

(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2005-515191**(P2005-515191A)**

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/14	A 6 1 K 33/14	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 8 4
A 6 1 K 33/00	A 6 1 K 33/00	4 C O 8 6
A 6 1 K 33/30	A 6 1 K 33/30	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-546869 (P2003-546869)	(71) 出願人	504206816 グレイストーン メディカル グループ、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 3 8 1 1 1 テネシー、 メンフィス、 ポプラー アベニュー 3 2 5 1、スイート 2 0 0
(86) (22) 出願日	平成14年11月27日 (2002.11.27)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月28日 (2004.7.28)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/038175	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 暉夫
(87) 国際公開番号	W02003/045366	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 国際公開日	平成15年6月5日 (2003.6.5)		
(31) 優先権主張番号	60/334, 337		
(32) 優先日	平成13年11月29日 (2001.11.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 創傷の治療及び使用する組成物

(57) 【要約】

亜鉛イオン、カルシウムイオン、ルビジウムイオン及び／又はカリウムイオンを、薬剤として許容可能な担体中に含む合成組成物であって、開放創に施用すると、創傷中の少なくとも M M P - 2 及び／又は M M P - 9 の活性を効果的に調節する組成物。創傷を治療するための方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それぞれ薬剤として有効な量の亜鉛イオンとルビジウムイオンとの混合物を生理的に不活性な担体中に含む、慢性の開放創の治癒を促進するための組成物。

【請求項 2】

薬剤として有効な量のカルシウムイオンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

薬剤として有効な量のカリウムイオンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

薬剤として有効な量のカリウムイオンを含む、請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

前記組成物の pH を調節するのに適した酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記酸がクエン酸である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物がポリエチレングリコールを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

薬剤として有効な量のイオンチャンネル物質を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

それぞれ薬剤として有効な量の亜鉛イオンとルビジウムイオンの混合物を、生理的に不活性な担体中に含む、前記混合物がほぼ中性の pH を有する、慢性の開放創の治癒を促進するための組成物。

20

【請求項 10】

前記担体がポリエチレングリコールを含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

薬剤として有効な量のカルシウムイオンを含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

薬剤として有効な量のイオンチャンネル物質を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

創傷と関連があるマトリクスメタロプロテイナーゼ 2 及び / 又は 9 を復調 (d e m o d u l a t i n g) させるための組成物であって、亜鉛イオン及びルビジウムイオンを含む薬剤として有効な量の溶液を含む組成物。

30

【請求項 14】

薬剤として有効な量のイオンチャンネル物質を含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

薬剤として有効な量のカリウムイオンを含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 16】

薬剤として有効な量のカルシウムイオンを含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 17】

それぞれ薬剤として有効な量のカリウム及びカルシウムのイオンを含む、請求項 12 に記載の組成物。

40

【請求項 18】

ポリエチレングリコールを含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が実質的に 5 . 0 の pH を示す、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 20】

治療上有効な量の亜鉛イオン及びルビジウムイオンを含み、実質的に中性の pH を有する、薬剤として有効な量の溶液を、創傷中に導入することを含む、慢性の開放創を治療する方法。

【請求項 21】

50

前記混合物が薬剤として許容可能な担体を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記溶液が薬剤として有効な量の酸素除去剤を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

薬剤として有効な量のイオンチャンネル物質を含む、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2001年11月29日に出願された仮出願第60/334,337号に基づく優先権を主張する本出願であり、前記仮出願は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、創傷、特に、床ずれ及び糖尿病性潰瘍などの、治癒に抵抗性の開放創の治療に関する。さらに本発明は、細胞外マトリクスと関連がある化学的環境の確立及び/又は調節における、助剤としての無機物質の使用に関する。

【0003】

より詳細には、本出願は、特に慢性の開放創及び他の皮膚疾患の治療において、マトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)を調節するための合成組成物に関する。

【背景技術】

【0004】

従来技術において、ヒトの身体中に多数の金属メタロプロテイナーゼが存在することが知られている。これらMMPの少なくともいくつかは、活性化されるまで比較的休眠状態で存在し(「プレMMP」)、その後いくつかのMMPは、細胞増殖や非増殖に影響を与え、該MMPが少なくとも一部において細胞の細胞外マトリクス(ECM)を介して作用することが示唆されている。

【0005】

特に、MMP-2が、創傷の治療において指摘されている。その不活性状態において、プロMMP-2は、その活性部位を覆うタンパク質のリボンを含んでいる。このMMPが活性化されうるのは、このタンパク質が除去(開裂)されなければならない。これは「システインスイッチ」と名付けられている。MMP-2を活性化させるために、活性部位にある亜鉛イオンが注目されている。さらに、第2部位にあるカルシウムイオンは、MMPにその活性状態での適切な形状を与えると考えられている。メタロプロテイナーゼの阻害物質(TIMP)は同定されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者は、末梢領域内、特に慢性創傷の深い陥凹内で、MMP-2及びMMP-9が両方ともその量が増大していることを同定した。このことはまた、「治癒するのが難しい」開放創において、これらMMPが顕著に増加していることを意味する。加えて本発明者は、亜鉛イオン、カルシウムイオン、ルビジウムイオン及び/又はカリウムイオンを、薬剤として許容可能な担体中に含む合成組成物を発見した。この組成物を開放創に施用すると、MMP2及び9の存在に関する創傷の培養物の分析により証明されたように、2週間治療後に、創傷中のMMP-2及び/又はMMP-9の活性を効果的に低下させ、創傷の治療において目視的に観察可能な改善がもたらされる。創傷の治療プロセスにおける目視的に観察可能な改善は劇的であり、予想外の短い時間枠で起こる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

さらに、慢性創傷部位に本発明の組成物を連続的に施用することが、しばしば数週間以内に慢性創傷の完全な治癒をもたらす点で有効であることが見出されている。特に、本発明の有効成分を含む組成物は、創傷の外部の周辺領域内ではなく、創傷の深部内側の陥凹

内で、MMPの存在を調節しそれ故その活性をするのに有効であることが判明している。さらに本発明の組成物は、酸素除去剤として作用していると思われ、これによって創傷の内側陥凹内の酸素ラジカルの病的影響を排除、あるいは著しく低下させている。

【0008】

床ずれなどの創傷、及び全層熱傷は、本発明の概念を用いて効果的に治療される。

【0009】

(発明の詳細な説明)

ラット(部分的に深く切除した創傷)及びヨークシャー種のブタ(接触熱傷)を用いて行った最初の実験で、本発明者は、本発明の成分を含む組成物がより「正常な」表皮をもたらす上皮形成を促進することを見出した。創傷床は、酸性ホスファターゼで陽性染色される細胞である、活性の低いマクロファージを含んでいた。

