(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3941122号

(P3941122)

(45)発行日　平成19年7月4日(2007.7.4)　(24)登録日　平成19年4月13日(2007.4.13)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/44	(2006.01)	A61K	31/44	
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	17/00	101
A61K 8/49	(2006.01)	A61K	8/49	
A61Q 17/00	(2006.01)	A61Q	17/00	
AO1N 25/22	(2006.01)	AO1N	25/22	

請求項の数 9　(全 64 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平8-529643
(86)(22)出願日　平成8年3月28日(1996.3.28)
(65)公表番号　特表平11-502850
(43)公表日　平成11年3月9日(1999.3.9)
(86)国際出願番号　PCT/US1996/004258
(87)国際公開番号　WO1996/029867
(87)国際公開日　平成8年10月3日(1996.10.3)
審査請求日　平成14年5月24日(2002.5.24)
(31)優先権主張番号　08/412,327
(32)優先日　平成7年3月31日(1995.3.31)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
ガスァリ，ビー、ユージーン
アメリカ合衆国オウクラホゥマ州７４７２８、ブロウクン・ボウ、ノース・ルクフェイタ　１１１番
(74)代理人
弁理士　真田　雄造
(74)代理人
弁理士　中島　宣彦
(74)代理人
弁理士　尾原　静夫
(72)発明者　ガスァリ，ビー、ユージーン
アメリカ合衆国オウクラホゥマ州７４７２８、ブロウクン・ボウ、ノース・ルクフェイタ　１１１番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】即効性かつ持続性局所消毒剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール及びその混合物から成る群から選んだ抗微生物アルコールと、（ｂ）炭素原子数６～１８の遊離脂肪酸、モノラウリン酸グリセロール及びその混合物から成る群から選んだ抗微生物脂質と、（ｃ）ピリチオン亜鉛とを含み、酸性ｐＨ値を有する、皮フ局所適用のための消毒剤組成物。

【請求項２】

前記抗微生物脂質は炭素原子数１６～１８の遊離脂肪酸の混合物である請求項１記載の消毒剤組成物。

【請求項３】

前記抗微生物脂質は炭素原子数１６～１８の不飽和遊離脂肪酸の混合物である請求項２記載の消毒剤組成物。

【請求項４】

前記抗微生物脂質はリノレン酸とリノール酸の混合物である請求項２記載の消毒剤組成物。

【請求項５】

前記抗微生物脂質は炭素原子数６～１２の遊離脂肪酸の混合物である請求項１記載の消毒剤組成物。

【請求項６】

前記遊離脂肪酸が主としてリノレン酸から成る請求項２記載の消毒剤組成物。

【請求項７】
前記遊離脂肪酸が主としてリノール酸から成る請求項２記載の消毒剤組成物。
【請求項８】
前記抗微生物脂質はモノラウリン酸グリセロールである請求項１記載の消毒剤組成物。
【請求項９】
前記アルコール、前記脂質及び前記ピリチオン亜鉛の安定な懸濁液又は乳濁液を形成するために効果的な乳化ろうをさらに含む請求項１～８のいずれかに記載の消毒剤組成物。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は局所消毒剤組成物に関する。
発明の背景
人間は古代以来消毒剤の必要を認識している。消毒剤とは微生物の増殖と活動を阻止し、微生物を破壊するために生体組織で使用される薬剤である。初期の人間は感染症が発生する理由を理解しなかったにせよ、ある組成物が感染症の可能性を減少し、従ってこの組成物が適用された患者が負傷や感染に耐えて生き永らえる可能性を増加することを理解した。最も効果的な消毒剤は自然に生じる消毒剤であった。１８００年代後期にリスター（Lister）のような科学者が感染の原因及び消毒剤による傷の治療が患者の生存の機会を著しく改善することを理解し始めた。また消毒剤は手術の前に外科医の皮膚から、さもなければ患者に感染して、ことによると死を招く微生物を除去することを可能にした。
現在は、哺乳動物感染症を引き起こす微生物に対して有効で食品薬物管理局が使用を承認し、通常病院で使用される幾つかの慣用の消毒剤がある。これらの慣用の消毒剤は様々な程度の殺菌効果をもたらす。殺菌効果は高即ち植物性細菌、耐酸性細菌、細菌牙胞、菌類、リポイド中型ウイルス及び無リポイド小型ウイルスを殺す、中即ち場合によっては細菌牙胞、無リポイド小型ウイルスを除く上記のすべてを殺す及び低即ち植物性細菌、リポイド中型ウイルス及び場合によっては菌類を殺すが、耐酸性細菌、細菌牙胞、無リポイド小型ウイルスには無効と分類される。７０％（ｖ／ｖ）のエタノールやイソプロパノールのようなアルコール類は中度の殺菌効果をもたらす。１％－２％のヨウ素を含むリットル当たり１－２ミリグラムの濃度のヨードフォルは中ないし低殺菌性消毒剤と考えられる。クロルヘキシジン（０，７５％－４，０％）、ヘキサクロロフェン（１％－３％）、パラクロロメタキシレノール（０，５％－４％）及び水銀化合物（０，１％－０，２％）は低殺菌効果の消毒剤である。
ある消毒剤の殺菌効果の程度は幾つかの要因によって影響される。上記の分類で示したように、微生物の種類が殺菌性のレベルに大いに影響し、芽胞生成因子やある種のウイルス例えば無リポイド小型ウイルスは最も殺菌しにくい。事情の組合せによっては、微生物汚染のレベルが高ければ高い程、殺菌効果のために必要な消毒剤への露出が長い。全汚染面への消毒剤の浸透力も殺菌度に影響する。
多くの慣用の消毒剤（例えばアルコール）に対してなめらかな表面で又は溶液中で微生物の露出を維持すれば、結局は実質的にすべての微生物を殺すであろうが、皮膚はある異常な問題を提起する。慣用の消毒剤は表面にある大多数の微生物を殺す効果があるけれども、皮膚の表層や深部の層で生き続ける僅かなパーセントの微生物については持続的な問題がある。例えば皮膚が当初平方センチメートルにつき１００万個の細菌を含み、消毒剤の適用により細菌数の４ログの減少があるとすれば、およそ１００の細菌がなお表層及び深部の層で生き続けている。皮膚の細菌は「一過性菌」及び「定着性菌」と言われてきた。一過性菌は皮膚上に自由に存在し又はゆるく付着している。一過性菌はむしろたやすく除去される。定着性菌は、除去が不可能でないまでも、すこぶる困難である。この細菌の一部は消毒剤から隠れることができる。特に皮膚が顕微鏡レベルの多数の汗の通路と毛包を有し、それが微生物が露出面の下にあって、ことによると消毒剤処理で殺されずに済むことを許すのである。しかしより重要なのは、定住性菌が角質層の下にあって慣用の消毒剤で殺されないことである。
時には残留効果又は実質性とも言われる持続性の質は、ひとたび適用されたときに殺菌し

続ける消毒剤の能力に関連する。米国食品薬物管理局（ＦＤＡ）によれば、「通常の基底線又は定住性植物区系の一部としての一過性微生物の増殖又は定着を阻止するよう作用する［消毒剤の］持続性のような性質は補足的な利点である。」Federal Regoster５９：３１４０７（１９９４年６月１７日）。たいていの慣用の消毒剤は、数時間内で組織上の微生物の数量を元の数に戻すというように持続性が比較的短い。例えば慣用のアルコール消毒剤を皮膚に使用すれば、平方センチメートル当たりの微生物の数はおよそ３時間後に実際に元のレベルに戻る。更に３時間の期間の間に細菌コロニーが１時間たつごとに著しく膨張する。即ち細菌はその時間の間増殖し続け、３時間の期間の終わりにちょうど通常のレベルには戻らないのである。

利用可能な最良の持続性消毒剤であると報告されたグルコン酸クロルヘキシジンは約６時間の消毒効果を実証した。Ｅ・ラースン「感染症防止医療のＡＰＩＣガイドライン」アメリカ感染予防雑誌（Larson,E.,“APIC guideline for infection control practice”American J Infection Control）１６：２５３－６６（１９８８年）。

医療の手順をなるべく微生物なしに保つことが望ましいから、消毒剤に関連して微生物をなるべく低いレベルになるべく長く保つ持続性を有することが望ましい。このことは特に開放した傷がある場合又は患者が長時間手術を受け、手術部位と外科医の手の微生物数をなるべく長い間最小にすることが重要である場合に当たっている。更にこのことは慢性的に内置される装置についても当たっている。このような場合に微生物のレベルが患者の皮膚平方センチメートルにつき単位を形成するコロニー１５以上に戻るならば傷の部位、手順、装置又は手術も感染されることが可能である。

慣用の消毒剤には哺乳動物感染症に対して高い効果を持つものがあるが、単純な組成では、なるべく多くの種々の微生物、特に感染により人に重大な障害を起こす恐れが極めて大きい微生物を殺す多種多様な即効性持続性消毒剤をもたらさない。現在利用可能な消毒剤は治療した組織に、罹患率や致死率の著しい増加を伴う感染症を招く恐れのある種々の微生物をなお残すことが多い。その結果、皮膚の表面と表皮のなるべく多くの微生物を短期間で殺し、特に延長期間中にこのような殺菌を維持する持続性を生じる消毒剤を改善するという相変わらずの要求があった。

植物性細菌、酵母、糸状菌及びウイルスのような、但しこれに限らない微生物に対して殺菌効果を有し、刺激がなく、消毒剤の使用者の感覚に関連して当然快適な特徴、例えば快適な匂いを有し、皮膚に適用したときによい触感を有する多種多様な即効性持続性消毒剤でである新規な消毒剤が今や発見された。この消毒剤は人間または他の哺乳動物の皮膚に適用される局所消毒剤、医療手術の前に使用するための皮膚準備消毒剤、医師その他の医療実務者の手の洗浄剤、針又は管が皮膚又は開放した傷の内部に配置されている部位のような医療器械の進入部位の消毒剤、微生物バリヤ又は耳や膣のような種々の開口部の内部の消毒剤、粘膜のような敏感な膜、眼又は生殖器に利用される消毒剤、炎症性皮膚疾患例えば座そう、水むし、乾せん、菌類感染症の治療に使用される消毒剤、例えば牛乳腺炎のような感染症を防止するために動物に使用するための消毒治療薬、引続き皮膚に適用される器具例えば手袋、布又はテープの表面に適用される消毒剤のような広範な用途にわたり使用されるようにたやすく改良される。

発明の要旨

本発明によれば局所適用のための消毒剤処方が、治療域にある微生物を急速に殺しかつ６時間以上にわたり連続的殺菌又は抑制効果をもたらす効果がある安定な無刺激の溶液又は乳液として提供される。

持続性薬剤はリポイド、例えば脂肪酸、脂肪酸エステル、リン脂質、グリコスフィンゴ脂質及びその混合物である。本発明の１つの特徴においては、リポイドは好ましくは炭素２個ないし約鵜２０個の鎖長を有する脂肪酸、最も好ましくはリノール酸又はリノレン酸である。別の特徴においてはリポイドは好ましくは炭素２個ないし約２４個の鎖長を有する脂肪酸、最も好ましくはモノラウリン酸グリコールである。

持続性薬剤は窒素化合物、例えばピリジン含有化合物、アルキアルアミン、アリルアルキルアミン、第４アンモニウム化合物、ビグアニジン、アミン酸化物、キノリン、窒素含有

抗生物質及びその混合物である。本発明の１つの特徴においては、持続性薬剤はビスピリチオン化合物である。
持続性薬剤は保存剤例えばフェノール酸及び塩、酢酸及び塩、ソルビン酸及び塩、プロピオン酸及び塩、乳酸及び塩、ホウ酸及び塩、デヒドロ酢酸、硫酸及びバニリン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、ｏ－フェニルフェノール、クロロチモール、パラヒドロキシ安息香酸のプロピル及びブチルエステル、安息香酸ベンジル－ｐ－ヒドロキシ、チメロザル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ニトロメルゾール、エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム、ベンジルアルコール、ベータフェニルエチルアルコール、フェニルエチルアルコール、フェノキシ－２－エタノール、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、ｐ－シメン、リナロール、ゲラニオール、ネロール、チモール、カルバクロール、オイゲノール、イソオイゲノール、サフロール、ベンズアルデヒド、クミンアルデヒド、ケイ皮酸アルデヒド、サリチルアルデヒド、プレゴン、ツジョン、アスカリドール、クロルヘキシジン、クロロホルム、ブロノポール、グリダント、５－クロロ－２－メチル－３－（２Ｈ）イソチアノゾロンと２－メチル－３－（２Ｈ）イソチアゾロンの混合物及びこれらの混合物である。
また本発明の消毒剤処方は浸透調節剤例えば不飽和長鎖脂肪酸、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、中鎖飽和脂肪酸、中鎖アルコール（Ｃ８ないし Ｃ１４）、アミン酸化物、鉱油、ペトロラタム、セチルアルコール、ステアリルアルコール、リノレン酸重合体及びそれらの混合物を含むこともできる。
本発明の一実施態様では局所消毒剤処方は消毒用アルコール、グリコール又はその組合せ、持続性窒素化合物及び水を含む。発明の好適な特徴においては、アルコール又はグリコールは１４未満の炭素原子を有する。好適なアルコールはｎ－プロパノール、イソプロパノール、エタノール及びフェニルエチルアルコールである。好適なグリコールはプロピレングリコールである。窒素化合物は、殺菌障害がなく治療域の表面又は細胞内組織に不可逆的に結合することができる少なくとも１個の窒素原子を持たなければならない。好適な窒素化合物はアミン酸化物、ビグアニジン又はビスグアニジン、第４アンモニウム化合物、ピリジン化合物、ビスピリチオン、キノリン化合物、窒素含有抗生物質及びドデシルアンモニウム塩を含む。最も好適なのは約０，０００５％ないし約１０％（ｗ／ｖ）のビスピリチオン化合物である。選択により消毒剤処方はリポイド例えば脂肪酸、脂肪酸エステル又はその混合物、保存剤、乳化剤、２－デオキシ－Ｄ－グルコース、ヒアルロン酸、グリシルレチン酸又はヨードフォルを含むことができる。好適な実施態様は約３０％ないし約９８％（ｖ／ｖ）のアルコール、グリコール又はその組合せ、約０，０００１％ないし約１５％（ｗ／ｖ）の窒素化合物及び約１％ないし約６９％（ｖ／ｖ）の水を含む。更に好適な実施態様は約４０％ないし約９５％（ｖ／ｖ）のアルコール、グリコール又はその組合せ、約０，０００１％ないし約１２％（ｗ／ｖ）の窒素化合物及び約２６％ないし約６０％（ｖ／ｖ）の水を含む。最も好適な実施態様は約７０％（ｖ／ｖ）のアルコール、グリコール又はその組合せ、約０，０００１％ないし１０％（ｗ／ｖ）の窒素化合物及び約７，５％ないし約３９％（ｖ／ｖ）の水を含む。好適なｐＨ範囲は２ないし５である。更に好適な範囲は３ないし４、最も好適なのは７未満である。本発明の別の実施態様においては局所消毒剤処方はリポイド、窒素化合物及び水を含む。好適なリポイドは脂肪酸、脂肪酸エステル、リン脂質、グリコスフィンゴ脂質及びその混合物を含む。好適な脂肪酸は炭素２個ないし約２０個の鎖長を有し、最も好ましくはリノール酸又はリノレン酸である。好適な脂肪酸エステルは炭素２個ないし約２４個の鎖長を有し、好ましくはモノラウリン酸グリセロールでる。好適な窒素化合物は上述の実施態様のものと同じである。選択により消毒剤処方はグリール、好ましくはプロピレングルコール、保存剤、乳化剤、好ましくは約０，１％ないし約５％（ｗ／ｖ）の硫酸亜鉛、２－デオキシ－Ｄ－グルコース、ヒアルロン酸、グリシルレチン酸又はヨードフォルを含むことができる。
［発明の詳細な説明］
本発明は極めて即効性の抗菌力または生体組織表面に生息する微生物に対する即効性の殺菌力を呈するのみならず、施用表面における微生物の再発に対しても持続的予防力を呈す

る生体表面用消毒剤に関するものである。即効性殺菌剤は、施用後数分内に採取した施用部位の培養から得られる生物数を、施用前に行った計測数と比較した際に見られる著しい対数的減少から示される通り、本質的かつ即効性の殺菌特性を呈する。この持続性の原因は、本殺菌剤組成物が生理化学的効果に深く根差したものでありかつ、角質層の内部あるいは表面（若しくはその両者）においてその貯蔵所（レザバー）を確保することによるものである。本殺菌剤組成物が定着した細胞が正常なぬか状剥離の過程を通して脱落するまで、この貯蔵所が角質層に保持されるため、本殺菌剤組成物施用後、数時間ないし数日間にわたって殺菌効果を呈するのである。持続度の測定は（再）施薬後、微生物相が計測基準線に完全復帰するまでどの位期間を要するかに基づいて行う。

