

(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2005-507396

(P2005-507396A)

(43) 公表日 平成17年3月17日(2005.3.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/20	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2003-532073 (P2003-532073)	(71) 出願人	504117361 サントソルヴ エーエス
(86) (22) 出願日	平成14年9月27日 (2002. 9. 27)		ノルウェー、エヌ-0319 オスロー、 ポストボックス 180 ヴィンデルン、 フォルシニングスヴェイエン 2アー
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)	(74) 代理人	110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/004418		
(87) 国際公開番号	W02003/028742	(72) 発明者	イェルム、エギル ノルウェー、エヌ-0319 オスロー、 ポストボックス 180 ヴィンデルン、 フォルシニングスヴェイエン 2アー、サ ントソルヴ エーエス内
(87) 国際公開日	平成15年4月10日 (2003. 4. 10)		
(31) 優先権主張番号	2001-4746		
(32) 優先日	平成13年9月28日 (2001. 9. 28)		
(33) 優先権主張国	ノルウェー (N0)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真皮下軟組織の痛みの治療のためのストロンチウム化合物

(57) 【要約】

本発明は、真皮下軟組織の痛みを有する人または人以外の患者の治療方法を提供し、この方法は、必要とする前記患者に、有効量の生理学的に許容されるストロンチウム化合物を投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

真皮下軟組織の痛みを有する人または人以外の患者の治療方法であって、必要とする前記患者に、有効量の生理学的に許容されるストロンチウム化合物を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記ストロンチウム化合物が、皮膚表面に適用される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記軟組織が、筋肉である請求項 1 および 2 に記載の方法。

【請求項 4】

真皮下軟組織の痛みの治療に使用される薬剤の製造における、生理学的に許容されるストロンチウム化合物の使用。

【請求項 5】

生理学的に許容されるストロンチウム化合物と、生理学的に許容されるキャリアと、生理学的に許容される皮膚浸透促進剤とを含む、痛みを緩和する局所薬学的組成物。

【請求項 6】

前記皮膚浸透促進剤が、ジメチルフルホキシドである請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

生理学的に許容されるストロンチウム化合物と、生理学的に許容される生体付着剤とを、任意で生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む、痛みを緩和する薬学的組成物。

【請求項 8】

前記ストロンチウム化合物が、塩化ストロンチウムまたは硝酸ストロンチウムである請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

薬物リザーバと電氣的に接触させたカソードを含むイオン導入組立品であって、前記薬物リザーバが、生理学的に許容されるストロンチウム化合物を含むことを特徴とするイオン導入組立品。

【請求項 10】

ストロンチウムと、生理学的に許容される非サリチル酸系、非オキシカム (non-oxicam) 系シクロオキシゲナーゼインヒビターとの塩または錯体。

【請求項 11】

ストロンチウムと、生理学的に許容される非サリチル酸系、非オキシカム系シクロオキシゲナーゼインヒビターとの塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物。

【請求項 12】

ストロンチウムと、 - アミノ酸との塩または錯体。

【請求項 13】

ストロンチウムと、 - アミノ酸との塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物。

【請求項 14】

ストロンチウムと、ジエチレントリアミンまたはテトラアザシクロドデカン骨格のキレート化剤との塩または錯体。

【請求項 15】

ストロンチウムと、ジエチレントリアミンまたはテトラアザシクロドデカン骨格のキレート化剤との塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物。

【請求項 16】

疱疹性感染症の治療に使用される薬剤の製造における、生理学的に許容されるストロンチウム化合物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

疱疹性感染症の症状を有する人またはその他の哺乳動物の患者の治療方法であって、前記患者に、有効量の生理学的に許容されるストロンチウム化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ストロンチウム化合物を用いた真皮下軟組織の痛み、特に慢性的な痛みの治療方法、このような方法において使用される薬剤製造のためのストロンチウム化合物の使用、および、新規のストロンチウム含有薬学的組成物に関するものである。

10

【背景技術】**【0002】**

痛みは主観的経験である。痛み研究国際協会 (IASP) によれば、痛みは、不快な感覚であり、組織の損傷に関連した感情的経験である。身体は、それ自身が、痛みの刺激を抑制するためにエンケファリンおよびエンドルフィンを用いた抑制機構を有している。他の身体的機構は、特定の状況において、痛みを強めるように作用する。痛みは非常に複雑な経験であるため、人によって変化すること、同じ人物であっても、時間、場所および状況で変化することは驚くことではない。

【0003】

痛みは、一般に、次のタイプの一つに属するように分類される：

20

傷害性痛み、
神経性痛み、
精神性痛み、および
突発性痛み。

【0004】

痛みは、急性か慢性かによっても分類することができる。慢性的痛みとは、六ヶ月以上の間連続または再発し、原因療法を行うことのできない痛みを意味する。慢性的痛みを苦しむ人とは、例えば、筋骨格の疾患、事故 (例えば、スポーツ損傷)、外科的介入、軟組織ガン (例えば、咽喉ガン)、恥骨結合機能不全、癒痕組織、または、例えばリウマチなどの疾患または病気のために、長期間に渡って痛みを経験する人として定義することができる。

30

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

世界中において、慢性または急性の痛みを低減または取り除くための治療に対する要求が高まっている。従来痛み緩和治療は、投薬または神経破壊を含むことが多い。しかしながら、慢性および急性の痛み、特に、真皮下軟組織の痛み、例えば、筋肉または腱の痛み、癒痕組織または外科的切開部位における痛み、関節痛、胸の痛み、背中の痛み、嚢の痛み (例えば、滑液嚢炎に関する。)などを緩和するための方法、特に、医療扶助なしに痛みを苦しむ人によって実施できるような治療方法に対する要求は、依然として存在している。

40

【課題を解決するための手段】**【0006】**

ストロンチウム化合物は、皮膚および粘膜および歯の痒みまたは過敏の治療において局所的に使用されることが知られている。また、放射性ストロンチウム化合物は、(ストロンチウム放射性核種によって発せられる放射線作用の効果によって)転移性骨髄ガンに関する痛みの治療における使用が知られている。

【0007】

しかしながら、いま我々は、ストロンチウム化合物が、真皮下軟組織の痛みを低減または取り除くために有効に使用し得ることを、驚くべきこととして見出した。

50

【0008】

すなわち、本発明の一側面は、真皮下軟組織の痛み（例えば、筋肉、腱（sinew）、腱（tendon）または囊の痛み、特に筋肉痛）、特に慢性または急性の痛み、特に慢性的痛みを有する人または人以外（例えば脊椎動物、特に哺乳動物）の患者の治療方法であって、必要とする前記患者に、有効量の生理学的に許容されるストロンチウム化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明の更なる側面は、真皮下軟組織の痛み、特に慢性的痛みの治療に使用される薬剤の製造における、生理学的に許容されるストロンチウム化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明によって治療される痛みは、例えば、滑液囊炎、腱延長術、リウマチ、神経病、外科的介入、損傷（例えば、スポーツ損傷）、瘢痕組織、疑似心臓梗塞部、背筋、軟組織ガン、恥骨結合機能不全および金庫各疾患に関するものであり得る。しかしながら、頭痛または胃痛の治療には、所望であれば使用できるが、一般には使用されない。

【0011】

本発明に使用されるストロンチウム化合物は、好ましくは非放射性である。ここで「非放射性」は、ストロンチウム化合物が、医薬目的のための放射性物質としてみなされるほどには、放射性ストロンチウム同位元素に富んではないことを意味する。ストロンチウム化合物に存在するストロンチウムの僅かな部分は、もちろん放射性であってもよく、ストロンチウム化合物の放射性ストロンチウム同位元素含有量は、通常、天然存在度の1000倍未満、好ましくは100倍未満、更に好ましくは5倍未満である。最も好ましいストロンチウム化合物は、天然存在度未満の放射性ストロンチウム同位元素を含む。

【0012】

本発明において用いられるストロンチウム化合物は、投与されたときに、ストロンチウムイオン源として作用し得る、あらゆる生理学的に許容されるストロンチウム化合物であり得る。一般に、化合物は、無機若しくは有機塩、または、例えばキレート化剤との錯体である。好ましい化合物の例には、塩化物、硝酸塩、硫酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、グルタコン酸塩、p-アミノヒプル酸塩、コハク酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、グリセロリン酸塩、アミノカブロン酸塩、マンデル酸塩、ジベンゾイル酒石酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、3,4-ジメチル安息香酸塩、およびメトトレキセート、および、ペニシラミン、チロシン、ロイシンなどとの錯体が含まれる。特に好ましいストロンチウム化合物は、塩の形態であれば、塩化物、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩またはリン酸水素塩、特に、塩化物、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩またはリン酸水素塩、更には塩化物の形態である。しかしながら、ストロンチウム化合物は、代わりに、例えば、ポリカルボン酸またはポリリン酸化合物または環状ポリエーテルとのキレート錯体の形態で存在していてもよい。適当なキレート化剤の例は、核医学および核磁気共鳴画像の分野でよく知られている（例えば、アマーシャム（Amersham）、ナイコムド（Nycomed）、シャーリング（Schering）、サルター（Salutar）、ブラッコ（Bracco）、スターリング ウィンズトップ（Sterling Winthrop）、マリנקロフト（Mallinckrodt）等の科学文献および特許文献を参照されたい。）。EDTA、DTPA、EGTA、DTPA-BMA、DOTA、DO3A、1,2-ジ（アミノエトキシ）エタン-N,N,N',N'-四酢酸、クリプトフィックス（Kryptofix）5およびクリプトフィックス222などの、鎖状または環状ポリキレート剤、特にEDTAの使用が好ましい。

【0013】

特に好ましくは、ストロンチウム化合物は、例えば、アスピリン、イブプロフェン、またはその他のNSAID若しくはCOX-2インヒビター、またはこれらの鎮痛剤の塩または錯体などのような、更なる鎮痛剤とともに投与される。

