

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6579529号
(P6579529)

(45) 発行日 令和1年9月25日 (2019.9.25)

(24) 登録日 令和1年9月6日 (2019.9.6)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/133	(2006.01)	A 6 1 K	31/133
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 K	31/201	(2006.01)	A 6 1 K	31/201
A 6 1 K	31/19	(2006.01)	A 6 1 K	31/19
A 6 1 K	8/41	(2006.01)	A 6 1 K	8/41

請求項の数 21 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-557235 (P2017-557235)
 (86) (22) 出願日 平成28年1月22日 (2016.1.22)
 (65) 公表番号 特表2018-509464 (P2018-509464A)
 (43) 公表日 平成30年4月5日 (2018.4.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2016/050055
 (87) 国際公開番号 W02016/115639
 (87) 国際公開日 平成28年7月28日 (2016.7.28)
 審査請求日 平成31年1月21日 (2019.1.21)
 (31) 優先権主張番号 62/106,816
 (32) 優先日 平成27年1月23日 (2015.1.23)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 519295498
 バイオシディウム アイビー ホルコ カ
 ンパニー
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 ノ
 ースバンクーバー エマーリー プレイス
 1 2 2 0
 (74) 代理人 110000154
 特許業務法人はるか国際特許事務所
 (72) 発明者 トーベス ジャン ヴィレム
 カナダ ブリティッシュコロンビア州 ア
 ボッツフォード キングフィッシャー ド
 ライブ 3 1 3 4

審査官 横山 敏志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌組成物

(57) 【特許請求の範囲】

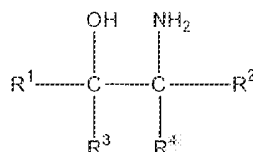
【請求項 1】

抗菌組成物であって、

a) 該組成物の総重量の 4 0 重量 % ~ 8 0 重量 % の不飽和脂肪酸又はその薬学的に許容可能な塩であって、該不飽和脂肪酸が ウンデシレン酸 又はその薬学的に許容可能な塩と、b) 該組成物の総重量の 1 0 重量 % ~ 4 0 重量 % の乳酸又はその薬学的に許容可能な塩と、

c) 式：

【化 1】



(式中、 R^1 及び R^3 は各々独立して H 又はメチルであり、 R^2 及び R^4 は各々メチルであるか、又は R^2 はメチルであり、かつ R^4 は CH_2OH である) を有する、該組成物の総重量の 5 重量 % ~ 2 5 重量 % のアミノアルコールと、
 を含み、

該組成物が、更なる抗微生物剤又は殺生物剤を含まない、抗菌組成物。

【請求項 2】

50% ~ 70%の前記不飽和脂肪酸と、
20% ~ 30%の乳酸と、
10% ~ 15%の前記アミノアルコールと、
 を含む、請求項1に記載の抗菌組成物。

【請求項3】

55% ~ 65%の前記不飽和脂肪酸と、
25% ~ 35%の乳酸と、
10% ~ 20%の前記アミノアルコール（95%）と、
 を含む、請求項1に記載の抗菌組成物。

【請求項4】

前記アミノアルコールが2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールである、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の抗菌組成物。

【請求項5】

50% ~ 60%のウンデシレン酸と、
25% ~ 30%の乳酸と、
10% ~ 20%の95% 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール（AMP - 95%
）と、
 を含む、請求項1に記載の抗菌組成物。

【請求項6】

請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の組成物と、薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬製剤。

【請求項7】

局所投与用である、請求項6に記載の医薬製剤。

【請求項8】

クリーム、ローション、又はゲルの形態である、請求項7に記載の医薬製剤。

【請求項9】

経口投与用である、請求項6に記載の医薬製剤。

【請求項10】

細菌の生育及び／又は増殖の阻害用である、請求項6 ~ 9のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項11】

基体上の病原菌を死滅させる及び／又はその生育を阻害する方法であって、有効量の請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の抗菌組成物を前記基体に適用することを含み、
前記基体は人に含まれるものを除く、方法。

【請求項12】

細菌感染症の治療又は予防に対する、それを必要とする哺乳動物における、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の組成物の薬剤の製造における使用。

【請求項13】

細菌感染症の治療又は予防に対する、それを必要とする人を除く哺乳動物における、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項14】

請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の組成物を組み込むことを含む、製品の製造方法。

【請求項15】

前記製品が、化粧品、パーソナルケア製品、洗剤、光沢剤、塗料、スプレー、石鹸、洗浄剤、紙製品、又はプラスチック製品である、請求項14に記載の製造方法。

【請求項16】

疾患又はそれと関連する障害の治療又は予防に対する、かかる治療法を必要とする被験体における、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の組成物の薬剤の製造における使用。

【請求項17】

前記薬剤が1以上の抗微生物剤と併用される、請求項16に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

疾患又はそれと関連する障害の治療又は予防に対する、かかる治療法を必要とする、人を除く被験体における、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 19】

前記薬剤が 1 以上の抗微生物剤と併用される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物を含む経皮パッチ。

【請求項 21】

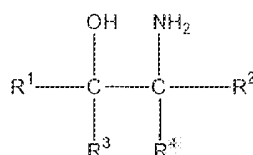
抗菌組成物であって、

a) 該組成物の総重量の 40 重量% ～ 80 重量% の不飽和脂肪酸又はその薬学的に許容可能な塩であって、該不飽和脂肪酸がウンデシレン酸又はその薬学的に許容可能な塩と、

b) 該組成物の総重量の 10 重量% ～ 40 重量% の乳酸又はその薬学的に許容可能な塩と、

c) 式：

【化 2】



(式中、 R^1 及び R^3 は各々独立して H 又はメチルであり、 R^2 及び R^4 は各々メチルであるか、又は R^2 はメチルであり、かつ R^4 は CH_2OH である) を有する、該組成物の総重量の 5 重量% ～ 25 重量% の少なくとも 1 つのアミノアルコールと、

から本質的になる、抗菌組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌組成物の分野、特に 1 以上の脂肪酸と、1 以上のヒドロキシ酸と、1 以上のアミノアルコールとを含む抗菌組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、広範な抗菌活性を有する化合物及び / 又は組成物が緊急に必要とされている。社会及び病院の両方において病原性細菌によって引き起こされる感染性疾患の発生率の増加は、世界的な健康上の懸念となっている。重篤な侵襲性の感染は、癌治療、並びに骨髄移植及び大きな手術における主な合併症として報告される。また、感染症は、血液系悪性腫瘍及び / 又は AIDS を伴う易感染性患者に対する主な関心事である。

【0003】

近年、病原性細菌の間で多剤耐性の著しい増大が起こっている。例えば、スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) (メチシリン耐性、すなわち MRSA) 及びコアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (CONS) の菌株は、最も一般に使用される抗生物質に耐性となったため、それらに対して一様に活性な唯一利用可能な抗生物質は、糖ペプチドである、バンコマイシン及びテイコプラニンである。S. アウレウスは、表在性皮膚感染から血流感染、心内膜炎及び肺炎等の潜在的に致命的な病気に及ぶ広範囲の疾患を引き起こし得る、院内感染菌血症の主要原因のうちの 1 つである (非特許文献 1)。複数の抗生物質に対する耐性を発現し始めている他のヒト病原体として、ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) (院内感染症の主要原因) 及びシュードモナス・アエルギノーザ (Pseudomonas aeruginosa)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (Haemophilus influenzae) 及びモラクセラ・カタラーリス (Moraxella catarrhalis) (最も一般的な市中感染呼吸器病原体; 非特許文献 2) が挙げられる。

【0004】

これらの多剤耐性細菌（「スーパーバグ（superbugs）」）は、病院のみに限定されず、デイケア、学校、刑務所、スポーツ施設、空港、保険施設、老人ホーム等を含む種々の場所で見つけることができる。紙及びプラスチックは、社会にとって不可欠であり、したがって、これらの「スーパーバグ」の排除を支援するため抗微生物剤で処理される必要がある。

【 0 0 0 5 】

したがって、病原菌における現在の治療法に対する耐性の増大、及び微生物に対する既存の抗生物質の効能の全般的な欠如の両方に取り組むため、新たな抗菌組成物が必要とされる。

【 0 0 0 6 】

また、化粧品及び食品の産業では、特に、そのままでは腐敗しやすい製品の保存のため、また、ヒト又は動物の身体に有害な影響を有することのある微生物の直接的な美容的又は治療的な処置のため、抗微生物特性を有する薬剤が常に必要とされている。例として、体臭、にきび、真菌症等を引き起こす可能性のある微生物を挙げることができる。

【 0 0 0 7 】

遊離脂肪酸の抗微生物特性は長年知られている（非特許文献 3）。非特許文献 4 は、カプリン酸及びラウリン酸はいずれもカンジダ・アルビカンズ（*Candida albicans*）を死滅させるのに有効であったことを報告している。非特許文献 5 は、カプリル酸、カプリン酸及びラウリン酸の優れた殺菌特性を同定し、ラウリン酸はグラム陽性菌細菌に対して最も強力であるのに対し、カプリル酸はグラム陰性菌生物に対して至適であると結論付けている。

【 0 0 0 8 】

特許文献 1 は、膜脂質又はその加水分解された誘導体で乳化された遊離脂肪酸を含む抗微生物性組成物、及び該組成物を含む医薬製剤を開示している。該組成物を、微生物感染症の治療又は予防に使用することができる。また、該組成物は血液凝固の速度を調節することができ、カテーテルロック溶液中の取り込み、及び創傷ケアでの使用に適したものであるとしている。

【 0 0 0 9 】

特許文献 2 は、安息香酸又はその誘導体を実質上含まない酸と；乳酸と、ギ酸、酢酸及びプロピオン酸から選択される少なくとも 1 つの他の酸との混合物とを含むブレンドの殺菌組成物を開示している。特許文献 3 には、70 重量%のリン酸と、20 重量%のプロピオン酸と、5 重量%の乳酸とを含む作物用の防腐剤組成物が記載されている。

【 0 0 1 0 】

特許文献 4 は、少なくとも 20 重量%の乳酸又はその誘導体と、窒素、硫黄及び亜リン酸、並びにそれらの混合物から選択される無機酸との混合物を含む、家畜栄養における使用に対する、抗微生物性組成物を開示している。該組成物は、酢酸、フマル酸、グルコン酸、（イソ）酪酸、ソルビン酸、（イソ）吉草酸、マレイン酸、リンゴ酸、カプロン酸、安息香酸、及びクエン酸から選択される少なくとも 1 つの他の酸を更にも含む。

【 0 0 1 1 】

特許文献 5 は、少なくとも 1 つの遊離脂肪酸若しくはその誘導体、及び/又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つのカルボン酸若しくはその薬学的に許容可能な塩、及び/又は少なくとも 1 つの炭水化物若しくはその薬学的に許容可能な塩とを含む抗微生物性組成物であって、該炭水化物が、水素化炭水化物、単糖、二糖、多糖及びそれらの組み合わせから選択される、抗微生物性組成物を開示している。この参照文献の組成物は、感染症を予防するため発病における初期段階の治療又は予防に対する抗微生物性組成物を提供することを目標とする。またこの参照文献は、少なくとも 1 つの遊離脂肪酸と少なくとも 1 つのカルボン酸との組み合わせを含む組成物が消毒特性を示すのに対し、任意に少なくとも 1 つのカルボン酸と組み合わせた、少なくとも 1 つの遊離脂肪酸と少なくとも 1 つの炭水化物との組み合わせが 2 重の抗微生物効果を及ぼすことを開示している。