本発明における即効的殺菌剤成分および持続的成分に加えて、本組成物には浸透増強成分、キレート剤成分、抗酸化剤、乳化剤、着色剤、賦形剤および、非処方箋的処理剤も含まれている。

皮膚への塗布後、対数的効果を示す即効性の殺菌力を呈するのみならず、以下の様な薬効をもつ消毒剤が望ましい。すなわち、1）塗布部位に対して炎症を誘発させるなどの実害を及ぼすことなく、微生物が生息する皮膚の奥底まで十分浸透すること。2）永続的・持続的殺菌力を保持するために、表皮中の細胞間層に存在する脂質やタンパク質と結合すること。3）永続的・持続的消毒力を保持するために、皮膚表面の脂質やタンパク質と結合すること。すなわち、この皮膚表面こそ、本来の生息場所である皮膚芯央部から微生物が第二の生息地を求めて移動して来る場所であり、殺菌場所にもなるのである。持続性殺菌力は特に、青年・成人に対して重要となる。新生児の場合には、わずかの細胞層しか持たずかつ生理的寄生菌が比較的少ないため、たとえ浸透力が弱くても持続性が保たれるのである。

本発明に係る消毒剤は広範囲の消毒用途に対して有用でありまた、個々の特徴に適用するべく修飾することも容易である。例えば、上記消毒剤を手術中の患者の術前殺菌処理用、外科医その他の専門技士の術前手洗浄用、保健担当者の手洗浄用、日常の手洗浄用、針・カテーテルなど医療器具に対し侵襲の恐れのある場所の消毒用、ざ瘡や局所的真菌性感染などの炎症性皮膚病の処置、粘膜、目、耳、生殖器、膣など敏感な部位の消毒用ならびに、一般の消毒剤や殺菌剤が適用できる場合などである。

詳細には、本発明における消毒剤成分は即効性殺菌剤成分（群）および持続性成分（群）から成るものである。特に望ましくは、上記２つの成分を本発明に係る他成分と協奏的効果を発揮して、親水性および親油性消毒剤によ処置を可能にする。持続性成分（群）は表皮内で皮膚表面または細胞間構造（もしくはその両方）と結合する。

本発明を局所的に用いる場合、即効性殺菌成分としては、殺菌力を持ち、比較的安価でかつ毒性の少ないアルコールを用いることが望ましい。アルコールはまた、浄化作用をもち、素早く蒸発するので、皮膚の乾燥や微生物が生息し難い環境を生み出す助けにもなる。本発明に係るアルコールには炭素鎖として長中短いずれのものを用いても良いが、少なくとも部分的水溶性をもつものが望ましい。場合によっては、水に完全溶解性のアルコールを用いる方が更に望ましい。アルコールの完全水溶性より殺菌力の方が重要な要因である場合は、中程度の炭素鎖をもつアルコールを選ぶべきである。アルコールの大半は無色であるが、着色した方が好都合の場合は着色も可能である。

本発明における即効性殺菌剤として利用可能な代表的アルコールは、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチルおよび、アミルアルコールといった脂肪族アルコールである。アルコール類の殺菌力は３級アルコールを例外として、分子量と共に増大する。プロピルアルコール類であるｎ－プロパノール、イソプロピルアルコールは一般に、比率に関わらない完全水溶解性を持ちかつ、通常の殺菌剤として用いられるアルコール中で最大の分子量を有する脂肪族アルコールである。ｎ－プロパノールは本発明中における好適な即効性殺菌剤である。その理由は水と自在に混じり合う上、皮膚への局所的使用にも一般的使用にも耐えるのみならず、目的とする殆ど全ての微生物に対する最強の殺菌力を示すアルコールだからである。殺菌成分としてのｎ－プロパノールは単独でもまた、他のアルコールや殺菌剤との併用としてでも用いることができる。例えば、即効性殺菌剤成分として

好適でかつ併用されるアルコールは、エチルアルコールやイソプロピルアルコールなどである。
本発明における長鎖アルコールも、特に混合剤の形での利用が可能である。例えば、アミルアルコールは極めて優れた殺菌力を示す上、蒸発するのも遅い。ｎ－デカノールや浸透増強剤なども他の低鎖アルコールと混ぜて用いる場合に有用である。
アルコール類は中性pHにおいて極めて強烈な殺菌力を呈する一方、低pHにおいても劇的にその殺菌力を飛躍させる。この様な観点から、アルコール類を単一即効性成分として用いる場合、以下の様なpHが望ましい。すなわち、無傷の皮膚にはpH4以下で望ましくは約2ないし約3、膣には約4.5、耳道にはpH約4.5、外耳にはpH約3.5ないし4.5、眼にはpH約7.2ないし約7.8、望ましくはpH7.5、そして粘膜にはpH約3.7ないし約5.5である。本発明に係る他成分に添加される成分によりpHが変化する。従って、個々の成分を混合した後に成分全体のpHを調整する方が好ましい。例えば、溶液はリン酸／一塩基性リン酸ナトリウム緩衝液、氷酢酸／酢酸ナトリウム緩衝液、クエン酸／クエン酸ナトリウム緩衝液または、Dequest2010、2060およびCIS（Monsanto社，St.Louis，MO）などの有機リン酸塩の混合液を用いて調整する。
急速殺傷成分の有効性もまた濃度関連性である。特に、通常の湿気条件下で非胞子形成性のバクテリアに対して作用するほとんどのアルコールは濃度が３０％（ｖ／ｖ）未満で多くの微生物に対して無効となるが、１分間の時間曝露で４０％（ｖ／ｖ）を超えると相当有効となる。しかし、湿った条件又は乾燥した条件のいずれかにおいて、６０％乃至７０％（ｖ／ｖ）のアルコール濃度は関連微生物に対して最も有効である。１００％のアルコール濃度は、殺菌性であるためにアルコール中に若干の水が必要であるため、本発明において有効ではない。本発明の消毒組成物において、ほとんどのアルコールは５０％乃至７０％（ｖ／ｖ）の濃度で利用することが好ましく、７０％であることが最も好ましい。例えば、７０％（ｖ／ｖ）Ｎ－プロパノールが最も好ましい急速殺傷剤である。
本発明によれば、芳香族アルコールもｎ－プロパノールなど他の脂肪族アルコールと共に有利に利用することができる。好ましい芳香族アルコールとして、フェニルエチレンアルコール、ベンジルアルコール、及びフェノキシエチレンアルコールが挙げられる。
例えば、粘膜又は生殖器において一部の脂肪族アルコール又は芳香族アルコールに対して感受性である本体部分と共に使用するためには、急速殺傷成分及び他の成分のための溶剤は、ｐＨを約４～約５に上昇させ、濃度が３０％を超えるプロピレングリコール又は１、４－ブテンジオールであることが好ましい。プロピレングリコールは急速殺傷効果の示しのみならず、浸透増強剤である追加の利点を有し、組成物の他の成分（特に軽アルコール）の蒸発を緩徐にし、皮膚に使用する場合には緩和効果を示す。
急速殺傷成分としてアルコールと共に、又はアルコールの代わりに追加の成分を用いることができる。クロルヘキシジングルコネート、ヨウ素、ヨードフォル、フェノール誘導体、第四級アンモニア化合物、一部の重金属、パラクロロメタキシレノール（ＰＣＭＸ）、及び５－クロロ－２－（２，４－ジクロフェノキシ）フェノール（トリクロサン）を含む以前に利用された消毒薬又は従来の消毒薬の多くはこの基準に合致する。
最も有効な周知の消毒組成物の一部として、イソプロピルアルコール、エチルアルコール、ｎ－プロパノール又はそれらの混合物などアルコールと組み合わせたクロルヘキシジングルコネートが含まれる。本発明により、急速殺傷成分としてアルコールと共にクロルヘキシジンを利用することが可能であるが、組成物のｐＨは組成物に望ましいその他の場合よりも上に維持しなければならない。特に、クロルヘキシジングルコネートを含有する組成物では、安定を維持するためにｐＨの範囲は５乃至７以内でなければならない。
この即効性の殺菌成分とともに、本発明はさらに持続性成分を含んでいる。持続性成分を含有させることの主な目的は、特にアルコールなど、即効性殺菌成分の直接性または残留活性が比較的短寿命であることにある。現在使われている消毒剤のほとんどは、残留活性が１時間から６時間である。例えば、アルコールとクロルヘキシジングルコネートとを組み合わせて繰り返し適用した場合、６時間までの残留殺菌活性を有することが報告されている（Larson,E,L,：「APIC guideline for use of Topical antimicrobial agents」Am

J Infect Control 22：25A-47A（1994）」）。６時間以上、特に24時間またはそれ以上持続するためには、本発明による持続性成分の1種またはそれ以上を併用することが必要である。
好ましい持続性成分は、脂肪酸・脂肪酸二量体・脂肪酸三量体・脂肪酸四量体・脂肪酸エステル・燐脂質・グリコスフィンゴ脂質などの脂質や脂質状物質を含んでいる。注目すべきことは、本発明における、持続性成分として使用されるこの好ましい脂質物質は、遊離脂肪酸・燐脂質・グリコスフ脂質などのような、人体内で自然に生成される物質であるということである。これらの脂質成分もまた殺菌性を有しているため、この即効性殺菌成分とともに、付加的な即効性殺菌活性を備えることになる。
この脂質成分は特に遊離脂肪酸であることが望ましい。この遊離脂肪酸は、連鎖の長さが炭素原子数２～30である、飽和または不飽和の直鎖状または分岐状であることが好ましい。ここでは、炭素原子数１～５の短い連鎖を有する脂肪酸、炭素原子数６～12の中くらいの連鎖を有する脂肪酸、炭素原子数13～18の長い連鎖を有する脂肪酸、そしてさらに炭素原子数18を超える非常に長い連鎖を有する脂肪酸を用いている。これらの脂肪酸が有する、異なる生存条件の微生物に対する特別な効果、および侵入作用により、本発明における多くの化合物は、遊離脂肪酸またはこの二量体・三量体・四量体などの重合体に限定されずこれ以外のものも利用できる。
連鎖の長さが中くらいの飽和脂肪酸としては、炭素原子数が12のもの、またはラウリン酸が好ましい。長い連鎖の脂肪酸としては、リノレン酸やリノレイン酸が炎症のない皮膚に対して好ましく、また、炎症を起こした皮膚にはリノレイン酸またはγ-ジホモリノレイン酸が好ましい。
一般的に、炭素数が16を超える飽和または不飽和遊離脂肪酸は、皮膚に対する刺激の点において、これらの脂肪酸よりも炭素数が少ない脂肪酸に比べて好ましい傾向がある。これらの遊離脂肪酸は人体の自然成分であるため、皮膚に使用するのに適している。100％リノレン酸またはリノレイン酸のような、精製された単一成分の脂肪酸は、製造コストが比較的高い。飽和および不飽和脂肪酸の混合物は、亜麻仁油・ヤシ油・コーン油・ダイズ油・マツヨイグサ油・ルリヂサ油・麦芽油などのような種々の油の水解沈積物として、容易に得ることができる。
殺菌剤として、特定の脂肪酸は、特定のタイプの微生物に対して特に効果的である。短い連鎖を有する飽和遊離脂肪酸は、グラム陰性菌の殺菌に対して特に効果的である。中くらいの長さの連鎖を有する遊離脂肪酸は、中性pHおよび角質層への侵入促進に対し最も効果的である。長い連鎖を有する不飽和脂肪酸は、グラム陽性菌に対して最も大きい活性を有する傾向があり、この活性により、この不飽和脂肪酸内の二重結合の数が増加する。殺菌性を有するmono飽和脂肪酸の最も大きなものは、Ｃ１６：１であり、最も活性の高いポリ不飽和脂肪酸は、Ｃ１８：２である。特にシス形脂肪酸はトランス形のものより好ましい。またアセチレン系の脂肪酸はエチレン系脂肪酸に比べ、菌類に対するより高い活性を有していることである。
長鎖不飽和遊離脂肪酸、例えば市販品（例えばエメリー（Emery）305またはエメリー31（Henkle Corporation, Emery Group,シンシナチ、オハイオ））として提供されるリノール酸（Ｃ１８：２）およびリノール酸を供給する油、例えばベニバナ油、ヒマワリ油、コムギ麦芽油、マツヨイグサ油が好ましい抗菌剤である。またリノール酸はアラキドン酸代謝（これは通常は炎症をもたらす）の擬似基質として作用することが分かった。リノール酸が抗菌剤および抗炎症剤として機能しえる例は、座瘡、乾癬、水虫、アトピー性皮膚炎および湿疹を含む。リノール酸ポリマー（すなわち二量体、三量体および多塩基酸）を取り込み、抗菌剤として機能させ、さらに種々の洗剤または刺激物による刺激を減少させることができるであろう。リノレン酸（Ｃ１８：３）は炎症を起こしている皮膚に用いた場合極めて炎症促進性であるので、化合物は無傷の非炎症皮膚にのみ用いるべきである。これは、オメガ３シリーズ由来のリノレン酸は皮膚の酵素によって伸長し炎症促進性生成物（例えばアラキドン酸）となるからである。オメガ６脂肪酸由来のガンマ－ジホモ－リノレン酸（Ｃ２０：３）は皮膚によって代謝され、抗炎症性プロスタグランジンＥ－１になる

。そこで、炎症性皮膚を治療するのか、非炎症皮膚を治療するかによって長鎖不飽和脂肪酸の選択は異なる。
本発明の脂肪酸エステルは下記のものが可能である：１）炭素鎖の長さが２から２４の脂肪酸のモノグリセロールエステル；２）アルファヒドロキシメチルエステルを含む脂肪酸のメチルエステル；３）飽和もしくは不飽和、直鎖もしくは分岐した炭素鎖の長さが２から２４のポリ（トリ－、ヘキサ－およびデカ－）グリセロールエステル；４）シス型およびトランス型を含む脂肪酸のサッカロースエステル；または５）炭素鎖の長さが２から２４のジ－およびトリグリセロールエステル。
エステル化され一価アルコールとなる脂肪酸は本発明の殺菌剤としてはかなり不活性であるが、エステル化によって多価アルコールとなるある種の脂肪酸は典型的には活性がより強くなる。例えば、ラウリン酸は、中鎖の脂肪酸という観点からおそらく好ましい脂肪酸であるが、しかしながらそれは、アルコール（例えば７０％のｎ－プロパノール溶液）とともに用いたとき反復使用によって皮膚の炎症を惹起することが特筆される。ラウリン酸をエステル化してグリセロールとし、引き続いて（ジまたはトリエステルではなく）モノエステルを形成するとき、それは高い活性を有することが分かった。皮膚軟化剤として作用する場合、それはアルコールの蒸発を遅らせ、さらにまた皮膚に対してはもはや刺激性ではない。この理由から、グリセリンモノラウレートは、単独で用いるか、または相乗的即効殺菌性成分もしくは持続性成分として他の組成物と合わせて用いられる好ましい持続性成分である。
即効殺菌性アルコールで分かるように、脂肪酸および脂肪酸エステルは、組成物のｐＨが減少するにつれ抗菌活性が強くなる傾向がある。典型的には、脂肪酸を含む溶液のｐＨが減少するにつれ、および／または脂肪酸の鎖の長さが長くなるにつれ、脂肪酸の抗菌活性もまた強くなる。長鎖不飽和脂肪酸は、中性ｐＨでグラム陽性微生物に対してより有効である。しかしながら、中鎖の飽和脂肪酸およびラウリン酸のグリセリンエステルと同様に長鎖不飽和脂肪酸は、特にカルシウムおよびマグネシウムキレータの存在下で組成物がより酸性になるとグラム陰性細菌に対して活性をもつ。好ましいカルシウムおよびマグネシウムキレータは、酸性ｐＨのクエン酸、燐酸、ホスホン酸およびポリ燐酸、または中性ｐＨのヘキサメタ燐酸ナトリウム、トリポリ燐酸ナトリウムもしくはＥＤＴＡである。
最良の活性のためには、脂肪酸が溶液中で遊離脂肪酸であることが必要である。陰イオン性、陽イオン性または非イオン性界面活性剤は、遊離脂肪酸の殺菌活性の性能を損なうかもしれない。本発明で遊離脂肪酸が、持続性成分、侵入成分または即効殺菌成分として用いられる場合、アルコールおよびグリコールは相乗的即効殺菌性成分として好ましく、さらにアルコールまたはグリコールは遊離脂肪酸にとって良好な溶媒である。溶液の殺菌効果をさらに改善するためにこの溶液にヨウ素を加えることが可能である。しかしながら、不飽和脂肪酸を用いる場合は、過剰なヨウ素およびヨウ化物を加え、ヨウ素による不飽和脂肪酸のハロゲン化を完全にする必要がある。これは、ヨウ素に対してヨウ化物の等価重量の少なくとも２倍の割合でヨウ化物を加えることによって達成される。
本発明の無傷の皮膚用の好ましい即効殺菌性成分および持続性脂質成分は、中鎖の飽和脂肪酸モノエステル、長鎖の不飽和遊離脂肪酸および長鎖不飽和脂肪酸ポリマーを含む。中鎖の脂肪酸エステルの好ましい範囲は、重量で約０．００１％から７％、より好ましくは重量で約１％から約３％である。好ましい中鎖脂肪酸モノエステルはグリセリンモノラウレート（ラウリシジン）である。不飽和脂肪酸の範囲は重量で約０．０００１％から約３０％で、好ましい範囲は重量で約０．０１％から約１０％で、最も好ましい範囲は重量で約１％から約５０％である。
眼、耳および膣に適用する本発明の好ましい脂質成分は、中鎖脂肪酸および長鎖脂肪酸と組み合わせた短鎖遊離脂肪酸を含むであろう。短鎖脂肪酸の望ましい範囲は重量で約０．０１％から約１５％で、好ましくは重量で０．１％から１０％である。
本発明の他の好ましい脂質は、例えばリゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジル－Ｎ－アシルエタノールアミンのようなリン脂質である。グリコスフィンゴリ