【0014】

10

20

30

40

50

所望であれば、ストロンチウム化合物は、酸またはアミノ基を有する薬剤化合物患者が患っている病気に対して有効な生理学的作用を有する化合物、例えば、痛みに応答し得る基礎的な健康状態を処置する上で有効なものの、塩または錯体として投与されてもよい。アミノ薬剤の場合、得られるストロンチウム化合物は、一般に、対イオンとしてアミノ薬剤を有するストロンチウムキレートであり得る。このような薬剤化合物の例には、ナイスタチン、メサラジン (mesalazin)、スルファサラジン、オルサラジン (olsalazin)、グルタミン酸、リパグリニド (repaglinid)、パントテン酸、エポプロステノール、イロプロスト、チロフィバン (tirofiban)、トラネキサム酸、葉酸、フロセミド、ブメタニド、カンレン酸 (kanrenoic acid)、カポプリル (capopril)、エナラプリル、リシノプリル (lisinopril)、ラミプリル (ramipril)、ホシノプリル (fosinopril)、トランドラプリル (trandolapril)、バルサルタン (valsartan)、テルミサルタン (telmisartan)、プラバスタチン (pravastatin)、フラバスタチン (fluvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、セリバスタチン (cerivastatin)、スルファジアジン、トレチノイン、アダパレン (adapalen)、アゼライン酸、ジノプロストン、レボチロキシリン、リチロニン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、アンピシリン、アモキシリン、メシリナム、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、ジクロサシリン (diclosacillin)、クロクサシリン (cloxacillin)、ピペラシリン、クラブラン酸、タゾバクタム (tazobactam)、セファレクシン (cefaleksin)、セファロチン、セホキシチン、セフロキシム (cefuroksim)、セフトジディム、セフトリアキソン、アズトレオナム、メロペネム (meropenem)、イミペネム、シラスタチン、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、ナリジキシリン酸、フシジン酸、ホスカルネット (phoscarnet) およびザナミバイア (zanamivir) が含まれる。

10

20

【0015】

本発明に有用な様々なストロンチウム化合物、特に、シクロオキシゲナーゼインヒビター (サリチル酸塩 (例えば、アセチルサリチル酸) およびオキシカム (例えば、ピロキシカムおよびテノキシカム) 以外)、アミノ酸、および、3以上、好ましくは4以上の金属配位結合を形成し得る多座配位キレート化剤 (EDTAまたはEGTA以外) とのストロンチウムの塩または錯体は、それ自体が新規である。

【0016】

適当なシクロオキシゲナーゼインヒビター (例えば、COX1および/またはCOX2インヒビター) の例には、アンフェナク、ベンダザック、ブフェキサマック、シンメタシン (cinmetacin)、ジクロフェナク、エトドラク、フェルピナク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナム酸、フルニキシリン、フルノキサプロフェン (flunoxaprofen)、フルルピプロフェン、フルプロフェン (furprofen)、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロナゾラック (lonazolac)、ロキソプロフェン、メフェナム酸、モフェゾラック (mofezolac)、ナプロキセンおよびニフルム酸が含まれる。ストロンチウム塩または錯体は、炭酸ストロンチウムを、溶液中で、酸形態のこれらの化合物と反応させることによって、容易に調整することができる。

30

【0017】

このように、本発明の更なる側面によれば、ストロンチウムと、生理学的に許容される非サリチル酸系、非オキシカム系シクロオキシゲナーゼインヒビターとの塩または錯体が提供される。

40

【0018】

本発明の更なる側面によれば、ストロンチウムと、生理学的に許容される非サリチル酸系、非オキシカム系シクロオキシゲナーゼインヒビターとの塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物が提供される。

【0019】

本発明において使用するためのストロンチウム化合物を生成するのに用い得るアミノ酸の例には、あらゆる天然の - アミノ酸、例えば、チロシン、レクチン、リシンなどが含まれる。COXインヒビターのように、化合物は、炭酸ストロンチウムおよびアミノ酸を用

50

いて溶液で調製し得る。しかしながら、その他のストロンチウム塩、例えば、塩化物、酢酸塩および水酸化物も使用可能である。

【0020】

このように、本発明の更なる側面によれば、ストロンチウムと、 α -アミノ酸との塩または錯体が提供される。

【0021】

本発明の更なる側面によれば、ストロンチウムと、 α -アミノ酸との塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物が提供される。

【0022】

本発明において使用する新規のストロンチウム化合物を生成するために使用できるキレート化剤の例には、骨格窒素に少なくとも1つのオキシ酸（例えば、カルボン酸またはリン酸）金属結合基を有する、ジエチレントリアミンまたはテトラアザシクロドデカン骨格を備えたもの、例えば、DTPA、DTPA-ビスメチルアミド、DOTA、DO3A、ヒドロキシプロピル-DO3Aなどが含まれる。これらは、画像診断コントラスト剤の分野でよく知られており、ストロンチウム化合物は、炭酸ストロンチウムから溶液で容易に調整することができる。

10

【0023】

このように、本発明の別の側面によれば、ストロンチウムと、ジエチレントリアミンまたはテトラアザシクロドデカン骨格のキレート化剤との塩または錯体が提供される。

【0024】

本発明の更なる側面によれば、ストロンチウムと、ジエチレントリアミンまたはテトラアザシクロドデカン骨格のキレート化剤との塩または錯体を、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む薬学的組成物が提供される。

20

【0025】

一般に、ストロンチウム化合物は、少なくとも1種の生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物として投与される。ストロンチウム化合物は、組成物の100重量%まで、好ましくは0.005~50重量%、より好ましくは0.05~20重量%、特に0.1~10重量%、特には0.1~3重量%を構成することができる。従来の薬学的キャリアおよび賦形剤、例えば、溶媒（例えば、水、エタノールなど）、錠造剤、ゲル化剤、保存料、乳化剤、酸化還元剤（例えば、抗酸化剤）、発泡剤、濃化剤、粘度調整剤、pH調整剤などが使用され得る。

30

【0026】

本発明の方法において使用するためのストロンチウム組成物は、提案された投与モードに応じて、従来の投与形態をとることができる（例えば、経口投与、直腸内投与、鼻噴投与、舌下投与、筋肉内投与、静脈内投与、腔内投与、経皮投与、局所投与、または吸入器による投与）。このように、組成物は、例えば、溶液、分散液、懸濁液、ゲル、液晶系および液晶前駆体、乳濁液、シロップ、錠剤、コーティング錠、カプセル、クリーム、ペースト、擦剤、軟膏、座薬、スプレー、粉末などの形態であり得る。静脈内および筋肉内投与には、溶液が好ましい。経皮または局所投与には、溶液、クリーム、ペースト、擦剤、乳液およびゲルが好ましい。経口投与に波、溶液、シロップ、錠剤、コーティング錠およびカプセルが好ましい。

40

【0027】

局所投与に対しては、組成物は、皮膚浸透促進剤およびストロンチウムを含むことが特に好ましく、このような浸透促進剤を含む組成物は新規であり、本発明の更なる側面を形成する。

【0028】

このように、本発明の更なる側面によれば、生理学的に許容されるストロンチウム化合物、生理学的に許容されるキャリア（例えば、水性溶媒、ゲル、ペースト、乳濁液またはクリーム）および生理学的に許容される皮膚浸透促進剤を含む痛み緩和局所薬学的組成物が提供される。

50

【0029】

好適な皮膚浸透促進剤の例には、プロピレングルコールラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプリレート、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルピリジニウムクロリド、オレイン酸、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ニコチン酸エステル、水素添加大豆リン脂質 (hydrogenated soya phospholipids)、精油、アルコール (エタノール、イソプロパノール、n - オクタノールおよびデカノールなど)、テルペン、N - メチル - 2 - ピロリドン、 α - トコフェロール、ポリエチレングリコールスクシネート (TPGS)、トウイーン 80 (Tween 80) およびその他の界面活性剤、ジメチル - β - シクロデキストリンおよびジメチルスルホキシド、特に DMSO が含まれる。

10

【0030】

消化管または腔への投与に対しては、組成物の粘膜への延長された接触を促進する生体付着剤と、ストロンチウムとを含む組成物が特に好ましく、このような生体付着剤を含む組成物は新規であり、本発明の更なる側面を形成する。

【0031】

このように、本発明の更なる側面によれば、生理学的に許容されるストロンチウム化合物と、生理学的に許容される生体付着剤とを、任意で生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤とともに含む組成物が提供される。

【0032】

本発明の生体付着性組成物は、ストロンチウム化合物を微粒形態で含むことが好ましい。

20

【0033】

生体付着剤 (すなわち、粘膜付着剤) としては、天然または合成の、ポリアニオン性、ポリカチオン性または中性の、水溶性または水不溶性のものが使用されるが、好ましくは大きい (例えば 500 ~ 3000 kDa、例えば 1000 ~ 2000 kDa の分子量を有する。)、水不溶性の、架橋した (例えば、あらゆる水和前に全ポリマーの重量の 0.05 ~ 2%、例えば 0.75 ~ 1.5% の架橋剤を含む。)、水素結合を形成し得る水膨潤性ポリマーが好ましい。好ましい生体付着剤は、スマート (Smart) 等、J. Pham. Pharmacol. 36: p295-299 (1984) の方法によって分析し、インビトロでの基準に対する百分率で表して、100 以上、特に好ましくは 120 以上、特に 150 以上の粘膜付着力を有する。

30

【0034】

好適な生体付着剤は、ポリ (カルボン酸含有) 系ポリマーに限定するものではないが、強い水素結合基を有するポリ (アクリル、マレイン、イタコン、シトラコン、ヒドロキシエチルメタクリルまたはメタオリル (methacrylic)) 酸、または、それらの塩およびエステルなどの誘導体を含む。代わりに、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または、それらのセルロースエステルまたはエーテルまたは誘導体または塩などのセルロース誘導体を使用してもよい。例えば、キサントガム、グアーゴム、ローカストビーンガム、トラガカントゴム、カラヤゴム、グハッチゴム (ghatti gum)、コーラゴム (cholla gum)、プシリウムシードゴム (psillium seed gum) およびアラビアゴムなどのゴム; モンモリロナイトクレイ、例えばビーガム (Veegum)、アタパルジャイトクレイなどのクレイ; デキストラン、ペクチン、アミロペクチン、寒天、マンナン、またはポリガラクト酸、またはヒドロキシプロピルデンブン若しくはカルボキシメチルデンブンなどのデンブンなどの多糖類; 例えば、オーラベース (Orabase) (ブリストール メイヤーズ スクイブ (Bristol Myers Squibb)) などの、多糖類を含む親油性製剤; 例えばスクロースオクタスルフェートなどの、随意、硫酸基、リン酸基、スルホン酸基またはホスホン酸基などの基で多置換された (polysubstituted) 炭化水素類; カゼイン、グルテン、ゼラチン、フィブリングルーなどのポリペプチド; キトサン (ラクテートまたはグルタメート) またはカルボキシメチルキチン; ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン; アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸マグネシウムなどの、アルギン酸の金属塩または水不溶性塩; シュレログルカン