10

【0010】

飼育ブタモデルに皮膚深部接触創傷を与えると、施す治療によっては、完全に上皮が形成されない欠陥を生じる。組織生検によると、創傷は、 $9 \times 2 \text{ cm}$ の深い全皮欠陥である。このような生検創傷は、上皮形成が遅い傾向にある。切除した生検創傷が肉芽組織により充填されると、収縮による創傷の治癒を明白に目視できる。これらの創傷は、施用する試験物質の有効性について明白な肉眼的効果を得る上で理想的な試験モデルである。本発明の成分を含む組成物は、このような創傷を変化させることが見出されており、このような創傷は、主に初回施用の数日後に始まる上皮形成によって治癒される。さらに、このような生検創傷は、現存の組成物で治療した創傷と比較して、収縮の代わりに明らかな上皮

20

【0011】

本発明の成分を含む組成物を作製し、飼育ブタモデルを使用して試験した。この試験により、未治療の創傷では、MMP-2の明らかな発現が示され、本発明の成分を含む組成物で治療した対照の創傷では、MMP-2のごくわずかの発現しか観察されなかった。

【0012】

前述の試験後に、本発明の成分を含む組成物を使用して、*in vitro*でのヒト試験を行った。これらの試験では、酢酸ビニルエチレン担体に本発明の組成物を含浸させて、創傷部位用の含浸包帯を作成した。

【0013】

この試験において、当初に31人の患者が試験に参加した。5人の患者は、試験を中止し、8人の患者は、継続的な治療を受けている。これらの患者の内、18人の患者の創傷は、平均治癒時間10週間で完全に治癒した。この試験において総ての患者は、明確に反応した。

30

【0014】

以下の具体的な実施例は、ヒトでの試験において観察された結果の例として与える。それぞれの場合において、包帯を画定するEVOH担体上の本発明の組成物を、創傷部位に施した。包帯を様々な間隔で取り除き、新鮮な包帯に交換した。十分な量の本発明の組成物が担体上に置かれ、創腔がほぼ完全に充填された。

【実施例1】

40

【0015】

女性74才

病歴：

リウマチ様関節炎。

薬物療法：

高用量のステロイド。

創傷の型：

感染性血腫後の側方下肢の外傷後潰瘍。

創傷の期間

本創傷は治療の開始前、1年を超えて存在していた。

50

以前の治療：

D U O D E R M

ヒドロゲル

真空システム

H o n e y 及び S S D、

【 0 0 1 6 】

図 6 は、治療の開始時におけるこの患者の創傷を示す。本試験に入る前である。図 7 は、30 週間治療後の治癒した創傷を示す。12 週間の組成物を用いた治療の後に、この患者をステロイドで治療したことを注記する。この作用が治癒プロセスを遅延させ、中断させたことが示された。したがって、ステロイドの治療の介入がなければ、この患者の治療時間は短縮したと思われる。 10

【 0 0 1 7 】

図 8 及び 9 を参照すると、第 1 日に、この患者の創傷は長さ約 6 c m 長、幅約 2 c m であった。この創傷は脚部深くに広がった。創傷の生検を、帯域 A、B 及び C を含む創傷の断面を表す図 9 に示す。帯域 A は壊死性細胞残骸を有する広いフィブリン層からなる。帯域 B は、成熟コラーゲンの分解及び炎症があるさらに広い帯域である。帯域 C は創傷の底部に隣接しており、この位置における炎症の低減が示されている。治療前に第 1 日目の生検材料を M M P - 2 に関して調べたところ、創傷の上部層中の線維芽細胞が高レベルの M M P - 2 を発現していることが示された（図 10）。これと同じ生検材料では、創傷のより深部の層で、M M P - 2 について陽性染色された線維芽細胞は 1 つだけしか認められなかった。図 12 及び 13 に示すように、組成物を用いた 14 日間の治療の後、すべての帯域に、好中球の多大な蓄積を示すフィブリンキャップを有することが、容易に同定できる。治療のこの時点における帯域 B は、フィブリンキャップの直下で同定可能であり、古コラーゲンが少なく、新しい真皮の出現が見られる。図 13 は、14 日間の治療後の創傷の全体像を示し、「浄化された」創傷、及び元の創傷の全体の大きさの縮小を明らかに示す。治療後 14 日での創傷における生検は、帯域 B における M M P - 2 の発現について明確な変化を示さなかった（図 14）。図 15 及び 16 に示すように、治療後 6 週間で、創傷は大きさがさらに小さくなり、治癒が進行した。この時点における創傷の生検によって、壊死性のキャップが消失し、新しい真皮が健全な状態であったことが示された。さらに、生検では、創傷中の M M P - 2 の発現がゼロ近くまで低下し、これは新しい真皮の健全な外見と一致した。 20 30

【 0 0 1 8 】

患者の治療の第 6 週目と第 12 週目の間に、ステロイド治療を行った。第 12 週目に、創傷の生検によって、線維芽細胞が M M P - 2 を再び発現し始めたことが明らかに示された。ステロイドを使用した創傷の治療を止めると、図 7 に示すように全治療期間 30 週間以内で創傷が完全に治癒した。

【 実施例 2 】

【 0 0 1 9 】

男性 75 才

病歴

心臓代償不全

血管機能不全

糖尿病

創傷の型

外傷後

裂傷

創傷の期間

創傷は数週間存在した

以前の治療

A D A P T I C

40

50

S S D (F L A M M A Z I N E)

【 0 0 2 0 】

図 1 7 は、組成物を用いた治療の開始前の、第 1 日目の実施例 2 の創傷を示す。図 1 8 は、組成物を用いて治療され、治療後 4 . 5 週における創傷が完全に治癒した腕の一部分を示す。

【 実施例 3 】

【 0 0 2 1 】

男性 8 1 才

創傷の型

2 次的及び 3 次的な電気による熱傷

10

創傷の期間

創傷は 1 6 日間存在した

以前の治療

S S D (F L A M M A Z I N E)

E L A S T O - ゲル

【 0 0 2 2 】

図 1 9 は、組成物を用いた創傷の治療の開始前の、第 1 日目のこの創傷を示す。図 2 0 は、治療後 7 週における完全に治癒した創傷を示す。

【 実施例 4 】

【 0 0 2 3 】

20

男性 5 7 才

病歴

糖尿病

毛巣破損

骨合成

創傷の型

側方果部の外傷後潰瘍

創傷の期間

創傷は 2 年以上存在した

以前の治療

30

K A L T O S T A T

【 0 0 2 4 】

図 2 1 は、治療の開始前の第 1 日目に存在した創傷を示す。図 2 2 は、第 7 週目の完全に治癒した創傷を示す。

【 0 0 2 5 】

図 2 1 に示す創傷の生検材料の断面を、図 2 3 に示す。注目すべきは、創傷の上部にフィブリンと死細胞からなるフィブリンキャップがあることである。図 2 4 及び 2 5 は、第 1 日目に、創傷の表面領域及び深部領域中で M M P - 2 の発現が大きいことを示す。