【 0 0 1 2 】

特許文献 6 は、炭化水素質 (hydrocarbonaceous) 組成物の耐腐食性及び微生物耐性を改善するため、石油及び燃料等の炭化水素質組成物に対する添加物としてのアミノアルコールの使用を開示している。またこの参考文献は、所望の結果に対して特に好ましいアミノアルコールが、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - ヘキサノール、2 - アミノ - 2 - エチル - 1 - ペンタノール、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オクタノール、2 - アミノ - 2 - エチル - 1 - ヘプタノール、2 - アミノ - 2 - プロピル - 1 - ヘキサノール、(1 - アミノシクロヘキシル) メタノール、(1 - アミノシクロオクチル) メタノール、2 - アミノ - 2 - フェニル - 1 - プロパノール、(1 - アミノシクロペンチル) メタノール、及びそれらの混合物であることを開示している。

【 0 0 1 3 】

10

改善された及び / 又は広範な抗菌活性を有する抗微生物性の化合物及び / 又は組成物が、尚も必要とされている。

【 0 0 1 4 】

この背景技術の情報は、本出願人によって既知であるとされる情報を本発明に関連があり得るとする目的で提供される。先の情報のうちのいずれも、本発明に対する従来技術を構成することを認めるよう必ずしも意図されるものではなく、又はそのように解釈されるべきものでもない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 5 】

20

【特許文献 1】国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 1 2 3 7 号

【特許文献 2】国際公開第 9 9 / 5 1 2 1 8 号

【特許文献 3】英国特許第 1 1 9 4 8 6 3 号

【特許文献 4】米国特許第 7 7 2 7 5 6 8 号

【特許文献 5】国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 5 2 4 6 号

【特許文献 6】国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 0 0 6 2 号

【非特許文献】

【 0 0 1 6 】

【非特許文献 1】Diekema et al. Clin. Infect. Dis. 2001, 32:S114-132

【非特許文献 2】Hoban et al. Clin. Infect. Dis. 2001, 32:S81-93

30

【非特許文献 3】Kabara J. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, July 1972; 2(1): pp 23 - 28

【非特許文献 4】Bergson et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 2001, pp 3209 - 3212)

【非特許文献 5】Sun et al. (Chemico-Biological Interactions 140 (2002), pp185-198)

【発明の概要】

【 0 0 1 7 】

本発明の目的は、改善された抗菌活性を有する新規な組成物を提供することである。本発明の態様によれば、少なくとも 1 つの不飽和脂肪酸又はその薬学的に許容可能な塩であって、遊離脂肪酸が炭素数 6 ~ 1 6 の遊離脂肪酸から選択される、不飽和脂肪酸又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つのアルファヒドロキシ酸又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つのアミノアルコールとを含む、抗菌組成物が提供される。

40

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様によれば、上記の組成物と、薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬製剤が提供される。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の態様によれば、病原菌の生育及び / 又は増殖の阻害のための本発明の医薬製剤の使用が提供される。

【 0 0 2 0 】

50

本発明の別の態様によれば、基体上の病原菌を死滅させる及び／又はその生育を阻害する方法であって、有効量の上記の抗菌組成物を上記基体に適用することを含む、方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、新規な抗菌組成物及びその使用を提供する。本発明について、「抗菌」の用語は、細菌の生育又は増殖の抑制、予防又は根絶を指し、また細菌細胞の生育又は増殖の抑制、予防又は根絶を指す。

【0022】

定義

10

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0023】

「アルキル」の用語は、炭素数1～10の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、1-ブチル（又は2-メチルプロピル）等の基によって更に例示される。

【0024】

「アミノ」の用語は、NR₂基を指し、ここで、R及びR'は、独立して水素、低級アルキル、又は置換アルキルであってもよい。

【0025】

20

本明細書で互換的に使用される「治療法(therapy)」及び「治療(treatment)」の用語は、疾患、障害又は病態(condition)と関連する症状を緩和する、それらの発症を予防する、又はそれらの病状(pathology)を変更する意図で行われる介入を指す。したがって、治療法及び治療の用語は、最も広い意味で使用され、様々な段階の疾患、障害又は病態の予防(予防処置)、軽減、管理、減少又は治癒を含む。疾患、障害又は病態の進行の予防又は減少は、これらの用語に包含される。また、生存している被験体の生理機能及び／又は生化学的機能の変更をもたらす介入もまた、これらの用語に包含される。治療法／治療を必要とする者には、疾患、障害又は病態を既に有する者の他に、疾患、障害又は病態を発症しやすい又はそのリスクにある者、及び疾患、障害又は病態を予防すべき者も含まれる。したがって、本明細書で定義されるように、本発明の化合物の治療適用は、治療法又は治療を指す。

30

【0026】

本明細書で使用される「被験体」又は「患者」の用語は、ヒト及び他の哺乳動物を含む治療を必要とする動物を指す。

【0027】

1以上の更なる治療剤「と併せた」本発明の組成物(正:composition)の投与は、同時(併用)投与及び連続投与を含むことが意図される。連続投与は、被験体への治療剤(複数の場合がある)及び化合物(複数の場合がある)の投与の様々な順番を包含することが意図される。

【0028】

40

本明細書で使用される「阻害する」の用語は、減少させるか、停止させるか又は抑止(check)を保持することを意味することから、阻害は完全であっても部分的であってもよく、また短期間でも長期間であってもよい。該用語は、既に開始したプロセス若しくは作用を阻害する状況で使用されてもよく、又はプロセス若しくは作用の開始を阻害する状況で使用されてもよい。

【0029】

本明細書で使用される「約」の用語は、所与の値からおよそ+/-10%の変動を指す。かかる変動は、具体的に挙げられているか否かにかかわらず、本明細書で提供される任意の所定の値に常に含まれることが理解される。

【0030】

50

組成物

本発明は、少なくとも 1 つの不飽和脂肪酸又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つのアルファヒドロキシ酸又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つのアミノアルコールを含む、抗菌組成物を提供する。

【0031】

本発明の不飽和脂肪酸は炭素数 6 ~ 16 であり、遊離脂肪酸は炭素数 8 ~ 12 であることが好ましい。一実施形態では、遊離脂肪酸はウンデシレン酸である。

【0032】

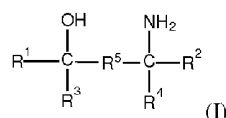
本発明のアルファヒドロキシ酸は、グリコール酸、乳酸、クエン酸、マンデル酸、シュウ酸及びマロン酸から選択され得る。一実施形態では、アルファヒドロキシ酸が乳酸である。

10

【0033】

本発明のアミノアルコールが、式：

【化 1】



(式中、 R^1 及び R^3 は、各々独立して H、直鎖又は分岐鎖のアルキルであり、 R^2 及び R^4 は各々独立して H、直鎖又は分岐鎖のアルキルであり、 R^5 が存在しないか、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレンである)を有することができる。

20

【0034】

一実施形態では、上記式 (I) において、 R^5 は存在せず、 R^2 及び R^4 はいずれも $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。一実施形態では、アミノアルコールは 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールである。

【0035】

一実施形態では、上記式 (I) において、 R^5 は存在せず、 R^2 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、 R^4 は CH_2OH である。

【0036】

一実施形態では、アミノアルコールはアミノメチルプロパンジオール (AMPD) である。

30

【0037】

一実施形態では、アミノアルコールはモノエタノールアミン (MEA) である。

【0038】

不飽和脂肪酸、アルファヒドロキシ酸及びアミノアルコールの個々の濃度は、組成物の総重量の約 5 重量% ~ 約 90 重量%の範囲であってもよい。

【0039】

一実施形態では、不飽和脂肪酸の濃度は、約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又はこれらのうちの任意の 2 つの値の間のパーセンテージである。

40

【0040】

一実施形態では、アルファヒドロキシ酸の濃度は、約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又はこれらのうちの任意の 2 つの値の間のパーセンテージである。

【0041】

一実施形態では、アミノアルコールの濃度は、約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又はこれらのうちの任意の 2 つの値の間のパーセンテージである。

50

ジである。

【 0 0 4 2 】

一実施形態では、本発明の組成物において、アルファヒドロキシ酸の量は組成物の総重量の約 1 0 重量 % ~ 約 4 0 重量 % の範囲にあり、不飽和脂肪酸の量は組成物の総重量の約 4 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の範囲にあり、アミノアルコールの量は組成物の総重量の約 5 重量 % ~ 約 2 5 重量 % の範囲にある。一実施形態では、本発明の組成物において、アルファヒドロキシ酸の量は組成物の総重量の約 2 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の範囲にあり、不飽和脂肪酸の量は組成物の総重量の約 5 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の範囲にあり、アミノアルコールの量は組成物の総重量の約 1 0 重量 % ~ 約 1 5 重量 % の範囲にある。一実施形態では、本発明の組成物において、アルファヒドロキシ酸の量は組成物の総重量の約 1 0 重量 % ~ 約 1 5 重量 % の範囲にあり、不飽和脂肪酸の量は組成物の総重量の約 5 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の範囲にあり、アミノアルコールの量は組成物の総重量の約 2 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の範囲にある。

10

【 0 0 4 3 】

一実施形態では、本発明の組成物は、約 2 8 . 0 0 重量 % のアルファヒドロキシ酸と、約 5 8 . 0 0 重量 % の不飽和脂肪酸と、約 1 4 . 0 0 重量 % のアミノアルコール (9 5 %) とを含む。一実施形態では、本発明の組成物は、約 2 5 . 0 0 重量 % のアルファヒドロキシ酸と、約 5 5 . 0 0 重量 % の不飽和脂肪酸と、約 2 0 . 0 0 重量 % のアミノアルコール (9 5 %) とを含む。一実施形態では、本発明の組成物は、約 3 0 . 0 0 重量 % のアルファヒドロキシ酸と、約 6 0 . 0 0 重量 % の不飽和脂肪酸と、約 1 0 . 0 0 重量 % のアミノアルコール (9 5 %) とを含む。

20

【 0 0 4 4 】

抗菌組成物は、少なくとも 1 つの粘性促進剤、すなわち増粘剤を更に含んでもよい。粘性促進剤は、キサンタンガム、アルギン酸、寒天、カラギーナン、ローカストビーンガム、ペクチン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びそれらの組み合わせから選択されることが好ましい。

【 0 0 4 5 】

抗菌組成物は、ポリソルベート (T w e e n) 2 0 、ポリソルベート 4 0 、ポリソルベート 6 0 、ポリソルベート 8 0 、ポリオキシエチレングリコールアルキルエーテル、グルコシドアルキルエーテル、ポリオキシエチレングリコールオクチルフェノールエーテル、ポリオキシエチレングリコールアルキルフェノールエーテル、グリセロールアルキルエステル、ポロキサマー、ポリオキシシルヒマシ油、及びそれらの組み合わせ等の少なくとも 1 つの乳化剤を含んでもよい。乳化剤はポリソルベート 8 0 であることがより好ましい。

30

【 0 0 4 6 】

抗菌組成物の使用

本発明は、細菌の生育及び / 又は増殖の阻害、予防又は根絶に対する、単独での又は既知の抗微生物剤と組み合わせた本明細書に開示される組成物の使用を提供する。

【 0 0 4 7 】

一実施形態では、本発明は、細菌と、有効量の本明細書に開示される組成物とを接触させることによって、細菌の生育を阻害する方法を提供する。

40

【 0 0 4 8 】

上記組成物は、広範な抗菌活性を有し、その場合、該組成物は、グラム陽性菌及び / 又はグラム陰性菌に対して使用することができる。

【 0 0 4 9 】

グラム陽性菌の例としては、クロストリジウム・ディフィシレ (Clostridium difficile) 、クロストリジウム・パーフリンジェンス栄養細胞 (Clostridium perfringens-vegetative cells) 、クロストリジウム・スポロジェネス栄養細胞 (Clostridium sporogenes-vegetative cells) 、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis-vancomycin resistant) (V R E) 、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) 、ミクロコッカス・ルテウス (Micrococcus luteus) 、マイコバクテリ

