

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533047

(P2005-533047A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/06	A 6 1 K 33/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 31/573	A 6 1 K 31/573	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-510810 (P2004-510810)	(71) 出願人	504436332
(86) (22) 出願日	平成14年6月7日 (2002.6.7)		チョウ・コンサルティング・インコーポレ イテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月26日 (2004.11.26)		CHIOU CONSULTING, I N C.
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/018223		アメリカ合衆国60521イリノイ州パー ・リッジ、マナー・ドライブ6539番
(87) 国際公開番号	W02003/103691	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成15年12月18日 (2003.12.18)		弁理士 青山 稔
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, , TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, C H, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR , LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, P L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アфта潰瘍および単純ヘルペス病変の予防および処置のための組成物および方法

(57) 【要約】

好ましくは、多価金属化合物の活性を強化する、1以上の安全で、そして有効な、抗炎症化合物、例えば、新規な超低濃度ヒドロコルチゾン（酢酸塩）とともに、有効量の、1以上の安全で、そして有効な、多価金属化合物、例えば、硫酸マグネシウムを含有してなる組成物を局所的に冒された組織に投与することを特徴とする、アфта潰瘍および単純ヘルペス病変のこれまで最も有効な予防および処置のために、および火傷および他の口の粘膜潰瘍の有効な処置のために、適当な鎮痛、抗炎症、抗菌および組織再生作用を提供する、局所的方法が開示される。多価金属のイオン性および中性成分はいずれも薬理的に活性であり；水可溶性および水不溶性多価金属化合物はいずれも治療的に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多価金属塩について、その金属の対イオンが、所定の治療効果を提供することが知られている薬剤ではない場合であって、

- a) 哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防し；
- b) 薬剤が粘膜付着性ペーストを含有してなる場合、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を処置し；
- c) 哺乳類の粘膜表面上のアフタ潰瘍の 1 以上の前潰瘍化症状を処置し；
- d) 多価金属が亜鉛でない場合、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を処置し；または
- e) 多価金属が亜鉛でない場合、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を予防するために有用な薬剤を調製するのに有効な量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物の使用。

10

【請求項 2】

塩または酸化物が、ビスマス化合物、亜鉛化合物、マグネシウム化合物、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、チタン化合物、鉄化合物、銅化合物またはバリウム化合物である、請求項 1 の使用。

【請求項 3】

マグネシウム化合物がマグネシウム、酢酸マグネシウム、アスコルビン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウムまたは酸化マグネシウムである、請求項 2 の使用。

20

【請求項 4】

薬剤が粘膜付着剤を含有してなる、請求項 1 の使用。

【請求項 5】

粘膜付着剤が、多価金属の投与後約 1 時間～約 8 時間、多価金属と粘膜表層との直接の接触を可能とする、請求項 4 の使用。

【請求項 6】

薬剤が口すすぎまたは洗浄液として処方される、請求項 1 の使用。

【請求項 7】

薬剤が 1 以上の抗炎症化合物をさらに含有してなる、請求項 1 の使用。

【請求項 8】

抗炎症化合物がグルココルチコイド系ステロイドである、請求項 7 の使用。

30

【請求項 9】

グルココルチコイド系ステロイドがヒドロコルチゾンまたは酢酸ヒドロコルチゾンである、請求項 8 の使用。

【請求項 10】

抗炎症性化合物が非ステロイド性抗炎症薬である、請求項 8 の使用。

【請求項 11】

金属化合物が約 0.1%～約 10%重量/容量の薬剤を含有してなる、請求項 1 の使用。

【請求項 12】

粘膜または皮膚表面に薬剤の局所投与後、約 5 分～約 20 分以内に、薬剤が前潰瘍化または前病変症状を軽減するために有用である、請求項 1 の使用。

40

【請求項 13】

粘膜または皮膚表面に薬剤の局所投与後、約 5 時間～約 24 時間以内に、薬剤が前潰瘍化症状を治癒するために有用である、請求項 1 の使用。

【請求項 14】

薬剤投与後約 5 分～約 20 分以内に、薬剤が潰瘍または病変に関連する、疼痛、炎症または刺激作用を軽減するために有用である、請求項 1 の使用。

【請求項 15】

薬剤の局所投与後約 8 時間～約 24 時間以内に薬剤が病変または潰瘍を治癒するために

50

有効である、請求項 1 の使用。

【請求項 16】

薬剤が 1 回以上投与するのに適している、請求項 1 の使用。

【請求項 17】

哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防するのに有用な薬剤を調製するために、粘膜付着性ペースト中に有効量のヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、コルチゾンまたは酢酸コルチゾンの使用。

【請求項 18】

哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍の 1 以上の前潰瘍化症状を処置するのに有用な薬剤を調製するために、粘膜付着性ペースト中に有効量のヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、コルチゾンまたは酢酸コルチゾンの使用。

10

【請求項 19】

潰瘍を予防するために前潰瘍化症状を示している粘膜表層に、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防する方法。

【請求項 20】

潰瘍に有効量の、粘膜付着性ペースト中の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防する方法。

【請求項 21】

前潰瘍化症状を示している粘膜表層に、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍の 1 以上の前潰瘍化症状を処置する方法。

20

【請求項 22】

多価金属が亜鉛ではない場合であって、この種の処置を必要とする哺乳類に、有効量の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を処置する方法。

【請求項 23】

多価金属が亜鉛でない場合であって、前病変症状を示しているある領域の皮膚に、病変を予防するために、有効量の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を予防する方法。

30

【請求項 24】

a) 化学療法または放射線療法に由来する哺乳類の口部潰瘍を予防または処置し;または b) 哺乳類の疼痛の軽減および火傷した組織の治癒を提供する有用な薬剤を調製するための、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物の使用。

【請求項 25】

潰瘍形成で苦しみそうな、または苦しんでいる粘膜表層に、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、化学療法または放射線療法に由来する哺乳類の口部潰瘍を予防または処置する方法。

【請求項 26】

冒され火傷した組織に有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の火傷した組織の疼痛軽減および創傷治癒の推進を提供する方法。

40

【請求項 27】

塩または酸化物が溶液、液体、噴霧液またはゲルとして処方される、請求項 26 の方法。

【請求項 28】

さらに少なくとも約 30 重量% 以上のグリセリンを含有してなる、請求項 27 の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

背景技術

50

アフタ潰瘍（別名口内びらんまたは潰瘍化した口内炎）は、普通の口部病変である。人口のほぼ20%は、それらの生涯において口内びらんによる不快感および刺激作用に苦しむ。（Gastrointestinal Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 5th edition, M. H. Sheisenger et al., eds., W.B.Saunders Company, Philadelphia, p.273 (1992)）。口内びらんは、口部内壁（口部粘膜表層）における通常丸く、明らかに限定された、痛みを伴う、浅い潰瘍である。それらは通常刺痛または灼熱感（前駆期）から始まり、潰瘍化する赤い発疹または瘤（組織の腫脹）に続く。潰瘍/口内びらんは、しばしば、灰白色滲出物によっておおわれ、そして紅斑性（炎症性）縁辺によって囲まれる。それらは大きさでピンポイント（軽微なアフタ）から直径4分の1インチ（大きなアフタ）に及ぶ。口内びらんによって通常不快感および/または疼痛が生じ、そして、それらは非常に
10 厳しい疼痛をもたらし、そのため会話と食事に困難を生じさせ、それは体重の減量に至ることもある。（"Diseases of the Oral Cavity," In: Drug Treatment; Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, G.S.Avery, ed. Aids Press, Sydney, Australia (1976)）。口内びらんは通常約7～約10日間持続するが、数週間持続することもある。

