または定量鼻スプレーの形のベタヒスチンを含む局所用組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】ラットモデルにおけるエウスタキオ管機能をモニターするのに用いることができる実験プロトコルの図示。

【図2】麻酔したラットのエウスタキオ管機能の圧記録図。

【図3】中耳均圧に対するエウスタキオ管内に適用したベタヒスチンdiHCl(5 μ l; Vasomotal)の平均効果を示すグラフ(n=5、右耳、燕下に対する%比圧変化対試験回数(C1-S6))。

【図4】中耳均圧に対する鼻咽頭内に適用したベタヒスチンdiHCl(5 μ l; Vasomotal)の平均効果を示すグラフ(n=4、右耳、燕下に対する%比圧変化対試験回数(C1-S6))。

【図5】中耳均圧に対する全身適用したベタヒスチンdiHClの平均効果を示すグラフ(n=5、右耳、燕下に対する%比圧変化対試験回数(C1-S9))。

【図6】中耳均圧に対する鼻咽頭内に適用した10 μ l 4mg/mLベタヒスチンdiHClの平均効果を示すグラフ(n=4、右耳、コントロールに対して正規化した反応対時間(分))。

【図7】10 μ l 2mg/mLベタヒスチンdiHClの平均効果を示すグラフ(n=3、 \pm SEM、コントロールに対して正規化した反応対時間(分))。

【図8】鼻咽頭内に生理食塩水を適用した単一動物()対単一動物における10 μ l 8mg/mL ベタヒスチンdiHCl()の平均効果を示すグラフ(コントロールの%対ベタヒスチン/生理食塩水投与後の時間)。

【0019】

発明の詳細な説明

ベタヒスチンはメニエール病の治療に全身的に用いられてきた。ベタヒスチンは、商標SERC(登録商標)(Solvay Pharma Inc)で8mg、16mg、および24mg錠として利用可能である。メニエール病は、例えば一過性のめまい、耳鳴り(tinnitus)、耳内の充満感または圧迫感、難聴、悪心、および嘔吐のような症状を特徴とする平衡障害である。メニエール病の治療におけるベタヒスチンの正確な作用機序(すなわち主な局所作用)はわかっていない。ヒスタミン様薬剤として報告されている複数の効果が想定されている。しかしながら、血管系に対するその作用は内耳への有益な酸素供給をもたらすだろう。末梢器官の興奮過剰の抑制および中枢神経メカニズムの抑制も考えられる治療効果と推定される。

【0020】

ベタヒスチンはヒスタミンと同様の作用を持つと考えられるが、本発明者らが行った実験は、そのエウスタキオ管機能に対する作用はヒスタミンと異なることを示唆する。これは、ヒスタミンを投与したヒトにおけるエウスタキオ管機能の悪化がみられる報告と矛盾する(Walker SB, Shapiro GG, Bierman CW, Morgan MS, Marshall SG, Furukawa CT, Pierson WE. Induction of Eustachian dysfunction with histamine nasal provocation. J Allergy Clin Immunol 76: 158-162, 1985; Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Eustachian obstruction (ETO) after histamine nasal provocation - a double-blind dose-response study. J Allergy Clin Immunol 79: 27-31, 1987; Downs BW, Butehorn HF 3rd, Prazma J, Rose AS, Stamat JC, Pillsbury HC 3rd. Otolaryngol Head Neck Surg 124: 414-420, 2001参照)。本発明は、従来技術と異なりベタヒスチンがエウスタキオ管の機能を標的とすることにより、メニエール病および他の平衡失調障害におけるその有益な効果の少なくともいくらかを示すかもしれないという発見に(一部)基づく。より詳細には、

