(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2016-518424
(P2016-518424A)
(43)公表日　平成28年6月23日(2016.6.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/133	***(2006.01)***	A61K	31/133	4C076
A61P 31/22	***(2006.01)***	A61P	31/22	4C086
A61P 1/02	***(2006.01)***	A61P	1/02	4C206
A61P 15/00	***(2006.01)***	A61P	15/00	
A61K 31/78	***(2006.01)***	A61K	31/78	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-513342 (P2016-513342)
(86)(22)出願日　平成26年5月14日 (2014.5.14)
(85)翻訳文提出日　平成27年11月26日 (2015.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/059813
(87)国際公開番号　WO2014/184223
(87)国際公開日　平成26年11月20日 (2014.11.20)
(31)優先権主張番号　13167597.7
(32)優先日　平成25年5月14日 (2013.5.14)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　515317248
ナイェファルム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ＮａｊｏＰｈａｒｍ　ＧｍｂＨ
ドイツ２２０８７ハンブルク、レッシングシュトラーセ７番
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(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】ヘルペス処置のための薬剤と方法

(57)【要約】
本発明は、特にヘルペス感染症の予防的処置および/または治療的処置のために、医薬として使用するための、ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールを含む、治療有効剤の組み合わせ剤に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬として使用するための治療剤として、
a) ポリアクリル酸および
b) 2-アミノ-2-メチルプロパノール
を含む組成物。
【請求項２】
ヘルペス感染症の予防的処置および/または治療的処置に使用するための治療剤として、
a) ポリアクリル酸および
b) 2-アミノ-2-メチルプロパノール
を含む組成物。
【請求項３】
処置するヘルペス感染症が口唇単純ヘルペス（Herpes simplex labialis）（口唇ヘルペス）、疱疹性歯肉口内炎（Gingivostomatitis herpetica）（口腔内潰瘍）または外陰部単純ヘルペス（Herpes simplex genitalis）（性器ヘルペス）であることを特徴とする、請求項2に記載の使用のための組成物。
【請求項４】
処置するヘルペス感染症がウイルスによる感染であり、該ウイルスが、
- 単純ヘルペスウイルス1型、
- 単純ヘルペスウイルス2型、および
- 水痘帯状疱疹ウイルス（帯状疱疹）
からなる群から選択されていることを特徴とする、請求項2に記載の使用のための組成物。
【請求項５】
該組成物が、組成物の総重量に対して、次のものを含むことを特徴とする、請求項１～４のいずれかに記載の使用のための組成物：
a) 0.05～15重量%、好ましくは0.1～5重量%、さらに好ましくは0.5～2.5重量%、さらに好ましくは0.75～1.25重量%、特に好ましくは1重量%のポリアクリル酸および
b) 0.05～15重量%、好ましくは0.1～5重量%、さらに好ましくは0.5～2.5重量%、さらに好ましくは0.75～1.25重量%、特に好ましくは1重量%の2-アミノ-2-メチルプロパノール。
【請求項６】
請求項１～５のいずれかに記載の使用のための組成物であって、1つ以上の薬学的補助物質および/または添加剤、好ましくは薬学的に許容される担体、充填剤、香料および安定剤からなる群から選択される、薬学的補助物質および/または添加剤をさらに含む組成物。
【請求項７】
請求項１～６のいずれかに記載の使用のための組成物であって、
a) エタノール
b) グリセリンおよび
c) 水
を含む、組成物。
【請求項８】
組成物の総重量に対し、
c) 20～70重量%、好ましくは30～60重量%、さらに好ましくは40～50重量%、特に好ましくは45重量%のエタノール、
d) 5～45重量%、好ましくは15～35重量%、さらに好ましくは20～30重量%、特に好ましくは25重量%のグリセリンおよび
e) 5～45重量%、好ましくは15～35重量%、さらに好ましくは20～30重量%、特に好ましくは25重量%の水

