

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6446035号
(P6446035)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 15/18 (2006.01)	A 6 1 L 15/18
A 6 1 L 15/44 (2006.01)	A 6 1 L 15/44
A 6 1 L 26/00 (2006.01)	A 6 1 L 26/00
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 15 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-514478 (P2016-514478)
(86) (22) 出願日	平成26年5月20日 (2014.5.20)
(65) 公表番号	特表2016-518458 (P2016-518458A)
(43) 公表日	平成28年6月23日 (2016.6.23)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2014/051544
(87) 国際公開番号	W02014/188175
(87) 国際公開日	平成26年11月27日 (2014.11.27)
審査請求日	平成29年5月18日 (2017.5.18)
(31) 優先権主張番号	1309092.3
(32) 優先日	平成25年5月20日 (2013.5.20)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	515320972
	エディクソムド リミテッド
	英国 イーエイチ 1 2 9 アールジー エ
	ディンバーク、エディンバーク パーク
	、ロックサイド プレース 1 0、ヌカナ
	レガス シー/オー
(73) 特許権者	501044437
	ファースト ウォーター リミテッド
	イギリス国 ウィルトシャー エスエヌ 8
	2 アールビー マールボロー ラムズベ
	リー ヒルドロップレーン

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮的デリバリーシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および

(i i) 水素イオンを含んでいるヒドロゲル；を含み、

亜硝酸塩を含む層および / またはヒドロゲルが、薬学的に有効な薬品を含むシステムであって、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} および / または Fe^{2+} イオンの源を含まない ドレッシングシステム。

【請求項 2】

層は溶解可能なフィルムであることを特徴とする請求項 1 に記載の ドレッシングシステム。

【請求項 3】

溶解可能なフィルムは、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロースに基づいたポリマーまたはセルロースから作られることを特徴とする請求項 2 に記載の ドレッシングシステム。

【請求項 4】

層はメッシュであることを特徴とする請求項 1 に記載の ドレッシングシステム。

【請求項 5】

メッシュはポリマーから作られることを特徴とする請求項 4 に記載の ドレッシングシステム。

【請求項 6】

ポリマーはポリプロピレンであることを特徴とする請求項 5 に記載のドレッシングシステム。

【請求項 7】

亜硝酸塩はアルカリ金属亜硝酸塩あるいはアルカリ土類金属亜硝酸塩であることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

【請求項 8】

亜硝酸塩は亜硝酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項 7 記載のドレッシングシステム。

【請求項 9】

(a) システムは亜硝酸塩を含んでいる複数の層を含み、および / または
(b) 亜硝酸塩は亜硝酸塩溶液として存在することを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

10

【請求項 10】

(a) ヒドロゲルは部分的に水和される、および / または
(b) ヒドロゲルは架橋されている、および / または
(c) ヒドロゲルはコポリマーであることを特徴とする、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

【請求項 11】

前記 (c) のヒドロゲルはポリスルフォナートとアクリル酸のコポリマーであることを特徴とする、請求項 10 に記載のドレッシングシステム。

20

【請求項 12】

システムはチオールまたは還元剤を含まないことを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

【請求項 13】

医学で使用される、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

【請求項 14】

薬学的に有効な薬品はリグノカイン (リドカイン)、アメトカイン (テトラカイン)、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬であることを特徴とする、痛みの治療で使用される、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項記載のドレッシングシステム。

30

【請求項 15】

痛みの治療は局部麻酔であることを特徴とする請求項 14 に記載のドレッシングシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は薬学的に有効な薬品の経皮的なデリバリー用システムに関する。

【0002】

発明の背景

40

皮膚を通した物質の浸透は毒物学上・治療上の観点から重要である。上皮を横切ったほとんどの化合物の受動的デリバリーは、これらの上皮によって与えられた優れた障壁特性により制限される。角皮層はほとんどの化学薬品の浸透への本質的な障害である。

【0003】

したがって、従来の局所用のデリバリーシステムは、システムの効果のためには、局所効果用の物質、あるいは非常に有効で、小さく、脂肪親和性の物質に制限される。さらに、従来方式によって治療上十分な量のイオン性の高分子量の薬を届けるのは難しい。例として、多くの医学および外科的処置が局部麻酔を要求する。しかしながら、局部麻酔薬は容易に無傷の皮膚に浸透しない。

【0004】

50

一酸化窒素（NO）は血管の内皮細胞によって合成され放出される有力な血管拡張剤で、局所的な血管抵抗および血流を規制する際に重要な役割を果たす。生物学上、一酸化窒素（NO）はNOシンターゼ酵素によってL-アルギニンから生成され、血管拡張およびホスト防御を含む様々な機能を行なう。NOも、硝酸塩と亜硝酸塩の連続する還元によって人体内の上皮表面上（たとえば口と胃の中、および肌表面上）で製造される。これは、唾液、粘膜の分泌液あるいは汗の中にあるバクテリアによる無機硝酸塩の還元による亜硝酸塩の合成に依存する。亜硝酸塩は、酸性の環境中でNOにさらに還元される。

【0005】

NO生成のこの体内で合成される機構を模倣する、肌表面上にNOを生産するために無機亜硝酸塩および有機酸を使用するシステムが、薬学的に有効な薬品の経皮的なデリバリーに使用することができることは以前に発見されていた。

10

【0006】

WO 02/17881は、肌表面で一酸化窒素の局所的生産を行うために、薬品として薬学的に有効な薬品および酸性化された亜硝酸塩を含む経皮的なデリバリーシステムを開示する。さらに、皮膚と酸性化薬品との直接接触を防ぎつつ、薬学的に有効な薬品および亜硝酸塩イオンの拡散を許可する膜から成る障壁の使用を開示する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

発明の要約

20

本発明の発明者は、薬学的に有効な薬品の経皮的なデリバリーに役立つ、改善されたシステムを開発した。システムは、NOの生産のために亜硝酸塩に対する酸性化の効果を提供するためにヒドロゲルを利用する。皮膚に接してそれを直接置くことができ、傷から浸出物を吸収することができるので、ヒドロゲルの使用は有利である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

従って、最初の実施態様では、本発明は以下を含むシステムを提供する：

(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および

(ii) 水素イオンを含んでいるヒドロゲル；

ここで、亜硝酸塩を含む層および/またはヒドロゲルは、薬学的に有効な薬品を含む。

30

【0009】

発明の詳細

本発明のシステムは、亜硝酸塩を含んでいる層を含む第1の成分、および水素（H⁺）イオンを含んでいるヒドロゲルを含む第2の成分を含む、2つの構成要素のシステムである。第1の成分あるいは第2の成分のいずれかは、さらに薬学的に有効な薬品を含む。2つの成分が互いに接して置かれる場合、化学反応が起こって一酸化窒素（NO）を生産する。2つの成分は以下に詳細に記述される。

