

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5041643号
(P5041643)

(45) 発行日 平成24年10月3日 (2012. 10. 3)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012. 7. 20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/14 (2006. 01)
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)
A 6 1 P 31/22 (2006. 01)

A 6 1 K 31/14
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 P 31/22

請求項の数 10 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2001-524597 (P2001-524597)	(73) 特許権者	507318657
(86) (22) 出願日	平成12年9月22日 (2000. 9. 22)		クワデックス・ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2003-509164 (P2003-509164A)		・エルエルシー
(43) 公表日	平成15年3月11日 (2003. 3. 11)		アメリカ合衆国ユタ州84047, ミッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/026284		ヴェール, ユニオン・パーク・センター
(87) 国際公開番号	W02001/021171		7070, スイート 380
(87) 国際公開日	平成13年3月29日 (2001. 3. 29)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成17年3月14日 (2005. 3. 14)		弁理士 小野 新次郎
審判番号	不服2010-3813 (P2010-3813/J1)	(74) 代理人	100089705
審判請求日	平成22年2月22日 (2010. 2. 22)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	09/401, 076	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成11年9月22日 (1999. 9. 22)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 単純疱疹のような障害組織を治療するための抗感染性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単純疱疹部位；口唇潰瘍又は潰瘍；及び帯状疱疹から成る群より選択される単純ヘルペスウイルス感染組織に投与し浸透させるための治療用組成物であって、該治療用組成物は：

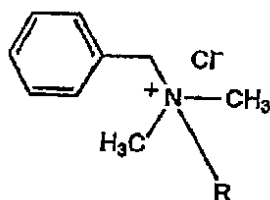
1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物、及び水とイソプロピルアルコールとの液性担体混合物のみから成り、

ベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度は治療用組成物の 0 . 0 1 ~ 0 . 5 容量 % であり、担体混合物中の水の濃度は混合物の 2 0 ~ 4 0 容量 % であり、担体混合物の残りはイソプロピルアルコールから成る、前記治療用組成物。

【請求項 2】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物が式：

【化 1】

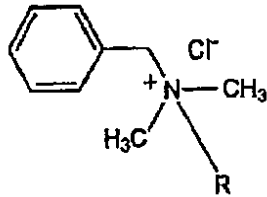


(式中、 $R = C_8 \sim C_{18}$ である)
を有する、請求項 1 に記載の治療用組成物。

【請求項 3】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物が式：

【化 2】



10

(式中、 $R = C_8 \sim C_{18}$ であり、1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度は治療用組成物の 0.01 ~ 0.3 容量%である)を有する、請求項 1 に記載の治療用組成物。

【請求項 4】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度が治療用組成物の 0.05 ~ 0.3 容量%である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

【請求項 5】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度が治療用組成物の 0.1 ~ 0.2 容量%である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

20

【請求項 6】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度が治療用組成物の 0.26 容量%以下である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

【請求項 7】

1 種以上のベンザルコニウムクロリド化合物の併せた濃度が治療用組成物の 0.13 容量%である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

【請求項 8】

液性担体混合物が 70 容量%のイソプロピルアルコールを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

30

【請求項 9】

液性担体混合物が 30 容量%の水を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

【請求項 10】

治療用組成物を障害組織に投与後 2 分以内に、もはや治療用組成物を障害組織上に肉眼で検出できないような方法で障害組織への迅速な浸透を可能にする、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

40

1. 発明の技術分野

本発明は抗感染性組成物、特に障害組織を治療するための抗ウイルスおよび抗菌組成物、並びにその関連システムに関するものである。さらに詳細には、当該治療用組成物は 4 級アミン医薬化合物または有機塩化物を含む。本発明は組織障害、特にヘルペス感染のような上皮組織障害を治療するための、治療用組成物の新規な組合わせおよびそれらの投与形態を提供する。

2. 関連技術

組織障害、特に上皮組織に影響を及ぼす障害、例えば単純ヘルペス I 型および II 型、カンジダアルピカンス、座瘡、乾癬、湿疹、脂漏、皮膚炎ならびに急性カタル性結膜炎は一般的な疾患であり、症状の治療はしばしば困難である。このような障害は好ましくない衛

50

生状況で生活する人々、高齢者、慢性疾患患者に発症する傾向がより高い。これ以外に前記障害にかかりやすい対象として、上皮組織を弱め刺激を与える傾向のある化学物質、病原体および非衛生的状況に慢性的に暴露される場にいる、ヘルスケア関係者、農業従事者、化学産業従事者、産業用洗浄剤を用いる労働者およびペンキ塗装業者を含む。

【 0 0 0 2 】

単純ヘルペスウイルス (H S V) および帯状ヘルペスは、一般に「ヘルペスウイルス」または「ヘルペス」と言うが、American Social Health Association (A S H A) の報告にあるように、推定感染者数が米国人口の 7 0 ~ 8 0 % という全国的に危期的な比率に達しており、さらに年間 5 0 0 , 0 0 0 人以上が増加している感染症である。ヘルペスには 2 つの一般的なタイプ：単純ヘルペスウイルス 1 (H S V 1) および単純ヘルペスウイルス 2 (H S V 2) がある。

10

【 0 0 0 3 】

ヘルペスは通常感染したホストとの接触により表皮組織の小さな破れ目からヒトの体内に入り、約 4 ~ 1 0 日の潜伏期間を経て、通常集まった状態の 1 つ以上の小疱が発疹することにより認められる。典型的には感染発症の経過は前駆期に始まり；小疱の発疹へと進み；その後潰瘍、癒着、消炎、そして潜伏期と続く。発症は数週間持続する可能性があり、平均 2 ~ 3 週間持続する。一部の免疫力低下状態にある者では、発症が何ヶ月にも及ぶ可能性がある。小疱は皮膚または粘膜を含む上皮組織のあらゆるところにでき、典型的には単純疱疹のような口唇、腺、口腔粘膜、結膜および角膜、生殖器、ならびに肛門粘膜および肛門周囲組織にできる。

20

【 0 0 0 4 】

ヘルペスの症状は、鼠径部の腫脹、痛み、発熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛および腺の腫脹を含む。三叉神経に影響を及ぼす口腔ヘルペスを患う一部の患者は、激しい顔面痛、嚥下障害、食事障害、顔面腫脹をきたす。仙骨神経に影響を及ぼすヘルペスを患う患者は下肢上部の激痛、腫脹、重症の歩行障害をきたす。

【 0 0 0 5 】

単純ヘルペスウイルス (H S V) 感染は再発し、神経節内に潜伏し、そして未知の何らかの刺激により再発する。ヘルペス感染の再発は：太陽光線への過剰暴露；栄養失調；ストレス；生理；免疫抑制；ある種の食品；麻薬；発熱性疾患等を含むほとんどあらゆる要因により、突然引き起こされ得る。

30

【 0 0 0 6 】

ヘルペス感染は：失明；子宮頸癌のリスクの増加；ウイルス性髄膜炎および脳炎；新生児死亡；ウイルス血症；ヒト免疫不全ウイルス (H I V) の拡散等をしばしば引き起こす非常に重篤な健康への脅威となる。この疾患の壊滅的な影響は、ヒトの苦痛の医療範囲をはるかに超えている；H S V は実質的な経済的ロスだけでなく、重大な精神的および感情的苦痛の要因となる。

【 0 0 0 7 】

ヘルペスの様々な治療がこれまで提案され、その治療にはポピドンヨード、イドクスウリジン、トリフルオロチミジンまたはアシクロビルといった薬剤の局所投与が含まれてきた。これらの治療効果は様々であった。前記治療のほとんどは有効ではないことが明らかになった。非環式ヌクレオシドであるアシクロビルは、H S V の全身治療として経口投与される。アシクロビルは数種のヘルペスウイルス活性の阻害には多少有効である。しかしながら、アシクロビルがウイルスの複製を阻害する唯一の成功例であり、感染の発症の全身治療に用いられている。今日まで局所投与に真に有効であると証明されているものはない。アシクロビル耐性株も報告されている。自己免疫不全症候群 (A I D S) の患者は重篤な免疫力低下状態にあり、特に H S V の発症による衰弱が著しい。加えて A I D S 患者は H S V のアシクロビル耐性株を保有している可能性があり、これらの患者にはアシクロビルが有効でない可能性がある。したがって、ヘルペスウイルスの非常に重大な問題を克服できる、安全で治療効果のある医学的治療法の開発は極めて重要である。

40

【 0 0 0 8 】

50

生物学的に活性のある抗ウイルスおよび抗菌組成物は、組織障害に局所投与する場合は、かるうじて有効という程度であった。このような組成物はゲル、クリーム、ローション、オイル、軟膏、ペースト、チンキ剤、エマルジョンおよびコロイド状懸濁液として投与されている。組成物のほとんどは油分をベースとしており、組成物が皮膚表面に残存するための十分な粘性および／または粘着性を有することを確実にしている。実際にはこのような組成物は表皮浸透速度が比較的遅いため、一般に皮膚より衣類に吸収されるほうが多い。患者に投与し、組成物が浸透する時間がある場合でさえ、それは１つまたはもう１つの理由により障害の除去を実質的に補助するのに十分有効であるとはいえない。

【 0 0 0 9 】

抗ウイルスおよび抗菌特性を有する組成物の局所投与の不適當な結果を改善するための多大な努力が重ねられてきた。このような組成物の治療効果は、特定の活性物質とその投与法に依存する。従来技術の組成物の多くは、痛みや痒みの症状を緩和できる成分を含んではいるが、多少局所的有効性を有するとされている麻薬、アシクロビルを除き、ヘルペス感染に有効であると言えるものはない。加えてこのような障害の治療を目的とするほとんどの組成物は、障害の治癒および顕著な緩解はもちろん、不快感や病気の症状を有効に治療することもない。

【 0 0 1 0 】

慣用の投与法および組成物の例は、Squires により WO 9 8 / 4 2 1 8 8 および WO 9 8 / 1 1 7 7 8 に提供されており、これら双方を本明細書中に援用する。WO 9 8 / 4 2 1 8 8 の第 9 頁、第 1 2 ~ 1 8 行目、および WO 9 8 / 1 1 7 7 8 の第 5 頁、第 2 2 ~ 3 0 行目に、組成物を「噴霧する、ぺたぺた塗る、振りかける、綿棒で塗る、スポンジでこする、ブラシで塗る、注ぐ、投薬する、カバーするまたは厚く覆う」ことにより投与することが記載されている。組成物の投与に関するこれらの技術の記載目的は、組成物を感染領域に確実に残存させることである。他の慣用の治療用組成物と同様、この組成物は感染領域表面への残存を可能にする粘性および／または粘着性を有する。このような組成物の一部は障害組織の表面、例えば外皮表面または口唇を越えて最終的に浸透することができるが、投与技術を考慮した組成物の粘性がこのような組成物が効果的に浸透することを妨げている。

【 0 0 1 1 】

慣用の投与方法と組成物の他の例は、Beauchamp らにより米国特許第 5, 7 5 3, 2 7 0 号に提供されており、これもまた本明細書中に援用する。米国特許第 5, 7 5 3, 2 7 0 号は以下を含む組成物を開示している：(a) 防腐剤および／または麻醉化合物、これは(i) テルペン、例えばメントールまたはユーカリプトール、(i i) フェノール化合物、例えばチモール、または(i i i) アルコール、例えばメントールである；(b) 4 級アンモニウム防腐性化合物、例えばベンゼトニウムクロリド；および(c) 皮膚浸透性のある有機溶媒、例えば水とアセトンの混合物に溶解させたヨウ素、その塩および／またはその複合体を含有する防腐性化合物。この方法は第 5 ~ 7 欄に提供されている実施例に、組成物を苦痛領域に連続して豊富に投与する、例えば 3 ~ 4 回の投与を 1 分間以上かけて行い、これを 3 分毎に 1 0 分間以上かけて繰り返す投与方法を含むと記載されている。この全手順をその後約 1 / 2 ~ 1 時間後に、2 ~ 3 時間または活性がおさまり治癒が明らかになるまで繰り返す。第 6 欄の第 1 0 ~ 1 1 行目に、組成物を投与するための綿棒の使用が記載されている。

【 0 0 1 2 】

米国特許第 5, 7 5 3, 2 7 0 号、第 3 欄、第 4 4 ~ 4 9 行目には、製剤をゲル、クリーム、ローション、軟膏またはペーストとして調製できると記載されているが、好ましい態様は水性溶媒系の溶液であると思われる。第 3 欄、第 6 ~ 9 行目に、溶媒として水とアセトンの使用が好ましいが、このような溶媒は製剤の全体の相乗作用に必須ではないと思われると記載されている。いずれの場合も、ほとんどの慣用の組成物がそうであるように、苦痛領域の表面に製剤が維持されることを確実にするための製剤の粘性も粘着性も当てにはしていないようである。むしろこの方法は、苦痛領域に非常に頻回に製剤の投

10

20

30

40

50

与を繰り返すこと含むといえる。製剤の一部は皮膚に吸収され得るが、高含有量の水およびアセトンのためかなりの部分が急速に蒸発してしまうだろう。

【 0 0 1 3 】

上述の米国特許第 5, 7 5 3, 2 7 0 号に開示された活性物質は、防腐剤および/または麻酔薬である少なくとも 1 つの化合物を含む。このような化合物の主要な例であるメントール、ユーカリプトールおよびチモールは、天然資源、例えば天然油から得られるか、またはこのような油由来である。ユーカリプトールは精油でテルペンエーテルであると記載されている。チモールはタイムオイルまたは他のオイル由来である。メントールはペパーミントオイルまたは他のオイルから得られる。その他の適切な化合物も、オイゲノール、カンフル、ヘキセチジンまたはアネトールを含むものとして請求項に引用される。このグループにヘキセチジンを含む基準は明確ではないが、他の化学物質もまた天然資源から得られるか、またはそれら由来である。オイゲノールは、クローブオイルからの抽出後、化学的修飾により得られる。カンフルはクスノキの木部に天然に生成されるケトンである。アネトールはアニス油またはウイキョウ油由来である。これらの化合物は特に抗真菌剤として有用である一方で、これらが苦痛組織への浸透を補助することは疑わしく、事実は浸透を遅らせるか、または浸透への皮膚本来の抵抗性を高める可能性がある。