40

50

(schleroglucan) ; 酸化ビスマスまたは酸化アルミニウムを含む付着剤 ; アテロコラーゲン (atherocollagen) ; ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリカルボキシ化ビニルポリマー (前述のようなポリアクリル酸など) などのようなポリビニルポリマー ; ポリシロキサン、ポリエーテル ; ポリエチレンオキサイドおよびグリコール ; ポリアルコキシドおよびポリアクリルアミドおよびそれらの誘導体および塩などの、その他の自然発生または合成ポリマーを使用してもよい。

【0035】

粘膜層下の上皮細胞層に結合する生体付着剤を使用してもよい。これは、粘膜のターンオーバーと比較して、上皮細胞のターンオーバーは比較的遅いため (時間よりもむしろ日単位)、より特異的で、長く持続する付着を実現することができる。このように、例えば、レセプター介在相互作用は、上皮細胞膜の糖部分に特異的に結合する、植物または細菌レクチン、すなわち、多糖類または糖複合体に結合する非免疫性根源物質の (糖) 蛋白質を用いて達成することができる。上皮細胞上のレセプターが、添加される薬剤の糖に結合する、哺乳動物のいわゆる「逆」レクチンを使用してもよい。細菌またはウイルス由来の別の生体付着剤を、特定の上皮細胞のみに結合することによって、特定の組織、表現型、傷害などに選択的に認めて使用してもよい。

10

【0036】

上記のポリマー性生体付着剤は、架橋していてもよく、コポリマーの形態であってもよい。好ましくは、例えばポリアルケニルポリエーテルを用いて架橋した、好ましいポリ (アクリル酸) ポリマー (または、例えば、ポリマーを不溶性とするための、二官能または多官能性アリルエステルまたはアクリレートとのコポリマー) を使用してもよく、これは、高分子量を有し、チキソトロピーである。この形態の好適な生体付着剤は、ポリカルボフィル、例えばノベオン (Noveon) A A - 1、カルボマー (カルボポール (carbopol))、例えばカルボポール E X 1 6 5、E X 2 1 4、4 3 4、9 1 0、9 3 4、9 3 4 P、9 4 0、9 4 1、9 5 1、9 7 4 P および 1 3 4 2 として、(例えば、グッドリッチ (Goodrich) から) 商業的に入手可能である。

20

【0037】

好ましい生体付着剤の幾つかは、このように、ポリアクリル系ヒドロゲル、キトサン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、スクレログルカン、キサンタンガム、ペクチン、オーラベースおよびポリガラクト酸を含む。

30

【0038】

ストロンチウムイオンの経皮輸送の特に効果的な方法の一つは、イオン導入である。ストロンチウムを含むイオン導入組立品は新規であり、本発明の更なる側面を形成する。

【0039】

このように、本発明の更に別の側面によれば、薬物リザーバと電氣的に接触させたカソードを含むイオン導入組立品であって、前記薬物リザーバが、生理学的に許容されるストロンチウム化合物を含むことを特徴とするイオン導入組立品が提供される。

【0040】

本発明のイオン導入組立品において、カソードは銀電極であることが好ましく、ストロンチウム化合物は塩化ストロンチウムであることが好ましい。これによれば、電極反応によって不溶性の塩化銀が生成されるからである。薬物リザーバは、ストロンチウム化合物を溶解した状態で含む水性ゲルを含むことが好ましい。組立品は、受動的皮膚接触電極と、例えばバッテリーなどの電力源を含むことが更に好ましい。

40

【0041】

発明者等は、驚くべきことに、例えばここに記載したような種類の、ストロンチウム化合物が、疱疹性感染症、特に、帯状疱疹 (herpes zoster) (例えば帯状疱疹 (shingles)) および単純疱疹に関連する痛みと闘うのに有効であることを見出した。ストロンチウム化合物は、局所適用しても、経口的にまたは注射によって投与してもよいが、局所適用されることが好ましい。このように、本発明の更に別の側面によれば、疱疹性感染症の治療

50

に使用される薬剤の製造における、生理学的に許容されるストロンチウム化合物の使用が提供される。本発明の更に別の側面によれば、疱疹性感染症の症状を経験する人またはその他の哺乳動物の患者の治療方法であって、前記患者に、有効量の生理学的に許容されるストロンチウム化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0042】

次の非限定的な実施例において、本発明を更に説明する。

【実施例1】

【0043】

組成物

ストロンチウム含有組成物を、0.1重量%の塩化ストロンチウム六水和物の水溶液として調製した。 10

【実施例2】

【0044】

組成物

ストロンチウム含有組成物を、0.1重量%の塩化ストロンチウム六水和物、0.1重量%の塩化マグネシウム六水和物、および、0.1重量%の塩化カルシウム二水和物の水溶液として調製した。

【実施例3】

【0045】

治療

胸骨のあたりに痛みを有する30人の患者に、胸骨周辺の痛みのレベルを主観的に示す質問表(VASフォーム)を完成させるように依頼した。その後、胸骨を触診し、更に、胸骨周辺の痛みのレベルを客観的に示すVASフォームを完成させた。本発明による治療の前に、患者を肺活量測定試験(MVV)およびサーモグラフィーにかけた。 20

【0046】

患者を、実施例1の組成物を与えられる第1のグループと、実施例2の組成物を与えられる第2のグループと、プラシーボ組成物(水)を与えられる第3のグループという、3つのグループに分けた。

【0047】

2週間の期間に渡って、1日に3回、患者自身によって、患者の胸部(胸骨)に組成物を塗布させた。液体は、皮膚の上で乾燥させた。 30

【0048】

患者には、治療時間において、毎日VASフォームを完成させた。更に1週間、患者は組成物に浸した脱脂綿パッドを、胸骨上に均一に擦り付けた。患者は、週一回の管理と客観的なVAS評価のために会見した。治療期間後、患者を再びMVVおよびサーモグラフィーにかけた。

【0049】

研究の結果、ストロンチウム組成物を与えられた患者は、痛みのレベルが低下した。痛みのVAS値の平均は、治療前は7~8であったが、ストロンチウム治療後は1~2に低下した。プラシーボ治療は全く効果を示さなかった。 40

【0050】

更に別のケースにおいて、0.1重量%の塩化ストロンチウム溶液でのうがいは、咽喉ガンの患者に対して、相当な痛み緩和を与えた。

【実施例4】

【0051】

エチレンジアミン四酢酸のストロンチウム(II)錯体(SrEDTA)の製造

水(25ml)中に炭酸ストロンチウム(1.0g、6.77mmol)およびエチレンジアミン四酢酸(1.98g、6.77mmol)の懸濁液を、70℃で30分間攪拌した。透明溶液を乾燥のため脱水し、大気圧、減圧(vacuo)下で乾燥させた。表題の化合物が、白色結晶物質として単離された。収量は2.79g(無水物として算出して109 50

%)であった。融点は250 以上であった。

【実施例5】

【0052】

エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸のストロンチウム(II)錯体(SrEGTA)の製造

水(25ml)中に炭酸ストロンチウム(1.0g、6.77mmol)およびエチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸(2.58g、6.77mmol)の懸濁液を、70 で6.5時間攪拌した。溶液は、ほぼ透明となった。溶液を室温で濾過し、濾液を乾燥のため脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が、白色結晶物質として単離された。収量は1.54g(49%)であった。

10

【実施例6】

【0053】

サリチル酸ストロンチウム(II)の製造

水(25ml)中に炭酸ストロンチウム(1.0g、6.77mmol)およびサリチル酸(1.87g、13.5mmol)の懸濁液を、4時間攪拌した。溶液は薄黄色で、ほぼ透明となった。溶液を室温で濾過し、濾液を乾燥のため脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が、薄赤色粉末として単離された。収量は2.1g(86%)であった。融点は300 以上であった。

【実施例7】

【0054】

ジエチレントリアミノ五酢酸のストロンチウム(II)錯体の製造

水(25ml)中に炭酸ストロンチウム(1.0g、6.77mmol)およびジエチレントリアミノ五酢酸(2.67g、6.77mmol)の懸濁液を、80 で19時間攪拌した。不溶部を室温で濾別し、濾液を乾燥のため脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が、白色/薄黄色結晶物質として単離された。収量は1.6g(49%)であった。融点は約250 であった。

20

【0055】

表題の化合物は、炭酸ストロンチウムに代えて、酢酸ストロンチウムを使用した同様の操作を用いても、51%の収率で調製された。

【実施例8】

【0056】

L-アスコルビン酸のストロンチウム(II)錯体の製造

水(25ml)中に炭酸ストロンチウム(1.0g、6.77mmol)およびL-アスコルビン酸(2.39g、13.5mmol)の懸濁液を、80 で7時間攪拌した。混合物は黄色であった。混合物を室温で濾過し、濾液を乾燥のため脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が、黄色粉末として単離された。収量は2.50g(78%)であった。融点は約250 であった。

30

【実施例9】

【0057】

L-アスコルビン酸6-パルミテートのストロンチウム(II)錯体の製造

水(3ml)中に塩化ストロンチウム六水和物(0.32g、1.2mmol)の溶液を、室温で、エタノール/水(100ml、50:50(体積))中にL-アスコルビン酸6-パルミテート(1.0g、2.4mmol)の攪拌溶液に加えた。混合物を5分間攪拌し、表題の化合物を、濾過および凍結乾燥による乾燥によって単離した。収量は0.514g(47%)であった。白色粉末であった。

40

【実施例10】

【0058】

イブプロフェンストロンチウム塩の製造

イブプロフェン(2.59g、12.5mmol)を、水酸化ナトリウム(0.503g、12.5mmol)を含む水(100ml)に溶解させた。水(5ml)中に塩化スト

50

ロンチウム六水和物 (1 . 6 8 g、 6 . 3 m m o l) の溶液を加えた。混合物を、室温で 1 0 分間攪拌し、濾過によって表題の化合物を単離し、乾燥させた。収量 1 . 3 0 g (4 4 %)。融点 > 3 0 0 。

【実施例 1 1】

【 0 0 5 9】

ジクロフェナクストロンチウム塩の製造

ジクロフェナク (0 . 3 5 g、 1 . 1 8 m m o l) を、水酸化ナトリウム (2 4 m g、 0 . 5 9 m m o l) を含む水 / エタノール (3 0 m l、 5 0 : 5 0 (体積)) に溶解させた。水 (3 m l) 中に塩化ストロンチウム六水和物 (0 . 1 6 g、 0 . 5 9 m m o l) の溶液を加えた。混合物を 2 0 分間攪拌し、濾過によって表題の化合物を単離し、乾燥させた。収量 0 . 1 2 2 g (1 5 %)。

