

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-512392

(P2008-512392A)

(43) 公表日 平成20年4月24日(2008.4.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/327 (2006.01)	A 6 1 K 31/327	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-530507 (P2007-530507)	(71) 出願人	599056437
(86) (22) 出願日	平成17年9月7日 (2005.9.7)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月1日 (2007.5.1)		ズ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/032228		アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 4 4 -
(87) 国際公開番号	W02006/029351		1 0 0 0, セント ポール, スリーエム
(87) 国際公開日	平成18年3月16日 (2006.3.16)		センター
(31) 優先権主張番号	10/936, 133	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成16年9月7日 (2004.9.7)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 消毒剤組成物および使用方法

(57) 【要約】

抗菌組成物、特に、組織たとえば粘膜組織（すなわち、粘膜）に局所的に適用したときに有用な抗菌組成物であって、それには、過酸化物、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボン酸、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8 ～ C 2 2 モノーまたはポリ不飽和カルボン酸、および抗菌性天然油からなる群より選択される抗菌剤が含まれる。それらの組成物は、エンハンサー成分、界面活性剤、疎水性成分、および／または親水性成分をさらに含むことができる。そのような組成物は、効果的な局所抗菌活性を与え、従って、微生物（ウイルスを含む）によって引き起こされるかまたは悪化させられる症状の治療および／または予防に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の組織の上の微生物を死滅させるかまたは不活化させる方法であって、患部を、1種または複数の微生物を死滅させるかまたは不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、前記抗菌組成物が以下：

過酸化水素消毒剤；
疎水性成分、および
水以外の親水性成分
を含む、前記方法。

【請求項 2】

界面活性剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組織が、鼻腔、前鼻孔または食道腔の少なくとも一部である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物が、エンハンサー成分をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記エンハンサー成分が、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1～C4)アルキルカルボン酸、(C6～C12)アリールカルボン酸、(C6～C12)アラールカルボン酸、(C6～C16)アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1～C10)アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記エンハンサー成分の合計濃度対抗菌剤の合計濃度が、重量基準で、10：1 から 1：300 までの範囲内である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記界面活性剤の合計濃度対抗菌剤の合計濃度が、重量基準で、5：1 から 1：100 までの範囲内である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記親水性成分が 1 重量%～40 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記疎水性成分が 50 重量%～99 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記界面活性剤が、スルホン酸塩界面活性剤、硫酸塩界面活性剤、ホスホン酸塩界面活性剤、リン酸塩界面活性剤、ポロキサマー、カチオン性界面活性剤、またはそれらの混合物を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 11】

前記親水性成分が、グリコール、低級アルコールエーテル、短鎖エステル、またはそれらの組合せを含み、そしてここで、前記親水性成分が、水の中に、23℃で少なくとも 20 重量%の量で溶解する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記疎水性成分が、23℃で液状、ゼラチン状、半固形状、または固形状であり、23℃で水中に 5 重量%未満の溶解度を有する有機化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物が、抗菌活性試験に従って 10 分間で、試験細菌において少なくとも 2 対数減少を達成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記組成物が、抗菌活性試験に従って 10 分間で、試験細菌において少なくとも 4 対数減少を達成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記組成物の粘度が少なくとも500cpsである、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記微生物が細菌を含み、前記抗菌組成物が1種または複数の細菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記細菌が、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属、エシェリキア (*Escherichia*) 属、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、およびそれらの組合せ、を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記細菌が、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・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、シュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、またはストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、およびそれらの組合せを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記微生物が、1種または複数のウイルスを含み、前記抗菌組成物が、1種または複数のウイルスを不活化させるのに有効な量で使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記微生物が、1種または複数の真菌を含み、前記抗菌組成物が、1種または複数の真菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記消毒剤が、疎水性ビヒクル中における前記消毒剤の溶解限度の少なくとも75%の濃度で存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記抗菌組成物が5重量%未満の水を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記親水性成分が最大量で存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

前記疎水性成分が最大量で存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項25】

過酸化水素消毒剤、および

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、(C1~C4)アルキルカルボン酸、(C6~C12)アリアルカルボン酸、(C6~C12)アラルキルカルボン酸、(C6~C16)アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1~C10)アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せからなる群より選択されるエンハンサーの有効量、

親水性成分、

界面活性剤、ならびに

疎水性ビヒクル

を含む抗菌組成物であって、

ここで、前記抗菌組成物が、5重量%未満の水を含み、そしてスクラブ・カップ法によって試験をしたときに、前記組成物が10分間で、ヒトの皮膚上の微生物を2対数減少させる、前記組成物。

【請求項26】

哺乳動物の皮膚の上で、微生物を死滅させるかあるいは不活化させる方法であって、患部を、1種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、前記抗菌組成物が以下：

C6~C14アルキルカルボン酸、C6~C14アルキルカルボキシレートエステルカ

10

20

30

40

50

ルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；

有効量のエンハンサー成分；

親水性成分；ならびに

前記組成物の最大部分を占める疎水性成分

を含む、前記方法。

【請求項 27】

前記エンハンサー成分が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含む、請求項 26 に記載の方法。

10

【請求項 28】

前記親水性成分が 1 重量%～40 重量%の量で存在する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記疎水性成分が 50 重量%～99 重量%の量で存在する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記親水性成分が、グリコール、低級アルコールエーテル、短鎖エステル、またはそれらの組合せを含み、そしてここで、前記親水性成分が、水に、23℃で少なくとも 20 重量%の量で溶解する、請求項 26 に記載の方法。

20

【請求項 31】

前記疎水性成分が、23℃で液状、ゼラチン状、半固形状、または固形状であり、そして 23℃で水中に 5 重量%未満の溶解度を有する有機化合物である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

前記組成物が、抗菌活性試験に従って 10 分間で、試験細菌において少なくとも 2 対数減少を達成する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 33】

前記組成物が、抗菌活性試験に従って 10 分間で、試験細菌において少なくとも 4 対数減少を達成する、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 34】

哺乳動物の組織の上および／または対象の創傷の中の微生物を死滅させるかまたは不活化させるための方法であって、患部を、1 種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、前記抗菌組成物が以下：

C 6～C 14 アルキルカルボン酸、C 6～C 14 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

有効量のエンハンサー成分

を含む、前記方法。

【請求項 35】

前記エンハンサー成分が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含む、請求項 34 に記載の方法。

40

【請求項 36】

界面活性剤をさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記界面活性剤が、スルホン酸塩界面活性剤、硫酸塩界面活性剤、ホスホン酸塩界面活性剤、リン酸塩界面活性剤、ポロキサマー、カチオン性界面活性剤、またはそれらの混合

50

物を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記粘膜組織が、鼻腔、前鼻孔または食道腔の少なくとも一部である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 39】

前記エンハンサー成分の合計濃度対消毒剤の合計濃度が、重量基準で、10：1 から 1：300 までの範囲内である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 40】

前記界面活性剤の合計濃度対抗菌剤の合計濃度が、重量基準で、5：1 から 1：100 までの範囲内である、請求項 35 に記載の方法。

10

【請求項 41】

前記組成物の粘度が少なくとも 500 cps である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 42】

前記微生物が細菌を含み、前記抗菌組成物が 1 種または複数の細菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 43】

前記細菌が、スタフィロкокカス (Staphylococcus) 属、ストレプトкокカス (Streptococcus) 属、エシェリキア (Escherichia) 属、エンテロкокカス (Enterococcus) 属、またはシュードモナス (Pseudomonas) 属、およびそれらの組合せを含む、請求項 42 に記載の方法。

20

【請求項 44】

前記細菌が、スタフィロкокカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、スタフィロкокカス・エピデルミジス (Staphylococcus epidermidis)、エシェリキア・コリ (Escherichia coli)、シュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas aeruginosa)、またはストレプトкокカス・ピオゲネス (Streptococcus pyogenes)、およびそれらの組合せを含む、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記微生物が、1 種または複数のウイルスを含み、前記抗菌組成物が、1 種または複数のウイルスを不活化させるのに有効な量で使用される、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 46】

前記微生物が、1 種または複数の真菌を含み、前記抗菌組成物が、1 種または複数の真菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 47】

前記消毒剤が、疎水性成分の中における前記消毒剤の溶解限度の少なくとも 75% の濃度で存在する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 48】

前記組成物が、親水性成分をさらに含み、ここで、前記組成物の粘度が少なくとも 500 cps である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 49】

哺乳動物の皮膚の上で、微生物を死滅させるかあるいは不活化させる方法であって、患部を、1 種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、以下：

40

C6～C14 アルキルカルボン酸、C6～C14 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C8～C22 モノまたはポリ不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分を含む、前記方法。

【請求項 50】

前記組成物が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C

50

1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 1 2) アリールカルボン酸、(C 6～C 1 2) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 1 6) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 1 0) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量をさらに含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

水が 1 0 重量%未満の量で存在する、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記抗菌組成物が、油中水型エマルションを含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記消毒剤が、疎水性ビヒクルの中における前記消毒剤の溶解限度の少なくとも 7 5 % の濃度で存在する、請求項 2 6 に記載の方法。 10

【請求項 5 4】

対象の鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭の少なくとも一部をデコロナイズする方法であって、鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭を、

C 6～C 1 4 アルキルカルボン酸、C 6～C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8～C 2 2 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；

疎水性ビヒクル、ならびに

親水性成分または界面活性剤

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。 20

【請求項 5 5】

C 6～C 1 4 アルキルカルボン酸および C 6～C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、ならびに C 8～C 2 2 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸からなる群より選択される消毒剤；

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 1 2) アリールカルボン酸、(C 6～C 1 2) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 1 6) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 1 0) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量；

界面活性剤；ならびに

親水性ビヒクル

を含み、粘度が少なくとも 5 0 0 c p s である、抗菌組成物。 30

【請求項 5 6】

少なくとも 0. 2 パーセントの濃度で存在する、C 6～C 1 4 アルキルカルボン酸および C 6～C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸からなる群より選択される消毒剤；

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 1 2) アリールカルボン酸、(C 6～C 1 2) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 1 6) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 1 0) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量；および

疎水性ビヒクルを含む、抗菌組成物。 40

【請求項 5 7】

天然油消毒剤、および

疎水性ビヒクルを含む抗菌組成物であって、

ここで、乾燥した皮膚の部位の上でスクラブ・カップ法によって試験をしたときに、前記組成物が 6 時間内に、ヒトの皮膚上の微生物を 1 対数減少させる、前記抗菌組成物。

【請求項 5 8】

親水性成分をさらに含む、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

界面活性剤をさらに含む、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 60】

前記消毒剤が、疎水性成分の中における前記消毒剤の溶解限度の少なくとも 75% の濃度で存在する、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 61】

対象の食道腔の少なくとも一部をデコロナイズする方法であって、前記食道腔を、
過氧化物、C6～C14 アルキルカルボン酸、C6～C14 アルキルカルボキシレート
エステルカルボン酸、C8～C22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および抗菌性
天然油からなる群より選択される消毒剤、
疎水性ビヒクル、ならびに
親水性成分
を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

10

【請求項 62】

界面活性剤をさらに含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記界面活性剤が、スルホン酸塩界面活性剤、硫酸塩界面活性剤、ホスホン酸塩界面活性剤、リン酸塩界面活性剤、ポロキサマー、カチオン性界面活性剤、またはそれらの混合物を含む、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記組成物が、抗菌活性試験により試験したときに、少なくとも 1 種の微生物に対して、10 分間で、少なくとも 2 対数減少を有する、請求項 61 に記載の方法。

20

【請求項 65】

前記組成物が 5 重量%未満の水を含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 66】

前記組成物が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1～C4) アルキルカルボン酸、(C6～C12) アリールカルボン酸、(C6～C12) アラルキルカルボン酸、(C6～C16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1～C10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量をさらに含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 67】

前記抗菌組成物が油中水型エマルジョンを含む、請求項 61 に記載の方法。

30

【請求項 68】

過氧化物、C6～C14 アルキルカルボン酸、C6～C14 アルキルカルボキシレート
エステルカルボン酸、C8～C22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、抗菌性天然油
からなる群より選択される消毒剤、
親水性成分、および
疎水性成分
を含む抗菌組成物であって、

ここで前記組成物が、5 重量%未満の水を含み、そして

ここで、乾燥した皮膚の部位の上でスクラブ・カップ法によって試験をしたときに、前記組成物が 6 時間内に、ヒトの皮膚上の微生物を 1 対数減少させる、前記抗菌組成物。

40

【請求項 69】

多価アルコールの(C7～C14) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの(C8～C22) 不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの(C7～C14) 飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの(C8～C22) 不飽和脂肪族エーテル、それらのアルコキシル化誘導体、またはそれらの組合せ、を含む抗菌剤脂質成分をさらに含む、請求項 68 に記載の抗菌組成物。

【請求項 70】

前記抗菌剤脂質成分が、少なくとも 0.1 重量%の量で存在する、請求項 69 に記載の組成物。

50

【請求項 7 1】

前記抗菌剤脂質成分が、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノカプレート、グリセロールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプレート、プロピレングリコールモノカプリレート、またはそれらの組合せ、を含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 2】

界面活性剤をさらに含む、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 3】

前記界面活性剤が、スルホン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 7 2 に記載の組成物。

10

【請求項 7 4】

前記親水性成分が、グリコール、低級アルコールエーテル、短鎖エステル、またはそれらの組合せを含み、そしてここで、前記親水性成分が、水に、23℃で少なくとも20重量%の量で溶解する、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

前記疎水性成分が、23℃で液状、ゼラチン状、半固形状、または固形状であり、そして23℃で水中に5重量%未満の溶解度を有する有機化合物である、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

10 分間で、試験細菌において少なくとも4対数減少を有する、請求項 6 8 に記載の組成物。

20

【請求項 7 7】

前記親水性成分が、重量で前記組成物の最大部分を占める、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 8】

皮膚および／または粘膜を請求項 6 8 に記載の抗菌組成物と接触させることを含む、皮膚および／または粘膜上において微生物によって引き起こされるかまたは悪化させられる疾患を予防および／または治療する方法。

【請求項 7 9】

対象の鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズする方法であって、前記鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭を、1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量の請求項 6 8 に記載の抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

30

【請求項 8 0】

前記微生物が細菌を含み、前記抗菌組成物が1種または複数の細菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記細菌が、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 属、ストレプトコッカス (Streptococcus) 属、エシェリキア (Escherichia) 属、エンテロコッカス (Enterococcus) 属、またはシュードモナス (Pseudomonas) 属、およびそれらの組合せを含む、請求項 8 0 に記載の方法。

40

【請求項 8 2】

前記細菌が、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・エピデルミジス (Staphylococcus epidermidis)、エシェリキア・コリ (Escherichia coli)、シュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas aeruginosa)、またはストレプトコッカス・ピオゲネス (Streptococcus pyogenes)、およびそれらの組合せを含む、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記微生物が、1種または複数のウイルスを含み、前記抗菌組成物が、1種または複数

50

のウイルスを不活化させるのに有効な量で使用される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記微生物が、1 種または複数の真菌を含み、前記抗菌組成物が、1 種または複数の真菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 8 5】

表面を、請求項 6 8 に記載の組成物と接触させることを含む、表面の上に残留抗菌活性を与える方法。

【請求項 8 6】

微生物感染により引き起こされる呼吸器疾患に対して対象を予防および／または治療する方法であって、対象の上気道系の少なくとも一部に、感冒および／または呼吸器疾患の原因となった 1 種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量で請求項 6 8 に記載の組成物を、前記対象に接触させることを含む、前記方法。

10

【請求項 8 7】

対象における中耳感染症を治療する方法であって、中耳、鼓膜、および／またはエウスタキ管を以下：

過氧化物、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボン酸、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8 ～ C 2 2 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；および

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1 ～ C 4) アルキルカルボン酸、(C 6 ～ C 1 2) アリールカルボン酸、(C 6 ～ C 1 2) アラルキルカルボン酸、(C 6 ～ C 1 6) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1 ～ C 1 0) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量

20

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 8 8】

対象における中耳感染症を治療する方法であって、中耳、鼓膜、および／またはエウスタキ管を以下：

過氧化物、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボン酸、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8 ～ C 2 2 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

30

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 8 9】

前記組成物が 5 重量%未満の水を含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

対象における慢性副鼻腔炎を治療するための方法であって、上気道系の少なくとも一部を以下：

過氧化物および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1 ～ C 4) アルキルカルボン酸、(C 6 ～ C 1 2) アリールカルボン酸、(C 6 ～ C 1 2) アラルキルカルボン酸、(C 6 ～ C 1 6) アルクアリールカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1 ～ C 1 0) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量

40

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、

ここで、前記組成物が 0.50 重量パーセント未満の (C 6 ～ C 1 8) 脂肪酸を含む、前記方法。

【請求項 9 1】

対象における慢性副鼻腔炎を治療するための方法であって、上気道系の少なくとも一部を以下：

過氧化物、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボン酸、C 6 ～ C 1 4 アルキルカルボキシレート

50

エステルカルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分
を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 9 2】

前記組成物が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量をさらに含む、請求項 9 1 に記載の方法。

10

【請求項 9 3】

対象の皮膚の上の膿瘍疹を治療する方法であって、患部を、以下：

過氧化物、C 6～C 14 アルキルカルボン酸、C 6～C 14 アルキルカルボキシレート
エステルカルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量

20

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 9 4】

前記組成物が、親水性成分をさらに含み、ここで、前記組成物の粘度が少なくとも 500 c p s である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

対象の皮膚の上の膿瘍疹を治療する方法であって、患部を、以下：

過氧化物、C 6～C 14 アルキルカルボン酸、C 6～C 14 アルキルカルボキシレート
エステルカルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；ならびに

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分

30

を含む抗菌組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 9 6】

前記組成物が、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量をさらに含む、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

哺乳動物の皮膚の上の感染を治療および／または予防する方法であって、組織を、1 種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、ここで、前記抗菌組成物が以下：

40

過氧化物、C 6～C 14 アルキルカルボン酸、C 6～C 14 アルキルカルボキシレート
エステルカルボン酸、C 8～C 22 モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C 1～C 4) アルキルカルボン酸、(C 6～C 12) アリールカルボン酸、(C 6～C 12) アラルキルカルボン酸、(C 6～C 16) アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C 1～C 10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量；

親水性成分；ならびに

50

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分
含む、前記方法。

【請求項 98】

哺乳動物の組織および／または対象の創傷における感染を治療および／または予防する方法であって、前記哺乳動物の組織および／または創傷を、1種または複数の微生物を死滅または不活化させるのに有効な量の抗菌組成物と接触させることを含み、ここで、前記抗菌組成物が以下：

過氧化物、C6～C14アルキルカルボン酸、C6～C14アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C8～C22モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1～C4)アルキルカルボン酸、(C6～C12)アリールカルボン酸、(C6～C12)アラルキルカルボン酸、(C6～C16)アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1～C10)アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量；

界面活性剤；ならびに

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分

を含み、

前記抗菌組成物が、5重量%未満の水を含む、前記方法。

【請求項 99】

対象の皮膚、粘膜組織の上、および／または創傷の中に残留抗菌活性を与える方法であって、皮膚、粘膜組織、および／または創傷を以下、

過氧化物、C6～C14アルキルカルボン酸、C6～C14アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C8～C22モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤；

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1～C4)アルキルカルボン酸、(C6～C12)アリールカルボン酸、(C6～C12)アラルキルカルボン酸、(C6～C16)アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1～C10)アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分の有効量；

親水性成分；ならびに

重量で前記組成物の最大部分を占める疎水性成分

を含む抗菌組成物と接触させることを含み、前記方法。

【請求項 100】

消毒剤成分、エンハンサー成分、疎水性ビヒクル、および親水性成分を含む、抗菌組成物を製造する方法であって、以下：

前記親水性成分の中に前記エンハンサー成分を溶解させる工程；

前記疎水性ビヒクルと、前記エンハンサー成分が溶解された前記親水性成分とを、混合することにより組合せ、混合物を形成する工程；

場合により、前記疎水性ビヒクルを前記親水性成分およびエンハンサー成分と組み合わせる前または後に、注入可能な液状物を形成させるに十分な温度に前記疎水性ビヒクルを加熱する工程；

過氧化物、C6～C14アルキルカルボン酸、C6～C14アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C8～C22モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤成分を前記混合物に添加する工程；ならびに

消毒剤成分を添加する前または後に、その混合物を冷却する工程

を含む、前記方法。

【請求項 101】

消毒剤成分、エンハンサー成分、および疎水性ビヒクルを含む、抗菌組成物を製造する方法であって、以下：

前記エンハンサー成分と前記疎水性ビヒクルとを混合することにより組み合わせ、混合物を形成する工程；

場合により、前記疎水性ビヒクルを前記エンハンサー成分と組み合わせる前または後に、注入可能な液状物を製造するに十分な温度に前記疎水性ビヒクルを加熱する工程；

過氧化物、C 6～C 14アルキルカルボン酸、C 6～C 14アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C 8～C 22モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および天然油からなる群より選択される消毒剤成分を前記混合物に混合しながら添加する工程；ならびに

消毒剤成分を添加する前または後に、その混合物を冷却する工程を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

抗菌剤の使用は、最近の薬物療法においては重要な役割を果たしている。このことは、皮膚科学、さらには皮膚および創傷の消毒の分野では特にあてはまり、そこには、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染や病変を罹患している皮膚または粘膜を治療するための最も効果的な方法として、多くの場合、たとえば抗生物質のような局所的な抗菌剤の使用が含まれている。永年にわたって、医学界は、全身性感染さらには局所性感染との取り組みにおいて、主として抗生物質に頼ってきた。

【0002】

抗生物質は、微生物によって産生される有機分子であって、希薄な溶液（たとえば、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、多くの場合 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の溶液）で、細菌およびその他の微生物の生育を破壊または阻害する能力を有している。抗生物質は一般に、極めて低いレベルで有効であり、たとえあったにしても極めて低い副作用しかなく、多くの場合に安全である。一般的に、抗生物質の抗菌活性スペクトルは狭い。さらに、抗生物質はたいていの場合、細胞膜の極めて特異的な部位、または極めて特異的な代謝経路に作用する。このことが原因で、細菌がその抗生物質に対する耐性を発達させる（すなわち、より高い濃度の抗生物質に耐えうる能力を遺伝的に獲得する）ことが比較的容易となる傾向があるが、それは、自然淘汰によるか、プラスミドコーディング耐性の伝達によるか、突然変異によるか、あるいはその他の手段による。耐性は、疾患を治療するための薬物療法の可能性をなくすだけでなく、特にその抗生物質が、全身的に日常的に使用しているものであるような場合には、患者にさらなるリスクを負わせる可能性がある。

【0003】

この数十年の間に、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（SA）の存在する前鼻孔をコロナイゼーションすると、いくつかの問題が生じるということは、十分に立証されてきた。医学界も、鼻のデコロナイゼーションでは、主として抗生物質に依存してきた。たとえば、バシトラシン、硫酸ネオマイシン、硫酸ポリミキシンB、ゲンタマイシン、フラマイセチン・グラミシジン、リソスタフィン、メチシリン、リファンピン、トブラマイシン、ナイスタチン、ムピロシン、およびそれらの組合せが鼻のデコロナイゼーションに使用されて、種々の効果が得られていた。

【0004】

たとえば、術前患者におけるSAによる鼻のコロナイゼーションでは、感染率が高くなったり、カテーテル感染などのような他の院内感染率が高くなったりする結果が得られていた。血液透析患者におけるSAによる鼻のコロナイゼーションでは血流感染の発生率がかなり高くなる結果が得られていた。さらに、前鼻孔がSAのコロナイゼーションにとっては環境適所であるので、病院または他の医療施設におけるメチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（MRSA）が増加したときにその蔓延を、患者および医療従事者の前鼻孔をデコロナイズすることによって抑制することが可能であるということは、十分に立証されている。

【0005】

グラクソ・スミス・クライン (Glaxo Smith Kline) によってバクトロバン・ナザル (Bactroban Nasal) においてカルシウム塩として市販されているムピロシンが、米国における鼻のデコロナイゼーション用途では、食品・医薬品庁によって認可されている唯一の抗生物質である。たとえば、鼻のデコロナイジング剤として使用した場合の、ムピロシンに対する耐性については多くの報告がある。耐性率が、25%もの高率、さらには50%もの効率に達するとの報告もある (たとえば、E. ペレスーロス (E. Perez-Roth) ら、Diag. Micro. Infect. Dis.、43:123~128 (2002) および H. ワタナベ (H. Watanabe) ら、J. Clin. Micro.、39(10):3775~3777 (2001) を参照されたい)。ムピロシンを用いて前鼻孔を術前デコロナイゼーションすることにより、手術部位の感染のリスクが1/2から1/10にまで低下することが示されているが (T. パール (T. Perl) ら、Ann. Pharmacother.、32:S7~S16 (1998))、この抗生物質に対しては高い耐性率となっているため、ルーチン的に使用するには不適切となっている。

10

【0006】

その一方で、消毒剤は、代謝経路を阻害するか、または細胞エンベロープを変化させるか、またはその両方によって、微生物およびウイルスを破壊または阻害する合成分子である。それらは、より広い抗菌活性スペクトルを有する傾向があり、多くの場合、細胞膜の破壊、細胞成分の酸化、タンパク質の変性などの非特異的手段によって作用する。そのように非特異的な活性であるために、微生物が消毒剤に対する臨床的な耐性を発達させるのが困難となる。たとえば、ヨウ素、低級アルコール (エタノール、プロパノール、など)、クロルヘキシジン、四級アミン界面活性剤、塩素化フェノールなどの消毒剤に対する、臨床的な耐性についての報告はほとんど無い。しかしながら、それらの化合物のいくつかは、特に繰り返して使用すると刺激や組織の損傷をもたらすことが多い濃度で、使用する必要がある。さらに、抗生物質の場合とは異なって、多くの消毒剤は、高いレベルの有機化合物の存在下では活性が無い。たとえば、ヨウ素または四級アンモニウム化合物を含む配合物では、鼻中または腔中の分泌液や、おそらくは皮膚の上に存在するような有機物質が存在することで、不活化されたという報告もある。

20

【0007】

多くの消毒剤化合物は、刺激性物質とみなされる。たとえば、ヨウ素および/またはクロルヘキシジンを含む組成物が、皮膚に刺激をもたらしたという報告がある。このことは、それ以外では健常なある種の個体、さらには慢性副鼻腔炎のような感染症を有する個体における、高いレベルの微生物コロナイゼーションを有する可能性のある、前鼻孔、鼻腔および食道腔のような敏感な粘膜組織の場合には、特にあてはまる。さらに、刺激性があるために、それらの化合物の多くのものは、たとえば膿瘍や帯状疱疹が原因の病変部のような皮膚の病状を治療するために、刺激を受けた、あるいは感染された皮膚組織に適用するには、不適切となることもあり得る。

30

【0008】

さらに、ある種の用途、特に鼻および口に適用するような場合には、その組成物が、無色であるかまたはほとんど無色であり、無臭であるかほとんど無臭であり、容認できる味であることが特に望ましい。多くの消毒剤は望ましくない性質を有しており、たとえばヨウ素およびヨードフォアは、消毒のために典型的に使用される濃度では、オレンジ色~褐色であり、好ましくない強い臭気を有している。

40

【0009】

(硫酸ネオマイシンと組み合わせた) クロルヘキシジングルコネートを鼻のデコロナイゼーションに使用することが提案されているが、あまり成果がない。たとえば、ナセプチン (Naseptin) は、硫酸ネオマイシン (3250単位/g) とクロルヘキシジングルコネート (0.1%) を含む抗生物質の乳化クリーム剤であって、その組合せによって細菌を破壊する。その製剤には、水性基材の中に、ラッカセイ油、セトステアリルアル

50

コール／エチレンオキシド濃縮物、セトステアリルアルコールをさらに含む。その製剤は、鼻の経路からスタフィロコッカス（*staphylococci*）を根絶させるには、10日間にわたって4回／日の頻度で使用しなければならない。それに加えて、米国特許第6,214,866号明細書においては、クロルヘキシジンを抗生物質のムピロシンと組み合わせて使用することが開示されている。

【0010】

ポビドン－ヨウ素もまた、鼻のデコロナイゼーションに使用することが提案された（R. L. ヒル（R. L. Hill）およびM. W. ケイスウェル（M. W. Casewell）、*Journal of Hospital Infection*、2000、第45巻、p. 198～205）。ベタジン・クリーム（Betadine Cream）（5重量%ポビドンヨウ素）が、増菌培養テクニックにおいては、*in vitro*でメシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）を死滅させることが見出された。鼻汁を添加すると、遊離のヨウ素が有機負荷と反応することによって、ポビドン－ヨウ素の活性が80～90重量%も低下する。患者に5重量%ポビドン－ヨウ素を使用する際の、その他の欠点としては、1）色が極めて濃い褐色であること、2）pHが低いために刺激性があること、3）強いヨウ素臭、が挙げられる。

【0011】

成分の配合が、抗菌剤の性能および刺激の起こりやすさに影響する可能性がある。たとえば、慣用される多くの抗菌組成物は、粘度が低すぎたりおよび／または本来的に親水性であったりするために、湿った組織、たとえば前鼻孔や、開放されたり、滲出があったり、あるいは感染を受けた病変部において十分な抗菌活性を与えるための、十分な実体性（*substantivity*）および残留性が保持できない。溶媒が存在すると、多くの消毒剤では抗菌活性が低下する可能性があることが、報告されている。さらに、多くの界面活性剤が、ミセルの中に消毒剤を閉じこめることによって、消毒剤の効果を減ずる可能性があることも報告されている。（H. B. コステンバウアー（H. B. Kostenbauer）『*Disinfection, Sterilization, and Preservation, First Addition*』第44章、1968、C. A. ローレンス（C. A. Lawrence）およびS. S. ブロック（S. S. Block））。それに加えて、界面活性剤が刺激に寄与することについては、しばしば指摘されている。

