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

特許第3759604号

(P3759604)

(45)発行日　平成18年3月29日(2006.3.29)　(24)登録日　平成18年1月13日(2006.1.13)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/205	(2006.01)	A61K	31/205
A61K 8/00	(2006.01)	A61K	7/06
A61Q 5/00	(2006.01)	A61K	7/16
A61Q 11/00	(2006.01)	A61K	7/50
A61Q 19/10	(2006.01)	A61K	9/107

請求項の数 10　(全 18 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-509240
(86)(22)出願日　平成6年9月9日(1994.9.9)
(65)公表番号　特表平9-502968
(43)公表日　平成9年3月25日(1997.3.25)
(86)国際出願番号　PCT/US1994/010067
(87)国際公開番号　WO1995/007692
(87)国際公開日　平成7年3月23日(1995.3.23)
審査請求日　平成13年9月10日(2001.9.10)
(31)優先権主張番号　121,277
(32)優先日　平成5年9月13日(1993.9.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
バイオシン、インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、フィラデルフィア、マーケット、ストリート、３４０１
(74)代理人
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人
弁理士　小野寺　捷洋
(74)代理人
弁理士　中村　行孝
(74)代理人
弁理士　紺野　昭男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】粘稠な界面活性剤エマルジョン組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）（ｉ）アルキル－Ｎ－ベタイン、アルキルアミドエチルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルスルタイン、アルキルアミドプロピルヒドロキシスルタイン、アルキルヒドロキシプロピルスルタイン、アルキル－Ｎ－スルホベタイン、アシル－Ｎ－ベタインまたはこれらの２種以上の混合物から選択されたベタインと、

（ii）アルキル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、アルキル－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチルアミンオキシド、アシルアミドｔ－アミンオキシドまたはこれらの２種以上の混合物から選択されたアミンオキシド、との混合物を含む両性界面活性剤溶液；

（ｂ）ＨＬＢ価が１以下の、薬学的または皮膚科学的に許容される実質的に非極性の疎水性材料であって、ミリスチン酸イソプロピル、ヤシ油、落花生油、パーム油、グリセリンのトリアルキル化物、動物性ワックス、鉱物性ワックス、植物性ワックス、ラノリンまたはこれれらの混合物から選択される疎水性材料；および

（ｃ）水溶性で、薬学的または皮膚科学的に許容される少なくとも１種の非イオン、カチオンまたは両性乳化剤

を含んで成る（ただし、ステアリン酸を含まない）、抗感染または殺精子用の油中水型または水中油型エマルジョン。

【請求項２】

疎水材料が、長鎖アルキルアルコールのエステルまたはエーテルであり、この場合のエステルまたはエーテル中に遊離ヒドロキシル基が存在しない、請求項１に記載のエマルジョ

ン。
【請求項３】
疎水材料が、長鎖アルキル多価アルコールのエステルまたはエーテルであり、この場合のエステルまたはエーテル中に遊離ヒドロキシル基が存在しない、請求項１に記載のエマルジョン。
【請求項４】
乳化剤が、ゼラチン、ペクチン、アルキル多価アルコール、アルキル１価アルコール、セルロースガムもしくはそれらの合成類似体、カチオンガム、ヒアルロン酸、澱粉誘導体もしくはそれらの混合物から選択される、請求項１ないし３の何れか１項に記載のエマルジョン。
【請求項５】
乳化剤が、少なくとも１種のゼラチンおよびセルロースガムならびに少なくとも１種の多価もしくは１価アルコールを含む、請求項１ないし４の何れか１項に記載のエマルジョン。
【請求項６】
乳化剤がゼラチン、セルロースガムおよび多価アルコールの組み合わせである、請求項１ないし５の何れか１項に記載のエマルジョン。
【請求項７】
ベタインおよびアミンオキシドの両性界面活性剤０．１～１０％；
乳化剤１～２５％；および
疎水材料０．５～９０％；
を含む、請求項１ないし６の何れか１項に記載の組成物。
【請求項８】
ベタインおよびアミンオキシドの両性界面活性剤０．１～１０％；
非イオンおよび／またはカチオンセルロースガムまたはそれらの合成類似体０．１～１０％；
ゼラチン０～４％：
ペクチン０～３％；
多価アルコール１～１５％；および
疎水材料０．５～９０％；
を含む、請求項１～７の何れか１項に記載の組成物。
【請求項９】
乳化剤が修飾澱粉である、請求項１ないし８の何れか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
請求項１～６のいずれか１項に記載された組成のエマルジョンであって、シャンプー、歯みがき剤、創傷治療、損傷被膚の治療、外傷性組織の乾燥防止または湿潤剤用のエマルジョン。
【発明の詳細な説明】
本発明は、安定なエマルジョンでありかつ抗感染活性を示す、新規な疎水性物質含有粘調性界面活性剤組成物に関するものである。本発明はまた、安定なエマルジョンでありかつ殺精子活性を示す、新規な疎水性物質含有粘調性界面活性剤組成物にも関する。特に、この発明は安定な水中油型または油中水型エマルジョンである組成物に関する。一層具体的には本発明は、ベタインおよびアミンオキシド、実質的に非極性の疎水材料、ならびにエマルジョン助剤として機能する非イオン、カチオンまたは両性の水溶性材料を含んで成る組成物に関する。本発明の組成物は化粧品、皮膚科学的および薬学的製剤用に特に有用である。この発明の組成物は毛髪およびボデイー用シャンプー、クレンザー、殺精子剤、歯みがき剤および創傷治療用組成物の調製に使用することができる。
ベタインおよびアミンオキシドの、抗菌活性を有する組成物は公知である［米国特許第４，０６２，９７６号（Michaels）；同第４，０７５，３５０号（Michaels）;同第４，１０７，３２８号（Michaels）;同第４，１４５，４３６号（Michaels）；同第４，１８３