50

ウム・スメグマチス (*Mycobacterium smegmatis*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus-methicillin resistant*) (MRSA)、バンコマイシン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus-vancomycin resistant*) (VRSA)、スタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (正: *Streptococcus pneumoniae*)、薬剤耐性ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae-Drug Resistant*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エリスロマイシン耐性A群ストレプトコッカス (*Streptococcus-Group A-Erythromycin-resistant*)、クリンダマイシン耐性B群ストレプトコッカス (*Streptococcus-Group B-Clindamycin-resistant*) 及びシュールドモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、及び/又はストレプトコッカス・フェカリス (*Streptococcus faecalis*) が挙げられる。

【0050】

グラム陰性菌の例としては、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、多剤耐性アシネトバクター (*Acinetobacter-multi drug resistant*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、ボルデテラ・パータシス (*Bordetella pertussis*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、カンピロバクター (正: *Campylobacter*) の一種、薬剤耐性カンピロバクター、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) (ESBL)、カルバペネム耐性腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae-carbapenem-resistant*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) ($c f u / g$) 4.4×10^5 、エシェリキア・コリ (E. コリ) - (耐性)、ヘモフィルス・インフルエンザ (正: *Haemophilus influenzae*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*) (CRE)、ナイセリア・ゴノレー (*Neisseria gonorrhoeae*)、薬剤耐性ナイセリア・ゴノレー (*Neisseria gonorrhoeae-drug resistant*)、ナイセリア・メニンギティジス (*Neisseria meningitidis*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、シュールドモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) ($c f u / g$) 3.5×10^5 、シュールドモナス・エルギノーサ (通常)、多剤耐性シュールドモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa - multi drug resistant*)、薬剤耐性非チフス性サルモネラ (*Salmonella-non-typhoidal-drug resistant*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、薬剤耐性サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi-drug resistant*)、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、シゲラ・ソネイ (*Shigella sonnei*)、薬剤耐性シゲラ (*Shigella-drug-resistant*)、ビブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*)、エンテロバクター (*Enterobacter*)、及び/又はクレブシエラ・ニューモニエ (正: *Klebsiella pneumoniae*) が挙げられる。

【0051】

一実施形態では、本発明の組成物により阻害することができる細菌の例としては、エンテロバクター・フェカリス (*Enterobacter faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、エシェリキア・コリ O157:H7、エシェリキア・コリ ($c f u / g$) 4.4×10^5 、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・アウレウス K147、スタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、シュールドモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) 及びクレブシエラ・ニューモニエ (正: *Klebsiella pneumoniae*) が挙げられるが、それらに限定されない。

【0052】

ここ最近、多くの多剤耐性株の細菌が出現しており、その出現は標準的な抗生物質の連

10

20

30

40

50

続使用しても続くであろうことが微生物学の分野で定着している。細菌の現在知られている耐性株の例として、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（MRSA）及びバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウムが挙げられる。

【0053】

一実施形態では、本発明の組成物を、かかる多剤耐性株の生育を阻害するために使用することができる。一実施形態では、本発明の組成物を、MRSA及び/又はエンテロコッカス・フェシウムの生育を阻害するために使用する。

【0054】

一実施形態では、本発明の組成物を、抗生物質組成物の調製において使用する。

【0055】

本発明の組成物を、抗菌性の洗剤、光沢剤、塗料、スプレー、石鹼又は洗浄剤の有効成分として使用することができる。かかる場合、本発明の抗菌組成物は、一般に最終製品の約0.1重量%～約20重量%の量で使用され得る。一実施形態では、抗菌組成物の量は約0.1重量%～5重量%である。一実施形態では、抗菌組成物の量は約0.3重量%～約5重量%である。

【0056】

また、これらの組成物を、例えば製品内の病原菌の生育の阻害により保存期間を改善するため、化粧品、パーソナルケア製品、家庭用品及び工業用品に抗菌剤として含むことができる。

【0057】

上記組成物は、例えばカウンタートップ、机、椅子、実験台、テーブル、床、シンク、シャワー、トイレ、バスタブ、ベッドスタンド、道具又は設備、ドアノブ及び窓等の表面での細菌種の生育を阻害するため、表面に適用するように製剤化されるものであってもよい。代替的には、上記組成物を洗濯用途、例えば、衣類、タオル、シーツ及び他のベッド用リネンの洗浄、ウォッシュクロス又は他のクリーニング物品に対して製剤化してもよい。

【0058】

本発明による抗菌性の洗剤、光沢剤、塗料、スプレー、石鹼又は洗浄剤は、任意に好適な溶媒（複数の場合がある）、担体（複数の場合がある）、粘稠剤、色素、香料、消臭剤、乳化剤、界面活性剤、湿潤剤、ワックス又は油を含んでもよい。本発明による洗剤、光沢剤、塗料、スプレー、石鹼及び洗浄剤は、家庭内と同様に、院内感染の予防のため病院施設等の施設に有用である。

【0059】

さらに、本発明は、食品の調理において細菌種を殺傷するか又はその生育を阻害するため、又は人工関節を含む、外科用及び他の医療用の器具並びに移植用デバイスを消毒するための製剤中の上記組成物の使用を意図する。また、感染症の病巣であることが多い、静脈ライン及びカテーテル等の留置用侵襲性デバイスのin situ消毒に使用するために上記組成物を製剤化してもよい。

【0060】

本発明は、石鹼、デオドラント、シャンプー、マウスウォッシュ、練り歯磨き等のパーソナルケア商品における有効成分としてのこれらの組成物の使用を更に意図する。パーソナルケア用途で使用される多くの組成物が、細菌を生育させやすいため、これらの組成物に有効な抗菌材料を組み込むことが望ましい。

【0061】

一実施形態では、本発明は、薬学的に許容可能なスキנקレンザーとしての外用に対して、本明細書に定義される組成物を含む製剤を提供する。また、一実施形態では、本発明の組成物を皮膚化粧品用組成物として使用することができる。

【0062】

抗菌剤は、当該技術分野で知られている技術を使用して、パーソナルケア製剤に組み込まれてもよい。したがって、抗菌剤は、溶液、エマルジョン又は好適な液体媒質中の分散

10

20

30

40

50

液としてパーソナルケア製剤に添加されてもよい。代替的には、抗菌剤は、パーソナルケア製剤に希釈されずに添加されてもよく、固体担体又は希釈剤とともに添加されてもよい。抗菌剤は、予め作製されたパーソナルケア製剤に添加されてもよく、又はパーソナルケア製剤の作製中に、該製剤の他の成分のうちの1つとは別に、若しくはそれと予め混合されて添加されてもよい。

【0063】

本発明の抗菌組成物は、概して、パーソナルケア組成物の0.1重量%～20重量%の量で使用され得る。一実施形態では、抗菌組成物の量は、0.1重量%～5重量%である。一実施形態では、抗菌組成物の量は約0.3重量%～約5重量%である。

【0064】

医薬製剤及び抗菌組成物の投与

被験体における細菌感染症、又はそれに関連する障害若しくは疾患の治療における治療剤としての使用のため、本発明の抗菌組成物は、典型的には、投与に先立って製剤化される。したがって、本発明は、1以上の本発明の組成物と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬製剤を提供する。本発明の医薬製剤は、よく知られた容易に入手可能な成分を使用して、標準的な手法によって作製される。本発明の組成物の作製において、有効成分は、通常、担体と混合され、又は担体によって希釈され、又は担体に包まれてもよく、またカプセル剤、小袋、紙又は他の容器の形態であってもよい。

【0065】

本発明による抗菌組成物を含む医薬製剤は、所望の治療及び治療される領域に応じて多くの方法で製剤化することができる。投与は、局所（眼、並びに膣及び直腸の送達を含む粘膜）、肺（例えばネブライザーによることを含む粉体又はエアロゾル剤の吸入又は吹送によって）、気管内、鼻腔内、表皮及び経皮、経口又は非経口であってもよい。非経口投与として、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内若しくは筋肉内の注射若しくは点滴、又は頭蓋内、例えば、髄腔内又は脳室内の投与が挙げられる。

【0066】

また、感染症又は疾患の治療に対する個体への投与のため、本発明は、錠剤、カプセル剤等の経口投薬形態への抗菌組成物を含む医薬製剤の製剤化を意図する。この目的のため、該組成物を、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス（low melting wax）、ココアバター等の従来の担体と組み合わせてもよい。また、必要に応じて、希釈剤、香味料、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤等を使用してもよい。上記抗微生物性組成物を、他の担体とともに、又は担体なしでカプセル封入してもよい。本発明によれば、任意の固体及び液体の製剤における抗菌組成物（複数の場合がある）の割合は、少なくとも、経口投与により治療されている個体に所望の活性を与えるのに十分なものとする。本発明は、抗菌組成物の非経口的注射剤を更に意図する。その場合、上記組成物を、他の溶質、例えば、溶液を等張にするのに十分な生理食塩水又はグルコースを含む無菌溶液として製剤化する。

【0067】

吸入又は吹送による投与のため、抗微生物性組成物を、後にエアロゾルの形態で利用され得る水溶液に又は一部をそのような水溶液に製剤化することができる。また、本発明の抗菌組成物の水性製剤は、点耳剤若しくは点眼剤、又は眼科用溶液の形態で使用してもよい。本発明は、抗菌組成物の局所使用を更に意図する。この目的のため、抗菌組成物を、皮膚の患部に適用される、薬学的に許容可能なビヒクル中の粉剤、クリーム又はローション剤として製剤化してもよい。

【0068】

経口用途が意図される組成物を、医薬製剤の製造に関する技術分野で知られている手順に従って作製してもよく、かかる製剤は、薬学的に優れた味の良い調合剤を提供するため、1以上の甘味料、香味料、着色剤、保存剤、又はそれらの組み合わせを更に含んでもよ

10

20

30

40

50

い。錠剤は、典型的には錠剤の製造に適した、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えばコーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア；及び平滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等の非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤との混合物中に抗菌組成物（複数の場合がある）を含む。錠剤は被覆されなくてもよく、又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させてより長期間に亘る持続した作用を提供するため、既知の技術によって被覆されてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料（time delay material）を使用してもよい。

【0069】

また、経口用途に対する製剤は、抗菌組成物（複数の場合がある）が不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が水若しくは油性媒質、例えば落花生油、流動パラフィン、オリーブオイルと混合される軟ゼラチンカプセルとして与えられるものであってもよい。

【0070】

水性懸濁液は、典型的には、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアガム）；天然リン脂質（例えばレシチン）、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタ-デカエチレンオキシセタノール）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート）等の分散剤又は湿潤剤等の水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に抗菌組成物（複数の場合がある）を含む。水性懸濁液は、1以上の防腐剤、例えば安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル；1以上の着色剤；1以上の香味料、若しくはスクロース若しくはサッカリン等の1以上の甘味料、又はそれらの組み合わせを更に含んでもよい。

【0071】

油性懸濁液は、植物油（例えば、落花生油、オリーブオイル、ゴマ油若しくはヤシ油）中、又は鉱物油（流動パラフィン等）中での抗菌組成物（複数の場合がある）の懸濁により製剤化されてもよい。油性懸濁液は、増粘剤、例えばミツロウ、固形パラフィン、又はセチルアルコールを含んでもよい。上に述べられたもの等の甘味料及び香味料を、味のよい経口調合剤を提供するために添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸等の酸化防止剤の添加によって保存されてもよい。