を含むことを特徴とする、請求項7記載の使用のための組成物。
【請求項９】
成分 c) が少なくとも部分的に変性剤で変性しており、該変性剤が好ましくは、プロパノン、ブタノン、安息香酸デナトニウム、ハッカ油、石油エーテル、トルエン、シクロヘキサン、フタル酸ジエチルおよびピリジンからなる群から選択されていることを特徴とする、請求項7または8に記載の使用のための組成物。
【請求項１０】
組成物が局所的な投与のために製剤されていることを特徴とする、請求項１～９のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１１】
投与形態が、チンキ剤、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤およびエアロゾールからなる群から選択されていることを特徴とする、請求項１～１０のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１２】
水溶液中の該組成物のpH値が7～9、好ましくは7.5～8.5、さらに好ましくは7.75～8.25、特に好ましくは8を示すことを特徴とする、請求項１～１１のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１３】
組成物が1回の用量、または複数回の用量として包装されていることを特徴とする、請求項１～１２のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１４】
医薬として使用するための、
a) ポリアクリル酸および
b) 2-アミノ-2-メチルプロパノール
を含む、治療剤の組み合わせ剤であって、該ポリアクリル酸が第一の組成物の成分であり、該2-アミノ-2-メチルプロパノールが第二の組成物の成分であり、第一および第二の組成物が互いに空間的に分離した、集合物（キット（kit-of-parts））として存在する、組み合わせ剤。
【請求項１５】
ヘルペス感染症の予防的処置および/または治療的処置に使用するための
a) ポリアクリル酸および
b) 2-アミノ-2-メチルプロパノール
を含む、治療剤の組み合わせ剤であって、該ポリアクリル酸が第一の組成物の成分であり、該2-アミノ-2-メチルプロパノールが第二の組成物の成分であり、第一および第二の組成物が互いに空間的に分離した、集合物（キット(kit-of-parts)）として存在する、組み合わせ剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はヘルペス科のウイルスに対する活性がある組成物、および治療剤の組み合わせ剤、ならびにヘルペス感染症の予防的処置および/または治療的処置のための、この組成物または治療剤の組み合わせ剤の使用方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
ヘルペスウイルスの科は、HSV 1タイプとHSV 2タイプの単純ヘルペスウイルスおよび水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）を含む。HSVによる一次感染は感染部に病変を引き起こすことが典型的であり、これらは通常２～３週間内に治癒するが、その後、ウイルスは神経節に移動し、そこで活性化するまで潜伏段階にとどまる。例えば、ストレス、風邪、熱、免疫不全、過剰な日光暴露、不十分な栄養、月経などの刺激により引きこされた活性化は、二次的な突発的発症(secondary outbreak)（再発性感染）につながり、これはHSV 1では口

唇ヘルペスとして唇に現れることが典型的であり、HSV 2では性器またはその周辺領域での病変を引き起こすことが典型的である。HSV血清型による感染は蔓延している。例えば約90%の人々がHSV 1を体内に保持しており、ウイルス保持者の多くが少なくとも一生に一度、唇に痛みのある単純疱疹を経験する［W. Hellenbrand（W. ヘレンブランド）およびその他著：Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998（旧東西ドイツにおける単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) と2型 (HSV-2) の血清有病率, 1997年～1998年）；Eur.J. Clin.Microbiol.Infect.Dis.(2005) 24(2):131～135ページ］。

【０００３】

上記のヘルペス感染症の治癒は、現在の知識の程度に基づくと可能ではない。抗ウイルス性の治療法は、患者の二次突発的発症の症状を満足がいくように低下させることができない。例えば、現在最もよく使われる抗ウイルス薬、アシクロビル［2-アミノ-9-（2-ヒドロキシエトキシ）メチル-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、Zovirax（登録商標）などの名で販売］による処置経過の間に、アシクロビル耐性のヘルペス株が単離された、「処置することができない」患者が特に、その影響を受けている。

【０００４】

したがって、ヘルペス感染症の処置のための新規物質および方法に対する需要が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】W. Hellenbrand（W. ヘレンブランド）およびその他著：Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998（旧東西ドイツにおける単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) と2型 (HSV-2) の血清有病率, 1997年～1998年）Eur.J. Clin.Microbiol.Infect.Dis.(2005) 24(2):131～135ページ

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明の課題は、従来技術から知られているヘルペス感染症の処置の選択肢に代わるもの、またはそれを補うものとしての有効な薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

この課題は、医薬、特に、独立項に記載のヘルペス感染の予防的処置および/または治療的処置用の医薬品として使用するための、特許請求の範囲に記載の組成物およびポリアクリル酸と2-アミノ-2-メチルプロパノールを含む、治療剤組み合わせ剤により達成される。本発明の有利な実施形態は、従属項の中で開示されている。驚くべきことに、本発明の組成物または治療剤の組み合わせ剤は、ヘルペス感染の期間を短縮でき、再発するヘルペスを抑制するための予防にも適していることが明らかになった。