【0010】

本発明のシステムの第1の成分は、亜硝酸塩を含む層であるか、または亜硝酸塩を含む層を含む。層はシステムの第1と第2の成分は互いに接して置かれる時に形成される一酸化窒素の拡散に対して浸透性である（完全に浸透性か、少なくとも半浸透性である）。さらに、層は薬学的に有効な薬品の通過に対して浸透性がある（完全に浸透性か、少なくとも半浸透性である）。本発明のシステムの第1の成分は、典型的には使用の間に皮膚と直接接触して置かれ、この目的に適当な任意の物質で作ることができ、含浸、吸収または他の方法で亜硝酸塩を含むことができる。層は典型的には、制限されないが、メッシュ、不織布のバット、フィルム、泡、アルギン、無定形のヒドロゲル、架橋されたヒドロゲル、膜あるいは溶解可能なフィルムである。

40

【0011】

1つの実施態様では、層は溶解可能なフィルムである。用語「溶解可能なフィルム」は、水に可溶なポリマーを含む。例としては、ポリビニルアルコールあるいはポリビニルピ

50

ロリドンおよびセルロースに基づいたポリマー、例えばヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースがあげられる。そのようなフィルムは任意の適切な物質、例えばセルロースで作られることができる。

【0012】

別の実施態様では、層はメッシュである。メッシュは、典型的には柔軟な材料である固体のストランドが接続されたものからなり、それはある物質が通り抜けることができる穴またはギャップを備えた格子を形成する。メッシュは織物あるいは不織布であることができるが、典型的には不織布である。

【0013】

メッシュは、典型的にポリマー材料で作られる。全てのポリマー材料が好適であり、たとえばビスコース、ポリアミド、ポリエステル、ポリプロピレンあるいはこれらのブレンドが使用できるが、好ましいポリマー材料はポリプロピレンである。

10

【0014】

いくつかの実施態様では、本発明のシステムは、亜硝酸塩を含んでいる複数の（つまり1より多い）層を含む。例えば、本発明のシステムは2、3、4、5、6、7、8、9あるいは10、あるいはそれ以上の亜硝酸塩を含む層を含むことができる。例えば、本発明のシステムは、亜硝酸塩溶液として亜硝酸塩を吸収した複数のメッシュあるいは溶解可能なフィルムを含むことができる。典型的に、複数の層が使用される場合、層の各々は、同材質（例えばメッシュまたは溶解可能なフィルム）から作られる。

【0015】

20

1つの実施態様では、層は膜および/またはゲル（例えばヒドロゲル）ではない。

層は固体または溶液形態の亜硝酸塩を含んでいる。典型的には、亜硝酸塩は、亜硝酸塩溶液の形をしている。層は、たとえば亜硝酸塩の溶液に層をつけることにより、典型的には亜硝酸塩を吸収させるか、あるいは含浸させる。亜硝酸塩は、典型的に亜硝酸塩イオンの薬理学的に受理可能な源あるいはそのような亜硝酸塩の前駆物質である。

【0016】

層（たとえばメッシュ）は、本質的に層（たとえばメッシュ）のエリアによって画定された部位内に亜硝酸塩溶液を保持する機能を奏する。これは、皮膚および/または傷へのドレッシングの適用の容易さを提供する。

【0017】

30

亜硝酸塩イオンの薬理学的に受理可能な源はアルカリ金属亜硝酸塩あるいはアルカリ土類金属亜硝酸塩であることができる。例えば LiNO_2 、 NaNO_2 、 KNO_2 、 RbNO_2 、 CsNO_2 、 FrNO_2 、 $\text{Be}(\text{NO}_2)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{NO}_2)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 、 $\text{Sr}(\text{NO}_2)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{NO}_2)_2$ 、または $\text{Ra}(\text{NO}_2)_2$ であることができる。好ましい実施態様では、亜硝酸塩は亜硝酸ナトリウム (NaNO_2) である。

【0018】

あるいは、亜硝酸塩の前駆物質は組成物の中で亜硝酸塩イオンの源として使用されてもよく、例えば亜硝酸の希薄溶液であることができる。亜硝酸塩イオンの他の源は、亜硝酸塩へ酵素により変換されることができるアルカリ金属塩あるいはアルカリ土類金属塩に由来した硝酸塩イオンである。例えば LiNO_3 、 NaNO_3 、 KNO_3 、 RbNO_3 、 CsNO_3 、 FrNO_3 、 $\text{Be}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ 、または $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$ であることができる。

40

【0019】

硝酸塩/亜硝酸塩イオン源の濃度は最大20% w/w、適切には0.25~15%、適切には2~12%、適切には4~10%、例えば5~8%であることができる。特に好ましい濃度は6から7% w/wである。

【0020】

適切に、組成物中の最終の亜硝酸塩イオン濃度は、最大20% w/w、適切には0.25~15%、適切には0.5~14%、適切には1~13%、適切には2~12%、適切には3~11%、適切には4~10%、例えば5~8%であることができる。特に好ま

50

しい濃度は6から7% w/wである。

【0021】

例えば、亜硝酸塩イオンの溶液が使用される場合、溶液のモル濃度は0.01Mから2M、たとえば0.1Mから2M、例えば0.2Mから1.8M、0.3Mから1.7M、0.4Mから1.6M、0.5Mから1.5M、たとえば0.7M、0.8M、0.9M、1M、1.1M、1.2Mあるいは1.3Mの近傍である。

【0022】

1つの特定の実施態様では、ドレッシングシステムの第1の成分は、典型的には亜硝酸ナトリウム溶液である亜硝酸ナトリウムをしみ込ませられたポリプロピレン・メッシュあるいは複数のポリプロピレン・メッシュである。

10

【0023】

本発明のある実施態様では、任意に還元剤を含むことができる。所定量（重量または体積）の亜硝酸塩溶液が、経時的に生成される一酸化窒素の量をコントロールするために使用することができる。亜硝酸ナトリウム溶液の好ましい量は、水素イオンを供与するヒドロゲルと接触する硝酸塩を含む層（例えばメッシュ）の1cm²当たり、5mgから100mg、たとえば1cm²当たり10mgから85mg、20mgから75mg、30mgから60mg、あるいは10mgから85mgまでである。

【0024】

1つの実施態様では、層はさらに薬学的に有効な薬品を含む。例えば、薬学的に有効な薬品の溶液に層をつけることにより、層は典型的には薬学的に有効な薬品を吸収するか、あるいはしみこまされる。これは、亜硝酸塩を層に吸収させるかしみ込ませることと同時に行うことができる。例えば、層はこの目的のために、亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品の混合物を含む溶液につけることができる。

20

【0025】

本発明のシステムは、任意の薬学的に有効な薬品の経皮的なデリバリーに使用することができる。薬学的に有効な薬品は、患者の疾病を治療するための任意の適切な薬あるいは薬の組み合わせを含んでもよい。薬品は、投与された形態で直ちに有効であることができ、あるいは投与後に患者の体内において有効になってもよい。たとえば、加水分解によって、あるいは体内の酵素の作用によって有効になることができる。

