

(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2016-510807

(P2016-510807A)

(43) 公表日 平成28年4月11日 (2016.4.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-562408 (P2015-562408)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月10日 (2014.3.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月20日 (2015.10.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/001233
 (87) 国際公開番号 W02014/140925
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)
 (31) 優先権主張番号 61/775,598
 (32) 優先日 平成25年3月10日 (2013.3.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515248388
 ペリテック・ファーマ・リミテッド
 Peritech Pharma Ltd
 .
 イスラエル46344ヘルズリヤ、オリー
 ・バベル・ストリート1番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所組成物および局所障害の処置方法

(57) 【要約】

局所組成物は、少なくとも1種のフィルム形成成分；
 少なくとも1種の界面活性剤；少なくとも1種の非極性
 揮発性シロキサン溶媒；少なくとも15% (w/w) 水；
 および治療に有効な濃度の少なくとも1種の薬物を含み
 、ここで、該組成物は体表面への適用後60秒以内に乾
 燥し、乾燥組成物を形成するように十分に計画されてお
 り、ここで、該乾燥組成物は、体表面の不規則さならび
 に体表面の動きに密接に従う軟性フィルムおよび(ii) 1
 2時間を越えてひび割れまたは剥離せず、無害なままで
 あり、長期間の薬物の放出をする耐久性フィルムを形成
 する。

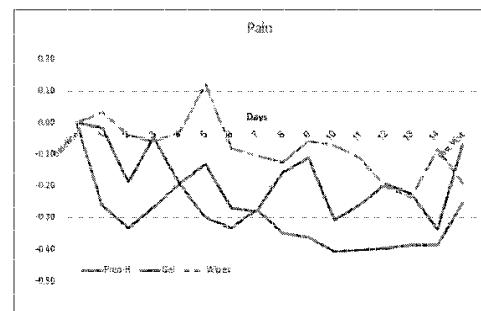


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 種の軟性フィルム形成成分；

少なくとも 1 種の界面活性剤；

少なくとも 15 % (w / w) の水；

少なくとも 1 種の非極性揮発性シロキサン溶媒；および

プラモキシシ、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィル、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキン、エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、アンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフェドロン、オキシメタゾリン、シュードエフェドリン、シロシピン、硫酸エフェドリン、イミキモド、ポドフィリン、ポドフィロトキシシ、フルオロウラシル、シネカテキンス、植物抽出物、アダパレン、過酸化ベンゾイル、タザロテン、アゼライン酸、クリンダマイシン、アシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、ドコサノールまたはそれらの塩およびそれらの組み合わせからなる群から選択される治療に有効な濃度の少なくとも 1 種の薬物を含む局所組成物であって、ここで、該組成物は体表面への適用後 60 秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、該乾燥組成物が

(i) 体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、

(ii) 12 時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変のままであり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成する、局所組成物。

【請求項 2】

実質的に非疼痛性である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

少なくとも 1 種のフィルム形成成分がシロキシケイ酸、シルセスキオキサンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択されるシリコーン樹脂である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

ゲルの形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

水中油型エマルジョンの形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

少なくとも 1 種の界面活性剤がポリソルベートである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

ポリソルベートがポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

さらにジメチコン / ビニルジメチコンクロスポリマー、シリコーンガムブレンドからなる群から選択される添加剤を含む、ゲル化剤およびこれらの組み合わせ、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

約 15 % (w / w) ~ 約 40 % (w / w) の水を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

さらに組成物の pH を約 4.2 ~ 4.4 の pH に調節するための緩衝液を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

さらに有機ケイ素界面活性剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

有機ケイ素界面活性剤がセチルジメチコンコポリオールである、請求項 11 に記載の組

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 13】

さらに粘度調整剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

約 15.0% (w/w) ~ 約 25.0% (w/w) のトリメチルシロキシケイ酸；
約 1.0% (w/w) ~ 約 5.0% (w/w) のポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート；および
約 30.0% (w/w) ~ 約 50.0% (w/w) の非極性揮発性シロキサン溶媒を含む、
請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

処置を必要とする対象の体表面に治療有効量の請求項 1 に記載の組成物を 1 日 1 回局所適用することを含む、局所障害の処置方法。

【請求項 16】

該組成物の局所適用後一定時間後、1 日数回適用する同一成分を同一濃度で含む市販の組成物で観察されるものと同等またはそれより良好な治療効果が観察可能である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

局所障害が痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍および肛門掻痒症からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

局所障害が性器疣贅または肛門疣贅である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

局所障害が疱疹である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

局所障害がアクネまたは酒さである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

処置を必要とする対象の体表面に治療有効濃度の請求項 1 に記載の組成物を 2 日に 1 回局所適用することを含む、局所障害の処置方法。

【請求項 22】

該組成物の局所適用後一定時間後、1 日数回適用する同一成分を同一濃度で含む市販の組成物で観察されるのと同様またはそれより良好な治療効果が観察可能である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

局所障害が痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍および肛門掻痒症からなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

局所障害が性器疣贅または肛門疣贅である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

局所障害がアクネまたは酒さである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

局所障害が疱疹である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

処置を必要とする対象の体表面に治療有効濃度の請求項 1 に記載の組成物を週に 2 回局所適用することを含む、局所障害の処置方法。

【請求項 28】

該組成物の局所適用後一定時間後、1 日数回適用する同一成分を同一濃度で含む市販の組成物で観察されるのと同様またはそれより良好な治療効果が観察可能である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

局所障害が痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍および肛門掻痒症からなる群から選択

10

20

30

40

50

される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

局所障害が性器疣贅または肛門疣贅である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

局所障害が疱疹である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

局所障害がアクネまたは酒さである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の組成物および保存および組成物の体表面への適用に適する容器 - アプリケーターデバイスを含む、キット。

【請求項 34】

容器 - アプリケーターデバイスが使い捨てワイプ、シリンジ、ドロPPER、スプレーディスペンサー、圧縮性ボトルまたはチューブ、スパーテル、坐薬挿入チューブ、突出チューブおよび可膨張性メンバーからなる群から選択される、請求項 33 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2013年3月10日出願の米国仮出願番号 61 / 775,598 の利益および優先権を主張し、これは引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

局所障害は広汎であり、皮膚、爪および粘膜のような体表面の多数の種々の状態を含む。局所障害は多様な皮膚炎、アクネ、酒さ、爪真菌症、秕糠疹、光線性角化症、湿疹、紅斑、蕁麻疹、痔、裂肛、肛門掻痒症、尋常性疣贅、性器疣贅、肛門疣贅および疱疹を含む。現在、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、ゼリー剤および糊状剤、フォーム剤、スプレー剤および薬用パッドを含む、局所状態の処置のための多数の局所適用製剤がある。

【発明の概要】

【0003】

発明の概要

局所組成物および局所障害の処置方法をここに開示する。

【0004】

ここに説明する面によって、少なくとも 1 種のフィルム形成成分；少なくとも 1 種の界面活性剤；少なくとも 15 % (w / w) 水；少なくとも 1 種の非極性揮発性シロキサン溶媒；および治療に有効な濃度の少なくとも 1 種の薬物を含む局所組成物であって、ここで、該組成物は体表面への適用後 60 秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、該乾燥組成物は、体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii) 12 時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変のままであり、長期間に亘って薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。

【0005】

本明細書に記載するとおり、本発明は、シリコーン樹脂フィルム形成成分；ラウリル硫酸ナトリウム、アルキル - およびアルコキシ - ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 種の界面活性剤；少なくとも 15 % (w / w) の水；非極性揮発性シロキサン溶媒；およびプラモキシ、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィル、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキン、エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、アンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフ

10

20

30

40

50

エドロン、オキシメタゾリン、シュードエフェドリン、シロシピン、硫酸エフェドリン、イミキモド、ポドフィリン、ポドフィロトキシシン、フルオロウラシル、シネカテキンス、植物抽出物、アダパレン、過酸化ベンゾイル、タザロテン、アゼライン酸、クリンダマイシン、アシクロビル、ペンシクロビル、ファミシクロビル、ドコサノールまたはそれらの塩およびそれらの組み合わせからなる群から選択される治療に有効な濃度の少なくとも1種の薬物を含む局所組成物を提供し、ここで、該乾燥組成物は、皮膚または粘膜表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、該乾燥組成物は、体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii) 12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘って薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。

10

【0006】

ここに記載するように、本発明は、約10.0%(w/w)~約30.0%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；約1.0%(w/w)~約5.0%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤；約30.0%(w/w)~約75.0%(w/w)の非極性揮発性シロキサン溶媒；および約0.005%(w/w)~約25.0%(w/w)のブラモキシシン、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィル、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキン、エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、アンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフェドロン、オキシメタゾリン、シュードエフェドリン、シロシピン、硫酸エフェドリン、イミキモド、ポドフィリン、ポドフィロトキシシン、フルオロウラシル、シネカテキンス、植物抽出物、アダパレン、過酸化ベンゾイル、タザロテン、アゼライン酸、クリンダマイシン、アシクロビル、ペンシクロビル、ファミシクロビル、ドコサノールまたはそれらの塩およびそれらの組み合わせからなる群から選択される薬物を含む局所組成物を提供し、ここで、該乾燥組成物は体表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、該乾燥組成物は、体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(i) 12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘って薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。

20

30

【0007】

ある態様において、局所障害が肛門疣贅または性器疣贅であるとき、投与すべき薬物は免疫調節剤、細胞毒、抗炎症剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0008】

さらなる態様において、肛門疣贅または性器疣贅の処置または予防に使用するための組成物は、約4.0%(w/w)~約5.0%(w/w)のイミキモドを含む。あるいは、組成物は約0.5%(w/w)ポドフィロトキシシンを含む。さらに別に、組成物は約1.0%(w/w)~約20%(w/w)のサリチル酸、約0.1%(w/w)~約10%(w/w)の5-フルオロウラシルまたはこれらの組み合わせを含む。

40

【0009】

ある態様において、局所障害が疱疹であるならば、薬物はアシクロビル、ペンシクロビル、ファミシクロビル、ドコサノールおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される抗ウイルス剤である。

疱疹は、通常性的接触を介して伝染するウイルス性障害である。

【0010】

利用可能な局所レジメンは、1%ペンシクロビルクリーム(4日間覚醒中2時間毎に適用)および5%アシクロビルクリーム(4日間1日5回適用)を含む。飽和脂肪アルコールであるドコサノールは、米国食品医薬品局が、免疫系が正常に機能している成人の口唇ヘルペスについて承認している安全かつ有効な局所適用剤である。

50

【0011】

上記処置の全てが１日数回局所適用を要するため、不便である。これらの薬物の本発明組成物への製剤は、治癒の改善および迅速化ならびに良好な患者コンプライアンスをもたらし得る。

【００１２】

さらなる面において、本発明は、本発明の組成物を処置を必要とする対象の肛門または生殖器領域に適用し、それにより肛門または生殖器障害を予防または処置することを含む、肛門または生殖器障害の予防または処置方法を提供する。

【００１３】

ここに記載する面において、少なくとも１種の軟性フィルム形成成分、少なくとも１種の界面活性剤、少なくとも１種の非極性揮発性シロキサン溶媒および治療に有効な濃度の少なくとも１種の薬物を含む局所組成物が提供され、ここで、該組成物は、局所表面への適用後６０秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、ここで、該乾燥組成物は、(i)患部表面の不規則性および患部表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii)１２時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘って薬物を放出をする耐久性フィルムを形成する。

10

【００１４】

ここに記載する面によって、処置を必要とする対象の体表面に１日１回本発明の局所組成物の治療有効量を局所適用することを含む、局所障害の予防または処置方法を提供する。

【００１５】

ここに説明する面において、本発明は、処置を必要とする対象の体表面に、本発明の局所組成物の治療有効濃度を隔日または週に２回局所適用することを含む、局所障害の予防または処置方法を提供する。

20

【００１６】

上記局所障害の予防または処置方法は、同一活性成分を同一濃度含み、１日数回適用する、市販の組成物と同等なまたはそれより良好な治療効果を達成する。

【００１７】

本発明の組成物で処置する局所障害は、痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍、肛門掻痒症、その他の局所における他の肛門直腸損傷、皮膚炎、アクネ、酒さ、爪真菌症、靴擦れ、光線性角化症、湿疹、紅斑、蕁麻疹、尋常性疣贅、性器疣贅、肛門疣贅、疱疹およびその他多くを含む。

30

【００１８】

図面の簡単な説明

ここに開示する態様を、さらに添付する図面を引用して説明する。図面は必ずしも一定の尺度では示しておらず、むしろ、一般にここに開示する態様の原理を説明するために、強調がされている。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】プレパレーションＨと比較した、ゲルおよびワイプ(wipe)としての本発明の組成物で処置した後の痔核疼痛レベルを示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味する差値(delta)である。

40

【図２】プレパレーションＨと比較した、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置した後の痔核掻痒感を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味する差値である。

【図３】プレパレーションＨと比較した、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置した後の痔核腫脹を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味する差値である。

【図４】プレパレーションＨと比較した、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置した後の痔核出血を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味する差値である。

50

【図 5】プレパレーション H と比較した、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置した後の痔核不快感を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味する差値である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

上に記載した図面はここで開示する態様を示すが、考察に記すとおり、他の態様も意図される。本開示は、説明の目的で、かつ限定せずに、説明的態様を示す。ここに開示した態様の原則の範囲および精神に入る多数の他の修飾および態様が当業者により考案され得る。

【0021】

発明の詳細な記載

本発明は、活性薬物を含む局所組成物、痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍、肛門掻痒症およびその他の局所の肛門直腸損傷、皮膚炎、アクネ、酒さ、爪真菌症、皸糠疹、光線性角化症、湿疹、紅斑、蕁麻疹、尋常性疣贅、性器疣贅、肛門疣贅および疱疹を含むが、これらに限定されない局所障害の処置のためのその使用を提供する。

【0022】

本発明の局所組成物は、局所障害の処置のために体表面に適用される。局所障害の処置に使用するために現在利用可能な局所製剤は、典型的に製剤への薬物の包含を可能にする極性溶媒を含む。極性溶媒、例えばエタノールを含むこれらの現在利用可能な局所製剤の主要な欠点は、皮膚または粘膜表面に適用したときのその刺痛性の苦痛である。ここで使用する用語“体表面”は、皮膚表面、爪および粘膜(粘膜表面)をいう。

【0023】

現在利用可能な局所製剤とは対照的に、本発明の局所組成物は、薬物の溶解および実質的に均一な分散を可能にする水相を含む。一つの態様において、局所組成物への水の添加は、刺痛を起こす極性溶媒の使用を減らし、それにより処置すべき対象のコンプライアンスを改善することである。本発明の局所組成物は、乾燥により、体表面にフィルムを形成し、その結果保護コーティングを提供する。

【0024】

さらに、本発明の局所組成物は、乾燥したとき、12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成し、患部の治癒促進に至る。

【0025】

本発明の組成物からの薬物の持続または延長した放出は、類似のまたは良好な治療結果を達成すると同時に、既存の市販製品よりも低頻度での投与(例えば1日1回、2日に1回または週に2回)を含む処置方法を可能にする。

【0026】

さらに、本発明の局所組成物は、乾燥したとき、体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムを形成する。

【0027】

一つの面によって、本発明は、

約10.0%(w/w)~約30.0%(w/w)のシリコンフィルム形成成分；

約1.0%(w/w)~約5.0%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤；

約30.0%(w/w)~約75.0%(w/w)の非極性揮発性シロキサン溶媒；および

約0.005%(w/w)~約25.0%(w/w)のプラモキシム、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィル、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキン、エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、アンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフェドロン、オキシ

10

20

30

40

50

メタゾリン、シュードエフェドリン、シロシピン、硫酸エフェドリン、イミキモド、ポドフィリン、ポドフィロトキシン、フルオロウラシル、シネカテキン、植物抽出物、アダパレン、過酸化ベンゾイル、タザロテン、アゼライン酸、クリンダマイシン、アシクロビル、ペンシクロビル、ファミシクロビル、ドコサノールまたはそれらの塩およびそれらの組み合わせからなる群から選択される薬物

を含む局所組成物を提供し、ここで、該組成物は皮膚表面または粘膜表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、ここで、該乾燥組成物は、

(i) 体表面の不規則性および体表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、
(ii) 12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。

