



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0113281
(43) 공개일자 2007년11월28일

(51) Int. Cl.

A61K 31/22 (2006.01) A61K 31/25 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7023004

(22) 출원일자 2007년10월09일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년10월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/009008

국제출원일자 2006년03월10일

(87) 국제공개번호 WO 2006/099358

국제공개일자 2006년09월21일

(30) 우선권주장

60/660,594 2005년03월10일 미국(US)

(71) 출원인

쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자

솔츠, 매튜 티.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터

왕, 단리

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터

(74) 대리인

김영, 양영준

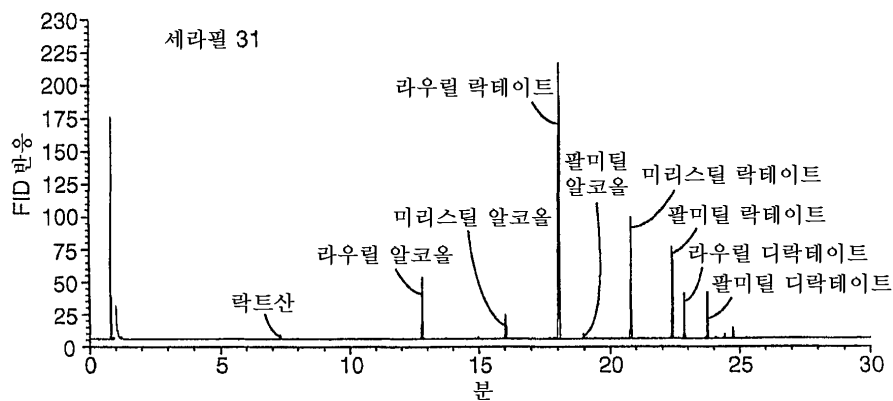
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 향미생물성 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 특히 히드록시카르복실산의 지방 알코올 에스테르, 이의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하는, 특히 점막 조직 (즉, 점막)에 적용될 때 유용한 향미생물성 조성물에 관한 것이다. 또한 상기 조성물은 증강제 성분, 계면활성제 성분, 소수성 성분 및/또는 친수성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 효과적인 국소 향미생물 활성을 제공하며, 따라서 미생물 (바이러스 포함)에 의해 야기된 또는 악화된 증상의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

대표도 - 도1a



특허청구의 범위

청구항 1

(C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미생물성 성분을 포함하며, 무수물이고/이거나, 향미생물성 성분 중 지방 알코올 에스테르가 60% 이상의 순도를 갖는 것인 향미생물성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀성 증강제 화합물, (C1-C10) 알킬 알코올, 에테르 글리콜, 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분을 더 포함하는 조성물.

청구항 3

(C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미생물성 성분; 및

추가로 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀성 증강제 화합물, (C1-C10) 알킬 알코올, 에테르 글리콜, 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분을 포함하되, 단 파라벤 또는 페녹시에탄올을 포함하지 않는 향미생물성 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 물이 10 중량% 미만으로 존재하는 조성물.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 증강제 성분이 카르복실산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 증강제 성분이 알파-히드록시산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 증강제 성분의 전체 농도 대 향미생물성 성분의 전체 농도가 중량 기준으로 10:1 내지 1:300 범위내인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 향미생물성 성분이 0.1 중량% 이상의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 향미생물성 성분이 글리콜산, 락트산, 3-히드록시부탄산 또는 이들의 조합물의 (C8-C12) 지방 알코올 에스테르를 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제 성분을 더 포함하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 계면활성제의 전체 농도 대 향미생물성 성분의 전체 농도가 중량 기준으로 5:1 내지 1:100 범

위내인 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 계면활성제 성분이 술포네이트 계면활성제, 술페이트 계면활성제, 포스포네이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제, 폴록사머 계면활성제, 양이온성 계면활성제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 계면활성제가 술포네이트 계면활성제, 술페이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 성분을 더 포함하는 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 친수성 성분이 1 중량% 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 친수성 성분이 글리콜, 저급 알코올 에테르, 단쇄 에스테르, 또는 이들의 조합물을 포함하며, 23℃에서 20 중량% 이상의 양으로 물에 용해되는 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 성분을 더 포함하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 소수성 성분이 50 중량% 내지 99 중량%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 소수성 성분이 23℃에서 액상, 젤라틴상, 반고형 또는 고형이고 23℃에서 5 중량% 미만의 수 용해도를 갖는 유기 화합물인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 20항 중 어느 한 항에 있어서, 항미생물성 사멸물 시험에 의해 측정시 10분이내에 3 log 이상의 시험 세균의 감소를 나타내는 조성물.

청구항 21

포유류 조직을 유효량의 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의 조합물을 포함하는 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유류의 점막 조직 상에서 미생물을 사멸 또는 불활성화시키는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 점막 조직이 전비공, 비동, 식도, 구강 및 귀 조직으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 23

감염된 조직을, 유효량의 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의

조합물을 포함하는 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 감염된 상처 또는 병변의 치료 방법.

청구항 24

포유류 조직을 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유류 조직 상에서 미생물에 의해 야기된 또는 악화된 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 25

비강, 전비공 및/또는 비강인두를 1종 이상의 미생물을 사멸시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 비강, 전비공 및/또는 비강인두의 적어도 일 부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법.

청구항 26

미생물을 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물의 사멸 또는 불활성화 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 미생물이 세균을 포함하며, 항미생물성 조성물이 1종 이상의 세균을 사멸시키기에 유효한 양으로 사용되는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 세균이 스태필로코쿠스 종 (*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종 (*Streptococcus spp.*), 에스케리차 종 (*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스 종 (*Enterococcus spp.*), 슈도모나스 종 (*Pseudomonas spp.*) 또는 이들의 조합군을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 세균이 스태필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스태필로코쿠스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 에스케리차 콜라이 (*Escherichia coli*), 슈도모나스 에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스트렙토코쿠스 피요게네스 (*Streptococcus pyogenes*) 또는 이들의 조합군을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제23항에 있어서, 미생물이 1종 이상의 바이러스를 포함하며, 항미생물성 조성물이 1종 이상의 바이러스를 불활성화시키기에 유효한 양으로 사용되는 방법.

청구항 31

제23항에 있어서, 미생물이 1종 이상의 진균을 포함하며, 항미생물성 조성물이 1종 이상의 진균을 사멸시키기에 유효한 양으로 사용되는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물과 표면을 접촉시키는 것을 포함하는, 표면 상에 잔류 항미생물 효능을 제공하는 방법.

청구항 33

감기 및/또는 호흡기 질환을 유발시키는 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물을, 대상체 호흡계의 적어도 일부분에서 대상체와 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체에서 미생물 감염에 의해 유발된 감기 및/또는 호흡기 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 34

비강, 전비공 및/또는 비강인두를 1종 이상의 미생물을 사멸시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느

한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 비강, 전비공 및/또는 비강인두의 적어도 일 부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법.

청구항 35

중이, 고막 및/또는 유스타키오관을 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체에서 중이 감염의 치료 방법.

청구항 36

호흡계의 적어도 일부분을 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체에서 만성 부비동염의 치료 방법.

청구항 37

감염 부위를 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 피부 상에서 농가진 (impetigo)의 치료 방법.

청구항 38

포유류 조직을 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 포유류 조직 상에서 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 39

대상체의 화상 부위를 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 화상의 치료 방법.

청구항 40

대상체의 상처 또는 병변을 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상처 또는 병변의 치료 방법.

청구항 41

식도강을 인후 조직 내의 또는 조직 상의 1종 이상의 미생물을 사멸시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 인후/식도의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법.

청구항 42

구강, 비강 또는 이들 둘 다를, 인후 조직 내의 또는 조직 상의 세균 집락 형성을 저하 또는 제거하기에 충분한 양의 조성물이 인후 아래로 통과되도록 하기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 인후/식도의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법.

청구항 43

구강을 구강 연결 조직 내의 또는 조직 상의 1종 이상의 미생물을 사멸시키기에 유효한 양의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 구강의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법.

청구항 44

대상체의 상처 또는 병변을, 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기에 유효한 양의 항미생물성 조성물과 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 항미생물성 조성물은 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C1-C14) 포화 지방 알코올 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분을 포함하는 것인, 상처 또는 병

변의 치료 방법.

청구항 45

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 조성물을 기질에 적용하는 단계를 포함하는, 기질의 오염 제거 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 기질이 육류, 육류 제품, 식물 및 식물 파트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 기질이 직물, 유리, 중합체성 표면, 금속, 목재 및 고무로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

명세서

<1> <관련 출원>

- <2> 본 출원은 2005년 3월 10일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/660,594호 (본원에 참고로 인용됨)에 대해 우선권을 청구한다.

배경 기술

- <3> 항미생물제를 사용하는 것은 현재의 약물 요법에 있어 중요한 역할을 한다. 이러한 사실은 세균성, 진균성 또는 바이러스성 감염증 또는 병변을 앓고 있는 피부 또는 점막 [예를 들어, 비강, 특히 전비공 (nares anterior), 질 조직, 구강 조직, 요도 등]에 대한 가장 효과적인 치료 과정에 종종 국소 항미생물제를 사용하는 것이 포함되는, 피부 및 상처 방부 (소독) 뿐만 아니라 피부과학 분야에 특히 적용된다. 수 십년 동안 국소 감염증 뿐만 아니라 전신 감염증에 대항하기 위한 의학 기술은 주로 항생제에 의존하여 왔다. 예를 들어, 바시트라신 (bacitracin), 네오마이신 (neomycin) 술페이트, 폴리믹신 (polymyxin) B 술페이트, 겐타마이신 (gentamicin), 프라마이세틴-그라미시딘 (framycetin-gramicidin), 리소스타핀 (lysostaphin), 메티실린 (methicillin), 리팜핀 (rifampin), 토브라마이신 (tobramycin), 니스타틴 (nystatin), 무피로신 (mupirocin) 및 이들의 조합물 뿐만 아니라 그 외의 기타 항생제들이 여러 가지 측면에서 성공적으로 사용되어 왔다.
- <4> 항생제는 일반적으로, 극히 낮은 수준에서도 효과적이며 종종, 부작용이 있더라도 거의 없을 정도로 안전하다. 종종 항생제는 포유류 세포에 대한 독성이 거의 없거나 전혀 없다. 따라서, 이들은 상처 치유를 지연시키지 않을 뿐만 아니라 심지어 증강시킬 수 있다. 항생제는 일반적으로, 협소한 항미생물 활성 스펙트럼을 갖는다. 더우기, 이들은 종종 세포막 내의 극히 특이적인 부위 또는 극히 특이적인 대사 경로 상에서 작용한다. 이로 인해, 세균이 자연 선택, 내성을 암호화하는 플라스미드의 전파, 돌연변이 또는 기타 수단을 통하여 항생제 (들)에 대한 내성 (즉, 훨씬 고농도의 항생제에 내성을 지닐 수 있는 유전적으로 획득한 능력)을 발생하는 것이 비교적 용이해지는 경향이 있다.
- <5> 예를 들어, 무피로신을 농가진 및 비내 집락 제거제 (nasal decolonizing agent)로서 사용할 경우에 이에 대한 내성이 존재한다는 사실이 여러 문헌에 보고되었다. 내성률은 25% 정도로 높고, 심지어는 50% 정도로 높은 것으로 보고되었다 [참고: 예를 들어, E. Perez-Roth et al., *Diag. Micro. Infect. Dis.*, 43: 123-128 (2002) and H. Watanabe et al., *J. Clin. Micro.*, 39 (10): 3775-3777 (2001)]. 무피로신을 사용하여 수술전에 전비공의 집락을 제거하는 것이 수술 부위 감염 위험율을 2 내지 10배 정도로 감소시키는 것으로 밝혀지긴 하였지만 [참고: T. Perl et al., *Ann. Pharmacother.*, 32:S7-S16 (1998)], 이러한 항생제에 대한 내성률이 높기 때문에 통상적으로 사용하기에는 부적합하다. 내성이 생기면 특정 질환을 치료할 수 있는 약제의 능력이 없어질 뿐만 아니라, 특히 항생제를 통상적으로 전신 투여한 경우에는 환자를 또 다른 위험에 놓이게 할 수도 있다.
- <6> 방부제 (소독제)는 한편으론, 보다 광범위한 항미생물 활성 스펙트럼을 지니며, 종종 비특이적 수단, 예를 들어 세포막의 붕괴, 세포성 성분의 산화, 단백질의 변성 등에 의해 작용하는 경향이 있다. 이러한 비특이적 활성으로 인해, 방부제에 대한 내성이 발생하는 것은 어려운 일이다. 예를 들어, 요오드, 저급 알코올 (에탄올, 프로판올 등), 클로르헥시딘, 4급 아민 계면활성제, 염소화 페놀 등의 소독제에 대한 진성 (true) 내성이 존재한다고 보고된 바는 거의 없다. 그러나, 이들 화합물을 특히 반복해서 적용하는 경우에는 자극이나 조직 손상을 종종 유발시키는 농도로 상기 화합물을 사용해야 할 필요가 있다. 더우기, 항생제와는 달리, 많은 방부제는 고 수

준의 유기 화합물의 존재 하에서 활성이 아니다. 예를 들어, 요오드 또는 4급 암모늄 화합물을 함유하는 제제는 비내, 상처 또는 질내 분비물 내에서와 같은 유기 물질과, 심지어 피부 상의 유기 물질의 존재에 의해서도 불활성화되는 것으로 보고된 바 있다.

<7> 많은 방부성 화합물이 자극제로서 관찰되었다. 예를 들어, 요오드 및/또는 클로로헥시딘을 함유하는 조성물이 피부 자극을 유발하는 것으로 보고되었다. 특정의 건강한 개개인 뿐만 아니라 만성 부비동염 (sinusitis)과 같은 감염성 질환에 걸린 개개인에게서 고 수준의 미생물 집락 형성을 나타낼 수 있는 점막 조직, 예를 들어 전비공, 비강, 질, 구강, 이강 및 식도강이 자극에 특히 민감할 수 있다. 부가적으로, 이들 화합물 중의 상당 수가 자극적이기 때문에, 피부 질환, 예를 들어, 농가진 (impetigo) 및 대상포진 (shingles)으로부터의 병변을 치료하기 위해 자극받았거나 감염된 피부 조직에 상기 화합물을 적용하는 것이 적합하지 못할 수도 있다.

<8> 또한, 특히 코와 입에 특정하게 적용하는 경우, 해당 조성물이 색상을 거의 또는 전혀 띠지 않고, 냄새 (악취)가 거의 또는 전혀 없으며 허용 가능한 맛을 지니는 것이 특히 요망된다. 이러한 사항은 오렌지 내지 갈색을 띠고 있고 한정된 냄새를 풍기는 요오드 및 요오도포어 (iodophor)와 같은 많은 방부제에 대해서는 적용되지 않는다.

<9> 몇 가지 통상적인 향미생물성 조성물은 진균, 세균, 곰팡이 등을 저해하기 위해 각종 카르복실산 또는 지방산을 사용하였다. 이들 조성물은 그들의 효능, 안정성 및 지속성 수준 측면에서 광범위하다. 이에 덧붙여, 이들 조성물은 훨씬 더 다양한 부작용을 나타내기도 한다. 예를 들어, 이들 물질 중의 상당 수, 특히 C8-C12 지방산이 자극제인 것으로 관찰되었다. 이러한 관찰 결과는 특정의 건강한 개개인 뿐만 아니라 만성 부비동염과 같은 감염성 질환에 걸린 개개인에게서 일반적으로 고 수준의 미생물 집락 형성을 나타낼 수 있는 민감한 점막 조직, 예를 들어 전비공 및 비강에 특히 해당된다. 부가적으로, 이들 작용제 중의 상당 수가 자극적이기 때문에, 자극받았거나 감염된 피부 조직, 예를 들어, 농가진 및 대상포진으로부터의 병변이나 비강, 및 특히 전비공과 같은 민감한 조직에 상기 작용제를 적용하는 것은 적합하지 못할 것이다.

<10> 또한, 종래의 많은 향미생물성 조성물은 습윤성 조직, 예를 들어, 전비공이나 개방, 발산성 또는 감염된 병변 상에 충분한 향미생물 활성을 제공하기에 충분한 영속성과 지속성을 유지하기에는 점도가 너무 낮고/낮거나 너무 진수성이다.

<11> 따라서, 추가의 향미생물성 조성물에 대한 필요성이 대두되고 있다.

<12> **발명의 요약**

<13> 본 발명은 향미생물성 조성물 및 이러한 조성물의 사용 및 제조 방법을 제공한다. 상기 조성물은 광범위한 표면을 치료할 수 있긴 하지만, 전형적으로 특히 피부 및 점막 조직 (즉, 점막)에 국소적으로 적용할 경우에 유용하다. 또한, 이러한 조성물은 육류 (쇠고기, 가금류, 돼지고기, 양고기 등) 뿐만 아니라, 과일류, 채소류, 씨, 식물, 식물 파트 및/또는 임의의 다른 식품의 처리를 비롯한 향미생물성 식품 처리에 특히 유용할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 화장품, 제약품 및 식품용 방부제로서 적합할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 향미생물성 물품의 제조 뿐만 아니라, 상업용 및 주거용 건축물에서 경질 표면을 위한 향미생물 처리를 비롯한 향미생물 표면의 제조에서 유용성을 발견할 수 있다. 조성물로 처리될 수 있는 표면으로는 식물, 유리, 중합체 표면, 금속, 목재 및 고무를 들 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 구강의 향미생물성 치료를 비롯한 치과 용도 (예를 들어, 향미생물성 치약, 플로스 등) 뿐만 아니라, 치아 보철물 및 인상재와 같은 경화성 조성물에서 유용성을 발견할 수 있다. 상기 조성물은 미생물, 특히 세균, 진균 및 바이러스의 효과적인 감소, 예방 또는 제거를 제공할 수 있다. 바람직하게는, 미생물은 본 발명의 조성물이 광범위한 범위의 활성을 갖도록 비교적 광범위한 다양한 종류의 것이다.

<14> 본 발명의 조성물은 유효한 국소 향미생물 활성을 제공하기 때문에, 각종 경질 및 연질 포유류 조직, 특히 치아, 피부, 상처 및/또는 점막 상에서 미생물 (바이러스, 세균, 진균, 미코플라스마 및 원충 포함)에 의해 유발되거나 이들 미생물에 의해 악화되는 질환을 국소적으로 치료하고/하거나 예방하는데 유용하다.

<15> 중요하게는, 본 발명의 특정 실시양태는 미생물 내성의 발생 가능성이 극히 낮다. 따라서, 이러한 조성물은 국소 감염증을 치료하거나 바람직하지 못한 세균 [예를 들어, 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*)의 비내 집락 형성]을 박멸하기 위해 여러 날에 걸쳐 수회 적용할 수 있다. 더우기, 본 발명의 조성물은 향미생물 내성의 발생에 대한 우려 없이 동일한 환자에게 실시되는 수 차례의 처치 요법에도 사용할 수 있다. 이는, 예를 들어 혈액투석 전에 전비공의 집락 제거를 필요로 하는 만성 질환 환자에 특히 중요하거나, 또는 당뇨병성 족부 궤양과 같은 만성적 상처를 방부적 처치하는데 특히 중요할 수 있다.

- <16> 또한, 본 발명의 바람직한 조성물은 일반적으로, 피부, 피부 병변 및 점막 (전비공, 비강 및 비인두강 포함)에 대한 자극 수준이 낮다. 또한, 본 발명의 특징의 바람직한 조성물은 적당한 수준의 효능을 보장하도록 비교적 장기간 동안 영속적이다.
- <17> 본 발명의 조성물은 히드록시산의 지방 알코올 에스테르, 그의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하는 향미생물성 성분을 포함한다. 바람직한 조성물은 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르 (바람직하게는 모노에스테르), (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르 (바람직하게는 모노에스테르), 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 히드록시카르복실산 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐) 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미생물성 성분 (전형적으로, 향미생물성 지질 성분)을 포함한다.
- <18> 임의로, 특정 조성물은 증강제 성분을 더 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀성 증강제 화합물, (C1-C10) 알킬 알코올, 에테르 글리콜, 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 파라벤 또는 페녹시에탄올을 포함하지 않는다.
- <19> 마찬가지로 임의로 포함될 수 있는 기타 성분으로는 계면활성제, 친수성 성분 및 소수성 성분이 있다. 소수성 성분을 수반하는 조성물은 전형적으로, 포유류 조직 (특히, 피부, 점막 조직, 상처), 및 이러한 표면과 접촉하게 되는 의료 기구에 대해 사용하는 반면, 친수성 성분을 수반하는 조성물은 전형적으로, 이들 표면 상에서 뿐만 아니라 기타 경질 표면 (예를 들어, 마루 타일) 상에서도 사용한다.
- <20> 바람직하게는, 특정 조성물에서, 물은 10 중량% 미만으로 존재한다. 바람직하게는, 특정 조성물은 무수물이다.
- <21> 중요하게는, 본 발명의 조성물은 포유류 조직 내의 또는 조직 상의 미생물을 파괴시킬 수 있다. 따라서, 대부분의 향미생물성 용도에서 사용되는 농도는 일반적으로, 국소적으로 적용된 특징의 조성물을 단순히 보존하기 위해, 즉 방부 효과 이외의 목적을 위해 국소 조성물 내에 미생물이 성장하는 것을 방지하기 위해 사용되어 왔었던 농도 보다는 더 크다. 적용에 따라서는, 이들을 단순히 수성이나 친수성 비히클 제제로 전달한 경우, 이들 화합물 중의 상당 수가 상기와 같은 농도에서 자극적일 수 있다. 본 발명의 많은 조성물에는 상당량의 친지성 또는 소수성 상 (phase)이 혼입된다. 친지성 상은 하나 이상의 수불용성 성분들로 구성된다. 친지성 상으로 전달될 경우, 자극이 상당히 저하될 수 있다. 친지성 상의 혼입은 본 발명의 조성물의 자극 가능성을 상당히 저하시킬 수 있다. 바람직한 친지성 상 성분은 수 용해도가 0.5 중량% 미만, 종종 0.1 중량% 미만이다. 또한, 신속한 사멸이 요망되는 상황에서 방부제는 바람직하게는, 친지성 상의 용해도 한계치에 접근하는 농도, 또는 바람직하게는 이를 초과하는 농도로 존재한다.
- <22> 중요하게는, 본 발명의 조성물을 비내 집락 제거 또는 부비동염과 같은 미생물에 의해 유발 또는 악화된 질환의 치료와 같은 용도를 위해 코에 사용할 경우, 이러한 조성물이 폐로 흡입되는 것을 방지하기에 충분한 점도를 지닌다. 본 발명의 바람직한 조성물의 비교적 높은 점도는 또한 다른 조성물과 관련될 수 있는 이동을 저하시킴으로써 자극과 혼란(mess)이 감소된다. 소수성 상의 존재에도 불구하고, 본 발명의 조성물은 매우 유효하면서도 신속한 향미생물 활성을 나타낸다.
- <23> 또한, 그 자체로는 향미생물 활성이 거의 또는 전혀 없는 폴리올 (예를 들어, 글리세린 및 폴리에틸렌 글리콜)과 같은 친수성 성분을 포함하는 향미생물성 조성물이 이러한 조성물의 향미생물 활성을 상당히 증강시킬 수 있다.
- <24> 바람직하게는, 향미생물성 성분은 0.1 중량% 이상의 양으로 존재한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 중량%는 "즉시 사용할 수"있거나 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 한 것이다.
- <25> 바람직하게는, 향미생물성 성분은 라우릴 락테이트, 라우릴 락틸 락테이트, 2-에틸헥실 락테이트, 2-에틸헥실 락틸 락테이트, 카프릴 락테이트, 카프릴 글리콜레이트, 카프릴릴 락테이트, 카프릴릴 글리콜레이트, 2-히드록시벤조에이트의 카프릴릴 알코올 에스테르, 라우릴 살리실레이트, 카프릴 살리실레이트 및 이들의 조합물을 포함한다.
- <26> 바람직하게는, 계면활성제에 술포네이트, 술페이트, 포스포네이트, 포스페이트, 폴록사머, 양이온성 계면활성제, 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