【 0 0 2 6 】

治療の第 3 週目に、創傷は上皮生成の明らかな進行 (図 2 6) 、フィブリンキャップの大きさの縮小 (図 2 7) を示した。第 3 週に創傷の生検材料を調べると、さらに、線維芽細胞及び血管の増大 (図 2 8) 、及び線維芽細胞中での M M P - 2 発現の低下 (図 2 9 も参照のこと) が示された。

40

【 0 0 2 7 】

第 5 週目に、創傷はほぼ完全に閉じ、フィブリンキャップはさらに縮小した (図 3 0 及び図 3 1) 。第 5 週目に、創傷の生検材料は、僅かにより活性化星状線維芽細胞、炎症の増大、及び M M P - 2 発現の低下を示した (図 3 2 及び図 3 3) 。

【 0 0 2 8 】

述べたように、創傷の完全な治癒が、わずか治療後 7 週間で生じた。

【 実施例 5 】

50

【 0 0 2 9 】

女性 7 6 才

病歴

リウマチ様関節炎

レノー病

腰部の交感神経切除

第 1 指の切断

静脈機能不全

創傷の型

脚部潰瘍、右内側潰瘍

脚部潰瘍、左内側潰瘍

10

創傷の期間

創傷は 4 年を超えて存在した（開放型 / 治癒済）

以前の治療

S S D (F L A M M A Z I N E)

B I A T I N フォーム

圧迫包帯

【 0 0 3 0 】

図 3 5 及び図 3 6 は、実施例 5 に関する 2 つの創傷を示す。図 3 5 及び図 3 7 は、完全に治癒した後の同じ 2 つの創傷を示す。図 3 4 の創傷の完全な治癒は治療の 8 . 5 カ月後にもたらされ、図 3 6 の創傷の完全な治癒は治療の 9 カ月後にもたらされた。

20

【 0 0 3 1 】

一の実施形態では、本発明の組成物は亜鉛イオン、ルビジウムイオン、カリウムイオン、及びカルシウムイオンを含む。

【 0 0 3 2 】

様々な前述の成分を含む溶液を、以下のように調製した。

【 表 1 】

組成物 I

クエン酸カリウム 0.895 モル / l

30

塩化ルビジウム 3.1 ミリモル / l

塩化亜鉛 64 ミクロモル / l

クエン酸 (溶液の pH を 5.5 に調節するのに
充分な量)

40

【表 2】

組成物 II

クエン酸カリウム	0.895 モル / l
塩化ルビジウム	3.1 ミリモル / l
塩化亜鉛	64 ミクロモル / l
塩化カルシウム	0.2 ミリモル / l
クエン酸	(溶液のpHを5.5に調節するのに 充分な量)

10

【表 3】

組成物 III

水酸化カリウム	0.895 モル / l
塩化ルビジウム	3.1 ミリモル / l
塩化亜鉛	64 ミクロモル / l
クエン酸	(溶液のpHを5.5に調節するのに 充分な量)

20

30

【表 4】

組成物 IV

水酸化カリウム	0.895 モル / l
塩化ルビジウム	3.1 ミリモル / l
塩化亜鉛	64 ミクロモル / l
塩化カルシウム	0.2 ミリモル / l
クエン酸	(溶液のpHを5.5に調節するのに 充分な量)

40

【0033】

薬剤等級の成分を、本発明のそれぞれの組成物中に使用することが好ましい。

【0034】

組成物 I 及び I I I を、化学発光アッセイ（反応性酸素種の生成の阻害の指標）、補体アッセイ（古典的経路、補体活性の指標）に供した。本発明のこれらの組成物は、以下のような I C - 50 値を示した。

50

【表 5】

表 A

	化学発光アッセイ	補体アッセイ
実施例 I	10 μ l/ml	9 μ l/ml
実施例 II	36 μ l/ml	28 μ l/ml

10

【0035】

水酸化カリウムを含んでいた組成物 II は、pH を 5.0 とするために、より多くのクエン酸を必要とし、これによって実施例 1 で使用したクエン酸カリウムはより活性であり、したがって組成物 I の IC₅₀ 値がより低いことが示された。いずれの場合にも、補体アッセイの結果は、床ずれ、糖尿病性潰瘍などの慢性創傷、及び他の創傷で見られる MMP の調節において、本発明の組成物の有効性を明らかに示している。

【0036】

一の実施形態では、本発明の組成物を、WHITFIELD の軟膏又は他の適切なクリームなどの、薬剤として許容可能な担体に取り込ませることができる。

20

【0037】

好ましくはクリーム型担体の形である本発明の組成物は、開放創などに直接施すことができ、あるいは組成物が適用されたガーゼ包帯を使用することによって施すことができる。

【0038】

様々な開放創の治療において使用するための好ましい組成物は、0.895 モル/リットルのクエン酸カリウム、3.1 ミリモルの塩化ルビジウム、0.2 ミリモル/リットルの塩化カルシウム、及び 6.4 ミリモルの塩化亜鉛を、蒸留水を使用した溶液中含む。この溶液は、クエン酸を使用して pH 5.0 に酸性化する。

【0039】

本発明の組成物は、スーパーオキシドアニオンを除去する作用を有するが、他の薬剤として許容可能なスーパーオキシドアニオンの除去剤を添加することができる。天然に存在するポリエーテル又はコーヒー酸が、創傷、特に熱創傷の治療において、有用であると思われる。このような添加剤は、組成物の化学発光及び/又は DPPH アッセイ（電子又は水素を与えることによる抗酸化活性）値をミクログラムの範囲に低下させることができる。

30

【0040】

本発明の好ましい組成物は、カルシウムイオンを除外することによって改変することができるが、少なくともいくつかの創傷の治療において組成物の有効性はいくらか低下する。既に述べたように、本発明の組成物において水酸化カリウムでクエン酸カリウムを置換することは許容されるが、溶液の pH を 5.0 に調節するための酸の必要性が高いために、好ましくない。比較的少量ではあるが、溶液中の亜鉛イオンの存在は、本発明の組成物の所望のレベルの有効性を得るには重要であると思われる。これと同じ因子が、ルビジウムイオンであると思われる。本発明の組成物における無機イオンの源を本明細書に示すが、これらのイオンの他の源が、組成物の所与の施用に許容できることを理解されたい。初期の試験によって、本発明の組成物の創傷の治療効果を害することなく、組成物中のいくつかの無機イオンの量を、好ましい組成物から変化させることはできるが、その効果を低下させることがあることが示されている。いずれの場合も、溶液の pH はほぼ 5.0 に調節することが好ましく、これによって望ましい緩衝特性が組成物に与えられる。

40

【0041】

50

いずれの場合も、本発明の組成物の活性成分に、亜鉛、カリウム、ルビジウム及び／又はカルシウムが含まれることが見出されている。カルシウムは所望の治癒プロセスには重要ではないようであるが、カルシウムが本発明の組成物中に含まれた場合、有害ではないようであり、いくつかの場合は望ましいと思われる。他方で亜鉛は、本発明の組成物の治癒的性質に不可欠であるようであり、ルビジウムも、本発明の組成物が治癒剤として有用であることが見出されている、癌、潰瘍、及び他のこのような疾患に使用される組成物に関し不可欠であることが、強く示されている。

