

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6974177号
(P6974177)

(45) 発行日 令和3年12月1日 (2021.12.1)

(24) 登録日 令和3年11月8日 (2021.11.8)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 15/28 (2006.01)	A 6 1 L 15/28 1 0 0
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1
請求項の数 18 (全 25 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2017-557504 (P2017-557504)	(73) 特許権者	510282952
(86) (22) 出願日	平成28年1月27日 (2016.1.27)		メッドトレード プロダクツ リミテッド
(65) 公表番号	特表2018-502696 (P2018-502696A)		MEDTRADE PRODUCTS L
(43) 公表日	平成30年2月1日 (2018.2.1)		I M I T E D
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/050179		イギリス国 チェシャー シーダブリュー
(87) 国際公開番号	W02016/120621		1 6 ジーエル クルー クルー ビジネ
(87) 国際公開日	平成28年8月4日 (2016.8.4)		ス パーク エレクトラ ハウス
審査請求日	平成31年1月28日 (2019.1.28)	(74) 代理人	100091443
(31) 優先権主張番号	1501333.7		弁理士 西浦 ▲嗣▼晴
(32) 優先日	平成27年1月27日 (2015.1.27)	(74) 代理人	100130720
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 ▲高▼見 良貴
		(74) 代理人	100130432
			弁理士 出山 匡
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 創傷被覆材用の組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択された第1の成分と、少なくとも1種の三塩基酸と、少なくとも1種の可溶化酸とを含み、前記三塩基酸は前記第1の成分の少なくとも10重量%の量が存在し、前記可溶化酸は一塩基酸である組成物。

【請求項 2】

前記第1の成分は非抗菌であり、非抗菌は24時間以内にlog4のバクテリア殺し率未満を実証する薬剤または物質を指す請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記少なくとも1種の三塩基酸に対する前記第1の成分の重量の比率は少なくとも2:1であり、及び/または前記少なくとも1種の可溶化酸に対する前記少なくとも1種の三塩基酸の重量の比率は少なくとも1:1である請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第1の成分は、キトサンであり、及び/または前記三塩基酸はクエン酸である請求項1乃至3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第1の成分は、70%を超える脱アセチル化度を有している請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

前記第 1 の成分は、繊維、顆粒、フレーク、粉末、シートまたはこれらの組み合わせの形態である請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記三塩基酸は、前記第 1 の成分の約 25 から 60 重量 % の量が存在する請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物は固体である請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記固体の組成物は、顆粒、フレーク、繊維、粉末、不織布地または編織物の形態である請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記一塩基酸は、乳酸、ギ酸、酢酸、塩酸、コハク酸及びこれらの混合からなる群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記三塩基酸及び前記可溶化酸は、前記第 1 の成分の上に被覆されており、及び / または前記三塩基酸及び / または前記可溶化酸は、担体材料の上に被覆されている請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記可溶化酸は、前記第 1 の成分の 2 から 50 重量 % の量が存在する請求項 1 乃至 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記可溶化酸は、前記第 1 の成分の 15 から 20 重量 % の量が存在する請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

抗菌剤、医薬品、キレート剤、湿潤剤、成長因子、サイトカイン、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 及びエラスターゼのような治癒を遅延させる物質を吸収する薬剤、カルシウム、ビタミン K、フィブリノゲン、トロンビン、第 VII 因子、第 VIII 因子、粘土、酸化再生セルロース、ゼラチン及びコラーゲンからなる群から選択された付加的な成分をさらに含む請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む創傷被覆材。

【請求項 16】

治療薬として使用する請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

創傷の治療に使用する、またはバイオフィルムにおけるバクテリアの破壊と殺しに使用する、またはバイオフィルムの形成の防止に使用する請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第 1 の成分と、少なくとも 1 種の三塩基酸と、少なくとも 1 種の可溶化酸とを含み、前記三塩基酸は前記第 1 の成分の少なくとも 10 重量 % の量が存在し、前記可溶化酸は一塩基酸である組成物の製造方法であって、

a. 前記第 1 の成分の少なくとも一部分を、前記少なくとも 1 種の三塩基酸と前記少なくとも 1 種の可溶化酸とを含む混合物で被覆する工程、及び / または

b. 前記第 1 の成分の少なくとも一部分に、前記少なくとも 1 種の三塩基酸と前記少なくとも 1 種の可溶化酸とを含む混合物を吸収させる工程、

とを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、創傷被覆材またはその一部として使用可能な組成物、及び該組成物を含む創傷被覆材に関する。より具体的には、本発明はバイオフィルム中のバクテリアを破壊及び殺し、バイオフィルムの生成も阻害する組成物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

バイオフィルム(biofilm)の有用な説明はPhilips PL, et al., Biofilms Made Easy, Wounds International 2010, 1(3) により提供されており、ここで要約する。バイオフィルムとは、表面上で細胞同士が効果的に固着している微生物の群である。一般的にバイオフィルムはバクテリアと菌類を含む複雑な微生物群落でありうる。微生物は自己の生成する細胞外高分子物質(EPS)の基質(matrix)の中にしばしば埋め込まれている。バイオフィルムEPSは、粘液(slime)とも称され(しかし「粘液」と称されるもの全てがバイオフィルムではないことは認識されるだろう)、通常、細胞外DNA、細胞外蛋白質及び細胞外多糖類から構成される高分子集塊(polymeric conglomeration)である。EPSの基質は、バイオフィルムを、生体又は非生体の表面に堅固に付着させることができる。

10

【 0 0 0 3 】

バイオフィルムは、尿道カテーテルやインプラントや縫合糸などの医療機器の表面に形成されることが知られている。これらは潜在的細菌感染(underlying bacterial infection)及び慢性炎症を特徴とする病気の原因(contributor)になるので、問題である。

【 0 0 0 4 】

20

本発明の分野は、主として創傷ケアである。バイオフィルムは創傷中に普通に発見されているが、創傷治癒の遅延を引き起こすものとして認められたのは、比較的最近になってである。ほとんど全ての慢性創傷は、創傷床(wound bed)の少なくとも一部に、バイオフィルム群落を有していることさえ示唆されている。

【 0 0 0 5 】

バイオフィルムは生体または非生体の表面に形成され、且つ自然環境、産業環境及び病院環境の至る所に存在しうる。自然条件下では、バクテリアのような微生物は表面に付着してバイオフィルムを形成する。バクテリアは、増殖するに従って、表面により堅固に付着するようになる。ひとたび付着すると、バクテリアはEPSを分泌して保護的な基質を形成する。これは次の小さなバクテリアコロニーにつながり、初期のバイオフィルムが形成される。時間が経つと、バイオフィルムは創傷床の他の部分に拡散し付着して、新たなバイオフィルムコロニーを形成しうる。

30

【 0 0 0 6 】

バイオフィルムの形成は比較的速やかに生じ、バイオフィルムは24時間未満で形成されうる。

【 0 0 0 7 】

バイオフィルムは、創傷からバイオフィルムを除去しようとして慢性炎症性反応を刺激する、と考えられる。この反応の結果、大量の好中球及びマクロファージがバイオフィルムを取り囲む。これらの炎症細胞は、高レベルの活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)及び蛋白質分解酵素(細胞外基質分解酵素(matrix metalloproteinases, MMPs)及びエラスターゼ(elastase))を分泌する。蛋白質分解酵素はバイオフィルムと組織との間の付着を破壊するのに役立ち、創傷からバイオフィルムを除去しうる。しかしながら、ROS及び蛋白質分解酵素は正常な組織や治癒再生組織、蛋白質及び免疫細胞も損傷させてしまう。慢性炎症性反応は常にバイオフィルムの除去に成功するとは限らず、この反応はバイオフィルムを利するものであるかもしれない。効果のない炎症反応を誘発することにより、バイオフィルムは滲出生成物(exudate production)を包含し、かつ、増大させる微生物を保護する。これは、栄養源を提供し、バイオフィルムを永続させるのに役立つ。

40

【 0 0 0 8 】

現在、バイオフィルムの有害作用を軽減する最も効果的な方法の一つは、壊死組織除去(debridement)として知られている、バイオフィルムの物理的な除去である。壊死組織除

50

去は、創傷からの死んだ組織及び汚染された組織の除去を伴う。しかしながら、バイオフィルムの全てを取り除くことができる壊死組織除去のフォームは存在しないので、このような処置には限界がある。従って、バイオフィルムは短い期間内に再生される可能性がある。このため、患者は壊死組織除去を原則繰り返し受けなければならない。

【 0 0 0 9 】

バイオフィルムの再生を防止する試みも研究されてきた。主として、抗菌剤(antimicrobial agents)を使用して微生物を殺す方法である。しかしながら、抗菌剤はいろいろな用法で使うことができる、並びに、患者の感受性及びアレルギーを考慮する必要があるという意味で、この方法にはいくつかの制限がある。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

それ故、バイオフィルム中のバクテリアを殺し、且つバイオフィルムの再生を防止するための改善された方法を開発することが必要とされている。

【 0 0 1 1 】

本発明は、前述の制限及び課題の検討よりなされたものである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明の第1の態様によると、キトサン(chitosan)、キチン(chitin)、キトサン誘導体(derivatives of chitosan)、キチン誘導体(derivative of chitin)、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される第1の成分と、少なくとも1種の三塩基酸(triprotic acid)と、少なくとも1種の可溶化酸(solubilising acid)とを含む組成物が提供される。

20

【 0 0 1 3 】

驚くべきことに、第1の成分と少なくとも1種の三塩基酸と少なくとも1種の可溶化酸とを含む組成物は、バイオフィルムの形成を破壊及び防止することができ、且つバイオフィルム中の微生物に対する抗菌作用を有することが見いだされた。

