

(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2016-535044
(P2016-535044A)

(43) 公表日 平成28年11月10日(2016.11.10)

(51) Int.Cl.

A61K 33/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 33/20
A 61 K 47/02
A 61 K 9/08
A 61 K 47/12
A 61 P 29/00

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-527221 (P2016-527221)	(71) 出願人	512263278 ハイポーストリーム・リミテッド イギリス・S G 8・6 H B・ケンブリッジ シャー・メルボルン・メルボルン・サイエンス・パーク・ビーチ・ハウス・9
(86) (22) 出願日	平成26年10月28日(2014.10.28)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月26日(2016.5.26)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 國際出願番号	PCT/GB2014/053202	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 國際公開番号	W02015/063468	(72) 発明者	マイルズ・エイチ・イー・ダキン イギリス・ケンブリッジシャー・C B 2 3 ・6 A F・キャンボーン・ジーヴォンズ・ レーン・4 1
(87) 國際公開日	平成27年5月7日(2015.5.7)		
(31) 優先権主張番号	1319109.3		
(32) 優先日	平成25年10月29日(2013.10.29)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		
(31) 優先権主張番号	61/896, 976		
(32) 優先日	平成25年10月29日(2013.10.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	1401124.1		
(32) 優先日	平成26年1月23日(2014.1.23)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】次亜塩素酸ナトリウムを含む抗炎症溶液

(57) 【要約】

本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療に使用するための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液並びに新鮮な、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液を混合し、その溶液が必要とされる部位に投与するための手段を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 2】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない若しくは炎症性疼痛応答である表面炎症性若しくは炎症性病変にある、請求項1に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 3】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位又は創傷、好ましくは非治癒の創傷又は口腔創傷にある、請求項2に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。 10

【請求項 4】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍である、請求項2に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 5】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、静脈性下腿潰瘍である、請求項4に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 6】

炎症性状態が、炎症性皮膚状態、炎症性状態又は炎症性疼痛応答である、請求項1に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。 20

【請求項 7】

炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答が、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ及び狼瘡、好ましくは口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、炎症性侵害受容性疼痛及び炎症性神経障害性疼痛からなる群から選択される、請求項6に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 8】

次亜塩素酸塩溶液が、0.005～0.2wt%、好ましくは0.05～0.1wt%の濃度範囲の次亜塩素酸ナトリウムである、請求項1から7のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。 30

【請求項 9】

希薄次亜塩素酸塩溶液が、塩化ナトリウムを更に含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 10】

塩化ナトリウムが、0.5～1.5wt%の濃度範囲、好ましくは、0.8～1.0wt%の濃度範囲内である、請求項9に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 11】

5～11、好ましくは6～10のpHに緩衝される、請求項1から10のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 12】

緩衝液が、リン酸塩/リン酸緩衝液、ホウ酸塩/ホウ酸緩衝液及びクエン酸塩/クエン酸緩衝液からなる群から選択される、請求項11に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。 40

【請求項 13】

安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液が新鮮であり活性であることを示すために指示薬を更に含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 14】

前記指示薬が、色素若しくは風味又はその組合せである、請求項13に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。 50

【請求項 15】

前記指示薬が、前記安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液が調製された後45～60分の時間内に色の変化及び/又は味の変化によって、前記安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液が新鮮であり活性であることを示すように、前記指示薬が選択される、請求項14に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 16】

前記指示薬が、アゾフロキシン、ベーシックブルー(硫酸ナイルブルー)、ビスマルクブラウン、ベーシックレッド(ローダミン6G)、弁柄赤、ブリリアントクレシルブルー、エオシン、フルオレセイン、ゲンチアナバイオレット、インドシアニングリーン、ヤーヌスグリーン、メチレングリーン、メチレンブルー、ニュートラルレッド、トリパンブルー、及びトリパンレッドからなる群から選択される色素である、請求項15に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

10

【請求項 17】

前記指示薬がまた、消毒剤が正確に希釈されていることを示す、請求項13から16のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 18】

前記指示薬が、前記溶液中の消毒剤の強度も示す、請求項13から17のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 19】

前記指示薬が、有機又は無機であり、消毒剤の化学作用により分解される、請求項13から18のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

20

【請求項 20】

前記指示薬が分解し、前記安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液の選択された希釈の活性が分解するのと同じ期間にわたって特性の変化を示すように、前記指示薬が選択される、請求項13から19のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 21】

哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療において、使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

【請求項 22】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない若しくは炎症性疼痛応答である表面炎症性病変にある、請求項21に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

30

【請求項 23】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍である、請求項22に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

【請求項 24】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、静脈性下腿潰瘍である、請求項23に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

【請求項 25】

炎症性状態が、炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答である、請求項24に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

40

【請求項 26】

炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答が、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ及び狼瘡、好ましくは口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、炎症性侵害受容性疼痛及び炎症性神経障害性疼痛からなる群から選択される、請求項25に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

【請求項 27】

次亜塩素酸塩の濃度が、0.5～3wt%の範囲内であり、溶液が、9～15、好ましくは11～13

50

のpHに緩衝される、請求項21から26のいずれか一項に記載の使用前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液。

【請求項 28】

請求項1から21のいずれか一項に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、前記哺乳動物において炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための方法。

【請求項 29】

炎症反応が、非汚染又は非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない若しくは炎症性疼痛応答である表面炎症性病変にある、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

哺乳動物において非汚染又は非感染の創傷の治癒を助けるための、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

非汚染又は非感染の創傷が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍である、請求項30に記載の方法。

【請求項 32】

非汚染又は非感染の創傷が、静脈性下腿潰瘍である、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

炎症性状態が、炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答であって、好ましくは、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ及び狼瘡、好ましくは口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、炎症性侵害受容性疼痛及び炎症性神経障害性疼痛からなる群から選択される、炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答である、請求項28に記載の方法。

【請求項 34】

哺乳動物が、ヒトである、請求項28から33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

次亜塩素酸塩溶液を保持する消毒剤用レザバー、

前記次亜塩素酸塩のレザバーに連結された、予め定められた量の希釈剤を保持するための、チャンバー、

予め定められた量の前記次亜塩素酸塩溶液を前記第1のレザバーから放出して、前記予め定められた量の希釈剤と混合するための次亜塩素酸塩放出手段を含む、希薄次亜塩素酸塩溶液を混合するための移動可能なデバイスを用いて投与され、前記デバイスが、前記次亜塩素酸塩溶液の予め定められた量対希釈剤の予め定められた量の比によって決定された、固定された希釈で希薄次亜塩素酸塩溶液を提供する、請求項1から20のいずれか一項に記載の、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 36】

消毒剤用レザバー中の次亜塩素酸塩溶液の濃度が、0.5から3wt%である、請求項35に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 37】

デバイスが、点滴袋又はボトルの形態である、請求項35又は36に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 38】

移動可能なデバイスが、希薄消毒剤溶液を創傷に送達するように設計されている、請求項35から37のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 39】

チャンバーを、創傷の周りに付着させて、創傷に希薄消毒剤溶液を保持する、請求項35から38のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項 40】

前記安定した希薄次亜塩素酸塩溶液が、

10

20

30

40

50

次亜塩素酸塩溶液を保持する消毒剤用レザバー、

前記次亜塩素酸塩のレザバーに連結された、予め定められた量の希釈剤を保持するための、チャンバー、

予め定められた量の前記次亜塩素酸塩溶液を前記第1のレザバーから放出して、前記予め定められた量の希釈剤と混合するための次亜塩素酸塩放出手段を含む、希薄次亜塩素酸塩溶液を混合するための移動可能なデバイスを用いて投与され、前記デバイスが、前記次亜塩素酸塩溶液の予め定められた量対希釈剤の予め定められた量の比によって決定された、固定された希釈で希薄次亜塩素酸塩溶液を提供する、請求項28から34のいずれか一項に記載の哺乳動物において炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための方法。

10

【請求項 4 1】

消毒剤用レザバー中の次亜塩素酸塩溶液の濃度が、0.5から3wt%である、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記移動可能なデバイスが、10から18wt%の濃度を有する安定化塩化ナトリウム溶液のためのレザバーを備えており、次亜塩素酸ナトリウムと混合して測定された量の次亜塩素酸ナトリウム溶液の安定化を与えるための正確な量で、前記塩化ナトリウム溶液が前記レザバーからチャンバーに送達可能である、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

デバイスが、点滴袋又はボトルの形態である、請求項40から42のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 4】

移動可能なデバイスが、希薄消毒剤溶液を創傷に送達するように設計されている、請求項40から43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

チャンバーを、創傷の周りに付着させて、創傷に希薄消毒剤溶液を保持する、請求項40から44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

哺乳動物において炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための医薬品の調製における、請求項1から21のいずれか一項に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

30

【請求項 4 7】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない若しくは炎症性疼痛応答である、表面炎症性病変にある、請求項46に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

【請求項 4 8】

創傷又は表面炎症性病変が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍である、請求項47に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

