

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年3月5日(2009.3.5)

【公表番号】特表2008-531479(P2008-531479A)

【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-032

【出願番号】特願2007-553252(P2007-553252)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/185	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 K	33/20	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/185
A 6 1 K	31/198
A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	31/04
A 6 1 K	33/20

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月16日(2009.1.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 式(I) :

$A - C(R^1 R^0)R(CH_2)_n - C(YZ) - X'$

[式中、

Aは、水素、 $HalNH-$ 、または Hal_2N- であり；

Hal は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードからなる群から選ばれるハロゲンであり；

Rは、炭素-炭素の単結合、または炭素原子数が3～6個の二価のシクロアルキレン基であり；

R^1 は、水素、低級アルキル、または $-COOH$ 基であって、

R^0 は、水素または低級アルキルであるか；あるいは、

R^1 および R^0 はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、(C_3 ～ C_6)シクロアルキル環を形成し；

nは、0または1～13の整数であり；

Yは、水素、低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHHal$ 、または $-NHal_2$ であり；

Zは、水素または低級アルキルであり；そして、

X' は、水素、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり；

但し、

Rが二価のシクロアルキレン基であり、nが0または1以上の整数である場合には、該二価の基Rまたは二価の基-(CH₂)_n-は、適宜-NHHalまたは-NHal₂で置換される]

で示されるN-ハロアミノ酸もしくはN,N-ジハロアミノ酸またはその誘導体（ここで、該誘導体は、医薬的に許容し得る塩、低級アルカノールとのエステル、または置換基X'が結合する炭素原子と結合する-NH₂基の低級アルカノイル誘導体である）；および、

(b) 次亜ハロゲン酸またはその塩からなる群から選ばれるハロゲン化化合物、を含有する、医薬組成物。

【請求項2】

R⁰は低級アルキルである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

Rは炭素-炭素の単結合であり、nは0または1～7の整数である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

-NHHal基または-NHal₂基はX'基に対してアルファ-、ベータ-、またはガンマ-位に存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

Aは-NHHalまたは-NHal₂である、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

-NHHal基または-NHal₂基は二価の基Rまたは-(CH₂)_n-と結合する、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項7】

Halはクロロであって、そして次亜ハロゲン酸は次亜塩素酸である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】

誘導体は医薬的に許容し得る塩であって、そして該次亜ハロゲン酸は塩の形態で存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】

組成物は、N-ハロアミノ酸もしくはN,N-ジハロアミノ酸またはその誘導体を0.01mM～1Mまたは0.1～100mMの間の濃度で有し、そしてpHの範囲は約2～約7、約3～約4.8、3.0～4.5、3.5～4.5の間、または約3.5である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】

式(IIA)：



[式中、

Halは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードからなる群から選ばれるハロゲンであり；

R¹は、水素、低級アルキル、または-COOH基であって、

R⁰は、水素または低級アルキルであるか；あるいは、

R¹およびR⁰はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、(C₃～C₆)シクロアルキル環を形成し；

nは、0または1～3の整数であり；

Yは、水素、低級アルキル、または-NH₂であり；

Zは、水素または低級アルキルであり；そして、

Xは、-SO₃Hまたは-SO₂NH₂である]

で示されるN-ハロゲン化アミノ酸またはその誘導体

（ここで、該誘導体は、医薬的に許容し得る塩、低級アルカノールとのエステル、または置換基Xが結合する炭素原子と結合する-NH₂基の低級アルカノイル誘導体である）

を含有する、組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 記載の安定化組成物。

【請求項 1 2】

組成物は、殺菌剤、抗菌剤、抗感染剤、抗微生物剤、殺胞子剤、消毒剤、抗真菌剤、または抗ウイルス剤としてのその使用にとって十分な長期間の安定性および有効期間を保証する容器中で保存する、請求項 1 0 記載の組成物。

【請求項 1 3】

哺乳動物における細菌、微生物、胞子、真菌、またはウイルスの活性を原因とする感染症を予防または治療するための医薬の製造における、請求項 1 または請求項 1 0 のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 1 4】

組成物は約 2 ~ 約 7 の間の pH の範囲を有する、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 5】

組成物は、殺菌剤、抗菌剤、抗感染剤、抗微生物剤、殺胞子剤、消毒剤、抗真菌剤、または抗ウイルス剤としてのその使用にとって十分な長期間の安定性および有効期間を保証する容器中で保存する、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 6】