【0002】

口内びらんの原因は未知数であるが、多くの条件が障害に関連すると考えられ、そして、複数の原因がありそうなることが示唆される。若干の口内びらんは異常な免疫系に関すると思われて、そして多分遺伝的に影響されるであろう。情動ストレスおよび口部外傷、例えば、歯の処置、精力的な歯磨き、または舌もしくは頬が噛まれたときのような局所的な
20 外傷によって生じるものがその発生の引き金になる、と考えられる。それ以上の原因論的な因子としては、免疫学的因子、微生物学的因子、ウイルス性因子、栄養上の因子、例えば食事上の欠損（特に、鉄、亜鉛、葉酸またはビタミンB₁₂）、月経期、ホルモン変化および食物アレルギー（ナッツ、チョコレート、酸性食品（例えば食用酢、ピクルスまたは柑橘類）およびゼラチンに対する）が挙げられる。（Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations, 3rd edition, J.A.Regezi et al., eds., W.B.Saunders Company, Philadelphia, pp.46-53 (1999)）。

【0003】

現在、口内びらんに対する治療薬がない。しかしながら、潰瘍を落ち着かせることができるいくつかの一時しのぎの処置がある。通常提案された処置としては、一時的に疼痛を
30 軽減するために局所的防腐剤、抗生物質および麻酔剤（例えば、2%粘性リドカインまたは10～20%ベンゾカイン・ゲル）が含まれる。高活性合成グルココルチコイド類、例えば、トリアムシノロン・アセトナイドおよびデキサメサゾンの局所適用もまた使用されている（Oral and Maxillofacial Pathology by B.W.Neville et al., pp.236-239 (1995)）。それらの潜在的重大な副作用のため、この種のグルココルチコイドの使用は処方
を必要とする。

【0004】

最近、アムレキサノクス経口用ペースト5%（ブロック・ドラッグ・カンパニー-Block Drug Companyからのアフタゾル（Aphthasol）（registered））がアフタ潰瘍を処置するための処方薬として入手できた。しかしながら、その効力はなお全く限定されている。例
40 えば4日の連続処置（1日4回）後に、疼痛の完全な解消および潰瘍の完全な治癒はそれぞれ患者の60%および37%のみにて達成された。

【0005】

ハウ（Hau）の米国特許第5,981,499号には、口部粘膜中のご都合時主義的病原菌を抑制してアフタ潰瘍を浅くするために、抗生物質の経口、筋肉内または静脈内投与によって達成される濃度よりかなり高い、抗生物質の超治療的な濃度をもたらす局所的方法が開示されている。ハウ（Hau）によって開示される方法では、薬剤は粉末またはトロ
ーチの形状であって、乾燥投与量の抗生物質、例えば、周知のペニシリン、ラクタム
抗生物質、テトラサイクリン、アミノグリコシド系、セファロスポリン、マクロライド類
、バンコマイシン、バシトラシン、クロラムフェニコールおよびそれらの塩およびそれら
50

の混合物のうちの1つを含む。さらに、ハウ(Hau)の開示によると、粉末またはトローチは、アフタ潰瘍の上の防護壁を形成するために、有効量の多価金属化合物、例えば、マグネシウム、亜鉛、カルシウム、アルミニウム、ビスマス、チタンおよび銅の塩または酸化物を含む。ハウ(Hau)の開示では、抗生物質が存在することによって、大部分の正常植物相の微生物が生存または増殖することから阻害され、そして、組織再生プロセスが防護壁被膜下に起こることができる。ハウ(Hau)は、治癒過程を促進するためには感染の制御が必須である、と強調する。ハウ(Hau)によって開示されるように、トローチまたは粉末は、例えば、指によって機械的に適切に導くことができる。アフタ潰瘍と一旦接触すると、舌によってトローチまたは粉末を約5～15分間適所に保持することができる。ハウ(Hau)の開示では、痛みを伴う症状は処置から24時間後に改善し、潰瘍は2日以内に治癒の徴候を示し、そして、口内びらんは約2～4日で回復する。

10

【0006】

しかしながら、ハウ(Hau)によって開示された方法は、いくつかの点で制限される。例えば口内の近づくのが困難な領域に5～15分間投与量を保持することは、困難であるか、または不可能であり得る。その上、大部分の幼児または小児に投与することは不可能であり得る。ハウ(Hau)によって開示された方法の他の重大な弱点は、一部の患者が抗生物質に対してアレルギー性であってもよいということである。また、ハウ(Hau)の方法の結果として、抗生物質耐性の微生物の発現が起こり得る。

【0007】

他の種類の通常の病変は、単純ヘルペスウイルス(HSV)によって生じる(Neville, B.W. et al., Oral & Maxillofacial Pathology, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 181-186 (1995))。単純ヘルペス・ウイルスにHSV-1およびHSV-2の2つの種類がある。HSV-1感染症の症状は主に咽頭、口腔内部位、唇、目およびウエストの上の皮膚に起こり、その一方で、HSV-2のそれらは主に性器およびウエストの下の皮膚に起こる。HSV-1のために最も普通の思い出される部位は、口唇ヘルペス(「口辺ヘルペス」または「熱性疱疹」として知られている、唇の朱境界および隣接した皮膚である。口のHSV発生は、人口の約15～約45%で生じる(Neville et al., p.183)。通常、病変が発現する約6時間～約24時間前に、前駆症状が発現する(例えば疼痛、灼熱感、かゆいこと、うずくこと、局所化された暖かさ、および入り組んだ領域の紅斑; これらの症状は、本願明細書において単純ヘルペス病変の「前潰瘍化」または「前病変」症状と称する)。多数の小さい紅斑性丘疹が発現し、そして集塊群の小嚢を形成することができる。小嚢は約2日で断裂し、そして外皮で覆うことができる。疼痛の撤廃および潰瘍または病変の治癒は通常約7日～約10日以内に起こる。

20

30

【0008】

現在では、単純ヘルペス病変を効果的に処置し、または治癒させることができる市販薬品がない。ベンゾカインまたはベンジルアルコールのような特定の鎮痛薬を含んでいる局所用ペーストまたはゲル類は、一時的に疾患の疼痛を軽減する店頭商品として普通に入手できた。グラクソ・スミスクライン(株)(GlaxoSmithKline Pharmaceutical Company)によって上市されている局所用店頭商品である、アブレバ(Abreva)(registered)(ドコサノール、docosanol)は、口辺ヘルペスを処置するに際して、プラセボより僅かにのみより有効である(ある調査で、プラセボの場合の治癒時間4.7日に対し、4.1日で治癒することを意味する)ことが報告された(ウォールストリート・ジャーナルThe Wall Street Journal, January 19, 2001)。局所用抗ウイルス薬(例えば、デナビール(Denavir)(registered)(ペンシクロビルクリーム(penciclovir cream))を含んでいる処方製品は、また、単純ヘルペス病変を処置するとき、価値が限られている、ことが報告された(ウォールストリート・ジャーナルThe Wall Street Journal, January 19, 2001)。