【0072】

水の添加による水性懸濁液の調製に適している分散性の粉体及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1以上の防腐剤と混合して抗菌組成物を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、上に言及されたものによって例示される。また、追加の賦形剤、例えば甘味料、香味料及び着色剤が存在してもよい。

【0073】

また、本発明の医薬製剤は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油、例えばオリーブオイル若しくは落花生油、若しくは鉱物油、例えば流動パラフィン、又はそれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、天然ゴム（例えばアラビアガム又はトラガカントガム）、天然のリン脂質（例えばダイズレシチン）、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来するエステル又は部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、及び部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であってもよい。また、エマルジョンは、甘味料及び香味料を含んでもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

シロップ剤及びエリキシル剤を、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース等の甘味料とともに製剤化してもよい。また、かかる製剤は、粘滑剤、防腐剤、若しくは香味料及び着色剤、又はそれら組み合わせの1以上を含んでもよい。

【 0 0 7 5 】

医薬製剤は、無菌の注射用の水性又は油性の懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記の好適な分散剤又は湿潤剤、及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。また、無菌注射用調合剤は、例えば1, 3 - ブタンジオール溶液として、非毒性で非経口的に（正：parenterally）許容可能な希釈剤又は溶媒中の溶液又は懸濁液であってもよい。採用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液及び等張食塩水がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒として従来通り採用される。典型的には、合成モノ - 又はジグリセリド等の無刺激の不揮発性油がこの目的に使用される。さらに、オレイン酸等の脂肪酸は注射用剤の調製に使用される。局所麻酔薬、防腐剤及び緩衝剤等のアジュバントが注射用製剤に含まれてもよい。

10

【 0 0 7 6 】

本発明の組成物（複数の場合がある）は、ともに又は別々に、組成物の直腸又は膣への投与に対する坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、上記組成物と、常温で固体であるが直腸／膣の温度で液体であるため溶けて該組成物を放出する、好適な非刺激性賦形剤とを混合することによって作製され得る。かかる材料の例として、ココアバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【 0 0 7 7 】

本発明の別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。かかる経皮パッチは、制御された量で本発明の抗菌組成物の持続的な又は断続的な投与／適用を提供するために使用され得る。薬剤の送達に対する経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野でよく知られている（例えば、1991年6月11日付けで発行された米国特許第5023252号（全て引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）。かかるパッチは、持続的な、パルス状の、又はオンデマンド（on demand：要求に応じた）薬剤の送達に対して構築されてもよい。

【 0 0 7 8 】

一実施形態では、本発明の組成物（複数の場合がある）を、3M製のTegadermパッド等の医療用被覆材（従来のスポンジガーゼである、単に感染症のリスクを減らすことを支援する細菌バリアとして作用する）に組み込むことができる。Tegaderm構造において、主な生体適合性の創傷被覆部分は、シリコーン材料で被覆されたセルローズ紙繊維でできており、支持部分及び接着部分は全てポリエチレン、ポリウレタン、ポリエステル、及びアクリレートポリマー等の合成材料でできている。

30

【 0 0 7 9 】

脳へ医薬製剤を直接的又は間接的に導入することが望ましい又は必要な場合がある。直接法は、血液脳関門をバイパスするため、通常、宿主の脳室系への薬物送達カテーテルの留置を含む。身体の特定の解剖学的領域への生物学的因子の輸送に使用されるかかる移植用送達システムの例は、米国特許第5011472号（全て引用することにより本明細書の一部をなす）に記載される。

40

【 0 0 8 0 】

投与される抗菌組成物の量は、規定の制限を受けないが、通常は有効量とする。概して、投与される抗菌組成物の量は、モルベースで、その所望の薬理学及び生理的な効果を達成するため活性な遊離薬物の代謝性放出によって投与製剤からもたらされた薬理学的に活性な遊離形態と同量となる。医薬組成物は、典型的には、それぞれが例えば約0.05mg～約100mgの抗菌組成物を含む単位投与形態で製剤化される。「単位投与形態」の用語は、ヒト被験体及び他の動物への投与に対して一体型剤型として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の抗菌組成物を、好適な薬学的賦形剤を伴って含む。

50

【 0 0 8 1 】

抗菌組成物の典型的な毎日の投薬量は、単回投薬又は分割投薬で約 0 . 0 1 m g / 体重 k g ~ 約 2 0 0 m g / 体重 k g の範囲に含まれる。しかしながら、実際に投与される組成物の量は、治療される条件、選択される投与経路、投与される実際の組成物、患者個人の年齢、体重及び反応、並びに患者の症状の重症度を含む、関連する状況に照らして、医師によって決定されるであろうことが理解されるため、上記の投薬量の範囲は、何ら本発明の範囲を限定することを意図しない。前述の範囲の下端を下回る投薬量レベルでも十分である場合もあれば、更に多い用量、例えば、より多い用量を、1 日を通じた投与について幾つかのより低用量に最初に分割することによって、有害な副作用を引き起こすことなく使用される場合もある。

10

【 0 0 8 2 】

局所投与に対して製剤化された本発明の組成物は、皮膚及び粘膜の細菌感染症の治療及び / 又は予防に適している。

【 0 0 8 3 】

本発明による局所用の医薬製剤及び / 又は皮膚化粧用製剤は、1 以上の好適な賦形剤と混合された抗菌組成物を含み、例えばクリーム、軟膏、ゲル、ガム、練り歯磨き、マウスウォッシュ又はシャンプーの形態であってもよい。

【 0 0 8 4 】

医薬製剤及び / 又は皮膚化粧用製剤は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の本発明の抗菌組成物を含んでもよい。一実施形態では、抗菌組成物の量は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 % である。一実施形態では、抗菌組成物の量は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 5 重量 % である。一実施形態では、抗菌組成物の量は、約 0 . 3 重量 % ~ 約 2 重量 % である。

20

【 0 0 8 5 】

本発明による組成物で使用され得る好適な賦形剤の例は、溶媒、希釈剤、滑剤 (gliding agents)、防腐剤、ガム、甘味料、コーティング剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、懸濁化剤、分散剤、着色剤、香料、付着防止剤 (non-stick agents)、界面活性剤、可塑剤、乳化剤、キレート剤及び皮膚軟化剤である。

【 0 0 8 6 】

使用される溶媒は水であることが好ましいが、アルコール又は他の有機溶媒もおそらく水と混合して使用され得る。

30

【 0 0 8 7 】

賦形剤の選択は、当業者の通常の知識の一部であり、主に選択された医薬品及び / 又は皮膚化粧品の形態に依存する。

【 0 0 8 8 】

例えば、クリームは、滑沢剤により水性媒質中に分散させた流動パラフィンからなる局所用担体に本発明の抗菌組成物を組み込むことにより作製され得る。軟膏は、T S P を鉱物油又はワックス等の局所用担体と混合することにより作製され得る。ゲルは、ゲル化剤を含む局所用担体と T S P を混合することにより作製され得る。

【 0 0 8 9 】

また、本発明による医薬組成物及び / 又は皮膚化粧用組成物は、経皮投与のため皮膚と接触されるような、上記抗菌組成物と好適な担体との混合物、又は抗菌組成物が分散されるマトリクスで被覆された及び / 又はそれを浸み込ませた織布材料若しくは不織布材料であってもよい。具体例は、包帯、ガーゼ、タオレット (towelettes) 等である。

40

【 0 0 9 0 】

医薬品及び / 又は皮膚化粧品の形態の種類の選択は、主に治療される領域に依存し、当業者の通常の知識の一部である。例えば、ガム又はマウスウォッシュは口腔を治療することにより適し得るが、クリーム、軟膏、ローション又はタオレットは顔の皮膚に適し得る。

【 0 0 9 1 】

「皮膚」の用語は、本発明によればその従来の意味 (すなわち上皮組織を含む外部器官) で使用される。また、「粘膜」の用語もその通常の意味で使用され、胃腸、肺、舌下、

50

頬、直腸、膣、鼻、尿道、及び眼のバリア等の身体の全ての粘膜バリアに関する。

【0092】

本発明による組成物は、局所投与によって、病原菌の存在によって引き起こされた細菌感染症若しくは他の障害を示す、又はそれを示すと考えられる皮膚又は粘膜の領域に直接適用されることが好ましい。感染症は、傷、裂傷又は熱傷等の損傷部を示す皮膚又は粘膜の一部で始まることが多い。かかる場合、本発明による組成物を、損傷部及び／又は周辺領域に直接適用することができる。

【0093】

また、本発明の組成物を、細菌によって引き起こされることが知られている皮膚及び粘膜の幾つかの障害、例えば乾癬、湿疹、ニキビ等の治療及び／又は予防に使用することができる。他の治療は、傷のケア、及び熱傷のケア等を含んでもよい。

【0094】

組成物の抗菌活性

候補組成物の抗菌活性は、当該技術分野において既知の標準技術を使用して試験され得る。当該技術分野で知られているように、組成物の抗菌活性又は組成物は、細菌細胞の死滅をもたらしてもよく（すなわち殺菌活性）、又は細菌細胞の生育の遅延若しくは停止をもたらしてもよい（すなわち静菌活性）。したがって、本発明の組成物は、殺菌性及び／又は静菌性であってもよい。細菌細胞の生育を遅延又は停止する本発明の組成物は、他の既知の抗菌剤との併用療法に有用な場合がある。

【0095】

in vitro 試験

候補化合物の細菌細胞の生育を阻害、予防又は根絶する能力を特定する *in vitro* 法は当該技術分野でよく知られている。一般に、これらの方法は、目的の細胞の培養物と様々な濃度の候補組成物とを接触させることと、治療していない対照培養物と比較して該細胞培養物の生育をモニタリングすることを含む。所望であれば、既知の抗菌剤と接触させた細胞を含む2つ目の対照培養物にかかる試験に含んでもよい。

【0096】

抗菌作用を、単一の濃度の候補組成物による治療によって所定の期間に亘り所与の微生物の生育のパーセンテージ（％）阻害として表すことができる。この方法は、例えば、MIC決定又は *in vivo* 実験等のより綿密な試験を行う前に、組成物が細菌の生育を阻害する能力を評価する迅速な方法を提供する。かかる試験の一例は、当該技術分野でよく知られている *in-vitro Time-Kill* 法である。

【0097】

毒性試験

本発明の抗菌組成物が低毒性を示すことが重要である。

【0098】

本発明の組成物の *in vitro* 急性毒性試験を、哺乳動物細胞株を使用して行うことができる（例えば、Ekwall, B., Ann. N.Y. Acad. Sci., (1983) 407:64-77を参照されたい）。適切な細胞株の選択は、候補組成物の実施され得る適用に依存し、当業者によって容易に決定され得る。

【0099】

in vivo 毒性試験を、例えば、適切な動物モデルに様々な濃度の候補組成物を注入又は導入することにより、標準的な方法論によって行うことができる。組成物を一回注入してもよく、投与を数日間繰り返してもよい。組成物の毒性作用を、適切な期間に亘って動物の健康状態及び体重をモニタリングすることにより評価することができる。評価期間の完了後、動物を屠殺して、関連する臓器の外観及び重量を判定してもよい。

【0100】

in vivo 試験

また、試験組成物が抗菌剤として作用する能力を、標準的な技術を使用して *in vivo* で試験することができる。抗菌組成物の活性を試験するのに適した、容易に利用可能