【0026】

治療上、本発明のシステムは、体系的に作用物質の多くのデリバリーを促進する。作用物質としては以下があげられるが、制限されるものではない：抗生物質、ホルモン、タンパク質、ペプチド、プロテオグリカン類、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド（DNA、RNAなど）、ビタミン、ミネラル、成長因子、非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）およびワクチン。好ましい実施態様では、本発明のデリバリーシステムは麻酔薬、鎮痛剤、ホルモン、免疫抑制剤あるいはステロイド配合物をデリバリーするために使用することができる。他の医薬品としては以下があげられるが、制限されるものではない：鎮痛薬（たとえばイブプロフェンおよびインドメタシン、ジクロフェナク、アセチルサリチル酸、パラセタモール、プロプラノロール、メトプロロール、オキシコドン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（thyroid releasing hormone））、性ホルモン（たとえばエストロゲン、プロゲステロンおよびテストステロン）、インシュリン、ベラパミル、バソプレッシン、ヒドロコチゾン、スコポラミン、ニトログリセリン、イソソルバイド・ジニترات、抗ヒスタミン（たとえばテルフェナジン）、クロニジン、およびニコチン、非ステロイド性の免疫抑制剤（たとえばシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェニレート、シクロフォスファミド、TNFアンタゴニスト）、および抗痙攣薬、痴呆/アルツハイマー病/パーキンソン病薬（たとえばアパモルフォンとリバスチグミン）およびステロイドのような他の薬剤。

30

40

【0027】

麻酔薬は局部麻酔用の任意の適切な麻酔薬であることができ、水溶液または粉砕された形態で提供されることができ、例えばリグノカイン（リドカイン）、アメトカイン（テト

50

ラカイン)、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカインもしくはコカイン、またはそれらの混合物、好ましくは塩酸塩の形態であることができる。

【0028】

一般的な濃度範囲は、10% w/w以内、約1~4%であるが、医師は経験的により大きいかより少ない量を決定することができる。適切な好ましい濃度は、テトラカイン(0.01~10% w/w、適切には1~8% w/w、好ましくは2% w/w)、リドカイン(0.01~10% w/w、適切には1~8% w/w、好ましくは5%あるいは10% w/w)、およびコカイン(1~4% w/w)である。健康な70kgの大人への局所用の麻酔のためのそのような化合物の一般に容認された安全な投薬量は、リドカインは750mg、コカインは200mg、テトラカインは50mgである。他の適切な麻酔薬の量は医師の能力により決定され、適切な濃度で本発明のシステムの中で使用することができる。

10

【0029】

局所麻酔を改善する先行技術は、血管収縮剤の低濃度(たとえばフェニレフリン(0.005%))の使用を示唆した。しかしながら、本発明の組成物は、真皮の中への麻酔薬の移転を加速するNO(血管拡張剤)を生産するために、酸性化された亜硝酸塩組成物の従来知られていなかった特性を利用する。NO生成システムおよび麻酔薬の組み合わせは、処置の間に経験される苦痛の軽減、および関連する感染を低減することにより、静脈穿刺と瀉血のテクニックの患者のコンプライアンスを促進するだろう。

20

【0030】

薬学的に有効な薬品の選択は、関係のある疾病または症状の治療方法への適合性によって決定され、標準参考資料(たとえば、マーティンデル、メルク・インデックス、グッドマン&ギルマンの「治療学の薬学の基礎」、10版(2001)、マグローヒルおよび英国医薬品集(<http://www.bnf.org/bnf/index.htm>)を参照できる。

【0031】

一酸化窒素以外に薬学的に有効な薬品を運ぶために、本発明のシステムが典型的に使用されることは、強調されるべきである。つまり、本発明において薬学的に有効な薬品は一酸化窒素ではない。

【0032】

本発明のシステムの第2の成分は、水素(H^+)イオンを含んでおり、したがって、酸性であるヒドロゲルである。水素(H^+)イオンはプロトンとも呼ばれる。水素イオンの存在によって、ヒドロゲルは使用される部位でpHを低減する。好ましいpH範囲は、pH2からpH7まで、好ましくはpH3からpH6まで、より好ましくはpH3.5またはpH4からpH5まで、より好ましくは約pH4、たとえばpH4.2からpH4.6までである。ヒドロゲルが亜硝酸塩を含んでいる層に接して置かれる場合、ヒドロゲルによって築かれた酸性の環境は亜硝酸塩から一酸化窒素を生産する化学反応が起こることを可能にする。したがって、ヒドロゲルが、亜硝酸塩を含む層に接して置かれる場合、一酸化窒素が生産され、それは亜硝酸塩を含む層を通して拡散し、患者の皮膚または傷ベッド上に達する。

30

40

【0033】

したがって、本発明のシステムの2つの成分は、一酸化窒素が時期尚早に生成されるのを防ぐために、使用まで典型的に別々に維持されることが理解される。

【0034】

理論によって拘束されるものではないが、ヒドロゲルがシステムの第1の成分(亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品を含む1つまたは複数の層)の上に置かれる場合、水素イオン(それらはゲル内に通常拘束される)はリリースされ、ヒドロゲル内部に濃度こう配を形成して下方向へ拡散され、亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品を含む層内に達し、亜硝酸塩と反応して一酸化窒素を生産する。ヒドロゲルが亜硝酸塩溶液または亜硝酸塩を含んでいる層を吸収し、反応がヒドロゲル内またはヒドロゲルの表面で起こり、第2のプロセ

50

スが生じる；一酸化窒素は、ヒドロゲルからリリースされ、亜硝酸塩を含んでいる層を通して組織内に達する。

【0035】

傷ドレッシングで使用するに適しているヒドロゲルは、典型的に水に溶けず、水溶液と相互作用して膨潤される、架橋された親水性ポリマーの三次元網目構造物である。それらは高度に気持ちよく浸透性である。また、それらの組成に依存して可変量の流体を吸収することができる。いくつかの実施態様では、本発明のヒドロゲルは超吸収性のものと記述される材料のカテゴリーに属する。

【0036】

本発明で使用されるヒドロゲルは水素 (H^+) イオンを含んでいる。したがって、本発明で使用される適切なヒドロゲルは、プロトン (H^+ イオン) ドナー (例えばカルボン酸基) である 1 つ以上の成分を含んでいる。典型的に、ヒドロゲルの中にあるモノマーあるいはモノマーの 1 つ (ヒドロゲルがコポリマーである場合) は、プロトンドナーとして働く。本発明では、水素イオンの対イオンは、ヒドロゲルの三次元の高分子網目に典型的には結合し、傷へリリースされない。

10

【0037】

1 つの実施態様では、ヒドロゲルは、コポリマー (つまり 2 つ以上の異なるモノマー成分から構成されたポリマー) である。上に記述されるように、ヒドロゲルはプロトンドナー (例えばカルボン酸基) である成分を含んでいる。したがって、適切なヒドロゲルとしては、カルボン酸、たとえばアクリル酸 (エチレンカルボキシル酸) およびメタクリル酸 (2 - メチル - 2 - プロペン酸) のポリマーおよびコポリマーがあげられる。

20

【0038】

コポリマーである場合のヒドロゲルの別の適切な成分は、2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパン・スルホン酸 (AMPS (登録商標)、ルブリゾール社製) である。

【0039】

アクリル酸の pK_a は 4.3 ~ 4.4 である。それはヒドロゲルの pH に類似する。従って、1 つの実施態様では、ヒドロゲル中のモノマーあるいはモノマーのうちの 1 つの pK_a は、ヒドロゲルの pH 、特にヒドロゲルの表面の pH の 1 ユニット以内にある。従って、1 つの実施態様では、ヒドロゲル中のモノマーあるいは 1 つのモノマーの pK_a は、ヒドロゲルの pH 、特にヒドロゲルの表面の pH と同じである。