40

【0009】

このように、アフタ潰瘍または単純ヘルペス病変に対する現在の局所処置は、通常1日に数回の塗布を必要とし、さらに疼痛および炎症を撤廃しおよび/または潰瘍/病変を癒

50

やすのに数日かかる。加えて、潰瘍/病変の形成の防止のための既知の効果的な局所処置（例えば予防薬）がない。このように、現在、単純ヘルペス病変およびアフタ潰瘍を含む、病変の効果的処置の必要がある。具体的には、この種の病変を予防し、そして治療するために、効果的な、安価な、単純な、安全な、迅速な、便利な、そして、好ましくは、処方箋を必須としない方法を開発する必要がある。

【0010】

発明の開示

出願人は、その多価金属類およびそれらの塩類、酸化物、水酸化物および/またはそれの有機複合体が、鎮痛作用、抗炎症作用、抗菌作用および組織再生作用の併せた作用を提供して、このように、アフタ潰瘍を予防および処置し、さらには単純ヘルペス病変を予防および処置するために役立つことを予想外に発見した。開示された組成物および方法は、前潰瘍/前病変症状、アフタ潰瘍および単純ヘルペス病変の、これまで最も安全で有効な、予防および処置（断裂された組織の再生と同様に、疼痛および炎症の撤廃を含む）を示す。多価金属のイオンおよび非イオン（中性の）部分は、いずれも薬理的に活性である。

10

【0011】

本発明は、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防し；薬剤が粘膜付着性ペーストを含有してなる場合、哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を処置し；哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍の1つ以上の前潰瘍症状を処置し；多価金属が亜鉛でない場合、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を処置し；または多価金属が亜鉛でない場合、哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を予防する：ために有用である薬剤（疾患および/またはその症状を処置または予防し、あるいは軽減する医薬物質または薬品）を調製するために、有効量の1以上の多価金属の塩または酸化物の使用を提供する。

20

【0012】

本発明はまた、潰瘍を予防するために、前潰瘍症状を示している粘膜表層に有効量の、1以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を予防する方法を提供する。

【0013】

さらに、本発明は、潰瘍に有効量の、粘液付着性のペーストの1以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍を処置する方法を提供する。

30

【0014】

本発明はまた、潰瘍を予防するために、前潰瘍症状を示している粘膜表層に有効量の、1以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる哺乳類の粘膜表層上のアフタ潰瘍の1以上の前潰瘍症状を処置する方法を提供する。

【0015】

加えて、本発明は、多価金属は亜鉛でない場合、この種の処置を必要とする哺乳類に、有効量の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を処置する方法を提供する。

【0016】

そこでは、多価金属が亜鉛でない場合、病変を予防するために、前病変症状を示している皮膚の領域に、有効量の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる哺乳類の皮膚上の単純ヘルペス病変を予防する方法が、また、提供される。

40

【0017】

本発明は、また、アフタ潰瘍または単純ヘルペス病変を患いそうな、冒された粘膜または皮膚表層に、有効量の1以上の多価金属の塩または酸化物の有無にかかわらず、有効量の1以上の抗炎症化合物（ステロイドおよび/または非ステロイド）を投与することからなる、哺乳類のアフタ潰瘍または単純ヘルペス病変を予防する方法を提供する。多価金属化合物に酢酸ヒドロコルチゾンのような抗炎症化合物の添加は、金属化合物の活性を強化し、そして病変の再燃の機会を減少させる。ヒドロコルチゾン0.02%のような新しい超低濃度は、予想外に、治療的に非常に有効であると分かる（実施例19）。1.0%お

50

よび 2 . 5 % の濃度の軟膏またはクリームは、一般に外用に利用できる。

【 0 0 1 8 】

本発明は、また、化学療法または放射線療法に由来する、哺乳類の口部潰瘍を予防または治療し；あるいは哺乳類の火傷した組織の疼痛軽減および病変治癒を提供する；有用な薬剤を調製するために、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物の使用を提供する。

【 0 0 1 9 】

本発明は、また、潰瘍形成に苦しみそうまたは苦しんでいる粘膜表層に有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、従来の化学療法および放射線療法（例えば、癌処置）に由来する哺乳類の口部潰瘍の予防または処置のための方法を提供する。

10

【 0 0 2 0 】

本発明は、また、冒された火傷の組織に有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を局所的に投与することからなる、哺乳類の火傷または熱さの結果として火傷した組織の、疼痛、炎症、感染の軽減および病変治癒の促進を付与する方法を提供する。火傷組織を処置するとき、好ましくは、有効量の 1 以上の多価金属（好ましくは、約 0 . 1 % ~ 約 2 % の範囲）が、火傷した組織のための効果的液状保護層として役立つ、少なくとも 3 0 重量 % グリセリンを含む、溶液、液体、スプレー、またはゲルとして投与される。

【 0 0 2 1 】

本願明細書において記載されている治療組成物および方法は、以下の利点を提供する：
（ 1 ）単回塗布後に、急速に（約 5 分 ~ 約 1 5 分または約 2 0 分以内）、口部アフタ潰瘍または口部前潰瘍領域と関連するうずきまたは灼熱感を阻害するかまたは止める；（ 2 ）単回塗布後、迅速に（数分以内）、口部組織の炎症性赤色スポットまたは紅斑瘤（前潰瘍化症状）の疼痛および刺激を撤廃する；（ 3 ）約 1 ~ 約 5 回の塗布後に、そして処置の始まりから約 2 4 時間以内に、口部組織の炎症性赤色スポットまたは紅斑性瘤（口部粘膜の前潰瘍化と関連する）を完全に治癒させる；（ 4 ）単回塗布後急速に（数分以内）、炎症性アフタ潰瘍に関連する疼痛を止める；（ 5 ）薬剤の約 1 ~ 約 5 回塗布後に、約 1 2 時間 ~ 約 2 4 時間以内に、炎症を起し潰瘍化した組織を完全に治癒 / 回復させる；（ 6 ）医者の処方が必要としない；（ 7 ）アレルギー反応（例えば、低アレルギー性および / または非アレルギー性）から実質的に自由である；（ 8 ）最低限の毒性かまたは毒性なしで薬理的に安全である；（ 9 ）抗生物質に対する微生物の耐性の発現とはならない；（ 1 0 ）比較的廉価である；（ 1 1 ）化学的に安定している；（ 1 2 ）味覚に味が悪いも、また不快でもない（例えば、それらは楽しく味わえる）；（ 1 3 ）塗布も、そして保存もしやすい；（ 1 4 ）高効能のグルコルチコイド・ステロイド（例えば、ともに内因性で、低効能ステロイドである、ヒドロルチゾンまたはコルチゾンより数倍強力な抗炎症作用を有する合成ステロイド）を含まない；または（ 1 5 ）アフタ潰瘍および / または単純ヘルペス病変に関連する前潰瘍化および / またはポスト潰瘍化症状を制御し、予防し、または処置するために、必要とされる鎮痛、抗炎症、抗菌および組織再生作用を同時に提供することが可能である。

