

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7072582号
(P7072582)

(45)発行日 令和4年5月20日(2022.5.20)

(24)登録日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	33/18 (2006.01)	A 6 1 K	33/18
A 6 1 K	8/20 (2006.01)	A 6 1 K	8/20
A 6 1 K	8/25 (2006.01)	A 6 1 K	8/25
A 6 1 K	8/31 (2006.01)	A 6 1 K	8/31
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00

F I

請求項の数 24 (全32頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-556681(P2019-556681)
 (86)(22)出願日 平成30年4月20日(2018.4.20)
 (65)公表番号 特表2020-517622(P2020-517622
 A)
 (43)公表日 令和2年6月18日(2020.6.18)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/060197
 (87)国際公開番号 WO2018/193093
 (87)国際公開日 平成30年10月25日(2018.10.25)
 審査請求日 令和3年4月16日(2021.4.16)
 (31)優先権主張番号 17167561.4
 (32)優先日 平成29年4月21日(2017.4.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)
 早期審査対象出願

(73)特許権者 512086242
 ノバリック ゲーエムベーハー
 ドイツ国 ハイデルベルク 6 9 1 2 0
 イム ノイエンハイマー フェルド 5 1 5
 (74)代理人 100133503
 弁理士 関口 一哉
 (72)発明者 ルッシャー, フランク
 ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリー
 スハイム ブルクヴェーク 3 1
 (72)発明者 グリレンベルガー, ラルフ
 ドイツ連邦共和国 6 8 5 4 9 イルヴェ
 スハイム アルテ シュールシュトラーセ
 1 0
 審査官 新留 素子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヨウ素組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) ヨウ素分子、ならびに
 b) 半フッ化アルカンからなる担体
 からなり、
 前記半フッ化アルカンが、式(I)：

$$CF_3(CF_2)_n - R_m \text{ 式(I)}$$
 (式中、nは1~12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2~12から選択される整数である)の半フッ化アルカンであり、
 前記ヨウ素分子が、最大1mg/mLの量で前記担体中に溶解している、
 組成物。

【請求項2】

a) ヨウ素分子、ならびに
 b) 半フッ化アルカンおよび非極性共溶媒からなる担体
 からなり、
 前記半フッ化アルカンが、式(I)：

$$CF_3(CF_2)_n - R_m \text{ 式(I)}$$
 (式中、nは1~12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2~12から選

択される整数である)の半フッ化アルカンであり、

前記ヨウ素分子が、最大1mg / mLの量で前記担体中に溶解し、

前記非極性共溶媒が、飽和炭化水素、鉱油、パラフィン、シロキサン、およびパーカーフルオロカーボンのいずれか1つまたは混合物から選択される、

組成物。

【請求項3】

前記非極性共溶媒が前記担体の総重量に対して30%(w/w)以下の量で存在する、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記担体が担体の総重量に対して少なくとも70%(w/w)の量の半フッ化アルカンまたは半フッ化アルカンの混合物からなる、請求項2または3のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項5】

前記ヨウ素分子が、0.001mg / mL ~ 1mg / mLの量で前記担体中に溶解している、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が水を本質的に含まない、請求項1~5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

前記組成物が、ヨージド(I-)、トリヨージド(I₃-)、ヨーデート(I₀₃-)、またはハイポヨーデート(I₀-)のいずれか1つまたは組合せからなる群からのヨウ素種を含まない、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項8】

前記組成物が、非着色性である、請求項1~7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

前記半フッ化アルカンが、式(I I) :

CF₃(CF₂)_n-(CH₂)_mCH₃ 式(I I)

(式中、nおよびmはそれぞれ、3~10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンである、

請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

前記半フッ化アルカンが、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₄CH₃(F₄H₅)、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₅CH₃(F₄H₆)、CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₅CH₃(F₆H₆)、CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈)、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₇CH₃(F₄H₈)、CF₃(CF₂)₇-(CH₂)₇CH₃(F₈H₈)およびCF₃(CF₂)₉-(CH₂)₄CH₃(F₁₀H₅)から選択される、

30

請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記半フッ化アルカンが、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₄CH₃(F₄H₅)およびCF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈)から選択される、

請求項10に記載の組成物。

40

【請求項12】

前記組成物が、0.01mg / mL、0.05mg / mL、0.10mg / mL、0.25mg / mL、0.5mg / mL、または1.00mg / mLのヨウ素分子がCF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈)に溶解している、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が、液体、半固体、クリーム、ローション、軟膏、またはスワップとして配合されている、請求項1~12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

a) ヨウ素分子、ならびに

b) 半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒からなる担体

50

からなり、

前記半フッ化アルカンが、式(Ⅰ)：

$C_3(C_2)_n - R_m$ 式(Ⅰ)

(式中、nは1～12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、

薬剤として使用するための組成物。

【請求項15】

前記組成物がヨウ素分子および半フッ化アルカンからなる担体からなる、請求項14に記載の使用のための組成物。

10

【請求項16】

前記半フッ化アルカンが請求項10または請求項11に規定されたものである、請求項14または15に記載の使用のための組成物。

【請求項17】

前記組成物が請求項1～14のいずれか1項に記載された組成物である、請求項14に記載の使用のための組成物。

【請求項18】

それを必要とする対象における疾患または状態の治療または予防における消毒剤および/または殺菌剤として使用するための、請求項14～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

前記組成物が、

a) 皮膚もしくは粘膜組織；または

b) 目もしくは眼組織

に影響する疾患または状態の治療または予防において使用するためのものであり、前記組成物が、前記臓器または組織に局所投与される、請求項14～18のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項20】

微生物に関連付けられる、または微生物により引き起こされる疾患または状態の治療または予防において使用するための、請求項14～19のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

30

【請求項21】

前記微生物が、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか1つまたは組合せから選択される、請求項20に記載の使用のための組成物。

【請求項22】

前記組成物が、

a) 眼瞼炎、細菌性結膜炎、目の乾燥、濾胞性結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、角膜潰瘍、角膜炎、結膜新形成、HSV角膜炎、眼アレルギー、潰瘍性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、間質性角膜炎、新生性結膜炎および流行性角結膜炎からなる群から選択される目または眼組織の疾患または状態；

b) 創傷、切り傷、外科的創傷、熱傷、擦過傷、裂傷、潰瘍、発疹、びらん、挫創、および感染症から選択される皮膚、上皮または粘膜組織の疾患または状態

の治療または予防において使用するための、請求項14～21のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

40

【請求項23】

前記治療的または予防的使用が、手術または医療処置の前、間、または後のいずれか1つまたは複数の段階において、前記組成物を組織に局所投与することを含む、請求項14～22のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項24】

美容調製物における、請求項1～13のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【背景技術】

【0001】

ヨウ素組成物は、局所消毒剤および殺菌剤として有用である。ヨウ素のチンキは、そのような目的のために長い間使用されてきたエタノールおよび水中の元素状ヨウ素、ヨウ化物塩の水アルコール溶液に基づく組成物である。そのようなチンキは、しかしながら、高度に刺激性および毒性であり、したがって、例えば、目のような感受性組織への投与のために好適でない。当該技術分野における多くのヨウ素組成物は代替的に、遊離分子のヨウ素の供給源およびリザーバーとして、および水性環境中でのヨウ素の溶解性を向上させるために、PVP-ヨウ素またはポリビニルピロリドン-ヨウ素としても公知のポビドンヨードに基づく。

10

【0002】

ポビドンヨードを含む眼科用組成物の例は、例えば、欧州特許出願公開第0526695号明細書および国際公開第2011084473号パンフレットに記載されている。そのような組成物は、広範な配合物に依拠し、pH緩衝剤または調整剤、安定化剤、ならびに安定性および充分な貯蔵寿命を提供するための他の賦形剤の添加を必要とする。

【0003】

有機溶媒のような非水性媒体に基づくヨウ素組成物もまた以前に開示されている。例えば、米国特許出願公開第2012/0219640号明細書には、エタノール、イソプロピルアルコールおよびアセトンのような有機溶媒を含む、水虫感染症のような局所的な皮膚状態の治療において使用するためのヨウ素組成物が開示されている。そのような溶媒は、組織毒性または不良な生体適合性に起因して治療的使用の点で広く(universably)適用することができない。国際公開第2012/007776号パンフレットは、ヨウ素の殺菌および消毒溶液を調製するためのシロキサン担体の使用を提案している。シロキサンは、しかしながら、粘性になりがちなことがあり、局所適用のために、脂っぽく感じられ、また伸展性が限られることがある。それらはまた、ヒト涙液とは異なる屈折率を有しがちであり、したがって、眼科用途のために好適でないまたは患者に優しくないことがある。

20

先行技術の欠点の一部を回避し得る、かつ微生物により引き起こされるまたは微生物に関連付けられる疾患および状態の治療または予防におけるような、消毒剤または殺菌剤として有用であり得る、ヨウ素組成物を提供することが本発明の目的である。本発明の以下の説明、実施例および特許請求の範囲に基づいて本発明のさらなる目的が明らかとなるであろう。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】欧州特許出願公開第0526695号明細書

国際公開第2011084473号パンフレット

米国特許出願公開第2012/0219640号明細書

国際公開第2012/007776号パンフレット

【発明の概要】

【0005】

第1の態様では、本発明は、ヨウ素分子および半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物に関する。一部の実施形態では、担体は、式(I)： $CF_3(CF_2)_n - (CH_2)_mCH_3$ (式中、nおよびmはそれぞれ、3～10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンを含む。別の態様では、組成物は、水を本質的に含まないものであり得る。

40

【0006】

さらなる態様では、本発明は、医薬、好ましくは、皮膚もしくは粘膜組織、または目もしくは眼組織の疾患または状態の治療または予防のための医薬として使用するための、ヨウ素分子および半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物を提供し、好ましくは、疾患ま

50

たは状態は、微生物に関連付けられる、または微生物により引き起こされる。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明は、ヨウ素分子および半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物に関する。

【0008】

元素状ヨウ素と称されることもあるヨウ素分子は、I₂の化学式を有し、253.81g/molの分子量を有するメタリックグレイ／暗色固体である。ヨウ素分子は、細菌、真菌、ニキビダニ属およびウイルスのような微生物の破壊またはその成長／増殖の阻害において効果的であることが発見されている。

【0009】

発明による組成物の担体は、ヨウ素分子のためのキャリアとして働き、液体、半固体または固体の形態であり得る。好ましくは、ヨウ素分子は、担体中に溶解しており、および／または完全に混和性であり、すなわち、本発明の組成物は、好ましくは室温条件、すなわち15～25において、いかなる粒子状または固相のヨウ素も含まない。

10

【0010】

1つの好ましい実施形態では、担体は液体である。好ましくは、ヨウ素分子は、液体担体中に溶解して透明溶液を形成する。本明細書において理解される、「透明溶液」または「溶液」のような用語は、全ての溶質が室温条件下、すなわち15～25において完全に溶解可能または溶解している液体溶液を指す。結果として生じる溶液は、いかなる粒子状または固相成分も含まない。本発明において、ヨウ素分子は、好ましくは、半フッ化アルカンを含む液体担体中に完全に溶解しており、希釈度に応じて、透明の、紫色～ピンク色の溶液を提供し得る。

20

【0011】

発明による組成物は、半フッ化アルカン(SFA)という略記形態として称されることもある)を含み、半フッ化アルカンは、少なくとも1つの全フッ化セグメント(F-セグメント)および少なくとも1つの非フッ化炭化水素セグメント(H-セグメント)から構成される直鎖状または分岐鎖状化合物として定義され得る。好ましくは、半フッ化アルカンは、1つの全フッ化セグメント(F-セグメント)および1つの非フッ化炭化水素セグメント(H-セグメント)から構成される直鎖状化合物である。分岐鎖状の半フッ化アルカンにおいて、半フッ化アルカンは、分岐鎖状の非フッ化炭化水素セグメントを含んでよく、炭化水素セグメントは、置換基として、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇および-C₄H₉からなる群から選択されるアルキル基のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0012】

特に、本発明は、ヨウ素分子および半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物であって、半フッ化アルカンが、式

CF₃(CF₂)_n-R_m 式(I)

(式中、nは1～12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)に関する。

40

【0013】

1つの好ましい実施形態では、前記担体は、式(I)の半フッ化アルカン(式中、nは3～10から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは4～8から選択される整数である)を含み得る。