10

【 0 0 1 4 】

結論として、本分野におけるかなりの医学研究の努力が、患部組織の治療に使用する組成物の開発に向けられてきたが、これらの疾患の急速な改善を提供する組成物が依然として必要とされている。したがって従来技術の問題点を克服する、上皮組織障害のような組織障害の治療法を提供することは、当該分野に進歩をもたらすだろう。

20

【 0 0 1 5 】

このような投与方法および投与システムをここに記載し、請求する。

本発明の概要および目的

本発明は障害組織を治療するための組成物およびシステムに関するものである。本発明は、担体中に抗感染活性物質を含む治療用組成物を投与するためのアプリケーションの使用を含む。当該方法は、抗感染活性物質の障害組織への迅速な浸透を可能にするに十分な条件下で、障害組織の治療部位をアプリケーションを用いて激しく振動させることを含むことができる。

30

【 0 0 1 6 】

本発明は感染のような組織障害、特に単純疱疹に關与するヘルペスまたは他のヘルペスにより障害された組織の治療に関するものである。本開示をとおして、「障害組織」または「苦痛組織」という用語の使用は、障害、例えば単純疱疹、すべてのヘルペス、カンジダアルビカンズ、座瘡、乾癬、湿疹、脂漏、皮膚炎、急性カタル性結膜炎、帯状疱疹およびその他の顕著なウイルス性障害により影響を受けたすべての組織を表すと判断される。細菌および真菌感染もまた障害組織の範疇にある。さらに障害組織として、ヘビおよびクモに噛まれたことにより毒物感染した組織、特にイトグモおよびクロコゲグモにより毒物感染した組織も含まれる。

【 0 0 1 7 】

好ましい治療用組成物およびアプリケーションの最適な使用により、障害組織に治療を目的とする刺激を与えることで、迅速な免疫的攻撃を刺激し、組成物と治療を目的とする刺激とを相乗的により有効に作用させることが見出された。激しく擦ることおよび/または圧を加えることを通して障害組織に治療を目的とする刺激を与えた後、治療用組成物は障害組織に浸透し、1 つまたは複数の抗感染活性物質が、慣用の投与技術と比較して障害組織内のずっと深部で化学的に有効に作用できるようになる。

40

【 0 0 1 8 】

1 つまたは複数の抗感染活性物質に加えて、組成物はアルコールのような担体も含む。オイルまたは脂質の担体物質は、好ましくは組成物に添加しない。様々な組成物が障害組織に投与されてきたが、好ましい組成物と関連させて、障害組織に激しい刺激を与えるという本発明の方法およびシステムは、極めて治療効果が高い。結論として、本発明の組成物

50

および障害組織を激しく刺激する投与法は、有効な治療法を提供する。

【0019】

本発明のシステムはアプリケータを使用し、障害組織を激しく刺激して、障害組織内に本発明の組成物を送り込む。このアプリケータにより患者または医療専門家は、汚れた指などから相互汚染されることなく障害組織を激しく刺激することができる。もちろん指を使ってもよいが、その場合は滅菌アプリケータ、アプリケータチップの吸収能力および所望の方法で皮膚表面を刺激できる機能という有利な点を失うことになる。アプリケータには、活性化化合物がアプリケータから障害組織内に急送される間に障害組織に集中的に圧を加えるという付加的な利点がある。障害組織への激しい刺激と本発明の治療用組成物の投与とを併せた効果は、驚くべき治療効果という顕著な結果をもたらした。指の油が活性物質と反応し得ることに注意し、障害組織への影響を少なくしなければならない。同様の理由で治療用組成物投与後は、好ましくは潤いを与えるローションを治療領域に投与すべきではない。

10

【0020】

したがって本発明の目的は、障害組織、例えば皮膚および粘膜の障害部分を治療する方法を提供することである。したがって本発明の1つの態様の目的は、好ましい生物学的抗感染活性組成物、および障害部位への激しい刺激を与えるアプリケータを含む、上皮組織障害の治療システムを提供することである。

【0021】

本発明のこれらおよびその他の目的ならびに特徴は、以下の記述および添付の請求項からさらに明確になるであろう。あるいは以下に示す本発明の実施例により理解することができるであろう。

20

図面の簡単な説明

本発明の上記およびその他の利点ならびに目的が得られるように、添付の図面に具体的に示した本発明の特定の態様を参照しながら、先に簡単に記述した本発明をより詳細に説明する。これらの図面は本発明の典型的な態様のみを表しており、したがって本発明の範囲を限定するものではないことを理解した上で、添付の図面を用いてさらに特異的かつ詳細に本発明を記載し説明する。

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、治療用組成物と、アプリケータの任意の助けをかりて障害組織部位を激しく刺激することとを組合わせて使用することによる、障害組織の治療に関するものである。本発明は、抗ウイルス、抗菌、抗真菌、または抗毒素のいずれか1つまたはすべての特性をもつ組成物を提供する。本発明はまた組成物を障害組織へ浸透させ、免疫反応を好ましく刺激することに顕著な有効性を示すようになる、当該組成物の投与法も提供する。抗感染性組成物の投与と、障害組織への激しい刺激に起因する免疫反応の刺激とを組み合わせることで、上皮組織障害の治療に驚くべき結果が得られる。

30

【0022】

障害組織への激しい刺激が意味することについての考察、続いて治療用組成物の詳細な説明を以下に示す。治療用組成物の説明に続いて、アプリケータのいくつかの態様について詳細に説明する。図1～5は1つの好ましいアプリケータを示す。アプリケータのその他の態様を図7～10に示す。図6は皮膚の断面図を示す。

40

【0023】

「激しい振動」という用語は、本発明の組成物を皮膚表面下、好ましくは神経末端まで浸透させる位に皮膚が刺激されることを意味する。より詳細には以下に記述するが、適切な一定時間、適当な強さの圧を加えることおよび/または適切な一定時間、適当に擦ることにより、このような激しい振動が達成される。激しい振動は、好ましくは適切な圧と擦ることの双方を組み合わせることで得られる。

【0024】

障害組織を激しく振動させた結果得られる有効性について、示唆される理論を以下に述べる。しかし障害組織を激しく振動させる目的は、組織を動かすことで障害組織内の細胞と

50

液体物質を動かすことにより、障害組織層を通して治療物質が物理的に移動することをより可能にすることを含む、と理解されなければならない。また激しく振動させるもう1つの目的は免疫反応を刺激することである。

【0025】

適当な圧を加えることにより激しい振動が達成されるには、組織が骨の上にある場合は、その組織が骨にしっかり押し付けられるような一定量の圧が加えられると理解してよい。同様に組織の障害された部分が歯または歯茎に隣接する、例えば口の周囲の皮膚である場合、その圧は口の内部の対面する表面で感じられる程、障害組織は加えられた圧により十分に押し付けられる。さらに患者の口唇の周りにある障害組織が患者の歯茎に対面する部分にある場合もまた、障害組織に加えられる圧は、口唇または頬を通して障害組織に対面する患者の歯茎の部分で感じられるだろう。

10

【0026】

擦ることにより達成される激しい振動は、障害組織の上でアプリケーションタにより行われる安定した前後運動を含む。アプリケーションタに関してより詳細に述べれば、このアプリケーションタは好ましくは比較的均一の擦る作動を提供するように設計する。前後運動の振動速度はいくつかの因子、例えば同時に加えられる一定量の圧、および障害組織の状態に依存する。したがって一部の事例では振動速度は1秒当り1回のみかそれ以下でよく、一方他の状況では振動速度は1秒当り約1回～1秒当り約10回がよい。しかしより典型的には振動速度は1秒当り約2回～1秒当り約6回であり、最も典型的には1秒当り約3回～1秒当り約4回である。このアプリケーションタの、障害組織を擦るために使用される部分は、障害組織の

20

【0027】

このタイプの激しい振動を障害組織の治療部位上で維持できる時間の長さは、個人、振動させる障害組織の大きさと比較してのアプリケーションタ表面の大きさ、先に定義したように加える圧の強さ、および擦る振動速度により様々となり得る。典型的には激しい振動は少なくとも1秒間は維持され、より典型的には約3秒～約1分間維持される。激しい振動は最も典型的には約5～約15秒間維持される。

【0028】

障害組織はすでに傷ついており、したがって人はこのような過敏な障害組織に触れることさえ本質的に避けたいと望むため、単純疱疹のような障害組織を激しく振動させることは直感に反することである。しかし激しい振動は、障害組織に効果的に浸透させることで、本明細書に開示した治療用組成物の効力を顕著に高めるという知識に支えられた場合、激しい振動により生じ得るいかなる痛みにも、患者はより耐えられるようである。

30

【0029】

激しい振動を与えることはまた、障害組織への優しい投与と称する他の治療のように、障害組織を形だけ軽くたたく場合より、ずっと大きな不快感を患者が感じることを意味すると解釈されるかもしれないが、激しい振動は必ずしも痛みを伴う必要はない。単純疱疹の発疹前および前駆期、またはせいぜい単にvistuleが1つある程度の小胞期では、障害組織を激しく振動させても痛くないかもしれない。しかし、発疹期にある障害組織を激しく振動する場合、その振動は十分に鋭い痛みと出血の原因になり得る。

40

【0030】

先に示したように激しい振動を与える方法はまた、治療用組成物を単に投与することを含む、障害組織を形だけ軽くたたくことによる方法と対比させて定義することもできる。同じことが他の投与技術、例えば治療用組成物の投与を単に確認するために綿棒で塗る、スポンジでこするおよびブラシで塗るという他の投与技術に対しても同様に言える。軽くたたく方法、および他の投与技術は、障害組織が骨に押し付けられる程、あるいは障害組織に対面する口の内側の表面が歯や歯茎に押し付けられる様に圧が感じられる程、十分強く圧を加えることは含んでいない。治療用組成物を単に投与する、例えば障害組織を形だけ軽くたたく方法では、例えばそれが発疹期の単純疱疹の場合も、障害組織の出血を引き起こさない。

50

【 0 0 3 1 】

障害組織を治したいという患者の要求にもかかわらず、一部の患者はまた最小の痛みしか感じないよう、加える圧力の強さや擦る速さを手加減するようである。しかし上述のように、激しく振動させながら治療用組成物を投与するために、患者が痛みを感じる必要はない。当目的は、治療用組成物が表面に残らないように浸透させるため、適切な一定時間上述のように適当な強さの圧を加えることにより、および／または適切な一定時間組織を周囲に動かす位に組織を擦ることにより、組織を多少動かすことである。さらに特に治療用組成物は好ましくは、投与後数分以内で組成物がもはや見えなくなる程度に障害組織内に吸収される。より好ましくは投与後2分以内で肉眼で検出できなくなり、最も好ましくは投与後1分以内で肉眼で検出できなくなる。組成物の内容物は様々な製剤の特性をもつが、しかし好ましい態様においては組成物が投与され、吸収された後、肉眼で検出できる残存物はないことに注目しなければならない。

10

【 0 0 3 2 】

先に示したように、治療用組成物は好ましくは皮膚を通して神経末端まで浸透するかまたは、神経末端で浸透の感覚が起こる。振動させると同時に組成物を投与した後、好ましくは浸透または浸透の感覚が約1分以内に起こる。神経末端までの浸透または浸透した感覚はより好ましくは約30秒で達し、最も好ましくは約10秒以内に達する。障害組織が広範に及ぶより重症の症例では、単一の初期治療だけでなく数種の治療を行う方がよい。単一の初期治療だけでなく数種の治療を行う場合、治療を繰り返す度に清浄な滅菌されたアプリケーションータを使用することが好ましい。

20

【 0 0 3 3 】

激しく振動させることにより可能となる障害組織への浸透は、特定の特性をもつ治療用組成物を使用することにより、さらに高められる。治療用組成物は少なくとも生物学的活性物質および担体を含む。治療用組成物の浸透を最適にできる担体を選択された場合、生物学的活性物質は組織障害、例えば単純疱疹を有効に改善することができる。当該治療用組成物の使用に適した生物学的活性物質について以下に述べ、次に担体について述べる。他の任意の成分についても言及する。

【 0 0 3 4 】

抗感染治療用組成物に含まれる生物学的活性物質または抗感染薬は、好ましくは抗感染性有機ハロゲン化物、特に抗ウイルス有機ハロゲン化物である。ベンザルコニウムクロリドは好ましい有機ハロゲン化物である。しかし他の有機ハロゲン化物または4級アンモニウム化合物を組成物の活性物質として使用してもよい。有機ハロゲン化物のその他の活性物質として、有機臭化物および有機ヨウ化物を含むことができる。好ましくは有機ハロゲン化物はそれに結合するアルキル基、例えばシンプルな C_nH_{2n+1} 鎖を有し、ここで、 n は1～約50である。

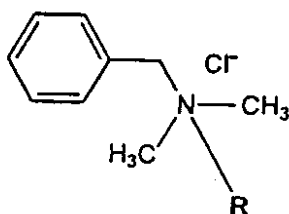
30

【 0 0 3 5 】

ベンザルコニウムクロリドの化学構造を以下に示す：

【 0 0 3 6 】

【 化 1 】



40

【 0 0 3 7 】

式中、 $R = C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ である。式に示したように、ベンザルコニウムクロリドはベンゼン環および環に隣接する窒素成分を含む。1個の炭素原子が窒素成分とベンゼン環の間に位置する。2つのメチル基および様々な大きさのR基が窒素原子から伸びている。