【0012】

このように、耐性を発達させることがほとんどなく、哺乳動物の組織、特に哺乳動物の湿った組織たとえば鼻の通路、前鼻孔、腔、および創傷で使用したときに、十分な耐容性を示す、効果的な抗菌組成物が依然として求められている。

【発明の開示】

【0013】

発明の概要

本発明は、抗菌組成物、ならびにその組成物を製造する方法および使用する方法を提供する。そのような組成物は典型的には、局所的に、特に粘膜組織（すなわち、粘膜）に適用するのに有用であるが、広く各種の表面を処理することも可能である。それらによって、微生物、具体的には細菌、真菌、およびウイルスを効果的に、減少、予防、排除することができる。好ましくは、比較的広い範囲のうちで、本発明の組成物が広範囲な抗菌スペクトルを有している微生物である。

【0014】

本発明の組成物は、局所的に効果的な抗菌活性を与え、そのために、皮膚、創傷、および／または粘膜などの種々の組織において微生物（ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ、および原虫を含む）によって起こされたり、悪化された症状を、局所的に処置および／または予防したりするのに有用である。

【0015】

ここで重要なことは、本発明のある種の実施態様では、臨床的な微生物の耐性を引き起こす可能性が極めて低いことである。したがって、そのような組成物は、局所的な感染を処置したり、望ましくない細菌（たとえば、鼻でのスタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）のデコロナイゼーション）を根絶したりするために、1日から数日にわたって、多数回適用することが可能である。さらに、本発明の組成物は、抗菌剤の耐性を引き起こすことを心配することなく、同一の患者に多数回の処置を行う治療法で使用するすることができる。このことは、血液透析の前に前鼻孔のデコロナイゼーションを必要としたり、たとえば、糖尿病による脚部潰瘍のような慢性の創傷を消毒処置したりする慢性疾患の患者には、特に重要なこととなる。

【0016】

10

さらに、本発明の好ましい組成物は一般に、皮膚、皮膚病変、および（前鼻孔、鼻腔、および鼻咽頭腔を含む）粘膜での刺激レベルが低い。さらに、本発明のある種の好ましい組成物は、比較的長い時間にわたって十分な有効性が確保される（すなわち、流体によって除去されにくい）ので、実用的である。

【0017】

本発明の組成物には、過酸化物、C6～C14アルキルカルボン酸、C6～C14アルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、C8～C22モノーまたはポリー不飽和カルボン酸、および抗菌性天然油からなる群より選択される消毒剤が含まれる。

【0018】

ここで重要なことは、本発明の組成物が、哺乳動物の組織の上または中の微生物を破壊することが可能である、ということである。したがって、その使用濃度は、ある種の局所的に適用された組成を単に保持するため、すなわち、消毒以外の目的で局所的な組成における微生物の成長を防止するために従来使用されてきたものに比較して、一般に高い。たとえば、その濃度は、少なくとも0.1重量%、好ましくは少なくとも0.2重量%、より好ましくは少なくとも0.5重量%とするのがよい。一般的には、組成物の少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2重量%、多くの場合少なくとも3重量%の濃度で消毒剤を用いることができる。重量パーセントはすべて、そのまま使用可能な（「ready to use」または「as used」）組成物の全重量を基準にする。

20

【0019】

用途に依存するが、これらの化合物の多くのものは、そのような濃度では、単純な水性または親水性ビヒクル配合物で投与すると、刺激性である可能性がある。本発明の組成物の多くは、実質量の親油性相または疎水性相を組み入れている。疎水性相は、1種または複数の水不溶性成分からなる。疎水性相の中に入れて投与すると、その刺激性を顕著に低下させることができる。疎水性相を組み入れることによって、本発明の組成物が刺激性である可能性を顕著に低下させることができる。その疎水性成分は、23℃で液状、ゼラチン状、半固形状、または固形状であり、そして23℃で水中に5重量%未満の溶解度を有する有機化合物である。好適な疎水性相成分は、23℃における水への溶解度が0.5重量%未満、多くの場合0.1重量%未満である。それに加えて、消毒剤が、その疎水性相の溶解限度に近い、好ましくはそれを超えた濃度で存在しているのが好ましい。

30

【0020】

ここで重要なことは、その組成物がさらに、鼻のデコロナイゼーションのような用途で鼻の中で使用した場合に、肺の中まで吸入されるのを防ぐための、十分な粘度を有していることである。さらに、本発明の組成物が比較的高い粘度であることから、他の組成物に伴う可能性のある移動が最小限に抑制され、それによって刺激および混乱が減る。疎水性相が存在しているにもかかわらず、組成物を含む消毒剤の多くのものは、極めて効力が高く、迅速な抗菌活性を示す。

40

【0021】

さらに、それ自体では抗菌活性が全くまたはほとんどないポリオール（たとえば、グリセリンおよびポリエチレングリコール）のような親水性成分を含む抗菌組成物は、その組成物の抗菌活性をかなりの程度で向上させることができる。そのような親水性成分として

50

は、好ましくは、グリコール、低級アルコールエーテル、短鎖エステル、およびそれらの組合せなどを挙げることができるが、ここでその親水性成分は、水の中に、23℃で少なくとも20重量%の量で溶解する。

【0022】

本発明の組成物には抗生物質を全く含まないのが好ましい。

【0023】

その組成物にはさらに、スルホン酸塩、硫酸塩、ホスホン酸塩、リン酸塩、両性、ポリキサマー、カチオン性界面活性剤、またはそれらの混合物からなる群より選択された界面活性剤が含まれているのが好ましい。その組成物にはさらに、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1～C4)アルキルカルボン酸、(C6～C12)アリールカルボン酸、(C6～C12)アラルキルカルボン酸、(C6～C16)アルカリルカルボン酸、フェノール系化合物、(C1～C10)アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含むエンハンサー成分が含まれているのが好ましい。

【0024】

本発明はさらに、本発明の組成物の各種の使用方法も提供する。一つの実施態様においては、本発明は、哺乳動物の組織たとえば皮膚および／または粘膜の上で、微生物によって引き起こされたり、あるいは悪化させられたりする疾患を予防および／または治療する方法を提供する。その方法には、哺乳動物の組織を本発明の抗菌組成物と接触させることが含まれる。

【0025】

一つの実施態様においては、本発明は、対象の鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズさせるための方法を提供する。その方法には、組織の中または上の1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物と、鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭とを接触させることが含まれる。

【0026】

一つの実施態様においては、本発明は、対象の咽頭／食道の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズするための方法を提供する。その方法には、咽頭の組織の中または上の1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物と、食道腔とを接触させることが含まれる。

【0027】

一つの実施態様においては、本発明は、対象の咽頭／食道の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズするための方法を提供する。その方法には、充分な量の組成物が咽頭を下って行って、咽頭の組織の中または上の細菌のコロナイゼーションを減少させるか、あるいは排除させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物と、口腔および／または鼻腔とを接触させることが含まれる。

【0028】

一つの実施態様においては、本発明は、対象の口腔の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズするための方法を提供する。その方法には、口腔の軟部組織の中または上の1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物と、口腔とを接触させることが含まれる。

【0029】

一つの実施態様においては、本発明は、対象における呼吸器疾患（たとえば、慢性副鼻腔炎）を治療するための方法を提供する。その方法には、気管支内の軟部組織の中または上の細菌のコロナイゼーションを減少させるか、あるいは排除させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物と、気管支の少なくとも一部（特に、鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭を含めた上気道系）とを接触させることが含まれる。

【0030】

一つの実施態様においては、本発明は、対象の皮膚の上の膿瘍疹を治療するための方法を提供する。その方法には、感染の臨床的徴候を減少させるか、あるいは排除させるのに

有効な量で、本発明の抗菌組成物と、患部とを接触させることが含まれる。

【0031】

他の実施態様においては、本発明は、微生物を死滅させるか、あるいは不活化させるための方法を提供する。本明細書において、「死滅させるか、あるいは不活化させる」という用語は、微生物（たとえば、細菌および真菌）を死滅させるか、あるいは他の方法として、微生物（たとえば、ウイルス）を不活化させることにより、その微生物を無効とさせることを意味している。本発明は、細菌を死滅させるための方法を提供するが、そのような細菌としてはたとえば、スタフィロкокカス（*Staphylococcus*）属、ストレプトкокカス（*Streptococcus*）属、エシェリキア（*Escherichia*）属、エンテロкокカス（*Enterococcus*）属（バンコマイシン抵抗性エンテロкокカス（*Enterococcus*）のような抗生物質耐性の菌株を含む）、およびシュードモナス（*Pseudomonas*）属細菌、ならびにそれらの組合せなどが挙げられるが、さらに特に、スタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（抗生物質耐性の菌株たとえばメシチリン耐性スタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）を含む）、スタフィロкокカス・エピデルミジス（*Staphylococcus epidermidis*）、エシェリキア・コリ（*Escherichia coli*）（E・コリ（*E. coli*））、シュードモナス・エルジノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）（シュードモナス・ae.（*Pseudomonas ae.*））、およびストレプトкокカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）などが挙げられるが、それらは多くの場合、対象の皮膚または粘膜組織の上または中に存在する。その方法には、1種または複数の微生物（たとえば、細菌および真菌）を死滅させるか、または1種または複数の微生物（たとえば、ウイルス、特にヘルペスウイルス）を不活化させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物とその微生物とを接触させることが含まれる。

【0032】

たとえば、一つの実施態様においては、本発明は、対象の鼻または鼻腔の中の微生物を死滅させるか、あるいは不活化させる方法を提供する。その方法には、鼻または鼻腔の中の組織の上または中の1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物とその患部とを接触させることが含まれる。

【0033】

さらに、本発明の組成物を使用して、残留物を残すことによって表面の上に残留抗菌活性を与えたり、表面（たとえば、皮膚、前鼻孔中、粘膜組織、創傷、またはそのような組織と接触する医療用具などであるが、特に皮膚、粘膜組織、および／または創傷）が、有効性を維持し、顕著な抗菌活性を与えるような条件を付与したりすることができる。このことは、比較的高濃度（一般には30重量%を超える、好ましくは40重量%を超える、最も好ましくは50重量%を超える）の疎水性成分を有する組成物、および／または比較的高粘度、たとえば粘度試験により測定したときに1,000cpsを超える、好ましくは10,000cpsを超える粘度を有する組成物を提供することにより達成される。

【0034】

たとえば、一つの実施態様においては、本発明は、対象の皮膚の上、前鼻孔中、粘膜組織、および／または創傷の中に残留抗菌活性を与える方法を提供し、その方法には、その皮膚、粘膜組織、および／または創傷を、本発明の抗菌組成物と、1種または複数の微生物を死滅させるのに有効な量で接触させることが含まれる。

【0035】

製造方法もまた提供される。

【0036】

定義

以下の用語は、以下に示す定義に従って本明細書では使用されている。

【0037】

「有効な量（*effective amount*）」という用語は、ある量で、ある頻

10

20

30

40

50

度で、ある期間投与したときに、抗菌（たとえば、抗ウイルス性、抗細菌性、または抗真菌性）活性を与え、1種または複数の微生物の種を減少させるか、予防するか、または排除して、その微生物を許容レベルとさせるような、全体として、組成物中の存在する際の1種または複数の成分の量を意味する。典型的にはこれは、臨床症状を引き起こすことがない程度に十分に低いレベルであって、検出不能なレベルであるのが望ましい。ここで理解しておくべきことは、本発明の組成物においては、その成分の濃度または量は、それらを個別に考えたときには、許容レベルにまで死滅させなくてもよい、あるいは、望ましくない微生物の広いスペクトルで死滅させなくてもよい、あるいは、それほど迅速に死滅させなくてもよいが、それらを合わせて使用した場合には、そのような成分が（同一の条件下で、同一の成分を単独で使用した場合に比較して）より高い抗菌活性を与える、ということである。さらに、（特に断らない限り）それらの成分の濃度を列記したものは、そのまま使用可能な（「ready to use」または「as used」）組成物であることも理解しておかれない。それらの組成物は、濃縮された形態とすることも可能である。すなわち、組成物のある種の実施態様としては、使用者が適切なビヒクルを用いて希釈する、濃縮物の形態であってもよい。

【0038】

「親水性（hydrophilic）」または「水溶性（water-soluble）」という用語は、親水性物質および水の全重量を基準にして、23℃の温度で、少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、さらにより好ましくは少なくとも25重量%、さらにより好ましくは少なくとも30重量%、最も好ましくは少なくとも40重量%の量で、脱イオン水（またはその他の所定の水溶液）中に分散または溶解するであろう物質のことを指す。化合物を水と共に60℃で少なくとも4時間完全に混合させ、そのものを放冷して23～25℃に24時間に置き、次いでその組成物を完全に混合したときに、経路4cmを有する容器の中で、目に見えるような曇りや、相分離や、沈殿物が存在しない均一な溶液となっていれば、その成分は溶解したものとみなす。典型的には、1×1cmのセルに入れて、適切な分光光度計を用いて波長655nmで測定したときに、そのサンプルが70%を超える透過率を示す。水分散性の親水性物質は水の中に分散して、水中に親水性成分が5重量%の混合物を激しく振盪させた後では、均一な曇り状態の分散体を形成する。好適な親水性成分は水溶性のものである。

【0039】

「疎水性（hydrophobic）」または「水不溶性（water-insoluble）」という用語は、23℃で脱イオン水中に顕著には溶解しない物質をさす。「顕著に（溶解）しない（not significantly）」という用語は、その物質の水への溶解度が、疎水性物質および水の全重量を基準にして、5重量%未満、好ましくは1重量%未満、より好ましくは0.5重量%未満、さらにより好ましくは0.1重量%未満であるということを意味している。溶解度は、化合物と水とを適切な濃度で23℃で（または、その化合物を溶解させるのに必要であれば、昇温させて）少なくとも24時間完全に混合させてから、それを23～25℃で24時間静置して、そのサンプルを観察することにより求めることができる。経路が4cmであるガラス容器の中で、そのサンプルが、液体であっても固体であってもよく、また上部または底部に分離していたり、サンプル全体に分散されていてもよいが、第2相をはっきり示しているべきである。結晶性の化合物の場合には、過飽和溶液が形成されないよう、注意を払わなければならない。その組成物をかき混ぜてから、観察するべきである。曇りや、目に見える沈殿物や、分離した相が存在した場合には、その溶解限度を超えていることが示唆される。典型的には、1×1cmのセルに入れて、適切な分光光度計を用いて波長655nmで測定したときに、そのサンプルが70%未満の透過率を示す。肉眼で観察可能であるよりも低い溶解度を測定するには、放射性同位元素でラベルした化合物を用いてその溶解度を求めるが、これについては下記の文献に記載がある：ヘンリック・ボラム（Henrik Vorum）らの、「Conventional Solubility Estimations in

10

20

30

40

50

Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4」(Biochimica et Biophysica Acta.、1126 (1992)、p. 135~142)。

【0040】

「安定な (Stable)」という用語は、物理的に安定であることまたは化学的に安定であることを意味するが、これらのいずれについても、以下でさらに詳しく説明する。好ましい組成物は、化学的、物理的の両方で安定なものである。

【0041】

「微生物 (microorganismまたはmicrobe)」という用語は、細菌、酵母、かび、真菌、原虫、マイコプラズマ、さらにはウイルス (脂質でエンベロープされたRNAおよびDNAウイルスを含む) を指す。

【0042】

「抗生物質 (antibiotic)」という用語は、希薄な濃度でも微生物を破壊したり阻害することが可能で、感染症の治療に使用される、微生物によって産生された有機化合物を意味している。さらにこの用語には、微生物によって産生された化合物の化学的な誘導体である半合成化合物や、細胞の生存にとって必要な極めて特異的な生化学的経路に作用する合成化合物もまた包含される。

【0043】

「消毒剤 (antiseptic)」という用語は、病原性および非病原性微生物を死滅させる、本明細書で「エンハンサー」と記載するもの以外の、化学薬剤を意味する。好適な消毒剤は、適切な中和剤を用いた死滅速度アッセイ (Rate of Kill assay) においてミュラー・ヒントン (Mueller Hinton) ブロス中、35℃、濃度0.25重量%で試験したときに、 $1 \sim 3 \times 10^7$ cfu/mLの初期接種から60分で、P. エルジノーサ (P. aeruginosa) およびS. アウレウス (S. aureus) の両方で少なくとも4の対数減少を示すが、これについては以下の文献に記載がある：G. ニコレッティ (G. Nicoletti)、V. ボゴシアン (V. Boghossian)、F. グレビッチ (F. Gurevitch)、R. ボーランド (R. Borland) およびP. モゲンロス (P. Mogenroth)、「The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)」、Journal of Hospital Infection (1993)、第23巻、p. 87~111。消毒剤は一般に、細胞代謝および/または細胞エンベロープを、より広範囲に妨害する。消毒剤は、低分子量であっても、高分子量であってもよい。低分子量の消毒剤は一般に、約350g/モルよりも小さな分子量を有している。高分子量の消毒剤はもっと高い分子量であってもよい。

【0044】

「エンハンサー (enhancer)」という用語は、消毒剤成分の効果を向上させる成分を意味していて、消毒剤成分を含まない組成物やエンハンサー成分を含まない組成物を個別に使用すると、それらは、全体としてその組成物と同等のレベルの抗菌活性を与えることがない。たとえば、消毒剤成分の存在しない場合のエンハンサー成分は、評価できるほどの抗菌活性は示さない。エンハンス効果は、死滅させる微生物の死滅レベル、死滅速度、および/またはスペクトルに関連し、すべての微生物において認められるというものではない。事実、死滅のエンハンスレベルは、エシェリキア・コリ (Escherichia coli) のようなグラム陰性菌に観察されることが最も多い。エンハンサーは、組成物の他の成分と組み合わせたときに、その組成物が全体として、エンハンサー成分を含まない組成物および消毒剤成分を含まない組成物の活性を合計したものよりも高い活性を示す、共力剤 (synergist) であるのがよい。

【0045】

「粘膜 (mucous membrane または mucosal membrane)」および「粘膜組織 (mucosal tissue)」という用語は相互に言い換え可能に使用され、鼻（前鼻孔、鼻咽頭腔など）、口腔（たとえば、口）、外耳、中耳、腔腔およびその他類似組織の表面を指す。例としては、口腔、歯肉、鼻、眼球、気管、気管支、消化管、直腸、尿道、尿管、膣、子宮頸部、および子宮の粘膜のような粘膜が挙げられる。

【0046】

本明細書で使用する時、「保存剤 (preservative)」という用語は、組成物の中に、その組成物が生物学的に汚染されることおよび／または組成物が劣化することを防止するために加える抗菌剤を指す。それらは一般に、0.50 重量%未満、多くの場合約 0.1 重量%未満のレベルで存在させる。

10

【0047】

「疾患 (affliction)」という用語は、病気 (sickness)、疾病 (disease)、傷害 (injury)、細菌のコロナイゼーションが原因の、身体についての症状を意味する。

【0048】

「治療 (treat または treatment)」という用語は、疾患、典型的には症状の臨床的徴候に関連する、対象の症状を改善することを意味する。

【0049】

「デコロナイゼーション (decolonization)」という用語は、必ずしも、すぐに臨床的徴候を引き起こすとは限らないが、組織の中または上に存在する微生物（たとえば、細菌および真菌）の数が減少することを指す。デコロナイゼーションの例としては、鼻腔および創傷のデコロナイゼーションが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。通常は、「感染された組織 (infected tissue)」の中よりも「コロナイズされた組織 (colonized tissue)」の中における方が、存在する微生物は少ない。その組織が完全にデコロナイズされたときには、微生物が「根絶された (eradicated)」ということになる。

20

【0050】

「対象 (subject)」および「患者 (patient)」には、ヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、またはその他の哺乳類などが含まれる。

30

【0051】

「創傷 (wound)」という用語は、対象が受ける傷害を指していて、それには、その下にある組織が曝露される、通常の皮膚または粘膜組織バリアーの破壊が含まれ、その原因としてはたとえば、裂傷、手術、火傷、たとえば褥瘡、血行不良などによる下部の組織の損傷などが挙げられる。創傷には、急性および慢性の創傷の両方が含まれると理解されたい。

【0052】

「含む (comprise)」という用語およびその変化体は、それらの言葉が明細書および特許請求項に現れた場合、限定的な意味合いを持たない。

40

【0053】

本明細書で使用する時、「a」、「an」、「the」、「少なくとも1種」、および「1種または複数」は、相互に言い換え可能に使用される。「および／または」という用語は、列記された要素の一つまたはすべてを意味する（たとえば、疾患を予防および／または治療するということは、さらなる疾患を予防すること、治療すること、または治療と予防の両方をすることを意味している）。

【0054】

本明細書においてはさらに、終端により数値範囲を引用した場合、それには、その範囲の中に包含されるすべての数字（たとえば、1～5 には、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 など）が含まれている。

50

【0055】

上述の本発明についてのまとめは、本発明の開示された実施態様のそれぞれや、すべての実施を記述しようとしたものではない。以下の記述によって、説明としての実施態様について、より詳しく例示する。本出願の全体を通して数カ所で、例のリストを挙げて指針を示しているが、それらの例は、種々組み合わせて使用することが可能である。それぞれの場合において、引用されたリストは、代表的な群としてのみ役立つものであって、排他的なリストであると受け取ってはならない。

【0056】

例証的实施態様の詳細な説明

本発明は、抗菌剤（たとえば、抗ウイルス性、抗細菌性、および抗真菌性を含む）組成物を提供する。それらの組成物には、過氧化物、C6～C14アルキルカルボン酸およびアルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、ならびに抗菌性天然油からなる群より選択される1種または複数の消毒剤が、十分な濃度（典型的には0.20%、好ましくは0.30%より大、より好ましくは0.50重量%より大）で含まれ、それらは、十分な時間をかけ、十分な頻度で、そして十分な投与量で哺乳動物の組織に適用すると、その組織から微生物をデコロナイズまたは根絶させることができる。ある種の組成物にはさらに、1種または複数の界面活性剤、1種または複数の親水性化合物、および／または1種または複数の疎水性化合物なども含まれる。

【0057】

そのような組成物は、体組織（たとえば、皮膚、粘膜組織、および創傷）に対して良好な粘着性を有していて、それによって局所的に極めて効果が高いのが好ましい。しかしながら、ここで重要なのは、それらの組成物が、生体接着性（*bioadhesive*）ではなく、組織の中に結合されない、ということにある。したがって、本発明は、それらの組成物の広汎な各種使用を提供する。特に好ましい方法としては、特に粘膜組織（すなわち、前鼻孔およびその他の上気道の組織を含む粘膜）、さらには皮膚（たとえば、皮膚病変）および創傷への局所投与が挙げられる。

【0058】

広範囲な抗菌活性スペクトルが望ましいようなある種の用途においては、複数の消毒剤を含む組成物を使用することができる。限定された抗菌活性が望ましいような、他の用途においては、限定されたスペクトルを有する消毒剤を含む組成物を用いるのがよい。たとえば、ある種の状況においては、存在している微生物全部ではなくて、一つのタイプまたは数種類のタイプの微生物だけを死滅させるか、不活化させるのが望ましいこともある。たとえば、実施例においてみられるように、ワセリンビヒクル中にラウリン酸を含む組成物は、メシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus Aureus*）（MRSA）（グラム陽性微生物）には活性を有するが、E・コリ（*E. coli*）（グラム陰性微生物）に対する活性は極めて低く、そのために、たとえば、鼻のデコロナイゼーション、膿瘍疹の治療、および主としてグラム陽性微生物によって引き起こされるその他の局所性感染において、主としてグラム陽性微生物を死滅させるのが望ましいような場合においては、より有用となるであろう。

【0059】

本発明の組成物を使用することにより、効果的な局所の抗菌活性を与え、それにより広く各種の疾患の治療および／または予防をすることが可能となる。たとえば、それらは、哺乳動物の組織、すなわち皮膚および／または粘膜、たとえば、鼻（前鼻孔、鼻咽頭腔、鼻腔、など）、外耳、中耳、口腔、直腸、膣、またはその他類似の組織の上で、微生物（たとえば、グラム陽性細菌、グラム陰性細菌、真菌、原虫、マイコプラズマ、酵母、ウイルス、およびさらには脂質エンベロープされたウイルス）によって引き起こされるか、または悪化させられる疾患の治療および／または予防において使用することができる。そのような疾患を引き起こしたり悪化させるような、特に関連する微生物としては、スタフィロコッカス（*Staphylococcus*）属、ストレプトコッカス（*Streptococcus*）属、シュードモナス（*Pseudomonas*）属、エンテロコッカス（

10

20

30

40

50

Enterococcus) 属、およびエシェリキア (Escherichia) 属、細菌、さらにはヘルペスウイルス、アスペルギルス (Aspergillus) 属、フザリウム (Fusarium) 属、カンジダ (Candida) 属、およびそれらの組合せなどが挙げられる。特に関連する微生物としては以下のものが挙げられる：スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus Aureus) (耐性菌株たとえばメシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) (MRSA) を含む)、スタフィロコッカス・エピデルミジス (Staphylococcus epidermidis)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バンコマイシン耐性エンテロコッカス (Enterococcus) (VRE)、シュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas auerginosa)、エシェリキア・コリ (Escherichia coli)、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger)、アスペルギルス・フミガーツフ (Aspergillus fumigatus)、アスペルギルス・クラバツス (Aspergillus clavatus)、フザリウム・ソラニ (Fusarium solani)、フザリウム・オキシスポラム (Fusarium oxysporum)、フザリウム・クラミドスポラム (Fusarium chlamydosporum)、カンジダ・アルビカンズ (Candida albicans)、カンジダ・グラブラータ (Candida glabrata)、およびカンジダ・クルセイ (Candida krusei)。

10

20

【0060】

本発明の組成物は、微生物が原因の1種または複数の感染またはその他の疾患を予防および／または治療するために使用することができる。具体的には、本発明の組成物は、以下のものの1種または複数を防菌および／または治療するために使用することができる：皮膚病変、たとえば膿疱疹、湿疹、乾癬、幼児さらには失禁症の成人のおむつかぶれ、オストミー用具の周りの炎症、帯状疱疹、および開口創傷における細菌感染（たとえば、切り傷、かき傷、火傷、裂傷、慢性創傷）などの皮膚の症状；壊死性菌膜炎；外耳の感染；細菌性、ウイルス性、または真菌性汚染によって引き起こされた急性または慢性中耳炎（中耳感染）；膣または直腸の真菌感染および細菌感染；膣の酵母感染 (yeast infection)；細菌性鼻炎；眼感染症；単純疱疹；性器ヘルペス；前鼻孔におけるスタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) によるコロナイゼーション（たとえば、手術前または血液透析）；粘膜炎（すなわち、典型的には非侵襲性真菌によって誘発される粘膜の感染とは対照的な炎症）；慢性副鼻腔炎（たとえば、細菌性またはウイルス性汚染によって引き起こされるもの）；非侵襲性真菌誘発副鼻腔炎；慢性大腸炎；クローン病；火傷；おむつかぶれ；足部白癬（すなわち、水虫）；股部白癬（すなわち、いんきんたむし）；体部白癬（すなわち、白癬）；カンジダ症；連鎖球菌性咽喉炎、連鎖球菌性咽頭炎、およびその他のA型連鎖球菌感染；酒さ（成人ざ瘡と呼ばれることも多い）；感冒；および呼吸器疾患（たとえば、喘息）。まとめれば、本発明の組成物は、微生物の感染（たとえば、酵母感染、ウイルス性感染、細菌性感染）によって引き起こされる広く各種の局所疾患を予防および／または治療するために使用することができる。

30

40

【0061】

本発明の組成物は、広く各種の表面において使用することができる。たとえば、それらは、哺乳動物の組織（たとえば皮膚、粘膜組織、慢性創傷、急性創傷、火傷など）の上で使用することができる。それらはさらに、スワブ、布、スポンジ、フォームおよび不織布、および紙製品（たとえば、紙タオルおよびワイプ）から、たとえば、それらを消毒剤組成物の大部分を組織に送達するために使用して、投与することが可能である。「大部分 (significant portion)」という用語は、十分な組成物を投与し、組織の上または中の微生物を減少させるか排除するのに十分なある投与量、ある頻度、そしてある量で投与したときに、組織の上にとどまることが可能となるようにすることを意味

50

している。

【0062】

したがって、本発明はさらに、本発明の組成物の各種の使用方法も提供する。本発明の各種の実施態様には、以下のものが含まれる：皮膚および／または粘膜の上で、微生物によって引き起こされるかまたは悪化させられる疾患を予防する方法；対象の鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズする方法；対象の鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭の少なくとも一部から、微生物を根絶させる方法；対象における中耳感染を治療する方法（エウスタキ管を介して中耳に導入するか、および／または拡散または直接注射により鼓膜に導入することによる）；対象における慢性副鼻腔炎を治療する方法（呼吸器系の少なくとも一部、特に鼻腔、前鼻孔、および／または鼻咽頭を含めて上気道系を処置することによる）；対象の皮膚の上の膿疱疹を治療する方法；対象の皮膚、粘膜組織、および／または創傷の感染を治療および／または予防する方法；火傷を治療する方法；微生物を死滅させるかあるいは不活化させる方法（たとえば、細菌および／または真菌を死滅させるか、またはウイルスを不活化させる）；残留物を残すか、あるいは、表面（たとえば、皮膚、粘膜組織、創傷、および／またはそれらの表面に接触する医療用具）が有効性を維持し、顕著な抗菌活性を与えるような条件を付与することにより、残留抗菌活性（たとえば、抗菌効力、抗真菌効力、および／または抗ウイルス効力）を与える方法。本明細書に開示される消毒剤のすべてのものが、それらの条件すべてに有用である、という訳ではない。それぞれの消毒剤における、好適な適用法は以下において説明する。