- <27> 바람직하게는, 친수성 성분에 글리콜, 저급 알코올 에테르, 단쇄 에스테르, 및 이들의 조합물이 포함되는데, 이러한 친수성 성분은 23℃ 하에서 20 중량% 이상의 양으로 물에 용해된다.
- <28> 본 발명은 본 발명의 조성물을 사용하는 각종 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 포유류 조직 상에서 미생물에 의해 유발되거나 악화된 질환을 예방 및(또는) 치료하는 방법을 제공한다. 다른 예는, 대상체의 비강, 전비공 및(또는) 비인두의 적어도 일정 부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법을 포함한다. 다른 예는 상처 또는 병변의 치료 방법을 포함한다.
- <29> 다른 실시 실시양태에서, 본 발명은 미생물을 사멸시키거나 불활성화시키는 방법을 제공한다. 본원에서, "사멸시키거나 불활성화시킨다"는 것은 미생물을 사멸시키거나 (예를 들어, 세균 및 진균) 불활성화시킴으로써 (예를 들어, 세균 및 바이러스) 이들 미생물을 무력하게 만드는 것을 의미한다. 본 발명은 대상체의 피부 또는 점막 조직 내에 또는 조직 상에 종종 존재하는, 스태필로코쿠스 종 (*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종 (*Streptococcus spp.*), 에스케리차 종 (*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스 종 (*Enterococcus spp.*), 슈도모나스 종 (*Pseudomonas spp.*), 가드넬라 종 (*Gardnerella sp.*), 헤모필루스 종 (*Haemophilus sp.*), 코리네박테리움 종 (*Corynebacterium sp.*) 세균, 칸디다 종 (*Candida sp.*) 진균 및 이들의 조합균, 보다 특히 스태필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) (메티실린 내성 스태필로코쿠스 아우레우스와 같은 항생제 내성 균주 포함), 스태필로코쿠스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 에스케리차 콜라이 (*Escherichia coli*) (이. 콜라이: *E. coli*), 슈도모나스 애루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*) (슈도모나스 애.: *Pseudomonas ae.*), 스트렙토코쿠스 피요게네스(*Streptococcus pyogenes*), 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*) 및 이들의 조합균과 같은 세균을 사멸시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 1종 이상의 미생물을 사멸시키거나 (예를 들어, 세균 및 진균) 1종 이상의 미생물을 불활성화시키는데 (예를 들어, 바이러스, 특히 헤르페스 바이러스) 유효한 양의 본 발명의 항미생물성 조성물을 상기 미생물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- <30> **정의**
- <31> 다음 용어들은 본원에서 다음 정의에 따라서 사용된다.
- <32> "유효량"은 조성물 내에서 총괄적으로, 미생물이 허용 가능한 수준이 되도록 1종 이상의 미생물 종을 감소, 방지 또는 제거시키는 항미생물성 (예를 들어, 항바이러스, 항균 또는 항진균 포함) 활성을 제공해주는 경우의 항미생물성 성분 및/또는 증강제 성분의 양을 의미한다. 전형적으로, 이는 임상 증상을 유발시키지 않기에 충분히 낮은 수준이며, 바람직하게는 (미생물에 있어서) 탐지 가능한 수준이 아니다. 본 발명의 조성물 내에서의 상기 성분들의 양이나 농도가 별개로 고려된 경우, 바람직하지 못한 미생물을 허용 가능한 수준이 되도록 사멸시킬 수 없거나, 이러한 미생물의 광범위한 스펙트럼을 사멸시킬 수 없거나, 또는 신속하게 사멸시킬 수 없지만, 이들 성분을 함께 사용한 경우, (동일한 조건 하에 단독으로 사용된 동일 성분과 비교해서) 증강된 (바람직하게는, 상승적) 항미생물 활성이 제공된다는 것을 인지해야 한다.
- <33> (달리 명시되지 않는 한) 열거된 모든 성분들의 농도는 "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물에 대한 것임을 인지해야 한다. 조성물은 농축된 형태로 존재할 수 있다. 즉, 본 발명의 조성물의 특정 실시양태는 농축물 형태일 수 있으며, 이는 사용자가 적당한 비희석을 사용하여 희석시킬 수 있다.
- <34> "친수성"은 23℃ 하에서, 친수성 물질과 물의 총 중량을 기준으로 하여 7 중량% 이상, 바람직하게는 10 중량% 이상, 보다 바람직하게는 20 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 30 중량% 이상, 가장 바람직하게는 40 중량% 이상의 양으로 물 (또는 명시된 바와 같은 기타 수성 용액)에 용해되거나 분산되는 물질을 지칭한다. 화합물을 60℃ 하에서 4시간 이상 동안 물과 철저히 혼합하고 이를 24시간 동안 23 내지 25℃로 냉각시킨 다음, 조성물을 철저히 혼합한 후에, 경로 (path) 길이가 4cm인 단지 (jar)에서 가시적인 혼탁도, 상 분리 또는 침전 없이 균일하고 청정한 용액이 나타난다면, 이러한 성분은 용해된 것으로 간주된다. 전형적으로, 1 x 1 cm 셀에 놓여진 경우, 친수성 물질을 함유한 샘플은 655 nm 파장에서 적합한 분광광도계로 측정시 투광도가 70% 이상이다. 이러한 용해 시험은 관심 농도, 예를 들어 7 내지 40 중량%에서 행해진다. 수분산성 친수성 물질은 물에 분산되어 성분의 용점 초과에서 수중 친수성 성분의 혼합물 5 중량%를 격렬하게 진탕하고, 이어서 실온으로 4시간 동안 냉각시킨 후에 균일한 혼탁 분산액을 형성하거나, 바람직하게는 3분 동안 워닝 블렌더 하프 풀 (Warning Blender)에 절반을 채우도록 넣고 임의의 거품을 침전시키고 60분 동안 정치시킨 후 가시적인 상 분리 (크림 형성 또는 침전) 없이 균일한 분산액을 형성한다. 바람직한 친수성 성분은 수용성이다. 친수성 성분은 물일 수 있다.
- <35> "소수성" 또는 "수-불용성"은 23℃ 하의 물에 상당한 (유의적) 수준으로 용해되지 않는 물질을 지칭한다. 상당

한 수준이 아닌 양이란, 소수성 물질과 물의 총 중량을 기준으로 하여 5 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 미만이 용해됨을 의미한다. 용해도는 화합물을 23℃ 하에 (또는 화합물을 용해시키는 것이 필요한 경우에는 승온 하에) 24시간 이상 동안 적당한 농도로 물과 철저히 혼합하고, 이를 23 내지 25℃ 하에 24시간 동안 정치시켜 둔 다음, 샘플을 관찰함으로써 결정할 수 있다. 경로 길이가 4 cm인 유리 단지에서는 샘플이 액상이거나 고형일 수 있고, 상단, 하단에 분리되거나, 샘플 전반에 걸쳐 분포될 수 있는 제2 상의 증거를 보여야 한다. 결정성 화합물의 경우, 과포화 용액이 생성되는 것을 피하도록 주의해야 한다. 상기 성분들을 혼합하고 관찰해야 한다. 혼합하거나 가시적 침전 또는 별개의 상이 존재한다는 것은 용해도 한계치를 초과하였다는 지표이다. 전형적으로, 1 x 1 cm 셀에 놓여진 경우, 수중 소수성 화합물을 함유한 조성물은 655 nm 파장에서 적합한 분광광도계로 측정시 투광도가 70% 미만이다. 육안으로 관찰할 수 있는 것 보다 작은 용해도를 측정하기 위해서는, 문헌 ["Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in 포스페이트 Buffer at pH 7.4," Henrik Vorum, et al. in *Biochimica et. Biophysica Acta*, 1126, 135-142 (1992)]에 기재된 바와 같은 방사능 표지된 화합물을 사용하여 용해도를 결정한다.

- <36> "안정한"이란 다음에 보다 상세히 정의되는, 물리적으로 안정하거나 화학적으로 안정한 것을 의미한다.
- <37> "증강제"는 항미생물성 성분의 효능을 증강시키는 성분을 의미하기 때문에, 항미생물성 성분이 보다 적은 조성물과 증강제 성분이 보다 적은 조성물을 개별적으로 사용하는 경우, 전체로서의 조성물과 동일한 수준의 항미생물 활성이 제공되지 못한다. 예를 들어, 항미생물성 성분의 부재 하에서의 증강제 성분은 인지 가능한 수준의 어떠한 항미생물 활성도 제공할 수 없다. 이러한 증강 효과는 사멸 수준, 사멸 속도, 및/또는 사멸된 미생물의 스펙트럼 측면에서 언급될 수 있으며, 모든 미생물에 대해 관찰될 수는 없다. 사실상, 증강된 사멸 수준은 에스케리차 콜라이와 같은 그람 음성 세균에서 가장 흔히 관찰된다. 증강제는 상승 작용제일 수 있기 때문에, 조성물의 나머지 성분들과 병용한 경우에 전체로서의 조성물은, 증강제 성분이 보다 적은 조성물의 활성과 항미생물성 성분이 보다 적은 조성물의 활성의 합 보다 큰 활성을 나타낸다.
- <38> "미생물"은 세균, 효모, 곰팡이, 진균, 원충, 미코플라스마 뿐만 아니라 바이러스 (지질 외피보유 RNA 및 DNA 바이러스 포함)를 지칭한다.
- <39> "항생제"는 묽은 농도에서 미생물을 파괴시키거나 억제시킬 수 있는 능력을 지니고 있고 감염성 질환을 치료하기 위해 사용되는, 미생물에 의해 생성된 유기 화합물질을 의미한다. 이는 세포의 생존을 위해 필요한 극히 특이적 생화학 경로 상에서 작용하는 합성 화합물 또는 미생물에 의해 생성된 화합물의 화학적 유도체인 반-합성 화합물을 포괄할 수도 있다.
- <40> "방부제"는 병원성 및 비-병원성 미생물을 사멸시키는 화학 작용제를 의미한다. 바람직한 방부제는 문헌 ["The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)," G. Nicoletti et al., *Journal of Hospital Infection*, 23, 87-111 (1993)]에 기재된 바와 같은 적당한 중화제를 사용한 사멸물 검정에서 0.25 중량%의 농도에서 35℃ 하에 뮐러 힌톤 (Mueller Hinton) 육즙에서 시험한 경우에, 1 내지 3×10^7 cfu/ml의 초기 접종물로부터 60분 내에 피. 애 루기노사 (*P. aeruginosa*)와 에스. 아우레우스 (*S. aureus*) 둘 다를 2 log 이상 감소시킨다. 방부제는 일반적으로, 세포성 대사 및/또는 세포 외피를 보다 광범위하게 간섭한다. 방부제는 특히 경질 표면 처리에 사용될 경우 때때로 소독제로 칭해진다.
- <41> "점막" 및 "점막 조직"은 상호 교환적으로 사용되며, 이는 비내 (전비공, 비인두강 등을 포함함), 구강 (예를 들어, 입), 외이, 중이, 질강 및 기타 유사 조직의 표면을 지칭한다. 이의 예에는 볼, 잇몸, 코, 눈, 기관, 기관지, 위장, 직장, 요도, 요관, 질, 자궁경부, 및 자궁 점막 등의 점막이 포함된다.
- <42> "항미생물성 지질"은 탄소수 6 이상, 바람직하게는 7 이상, 보다 바람직하게는 8 이상의 하나 이상의 알킬 또는 알킬렌기를 가지며, 바람직하게는 수 용해도가 탈이온수 100 그램당 1.0 그램 (1.0 g/100 g) 이하인 항미생물성 화합물을 의미한다. 바람직한 항미생물성 지질은 수 용해도가 탈이온수 100 g당 0.5 g 이하, 보다 바람직하게는 탈이온수 100 g당 0.25 g 이하, 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 0.10 g 이하이다. 용해도는 문헌 ["Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4," Henrik Vorum, et al. in *Biochimica et. Biophysica Acta*, 1126, 135-142 (1992)]에 기재된 바와 같은 방사능 표지된 화합물을 사용하여 결정한다. 바람직한 항미생물성 지질은 탈이온수 중의 용해도가 탈이온수 100 그램당 100 마이크로그램 (μg) 이상, 보다 바람직하게는 탈이온수 100 g당 500 μg 이상, 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 1000 μg 이상이다. 항미생물성 지질은 친수성/친지성 발란스 (HLB) 값이 바람직하게

는 6.2 이하, 보다 바람직하게는 5.8 이하, 보다 더 바람직하게는 5.5 이하이다. 항미생물성 지질은 HLB 값이 바람직하게는 3 이상, 바람직하게는 3.2 이상, 보다 더 바람직하게는 3.4 이상이다.

- <43> 본원에 사용된 바와 같은 "지방"은 달리 명시되지 않는 한, 6개 이상 (짝수 또는 홀수)의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알킬렌 부분을 지칭한다.
- <44> "질환"은 병, 질병, 상해, 세균 집락형성 등으로부터 비롯되는 신체 상태를 의미한다.
- <45> "치료하는" 또는 "치료 (처치)"는 전형적으로 임상적 증상 측면에서, 해당 질환과 관련하여 대상체의 상태를 개선시키는 것을 의미한다.
- <46> "집락 제거"는 즉각적인 임상 증상을 반드시 유발시키지는 않는 조직 내에 또는 조직 상에 존재하는 미생물 (예를 들어, 세균 및 진균)의 수를 감소시키는 것을 의미한다. 집락 제거의 예에는 비강 및 상처의 집락 제거가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 통상적으로, 감염된 조직에서 보다는 집락 형성된 조직에 존재하는 미생물의 수가 더 적다. 이러한 조직을 완전하게 집락 제거시킨 경우에, 미생물은 "박멸"되었다.
- <47> "대상체" 및 "환자"에는 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 랫트, 마우스 또는 기타 포유류가 포함된다.
- <48> "상처"는 예를 들어, 열상, 수술, 화상, 하층 조직에 대한 손상 (예를 들어, 욕창), 순환 불량 등에 의해 유발되는, 정상 피부 장벽이 파열되어 조직 아래가 노출되는 것과 관련이 있는 대상체 상해를 지칭한다. 상처에는 급성 상처와 만성 상처 둘 다 포함된다.
- <49> 용어 "포함하는" 및 이의 변형은 이들 용어가 본 명세서와 청구의 범위에 제시되는 경우의 의미만으로 제한되지 않는다.
- <50> 본원에 사용된 바와 같은 "부정 관사 (a, an)", "정관사 (the)", "하나 이상" 및 "1종 이상"은 상호 교환적으로 사용된다. 용어 "및/또는"은 기재된 요소들 중의 하나 또는 전부를 의미한다 (예를 들어, 특정 질환을 예방하고/하거나 치료하는 것은 추가의 질환들을 예방 또는 치료하거나, 또는 예방하고 치료하는 것을 의미함).
- <51> 또한 본원에서, 끝점으로써 수치 범위를 열거한 것에는 이러한 범위 내에 포함된 모든 수가 포함된다 (예를 들어, 1 내지 5에는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등이 포함된다).
- <52> 상기 본 발명의 요약은 서술된 각각의 실시양태 또는 본 발명의 모든 실행을 기재하고자 한 것은 아니다. 다음의 설명은 예시 실시양태를 보다 특별하게 예시하고 있다. 본원 전반에 걸친 몇몇 부분에서는, 예들에 관한 목록을 통하여 지침이 제공되며, 이러한 예들은 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 각 경우에 있어, 인용된 목록은 대표적인 군으로서만 제공되며, 이로써 제한되지 않아야 한다.

발명의 상세한 설명

- <57> 본 발명은 항미생물성 (예를 들어, 항바이러스성, 항균성 및 항진균성 포함) 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 히드록시산의 지방 알코올 에스테르, 그의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 항미생물성 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서는, 조성물이 또한, 하나 이상의 증강제를 포함한다. 특정 조성물은 또한, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 친수성 화합물, 및/또는 하나 이상의 소수성 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 계면활성제로서 기능할 수 있는 항미생물성 성분 이외에 임의의 계면활성제를 포함하지 않는다.
- <58> 이러한 조성물은 신체 조직 (즉, 피부, 점막 조직 및 상처 등의 포유류 조직)에 잘 부착되므로, 국소적으로 매우 유효하다. 따라서, 본 발명은 상기 조성물의 광범위한 용도를 제공한다. 특히 바람직한 방법은 특히 점막 조직 (즉, 전비공을 포함한 점막 및 상기도의 기타 조직) 뿐만 아니라 피부 (예를 들어, 피부 병변) 및 상처에 국소 적용하는 것을 포함한다. 본원에서는, 이러한 조직이 포유류 조직의 바람직한 예이다. 이러한 조성물은 다양한 포유류 동물 중에서 다양한 수의학적 증상의 치료에 유용할 수 있다.
- <59> 제한된 항미생물 활성이 요망되는 특정 적용의 경우, 항미생물성 성분을 함유하는 조성물을 사용할 수 있는 반면, 보다 광범위한 항미생물 활성이 요망되는 기타 적용의 경우, 항미생물성 성분과 증강제 성분 둘 다를 함유하는 조성물을 사용한다. 예를 들어, 특정의 상황 하에서는 존재하는 모든 미생물에 대립하는 것으로서 단정한 가지 유형 또는 부류의 미생물 (예를 들어, 그람 양성) 만을 사멸시키거나 불활성화시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 상황 하에서는, 증강제 성분을 수반하지 않고 항미생물성 성분을 함유하는 본 발명의 조성물이 적합할 수 있다.

- <60> 본 발명의 조성물을 사용하여 유효한 국소 항미생물 활성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 특히 수술전 스크립에서 손을 소독하기 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물은 환자의 수술전 피부 방부제로 다양한 신체 부위를 소독하기 위해 사용할 수 있다.
- <61> 본 발명의 조성물을 사용하여 유효한 국소 항미생물 활성을 제공할 수 있고, 이로써 광범위한 질환을 치료하고/하거나 예방할 수 있다. 예를 들어, 이들 조성물을 피부 및/또는 점막, 예를 들어, 코 (전비공, 비인두강, 비강 등), 외이, 중이, 구강, 직장, 질 또는 기타 유사 조직 상에서 미생물 (예를 들어, 그람 양성 세균, 그람 음성 세균, 진균, 원충, 미코플라스마, 효모, 바이러스 및 심지어 지질 외피 보유 바이러스)에 의해 유발되거나 악화된 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용할 수 있다. 이러한 질환을 유발시키거나 악화시키는 것과 특별히 관련된 유기체에는 스태필로코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 종, 슈도모나스 종, 엔테로코쿠스 종 및 에스케리차 종 세균 뿐만 아니라 헤르페스 바이러스, 아스페르길루스 종 (*Aspergillus spp.*), 푸사륨 종 (*Fusarium spp.*), 칸디다 종 (*Candida spp.*)이 포함된다. 특히 독성 병원균의 예에는 스태필로코쿠스 아우레우스 [메티실린 내성 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA)와 같은 내성 균주 포함], 스태필로코쿠스 에피데르미디스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*), 엔테로코쿠스 패칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 반코마이신 내성 엔테로코쿠스 (*Vancomycin Resistant Enterococcus*) (VRE), 슈도모나스 애틀라지노사, 에스케리차 콜라이, 아스페르길루스 니거 (*Aspergillus niger*), 아스페르길루스 푸미가투스 (*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길루스 클라바투스 (*Aspergillus clavatus*), 푸사륨 솔라니 (*Fusarium solani*), 푸사륨 옥시스포룸 (*Fusarium oxysporum*), 푸사륨 클라미도스포룸 (*Fusarium chlamydosporum*), 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아, 헤모필리스 인플루엔자 (*Haemophilis influenza*), 모락셀라 카타르할리스 (*Moraxella catarrhalis*), 칸디다 글라브라타 (*Candida glabrata*) 및 칸디다 크루세이 (*Candida krusei*)가 포함된다.
- <62> 본 발명의 조성물은 1종 이상의 미생물-유발된 감염증 또는 기타 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용할 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 다음 질환들 중의 한 가지 이상을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용할 수 있다: 피부 병변, 피부 질환, 예를 들어, 농가진, 습진, 유아의 기저귀 발진 뿐만 아니라 성인 실금, 절개 수술용 기구 주변의 염증, 대상 포진, 및 개방된 상처 (예를 들어, 절상, 찰과상, 화상, 열상, 만성 상처) 부위 내에서의 세균성 감염; 괴사 근막염; 외이염; 세균, 바이러스 또는 진균성 오염으로 인해 유발된 급성 또는 만성 중이염; 질 또는 직장의 진균성 및 세균성 감염; 질 효모 감염; 세균성 비염; 안과 감염; 단순 포진 (cold sores); 성기 헤르페스 (genital herpes); (예를 들어, 수술 또는 혈액투석하기에 앞서) 전비공에서 스태필로코쿠스 아우레우스에 의한 집락 형성; 점막염 (즉, 전형적으로 비-침윤성 진균에 의해 유도된 점막의 감염과는 대립되는 것으로서의 염증); 만성 부비동염 (예를 들어, 세균성 또는 바이러스성 오염에 의해 유발된 염증); 비-침윤성 진균-유도된 비부비동염 (rhinosinusitis); 만성 결장염; 크론병 (Crohn's disease); 화상; 다른 급성 및 만성 상처 감염 및/또는 집락 형성; 넓킨 발진; 족부 백선 (즉, 무좀); 완백선 (즉, 기수 소양증); 체부 백선 (즉, 버짐); 칸디다증 (candidiasis); 패혈성 인두염 (strep throat, strep pharyngitis), 및 기타 그룹 A 스트렙토코쿠스 감염증; 딸기코 (종종 성인 여드름으로 지칭됨); 감기; 및 호흡기 질환 (예를 들어, 천식). 요컨대, 본 발명의 조성물은 미생물성 감염 (예를 들어, 효모, 바이러스, 세균성 감염)에 의해 유발된 광범위한 국소 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용할 수 있다.
- <63> 본 발명의 조성물은 광범위한 표면 상에 사용할 수 있다. 예를 들어, 이들 조성물은 포유류 조직 (특히, 피부, 점막 조직, 만성 상처, 급성 상처, 화상 등) 및 경질 표면, 예를 들어, 의료 기구 (예를 들어, 수술 기구), 마루 타일, 주방용 조리대, 물통, 접시 뿐만 아니라 장갑 (예를 들어, 수술용 장갑) 상에 사용할 수 있다. 이들 조성물은 예를 들어, 면봉, 천, 스폰지, 발포체, 부직포 및 종이 제품 (예를 들어, 종이 타월 및 와이프) 내에 함침될 수도 있다. 전형적으로, 소수성 성분을 수반하는 조성물은 포유류 조직 (특히, 피부, 점막 조직, 상처) 및 이러한 표면과 접촉하게 되는 의료 기구 상에 사용하는 반면, 친수성 성분을 수반한 조성물은 이들 표면 뿐만 아니라 경질 표면 (예를 들어, 마루 타일) 상에 사용한다.
- <64> 또한, 조성물 (또는 오직 항미생물성 성분)은 다양한 기질내에 또는 기질 상에 도입될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 열가소성 중합체 및 감압성 접착제에 도입될 수 있다. 적합한 감압성 접착제로는 천연 고무, 합성 고무, 스티렌-블록 공중합체 (스티렌-이소프렌-스티렌 (SIS), 스티렌-부타디엔, 스티렌-이소프렌 및 이들의 유도체, 에컨대 크라톤 (KRATON) 상표명 하에 크라톤 폴리머즈 (KRATON Polymers)로부터 입수가 가능한 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아님), 폴리비닐 에테르, 폴리(메트) 아크릴레이트 (아크릴레이트 및 메타크릴레이트 모두 포함), 폴리올레핀, 에컨대 폴리알파 올레핀, 실리콘, 및 이들의 블렌드 또는 혼합물을 들 수 있다. 특히 바람직한 접착제 조성물은 폴리(메트) 아크릴레이트 (아크릴레이트 및 메타크릴레이트 모두 포함)를 기재로 한다. 또한, 폴리아크릴레이트는 다른 비닐계 비-아크릴레이트 단량체, 에컨대 N-비닐 락탐, (메트) 아크릴아미

드, 스티렌, 메틸비닐 에테르, 폴리스티렌 마크로머, 비닐 아세테이트 등 (그러나 이에 한정되는 것은 아님)을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 실시양태에서, 완전히 수소화된 접착제가, 조성물에 존재하는 임의의 불포화 관능기에 요오드가 첨가되는 것을 방지하기에 바람직할 수 있다. 이러한 감압성 접착제는, 핫-멜트, 용매 또는 수 기재 코팅될 수 있다. 적합한 열가소성 중합체로는 폴리프로필렌 및 폴리에틸렌을 비롯한 폴리올레핀, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리아크릴레이트, 폴리카르보네이트 등을 들 수 있다. 예를 들어, 이들은 국제 공보 제W0 00/71789호에 개시된 지방산 에스테르와 유사한 방식으로 사용될 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 다양한 물품 상에 코팅되어 항미생물 표면을 제공할 수 있다. 적합한 표면 및 코팅 방법은 국제 공보 제W0 00/71183호에 개시되어 있다.