【０００８】

まず、本発明で使用するいくつかの用語について説明する。

【０００９】

本発明の組成物、もしくは治療剤の組み合わせ剤は、ヘルペス感染症、特に口唇ヘルペス（Herpes labialis）（口唇ヘルペス（cold sores））、疱疹性歯肉口内炎（Gingivostomatitis herpetica）（口腔内潰瘍）または外陰部単純ヘルペス（Herpes simplex genitalis）（性器ヘルペス）を患う対象または個人の処置に使用される。処置するヘルペス感染症は、1型または2型の単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルス（帯状ヘルペス）によって引き起こされ得る。「対象」という語は、生きている動物およびヒトを含む。この処置の目的は、下記の口唇ヘルペス (Herpes labialis) について短くまとめているように、ヘルペス感染症の症状の少なくとも部分的な緩和および、特に、再発段階の短

縮である。

【００１０】

前駆期（0～1日目）に、次の症状が出現するのが典型的である:皮膚の中のウイルス複製の初期段階と時間的に相関し、主に最初の48時間に起こる、痛み、刺痛、灼熱痛、こわばりおよび掻痒感。その後に続く丘疹期間（2～3日目）では、まず皮膚が赤くなり、その後唇の縁にさまざまな厚みの、赤みを帯びた、患者にとって痛みのある丘疹が形成され、そしてこれらは小水疱段階では、直径2～5 mmの液体が詰まった小水疱に発達し、その後、潰瘍形成期間（4日目）では割れて融合し、痛みのある水疱性の潰瘍になる。その後、感染症の最後に向かって、瘡蓋形成期間（5～8日目）と治癒期間（9～14日目）が続き、この期間では、瘡蓋の下に新しい皮膚が形成される。処置しない場合、口唇ヘルペスは通常、2週間後に治癒している。口唇ヘルペスの恐れられている変種は、目の、特に角膜の合併症であり、その結果として、視力障害および、さらには失明を伴う、角膜混濁および角膜傷痕が起こり得る。

【００１１】

本発明はまた、ヘルペス感染症を患っている対象の処置に関し、ここで、該対象に、治療有効量の、本発明の組成物、または薬剤の組み合わせ剤が投与される。

【００１２】

「処置」という用語は、本明細書において、次にあげる結果の全体の、または部分的な達成を意味する：臨床像の完全または部分的な低下；臨床的な症状または該疾患と関連する指標の少なくとも1つの改善；該疾患の進行の遅延化、抑制または予防；または該疾患の突発的発症（outbreak）または発症の完全または部分的な遅延化、抑制または予防。処置する対象はヒト、あるいは動物であり、好ましくは哺乳動物である。

【００１３】

「ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールを含む組成物」という語は、それ以上の治療的に有効な成分を含まず、前記の治療上有効な2つの成分の組み合わせ製剤としての組成物を含む。該組成物はしかし、治療上有効な物質であるポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールに加えて、少なくとも一つのさらなる治療上有効な物質を含んでいてもよい。本発明の組成物は、単独で、または少なくとも一つの他の治療的上有効な物質と組み合わせて、ヘルペス感染症の1つ以上の症状を軽減するために投与してよい。本発明の組成物の投与は、同じ組成物の成分であっても、または他の組成物で提供されてもよい他の治療物質（例えば、メリッサ、ペパーミント、ウツボグサ、ローズマリー、サルビアまたはタイム、ティーツリーおよびユーカリ製のような精油）と同時に投与してよい。あるいは、本発明の組成物は、他の治療用物質の投与の前、または後に投与してよい。本発明の組成物は、他の治療用の物質と同じ、または異なる投与経路によって投与してよい。

【００１４】

本発明の組成物は、好ましくは、医薬組成物として提供および投与される。「医薬組成物」という語は、ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールの有効剤の組み合わせ剤と、該有効剤のための担体として作用する1つ以上の不活性成分を含む。

【００１５】

ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールは、従来技術、例えば国際公開第2011/015628号および米国特許出願公開第2013/0072575号から知られているが、しかし、本発明の意味における治療上有効な剤の組み合わせとしては知られていない。

【００１６】

医薬組成物は好ましくは、局所療法（local therapy）または部位的な療法（topical therapy）で適用することができるように、製剤される。該薬剤はそれにより、必要なところにのみ作用し、感染していない範囲は保護される。医薬組成物は、ヘルペス感染の患部に直接適用することができる。あるいは、またはそれに加えて、該医薬組成物は、患部上に載せたデポー剤、例えば、医薬組成物でコーティングした、または浸み込ませたデポー絆創膏により投与してもよい。