【0063】

本発明の組成物は、疾患の臨床的な徴候が認められないような状況においても使用することが可能である、ということは理解しておかれない。たとえば、本発明の組成物は、対象の鼻腔（すなわち、鼻の前庭より後の空間）、前鼻孔（すなわち、鼻腔につながる鼻の開口部、外鼻腔とも呼ばれる）、および／または鼻咽頭（すなわち、咽頭すなわち「のど」の一部であって咽頭の中に食物が入るより上に位置している）の少なくとも一部から、微生物をデコロナイズする方法において使用することができる。前鼻孔をデコロナイズする組成物の有効性を試験するための適切な *in vivo* モデルが立証され、K. キサー（K. Kiser）ら、*Infect and Immunity*、67（10）、5001～5006（1999）に記載されている。本発明の組成物もまた、創傷から微生物をデコロナイズするのに使用することができる。実施例のセクションではさらに、微生物を抗菌組成物の静的塗抹（*static coating*）に接触させる、*in vitro* モデルが開示されている。この試験方法は、鼻のデコロナイゼーションも含めた、ほとんどの局所消毒用途における、本発明の組成物の潜在的な有効性を比較するのに適している。

【0064】

本発明の組成物を用いたデコロナイゼーション法は、免疫不全状態の患者（腫瘍患者、糖尿病、HIV患者、移植患者など）における、特にアスペルギルス（*Aspergillus*）属およびフザリウム（*Fusarium*）属のような真菌に特に有用である。

【0065】

さらに詳しくは、本発明の組成物は、慢性創傷においてメチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）およびバンコマイシン耐性エンテロコッカス（*Enterococcus*）を排除するのに使用することができる、これは、炎症、膿、滲出物などの感染の臨床的徴候の有無にかかわらず。さらに、ある種の本発明の組成物は、脂質エンベロープされたウイルスを死滅させることもできるが、それらは死滅させることが極めて困難で、帯状疱疹（ヘルペス）、慢性副鼻腔炎、中耳炎、およびその他の局所的疾患を引き起こす可能性を有していることを特記しておくことは重要である。

【0066】

当業者には周知のアッセイおよび細菌スクリーニング方法を用いれば、本発明の組成物

が抗菌活性を与えたことは、当業者ならば容易に知ることができるであろう。一つの容易に実施されるアッセイとしては、たとえばエンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、エシェリキア (*Escherichia*) 属、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、またはサルモネラ (*Salmonella*) 属などの、選択された公知または容易に入手可能な生の微生物菌株を、適切な温度の培地に、所定の細菌負荷レベルとして、試験組成物に曝露させる方法が挙げられる。好適な本発明の組成物については、試験は実施例のセクションに記載する抗菌活性試験によって、最も簡便に実施される。簡単に言えば、抗菌組成物を滅菌した表面の上に塗抹し、その組成物の表面の上に細菌懸濁液を直接散布する。十分な接触時間の後に、曝露された細菌を含むサンプルを集め、中和ブロスに加え、サンプルを取り出し、希釈し、寒天の上でプレート培養する。そのプレート培養したサンプルを、適切な温度および湿度で48時間インキュベートし、プレートの上で増殖した生菌コロニーの数をカウントする。コロニーをカウントさえすれば、試験組成物が原因となった細菌の数の減少を容易に求めることができる。細菌の減少は一般に、 $\log_{10}$ 減少として報告されるが、これは、初期接種物カウントの $\log_{10}$ と、曝露させた後の接種物のカウントの $\log_{10}$ との差から求めることができる。本発明の好適な組成物では、10分、好ましくは2.5分で、試験細菌が平均して少なくとも2の対数減少をする。

【0067】

好適な組成物の多くのものについて、実施例のセクションの記載に従って、MRSA (グラム陽性、ATCC番号16266) およびE・コリ (*E. coli*) (グラム陰性、ATCC番号11229) に対する抗菌活性として試験した。本発明の好適な組成物は、極めて迅速な抗菌活性も示す。実施例のセクションに見られるように、好適な配合物では、10分間の曝露後、好ましくは2.5分間の曝露後に、それら2種の微生物の内の少なくとも1種に対して、少なくとも4対数の平均対数減少を達成することができる。より好適な組成物では、10分間の曝露後、好ましくは2.5分間の曝露後に、それら3種の微生物の内の少なくとも1種に対して、少なくとも5対数、さらにより好ましくは少なくとも6対数の平均対数減少を達成することが可能である。

【0068】

残留抗菌活性に関しては、本発明の組成物は、罹患部位に適用後、または対象の前腕の上で組成物の試験をした後、少なくとも1時間、より好ましくは少なくとも3時間、さらにより好ましくは少なくとも24時間に、好ましくは少なくとも1対数、より好ましくは少なくとも1.5対数、さらにより好ましくは少なくとも2対数の平均対数減を保持している。これを試験するためには、健常な対象の前腕に約4ミリグラム/平方センチメートル (mg/cm^2) の量で、組成物を均一な液相コーティングとして対象の前腕に適用し、皮膚上約 $5 \times 5 \text{ cm}$ の面積の上で、完全に乾燥させるか、または揮発性の成分を含まない組成物の場合には(典型的には最低10分間)固定した。その組成物を、23℃の通常の生理食塩液(0.9重量%塩化ナトリウム)を用いて穏やかに洗い流した。生理食塩液で洗い流した部位を、接種物中公知の量の細菌、約 10^6 個細菌/mL (典型的にはスタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*) またはE・コリ (*E. coli*)) に30分間曝露させた。細菌を回収し、有効な中和剤を用いて処理し、インキュベートして残留細菌を定量した。特に好適な組成物は、その部位の上に500mLの生理食塩液を注いで穏やかに洗浄した後で、細菌の少なくとも1の対数減少、好ましくは少なくとも2の対数減少を維持するが、その洗浄では、生理食塩液の容器を可能な限りその部位の近くに置いて、生理食塩液が部位から流れ落ちないようにした。

【0069】

ここで重要なことは、本発明のある種の実施態様では、微生物の耐性を引き起こす可能性が極めて低いことである。たとえば、本発明の好適な組成物は、MICレベル(すなわち、最小発育阻止濃度)の最初対最後の比が、16未満、より好ましくは8未満、さらに

より好ましくは4未満の増加である。そのような耐性出現に関するアッセイは、微生物をまずサブMICレベル（たとえば、MICの1/2）の消毒剤に曝露させ、24時間後にその微生物を2倍の濃度の消毒剤を含むブロスに通すことにより、実施するべきである。これを8日間繰り返し、毎日微生物を取り出して、新しいMICを測定する。したがって、そのような耐性を形成することが低い組成物は、局所的な感染を処置したり、望ましくない細菌（たとえば、鼻でのスタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）のコロナイゼーション）を根絶したりするために、1日から数日にわたって、多数回適用することが可能である。

【0070】

本発明の好適な組成物には、皮膚、皮膚病変、および粘膜上の微生物を迅速に死滅させたり、不活化させる抗菌剤の有効量を含む。ある種の実施態様においては、1種または複数の投与量を用いれば、5日以内、好ましくは3日以内、より好ましくは2日以内、最も好ましくは24時間以内に、実質的にすべての微生物を根絶するかまたは不活化する。

【0071】

本発明の好適な組成物は一般に、皮膚、皮膚病変、および粘膜（前鼻孔、鼻腔、鼻咽頭腔、および上気道の他の部分を含む）に対して低い刺激レベルを有している。たとえば、本発明のある種の好適な組成物は、グラクソ・スミス・クライン（Glaxo Smith Kline）から入手可能なバクトロバン（BACTROBAN）軟膏剤（皮膚用）またはバクトロバン・ナザル（BACTROBAN NASAL）（前鼻孔用）製剤よりも、刺激性が高くない。

【0072】

本発明の好適な組成物は、比較的長期間にわたって十分な有効性を維持するので、実用的である。たとえば、本発明のある種の組成物は、適用した部位で、少なくとも1時間、好ましくは少なくとも4時間、より好ましくは少なくとも8時間にわたって、抗菌活性を維持する。持続性は、所定の時間の後にその部位をスワブし、たとえばガスクロマトグラフィー（GC）または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）のような適切な分析手段によって、活性な抗菌剤を試験することにより、容易に求めることができる。

【0073】

本発明の好適な組成物は物理的に安定である。本明細書における定義としては、「物理的に安定な（physically stable）」組成物とは、23℃で少なくとも3ヶ月、好ましくは少なくとも6ヶ月保存している間に、実質的な沈殿、結晶化、相分離などによって、最初の状態から顕著な変化をしないようなものである。特に好適な組成物は、10ミリリットル（10mL）の組成物のサンプルを15mLの円錐状の目盛り付きプラスチック製遠心管（コーニング（Corning）製）に入れ、2275×g（たとえば、独国オステローデ（Osterode, West Germany）のヘラエウス・セパテック・GmbH（Heraeus Sepatech GmbH）製、ラボフュージ（Labofuge）Bモデル2650を使用して3,000回転/分（rpm）で10分間）または遠心力2275×gで同様の遠心処理をしたときに、遠心管の底部または上部に目に見える相分離が存在しないならば、完全に物理的に安定である。0.5mL未満の相分離があっても、サンプルにおけるその他の物理的な分離の徴候が認められなければ、安定とみなす。

【0074】

本発明の好適な組成物は、良好な化学的安定性を示す。このことは、加水分解されたり、熱および/または光で分解されたりする可能性がある化合物では、特に問題となりうる。最も好ましい組成物では、23℃での初期の5日間平衡期間をおいてから密閉容器内40℃で4週間エージングさせた後に、平均して少なくとも97%の抗菌剤成分が保持される。保持率（percent retention）とは、保持された抗菌剤成分の重量パーセントを意味すると理解されたい。これは、分解を起こさせない密閉容器の中でエージングさせたサンプル（すなわち、最初の5日間の平衡期間を超えてエージングさせたもの）の中に残存している量を、（好ましくは同一のバッチから）まったく同様にして調製

し、23℃で5日間静置させておいたサンプルの実測されたレベルと比較することにより、求めることができる。抗菌剤成分のレベルは、ガスクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーを用いて求めるのが好ましい。

【0075】

一般的に、本発明の組成物は以下の形態の内の一つであってよい。

【0076】

・疎水性軟膏剤：組成物を、疎水性の基剤（たとえば、ワセリン、増粘またはゲル化水不溶性油など）と配合し、場合により微量の水溶性相を含む。

【0077】

・水中油エマルジョン：この組成物は、消毒剤が、疎水性成分の離散相と、水を含む連続の水相と、場合により1種または複数の極性親水性担体、さらには塩、界面活性剤、乳化剤、またはその他の成分を含む、エマルジョンの中に乳化されているような配合物であってよい。それらのエマルジョンは、水溶性または水膨潤性のポリマー、さらにはエマルジョンの安定化に寄与する1種または複数の乳化剤が含まれていてもよい。それらのエマルジョンは一般に、米国特許出願第09/966,511号明細書に記載されているように、かなり高い伝導性を有する。

【0078】

・油中水エマルジョン：この組成物は、消毒剤が、疎水性成分の連続相と、水および場合により1種または複数の極性親水性担体、さらには塩またはその他の成分を含む水相とを含む、エマルジョンの中に組み入れられているような配合物であってよい。それらのエマルジョンは、油溶性または油膨潤性のポリマー、さらにはエマルジョンの安定化に寄与する1種または複数の乳化剤が含まれていてもよい。

【0079】

・増粘された水性ゲル剤：これらの系は、粘度が500cpsを超える、好ましくは5000cpsより高くなるように増粘された水相からなる。最も好適な系では、10,000cpsを超える、より好ましくは25,000cpsを超える、最も好ましくは50,000cpsを超える粘度を有している。粘度は、本明細書に記載する粘度試験法を用いて求める。それらの系には、本明細書に記載される消毒剤を含み、以下において記すような、適切な天然、変性天然、または合成ポリマーによって増粘されている。増粘された水性ゲル剤は、組成物を効果的に増粘させる適切な乳化剤たとえば、アルキルアルコールおよびポリエトキシ化アルキル鎖の界面活性剤を用いてさらに増粘させることも可能である。例を挙げれば、ポラワックス（Polawax）、ベヘニル（Behenyl）TMS、クロダホス（Crodaphos）CES、コスモワックス（Cosmowax）、およびクロダ・インコーポレーテッド（Croda Inc.）からのクロシックス（Crothix）系などがある。

【0080】

・親水性ゲル剤：これらは、連続相が水以外の少なくとも1種の水溶性親水性成分からなっている系である。その配合物は、場合により、約20重量%までの水をさらに含んでもよい。いくつかの組成物においては、より高い濃度が適していることもある。好適な親水性成分としては、1種または複数のグリコール（たとえば、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール）、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、および／またはブチレンオキシドのランダムまたはブロックコポリマー、1分子あたりに1個または複数の疎水性残基を有するポリアルコキシ化界面活性剤、シリコンコポリオール、およびそれらの組合せなどが挙げられる。当業者ならば、そのエトキシ化のレベルは、親水性成分を23℃で水溶性または水分散性とするに十分なものでなければならぬ、ということは認識できるであろう。ほとんどの実施態様においては、水含量は組成物の10重量%未満、より好ましくは約5重量%未満である。

【0081】

ほとんどの実施態様においては、組成物の粘度は、本明細書において記述する粘度試験

によって測定したときに、少なくとも20cps、好ましくは100cpsより高、より好ましくは1000cpsより高、さらにより好ましくは10,000cpsより高、最も好ましくは25,000cpsより高である。長期間の抗菌活性を確保することを目的として、移動を抑制し、さらには実体性（流体によって除去されることに対する抵抗性）を付与するためには、粘度が高い方が好ましい。最も好適な組成物は、粘度試験によって測定して、23～25℃で50,000cpsを超える、最も好ましくは100,000cpsを超える粘度を有している。最も好適な組成物は、32℃、35℃または37℃もの高温に加熱した後でも、これらの粘度の値に適合していて、哺乳動物の組織に接触させても、それらの組成物が実用的にとどまるようにする。

【0082】

消毒剤成分

消毒剤成分とは、抗菌活性の少なくとも一部を与える、組成物の成分である。すなわち、消毒剤成分は、少なくとも1種の微生物に対する少なくとも幾分かの抗菌活性を有している。それは一般的に言って、本発明の組成物の主薬であると考えられる。その消毒剤成分には、過氧化物、C6～C14アルキルカルボン酸およびアルキルカルボキシレートエステルカルボン酸、抗菌性天然油、ならびに配合適性のあるそれらの組合せからなる群より選択される1種または複数の消毒剤の有効量が含まれる。

【0083】

C6～C14アルキルカルボン酸およびアルキルカルボキシレートエステルカルボン酸：

この部類の抗菌性消毒剤としては、C6～C14、および好ましくはC8～C12の直鎖状または分岐状のアルキルカルボン酸、たとえば、ヘプタン酸、カプリン酸、カプリル酸、ウンデシレン酸、およびラウリン酸などが挙げられる。これらは、脂肪酸と呼ばれることも多い。本明細書で使用するときに、「脂肪族(fatty)」という用語には、直鎖状であっても、分岐状であってもよいアルキル酸で、その炭素原子が奇数、偶数いずれのものも含まれる。さらに、C8～C22モノーまたはポリー不飽和脂肪酸もまた含まれる。それらの例を挙げれば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、およびアラキドン酸などである。さらには、この部類に入るものとしては、これらのカルボン酸とヒドロキシ官能性アルキル酸とのエステル（カルボン酸のアルキルカルボキシレートエステル）、たとえば、ラウロイルラクチレート、カプリロイルラクチレート、カプロイルラクチレートなどが挙げられる。そのアルキルカルボキシレートエステルカルボン酸には、C6～C14、好ましくはC8～C12のアルキル基が含まれる。最も簡便には、それらは、C6～C14で飽和の、直鎖状もしくは分岐状のアルキルカルボン酸、またはC8～C22のモノーもしくはポリー不飽和脂肪酸を、ヒドロキシ官能性アルキルカルボン酸とエステル化させることにより、形成させる。アルキルカルボン酸のアルキルカルボキシレートエステルの市販されている例としては、ライタ・コーポレーション(RITA Corp.)から入手可能な、パティオニック(Pat i o n i c) 122A（カプロイルラクチレート）がある。この部類でまた別な好適な化合物は、ラウロイルラクチレートである。疎水性成分および／または乳化剤／界面活性剤の存在下にこれらの消毒剤を配合するのが好ましい。これらの化合物は典型的には、0.5重量%、好ましくは1重量%、最も好ましくは2重量%の量で配合物に添加する。ほとんどの実施態様においては、これらの化合物を、8重量%以下、より好ましくは6重量%以下、最も好ましくは4重量%以下の量で添加する。

【0084】

そのカルボン酸の少なくとも一部は、酸の形またはプロトン化された形で存在しているのが好ましい。この形態であると、中和された塩の形態の場合よりは、活性が顕著に高い。これらの酸は、比較的刺激性が高い可能性もあるので、疎水性のビヒクルたとえば、場合により親水性成分を含んでいてもよい皮膚軟化性油またはワセリンをベースとした組成物にそれらを配合するのが好ましい。それらの消毒剤を配合した水性組成物（または、その組成物の水相）のpHは、典型的には3～8、最も好ましくは3～6の範囲である。

【0085】

過酸化物：

過酸化物、たとえば過酸化水素および過酸化ベンゾイルは、消毒剤の有用な部類である。過酸化物の錯体もまた有用であり、以下のようなものが挙げられる（これらに限定される訳ではない）：過酸化水素とポリマーたとえば、ポリラクタム（たとえば、ポリビニルピロリドン（ニュージャージー州ウェイン（Wayne, NJ）のアイ・エス・ピー（ISP）からのペルオキシドン（Peroxydone））、ポリカルボン酸たとえばポリアクリル酸（たとえば、カルボマータイプのポリマー錯体）、さらには過酸化物と安定な錯体を形成するその他のポリマー、との錯体。

【0086】

in situで過酸化水素を発生する化合物もまた望ましい。そのような化合物を挙げれば、たとえば以下のようなものがある：過炭酸塩（たとえば、炭酸ナトリウムペルオキシ水和物および一般式 $(M_2CO_3) \cdot 3H_2O$ （ここで、Mは金属またはアンモニウムイオンを表す）を有するその他のペルオキシ水和物）、過ホウ酸塩（たとえば、過ホウ酸ナトリウム）、ならびに、尿素ペルオキシ水和物（これは、尿素過酸化物または、過酸化水素カルバミドとも呼ばれる）。これら後者の化合物は、水に曝露することによって過酸化水素を発生するので、水性組成物に添加することもできるし、あるいは非水性組成物に添加することもできる。

【0087】

過酸化物は、触媒の存在、アルカリ性 pH、粗面を有する粒子への暴露、および組織のペルオキシダーゼまたはカタラーゼによって、容易に分解することができる。過酸化物は、分解から保護し、好ましくは安定化させておくべきである。現在のところ、本発明において使用するには、過酸化水素が最も好ましい過酸化物である。

【0088】

過酸化物と共に使用するのに好適な安定剤は、スズ酸ナトリウムのようなスズ化合物である。スズ化合物は、使用する過酸化物濃縮物の 1 リットルあたり、約 0.1 mg から約 1.4 mg までの量で存在させることができる。好ましい実施態様においては、過酸化水素（米国薬局方）を組成物の配合に用いるが、そのものは、水中 30 重量%の過酸化水素である。組成物の pH は、好ましくは 7 未満、より好ましくは 6 未満、最も好ましくは 5 未満である。好適な組成物は、過度な刺激を防止するために、2 より高い pH、好ましくは約 3 よりも高い pH を有する。配合物に添加する過酸化物の濃度は、典型的には 0.5 重量%、好ましくは 1 重量%、最も好ましくは 2 重量%の量とする。ほとんどの実施態様においては、これらの化合物を、8 重量%以下、より好ましくは 6 重量%以下、最も好ましくは 5 重量%以下の量で添加する。

【0089】

使用する過酸化物の油中および／または水中いずれの溶解度も、ビヒクルとしての親水性または親水性成分を選択することに影響する。たとえば、過酸化ベンゾイルは油性であるので、ワセリンのような疎水性成分と共に使用するか、あるいは水中油型乳剤として使用することができる。

【0090】天然油由来の消毒剤：

この部類のものには、植物からの油類および油性抽出物、たとえば以下に示すようなものが挙げられる：茶の木油（Tea Tree oil）、グレープフルーツ種子抽出物、メンマ抽出物（フロロ、ルシノール含有抽出物）；メギ抽出物（塩化ベルベリン）；ベイスweet（bay sweet）抽出物；ベイベリー樹皮抽出物（ミリシトリン）；カデ油；CAE（ニュージャージー州ティーネック（Teaneck, N. J.）のアジノモト（Ajinomoto）から入手可能）；カヤプト油；キャラウエー油；カスカリア樹皮（エッセンシャル・オイル（ESSENTIAL OIL）として市販）；ニオイヒバ油；カモミール；ケイ皮油；シトロネラ油；チョウジ油；カミツレ油；ジャイアントタデ；セイヨウヤマハッカ油；レモングラス；オリーブ葉抽出物（バイオ・ボタニカ（Bio Botanica）から入手可能）；パセリ；パッチュリ油；シャクヤク；マツ葉油

；プランサーバティブ（PLAN SERVATIVE）（カンボ・リサーチ（Camp o Research）から入手可能）；ローズゼラニウム油；ローズマリー；セージ、など、さらにはそれらの混合物。特に好適なのは、茶の木油（カヤプト油）およびグレープフルーツ種子抽出物である。

【0091】

これらの化合物は、比較的に水に不溶性であるので、これらの化合物は、疎水性成分および／または乳化剤／界面活性剤の存在下、エマルジョン（油中水型または水中油型）中、または親水性ビヒクル中で配合するのが、好ましい。これらの化合物は、典型的には0.5～8%、好ましくは1～6%、最も好ましくは2～4重量%で配合物に添加する。消毒剤の幾分かを確実に微生物を死滅させるのに利用するために、その消毒剤にとっての良溶媒である疎水性成分において、顕著に高いレベルが必要となることもある。組成物には、活性を低下させる可能性がある、MWが約1500ダルトンより高い、より好ましくは600ダルトンより高いポリエチレングリコールを全く配合しないのが好ましい。ほとんどの実施態様においては、組成物は、疎水性ビヒクル（たとえばワセリン）をベースとしたものであって、場合により親水性成分および／または油中水型エマルジョンを加える。それらの消毒剤と共に配合される組成物のpHは、典型的には3～9、最も好ましくは3.5～7の範囲である。

【0092】

本発明の組成物には、1種または複数の消毒剤が、所望の結果を得るのに適したレベルで含まれる。そのような組成物には、消毒剤を合計して、そのまま使用可能な（「ready to use」または「as used」）組成物の全重量を基準にして、好ましくは少なくとも0.2重量パーセント（重量%）、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.35重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1、2、さらには3重量%含む。好ましい実施態様においては、消毒剤を、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下、より好ましくは15重量%以下、さらにより好ましくは10重量%以下、さらにより好ましくは5重量%以下の量で存在させる。ある種の組成物では、使用する前に希釈するつもりであるならば、より高い濃度であってもよい。

【0093】

本発明の消毒剤は、単独で使用してもよいし、あるいは、組織の上の微生物を効果的に死滅させるために他の消毒剤と組合せて使用してもよい。本明細書に記載されたものと共に使用される追加の消毒剤としては下記のようなものを挙げることができる：ハロゲン化フェノール、ジフェニルエーテル、ビスフェノール（p-クロロm-キシレノール（PCMX）およびトリクロサンを含むが、これらに限定される訳ではない）、フェノール、レソルシノールおよびその誘導体、アニリド、ならびにそれらの組合せ（本願出願人の同時係属出願（発明の名称「Phenolic Antiseptic Compositions and Methods of Use」、米国特許出願第10/936,171号明細書、出願日2004年9月7日）において提供されているもの）；クロルヘキシジンおよびその塩たとえば、二グルコン酸塩、二酢酸塩、二メト硫酸塩、および二乳酸塩；高分子量四級アンモニウム化合物たとえば、ポリヘキサメチレンピグアニド；銀および各種銀錯体；低分子量四級アンモニウム化合物たとえば、塩化ベンザルコイウム（benzalkonium chloride）およびアルキル置換誘導体；ジ-長鎖アルキル（C6～C18）四級アンモニウム化合物；ハロゲン化セチルピリジニウムおよびそれらの誘導体；塩化ベンゼトニウムおよびそのアルキル置換誘導体；ならびにオクテニジン（本願出願人の同時係属出願（発明の名称「Cationic Antiseptic Compositions and Methods of Use」、米国特許出願第10/936,135号明細書、出願日2004年9月7日）において提供されているもの）。

【0094】

ある種の消毒剤の組合せは特に有用であるが、その一方で、他の組合せでは、不安定な

配合物になったり、抗菌活性の不活化が起きたりする可能性もある。たとえば、たとえばビグアニドおよびビスビグアニド、高分子量四級アンモニウム化合物、四級アンモニウム化合物、ならびに銀のようなカチオン性消毒剤をアルキルカルボン酸と組み合わせるのは、不適切である。その一方で、別な消毒剤の組合せは、相乗的あるいは増強の効果を与えることもありうる。たとえば、C6およびそれより高級な脂肪酸は、過酸化物、さらには以下において記述する脂肪酸モノグリセリド消毒剤の活性を向上させることができる。

【0095】

ある種の実施態様においては、本発明の消毒剤は、場合により、多価アルコールの（C7～C14）飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C7～C14）飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪族エーテル、それらのアルコキシル化誘導体、またはそれらの組合せを含む、抗菌性脂質消毒剤の有効量と組み合わせてもよい。それらのアルコキシル化誘導体は典型的には、多価アルコール1モルあたり、5モル未満のアルコキシドを有している。一般的には、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテル、ジエーテル、またはそれらの組合せを含む。この部類の有用な消毒剤は、「Antimicrobial Compositions and Methods of Use」（米国特許出願第10/659,571号明細書）にさらなる記載がある。本明細書で使用する

10

20

【0096】

別なものとしては、その抗菌的脂質が、（C2～C8）ヒドロキシカルボン酸の（C8～C12）脂肪族アルコールエステル（（C8～C12）脂肪族アルコールの（C2～C8）ヒドロキシカルボン酸エステルと呼ばれることもある）、（C2～C8）ヒドロキシカルボン酸の（C8～C22）モノーまたはポリー不飽和脂肪族アルコールエステル（（C8～C22）モノーまたはポリー不飽和脂肪族アルコールの（C2～C8）ヒドロキシカルボン酸エステルと呼ばれることもある）、またはそれらのアルコキシル化誘導体などであってもよい。それらのアルコキシル化誘導体は、多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸1モルあたり、5モル未満のアルコキシドを有している。ヒドロキシカルボン酸残基には、脂肪族および／または芳香族基が含まれる。たとえば、サリチル酸の脂肪族アルコールエステルであってもよい。この部類の有用な消毒剤については、本出願人の同時係属中の出願「Antimicrobial Compositions and Methods」（米国仮特許出願第60/660,594号明細書、出願日2005年3月10日）にさらなる記載がある。

30

【0097】

本明細書で使用するとき、「脂肪族アルコール（fatty alcohol）」は、偶数または奇数の炭素原子を有するアルキルまたはアルキレン単官能アルコールであり、「脂肪酸（fatty acid）」は、偶数または奇数の炭素原子を有するアルキルまたはアルキレン単官能カルボン酸である。

40

【0098】

迅速な抗菌活性を得るためには、配合物には、疎水性相における溶解限度に近いか好ましくは超える組成で、1種または複数の消毒剤を組み入れるのがよい。理論に拘束されることを望むものではないが、疎水性の成分の中に分配されやすい消毒剤は、水性媒体の中に存在しているかまたは水性媒体と関わっている微生物を死滅させるのには、容易には利用できない、と考えられる。ほとんどの組成物において、消毒剤は好ましくは、23℃における疎水性成分の溶解限度の、少なくとも60%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも100%、最も好ましくは少なくとも120%の割合で組み入れられる。これは、以下の方法により簡便に求めることができる：消毒剤なしの配合物を作り、（たとえば、遠心分離またはその他の適当な分離方法を用いて）相分離をさせ、消毒剤

50

を少しずつ量を増やしながら、沈殿が起きるまで加えていくことにより溶解限度を求める。当業者のよく知るところであるが、正確な測定をするためには、過飽和溶液ができないようにしなければならない。たとえば、本願発明者らが見出したところでは、茶の木油を含む疎水性ビヒクルを使用した組成物は、溶解限度よりも高いところで顕著に活性が高い。

【0099】

エンハンサー成分

本発明の組成物には、エンハンサーを加えて、抗菌活性を増強させてもよい。活性を増強させることは、グラム陰性菌、たとえばE・コリ(E. coli)およびシュドモナス(Pseudomonas)属に対しては特に有用である。選択されたエンハンサーが、細菌の細胞エンベロープに効力があると好ましい。理論に拘束される訳ではないが、エンハンサーが作用して、消毒剤がより容易に細胞質の中に入れるようになるか、および／または細胞エンベロープの破壊が容易になるか、が起きていると現段階では考えている。エンハンサー成分としては、以下のようなものが挙げられる：アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、その他のカルボン酸、(C1～C4)アルキルカルボン酸、(C6～C12)アリールカルボン酸、(C6～C12)アラルキルカルボン酸、(C6～C12)アルカリルカルボン酸、キレート剤、フェノール系化合物(たとえばある種の抗酸化剤およびパラベン)、(C1～C10)モノヒドロキシアルコール、またはグリコールエーテル(すなわち、エーテルグリコール)。所望により、エンハンサーを各種組合せて、使用することができる。

【0100】

いくつかの実施態様においては、別なエンハンサーが有用となることもあるが、そのようなものとしては、シデロホアや鉄結合性タンパク質(米国特許出願第10/936,949号明細書、出願日2004年9月8日、発明の名称「Antimicrobial Compositions and Methods」に記載)；および糖および／またはアルコール(米国特許出願第60/660,830号明細書、出願日2005年3月10日、発明の名称「Methods of Reducing Microbial Contamination」に記載)が挙げられる。