【 0 0 1 4 】

ここで本明細書においてバイオフィルムとは、好ましくは菌類を基本とするバイオフィルム(microbial based biofilm)をいうが、本発明はこれに限定されるものではない。

30

【 0 0 1 5 】

ここで本明細書において用語「三塩基酸(triprotic acid) (ここでは3塩基酸(tribasic acid)ともいう。)」は、酸塩基反応において塩基に供与する3個の水素イオンを有する酸を指すために用いる。換言すると、三塩基酸分子は3個の置換可能な水素原子を有する。

【 0 0 1 6 】

組成物は1種以上の三塩基酸を含むことができる。従って組成物は、2種、3種、4種又はそれ以上の三塩基酸を含んでいてもよい。典型的には、組成物は1種の三塩基酸を含む。

【 0 0 1 7 】

40

三塩基酸は、クエン酸(citric acid)、リン酸(phosphoric acid)、及びこれらの混合物からなる群から選択することができる。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、三塩基酸はクエン酸である。

【 0 0 1 9 】

三塩基酸は、顆粒(granules)、フレーク(flakes)、粉末(powders)、あるいは溶液(solutions)の形態とすることができる。典型的には、三塩基酸は粉末の形態で供給される。

【 0 0 2 0 】

本発明の組成物の調製においては、三塩基酸は典型的には酸性溶液の形態である。このような溶液は、典型的には多量の粉末形態の三塩基酸を、大量の水及び/又は溶媒中に溶

50

解して調製する。溶媒は、水性でも非水性でも良いが、好ましくは非水性である。

【0021】

組成物は、第1の成分と三塩基酸との混合物を含んでいてもよい。三塩基酸は第1の成分と接触していてもよい。

【0022】

典型的には三塩基酸は、第1の成分の少なくとも一部分の中に吸収され、あるいは第1の成分の少なくとも一部分の上に被覆されている。好ましくは、三塩基酸は第1の成分の表面の少なくとも一部分の上に被覆されている。より好ましくは、三塩基酸は第1の成分の表面のほぼ全面に被覆されている。

【0023】

抗菌剤とは、一般に、微生物を殺し、若しくは微生物の成長を抑制する物質を指す。創傷治癒において、抗菌効能を主張する物質は、log4のバクテリア殺し率(log4 bacterial kill rate)を実証しなければならないということが一般に受け容れられている。

【0024】

ここで本明細書において用語「抗菌」は、24時間以内にlog4のバクテリア殺し率を実証できる薬剤または物質を指す。逆に、本明細書において「非抗菌」は、24時間以内にlog4のバクテリア殺し率未満を実証する薬剤または物質を指す。

【0025】

第1の成分は非抗菌でもよい。

【0026】

少なくとも1種の三塩基酸に対する第1の成分の比率は、少なくとも2:1でよい。

【0027】

少なくとも1種の可溶化酸に対する少なくとも1種の三塩基酸の比率は少なくとも1:1でよい。

【0028】

第1の成分は、繊維(fibres)、顆粒、フレーク、粉末またはこれらの組み合わせの形態でもよい。

【0029】

第1の成分は、三塩基酸により全面的にまたは部分的に被覆されていてもよい。

【0030】

典型的には、第1の成分は繊維を含む。繊維は織られていても不織でもよい。好ましくは、繊維は不織である。繊維は三塩基酸により全面的にまたは部分的に被覆されていてもよい。

【0031】

代わりに、組成物は分離された第1の成分の部分と分離された三塩基酸の部分を含んでいてもよい。例えば、第1の成分は繊維、顆粒、フレーク、粉末、1以上のシート、またはこれらの組み合わせの形態であり、三塩基酸は顆粒、フレークまたは粉末の形態であって、第1の成分と三塩基酸とは、組成物の分離された部分に配置されているようにしてもよい。分離された部分は、例えば層の形態とすることができる。代わりに、三塩基酸と第1の成分とは混合されていてもよい。

【0032】

加えて、または代わりに、三塩基酸は担体材料(carrier material)と結合して(associated with)いてもよい。よって組成物は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第1の成分と、少なくとも1種の三塩基酸とを含み、三塩基酸は担体材料と結合する。

【0033】

三塩基酸は担体材料の中に吸収され、あるいは担体材料の表面に被覆されていてもよい。担体材料は、三塩基酸のための担体として作用することができる。そのような実施の形態においては、三塩基酸は担体材料と反応しないか、若しくは不可逆的に結合しないものでなければならない。担体材料は、三塩基酸を吸収し、受容し、または三塩基酸の担体と

10

20

30

40

50

して作用することができる、いずれかの適当な材料を含みうる。典型的には材料には、限定されるものではないが、セルロース(cellulose)、セルロース誘導体(cellulose derivatives、例えばエチルセルロース(ethyl cellulose)、メチルセルロース(methyl cellulose)等)、綿(cotton)、アルギン酸塩(alginate)、ビスコース(viscose)、ポリプロピレン(polypropylene)、ポリエチレン(polyethylene)、またはこれらの材料のいずれかの組み合わせのようなポリマーを含む。好ましくは、担体材料はビスコースである。

【 0 0 3 4 】

典型的には、担体材料は繊維状である。いくつかの実施形態においては、第 1 の成分と担体材料とが組み合わされて不織布を形成していてもよい。第 1 の成分と担体材料とは、共にカーディング加工またはニードリング加工(carded or needled together)されていてもよい。

10

【 0 0 3 5 】

しかしながら、好ましくは、組成物は担体材料を含まない。三塩基酸は、好ましくは前述のように第 1 の成分の全面または部分的に被覆されている。

【 0 0 3 6 】

三塩基酸は、いずれかの適当な従来技術により、第 1 の成分及び / または担体材料に被覆されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

通常、三塩基酸は、典型的には粉体でありが、水に溶解して酸性溶液(acid solution)を形成する。次に酸性溶液を溶剤と混合する。続いて第 1 の成分を酸性溶液 / 溶剤の混合液と混合する。溶剤及び任意に水の少なくとも一部分を、例えば蒸発により除去し、本発明の固体組成物を得ることができる。典型的には、組成物は第 1 の成分上に被覆された三塩基酸を含む。

20

【 0 0 3 8 】

代わりに、三塩基酸を水及び / または前述のような溶剤に混合し、第 1 の成分にスプレーしてもよい。

【 0 0 3 9 】

好ましくは、第 1 の成分は、組成物の調製の間、溶剤に溶解されることはない。好ましくは、第 1 の成分は、酸性溶液または酸性溶液 / 溶剤混合液に不溶解性である。

【 0 0 4 0 】

30

最初に溶剤中に第 1 の成分を溶解することない、及び / またはそれによって第 1 の成分を酸性溶液 / 溶剤混合液に溶解することのない第 1 の成分と三塩基酸の最初の組成物の調製は、創傷に送達される(delivered)第 1 の成分の量がより多い組成物の効率的な調製を可能にするということが判明している。このことは、最初に溶剤中に溶解された第 1 の成分の利用を超えて有益である。有効な第 1 の成分の全体量が、溶剤の存在により希釈されているからである。さらに、第 1 の成分が調製の間溶解されるという状況では、最終的な組成物は繊維、顆粒または粉末の形態にはなり得ず、これは組成物の潜在的用途及び形態を限定する。よって第 1 の成分は、水及び溶剤の中で不溶解性でもよい。

【 0 0 4 1 】

第 1 の成分がキトサン繊維を含む場合には、好ましくは溶剤はイソプロピルアルコール(isopropyl alcohol)のような非水性溶剤である。

40

【 0 0 4 2 】

三塩基酸は、好ましくは酸性溶液の形態で送達される。酸性溶液(水中の酸)は、約 5 - 80 % の濃度を有していてもよく、好ましくは約 20 - 60 %、最も好ましくは約 40 - 50 % である。

【 0 0 4 3 】

三塩基酸は、組成物中に第 1 の成分の約 2 % を超える量が存在していてもよく、好適には第 1 の成分の約 5 % を超え、より好適には第 1 の成分の約 10 % を超え、最も好ましくは第 1 の成分の約 25 % を超えている。三塩基酸は、組成物中に第 1 の成分の少なくとも約 2 % の量が存在していてもよく、好適には第 1 の成分の少なくとも約 5 %、より好適に

50

は第 1 の成分の少なくとも約 10 %、最も好ましくは第 1 の成分の少なくとも約 25 % である。

【0044】

三塩基酸は、第 1 の成分の約 2 - 75 % の量が存在していてもよく、好ましくは第 1 の成分の約 10 - 75 %、より好ましくは第 1 の成分の約 20 - 75 %、最も好ましくは第 1 の成分の約 25 - 60 % である。三塩基酸が第 1 の成分の約 60 % の量が存在していた場合に、良好な結果が認められている。言及した酸のパーセンテージの値は、組成物中の第 1 の成分の総量に比較した、三塩基酸の相対的な量を意味する。例えば、組成物中の第 1 の成分の総量が 1 g だとすると、20 % の三塩基酸を含む組成物は、0.2 g の三塩基酸を含有する。