【0014】

Rが好ましくは分岐鎖状のアルキルである上記の実施形態において、Rは、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルのようなブチル異性体のいずれか1つ、neo-ペンチル、tert-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、または3-ペンチルのようなペンチル異性体のいずれか1つ；ヘキシルまたはヘプチル異性体のいずれか1つ、および例えばイソオクチルのようなオクチル異性体のいずれか1つか

50

ら選択され得る。

【0015】

別の好ましい実施形態では、前記担体は、式(I)の半フッ化アルカン(式中、nは3~10から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状のアルキルであり、mは4~8から選択される整数である)を含み得る。

【0016】

代替的な好ましい実施形態では、前記担体は、式(I)の半フッ化アルカン(式中、nは3~10から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状のアルキルであり、mは2~8から選択される整数である)を含み得る。

【0017】

本明細書において理解される場合、直鎖状のアルキルという用語は、非分岐かつ直鎖状のアルキル基を指すことができる。例えば、式(I)のRは、好ましくは、エチル、n-ブロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、またはn-ヘプチル、およびn-オクチルから選択され得る。

【0018】

別の好ましい実施形態では、前記担体は、式(I)の半フッ化アルカン(式中、nは3~10から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、mは4~8から選択される整数である)を含み得る。

【0019】

本明細書において理解される場合、シクロアルキルという用語は、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような、環状の、すなわち、環を形成するアルキル基を指すことができる。

【0020】

好ましい実施形態では、本発明による組成物において特色とされる半フッ化アルカンは、液体、すなわち、4~50の温度範囲内の少なくとも1つの温度において液体状態で存在する化合物である。好ましくは、本発明による組成物において特色とされる半フッ化アルカンは、15~25の温度のような室温(RT)において液体である化合物である。あるいは、組成物において特色とされる、半フッ化アルカン、または任意選択的に、2つもしくはそれより多くの半フッ化アルカンの混合物は、室温において半固体または固体であってよいが、26~45の範囲内の少なくとも1つの温度の融点を有する。

【0021】

別の特に好ましい実施形態では、本発明は、ヨウ素分子および式(I)I:



(式中、nおよびmはそれぞれ、3~10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物に関する。

【0022】

好ましくは、前記半フッ化アルカンは、 $CF_3(CF_2)_3 - (CH_2)_4CH_3(F_4H_5)$ 、 $CF_3(CF_2)_3 - (CH_2)_5CH_3(F_4H_6)$ 、 $CF_3(CF_2)_5 - (CH_2)_5CH_3(F_6H_6)$ 、 $CF_3(CF_2)_5 - (CH_2)_7CH_3(F_6H_8)$ 、 $CF_3(CF_2)_3 - (CH_2)_7CH_3(F_4H_8)$ 、 $CF_3(CF_2)_7 - (CH_2)_7CH_3(F_8H_8)$ および $CF_3(CF_2)_9 - (CH_2)_4CH_3(F_10H_5)$ から選択され得る。より好ましくは、前記半フッ化アルカンは、 $CF_3(CF_2)_3 - (CH_2)_4CH_3(F_4H_5)$ および $CF_3(CF_2)_5 - (CH_2)_7CH_3(F_6H_8)$ から選択され得る。別の実施形態では、組成物は、前記の選択された半フッ化アルカンのいずれか1つ中に溶解したヨウ素分子を含み得る。

【0023】

別の代替的な実施形態では、本発明は、ヨウ素分子および式(I)I:



(式中、nは2~9から選択される整数であり、かつ、mは1~7の整数である)の半フッ化アルカンを含む担体を含む、組成物に関する。

10

20

30

40

50

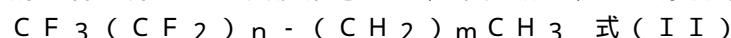
【0024】

前記半フッ化アルカンは、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_5)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_2)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_8\text{H}_8)$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_10\text{H}_5)$ から選択され得る。より好ましくは、前記半フッ化アルカンは、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_2)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_5)$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_8)$ から選択され得る。別の実施形態では、組成物は、前記の選択された半フッ化アルカンのいずれか1つ中に溶解したヨウ素分子を含み得る。

10

【0025】

別の特に好ましい実施形態では、本発明は、ヨウ素分子および式(I I)：

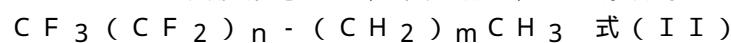


(式中、nおよびmはそれぞれ、3~10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンを含む担体を含み、かつ、組成物が水を本質的に含まない、組成物に関する。そのような実施形態では、好ましくは、半フッ化アルカンは、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_5)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_8\text{H}_8)$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_10\text{H}_5)$ から選択され得る。

20

【0026】

またさらなる実施形態では、本発明は、ヨウ素分子および式(I I)：



(式中、nは2~9から選択される整数であり、かつ、mは1~7の整数である)の半フッ化アルカンを含む担体を含み、かつ、組成物が水を本質的に含まない、組成物に関する。そのような実施形態では、好ましくは、半フッ化アルカンは、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_5)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_2)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_6)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_6\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_4\text{H}_8)$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F}_8\text{H}_8)$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F}_10\text{H}_5)$ から選択され得る。

30

【0027】

上記の括弧中に記載され、さらに本明細書において使用され得る特定の半フッ化アルカンについての代替的な学術用語は、一般式 F_nH_m (式中、Fは直鎖状の全フッ化炭化水素セグメントを意味し、Hは直鎖状の非フッ化炭化水素セグメントを意味し、かつ、n、mは各々のセグメントの炭素原子の数である)に基づく。例えば、 F_4H_5 は、1-パーカルオロブチルペンタンまたは $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_3)_4\text{CH}_3$ (式 $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ であるか、あるいは該式として表されることもある)を表すために使用することができ、これは、4つの炭素(n=4)を有する直鎖状の全フッ化セグメントFおよび5つの炭素(m=5)を有する直鎖状の非フッ化炭化水素セグメントを有する。

40

【0028】

最も好ましくは、本発明の組成物は、ヨウ素分子ならびに $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{H}$ (F_6H_2)、 $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ (F_4H_5)および $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$ (F_6H_8)から選択される半フッ化アルカンを含むまたはからなる液体担体を含む。パーカルオロヘキシル-エタンとしても公知の、化学式 $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{H}$ を有する特定の好ましい半フッ化アルカン F_6H_2 は、化学的および生理学的に不活性の、水不溶性の液体であり、20において 1.57 g/cm^3 の密度および20に

50

において 1 . 2 9 5 の屈折率を有する。1 - パーフルオロブチル - ペンタンとしても公知の、化学式 $F(CF_2)_4(CH_2)5H$ を有する特定の好ましい半フッ化アルカン F_4H_5 は、化学的および生理学的に不活性の、水不溶性の液体であり、25において 1 . 2 8 4 g / cm³ の密度および 20において 1 . 3 2 0 4 の屈折率を有する。1 - パーフルオロヘキシル - オクタンとしても公知の、本発明の組成物の液体担体に含まれる特に好ましい半フッ化アルカン F_6H_8 もまた、化学的および生理学的に不活性の、水不溶性の液体であり、25において 1 . 3 5 g / cm³ の密度および 20において 1 . 3 4 3 2 の屈折率を有する。好ましい実施形態では、前記組成物は、水を実質的に含まないものであり得る。

【 0 0 2 9 】

半フッ化アルカン (" a " semi fluorinated alkane) を含む本発明の組成物の担体は、少なくとも 1 つの半フッ化アルカン、好ましくは、式 (I) もしくは式 (II) または上記される他の式のいずれかを含むものとして本明細書において理解されるべきである。任意選択的に、しかしながら、組成物の担体は、1 つより多くの、例えば、2 つまたはそれより多くの混合物の、式 (I) もしくは式 (II) の半フッ化アルカンまたは上記される半フッ化アルカン種のいずれか 1 つを含み得る。

【 0 0 3 0 】

またさらなる実施形態では、組成物の担体は、式 (I) もしくは式 (II) の半フッ化アルカンまたは上記に特定される半フッ化アルカンのいずれか 1 つからなるものであり得る。この文脈において、半フッ化アルカン (' a ' semi fluorinated alkane) は、少なくとも 1 つの半フッ化アルカンとして理解されるべきであるが、1 つより多くの、または複数の半フッ化アルカン化合物の選択肢も含み得る。したがって、一実施形態では、組成物の担体は、1 つより多くの式 (I) もしくは式 (II) の半フッ化アルカンまたは上記に特定される半フッ化アルカンのいずれか 1 つからなるものであり得る。好ましくは、前記半フッ化アルカン (または任意選択的に、2 つまたはそれより多くの半フッ化アルカンの混合物) は、ヨウ素分子のための担体として、存在しかつ組成物中で機能的に特色とされる。任意選択の実施形態では、前記組成物は、しかしながら、さらなる活性成分および / または 1 つもしくは複数の賦形剤を含み得る。本発明の一実施形態では、組成物は、定義される通りの半フッ化アルカンまたは半フッ化アルカンの混合物および任意選択的に、1 つもしくは複数の賦形剤、または共溶媒からなる担体を有し得る。

【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ヨウ素分子、および任意選択的にさらなる活性成分、および半フッ化アルカンを含む担体からなるものであり得る。さらなる好ましい実施形態では、組成物は、ヨウ素分子、および任意選択的にさらなる活性成分、ならびに 1 つまたは複数の半フッ化アルカンおよび任意選択的に 1 つまたは複数の非極性共溶媒または賦形剤からなる担体からなるものであり得る。任意選択的に、組成物は、ヨウ素分子および 1 つまたは複数の半フッ化アルカンからなる担体からなるものであり得る。任意選択的に、組成物は、ヨウ素分子および半フッ化アルカンからなる担体からなるものであり得る。

【 0 0 3 2 】

一実施形態では、本発明は、a) ヨウ素分子および任意選択的にさらなる活性成分、ならびに b) 半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒または賦形剤からなる担体からなる組成物であって、半フッ化アルカンが、式 (I) $CF_3(CF_2)_n - R_m$ (式中、n は 1 ~ 1 2 から選択される整数であり、かつ、R は、m 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、m は 2 ~ 1 2 から選択される整数である) の半フッ化アルカンである、組成物に関する。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、本発明は、a) ヨウ素分子および任意選択的にさらなる活性成分、ならびに b) 半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒または賦形剤からなる担体からなる組成物であて、半フッ化アルカンが、式 (I) $CF_3(CF_2)_n - R_m$ (式中

10

20

30

40

50

、nは2～12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、組成物に関する。

【0034】

本明細書において使用される場合、「からなる」(consists)という用語およびこれと関連する「からなる」(consisting)または「からなる」(consist)という用語は、該用語に後続するもの以外の他の特徴が存在しないことを意味するものと理解される。組成物の文脈において、任意の他の構成要素または成分が、そのような用語に後続するもの以外に組成物中に存在する場合、それは、本発明の目的に関して技術的長所または関連性を付与しないような極微量または残留量でのみ存在し、これは、これらの用語と組み合わせて使用される「本質的に」または「実質的に」という用語(例えば、「から本質的になる」)によりさらに理解され得る。対照的に、組成物の文脈における「含む」(comprising)という用語またはこれと関連する「含む」(comprises)もしくは「含む」(comprise)という用語は、該用語に後続するもの以外の他の特徴が組成物中に存在し得ることを意味するものと理解される。

10

【0035】

本発明の代替的な態様では、本発明の組成物は、ヨウ素分子(I₂)およびパーフルオロカーボンを含み得る。本明細書において理解される場合、パーフルオロカーボンは、全ての水素原子が別の原子、すなわち、主にまたは全てフッ素原子により置換された炭化水素化合物である。好ましくは、パーフルオロカーボンまたは全フッ化炭化水素は、5～12個の炭素原子を有する。好ましくは、パーフルオロカーボンは、室温において液体である。別の実施形態では、パーフルオロカーボンは、式F(CF₂)_nF(式中、nは5～12から選択される整数である)の化合物であり得る。特に好ましいパーフルオロカーボンは、パーフルオロオクタン、およびパーフルオロデカリンである。任意選択的に、前記組成物はまた、半フッ化アルカン、好ましくは、上記の式(I)または式(II)の半フッ化アルカンを含み得る。

20

【0036】

好ましくは、治療または予防応用において使用される場合、本発明による組成物中に組み込まれるヨウ素の量は、微生物の成長および/または増殖を阻害または予防するために効果的な量で存在する。別の態様では、ヨウ素分子は、好ましくは、以下にさらに詳細に記載されるような状態または疾患のいずれか1つの治療における薬理学的効果のような所望の薬理学的効果を生じさせるために有用な量で組成物中に組み込まれ得る。