等張性でありそして生理学的にバランスがとれている、請求項 1 0 記載の組成物。

【請求項 1 7】

N - クロロ - 2 , 2 - ジメチルタウリン ; N - クロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン ; N - ブロモ - 2 , 2 - ジメチルタウリン ; N - ブロモ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン ; N - ヨードタウリン ; N - クロロ - 2 - メチルタウリン ; N - クロロ - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - - アラニン ; N - クロロ - 3 , 3 - ジメチルホモタウリン ; N - クロロ - 2 - メチル - 2 - アミノ - エタンスルホン酸 ; N - クロロアミノトリメチレンホスホン酸 ; N - ブロモ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ - ペンタン酸 ; N - クロロアミノエチルホスホン酸ジエステル ; N - クロロ - 1 - アミノ - 1 - メチルエタンホスホン酸 ; N - クロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルエタンホスホン酸 ; N - クロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルプロパンホスホン酸 ; N - クロロロイシンホスホン酸 ; N - クロロ - 4 - アミノ - 4 - ホスホノ酪酸 ; (±) - N - クロロ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸 ; N - クロロ - (+) - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸 ; N - クロロ - d , 1 - 2 - アミノ - 3 - ホスホノ - プロピオン酸 ; N - クロロ - 2 - アミノ - 8 - ホスホノオクタン酸 ; N - クロロロイシンボロン酸 ; および、N - クロロ - - アラニンボロン酸 ; 並びに、それらの医薬的に許容し得る塩およびエステル、からなる群から選ばれる、N - ハロアミノ酸。

【請求項 1 8】

細菌、微生物、胞子、真菌もしくはウイルスの増殖、または感染症および感染源の繁殖を制御したまま防止するための医薬の製造における、請求項 1 または請求項 1 0 のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 1 9】

処置する物質は、食物、動物の餌、外科的な装置、外科的な設備、医学的なデバイス、およびそれらの目的に使用する設備からなる群から選ばれる、請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 2 0】

創傷治癒の促進、開口創傷における病原体の減少、創傷の汚染除去、火傷における病原体の減少、皮膚疾患の処置、組織の修復および再生、眼の消毒もしくは汚染除去、口腔消毒、抗真菌療法、肺感染症における病原体の減少、または移植用の臓器中の感染量の減少のための医薬の製造における、請求項 1 または請求項 1 0 のいずれかに記載の組成物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

本明細書はまた、新規な化合物および組成物の使用方法をも記載する。本明細書は更に、これらの化合物の製造方法を記載する。より具体的には、これらハロゲン化アミノ酸およびそれらの誘導体もまた、本明細書中でアミノ酸と呼ぶ。天然のアミノ酸の例としては、タウリン、ホモタウリン、アラニン、L-アラニン、オルニチン、およびD-グルタミン酸、またはD-アミノ酪酸(GABA)である。該ハロゲン化アミノ酸の製造のための非天然アミノ酸出発物質の非限定的な例としては、1-L-アミノ-1-L-メチルエタンスルホン酸、1,1-L-ジメチル-2-L-アミノ-2-L-アミノ-エタンスルホン酸、1,1-L-ジメチル-2-L-アミノ-2-L-カルボキシ-エタンスルホン酸、アミノトリメチレンホスホン酸、2-L-アミノ-5-L-ホスホノペンタン酸、アミノエチルホスホン酸ジエステル(例えば、1-L-アミノ-1-L-メチルエタンホスホン酸、1-L-アミノ-2-L-メチルエタンホスホン酸、1-L-アミノ-2-L-メチルプロパンホスホン酸、ロイシンホスホン酸、4-L-アミノ-4-L-ホスホノ酪酸、(±)-2-L-アミノ-5-L-ホスホノ吉草酸、(±)-2-L-アミノ-5-L-ホスホノ吉草酸、dL-2-L-アミノ-3-L-ホスホノプロピオン酸、2-L-アミノ-8-L-ホスホノオクタン酸、アラニンボロン酸、D-L-アラニンボロン酸、またはロイシンボロン酸のジエチルエステル)、およびそれらの塩を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

N-L-ハロアミノ酸またはN,N-L-ジハロアミノ酸の出発物質は、通常公知の化合物であるか、あるいは公知の方法によって製造することができる。これらの物質は、Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8(13), FEMS Microbiol. Lett., 70, 23-28 (1990), Synth. Commun. 2725-2731 (1994), FEMS Microbiol. Lett. 108, 225-230 (1993), Neurosci. Lett. 21: 77-92 (1981), Br. J. Pharmacol. 75, 65、および例えば、Prof. R. Noyori Nobel Lecture 「Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities」(2001年12月8日)中に記載されている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