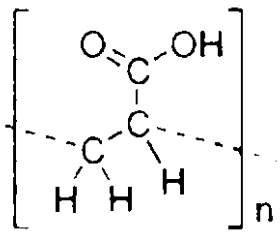
【００１７】
投与形態は、例えば、チンキ剤、エアロゾール、液剤、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤、ゲル剤、または軟膏剤であってよい。製剤および投与に関する適当な技術は、従来技術から知られている。例えば、“Remington’s Pharmaceutical Sciences”（レミングトンの製薬科学）（Mack Publishing Co, Easton Pa.）参照。一般的に本薬剤は、患者によって、毎日1～20回、好ましくは毎日4回以上、特に好ましくは毎日5～15回、患部に適用される。特に好ましいのは、薄いフィルムによる適用である。フィルムは、乾燥させることが推奨される。予防的処置のために、少なくとも毎週1回、以前の感染部位に適用することが推奨される。該処置経過では、発症は前駆段階で妨げられ、紅斑段階に適用した場合は、目標は症状の軽減および水疱形成の予防であり、または、すでに丘疹、小水疱または潰瘍がある場合は、本発明の組成物の適用によって、感染の鎮静および皮膚病変の迅速な治癒が引き起こされる。

【００１８】
医薬組成物中の、有効成分であるポリアクリル酸と2-アミノ-2-メチルプロパノールの割合は変化してよく、通常は、組成物の総重量に対して、0.05～15重量%、好ましくは0.1～5重量%、さらに好ましくは0.5～2.5重量%、さらに好ましくは0.75～1.25重量%、特に好ましくは1重量%のポリアクリル酸および0.05～15重量%、好ましくは0.1～5重量%、さらに好ましくは0.5～2.5重量%、さらに好ましくは0.75～1.25重量%、特に好ましくは1重量%の2-アミノ-2-メチルプロパノールである。有効物質の含量は、効果的な用量が得られるように選択される。

【００１９】
ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールは「純粋な形」で、あるいは「精製されて」使用することができる。これは、例えば、ポリアクリル酸の製造において使用される毒性の溶媒であるベンゼンなど、望ましくない成分が除去されたことを意味する。

【００２０】
「ポリアクリル酸」(CAS番号 9007-20-9、Merck Index 11、1989年12月、ISBN 0-911910-28-X）は、下記に示された基本構造：

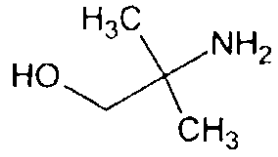
【化１】



を有する合成化合物であり、すべて本発明の目的に適した、さまざまな重合度（モル質量）で存在するアクリル酸の高分子重合体である。例として、ベンゼンを含まない市販型 Carbopol 981、Carbopol 971、Carbopol 71G、Carbopol 974P、Carbopol 984、Carbopol 5984、Carbopol 980、Carbopol 934P、Carbopol 941、Carbopol 971、Carbopol 940またはCarbopol ETD 2001、2020および2050をあげることができる。上記の市販商品は製薬薬局方に沿ったものである。Ph.Eur. (01) 2005(1299)参照。ポリアクリル酸は、皮膚適合性であり、粘膜にも適用可能である。ポリアクリル酸は、過酸化物存在下で、重合開始剤としてのアゾ化合物、あるいは他のラジカル発生体とのラジカル重合によって合成される。ポリアクリル酸の製造は、当業者に良く知られており、例えば、Bracher その他著の Arzneibuch-Kommentar（薬局方コメント）（2010年）、ISBN 3-8047-2115-Xの中に記述されている。

【００２１】
2-アミノ-2-メチルプロパノール（CAS番号 124-68-5）は、下記に示す基本構造：

【化２】



を有する。

【００２２】

2-アミノ-2-メチルプロパノールは、例えば米国特許第2,174,242号明細書に記載されているように、相応するニトロ化合物の還元により得ることができる。

【００２３】

上述の本発明の組成物は、1つの組成物の成分として、2つの治療剤、ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールを含む。これはしかし強制的に必要であるわけではない。すなわち、両方の治療剤は、空間的に互いに分離して、異なった（すなわち、少なくとも2つの）組成物中に存在していても、両方の治療剤の組合せにおいて、例えば、該治療剤の組み合わせの2つの成分のうちそれぞれ1つを含む組成物（一方はポリアクリル酸、他方は2-アミノ-2-メチルプロパノール）を用いて、同時または連続的にヘルペス感染の治療において、その治療的な作用を発揮し得る。治療剤であるポリアクリル酸は第一の組成物の成分であり、治療剤である2-アミノ-2-メチルプロパノールは第二の組成物の成分であり得るが、ここで、両方の組成物はいわゆる「キット（kit-of-parts）」として互いに空間的に分離した、集合物として存在し、両方の組成物の適用において、その治療上の効果が発揮される。該キットの両方の組成物は同時に（別に、または両方の組成物を事前に混合して）、または連続的に適用してよい。連続的な投与は、組成物を直接、連続的に適用することを含む。

