

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5944325号  
(P5944325)

(45) 発行日 平成28年7月5日(2016.7.5)

(24) 登録日 平成28年6月3日(2016.6.3)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K 31/335</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/335
<b>A 6 1 P 31/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/22
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00
<b>A 6 1 K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00
<b>A 6 1 K 47/44</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/44

請求項の数 11 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-544899 (P2012-544899)
(86) (22) 出願日	平成22年12月17日 (2010.12.17)
(65) 公表番号	特表2013-514994 (P2013-514994A)
(43) 公表日	平成25年5月2日 (2013.5.2)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/061051
(87) 国際公開番号	W02011/075654
(87) 国際公開日	平成23年6月23日 (2011.6.23)
審査請求日	平成25年12月13日 (2013.12.13)
(31) 優先権主張番号	61/287, 980
(32) 優先日	平成21年12月18日 (2009.12.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	512159672
	エクソドス ライフ サイエンスーズ リ
	ミテッド パートナーシップ
	アメリカ合衆国 27517 ノースカロ
	ライナ州, チャペル ヒル スイート 1
	20, クォッドラングル ドライブ 63
	40
(74) 代理人	100091096
	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100118773
	弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100122389
	弁理士 新井 栄一
(74) 代理人	100111741
	弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚の炎症を治療するための方法及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)誘発性の炎症に罹患した対象を治療する方法に用いるための抗ヒスタミン剤を含む組成物であって、  
該治療方法は、対象の患部に、該抗ヒスタミン剤を含む組成物を局所的に適用するステップを含み、  
該抗ヒスタミン剤は、ドキセピン、アミトリプチリン、イミプラミン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピン、デシプラミン、ロフェプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ミルタザピン、オピプラモール、及びプロトリプチリンからなる群から選択されるものである、前記組成物。

【請求項 2】

組成物が抗ウイルス剤をさらに含む、請求項1に記載の抗ヒスタミン剤を含む組成物。

【請求項 3】

単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)誘発性の炎症がヘルペスに関連する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

1~10%(w/w)のドキセピンを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

5%(w/w)のドキセピンを含む、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

抗ウイルス剤が、アシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファムシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、パラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、及びリバビリンからなる群から選択される、請求項2に記載の組成物。

【請求項7】

5%～15%(w/w)の前記抗ウイルス剤を含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項8】

10%(w/w)の前記抗ウイルス剤を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

さらにベース組成物を含み、該ベース組成物が、  
70%～95%(w/w)の、蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンからなる群から選択される1種以上のろう、

5%～10%(w/w)の、ローズマリー油(*Rosmarinus officinalis*)、バジル油(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー油(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮油(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト油(*Pelargonium graveolens*)、レモン油(*Citrus limonum*)、ハッカ油(*Mentha piperita*)、ティーツリー油(*Melaleuca alternifolia*)、バニラ浸出油、ステビア(*Eupatorium rebaudianum*)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油からなる群から選択される精油抽出物、又は

5%～10%(w/w)の、レモンバーム(*Melissa officinalis*)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されているココナツ油であるハーブ浸出物を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、バーム剤又は液剤として製剤化された、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

前記抗ヒスタミン剤がドキシセピンであり、組成物の投与が、皮膚の刺激又は光感作性を伴わずに、36時間未満で単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)誘発性の炎症の治癒または解消を増進する、請求項9に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年12月18日に提出された米国仮特許出願第61/287980号の利益を請求するものである。

【0002】

本発明は、皮膚の炎症を治療するための方法及び組成物に関する。詳細には、ウイルス及び/又は細菌感染に起因するものなどの炎症を治療するベース組成物(base composition)の局所適用を含む方法が提供される。本明細書に記載されているように、ベース組成物は、単独で、又は1種又は複数の治療薬と組み合わせて使用することができる。

【背景技術】

【0003】

皮膚の外傷は、ウイルス感染、細菌感染、熱への曝露、化学性刺激物、及び日光への過度な曝露を含めた、さまざまな要因によって引き起こされ得る。これらの要因は、局部組織の浮腫、水泡形成、掻痒、及び腫れを伴う皮膚の疼痛状態を引き起こす。

【0004】

例えば、活性な複製型の単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)は、通常、ヘルペスと呼ばれる表現型を誘起することになる。ヘルペスは、一定領域の紅班、発赤、水泡形成、及び掻痒である。ウイルスの複製は、細胞の損傷を引き起こし、それによって免疫系の反応が誘起される。ヒスタミンが、局部のマスト細胞から放出され、腫れ及び発赤を誘起し、循環

10

20

30

40

50

免疫系の要素に信号を送る。この多成分免疫応答は、ヘルペス発生の持続時間を延長させる(通常、7~10日間)。ウイルスの複製は、誘発因子であり、免疫応答は、ヘルペス表現型の発生を長引かせる。類似の様式において、性器病変並びに関連する痛み、掻痒、及び浮腫は、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)の活性化の結果である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

これらの病変の治療は、通常、限定されないが、アシクロビル、バルシクロビル、ペニクロビル、ホスカルネット、及びドコサノールを含めた、特異性の強力な抗ウイルス剤の経口摂取又は局所適用による。驚くべきことに、これらの治療は、ウイルス特異的であり、非毒性であるが、一方で効力が限定され、且つ皮膚にかなり浸透しても効力が遅いことがある。従来の局所的な抗ウイルス剤物治療では、口唇又は性器領域におけるウイルスの初期ウイルス複製によって誘起された美容的外観の回復に、6日をはるかに超える複数回の適用が必要な場合がある。経口投与による有効性は、ほとんどタイミングの問題である。前駆症状的な段階でウイルスを捕捉すれば、ウイルス発生を防止することができるか、又は症状を軽減することができる。多くの場合、対象は、この絶好の機会を見逃してしまう。いったんウイルスが複製を開始すると、組織の障害及び免疫応答を回避することはできない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

ヘルペス又は性器病変は多成分性であるので、本発明は、多成分治療法を用いる。この多成分治療法には、腫れ及び掻痒を低減し、治癒速度を増進し、単独でも、局所製剤中である種の機構に基づく治療薬と組み合わせても使用できるベース組成物が含まれる。特定の一実施形態では、ベース組成物は、蜜ろう、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、カルナウバろう、甘扁桃油、カプリル酸/カプロン酸トリグリセリド、ラノリン、酢酸トコフェロール、麻実油、ハーブ浸出油(*infused oil*)及び/又は以下の精油抽出物(*essential extract*):すなわち、ローズマリー(*Rosmarinus officinalis*)、バジル(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト(*Pelargonium graveolens*)、レモン(*Citrus limonum*)、ハッカ(*Mentha piperita*)、ティーツリー(*Melaleuca alternifolia*)、バニラ浸出油、及び/又はステビア(*Eupatorium rebaudianum*)を含む。

【0007】

第一の態様では、本発明は、有効量の抗ヒスタミン剤を含む組成物を、単純ヘルペスウイルス誘発性の炎症に罹患した対象の患部に局所的に適用するステップを含む、単純ヘルペスウイルス誘発性の炎症に罹患した対象を治療する方法を特徴とする。一実施形態では、炎症は、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)誘発性の炎症である。別の実施形態では、炎症は、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)誘発性の炎症である。

【0008】

第一の態様の一実施形態では、本方法は、ドキシピン、アミトリプチリン、トリプロリジン、アクリバスチン、及びジフェンヒドラミンからなる群から選択される抗ヒスタミン剤を含む組成物を対象の患部に局所的に適用するステップを含む。さらなる実施形態では、組成物は、イオンチャネル遮断剤及び抗ウイルス剤をさらに含む。

【0009】

第二の態様では、本発明は、炎症を治療するのに有効な量のベース組成物を対象の患部に局所的に適用するステップを含み、ベース組成物が、70%~95%(w/w)の1種又は複数のろう、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物、0.1%~1.0%(w/w)の増粘剤、及び0.1%~0.5%(w/w)の抗酸化剤を含む、対象の皮膚の炎症を治療する方法を特徴とする。

【0010】

第二の態様の一実施形態では、炎症は、掻痒症、ウイルス誘発性炎症、湿疹、带状疱疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、細菌誘発性炎症、真菌誘発性炎症、熱傷、裂傷障害(*lacerat*

10

20

30

40

50

ion damage)、及び急性損傷のうちの一つ又は複数に関連する。別の実施形態では、炎症は、ウイルス誘発性炎症である(例えば、ウイルス誘発性炎症は、ヘルペスに関連する)。