【0028】

一つの面において、本発明は、(i)少なくとも1種の軟性フィルム形成成分、(ii)少なくとも1種の界面活性剤、(iii)少なくとも1種の非極性揮発性溶媒、(iv)少なくとも15% (w/w)の水および(v)治療に有効な濃度の少なくとも1種の薬物を含む局所組成物を提供し、ここで、該組成物は肛門直腸領域の粘膜表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、ここで、該乾燥組成物は(i)粘膜表面の不規則性および粘膜表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii)12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変のままであり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。

【0029】

一つの態様において、本発明の局所組成物はエマルジョンの形態である。一つの態様において、エマルジョンは水中油型エマルジョンである。エマルジョンは粘性ゲル(25000~45000cP)または粘性が水の粘性に近い1~1.2cPの範囲である液体の形であり得る。ゲルはそのまま皮膚または粘膜表面に適用されるが、液体エマルジョンは主にワイプの製造に使用する。

【0030】

本発明の局所組成物はゲル、ワイプ、タオレット、水溶液、スプレーまたはフォームとして適用できる。

【0031】

一つの態様において、少なくとも1種のフィルム形成成分は、シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは他のシリコーンポリマーからなるシリコーン樹脂群から選択される。一つの態様において、シロキシケイ酸はトリメチルシロキシケイ酸である。さらなる態様において、シルセスキオキサンはポリメチルシルセスキオキサンである。

【0032】

ある態様において、少なくとも1種の界面活性剤はアニオン性界面活性剤である。アニオン性界面活性剤は、アルキル硫酸ナトリウム、アルキルスルホン酸ナトリウム、アルキルアリアルスルホン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、コール酸ナトリウムおよびこれらのあらゆる組み合わせからなる群から選択できる。ある態様において、アルキル硫酸ナトリウムはラウリル硫酸ナトリウムである。

【0033】

さらなる態様において、少なくとも1種の界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。非イオン性界面活性剤は、有機ケイ素界面活性剤、非イオン性有機界面活性剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある態様において、有機ケイ素界面活性剤はアルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオールを含む。さらなる態様において、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオールはセチルジメチコンコポリオールである。ある態様において、セチルジメチコンコポリオールはセチルPEG/PPG-10/1ジメチコンである。

【0034】

さらなる態様において、非イオン性有機界面活性剤は、ポリソルベート、ステアリン酸

10

20

30

40

50

グリセリル、ポリオキシエチレン(P O E)脂肪酸エステル、ポリ(オキシエチレン)アルキルイレーテル、ポリエトキシレンヒマシ油誘導体、P E G - 6 オクタン / デカン酸グリセリド、ポリオキシエチレングリセロールトリオレアート、デカグリセロールモノ / ジオレアートおよびこれらのあらゆる組み合わせからなる群から選択される。ポリソルベートはポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(T w e e n 2 0)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート(T w e e n 4 0)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(T w e e n 6 0)およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(T w e e n 8 0)からなる群から選択できる。

【 0 0 3 5 】

なおさらなる態様において、少なくとも1種の界面活性剤はカチオン性界面活性剤、両性界面活性剤またはこれらの組み合わせである。

10

【 0 0 3 6 】

さらなる態様において、揮発性溶媒は、メチルシロキサンまたはポリジメチルシロキサンのような非極性揮発性シロキサンである。ある態様において、揮発性ポリジメチルシロキサンは直鎖ポリジメチルシロキサンまたは環状ポリジメチルシロキサンである。さらなる態様において、揮発性ポリジメチルシロキサンはヘキサメチルジシロキサン、ヘプタメチルオクチルトリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、オクタメチルトリシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、デカメチルテトラシロキサン、ドデカメチルペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある態様において、揮発性ポリジメチルシロキサンはヘキサメチルジシロキサンである。

20

【 0 0 3 7 】

さらなる態様において、揮発性溶媒は、アルカン類、アルケン類、アルキン類およびこれらの混合物からなる群から選択される揮発性脂肪族炭化水素である。さらに他の態様において、アルカンはペンタン、イソオクタン、イソドデカン、イソヘキサデカンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある態様において、揮発性脂肪族炭化水素はイソオクタンである。他の態様において、揮発性溶媒はシロキサンとイソオクタンの組み合わせである。

【 0 0 3 8 】

さらなる態様において、薬物は麻酔剤、血管収縮剤、免疫調節剤、細胞毒、鎮痒剤、免疫調節剤、細胞毒、抗炎症剤、筋弛緩剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。各々の可能性は、本発明の別々の態様である。

30

【 0 0 3 9 】

麻酔剤はプラモキシン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキン、その塩およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある態様において、麻酔剤はプラモキシンである。ある態様において、麻酔剤は、局所組成物中、約0.15%(w/w)~約25%(w/w)の範囲の量で存在する。

【 0 0 4 0 】

さらなる態様において、血管収縮剤は、フェニレフリン、フェニレフリンヒドロクロライド、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、アンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフェドロン、オキシメタゾリン、シュードエフェドリン、シロシビン、硫酸エフェドリンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。例示的態様において、血管収縮剤はフェニレフリンである。ある態様において、血管収縮剤は、局所組成物中、約0.005%(w/w)~約2.0%(w/w)の範囲の量で存在する。

40

【 0 0 4 1 】

ある態様において、医薬局所組成物はプラモキシンとフェニレフリンの組み合わせを含む。

【 0 0 4 2 】

50

さらなる態様において、鎮痒剤はコルチコステロイド、カンフル、ジュニパーター油、メントールおよびこれらの組み合わせを含む群から選択される。ある態様において、コルチコステロイドはヒドロコルチゾンである。ある態様において、鎮痒剤は、局所組成物中、約 0.1 % (w / w) ~ 約 5 % (w / w) の範囲の量で存在する。

【 0 0 4 3 】

さらに他の態様において、筋弛緩剤はニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、ニトログリセリン、シルデナフィルまたはそれらの塩である。ある態様において、筋弛緩剤はクエン酸シルデナフィルである。ある態様において、筋弛緩剤は、局所組成物中、約 0.1 % (w / w) ~ 約 15 % (w / w) の範囲の量で存在する。

【 0 0 4 4 】

なおさらなる態様において、抗炎症剤はサリチル酸、インドメタシン、インドメタシンナトリウム三水和物、サリチルアミド、ナプロキセン、コルヒチン、フェノプロフェン、スリダク、ジフルニサル、ジクロフェナク、インドプロフェンおよびナトリウムサリチルアミドからなる群から選択される。なおさらなる態様において、抗炎症剤はサリチル酸である。

【 0 0 4 5 】

ある態様において、本発明の局所組成物は、さらに収斂剤、角質溶解剤、抗生物質、防腐剤、抗酸化剤、角質溶解剤、保護剤、収斂剤またはこれらの組み合わせを含んでよい。各々の可能性は、本発明の別々の態様である。

【 0 0 4 6 】

ある態様において、本発明の医薬局所組成物は、さらに、ジメチコン / ビニルジメチコンクロスポリマー、シリコーンガムブレンド、ゲル化剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される添加剤 / 賦形剤を含み得る。各々の可能性は、本発明の別々の態様である。

【 0 0 4 7 】

ある態様において、ジメチコン / ビニルジメチコンクロスポリマーはビス - ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコンを含む。

【 0 0 4 8 】

さらなる態様において、シリコーンガムブレンドは、高および低分子量シリコーン類のブレンドを含む。ある態様において、シリコーンガムブレンドは、シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

【 0 0 4 9 】

さらなる態様において、ゲル化剤はセルロース誘導体である。ある態様において、セルロース誘導体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。他の態様において、ゲル化剤はカルボマー、カルボマーコポリマー、ゼラチン、モノステアリン酸アルミニウム、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ペクチン、アカシア、アルギン酸、カラゲナン、キサンタン、トラガカント、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、ペントナイト、ポロクサマー類、ポリビニルアルコールおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【 0 0 5 0 】

ある態様において、局所組成物は、(i) トリメチルシロキシケイ酸 ; (ii) アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される界面活性剤 ; (iii) メチルシロキサンまたはポリジメチルシロキサンのようなシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒、(iv) 水 ; および (v) 麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、免疫調節剤、細胞毒、抗アクネ剤、抗炎症剤、筋弛緩剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 種の薬物を含む。ある態様において、界面活性剤はアニオン性界面活性剤である。ある態様において、局所組成物は、さらにジメチコン / ビニルジメチコンクロスポリマー、シリコーンガムブレンド、ゲル化剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される添加剤を含む。

【 0 0 5 1 】

10

20

30

40

50

ある態様において、局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約7.0%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサンまたはポリジメチルシロキサンのようなシロキサン、揮発性脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；および(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)のプラモキシシ、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、クエン酸シルデナフィルおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物を含む。ある態様において、少なくとも1種の界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。他の態様において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムとセチルジメチコンコポリオールの組み合わせである。さらなる態様において、界面活性剤はポリソルベートとセチルジメチコンコポリオールの組み合わせである。ある態様において、セチルジメチコンコポリオールはセチルPEG/PPG-10/1ジメチコン。ある態様において、ポリジメチルシロキサンはヘキサメチルジシロキサンである。さらなる態様において、揮発性脂肪族炭化水素はイソオクタンである。ある態様において、局所組成物は、さらに約0.2%(w/w)～約15%(w/w)のビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；およびこれらの組み合わせからなる群から選択される添加剤を含む。ある態様において、ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコンは、局所組成物中、約5.0%(w/w)～約15%(w/w)の範囲の量で存在できる。さらなる態様において、シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールは、局所組成物中、約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)の範囲の量で存在できる。なおさらなる態様において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、局所組成物中、約0.05%(w/w)～約5%(w/w)の範囲の量で存在できる。

【0052】

ある態様において、局所組成物は、(i)約20%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約3%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約26%(w/w)ノンアルコールヘキサメチルジシロキサンおよび20%(w/w)イソオクタン；(iv)約30%(w/w)の水；および(v)薬物としての約1%(w/w)のプラモキシシを含む。あるいは、薬物は約0.05%(w/w)の量のフェニレフリンである。さらに別に、薬物は約1%(w/w)のプラモキシシと約0.25%(w/w)のフェニレフリンの組み合わせである。なおさらに別に、薬物は約1%(w/w)の量のヒドロコルチゾンまたは約1.0%(w/w)～約20%(w/w)の量のサリチル酸または約0.2%(w/w)～約0.5%(w/w)の量のニトログリセリンまたは約10%(w/w)の量のクエン酸シルデナフィルまたは約0.1%(w/w)～約5%(w/w)の量のニフェジピン、約0.1%(w/w)～約5.0%(w/w)の量のジルチアゼムまたは約0.1%(w/w)～約5.0%(w/w)の量のベラパミルまたはこれらの組み合わせである。

【0053】

ある態様において、局所組成物は、(i)約20%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約3%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約26%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび20%(w/w)イソオクタン；(iv)約30%(w/w)水；(v)約1%(w/w)プラモキシシ；および(vi)約0.05%(w/w)フェニレフリンを含む。

【0054】

さらなる態様において、局所組成物は、(i)約20%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.5%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約4%(w/w)のセチルPEG/PPG-10/1ジメチコン、(iv)約24%(w/w)のヘキサメチルジシロキサンおよび20%(w/w)イソオクタン；(v)約30%(w/w)の水；および(vi)薬物としての約1%(w/w)のプラモキシシを含む。あるいは、薬物は約0.25%(w/w)の量のフェニレフリンである。さらに別に、薬物は約1%(w/w)のプラモキシシと約0.2

10

20

30

40

50

5 % (w / w) のフェニレフリンの組み合わせである。なおさらに別に、薬物は約 1 % (w / w) の量のヒドロコルチゾン、なおさらに別に薬物は約 4 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のイミキモドまたは約 0.5 % (w / w) の量のボドフィロトキシンまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 1.0 % (w / w) の量の 5 - フルオロウラシルまたは約 1.0 % (w / w) ~ 約 2.0 % (w / w) の量のサリチル酸または約 0.2 % (w / w) ~ 約 0.5 % (w / w) の量のニトログリセリンまたは約 1.0 % (w / w) の量のクエン酸シルデナフィルまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のニフェジピン、約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のジルチアゼムまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のベラパミルまたはこれらの組み合わせである。

【0055】

なおさらなる態様において、局所組成物は、(i) 約 2.0 % (w / w) のトリメチルシロキシケイ酸；(ii) 約 1.5 % (w / w) の Tween 80；(iii) 約 4 % (w / w) のセチル PEG / PPG - 10 / 1 ジメチコン、(iv) 約 2.4 % (w / w) のヘキサメチルジシロキサンおよび 2.0 % (w / w) のイソオクタン；(v) 約 3.0 % (w / w) の水；および (vi) 薬物としての約 1 % (w / w) プラモキシンを含む。あるいは、薬物は約 0.25 % (w / w) の量のフェニレフリン。さらに別に、薬物は約 1 % (w / w) プラモキシんと約 0.25 % (w / w) フェニレフリンの組み合わせ。なおさらに別に、薬物は約 1 % (w / w) の量のヒドロコルチゾンまたは約 1.0 % (w / w) ~ 約 2.0 % (w / w) の量のサリチル酸または約 0.2 % (w / w) ~ 約 0.5 % (w / w) の量のニトログリセリンまたは約 1.0 % (w / w) の量のクエン酸シルデナフィルまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のニフェジピン約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のジルチアゼムまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のベラパミルまたはこれらの組み合わせである。

【0056】

ある態様において、本発明の局所組成物の pH は約 3.5 ~ 約 5 である。他の態様において、本発明の局所組成物の pH は約 4.0 ~ 約 4.6 である。さらなる態様において、本発明の局所組成物の pH は約 4.2 ~ 約 4.4 である。ある態様において、pH をクエン酸緩衝液を使用して維持する。

【0057】

他の面において、本発明は、処置を必要とする対象の体表面に本発明の局所組成物の治療有効量を局所適用する過程を含む、局所障害の処置または予防方法を提供する。

【0058】

ある態様において、局所障害は痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍および肛門掻痒症皮膚炎、アクネ、酒さ、爪真菌症、靴擦れ、光線性角化症、湿疹、紅斑、蕁麻疹、尋常性疣贅、性器疣贅、肛門疣贅、疱疹およびその他多数からなる群から選択される。

【0059】

ある態様において、局所障害は痔、亀裂または肛門掻痒症の一つから選択される肛門直腸障害である。

ある態様において、局所障害は性器疣贅または肛門疣贅および疱疹である。

ある態様において、局所障害はアクネまたは酒さである。

【0060】

さらなる態様において、肛門直腸障害が痔であるならば、薬物は麻酔剤、血管収縮剤またはこれらの組み合わせである。ある態様において、痔の処置または予防に使用するための局所組成物は約 1 % (w / w) のプラモキシんと約 0.25 % (w / w) のフェニレフリンの組み合わせを含む。

【0061】

ある態様において、肛門直腸障害が肛門掻痒症であるならば、肛門掻痒症の処置または予防に使用するための局所組成物は鎮痒剤を含む。ある態様において、鎮痒剤は約 1 % (w / w) の量のヒドロコルチゾンヒドロコルチゾンである。

【0062】

ある態様において、肛門直腸障害が裂肛であるならば、投与すべき薬物は筋弛緩剤であ

10

20

30

40

50

る。例示的態様において、局所組成物は約 0.1 % (w / w) ~ 約 0.5 % (w / w) のニフェジピン、約 0.1 ~ 5 % w / w の量のジルチアゼムまたは約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の量のペラパミルまたは約 0.2 % (w / w) ~ 約 0.5 % (w / w) のニトログリセリンまたは約 1.0 % (w / w) のクエン酸シルデナフィルを含む。

【 0 0 6 3 】

一つの態様において、処置すべき対象はヒトである。他の態様において、処置すべき対象は動物である。

【 0 0 6 4 】

さらに他の面によって、本発明は、本発明の局所組成物、保存および組成物の体表面への適用に適する容器 - アプリケーターデバイスおよび局所組成物を、それを必要とする対象に投与するための指示を含むキットを提供する。

10

【 0 0 6 5 】

ある態様において、容器 - アプリケーターデバイスは、使い捨てワイプ、シリンジ、ドロップパー、スプレーディスペンサー、スワブ、圧縮性ボトルまたはチューブ、スパーテル、坐薬挿入チューブ、突出チューブ、ポンプディスペンサー、加圧ディスペンサーおよび可膨張性メンバーからなる群から選択される。