30

【0037】

一態様では、上記の実施形態のいずれかに記載されるような本発明の組成物は、1mg/ml未満、または好ましくは、0.9mg/ml、0.8mg/ml、0.6mg/ml、0.5mg/ml、0.4mg/ml、0.2mg/ml、0.1mg/ml、0.05mg/ml、0.01mg/mlもしくは0.001mg/ml未満の量のヨウ素分子を含む。

【0038】

一実施形態では、本発明の組成物は、担体中に溶解した1mg/ml未満のヨウ素分子を含み得る。

40

【0039】

別の実施形態では、本発明の組成物は、担体中、好ましくは、上記の実施形態のいずれか1つにおいて定義される半フッ化アルカンおよび任意選択的に、適合性の、例えば非極性の、共溶媒または賦形剤を含むまたはからなる担体中に溶解した、0.001mg/ml～1mg/ml、または0.001mg/mlから0.9mg/ml、0.8mg/ml、0.6mg/ml、0.5mg/ml、0.4mg/ml、0.2mg/ml、0.1mg/ml、0.05mg/ml、0.01mg/mlの値のいずれか1つまでの量のヨウ素分子を含むまたはからなるものであり得る。

【0040】

50

一実施形態では、組成物は、担体中に溶解した、1 mg / mL 未満、または好ましくは、0.9 mg / mL、0.8 mg / mL、0.6 mg / mL、0.5 mg / mL、0.4 mg / mL、0.2 mg / mL、0.1 mg / mL、0.05 mg / mL、0.01 mg / mL もしくは 0.001 mg / mL 未満のヨウ素分子を含み得る。担体が半フッ化アルカンのみからなるものであり得る実施形態において、組成物は、前記半フッ化アルカン担体中に溶解した、1 mg / mL 未満、または 0.9 mg / mL、0.8 mg / mL、0.6 mg / mL、0.5 mg / mL、0.4 mg / mL、0.2 mg / mL、0.1 mg / mL、0.05 mg / mL、0.01 mg / mL もしくは 0.001 mg / mL 未満のヨウ素分子を含み得る。

【0041】

10

担体が半フッ化アルカンならびに任意選択的に非極性および／もしくは非プロトン性溶媒、または賦形剤のみからなるものであり得る別の実施形態において、組成物は、半フッ化アルカンおよび任意選択の共溶媒を含む前記担体中に溶解した 1 mg / mL 未満、または 0.9 mg / mL、0.8 mg / mL、0.6 mg / mL、0.5 mg / mL、0.4 mg / mL、0.2 mg / mL、0.1 mg / mL、0.05 mg / mL、0.01 mg / mL もしくは 0.001 mg / mL 未満のヨウ素分子を含み得る。好ましくは、そのような組成物は、室温において少なくとも 30、90 または 180 日間、非着色性および／または安定である。

【0042】

20

本発明の一態様によれば、組成物は、ヨウ素分子および上記の実施形態のいずれかに記載されるような半フッ化アルカンを含む担体を含んでよく、担体はまた、共溶媒をさらに含む。

【0043】

30

本明細書において理解される場合、共溶媒は、本発明の組成物において特色とされるヨウ素分子および／もしくは任意の他の固体または非混和性成分の溶解性を増進させる、または可溶化させるために好適な化合物である。前記固体または非混和性成分は、例えば、さらなる活性成分、または別の賦形剤であり得る。好ましくは、組成物の共溶媒成分は、半フッ化アルカンと完全に混和性の液体であり、すなわち、それは、半フッ化アルカンと混合してコヒーレントかつ单一の相を形成し、ヨウ素分子および／またはさらなる活性成分もしくはさらなる賦形剤のような任意の他の成分のための担体またはキャリアとして働く。共溶媒は、好ましくは、目、眼組織および／または皮膚、真皮、もしくは粘膜組織への直接的な局所投与のために生理学的に忍容されかつ安全な液体有機化合物である。

【0044】

好ましくは、共溶媒は非極性溶媒である。非極性溶媒は、イオン化できない、および／または非プロトン性であってよく、好ましくは、そのような共溶媒は、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種の形成をサポートせず、好ましくは、共溶媒は、以下：ヨージド (I⁻)、トリヨージド (I₃⁻)、ヨーデート (IO₃⁻)、またはハイポヨーデート (IO⁻) のいずれか 1 つ（または組合せ）としての形成をサポートしない溶媒である。

【0045】

40

飽和炭化水素、好ましくは C₁ ~ C₁₀ アルカン（例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、または n-オクタン）；鉱油；パラフィン；シロキサン；およびパーエルオロカーボンのいずれか 1 つまたは混合物から選択される非極性溶媒は、共溶媒として特に好ましい。さらなる実施形態では、非極性溶媒はまた、C₁₀ ~ C₃₀、または C₁₀ ~ C₄₀ のようなより長い炭素鎖を有する飽和した、非分岐鎖状または分岐鎖状の炭化水素から選択され得る。

【0046】

50

特定の好ましい実施形態では、共溶媒は、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種の形成をサポートしない溶媒であり、好ましくは、そのような共溶媒は、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種の形成をサポートせず、好ましくは、共溶媒は、以下：ヨージド (I⁻)、トリヨージド (I₃⁻)、ヨーデート (IO₃⁻)、またはハイポヨーデート (IO⁻) のいずれ

か1つ(または組合せ)の形成をサポートしない溶媒である。

【0047】

共溶媒は、本発明による組成物において、担体の総重量に基づいて約38重量%以下の量を特色とし得る。さらなる実施形態では、共溶媒の量は、担体の総量に対して、30%(w/w)、25%(w/w)、15%(w/w)または10%(w/w)、または5%(w/w)2%(w/w)、または約1.0%(w/w)以下の量であり得る。

【0048】

さらなる実施形態では、共溶媒は、担体の総重量に対して、0.001~5%(w/w)、または0.001~2%(w/w)、または0.01~1%(w/w)、または0.1~1%(w/w)の範囲内の量であることを特色とし得る。

10

【0049】

代替的な態様では、共溶媒は、アルコールから選択され得る。エタノール、メタノール、プロパノール、もしくはイソプロパノールまたは目もしくは皮膚により生理学的に忍容される任意のアルコールのいずれか1つまたは混合物から選択されるアルコールとしての共溶媒。共溶媒は、無水エタノール、メタノール、プロパノール、またはイソプロパノールのような、無水(absolute/anhydrous)形態のアルコールであり得る。

【0050】

一実施形態では、共溶媒はエタノールであり、組成物において担体の量に対して30%(w/w)、25%(w/w)、15%(w/w)または10%(w/w)、または5%(w/w)2%(w/w)、または約1.0%(w/w)以下の量であることを特色とし、任意選択的に、担体は、半フッ化アルカンおよびエタノールのみからなり；さらに任意選択的に、エタノールは無水である。前記組成物は、半フッ化アルカンおよびエタノール担体中に溶解した少なくとも0.25mg/mL、少なくとも0.5mg/mL、少なくとも1mg/mL、少なくとも1.5mg/mL、少なくとも2.0mg/mL、少なくとも2.5mg/mL、少なくとも3.0mg/mL、少なくとも5.0mg/mL、少なくとも2.5mg/mL、少なくとも1.5.0mg/mLまたは少なくとも15.0mg/mLの量のヨウ素分子を含み得る。

20

【0051】

特により高い濃度のヨウ素を有する組成物は、例えば、手術用の器具、機械または手段の表面のような無生物表面の消毒のような、殺菌用途のために有用、かつ有利であり得る。

30

【0052】

本発明の一態様では、本発明による組成物は、最大約20mg/mLの量のヨウ素分子を含み得る。そのような実施形態では、組成物は、少なくとも1mg/mL、または少なくとも1.5mg/mL、または少なくとも2.0mg/mL、または少なくとも2.5mg/mL、少なくとも3.0mg/mL、少なくとも5.0mg/mL、少なくとも10.0mg/mLまたは少なくとも15.0mg/mLの量のヨウ素分子を含み得る。

【0053】

一実施形態では、組成物は、担体中に溶解した最大20mg/mLの量のヨウ素分子を含み得る。組成物は、少なくとも1mg/mL、または少なくとも1.5mg/mL、または少なくとも2.0mg/mL、または少なくとも2.5mg/mL、少なくとも3.0mg/mL、少なくとも5.0mg/mL、少なくとも10.0mg/mLまたは少なくとも15.0mg/mLの量の担体中に溶解したヨウ素分子を含み得る。担体が半フッ化アルカンおよび任意選択的に共溶媒のみからなるものであり得る実施形態では、組成物は、半フッ化アルカンおよび前記任意選択の共溶媒からなる前記担体中に溶解した少なくとも1mg/mL、少なくとも1.5mg/mL、少なくとも2.0mg/mL、少なくとも2.5mg/mL、少なくとも3.0mg/mLまたは少なくとも5.0mg/mL、または少なくとも10.0mg/mLまたは少なくとも15.0mg/mLの量のヨウ素分子を含み得る。

40

【0054】

ヨウ素分子、および上記の先行する実施形態のいずれかにおいて定義されるような半フッ化アルカンを含む担体を含む組成物に関する本発明のまたさらなる実施形態では、担体は

50

、好ましくは、担体の総重量に対して少なくとも 60% (w/w) の量の半フッ化アルカンまたは任意選択的に、半フッ化アルカンの混合物を含む。他の実施形態では、担体は、担体の総重量に対して、少なくとも 70% (w/w)、75% (w/w)、85% (w/w)、90% (w/w)、95% (w/w)、98% または少なくとも 99% (w/w) の半フッ化アルカンまたは半フッ化アルカンの混合物を含み得る。

【0055】

1つの好ましい実施形態では、本発明による組成物の担体は、100% (w/w) の半フッ化アルカンまたは半フッ化アルカンの混合物である。別の実施形態では、担体は、担体の総重量に対して少なくとも 60% (w/w) の量の半フッ化アルカンまたは任意選択的に、半フッ化アルカンの混合物を含む。別の実施形態では、担体は、担体の総重量に対して少なくとも 70% (w/w)、75% (w/w)、85% (w/w)、90% (w/w)、95% (w/w)、98% または少なくとも 99% (w/w) の半フッ化アルカンまたは半フッ化アルカンの混合物、および共溶媒または賦形剤、好ましくは非極性共溶媒または賦形剤からなるものであり得る。

10

【0056】

本明細書において使用される「% (w/w)」という用語は、示されない限り、組成物(例えば、担体の組成物)の総重量(例えば、担体の総重量)に対する重量パーセンテージとしての組成物の成分の量を指し、「w」は重量を表す。例えば、本発明による組成物の担体は、担体の総重量に対して、最大約 1.5% (w/w) の共溶媒、例えばエタノールを含み得る。「% (w/v)」という用語は、同様に、示されない限り、組成物の総体積に対する重量パーセンテージとしての組成物の成分の量を指す(「w」は重量を表し、「v」は体積を表す)。

20

【0057】

さらなる実施形態では、本発明の組成物は、急速に蒸発する配合物である。前記組成物は、好ましくは、抗菌効果(例えば、細菌、真菌、ウイルスのいずれか 1 つまたは組合せに対して)を有する。好ましくは、急速に蒸発する配合物は、表面、例えば、組織表面、もしくは任意の目の表面、または代替的に無生物表面への局所適用の時間から 5 分以内、好ましくは 3 分以内、より好ましくは 1 分以内に蒸発する。好ましくは、そのような急速に蒸発する配合物は、140 未満の沸点により特徴付けられる半フッ化アルカンを含む、またはからなる担体中に溶解したヨウ素分子を含み、よりいっそう好ましくは、そのような急速に蒸発する配合物は、F6H2 または F4H5 からなる群から選択される半フッ化アルカンを含む担体中に溶解したヨウ素分子を含む。一実施形態では、そのような急速に蒸発する配合物は、F6H2 中に溶解した最大 0.5 mg / ml のヨウ素分子を含むまたはからなる。

30

【0058】

別の実施形態では、本発明による組成物は、担体中に溶解した活性成分をさらに含み得る。好ましくは、活性成分は、治療有効量で存在し、治療有効量は、本明細書において使用される場合、活性成分が、所望の薬理学的效果、より具体的には、以下にさらに詳細に記載されるような状態または疾患のいずれか 1 つの治療における薬理学的效果を生じさせるために有用な用量、濃度または強度であることを意味する。