【請求項 4 9】

創傷又は表面炎症性病変が、静脈性下腿潰瘍である、請求項48に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

40

【請求項 5 0】

哺乳動物において非汚染又は非感染の創傷の治癒を助けるための、請求項47に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

【請求項 5 1】

炎症性状態が、炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答であり、好ましくは、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うつ滞性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ及び狼瘡、好ましくは、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、炎症性侵害受容性疼痛及び炎症性神経障害性疼痛からなる群から選択される炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答である、請求項46に記載の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、哺乳動物、特に、ヒトにおける炎症の予防及び治療の新規な手法、例えば、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位、内部の炎症性病変又は感染がない表面炎症性病変、例えば、下腿潰瘍若しくは他の静脈性潰瘍等における炎症反応の予防又は治療における、或いは口腔内潰瘍、湿疹若しくは乾癬等の炎症性皮膚状態の予防又は治療における新規な手法に関する。

【背景技術】**【0002】**

多くの比較的単純な外科的処置は、治癒の失敗又は感染のかなりのリスクをいまだ伴う。有病率の調査から、英国の入院患者のおよそ8%が医療関連感染を有し、これらのうち20%までが手術部位感染(SSI)を占めることが示唆されている(Plowmanら、J. Hospital Infection. 2001、47巻:198～209頁)。手術処置を受けた患者のほぼ5%が、SSIを発症し、術後の死亡の3分の1超が、少なくとも部分的にSSIを生じていることが判明した。感染のコストは、感染した患者の場合推定1～2週間の追加の入院、再入院率の倍増及び保健医療全体のコストの3倍増を伴い、かなり大きい。

【0003】

Fournelら、Brit. J. Surgery. 2010、97巻:1603～1613頁では、汎ヨーロッパの施設においてゴールドスタンダードの無菌の外科的技法の利点を有する慣例的な手術を行った、非感染の手術部位のメタ分析が発表された。この文献において、手術部位感染が、慣例的な及び外傷の手術後に遍在していたことが報告された。英国及びフランスにおいて手術部位感染率が平均14%であり、一方、フィンランドにおいて、発表された図により、29%までの感染率が一般的であることが示唆されている。他の国の場合40%までの手術部位感染率が報告されている。

【0004】

Fournelのメタ分析は、創傷洗浄の使用時に観察され、4つのタイプが選択的及び外傷手術中に用いられたことが判明した。

1. 食塩水

2. バシトラシン(外用抗生物質)を含む食塩水

3. クロルヘキシジン及びポビドンヨードを含む食塩水

4. クロルヘキシジンポビドンヨード

【0005】

外科医の間での現在の意見は、創傷洗浄としてのポビドンヨードの適用が、有益であり、手術部位感染の率を下げるということである。メタ分析は、ポビドンヨードを用いた場合に統計的に有意な手術部位感染率の差を示したが、観察された減少は、わずか14%から8%までであった。

【0006】

更に、全身性及び局所性浮腫(腫脹)は、大手術及び単純な手術後にしばしば観察される。この浮腫は、炎症の産物であり、外科的損傷へのサイトカイン応答の結果として、部分的に手術部位に由来する。浮腫及び炎症は、術後の炎症及び浮腫の減少によって、予後の改善がもたらされるような、臨床成績、罹患率及び死亡率に関連づけられる(Vaughan-Shawら、Ann R Coll Surg Eng. 2013、95巻:390～396頁)。Vaughan-Shaw(2013)の研究では、死亡は、術後の浮腫と比べてより可能性が高い(47%対8%)。

【0007】

更に、ある特定のタンパク質及び分子は、リウマチ様疾患(Montecuccoら、Common Inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid and arthritis. Rheumatology. 2009、48巻:11～22頁)並びに神経系のアルツハイマーの変性障害(Akiyamaら、Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2000、21巻:383～421頁)への寄与において炎症性メディエーターとして働くと考えられる。こ

10

20

30

40

50

これらのメディエーターの生物活性を修正する又は減弱する能力は、これらの疾患の進行に影響を与えるはずである。

【0008】

抜歯/口腔外科的処置は、口腔内の開放骨折の意図的な創出と類似しており、創傷は放置されて、第2の過程によって治癒される。骨髓炎(感染)は、任意の口腔及び顎顔面の手術後まれであるが、歯槽骨炎(AO)は、よく知られた術後炎症性障害であり、容易に診断され、臨床成績として単に記録される。AOは、治癒に失敗した炎症性状態であり、この場合、血餅が分解して、歯槽骨の内層が炎症状態となり痛みをもたらす。歯科-口腔外科的処置後のAOの発生率は、5~40%の範囲内であることが報告されている(最近の報告は、一貫して22~30%の範囲内である)。これは、他の手術部位について報告された、遅延した、困難な又は痛みを伴う治癒率と類似している。

10

【0009】

2012年には、Tolstunovら、*Brit Dent. J* 2012、213巻(12号):597~601頁及びYengopalら、*Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012、41巻:1253~1264頁の両方が、AOについて報告し、現在の方法を用いて、その発生率を低下させた。どちらの報告でも、クロルヘキシジン(0.2%溶液若しくはゲル)又は等張(正常)食塩水を用いた、手術部位の灌注の有効性の証拠を見出せなかった。実際、最も驚くべき知見は、任意の手術部位の治療を用いるよりも何も行わないことが好ましいということであったが、これは、AOが病因論において炎症性であり、感染への応答でないという理解と整合する。

20

【0010】

下腿潰瘍、特に、静脈性下腿潰瘍は、慢性創傷及び炎症性病変であり、これらは、治癒するために長期にわたる治療期間をしばしば要するか、又は完全に治癒することは困難である。静脈性潰瘍は、欧州で年間およそ100万人、米国で年間50万人が発症すると推定される。この状態は、高齢者に特に多く、英國国民医療サービス(National Health Service)は、80歳を超える人の50人に1人が静脈性下腿潰瘍を発症すると推定している。潰瘍の治癒が困難である経済的影响は、Ripponら、*Wounds UK* 2007、3巻(2号):58~69頁によって提示されている。現在推奨される治療は、圧迫治療又は単純な創傷の包帯であるが、非治癒又は治癒しにくい下腿潰瘍の治癒を助けることができる、安価で、有効な治療についての必要性が依然としてある。

30

【0011】

したがって、外科的処置後の非治癒の創傷及び他の炎症性障害の発生率を低下させる有効な手段についての必要性が存在し続けている。

【0012】

最近の総説、試験、及びコクランライブラリレビューによる最終的な意見並びにメタ分析では、慣例的な創傷ケア並びに非感染の創傷、感染した創傷及び非治癒の創傷についてのケアにおける最良の実施が記載されている[M. L. Rotter、*Special problems in hospital antisepsis*、in Russell, Hugo & Aycliffe's *Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilisation*第4版、Blackwell Pub. 2008、17章:540~562頁;Damourら、*Burns* 1992、18巻(6号):479~485頁、Fournelら、*Brit. J. Surgery.* 2010、97巻:1603~1613頁;Brolmannら、*Brit. J. Surg.* 2012、99巻:1172~1183頁;Atiyehら、*Int. Wound J.* 2009、6巻:420~430頁、Walterら、*Brit. J. Surg.* 2012、99巻:1185~1194頁;Thomasら、*J. Trauma* 2009、66巻:82~91頁]。

40

【0013】

創傷の灌注又は清浄による治療のための現在のゴールドスタンダードは、非感染の創傷の慣例的な治療のための抗生物質と通常併せて、無菌食塩水又は無菌水である。術前の部位の製剤が、手術前の局所抗菌剤として用いられる。この状況において、防腐剤の使用は推奨されない(Atiyehら、*Int. Wound J.* 2009、6巻:420~430頁;Fournelら、*Brit. J. Surgery.* 2010;Brolmannら、*Brit. J. Surg.* 2012、99巻:1172~1183頁;Leaper、*Br. J. Surg.* 2010、97巻、1601~1602頁;Walterら、*Brit. J. Surg.* 2012)。

【0014】

50

現在の最良の実施では、感染した創傷への場合及び他の治療様式が失敗した場合を除いて、創傷に水性塩素を使用しないように忠告している[Vissersら、Biochem J. 1999、334巻:443～449頁;M. L. Rotter、Special problems in hospital antisepsis、in Russell, Hugo & Aycliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilisation第4版、Blackwell Pub. 2008、17章:540～562頁;Damourら、Burns 1992、18巻(6号):479～485頁;Fournelら、Brit. J. Surgery. 2010;Brolmannら、Brit. J. Surg. 2012、99巻:1172～1183頁;Walterら、Brit. J. Surg. 2012;及びAtiyehら、Int. Wound J. 2009、6巻:420～430頁]。