50

【 0 0 3 8 】

これらの抗感染薬、特にベンザルコニウムクロリドは、障害組織に關与する感染源および他の合併症に限定して非常に有効である。またこれらの抗感染薬はウイルスのような物質に起因する毒素を破壊または排出する。毒素および毒素源が速やかに排出されると、ほとんど即時に痛みが緩和することに注目すべきであろう。

【 0 0 3 9 】

活性物質は有機ハロゲン化物を含むが、最も適した有機ハロゲン化物は有機塩化物である。ベンザルコニウムブロミドは、有機塩化物ではない適切な有機ハロゲン化物の一例である。ベンザルコニウムブロミドは、塩素が臭素基で置換されているという違いはあるが、ベンザルコニウムクロリドと同じ構造をもつ。有機塩化物ではない適切な有機ハロゲン化物の他の例は、セチルトリメチルアンモニウムブロミドである。

10

【 0 0 4 0 】

抗感染特性があり、抗感染性有機塩化物として当該治療用組成物への使用に適するその他の有機塩化物として：ベンゼトニウムクロリド、メチルベンゼトニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、クロロキシレノール、ヘキサクロロフェン、トリクロサン、クロルヘキシジンを含む。上記有機塩化物の一部は、すべての目的には適さないことに注意しなければならない。例えばベンゼトニウムクロリドは、経口摂取の場合は潜在的に毒性があるため、中毒量が経口摂取される可能性のある方法で使用してはならない。同様にベンゼトニウムクロリドの濃度を極端に高くしてはならない。

20

【 0 0 4 1 】

使用に適する可能性のある他の有機塩化物のさらなる例として、より好ましくは炭素数 6 ~ 18 の 4 級塩化アンモニウムの例として：アルキルベンジルジメチルアンモニウムクロリド、アルキルジメチル/エチルベンジルアンモニウムクロリド、n - アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジイソブチルフェノキシエトキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - (C₁₂ C₁₄ C₁₆) ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、ジオクチルジメチルアンモニウムクロリド、ジアルキルジメチルアンモニウムクロリド、ジアルキルメチルベンジルアンモニウムクロリド、オクチルデシルジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリル (laury) ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、o - ベンジル - p - クロロフェノール、ジデリル (dideryl) ジメチルアンモニウムクロリド、ジオクチルジメチルアンモニウムクロリド、アルキル (C₁₄ C₁₂ C₁₆) ジメチルベンジルアンモニウムクロリドを含む。これらの有機塩化物に加えて、他の公知の抗菌物質を活性物質として使用してもよく、または上記記載の活性物質と組み合わせて使用してもよい。例えば Chodosh により米国特許第 5, 6 6 1, 1 7 0 号および米国特許第 5, 8 2 7, 8 7 0 号に開示されている抗真菌物質のような化学物質が抗ウイルス、抗菌または抗真菌物質として作用することが知られており、これらを本明細書中に援用する。アシクロビルのような化学物質は、本明細書で開示したように激しい振動と組み合わせて担体と共に送達させる場合には、抗感染薬として有効となり得る可能性もある。したがってアシクロビルは局所的投与には有効ではないと慣用的に理解されているのに反して、本明細書に記載のように使用する場合は、抗感染薬として有用となり得る。しかしアシクロビルは有機ハロゲン化物ではないため、皮膚内部に容易に吸収されたり十分に浸透したりしない可能性があることに注意しなければならない。

30

40

【 0 0 4 2 】

抗感染薬がベンザルコニウムクロリドである場合、その濃度は好ましくは治療用組成物の約 0 . 0 1 ~ 約 0 . 5 容量%であり、より好ましくは治療用組成物の約 0 . 0 5 ~ 約 0 . 3 容量%であり、そしてさらに好ましくは治療用組成物の約 0 . 1 ~ 約 0 . 2 容量%である。毒性を回避するため、濃度は治療用組成物の 0 . 2 6 容量%以下とし、最も好ましくは治療用組成物の約 0 . 1 3 容量%である。特定の物質、有機ハロゲン化物または 4 級塩化アンモニウムによってその濃度は様々となり得る。例えば当該濃度は治療用組成物の約 0 . 0 0 1 ~ 約 2 容量%とすることができる。

50

【 0 0 4 3 】

目の特異的な治療として活性物質を含む洗眼剤は、組成物中の活性物質の濃度を約 0 . 0 0 1 ~ 約 0 . 0 5 % の容量で調整する。好ましくは洗眼用の活性物質濃度は約 0 . 0 0 5 ~ 約 0 . 0 3 % である。目の特異的な治療はまた、単一の初期治療だけでなく数種の治療を必要とする可能性もある。点眼剤を使用する場合、本発明の方法によれば、組成物を目の上に滴下し、目が組成物に接触した後患者は目を閉じ、目の組織への激しい刺激を助けるようにまぶたの上から眼球を擦ってもよい。次の治療および一連の次の治療を、続けて目に行うこともできる。

【 0 0 4 4 】

上述のように担体は、生物学的活性物質、より好ましくは抗感染性活性物質の賦形剤である。担体は治療する組織に効果的に湿り気を与え、その後抗感染薬がこの担体に含まれて、障害組織内に移動することを可能にする。

10

【 0 0 4 5 】

1つの態様において治療用組成物は活性物質、例えばベンザルコニウムクロリドおよび担体のみから成る。他の態様において、治療用組成物は実質的には活性物質および担体から成るが、以下に記載するように他の成分が含まれてもよい。いかなる場合にも担体は、好ましくは活性物質および含まれている他のすべての成分に対して十分不活性であり、抗感染薬を不活性化することなく長期間、例えば1年、好ましくは2年間、治療用組成物を保存できるものとする。

【 0 0 4 6 】

20

担体は、障害された上皮組織内に浸透する治療用組成物の能力を高める特性を有する。より好ましくは担体は、治療用組成物の障害組織内への浸透を最も可能にするため、水よりもそれほど大きくない粘性および/または密度を有する。水よりもほれほど大きくない粘性を有する担体を使用することは、苦痛組織上を組成物で被覆できるようにする慣用の組成物と鋭い対比をなす。したがって当該治療用組成物は、主としてまたは本質的にゲル、クリーム、ローション、オイル、軟膏、ペースト、エマルジョンおよびコロイド状懸濁液であるとみなし得る製剤を特異的に除外する。しかし少量の不活性の表皮剥脱剤が、以下に記載するように治療用組成物に含まれていてもよいことに注意しなければならない。担体に他の物質が含まれても、その混合物の粘性または密度のいずれかが水のそれと比較してそれほど大きくない限り、粘性または密度のいずれかが水のそれよりわずかに高い物質が、担体に含まれてもよいことにも、注意しなければならない。

30

【 0 0 4 7 】

担体は以下に記載するように単一の液体成分、例えば水もしくはアルコールで調製しても、または1つ以上の成分から調製してもよい。水だけを担体として使用してもよいが、一部のアルコールのような他の化合物は水にはない組織を浸透する能力があるため、水だけでは好ましくはない。治療用組成物の担体は完全にアルコールだけ、例えばイソプロピルアルコールまたはエチルアルコールだけで調製することもまた、アルコールの使用が一部の状況ではより痛みを増す可能性があるため、好ましくない。さらに特に、口を開いたびらんが障害組織の一部にある場合、口を開いたびらんに組成物を投与することにより患者の経験する不快感が緩和するように水を加えることで、非常に組織浸透能力の高いアルコールまたは他の組成物の量を改変することができる。その上イソプロピルアルコールのようなアルコールは非常に揮発性である。さらに調節因子の観点からもイソプロピルアルコールのようなアルコールを、水のような他の成分と共に使用することが好ましいかもしれない。

40

【 0 0 4 8 】

組織に浸透する上で非常に有効であることから、最も好ましい担体はイソプロピルアルコールである。いかなる特定の理論にも限定されるものではないが、イソプロピルアルコールは細胞を開き、障害組織内の脂質または脂質層にはブロックされないことが示唆されている。イソプロピルアルコールに加えて、エタノールおよびメタノールもまた適切な担体である。ベンジルアルコールはまた静菌薬および麻酔薬としても作用するため、他の好ま

50

しいアルコール成分である。投与法によっては上述のアルコールの混合物も好ましい。しかし先に記載したように、イソプロピルアルコールまたはエチルアルコールは、好ましくは他の担体成分と合わせて使用する。例えば上述のようにイソプロピルアルコールに水を加えて、イソプロピルアルコールのみを使用した際に感じる痛みを軽減させることができる。同様にイソプロピルアルコールをセチルアルコール、またはセチルアルコールと水の双方と合わせて使用しても、この感覚を軽減させることができる。

【 0 0 4 9 】

先に記載したように、担体は好ましくは組織浸透性成分を有する。担体の少なくとも一部がアルコールの場合、障害組織に浸透する治療用組成物の能力が、顕著に高められることが注目されてきた。担体の少なくとも一部がアルコールの場合、担体は組織から脂質を除去する能力があると考えられている。

10

【 0 0 5 0 】

担体が水および少なくとも1種のアルコールを含む場合、水は好ましくは担体の約10～約50容量%の量で含まれるものとする。水の含有量はより好ましくは担体の約20～約40容量%であり、最も好ましくは担体の約30容量%である。これらの水の含有量の範囲は、担体中の水の体積に基づいて算出されているが、他の活性物質および任意の他のいずれの成分も、典型的にはかなり少量しか含まれていないため、治療用組成物全体に対しても本質的に等しい水の含有量が適用できる。

【 0 0 5 1 】

担体として好ましい成分は他に、アセチル化合物 (acetic compound)、例えばアセトン、酢酸、無水酢酸等を含む。一部のアセチル化合物は、ある種のアルコール、特にイソプロピルアルコール程有効ではないが、アセトンは有効な組織浸透能力を示す。1つの好ましい担体の組み合わせはエタノールとアセトンで、担体の約70容量%のエタノール、好ましくは80容量%のエタノール、最も好ましくは担体の約90容量%のエタノールおよび10容量%のアセトンの比率である。水およびアルコールから調製する担体の水含有量についても、先に述べたように、エタノールとアセトンの組み合わせに対して算出された比率が、治療用組成物にも適用できる。

20

【 0 0 5 2 】

上記担体は分類に関係なく組み合わせることもできる。したがって担体、例えば水、アルコール、およびアセチル化合物を組み合わせてもよい。1つの実施例として、水、アルコール、およびアセトンを担体の体積に対して各30%、60%、および10%とする。一般的に言えば各成分はいかなる適切な比率、例えば1:1:0、1:2:0、1:10:0、1:1:1、1:2:1、1:10:1、1:10:10および1:2:10のように組み合わせることもできる。

30

【 0 0 5 3 】

上述のように、担体として作用するのに十分な量で含まれるアルコールは、組織から脂質を除去する特性をもち、それにより活性物質の障害組織内への移動を可能にすると考えられているため、担体は好ましくはアルコールを含むものとする。組成物が障害組織上を被覆できるようにするために慣用的に含まれてきた組成物中の成分、例えばオイルまたは同様の素材を含むことにより、治療用組成物が障害組織に浸透する能力が妨げられるとも考えられている。このような素材の例として、様々な単純疱疹の治療用組成物に使用されているワセリンを含む。例えば、Blistex Incorporated of Oakbrook, Ill. 60521より商標名BLISTEXとして販売されている、人気の商品のリップクリームがある。BLISTEX軟膏はペトラタム、ラノリン、メントール、サリチル酸メチルおよびその他の成分を含む軟化剤のベースに、アラントイン(1%)、カンフル(0.5%)およびフェノール(0.5%)を含んでいる。粘性を増加させるために、または粘着性を増加させるために含まれる、他に広く用いられている成分として、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールを含む。ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールを使用している製品の例はDel Laboratories Incorporated of Farmingdale, NY 11735により商標名ORAGEL MOUTH AIDで販売されているゲルである。セルロース素材およびワックスを含むものとし

40

50

て、他の増粘剤が米国特許第5,661,170に記載されており、これは先に本明細書中に援用している。ペトロラタムをベースとする素材および粘着剤に加えて、天然資源から得られる素材、例えば木、低木、植物などに存在する自然に生成されるオイル、またはこのようなオイルから抽出される物質もまた、障害組織に浸透する治療用組成物の能力を低下させ得ると考えられている。このような素材を、本明細書では浸透阻害成分ということにする。

【0054】

上述のように浸透阻害成分は、ペトロラタムをベースとする化学物質、粘着剤として慣用的に使用されている素材、天然に生成されるオイル、天然に生成されるオイル由来物質、または単純疱疹のような障害組織の表面に治療用組成物が残存する傾向を高めるために、主として加えられるその他のあらゆる物質を含む。ペトロラタムのような物質または粘着剤を個別に添加することはないが、天然に生成される微量のオイル、または天然資源から得られるオイル由来の微量の物質を含有する成分が添加されてもよいことに注意しなければならない。したがって本発明の組成物は好ましくは実質的に油分を含まず、「実質的にオイルフリー」という用語は、好ましくはオイル物質を個別には添加しないことを意味するが、しかし本発明の組成物に添加する物質の本来の含有物により、含まれることがあっても構わない。以上のようにオイルは、約2容量%以下の量で付随的に存在してもよく、好ましくは約0.1%以下の量で付随的に存在し、最も好ましくは約0.02%以下の量で付随的に存在し、さらに好ましくは約0.01%以下の量である。さらに一部の事例では、天然に生成されるオイルまたは物質を非常に少量添加することを所望されるかもしれないが、その濃度は上述の付随的な量以下とする。