#### 【0011】

第二の態様の一実施形態では、本方法は、蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンからなる群から選択される1種又は複数のろうを含むベース組成物を局所的に投与するステップを含む。別の実施形態では、ベース組成物は、ローズマリー油(*Rosmarinus officinalis*)、バジル油(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー油(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮油(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト油(*Pelargonium graveolens*)、レモン油(*Citrus limonum*)、ハッカ油(*Mentha piperita*)、ティーツリー油(*Melaleuca alternifolia*)、パニラ浸出油、ステビア(*Eupatorium rebaudianum*)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油からなる群から選択される1種又は複数の精油抽出物を含む。さらなる別の実施形態では、ベース組成物は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドである増粘剤を含む。別の実施形態では、ベース組成物は、トコフェロール又はその誘導体である抗酸化剤を含む。さらなる実施形態では、ベース組成物は、5%~10%(w/w)のハーブ浸出油(例えば、レモンバーム(*Melissa officinalis*)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(green tea gunpowder)(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されているココナツ油)をさらに含む。

#### 【0012】

第二の態様の一実施形態では、ベース組成物は、抗細菌剤(例えば、デメクロサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシン、ストレプトグラミン、ビルギニアマイシン、リファマイシン、リファキシミン、フシジン酸、バシトラシン、チロトリシン、及びムピロシン)、抗真菌剤(例えば、テルビナフィン塩酸塩、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ニスタチン、ナタマイシン、ハチマイシン、ペシロシン、メパルトリシン、ピロルニトリン、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、クロミダゾール、イソコナゾール、チアベンダゾール、チオコナゾール、スルコナゾール、ビホナゾール、オキシコナゾール、フェンチコナゾール、オモコナゾール、セルタコナゾール、フルコナゾール、フルトリマゾール、エニルコナゾール、プロモクロロサリチルアニリド、メチルロザニリン、トリプロモメタクレゾール、ウンデシレン酸、ポリノキシリン、2-(4-クロルフェノキシ)-エタノール、クロルフェネシン、チクラトン、スルベンチン、ヒドロキシ安息香酸エチル、ハロプロギン、サリチル酸、硫化セレン、シクロピロクス、アモロルフィン、ジマゾール、トルナフタート、トルシクラート、フルシトシン、ナフチフィン、ブテナフィン、ウンデシレン酸、プロノポール、及びベンスルダジン酸)、抗ヒスタミン剤(例えば、ドクセピン若しくはアミトリプチリン又はそれらの医薬として許容される塩などの三環系抗鬱薬;ジフェンヒドラミンなどのエタノールアミン剤;エチレンジアミン剤;トリプロリジン、アクリバスチン、又はクロルフェニラミンなどのアルキルアミン剤;ピペラジン剤;プロメタジンやクロルプロマジンなどのフェノチアジン剤、及びシプロヘプタジンなどのピペリジン剤)、抗炎症剤(例えば、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、及びナプロキセン)、抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファムシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、及びリバビリン)、イオンチャネル遮断剤(ベンゾカイン、ブピバカイン、リドカイン、エチドカイン、メピバカイン、プラモキシシン、プリロカイン、プロカイン、プロパラカイン、ロピバカイン、及びテトラカインなどのナトリウムチャネル遮断剤;或いはアミロリド若しくはその誘導体又はそれらの医薬として許容される塩などの酸感受性イオンチャネル遮断剤)、及びオピオイド(例えば、モルヒネ、コデイン、メペリジン、及びオキシコドン)からなる群から選択される1種又は複数の治療薬をさらに含む。

#### 【0013】

第二の態様の別の実施形態では、本方法は、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチ

10

20

30

40

50

レンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤である1種又は複数の治療薬(例えば、ドキシペミン若しくはその医薬として許容される塩とジフェンヒドラミンなどの、三環系抗鬱薬とエタノールアミン剤;又はドキシペミン若しくはその医薬として許容される塩とトリプロリジン若しくはアクリバスチンなどの、三環系抗鬱薬とアルキルアミン剤)を含む。特定の実施形態では、本方法は、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、1種又は複数の抗炎症剤とを含む(例えば、抗ヒスタミン剤は、ドキシペミン又はその医薬として許容される塩であり、抗炎症剤は、ケトプロフェンである)。別の特定の実施形態では、本方法は、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、1種又は複数の抗ウイルス剤とを含む(例えば、抗ヒスタミン剤は、ドキシペミン又はその医薬として許容される塩であり、1種又は複数の抗ウイルス剤は、アシクロビル及びバラシクロビルからなる群から選択される)。さらなる別の特定の実施形態では、本方法は、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、ナトリウムチャンネル遮断剤及び酸感受性イオンチャンネル遮断剤からなる群から選択される1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤とを含む(例えば、抗ヒスタミン剤は、ドキシペミン又はその医薬として許容される塩であり、1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤は、リドカイン、ベンゾカイン、及びテトラカインからなる群から選択される)。さらなる特定の実施形態では、本方法は、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、ナトリウムチャンネル遮断剤及び酸感受性イオンチャンネル遮断剤からなる群から選択される1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤と、アシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファミシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ピダラピン、ラミブジン、及びリバビリンからなる群から選択される1種又は複数の抗ウイルス剤とを含む。

#### 【0014】

第二の態様の一実施形態では、ベース組成物は、0.1%~30%(w/w)の1種又は複数の治療薬を含む(例えば、1%~10%(w/w)の1種の治療薬、又は10%~25%(w/w)の2種以上の治療薬)。特定の実施形態では、ベース組成物は、1%~10%(w/w)のドキシペミン又はその医薬として許容される塩を含む。別の特定の実施形態では、ベース組成物は、1%~10%(w/w)のドキシペミン又はその医薬として許容される塩と、1%~10%(w/w)のアシクロビル又はバラシクロビルとを含む。

#### 【0015】

第三の態様では、本発明は、70%~95%(w/w)の1種又は複数のろう、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物、0.1%~1.0%(w/w)の増粘剤、及び0.1%~0.5%(w/w)の抗酸化剤を含むベース組成物を含む、局所的に投与するために製剤化された組成物を特徴とする。

#### 【0016】

第三の態様の一実施形態では、ベース組成物は、70%~95%(w/w)の蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンと、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物と、0.1%~1.0%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドと、0.1%~0.5%(w/w)の酢酸トコフェロールとを含む。別の実施形態では、1種又は複数の精油抽出物は、ローズマリー油(*Rosmarinus officinalis*)、バジル油(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー油(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮油(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト油(*Pelargonium graveolens*)、レモン油(*Citrus limonum*)、ハッカ油(*Mentha piperita*)、ティーツリー油(*Melaleuca alternifolia*)、バニラ浸出油、ステビア(*Eupatorium rebaudianum*)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油からなる群から選択される。

## 【 0 0 1 7 】

第三の態様のさらなる実施形態では、ベース組成物は、5%~10%(w/w)のハーブ浸出油(例えば、レモンバーム(*Melissa officinalis*)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されているココナツ油)をさらに含む。

## 【 0 0 1 8 】

第三の態様の別の実施形態では、組成物は、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、イオンチャネル遮断剤、及びオピオイドからなる群から選択される1種又は複数の治療薬をさらに含む。

## 【 0 0 1 9 】

第三の態様の一実施形態では、組成物は、0.1%~30%(w/w)の1種又は複数の治療薬を含む(例えば、1%~10%(w/w)の1種の治療薬、又は10%~25%(w/w)の2種以上の治療薬)。特定の実施形態では、組成物は、1種又は複数の抗ヒスタミン剤(例えば、ドキシペリン、アミトリプチリン、トリプロリジン、アクリバスチン、若しくはジフェンヒドラミン又はそれらの医薬として許容される塩のうち1種又はそれ以上を1%~25%(w/w))を含む。別の特定の実施形態では、組成物は、抗ヒスタミン剤及び抗炎症剤を含む(例えば、抗ヒスタミン剤が、1%~10%(w/w)のドキシペリン又はその医薬として許容される塩であり、抗炎症剤が、1%~10%(w/w)のケトプロフェンである)。さらなる別の特定の実施形態では、組成物は、抗ヒスタミン剤及び抗ウイルス剤を含む(例えば、抗ヒスタミン剤が、1%~10%(w/w)のドキシペリン又はその医薬として許容される塩であり、抗ウイルス剤が、5%~15%(w/w)のアシクロピル又はバラシクロピルである)。さらなる特定の実施形態では、組成物は、抗ヒスタミン剤及びイオンチャネル遮断剤を含む(例えば、抗ヒスタミン剤が、1%~10%(w/w)のドキシペリン又はその医薬として許容される塩であり、イオンチャネル遮断剤が、5%~15%(w/w)のリドカイン、ベンゾカイン、プピバカイン、エチドカイン、メピバカイン、又はテトラカインである)。

## 【 0 0 2 0 】

第三の態様のさらなる実施形態では、組成物は、皮膚浸透促進剤をさらに含む(例えば、ポリアクリル酸ポリマー、ポリサッカライドガム、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、中鎖脂肪酸のジメチルアラニンアミド、2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸テトラデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸デシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸オクチル、及び(N,N-ジエチルアミノ)酢酸ドデシル、又はその塩)。