【0101】

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサーは、それらのプロトン化された、遊離の酸の形態で存在させるのが好ましい。しかしながら、それらの酸エンハンサーのすべてが遊離の酸の形態で存在しなければならないという訳ではなく、以下に述べる好適な濃度が、遊離の酸の形態で存在する量にあたる。さらに、配合物を酸性化させたり、あるいは抗菌活性を維持できるpHにそれを緩衝化させたりするために、非アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸またはその他のカルボン酸エンハンサーを添加してもよい。さらに、カルボン酸基を含むキレート剤エンハンサーは、それらの酸の形態においては、少なくとも1個、より好ましくは少なくとも2個のカルボン酸基を有して存在しているのが好ましい。以下において示す濃度は、この状況を仮定したものである。ノニオン性エンハンサーが本発明の消毒剤の全部の部類において有用であるのに対して、カルボン酸やキレート剤のようなアニオン性エンハンサーは、他の成分たとえばカチオン性消毒剤とは配合不適性となる可能性がある。キレート剤エンハンサーには、リン酸塩またはホスホン酸基をさらに含んでもよい。他の組成物成分との相互作用によって沈殿が生ずる場合には、代替りのエンハンサーを考えなければならない。

【0102】

本発明の組成物において1種または複数のエンハンサーを適切なレベルでを使用することにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、0.01重量%を超える全量、好ましくは0.1重量%を超える量、より好ましくは0.2重量%を超える量、さらにより好ましくは0.25重量%を超える量、最も好ましくは約0.4重量%を超える量で存在させる。

好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下の全量で存在させる。そのような濃度は、典型的には、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、その他のカルボン酸、キレート化剤、フェノール系化合物、エーテルグリコール、および(C5~C10)モノヒドロキシアルコールなどに適用される。一般的に言って、(C1~C4)モノヒドロキシアルコールの場合にはより高い濃度が必要となるが、これについては以下においてさらに詳しく説明する。

【0103】

アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサー、さらにはカルボン酸基を含むキレート剤は、配合された組成物100グラムあたり100ミリモル以下の濃度で存在させるのが好ましい。ほとんどの実施態様においては、アルファーヒドロキシ酸、ベーターヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサー、さらにはカルボン酸基を含むキレート剤は、配合された組成物100グラムあたり、好ましくは75ミリモル以下、より好ましくは100グラムあたり50ミリモル以下、最も好ましくは100グラムあたり25ミリモル以下の濃度で存在させる。

【0104】

消毒剤成分の全濃度対エンハンサー成分の合計の濃度は、重量基準で、好ましくは10:1から1:300までの範囲、より好ましくは5:1から1:10までの範囲である。

【0105】

エンハンサーを使用する際に、さらに考えておかねばならぬことは、組成物における溶解度と物理的安定性である。本明細書で述べるエンハンサーの多くのものは、鉱油あるいはワセリンのような好適な疎水性成分には、不溶性である。少量(典型的には30重量%未満、好ましくは20重量%未満、より好ましくは12重量%未満)の親水性成分を添加することによって、組成物の溶解性と物理的安定性が向上するだけでなく、抗菌活性もまた改良されることが見出された。これらの親水性成分については以下に記載する。それとは別に、組成物が物理的に安定であるならば、溶解限度を超えてエンハンサーを存在させてもよい。このことは、消毒剤の層形成(たとえば、沈降またはクリーミング)が顕著に起きないような、十分に粘度の高い組成物を用いることによって、達成することができる。

【0106】

アルファーヒドロキシ酸

アルファーヒドロキシ酸は、典型的には、次式で表される化合物である：



ここで： R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、H、(C1~C8)アルキル基(直鎖状、分岐状、または環状)、(C6~C12)アリール基、(C6~C12)アラルキル基、または(C6~C12)アルカリル基(ここで、アラルキルまたはアルカリルのアルキル基は直鎖状、分岐状、または環状である)であるが、ここで R^5 および R^6 は、場合により、1個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく；そして、 $n=1\sim3$ 、好ましくは、 $n=1\sim2$ である。

【0107】

アルファーヒドロキシ酸の例としては以下のものなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：乳酸、リンゴ酸、クエン酸、2-ヒドロキシブタン酸、マンデル酸、グルコン酸、グリコール酸(すなわち、アルファーヒドロキシエタン酸)、酒石酸、アスコルビン酸、アルファーヒドロキシオクタン酸、およびアルファヒドロキシカプリル酸、さらにはそれらの誘導体(たとえば、ヒドロキシル、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アルキル基、ハロゲン、さらにはそれらの組合せで置換された化合物)。好適なアルファーヒドロキシ酸としては、乳酸、リンゴ酸、およびマンデル酸などが挙げられる。これらの酸は、D形、L形、またはDL形であってよく、遊離の酸、ラクトン、またはそれらの部分塩として存在していてよい。それらの形態はすべて「酸」という用語に包含されている。酸が、遊離の酸の形態で存在しているのが好ましい。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なアルファーヒドロキシ酸は、乳酸、マンデル酸、

およびリンゴ酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される。その他の好適なアルファーヒドロキシ酸は、米国特許第 5, 665, 776 号明細書（ユ（Y u））に記載されている。

【0108】

本発明の組成物において 1 種または複数のアルファーヒドロキシ酸を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも 0.25 重量%、より好ましくは少なくとも 0.5 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 1 重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して 10 重量%以下、より好ましくは 5 重量%以下、さらにより好ましくは 3 重量%以下の量で存在させる。濃度が高い程、刺激性が強くなる。

10

【0109】

アルファーヒドロキシ酸エンハンサー対全体の抗菌消毒剤成分の比率は、好ましくは多くとも 10:1、より好ましくは多くとも 5:1、さらにより好ましくは多くとも 1:1 である。アルファーヒドロキシ酸エンハンサー対全体の抗菌消毒剤成分の比率は、好ましくは少なくとも 1:20、より好ましくは少なくとも 1:12、さらにより好ましくは少なくとも 1:5 である。アルファーヒドロキシ酸エンハンサー対全体の抗菌消毒剤成分の好ましい比率は、1:12 から 1:1 までの範囲内である。

【0110】

ベーターヒドロキシ酸

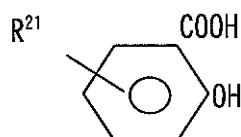
20

ベーターヒドロキシ酸は、典型的には、次式で表される化合物である：



【0111】

【化 1】



30

【0112】

ここで、 R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ独立して、H、(C1~C8) アルキル基（飽和の直鎖状、分岐状、または環状基）、(C6~C12) アリール基、(C6~C12) アラルキル基、または (C6~C12) アルカリル基（ここで、アラルキルまたはアルカリルのアルキル基は直鎖状、分岐状、または環状である）、ここで R^7 および R^8 は、場合により、1 個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく； $m=0$ または 1 であり； $n=1\sim3$ （好ましくは、 $n=1\sim2$ ）であり；そして R^{21} は、H、(C1~C4) アルキルまたはハロゲンである。

40

【0113】

ベーターヒドロキシ酸の例としては、ベーターヒドロキシブタン酸、3-ヒドロキシブタン酸、トロパ酸、およびトレトカン酸などが挙げられるがこれらに限定される訳ではない。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なベーターヒドロキシ酸は、サリチル酸、ベーターヒドロキシブタン酸、およびそれらの混合物からなる群より選択される。その他の好適なベーターヒドロキシ酸は、米国特許第 5, 665, 776 号明細書（ユ（Y u））に記載されている。

【0114】

本発明の組成物において 1 種または複数のベーターヒドロキシ酸を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それら

50

は、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下の量で存在させる。濃度が高い程、刺激性が強くなる。

【0115】

ベーターヒドロキシ酸エンハンサー対全体の消毒剤成分の比率は、好ましくは多くとも10:1、より好ましくは多くとも5:1、さらにより好ましくは多くとも1:1である。ベーターヒドロキシ酸エンハンサー対全体の消毒剤成分の比率は、好ましくは少なくとも1:20、より好ましくは少なくとも1:15、さらにより好ましくは少なくとも1:10である。ベーターヒドロキシ酸エンハンサー対全体の消毒剤成分の好ましい比率は、1:15から1:1までの範囲内である。

10

【0116】

水の濃度が低いか、または実質的に水を含まないような系においては、エステル化が、たとえば消毒剤またはヒドロキシル官能性親水性成分と反応することによってエンハンサーが消失する主な経路となる可能性がある。したがって、ある種のアルファーヒドロキシ酸(AHA)およびベーターヒドロキシ酸(BHA)が特に好適であるが、その理由は、それらが、AHAまたはBHAのヒドロキシル基との反応によるエステル化をしにくいと考えられるからである。たとえば、ある種の配合においては、サリチル酸が特に好適となりうるが、その理由は、フェノール性のヒドロキシル基は、脂肪族のヒドロキシル基よりもはるかに酸性が強く、そのため反応性ははるかに低いからである。無水または低水分含量の配合物において特に好適なその他の化合物としては、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、およびグリコール酸などが挙げられる。安息香酸および、ヒドロキシル基を含まない置換安息香酸は、ヒドロキシル酸ではないものの、エステル基を形成する傾向が低いので、やはり好ましい。

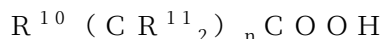
20

【0117】

その他のカルボン酸

アルファーおよびベーターカルボン酸以外のカルボン酸も、エンハンサー成分の中で使用するのに適している。そのようなものとしては、典型的には16個の炭素原子、好ましくは12個以下の炭素原子、さらにより好ましくは約8個以下の炭素原子を有する、アルキル、アリール、アラルキル、またはアルカリルカルボン酸などが挙げられるそれらの内の好適な部類は、次式で表すことができる：

30



ここで、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、H、(C1~C4)アルキル基(これは、直鎖状、分岐状、または環状基であってよい)、(C6~C12)アリール基、アリール基とアルキル基の両方を含む(C6~C16)基(これは、直鎖状、分岐状、または環状基であってよい)であり、ここで R^{10} および R^{11} は、場合により1個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく；そして $n=0\sim3$ 、好ましくは、 $n=0\sim2$ である。そのカルボン酸が、(C1~C4)アルキルカルボン酸、(C6~C12)アラルキルカルボン酸、または(C6~C16)アルカリルカルボン酸であるのが好ましい。酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ベンジル酸(benzyllic acid)、ノニル安息香酸などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。特に好適なのは安息香酸である。

40

【0118】

本発明の組成物において、(アルファーあるいはベーターヒドロキシ酸以外の)1種または複数のカルボン酸を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらを、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、最も好ましくは少なくとも1重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物を基準

50

にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下の量で存在させる。

【0119】

(アルファーまたはベーターヒドロキシ酸以外の)カルボン酸の合計濃度対消毒剤成分の全濃度の比率は、重量基準で、好ましくは10:1から1:100までの範囲内、より好ましくは2:1から1:10までの範囲内である。

【0120】

キレート剤

キレート化剤(chelating agent)(すなわち、キレート剤(chelator))は、典型的には、溶液中で、金属イオンと多重配位部位を有することが可能な有機化合物である。典型的には、それらのキレート化剤は、ポリアニオン性化合物であって、多価金属イオンとベストな配位をする。キレート化剤としては、以下のようなものが挙げられる(これらに限定される訳ではない):エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩(たとえば、EDTA(Na)₂、EDTA(Na)₄、EDTA(Ca)、EDTA(K)₂)、ピロリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、アジピン酸、コハク酸、ポリリン酸、ピロリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、酸性化ヘキサメタリン酸ナトリウム、ニトリロトリス(メチレンホスホン酸)、ジエチレントリアミン五酢酸、1-ヒドロキシエチレン、1,1-ジホスホン酸、およびジエチレントリアミンペンター(メチレンホスホン酸)。ある種のカルボン酸、特にアルファーヒドロキシ酸およびベーターヒドロキシ酸、たとえば、リンゴ酸および酒石酸は、キレート剤としても機能する。さらに、第一鉄または第二鉄イオンに対して高度に特異的な化合物、たとえばシデロホアや、鉄結合性タンパク質たとえばラクトフェリンおよびトランスフェリンなどを挙げることができる。

10

20

【0121】

ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なキレート化剤としては、エチレンジアミン四酢酸およびその塩、コハク酸、およびそれらの混合物からなる群より選択されるものなどが挙げられる。EDTAの遊離の酸またはモノもしくはジ塩の形態のいずれかを使用するのが好ましい。

【0122】

本発明の組成物において1種または複数のキレート化剤を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%、より好ましくは少なくとも0.05重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.1重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.25重量%の量で存在させる。別な場合として、好ましい実施態様においては、キレート剤は、たとえそれが複数の相を含んでいたとしても、組成物の全重量/容積を基準にして、合計して少なくとも300μM(マイクロモル)、好ましくは少なくとも500μM、より好ましくは少なくとも1000μM、最も好ましくは少なくとも2000μMの量で存在している。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは1重量%以下の量で存在させる。

30

40

【0123】

(アルファーまたはベーターヒドロキシ酸以外の)キレート化剤の合計濃度対消毒剤成分の全濃度の比率は、重量基準で、好ましくは10:1から1:100までの範囲内、より好ましくは1:1から1:10までの範囲内である。

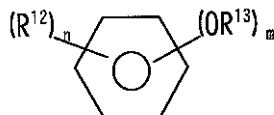
【0124】

フェノール系化合物

フェノール系化合物エンハンサーは、典型的には、下記の一般構造を有する化合物である(酸素を介して環に結合された少なくとも一つの基を含む):

【0125】

【化 2】



【0126】

10

ここで、 m は0～3（特には、1～3）であり、 n は1～3（特には、1～2）であり、それぞれの R^{12} は独立して、場合により鎖の中または上においてOで置換（たとえば、カルボニル基として）されるかまたは鎖の上においてOHで置換されている、12個までの炭素原子（特には、8個までの炭素原子）のアルキルまたはアルケニルであり、それぞれの R^{13} は独立して、Hまたは、場合により鎖の中または上においてOで置換（たとえば、カルボニル基として）されるかまたは鎖の上においてOHで置換されている、8個までの炭素原子（特には、6個までの炭素原子）のアルキルまたはアルケニルであるが、 R^{13} がHの場合には、 n は、好ましくは1または2である。

【0127】

20

フェノール系エンハンサーの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ブチル化ヒドロキシアニソール、たとえば、3（2）-tert-ブチル-4-メトキシフェノール（BHA）、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール（BHT）、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジルフェノール、2,6-ジ-tert-4-ヘキシルフェノール、2,6-ジ-tert-4-オクチルフェノール、2,6-ジ-tert-4-デシルフェノール、2,6-ジ-tert-4-エチルフェノール、2,6-ジ-tert-4-ブチルフェノール、2,5-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-ジ-tert-ブチルフェノール、4,6-ジ-tert-ブチル-レスルシノール、メチルパラベン（4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル）、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、2-フェノキシエタノール、さらには、それらの組合せ。フェノール系化合物の好ましい群は、上述の一般構造を有するフェノール種であって、 $R^{13}=H$ であり、 R^{12} が8個までの炭素原子のアルキルまたはアルケニルであり、 n が1、2、または3であるもの、特には、少なくとも1個の R^{12} がブチル、特にtert-ブチルであり、そして特にそれらの内の非毒性のものである。好適なフェノール系エンハンサーのいくつかを挙げれば、BHA、BHT、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、およびブチルパラベン、さらにはそれらの組合せなどである。

30

【0128】

本発明の組成物において1種または複数のフェノール系化合物を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。医薬品グレードにおけるフェノール系化合物の濃度は、広く変化させることができるが、上述のエステルが上述の範囲で存在していれば、組成物の全重量を基準にして0.001重量%の微量でも効果がある。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%、より好ましくは少なくとも0.10重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.25重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して8重量%以下、より好ましくは4重量%以下、さらにより好ましくは2重量%以下の量で存在させる。

40

【0129】

合計したフェノール系化合物の濃度対消毒剤成分の合計した濃度の比率は、重量基準で、好ましくは10：1から1：300までの範囲、より好ましくは1：1から1：10までの範囲である。

50

【0130】

フェノール系化合物の上述の濃度は、濃縮した配合物を後に希釈することを目的としない限り、通常に用いられるものである。その一方で、抗菌効果を得るための、フェノール系化合物および消毒剤成分の最低濃度は、具体的な用途によって変化する。

【0131】

モノヒドロキシアアルコール

さらなるエンハンサーの部類としては、1～10個の炭素原子を有するモノヒドロキシアアルコールが挙げられる。これには、低級（すなわち、C1～C4）モノヒドロキシアアルコール（たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびブタノール）、さらにはより長鎖の（すなわち、C5～C10）モノヒドロキシアアルコール（たとえば、イソブタノール、*t*-ブタノール、オクタノール、およびデカノール）が含まれる。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なアルコールは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、およびそれらの混合物からなる群より選択される。

10

【0132】

本発明の組成物において1種または複数のアルコールを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。一つの実施態様においては、短鎖（すなわち、C1～C4）アルコールを、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも5重量%、さらにより好ましくは少なくとも10重量%、さらにより好ましくは少なくとも15重量%、さらにより好ましくは少なくとも20重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、（C1～C4）アルコールは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して50重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらにより好ましくは30重量%以下の量で存在させる。

20

【0133】

ある種の用途においては、低級アルコールは臭気が強く、ひりひりしたり、刺激がある可能性があるために、好ましくないこともありうる。濃度が高いときには特にこのことが起きやすい。刺激感や灼熱感が問題となるような用途では、（C1～C4）アルコールの濃度を、好ましくは20重量%未満、より好ましくは約15重量%未満とする。

【0134】

好ましい実施態様においては、長鎖（すなわち、C5～C10）アルコールを、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、最も好ましくは少なくとも1.0重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、（C5～C10）アルコールは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは2重量%以下の量で存在させる。

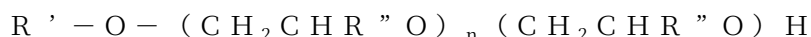
30

【0135】

エーテルグリコール

さらなるエンハンサーの部類としては、エーテルグリコールが挙げられる。エーテルグリコールの例としては、次式のもの挙げることができる：

40



ここで、 $R' = H$ 、（C1～C8）アルキル、（C6～C12）アリールまたは（C6～C12）アラルキルまたは（C6～C12）アルカリル；そしてそれぞれの R'' は独立して、 $=H$ 、メチル、またはエチルであり；そして $n = 0 \sim 5$ 、好ましくは1～3である。例を挙げれば、次のようなものがある：2-フェノキシエタノール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、商品名ダウアノール（DOWANOL）DB（ジ（エチレングリコール）ブチルエーテル）、ダウアノール（DOWANOL）DPM（ジ（プロピレングリコール）モノメチルエーテル）、およびダウアノール（DOWANOL）TPnB（トリ（プロピレングリコール）モノブチルエーテル）として入手可能な製品群、さらにはミシガン州ミッドランド（Midland, MI）のダウ・ケミカル（Dow C

50

hemical) から入手可能な多くの製品。

【0136】

本発明の組成物において1種または複数のエーテルグリコールを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%の全量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下の全量で存在させる。

【0137】

界面活性剤

本発明の組成物には、組成物を乳化させ、その組成物が表面を濡らしたり、および／または微生物と接触させたりするのに役立つように、1種または複数の界面活性剤が含まれていてもよい。本明細書で使用するとき、「界面活性剤(surfactant)」という用語は、水の表面張力および／または水と非混和性液体との間の界面張力を減少させることが可能な、両親媒性物質(共有結合的に結合された極性領域と非極性領域の両方を有する分子)を意味する。その用語が意味するものには、石けん、洗剤、乳化剤、表面活性剤などが含まれる。界面活性剤は、カチオン性、アニオン性、ノニオン性、または両性であってよい。これには、広く各種の慣用される界面活性剤が含まれる。所望により、界面活性剤を組合せて使用することができる。

【0138】

ある種のエトキシ化界面活性剤は、消毒剤成分の抗菌活性を低下させたり、無くしたりする可能性がある。その正確なメカニズムは判っていないが、エトキシ化界面活性剤がすべてこのようなマイナスの効果を示す訳ではない。たとえば、ポロキサマー(ポリエチレンオキシド／ポリプロピレンオキシド)界面活性剤は、いくつかの消毒剤成分とは配合適性があることが判っているが、エトキシ化ソルビタン脂肪酸エステルたとえば、アイ・シー・アイ(ICI)によりツイーン(TWEEN)の商品名で販売されているものは、配合適性がないばかりでなく、微生物学的アッセイにおいて消毒剤を中和するのに有用でさえある。さらに、ある種のアニオン性界面活性剤は、場合により本発明の組成物中に存在するカチオン性消毒剤とも配合適性がない可能性がある。ここで注意すべきは、これらは広い一般化であって、活性は、配合に依存することである。当業者ならば、配合物を製造し、実施例のセクションにおいて記載するような抗菌活性の試験をすれば、界面活性剤の配合可能性を容易に求めることが可能である。

【0139】

ある種の消毒剤は、両親媒性物質であって、表面活性を有しているということに注目されたい。たとえば、本明細書に記載されている脂肪酸消毒剤は表面活性を有している。両親媒性消毒剤と界面活性剤の両方を含むそれらの組成物では、界面活性剤は、両親媒性消毒剤とは別な成分である。

【0140】

好適な界面活性剤は、少なくとも4、より好ましくは少なくとも8のHLB(すなわち、親水性－親油性バランス)を有するものである。さらにより好ましい界面活性剤は、少なくとも12のHLBを有する。最も好ましい界面活性剤は、少なくとも15のHLBを有する。

【0141】

界面活性剤の各種の部類の例を以下に説明する。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用な界面活性剤は、スルホン酸塩、硫酸塩、ホスホン酸塩、リン酸塩、ポロキサマー(ポリエチレンオキシド／ポリプロピレンオキシドブロックコポリマー)、カチオン性界面活性剤、およびそれらの混合物、からなる群より選択される。ノニオン性またはアニオン性消毒剤を組み入れたある種のより好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用な界面活性剤は、スルホン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、およびそれらの混合物からなる群より選択される。カチオン性、両性、およびノニオン性界面活性剤、ならびに特にエチレンオキシド／プロピレンオキシド界面活性剤たとえばポロ

キサマーは、他のカチオン性成分（たとえば、「C a t i o n i c A n t i s e p t i c C o m p o s i t i o n s a n d M e t h o d s o f U s e」、米国特許出願第10/936,135号明細書、出願日2004年9月7日）に記載されているようなカチオン性消毒剤）が存在しているような場合には、特に好適である。

【0142】

本発明の組成物において1種または複数の界面活性剤を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。多くの場合、本発明の組成物は、所望の適用をしたときに組織の上に保持されることを意図している。組織に対して刺激性である可能性がある界面活性剤の場合には、それらの界面活性剤は、低濃度、すなわち全量で10重量%以下で存在させるのが好ましい。より好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%、好ましくは少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1.0重量%の量で存在させる。界面活性剤の合計した濃度対消毒剤の合計した濃度の比率は、重量基準で、好ましくは5:1から1:100までの範囲、より好ましくは3:1から1:10までの範囲、最も好ましくは2:1から1:3までの範囲である。

【0143】

カチオン性界面活性剤

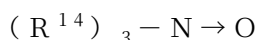
カチオン性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：場合によりポリオキシアルキレン化された一級、二級、または三級脂肪族アミンの塩；四級アンモニウム塩たとえば、テトラアルキルアンモニウム、アルキルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム、トリアルキルベンジルアンモニウム、トリアルキルヒドロキシアルキルアンモニウム、または配合適性のあるアニオン性対イオンたとえばハライド（好ましくはクロリドまたはブロミド）、またはアルキルスルフェートたとえばメトスルフェートおよびエトスルフェートを有するアルキルピリジニウム；イミダゾリン誘導体；（たとえば、酸性pHにおいて）カチオン特性のアミノオキシド、およびそれらの混合物。

【0144】

ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なカチオン性界面活性剤は、以下のものからなる群より選択される：テトラアルキルアンモニウム、トリアルキルベンジルアンモニウム、およびアルキルピリジニウムハライドまたはアルキルスルフェートたとえばメトスルフェートおよびエトスルフェート、さらにはその他のアニオン性対イオン、およびそれらの混合物。

【0145】

さらに、特に好適なものは、下記の式の、アルキルおよびアルキルアミドアルキルジアアルキルアミノオキシドを含むアミノオキシド界面活性剤である：



ここで、 R^{14} は、(C1~C30)アルキル基（好ましくは(C1~C14)アルキル基）または(C6~C18)アラキリルまたはアルカリル基であるが、ここでそれらの基は、場合により、その鎖の中または上で、N-、O-、またはS含有基たとえばアミド、エステル、ヒドロキシルなどによって置換されていてもよい。それぞれの R^{14} は、同一であっても異なってもよいが、ただし、少なくとも一つの R^{14} 基には、少なくとも8個の炭素が含まれる。場合により、複数の R^{14} 基が窒素と合体して、複素環式環を形成して、たとえばアルキルモルホリン、アルキルピペラジンなどのアミノオキシドのような界面活性剤を形成してもよい。2個の R^{14} 基がメチルであり、1個の R^{14} 基が(C12~C16)アルキルまたはアルキルアミドプロピル基であるのが好ましい。アミノオキシド界面活性剤の例としては、ラウリルジメチルアミノオキシド、ラウリルアミドプロピルジメチルアミノオキシド、およびセチルアミノオキシドである、アンモニックス(AMMONYX)LO、LMDO、およびCOの商品名で市販されているもの（すべて、イリノイ州ノ

ースフィールド (Northfield, IL) のステパン・カンパニー (Stepan Company) 製) などが挙げられる。

【0146】

アニオン性界面活性剤

アニオン性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：サルコシン塩、グルタミン酸塩、硫酸アルキル、アルキレス硫酸ナトリウムもしくはカリウム、アルキレス硫酸アンモニウム、ラウレスー n -硫酸アンモニウム、ラウレスー n -硫酸塩、イセチオン酸塩、アルキルまたはアラキルグリセリルエーテルスルホン酸塩、アルキルまたはアラキルスルホコハク酸塩、アルキルグリセリルエーテルスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、アラキルリン酸塩、アルキルホスホン酸塩、およびアラキルホスホン酸塩。これらのアニオン性界面活性剤は、1価あるいは2価の金属または有機アンモニウム対イオンを有していてもよい。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なアニオン性界面活性剤は、以下のものからなる群より選択される。

10

【0147】

1. スルホン酸塩および硫酸塩

好適なアニオン性界面活性剤としては、以下のものが挙げられる：スルホン酸塩および硫酸塩、たとえば、アルキル硫酸塩、アルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルエーテルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルベンゼンエーテル硫酸塩、アルキルスルホ酢酸塩、二級アルカンスルホン酸塩、二級アルキル硫酸塩、

20

など。それらの多くのものは、次式で表すことができる：

$$R^{14} - (OCH_2CH_2)_n (OCH(CH_3)CH_2)_p - (Ph)_a - (OCH_2CH_2)_m - (O)_b - SO_3^- M^+$$

および



ここで、 a および b は、0 または 1 であり； n 、 p 、および m は、0 ～ 100 (好ましくは 0 ～ 20、より好ましくは 0 ～ 10) であり； R^{14} は、先に定義したものであるが、ただし、 R^{14} または R^{15} の内の少なくとも一つは少なくとも C8 であり； R^{15} は、(C1 ～ C12) アルキル基 (飽和の直鎖状、分岐状、または環状基) であるが、場合により N、O、もしくは S 原子、またはヒドロキシル、カルボキシル、アミド、もしくはアミン基によって置換されていてもよく；Ph はフェニルであり；そして、M は、H、Na、K、Li、アンモニウムのようなカチオン性の対イオンであるか、またはトリエタノールアミンもしくは四級アンモニウム基のようなプロトン化三級アミンである。

30

【0148】

上述の式において、エチレンオキシド基 (すなわち、「 n 」および「 m 」の基) およびプロピレンオキシド基 (すなわち、「 p 」の基) は、順序が逆になっていてもよいし、さらには、ランダム、逐次、もしくはブロックの配列をとっていてもよい。この部類においては、 R^{14} が、アルキルアミド基たとえば $R^{16} - C(O)N(CH_3)CH_2CH_2 -$ 、さらにはエステル基たとえば $-OC(O) - CH_2 -$ を含んでいるのが好ましいが、ここで R^{16} は、(C8 ～ C22) アルキル基 (分岐状、直鎖状、または環状) である。それらの例としては以下のものを挙げられるが、これらに限定される訳ではない：アルキルエーテルスルホン酸塩たとえばラウリルエーテル硫酸塩、たとえばイリノイ州ノースフィールド (Northfield, IL) のステパン・カンパニー (Stepan Company) から入手可能な、ポリステップ (POLYSTEP) B12 ($n=3 \sim 4$ 、 M =ナトリウム) および B22 ($n=12$ 、 M =アンモニウム)、およびメチルタウリンナトリウム (日本国東京 (Tokyo, Japan) の日光ケミカルズ (Nikkō Chemicals Co.) から商品名ニッコール (NIKKOL) CMT30 として入手可能)；二級アルカンスルホン酸塩たとえば、ホスタプル (Hostapur) SAS (これは、(C14 ～ C17) 二級アルカンスルホン酸ナトリウム (アルファーオレフィンスルホン酸塩) である) (ノースカロライナ州シャーロット (Charlotte, NC) のク