10

【実施例 1 2】

【 0 0 6 0】

ステアリン酸ストロンチウムの調製

ステアリン酸 (2 . 9 7 g、 1 0 . 4 m m o l) を、水酸化ナトリウム (0 . 4 1 7 g、 1 0 . 4 m m o l) を含む水 / エタノール (1 0 0 m l、 5 0 : 5 0 (体積)) に溶解させた。水 (3 m l) 中に塩化ストロンチウム六水和物 (1 . 3 9 g、 5 . 2 m m o l) の溶液を加えた。生成された沈殿物の遠心分離によって表題の化合物を単離した。収量 1 . 6 g (4 6 %)。

【実施例 1 3】

【 0 0 6 1】

S r E D T A ジメグルミン塩の製造

ストロンチウム E D T A (1 g、 2 . 6 5 m m o l) (実施例 4 から) および N - メチル - D - グルカミン (1 . 0 3 g、 5 2 9 m m o l) を、水 (1 0 m l) に溶解させ、 7 0 で 3 0 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥のために脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が、白色結晶物質として単離された。収量 0 . 7 2 2 g (3 6 %)。

20

【実施例 1 4】

【 0 0 6 2】

安息香酸ストロンチウムの製造

水 (3 0 m l) 中の炭酸ストロンチウム (1 . 0 g、 6 . 7 7 m m o l) および安息香酸 (1 . 6 5 g、 1 3 . 5 m m o l) を、 7 0 で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥のために脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が単離された。収量 1 . 8 g (8 1 %)。

30

【実施例 1 5】

【 0 0 6 3】

グルタル酸ストロンチウムの製造

水 (3 0 m l) 中の炭酸ストロンチウム (1 . 0 g、 6 . 7 7 m m o l) およびグルタル酸 (0 . 8 9 g、 6 . 7 7 m m o l) を、 7 0 で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥のために脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。表題の化合物が単離された。収量 1 . 2 3 g (8 3 %)。

40

【実施例 1 6】

【 0 0 6 4】

ストロンチウムアラニン塩の製造

水 (3 0 m l) 中の水酸化ストロンチウム八水和物 (1 . 0 g、 3 . 7 9 m m o l) および L - アラニン (0 . 6 7 g、 4 . 5 2 m m o l) を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥のために脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。収量 0 . 8 1 g (6 3 %)。

【実施例 1 7】

【 0 0 6 5】

50

ヒプル酸ストロンチウムの製造

水 (3 0 m l) 中の炭酸ストロンチウム (0 . 5 g 、 3 . 3 9 m m o l) およびヒプル酸 (1 . 2 1 5 g 、 6 . 7 7 m m o l) を、 7 0 で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥のために脱水し、大気温、減圧下で乾燥させた。収量 1 . 2 5 g (8 3 %) 。

【実施例 1 8】

【 0 0 6 6】

1, 2 - ジ (2 - アミノ - エトキシ) エタン - N , N , N ' , N ' - 四酢酸のストロンチウムキレート

水 (3 0 m l) 中の炭酸ストロンチウム (1 . 0 g 、 6 . 7 7 m m o l) および 1 , 2 - ジ (2 - アミノ - エトキシ) エタン - N , N , N ' , N ' - 四酢酸 (2 . 5 8 g 、 6 . 7 7 m m o l) を、 8 5 で 4 8 時間攪拌した。混合物を脱水し、大気温、減圧下で、表題の化合物を乾燥させた。収量 2 . 5 5 g (8 1 %) 。

10

【 0 0 6 7】

実施例 4 ~ 1 8 の化合物は、従来の薬学的キャリアおよび賦形剤を用いて、あらゆる適当な形態 (例えば、ゲル、クリーム、溶液、錠剤など) で、投与のために製剤化することができる。

【実施例 1 9】

【 0 0 6 8】

皮膚浸透組成物

4 0 g の塩化ストロンチウム六水和物を 1 0 0 0 m l の溶媒に溶解することによって、ストロンチウム含有組成物を調製した。溶媒の組成は、次の通りである：

20

5 0 % (体積) の蒸留水

2 5 % (体積) のテトラグリコール (登録商標) (グルコフロール (glucofurool))

2 5 % (体積) の D M S O 。

【 0 0 6 9】

ベヒテレフ病 (Bechterev disease) を患う二人の患者は、腸仙骨関節の鎮痛なしで、非ステロイド系抗炎症薬およびオピオイドを用いてきた。本実施例の組成物を、毎日 2 ~ 3 回、腸仙骨関節に経皮投与した。両患者とも、痛みの完全な緩和が認められた。

【実施例 2 0】

【 0 0 7 0】

30

注射用溶液

実施例 1 3 のストロンチウム E D T A ジメグルミン塩 (2 0 m g) を、 0 . 9 % の無菌水溶液 (1 0 m l) に溶解させ、 1 0 m l のバイアル瓶 (ゴム栓を備えた注射バイアル) に満たした。溶液は、高圧蒸気滅菌法によって殺菌した。溶液は、 1 m l 当り 0 . 2 m g のストロンチウムを含んでいた。

【実施例 2 1】

【 0 0 7 1】

イブプロフェン、アスコルビン酸ストロンチウムおよび皮膚浸透促進剤を含むヒドロゲル

実施例 8 のアスコルビン酸ストロンチウム (9 0 0 m g) およびラウリル硫酸ナトリウム (4 5 0 m g) を、乳鉢および乳棒を用いて、イバックスゲル 5 % (ノルウェー、オスロー、ウェイファ エーエス (Weifa AS) 製) に混合した (イバックスゲルは、ヒドロキシエチルセルロース、ベンジルアルコール、イソプロパノール、水酸化ナトリウムおよび純水を含むヒドロゲルに、 5 % のイブプロフェンを含む。) 。得られたゲルは、 1 . 2 重量 % のストロンチウムを含んでいた。

40

【実施例 2 2】

【 0 0 7 2】

イブプロフェンおよび塩化ストロンチウムを含むヒドロゲル

塩化ストロンチウム六水和物 (0 . 8 g) を、乳鉢および乳棒を用いて、イバックスゲル 5 % (1 9 . 2 g) に混合した。

【実施例 2 3】

50

【0073】

イブプロフェンおよび塩化ストロンチウムを含む粘膜接着性ヒドロゲル

ポリアクリル酸 5100 ナトリウム塩 (フルカ (Fluka) 81132) (0.21 g) を、乳鉢および乳棒を用いて、イブプロフェンおよびストロンチウム (実施例 22 参照) (7.0 g) を含むヒドロゲルに混合した。

【実施例 24】

【0074】

塩化ストロンチウム六水和物 (1.5 g) およびリンゴ酸キトサン (ノルウェー、ドラメン (Drammen)、エフエムシー バイオポリマーズ (FMC Biopolymers) 製の 203-490-14 SM) を、イバックスゲル 5% (12.75 g) に混合した。得られた粘膜接着性ゲルは、3.3 重量%のストロンチウムと、5 重量%のイブプロフェンを含んでいた。

10

【実施例 25】

【0075】

塩化ストロンチウム六水和物 (1.2 g) を、乳鉢および乳棒を用いて、メルク軟膏 (13.8 g) に混合した。クリームは、2.6 重量%のストロンチウムを含んでいた。

【実施例 26】

【0076】

塩化ストロンチウムおよび皮膚浸透促進剤を含むクリーム

塩化ストロンチウム六水和物 (1.2 g) およびラウリル硫酸ナトリウム (0.3 g) を、乳鉢および乳棒を用いて、メルク軟膏 (13.5 g) に混合した。クリームは、塩化ストロンチウムの形で、2.6 重量%のストロンチウムを含んでいた。

20

【実施例 27】

【0077】

リドカインおよびジクロフェナクストロンチウム塩を含むクリーム

実施例 11 のジクロフェナクストロンチウム (40 mg) を、乳鉢および乳棒を用いて、キシロカイン (登録商標) (ノルウェー、オスロー、アストラ ゼネカ エーエス (Astra Zeneca AS)) に混合した (100 g のキシロカイン 5% クリームは、ココナッツオイル 13.8 g、ポリオキシエチレンエステル 4.5 g、カルボキシポリメチレン 1 g、水酸化ナトリウム 6.5 g および純水 69 g 中に、5 g のリドカインを含む。)。クリーム

30

【実施例 28】

【0078】

ヒドロコルチゾンおよびステアリン酸ストロンチウムを含む軟膏

実施例 12 のステアリン酸ストロンチウム (60 mg) を、乳鉢および乳棒を用いて、ヒドロコルチゾン 1% 軟膏 (ガルデルマ ノルディック エービー (Galderma Nordic AB)) に混合した (ヒドロコルチゾン 1% 軟膏は、1% のヒドロコルチゾン、プロピレングリコール、流動パラフィン、セチルアルコールおよびヴァセリン (登録商標) を含む。)。得られた軟膏は、1 重量%のヒドロコルチゾンと、3 重量%のステアリン酸ストロンチウムを含んでいた。

40

【実施例 29】

【0079】

イブプロフェンストロンチウムを含む粘膜接着性製剤

実施例 10 のイブプロフェンストロンチウム (0.5 g) を、乳鉢および乳棒を用いて、オーラベース (Orabase: 登録商標) ペースト (スウェーデン、リジゴ (Lidingo)、スクイブ エービー (Squibb AB)) (14.5 g) に混合した。オーラベース (登録商標) は、ゼラチン、ペクチン、カルボメチルセルロースナトリウム、ポリエチレンおよび流動パラフィンを含む。得られた製剤は、3.3 重量%のイブプロフェンストロンチウムを含み、口またはその他の粘膜質の体表面における痛みの治療に有用である。

50

【実施例 30】

【0080】

実施例 19 の組成物の臨床試験

35歳の女性は、7年前に自動車事故に巻き込まれ、首および肩に酷い痛みが現われた。患者は、大きな効果を得ることなく、長い間、非ステロイド系抗炎症薬を使用していた。彼女は、事故以来、いかなる晩も、連続して眠ることがなかった。

【0081】

患者は、痛みの領域に局所投与することによって、実施例 19 の組成物を試した。彼女は、1分後に痛み緩和効果を主張し、その後2～3日は痛みを全く、または非常に僅かしか感じなかった。実施例 13 の組成物の投与の後、彼女は、次の二晩に約10時間づつ眠ることができた。

10

【実施例 31】

【0082】

実施例 19 の組成物の臨床試験

顔および/または指に痛みを有する9人のボクサーが、実施例 19 の組成物の効果について試験した。組成物は、痛みの領域に直接投与された。これらのボクサーの全ての痛み領域において、即効的な痛み緩和が認められた。痛みの減少は、長時間あった。