40

【0059】

好ましくは、活性成分は、抗生物質、抗炎症剤、鎮痛剤、麻酔薬、抗アレルギー剤、および免疫抑制剤からなる群から選択される。活性成分はまた、コルチコステロイドから選択され得る。好ましくは、前記活性成分は、ヨウ素分子と共に配合するために好適である。

【0060】

好ましい抗生物質としては、フルオロキノロン(シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンなど)；アミノグリコシド(トブラマイシン、ゲンタマイシン、ネオマイシンなど)；ポリミキシン B の組合せ(ポリミキシン B / トリメトプリム、ポリスルホリンポリミキシン B / バシトラシン、ネオスルホリンポリミキシン B / ネオマイシン / グラミシジンなど)および他の抗生物質(アジスロマ

50

イシン、アイロタイシン、エリスロマイシン、バシトラシンなど)が挙げられる。

【0061】

好ましい抗炎症剤としては、コルチコステロイド(例えば、デキサメタゾン、ブレドニゾロン、ロテブレドノール、ジフルブレドネート、フルオロメタロン(*fluoromethalone*)、リメキソロン、メドリゾン、ヒドロコルチゾン)またはNSAID(例えば、ブロムフェナク、ネパフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、スプロフェン、セレコキシブ、ナブロキセン、ロフェコキシブ)が挙げられる。

【0062】

好ましい麻酔薬としては、プロパラカイン、リドカイン、テトラカイン、ベンゾカイン、ブタンベン、ジブカイン、オキシブロカイン、プラモキシン、プロキシメタカインが挙げられる。

10

【0063】

好ましい抗アレルギー剤としては、マレイン酸フェニラミン(*pheniramine maleate*)、エピナスチン、エメダスチン、アゼラスチン(*azelaastin*)、オロパタジン、ケトチフェン、ペミロラスト、ネドクロミル、ロドキサミド、クロモリンが挙げられる。

【0064】

好ましい免疫抑制剤(*Preferred immunosuppressants*)としては、シクロスボリンA(*ciclosporine A*)、タクロリムス、シロリムスが挙げられる。

20

【0065】

好ましいコルチコステロイドの例はデキサメタゾンである。

【0066】

一実施形態では、本発明は、a)ヨウ素分子および上記に定義されるようなさらなる活性成分、ならびにb)半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒または賦形剤からなる担体からなる組成物であって、半フッ化アルカンが、 $C F_3 (C F_2)_n - R_m$ (式中、nは1~12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2~12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、組成物を提供する。

30

【0067】

別の実施形態では、本発明は、a)ヨウ素分子および上記に定義されるようなさらなる活性成分、ならびにb)半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒または賦形剤からなる担体からなる組成物であって、半フッ化アルカンが、 $C F_3 (C F_2)_n - R_m$ (式中、nは2~12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2~12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、組成物を提供する。

40

【0068】

任意選択的に、本発明の組成物はまた、追加の成分として1つまたは複数のさらなる賦形剤を含み得る。本明細書において使用される「賦形剤」という用語は、物理的もしくは化学的な構成または安定性または治療的特性を増進させまたはそれ以外に修飾するために本発明の組成物に、より具体的には、組成物の担体に加えられ得る任意の薬学的に許容される天然または合成物質を指す。

【0069】

賦形剤と考えられる化合物または組成物の成分はまた、上記に定義されるような共溶媒の定義に入り得る。一実施形態では、本発明の組成物において特色とされる賦形剤は、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種の形成をサポートしない賦形剤であり、好ましくは、前記賦形剤は、以下:ヨージド(I^-)、トリヨージド(I_3^-)、ヨーデート(IO_3^-)、またはハイポヨーデート(IO^-)のいずれか1つ(または組合せ)としての形成をサポートしない。

【0070】

50

本発明の組成物は、任意選択的に、例えば、酸化防止剤、防腐剤、脂質もしくは油性賦形剤、界面活性剤もしくは滑沢剤またはこれらの少なくとも2つの賦形剤の組合せのような1つまたは複数の賦形剤を含み得る。

【0071】

本発明の組成物において使用するための脂質または油性賦形剤は、例えば、トリグリセリド油（すなわち、大豆油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、ヒマシ油、甘扁桃油）、トリグリセリド、鉱油（すなわち、ワセリンおよび液体パラフィン）、中鎖トリグリセリド（MCT）、油性脂肪酸、イソプロピルミリストート、油性脂肪族アルコール、ソルビトールおよび脂肪酸のエステル、油性スクロースエステル、または目もしくは皮膚により生理学的に忍容される任意の他の油性物質を含み得る。前記脂質または油性賦形剤はまた、上記に定義されるような共溶媒の目的にしたがってヨウ素分子のための共溶媒として機能し得る。

10

【0072】

一実施形態では、本発明による組成物において特色とされる賦形剤の量は、担体の総重量に対して30%（w/w）、25%（w/w）、15%（w/w）または10%（w/w）、または5%（w/w）2%（w/w）、または約1.0%（w/w）以下の量であり得る。

【0073】

好ましくは、本発明の組成物は、水を実質的に含まない。本明細書において理解される場合、組成物の構成要素に関する「実質的に含まない」、または代替的には「本質的に含まない」という用語は、微量以下の前記構成要素の存在、および、微量で存在する場合、構成要素は組成物に対していかなる技術的な貢献も提供しないことを指す。

20

【0074】

本発明の好ましい実施形態では、組成物は、水を本質的に含まない。

【0075】

別のさらなる好ましい実施形態では、本発明による組成物は、抗菌性防腐剤のような防腐剤および/または界面活性剤を実質的に含まないものであり得る。好ましくは、組成物は、水および/または抗菌性防腐剤のような防腐剤もしくは界面活性剤のいずれか1つを含まない、すなわち、含有しない。

30

【0076】

任意選択的に、本発明による組成物は、ポリビニルピロリドン（PVP）またはカデキソマーのようなヨウ素分子と複合体を形成し得るまたはヨウ素分子に結合し得るポリマーまたは錯化剤を実質的に含まないものであり得る。

【0077】

別の好ましい実施形態では、本発明による組成物は、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種、好ましくは、以下：ヨージド（I⁻）、トリヨージド（I₃⁻）、ヨーデート（IO₃⁻）、またはハイポヨーデート（IO⁻）のいずれか1つ（または組合せ）から選択されるものとしてのヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種を実質的に含まないものであり得る。前記種は、任意の好適な対イオンまたはその（the re of）プロトン形態を含んでよく、例えば、ヨージドは、カリウムまたはナトリウムの対イオン（すなわち、Na⁺またはK⁺）を有し得る。

40

【0078】

好ましい実施形態では、本発明の組成物、好ましくは、水を実質的に含まない組成物および/またはヨウ素イオンもしくは酸化ヨウ素種、好ましくは、以下：ヨージド（I⁻）、トリヨージド（I₃⁻）、ヨーデート（IO₃⁻）、もしくはハイポヨーデート（IO⁻）のいずれか1つ（または組合せ）から選択されるものとしてのヨウ素イオンもしくは酸化ヨウ素種を実質的に含まない組成物は、非着色性であり、好ましくは、以下の表面：皮膚または皮膚組織、目または眼組織、および任意選択的に、生地のいずれか1つに投与または接触させた時に非着色性である。本明細書において定義される場合、非着色性という用語は、組成物が局所適用されまたは接触させられる部位または表面上にいかなる持続性

50

の変色または持続性の有色残留物も存在しないことを指す。ヨウ素分子および担体として半フッ化アルカンを含む本発明の組成物が皮膚または濾紙表面のような局所適用の部位へと最初に投与された時に、一部の色が前記の表面上に最初に、すなわち投与の直後に観察され得るが、呈色は周囲または皮膚表面条件下で持続せず、長期の変色または残留物が観察されないことが観察されている。

【 0 0 7 9 】

好ましくは、本発明の組成物の適用により存在する任意の着色または色は、10分以内、5分以内、または好ましくは1分以内に消失または消散する。したがってまた、色は、投与の部位と接触する任意の表面にその後に移らない。したがって、色は、例えば、ヨウ素投与の部位と接触する生地に移らず、従来の、水性消毒剤または殺菌剤としてのヨウ素配合物に対する大きな利点となる。

10

【 0 0 8 0 】

理論により縛られることを望まないが、本発明による組成物の局所適用において観察される着色または変色の欠如は、組成物中にトリヨージド(I₃⁻)のようなヨウ素イオンおよび/または酸化ヨウ素種のような種が存在しないこと、およびその形成がないことに起因すると本発明者らは想定している。多くの水性ヨウ素配合物の赤褐色または黄色ならびに皮膚および他の表面の対応する変色および着色は、一般に、そのような種、特にトリヨージドに起因する。皮膚の変色または衣類への交差汚染が回避または低減され得るので、本発明の組成物は、組成物(composition)が医薬として使用される場合に、患者の服薬遵守を向上させる点で有利であり得る。

20

【 0 0 8 1 】

別の、および任意選択の態様では、本発明の組成物は、代替的に、着色効果を提供するように配合されてよく、組成物は、有色のもしくは着色性の、または着色性の組成物を結果としてもたらす少なくとも1つの成分種(すなわち、トリヨージド(I₃⁻))、賦形剤または共溶媒を含み得る。好ましくは、前記組成物は、着色または呈色が、組成物が適用されまたは接触する表面区画の指標として有用であり得る応用、例えば、手術のような応用において使用するために適する。着色性組成物の例は、半フッ化アルカンおよびアルコール共溶媒を含むものである。

【 0 0 8 2 】

本発明の組成物はまた、驚くべきことに、比較的高い濃度の他に、より低い濃度のヨウ素分子において配合された場合でさえも、高度に安定であるらしいことが発見された。眼科用途のために提供されるもののような最先端の組成物は、典型的に、0.5%のみの利用可能なヨウ素、最終的に約2.5 ppm(パーツ・パー・ミリオン)のヨウ素分子のみを活性種として提供する5w/v%のポビドンヨード複合体を含む水性配合物(例えば、Mamins(登録商標)、Betadine(登録商標))に基づく。

30

【 0 0 8 3 】

以下の実施例においてさらに詳細に記載されるように、半フッ化アルカンおよび/またはパーカーフルオロカーボンからなる担体を含む本発明の組成物は、長期間の貯蔵の後に、ヨウ素分子の沈殿、固体または粒子状の種の形成または溶液からの凝集物のようないかなる物理的変化も起こさず、より高い濃度の活性ヨウ素分子の配合物が配合され得る。半フッ化アルカンの1つまたは混合物、および、炭化水素化合物のような、着色に繋がる種の形成に繋がらない共溶媒または賦形剤の液体または固体担体に基づく組成物はまた、安定かつ非着色性であり、そしてまた、高濃度のヨウ素分子(すなわち、100、250、500 ppmより多いまたは最大1000 ppmのヨウ素分子)の配合物を可能とすることが観察される。

40

【 0 0 8 4 】

患者または対象、好ましくはヒト患者の組織表面への局所投与に依拠する治療応用の状況において、組成物が容易かつ一貫して前記表面にわたって適用および分布され得ることが重要である。例えば、組織表面が皮膚、または目の表面組織である場合、組成物はまた、例えば、組織により形成される直接的な接近可能性が限られた襞/裂け目まで到達する必

50

要がある。本発明による半フッ化アルカンに基づく担体を用いて配合されるヨウ素分子組成物は、局所適用のために良好な伸展性を有する組成物を提供する。良好な官能特性を有する患者に優しい組成物の達成はまた、例えば患者の服薬遵守の達成の点で、有利である。本発明による半フッ化アルカン組成物は、例えば目または皮膚に適用された時に、心地よい「滑らか」な感覚を提供する。

【0085】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、好ましくは室温において、少なくとも30日間安定である。さらなる実施形態では、組成物は、室温において、好ましくは少なくとも90日間安定であり、より好ましくは少なくとも180日間安定である。

【0086】

さらなる好ましい実施形態では、本発明の組成物は、光からの保護なしで安定であり、好ましくは、組成物は、光からの保護なしで室温において、少なくとも30日間安定であり、より好ましくは少なくとも90日間安定であり、またはよりいっそう好ましくは少なくとも180日間安定である。