10

20

30

40

50

な多くの動物モデルが当該技術分野において知られている。

【0101】

抗菌組成物の活性を特定するために *in vivo* で試験を行う方法は、当該技術分野においてよく知られている。典型的には、*in vivo* 試験は、選択した微生物を、感染症を発生させるのに十分な量で適切な動物モデルに導入した後、1回用量以上の試験組成物を投与することを含む。投与の方法は、採用されている組成物に応じて変化するが、例えば、好適な静脈（マウス又はラットの尾静脈等）への塊状注入によってもよく、又は経口投与によってもよい。既知の抗菌剤及び／又は生理食塩水若しくはバッファー対照溶液で治療される動物は、対照としての役割を果たす。必要に応じて、適切な時間間隔で試験組成物の反復投薬を動物に実施してもよい。その後、動物を死亡率について毎日モニタ

10

【0102】

追加試験

上記の試験に加えて、本発明の組成物を、安定性試験、バイオアベイラビリティ試験等の他の標準試験に供してもよい。当業者に容易に明らかになるように、本発明による組成物は、ヒトへの使用に適するように、また規定の要件を満たすように、特定の基準を満たす必要がある。したがって、本発明の組成物が動物投与に適しているとわかれば、ヒト臨床試験を計画するのに使用され得る、組成物及び組み合わせの代謝及び薬物動態（PK）に関する情報（適切な場合、薬物-薬物相互作用に関するデータを含む）を特定するため、標準的な *in vitro* 及び *in vivo* の試験を行うことができる。

20

【0103】

本明細書に記載される本発明についてより良い理解を得るため、以下に実施例を述べる。これらの実施例は、説明のためのものであるに過ぎないことを理解すべきである。したがって、これらの実施例は、何ら本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0104】

本発明の例示的な組成物（組成物A）を、50グラムの乳酸と、105グラムのウンデシレン酸と、25グラムのAMP-95%とを混合することにより作製した。

【0105】

組成物Aは生理活性を喪失することなく、ほとんどの溶媒（すなわち、アセトン、クロロホルム、メタノール、エタノール、ベンゼン、DMAC、DMSO）に可溶性で、共溶媒系を使用する水性媒質にも溶解することができる。組成物の物理学的性質は、加熱後も同じままであった（変色又はゲル化又は蒸発は観察されなかった）。

30

【0106】

実施例1：*in vitro*でのグラム陽性菌の阻害

例示的な組成物Aの抗菌効果を、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*）VRE（ATCC番号51575）及びスタフィロコッカス・アウレウスアウレウスMRSA（ATCC番号33591）の懸濁液に対して、2つの異なる濃度で評価した。

【0107】

in-vitro Time-Kill法を使用して、2つの微生物種で誘発した場合、その抗菌特性に対する1つの試験材料の非GLP評価に従って、試験を行った。評価に先立って、試験材料を2つの異なる濃度で用意した。試験液1番を、100mLの灌水用滅菌水、USP（WFI）に対して1.0mLの濃縮試験材料の比率で試験材料を希釈することにより作製した（1：100[体積/体積]希釈）。試験液2番を、100mLのWFIに対して0.1mLの組成物Aの比率で試験材料を希釈することによって作製した（1：1000[体積/体積]希釈）。誘発懸濁液の0.1mLのアリコート（9.9mLの試験液を含む試験管に接種して、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。誘発懸濁液を、それぞれ10分間各試験液に曝露し、校正した分/秒タイマーを使用して時間を計った。曝露時間の経過後、1.0mLのアリコートを、試験液/接種物を含む管

40

50

から、生成物中和剤（BBP++）を含むバターフィールド（Butterfield）のリン酸緩衝溶液 9.0 mL を含む別の滅菌管に移し、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。10 倍希釈液を中和液中に作製し、希釈するごとに（between dilutions）、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。生成物中和剤（TSA+）を含むトリプティックソイ寒天を使用して、二重に各希釈液の 1.0 mL 及び / 又は 0.1 mL のアリコートに平板混釈法を施した（pour-plated）。

【0108】

第1表及び第2表は、各誘発種の初期個体数（CFU/mL）及び曝露後個体数（CFU/mL）、並びに10分の曝露に続く各試験液によってもたらされた $\log_{10}$ 減少及びパーセント減少を示す。

【0109】

【表1】

第1表
試験液1番－組成物A
1:100 [体積/体積] 希釈¹

微生物種 (ATCC番号)	接種レベル (CFU/mL)	曝露時間	曝露後個体数	$\log_{10}$ 減少	パーセント減少
エンテロコッカス・フェカリス VRE (ATCC番号 51575)	3.60×10^7	10分間	$< 1.00 \times 10^1$	6.55 63	99.99 99%
スタフィロコッカス・アウレウスアウレウス MRSA (ATCC番号 33591)	1.1150×10^7	10分間	1.50×10^1	5.87 12	99.99 99%

【0110】

【表2】

第2表
試験液2番－組成物A
1:1000 [体積/体積] 希釈¹

微生物種	接種レベル	曝露時間	曝露後個体数	$\log_{10}$ 減少	パーセント減少
エンテロコッカス・フェカリス VRE (ATCC番号 51575)	3.60×10^7	10分間	$< 1.00 \times 10^1$	6.55 63	99.99 99%
スタフィロコッカス・アウレウスアウレウス MRSA (ATCC番号 33591)	1.1150×10^7	10分間	$< 1.00 \times 10^1$	6.04 73	99.99 99%

【0111】

注：

¹・評価に先立って濃縮試験組成物を灌水用滅菌水、USPで希釈した。

【 0 1 1 2 】

実施例 2：グラム陰性菌の *in vitro* 阻害

試験材料、組成物 A の抗菌効果をエシェリキア・コリ（ATCC 番号 BAA - 2469）及びクレブシエラ・ニューモニエニューモニエ（ATCC 番号 BAA - 2146）の懸濁液に対して 2 つの異なる濃度で評価した。

【 0 1 1 3 】

in vitro Time - Kill 法を使用して、2 つの微生物種で誘発した場合、その抗菌特性に対する 1 つの試験材料の非 GLP 評価に従って試験を行った。評価に先立って、試験材料を 2 つの異なる濃度で用意した。試験液 1 番を、100 mL の灌水用滅菌水、USP（WFI）に対して 1.0 mL の濃縮試験材料の比率で試験材料（組成物 A）を希釈することにより作製した（1：100 [体積 / 体積] 希釈）。試験液 2 番を、100 mL の WFI に対して 0.1 mL の濃縮試験材料の比率で試験材料を希釈することによって作製した（1：1000 [体積 / 体積] 希釈）。誘発懸濁液の 0.1 mL のアリコート量を 9.9 mL の試験液を含む試験管に接種して、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。誘発懸濁液を、それぞれ 10 分間各試験液に曝露し、校正した分 / 秒タイマーを使用して時間を計った。曝露時間の経過後、1.0 mL のアリコートを、試験液 / 接種物を含む管から、生成物中和剤（BBP++）を含むバターフィールドのリン酸緩衝溶液 9.0 mL を含む別の滅菌管に移し、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。10 倍希釈液を中和液中に作製し、希釈することにより、ボルテックスミキサーを使用して完全に混合した。生成物中和剤（TSA+）を含むトリプチックソイ寒天を使用して、二重に各希釈液の 1.0 mL 及び / 又は 0.1 mL のアリコートに平板混釈法を施した。

【 0 1 1 4 】

第 3 表及び第 4 表は、各誘発種の初期個体数（CFU / mL）及び曝露後個体数（CFU / mL）、並びに 10 分の曝露に続く各試験液によってもたらされた $\log_{10}$ 減少及びパーセント減少を示す。

【 0 1 1 5 】

【表 3】

第 3 表
試験液 1 番－組成物 A
1：100 [体積 / 体積] 希釈²

微生物種 (ATCC 番号)	接種レベル	曝露時間	曝露後個体数 (mL)	$\log_{10}$ 減少	パーセント 減少
エシェリキア・コリ (ATCC 番号 BAA - 2469)	8.450×10^6	10 分間	$< 1.00 \times 10^1$	5.9269	99.99 99%
クレブシエラ・ニューモニエニューモニエ (ATCC 番号 BAA - 2146)	2.350×10^7	10 分間	$< 1.00 \times 10^1$	6.3711	99.99 99%

【 0 1 1 6 】

【表 4】

第 4 表
試験液 2 番一組成物 A
1 : 1 0 0 0 [体積 / 体積] 希釈²

微生物種 (ATCC 番号)	接種レベル (CFU / mL)	曝露時間	曝露後個体 数 (CFU / mL)	Log _w 減少	パーセント 減少
エシェリキア・コリ (ATCC 番号 BAA- 2469)	8.450 × 10 ⁶	10 分間	< 1.00 × 10 ¹	5.92 69	99.99 99%
クレブシエラ・ニューモ ニエニューモニエ (ATCC 番号 BAA- 2146)	2.350 × 10 ⁷	10 分間	< 1.00 × 10 ¹	6.37 11	99.99 99%

10

【0117】

注：

²・評価に先立って濃縮試験生成物（組成物 A）を灌水用滅菌水、USP で希釈した。

20

【0118】

実施例 3：動物モデルに対する抗 MRSA 組成物 A の効能研究

組成物 A に対する効能研究を C57BL/6 マウス及び Sprague Dawley
ラットで行った。

【0119】

3a：マウスにおけるメチシリン耐性 S. アウレウス（MRSA）静脈内投与（25 匹の
C57BL/6 マウス）：

2.4 × 10⁷ CFU / mL の好適な感染量が、各マウスに静脈内注射された 0.1 mL
の細菌ストックによってもたらされた。組成物 A の経口又は IP の投与を、細菌注射の
15 分後、更に 5 日間に亘って 1 日 1 回行った。

30

【0120】

5 群、各 5 匹の C57BL/6 マウスを使用し、群及び治療投薬用量は第 5 表に示す通
りとした：

【0121】

【表 5】

第 5 表

群 マウス	治療	投薬量	投薬レベル	投薬容量	動物数
1	対照 生理食塩水 (強制経口 投与)	n a	n a	400 μl / 200 g	5
2	IP	500 mg / kg	MTD	10 μl / 20 g	10
3	強制経口投 与	2000 mg / kg	MTD	40 μl / 20 g	10

40

n a = 適用不可

【0122】

結果

50

対照群 1：対照群の 5 匹のマウス全てが、細菌感染症により 5 日目、6 日目及び 7 日目に立て続けに死亡した。死亡の 1 日前、無気力（正：apathy）を含む病気の所見、動きの制限及び食欲不振があった。それらマウスは夜のうちに死亡したことがわかった。死骸からは組織学的変化を観察することはできなかった。

【 0 1 2 3 】

I P 群 2：腹腔内群では、10 匹のマウスのうちの 2 匹（20%）が、高用量（LD50）500 mg / kg の組成物 A の 3 回目の注射後、研究の 3 日目に死亡した。死因は確認されなかった。残りのマウス（80%）は、MRSA 投与を含む 5 日後、明らかな疾病を伴わずに生存していた。

【 0 1 2 4 】

強制投与群 3：強制投与群では、10 匹のマウスのうちの 2 匹（20%）が 3 日目及び 7 日目にそれぞれ 1 匹ずつ死亡した。残りのマウス（80%）は、MRSA 投与を含む 5 日後、明らかな疾病を伴わずに生存していた。

【 0 1 2 5 】

3 b：マウスにおける（MRSA）静脈内（尾静脈）投与（25 匹の C57BL / 6 マウス）

1×10^7 CFU / ml の MRSA をマウスに静脈内接種した。強制経口投与によって試験組成物を接種マウスに投与した。研究の終了時、14 日後に血液を収集し、細菌検出のため培養した。

【 0 1 2 6 】

5 群、各 5 匹の C57BL / 6 マウスを使用し、群は以下の通りとした：

1) マウス 5 匹（G1）対照（MRSA のみ）

2) マウス 5 匹（G2）治療 500 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回 MRSA の IV 誘導