【 0 0 6 6 】

他の面において、本発明は、肛門直腸障害の処置または予防に使用するための局所組成物を提供する。

【 0 0 6 7 】

20

本発明の他の目的、特性および利益は、次の記載および特許請求の範囲から明らかとなる。

【 0 0 6 8 】

本発明の局所組成物は、少なくとも 1 種のフィルム形成剤、少なくとも 1 種の界面活性剤、少なくとも 1 種の非極性揮発性溶媒、水および少なくとも 1 種の薬学的活性剤を含む。一つのこのようなフィルム形成剤はシリコーン樹脂であり得る。局所組成物は、ジメチコン / ビニルジメチコンクロスポリマー、シリコーンガムブレンドおよびゲル化剤のような添加物をさらに含み得る。

【 0 0 6 9 】

ここで使用する用語 “フィルム形成剤” または “フィルム形成成分” または “フィルムフォーマー” は、少なくとも 1 種の溶媒に溶解し、基質上に適用した後、例えば少なくとも 1 種の溶媒が基質上で蒸発、吸収および / または消散により、それを適用した基質上にフィルムを残すシリコーン樹脂のような不活性成分を意味する。

30

【 0 0 7 0 】

肛門直腸障害は、独特な特色を有する。肛門亀裂 (肛門における裂傷) および痔は、いずれも排便中に相当広がり、肛門亀裂の再開口、出血、掻痒感および疼痛の原因となる。それゆえに、軟性フィルムは、肛門亀裂および痔のような肛門直腸障害の処置における明確な利点を有し、排便中に起こる拡張時の創傷の良好な保護および出血、掻痒感および疼痛の軽減をもたらす。

【 0 0 7 1 】

40

ポリジメチルシロキサンおよびポリメチルシルセスキオキサンのようなシリコーン樹脂は、独特な半有機構造を有し、柔軟である。

【 0 0 7 2 】

本発明におけるフィルム形成剤の使用、このような軟性フィルム形成剤を使用し、これらを、軟性かつ耐久性のフィルムを生じる組成物に製剤することが望まれる。一つの態様において、出血、疼痛および掻痒感軽減のような有益な治療効果を提供する、軟性かつ耐久性のフィルム形成組成物が提供される。

【 0 0 7 3 】

乾燥により本発明の組成物から形成されるフィルムの耐久性および柔軟性を、実施例 3 の表 2 の組成物 L を、患者の肘、首および腕の内側に適用することにより評価した。その

50

直後(約20秒)、組成物は乾燥し、皮膚上に薄フィルムを残した。フィルムを、12時間、18時間および24時間後に耐久性および柔軟性について試験した。この間、患者は、通常の日常活動を行い、1回シャワーを浴びた。

【0074】

フィルムは12時間、18時間および24時間後に元のままであることが判明した。フィルムは体表面から落ちず、ひび割れまたは剥離はなかった。フィルムは、12時間、18時間および24時間後に柔軟なままであることが判明した。フィルムは、通常の活動中の1日をとおして、患者の皮膚の不規則性および皮膚の動作に密接に順応した。フィルム下の皮膚はわずかに青白く、24時間後でも血管収縮剤フェニレフリンがなお活性であることを示した。24時間後、フィルムを皮膚から剥がし、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により試験し、長期間の使用にも拘わらず、フィルム中に相当量の両活性剤(プラモキシンおよびフェニレフリン)が残存していた。

10

【0075】

皮膚または粘膜表面上に形成されたフィルムは組織が“呼吸する”ことを可能にし、フィルムが組織上に長時間留まることを考慮すれば、これは好ましいことである。

【0076】

本発明の組成物は、皮膚または粘膜表面に適用後に比較的速く、5秒～1分で乾燥し、耐久性かつ弾性のフィルムを形成する。

【0077】

基質上に形成されたフィルムは実質的に乾燥しており、これは、揮発物の含量が10%未満であることを意味する。一つの態様において、基質上に形成された乾燥フィルムの揮発物含量は5%未満である。一つの態様において、基質上に形成された乾燥フィルムの揮発物含量は2%未満である。本発明の実質的に乾燥したフィルムの重要なことは、揮発物の残存パーセンテージ如何に関わりなく、触れば乾燥した感触があり、肌着類を汚さず、肌着類に染みを付けず、吸収されないことである。

20

【0078】

市販の局所製剤の大部分が、肛門および直腸に脂肪分の多い沈着物を残し、肌着類に染みを付け、肌着類を汚しまたは肌着類に吸収される可能性があるために大きな問題である、クリーム、軟膏、浣腸、坐薬またはその他の投与形態である。

【0079】

一つの態様において、患者に利便性を提供し、患者コンプライアンスを改善し、困惑羞恥を回避し得る組成物が提供される。

30

【0080】

市販の肛門直腸製品および組成物は、通常1日数回、それぞれ排便前に適用する。

それゆえに、例えば、フェニレフリンHCl 0.25%およびプラモキシンHCl 1%を含むプレパレーションH(登録商標)マキシマム・ストレングスは、“1日4回まで、特に夜、朝および各排便後”に適用される。

【0081】

驚くべきことに、本発明の組成物は、同一活性剤を同一濃度で含み、市販の製品より少ない頻度で投与し得ることが判明した。

40

【0082】

それゆえに、比較臨床試験において、HCl 0.25%(w/w)およびプラモキシンHCl 1%(w/w)(プレパレーションH(登録商標)と同一濃度の同一活性剤)を含む本発明の組成物PP-110(実施例8参照)は、PP-110ゲルおよびワイプの一方または両方で、プレパレーションHクリームと比較して、同等またはより優れた結果を示した。この試験は疼痛、掻痒感、腫脹、出血および不快感についての評価を含み、PP-110は1日1回のみ適用し、プレパレーションHは1日4回適用して達成されたものである。ここでは、患者は遙かに低い用量の活性医薬成分に曝露される結果になったと信じられる。

【0083】

50

理論はさておき、軟性フィルムへの活性薬物の包含は、長時間作用または持続性放出効果を有し、患者の活性薬物への暴露をより少量にしながら、類似の市販製品と比較して、同等または優れた結果を達成したものと考えられる。

【0084】

一つの態様において、1日数回適用され、同一活性薬物を同一濃度で含む市販組成物と類似のまたはこれを超える治療効果を、1日1回の適用で達成する、肛門直腸組成物が提供される。

【0085】

一つの態様において、

(i)少なくとも1種の軟性フィルム形成成分；

(ii)少なくとも1種の界面活性剤；

(iii)少なくとも1種の非極性揮発性溶媒；

(iv)少なくとも15%w/wの水；および

(v)治療に有効な濃度の少なくとも1種の薬物

を含む、1日1回肛門直腸局所組成物が提供され、ここで、該組成物は肛門直腸領域の粘膜表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、ここで、該乾燥組成物は、(i)粘膜表面の不規則性および粘膜表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii)12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変であり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。乾燥フィルムは非汚染性である。上記組成物は、2日に1回または週に2回のように、1日1回より少なく、局所投与し得る。

【0086】

一つの態様において、

(i)少なくとも1種の軟性フィルム形成成分；

(ii)少なくとも1種の界面活性剤；

(iii)少なくとも1種の非極性揮発性溶媒；

(iv)少なくとも15%w/wの水；

(v)少なくとも1種の粘度調整剤；および

(vi)治療に有効な濃度の少なくとも1種の薬物

を含む、1日1回肛門直腸局所用組成物が提供され、ここで、該組成物は肛門直腸領域の粘膜表面への適用後60秒以内に乾燥し、乾燥組成物を形成するように適切に設計されており、ここで、該乾燥組成物は、(i)粘膜表面の不規則性および粘膜表面の動作に密接に順応する軟性フィルムであり、(ii)12時間を超えてひび割れまたは剥離を起こさず、不変のままであり、長期間に亘り薬物を放出する耐久性フィルムを形成する。乾燥フィルムは非汚染性である。

【0087】

ある態様において、処置を必要とする対象の肛門直腸領域の粘膜表面に、本発明の局所組成物の治療有効濃度を1日1回または2日に1回または週に2回局所適用することを含む、肛門直腸用組成物の処置方法を提供する。

【0088】

不活性医薬成分およびその濃度の選択は組成物の治療効果に影響を有し、したがって、最適組成物が開発されるまで、広範な実験が必要であった。例えば、低濃度の水は、活性成分の不完全な溶解を生じ、高水濃度は乾燥速度の低下をもたらした。

【0089】

本発明の局所組成物を、ワイプとして使用するために製剤したとき、ペムレン(登録商標)のような不活性成分の添加が、組成物の粘性に著大な影響を有し、0.1%w/w以下の濃度でさえ、粘性を低下させることが驚くべきことに判明した。それゆえに、ペムレン(登録商標)は、低粘性を必要とするワイプの組成物に含ませ得る。

【0090】

一つの態様において、本発明の組成物で使用するフィルム形成剤は非重合性であり、そ

10

20

30

40

50

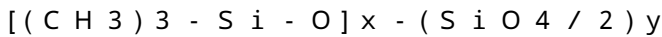
れゆえに、重合可能なフィルム形成剤と異なり、湿気に低感受性であり、より安定であり、反復使用により適する。

【0091】

ここで使用する用語“揮発性溶媒”は、溶媒が測定可能な蒸気圧を有することを意味する。本発明で使用する適切な揮発性溶媒は、非極性溶媒である。

【0092】

本発明によるフィルム形成剤のいくつかはシリコン樹脂である。本発明の組成物において有用なシリコン樹脂の非限定的例は、シロキシケイ酸類、シルセスキオキサン類(通常T-樹脂と表される)およびこれらの組み合わせである。本発明に従うシロキシケイ酸の一つの非限定的例はトリメチルシロキシケイ酸であり、これは式



〔式中、xおよびyは、例えば、50～80の範囲であり得る。〕

で表され得る。このようなシロキシケイ酸類は、Resin MQ(登録商標)の商品名でGeneral ElectricおよびDow Corningから市販されている。シルセスキオキサンの一つの非限定的例はポリメチルシルセスキオキサンである。トリメチルシロキシケイ酸およびポリメチルシルセスキオキサンは、例えば、米国特許番号7,879,316および7,879,346および米国特許出願公開番号2005/0201961に記載されているように、フィルム形成特性により化粧品業界で広く使用されている。本発明は、トリメチルシロキシケイ酸の治療適用、とりわけ肛門直腸障害の処置のための使用を開示した最初のものである。トリメチルシロキシケイ酸は、本発明の局所組成物の揮発性溶媒に可溶性である。組成物中のシリコン樹脂フィルム形成剤の量は、標的表面への乾燥フィルムの所望の接着特性に基づき決定する。量は、とりわけ、標的表面、処置する状態および組成物成分の量による。シリコン樹脂フィルム形成剤の量は、さらに、局所組成物の粘性を規定する。組成物中のシリコン樹脂フィルム形成剤の量は、典型的に約10%(w/w)～40%(w/w)の範囲である。ここで使用する用語“約”は、記載する値の±10%を意味する。

【0093】

一つの態様において、シリコン樹脂の溶解に有用な揮発性溶媒は、揮発性シリコンまたは揮発性脂肪族炭化水素から選択される。一つの態様において、揮発性溶媒の水溶解度は約0.1%(w/w)未満である。ある態様において、揮発性シリコン溶媒は、2～9個のケイ素原子を有する直鎖または環状ポリジメチルシロキサンであり、これらのシリコン類は、場合により1～10個の炭素原子のアルキル基またはアルコキシ基で置換されていてよい。本発明に従うメチルシロキサンまたはポリジメチルシロキサン類のようなシロキサンの非限定的例は、ヘキサメチルジシロキサン、ヘプタメチルオクタトリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、オクタメチルトリシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、デカメチルテトラシロキサン、ドデカメチルペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサンおよびこれらの混合物である。組成物において使用する適切なポリジメチルシロキサンはヘキサメチルジシロキサンである。

【0094】

揮発性溶媒は、さらに揮発性脂肪族炭化水素を含み得る。本発明に従う脂肪族炭化水素は、アルカン、アルカン類の混合物、アルケン、アルケン類の混合物、アルキン、アルキン類の混合物、エステルまたはこれらの混合物を含む、あらゆる脂肪族炭化水素であり得る。適切な脂肪族炭化水素は、ペンタン、イソオクタン、イソドデカン、イソヘキサデカンまたはこれらの混合物のようなアルカンである。ある態様において、脂肪族炭化水素はイソオクタンである。フィルムフォーマーの溶解に有用な揮発性エステルは、イソヘキシルネオペンタノエートまたはイソデシルネオペンタノエートおよびこれらの混合物のような分枝エステルであり得る。

【0095】

揮発性溶媒は揮発性シリコン、揮発性脂肪族炭化水素またはこれらの混合物を含み得る。ある態様において、揮発性溶媒はメチルシロキサンまたはヘキサメチルジシロキサンおよびイソオクタンを含む。

【0096】

ある態様において、本発明の局所組成物における水の存在は、フィルム形成剤の溶解に使用した非極性揮発性溶媒に不溶である薬学的活性剤の溶解を可能にし、こうして極性溶媒の使用の必要性を回避できる。薬学的活性剤が本発明の組成物に完全に溶解し、乾燥により沈殿または結晶化しないため、得られた活性剤を含む実質的に乾燥したフィルムは、綺麗な透明であり、“白色フィルム”ではない。

【0097】

エマルジョンは油中水型または水中油型エマルジョンであり得る。例示的態様において、本発明の局所組成物は、水相がその中に溶解された薬物を含み、油相が揮発性溶媒に溶解されたフィルム形成剤を含む、水中油型エマルジョンである。水中油型エマルジョンは、フィルム形成剤と医薬活性剤が局所組成物中に均一に分散することを可能にする。安定なエマルジョンは、揮発性溶媒および水が蒸発したら、フィルム形成剤および医薬活性成分の両者が標的表面上に均一に分散したままであるように、局所組成物中で、容器 - アプリケーターデバイス中および標的表面への適用後にエマルジョン成分の微細分散を提供する。安定なエマルジョンは、非極性揮発性溶媒中の極性活性成分の固着、浮遊および/または沈殿を阻止する。局所組成物中の水相の存在は、さらに、シリコーン基剤液体バンデージへの医薬活性成分の溶解および分散のために以前必要であった極性溶媒の使用を回避する。

【0098】

揮発性溶媒および水の量は、標的表面に適用したときの局所組成物の粘性および蒸発時間に影響する。揮発性溶媒および水の量は、粘性および蒸発時間を所望の値に調節するように決定する。揮発性溶媒および水の量は、さらに、シリコーン / 水エマルジョンの形態に影響する。揮発性溶媒の量は、所望のエマルジョンタイプを得るために調節できる。組成物中の揮発性溶媒の量は、典型的に約 30 % (w / w) ~ 約 80 % (w / w) の範囲である。水の量は、所望のエマルジョンタイプを得るために調節できる。組成物中の水の量は、典型的に約 20 % (w / w) ~ 約 40 % (w / w) の範囲である。

【0099】

本発明の局所組成物は、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。界面活性剤の添加は、シリコーンと水相の混合を可能にし、シリコーン / 水エマルジョンを生じる。界面活性剤の添加は、さらに、エマルジョン安定化を可能にする。上記のとおり、得られたエマルジョンは、水相が溶解した医薬成分と、溶解したフィルム形成剤を含む微細分散揮発性溶媒相を含む、水中油型エマルジョンであり得る。

【0100】

界面活性剤は、アニオン性界面活性剤、有機ケイ素界面活性剤または非イオン性有機界面活性剤から選択される非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。各々の可能性は、本発明の別々の態様である。

【0101】

本発明の組成物において有用なアニオン性界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムを含むが、これらに限定されないアルキル硫酸ナトリウム類；アルキルスルホン酸ナトリウム類；ドデシル硫酸ナトリウムなどのようなアルキルアリアルスルホン酸ナトリウム類；ステアリン酸ナトリウム；スルホコハク酸ジオクチルナトリウム；コール酸ナトリウム；およびこれらの組み合わせを含む。

【0102】

適切な有機ケイ素界面活性剤の例は、アルコキシジメチコンコポリオール類、アルキルおよびアルコキシ - ジメチコンコポリオール類、側鎖ポリエーテル基、分枝鎖ポリエーテルおよびアルキル修飾シリコーン類を有する直鎖状シリコーン類、分枝鎖ポリグリセリンおよびアルキル修飾シリコーン類のような側鎖親水性部分を有するシリコーン類ののであるジメチコンコポリオール類を含む。適切なジメチコンコポリオールは、Abil EM-90 の名の下に販売されているセチル PEG / PPG - 10 / 1 ジメチコンのようなセチ