10

【0045】

第 1 の成分は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0046】

ここで本明細書において用語「誘導体」は、以下の 1 以上の化学反応または化学修飾により、キチンまたはキトサンから誘導される化合物を指すために使用される。1 以上の化学反応または化学修飾は、キトサンまたはキチン中の 1 以上のアミノ基またはヒドロキシル基のプロトン(amino or hydroxyl protons)の置換；またはキチンの部分的な脱アセチル化(partial deacetylation)を含むことができる。例えば、キチン誘導体は部分的に脱アセチル化したキチンを含み、これは所望により、脱アセチル化が異なる割合のものを有していてもよい。典型的には、本発明において使用されるのに適した部分的に脱アセチル化したキチンは、少なくとも約 50 % の脱アセチル化度を有し、より典型的には少なくとも約 75 %、最も典型的には少なくとも約 85 % である。また、用語「キトサンまたはキチン誘導体」の中に含まれるものは、他の化合物とキトサンまたはキチンの反応生成物である。このような反応生成物には、限定するものではないが、カルボキシメチルキトサン(carboxymethyl chitosan)、ヒドロキシブチルキチン(hydroxyl butyl chitin)、N - アシルキトサン(N-acyl chitosan)、O - アシルキトサン(O-acyl chitosan)、N - アルキルキトサン(N-alkyl chitosan)、O - アルキルキトサン(O-alkyl chitosan)、N - アルキリデンキトサン(N-alkylidene chitosan)、N - アリーリデンキトサン(N-arylidene chitosan)、O - スルホニルキトサン(O-sulfonyl chitosan)、硫酸化キトサンまたはキチン(sulphated chitosan or chitin)、リン酸化キトサンまたはキチン(phosphorylated chitosan or chitin)、硝酸化キトサンまたはキチン(nitrated chitosan or chitin)、デオキシハロキトサン(deoxyhalo chitosan)、アルカリキチン(alkalichitin)、アルカリキトサン(alkalichitosan)、またはキトサンの金属キレート(metal chelates with chitosan)、有機塩(organic salts)等が含まれる。キトサンまたはキチン誘導体は、本明細書において言及されたものを含むが、共有結合または非共有結合により、これらのものに結合した官能基をも包含する。

20

30

【0047】

典型的には、第 1 の成分はキトサンまたはキトサン誘導体である。好ましくは、第 1 の成分はキトサンである。

40

【0048】

キトサンは、甲殻類の加工工程から出る固形廃棄物の派生物(derivative)であり、菌培養物(fungus culture)から抽出することもできる。キトサンは、水に溶解するカチオン性高分子材料(cationic polymeric material)である。キトサンは、創傷被覆に使用する止血剤(haemostat)として知られている。ここで本明細書において用語「止血剤」は、血液または創傷滲出液(wound exudate)のような他の体液に接触したときに、人間または動物の生理学的な標的部位または創傷部位からの出血を止め、または減少させる塊又は栓(clot or plug)を生成することのできる薬剤を指すために使用される。

【0049】

創傷被覆における材料として使用されうる、異なる吸収特性を持つ、様々なタイプのキ

50

トサンが存在する。異なるタイプのキトサンは、異なる分子量、異なる脱アセチル化度、
- (1 - 4) 結合 D - グルコサミン (- (1-4)-linked D-glucosamine) モノマー及び N
- アセチル - D - グルコサミンモノマーの異なる配列、異なるキラル型を有することができ、これらは異なる種または源（及び菌）に由来し、もしくは製造の間に異なる処理がなされうるものである。キトサン材料のこれらの異なるバリエーションはそれぞれ全て、本発明における使用が想定されるものである。

【 0 0 5 0 】

第 1 の成分としてのキトサンは、 7 0 % を超える脱アセチル化度を有していてもよく、好ましくは 8 0 % を超え、寄り好ましくは 8 5 % を超えている。

【 0 0 5 1 】

キトサン材料は、塩の形態ではゲル化特性を呈することができる。キトサン塩を得るために、典型的にはキトサンを適当な酸と混合する。キトサン塩のゲル化特性は、キトサン塩を創傷被覆の材料として使用するのに望ましいものとしている。

【 0 0 5 2 】

キトサン及び / またはキトサン誘導体は、例えば繊維、顆粒、粉末、フレーク、シート、発泡体(foam)、フリーズドライ発泡体(freeze dried foam)、圧縮発泡体(compressed foam)、フィルム(film)、有孔フィルム(perforated film)、ビーズ(beads)及び上記の 2 以上の組み合わせのような、いずれかの適当な形態とすることができる。典型的には、キトサン及び / またはキトサン誘導体は繊維の形態である。好ましくは、繊維は不織である。繊維は任意の所望の直径及び長さを有することができ、また使用のために織物やパッドに形成することができる。

【 0 0 5 3 】

典型的には、本発明の組成物中に使用される第 1 の成分の分子量は約 2,000,000 未満であり、より典型的には約 1,000,000 未満であり、さらにより典型的には約 500,000 未満であり、最も典型的には約 175,000 未満である。

【 0 0 5 4 】

1 % 酢酸溶液中の第 1 の成分は、 1 5 0 c p s を超える粘度を有していてもよい。

【 0 0 5 5 】

本発明の組成物は、可溶化酸を含む。

【 0 0 5 6 】

ここで本明細書において用語「可溶化酸」は、第 1 の成分に適用され、または伴われたときに、第 1 の成分を水性の体液により溶解しやすくする酸を指すために使用される。

【 0 0 5 7 】

組成物は、 1 種以上の可溶化酸を含んでいてもよい。従って組成物は、 2 種、 3 種、 4 種またはそれ以上の可溶化酸を含んでいてもよい。典型的には、組成物は 1 種の可溶化酸を含む。

【 0 0 5 8 】

可溶化酸は、コハク酸(succinic acid)、リンゴ酸(malic acid)、硫酸(sulphuric acid)、アクリル酸(acrylic acid)、乳酸(lactic acid)、ギ酸(formic acid)、酢酸(acetic acid)、塩酸(hydrochloric acid)、硝酸(nitric acid)及びこれらのいずれか 1 以上の混合物からなる群から選択することができる。

【 0 0 5 9 】

可溶化酸は、好ましくは一塩基酸でありうる。

【 0 0 6 0 】

ここで本明細書において用語「一塩基酸（ここでは一塩基酸(monobasic acid)ともいう。）」は、酸塩基反応において塩基に供与する 1 個の水素イオンを有する酸を指すために用いる。換言すると、一塩基酸は 1 個の置換可能な水素原子を有する。

【 0 0 6 1 】

一塩基酸は、乳酸、ギ酸、酢酸、塩酸、硝酸及びこれらのいずれか 1 以上の混合物からなる群から選択することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

好ましくは、一塩基酸は乳酸、酢酸またはこれらの混合物である。最も好ましくは、一塩基酸は乳酸である。

【 0 0 6 3 】

可溶化酸は、顆粒、フレーク、粉末または溶液の形態でもよい。典型的には、可溶化酸は溶液の形態である。このような溶液は、好ましくは多量の可溶化酸を大量の水及び／または溶剤に溶解することにより調製する。

【 0 0 6 4 】

組成物は、第 1 の成分と、少なくとも 1 種の三塩基酸と、少なくとも 1 種の可溶化酸との混合物を含む。

10

【 0 0 6 5 】

可溶化酸は三塩基酸と混合して、三塩基酸単独との関係で前述したものと同一方法で第 1 の成分と接触するようにしてもよい。代わりに、三塩基及び可溶化酸は第 1 の成分の別々の部分に接触し、それから組成物中で一緒になるようにしてもよい。例えば、第 1 の成分が繊維の形態である場合、選択された繊維には部分的または全面に三塩基酸が被覆され、別の選択された繊維には部分的または全面に可溶化酸が被覆される。

【 0 0 6 6 】

典型的には、可溶化酸は三塩基酸と混合されて、第 1 の成分と接触する。

【 0 0 6 7 】

少なくとも 1 種の可溶化酸、または少なくとも 1 種の可溶化酸と少なくとも 1 種の三塩基酸との混合物は、第 1 の成分の少なくとも一部の中に吸収され、または第 1 の成分の少なくとも一部の上に被覆されてもよい。好ましくは、少なくとも 1 種の可溶化酸、または少なくとも 1 種の可溶化酸と少なくとも 1 種の三塩基酸との混合物は、第 1 の成分のほぼ全面に被覆されている。いくつかの実施の形態においては、三塩基酸は第 1 の成分の少なくとも一部の中に吸収され、または第 1 の成分の少なくとも一部の上に被覆され、それから可溶化酸はその少なくとも一部の中に吸収され、またはその少なくとも一部の上に被覆されうる。順番は逆でもよい。

20

【 0 0 6 8 】

代わりに、組成物は、分離された第 1 の成分の部分と、分離された少なくとも 1 種の三塩基酸の部分と、分離された少なくとも 1 種の可溶化酸の部分とを含んでいてもよい。例えば、第 1 の成分は繊維、顆粒、フレーク、粉末、シート、またはこれらの組み合わせの形態であり、三塩基酸及び可溶化酸は顆粒、フレーク及び／または粉末の形態であって、第 1 の成分と酸とは組成物の分離された部分の中に配置されているようにすることができる。例えば、分離された部分は層の形態である。代わりに、第 1 の成分、三塩基酸、及び可溶化酸は、混合されていてもよい。

30

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施の形態においては、少なくとも 1 種の三塩基酸と少なくとも 1 種の可溶化酸とは、同じまたは別々の担体材料と結合 (be associated with) していてもよい。よって組成物は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第 1 の成分と、少なくとも 1 種の三塩基酸と、少なくとも 1 種の可溶化酸とを含み、三塩基酸及び／または可溶化酸は、同じまたは別々の担体材料と結合 (be associated with) していてもよい。