，９５２号（Michaels）；同第４，８３９，１５８号（Michaels）；同第５，２４４，６５２号（Michaels）;および同第５，３１４，９１７号公報（Michaelsら）］。
本発明者は優れた抗感染性および／または殺精子性を示す、ベタインとアミンオキシドの安定なエマルジョンを疎水材料を使用して調製しようと努めた。
米国特許第５，２４４，６５２号公報の実施例２１には、Ｃ３１Ｇ（アルキルベタインおよびアルキルアミンオキシドの両性界面活性剤組成物）（登録商標）、Ｔｙｐｅ　Ａ　ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロースおよび水から成るクリーム配合物が開示されている。米国特許第５，２４４，６５２号公報の実施例２３にはＣ３１Ｇ、Ｔｙｐｅ　Ａ　ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびペトロラクタム（petroleum jelly）から成る乾皮症用軟膏が開示されている。
トウイーン「Ｔｗｅｅｎ　８０」（ＨＬＢ＝１５）（ＨＬＢは親水性／親油性バランス数）（ソルビトールのモノ脂肪エステルのポリオキシエチレン誘導体の１種）等の両染性（amphophilic）疎水材料は、米国特許第４，０６２，９７６号、同第４，０７５，３５０号、同第４，１０７，３２８号、同第４，１４５，４３６号、同第４，１８３，９５２号および同第４，８３９，１５８号公報に記載のベタインとアミンオキシド組成物の抗感染性を中和するので、疎水材料としては適当ではないことがわかった。「Ｔｗｅｅｎ　８０」（ＨＬＢ＝１５）は第４級アンモニウム系殺菌剤を中和するのに使用されるので不適当であることも公知である。本開示の「Ｔｗｅｅｎ　８０」対０．５％（ベタインおよびアミンオキシド）溶液の比が３：１の場合は、これらベタインおよびアミンオキシドの抗菌効果が不活性化された。ベタインとアミンオキシドとの組み合わせを含有する組成物は、疎水材料（ミリスチン酸イソプロピル）対（ベタインおよびアミンオキシド）の比が３０：１において抗菌活性を示した。「Ｂｒｉｊ　７８」（ＨＬＢ＝１５．３）（脂肪アルコールのポリオキシエチレンエーテルの一種）は上記（ベタインおよびアミンオキシド）組成物の抗感染性を弱める。
本発明者は、自己乳化性の疎水材料または良好な乳化剤である疎水材料は、本開示の界面活性剤配合物の抗感染活性を不活性化することを見いだした。一般に、このような不活性化疎水材料のＨＬＢ価は１より大きく、かつＨＬＢが一般に２５またはそれより大きい天然または合成石けん等の洗浄類よりもＨＬＢが低い。
この度本発明者は、通常ＨＬＢ価が１もしくはそれ未満、またはＨＬＢ値が２５以上の実質的に極性疎水材料のある種のものを、本開示の界面活性剤配合物およびエマルジョン助剤と組み合わせると、抗感染活性を示す安定なエマルジョンが創れることを見いだした。
”本開示の界面活性剤配合物”なる用語は米国特許第４，０６２，９７６号、同第４，０７５，３５０号、同第４，１０７，３２８号、同第４，１４５，４３６号、同第４，１８３，９５２号、同第４，８３９，１５８号、同第５，２４４，６５２号、および同第５，３１４，９１７号公報のこれらの両性ベタインおよびアミンオキシド組成物ならびに本願明細書中に開示の両性ベタインおよびアミンオキシド界面活性剤組成物を意味する。「Ｃ３１Ｇ」（登録商標）”なる用語は”アルキルベタインおよびアルキルアミンオキシド”の界面活性剤組成物として定義される。
したがって、本発明の第１の目的は抗感染性を示す、疎水材料を含有する安定なエマルジョンの提供にある。
さらに本発明の他の目的は、殺精子性を示す、疎水材料を含有する安定なマルジョンの提供にある。
本発明の他の目的は、塗布が容易で、かつ皮膚の完全性を促進する組成物の提供にある。
本発明のさらに他の目的は、クリーニングまたは消毒に使用する通常の界面活性剤よりも哺乳動物の組織または細胞に対して刺激が少ない組成物の提供にある。
本発明の他の目的は、ベタインおよびアミンオキシドを含有する他の公知組成物よりも高濃度で、または一層長期間、抗感染また殺菌目的に使用できる、本開示の界面活性剤配合物か成る組成物の提供にある。
本発明のさらなる目的は、創傷治療用および損傷皮膚の治療に使用し、外傷性組織の乾燥防止に使用できる組成物の提供にある。