【0087】

組成物の安定性は、最初に調製された時に組成物について観察される特性に対して特性を比較することにより決定され得る。安定性を決定するために使用され得る特性としては、ヨウ素分子含有量を決定するために当該技術分野において公知の分析方法（例えば、紫外可視測定）によるヨウ素分子含有量の決定または他のヨウ素種の存在（例えば、着色試験、紫外可視測定）が挙げられる。安定性はまた、沈殿、粒子の形成および呈色の変化のような物理的变化について組成物の全体的外観を比較することにより評価され得る。

【0088】

本発明のヨウ素組成物は、多くの追加の賦形剤および組成物成分を含ませることを必要とせずに、ヨウ素分子の広範な濃度範囲内において安定である。例えば、本発明の組成物は、緩衝剤もしくはpH調整剤、またはヨウ素を含む水性組成物のために典型的に必要とされ得るヨウ素の溶解性を増進させるための錯化剤のような追加の安定化剤の使用なしで調製され得る。

【0089】

本発明の別の態様では、組成物は、溶液、半固体、クリーム、ローション、軟膏、またはスワブのいずれか1つとして配合され得る。

【0090】

上記の実施形態のいずれか1つにおいて記載されるような本発明による組成物はまた、薬剤または医薬としての療法において使用され得る。

【0091】

特定の実施形態では、組成物は、それを必要とする対象における疾患または状態の治療または予防における消毒剤および/または殺菌剤として使用され得る。好ましくは、本発明の組成物（compositions）は、微生物の成長または増殖を予防または阻害するために使用され得る。

【0092】

本明細書において使用される場合、「消毒剤」という用語は、微生物の成長を予防もしくは阻害しおよび/または微生物、特に、感染症または敗血症を引き起こし得る微生物を破壊し得る組成物を指し、抗微生物または殺傷剤という用語と同義であり得る。「殺菌剤」という用語は、対象に、より好ましくは、対象が接触するまたは接触し得る無生物表面に、局所適用される、微生物の増殖を阻害もしくは予防しつつ/または微生物を破壊する組成物を指す。

【0093】

本明細書において理解される場合、疾患もしくは状態の予防の状況、または予防的処置における本発明の組成物の使用は、対象における前記疾患または状態の発生、または悪化（exacerbation）、または発生のリスクを予防するように前記組成物を使用することを指す。例えば、皮膚に切り傷または表面創傷を有する対象は、感染症を回避し

10

20

30

40

50

かつそのより迅速な治癒を可能するために、皮膚の前記切り傷または表面創傷に組成物を使用および局所適用して、任意の微生物を破壊しおよび／またはその成長および増殖を阻害し得る。

【0094】

上記の実施形態のいずれかによる組成物は、特に、皮膚、または粘膜組織に影響する疾患または状態の使用の治療または予防のために使用されてよく、組成物は、皮膚および／または粘膜組織に局所投与される。本明細書において理解される場合、「皮膚」という用語は皮膚組織を指し、これは、様々な層、関連する組織または細胞層、すなわち、表皮（すなわち、角質層および生きた（*vital* または *living*）表皮）、真皮（*dermis*）または真皮（*derma*）および下皮、ならびに全てのその形態を含む。組成物は、対象の皮膚の任意の表面上に投与され得る。好ましくは、それは、切り傷、裂傷、擦過傷、熱傷、または創傷のような、損傷したまたは無傷でない皮膚に投与される。

10

【0095】

粘膜組織は、上皮細胞および結合組織を含む組織を指し、好ましくは、鼻、口または頬腔の粘膜組織または膜であり得る。

【0096】

さらなる態様では、上記の実施形態のいずれかによる組成物はまた、目または眼組織に影響する疾患または状態の治療または予防のために使用されてよく、組成物は、目または眼組織に局所投与される。眼組織は、眼瞼器の任意の解剖学的側面を指し、例えば、角膜、または結膜、またはマイボーム腺、または眼瞼縁、または睫毛である。

20

【0097】

好ましい実施形態では、組成物（*compositions*）は、目の表面および角膜または結膜のような局所投与により接近可能であり得る目の任意の領域もしくは組織、または眼瞼の縁もしくは角に局所投与され得る。

【0098】

好ましくは、組成物は、微生物に関連付けられる、または微生物により引き起こされる疾患または状態を治療または予防するために使用される。好ましくは、前記微生物は病原性であり、すなわち、疾患を引き起こし得る。微生物は、細菌、ニキビダニ属、真菌およびウイルスのいずれか1つまたは組合せから選択され得る。本発明の組成物が任意選択的に治療的に有用であり得るさらなる微生物は、アメーバ、または酵母であり得る。

30

【0099】

細菌としては、グラム陽性またはグラム陰性の種を挙げることができる。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、細菌に関連付けられるまたは細菌により引き起こされる疾患または状態を治療または予防するために使用されてよく、細菌は、好ましくは、ストレプトコッカス（*streptococcus*）属、スタフィロコッカス（*staphylococcus*）属、エンテロコッカス（*enterococcus*）属、ペプトストレプトコッカス（*peptostreptococcus*）属、シュードモナス（*pseudomonas*）属、マイコバクテリア（*mycobacteria*）属、ヘモフィリウス（*haemophilus*）属、クロストリジウム（*clostridium*）属、コリネバクテリウム（*corynebacterium*）属、エシェリヒア（*escherichia*）属、およびクレブシエラ（*klebsiella*）属からの細菌のいずれか1つまたは組合せから選択される。

40

【0100】

ウイルスとしては、単純ヘルペスウイルス（*HSV*）、アデノウイルス、帯状疱疹ウイルス、水痘带状疱疹ウイルス（*VZV*）、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、インフルエンザウイルスおよびヒト免疫不全ウイルス（*HIV*）を挙げることができる。

【0101】

1つの好ましい実施形態では、疾患または状態は、スタフィロコッカス・アウレウス（*staphylococcus aureus*）、シュードモナス・エルギノーサ（*pseudomonas aeruginosa*）、カンジダ・アルビカンス（*candida*

50

albicans)、アスペルギルス・プラシリエンシス(*aspergillus brasiliensis*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ(*streptococcus pneumoniae*)、プロテウス・ミラビリス(*proteus mirabilis*)、およびプロピオニバクテリウム・アクネス(*propionibacterium acnes*)からなる群のいずれか1つまたは組合せから選択される微生物に関連付けられるまたは該微生物により引き起こされる。

【0102】

組成物が目または眼組織の疾患または状態の治療または予防において使用するためのものである場合、治療される疾患または状態は、好ましくは、眼瞼炎、細菌性結膜炎、目の乾燥、滲胞性結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、角膜潰瘍、角膜炎、結膜新形成、HSV角膜炎、眼アレルギー、新生性結膜炎、潰瘍性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、間質性角膜炎および流行性角結膜炎からなる群から選択される。

10

【0103】

特に好ましい実施形態では、眼用途のための組成物は、組成物中のヨウ素分子の量が、好ましくは、0.5% (w/v) 未満、0.1% (w/v) 未満、0.01% (w/v) 未満または0.001% (w/v) 未満である組成物として配合される。

【0104】

組成物が皮膚または粘膜組織の疾患または状態の治療または予防において使用するためのものである場合、好ましくは、組成物は、無傷でない皮膚または粘膜組織、好ましくは、創傷、切り傷、外科的創傷、熱傷、擦過傷、裂傷、潰瘍、発疹、およびびらんから選択される無傷でない皮膚または粘膜組織を治療するために使用され得る。別の実施形態では、組成物は、皮膚または粘膜組織が無傷でない部位、好ましくは、創傷、切り傷、外科的創傷、熱傷、擦過傷、裂傷、潰瘍、発疹、またはびらんの部位における感染症または微生物増殖を予防するために使用され得る。さらなる実施形態では、本発明の組成物は、疾患または状態、好ましくは、挫創、または感染症、好ましくは、真菌および/または細菌感染症、例えば、水虫を治療または予防するために使用され得る。

20

【0105】

特定の好ましい実施形態では、皮膚または粘膜組織の疾患または状態の治療において使用するための組成物は、組成物中のヨウ素分子の量が、好ましくは、少なくとも0.01% (w/v)、少なくとも0.1% (w/v)、少なくとも0.5% (w/v) である組成物として配合される。

30

【0106】

本発明のさらなる実施形態では、治療的または予防的使用のための組成物は、手術または医療処置の前、間、または後のいずれか1つまたは複数の段階において組織または臓器に局所投与され得る。好ましい実施形態では、組成物は、手術の前、すなわち、前記組織または臓器に対する外科的処置の前の組織または臓器に術前に、例えば、白内障手術、レーシック手術、角膜アブレーションまたは硝子体内注射の前、間、または後に(角膜または結膜に存在する細菌が目の内側に運ばれるのを予防するために)局所投与され得る。

【0107】

本明細書に記載される疾患または状態のいずれか1つに関してそれを必要とする対象の治療または予防的処置のための医薬または薬剤の製造または調製における上記の実施形態のいずれか1つに記載されるような組成物の使用もまた、本発明の文脈において提供される。

40

【0108】

本明細書に記載される疾患または状態のいずれか1つを有する対象、またはそれに罹患する可能性がある対象を治療するまたは予防的に処置する方法もまた本発明の文脈内でさらに提供され、方法は、前記対象への定義される組成物のいずれか1つの局所投与を含み得る。例えば、組成物が目に投与される場合、組成物は、目または眼組織に直接的に局所的に点眼され得る。

【0109】

治療的使用のための前記治療方法および組成物はさらに、好ましくは、ヒト対象を標的と

50

するが、イヌ、ネコ、ウマ、または他の家畜類のような哺乳動物のような獣医学的対象も標的とする。

【0110】

別の態様では、本発明は、美容調製物における上記の実施形態のいずれかによる組成物の使用に適し得る。

【0111】

また別の態様では、上記の実施形態のいずれかによる組成物はまた、殺菌剤または消毒剤として使用されてよく、組成物は、生物表面および／または無生物表面に投与される。1つの好ましい実施形態では、組成物は、無生物表面、好ましくは、手術用の器具、機械または手段の表面のための殺菌剤として使用され得る。

10

【0112】

さらに、本発明はまた、本明細書に記載される発明による組成物を含むキットを提供することができ、キットは、組成物を保持および／または貯蔵するために適した容器ならびにそれを必要とする対象または表面への組成物の局所投与のために適したディスペンサーを含む。

【0113】

本発明は、以下の番号付けされた項目を含み得る：

1. ヨウ素分子ならびに半フッ化アルカンおよび／またはパーフルオロカーボンを含む担体を含む、組成物。

2. 前記組成物が水を実質的に含まない、項目1に記載の組成物。

20

3. 前記パーフルオロカーボン化合物が、5～12個の炭素原子を有する全フッ化炭化水素である、項目1または2のいずれかに記載の組成物。

4. 前記パーフルオロカーボンが、式 $F(CF_2)_nF$ (式中、nは5～12から選択される整数である)の化合物である、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

5. 前記パーフルオロカーボンが、パーフルオロオクタン、またはパーフルオロデカリン、およびパーフルオロオクチルブロミドから選択される、先行する項目のいずれかに記載の組成物。

6. 前記半フッ化アルカンが、式(I)：

$CF_3(CF_2)_n - R_m$ 式(I)

(式中、nは1～12から選択される整数であり、かつ、Rは、直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル、またはm個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

30

7. 前記半フッ化アルカンが、式(II)：

$CF_3(CF_2)_n - (CH_2)_mCH_3$ 式(II)

(式中、nおよびmはそれぞれ、3～10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンである、項目6に記載の組成物。

8. 前記半フッ化アルカンが、F4H5、F4H6、F4H8、F6H6、F6H8、F8H8およびF10H5から選択され、好ましくは、F4H5、およびF6H8から選択される、項目7に記載の組成物。

40

9. 前記ヨウ素分子が前記担体中に溶解している、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

10. 前記担体中に溶解したヨウ素分子の量が、1mg/mL、0.8mg/mL、0.6mg/mL、0.5mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL、または0.01mg/mL未満である、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

11. 前記組成物が、ヨージド(I-)、トリヨージド(I₃-)、ヨーデート(I₀3-)、またはハイポヨーデート(I₀-)のいずれか1つまたは組合せからなる群からのヨウ素種を含まない、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

12. 前記組成物が、前記担体中に溶解した活性成分をさらに含み、前記活性成分が、任

50

意選択的に、抗生物質、抗炎症剤、鎮痛剤、麻酔薬、免疫抑制剤、および抗アレルギー剤からなる群から選択される、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

13. 前記担体が共溶媒をさらに含み、前記共溶媒が、好ましくは、アルコール、もしくは非極性溶媒またはこれらの混合物から選択される、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