【 0 0 4 2 】

クエン酸は、好ましくは、pHを調節する目的で本発明の組成物中に含めた場合、このような役割において有効であることが見出されている。本発明の溶液のpHを正常化するための他の酸としては、例えば塩酸を使用することができる。

10

【 0 0 4 3 】

ポリエチレングリコールは、特に、幾分その酸素除去性のために、本発明の溶液の一要素として有効であることが見出されている。

【 0 0 4 4 】

本発明の一の実施形態では、モノキシジルなどのイオンチャンネル物質が、カリウムイオンの代わりに有効であることが見出されてきている。

【 0 0 4 5 】

本発明の組成物は、生物学的に比較的不活性であるか、あるいは創傷の治癒プロセスに関し不活性である、他の不活性成分を含むことができるが、本発明者は、(いくつかの組成物では)亜鉛、カリウム、ルビジウム及びカルシウムイオンが存在しないことが、創傷治癒の前述の劇的な結果を得るために不可欠であることを見出している。

20

【 0 0 4 6 】

創傷の修復中に、種々のMMPが複数の細胞型によって生成される。MMP-2は炎症細胞によってのみ生成される。MMP-9は、表皮細胞及び炎症細胞によって生成される。MMP-2及びMMP-9は、他のMMPよりも十分に切断されたコラーゲンに作用する。MMPは、無傷の皮膚中、あるいは表皮又は真皮中では、活発には発現されない。移動細胞によるマトリクスの望ましい活性化(the matrix awaiting activation)において、MMPが蓄えられるという考えがある。慢性創傷中の炎症組織は、通常の治癒された創傷と比較して、過度に高いMMPレベルを示し、その過度なレベルは、慢性創傷中の30%より高いMMPレベルにある。

30

【 0 0 4 7 】

本発明の一の態様に従うと、本発明の組成物は、慢性の開放創の組織再生を高めることが知られている性質を示し、実証された、非応答性又は治癒が遅い創傷の、完全な創傷の閉鎖を提供する。

【 0 0 4 8 】

第1の段階で、本発明の組成物は、1つ又は複数のMMP、特にMMP-2及びMMP-9の発現を明らかに調節し、これによって慢性創傷中のこれらのMMPのレベルを低下させて、創傷の治癒を正常にする。第2及び他の段階で、本発明の組成物は、創傷部位から酸素基を除去するために働き、創傷中のpHレベルを正常にし、これによって治癒するのが好ましい創傷中の環境を進展させる。さらに他には、本発明の組成物は、炎症を低下させ、遊離酸素基を除去し、瘢痕組織を減少させ、強力な抗菌物質として作用することもできる。

40

【 0 0 4 9 】

真皮の創傷の治癒は、損傷組織中で起こる、複雑ではあるが整然としたプロセスとして認識されている。したがって損傷組織は、炎症、肉芽組織形成、細胞外マトリクス(ECM)堆積、堆積したコラーゲンの収縮及び再形成プロセスに反応する。このプロセスは図37に示す。本発明者は、ECM合成とECM分解の間でバランスするとき、再形成が結果として起こることを見出している。多くの種々の状況がこのプロセスに影響を及ぼす結果、ECMの過剰又は不足の状態へとバランスが変わり、これによって再形成プロセス

50

が阻害される可能性がある（図38参照）。39中に見られるように、真皮組織の主要成分であるコラーゲンの線維芽細胞合成は、成長因子及びサイトカインによって刺激される。可溶性のプロコラーゲンペプチドは、線維芽細胞の環境中に放出される。末端ペプチド鎖のプロコラーゲンペプチターゼによる切断によって、真性コラーゲン線維の形成が可能となる。リシルオキシダーゼはこれらのフィブリルの架橋を助長し、マトリクスを構造安定化させる。ECM中では、いくつかの型のコラーゲンを、ECMに寄与する他の物質と共に、認識することができる。

【0050】

コラーゲンを分解するために働く酵素であるMMPの生成も、成長因子の影響下にある。刺激及び阻害因子は、プロメタロプロテイナーゼの放出をもたらす。このプロ形態は、プラスミンによって活性化される。活性化されたメタロプロテイナーゼは、メタロプロテイナーゼ組織阻害物質（TIMP）によって即座に失活し、その結果タンパク質分解酵素の空間的な作用は制限される。MMPの主な作用は、コラーゲンを分解することである。このスキームは、in vivoで起こっていることを、過度に簡略化したものである可能性があることに留意しなければならない。例えば、（a）プラスミノゲンからのプラスミン放出は、プラスミノゲン活性化因子（PA）及びプラスミノゲン活性化因子阻害剤（PAI）の作用によって調節され、これらはいずれも成長因子及びサイトカインの影響下で線維芽細胞によって生成される；（b）メタロプロテイナーゼは、顆粒細胞の活性酸素発生から、H₂O₂ + MCP⁺ → MCP⁺ + H₂O₂ -、これは非常に抗菌性である）；（c）メタロプロテイナーゼは、TIMP以外、例えば2-マクログロブリン（血清中の抗プロテアーゼ）によって活性化される可能性もある；かつ/又は（d）メタロプロテイナーゼは、コラーゲン以外の他の分子、例えば他のECM分子を切断能によって切断することができ、おそらくは補体系（C5a及びC3A）の活性化をもたらすこともできる。

【0051】

経時的なMMPの分布については、ほとんど知られていないようである。正常な皮膚は基底レベルのMMP-2を示すが、MMP-9発現は示さないことが知られている。本発明者は、慢性創傷中の高レベルのMMPを示している。

【0052】

創傷の治癒機構の複雑性とは無関係に、本発明者は、慢性又は他の真皮創傷に対して時間をかけて適用すると創傷の治癒を劇的に高める、好ましくはほぼ5.0のpHの溶液中の金属イオンの組合せを発見した。本発明の組成物はまた、癌、乾癬、並びに様々な皮膚感染、熱傷、及び/又は病巣の治療において示された。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】本発明の組成物を施した、創傷を示す写真である。