この度、本開示の界面活性剤配合物（上記定義のような）；ＨＬＢ値が典型的に１以下またはＨＬＢ値が２５以上である実質的に非極性の疎水材料；および粘度を増加させると共に、本開示の界面活性剤配合物の抗感染活性を不活性化しない非イオン、カチオンもしくは両性の水溶性エマルジョン助剤を含む組成物が、抗感染活性を示す安定なエマルジョンを形成することを意外にも見いだした。また本発明の組成物は殺精子活性も示す。水中油型または油中水型の何れにおいても、エマルジョンが通常の貯蔵および使用条件下で相分離を起こさない場合には、このエマルジョンは安定であると見做される。

本発明者は、実質的に非極性の疎水材料とエマルジョン助剤とを使用することにより、有用な皮膚緩和効果を示し、クレンザー用または殺菌用の公知の調製物よりも皮膚毒性が少ない本発明の界面活性剤配合物が提供できることを見出した。この発明の組成物は皮膚に対する付着性が改良されている。

従来の方法では細かい粒度のエマルジョン調製には何時間も必要とし、しかもなおエマルジョンの安定性に欠けるのに対して、本発明によれば、一層細かな粒度を有する安定なエマルジョンが数分レベルで調製される。この発明のエマルジョンはクレンザーの適切な用途を確実にするために多くの場合に必須の、優れた発泡性も備えている。

本発明は、この分野における問題点を克服する、すなわち安定で抗感染活性を示すクレンザー、ローション、軟膏、クリーム、ジェリーおよびゲル等のエマルジョンを創るものである。

本発明のエマルジョン組成物は、本開示の界面活性剤配合物（上記に定義したような）；ＨＬＢ価が典型的に１以下またはＨＬＢ価が２５以上を示す実質的に非極性の疎水材料；および粘度を向上させると共に、本開示の界面活性剤配合物の抗感染活性を不活性化しない非イオン、カチオンもしくは両性の水溶性エマルジョン助剤を含んで成る。この発明に使用する材料は、意図する最終組成物の用途に応じて皮膚科学的および／または薬学的に許容されるものであるべきである。

本発明に使用する界面活性剤配合物中には、米国特許第４，０６２，９７６号、同第４，０７５，３５０号、同第４，１０７，３２８号、同第４，１４５，４３６号、同第４，１８３，９５２号、同第４，８３９，１５８号、同第５，２４４，６５２号、および同第５，３１４，９１７号公報中に記載のタイプのもの（これらの個別事項については文献の引用によりここに包含する）、および本願発明中に開示の界面活性剤配合物が包含される。

この発明に使用するベタイン類は、アルキル－Ｎ－ベタイン、アルキルアミドエチルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルスルタイン（sultaines）、アルキルアミドプロピルヒドロキシスルタイン、アルキルヒドロキシプロピルスルタイン、アルキル－Ｎ－スルホベタイン、アシル－Ｎ－ベタインおよびこれらの２種以上の混合物から成る群から選択される。この発明に使用するアミンオキシド類はアルキル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、アルキル－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチルアミンオキシド、アシルアミド　ｔ－アミンオキシドおよびこれらの２種以上の混合物から成る群から選択される。典型的には、かかるベタインおよびスルホベタインのアルキル基およびアシル基は炭素原子１０ないし１８、好ましくは１２ないし１６を含んでいる。

典型的には、上記ベタインおよびアミンオキシド成分は、１：５～５：１、好ましくは１：３または３：１、一層好ましくは１：１のモル比で含まれる。本発明に使用可能なベタインの例は、ココ（coco）－Ｎ－ベタイン、セチル－Ｎ－ベタイン、ステアリル－Ｎ－ベタイン、イソステアリル－Ｎ－ベタイン、オレイル－Ｎ－ベタイン、ラウリル－Ｎ－ベタイン；ミリスチル－Ｎ－ベタインココ－Ｎ－スルホベタイン、セチル－Ｎ－スルホベタイン、ステアリル－Ｎ－スルホベタイン、イソステアリル－Ｎ－スルホベタイン、オレイル－Ｎ－スルホベタイン、ミリスチルアミド－Ｎ－ベタイン、ココアミド－Ｎ－ベタイン、セチルアミド－Ｎ－ベタイン、ステアリルアミド－Ｎ－ベタイン、ミリスチル－Ｎ－スルホベタイン、イソステアリルアミド－Ｎ－ベタイン、およびオレイル－アミド－Ｎ－ベタインである。

ここに使用する“ココ”なる用語は、ＣＴＦＡ（Cosmetic and Toiletry and Fragrance 協会、Was.,D.C.の名称）で使用し、ヤシ油中に存在するアルキル基、すなわち炭素原子

１０ないし１８のアルキル基の混合物を示すために使用される用語である。ここに記載の化合物の名称はＣＴＦＡに準拠したものである。

この発明において使用するアミンオキシドの例は、デシル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、ラウリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、ラウルアミン（lauramine）オキシド、ミリストアミン（miristamine）オキシド、ステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、オレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンオキシド、ココ－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチルアミンオキシド、セチル－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチルアミンオキシド、オレイル－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチル－アミンオキシド、Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチルアミンオキシド、オレイル－Ｎ，Ｎ－ジヒドロキシエチル－アミンオキシドおよびこれらの混合物である。