14. 前記共溶媒が、ヨウ素イオンまたは酸化ヨウ素種の形成をサポートしない溶媒であり、好ましくは、前記共溶媒が、ヨージド(I⁻)、トリヨージド(I₃⁻)、ヨーデート(I₀3⁻)、またはハイポヨーデート(I₀⁻)のいずれか1つまたは組合せの形成をサポートしない溶媒である、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

15. 前記共溶媒が、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、またはオクタンのような飽和炭化水素またはアルカン；鉛油、パラフィン、およびシロキサンのいずれか1つまたは混合物から選択される非極性溶媒である、項目13または14に記載の組成物。

16. 前記共溶媒が、エタノール、メタノールまたはイソプロパノール、好ましくは、無水エタノール、メタノールまたはイソプロパノールのいずれか1つまたは混合物から選択されるアルコールである、項目13または14に記載の組成物。

17. 前記担体が、前記担体の総重量に対して最大約38重量%の量の前記共溶媒を含む、項目13～16のいずれか1つに記載の組成物。

18. 前記担体が、半フッ化アルカンおよび/またはパーフルオロカーボン(perfluorocarbon)からなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

19. 前記組成物または担体中に溶解したヨウ素分子の量が、少なくとも1mg/mL、または最大20mg/mLである、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

20. 前記組成物が、ヨウ素分子ならびに少なくとも1つの半フッ化アルカンおよび/またはパーフルオロカーボンからなる担体を含む、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

21. 前記組成物が、ヨウ素分子および前記担体、および任意選択的に、活性成分、およびさらに任意選択的に、エタノールのような共溶媒、または賦形剤からなり、前記担体が、半フッ化アルカンおよび/またはパーフルオロカーボンからなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

22. 前記組成物が、ヨウ素分子ならびに半フッ化アルカンおよび/またはパーフルオロカーボンからなる担体からなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

23. 前記組成物が、表面または組織；好ましくは、皮膚、粘膜組織、目もしくは眼組織、または生地のいずれか1つに適用された時に、非着色性である、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

24. 前記組成物が、少なくとも30日間安定であり、好ましくは少なくとも90日間安定であり、より好ましくは少なくとも180日間安定であり、任意選択的に、前記組成物が、光からの保護なしで安定である、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

25. 前記組成物が、室温(15～25)において安定である、項目24に記載の組成物。

26. 前記組成物が、液体、半固体、クリーム、ローション、軟膏、またはスワブとして配合されている、先行する請求項のいずれか1項に記載の組成物。

27. 薬剤として使用するための、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

28. 消毒剤および/または殺菌剤として使用するための、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

29. 皮膚または粘膜組織に影響する疾患または状態の治療または予防において使用するためのものであり、前記組成物が、前記臓器または組織に局所投与される、項目27～28に記載の組成物。

30. 目または眼組織に影響する疾患または状態の治療または予防において使用するためのものであり、前記組成物が、前記目または眼組織に局所投与される、項目27～29のいずれか1つに記載の組成物。

31. 前記疾患または状態が、微生物に関連付けられる、または微生物により引き起こさ

10

20

30

40

50

れるものである、項目 27～30 のいずれか 1 つに記載の使用のための組成物。

32. 前記微生物が、細菌、ニキビダニ属、真菌、酵母またはウイルスのいずれか 1 つまたは組合せから選択される、項目 31 に記載の使用のための組成物。

33. 疾患または状態が、微生物に関連付けられるまたは微生物により引き起こされるものであり、前記微生物が、スタフィロコッカス・アウレウス、シュードモナス・エルギノーサ、カンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・ブラシリエンシス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、プロテウス・ミラビリス、プロピオニバクテリウム・アクネスからなる群のいずれか 1 つまたは組合せから選択される、項目 27～32 のいずれか 1 つに記載の使用のための組成物。

34. 前記組成物が、皮膚または粘膜組織の疾患または状態、好ましくは、創傷、切り傷、擦過傷、熱傷、手術部位創傷、潰瘍、びらん、挫創、および感染症から選択される疾患または状態の治療または予防において使用するためのものである、項目 27～33 のいずれか 1 つに記載の使用のための組成物。

35. 前記組成物が、目または眼組織の疾患または状態、好ましくは、眼瞼炎、細菌性結膜炎、目の乾燥、濾胞性結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、角膜潰瘍、角膜炎、結膜新形成、HSV 角膜炎、眼アレルギー、潰瘍性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、間質性角膜炎、流行性角結膜炎、および新生性結膜炎からなる群から選択される疾患または状態の治療または予防において使用するためのものである、項目 27～33 に記載の使用のための組成物。

36. 前記治療的使用または予防的使用が、手術または医療処置の前、間、または後のいずれか 1 つの段階または組合せにおいて、前記組成物を組織に局所投与することを含む、項目 27～35 のいずれか 1 つに記載の使用のための組成物。

37. 前記手術または医療処置が、眼科処置、好ましくは、白内障手術、レーシック、角膜アブレーション、または硝子体内注射である、項目 36 に記載の使用のための組成物。

38. 微生物に関連付けられるまたは微生物により引き起こされる疾患または状態を治療または予防する方法であって、前記微生物が、好ましくは、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか 1 つまたは組合せから選択され、前記方法が、項目 1～26 のいずれか 1 つに記載の組成物を対象に、好ましくは、それを必要とする対象の皮膚もしくは粘膜組織 (muscosal tissue)、または目もしくは眼組織に局所投与することを含み、好ましくは、感染症または微生物の成長が阻害または予防され、かつ任意選択的に、前記組成物が、手術または医療処置の a) 前、b) 間、または c) 後のいずれか 1 つの段階または組合せにおいて投与される、方法。

39. 微生物に関連付けられるまたは微生物により引き起こされる疾患または状態の治療において使用するための医薬の製造における項目 1～26 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用であって、前記微生物が、好ましくは、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか 1 つまたは組合せから選択され；好ましくは、前記医薬が、対象に局所投与され、および / または、対象の皮膚組織、粘膜組織、目または眼組織への局所投与のために適したものである、使用。

40. 殺菌剤または消毒剤としての項目 1～26 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用であって、好ましくは、前記組成物が、生物表面および / または無生物表面に投与される、使用。

41. 無生物表面のための殺菌剤としての項目 1～26 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用であって、好ましくは、前記無生物表面が、手術用の器具または手段の表面である、使用。

42. 美容調製物における、項目 1～26 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

43. 項目 1～26 のいずれかに記載の組成物を含むキットであって、前記キットが、前記組成物を保持および / または貯蔵するために適した容器ならびにそれを必要とする対象または表面への前記組成物の局所投与のために適したディスペンサーを含む、キット。

44. 前記組成物が、1-パーカルオロヘキシル-オクタンまたは 1-パーカルオロブチル-ペンタン (1-perfluorobutyl-pentane) からなる担体であって、任意選択的に非極性溶媒を含む前記担体中に溶解した最大約 1.0 mg / mL のヨウ

10

20

30

40

50

素分子からなる、項目6～24のいずれかに記載の組成物、

45. 前記組成物が、パーフルオロヘキシル-エタンを含むまたはからなる担体であって、任意選択的に非極性溶媒を含む前記担体中に溶解した最大約0.5mg/mLのヨウ素分子からなる、項目6～24のいずれかに記載の組成物。

【0114】

本発明はまた、以下の項目を含み得る：

1.1 a) ヨウ素分子、および

b) 半フッ化アルカンを含む担体

を含み、前記半フッ化アルカンが、式(I)：

CF₃(CF₂)_n-R_m 式(I)

10

(式中、nは1～12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、

組成物。

1.2 a) ヨウ素分子および任意選択的にさらなる活性成分、ならびに

b) 半フッ化アルカンおよび任意選択的に非極性共溶媒または賦形剤からなる担体

からなり、前記半フッ化アルカンが、式(I)：

CF₃(CF₂)_n-R_m 式(I)

(式中、nは1～12から選択される整数であり、かつ、Rは、m個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルまたはシクロアルキルであり、mは2～12から選択される整数である)の半フッ化アルカンである、

組成物。

1.3 前記ヨウ素分子が、最大約20mg/mLの量(amount)で前記担体中に溶解している、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.4 前記ヨウ素分子が、最大約1mg/mL、任意選択的に、約0.001mg/mL～1mg/mLの範囲内の量で前記担体中に溶解している、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.5 前記組成物が、前記担体中に溶解したさらなる活性成分を含み、前記さらなる活性成分が、任意選択的に、抗生物質、抗炎症剤、鎮痛剤、麻酔薬、免疫抑制剤および抗アレルギー剤からなる群から選択される、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

30

1.6 前記担体が共溶媒をさらに含み、前記共溶媒が、好ましくは、アルコールまたは非極性溶媒であり、かつ任意選択的に、前記担体の量に対して38%(w/w)以下の量である、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.7 前記担体が、非極性溶媒または賦形剤を含む、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.8 前記非極性溶媒または賦形剤が、前記担体の量に対して38%(w/w)以下の量、または前記担体の総重量に対して30%(w/w)、25%(w/w)、15%(w/w)もしくは10%(w/w)、もしくは5%(w/w)2%(w/w)、もしくは約1.0%(w/w)以下の量である、項目1.7に記載の組成物。

1.9 前記非極性共溶媒が、飽和炭化水素；鉱油；パラフィン；シロキサン；およびパフルオロカーボンのいずれか1つまたは混合物から選択される、請求項目1.7または1.8に記載の組成物。

40

1.10 前記組成物が水を本質的に含まない、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.11 前記組成物が、ヨージド(I-)、トリヨージド(I₃-)、ヨーデート(I₀3-)、またはハイポヨーデート(I₀-)のいずれか1つまたは組合せからなる群からのヨウ素種を含まない、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.12 前記組成物が、非着色性であり、任意選択的に、前記組成物が、室温において、少なくとも30日間安定であり、好ましくは少なくとも90日間安定であり、またはより好ましくは少なくとも180日間安定である、先行する項目のいずれか1つに記載の組

50

成物。

1.13 前記組成物が、ヨウ素分子および半フッ化アルカンからなる担体からなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.14 前記半フッ化アルカンが、式(I1)：

$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 式(I1)

(式中、nおよびmはそれぞれ、3~10の整数から独立して選択される)の半フッ化アルカンであり、任意選択的に、前記半フッ化アルカンが、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F4H5})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F4H6})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F6H6})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F6H8})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F4H8})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F8H8})$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F10H5})$ から選択され、またはより好ましくは、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F4H5})$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F6H8})$ から選択される。

先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.15 前記半フッ化アルカンが、式(I1)：

$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n - (\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 式(I1)

(式中、nは2~9から選択される整数であり、かつ、mは1~7の整数である)の半フッ化アルカンであり、任意選択的に、前記半フッ化アルカンが、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F4H5})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F4H6})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3(\text{F6H2})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{F6H6})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F6H8})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F4H8})$ 、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7 - (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3(\text{F8H8})$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_9 - (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3(\text{F10H5})$ から選択される、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.16 前記組成物が、1-パーカルオロヘキシル-オクタンまたは1-パーカルオロブチル-ペンタン(1-perfluorobutyl-pentane)、および任意選択的に非極性溶媒からなる担体中に溶解した最大約1.0mg/mLのヨウ素分子からなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.17 前記組成物が、パーカルオロヘキシル-エタン、および任意選択的に非極性溶媒からなる担体中に溶解した最大約0.5mg/mLのヨウ素分子からなる、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.18 前記組成物が、液体、半固体、クリーム、ローション、軟膏、またはスワブとして配合されている、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.19 薬剤として使用するための、先行する項目のいずれか1つに記載の組成物。

1.20 それを必要とする対象における疾患または状態の治療または予防における消毒剤および/または殺菌剤として使用するための、項目1.19に記載の組成物。

1.21 前記組成物が、

a) 皮膚もしくは粘膜組織; または

b) 目もしくは眼組織

に影響する疾患または状態の治療または予防において使用するためのものであり、前記組成物が、前記臓器または組織に局所投与される、項目1.19または1.20のいずれか1つに記載の組成物。

1.22 前記疾患または状態が、微生物に関連付けられる、または微生物により引き起こされるものであり、前記微生物が、好ましくは、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか1つまたは組合せから選択される、項目1.20または1.21のいずれか1つに記載の使用のための組成物。