10

20

30

40

50

ルジメチコンコポリオールである。他の適切なジメチコンコポリオール類は、KF - 6038の名の下に販売されているラウリルPEG - 9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのような分枝鎖ポリエーテルおよびアルキル修飾シリコン類およびF - 6105の名の下に販売されているラウリルポリグリセリル - 3ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのような分枝鎖ポリグリセリンおよびアルキル修飾シリコン類を含む。本発明の組成物において有用なさらなるジメチコンコポリオール類は、Abil EM - 97の名の下に販売されているビス - PEG / PPG - 14 / ジメチコンコポリオールおよびAbil WE09の名の下に販売されているポリグリセリル - 4イソステアレート / セチルジメチコンコポリオール / ラウリン酸ヘキシル混合物を含む。他の適切なジメチコンコポリオールは、F - 6028の名の下に販売されているPEG - 9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンである。Abil EM - 90、Abil EM - 97およびAbil WE09はEvomk Goldschmidt GmbH of Essen, Germanyから入手可能である。KF - 6038およびKF - 6105は、Shin-Etsu Silicones of Akron, Ohioから入手可能である。

【0103】

可能な非イオン性有機界面活性剤の非限定的例は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート(Tween 40)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(Tween 60)およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween 80)のようなポリソルベート類；ステアリン酸グリセリル；Myrj 45、Myrj 49、Myrj 52およびMyrj 59のようなポリオキシエチレン(POE)脂肪酸エステル類；ポリ(オキシエチレン)セチルエーテル(Brij 52、Brij 56、Brij 58)、ポリ(オキシエチレン)パルミトイルエーテル、酸化ポリエチレンヘキサデシルエーテル、ポリエチレングリコールセチルエーテルなどのようなポリ(オキシエチレン)アルキルエーテル類；Cremophor EL、ELPおよびRH 40のようなポリエトキシレンヒマシ油誘導体；Softigen 767などのようなPEG - 6オクタン / デカン酸グリセリド；Tagat TOのような、しかしこれに限定されないポリオキシエチレングリセロールトリオレアート；Caprol PGE 860などのようなデカグリセロールモノ / ジオレアート；およびこれらの組み合わせを含む。

【0104】

非イオン性有機界面活性剤は、さらにソルビタンモノラウレート(Span 20)、ソルビタンモノパルミテート(Span 40)、ソルビタンモノオレアート(Span 80)、ソルビタンモノステアレート(Span 60)のようなソルビタン脂肪酸エステル類；Imwitor - 742、Imwitor - 308のような、しかしこれらに限定されない、オクタン / デカン酸のモノ / ジグリセリド類およびこれらの組み合わせを含み得る。

【0105】

可能なカチオン性界面活性剤の非限定的例は、ホスファチジルコリンなどのようなフォスファチド類；臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムなどのような4級アンモニウムカチオン性界面活性剤；塩化ドデシルピリジニウムのような、しかしこれに限定されないピリジニウムカチオン性界面活性剤；およびこれらの組み合わせである。

【0106】

両性界面活性剤は、レシチン、N - ドデシルアラニン、コカミドプロピルアミノベタインまたはこれらの組み合わせを含み得る。

【0107】

界面活性剤のタイプおよび量は、水中油系に適する界面活性剤または界面活性剤混合物の親水性・親油性バランス(HLB)を得るために、当業者が決定し得る。

【0108】

ある態様において、本発明の組成物において使用する界面活性剤はアニオン性界面活性剤である。さらなる態様において、界面活性剤は、さらに非イオン性界面活性剤を含み得る。非イオン性界面活性剤は、非イオン性有機界面活性剤、有機ケイ素界面活性剤および

10

20

30

40

50

これらの組み合わせからなる群から選択され得る。他の態様において、本発明の組成物における界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。

【0109】

ある態様において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムのようなアルキル硫酸ナトリウムである。他の態様において、界面活性剤は、アルキル硫酸ナトリウムおよびアルキルおよびアルコキシ-ジメチコンポリオールとの組み合わせ、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびセチルPEG/PPG-10/1ジメチコンである。他の態様において、界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート(Tween 40)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(Tween 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween 80)またはあらゆるこれらの混合物から選択される。さらなる態様において、シリコーン界面活性剤は、ポリソルベートアルキルおよびアルコキシ-ジメチコンポリオールの混合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween 80)およびセチルPEG/PPG-10/1ジメチコンである。

10

【0110】

本発明の局所組成物は、さらに、ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー、シリコーンガムブレンド、ゲル化剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される添加剤を含み得る。

【0111】

ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマーは、例えば、Dow CorningからDow Corning 9506 Cosmetic Powderとして入手可能である。他の態様において、ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマーは、二部シリコーンエラストマーの形で本発明の組成物に存在できる。いかなる作用機序にも縛られないが、局所組成物への二部シリコーンエラストマー類の添加は、標的表面上へのフィルム接着を増強でき、シリコーン樹脂が原因であり得る皮膚緊張の軽減を可能にし得る。二部シリコーンエラストマーは、2部の混合の際、付加反応によりクロスポリマーネットワークを形成し、組成物接着性特性を増強する。二部シリコーンエラストマーの一方の部分は、通常ビニル末端遮断シリコーンポリマーおよび付加反応の促進に適する触媒を含み、他方の部分は、ビニル末端遮断シリコーンポリマーおよびSiH基を有するシリコーンポリマーを含む。これら二つの部分を使用前は別々の保存し、規定の比率での二つの部分の混合により架橋反応が開始する。二つの部分の比率は通常50:50であり、架橋反応は室温(25 ± 5)で進行し得る。二部シリコーンエラストマーは、ジメチコン、ハイドロゲンジメチコン、ビニルジメチコン、ビス-ビニルジメチコンおよびフェニルトリメチコンを含み得る。ある態様において、本発明の局所組成物は、二部シリコーンエラストマーの第一部分としてビス-ビニルジメチコンを含み、第二部分としてビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコンを含む。第一部分はさらに白金触媒を含み得る。ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコンは、例えば、KCCから、SM9010TMまたはSM9020TMとして入手可能である。組成物中のジメチコン/ビニルジメチコンの量は約5.0%(w/w)~約15%(w/w)の範囲であり得る。

20

30

【0112】

本発明の局所組成物は、さらに、シリコーンガムブレンドを含み得る。作用機序如何に関わらず、シリコーンガムブレンドの添加は、フィルムのさらさら感(silkiness)を増強する。シリコーンガムブレンドは、高分子量シリコーンと低分子量シリコーンの混合物であり得る。一つの態様において、高分子量シリコーンの平均分子量は100,000以上である。一つの態様において、低分子量シリコーンの平均分子量は10,000以下である。高分子量および低分子量シリコーン類は、ジメチコンおよび/またはジメチコノールを含み得る。シリコーンガムブレンドの非限定的例は、シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールおよびシクロテトラシロキサンおよびシクロペンタシロキサンおよびジメチコノールである。シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールブレンドは、例えば、KCCからSF9902ETMとしてまたはMomentiveからSilsoft 1215TMジメ

40

50

チコンとして入手可能である。組成物中のシリコンガムブレンドの量は、約 0.5 % (w / w) ~ 約 2.5 % (w / w) の範囲であり得る。

【0113】

ゲル化剤は、水相の粘性を、該水相にそれを添加したとき増加させる。いかなる作用機序にも縛られないが、ゲルの形の局所組成物は、連続的ゼリー相に微細に分散した根本的にエマルジョンの水相に溶解された薬物と、根本的に揮発性溶媒に溶解され、局所組成物の連続的ゼリー相に分散したエマルジョンの水相に微細に分散したシリコン樹脂を含む。

【0114】

本発明の局所組成物で有用なゲル化剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、カルボマーコポリマー、ゼラチン、モノステアリン酸アルミニウム、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ペクチン、アカシア、アルギン酸、カラゲナン、キサンタン、トラガカント、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム (V e e g u m (登録商標))、ベントナイト、ポロクサマー類 (P l u r o n i c s (登録商標))、ポリビニルアルコールまたはこれらの混合物を含み得る。各々の可能性は、本発明の別々の態様である。適切なゲル化剤は、セルロース誘導体である。一つの態様において、ゲル化剤は、ヒドロプロピルメチルセルロースである。ある態様において、ゲル化剤は、揮発性溶媒および / またはエマルジョンのシリコン油相に可溶性ではない。組成物中のゲル化剤の量は約 0.05 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の範囲であり得る。

【0115】

ある態様において、適当な緩衝系を使用して、pH を約 3.5 ~ 約 5 または約 4.0 ~ 約 4.6 または約 4.2 ~ 約 4.4 の範囲に維持する。本発明の組成物の緩衝化に適する弱酸の非限定的例は、クエン酸、クエン酸一水和物、ホウ酸およびリン酸を含む。本発明の組成物の緩衝系において使用できる酸塩のいくつかの例は、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、一カリウムリン酸塩および二ナトリウムリン酸塩を含むが、これらに限定されない。

【0116】

局所組成物を体表面または粘膜表面に適用すると、揮発性溶媒および水が蒸発し、少なくとも 1 種の薬学的活性剤を含む、接着した、乾燥フィルムが残る。乾燥フィルムは弾性および耐久性である。本発明の組成物は、活性成分を溶解するために必要な極性溶媒を欠き、それにより、肛門 / 生殖器の粘膜表面上に適用したとき、快適な感じを有する非刺激性の局所組成物を提供することが認識されるべきである。

【0117】

本発明のエマルジョンは、非水性または極性組成物と比較して刺痛性の影響が減少している利点を有する。

一つの態様において、本発明の組成物は本質的に非刺激性である。

【0118】

一つの態様において、本発明の組成物はアクリレート類を欠く。組成物の接着性はアクリレート類を必要としない。

【0119】

薬物

本発明の組成物は、さらに、麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤、収斂剤、角質溶解剤、免疫調節剤、細胞毒、抗生物質、防腐剤、抗アクネ剤またはこれらの組み合わせのような少なくとも 1 種の薬学的活性剤を含む。各々の可能性は、本発明の別の態様である。さらなる医薬活性剤は、例えば、鎮痛剤、抗菌剤および植物性または抽出物を含む。本発明の組成物はさらに抗酸化剤を含み得る。組成物は、さらに 1 種以上の保護剤活性成分、添加物および担体を含み得る。特に組成物の安定性および無菌性の維持のために、および組成物を適用する体表面への活性剤の送達、放出および / または適用を促進

するために、当分野で知られるような薬学的および皮膚科学的に許容される添加物および担体を組成物に包含してよい。

【0120】

組成物が1種を超える活性剤を含んでよくおよび/または種々の肛門直腸または生殖器障害の処置の使用に適し得ることは理解されるべきである。薬学的活性剤およびその投与量は、特定の処置する状態、対象の年齢および当業者に明白な他の因子による。例示的態様において、組成物は麻酔剤および血管収縮剤を含む。麻酔剤は、プラモキシシン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、フェナカイン、ベンジルアルコール、ベンゾカイン、ジペロドン、ジクロニン、ジメチソキンおよびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。麻酔剤の例はプラモキシシンである。前記麻酔剤の薬学的に許容される塩も本発明の組成物に包含され得る。組成物におけるこのような麻酔剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、0.15~25重量%の範囲であり得る。特定の態様において、麻酔剤はプラモキシシンHClまたはリドカインである。特定の態様において、本発明の組成物は、組成物の総重量に基づき、1%w/wの濃度でプラモキシシンHClを含む。

10

【0121】

本発明において使用するのに適する血管収縮剤はアンフェタミン類、抗ヒスタミン類、メチルフェニデート、メフェドロン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、シュードエフエドリン、シロシビン、フェニレフリンヒドロクロライド、硫酸エフェドリン、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸テトラヒドロゾリンおよびこれらの組み合わせを含む。組成物中のこのような血管収縮剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、約0.005%(w/w)~約2.0%(w/w)の範囲であり得る。血管収縮剤の例はフェニレフリンHClである。特定の態様において、本発明の組成物は、組成物の総重量に基づき、約0.25%(w/w)の濃度でフェニレフリンHClを含む。

20

【0122】

本発明において使用するのに適する鎮痒剤は、コルチコステロイド、カンフル、ジュニパータール油およびメントールを含む。コルチコステロイドの非限定的例は、ヒドロコルチゾン、フルオシノロン、フルランドレノリド、トリアムシノロン、フルチカゾンおよびデソニドを含む。鎮痒剤は、さらにテトラヒドロコルチゾール、プレドニゾン；プレドニゾロン、フルドロコルチゾン、11-デスオキシコルチゾール、コルチゾン、コルチコステロン、パラメタゾン、ベタメタゾン、デキサメサゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、ピバル酸デスオキシコルチコステロン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸コルチゾール、シピオン酸コルチゾール、リン酸コルチゾールナトリウム、コハク酸コルチゾールナトリウム、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、リン酸および酢酸ベタメタゾンナトリウム、ニプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、酢酸コルチゾン、デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、酢酸デキサメサゾン、フルプレドニゾロン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、酢酸パラメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、テプト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンヘキサセトニド、デスオキシメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオロメトロン、ハルシノニドおよびメドリソンのようなコルチコステロイドを含む。組成物中の鎮痒剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、約0.1%(w/w)~約5.0%(w/w)の範囲である。

30

40

【0123】

抗炎症剤は、サリチル酸、インドメタシン、インドメタシンナトリウム三水和物、サリチルアミド、ナプロキセン、コルヒチン、フェノプロフェン、スリンダク、ジフルニサル、ジクロフェナク、インドプロフェンおよびナトリウムサリチルアミドを含む。

【0124】

50

本発明において使用するのに適する筋弛緩剤は、ニトログリセリン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、アムロジピン、シルденаフィル、チザニジンおよびバクロフェンまたはクエン酸シルденаフィルを含むが、これらに限定されないそれらの塩を含む。組成物中のこのような筋弛緩剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、約 0.1 % (w / w) ~ 約 15.0 % (w / w) の範囲である。

【0125】

抗アクネ剤は、アダパレン、過酸化ベンゾイル、タザロテン、アゼライン酸およびクリンダマイシンからなる群から選択される。

【0126】

本発明の局所組成物はさらに収斂剤を含み得る。ここで使用する“収斂剤”は、組織(例えば、痔疾部)を収縮させ、場合により組織からの分泌の停止または出血の制御ができる物質をいう。本発明における使用に適する収斂剤は、例えば、ミョウバン、タンニン酸、カラミン、マンサク、酸化亜鉛またはこれらの組み合わせを含む。組成物中のこのような収斂剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、約 2.0 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の範囲である。

10

【0127】

本発明の局所組成物は、さらに角質溶解剤を含み得る。ここで使用する“角質溶解剤”は、表皮の表面細胞の剥離(弛緩)および創傷郭清または皮膚脱落を起こす物質をいう。典型的に、本発明の組成物において使用する角質溶解剤は、ヒトにおける局所使用のために薬学的に許容される。適切な角質溶解剤は、アルクロキサ、レゾルシノールまたはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。組成物中のこのような角質溶解剤の適切な量は当業者により容易に確認でき、例えば、約 0.1 % (w / w) ~ 約 5.0 % (w / w) の範囲である。

20

【0128】

本発明において使用する抗生物質は、典型的に局所適用に適するものである。抗生物質は次の群の1個以上に分類され得る。ペニシリン類、セファロスポリン類、カルバペネム類、ベータ-ラクタム抗生物質、アミノグリコシド類、アムフェニコール類、アンサマイシン類、マクロライド類、リンコサミド類、グリコペプチド類、ポリペプチド類、テトラサイクリン類、クロラムフェニコール、キノロン類、フシジン類、スルホンアミド類、スルホン類、ニトロフラン類、ジアミノピリミジン類、トリメトプリム類、リファマイシン類、オキサリן類、ストレプトグラミン類、リボペプチド類、ケトライド類、ポリエン類、アゾール類およびエキノキャンディン類。

30

【0129】

本発明における使用に適する抗生物質は、アミカシン、アミノサイジン、パロモマイシン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、コリスチメタート-ナトリウム、コリスチン、エンフビルチド、エノキサシン、エリスロマイシン、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フサファンギン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、メフロキン、メトロニダゾール、メズロシリン、モキシフロキサシン、ムピロシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、フェノキシメチルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン-ベンザチン、ピペミド酸、ピペラシリン、ピペラシリン+タゾバクタム、プログアニル、プロピシリン、ピリメタミン、レタパムリン、リファキシミン、ロキシスロマイシン、スルファセタミドナトリウム、スルバクタム、スルバクタム+アンピシリン、スルファジアジン、スピラマイシン、スルタミシリン、タゾバクタム+ピペラシリン、テイコブラニン、テリスロマイシン、チゲサイクリン、バンコマイシンおよびこれらの組み合わせを含む。