ピド、特にｎ－アシル－アルファ－オキシ酸に富むものを用いることができるであろうことはまた予想される。親油性、疎水性末端を有する長いアルキル基をもつ他の成分も用いることができると予想される。これは、飽和もしくは不飽和の、直線もしくは分岐した長鎖アルコール；飽和もしくは不飽和の中鎖から長鎖アルデヒド；および飽和もしくは不飽和アルキルアミドを含むであろう。

他の持続性成分も本発明の防腐組成物に加えることができる。すなわち油、保存料、および／またはピリジンチオンを含む窒素化合物である。

固有の親油性、疎水性特性をもつ油は、本発明で脂質性持続性成分として機能しえるであろう。これは、ベニバナ油、ゴマ油、コムギ麦芽油、マツヨイグサ、大豆油、キャノラ（canola）油、ティーツリー（tea tree）油（Lelaleuca alternifolia）、オイゲノール、イソオイゲノール、ジャコウソウ（白および赤）、シナモン、ゲッケイジュ油、アマニ油およびルリチシャ油を含むであろう。

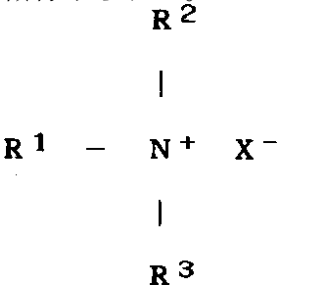
ある種の保存料を高度に効果的な即効殺菌性および／または持続性成分として本防腐組成物に加えることができる。これらは、化粧品工業で通常用いられる保存料を含む。すなわち、１）酸およびフェノール樹脂、例えば安息香酸と塩、酢酸と塩、ソルビン酸と塩、プロピオン酸と塩、乳酸と塩、ホウ酸と塩、デヒドロ酢酸と塩、亜硫酸およびバニリン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、ｏ－フェニルフェノール、クロロチモール、パラベン（パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、およびベンジル－ｐ－ヒドロキシベンゾエート）；２）水銀剤、例えばチメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀、ニトロメルソール、チオサリチル酸エチル水銀ナトリウム；３）芳香族アルコール、例えばベンジルアルコール、ベータ－フェニルエチルアルコール、フェニルエチルアルコール（特にグラム陰性細菌、例えばシュードモナスに対して有効）、およびフェノキシ－２－エタノール；４）イミダゾリジニル尿素またはジャーマル（Germall）１１５およびジアゾリジニル尿素、またはジャーマルＩＩ（Sutton Laboratories, Inc., Chatham, ニュージャージ）；５）油、例えばｐ－サイメン、リパルール、ジェラニオール、ネロール、チモール、カルバクロール、オイゲノール、イソオイゲノール、サフロール、ベンズアルデヒド、キューミックアルデヒド（cumic aldehyde）、シンナムアルデヒド、サリチルアルデヒド、プレゴン、ツヨン、アスカリドールおよびシネオール；６）その他の雑多な薬剤、例えばクロルヘキシジン、クロロホルム、ブロノポル、グリダント、並びにカーソン（Kathon）ＣＧ（Rohm & Haas, フィラデルフィア、ペンシルバニア）として知られる５－クロロ－２－メチル－３－（２Ｈ）イソチアゾロンおよび２－メチル－３－（２Ｈ）イソチアゾロンの混合物；および７）上記の組み合わせである。

防腐性組成物に添加できる第三のタイプの即効殺菌性および／または持続性成分は窒素を含有する化合物を含む。この窒素は、強力な抗菌活性をもつ化学基に結合され、該窒素は構造的に、角質素に貯留部位を形成することに起因する生理化学的力による結合を妨害しない。好ましくは、この窒素化合物は皮脂に可溶である。ＮＨ（例えばクロロヘキシジン）、NH_2（例えばネオマイシン）、NH_3（例えば塩化ドデシルアンモニウム）またはNO_2（例えばクロロマイセチン）基をもつ物質は容易に角質層に結合することができる。

窒素は全てのＶ群元素の中で最も電気的陰性度が強く、共有結合窒素を含有する化合物との強度の反応性をもたらす。さらに、窒素は５価電子（３つの不対、２つの対合電子）を含み、理論的に５＋から３－の原子価を可能にする。共有結合およびイオン結合の両方におけるこの傾向は、広範囲の相互反応化合物に対する強い要求を生じる。そのような化学的多様性は、窒素化合物による抗菌活性の形成の基礎である。窒素はまた、それが陽性に荷電しており、さらに適用部位において陰性荷電基との結合に利用可能である化合物で極めて重要である。窒素原子が、構造的妨害をもたらす周囲の基から自由であればあるほど、直接染色性または持続性は大きくなる。窒素化合物において構造的に自由な窒素原子の数が多ければ多いほど、持続性は強くなる。さらにまた、殺菌活性を有する窒素と結合しているアルキルまたはアリールアルキルが重要である。窒素化合物の５つの一般的な群を防腐性組成物に加え、即効性の殺菌活性、持続性、浸透性および／または洗剤効果を提供

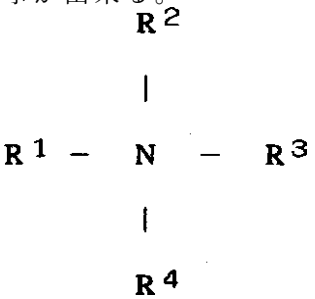
することができる。
その広範囲の活性スペクトルおよび顕著な持続性のために選択される窒素化合物の第一の群はピリジン化合物から成る（Ｉ群）。代表的な化合物は、２－アセチルピリジンチオセミカルバゾン；４－ピリジンメタノール；酸化ピリジン（例えば２－ピリジンチオール－１オキシドナトリウム、ビス（２－ピリジンチオ）亜鉛－１，１’－ジオキシド、ビスピリチオン（例えばピリチオン亜鉛およびビスピリチオンのアルカリ土類金属塩）およびＮ－tert－ブチルアミノ－２－ピリジン－１－オキシドを含む。酸化ピリジンは髪および皮膚に対して直接染色性を有する。ピリチオン亜鉛は無傷の表皮または粘液膜には容易に吸収されないが、皮脂に可溶で毛包に浸透し、それによってすすぎによる除去に抗する。皮脂へのその可溶性によって、この化合物は、尋常性座瘡、酒さ性座瘡において、さらにデオドラントとして極めて有用である。それは、高増殖性皮膚病（例えば乾癬および脂漏症）において細胞の回転速度を低下させる。真菌を含むその広いスペクトルのために、この化合物は、水虫、黒なまず、股部白癬、カンジダ症、おむつかぶれおよび爪真菌症に有用であろう。
ビスピリチオン塩（またピリジンチオン塩とも呼ばれる）は本発明の成分として極めて有効で、ビスピリチオンのマグネシウム塩および亜鉛塩が含まれる。残念ながら、これらの好ましいビスピリチオン塩は基本的にはアルコールに不溶である。結果として、即効殺菌性成分および持続性成分が単一の安定な溶液中に取り込まれることとなる本発明の即効殺菌性成分（特にアルコール）と合わせてビスピリチオンを用いて組成物を製造することは困難であった。
さらにまた、ピリチオンマグネシウム（Omadine MDS）は、本発明の脂肪酸とともに持続性成分として用いることは容易ではないことが分かった。なぜならば、遊離脂肪酸とビスピリチオンの活性を低下させる不溶性の沈殿物が形成されるからである。しかしながら、ピリチオンマグネシウムは、脂肪酸を取り込まない製剤では有用であろう。ピリチオンマグネシウムは眼の適用については極めて有用である。この化合物の強力な活性は、極めて低濃度（例えば１０ｐｐｍ）の使用を可能にするであろう。好ましい濃度は約０．０００１％から約１．０％であろう。
ローションまたはクリーム製剤では、ピリチオン亜鉛（Zinc Omadine）は遊離脂肪酸に匹敵する。なぜならば、亜鉛分子はピリチオンにキレートされていて、遊離脂肪酸と共役させるために利用できないからである。Zinc Omadineは、長鎖アルコール、長鎖不飽和脂肪酸、中鎖飽和脂肪酸および／またはそのエステルの存在下で乳化剤とともに製剤に加えることができる。Zinc Omadineは、約０．０００１％から約５．０％（ｗ／ｖ）の濃度で、より好ましくは約０．５％から約４％（ｗ／ｖ）の範囲で、最も好ましくは約１．０％から約２．０％（ｗ／ｖ）の範囲で取り込ませることができる。
驚くべきことに、ビスピリチオン（Omadine Disulfide）は、即効殺菌性成分として提唱される溶液（特にアルコール）に極めて可溶性あることが分かった。例えば、ビスピリチオンを約２．５％から３％（ｗ／ｖ）で７０％（ｖ／ｖ）のｎ－プロパノール溶液中のエメリー６４４脂肪酸の溶液に加えたとき、ビスピリチオンは完全に溶解し、脂肪酸およびビスピリチオンの両方の完全な活性を実質的に維する。ビスピリチオンがｎ－プロパノールおよび脂肪酸溶液に不溶であることは予想できない。ビスピリチオンは、本発明の持続性成分として添加される場合は、好ましくは約０．０００１％から約５％（ｗ／ｖ）の範囲で、より好ましくは約０．５％から約４％（ｗ／ｖ）の範囲で、最も好ましくは約１．５％から約２．５％（ｗ／ｖ）の範囲で添加される。ビスピリチオンは全ての微生物に対して有効である。
窒素化合物の第二のグループは、アルキルまたはアリールアルキルアミン（グループＩＩ）である。このグループは、十分なサブスタンティビティ及び抗菌作用を奏する。
窒素化合物の第三のグループは、第四アンモニウム化合物（グループＩＩＩ）である。これらの化合物は、膜の形成能力を有し、広い抗菌活性を示し、窒素グループの位置に応じて、高い（profound）持続性を発揮する有効な洗剤である。注目される第四アンモニウム化合物の一つのタイプは、直鎖アンモニウム塩である。好ましくは、本発明の実施に有用

なアンモニウム塩は、以下の一般式で示される水溶性第三アンモニウム塩の群によって特徴付けられる。



ここで、R^1の直鎖アルキル基は８～１４の鎖長を有していることが好ましい。Ｘ塩は、好ましくは、酢酸塩又は塩化物である。この例としては、酢酸オクチルアンモニウム（octylammonium acetate）、塩化デシルアンモニウム（decylammonium chloride）及び塩化テトラデシルアンモニウム（tetradecylammonium chloride）が含まれ、特に好ましくは塩化ドデシルアンモニウム（dodecylammonium chloride）である。好適な塩化ドデシルアンモニウム（dodecylammonium chloride）濃度は、約０．０００１％から約２５．０％（ｗ／ｖ）であり、より好ましくは、約０．０１％から約１５．０％（ｗ／ｖ）であり、最適には約０．５％から約１０．０％（ｗ／ｖ）である。４０％濃度の塩化ドデシルアンモニウム（dodecylammonium chloride）の水アルコール溶液は１．８８のｐＨを有し、殺菌剤のｐＨを低下させるために用いることが出来る。窒素は、異なる鎖長の化学基を有しており、R^1、R^2及びR^3は、付加的にエーテル又はアミン結合を含む飽和又は不飽和脂肪基及び／又はヒドロキシル側基（pendant hydroxl groups）であり、$R^1+R^2+R^3$中の炭素原子の合計数は、２８以下であり、Ｘは酢酸塩又は塩酸塩（etheracetate or chloride）である。R^2及びR^3は、メチル基とすることが出来る。

本発明による第四アンモニウム化合物の他のタイプは、以下の一般式で示される群とする事が出来る。



ここで、R^1、R^2、R^3及びR^4は、アキルル基であり、それぞれが同一のアルキル基でも、異なるアルキル基でもよく、置換若しくは非置換基とする事が出来、飽和又は不飽和基とすることができ、分枝又は非分枝基とすることが出来、環式又は非環式基とすること出来、エーテル、エステル又はアミド結合を含むことが出来、芳香族又は置換芳香族とするが出来る。窒素原子及び添加されたアルキル基が、分枝の機能部である正電荷に荷電された部分を形成する。この窒素に異極結合により結合された部分は、いかなるアニオンとすることも可能であるが、通常は塩を形成するための塩化物又は臭化物である。この群の化合物は、（窒素の位置に応じて）即効性（quick-kill）、洗浄力及び持続性を与える。殺菌剤として好適な第四アンモニウム化合物の例は、塩化ドデシルジメチルアンモニム（dodecyldimethyl-ammonium chloride）、塩化セチルジメチルアンモニウム（cethyldimetyl ammonium chloride）、塩化セチルピリジウム（cetylpryridium chloride）,塩化ベンズアルコニウム（benzalkonium chloride）、塩化ベンゼトニウム（benzethonium chloride）,ツインチェインクォーツ（twin chain quats）、ドミフェンブロマイド（domiphenbromide）、及び塩化Ｎ－（３－クロルアリル）ヘキサミニウム（N-（3-chloroallyl）hexaminium chloride）がある。重合ポリ第四アンモニウム化合物（polymeric polyquaternary ammonium compound）及び遊離基重合第四アンモニウム化合物は、添加された群が殺菌作

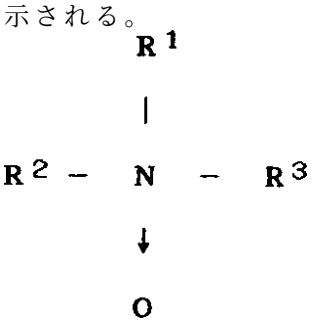
用を有している場合に用いることが出来る。本発明において好適な芳香族第四アンモニム化合物は、塩化セチルピリジウム又はHyamine 1622である。これらは、約０．０１％から約５．０％（ｗ／ｖ）、より好ましくは約０．０５％から約３．０％（ｗ／ｖ）及び最適には約０．１％から約２．０％（ｗ／ｖ）の濃度で用いることが出来る。

窒素化合物の第四のグループは、ビグアニド及びビスピークアニド（グループＩＶ）で構成される。このグループは、以前に開発された即効性および最高のサブスタンティビティを示す。この群のプロトタイプの化合物は、グルコン酸クロルヘキシジンである。窒素群は、芳香環の間にあるが、サブスタンティビティは、より少ない立体障害で窒素がより多く露出されるオクテニジン塩酸塩（octenidine hydrochloride）のような化合物において予測されるよりも大きくない。

窒素化合物の第五のグループは、アミン酸化物（グループＶ）である。アミン酸化物は、即効性、洗浄力、非刺激性、浸透性及び持続性を得るために用いられる。アミン酸化物は、もっとも顕著には、ある種の化粧品配合剤及びシャンプー中の可溶化剤又は乳化剤として、これまでに皮膚に接触する組成物中に用いられる。化合物は、乳化、クレンジング及び洗浄力における具体的な値の多くの望ましい属性を有しているとして示される。それらは、さらに、皮膚に対して非刺激性及び抗刺激性効果を有するものとして示される。水溶性アミン酸化物は、皮膚内及び／又は皮膚を通して吸収される治療剤の持続性を強化するために用いられる。

アミン酸化物は、強力な抗菌剤であり、主に疎水性アルキル鎖長に応じて分極された（polarized）Ｎ－Ｏグループの他の置換基により穏やかにのみ影響を受ける。Ｃ１２よりも短いアルキル基を含むアミン酸化物には非常に低い活性がみられ、４－ヘキサデシル化合物について最大の活性が見られる。すべてのアミン酸化物に関連するのは、窒素原子の位置であり、結合性能であり、大きなサブスタンティビティを生じる。