【００２４】

本発明の1つの好ましい実施形態によれば、ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールの、薬学的に有効な薬剤の組み合わせは、ガレノス製剤で使用され、該製剤は、1つ以上の薬学的補助物質および/または添加剤、好ましくは、薬学的に許容される担体、充填剤、香料および安定剤からなる群から選択される、1つ以上の薬学的補助物質および/または添加剤を含んでいてよい。医薬のガレノス製剤により、薬学的に有効な物質の制御放出および/または遅延放出が可能になるのが好ましい。本発明の1つの好ましい実施形態によれば、該組成物は、ポリアクリル酸および2-アミノ-2-メチルプロパノールの薬学的に有効な薬剤の組合せに加えて、ガレノス製剤の補助物質である、エタノール、グリセリンおよび水、好ましくは蒸留水を含む。組成物の総重量に対して、次のものが含まれていてよい：

- 20～70重量%、好ましくは30～60重量%、さらに好ましくは40～50重量%、特に好ましくは45重量%のエタノール、
- 5～45重量%、好ましくは15～35重量%、さらに好ましくは20～30重量%、特に好ましくは25重量%のグリセリンおよび
- 5～45重量%、好ましくは15～35重量%、さらに好ましくは20～30重量%、特に好ましくは25重量%の水。

【００２５】

本発明の組成物に含まれていてよい個々の成分の量の一連の例としての組み合わせは、下記に表としてあげられている。当業者にとって、個々の成分が合計、最大100になることができること、すなわち、実際には、ガレノス製剤に使用されるすべての成分（エタノール、グリセリンおよび水）を上限の範囲を同時に使用することはできないことは明らかである。

【表１】

成分	例［組成物の総重量に対する重量%で表示］				
	1	2	3	4	5
ポリアクリル酸	0.05～15	0.1～10	0.1～5	0.5～2.5	0.75～1.25
2-アミノ-2-メチルプロパノール	0.05～15	0.1～10	0.1～5	0.5～2.5	0.75～1.25
エタノール	20～70	30～60	30～60	40～50	40～50
グリセリン	5～45	15～35	15～35	20～30	20～30
水	5～45	15～35	15～35	20～30	20～30

【表２】

成分	例［組成物の総重量に対する重量%で表示］				
	6	7	8	9	10
ポリアクリル酸	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
2-アミノ-2-メチルプロパノール	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
エタノール	30～60	30～60	30～60	30～60	30～60
グリセリン	15～35	15～35	15～35	15～35	15～35
水	15～35	15～35	15～35	15～35	15～35

【表３】

成分	例［組成物の総重量に対する重量%で表示］				
	11	12	13	14	15
ポリアクリル酸	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
2-アミノ-2-メチルプロパノール	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
エタノール	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50
グリセリン	15～35	15～35	15～35	15～35	15～35
水	15～35	15～35	15～35	15～35	15～35

【表４】

成分	例［組成物の総重量に対する重量%で表示］				
	16	17	18	19	20
ポリアクリル酸	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
2-アミノ-2-メチルプロパノール	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
エタノール	30～60	30～60	30～60	30～60	30～60
グリセリン	20～30	20～30	20～30	20～30	20～30
水	20～30	20～30	20～30	20～30	20～30

【表５】

成分	例［組成物の総重量に対する重量%で表示］				
	21	22	23	24	25
ポリアクリル酸	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
2-アミノ-2-メチルプロパノール	0.05～15	0.1～10	0.2～5	0.5～2.5	0.75～1.25
エタノール	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50
グリセリン	20～30	20～30	20～30	20～30	20～30
水	20～30	20～30	20～30	20～30	20～30

【００２６】
本発明の組成物のエタノール成分は少なくとも部分的に、変性剤により変性していてよく、ここで、該変性剤は好ましくは、プロパノン、ブタノン、安息香酸デナトニウム、ハッカ油、石油エーテル、トルエン、シクロヘキサン、フタル酸ジエチルおよびピリジンからなる群から選択される。