【図2】典型的な非応答性の創傷の写真である。

【図3】典型的な非応答性の創傷の写真である。

【図4】典型的な非応答性の創傷の写真である。

【図5】典型的な非応答性の創傷の写真である。

【図6】実施例1の脚部の創傷の写真である。本発明に従った治療の前後それぞれの、実施例1の創傷を示す。

【図7】実施例1の脚部の創傷の写真である。本発明に従った治療の前後それぞれの、実施例1の創傷を示す。

【図8】本発明に従った治療前の、実施例1の脚部の創傷の写真である。

【図9】図8に示す創傷の生検材料の顕微鏡写真である。

【図10】図9の帯域A及びBの上側層中の、MMP-2のレベルを示す顕微鏡写真である。

【図11】図9の帯域Cの深部層中の、MMP-2のレベルを示す顕微鏡写真である。

【図12】本発明に従った治療後14日での、図9の帯域A、B及びCの外見を示す図で

ある。

【図 1 3】治療後 1 4 日での、図 8 に示す創傷の外観を示す写真である。

【図 1 4】治療後 1 4 日での、図 9 の帯域 B の顕微鏡写真である。

【図 1 5】治療後 6 週での、実施例 1 の創傷の写真である。

【図 1 6】図 1 5 に示す創傷の生検材料の顕微鏡写真である。

【図 1 7】本発明に従った治療の開始前の、実施例 2 の創傷の写真である。

【図 1 8】治療後 4 . 5 週での創傷が完全に治癒した後の、図 1 7 に示す創傷の顕微鏡写真である。

【図 1 9】本発明に従った治療の開始前の、実施例 3 の創傷の写真である。

【図 2 0】7 週間の本発明に従った治療後の、完全に治癒したときの、実施例 3 の創傷を示す写真である。 10

【図 2 1】本発明に従った治療の開始前の、実施例 4 の創傷の写真である。

【図 2 2】7 週間の本発明に従った治療後の、完全に治癒したときの、実施例 4 の創傷の写真である。

【図 2 3】実施例 4 の、図 2 1 に示す、創傷の顕微鏡写真である。

【図 2 4】本発明に従った治療前に創傷の表面領域で採取した、実施例 4 の創傷の顕微鏡写真である。

【図 2 5】本発明に従った治療前に創傷の深部領域で採取した、実施例 4 の創傷の顕微鏡写真である。

【図 2 6】本発明に従った治療後 3 週間での、実施例 4 の創傷を示す写真である。 20

【図 2 7】図 2 6 に示す創傷の顕微鏡写真である。

【図 2 8】実施例 4 の創傷の治癒の進行を示す、顕微鏡写真である。

【図 2 9】実施例 4 の創傷の治癒の進行を示す、顕微鏡写真である。

【図 3 0】本発明に従った治療の 5 週間後の、実施例 4 の創傷の写真である。

【図 3 1】図 3 0 に示す創傷の顕微鏡写真である。

【図 3 2】本発明に従った治療後 5 週間での、実施例 4 の創傷の顕微鏡写真である。M M P 発現の低下を示す。

【図 3 3】本発明に従った治療後 5 週間での、実施例 4 の創傷の顕微鏡写真である。M M P 発現の低下を示す。

【図 3 4】本発明に従った治療の開始前の、実施例 5 の右脚部の創傷の写真である。 30

【図 3 5】本発明に従った治療後 8 . 5 カ月での、実施例 5 の右脚部の創傷の完全な治癒を示す写真である。

【図 3 6】本発明に従った治療の開始前の、実施例 5 の左脚部の創傷の写真である。

【図 3 7】本発明に従った治療後 9 カ月での、実施例 5 の左脚部の創傷の写真である。

【図 3 8】創傷治癒プロセスの模式図である。

【図 3 9】創傷中の M M P の均衡の、模式図である。

【図 4 0】創傷中の E C M 生成及び分解の、模式図である。

【図 4 1】創傷中のコラーゲン形成の、模式図である。

【図 1】



Fig. 1

【図 2】

非応答性の創傷



【図 3】

非応答性の創傷



【図 4】

非応答性の創傷



【図 5】

非応答性の創傷



【図 6】

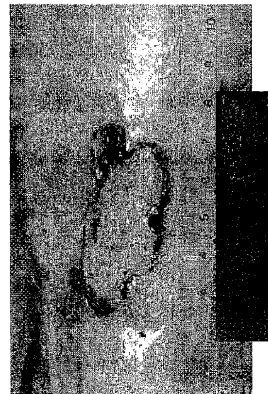


Fig. 6

【図 7】



Fig. 7

【図 8】

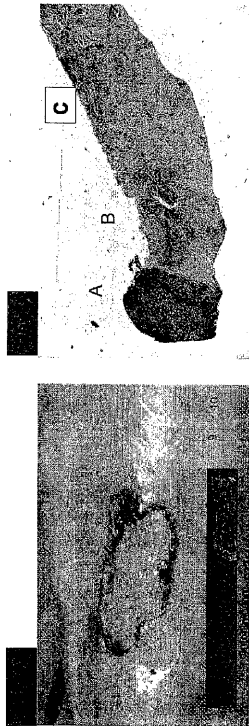


Fig 9

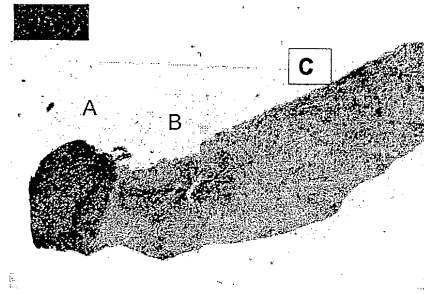
Fig 8

Top end consists of a broad fibrin layer with necrotic cellular debris (A)

Adjacent there is a rather broad zone with breakdown of matured collagen and inflammation (B)

Toward the bottom the inflammation declines (C)

【図 9】



上部端は、壊死性細胞残骸を有する広いフィブリン層からなる (A)

隣接して、成熟コラーゲンの分解及び炎症があるさらに広い帯域が存在する (B)

底部に向って炎症は低下する (C)