<65> 따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물의 각종 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 실시양태에는 포유류 조직 (특히, 피부 및/또는 점막) 상에서 미생물에 의해 유발되거나 악화된 질환을 예방하는 방법; 대상체의 비강, 전비공 및/또는 비인두의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법; (중이에 직접적으로, 유스타키오관 및/또는 고막을 통하여 간접적으로 전달을 통해서) 대상체에서 중이염을 치료하는 방법; (호흡계, 특히 비강, 전비공 및/또는 비인두를 포함한 상부 호흡계의 적어도 일부분을 치료함으로써) 대상체의 만성 부비동염을 치료하는 방법; 대상체의 피부 상에서의 농가진을 치료하는 방법; 대상체의 포유류 조직 (특히, 피부, 점막 조직 및/또는 상처) 상에서의 감염증을 치료 및/또는 예방하는 방법; 카테터, 정형외과 핀, 공급관, 투석관 등과 같은 경피 장치 둘레의 표면에서 오염을 제거하는 방법; 화상을 치료하는 방법; 미생물을 사멸시키거나 불활성화시키는 (예를 들어, 세균 및/또는 진균을 사멸시키거나, 또는 바이러스를 불활성화시키는) 방법; 잔류물을 남김으로써 비롯되거나 또는 특정 표면 [예를 들어, 피부, 점막 조직, 상처, 및/또는 이러한 표면과 접촉하는 의료 기구] 상에 특정 조건을 부여해줌으로써 비롯되는, 유효한 채로 유지되어 상당한 항미생물 활성을 제공하는 잔류 항미생물 효능 (예를 들어, 항균, 항진균 및/또는 항바이러스 효능)을 제공하는 방법; 미생물 감염에 의해 유발된 감기 및/또는 호흡기 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법; 대상체의 인후/식도의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법; 및 대상체의 구강의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법이 포함된다.

<66> 또한, 본 발명의 다양한 실시양태는 육류의 오염 제거 방법; 과일 및/또는 씨의 오염 제거 방법; 식품에서 부패 감소 방법; 화장품 및 제약 제품의 보존 방법; 무생물 및 표면의 오염 제거 방법; 뿐만 아니라 무생물 상에서 미생물의 생존 및/또는 성장을 방지하는 방법을 포함한다.

<67> 본 발명의 조성물은 질환의 임상적 징후가 전혀 나타나지 않는 상황에서도 사용할 수 있다는 것을 인지해야 한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 대상체의 비강 [즉, 비전정 (vestibule of nose) 후방 공간], 전비공 (즉, 코에서 비강까지의 개구이며, 외비공 (external nares)으로 지칭되기도 함), 및/또는 비인두 [즉, 인두 부분, 즉 인두 내로 음식물이 유입되는 지점 위에 놓여있는 인후 (목구멍)]의 적어도 일부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법에 사용할 수 있다. 전비공에서 미생물 집락을 제거시키는 조성물의 효능을 알아보기 위한 시험에 적합한 모델이 확립되었고, 이는 문헌 [K. Kiser et al., *Infect and Immunity*, 67 (10), 5001-5006 (1999)]에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물을 또한 사용하여 상처 부위로부터 미생물 집락을 제거할 수 있다.

<68> 본 발명의 조성물을 사용하여 집락 제거하는 방법은 특히 아스페르길루스 종 및 푸사륨 종 등의 진균에 대한 면역기능저하 환자 (종양 환자, 당뇨병 환자, HIV 환자, 이식 환자 등 포함)에 특히 유용하다.

<69> 특히, 본 발명의 조성물을 만성 상처에 사용하여, 염증, 고름 (농), 삼출물 등의 임상 감염 징후를 나타내거나 나타내지 않을 수 있는 메티실린-내성 스탕필로코쿠스 아우레우스를 제거할 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 조성물이, 사멸시키기가 극히 어려울 수 있고 대상 포진 (헤르페스), 만성 부비동염, 중이염 및 기타 국소 질환을 유발시킬 수 있는 지질-외피 보유 바이러스를 사멸시킬 수 있다.

<70> 당업자는 당해 분야에 널리 공지된 검정 및 세균 스크리닝 방법을 사용하여 본 발명의 조성물이 항미생물 활성을 제공하는 경우를 용이하게 결정할 것이다. 용이하게 수행된 한 가지 검정법은 선별된 공지되거나 용이하게 입수가 가능한 생육성 미생물 균주, 예를 들어, 엔테로코쿠스 종, 아스페르길루스 종, 에스케리차 종, 스탕필로코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 종, 슈도모나스 종 또는 살모넬라 종 (*Salmonella spp.*)을, 적당한 온도 하에 배양 배지 중에서 예정된 세균 부하 수준의 시험용 조성물에 노출시키는 것을 포함한다. 본 발명의 바람직한 조성물에 대해서는, 실시예 섹션에 기재된 항미생물성 사멸률 시험에 의해 수행하는 것이 가장 편리하다. 간략하게 언급하면, 충분한 접촉 시간 후에, 상기와 같이 노출된 세균을 함유하는 샘플 분취량을 수집하고, 희석시킨 다음, 한천 상에 도말한다. 이와 같이 도말된 세균 샘플을 24시간 내지 48시간 동안 배양하고, 판 상에 성장하는 생육성 세균 집락 (콜로니)의 수를 계수한다. 일단 집락을 계수하면, 시험용 조성물에 의해 유발된 세균수 감소

를 용이하게 결정한다. 세균 감소는 일반적으로, 초기 접종물 계수치의 \log_{10} 과 노출 후 접종물 계수치의 \log_{10} 간의 차이에 의해 결정된 \log_{10} 감소로서 보고된다. 본 발명의 바람직한 조성물은 10분 내에 시험 세균 (예를 들어, 에스. 아우레우스 (ATCC 33593))을 평균 2 log 이상, 바람직하게는 3 log 이상, 가장 바람직하게는 4 log 이상 감소시킨다.

<71> 일부 바람직한 조성물을 대상으로 하여, 에스. 아우레우스 (그램 양성, ATCC 번호 33593) 및 이. 콜라이 (그램 음성, ATCC 번호 11229)에 대한 항미생물 활성을 알아보기 위해 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 시험하였다. 일반적으로 이. 콜라이는 MRSA보다 사멸시키기가 어렵다. 본 발명의 바람직한 조성물은 또한, 극히 신속한 항미생물 활성을 나타낸다. 실시예 섹션에 나타난 바와 같이, 바람직한 조성물은 10분간 노출시킨 후, 바람직하게는 5분간 노출시킨 후에 이들 2가지 유기체에 대하여 1 log 이상의 평균 log 감소를 달성시킬 수 있다. 보다 바람직한 조성물은 10분간 노출시킨 후, 바람직하게는 5분간 노출시킨 후에 이들 3가지 유기체에 대하여 2 log 이상, 보다 더 바람직하게는 3 log 이상의 평균 log 감소를 달성시킬 수 있다.

<72> 잔류 항미생물 효능에 대해서, 본 발명의 조성물을 감염된 부위에 적용한 후 또는 이러한 조성물을 대상체의 팔뚝 위에서 시험한 후 0.5시간 이상, 보다 바람직하게는 1시간 이상, 보다 더 바람직하게는 3시간 이상 동안, 바람직하게는 1 log 이상, 보다 바람직하게는 1.5 log 이상, 보다 더 바람직하게는 2 log 이상의 평균 log 감소를 유지한다. 이를 시험하기 위해, 조성물을 대략 4 밀리그램/평방 센티미터 (mg/cm^2)의 양으로 균일한 습윤 피복재로서 건강한 대상체의 팔뚝에 적용한 다음, 대략 5 x 5 cm의 면적에 걸쳐 (전형적으로, 최소 10분 동안) 철저히 건조시켰다. 이와 같이 건조된 조성물을 23°C 정상 식염수 (0.9 중량% 염화나트륨)로 온화하게 세척하였다. 식염수 세척 부위를 30분 동안 10^6 개 세균/ml의 접종물 중의 공지된 양의 세균 (전형적으로, 스타필로코쿠스 에피테르미디스 또는 이. 콜라이)에 노출시켰다. 세균을 회수하고, 이를 유효한 중화제로 처리한 다음, 배양하여 세균 잔여량을 정량하였다. 특히 바람직한 조성물은, 식염수가 해당 부위 위로 흘러들어가지 못하도록 하기 위해 가능한 한 이러한 부위에 근접하게 식염수 용기를 놓아둠으로써 부위 전반에 걸쳐 주입되는 500 ml 식염수로 온화하게 세정한 후에, 세균을 1 log 이상, 바람직하게는 2 log 이상 감소시키는 것을 유지시켜 준다.

<73> 중요하게는, 본 발명의 특정 실시양태가 미생물 내성의 발생 가능성이 극히 낮다는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 바람직한 조성물은 최종 MIC 수준 (즉, 최소 억제 농도) 대 초기 MIC 수준 비율을 16 미만, 보다 바람직하게는 8 미만, 보다 더 바람직하게는 4 미만 증가시킨다. 이러한 내성 출현 검정은, 미생물을 초기에 서브-MIC 수준 (예를 들어, MIC의 1/2 수준)의 방부제에 노출시키고, 24시간 후에는 미생물을 2배 농도의 방부제를 함유하는 육즙 내로 통과시키도록 수행해야 한다. 이를 8일 동안 반복하고, 매일 미생물을 꺼내어 신규한 MIC를 결정한다. 따라서, 국소 감염증을 치료하거나 또는 바람직하지 못한 세균을 박멸시키기 위해 (예를 들어, 스타필로코쿠스 아우레우스의 비내 집락 제거) 상기 조성물을 여러 날에 걸쳐 수회 적용할 수 있다.

<74> 본 발명의 바람직한 조성물은 피부, 피부 병변 및 점막 상의 미생물을 신속하게 사멸시키거나 불활성화시키기에 유효한 양의 항미생물성 성분을 함유한다. 특정 실시양태에서는, 1회 이상의 용량을 사용하여 거의 모든 미생물을 5일 이내, 바람직하게는 3일 이내, 보다 바람직하게는 2일 이내, 가장 바람직하게는 24시간 이내에 박멸시키거나 불활성화시킨다.

<75> 본 발명의 바람직한 조성물은 일반적으로, 피부, 피부 병변 및 점막 (전비공, 비강, 비인두강 및 상기도의 기타 부분 포함)에 대한 자극 수준이 낮다.

<76> 본 발명의 다수의 조성물은 연화성을 제공함으로써 이러한 조직에 이로울 수 있다. 사실, 본 발명의 항미생물성 지질은 피부에 우수한 연화성을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 특징의 바람직한 조성물은 BACTROBAN 연고 (피부에 적용) 또는 BACTROBAN NASAL (전비공에 적용) 제품 (Glaxo Smith Kline로부터 입수가 가능) 보다 더 자극적이지 않다.

<77> 본 발명의 바람직한 조성물은 적당한 효능을 보장하기 위해 비교적 긴 시간 동안 연속적으로 작용한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 조성물은 적용 부위에서 4시간 이상, 보다 바람직하게는 8시간 이상 동안 항미생물 활성을 유지하고 있다.

<78> 본 발명의 바람직한 조성물은 물리적으로 안정하다. 본원에 규정된 바와 같은 "물리적으로 안정한 조성물"이란 23°C 하에 3개월 이상, 바람직하게는 6개월 이상 동안 저장하는 동안, 실제적 침전, 결정화, 상 분리 등으로 인해 그들의 초기 조건으로부터 크게 변하지 않는 것이다. 특히 바람직한 조성물은 이러한 조성물 10 밀리리터 (10-ml) 샘플을 15-ml 원뿔형 눈금 플라스틱 원심분리용 튜브 (Corning)에 놓아두고, 이를 Labofuge B, 모델

2650 (제작사: 독일 베스트 오스테로데 소재 헤라에우스 제파테크 게엠베하 (Heraeus Sepatech GmbH))을 사용하여 10분 동안 분당 3,000 회전수로 원심분리 (또는 2275 Xg에서 유사하게 원심분리시킴)시킨 경우에, 이러한 조성물 샘플이 튜브 바닥이나 상부에서 가시적인 상 분리를 전혀 나타내지 않는다면, 이는 물리적으로 안정하다.

<79> 본 발명의 바람직한 조성물은 우수한 화학적 안정성을 나타낸다. 이는 종종 예를 들어, 에스테르 교환 반응을 진행할 수 있는 향미생물성 지방산 에스테르에 특히 관계될 수 있다. 바람직한 조성물은 23℃ 하에서의 초기 5일간의 평형 기간 이외에도 40℃ 하에서 4주간 숙성 (평균 3개 샘플)시킨 후에 향미생물성 성분의 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 보다 더 바람직하게는 92% 이상, 보다 더 바람직하게는 95% 이상을 유지한다. 가장 바람직한 조성물은 23℃ 하에서의 초기 5일간의 평형 기간 이외에도 밀봉된 용기 내에서 40℃ 하에 4주간 숙성시킨 후에 향미생물성 성분의 평균 97% 이상을 유지한다. 유지율 (%)은 유지된 향미생물성 성분의 중량 %를 의미한다. 이는 분해를 유발시키지 않는 밀봉된 용기 내에서 숙성된 (즉, 초기 5일간의 평형 기간 이외에 숙성된) 샘플 내에 유지된 양을, 동일하게 제조되고 23℃ 하에 5일 동안 정치된 샘플 (바람직하게는, 동일한 배치로부터 제조됨)에서 실제로 측정된 수준과 비교함으로써 결정한다. 향미생물성 성분의 수준은 바람직하게는, 실시예 섹션 내에 포함된 기체 크로마토그래피 시험 방법을 이용한 숙성 연구에 기재된 바와 같이 기체 크로마토그래피함으로써 결정한다.

<80> 일반적으로, 본 발명의 조성물은 다음 형태들 중의 하나일 수 있다:

<81> 소수성 연고: 조성물을 소수성 기재 [예를 들어, 팜유, 농후화 (증점) 또는 겔화 수 불용성 오일 등]를 이용하고, 임의로 미량의 수용성 상을 갖도록 제제화한다.

<82> 수중유 에멀전: 향미생물성 성분을 유화시켜, 물과 임의로 하나 이상의 극성 친수성 담체(들) 뿐만 아니라 염, 계면활성제, 유화제 및 기타 성분을 포함하는 연속 수성 상과 소수성 성분의 별개 상을 포함하는 에멀전으로 만든 제제일 수 있다. 이들 에멀전은 수용성 또는 수-팽윤성 중합체 뿐만 아니라 이러한 에멀전을 안정화시키는 데 도움을 주는 하나 이상의 유화제(들)를 포함할 수 있다. 이들 에멀전은 일반적으로, 국제 공개 번호 WO2003/028767호에 기재된 바와 같이, 보다 높은 전도도 값을 갖는다.

<83> 유중수 에멀전: 향미생물성 성분을, 물과 임의로 하나 이상의 극성 친수성 담체(들) 뿐만 아니라 염 또는 기타 성분을 포함하는 수성 상과 소수성 성분의 연속 상을 포함하는 에멀전 내로 혼입시킨 제제일 수 있다. 이들 에멀전은 오일-가용성 또는 오일-팽윤성 중합체 뿐만 아니라 이러한 에멀전을 안정화시키는 데 도움을 주는 하나 이상의 유화제(들)를 포함할 수 있다.

<84> 농후화 (증점) 수성 겔: 이들 시스템은 농후화시키거나 시키지 않은 수성 상을 포함한다. 대부분의 국소 적용을 위해 조성물에는 500 센티포이즈 (cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)의 점도를 달성하기 위해 농후화시킨 수성 상이 포함된다. 점도는 본원에 기재된 점도 시험을 이용하여 결정한다. 이들 시스템은 다음에 기재되는 바와 같은 적합한 천연, 개질된 천연 또는 합성 중합체에 의해 농후화시킬 수 있다. 또 다른 한편, 농후화 수성 겔은 상기 조성물을 효과적으로 농후화시키는데 적합한 폴리에톡실화 알킬 쇠 계면활성제 뿐만 아니라 기타 비이온성, 양이온성 또는 음이온성 유화제 시스템을 사용하여 농후화시킬 수 있다. 바람직하게는, 양이온성 또는 음이온성 유화제 시스템이 선택되는데, 이는 몇몇 폴리에톡실화 유화제가 특히 고 농도에서 향미생물성 지질을 불활성화시킬 수 있기 때문이다. 특정 실시양태의 경우, 음이온성 유화제 시스템을 사용한다. 이의 예에는 비이온성 시스템, 예를 들어, 폴라왁스 (Polawax), 코스모왁스 (Cosmowax) 및 크로틱스 (Crothix) 시스템 뿐만 아니라 양이온성 시스템 (Behenyl TMS) 및 음이온성 시스템 (Crodaphos CES) (공급처: 크로다 인코포레이티드 (Croda Inc.))이 포함된다.

<85> 친수성 겔: 이는 연속 상이 물 이외의 하나 이상의 수용성 친수성 성분을 포함하는 시스템이다. 이들 제제는 임의로, 물을 20 중량% 이하 함유할 수도 있다. 몇몇 조성물에서는 보다 높은 수준이 적합할 수도 있다. 적합한 친수성 성분에는 하나 이상의 글리콜, 예를 들어, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 등; 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및/또는 부틸렌 옥사이드의 랜덤 또는 블록 공중합체; 분자당 1개 이상의 소수성 부분을 갖는 폴리알콕시화 계면활성제; 실리콜 코폴리올 뿐만 아니라 이들의 조합물 등이 포함된다. 당업자는 예복실화도가 친수성 성분을 23℃ 하에서 수용성 또는 수분산성이 되도록 하기에 충분해야 한다는 것을 인지할 것이다. 대부분의 실시양태에서는 수 함량이 조성물 중량을 기준으로 하여 20% 미만, 바람직하게는 10% 미만, 보다 바람직하게는 5% 미만이다.

<86> **항미생물성 성분**

<87> 항미생물성 성분은 항미생물 활성의 적어도 일부를 제공해주는 조성물의 성분이다. 즉, 항미생물성 성분은 적어도 한 가지 미생물에 대해 적어도 몇몇 항미생물 활성을 지니고 있다. 이는 일반적으로, 본 발명의 조성물의 주요 활성 성분으로 간주된다. 항미생물성 성분은 1종 이상의 히드록시카르복실산의 지방 알코올 에스테르, 그의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함한다.

<88> 보다 구체적으로, 바람직하게 항미생물성 성분은 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알코올 에스테르 (바람직하게는 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C12) 포화 지방 알코올 에스테르 (바람직하게는 모노 에스테르), 보다 바람직하게는 (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C12) 포화 지방 알코올 에스테르 (바람직하게는 모노에스테르)), (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알코올 에스테르, 상기 에스테르들 중 어느 하나의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함한다. 본원에서 "모노에스테르"는 단지 1개의 알킬 또는 아르알킬기가 존재하며, 따라서 히드록실기가 없다는 것을 의미한다. 히드록시카르복실산 잔기는 지방족 및/또는 방향족 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 히드록실 관능성 카르복실산의 지방 알코올 에스테르는 바람직하게는 화학식 $R^1-O-(C(O)-R^2-O)_pH$ (식 중, R^1 은 (C7-C14) 포화 알킬 알코올 (바람직하게는, (C7-C12) 포화 알킬 알코올, 보다 바람직하게는 (C8-C12) 포화 알킬 알코올) 또는 (C8-C22) 포화 알코올 (폴리불포화 알코올 포함)의 잔기이고, R^2 는 화학식 $R^3(CR^4OH)_p(CH_2)_qCOOH$ (식 중, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C1-C8) 포화 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬기, (C6-C12) 아릴기, 또는 (C6-C12) 아르알킬 또는 (C6-C12) 알크아릴기 (아르알킬 및 알크아릴기의 알킬기는 포화 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭임)이고, R^3 및 R^4 는 하나 이상의 카르복실산기로 임의로 치환될 수 있고, $p = 1$ 또는 2, 및 $q = 0$ 내지 3, 및 $n = 1, 2$ 또는 3)를 갖는 히드록시카르복실산의 잔기임)를 갖는다. R^3 기는 하나 이상의 유리 히드록실기일 수 있지만, 바람직하게는 히드록실기가 없다. 히드록시카르복실산의 바람직한 지방 알코올 에스테르는 분지쇄 또는 직쇄 C8, C9, C10, C11 및 C12 알킬 알코올로부터 유도된 에스테르이다. 히드록시산은 전형적으로 하나의 히드록실기 및 하나의 카르복실산기를 갖는다.

<89> 대표적인 히드록시카르복실산의 지방 알코올 에스테르로는 락트산의 (C7-C12), 바람직하게는 (C8-C12)지방 알코올 에스테르, 예컨대 옥틸 락테이트, 2-에틸헥실 락테이트 (미국 일리노이주 린콜른셔 소재 푸락 (Purac)으로부터의 PURASOLV EHL), 라우릴 락테이트 (미국 매사추세츠주 캔톤 소재 케믹 래버러터리즈 (Chemic Laboratories)로부터의 CHRYSTAPHYL 98), 라우릴 락틸 락테이트, 2-에틸헥실 락틸 락테이트; 글리콜산, 락트산, 3-히드록시부탄산, 만델산, 글루콘산, 타르타르산 및 살리실산의 (C7-C14), 바람직하게는 (C8-C12)지방 알코올 에스테르를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<90> 상기한 화합물의 알콕실화 유도체 (예를 들어, 잔여 알코올기(들) 상에서 에톡실화 및/또는 프로폭실화된 것) 또한 전체 알콕실레이트가 비교적 낮게 유지되는 한 항미생물 활성을 갖는다. 바람직한 알콕실화 수준은 히드록시카르복실산 1몰 당 5 미만, 보다 바람직하게는 2 미만이다.

<91> 이들은 통상적인 기술에 의해 알콕실화, 바람직하게는 에톡실화 및/또는 프로폭실화될 수 있다. 알콕실화 화합물은 바람직하게는 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드 및 이들의 혼합물, 및 유사 옥시란 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<92> 본 발명의 조성물은 1종 이상의 히드록시산의 지방 알코올 에스테르, 그의 알콕실화 유도체를 적합한 수준으로 포함하여 목적하는 결과를 생성한다. 이러한 조성물은 상기 물질들, "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 총 0.01 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.1 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.5 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.6 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.7 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.8 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.9 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 1 중량% 이상의 양으로 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 이들은 99% 이하의 총량으로 존재한다. 고 농도에서, 항미생물성 성분은 비히클일 수 있다. 이것은 이들 화합물이 매우 우수한 피부 상용성을 나타내고, 다수의 계면활성제, 증강제 및 도입될 수 있는 다른 성분에 우수한 용매이기 때문에 가능하다. 일반적으로, 상기 조성물은 "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 50 중량% 이하, 보다 바람직하게는 25 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 15 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 존재한다. 특정의 조성물은 이들을 사용에 앞서 희석시키고자 한 경우, 보다 높은 농도일 수 있다.