【0055】

浸透阻害成分は、ウイルスの増殖の際に生成される毒性で刺激性の副産物を封じ込めるバリアーとして作用すると考えられていることに注目しなければならない。これらは、毒素等を洗い流すという障害組織本来の滲出過程を阻害してしまう。したがってこのような浸透阻害成分を使用することは、このような物質を使用することで得られる一時的なメリットにもかかわらず、障害組織にさらにダメージを与える原因となる。

【0056】

上述のように治療用組成物は、活性物質および担体のみから成ることができる。本質的に活性物質および担体のみから成る治療用組成物は、浸透阻害物質を含まないが、特定の目的で他の添加成分を含んでもよい。これらの成分または添加物は特定の結果を得るために添加されるのであり、治療用組成物の障害組織への浸透能力または治療用組成物の抗感染能力に実質的に影響を与えることはない。このような成分の例は、保存薬、pH調節物質、麻酔特性をもつ物質、血管拡張薬、鎮痛薬および消泡薬として慣用的に用いられる添加物である。これらの成分または添加物は慣用的に用いられる量に合致する濃度で用いられる。

【0057】

一般に抗感染性組成物に保存薬を加えることができる。好ましい保存薬の例は、パラベン、好ましくはメチルおよびプロピルパラベンを含む。保存薬を含有する場合、好ましくは治療用組成物の約0.0001~約0.01容量%で組成物に添加する。

【0058】

pH調整物質を含む本発明の組成物を生成するために、上述のような添加物を他の成分に加えることができる。このようなpH調整物質には有機酸、微量の無機酸、微量の有機塩基または無機塩基を含むことができる。好ましい有機酸としてクエン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、リンゴ酸、酢酸、コハク酸、カプロン酸等を含む。他の好ましい酸として微量の塩酸、硝酸、ヨウ化水素酸等を含む。好ましい塩基としてメチルおよびエチルアミン、例えばトリエタノールアミン等を含む。他の好ましい塩基として水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等を含む。

【0059】

本発明の組成物は麻酔特性をもつ成分を含むことができる。投与部位が皮膚層かあるいは

10

20

30

40

50

粘膜かにより、異なる麻酔薬が必要となる。1つの特に好ましい麻酔薬はベンゾカインである。口を開いたびらん領域、例えば単純疱疹、湿疹性びらん等に特に有用である。アミドではブピバカイン (bupivocaine)、カルボカインおよびロピバカイン (ropivocaine) のような化合物が好ましい。エステルではプロカイン、コカイン、ノボカイン、テトラカイン、およびベンゾカインのような化合物が好ましい。他の好ましい麻酔薬としてアルカロイド、例えばコカイン、カフェイン、ニコチン、キシロカイン等を含む。他の好ましい麻酔薬はリドカインおよびプリロカインを組み合わせたものを含む。これら2つの化合物により、融点が室温以下の共融混合物が生成される。リドカインおよびプリロカインの好ましい組成物は、1:1の混合物で各約2.5%である。他の好ましい麻酔薬にはクロブオイル、ギョリュウバイオイル (*melaleuca alternifolia*、これは消毒薬としても作用する) 等を含む。他の好ましい麻酔薬には、塩酸リドカイン、ジブカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、トロノタン (tronothane)、ジクロニン、塩酸ジクロニン、塩酸プラモキシン、ジペロドン、ピクリン酸ブタムベン、硫酸シクロメチカイン、塩酸シクロメチカインおよび塩酸ジメチソキンを含む。麻酔薬を含有する場合、治療用組成物の約0.001~約0.01容量%で組成物が調製されるよう添加する。

10

【0060】

本発明の組成物の他の好ましい成分として血管拡張薬、例えばニトログリセリン等を含む。血管拡張薬は1つまたは複数の活性物質を、障害組織内の皮膚または粘膜のはるか底部にまで浸透させるのに有用である。障害組織への浸透が臨牀的に問題となるような本発明の組成物の全身への毒性と、局所的な血管拡張薬の有効性とのバランスをとるよう注意しなければならないが、1つまたは複数の活性成分は、実際には最大でも障害組織に局在する程度である。血管拡張薬を添加して本発明の組成物を調製する場合、治療用組成物の約0.001~約0.05容量%の好ましい範囲で調製することができる。

20

【0061】

本発明の組成物の他の好ましい成分として、鎮痛薬、例えばサリチル酸メチル、アスピリン、および他のサリチル酸塩を含む。他に鎮痛薬の有効性をもつ好ましい成分は、N-N-ジメチルアスパラギン酸；N-N-ジメチルグルタミン酸、サリチル酸トロラミン、アンチピリン、およびサリチルアミドを含む。鎮痛薬を含有する場合、治療用組成物の約0.001~約0.01容量%の好ましい範囲で組成物を調製するよう添加することができる。

30

【0062】

以上に開示した活性物質のほとんどはカチオン界面活性剤であると考えられ、したがって一般にいかなる界面活性剤も加える必要はない。治療用組成物が実質的に油分を含まないという理由でも、一般に界面活性剤を加える必要はない。加えて活性物質は様々な担体と共に使用することができ、したがって必要な最適溶解度となるように担体を修飾することができる。例えば組織の滲出特性を助けるために界面活性剤を添加するのであれば、界面活性剤はアニオン、カチオンまたは非イオン性、および両性が可能である。一部の状況下では他の界面活性剤、例えば：別のカチオン界面活性剤、両性界面活性剤または双生イオン界面活性剤を使用することが有用となり得る。適切な界面活性剤の開示に関して、先に参照した米国特許第5,661,170号を参照することができる。

40

【0063】

表皮剥脱剤は、アプリケーションが表皮剥脱用に設計されているため、一般に組成物の成分としては必要ない。その上、口を開いたびらんを刺激する場合、口を開いたびらんに表皮剥脱剤を含ませるのは望ましくないだろう。一般にアプリケーション上に表皮剥脱剤を含ませる必要もない。表皮剥脱剤がアプリケーションから押し出されて口を開いたびらんに入ってしまう危険性もあるからである。しかし表皮剥脱剤を浮動性不活性成分として治療用組成物に使用すること、またはアプリケーション内の表面付着剤もしくは隙間を埋める薬剤としての使用は除外されない。表皮剥脱剤を使用する場合、適切なものとして酸化物、例えばアルミナ、シリカ、ミカ、ジルコニア、チタニア (鋭錐石および金紅石の双方) 等と同様に、軽石を含むことができる。

50

【 0 0 6 4 】

前記のいかなる担体および添加物の混合物を製造する場合も、混合物として記載される化合物には、その溶液およびその反応生成物が含まれると理解されなければならない。本発明の組成物を調製する好ましい方法は、抗感染活性物質を担体に溶かす、例えばベンザルコニウムクロリドをイソプロピルアルコールに溶かすことである。一般には活性物質、例えばベンザルコニウムクロリドをイソプロピルアルコールに混合するだけでよい。一部の事例では、選択された成分の溶解を助ける好ましいpHの範囲に、溶液のpHを最初に下げることが有効となり得る。ベンザルコニウムクロリドがアルカリ性であることに注目するとよい。pHを下げることでその溶解が促進される性質をもつ、選択された化合物を溶解した後で、溶液を温めるかpHを上げるか、またはその双方を行うことができる。他の成分を加えるのは、加熱および/またはpHを上げる前でも後でもよい。

10

【 0 0 6 5 】

石鹸の使用は本方法論の有効性を著しく低下させる傾向があるため、本発明の方法では避けることが好ましい。しかし本発明の方法は、障害組織の治療部位の洗浄を含む予備清浄段階を含むことができる。予備清浄段階は、有機ハロゲン化合物を染み込ませて予め湿らせてある濡れナプキン、例えばベンザルコニウムクロリドを染み込ませた濡れナプキン、例えばProfessional Disposables Inc. of Orangeburg, New Yorkにより製造されているPDI（登録商標）の使用を含むことができる。ベンゼトニウムクロリドを染み込ませて予め湿らせてある濡れナプキン、例えばPlaytex Products, Inc. of Dover, Delawareより製造されているWET ONES（登録商標）も適している。しかしこのような濡れナプキンは、本発明と組み合わせる場合は望ましくないとして一般に考えられる成分を含んでいることに注意しなければならない。したがって予備清浄用の濡れナプキンを使用する場合、濡れナプキンがいかなる浸透阻害成分、例えばラノリンも含んでいない組成物で湿らせてあることが好ましい。さらに以下に述べるように、予め湿らせた濡れナプキンに麻酔薬を染み込ませてもよい。濡れナプキンを生殖器領域に使用する場合、濡れナプキンは1回使用して捨ててしまうため、障害組織に含まれる物質の拡散を防ぐという利点がある。

20

【 0 0 6 6 】

清浄は、先に述べたように簡便な清浄用に慣用的に使用されている比較的滑らかな濡れナプキンとは反対に、研磨用表面の濡れナプキンを用いて行うこともできる。研磨用表面の濡れナプキンを用いる清浄は、相乗効果として免疫反応を顕著に引き起こすのに十分な、障害組織部位への激しい振動を与える本発明の方法を始める上で有用となり得る。研磨用表面の濡れナプキンはまた、障害組織部位からはがれかかっている脱落組織の除去にも好都合である。このような組織は、生きている障害組織への抗感染活性物質の投与を妨げてしまうため、通常本発明の方法の妨害となる。研磨用表面の濡れナプキンは、処理加工した天然繊維、合成繊維、および未処理の天然繊維から製造される、現在あるストックから選択してよい。1例はペーパータオル工業等で使用される目の荒いペーパータオルである。当業者の一般的な技術の1つは、予備清浄中に障害組織の治療部位に抗感染薬を送り込むための好ましい吸湿性を維持しつつ、好ましい研磨性の特性をもつ濡れナプキンを選択することかもしれない。

30

【 0 0 6 7 】

本発明の1つの方法において、治療部位およびその周囲の障害組織および周辺組織への神経末端を実質的に麻酔するため、局所麻酔薬を治療部位に投与し、十分な時間をおく方法が可能である。治療部位への十分な麻酔の後、抗感染薬を含む本発明の組成物を用意し、アプリケーションに当該組成物を充填するか、あるいは予め充填してあるアプリケーションを使用することにより本発明の方法を続けて行う。最後に、障害組織に当該組成物を接触させながら、障害組織の治療部位をアプリケーションで激しく振動させる。患者の痛みに対する閾値が低い場合、この本発明の代替方法により、治療部位およびその周囲の障害組織を予め麻酔することで、不快感を伴うことなく障害組織の激しい刺激を受け入れることができる。

40

【 0 0 6 8 】

他の代替方法は本発明の激しい振動治療後、障害組織に滅菌および化粧用カバー双方を提

50

供できる液状物質を投与することを含む。適切な液体の 1 例として Medtech Laboratories, Inc. of Jackson, Wyoming より製造されている NEW-SKIN (登録商標) Liquid Bandage がある。

【0069】

アプリケーションは好ましくは本発明の方法およびシステムの一部である。したがって特異的な障害、例えば単純疱疹、湿疹等を治療する特定の混合物と共に、前もって設計することができる。アプリケーションは当業者に公知である。それらの例として、Booras による米国特許第 5,709,866 号; Fox による米国特許第 5,704,906 号; Mythling による米国特許第 5,527,534 号; Stalcup による米国特許第 5,016,651 号; Bedford による米国特許第 4,887,994 号; および Korteweg による米国特許第 4,952,204 号に記載されているものを含む; これらの開示を特に本明細書中に援用する。好ましいアプリケーションは、本発明の組成物を染み込ませた振動パッドをもち、前もって包装されているアプリケーションを含む。アプリケーションは一体構造、例えば壊れやすい 1 回の使い捨て用に設計された密封容器として提供することができる。

【0070】

図 1 は、好ましいアプリケーション 10 の分解透視図である。図 2 は、使用前に組み立てた、図 1 に示す好ましいアプリケーションの透視図である。

図 1 ~ 5 に示すように、アプリケーション 10 は、壊れやすい貯蔵部 14 に隣接する吸収性振動パッド 12 を含む。パッド 12 は、治療用組成物 22 を保持し、障害組織を削り取ることができる、繊維のクラスターまたは剛毛である。パッド 12 は、治療用組成物 22 の保持を可能にするメッシュを有し、同時に、障害組織の激しいまたは連続振動で治療用組成物 22 の浸透が可能になるほど十分に粗い、合成繊維でつくられているのが好ましい。パッド 12 を形成する繊維は比較的密に配置され、かつまた比較的硬い。繊維が密に配置されそして硬質性であるため、アプリケーション 10 は障害組織の激しい振動に用いることが可能である。アプリケーション 10 は、障害組織を被覆する慣用的な方法におけるような、治療用組成物を単に投与するためのブラシのようなものではないことに留意すべきである。障害組織に押しつけたとき、繊維が著しく曲がるほど比較的柔らかいと、障害組織の適切な振動を確実なものとするためには障害組織を比較的しっかりと押すことも必要となる。従って、繊維材料、繊維の長さおよび / または繊維の配置を適切に選択することにより、繊維は比較的硬質なものであることが好ましい。ポリエステル繊維は望ましい長さで適切な剛性をもたらすので、パッド 12 に用いられる繊維はポリエステルから形成されるのが好ましい。