10

20

30

40

50

本発明は、ベタヒスチンが、エウスタキオ管に局所投与したとき哺乳動物のエウスタキオ管機能を有効に改善するという発見に基づく。

【0021】

本明細書で用いている用語「エウスタキオ管機能障害」または「エウスタキオ管障害」は、エウスタキオ管の機能低下を表す。該機能低下は、対象が中耳と外部環境の圧を同じにすることができなくなることと直接関連する。エウスタキオ管の長期機能低下は、中耳腔に粘膜や液体の蓄積をもたらす。酸素を吸収し続けると、中耳の圧はさらに増加する。エウスタキオ管機能障害は、細菌感染(例えば風邪)やウイルス感染(例えばインフルエンザ)のような疾患の結果として生じることがある。汚染や他のアレルゲンもエウスタキオ管機能障害の原因となり得る。エウスタキオ管の通路周辺への過剰な脂肪沈着はエウスタキオ管を狭くするように働くことがあるので、肥満もヒトをエウスタキオ管機能障害に罹りやすくし、肥満のヒトをエウスタキオ管閉塞になりやすくすることがある。エウスタキオ管機能障害は、例えば飛行機での旅行や水中潜水水中の圧の突然または持続的な変化がある場合にも生じることがある。鼻ポリープ、口蓋裂、または頭蓋低腫瘍のような他の病状もエウスタキオ管機能障害を特徴とすることが多い。本発明は、メニエール病、めまい、中耳炎(急性中耳炎、滲出性中耳炎、および航空性中耳炎を含む)、またはエウスタキオ管機能障害を特徴とする他の障害の治療における本発明の使用も予期する。

10

【0022】

ある態様において、本発明は、具体的には、中耳炎、より具体的には滲出性中耳炎(OME)の治療に局所適用するベタヒスチンの使用を予期する。滲出性中耳炎は、成人および子供の両方に生じ得るが、難聴や学習困難、言語発達の問題が生じることから子供で特に心配される。ある態様において、本発明は、ヒトの子供の滲出性中耳炎の治療を指向する。

20

【0023】

本明細書で用いている用語「局所的」、「局所適用する」などは医薬または組成物を身体表面に適用する行為に関する。本発明に関して、身体表面は鼻粘膜、鼻咽頭、およびエウスタキオ管開口部である。本発明に用いる局所用医薬または組成物は、軟膏、クリーム、ゲル、滴下剤(ドロップ)、ペースト、粉末、およびスプレー剤形の形で存在する。本発明に関して、局所用組成物または医薬の投与部位は、鼻を介するのが好ましい。

【0024】

理論に縛られることを望まないが、エウスタキオ管に対してベタヒスチンが示す効果は、ベタヒスチンがヒスタミンに比べてエウスタキオ管の種々の範囲のレセプターに作用することを示唆する。ベタヒスチンは、強いH3レセプターアンタゴニストであり、比較的弱い(ヒスタミンよりはるかに弱い)H1アゴニストである。H3レセプターは、神経組織、特に神経終末とのみ関連し、その活性化は神経伝達物質の放出を阻害する。これは、エウスタキオ管の壁に存在し、エウスタキオ管の開口を促す腺分泌の変化を介してエウスタキオ管の機能に影響を与えることができる可能性がある副交感神経、交感神経、および侵害受容終末に適用される。

30

【0025】

ベタヒスチンの局所適用の利点の一つは、作用を期待する部位にベタヒスチンが投与されることである。これに関して、理論に縛られることを望まないが、エウスタキオ管と接触するベタヒスチンの局所適用は表面張力を修飾し、エウスタキオ管の開口作用を増強すると考えられる。

40

【0026】

他の利点として、局所適用は、全身適用よりはるかに低用量しか必要でないため、副作用が起こりにくい。

【0027】

メニエール病患者で行った試験から、ベタヒスチンの経口投与は、不快な副作用、例えば、胃の不調、悪心、頭痛、種々のタイプの皮膚の発疹、蕁麻疹、および掻痒を生じることが知られている。本発明によればベタヒスチンの局所投与によりこれらの副作用の全

50

てではなくとも少なくともあるものを避けるかまたは最小限にすることができることを提唱する。

【0028】

本明細書において「治療(処置)する」または「治療(処置)」への言及は、予防的(prophylacticまたはpreventative)処置および治療的処置を含むと理解すべきである。