- <93> 본 발명의 향미생물성 에스테르는 바람직하게는 비교적 순수한 형태로 사용된다. 예를 들어, 향미생물성 성분에서 히드록시산의 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과 또는 90% 초과와 순수한 지방 알코올 모노에스테르인 지방 알코올 에스테르는 이러한 에스테르의 비교적 불순한 제제보다 상당히 큰 활성을 갖는다. 비교적 불순한 조성물, 예컨대 GC에 의해 측정시 중량 기준으로 약 50% 라우릴 락테이트를 갖는 세라필 31 (ISP 코포레이션)은 거의, 전혀 또는 느린 활성을 갖는다. 이러한 비교적 불순한 에스테르는 상당한 농도의 잔류하는 잔여 지방 알코올을 갖는다. 이론에 의해 얽매이는 것은 아니지만, 지방 알코올과 같은 불순물은 미생물을 사멸 또는 불활성화시키기 위한 활성 향미생물성 에스테르의 유효성을 감소시킬 수 있는 것으로 생각된다.
- <94> 신속한 향미생물 활성을 달성하기 위해서는, 소수성 상 내의 용해도 한계치에 근접하거나 또는 바람직하게는 이를 초과하는 조성물 중의 하나 이상의 향미생물성 성분을 제제 내에 혼입시킬 수 있다. 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 바람직하게는 소수성 성분으로 분할되는 향미생물성 지질은 조직 내에 또는 조직 상에서 수성 상이거나 수성 상과 연관된 미생물을 사멸시키는데 있어 용이하게 이용 가능하지 않은 것으로 여겨진다. 대부분의 조성물에서는, 방부제는 23℃ 하에서 소수성 성분의 용해도 한계치의 60% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 100% 이상, 가장 바람직하게는 120% 이상으로 혼입되는 것이 바람직하다. 이는 향미생물성 성분을 수반하지 않은 제제를 만들고, 상을 분리시킨 다음 (예를 들어, 원심분리 또는 기타 적합한 분리 기술에 의한), 침전이 이루어질 때까지 점진적으로 보다 많은 양의 향미생물성 지질을 부가함으로써 용해도 한계치를 측정함으로써 편리하게 결정한다. 정확하게 결정하기 위해서는, 과포화 용액이 창출되는 것을 피해야만 한다는 것을 당업자는 이해할 것이다.
- <95> **증강제 성분**
- <96> 본 발명의 조성물은 특히 그람 음성 세균, 예를 들어, 이. 콜라이 및 슈도모나스 종에 대한 향미생물 활성을 증강시키기 위한 증강제 (바람직하게는, 상승 작용제)를 포함한다. 선택된 증강제는 바람직하게는, 상기 세균의 세포 외피에 영향을 미친다. 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 증강제는 방부제가 세포질 내로 보다 용이하게 유입되도록 하고/하거나 세포 외피의 분열을 촉진시킴으로써 기능하는 것으로 현재 여겨진다. 증강제 성분에는 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 기타 카르복실산, 페놀성 화합물 (예를 들어, 특정의 산화방지제 및 파라벤), 모노히드록시 알코올, 킬레이트제 또는 글리콜 에테르 (즉, 에테르 글리콜) 또는 당 및/또는 당 알코올이 포함될 수 있다. 다양한 증강제 조합물을 경우에 따라 사용할 수 있다.
- <97> 알파-히드록시산, 베타-히드록시산 및 기타 카르복실산 증강제는 그들의 양성자화, 자유산 형태로 존재하는 것이 바람직하다. 모든 산성 증강제가 반드시 자유산 형태로 존재할 필요는 없지만, 다음에 기재된 바람직한 농도는 자유산 형태로 존재하는 양을 지칭한다. 더우기, 카르복실산기를 포함하는 킬레이트제 증강제는 그들의 자유산 형태 내에 카르복실산기가 바람직하게는 1개 이상, 보다 바람직하게는 2개 이상 존재한다. 다음에 제공된 농도가 이러한 경우에 해당되는 것으로 추정된다.
- <98> 하나 이상의 증강제가, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들 증강제가 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.01 중량% 이상의 중량으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 20 중량% 이하의 양으로 존재한다. 이러한 농도는 전형적으로, 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 기타 카르복실산, 킬레이트제, 페놀성 화합물, 에테르 글리콜, (C5-C10) 모노히드록시 알코올에 적용된다. 일반적으로, 다음에 보다 상세히 기재되는 바와 같이, (C1-C4) 모노히드록시 알코올에 대해서는 보다 고농도가 필요하다.
- <99> 향미생물성 성분의 총 농도에 대한 증강제 성분의 총 농도는 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 10:1 내지 1:300, 보다 바람직하게는 5:1 내지 1:10의 범위 내이다.
- <100> 증강제를 사용하는 경우에 부가적으로 고려해야 하는 것은 조성물 내에서의 용해도와 물리적 안정성이다. 본원에 논의된 많은 증강제가 바람직한 소수성 성분 (예를 들어, 광유)에서 불용성이다. 미량 (전형적으로 30 중량% 미만, 바람직하게는 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 12 중량% 미만)의 친수성 성분을 부가하는 것이 조성물을 용해시키고 물리적으로 안정화시키는데 도움을 줄 뿐만 아니라 향미생물 활성을 또한 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이들 친수성 성분은 다음에 기재된다.
- <101> 또 다른 한편, 증강제는 조성물이 물리적으로 안정하다면, 용해도 한계치를 초과하여 존재할 수 있다. 이는 방부제의 성층화 (예를 들어, 침강 또는 크림 형성)가 인지할 만한 수준으로 일어나지 않도록 충분히 점성인 조성물을 활용함으로써 달성할 수 있다.

<102> 알파-히드록시산

<103> 알파-히드록시산은 전형적으로, 다음 화학식의 화합물이다:



<105> 식 중, R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C8) 알킬기 (직쇄, 측쇄 또는 시클릭기), (C6-C12) 아릴기 또는 (C6-C12) 아르알킬기 또는 (C6-C12) 알크아릴기 (여기서, 알킬기는 직쇄, 측쇄 또는 시클릭임)이고, R^5 및 R^6 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; n은 1 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2이다.

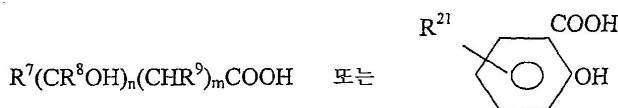
<106> 알파-히드록시산의 예에는 락트산, 말산, 시트르산, 2-히드록시부탄산, 만델산, 글루콘산, 글리콜산 (즉, 알파-히드록시에탄산), 타르타르산, 알파-히드록시옥탄산, 히드록시카프릴산 뿐만 아니라 이들의 유도체 (예를 들어, 히드록실, 페닐기, 히드록시페닐기, 알킬기, 할로젠 뿐만 아니라 이들의 조합물에 의해 치환된 화합물)가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 알파-히드록시산에는 락트산, 말산 및 만델산이 포함된다. 이들 산은 D, L, 또는 DL 형태일 수 있고, 자유산, 락톤 또는 이들의 부분 염으로서 존재할 수 있다. 이러한 형태 모두가 용어 "산"에 포괄된다. 바람직하게는, 산이 자유산 형태로 존재한다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 알파-히드록시산이 락트산, 만델산 및 말산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다. 기타 적합한 알파-히드록시산은 미국 특허 제5,665,776호 (Yu)에 기재되어 있다.

<107> 하나 이상의 알파-히드록시산은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.25 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 1 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다. 보다 고 농도는 자극성일 수 있다.

<108> 알파-히드록시산 증강제 대 총 항미생물성 성분의 비는 바람직하게는 10:1 이하, 보다 바람직하게는 5:1 이하, 보다 더 바람직하게는 1:1 이하이다. 알파-히드록시산 증강제 대 총 항미생물성 성분의 비는 바람직하게는 1:20 이상, 보다 바람직하게는 1:12 이상, 보다 더 바람직하게는 1:5 이상이다. 바람직하게는, 알파-히드록시산 증강제 대 총 항미생물성 성분의 비가 1:12 내지 1:1의 범위 내에 있다.

<109> 베타-히드록시산

<110> 베타-히드록시산은 전형적으로, 다음 화학식의 화합물이다:



<112> 식 중, R^7 , R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C8) 알킬기 (포화 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기), (C6-C12) 아릴기 또는 (C6-C12) 아르알킬기 또는 (C6-C12) 알크아릴기 (여기서, 알킬기는 직쇄, 측쇄 또는 시클릭임)이고, R^7 및 R^8 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; m은 0 또는 1이고 n은 1 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2이며; R^9 은 H, (C1-C4) 알킬 또는 할로젠이다.

<113> 베타-히드록시산의 예에는 살리실산, 베타-히드록시부탄산, 트로프산, 4-아미노살리실산 및 트레토칸산이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 베타-히드록시산이 살리실산, 베타-히드록시부탄산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다. 기타 적합한 베타-히드록시산은 미국 특허 제5,665,776호 (Yu)에 기재되어 있다.

<114> 하나 이상의 베타-히드록시산은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.5 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다. 보다 고 농도는

자극성일 수 있다.

- <115> 베타-히드록시산 증강제 대 총 향미생물성 성분의 비는 바람직하게는 10:1 이하, 보다 바람직하게는 5:1 이하, 보다 더 바람직하게는 1:1 이하이다. 베타-히드록시산 증강제 대 총 향미생물성 성분의 비는 바람직하게는 1:20 이상, 보다 바람직하게는 1:15 이상, 보다 더 바람직하게는 1:10 이상이다. 바람직하게는, 베타-히드록시산 증강제 대 총 향미생물성 성분의 비가 1:15 내지 1:1의 범위 내에 있다.
- <116> 저 농도의 물을 수반하거나 또는 본질적으로 물이 없는 시스템에서는, 에스테르 교환 반응이 지방산 모노에스테르와 이들 활성 성분의 알콕시화 유도체 손실의 근본적인 경로일 수 있고, 카르복실산 함유 증강제의 손실은 에스테르화에 기인한 것일 수 있다. 따라서, 특정의 알파-히드록시산 (AHA) 및 베타-히드록시산 (BHA)이 특히 바람직한데, 이는 이들이 AHA 또는 BHA의 히드록실기의 반응에 의해 향미생물성 에스테르 또는 기타 에스테르를 에스테르 교환 반응시키는 것이 덜한 것으로 여겨지기 때문이다. 예를 들어, 살리실산이 특정 제제에서 특히 바람직할 수 있는데, 이는 페놀성 히드록실기가 지방족 히드록실기보다 훨씬 더 산성이므로 훨씬 더 반응하기가 어려울 것으로 추정되기 때문이다. 무수물이거나 또는 물 함량이 낮은 제제 중의 기타 특히 바람직한 화합물에는 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 및 글리콜산이 포함된다. 히드록실산을 포함하지 않으면서 히드록실기도 포함하지 않는 치환된 벤조산 및 벤조산이 또한 바람직한데, 이는 에스테르기를 형성하는 경향이 낮기 때문이다.
- <117> 기타 카르복실산
- <118> 알파- 및 베타-카르복실산 이외의 카르복실산이 증강제 성분에 사용하기 적합하다. 이들에는 전형적으로 16개 이하, 및 종종 12개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알크아릴 카르복실산이 포함된다. 이들 중의 바람직한 부류는 다음 화학식으로써 나타낼 수 있다:
- <119>
$$R^{10}(CR^{11}_2)_nCOOH.$$
- <120> 식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C4) 알킬기 (이는 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기일 수 있음), (C6-C12) 아릴기, 아릴기와 알킬기 (이는 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기일 수 있음) 둘 다를 함유하는 (C6-C12) 기이고, R^{10} 및 R^{11} 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 3, 바람직하게는 0 내지 2이다. 바람직하게는, 카르복실산이 (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, 또는 (C6-C12) 알크아릴 카르복실산이다.
- <121> 이들의 예에는 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 벤질산, 노닐벤조산, p-히드록시벤조산, 레티노산 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 것은 벤조산이다.
- <122> (알파- 또는 베타-히드록시산 이외에) 하나 이상의 카르복실산은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물 중량을 기준으로 하여, 총 0.1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.5 중량% 이상, 가장 바람직하게는 1 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다.
- <123> 카르복실산 (알파- 또는 베타-히드록시산 이외의 카르복실산)의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 10:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 2:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.
- <124> 킬레이트제
- <125> 킬레이트제는 전형적으로, 용액 중의 금속 이온과 다중 배위 부위를 형성할 수 있는 유기 화합물이다. 전형적으로, 이들 킬레이트제는 다가음이온성 화합물이고, 다가 금속 이온과 가장 잘 배위 결합한다. 킬레이트제의 예에는 에틸렌 디아민 테트라아세트산 (EDTA) 및 그의 염 (예를 들어, $EDTA(Na)_2$, $EDTA(Na)_4$, $EDTA(Ca)$, $EDTA(K)_2$), 피로인산 나트륨, 산성 나트륨 헥사메타포스페이트, 아디프산, 석신산, 폴리인산, 피로인산 나트륨, 나트륨 헥사메타포스페이트, 산성화 나트륨 헥사메타포스페이트, 니트릴로트리스(메틸렌포스폰산), 디에틸렌트리아민 펜타아세트산, 에틸렌비스(옥시에틸렌니트릴로)테트라아세트산, 글리콜에테르 디아민테트라아세트산, 에틸렌글리콜-0,0'비스(2-아미노에틸)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), N-(2-히드록시에틸)에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리나트륨 염 (HETA), 폴리에틸렌 글리콜 디아민테트라아세트산, 1-히드록시에틸렌,

1,1-디포스포산 (HEDP), 및 디에틸렌트리아민펜타-(메틸렌포스포산)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 카르복실산, 특히 알파-히드록시산 및 베타-히드록시산, 예를 들어, 말산, 시트르산 및 타르타르산이 킬레이트제로서 기능할 수도 있다.

<126> 킬레이트제에는 또한, 제1철 및/또는 제2철 이온과 결합하는 것에 대해 고도로 특이적인 화합물, 예를 들어, 시데로포어 (siderophores), 및 철 결합성 단백질이 포함된다. 철 결합성 단백질에는, 예를 들어 락토펜 및 트랜스페린이 포함된다. 시데로포어에는, 예를 들어 엔테로켈린, 엔테로박틴, 비브리오패틴, 안귀박틴, 피오켈린, 피오베르딘 및 애로박틴이 포함된다.

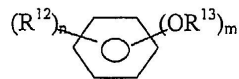
<127> 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 킬레이트제에 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 염, 석신산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 바람직하게는, 자유산 또는 모노- 또는 디-염 형태의 EDTA가 사용된다.

<128> 하나 이상의 킬레이트제는, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 0.01 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.05 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 1 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 1 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<129> 킬레이트제 (알파- 또는 베타-히드록시산 이외의 것)의 총 농도 대 항미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 10:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.

<130> 페놀성 화합물 증강제

<131> 페놀성 화합물 증강제는 전형적으로, 다음 일반 구조를 갖는 화합물이다:



<132>

<133> 상기에서, m은 0 내지 3 (특히 1 내지 3)이고, n은 1 내지 3 (특히 1 내지 2)이며, R¹²는 각각 독립적으로,쇄 내에 또는쇄 상에서 0에 의해 임의로 치환되거나 (예를 들어, 카보닐기로서)쇄 상에 OH에 의해 임의로 치환되는, 12개 이하의 탄소 원자 (특히, 8개 이하의 탄소 원자)를 갖는 알킬 또는 알케닐이고, R¹³은 각각 독립적으로, H 이거나, 또는쇄 내에 또는쇄 상에서 0에 의해 임의로 치환되거나 (예를 들어, 카보닐기로서)쇄 상에 OH에 의해 임의로 치환되는, 8개 이하의 탄소 원자 (특히, 6개 이하의 탄소 원자)를 갖는 알킬 또는 알케닐인데, R¹³이 H인 경우, n이 바람직하게는 1 또는 2이다.

<134> 페놀성 증강제의 예에는 부틸화 히드록시 아니솔, 예를 들어, 3(2)-3급-부틸-4-메톡시페놀 (BHA), 2,6-디-3급-부틸-4-메틸페놀 (BHT), 3,5-디-3급-부틸-4-히드록시벤질페놀, 2,6-디-3급-4-헥실페놀, 2,6-디-3급-4-옥틸페놀, 2,6-디-3급-4-데실페놀, 2,6-디-3급-부틸-4-에틸페놀, 2,6-디-3급-4-부틸페놀, 2,5-디-3급-부틸페놀, 3,5-디-3급-부틸페놀, 4,6-디-3급-부틸-레소르시놀, 메틸 파라벤 (4-히드록시벤조산 메틸 에스테르), 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤 뿐만 아니라 이들의 조합물이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 페놀성 화합물의 바람직한 군은 R¹³이 H이고, R¹²가 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 알케닐이며 n이 0, 1, 2, 또는 3인 경우, 특히 하나 이상의 R¹²가 부틸, 특히 3급-부틸, 및 특히 이의 비-독성 구성원인 경우의 상기 언급된 일반 구조를 지닌 페놀 중이다. 몇몇 바람직한 페놀성 상승 작용제는 BHA, BHT, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤 및 부틸 파라벤 뿐만 아니라 이들의 조합물이다.

<135> 하나 이상의 페놀성 화합물은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 의학 등급의 조성물 중에서의 페놀성 화합물의 농도는 광범위할 수 있지만, 상기 언급된 에스테르가 상기 지시된 범위 내에 존재하는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.001 중량% 정도의 적은 양이 유효할 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.01 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.10 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.25 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 8 중량% 이하, 보다 바람직하게는 4 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다.

- <136> 페놀성 화합물의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도의 비가, 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 10:1 내지 1:300, 보다 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.
- <137> 농축 제제를 대상으로 하여 후속 희석을 의도하지 않는 한은 상기 지시된 페놀성 화합물의 농도가 통상적이다. 한편, 향미생물성 효과를 제공하기 위한 페놀성 화합물과 향미생물성 성분의 최소 농도는 특별한 적용 분야에 따라서 다양할 것이다.
- <138> 모노히드록시 알코올
- <139> 추가의 증강제는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 모노히드록시 알코올이다. 이에겐 저급 (즉, C1-C4) 모노히드록시 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 뿐만 아니라 보다 장쇄 (즉, C5-C10) 모노히드록시 알코올 (예를 들어, 이소부탄올, t-부탄올, 옥탄올 및 데카놀)이 포함된다. 다른 유용한 알코올에는 벤질 알코올 및 멘톨이 포함된다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 알코올이 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다.
- <140> 하나 이상의 알코올은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 단쇄 (즉, C1-C4) 알코올이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이상, 보다 바람직하게는 15 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 20 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 25 중량% 이상의 양으로 존재한다.
- <141> 바람직한 실시양태에서는, (C1-C4) 알코올이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 90 중량% 이하, 보다 바람직하게는 70 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 60 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 50 중량% 이하의 양으로 존재한다.
- <142> 특정의 적용 분야에 대해서는, 저급 알코올이 바람직하지 않을 수 있는데, 이는 강력한 악취가 발생할 수 있고 찌르는 듯한 통증과 자극을 유발시킬 수도 있기 때문이다. 이는 특히 고 농도 하에서 일어날 수 있다. 찌르는 듯한 통증이나 화상이 우려되는 적용 분야에서는, (C1-C4) 알코올의 농도가 바람직하게는 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 15 중량% 미만이다.
- <143> 또 다른 바람직한 실시양태에서는, 보다 장쇄 (즉, C5-C10) 알코올이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 0.5 중량% 이상, 가장 바람직하게는 1.0 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, (C5-C10) 알코올이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다.
- <144> 에테르 글리콜
- <145> 추가의 증강제 부류는 에테르 글리콜 (또한 글리콜 에테르로도 칭해짐)을 포함한다. 에테르 글리콜의 예에는 다음 화학식의 것이 포함된다:
- <146>
$$R'-O-(CH_2CHR''O)_n(CH_2CHR''O)H.$$
- <147> 상기에서, R'는 H, (C1-C8) 알킬, (C6) 아릴기, 또는 (C6-C12) 아르알킬 또는 알크아릴이고; R''는 각각 독립적으로, H, 메틸 또는 에틸이며; n은 0 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3이다. 이의 예에는 2-페녹시에탄올, 디프로필렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 상표명 DOWANOL DB [디(에틸렌 글리콜) 부틸 에테르], DOWANOL DPM [디(프로필렌 글리콜) 모노메틸 에테르] 및 DOWANOL TPnB [트리(프로필렌 글리콜) 모노부틸 에테르] 하에 시판중인 제품들 뿐만 아니라 미국 미들랜드주 소재 다우 케미칼 (Dow Chemical)로부터 입수가 가능한 기타 많은 제품들이 포함된다.
- <148> 하나 이상의 에테르 글리콜은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.01 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 20 중량% 이하의 양으로 존재한다.
- <149> 당 및 당 알코올
- <150> 적합한 당은 단당류 및 이당류를 모두 포함할 수 있다. 적합한 단당류로는 만노스, 크실로스, 말토스, 소르보스 및 이들의 상응하는 당 알코올 만니톨, 크실리톨, 말티톨 및 소르비톨을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은

아니다. 특정 바람직한 실시양태에서, 당은 만노스, 크실로스, 만니톨, 크실로스 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 당은 크실리톨 및 글루코스의 이당류이다. 이당류의 경우, 당의 적어도 하나가 바람직하게는 본원에 열거된 적합한 단당류 중 하나이다. 제2 당은 식료품에서 일반적으로 사용된 임의의 적합한 당, 예컨대 글루코스, 프럭토스, 만노스, 크실로스, 갈라코스, 소르보스 및 소르비톨 (그러나 이에 한정되지 않음)로부터 선택될 수 있다.

<151> 1종 이상의 당 또는 당 알코올을 본원에 기재된 조성물에 사용하여 목적하는 결과를 생성할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.5 중량% 이상, 바람직하게는 1.0 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상의 총량으로 존재한다.

<152> 계면활성제 성분

<153> 본 발명의 조성물은 조성물을 유화시켜 주고, 표면을 습윤시키는 것을 도와주고/주거나 미생물과 접촉하는 것을 보조해주는 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "계면활성제"는 물의 표면 장력 및/또는 물과 비혼화성 액체 간의 계면 장력을 감소시킬 수 있는 양친매체 (공유적으로 결합되는 극성 영역과 비극성 영역 둘 다를 보유하고 있는 분자)를 의미한다. 상기 용어에는 비누, 세제, 유화제, 표면 활성제 등이 포함된다. 계면활성제는 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성일 수 있다. 이들에는 광범위한 통상적인 계면활성제가 포함된다. 각종 계면활성제의 조합물이 필요할 경우 사용될 수 있다.

<154> 특정의 에톡실화 계면활성제는 항미생물성 성분의 항미생물 효능을 저하시키거나 없앨 수 있다. 이의 정확한 기전은 공지되지 않았으며, 모든 에톡실화 계면활성제가 이러한 불리한 효과를 나타내지는 않는다. 예를 들어, 폴록사머 (폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드) 계면활성제는 항미생물성 성분과 상용성인 것으로 밝혀졌지만, 에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 TWEEN (공급처: ICI)란 상표명 하에 시판중인 것은 상용성이지 않았다. 이는 대체적인 총론이며, 활성은 제제에 따라 의존적일 수 있다는 것을 인지해야 한다. 당업자는 제제를 만든 다음, 이를 대상으로 하여 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 항미생물 활성에 대해 시험함으로써 특정 계면활성제의 상용성 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

<155> 특정의 항미생물성 지질이 양친매체성이고 표면 활성일 수 있다는 것을 인지해야 한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정의 항미생물성 알킬 모노글리세라이드는 표면 활성이다. 본 발명의 특정의 실시양태에 대해서는, 항미생물성 성분이 "계면활성제" 성분과 별개인 것으로 간주된다.

<156> 바람직한 계면활성제는 HLB (즉, 친수성 대 친지성 발란스)가 4 이상, 보다 바람직하게는 8 이상인 것이다. 보다 더 바람직한 계면활성제는 HLB가 12 이상이다. 가장 바람직한 계면활성제는 HLB가 15 이상이지만, 낮은 HLB 계면활성제도 본원에 기재된 조성물에 유용하다.

<157> 또한 바람직한 계면활성제는 1×10^{-5} 몰/리터 초과, 바람직하게는 1×10^{-4} 몰/리터 초과, 가장 바람직하게는 1×10^{-3} 몰/리터의 임계 마이셀 농도를 갖는다. 다른 바람직한 계면활성제는 폴록사머 계면활성제와 같은 마이셀을 형성하지 않는다.

<158> 각종 부류의 계면활성제의 예가 다음에 기재된다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 계면활성제가 술포네이트, 술페이트, 포스포네이트, 포스페이트, 폴록사머 (폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 블록 공중합체), 양이온성 계면활성제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정의 보다 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 계면활성제가 술포네이트, 술페이트, 포스페이트 계면활성제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다.

<159> 하나 이상의 계면활성제가, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 0.1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 1.0 중량% 이상의 양으로 존재한다. 본 발명의 많은 조성물은 목적하는 징후를 위해, 예를 들어 비내 조직의 집락 제거를 위해 또는 농가진을 치료하기 위해 조직 상에 잔존시킨다. 따라서, 바람직한 실시양태에서 자극을 피하기 위해서는 상기 계면활성제가 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다. 계면활성제의 총 농도 대 항미생물성 성분의 총 농도의 비가, 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 5:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 3:1 내지 1:10, 가장 바람직하게는 2:1 내지 1:3의 범위 내에 있다.