この発明に使用される疎水材料は実質的に非極性の疎水材料である。典型的には、この疎水材料のＨＬＢ値は１以下または２５以上である。この発明に用いる疎水材料は長鎖型アルキルアルコールまたは多価アルコールのエステル類またはエーテル類でありうるが、この場合のエステルおよびエーテル中には遊離のヒドロキシル基が含まれていない。この発明に使用できる他の疎水材料は、ミリスチン酸イソプロピル、ヤシ油、落花生油、パーム油、鉱油、パラフイン油および他の高度飽和油、グリセリンのトリアルキル化物、ワックス（ろう）、動物性、鉱物性および植物性ワッス類、高分子量油類、ワックスおよび油の混合物、ワセリン、およびラノリンである。疎水材料の混合物も使用できる。セチルアルコールは本開示の界面活性剤配合物の抗感染性を僅かに減少させるが、セチルアルコール等の脂肪アルコールも疎水材料の１つとして使用できる。一般に、ココ脂肪酸およびステアリン酸またはこれらの脂肪酸の石けん等のアニオン脂肪酸、ならびにサルフェートおよびスルホネートの使用は、これらが本開示の界面活性剤の抗感染活性を不活性化する恐れがあるので避けるべきである。しかし、本開示の界面活性剤の濃度が充分に高い場合には、これらのアニオン成分の１種または２種以上を低濃度で使用してもよく、この場合は本開示の界面活性剤の抗感染活性が不活性化されることはない。

本発明の組成物は、粘度を向上させ、本開示の界面活性剤配合物の抗感染性を不活性化させない非イオン、カチオンもしくは両性の天然もしくは合成の水溶性エマルジョン助剤を含有する。

かかるエマルジョン助剤の例としては、多価アルコール、ゼラチンおよびセルロースガム類がある。これらおよび他のエマルジョン助剤については次に述べる。

多価アルコールは粘稠なクリーム、ローションおよびペーストの調製に使用される。本発明に使用して有用な多価アルコールの例には、エチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、カーボワックス（商標）等のポリエチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、およびマンニトールがある。粘度を改変し、かつ本開示の界面活性剤配合物が皮膚中に浸透するのを補助する低分子量一価アルコールは本発明において有用である。イソプロパノールおびエタノールが有用である。

この発明に有用なセルロースガム類は、メチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース等の高分子量非イオン性ガム（gums）。ヒドロキシル化およびメチル化セルロースも使用できる。上記セルロースガムの代わりに使用できるポリマー類としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびある種のノ非イオン性ポリアクリル酸ポリマー類（かかるポリマーをここではセルロースガムの合成相当物と呼称する）等の上記ガム類に類似のいくつかの性質を示す合成材料がある。ポリクオーターニウム（polyquaternium）およびカチオン性グアルガム等のカチオンガム類も本発明の組成物中に使用できる。ヒアルロン酸および澱粉誘導体（加水分解澱粉）も、使用可能な他の材料の例である。アミロースおよびアミロペクチンまたはマルトペクチンの加水分解混合物等の、脂肪代替物として使用できるタンパクを基礎とする脂肪代替物もくは澱粉誘導体も使用可能である。

ゼラチンおよび／またはペクチンもこれらの組成物中に使用できる。ゼラチンすなわち加水分解コラーゲンの高分子量製調製物は、固いゲルを形成しない条件下では本来、低粘度である。

Ｔｙｐｅ　ＡおよびＴｙｐｅ　Ｂゼラチンは本発明に使用できる。Ｔｙｐｅ　Ａ　ゼラチンはｐＨ７～９の間に等電点がある。Ｔｙｐｅ　Ｂゼラチンはｐ Ｈ４．６～５．２の間に等電点がある。Ｔｙｐｅ　Ｂゼラチンはその等電点で濁りを生じ、低ｐＨでは用途が制約される。本発明において最も有用なゼラチンは約１００～３００のブルーム強さ（Bloom strength）のもので、かつ平均分子量が約２５，０００～３００，０００のものである。ペクチンは本発明組成物中のゼラチンに追加して、またはゼラチンの代わりに使用できる。ペクチンは炭水化物に関連する高分子量親水コロイド物質（ポリウリネード（polyurinade））の１種であり、果物および植物中に各種の割合で見いだされる。加水分解全小麦タンパク等の小麦タンパクおよび植物タンパクもエマルジョン助剤として有用である。
本発明の好ましい実施態様では、ゼラチン、セルロースガム、およびグリセリンは共エマルジョン助剤として用いられる。
この組成物の作用ｐＨは４．０ないし７．０、好ましくは約４．５ないし６．５である。一般に、所要のｐＨを供給するのに使用する酸は、塩化水素酸、燐酸、硫酸、クエン酸、酢酸、酒石酸、またはニコチン酸等の有機または無機酸の何れでもよい。高い緩衝能を有する酸が好ましい。
この発明の組成物はシャンプー、クレンザー、ローション、軟膏、クリーム、ジェリー、ゲル、泡沫、および座薬とし処方できる。本発明の組成物は毛髪およびボデー・シャンプー、クレンザー、殺精子剤、避妊具、歯みがき剤、創傷治療用組成物、包帯剤、外科用ブラシ（scrub）および湿潤剤の調製用に使用できる。
本発明の好ましい組成物中には一般に次の成分が、油中水型または水中油型エマルジョンの水性および非水性相中に含有されている：
０．１～１０％　本開示のベタインおよびアミンオキシドの両性界面活性剤から成る活性成分；
０．５～９０％　疎水材料；および
１～２５％　エマルジョン助剤。
本発明の一層好ましい組成物中には一般に次の成分が、油中水型または水中油型エマルジョンの水性および非水性相中に含有されている：
０．１～１０％　本開示のベタインおよびアミンオキシドの両性界面活性剤から成る活性成分；
０．１～１０％　非イオンおよび／またはカチオン性セルロースガムまたはこれらの合成類似体；
０～４％　ゼラチン；
０～３．０％　ペクチン；
１～１５％　多価アルコール；および
０．５～９０％　疎水材料。
この発明の組成物は当業者により容易に調製できる。上記両性界面活性剤は予備混合される。一般にガム類は水和し、使用する水の一部中に溶解する。上記多価アルコールは必要に応じてガム類の粉化用にも使用できる。予備混和した界面活性剤は上記水和ガム中に添加する。疎水材料は水性相と併合される。必要に応じて高シェア混合を用いる。
本発明は、次の実施例の判読により一層明瞭になるはずである。