1.23 前記組成物が、

a) 眼瞼炎、細菌性結膜炎、目の乾燥、滲出性結膜炎、巨大乳頭性結膜炎、角膜潰瘍、角膜炎、結膜新形成、HSV角膜炎、眼アレルギー、潰瘍性感染性角膜炎、上皮性角膜炎、

10

20

30

40

50

間質性角膜炎、新生性結膜炎および流行性角結膜炎からなる群から選択される目または眼組織の疾患または状態；

b) 創傷、切り傷、外科的創傷、熱傷、擦過傷、裂傷、潰瘍、発疹、びらん、挫創、および感染症から選択される皮膚、上皮または粘膜組織の疾患または状態

の治療または予防において使用するための、項目1.19～1.22のいずれかに記載の使用のための組成物。

1.24 前記治療的または予防的使用が、手術または医療処置の前、間、または後のいずれか1つまたは複数の段階において、前記組成物を組織に局所投与することを含む、項目1.19～1.23のいずれか1つに記載の使用のための組成物。

1.25 微生物に関連付けられるまたは微生物により引き起こされる疾患または状態を治療または予防する方法であって、前記微生物が、好ましくは、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか1つまたは組合せから選択され、前記方法が、項目1.1～1.18のいずれか1つに記載の組成物を対象に、好ましくは、それを必要とする対象の皮膚もしくは粘膜組織(muscosal tissue)、または目もしくは眼組織に局所投与することを含み、好ましくは、感染症または微生物の成長が阻害または予防され、かつ任意選択的に、前記組成物が、手術または医療処置のa)前、b)間、またはc)後のいずれか1つの段階または組合せにおいて投与される、方法。

1.26 微生物に関連付けられるまたは微生物により引き起こされる疾患または状態の治療において使用するための医薬の製造における項目1.1～1.18のいずれか1つに記載の組成物の使用であって、前記微生物が、好ましくは、細菌、ニキビダニ属、真菌、もしくはウイルスのいずれか1つまたは組合せから選択され；好ましくは、前記医薬が、対象に局所投与され、および/または、対象の皮膚組織、粘膜組織、目または眼組織への局所投与のために適したものである、使用。

1.27 殺菌剤または消毒剤としての項目1.1～1.18のいずれか1つに記載の組成物の使用であって、好ましくは、前記組成物が、生物表面および/または無生物表面に投与される、使用。

1.28 無生物表面のための殺菌剤としての項目1.1～1.18のいずれか1つに記載の組成物の使用であって、好ましくは、前記無生物表面が、手術用の器具または手段の表面である、使用。

1.29 美容調製物における、項目1.1～1.18のいずれか1つに記載の組成物の使用。

1.30 項目1.1～1.18のいずれかに記載の組成物を含むキットであって、前記キットが、前記組成物を保持および/または貯蔵するために適した容器ならびにそれを必要とする対象または表面への前記組成物の局所投与のために適したディスペンサーを含む、キット。

【0115】

以下の実施例は、例を挙げて本発明を説明するためのものであるが、これらは本発明の範囲を制限するものと理解するべきではない。

【実施例】

【0116】

<実施例1>

組成物

(A) F4H5中のI2

0.01mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.5mg/ml、0.55mg/mlおよび0.94mg/mlの標的濃度において半フッ化アルカンF4H5中のヨウ素分子(I2)溶液を調製した。ヨウ素分子を透明ガラスバイアル中に量り入れた後、算出された体積の半フッ化アルカンF4H5を加えた。組成物を室温において2時間攪拌した。組成物は透明なピンク色の溶液を提供し、高濃度(0.55mg/ml)における濃いピンク/バイオレット色からより低い濃度(0.01mg/ml)における非常に薄いピンクがかった色に及んだ。

10

20

30

40

50

【0117】

全ての残留ヨウ素分子粒子が溶解して、濃いピンク／バイオレット色の透明溶液を提供するまで $1.0\text{ mg}/\text{mL}$ のヨウ素分子を含む組成物に追加の F4H5 を加えることにより $0.94\text{ mg}/\text{mL}$ の溶液を調製した。

【0118】

(B) F6H8 中の I_2

$0.1\text{ mg}/\text{mL}$ 、 $0.5\text{ mg}/\text{mL}$ および $1.0\text{ mg}/\text{mL}$ の標的濃度において半フッ化アルカン F6H8 中のヨウ素分子 (I_2) 溶液を調製した。ヨウ素分子を透明ガラスバイアル中に量り入れた後、算出された体積の半フッ化アルカン F6H8 を加えた。組成物を室温において 2 時間攪拌した。

10

【0119】

$0.1\text{ mg}/\text{mL}$ および $0.5\text{ mg}/\text{mL}$ の濃度の組成物は透明なピンク色の溶液を提供し、高濃度 ($0.50\text{ mg}/\text{mL}$) における濃いピンク／バイオレット色からより低い濃度 ($0.1\text{ mg}/\text{mL}$) における薄いピンク色に及んだ。

【0120】

全ての残留ヨウ素分子粒子が溶解して、約 $0.88\text{ mg}/\text{mL}$ の濃度の透明溶液を提供するまで、追加の F6H8 を標的とする $1.0\text{ mg}/\text{mL}$ の組成物に加えた。溶液は濃いピンク／バイオレット色である。

【0121】

(C) パーフルオロデカリン (オクタデカフルオロデカリン、 C10F18) 中の I_2 透明ガラスバイアル中にヨウ素分子を量り入れた後、算出された体積のパーフルオロデカリンを加えることによりパーフルオロデカリン中の $0.2\text{ mg}/\text{mL}$ のヨウ素分子 (I_2) 溶液を調製した。組成物を室温において終夜攪拌して、透明なピンク色の溶液を得た。

20

【0122】

(D) F8H8 中または F5H10 中の I_2

透明ガラスバイアル中にヨウ素分子を量り入れた後、算出された量の半フッ化アルカンをバイアルに加えることにより、 $0.2\text{ mg}/\text{mL}$ のヨウ素分子 (I_2) および F8H8 の組成物ならびに $0.1\text{ mg}/\text{mL}$ のヨウ素分子 (I_2) および F10H5 の組成物をそれぞれ調製した。水浴 (45) での加熱と共に攪拌することによりヨウ素分子を各々の半フッ化アルカン中に溶解させて、透明なピンク色の溶液を得た。室温に冷却したところ、 F8H8 を用いて調製した組成物はピンク色の半固体を提供した一方、 F10H5 を用いた組成物はピンクがかった色の固体を結果としてもたらした。皮膚に適用したところ、両方の組成物は、皮膚との接触により液体状態に変化したことが観察された。

30

【0123】

(E) $\text{F4H5} + \text{EtOH}$ 中の I_2

エタノール (非無水または代替的に無水) の添加によりより高い I_2 の濃度の溶液を調製することができる。 $\text{F4H5} / \text{EtOH}$ - 担体の重量に対して 38% (w/w) の量までエタノールを加えた時に F4H5 中の約 $2.0\text{ mg}/\text{mL}$ の I_2 の濃度が達成される。結果として生じる組成物は赤褐色溶液である。

30

【0124】

$\text{F4H5} / \text{EtOH}$ - $\text{F4H5} / \text{EtOH}$ 液体担体の重量に対して 1.5% (w/w) のエタノール (または代替的に 1.0% (w/w)) を加えることにより $3\text{ mg}/\text{mL}$ のヨウ素を含む溶液を調製した。組成物はブラウンピンク色の透明溶液である。

【0125】

(F) $\text{F6H8} + \text{EtOH}$ 中の I_2

$\text{F6H8} / \text{EtOH}$ - エタノール (非無水または代替的に無水) の添加によりより高い I_2 の濃度を有する溶液を調製することができる。担体の重量に対して 38% (w/w) の量までエタノールを加えた時に F6H8 中の約 $2.0\text{ mg}/\text{mL}$ の I_2 の濃度が達成される。

【0126】

$\text{F6H8} / \text{EtOH}$ - $\text{F6H8} / \text{EtOH}$ 液体担体の重量に対して 1.5% (w/w) の

50

エタノール（または代替的に 1.0% (w/w)）を加えることにより 3 mg / mL のヨウ素を含むものを調製した。組成物は赤褐色の透明溶液である。

【0127】

<実施例 2>

組成物の安定性

上記実施例 1 において調製した F4H5 中の I₂ (0.94 mg / mL) および F6H8 中の I₂ (0.88 mg / mL) の飽和ヨウ素溶液を、光からの保護なしで蓋をした透明ガラスバイアル中、周囲雰囲気および温度条件下で静置して 52 週間貯蔵した。溶液中、またはガラス壁上のいずれかに形成される粒子の色、または外観の点で目に見える変化は観察されなかった。

10

【0128】

対照的に、溶液中およびガラス壁上の粒子の形成が、上記実施例 1 において調製した F4H5 / エタノールまたは F6H8 / エタノール液体担体中の I₂ のヨウ素溶液について観察された。

【0129】

0.01 mg / mL、0.05 mg / mL、0.1 mg / mL、0.5 mg / mL および 0.9 mg / mL のさらなる濃度においてヨウ素 (I₂) を半フッ化アルカン F4H5 および F6H8 に溶解させ、閉じた透明ガラスクリンプキャップバイアル (10 mL の最小組成物体積) 中で貯蔵した組成物の安定性を試験する。水性および他の有機化合物のような代替的な担体を用いたもののような比較用組成物もまた配合し、比較のために試験する。

20

【0130】

組成物の試料を周囲条件（室温）において貯蔵する一方、一部の試料をエージングまたはストレス条件試験とし、例えば、UV ストレス条件（光感受性を評価するため）または非周囲温度において貯蔵する。

【0131】

組成物を経時的に間隔を置いて、例えば以下を介して評価する：沈殿、堆積物の形成などの他に、着色試験のような組成物に対する任意の視覚的变化を観察および記録するためのバイアルの目視検査；例えば、紫外可視測定、およびヨウ素含有量を分析するための当該技術分野における他の分析方法によるヨウ素分子（および他のヨウ素種）の含有量の測定。

30

【0132】

<実施例 3>

抗菌効果

(A) Ph. Eur. 5.1.3

F4H5 中の I₂ (0.85 mg / mL) および F6H8 中の I₂ (0.85 mg / mL) の溶液を現行版の Ph. Eur. 5.1.3 による非経口調製物、眼用調製物、子宮内調製物および乳腺内調製物についての許容基準の下で抗菌保存の有効性について試験した。両方の溶液はガイドラインに完全に準拠することが判明した。以下の微生物：シードモナス・エルギノーサ、スタフィロコッカス・アウレウス、カンジダ・アルビカンス、およびアスペルギルス・ブラシリエンシスを用いて両方の配合物について試験を実行した。

40

【0133】

(B) ヘムホフ (Hemophlof) 試験 / 寒天拡散試験

ヘムホフ試験、または寒天拡散試験を以下の組成物に対して行った：

実施例 1 において調製した F6H8 および EtOH 1.5% (w/w) 中の I₂ (3 mg / mL) 溶液

実施例 1 において調製した F6H8 および EtOH 1.5% (w/w) 中の I₂ (3 mg / mL)

【0134】

試験した生物は、スタフィロコッカス・アウレウス ATCC 6538、シードモナス・エルギノーサ ATCC 9027、ストレプトコッカス・ニューモニエ ATCC 33400、プロテウス・ミラビリス ATCC 14153、カンジダ・アルビカンス ATCC

50

10231、プロピオニバクテリウム・アクネス A T C C 11828 (A n a e r o b i e r) を含んでいた。

【0135】

両方の配合物は阻害ゾーンを呈し、試験した生物の成長の阻害における有効性を実証した。

【0136】

<実施例4>

着色

F4H5中のI₂(0.85mg/mL)およびF6H8中のI₂(0.85mg/mL)の溶液を皮膚への着色に関して試験した。各々の組成物の一滴を対象の皮膚に投与した。皮膚との最初の接触時に、組成物(compositions)に特徴的なピンク色はまだ観察されたが、数秒以内に消失した。皮膚の着色は観察されなかった。その後、皮膚と接触した生地片に色は移らなかった。

10

【0137】

F4H5またはF6H8中のより低い濃度のI₂の溶液の他に、F8H8、F10H5およびパーフルロデカリン(perflurodecalin)中のヨウ素分子の組成物について、これらを皮膚に局所適用した時に皮膚の着色もまた観察されなかった。

【0138】

さらなる着色試験をセルロース濾紙(Whatman、商品番号1005-070)に対して実行する。試験において、各々の配合物の一滴(約50μL)を濾紙に加えた。組成物の着色挙動をその後に記録した。