30

【0040】

1 つの実施態様では、ヒドロゲルは部分的に水和される。つまり、それはいくらかの水を含む。ある実施態様では、ヒドロゲルは 5 % から 50 % まで、たとえば 10 % から 40 % まで、たとえば 15 % から 35 % まで、たとえば 20 % から 30 %、または約 30 重量 % の水を含む。

【0041】

ヒドロゲルは典型的にはその主要成分としてポリマーを含んでいる。例えば、ヒドロゲルは重量 % で 10 % から 60 % まで、例えば 20 % から 50 % まで、例えば 30 % から 45 % まで、例えば約 40 % のポリマーを含むことができる。所望であれば、ヒドロゲルは他の成分を含んでもよい。

40

【0042】

例えば、ヒドロゲルは、その重合体の構造が構成される 1 又は複数のモノマーに加えて他の成分を含んでもよい。追加成分、たとえばグリセリンが存在してもよい。そのような追加成分はヒドロゲルの相当な量の構成してもよい。例えば、ヒドロゲルは重量 % で 5 % から 50 % まで、例えば 10 % から 40 % まで、例えば 15 % から 35 % まで、例えば 20 % から 30 % までの、または約 30 % のグリセリンを含んでもよい。

【0043】

ヒドロゲルは 2 - 7 の範囲に pH を維持するため、 pH バッファーを含んでもよい。しかしながら、 pH バッファーの追加は典型的に必要ではない。

【0044】

50

1つの特定の実施態様では、ヒドロゲルはスルホン酸塩とアクリル酸あるいはメタクリル酸の架橋されたコポリマーであり、特に、FW206クラスのヒドロゲルとしてファースト・ウォーター株式会社から利用可能なヒドロゲル・コポリマーである。

【0045】

このヒドロゲルはおよそ40%の架橋された陰イオン共重合体、およそ30%の水、およびおよそ30%のグリセリンを含む。

【0046】

ヒドロゲルの厚さは典型的に4mm以内であり、典型的に0.5 - 2mm、より典型的に1 - 2mm、より典型的に1 - 1.6mmである。

【0047】

1つの実施態様では、ヒドロゲルは、たとえば加工目的のために、機械的強度を提供するためにその内に固形層を含んでいる。固形層は任意の適切な材料からなることができ、1つの実施態様ではメッシュであり、好適にはポリマーで作られ、好適にはポリプロピレン・メッシュである。固形層は、好適にはヒドロゲルの真中に存在し、例えば固形層がヒドロゲルの2つの層の間にはさまれることを特徴とする「サンドイッチ」の形で提供される。

【0048】

1つの実施態様では、ヒドロゲルは、典型的には使用中に大気に露出される表面である外表面のうちの1つの上に、バリアー層（例えばフィルム（たとえばポリウレタンフィルムあるいは接着性コーティングを施したポリウレタンフィルム））を有する。この層は典型的にはバクテリアへの障壁を提供する。

【0049】

1つの実施態様では、薬学的に有効な薬品はヒドロゲル内に存在する。薬学的に有効な薬品は、ヒドロゲルに典型的に組み入れられるか、あるいは任意の適切なフォーマットでヒドロゲルの表面に存在する。

【0050】

使用の際には、システムの第2の成分はシステムの第1の成分の上に置かれる。第2の成分には多くの機能がある。第1に、水素イオンの存在によって、第2の成分は、一酸化窒素への亜硝酸塩の変換のための酸性の環境を築く。さらに、システムの第2の成分は第1の成分より典型的に大きく、第1の成分の上に置かれた場合に完全に第1の成分をカバーするために適切なサイズおよび形とされ、1つ以上の端部分において患者の皮膚に接する領域を有し、典型的には第1の成分を完全に覆う。第2の成分は粘着性であり、この構成では、第2の成分は、プラスター（あるいはBand Aid（登録商標））のそれに類似する方法で患者の皮膚上で適所に第1の成分を保持する。

【0051】

本発明のシステムは経皮的な投与に適している。本発明のシステムの成分は薬学の技術で既知の任意の方法によって調製されることができ、滅菌状態の下で典型的に調製される。

【0052】

本発明のシステムは、2つの構成要素のシステムであり、亜硝酸塩を含む1以上の層を含む第1の成分と、水素（ H^+ ）イオンを含むヒドロゲルを含む2番目の成分を含み、そこにおいては、亜硝酸塩を含む層および/またはヒドロゲルが、薬学的に有効な薬品を含む。1つの実施態様では、本発明のシステムは他の成分を含んでいない。この実施態様では、システムは、亜硝酸塩を含む1以上の層を含む第1の成分と、水素（ H^+ ）イオンを含むヒドロゲルを含む第2の成分を含み、さらに第1または第2の成分中に薬学的に有効な薬品を含む。1つの実施態様では、第1の成分は亜硝酸塩を含んでいる1つまたは複数の（典型的に浸透性）な層から成るか、またはそれらから本質的に成り、いくつかの実施態様の中では薬学的に有効な薬品を含む。別の実施態様では、第2の成分は水素（ H^+ ）イオンを含んでいるヒドロゲルから本質的に成るか、またはそれから成り、いくつかの実施態様の中では薬学的に有効な薬品を含む。

【0053】

本発明のシステムは他の物質を含んでいない。特に、システム自体あるいは1つあるいは両方の成分が、チオールおよび/または還元剤、典型的には非チオール還元剤を含まないか、またはこれらをトレース量、すなわちシステムの、またはその成分の1つまたは両方の重量に基づいて0.05%未満、0.01%未満、より典型的には0.005%未満でしか含まない。チオールの例としては、グルタチオン(典型的にL-グルタチオン)、1-チオグリセロール、1-チオグルコース、システイン、システインのメチル・エステルあるいはエチル・エステル、N-アセチルシステイン、メルカプトエチルアミンおよび3-メルカプトプロパン酸があげられる。非チオール還元剤としては、ヨウ化物アニオン、ブチル化ヒドロキノン、トコフェロール、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およびベータカロチン、エリスロベート(erythroate)または-トコフェロール、アスコルビン酸(ビタミンC)があげられる。いくつかの実施態様では、システム自体あるいは1つあるいは両方の成分が、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} および/または Fe^{2+} イオンの源を含まない。

10

【0054】

1つの実施態様では、第1の成分はチオールおよび/または還元剤、典型的には非チオール還元剤を含まない。別の実施態様では、第2の成分はチオールおよび/または還元剤、典型的には非チオール還元剤を含まない。別の実施態様では、第1の成分および第2の成分の両方はチオールおよび/または還元剤、典型的には非チオール還元剤を含まない。1つの実施態様では、第1の成分は、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} および/または Fe^{2+} イオン源を含んでいない。別の実施態様では、第2の成分は、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} および/または Fe^{2+} イオン源を含んでいない。別の実施態様では、第1の成分および第2の成分の両方は、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} および/または Fe^{2+} イオン源を含んでいない。