40

50

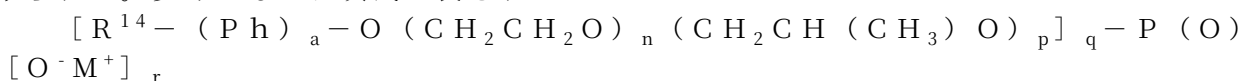
ラリアント・コーポレーション (Clariant Corp.) から入手可能) ; メチル-2-スルホアルキルエステルたとえば、メチル-2-スルホ (C12~16) エステルナトリウムおよび2-スルホ (C12~C16) 脂肪酸二ナトリウム (ステパン・カンパニー (Stepan Company) から、商品名アルファステップ (ALPHASTEP) PC-48として入手可能) ; アルキルスルホ酢酸塩およびアルキルスルホコハク酸塩 (ラウリルスルホ酢酸ナトリウム (商品名ランタノール (LANTHANOL) LAL) およびラウレススルホコハク酸二ナトリウム (ステパンマイルド (STEPANMILD) SL3) としていずれもステパン・カンパニー (Stepan Company) から入手可能) ; アルキル硫酸塩たとえばラウリル硫酸アンモニウム (ステパン・カンパニー (Stepan Company) から商品名ステパノール (STEPANOL) AMとして市販) ; ジアルキルスルホコハク酸塩たとえばジオクチルナトリウムスルホコハク酸塩 (サイテック・インダストリーズ (Cytec Industries) からエアロゾル (Aerosol) OTとして入手可能) 。

10

【0149】

2. リン酸塩およびホスホン酸塩

好適なアニオン性界面活性剤としては、リン酸塩たとえば、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、アラルキルリン酸塩、およびアラルキルエーテルリン酸塩なども挙げられる。多くのものは次式で表される：



20

ここで、Ph、 R^{14} 、a、n、p、およびMは、先に定義されてものであり；rは、0~2であり；そしてqは1~3であるが；ただし、q=1のときはr=2であり、q=2のときはr=1であり、q=3のときはr=0である。上述の式において、エチレンオキシド基（すなわち、「n」の基）およびプロピレンオキシド基（すなわち、「p」の基）は、順序が逆になっていてもよいし、さらには、ランダム、逐次、もしくはブロックの配列をとっていてもよい。例を挙げれば、モノー、ジーおよびトリー（アルキルテトラグリコールエーテル）-o-リン酸エステル（一般に、トリラウレス-4-ホスフェートと呼ばれ、クラリアント・コーポレーション (Clariant Corp.) から商品名ホスタファット (HOSTAPHAT) 340KLとして市販されている）、PPG-5セテス10ホスフェート（ニュージャージー州パーシッパニー (Parsipanny, NJ) のクローダ・インコーポレーテッド (Croda Inc.) から商品名クローダホス (CRODAPHOS) SGとして入手可能）、およびそれらの混合物などがある。

30

【0150】

両性界面活性剤

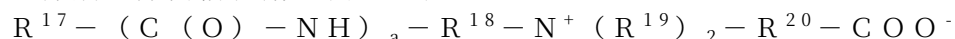
両性タイプの界面活性剤としては、プロトン化されていてもよい三級アミン基を含む界面活性剤や、さらには四級アミン含有双生イオン性界面活性剤などが挙げられる。特に有用なものとしては以下のものを挙げることができる。

【0151】

1. カルボン酸アンモニウム両性化合物

この部類の界面活性剤は次式で表すことができる：

40



ここで、aは、0または1であり； R^{17} は、(C7~C21)アルキル基（飽和の直鎖状、分岐状、または環状基）、(C6~C22)アリール基、または(C6~C22)アラルキルもしくはアルカリル基（飽和の直鎖状、分岐状、または環状アルキル基）であるが、ここで R^{17} は場合により、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシル、カルボキシル、アミド、もしくはアミン基で置換されていてもよく； R^{19} はHまたは(C1~C8)アルキル基（飽和の直鎖状、分岐状、または環状基）であるが、ここで R^{19} は場合により、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシル、カルボキシル、アミン基、(C6~C9)アリール基、もしくは(C6~C9)アラルキルもしくはアルカリル基で置換されていてもよく；そし

50

て R^{18} および R^{20} は互いに独立して、(C 1～C 10)アルキレン基であるが、それらは同一であっても異なってもよく、また場合により、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシルもしくはアミン基で置換されていてもよい。

【0152】

上述の式においてより好ましくは、 R^{17} が(C 1～C 18)アルキル基であり、 R^{19} が好ましくはメチルもしくはベンジル基により置換された、最も好ましくはメチル基で置換された(C 1～C 2)アルキル基である。 R^{19} がHの場合は、pHが高いところでは、カチオン性の対イオンたとえばNa、K、Li、または四級アミン基を有する三級アミンとしてその界面活性剤が存在するということが理解されたい。

10

【0153】

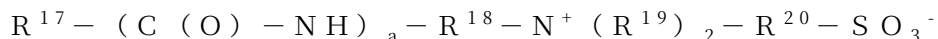
そのような両性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ある種のベタインたとえば、ココベタインおよびココミドプロピルベタイン(イリノイ州ユニバーシティ・パーク(University Park, IL)のマッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)から商品名マッカム(MACKAM)CB-35およびマッカム(MACKAM)Lとして市販)；モノ酢酸塩たとえば、ラウロアンホ酢酸ナトリウム；二酢酸塩たとえばラウロアンホ酢酸二ナトリウム；アミノおよびアルキルアミノプロピオン酸塩、たとえばラウラミノプロピオン酸(マッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)からそれぞれ商品名マッカム(MACKAM)1L、マッカム(MACKAM)2L、およびマッカム(MACKAM)151Lとして市販)。

20

【0154】

2. アンモニウムスルホン酸塩両性化合物

この部類の両性界面活性剤は、「スルテイン」または「スルホベタイン」と呼ばれることも多く、次式で表すことができる：



ここで $R^{17} \sim R^{20}$ および「a」は先に定義されたものである。例としては、ココミドプロピルヒドロキシスルテイン(マッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)からマッカム(MACKAM)50-SBとして市販)を挙げることができる。スルホ両性化合物の方が、カルボン酸塩の両性化合物よりも好ましい場合もあるが、その理由は、スルホン酸塩の基が、より低いpH値でもイオン化された状態にとどまるからである。

30

【0155】

ノニオン性界面活性剤

ノニオン性界面活性剤の例としては下記のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：アルキルグルコシド、アルキルポリグルコシド、ポリヒドロキシ脂肪酸アミド、スクロースエステル、脂肪酸と多価アルコールとのエステル、脂肪酸アルカノールアミド、エトキシ化脂肪酸、エトキシ化脂肪酸、エトキシ化脂肪酸アルコール(たとえば、トリトン(TRITON)X-100の商品名で入手可能なオクチルフェノキシポリエトキシエタノール、および商品名ノニデット(NONIDET)P-40として入手可能なノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノール、いずれもミズーリ州セントルイス(St. Louis, MO)のシグマ(Sigma)から)、エトキシ化および/またはプロポキシ化脂肪酸アルコール(たとえば、アイ・シー・アイ(ICI)からブリッジ(Brij)の商品名で入手可能なもの)、エトキシ化グリセリド、エトキシ化/プロポキシ化ブロックコポリマーたとえばビー・エー・エス・エフ(BASF)から入手可能なプルロニック(Pluronic)およびテトロニック(Tetronic)、エトキシ化環状エーテルアダクト、エトキシ化アミドおよびイミダゾリンアダクト、エトキシ化アミンアダクト、エトキシ化メルカプタンアダクト、アルキルフェノールとのエトキシ化縮合物、エトキシ化窒素系疎水性化合物、エトキシ化ポリオキシプロピレン、高分子量シリコン、フッ素化界面活性剤(たとえば、ミネソタ州セン

40

50

トポール (St. Paul, MN) のスリーエム・カンパニー (3M Company) から商品名フルオラッド (FLUORAD) - FS300として、およびデラウェア州ウィルミントン (Wilmington, DE) のデュポン・ドゥ・ヌムール・カンパニー (DuPont de Nemours Co.) からゾニル (ZONYL) として入手可能なもの)、ならびに、重合性 (反応性) 界面活性剤 (たとえば、サム (SAM) 211 (アルキレンポリアルコキシ硫酸塩) 界面活性剤、ペンシルバニア州ピッツバーグ (Pittsburgh, PA) のピーピージー・インダストリーズ・インコーポレテッド (PPG Industries Inc.) から商品名マゾン (MAZON) として入手可能)。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用なノニオン性界面活性剤は、ポロキサマーたとえばビー・エー・エス・エフ (BASF) からのブルロニック (PLURONIC)、ソルビタン脂肪酸エステル、およびそれらの混合物からなる群より選択される。

10

【0156】

親水性成分

本発明の組成物には、組成物中の消毒剤および／またはエンハンサー成分を可溶化および／または安定化させたり、および／または、抗菌活性および／または抗菌活性の速度を向上させたりするための、親水性または水溶性成分が含まれていてもよい。疎水性軟膏剤の中に十分な量の親水性成分を組み入れることによって、速度の面、および殺菌性の程度の両方で抗菌活性を向上させることができる。理論に束縛されることを望むものではないが、親水性成分を組み入れることによって、使用時に表面においてより多くの消毒剤が利用され、また、軟膏剤の表面により迅速に拡散することができるのであろう。ある種の組成物は、溶液、エマルジョン (一つの液体／ゲル／ペーストが他の液体／ゲル／ペーストの中に分散されたもの)、または分散体 (液体／ペースト／ゲルの中の固形物) またはそれらの組合せであってよい。

20

【0157】

一般的に、全親水性成分対全疎水性成分 (水不溶性成分) の比率は、少なくとも5:95 (重量／重量)、好ましくは少なくとも10:90 (重量／重量)、より好ましくは少なくとも15:85 (重量／重量)、最も好ましくは少なくとも20:80 (重量／重量) である。全親水性成分対全疎水性成分 (水不溶性成分) の比率が、30:70、40:60、および50:50 (重量／重量) またはそれ以上のような高いレベルにあるものでも、ある種の組成物においては適していることもある。

30

【0158】

親水性物質は典型的には、23℃における水中への溶解度が、少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、さらにより好ましくは少なくとも25重量%、さらにより好ましくは少なくとも40重量%である化合物である。親水性成分が23℃で水と無限に混和すれば、最も好ましい。

【0159】

親水性成分の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない: 水、多価アルコール、低級アルキルエーテル (すなわち、上述の溶解限度に適合するために、炭素原子の数が十分に小さいもの)、N-メチルピロリドン、アルキルエステル (すなわち、上述の溶解限度に適合するために、炭素原子の数が十分に小さいもの)、およびエンハンサーのところで説明した低級モノヒドロキシアアルコール、さらにはそれらの組合せ。したがって、低級モノヒドロキシアアルコールは、親水性化合物とエンハンサーの両方の機能を果たすことができる。親水性成分に、多価アルコール、低級アルキルエーテル、および短鎖エステルが含まれていれば好ましい。親水性成分に多価アルコールが含まれていればより好ましい。

40

【0160】

好適な多価アルコール (すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有する有機化合物) は、500未満、好ましくは400未満、より好ましくは200未満の分子量を有する。多価アルコールの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない:

50

グリセロール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ペンタエリスリトール、トリメチロールプロパン、トリメチロールエタン、トリメチロールブタン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、パントテノール、多価アルコールのエチレングリコールアダクト、多価アルコールのプロピレンオキシドアダクト、1, 3-ブタンジオール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、エリスリトール、ソルビタン、糖類（たとえば、スクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、キシロース、サッカロース、トレハロース）、糖アルコール、など。ある種の好適な多価アルコールとしては、グリセリンおよびプロピレングリコールを含めて、グリコール（すなわち、2個のヒドロキシル基を含むもの）が挙げられる。その他のある種の好適な多価アルコールとしては、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、スクロースおよびポリグリセリンなどが挙げられる。

10

【0161】

エーテルとしては、たとえばジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコールおよびメトキシポリエチレングリコール、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックおよびランダムコポリマー、およびラウレスー4のような物質が挙げられる。アルキルエステルとしては、トリアセチン、酢酸メチル、ポリエトキシ化グリコールのエステル、およびそれらの組合せなどが挙げられる。

【0162】

ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用な親水性成分としては、グリコール、特にグリセリンおよびプロピレングリコール、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

20

【0163】

組成物中に、ヒドロキシル官能性親水性成分とエステル化する可能性がある成分が含まれている場合には、エステル化が起きるのを最小限とするような条件を選択する。たとえば、それらの成分を長時間一緒に加熱しない、および／または可能であればpHを中性に近くする、などの条件を選択する。

【0164】

本発明の組成物において1種または複数の親水性物質を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。主たる成分（すなわち、使用量が最大の成分、「ビヒクル」とも呼ばれる）として疎水性成分も含む、ある種の好ましい実施態様においては、親水性成分を、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも4重量%、さらにより好ましくは少なくとも8重量%の量で存在させる。たとえば死滅させる速度を上げたいような、ある種の実施態様においては、より高いレベルの親水性成分を用いてもよい。そのような場合には、親水性成分を、合計して少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、最も好ましくは少なくとも25重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、親水性成分は、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して70重量%以下、より好ましくは60重量%以下、さらにより好ましくは50重量%以下の量で存在させる。親水性成分が最大量で存在しているような場合には、それを「ビヒクル」と呼ぶ。消毒剤をよりゆっくりと放出させたいときには、親水性成分を約30重量%以下の量で存在させる。

30

40

【0165】

ある種の用途においては、増粘剤を用いて増粘された親水性成分ビヒクルを含む組成物の中に、それらの消毒剤を配合するのが望ましいが、そのような増粘剤としては、可溶性、膨潤性、または不溶性（たとえば、不溶性）の有機高分子量増粘剤、または無機増粘剤たとえば、シリカ、ヒュームドシリカ、沈降シリカ、シリカエアロゲルおよびカーボンブラックなど；その他の粒子充填剤たとえば、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、カオリン、タルク、二酸化チタン、ケイ酸アルミニウム、珪藻土、酸化第二鉄および酸化亜鉛、クレーなど；セラミックマイクロスフェアまたはガラスマイクロバブル；セラミックマイクロス

50

フェアた例えば、スリーエム（３Ｍ）から商品名「ゼオスフェアズ（Z E O S P H E R E S）」または「ゼット・ライト（Z - L I G H T）」として入手可能なものが挙げられる。上述の充填剤は、単独で使用しても、組み合わせで使用してもよい。

【０１６６】

ある種の実施態様において親水性成分として水を使用する場合には、水を、そのまま使用可能な組成物を基準にして、２０重量％未満、好ましくは１０重量％未満、より好ましくは５重量％未満、さらにより好ましくは２重量％未満の量で存在させる。それによって、組成物が化学的に安定となり、また刺激を弱めることができる。ある種の他の実施態様においては、水をもっと多量に使用することも可能であり、その組成物が高度に粘稠である限りにおいては、主成分とすることさえ可能である。そのような高粘度の組成物は、好ましくは少なくとも５００センチポワズ（c p s）、より好ましくは少なくとも１，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも１０，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも２０，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも５０，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも７５，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも１００，０００ c p s、さらにより好ましくは少なくとも２５０，０００ c p s（さらには、約５００，０００ c p s、１，０００，０００ c p s、あるいはそれ以上）の粘度を有する。その粘度は、以下の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。最も好適な組成物は、３２℃好ましくは３５℃、または３７℃もの高温に加熱した後でも、これらの粘度の値に適合していて、哺乳動物の組織に接触させても、それらの組成物が実用的にとどまるようにする。

10

20

【０１６７】

疎水性成分

本発明のある種の好適な組成物には、１種または複数の疎水性物質も含まれる。疎水性物質は典型的には、２３℃において、液状、ゼラチン状、半固形状または固形状であって、水への溶解度が５重量％未満、好ましくは１重量％未満、より好ましくは０．５重量％未満、最も好ましくは０．１重量％未満である有機化合物である。そのような物質には、化粧品業界において典型的には皮膚軟化剤と考えられている化合物が含まれる。

【０１６８】

一般的な皮膚軟化剤の例としては以下のものなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない：長鎖（すなわち、Ｃ８～Ｃ３６）の直鎖もしくは分岐鎖のアルキルまたはアルケニルアルコールまたは酸の短鎖（すなわち、Ｃ１～Ｃ６）アルキルまたは（Ｃ６～Ｃ１２）アリアルエステル、およびそれらのアルコールのポリエトキシ化誘導体；場合により可能な位置において－ＯＨによって置換された、（Ｃ４～Ｃ１２）二酸または（Ｃ４～Ｃ１２）ジオールの短鎖（すなわち、Ｃ１～Ｃ６）アルキルまたは（Ｃ６～Ｃ１２）アリアルエステル；グリセロール、ペンタエリスリトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、さらにはそれらのポリエトキシ化誘導体の（Ｃ２～Ｃ１８）アルキルまたは（Ｃ６～Ｃ１２）アリアルエステル；ポリプロピレングリコールの（Ｃ１２～Ｃ２２）アルキルエステルまたは（Ｃ１２～Ｃ２２）エーテル；ポリプロピレングリコール／ポリエチレングリコールコポリマーの（Ｃ１２～Ｃ２２）アルキルエステルまたは（Ｃ１２～Ｃ２２）エーテル；および、ポリエーテルポリシロキサンコポリマー。

30

40

【０１６９】

疎水性成分のさらなる例としては以下のものが挙げられる：Ｄ３およびＤ４のような揮発性環状シリコーンを含む環状ジメチコーン、ポリジアルキルシロキサン、ポリアリアル／アルキルシロキサン、シリコーンコポリオール、長鎖（すなわち、Ｃ８～Ｃ１８）直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニルアルコールまたは酸の長鎖（すなわち、Ｃ８～Ｃ３６）アルキルおよびアルケニルエステル、長い直鎖または分岐鎖（すなわち、Ｃ８～Ｃ３６）アルキルまたはアルケニルアミンまたは酸の長鎖（すなわち、Ｃ８～Ｃ３６）アルキルおよびアルケニルアミド；直鎖および分岐鎖のアルカンおよびアルケンたとえばイソパラフィン（たとえば、イソオクタン、イソドデカン、イソオクタデカンなど）、スクアレン、および鉱油も含めた炭化水素、ポリシロキサンポリアルキレンコポリマー、ジアル

50

コキシジメチルポリシロキサン；（C 1 2～C 2 2）アルキルおよび（C 1 2～C 2 2）アルケニルアルコール、ならびに石油由来のアルカンたとえばイソパラフィン、ワセリン、米国薬局方ワセリン、さらには精製天然油（特にNFまたは米国薬局方グレード）たとえば、オリーブ油NF、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、ゴマ油、サフラワー油、ダイズ油、など、およびそれらのブレンド物。

【0170】

ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において有用な疎水性成分としては、下記からなる群より選択されるものが挙げられる：米国薬局方ワセリン、および長鎖（すなわち、C 8～C 3 6）直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニルアルコールまたは酸の短鎖（すなわち、C 1～C 6）アルキルまたは（C 6～C 1 2）アリアルエステルおよびそれらのアルコールのポリエトキシ化誘導体；場合により可能な位置で—OHにより置換された（C 4～C 1 2）二酸または（C 4～C 1 2）ジオールの短鎖（すなわち、C 1～C 6）アルキルまたは（C 6～C 1 2）アリアルエステル（たとえば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル）；グリセロール、ペンタエリスリトール、エチレングリコール、プロピレングリコールの（C 1～C 9）アルキルまたは（C 6～C 1 2）アリアルエステル（たとえば、トリカプリル酸／カプリン酸グリセリル）；およびそれらの混合物。ある種の特に好ましい実施態様においては、その疎水性成分がワセリンである。

【0171】

本発明の組成物において1種または複数の疎水性物質を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。（組成物が水をほとんどまたはまったく含まない）好ましい実施態様においては、疎水性成分を、そのまま使用可能な組成物を基準にして、少なくとも30重量%、好ましくは少なくとも50重量%、より好ましくは少なくとも60重量%、さらにより好ましくは少なくとも70重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、疎水性成分は、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して99重量%以下、より好ましくは95重量%以下、さらにより好ましくは92重量%以下の量で存在させる。疎水性成分が最大量で存在しているような場合には、それを「ビヒクル」と呼ぶ。疎水性成分（複数）および親水性成分（複数）が、同じ濃度で存在しているような場合には、その連続相を「ビヒクル」とみなす。

【0172】

任意成分の添加剤

本発明の組成物には、医薬品業界で確立されたやり方および医薬品業界で確立されたレベルで、医薬品組成物の中に通常見出される補助的な成分をさらに使用してもよい。したがって、たとえば、組成物には、併用療法のための、配合適性のある薬剤的に活性な物質（たとえば、補助的な抗菌剤、駆虫剤、鎮痒剤、収斂薬、局所麻酔薬、ステロイド剤、非ステロイド性炎症剤、またはその他の抗炎症剤）をさらに含んでもよいし、あるいは、本発明を各種剤型に物理的な配合するのに有用な物質、たとえば賦形剤、色素、香料、芳香剤、滑沢剤、増粘剤、安定剤、皮膚浸透促進剤、保存剤、または抗酸化剤を含んでもよい。

【0173】

当業者には認識されていることであると思われるが、本明細書に記載の必須または任意成分のために選択されるレベルまたは範囲は、直接使用するための組成物を配合するか、あるいは使用前に希釈するための濃縮物を配合するか、さらには選択される特定の成分、その組成物の最終的な用途、その他当業者には周知の因子に依存する。

【0174】

追加の消毒剤、殺菌剤、または抗生物質が含まれていてもよいこともまた認識され、考慮に入れられる。そのようなことには、たとえば、たとえば銀、銅、亜鉛のような金属；ヨウ素およびヨードフォア：「アゾール」抗真菌剤、たとえばクロルトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、およびそれらの塩などを添加することが含まれる。抗生物質たとえば、硫酸ネオマイシン、バシトラシン、ムピロシン、テトラサイク

リン、ポリミキシン、などが含まれていてもよい。しかしながら、耐性が形成される恐れがあるので、好適な組成物には抗生物質を含まない。

【0175】

製剤の配合と方法

本発明の組成物の多くのものは、広範囲な抗菌活性スペクトルを示し、そのため、一般的には最終滅菌はしないが、必要があれば、各種の業界標準の方法により滅菌してもよい。たとえば、電子ビームを用いて、最終的な包装形態の中の組成物を滅菌するのも好ましい。ガンマ線照射または加熱によってサンプルを滅菌することもまた可能である。その他の形態の滅菌も容認される。配合物の中に保存剤を加えて、ある種の微生物の生育を抑制することもまた好適である。好適な保存剤としては、下記のような業界標準の化合物が挙げられる：パラベン（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、など）、2ブロモ-2ニトロ-1, 3ジオール；5ブロモ-5-ニトロ-1, 3ジオキサン、クロルブタノール、ジアゾリジニル尿素；カルバミン酸ヨードプロピルニルブチル、フェノキシエタノール、ハロゲン化クレゾール、メチルクロロイソチアゾリノンなど、さらにはそれらの化合物の組合せ。

【0176】

発汗、液垂れ（*drainage*）（たとえば、粘液分泌）、または軽度の洗浄などの存在下であっても、長時間にわたって所望の部位に抗菌剤を送達させるためには、本発明の組成物が、哺乳動物の組織（たとえば、皮膚、粘膜組織、および創傷）によく付着するのが好ましい。組成物は典型的には、非水性であるが、高粘度組成物では、大量の水を加えることも可能である。本発明の配合における最大量の成分（すなわち、ビヒクル）は、ヒトまたは動物の皮膚の局所治療をする際に一般的に用いられる、各種慣用されるビヒクルであってよい。配合物は典型的には、以下の5種のタイプの一つから選択される：（1）疎水性ビヒクル（すなわち、1種または複数の疎水性化合物を含むことが可能であり、最大量として存在している、疎水性成分）を用いた配合物で、それは、無水であっても、ほとんど無水であっても、あるいは水相をさらに含んでもよい；（2）水不溶性の連続「油」相が、1種または複数の疎水性成分からなっている、油中水型エマルジョンをベースとする配合物；（3）親水性ビヒクル（すなわち、1種または複数の親水性化合物を含むことが可能であり、最大量として存在している、親水性成分）を用いた配合物で、それは、無水であっても、ほとんど無水であっても、あるいは水相をさらに含んでもよい；（4）高粘度水ベース配合物配合物であって、溶液であっても、水中油型エマルジョンであってもよい；および（5）消毒剤、場合によりエンハンサー、さらに場合により界面活性剤を含む、疎水性または親水性ビヒクル成分を実質的に含まない無希釈組成物。この最後の場合では、その組成物は、場合により、目的とする治療部位に送達するために、揮発性担体溶媒に溶解させてもよいし、あるいは、乾燥粉末、液状物、または半固形の組成物として、その部位に送達させてもよい。各種のタイプの組成物について、以下においてさらに説明する。

【0177】

（1）疎水性ビヒクルを用いた、無水またはほとんど無水の配合物：

本発明のある種の好ましい実施態様においては、組成物には、疎水性ビヒクル中の消毒剤成分が、場合により界面活性剤、エンハンサー成分、および少量の親水性成分と組み合わせて含まれる。多くの場合、それらのエンハンサーは室温ではその疎水性成分には溶解しないが、昇温下では溶解する可能性がある。親水性成分は一般に、組成物中のエンハンサーを安定化（およびおそらくは可溶化）させるのに十分な量で存在させる。たとえば、ワセリン中で有機酸エンハンサーまたはある種の固形の界面活性剤またはある種の消毒剤と共に配合する場合には、多くの消毒剤、エンハンサー、および界面活性剤は、85℃を超える温度ではワセリンの中に溶解するが、冷却すると、それらの消毒剤、エンハンサーおよび／または界面活性剤が溶液から結晶または沈殿物として析出するために、均一な配合物を製造するのが困難となる。少なくとも0.1重量%、好ましくは少なくとも1.0重量%、より好ましくは少なくとも5重量%、最も好ましくは少なくとも10重量%の親

水性化合物（たとえばグリコール）を加えることによって、安定な配合物を得ることができる。それらの配合物が、エンハンサーおよび／または界面活性剤が親水性成分の中に溶解、乳化、または分散されて、それが疎水性成分の中に乳化されているようなエマルションを形成しているものと考えられる。それらの組成物は、冷却や遠心処理をしても安定である。

【0178】

親水性成分はまた、好適な配合物において使用される多くの界面活性剤を安定化させるのにも役立つ。たとえば、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム塩（DOSS）は、昇温下にグリセリンに溶解し、組成物中でDOSSを物理的に安定に維持するのに役立つ。さらに、配合物中に親水性成分を組み入れることにより、その抗菌活性が改良されることが考えられる。このメカニズムは不明であるが、エンハンサー成分および／または消毒剤成分の放出の速度を、それが上げている可能性がある。

10

【0179】

それらの配合物の水含量は、存在している消毒剤の化学的な分解を最小限とし、さらには、貯蔵時に組成物の中が微生物に汚染される問題を抑制し、それを適用した組織への刺激を抑制するためには、好ましくは20重量%未満、より好ましくは10重量%未満、さらにより好ましくは5重量%未満、最も好ましくは2重量%未満とする。

【0180】

それらの配合物は、比較的容易に生産することができる。以下の記述においては、すべての成分が存在していると仮定して、その生産を記述している。しかしながら、ある種の組成物では、それらの成分の1種または複数が含まれていなくてもよいということは理解されたい。一つの方法においては、組成物は、まずその疎水性成分を85℃に加熱する工程、界面活性剤、親水性成分、および任意成分のエンハンサー成分を加える工程、冷却して65℃とする工程、そして、消毒剤成分（その融点超としてもよい）を加える工程、により生産される。別な方法として、エンハンサー成分（もし使用するならば）を親水性成分の中に（場合により界面活性剤と共に）溶解させ、疎水性成分に添加するが、それは消毒剤成分の添加前であっても、後であってもよい。消毒剤成分または疎水性成分のいずれかが室温で固体である場合には、これは、溶解と組成物の均一性を確保するのに必要な最低の温度で実施する。エステル交換反応を避けるためには、エステル含有消毒剤または賦形剤を、エンハンサーまたは酸もしくはヒドロキシル基のいずれかを含有成分に、昇温下で長時間暴露させることは避けるべきである。これには例外もあり、たとえば、より低い純度の脂肪酸エステルをグリコール親水性成分と組み合わせて加熱して、より高純度のモノエステルを製造するような場合がそれである。

20

30

【0181】

したがって、本発明は生産のための方法を提供する。一つの方法には以下の工程が含まれる：疎水性ビヒクルと親水性成分とを攪拌して組み合わせ、混合物を形成させる工程；場合により、その疎水性ビヒクルを親水性成分と組み合わせる前または後に、それを加熱して注入可能な液体を形成させるに十分な温度（多くの疎水性ビヒクルでは、これはその融点より高い温度である）とする工程；消毒剤成分をその混合物に添加する工程；そして、消毒剤成分を添加する前または後にその混合物を冷却する工程。

40

【0182】

一つの好ましい方法には以下の工程が含まれる：エンハンサー成分の少なくとも一部を親水性成分に溶解させる工程；疎水性ビヒクルと、エンハンサー成分が溶解された親水性成分とを、混合することにより組み合わせ、混合物を形成させる工程；場合により、疎水性ビヒクルを親水性成分およびエンハンサー成分と組み合わせる前または後に、それを加熱して注入可能な液体を形成させるに十分な温度（多くの疎水性ビヒクルでは、これはその融点より高い温度である）とする工程；その混合物に消毒剤成分を添加する工程；および消毒剤成分を添加する前または後に、その混合物を冷却する工程。

【0183】

親水性成分は、疎水性ビヒクルを含む配合物の中に存在していても、存在していなくて

50

もよい。したがって、生産のための別な好適な方法には以下の工程が含まれる：場合により、疎水性ビヒクルを任意成分のエンハンサー成分と組み合わせる前または後に、それを加熱して注入可能な液体を形成させるに十分な温度（多くの疎水性ビヒクルでは、これはその融点より高い温度である）とする工程；その混合物に攪拌しながら消毒剤成分を添加する工程；および、消毒剤成分を添加する前または後に、その混合物を冷却する工程。