20

【0139】

F4H5、F6H8、F8H8、F10H5およびパーフルロデカリン(perflurodecalin)中のI₂の溶液についてWhatmanフィルターの着色は観察されなかった。

【0140】

実施例1のF4H5/エタノールおよびF6H8/エタノール液体担体中で調製したI₂の組成物について同じ試験を実行した時に、Whatman濾紙の着色が観察された。投与の部位における黄褐色の斑点が濾紙に残った。

【0141】

<実施例5>

30

さらなる組成物-安定性および着色

以下の表1に要約されるような半フッ化アルカンおよび任意選択的に共溶媒からなる担体中のヨウ素分子のさらなる組成物を実施例1に記載される方法にしたがって調製した後、それらの安定性および着色に関して実施例2および4に記載されるプロトコールと同様に試験した。

【0142】

安定性-組成物を含有するバイアルを視覚的に検査して安定性を決定した。目視検査は、作製直後、1日後および1週間後に行った。表1における「あり」は、組成物の初期のピンク色の変色、および沈殿または堆積物の形成のような視覚的变化がなかったという記録を示す。

40

【0143】

着色-着色をセルロース濾紙において実施例4に詳述されるように評価した。表1における「なし」は、セルロースフィルターへの組成物の試料の適用により着色効果が観察されなかったことを示す。

50

【表1】

担体1 (V1)	担体2 (V2)	比 V1:V2 (w/w)	比 V1: V2 (v/v)	I ₂ (mg/mL)	I ₂ (ppm)	安定性	着色
F6H2	-	-	-	0.01	10	yes	no
F6H2	-	-	-	0.05	50	yes	no
F6H2	-	-	-	0.10	100	yes	no
F6H2	-	-	-	0.25	250	yes	no
F6H2	-	-	-	0.50	500	yes	no
F4H5	-	-	-	0.01	10	yes	no
F4H5	-	-	-	0.05	50	yes	no
F4H5	-	-	-	0.10	100	yes	no
F4H5	-	-	-	0.25	250	yes	no
F4H5	-	-	-	0.50	500	yes	no
F4H5	-	-	-	1.00	1000	yes	no
F6H8	-	-	-	0.01	10	yes	no
F6H8	-	-	-	0.05	50	yes	no
F6H8	-	-	-	0.10	100	yes	no
F6H8	-	-	-	0.25	250	yes	no
F6H8	-	-	-	0.50	500	yes	no
F6H8	-	-	-	1.00	1000	yes	no
F8H8	-			0.10	100	yes	no
パーカルオロ- オクタン	-			0.10	100	yes	no
F6H8	パラフィンワックス	4:1	4:1	0.20	200	yes	no
F6H2	F4H5	1.17:1	1:1	0.25	250	yes	no
F6H2	F6H8	1.12:1	1:1	0.125	125	yes	no
F4H5	F6H8	0.96:1	1:1	0.125	125	yes	no
F6H8	デカメチルシクロペ ンタシロキサン	1.41:1	4:1	0.20	200	yes	no
2- パーカルオロヘキ シル-オクタン	-	-	-	0.50	500	yes	no
F6H8	スクアラン	8.33:1	5:1	0.208	208	yes	no
F4H5:F6H8 (1:1)	スクアラン	8.15:1	5:1	0.227	227	yes	no
F6H8	パラフィン油	6.67:1	4:1	0.80	800	yes	no
F4H5	パラフィン油	6.37:1	4:1	0.80	800	yes	no
F6H8	鉛油	6.67:1	4:1	0.80	800	yes	no
F4H5	鉛油	6.37:1	4:1	0.80	800	yes	no
F6H8	オクタン	7.71:1	4:1	0.80	800	yes	no
F4H5	オクタン	7.37:1	4:1	0.80	800	yes	no

10

20

30

40

【0144】

4:1の比のF6H8およびパラフィンワックスに基づく担体中のヨウ素分子の組成物は固体配合物であった。

【0145】

半フッ化アルカン、ヨウ素分子および例示的な活性成分であるサイクロスボリンを含む組成物もまた調製した。表1の組成物について実行したものと同じ試験を実行した。これらの組成物もまた安定かつ非着色性であることが判明した。

【0146】

50

【表2】

担体1 (V1)	担体2 (V2)	比 V1 : V2 (w/w)	比 V1 : V2 (v/v)	API (mg/mL)	I ₂ (mg/mL)	I ₂ (ppm)	安定性	着色
F6H8	F4H5	10.5 : 1	10:1	サイクロスボリン (0.091)	0.27	227	yes	no

【0147】

<実施例6>

EpiOcular眼刺激試験

眼刺激のリスクの点で以下の組成物を評価した。眼刺激のモデル、EpiOcular Eye Irritation Test (OCL-200-EIT; Matek Corporation)を使用した。EpiOcularのプロトコールは、新たなOECD Test Guideline No. 492(眼刺激または重篤な眼損傷のための分類および識別を必要としない化学物質を同定するための再構築されたヒト角膜様上皮 (Reconstructed human Cornea-like Epithelium; RhCE) 試験方法)として承認されている。

【0148】

以下の組成物を評価した:

(a) 1-パーカルオロブチル-ペンタン (F4H5) 中の 1.0 mg / mL のヨウ素 (1000 ppm)

(b) 1-パーカルオロヘキシル-オクタン (F6H8) 中の 1.0 mg / mL のヨウ素 (1000 ppm)

(c) 1-パーカルオロヘキシル-エタン (F6H2) 中の 0.5 mg / mL のヨウ素 (500 ppm)

【0149】

陰性対照処理組織と比べて 60 %より高い試験材料処理組織の生存能力を非刺激性と分類し、60 %より低い試験材料処理組織の生存能力を刺激性と考える。

【0150】

比較的高濃度のヨウ素を有するこれらの組成物は、予想外なことに非刺激性であることが判明した。ポビドンヨード複合体水性配合物に基づく当該技術分野におけるヨウ素眼科製造物は、典型的に、有意により低い濃度のヨウ素分子、例えば約 2.5 ppm を提供する。半フッ化アルカン中のヨウ素分子の試験した組成物の全ては、このモデルに基づいて非刺激性と分類され、それぞれ、(a) 95.4 %、(b) 98.4 % および (c) 107.8 % の組織生存能力の結果であった。

【0151】

<実施例7>

Ex Vivo眼刺激試験 (EVET)

M. Frentz et al., Altern. Lab. Anim., 2008 (36) p 25-32; および N. Schrage et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340 に記載されるものと類似の Ex Vivo 眼刺激試験 (EVET) を使用して、担体1-パーカルオロヘキシル-オクタン (組成物A) と共に 1-パーカルオロヘキシル-オクタン中のヨウ素分子 (0.25 mg / mL; 250 ppm) を含む組成物 (組成物B)、および参照としてヒアルロン酸 (HYLO-COMOD (登録商標)) および対照として 0.01 % の BAC (塩化ベンザルコニウム) について、角膜治癒プロセスに関する比較を実行した。

【0152】

方法. ウサギ角膜を得、人工的な前眼チャンバー (anterior ocular c

10

20

30

40

50

hamber)に入れ、それを栄養のためにEarle塩およびHEPES緩衝液を含有する無血清最小必須培地(Eagle MEM)で穏やかに満たした。目の生理的条件を模倣するために、培地をマイクロポンプにより絶えず補充した。CO₂を補充しない通常空気下、95%より高い相対湿度で培養チャンバーを32℃で保持した。試験物質当たり5つの角膜(n=5)を使用したが、陽性対照では2つの角膜(n=2)を試験した。

【0153】

培養チャンバー中の12時間の安定化後、角膜を顕微鏡法により評価し、無傷の上皮を有しつつ混濁のない角膜を選択した。角膜ドリルを用いて選択した角膜の表面に4つの小さい擦過傷(2.3~4.3mm²)を適用した。全ての欠陥をフルオレセインナトリウム染色(0.17%の水溶液)および顕微鏡法によりモニターした。

10

【0154】

試験物質を角膜びらんの誘導の1時間後に投与し、角膜の頂端に1日に6回適用した(4時間毎に30~50μL)。連続的な吸引と共にソフトチップのカニューレを培養チャンバー内の角強膜領域の最下部に置き、あらゆる過剰な液体を除去した。実験は適用の3日後に終了した。位相差顕微鏡一体型カメラ(Z16 APO Microscope (Weitzlar, DE))に取り付けたKY-F1030U、JVC(Bad Vilbel, DE)を使用して角膜の生体顕微鏡検査画像を連日取得し、角膜治癒プロセスを記録した。黄緑色の蛍光が上皮欠陥の区画を示すフルオレセインナトリウム染色剤(0.17%の水溶液)により全ての欠陥をモニターした。顕微鏡のソフトウェアツール(DISKUS)を使用してびらんのサイズを決定した。3日目の終わりに、実験を終了し、全ての角膜を3.7%のホルムアルデヒド中に固定し、顕微鏡評価のためにヘマトキシリン-エオシン色素を用いて染色した。角膜の代謝活性をモニターするために、人工的な前部チャンバーからの流出培地中のグルコースおよびラクテート濃度を光度測定により定量化した。

20

【0155】

結果。F6H8中のヨウ素分子を含む組成物(組成物B)は、角膜びらんの誘導後の角膜治癒プロセスを害しなかった。一方、角膜治癒に関して類似の肯定的な結果が組成物A(F6H8単独)または標準参照ヒアルロン酸組成物(HYLO-COMOD(登録商標))を用いて観察された。

【表3】

Table 3 - 角膜びらんサイズの測定／平均mm² (SD)

30

組成物	0日目	1日目	2日目	3日目
A (n=5); F6H8	11.29 (1.02)	3.51 (0.69)	0 (0)	0 (0)
B (n=5); F6H8中のヨウ素分子	12.09 (0.86)	3.37 (1.17)	0 (0)	0 (0)
0.01% BAC	12.91 (0.32)	7.42 (0.03)	26.40 (2.18)	42.08 (0.43)
HYLO COMOD [®]	12.12 (0.51)	3.59 (1.07)	0 (0)	0 (0)

40

【0156】

肯定的な角膜治癒の効果の点で組成物Aと組成物B(250ppmのヨウ素分子を含む)との間に有意差は認められなかった。

【0157】

参照組成物(HYLO-COMOD(登録商標))と共に両方の組成物を用いて、機械的に誘導された上皮びらんは有意に低減され、処理の2日後に本質的になくなっていること

50

が判明した。さらには、グルコース / ラクテート測定により示される代謝活性に基づく角膜毒性はこれらの組成物について観察されなかった。顕著に対照的に、0.01%の防腐剤 B A C を含む対照において、誘導性上皮損傷の漸進的増加が実験の 3 日間にわたって観察された。

【 0 1 5 8 】

< 実施例 7 >

抗菌効果の試験 (F 6 H 2)

半フッ化アルカン F 6 H 2 (0.01, 0.05, 0.1, 0.25 および 0.5 mg / m l) 中に溶解したヨウ素分子の配合物を抗菌効果について試験した。

【 0 1 5 9 】

10

スタフィロコッカス・アウレウス (107 個の細胞) を不活性プレートにプレーティングした。短い乾燥時間後に、パーフルオロヘキシル - エタン (F 6 H 2) 中に溶解したヨウ素分子の配合物 100 μ l をプレート上の微生物に適用した。特定の接触時間後、残留しているスタフィロコッカス・アウレウス細胞を培地を用いて振り取りることにより回収し、寒天プレートに移してプレーティングした。37° での終夜のインキュベーション後に、スタフィロコッカス・アウレウスの細胞数を決定した。

【 0 1 6 0 】

プレート上のスタフィロコッカス・アウレウス細胞の 30 秒の接触時間内に、試験した F 6 H 2 中のヨウ素配合物 (0.01, 0.05, 0.1, 0.25 および 0.5 mg / m l) の全てが、全ての微生物の完全な殺菌を引き起こすことが観察された。終夜のインキュベーションステップ後に生存細胞数は観察されなかった。

20

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00 1 0 1
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 31/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/02
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 Q 17/00 (2006.01)	A 6 1 Q 17/00

(56)参考文献

特表2013-540140 (JP, A)
 特表2014-517841 (JP, A)
 国際公開第2012/007776 (WO, A2)
 特表2005-515235 (JP, A)
 特表2001-526647 (JP, A)
 特開平05-070356 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

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