- <160> 양이온성 계면활성제
- <161> 양이온성 계면활성제의 예에는 임의로 폴리옥시알킬렌화된 1급, 2급 또는 3급 지방 아민의 염; 4급 암모늄 염, 예를 들어, 테트라알킬암모늄, 알킬아미도알킬트리알킬암모늄, 트리알킬벤질암모늄, 트리알킬히드록시알킬암모늄 또는 알킬피리디늄 할라이드 (바람직하게는, 클로라이드 또는 브로마이드) 뿐만 아니라 기타 양이온성 반대이온 [이에는 알킬 술페이트 (예를 들어, 메토술페이트 및 에토술페이트)가 포함되지만, 이에 한정되지 않음]; 이미다졸린 유도체; (예를 들어, 산성 pH 하에서) 양이온성 특성의 아민 옥시드가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <162> 특정의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물에 유용한 양이온성 계면활성제는 테트라알킬암모늄, 트리알킬벤질암모늄, 및 알킬피리디늄 할라이드 뿐만 아니라 기타 음이온성 반대이온 [이에는 C1-C4 알킬 술페이트 (예를 들어, 메토술페이트 및 에토술페이트)가 포함되지만, 이에 한정되지 않음], 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다.
- <163> 아민 옥시드
- <164> 또한, pH에 따라 양이온성 또는 비이온성일 수 있는 (예를 들어, 낮은 pH에서는 양이온성 및 높은 pH에서는 비이온성) 아민 옥시드 계면활성제가 특히 바람직하다. 특히 바람직한 것은 다음 화학식의 알킬 및 알킬아미도알킬디알킬아민 옥시드를 포함한 아민 옥시드 계면활성제이다:
- <165> $(R^{14})_3-N \rightarrow O$.
- <166> 상기에서, R^{14} 는 (C1-C30) 알킬기 [바람직하게는, (C1-C14) 알킬기] 또는 (C6-C18) 아르알킬 또는 알크아릴기인데, 이들 기는 쇠 내에 또는 쇠 상에서 N-, O- 또는 S-함유 기, 예를 들어, 아마이드, 에스테르, 히드록실 등에 의해 임의로 치환될 수 있다. 각각의 R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있는데, 단 적어도 하나의 R^{14} 기는 8개 이상의 탄소를 포함해야 한다. 임의로, R^{14} 기는 질소와 함께 헤테로시클릭 환을 형성하도록 연결되어, 알킬 모르폴린, 알킬 피페라진 등의 아민 옥시드와 같은 계면활성제를 형성할 수 있다. 바람직하게는, 2개의 R^{14} 기가 메틸이고, 1개의 R^{14} 기는 (C12-C16) 알킬 또는 알킬아미도프로필기이다. 아민 옥시드 계면활성제의 예에는 AMMONYX LO, LMDO, 및 CO란 상표명 하에 시판중인 것 (공급처: 스텝안 컴파니 (Stepan Company))이 포함되는데, 이들은 라우릴디메틸아민 옥시드, 라우릴아미도프로필디메틸아민 옥시드 및 세틸 아민 옥시드이다.
- <167> 음이온성 계면활성제
- <168> 음이온성 계면활성제의 예에는 사르코시네이트, 글루타메이트, 알킬 술페이트, 나트륨 또는 칼륨 알킬에트 술페이트, 암모늄 알킬에트 술페이트, 암모늄 라우레트-n-술페이트, 라우레트-n-술페이트, 이세티오네이트, 글리세릴에테르 술포네이트, 술포숙시네이트, 알킬글리세릴 에테르 술포네이트, 알킬 포스페이트, 아르알킬 포스페이트, 알킬포스포네이트, 및 아르알킬포스포네이트가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 이들 음이온성 계면활성제는 금속 또는 유기 암모늄 반대이온을 가질 수 있다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 음이온성 계면활성제가 다음으로 이루어진 군 중에서 선택된다:
- <169> 1. 술포네이트 및 술페이트. 적합한 음이온성 계면활성제에는 술포네이트 및 술페이트, 예를 들어, 알킬 술페이트, 알킬에테르 술페이트, 알킬 술포네이트, 알킬에테르 술포네이트, 알킬벤젠 술포네이트, 알킬벤젠 에테르 술페이트, 알킬술포아세테이트, 2급 알칸 술포네이트, 2급 알킬술페이트 등이 포함된다. 이들 중 많은 것이 다음 식으로써 나타낼 수 있다:
- <170> $R^{14}-(OCH_2CH_2)_n(OCH(CH_3)CH_2)_p-(Ph)_a-(OCH_2CH_2)_m-(O)_b-SO_3^- M^+$ 및
- <171> $R^{14}-CH[SO_3^- M^+]-R^{15}$.
- <172> 상기에서, 및 b는 0 또는 1이고; n, p 및 m은 0 내지 100 (바람직하게는, 0 내지 20, 보다 바람직하게는 0 내지 10)이며; R^{14} 는 상기 정의된 바와 같으나, 단 R^{14} 또는 R^{15} 중의 적어도 하나는 적어도 C8이고; R^{15} 는 N, O 또는 S 원자, 또는 히드록실, 카르복실, 아마이드 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있는 (C1-C12) 알킬기 (포화 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기)이며; Ph는 페닐이고; M은 양이온성 반대이온, 예를 들어, H, Na, K, Li, 암모늄 또는

양성자화 3급 아민, 예를 들어, 트리에탄올아민 또는 4급 암모늄기이다.

<173> 상기식에서, 에틸렌 옥시드기 (즉, "n" 및 "m"기)와 프로필렌 옥시드기 (즉, "p" 기)는 역순으로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 무작위로, 순차적으로 또는 블록 배열로 존재할 수 있다. 이러한 부류에 대해 바람직하게는, R^{14} 에 알킬아미드기, 예를 들어 $R^{16}-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 뿐만 아니라 에스테르기, 예를 들어 $-OC(O)-CH_2-$ 가 포함되는데, 여기서 R^{16} 은 (C8-C22) 알킬기 (즉, 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기)이다. 이의 예에는 알킬 에테르 술포네이트, 예를 들어 라우릴 에테르 술포네이트, 예를 들어, POLYSTEP B12 (n = 3-4, M = 나트륨) 및 B22 (n= 12, M = 암모늄) [공급처: 미국 일리노이주 노스필드 소재 스테판 컴파니 (Stepan Company)] 및 나트륨 메틸 타우레이트 [일본 도쿄 소재 니코 케미칼즈 코포레이션 (Nikko Chemicals Co.)으로부터 NIKKOL CMT30이란 상표명 하에 시판중임]; 2급 알칸 술포네이트, 예를 들어, 나트륨 (C14-C17) 2급 알칸 술포네이트 (알파-올레핀 술포네이트)인 호스타푸어 (Hostapur) SAS (공급처: 미국 노스 캐롤라이나주 샤를롯트 소재 클라리언트 코포레이션 (Clariant Corp.)); 메틸-2-술포알킬 에스테르, 예를 들어, 나트륨 메틸-2-술포 (C12-16) 에스테르 및 이나트륨 2-술포 (C12-C16) 지방산 [스테판 컴파니로부터 알파STEP PC-48이란 상표명 하에 입수가가능함]; (LANTHANOL LAL이란 상표명 하에) 나트륨 라우릴술포아세테이트 및 (STEPANMILD SL3이란 상표명 하에) 이나트륨 라우레트술포숙시네이트로서 입수가가능한 알킬술포아세테이트 및 알킬술포숙시네이트 [공급처: 스테판 컴파니]; 알킬술포네이트, 예를 들어 암모늄라우릴 술포네이트 [스테판 컴파니로부터 STEPANOL AM이란 상표명 하에 시판중임]; 디알킬술포숙시네이트, 예를 들어, 디옥틸나트륨술포숙시네이트 [시테크 인더스트리즈 (Cytec Industries)로부터 Aerosol OT란 상표명 하에 시판중임]이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<174> 2. 포스페이트 및 포스포네이트. 적합한 음이온성 계면활성제에는 또한, 포스페이트, 예를 들어 알킬 포스페이트, 알킬에테르 포스페이트, 아르알킬포스페이트 및 아르알킬에테르 포스페이트가 포함된다. 이들 중의 많은 것이 다음 식으로써 나타낼 수 있다:

<175> $[R^{14}-(Ph)_a-O(CH_2CH_2O)_n(CH_2CH(CH_3)O)_p]_q-P(O)[O^-M^+]_r$.

<176> 상기에서, Ph, R^{14} , a, n, p, 및 M은 상기 정의된 바와 같고; r은 0 내지 2이며; q는 1 내지 3인데, 단 q가 1이면, r은 2이고, q가 2이면, r은 1이며, q가 3이면, r은 0이다. 상기와 같이, 에틸렌 옥시드기 (즉, "n"기)와 프로필렌 옥시드기 (즉, "p" 기)는 역순으로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 무작위로, 순차적으로 또는 블록 배열로 존재할 수 있다. 이의 예에는 모노-, 디- 및 트리-(알킬테트라글리콜에테르)-o-인산에스테르의 혼합물 [이는 일반적으로, 클라리언트 코포레이션으로부터 HOSTAPHAT 340KL이란 상표명 하에 시판중인 트리라우레트-4-포스페이트로서 지칭된다] 뿐만 아니라 PPG-5 세테트 10 포스페이트 [이는 미국 뉴저지주 파르시페니 소재 크로다 인코포레이티드 (Croda Inc.)로부터 CRODAPHOS SG란 상표명 하에 입수가가능하다], 및 이들의 혼합물이 포함된다.

<177> 양쪽성 계면활성제

<178> 양쪽성 유형의 계면활성제에는 양성자화할 수 있는 3급 아민기를 갖는 계면활성제 뿐만 아니라 4급 아민 함유 썬비티온성 계면활성제가 포함된다. 특히 유용한 것에는 다음이 포함된다:

<179> 1. 암모늄 카르복실레이트 양쪽성 화합물 이러한 부류의 계면활성제는 다음 식으로써 나타낼 수 있다:

<180> $R^{17}-(C(O)-NH)_a-R^{18}-N^+(R^{19})_2-R^{20}-COO^-$.

<181> 상기에서, a는 0 또는 1이고; R^{17} 은 (C7-C21) 알킬기 (포화 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기), (C6-C22) 아릴기, 또는 (C6-C22) 아르알킬 또는 알크아릴기 (포화 직쇄, 측쇄 또는 시클릭 알킬기)이고, R^{17} 은 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 히드록실, 카르복실, 아미드 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; R^{19} 는 H 또는 (C1-C8) 알킬기 (포화 직쇄, 측쇄 또는 시클릭기)인데, R^{19} 는 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 히드록실, 카르복실, 아민기, (C6-C9) 아릴기, (C6-C9) 아르알킬 또는 알크아릴기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; R^{18} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로, 동일하거나 상이할 수 있고 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 히드록실 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있는 (C1-C10) 알킬렌기이다.

<182> 보다 바람직하게는 상기 식에서, R^{17} 이 (C1-C18) 알킬기이고, R^{19} 가 바람직하게는 메틸 또는 벤질기에 의해 치환

되고, 가장 바람직하게는 메틸기에 의해 치환된 (C1-C2) 알킬기이다. R^{19} 가 H인 경우, 보다 높은 pH 값에서의 계면활성제가 양이온성 반대이온, 예를 들어 Na, K, Li, 또는 4급 아민기와 함께 3급 아민으로서 존재할 수 있었다는 것을 인지해야 한다.

<183> 이러한 양쪽성 계면활성제의 예에는 특정의 베타인, 예를 들어 코코베타인 및 코카미도프로필 베타인 [미국 일리노이주 유니버시티 파크 소재 맥인티레 그룹 리미티드 (McIntyre Group Ltd.)로부터 MACKAM CB-35 및 MACKAM L이란 상표명 하에 시판중임]; 모노아세테이트, 예를 들어 나트륨 라우로암포아세테이트; 디아세테이트, 예를 들어 이나트륨 라우로암포아세테이트; 아미노- 및 알킬아미노-프로피오네이트, 예를 들어 라우르아미노프로피온산 [맥인티레 그룹 리미티드로부터 각각 MACKAM 1L, MACKAM 2L, 및 MACKAM 15L이란 상표명으로 시판중임]이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<184> 2. **암모늄 술포네이트 양쪽성 화합물.** 이러한 부류의 양쪽성 계면활성제는 종종, "술탄인" 또는 "술포베타인"으로서 지칭되기도 하며, 다음 식으로써 나타낼 수 있다:

<185> $R^{17}-(C(O)-NH)_a-R^{18}-N^+(R^{19})_2-R^{20}-SO_3^-$.

<186> 상기에서, R^{17} 내지 R^{20} 및 a는 상기 정의된 바와 같다. 이의 예에는 코카미도프로필히드록시술탄인 (맥인티레 그룹 리미티드로부터 MACKAM 50-SB란 상표명 하에 시판중임)이 포함된다. 술포 양쪽성 물질이 카르복실레이트 양쪽성 물질에 비해 바람직할 수 있는데, 이는 술포네이트기가 훨씬 더 낮은 pH 값 하에서도 이온화 상태를 유지할 것이기 때문이다.

<187> 비이온성 계면활성제

<188> 비이온성 계면활성제의 예에는 알킬 글루코시드, 알킬 폴리글루코시드, 폴리히드록시 지방산 아마이드, 수크로스 에스테르, 지방산 및 다가 알코올의 에스테르, 지방산 알카놀아미드, 에톡실화 지방산, 에톡실화 지방족 산, 에톡실화 지방 알코올 [예를 들어, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재 시그마 (Sigma)로부터 각각, TRITON X-100이란 상표명 하에 시판 중인 옥틸 페녹시 폴리에톡시에탄올 및 NONIDET P-40이란 상표명 하에 시판중인 노닐 페녹시 폴리(에틸렌옥시) 에탄올], 에톡실화 및/또는 프로폭시화 지방족 알코올 [예를 들어, 시그마로부터 상표명 플루로닉 (PLURONIC) F127하에 입수가가능], 에톡실화 글리세라이드, 에틸렌 디아민테트라아세트산 (EDTA)과의 에톡실화 공중합체, 에톡실화 시클릭 에테르 부가물, 에톡실화 아마이드 및 이미다졸린 부가물, 에톡실화 아민 부가물, 에톡실화 아민 및 이미다졸린 부가물, 에톡실화 아민 부가물, 에톡실화 머캡탄 부가물, 알킬 페놀과의 에톡실화 축합물, 에톡실화 질소계 소수성 물질, 에톡실화 폴리옥시프로필렌, 중합체성 실리콘, 불소화 계면활성제 [예를 들어, 미국 미네소타주 세인트 폴 소재 미네소타 마이닝 앤드 매뉴팩처링 코퍼레이션 (Minnesota Mining and Manufacturing Co.)으로부터 FLUORAD-FS 300이란 상표명 하에 시판중인 것, 및 미국 델라웨어주 월밍턴 소재 듀폰 디 네모아즈 코퍼레이션 (Dupont de Nemours Co.)으로부터 ZONYL이란 상표명 하에 시판중인 것], 및 중합성 (반응성) 계면활성제 [예를 들어, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재 PPG 인더스트리즈 인코퍼레이티드 (PPG Industries, Inc.)로부터 MAZON이란 상표명 하에 입수가가능한 SAM 211 (알킬렌 폴리알콕시술포이트) 계면활성제]가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 비이온성 계면활성제가 폴록사머, 예를 들어, PLURONIC (공급처: 바스프 (BASF)), 소르비탄 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다.

<189> **친수성 성분**

<190> 본 발명의 조성물은 이러한 조성물 중의 증강제 성분을 가용화시키고/시키거나 물리적으로 안정화시키는 것을 도와주고/주거나 향미생물 효능 및/또는 향미생물 효능 속도를 증강시키기 위한 친수성 또는 수용성 성분을 포함할 수 있다. 충분한 양의 친수성 성분을 소수성 연고 내에 혼입시키면, 사멸 속도와 사멸 정도 측면에서 모두 향미생물 활성이 증가될 수 있다. 특정 이론에 얽매는 것은 아니지만, 친수성 성분을 혼입하면, 더 많은 양의 향미생물성 성분이 해당 표면에서 이용될 수 있거나 또는 사용 동안 연고를 표면에 보다 신속하게 확산시켜줄 수 있다.

<191> 일반적으로, 전체 친수성 성분 대 전체 소수성 성분 (수불용성 성분)의 비는 5:95 중량비 (wt/wt) 이상, 바람직하게는 10:90 wt/wt 이상, 보다 바람직하게는 15:85 wt/wt 이상, 보다 더 바람직하게는 20:80 wt/wt 이상이다. 전체 친수성 성분 대 전체 소수성 성분 (수불용성 성분)의 비가 30:70, 40:60 및 50:50 wt/wt 만큼 높은 수준이 특정 조성물에 적당할 수도 있다.

- <192> 특정 조성물은 용액, 에멀전 (또 다른 액체/젤/페이스트 중에 분산된 하나의 액체/젤/페이스트), 분산액 (액체/페이스트/젤 중의 고형물), 또는 이들의 조합물일 수 있다.
- <193> 친수성 물질은 전형적으로, 23℃ 하에서의 수 용해도가 7 중량% 이상, 바람직하게는 10 중량% 이상, 보다 바람직하게는 20 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 25 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 40 중량% 이상인 화합물이다. 가장 바람직하게는, 친수성 성분이 23℃ 하에서 물과 무한히 혼화성이다.
- <194> 친수성 성분의 예에는 물, 다가 알코올, 저급 알킬 에테르 (즉, 상기 용해도 한계치를 충족시키기에 충분히 작은 수의 탄소 원자를 갖는 것), N-메틸피롤리돈, 알킬 에스테르 (즉, 상기 용해도 한계치를 충족시키기에 충분히 작은 수의 탄소 원자를 갖는 것), 및 증강제로서 상기 논의된 저급 모노히드록시 알코올 뿐만 아니라 이들의 조합물이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 즉, 저급 모노히드록시 알코올은 친수성 화합물과 증강제 둘 다로서 기능할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 성분에 다가 알코올, 저급 알킬 에테르 및 수용성 또는 수분산성 에스테르가 포함된다. 수용성 또는 수분산성 에스테르는 전형적으로 단관능성 및 다가 알코올의 단쇄 (즉, C2-C6) 알킬 에스테르이지만, 항상 그런 것은 아니다. 보다 바람직하게는, 친수성 성분에 다가 알코올이 포함된다.
- <195> 적합한 다가 알코올 (즉, 1개 이상의 히드록실기를 갖는 유기 화합물)은 분자량이 500 미만, 바람직하게는 400 미만, 보다 바람직하게는 200 미만이다. 다가 알코올의 예에는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 펜타에리트리톨, 트리메틸올프로판, 트리메틸올에탄, 트리메틸올부탄, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 판토테놀, 다가 알코올의 에틸렌 글리콜 부가물, 다가 알코올의 프로필렌 옥사이드 부가물, 1,3-부탄디올, 디프로필렌 글리콜, 디글리세린, 폴리글리세린, 에리트리톨, 소르비탄, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 크실로스, 삭카로스, 트레할로스), 당 알코올 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 다가 알코올에는 글리콜 (즉, 2개의 히드록실기를 함유하는 것), 글리세린 및 프로필렌 글리콜이 포함된다. 특정의 기타 바람직한 다가 알코올에는 수크로스, 크실리톨, 만니톨 및 소르비톨이 포함된다.
- <196> 에테르에는 디메틸이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜 및 메톡시폴리에틸렌 글리콜과 같은 물질, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 및 랜덤 공중합체, 및 라우레트-4가 포함된다. 알킬 에스테르에는 트리아세틴, 메틸 아세테이트, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트 에스테르, 폴리에톡실화 글리콜의 에스테르, 및 이들의 조합물이 포함된다.
- <197> 특정의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조성물에 유용한 친수성 성분에는 다가 알코올, 특히 글리세린 및 프로필렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 가장 바람직하게는, 친수성 성분이, 존재하는 향미생물성 다가 알코올의 임의의 지방산 모노에스테르의 다가 알코올 부분과 부합되도록 선택된다. 예를 들어, 향미생물제가 글리세롤모노라우레이트 (모노라우린)인 경우에, 가장 바람직한 친수성 성분은 글리세린이다. 이러한 방식에서는, 담체 용매와 함께 일어날 수 있는 임의의 에스테르 교환 반응이 원하지 않는 부산물을 생성하지 않는다. 히드록시 관능성 친수성 성분에 의해 에스테르화할 수 있는 기타 성분이 조성물 내에 존재하는 경우, 이러한 부산물 생성을 최소화하도록 조건을 선택한다. 예를 들어, 상기 성분들을 장시간 동안 함께 가열하지 않고/않거나 가능한 경우, pH를 중성에 가깝게 한다.
- <198> 하나 이상의 친수성 물질은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 주 성분 (즉, 가장 많은 양으로서 사용되고 "비히클"로서 지칭되는 성분)으로서 소수성 성분을 또한 포함하는 특정의 바람직한 실시양태에서는, 친수성 성분이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 0.1 중량% 이상, 바람직하게는 1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 4 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 8 중량% 이상의 양으로 존재한다. 특정의 실시양태에서는, 예를 들어 보다 신속한 사멸물이 요망되는 경우, 보다 높은 농도의 친수성 성분을 이용할 수 있다. 이러한 경우, 친수성 성분은 총 10 중량% 이상, 보다 바람직하게는 20 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 25 중량% 이상의 양으로 존재한다.
- <199> 바람직한 실시양태에서, 친수성 성분은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 70 중량% 이하, 바람직하게는 60 중량% 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 30 중량% 이하의 양으로 존재한다. 친수성 성분이 가장 많은 양으로 존재하는 경우, 이것이 "비히클"로서 지칭된다.
- <200> 특정의 적용 분야에 대해서는, 가용성, 팽윤성 또는 불용성 유기 중합체성 증점제 또는 무기 증점제, 예를 들어 실리카, 혼중 실리카, 침전 실리카, 실리카 에어로젤 및 카본 블랙 등; 기타 입자 충전제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 활석, 이산화티탄, 알루미늄 실리케이트, 규조토, 산화 제2철 및 산화아연, 점토 등; 세

라믹 미소구체 또는 유리 미소버블; 세라믹 미소구체, 예를 들어 "ZEOSPHERES" 또는 "Z-LIGHT"란 상표명 (공급처: 미국 마이애미주 세인트 폴 소재 쓰리엠 컴파니 (3M Company)) 하에 입수가 가능한 것으로 농후화시킨 친수성 성분 비히클을 포함하는 조성물 내에서 항미생물성 성분을 제제화시키는 것이 요망될 수 있다. 상기 충전제는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

<201> 물을 특정 실시양태에 사용할 경우, 이는 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 미만의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 이는 조성물의 화학적 안정성을 도와주고 자극을 저하시킬 수 있다. 특정의 기타 실시양태의 경우에는 물을 훨씬 더 많은 양으로 사용할 수 있으며, 조성물이 고도의 점성인 한은, 물이 심지어 일차 성분일 수도 있다. 바람직하게는, 이러한 고도의 점성인 조성물은 점도가 500 센티포이즈 (cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다. 가장 바람직한 조성물은 포유류 조직과 접촉한 경우에도 조성물이 여전히 영속적으로 작용하도록 하기 위해, 32℃ 또는 심지어 35℃로 가열하거나 37℃ 정도로 높게 가열한 후에도 이들 점도 값을 충족시킨다.

<202> 본 발명의 몇몇 실시양태에서는, 조성물의 점도가 본원에 기재된 점도 시험에 의해 측정된 경우에, 20 cps 이상, 바람직하게는 100 cps 이상이다. 유주 (migration)를 저하시킬 뿐만 아니라 장기간의 항미생물 활성을 보장하도록 영속성 (유체에 의해 제거되지 않도록 저항함)을 제공하기 위해서는 보다 높은 점도가 바람직하다.

<203> 소수성 성분

<204> 본 발명의 특정의 바람직한 조성물은 또한, 하나 이상의 소수성 물질을 포함한다. 특정 실시양태에서는, 소수성 성분이 항미생물성 성분, 예를 들어 항미생물성 지질 성분과 동일할 수 있다. 소수성 물질은 전형적으로, 23℃ 하에서 액상, 젤라틴상, 반고형 또는 고형이고 수 용해도가 5 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 미만인 유기 화합물이다. 이들 물질에는 화장품 업계에서 연화제로서 전형적으로 간주되고 있는 화합물이 포함된다.