## 【 0 0 2 1 】

第三の態様の別の実施形態では、組成物は、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、又は液剤として製剤化される。

## 【 0 0 2 2 】

第四の態様では、本発明は、本明細書に記載の組成物と、対象に組成物を投与するための説明書と、組成物を投与するためのアプリケーターとを含むキットを特徴とする。

## 【 0 0 2 3 】

第五の態様では、本発明は、1種又は複数の治療薬をさらに含む本明細書に記載の組成物と、対象に組成物を投与するための説明書と、組成物を投与するためのアプリケーターとを含むキットを特徴とする。

## 【 0 0 2 4 】

定義

本明細書で使用する場合、「投与」又は「投与すること」という用語は、対象に一定の投与量の組成物を与える方法を指す。投与の好ましい方法は、さまざまな要因、例えば、組成物の成分、並びに疾患、障害又は状態の性質及び重篤度によって決めることができる。

## 【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、「有効量」又は「炎症を治療するのに有効である量」という語句は、炎症を予防又は軽減し、炎症の開始を遅延させ、炎症をもたらすウイルスの発生の長さを低減し、又は炎症に関連する一つ若しくは複数の徴候の頻度若しくは強度を低減する組成物又は化合物の量を指す。

【0026】

「患部」とは、炎症の一つ又は複数の徴候を示す対象の領域を意味する。

【0027】

「皮膚科学的に許容される」という語句は、その組成物又は成分が、過度の毒性、不適合性、不安定性、アレルギー応答などを示すことなく、皮膚組織との接触に使用するのに適していることを示す。

【0028】

「対象」とは、限定されないが、ヒト又はヒト以外の哺乳類を含めた哺乳類を意味する。

【0029】

「治療」とは、臨床結果などの有利な又は所望の結果を得るための手法を示す。有利な又は所望の結果として、限定されないが、疾患、障害、状態、又は疾患、障害若しくは状態に関連する一つ若しくは複数の徴候の軽減、改善、又は予防;疾患、障害、又は状態の程度の軽減;疾患、障害、又は状態の安定化(すなわち、悪化させないこと);疾患、障害、又は状態の進行の遅延又は緩徐化;及び疾患、障害、又は状態の改善又は緩和を挙げることができる。治療は又、治療を受けない場合に推測される生存期間に比べて生存期間が延長されることをも意味することができる。

【0030】

「予防」とは、疾患、障害、状態、又は疾患、障害若しくは状態に関連する一つ若しくは複数の徴候を有しているか或いは有するであろう対象に、予防的治療を与えることを意味する。

【0031】

疾患、障害、又は状態の「緩和」とは、治療のない場合の程度又は時間経過に比べて、疾患、障害、又は状態の程度及び/又は望ましくない臨床症状が軽減される及び/又は進行の時間経過が遅くなる又は長くなることを意味する。

【0032】

本明細書で記述された端点による数値範囲は、その範囲内に含まれる全ての数字を含むことが意図されている(例えば、1~5という記述は、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、及び5を含む)。

【0033】

本明細書で使用する場合、「a」又は「an」は、別段の指示がない限り、少なくとも一つ、又は一つ以上を意味する。加えて、単数形「a」、「an」及び「the」は、別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「治療薬を含む組成物」への言及には、2種以上の治療薬の混合物を含む。

【0034】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明白になる。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本発明は、炎症に関連する徴候を含めた、皮膚の炎症を治療するための方法の特徴とする。この方法は、対象の患部に、単独の又は1種又は複数の治療薬と組み合わせたベース組成物を局所的に投与することを含む。

【0036】

本発明の方法及び組成物は、炎症を予防、遅延、若しくは軽減することによって、又は炎症に関連する一つ若しくは複数の徴候の頻度若しくは強度を低減することによって、皮膚の炎症を治療するのに使用することができる。皮膚の炎症は、掻痒症、ウイルス誘発性

10

20

30

40

50

炎症、湿疹、带状疱疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、細菌誘発性炎症、真菌誘発性炎症、熱傷、裂傷障害、及び急性損傷を含めた、任意の数の疾患又は状態によって引き起こり得るか、又はそれに関連し得る。ウイルス誘発性の炎症の例として、単純ヘルペスウイルス(HSV-1及びHSV-2)、水痘带状疱疹ウイルス、はしかウイルス、おたふく風邪ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス、及び風疹ウイルスによって誘発される炎症が挙げられる。細菌誘発性の炎症の例として、膿痂疹、毛囊炎、フルンクル(furuncles)、吹き出物、蜂巣炎、爪周囲炎、及び温水浴槽毛囊炎由来の炎症が挙げられる。真菌誘発性の炎症の例として、爪甲真菌症、癬風、体部白癬、間擦疹、及び足白癬由来の炎症が挙げられる。

#### 【0037】

状態が、単純ヘルペスウイルス誘発性の炎症である場合、炎症は、通常、ヘルペス又は熱性水泡が関連して存在する。詳細には、本発明の方法及び組成物は、ヘルペスの炎症を治療するのに使用される。驚くべきことに、以下の実施例の章に詳細に記載されているように、本明細書に開示の本発明の組成物を使用することによって、ウイルスの発生の長さが6日から約2～3日に低減される。

#### 【0038】

皮膚の炎症の例示的な徴候として、紅班、水泡形成、浮腫、発赤、疼痛、患部の発熱、腫れ、機能の喪失、感覚低下、掻痒、熱傷、又は潰瘍の形成が挙げられる。

#### 【0039】

ベース組成物及び治療薬

一態様では、本発明は、炎症の予防、若しくは炎症の停止及び/又は治癒の誘起(新しい組織での置換)のための全ての天然成分を含むベース組成物を特徴とする。一般に、ベース組成物は、70%～95%(w/w)の1種又は複数のろう、5%～10%(w/w)の精油抽出物、0.1%～1.0%(w/w)の増粘剤、及び0.1%～0.5%(w/w)の抗酸化剤を含む。任意選択で、ベース組成物は、5%～10%(w/w)のハーブ浸出油を含むことができる。

#### 【0040】

ろうは、室温(25℃)で固体又は半固体である親油性脂肪族化合物である。ろうの例として、蜜ろう、カルナウバろう、ラノリン、中国虫ろう、米ろう、カンデリラ(candelilla)ろう、オウリクリ(ouricury)ろう、コルクファイバろう、サトウキビろう、木ろう、スマック(sumach)ろう、モンタンろう、微晶質ろう、パラフィンろう、地ろう、セレシンろう、モンタンろう、ポリエチレンろう、グリセリドの脂肪酸エステル、及び水素化動物性又は植物性油(例えば、水素化ホホバ油、水素化ヒマワリ油、水素化ヒマシ油、水素化ココナツ油、及び水素化ラノリン油)を含めた、任意の皮膚科学的に許容できるろうが挙げられる。好ましいろうは、蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンである。

#### 【0041】

ハーブ浸出油は、1種又は複数の以下のハーブ:レモンバーム(*Melissa officinalis*)、ラベンダー、レモングラス、レモンバーベナ、ハッカ、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、カモミールの花、ユーカリ、セージ、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、白茶パウダ、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されている、任意の皮膚科学的に許容できる油であってもよい。皮膚科学的に許容できる油として、限定されないが、菜種(*Brassica spp.*)、大豆(*Glycine max*)、油やし(*Elaeis guineensis*)、ココナツ(*Cocos nucifera*)、ヒマ(*Ricinus communis*)、サフラワー(*Carthamus tinctorius*)、マスタード(*Brassica spp.*及び*Sinapis alba*)、コリアンダー(*Coriandrum sativum*)、亜麻仁/亜麻(*Linum usitatissimum*)、シロイヌナズナ(*Arabidopsis thaliana*)、及びトウモロコシ(*Zea mays*)などの植物から得られる油が挙げられる。ハーブ浸出油の好ましい実施形態は、レモンバーム(*Melissa officinalis*)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されているココナツ油である。

#### 【0042】

精油抽出物として、植物及び種子又は人工的に得られた代替物から抽出又は取得された油又は化合物が挙げられる。例示的な精油抽出物として、ローズマリー、バジル、ジンジ

10

20

30

40

50



ヤー、橙皮、ゼラニウムエジプト、ハッカ、ティーツリー、バニラ、ステビア、麻の実、甘扁桃、及びヒマ種子が挙げられる。

【0043】

一実施形態では、ベース組成物は、70%~95%(w/w)の蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンと、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物と、0.1%~1.0%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドと、0.1%~0.5%(w/w)の酢酸トコフェロールとを含む。

【0044】

別の実施形態では、ベース組成物は、70%~95%(w/w)の蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンと、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物と、5%~10%(w/w)のハーブ浸出油と、0.1%~1.0%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドと、0.1%~0.5%(w/w)の酢酸トコフェロールとを含む。