一般に、アミン酸化物には直鎖アルキル及び芳香性の二つのカテゴリーがある。両グループは、この殺菌剤の発明に関連している。この直鎖アミン酸化物は以下の一般式により例示される。



ここで、R^1は約６～約１８、好ましくは、約８～約１４のアルキル基の炭素原子を持つアルキル基である。R^2及びR^3は、好ましくはメチル基であるが、Ｒ基の一方または双方は、約８～１８、好ましくは約１０～約１４の炭素原子を持つアルキル基とすることが出来、またＲの一方はメチルとすることが出来る。窒素－酸素結合は、半極性結合を表す矢印によって示される。アミン酸化物の特定の例は、ドデシルジメチルアミン酸化物（dodecyldimethylamine oxide），トリデシルジメチルアミン酸化物（tridecyldimethylamine oxide）、テトラデシルジメチルアミン酸化物（tetradecyldimethylamine oxide）、ペンタデシルジメチルアミン酸化物（pentadecyldimethylamine oxide）、デセシルジメチルアミン酸化物（dececyldimethylamine oxide）、ヘプタデシルジメチルアミン酸化物（heptadecyldimethylamine oxide），オクタデシルジメチルアミン酸化物（octadecyldimethylamine oxide），ドデシルジエチルアミン酸化物（dodecyldiethylamine oxide），オクタデシルジブチルアミン酸化物（octadecyldibuthylamine oxide），ドデシルジブチルアミン酸化物（dodecyldibuthylamine oxide），テトラデシルジブチルアミン酸化物（tetradecyldibuthylamine oxide），オクタデシルジブチルアミン酸化物（octadecyldibuthylamine oxide），ビス（２－ヒドロキシ－エチル）ドデシルアミン酸化物（bis（2-hydroxy-ethyl）dodecylamine oxide）、ジメチル－（２－ヒドロキシドデシル）アミン酸化物

（dimethyl-（2-hydroxydodecyl）amine oxide）、３，６，９－トリオクソオクタンデシルジメチルアミン酸化物（3,6,9-trioxooctandecyl dimethyl amine oxide）及び３－ドデコキシ－２－ヒドロキシプロピル－ジ（２）－ヒドロキシエチル）アミン酸化物（3-dodecoxy-2-hydroxy propyl-di（2）-hydroxyethyl）amine oxides）を用いることが出来る。

即効性及びサブスタンティビティのための殺菌剤の発明において用いることが出来る芳香性アミン酸化物の四つのグループがある。これらは、ピロリジン－Ｎ－オキサイド（pyrrolidine-N-oxide）、ピペリジン－Ｎ－オキサイド（piperidine-N-oxide）、ペルヒドロアセピン－Ｎ－オキサイド（perhydroasepine-N-oxide）及びモルフォリン－Ｎ－オキサイド（morpholine-N-oxide）を用いることが出来る。

それぞれの芳香族アミン酸化物において、抗菌性は、窒素に結合されたアルキル基の長さによって決定される。モルフォリン－Ｎ－オキサイドは、例えばAzoneのように浸透性強化剤として有用である。８～１２の間の炭素数のアルキル基が有用である。しかしながら、１２～１８の鎖長を用いることが好ましい。

好適なアミン酸化物は、直鎖アルキルアミン酸化物、ピロリジンピペリジン－Ｎ－オキサイド、ピペリジン－Ｎ－オキサイド、ペルヒドロアセピン－Ｎ－オキサイド及びモルフォリン－Ｎ－オキサイドまたはそれらの塩を含んでいる。本発明におけるこれらの窒素化合物の好適な濃度は、約０．００１％～５．０％（ｗ／ｖ）、より好ましくは約０．０１％～約５．０％（ｗ／ｖ）であり、最適には約０．０５％～約３％（ｗ／ｖ）である。殺菌剤配合剤として使用可能な窒素化合物の他の群は、キノリン（グループＶＩ）である。本発明の対して有用なキノリンは、立体障害により禁止されておらず、サブスタンティビティ配合剤を生成するために結合可能なものである。

本発明において使用可能な窒素化合物の他の群は、抗生物質（グループＶＩＩ）である。サブスタンティビティを生成するために皮膚中又はそのの表面の構造に結合することが出来るアミノ基を持つネオマイシン等の抗生物質は、殺菌剤配合剤中に用いることが出来る。ネオマイシンが、アルコール及び脂質と組み合わされると、この組み合わせが、新生児から成人においてビスピリチオン（bispyrithione）の置換剤として特に効果的である。

窒素化合物の最後の群は、上記にリストされた窒素化合物の組み合わせで構成される（グループＶＩＩＩ）。殺菌剤配合剤において、即効性と持続性の双方を持つことが望ましい。窒素化合物のいくつかは、即効性に欠けるが、非常に優れた持続性を有している。例えば、ピリジン－Ｎ－オキサイド（Omadines）。窒素化合物のいくつかは、非常に優れた即効性及び持続性を有している。例えば、塩化ドデシルアンモニウム及びHyamine 1622。従って、グループＩ～ＶＩＩの要素のいかなる組み合わせをも、即効性と持続性の所望の効果を得るために殺菌剤配合剤として用いることが出来る。窒素原子が、適用位置に結合されると、アルキル基がその位置より突出するものと予測される。従って、アルキル基は、純粋脂質の機能に類似する疎水性で親油性表面の形成を助ける。

特定のタイプの殺菌剤配合剤を改良するために、他の要素を添加することが出来る。例えば、抗炎症剤として作用する皮膚配合剤（skin formulation）として、グリシルリシン酸を添加することが望ましいと予測される。殺菌剤へのヒアルロン酸の添加は、傷及び火傷殺菌剤において有効である。ウイルスを処理するために、２－デオキシ－Ｄ－グルコースを、殺菌剤の抗菌活性を高めるために添加することが出来る。

殺菌剤には、また、角質層、表皮及び皮膚層を通る殺菌剤成分の浸透度合いを調整する浸透制御剤を用いることが出来る。表皮層を透過する殺菌剤のための本発明による好適な組成物には、膜透過性成分が用いられる。これらの成分は、毛包脂乳腺、汗管及び表面及び角質層の深層に隠れた微生物を表面処理により確実に殺菌することを助ける。従って、好適な膜浸透性化合物も、殺菌性である。好適な浸透性化合物は、不飽和長鎖脂肪酸、脂肪酸のエステル、プロピレングリコール、中鎖飽和脂肪酸、及び中鎖アルコール（Ｃ８～Ｃ１４）である。基底細胞を越えて浸透することを防止することが重要な場合には、これは、鉱物油、ワセリン、セチル及びステアリルアルコールを含有することにより容易に達成することが出来る。皮膚との接触による刺激を防止することが重要な場合、リノール酸重

合体を含有することによりこれを達成することが出来る。
キレート剤を含有することにより殺菌性能が向上することが発見された。好ましくは、キレート剤は、カルシウム及びマグネシウムキレート剤であり、これらは、組成のｐＨを低下させる傾向がある。このタイプの適当なキレート剤は、ポリ燐酸、クエン酸、ホスホン酸、燐酸を含んでいる。有用なキレート剤は、アミノポリカルボキシル酸（例えば、ヒドロキシエチルイミノ二酢酸、ニトリロ三酢酸、エチレンジアミンテトラ酢酸、ヒドロキシエチルエチエチレンジアミン三酢酸、及びジエチレントリアミンペンタ酢酸）、アルファーヒドロキシ酸（例えば、酒石酸、クエン酸及びグルコン酸）、及び濃燐酸塩及びホスホン酸塩である。本発明に用いる好適なキレート酸は、最終的な用途により決定される。酸性のｐＨにおいては燐酸及びホスホン酸が好ましい。中性のｐＨにおいては、ホスホン酸とその塩の混合物又はエチレンジアミンテトラ酢酸とその薬学的に許容される塩の混合物、特にエチレンジアミンテトラ酢酸ナトリウムが好ましい。
他の有用なカルシウムキレート剤は、エタン－１－ヒドロキシ－１，１’－ジホスホン酸、メタンジホスホン酸、ヒドロキシメタンジホスホン酸及びその混合物を含む。
不飽和脂肪酸の飽和を防止するために。本発明の組成物に酸化防止剤を含有することが好ましい。適当な酸化防止剤は、ベータヒドロキシトルエン、ビタミンＥ、ビタミンＣ、アルファートコフェロール、プロピルガレートまたはTenox PGやTenox S1（Eastman Chemical Co., Kingsport, TN）等のプロピルガレートを含有する混合物である。好適な酸化防止剤は、酸化防止レベルを上昇させて抗炎症作用を達成するプロピルガレートである。没食子酸エステル、特にメチルガレートも、抗ウイルス効果、特にヘルペスウイルス及びサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス効果を発揮するために用いることが出来る。没食子酸エステルは、また、紫外線による皮膚の損傷や日焼けを防止する作用も有している。
長期使用を目的とする殺菌剤製品、特に手に頻繁に塗布される剤、例えばヘルスケア用手指消毒剤は、皮膚にとって有害となる場合がある。セチル及びステアリルアルコールは、ローションやクリームの一般的な成分である。セチル及びステアリルアルコールがｎ－プロパノール殺菌剤配合剤に添加されると、それらは比較的低温の大気温度で凝固して、それらの使用を不適当とする。しかしながら、セチル及びステアリルアルコールがエトキシル基化されて添加されると、安定な溶液を得ることが出来る。特に好適な製品は、乳化ろうPolawaxまたはPolawax 31（Croda, Inc., Parsippany. NJ）。Polawaxがアルコール中に４％間での濃度で添加されると、殺菌剤配合剤は、澄んだ状態に保たれる。より多くの量のPolawaxが脂質とともに添加されると、殺菌剤が乳化する。
特に好ましくは、Polawaxを６～１２％の濃度で添加する。過剰なPolawaxが添加されると、殺菌剤が非常に粘度の高いものとなるか若しくは固体となる。適当な量のpolawaxが用いられると、例えばZinc Omadine等のもともと不溶性の成分を、安定な乳剤中で懸濁させて使用可能とする機能を発揮する。長鎖アルコール又はエステルを懸濁配合剤中に使用することにより化粧品の効力や活性を大幅に向上することが出来る。長鎖不飽和脂肪酸の重合体を抗刺激効果のために使用することも可能である。
別の実施態様として本組成物中に着色及び組織（texture）成分を使用することができる。特にある種の実施態様においては、シックナーを用いて、アルコールが特にこれが速効殺生物成分として使われる場合に速やかに蒸発するのを抑制し、そして各種の低粘度流体が処置表面から脱落するのを防ぐことができる。効果的なシックナーとして米国デラウエア州ウイルミントンのアクアロン社により商品名Klucelの下で販売されているヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。本組成物を外科に用いる場合は、染料を添加して殺菌剤で処置された区域が医療施術者によって速やかに目視され処置の確認ができるようにすることができる。実施態様によっては、処方を変えて本組成物をある種目的のために効果的にクリーム状に変えることができる。本発明の成分はゲルとするためにカルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレンオキシドたとえばPolyox WSR 301、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール８，０００で粘液接着性とすることができる。これにより口中の傷たとえばアフトス（aphthous）潰瘍の処置が容易になる。またこの組合わせは長期の留置フォレーカテーテルと関連した院内感染を防ぐために尿道周囲区域に適用

する殺菌剤として効果的である。粘液接着性成分の添加によりある種の膣適用において効果が高まる。
本発明の殺菌組成物は通常の店頭販売薬又は処方薬成分と組合わせて保健の効果を得ることができる。今日の座瘡治療店頭販売薬はサリチル酸、イオウ、レゾルシン、レゾルシンモノアセテート及びベンゾイルパーオキシドを含んでおり、他方処方薬に限定されている薬剤たとえば抗生物質にはトリネトイン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クリンダマイシン又はこれらの組合わせが含まれる。今日の局部真菌感染治療薬たとえばウンデシレネート、ミコナゾール、クロトリマゾール、トルナフテート、テルコナゾール及びブトコナゾールを本発明の成分と組合わせることができる。今日の店頭販売日焼け止め処置薬はパラアミノ安息香酸、エチルヘキシルｐ－メトキシシンナメート及びシンナメートを含んでいる。本発明の成分は小さな傷の手当て剤たとえば店頭販売薬たとえばネオマイシン、バシトラミン、ポリミキシンＢ及びネオスポリン又は抗生物質と組合わせることができる。他の組合わせとして製品を高める薬剤たとえば鎮静剤、冷却剤、洗浄剤、アストリンゼント、止痒剤又は抗炎症剤（店頭販売の又は処方薬強度のコルチコステロイド）が挙げられる。本発明の成分は抗代謝物、サイトスタチック（cytostatic）剤、角度溶解剤又はタール製品と組合わせることができる。本発明の化合物は店頭販売薬又は処方薬の眼及び耳用の成分と組合わせることができる。
低ｐＨ値は速殺性において顕著な利点であるが、本発明殺菌組成物の特定の処方においては低すぎるｐＨ値は有害であると予想される。たとえば低すぎるｐＨ値はシックナー（Klucel）の加水分解、脂肪酸のエステル形成及びグリセロールモノラウレート（Lauricidin）をもたらす。
本発明の殺菌組成物は次の利点を提供するように処方されている。
抗微生物性が即座で長期に続く。
非常に高い殺比率好ましくは全殺を与える。
広い抗微生物殺スペクトルを与える。
ヒト及び哺乳類の皮フを刺激せずそして他の組織上での使用に容易に適応できる。
上皮中に浸透し結合してその中の微生物を殺すように適応できる。
皮フ表面に結合しその中の微生物を殺すように適応できる。
実質的期間を通して組成物で処置された組織上の微生物の量を低く保ち、そして実質的期間を通して組織上の又は組織中の微生物のレベルが通常に戻さない実質的な持続性を与える。
使用者に友好的であり、芳香、触覚品質及び他の組成物投与者及び受容者に快適な特性を有する。
殺菌剤として感受性組織上での使用を含む広範囲の医学的用途に適合させ又は変化させることができる。
比較的に製造が容易で、輸送時に安定であり、意図した目的に特に効果的である。
他の本発明の目的及び利点は以下に述べる実施態様から明らかであるが、本発明はこれら実施態様にのみ限定されるものではない。
実施例１：脂肪酸を含まない最小要件の殺菌剤の調製
表Ｉに示す殺菌剤を調製するため、まずｎ－プロパノールの容積の約９５％を増粘剤Klucelと混合する。Klucelを水和させるため、高いせん断を発生させる装置で２～３時間、または低いせん断のみを発生させる装置で一晩攪拌する。追加のｎ－プロパノール５％を加え、さらに連続的に攪拌しながら適量の乳化剤を添加する。所要のｐＨに調整し、適量のOmadine亜鉛を加え、脱イオン水を必要量加えて１００％とする。

表Ｉ　最小要件の殺菌剤のための処方例

COMPONENT	CONCENTRATION(%)
ALCOHOL	
N-Propanol[a]	70
EMULSIFIER	
Polawax[b]	6
PRESERVATIVE	
Zinc Omadine[b,c]	2
THICKENING AGENT	
Klucel[b]	1
pH ADJUSTING AGENT	
Phosphoric acid[b]	2

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

[c] Quick-kill and persistent agent.

実施例２：脂肪酸を含む最小要件の殺菌剤の調製
成分を表IIに示した、脂肪酸を含む殺菌剤を調製するため、まずｎ－プロパノールの容積の約９５％を増粘剤Klucelと混合する。Klucelを水和させるため、高いせん断を発生させる装置で２～３時間、または低いせん断のみを発生させる装置で一晩攪拌する。追加のｎ－プロパノール５％を加え、さらに連続的に攪拌しながら適量の乳化剤、脂肪酸、および酸化防止剤を添加する。所要のｐＨに調整し、適量のOmadine亜鉛を加え、脱イオン水を必要量加えて１００％とする。

表II 最小要件の殺菌剤のための処方例

COMPONENT	CONCENTRATION(%)
ALCOHOL	
N-Propanol[a]	70
EMULSIFIER	
Polawax[b]	6
FATTY ACID	
Emery 305[b]	5
PRESERVATIVE	
Zinc Omadine[b,c]	2
THICKENING AGENT	
Klucel[b]	1
pH ADJUSTING AGENT	
Phosphoric acid[b]	2
ANTIOXIDANT	
Propyl gallate[b]	0.1

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

[c] Quick-kill and persistent agent.