【0071】

明細書および請求の範囲で用いられるように、「繊維」という用語には、合成繊維、無機繊維、天然繊維および処理有機繊維が含まれる。ポリエステル繊維のような合成繊維が好ましい。合成繊維の他の例は、ポリエチレン繊維である。ポリエステル繊維と同じ長さおよび直径のポリエチレン繊維は、より軟質である傾向があるので、ポリエステル繊維ほどは好ましくない。もちろん、繊維の研磨性は直径を増加することによって高めることができるが、繊維の直径の増加は、治療用組成物が繊維上を下方に移動する表面積が減少することになるので好ましくない。無機繊維の例は、ガラス、シリカ、セラミック、グラファイト、金属繊維、およびこれらの混合物である。ガラス繊維、例えば Cemfill (登録商標) は英国の Pilkington Corp. から入手しうる。これらの繊維は、それらの物理的特性のため本発明で用いるのに適している。とはいえ、好ましい物理的特性、例えば強度、粗さ、液体保持力および / または適当な可撓性を有する同等のどのような繊維も本発明の範囲に入る。限定基準は、繊維が、治療用組成物 22 の化学成分と不利な反応をすることなく、治療用組成物の保持および障害組織の振動を可能にするような形状になることができることのみである。天然繊維の例は、マニラアサ、バガス、アサ、綿花、植物の葉、木材または茎から抽出されるセルロース繊維である。木材繊維は硬材でも軟材でもよく、例えばサザンパインである。パッド 12 はそのような有機または天然繊維でつくられていてもよいが、以下で述べるようないくつかの天然繊維は処理が必要であるかもしれない。

【 0 0 7 2 】

壊れやすい貯蔵部 1 4 は、振動パッド 1 2 のためのホルダーを形成する容器 1 6 に収容されている。壊れやすい貯蔵部 1 4 は薄いガラスからつくられているのが好ましく、容器 1 6 はプラスチックであるのが好ましい。保護スリーブ 1 8 は、障害組織の激しい振動に使用するまで、攪拌パッド 1 2 を汚染しないように設計されている。キャップ 2 0 は、スリーブ 1 8 にはめ込むようになっている。治療用組成物 2 2 は、壊れやすい貯蔵部 1 4 が壊されるときまで、壊れやすい貯蔵部 1 4 に保持される。

【 0 0 7 3 】

図 3 は、壊れやすい貯蔵部 1 4 が壊された後の図 2 に示す好ましいアプリケーションの透視図である。治療用組成物 2 2 は、障害組織治療部位への激しい投与のための準備において、振動パッド 1 2 に浸透することができる。図 3 では、スリーブ 1 8 が取り除かれて、含浸振動パッド 1 2 が露出している。含浸振動パッド 1 2 を十分に湿らせた後、障害組織治療部位への投与を開始しうる。

10

【 0 0 7 4 】

図 4 は、本発明に従って、個人 2 6 が治療用組成物 2 2 を唇またはその付近の障害組織へ投与している透視図である。図 4 は、活性化合物が含浸振動パッド 1 2 から障害組織へ押し出される間、集中した圧力を障害組織へ向けるために、唇は患者の歯および／または歯茎に押しつけられるので、十分な圧力がすばめていない唇に加えられることを説明している。障害組織に対する激しい刺激と治療用組成物 2 2 の投与との組み合わせ効果は意外な治療効果を有する。

20

【 0 0 7 5 】

図 5 は、本発明の方法を拡大して示す、ライン 5 - 5 に沿った部分の細部である。詳細図は、障害組織部位の激しい振動をよりわかりやすくするものであり、ここでは、含浸振動パッド 1 2 は、障害組織の反対側の歯茎または歯でしっかり感じるように、唇に押し込まれる。矢印は振動の動きの方向を示すが、この方向に限定されない。

【 0 0 7 6 】

図 6 は、表皮および真皮乳頭の縦断面図である。図 6 は、脂肪層または淡明層 3 0 の上にある角質層 2 8 示す。淡明層は顆粒層 3 2 の上にある。顆粒層 3 2 の下は有棘層 3 4 である。一般に、有棘層 3 4 は個々の細胞それぞれのまわりに脂質膜を有する。有棘層 3 4 の下は、血管組織の上に横たわる基底層 3 8 である。血管組織内では、真皮 3 6 の神経乳頭が血管および神経 4 0 に沿ってある。本発明の組成物を投与する間、治療用組成物 2 2 が全体に浸透できるようにするために、含浸振動パッド 1 2 は角質層 2 8 を横切って激しく振動される。

30

【 0 0 7 7 】

矢印は、限定されない振動の動きの方向を示す。しかしながら、図 6 の目的は本来の位置にある個々の層を示すことであり、圧力が加わると、層はそれらの本来の位置から移動するので、図 6 は圧力の適用を示すものではないことに留意すべきである。本発明を 1 つの理論に結びつけるつもりはないが、治療用組成物 2 2 のしみ込んだ振動パッド 1 2 の激しい振動により、治療用組成物 2 2 は角質層 2 8 を有意に壊すことなく、角質層 2 8 を通過しうるのではないかと考える。治療用組成物 2 2 は、激しい振動と担体の浸透性との組み合わせにより、真皮 3 6 の過敏性乳頭へ浸透することができる。好ましくは、激しい振動と担体の浸透性との組み合わせは、抗感染性活性物質を障害組織へ真皮 3 6 の神経性乳頭のような神経末端まで浸透させるのに十分な条件である。圧力は層を平らにしたり、押し下たりし、そして治療用組成物を下方へむりやり押し進めるのを手伝うので、圧力を加えることが、治療用組成物の浸透能力をさらに高めることに留意すべきである。とにかく、本発明の条件下では、神経末端への浸透はすばやく、好ましくは数秒で行なわれる。また、治療用組成物 2 2 は貯蔵部量で有棘層 3 4 内にあり、そして基底層 3 8 を通りぬけて神経末端へ拡散するのではないかと考える。

40

【 0 0 7 8 】

他の好ましいアプリケーションを図 7 に示す。図 7 は、本発明のシステムおよび方法の一部

50

であるアプリケーションター２１０の断面拡大図である。アプリケーションター２１０は、殺菌接着性包帯に特有な吸収性振動パッド２１２を含む。アプリケーションター２１０はまた、殺菌接着性包帯に特有な接着性を有しうる接着性翼を含む。容器２１６がアプリケーションター２１０の接着性翼２１４から取り除かれるまで、治療用組成物２２を振動パッド２１２内に留めるために、別のストリップは容器２１６として働く。さらに、フィンガーループ折りたたみ部分２３０およびフィンガーループタブ２３２を含みうるフィンガーループ２２８は、振動パッド２１２のすぐ上でアプリケーションター２１０に取り付けられている。フィンガーループ２２８は、接着性翼２１４に対して水平に形成され、フィンガーループタブ２３２で引き上げ、そしてフィンガーループ折りたたみ部分２３０でヒンジオープンすることによって広げることができる。アプリケーションター２１０は殺菌接着性包帯に一般的なように治療部位に施し、そしてあいまいに適所に置く。さらに、アプリケーションター２１０、特に振動パッド２１２を治療部位に選択された時間置いた後、医師または患者は接着性翼タブ２３４をつかみ、接着性翼２１４を皮膚から優しく引き離す。その間、医師または患者は指をフィンガーループ２２８に挿入し、接着性翼２１４もフィンガーループ２２８に向けて引き、病気の部位の激しい振動を開始する。

10

【００７９】

単純疱疹を直ちに振動するのが好ましい場合、アプリケーションター２１０を振動パッド２１２の先端にて障害組織に当て、障害組織を激しく振動する。その後、アプリケーションター２１０を捨てるか、あるいは接着性翼２１４を患者の皮膚に貼って、アプリケーションター２１０を障害組織上に残しておいてもよい。出血が本発明の方法に伴う場合、後者が好ましいかもしれない。それゆえ、アプリケーションター２１０は接着性殺菌包帯としても用いる。

20

【００８０】

要するに、アプリケーションター２１０はもっぱら障害組織の激しい振動に用いる。これは、障害組織を激しく刺激することなく抗感染活性物質を最初に施し、その後、障害組織を激しく刺激するのに用いてもよい。あるいは、障害組織のアプリケーションター２１０による激しい刺激の後、アプリケーションター２１０を殺菌接着性包帯のように適所に残してもよい。

【００８１】

図８は、本発明の他の態様で用いる他のアプリケーションター３１０の拡大側面図である。３１０のアプリケーションターまたは綿棒は心棒３１４上に綿棒振動パッド３１２を有する。心棒３１４は適当などのような材料からつくられていてもよいが、振動パッド３１２を望ましいやり方で押したりおよび／または移動させることができるように比較的硬質であるのが好ましい。パッド３１２は、球根状の先端ではなく側面を、障害組織に押しつけるように用いるのが好ましい。側面は、十分な圧力をかけることができるように用い、一方、先端の使用にはある程度の難しさがある。より詳細には、かなりの圧力を加えるとき、球根状の先端は障害組織におそらく入り込むが、まわりの領域はそれほどの圧力を受けない。さらに、球根状の先端の使用では、より小さい面積の接触となり、順次異なる部分を振動する必要がある。

30

【００８２】

綿棒振動パッド３１２は、病原性成分が障害組織の治療部位に入らないように実質的に殺菌された状態で用いられるのが好ましい。綿棒の殺菌振動パッドを本発明の組成物に浸し、そして皮膚の削り取りに用いる。さらに詳しくは、綿棒は３３０に示すようなバッグに入れ、バッグには３４０に示すような破裂袋が入っていてもよい。破裂袋３４０には治療用組成物が入っており、破裂袋はバッグ内での大きさおよび／または位置が、袋の破裂時に、治療用組成物が綿棒に十分にしみ込むようになっている。綿棒および壊れやすく設計された破裂袋の入ったバッグの例は、前に引用したBoorasの米国特許第５,７０９,８６６号に開示されている。

40

【００８３】

アプリケーションターおよび破裂袋は、穴あき仕切りのあるバッグ３３０のようなバッグの別の区画に入っていてもよい。同様に、アプリケーションターおよび壊れやすい貯蔵部１４のような壊れやすい貯蔵部は別々の区画に入っていてもよい。この配列の利点は、破裂袋または壊

50

れやすい貯蔵部を壊すと、治療用組成物が流れ込んでアプリケーションと接することができることである。壊れやすいガラス貯蔵部を用いるとき、穴はガラスがアプリケーションと接触するのを妨げる。

【0084】

綿花のような繊維は治療用組成物の保持には好ましくなく、同時に、綿花に長時間さらすような障害組織の振動は本方法の効果を減少させるようである。従って、綿棒攪拌パッド312が綿花でできているとき、パッドは治療用組成物と接触させて貯蔵するのは好ましくない。綿棒攪拌パッド312が綿花でできているとき、破裂袋340のような容器の使用は、この目的にかなう。綿棒攪拌パッド312が合成材料、本方法の効果を減少させない天然繊維、または適切に処理された綿花のような繊維からつくられているとき、綿棒のようなアプリケーションは治療用組成物と同じ容器に貯蔵しうる。適した繊維の例は、アプリケーション10に関して上で述べたものである。綿棒を入れるための単一バッグまたは容器の例は、上で引用したFoxの米国特許第5,704,906号およびKortewegの米国特許第4,952,204号に開示されている。バッグ330および破裂袋340は、適したどのような材料および方法でつくられてもよいことに留意すべきである。

10

【0085】

たいていの慣用的な綿棒の綿花部分は感触が比較的滑らかであるため、そのような綿棒を用いるとき、アプリケーション10または210のようなアプリケーションを用いるときよりも大きな圧力を加える必要が一般にある。さらに、アプリケーション10のようなアプリケーションは、アプリケーション10が治療用組成物を、綿棒のように再度ぬらす必要なく、連続放出しうるのでさらに好ましい。

20

【0086】

綿棒振動パッドをスポンジに代えて障害組織を振動してもよい。心棒314のようなスティックに取り付けるフォームパッドまたはスポンジの例は、上記Bedfordの米国特許第4,887,994号に開示されている。粗いフォームパッドに関する米国特許第4,887,994号、第2欄、第44~46行目を参照されたい。そのような粗いフォームパッドは本発明の振動パッドとしての使用に好ましい。粗いフォームパッドは、より軟質なフォームパッドよりも、摩擦と適切な圧力を加えることの組み合わせにより障害組織の振動をさらに容易にすることができる。粗いフォームパッドはまた、または心棒と共に用いてもよい。

30

【0087】

アプリケーション310は、上記のように研磨性のタオルに代えてもよい。タオル繊維は、アプリケーション10に関して上述のもののような繊維から形成されていてもよい。これらの研磨性タオルは手の汚れを拭うために用いられる一般的なタオルではない。一般的なタオルは一般に薄すぎて適量の水分を保持できず、一方、研磨性タオルは適量の治療用組成物を保持するのに十分な厚さを有する。従って、障害組織を振動するために、一般的な滑らかなタオルを障害組織に非常に強く押しつけても、適量の治療用組成物は放出されない。さらに、そのような一般的なタオルは、指にかぶせて障害組織をこすってもよいが、障害組織を振動するには不適切な粗さである。さらに、そのような一般的な滑らかなタオルは障害組織をこする間、タオルをうまく保持したり、タオルに保持される水分を集中させるために、もみくしゃにしうるが、その結果これはひだとなり、障害組織が開放性潰瘍であると、そのいくらかは障害組織に入り込む。とにかく、タオルの寄り集まりから生じるひだは、タオルが障害組織を均一に振動するのを妨げる。

40

【0088】

310に示す綿棒と同様、上記の他の態様は同じように貯蔵および使用しうる。さらに詳しくは、スティック上の粗いフォームパッド、粗いフォームパッド単独、またはタオルは、340に示すような破裂袋と共に、330に示すようなバッグまたは他の殺菌容器に入れてもよい。さらに、これらのアプリケーションは、治療用組成物の別の貯蔵部に浸すために、乾燥殺菌状態で、破裂袋のないバッグ330のようなバッグに入れても、あるいは治療用組成物をアプリケーションと共にバッグに入れてもよい。

50

【 0 0 8 9 】

図 9 は、指先アプリケーション 4 1 0 を含めた別のアプリケーションの拡大透視図である。指先アプリケーション 4 1 0 は、治療される個人または医師が指先に使用する、接着性面 4 1 4 上に保持された吸収性振動パッド 4 1 2 を含む。振動パッド 4 1 2 は、治療用組成物を維持するための吸収性物質を含んでいてもよく、そして治療部位での障害組織の激しい刺激を助ける固定された研磨材を含んでいてもよい。