20

30

【 0 0 2 2 】

本発明は、有効量の 1 以上の多価金属の塩または酸化物を含有してなる薬剤の単回塗布後に、ヒトのアフタ潰瘍または単純ヘルペス病変の前潰瘍化（例えば、刺感または灼熱感、疼痛のある赤い発疹、疼痛のある紅斑瘤および口部創傷）およびポスト潰瘍化状態（例えば、疼痛にあって、炎症性の病変 / 潰瘍化した皮膚および / または潰瘍化した粘膜表層）に関連する疼痛を一般的に撤廃する方法を含む。本発明は、また、急速に（約 1 2 時間 ~ 約 2 4 時間以内で）炎症を起こしたアフタ潰瘍を治癒する方法を含む。従って、本発明の方法はアフタ潰瘍およびそれに関連する症状のこれまで最も有効な処置および防止（予防）を提供する。本発明の薬剤は、例えば酢酸ヒドロルチゾンのような抗炎症化合物を含まずに、あるいは、好ましくは、これを含んで、有効量の 1 以上の多価金属化合物、例えば、硫酸マグネシウムを含む。ある具体例として、薬剤は、粘膜付着性ペーストを形成するために、粘膜付着剤を含有してなる。本発明の薬剤および方法は、また、単純ヘルペ

40

50

ス病変（実施例 18 参照）、化学療法または放射線療法（例えば、癌処置）に起因する口部潰瘍を処置し、および/または予防し、そして火災または加熱によって燃焼した組織を処置するために効果的である。

【0023】

ここに用いられるように、用語「病変」または「潰瘍」は、唇および隣接した皮膚、舌、歯茎および口腔の他の内部組織および咽頭の病変または潰瘍を含む。病変または潰瘍は、アフタ潰瘍、アフタ類似潰瘍、咽頭の病変、または単純ヘルペス・ウイルス、歯肉炎もしくは口内炎に関連する病変であり得る。病変または潰瘍は、粘膜、粘膜下、表皮、真皮および/または皮下の組織に関するものであり得る。

【0024】

本願明細書において使われるように、「処置」は、症状を改善すること、治癒させることおよび所定の疾患または状態の発現を予防することを含む。処置または予防されるべき疾患または状態はアフタ潰瘍または単純ヘルペス病変であることが望ましい。ここで使用されるように、用語「予防」は、前潰瘍化症状を示している領域における潰瘍化の防止（すなわち、予防）を含む。

【0025】

ここで使用されるように、用語アフタ潰瘍の「前潰瘍化症状」は、口部潰瘍の形成に先立って、刺すこと、火傷、疼痛、炎症、赤色発疹、紅斑性瘤および口部創傷をさす。

【0026】

ここで使用されるように、用語「ポスト潰瘍化の症状」は、潰瘍または病変の疼痛、炎症および断裂した組織をさす。

【0027】

ここで使用されるように、用語「バイオ付着性」は、生物学的表層に粘着力を付与または促進する物質、例えば、ペーストまたは生物学的に両立できるセメントをさす。用語「粘膜付着性」は、粘膜表層に粘着力を付与または促進する物質、例えば、ペーストまたは生物学的に両立できるセメントをさす。バイオ付着剤および粘膜付着剤は、これに限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロースまたはその誘導体、カルボポール（Carbopol）（registered）ULTREX-10（増粘剤、バイオ粘着剤、または粘膜付着剤として使用されるポリアクリル酸ポリマー）、ポリアクリル酸ポリマー、ゼラチンまたはそれらの混合物を含む。バイオ付着性物質および/または粘膜付着性物質は、組織（生物学的表層）および医薬組成物間の長期にわたる（約 1 ~ 約 8 時間）直接接触を可能にし、そして、このように、持続的で、そして効果的なデリバリー・システムを許すことになる。

【0028】

ここで使用されるように、用語「増粘剤」は、医薬組成物を濃厚にするために使用されるいかなる物質/材料をもさす。増粘剤は、これに限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロースまたはその誘導体、カルボポール（registered）（Carbopol）ポリマーズ（Polymers）、ポリアクリル酸ポリマー、ゼラチンまたはその混合物を含む。

【0029】

用語「有効量」は、この種の処置または予防を必要とする哺乳類に投与されるときに、処置を遂行するのに十分である化合物の量をさす。

【0030】

ここで使用されるように、用語「多価金属化合物」は、本願明細書において記載された有益な治療特質を有する、いかなる有機または無機が多価金属化合物をもさす。多価金属化合物は、ビスマス化合物、亜鉛化合物、マグネシウム化合物、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、チタン化合物、鉄化合物、銅化合物またはバリウム化合物を含む。本発明のある態様として、多価金属はアルミニウムではない。本発明の他の態様として、多価金属は、IIIIa 属元素、例えば、硼素、アルミニウム、ガリウム、インジウムまたはタリウムではない。

【0031】

出願人は、多価金属がアフタ潰瘍および/または単純ヘルペス病変に関連した、前潰瘍

10

20

30

40

50

化および/またはポスト潰瘍化症状を制御し、予防または処置するために、鎮痛、炎症、抗菌、および組織再生作用を含んでいる有益な特性を有する、ということを見出した。このように、本発明の方法によれば、所定の治療活性を生じるのに効果的な多価金属の量が投与される。本発明の方法に従って多価金属塩を投与するときに、金属に対する対イオンは所定の治療効果に有意に寄与しない。したがって、本願明細書において使われるように、用語「多価金属塩」は、好ましくは、本発明の方法に従って投与されるときに、金属に対する対イオンが有意に所定の治療効果に貢献する塩類を排除する。本発明の1つの態様として、「多価金属塩」は無機もしくは有機の塩または複合体である。本発明の他の態様として、「多価金属塩」は無機塩である。水溶性(50分の1より大きい溶解度)多価金属化合物(例えば、硫酸マグネシウムおよび塩化第二鉄)および水不溶性(1,000分の1未満の溶解度)多価金属化合物(例えば、クエン酸ピスマスおよび水酸化マグネシウム)はともに治療的に有効である(実施例参照)。このように、多価金属のイオン物質および非イオン物質は両方ともに治療的に有効である。

10

【0032】

本発明の態様として、治療的に有効な化合物は、ピスマス、サリチル酸ピスマス、塩化ピスマス、酸化ピスマス、次炭酸ピスマス、次没食子酸ピスマス、次硝酸ピスマス、ピスマス・リン酸塩、アルミン酸ピスマス、サリチル酸ピスマス、三臭化石炭酸ピスマス、ジプロピル酢酸ピスマス、クエン酸ピスマス、次クエン酸ピスマス(bismuth subcitrate)、ピスマス・アスコルビン酸塩、次炭酸ピスマス、ピスマス酒石酸塩およびコロイド状次クエン酸ピスマスからなる群から選択される。

20

【0033】

加えて、ペプトービスモル(Pepto-Bismol)(registered)(次サリチル酸ピスマス)およびビスマトロル(Bismatrol)(registered)(次サリチル酸ピスマス)の活性成分は、次サリチル酸ピスマスである。このように、ペプトービスモル(Pepto-Bismol)(registered)およびビスマトロル(Bismatrol)(registered)は、ピスマス化合物を含有してなる組成物の例である。

【0034】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、塩化亜鉛、炭酸亜鉛、酸化亜鉛、オレイン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、プロピオン酸亜鉛およびウンデセン酸亜鉛からなる群から選択される。

30

【0035】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、マグネシウム、酢酸マグネシウム、アスコルビン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムからなる群から選択される。

【0036】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、アルミニウム、酢酸アルミニウム、炭酸アルミニウム、塩化アルミニウム、硫酸カリウムアルミニウム、グリシン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、乳酸アルミニウム、アルミナ、塩基性酢酸アルミニウム、硫酸アルミニウムおよびリン酸アルミニウムからなる群から選択される。