【0015】

抗生素質化学療法の導入前、すべての創傷に対して防腐剤を使用することに关心がもたれていた。水性塩素は、これらの抗菌作用について本来選択された他の多くの防腐剤と共に評価された。しかしながら、感染した、汚染された又は慢性の、非治癒の創傷を除くすべてにおいて使用するための水性塩素へのあらゆる関心は、Kozolら、Arch. Surg. 1988、123巻:420～423頁の精液の細胞毒性試験により終了し、Lineweaverら、Arch. Surg 1985、120巻:267～270頁;及びLeaper、Br. Med. J. 1992、304巻、930～931頁)により激しく非難された。その後の調査から、水性塩素の抗菌作用の利点よりも、有害作用及び細胞毒性が上回ることが示されている(Brennanら、Brit. J. Surg. 1985、72巻:780～782頁;(Vissersら、Biochem J. 1999、334巻:443～449頁;Hideagoら、J. Burn Care Rehabil. 1991、12巻:265～268頁;及びThomasら、J. Trauma 2009、66巻:82～91頁;Coetzeeら、J. Burns. 2012年;38巻:529～533頁)。

10

20

30

40

50

【0016】

今も昔も水性塩素の使用についてのすべての提唱者により用いられる根拠は、その抗菌作用であった。更に、水性塩素の使用に反対するすべての忠告は、その細胞毒性に集中する。

【0017】

更に、保健医療における水性塩素の使用が、表面及び汚染された創傷の消毒に関連して記載されており[例えば、Bashfordら、Lancet 1917、2巻:595～597頁、Bunyan、Brit Med J. 1941、4002-7;及びCentury Pharmaceuticals Inc.、Dakin's solutions product information and material safety data sheet、2011年、<http://www.dakins.net/index.htm>]を参照のこと]、任意のかかる使用は、毒性が、汚染された創傷の治療における水性塩素の使用に関連する問題であるという一般的な知識によって制限されている。

【0018】

研究者らによって、示された及び報告された毒性は、希薄溶液のみが有害作用なしでヒト又は動物組織を生かすために適用できるようであるということが実証された。濃度のこうした減少は、現在までに報告されている保健医療における塩素水溶液の唯一の機能である、抗菌効果を低下させる。

【0019】

文献が、抗菌剤及び消毒剤としての塩素水溶液の使用を記載している場合、一般に有効な抗菌性であることが公知である、次亜塩素酸のレベルを最大にする低pH溶液としてである(例えば、Chang、Journal of American Water Works Association 1944、36巻、1192～1207頁を参照のこと)。塩素水溶液のpHが、ゆっくりと低下し続けない場合、かかる配合物は、緩衝液を用いて、より高いpHを維持し、溶液の安定性を最大にする[例えば、Estrelaら、J. Appl. Oral Sci. 2008、16巻(6号):364～368頁を参照のこと]。

【0020】

次亜塩素酸の代替の強力な毒性を認識して、反応性の低い抗菌剤の代替は、慢性の非治癒の及び感染した創傷を治療するために開発されており、例えば、Novabay Pharmaceuticals社によって開発されたN-クロラミン化合物(NVC-422)である。これらの代替の抗菌剤は、水性塩素の細胞毒性に対処するために開発されており、細胞の損傷及び疼痛を引き起こすものとして記載されている[例えば、Gottardiら、Antimicrob. Agents Chemother. 2013、57巻(3号):1107頁を参照のこと]。

【0021】

手術部位を洗い流すために抗菌薬を用いるという概念は、近年文献中で論じられており、手術部位及び創傷を洗い流すために用いるのが安全であると考えられた唯一の防腐剤は、クロルヘキシジン0.2%及びポビドンヨードであった(例えば、Khanら、J. Tissue Viability 2006、16巻:6~10頁;Kozolら、Arch. Surg. 1988、123巻:420~423頁)、refs 28~30;及びLeaper、Br. Med. J. 1992、304巻、930~931頁を参照のこと)。

【0022】

既に論じられた創傷における次亜塩素酸塩の使用に関するKozolらの精液についての論文では、「創傷における次亜塩素酸塩を使用するのに安全である濃度はない(there is no concentration at which it is safe to use hypochlorite on a wound)」と結論付けた。この記載は、保健医療専門家の認められた知識になり、創傷ケアの方針を浸透させていく。

10

【0023】

本発明の発明者によって、本発明による次亜塩素酸塩水溶液が、治癒期間を短縮し、非感染及び非汚染の手術部位の治癒で見出された関連する問題を軽減する上で非常に有益であるということが驚くべきことに現在見出されている。

【0024】

本発明の次亜塩素酸塩水溶液は、皮膚、粘膜及び他の表面炎症性障害、例えば、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、及び下腿潰瘍、例えば静脈性下腿潰瘍等(その原因が、微生物でも感染でもない)の回復をもたらすことが更に見出されている。

20

【0025】

現在の治療方法には、非刺激性の皮膚軟化薬による皮膚加湿、(下腿潰瘍の場合の)圧迫治療、局所コルチコステロイドの使用、(重症の急性エピソード用)全身コルチコステロイド薬剤及び、重症の場合では、全身免疫抑制療法が含まれる。これらの治療はすべて、次のように制限される:皮膚軟化薬は、炎症プロセスに影響を与えず、二次感染に対抗しない;細胞によって媒介される免疫応答を抑制する局所コルチコステロイドは、二次感染への傾向を高め、治療された皮膚の萎縮をもたらす恐れがある;全身免疫抑制療法は、癌の発生率の増加につながっている。これらの制限の結果として、多くの患者は、何ヶ月にもわたって、しばしば数年にわたって病変部を自主管理する。

30

【0026】

創傷洗浄剤としての次亜塩素酸塩水溶液の使用は、歯科-口腔外科的処置後の歯槽骨炎(AO)の発生率を低下させることが更に判明している。

【0027】

現在までのすべての文献において、創傷における次亜塩素酸塩溶液の唯一の安全な使用が、微生物のバイオバーデンを減少させ、感染を治療することであると示されているため、本発明の溶液の有益な効果は、特に驚くべきことである。

【0028】

ある特定の次亜塩素酸塩溶液は、非汚染及び非感染の手術部位及び創傷、並びに外傷部位及び感染がない表面炎症性病変、例えば、再発性口腔内潰瘍、アレルギー性皮膚炎/湿疹、乾癬、及び下腿潰瘍、例えば静脈性下腿潰瘍等に伴う炎症反応及び治癒プロセスに対する新規な作用を有することが驚くべきことに見出されている。

40

【先行技術文献】**【特許文献】****【0029】****【特許文献1】WO-A-2011/128862****【非特許文献】****【0030】****【非特許文献1】Plowmanら、J. Hospital Infection. 2001、47巻:198~209頁****【非特許文献2】Fournelら、Brit. J. Surgery. 2010、97巻:1603~1613頁****【非特許文献3】Vaughan-Shawら、Ann R Coll Surg Eng. 2013、95巻:390~396頁**

50

【非特許文献 4】Montecuccoら、Common Inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid and arthritis. *Rheumatology*. 2009、48巻:11~22頁

【非特許文献 5】Akiyamaら、Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2000、21巻:383~421頁

【非特許文献 6】Tolstunovら、*Brit Dent. J* 2012、213巻(12号):597~601頁

【非特許文献 7】Yengopalら、*Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012、41巻:1253~1264頁

【非特許文献 8】Ripponら、*Wounds UK* 2007、3巻(2号):58~69頁

【非特許文献 9】M. L. Rotter、Special problems in hospital antisepsis, in Russell I, Hugo & Aycliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilisation第4版、Blackwell Pub. 2008、17章:540~562頁 10

【非特許文献 10】Damourら、*Burns* 1992、18巻(6号):479~485頁

【非特許文献 11】Brolmannら、*Brit. J. Surg.* 2012、99巻:1172~1183頁

【非特許文献 12】Atiyehら、*Int. Wound J.* 2009、6巻:420~430頁

【非特許文献 13】Walterら、*Brit. J. Surg.* 2012、99巻:1185~1194頁

【非特許文献 14】Thomasら、*J. Trauma* 2009年、66巻:82~91頁

【非特許文献 15】Leaper、*Br. J. Surg.* 2010、97巻、1601~1602頁

【非特許文献 16】Vissersら、*Biochem J.* 1999、334巻:443~449頁

【非特許文献 17】Kozolら、*Arch. Surg.* 1988、123巻:420~423頁 20

【非特許文献 18】Lineweaverら、*Arch. Surg.* 1985、120巻:267~270頁

【非特許文献 19】Leaper、*Br. Med. J.* 1992、304巻、930~931頁

【非特許文献 20】Brennanら、*Brit. J. Surg.* 1985、72巻:780~782頁

【非特許文献 21】Hideagoら、*J. Burn Care Rehabil.* 1991、12巻:265~268頁

【非特許文献 22】Coetzeeら、*J. Burn*、2012年;、38巻:529~533頁

【非特許文献 23】Bashfordら、*Lancet* 1917、2巻:595~597頁

【非特許文献 24】Bunyan、*Brit Med J.* 1941、4002-7

【非特許文献 25】Century Pharmaceuticals Inc.、Dakin's solutions product information and material safety data sheet、2011年、<http://www.dakins.net/index.html>