【 0 0 9 0 】

図 1 0 は、フィンガーまたは指容器アプリケーション 5 1 0 を含む別のアプリケーションの拡大断面図である。指容器アプリケーション 5 1 0 は、振動パッド 5 1 2 として働く第 1 面 5 1 2 および支持体 5 1 4 として働く第 2 面 5 1 4 を有する吸収性振動パッド 5 1 2 を含む。使用者は、例えば、切り込み 5 1 8 を引裂き、そして指をアプリケーション 5 1 0 に第 2 面 5 1 4 に対して挿入することによって、容器 5 1 6 を壊す。容器 5 1 6 は 3 3 0 に示すようなバッグであり、ピロ - ポーチまたは包装と一般に呼ばれるものでもよい。容器 5 1 6 はまた、破裂袋 3 4 0 のような破裂袋を含んでいてもよい。しかしながら、アプリケーション 5 1 0 は、治療用組成物 5 2 2 を容器 5 1 6 内に存在させることによって、予め湿らせておくのが好ましい。アプリケーションは、治療用組成物の別の貯蔵部に浸すために乾燥殺菌状態で容器 1 6 に入れておいてもよい。

【 0 0 9 1 】

第 1 面 5 1 2 は、障害組織部位の大きさに関して実質的に均一である、吸収性および研磨性物質でできている。第 1 面 5 1 2 は一般的な規格包帯またはテリークロスに近い粗さを有しているのが好ましい。しかしながら、第 1 面 5 1 2 および / または第 2 面 5 1 4 はかならずしも綿花でできている必要はない。事実、上述のように、綿花は、治療用組成物、特にベンザルコニウムクロリドを吸収しないように適切に処理されていなければ、使用に好ましくない。

【 0 0 9 2 】

第 1 面 5 1 2 はシームレスであり、布地のひだ等がないのが好ましい。さらに、第 2 面 5 1 4 を指との境界に用いる場合、これはアプリケーション 5 1 0 の振動パッドおよび放出部分としての第 1 面 5 1 2 の支持体となる。アプリケーション 5 1 0 の構造の説明として、アプリケーションを裏返すと、第 1 面 5 1 2 は圧縮応力下にあり、第 2 面は引っ張り応力下にある。

【 0 0 9 3 】

上記の態様は、障害組織を治療する本発明の方法およびシステムの例よりなる。指の油または他の物質が治療用組成物を無効力にするのに十分な量であるかもしれないので、むき出しの指を治療用組成物の容器に浸すのは好ましくない。さらに、容器中の組成物が逆汚染されるかもしれない。振動パッド 1 2、2 1 2、3 1 2、4 1 2 並びに第 1 面 5 1 2 は、治療用組成物を放出するためのおよび患者の障害組織を振動するための、放出および振動手段の例である。他の例には、研磨タオルおよび粗いフォームパッドがあることに留意すべきである。上述のように、一般の滑らかなタオルは放出および振動手段の例ではない。

【 0 0 9 4 】

アプリケーション 1 0 の容器 1 6、アプリケーション 2 1 0 のフィンガーループ 2 2 8、アプリケーション 3 1 0 または類似アプリケーションの綿棒 3 1 4、指先アプリケーション 4 1 0 の接着性面 4 1 4、およびアプリケーション 5 1 0 の第 2 面 5 1 4 は、放出手段を支持するための手段の例である。

【 0 0 9 5 】

粗いフォームパッド、パッド 2 1 2、パッド 4 1 2 および第 1 面 5 1 2 はいずれも、相当する支持手段も表面の特徴に順応するので、障害組織の表面の特徴に順応することができる放出および振動手段の例である。つまり、アプリケーションは可撓性であり、放出および振動両手段並びに支持手段は障害組織の表面構造に順応して曲がる。第 1 面 5 1 2 は、障害組織の表面構造に合わせるのに特に適している。

【 0 0 9 6 】

壊れやすい貯蔵部 1 4、容器 2 1 6、および容器 5 1 6 は、組成物を含めるための貯蔵手段の例である。さらに、アプリケーション 3 1 0 と共に用いるための治療用組成物 2 2 を含むピンまたは類似物は、組成物を含めるための貯蔵手段の別の例である。しかしながら、貯蔵部 1 4、容器 2 1 6、および容器 5 1 6 は、放出および振動手段と流動で通じるように形成されている。壊れやすい貯蔵部 1 4 および破裂袋 3 4 0 は、破れたとき、放出および振動手段と流動で通じるように形成されている。壊れやすい貯蔵部 1 4 はさらに、全ての治療用組成物が放出されるまで、放出および振動手段が障害組織を振動している間、放出および振動手段に治療用組成物を連続放出するように形成されている。壊れやすい貯蔵部 1 4 と破裂袋 3 4 0 との間の主な相違点の 1 つは、壊れやすい貯蔵部 1 4 が容器 1 6 内に

10

【 0 0 9 7 】

容器 5 1 6 およびバッグ 3 3 0 は、アプリケーションを入れるための容器手段の例である。この形は、上述のように、アプリケーションを、治療用組成物の別の貯蔵部に浸すために、乾燥殺菌状態に入れることができる。また上述のように、容器 5 1 6 およびバッグ 3 3 0 はまた、治療用組成物をアプリケーションと共に保持して、アプリケーションを予め湿らせておくようにすることもできる。従って、容器 5 1 6 およびバッグ 3 3 0 は、アプリケーションおよび治療用組成物を入れておくための容器手段の例でもある。さらに上述のように、容器 5 1 6 およびバッグ 3 3 0 は、治療用組成物をアプリケーションと共に袋の中に入れておくこともできる。この点から、容器 5 1 6 およびバッグ 3 3 0 は、アプリケーションおよび貯蔵手段を入れるための容器手段の例でもある。

20

【 0 0 9 8 】

障害組織等を治療する本発明の方法には、アプリケーションを本発明の抗感染組成物で含浸すること、および治療部位をアプリケーションと接触させることが含まれる。引き起こされた身体的外傷は、刺激に対して局所的な体の免疫反応を目覚めさせるので、障害組織の激しい振動は特に有用である。そのため、免疫反応および本発明の組成物の障害組織への浸透は、感染を速やかに弱める協同効果を有する。

【 0 0 9 9 】

化学走性、組織疾患の領域への顆粒白血球およびヒト白血球抗原 (H L A) のような食細胞の移動は、抗感染活性物質を用いての障害組織の激しい振動によって、本発明において促進される。抗感染活性物質、好ましくはベンザルコニウムクロリドと、障害組織の激しい振動によって生じる化学走性現象との組み合わせは、障害組織におけるウイルスまたは微生物のような感染体を速やかに弱める意外な効果を有する。顆粒白血球の 1 種、好中球は、防御を活性化する能力を有し、これらは、バクテリア、真菌、およびウイルスに対して広範な抗生活性を示すアミノ酸であることに留意すべきである。その結果、激しい振動の相乗効果は速やかな送達および免疫反応の覚醒である。好中球は、従って活性化すると、バクテリア、真菌、およびウイルス感染が生じている障害組織の本発明による治療に有用である。さらに、振動によって、液体を障害組織の領域に集中させる。このことはさらに、効果的な浸透のために活性薬剤を必要に応じて移動させることを可能にする。

30

【 0 1 0 0 】

他の免疫反応が本発明の方法による障害組織部位の激しい振動で生じるかもしれない。本発明者等は、本発明の方法およびシステムの意外な効果を説明するかもしれないどのような単一の理論への結びつけも望まない。

40

好ましい態様例

次の実施例は本発明の方法およびシステムを説明するために示すものである。これらの例はいずれも、障害組織の臨床的に認められる改善を示す。「障害組織の臨床的に認められる改善」により、各種試験法を障害組織の改善の定量化に用いることはいうまでもない。障害組織の臨床的に認められる改善の 1 つの例には、単純疱疹のような組織疾患の通常の進行を抑えることが含まれる。障害組織の臨床的に認められる改善の別の例は、単純疱疹のような再発性疾患において以前に観察されたよりも速い速度で組織疾患が治癒される

50

ことである。障害組織の臨床的に認められる改善の別の例は、単純疱疹のような組織疾患の進行に通常伴う痛みの抑制である。障害組織の臨床的に認められる改善の別の例は、本発明の方法を障害組織部位に施した後の、再発性組織疾患部位の永久的な非活性化である。

【0101】

以下に示す臨床例は、ベンザルコニウムクロリドを含む治療用組成物を用いて行なった。担体は、担体の容量に基づいて、30%の水および70%のイソプロピルアルコールであった。治療用組成物は、約1部のベンザルコニウムクロリド対約750部の担体で製造した。さらに詳しくは、担体1オンス当たり、イソプロピルアルコール中の約17%濃度のベンザルコニウムクロリド5滴を加えた。その結果、治療用組成物は、治療用組成物の容量に基づいて、約0.0133%のベンザルコニウムクロリドを含有していた。添加剤および他の成分は上に示すような混合物と一緒にしてもよいが、これらの個々の試験治療用組成物には添加剤を含めなかった。

10

【0102】

上述のように、実施例における方法には、組成物を障害組織へ激しく投与すること、および担体によって表面の脂質を取り除くことが含まれる。担体はまた、組織疾患部位における異常細胞への浸透に有用である。組織疾患部位での組成物の異常細胞への浸透の後またはこれと同時に、組成物を用いての組織の激しい振動は、組織疾患部位における組織への細胞間液体の流れを増す条件の下で行なわれる。これにより、その部位での活性薬剤の移動がより容易になって浸透がより高まる。

20

臨床例

臨床例 1

ある男性は、唇上のいくつかの疱疹が融合し始めていると診断された。治療を直ちに開始した。約1日後、疱疹はそれ以上融合していないこと、および単純疱疹の通常段階を経ての進行は抑えられたことが観察された。約2日後、かさぶた組織がはがれつつあることが観察された。約7日後、障害組織の痕跡は残っていなかった。患者は、以前の発疹では、この部位でのこの単純疱疹の完全な治癒に約2～3週間かかったと述べていた。

臨床例 2

ある男性は、単純疱疹が口端下に発疹していると診断された。患者は、単純疱疹の発症と共に生じる通常のちくちく感および突っ張り感があると言った。本発明の組成物および方法を本発明の方法により患者に適用した。適用直後、通常のちくちく感および突っ張り感はない。約2日後、単純疱疹の目に見える痕跡はなかった。

30

臨床例 3

直径約1.5～約2.5cmの単純疱疹の病歴をもつ男性を、成長中の単純疱疹のちくちくおよび突っ張りを感じた直後に治療した。すぐに感覚がなくなり、痛みはなくなった。約3日後、単純疱疹は治癒しはじめた。

臨床例 4

ある女性は、下唇に膿疱およびvistuleがあると診断された。本発明の組成物を本発明の方法により患者に適用した。本発明の組成物を適用するやいなや、痛みはなくなった。通常はじくじくしたり、かさぶたでおおわれるのが常であったが、じくじくしたり、かさぶたでおおわれることなく単純疱疹は治癒し、痛みは以前の経験と比べて極めてわずかであった。

40

臨床例 5

ある女性には、指に発疹前段階の約7つのvistuleがある異常組織発疹があった。この種の組織疾患に特有な水疱は、本発明の組成物の適用直後になくなりはじめた。約2週後に少量の板状鱗屑の落下が観察された。患者は、この単純疱疹部位での発疹および治癒の通常の経過が、本発明の組成物および方法によって短縮されたと述べた。

臨床例 6

ある女性は、下唇の約1/2の部分占める単純疱疹と診断された。単純疱疹には多数の損傷があった。本発明の組成物を単純疱疹に激しく投与した。痛みはすぐにやわらぎ、単

50

純疱疹のじくじくは直ちに抑えられた。

臨床例 7

ある女性は夕方、唇の内側にちくちく感および突っ張り感を認め、翌朝の治療時に1つの小さい膿疱および3～4つのvistuleを認めた。本発明の組成物を綿棒で激しくこすりつけることによって施した。2回目の治療は夕方行ない、3回目の治療は翌朝行なった。痛みは1回目の治療のすぐ後に和らいだことが認められた。患者は、本発明の組成物および方法が、ノースカロライナ州、リサーチトライアングルパークのグラクソ・ウエルカム社製造の彼女の通常のZovirax（登録商標）処方薬と少なくとも同様に作用したことを認めた。本発明の組成物および方法の次の利点が比較観察された。1つの利点は、必要使用量がより少ないことであった。さらに、治療の間、不快な味の軟膏が唇に残らない。

10

臨床例 8

1ヶ月に少なくとも1回発疹する単純疱疹病歴を有する女性は、単純疱疹部位にいくつかの黄色のかさぶたが存在すると診断された。本発明の組成物で障害組織を激しく刺激した後、患者は、約7時間後に痛みが完全になくなったと述べた。

臨床例 9

ある男性は、下唇の単純疱疹と診断された。本発明の組成物はこすりつけることによって施した。単純疱疹は2日後に治癒したことが観察された。

臨床例 10

ある男性は、口の端および唇の上に多くの単純疱疹があると診断された。小胞発疹の前、単純疱疹の発疹に先立つ通常の痛みが約24時間前に見られた。本発明の組成物はこすりつけることによって施した。障害組織の成長は直ちに抑えられ、組織は治療後3日できれいになった。

20

臨床例 11

ある女性は、あごのつけねと下唇との間のほぼ中間のあごに単純疱疹があると診断された。本発明の組成物はこすりつけて施した。単純疱疹は約2日以内に治癒したことが観察された。

臨床例 12

6歳の女性は、下唇に開放性の単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。単純疱疹は約3日以内にほとんど観察されなかった。