40

【0037】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、カルシウム、酢酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、安息香酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよび酸化カルシウムからなる群から選択される。

【0038】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、銅、グルコン酸銅塩および硫酸銅からなる群から選択される。

50

【0039】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、チタン、二酸化チタン、チタン過酸化物、サリチル酸チタンおよびタンニン酸チタンからなる群から選択される。

【0040】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、鉄、塩化第二鉄、クエン酸第二鉄、酸化第二鉄、アスコルビン酸第一鉄、炭酸第一鉄、硫酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、フマル酸第一鉄、グリシン硫酸第一鉄および乳酸第一鉄からなる群から選択される。

【0041】

本発明の他の態様として、治療的に有効な化合物は、バリウム、炭酸バリウム、塩化バリウム、水酸化バリウムおよび硫酸バリウムからなる群から選択される。

10

【0042】

本発明の好ましい態様として、多価金属化合物はマグネシウム（例えば、硫酸マグネシウム）である。出願人は、マグネシウムがアフタ潰瘍または単純ヘルペス病変を処置および予防する際に、前潰瘍化または前病変症状、例えば、疼痛および炎症を処置する際に、そしてポスト潰瘍化またはポスト病変症状を処置する際に、非常に効果的であることが分かった。加えて、マグネシウムは、本発明の使用にとって、多価金属のための多くの好適な特徴を有し、例えば、楽しく味わう、無色で、無臭で、内因性で、無毒性で、無刺激性で、安価で、そして安定している。

【0043】

多価金属化合物は医薬組成物として処方され、そして、ゲル、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、液体（例えば、うがい薬/すすぎのような口のすすぎ）、トローチ、医薬用包帯、スプレーまたは、経口または経皮の潰瘍/病変に対して、局所的で、効果的な投与に適している、他のいかなる形状も含む、種々の形状でヒト患者に局所的に投与されることができる。

20

【0044】

局所投与については、多価金属化合物は純粋の形態で塗布されることができる。しかしながら、通常、固体または液体であってもよい、適切な皮膚学的にまたは薬学的に許容できる担体と組合せて組成物または製剤として粘膜表層または皮膚にそれらを投与することが望ましい。（皮膚学的または薬学的に許容できる適切な担体は、多価金属化合物に混合できるいかなる皮膚学的または薬学的に許容できる担体も含む。）

30

【0045】

有用な固体担体は、カルボキシメチルセルロースまたはその誘導体、カルボポール（Carbopol）（registered）ポリマー、ポリアクリル酸ポリマー、ゼラチンまたはそれらの混合物を含む。有用な液体担体は、そこでは任意に、無毒性の界面活性剤を用いて、当面の化合物を有効な濃度で溶解または分散することができる、水、グリセリン、アルコール類またはグリコール類または水 アルコール/グリコール混合物を含む。得られる液状組成物は吸収性パッドから塗布でき、包帯および他の包帯を含浸するために用いることができ、ポンプ-タイプまたはエアゾール噴霧器を使用して冒された領域に噴霧させることができ、または、口リンスとして用いることができる。

【0046】

好ましい態様として、患者に投与される薬剤は、多価金属化合物およびバイオ付着性もしくは粘液付着性ペーストを含有してなる。通常、バイオ付着剤および/または粘膜付着剤を含む投薬量の形態は、傷ついたおよび/または病気にかかった（例えば、前潰瘍性および/またはポスト潰瘍性の）組織の領域との持続した（約1時間～約8時間）直接の接触を提供する。

40

【0047】

スパーテル（例えば、塗布具）または類似した道具の使用は、特に指を挿入することによって達するのが困難な領域のペースト、ゲルまたは軟膏の塗布または投与を容易にすることができる。スパーテルまたは類似した道具は、金属、プラスチックまたは木材で作られる。塗布具はより衛生的であり、製品（例えば、ペースト、ゲルまたは軟膏）を全ての

50

領域の病変に投与するかまたは広げる際に指よりよく作動することができる。

【0048】

本発明の薬剤を投与する前にきれいな紙、ちり紙、綿の先端またはガーゼを用いて病変の組織領域を乾燥すると、病変部位に緊密な接触を容易にすることができ、高い薬剤濃度を維持することができ、したがって、処置の効能を強化することができる。局所投与後に、口腔において連続的に生成される唾液による薬剤の希釈化を最小化し、そして最大の治療利益を達成させるために、患者は、横たわり、座りまたは立った姿勢で僅かに口を開いていなければならない。開いた口によって、産生される唾液は、口腔に蓄積せずにより容易に直接胃に流し込むことができる。薬剤と病変とのより長い接触が睡眠の間に生じるので、就寝直前に薬剤の投与が好ましい。加えて、患者が次の朝までに症状のない場合であ

10

【0049】

液状口すすぎ / 洗浄液を使用するときに、患者は最初に数秒間（薬剤および病変の表層との接触を確認するために）口中で薬剤をかき混ぜ、次いで口を閉じることによって出来るだけ長く（2、3分～約10分間）薬剤を口に含まなければならない。希釈された薬剤を吐き出した後に、患者は、薬剤と口中病変の表層との接触のより長い時間を許すために、約30～約60分間飲食してはならない。薬剤および表層病変間の接触時間を増強するために、粘性増強剤、例えば、カルボポール（Carbopol）（registered）、グリセリンおよびカルボキシメチルセルロースまたはそれらの誘導剤を、また、口すすぎ中に混和させることができる。芳香剤、着色剤および / または防腐剤を、また、口すすぎ中に加えることができる。好ましい態様として、患者を、最初に口すすぎによって処置し、それからペースト塗布で処置する。

20

【0050】

口部もしくは経皮的潰瘍または病変に、または前潰瘍または前病変状態を示している領域に対する局所のおよび有効な投与に適しているゲル類、軟膏、クリーム、ペースト、ローション剤、液剤（例えば、うがい薬 / すすぎなどの口すすぎ）、トローチ、医薬用包帯またはスプレーは、当該技術上公知であり、そして実施例において例示される。

30

【0051】

通常、液体、半固体または固体の組成物中の多価金属化合物の濃度は、重量 / 容量で約0.01%～約10%、好ましくは、約0.1%～約10%、より好ましくは、約0.01%～約3.5%、より好ましくは、0.03%～約2.5%、およびより好ましくは、約0.05%～約2.0%である。好ましい態様として、多価金属化合物は、医薬組成物 / 薬剤に対して、重量 / 容量で約0.01%～約30%、好ましくは、約0.02%～約3%の範囲にある。

【0052】

好ましい態様として、抗炎症化合物は、多価金属化合物と組合せて投与される。抗炎症化合物は、非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）、例えば、サリチル酸塩、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトミノフェン、インドメタシンまたはケトプロフェンと同様に、グルココルチコイド系ステロイド類、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、またはトリアムシノロン・アセトニドを含む。1つの態様として、抗炎症化合物は、ヒドロコルチゾンまたは酢酸ヒドロコルチゾンである。抗炎症化合物の混入は、前およびポスト潰瘍化症状および状態の予防および処置を含む、多価金属化合物の治療活性を著明に増強する。処方が必要としない効果的抗炎症化合物が好ましい。