【図 10】

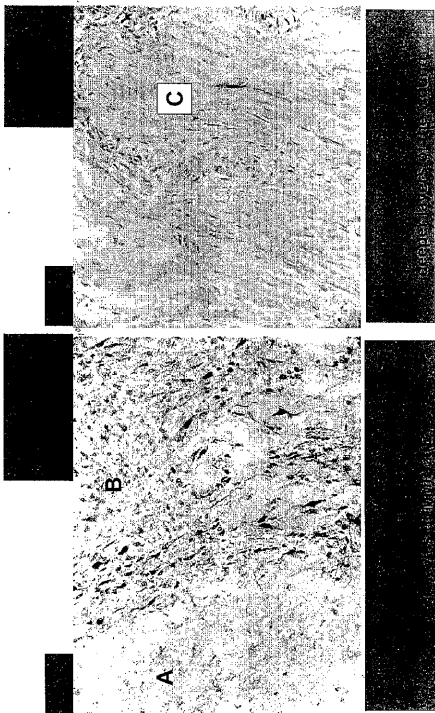


Fig 11

Fig 10

【図 11】

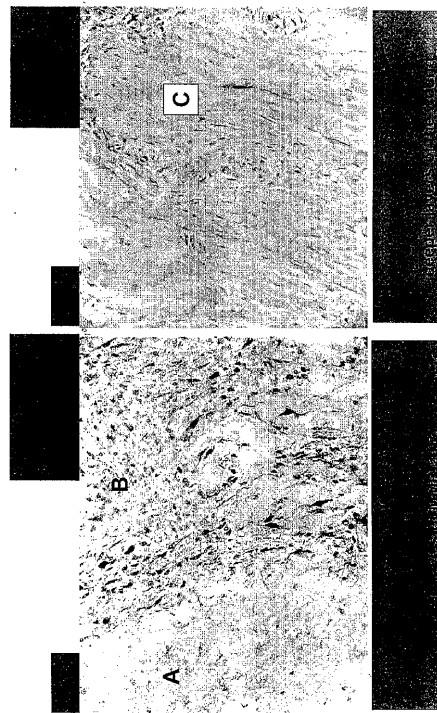


Fig 12

Fig 11

【図 1 2】

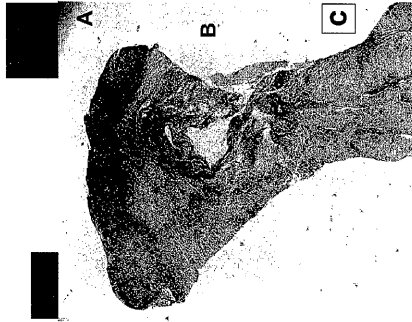


Fig. 12

【図 1 3】

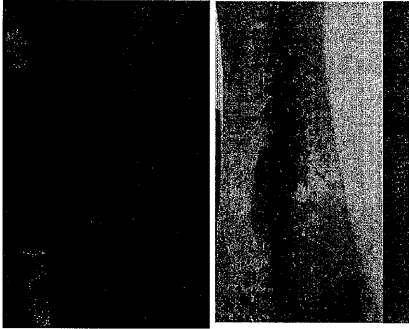


Fig. 13

【図 1 5】

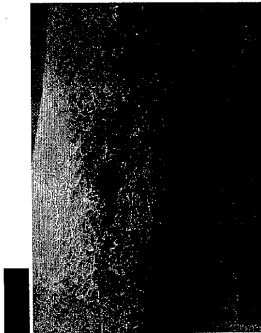


Fig. 15

【図 1 6】

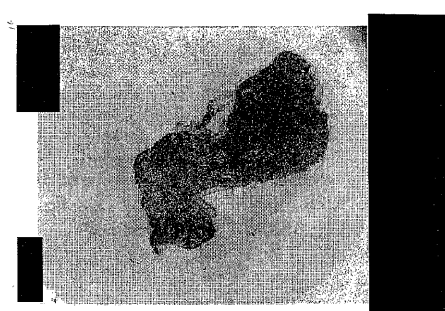


Fig. 16

【図 1 4】

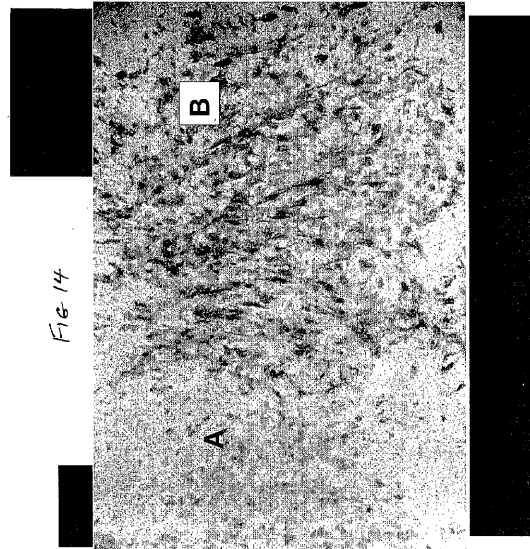


Fig. 14

【図 1 7】

男性 75才

病歴：

- 血管機能不全
- 心臓代償不全
- 糖尿病

薬物療法：

- コルチゾン使用

創傷の型：

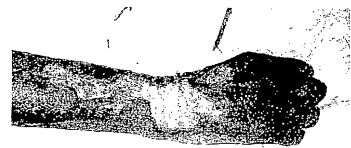
- 外傷後
- 裂傷

潰瘍の期間：

- 2週間

以前の治療

- SSD（フラマジン）
- 順応



【図 1 8】

男性 75才

病歴：

- 血管機能不全
- 心臓代償不全
- 糖尿病

薬物療法：

- コルチゾン使用

創傷の型：

- 外傷後
- 裂傷

潰瘍の期間：

- 2週間

以前の治療

- SSD（フラマジン）
- 順応



【図 19】

男性 81才

創傷の型：

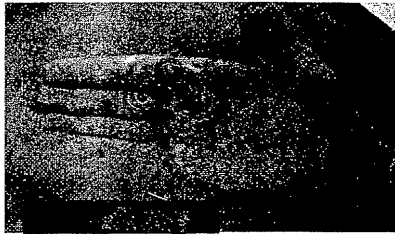
- 2次的／3次的な
電気による火傷

火傷の期間：

- 16日間

以前の治療：

- SSD (フラマジン)
- Elasto- ゲル



【図 20】

男性 81才

創傷の型：

- 2次的／3次的な
電気による火傷

火傷の期間：

- 16日間

以前の治療：

- SSD (フラマジン)
- Elasto- ゲル



【図 21】



Fig 21

【図 22】

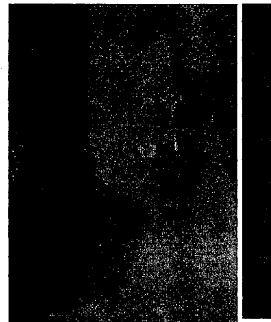


Fig 22

【図 23】

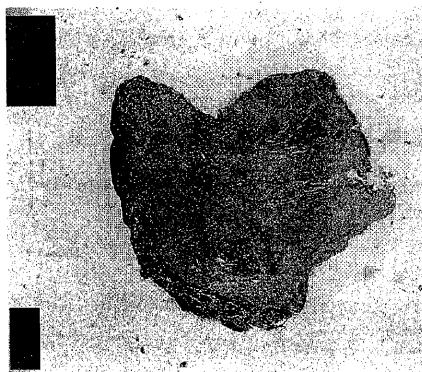


Fig 23

【図 24】

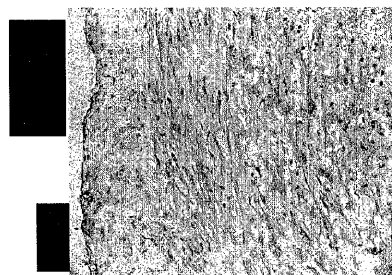


Fig 23-

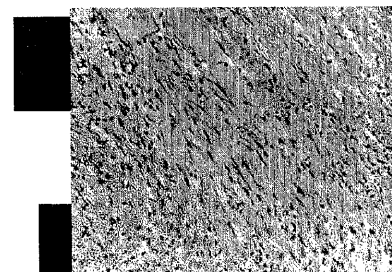
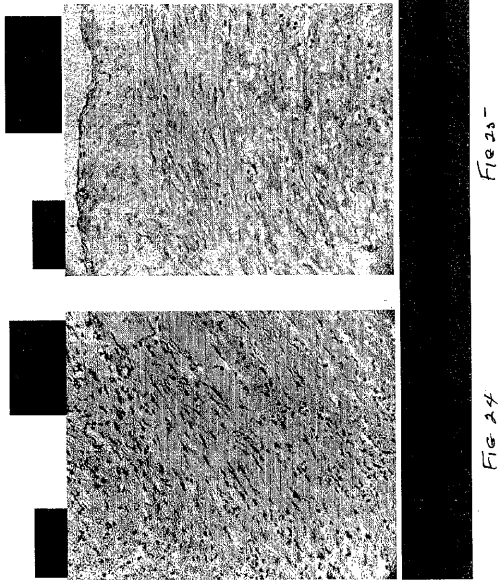
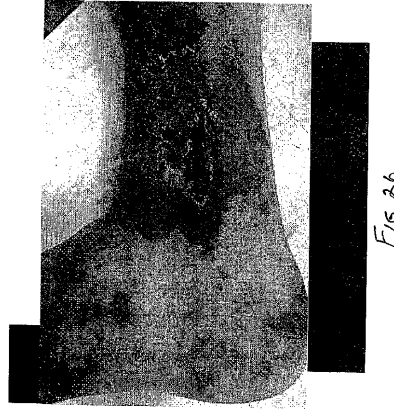