【0083】

鼻および目の領域に痛みを有する4人のボクサーが、実施例 19 と同様の溶剤を用いた塩化ストロンチウム六水和物の2重量%製剤である組成物（すなわち、実施例 19 のストロンチウム濃度が50%）の効果を試験した。この製剤もまた、痛み緩和と、痛み領域の腫れの減少との両方に対して、良好な臨床作用を示した。

20

【実施例 32】

【0084】

実施例 19 の組成物の臨床試験

妊娠期間中の靭帯不足の結果として骨盤領域に痛みを有する患者が、効果のないまま、しばらくの間、非ステロイド系抗炎症薬治療を試していた。

【0085】

実施例 19 の局所製剤を適用し、その結果、即効的な痛みの減少が得られた。痛み緩和効果は、1回の適用ごとに約6時間続いた。

30

【実施例 33】

【0086】

実施例 19 の組成物の臨床試験

口腔領域に単純疱疹感染症を患う二人の患者は、以前、穏やかな効果を得ながら、抗ウイルス性クリーム（ゾピラックス（Zovirax：登録商標）（アシロピア（acylovir）））を使用していた。抗ウイルス治療の作用は、疾患の進行に関しては改善するが、病変は（治療なしの場合と同様に）7～10日間存在した。

【0087】

これらの二人の患者が、8つの異なる病変発生の間、実施例 19 の組成物を使用した。組成物の局所適用は、病変の発展を全体的に停止させ、形成された病変をすっかり乾燥させた。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/028742 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 33/24, Jo [NO/NO]; Santosolve AS, Gaustadsalleen 21, N-0349 A61P 25/02 Oslo (NO).
- (21) International Application Number: PCT/GB02/04418 (74) Agents: COCKBAIN, Julian et al.; Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London EC4V 4EL (GB).
- (22) International Filing Date: 27 September 2002 (27.09.2002) (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, ES, H (utility model), 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, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 2001-4746 28 September 2001 (28.09.2001) NO
- (71) Applicant (for all designated States except US): SANTOSOLVE AS [NO/NO]; Gaustadsalleen 21, N-0349 Oslo (NO).
- (71) Applicant (for GB only): COCKBAIN, Julian [GB/GB]; 42 Southmoor Road, Oxford OX2 6RD (GB).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): JELUM, Egil [NO/NO]; Santosolve AS, Gaustadsalleen 21, N-0349 Oslo (NO); EAGERLUND, Bjørn, Jarl [NO/NO]; Santosolve AS, Gaustadsalleen 21, N-0349 Oslo (NO); KJOLBERG, Clas, Magne [NO/NO]; Santosolve AS, Gaustadsalleen 21, N-0349 Oslo (NO); KLAVENESS, Published: with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/028742 A1

(54) Title: STRONTIUM COMPOUND FOR TREATMENT OF SUB-DERMAL SOFT TISSUE PAIN

(57) Abstract: The invention provides a method of treatment of a human or non-human subject to combat sub-dermal soft tissue pain therein, said method comprising administering to a said subject in need thereof an effective amount of a physiologically tolerable strontium compound.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 1 -

STRONTIUM COMPOUND FOR TREATMENT OF SUB-DERMAL SOFT TISSUE PAIN

5 This invention relates to methods of treatment of
subdermal soft tissue pain, in particular chronic pain,
using strontium compounds, to the use of strontium
compounds for the manufacture of medicaments for use in
such methods and to novel strontium-containing
pharmaceutical compositions.

10 Pain is a subjective experience. According to the
International Association for the Study of Pain (IASP),
pain is an uncomfortable sensory and emotional
experience which is associated with tissue damage. The
body has its own inhibitory mechanisms which use
15 enkephalins and endorphins to suppress pain impulses.
Other bodily mechanisms, in certain situations, act to
intensify pain. Because pain is such a complex
experience, it is not surprising that it varies from
person to person or that, in the same individual, it can
20 vary with time, place and situation.

Pains can generally be categorised as belonging to
one of the following types:
nociceptive pain;
neuropathic pain;
25 psychogenic pain; and
idiopathic pain.

Pain can also be categorised as acute or chronic.
By chronic pain is meant pain that has continued or
recurred for more than 6 months and which cannot be
30 given a causal therapy. Chronic pain sufferers can be
defined as individuals experiencing pain over a
prolonged period as a result for example of
musculoskeletal disease, accidents (e.g. sports
injuries), surgical interventions, soft tissue cancer
35 (e.g. throat cancer), symphysis pubis disfunction, scar
tissue, or disease or illness, for example rheumatism.

Throughout the world, there is a rising demand for

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 2 -

treatments to reduce or eliminate chronic or acute pain. Current pain relieving treatments often involve medication or nerve destruction. However there remains a need for methods for relief of chronic and acute pain, especially of subdermal soft tissue pains, e.g. muscular or tendon pain, pain in scar tissue or at surgical incision sites, joint pains, chest pains, back pains, bursal pains (e.g. associated with bursitis), etc, and especially methods of treatment which can be carried out by the pain sufferer without medical assistance.

Strontium compounds have been known for topical use in the treatment of itch or irritation of the skin and mucous membranes and of the teeth. Radioactive strontium compounds have also been known for use in the treatment of pain associated with metastatic bone cancers (by virtue of the effects of the radiation emitted by the strontium radionuclides).

However we have now surprisingly found that strontium compounds may also be used effectively to reduce or eliminate sub-dermal soft tissue pain.

Thus viewed from one aspect the invention provides a method of treatment of a human or non-human (e.g. vertebrate, in particular mammalian) subject to combat sub-dermal soft tissue pain (e.g. pain in muscle, sinew, tendon or bursae, in particular muscle pain), in particular chronic or acute pain, especially chronic pain, therein, said method comprising administering to a said subject in need thereof an effective amount of a physiologically tolerable strontium compound.

Viewed from a further aspect the invention also provides the use of a physiologically tolerable strontium compound for the manufacture of a medicament for use in the treatment of sub-dermal soft tissue pain, particularly chronic pain.

The pain treated according to the invention may for example be associated with bursitis, tendonitis, rheumatism, neuropathy, surgical intervention, injury

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 3 -

(e.g. sports injury), scar tissue, suspected cardiac infarct, back muscles, soft tissue cancer, symphysis pubis disfunction, and musculoskeletal disease.

Typically however it will not be used for treatment of headaches or stomach aches, although it can if desired.

The strontium compound used according to the invention is preferably non-radioactive. By "non-radioactive" it is meant herein that the strontium compound is not so enriched in radioactive strontium isotopes as to qualify as a radioactive material for medical purposes. While a minute proportion of the strontium present in the strontium compound may of course be radioactive, the radioactive strontium isotope content of the strontium compound should generally be no more than 1000 times the natural abundance, preferably no more than 100 times, more preferably no more than 5 times. Most preferably the strontium compound contains radioactive strontium isotopes in no more than their natural abundances.

The strontium compound used according to the present invention may be any physiologically tolerable strontium compound capable on administration of acting as a source of strontium ions. Typically, the compound will be an inorganic or organic salt or a complex, e.g. with a chelating agent. Examples of preferred compounds include chloride, nitrate, sulphate, malate, citrate, lactate, oxalate, malate, fumarate, tartrate, malonate, acetate, gluconate, glutaconate, p-aminohippurate, succinate, phosphate, hydrogenphosphate, glycerophosphate, aminocaproate, mandelate, dibenzoyltartrate, stearate, ascorbate, benzoate, 3,4-dimethoxybenzoate, and methotrexate, and complexes with penicillamine, tyrosine, leucine, etc. Especially preferably the strontium compound, if in salt form, is in the form of the chloride, nitrate, acetate, citrate, lactate or hydrogenphosphate, particularly the chloride, acetate, citrate, lactate or hydrogenphosphate, more

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 4 -

particularly the chloride. However the strontium compound may alternatively be present in the form of a chelate complex, e.g. with a polycarboxylic acid or polyphosphoric acid compound or a cyclic polyether.

5 Examples of appropriate chelating agents are well known in the fields of nuclear medicine and magnetic resonance imaging (see for example the scientific and patent literature from Amersham, Nycomed, Schering, Salutar, Bracco, Sterling Winthrop, Mallinckrodt, etc). The use

10 of linear or cyclic polychelants, such as EDTA, DTPA, EGTA, DTPA-BMA, DOTA, DO3A, 1,2-di(aminoethoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid, Kryptofix 5 and Kryptofix 222, especially EDTA, is particularly preferred.

It is especially preferred that the strontium compound be administered together with a further analgesic, e.g. aspirin, ibuprofen, or other NSAIDs or COX-2 inhibitors, or as a salt or complex of such an analgesic.

If desired the strontium compound may be administered as a salt or complex of a drug compound having an acid or amine group, preferably such a compound with a physiological effect beneficial to a complaint suffered by the patient, e.g. one effective at treating the underlying condition responsible for the

20 pain. In the case of amino drugs, the resulting strontium compound might typically be a strontium chelate having the amino drug as a counterion. Examples of such drug compounds include nystatin, mesalazin, sulfasalazin, olsalazin, glutaminic acid, repaglinid,

25 pantotenic acid, epoprostenol, iloprost, tirofiban, tranexamic acid, folic acid, furosemide, bumetanide, kanrenic acid, capopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, valsartan, telmisartan, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin,

30 cerivastatin, sulfadiazin, tretinoin, adapalen, azelaic acid, dinoproston, levotyroxin, lityronin, doxycyclin, lymecyclin, oxytetracyclin, tetracyclin, ampicillin,

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 5 -

amoxicillin, mecillinam, benzylpenicillin,
phenoxymethylpenicillin, diclosacillin, cloxacillin,
piperacillin, clavulanic acid, tazobactam, cefaleksin,
cefalotin, cefoxitin, cefuroksim, ceftazidim,
5 ceftriaxon, aztreonam, meropenem, imipenem, cilastatin,
ciprafloksasin, nalidiksiniic acid, fusidenic acid,
phoscarnet, and zanamivir.

Various of the strontium compounds useful in the
present invention are themselves novel, in particular
10 salts or complexes of strontium with cyclooxygenase
inhibitors (other than salicylates (e.g. acetyl
salicylic acid) and oxicams (e.g. piroxicam and
tenoxicam)), with amino acids, and with multidentate
chelating agents (other than EDTA or EGTA) having the
15 ability to form greater than 3, preferably greater than
4 metal coordination bonds.