40

【0053】

加えて、多価金属化合物の追加のない非ステロイド性抗炎症化合物および / または低効

50

能グルココルチコイド系ステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、コーチゾンまたは酢酸コーチゾンの局所投与は、また、アフタ潰瘍または単純ヘルペス病変を予防する際に、そして、それらの前潰瘍化症状を処置する際に有益である。通常、液体、半固体または固体の組成物中の抗炎症化合物の濃度は、重量/容量で約 0.01 ~ 約 2%、より好ましくは、約 0.05% ~ 約 0.5% である。

【0054】

用語「1以上の多価金属化合物の有効量」の意味は、病変、潰瘍および/または炎症を起こした組織域の大きさを減らすかまたは小さくし、症状の軽減のための時間を短くし、そして/または、アフタ潰瘍または単純ヘルペス病変症状の減少が生じるのに効果的である1以上の多価金属化合物の量である、と理解される。例えば、本発明の方法は、冒された組織に対する多価金属化合物の局所投与から約5~約20分以内に、疼痛、炎症、刺激および不快感を含む、潰瘍、病変、ポスト潰瘍化およびポスト病変症状と同様に、前潰瘍化および前病変症状を和らげる。加えて、本発明の方法は、回復するかまたは多価金属化合物の局所投与から約5時間または約8時間~約24時間以内に潰瘍、病変または炎症性瘤を治癒するか、または消滅させる。これは、従来薬剤療法との鋭い対照をなす。従来の処置法によるアフタ潰瘍および/または単純ヘルペス病変の疼痛消散および治癒は、一般に数日の連続処置(1日につき3~4回)を必要とする。

10

【0055】

本願明細書において記載されている、アフタ潰瘍および単純ヘルペス病変の予防、処置および/または治癒のための多価金属化合物の驚くべきで、予想外の有効性は、それらの鎮痛性、抗炎症性、抗菌性および組織再生の特性の、これまで未報告の、併せた効果に帰することができる、と強調される。

20

【0056】

本発明は、以下の非制限的な実施例によって、ここに例示される。

【実施例1】

【0057】

ペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) (次サリチル酸ビスマス) を用いるアフタ潰瘍の予防および処置

ペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) (Proctor and Gamble, Cincinnati, Ohio) は活性成分として大さじ1杯(15ml)当たり、次サリチル酸ビスマス262mg(すなわち、1.75%)を含有する、処方箋無し、市販懸濁液である。ペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) の製品ラベルには、その推奨された用途は胃の不調、消化不良、悪心、胸やけおよび下痢に対する処置のためである、と告示している。成人に対する通常の服用量は30mlであり、そしてそれを1日当たり0.5時間~1時間ごとに合計8度服用を繰返す(すなわち、240ml)。

30

【0058】

就寝時刻前に、蒸発により濃縮した、ペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) 少量を、痛みのあるアフタ潰瘍(大きさ約0.30cm)の表層に数回投与した。それは3日前にヒトの舌下に発現したものである。翌朝、病変に関連したいかなる痛みもはやなかった。「濃縮した」ペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) をその日さらに2回投与し、そしてその後、病変は治癒した。濃縮したペプト ビスモル (Pepto-Bismol (registered)) 懸濁液は、また、アフタ潰瘍の初期段階(目に見える滲出液はない)でさらなる進展をすばやく逆転させるために使用されてきた。

40

【実施例2】

【0059】

クエン酸ビスマス経口用ペーストA(ゲル)を用いる、前潰瘍化症状の処置およびアフタ潰瘍の予防

活性成分として1%クエン酸ビスマスを含有する経口用水性ペーストを調製した。ペーストは、また、グリセリン約30%、重炭酸ナトリウム1%、カルボポール (Carbopol (registered)) ウレトレックス 10 (ULTREX-10) (増粘剤、バイオ付着剤または粘膜

50

付着剤として用いられる、ポリアクリル酸ポリマー) 1%および水63%を含有した。就寝時刻前に、清潔なティッシュ・ペーパーで舌周辺の2つの炎症性の、疼痛のある瘤および口腔の下盤上の疼痛のある病変これらの領域を乾燥させたのち、ペーストをこれらの領域に投与した。数分後に疼痛が完全に止まり、そして翌朝ほとんど完全な治癒に気づいた。

【実施例3】

【0060】

クエン酸ビスマスおよびナプロキセン経口用ペーストAを用いる、前潰瘍化症状の処置およびアフタ潰瘍の予防

増粘剤としてナトリウムカルボキシメチルセルロースを用いて、クエン酸ビスマス1%およびナトリウムナプロキセン0.5%を含有する水性ペーストを調製した。就寝時刻前に少量のこのペーストを、舌の2つのアフタ潰瘍が発現する発症時に投与した。翌朝、この疾病の潰瘍はもはや無く、さらなる投薬(投与)は不要であった。この新規処置の投薬計画をもう2回首尾よく繰り返した。

【実施例4】

【0061】

クエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストAを用いる、アフタ潰瘍の処置

クエン酸ビスマス約0.6%、ヒドロコルチゾン0.8%、グリセリン27%、水61%およびカルボポール(Carbopol (registered)) ウレトレックス 10 (ULTREX-10) 11%を含有する経口用水性ペーストを調製した。就寝時刻前にヒト舌先上の小さなアフタ潰瘍の周辺領域を綿チップで乾燥させた。次いで少量の経口用ペーストを病変および周辺領域に投与した。翌朝、もはやこの疾病の症状は無かった。

【実施例5】

【0062】

クエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストAを用いる、歯肉炎の処置

就寝時刻前に実施例4で述べた、少量のクエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストAを、上左前歯茎の2つの歯の下に発現している、腫れた、触ると疼痛のある、深紅色の歯肉炎に投与した(ペーストを投与する前に、綿片または綿球で冒された領域を乾燥させた)。翌朝、症状に実質的な改善があった。4日間1日2、3回経口用ペーストを投与した後、歯肉炎の症状はもはや存在しなかった。ステンレス鋼スパーテルを用いてこのペーストの投与を助けた。

【実施例6】

【0063】

クエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストAを用いる、潰瘍性歯肉炎の処置

ヒト口腔の左下歯茎に散在性出血を伴う歯茎潰瘍の発現に応じて、実施例4での記載のように、経口用ペーストを就寝時刻前に投与した。翌朝、歯肉にはもはや出血は無かった。さらに投与した後(2日間1日2回)、歯肉周辺の赤色が消失し、色調が正常に回復し、病変の大きさが約半分(長径約0.4mm~約0.2mm)に減少したことが分った。その上、もう3日間、経口用ペーストを投与したのち、楊枝で冒された領域を精査するともはや疼痛や出血は全く無かった。加えて、病変深部は著しく減少したように見え、そして冒された領域は非常により健全に思われた。薬剤の投与はステンレス製スパーテルを用いると容易になされた。

【実施例7】

【0064】

クエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストBを用いる、アフタ性潰瘍の予防および処置

低濃度のクエン酸ビスマス(0.2%)およびヒドロコルチゾン(0.2%)の経口用ペーストBは、また、実施例2での記載と同様に調製された。就寝時刻前にティッシュ・ペーパーで冒された病変領域を乾燥させたのち、少量の経口用ペーストBをヒト舌先端部のアフタ潰瘍に投与した。翌朝、潰瘍およびそれに関連した疼痛はもはや存在しなかった