実施例３：新規殺菌剤処方のOmadineおよび他の潜在的有効成分の抗菌活性の試験管内測定

ビスピリチオン（Omadine亜鉛）、２種の遊離脂肪酸加水分解物（Emery ３１５およびEmery ６４４）、酢酸、プロピレングリコール、および２種の殺菌剤処方すなわちビスピリチオン２．５％と脂肪酸３．０％とを含み、Klucelを０．２５％含むものと含まないもの（それぞれ、ＡＳ＋ＫおよびＡＳ－Ｋ）、を包含する７種の化合物ないし混合物について試験した。殺菌剤混合物のｐＨは２．７～２．８であった。

University of Iowa Hospitals and Clinics（Iowa City, Iowa）の臨床患者感染症からの200の細菌および真菌の単離物を用いて、抗菌活性を測定した。各株をMedical Microbiology Divisionの研究室で用いられている慣用的な方法（Vitek Systems, APIなど）によって同定した。以下の種を処理した：Staphylococcusaureus（10株、５株はメチシリン耐性）、凝結酵素陰性ブドウ状球菌（４種を代表する10株、５株がメチシリン耐性）、Enterococcus spp.（10株）、Streptococcus pyogenes（10株）、β溶血性Ｂ群、Ｃ群およびＧ群ストレプトコッカス（10株）、Corynebacterium jeikeium（10株）、Corynebacterium parvum（以前のPropionibacterium acnes）（10株）、Escherichia coli（２種を代表する10株）、Enterobacter spp.（10株）、Klebsiella spp.（２種を代表する10株）、Pseudomonas aeruginosa（10株）、Citrobacter spp.（10株）、インドール陽性Proteeae（10株）、Salmonella/Shigella spp.（10株）、Serratia marcescens（10株）、Acinetobacter spp.（10株）、Xanthomonas maltophilia（10株）、Prevotella bivia-disiens（10株）、Bacteroides fragilis（10株）、Gardnerella vaginalis（10株）、Lactobacillus

spp.（10株）、Mobiluncus spp.（10株）、Aspergillus spp.（５株）、Candida albicans（５株）、Candida spp.（５株）、および皮膚糸状菌（５株）。
全ての感受性テストは、National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）の推奨に従う方法により行った。Mueller-Hinton寒天（Difco Laboratories, Detroit, MI）に、培養条件の面倒な種のために５％ヒツジ赤血球を補充して用いた。希釈スケジュールは、各化合物もしくは混合物の溶液の10％～0.001％の範囲におよぶ希釈の予備的なパイロット研究に基づいて選択した。以下の希釈範囲を、パイロット研究実験に従って各物質／混合物のために用いた；１）ビスピリチオン、０．２５％～０．００１％、もしくは250～１μg/ml；２）酢酸および２つの殺菌剤混合物４％～０．００５％；および３）プロピレングリコールおよび２つの脂肪酸加水分解物、Emerry 644およびEmersol 305、１６％～０．２５％。殺菌剤溶液および脂肪酸は％溶液として示したが、実際には与えられた処方物の希釈、例えば、１：２５～１：６４００を表す。
寒天培地のｐＨは、NCCLSの推奨に従って、７．２～７．４であった。したがって、最大で酸性ｐＨの範囲で作用するいくつかのこれらの物質の抗菌作用は、病原性生物の成長に都合のよい標準的な微生物学的ｐＨレベルでのテストのせいで、実際より低く評価される可能性がある。
表ＩＩＩには、パイロット研究で得た最少阻害濃度（MIC）を示し、そこで、１０％～０．００１％溶液を研究室の株である７つの最近および１つの酵母に対してテストした。これらの結果から、アッセイの希釈範囲を選択した。
殺菌剤処方物（n-プロピルアルコール中２．５％Zinc Omadineおよび３．０％脂肪酸）を、濃化剤（０．２５％Klucel）と一緒にもしくは無しで、最終濃度の希釈物としてテストした場合、表ＩＩＩに示すように優れた阻害効果を得た。全てのグラム陽性生物は０．１％未満の希釈で阻害され、全てのグラム陰性生物は１．０％未満の希釈で阻害された。

Table III. DILUTION MIC TEST RANGING PILOT STUDY FOR SEVEN ANTIMICROBIAL AGENTS OR MIXTURES AGAINST BACTERIA AND YEAST CONTROL STRAINS

Organism	MIC in % dilution for various antimicrobial and mixtures[a]						
	Omadine	Emery 644	Emersol 315	Antiseptic - Klucel	Antiseptic + Klucel	Acetic Acid	Propylene Glycol
S. aureus 25923	0.001	1	1	0.1	0.1	1	>10
S. aureus 29213	0.001	1	1	0.1	0.1	1	>10
S. epidermidis 7872	0.001	1	1	0.1	0.1	1	>10
E. faecalis 29212	0.001	1	10	0.1	0.1	1	10
E. coli 25922	0.01	10	>10	0.1	0.1	1	10
P. aeruginosa 27853	0.1	10	>10	1	1	1	10
C. albicans 8501	0.01	10	>10	0.01	0.01	1	10

[a] Dilution schedule in Log10 intervals of the provided solution (1:100 dilution of acetic acid = 0.36% (w/v) and a 1% solution Zinc Omadine = 1000 μg/ml.

Table IV. ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SEVEN AGENTS OR MIXTURES TESTED AGAINST 109 CLINICAL BACTERIAL ISOLATES

Organism (No. tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
GRAM POSITIVE BACTERIA				
S. aureus (10)	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001
	Emery 644	<0.25	<0.25	<0.25
	Emersol 315	<0.5	0.5	<0.25-0.5
	AS-K	<0.015	<0.015	<0.015
	AS+K	<0.015	<0.015	<0.015
	Acetic acid	0.12	0.12	<0.06-0.12
	Propylene glycol	16	16	8-16
Coagulase-negative staphylococcus (10)[b]	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001-0.002
	Emery 644	<0.25	0.5	<0.25-0.5
	Emersol 315	0.5	1	<0.25-1
	AS-K	<0.015	0.03	<0.015-0.03
	AS+K	<0.015	0.03	<0.015-0.06
	Acetic acid	0.12	0.12	<0.06-0.12
	Propylene glycol	8	8	4-8
Enterococcus spp. (10)[c]	Bispyrithione	0.002	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	0.5	0.5	<0.25-0.5
	Emersol 315	0.5	0.5	<0.25-0.5
	AS-K	0.06	0.06	0.03-0.06
	AS+K	0.06	0.06	0.03-0.06
	Acetic acid	0.12	0.12	0.12
	Propylene glycol	8	8	8

Organism (No. tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
S. pyogenes (9)	Bispyrithione	0.002	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	1	1	0.5-1
	Emersol 315	1	1	1
	AS-K	0.06	0.12	0.03-0.12
	AS+K	0.06	0.12	0.03-0.12
	Acetic acid	<0.06	<0.06	<0.06
	Propylene glycol	16	16	16
β-haemolytic streptococci GR. B, C and G (10)[d]	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001
	Emery 644	1	1	0.5-1
	Emersol 315	1	1	1
	AS-K	0.03	0.03	0.03
	AS+K	0.03	0.03	<0.015-0.03
	Acetic acid	0.12	0.12	0.12
	Propylene glycol	16	16	16
C. jeikeium (10)	Bispyrithione	0.002	0.002	0.002-0.004
	Emery 644	1	1	0.5-1
	Emersol 315	1	1	1
	AS-K	0.12	0.12	0.12
	AS+K	0.06	0.06	0.06-0.12
	Acetic acid	0.12	0.12	<0.06-0.12
	Propylene glycol	8	16	4-16

Organism (No. tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
C. parvum (10)	Bispyrithione	0.008	0.008	0.004-0.008
	Emery 644	1	1	1
	Emersol 315	2	2	2
	AS-K	0.12	0.12	0.12-0.25
	AS+K	0.12	0.25	0.12-.025
	Acetic acid	0.12	0.12	0.12
	Propylene glycol	16	16	16
GRAM-NEGATIVE BACTERIA				
E. coli (10)	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001
	Emery 644	1	2	1-2
	Emersol 315	16	16	8-16
	AS-K	0.03	0.03	0.03
	AS+K	0.03	0.03	0.03
	Acetic acid	<0.06	<0.06	<0.06
	Propylene glycol	16	16	16
Enterobacter spp. (10)[a]	Bispyrithione	0.002	0.002	0.002
	Emery 644	2	4	2-4
	Emersol 315	>16	>16	>16
	AS-K	0.06	0.06	0.06
	AS+K	0.06	0.06	0.06-0.12
	Acetic acid	<0.06	<0.06	<0.06
	Propylene glycol	16	16	16

Organism (No. tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
Klebsiella spp. (10)[f]	Bispyrithione	0.002	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	2	4	2-4
	Emersol 315	>16	>16	16->16
	AS-K	0.06	0.06	0.03-0.12
	AS+K	0.06	0.06	0.03-0.12
	Acetic acid	<0.06	<0.06	<0.06
	Propylene glycol	16	16	16
P. aeruginosa (10)	Bispyrithione	0.12	0.12	0.12
	Emery 644	2	4	2-4
	Emersol 315	16	16	8-16
	AS-K	1	1	1
	AS+K	0.5	1	0.5-1
	Acetic acid	<0.06	<0.06	<0.06
	Propylene glycol	8	16	8-16

[a] Bispyrithione 0.001% solution. Other MICs represent (w/v) calculated % solutions.

[b] Also *S. simulans* (2 strains).

[c] Includes *E. faecalis* (5 strains), *E. faecium* (2 strains), *E. avium* (1 strain), and *E. raffinosus* (1 strain).

[d] Includes serogroups B (3 strains), C (1 strain) and G (6 strains).

[e] Includes *E. cloacae* (7 strains) and *E. aerogenes* (3 strains).

[f] Includes *K. oxytoca* (2 strains) and *K. pneumoniae* (8 strains).

Table V. ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THREE AGENTS TESTED AGAINST SEVERAL ADDITIONAL BACTERIAL ISOLATES

Organism (no tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
GRAM NEGATIVE BACTERIA				
Citrobacter ssp. (10)[b]	Bispyrithione	0.002	0.002	0.002-0.004
	Emery 644	2	2	2
	AS+K	0.06	0.06	0.03-0.12
Indole-positive *Proteeae* (10)[c]	Bispyrithione	0.004	0.015	0.004-0.015
	Emery 644	2	2	2
	AS+K	0.12	0.5	0.12-0.5
Salmonella/Shigella (10)[d]	Bispyrithione	0.002	0.002	0.002
	Emery 644	4	4	2-4
	AS+K	0.06	0.06	0.06
S. marcescens (10)	Bispyrithione	0.004	0.004	0.002-0.004
	Emery 644	4	4	4
	AS+K	0.12	0.12	0.06-0.12
Acinetobacter ssp. (10)[e]	Bispyrithione	0.004	0.015	<0.001-0.015
	Emery 644	1	2	1-2
	AS+K	0.25	0.5	0.03-1
X. maltophilia (10)	Bispyrithione	0.015	0.03	0.004-0.03
	Emery 644	2	4	2-4
	AS+K	0.5	1	0.12-1

Organism (no tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
VAGINOSIS-ASSOCIATED BACTERIA				
P. bivia-disiens (10)	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001
	Emery 644	0.5	0.5	<0.25-1
	AS+K	<0.015	0.03	<0.015-0.03
B. fragilis (10)	Bispyrithione	0.002	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	1	1	0.5-1
	AS+K	0.06	0.06	0.03-0.06
G. vaginalis (10)	Bispyrithione	<0.001	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	<0.25	<0.125	<0.25
	AS+K	0.06	0.06	<0.015-0.12
Lactobacillus spp. (10)	Bispyrithione	<0.001	<0.001	<0.001-0.004
	Emery 644	2	2	<0.25-2
	AS+K	<0.015	<0.015	<0.015-0.25
Mobiluncus spp. (10)	Bispyrithione	0.002	0.002	<0.001-0.002
	Emery 644	<0.25	<0.25	<0.25
	AS+K	0.12	0.12	<0.015-0.12
YEAST AND FUNGI				
Aspergillus spp. (5)[f]	Bispyrithione	<0.001		<0.001-0.015
	Emery 644	>16		4->16
	AS+K	1		<0.015-1
C. albicans (5)	Bispyrithione	<0.001		<0.001
	Emery 644	>16		>16
	AS+K	<0.015		<0.015

Organism (no tested)	Antimicrobial Agent	MIC as a % solution[a] MIC50	MIC90	Range
Candida spp. (5)[g]	Bispyrithione	<0.001		<0.001
	Emery 644	2		0.05->16
	AS+K	<0.015		<0.015
Dermatophytes (5)[h]	Bispyrithione	<0.001		<0.001
	Emery 644	0.5		0.5
	AS+K	<0.015		<0.015

[a] Bispyrithione 0.001% solution. Other MICs represent (w/v) calculated % solutions.

[b] Includes *C. diversus* (6 strains) and *C. freundii* (4 strains).

[c] Includes *M. morganii* (5 strains) and *Providencia* spp. (5 strains, 2 species).

[d] Includes *S. enteritidis* (6 strains) and *S. sonnei* (4 strains).

[e] Includes *A. anitratus* (8 strains) and *A. lwoffii* (2 strains).

[f] Includes *A. flavus* (2 strains), *A fumigatus* (2 strains), and *A. terreus* (1 strain).

[g] Includes *C. glabrata* (1 strain), *C. krusei* (1 strain), *C. lusitaniae* (1 strain), *C. parapsilosis* (1 strain), and *C. tropicalis* (1 strain).

[h] Includes one strain each of *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, and *Trichophyton* spp.

40 30 20 10

Table VI. EFFECTS OF 5% SHEEP BLOOD ON THE AGAR DILUTION MICs OF THE ANTISEPTIC SOLUTION PLUS KLUCEL

Organism	MIC as a % Antiseptic Solution:	
	Agar + 5% Sheep[a]	Agar Alone
C. albicans (8501)	0.008	0.015
E. coli (25922)	0.015	0.015
E. faecalis (00049)	0.015	0.015
P. aeruginosa (27853)	0.25	0.25
S. aureus (29213)	0.03	0.03
S. aureus (25923)	0.03	0.03

[a] Agar supplemented with 5% sheep blood.

幅広い種々の臨床的細菌単離物に対する７つの抗菌剤についての結果を、テストした生物の５０％および９０％を阻害する濃度として表にし、表ＩＶに示す。MICの範囲もまた各テスト物質について示す。

ビスピリチオン、脂肪酸、および殺菌剤+Klucelの抗菌活性は、別のグラム陽性細菌、膣炎（vaginosis）関連細菌、酵母およびカビいくつかの微生物の臨床的単離物を用いて測定した。表Ｖは、テストした生物の５０％および９０％を阻害する濃度として結果を、MIC範囲も提供して示す。

NCCLS手法を用いるこれらのin vitro感受性テストにより、ビスピリチオン製造者（Olin Chemicals）によって以前に述べられていた効力の範囲およびレベルを確認する。ビスピリチオンは、全ての重要なグラム陽性病原菌を＜０．００４％で、もしくは＜４０μg/mlで阻害する活性の範囲を有する。同様に、PseudomonasおよびXanthomonas spp.を除いて、テストした全ての腸溶性桿菌は、＜０．００４％で、もしくは＜４０μg/mlでMICを有していた。Pseudomonas aeruginosaおよびXanthomonas maltophiliaは、それぞれ＜０．１２％（１２０μg/ml）および＜０．１５％（１５０μg/ml）でより高いMICを有していた。Aspergillus app.、Candida albicans、他のCandida spp.および皮膚糸状菌はビスピリチオン濃度が＜０．００１％もしくは１０μg/mlで阻害された。

脂肪酸加水分解物は、ビスピリチオンと同等の範囲の活性を有していた。Emery 644は、グラム陽性生物に対してテストされた場合、一般に、効力において、Emersol 315と同じかもしくは２倍優れていた。テストした全てのグラム陽性細菌は、もとの加水分解物の1:50希釈により阻害された。Emery 644はまた、グラム陰性桿菌（４－～＞８－倍）およびCandida albicansに対してEmersol 315よりも、より活性であった。全てのEmery 644のMICは、与えられた完全長加水分解物の＜４％、もしくは1:25希釈であった。

プロピルアルコール中２．５％ビスピリチオンおよび３．０％脂肪酸の防腐処方物を、klucelと一緒にもしくは無しで最終濃度の希釈物としてテストした場合、優れた阻害が観察された。全てのグラム陽性およびグラム陰性生物がそれぞれ＜０．１２％（１：８００希釈）および＜１％（＜１：１００希釈＞で阻害された。膣炎関連生物は、＜０．０２５％（＜１：４００希釈＞で、真菌は＜１％（＜１：１００希釈＞で効果的であった。

血液が、n-プロピルアルコール中２．５％ビスピリチオンおよび３．０％脂肪酸+Klucelからなる殺菌剤溶液の抗菌活性に及ぼす影響を評価するため、NCCLS手法を、ヒツジの血液５％が入るかまたは入らないMueller Hinton寒天プレートを用いて行った。抗菌活性は、テストした生物の５０％を阻害する濃度として測定した。表ＶＩに示すように、ヒツジの赤血球５％を含むかもしくは含まない培地について測定されたKlucelを含む殺菌剤についてのMICの比較は、著しい差違を示すことができなかった。少量の血液は脂肪酸もしくはビスピリチオンの効力に影響しないようである。