【非特許文献 26】Chang、*Journal of American Water Works Association* 1944、36巻、1192~1207頁 30

【非特許文献 27】Estrelaら、*J. Appl. Oral Sci.* 2008、16巻(6号):364~368頁

【非特許文献 28】Gottardiら、*Antimicrob. Agents Chemother.* 2013、57巻(3号):1107頁

【非特許文献 29】Khanら、*J. Tissue Viability* 2006、16巻:6~10頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0031】

したがって、本発明の第1の態様において、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液が提供される。 40

【0032】

前の背景技術の項で論じた通り、創傷における次亜塩素酸塩の使用に関する精液についてのKozolらの論文では、「創傷において次亜塩素酸塩を用いるのに安全である濃度はない(there is no concentration at which it is safe to use hypochlorite on a wound)」と結論付けられた。この記載は、保健医療専門家の認められた知識になっている。次亜塩素酸塩が用いられている場合、その使用は、単に抗菌剤として用いるのに限定されているが、その毒性のため、抗菌剤として有効に機能するのに必要とされる濃度は、低すぎてそれが有効となり得ない。したがって、炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療に使用するための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用は、新規で、驚くべきものであり、創傷の 50

治療において保健医療専門家の認められた忠告に全く反して行われていることがわかる。

【0033】

本発明の第2の態様において、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療において使用する前に希釈される、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液が提供される。したがって、熟練した施術者は、所望の抗炎症の使用のために適切な濃度まで濃溶液を希釈する指示と共に、本発明の前記溶液を提供される。この濃度は、(状態及び/若しくは患者のそれまでの知識に基づいて)所与の状態若しくは患者について公知である又は通常の技能を有する施術者による単純な試行錯誤により容易に決定することができる。

【0034】

本発明の第3の態様において、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、前記哺乳動物において炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための方法が提供される。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトである。

【0035】

本発明の第4の態様において、哺乳動物における炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための医薬品の調製における、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0036】

炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、好ましくは、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液である。より好ましくは、前記安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液は、0.005~0.2wt%、更により好ましくは0.05~0.1wt%の濃度範囲内である。

【0037】

炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、好ましくは、0.5~1.5wt%の濃度範囲内、より好ましくは、0.8~1.0wt%の濃度範囲内の塩化ナトリウムを更に含むことができる。

【0038】

炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液となり得、この溶液は、5~11、好ましくは6~8のpHに緩衝される。緩衝液は、医薬品分野において通常通り用いられる、任意の適当な緩衝液となり得、リン酸塩/リン酸緩衝液、ホウ酸塩/ホウ酸緩衝液、及びクエン酸塩/クエン酸緩衝液からなる群から好ましくは選択される。

【0039】

本発明の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない表面炎症性病変、好ましくは、非治癒の創傷又は口腔創傷における炎症反応の予防又は治療において用いることができる。本発明の文脈における感染は、例えば、体内又は感染部位に普通存在しない、細菌、ウイルス、及び寄生生物等の微生物の侵入及び増殖等、この分野の当業者によって理解されるはずである、その通常の意味を有する。本文脈における感染は、一次感染又は日和見感染であり得る。

【0040】

本発明の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、表面炎症性病変、感染がない炎症性皮膚状態の予防又は治療においても用いることができ、また、炎症性疼痛、リウマチ様疾患及び神経系のアルツハイマーの変性障害、例えば、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、下腿潰瘍、静脈性潰瘍、静脈性下腿潰瘍、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ又は狼瘡、好ましくは、湿疹、乾癬、下腿潰瘍、静脈性潰瘍又は静脈性下腿潰瘍の治療にも用いることができる。

【0041】

湿疹は、皮膚のそう痒(かゆみ性)炎症性状態であり、公知の刺激物、アレルゲン又はス

10

20

30

40

50

ストレスに応答して生じ得る。その病態に伴う細胞の及び組織学的な変化は、広範に研究されてきた。炎症性の変化の典型的な順序は、炎症部位で起こり、病因には、細胞作用(例えば、肥満細胞の変性)及び炎症性メディエーター(例えば、ヒスタミン及びサイトカイン)の放出が含まれる。

【0042】

乾癬は、皮膚に影響を与える免疫媒介性疾患である。乾癬は、典型的には、生涯にわたる状態である。現今治療法がないが、様々な治療は、症状を制御するのに役立ち得る。乾癬は、免疫系が、病原体のために正常な皮膚細胞を誤り、新たな皮膚細胞の過剰産生を引き起こす誤ったシグナルを送る場合に起こる。乾癬の原因は、十分に理解されていない。疾患の発症を起こすプロセスについての主な仮説が2つある。第1は、主に皮膚細胞の過剰な増殖及び再生の障害として乾癬が考えられる。この問題は、表皮及びそれらのケラチノサイトの誤りとして単に見られる。第2の仮説では、上記疾患が免疫媒介性障害であると考えており、その場合、皮膚細胞の過剰な再生は、免疫系により產生された因子に二次的なものである。T細胞(普通、感染から身体を保護するのに役立つ)は、活性になり、真皮に遊走し、サイトカイン(特に、腫瘍壊死因子- α 、TNF)の放出を誘発し、これらが、炎症及び皮膚細胞の迅速な产生を引き起こす。何がT細胞の活性化を開始するのか知られていない。乾癬の免疫媒介モデルは、免疫抑制医薬品が、乾癬ブラークを取り除くことができるという観察により支持されている。

10

【0043】

下腿潰瘍は、脚又は足における長期持続性の慢性創傷及び炎症性病変である。静脈性下腿潰瘍は、最も一般的な種類の下腿潰瘍であり、特に高齢者によく見られる。下腿潰瘍の様々な原因があるが、危険因子には、肥満、深部静脈血栓症、下肢静脈瘤、糖尿病、末梢動脈疾患及び単なる加齢が含まれる。治療には、例えば、圧迫包帯又は漸加的な弾性の医療用圧縮ストッキングの適用による、及び創傷の単純な包帯材による等の圧迫治療が含まれる。どちらも頻回のモニタリング及び長期の治療期間を必要とし、治癒しにくい又は慢性潰瘍の治療に有効でない可能性がある。

20

【0044】

理論に縛られることを望まないが、本発明の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液が、手術部位及び表面炎症性病変における炎症の公知のイニシエーター、メディエーター及びレギュレーターに作用すると考えられる。本発明の溶液は、血小板からの炎症媒介物(例えば、サイトカイン及びケモカイン)の放出を阻害すると考えられるが、血小板が凝集するのを防止しない。本溶液はまた、サイトカイン、ケモカイン及び他の炎症性メディエーターの作用を減弱すると考えられる。

30

【0045】

安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、ある特定の濃度範囲内で有益な効果を有し、その正確な同一性は、状態に応じて及び患者に応じて変わる。これらの範囲は、本出願に開示される又は本明細書における本発明の知識及び示されている状態に基づく単純な試行錯誤により、この分野の通常の技能を有する施術者により容易に決定される。

【0046】

非汚染又は非感染の手術部位、創傷、熱傷、外傷部位における炎症反応及び炎症性皮膚状態の予防又は治療についての有益な効果は、患者が、濃度範囲0.005～0.2wt%、好ましくは0.05～0.1wt%、より好ましくは0.005～0.1wt.%の次亜塩素酸ナトリウム；濃度範囲0.5～1.5wt%、好ましくは濃度範囲0.8～1.0wt%の塩化ナトリウムを有する安定した希薄溶液で治療した場合特に目立っており；前記溶液は、5～10、好ましくは6～8のpHに緩衝される。例えば、0.85%塩化ナトリウム及び0.05%次亜塩素酸ナトリウム(w/w)を含む安定した希薄溶液は、例えば、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない表面炎症性病変において、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて、炎症反応、状態又は疾患を予防する及び治療する上で、並びに炎症性皮膚状態の予防及び治療の上で非常に有益であることが見出されている。濃度のこの範囲は、以前に医学文献において毒性があるとみなされている。次亜塩素酸塩は、非常に純粋であるべきであり、例えば、理想的には、その

40

50

純度並びにその安全性及び有効性を保証するために電解で生成されるべきである。

【0047】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、希薄次亜塩素酸塩溶液の活性を示すために指示薬を更に含むことができる、言い換れば、指示薬は、希薄次亜塩素酸塩溶液が新鮮であり活性があることを示す。指示薬は、希薄次亜塩素酸塩溶液の活性成分ではない。指示薬は、希薄次亜塩素酸塩溶液と混合する場合、好ましくは経時的に分解する。言い換れば、指示薬は、純粋な希釈剤(dilutant)又は純粋な次亜塩素酸塩と混合した場合、好ましくは経時的に分解しない。指示薬は、希薄次亜塩素酸塩溶液が新鮮であり、活性があることを示す第1の成分及び第1の成分を分解する第2の成分を含むことができる。