Fig 24

【図 25】



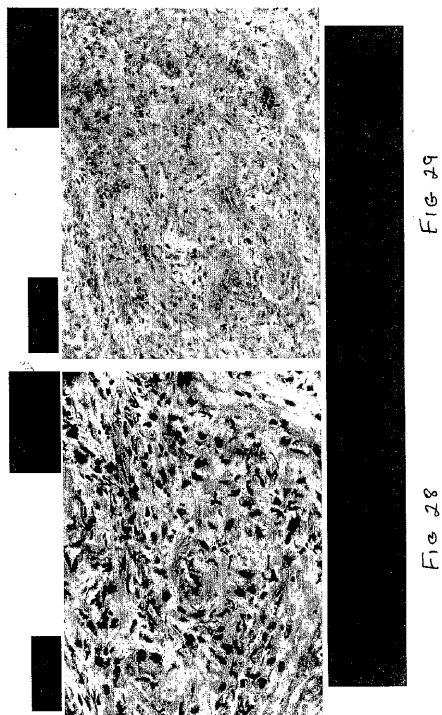
【図 26】



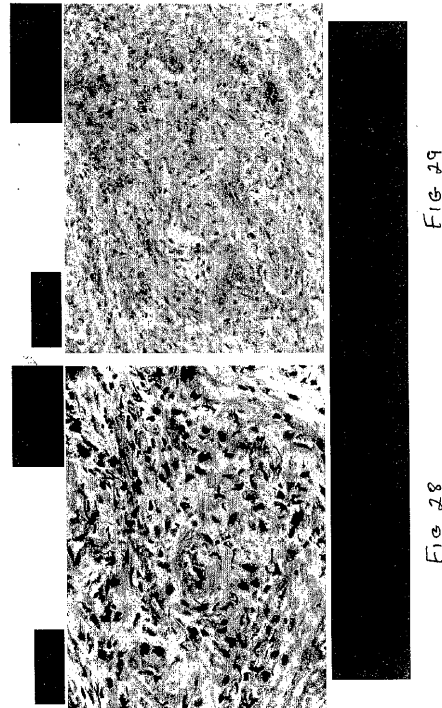
【図 27】



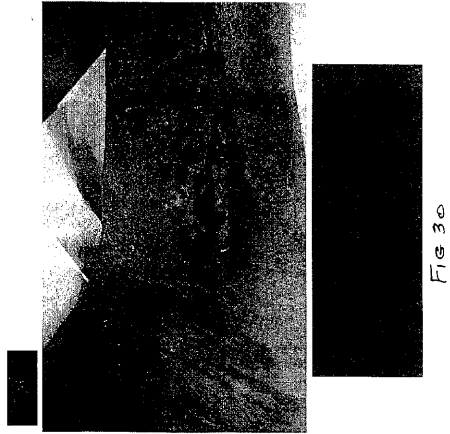
【図 28】



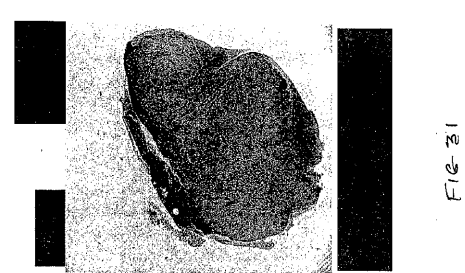
【図 29】



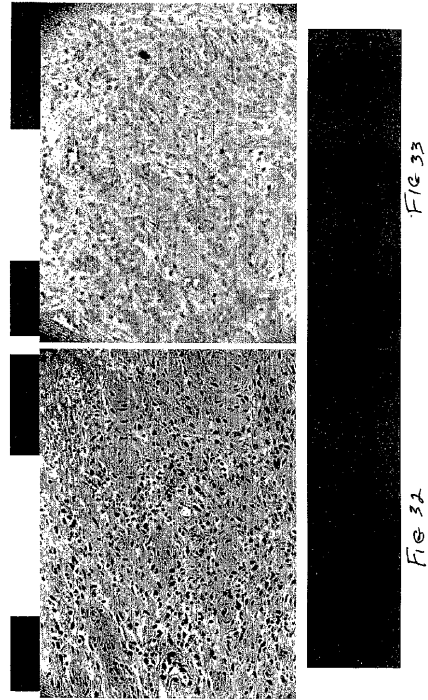
【図 30】



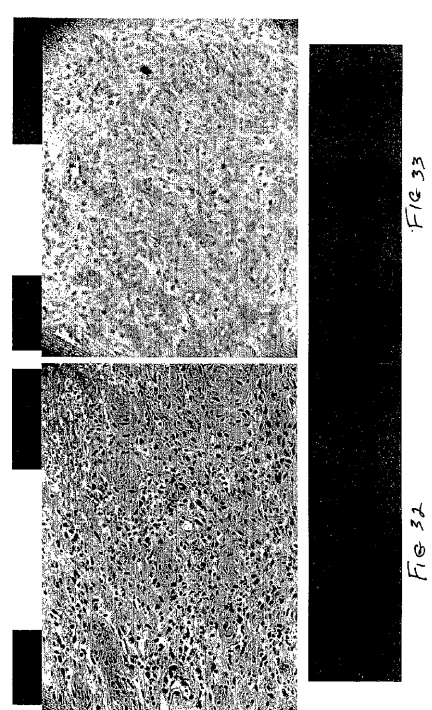
【図 31】



【図 32】



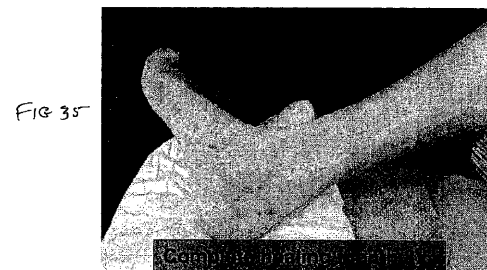
【図 33】



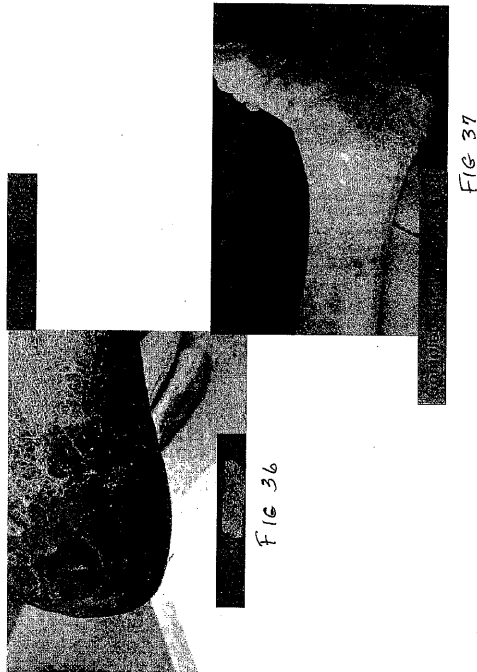
【図 34】



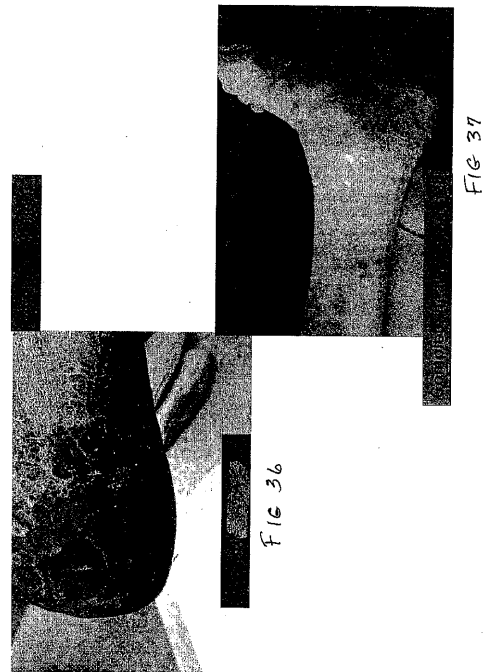
【図 35】



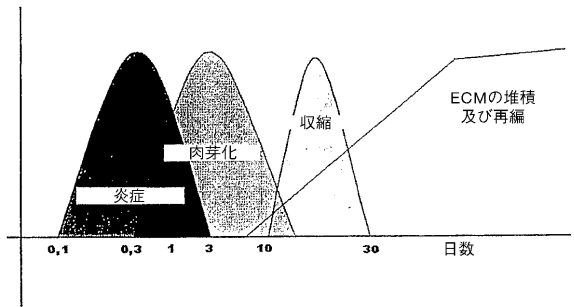
【図 36】



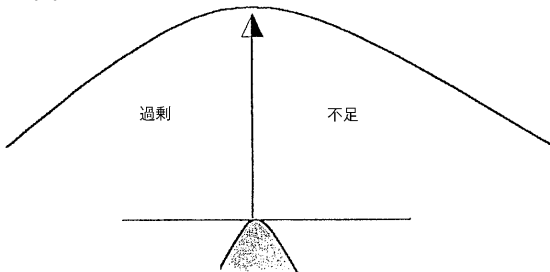
【図 37】



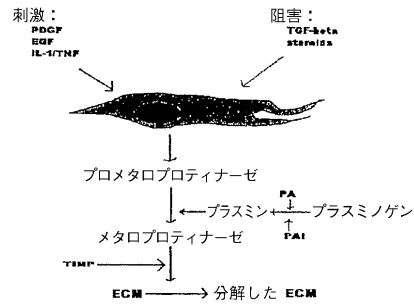
【図 38】



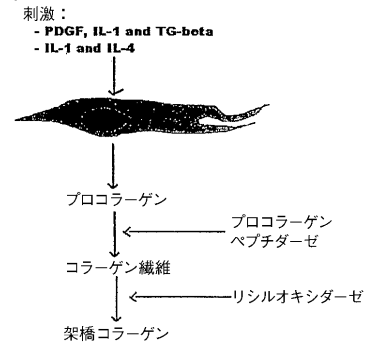
【図 39】



【図 40】



【図 41】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/38175																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/075,31/19,33/24,33/30 US CL : 424/617,641,642,682,722;514/574,722,723,724,738 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																						
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/617,641,642,682,722;514/574,722,723,724,738 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 94/11010 A2 (H.E. STANLEY PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 1994</td> <td>1-5, 7-23</td> </tr> <tr> <td>---</td> <td>(26.05.94), pages 3-page 7, lines 1-21, page 8, lines 15-36-page 17, examples 1, 3-16, claims 1-21.</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P,Y</td> <td>US 2002/0141964 A (PATTERSON et al.) 03 October 2002 (03.10.2002), paragraphs 0033-0034,0061,0064,0070.</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,011,061 A (LAI) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document.</td> <td>1,9,13,20,21</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 94/11010 A2 (H.E. STANLEY PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 1994	1-5, 7-23	---	(26.05.94), pages 3-page 7, lines 1-21, page 8, lines 15-36-page 17, examples 1, 3-16, claims 1-21.	6	Y			P,Y	US 2002/0141964 A (PATTERSON et al.) 03 October 2002 (03.10.2002), paragraphs 0033-0034,0061,0064,0070.	6	A	US 6,011,061 A (LAI) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document.	1,9,13,20,21		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