<205> 일반적인 연화제의 예에는 장 (즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알코올 또는 산의 단쇄 (즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 및 이들 알코올의 폴리에톡실화 유도체; 이용 가능한 위치에서 -OH에 의해 임의로 치환된 (C4-C12) 이산 또는 (C4-C12) 디올의 단쇄 (즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르; 글리세롤, 펜타에리트리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 (C2-C18) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 뿐만 아니라 이들의 폴리에톡실화 유도체; 폴리프로필렌 글리콜의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 (C12-C22) 에테르; 폴리프로필렌 글리콜/폴리에틸렌 글리콜 공중합체의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 (C12-C22) 에테르; 및 폴리에테르 폴리실록산 공중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<206> 소수성 성분의 추가의 예에는 시클릭 디메티콘, 예를 들어 휘발성 시클릭 실리콘 (예를 들어, D3 및 D4), 폴리디알킬실록산, 폴리아릴/알킬실록산, 실리콘 코폴리올, 장 (즉, C8-C18) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알코올 또는 산의 장쇄 (즉, C8-C36) 알킬 및 알케닐 에스테르, 장 (즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 아민 또는 산의 장쇄 (즉, C8-C36) 알킬 및 알케닐 아미드; 탄화수소, 예를 들어 직쇄 및 분지쇄 알칸 및 알켄, 예를 들어, 이소파라핀 (예를 들어, 이소옥탄, 이소도데칸, 이소옥타데칸 등), 스쿠알렌 및 광물성유, 폴리실록산 폴리알킬렌 공중합체, 디알콕시 디메틸 폴리실록산; (C12-C22) 알킬 및 (C12-C22) 알케닐 알코올, 및 석유 유래 알칸, 예를 들어, 이소파라핀, 광유, 광유 USP 뿐만 아니라 정제 천연 오일 (특히 NF 또는 USP 등급), 예를 들어, 올리브유 NF, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 참깨유, 잇꽃유, 대두유 등, 및 이들의 블렌드가 포함된다. 특정의 바람직한 실시양태에서는, 본 발명의 조성물에 유용한 소수성 성분에 광유 USP 및 장 (즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알코올 또는 산의 단쇄 (즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 및 이들 알코올의 폴리에톡실화 유도체; 이용 가능한 위치에서 -OH에 의해 임의로 치환된 (C4-C12) 이산 또는 (C4-C12) 디올의 단쇄 (즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 (예를 들어, 디이소프로필아디페이트, 디이소프로필세바케이트); 글리세롤, 펜타에리트리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 (C1-C9) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 (예를 들어, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트); 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 다른 유용한 연화제에는 벤조산의 (C12-C15) 알킬 에스테르, 지방 알코올, 예컨대 스테아릴 또는 세틸 알코올 및 라놀린 USP 또는 라놀린 유도체가 포함된다. 특정의 특히 바람직한 실시양태의 경우, 소수성 성분이 광유이다.

- <207> 하나 이상의 소수성 물질은, 목적하는 결과를 가져다 주기에 적합한 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. (조성물이 물을 극히 적은 양으로 포함하거나 전혀 포함하지 않는) 바람직한 실시양태에서는, 소수성 성분이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 50 중량% 이상, 보다 바람직하게는 70 중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 80 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서는, 소수성 성분이 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 총 99 중량% 이하, 보다 바람직하게는 95 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 92 중량% 이하의 양으로 존재한다. 소수성 성분이 가장 많은 양으로 존재하는 경우, 이것이 "비히클"로서 지칭된다. 소수성 성분(들)과 친수성 성분(들)이 동일한 농도로 존재하는 제제에서는, 연속 상이 "비히클"로서 간주된다.
- <208> **침투제**
- <209> 또한, 침투제를 사용하여 조성물의 전부 또는 일부분의 확산, 바람직하게는 적어도 향미생물성 성분 (및 임의로는 임의의 증강제, 제2 활성제 또는 존재할 경우 계면활성제)의 조직내로 또는 조직을 통한 확산을 용이하게 하여 미생물을 사멸 또는 불활성화시키고, 감염된 조직의 염증을 감소시킬 수 있다. 침투제는 향미생물성 성분 및 존재할 경우 약리학적 활성제에 대한 조직의 투과성을 증가시켜, 향미생물제 및/또는 제2 활성제가 감염된 또는 인접한 조직으로 확산되는 속도를 증가시키는데 사용되는 제제이다.
- <210> 바람직하게는, 향미생물성 성분은 치료될 증상과 관련된 임의의 유체로 확산되고 미생물을 사멸 또는 불활성화시킬 수 있다. 또한, 바람직하게는 향미생물성 성분 및/또는 계면활성제 성분은 유체의 표면 장력을 감소시켜 감염된 부위로부터 유체의 제거 및 배제를 용이하게, 예를 들어 요도벽 및 카테터 사이에서 미생물을 확산 및 사멸시키고, 장관외적으로 구축될 수 있는 임의의 유체의 배출을 용이하게 할 수 있다. 침투제는 그의 확산 저항을 감소시키기 위해 치료될 조직의 물리화학적 특성을 역으로 손상시키거나 변경시킴으로써 투과성을 증가시킬 수 있다.
- <211> 바람직한 침투제는 비독성, 비자극성, 비민감성 및 비면포성 (non-comedogenic)이며, 수중에서 용이하게 에멀전화되고, 제제 성분, 예컨대 향미생물성 성분, 증강제 및 계면활성제 성분 (존재할 경우)을 용해시키는 우수한 용매이며, 높은 양성 확산 계수를 갖고, 건조 및 습윤 조직에 대해 우수한 습윤제이며, 약 3 내지 8의 pH 범위 내에서 가수분해에 대해 안정하다. 바람직한 침투제는 수불용성이다. 침투 증강 성분은 0 내지 99%의 농도로 사용될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 침투제는 비히클이다.
- <212> 침투제의 예로는 알코올, 예컨대 에탄올 및 이소프로판올; 폴리올, 예컨대 n-알칸올, 리모넨, 테레펜, 디옥솔란; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 글리세롤; 술폭시드, 예컨대 디메틸술폭시드 (DMSO) 및 메틸 도데실 술폭시드; 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드; 케톤; 올레에이트, 예컨대 트리올레인 및 폴리올레핀 글리콜 올레에이트, 예컨대 PEG-5 올레에이트; 다양한 알칸산, 예컨대 카프릴산; 락탐 화합물, 예컨대 아존 및 N-메틸 피롤리돈; 알칸올, 예컨대 올레일 알코올 및 폴리에톡실화 올레일 알코올; 디알킬아미노 아세테이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 침투제의 사용은 예를 들어 미국 특허 제6,093,417호에 개시되어 있다. 바람직한 전달 증강 성분으로는 라우릴 알코올, 라우라미드 DEA, 라우릴 피롤리돈-5-카르복실레이트 (예를 들어, 라우리돈); 아스코르빌 팔미테이트; 글리세롤; 테트라글리콜 (알파-[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]-오메가-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일)), 라우릴 글리콜 (즉, 1,2-도데칸디올), 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- <213> 특히 바람직한 침투제는 알킬 에스테르, 아르알킬 에스테르 및 알크아릴 에스테르, 예컨대 장쇄 (C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알코올 또는 산의 단쇄 (C1-C6) 알킬 또는 아릴 에스테르 및 그의 폴리에톡실화 유도체 (특히 바람직한 하위 부류는 알킬 알코올의 벤조산 에스테르, 예컨대 미국 뉴저지주 엘름우드 파크 소재 파인텍스 인코포레이티드 (Finetex Inc.)로부터 핀솔브 (FINSOLV)로서 시판되고 있는 (C12-C15) 알킬 벤조에이트임); -OH에 의해 이용가능한 자리에서 임의로 치환된 (C4-C12)이산 또는 디올의 단쇄 (C1-C6) 알킬 또는 아릴 에스테르; 글리세롤, 펜타에리트리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 알킬 또는 아릴 (C1-C9)에스테르 뿐만 아니라, 이들의 폴리에톡실화 유도체 및 폴리에틸렌 글리콜; 폴리프로필렌 글리콜의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 에테르; 폴리프로필렌 글리콜/폴리에틸렌 글리콜 공중합체의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 에테르; 및 폴리에테르 폴리실록산 공중합체이다.
- <214> 본원에 개시된 다수의 계면활성제가 또한 향미생물성 조성물 또는 그의 성분의 침투성을 상당히 개선시킬 수 있다는 것을 인지한다. 예를 들어, 다수의 술포화된 계면활성제는 각질층을 파괴시키고, 활성 성분의 피부내로의 및 피부를 통한 침투를 증강시키는데 도움이 되는 것으로 널리 공지되어 있다. 본 발명의 목적상 이러한 성분은 여전히 계면활성제로 간주된다. 계면활성제를 포함하는 조성물은 추가의 침투제를 필요로 하지 않을 수 있

다. 유사하게, 본원에 개시된 몇가지 소수성 및/또는 친수성 성분 또한 항미생물성 조성물 또는 그의 성분의 침투를 상당히 개선시킬 수 있다.

<215> 또한, 다수의 항미생물성 지질이 그 자체가 양친매성이고, 치료될 조직으로의 침투를 개선시킬 수 있다는 것을 인지한다. 따라서, 항미생물성 지질이 높은 조성물은 추가의 침투제를 필요로 하지 않을 수 있다.

<216> 또한, 침투제는 항미생물성 성분이 장치의 중합체성 표면으로 침투하는 것을 보조할 수 있다.

<217> 임의의 첨가제

<218> 본 발명의 조성물은 당해 분야에 확립된 방식 및 수준으로 제약 조성물 내에 통상적으로 발견되는 부가 성분을 추가로 이용할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 조성물은 조합 요법을 위한 추가의 상용성 제약상 활성 물질 (예를 들어, 보충 항미생물제, 항기생충제, 가려움약, 수렴제, 국소 마취제, 스테로이드, 비-스테로이드 소염제 또는 기타 소염제)을 함유할 수 있거나, 또는 본 발명의 각종 투여 형태를 물리적으로 제제화하는데 있어 유용한 물질, 예를 들어, 부형제, 염료, 향수, 향미제, 맛 가리움제, 윤활제, 증점제, 안정화제, 방부제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

<219> 당업자는 본원에 기재된 필수 또는 임의 성분들에 대해 선택된 수준 또는 범위가, 조성물을 직접적으로 사용하기 위해 제제화하는지 아니면 사용에 앞서 희석시키기 위한 농축물로서 제제화하는지의 여부 뿐만 아니라 선택된 구체적 성분, 조성물의 궁극적인 최종 용도, 및 당업자에게 널리 공지된 기타 요인들에 좌우될 것이라 사실을 인지할 것이다.

<220> 추가의 방부제 (즉, 소독제) 또는 항생제가 포함될 수 있고 고려된다는 사실 또한 인지할 것이다. 이들에는, 예를 들어 금속, 예를 들어, 은, 구리, 아연; 요오드 및 요오드포 (iodophor); 클로르헥시딘 및 그의 각종 염, 예를 들어, 클로르헥시딘 디글루코네이트; 폴리헥사메틸렌비구아니드, 파라클로로메타크실레놀, 트리클로산, 항미생물성 4급 아민 (중합체성 4급 아민 포함), "아졸" 항진균제 (클로르트리마졸, 미코나졸, 에코나졸, 케토코나졸 및 이들의 염 포함) 등을 부가하는 것이 포함된다. 네오마이신 술페이트, 바시트라신, 무피로신, 폴리믹신, 리팜핀, 테트라사이클린 등의 항생제가 포함될 수도 있다. 그러나, 바람직한 조성물은 내성이 형성될 수 있기 때문에 항생제를 전혀 함유하지 않는다.

<221> 제제화 및 제조 방법

<222> 본 발명의 많은 조성물은 탁월하면서 넓은 범위의 항미생물 활성을 지니고 있으므로, 일반적으로는 최종적으로 멸균시키는 것은 아니지만, 필요에 따라 각종 산업 표준 기술에 의해 멸균시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 전자 빔을 이용하여 그들의 최종 포장된 형태로 멸균시키는 것이 바람직할 수 있다. 감마 방사선 또는 가열에 의해 샘플을 멸균시키는 것이 가능할 수 있다. 기타 형태의 멸균 방법이 허용될 수 있다. 특정 유기체의 성장을 방지하기 위해 제제 내에 방부제를 포함시키는 것이 적합할 수도 있다. 적합한 방부제에는 산업 표준 화합물, 예를 들어, 파라벤 (메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸 등), 2-브로모-2-니트로-1,3-디올; 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 클로르부탄올, 디아졸리디닐 우레아; 요오도프로필닐 부틸카바메이트, 페녹시에탄올, 할로겐화 크레솔, 메틸클로로이소티아졸리논 등 뿐만 아니라 이들 화합물의 조합물이 포함된다.

<223> 본 발명의 조성물은 바람직하게는 포유류 조직 (특히, 피부, 점막 조직 및 상처)에 잘 부착되어, 땀, 배농액 (예를 들어, 점막 분비물) 또는 가벼운 세정액의 존재 하에서도 장기간에 걸쳐 의도한 부위에 항미생물제를 전달한다. 본 발명의 조성물은 전형적으로 비-수성이지만, 점도가 높은 조성물은 다량의 물을 포함할 수 있다. 본 발명의 제제 내에 가장 많은 양으로 존재하는 성분 (즉, 비히클)은 인간이나 동물 피부를 국소 처치하는데 흔히 사용되고 있는 통상적인 임의의 비히클일 수 있다. 제제는 전형적으로, 다음 3가지 유형들 중의 하나로부터 선택된다: (1) 소수성 비히클 (즉, 하나 이상의 소수성 화합물을 포함할 수 있는 소수성 성분이 가장 많은 양으로 존재함)을 수반한 무수 또는 거의 무수 제제; (2) 친수성 비히클 (즉, 하나 이상의 친수성 화합물을 포함할 수 있는 친수성 성분이 가장 많은 양으로 존재함)을 수반한 무수 또는 거의 무수 제제; 및 (3) 고도로 점성인 수계 제제. 이들은 다음에 논의된다.

<224> (1) 소수성 비히클을 수반한 무수 또는 거의 무수 제제

<225> 본 발명의 특징의 바람직한 실시양태에서는, 조성물이 계면활성제(들), 증강제 성분, 및 소량의 친수성 성분과 조합하여 소수성 비히클 내에 항미생물성 성분을 포함한다. 대부분의 경우, 증강제는 실온 하에서 소수성 성분 에 가용성이지만, 승온 하에서는 가용성일 수 있다. 친수성 성분은 일반적으로, 조성물 내의 증강제(들)

를 안정화 (바람직하게는 가용화)시키기에 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 광유 중의 특정의 고형 계면활성제 또는 유기 산 증강제를 사용하여 제제화하는 경우, 많은 증강제와 계면활성제가 85℃ 이상의 온도 하에서 광유 내로 용해될 것이지만, 냉각시 이러한 증강제 및/또는 계면활성제 결정 또는 침전물이 용액으로부터 분리되어 균일한 제제를 만들기가 어려워진다. 0.1 중량% 이상, 바람직하게는 1.0 중량% 이상, 보다 바람직하게는 5 중량% 이상, 가장 바람직하게는 10 중량% 이상의 친수성 화합물 (예를 들어, 글리콜)을 가할 경우, 안정한 제제가 수득될 수 있다. 이들 제제가, 증강제 및/또는 계면활성제가 친수성 성분에 용해, 유화 또는 분산되어, 소수성 성분(들)으로 유화되는 에멀전을 생성시키는 것으로 여겨진다. 이들 조성물은 냉각 및 원심분리시 안정적이다.

<226> 친수성 성분은 바람직한 제제에 사용된 많은 계면활성제를 안정화시키는데 도움을 주기도 한다. 예를 들어, 디옥틸술포숙시네이트 나트륨 염 (DOSS)은 승온 하에서 글리세린에 용해되고, DOSS가 조성물 내에서 물리적으로 안정하도록 도와준다. 더우기, 친수성 성분을 제제 내에 혼입시키면, 향미생물 활성이 향상되는 것으로 여겨진다. 이에 대한 기전은 공지되지 않았지만, 이는 증강제 성분 및/또는 향미생물성 성분의 방출을 급속하게 진행시킬 수 있다.

<227> 이들 제제의 수분 함량은 존재하는 임의의 에스테르계 향미생물성 성분의 가수분해를 최소화하기 위해, 바람직하게는 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 미만이다.

<228> 더우기, 향미생물성 성분이 에스테르를 포함하는 경우, 향미생물성 성분이 증강제 및/또는 친수성 성분으로서 기재로 하는 히드록시산 성분을 사용하는 것이 특히 바람직한 것으로 밝혀졌으며, 예를 들어, 2-에틸헥실락테이트를 포함하는 조성물은 증강제 및/또는 친수성 성분으로서 락트산을 사용할 수 있다. 이러한 방식으로, 향미생물성 에스테르와 히드록시산 화합물의 에스테르 교환 반응으로 인해, 추가의 어떠한 화학 종도 생성되지 않을 것이다.

<229> 이들 제제는 먼저, 소수성 성분을 85℃로 가열하고, 계면활성제, 친수성 성분 및 증강제 성분에 가하며, 65℃로 냉각시킨 다음, 이의 용점 이상에서 향미생물성 성분을 가함으로써 비교적 용이하게 제조할 수 있다. 별법으로, 증강제 성분을 친수성 성분에 예비-용해시키고 (임의로, 계면활성제와 함께), 향미생물성 성분을 첨가하기 전 또는 후에 소수성 성분에 가할 수 있다. 향미생물성 성분이나 소수성 성분 중의 어느 한 성분이 실온 하에서 고형물인 경우, 이를 모든 성분을 용융시키는데 필요한 최소 온도 하에서 수행한다. 에스테르 함유 향미생물성 성분 내지 산이나 에테르기를 포함하는 증강제 및/또는 친수성 성분을 장기간 동안 승온에 노출시키는 것은, 에스테르 교환 반응을 방지하기 위해 피해야 한다.

<230> 따라서, 본 발명은 제조 방법을 제공한다. 한 가지 바람직한 방법은 증강제 성분을 친수성 성분에 용해시키고; 소수성 비히클 및 친수성 성분을, 이에 용해된 증강제 성분과 함께 혼합하면서 조합하여 혼합물을 형성시키며; 임의로, 소수성 비히클을, 이를 친수성 성분 및 증강제 성분과 조합하기 전 또는 후에 유동성 액체를 형성하기에 충분한 온도 (많은 소수성 비히클의 경우, 그의 용점 보다 높은 온도임)로 가열하고; 향미생물성 성분을 상기 혼합물에 첨가한 다음; 향미생물성 성분을 첨가하기 전 또는 후에 혼합물을 냉각시키는 것을 포함한다.

<231> 친수성 성분은 소수성 비히클을 포함하는 제제 내에 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 따라서, 또 다른 바람직한 제조 방법은 증강제 성분과 소수성 비히클을 혼합하면서 조합하여 혼합물을 형성하고; 임의로, 소수성 비히클을, 이를 증강제 성분과 합하기 전 또는 후에 유동성 액체를 형성하기에 충분한 온도 (많은 소수성 비히클의 경우, 그의 용점 보다 높은 온도임)로 가열하고; 향미생물성 성분을 혼합하면서 상기 혼합물에 가한 다음; 향미생물성 성분을 가하기 전 또는 후에 혼합물을 냉각시키는 것을 포함한다.

<232> 놀랍게도, 이들 조성물이 완전히 친수성 성분 만을 이용한 제제 보다 상당히 덜 자극적이란 사실이 밝혀졌다. 실험 내용을 알리지 않고 시행한 인간 실험에서는 참여자에게 AHA 증강제, 계면활성제 및 10% 친수성 성분 (예를 들어, 글리세린)을 포함하는 소수성 성분 (예를 들어, 광유)을 기초로 한 연고 0.5 그램 (g)과, 동일한 증강제와 계면활성제를 이용한 친수성 성분 (예를 들어, PEG 400, PEG 1450)을 기초로 한 연고를 바르도록 요청하였다. 놀랍게도, 참여자의 100%가 소수성 성분을 기초로 한 연고를 선호하였다.

<233> 피부 상에 또는 전비공 내에 사용하도록 의도된 이들 제제의 점도는 처치 부위에서의 과도한 배액을 방지시키기에 바람직한 수준으로 비교적 높다. 이와 관련하여, 점도는 바람직하게는 500 센티포이즈 (cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000

cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다.

<234> 가장 바람직하게는, 피부, 전비공 상에 사용하거나 또는 배농이 우려되는 경우에 사용하도록 의도된 제제는 35℃ 아래의 온도에서는 용이하게 유동하지 못하도록 상당한 항복점을 지니고 있도록, 실온에서 필수적으로 젤라틴상이다. 점도는 본원에 기재된 점도 시험을 이용하여 측정한다. 특정의 젤라틴상 비히클은 이들이 "용융"되거나 점도가 현격하게 감소되기 시작하는 특징적 온도를 가질 수도 있다. 바람직하게는, 처치 부위에서 조성물의 과도한 배출이 일어나지 않도록 하기 위해서는 상기 특징적 온도가 체온 보다 높다. 따라서, 조성물의 용점은 바람직하게는 32℃ 초과, 보다 바람직하게는 35℃ 초과, 보다 더 바람직하게는 37℃ 초과이다. 용점은 점도가 현격하게 감소되거나 100,000 cps 이하로 되는 가장 낮은 온도로서 간주된다.

<235> 유사하게, 점도 및/또는 용점은 결정성 또는 반결정성 소수성 담체, 예를 들어, 보다 고 용점의 광유를 혼입하거나, 불용성 충전제/요변성제를 부가하거나, 또는 중합체성 증점제 (예를 들어, 광유 비히클 중의 폴리에틸렌 왁스)를 부가함으로써 증강시킬 수 있다. 중합체성 증점제는 선형 또는 분지되거나 약간 가교결합될 수 있다. 적용 대상체가 편안함을 느끼기 위해서는, 제제가 비교적 부드럽고, 특히 상처, 발진 또는 감염 부위 전반에 걸쳐 또는 전비공 내에 용이하게 적용될 수 있도록 쉽게 확산되는 것이 중요하다. 피부 상에, 전비공 내에, 또는 고점도가 요망되는 기타 부위에 사용하는데 특히 바람직한 비히클은 용점이 40℃ 초과인 백색 광유 USP이다.

<236> (2) 유중수 에멀전

<237> 본 발명의 향미생물성 성분을 증강제(들) 및 계면활성제(들)와 조합하여 유중수 에멀전으로 제제화할 수 있다. 특히 바람직한 조성물은 오일 상을 35 중량% 이상, 바람직하게는 40 중량% 이상, 보다 바람직하게는 45 중량% 이상, 가장 바람직하게는 50 중량% 이상 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 오일 상에는 23℃ 하에 존재하는 오일에 우선적으로 용해되거나 물에 가용성이 아닌 모든 성분이 포함된다. 이들 에멀전을 제조하는 한 가지 방법이 국제 공개 번호 제W0 2003/028767호에 기재되어 있다. 일반적으로, 소수성 성분 (오일)을 용기 A에서, 중합체성 유화제를 임의로 포함하는 임의의 유화제(들)와 함께 혼합하고; 균질한 조성물과 후속 안정한 에멀전을 보장하기에 충분한 온도로 가열한다. 이 온도는 전형적으로, 60℃ 이상, 바람직하게는 80℃ 이상, 보다 더 바람직하게는 100℃ 이상까지 상승된다. 별개의 용기 B에서는, 다음 중의 하나 이상을 포함하는 친수성 성분을 혼합한다: 물, 친수성 성분, 증강제(들), 계면활성제(들), 및 최종 조성물의 pH를 조정하기 위한 산/염기. 용기 B의 내용물을, 상기 성분들 중의 어느 것도 상당한 수준으로 분해시키지 않으면서 안정한 최종 에멀전 조성물을 보장하기에 충분한 온도, 전형적으로는 40℃ 초과, 바람직하게는 50℃ 초과, 보다 바람직하게는 60℃ 초과가 되도록 가열한다. 뜨거운 채로, 고전단 혼합기를 사용하여 용기 B를 용기 A에 가한다. 내용물이 균질하게 혼합된 채로 유지되는 한은 조성물을 정치시켜 둘 수 있거나 또는 냉각될 때까지 (예를 들어, 40℃ 미만의 온도로 될 때까지) 조성물을 지속적으로 혼합할 수 있다. 향미생물성 성분이 열 민감성일 경우, 이를 냉각 기간 동안 혼합하면서 가한다. 열 민감성이 아닌 경우, 이를 용기 A 또는 용기 B에 가할 수 있다. 이들 조성물의 점도는 유화제의 수준을 변경시키고; 수 상 대 오일 상의 비율을 변화시키며; 오일 상을 선택하고 (예를 들어, 다소 점성인 오일 (소수성 성분) 중에서 선택함); 중합체성 또는 미립형 증점제 등을 혼입함으로써 조정할 수 있다.