別の態様において、上記の組成物は、以下の化合物またはその誘導体を含み、ここで、該誘導体は、医薬的に許容し得る塩、および低級アルカノールとのエステルからなる群から選ばれる。

N,N-L-ジクロロ-L-2,L-ジメチルタウリン；

N-L-クロロ-L-2,L-ジメチルタウリン；

N,N-L-ジクロロ-L-1,L-2,L-2-L-テトラメチルタウリン；

N-L-クロロ-L-1,L-2,L-2-L-テトラメチルタウリン；

N,N-L-ジブロモ-L-2,L-ジメチルタウリン；

N-L-ブロモ-L-2,L-ジメチルタウリン；

N,N-L-ジブロモ-L-1,L-2,L-2-L-テトラメチルタウリン；

N-L-ブロモ-L-1,L-2,L-2-L-テトラメチルタウリン；

N,N-L-ジヨードタウリン；

N-L-ヨードタウリン；

N,N-ジクロロ-2-メチルタウリン；
 N-クロロ-2-メチルタウリン；
 N,N-ジクロロ-2,2,3,3-テトラメチル- -アラニン；
 N-クロロ-2,2,3,3-テトラメチル- -アラニン；
 N,N-ジクロロ-3,3-ジメチルホモタウリン；
 N-クロロ-3,3-ジメチルホモタウリン；
 N,N-ジクロロ-1-メチル-2-アミノ-エタンスルホン酸；
 N,N-ジブロモ-2-アミノ-5-ホスホノペンタン酸；
 N-ブロモ-2-アミノ-5-ホスホノペンタン酸；
 N,N-ジクロロアミノエチルホスホン酸ジエステル（例えば、ジエチルエステル）；
 N-クロロアミノエチルホスホン酸ジエステル（例えば、ジエチルエステル）；
 N,N-ジクロロ-1-アミノ-1-メチルエタンホスホン酸；
 N-クロロ-1-アミノ-1-メチルエタンホスホン酸；
 N,N-ジクロロ-1-アミノ-2-メチルエタンホスホン酸；
 N-クロロ-1-アミノ-2-メチルエタンホスホン酸；
 N,N-ジクロロ-1-アミノ-2-メチルプロパンホスホン酸；
 N-クロロ-1-アミノ-2-メチルプロパンホスホン酸；
 N,N-ジクロロ-ロイシンホスホン酸；
 N-クロロ-ロイシンホスホン酸；
 N,N-ジクロロ-4-アミノ-4-ホスホノ酪酸；
 N-クロロ-4-アミノ-4-ホスホノ酪酸；
 (±)N,N-ジクロロ-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸；
 (±)N-クロロ-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸；
 N,N-ジクロロ(+)-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸；
 N-クロロ(+)-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸；
 N,N-ジクロロ-d,1-2-アミノ-3-ホスホノプロピオン酸；
 N-クロロ-d,1-2-アミノ-3-ホスホノプロピオン酸；
 N,N-ジクロロ-2-アミノ-8-ホスホノオクタン酸；
 N-クロロ-2-アミノ-8-ホスホノオクタン酸；
 N,N-ジクロロ-ロイシンボロン酸；
 N-クロロ-ロイシンボロン酸；
 N,N-ジクロロ- -アラニンボロン酸；もしくは、
 N-クロロ- -アラニンボロン酸、

または、それらの医薬的に許容し得る塩もしくはエステル。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

本発明の1態様において、出発物質として使用するアミノ酸としては、例えばタウリン、ホモタウリン、 -アラニン、オルニチン、 -グルタミン酸、 -アミノ酪酸(GABA)、1-アミノ-1-メチルエタンスルホン酸、1,1-ジメチル-2-アミノ-エタンスルホン酸、または1,1-ジメチル-2-アミノ-2-カルボキシ-エタンスルホン酸、およびその他を含む。例えば、アミノトリメチレンホスホン酸またはその塩、2-アミノ-5-ホスホノパンタン(pantanoic)酸またはその塩、アミノ化(1R,2S)-(1,2-エポキシプロピル)ホスホン酸（または、アミノ化ホスホマイシン）、アミノエチルホスホン酸ジエステル（例えば、ジエチルエステル）、1-アミノ-1-メチルエタンホスホン酸、1-アミノ-2-メチルエタンホスホン酸、1-アミノ-2-メチルプロパンホスホン酸、ロイシンホスホン酸、4-アミノ-4-ホスホノ酪酸、(±)-2-アミノ-5