。

【0065】

経口用ペーストBの終夜の単回投与は、また、ヒトのアфта潰瘍の十分な発現を予防するのに成功した。アфта潰瘍の初期の徴候である、ヒト舌先端部の穏やかな刺痛感に依りて、経口用ペーストBを夜通し投与した。朝には、刺痛感はやはや存在せず、そして患者は十分なアфта潰瘍を発現しなかった。このように、本発明薬剤の早期投与は、その後の痛みを伴う、アфта潰瘍の十分に発達した発現を効果的に予防することができる。

【実施例8】

【0066】

クエン酸ビスマス/ヒドロコルチゾン経口用ペーストBを用いる、歯肉炎の処置

経口用ペーストBを1日2回3日間ヒト歯肉炎領域に投与した。この処置の投与後に、歯肉の色が正常に回復し、そして精査しても、その領域はもはや出血しなかった。

【実施例9】

【0067】

水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口用ペーストCを用いる、アфта潰瘍の予防および処置

0.25%水酸化アルミニウムおよび0.25%水酸化マグネシウムを含有する、経口用ペーストCを、上述した経口用ペーストBと同様に調製した。ヒト舌先端部を清潔なティッシュ・ペーパーで乾燥させたのち、就寝前に少量の経口用ペーストCを、アфта性(潰瘍性)口内びらんの初期兆候(前潰瘍段階)を示す領域に投与した。投与の数分後に、疼痛は消失した。翌朝までに、炎症性瘤は消失した。同様の結果が他の機会にも得られた。

。

【実施例10】

【0068】

酢酸亜鉛経口用ペーストDを用いる、アфта潰瘍の処置

酢酸亜鉛0.25%を含む、経口用ペーストDは、経口用ペーストBのそれと同様に調製された。小さい潰瘍を有する刺痛は、ヒト被験者の舌下で気づかれた。真夜中に、清潔なちり紙でその領域を乾燥させた後に、少量の経口用ペーストDを病変に投与し、そして、疼痛はほぼ直ちに止まった。翌朝、疼痛は感知されなかった、そして病変は実際に治癒した。プラセボ経口用ペーストの投与は口内びらんの疼痛を軽減することに効果がなかった点に留意する必要がある。

【実施例11】

【0069】

硫酸カリウムアルミニウム経口用ペーストEを用いる、アфта潰瘍の前潰瘍症状の処置

硫酸カリウムアルミニウム(すなわち、ミョウバン)約0.25%を含む経口用ペーストEは、Bの場合と同じように、調製された。pHは、炭酸ナトリウムで4.8に調節した。疼痛のある瘤(初期口内びらん)が、ヒト被験者の舌右側前方端部にみられた。就寝時刻前に、経口用ペーストEを冒された領域に投与した。前潰瘍症状からの疼痛は、経口用ペーストEの投与から2、3分以内に止んだ。明朝、ペーストをさらに2度投与した。瘤および疼痛は正午前に消えた。

【実施例12】

【0070】

硫酸マグネシウム経口用ペーストFを用いる、アфта潰瘍の疼痛のある瘤の処置

無水硫酸マグネシウム0.5%を含む経口用ペーストFは、経口用ペーストEの場合と同じように、調製された。ヒト被験者の舌上のかなり大きい赤い瘤(接触による疼痛)を就寝時刻の前に経口用ペーストFで処置した。瘤は翌朝までに消えた。硫酸マグネシウム1%または4%を含む類似したペーストが、また、就寝時刻前の1度の塗布により同様に効果的であると分かった。

【実施例13】

【0071】

10

20

30

40

50

クエン酸第二鉄経口用ペーストGを用いる、前潰瘍症状の処置

クエン酸第二鉄0.15%を含む経口用ペーストGは、経口用ペーストEと同様に、調製された。就寝時刻前に、経口用ペーストGを単回投与すると、ヒト被験者の舌上の瘤2箇所が効果的に処置できると分かった。

【実施例14】

【0072】

硫酸マグネシウム経口用ペーストHを用いる、疼痛を伴うアフタ潰瘍の処置

粘膜付着剤としてカルボポール (registered) 974P (Carbopo1974P) を用いる、硫酸マグネシウム・ペースト4.0% (水酸化ナトリウムでpH約6.0に調整した) が調製され、そして就寝時刻前に、ヒト被験者の舌左頂側部の大きさ約0.5cmのアフタ潰瘍に塗布された。疼痛は約15分で消え、そして疼痛は翌朝気づかなかった。朝食を取った後に、ペーストを再び塗布し、そしてアフタ潰瘍は第2塗布後に、完全に治癒した。

10

【実施例15】

【0073】

硫酸マグネシウムおよび酢酸ヒドロコルチゾン経口用ペーストIを用いる、疼痛を伴う2つのアフタ潰瘍および紅斑性瘤の処置

カルボポール974P (Carbopo1 974P) (BF Goodrich, Cleveland, OH) とともに、硫酸マグネシウム3.0%および酢酸ヒドロコルチゾン酢酸0.2%を含む、経口用ペーストIが調製された。ヒト患者は、疼痛を伴う2つの中型のアフタ潰瘍、1つは舌上面に、そして他は舌下部にある、を発現した。疼痛は、摂食およびものを言う患者の能力に厳しく影響を及ぼした。経口用ペーストIを夕食前に両方の潰瘍領域に塗布した。疼痛は約20分以内に完全に消え、そして患者はいかなる疼痛もなしに夕食の全体にわたってしゃべり、そして食することが可能だった。経口用ペーストIを、就寝時刻の前に再び、塗布した。翌朝、両方の潰瘍は、大きさが減少していると分かり、そして疼痛はなかった。朝食後、昼食後、そして就寝前に、ペーストを再び塗布した。疼痛は終日感知されず、そして翌朝、両潰瘍が完全に平癒し/回復したと分かった。アフタ潰瘍の「再燃」または再発は発現しなかった。

20

【0074】

経口ペーストIが、また、就寝前に1回だけの塗布によって、小さい紅斑性(例えば、毛細管の膨張と充血によって生じる口腔の粘膜組織の赤色)瘤を完全に治癒するために使用された。

30

【0075】

上記のペーストの安全性は、マグネシウムおよびヒドロコルチゾンがいずれも内因性物質であること、そしてペースト中に存在する薬の量が人体中に通常存在するものと比べてごく僅かである、という事実から明らかである。

【実施例16】

【0076】

アフタ潰瘍、歯肉炎または単純ヘルペス病変を処置するための望ましいペースト処方

上記の結果からみて、アフタ潰瘍、歯肉炎または単純ヘルペス病変を処置するための潜在的に望ましい処方は、以下の成分を有する：

40

- クエン酸ビスマス(コロイド状)..... 0.2%
- 硫酸マグネシウム..... 4.0%
- 硫酸亜鉛..... 0.1%
- 酢酸ヒドロコルチゾン..... 0.02%
- グリセリン..... 60%
- 水..... 30%
- カルボポール (Carbopol) (registered)..... 5.0%
- pH 7.0に合わせるため水酸化ナトリウム