40

【0130】

本発明における使用に適する防腐剤は、例えば、トリクロサン、フェノキシイソプロパノール、グルコン酸クロルヘキシジン、ポビドンヨードおよびこれらのあらゆる組み合わせを含む。

【0131】

50

抗酸化性化合物、特にカテキン類と集合的に呼ばれる抗酸化性化合物も組成物に包含してよい。これらは、例えば、エピカテキン、没食子酸エピカテキン、没食子酸エピガロカテキンおよびガロカテキン、ならびにこれらの化合物の立体異性体およびエナンチオマーおよびこれらの組み合わせを含む。このような化合物は合成化合物としてまたは植物抽出物、特に緑茶抽出物の成分として混合物の形で提供し得る。植物性および抽出物は、数あるなかで、とりわけペパーミント、生姜、ホースラディッシュ、ノコギリソウ、カモミール、ローズマリー、トウガラシ、アロエベラ、チャノキ油(メラルーカオイル)を含む。

【0132】

本発明の局所組成物はさらに保護剤活性成分を含み得る。保護剤活性成分は、アルミニウムヒドロキシドゲル、カカオバター、グリセリンの水溶液、固い脂肪、カオリン、ラノリン、鉱油、ワセリン、局所用デンプン、白色ワセリン、タラ肝油、サメ肝油およびこれらの組み合わせからなる群から選択できる。保護剤活性成分およびその投与量は、特定の処置する状態、組成物に存在する医薬活性剤および当業者に明白な他の因子による。

【0133】

本発明の局所組成物は、1種以上の次の付加的成分を含み得る。乳化剤(例えばアニオン性、カチオン性または非イオン性)、キレート剤、着色剤、皮膚軟化剤、芳香剤、湿潤剤、滑沢剤、保湿剤、防腐剤、皮膚浸透促進剤、安定化剤、増粘剤および粘度調整剤。

【0134】

製剤

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ラウリル硫酸ナトリウム、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤；(iii)非極性揮発性シロキサン溶媒および(iv)プラモキシシ、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィルまたはそれらの塩およびこれらの組み合わせからなる群から選択される薬物を含む。一つの態様において、組成物は、さらに約15%(w/w)~約40%(w/w)の水を含む。一つの態様において、組成物は、さらに、組成物のpHを約4.2~4.4のpHに調節するための緩衝液を含む。一つの態様において、組成物はさらに粘度調整剤を含む。

【0135】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10.0%(w/w)~約30.0%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.0%(w/w)~約5.0%(w/w)のラウリル硫酸ナトリウム、アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール、ポリソルベートおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の界面活性剤；(iii)約30.0%(w/w)~約75.0%(w/w)の非極性揮発性シロキサン溶媒および(iv)約0.005%(w/w)~約25.0%(w/w)のプラモキシシ、フェニレフリン、ヒドロコルチゾン、サリチル酸、ニトログリセリン、シルデナフィルまたはそれらの塩およびこれらの組み合わせからなる群から選択される薬物を含む。一つの態様において、組成物は、さらに約15%(w/w)~約40%(w/w)の水を含む。一つの態様において、組成物はさらに組成物のpHを約4.2~4.4のpHに調節するための緩衝液を含む。一つの態様において、組成物はさらに粘度調整剤を含む。

【0136】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；および(v)少なくとも1種の薬物を含む。

【0137】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)非イオン性界面活性剤、(iv)揮発性溶媒、(v)水；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)非イオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；および(v)少なくとも1種の薬物を含む。

【 0 1 3 9 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)ゲル化剤；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

10

【 0 1 4 0 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)非イオン性界面活性剤、(iv)揮発性溶媒、(v)水；(vi)ゲル化剤；および(vii)少なくとも1種の薬物を含む。

【 0 1 4 1 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)非イオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)ゲル化剤；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

20

【 0 1 4 2 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；および(v)少なくとも1種の薬物を含む。

【 0 1 4 3 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；および(v)少なくとも1種の薬物を含む。

30

【 0 1 4 4 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)アルキル - およびアルコキシ - ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

【 0 1 4 5 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)セチル P E G / P P G - 1 0 / 1 ジメチコン；(iv)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

40

【 0 1 4 6 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ポリソルベート；(iii)アルキル - およびアルコキシ - ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

【 0 1 4 7 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii) T w e e n 8 0 ；(iii)セチル P E G / P P G - 1 0 / 1 ジメチコン；(iv)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群か

50

ら選択される揮発性溶媒；(v)水；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

【0148】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)セルロース誘導体少なくとも1種の薬物を含む。

【0149】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および(vi)少なくとも1種の薬物を含む。

10

【0150】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；および(vii)シリコーンガムブレンドを含む。

【0151】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；(vii)シリコーンガムブレンド；および(ix)ゲル化剤を含む。

20

【0152】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；および(vii)シリコーンガムブレンドを含む。

。

【0153】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；(vii)シリコーンガムブレンド；および(ix)ゲル化剤を含む。

30

【0154】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)非イオン性界面活性剤；(iv)揮発性溶媒、(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；および(viii)シリコーンガムブレンドを含む。

【0155】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)アニオン性界面活性剤；(iii)非イオン性界面活性剤；(iv)揮発性溶媒、(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；(viii)シリコーンガムブレンド；および(ix)ゲル化剤を含む。

40

【0156】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)非イオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；および(vii)シリコーンガムブレンドを含む。

50

。

【 0 1 5 7 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)シロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)非イオン性界面活性剤；(iii)揮発性溶媒、(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー；(vii)シリコーンガムブレンド；および(ix)ゲル化剤を含む。

【 0 1 5 8 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(vii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンドを含む。

10

【 0 1 5 9 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)少なくとも1種の薬物；(vi)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(vii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンド；および(iv)セルロース誘導体を含む。

20

【 0 1 6 0 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(viii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンドを含む。

【 0 1 6 1 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)アルキル硫酸ナトリウム；(iii)アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(viii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンド；および(ix)セルロース誘導体を含む。

30

【 0 1 6 2 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ポリソルベート；(iii)アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(viii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンドを含む。

40

【 0 1 6 3 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ポリソルベート；(iii)アルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)メチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)少なくとも1種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(viii)ジメチコノールおよびシリコーンオイルブレンド；および(ix)セルロース誘導体を含む。

【 0 1 6 4 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ラ

50

ウルル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、免疫調節剤、細胞毒、抗炎症剤、筋弛緩剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vi)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；および(vii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

【 0 1 6 5 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ウルル硫酸ナトリウム；(iii)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)水；(v)麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、免疫調節剤、細胞毒、抗炎症剤、筋弛緩剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vi)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；(vii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(iv)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【 0 1 6 6 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ウルル硫酸ナトリウム；(iii)セチルPEG / PPG - 10 / 1ジメチコン；(iv)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；および(viii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

20

【 0 1 6 7 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)ウルル硫酸ナトリウム；(iii)セチルPEG / PPG - 10 / 1ジメチコン；(iv)ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)麻酔剤、血管収縮剤、免疫調節剤、細胞毒、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；(viii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(ix)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

30

【 0 1 6 8 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)Tween 80；(iii)セチルPEG / PPG - 10 / 1ジメチコン；(iv)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤、免疫調節剤、細胞毒またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；および(viii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

40

【 0 1 6 9 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)Tween 80；(iii)セチルPEG / PPG - 10 / 1ジメチコン；(iv)メチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサン、イソオクタンおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)水；(vi)麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤、免疫調節剤、細胞毒またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種の薬物；(vii)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；(viii)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(ix)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【 0 1 7 0 】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10～40%(w/w)のシロキシ

50

ケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約7%(w/w)の界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(iv)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；および(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物を含む。

【0171】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアニオン性界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(iv)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；および(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物を含む。

10

【0172】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアニオン性界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(iv)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物；および(vi)約0.05%(w/w)～約5.0%(w/w)ゲル化剤を含む。

20

【0173】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアニオン性界面活性剤；(iii)約2%(w/w)～約7%(w/w)の非イオン性界面活性剤；(iv)約30%(w/w)～約50%(w/w)の揮発性溶媒；(v)約25%(w/w)～約40%(w/w)の水；および(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物を含む。

【0174】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアニオン性界面活性剤；(iii)約2%(w/w)～約7%(w/w)の非イオン性界面活性剤；(iv)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(v)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物および(vii)約0.05%(w/w)～約5.0%(w/w)ゲル化剤を含む。

30

【0175】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約7.0%(w/w)の非イオン性界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(iv)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；および(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物を含む。

40

【0176】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のシロキシケイ酸、シルセスキオキサンまたは誘導体またはこれらの組み合わせを含むシリコーン樹脂フィルム形成剤；(ii)約0.5%(w/w)～約7.0%(w/w)の非イオン性界面活性剤；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)の揮発性溶媒；(iv)約20%(w/w)～約40%(w/w)の水；(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の少なくとも1種の薬物；および(vi)約0.05%(w/w)～約5%(w/w)ゲル化剤を含む。

50

む。

【0177】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアルキル硫酸ナトリウム；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vi)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(vii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンドを含む。

10

【0178】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアルキル硫酸ナトリウム；(iii)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(iv)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；(v)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vi)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(vii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンド；および(viii)約0.05%(w/w)～約5.0%(w/w)セルロース誘導体を含む。

20

【0179】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアルキル硫酸ナトリウム；(iii)約2.0%(w/w)～約7%(w/w)のアルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vii)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(viii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンドを含む。

30

【0180】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のアルキル硫酸ナトリウム；(iii)約2.0%(w/w)～約7%(w/w)のアルキル-およびアルコキシ-ジメチコンコポリオール；(iv)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、抗炎症剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vii)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス-ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(viii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンドおよび(viii)約0.05%(w/w)～約5%(w/w)セルロース誘導体を含む。

40

【0181】

50

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のポリソルベート；(iii)約2.0%(w/w)～約7%(w/w)のアルキル - およびアルコキシ - ジメチコンコポリオール；(iv)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)約15%(w/w)～約40%(w/w)の水；(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、免疫調節剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vii)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス - ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(viii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンドを含む。

10

【0182】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約10%(w/w)～約40%(w/w)のトリメチルシロキシケイ酸；(ii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)のポリソルベート；(iii)約2.0%(w/w)～約7.0%(w/w)のアルキル - およびアルコキシ - ジメチコンコポリオール；(iv)約30%(w/w)～約80%(w/w)のメチルシロキサン、ポリジメチルシロキサン、脂肪族炭化水素およびこれらの組み合わせからなる群から選択される揮発性溶媒；(v)約15.0%(w/w)～約40%(w/w)の水；(vi)約0.005%(w/w)～約25%(w/w)の麻酔剤、血管収縮剤、鎮痒剤、角質溶解剤、保護剤、抗炎症剤、収斂剤、筋弛緩剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬物；(vii)約5.0%(w/w)～約15%(w/w)ビス - ビニルジメチコン、ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(viii)約0.5%(w/w)～約2.5%(w/w)ジメチコノールおよびシリコンオイルブレンドおよび(viii)約0.05%(w/w)～約5%(w/w)セルロース誘導体を含む。

20

【0183】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約3%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約22%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび21%(w/w)イソオクタン；(iv)約27%(w/w)水またはクエン酸緩衝液またはこれらの組み合わせ；(v)約1%(w/w)プラモキシシン；(vi)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(vii)約5%(w/w)ビス - ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(viii)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

30

【0184】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約3%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約22%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび21%(w/w)イソオクタン；(iv)約27%(w/w)水またはクエン酸緩衝液またはこれらの組み合わせ；(v)約1%(w/w)プラモキシシン；(vi)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(vii)約5%(w/w)ビス - ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；(viii)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(ix)約0.5%(w/w)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

40

【0185】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.5%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約4%(w/w)Cetyf PEG / PPG - 10 / 1ジメチコン；(iv)約22%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび21%(w/w)イソオクタン；(v)約25%(w/w)水；(vi)約1%(w/w)プラモキシシン；(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(viii)約5%(w/w)ビス - ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン；および(ix)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

50

【0186】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.5%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウム；(iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン；(iv)約18%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび19%(w/w)イソオクタン；(v)約30%(w/w)水；(vi)約1%(w/w)プラモキシシン；(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(viii)約5%(w/w)ビス-ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；(ix)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(x)約0.5%(w/w)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0187】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.5%(w/w)Tween 80；(iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン；(iv)約22%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび21%(w/w)イソオクタン；(v)約25%(w/w)水；(vi)約1%(w/w)プラモキシシン；(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(viii)約5%(w/w)ビス-ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；および(ix)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノールを含む。

【0188】

一つの態様において、本発明の局所組成物は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸；(ii)約1.5%(w/w)Tween 80；(iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン；(iv)約18%(w/w)ヘキサメチルジシロキサンおよび19%(w/w)イソオクタン；(v)約30%(w/w)水；(vi)約1%(w/w)プラモキシシン；(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリン；(viii)約5%(w/w)ビス-ビニルジメチコンおよび5%(w/w)ビニルジメチコンおよびヒドロゲンジメチコン；(ix)約1%(w/w)シクロペンタシロキサンおよびジメチコノール；および(x)約0.5%(w/w)ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0189】

一つの態様において、ゲルの形態の本発明の局所組成物(表2の組成物L参照)は、(i)約25%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸(ii)約43%(w/w)メチルシロキサン(iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン、(iv)約1.5%(w/w)Tween 80、(v)約25%(w/w)水、(vi)約1%(w/w)プラモキシシンヒドロクロライド(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリンヒドロクロライドおよび(viii)約0.6%(w/w)ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol HXX)を含む。

【0190】

一つの態様において、本発明の局所組成物(表1におけるブレパレーションH1参照、水中油型エマルジョン液体の形の実施例1)は、(i)約25%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸(ii)約38%(w/w)メチルシロキサン(0.54cP) (iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン、(iv)約3%(w/w)Tween 80、(v)約30%(w/w)酢酸緩衝液、pH4.4、(vi)約1%(w/w)プラモキシシンHClおよび(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリンHClを含む。

【0191】

一つの態様において、本発明の局所組成物(表1におけるブレパレーションH2参照、水中油型エマルジョン液体の形の実施例1)は、(i)約15%(w/w)トリメチルシロキシケイ酸(ii)約47%(w/w)メチルシロキサン(0.54cP)、(iii)約4%(w/w)セチルPEG/PPG-10/1ジメチコン、(iv)約3%(w/w)Tween 80、(v)約20%(w/w)酢酸緩衝液、pH4.4、(vi)約1%(w/w)プラモキシシンHClおよび(vii)約0.25%(w/w)フェニレフリンHClおよび(viii)約0.01%(w/w)~約0.1%(w/w)ペムレンTR-1を含む。

【0192】

容器およびアプリケーション

本発明において使用するための組成物は、一般に肛門および直腸への一用量適用(例え

10

20

30

40

50

ば、使い捨て容器中のワイプまたはスワブ)において使用するためのまたは反復適用において使用するための容器 - アプリケーターデバイスに保存する。一用量アプリケーションは、大気水分を含む湿気に製剤が接触することを阻止する、破壊可能または除去可能シールを有するものを含む。

【0193】

本発明のある態様において、局所水性組成物は予め包装されたタオレット / ワイプの形である。ワイプ基質は、典型的に局所水性組成物が均一に含浸されている。ある態様において、ワイプに適用するとき、局所水性組成物は液体形態である。ある態様において、ワイプに適用するとき、局所水性組成物はゲル形である。ワイプは、使用者に一用量の無菌薬物療法を提供する。局所組成物は、ワイプと標的表面の接触により体表面に移る。

10

【0194】

ワイプの設計は当業者に周知である。各ワイプは、一般に使い捨て密閉単位として包装される。ワイプは織布または不織布、布地またはティッシュ基質であり、含浸されたワイプを、被覆する小袋またはポケットに密封し得る。一つの態様において、小袋またはポケットは、折られ、含浸されたワイプを2枚のアルミニウムホイル / ポリエチレンフィルムラミネートのシートに挟むことにより形成する。ラミネートのシートは、このような物質のシートに、折り畳んで重なる部分を含み得る。