【００２７】
本発明の組成物はさらに、例えばプロピレングリコール、またはジメチルスルホキシドのような浸透性を高める補助物質を含んでいてよい。

【００２８】
本発明において、水性液剤での適用の最終組成物のpH値が7～9、好ましくは7.5～8.5、さらに好ましくは7.75～8.25、特に好ましくは8である（DIN ISO 10390:2005-12による測定）のが特に好ましい。本発明の組成物の製造は滅菌した条件のもとに行われる。その際、公知の確立された方法（混合、撹拌、均質化およびろ過）ならびに通常の装置が使用される（例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences（レミングトンの製薬科学）とU.S.薬事方、Viogt, Rudolf著、Pharmazeutische Technologie fur Studium und Beruf（大学での学業と職業のための製薬技術）、第7版、ベルリン（1993年）を参照）。製造の過程において、成分の混合は好ましくは、撹拌によって行うことができる。好ましい混合時間は1～20時間である。

【００２９】
本発明の組成物は、1回の用量、あるいは複数回の用量として包装することができる。個々の患者に対する最適な用量は、例えば、患者の一般的な状態、疾患の進行度、適用形態によって決定される。ヘルペスが非常にしばしば、通常1年に7回以上再発し、そのため健康状態が深刻に損なわれている患者の場合、本発明の組成物による予防の長期抑制治療が考慮され、これは患者に複数回用量の包装でセルフメディケーションのために提供されるのが好ましい。

【００３０】
次に、本発明を以下の実施例でさらに説明するが、これらの実施例に制限されるわけではない。
【実施例】
【００３１】
実施例 1
次にあげる、pH値が7.8の弱アルカリ性の本発明の製剤は、クリーンルーム条件下で、成分を20℃で2時間混合して製造された。後で患者の皮膚に筆、ヘラ、あるいは指で適用するために、ゲル状の該液剤を滅菌した容器に充填した（実施例 2参照）。
【表６】

ポリアクリル酸（CAS番号 9007-20-9）	1 重量%
2-アミノ-2-メチルプロパノール（CAS番号 124-68-5）	1 重量%
変性アルコール(CAS番号 64-17-5)	約45 重量%
グリセリン（CAS番号 56-81-5）	約25 重量%
蒸留水（CAS番号 7732-18-5）	約25 重量%

【００３２】
実施例 2
【００３３】
次の適用例は医師による事例研究（ケース1～3）および、実施例 1の本発明の組成物をセルフメディケーションのために渡された患者自身の経験（4～8）に基づくものである。
【表７】

ケース 1：
♀、31才
診断：慢性口唇ヘルペス、ときおり外陰部ヘルペス
最初の診察、2013年3月15日
丘疹段階の典型的な唇の感染
典型的な小陰唇の左側方向の感染
処置の指示

2回目の診察、2013年3月18日
唇の大部分は少し赤いだけである
性器患部は大幅に治癒

3回目の診察、2013年3月22日
もう何の症状も検出できない

【表８】

ケース 2：
♂、21才
診断： 最初の年の4回目の発症後の口唇ヘルペス
1. 最初の診察、2013年3月22日
紅斑段階
処置の指示

2. 2回目の診察、2013年3月25日
症状なし

【表９】

ケース 3：
♀、51才
診断：2年前の結核処置後の症状
現在、口唇ヘルペスの約6回目の発症
最初の診察、2013年4月3日
右下の以前の皮膚部分に刺痛を伴う唇の前駆期
処置の指示