実施例４：保健衛生担当者の手洗い用洗剤（health care personnel hand wash）の調製およびその抗菌活性の具体的測定

保健衛生担当者手洗い用洗剤殺菌剤の５つの処方物を、実施例２に示された手法に従って、下記の表ＶＩＩに示した成分をあわせ、リン酸、Dequest 2010もしくはクエン酸でpHを３．００～３．５０に調整し、脱イオン水で１００％にすることにより調製した。最終濃度はパーセント（v/v）もしくはパーセント（w/v）のいずれかで示す。

テストは、表ＶＩＩに概説した処方物＃５を用い、保健衛生担当者手洗い用洗剤物質の承認についての食品医薬品局の指針に従って行った。Federal Register５９：３１４４８－３１４５０（１９９４年６月１７日）。このテストは、１０サイクルの、１ml当たり６×10^6コロニー形成単位（cfu/ml）のSerratia marcescens ATCC 14756（American Type Culture Collection, Rockville MD）の混入懸濁物による汚染、それに続くテスト製品による洗浄、および続く最初の汚染、１回目の洗浄、５回目の洗浄および１０回目の洗浄後の培養からなる。このテストの目的は、保健衛生担当者の手を汚染している一時的な微生物の数を、使用者の手に有害な影響を与えることなくできるだけ低下させることである。

殺菌剤洗浄手法において、３mlの新規な殺菌剤を一方の手の掌に置き、次いで、殺菌剤を、指間を含む手の全表面にこすりつけた。テストした殺菌剤処方物は約４５秒間風乾したので、水によるすすぎは必要なかったし望ましくなかった。手を約１０分間空気中に維持したのち、別々の培養物を左右の手から、改変した“グローブジュース法”に従って入手した。ゆるい手袋を左右の手にかぶせ、５０～１００mlの滅菌サンプリング溶液（滅菌水１Ｌ当たり０．４ｇのリン酸カリウム、一塩基、１０．１ｇのリン酸ナトリウム、二塩基、および１ｇのTriton X-100、pHを７．８に調整）を各手袋に添加した。

手の全表面、特に指の爪の周辺の領域を１分間マッサージした。次いで、各手袋中のサンプリング溶液のアリコートを標準的な微生物学的技術を用いてSerratia marcescensについて培養し、ベースラインからの微生物数の数の変化を得た。

保健衛生手洗い用洗剤テストの結果を表ＶＩＩＩに示し、表中のデータは絶対的（absolute）コロニー数を表す。ベースラインは３つの対象の完全な平均であり、１×10^6cfu/mlであった。優れた抗菌作用は、１回目の洗浄後では約１×10^6から約６０cfu/mlまで、５回目の洗浄後では約１２．５cfu/mlまで、１０回目の洗浄後では約１０cfu/mlまで、微生物数が低下したことにより示された。

Table VII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF HEALTH-CARE PERSONNEL HAND WASH

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5
ALCOHOL					
N-Propanol[a]	70	-	-	-	70
Isopropyl[a]	-	70	-	-	-
Ethyl[a]	-	-	70	-	-
Mixtures					
N-Propanol[a]	-	-	-	50	-
Isopropyl[a]	-	-	-	20	-
FATTY ACIDS					
Emery 305[b]	2	2	2	2	-
Emery 644[b]	-	-	-	-	1
Glycerol monolaurate[b]	-	-	-	-	1.5
Polymers of fatty acids[b]	2	1	-	4	-

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5
DETERGENT					
Dodecylammonium chloride[b]	2	1	2	1	-
Hyamine 1622[b]	1	2	1	2	-
THICKENING AGENT					
Klucel[b] HFNF (1500-3000)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4
SCENTS					
Phenylethyl Alcohol[b]	0.25	0.25	0.25	0.25	2
Alpine Scent[b]	0.25	-	0.25	-	-
Baby Powder Scent[b]	-	0.25	-	0.25	-
PRESERVATIVE					
Zinc Omadine[b,c]	0.1	0.1	0.1	0.1	-
Liquipar Oil[b]	0.1	0.1	0.1	0.1	0.8

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5
ANTIOXIDANT					
Tenox PG[b]	-	-	-	-	0.1
Alpha tocopherol[b,d]	-	-	-	-	0.1
EMULSIFIER					
Polawax[b]	6	-	6	-	-
Arlacel[b]	-	3	-	3	-

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

[c] 48% suspension.

[d] 5IU/0.1 ml

Table VIII. ANTIMICROBIAL ACTION OF HEALTH CARE PERSONNEL HAND WASH ANTISEPTICS

	First Wash		Fifth Wash		Tenth Wash	
Subject	Left	Right	Left	Right	Left	Right
A	18	0	0	0	0	0
B	0	18	0	0	0	0
C	131	18	75	0	0	0

実施例５：手術用ハンドスクラブの調製
手術前の手のこすり洗いにおいて好ましい、殺菌剤作用のより強力な清浄作用およびより深い浸透を提供するため、手術用ハンドスクラブの４つの処方物を、下記の表ＩＸに示した成分をあわせ、リン酸でpHを３．００～３．５０に調整し、脱イオン水で１００％にすることにより調製した。最終濃度は、パーセント（v/v）もしくはパーセント（w/v）のいずれかとして示す。
実施例６：増加した皮膚叢を用いる定量的な皮膚の除菌評価
手術もしくは任意の侵襲性の手法に先立って、皮膚は、感染を防ぐため、皮膚状の微生物の量を減らす抗菌製品で、はじめに下準備される。この研究は、新規な殺菌剤の、コントロール部位と比べた皮膚の叢を減少させる能力におけるその効果を研究するために行った。
スクラブ処方物は、実施例２の手法に従って調製し、表Ｘの処方を用い、リン酸でpHを２．５±０．５に調整し、滅菌水で１００％にした。
Omadineクリームを、％（w/v）で示された表ＸＩの処方に従って、油性成分を４０℃で一緒に溶かし、攪拌している間にその油に水相成分を添加し、４０℃に再加熱して滅菌水で１００％にし、混合物を凝結させることにより調製した。
最低６日間の洗浄期間の後、ボランティアの背中をサランラップで覆い、Leukosilk Dressingで固定した。覆ってから約４８時間後にサランラップをはずした。皮膚を風乾した。

Table IX. EXEMPLARY FORMULATIONS OF SURGICAL HAND SCRUB

	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER			
COMPONENTS	1	2	3	4
ALCOHOLS				
N-Propanol[a]	62	-	-	-
Isopropyl[a]	-	70	-	-
Mixtures				
(1) N-Propanol[a]	-	-	50	-
+ Isopropyl[a]	-	-	20	-
(2) N-Propanol[a]	-	-	-	40
+ Ethyl[a]	-	-	-	30
EMULSIFIER				
Polawax A31[b]	4	-	4	-
Arlacel 165[b]	-	4	-	4
DETERGENT				
Dodecylammonium chloride[b,c]	25	-	-	-
Amine Oxide[b]	-	10	-	-
Cetylpyridium chloride[b]	-	-	10	-
Hyamine 1622[b]	-	-	-	10
Mixtures				
Laurylamine oxide[b]	-	-	5	5
Dodecylammonium chloride[b]	-	10	5	5

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4
THICKENING AGENT				
Klucel[b] HFNF (1500-3000)	1	1	1	1
SCENTS				
Phenylethyl alcohol[b]	0.25	0.25	0.25	0.25
Alpine[b]	0.25	-	-	-
Other[b]	-	0.25	0.25	0.25
PRESERVATIVE				
Zinc Omadine[b,d]	2	1	2	1
Liquipar oil[b]	1	1	1	1
ANTIOXIDANT				
Tenox Pg[b]	0.10	-	0.10	-
Tenox S1[b]	-	0.10	-	0.10

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

[c] Hydro-alcoholic concentrate.

[d] 48% suspension.

Table X. FORMULATION FOR SURGICAL PREOPERATIVE ANTISEPTIC

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b]
N-Propanol[a]	70
Iodine crystals (I_2)[b]	2
Emery 644[b]	1
Klucel[b]	1
Tenox PG[b]	0.2
Sodium EDTA[b]	0.05
Glycerine[b]	2

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

Table XI. FORMULATION FOR OMADINE CREAM SURGICAL PREOPERATIVE ANTISEPTIC

COMPONENTS	CONCENTRATION[a]
OIL PHASE	
Stearyl alcohol[a]	4.53
Cetyl alcohol[a]	5.43
White petrolatum[a]	12.0
Mineral oil[a]	18.0
WATER PHASE	
Tween 80[a]	4.5
Sorbitol monolaurate[a]	2.0
Glycerine[a]	2.0
Aloe 10X[a]	2.0
Omadine[a]	1.5

[a] Concentration in percent (w/v).

次いで、滅菌テンプレートを用いて、滅菌皮膚マーカーで背中にグリッドをつけた。スクラブ処方物を、滅菌手術用スポンジブラシの1/4を用いて塗布した。ブラシをスクラブ溶液に浸し、決められたテスト領域に溶液をこすりつけることにより塗布した。テスト部位上に存在する殺菌剤が豊富にあることをいつも確認するために必要なので、ブラシを絞りながら、ブラシによるこすり付けを約９０秒間続けた。９０秒後、ブラシを溶液に再び浸し、さらに９０秒間塗布し、合計３分間行った。２度目の塗布の後、テスト部位をアルコールの蒸発に任せて完全に乾燥させた。

Omadine Creamを、塗布する者が滅菌手袋をつけて手で１分間皮膚に塗布し擦り込んだ。クリームは１．５％のOmadineを含んでいた。約５ｇを各テスト部位に塗布した。

培養物は、Williams and Klingmanの定量的な培養物スクラブ技術を用い、適切な中和化サンプリング溶液の入った滅菌スクラビングカップ（５．０７ｃｍ^2、内部表面積）を用いて入手した。３mlのサンプリング溶液をピペットでとり、その領域を、穏やかな圧力で１分間、滅菌テフロン“ポリースマン”を用いて擦った。流体を吸引し、３mlの新しい溶液で置き換え、擦ることを繰り返した。このようにしてベースライン、および以後擦った後、１０分、６時間、および２４時間後に培養物を得た。

この研究の結果を表ＸＩＩ－ＸＩＶに示す。どちらの殺菌剤処置も、コントロール数とは逆に微生物数の減少を示した。アルコール－ヨード殺菌剤は、塗布後１０分以内に非常に著しい低下を示し、２４時間にわたってそれを維持し、ビスピリチオン非存在下でも優れた迅速な殺傷力および持続性を示した。Zinc Omadine殺菌剤は、１０分間で微生物数の著しい減少を示し、時間の終わりまで継続した低下を示した。

Table XII. ALCOHOL ANTISEPTIC POST-TREATMENT MICROBIAL COUNT (LOG BASE 10 COUNTS/CM²)

Subject No.	Baseline	10 min.	6 Hours	24 Hours
# 1	5.982271	0.3802	0.38021	1.23045
# 2	0.857332	0.3802	0.38021	0.07918
# 3	5.301030	0.0792	0.07918	0.07918
# 4	6.079181	1.5051	0.07918	0.38021
# 5	5.079181	1.6127	1.98677	1.81291
# 6	5.612784	-	0.07918	0.07918
Mean	5.651963	0.6596	0.6433	0.61018
Log Reduction	-	4.9923	5.0086	5.04177

Table XIII. ZINC OMADINE POST-TREATMENT MICROBIAL COUNT (LOG BASE 10 COUNTS/CM²)

Subject No.	Baseline	10 min.	6 Hours	24 Hours
# 1	5.653213	5.6627	4.17609	2.98227
# 2	5.447158	5.7482	4.04139	2.81291
# 3	5.653212	5.0515	2.89763	3.07918
# 4	5.14973	4.7993	3.79239	3.07918
# 5	5.991226	5.7160	3,60206	3.62758
# 6	5.380211	4.8388	4.23044	3.14613
Mean	5.589999	5.3783	3.79000	3.12707
Log Reduction	-	0.21161	1.79999	2.46293

Table XIV. CONTROL AREA POST-TREATMENT MICROBIAL COUNT (LOG BASE 10 COUNTS/CM²)

Subject No.	Baseline	10 min.	6 Hours	24 Hours
# 1	5.39794	5.9867	5.11394	5.04139
# 2	5.778151	5.8750	5.11394	5.07918
# 3	5.838849	5.7076	5.07918	5.14613
# 4	5.477121	6.5682	4.77085	4.94448
# 5	5.724276	6.2304	5.14612	5.56820
# 6	4.556303	4.9031	5.56820	4.61278
Mean	5.462107	5.8785	5.13204	5.065362
Log Reduction	-	0.4164	0.33065	0.396745

実施例７：手術前殺菌剤の配合および処置評価
６種の手術前殺菌剤配合物を、下表XVに記載の成分を混合し、リン酸でｐHを３．００から４．００に調製し、イオン除去した水で総量１００mlになるようにして、実施例２に記載の方法により調製した。最終濃度はパーセント（ｖ／ｖ）またはパーセント（ｗ／ｖ）のいずれかに示したとおりである。
殺菌剤配合物＃６の抗菌作用を、試験部位として腹部および単径部線を明記した米国食品医薬局（ＦＤＡ）の術前患者皮膚準備プロトコルを用いて、石鹸と水とのスクラブ（こすり洗い）およびヨードホール（Iodophor）（Betadine）でのスクラブと比較した。官報５９：３１４５０－３１４５２（1994年6月17日）。腹部および単径部線の一方の側部を試験部位として使用し、反対側をベースラインの対照部位として使用した。試料を、実施例６に記載のスクラブ・カップ法（scrubbing cup technique）を用いて、ベースライン、そして処置の１０分後、６時間後および２４時間後に採取した。殺菌剤スクラブ配合物、および石鹸と水のスクラブ時間は３分間で、ヨードホールは５分間であった。
比較試験（表ＸＶＩ－ＸＸＩ）の結果は、すべての時点で、殺菌剤の抗菌作用が石鹸と水、およびヨードホールよりも高いことを示している。殺菌剤による処置の１０分後、腹部での微生物数は５９－１００％滴下、単径部線では８７－１００％滴下で、非常に効果的な即殺性を示している。総合的には、微生物数における４８－１００％は、殺菌剤による処置の２４時間後も維持された。

Table XV. FORMULATIONS OF PREOPERATIVE ANTISEPTICS

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5	6
ALCOHOL						
N-Propanol[a]	67	-	-	-	-	70
Isopropyl Alcohol[a]	-	70	-	-	-	-
Ethyl Alcohol[a]	-	-	70	-	-	-
Mixtures						
N-Propanol[a]	-	-	-	40	-	-
+ Isopropyl[a]	-	-	-	30	-	-
N-Propanol[a]	-	-	-	-	50	-
+ Amyl[a]	-	-	-	-	17	-
PROPYLENE GLYCOL[a]	5	-	-	-	-	-
EMULSIFIER						
Polawax[b]	6	6	6	6	6	6

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5	6
FATTY ACIDS						
Emery 644[b]	2	-	2	-	2	2
Emery 305[b]	-	2	-	2	-	-
NITROGEN COMPOUND						
Dodecylammonium chloride[b,c]	4	-	-	-	4	-
Hyamine 1622[b]	-	2	-	-	-	2
Laurylamine oxide[b]	-	-	2	-	-	-
Cetylpyridium chloride[b]	-	-	-	2	-	-
OTHER QUICK-KILL AGENT						
Chlorhexidine[b]	-	1	-	-	-	-
Triclosan[b]	-	-	1	-	-	-
PCMX[b,e]	-	-	-	1	-	-
Iodine[b]	-	-	-	-	2	-
+ Sodium Iodide[b]	-	-	-	-	4	-
PRESERVATIVE						
Zinc Omadine[b,d]	2	2	2	2	-	2
Liquipar Oil[b]	-	-	-	-	1	-

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5	6
AROMATIC ALCOHOL						
Phenylethyl alcohol[b]	0.25	-	0.25	-	0.25	0.25
Benzyl alcohol[b]	-	4	-	4	-	-
ANTIOXIDANT						
Tenox PG[b]	0.1	-	0.1	-	0.1	0.1
Tenox S1[b]	-	0.1	-	0.1	-	-

[a] Concentration in percent (v/v).

[b] Concentration in percent (w/v).

[c] Hydro-alcoholic concentrate.

[d] 48% suspension.