10

【0048】

指示薬(例えば、第1の成分)は、(例えば、マウスウォッシュ中の)色素若しくは風味又はその組合せとなり得る。指示薬は、好ましくは、希薄次亜塩素酸塩溶液の使用者に対して経時的に目立った変化をもたらす。例えば、色素の場合、顕著な色の変化がある、又は溶液が無色になる。風味の場合、溶液が口に合わなくなるように香料の目立った劣化がある。得られた溶液がほぼ有効であるため、使用直前に希釈される場合、目立った変化は、45分から1時間の時間枠の範囲内で起こり得る。この時間枠内で、目立った変化は、希薄次亜塩素酸塩溶液の治療作用の喪失前に起こる。

20

【0049】

色素は、有害作用が全くない手術処置に慣例的に用いられる等の色素であり得る。適当な色素の例には、アゾフロキシン(azofloxin)、ベーシックブルー[硫酸ナイルブルー(nile blue sulphate)]、ビスマルクブラウン、ベーシックレッド(ローダミン6G)、弁柄赤(bengal red)、ブリリアントクレシルブルー(brilliant crysyl blue)、エオシン、フルオレセイン、ゲンチアナバイオレット、インドシアニングリーン、ヤーヌスグリーン、メチレングリーン、メチレンブルー、ニュートラルレッド、トリパンブルー、及びトリパンレッドが含まれる。色素の予め定められた量は、好ましくは、有効成分との交互作用を防止するほど少量であるが、色素の色が希薄次亜塩素酸塩溶液内で可視であるように十分多い。

【0050】

指示薬は、有機でも無機でもよく、生体適合性があり、非毒性であり、薬学的に許容され得る。

30

【0051】

本発明の一実施形態では、指示薬(好ましくは、色素)は、炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の強度又は希釈を示すことができる。例えば、次亜塩素酸塩が、10倍(水10部に次亜塩素酸塩1部の割合)で希釈され、その結果、指示薬の色素は青色となるはずである。次亜塩素酸塩が、20倍(水20部に次亜塩素酸塩1部の割合)で希釈される場合、指示薬は、緑色となるはずである。次亜塩素酸塩が30倍(水30部に次亜塩素酸塩1部の割合)で希釈される場合、その結果、次亜塩素酸塩色素は橙色となるはずである。次亜塩素酸塩が40倍(水40部に次亜塩素酸塩1部の割合)で希釈される場合、その結果、指示薬の色素は赤色となるはずである。このような一様において、次亜塩素酸塩色素は、特定の希釈で好ましくは包装することができる。

40

【0052】

本発明の別の実施形態では、指示薬はまた、炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための次亜塩素酸塩が、正確に希釈されていることを示すことができる。

【0053】

本発明のさらなる別の実施形態では、指示薬は、炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の固有の酸化能化学作用によって分解することができる、有機又は無機の色素となり得る。

【0054】

指示薬は、1時間の期間にわたって強度を縮減させ得る。これにより、安定した希薄次

50

亜塩素酸塩溶液の活性が、所望の臨床上の作用をもたらすほど十分に信頼できないことが示される。

【0055】

別の好ましい実施形態では、指示薬が分解し、安定した次亜塩素酸塩の選択された希釈の活性が分解するのと同じ期間にわたって特性の変化を示すように、指示薬は選択される。例えば、ある色素は、30分にわたって着色されたものから無色に変化することもあり、別の色素は、1時間にわたってこのような変化をすることもあり、また別の色素では、2時間かかることがある。

【0056】

指示薬が色素である場合、指示薬の色素の色の分解は、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の活性における還元の指示薬として用いることができる。色の強度は、1組のカラーチャートとの比較又は次亜塩素酸塩活性を示すための較正された光学測定デバイスとの比較により測定することができる。

10

【0057】

希薄次亜塩素酸塩溶液は、活性の継続を示すためその希釈後に添加される色素等の指示薬を有することができる。例えば、希薄次亜塩素酸塩(例えば、水で希釈した16.5wt%塩化ナトリウム溶液中のMiltonの2wt%次亜塩素酸ナトリウム又はMiltonの1wt%次亜塩素酸ナトリウム)に、希釈後初めて指示薬の色素が添加されてもよいし、又は活性の継続を示すために追加の指示薬の色素が添加されてもよい。

20

【0058】

本発明の一実施形態では、指示薬は、ある期間にわたって(好ましくは、30分から2時間まで、例えば、30分、45分、1時間又は2時間にわたって)自発的に分解する不安定な化合物である、指示薬の色素となり得る。この実施形態では、指示薬は、指示薬の色素を生成するために2種の別々の成分を一緒に加えることにより、消毒剤の希釈の間に好ましくは形成される。生成後、次いで、それを希薄次亜塩素酸塩溶液に加え、その後、指示薬の色素は、呈色(exhibiting colour)(例えば、赤色、青色又は緑色)から無色に「分解する」。

20

【0059】

指示薬が存在し、指示薬が色素である場合、さらなる利点は、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液が治療部位に存在していることを見ることができるという点である。したがって、希薄次亜塩素酸塩溶液が、所期の領域に送達されていること及び治療部位全体に適用される又は循環されることを視覚的に確認することができる。したがって、閉塞又は不完全な循環を、検出することができ、希薄次亜塩素酸塩溶液を、必要に応じて再適用することができる。これは、炎症反応、状態又は疾患が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍、例えば、静脈性下腿潰瘍である場合特に有利である。

30

【0060】

先に説明した通り、本発明の第2の態様では、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療において用いられる前に希釈される、濃縮された次亜塩素酸塩溶液が提供される。好ましくは、使用前に希釈される濃縮された次亜塩素酸塩溶液は、濃縮された安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液である。適切な希釈に希釈されて、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液を得るとき、濃縮された安定した次亜塩素酸塩溶液は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療に用いることができる。これらは、先に論じ、例示した通りである。

40

【0061】

本発明の第2の態様に従って用いるための次亜塩素酸塩の濃度は、0.5から3wt%の範囲内であり得る。更に、濃縮された次亜塩素酸塩溶液は、9~15、好ましくは11~13のpHに緩衝することができる。

【0062】

濃縮された次亜塩素酸塩溶液は、1%又は2%の次亜塩素酸ナトリウムの安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液、例えば、塩化ナトリウムを含む「Miltonの溶液」として公知の消毒剤

50

となり得る。消毒剤溶液が、2%次亜塩素酸ナトリウムである場合、希薄次亜塩素酸塩溶液は、水に希釈されたMiltonの溶液の2.5%~10%溶液となり得る。前記溶液中の塩化ナトリウムは、典型的には、濃度16.5%である。したがって、次亜塩素酸塩溶液対水の体積比(ratio by volume)は、1から10の間から1から40の間の範囲となり得る。或いは、消毒剤溶液が、1%次亜塩素酸ナトリウムである場合、希薄次亜塩素酸塩溶液は、水に希釈したMiltonの溶液の5%から20%溶液となり得る。この場合では、次亜塩素酸塩溶液対水の体積比は、1から5の間から1から20の間の範囲となり得る。

【0063】

両方の場合において、予め定められた量の水及び予め定められた量の次亜塩素酸ナトリウム溶液は、次亜塩素酸ナトリウムが0.025%~0.2%、好ましくは0.05%~0.1%の濃度範囲内である希薄消毒剤溶液が、安定した次亜塩素酸ナトリウム溶液となり得るような量であり得る。次亜塩素酸ナトリウム溶液の作用は、希薄消毒剤溶液の安定化をもたらすことができる。

10

【0064】

前述した本発明の第3の態様では、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、前記哺乳動物において炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための方法が提供される。好ましくは、前記哺乳動物は、ヒトである。哺乳動物、好ましくはヒトにおいて炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療することにおいて、治療することができる炎症反応、状態又は疾患及び適当な希薄次亜塩素酸塩溶液は、本発明の第1の態様に関して、先に論じ、例示した通りである。

20

【0065】

本発明では、安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、手術部位、熱傷又は創傷用の灌流液(irrigating solution)として用いるために投与することができる。代替には、以下が含まれる。

1. 例えは、ボトル又は点滴袋を介して手術処置前、手術処置中若しくは手術処置後に手術部位に対して適用される溶液。

2. ある一定の流れによって又は創傷に対して溶液を保持するために縁で密閉された袋によって熱傷又は創傷に適用される溶液。溶液は、鮮度のために1時間から6時間毎に取り替えるべきである。

3. 口内洗浄剤として用いられる又は口腔若しくは歯科若しくは手術処置後に用いられる溶液。

30

【0066】

炎症性皮膚状態の場合、次亜塩素酸塩溶液の患部への一定の用途のための手段を適用することができる。これには以下が含まれる。

1. 安定した希釈された次亜塩素酸塩溶液に浸漬させた及び伸縮性のある包帯等の適当な手段により患部に対して適切な位置で保持される、紙又はガーゼ等のレザバー。これは、次亜塩素酸塩溶液を新鮮で活性に保つこと及びレザバーが乾ききらないことを保証するため、1日数回(例えは、3回から4回)とするべきである。