3) マウス 5 匹（G3）治療 100 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回 MRSA の IV 誘導

4) マウス 5 匹（G4）治療 50 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回 MRSA の IV 誘導

5) マウス 5 匹（G5）治療 25 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回 MRSA の IV 誘導

【 0 1 2 7 】

結果

群 G1 ~ 群 G5 に対する血球培養の結果から、群 1 を除いて、全ての投薬された治療動物からの全ての血液培養物は、細菌の生育を全く示さなかったことが判明している。対照群 G1 では、スタフィロコッカス・アウレウスの IV 投与の 10 日後にマウス 5 番が死亡した。残りの全ての動物（4 匹の動物）は大幅な細菌の生育を示した。治療群の動物の健康は影響を受けなかった。

【 0 1 2 8 】

4 b：Sprague - Dawley ラットに対するラット全層切除創（full-thickness excision）モデル

手順（要約）：

a) 約 2 cm^2 の筋膜を露出することにより、麻酔をかけた各ラットの背中に創傷部位を作製した。

b) 露出した筋膜に、 10^7 CFU / mL の ATCC USA300 S . アウレウスの $100 \mu\text{L}$ 懸濁液を接種した。

c) 15 分後、創傷を 0.4 mL の組成物 A 又は無菌生理食塩水（回復対照）で処理し、5 日連続して毎日繰り返した。治療の 5 日後、綿球を創傷から取り出し、トリプチックソイ寒天上で培養し、35℃で一晩インキュベートして、生物の生存を判定するためコロニーを計数した。

d) 3 群、各 3 匹の雄性成体ラットを使用し、群は以下の通りとした。

【 0 1 2 9 】

群：

動物総数 9 匹のラットが、5 日間に亘って試験組成物又は生理食塩水対照の局所又は経口（強制）投与を毎日 1 回受けた。

群 1) 3 匹のラット（対照）には、生理食塩水（400 μ L / ラット 200 g）を与えた；局所、5 日間に亘って毎日 1 回

群 2) 3 匹のラットを 2000 mg / kg の組成物 A（400 μ L / ラット 200 g）で治療した；局所、5 日間に亘って毎日 1 回

群 3) 3 匹のラットを 500 mg / kg の組成物 A（100 μ L / ラット 200 g）で治療した；経口投与、5 日間に亘って毎日 1 回

10

【 0 1 3 0 】

【表 6】

群の割り当て及び投薬レベル

群 ラット	治療	投薬量	投 薬 レ ベ ル	投薬容量	動物数
1	ラット創傷局所適用	2000 mg / kg	N D	400 μ L / ラット 200 グラム	3
2	ラット創傷強制経口 投与	500 mg / kg	N D	100 μ L / ラット 200 グラム	3
3	ラット創傷対照	2000 mg / kg (生理食塩水)	n a	400 μ L / ラット 200 グラム	3

20

N D = 判定せず；n a = 適用不可

【 0 1 3 1 】

結果

対照群

いずれの動物も、創傷領域で活性な細菌感染症の痕跡を示した。組織残屑及び血清を含む死んだ白血球及び細菌からなる濃い黄色 / 緑色の不透明な液体が感染組織中に産生した。これは、対照群に由来する 3 匹のラット全てで観察された。動物は全て生存していた。

30

【 0 1 3 2 】

局所群

局所適用群（群 2 に関する添付の画像を参照されたい）では創傷の外観に著しい改善があり、傷が感染を示した「治療なし」群（生理食塩水）と比較して、膿（正：pus）又はいかなる類の分泌も示さなかった。「治療群」（局所適用）において 5 日後にわずかなネクローシスが観察された。この効果は、試験材料（5 日間の反復投与による 2000 mg / kg の治療）に起因する可能性がある。局所適用群では疾病の徴候は観察されなかった。

40

【 0 1 3 3 】

強制投与群

強制投与群では、全てのラットが 3 日目、4 日目及び 5 日目に死亡した。500 mg / kg の用量は、反復投与における組成物の蓄積によってラットの死亡をもたらした可能性がある。

【 0 1 3 4 】

4 b : Sprague - Dawley ラットに対するラット全層切除創モデル

約 2 cm² の筋膜を露出することにより、麻酔をかけた各ラットの背中に創傷部位を作製した。各々 1 つの創傷部位を有する雄性成体 Sprague - Dawley ラット 5 匹を各治療群に使用した。露出した筋膜に、1 × 10⁷ CFU / mL の ATCC us , 3

50

00 S. アウレウス の 100 μ L の懸濁液を接種した。15 分後、創傷を 0.4 mL の組成物 A 又は無菌生理食塩水（回復対照）で局所適用により処理し、14 日連続して毎日繰り返した。治療の 14 日後、綿球を創傷から取り出して、トリブチックソイ寒天上で培養し、35 で一晩インキュベートして、生物の生存を判定するためコロニーを計数した。

【0135】

5 群、各 5 匹の Sprague - Dawley ラットを使用し、群は以下の通りとした：

- 1) 5 匹のラット (G1) 対照 (MRSA のみ)
- 2) 5 匹のラット (G2) 治療 25 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回の直接の創傷適用 MRSA の誘導
- 3) 5 匹のラット (G3) 治療 50 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回の直接の創傷適用 MRSA の誘導
- 4) 5 匹のラット (G4) 治療 100 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回の直接の創傷適用 MRSA の誘導
- 5) 5 匹のラット (G5) 治療 500 mg / kg の組成物 A、14 日間に亘り 1 日 1 回の直接の創傷適用 MRSA の誘導

【0136】

終了時、14 日日後、創傷から綿球を収集し、細菌検出のため培養した。

【0137】

結果

群 1 では、5 匹全てのラットに由来する 5 つの血球培養寒天プレートの全てに複数のコロニーが存在した。群 2 では、血液寒天培養物は、ラット 7 番及びラット 9 番に由来する 2 個の小さなコロニーを示す。群 3 では、血液寒天培地培養プレートは、ラット 12 番 ~ 14 番に由来する 4 個の小さなコロニーの存在を示した。群 1 では、0 個のコロニーが血液寒天培養プレートで観察された。

【0138】

治療した創傷を伴う全ての群は、感染の徴候を示さない。全ての創傷は 100% 治癒した。対照群において、創傷は感染した。

【0139】

実施例 5：経口投薬及び局所適用の毒性研究

経口又は局所の反復投与に続く組成物 A の安全性を確認するため、反復投薬の経口毒性及び局所適用の毒性試験を BALB / C マウスで行った。

【0140】

5a：2 週間の反復投薬の経口毒性研究

手順

組成物 A を、14 日間に亘り毎日、0 mg / kg / 日 (40 μ L / 20 g オリーブオイル)、100 mg / kg / 日 (40 μ L / 20 g 組成物 A)、300 mg / kg / 日 (40 μ L / 20 g 組成物 A)、及び 100 mg / kg / 日 (40 μ L / 20 g 組成物 A) の用量で BALB / C マウス (1 群当たり n = 雄 5 匹及び雌 5 匹) に投与した。

【0141】

投薬期間中、毒性の臨床症状について、毎日、投与直後、更に投与から 6 時間後に動物を観察した。

【0142】

試験期間に死亡した、又は瀕死の状態を終了した動物を検死し、臓器を計量し、組織病理学的分析のため収集した。生存動物を検死の 24 時間後に終了し、臓器を計量し、病理組織学的分析のため固定した。

【0143】

血液及び尿を、血液検査、CBC、血液化学検査及び尿検査のため、0 時間 (投薬前)、1 日目 (24 時間)、7 日目及び 14 日目 (研究終了時) に各動物から収集し、分析し

10

20

30

40

50

た。

【0144】

結果

最大1000mg/kg/日の用量の試験組成物の経口投与は、雄性又は雌性のマウスのいずれの体重又は体重増加に対しても影響を示さなかった。

【0145】

血液検査 - 任意の用量での幾つかの著しく異なる数値は薬物に関連しない。

臨床化学検査 - どの用量でも薬物の影響はなかった。

尿検査 - どの用量又はどの時点でも薬物の影響はなかった。

肉眼所見 - 本発明者らは、観察された差が試験組成物と関連しないと結論づけた。

組織病理検査 - 幾つかの所見又は付帯的な所見は、どの用量でも組成物Aと関係しなかった。

【0146】

14日の研究期間中、マウスで疾病は観察されなかった。

【0147】

上記結果から、高用量(1000mg/kg)において、組成物Aの経口投与が何ら悪影響を及ぼさないことが確認された。

【0148】

5b: 2週間の反復投薬の局所適用毒性試験

手順

組成物Aを、14日間に亘り毎日、0mg/kg/日(40μL/20gオリーブオイル)、1000mg/kg/日(40μL/20g組成物A)、300mg/kg/日(40μL/20g組成物A)及び100mg/kg/日(40μL/20g組成物A)の用量で、BALB/cマウス(n=1群当たり雄5匹及び雌5匹)に局所適用した。

【0149】

各マウスをイソフルオランガス麻酔し、肩の後ろの毛皮を切り取って3mm~4mmの皮膚の円形切片を除去し、人工創傷を生成した。組成物は、生成された創傷に対して14日間毎日適用した。創傷領域を0日目、7日目及び14日目に測定した。

【0150】

投与期間中、毒性の臨床症状について、毎日、投与直後、更に投与から6時間後に動物を観察した。

【0151】

試験期間に死亡した、又は瀕死の状態を終了した動物を検死し、臓器を計量し、組織病理学的分析のため収集した。生存動物を最終投薬の24時間後に終了し、検死し、臓器を計量し、病理組織学的分析のため固定した。

【0152】

血液及び尿を、血液検査、CBC、血液化学検査及び尿検査のため、0時間(投薬前)、1日目(24時間)、7日目及び14日目(研究終了時)に各動物から収集し、分析した。

【0153】

結果

最大1000mg/kgの用量の試験組成物の局所投与は、雄性又は雌性のマウスの両方の体重又は体重増加に対して影響を示さなかった。

【0154】

血液検査 - 任意の用量での幾つかの著しく異なる数値は薬物に関連しない。

臨床化学検査 - どの用量でも薬物の影響はなかった。

尿検査 - どの用量又はどの時点でも薬物の影響はなかった。

肉眼所見 - 本発明者らは、観察された差が試験組成物と関連しないと結論づけた。

組織病理検査 - 幾つかの所見又は付帯的な所見は、どの用量でも組成物Aと関係しなかった。

10

20

30

40

50

【0155】

14日の研究期間中、マウスにおいて疾病は観察されなかった。上記結果から、高用量（1000mg/kg）において、組成物Aの局所適用が何ら悪影響を及ぼさないことが確認された。

【0156】

実施例6：経口投薬及び局所適用の毒性に関する毒物動態学的研究

投与後の異なる時間点でのマウスにおけるK2EDTA血漿試料中の組成物Aに由来するウンデシレン酸分析物の量/レベルを特定するため、抗菌組成物Aの2週間の反復投薬の経口毒性及び局所適用毒性に関する毒物動態学的研究をBALB/Cマウスで行った。

【0157】

LC/MS/MS法（M150911）が、マウスK2EDTA血漿中のウンデシレン酸の定量に対して開発された。ウンデシレン酸及び内部標準（9-デセン酸）を、液-液抽出（MTBEを溶媒として使用した）によってマウスK2EDTA血漿から単離した。抽出した試料を、清潔な注射バイアルに移した。5µLの試料を、分析用のLC/MS/MS系に注入した。標準曲線の範囲は、K2EDTA血漿中の0.5µg/mL～100µg/mLのウンデシレン酸であった。50µL K2EDTA血漿試料アリコートと、試料作製及び分析に使用した。全ての研究試料は、上記方法の確認の間に確立された安定性パラメーター内にあった。安定性パラメーターは、15のオートサンプラー上での29.8時間までの抽出試料の再注入安定性；2～8での69.4時間までの抽出試料の凍結安定性；5.5時間までの抽出されていない試料のベンチ-トップ安定性；並びに4回までの凍結融解サイクルに対する凍結融解安定性、及び-70で25日まで（研究試料保存期間を包含するのに十分に長い）のQC試料の長期保存安定性を含む。