- ホスホノ吉草酸、(+) - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸、d , 1 - 2 - アミノ - 3 - ホスホノプロピオン酸、または 2 - アミノ - 8 - ホスホノオクタン酸を使用することができる。別の態様において、これら出発物質は、それらのエステルまたは塩の形態で使用することができる。別の態様において、該ホスホン酸の低級アルキルエステルは、本発明のハロホスホン酸およびそれらの誘導体の製造のための好ましいエステルである。全てのこれらの出発物質は、よく知られているか、商業的に入手可能であるか、またはよく知られる製造方法によって製造可能であるかのいずれかである。該出発物質の多数は、例えばシグマ - アルドリッチ社から、商業的に入手可能である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 3】

本発明の 1 態様において、N , N - ジハロアミノ酸は、N , N - ジクロロ - 2 , 2 - ジメチルタウリン；N - クロロ - 2 , 2 - ジメチルタウリン；N , N - ジクロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン；N - クロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン；N , N - ジプロモ - 2 , 2 - ジメチルタウリン；N - プロモ - 2 , 2 - ジメチルタウリン；N , N - ジプロモ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン；N - プロモ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルタウリン；N , N - ジヨードタウリン；N - ヨードタウリン；N , N - ジクロロ - 2 - メチルタウリン；N - クロロ - 2 - メチルタウリン；N , N - ジクロロ - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - - アラニン；N - クロロ - 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - - アラニン；N , N - ジクロロ - 3 , 3 - ジメチルホモタウリン；N - クロロ - 3 , 3 - ジメチルホモタウリン；N , N - ジクロロ - 2 - メチル - 2 - アミノ - エタンスルホン酸；N - クロロ - 2 - メチル - 2 - アミノ - エタンスルホン酸；N , N - ジクロロ - 1 - メチル - エタンスルホン酸；N , N - ジクロロ - 1 - メチル - エタンスルホン酸；N - クロロ - 3 - アミノトリメチレンホスホン酸；N , N - ジプロモ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノパンタン酸；N - プロモ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ - ペンタン酸；N , N - ジクロロアミノエチルホスホン酸ジエステル（例えば、ジエチルエステル）；N - クロロアミノエチルホスホン酸ジエステル（例えば、ジエチルエステル）；N , N - ジクロロ - 1 - アミノ - 1 - メチルエタンホスホン酸；N - クロロ 1 - アミノ - 1 - メチルエタンホスホン酸；N , N - ジクロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルエタンホスホン酸；N - クロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルエタンホスホン酸；N , N - ジクロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルプロパンホスホン酸；N - クロロ - 1 - アミノ - 2 - メチルプロパンホスホン酸；N , N - ジクロロロイシンホスホン酸；N - クロロロイシンホスホン酸；N , N - ジクロロ - 4 - アミノ - 4 - ホスホノ - 酪酸；N - クロロ - 4 - アミノ - 4 - ホスホノ酪酸；(±) N , N - ジクロロ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸；(±) N - クロロ - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸；N , N - ジクロロ (+) 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸；N - クロロ (+) 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸；N , N - ジクロロ d , 1 - 2 - アミノ - 3 - ホスホノプロピオン酸；N - クロロ d , 1 - 2 - アミノ - 3 - ホスホノ - プロピオン酸；N , N - ジクロロ - 2 - アミノ - 8 - ホスホノオクタン酸；N - クロロ - 2 - アミノ - 8 - ホスホノオクタン酸；N , N - ジクロロロイシンボロン酸；N - クロロロイシンボロン酸；N , N - ジクロロ - - アラニンボロン酸；および、N - クロロ - - アラニンボロン酸；並びに、それらの誘導体（ここで、該誘導体は、医薬的に許容し得る塩、および低級アルカノールとのエステルからなる群から選ばれる）からなる群から選ばれる要素である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0169】