Examples of appropriate cyclooxygenase inhibitors
(e.g. COX1 and/or COX2 inhibitors) include NSAIDs such
as amfenac, bendazac, bufexamac, cinmetacin, diclofenac
20 etodolac, felbinac, fenbufen, fenoprofen, fentiazac,
flufenamic acid, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen,
furprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen,
lonazolac, loxoprofen, mefenamic acid, mofezolac,
naproxen, and niflumic acid. The strontium salts or
25 complexes can readily be prepared by reacting strontium
carbonate with the acid form of these compounds in
solution.

Thus viewed from a further aspect the invention
provides a salt or complex of strontium and a
30 physiologically tolerable non-salicylate, non-oxicam
cyclooxygenase inhibitor.

Viewed from a further aspect the invention also
provides a pharmaceutical composition comprising a salt
or complex of strontium and a physiologically tolerable
35 non-salicylate, non-oxicam cyclooxygenase inhibitor
together with a pharmaceutical carrier or excipient.

Examples of amino acids that may be used to form

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 6 -

strontium compounds for use according to the invention include all the natural alpha amino acids, e.g. tyrosine, leucine, lysine, etc. As with the COX inhibitors, the compounds may be prepared in solution using strontium carbonate and the amino acid. However, other strontium salts can also be used, e.g. the chloride, acetate and hydroxide.

Thus viewed from a further aspect the invention provides a salt or complex of strontium and an alpha amino acid.

Viewed from a further aspect the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a salt or complex of strontium and an alpha amino acid together with a pharmaceutical carrier or excipient.

Examples of chelating agents which can be used to produce novel strontium compounds for use in the present invention include those with a diethylenetriamine or tetraazacyclododecane backbone carrying at least one oxyacid (e.g. carboxylic or phosphoric acid) metal binding group on the backbone nitrogens, e.g. DTPA, DTPA-bismethylamide, DOTA, DO3A, hydroxypropyl-DO3A, etc. These are well known from the diagnostic imaging contrast agent field and once again the strontium compounds can readily be prepared in solution from strontium carbonate.

Thus viewed from another aspect the invention provides a salt or complex of strontium and a physiologically tolerable diethylenetriamine- or tetraazacyclododecane-backboned chelating agent.

Viewed from a further aspect the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a salt or complex of strontium and a physiologically tolerable diethylenetriamine- or tetraazacyclododecane-backboned chelating agent together with a pharmaceutical carrier or excipient.

In general, the strontium compound will be administered in a pharmaceutical composition comprising

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 7 -

at least one physiologically tolerable carrier or excipient. The strontium compound may constitute up to 100% wt of the composition, preferably 0.005 to 50% wt, more preferably 0.05 to 20% wt, especially 0.1 to 10% wt, in particular 0.1 to 3% wt. Conventional pharmaceutical carriers and excipients may be used, e.g. solvents (e.g. water, ethanol, etc), tableting agents, gelling agents, preservatives, emulsifiers, redox agents (e.g. antioxidants), blowing agents, thickeners, viscosity modifiers, pH modifiers, etc.

The strontium compositions for use in the method of the invention may take any convenient administration form depending on the proposed mode of administration (e.g. oral, rectal, nasal, sub-lingual, intramuscular, intravenous, vaginal, transdermal, topical or by inhalation). Thus the compositions may for example be in the form of solutions, dispersions, suspensions, gels, liquid crystalline systems and liquid crystal precursors, emulsions, syrups, tablets, coated tablets, capsules, creams, pastes, unguents, salves, suppositories, sprays, powders, etc. For intravenous and intramuscular administration, solutions are preferred. For transdermal or topical administration, solutions, creams, pastes, unguents, emulsions and gels are preferred. For oral administration, solutions, syrups, tablets, coated tablets and capsules are preferred.

For topical administration, it is especially preferred that the composition contain a skin penetration enhancer and strontium compositions containing such penetration enhancers are novel and form a further aspect of the invention.

Thus viewed from a further aspect the invention provides a pain relieving topical pharmaceutical composition comprising a physiologically tolerable strontium compound, a physiologically tolerable carrier (e.g. an aqueous solvent, gel, paste emulsion or cream)

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 8 -

and a physiologically tolerable skin penetration enhancing agent.

Examples of suitable skin penetration enhancing agents include propylene glycol laurate, propylene glycol monoaurate, propylene glycol monocaprylate, isopropyl myristate, sodium lauryl sulphate, dodecyl pyridinium chloride, oleic acid, propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, nicotinic acid esters, hydrogenated soya phospholipids, essential oils, alcohols (such as ethanol, isopropanol, n-octanol and decanol), terpenes, N-methyl-2-pyrrolidine, alpha-tocopherol, polyethylene glycol succinate (TPGS), Tween 80 and other surfactants, dimethyl-beta-cyclodextrin and dimethylsulphoxide, especially DMSO.

For administration into the gastrointestinal tract or vagina, it is especially preferred that the composition contain a bioadhesive to promote prolonged contact of the composition with the mucous membranes and strontium compositions containing such bioadhesives are novel and form a further aspect of the invention.

Thus viewed from a still further aspect the invention provides a pain relieving pharmaceutical composition comprising a physiologically tolerable strontium compound and a physiologically tolerable bioadhesive, optionally together with a physiologically tolerable carrier or excipient.

The bioadhesive compositions of the invention preferably contain the strontium compound in micronized form.

Bioadhesive (i.e. mucoadhesive) agents which be used in natural or synthetic, polyanionic, polycationic or neutral, water-soluble or water-insoluble form, but are preferably large (e.g. having a molecular weight of 500 to 3000 kDa. e.g. 1000 to 2000 kDa), water-insoluble cross-linked (e.g. containing 0.05 to 2%, e.g. 0.75 to 1.5% cross-linker by weight of the total polymer, prior to any hydration), water-swellaable polymers capable of

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 9 -

forming hydrogen bonds. Preferably the bioadhesives have a mucoadhesive force greater than 100, especially preferably greater than 120, particularly greater than 150, as assessed according to the method of Smart et al. J. Pharm. Pharmacol. 36: p295-299 (1984), expressed as a percent relative to a standard in vitro.

Appropriate bioadhesives include, but are not limited to poly(carboxylic acid-containing) based polymers, such as poly(acrylic, maleic, itaconic, citraconic, hydroxyethyl methacrylic or methacrylic) acid which have strong hydrogen-bonding groups, or derivatives thereof such as salts and esters. Alternatively, cellulose derivatives may be used such as methyl cellulose, ethyl cellulose, methylethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl ethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose or cellulose esters or ethers or derivatives or salts thereof. Other naturally occurring or synthetic polymers may also be used such as gums, e.g. xanthan gum, guar gum, locust bean gum, tragacanth gum, karaya gum, ghatti gum, cholla gum, psillium seed gum and gum arabic; clays such as montmorillonite clays, e.g. Veegum, attapulgate clay; polysaccharides such as dextran, pectin, amylopectin, agar, mannan or polygalactonic acid or starches such as hydroxypropyl starch or carboxymethyl starch; lipophilic formulations containing polysaccharides, e.g. Orabase (Bristol Myers Squibb); carbohydrates, optionally polysubstituted with groups such as sulphate, phosphate, sulphonate or phosphonate, e.g. sucrose octasulphate; polypeptides such as casein, gluten, gelatin, fibrin glue; chitosan (lactate or glutamate) or carboxymethyl chitin; glycosaminoglycans such as hyaluronic acid; metal or water soluble salts of alginic acid such as sodium alginate or magnesium alginate; schleroglucan; adhesives containing bismuth oxide or aluminium oxide; atherocollagen; polyvinyl polymers such as polyvinyl

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 10 -

alcohols, polyvinylmethyl ethers, polyvinylpyrrolidone, polycarboxylated vinyl polymers (such as polyacrylic acids as mentioned above); polysiloxanes, polyethers; polyethylene oxides and glycols; polyalkoxides and polyacrylamides and derivatives and salts thereof.

5 Bioadhesives may also be used which bind to the epithelial cell layer lying below the mucous layer. This allows more specific and longer lasting adhesion due to the slower relative turnover of epithelial cells
10 compared to mucous turnover (days rather than hours). Thus for example, receptor-mediated interactions may be achieved using plant or bacterial lectins, i.e. (glyco) proteins of non-immune origin which bind to polysaccharides or glycoconjugates, which specifically
15 bind to sugar moieties of the epithelial cell membrane. Also so-called "reverse" lectins of mammals in which receptors on the epithelial cell binds to sugars of the agent which is added, may be used. Other bioadhesives (e.g. adhesion or invasion factors (e.g. bacterial
20 adhesins or invasins which bind to integrins) from bacteria or viruses may be used to allow selectively for particular tissues, phenotypes, disorders etc. by binding to only certain epithelial cells.

The above described polymeric bioadhesives may also
25 be cross-linked and may be in the form of copolymers. Preferably poly(acrylic acid) polymers (or copolymers, e.g. with di- or poly-functional allyl ethers or acrylates to make the polymer insoluble), which have preferably been cross-linked, e.g. using a polyalkenyl
30 polyether, may be employed which have a high molecular weight and are thixotropic. Appropriate bioadhesives having this form are available commercially (e.g. from Goodrich) as polycarbophil, e.g. Noveon AA-1, Carbomer (Carbopol), e.g. Carbopol EX165, EX214, 434, 910, 934,
35 934P, 940, 941, 951, 974P and 1342.

Some of the preferred bioadhesives thus include, polyacrylic hydrogels, chitosan, polyvinyl alcohol,

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 11 -

hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, sodium alginate, scleroglucan, xanthan gum, pectin, Orabase and polygalactonic acid.

5 One particularly effective method of transdermal delivery of strontium ions is iontophoresis. Iontophoretic assemblies containing strontium are novel and form a further aspect of the invention.

10 Thus viewed from a still further aspect the invention provides an iontophoretic assembly comprising a cathode in electrical contact with a drug reservoir, characterized in that said drug reservoir contains a physiologically tolerable strontium compound.

15 In the iontophoretic assemblies of the invention, the cathode is preferably a silver electrode and the strontium compound is preferably strontium chloride as the electrode reaction in this way produces insoluble silver chloride. The drug reservoir preferably comprises an aqueous gel containing the strontium compound in dissolved form. The assembly furthermore
20 preferably also comprises a passive skin contact electrode and an electrical power source, e.g. a battery.