【0158】

各分析バッチは、実行の開始時に設けられる1セットの検量基準を含むものとした。ウンデシレン酸に対するピーク面積及び内部標準を、Analystソフトウェアを使用して決定した。検量線を得るため、二次回帰（1/x²に重み付けした）を、標準に対するピーク面積比対濃度のプロットに対して適用した。試料濃度をAnalystソフトウェアバージョン1.4.2によって行われる曲線パラメーターから計算する。

【0159】

6a：経口投薬に対する毒物動態
手順

0mg/kg/日（40µlオリーブオイル）、1000mg/kg/日（40µl組成物A）、300mg/kg/日（40µl組成物A）、及び100mg/kg/日（40µl組成物A）の用量で強制経口投与によりBALB/Cマウス（n=1群当たり雄18匹及び雌18匹）に組成物Aを投与し、一連の血液試料を、投与の1日目及び14日目に一時点（3時間、6時間、8時間、12時間及び24時間）当たり6匹のマウスから採取した。

【0160】

1. 群1 対照 - 時間0。6匹のマウス（雄3匹及び雌3匹）から血液試料を収集した。
2. 群2 高用量 - 1000mg/kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス（雄3匹及び雌3匹）から各時点で血液試料を収集した。
3. 群3 中用量 - 300mg/kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス（雄3匹及び雌3匹）から各時点で血液試料を収集した。
4. 群4 低用量 - 100mg/kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス（雄3匹及び雌3匹）から各時点で血液試料を収集した。

【0161】

血液を心臓穿刺によって収集し（およそ500µL）、遠心分離機にかけ、各時間点で

10

20

30

40

50

血漿を収集しプールして、将来の分析のため - 80 で凍結した。

【0162】

結果

100 mg / kg の用量での試験組成物の経口投与は、投与の3時間後に雄性マウスの血漿中に検出可能な分析物を生じなかった。雌性マウスでは、1匹の動物がこの同じ用量レベルで検出可能なレベルの試験組成物を示した。

【0163】

300 mg / kg の用量の試験組成物の経口投与では、投与の3時間後に雄雌両方のマウスの血清中に検出可能なレベルが生じた。3時間の時点での血清血漿分析物濃度は、低用量での1匹の雌性マウスで見られた血清分析物レベルの3倍未満であった (1.56 µg / mL 対 2.35 µg / mL)。投与後6時間までに、3匹の雄又は雌のうちの2匹だけが検出可能な血清分析物レベルを有していたのに対し、投薬後8時間において、0匹の雄及び1匹の雌が検出可能な分析物血漿レベルを有した。興味深いことに、1匹の雄も、6時間で見られたものに類似するレベルで24時間において検出可能な分析物レベルを示したが、8時間及び12時間で収集された血清試料は検出可能な分析物レベルを示さなかった。

【0164】

最も高用量レベル (1000 mg / kg / 日) の試験組成物の経口投与では、3匹の雄のうち2匹及び3匹の雌全てに血清中の検出可能な分析物レベルが生じた。これら5匹の動物間の分析物レベルは、0.66 µg / mL ~ 6.57 µg / mL の範囲で変動的であった。しかしながら、観察された最高値 6.57 µg / mL は、300 mg / kg / 日の用量レベル試料で見られた最も高い血清分析物レベルよりおよそ3倍大きかった。検出可能な分析物を含む一連の血清試料は、試験した6匹の動物のうちの2匹に存在した。試験した6匹の動物のうち1匹のみが測定可能な分析物レベルを伴った3個の一連の血清試料を有した。結果的に、AUCの決定は行うことができなかった。さらに、制限された動物数及び得られる値の変動的な性質により、Cmax 値もまた確実に決定することができない。

【0165】

6b: 局所適用に対する毒物動態

手順

0 mg / kg / 日 (40 µl オリーブオイル)、1000 mg / kg / 日 (40 µl 組成物 A)、300 mg / kg / 日 (40 µl 組成物 A)、及び 100 mg / kg / 日 (40 µl 組成物 A) の用量で局所適用により BALB / C マウス (n = 1 群当たり雄 18 匹及び雌 18 匹) に組成物 A を投与し、一連の血液試料を、投与の1日目及び14日目に一時点 (3時間、6時間、8時間、12時間及び24時間) 当たり6匹のマウスから採取した。

【0166】

1. 群1 対照 - 時間0。6匹のマウス (雄3匹及び雌3匹) から血液試料を収集した。
2. 群2 高用量 - 1000 mg / kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス (雄3匹及び雌3匹) から各時点で血液試料を収集した。
3. 群3 中用量 - 300 mg / kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス (雄3匹及び雌3匹) から各時点で血液試料を収集した。
4. 群4 低用量 - 100 mg / kg - 時間 投与の1日目及び14日目の3時間、6時間、8時間、12時間、及び24時間。6匹のマウス (雄3匹及び雌3匹) から各時点で血液試料を収集した。血液を心臓穿刺によって収集し (およそ 500 µL)、遠心分離機にかけ、各時間点で血漿を収集しプールして、将来の分析のため - 80 で凍結した。

【0167】

結果

100 μ g / kg / 日の用量の試験組成物の局所適用では、雄雌のマウスのいずれにも検出可能な血清分析物レベルが生じなかった。300 mg / kg / 日の用量レベルでは、血清分析物レベルは雄性マウスにおいて検出レベル未満であった。雌性マウスでは、3時間の時点で、2匹の動物が検出可能な血清分析物レベルを有した。これらの値は、上記組成物を経口投与した雌性マウスで観察されたもののおよそ半分であり、血清分析物レベルが毛繕いに付随するものであった可能性がある。この仮説の更なる裏付けは、局所投与の3時間後に検出可能な血清分析物レベルを有する1匹の雄性動物に由来する。この場合、マウスは、経口投与で見られたものに匹敵する血清分析物レベルを有した。これらのデータに基づくと、試験組成物が皮膚を通して吸収される可能性はあるが、おそらく同様に、中用量での局所投与後に見られる血清分析物レベルは、動物の毛繕いの結果であろう。

10

【0168】

1000 mg / kg / 日の用量レベルでは、適用の3時間後に2匹の雄及び2匹の雌が検出可能な血清分析物レベルを有した。血清分析物レベルは、300 mg / kg / 日の用量で局所投与の後に見られたものより低く、毛繕いに付随する経口取り込みの更なる裏付けが提供された。

【0169】

毒物動態学的研究による結果は、経口又は局所のいずれの経路による吸収も制限されるように見えることを示唆する。その結果、全身曝露も制限される。

【0170】

実施例7：効能比較研究

20

主要な抗MRSA抗生物質に対する効能比較研究をBALB / Cマウスで行った。

【0171】

7a．投与経路：強制経口投与

1) バンコマイシン

群1 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP 治療なし

群2 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 7日間の経口治療

群3 (6匹の雄性マウス) - 誘導なし - 7日間の経口治療

群4 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 組成物Aによる経口治療

2) クリンダマイシン

群1 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP 治療なし

30

群2 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 7日間の経口治療

群3 (6匹の雄性マウス) - 誘導なし - 7日間の経口治療

群4 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 組成物Aによる経口治療

3) エリスロマイシン

群1 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP 治療なし

群2 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 7日間の経口治療

群3 (6匹の雄性マウス) - 誘導なし - 7日間の経口治療

群4 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導IP - 組成物Aによる経口治療

【0172】

7b．投与経路：局所適用

40

1) バクトロバン

群1 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導 (創傷適用) 治療なし

群2 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導 (創傷適用) - 7日間の治療

群3 (6匹の雄性マウス) - 誘導なし - 7日間の局所適用

群4 (6匹の雄性マウス) - MRSA誘導 (創傷適用) - 組成物Aによる治療

【0173】

比較試験に対する用量

組成物Aについて、用量を100 mg / kgとした。抗生物質について、マウス体重に変換したRX処方通りの用量とした。

1 - 1日2回のエリスロマイシン250 mg / ptは、2.1 mg / 20 gマウス / 日

50

合計 300 mg / マウス 12 匹と等しい。1 日 2 回のエリスロマイシン 500 mg / p t は、4 . 2 mg / 20 g マウス / 日と等しい。

2 - 1 日 2 回のクリンダマイシン 150 mg / p t は、1 . 25 mg / 20 g マウス / 日 合計 200 mg / マウス 12 匹と等しい。1 日 2 回のクリンダマイシン (正 : Clindamycin) 300 mg / p t は、2 . 5 mg / 20 g マウス / 日と等しい。

3 - 1 日 2 回のバンコマイシン 250 mg / p t は、2 . 1 mg / 20 g マウス / 日 合計 300 mg / マウス 12 匹と等しい。

4 - 少量 (0 . 1 g) のバクトロバン軟膏を患部 / 20 g マウス / 日に塗布した。

【 0 1 7 4 】

結果

10

比較試験に関する血球培養結果を以下に検討する。

1 . バンコマイシン群

群 1 - M R S A 誘導 - 治療なし : マウス 1 番、4 番、5 番、6 番から採取された血液より細菌が発生した。

群 2 - M R S A 誘導 バンコマイシン治療 : 動物 4 番の血液培養物より 1 個のコロニーの細菌の生育があった。

群 3 - M R S A 誘導なし バンコマイシン治療 ; いずれのプロープも陰性。

群 4 - M R S A 誘導 組成物 A 治療 : 陰性。

【 0 1 7 5 】

治療間の比較は、1 個のコロニーを示すバンコマイシン治療に対して、細菌が発見されなかった組成物 A 治療にわずかな利点を示す。

20

【 0 1 7 6 】

2 . エリスロマイシン群

群 1 - M R S A 誘導 治療なし : 6 匹の動物はいずれも陽性コロニーを有する。

群 2 - M R S A 誘導 ; エリスロマイシン治療 : マウス 1 番及び 2 番で 2 個のコロニーを示す。

群 3 - M R S A なし エリスロマイシンによる治療 : プロープはいずれも陰性であるが、写真は、プロープ 3 とプロープ 4 との間、及びプロープ 5 とプロープ 6 との間で幾らかの光反射を示す。

群 4 - 組成物 A による治療を伴う M R S A 誘導 : いずれのプロープも陰性 - 写真は幾らかの光反射を示す。

30

【 0 1 7 7 】

治療間の比較は、組成物 A で治療した群 (陰性結果) 、及び 2 個の陽性コロニーを示したエリスロマイシンで治療した群において、明らかに優れた結果を示す。

【 0 1 7 8 】

3 . クリンダマイシン群

群 1 - M R S A 誘導 - 治療なし : いずれの試料も陽性コロニーを示す。

群 2 - M R S A 誘導 - クリンダマイシン治療 : いずれの試料も陰性コロニーを示す (プロープ 1、5 及び 6 で光反射効果) 。

群 3 - M R S A なし - クリンダマイシン治療 : いずれも陰性 (試料 1、2、3 及び 6 で光効果) 。

40

群 4 - M R S A 誘導 組成物 A による治療 : いずれの試料も陰性、6 番と 2 番で光効果。

【 0 1 7 9 】

クリンダマイシンによる治療と組成物 A による治療との比較は、いずれも陽性の効果を示す。

【 0 1 8 0 】

4 . バクトロバン群 - 局所適用

群 1 - M R S A 誘導 - 治療なし : 試料はいずれも陽性のコロニーを示す。

群 2 - M R S A 誘導 - バクトロバン治療 : マウス 4 番で血液プロープ陰性、創傷綿球陽性 (コロニー 5 個) 。

50

群 3 - M R S A 誘導なし - バクトロバン治療：全て陰性。

群 4 - M R S A 誘導 - 組成物 A 治療：動物 2 番で血液プローブ陰性、綿球に由来するプローブ 1 個が陽性（コロニー 1 個）。

【 0 1 8 1 】

バクトロバンの局所適用と組成物 A の局所適用との比較は、組成物 A にわずかな利点を示す（バクトロバンの 5 個のコロニー及び組成物 A の 1 個のコロニー）。