40

【 0 0 7 0 】

可溶化酸は、三塩基酸に関して本明細書において述べたのと同じ方法で、担体材料に結合 (be associated with) されていてもよい。

【 0 0 7 1 】

可溶化酸が第 1 の成分の上に被覆され、三塩基酸が担体材料の上に被覆されても、その逆でもよい。

【 0 0 7 2 】

第 1 の成分は可溶化酸で被覆された繊維を含み、担体材料は三塩基酸で被覆されていて

50

もよい。担体材料はビスコースでもよい。

【0073】

少なくとも1種の可溶化酸は、三塩基酸について述べたものと同じ方法により、第1の成分及び/または担体材料の上に被覆することができる。

【0074】

第1の成分は、可溶化酸により部分的にまたは完全に被覆されていてもよい。

【0075】

可溶化酸は、好ましくは酸性溶液の形態で送達される。酸性溶液（水の中の酸）は、少なくとも約40%の濃度を有することができ、好ましくは少なくとも約60%、最も好ましくは少なくとも約80%である。

10

【0076】

少なくとも1種の可溶化酸は、第1の成分の約2%を超えた量が存在していてもよく、好ましくは第1の成分の約5%を超え、より好ましくは第1の成分の約10%を超える。少なくとも1種の可溶化酸は、第1の成分の少なくとも約2%の量が組成物中に存在していてもよく、好ましくは第1の成分の少なくとも約5%、より好ましくは第1の成分の少なくとも約10%、最も好ましくは第1の成分の少なくとも約25%である。

【0077】

少なくとも1種の可溶化酸は、第1の成分の約2 - 50%の量が存在していてもよく、好ましくは第1の成分の約10 - 40%、より好ましくは第1の成分の約20 - 30%である。好ましくは、少なくとも1種の可溶化酸は、第1の成分の約25%の量が存在する。三塩基酸と同様に、言及したパーセンテージの値は、組成物中の第1の成分の総量に比較した、可溶化酸の相対的な量を意味する。

20

【0078】

可溶化酸が存在しないとすると、組成物中の三塩基酸の量をより多くすることにより、微生物に対するより高い効能がもたらされることは明白である。このような組成物は、第1の成分の少なくとも約25%の量の三塩基酸を含んでおり、好ましくは少なくとも約35%、より好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約60%である。

【0079】

ところが、第1の成分の約15 - 30%の含量の可溶化酸を有する組成物は、所望の効果をj得るために要する三塩基酸の量を節減することができることが開発において判明している。例えば、20%を超える含量の三塩基酸を有する組成物が、可溶化酸の含量は15 - 20%だが三塩基酸の含量を約5%未満に減らした組成物と同等の結果を生成することが示された。

30

【0080】

すなわち、本発明の実施の形態は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選ばれた第1の成分と、20 - 75%の少なくとも1種の三塩基酸と、10 - 40%の少なくとも1種の可溶化酸とを含む組成物を含んでいる。

【0081】

第1の成分に対し20 - 35%、特に25 - 30%の含量の可溶化酸と、第1の成分に対し25 - 45%、特に30 - 40%の含量の三塩基酸とを有する組成物については、よい結果が観察されている。

40

【0082】

複合した酸は、組成物の中に、第1の成分の少なくとも約4%の量が存在していてもよく、好ましくは第1の成分の少なくとも約10%、より好ましくは第1の成分の少なくとも約25%、最も好ましくは第1の成分の少なくとも約45%である。

【0083】

本発明の組成物は、顆粒、フレーク、繊維、粉末、不織布地(non-woven textile)、または編織物(knitted textile)、ゲル(gel)、ハイドロゲルシート(hydrogel sheet)、ハイドロゲル及び/またはフィルムの形態でもよい。繊維は織られていても不織でもよい。好

50

ましくは、繊維は不織である。

【0084】

典型的には、組成物は繊維の形態である。より典型的には、組成物は不織繊維または不織布地の形態である。

【0085】

別案として、組成物はゲル、ハイドロゲルまたは液体の形態であってもよい。これらの形態にすれば、さらに変更（例えば創傷に直接適用できる）しなくても組成物を利用可能であり、または組成物を送達機構(delivery mechanism)に適用可能である。

【0086】

ハイドロゲルは三塩基酸及び可溶化酸の水に溶けた溶液を得ることにより製造される。任意に溶液には溶剤が混合され、また溶液に第1の成分が加えられる。第1の成分は溶液及びゲルを吸収する。ゲル化の程度及びゲルの強度は、溶液に加えられる第1の成分の量により変化させることができる。溶液中の第1の成分の量が多くなるほど、ゲルの強度を高くすることができる。逆もまた同様である。次に、ゲルを乾燥する。乾燥の程度は所望する組成物の形態に応じて変化する。

10

【0087】

別案として、ハイドロゲルは、例えば顆粒、フレーク、繊維、粉末、布地のような乾燥形態の本発明の組成物を得て、水に混合することにより製造される。この組成物は、水及びゲルを吸収する。また、ゲル化の程度及びゲルの強度は、水に混合される組成物の量、または組成物に混合される水の量により変化させることができる。水に比した組成物の量が多くなるほど、ゲルの強度は高くなる。逆もまた同様である。次に、ゲルを乾燥する。乾燥の程度は所望する組成物の形態に応じて変化する。

20

【0088】

例えばハイドロゲルシートは、トレイのような型の中にハイドロゲルを移し、全ての水分が除去されてはいないがゲルを形成するのに十分な水分が除去されている程度までハイドロゲルを乾燥させることにより得ることができる。

【0089】

別案として、乾燥フィルムは、トレイのような型にハイドロゲルを移し、ほぼ全ての水が除去される程度までハイドロゲルを乾燥することにより得ることができる。その結果生じた組成物は、乾燥フィルムの形態である。このフィルムは、好ましくは可撓性を有する。

30

【0090】

送達機構は、ポリウレタンフォーム(polyurethane foam)、ポリウレタンフィルム(polyurethane film)、編織物、超吸収材料(superabsorbent material)、カテーテル(catheter)やステント(stent)のような医療器具等を含むことができる。送達機構は、上述の各構成要素の1以上を含み、及び/または前述のものの1以上の組み合わせを含みうる。

【0091】

例えば、送達機構はポリウレタンフォーム及びポリウレタンフィルムを1以上含んでもよい。代わりに、送達機構はビスコース織物を含んでもよい。

【0092】

40

ここで本明細書において用語「超吸収材料」は、水膨張性(water-swellaable)であるが水溶性(water soluble)ではなく、水分貯留が85%を超えつつ2,000%を超える液体を吸収することができる親水性材料を指すために用いられる。好ましくは、超吸収材料は水分貯留が90%を超えつつ2,500%を超える液体を吸収することができる。

【0093】

ここで本明細書において用語「水膨張性」とは、水または水を含有する液体に接触したときに、液体を吸収して膨張するが、液体中にほぼ溶解することのない材料を指すために使用される。

【0094】

ここで本明細書において用語「水溶性」とは、水または水を含有する液体に接触したと

50

きに、液体中に溶解する材料を指すために用いられる。

【0095】

超吸収材料は、ポリビニルアルコール(poly(vinyl) alcohol, PVA)、ポリエチレンオキサイド(poly(ethylene oxide), PEO)、及びポリアクリル酸(poly(acrylic acid))のような高分子材料から選択することができる。超吸収材料は化学修飾されていてもよい。例えば、超吸収材料は、カルボキシメチル化セルロース(carboxymethyl cellulose)の鎖上へのアクリル酸(acrylic acid)のグラフト重合(graft polymerisation)により得られる高分子材料でもよい。超吸収材料は、デンプン(starch)、セルロース、及びポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレンオキサイド(PEO)、及びポリアクリル酸のような高分子材料から選択される化学修飾された材料を含んでいてもよい。ポリアクリル酸は、部分的に中和され、軽く架橋した(lightly cross-linked)ポリアクリル酸でもよい。

10

【0096】

ここで本明細書において用語「架橋する(cross-linking)」及び「架橋した」は、2以上の高分子鎖が、共有結合のような主結合(primary bond)により結合していることを指すために用いられる。ここで本明細書において用語「軽く架橋した」は、超吸収材料中の架橋した主結合の数が、可能な架橋結合の総数よりも少ない実施の形態を指すために使用される。

【0097】

いくつかの実施の形態においては、超吸収材料はPVA、PEO、及びポリアクリル酸のような高分子材料から選択され、好ましくは部分的に中和され、軽く架橋したポリアクリル酸である。典型的には、超吸収材料は部分的に中和され、軽く架橋したポリアクリル酸である。

20

【0098】

超吸収材料は繊維の形態でもよい。典型的には、超吸収材料は不織の繊維(non-woven fibres)の形態である。繊維の長さは100mmまでとすることができ、典型的には20から75mm、より典型的には32から51mmである。

【0099】

送達機構は当該技術分野で周知の創傷被覆でもよい。

【0100】

本発明の組成物は、当該技術分野で周知の適当な手段の何れかによって、送達機構に適用することができる

30

本発明の組成物は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第1の成分と、少なくとも1種の三塩基酸と、少なくとも1種の可溶化酸とを含み、第1の成分は少なくとも部分的に三塩基酸及び可溶化酸により被覆されていてもよい。

【0101】

組成物は、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された繊維状の第1の成分と、少なくとも1種の三塩基酸と、少なくとも1種の可溶化酸とを含み、第1の成分の繊維は少なくとも部分的に三塩基酸及び可溶化酸により被覆されていてもよい。