25 The inventors have also surprisingly found that strontium compounds, e.g. of the type described herein, are effective at combatting the pain associated with herpetic infections, in particular herpes zoster (e.g. shingles) and herpes simplex. The strontium compound may be applied topically or given orally or by injection; preferably however it is applied topically.
30 Thus viewed from a further aspect the invention provides the use of a physiologically tolerable strontium compound for the manufacture of a medicament for use in the treatment of herpetic infection. Viewed from a further aspect the invention provides a method of
35 treatment of a human or other mammalian subject experiencing symptoms of herpetic infection, said method comprising administering to said subject an effective

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 12 -

amount of a physiologically tolerable strontium compound.

The invention is illustrated further in the following non-limiting Examples.

5

Example 1

Composition

10 A strontium-containing composition was prepared as a 0.1% wt solution of strontium chloride hexahydrate in water.

Example 2

Composition

15

A strontium-containing composition was prepared as a solution in water of 0.1% wt strontium chloride hexahydrate, 0.1% wt of magnesium chloride hexahydrate and 0.1% wt calcium chloride dihydrate.

20

Example 3

Treatment

25 30 patients with pain around the sternum were asked to complete a questionnaire (a VAS form) to indicate subjectively their level of pain about the sternum. Thereafter the sternum was palpated and a further VAS form was completed to indicate the objective level of pain. The patients were subjected to a spirometric test (MVV) and thermography before treatment according to the
30 invention.

The patients were divided into three groups, one to receive the composition of Example 1, the second to
35 receive the composition of Example 2 and the third to receive a placebo composition (water).

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 13 -

5 The compositions were applied to the chest (sternum) of the patients by the patients themselves three times per day over a period of two weeks. The liquids were allowed to dry on the skin.

10 The patients completed daily VAS forms at the treatment times. For a further week the patients wiped a cotton wool pad soaked in the composition evenly over their sternums. The patients were met for weekly control and objective VAS assessment. Following the treatment period, the patients were again subjected to MVV and thermography.

15 The result of the study was that the patients receiving the strontium compositions had reduced levels of pain. The average VAS value for pain before treatment was 7 to 8 while after strontium treatment it had dropped to 1 to 2. Placebo treatment showed no effect.

20 In a further case, gargling with a 0.1% wt strontium chloride solution provided significant pain relief to a patient with throat cancer.

25 Example 4
Production of strontium a (II) complex of ethylenediamine tetraacetic acid (SrEDTA)

30 A suspension of strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and ethylenediamine tetraacetic acid (1.98 g, 6.77 mmol) in water (25 ml) was stirred at 70°C for 30 minutes. The clear solution was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated as a white crystalline material. Yield 2.79 g
35 (109% calculated as anhydrous product). Melting point above 250°C.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 14 -

Example 5Production of the strontium (II) complex of ethylene-bis (oxyethylenenitrilo) tetraacetic acid (SrEGTA)

- 5 A suspension of strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and ethylenebis(oxyethylenenitrilo)tetraacetic acid (2.58 g, 6.77 mmol) in water (25 ml) was stirred at 70°C for 6.5 hours. The solution became almost clear. The solution was filtered at room temperature and the
- 10 filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated as a white crystalline material. Yield 1.54 g (49%).

Example 6

- 15 Production of strontium (II) salicylate

- A suspension of strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and salicylic acid (1.87 g, 13.5 mmol) in water (25 ml) was stirred for 4 hours. The solution became pale
- 20 yellow and almost clear. The solution was filtered at room temperature and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated as a pale red powder. Yield 2.1 g (86%). Melting point above 300°C.

25

Example 7Production of the strontium (II) complex of diethylenetriaminepentaacetic acid (SrDTPA)

- 30 A suspension of strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and diethylenetriaminepentaacetic acid (2.67 g, 6.77 mmol) in water (25 ml) was stirred at 80°C for 19 hours. The insoluble part was filtered off at room temperature and the filtrate was evaporated to dryness and dried in
- 35 vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated as a white/pale yellow crystalline material. Yield 1.6 g (49%). Melting point approx. 250°C.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 15 -

The title compound was also prepared in 51% yield using a similar procedure with strontium acetate instead of strontium carbonate.

5 Example 8

Production of the strontium (II) complex of L-ascorbic acid

10 A suspension of strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and L-ascorbic acid (2.39 g, 13.5 mmol) in water (25 ml) was stirred at 80°C for seven hours. The mixture became yellow. The mixture was filtered at room temperature, and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was
15 isolated as a yellow powder. Yield 2.50g (78%).
Melting point approx. 250°C.

Example 9

20 Production of the strontium (II) complex of L-ascorbic acid 6-palmitate

A solution of strontium chloride hexahydrate (0.32 g, 1.2 mmol) in water (3 ml) was added to a stirred
25 solution of L-ascorbic acid 6-palmitate (1.0 g, 2.4 mmol) in ethanol/water (100 ml, 50:50 (volume)) at room temperature. The mixture was stirred for 5 minutes and the title compound was isolated by filtration and dried by freeze-drying. Yield 0.514 g (47%). White powder.

30 Example 10

Production of strontium ibuprofen salt

Ibuprofen (2.59 g, 12.5 mmol) was dissolved in water
35 (100 ml) containing sodium hydroxide (0.503 g, 12.5 mmol). A solution of strontium chloride hexahydrate (1.68 g, 6.3 mmol) in water (5 ml) was added. The mixture was stirred for 10 minutes at room temperature

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 16 -

and the title compound was isolated by filtration and dried. Yield 1.30 g (44%). Melting point >300°C.

Example 11

5 Production of strontium diclofenac salt

Diclofenac (0.35 g, 1.18 mmol) was dissolved in water/ethanol (30 ml, 50:50 (volume)) containing sodium hydroxide (24 mg, 0.59 mmol). A solution of strontium chloride hexahydrate (0.16 g, 0.59 mmol) in water (3 ml) was added. The mixture was stirred for 20 minutes, and the title compound was isolated by filtration and dried. Yield 0.122 g (15%).

15 Example 12

Preparation of strontium stearate

Stearic acid (2.97 g, 10.4 mmol) was dissolved in water/ethanol (100 ml, 50:50 (volume)) containing sodium hydroxide (0.417 g, 10.4 mmol). The mixture was heated to 70°C and a solution of strontium chloride hexahydrate (1.39 g, 5.2 mmol) in water (3 ml) was added. The title compound was isolated by centrifugation of the formed precipitate. Yield 1.6 g (46%).

25 Example 13

Production of SrEDTA dimeglumine salt

Strontium EDTA (1 g, 2.65 mmol) (from Example 4) and N-methyl-D-glucamine (1.03g, 5.29 mmol) were dissolved in water (10 ml) and stirred at 70°C for 30 minutes. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated as white crystalline material. Yield 0.722 g (36%).

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 17 -

Example 14Production of strontium benzoate

5 Strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and benzoic acid (1.65 g, 13.5 mmol) in water (30 ml) were stirred for 4 hours at 70°C. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated. Yield 1.8 g (81%).

10

Example 15Production of strontium glutarate

15 Strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and glutaric acid (0.89 g, 6.77 mmol) in water (30 ml) were stirred over night at 70°C. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. The title compound was isolated. Yield 1.23 g (83%).

20

Example 16Production of strontium alanine salt

25 Strontium hydroxide octahydrate (1.0 g, 3.79 mmol) and L-alanine (0.67 g, 7.52 mmol) in water (30 ml) were stirred for 4 hours at room temperature. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at ambient temperature. Yield 0.81 g (63%).

30

Example 17Production of strontium hippurate

35 Strontium carbonate (0.5 g, 3.39 mmol) and hippuric acid (1.215 g, 6.77 mmol) in water (30 ml) were stirred at 70°C for 5 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness and dried in vacuo at

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 18 -

ambient temperature. Yield 1.25 g (83%).

Example 18

5 Production of a strontium chelate with 1,2-di(2-amino-ethoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid

10 Strontium carbonate (1.0 g, 6.77 mmol) and 1,2-di(2-amino-ethoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (2.58 g, 6.77 mmol) in water (30 ml) were stirred at 85°C for 48 hours. The mixture was evaporated and the title compound dried in vacuo at ambient temperature. Yield 2.55 g (81%).

15 The compounds of Examples 4 to 18 may be formulated for administration in any convenient form (e.g. gels, creams, solutions, tablets, etc) using conventional pharmaceutical carriers and excipients.

Example 19

20 Skin penetration composition

A strontium-containing composition was prepared by dissolving 40 g strontium chloride hexahydrate in 1000 ml solvent. The composition of the solvent was:
25 50% (volume) distilled water
25% (volume) Tetraglycol® (glucofural)
25% (volume) DMSO

30 Two patients with Bechterev disease had been using non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids without pain relief in the iliosacral joints. The composition of this Example was administered dermally at the iliosacral joints, two - three times daily. Both patients observed a complete relief of pain.
35

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 19 -

Example 20Solution for injection

5 Strontium EDTA dimeglumine salt (20 mg) from Example 13 was dissolved in a 0.9% sterile aqueous solution (10 ml) and filled in a 10 ml vial (injection vial with rubber stopper). The solution was sterilised by autoclaving. The solution contained 0.2 mg strontium per ml.

10 **Example 21**Hydrogel containing ibuprofen, strontium ascorbate and skin penetration enhancer

15 Strontium ascorbate (900 mg) from Example 8 and sodium lauryl sulphate (450 mg) were mixed into Ibux gel 5% (produced by Weifa AS, Oslo, Norway) using a mortar and pestle. (Ibux gel contains 5% ibuprofen in a hydrogel comprising hydroxyethylcellulose, benzylalcohol, isopropanol, sodium hydroxyl and purified water). The
20 resulting gel contained 1.2% wt strontium.

Example 22Hydrogel comprising ibuprofen and strontium chloride

25 Strontium chloride hexahydrate (0.8 g) was mixed into Ibux gel 5% (19.2 g) using a mortar and pestle.

Example 2330 Mucoadhesive hydrogel comprising ibuprofen and strontium chloride

Polyacrylic acid 5100 sodium salt (Fluka 81132) (0.21 g) was mixed into a hydrogel comprising ibuprofen and strontium (see Example 22) (7.0 g) using a mortar and
35 pestle.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 20 -

Example 24**Mucoadhesive hydrogel comprising ibuprofen and strontium chloride**

5 Strontium chloride hexahydrate (1.5 g) and chitosan malate (203-490-14SM from FMC Biopolymers, Drammen, Norway) (0.75 g) were mixed into Ibux gel 5% (12.75 g). The resulting mucoadhesive gel contained 3.3% wt strontium and 5% wt ibuprofen.