2. 上記1の手順の後、安定した希釈された次亜塩素酸塩溶液による患部の灌注。

3. 好ましくは、不活性であり、且つ安定した希薄次亜塩素酸塩溶液との交互作用がない担体の使用。

40

【0067】

上記で定義した本発明の第4の態様では、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて炎症反応、状態又は疾患を予防又は治療するための医薬品の調製における安定した希薄次亜塩素酸塩溶液の使用が提供される。

【0068】

本発明による哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、好ましくは、新たに調製され、投与され、前記安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、

次亜塩素酸塩溶液を保持する消毒剤用レザバー、

50

前記次亜塩素酸塩のレザバーに連結された、予め定められた量の希釈剤を保持するための、チャンバー、

予め定められた量の前記次亜塩素酸塩溶液を前記第1のレザバーから放出して、前記予め定められた量の希釈剤と混合するための次亜塩素酸塩放出手段を含む、希薄次亜塩素酸塩溶液を混合するための移動可能なデバイスを用いて投与され、前記デバイスは、次亜塩素酸塩溶液の予め定められた量対希釈剤の予め定められた量の比によって決定された、固定された希釈で希薄次亜塩素酸塩溶液を提供する。

【0069】

消毒剤用レザバー中の次亜塩素酸塩溶液の濃度は、0.5から3wt%、好ましくは1wt%又は2wt%であり得る。

10

【0070】

希薄次亜塩素酸塩溶液を混合するための移動可能なデバイスは、点滴袋又はボトルの形態であり得る。移動可能なデバイスは、希薄消毒剤溶液を創傷に送達するように設計されているてもよい。一実施形態では、移動可能なデバイスのチャンバーは、創傷の周りに付着されて、創傷に希薄消毒剤溶液を保持する。

【0071】

本発明に用いるための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液を調製するために適したデバイスは、WO-A-2011/128862に記載されている。

20

【0072】

様々な実施形態及び場合による特徴は、上記に記載されている。これらの実施形態及び特徴が、すべての実行可能な並べ換えにおいて組み合わせができると理解される。

【0073】

本発明は、次の限定しない例を参照して更に理解することができる。

【実施例】

【0074】

(実施例1)

50代の北ヨーロッパのコーカサス人男性は、小児期からアトピー性湿疹に罹っている。患者は、右側及び左側の下腿の前側の皮膚表面における、長期にわたる慢性の皮膚病変を示した。病変部は、24時間存在しており、一時的な回復にも関わらず病変部が再発し、局部ヒドロコルチゾン(1%)及び皮膚軟化用クリームによる治療に対して反応しないことが証明された。

30

【0075】

治療は、ゴールドスタンダードの皮膚軟化剤[Diprobase(商標)、流動パラフィン、白色ワセリン、セトマクロゴール及びセトステアリルアルコールの混合物を含むクリーム]の使用と交互に、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液(NaOCl:0.05wt%、NaCl:0.85wt%;pH10)を病変の表面に塗布する組合せの適用を含む。食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液に浸漬させた溶液を含む正方形の紙は、Tubigrip(商標)弾性包帯で左脚の病変に対して適用され、適切な位置で保持された。乾燥を防止するため、溶液を1日に6回補充し、12~24時間装着した。その後の3日間、皮膚軟化剤を1日2回適用した。この周期を4日毎にくり返した。

40

【0076】

陰性対照として、患者の右脚の対称の病変部を等張食塩水のみで同一のやり方で処置し、その後、左脚を皮膚軟化剤で治療した。

【0077】

治療の2週間後、患者は、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液の適用中そう痒症の完全な消失並びに正常な色及び毛の被覆を有する、左脚の正常な皮膚への漸進的な回復が報告され、右脚の皮膚は、湿疹様で、炎症性及びかゆみ性のままであった。

【0078】

クロスオーバー対照として、患者の右脚の病変部(すなわち、元の対照病変部)を、続いて、上述したように食塩水中の緩衝された希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液及び皮膚軟化

50

剤で治療した。

【0079】

右脚の以前の対照部位のそう痒の症状は、食塩水タオルを使って塩素水溶液を病変に置き60分以内に回復し、病変は、患者の左脚の病変部と類似の方式で回復した。

【0080】

本実施例によって、病変が、止血した手術部位でない場合及び感染がない場合、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液の抗炎症性作用が実証される。これを、同一の浸漬及び皮膚軟化剤の使用による対照として等張食塩水と比較した。

【0081】

(実施例2)

実施例1と同じ患者は、右足の背部の表面に新たな及び急性のアトピー性湿疹病変を発症した。病変は、重症のそう痒で開始し、6時間にわたって発現し、滲出液が產生した皮膚の破損が形成された。

【0082】

病変は、溶液でタオルを浸漬する及びTubigrip(商標)弾性包帯で所定の位置で保持することにより、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液で直ちに治療した。治療は、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液及びDiprobase(商標)皮膚軟化剤を用いて、実施例1に記載されている通り継続した。

【0083】

4日間の経過に伴って、病変は、完全に回復し、そう痒は、12~24時間以内に止まった。炎症領域は、皮膚の発赤により同定可能であり、やはり乾燥した。次いで、病変は、発赤及び乾燥が減り、隣接の罹患していない皮膚と同一になった。

【0084】

(実施例3)

上記の実施例1及び2に記載されているのと同じ患者は、左足の背部の表面に新たな病変部があった。

【0085】

これらの病変部を、食塩水中の更に濃縮された安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液で治療した(0.075wt% NaOCl、すなわち、実施例1及び2において用いた溶液よりも1.5倍に更に濃縮された)。以前の通り、塩化ナトリウム(NaCl)溶液の濃度は、0.45wt%を超える。0.85wt%未満であった。治療は、実施例1及び2に記載されているプロトコールに従っていた。

【0086】

治療の最初の2時間において、そう痒の減少があったが、紅斑(発赤)は減少しなかった。しかしながら、3~6時間にわたって左足背部の表面の病変は拡大し、そう痒は、更に重症になった。

【0087】

これは、病変のサイズが大きくなり、そう痒の重症度は、食塩水中の0.05wt% NaOCl安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液、すなわち、実施例1及び2において用いた溶液による治療の6時間以内に逆転した。

【0088】

これにより、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液の有益な効果が、用いられた次亜塩素酸ナトリウムの濃度に依存し、濃度が増加すると共に病変部のサイズ及びそう痒の重症度が可逆的に増加したことが示される。次亜塩素酸ナトリウム濃度をより高くすると、湿疹病変部の回復よりもむしろ刺激性を引き起こすことが示されており、したがって、適している正確な濃度が、治療しようとする状態及び治療対象となる患者に応じて変わるが、本発明の治療に用いられる安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液の濃度は、慎重に制御しなくてはならない。

【0089】

(実施例4)

10

20

30

40

50

別の患者(患者B)は、70代のコーカサス人の白人男性であった。患者は、長期にわたる湿疹罹患者(sufferer)であった。患者は、数カ所の病変があり、患者の病変は、そう痒-擦過-出血-痴皮の周期により定義された。湿疹は、数十年間にわたって治療に抵抗性を示していた。

【0090】

患者が本発明者らに診せたとき、患者は、右足、右脚上部側面(lateral aspect)及び膝下の右下腿、前側の表面に病変部があった。すべての病変部は、わずかに盛り上がった表面が目立った。類似の病変部はまた、左脚にも存在した。

【0091】

前述の治療について、単純な紙タオルを、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液(NaOCl:0.05wt%、NaCl:0.85wt%;pH7~8)に浸し、Tubigrip(商標)弾性包帯を用いて病変領域に適用した。浸したタオルを、3~4時間毎に取り替えた。左脚及び足は、対照として未治療のままであった。

【0092】

すべての治療領域について、希薄次亜塩素酸塩溶液の適用の1時間以内にそう痒が完全に回復したことが判明した。48時間にわたって、病変部は、回復に向かって迅速に進行した。そう痒は止まり、皮膚は完全に治癒を始めた。角質増殖した物質の大きな塊は、あまり肥厚しておらず、目立たなかった。他方では、対照の左脚の病変部は、変化しないままであった。治療の6日後、さらなる回復があり、病変部は、依然としてそう痒はなく、8日後に更に改善し、病変部は、視覚的に非常に回復した。その時点では、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液治療を、実験期間中大きく変化しないままであった左脚の対照の病変部に適用した。本発明者らは、これが進行して元の試験右脚の他の部位と一致して回復することを見出した。

【0093】

(実施例5)

患者Bの進行は断続的になった。患者の治療レジメン(regime)のコンプライアンスが甘くなつたことが判明した。結果として、治療は、上記実施例4においてDiprobase(商標)を12時間併用して、24時間適用したように、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液(NaOCl:0.05wt%、NaCl:0.85wt%;pH7~8)を24時間適用して一からやり直した。病変部は次の5日にわたって速やかに回復し続けた。次いで、患者は、完全に回復する前に、溶液による治療を止め、Diprobaseのみで継続した。病変は、再び発現した。前記溶液で病変部の浸漬を再開した後、病変部は回復に向かった。患者にとって最も価値があるのは、そう痒がないことであった。更に、二次真菌感染が起こった右足における湿疹病変も回復した。これにより、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム水溶液が、有効な抗炎症性治療のために継続的に適用しなければならないということが実証される。