40

【0102】

典型的には、組成物は少なくとも部分的に三塩基酸及び可溶化酸により被覆された繊維状のキトサンである第1の成分を含む。好ましくは、組成物は少なくとも部分的にクエン酸及び乳酸により被覆された不織の繊維状のキトサンである第1の成分を含む。さらに好ましくは、組成物はほぼ全面がクエン酸及び乳酸により被覆された不織の繊維状のキトサンである第1の成分を含む。

【0103】

本発明の他の態様によると、本明細書において述べた組成物を含む創傷被覆材が提供される。

【0104】

50

この創傷被覆材は、創傷滲出液(wound exudate)のような液体に接触するとゲル化する創傷被覆でありうる。ゲル化創傷被覆の分野においては、出血する創傷からの血流をせき止めることに焦点を当てており、不織の創傷被覆上の三塩基酸は、ゲル化しない傾向にあり、吸収性や保水性に悪影響をもたらすことが知られているので、本発明の組成物は特に驚くべきものである。

【0105】

創傷被覆材は、本明細書において述べたような組成物と、本明細書において述べたような送達機構とを含むことができる。この組成物は、被覆等により送達機構に適用できる。組成物と送達機構とは、層状の創傷被覆材に形成されていてもよい。

【0106】

本発明の組成物、またはこの組成物を含む創傷被覆材は、付加的な成分も含むことができる。このような付加的な成分としては、限定するものではないが、抗菌剤、医薬品(pharmaceutical agent)、キレート剤(chelating agent)、界面活性剤のような湿潤剤(wetting agent)、成長因子(growth factor)、サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP, matrix metalloproteinases)やエラスターゼのような治癒を遅延させる物質を吸収する薬剤、及び/またはカルシウム(calcium)、ビタミンK(vitamin K)、フィブリノゲン(fibrinogen)、トロンビン(thrombin)、第VII因子(factor VII)、第VIII因子(factor VIII)、カオリン(kaolin)等の粘土、酸化再生セルロース(oxidised regenerated cellulose)、ゼラチン(gelatin)、コラーゲン(collagen)等の他の創傷被覆成分を含む。

【0107】

適当な抗菌剤のとしては、銀(silver)、ポリヘキサメチレンピグアニド(polyhexamethylene biguanide (PHMB))、ヨウ素(iodine)、オクテニジン(octenidine)、銅(copper)、グルコン酸クロルヘキシジン(chlorhexidine gluconate (CHG))、ミコナゾール(miconazole)、メトロニダゾール(metronidazole)、及びこれらの1以上の組み合わせを含むリストから選択されてもよい。

【0108】

抗菌剤は、三塩基酸及び/または可溶化酸について本明細書において述べた方法と同じ方法で、第1の成分及び/または担体材料の上に被覆し、または第1の成分及び/または担体材料の中に吸収されていてもよい。

【0109】

本発明の組成物は、創傷ケアに有用な他の組成物が混合されていてもよい。いくつかの実施の形態においては、本発明の組成物は1以上の止血剤が混合またはブレンドされていてもよい。止血剤は、繊維、顆粒、フレーク、粉末、またはこれらの組み合わせの形態でありうる。好ましくは止血剤は顆粒の形態である。

【0110】

例えば、本明細書において述べたような本発明の組成物は、商業的に入手可能なキトサンベースの止血剤であるCelox(登録商標)顆粒のような止血剤がブレンドされていてもよい。

【0111】

本発明のさらに他の態様によると、治療薬(therapeutic agent)として使用するための本明細書において述べた組成物が提供される。

【0112】

本発明のさらに他の態様によると、創傷の治療(treatment of wounds)において使用するための本明細書において述べた組成物が提供される。

【0113】

本発明のさらに他の態様によると、バイオフィルム中のバクテリアの破壊と殺し(disrupting and killing)に使用するための本明細書において述べた組成物が提供される。

【0114】

本発明のさらに他の態様によると、バイオフィルムの形成(formation of a biofilm)の防止に使用するための本明細書において述べた組成物が提供される。

【 0 1 1 5 】

本発明のさらに他の態様によると、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第 1 の成分と、少なくとも 1 種の三塩基酸と、少なくとも 1 種の可溶化酸とを含む固体組成物の製造方法が提供され、製造方法は、

(a) 第 1 の成分の少なくとも一部分を、少なくとも 1 種の三塩基酸及び少なくとも 1 種の可溶化酸を含む混合物で被覆する工程と、及び / または

(b) 第 1 の成分の少なくとも一部分に、少なくとも 1 種の三塩基酸及び少なくとも 1 種の可溶化酸を含む混合物を吸収させる工程とを含む。

【 0 1 1 6 】

本発明のさらに他の態様によると、キトサン、キチン、キトサン誘導体、キチン誘導体、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された第 1 の成分と、少なくとも 1 種の三塩基酸と、任意に少なくとも 1 種の可溶化酸とを含む固体組成物の製造方法が提供され、製造方法は、

(a) 水及び / または溶剤に三塩基酸を混合して三塩基酸溶液を得る工程と、

(b) 水及び / または溶剤に可溶化酸を混合することにより調製した可溶化酸溶液に、三塩基酸溶液を混合して、混合酸性溶液を得る工程と、

(c) 任意に、溶剤に混合酸性溶液を混合する工程と、

(d) 工程 (c) で得られた溶液に第 1 の成分を加える工程とを含む。

【 0 1 1 7 】

方法はさらに、工程 (d) で得られた混合物を乾燥する工程 (e) を含む。乾燥する工程は、組成物に含まれる溶剤及び / または水の成分の一部または全部を取り除くことができる。

【 0 1 1 8 】

第 1 の成分がキトサン繊維を含む組成物については、工程 (a) から (c) の溶剤は典型的には非水性とすることができる。

【 0 1 1 9 】

本発明のさらに他の態様は、本発明の第 1 の態様に関して説明された特徴の何れかまたは全てを、所望によりまたは適切に組み入れることができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 2 0 】

【 図 1 】 緑膿菌 A T C C 1 3 3 5 9 用最小バイオフィルム形成阻止濃度アッセイ (MBEC Assay for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 13359) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 2 】 スタフィロコッカス - ヘモリチカス用最小バイオフィルム形成阻止濃度アッセイ (MBEC Assay for *Staphylococcus haemolyticus*) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 3 】 M R S A 3 0 8 用最小バイオフィルム形成阻止濃度アッセイ (MBEC Assay for M RSA 308) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 4 】 緑膿菌 A T C C 1 0 4 3 4 用の C D C リアクターモデル (CDC Reactor Model for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10434) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 5 】 スタフィロコッカス - ヘモリチカス N C T C 1 1 0 4 2 用の C D C リアクターモデル (CDC Reactor Model for *Staphylococcus haemolyticus* NCTC 11042) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 6 】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 3 0 8 用の C D C リアクターモデル (CDC Reactor Model for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 308) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 7 】 緑膿菌 A T C C 1 0 4 3 4 用の C D C リアクターモデル (CDC Reactor Model for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10434) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【 図 8 】 緑膿菌 A T C C 1 0 4 3 4 用の C D C リアクターモデル (CDC Reactor Model fo

10

20

30

40

50

r *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10434) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【図 9】黄色ブドウ球菌用の CDC リアクターモデル (CDC Reactor Model for *Staphylococcus aureus*) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【図 10】黄色ブドウ球菌用の CDC リアクターモデル (CDC Reactor Model for *Staphylococcus aureus*) を使用した試験の結果を示すグラフである。

【図 11】各薬剤による処理から 24 時間後の、予備形成 24 時間 (pre-formed 24 hour) バイオフィームから再生した生菌黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の量を示すグラフである。

【図 12】各薬剤による処理から 24 時間後の、予備形成 72 時間バイオフィームから再生した生菌黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の量を示すグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0121】

本発明の実施の形態は、以下の非限定的な実施例及び添付の図面を参照してさらに説明される。

【0122】

< 一般的な試料調製方法 >

一般的な方法 1: 第 1 の成分と三塩基酸

三塩基酸 (例えばクエン酸) 粉末を脱イオン水に溶解し、次に非水性の溶剤 (例えば IPA) と混合した。第 1 の成分は、典型的には不織繊維の形態であり、三塩基酸溶液中に配置して、溶液を吸収させた。次に溶液を加熱乾燥を用いて乾燥し、三塩基酸で被覆した固体のキトサン、キチンまたはこれらの誘導体を残存させた。

20

【0123】

一般的な方法 2: 三塩基酸及び一塩基酸を伴う第 1 の成分

三塩基酸 (例えばクエン酸) 粉末を脱イオン水に溶解し、次に可溶化酸 (例えば乳酸) 溶液と混合した。これをして非水性溶剤 (例えば IPA) と混合した。第 1 の成分は、典型的には不織繊維の形態であり、混合酸性溶液中に配置して、溶液を吸収させた。次に溶液を加熱乾燥を用いて乾燥し、三塩基酸と可溶化酸との混合物で被覆した固体のキトサン、キチンまたはこれらの誘導体を残存させた。

【0124】

< 実施例の組成物 >

30

以下、本発明に従って調製された組成物の実施例である。

【0125】

実施例 1 (参考例): 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.439 g) で被覆されて、公称 (nominal) 32.5% の組成物を得た。

【0126】

実施例 2 (参考例): 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.027 - 0.068 g) で被覆されて、公称 2 - 5% の組成物を得た。

【0127】

実施例 3 (参考例): 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.27 - 0.41 g) で被覆されて、公称 20 - 30% の組成物を得た。

40

【0128】

実施例 4 (参考例): 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.81 - 0.94 g) で被覆されて、公称 60 - 70% の組成物を得た。