実施例１－５

－本発明組成物の調製に使用できる両性界面活性剤配合物：

ラウリルベタイン（３０％ＡＩ）	１０００部
ラウルアミンオキシド（３０％ＡＩ）	８０９部
クエン酸（１水和物）	６３部
精製水：	１００部

上記を攪拌して均一溶液にする。１部を３０部に希釈した場合のガラス電極による組成物のｐＨは４．８５を示すべきである。推定濃度は活性成分（ＡＩ）２７．５％。

実施例２

セチルベタイン（２０％ＡＩ）：	２００ｌｂｓ

ミリストアミンオキシド（３０％ＡＩ）：　９５ｌｂｓ
クエン酸（１水和物）：　６．８ｌｂｓ
精製水：　１００ｌｂｓ
実施例１と同様に調製する。１７％ＡＩの約４０２　１ｂｓを１％ＡＩに希釈する；ｐＨは４．９。

実施例３

ココアミドプロピルベタイン（３０％ＡＩ）：　５３０ｌｂｓ
ココアミドプロピルアミンオキシド（３０％ＡＩ）：　４７０ｌｂｓ
クエン酸（１水和物）（ＵＳＰ）：　６０ｌｂｓ
精製水（ＵＳＰ）：　１００ｌｂｓ
実施例１と同様に調製する。２５．９％ＡＩの約１１６０　ｌｂｓを１％ＡＩに希釈する；ｐＨ４．９。

実施例４

ココヒドロキシプロピルスルタイン（３０％ＡＩ）：　３４７ｌｂｓ
ココアミンオキシド３０％ＡＩ：　２４０ｌｂｓ
クエン酸（１水和物）　２４ｌｂｓ
精製水　１００ｌｂｓ
実施例１と同様に調製する。約２４．８％ＡＩの上記約７１１　ｌｂｓを１％ＡＩに希釈する、ｐＨ５．０。

実施例４Ａ

ココヒドロキシプロピルスルタイン（３０％ＡＩ）　７６．５ｇ
ラウリルアミンオキシド（３０％ＡＩ）　３６．５ｇ
クエン酸（１水和物）　９．１ｇ
精製水　４０．０ｇ
実施例１と同様に調製する。

実施例５

ココアミド－２－ヒドロキシプロピルスルタイン（３０％ＡＩ）　８９ｇ
ラウリルアミンオキシド（３０％ＡＩ）　３６．５ｇ
クエン酸（１水和物）　１３ｇ
ＮａＯＨ　０．３ｇ
精製水　４０．０ｇ
実施例１と同様に調製する。

次の実施例６－１４のエマルジョンを手動式ポンプホモジナイザーを用いて調製した。

実施例６－８

表記組成物の抗感染性試験のために、次のプロトコールを採用した：
実験のタイプ：ＭＩＣ（最小阻害濃度）
タイトル：Ｃ３１Ｇクリーム配合物ｖｓ．Ｅ．ｃｏｌｉ
バクテリア：Ｅ．ｃｏｌｉ
方法：
表記製剤に対して試験する各バクテリア用に試験管１０本を準備する。最初の試験管中には培地（ＴＳＢまたはＢＨＩ）（ｐＨ５．２）４．５ｍＬを入れる。次の試験管９本中には２．５ｍＬを入れる。（作業溶液として５％を用いて）試験すべき製剤０．５ｍＬを添加し、第１試験管中の全容量を５．０ｍＬとする。２．５ｍＬを第２試験管中に移し、充分に混合し、最後の試験管に至るまで２．５ｍＬの移しを続ける。最後の２．５ｍＬは廃棄する。各試験管中にバクテリア０．１ｍＬ（１０ｍＬ培地中凍結バクテリア１ｍＬ）を添加する。３７℃で一夜インキュベーションする。

	実施例6	実施例7	実施例8
界面活性剤%	0．5	0．5	0．5
(実施例1のＣ３１Ｇ)			
ゼラチン%	0．７５	0．７５	0．７５
ヒドロキシプロピルメチルセルロース%	0．5	0．5	0．5
プロピレングリコール%	１０	１０	１０
酒石酸%	0．０６	0．０６	0．０６
ミリスチン酸イソプロピル%	5．0	１０．０	１５．０
水(１００%まで)			
E．Ｃｏｌｉの場合の			
ＭＩＣ(ｐｐｍ)	４０	６０	８０
Ｃ３１Ｇの場合(実施例1)			
のＭＩＣ ＝ ８０ｐｐｍ			