[e] PCMX = para-chloro-meta-zylenol

Table XVI. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE
WITH THREE MINUTE SCRUB WITH ANTISEPTIC

SITE: ABDOMEN

Subject	Base line	10 min	Log Drop	% Drop	6 Hr	Log Drop	% Drop	24 Hr	Log Drop	% Drop
A	1.3324	0.0000	1.3324	100.00	0.0000	1.3324	100.00	0.0000	1.3324	100.00
B	2.9138	0.6021	2.3118	79.34	0.0000	2.9138	100.00	0.3979	2.5158	86.34
C	DATA	NOT	DONE							
D	1.6767	0.0000	1.6767	100.00	-0.3010	1.9777	117.95	-0.3010	1.9777	117.95
E	2.2695	0.0000	2.2695	100.00	-0.3010	2.5705	113.26	0.0000	2.2695	100.00
F	1.8388	0.0000	1.8388	100.00	0.9777	0.8611	46.83	0.0000	1.8388	100.00
G	2.2455	0.9294	1.3161	58.61	0.0000	2.2455	100.00	0.0000	2.2455	100.00
H	1.2304	0.0000	1.2304	100.00	0.0000	1.2304	100.00	-0.3010	1.5315	124.47
MEAN	1.9296	0.2187	1.7108	91.14	0.0537	1.8759	96.86	-0.0292	1.9588	104.11

Table XVII. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE
WITH THREE MINUTE SCRUB WITH ANTISEPTIC
SITE: GROIN CREASE

Subject	Base-line	10 min.	Log Drop	% Drop	6 Hr	Log Drop	% Drop	24 Hr	Log Drop	% Drop
A	4.2516	0.5441	3.7076	87.20	0.0000	4.2516	100.00	0.0000	4.2516	100.00
B	3.5740	0.0000	3.5740	100.00	0.0000	3.5740	100.00	1.8722	1.7019	47.62
C	DATA	NOT	DONE							
D	4.2214	0.0000	4.2214	100.00	1.6902	2.5312	59.96	2.0191	2.2023	52.17
E	2.6385	0.0000	2.6385	100.00	0.3010	2.3375	88.59	0.0000	2.6385	100.00
F	5.2292	0.0000	5.2292	100.00	1.0969	4.1323	79.02	0.3979	4.8312	92.39
G	3.6335	0.0000	3.6335	100.00	0.3010	3.3324	91.72	0.0000	3.6335	100.00
H	5.0394	0.0000	5.0394	100.00	0.8751	4.1644	82.64	-0.3010	5.3404	105.97
MEAN	4.0840	0.0777	4.0062	98.17	0.6092	3.4748	85.99	0.5697	3.5142	85.45

Table XVIII. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE WITH THREE MINUTE SCRUB WITH SOAP/WATER

SITE: ABDOMEN

Subject	Baseline	10 min	Log Drop	% Drop	6 Hr	Log Drop	% Drop	24 Hr	Log Drop	% Drop
A	0.0000	0.5441	-0.5441	00.00	0.0000	0.0000	00.00	-0.3010	0.3010	00.00
B	1.4771	0.6021	0.8751	59.24	0.7782	0.6990	47.32	0.3010	1.1761	79.62
C	DATA	NOT	DONE							
D	2.1569	1.4914	0.6655	30.85	1.1761	0.9818	45.47	1.2175	0.9394	43.55
E	2.1106	0.6532	1.4574	69.05	0.8451	1.2655	59.96	1.4698	0.6408	30.36
F	2.1973	2.6532	-0.4559	-20.75	0.3010	1.8963	86.30	2.1383	0.0590	2.68
G	1.0607	-0.3010	1.3617	128.38	0.4771	0.5836	55.02	0.0000	1.0607	100.00
H	3.9345	1.7443	2.1902	55.67	0.8751	3.0594	77.76	0.3979	3.5366	89.89
MEAN	1.8482	1.0553	0.7928	46.06	0.6361	1.2121	53.12	0.7462	1.1019	49.44

Table XIX. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE
WITH THREE MINUTE SCRUB WITH SOAP/WATER
SITE: GROIN CREASE

Subject	Baseline	10 Min	Log Drop	% Drop	6 Hours	Log Drop	% Drop	24 Hours	Log Drop	% Drop
A	0.0000	2.7482	-2.7482	00.00	1.3010-	-1.3010	0.000	0.6990	-0.6990	0.00
B	2.6284	2.7818	-0.1534	-05.83	2.6233	0.0051	0.200	2.1903	0.4381	16.67
C	DATA	NOT	DONE							
D	5.2055	5.0512	0.1543	02.96	3.7076	1.4979	28.78	3.8543	1.3512	25.96
E	3.1239	2.6181	0.5058	16.19	1.8751	1.2488	39.98	2.1903	0.9335	29.88
F	5.1658	4.3493	0.8166	15.81	4.3909	0.7749	15.00	3.9800	1.1858	22.97
G	4.2822	2.8325	1.4497	33.85	2.6284	1.6538	36.62	1.3010	2.9811	69.62
H	4.5447	1.2787	3.2659	71.86	2.8692	1.6755	36.87	1.8451	2.6996	59.40
MEAN	3.5643	3.0942	0.4701	19.26	2.7708	0.7936	22.78	2.2943	1.2701	32.07

Table XX. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE
WITH FIVE MINUTE SCRUB WITH IODOPHOR
SITE: ABDOMEN

Subject	Baseline	10 Min	Log Drop	% Drop	6 Hours	Log Drop	% Drop	24 Hours	Log Drop	% Drop
I	0.9031	0.0000	0.9031	100.00	1.6021	-0.6990	-77.40	0.0000	0.9031	100.00
J	1.0792	0.1761	0.9031	83.68	0.0000	1.0792	100.00	1.1761	-0.0969	-8.98
K	2.6335	2.0128	0.6206	23.57	2.3222	0.3113	11.62	1.5882	1.0065	40.45
L	1.3979	0.7404	0.6577	47.04	1.6532	-0.2553	-18.26	0.0000	1.3979	100.00
M	1.3324	2.7076	-1.3751	-103.20	0.6990	0.6335	47.54	1.3010	0.0314	2.35
N	DATA	NOT	DONE							
O	2.4624	1.1761	1.2863	52.24	2.5682	-0.1058	- 4.30	1.8451	0.6173	25.07
P	DATA	NOT	DONE							
MEAN	1.6348	1.1355	0.4993	33.89	1.4741	0.1606	9.90	0.9817	0.6530	43.15

Table XXI. LOG10 CHANGES IN COUNTS FROM BASELINE
WITH FIVE MINUTE SCRUB WITH IODOPHOR
SITE: GROIN CREASE

Subject	Baseline	10 Min.	Log Drop	% Drop	6 Hours	Log Drop	% Drop	24 Hours	Log Drop	% Drop
I	5.4166	4.3086	1.1081	20.46	1.5441	3.8726	71.49	0.0000	5.4166	100.00
J	3.1055	1.0212	2.0843	67.12	1.3979	1.7076	54.99	1.5441	1.5614	50.28
K	5.6154	3.9978	1.6178	28.81	2.7672	2.8483	50.72	2.6233	2.9922	53.28
L	3.2122	0.0000	3.2122	100.00	3.3365	-0.1243	-3.87	1.1761	2.0361	63.39
M	3.2765	3.1207	0.1559	4.76	2.1903	1.0861	33.15	1.0000	2.2765	59.48
N	DATA	NOT	DONE							
O	5.0683	3.4914	1.5750	31.09	3.1156	1.9507	38.50	3.7443	1.3220	28.09
P	DATA	NOT	DONE							
MEAN	4.2821	2.6566	1.6255	42.04	2.3919	1.8912	42.83	1.6813	1.6008	60.42

実施例８：アクネ治療殺菌剤の調製およびアクネ治療の評価
表ＸＸＩＩおよびＸＸＩＩＩに記載の殺菌剤のクリーム配合物を、以下の方法により調製した。水および水溶性成分を混合し、撹拌しながら７５－８０℃に加熱した。脂質および脂溶性成分を混合し、撹拌しながら７５℃に加熱した。水溶性の一部と脂溶性の一部を混合し、撹拌しながら５０℃に冷却した。緩衝液および保存料が加えられ、その後イオン除去した水で総量１００mlにされ、得られたクリームを撹拌しながら２５℃に冷却した。オ

マジン亜鉛（Zinc Omadine）を含む配合物では、オマジン亜鉛を加える前にこのクリームを冷却した。

炎症性、丘疹性および丘疹膿疱性アクネに罹患している患者には表ＸＸＩＩ中の配合物＃５で、嚢腫性アクネ用には表ＸＸＩＩＩの配合物で治療するため、委員会が認定した皮膚科医にアクネ患者３００名が紹介された。この患者らはすべてアクネのための経口抗菌療法に失敗している。炎症性、丘疹性および丘疹膿疱性アクネ患者は、症例の５０％でアクネの消散を伴う劇的な改善を示し、症例の２５％で非常な改善を示した。症例の約２５％だけが軽微な改善であった。軽微な改善しか示さなかった患者には、不応性アクネの消散のため、レチンＡ（Retin A）が２週間治療療法に加えられた。レチンＡは就寝時に使用され、アクネ殺菌剤クリームは、初期の小胞閉塞患者が朝使用した。約２週間のこの併用治療後、患者はレチンＡを中止できたが、アクネの抑制のため、アクネ用クリームを続けた。アクネ殺菌剤クリームは、レチンＡで通常みられる炎症性応答を減少させるのに役立った。

嚢腫性アクネの治療における皮膚科医の印象は、処方薬剤ベンズアミシン（アルコール基剤中のエリスロマイシンと過酸化ベンゾイルの組み合わせ）より、表ＸＸＩＩＩに記載の配合物の方が良好であった。

アクネの治療においては、患者が、たとえば顔、前胸または背で罹患している部位での応答に差は見られないようであった。副作用の発生率は１％未満であり、まずクリームを塗布した当初、軽微なヒリヒリする刺激に限られていた。新規のアクネ配合物ｄけを投与された患者では、就寝時、少量のクリームを顔にこするよう、すなわち１日１回の治療を指導された。

Table XXII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF THE ACNE CREAMS

	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER				
COMPONENTS	1	2	3	4	5
OILS					
Emersol 305[a]	5	10	5	10	2
Mineral oil[a]	5	-	-	-	10
Safflower oil[a]	5	5	5	-	-
Wheat germ oil[a]	3	3	3	8	-
Stearyl alcohol[a]	-	-	-	-	5.5
Cetyl alcohol[a]	-	-	-	-	4.7
EMULSIFIER					
Polawax[a]	10	10	10	10	-
Sodium lauryl sulfate[a]	-	-	-	-	1.5
PENETRATION INHIBITOR					
White petrolatum[a]	10	10	10	10	12.5
ANTIOXIDANT					
Tenox S1[a]	10	10	10	10	5
+ Propylene glycol[b]	7	7	7	7	-
+ Propyl gallate[a]	2	2	2	2	-
+ Citric acid[a]	1	1	1	1	-
Tenox Pg[a]	2	2	2	2	-
PRESERVATIVE					
Zinc Omadine[a,c]	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

COMPONENTS	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4	5
KERATOLYTIC AGENT					
Salicylic acid[a]	0.5	-	-	-	-
Resorcinol[a]	-	5	-	3	-
Resorcinol monoacetate[a]	-	-	5	-	-
Sulfur[a]	-	-	-	3	-
ANTIBIOTIC					
Erythromycin[a]	-	2	-	-	-
Clindamycin[a]	-	-	2	-	-
Tetracycline[a]	-	-	-	2	-

[a] Concentration in weight percent (w/v).

[b] Inhibits penetration beyond the basal cell layer.

[c] 48% suspension.

Table XXIII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF CYSTIC ACNE FORMULAE

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b]
ALCOHOL	
Decanol[a]	2%
FATTY ACIDS	
Emersol 305[b]	2%
PRESERVATIVE	
Zinc Omadine[b]	2%
PENETRATING AGENT	
Propylene Glycol[a]	10%
ANTIOXIDANT	
Propyl Gallate[b]	1%
ADDITIONAL ADDITIVES	
Progesterone[b]	0.50%
Aldactone[b]	1%

[a] Concentration in volume percent (v/v).

[b] Concentration in weight percent (w/v).

[c] The above ingredients may be mixed with short-chain alkyl alcohols or mixed in a cream base without medium-chain alcohols which would inhibit penetration.

実施例９：アクネ用クリームによるしゅさ性アクネ治療

メトロニダゾールクリームと抗菌剤による改善が難しいしゅさ性アクネ患者１０名が、表ＸＸＩＩ記載の配合物＃５で治療された。全患者で、しゅさ性アクネの炎症が完全に消散した。全患者がメトロニダゾールクリームと抗菌剤を中止できた。Emery 644がEmersol 305に代えられていた場合、すべての患者はもっと悪化していた。患者がしゅさ性アクネ用クリームを中断した場合、約７日から１０日後にしゅさ性アクネが再発した。しゅさ性アクネ用クリームを就寝時１日１回、もう一度塗った場合、約７日から１４日のうちにしゅさ性アクネはもう一度完全に治癒した。

実施例１０：乾癬および脂漏用クリームの調製および治療評価

乾癬および脂漏治療のための殺菌剤クリームを、それぞれ表ＸＸＩＶの＃５および＃６に記載のように調製した。顔および首に初期の脂漏がある患者２０名が、クリーム基剤でのアクネ用配合物のうちの１つで治療された。患者は、うろこ状で薄片状の皮膚で、まゆ、鼻唇ひだ、そしてところどころ耳介後部に罹患していた。クリーム配合物は１日１回塗布され、全症例において脂漏の消散がみられた。

軽度から中等度のひじの乾癬患者１０名は、オマジン亜鉛、ＧＬＡ７０（精製されたガンマジホモリノレイン酸）およびEmersol 305を含有するクリーム配合物により治療された

。この患者らは応答が遅く、通常、中等度の改善をみせるのに７日から１０日を要し、完全な消散には約２０日かかった。乾癬の治療に怠りはなかった。この薬剤を１日１回ではなく１日２回塗布すると、より迅速な改善がみられた。

Table XXIV. EXEMPLARY FORMULATIONS OF PSORIASIS AND SEBORRHEA ANTISEPTIC TREATMENT

	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER					
COMPONENTS	1	2	3	4	5	6
OILS						
Emersol 305[a]	15	10	15	10	10	2
Mineral oil[a,b]	5	-	-	5	10	10
Safflower oil[a,b]	5	5	5	-	-	-
Wheat germ oil[a,b]	3	3	3	8	-	-
Stearyl alcohol[a]	-	-	-	-	5.5	5.5
Cetyl alcohol[a]	-	-	-	-	4.7	4.7
PENETRATION INHIBITOR						
White petrolatum[a,b]	10	10	10	10	12.5	12.5
EMULSIFIER						
Polawax[a]	10	-	10	-	-	-
Glyceryl monostearate[a]	-	2	-	2	-	-
Sodium lauryl sulfate[a]	-	-	-	-	1.5	1.5
ANTIOXIDANT						
Tenox S1[a]	20	20	20	20	5	5
Tenox PG[a]	3	3	3	3	-	-
PRESERVATIVE						
Zinc Omadine[a,c]	2.5	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5
ADDITIONAL INGREDIENTS						
Coal tar[a]	0.5	1.0	0.5	1.0	-	-
LCD[a]	1.5	-	-	1.0	-	-

[a] Concentration in weight percent (w/v).

[b] Inhibits penetration beyond the basal cell layer.

[c] 48% suspension.