【0195】

容器 - アプリケーターはさらに2個の部分を含み得る。(1)組成物を保持し、空気、水および混入物から守る保存領域またはリザーバー；および(2)一般に肛門および / または直腸粘膜への組成物の適用において助けとなるように設計された特殊な形状のチップを含むアプリケーション。具体的態様において、アプリケーションは、容器に欠かせない要素、例えば、リザーバーから伸びる細長い挿入チューブである。あるいは、保存領域およびアプリケーションは、チューリザーバーと、別に供給されるドロッパーのような別々の要素であり得る。さらに他の態様において、容器およびアプリケーションは、例えば、それぞれ容器とアプリケーションに備えられたまたは配置が逆である適合性の雄型および雌型コネクターにより、使用中に連結される別々の要素として供給され得る。

20

【0196】

反復および断続的使用のためには、大気水分への暴露を最小にすることが必要である。これは、極めて狭いアプリケーション出口を有し、最初のデッドスペースが小さいデバイスにより達成できる。このような反復断続使用のための一つのアプリケーションは、例えば米国特許番号4,958,748に記載のような制御された滴下方法で組成物を分配する。

30

【0197】

さらに他の容器 - アプリケーターデバイスは、ブラシまたは固形のへら状アプリケーションであって、それにより局所組成物が処置を必要とする表面上に塗布される。

【0198】

反復および断続的使用のための容器 - アプリケーターデバイスは、組成物の非無菌保存に適する容器 - アプリケーターの開封後に組成物の定量分配に適するアプリケーションを含み得る。具体的態様において、アプリケーションは、アプリケーションからの組成物の定量分散を可能にするための約0.05平方インチ(0.323平方センチメートル)を超えない合理的開口部を有することを特徴とし、これは、組成物の複数回投与を可能にし、さらに、アプリケーションと密接に一体となるまたはアプリケーション上をねじで締め付けるキャップのような再封鎖手段を有することを特徴とする。開口部は、肛門管への挿入および内部痔への接近に適する、細長い、先細のチューブ様部材の先端にあり得る。一つの態様において、アプリケーションの開口部は約0.001 ~ 約0.01平方インチ(約0.00645 ~ 約0.0645平方センチメートル)である。

40

【0199】

一つの態様において、容器 - アプリケーターデバイスの壁は、壁に圧をかけたとき、壁が容器内の組成物をアプリケーションに押し出し、開口部を通させるのに十分に窪むように、柔軟な材料から製造される。他の態様において、組成物は、当分野で周知の重力送り方

50

法により、アプリケーションから放出される。このような方法は、容器の壁に圧をかける必要がない。

【0200】

一つの態様において、アプリケーションは、デバイスが使える状態となるまで開口部を閉じる、金属ホイルまたは他の類似の構造により覆われた開口部を伴い製造される。その後、開口部は、被覆を穿孔するピンまたは類似のデバイスの使用により復元される。

【0201】

断続的使用のためのこのようなデバイスは、同一個体による、種々の時点での局所組成物の複数使用を可能とする。

【0202】

反復断続的使用に適する容器 - アプリケーターデバイスにおいて、局所組成物は周囲条件で保存され、静菌性であるように選択される(例えば、米国特許番号3,527,224参照)。選択した組成物が静菌性であるとき、保存中の細菌の有害な蓄積がないため、製剤の無菌性を考慮せずに、周囲条件の長期保存が達成できる。

【0203】

容器 - アプリケーターデバイスのリザーバーは、気密かつ防水であってよく、内部媒体を無混入物で維持する。リザーバーは、媒体の無水を維持するために乾燥材を含み得る。リザーバーはどのような形でもよいが、円柱状または円錐状形状のような、媒体の滑らかな内部流動を提供する形状である。リザーバーのサイズは広い範囲で変わり得るが、典型的にリザーバー内のガスの量を最小化するために、リザーバー内部に入れられる組成物の体積よりわずかに大きい。リザーバーは、ガラス以外の、プラスチックのような多様な医薬グレードの物質のいずれかから製造し得る。局所組成物の薬物は、ガラスリザーバーに保存したとき、固化に悩まされる。リザーバーは、剛性、折り畳み式または圧縮性であり得る。圧縮性または折り畳み式リザーバーの使用は、圧縮性または折り畳み式リザーバーを押す行為が、組成物上に力を配置させ、このような圧の非存在下より組成物を速い速度で流れさせるために、使用者が組成物を搾り出す速度を大きく制御することを可能とする。圧縮性または折り畳み式リザーバー設計は、重力が、アプリケーションから痔または亀裂の処置に十分な流れを起こすには十分に強くない可能性があるため、ゲルの形での局所組成物に特に適切である。圧潰形状を維持する折り畳み式リザーバーは、使用後にリザーバーに入る空気の量を減少させるさらなる利点を有する。折り畳み式容器のこの利点は、媒体が典型的に使用間に可能性のある混入物を相対的に含まないままにする、複数使用(再利用可能)デバイスで特に重要である。

【0204】

アプリケーションチップは多くの形状、サイズおよび構成から成るものであり得る。かなり剛性であってよく、ガラス以外の、媒体製剤と適合性である何らかの材料、例えばプラスチックから製造され得る。ある適用のための適切なアプリケーションチップの選択は、組成物の粘性、組成物の所望の適用速度、肛門障害の性質およびその重症度のような因子による。

【0205】

本発明の容器 - アプリケーターは使い捨てまたは多回使用デバイスであり得る。多回適用のために十分な局所組成物を含む容器またはリザーバーは、交換式チップに適応するように構成される。このような態様において、交換式チップがリザーバーと連結する場所において、リザーバーは、リザーバーがアプリケーションチップの非存在下で密閉されるように、バルブ、隔壁またはシーリングガスケットのような手段を有し得る。リザーバー上にアプリケーションチップを配置することにより、バルブが開放され、組成物がリザーバーから流れ出ることを可能とする。この方法で、数回の適用に十分な組成物を含む1個のリザーバーを数時間、数日間または数週間にわたり使用できる。この態様はまた使用者が、1個のリザーバーを、治療過程の間に肛門障害に最も適合するよう選択した種々の形状およびサイズのアプリーケーターチップを用いて使用することを可能とする。

【0206】

使用

肛門直腸領域の障害は、一般的集団が普通に遭遇するが、多くの患者が羞恥心により受診が遅れ、または受診しないため、しばしば適切に対処されていない。さらに、このような状態のための多くの薬物療法が、適切な軽減および治癒の提供に至っていない。さらに、痔および肛門疣贅のような状態の処置が意図される多くの薬物療法は、自己適用が困難である可能性があり、適用後の不快感のために満足されていない。

【0207】

本発明は、痔、裂肛、肛門亀裂、痔瘻、肛門膿瘍および肛門掻痒症を含む多様な肛門直腸障害を効率的に処置するのに有用である組成物を提供し、該組成物は、先行技術の組成物と比較して、治療効果が増大し、患者コンプライアンスを改善する。提供される組成物は、多くの肛門直腸障害の同時処置に有用であり得る。

10

【0208】

痔(痔核としても知られる)は、正常なヒト肛門管の解剖的構造の一部を形成するが、腫大または炎症を起こしたときに疾病状態となり得る。その生理学的状態において、それらは、動静脈管および結合組織からなるクッションとして作用し、糞便の通過を助ける。病的痔の症状は、直腸出血、肛門領域における圧痛および疼痛を含む。

【0209】

病的痔は、典型的に外部または内部として分類され、これらは、歯状線に対するそれらの位置により区別される。外部痔は、内部外陰動脈の支流である下位直腸動脈の循環区域から流出する静脈の静脈瘤として、肛門縁(肛門管の遠位末端)の外側に発生する。外部痔は、しばしば有痛性であり、多くは腫脹、皮膚刺激および掻痒感を伴う。外部痔は血栓症になりやすく、血栓は、静脈破裂および/または血餅形成によって起こり得る。

20

【0210】

内部痔は、上位直腸動脈の支流の循環区域から流出する静脈の静脈瘤として、直腸内に発生する。この領域が痛覚受容体を欠くため、内部痔はしばしば無痛であり、罹患者はその存在に気付かないことがある。しかしながら、内部痔は、刺激されたとき出血し得る。未処置の内部痔は、より重症の脱出性または絞扼性痔の状態に至り得る。脱出性痔は、肛門の外側に押し出されるほど重度に膨張する。肛門括約筋が攣縮を起こし、脱出性痔核を肛門開口部の外側に閉め出したときは、血液の供給が絶たれ、痔核は絞扼性痔核となる。

30

【0211】

内部痔は、さらに、脱出の程度によりグレード化でき、グレードIは脱出症の不存在により特徴付けられ；グレードIIは、自然に軽減する、排便時の脱出および自然軽減により特徴付けられ；グレードIIIは排便時の脱出および用手軽減により特徴付けられ；そしてグレードIVは、用手軽減できない脱出により特徴付けられる。

【0212】

肛門亀裂は、肛門管の皮膚におけるひび割れまたは裂傷である。急性症例は、排便後の重度の断続的な疼痛を伴うことがあるが、慢性症例では、より軽度の疼痛を伴う。裂肛は、通常肛門開口部から伸び、通常正中線の後側に位置する。亀裂の深さは表面的であるか、または基底括約筋まで伸びることがある。ほとんどの裂肛は、肛門粘膜の限界を超えた伸張が原因である。治癒しない慢性亀裂の通常の原因は、肛門粘膜への血液供給障害を起こす、内部肛門括約筋の攣縮である。その結果、非治癒性潰瘍に至り、糞便細菌による感染が起こり得る。

40

【0213】

急性および慢性裂肛のこれまでの非外科的処置は、一般に痔に使用されるものである。括約筋弛緩のために使用される局所適用薬物は、ニトログリセリン、ニフェジピン、ジルチアゼム、ペラパミル、クエン酸シルデナフィルおよび/またはリドカインを含む。肛門伸張(Lord's operation)または側方括約筋切開術のような外科的処置は括約筋攣縮の低下を目的とする。他の手段は、肛門括約筋へのボツリヌス毒素の注射を含む。

【0214】

肛門直腸または肛門周囲膿瘍(肛門/直腸膿瘍、肛門周囲/直腸周囲膿瘍としても知ら

50

れる)は、モルガー二の肛門陰窩の一つでの感染による、肛門に隣接して起こる膿瘍である。ほとんどの症例は散発性であるが、糖尿病またはクローン病を有する個体または慢性ステロイド処置中の個体のリスクおよび発生率が高い。本状態は、一般に感染を排除するための手術と、続く抗生物質の経口投与およびおそらく局所処置により処置される。肛門膿瘍は、しばしば痔瘻の形成に至り、これは、肛門または直腸近くの肛門管と外部皮膚の間の腺内に形成される感染した管である。この状態もまた外科的処置を必要とし、一般に抗生物質投与が続く。

【0215】

肛門掻痒症(肛門周囲掻痒症または肛門炎としても知られる)は、病変部を掻こうとする強い衝動を伴う、肛門での皮膚刺激である。本状態は、特発性であるかまたは超自然的もしくは明らかな便失禁、特定食物の摂取、細菌もしくは真菌感染、痔もしくはさらに随伴する肛門直腸障害および皮膚科症状、特にアレルギー性接触性皮膚炎または乾癬を含む種々の因子または随伴する状態を伴う。処置手段は、衛生の改善、感染が存在するときは抗生物質または抗真菌薬物療法、一般に局所麻酔剤、血管収縮剤、保護剤またはこれらの組み合わせを含む種々のクリームおよび軟膏および局所ステロイド類のよる処置を含む。本組成物を、痔、亀裂、瘻孔、傷、疣贅または掻痒を発症している肛門管または直腸の領域に、保護コーティングを形成させるために組成物のフィルム形成に適する条件下でかつ典型的に非無菌条件下で、適用する。一般に、局所組成物の十分量を使用して、罹患した粘膜表面領域全体を覆う。一つの態様において、コーティングは、罹患した表面領域を少なくとも約1センチメートル、および少なくとも約5センチメートルを超えて伸びる。

10

20

【0216】

ここで使用する用語“治療有効量”は、薬物を投与する対象に有益な効果を提供するのに十分である薬物の量を意味する。より具体的に、治療有効量は、処置する対象の肛門直腸障害の症状の軽減または回復に有効な薬物の量を意味する。

【0217】

局所障害がある固定された濃度の局所組成物で処置されるため、ここでは、“治療有効濃度”について述べる。

【0218】

局所製剤の最初の相が適応され、溶媒が蒸発し、最初の乾燥フィルムコーティングが提供された後、第二層を最初のフィルムに重ねて適用してよい。必要に応じて、さらなる量の局所組成物を適用できる。

30

【0219】

一つの態様において、局所組成物を使用して、約0.5mm厚未満のコーティングを形成する。一つの態様において、局所組成物を用いて、少なくとも約0.1mm厚のコーティングを形成する。このようなコーティングは、例えば、罹患表面領域1平方センチメートルあたり約0.02mlの局所組成物の適用により形成され得る。

【0220】

一般に、フィルム形成に必要な時間の長さは、組成物の適用量、直腸または肛門粘膜領域の温度、直腸または肛門の含水量、組成物適用のための表面積などのような因子により変わる。しかしながら、一つの態様において、フィルム形成は、一般に約10～約60秒以内に完了する。この間、局所製剤の適用を受けた者は、典型的に活動および身体的動作を最小にし、それにより組成物に乾燥フィルムコーティングを形成させる。

40

【0221】

本発明の局所組成物は、典型的に室温(20)から体温(37)の間の温度で作用する。乾燥フィルムは適合性でありかつ快適であり、弾力的かつ柔軟であり、適用中および乾燥後の使用に際し、皮膚および粘膜を刺激しない。乾燥フィルムは、典型的に実質的に無痛であり、実質的に疼痛を起こすことなく容易に除去可能である。局所組成物から形成された乾燥フィルムはまた実質的に非水感受性および防水性である。局所組成物から形成された乾燥フィルムは、微細分散した医薬成分を含み、これは、接着領域に徐々に放出され得る。

50

【 0 2 2 2 】

本発明の組成物は、ヒト患者および、例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタおよび霊長類種の処置における動物への使用のような非ヒト哺乳動物対象の両者に適用可能である。

【 0 2 2 3 】

具体的態様にかかる上記記載は、他者が、現在の知識を応用して、過度の実験を要することなく、かつ一般的概念から逸脱せずに、種々の適用のためにこのような具体的態様を容易に修飾および/または適応するのに十分なほど、本発明の一般的性質を明らかにしており、それゆえに、このような適応および修飾は、開示する態様の均等物の意味および範囲の中で、包含されるべきであり、包含されることを意図する。ここで使用する表現および用語は、限定ではなく説明の目的であることは理解すべきである。種々の開示した機能を実施するための手段、材料および工程は、本発明から逸脱することなく多様な別の形態を取り得る。

10

【 0 2 2 4 】

次の実施例は本発明のある態様を説明するが、いかなる方法によっても特許請求の範囲を限定することを意図しない。次の実施例は、当業者に記載した発明をどのように製造しかつ使用するかの完全な開示および記載を提示するものであり、発明者らがその発明について考慮する範囲も、下記の実験が実施した全てのまたは唯一の実験であることを表そうとすることも意図しない。使用する数値(例えば量、温度など)については正確を期す努力をしているが、一定の誤差および偏差を考慮すべきである。特に断らない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧または近大気圧である。

20

【 実施例 】

【 0 2 2 5 】

実施例 1

表 1 は、痔の処置に使用するために製剤した、水中油型エマルジョン液体の形態の本発明の局所組成物の種々の態様を要約する。

【表 1】

表1

成分	製品100gあたりのg										H1	H2
	A	B	C	D	E	F	G	H				
トリメチルシロキシケイ酸	15	15	15	15	20	20	13	15		25		25
ヘキサメチルジシロキサン	22	22	22	22	24	26	18	43				
イソオクタン	21	21	21	22.5	20	20	17					
メチルシロキサン(0.65 dP)										38.25	46.74	
セサルPEG/PPG-1 0/1ジメチコン	4	4	4		4		4	4		4	4	
Tween 80	1.5				1.5		1.5	1.5		1.5	3	
Tween 20		2										
ラウリル硫酸ナトリウム			1.5	3		3						
水	25	24.5	25	25	30	30	35	25				
酢酸緩衝液pH4.4										30	20	
アラモキシシムHCl	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	
フェニレフリンHCl	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25		0.25	0.25	
ビス-ビニルジメチコン	5	5	5	5			5	5				
ビニルジメチコンおよびハ イドロゲンジメチコン	5	5	5	5			5	5				
シクロペンタシロキサンお よびジメチコンブレンド	1	1	1	1			1	1				
ペムレンTR-1												0.01