実施例８Ａ－１５
実験タイプ：ＭＩＣ（最少阻害濃度）
タイトル：Ｃ３１Ｇクリーム配合物ｖｓ．Ｓ．Ａｕｒｅｕｓ
バクテリア：Ｓ．Ａｕｒｅｕｓ
方法：
各製剤に対して試験する各バクテリア用に試験管１０本を準備する。最初の試験管中には培地（ＴＳＢまたはＢＨＩ）（ｐＨ５．０）４．５ｍＬをいれる。次の試験管９本中には２．５ｍＬを入れる。（作業溶液として５％を用いて）試験すべき製剤０．５ｍＬを添加し、第１試験管中の全容量を５．０ｍＬとする。２．５ｍＬを第２試験管中に移し、充分に混合し、最後の試験管に至るまで２．５ｍＬの移しを続ける。最後の２．５ｍＬは廃棄する。各試験管中にバクテリア０．１ｍＬ（１０ｍＬ培地中凍結バクテリア１ｍＬ）を添加する。３７℃で一夜インキュベーション。
結論：
結果　ｖｓ．Ｓ．Ａｕｒｅｕｓを次表に示す。
実験タイプ：阻止域
タイトル：Ｃ３１Ｇクリームの場合の阻止域試験
バクテリア：Ｅ．Ｃｏｌｉ
薬剤濃度：０．５％Ｃ３１Ｇ配合物およびdH_2O
方法：
上部に接種層８．０ｍＬがある培地（ｐＨ７．２）７．０ｍＬを用いてプレート（ＴＳＡまたはＢＨＩ）（複数）を準備する。（バクテリア１０ｍＬを用いた培地１０００ｍＬ）。各プレート上に殺菌済みパッド４個を配置し、次いで試験すべき上記薬剤０．０１ｍＬを添加（作業溶液として５％を使用）する。３７℃で一夜インキュベーションする。阻止域を翌日測定する。
結果　ｖｓ．Ｅ．Ｃｏｌｉを次表に示す。

処　方	ＭＩＣ（ｐｐｍ）	平均阻止域（ｍｍ）
実施例８Ａ Ｃ３１Ｇ０．５％、 酒石酸０．０６％、 ゼラチン 0.75%、 HPMC ０．５％、ミリスチン酸－ イソプロピル１５％、 プロピレン－ グリコール１２％、 精製水（１００％まで）	８０	１０．７５
実施例９ Ｃ３１Ｇ　０．５％、 酒石酸０．０６％、 ゼラチン 0.75%、 HPMC 0.5%、　ミリスチン酸－ イソプロピル１５％、 プロピレン－ グリコール１０％、 精製水（１００％まで）	１６０	１０．２５
実施例１０ Ｃ３１Ｇ０．５％、 酒石酸　０．０６％、	４０	１２

ゼラチン 0.75%、 HPMC

２%、 ミリスチン酸ー

イソプロピル５%、

プロピレンー

グリコール１０%、

精製水（１００%まで)

実施例１１

Ｃ３１Ｇ０．５%、

酒石酸 ０．０６%、 ８０ １１

ゼラチン 0.75%、 HPMC

０．５%、ミリスチン酸ー

イソプロピル１０%、

プロピレンー

グリコール１２．０%、

精製水（１００%まで)