【0029】

本発明は、エウスタキオ管機能障害を治療するためのベタヒスチンの局所適用を指向する。本明細書で用いているように「ベタヒスチン」への言及は、遊離塩基形、塩形(遊離塩基と医薬的に許容される無機酸または有機酸との反応により形成される)、またはプロドラッグ形の化合物N-メチル-2-ピリジエタナミン(同義語2-[2-(メチルアミノ)エチル]ピリジンおよび[2-(2-ピリジル)エチル]メチルアミンを含む)を含む。塩形には、塩酸塩(二塩酸塩を含む)、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、およびプロピオン酸塩が含まれる。

10

【0030】

投与するベタヒスチン、または本発明の局所用組成物を製造するのに用いるベタヒスチンは、液体形、非晶質形、結晶形、および/または溶媒和物(例えば水和物)の形であってよく、すべての形が本発明の範囲内にあることを意図する。用語「溶媒和物」は、溶質(本発明では本発明の化合物)および溶媒により形成される化学量論的に変動する複合体である。そのような溶媒和物は、溶質の生物活性と干渉してはならない。溶媒は、例えば水、エタノール、または酢酸であってよい。溶媒和の方法は一般に当該分野で知られている。

20

【0031】

ベタヒスチンは誘導体化「プロドラッグ」形で投与することもできる。用語「プロドラッグ」は、その最も広い意味で用いられ、in vivoでベタヒスチンに変換されるその誘導体を含む。そのような誘導体は、当業者が容易に思いつくであろうし、例えば環窒素原子がN-オキシドに変換されるか、または遊離アミノ基がアミドに変換されるものを含む。上記ベタヒスチンのプロドラッグであるあらゆるベタヒスチン誘導体が本発明の範囲と精神内である。

【0032】

すなわち、本発明には、可能な場合はベタヒスチンの遊離塩基形、塩形、または医薬的に許容される誘導体、例えばその溶媒和物および/またはプロドラッグも含まれる。

30

【0033】

ベタヒスチンは、治療的有効量を対象に投与すべきである。本明細書で用いている治療的有効量は、目的とする効果を少なくとも部分的にもたらすか、または1またはそれ以上のエウスタキオ管機能障害関連症状(耳の充満または圧(液体の蓄積により生じることがある)、めまい、平衡失調、難聴、悪心、および嘔吐を含む)の発症を遅らせるか、またはその進行を止めるか、またはその発症もしくは進行を完全に停止もしくは逆転させることを含むことを意図する。

【0034】

本明細書で用いている用語「有効量」は、目的とする投与計画に従って投与したときに目的とする治療活性をもたらすベタヒスチンの量に関する。投与は、分、時間、日、週、付き、または年の間隔で、またはこれらの期間のいずれかにわたり連続的に行ってよい。適切な用量は、約0.1ng/kg体重~1g/kg体重/用量の範囲内である。用量は、1µg~1g/kg体重/用量の範囲であってよく、例えば1mg~1g/kg体重/用量の範囲である。ある態様において、用量は1mg~500mg/kg体重/用量の範囲である。別の態様において、用量は1mg~250mg/kg体重/用量の範囲である。さらに別の好ましい態様において、用量は1mg~100mg/kg体重/用量の範囲、例えば50mg/体重/用量以下であってよい。

40

【0035】

ある態様において、ベタヒスチンの有効濃度は、鼻咽頭内に適用される0.1mg/mL~100m

50

g/mLベタヒスチン(遊離塩基から計算)/担体であってよい。

【0036】

別の態様において、ベタヒスチン(遊離塩基から計算)/担体の有効濃度は、0.1~50mg/mL、例えば0.5~10mg/mL、0.5~30mg/mL、0.5~20mg/mL、0.5~15mg/mL、または0.5~10mg/mLであってよい。

【0037】

別の態様において、ベタヒスチンの有効濃度は、鼻咽頭内に適用される10mg/mLベタヒスチン(遊離塩基から計算)/担体以下、例えば2、3、4、5、6、7、8、または9mg/mLであってよい。