10

【0045】

さらなる別の実施形態では、ベース組成物は、70%~95%(w/w)の蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンと;5%~10%(w/w)の、ローズマリー油(*Rosmarinus officinalis*)、バジル油(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー油(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮油(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト油(*Pelargonium graveolens*)、レモン油(*Citrus limonum*)、ハッカ油(*Mentha piperita*)、ティーツリー油(*Melaleuca alternifolia*)、バニラ浸出油、ステビア油(*Eupatorium rebaudianum*)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油の精油抽出物と;5%~10%(w/w)のココナツ油と;0.1%~1.0%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドと;0.1%~0.5%(w/w)の酢酸トコフェロールとを含む。

20

【0046】

さらなる実施形態では、ベース組成物は、73%の蜜ろう;30%~90%の、蜜ろう、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及びカルナウバろうの組合せと、3%~10%の甘扁桃油と、1%~3%のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドと、0.3%~1%ラノリンと、0.3%~1%の酢酸トコフェロールと、0.1%以下の麻実油とを含む22%のリップクリームベース;及び約5%の以下の精油抽出物:すなわち、0.3%のローズマリー、0.3%のバジル、0.3%のジンジャー、1.0%の橙皮、0.3%のゼラニウムエジプト、0.9%のハッカ、0.3%のティーツリー、0.7%のバニラ浸出油、及び0.3%のステビアを含む。

【0047】

別の態様では、本発明の方法及び組成物は、1種又は複数の治療薬と組み合わせたベース組成物を利用する。本発明の組成物及び方法中の適切な治療薬は、一般に、炎症を予防又は軽減するために局部的に作用する治療薬を含む。例えば、組成物は、抗ヒスタミン効果を示す1種又は複数の治療薬を含むことができる。抗ヒスタミン効果は、任意の数の方法で、例えば、H-1受容体アンタゴニズムによって、マスト細胞の脱顆粒を予防することによって、又はマスト細胞に含まれるヒスタミンの放出を防止することによって、提供することができる。

30

【0048】

本発明の組成物で利用できる治療薬の例として、限定されないが、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、イオンチャネル遮断剤、及びオピオイドが挙げられる。

40

【0049】

組成物が対象に局所的に適用される実施形態では、組成物で利用される治療薬は、局所投与に適した特性を有するべきである。例えば、局所製剤に適した治療薬には、局部的に作用し、吸収されたら脈管性間隙の大きな血液容量中に希釈されるもの、又は有害な事象をもたらさないものなどがある。組成物は又、皮膚のかぶれを誘起すべきでなく、皮膚に対する光感受性も示すべきでない。

【0050】

例示的な抗細菌剤として、限定されないが、デメクロサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシン、ストレプトグ

50

ラミン、ビルギニアマイシン、リファマイシン、リファキシミン、フシジン酸、バシトラシン、チロトリシン、又はムピロシンが挙げられる。

【0051】

例示的な抗真菌剤として、限定されないが、テルピナフィン塩酸塩、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ニスタチン、ナタマイシン、ハチマイシン、ベシロシン、メパルトリシン、ピロルニトリン、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、クロミダゾール、イソコナゾール、チアベンダゾール、チオコナゾール、スルコナゾール、ビホナゾール、オキシコナゾール、フェンチコナゾール、オモコナゾール、セルタコナゾール、フルコナゾール、フルトリマゾール、エニルコナゾール、プロモクロロサリチルアニリド、メチルロザニリン、トリプロモメタクレゾール、ウンデシレン酸、ポリノキシリン、2-(4-クロルフェノキシ)-エタノール、クロルフェネシン、チクラトン、スルペンチン、ヒドロキシ安息香酸エチル、ハロプロギン、サリチル酸、硫化セレン、シクロピロクス、アモロルフィン、ジマゾール、トルナフタート、トルシクラート、フルシトシン、ナフチフィン、ブテナフィン、ウンデシレン酸、プロノポール、又はベンスルダジン酸が挙げられる。

10

【0052】

例示的な抗ヒスタミン剤(例えば、H-1受容体アンタゴニスト)として、限定されないが、H-1受容体拮抗作用及び/又はナトリウムチャンネル遮断活性を有する三環系抗鬱薬(例えば、ドキシピン、イミプラミン、トリミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、アモキサピン、デシプラミン、ロフェプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ミルタザピン、オピプラモール、又はプロトリプチリン);エタノールアミン剤(例えば、カルピノキサミン、クレマスチン、又はジフェンヒドラミン);エチレンジアミン剤(例えば、ピリルアミン又はトリペレンアミン);アルキルアミン剤(例えば、トリプロリジン、アクリバスチン、クロルフェニラミン、又はブロンフェニラミン);ピペラジン剤(例えば、ヒドロキシジン、シクリジン、又はメクリジン);フェノチアジン剤(例えば、プロメタジン又はクロルプロマジン);又はピペリジン剤(例えば、シプロヘプタジン又はフェニンダミン)、並びにプロマジン及びクロルプロマジンが挙げられる。ベース組成物と配合される抗ヒスタミン剤のうち最も好ましいのは、ドキシピン、アミトリプチリン、トリプロリジン、アクリバスチン、及びジフェンヒドラミンである。

20

【0053】

例示的な抗炎症剤として、限定されないが、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬及び非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)が挙げられる。抗炎症化合物の例として、そのラセミ体混合物又はエナンチオマーを含めた、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン;そのラセミ体混合物又はエナンチオマーを含めた、ケトプロフェン;又はナプロキセンが挙げられる。

30

【0054】

例示的な抗ウイルス剤として、限定されないが、アシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファムシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、又はリバビリンが挙げられる。

【0055】

例示的なイオンチャンネル遮断剤として、ベンゾカイン、ブピバカイン、リドカイン、エチドカイン、メピバカイン、プラモキシシ(プラモカインとしても知られている)、プリロカイン、プロカイン、プロパラカイン、ロピバカイン、又はテトラカインなどの全ての種類のナトリウムチャンネル遮断剤が挙げられる。他のイオンチャンネル遮断剤として、フェニトイン及びその誘導体、並びにアミロリド及びその誘導体などの酸感受性イオンチャンネル遮断剤が挙げられる。

40

【0056】

例示的なオピオイドとして、モルヒネ、コデイン、メペリジン、及びオキシコドンが挙げられる。

【0057】

50

2種以上の治療薬の組合せを対象に投与して皮膚の炎症を治療することができる。例示的な組合せとして、三環系抗鬱薬とエタノールアミン剤(例えば、ドキセピンとジフェンヒドラミン)や三環系抗鬱薬とアルキルアミン剤(例えば、ドキセピンとトリプロリジン又はアクリバスチン)などの異なる化学的種類からの2種の抗ヒスタミン剤の組合せ;抗ヒスタミン剤と抗炎症剤(例えば、ドキセピンとケトプロフェン)の組合せ;抗ヒスタミン剤と抗ウイルス剤(例えば、ドキセピンとアシクロビルやバラシクロビルなどの1種又は複数の抗ウイルス剤)の組合せ;及び抗ヒスタミン剤とイオンチャネル遮断剤(例えば、ドキセピンとリドカイン;又はドキセピンと、イオンチャネル遮断剤とベンゾカインとテトラカインの組合せなどの短期及び中期麻酔作用剤との混合物)の組合せが挙げられる。

#### 【0058】

投与量、製剤及び投与

本発明の組成物は、好都合には、単位剤形で投与することができ、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」(20版、A. R. Gennaro編、2000、Lippincott Williams&Wilkins)に記載されているような、医薬業界で周知の方法のいずれかによって調製することができる。製剤中のベース組成物の1種若しくは複数の成分又は1種若しくは複数の治療薬の濃度は、投与すべき1種又は複数の治療薬の投与量、及び投与の経路を含めた、いくつかの要因によって異なる。

#### 【0059】

治療薬は、任意選択で、医薬業界で通常使用される非毒性の酸付加塩や金属錯体などの化学塩基の形態で又はその医薬として許容される塩として投与することができる。酸付加塩の例として、酢酸、乳酸、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、又はトリフルオロ酢酸などの有機酸;タンニン酸やカルボキシメチルセルロースなどのポリマー酸;及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸が挙げられる。金属錯体は、亜鉛、及び鉄などを含む。

#### 【0060】

治療薬は、本明細書に記載の任意の化合物の誘導体であってもよい。化合物の誘導体は、当技術分野で周知である。化合物の誘導体として、分子の主鎖内部の変更形態、及び分子の側基の変更形態が挙げられる。分子の主鎖内部の変更形態として、以下の基:O、N、及びS;又はC-C、C=C、及びC=Cから選択される置換基の使用が挙げられる。側基の変更形態として、以下の基:H及びアルキル;ヒドロキシル及びスルフヒドリル;ピリジル、ピラニル、及びチオピラニル;ピペリジル、テトラヒドロピラニル、及びチアニル;又はピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルから選択される置換基の使用が挙げられる。