【0129】

実施例 5: 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.027 - 0.068 g) 及び乳酸 (0.34 g) で被覆されて、公称 2 - 5% 三塩基酸及び 25% 一塩基酸の組成物を得た。

【0130】

実施例 6: 100% キトサン不織繊維 (1.35 g) がクエン酸 (0.27 - 0.41 g) 及び乳酸 (0.34 g) で被覆されて、公称 20 - 30% 三塩基酸及び 25% 一塩基

50

酸の組成物を得た。

【0131】

実施例7：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.81-0.94g）及び乳酸（0.41g）で被覆されて、公称60-70%三塩基酸及び30%一塩基酸の組成物を得た。

【0132】

実施例8：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.04g）及び乳酸（0.2g）で被覆されて、公称3%三塩基酸及び15%一塩基酸の組成物を得た。

【0133】

実施例9：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.34g）及び乳酸（0.2g）で被覆されて、公称25%三塩基酸及び15%一塩基酸の組成物を得た。

10

【0134】

実施例10：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.81g）及び乳酸（0.27g）で被覆されて、公称60%三塩基酸及び20%一塩基酸の組成物を得た。

【0135】

実施例11：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.41g）及び乳酸（0.34g）で被覆されて、公称30%三塩基酸及び25%一塩基酸の組成物を得た。

【0136】

20

実施例12：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.54g）及び乳酸（0.34g）で被覆されて、公称40%三塩基酸及び25%一塩基酸の組成物を得た。

【0137】

実施例13：100%キトサン不織繊維（1.35g）がクエン酸（0.54g）及び乳酸（0.41g）で被覆されて、公称40%三塩基酸及び30%一塩基酸の組成物を得た。

【0138】

<実施例の創傷被覆材>

実施例14（参考例）：本発明の組成物は、0.6gのクエン酸を入れた8gの脱イオン水の中に、公称2gの100%キトサン不織繊維を含んで調製する。組成物は、非網目状の(non-reticulated)ポリウレタンフォームの表面上に被覆し、乾燥させた。本発明の乾燥した組成物を含むフォームは、次にポリウレタンフォームに接着剤で結合され、結合されたポリウレタンフィルム層より遠位に、創傷接触層が形成された。

30

【0139】

実施例15（参考例）：本発明の組成物は、0.6gのクエン酸を入れた8gの脱イオン水の中に、公称2gの100%キトサン不織繊維を含んで調製する。組成物は、ビスコース織布の表面上に被覆され、乾燥させた。

【0140】

<MBECアッセイ1>

40

さまざまな微生物のバイオフィルムに対する抗菌効能を測定するために、MBEC（最小バイオフィルム形成阻止濃度、Minimum Biofilm Eradication Concentration）アッセイを使用した。

【0141】

MBECアッセイは、さまざまな微生物のバイオフィルムに対する抗菌効能を測定するために使用されるハイスループットスクリーニング(high throughput screening)アッセイである。MBECバイオフィルム接種装置(MBEC Biofilm Inoculator)は、96のペグ(peg)を備えたプラスチック製のふた(lid)と、対応する基部(base)とからなる。MBECのふたと共に使用される基部には、2つのタイプがある。一方の基部は、96の個々のウェル(well)を含む。個々のウェルは、同じペグふた上のさまざまな微生物の増殖を可能と

50

する。他方のタイプの基部は、単一の微生物のみを含むことができる波付トラフ(corrugated through)基部である。バイオフィームは、緩やかに混合しながら、バッチ条件(個々のウェルに栄養素の流れの出入りなし)の下で、ペグ上に形成される。形成されたバイオフィームは、抗菌効能試験のために、新たな96ウェルプレートに移される。このアッセイ設計は、複製の標本について、複数の濃度の、複数の殺生物剤(biocide)の試験を同時に行うことができるので、効率的なスクリーニングツールになっている。

【0142】

[試験微生物]

緑膿菌 ATCC 13359

スタフィロコッカス - ヘモリチカス

MRSA 308。

10

【0143】

[試験した比較試料]

対照(Control): リン酸緩衝食塩水

試料(Sample) A: 銀入り(公称1%) 100%キトサン不織繊維と乳酸より得られた、公称25%一塩基酸組成物

試料 B: 銀入り(公称1%)カルボキシメチル化セルロース不織繊維(Aquaceil Ag[登録商標])

試料 C: 乳酸入り 100%キトサン不織繊維より得られた、公称25%一塩基酸組成物

試料 D: 酢酸入り 100%キトサン不織繊維より得られた、公称25%一塩基酸組成物

試料 E: クエン酸入り 100%キトサン不織繊維より得られた、公称25%三塩基酸組成物。

20

【0144】

[バクテリア種菌の調整]

各微生物の24時間培養物は、トリプトンソーヤ寒天培地(Tryptone Soya Agar (TSA))プレートまたはブレインハートインフュージョン寒天培地(Brain Heart Infusion Agar (BHIA))プレートのいずれかから採取され、20mlのトリプトンソーヤブイヨン培地(Tryptone Soya Broth (TSB))または20mlのブレインハートインフュージョンブイヨン培地(Brain Heart Infusion Broth (BHIB))のいずれかの中に懸濁させた。その結果得られたバクテリア懸濁液を希釈して、 10^8 cfu ml^{-1} のバクテリア濃度に対応する初期 $\text{OD}_{590} = 0.10 \pm 0.03$ を得た。この初期の種菌は、次第に低くなる細菌量(すなわち 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 cfu ml^{-1})が表れるように、6回連続して希釈された。各生物の開始時のバクテリア濃度は、典型的には $1 \times 10^8 \pm 5 \times 10^7 \text{ cfu ml}^{-1}$ だった。

30

【0145】

[MBECアッセイ]

各微生物のバイオフィームは、マイクロタイタープレートのピンふた突起(pin lid projections)上で48時間、37、50 rpmで育成した。48時間後、ピンふたを取り外して、リン酸緩衝食塩水で短時間洗浄してプランクトン状のバクテリアを除去し、続いて薬剤チャレンジプレート(agent challenge plate)中に24時間配置した。創傷被覆材用のチャレンジプレートの調製のために、無菌のはさみを使用して 1 cm^2 の断片が切り取られ、マイクロタイタープレートの指定されたウェル内に配置された。顆粒の試験薬剤用のチャレンジプレートは、マイクロタイタープレートのウェル内に各顆粒製剤を $30 \text{ mg} \pm 3 \text{ mg}$ に量り分けることにより調製した。次に創傷被覆材及び顆粒を $150 \mu \text{ l}$ のPBSにより活性化した。処理に続いて、残った付着バクテリアを回収するために、ピンふた突起をPBS内で2回洗浄し、次に $200 \mu \text{ l}$ の中和剤中に移し、音波水浴(sonic water-bath)中に5分間配置した。連続希釈が得られた回収液(recovery broth)について実行され、ドロッププレート(drop plate)が回収したバクテリアの量を計るために使用された。全ての試料は、特に明記しない限り、三回試験された(tested in triplicate)。

40

【0146】

結果を表1及び図1から図3に示す。図1から図3の結果は、試料B、C及びEに関する

50

る。

【 0 1 4 7 】

図 1 から図 3 に示すグラフより、三塩基酸で被覆したキトサンを含む試料 E は 3 つの微生物試験全部に対し効果的であることは明らかである。一塩基酸で被覆したキトサン繊維を含む試料 C は、試験された 3 つの微生物全てについて微生物濃縮を示した。最後に、銀を伴うカルボキシメチル化セルロース (carboxymethylated cellulose) を含む試料 B は、スタフィロкокカス - ヘモリチカス (Staphylococcus haemolyticus) については好結果を示したが、緑膿菌 ATCC 13359 と MRSA 308 のどちらに対しても効果がなかった。

【 0 1 4 8 】

【表 1】

以下の MBEC アッセイの試験結果

試料	生物					
	緑膿菌 (1 菌株)	緑膿菌 (2 菌株)	腸球菌 (E. faecillis (VRE) パンコ マイシン耐性 腸球菌)	MRSA	表皮ブドウ球菌 (S. epidermidis)	溶血性連鎖球菌 (S. haemolyticus)
A	未処理の対照 と同等	未処理の対照 と同等	>Log 4	Log2 と >log 4 の間の範囲	>Log 4	>Log 4
B	≤ Log 3	未処理の対照 と同等	未処理の対照 と同等	Log2 と >log 4 の間の範囲	Log 2	>Log 4
C	未処理の対照 と同等	≤ Log 2	>Log 4	Log2 と >log 4 の間の範囲	>Log 4	>Log 4
D	>Log 4	≤ Log 3	>Log 4	Log2 と >log 4 の間の範囲	>Log 4	≤ Log 2
E	>Log 4	>Log 4	>Log 4	>Log 4	>Log 4	>Log 4

< CDC リアクターモデル 1 >

3 種のバクテリア種に対する 7 種類の創傷被覆材のバイオフィルム除去能力を測定するために、CDC リアクター方法を使用した。

【 0 1 4 9 】

[試験微生物]

スタフィロкокカス - ヘモリチカス NCTC 11042

緑膿菌 ATCC 10434

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 308。

【 0 1 5 0 】

[試験した試料]

対照：リン酸緩衝食塩水 (PBS)

試料 F：15% 乳酸及び 3% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.2 g 及びクエン酸 0.04 g (実施例 8) と同等である

試料 G：15% 乳酸及び 25% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.2 g 及びクエン酸 0.34 g (実施例 9) と同等である

試料 H：20% 乳酸及び 60% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.27 g 及びクエン酸 0.81 g (実施例 10) と同等である