【0094】

(実施例6)

放射線治療は、被照射領域において小さな血管の閉塞(閉塞性動脈内膜炎)をもたらす。その結果、被照射領域における組織は、自発的に破壊される恐れがあり、瘻孔等の創傷は、治癒することが非常に困難である。かかる創傷は、一般に数カ月又は数年続く。

【0095】

ある患者は、外照射療法の2年後に遅発型の合併症として、結腸と腹部の恥骨上部位との間に瘻孔が形成された。病院に提示後、糞便物は外部に排出していた。創傷のこのタイプは例外的であり、特に重症である。

【0096】

被照射部位の外側に人工膀胱を移動するための人工肛門形成術後、糞便物は、瘻孔部位を通り抜けなかつた。手術後、瘻孔は、感染がないよう清潔にし、開口したままであった。創傷の清浄を、初回手術後14日間続け、感染の徴候はなかつた。しかしながら、感染が存在しないにもかかわらず、創傷は進行せず、創傷部位は、炎症性であり、壊死性の脱落組織で被覆され、腸の分泌物が下端及び左端から瘻孔を介して漏出した。

10

20

30

40

50

【0097】

この炎症反応に取り組む試みの中で、本発明者らは、安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液を創傷領域に投与した。創傷領域に溶液を点滴してそれを浸漬することにより、及び溶液に浸漬させたガーゼを創傷に置くことにより、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液(NaOCl 0.05wt%、NaCl 0.5wt%、pH7 ~ 8)で治療を行った。治療は1日2回90分間であった。

【0098】

創傷の治癒は、次の通り進行した。

- ・ 創傷表面の炎症を含み、創傷の表面の外観は、脱落組織/滲出液が減少、次いで消失して改善された。
- ・ 創傷内の結合組織がその正しい型に戻るように、この組織は、炎症モードから治癒に転換された。粒状の組織がなくなって、結腸の内層、平滑筋、高密度な纖維状の結合組織、腹膜、横紋筋、深在筋膜、脂肪、浅在筋膜及び皮膚を生じた。
- ・ 創傷のサイズ及び程度が縁から内側に向かって縮小し、上皮の島が、創傷の中心内で形成されている徴候がある。

10

【0099】

瘻孔は、治療の19日目に閉じており、現在創傷であった。創傷の縁における皮膚の正常な毛の成長が開始した。39日後、急速な再-上皮化の縁及び角質化する(白色の)上皮の島の徴候が観察された。67日後、皮膚の創傷は、乾燥し、乾燥した包帯材で簡単に管理することができた。102日後、皮膚の創傷はほぼ完全に治癒した。

20

【0100】

したがって、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液による洗浄及び包帯材によって、創傷部位が炎症性であり、壊死性の脱落組織で被覆され、腸の分泌物が下端及び左端から瘻孔によって漏出した前もって進行していない瘻孔創傷の進行が、たった102日の間にほぼ完全に治癒した段階まで可能となったことを示すことができる。これにより、本発明の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液が、治癒期間を短縮し、非感染及び非汚染の手術部位の治癒で見出される関連した問題を軽減する上で用いることができる程度が強調される。

【0101】

(実施例7)

30

食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液(NaOCl 0.05wt%、NaCl 0.5wt%、pH7 ~ 8)を、均質なセットの口腔外科的処置の管理に用いた。試験群は、377症例で構成した。個々の患者、手術の部位及び性質、並びに臨床成績を記録した。

【0102】

対照群として、同一の均質なセットの口腔外科的処置を、溶液を用いなかった場合で行った。対照群は、107症例で構成した。試験群及び対照群は、口腔の手術処置を行う上で類似のレベルのトレーニング、経験及び能力を有した、別々の臨床医によってそれぞれ手術された。

【0103】

歯槽骨炎(AO)が発生するため、術後の再調査で示されない限り、術前又は術後の抗生素質を処方しなかった。

40

【0104】

抜歯(dental extraction)が指示された場合、連続した患者すべてを本試験に組み入れた。医学上の状態では患者を試験から除外せず; 試験群には、治癒がしばしば損なわれる状態、例えば、糖尿病、脾臓摘出後、喫煙者により通常除外されるはずの多くの患者を組み入れた。手術処置は、外来患者の抜歯に典型的なものと均質であった。

【0105】

患者は、診察後の慣例的な外来患者の選定によって参加した。患者を、飢餓状態にせず、一般的な医療従事者によって処方された任意の慣例的な医薬品を投与した。

【0106】

50

麻酔/無痛を、英国において許可された標準の局所麻酔溶液を用いて標準的な手法によって達成した。抜歯を、口腔手術の教科書に記載されている通り標準的な技法を用いて行い、試験群及び対照群全体に均質に適用した。止血を、脱脂綿ロールによる歯槽の局所な加圧及び咬合圧によって達成した。時折、3-0の絹製ブレード縫合糸(3-0 braided silk sutures)を置いた。

【0107】

試験群内で、抜歯後、注射器及び平滑末端針(歯内灌注針)によって食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液10~20mLを用いて、その溶液で創傷/歯槽を灌注した。歯科用綿ロールを同じ溶液に浸漬させ、患者は、浸漬させた綿ロールによって創傷に咬合圧を加えた。患者を指導して、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液で1日4回5日から10日間すすぐせた。口内洗浄剤の使用によるコンプライアンスをモニターしなかった。全試験群を、手術処置の1週間後に再調査した。

10

【0108】

対照群内で、すべてのプロトコールを、創傷が全く灌注されず、綿ロールを乾燥させた又は食塩水中に浸漬させた以外、試験群と同一であった。患者を指導して、温塩水の口内洗浄剤又はcorsodyl(0.2%クロルヘキシジン抗菌溶液)口内洗浄剤で1日4回5日間すすぐせた。術後のリーン手順は、現在のケアのゴールドスタンダードである。口内洗浄剤の使用によるコンプライアンスをモニターしなかった。

20

【0109】

慣例的なフォローアップを対照群について準備しなかった。患者が、2週間以内の疼痛又は問題がある治癒により再来院しなかった場合、成功した予後を記録した。続いて、すべての患者を再調査した。患者が、疼痛の増強及び治癒の不成功により14日以内に再来院した場合、治癒合併症として分類し、合併した治癒/創傷感染として記録した。

20

【0110】

これらの結果を、以下のTable 1(表1)に示す。

【0111】

【表1】

Table 1

群	総対象数	事象のない治癒	治癒に伴う 合併症	合併症%	問題がない治癒 %
試験	377	373	4	1.06	98.9
対照	107	77	30	28.0	72.0

30

【0112】

Table 1(表1)の結果から見てわかるように、このシリーズの口腔外科的処置における慣例的な補助として食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液を使用すると、28%から1%まで、治癒合併症の発生率を20倍を超えて低下させ、治癒成績を劇的に改善する結果となったことが明らかである。対照群における発生率28%は、他の研究者によって得られた文献の値と整合する。

40

【0113】

更に、手術部位を灌注するために及び口内洗浄剤として用いた食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液を有した患者は、疼痛を全く又はほとんど認めなかつことを報告した。更に、数名の患者は、任意のひりひりする痛みが起こった場合、口内洗浄剤の使用によってその痛みが消失したことを報告した。これは、被感染の手術部位での炎症の減少と整合する。

【0114】

6週間にわたる治癒の失敗及び口腔手術後の著しい疼痛を示した他の患者(試験群又は対

50

照群以外)は、食塩水中の安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液で患部を単純に灌注した後の治癒の再開による即時の利点を報告した。

【0115】

(実施例8)

アルツハイマー病に罹患した年齢90歳の女性患者は、圧迫包帯及び抗菌性の包帯材の従来の治療を試みたにもかかわらず、6ヶ月にわたって治癒しなかった下腿潰瘍を診せた。更に、患者は、なぜ包帯材が患部に置いてあるのか忘れてしまう日の間、包帯材を取り除いたため、状況を悪化させた。潰瘍は、心房の弁の機能不全のために行っている抗凝血薬療法(ワルファリン)によりしばしば出血した。下腿潰瘍は、前もって成功した治療後に再発し、回復は長続きしなかった。

【0116】

本例の治療は、1日2回の包帯材の交換時に食塩水中の次亜塩素酸ナトリウムの新たに構成された溶液(NaOCl:0.05wt%、NaCl:0.85wt%;pH7~8)で10分間下腿潰瘍を洗浄する工程を含んだ。包帯材自体を、食塩水中の次亜塩素酸ナトリウムの同様に新たに構成された溶液で浸漬させた正方形のガーゼと共に置いた。