#### 【0061】

ベース組成物単独、又は1種若しくは複数の治療薬と組み合わせたベース組成物は、任意の有用な方法で調製することができる。一般に、ベース組成物は、リップクリームベース、ハーブ浸出油、及び精油抽出物を用いて調製され、次いで50℃に軽く加熱して液状に維持される。一実施形態では、ベース組成物は、追加の治療薬なしで使用される。リップクリームベースは、ハーブ浸出油、及び精油抽出物と混合され、結果として得た液状のベース組成物は、チューブ、ブリキ缶、点滴容器、又は他の投薬器具内に注ぎ込まれる。次いで、ベース組成物は、放置冷却される。

#### 【0062】

別の実施形態では、ベース組成物は、1種又は複数の治療薬との組合せで調製される。1種又は複数の治療薬を秤量し、エタノール、1%ジメチルスルホキシド、又はポリエチレングリコールの存在下で超音波処理又は加熱することによってなど穏やかな条件を使用することによって溶媒又は溶媒混合物中に入れる。1種又は複数の治療薬を溶液に入れたら、それを一定の攪拌下で液状の既に調製しておいたベース組成物に加える。この条件下での攪拌を最短でも30分間続け、次いで、組成物をチューブ、ブリキ缶、点滴容器、又は他の投薬器具内に注ぎ、放置冷却する。

10

20

30

40

50

## 【0063】

ベース組成物は、U.S.Food&Drug Administration(FDA)によって一般に安全であるとみなされている(GRAS)ものなどの任意の溶媒系を用いて調製することができる。GARS溶媒系として、送達ビヒクルとしてのブタン、プロパン、n-ブタン、又はその混合物など多数の短鎖炭化水素が挙げられ、これらは、局所使用に、FDAによって承認されている。

## 【0064】

適切な投与量への最適化は、ベース組成物又は該組成物で使用される1種若しくは複数の治療薬の薬物動態に照らして当業者によって容易に実施することができる。投与量を設定する際に考慮すべき因子として、化合物に特異的な活性;対象の状態又は徴候の重篤度;対象の年齢、状態、体重、性別、及び食習慣;併用の療法の使用の有無;及び他の臨床因子が挙げられる。

10

## 【0065】

投与は、1日に、1週(又は、その他のいくつかの複数日の間隔で)に、又は間欠的なスケジュールで1回又は複数回実施してよく、そのサイクルは、所与の回数(例えば、2~10サイクル)で、又は無限に反復される。或いは、組成物は、徴候が生じた場合に投与することもできる。

## 【0066】

組成物は、通常、毎日投与される。組成物は、自由裁量で使用してもよく、予防薬として使用してもよい。最も普通には、本組成物は、1日に1、2、又は3回など、毎日投与することができる。一実施形態では、組成物は、ベース組成物を含む。別の実施形態では、組成物は、0.1%~30%(w/w)(例えば、0.1%~1%、0.5%~2%、1%~5%、1%~10%、5%~10%、5%~20%、10%~20%、10%~25%、又は15%~30%(w/w))の1種又は複数の治療薬を含む。好ましい投与量は、ベース組成物中に1%~10%(w/w)の1種又は複数の治療薬、又はベース組成物中に10%~25%(w/w)の2種以上の治療薬を含む。

20

## 【0067】

組成物は、皮膚科学的に許容される任意の担体を使用することによって製剤化することができる。例示的な担体として、アルミナ、粘土、微晶質セルロース、シリカ、若しくはタルクなどの固体担体;及び/又はアルコール、グリコール、若しくは水-アルコール/グリコールブレンドなどの液状担体が挙げられる。化合物は、化合物が皮膚内に入ることが可能になるリポソーム製剤で投与することもできる。かかるリポソーム製剤は、米国特許第5,169,637号;第5,000,958号;第5,049,388号;第4,975,282号;第5,194,266号;第5,023,087号;第5,688,525号;第5,874,104号;第5,409,704号;第5,552,155号;第5,356,633号;第5,032,582号;第4,994,213号;及びPCT出願公開WO96/40061号に記載されている。他の適切なビヒクルの例は、米国特許第4,877,805号、第4,980,378号、第5,082,866号、第6,118,020号、及び欧州特許出願公開第0586106A1号に記載されている。本発明の適切なビヒクルは又、鉱物油、ペトロラタム、ポリデセン、ステアリン酸、ミリスチン酸イソプロピル、ポリオキシル40ステアレート、ステアリルアルコール、又は植物油を含むこともできる。

30

## 【0068】

組成物は、任意の有用な形態で提供することができる。例えば、本発明の組成物は、液剤、乳剤(マイクロ乳剤を含める)、懸濁剤、クリーム剤、フォーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、バーム剤、又は組成物を使用してもよい皮膚若しくは他の組織に適用するために使用される他の典型的な固体、半固体若しくは液状組成物として製剤化することができる。かかる組成物は、任意選択で、麻酔剤、かゆみ止め、植物抽出物、コンディショニング剤、暗色若しくは明色剤、グリッター剤、湿潤剤、雲母、鉱物、ポリフェノール、シリコーン若しくはその誘導体、日焼け止め、ビタミン、及び植物薬を含めた、着色剤、香料、増粘剤、抗菌剤、溶媒、界面活性剤、洗剤、ゲル化剤、抗酸化剤、充填剤、色素、粘度調整剤、防腐剤、保湿剤、皮膚軟化剤(例えば、天然若しくは合成油、炭化水素油、ろう、又はシリコーン)、水和剤、キレート剤、鎮痛薬、可溶化添加剤、アジュバント、分散剤、皮膚浸透促進剤、可塑剤、防腐剤、安定剤、解乳化剤、濡れ剤、日焼け防止薬、乳化剤、湿潤剤、収斂剤、脱臭剤など、かかる製品で通常、使用される他の成分を含むこと

40

50

もできる。

【0069】

例示的な抗酸化剤として、アスコルビン酸、トコフェロール(例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -トコフェロール、及びその誘導体、例えば酢酸トコフェロール)、リポ酸、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、メタ亜硫酸水素カリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオ尿素などが挙げられる。好ましい抗酸化剤として、トコフェロール、詳細には、酢酸トコフェロールが挙げられる。

【0070】

例示的な増粘剤として、トリグリセリド、脂肪酸塩若しくはエステル、高級アルコール、変性セルロース、変性無機物質、又は合成ポリマーを含めた、キサンタンガム、脂肪酸が挙げられる。好ましい増粘剤は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドである。

【0071】

組成物は又、追加の利点を提供し、局所製剤の感触及び/又は外観を改善する他の類似の成分を含むこともできる。標準的なベース組成物に対して、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第4,877,805号、第4,980,378号、第5,082,866号、及び第6,118,020号に記載されているようなデオキシコレート、パルミテート、又は中鎖脂肪酸のジメチルアラニンアミドなどさまざまな皮膚浸透促進剤を添加することができる。

【0072】

特に、局所適用のための組成物は、「Percutaneous Penetration enhancers」(Smith E W及びMaibach HI編、CRC Press 1995)に記載されたような皮膚浸透促進剤をさらに含むことができる。例示的な皮膚浸透促進剤として、その両方が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第6,083,996号及び第6,118,020号に記載されている2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル(DDAIP)などのアルキル(N,N-二置換アミノアルカノエート)エステル;ポリアクリル酸ポリマー、カルボマー(例えば、B.F.Goodrich Company(Akron, Ohio)から市販されているCarbopol(商標)又はCarbopol940P(商標))、ポリアクリル酸のコポリマー(例えば、B.F.Goodrich Companyから市販されているPemulen(商標)又はA.H.Robbins, Richmond, Va.から市販されているPolycarbophil(商標))などの水分散性酸ポリマー;アガーガム、アルギネート、カラギーナンガム、ガッチガム、カラヤガム、ラムサンガム、キサンタンガム、及びガラクトマンナンガム(例えば、グアーガム、カルボガム、イナゴマメガム)などのポリサッカライドガム、並びに当技術分野で公知の他のガム(例えば、「Industrial Gums:Polysaccharides&Their Derivatives」、Whistler R.L.、BeMiller J.N.(編)、3版、Academic Press(1992)及びDavidson,R.L.、「Handbook of Water-Soluble Gums&Resins」、McGraw-Hill,Inc.、N.Y.(1980)を参照されたい);又はその組合せが挙げられる。