【実施例17】

【0077】

50

2. 5%硫酸マグネシウム口すすぎを用いる、刺激性のある炎症性瘤の処置

ヒト被験者は、約2日間で舌先端部に2つの小さい刺激性のある炎症性の瘤を持った（前潰瘍症状）。就寝時刻のほぼ30分前に、被験者は、2.5%硫酸マグネシウム水溶液10mlで約10秒間かき混ぜ、そしてそれを吐き出す前約8分間口に保持することによって、口をすすいだ。この口リンスは、就寝時刻の前にさらに2回繰り返した。約7時間の睡眠ののちに、2つの瘤は完全に消滅し、そして再燃または再発は発生しなかった。このように、就寝時刻の前に、3度の口すすぎしたのち、炎症性および刺激性瘤は、完全に治癒/回復した。口リンスは、無水硫酸マグネシウム2.5gを蒸留水100mlに溶かすことによって調製された。

【実施例18】

【0078】

硫酸マグネシウム、ミョウバンおよびクエン酸ピスマスを含むペーストを用いる、単純ヘルペス病変の処置

硫酸マグネシウム0.5%、ミョウバン1%およびクエン酸ピスマス0.2%を含むペーストが同様に調製された。ペーストは、ヒト被験者の単純ヘルペス病変に2~3回/日塗布された。塗布後、疼痛には気づかず、そして病変は約3日で完全に治癒した。

【実施例19】

【0079】

新規な超低濃度ヒドロコルチゾンまたは酢酸ヒドロコルチゾン・ペーストを用いる、前潰瘍化症状の処置およびアフタ潰瘍の予防

粘膜付着剤としてカルボポール（Carbopol）（registered）を用いる、ヒドロコルチゾンまたは酢酸ヒドロコルチゾン0.02%を含有するペーストもまた同様に調製された。ある患者の場合、これらのペーストが、就寝時刻前の単回塗布後に、炎症性瘤または病変からの疼痛をほぼ直ちに（約10~20分以内に）そして完全に軽減する、ことを繰り返して証明した。さらに、朝にもう1回塗布することにより、翌日瘤が消失している、ことが分かった。その後、より重篤なアフタ潰瘍の発現は起こらなかった。上記で用いたステロイドの濃度は、従来使用されている高い効力のステロイド、例えば、トリアムシノロン・アセトニドの濃度（通常0.1%）よりかなり小さい；採用された濃度は、従来のステロイド療法に基づいて「治療量以下の」濃度とみなされる。

【実施例20】

【0080】

硫酸マグネシウム・ペーストを用いる、経皮的亀裂またはひび割れの処置についての驚くべき結果

ヒト被験者が、下肢に経皮的亀裂またはひび割れ（長さ約1cmおよび幅約0.2cm）を有していた。就寝時刻前に、硫酸マグネシウム・ペースト1%を亀裂に塗布し、そして包帯で覆った。翌朝までに、疼痛は完全に消失し、そして亀裂は完全に治癒した（再上皮化）。

【0081】

前記説明は例証とするものであり、そして、これに限定されるものではない、ことが意図される。多くの他の均等物は、前記説明を読み、そして理解すると、当業者には直ちに自明である。加えて、当業者は、日常の試験だけによって、本願明細書において記載されている特定の態様に均等な多くの物を確認することが可能である。これらの均等物が、以下の請求項に、含まれることを意図する。

【0082】

全ての刊行物、特許および特許文献は、個々に引用したもののよう、本願明細書において引用したものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月17日(2005.5.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

20

30

40

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、)哺乳類の粘膜表面のアфта潰瘍 (aphthous ulcer) または前潰瘍症状 (pre-ulceration) の予防または処置のための局所用薬剤。

【請求項 2】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、哺乳類の皮膚の単純ヘルペス病変 (herpes simplex lesion) の予防または処置のための局所用薬剤; ただし、多価金属は亜鉛ではない。

【請求項 3】

多価金属がビスマス、亜鉛、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム、チタン、鉄、銅およびバリウムである、請求項 1 または 2 記載の薬剤。

【請求項 4】

多価金属の塩および酸化物が酢酸マグネシウム、アスコルビン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムである、請求項 1 または 2 記載の薬剤。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の抗炎症化合物をさらに含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の薬剤

【請求項 6】

抗炎症化合物がグルココルチコイド系ステロイドである、請求 5 記載の薬剤。

【請求項 7】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、化学療法または放射線療法に由来する哺乳類の口部潰瘍の予防または処置のための局所用薬剤。

【請求項 8】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性のマグネシウムの塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、哺乳類の疼痛の軽減および火傷した組織の治癒を提供するための局所用薬剤。

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 5 月 18 日 (2005.5.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、)哺乳類の粘膜表面のアфта潰瘍 (aphthous ulcer) または前潰瘍症状 (pre-ulceration) の予防または処置のための局所用薬剤。

【請求項 2】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、哺乳類の皮膚の単純ヘルペス病変 (herp

es simplex lesion) の予防または処置のための局所用薬剤；ただし、多価金属は亜鉛ではない。

【請求項 3】

多価金属がビスマス、亜鉛、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム、チタン、鉄、銅およびバリウムである、請求項 1 または 2 記載の薬剤。

【請求項 4】

多価金属の塩および酸化物が酢酸マグネシウム、アスコルビン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムである、請求項 1 または 2 記載の薬剤。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の抗炎症化合物をさらに含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の薬剤。

【請求項 6】

抗炎症化合物がグルココルチコイド系ステロイドである、請求項 5 記載の薬剤。

【請求項 7】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性の多価金属の塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、化学療法または放射線療法に由来する哺乳類の口部潰瘍の予防または処置のための局所用薬剤。

【請求項 8】

哺乳類に対して実質的に非毒性または非有害性のマグネシウムおよび/またはアルミニウムの塩および酸化物から選択された少なくとも 1 種を有効成分として含有する、哺乳類の疼痛の軽減および火傷した組織の治癒を提供するための局所用薬剤。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/18223		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : A 61 K 33/34, 33/32, 33/24, 31/56 US CL : 424/643, 630, 653, 638; 514/177				
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) U.S. : 424/643, 630, 653, 638; 514/177				
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) STN (embase, biosis, medline, caplus, uspatfull)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	US 5,981,499 A (HAU) 09 November 1999 (09.11.1999), entire document.	1-28		
Y	US 5,514,667 A (CULIS-HILL) 07 May 1996 (07.05.1996), entire document.	1-28		
Y	US 5,376,636 A (RUTHERFORD et al) 27 December 1994 (27.12.1994), entire document.	1-28		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%;"> "*" 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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent 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	"*" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent 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	"*" 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			
Date of the actual completion of the international search 10 July 2002 (10.07.2002)		Date of mailing of the international search report 21 SEP 2002		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris for</i> Mitma Moezie Telephone No. (703)308-1235		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 33/14	A 6 1 K 33/14	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 33/26	A 6 1 K 33/26	
A 6 1 K 33/30	A 6 1 K 33/30	
A 6 1 K 33/34	A 6 1 K 33/34	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/22	

(72)発明者 ウィン・エル・チョウ

アメリカ合衆国60521イリノイ州バー・リッジ、マナー・ドライブ6539番

(72)発明者 リンダ・エル・チョウ

アメリカ合衆国60521イリノイ州バー・リッジ、マナー・ドライブ6539番

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA24 BB22 BB31 CC03 CC04 CC18 CC19 DD25
 DD38 EE09 EE45
 4C086 AA10 DA10 HA01 HA03 HA04 HA05 HA06 HA07 HA11 MA02
 MA03 MA05 MA13 MA16 MA17 MA23 MA28 MA57 MA63 NA14
 ZA08 ZA89 ZB11 ZB33