臨床例 13

ある男性は、下唇に単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。単純疱疹の進行は抑えられ、痛みは数分内で止まった。

30

臨床例 14

ある女性は、口の端に口を開けると破れる単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。2日以内に、単純疱疹は完全に治癒したことが観察された。患者は、この種の口の端の単純疱疹は通常、治癒に少なくとも7～10日かかったと述べた。

臨床例 15

3歳の男性は、唇に単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。単純疱疹の進行は直ちに抑えられ、単純疱疹はその部位で再度形成されることはなかった。患者は、唇の約6ヶ所でしばしば発疹し、治療後、治療部位での再発疹はなかった。

40

臨床例 16

約25個の口内単純疱疹の病歴をもつ4歳の男性を、各未治療単純疱疹の再発疹時に障害組織を激しく振動することによって治療した。痛みは治療直後に止まったことが認められた。さらに、単純疱疹は1年後も、どの特定治療部位にも再び発疹しなかった。

臨床例 17

ある男性は、下唇の端の下に単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。投与した直後、単純疱疹に伴うちくちく感はなくなった。翌朝、単純疱疹は閉じ、かさぶたができ、治癒しつつあった。投与して2日以内に、単純

50

疱疹は完全に治癒した。患者は、本発明の治療以前、通常の治療時間は約2週間であったと述べていた。

臨床例 1 8

ある男性は、下唇にvistial段階の単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。単純疱疹のvistial段階以上の進行は観察されなかった。痛んだりずきずきすることなく治癒した。単純疱疹は7日以内にすっかり治癒した。

臨床例 1 9

ある女性は、下唇に2つの単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は、約30～約60秒、激しくこすりつけることによって施した。激しくこすりつけた後、痛みは感じなかった。2日後、単純疱疹の1つはなくなり、他の1つはわずかなかさぶたになり、これもさらに3日後にはなくなった。

10

臨床例 2 0

ある女性は、下唇の一方の端の下に、直径約2cmのほぼ丸い形の単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。患者は単純疱疹がひりひりかつじくじくすると表現した。治療して約1分以内に、ひりひり感は止まった。数時間以内に、じくじくすることは止まり、通常のすなわち単純疱疹ではないかさぶたが現れた。数日以内に、単純疱疹はなくなり、治癒した。単純疱疹の再発は見られなかった。

臨床例 2 1

ある男性は、目の上にひどくふくれ、赤く、じくじくした単純疱疹があると診断された。本発明の組成物は、単純疱疹に激しくこすりつけることによって施した。はれと赤みは治療数分以内に減少した。翌朝までに、単純疱疹は通常のすなわち単純疱疹ではないかさぶたとなった。約4日後には完全な治癒が観察された。

20

臨床比較例 1

ある女性は、上唇の上端に単純疱疹があると診断された。本発明の組成物を施したが、ほんの少しこすっただけであった。その夕方、セッケンを単純疱疹の上に用いた。約2日後、単純疱疹はかさぶたを形成したが、存在するかさぶたの上に新しい単純疱疹が同時に発疹し、かさぶたの中に広がった。

臨床例 2 2

ある女性は潰瘍があると診断された。本発明の組成物を、血液が綿棒に見られるまで、激しくこすることによって施した。患者は、わずかに約2または3日後に、潰瘍がなくなったことを認めた。治療一週間後に患者を再検査したところ、潰瘍の痕跡はなかった。

30

臨床例 2 3

ある男性は、2つの発疹（1つは頬骨全体にわたる顔の上、他の1つは首の後ろ）の帯状疱疹があると診断された。本発明の組成物は、顔の発疹に激しくこすりつけることによって施した。不快感が直ちに減少したことが認められた。赤味もすぐに消えはじめた。患者は、治療後の同じ日にシェービングソープを使用し、顔の発疹が戻ったことを認めた。2回目の治療を同様に繰り返し、進行が再び抑えられた。2回目では治療部位はどのようなセッケンとも接触させなかった。顔の発疹は完全に治癒し、一方、首の後ろの発疹は約4週間残った。首の後ろの発疹の治療を行なったところ、発疹は数日で治癒した。

40

臨床例 2 4

ある女性は、へそから上の腹部を横切る帯状疱疹の皮疹があると診断された。本発明の組成物は、約20分間、広くかつ激しくこすりつけることによって施した。皮疹の進行はすぐに抑えられ、新しい出現は見られなかった。皮疹は小さい斑点から大きな潰瘍に成長しつつあった。

臨床例 2 5

一次発疹の多数の患者を本発明の方法によって治療した。各患者において、未治療の一次発症患者に特有な単純疱疹の再発は認められなかった。

臨床例 2 6

ある人は、足のふくらはぎ下部にイトグモによるクモの噛み傷と見られるものがあると診

50

断された。中央部が赤褐色で周辺部が赤色の「バルズアイ」変色が噛まれた場所で見られた。毒液による作用を受けた全体面積は直径約 8 ～ 約 9 c mであった。本発明の組成物は激しくこすりつけることによって施した。治療して一晩した後、変色は見られなかった。噛み傷の中心に形成されたかさぶたは約 3 日後に落下した。

【 0 1 0 3 】

単純疱疹治療過程の進行を評価する他の方法には、単純疱疹の大きさおよびさらにその炎症の程度の測定が含まれる。そのような評価法の 1 つは、患者の明らかに健康な組織をベースラインとするカラースケールをつくり、炎症の色をいくつかの外部標準で順位づける、あるいは炎症組織を、ノミナルレッドスケール 1 0 であるというようにノミナル化する、炎症組織の比色法である。「ノミナルレッドスケール」は、組織の色をノミナル 1 0 と定義する；ノミナル 0 は、特定の患者の病気ではない同じ種類の組織である。感染した組織の臨床的に認められる改善は、ノミナルレッドスケールが約 2 4 時間以内に、1 0 のノミナルレッドスケールにおいて約 2 以上減少することと定義する。障害組織の臨床的な改善が実質的に認められない障害組織では、2 4 時間以内のレッドスケールの減少は約 1 以下である。

【 0 1 0 4 】

別の方法は、本発明の治療法の前後の炎症部における好酸球および他の免疫反応物質の分析である。対照単純疱疹では好酸球および類似体の増加は約 1 0 % 未満であるのに対して、本発明の治療法の約 1 時間以内での好酸球および類似体の存在は約 1 0 % 以上増加し、臨床的に認められる改善が生じた。

【 0 1 0 5 】

以下は仮の例である。これらの仮の例には、ベンザルコニウムクロリド以外の有機塩化物を用いる治療用組成物が含まれる。さらに詳しくは、これらの有機塩化物には、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、クロロキシレノール、ヘキサクロロフェン、トリクロサン、クロルヘキシジンが含まれる。構造的に異なる各種有機塩化物が用いられることを示すために、それらの化学構造も示す。これらの有機塩化物はまた、様々な濃度で用いられる。さらに、様々な担体が用いられる。

実施例 1

第 1 の実施例では、赤味がノミナルレッドスケール 1 0 の障害組織を、イソプロピルアルコール組成物中の約 0 . 0 2 % ベンザルコニウムクロリドをアプリケーションにしみ込ませることによる本発明の方法で治療する。次に、含浸アプリケーションを約 3 0 秒間、不安定な障害組織に激しく用いる。使用時間の間、約 0 . 2 m l の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0 . 5 c m²であると推定される。次に、患者の障害組織を調べたところ、約 2 4 時間後にノミナルレッドスケールは約 6 に減少し、好酸球分析の増加は約 1 時間前の約 4 0 % 増加であることが分かる。

比較実施例 1

第 1 の比較実施例では、イソプロピルアルコール組成物中の約 0 . 0 2 % ベンザルコニウムクロリドをしみ込ませたアプリケーションを、実質的に、組織を下にある硬い組織に対して押し下げるほどの圧力を加えないように、軽く塗ることによって障害組織にやさしく塗る。含浸アプリケーションは約 3 0 秒間、不安定な障害組織に用いる。使用時間の間、約 0 . 1 m l の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0 . 5 c m²であると推定される。次に、患者の障害組織を調べたところ、約 2 4 時間後のノミナルレッドスケールは 1 0 から約 9 に減少し、好酸球分析の増加は約 1 時間前の約 5 % 増加であることが分かる。

比較実施例 2

第 1 の実施例に対する別の比較実施例では、障害組織を、イソプロピルアルコールのみをアプリケーションに含浸させる以外は、第 1 の実施例と実質的に同様に治療する。患者の障害組織は治療後に調べたところ、ノミナルレッドスケール 1 0 は変化せず、好酸球分析の増加は無視できるものであることが分かる。しかしながら、適正なアルコールを用いたとき、特に障害組織が開放性潰瘍であるとき、アルコールは毒性物質を洗い去る傾向があ

るので、赤味がいくらか減少することに留意すべきである。感染源は除かれていないので、毒素が増すにつれて、痛みと共に赤味が戻る。米国では、アルコールはヘルペスに起因する単純疱疹の治療における活性薬剤として挙げることができないことにも留意すべきである。

実施例 2

第 2 の実施例では、次のように変更する以外、全ての条件を第 1 の実施例と同じにする。本発明の組成物の態様を一般的な殺菌包帯に適用し、患者の障害組織上に約 1 時間そのまま置く。殺菌包帯はアプリケーションの役も果たす。組成物は、イソプロピルアルコール組成物中の約 0 . 0 2 % ベンザルコニウムクロリドの他に、リドカインとプリロカインとの約 1 : 1 混合物約 5 % を含有する。1 時間後、患者の皮膚は実質的に感覚がなくなる。アプリケーションを障害組織に約 3 0 秒間激しくこすりつける。患者の経験では、第 1 の実施例での経験よりも痛みはかなり少ない。次に、患者の障害組織を調べたところ、約 2 4 時間後のノミナルレッドスケールは初めの 8 から約 3 に減少し、好酸球分析の増加は約 1 時間前の約 5 0 % 増加であることが分かる。

10

比較実施例 3

第 2 の比較実施例において、障害組織の振動を行なわない以外、全ての条件を第 2 の実施例と同じにする。患者は、本発明の組成物を単純疱疹に接触させた後にやはり感覚がなくなる。しかし、ノミナルレッドスケールは約 9 に減少し、好酸球分析の増加は 1 時間前の約 1 0 % 増加であることが分かる。

比較実施例 4

第 2 の実施例に対する別の比較実施例では、アプリケーションを、イソプロピルアルコール中のリドカインとプリロカインとの混合物で含浸するが、これには、ベンザルコニウムクロリドまたは他のどのような活性薬剤も含まれない。次に、患者の障害組織を調べたところ、ノミナルレッドスケールは約 9 であり、1 時間前よりも増加した好酸球分析は無視できるものであることが分かる。

20

実施例 3

第 3 の実施例では、伝染性結膜炎の患者に、目の強膜および支持組織に対して実質的に非刺激性の担体中に約 0 . 0 1 % のベンザルコニウムクロリドを含有する本発明の組成物を投与する。その後、患者は洗って消毒した手または指で約 3 0 秒間、閉じたまぶたをこする。次に、患者の目を調べたところ、約 2 4 時間後のノミナルレッドスケールは約 1 に減少していることが分かる。

30

比較実施例 5

第 3 の比較実施例において、閉じたまぶたをこすらない以外は、第 3 の実施例と厳密に同じように治療する。その後、患者の目を調べたところ、約 2 4 時間後のノミナルレッドスケールは約 7 に減少するのみであることが分かる。

比較実施例 6

第 3 の実施例に対する別の比較実施例では、伝染性結膜炎の患者に、活性薬剤を含まない担体を投与する。その後、患者の目を調べたところ、約 2 4 時間後のノミナルレッドスケールは約 8 に減少していることが分かる。

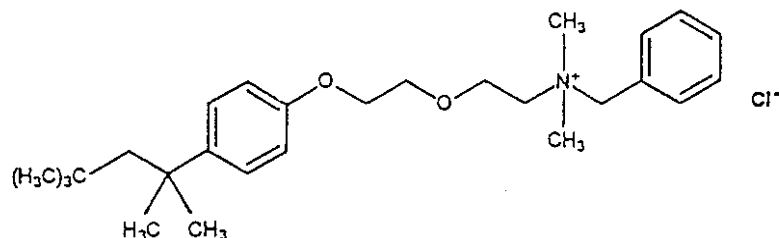
実施例 4

この実施例では、治療用組成物は、塩化ベンゼトニウムを活性薬剤として用いて製造する。塩化ベンゼトニウムの化学構造は次のとおりである：

【 0 1 0 6 】

【 化 2 】

40



【 0 1 0 7 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。障害組織は患者の背中にあった。治療用組成物を背中のような皮膚の厚みがより厚い部分に施すとき、唇または頬のようなより薄い部分におけるよりも浸透が難しいことに留意すべきである。従って、そのような皮膚の厚い部分を治療するとき、活性薬剤濃度を高め、より厳しくこすったりおよび／または押したり、あるいはよりひんぱんに振動する必要がある。治療用組成物はイソプロピルアルコール中に約 0.01 % の塩化ベンゼトニウムを含む。次に、治療用組成物で含浸したアプリケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm² であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

10

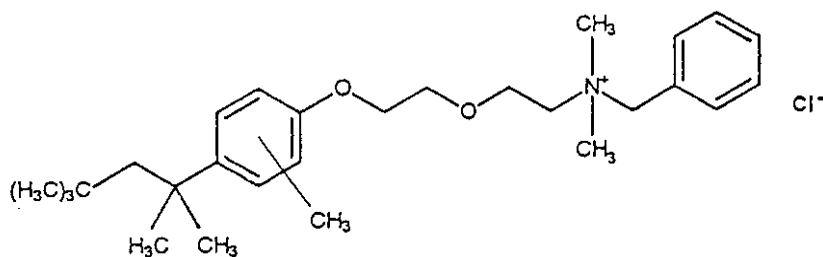
20

実施例 5

この実施例では、治療用組成物は、塩化メチルベンゼトニウムを活性薬剤として用いて製造する。塩化メチルベンゼトニウムの化学構造は次のとおりである：

【 0 1 0 8 】

【 化 3 】



30

【 0 1 0 9 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、担体の容量に基づいて約 70 % のイソプロピルアルコールおよび約 30 % の水を含む担体中に約 0.02 % の塩化メチルベンゼトニウムを含有する。次に、治療用組成物で含浸したアプリケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm² であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