【0073】

他の適切なポリマー皮膚浸透促進剤は、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導体である。加えて、所望に応じて、公知の経皮性皮膚浸透促進剤を添加することもできる。実例は、ジメチルスルホキシド(DMSO)及びジメチルアセトアミド(DMA)、2-ピロリドン、N,N-ジエチル-m-トルアミド(DEET)、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(Azone(商標)、Nelson Researchの登録商標)、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、カルシウムチオグリコレート、及びジオキソラン、環式ケトン、及びその誘導体などの他の促進剤である。

【0074】

又、実例は、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸テトラデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸デシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸オクチル、及び(N,N-ジエチルアミノ)酢酸ドデシルを含めた、その両方が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第4,980,378号、及び第5,082,866号に記載されているようなN,N-2-(二置換アミノ)アルカン酸アルキルである生分解性皮膚浸透促進剤の群である。

【0075】

10

20

30

40

50

特に好ましい皮膚浸透促進剤として、ミリスチン酸イソプロピル;パルミチン酸イソプロピル;ジメチルスルホキシド;デシルメチルスルホキシド;中鎖脂肪酸のジメチルアラニンアミド;米国特許第6,118,020号に記載されているような、2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル、又はその無機塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸及び硝酸付加塩)や有機塩(例えば、酢酸、安息香酸、サリチル酸、グリコール酸、コハク酸、ニコチン酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、パモ酸、メタンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ピクリン酸、及び乳酸付加塩)などのその塩;並びに米国特許第4,980,378号及び第5,082,866号に記載されているような2-(N,N-二置換アミノ)アルカン酸アルキルが挙げられる。

【0076】

10

組成物中に含まれる場合、本組成物中の皮膚浸透促進剤は、重量で、0.5%~10%(w/w)の範囲になると思われる。最も好ましい範囲は、1.0%~5%(w/w)になると思われる。別の実施形態では、皮膚浸透促進剤は、0.5%~1%、1%~2%、2%~3%、3%~4%、又は4%~5%(w/w)の組成物を含む。

【0077】

組成物は、任意の数の方法で投与することができる。例えば、液状形態の組成物は、吸収剤パッドから適用することができ;包帯及び他の包帯材に含浸するように使用することができ;又は、対象の患部上に直接スプレーすることができる。別の例では、半固体形態を含めた固体形態の組成物は、チューブから適用することができる;又は、液状形態又は固体形態の組成物は、対象の患部上に直接適用する。さらなる別の例では、液状形態又は固体形態の組成物は、アプリケーション(例えば、スティック又は綿棒)を使用して組成物を患部上に拡げることによって適用することができる。組成物は又、皮膚送達システム(例えば、経皮パッチ)において密封包帯下で皮膚に適用することもできる。

20

【0078】

好ましい実施形態では、組成物は、リップクリーム;ブリキ缶又はチューブ中のローション;又は液体の形態で局所使用が意図され、液体では、綿棒などの液体アプリケーションを使用して有効製剤を投与することができる。局所剤を調製する当技術分野で使用される標準製剤は、本明細書中に組み込まれている。こうした製剤として、ローション及びリップクリームを含めた、さまざまな粘度のもの(例えば、液体、半固体、固体、及びエマルジョンの形態)が挙げられる。

30

【0079】

放出制御製剤中の化合物の投与は、1種又は複数の化合物が、(i)狭い治療インデックス(例えば、有害な副作用又は毒性反応をもたらす血漿濃度と治療効果をもたらす血漿濃度の差が小さい);(ii)上皮及び/又は真皮からの若しくはそれを通っての狭くて遅い吸収速度;又は(iii)治療濃度を維持するために1日の間に頻繁に投与することが必要であるような短い生物学的半減期を有する場合に、有用であり得る。

【0080】

放出速度が、治療化合物の代謝速度を上回る場合に放出を制御するために、多数の戦略を追求することができる。例えば、放出制御は、例えば、適切な放出制御組成物及びコーティングを含めた、製剤パラメーター及び成分を適切に選択することによって実現することができる。例として、油剤、懸濁剤、乳剤、マイクロカプセル剤、ミクロスフェア剤、ナノ粒子剤、パッチ剤及びリポソーム剤が挙げられる。

40

【0081】

本発明のさらなる特徴及び利点を以下の実施例によってさらに例示するが、これらの実施例は、本発明を限定する意図はいかなる意味においても無い。

【実施例】

【0082】

[実施例1]

ハーブ浸出油の調製

ココナツ油1ガロンを、完全に液状になるまで加熱した。以下のハーブ:レモンバーム(M

50

elissa officinalis)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)を秤量し(それぞれ2オンス)、一緒に合わせた。ハーブを一定の攪拌下で液状ココナツ油に添加した。加熱を110°F~140°Fに維持した。140°Fを超えて加熱してはいけない。超えると、ハーブの燃焼が引き起こされるからである。好ましくは、加熱は、3時間(抽出時間)、110°F~120°Fに維持すべきである。この抽出時間の後に、ステンレス鋼製のこし器を使用することによって液体混合物を漉した。鋼製パドルを使用して残渣を圧縮して残留油分を搾り出した。細かい網目のフィルターを使用することによって生成液体を再度漉して、全ての残留粒子状物質を除去した。これによって、清澄なハーブ浸出油が得られた。この油を、リップクリームベースの調製(実施例2)で使用した。

10

【0083】

[実施例2]

ベース組成物の調製

リップクリームベース(22オンス、3~3/4カップ、625g、New Directions Aromatics, Inc. 製)を液状形態になるまで加熱した。顆粒蜜ろう(72オンス、9カップ、2045g、CandleChem Co.)を液状形態になるまで加熱した。リップクリームベースと顆粒蜜ろうを攪拌しながら合わせた。この溶液を既に調製しておいた(実施例1と同様にして)ハーブ浸出油に添加した。この混合物の全ての要素が、均一な混合物として液状形態のままで確実に存在するように加熱を110°F~130°Fの温度に維持した。

【0084】

20

以下の精油抽出物を別々にピペットで採取し、一緒に混合した:Soma Therapy製ローズマリー油6ml、Soma Therapy製バジル油6ml、Soma Therapy製ジンジャー6ml、Dreaming Earth Botanicals製橙皮29ml、Dreaming Earth Botanicals製ゼラニウムエジプト6ml、Soma Therapy製レモン抽出物18ml、THE CHEMISTRY製ハッカ23ml、Mountain Rose Herbs製ティーツリー6ml、Majestic Mountain Sage製バニラ抽出物21ml、及びステビア11グラム(複数の供給源)。精油抽出物を攪拌して、蜜ろうと、既に調製されたハーブ浸出油を含むリップクリームベースとの全てが液状で均一な混合物にした。このベース組成物は、全てが天然の配合物であり、この時点で、分配チューブ、ブリキ缶などに注ぎ込むことができ、又はベースとして使用して治療薬を添加することができる。

【0085】

30

[実施例3]

治療薬を含むベース組成物の調製

治療薬を含むベース組成物1リットルを調製するために、それぞれの治療薬の10~100グラム又は1~10%を秤量した。治療薬を適切な全てがGRASの有機溶媒系に溶解した。複数の治療薬を使用する場合、このステップを反復した。1種又は複数の治療薬を液状形態のベース組成物(実施例2で調製したような)に添加し、攪拌して均一な混合物を作製した。内容物を適切な投薬容器(例えば、リップクリームチューブ、ブリキ缶、点滴容器など)内に注いだ。こうした一般的な手順を使用して、治療薬50グラムを秤量し、1リットルの天然のベースに添加することによって、5%強度など、さまざまな強度の治療薬を含む組成物を作製することができた。こうした手順によって、10%(w/w)の抗ウイルス剤と5%(w/w)の抗ヒスタミン剤など、変動する強度で治療薬を組み合わせることが可能になる。

40

【0086】

[実施例4]

ベース組成物を用いた患者の治療

本調査には一定の再発ヘルペスの履歴を有する6人の患者が含まれていた。ベース組成物(ハーブ浸出油及び精油抽出物を添加したリップクリームベース)を予防的に使用することによって3ヶ月の期間にわたりヘルペスの再発は全くみられなかった。

【0087】

[実施例5]

ベース組成物及びドキシセピンを用いた患者の治療

50

本調査には、浮腫、水泡形成、及び掻痒を示す活性なヘルペスに罹患した女性患者2名及び男性患者2名が含まれていた。抗ヒスタミン剤であるドキシペンを強度5%(w/w)でベース組成物に添加した。この製剤を活性なヘルペスに添加した場合、36時間未満で患者のヘルペスが乾燥した(かさぶたができた)。皮膚の刺激も光感作性も全くみられなかった。

【0088】

本明細書で言及された全ての刊行物、特許出願及び特許は、参照により本明細書に組み込まれている。

【0089】

本発明の記載された方法及びシステムのさまざまな変更形態及び変形形態は、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、当業者には明白であろう。本発明は、具体的な所望の実施形態と連携して説明されたが、特許請求の範囲で請求された本発明は、かかる具体的な実施形態に不当に限定されるべきでないことは理解されよう。実際、医学、薬学、又は関連分野の当業者に自明である、記載された、本発明を実施するための形態のさまざまな変更形態は、本発明の範囲内であることが意図される。