20

【0055】

本発明のシステムは3つの有効分を含む； H^{+} イオンを含んでいるヒドロゲル、亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品。他の有効分は本発明のシステムの機能ために必要ではない。

【0056】

本発明のシステムは従来技術と比較して多くの長所を持つ。第1に、酸性化する薬品が皮膚との直接接触に典型的に適していないが、したがって、しばしば皮膚と酸性化する薬品との接触を防ぐために膜を提供することが示唆される先行技術システムと比較して、一酸化窒素の生産のために酸性化する成分を提供するヒドロゲルの使用は、皮膚と直接接触してそれを置くことができるという長所を持つ。対照的に、本発明のシステムは、長期間、皮膚と接して維持することができる。それは重要な利点である。ヒドロゲルの特徴およびその物理的性質は、患者の皮膚上に下層の亜硝酸塩を吸収した層を、ばんそう膏(あるいはBandAid(登録商標))に類似する方法で適当な場所に確保するか、閉じ込めるか、または固定するために使用することができ、亜硝酸塩を含む層の正確なポジショニングを許容する。これは、さらに亜硝酸塩を含む1以上の層によって吸収された亜硝酸塩溶液の体積を変更し、次いでヒドロゲルによって適所に保持されることにより、生産される一酸化窒素の量をコントロールすることができるという長所を有する。これは実施例4および5に示される。これは、ヒドロゲルと一緒に亜硝酸塩溶液を使用することの利点である。本発明のシステムの一層の利点は、泡が発生しないということで、それにより、より美学的に好ましいドレッシングが作成される。本発明のシステムは貼りやすく患者に許容されやすく、NOが生産される化学反応のために制御された環境を供給し、薬学的に有効な薬品の速い経皮的なデリバリーを提供する。

30

40

【0057】

本発明の発明者は、実施例4および5において示されるように、一酸化窒素リリースの量およびプロフィールが亜硝酸塩溶液の量またはモル濃度と必ずしも線形ではないことを驚くべきことに発見した。したがって、本発明のドレッシングシステムによって生産された一酸化窒素の速度および量は、たとえば亜硝酸塩溶液を吸収した複数の層を使用するこ

50

と、亜硝酸塩溶液のモル濃度を変更すること、または亜硝酸塩溶液を吸収した１つまたは複数の層の厚さを変更することにより、本発明のシステムの第１の成分を形成する１つまたは複数の層の中の亜硝酸塩の量を変えることによりコントロールすることができる。

【００５８】

第２の態様では、本発明は、医学での使用のための本発明の第１態様のシステムを提供する。

【００５９】

第３の態様では、本発明は、疾病または症状の治療での使用のための本発明の第１態様のシステムを提供する。本発明のシステムを使用して治療することができる病状としては痛みがあげられ、局部麻酔を提供するために本発明のシステムは使用される。また移植の際の拒絶反応も上げられ、本発明のシステムは免疫抑制の効果を提供するために使用される。痛みは慢性で鋭い痛み、手術後の痛み、およびニューロパチーの痛みを含んでいる。本発明のシステムを使用する治療に適している非限定的な疾病の例としては以下があげられる：心臓 - 脈管疾患、神経学的な疾病または中枢神経系の疾病（例えば多発性硬化症、パーキンソン病）、てんかん、精神疾患（例えば統合失調症）、炎症（例えば関節リウマチ、骨関節炎、喘息、痛風）、局所的炎症、高血圧、不整脈、高リポ蛋白血症、胃腸病（例えば消化性潰瘍）、腎臓病、寄生虫病（例えば原生動物の感染、蠕虫病、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、マラリア）、微生物の感染（例えばイースト、菌類、バクテリア）、ウイルス感染、癌、免疫抑制、血液障害（凝血など）、内分泌腺（例えば、ホルモン）の障害（例えば甲状腺の状態、血糖低下）、糖尿病、皮膚の障害（例えば乾癬）。本発明のシステムを使用して治療される疾病は、本発明のシステムを使用して経皮的に投与される薬学的に有効な薬品の性質に依存するであろうことは理解されるだろう。

【００６０】

１つの実施態様では、本発明は痛みの治療のための本発明の第１態様のシステムの使用を提供する。そこにおいては薬学的に有効な薬品は、リグノカイン（リドカイン）、アメトカイン（テトラカイン）、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬である。この実施態様では、痛みの治療は典型的に局部麻酔である。

【００６１】

本発明のこの態様は、さらに亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品を含んでいる層、および水素イオンを含んでいるヒドロゲルの、疾病または症状の治療のための薬剤の製造における使用にも及ぶ。特に、本発明のこの態様は、亜硝酸塩および薬学的に有効な薬品を含んでいる層、および水素イオンを含んでいるヒドロゲルの、痛みの治療のための薬剤の製造における使用に及び、そこにおいては薬学的に有効な薬品は、リグノカイン（リドカイン）、アメトカイン（テトラカイン）、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬である。

【００６２】

本発明のこの態様は、さらに次のものまで及ぶ：疾病または症状の治療で使用される亜硝酸塩を含んでいる層であって、前記層は水素イオンを含んでいるヒドロゲルと同時に、別々にあるいは連続して適用されることを特徴とし、そこにおいては、亜硝酸塩を含む層および／またはヒドロゲルは、薬学的に有効な薬品を含む。

【００６３】

疾病または症状の治療で使用される水素イオンを含むヒドロゲルであって、前記ヒドロゲルは亜硝酸塩を含んでいる層と同時に、別々にあるいは連続して処理されることを特徴とし、そこにおいては、亜硝酸塩を含む層および／またはヒドロゲルは、薬学的に有効な薬品を含む。疾病または症状の治療で使用される亜硝酸塩を含んでいる層の使用であって、前記層は水素イオンを含んでいるヒドロゲルと同時に、別々にあるいは連続して適用されることを特徴とし、そこにおいては、亜硝酸塩を含む層および／またはヒドロゲルは、

薬学的に有効な薬品を含む。疾病または症状の治療で使用される水素イオンを含むヒドロゲルの使用であって、前記ヒドロゲルは亜硝酸塩を含んでいる層と同時に、別々にあるいは連続して適用されることを特徴とし、そこにおいては、亜硝酸塩を含む層および/またはヒドロゲルは、薬学的に有効な薬品を含む。(i) 亜硝酸塩を含む層、および(ii) 水素イオンを含むヒドロゲルを、疾病または症状の治療で使用されるために同時に、別々に、あるいは連続して適用することを含むシステムであって、亜硝酸塩を含む層および/またはヒドロゲルは、薬学的に有効な薬品を含むシステム。本発明のこの態様では、疾病または症状は典型的に痛みである。また、薬学的に有効な薬品は、リグノカイン(リドカイン)、アメトカイン(テトラカイン)、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬である。

10

【0064】

本発明のこの態様は、必要のある対象へ、本発明の第1態様のシステムを適用することを含む疾病または症状の治療の方法まで及ぶ。方法は典型的には第1の成分を患者に適用し、次に、続いて第2の成分を第1の成分の上に適用することを含む。対象は典型的には痛みを苦しむ患者である。この実施態様では、薬学的に有効な薬品は、典型的にリグノカイン(リドカイン)、アメトカイン(テトラカイン)、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬である。