試料 I : 3 % クエン酸を含む 1 0 0 % キトサン不織繊維。これはキトサン 1 . 3 5 g 及びクエン酸 0 . 0 4 g (参考実施例 2) と同等である

試料 J : 2 5 % クエン酸を含む 1 0 0 % キトサン不織繊維。これはキトサン 1 . 3 5 g 及びクエン酸 0 . 3 4 g (参考実施例 3) と同等である

試料 K : 6 0 % クエン酸を含む 1 0 0 % キトサン不織繊維。これはキトサン 1 . 3 5 g 及びクエン酸 0 . 8 1 g (参考実施例 4) と同等である。

【 0 1 5 1 】

これらの試料は本明細書において述べた以下の方法で調整された。

【 0 1 5 2 】

被覆材の試料は、使用前に、約 1.5cm^2 の断片に切り分けられた。リン酸緩衝食塩水 (P B S) は対照として使用した。

【 0 1 5 3 】

[バクテリア種菌の調製]

試験バクテリアの 2 4 時間培養物は、トリプトンソーヤ寒天培地 (T S A) プレートから無菌綿棒を使用して採取され、2 0 m l のトリプトンソーヤブイヨン培地 (T S B) の中に再懸濁させた。バクテリア懸濁液を希釈して、 $10^8 \pm 5 \times 10^7 \text{cfu ml}^{-1}$ のバクテリア濃度に対応する、初期 $\text{OD}_{590} = 0.10 \pm 0.03$ を得た。これをさらに T S B 内で希釈して、試験材を含む C D C リアクターのための種菌として使用した。C D C リアクターを、バイオフィルムの成長を促すために 5 0 r p m で振盪しながら、3 7 °C で 4 8 時間培養した。

【 0 1 5 4 】

[バイオフィルムの処理]

4 8 時間後、試験材を C D C リアクターから取り外し、プランクトン状のバクテリアを除去するために無菌 P B S 内で 3 回洗浄した。次に洗浄した試験材を 2 枚の 1.5cm^2 創傷被覆材の間に試験材を挟むことにより処理した。試験に先立って、各 1.5cm^2 断片に 3 5 0 μl P B S (7 5 % 飽和) を添加することにより、被覆材を活性化した。対照材は、緑膿菌用に 2 m l の P B S の中 (あるいはスタフィロコッカス - ヘモリチカス及び M R S A の場合は 2 m l P B S + 0 . 1 % T S B の中) に浸水した。全ての試料を 3 回試験した。微生物は、2 4 時間の処理後に試験材から回収し、連続希釈とドロッププレートを実行して量を計った。

【 0 1 5 5 】

結果を図 4 から図 6 に示す。

【 0 1 5 6 】

図 4 から図 6 に示したグラフより、試料 G、H 及び K が試験された 3 種の微生物全てに対し効果的であることは明らかである。試料 G 及び H は、三塩基酸及び一塩基酸で被覆されたキトサン繊維を含む。試料 K はより多い量の三塩基酸で被覆されたキトサン繊維を含む。試料 F、I 及び J はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 3 0 8 に対して効果的である一方で、スタフィロコッカス - ヘモリチカス N C T C 1 1 0 4 2 と緑膿菌 A T C C 1 0 4 3 4 の両方に対しては効果が劣った。

【 0 1 5 7 】

C D C リアクターモデルの結果は、三塩基酸を、例えば約 6 0 % に増量して被覆したキトサンは、約 2 5 % やそれ以下のより少ない量のものよりも微生物に対してより効果的であることを示している。また、三塩基酸を伴う一塩基酸を含むと、必要とされる三塩基酸の量の節減に効果的である。例えば三塩基酸を約 2 5 % に節減できる。

【 0 1 5 8 】

< C D C リアクターモデル 2 >

2 種のバクテリア種に対する 6 種類の創傷被覆材のバイオフィルム除去能力を測定するために、C D C リアクター方法を使用した。

【 0 1 5 9 】

[試験微生物]

スタフィロコッカス - ヘモリチカス N C T C 8 3 2 5

10

20

30

40

50

緑膿菌 ATCC 10434。

【0160】

[試験した試料]

対照：リン酸緩衝食塩水 (PBS)

試料 L：25% 乳酸及び 30% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.34 g 及びクエン酸 0.41 g (実施例 11) と同等である

試料 M：25% 乳酸及び 40% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.34 g 及びクエン酸 0.54 g (実施例 12) と同等である

試料 N：30% 乳酸及び 40% クエン酸を含む 100% キトサン不織繊維。これはキトサン 1.35 g、乳酸 0.41 g 及びクエン酸 0.54 g (実施例 13) と同等である

試料 O：100% キトサン不織繊維

試料 P：25% 乳酸を含む 55% キトサン繊維 / 45% ビスコース不織繊維。これはキトサン 0.74 g、ビスコース 0.61 g 及びクエン酸 0.34 g と同等である

試料 Q：イオン状態の銀含有物 (ionic silver-containing) を含む不織カルボキシメチル化セルロース、抗バイオフィルム製剤。

【0161】

試料は以下の上述した方法で調製した。

【0162】

被覆材の試料は、使用前に、約 1.5cm^2 の断片に切り分けられた。リン酸緩衝食塩水 (PBS) は対照として使用した。

【0163】

[バクテリア種菌の調製]

各微生物の 24 時間培養物は、トリプトンソーヤ寒天培地 (TSA) プレートから採取され、20 ml のトリプトンソーヤブイヨン培地 (TSB) の中に再懸濁させた。その結果得られたバクテリア懸濁液を希釈して、 $10^8 \pm 5 \times 10^7 \text{cfu ml}^{-1}$ のバクテリア濃度に対応する、初期 $\text{OD}_{590} = 0.10 \pm 0.03$ を得た。これをさらに TSB 中で約 10^7cfu ml^{-1} まで希釈し、CDC リアクター用の初期種菌として使用した。CDC リアクターを、バイオフィルムの成長を促すために 50 rpm で振盪しながら、37 で 24 時間及び 72 時間培養した。

【0164】

[バイオフィルムの処理]

24 時間後及び 72 時間後、試験材を CDC リアクターから取り外して、プランクトン状のバクテリアを除去するために、無菌リン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で 3 回洗浄した。次に洗浄した試験材を 2 枚の創傷被覆材の間に試験材を挟むことにより処理した。試験に先立って、1% の TSB を含む 350 μl の PBS を添加することにより、被覆材を活性化した。対照の試験材は、1% の TSB を含む 2 ml の PBS 中に浸水した。24 時間の処理時間に続いて、試験材は 2 ml の中和剤中に配置され、15 分間超音波処理されて、残った付着バクテリアを再生した。連続希釈が得られた回収液 (recovery broth) について実行され、ドロッププレート (drop plate) が回収したバクテリアの量を計るために使用された。全ての試料について試験は 3 回行われた。

【0165】

結果を図 7 から図 10 に示す。

【0166】

図 7 は、創傷被覆材試料による処理から 24 時間後の、予備形成 24 時間バイオフィルムから回収した生菌緑膿菌の量を示す。対照は PBS + 1% TSB で処理された。

【0167】

図 8 は、創傷被覆材試料による処理から 24 時間後の、予備形成 72 時間バイオフィルムから回収した生菌緑膿菌の量を示す。対照は PBS + 1% TSB で処理された。

【0168】

図 9 は、創傷被覆材試料による処理から 24 時間後の、予備形成 24 時間バイオフィル

10

20

30

40

50

ムから回収した生菌黄色ブドウ球菌の量を示す。対照は P B S + 1 % T S B で処理された。

【 0 1 6 9 】

図 1 0 は、創傷被覆材試料による処理から 2 4 時間後の、予備形成 7 2 時間バイオフィルムから回収した生菌黄色ブドウ球菌の量を示す。対照は P B S + 1 % T S B で処理された。

【 0 1 7 0 】

図 7 から図 1 0 に示したグラフより、本発明の試料 L、M 及び N が試験されたいずれの微生物に対しても効果的であることは明白である。試料 Q 及び P は黄色ブドウ球菌に対して効果的である一方、緑膿菌 A T C C 1 0 4 3 4 に対する効果はやや薄い。

10

【 0 1 7 1 】

< M B E C アッセイ 2 >

[試験微生物]

黄色ブドウ球菌 N C T C 8 3 2 5。

【 0 1 7 2 】

【 表 2 】

試験した薬剤

対照	リン酸緩衝食塩水 (PBS) + 1% トリプトンソーヤブイヨン
1	5 0 % クエン酸及び 2 5 % 乳酸を含む 2 . 5 % キトサン
2	3 0 % クエン酸及び 2 5 % 乳酸を含むキトサン
3	5 0 % クエン酸及び 2 5 % 乳酸を含むキトサン
4	1 5 % クエン酸及び 2 5 % 乳酸を含むキトサン
5	5 0 % クエン酸を含むキトサン (参考)

20

30

全ての試験薬剤 (AGENT) は、非水性溶剤を使用した特定の酸を含む脱アセチル化度 > 7 5 % を有する被覆されたキトサン顆粒により調製された。これは、顆粒の形態の固体キトサンを形成した。次に顆粒は、5 - 1 0 % の間のキトサン塩を含有するゲルを含む脱イオン水を用いてゲル製剤に混合される。

【 0 1 7 3 】

[M B E C アッセイ]