実施例１２

Ｃ３１Ｇ０．５%、

酒石酸０．０６%、 ８０ １１．２５

ゼラチン 0.75%、 HPMC 、

０．５%、ミリスチン酸ー

イソプロピル５%、

プロピレンー

グリコール１２．０%、

精製水（１００％まで）

実施例１３

Ｃ３１Ｇ０．５％、

酒石酸０．０６％、　　８０　　１０．５

ゼラチン 0.75%、 HPMC

２．５％、ミリスチン酸－

イソプロピル５％、

プロピレン－

グリコール１０％、

精製水（１００％まで）

実施例１４

Ｃ３１Ｇ０．５％、

酒石酸　０．０６％、　　８０　　１２

ゼラチン 0.75%、 HPMC

２％、　ミリスチン酸

イソプロピル１０％、

プロピレン－

グリコール１０％、

精製水（１００％まで）

実施例１５

０．５％Ｃ３１Ｇ

（対照）　　６０　　１２．５

実施例１６－２３

次のものは、創傷、火傷その他の殺菌用に使用する保護クリームとして用いる抗感染性軟膏剤として調製した油中水型安定エマルジョンの例である。これら全ての例の水性相の構

成は次のものを含んでいる：
実施例１６－水性相
活性分５％に希釈した実施例１のＣ３１Ｇ；
０．８部　ヒドロキシイソプロピルセルロース、高粘度［ＨＰＣ］；
１．２５部　ゼラチン　Ｔｙｐｅ　Ａ１００；
２．０部　　グリセリン　Ｕ．Ｓ．Ｐ．
上記ガム類をグリセリンと共に粉末化し、次いで撹拌しながら６０℃の精製水約５部中に含水して分散させ、さらに環境温度に冷却しながら含水した。水２７．２５部を用いて希釈した１８．２部のＣ３１Ｇを加えて水性相を１００部にした。
実施例１７：－水性相
精製水で活性分５％に希釈されるべき実施例１のＣ３１Ｇ。賦形剤は添加しなかった。
実施例１６の賦形剤を含む粘稠な上記各界面活性剤水溶液を次の方法により、次のエマルジョン調製に用いた。
丈の高い、水浴中に置いた３５０ｍＬビーカーの上方に実験室用コロイドミル（Ｓｉｌｖｅｒｓｏｎ　Ｈｏｍｏｇｅｎｉｚｅｒ　Ｍｏｄｅｌ　Ｌ２Ｒ）を配設し、ローターアセンブリの基部はビーカー底部から上方５ｍｍに位置させた。上記油相８０ｇおよび水性相２９ｇをビーカー中に入れ、水浴中で４０℃に予熱し、次いでコロイドミルを水浴中のビーカーの中に下ろした。４３℃より上で沈殿しうるＨＰＣを過熱しないように５０ボルトで速度調節して均質化を開始した。４０ないし４３℃範囲の温度で均質化後、浴中に氷を加え、温度を３０℃より下に引き下げるように混合を継続した。
各種脂質でこの手順を用いたところ、次のような優れた抗感染性を有する安定な油中水エマルジョンが形成した。このことは、上記阻害試験領域の改変を利用することにより示された。この修飾は、紙ディスク上に軟膏０．０５ｇを塗り付け、軟膏を下向きにして、すじを付けた板上にディスクを押しつけた。

	脂質相	水性相	阻止域
実施例１８	ワセリン　Ｕ．Ｓ．Ｐ．	実施例１６	１６．５ｍｍ
実施例１９	グリセロールートリパルミテート	実施例１６	１６ｍｍ
実施例２０	ヤシ油	実施例１６	１７ｍｍ
実施例２１	鉱物油	実施例１６	１６ｍｍ

註：　実施例１の０．５％Ｃ３１Ｇ溶液０．１ｍＬを用いた対照例では阻害プロトコールの上記阻止域は１７．５ｍｍであった。

実施例１６および１７の水性相を用い、ただし活性分２．５％に希釈して実施例２０の手法を改変し、界面活性剤濃度が低い場合のヤシ油のエマルジョン安定性に及ぼす賦形剤の効果を比較した。

	脂質相	水性相
実施例２２	ヤシ油	実施例１６準拠、２．５％に希釈したＣ３１Ｇ使用
実施例２３	ヤシ油	実施例１７準拠、２．５％に希釈したＣ３１Ｇ使用

結果：均質化および冷却後、油中水エマルジョンの形成が観察された。実施例２２の生成物は８５～９０°の環境温度で１４日間および今まで安定であった。
実施例２３のエマルジョンは包装時には均一に見えたが、４時間後に観察したところ、水性相の約２０容量％が分離していた。この事実は、この脂質を用いて上記剤の乳化特性を改変した場合の、この併合賦形剤の有用性を示している。
次の実施例では、油中水型エマルジョン調製に際して用いた均質化の上記手法を、油中水エマルジョンの水中油エマルジョンへの逆転による、微細な粒状水中油型エマルジョン調製の予備的段階として採用した。
次の実施例２３Ａおよび２３Ｂでは、実施例１６および１７の水性相を用いた。その油相として中間粘度の７０重量セイボルト（Saybolt）、ＮＦ、鉱油を用いた。
上記実施例１８ないし２１の均質化の場合と正確に同様に油中水型エマルジョンの予備的製剤が形成された。しかし、冷却の代わりに１００ｇを３等分して１５分間に亙って添加して上記水性相を徐々に１２０ｇに増加させ、次いで３０℃より下まで温度が降下するまで混合しながらエマルジョンを冷却した。油／水相の比率が２０／１２０を用いた処方の相組成を次に示す。

	脂質相	水性相
実施例２３Ａ	鉱油７０重量	実施例１６
実施例２３Ｂ	鉱油７０重量	実施例１７

安定性評価のための老化試験を３０℃の環境温度および４３℃で下記表示期間に亙って観察した。上記Ｏ／Ｗエマルジョンの希釈物について追加の観察を行なった。この希釈物は上記実施例の５％を用い、上記のように環境温度で製剤を貯蔵することにより純粋中で作った。
結果：全容積の％としての老化試験分離（肉視）

温度／時間	実施例２３Ａ（賦形剤使用）	実施例２３Ｂ（賦形剤なし）
環境温度４８時間	分離なし	２５％（ボトム）
環境温度１０日間	分離なし	２５％（ボトム）
４３℃－　１４時間	５％ボトム（曇り）	３５％（ボトム）

註：ボトム分離物は透明な水性相であり、トップ分離物は特に言及しない限りクリームである。

温度／時間	実施例２３Ａ（希釈）	実施例２３Ｂ（希釈）
環境温度２０時間	分離なし	２８％（ボトム） ８％（トップ）
環境１０日	分離なし	３５％（ボトム） ５％（トップ）