【0065】

20

本発明のシステムによって運ばれる、薬学的に有効な薬品の投与量は、治療される疾病または病気、病状の厳しさ、および治療される個人の年齢および健康度によって、広い範囲で変わることができる。また、医師は、使用されるために適切な投薬量を決定するだろう。システムは治療上有効な量の中の薬学的に有効な薬品を運ぶように構成される。治療上有効な量とは、治療されている疾病または障害の徴候を改善するか除去する量である。

【0066】

この投薬は適当な回数で繰り返されてもよい。副作用が発生した場合には、投薬の量および/または頻度を低減するか、または通常の臨床実践に従って変更または修正することができる。

【0067】

30

本発明のシステムは人間での使用、あるいは獣医学に使用されてもよい。もし文脈が明白に他のものを意味しなければ、本出願は動物にも人間にも等しく当てはまると解釈されるべきである。

【0068】

第3の態様では、本発明は(i) 亜硝酸塩を含む層、および(ii) 水素イオンを含むヒドロゲルを、疾病または症状の治療で使用されるために同時に、別々に、あるいは連続して適用するためのキットであって、亜硝酸塩および/またはヒドロゲルを含む層は、薬学的に有効な薬品を含むキットを提供する。疾病または症状は典型的に痛みである。また、薬学的に有効な薬品は、典型的にリグノカイン(リドカイン)、アメトカイン(テトラカイン)、キシロカイン、ブピカイン、ピリロカイン、ロピバカイン、ベンゾカイン、メピバカイン、コカインあるいはその混合物から成る群から選ばれた麻酔薬である。キットは、疾病または症状の治療における適切な使用のための指示を備えている。

40

【0069】

第2および引き続く本発明の態様の好ましい特徴は、第1態様に関するものと同様である。本発明は、次の例および図を使用して詳細に記述される。

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】図1は本発明のシステムの概略図である。この図はメッシュの第1の層を示す。しかし、それは溶解可能な層であってもよい。

【図2】図2は、糖尿病患者で足潰瘍の患者について、治療された場合と治療されない場

50

合での足の血流の変化を示す。

【図3】図3は以下を含むドレッシングシステムで治療された患者のベースラインの%として糖尿病で足潰瘍の患者の傷ベッドでのピーク血流を示す：(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および(ii) 水素イオンを含んでいるヒドロゲル。

【図4】図4は、ヒドロゲルに接する亜硝酸ナトリウム溶液の量(重量による)が変えられた時の、0.1M亜硝酸ナトリウム溶液から経時的に放出された一酸化窒素の量を示す。

【図5】図5は、0.1Mと1.02Mの亜硝酸ナトリウム溶液から経時的に放出された一酸化窒素の量を示す。

【図6】図6はバーバルレイティングスコア(Verbal Rating Score (VRS))を示す。値はカテゴリーである；n = 100；p < 0.0001。(1) 痛みなし、(2) 最小の感覚、(3) 穏やかな痛み、(4) 中程度の痛み、(5) 激しい痛み(手の逃避を含む)

【0071】

実施例1 - ドレッシングシステムの生産

この例は、以下を含むドレッシングシステムの生産について記述する：

(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および

(ii) 水素イオンを含んでいるヒドロゲル。

第一層：傷接触メッシュ(1M亜硝酸ナトリウムを含む)

メッシュは、Sodium Nitrite Extra Pure ph Eur, USP メルク社製からの、1M亜硝酸ナトリウムと脱イオン水の溶液に浸漬されたポリプロピレン・メッシュ(RKWグループ製)である。

【0072】

製造工程の記述

亜硝酸ナトリウムは適切なサイズのベッセルへ計量投入され、次に、計量された体積の脱イオン水へ注意深く移される。その後、完全に溶解するまで攪拌され、適切な濃度の溶液を調製した。この実施態様では、亜硝酸ナトリウム溶液はメッシュ上に分配され、次に亜硝酸ナトリウム溶液をメッシュに吸収するための最小時間で、各ペトリ皿に入れられる。完成品は照射によって殺菌される。

【0073】

第二層：ヒドロゲル最上層

この研究用に選ばれたヒドロゲルは、吸収に対する高い能力を持っており、湿った創傷治癒環境を促進する。ヒドロゲルは、架橋された陰イオン性共重合体、およそ30%の水、およびおよそ30%のグリセリンを含む。この層は、ドレッシングにバクテリアへの障壁および美学的に好ましい外側表面を提供するために一体化されたポリウレタンフィルムを有する。ゲルはいくつかのカルボン酸基の存在から生ずる約4.2 - 4.6の表面pHを有する。これらの基は一酸化窒素への亜硝酸ナトリウムからの変換のために酸性度を提供する。カルボン酸基がヒドロゲル・ネットワークに共有結合で結合されるので、それらは傷へリリースされない。

【0074】

製造工程の記述

ヒドロゲルは以下に述べられた成分のリストから製造される。製造のプロセスは特許EP 1 100 555 B1およびEP 1 105 566 B1でのものである。それは参照されそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0075】

成分は適切な混合容器へ分配(分配は重量で制御される)され、夜通し攪拌した。一旦混合されたならば、液体溶液の一部は要求されるコーティング重量で動いている基体(透明ポリウレタンフィルム、Inspire 2304)上に分配される。その後、ポリプロピレン(RKW 20g/m²)で作られたメッシュは、液体の配合物の上に置かれる。その後、それはUVライトに暴露され、硬化される。第二層が要求されるコーティング重量で第一層の上にコーティングされ、UVライトに暴露され、中間にメッシュを有する

10

20

30

40

50

「サンドイッチ」を作る。

【 0 0 7 6 】

ヒドロゲルは要求されるサイズに切断され、パウチされ、密閉され、殺菌される。
完成品はガンマ線照射によって殺菌される。

【 0 0 7 7 】

ヒドロゲル成分の組成は次のとおりである：

モノマー、ナトリウムAMP S 2 4 0 5 A (水中の5 8 %の溶液) (Lubrizol)

モノマー、アクリル酸 (BASF)

グリセリンBP、EP (H. Fosters)

Darocur 1 1 7 3、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオフェノン (BASF)

SR 3 4 4、ポリ (エチレングリコール) ジアクリレート (Sartomer)

メッシュ、漉かれた不織布の2 0 g s m (R K Wグループ)

Inspire 2 3 0 4、ポリウレタンフィルム (Exopack)、7 0 ミクロン、低密度ポリエチレン、シリコン化物 (Adcoat)

「NeoCarta」、剥離可能なラミネート (Safta)

【 0 0 7 8 】

亜硝酸塩層の成分は次のとおりである：

メッシュ、漉かれた不織布の2 0 g s m (R K Wグループ)

「NeoCarta」、剥離可能なラミネート (Safta)、亜硝酸ナトリウム Extra Pure ph Eur, USP メルク社製、脱イオン水 (ファースト・ウォーター社)