実施例 2

実施例 1 のプレパレーション H を次のとおり製造した。

トリメチルシロキシケイ酸粉末を、室温でメチルシロキサンに溶解した。セチル PEG / PPG - 10 / 1 ジメチコンを、トリメチルシロキシケイ酸の溶液に添加した。プラモキシシンおよびフェニレフリンを水に溶解した。水溶液の pH を酢酸緩衝液により 4.2 ~ 4.4 に調節した。Tween 80 を水溶液に添加した。トリメチルシロキシケイ酸溶液を水溶液と合わせ、ホモゲナイザーの手段により室温で混合した。

得られた局所液体溶液をワイブ基材に適用し、密閉して、局所液体組成物が含浸された使い捨てワイブを提供した。本組成物を、使い捨てワイブを使用して、外部痔に罹患している成人の肛門領域を拭いて適用した。

【 0 2 2 7 】

実施例 3

表 2 は、痔の処置のためのゲルの形態の本発明の局所組成物の種々の態様を要約する。

【 表 2 】

表 2

成分	製品 100 g あたりの g			
	I	J	K	L
トリメチルシロキシケイ酸	15	17	20	25
ヘキサメチルジシロキサン	18	18	21	
メチルシロキサン(0.65cP)				42.65
イソオクタン	19	20	22	
セチル PEG / PPG - 10 / 1 ジメチコン	4		4	4
Tween 80	1.5		1.5	1.5
ラウリル硫酸ナトリウム		3		
水	30	30	30	25
プラモキシシン HCl	1	1	1	1
フェニレフリン HCl	0.25	0.25	0.25	0.25
ビス-ビニルジメチコン	5	5		
ビニルジメチコンおよびハイドロゲンジメチコン	5	5		
シクロペンタシロキサンおよびジメチコンブレンド	1	1		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5	0.5	0.5	
ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol HHX)				0.6

【 0 2 2 8 】

実施例 4

組成物 L を次のとおり製剤した。

トリメチルシロキシケイ酸粉末を、RT でメチルシロキサンに溶解した。ケイ素界面活性剤セチル PEG / PPG - 10 / 1 ジメチコンをトリメチルシロキシケイ酸の溶液に添加した。プラモキシシンおよびフェニレフリンを水に溶解した。水溶液の pH を酢酸緩衝液で

4.2 ~ 4.4 に調節した。Tween 80 を水溶液に、泡立ちを避けるためゆっくり混合しながら添加した。ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol HHX)を、激しい混合下、70 °C まで加熱して水相に分散させた。混合物形成後、混合を室温に冷却されるまで続けた。トリメチルシロキシケイ酸溶液を水溶液と合わせ、ホモゲナイザーで室温で混合した。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの水相への溶解により、粘性ゲルが形成された。

得られた粘性局所ゲル組成物は、25000 ~ 45000 cP の範囲の粘性を有した。

【0229】

実施例 5

42 歳の女性患者に、実施例 3 の表 2 のゲル組成物 L を、肘、首および腕の内側に適用した。その直後(約 20 秒)、組成物は乾燥し、皮膚上に薄フィルムが残った。

フィルムを、12 時間、18 時間および 24 時間後に耐久性および柔軟性について試験した。この間、患者は、通常の日常活動を行い、1 回シャワーを浴びた。

フィルムは 12 時間、18 時間および 24 時間後に変化していないことを確認した。フィルムは体表面から落ちず、ひび割れまたは剥離はなかった。フィルムは、12 時間、18 時間および 24 時間後に柔軟のままであることが判明した。フィルムは、通常の活動中の 1 日をとおして、患者の皮膚の不規則さならびに皮膚の動作に密接して順応した。フィルム下の皮膚はわずかに青白く、24 時間後でも血管収縮剤フェニレフリンがなお活性であることを示した。24 時間後、フィルムを皮膚から剥がし、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により試験し、長期間であったにも関わらず、フィルム中に相当量の 2 活性剤(プラモキシシンおよびフェニレフリン)が見出された。

【0230】

実施例 6 (予言的) - 本開示の組成物の乾燥により得られたフィルムの耐久性

本開示の乾燥フィルムの耐久性を評価するために試験を行った。モデルは、有効なフィルムは皮膚と外部環境の間に物的障壁を提供するとの原則に基づく。それゆえに、フィルムはまた、無害な不活性マーカー物質の洗い落ちおよびこすり落ちも阻止するはずである。活性炭粉末(ACP)は一つのこのようなマーカーである。

フィルム性能を、本開示のフィルムを、健康成人対象の背中に均一に作った ACP 調製部位上に無作為に適用し、装着期間(例えば、1 日間、2 日間、3 日間またはそれ以上)にわたり、これらの部位上に残る ACP の量を測定することにより評価する。対象は、通常の日常活動を行い、1 日 1 回シャワーを浴び、過度の身体活動または長期の水への暴露を避けるよう要求する。日々、試験部位の標準デジタル写真を撮り、コンピューター支援画像解析を使用して、残存 ACP 量をモニターする。着用 1 日、2 日および 3 日後に残存するマーカー染み(ACP)を、フィルム有効性の指標として使用する。染みが残っていれば残っているほど、フィルムは試験部位の保護に対して有効である。結果を、0 日目の元々の ACP マーカーのパーセンテージとして表す平均 ± SEM 耐久性のチャートとして示すことができる。

【0231】

実施例 7 (予言的) - 本開示の組成物の乾燥により得られたフィルムの柔軟性

本開示の乾燥フィルムの柔軟性を評価するために試験を行った。フィルムを合成皮膚上に調製し、ASTM 方法 D 4338 - 97 に基づき、3 つのサイズの心棒屈曲棒(1/2 インチ、1/4 インチ、1/8 インチ)上で屈曲させる。各フィルムで複数データ点を回収する。フィルムが屈曲過程中に裂けるか否かを記録する。

刺青練習用皮膚(合成皮膚)を本開示のフィルムで被覆した。皮膚を、フィルムの上部表面との密接な接触を維持しながら、心棒上で逆 U 字の角度を形成するように巻きつける。各試験で新鮮な切片を使用して、試験を、心棒の直径を徐々に小さくしながら反復する。

方法：

- 1) フィルムを、2 × 4 インチ寸法の刺青練習用皮膚に適用する。
- 2) 試験フィルムおよび試験装置を、試験条件で 24 時間保管する。
- 3) 試験を、試験フィルムおよび試験装置を条件付けするために使用したのと同じ環境

で行う。

4) 最大直径心棒を、試験フレーム内の水平操作位置に置く。

5) 試験フィルムを、片手の親指と人差指で、指の間が最長寸法となるように、握る。

低温試験では、温かい指から試験フィルムを隔離するために軍手を使用してよい。

6) 試験フィルムの平鋼(または他の支持構造)を、試験心棒の縦軸に対して直角で接線方向に横たえる。

7) 試験フィルムを、下部表面を、心棒との密接な接触を維持しながら、心棒に対して反対に巻きつけ、心棒上で逆U字型を形成させる。

8) 裸眼で観察されたフィルムの割れ目、ひび割れまたは亀裂を記録する。

9) 新鮮なフィルムを、次の小さい直径の心棒に巻きつける。

10) 試験を、新鮮なフィルムを使用して、異なる直径の3種の心棒上で、数回反復する。

11) フィルムの柔軟性を、曲げられたときにフィルムがひび割れない能力により決定する。

【0232】

実施例8 - 痔の処置における本発明の組成物の効果

背景：無作為臨床試験で、患者を3群に分け、PP-110ゲル(表2の組成物L)、PP-110ワイブ(表1における製剤H1)またはコンパレーターとしてプレパレーションH(登録商標)クリームを与えた。PP-110は1日1回適用し、プレパレーションHは表示どおり1日4回適応した。

全患者に、割り当てられた処置を使用しながら、14日間にわたる疼痛、出血、掻痒感、腫脹、不快感および粘液分泌のようなパラメータを記録するよう依頼した。ほとんどのパラメータについて、患者は毎日0 = なし、1 = 軽度、2 = 中度および3 = 顕著を選択するよう依頼した。唯一の例外は疼痛であり、1 = なし ~ 10 = 最大の間の疼痛レベルを選択するよう依頼した。

【0233】

結果：プロトコルを終了した最初の32名の患者(9名がPP-110ゲル、11名がPP-110ワイブおよび12名がプレパレーションHクリーム)に基づき、次の中間結果を得た。

疼痛：PP-110(ゲルまたはワイブ)での処置の14日間をとおして報告された疼痛は、PP-110を1日1回使用し、プレパレーションHを1日4回使用したにも関わらず、プレパレーションHアームにおいて報告された疼痛と比較して減少した。図1は、プレパレーションHと比較して、ゲルおよびワイブとしての本発明の組成物での処置後の痔核疼痛レベルを示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味するデルタである。

【0234】

掻痒感：PP-110(ゲルまたはワイブ)での処置の14日間をとおして、掻痒感は、プレパレーションHアームにおいて報告された掻痒感と比較して有意に減少した。図2は、プレパレーションHと比較して、ゲルおよびワイブとしての本発明の組成物で処置後の痔核掻痒感を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味するデルタである。

【0235】

腫脹：14日間を通したPP-110ゲルおよびワイブアームの腫脹値は、プレパレーションHアームにおいて報告された腫脹と比較して有意に減少した。図3は、プレパレーションHと比較して、ゲルおよびワイブとしての本発明の組成物での処置後の痔核腫脹を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味するデルタである。

【0236】

出血：PP-110ゲル患者およびプレパレーションH患者は、14日間をとおして類似の出血結果を示した。PP-110ワイブ患者は、最初の7日間はずかに劣ったが、そ

10

20

30

40

50

の後追いついた。図4は、プレパレーションHと比較して、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置後の痔核出血を示す。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味するデルタである。

【0237】

不快感：PP-110患者は製品を1日1回使用し、プレパレーションH患者は1日4回使用するにも関わらず、不快感に関する全3アームの結果は同等であった。図5は、プレパレーションHと比較して、ゲルおよびワイプとしての本発明の組成物で処置後の痔核不快感を示す。

【0238】

まとめ：全ての臨床的パラメータにおいて、PP-110アームの一方または両方とも、プレパレーションHアームと同等または優れた結果を示した。これは疼痛、掻痒感、腫脹、出血および不快感を含み、PP-110は1日1回適用し、プレパレーションHは1日4回適用したにも関わらず、達成された。示すデータは、測定した各パラメータについて前日からの変化を意味するデルタである。

10

【0239】

実施例9 - ワイプの調製のためのペムレンTR-1を含む液体組成物

実施例1における表1のプレパレーションH2を、プレパレーションHに準じて、ペムレンTR-1を添加して製造した。

トリメチルシロキシケイ酸粉末を、メチルシロキサンに室温で溶解した。セチルPEG/PPG-10/1ジメチコンをトリメチルシロキシケイ酸の溶液に添加した。プラモキシシンおよびフェニレフリンを水に溶解した。水溶液のpHを酢酸緩衝液により4.2~4.4に調節した。Tween 80を水溶液に添加した。トリメチルシロキシケイ酸溶液を水溶液と合わせ、ホモゲナイザーの手段により室温で混合した。

20

局所液体組成物が得られ、その粘性は、水の粘性に近い1~1.2 cPであった。

得られた局所液体組成物をワイプ基材に適用し、密閉して、局所液体組成物が含浸された使い捨てワイプを提供した。組成物を、使い捨てワイプを使用して、外部痔に罹患している成人の肛門領域を拭いて適用した。

【0240】

ここに引用する全ての特許、特許出願および刊行物は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。上記のおよび他の特色および機能またはその代替物を、多くの他の異なる系または適用と好ましく組み合わせ得ることは認識される。種々の現在予測されないまたは予期されない代替物、修飾、変化または改善が、この後当業者によりなされ得る。