【0184】

驚くべきことには、これらの組成物は、親水性ビヒクルを使用した配合物よりも、顕著に刺激性が低いことが見出された。ヒトの盲験試験において、A H A エンハンサー、界面活性剤、および10重量%の親水性成分（たとえば、グリセリン）を含む、疎水性成分（たとえば、ワセリン）をベースとした軟膏剤0.5グラム（g）と、さらには、同一のエンハンサーおよび界面活性剤を用いた親水性成分（たとえば、P E G 4 0 0）をベースとした軟膏剤とを、参加者に滴下注入（i n s t i l l）してもらった。参加者の100%が、疎水性ビヒクルを用いた軟膏剤の方を好ましいとした。

【0185】

皮膚、前鼻孔、または液垂れが問題となるような箇所で使用することを目的とした配合物は、室温では実質的にゼラチン状であって、35℃未満の温度では容易に流れないような、十分な降伏点を有しているのが、最も好ましい。粘度は、本明細書に記載する粘度試験法を用いて測定する。ある種のゼラチン状ビヒクルは、それらが「溶融（m e l t）」したり、劇的に粘度が低下したりするような特徴的な温度を有していてもよい。この温度が、体温よりも高く、治療部位の組成物が過度の液垂れを起こさない様にできれば好ましい。したがって、この組成物の融点は、好ましくは32℃より高く、より好ましくは35℃より高く、さらにより好ましくは約37℃より高い。その融点としては、粘度が劇的に失われ始めるか、または100,000cps以下となる最低温度をとるものとする。

【0186】

別な方法として、配合物が、体温まで温めるとゲル化または増粘すると考えることもできる。たとえば、プルロニック（P l u r o n i c）F127をベースとする（たとえば、約17重量%より多く含む）、さらにはその他の同様の構造のポリキサマーをベースとする水性組成物は、4℃では比較的粘度が低い、体温にまで温めると極めて粘稠となる。これらの用途では、その粘度は35℃で測定するべきである。

【0187】

同様に、粘度および／または溶融温度は、結晶質または半晶質の乳化剤および／または疎水性キャリアたとえば高融点ワセリンを組み入れるか、または不溶性の充填剤／チキソトロップ剤を添加するか、または高分子量増粘剤（たとえば、ワセリンビヒクル中のポリエチレンワックス）を添加するかの、いずれかの方法によって、高くすることができる。高分子量増粘剤は、直鎖状であっても、分岐状であっても、あるいは少し架橋されていてもよい。その配合物が比較的柔らかであることと、特に創傷、発疹、もしくは感染領域の上、または前鼻孔の中に容易に適用することが可能となるように、容易に広げることができるのが、快適性のためには重要である。皮膚の上、前鼻孔の中、またはその他の高い粘度が望ましい領域で使用するのに特に好適なビヒクルは、40℃より高い融点を有する米国薬局方白色ワセリンである。

【0188】

（2）油中水型エマルジョン：

本発明の消毒剤成分は、エンハンサーおよび界面活性剤と組み合わせて、油中水型エマルジョンに配合することができる。特に好適な組成物には、少なくとも35重量%、好ましくは少なくとも40重量%、より好ましくは少なくとも45重量%、最も好ましくは少なくとも50重量%の油相を含む。本明細書で使用するとき、「油相（o i l p h a s e）」は、水中に不溶性であるか、または好ましくは23℃で存在する油の中に可溶性である、すべての成分からなる。そのようなエマルジョンを調製するための一つの方法が、本出願人の同時係属中の米国特許出願第09/966,511号明細書に記載されている。一般的に言えば、疎水性成分（油）を、場合により高分子量乳化剤を含む乳化剤と共に

容器 A の中で混合し、均質な組成物、次いで安定なエマルジョンが得られるに十分な温度に加熱する。典型的には、温度を少なくとも 60℃まで、好ましくは少なくとも 80℃まで、より好ましくは 100℃またはそれ以上まで上げる。別な容器 B の中で、親水性成分を混合するが、それに含まれるのは、下記のものの 1 種または複数である：水、親水性成分、エンハンサー、界面活性剤、および最終的な組成物の pH を調節するための酸／塩基。容器 B の内容物を、いずれの成分にも顕著な劣化を起こさせることなく安定した最終のエマルジョン組成物が得られるに十分な温度、典型的には 40℃より高い温度に、好ましくは 50℃より高い温度に、より好ましくは 60℃より高い温度に、加熱する。まだ熱い間に、容器 B を、高剪断ミキサーを用いながら、容器 A に加える。その組成物を連続的に混合しながら冷却 ($T < 40^{\circ}\text{C}$) するか、または内容物が均質に混合している限りにおいては、放冷してもよい。消毒剤が熱の影響を受けやすい場合には、冷却している時に混合しながら添加する。熱の影響を受けにくいものの場合には、それは、容器 A か容器 B のどちらかに加えてもよい。それらの組成物の粘度は、乳化剤のレベルを変化させるか；水の油相に対する比率を変化させるか；油相を選択（たとえば、より粘度の高い、またはより粘度の低い油（疎水性成分）を選択）するか；高分子量または微粒子増粘剤を添加するか、などによって、調節してもよい。

【0189】

（3）親水性ビヒクル：

本発明の消毒剤成分は、先に述べた親水性化合物をベースとするような、親水性成分の中に、場合によりエンハンサーおよび界面活性剤と組み合わせて、配合することができる。特に好適なものは、ポリエチレングリコール（PEG）、グリコール、およびそれらの組合せであるが、それには、場合により 1 種または複数のグリコールを含む、異なった分子量の PEG のブレンド物も含まれる。親水性成分をビヒクル（すなわち、最大量で使用されている成分であって、それには 1 種または複数の親水性化合物を含んでいてもよい）として使用する際には、好ましくは、疎水性ビヒクルを用いた無水またはほとんど無水の配合物について先に述べたのと同様な粘度および溶融温度特性を維持するように、それを選択すべきである。

【0190】

同様にして、結晶質または半晶質の親水性化合物たとえば十分に高い分子量の PEG を組み入れたり、不溶性の充填剤／チキソトロップ剤を添加したり、あるいは高分子量増粘剤を添加したりのいずれかを実施することによって、粘度を上げることもできる。高分子量増粘剤は、直鎖状であっても、分岐状であっても、あるいは少し架橋されていてもよい。その配合物が比較的柔らかであることと、特に前鼻孔の中、または創傷、発疹、もしくは感染領域の上に容易に適用することが可能となるように、容易に広げられることができるのが、快適性のためには重要である。この理由のために、特に好適なビヒクルは、液状または半固形状の PEG（PEG 400～1000）と、より結晶性の PEG（PEG 1000～2000）とのブレンド物をベースとしたものである。特に好適なものは、PEG 400 と PEG 1450 との 4：1 の比率のブレンド物である。

【0191】

本発明のある種の好ましい実施態様においては、その組成物は軟膏剤またはクリーム剤の形態をとっている。すなわち、組成物が比較的粘稠な形態であって、鼻の通路に塗布するのに適するようになっている。

【0192】

（4）水ベースの配合物：

本発明の水性組成物は、水が最大量で存在していて、そのため「ビヒクル」となっている。そのような系においては、抗菌組成物が治療領域から急速に分散して無くなってしまうことが無いように、組成物に比較的高い粘度を与えておくことが特に重要である。それらの配合物はさらに、組織によく付着するので、それにより発汗、液垂れ（たとえば、粘膜分泌液）、または軽度の洗浄などがあつたとしても、長時間にわたって目的の部位に消毒剤を送達することが可能となる。そのような高粘度は、増粘剤系によって与えることが

可能である。本発明の増粘剤系は、上述の消毒剤組成物と配合適性があり、そのため、適切な抗菌活性、化学的および物理的安定性、容認できる化粧品の性質、および患部領域に保持される適切な粘度与えることができる。

【0193】

本発明の組成物において使用するのに好適な増粘剤系は、極めて安定な粘弾性組成物を作ることができる。増粘剤のタイプと量とを変化させることによって、弾性の程度を、ほとんど純粋な粘稠組成物から、高度に弾性を有しさらにはゲル状の組成物まで、変えることができる。皮膚軟化剤を加える場合には、系の弾性および／または降伏応力を上げることによって、さらなる安定性が与えられ、非混和性の皮膚軟化剤が分離することを防止できる。しかしながら、過度に弾性のある組成物は化粧品として魅力的な製品を通常与えないので、弾性が高すぎるのは好ましくない。

10

【0194】

ここで重要なことは、本発明において使用される増粘剤系は、全体の濃度が比較的低くても、高い粘度を与えることができるという点である。その増粘剤系の全濃度は、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、好ましくは8重量%未満、より好ましくは5重量%未満、最も好ましくは3重量%未満である。増粘剤系の全濃度は、組成物の全重量を基準にして、0.5重量%程度に低いのが好ましい。しかしながら、ある種の実施態様においては、増粘剤系の全濃度は、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、1重量%よりも高い。

【0195】

20

増粘剤系としては、有機ポリマーまたは無機チキソトロップ剤たとえばシリカゲル、クレー（たとえば、ベトナイト、ラポナイト、ヘクトライト、モンモリロナイトなど）、さらには有機変性無機微粒子物質などが挙げられる。本明細書で使用する時、有機ポリマーは、組成物中にそれを存在させることによってその組成物の粘度が上昇するのであれば、増粘剤系の一部とみなす。そのような特性を有さないある種のポリマーもまた組成物中に存在させることはできるが、それらは組成物の粘度に顕著に影響することはない。本発明の目的においては、それらは増粘剤系の一部であるとはみなさない。たとえば、ある種のノニオン性ポリマーたとえば低分子量のポリエチレングリコール（たとえば分子量20,000未満のもの）は組成物の粘度を顕著に上げることはない。それらは、増粘剤系の一部というよりは、たとえば親水性成分の一部であるとみなす。

30

【0196】

増粘剤系は、1種または複数のノニオン性、カチオン性、アニオン性、双生イオン性、または会合性のポリマーから調製することができるが、ただしそれらは組成物の消毒剤およびエンハンサー成分に配合適性がなければならない。たとえば、たとえばカルボン酸基を含んでいるような、ある種の酸性エンハンサーが、それらのプロトン化された形態にあると、最も効果が高い。そのためには、その組成物が酸性のpHを有していることが必要である。この理由から、中和されたカルボン酸基をベースにした多くのアニオン性増粘剤は適していない。たとえば、ポリアクリル酸塩をベースとしたカルボポール（Carbopol）タイプの増粘剤は典型的には、5未満のpHではうまく増粘しないし、4.5のpHでは確実に増粘しない。したがって、より低いpH値（すなわち、酸性のエンハンサーが存在している場合）では、水性組成物がアニオン性ポリマーを用いて増粘されるならば、そのポリマーは、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、またはリン酸塩基をベースにしているのが好ましい。それらのポリマーは、それらの酸基のpKaが低いために、より低いpHで増粘することが可能である。この部類の好適なポリマーとしては下記のものが挙げられる：クラリアント・コーポレーション（Clarient Corporation）製のアリストフレックス（ARISTOFLEX）HMB（アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート／ベヘネス-25メタクリレートクロスポリマー）およびアリストフレックス（ARISTOFLEX）ASV（アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート／NVPコポリマー）。他の好適なスルホン酸ポリマーは、米国特許第5,318,955号明細書に記載されているものである。

40

50

【0197】

酸性のエンハンサー成分を含む組成物は、カチオン性またはノニオン性増粘剤を使用して増粘させるのが好ましいが、その理由は、それらが低いpHでよく機能を発揮するからである。さらに、ノニオン性およびカチオン性ポリマーの多くのものは、塩および他の添加剤のより高いレベルに耐えることができ、それでもなお高い粘度を維持できる。

【0198】

ノニオン性高分子量増粘剤の好適な群としては、以下のものが挙げられる：変性セルロース、グアー、キサンタンゴム、および他の天然ポリマー、たとえば多糖類およびタンパク質、ノニオン性のエチレン性不飽和モノマーをベースとし、少なくとも一つのコモノマーが少なくとも16個の炭素原子を有している会合性ポリマー、ならびにアクリレート、アクリルアミド、ビニルラクタム、酢酸ビニルおよびその加水分解誘導体、メチルビニルエーテル、スチレン、およびアクリロニトリルからなる群より選択されるエチレン性不飽和モノマーをベースとしたポリマー。

【0199】

カチオン性高分子量増粘剤の好適な群としては、以下のものが挙げられる：カチオン変性セルロース、四級化天然アミノ官能性ポリマー、ならびにアクリレート、アクリルアミド、ビニルラクタム、酢酸ビニル、メチルビニルエーテル、スチレン、およびアクリロニトリルからなる群より選択されるエチレン性不飽和モノマーをベースとしたポリマー。

【0200】

本発明の組成物において使用するためのカチオン性ポリマーは、恒久的に荷電している（permanently charged）四級ポリマー（四級アミンを含むポリマー、たとえばポリクオテルニウム（Polyquaternium）4、10、24、32、および37、これらについては以下に記載）、さらには、適切なプロトン酸を用いてプロトン化されている、プロトン化一級、二級、および三級アミン官能性ポリマー、のいずれからでも選択することができる。好適なプロトン化されたカチオン性ポリマーは、三級アミンをベースとしたものである。そのプロトン化カチオン性ポリマーは、過度の皮膚刺激性を生じないような適切な酸を用いてプロトン化されているのが好ましい。そのようなものとしては、たとえば以下のものが挙げられる：場合により酸素によって置換された（C1～C10）アルキルカルボン酸（たとえば、酢酸、アルファーヒドロキシ酸たとえば乳酸、グルコン酸、安息香酸、マンデル酸など）、（C1～C10）アルキルスルホン酸（たとえば、メチルスルホン酸およびエチルスルホン酸）、（C1～C10）アルキル水素硫酸塩（たとえば、メチル水素硫酸塩）および鉱酸（たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など）。

【0201】

プロトン化カチオン性ポリマーの上の電荷は、pHに依存する。この理由から、ポリマーが十分にプロトン化されるようにするために、pHを適切に調節して、好ましくは2～9.5、より好ましくは2～8、最も好ましくは2.5～7.5の範囲とするべきである。酸性エンハンサーを含む好適な組成物のpHは低く、典型的には2～5、好ましくは2～4とするべきである。特定のポリマーの上のアミンをすべてプロトン化する必要はない、ということに注目されたい。プロトン化のレベルは、ある程度、pHに依存するであろう。ある種のポリマーにおいては、皮膚刺激性を低く保って最適な増粘性を得るためには、存在しているアミン基のほんの少しのパーセントだけをプロトン化するのが好都合なこともあるが、それに対して、他のポリマーの場合には、アミン基の実質全部をプロトン化するのが好都合なこともある。このことは、当業者ならば容易に決めることができる。

【0202】

これらの四級、三級、二級、および一級アミン官能性ポリマーは、天然ポリマー、変性天然ポリマー、さらには合成ポリマーから選択することができる。これらのポリマーは、水性溶媒に可溶性であっても、膨潤性であってもよい。さらに、これらのポリマーは、疎水性側鎖を有していて、会合性のポリマーであってもよい。

【0203】

ポリマーは、水性組成物の中に、可溶性であるか、膨潤性であるか、または会合性であるか、に分類することができる。いくつかのポリマーは、それらの部類の内の一つまたは複数に分類されてもよい。たとえば、ある種の会合性ポリマーは、水系には可溶性である可能性がある。水系において、それらが可溶性と考えられるか、膨潤性と考えられるか、または会合性と考えられるかによって、本発明の組成物において使用するのに適したポリマーは、成膜性があっても無くてもよい。成膜性ポリマーは、活性な抗菌剤成分を患部に長時間保持することができる。このことは、ある種の用途においては望ましいものとなりうる。たとえば、いくつかの成膜性ポリマーは、塗布して乾燥させた後では、水で洗浄しても容易には落とすことができない組成物を作り上げることができる。

10

【0204】

本明細書で使用する時、可溶性ポリマーとは、希薄溶液（すなわち、水と各種のその他の親水性化合物を含むと定義された所望の水性溶媒系の中に0.01～0.1重量%）中で、十分な時間加熱して、溶解する可能性のある成分はすべて可溶化させた後では、たとえば、マサチューセッツ州ボストン（Boston, MA）のマルベルン・カンパニー（Malvern Co.）から入手可能なマルベルン・マステリサイザー・E・レーザー・パティクル・サイズ・アナライザー（Malvern Masterisizer E Laser Particle Size Analyzer）を使用した、光散乱測定法を用いて測定したときに、粒径が1ミクロンを超える、顕著に観察可能な粒子を含まないものである。

20

【0205】

本明細書で使用する時、膨潤性ポリマーとは、希薄溶液（すなわち、所望の水性溶媒系中に0.01～0.1重量%）の中で、十分な時間加熱して、溶解する可能性のある成分はすべて可溶化させた後では、たとえば、マルベルン・マステリサイザー・E・レーザー・パティクル・サイズ・アナライザー（Malvern Masterisizer E Laser Particle Size Analyzer）を使用した、光散乱測定法を用いて測定したときに、粒径が1ミクロンを超える観察可能な粒子を、顕著な（すなわち、検出可能な）数で含んでいるものである。

【0206】

本明細書で使用する時、会合性ポリマーとは、12個を超える、好ましくは16個を超える炭素原子のポリマー1分子あたりに、3個以上の疎水性鎖を有しているものである。そのようなポリマーについては、後に述べる。

30

【0207】

可溶性ポリマー：カチオン性天然ポリマー誘導体

カチオン変性セルロース系ポリマーは、水に可溶性であるとの記載が文献にある。そのようなポリマーは、本発明においては有用であることが見出された。最も好ましい変性セルロース製品は、商品名セルクアット（CELQUAT）（ニュージャージー州ブリッジウォーター（Bridge Water, NJ）のナショナル・スターチ・アンド・ケミカルズ・コーポレーション（National Starch and Chemicals Corp.）製）およびユーケア（UCARE）（ニュージャージー州エジソン（Edison, NJ）のアメルコール・コーポレーション（Amerchol Corporation）製）として販売されている。セルクアット（CELQUAT）は、ポリエトキシ化セルロースと塩化ジメチルジアリルアンモニウムとのコポリマーであって、コスメティック・トイレタリー・アンド・フラグランス・アソシエーション（Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association）（CTFA）名称では、ポリクオテルニウム（Polyquaternium）-4である。

40

【0208】

ヒドロキシエチルセルロースのアルキル変性四級アンモニウム塩、および塩化トリメチルアンモニウム置換エポキシドもまた使用可能である。そのポリマーは、CTFA名称ではポリクオテルニウム（Polyquaternium）24であり、ニュージャージー

50

州エジソン (Edison, NJ) のアメルコール・コーポレーション (Amerchol Corp.) から、クアトリソフト (QUATRISOFT) LM-200として市販されている。

【0209】

使用可能で、特に適したタイプのカチオン性多糖類ポリマーは、カチオン性グアーゴム誘導体、たとえばグアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド (ローヌープーラン (Rhône-Poulenc) から商品名「ジャガー (JAGUAR) として市販) である。

【0210】

可溶性ポリマー：カチオン性合成ポリマー

本発明において有用な合成カチオン性直鎖状ポリマーは、カチオン電荷密度が極めて高いのが好ましく、一般に、10重量%を超える、好ましくは25重量%を超える、より好ましくは50重量%を超えるカチオン性モノマーを含んでいる。このことによって、化粧品としての良好な感触が得られ、水溶解度も実際に改良することができる。一般的に言って、本発明において有用なポリマーは、一般的に5重量%未満のポリマーで増粘効果が得られるに充分であるが、ローション剤／クリーム剤／軟膏剤がぬるぬるしたり、糸を引いたりする感触を与えるほどに高くないはない分子量を有する。十分な増粘が起きる分子量にはポリマーの組成が劇的に影響するが、ポリマーは、好ましくは少なくとも250,000ダルトン、より好ましくは少なくとも500,000ダルトンの分子量を有する。そのポリマーは、好ましくは3,000,000ダルトン以下、より好ましくは1,000,000ダルトン以下の分子量を有する。ホモポリマーは、メタクリロイルオキシアルキルトリアルキルアンモニウム塩、アクリロイルオキシアルキルトリアルキルアンモニウム塩、および／または四級化ジアルキルアミノアルキルアクリルアミジン塩から調製するのが好ましい。ポリマーが、以下のものからなる群より選択される少なくとも2種のモノマーからのコポリマーであるのが好ましい：アクリル酸トリアルキルアミノアルキルおよびメタクリル酸トリアルキルアミノアルキル、ジアルキルジアリルアンモニウム塩、アクリルアミドアルキルトリアルキル塩、メタクリルアミドアルキルトリアルキル塩、およびアルキルイミダゾリニウム塩、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルカプロラクタム、メチルビニルエーテル、アクリレート、メタクリレート、スチレン、アクリロニトリル、およびそれらの組合せ。典型的には、塩の場合には、その対イオンは好ましくは F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、および $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (ここで、 $n=0\sim4$) である。

【0211】

四級化の程度を変化させた各種の四級コポリマーを、メチル、エチル、またはプロピル側鎖を有するアミノアクリレートのホモポリマーまたはコポリマーをベースとして、合成することができる。それらのモノマーは、他のノニオン性モノマーと共重合させることも可能であり、それに含まれるのは、塩化2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムおよび臭化2-メタクリルオキシエチルメチルジエチルアンモニウムのホモポリマーのような四級アクリルホモポリマー；および水溶性モノマーを含めた四級アクリレートモノマーのコポリマー、たとえば、ペトロライト・プロダクト (Petro-lite Product) No. Q-0043であって、これは直鎖状四級アクリレートとアクリルアミドとの特許権の存在するコポリマー (4~500万MWの高分子量) である。

【0212】

その他の有用な可溶性カチオンポリマーは、ポリアクリロニトリルのブロックに結合されたポリ (N, N-ジメチルアミノプロピル-N-アクリルアミジン) (ジエチル硫酸塩を用いて四級化されている) である。このブロックコポリマーは、ニュージャージー州パターソン (Paterson, NJ) のリポ・ケミカルズ・インコーポレーテッド (Lipo Chemicals Inc.) から、商品名ハイパン (Hypan) QT-100として入手可能である。そのものは水性の系を増粘させる効果が極めて高く、また良好な化粧品的感触を有している。しかしながら、このポリマーは、入手したままでは、不快なアミン臭を有している。その臭気は、適切な香料を用いてマスキングすることが可能で

あるが、配合する前に（たとえば、溶媒洗浄プロセスを用いて）除去して、それにより、その配合物を香料なしで供給できるようにするのが好ましい。好適な組成物には、香料も着色剤も含まない。

【0213】

好適なカチオン性ポリマーとしては、たとえば、1-ビニル-2-ピロリジンと1-ビニル-3-メチル-イミダゾリウム塩（たとえば、クロリド塩）とのコポリマーであって、業界では、コスメティック・トイレタリー・アンド・フラグランス・アソシエーション（Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association）（CTFA）によってポリクオテルニウム（Polyquaternium）-16と呼ばれているものが挙げられる。この物質は、ビー・エー・エス・エフ・ワイワンドット・コーポレーション（BASF Wyandotte Corp.）（米国ニュージャージー州パーシッパニー（Parsippany, NJ, USA））から、商品名ルビクアット（LUVIQUAT）（たとえば、ルビクアット（LUVIQUAT）FC370）として市販されている；1-ビニル-2-ピロリジンとメタクリル酸ジメチルアミノエチルのコポリマー、業界（CTFA）においてはポリクオテルニウム（Polyquaternium）-11と呼ばれている。この物質は、ニュージャージー州ウェイン（Wayne, NJ）のアイ・シー・アイ・コーポレーション（ICI Corp.）から、商品名ガフクアット（GAFQUAT）として市販されている；カチオン性ジアリル四級アンモニウム含有ポリマーで、たとえば、塩化ジメチルジアリルアンモニウムホモポリマー、およびアクリルアミドと塩化ジメチルジアリルアンモニウムとのコポリマーであって、業界（CTFA）においてはそれぞれ、ポリクオテルニウム（Polyquaternium）6およびポリクオテルニウム（Polyquaternium）7と呼ばれている。

【0214】

可溶性ポリマー：ノニオン性

文献においては、各種のセルロースエーテルが水に可溶性であると報告されている。ノニオン性であり、有用であることが判っているこの部類の物質としては以下のものが挙げられる：メチルヒドロキシプロピルセルロース（デラウェア州ウィルミントン（Wilmington, DE）のアクアロン（Aqualon）からベネセル（BENECEL）MP943として入手可能）；ヒドロキシプロピルセルロース（アクアロン（Aqualon）からクルーセル（KLUCEL）（LF、GF、MF、HF）として入手可能）；ヒドロキシブチルメチルセルロース（3.5%ヒドロキシブチルおよび30%メトキシル）（ニューヨーク州オンタリオ（Ontario, NY）のサイエンティフィック・ポリマー・プロダクツ（Scientific Polymer Products）から）；およびヒドロキシエチルセルロース（アクアロン（Aqualon）から商品名ナトロゾル（NATROSOL）として入手可能）。キサンタンゴム、グアー、イナゴマメゴム、およびその他の多糖類もまた好適となるであろう。これらのポリマーは、植物源から生産されてもよいし、あるいは、微生物の細胞培養から産生することもできる。ポリビニルアルコール（PVA）もまた適している可能性がある。たとえば、ポリ酢酸ビニルから約87%の加水分解率で製造されたPVAは、室温で高い水溶性を有している。加水分解率がより高いものは徐々に、より結晶性となり、溶液にするには加熱する必要があるかもしれない。ゼラチンやペクチンのようなタンパク質増粘剤もまた、有用となりうる。

【0215】

その他の可溶性ポリマー

たとえば米国特許第6,123,933号明細書に記載があり、クラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から商品名ダイアフォーマー（DIAFORMER）Z-711、Z-712、Z-731、およびZ-751として市販されている、アミンオキシドポリマーも有用である。さらに、双生イオン性ポリマーたとえば、クラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から商品名ダイアフォーマー（DIAFORMER）Z-400として市販されているメタクリロイルエチルベ

タイン／アクリレートコポリマーもまた使用することができる。米国特許第6, 590, 051号明細書に記載のある双生イオン性ポリマーもまた有用となりうる。

【0216】

天然由来のカルボン酸官能性ポリマーたとえばヒアルロン酸および天然ポリマーの誘導体たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸およびその他のアルギネートポリマー、フコゲル (Fucogel、3種のモノーサッカライド、フコース、ガラクトース、およびガラクトツロン酸からなる多糖類)、ヒアルロン酸、などのカルボン酸官能性ポリマーもまた有用となりうる。たとえば、カルボン酸、ホスホン酸、またはスルホン酸官能性モノマーをベースとした合成ポリマーもまた有用となりうるが、それには以下のものが挙げられる (これらに限定される訳ではない) : アクリル酸、メタクリル酸、無水マレイン酸、無水イタコン酸、ナトリウムAMPS (2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸のナトリウム塩)、スルホプロピルアクリレートまたはメタクリレート、スルホメチル化アクリルアミド、アリルスルホネート、ビニルスルホン酸ナトリウム、それらの組合せ、または、これらまたはその他の重合性カルボン酸またはスルホン酸の他の水溶性形態から誘導されるポリマー。

【0217】

膨潤性ポリマー

わずかに架橋された、多くの膨潤性ポリマーが、水性溶媒系において増粘剤として機能する。一般的に、それらの膨潤性ポリマーが好ましいが、その理由は、手に汗をかいたり、処置の後に水に曝露させたりしても、「ぬるぬるする (slimy)」傾向が低いからである。過度に架橋させると、組成物の粘度を向上させるに十分な膨潤ができないポリマーとなってしまうであろう。化学的な架橋剤を使用する場合に、十分な膨潤をさせるためには、架橋剤の濃度は極めて低く、乾燥ポリマーの重量を基準にして、たとえば約1000 ppm未満、好ましくは500 ppm未満とする。

【0218】

本発明の組成物において使用するのに適した架橋ポリマーの部類としては以下のものが挙げられる : アクリルアミド、ならびに、トリアルキルアミノアルキルアクリレートおよびメタクリレート塩、ジアルキルジアルアンモニウム塩、アクリルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム塩、メタクリルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム塩、およびイミダゾリニウム塩を含むモノマーからなる群より選択される少なくとも1種のその他の四級モノマー。その対イオンは、好ましくは F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、および $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (ここで、 $n=0\sim4$) である。他のコモノマーを加えてもよいが、そのようなものとしては以下のものが挙げられる : N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクタム、メチルビニルエーテル、アクリレート、メタクリレート、スチレンなど。特に好適なポリマーは、ポリ (2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロリド) ポリジメチルアミノエチルメタクリレートであって、このものはCTFA命名では、ポリクオテルニウム (Polyquaternium) 37である。その他の好適なポリマーには、アクリルアミドおよびメタクリロイルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロリドを含み、このものは、CTFA命名でポリクオテルニウム (Polyquaternium) 32に一致する。これらは、バージニア州サフォーク (Suffolk, VA) のアライド・コロイズ・インコーポレーテッド (Allied Colloids Inc.) から、サルケア (SALCARE) SC95、SC96、およびSC92として市販されている。

【0219】

その他の膨潤性ポリマー (すなわち、わずかに架橋されたポリマー) は、電離放射線を照射して架橋させることにより調製することができる。たとえば、N-ビニルラクタム、たとえばN-ビニルピロリドンのポリマーは、ガンマ線照射に曝露すると、分子量が増加して、実際に架橋する可能性がある。このように架橋させることによって、より効率的な増粘が可能となり (あるレベルの粘度を達成するのに必要なポリマーが少なくてすむ)、改良された化粧品感触が得られる。ガンマ線照射に曝露すると架橋が生じる他のポリマー