【 0 0 7 9 】

実施例 2 - 糖尿病の足潰瘍の治療

糖尿病の足潰瘍が形成された患者は以下を含むドレッシングで治療された：

(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および

(i i) 水素イオンを含んでいるヒドロゲル。

患者は、長年の糖尿病の6 2 歳の女性で、一年間、彼女の左の足の背部上に潰瘍があった。潰瘍は部分的に直ったがまだ存在した。また、潰瘍を囲む皮膚は腫れて低い質であった。

【 0 0 8 0 】

NOxドレッシングが1時間適用され、0、2 0 分および6 0 分に血流の測定が行われた。比較のために、血流は同じ時間で対側の足で測定された。

【 0 0 8 1 】

対側の足では、血流は試験期間中に変わらなかった。それに比べて、治療された足の血流は2 0 分以内に5 0 0 % 以上増加し、1時間でベースラインのほぼ3 0 0 % 上を維持した (図2)。さらに、1時間で非常に顕著な結果があった。対側性の足の中の血流は低く、不活発なままだった。しかしながら、治療された足の血流はボリュームが増加しただけでなく、「拍動性の」形態を得た。これは血管運動で、健康な皮膚において完全に正常である。それは、心臓の鼓動 (それはNOxドレッシングでの治療の後にトレースではっきり見られた) および呼吸の影響の組み合わせである。

【 0 0 8 2 】

実施例 3 - 糖尿病の足潰瘍傷ベッド内の血流の増加

糖尿病の足潰瘍傷ベッド内の血流は、レーザー・ドップラー フラックスメトリー (Laser Doppler Fluxmetry (LDF)) を使用して測定され、還元剤がない状態の中で2部の一酸化窒素を生成するドレッシングを使用して、ベースラインからの著しい増加が見られた。

【 0 0 8 3 】

6週間以上存在した少なくとも2 5 m m ² の潰瘍を有する糖尿病の足潰瘍の6人の患者が、臨床研究に参加することに同意した。制御された環境の散布ユニット内で、血流の容認された測定が、傷の中央部内、および傷ベッドのまわりで、ムーアVMS LDF 2を使用してモニターされた。測定は、影響を受けた足の上のベースライン、および対側性の足の上の等価な部位で得られた。第一層および第二層のヒドロゲル最上層は、実施例 1 に

10

20

30

40

50

述べられたように、傷に適用された。30分の後、ドレッシングは取り外され、血流が傷ベッドおよびその周辺で、および対側性の足の部位で測定された。ドレッシングはさらに30分間再適用され、取り外された。再び、血流が傷ベッドおよびその周辺で、および対側性の足の部位で測定された。

【0084】

しかしながら、研究対象のベースライン血流が24.6~294.9まで変動した時、血流ユニットの平均増加は74.8PU ($p = 0.012$)だった。さらに、血流の平均パーセンテージ増加が82.8% ($p = 0.016$)だったと報告することは適切だろう。増加の全領域は図3で見ることができる。

【0085】

実施例4 - 本発明のドレッシングシステムからの一酸化窒素生産

(i) 亜硝酸塩を含んでいる層；および

(ii) 水素イオンを含んでいるヒドロゲルを含むドレッシングシステムによって生産された一酸化窒素の量が、オゾンとの反応の化学発光によってドレッシングシステムから発生されたガスを検知することにより決定された。NO濃度はNOxアナライザー(Thermo、科学的、英国)で決定された。

第一層：傷接触メッシュ(0.1M亜硝酸ナトリウムを含む)

メッシュはSodium Nitrite Extra Pure ph Eur, USP メルク社製からの、1M亜硝酸ナトリウムと脱イオン水の溶液に浸漬されたポリプロピレン・メッシュ(RKWグループ製)である。

【0086】

製造工程の記述

亜硝酸ナトリウムは適切なサイズのベッセルへ計量投入され、次に、計量された体積の脱イオン水へ注意深く移される。その後、完全に溶解するまで攪拌され、適切な濃度(0.1M)の溶液を調製した。この実施態様では、亜硝酸ナトリウム溶液はメッシュ(25cm²)上に分配され、次に亜硝酸ナトリウム溶液をメッシュに吸収するための最小時間で、各ペトリ皿に入れられる。完成品は照射によって殺菌される。各メッシュ内にトラップされた亜硝酸塩溶液の重量は、この例においておよそ0.4gだった。

【0087】

第二層：ヒドロゲル最上層

実施例1からのシート・ヒドロゲル(100cm²)は、NOxアナライザーに導くガラス焼結物を覆う、1つのメッシュ(ヒドロゲルに接するメッシュの1cm²あたり15.6mgの亜硝酸塩溶液)、あるいは5つのメッシュ(ヒドロゲルに接するメッシュの1cm²あたり79.2mgの亜硝酸塩溶液)のいずれかの上に置かれた。一酸化窒素の発生は10分間モニターされた。得られたデータは、図4に示される。図4から見るように、生成された一酸化窒素の量は非常に大きかった。また、5つのメッシュを使用した実験において、はるかに長いリリースの期間が観察された。

【0088】

図4中のデータは、リリースの量および持続時間は、酸性化シート・ヒドロゲルとの接触するエリアに拘束された亜硝酸ナトリウム溶液の量(重量)に依存することを示す。

【0089】

実施例5 - 本発明のドレッシングシステムからの一酸化窒素生産

本発明のドレッシングシステムによって生産された一酸化窒素の量は、オゾンとの反応の化学発光によってドレッシングシステムから発生されたガスを検知することにより決定された。NO濃度はNOxアナライザー(Thermo Scientific, UK)で決定された。

【0090】

第一層：傷接触メッシュ(0.1M亜硝酸ナトリウムを含む)

メッシュはSodium Nitrite Extra Pure ph Eur, USP メルク社製からの、1M亜硝酸ナトリウムと脱イオン水の溶液に浸漬されたポリプロピレン・メッシュ(RKWグループ製)である。

【0091】

製造工程の記述

亜硝酸ナトリウムは適切なサイズのベッセルへ計量投入され、次に、計量された体積の脱イオン水へ注意深く移される。その後、完全に溶解するまで攪拌され、適切な濃度（0.1 Mまたは1.02 M）の溶液を調製した。この実施態様では、亜硝酸ナトリウム溶液はメッシュ（ 25 cm^2 ）上に分配され、次に亜硝酸ナトリウム溶液をメッシュに吸収するための最小時間で、各ベトリ皿に入れられる。完成品は照射によって殺菌される。完成品は照射によって殺菌される。各メッシュ内にトラップされた亜硝酸塩溶液の重量は、この例においておよそ0.4 gだった。

【0092】

10

第二層：ヒドロゲル最上層

実施例1からのシート・ヒドロゲル（ 100 cm^2 ）は、 NO_x アナライザーに導くガラス焼結物を覆う、1つのメッシュ（ヒドロゲルに接するメッシュの 1 cm^2 あたり15.6 mg、0.1 Mの亜硝酸塩溶液）、あるいは1つのメッシュ（ヒドロゲルに接するメッシュの 1 cm^2 あたり15.6 mg、1.02 Mの亜硝酸塩溶液）のいずれかの上に置かれた。一酸化窒素の発生は10分の時限上にモニターされた。得られたデータは、図5に示される。図5の中のデータは、リリースの量が酸性化シート・ヒドロゲルとの接触のエリアへ拘束された亜硝酸ナトリウム溶液の濃度に依存することを示す。