【0038】

適切な投与量および投与計画は、担当医が決定することができ、治療する具体的病状、病状の重症度、および対象の一般的年齢、健康、および体重に左右されるかもしれない。好ましい単位用量組成物は、本明細書に記載の一日用量もしくは単位、一日サブ用量、またはその適切な分画を含むものである。

【0039】

本発明によればベタヒスチンは、単回用量または一連の用量で投与することができよう。活性成分を単独で投与することができるが、組成物、具体的には局所用組成物として存在することが好ましい。そのような局所用組成物の製剤は当業者によく知られている。該組成物は、あらゆる適切な担体、希釈剤、または賦形剤を含むことができる。これらには、すべての常套的溶媒、分散用媒質、充填剤、固体担体、コーティング、抗真菌剤、および抗細菌剤、皮膚透過剤、界面活性剤、等張剤および吸収剤などが含まれる。

【0040】

本発明の局所用組成物は他の補助生理活性物質を含むこともできる。これには、粘膜溶解薬もしくは充血除去剤、例えば、アセチルシステイン、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アムロキソール、ソプレロール、ドミオドール、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、エルドステイン、シュードエフェドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、およびオキシメタゾリンが含まれよう。

【0041】

エウスタキオ管に局所投与するのに適した組成物は、あらゆる適切な担体もしくは塩基に溶解もしくは懸濁した他の活性物質を含むか含まないベタヒスチンを含んでよく、ローション、滴下剤、ゲル、クリーム、ペースト、軟膏などの形であってよい。適切な担体には、エタノール、鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化用ワックス、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が含まれる。

【0042】

軟膏およびクリームは、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を添加した水性もしくは油性基剤を用いて製剤化することができよう。ローションは、水性もしくは油性基剤を用いて製剤化することができ、一般的には1またはそれ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または着色料も含む。

【0043】

溶液剤またはサスペンション剤を常套的手段により、例えばドロPPER、ピペット、もしくはスプレーを用いて鼻腔に直接適用することができよう。製剤は単用量形もしくは多用量形で提供することができる。ドロPPERまたはピペットの場合は、これは溶液剤もしくはサスペンション剤の適切な予め決定された容量を患者に投与することにより達成することができよう。

【0044】

スプレーの場合は、これは、例えば定量散布スプレーポンプにより達成することができよう。鼻での送達と保持を改善するため、ベタヒスチンをシクロデキストリンでカプセル

10

20

30

40

50

化するか、鼻粘膜における送達と保持を増強すると期待される他の薬剤と共に製剤化することができよう。

【0045】

鼻への投与は、ベタヒスチンが適切なプロペラント、例えばクロロフルオロカーボン(CFC)、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスを含む加圧パックで提供されるエアロゾル製剤により達成することもできよう。エアロゾルは、常套的にはレシチンのような界面活性剤も含んでよい。ベタヒスチンの用量は定量バルブにより調節することができる。

【0046】

あるいはまた、ベタヒスチンを含む局所用組成物は、乾燥粉末、例えば適切な粉末基剤(例えばラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン(PVP))中の化合物の粉末混合物の形で提供することができる。好都合には、粉末担体は鼻腔内でゲルを形成するだろう。粉末組成物は単位剤形、例えば、ゼラチンのカプセルまたはカートリッジ、または粉末を吸入器により投与することができるプリスターパックの単位剤形で存在しうる。

【0047】

鼻内製剤を含む気道に投与するための製剤において、該化合物は一般的に、例えば5~10ミクロン程度またはそれ以下の小さな粒子サイズを有するであろう。そのような粒子サイズは当該分野で知られた方法、例えば微粒化により得ることができよう。