[1] 単純ヘルペスウイルス誘発性の炎症に罹患した対象の患部に、有効量の抗ヒスタミン剤を含む組成物を局所的に適用するステップを含む、単純ヘルペスウイルス誘発性の炎症に罹患した対象を治療する方法。

[2] 炎症が、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)誘発性の炎症である、1に記載の方法。

[3] 炎症が、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)誘発性の炎症である、1に記載の方法。

[4] 抗ヒスタミン剤が、ドキシペン、アミトリプチリン、トリプロリジン、アクリバチン、及びジフェンヒドラミンからなる群から選択される、1に記載の方法。

[5] 組成物が、イオンチャネル遮断剤及び抗ウイルス剤をさらに含む、1に記載の方法。

[6] 対象の患部に、炎症を治療するのに有効な量のベース組成物を局所的に適用するステップを含み、ベース組成物が、70%~95%(w/w)の1種又は複数のろう、5%~10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物、0.1%~1.0%(w/w)の増粘剤、及び0.1%~0.5%(w/w)の抗酸化剤を含む、対象の皮膚の炎症を治療する方法。

[7] 炎症が、掻痒症、ウイルス誘発性炎症、湿疹、帯状疱疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、細菌誘発性炎症、真菌誘発性炎症、熱傷、裂傷障害、及び急性損傷のうちの一つ又は複数に関連する、6に記載の方法。

[8] 炎症が、ウイルス誘発性炎症である、7に記載の方法。

[9] ウイルス誘発性炎症が、ヘルペスに関連する、8に記載の方法。

[10] 1種又は複数のろうが、蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリンからなる群から選択される、6に記載の方法。

[11] 1種又は複数の精油抽出物が、ローズマリー油(Rosmarinus officinalis)、バジル油(Ocimum basilicum)、ジンジャー油(Zingiber officinale Roscoe)、橙皮油(Citrus sinensis)、ゼラニウムエジプト油(Pelargonium graveolens)、レモン油(Citrus limonum)、ハッカ油(Mentha piperita)、ティーツリー油(Melaleuca alternifolia)、パニラ浸出油、ステビア(Eupatorium rebaudianum)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油からなる群から選択される、6に記載の方法。

[12] 増粘剤が、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドである、6に記載の方法。

[13] 抗酸化剤が、トコフェロール又はその誘導体である、6に記載の方法。

[14] ベース組成物が、5%~10%(w/w)のハーブ浸出油をさらに含む、6に記載の方法。

[15] ハーブ浸出油が、レモンバーム(Melissa officinalis)、キンセンカの花(Calendula officinalis)、グリーンティーガンパウダー(Camellia sinensis)、及びグリーンルイボス(Aspalatus linearis)が浸出されているココナツ油である、14に記載の方法。

[16] ベース組成物が、抗細菌剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗ウイルス

10

20

30

40

50



剤、イオンチャネル遮断剤、及びオピオイドからなる群から選択される1種又は複数の治療薬をさらに含む、6に記載の方法。

[17] 治療薬が抗細菌剤であり、抗細菌剤が、デメクロサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシン、ストレプトグラミン、ビルギニアマイシン、リファマイシン、リファキシミン、フシジン酸、バシトラシン、チロトリシン、及びムピロシンからなる群から選択される、16に記載の方法。

[18] 治療薬が抗真菌剤であり、抗真菌剤が、テルビナフィン塩酸塩、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ニスタチン、ナタマイシン、ハチマイシン、ベシロシン、メパルトリシン、ピロルニトリン、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、クロミダゾール、イソコナゾール、チアベンダゾール、チオコナゾール、スルコナゾール、ビホナゾール、オキシコナゾール、フェンチコナゾール、オモコナゾール、セルタコナゾール、フルコナゾール、フルトリマゾール、エニルコナゾール、プロモクロロサリチルアニリド、メチルロザニリン、トリプロモメタクレゾール、ウンデシレン酸、ポリノキシリン、2-(4-クロルフェノキシ)-エタノール、クロルフェネシン、チクラトン、スルペンチン、ヒドロキシ安息香酸エチル、ハロプロギン、サリチル酸、硫化セレン、シクロピロクス、アモロルフィン、ジマゾール、トルナフタート、トルシクラート、フルシトシン、ナフチフィン、ブテナフィン、ウンデシレン酸、プロノボール、及びベンスルダジン酸からなる群から選択される、16に記載の方法。

[19] 治療薬が抗ヒスタミン剤であり、抗ヒスタミン剤が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される、16に記載の方法。

[20] 抗ヒスタミン剤が三環系抗鬱薬であり、三環系抗鬱薬がドキシペミン若しくはアミトリプチリン又はそれらの医薬として許容される塩である、19に記載の方法。

[21] 抗ヒスタミン剤がエタノールアミン剤であり、エタノールアミン剤がジフェンヒドラミンである、19に記載の方法。

[22] 抗ヒスタミン剤がアルキルアミン剤であり、アルキルアミン剤がトリプロリジン、アクリバスチン、又はクロルフェニラミンである、19に記載の方法。

[23] 抗ヒスタミン剤がフェノチアジン剤であり、フェノチアジン剤がプロメタジン又はクロルプロマジンである、19に記載の方法。

[24] 抗ヒスタミン剤がピペリジン剤であり、ピペリジン剤がシプロヘプタジンである、19に記載の方法。

[25] 治療薬が抗炎症剤であり、抗炎症剤がアスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、及びナプロキセンからなる群から選択される、16に記載の方法。

[26] 治療薬が抗ウイルス剤であり、抗ウイルス剤がアシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファムシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ラミブジン、及びリバビリンからなる群から選択される、16に記載の方法。

[27] 治療薬がイオンチャネル遮断剤であり、イオンチャネル遮断剤がナトリウムチャネル遮断剤又は酸感受性イオンチャネル遮断剤である、16に記載の方法。

[28] イオンチャネル遮断剤がナトリウムチャネル遮断剤であり、ナトリウムチャネル遮断剤が、ベンゾカイン、プピバカイン、リドカイン、エチドカイン、メピバカイン、プラモキシン、プリロカイン、プロカイン、プロバラカイン、ロピバカイン、及びテトラカインからなる群から選択される、27に記載の方法。

[29] イオンチャネル遮断剤が酸感受性イオンチャネル遮断剤であり、酸感受性イオンチャネル遮断剤がアミロリド若しくはその誘導体又はそれらの医薬として許容される塩である、27に記載の方法。

[30] 治療薬がオピオイドであり、オピオイドが、モルヒネ、コデイン、メペリジン、

10

20

30

40

50

及びオキシコドンからなる群から選択される、16に記載の方法。

[ 3 1 ] 1種又は複数の治療薬が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤である、16に記載の方法。

[ 3 2 ] 1種又は複数の治療薬が三環系抗鬱薬及びエタノールアミン剤である、31に記載の方法。

[ 3 3 ] 三環系抗鬱薬がドキセピン又はその医薬として許容される塩であり、エタノールアミン剤がジフェンヒドラミンである、32に記載の方法。

[ 3 4 ] 1種又は複数の治療薬が三環系抗鬱薬及びアルキルアミン剤である、31に記載の方法。

10

[ 3 5 ] 三環系抗鬱薬がドキセピン又はその医薬として許容される塩であり、アルキルアミン剤がトリプロリジン又はアクリバスチンである、34に記載の方法。

[ 3 6 ] 1種又は複数の治療薬が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、1種又は複数の抗炎症剤とを含む、16に記載の方法。

[ 3 7 ] 抗ヒスタミン剤がドキセピン又はその医薬として許容される塩であり、抗炎症剤がケトプロフェンである、36に記載の方法。

[ 3 8 ] 1種又は複数の治療薬が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、1種又は複数の抗ウイルス剤とを含む、16に記載の方法。

20

[ 3 9 ] 抗ヒスタミン剤がドキセピン又はその医薬として許容される塩であり、1種又は複数の抗ウイルス剤がアシクロビル及びバラシクロビルからなる群から選択される、38に記載の方法。

[ 4 0 ] 1種又は複数の治療薬が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、ナトリウムチャンネル遮断剤及び酸感受性イオンチャンネル遮断剤からなる群から選択される1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤とを含む、16に記載の方法。

30

[ 4 1 ] 抗ヒスタミン剤がドキセピン又はその医薬として許容される塩であり、1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤がリドカイン、ベンゾカイン、及びテトラカインからなる群から選択される、40に記載の方法。