実施例２４

実験タイプ：阻止域

タイトル：Ｃ３１Ｇ配合物－各種薬品との１：１混合物；

不活性化剤を識別する目的

バクテリア：Ｓ．ｓａｎｇｕｉｓ　Ｍ５．

薬剤濃度：０．５％Ｃ３１Ｇ配合物、および精製水

方法：

上部に接種層８．０ｍＬがある培地（ｐＨ７．２）７．０ｍＬを用いて、プレート（ＴＳＡまたはＢＨＩ）（複数）を準備する。（バクテリア１０ｍＬを用いた培地１０００ｍＬ）。各プレート上に殺菌済みパッド４個を配置し、次いで試験すべき上記薬剤０．０１ｍＬを添加（作業溶液として５％を使用）する。３７℃で一夜インキュベーションする。翌日阻止域を測定する。

成分	濃度	Ｃ３１Ｇ濃度	平均阻止域
ＰＯＥ（５）－			
オレイルエーテル	５％	０％	０
ＰＯＥ（５）－			
オレイルエーテル	５％	０．５％	０
ソルビトール７０％	５％	０％	０
ソルビトール７０％	５％	０．５％	１２
グリセリン	５％	０％	０
グリセリン	５％	０．５％	１２
「Ｂｒｉｊ　７８」	５％	０％	０
「Ｂｒｉｊ　７８」	５％	０．５％	９．５
ＰＥＧ　４００	５％	０％	０
ＰＥＧ　４００	５％	０．５％	１１．２５
ステアリン酸ＴＥＡ	５％	０％	０
ステアリン酸ＴＥＡ	５％	０．５％	０
「Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ａｃｉｄ　Ｆ－６８」	５％	０％	０
「Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ａｃｉｄ　Ｆ－６８」	５％	０．５％	１０
ゼラチン（Ｂ）	０．２％	０％ｐＨ７．４	０
ゼラチン（Ｂ）	０．２％	０．５％ｐＨ７．４	１２
ＨＰＭＣ	０．２％	０％	０
ＨＰＭＣ	０．２％	０．５％	１１
Ｃ３１Ｇ	－	０．５％	１２．２５
dH_2O	１００％	０％	０

議論：ＰＯＥ（５）オレイルエーテルのＨＬＢは８．２であり、Ｃ３１Ｇを完全に不活性化する。部分阻害性を示す化合物はＨＬＢが１５の「Ｂｒｉｊ　７８」およびＨＬＢが２４の「Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｆ６８」である。アニオン性石けんであるステアリ

ン酸トリエタノールアミンもまたＣ３１Ｇ活性の完全な阻害性を示した。上記親親水性ガム類、ゼラチンおよびポリヒドロキシアルコール類はＣ３１Ｇ活性の阻害性を示さなかった。

実施例２５－３０

実施例２５

０．５％Ｃ３１Ｇ（実施例１）
０．０６％酒石酸
１．２５％ゼラチン

実施例２６

実施例２５の組成物（１５％ミリスチン酸イソプロピル、および１００％までのH_2Oを有する）

実施例２７

実施例２５の組成物（１５％ミリスチン酸イソプロピル、４％セチルアルコールおよび１００％までのH_2Oを有する）

実施例２８

実施例２５の組成物（１５％ミリスチン酸イソプロピル、４％ステアリン酸および１００％までのH_2Oを有する）

実施例２９

実施例２５の組成物（２０％ミリスチン酸イソプロピル、４％「Ｂｒｉｊ　７８」、４％セチルアルコールおよび１００％までのH_2Oを有する）

実施例３０

実施例２５の組成物（２０％ミリスチン酸イソプロピル、４％ステアリン酸および１００％までの水を有する）

配合物	MIC（ppm）		阻害領域（mm）			安定性
	E. coli	A. viscosis	S. sanquis	A. viscosis	S. mutans	
実施例26	150	30	80	17	16	安定
実施例27	500	—	160	11	8	安定
実施例28	>2500	—	>160	0	0	不安定
実施例29	>2500	—	160	12	9	安定
実施例30	>2500	120	>160	9.5	9.5	不安定
C31G (0.5%)	120	—	30	19	18	—

実施例３１－坐剤

４－８％　ゼラチン　Ｔｙｐｅ　Ａ、１００－３００　Ｂｌｏｏｍ
５－２０％　グリセリンＵ．Ｓ．Ｐ．
５．９－１７％　実施例２のＣ３１Ｇ
０．５－２％　ヒドロキシプロピルメチルセルロース；
３－８％　トリアシルグリセロール；および１００％までの純水
上記ガムを水中で水和し、Ｃ３１Ｇを溶解し、５０℃でトリアシルグリセロールを均質化し、約４０℃に冷却し、鋳型中に注いで冷却し固いゲルを形成させた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***9/107***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	15/00
A61P	***15/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/00
A61P	***31/00***	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	17/00
B01F	***17/00***	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	17/16
B01F	***17/16***	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	17/28
B01F	***17/28***	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｊ	13/00
B01J	***13/00***	***(2006.01)***		

(72)発明者　マイケルズ，エドウィン　ビー.
アメリカ合衆国コネチカット州、ミルフィード、ロジャーズ、アベニュ、５６エス

審査官　八原　由美子

(56)参考文献　国際公開第９２／１６１８２（WO，Ａ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/00 - 31/205
A61K 47/16
A61K 7/00 - 7/50
A61P 31/00
A61P 15/00