2回目の診察、2013年4月6日
もう何の症状も検出できない

【表１０】

ケース 4：
試験対象者
性別： 男
年齢： 42

疾患
名称： 口唇ヘルペス（herpes labialis）
段階 / 症状： 最初の水疱形成；掻痒感 / 炎症性の疼痛

適用
形態： 直接、皮膚患部の上に局所適用
頻度： 毎日少なくとも10回

治癒経過
小水疱がそれ以上増えない；掻痒感/炎症性の疼痛の低下；小水疱が数時間内に乾いた；すべての症状が3日後に消えた

【表１１】

ケース 5：
試験対象者
性別： 男
年齢 42

疾患
名称： 口唇ヘルペス（herpes labialis）
段階 / 症状： 最初の発赤および局所的な掻痒感/炎症性の疼痛；
まだ小水疱は形成されていない

適用
形態： 直接、皮膚患部の上に局所適用
頻度： 毎日少なくとも10回

治癒経過
小水疱の形成なし、掻痒感/炎症性の疼痛の低下；すべての症状が1日後に消えた

【表１２】

ケース 6：
試験対象者
性別： 女
年齢： 39

疾患
名称： 口唇ヘルペス（herpes labialis）
段階 / 症状： 最初の水疱形成；掻痒感/炎症性の疼痛

適用
形態： 直接、皮膚患部の上に局所適用
頻度： 毎日少なくとも10回

治癒経過
小水疱がそれ以上増えない；掻痒感/炎症性の疼痛の低下；小水疱が数時間内に乾いた；すべての症状が3日/4日後に消えた

【表１３】

ケース 7： 試験対象者 性別： 女 年齢： 40 疾患 名称： 口唇ヘルペス（herpes labialis） 段階 / 症状： 進行した水疱形成；掻痒感/炎症性の疼痛 適用 形態： 直接、皮膚患部の上に局所適用 頻度： 毎日少なくとも10回 治癒経過 小水疱がそれ以上増えない；掻痒感/炎症性の疼痛の低下；小水疱が数時間内に乾いた；すべての症状が3日後に消えた

【表１４】

ケース 8： 試験対象者 性別： 女 年齢： 32 疾患 名称： 口唇ヘルペス（herpes labialis） 段階 / 症状： 最初の水疱形成；掻痒感/炎症性の疼痛 適用 形態： 直接、皮膚患部の上に局所適用 頻度： 毎日少なくとも10回 治癒経過 小水疱がそれ以上増えない；掻痒感/炎症性の疼痛の低下；小水疱が数時間内に乾いた；すべての症状が3日/4日後に消えた

【００３４】

実施例 1に記載の本発明の組成物の投与によって、突発発症期間の顕著な短縮が達成できることを確認することができた。小水疱段階の期間が短くなり、病変がより速く治癒し、痛みや掻痒感および灼熱痛を改善することができた。禁忌、あるいは副作用は何も発生しなかった。初期の治療開始（前駆期、あるいは紅斑段階）における結果と遅い治療開始（丘疹と小水疱段階）おける結果を比較すると、そこから、治癒は治療開始の時期に関係なく、加速されたことが推論できる。丘疹と小水疱段階での遅い適用においても、本発明の組成物は外傷の治癒時間に対する顕著な効果を示した。したがって、これらの実施例は、治療開始時期から概ね独立している、治療効果を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/059813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/133 A61K31/78 A61K45/06 A61P31/22 A61P43/00
ADD.

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)
A61K A61P

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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/015628 A1 (SPIDERBIOTECH S R L [IT]; GIULIANI ANDREA [IT]; PIRRI GIOVANNA [IT]; P) 10 February 2011 (2011-02-10) claims 1, 6, 7, 15, 17, 18, 21	1-15
Y	US 2013/072575 A1 (CHIN JENNIFER K [US] ET AL) 21 March 2013 (2013-03-21) paragraph [0065]	1-15
A	WO 95/11663 A1 (NURTURE INC [US]) 4 May 1995 (1995-05-04) Appendix II; claim 1	1-15
A	WO 2012/004669 A1 (DEVIREX AG [CH]; VITINS PETER [CH]; LANGENAUER MARCEL [CH]; SCHERER PA) 12 January 2012 (2012-01-12) claim 1	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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	Date of mailing of the international search report
4 July 2014	15/07/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/059813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; April 2005 (2005-04), OSTUNI P ET AL: "[Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's syndrome not responding to standard treatment with artificial tears].", XP002726362, Database accession no. NLM15983636 abstract & REUMATISMO 2005 APR-JUN, vol. 57, no. 2, April 2005 (2005-04), pages 119-124, ISSN: 0048-7449 -----	1-15