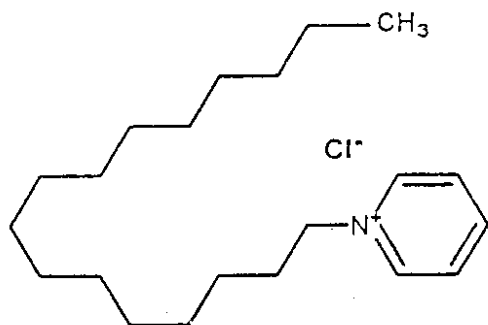
40

実施例 6

この実施例では、治療用組成物は、塩化セチルピリジニウムを活性薬剤として用いて製造する。セチルピリジニウムの化学構造は次のとおりである：

【 0 1 1 0 】

【 化 4 】



10

【 0 1 1 1 】

治療用組成物は、患者の腕にある、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、担体の容量に基づいて約 60 % のイソプロピルアルコール、約 30 % の水および 10 % のアセトンを含む担体中に約 2.0 % の塩化セチルピリジニウムを含有する。次に、治療用組成物で含浸したアプリケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm²であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

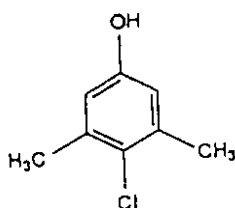
20

実施例 7

この実施例では、治療用組成物は、クロロキシレノールを活性薬剤として用いて製造する。クロロキシレノールの化学構造は次のとおりである：

【 0 1 1 2 】

【 化 5 】



30

【 0 1 1 3 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、アセトン中に約 0.5 % のクロロキシレノールを含有する。次に、治療用組成物で含浸したアプリケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm²であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

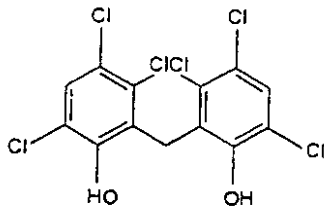
40

実施例 8

この実施例では、治療用組成物は、ヘキサクロロフェンを活性薬剤として用いて製造する。ヘキサクロロフェンの化学構造は次のとおりである：

【 0 1 1 4 】

【 化 6 】



【 0 1 1 5 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、担体の容量に基づいて約 80 % のイソプロピルアルコール、約 15 % の水および 5 % のセチルアルコールを含む担体中の約 0.04 % のヘキサクロロフェンを含有する。次に、治療用組成物で含浸したアプリーケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm²であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

10

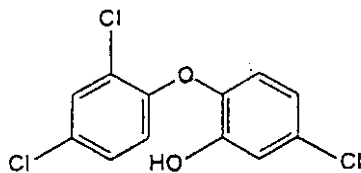
実施例 9

この実施例では、治療用組成物は、トリクロサンを活性薬剤として用いて製造する。トリクロサンの化学構造は次のとおりである：

20

【 0 1 1 6 】

【 化 7 】



【 0 1 1 7 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、担体の容量に基づいて約 60 % のメチルアルコール、約 30 % の水および 10 % のアセトンを含む担体中に約 0.01 % のトリクロサンを含有する。次に、治療用組成物で含浸したアプリーケーターを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0.2 ml の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0.5 cm²であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

30

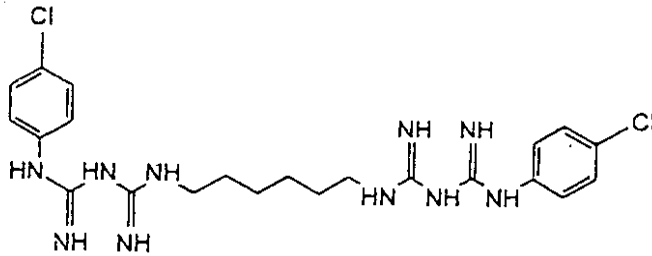
実施例 10

この実施例では、治療用組成物は、クロルヘキシジンを活性薬剤として用いて製造する。クロルヘキシジンの化学構造は次のとおりである：

40

【 0 1 1 8 】

【 化 8 】



【 0 1 1 9 】

治療用組成物は、赤味がノミナルレッドスケール 10 の実施例 1 におけるような障害組織に施す。治療用組成物は、メチルアルコール中に約 0 . 0 3 % のクロルヘキシジンを含む。次に、治療用組成物で含浸したアプリケータを不安定な障害組織へ約 30 秒間、激しく投与する。投与時間の間に約 0 . 2 m l の本発明の組成物が患者の障害組織に吸収される。患者の障害組織面積は約 0 . 5 c m²であると推定される。次に、患者の障害組織を約 1 時間後に調べたところ、赤味が減少していることが分かる。しかしながら、これは実施例 1 で達成されたほどは減少していない。同様に、好酸球分析は増加しているが、これは、ベンザルコニウムクロリドを用いた実施例 1 ほどではない。

10

【 0 1 2 0 】

本発明は、本発明の精神すなわち必須の特性から逸脱することなく他の特定の形で具体化する。記載の態様はいずれも説明のためのものであり、限定するものではないと考えるべきである。従って、本発明の範囲は上記の説明によってではなく、請求の範囲によって示される。請求の範囲の同意義の意味および範囲の全ての変更はそれらの範囲に含まれるはずである。

20

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は治療用組成物を含む好ましいアプリケータの分解透視図である。

【図 2】 図 2 は使用前に組み立てられた状態の、図 1 に示した好ましいアプリケータの透視図である。

【図 3】 図 3 はガラス貯蔵部が壊れて、治療用組成物を振動パッドに浸透させた後の、図 2 に示した好ましいアプリケータの透視図である。

【図 4】 図 4 は本発明により治療用組成物を投与している人の透視図である。

30

【図 5】 図 5 は本発明の方法の拡大した、線 5 - 5 の部分の詳細である。

【図 6】 図 6 は表皮および真皮乳頭の縦断面図である。

【図 7】 図 7 は治療部位を局所的に激しく刺激するためのフィンガーループを有するアプリケータの断面立面図である。

【図 8】 図 8 は本発明で使用するアプリケータの代替物の側面図である。

【図 9】 図 9 は治療部位を局所的に激しく刺激するため指に固定する、アプリケータの代替物の側面図である。

【図 10】 図 10 は指につけるタイプの、使用前は予め湿った状態で収納されているアプリケータの代替物の側面図である。

【 図 1 】

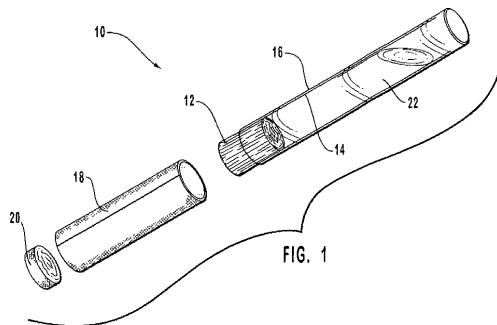


FIG. 1

【 図 2 】

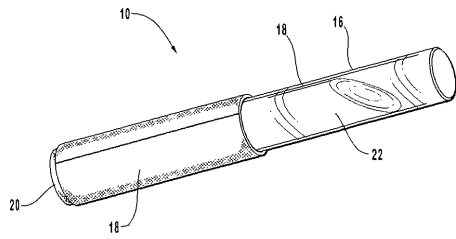


FIG. 2

【 図 3 】

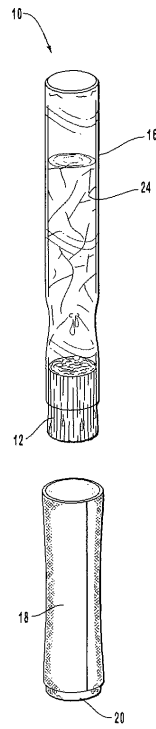


FIG. 3

【 図 4 】

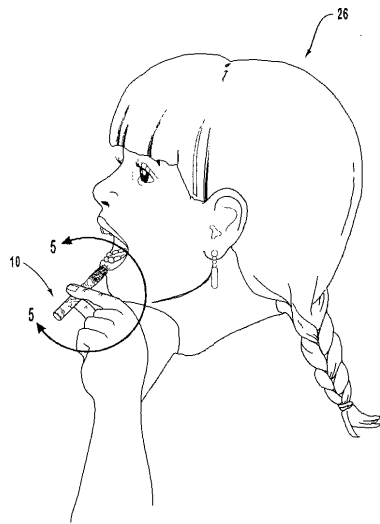


FIG. 4

【 図 5 】

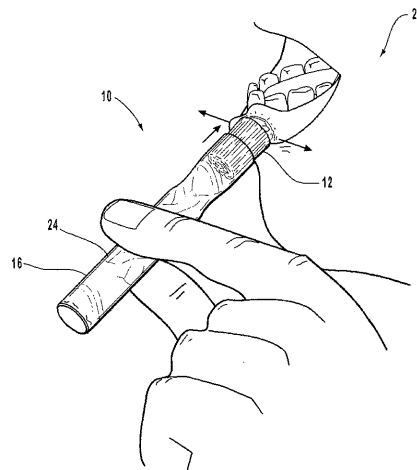


FIG. 5

【 図 7 】

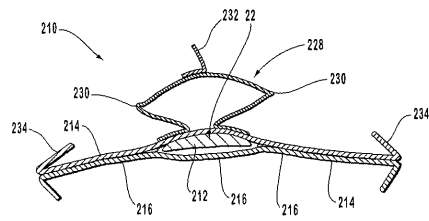


FIG. 7

【図 6】

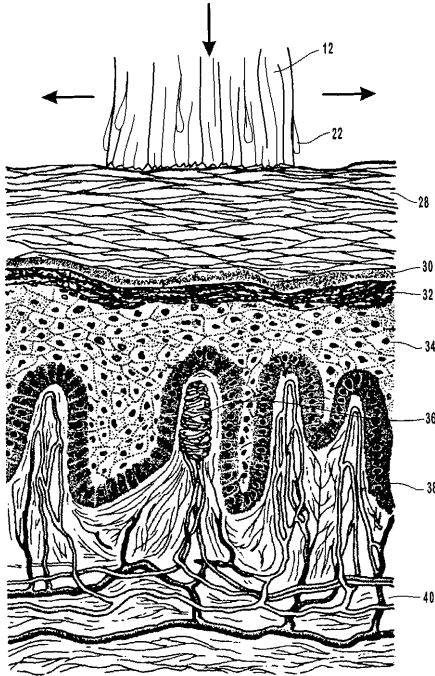


FIG. 6

【図 8】

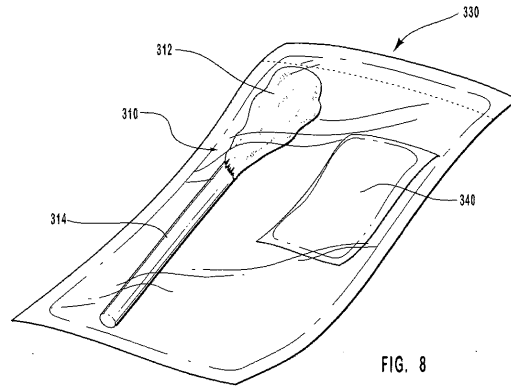


FIG. 8

【図 9】

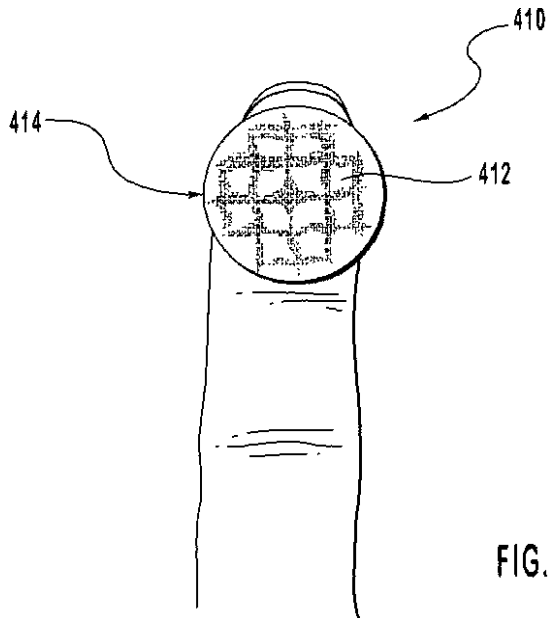


FIG. 9

【図 10】

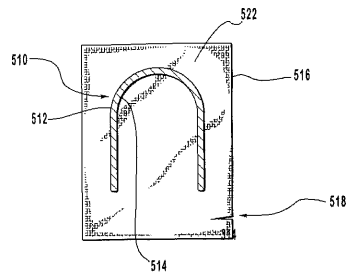


FIG. 10

フロントページの続き

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(72)発明者 ビー・ロン・ジョンソン

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 0 9 2 , サンディ , キャニオン・ビュー・プレイス 4 0 6 1

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 穴吹 智子

審判官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第 / (W O , A 1) 0 1 7 5 3 3 8

米国特許第 (U S , A) 5 7 5 3 2 7 0

特開平 4 - 1 8 2 4 3 1 (J P , A)

特開平 8 - 2 1 7 6 9 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/14

CAPLUS

BIOSIS

MEDLINE

EMBASE

JSTPLUS

JMEDPLUS

JST7580