30

【図 1】

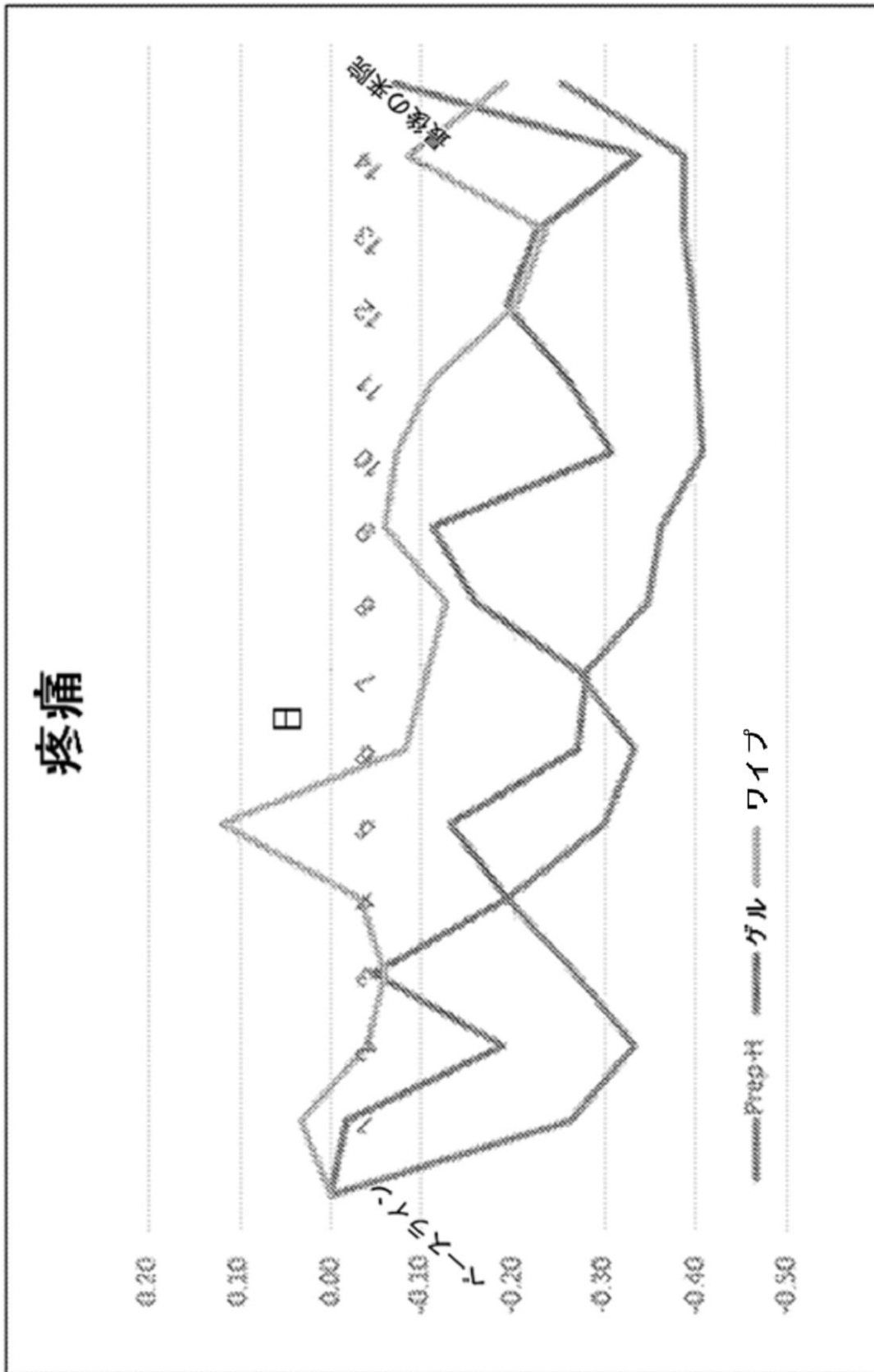


Fig. 1

【図 2】

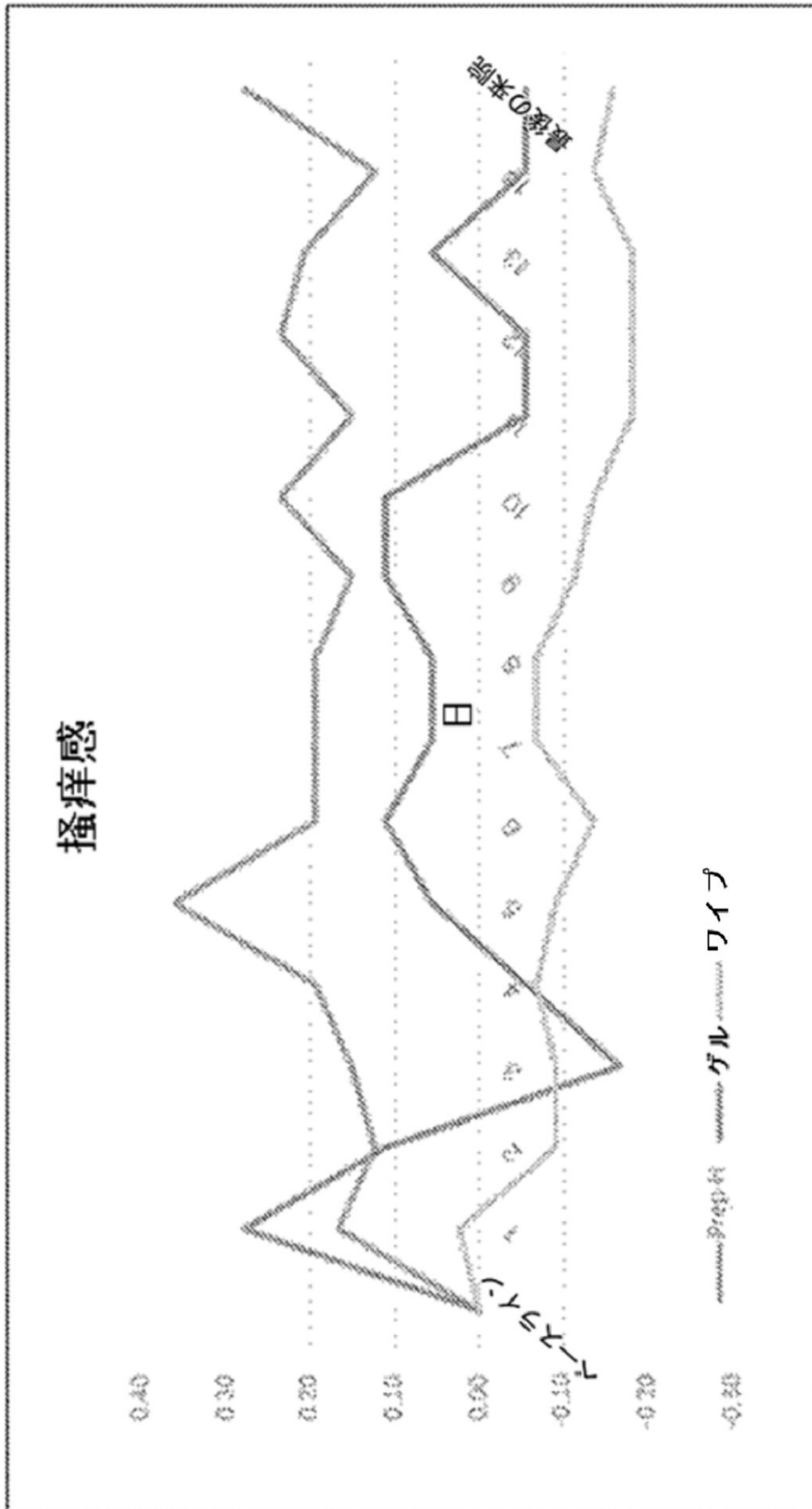


Fig. 2

【図 3】

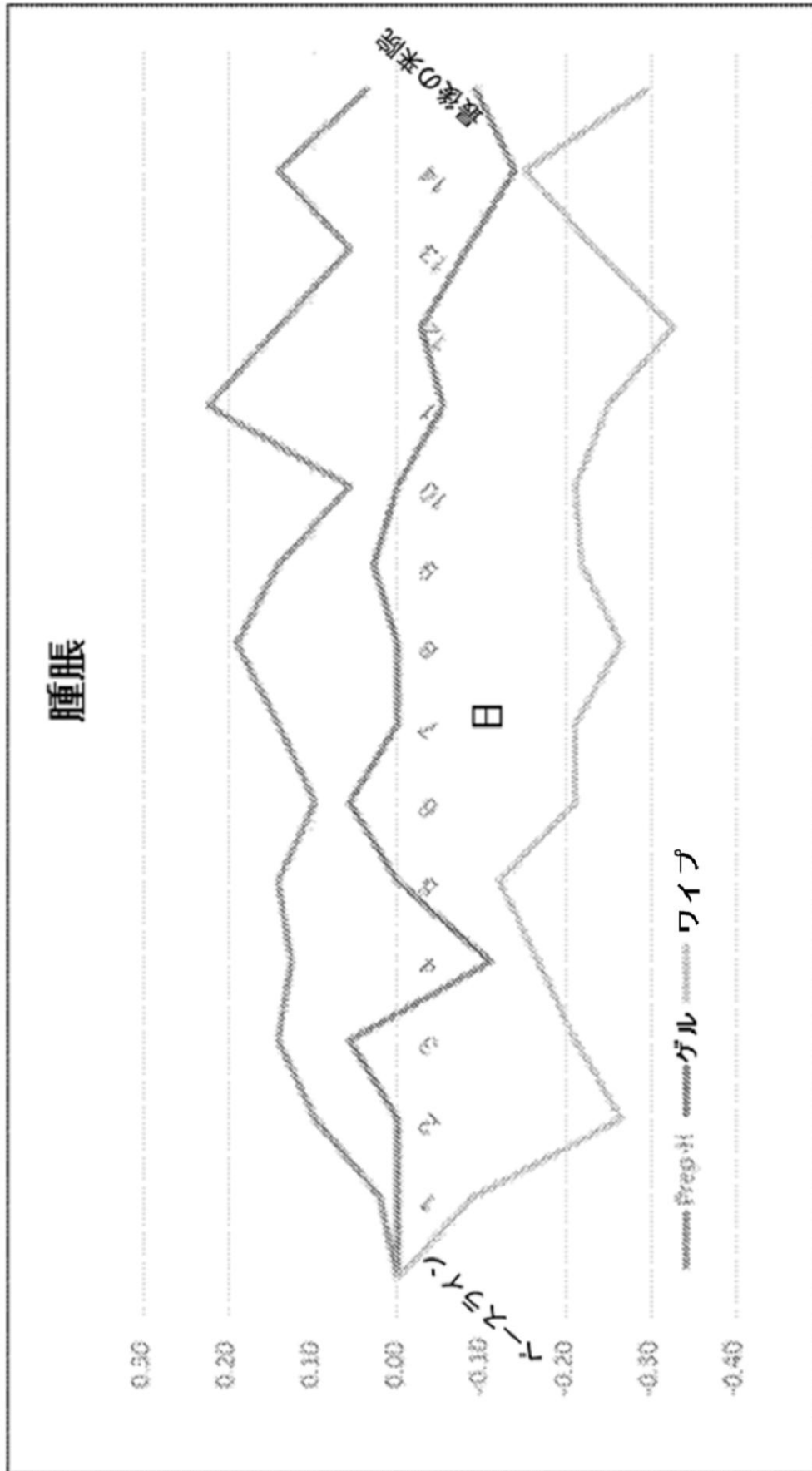


Fig. 3

【図 4】

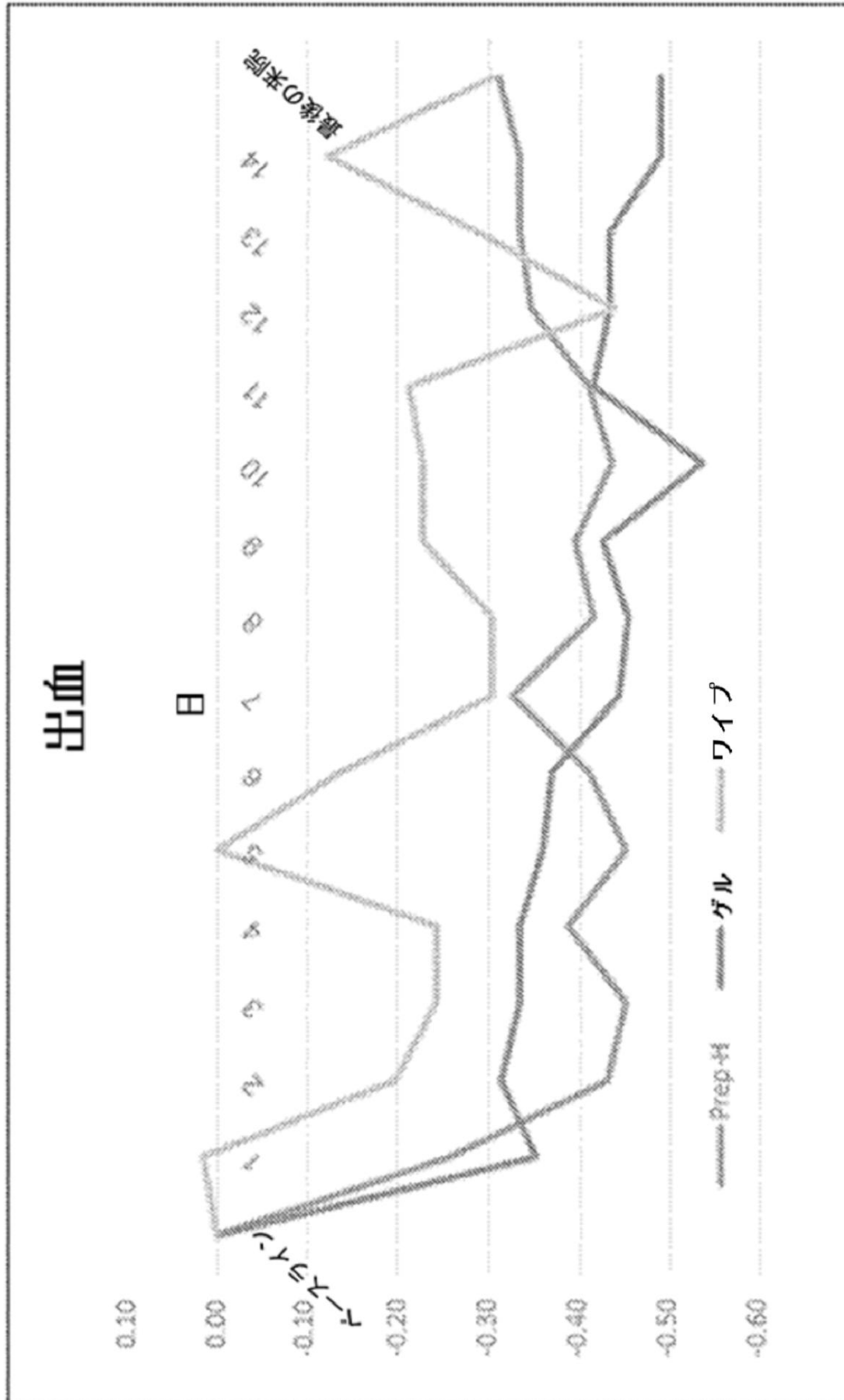


Fig. 4

【図 5】

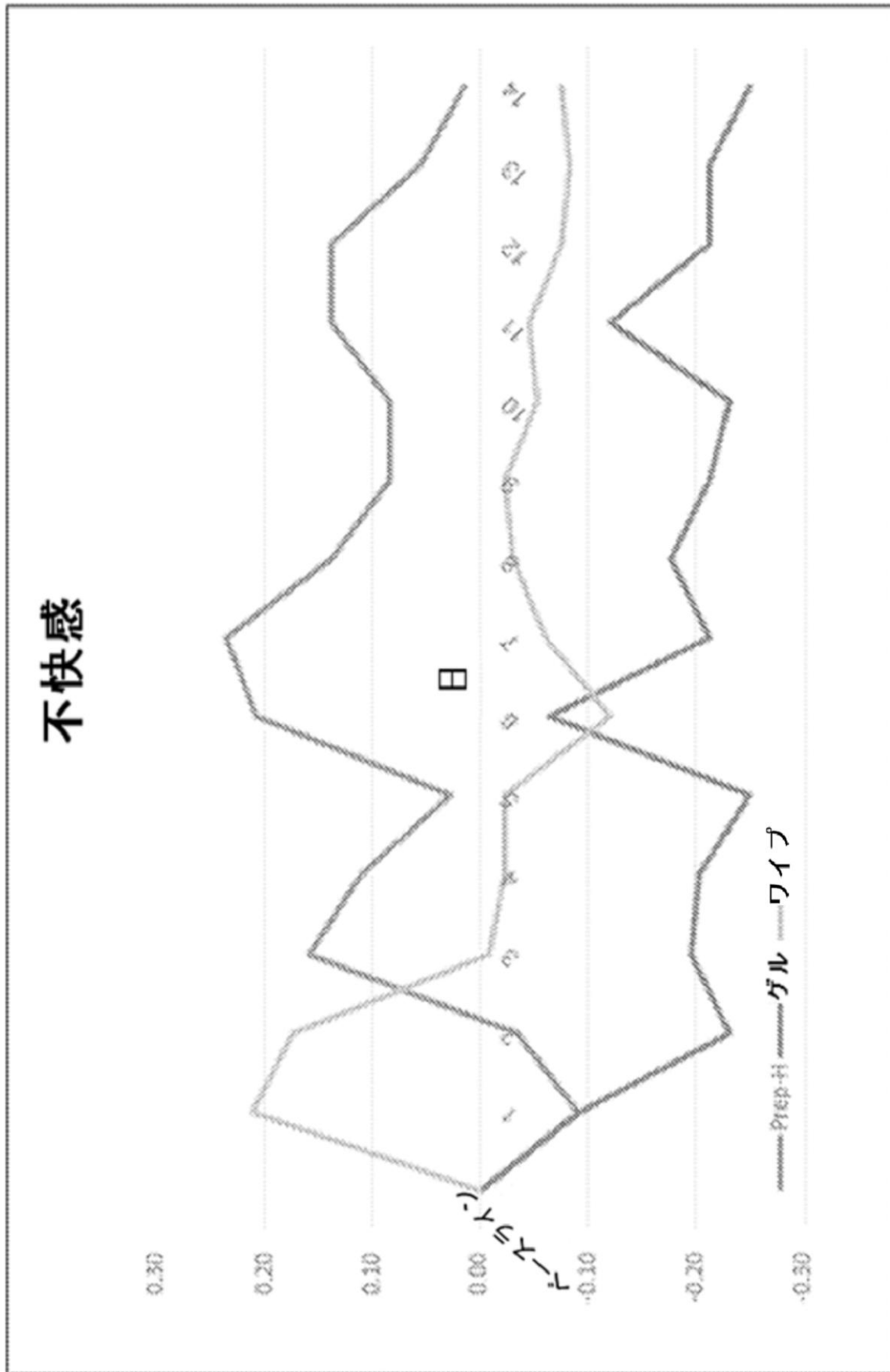


Fig. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2014/001233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/08 (2015.01) CPC - A61K 31/80 (2015.01) 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(8) - A61K 9/08, 31/137, 31/5375, 31/80; A61L 26/00; C08L 83/00 (2015.01) CPC - A61K 31/80; A61L 26/0019, 26/0066, 26/0076; C08L 83/00 (2015.01) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/159, 163, 239.2, 653 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Search terms used: topical, trimethylsiloxysilicate, polysorbate, water, siloxane.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0110415 A1 (GUPTA) 25 May 2006 (25.05.2006) entire document	1-34
Y	US 2008/0014252 A1 (DELPRETE) 17 January 2008 (17.01.2008) entire document	1-34
Y	US 6,387,405 B1 (SHAH et al) 14 May 2002 (14.05.2002) entire document	14
Y	US 2009/0041680 A1 (TAMARKIN et al) 12 February 2009 (12.02.2009) entire document	17-19, 23, 24, 26, 29-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 March 2015		Date of mailing of the international search report 08 APR 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 17/10	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)		A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)		A 6 1 K 31/5375	
		A 6 1 K 31/137	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 エフゲニア・ロジンスキー

イスラエル 8 4 6 5 1 3 8 ベエル - シェバ、ラブ・シュロモ・アダニ・ストリート 3 8 番

(72) 発明者 エラン・エイラート

イスラエル 4 6 3 4 4 0 1 ヘルズリヤ、オリ・バベル・ストリート 1 番

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA17 AA24 AA25 AA71 AA72 AA74 AA94 AA95 BB29
BB31 DD41Z DD55F DD64 EE09 EE10 EE23F EE27A EE47 FF31
FF35 FF43 FF56 FF61
4C086 AA01 AA02 BC73 MA03 MA05 MA22 MA28 MA31 MA32 MA56
MA60 MA63 NA05 NA12 NA13 ZA81 ZA89
4C206 AA01 AA02 FA11 MA03 MA05 MA33 MA42 MA48 MA51 MA52
MA80 MA83 NA05 NA12 NA13 ZA81 ZA89