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/059813

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011015628 A1	10-02-2011	AU 2010280682 A1	19-01-2012
		CA 2768748 A1	10-02-2011
		CN 102574893 A	11-07-2012
		EP 2462155 A1	13-06-2012
		JP 2013501030 A	10-01-2013
		US 2012121623 A1	17-05-2012
		WO 2011015628 A1	10-02-2011
US 2013072575 A1	21-03-2013	CA 2849078 A1	28-03-2013
		EP 2758033 A1	30-07-2014
		US 2013072575 A1	21-03-2013
		WO 2013043637 A1	28-03-2013
WO 9511663 A1	04-05-1995	AU 8092494 A	22-05-1995
		CA 2203916 A1	04-05-1995
		EP 0788345 A1	13-08-1997
		US 5622690 A	22-04-1997
		WO 9511663 A1	04-05-1995
WO 2012004669 A1	12-01-2012	AU 2011275458 A1	28-02-2013
		CA 2803228 A1	12-01-2012
		CN 103079574 A	01-05-2013
		DK 2563374 T3	20-01-2014
		EP 2563374 A1	06-03-2013
		ES 2442928 T3	14-02-2014
		HK 1180969 A1	21-03-2014
		HR P20140135 T1	28-03-2014
		JP 2013530208 A	25-07-2013
		KR 20130142992 A	30-12-2013
		PT 2563374 E	23-01-2014
		SG 186937 A1	28-02-2013
		SI 2563374 T1	31-01-2014
		US 2013090389 A1	11-04-2013
		WO 2012004669 A1	12-01-2012

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/059813

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/133 A61K31/78 A61K45/06 A61P31/22 A61P43/00
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/015628 A1 (SPIDERBIOTECH S R L [IT]; GIULIANI ANDREA [IT]; PIRRI GIOVANNA [IT]; P) 10. Februar 2011 (2011-02-10) Ansprüche 1, 6, 7, 15, 17, 18, 21	1-15
Y	US 2013/072575 A1 (CHIN JENNIFER K [US] ET AL) 21. März 2013 (2013-03-21) Absatz [0065]	1-15
A	WO 95/11663 A1 (NURTURE INC [US]) 4. Mai 1995 (1995-05-04) Appendix II; Anspruch 1	1-15
A	WO 2012/004669 A1 (DEVIREX AG [CH]; VITINS PETER [CH]; LANGENAUER MARCEL [CH]; SCHERER PA) 12. Januar 2012 (2012-01-12) Anspruch 1	1-15

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Juli 2014	15/07/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

3

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/059813

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; April 2005 (2005-04), OSTUNI P ET AL: "[Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's syndrome not responding to standard treatment with artificial tears].", XP002726362, Database accession no. NLM15983636 Zusammenfassung & REUMATISMO 2005 APR-JUN, Bd. 57, Nr. 2, April 2005 (2005-04), Seiten 119-124, ISSN: 0048-7449 -----	1-15

3

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/059813

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011015628 A1	10-02-2011	AU 2010280682 A1	19-01-2012
		CA 2768748 A1	10-02-2011
		CN 102574893 A	11-07-2012
		EP 2462155 A1	13-06-2012
		JP 2013501030 A	10-01-2013
		US 2012121623 A1	17-05-2012
		WO 2011015628 A1	10-02-2011
US 2013072575 A1	21-03-2013	CA 2849078 A1	28-03-2013
		EP 2758033 A1	30-07-2014
		US 2013072575 A1	21-03-2013
		WO 2013043637 A1	28-03-2013
WO 9511663 A1	04-05-1995	AU 8092494 A	22-05-1995
		CA 2203916 A1	04-05-1995
		EP 0788345 A1	13-08-1997
		US 5622690 A	22-04-1997
		WO 9511663 A1	04-05-1995
WO 2012004669 A1	12-01-2012	AU 2011275458 A1	28-02-2013
		CA 2803228 A1	12-01-2012
		CN 103079574 A	01-05-2013
		DK 2563374 T3	20-01-2014
		EP 2563374 A1	06-03-2013
		ES 2442928 T3	14-02-2014
		HK 1180969 A1	21-03-2014
		HR P20140135 T1	28-03-2014
		JP 2013530208 A	25-07-2013
		KR 20130142992 A	30-12-2013
		PT 2563374 E	23-01-2014
		SG 186937 A1	28-02-2013
		SI 2563374 T1	31-01-2014
		US 2013090389 A1	11-04-2013
		WO 2012004669 A1	12-01-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06		
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10		
Ａ６１Ｋ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		

(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 ナディネ・ハイザー
ドイツ２２０８７ハンブルク、レッシングシュトラーセ７番

Ｆターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA12 AA16 AA24 BB31 CC16 CC17 CC35
DD37 DD38 FF02 FF12 FF36 FF53 FF61 FF63
4C086 AA01 AA02 FA02 MA02 MA06 MA13 MA17 MA27 MA28 MA63
NA05 NA14 ZA67 ZA81 ZB33 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA02 MA02 MA04 MA33 MA37 MA47 MA48 MA83
NA05 NA14 ZA67 ZA81 ZB33 ZC75