【0093】

実施例6 - プラセボ対照、結合した経皮的な局部麻酔薬の二重盲検試験および静脈穿刺用一酸化窒素生成システム

20

これは、WO 02/17881の例8に示されたデータの簡略版で、本発明に従わない一酸化窒素生成システムを使用した研究について記述する。

【0094】

研究はプラセボ対照の二重盲検対照の試験だった。100人の健康で正常血圧のボランティアが募集された。一酸化窒素発生システムは2つの粘度の高い溶液（AとB）の混合により準備された。溶液Aは無菌の潤滑剤であるKY jelly（登録商標）（ジョンソン・アンド・ジョンソン株式会社）に、無菌のプラスチック試験ポットの中で10%（w/v）のゲルを作るよう、Analar（登録商標）グレードの亜硝酸ナトリウムが加えて調製された。溶液Bは、別の無菌のプラスチック・ポットの中で、10%（w/v）のゲルを作るようAnalarグレード・アスコルビン酸（ビタミンC）をKY jelly（登録商標）に加えることにより調製された。

30

【0095】

NO 生成ゲルはプラセボ治療薬と名付けられた、5%の局部麻酔薬の最終濃度を生産するために水性クリーム中のリドカインでさらに補われた者は活性治療薬と名付けられた。

【0096】

活性治療薬は任意に選択された手の背の表面に適用された。また、プラセボ治療薬は対側性の手に同時に適用された。10分の適用に続いて、カニューレが、20 Gの翼状針を使用して、処理領域内の各手の上の静脈に挿入された。痛みの厳しさは、VRS痛み分類体系およびビジュアル・アナログ・スケール（VAS）によって評価された。

40

【0097】

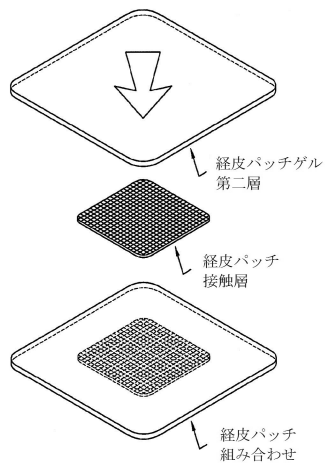
結果

VRS痛み分類は中央のスコアに著しい差を記録した（図6）。活性治療薬は、プラセボ治療薬より、カニューレ挿入への疼痛反応のより大きな減少に帰着した（ $p < 0.0001$ ）。活性配合物は、さらに40.3%（ $p < 0.001$ ）の平均VAS痛みスコアの統計的に有意な減少を発生させた。

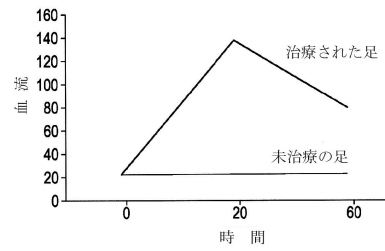
【0098】

この例では、本発明に従わないが、薬学的に有効な薬品、リドカインを運ぶために一酸化窒素生成・システムを使用することができることを実証する。

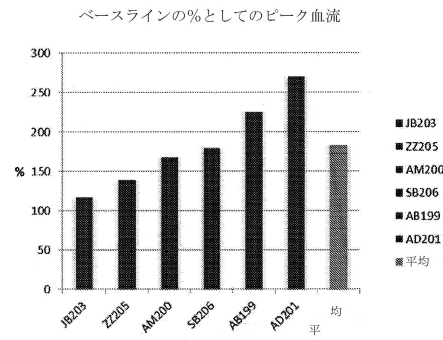
【図 1】



【図 2】

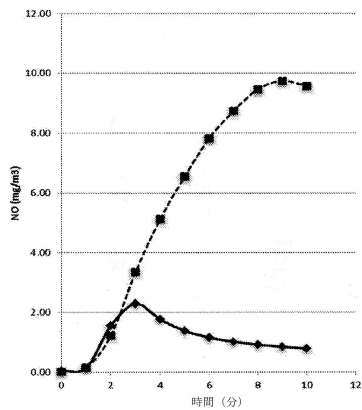


【図 3】

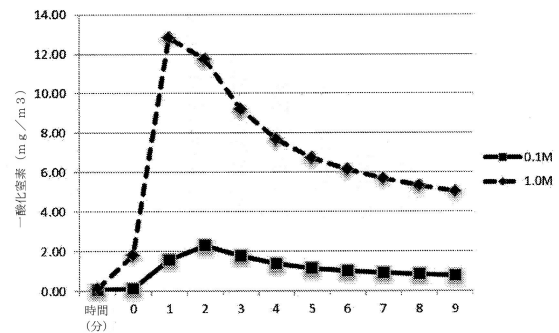


【図 4】

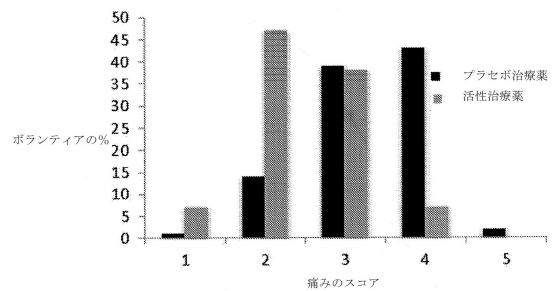
0.1M NaNO₂ 溶液から放出された一酸化窒素



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K	31/245	(2006.01)	A 6 1 K 31/245
A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K	31/46	(2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 5

(73)特許権者 512316611

クイーン マリー ユニバーシティ オブ ロンドン
英国、イー1 4エヌエス ロンドン、マイル エンド ロード

(74)代理人 100101281

弁理士 辻永 和徳

(72)発明者 ウッド クリストファー バリー

英国 イーエイチ12 9アールジー エディンバーグ、エディンバーグ パーク、ロックサイ
ド プレース 10、ヌカナ レガス シー/オー、エディクソムド リミテッド シー/オー

(72)発明者 ムンロ ハグ センプル

英国 エスエヌ8 2アールビー ウィルトシャイア、マールボロ、ラムスベリー、ヒルドロ
ップ レーン、ファースト ウォーター リミテッド シー/オー

(72)発明者 ブート ニコラス ディビッド

英国 エスエヌ8 2アールビー ウィルトシャイア、マールボロ、ラムスベリー、ヒルドロ
ップ レーン、ファースト ウォーター リミテッド シー/オー

(72)発明者 スチュワート ジョアンヌ エレン

英国 イー1 4エヌエス ロンドン、マイル エンド ロード、クイーン マリー ユニバーシ
ティ オブ ロンドン シー/オー

(72)発明者 タッカー オーサー トウドオル

英国 イー1 4エヌエス ロンドン、マイル エンド ロード、クイーン マリー ユニバーシ
ティ オブ ロンドン シー/オー

審査官 横田 倫子

(56)参考文献 特表2016-522829(JP,A)

特開昭60-058913(JP,A)

特表2004-507486(JP,A)

特表2010-535566(JP,A)

特表2013-508289(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 1 6 7

A 6 1 K 3 1 / 2 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 6

A 6 1 P 2 9 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)