黄色ブドウ球菌バイオフィルムを、マイクロタイタープレートのピンふた突起の上で、2 4 時間及び 7 2 時間、3 7 で育成した。2 4 時間後及び 7 2 時間後、ピンふたを取り外して、プランクトン状のバクテリアを除去するために、無菌リン酸緩衝食塩水 (P B S) 中で短時間洗浄し、続いて薬剤チャレンジプレート中に 2 4 時間配置した。チャレンジプレートの調製のため、各ゲル製剤の量 (an amount of each gel formulation) は、マイクロタイタープレートのウェル内に配置された。正と負の対照ピンふた突起は、P B S + 1 % T S B 中に配置した。処理に続いて、ピンふた突起は P B S 中で 2 回洗浄され、次に中和剤の中に配置された。プレートは超音波処理した。得られた回収液について連続希釈が実行され、ドロッププレートが回収バクテリアの量を計るために使用された。全ての試料は 3 回試験された。

40

【 0 1 7 4 】

[2 4 時間バイオフィルム]

図 1 1 に示すように、試験した全ての薬剤が、処置から 3 7 で 2 4 時間後の黄色ブド

50

ウ球菌の予備形成 24 時間バイオフィルム内から回収した生菌バクテリアの数を首尾よく減少させた。これは、未処理の対照と比較して、生菌バクテリアの $5.84 \pm 0.53 \log$ の減少を意味している。

【 0 1 7 5 】

[7 2 時間バイオフィルム]

図 1 2 に示すように、試験した全ての薬剤が、処置から 37 で 24 時間後の黄色ブドウ球菌の予備形成 72 時間バイオフィルム内から、回収した生菌バクテリアの数を首尾よく減少させた。各薬剤について、これは、未処理の対照と比較して、生菌バクテリアの $5.52 \pm 0.22 \log$ の減少を意味している。

【 0 1 7 6 】

10

前述の実施例は例としてのみ記述されたものであって、これに本発明を限定することを意図するものではないことは当然理解される。

【 図 1 】

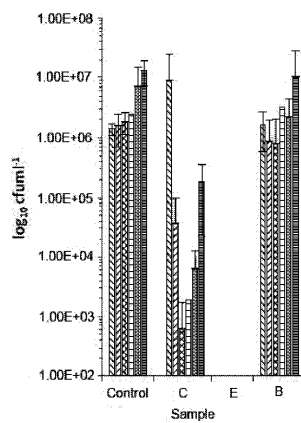


FIGURE 1

【 図 2 】

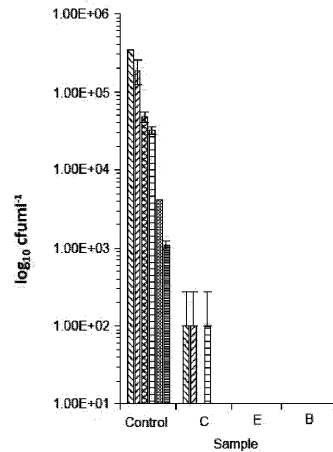


FIGURE 2

【 図 3 】

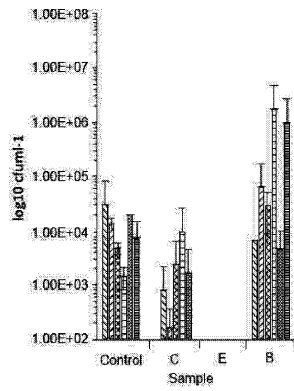


FIGURE 3

【 図 4 】

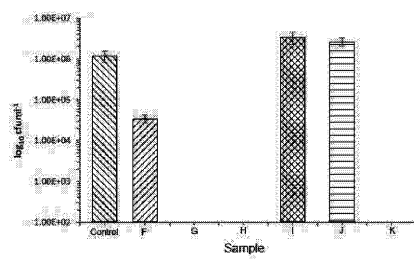


FIGURE 4

【 図 7 】

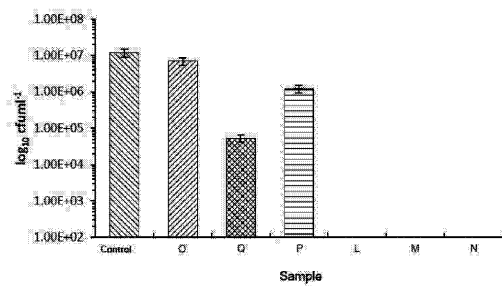


FIGURE 7

【 図 8 】

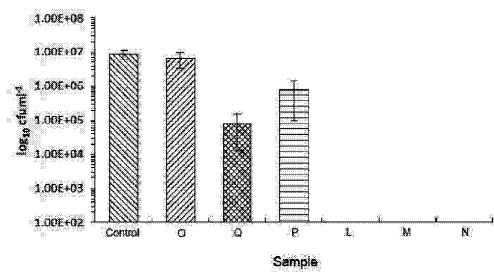


FIGURE 8

【 図 5 】

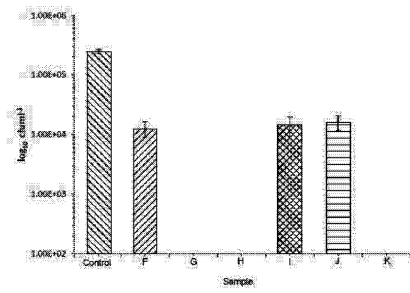


FIGURE 5

【 図 6 】

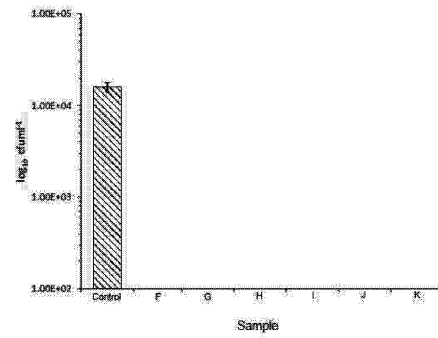


FIGURE 6

【 図 9 】

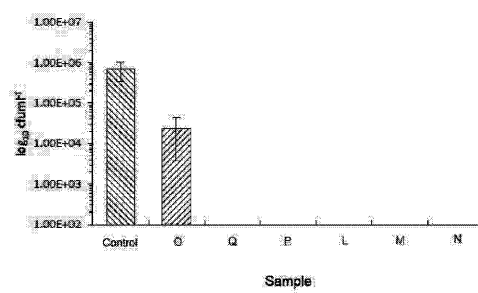


FIGURE 9

【 図 10 】

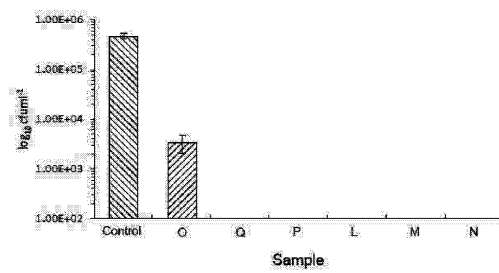


FIGURE 10

【図 11】

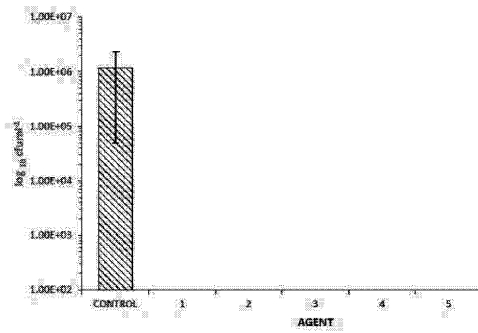


FIGURE 11

【図 12】

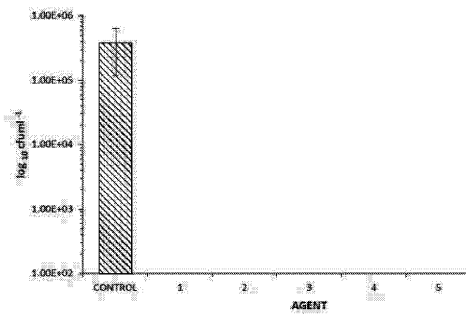


FIGURE 12

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 L 15/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 L 15/20	(2006.01)	A 6 1 L	15/18 1 0 0
A 6 1 L 15/42	(2006.01)	A 6 1 L	15/20 1 0 0
A 6 1 L 15/44	(2006.01)	A 6 1 L	15/42 1 0 0
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 L	15/44 1 0 0
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00 1 0 1
		A 6 1 P	17/02

- (72)発明者 ホガース, アンドリュー
イギリス国, シーダブリュー 2 6 ティーエー チェシャー, クルー, ウィスタストン, ウェルク
ロフト クローズ 1 1
- (72)発明者 ハーディ, クレイグ
イギリス国, エスエー 4 3 3 ビーエイチ ペンブルックシャー, カーディアン, セント ドッグ
マエルズ, パントシーズン ファーム

審査官 藤代 亮

- (56)参考文献 特許第 6 7 6 8 7 0 5 (J P , B 2)
特表 2 0 1 2 - 5 2 0 7 4 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 0 0 7 7 7 (W O , A 2)
特表 2 0 0 9 - 5 1 1 1 9 7 (J P , A)
特開 2 0 0 3 - 2 9 2 5 0 1 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 2 2 4 2 6 3 (J P , A)
特開 2 0 0 7 - 0 0 2 1 2 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

・ I P C
A 6 1 L 1 5 / 2 8
A 6 1 K 9 / 1 4
A 6 1 K 9 / 1 6
A 6 1 K 9 / 7 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 4 7 / 0 2
A 6 1 K 4 7 / 1 2
A 6 1 K 4 7 / 3 6
A 6 1 L 1 5 / 1 8
A 6 1 L 1 5 / 2 0
A 6 1 L 1 5 / 4 2
A 6 1 L 1 5 / 4 4
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 2