としては以下のようなものが挙げられる：ルビクアット（L U V I Q U A T）H M 5 5 2（ビニルイミダゾリウムメトクロリドとビニルピロリドンとのコポリマー、C T F A 命名のポリクオテルニウム（P o l y q u a t e r n i u m）- 1 6 に一致）、およびガフクアット（G A F Q U A T）H S - 1 0 0（ビニルピロリドン／メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリドコポリマー、C T F A 命名のポリクオテルニウム（P o l y q u a t e r n i u m）- 2 8 に一致）のようなポリマー。

【0220】

ポリ不飽和モノマーたとえばマレイン酸ジアリルを使用した化学的な架橋もまた有用となりうる。その他の好適な架橋剤は、複数のエチレン性不飽和を有する化合物であって、そのエチレン性の基は、ビニル基（置換ビニル基たとえば、イソプロペニル基を含む）、アリル基、および／またはメタアリル基であり、それらの基は窒素原子または酸素原子に結合されている。本明細書で使用する時、ビニル、アリル、およびメタアリル基には置換誘導体も含まれる。化合物の例としては、ジビニル、ジアリルもしくはジメタアリルエステル、エーテル、アミド、または尿素などが挙げられる。具体例は、米国特許第5, 225, 473号明細書（デュアン（D u a n））および米国特許第4, 931, 282号明細書（アスムス（A s m u s）ら）に開示されている。

【0221】

一連の架橋ポリビニルピロリドン（P V P）物質は、マレイン酸ジアリルを用いた共有結合的な架橋によるか、あるいは、直鎖状のP V P粉末を放射線架橋させることによって調製されていた。それらの方法によって調製された架橋P V Pは、コロイド粒子を作ることができ、それらは水溶液中において高度に膨潤性があり、そのため粘稠な溶液が得られる。それらのポリマーがノニオン性でもあって、カチオン性賦形剤とは優れた配合可能性を有している。

【0222】

アニオン性の膨潤性高分子量増粘剤もまた有用となりうる。先に述べたように、カルボン酸官能性エンハンサーを含む（そして、その結果として低p Hで配合される）抗菌組成物と共に使用するのに好適なアニオン性ポリマーは、スルホン酸、スルホン酸塩、ホスホン酸、またはリン酸塩基を有するポリマーである。

【0223】

会合性ポリマー

同様に、会合性ポリマーを使用して本発明の組成物を増粘させることも可能である。そのようなポリマーは、疎水性、または疎水性側鎖のファン・デ・ワールス（V a n d e W a a l s）会合の結果として増粘する。そのような会合性ポリマーは、それら自体は比較的分子量であるにもかかわらず、粘稠ないしはゲル化された水溶液を形成することができる。アルコール可溶性のポリマーは、長鎖疎水性基を付加させることによって変性させることが可能である。そのような会合性ポリマーの好適な部類は、ノニオン性のエチレン性不飽和モノマーをベースとするものであって、そこでは、少なくとも1種のコモノマーは、少なくとも12個、好ましくは少なくとも16個の炭素原子を有している。

【0224】

一例を挙げれば、セチルヒドロキシエチルセルロースであって、このものはアクアロン（A q u a l o n）からナトロゾル・プラス（N A T R O S O L P L U S）として入手可能であり、それが作り出す粘度を上げるために、会合メカニズムを利用している。セチルアルキル基のグラフトされた側鎖が、近隣のアルキル疎水性化合物と会合することができる。これらのポリマー間の会合は、ポリマーの増粘効率を劇的に向上させることができる。長鎖のアルクリル、アルケニル、およびアラルキル基もまた好適となりうる。たとえば、また別な好適な会合性ポリマーはアルシトフレックス（A r s i t o f l e x）H M Bであって、このものは、アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート／ベヘネスー25メタクリレートのクロスポリマーであって、クラリアント・コーポレーション（C l a r i a n t C o r p .）から入手可能である。

【0225】

(5) 無希釈組成物：

本発明の消毒剤組成物はさらに、治療部位に対して、無希釈の形態で、あるいは迅速に蒸発してその後に無希釈組成物を残すような揮発性溶媒中の形態で投与してもよい。そのような組成物は、固形状、半固形状または液状であってよい。その組成物が固形状であるような場合には、消毒剤および／またはエンハンサーおよび／または界面活性剤は、場合によりマイクロカプセル化して、持続的に送達させたり、投与が容易な粉末の生産を容易にしたりすることも可能である。別な方法として、組成物を、他の成分を加えることなくミクロン化して微粉末とすることもできるし、あるいは、場合により、粉末の生産を容易とする充填剤およびその他の成分が含まれていてもよい。好適な粉末には以下のものを含むが、これらに限定される訳ではない：炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマー。

10

【0226】

疎水性消毒剤を使用する場合、疎水性薬剤をミクロン化するための方法を使用することができるが、そこでは、米国特許第6,746,635号明細書に記載されている方法のようにして、ポリマーをまったく含まない第一の溶媒の有効量の中に疎水性薬剤を溶解させる。その疎水性薬剤とその溶媒は、連続相を有する混合物を形成する。その混合物の中に、第二の溶媒、次いで水溶液を導入する。水溶液を導入することにより、疎水性薬剤の沈殿が起こり、平均粒径1ミクロン以下のミクロン化された疎水性薬剤の組成物が得られる。鼻またはその他の組織に送達させるために使用される粒径は、適切な部位に直接送達させるために、顕著に大きなものであってもよい。たとえば、肺を経由させることなく、鼻、鼻腔、および／または咽頭に消毒剤粉体を投与するためには、より大きな粒子が要求されることもあり得る。

20

【0227】

場合により、生体接着性ポリマーを、無希釈組成物さらにはその他の物理的形状に加えることもできる。多くの好適な生体接着性ポリマーが、国際公開第93/21906号パンフレットにおいて論じられている。特に重要な、代表的な生体接着性ポリマーとしては、H. S. ソウニー (H. S. Sawhney)、C. P. パサク (C. P. Pathak) および J. A. フベル (J. A. Hubell)、Macromolecules、1993、26、581～587に記載されている下記のような、生体崩壊性 (bioerodible) ヒドロゲルが挙げられる：ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ酸無水物、ポリアクリル酸、アルギネート、キトサン、ポリ (メタクリル酸メチル)、ポリ (メタクリル酸エチル)、ポリ (メタクリル酸ブチル)、ポリ (メタクリル酸イソブチル)、ポリ (メタクリル酸ヘキシル)、ポリ (メタクリル酸イソデシル)、ポリ (メタクリル酸ラウリル)、ポリ (メタクリル酸フェニル)、ポリ (アクリル酸メチル)、ポリ (アクリル酸イソプロピル)、ポリ (アクリル酸イソブチル)、およびポリ (アクリル酸オクタデシル)。好適なポリマーは、ポリアクリル酸 (たとえば、カルボマー) およびポリ (フマル酸-共-セバシン酸) である。その他の生体接着性および生体崩壊性ポリマーについては、米国特許第6,746,635号明細書に記載がある。特に好適なものは、わずかに架橋されたポリアクリル酸であって、たとえば、ビー・エフ・グッドリッチ (B F Goodrich) によりカルボポール (CARBOPOL) のブランドで販売されているものである。

30

40

【0228】

抗菌組成物には、適切な固体相またはゲル相の担体または賦形剤がさらに含まれていてもよい。そのような担体または賦形剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマー。

【0229】

本発明による無希釈消毒剤組成物は、加圧容器またはネブライザーからのエアゾルスプレーの剤形で簡便に投与することも可能であり、その際には適切な噴射剤、たとえばジク

50

ロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他適切なガスを使用する。加圧エアゾル剤の場合、計量された量を投与できるようにしたバルブを備えることによって、その投与単位を決めることができる。吸入器または注入器で使用するためのたとえば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と、たとえばラクトースまたはデンプンのような適切な散剤ベースとの粉体混合物を含むように、配合してもよい。当業者ならば、余分な実験をしなくても、エアゾル剤を製造するための各種パラメーターや条件を容易に決めることが可能である。いくつかの実施態様においては、肺に直接送達させるために、吸入式の投薬が好ましい。いくつかのタイプの定量吸入器を、吸入による投与のために通常使用する。それらのタイプの用具としては、定量吸入器（MDI）、呼吸作動型MDI、乾燥粉末吸入器（DPI）、MDIと組み合わせたスプレー／ホールディング・チャンバー、およびネブライザーなどが挙げられる。エアゾル剤送達システムの調製方法は、当業者には周知である。一般的に言って、そのようなシステムには、その薬剤の生物学的性質を顕著に損なうことがない、成分を使用すべきである（たとえば、シアラ（Sciarra）およびキューティ（Cutie）『Aerosols』、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンス（Remington's Pharmaceutical Sciences）第18版、1990、p. 1694～1712を参照されたい）。

10

【0230】

それらの化合物は、たとえば慣用される坐剤ベースたとえばカカオ脂または他のグリセリドを含む、たとえば坐剤または滞留浣腸（retention enema）のような、直腸用または腔用の組成物として配合することも可能である。

20

【0231】

粘度

本発明のある好適な組成物は、局所に適用するのが容易なように、少なくとも500センチポイズ（cps）の粘度を有している。好ましくは本発明の組成物は、少なくとも1,000cps、さらにより好ましくは少なくとも10,000cps、さらにより好ましくは少なくとも20,000cps、さらにより好ましくは少なくとも50,000cps、さらにより好ましくは少なくとも75,000cps、さらにより好ましくは少なくとも100,000cps、さらにより好ましくは少なくとも250,000cpsの（そしてさらには、約500,000cps、1,000,000cps、またはそれ以上の高い）粘度を有する。その粘度は、以下において「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。32～37℃である哺乳動物の組織に適用した後でさえも、高い粘度を有している配合物が好ましい。ある種の任意成分、たとえばエンハンサー、親水性化合物、疎水性化合物などが、粘度に対して（プラス側、またはマイナス側に）影響を与える可能性があるので、測定する粘度は最終的な組成物の粘度である。

30

【0232】

しかしながら、ある種の用途、たとえば中耳感染や慢性副鼻腔炎の治療の場合には、より低い粘度の組成物を使用することも可能である。たとえば、中耳の疾患（たとえば、中耳炎または中耳の感染症）は、1000cpsより低粘度の本発明の組成物を用いて、外耳を通して、鼻を通して、あるいはエウスタキヤ管の中により容易に投薬することにより処置してもよい。粘度は、本明細書に記載する粘度試験法により測定する。好適な組成物は、32℃に温めたときでも、上述の粘度限界に適合する。最も好適な組成物は、35℃に温めたときでも、上述の粘度限界に適合する。

40

【0233】

送達方法および用具

本発明の抗菌組成物は、単一の複合配合物として、または複数の成分として、医療専門家に提供することができる。たとえば、組成物を、一つの構成成分には消毒剤成分を含み、一つの構成成分にはエンハンサーを含む、（たとえば、二つの別々の容器に入れるか、または同一の容器の中の二つの区画に入れた）二成分型として提供することができる。組成物のその他の成分は、その二成分型のいずれか一方に組み入れることができる。別な方

50

法として、他の成分を第三の成分に加えることもできる。

【0234】

本発明を実施する際の、局所的抗菌剤治療の療法には、本明細書に記載の組成物の安全で有効な量を、感染を受けたかまたは危険にさらされている皮膚、創傷、または粘膜、特に、微生物の汚染を特に受けやすい鼻腔および通路に直接適用することが含まれる。適用の用量と頻度は、治療すべき症状、消毒剤および任意成分のエンハンサーの濃度、死滅させるべき微生物など、多くの因子に依存する。典型的には、ほとんどの投与において、組成物は、少なくとも 10 mg/cm^2 (組織)、好ましくは少なくとも 20 mg/cm^2 (組織)、より好ましくは少なくとも 30 mg/cm^2 (組織)、最も好ましくは少なくとも 50 mg/cm^2 (組織) の用量で投与する。投与は、1日またはそれ以上において、1日に1度だけ、または複数回 (たとえば、2～4回) とすることができる。典型的には、その組成物は、1～7日にわたって1日1～2回投与する。たとえば、前鼻孔をデコロナイズするには、1～5日にわたって、1日に1～3回、鼻腔あたり0.25グラム (g) の用量で投与する必要がある。膿痂疹の治療では、3～10日にわたって、1日1～3回、約 0.5 g/15 cm^2 投与する必要がある。

10

【0235】

本発明の組成物は、各種の方法を用いて投与することができる。典型的には、組成物を、皮膚および/または粘膜組織の中に浸透できるような方法で、皮膚および/または粘膜組織に投与するが、これは、組織を通して血流の中へ送達するのとは対照的である。このことによって、治療を必要とする部位においてその組成物が局所的に高濃度となる。この送達は、スプレー、浸漬、ぬぐい、滴下、注入、タオル法、吸入などにより、治療すべき領域で実施することができる。

20

【0236】

本発明の方法においては、消毒剤組成物は、哺乳動物の組織 (たとえば、皮膚および/または粘膜の表面) に送達するのに適した配合物として得ることができる。好適な配合物としては、下記のもものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、軟膏剤、ローション剤、バーム剤、ワックス剤、軟膏剤、溶液、懸濁液、分散液、油中水型または水中油型エマルジョン、マイクロエマルジョン、ペースト剤、散剤、油剤、口中錠、大型丸剤、およびスプレーなど。

【0237】

それらの組成物は、加圧容器からスプレーすることも可能である。たとえば容器を圧迫するような外部手段によるか、機械的なポンプを使用するか、あるいは噴射剤を使用することにより、圧力を与えることができる。好適な噴射剤としては、以下のものが挙げられる：クロロフルオロカーボン (CFC)、ヒドロクロロフルオロカーボン (HCFC)、ヒドロフルオロカーボン (HFC)、ヒドロフルオロエーテル (HFE)、ペルフルオロ化アルカン、および (C1～C5) アルカン、さらには亜酸化窒素およびジメチルエーテル。

30

【0238】

フォーム剤として投与する場合には、たとえば、フロリダ州ポンパノビーチ (Pompano Beach, FL) のエア・スプレー・インターナショナル (Air Spray International) からのF2・フィンガー・ポンプ・フォーマー (F2 Finger Pump Foamer) のような、通気ディスペンサー (aerating dispenser) から組成物を分配することができる。別な方法として、先に記載したような適切な噴射剤を用いて、フォームを発生させることも可能である。

40

【0239】

極めて高い粘度の配合物の場合には、その組成物を実質的に固形の剤型にし、その組成物を治療すべき組織の中または上に置くことにより投与してもよい。たとえば、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 属を根絶させるために小型の坐剤タイプの送達物を前鼻孔の中に配置してもよい。

【0240】

50

本発明の抗菌組成物を接触させる所望の位置に応じて、当業者周知のその他各種の投与モードを用いることができる。たとえば、中耳の疾患（たとえば、中耳炎または中耳の感染症）は、本発明の組成物を鼻を通してエウスタキ管の中に投与することにより処置することができるし、あるいは、鼓膜を通して中耳の中に直接注入することも可能である。配合物を、注射筒を用いて鼓膜を横切らせてもよいし、あるいは、拡散によってそのようにしてもよい。鼓膜を横切った拡散を促進させるには、経皮吸収促進剤を使用してもよい。

【0241】

皮膚または粘膜組織に適用するために、たとえば組成物を、押出し容器たとえばフレキシブルチューブ、ブロー／フィル／シール容器（blow／fill／seal container）、パウチ、カプセルなどから、組織に直接適用してもよい。この実施態様においては、メインの容器そのものを用いて組成物を直接組織の上に送ってもよいし、あるいは、別のアプリケーターに組成物を送るのに使用してもよい。たとえば、鼻またはその他の局所的な組織に送達するために、チューブから組成物を直接分配し、各種の手段を用いて広げることができるが、それには、鼻の外側を繰り返しつまんでもよいし、あるいは、チューブの先端を用いるか、別な用具たとえばスパチュラ、綿、レーヨンもしくは他の天然または合成系の繊維スワブを用いてぬぐってもよい。

【0242】

フォームチップを用いたアプリケーター、ブラシなどを用いたアプリケーターを含め、他のアプリケーション用具を使用してもよい。ここで重要なことは、そのアプリケーターが、組織に対して必要とされる量の組成物を送達することができなければならない、ということである。したがって、ほとんどの場合においては、アプリケーター用具たとえばウェブやスワブは、乾燥ウェブの50重量%を超えて、好ましくは乾燥ウェブの100重量%を超えてアプリケーターウェブの上にコーティングする。（スワブの上では、ウェブの重量のみが含まれ、アプリケータースティックは含まれない）。押出し容器は、各種の単一層、積層、あるいは共押出し構造で製造することができる。構成材料としては、以下のものが挙げられる：ポリオレフィンたとえば、低密度、中密度または高密度ポリエチレン（低密度および線状低密度ポリエチレンを含む）、ポリプロピレン、さらにはエチレンおよび／またはプロピレンと、他の極性または非極性のモノマーとのコポリマー；ポリアミドたとえばナイロン、ポリエステルたとえばポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート；ポリウレタン、ポリアクリレートなど。いくつかの構成物質においては、配合物の1種または複数の成分が蒸発するのを防止するために、バリアー材料を含んでいるのが好ましいこともある。好適なバリアー材料としては、以下のものが挙げられる：ポリエステル（たとえば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートおよびポリブチレンテレフタレートなど）、フッ素化物層たとえばポリテトラフルオロエチレン（PTFE、たとえば、テフロン（登録商標）（TEFLON（登録商標）））、ポリアミド（たとえば、ナイロン）、クロロトリフルオロエチレン（アクラー（ACLAR））、ポリフッ化ビニリデン、さらにはペルフルオロ化モノマーと部分フルオロ化モノマーとのコポリマーたとえば、テトラフルオロエチレン／ヘキサフルオロプロピレン／フッ化ビニリデンのコポリマー（ダイネオン・カンパニー（Dyneon Company）からのTHV・フルオロサーモプラスチック（THV Fluorothermoplastic））、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン（PVC、たとえば、サラン（SARAN）HB）、エチレンビニルアルコール（EVOH）、ポリオレフィン（たとえば、ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、およびそれらの組合せ）。配向させたり、2軸配向させたりしたポリマーは特に好適である。

【0243】

特に好適なバリアー構成材料としては以下のものが挙げられる：金属フォイルバリアーたとえば、アルミニウムフォイル積層物、HDPE、PET、PETG、ポリエステルおよびポリオレフィン（特にPET／HDPEまたはHDPE／PET／HDPE）のPE

N積層物、PETおよびEVOHの積層物、2軸配向ナイロン、PVDC、ナイロン／EVOH／ナイロン（オキシシールド（OXYSHIELD）OUB-R）、クロロトリフルオロエチレンおよびその積層物、酸化ケイ素（ SiO_x 、ここで $x=0.5\sim 2$ 、好ましくは $1\sim 2$ ）でコーティングした熱可塑性プラスチックを含むセラミック層、およびセラミックコーティングしたPET（ニュージャージー州オークリッジ（Oak Ridge, NJ）のCCL・コンテナ／チューブ・ディビジョン（CCL Container／Tube Division）から入手可能なセラミス（CERAMIS））。

【0244】

抗菌組成物は粘膜表面に、たとえば、頸部キャップ、ダイヤフラム、ならびに固形マトリックスたとえばタンポン、綿スポンジ、スワブ、フォームスポンジ、および坐剤などのような送達用具を使用して適用することができる。したがって、本発明の組成物は、たとえば布、スポンジ、紙製品（たとえば、紙タオル、小タオル、およびワイプ）、タンポン、アンダーキャスト・パディング（undercast padding）、およびデンタルフロスなどの中に組み入れる（たとえば、それらから送達される）こともできる。

【0245】

いくつかの実施態様においては、アプリケーションャーを使用して、適切な位置、たとえば膣、鼻腔、直腸などの粘膜表面上に用具および／または抗菌組成物を配置してもよい。そのようなアプリケーションャーの例としては、たとえば、タンポンや坐剤の挿入に通常使用される、板紙製またはプラスチック製チューブアプリケーションャーが挙げられる。

【0246】

本発明の組成物は、組織へ送達させるための各種の基材から送達させることができる。たとえば、ワイプまたはパッド用い、それらが組織に接触したときに、その組成物の少なくとも一部をその組織に与えることによって、それらから組成物を送達することができる。鼻腔に適用する場合には、不織布のスワブたとえば「Qチップ（Q-tip）」ブランドのスワブによって、フォームチップアプリケーションャーなどに組成物を与えることができる。その基材を用いて、実質的に即座に組成物を送達することもできるし、あるいは、組織に接触させておくこともできる。たとえば、筒状の形態の基材を、適切なアプリケーションャーを用いて前鼻孔に送り、そして前鼻孔の中に残しておくこともできる。用具を環状に設計することによって、患者が自由に鼻で息をしながら、有効成分を送達させることができる。

【0247】

さらに、本発明の組成物を、皮膚、粘膜、創傷などに接触する医療用具の上に塗布することも可能である。そのような用具の例としては、カテーテルたとえば、尿路カテーテルおよび血管アクセスカテーテルなどが挙げられる。

【0248】

以下の実施例によって、本発明の目的および利点をさらに説明するが、それらの実施例に引用される具体的な物質およびそれらの量、さらにはその他の条件および詳細が、本発明を限定すると不当に受け取ってはならない。

【0249】

試験プロトコル

組織上での微生物の死滅

本発明の組成物の多くのものは、哺乳動物の組織たとえば皮膚および粘膜組織の上の微生物を死滅させることを目的としている。その死滅の程度は、以下の方法により求めることができる。対象から対象となる微生物に自然コロナイズされた者を識別する。この方が、非常在菌を用いて人工的にコロナイズされた組織の場合より方法よりも好ましい。たとえば、前鼻孔をスワブし、そのスワブを培養することによって、前鼻孔の中でスタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（SA）がコロナイズされている対象を識別することができる。通常これを少なくとももう1回繰り返して、その対象が「慢性の保菌者」、すなわち、その人が常時またはほとんど常時その微生物を保菌していることを確認する。さらに、スワブをさらに治療の開始前数日間取って、

10

20

30

40

50

その対象が真の保菌者である確率を高めることもできる。次いでその対象に、所定の組成物を、表示された用量とある頻度で用いて処置する。前鼻孔をさらにもう一度スワブして、細菌が減少、または根絶された（デコロナイズされた）かどうかを調べる。配合物が5日未満、好ましくは72時間未満、より好ましくは48時間未満、最も好ましくは24時間以内にSAを根絶しているのが、好ましい。皮膚についても同様の手順を用いるが、ただし治療部位とは異なる対照部位は、治療の日を選択してもよい。この場合、対数減少を求めることができる。皮膚上での手順は、連邦官報21CFRパート333および369に記載がある：Tentative Final Monograph for Healthcare Antiseptic Drug Products; Proposed Rule、1994（スクラブ・カップ法（scrub cup method））。皮膚上でこの方法を実施する場合には一般に、消毒剤組成物を、適切なドレッシング、たとえばテガダーム（Tegaderm）（スリーエム・カンパニー（3M Company）製）の下で、皮膚に少なくとも6時間は接触状態に維持しておいて、抗菌活性をチェックする。好適な配合物は、乾燥した皮膚部位（たとえば腹部）の上6時間で、少なくとも1対数減少、好ましくは少なくとも1.5対数減少を示す。

【0250】

抗菌活性試験

この方法では、多くの局所消毒剤について、実際の使用条件を模擬的に試みる。多くの場合、局所消毒剤を、その領域に、場合によりいくらか擦り込みながら適用し、そこで接触状態を維持させて、実質的に静的な状態で、そこに存在する各種の微生物を死滅させる。このアッセイにおいては、組成物をフィルムの上に広げて、厚み10ミル（250ミクロン）の均質なコーティングを形成させ、細菌の懸濁液をその組成物の表面上に直接接種し、所定の時間が経過してから、その接種したディスクを中和ブロスに入れ、その少なくとも一部を希釈し、プレート培養して、生存細菌数を計測する。in-vivo条件下の場合と同様に、このin-vitro法においても、組織によるか、またはバクテリア懸濁液の濡れによって配合物が濡らされる性能を考慮に入れる、ということに注意されたい。ある種の組成物においては、細菌懸濁液は、組成物を極めてよく濡らし、広がるであろう。他の組成物の場合には、細菌懸濁液が個別の液滴のままでとどまる可能性がある。これは、組織および細菌性バイオフィルムを濡らすin-vivoでの性能をシミュレートしているものと考えられる。本発明の好適な組成物は軟膏剤であるので、これには極めてよくあてはまる。粘度がより低い組成物の場合には、配合適性のある増粘剤を加えて、少なくとも20,000cps、好ましくは少なくとも50,000cpsの粘度に達するようにすべきである。

【0251】

このアッセイにおいて使用されるすべての消毒剤で、初期の実験を実施して、その中和ブロスが、微生物にダメージを与えることなく、消毒剤を中和するのに効果があるかどうかを確認した。一般的には、中和を確認するには、100 μ Lの接種物（目標微生物濃度、10～100CFU/mL）を温めた（36 $^{\circ}$ C）中和剤ブロスの20mLに加え、ボルテックスさせ、軟膏剤をつけたサンプルディスクをそのブロスに投入し（時間ゼロ、t0）、そのチューブを激しく混合した。これは、20mLサンプルではボルテックス混合器を使用し、100mLサンプルでは手による振盪を用いて実施した。重複させて、1mLのアリコートをし、次の3種のタイムポイントで注入プレーティングした：1）直後（1分未満）、2）接種後30分、および3）接種後60分（すべて室温）。プレーティングは、トリプティックソイ寒天（TSA）を用いて実施した。プレートを、36 $^{\circ}$ Cで最大48時間インキュベートした。プレートを計数して、CFU/mLを計算した。そのデータを、log10CFU/mLに変換した。両方の試験サンプルと、数対照（numbers control）について試験した。数対照は、微生物濃度を10～100CFU/mLとするために、20mLのPBW（リン酸塩緩衝水、PBW）に添加した100 μ Lの接種物からなる。PBWは以下のようにして調製した：34gのリン酸二水素カリウムを500mLの脱イオン水に溶解させて、標準溶液を調製した。10Nの水酸化ナトリウム

を用いてこのもののpHを7.2に調節してから、脱イオン水を用いて、正しく1リットルに希釈した。その標準溶液を濾過滅菌し無菌ボトルに小分けして、冷蔵庫で保管した。PBWは、1リットルの脱イオン水に1.25mLの標準溶液を添加し、121℃で25分間蒸気滅菌することにより調製した。滅菌後に、その溶液を振り混ぜにより混合して、均質性を確かなものとした。毒性対照 (toxicity control) もまた、100μLの接種物を20mLの中和剤ブロスに添加して、微生物濃度を10~100CFU/mLとすることにより、実施した。

【0252】

中和剤の有効性：

試験サンプルのlog10CFU/mLが、対応する数対照よりも0.3対数以下で少なければ、その中和剤は有効であるとみなされる。

【0253】

中和剤の毒性：

毒性対照 (TC) が、対応する数対照よりも0.3対数以下で少なければ、そのサンプルリング溶液は非毒性とみなされる。

【0254】

抗菌活性試験のための試験微生物

このアッセイのための試験微生物は、メシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、ATCC33953およびE・コリ (E. coli)、ATCC11229であった。最初の懸濁液は、リン酸塩緩衝水 (PBW) 中で一夜成長させたプレートからの細菌コロニーを懸濁させることにより、調製した。0.5マックファーランド比濁標準 (McFarland turbidity standard) を使用して、細胞密度約 1.0×10^8 CFU/mLを得た。

【0255】

抗菌活性試験のための試験物質

このアッセイのためのサンプルを、2軸配向させたクリーンで、70%イソプロパノール消毒した厚み100μmのポリエステルテレフタレート (PET) フィルムの上に、実験室用ナイフコーターを使用して室温でスプレッドさせて、10ミル (250μm) の均一な厚みとした。それらのコーティングサンプルを、滅菌したペトリ皿の上に置き、パラフィルム (Parafilm) を用いて密封して、蒸発を防止し、クリーンさを維持した。配合物の中の気泡は、可能な限り小さくした。各種揮発性溶媒たとえば水を含むスプレッドサンプルを、スプレッド後24時間以内に使用した。70%イソプロピルアルコール (IPA) で消毒した23mmのダイを用いて、同一のPETコーティングフィルムから試験サンプルを切り出したが、これについては次のセクションで説明する。そのサンプルディスクは、試験にかけるまでは、滅菌ペトリ皿の中に保管した。

【0256】

中和ブロス：

DEブ罗斯は、デイ・エングル (Dey Engle) ブロスであって、固形物として購入し、ミシガン州デトロイト (Detroit Michigan) のディフィコ・ラボラトリス (Difco Laboratories) の説明書に従って溶解させた。そのDEブ罗斯を、ラウリン酸および茶の木油を含む実施例のための中和ブロスとして使用した。過酸化水素を含む実施例では、ウシ肝カタラーゼ (ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee, WI) のシグマ・アルドリッチ (Sigma Aldrich) から購入、活性：47, 400単位/mL) を添加した。20mLのDEブロスに20μLを添加した。

【0257】

抗菌活性試験のための接種物の調製

リン酸塩緩衝水 (PBW) を用いて、接種物を10,000倍 (10^{-4}) に連続的に希釈して、 $1 \sim 5 \times 10^4$ CFU/mLの濃度とした。その接種物の懸濁液を、試験期間の最初と最後に計数した。最終的な計数は、最初の計数の0.1対数/mLの範囲内であっ