【0048】

望む場合は、活性成分を持続放出するように適合した製剤を用いることができよう。

【0049】

上記の具体的な活性成分に加え、本発明の局所用組成物は目的とする組成物の種類を考慮して当該分野で常套的な他の物質を含むことができると理解すべきである。例えば、経口投与に適した組成物は、結合剤、甘味料、増粘剤、香味料、緩衝剤、崩壊剤、コーティング剤、保存料、潤滑剤、および/または時間遅延剤(time delay agent)のようなさらなる物質を含むことができる。適切な甘味料には、ショ糖、乳糖、グルコース、アスパルテーム、およびサッカリンが含まれる。カルボン酸緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、およびコハク酸塩を含む緩衝系を常套的に用いて望む範囲のpH値を得る。適切な崩壊剤には、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンゴム、ペントナイト、アルギン酸、または寒天が含まれる。適切な香味料には、ペパーミント油、ウインターグリーン油、サクランボ、オレンジ、またはラズベリー風味が含まれる。適切なコーティング剤には、アクリル酸および/またはメタクリル酸のポリマーもしくはコポリマー、および/またはそのエステル、ワックス、脂肪アルコール、ゼイン、セラック、またはグルテンが含まれる。適切な保存料には、安息香酸ナトリウム、BHT、ビタミンE、アルファ・トコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、または重亜硫酸ナトリウムが含まれる。適切な潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、またはタルクが含まれる。適切な時間遅延剤には、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートが含まれる。

【0050】

本発明のある態様を以下の実施例によって説明するが、これは単に例示であって、本明細書に記載の普遍性の範囲を限定するものではない。

【発明を実施するための形態】

【0051】

(実施例)

方 法

動物実験は、体重250~450gの雄および雌のSprague Dawleyラットを用いて行った。実験の各セクションで5匹以下のラットを用いた。実験の設定を図1に示す。この図では、麻

10

20

30

40

50

酔したラット(A)の鼓室胞に小さなチューブを接着する。該チューブをシリンジポンプ(B)、圧変換器(C)、およびデータレコーダー(D)、および圧力計(E)に接続する。シリンジポンプを用いて中耳内の圧を増加させる。上喉頭神経を電気刺激して燕下反射を強制することによりエウスタキオ管を瞬間的に開かせる。麻醉ラットのエウスタキオ管機能の圧記録の例を図2に示す。これから、鼓室胞内圧が周囲圧(Amb)から約130mm水に増加したことがわかる。ポイント1からポイント2まで上喉頭神経を刺激して10回燕下反射を生じさせ、そのそれぞれでエウスタキオ管を瞬間的に開かせ、中耳内の圧を部分的に均等にする。全体の圧低下がエウスタキオ管による均圧効果の測定値である。

【0052】

各実験は、先行する受動操作(run)と一連の能動的エウスタキオ管機能試験からなつた。受動操作において、エウスタキオ管が自発的に開くまで連続空気流(30ml/min)により鼓室胞内圧を増加させた。空気を流し続けながら、エウスタキオ管が閉じるまで中耳内圧を低下させた。直ちに、エウスタキオ管が二回開くまで、中耳内圧を連続空気流により再度増加させる。これは、エウスタキオ管の受動的開口圧および閉鎖圧の測定を可能にする。能動操作は、先行するコントロール操作(C1~C3)、次いで介入S1~S6の効果を評価する3回の操作からなつた。各能動操作の開始時に、鼓室胞内圧をエウスタキオ管の受動開口圧の75%に上昇させた。この時点で、鼓室胞内の空気流を停止した。中耳圧の能動的調節のために、上喉頭神経を露出し、二極フック電極(1~3V、10Hz、500msec)で電気刺激した。これは、エウスタキオ管の瞬間的開口、および段階的な中耳圧の低下を伴う燕下反射をもたらした。各能動操作で10回の連続燕下が記録された。