X	WO 94/11010 A2 (H.E. STANLEY PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 1994	1-5, 7-23																				
---	(26.05.94), pages 3-page 7, lines 1-21, page 8, lines 15-36-page 17, examples 1, 3-16, claims 1-21.	6																				
Y																						
P,Y	US 2002/0141964 A (PATTERSON et al.) 03 October 2002 (03.10.2002), paragraphs 0033-0034,0061,0064,0070.	6																				
A	US 6,011,061 A (LAI) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document.	1,9,13,20,21																				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																						
* Special categories of cited documents: <table border="1"> <tbody> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																			
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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																			
"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)	"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																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 24 January 2003 (24.01.2003)		Date of mailing of the international search report 05 FEB 2003																				
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Valerie Bell - Harris</i> Frank Choi Telephone No. (703) 308-1235																				

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	

(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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,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 モンロー、スティーヴン エイチ . 、
アメリカ合衆国、テネシー、メンフィス、リンデン 2 0 8 2

(72)発明者 フークシュテラ、ハンス
オランダ国、アムステルダム、メンシング 4 4

F ターム(参考) 4C076 AA12 CC03 CC19 DD43 DD43Z EE23
4C084 AA22 MA17 MA63 NA14 ZA89
4C086 AA01 AA02 HA02 HA03 HA04 MA02 MA03 MA04 MA17 NA14
ZA89 ZC19