実施例１１：抗真菌性クリームの調製と、爪真菌症、汗疱状白癬およびでん風の治療評価
抗真菌性殺菌剤クリームを、表ＸＸＶ記載の配合物を用いて、実施例８記載の方法により

調製した。
指の爪または足の爪のいずれかに爪真菌症がある患者６名が、表XXV記載の殺菌剤配合物＃５で治療された。患者らは、罹患している爪の根元をクリームの中で１日１回こするように指導された。数人の患者は、短い太針で爪の下にクリームを塗布した。全患者で爪真菌症が消散し、きれいな、感染されていない爪が根元から成長している。治療は新しい爪が成長することが必要であるため、時間がかかったが、全症例で有効であった。
４週間から６週間のティナクティン（tinactin）による治療に失敗した、足白癬（汗疱状白癬）の患者１０名が、表ＸＸＶの配合物＃５により治療された。患者らは、罹患している汗疱状白癬の種類により配合物が投与された。湿った、湿気のある種類の汗疱状白癬患者もいれば、それに対して「モカシンフット」の患者もいた。湿った、湿気のある種類の患者には、酢酸アルミニウムおよび氷酢酸（バロー溶液：Burrow's solution）、あるいは５％から１５％の塩化アルミニウム６水化物を使用した収斂剤を投与した。乾いた種類の汗疱状白癬患者には、クリーム配合物で治療した。全患者で７日から１０日以内に足白癬が消散した。
前胸、肩および腕のでん風患者１２名は、表ＸＸＶ中の配合物＃６で治療された。この患者らは、就寝時、１日１回の薬物療法を使用することができ、でん風菌による感染が２週間以内に完全に消散した。

Table XXV. EXEMPLARY FORMULATIONS OF ANTIFUNGAL CREAM

	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER					
COMPONENTS	1	2	3	4	5	6
OILS						
Emersol 305[a]	5	10	5	10	2	2
Mineral oil[a]	5	-	-	-	10	10
Safflower oil[a]	5	5	5	-	-	-
Wheat germ oil[a]	3	3	3	8	-	-
Stearyl alcohol[a]	-	-	-	-	5.5	5.5
Cetyl alcohol[a]	-	-	-	-	4.7	4.7
FATTY ACIDS						
Acetic Acid[a]	2	-	-	-	-	-
Propionic Acid[a]	-	2	-	-	-	-
Emery 658[a]	-	-	2	-	-	-
Lauric Acid[a]	-	-	-	2	-	-
PENETRATION INHIBITOR						
White petrolatum[a,c]	10	10	10	10	12.5	12.5
EMULSIFIER						
Polawax[a]	10	-	10	-	-	-
Glyceryl monostearate[a]	-	2	-	2	-	-
Sodium lauryl sulfate[a]	-	-	-	-	1.5	1.5
ANTIOXIDANT						
Tenox S1[a]	10	10	10	10	5	5
Tenox PG[a]	2	2	2	2	-	-

	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER					
COMPONENTS	1	2	3	4	5	6
PRESERVATIVE						
Zinc Omadine[a,d]	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PROPYLENE GLYCOL[b]	-	-	-	-	-	70
ANTIBIOTICS						
Undecylenic Acid[a]	-	1	-	-	-	-
Miconazole[a]	-	-	2	-	-	-
Clotrimazole[a]	-	-	-	2	-	-

[a] Concentration in weight percent (w/v).

[b] Concentration in volume percent (v/v).

[c] Inhibits penetration beyond the basal cell layer.

[d] 48% suspension.

実施例１２：創傷および火傷治療用殺菌剤の調製および治療評価
創傷および火傷治療用殺菌剤配合物を、表ＸＸＶＩ中の配合物を用いてプロピレングリコールにより総量１００％になるように、実施例２に記載の方法により調製した。
完全な結腸切除術または毛巣の嚢胞術のいずれかの後、３ヶ月から３年間、治療がうまくいかなかった直腸周囲の外傷患者４名が、創傷治療配合物により１日２回治療された。患者は滅菌ガーゼに殺菌剤配合物を浸して、部位に１日２回湿布した。全患者で１０日から１４日以内に感染腫瘍が完全に治癒した。
ある患者は、顔、肩、側および大腿のＩＩＩ度の火傷を、創傷治療用配合物で治療した。滅菌ガーゼを殺菌剤配合物で浸し、１日に２回から３回、その部位を覆った。火傷は感染や瘢痕を形成することなく、完全に治癒した。

Table XXVI. FORMULATION OF WOUND AND BURN CARE ANTISEPTIC

COMPONENTS	CONCENTRATION
FATTY ACID	
Emery 305	4.00 ml
PRESERVATIVE	
Propionic acid	4.00 ml
Omadine disulfide	0.10 grams
pH ADJUSTING AGENT	
Dequest 2010	1.00 ml
THICKENING AGENT	
Klucel	0.50 grams
ADDITIONAL INGREDIENTS	
Lidocaine	2.00 grams
Hyaluronic acid (Sodium Salt)	120 μg/ml

実施例１３：眼治療用殺菌剤の調製および治療評価
眼治療用殺菌剤を、表ＸＸＶＩＩ中の配合物を用いて、実施例１の方法により調製した。細菌性およびウイルス性眼感染の両方の治療が、５％プロピオン酸、１％から５％硫酸亜鉛、および保存液として０．１％Omadins MDSまたはOmadine DSのいずれかを用いて実施された。この配合物は４時間毎に塗布され、ウイルス性および細菌性の眼感染のいずれも、急速に消散した。

Table XXVII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF ANTISEPTIC EYE TREATMENT

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b]
PROPYLENE GLYCOL[a]	85%
FATTY ACIDS	
Propionic Acid[b]	5%
Emery 658[b]	0.1%
Emery 305[b]	0.1%
PRESERVATIVE	
Zinc Omadine[b]	0.1%
ADDITIONAL INGREDIENTS	
Sodium EDTA[b]	1.0%
Deionized Water[a]	6.7%
Electrolytes[c]	
OPTIONAL INGREDIENT	
Zinc sulfate[b]	1.0%

[a] Concentration in percent volume (v/v).

[b] Concentration in weight percent (w/v).

[c] Concentration of electrolytes to make formulation isotonic and to buffer to pH 5.0

実施例１４：イヌ用の耳の殺菌剤点滴剤の調製および外耳炎の治療評価
イヌ用の耳の殺菌剤点滴剤を、表ＸＸＶＩＩＩ中の配合物を用いて、実施例２の方法により調製した。
グラム陰性およびグラム陽性微生物の混合による初期の急性外耳炎のイヌ３０頭が、外耳炎配合物により治療された。薬物は１日に２回塗布された。真菌、Malassia canisが過剰な成長をすることなく、全症例で外耳炎が完全に消散した。この配合物は通常の病原体、例えばシュードモナス種、ブドウ状球菌の、イヌおよびヒトのいずれでも起こり得るものに対して非常に有効であった。また、この配合物はコウジカビ種に対しても非常に有効であった。

Table XXVIII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF CANINE EAR ANTISEPTIC DROPS

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b]
PROPYLENE GLYCOL[a]	60%
FATTY ACIDS	
Emersol 305	10 ml
EMULSIFIER	
Polawax	6.66 grams
PRESERVATIVE	
Zinc Omadine[b]	7.12 ml
THICKENING AGENT	
Klucel	0.25 grams
AROMATIC ALCOHOL	
Phenylethyl alcohol	6.66 ml
pH ADJUSTING AGENT	
Glacial acetic acid[c]	29.3 ml
ADDITIONAL INGREDIENTS	
Aluminum acetate	33.3 grams
Lidocaine base	5.19 grams
Betamethasone	666 mg
DEIONIZED WATER	q.s. to 333.33 ml

[a] Concentration in percent volume (v/v).

[b] 48% suspension

[c] Final product has a pH between 3.5 and 4.5.

実施例１５：抗生作用のクリームの調製

抗生作用のクリームを、表ＸＸＩＸ中の配合物を用いて、実施例８の方法により調製した。

Table XXIX. EXEMPLARY FORMULATIONS OF ANTIBIOTIC CREAM

COMPONENTS	CONCENTRATION[a] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4
OILS				
Mineral oil	5	-	-	-
Safflower oil	5	5	5	-
Wheat germ oil	3	3	3	8
FATTY ACID				
Emersol 305	5	10	5	10
PENETRATION INHIBITOR[b]				
White petrolatum	10	10	10	10
EMULSIFIER				
Polawax	10	-	10	-
Glyceryl monostearate	-	2	-	2
ANTIOXIDANT				
Tenox S1	10	10	10	10
Tenox PG	2	2	2	2
PRESERVATIVE				
Zinc Omadine[c]	1.5	1.5	1.5	1.5
ANTIBIOTICS				
Neosporin	1	-	-	-
Chloramphenicol	-	1	-	-
Tetracycline	-	-	2	-
Gentamicin	-	-	-	1
DEIONIZED WATER	q.s. to 100 ml			

[a] Concentration in weight percent (w/v).

[b] Inhibits penetration beyond basal cell layer.

[c] 48% suspension.

実施例１６：粘膜殺菌剤の調製
粘膜殺菌剤を、表ＸＸＸ中の配合物を用いて、ｐＨを４に調整し、脱イオン化された水で総量１００mlになるように、実施例２に記載の方法により調製した。

Table XXX. EXEMPLARY FORMULATIONS OF MUCOUS MEMBRANE ANTISEPTIC

	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER				
COMPONENTS	1	2	3	4	5
PROPYLENE GLYCOL[a]	60	60	60	60	60
ANTIOXIDANT					
Tenox S1[b]	10	10	10	10	10
EMULSIFIER					
Polawax[b]	6	6	6	6	6
FATTY ACIDS					
Emery 644[b]	12	-	7	-	7
Emery 305[b]	-	10	-	2	-
Glacial Acetic Acid[b]	5	-	-	5	5
Propionic Acid[b]	-	5	5	-	-
Glycerol Monolaurate[b]	-	-	-	-	3
Emery 658[b]	-	5	1	4	2
PRESERVATIVE					
Zinc Omadine[b,c]	1	1	1	1	1
THICKENING AGENT					
Klucel[b] HFNF - 1500-3000	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
AROMATIC ALCOHOL					
Phenylethyl alcohol[b]	1	1	1	1	1
CHELATOR					
Dequest 2010 and 2060[b]	1	1	1	1	1
pH ADJUSTING AGENT[b]					
Sodium acetate or sodium propionate	adjust pH to 4.0				

[a] Concentration in percent volume (v/v).

[b] Concentration in weight percent (w/v).

[c] 48% suspension

実施例１７：ヘルペス治療剤の調製および治療の評価

ヘルペスウイルスの治療のための殺菌剤を、表ＸＸＸＩに示す処方を使用して、実施例２の操作に従って調製した。

再発性の単純口唇ヘルペスの患者２０名を、それぞれ長鎖脂肪酸、硫酸亜鉛および没食子酸のメチルならびにプロピルエステルの膜分配フォーミュラを含む、表ＸＸＸＩに示されている処方物の１種で治療した。患者は、６時間ごとに、彼らの疾患の前徴期の間、抗ウ

イルス溶液を浸した綿球を使用して処方物を適用するよう指示を受けた。数名の患者（約半数）のヘルペスが、更にヘルペスが進行することが防止され、通常経験した潰瘍病変をはじめとして完全に離解した。その他の半数の患者は、潰瘍状の病変の発生があったが、これは、これらの患者の通常の病変よりも小さく、通常の７～１０日よりも約２～３日で治癒した。

実施例１８：熱傷治療剤の調製

熱傷治療用の殺菌剤を、スルファジアジン銀を加えるか、加えないリノール酸をクリーム賦形剤またはローション中で結合することによって調製した。

実施例１９：ムコ粘着治療剤の調製

表ＸＸＸＩＩに示す処方物を使用して、尿道ゲルとして、もしくはアフタ性潰瘍の治療に用いられる殺菌性ムコ粘着治療剤を以下に示す操作に従って調製した。液体およびクリーム組成物は、ポリエチレングリコール画分を長鎖不飽和脂肪酸と加熱撹拌し、これらの成分をアルコールと共に約６５～７０℃で加熱撹拌することによって調製したが、この温度では、存在するいかなる固体もしくは半固体ポリエチレングリコールも液化し、シロップ状であり、ゲル様の粘稠度の画分を生成した。重合性粘着成分のカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびポリ（エチレンオキシド）ホモポリマー構成要素は、一緒に十分混合し、ポリエチレングリコールおよび長鎖不飽和脂肪酸およびアルコール画分に加え、常に撹拌しながら約５０～６０℃にわずかに冷却し、均一の混合物を得た。混合物は、フェニルエチルアルコールおよびオマジン亜鉛を加える前に、約４０℃もしくはわずかにそれ以下の温度に冷却した。

Table XXXI. EXEMPLARY FORMULATIONS OF HERPES TREATMENT

COMPONENTS	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER 1	2	3	4
PROPYLENE GLYCOL[a]	35	35	35	35
ALCOHOLS				
Decanol[a]	10	25	25	25
Ethyl alcohol[a]	29	12	10	12
FATTY ACIDS				
Emery 305[b]	8	8	8	8
Lauric Acid[b]	-	4	7	2
Emery 658[b]	7	3	-	2
Glycerol monolaurate[b]	-	-	-	3
GALLIC ACID ESTERS				
Propyl gallate[b]	3	3	3	3
Methyl gallate[b]	3	3	3	3
ADDITIONAL INGREDIENTS				
Amine oxide[b]	-	2	4	2
Lidocaine[b]	5	5	5	5
Zinc sulfate[b]	0.5 - 5.0%	2.5 ml of glycerin		

[a] Concentration in percent volume (v/v).

[b] Concentration in weight percent (w/v).

Table XXXII. EXEMPLARY FORMULATIONS OF MUCOADHESIVE TREATMENT

	CONCENTRATION[a,b] FORMULATION NUMBER		
COMPONENTS	1	2	3
POLYETHYLENE GLYCOL[a]			
600	18	-	-
400	36	55	44
8000	1.5	2.3	2.8
SODIUM CARBOXYMETHYL-CELLULOSE (CMC 7H3S)[b]	30.0	24	37.5
POLYETHYLENE OXIDE[b] HOMOPOLYMER (Polyox WSR-301)	10.0	8	12.5
FATTY ACIDS			
Emery 644[b]	2	-	2.6
Emery 305[b]	-	2.5	5
AROMATIC ALCOHOL			
Phenylethyl Alcohol[b]	-	1.5	2
PRESERVATIVE			
Omadine[b]	0.4	0.5	0.1
GALLIC ACID ESTERS			
Propyl gallate[b]	0.1	0.2	-
Methyl gallate[b]	1.0	1.0	-
Beta-hydroxytoluene[b]	-	-	0.5
ADDITIONAL INGREDIENTS			
Lidocaine[b]	1	5	1

[a] Concentration in percent volume (v/v).

[b] Concentration in weight percent (w/v).

実施例２０：無傷の皮膚にプソイドモナスの適用後、新規の殺菌剤を適用

４．０９ｘ１０^{8}を含む一晩培養した緑膿菌を入手した。この培養物の１／１０ｍｌ（０．１ｍｌ）を３名の健康な試験志願者の無傷の前腕の皮膚に適用した。適用した平方インチあたりのカウント数は、１．８２×１０^{7}であった。プソイドモナスは、１０分間風乾した。表ＶＩＩにおいて、処方物＃５として示されている殺菌剤は、部位に１分間適用さ

れ、風乾した。培養物は、殺菌剤処理部位および対照部位から１時間後に得られた。これらを表ＸＸＸＩＩＩに示す。

Table XXXIII. MICROBIAL COUNTS OF *Pseudomonas*/IN² AFTER APPLICATION OF ANTISEPTIC

	Subject # 1		Subject # 2		Subject # 3	
	Right	Left	Right	Left	Right	Left
Test Gel	0	9.5	0	0	17	0
Initial Control	1.71 x 10^6		9.3 x 10^6		1.16 x 10^6	
Control count at 1 hour	5.00 X 10^4		4.5 X 10^4		5.00 X 10^4	

実施例２１：殺菌性の乳首用浸し液の調製

ウシの乳房炎は、殺菌性の乳首用浸し液を使用しているにもかかわらず、酪農牧夫にとって継続している問題である。食品医薬品局のＧＲＡＳ（一般に安全であると認められている）リストからの成分とともに殺菌剤の新規の成分を使用して新規の処方物を調製した。特に重要なことは、これらのようなリノール酸およびリノレン脂肪酸が乳管の外面および末端部分に脂質被覆を形成することである。

実施例２２：塩化ドデシルアンモニウム／ヒドロアルコール濃縮物

塩化ドデシルアンモニウムーヒドロアルコール濃縮物を、下記を化合させることによって調製した。

ドデシルアミン	１００．００グラム
３７％濃硫酸	５３．１９グラム
脱イオン水	５６．２４グラム
Ｎ－プロパノール	８９．７５グラム
計	２９９．１８グラム

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A01N 25/02	***(2006.01)***	A01N	25/02	
A01N 25/04	***(2006.01)***	A01N	25/04	１０２
A01N 31/02	***(2006.01)***	A01N	31/02	
A01N 37/02	***(2006.01)***	A01N	37/02	
A01N 55/02	***(2006.01)***	A01N	55/02	B
A01P 3/00	***(2006.01)***	A01P	3/00	

審査官　松本　直子

(56)参考文献　特開昭５４－０２７５６９（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－１６０９２２（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５１０２６３（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－０５７５０２（ＪＰ，Ａ）
英国特許出願公開第０１１２６９５３（ＧＢ，Ａ）
特開平０６－０３９０２２（ＪＰ，Ａ）
特開昭５４－０５５７３２（ＪＰ，Ａ）
特公昭４６－０１９０７２（ＪＰ，Ｂ１）
特表平０８－５０１７９５（ＪＰ，Ａ）
Seymour S. Block, Disinfection, Sterilization, and Preservation, 米国, Lea & Febiger, Philadelphia, １９９１年, 4th ed., p.67-68, 199-200,642-654

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

A61K 31/44
A01N 25/02
A01N 25/04
A01N 25/22
A01N 31/02
A01N 37/02
A01N 55/02
A01P 3/00
A61K 8/49
A61P 17/00
A61Q 17/00