【0117】

洗浄及び再包帯を1日2回くり返し、1週間毎に進行について確認した。潰瘍化した領域のサイズは、最初の7~10日にわたって縮小し、周囲の炎症性及び紅斑性の領域もまた小さくなつたことが判明した。3週間にわたって、病変は、その元の寸法から、その元の表面積の10%未満まで縮小した。次の3週間にわたって、病変は、完全に回復し、その後18ヶ月再発しなかった。

【0118】

慢性の下腿(又は静脈性)潰瘍は、高齢者及び治癒若しくは血管の問題(例えば、糖尿病)を伴う患者にとって重大な問題である。治療は、非常に長期間にわたって延長される恐れがあり、これらの潰瘍は、数年もの間回復しないままということもある。本発明の安定した希薄次亜塩素酸塩溶液は、この障害を治療することにおいて有効な薬剤である局所抗炎症薬を提供する。更に、治療は、単純であり、洗浄としても、病変への適用、例えば、浸漬させたガーゼとしても用いられる食塩水中の新たに構成された希薄次亜塩素酸ナトリウムにのみ依拠している。

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月29日(2016.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液であつて、前記次亜塩素酸塩溶液は、0.005~0.2wt%、好ましくは0.05~0.1wt%の濃度範囲内の次亜塩素酸ナトリウムであり、0.5~1.5wt%の濃度範囲内、好ましくは、0.8~1.0wt%の濃度範囲内の塩化ナトリウムを更に含む、次亜塩素酸塩溶液。

【請求項2】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位、創傷、外傷部位又は感染がない若しくは炎症性疼痛応答である表面炎症性若しくは炎症性病変にある、請求項1に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項3】

炎症反応が、非汚染若しくは非感染の手術部位又は創傷、好ましくは非治癒の創傷又は口腔創傷にある、請求項2に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項4】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、潰瘍、特に、静脈性潰瘍である、請求項2に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項5】

創傷又は表面炎症性若しくは炎症性病変が、静脈性下腿潰瘍である、請求項4に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項6】

炎症性状態が、炎症性皮膚状態、炎症性状態又は炎症性疼痛応答である、請求項1に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項7】

炎症性皮膚状態又は炎症性疼痛応答が、口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性炎症性皮膚炎、うつ滯性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症性侵害受容性疼痛、炎症性神経障害性疼痛、炎症性口内炎、関節リウマチ、アルツハイマー病、酒さ及び狼瘡、好ましくは口腔内潰瘍、湿疹、乾癬、炎症性侵害受容性疼痛及び炎症性神経障害性疼痛からなる群から選択される、請求項6に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項8】

5~11、好ましくは6~10のpHに緩衝される、請求項1から7のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項9】

緩衝液が、リン酸塩/リン酸緩衝液、ホウ酸塩/ホウ酸緩衝液及びクエン酸塩/クエン酸緩衝液からなる群から選択される、請求項8に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項10】

安定した希薄次亜塩素酸ナトリウム溶液が新鮮であり活性であることを示すために指示薬を更に含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項11】

前記指示薬が、色素若しくは風味又はその組合せである、請求項10に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項12】

前記指示薬がまた、消毒剤が正確に希釈されていることも示す、請求項10又は11に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項13】

前記指示薬が、前記溶液中の消毒剤の強度も示す、請求項10から12のいずれか一項に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項14】

次亜塩素酸塩溶液を保持する消毒剤用レザバー、

前記次亜塩素酸塩のレザバーに連結された、予め定められた量の希釈剤を保持するための、チャンバー、

予め定められた量の前記次亜塩素酸塩溶液を前記第1のレザバーから放出して、前記予め定められた量の希釈剤と混合するための次亜塩素酸塩放出手段を含む、希薄次亜塩素酸塩溶液を混合するための移動可能なデバイスを用いて投与され、前記デバイスが、前記次亜塩素酸塩溶液の予め定められた量対希釈剤の予め定められた量の比によって決定された、固定された希釈で希薄次亜塩素酸塩溶液を提供する、請求項1から13のいずれか一項に記載の、哺乳動物、好ましくはヒトにおける炎症反応、状態又は疾患の予防又は治療における使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【請求項15】

消毒剤用レザバー中の次亜塩素酸塩溶液の濃度が、0.5から3wt%である、請求項14に記載の使用のための安定した希薄次亜塩素酸塩溶液。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2014/053202						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K33/14 A61P31/00 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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2012/142407 A1 (TOPMD INC [US]; ANWAR AZAM [US]; COCKERELL CLAY J [US]; SITBON CATHERI) 18 October 2012 (2012-10-18) claims 1, 29 paragraph [0037] - paragraph [0038] paragraph [0053] ----- RU 2 320 329 C1 (GAJVORONSKAJA TAT JANA VLADIMI [RU]; BELJAKOV NIKOLAJ ALEKSEEVICH [RU]) 27 March 2008 (2008-03-27) the whole document ----- -/-</td> <td style="padding: 2px;">1-51</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2012/142407 A1 (TOPMD INC [US]; ANWAR AZAM [US]; COCKERELL CLAY J [US]; SITBON CATHERI) 18 October 2012 (2012-10-18) claims 1, 29 paragraph [0037] - paragraph [0038] paragraph [0053] ----- RU 2 320 329 C1 (GAJVORONSKAJA TAT JANA VLADIMI [RU]; BELJAKOV NIKOLAJ ALEKSEEVICH [RU]) 27 March 2008 (2008-03-27) the whole document ----- -/-	1-51
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 2012/142407 A1 (TOPMD INC [US]; ANWAR AZAM [US]; COCKERELL CLAY J [US]; SITBON CATHERI) 18 October 2012 (2012-10-18) claims 1, 29 paragraph [0037] - paragraph [0038] paragraph [0053] ----- RU 2 320 329 C1 (GAJVORONSKAJA TAT JANA VLADIMI [RU]; BELJAKOV NIKOLAJ ALEKSEEVICH [RU]) 27 March 2008 (2008-03-27) the whole document ----- -/-	1-51						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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							
30 January 2015	13/02/2015							
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Baumgärtner, Heike							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2014/053202

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DANILKOV A P ET AL: "The effect of indirect electrochemical oxidation with solution of sodium hypochlorite on inflammation in the kidneys and urinary tract", UROLOGIYA I NEFROLOGIYA, vol. 0, no. 3, May 1998 (1998-05), pages 25-27, XP009182257, ISSN: 0042-1154 the whole document -----	1-51
X	WO 2012/123695 A2 (BIOMIMETICS HEALTH IND LTD [MT]; MALLET CHRISTOPHER [GB]; WEDERELL CHR) 20 September 2012 (2012-09-20) claims 1, 2, 5 page 14, line 4 - line 14 page 19, line 10 - line 20 -----	1-51
X	WO 2010/148004 A1 (OCULUS INNOVATIVE SCIENCES INC [US]; NORTHEY ROBERT [US]) 23 December 2010 (2010-12-23) claims 1-10, 23, 24, 28, 29 paragraph [0015] - paragraph [0017] -----	1-51
X	"Dakin's Solutions", Century Pharmaceuticals , 27 January 2011 (2011-01-27), XP002735303, Retrieved from the Internet: URL: http://www.dakins.net/index.html [retrieved on 2015-01-30] cited in the application the whole document -----	1-51
X	WO 2011/128682 A2 (HYPO STREAM LTD [GB]; DAKIN MYLES H E [GB]) 20 October 2011 (2011-10-20) cited in the application claims 1,2, 30-43, 46 page 13, line 1 - line 10 -----	1-3,6-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2014/053202

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2012142407	A1	18-10-2012	AU 2012242682 A1 CA 2833030 A1 CN 103764103 A EP 2696841 A1 US 2013089628 A1 WO 2012142407 A1		31-10-2013 18-10-2012 30-04-2014 19-02-2014 11-04-2013 18-10-2012
RU 2320329	C1	27-03-2008	NONE		
WO 2012123695	A2	20-09-2012	CA 2829449 A1 CN 103501605 A EA 201391317 A1 EP 2683240 A2 GB 2488838 A JP 2014515737 A US 2014134224 A1 WO 2012123695 A2		20-09-2012 08-01-2014 28-02-2014 15-01-2014 12-09-2012 03-07-2014 15-05-2014 20-09-2012
WO 2010148004	A1	23-12-2010	CA 2765696 A1 CN 102480972 A JP 2012530142 A KR 20120030524 A US 2012269904 A1 WO 2010148004 A1		23-12-2010 30-05-2012 29-11-2012 28-03-2012 25-10-2012 23-12-2010
WO 2011128682	A2	20-10-2011	CA 2796029 A1 CN 102939130 A EP 2558156 A2 JP 2013529125 A KR 20130092977 A US 2013072867 A1 WO 2011128682 A2		20-10-2011 20-02-2013 20-02-2013 18-07-2013 21-08-2013 21-03-2013 20-10-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,R0,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,D0,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,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,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB21 BB22 BB31 CC04 CC19 DD23 DD26Z DD43Z FF70
 4C086 AA01 AA02 HA24 MA02 MA03 MA05 MA17 MA63 MA65 NA14
 ZA08 ZA16 ZA67 ZA89 ZB11 ZB13