<238> (3) 친수성 비히클

<239> 본 발명의 향미생물성 성분은 증강제(들) 및 계면활성제(들)와 임의로 조합하여 친수성 화합물 (상기 논의됨)을 기초로 한 것과 같은 친수성 성분으로 제제화할 수 있다. 특히 바람직한 것은 하나 이상의 글리콜을 임의로 함유하는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (상기한 분자량 PEG의 블렌드가 포함됨)이다. 친수성 성분을 비히클 (즉, 하나 이상의 친수성 화합물을 포함할 수 있는, 가장 많은 양으로 사용된 성분)로서 사용하는 경우, 바람직하게는 소수성 비히클을 이용한 무수 또는 거의 무수 제제에 대해 상기 언급된 바와 유사한 점도와 용점 특징을 유지하도록 선택해야 한다.

<240> 유사하게, 점도는 결정성 또는 반결정성 친수성 화합물, 예를 들어, 충분한 분자량의 PEG를 혼입하거나, 불용성 충전제/요변성제를 부가하거나, 또는 중합체성 증점제를 부가함으로써 증강시킬 수 있다. 중합체성 증점제는 선형 또는 분지형이거나, 약간 가교결합될 수 있다. 적용 대상체가 편안함을 느끼기 위해서는, 제제가 비교적 부드럽고, 특히 전비공 내에 또는 상처, 발진 또는 감염 부위 전반에 걸쳐 용이하게 적용될 수 있도록 쉽게 확산되는 것이 바람직하다. 이러한 이유로 인해, 특히 바람직한 비히클은 액상 또는 반고형 PEG (PEG 400-1000)와 보다 결정성인 PEG (PEG 1000-2000)의 블렌드에 기초한 것이다. 특히 바람직한 것은 PEG 400과 PEG 1450의 4:1 비율 블렌드이다.

- <241> 본 발명의 특성의 바람직한 실시양태에서는, 조성물이 로션, 연고 또는 크림 형태이다. 즉, 조성물은 비내 통로에 적용하기 적합하도록 비교적 점성 상태의 형태로 존재한다. 바람직하게는, 이러한 조성물의 점도는 500 센티포이즈 (cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다. 바람직한 제제는 32 내지 37℃ 하에 포유류 조직에 적용한 후에도 높은 점도를 지닌다.
- <242> (4) 수계 제제
- <243> 본 발명의 수성 조성물은 물이 가장 많은 양으로 존재함으로써, "비히클"을 형성하는 것이다. 이들 시스템의 경우, 향미생물성 조성물이 질환 부위로부터 신속하게 분산 제거되지 않도록 하기 위해 비교적 고 점도를 조성물에 부여해주는 것이 특히 중요하다. 이들 제제는 또한 조직에 잘 부착되므로, 땀, 배농액 (예를 들어, 점막 분비물) 또는 가벼운 세정액의 존재 하에서도 장기간에 걸쳐 의도한 부위에 향미생물제를 전달한다. 이러한 고 점도는 증점제 시스템에 의해 부여할 수 있다. 본 발명의 증점제 시스템은 적합한 향미생물 효능, 화학적 및 물리적 안정성, 허용 가능한 화장 특성, 및 질환 부위 내에 정체시키기에 적당한 점도를 제공하기 위해, 상기 언급된 향미생물성 조성물과 상용성이다.
- <244> 바람직하게는, 본 발명의 조성물의 점도는 500 센티포이즈 (cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다. 바람직한 제제는 32 내지 37℃ 하에 포유류 조직에 적용한 후에도 높은 점도를 지닌다. 특성의 임의 성분들, 예를 들어, 증강제, 친수성 화합물, 소수성 화합물 등이 점도에 (긍정적 또는 부정적으로) 영향을 줄 수 있기 때문에, 측정된 점도는 최종 조성물의 점도이다.
- <245> 본 발명의 조성물에 사용된 바람직한 증점제 시스템은 매우 안정적인 점탄성 조성물을 생성시킬 수 있다. 증점제의 양과 유형을 변화시킴으로써, 탄성률을 거의 순수하게 점성인 조성물에서부터 고도로 탄성이며 심지어 젤-유사 조성물로 조정할 수 있다. 연화제를 가한 경우, 시스템의 탄성 및/또는 항복 응력을 증가시키면, 안정성이 부가되어 불혼화성 연화제가 격리되는 것이 방지된다. 그러나 과도한 탄성은 바람직하지 못한데, 이는 과도하게 탄성인 조성물은 통상적으로 미부피으로 매력적인 제품을 제공해주지 못하기 때문이다.
- <246> 중요하게는, 본 발명에 사용된 증점제 시스템이 비교적 낮은 총 농도 하에서도 고 점도를 달성시킬 수 있다. 증점제 시스템의 총 농도는 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 8 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 3 중량% 미만이다. 바람직하게는, 증점제 시스템의 총 농도가 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5 중량% 정도로 적을 수 있다. 그러나 특정 실시양태의 경우, 증점제 시스템의 총 농도가 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 1 중량% 초과이다.
- <247> 증점제 시스템에는 유기 중합체 또는 무기 요변성제, 예를 들어, 실리카 겔, 점토 (예를 들어, 벤토나이트, 라포나이트, 핵토라이트, 몬트모릴로나이트 등) 뿐만 아니라 유기적으로 변형된 무기 미립형 물질 등이 포함될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 유기 중합체는 이것이 조성물 내에 존재함으로써 인해 조성물의 점도가 증가하는 경우에 증점제 시스템의 일부로 간주된다. 이러한 특징들을 지니고 있지 않은 특성의 중합체도 조성물에 존재할 수 있지만, 조성물의 점도에 상당히 기여하지는 않는다. 본 발명의 목적상, 이들 중합체는 증점제 시스템의 일부로 간주되지 않는다. 예를 들어, 특성의 비이온성 중합체, 예를 들어, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 분자량이 20,000 미만인 중합체)은 조성물의 점도를 상당히 증가시키지 않는다. 이들은 예를 들어, 증점제 시스템의 일부가 아닌, 친수성 성분의 일부로서 간주된다.
- <248> 증점제 시스템은 이들이 해당 조성물의 향미생물성 성분 및 증강제 성분과 상용성인 한은, 하나 이상의 비이온성, 양이온성, 음이온성, 켄비터이온성 또는 결합성(associative) 중합체로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 특성의 산성 증강제, 예를 들어 카르복실산기를 포함하는 산성 증강제는 그들의 양성자화 형태에서 가장 유효하다. 이를 위해서는, 조성물이 산성 pH를 지녀야 한다. 이러한 이유로 인해, 중화 카르복실산기에 기초한 많은 음이온성 증점제가 적합하지 않다. 예를 들어, 폴리아크릴산 염에 기초한 카보폴-유형 증점제는 5 미만, 특정하게는 4.5 미만의 pH 값에서 전형적으로 잘 증점시키지 않는다. 따라서, 보다 낮은 pH 값 (즉, 산성 증강제가 존재하는 경우)에서 수성 조성물을 음이온성 중합체로 증점시킨다면, 이들 중합체가 술폰산, 술페이트, 포스폰산 또는 포스페이트기에 기초하는 것이 바람직하다. 이들 중합체는 또한, 이들 산 기의 보다 낮은 pKa로 인해

훨씬 더 낮은 pH 하에서도 증점시킬 수 있다. 이러한 부류의 바람직한 중합체에는 ARISTOFLEX HMB (암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/베헤네트-25 메타크릴레이트 크로스폴리머) 및 ARISTOFLEX ASV (암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/NVP 공중합체) (공급처: 클라리언트 코퍼레이션)이 포함된다. 기타 바람직한 술포산 중합체는 미국 특허 제5,318,955호에 기재된 것이다.

- <249> 바람직하게는, 산성 증강제 성분을 포함하는 조성물은 양이온성 또는 비이온성 증점제를 사용하여 증점시키는데, 이는 이들이 낮은 pH 하에서도 잘 수행되기 때문이다. 또한, 많은 비이온성 및 양이온성 중합체는 보다 높은 수준의 염 및 기타 첨가제를 견뎌낼 수 있고 여전히 고 점도를 유지할 수 있다.
- <250> 비이온성 중합체성 증점제의 바람직한 군에는 변형 셀룰로스, 구아, 크산탄 검, 및 기타 천연 중합체, 예를 들어, 다당류 및 단백질; 하나 이상의 공단량체가 16개 이상의 탄소 원자를 갖는 비이온성의 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 결합성 중합체; 및 아크릴레이트, 아크릴아미드, 비닐 락탐, 비닐 아세테이트 및 이의 가수분해 유도체, 메틸 비닐 에테르, 스티렌 및 아크릴로니트릴로 이루어진 군 중에서 선택된 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 중합체가 포함된다.
- <251> 양이온성 중합체성 증점제의 바람직한 군에는 양이온적으로 변형된 셀룰로스; 4급화 천연 아미노-관능성 중합체; 및 아크릴레이트, 아크릴아미드, 비닐 락탐, 비닐 아세테이트, 메틸 비닐 에테르, 스티렌 및 아크릴로니트릴로 이루어진 군 중에서 선택된 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 중합체가 포함된다.
- <252> 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 양이온성 중합체는 영구적으로 전하를 띤 4원 중합체 (다음에 기재되는 폴리쿼터늄 4, 10, 24, 32 및 37 등의 4급 아민을 수반한 중합체) 뿐만 아니라 적합한 프로톤 산으로 양성자화시킨 양성자화 1급, 2급 및 3급 아민 관능성 중합체 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 양성자화 양이온성 중합체는 3급 아민에 기초한 것이다. 양성자화 양이온성 중합체는 과도한 피부 자극을 유발시키지 않는 적합한 산으로 양성자화하는 것이 바람직하다. 이들에는, 예를 들어 산소에 의해 임의로 치환된 (C1-C10) 알킬카르복실산 (예를 들어, 아세트산, 알파-히드록시산, 예를 들어, 락트산, 글루콘산, 벤조산, 만델산 등), (C1-C10) 알킬술포산 (예를 들어, 메틸술포산 및 에틸술포산), (C1-C10) 알킬히드로젠술페이트 (예를 들어, 메틸히드로젠술페이트) 및 무기 산 (예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등)이 포함된다.
- <253> 양성자화 양이온성 중합체 상의 전하는 pH 의존성이다. 이러한 이유로 인해, 중합체를 충분히 양성자화하기 위해서는, pH를 적당한 수준으로 조정하는데 이의 범위는 바람직하게는 2 내지 9.5, 보다 바람직하게는 2 내지 8, 가장 바람직하게는 2.5 내지 7.5여야 한다. 산성 증강제를 포함하는 바람직한 조성물의 pH는 보다 낮아야 하고 전형적으로 2 내지 5, 바람직하게는 2 내지 4이다. 특정 중합체 상의 모든 아민을 양성자화할 필요는 없다는 것을 인지해야 한다. 양성자화 수준은 pH 의존성인 특성 정도일 것이다. 피부 자극이 적으면서도 최적의 증점 효과를 획득하기 위해 특정의 중합체를 사용하는 경우, 이용 가능한 아민기를 적은 비율로 양성자화하는 것이 유리할 수 있는 반면, 기타 중합체의 경우에는 실질적으로 모든 아민기를 양성자화하는 것이 유리할 수 있다. 당업자는 이를 용이하게 결정할 것이다.
- <254> 4급, 3급, 2급 및 1급 아민 관능성 중합체는 천연 중합체, 변형된 천연 중합체 뿐만 아니라 합성 중합체 중에서 선택할 수 있다. 이들 중합체는 수성 용매 중에서 가용성이거나 팽윤성일 수 있다. 더우기, 이들 중합체는 소수성 측쇄를 보유할 수도 있으므로, 결합성 중합체일 수 있다.
- <255> 중합체는 수성 조성물 내에 가용성, 팽윤성 또는 결합성인 중합체로서 분류할 수 있다. 몇몇 중합체는 이들 부류 중의 하나 이상에 속할 수 있다. 예를 들어, 특정의 결합성 중합체는 수성 시스템에 가용성일 수 있다. 이들이 수성 시스템에서 가용성, 팽윤성 또는 결합성인 것으로 간주되는지에 따라, 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한 중합체는 필름 형성성이거나 그렇지 않을 수 있다. 필름 형성성 중합체는 활성 항미생물성 성분을 질환 부위에 장시간 동안 유지시킬 수 있다. 이는 특정의 적용 분야에 대해 바람직할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 필름 형성성 중합체는 적용되고 건조된 후에도 물에 의해 용이하게 세척 제거되지 않는 조성물을 생성시킬 수 있다.
- <256> 본원에 사용된 바와 같이, 가용성 중합체는, 잠재적으로 가용성인 임의의 성분을 가용화시키기에 충분한 시간 동안 가열시킨 후, 묽은 용액 (즉, 물과 다른 임의의 친수성 화합물을 함유하는 것으로 정의된 목적하는 수성 용매 시스템 중의 0.01 내지 0.1 중량%)에서, 예를 들어, 미국 마이애미주 보스턴 소재 말베른 코퍼레이션 (Malvern Co.)으로부터 입수가 가능한 말베른 마스터리사이저 (Malvern Masterisizer) E 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 광 산란 측정함으로써 결정된 바와 같은 입자 크기가 1 마이크로미터 초과인 입자가 상당한 수준으로 관찰될 수 없는 것이다.

- <257> 본원에 사용된 바와 같은 팽윤성 중합체는, 잠재적으로 가용성인 임의의 성분을 가용화시키기에 충분한 시간 동안 가열시킨 후, 묽은 용액 (즉, 목적하는 수성 용매 시스템 중의 0.01 내지 0.1 중량%)에서, 예를 들어, 말베른 마스터리사이저 E 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 광 산란 측정함으로써 결정된 바와 같은 입자 크기가 1 마이크로미터 초과인 입자가 상당수 (즉, 검출 가능한 수) 관찰될 수 있는 것이다.
- <258> 본원에 사용된 바와 같은 결합성 중합체는 중합체 분자당 16개 초과인 탄소 원자의 소수성쇄가 2개 초과인 것이다. 이러한 중합체의 예는 다음과 같다.
- <259> 가용성 중합체 -- 양이온성 천연 중합체 유도체. 양이온성 변형 셀룰로스성 중합체는 수용성인 것으로 문헌에 보고되어 있다. 이러한 중합체는 본 발명에 유용한 것으로 밝혀졌다. 가장 바람직한 변형 셀룰로스 제품은 상표명 CELQUAT (공급처: 미국 뉴저지주 브릿지워터 소재 내셔널 스톱치 및 케미칼즈 코퍼레이션 (National Starch and Chemicals Corp.)) 및 UCARE (공급처: 미국 뉴저지주 에디슨 소재 아머콜 코퍼레이션 (Amerchol Corporation)) 하에 시판되고 있다. CELQUAT는 폴리에톡실화 셀룰로스와 디메틸디알릴 염화암모늄의 공중합체이고, 미용품, 화장품 및 향수 협회 (CTFA)가 지정한 폴리쿼터늄-4란 명칭을 갖는다.
- <260> 히드록시에틸 셀룰로스의 알킬 변형 4급 암모늄 염 및 트리메틸 염화암모늄 치환된 에폭시드를 사용할 수도 있다. 이 중합체는 CTFA 지정 폴리쿼터늄 24에 합치되고, QUATRISOFT LM-200 (공급처: 미국 뉴저지주 에디슨 소재 아머콜 코퍼레이션 (Amerchol Corp.))으로서 시판되고 있다.
- <261> 사용될 수 있는 특히 적합한 유형의 양이온성 다당류 중합체는 양이온성 구아검 유도체, 예를 들어 구아 히드록시프로필트리모늄 클로라이드 (론-폴올렌크 (Rhone-Poulenc)로부터 상표명 JAGUAR 하에 시판됨)이다.
- <262> 가용성 중합체 -- 양이온성 합성 중합체. 본 발명에 유용한 합성 양이온성 선형 중합체는 바람직하게는 양이온성 전하 밀도가 꽤 높은데, 일반적으로 양이온성 단량체가 10 중량% 초과, 바람직하게는 25 중량% 초과, 보다 바람직하게는 50 중량% 초과를 차지한다. 이로써 우수한 화장 감촉이 보장되므로, 수 용해도를 실제적으로 향상시킬 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 유용한 중합체는 일반적으로 중합체 5 중량% 미만을 증점시키는데 충분한 (그러나, 너무 많은 양을 증점시키면 로션/크림/연고 감촉이 끈적끈적하고 실처럼 늘어짐) 분자량을 갖는다. 중합체 조성이 충분한 증점 효과를 발생시킬 분자량에 상당한 영향을 미칠 것이긴 하지만, 이 중합체는 분자량이 바람직하게는 250,000 달톤 이상, 보다 바람직하게는 500,000 달톤 이상이다. 중합체는 분자량이 바람직하게는 3,000,000 달톤 이하, 보다 바람직하게는 1,000,000 달톤 이하이다. 메타크릴로일옥시알킬 트리알킬 암모늄 염, 아크릴로일옥시알킬 트리알킬 암모늄 염, 및/또는 4급화 디알킬아미노알킬아크릴아미딘 염으로부터 단독 중합체를 제조하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 중합체가 트리알킬아미노알킬 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 염, 디알킬디알릴 암모늄 염, 아크릴아미도알킬트리알킬 염, 메타크릴아미도알킬트리알킬 염 및 알킬 이미다졸리늄 염, N-비닐 피롤리딘, N-비닐 카프롤락탐, 메틸 비닐 에테르, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 스티렌, 아크릴로니트릴, 및 이들의 조합물로 이루어진 군 중에서 선택된 2개 이상의 단량체의 공중합체이다. 전형적으로, 염의 경우에는 반대이온이 바람직하게는 F^- , Cl^- , Br^- , 및 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (여기서, n은 0 내지 4이다)이다.
- <263> 아미노 아크릴레이트와 메틸, 에틸 또는 프로필 측쇄의 단독중합체 또는 공중합체에 기초한, 4급화가 다양한 각종 4원 공중합체를 합성할 수 있다. 이들 단량체는 또한, 4원 아크릴계 단독중합체, 예를 들어, 2-메타크릴옥시에틸 트리메틸암모늄 클로라이드 및 2-메타크릴옥시에틸 메틸 디에틸 암모늄 브로마이드의 단독중합체; 및 4원 아크릴레이트 단량체와 수용성 단량체와의 공중합체, 예를 들어, 페트롤라이트 (Petrolite) 제품 번호 Q-0043 (이는 특허 등록된, 고분자량 (4 내지 5백만 MW)의 선형 4원 아크릴레이트와 아크릴아미드의 공중합체임)을 비롯한, 기타 비이온성 단량체와 함께 공중합시킬 수 있다.
- <264> 또 다른 유용한 가용성 양이온성 중합체는 폴리아크릴로니트릴의 블록에 결합된 N,N-디메틸아미노프로필-N-아크릴아미딘 (디메틸술페이트와 4원화됨)이다. 이러한 블록 공중합체는 상표명 하이판 (Hypan) QT-100 (공급처: 미국 뉴저지주 파테르손 소재 리포 케미칼즈 인코퍼레이티드 (Lipo Chemicals Inc.)) 하에 입수가 가능하다. 이는 수성 시스템을 증점시키는데 있어 꽤 효과적이며 화장 감촉이 우수하다. 그러나, 용인되어 사용되고 있는 이러한 중합체는 불쾌한 아민 냄새를 풍긴다. 이러한 냄새는 적당한 향수로 차폐시킬 수 있을 것으로 예상되지만, 제제화하기에 앞서 제거하여 (예를 들어, 용매 클리닝 공정을 이용함) 향수를 사용하지 않은 제제가 공급될 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 바람직한 조성물은 향수와 착색제를 전혀 함유하지 않는다.
- <265> 적합한 양이온성 중합체에는, 예를 들어, 해당 산업 분야에서 미용품, 화장품 및 향수 협회 (CTFA)에 의해 폴리쿼터늄-16으로서 지칭된, 1-비닐-2-피롤리딘과 1-비닐-3-메틸-이미다졸륨 염 (예를 들어, 클로라이드 염)의 공

중합체 [이 물질은 바스프 비안도테 코포레이션 (BASF Wyandotte Corp.) (미국 뉴저지주 파르시파니 소재)로부터 상표명 LUVIQUAT (예를 들어, LUVIQUAT FC 370) 하에 시판됨]; 해당 산업 분야에서 CTFA에 의해 폴리쿼터늄-11로서 지칭된, 1-비닐-2-피롤리딘과 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트의 공중합체 [이 물질은 미국 뉴저지주 웨인 소재 ICI 코포레이션으로부터 상표명 GAFQUAT 하에 시판됨]; 양이온성 디알릴 4급 암모늄 함유 중합체, 예를 들어, 해당 산업 분야에서 CTFA에 의해 폴리쿼터늄 6 및 폴리쿼터늄 7로서 각각 지칭된, 디메틸디알릴암모늄 클로라이드 단독중합체 및 아크릴아미드와 디메틸디알릴암모늄 플로라이드의 공중합체가 포함된다.

<266> 가용성 중합체 - 비이온성. 각종 셀룰로스성 에테르가 수용성인 것으로 문헌에 보고되어 있다. 비이온성이고 유용한 것으로 밝혀진 바 있는 이러한 부류의 물질에는 메틸히드록시프로필셀룰로스 [미국 델라웨어주 월밍톤 소재 아쿠알론 (Aqualon)으로부터 BENECEL MP 943로서 입수가가능함]; 히드록시프로필셀룰로스 [아쿠알론으로부터 KLUCCEL (LF, GF, MF, HF)로서 입수가가능함]; 히드록시부틸메틸셀룰로스 (3.5% 히드록시부틸 및 30% 메톡실) (공급처: 미국 뉴욕주 온타리오 소재 사이언티픽 폴리머 프로덕츠 (Scientific Polymer Products)); 및 히드록시에틸셀룰로스 [아쿠알론으로부터 상표명 NATROSOL 하에 입수가가능함]가 포함된다. 크산탄 검, 구아, 로커스트 빈 검 (locust bean gum), 및 기타 다당류가 적합할 수도 있다. 이들 중합체는 식물원으로부터 제조할 수 있거나 또는 미생물 세포 배양을 통하여 생성시킬 수 있다. 폴리비닐 알코올 (PVA)이 적합할 수도 있다. 예를 들어, 87% 정도로 가수분해시킨 폴리비닐 아세테이트로부터 만든 PVA는 실온 하에서 고도로 수용성이다. 가수분해도가 높은 것은 점진적으로 더 결정성으로 되므로, 이를 가열하여 용액으로 만들 필요가 있다. 단백질 증점제, 예를 들어 젤라틴 및 펙틴이 유용할 수도 있다.

<267> 아민 옥시드 중합체, 예를 들어 미국 특허 제6,123,933호 (Hayama)에 기재된 것과, 상표명 DIAFORMER Z-711, Z-712, Z-731, 및 Z-751 (공급처: 클라리언트 코포레이션)하에 시판중인 것이 유용하다. 부가적으로, 쯔비터이온성 중합체, 예를 들어, 메타크릴로일 에틸 베타인/아크릴레이트 공중합체 [이는 클라리언트 코포레이션으로부터 상표명 DIAFORMER Z-400 하에 시판됨]를 사용할 수도 있다. 미국 특허 제6,590,051호에 기재된 쯔비터이온성 중합체가 유용할 수도 있다.

<268> 카르복실산 관능성 중합체, 예를 들어 천연상 카르복실산 관능성 중합체, 예를 들어, 천연 중합체 (예를 들어, 카복시메틸셀룰로스)의 히알루론산 및 유도체, 알긴산 및 기타 알지네이트 중합체, 푸코겔 (Fucogel) (3개의 당당류, 즉 푸코스, 갈락토스 및 갈락투론산으로 이루어진 다당류), 히알루론산 등이 유용할 수도 있다. 카르복실산, 포스폰산 또는 술폰산 관능성 단량체에 기초한 것과 같은 합성 중합체가 유용할 수도 있는데, 이에는 아크릴산, 메타크릴산, 말레산 무수물, 이타콘산 무수물, 나트륨 AMPS (2-아크릴아미도-2-메틸프로판 술폰산의 나트륨 염), 술포프로필 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트, 술포메틸화 아크릴아미드, 알릴 술포네이트, 나트륨 비닐 술포네이트, 이들의 조합물, 또는 이들 또는 기타 중합성 카르복실산 또는 술폰산의 기타 수용성 형태로부터 유래된 중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<269> 팽윤성 중합체. 약간 가교결합된 많은 팽윤성 중합체는 수성 용매 시스템에서 점도 부여제로서 기능한다. 일반적으로, 이들 팽윤성 중합체는 "끈적끈적한" 행위를 훨씬 덜하는 경향이 있기 때문에 선호되고 있고, 손에 땀이 나면 처치 후 물에 노출시킨다. 과도하게 가교결합된 것은 조성물의 점도를 증가시키기에 충분히 팽윤되지 않는 중합체를 야기시킬 것이다. 적당한 팽윤성을 보장하기 위해서는, 화학적 가교결합제가 사용된 경우에 이러한 가교결합제의 농도가 상당히 낮는데, 예를 들어 건조 중합체의 중량을 기준으로 하여, 1000 ppm (part per million) 미만, 바람직하게는 500 ppm 미만이다.