【0053】

各能動操作前に、単回ボラス(総量40 μ g)に適用するベタヒスチン・二塩酸塩の8mg/mLエタノール溶液(Solvay Pharma S.A.; Vasomotal)5 μ lを、鼓室胞内に注射し、次いでエウスタキオ管(5匹、図4)をフラッシュするか、鼻咽頭(5匹、図3)に適用するか、または10 μ lを腹腔内注射した(5匹、図5)。動物5匹を鼻咽頭に適用する正常生理食塩水5 μ lで処理し、動物5匹には正常生理食塩水5 μ lを鼓室胞内に注射した。これら後者をコントロールとして用いた。各群動物5匹について生データを、最終コントロール操作に対して最初に正規化した後に実験操作し、次いでアークサイン変換にかけた。各測定値に対するコントロールおよび実験結果を対応のないt検定($\alpha=0.05$)を用いて比較した。

結 果

【0054】

図3は、エウスタキオ管による均圧能力に対するベタヒスチン(鼻咽頭内に適用)の効果を示す。各実験(C1-S6、4分間間隔)について、中耳圧は、健康麻醉ラットで増加し、次いで燕下中の圧の低下をモニターした。3回のコントロール測定(C1~3)後、ベタヒスチン・2HClを鼻咽頭に適用した。鼻咽頭内にベタヒスチンが存在すると、均圧能力が平均31%増加した。平均値をコントロール測定値C3に正規化した。誤差バー=標準偏差。

【0055】

図4は図3と同じ手順を示すが、ベタヒスチンを鼓室胞内に適用し、エウスタキオ管をフラッシュする。再度、ベタヒスチンの存在は、エウスタキオ管の均圧能力を約30%増加させた。

【0056】

図5は、ベタヒスチン・2HCl(Vasomotal)を動物5匹に全身的に注射(腹腔内注射)する実験を示す。総用量16 μ lを累積的に(1、5、および10 μ l)投与した。グラフは、エウスタキオ管機能に対する有意な効果がないことを示す(注：各データポイントは4分間開けている。)

【0057】

図6は、10 μ lの2mg/mL ベタヒスチン・2HClに対する動物3匹の反応/時間試験の平均成績を示すグラフである。最初の3回の測定値はコントロールであり、ベタヒスチンを最初に鼻咽頭内に18~24分間加えた。

【0058】

図7は、10 μ lの4mg/mL ベタヒスチン・2HClに対する動物3匹の反応/時間試験の平均成績を示すグラフである。最初の3回の測定値はコントロールであり、ベタヒスチンを最初に鼻咽頭内に18~24分間加えた。

【0059】

図8は、10 μ lの8mg/mLを投与した動物1匹対同量の生理食塩水を投与した動物1匹の反応/時間試験の成績を示すグラフである。各場合において、最初の3回の測定値はコントロールであり、ベタヒスチン/生理食塩水を最初に鼻咽頭内に18~24分間加えた。

【0060】

本明細書におけるあらゆる先行刊行物(またはそれから得られる情報)または既知のあらゆる事項に対する言及は、先行刊行物(またはそれから得られる情報)または既知の事項が本願が関連する試みの分野における一般常識の部分形成することを承認、了承、または示唆するものではなく、そのように解釈すべきではない。

【0061】

本明細書および特許請求の範囲を通して、特記しない限り、用語「含む(comprise)」および「comprises」および「comprising」のような変化は、記載した整数もしくは工程または整数群もしくは工程群を含むことを意味するが、あらゆる他の整数もしくは工程または整数群もしくは工程群を排除することを意味しないと理解されよう。