本発明の1態様において、該組成物は、N,N-ジクロロ-2,2-ジメチルタウリン；N,N-ジクロロ-1,1,2,2-テトラメチルタウリン；N,N-ジブロモ-2,2-ジメチルタウリン；N,N-ジブロモ-1,1,2,2-テトラメチルタウリン；N,N-ジクロロ-2-メチルタウリン；N,N-ジクロロ-2,2,3,3-テトラメチル- -アラニン；N,N-ジクロロ-3,3-ジメチルホモタウリン；N,N-ジクロロ-1-メチル-2-アミノ-エタンスルホン酸、またはその医薬的に許容し得る塩からなる群から選ばれる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0200

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0200】

(実施例5)

例えば、2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸(これはまた本明細書中、N,N-ジクロロ-2,2-ジメチルタウリンと呼称する)の製造方法を、以下に記載する。

工程1：2-アミノ-2-メチルプロパンスルホン酸の製造(Braghioli, D.; Bella, M. D.による, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7319-7322)

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

2-アミノ-2-メチルプロパンスルホン酸は、2-ヒドロキシイソブチロニトリル(アセトンシアノヒドリン)の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールへの還元、続く(Boc)₂Oを用いる保護によって製造した。メシリ化および該保護基の除去後に、得られた塩酸塩を亜硫酸ナトリウムと反応して、2-アミノ-2-メチルプロパンスルホン酸を得た。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0202

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0202】

工程2.2-アミノ-2-メチルプロパンスルホン酸のクロル化

0.9% NaCl溶液(pH 3.5)中の1.6 mM 2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸(1 L)を製造するために、1000 mLのメスフラスコ中にNaCl(8.6 g)を加え、次いで該フラスコにミリポア水(500 mL)を加えて、該塩を溶解した。該NaCl溶液中に1M HCl(2 mL)を加え、続いて0.158 M NaOCl(22 mL)を加えた。該溶液を混合した。次いで、該フラスコ中に2-アミノ-2-メチルプロパンスルホン酸(0.355 g)を加え、そして該メスフラスコをミリポア水を用いてマークまで満たした。該反応が完結するまで(これは、例えばUVまたはNMRによって示される)、該溶液を攪拌した。我々はまた、N,N-クロル化オルニチン、N,N-ジクロロホモタウリン、およびN,N-ジクロロアラニンを製造した。全てのこれらのジクロロ化合物は、非常に似たUVスペクトル(最大値= ~300 nm)およびモル吸光率を有した。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0212】

(実施例10)

(等張性の次亜塩素酸および2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸の1:1混合物の相乗的な抗ウイルス効果)

等量のヒトアデノウイルスタイプ5(Ad5、McEwen菌株)を、以下の3個の試料の各々と混合した。該混合物を37℃で1時間インキュベートし、次いでこのものを組織培地(失活2%ウシ胎児血清を含有する、ダルベッコ改変イーグル培地[DMEM])中で希釈した。次いで、該混合物を上記と同じ希釈液を用いて10倍段階希釈で希釈した。各希釈混合物(0.1mL)を、12ウェルプレート(セルソース社製、ATTC)中で増殖させたA549細胞単層上に播種させ、そして1時間吸着させた。該接種物を除き、そして該単層を希釈剤を用いてすぎ、そしてアガロース/DMEMを表面を覆うように適用した。該プレートを、5%CO₂雰囲気下、37℃で6日間インキュベートした。次いで、該単層を固定化させ、染色し、そして該ラークをカウントした。

【表5】

試料	溶液	単層における効果						
		無希釈 10 ⁻⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
Ad5コントロール	アデノウイルスコントロール	DESTR	DESTR	DEST R	DESTR	TNT C	37	7
1	37.5mM 2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸 pH 3.5等張性	接種に対して早期の毒性反応	28	17	3	3	3	9
2	19mM HOCl, pH 3.5等張性	14	9	3	1	4	4	1
3	9.5mM HOClとの 37.5mM 2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸の1:1等張性混合物	乏しいか又は悪い単層	0	0	0	1	1	0
生理食塩水コントロール	0.09%滅菌生理食塩水	DESTR	DESTR	DEST R	DESTR	TNT C	21	6

略号：DESTR：破壊された単層；

TNTC：カウントするのには非常に莫大な量のラーク。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0213

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0 2 1 3】**

試料3についての結果は、希釈後に、2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸および次亜塩素酸の1：1等張性混合物が、次亜塩素酸（試料2）または2-(ジクロロアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸（試料1）の単独の場合の抗ウイルス効果と比較して、アデノウイルスに対する相乗的な抗ウイルス効果を有することを示す。