た。それぞれのディスクに、 $10^{6.5} \sim 10^{7.5}$ 個細菌の間で接種した。

【0258】

抗菌活性の測定：

第一の確認中和の後で、サンプルについて、使用条件をシミュレートすることを試みる *in vitro* モデルを使用して、抗菌活性についての試験をした。無菌技術と、蒸気滅菌した材料（軟膏剤は除く）とを用い、23mmのIPA殺菌したダイを使用して、それぞれの配合物から23mmのディスクを切り出した。次の2種の細菌について試験した：スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (MRSA 33953)、およびE・コリ (*E. coli*)、ATCC 11229。それぞれの接種物は、リン酸塩緩衝水 (PBW) 中で一夜成長させたプレートからの細菌コロニーを懸濁させることにより、調製した。0.5マックファーランド比濁標準 (McFarland turbidity standard) を使用して、細胞密度約 1.0×10^8 CFU/mL を得た。50 μ L の接種物を、試験軟膏剤の表面上に迅速に (8~12個の小さな液滴で) スポッティングした。最後の液滴を滴下したら、その細菌を、所定の時間 (たとえば、2.5分および10分) 軟膏剤と接触状態に保った。その暴露時間 (細菌が組成物と接触状態にある時間) が終わったら、接種されたディスクを、暖めた (36℃) 中和剤ブロス (20mL) にいれ、激しく混合した (VWR・ボルテックス・ジェニー・2 (VWR Vortex Genie 2) を用いて、DEの場合2分間ボルテックスした)。中和ブロスの中で1/100倍希釈液を2種調製し、混釈プレートを用いて細菌を計数した。プレートを、36℃で最大48時間インキュベートした。コロニー形成単位 (CFU) を計数した。

【0259】

それぞれのプレートにおけるCFUに希釈係数を掛け算すると、CFU/mLとなるので、それを変換して、 $\log_{10}$ CFU/サンプルとした。二重反復試験の $\log_{10}$ CFU/サンプルを平均して、 $\log_{10}$ 減少を計算した。対数減少は、対照の $\log_{10}$ 細菌回収率から、試験物質の $\log_{10}$ 細菌回収率を引き算することにより計算した (20mL温D/E中和ブロス中、接種物100 μ L)。

【0260】

本発明の組成物について、2.5分および10分でMRSAおよびE・コリ (*E. coli*) を死滅させる能力を分析した。それに対して、バクトロバン・ナザル (Bactroban Nasal) 軟膏剤では、このアッセイにおいて、2.5分ではMRSAのこの菌株の死滅は実質的に観察されなかった。(対数減少値が、0.030および-0.040であった。) 事実、バクトロバン・ナザル (Bactroban Nasal) は、2時間接触させた後でも、死滅を実質的にまったく示さなかった。本発明の組成物が微生物を迅速に死滅させることが可能であるのは、大きな利点である。好適な組成物では、10分で少なくとも1.5対数減少、より好ましくは10分で少なくとも2対数減少、最も好ましくは10分で少なくとも3対数減少が達成される。本発明の特に好適な組成物では、2種の試験微生物の内少なくとも1種において、2.5分で少なくとも1.5対数減少、より好ましくは2.5分で少なくとも2対数減少、最も好ましくは2.5分で少なくとも3対数減少が達成される。最も好適な配合物では、両方の試験微生物において、これらの対数減少値が達成される。

【0261】

粘度試験

選択された実施例では、周囲圧力約22℃で、モデルDブルックフィールド・ヘリオパス (Brookfield heliopath) およびLVスピンドルを取り付けたブルックフィールド (Brookfield) LVDV-I⁺粘度計を用いて粘度を測定した。それぞれの具体的なサンプルに対してスピンドルと速度を選択して、粘度計を、その測定範囲の中程で操作した。測定に先立って、サンプルはすべて、24時間約22℃で平衡化させておいた。好ましくは粘度計の範囲の20~80%以内、より好ましくはその範囲の30~70%以内に維持しながら、可能な限り低い速度で粘度を測定した。すべての

場合において、サンプルのサイズと容器の大きさを選択して、壁効果が出ないようにした。「壁効果」という用語は、粘度値が容器によって影響を受けず、それが、実質的に無限に大きな容器の中で測定した粘度と実質的に等価となる、ということを意味している。この理由から、粘度が低いサンプルほど、より大きなスピンドルを収容できるように、より大きなサンプルサイズが必要となる。それぞれのサンプルの粘度には、ヘリオパスアダプターを用いて、スピンドルが横切る第一パス上で得られる、比較的安定な読みの内の最大値を採用した。

【実施例】

【0262】

以下の実施例によって、本発明の目的および利点をさらに説明するが、それらの実施例に引用される具体的な物質およびそれらの量、さらにはその他の条件および詳細が、本発明を限定すると不当に受け取ってはならない。

【0263】

【表 1】

表 1 : 各成分のグロッサリー

頭字語	商品名	内容	供給源	住所
	2-フェノキシエタノール	2-フェノキシエタノール	アルドリッチ (Aldrich)	ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee, WI)
DOSS	エアロゾル (Aerosol) OT-75	ドキシセートナトリウム	アメリカン・シアンミッド (American Cyanamid)	ニュージャージー州W・パターソン (W. Patterson, NJ)
	安息香酸	安息香酸	マリノクロット/ベーカー (Mallinckrodt/Baker)	ケンタッキー州パリス (Paris, KY)
	カーボワックス (Carbowax) 400	ポリエチレングリコール400	ダウ/ユニオン・カーバイド (DOW/Union Carbide)	コネチカット州ダンバリー (Danbury, CT)
	カーボワックス (Carbowax) 1450	高分子量PEG (すなわち1450)	ダウ/ユニオン・カーバイド (DOW/Union Carbide)	コネチカット州ダンバリー (Danbury, CT)
	セラシント (Cerasynt) GMS	グリセリルステアレート	アイ・エス・ピー (ISP)	イリノイ州ロンバード (Lombard, IL)
DOSS	コンプレミックス (Complemix)	ドキシセートナトリウム (米国薬局方)	アイ・シー・アイ・アメリカス (ICI Americas)	デラウェア州ウィルミントン (Wilmington, DE)
	グリセリン (グリセロール)	グリセリン (グリセロール)	アルドリッチ (Aldrich)	ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee, WI)
	ハイピュア (Hipure) 88	乳酸 (88%)	プラック・アメリカ (Purac America)	イリノイ州リンカーンシャー (Lincolnshire, IL)
H2O2	過酸化水素 (30.6%)	過酸化水素 (30.6%)	アルドリッチ・ケミカル (Aldrich Chemical)	ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee, WI)
	ラウリン酸	ラウリン酸	アルドリッチ・ケミカル (Aldrich Chemical)	ウィスコンシン州ミルウォーキー (Milwaukee, WI)
	鉍油	鉍油 (米国薬局方)	パドック・ラブズ (Paddock Labs)	ミネソタ州ミネアポリス (Minneapolis, MN)
	プルロニック (Pluronic) P-65	アニオン性2官能 ブロックコポリマー	ビー・イー・アイ・エフ (BASF)	ニュージャージー州マウント・ オリブ (Mount Olive, NJ)
	ポラワックス (Polawax)	乳化性ワックス、セテアリル アルコール+セテアレス20	クロダ (Croda)	ニュージャージー州パースイパニー (Parsippany, NJ)
	プロピレングリコール	1, 2-プロパンジオール	ジェー・ティー・ベーカー (JT Baker)	ニュージャージー州 フィリップスバーグ (Phillipsburg, NJ)
	スノウ・ホワイト (Snow White)	白色ワセリン (米国薬局方)	ペンレコ (Penreco)	ペンシルバニア州カーンズ・シティ (Karns City, PA)
	茶の木油	メラルカ	インターナショナル・ソーシング (International Sourcing)	ニュージャージー州アッパー・ サドル・リバー (Upper Saddle River, NJ)

【0264】

実施例の調製：

下記の手順に従って、250グラムの試料を調製した。それらのサンプルについて、MRSAおよびE・コリ (E. coli) の両方に対して2.5分および10分の抗菌活性試験による試験を行った。

10

20

30

40

50

【0265】

対照例 C1 および C2

それぞれの実施例について、抗菌剤を含まないそれぞれ 250 グラムの対照組成物を、表 2 a に示した成分を使用して調製した。第一のガラス容器の中で、カーボワックス (Carbowax) 1450 PEG を炉中で加熱して、溶解させた。第二のガラス容器の中で、グリセリン、カーボワックス (Carbowax) 400 およびエアロゾル (Aerosol) OT-75 を、やはり 70 °C に加熱した。第二の容器の内容物を、第一の容器に加え、手で振り混ぜて、混合し、再加熱して 70 °C とした。その組成物を炉から取り出し、ローラーの上で混合しながら、放冷して少なくとも約 40 °C とした。

【0266】

実施例 1

表 2 a に示した成分を使用して、250 グラムの抗菌組成物を調製した。ガラス容器の中で、カーボワックス (Carbowax) 1450 PEG を炉中で約 70 °C に加熱して、溶解させた。グリセリンおよびカーボワックス (Carbowax) 400 をその容器に加え、手で振り混ぜて混合してから、再び 70 °C に加熱した。残りの成分 (ラウリン酸、乳酸、コンプレックス (Complemix) DOSS) をその容器に加え、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを用い、高速で 1 分間混合した。その組成物をローラー上で放冷して約 40 °C としてから、ジャーに移し替えて密封した。

【0267】

実施例 2 ~ 3

表 2 a に示した成分を使用して、250 グラムの抗菌組成物を調製した。ガラス容器の中で、茶の木油およびコンプレックス (Complemix) DOSS をグリセリンに加え、炉中で加熱して 70 °C とした。カーボワックス (Carbowax) 400 およびカーボワックス (Carbowax) 1450 をそのビーカーに加え、手で振り混ぜて混合してから、炉の中で再加熱して 70 °C とした。その組成物を炉から取り出し、ローラーの上で混合しながら、放冷により約 40 °C としてから、ジャーの中に移し替えて密封した。

【0268】

実施例 1 ~ 3 からは、茶の木油の濃度を上げるか、アニオン性界面活性剤を添加することによって抗菌活性が改良されて、E・コリ (E. coli) に対しては 10 分で完全死滅を、MRSA に対しては 2.5 分でもほぼ完全死滅を達成できることが判る。

【0269】

実施例 4

表 2 a に示した成分を用い、実施例 2 ~ 3 と同様にして 250 グラムの抗菌組成物を調製したが、ただし抗菌性成分として、茶の木油に代えてラウリン酸を使用した。

【0270】

実施例 4 から、親水性ビヒクル中のアルキルカルボン酸は、MRSA および E・コリ (E. coli) のいずれにおいても、2.5 分以内に完全な死滅を達成することが可能であることが判る。

【0271】

実施例 5

それぞれの例で、表 2 b に示した成分を使用して、250 グラムの抗菌組成物を調製した。ガラス容器にワセリンを加え、炉中で加熱して約 70 °C とした。ワセリンが溶融したら、ラウリン酸を加えて、溶解させた。次いでその容器にコンプレックス (Complemix) DOSS を加え、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを用いて、高速で 1 分間混合した。次いでグリセリンおよび乳酸を加え、その組成物を再度、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを用いて、高速で 1 分間混合した。約 40 °C でその組成物が凝固する直前まで、半径流攪拌翼付きのガスト (Gast) オーバーヘッドエアミキサーを使

10

20

30

40

50

用して低速攪拌を続けた。その組成物をミキサーから取り出し、ジャーに注入し、密封した。

【0272】

疎水性ビヒクル、アルキルカルボン酸、アニオン性界面活性剤、および乳酸エンハンサーを用いた実施例5では、2.5分でMRSAを6対数で死滅させた。

【0273】

実施例6

それぞれの例で、表2bに示した成分を使用して、250グラムの抗菌組成物を調製した。ラウリン酸、乳酸およびプロピレングリコールを、第一のガラス容器に加え、炉中で加熱して70℃とした。ポラワックス (Polawax) および鉱油を第二のガラス容器に加え、これもまた炉中で加熱して70℃とした。第三のガラス容器の中で、水を、炉中で加熱して70℃とした。次いでその水を第二の容器に加え、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを用いて、高速で1分間混合した。次いで第一の容器の内容物を第二の容器の混合物に加え、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを使用して、高速で1分間混合した。その組成物をローラー上で放冷して、約40℃とした。

10

【0274】

ポリエトキシ化界面活性剤 (ポラワックス (Polawax)) を含む、実施例6の水中油型組成物は、ラウリン酸を不活化させたようである。

【0275】

実施例7~8

それぞれの例で、表2bに示した成分を使用して、250グラムの抗菌組成物を調製した。ワセリン、グリセリルステアレート、および安息香酸をガラス容器に加え、炉中で加熱して約70℃とした。水を加えて、その混合物の冷却を開始した。さらに、その容器に2-フェノキシエタノールを加えると、その温度は直ちに40℃より低くなった。次いで過酸化水素を30%溶液として、その混合物に加えた。最後にその組成物を、高剪断ローター/ステーター・シルバーソン (Silverson) ホモジナイザーを用いて、高速で1分間混合した。

20

【0276】

実施例8の効果が一段と高いのは、過酸化水素含有組成物の中にカルボン酸エンハンサーを加えることの利点を示している。

30

【0277】

実施例の成分組成：

表2aおよび2bに、それぞれの実施例の組成物におけるそれぞれの成分を、重量/重量%濃度で示し、さらにそれらの抗菌活性結果を示す。

【0278】

【表 2】

表2a	実施例番号					
	C1	C2	1	2	3	4
成分	成分量 (w/w%)					
茶の木油	-	-	2.00	3.00	5.00	-
ラリリン酸	-	-	-	-	-	3.00
ハイプア (Hipure) 88 (乳酸)	-	-	-	-	-	1.00
カーボワックス (Carbowax) 400	61.78	60.96	57.00	59.00	58.50	58.66
カワワックス (Carowax) 1450	16.75	16.53	16.00	16.50	16.25	15.89
グリセリン	21.47	21.18	20.00	20.50	20.25	20.45
コンプレミックス (Complemix)	-	-	-	1.00	-	1.00
エアロゾル (Aerosol) OT-75 (DOSS)	-	1.33	-	-	-	-
プルロニック (Pluronic) P-65	-	-	5.00	-	-	-
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
抗菌活性結果:						
2.5分MRSA試験1	-0.8	-0.2	0.1	6.6	NT	6.7*
2.5分MRSA試験2	-0.8	-0.3	0.1	5.9	NT	6.7*
平均	-0.8	-0.3	0.1	6.3	-	6.7*
2.5分E. coli (E coli) 試験1	-0.5	0.1 0.9	0.4	NT	NT	7.0*
2.5分E. coli (E coli) 試験2	-0.5	0.1 0.7	-0.4	NT	NT	7.0*
平均	-0.5	0.5*	0.0	-	-	7.0*
*二組の二つの平均						
10分MRSA試験1	NT	NT	0.6	8.1	NT	NT
10分MRSA試験2	NT	NT	0.5	6.5	NT	NT
平均	-	-	0.6	7.3	-	-
10分E. coli (E coli) 試験1	NT	NT	2.9	6.6*	6.6*	NT
10分E. coli (E coli) 試験2	NT	NT	0.6	6.6*	6.6*	NT
平均	-	-	1.8	6.6*	6.6*	-

*完全死滅

【表 3】

表 2b	実施例番号			
	5	6	7	8
成分	成分量 (w/w%)			
2-フェノキシエタノール	-	-	0.50	0.50
ラウリン酸	3.00	3.00	-	-
H ₂ O ₂ (水中 30.6%)	-	-	3.27	3.27
ハイピュア (Hipure) 88 (乳酸)	1.00	1.00	-	-
安息香酸	-	-	-	0.50
グリセリン	10.00	-	-	-
プロピレングリコール	-	20.00	-	-
セラシント (Cerasynt) GMS	-	-	10.00	10.00
ポリワックス (Polawax)	-	10.00	-	-
鉱油	-	5.00	-	-
スノウ・ホワイト (Snow White) ワセリン	85.00	-	58.00	57.50
コンプレミックス (Complemix) (DOSS)	1.00	-	1.00	1.00
水	-	61.00	27.73	27.73
合計	100.00	100.00	100.00	100.00
抗菌活性結果:				
2.5 分 MRSA 試験 1	5.7	0.6	-0.1	3.8
2.5 分 MRSA 試験 2	6.7	0.3	0.1	3.9
平均	6.2	0.5	0.0	3.8
2.5 分 E. coli (E coli) 試験 1	0.2	-0.4	1.0	6.8*
2.5 分 E. coli (E coli) 試験 2	0.2	-0.3	1.0	6.8*
平均	0.2	-0.3	1.0	6.8*

*完全死滅

MRSA または E. coli (E coli) についての 10 分の試験は実施しなかった。

【0280】

プラセボの被験者容認性：第一パネル評価

年齢 18 歳を超える、男女 10 人の健常者ボランティアのパネルで、容認性を調べ、将来の評価のための評価試験方法を開発するために、活性消毒剤なしの成分組成物を評価した。

【0281】

評価した組成物を表 3 に示す。

【0282】

【表 4】

表 3						
組成物	成分 (重量パーセント)					
	乳酸 (米国薬局方)	グリセリン (米国薬局方)	トキエートナトリウム (米国薬局方、50%)	白色ワセリン (米国薬局方)	PEG 400NF	PEG 3350NF
W	1.00	10.00	2.00	87.00	0.00	0.00
X	1.00	20.00	2.00	0.00	59.00	18.00

10

【0283】

試験手順

投与量は、組成物WまたはXの0.5mLで、予め充填しておいた1mLのプラスチック注射筒を使用して、適用した。ボランティアたちは、技法のデモンストレーションを見てから、第一の投与量を適用した。ボランティアたちは、第1日の間に第二および第三の投与量を適用した。

【0284】

第1日に、ボランティアの半数（5人）には、組成物Wを投与し、ボランティアの残り半数には組成物Xを投与し、第1日の投与前後、および第2日の24時間経過後に、鼻腔の検鼻検査を行った。第8日に、第1日に組成物Wを投与されたボランティアに組成物Xを投与し、第1日に組成物Xを投与された者には組成物Wを投与した。彼らについて、第8日の投与前後、および第9日の24時間経過後に、鼻腔の検鼻検査を行った。

20

【0285】

ボランティアには、第1日と第9日にアンケートを実施した。

【0286】

結果：

10人のボランティア全員が、首尾よく両方の治験期間を完了した。この治験におけるカテゴリー変数について、記述的な分析 (Descriptive analysis) が行われた。

30

【0287】

組成物Wは、ボランティア10人中10人に好評であった。10人のボランティアの内5人は、組成物Xについての3回の適用を完了することができなかった。彼らが挙げた主な理由は、刺激感、灼熱感および鼻水であった。組成物Xの方が、組成物Wよりも、鼻漏を引き起こした。組成物Xを使用したボランティアは、組成物Wの場合よりも、軟膏剤が使用できている時間が短いと感じていた。組成物Wの方が、組成物X（平均145分）よりも長い時間（平均218分）鼻の前庭にとどまっていたと感じていた。

【0288】

プラセボの被験者容認性：第二パネル評価

乳酸またはマンデル酸を含む疎水性ビヒクルをベースとする実質的に無水の軟膏剤の容認性を求めるために、第二のパネル評価を実施した。このパネルでの判定基準は、第一パネルの場合と同じであった。評価した組成物を表4に示す。

40

【0289】

【表 5】

表 4					
組成物	成分 (重量パーセント)				
	乳酸 (米国薬局方)	マンデル酸	DOSS (米国薬局方、50%)	グリセリン (米国薬局方)	白色ワリ (米国薬局方)
Y	1.00	0.00	2.00	10.00	87.00
Z (エマルジョン)	0.00	1.00	2.00	10.00	87.00

10

【0290】

試験手順は第一パネルに使用したものと同じであるが、ただし、チューブを使用せずに、綿のスワブを使用して、組成物を適用した。

【0291】

結果：

いずれの軟膏剤も、副作用があったとしてもわずかで、容認できるものであった。2種の軟膏剤への好みは、かなり二つに分かれた。10人のボランティアの内の4人は、マンデル酸組成物の方がやや良好と答え、10人のボランティアの内の3人は、乳酸組成物の方がやや良好と答え、そして10人のボランティアの内の3人は、それらの組成物には差が認められないとした。

20

【0292】

それぞれのボランティアに0.5 mLの組成物を適用したが、常に約0.1グラムは、スワブに残った。したがって、その投与量は鼻腔あたり約0.2 mLであった。ボランティアの鼻に軟膏剤がとどまっている時間は、ボランティアによって異なるが、軟膏剤がその場所に最高24時間とどまっていたという指摘もあった。2人のボランティアからは、適用するたびに、軟膏剤が蓄積されていくように感じるとの報告があった。

【0293】

鼻の中での軟膏剤の感触と臭気は、いずれの軟膏剤においても最も気になる特性であるが、それらの特性はすべて容認できる範囲であった。

30

【0294】

粘度試験結果

選択された実施例組成物の粘度を表5に示す。これらは、粘度試験法に従って約22℃(72°F)で試験した。

【0295】

【表 6】

表 5	
実施例番号	粘度 (cP×1000)
C1	60
C2	70
4	190
5	1360
6	196

40

【0296】

本明細書に引用した、特許類、特許文献類、および公刊物の開示のすべては、それぞれ

50

個々に取り入れたかのごとく、それらのすべてを参照することにより、本明細書に取り入れたものとする。本発明の各種の修正および変更は、本発明の範囲および精神から外れることなく、当業者には明らかであろう。本明細書において言及された説明のための実施態様および実施例によって、本発明が不当に限定されることは意図するものではなく、また、それらの実施例および実施態様は例示のためだけに提示されてものであって、本発明の範囲は、先に本明細書において言及された特許請求の範囲によってのみ限定されるものである、ということは理解しておかれない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/032228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A01N37/02 A01N37/36 A01N65/00 A01N37/16 A01N59/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/15018 A (PETCHUL, JOHN) 5 August 1993 (1993-08-05) the whole document	1-24
X	DE 43 02 812 A1 (BODE CHEMIE GMBH & CO [DE]) 4 August 1994 (1994-08-04) example 3 column 1, line 44 - column 2, line 50	97
Y	WO 99/59538 A (BOOTS CO PLC [GB]; BUTCHER KATE ELIZABETH [GB]; GRAAF THALIE PAULINA D) 25 November 1999 (1999-11-25) page 24	26-33, 42-47, 52, 53, 97
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2006

Date of mailing of the international search report

04/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fort, Marianne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/032228

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BODDIE R L: "evaluation of postmilking teat germicides containing Lauricidin, saturated fatty acids , and lactic acid" STN CAPLUS, vol. 6, no. 117, 1992, XP002030991 the whole document -----	26-33, 42-47, 52, 53, 97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/032228**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-24, 26-33, 42-47, 52-53, 97

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /032228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-24

A method of killing or inactivating microorganisms on mammalian tissue, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial composition in an amount effective to kill or inactivate one or more microorganisms, the antimicrobial composition comprising:
a peroxide antiseptic;
a hydrophobic component, and
a hydrophilic component other than water.

2. claim: 25

An antimicrobial composition comprising:
an peroxide antiseptic, and
an effective amount of an enhancer as listed in claim 25,
a hydrophilic component, a surfactant, and a hydrophobic vehicle; wherein the composition contains less than 5 wt% water and wherein the composition reduces microorganisms on human skin by two log in ten minutes when tested by the Scrub cup method

3. claims: 26-33, 42-47, 52-53

A method of killing or inactivating microorganisms on mammalian skin, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial composition in an amount effective to kill or inactivate one or more microorganisms, the antimicrobial composition comprising:
an antiseptic selected from the group consisting of C6-C14 alkyl carboxylic acids, C6-C14 alkyl carboxylate ester carboxylic acids, C8-C22 mono- or polyunsaturated carboxylic acids, and natural oils;
an effective amount of an enhancer component;
a hydrophilic component; and
a hydrophobic component which forms the greatest portion of the composition

4. claims: 34-41, 48

International Application No. PCT/US2005 /032228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of killing or inactivating microorganisms on mammalian tissue, and/or in a wound of a subject, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial composition in an amount effective to kill or inactivate one or more microorganisms, the antimicrobial composition comprising: an antiseptic selected from the group consisting of C6-C14 alkyl carboxylic acids, C6-C14 alkyl carboxylate ester carboxylic acids, C8-C22 mono- or polyunsaturated carboxylic acids, and natural oils; and an effective amount of an enhancer component

5. claims: 49-51

A method of killing or inactivating microorganisms on mammalian skin, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial composition in an amount effective to kill or inactivate one or more microorganisms, the composition comprising:
an antiseptic selected from the group consisting of C6-C14 alkyl carboxylic acids, C6-C14 alkyl carboxylate ester carboxylic acids, C8-C22 mono- or polyunsaturated carboxylic acids, and natural oils; and
a hydrophobic component which forms the greatest portion of the composition by weight.

6. claim: 54

A method of decolonizing at least a portion of the nasal cavities, anterior nares and/or nasopharynx of a subject, the method comprising contacting the nasal cavities, anterior nares, and/or nasopharynx with an antimicrobial composition comprising
an antiseptic selected from the group consisting of C6-C14 alkyl carboxylic acids, C6-C14 alkyl carboxylate ester carboxylic acids, C8-C22 mono- or polyunsaturated carboxylic acids, and natural oils; and
a hydrophobic vehicle, and
a hydrophilic component or a surfactant

7. claim: 55

An antimicrobial composition according to claim 55

8. claim: 56

An antimicrobial composition according to claim 56

9. claims: 57-60

International Application No. PCT/US2005 /032228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

An antimicrobial composition, comprising:
an natural oil antiseptic, and
a hydrophilic vehicle, wherein the compositions reduces
microorganisms on human skin by one log in 6 hours when
tested by the Scrub cup method on a dry skin site.

10. claims: 61-67

A method of decolonizing at least a portion of the
esophageal cavity of a subject, the method comprising
contacting the esophageal cavity with an antimicrobial
composition comprising
an antiseptic selected from the consisting of peroxides,
C6-C14 alkyl carboxylic acids, C6-C14 alkyl carboxylate
ester carboxylic acids, C8-C22 mono- or polyunsaturated
carboxylic acids, and antimicrobial natural oils,
a hydrophobic vehicle, and
a hydrophilic component

11. claims: 68-86

An antimicrobial composition according to claim 68, a method
of preventing and/or treating an affliction caused, or
aggravated by, a microbial organism on skin and/or mucous
membrane using the same, a method of decolonizing at least
a portion of the nasal cavities, anterior nares, and/or
nasopharynx of a subject of microorganisms using the same,
a method of providing residual antimicrobial efficacy on a
surface using the same and a a method of preventing and/or
treating a subject for a respiratory affliction caused by a
microbial infection using the same

12. claim: 87

A method of treating a midle ear infection in a subject, the
method comprising contacting the middle ear, tympanic
membrane, and/or Eustachian tube with the antimicrobial
composition as described in claim 87

13. claims: 88-89

A method of treating a midle ear infection in a subject, the
method comprising contacting the middle ear, tympanic
membrane, and/or Eustachian tube with the antimicrobial
composition as described in claim 88

14. claim: 90

International Application No. PCT/US2005 /032228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of treating chronic sinusitis in a subject, the method comprising contacting at least a portion of the respiratory system with an antimicrobial composition as described in claim 90

15. claims: 91-92

A method of treating chronic sinusitis in a subject, the method comprising contacting at least a portion of the respiratory system with an antimicrobial composition as described in claim 91

16. claims: 93-94

A method of treating impetigo on the skin of a subject, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial area with an antimicrobial composition as described in claim 93

17. claims: 95-96

A method of treating impetigo on the skin of a subject, the method comprising contacting the affected area with an antimicrobial area with an antimicrobial composition as described in claim 95

18. claim: 97

A method of treating and/or preventing an infection on mammalian skin, the method comprising contacting the tissue with an antimicrobial composition as described in claim 97

19. claim: 98

A method of treating and/or preventing an infection on mammalian tissue, and/or wound of a subject, the method comprising contacting the mammalian tissue, and/or wound with an antimicrobial composition as described in claim 98

20. claim: 99

A method of providing residual antimicrobial efficacy on the skin, mucosal tissue, and/or in a wound of a subject, the method comprising contacting the skin, mucosal tissue, and/or wound with an antimicrobial composition as described in claim 99

21. claim: 100

International Application No. PCT/US2005 /032228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of making an antimicrobial composition comprising an antiseptic component, an enhancer component, a hydrophobic vehicle , and a hydrophilic component according to claim 100

22. claim: 101

A method of making an antimicrobial composition comprising an antiseptic component, an enhancer component, a hydrophobic vehicle , and a hydrophilic component according to claim 101

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/032228

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9315018	A	05-08-1993	AT 165583 T	15-05-1998
			AU 3590993 A	01-09-1993
			CA 2128710 A1	05-08-1993
			DE 69318288 D1	04-06-1998
			DE 69318288 T2	21-01-1999
			EP 0623094 A1	09-11-1994
			JP 7503181 T	06-04-1995
			US 5575948 A	19-11-1996
			US 5336432 A	09-08-1994
DE 4302812	A1	04-08-1994	NONE	
WO 9959538	A	25-11-1999	AU 745041 B2	07-03-2002
			AU 4146399 A	06-12-1999
			CA 2332500 A1	25-11-1999
			EP 1077674 A1	28-02-2001
			JP 2002515412 T	28-05-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	31/19	(2006.01)	A 6 1 K 31/19
A 6 1 K	31/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/20
A 6 1 K	31/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/22
A 6 1 K	31/23	(2006.01)	A 6 1 K 31/23
A 6 1 K	31/231	(2006.01)	A 6 1 K 31/231
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K 9/107

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ショルツ, マシュー ティー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3-3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ホップス, テリー アール.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3-3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

F ターム(参考) 4C076 AA17 BB03 BB25 BB31 CC31 DD37A DD41A DD43A DD55A EE09A

FF16

4C084 AA16 MA02 MA22 MA52 MA57 MA59 MA63 NA05 ZB321 ZB331

ZB351

4C206 AA01 AA02 CA40 DA02 DA03 DB03 DB43 MA42 MA72 MA77

MA79 MA83 NA05 ZB32 ZB33 ZB35