10

【図1】

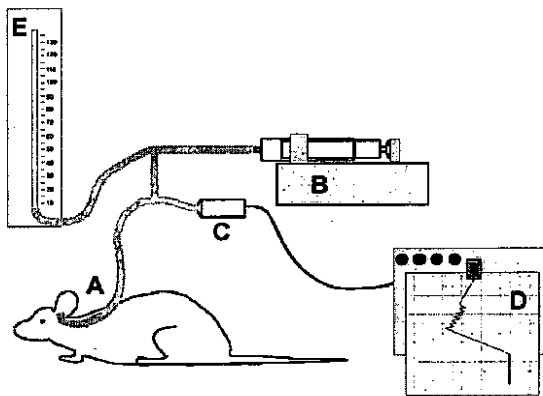


FIGURE 1

【図2】

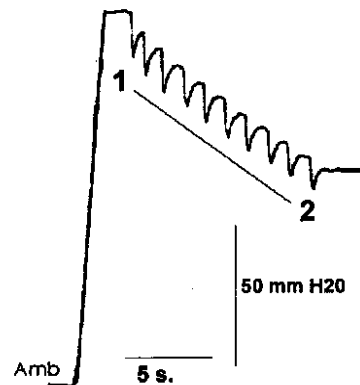


FIGURE 2

【 図 3 】

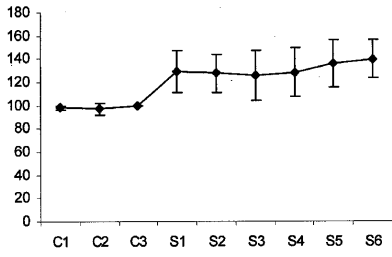


FIGURE 3

【 図 5 】

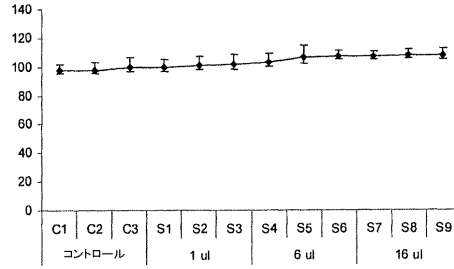


FIGURE 5

【 図 4 】

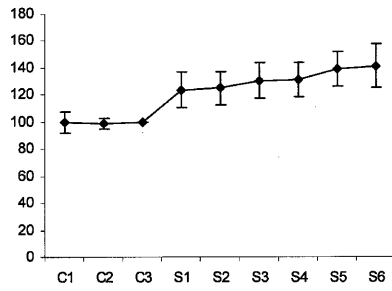


FIGURE 4

【 図 6 】

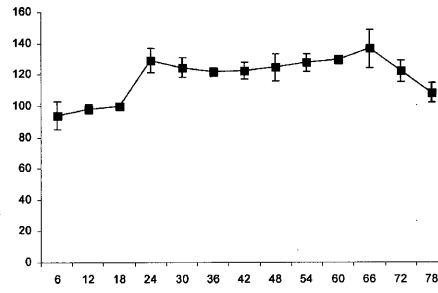


FIGURE 6

【 図 7 】

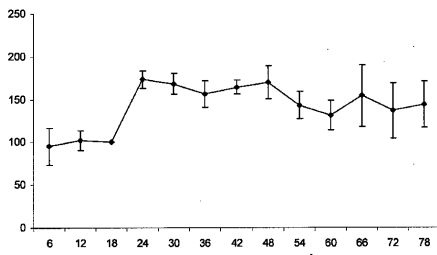


FIGURE 7

【 図 8 】

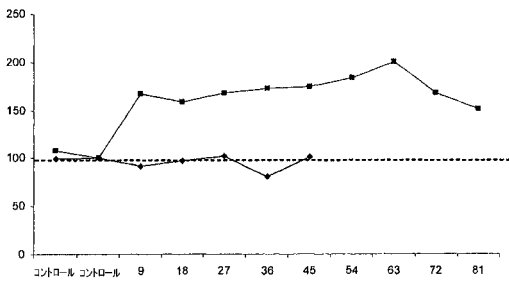


FIGURE 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

(72)発明者 コリン・ラッセル・アンダーソン
オーストラリア3070ビクトリア州ノースコート、サムナー・アベニュー23番

(72)発明者 ブルクハルト・フランツ
オーストラリア3004ビクトリア州メルボルン、セイント・キルダ・ロード368番、アパート
メント2801

審査官 福永 千尋

(56)参考文献 国際公開第2008/078730(WO,A1)
特公平01-054327(JP,B2)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 2

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 9 / 1 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 2

A 6 1 P 2 7 / 1 6

C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)