【 0 1 8 2 】

さらに、組成物 A は、汚染領域に触れずに、感染した創傷領域全体に分布し拡散する利点を示し、汚染領域上の創傷に直接接触して適用される必要のあるバクトロバンとは異なり、小滴によって適用され得る。使用した組成物 A は、1 0 0 m g / k g の最低濃度を有した。

【 0 1 8 3 】

実施例 7：O E C D のウシ角膜の混濁度及び透過性試験（B C O P）

ドレーズ（Draize）法の代替法を使用して、視覚刺激の可能性について組成物 A を試験した。このプロトコルは、現在の O E C D 化学薬品試験ガイドライン番号 4 3 7 に記載される方法に基づく。

【 0 1 8 4 】

方法：

1 群当たり 3 個のウシ角膜に 0 . 7 5 m l の組成物 A、最小必須培地（M E M）（陰性対照）又は 1 0 0 % エタノール（陽性対照）を投薬した。投薬した各群の角膜に対する 1 0 分間の曝露に続いて、混濁度の測定及びフルオレセインナトリウム透過性を特定した。結果を第 6 表に要約する。

【 0 1 8 5 】

【表 7】

第 6 表

治療	I n V i t r o 刺激スコア（I V I S）	補正した平均混濁スコア	補正した平均光学密度
組成物 A	0 . 5 0	0 . 3 3	0 . 0 1 1
M E M （陰性対照）	0 . 7 6	0 . 6 7	0 . 0 0 6 *
1 0 0 % エタノール （陽性対照）	3 2 . 3 4	2 2 . 6 6	0 . 6 4 5

【 0 1 8 6 】

E U R L D B - A L M プロトコル第 1 2 7 号による 3 未満という I n V i t r o 刺激スコアに基づき、組成物 A を非刺激性とした。

【 0 1 8 7 】

実施例 8：3 T 3 ニュートラルレッド取り込み光毒性アッセイ

3 T 3 細胞への（U V A 光の存在下又は非存在下での）試験組成物の細胞毒性及び光毒性を、ニュートラルレッドの取り込みによって評価した。O E C D 化学薬品試験ガイドライン番号 4 3 2 に基づく 3 T 3 ニュートラルレッド取り込み光毒性アッセイ（3 T 3 N R U P T）を、試験系として B A L B / C 3 T 3 マウス線維芽細胞株を使用する i n v i t r o 細胞毒性アッセイにおいて、試験組成物及び疑似太陽光 U V A + 可視光の共同作用によって誘導された光毒性を検出するように設計した。

【 0 1 8 8 】

上記アッセイにより、全身適用の後に i n v i v o での光毒性を示す可能性がある、水溶性化合物（又は製剤）が同定される。

【 0 1 8 9 】

紫外線 - 可視光線 (UV - VIS) スペクトルスキャンを、1% DMSO / HBSS 溶液中で 0.1% の試験組成物を含む溶液に対して行った。スキャンは、ほとんどの吸光度が、紫外線 A (UVA) 及び紫外線 B (UVB) の領域 (OD 280 ~ OD 400) を下回って生じ、3 T3 アッセイの結果に何ら影響しないはずである。3 T3 アッセイの測距 (range-finding) スクリーン及び本試験の両方に対し、BALB / C 3 T3 株細胞を、二重の 96 ウェルマイクロプレートの中央の 60 ウェルに蒔き、およそ 24 時間培養を維持した。その後、2 つの 96 ウェルプレートを、およそ 1 時間に亘って 8 つの異なる濃度の試験組成物とともに予備インキュベーションした。予備インキュベーションの後に、1 枚のプレートを $5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の線量の模擬太陽光 (UVB を 99% 超遮断して UVA 及び可視域の波長を含む SSL) で照射したのに対し、もう 1 枚の (duplicate) プレート

10

【0190】

測距スクリーンを、本試験に対する許容濃度を決定するために行った。MS Excel (商標) を使用して、スクリーン及び本試験の両方で試験物品及びクロルプロマジン (CPZ) 陽性対照に対する EC50 値及び光刺激係数 (PIF) を計算した。本試験の結果を第 6 表に要約する。

【0191】

【表 8】

20

第 6 表

試験組成物	試験した濃度範囲	EC50 SSL なし	EC50 + SSL	PIF
組成物 A	0.0068 ~ 0.1 %	> 0.1 %	> 0.1 %	なし
CPZ 陽性対照	SSL なし : 6.81 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ~ 100 μ g / ml + SSL : 0.22 μ g / ml ~ 3.16 μ g / ml	18.8 μg $/ \text{ml}$	0.4 μg $/ \text{ml}$	47.0

30

【0192】

試験組成物 A は、SSL なし及び + SSL の両方に対して 0.1% 超の EC50 値を有したため、光刺激係数 (PIF) を計算することができなかった。したがって、この試験組成物は、3 T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において光毒性の可能性を有するとは考えられない。

【0193】

実施例 9 : MatTek EpiDerm (商標) の皮膚刺激性試験 (SIT)

欧州連合 (EU) 分類 (R38 又は標識なし)、国連の化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (GHS) 分類システム (カテゴリー 2 及び非刺激性)、及び OECD 化学薬品試験ガイドライン番号 439 に関する in vitro 皮膚刺激性 : 再構築ヒト表皮試験法に従って、皮膚刺激性の危険を同定及び分類する上で、試験物品の皮膚刺激可能性を予測するため、本試験を行った。本研究を MatTek プロトコル in vitro EpiDerm (商標) 皮膚刺激性試験に基づいて計画した。

40

【0194】

MatTek EpiDerm (商標) 組織試料を、60 分間に亘り試験組成物、陰性対照及び陽性対照で 3 回繰り返して処理した。処理及び後のインキュベーション時間に続いて、組織の生存率をメチルチアゾールテトラゾリウム (MTT) の取り込み及び減少を使用して特定した。各試料の吸光度を 540 nm で測定した。その後、生存率を対照値に

50

に対するパーセントとして表した。平均組織生存率が50%以下であった場合、試験材料を刺激性と分類し、平均組織生存率が50%超であった場合、試験材料を非刺激性と分類した。結果を第7表に要約する。

【0195】

【表9】

第7表

試験及び対照の物品のアイデンティティ	平均組織生存率	刺激性分類
組成物A	106.7%	非刺激性
リン酸緩衝生理食塩水（陰性対照）	100.0%	非刺激性
5%ドデシル硫酸ナトリウム（陽性対照）	3.1%	刺激性

10

【0196】

実施例10：防腐剤負荷試験

USP-NF<51>-化粧品及びパーソナルケア製品で使用される試験組成物の抗菌生物活性を評価するため、防腐剤負荷試験を行った。

【0197】

【表10】

第8表：負荷試験分析の結果

微生物	初期接種	接種後10分	7日後
スタフィロコッカス・アウレウス (cfu/g)	1.6×10^4	<10	
スタフィロコッカス・アウレウス (cfu/g)	7.3×10^5	<10	<10
E. コリ (cfu/g)	4.4×10^5	<10	<10
シュードモナス・アエルギノーザ (cfu/g)	3.5×10^5	<10	<10
カンジダ・アルビカンス (cfu/g)	3.6×10^5	<10	<10
アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger) (cfu/g)	6.2×10^5	<10	<10

20

30

【0198】

実施例11：既知のTegadermの抗微生物活性及び組成物Aの効果の評価

3M製Tegaderm 3584のセルロース部分を抗微生物活性について試験したところ、様々な細菌種に対していかなる抗微生物活性も示さなかった。Tegadermの3Mセルロースファイバー(500mg)への5mgの組成物Aの導入は、E. Coliを含む幅広い範囲の細菌の99.99%の除去をもたらした。

【0199】

実施例12：組成物Aを組み込んだ紙製品の希釈試験による抗微生物活性の評価

a) 200マイクロリットルのE. コリBを10mlのTSB培地で一晩生育させた。段階希釈試験は、ペトリ皿において高いE. コリ活性(10^8 CFU/mL)を示した。200μLのE. コリB及び200μLの組成物Aを10mlのTSB培地に一晩分散させた。段階希釈試験はE. コリ活性を全く示さず、組成物Aの組み込みが、99.999%のE. コリB及びバクテリオファージ耐性E. コリBをもたらしたと結論づけた。

40

b) 200μLの組成物Aを含む0.4gのエゾマツ/マツ/モミ(SPF)パルプ紙シートパッチを、200μLのE. コリを含む10mLのTSB培地に浸漬した。段階希釈試験はE. Coli活性を示さなかった。

c) 200μLの組成物Aを含む0.4gのSPF紙シートパッチを一晩培養した10mLのE. コリに浸漬した(完全に生育した 10^8 CFU/mL)。段階希釈試験は、4logのE. コリ活性の減少(E. コリ活性の80%の低下に相当する)を示した。

【0200】

50

実施例 13：組成物 A を組み込んだプラスチック製品の段階希釈試験による抗微生物活性の評価

1.0 g のポリエチレン (PE、融点 90 ~ 100、分子量 4000) を加熱して (110) 溶解させた後、500 μ l の組成物 A を PE 溶解溶液に添加した。混合物を室温に到達するように平らなペトリ皿に入れ、薄膜状へと凝固させた。約 0.5 g の試料 (PE 組成物 A) を E. コリ懸濁液に 37 で一晩浸漬させた。段階希釈試験 (10^8 CFU/mL からゼロまで) の後、完全な E. コリの除去を観察した。

【0201】

DSC 分析は、組成物 A 及び PE が相溶性ブレンドではないことを示し、その結果、組成物 A の完全な拡散放出が確認された。PE の物理学的構造特性は、同じままのはずである (確認には更なる DMA 分析が必要である)。

【0202】

PE / 組成物 A の SEM 分析は、組成物 A が PE フィルムを通して均一に包埋されることを示した。

【0203】

同じ結果が、組成物 A を約 125 k と 100 K の分子量を有する PE と混合した場合に得られた (E. コリの完全除去)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	8/365	(2006.01)	A 6 1 K	8/365	
A 6 1 K	8/36	(2006.01)	A 6 1 K	8/36	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(56)参考文献 特開昭 6 2 - 2 9 8 5 1 7 (J P , A)
 特開平 1 0 - 1 5 8 1 6 1 (J P , A)
 特開 2 0 0 8 - 0 5 6 9 1 2 (J P , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 2 2 0 6 9 (J P , A)
 中国特許出願公開第 1 0 3 3 5 7 0 1 5 (C N , A)
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 8 9 5 9 1 (U S , A 1)
 英国特許第 0 1 1 9 4 8 6 3 (G B , B)
 国際公開第 1 9 9 9 / 0 5 1 2 1 8 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 5 2 4 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
 A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 0 1 N 1 / 0 0 - 6 5 / 4 8
 A 0 1 P 1 / 0 0 - 2 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 S c i e n c e D i r e c t
 J a p i o - G P G / F X