10

Example 25**Cream containing strontium chloride**

15 Strontium chloride hexahydrate (1.2 g) was mixed into Unguentum Merck (13.8 g) using a mortar and pestle. The cream contained 2.6% wt strontium in the form of strontium chloride.

Example 26

20 **Cream containing strontium chloride and a skin penetration enhancer**

25 Strontium chloride hexahydrate (1.2 g) and sodium lauryl sulphate (0.3 g) were mixed into Unguentum Merck (13.5 g) using a mortar and pestle. The cream contained 2.6% wt strontium in the form of strontium chloride.

Example 27

30 **Cream containing lidocaine and strontium diclofenac salt**

35 Strontium diclofenac (40 mg) from Example 11 was mixed into Xylocain® 5% cream (Astra Zeneca AS, Oslo, Norway) using a mortar and pestle. (100 g Xylocain® 5% cream contains 5 g lidocaine in coconut oil 13.8 g, polyoxyethylene ester 4.5 g, carboxypolymethylene 1 g, sodium hydroxide 6.5 g and purified water 69 g). The

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 21 -

cream contained 5% wt lidocaine and 40 mg/g strontium diclofenac.

Example 28

5 Ointment containing hydrocortisone and strontium stearate

Strontium stearate (60 mg) from Example 12 was mixed into Hydrokortison 1% ointment (Galderma Nordic AB) using a mortar and pestle (Hydrokortison 1% ointment contains 1% hydrocortisone, propyleneglycol, liquid paraffin, cetylalcohol and Vaseline®). The resulting ointment contained 1% wt hydrocortisone and 3% wt strontium stearate.

15 **Example 29**

Mucoadhesive formulation containing strontium ibuprofen

Strontium ibuprofen (0.5 g) from Example 10 was mixed into Orabase® paste (Squibb AB, Lidingö, Sweden) (14.5 g) using a mortar and pestle. Orabase® contains gelatin, pectin, sodium carboxymethylcellulose, polyethylene and liquid paraffin. The resulting formulation contained 3.3% wt strontium ibuprofen and is useful for treatment of pain in the mouth or other mucosal body surfaces.

25 **Example 30**

Clinical testing of the composition of Example 19

30 A 35 year old woman was involved in a car accident seven years earlier and had developed severe pain in the neck and shoulders. The patient had used non-steroidal anti-inflammatory drugs for a long time without significant effect. She had not slept continuously any night since the accident.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 22 -

The patient tried the composition of Example 19 by administering topically to the areas of pain. She claimed a pain relieving effect after one minute and had no or very little pain for the following 2 to 3 days.

5 After administration of the composition of Example 13 she was able to sleep for about 10 hours each of the next two nights.

Example 31

10 Clinical testing of the composition of Example 19

Nine boxers with pain in the face and/or fingers have tested out the effect of the composition of Example 19. The composition was administered directly onto the painful area. An immediate relief of pain was observed for all painful areas by these boxers. The pain reduction was present for a long time.

Four boxers with pain in the nose and eye area tested the effects of a composition which was a 2% wt formulation of strontium chloride hexahydrate in the same solvent as in Example 19 (i.e. 50% of the strontium concentration in Example 19). This formulation also showed good clinical effects both with regard to pain relief and reduction of swelling of the painful area.

Example 32

Clinical testing of composition from Example 19

30 A patient with pain in the pelvic area as a result of lack of ligaments during pregnancy had tried non-steroidal anti-inflammatory drug treatment for some time without any effect.

35 The topical formulation of Example 19 was applied and resulted in an immediate reduction in pain. The pain relief effect extended for about six hours per

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 23 -

application.

Example 33

Clinical testing of composition from Example 19

5

Two patients with herpes simplex infection in the mouth area had previously used antiviral cream (Zovirax® (acylovir)) with moderate effect. The effect of the antiviral treatment was an improvement in the progress of the disease, but lesions were present for seven to ten days (as without treatment).

10

These two patients have now used the composition of Example 19 during eight different outbreaks of lesions. Local administration of the composition totally stopped the development of the lesions and dried out lesions which had formed.

15

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 24 -

Claims:

1. A method of treatment of a human or non-human
subject to combat sub-dermal soft tissue pain therein,
5 said method comprising administering to a said subject
in need thereof an effective amount of a physiologically
tolerable strontium compound.
2. A method as claimed in claim 1 wherein said
10 strontium compound is administered to the surface of the
skin.
3. A method as claimed in either of claims 1 and 2
wherein said soft tissue is muscle.
15
4. The use of a physiologically tolerable strontium
compound for the manufacture of a medicament for use in
the treatment of sub-dermal soft tissue pain.
- 20 5. A pain relieving topical pharmaceutical composition
comprising a physiologically tolerable strontium
compound, a physiologically tolerable carrier and a
physiologically tolerable skin penetration enhancing
agent.
25
6. A composition as claimed in claim 5 wherein said
skin penetration enhancing agent is dimethylsulphoxide.
7. A pain relieving pharmaceutical composition
30 comprising a physiologically tolerable strontium
compound and a physiologically tolerable bioadhesive,
optionally together with a physiologically tolerable
carrier or excipient.
- 35 8. A composition as claimed in any one of claims 5 to
7 wherein said strontium compound is strontium chloride
or strontium nitrate.

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 25 -

9. An iontophoretic assembly comprising a cathode in electrical contact with a drug reservoir, characterized in that said drug reservoir contains a physiologically tolerable strontium compound.
- 5
10. A salt or complex of strontium and a physiologically tolerable non-salicylate, non-oxicam cyclooxygenase inhibitor.
- 10
11. A pharmaceutical composition comprising a salt or complex of strontium and a physiologically tolerable non-salicylate, non-oxicam cyclooxygenase inhibitor together with a pharmaceutical carrier or excipient.
- 15
12. A salt or complex of strontium and an alpha amino acid.
13. A pharmaceutical composition comprising a salt or complex of strontium and an alpha amino acid together with a pharmaceutical carrier or excipient.
- 20
14. A salt or complex of strontium and a physiologically tolerable diethylenetriamine- or tetraazacyclododecane-backboned chelating agent.
- 25
15. A pharmaceutical composition comprising a salt or complex of strontium and a physiologically tolerable diethylenetriamine- or tetraazacyclododecane-backboned chelating agent together with a pharmaceutical carrier or excipient.
- 30
16. The use of a physiologically tolerable strontium compound for the manufacture of a medicament for use in the treatment of herpetic infection.
- 35
17. A method of treatment of a human or other mammalian subject experiencing symptoms of herpetic infection,

WO 03/028742

PCT/GB02/04418

- 26 -

said method comprising administering to said subject an effective amount of a physiologically tolerable strontium compound.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 02/04418
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K33/24 A61P25/02		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 866 168 A (BRETON LIONEL ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) column 1, line 52, 61; column 2, line 31-53; example 5, 7	1-17
X	US 5 851 556 A (BRETON LIONEL ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) column 6, line 38 - column 7, line 13; example 8, 9	1-17
X	WO 97 48371 A (HAHN GARY SCOTT ;QUICK TIMOTHY W (US); COSMEDERM TECHNOLOGIES (US)) 24 December 1997 (1997-12-24) page 16, line 28 - page 17, line 24; page 32, line 24	5,7,8, 12,13

-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* 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 relating 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 *T* later document published after the international filing date of priority date and not in conflict with the application but cited to understand the practice 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 ** 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	Date of mailing of the international search report	
18 December 2002	13/01/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office P. B. 5818 Patrascau 2 NL - 5200 PH Eindhoven Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 0001, Fax. (+31-70) 340-2016	Authorized officer Borst, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 02/04418

C ₁ (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 141 359 A (LUNTZ RICHARD ET AL) 27 February 1979 (1979-02-27) column 1, line 16-27 ---	9
A	HAHN G S: "Strontium is a potent and selective inhibitor of sensory irritation." DERMATOLOGIC SURGERY: OFFICIAL PUBLICATION FOR AMERICAN SOCIETY FOR DERMATOLOGIC SURGERY 'ET AL.'. UNITED STATES SEP 1999, vol. 25, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 689-694, X ^P 002225553 ISSN: 1076-0512 page 693, left-hand column, second - last paragraph -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/GB 02/04418
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-3 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition (Rule 39.1(iv) PCT) .	
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically Claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
	<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 02/04418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5866168	A	02-02-1999	FR 2740341 A1 30-04-1997
			AT 198276 T 15-01-2001
			CA 2188688 A1 27-04-1997
			DE 69611343 D1 01-02-2001
			DE 69611343 T2 26-04-2001
			EP 0775492 A1 28-05-1997
			ES 2155179 T3 01-05-2001
			JP 9169557 A 30-06-1997
			NO 964515 A 28-04-1997
			US 5851556
FR 2732600 A1 11-10-1996			
FR 2732601 A1 11-10-1996			
FR 2732602 A1 11-10-1996			
CA 2173689 A1 11-10-1996			
EP 0737471 A2 16-10-1996			
NO 961371 A 11-10-1996			
FR 2732603 A1 11-10-1996			
WO 9748371	A	24-12-1997	US 5804203 A 08-09-1998
			AU 3406997 A 07-01-1998
			EP 0954274 A1 10-11-1999
			WO 9748371 A1 24-12-1997
US 4141359	A	27-02-1979	US 4166457 A 04-09-1979

From PCT/GB02/04418 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, 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, CH, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 フェイガーランド、ピョルン、ヤール
ノルウェー、エヌ - 0 3 1 9 オスロー、ポストボックス 1 8 0 ヴィンデルン、フォルシニン
グスヴェイエン 2 アー、サントソルヴ エーエス内

(72) 発明者 キョルベルグ、クラス、マーニュ
ノルウェー、エヌ - 0 3 1 9 オスロー、ポストボックス 1 8 0 ヴィンデルン、フォルシニン
グスヴェイエン 2 アー、サントソルヴ エーエス内

(72) 発明者 クラヴェネス、ヨー
ノルウェー、エヌ - 0 3 1 9 オスロー、ポストボックス 1 8 0 ヴィンデルン、フォルシニン
グスヴェイエン 2 アー、サントソルヴ エーエス内

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB13 BB32 CC04 DD38 DD49 DD49N DD55N GG43
4C084 AA19 MA02 MA05 MA17 MA27 MA52 MA63 NA05 NA14 ZA892
ZB112
4C086 AA01 HA04 MA01 MA02 MA05 MA17 MA27 MA52 MA63 NA05
NA14 ZA89 ZB11