[ 4 2 ] 1種又は複数の治療薬が、三環系抗鬱薬、エタノールアミン剤、エチレンジアミン剤、アルキルアミン剤、ピペラジン剤、フェノチアジン剤、及びピペリジン剤からなる群から選択される1種又は複数の抗ヒスタミン剤と、ナトリウムチャンネル遮断剤及び酸感受性イオンチャンネル遮断剤からなる群から選択される1種又は複数のイオンチャンネル遮断剤と、アシクロビル、シドホビル、ドコサノール、ファミシクロビル、ホスカルネット、ホミビルセン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ペンシクロビル、ペラミビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラピン、ラミブジン、及びリバビリンからなる群から選択される1種又は複数の抗ウイルス剤とを含む、16に記載の方法。

40

[ 4 3 ] ベース組成物が、0.1%~30%(w/w)の1種又は複数の治療薬を含む、16に記載の方法。

[ 4 4 ] ベース組成物が、1%~10%(w/w)の1種の治療薬を含む、43に記載の方法。

[ 4 5 ] ベース組成物が、10%~25%(w/w)の2種以上の治療薬を含む、43に記載の方法。

[ 4 6 ] ベース組成物が、1%~10%(w/w)のドキセピン又はその医薬として許容される塩を含む、16に記載の方法。

[ 4 7 ] ベース組成物が、1%~10%(w/w)のドキセピン又はその医薬として許容される塩と、1%~10%(w/w)のアシクロビル又はバラシクロビルとを含む、16に記載の方法。

50

[ 4 8 ] 70%～95%(w/w)の1種又は複数のろう、5%～10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物、0.1%～1.0%(w/w)の増粘剤、及び0.1%～0.5%(w/w)の抗酸化剤を含むベース組成物を含む、局所的に投与するために製剤化された組成物。

[ 4 9 ] ベース組成物が、70%～95%(w/w)の蜜ろう、カルナウバろう、及びラノリン、5%～10%(w/w)の1種又は複数の精油抽出物、0.1%～1.0%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及び0.1%～0.5%(w/w)の酢酸トコフェロールを含む、48に記載の組成物。

[ 5 0 ] 1種又は複数の精油抽出物が、ローズマリー油(*Rosmarinus officinalis*)、バジル油(*Ocimum basilicum*)、ジンジャー油(*Zingiber officinale* Roscoe)、橙皮油(*Citrus sinensis*)、ゼラニウムエジプト油(*Pelargonium graveolens*)、レモン油(*Citrus limonum*)、ハッカ油(*Mentha piperita*)、ティーツリー油(*Melaleuca alternifolia*)、バニラ浸出油、ステビア(*Eupatorium rebaudianum*)、甘扁桃油、ヒマ種子油、水素化ヒマシ油、及び麻実油からなる群から選択される、48に記載の組成物。

[ 5 1 ] 5%～10%(w/w)のハーブ浸出油をさらに含む、48に記載の組成物。

[ 5 2 ] ハーブ浸出油が、レモンバーム(*Melissa officinalis*)、キンセンカの花(*Calendula officinalis*)、グリーンティーガンパウダー(*Camellia sinensis*)、及びグリーンルイボス(*Aspalatus linearis*)が浸出されているココナツ油である、51に記載の組成物。

[ 5 3 ] 抗細菌剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、イオンチャネル遮断剤、及びオピオイドからなる群から選択される1種又は複数の治療薬をさらに含む、48に記載の組成物。

[ 5 4 ] ベース組成物が、0.1%～30%(w/w)の1種又は複数の治療薬を含む、53に記載の組成物。

[ 5 5 ] ベース組成物が、1%～10%(w/w)の1種の治療薬を含む、54に記載の組成物。

[ 5 6 ] ベース組成物が、10%～25%(w/w)の2種以上の治療薬を含む、54に記載の組成物。

[ 5 7 ] 1種又は複数の治療薬が、1種又は複数の抗ヒスタミン剤である、53に記載の組成物。

[ 5 8 ] 1種又は複数の抗ヒスタミン剤が、1%～25%(w/w)の、ドキシピン、アミトリプチリン、トリプロリジン、アクリバスチン、若しくはジフェンヒドラミン又はそれらの医薬として許容される塩のうちの1種又は複数である、57に記載の組成物。

[ 5 9 ] 1種又は複数の治療薬が抗ヒスタミン剤及び抗炎症剤である、53に記載の組成物。

[ 6 0 ] 抗ヒスタミン剤が1%～10%(w/w)のドキシピン又はその医薬として許容される塩であり、抗炎症剤が1%～10%(w/w)のケトプロフェンである、59に記載の組成物。

[ 6 1 ] 1種又は複数の治療薬が抗ヒスタミン剤及び抗ウイルス剤である、53に記載の組成物。

[ 6 2 ] 抗ヒスタミン剤が1%～10%(w/w)のドキシピン又はその医薬として許容される塩であり、抗ウイルス剤が、5%～15%(w/w)のアシクロビル又はバラシクロビルである、61に記載の組成物。

[ 6 3 ] 1種又は複数の治療薬が抗ヒスタミン剤及びイオンチャネル遮断剤である、53に記載の組成物。

[ 6 4 ] 抗ヒスタミン剤が1%～10%(w/w)のドキシピン又はその医薬として許容される塩であり、イオンチャネル遮断剤が5%～15%(w/w)のリドカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、エチドカイン、メピバカイン、又はテトラカインである、61に記載の組成物。

[ 6 5 ] 皮膚浸透促進剤をさらに含む、53に記載の組成物。

[ 6 6 ] 皮膚浸透促進剤が、ポリアクリル酸ポリマー、ポリサッカライドガム、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、中鎖脂肪酸のジメチルアラニンアミド、2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸テトラデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸デシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸オクチル、及び(N,N-

10

20

30

40

50

ジエチルアミノ)酢酸ドデシル、又はそれらの塩からなる群から選択される、65に記載の組成物。

[ 6 7 ] 皮膚浸透促進剤をさらに含む、48に記載の組成物。

[ 6 8 ] 皮膚浸透促進剤が、ポリアクリル酸ポリマー、ポリサッカライドガム、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、中鎖脂肪酸のジメチルアラニンアミド、2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸テトラデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸デシル、(N,N-ジメチルアミノ)酢酸オクチル、及び(N,N-ジエチルアミノ)酢酸ドデシル、又はそれらの塩からなる群から選択される、67に記載の組成物。

10

[ 6 9 ] 組成物が、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、又は液剤として製剤化される、48に記載の組成物。

[ 7 0 ] 48に記載の組成物と、対象に組成物を投与するための説明書と、組成物を投与するためのアプリケーターとを含むキット。

[ 7 1 ] 53に記載の組成物と、対象に組成物を投与するための説明書と、組成物を投与するためのアプリケーターとを含むキット。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	36/53	(2006.01)	A 6 1 K 36/53
A 6 1 K	36/9068	(2006.01)	A 6 1 K 36/9068
A 6 1 K	36/752	(2006.01)	A 6 1 K 36/752
A 6 1 K	36/185	(2006.01)	A 6 1 K 36/185
A 6 1 K	36/534	(2006.01)	A 6 1 K 36/534
A 6 1 K	36/61	(2006.01)	A 6 1 K 36/61
A 6 1 K	36/898	(2006.01)	A 6 1 K 36/898
A 6 1 K	36/28	(2006.01)	A 6 1 K 36/28
A 6 1 K	36/82	(2006.01)	A 6 1 K 36/82
A 6 1 K	36/48	(2006.01)	A 6 1 K 36/48
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08

- (72)発明者 レイトン, ハリー, ジェー.  
 アメリカ合衆国 04856 メイン州, ロックポート, シー ストリート 48
- (72)発明者 フランガキス, クリスト, ジェー.  
 アメリカ合衆国 27516 ノースカロライナ州, チャペル ヒル, ブース ロード 1

審査官 長岡 真

- (56)参考文献 米国特許第04748022 (US, A)  
 英国特許出願公開第02179552 (GB, A)  
 特表2006-519879 (JP, A)  
 特表2009-530350 (JP, A)  
 特表平10-513193 (JP, A)  
 G. Ital. Dermatol. Venereol., 2007, Vol.142, p.215-221  
 メルクマニュアルオンライン, [online], 2005, [2014/11/21検索], URL, <http://merckmanual.jp/mmpej/sec14/ch189/ch189d.html>  
 The Journal of Pain, 2008, Vol.9, No.1, Suppl.1, p.S3-S9  
 British Journal of General Practice, 1992, Vol.42, p.244-246

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 335  
 A 6 1 K 9 / 06  
 A 6 1 K 9 / 08  
 A 6 1 K 9 / 10  
 A 6 1 K 36 / 18  
 A 6 1 K 45 / 00  
 A 6 1 K 47 / 44  
 A 6 1 P 29 / 00  
 A 6 1 P 31 / 22  
 CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)  
 JSTPLUS / JMEDPLUS / JST7580 (JDreamIII)