<270> 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한 가교결합된 중합체 부류에는 아크릴아미드; 및 트리알킬아미노알킬아크릴레이트 및 메타크릴레이트 염, 디알킬디알릴 암모늄 염, 아크릴아미도알킬트리알킬 암모늄 염, 메타크릴아미도알킬트리알킬 암모늄 염, 및 이미다졸리늄 염을 포함한 단량체로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 기타 4원 단량체가 포함된다. 반대이온은 바람직하게는 F^- , Cl^- , Br^- , 및 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (여기서, n은 0 내지 4이다)이다. N-비닐 피롤리돈, N-비닐 카프롤락탐, 메틸 비닐 에테르, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 스티렌 등을 포함한 기타 공단량체가 부가될 수도 있다. 특히 바람직한 중합체는 폴리 (2-메타크릴옥시에틸 트리메틸 암모늄 클로라이드) 폴리디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 [이는 CTFA 지정 폴리쿼터늄 37에 합치한다]이다. 또 다른 바람직한 중합체에는 아크릴아미드 및 메타크릴로일옥시에틸 트리메틸 암모늄 클로라이드 [이는 CTFA 지정 폴리쿼터늄 32에 합치한다]이 포함된다. 이들은 SALCARE SC95, SC96, 및 SC92 (공급처: 미국 버지니아주 수폴크 소재 엘라이드 콜로이드 인코포레이티드 (Allied Colloids Inc.))로서 시판되고 있다.

<271> 기타 팽윤성 중합체 (즉, 약간 가교결합된 중합체)는 가교결합시키기 위해 이온화 방사선을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, N-비닐 락탐, 예를 들어 N-비닐 피롤리돈 중합체를 감마 방사선에 노출시키면, 분자량이 증

가하여 실제로 가교결합될 수 있다. 이러한 가교결합으로 인해, 보다 효율적으로 증점시킬 수 있고 (특정 점도를 달성시키는데 요구되는 중합체의 양이 적어진다), 화장 감촉을 향상시킬 수 있다. 감마 방사선에 노출시키면 가교결합이 일어나는 기타 중합체에는 LUVIQUAT HM 552 (CTFA 지정 폴리쿼터늄-16에 합치하는, 비닐이미다졸륨 메토클로라이드와 비닐피롤리돈의 공중합체), 및 GAFQUAT HS-100 (CTFA 지정 폴리쿼터늄-28에 합치하는, 비닐피롤리돈/메타크릴아미도프로필트리메틸암모늄 플로라이드 공중합체) 등의 중합체가 포함된다.

<272> 디알릴 말레에이트와 같은 다가불포화 단량체를 이용하여 화학적으로 가교결합시키는 것이 유용한 것으로 입증될 수 있다. 기타 적합한 가교결합제는 에틸렌기가 비닐기 (치환된 비닐기, 예를 들어, 이소프로페닐기 포함), 알릴기, 및/또는 메트알릴기 (이들 기는 질소 또는 산소 원자에 결합되어 있다)인 다중-에틸렌계 불포화 화합물이다. 본원에 사용된 바와 같은 비닐, 알릴 및 메트알릴기에는 치환된 유도체가 포함된다. 예시 화합물에는 디비닐, 디알릴 또는 디메트알릴 에스테르, 에테르, 아마이드 또는 우레아가 포함된다. 구체적인 예가 미국 특허 제5,225,473호 (Duan) 및 미국 특허 제4,931,282호 (Asmus et al.)에 기재되어 있다.

<273> 디알릴 말레에이트와의 공유 가교결합을 통하여 또는 선형 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 분말을 방사선 가교결합시킴으로써, 일정 범주의 가교결합된 PVP 물질을 제조하였다. 이들 기술 하에 제조된 가교결합된 PVP는 수용액 중에서 고도로 팽윤성이므로 점성 용액을 생성시키는 콜로이드성 입자를 생성시킬 수 있다. 이들 중합체는 또한 비이온성이고, 양이온성 부형제와의 상용성이 탁월하다.

<274> 음이온성의 팽윤성 중합체성 증점제가 유용할 수도 있다. 상기 언급된 바와 같이, 카르복실산 관능성 증강제를 포함하므로 보다 낮은 pH 하에서 제제화되는 향미생물성 조성물에 사용하기 바람직한 음이온성 중합체는 술폰산, 술포네이트, 포스폰산 또는 포스페이트 기를 갖는 중합체이다.

<275> 결합성 중합체.

<276> 결합성 중합체를 사용하여 본 발명의 조성물을 또한 증점시킬 수 있다. 이러한 중합체는 소수성 측쇄의 반 데르 발스 (Van der Waals) 결합 또는 소수성의 결과로서 증점된다. 상기 결합성 중합체는 이들의 분자량이 비교적 낮음에도 불구하고 점성 내지 겔화 수용액을 형성할 수 있다. 알코올 가용성인 중합체는 장쇄 소수성기를 부가함으로써 변형시킬 수 있다. 바람직한 부류의 결합성 중합체는 하나 이상의 공단량체가 16개 이상의 탄소 원자를 갖는 비이온성의 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한다.

<277> 한 예로는 생성물의 점도를 증강시키는 결합 기전을 활용하는 세틸 히드록시에틸셀룰로스 (이는 아쿠알론로부터 NATROSOL PLUS로서 입수가가능함)이다. 세틸 알킬기의 그래프트된 측쇄가, 이웃한 알킬 소수성 물질과 결합될 수 있다. 이들 중합체간 결합은 중합체의 증점화 효율 (viscosification efficiency)을 현격하게 증가시킬 수 있다. 보다 장쇄 알킬, 알케닐 및 아르알킬기가 적합할 수도 있다. 예를 들어, 바람직한 또 다른 결합성 중합체는 아르시토폴렉스 (Arsitoflex) HMB인데, 이는 암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/베헤네트-25 메타크릴레이트 크로스폴리머 (공급처: 클라리언트 코퍼레이션)이다.

<278> (5) 무용매 (Neat) 조성물

<279> 본 발명의 조성물은 무용매 형태로 또는 휘발성 용매 (이것은 신속하게 증발되어 무용매 조성물을 잔존시킴) 중에서 처치 부위에 전달될 수도 있다. 이러한 조성물은 고형물, 반고형물 또는 액상물일 수 있다. 조성물이 고형물인 경우, 향미생물성 성분 및/또는 증강제 및/또는 계면활성제를 임의로 미세피막 형성시켜, 전달을 지속시키거나 또는 용이하게 전달되는 분말 제조를 촉진시킬 수 있다. 별법으로, 기타 성분을 부가하지 않으면서 조성물을 미세한 분말이 되도록 미분화시킬 수 있거나, 또는 조성물이 분말 제조를 촉진시켜 주는 충전제 및 기타 성분을 임의로 함유할 수 있다. 적합한 분말에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜 등의 중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<280> 소수성 향미생물성 성분이 사용된 경우, 소수성 작용제를 중합체가 전혀 없는 유효량의 제1 용매에 용해시키는, 소수성 작용제의 미분화 방법 (예를 들어, 미국 특허 제6,746,635호에 기재된 방법)을 사용할 수도 있다. 소수성 작용제와 용매는 연속 상을 갖는 혼합물을 형성시킨다. 제2 용매에 이어 수용액을 상기 혼합물 내로 도입한다. 수용액을 도입하면, 소수성 작용제의 침전이 유발되고 평균 입자 크기가 1 마이크로미터 이하인 미분화 소수성 작용제의 조성물이 생성된다. 코 또는 기타 조직에 전달하는데 사용하기 위한 입자 크기는 적당한 부위로의 전달을 지시하기 위해 상당히 더 클 수도 있다. 예를 들어, 향미생물성 분말이 폐를 통과하지 않고서도 코, 비강 및/또는 인후에 전달되기 위해서는, 보다 큰 입자가 요구될 수 있다.

<281> 임의로 생체접착성 중합체를 무용매 조성물 뿐만 아니라 기타 물리적 형태에 가할 수 있다. 적합한 생체접착성 중합체의 수 많은 예가 국제공개공보 WO 93/21906에 논의되어 있다. 특히 관심있는 생체접착성 중합체 중의 대

표적인 것으로는 문헌 [H.S. Sawhney et al., in *Macromolecules*, 26: 581-587 (1993)]에 기재된 생침식성 히드로겔이 있는데, 이에 는 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알지네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)가 포함된다. 바람직한 중합체는 폴리아크릴산 (예를 들어, CARBOMER 중합체) 및 폴리(푸마르산-코-세바크산)이다. 기타 생체접착성 및 생침식성 중합체가 미국 특허 제6,746,635호에 기재되어 있다. 특히 바람직한 것은 약간 가교결합된 폴리아크릴산, 예를 들어, 상표명 CARBOPOL (공급처: BF 굿리치 (Goodrich)) 하에 시판되고 있는 것이다.

<282> 향미생물성 조성물은 적합한 고형 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜 등의 중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<283> 본 발명에 따르는 무용매 조성물은 적합한 추진체, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여, 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로솔 분무 표시 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로솔의 경우, 계량을 전달하기 위한 밸브를 장착시킴으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들어, 젤라틴 캡슐 및 카트릿지는 해당 화합물과 적합한 분말 기재 (예를 들어, 락토스 또는 전분)의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화할 수 있다. 당업자는 과도한 실험에 의지하지 않고서도 에어로솔을 제조하기 위한 각종 파라미터와 조건을 용이하게 결정할 수 있다. 흡입형 약물이 몇몇 실시양태에서 바람직한데, 이는 폐로 직접 전달되기 때문이다. 몇 가지 유형의 계량식 흡입기가 흡입 투여를 위해 적당히 사용된다. 이들 유형의 장치에는 계량식 흡입기 (MDI), 호흡-가동식 MDI, 무수 분말 흡입기 (DPI), MDI와 병용되는 스페이서/유지 챔버, 및 분무기가 포함된다. 에어로솔 전달 시스템을 제조하는 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 이러한 시스템은 해당 작용제의 생물학적 특성에 상당한 손상을 가하지 않을 성분을 활용해야 한다 (예를 들어, 문헌 [Sciarra and Cutie, "Aerosols," in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edition, 1694-1712 (1990)] 참조).

<284> 화합물은 직장 또는 질내 투여용 조성물, 예를 들어, 좌제 또는 정제 관장제, 예를 들어, 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제용 기제를 함유하는 것으로 제제화할 수도 있다.

<285> 점도

<286> 본 발명의 조성물의 점도는 최종 용도에 따라 달라진다. 조성물이 점이제와 같이 이강을 신속하게 침투하는 것이 의도되는 용도의 경우, 점도는 매우 낮은 것이 바람직하다. 또한, 이것은 육류, 과일, 채소, 달걀과 같은 식품 및 다수의 다른 식품의 표면을 처리하도록 의도된 조성물의 경우에도 그러할 것이다. 유사하게, 의학 기기, 바닥, 주방용 조리대 등과 같은 경질의 무생물 물체를 소독하도록 의도된 조성물의 경우, 조성물이 후막 뒤에 남는 것을 방지하기 위하여 점도가 비교적 낮은 것이 바람직하다. 이러한 용도의 경우, 점도는 500 cps 미만, 아마도, 100 cps 미만, 예를 들어 20 cps 미만일 수 있다.

<287> 그러나, 다수의 국소 용도에서 점도는 매우 높은 것이 바람직하다. 본 발명의 특정 바람직한 조성물은 국소적으로 적용하기 용이하도록 500 센티포이즈 (cps) 이상의 점도를 갖는다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 조성물의 점도가 1,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 10,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 20,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 50,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 75,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 100,000 cps 이상, 보다 더 바람직하게는 250,000 cps 이상 (심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높음)이다. 그러나, 특정의 적용 분야, 예를 들어 중이염 및 만성 부비동염을 치료하는 경우에는 보다 낮은 점도의 조성물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 중이염 질환 (중이염 또는 중이의 감염)은 점도가 1,000 cps 미만인 본 발명의 조성물을 코를 통하여 및 유스타키오관 내로 투여함으로써 보다 용이하게 치료할 수 있다. 점도는 본원에 기재된 점도 시험에 의해 측정한다. 바람직한 조성물은 32℃로 가온된 경우에도 상기 점도 한계치를 충족시킨다. 가장 바람직한 조성물은 35℃로 가온시키거나 37℃ 정도로 높게 가온시킨 후에도 상기 점도 한계치를 충족시킨다.

<288> 본 발명의 몇몇 실시양태에서는, 조성물의 점도가 본원에 기재된 점도 시험에 의해 측정된 경우에 20 cps 이상, 바람직하게는 100 cps 이상이다. 유주를 저하시킬 뿐만 아니라 장기간의 향미생물 활성을 보장하도록 영속성 (유체에 의해 제거되지 않도록 저항함)을 제공하기 위해서는 보다 높은 점도가 바람직하다.

<289> 전달 방법 및 장치

- <290> 본 발명의 향미생물성 조성물은 단일 복합 제제로 또는 여러 부분들로 의료 전문가에게 제공될 수 있다. 예를 들어, 특정 조성물을 2개 부분 (예를 들어, 2개의 별개의 용기 또는 동일한 용기의 2개의 별개 구획)에 제공할 수 있는데, 하나의 부분은 향미생물성 성분을 함유하고, 다른 한 부분은 증강제를 함유한다. 이러한 조성물의 기타 성분들은 2개 부분 중의 어느 하나와 합할 수 있다. 또 다른 한편, 기타 성분들을 제3의 부분에 포함시킬 수 있다.
- <291> 기타 실시양태에서는, 조성물을 2개 부분에 공급할 수 있고 향미생물성 성분을 동일 계내에서 만들 수 있다. 예를 들어, 지방 알코올을 히드록시산과 조합하고 에스테르로 전환시킬 수 있다. 이러한 에스테르화는 임의로 효소의 사용에 의해 부가될 수 있다. 이는 조직 상에서 또는 조직에 적용하기에 앞서 일어날 수 있다.
- <292> 본 발명의 실시예에 따르는 국소 처치 요법에는 본원에 기재된 조성물의 안전하고 유효한 양을, 감염되었거나 감염 위험률이 높은 피부, 상처 또는 점막, 특히 미생물 오염에 특히 감수성인 콧구멍 및 비내 통로 뿐만 아니라, 급성 및 만성 상처에 직접적으로 적용하는 것이 포함된다.
- <293> 본 발명의 조성물은 각종 기술을 이용하여 전달할 수 있다. 전형적으로, 조성물은 조직을 통하여 혈류 내로 전달되는 것과는 달리, 피부 및/또는 점막 조직 내로 침투할 수 있게 해주는 방식으로 피부 및/또는 점막 조직에 전달된다. 이는 해당 조성물을 처치가 필요한 부위에 국소적으로 집중시켜 준다. 이러한 전달은 처치하고자 하는 부위 상으로의 분무, 침지, 와이핑, 적가, 주입, 타워링 (toweling), 흡입 등에 의해 수행할 수 있다.
- <294> 본 발명의 방법에서는, 조성물이 포유류 조직 (예를 들어, 피부 및/또는 점막 표면)에 전달하기 적합한 제제로서 제공될 수 있다. 적합한 제제에는 크림, 젤, 발포제, 연고, 로션, 밤 (balm), 왁스, 연고제, 용제, 현탁제, 분산액, 유증수 또는 수증유 에멀전, 미소에멀전, 페이스트, 분말제, 오일, 로젠지, 거화제, 분무제 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <295> 조성물은 가압 용기로부터 분무할 수 있다. 압력은 외부 수단, 예를 들어 기계적 펌프의 사용을 통하여 용기를 압착시키거나 또는 추진체를 사용함으로써 공급할 수 있다. 적합한 추진체에는 클로로플루오로카본 (CFCs), 히드로클로로플루오로카본 (HCFCs), 히드로플루오로카본 (HFCs), 히드로플루오로에테르 (HFEs), 과불소화 알칸, 및 (C1-C5) 알칸, 예를 들어, 프로판 및 부탄 뿐만 아니라 산화질소 및 디메틸 에테르가 포함된다. 바람직한 추진체는 저급 알칸, 예를 들어 프로판, 부탄, 이소부텐 뿐만 아니라 HCFCs이다.
- <296> 포움으로서 전달되는 경우, 조성물을 통기성 투약기, 예를 들어, F2 핑거 펌프 포움 형성기 (Finger Pump Foamer) (공급처: 미국 플로리다주 소재 에어 스프레이 인터내셔널 폼파노 비치 (Air Spray International Pompano Beach))로부터 분배할 수 있다. 또 다른 한편, 상기 언급된 바와 같은 적합한 추진체를 사용하여 포움을 생성시킬 수 있다.
- <297> 몇몇 실시양태에서는, 본 발명의 조성물을 각종 소비자 제품, 예를 들어 탈취제, 샴푸, 샤워 젤, 세정제, 가정용 클리닝 제품 등으로 제제화시킬 수 있다.
- <298> 점도가 극히 높은 제제의 경우, 조성물을 처치하고자 하는 조직 내에 또는 조직 상에 놓아둠으로써 거의 고형 투여 형태로 전달할 수 있다. 예를 들어, 스타필로코쿠스 종을 박멸시키기 위해 작은 좌제 유형의 전달물을 전 비공 내에 놓아둘 수 있다.
- <299> 본 발명의 향미생물성 조성물을 접촉시키고자 하는 위치에 따라서, 당업자에게 널리 공지된 바와 같은 각종의 기타 투여 방식을 사용할 수 있다. 예를 들어, 종이염 질환 (예를 들어, 종이염 또는 종이의 감염)은 본 발명의 조성물을 코를 통하여 또는 유스타키오관 내로 투여함으로써 이들 조성물로 치료할 수 있거나, 또는 고막을 통하여 종이 내로 직접적으로 주입할 수 있다. 이러한 제제는 주사기의 도움 하에 또는 확산에 의해 고막을 횡단할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 침투제를 사용하여 고막을 가로지르는 확산을 증강시킬 수 있다. 향미생물성 에스테르 그 자체가 조직 및 다른 막, 예를 들어 고막을 가로지르는 조성물의 침투를 증강시킬 수 있다는 것을 인지한다.
- <300> 피부 또는 점막 조직에 적용하기 위해서는, 예를 들어 조성물을 접을 수 있는 용기, 예를 들어, 가요성 튜브, 취입/충진/밀봉 용기, 파우치, 캡슐 등으로부터 조직에 직접적으로 적용할 수 있다. 이러한 실시양태에서는, 일차 용기 자체를 사용하여 조성물을 조직 상으로 직접적으로 투약할 수 있거나, 또는 이를 사용하여 조성물을 별개의 투약기 상으로 투약할 수 있다. 예를 들어, 코 또는 국소 조직에 전달하기 위해서는, 조성물을 튜브로부터 직접적으로 투약하고; 코 외부로 함께 반복해서 압착시키고, 튜브 끝으로 와이핑하거나 또는 별개의 장치,

예를 들어, 압설기, 면, 레이온, 또는 기타 천연 또는 합성 섬유계 면봉으로 와이핑하는 것을 포함한 수 많은 수단에 의해 확산시킬 수 있다.

- <301> 발포 팁, 브러쉬 등을 수반한 국소기구 (applicator)를 포함한 기타 적용 장치가 적합할 수도 있다. 중요하게는, 이러한 국소기구가 필수량의 조성물을 조직에 전달할 수 있어야만 한다. 따라서, 대부분의 경우에 국소기구용 장치, 예를 들어 웹 및 면봉을 국소기구 웹 상에 무수 웹 중량을 기준으로 하여 50 중량% 초과, 바람직하게는 100 중량% 초과하여 도포한다 (면봉 상에서는 이것이 웹 중량 만을 포함하며 국소기구 스틱 중량을 포함하지 않는다).
- <302> 접을 수 있는 용기는 수 많은 단일 층, 적층 또는 공압출 구조물로 만들 수 있다. 구조물 재료에는 폴리올레핀, 예를 들어, 저밀도, 중밀도 또는 고밀도 폴리에틸렌 (이에는 저밀도 및 선형 저밀도 폴리에틸렌이 포함된다), 폴리프로필렌 뿐만 아니라 에틸렌 및/또는 프로필렌과 기타 극성 또는 비-극성 공단량체의 공중합체; 폴리아미드, 예를 들어, 나일론; 폴리에스테르, 예를 들어, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트; 폴리우레탄; 폴리아크릴레이트 등이 포함될 수 있다. 몇몇 구조물에서는, 해당 제제의 1중 이상의 성분이 증발되는 것을 방지하기 위한 장벽 물질을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 장벽 물질에는 폴리에스테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 등), 불소화 층, 예를 들어, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE, 예를 들어, TEFLON), 폴리아미드 (예를 들어, 나일론), 클로로트리플루오로에틸렌 (ACLAR), 폴리비닐리덴 플루오라이드 뿐만 아니라 과불소화 단량체와 부분적으로 불소화된 단량체의 공중합체, 예를 들어, 테트라플루오로에틸렌/헥사플루오로프로필렌/비닐리덴 플루오라이드의 공중합체 [THV 플루오로열가소성 물질 (공급처: 디네온 컴파니 (Dyneon Company))], 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드 (PVDC, 예를 들어, SARAN HB), 에틸렌 비닐 알코올 (EVOH), 폴리올레핀 (예를 들어, 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 이들의 조합물)이 포함된다. 배향 및 2축 배향 중합체가 특히 바람직할 수 있다.
- <303> 특히 바람직한 장벽 구조물에는 금속 박막 장벽, 예를 들어, 알루미늄 박막 적층물, 폴리에스테르 및 폴리올레핀의 HDPE, PET, PETG, PEN 적층물 (특히 PET/HDPE 또는 HDPE/PET/HDPE), PET 및 EVOH의 적층물, 2축 배향 나일론, PVDC, 나일론/EVOH/나일론 (OXYSHIELD OUB-R), 클로로트리플루오로에틸렌 및 이의 적층물, 세라믹 층 [이에는 이산화규소 (SiO_x : 여기서, x는 0.5 내지 2, 바람직하게는 1 내지 2이다) 피복된 열가소성 물질이 포함된다], 및 세라믹 피복된 PET (CCL Container/Tube Division, Oak Ridge, NJ로부터 입수가 가능한 CERAMIS)가 포함된다.
- <304> 본 발명의 조성물은 피임 기구, 횡경막 및 고형 매트릭스, 예를 들어, 탐폰, 면 스폰지, 면봉, 발포 스폰지 및 좌제 등의 전달 장치를 사용하여 점막 표면에 적용할 수 있다.
- <305> 따라서, 본 발명의 조성물은, 예를 들어 천, 스폰지, 종이 제품 (예를 들어, 종이 타월, 작은 종이 수건 및 와이프), 탐폰, 언더캐스트 패딩 (undercast padding), 및 치실로부터 전달할 수도 있다.
- <306> 몇몇 실시양태에서는, 국소기구를 사용하여 상기 장치 및/또는 향미생물성 조성물을 적당한 위치, 예를 들어 질, 비강, 직장 등의 점막 표면 상에 놓아둘 수 있다. 이러한 국소기구의 예에는, 예를 들어 탐폰이나 좌제를 삽입하기 위해 통상적으로 사용되는 카드보드 또는 플라스틱 튜브 국소기구가 포함된다.
- <307> 본 발명의 조성물은 조직에 전달하기 위한 각종 기질로부터 전달할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 조직과 접촉하는 경우에 조성물의 적어도 일부를 조직에 전달해주는 와이프 또는 패드로부터 전달할 수 있다. 비강에 적용하기 위해서는, 조성물을 부직 면봉, 예를 들어, "Q-팁" 브랜드 면봉에 의해 발포체 팁 국소기구 등 내로 공급할 수 있다. 이러한 기질을 사용하여 본 발명의 조성물을 거의 즉시 전달할 수 있거나 또는 조직과 접촉한 채로 둘 수 있다. 예를 들어, 관상 형태의 기질은 적합한 국소기구를 사용하여 전비공에 전달하고, 이러한 전비공 내에 잔존시킬 수 있다. 환자가 코를 통하여 자유로이 호흡할 수 있도록 하면서 활성 물질을 전달할 수 있게 장치를 고리 모양으로 고안한다.
- <308> 또한, 본 발명의 조성물을 포유류 조직 (예를 들어, 피부, 점막, 상처 등)과 접촉하는 의료 기구 상에 도포할 수 있다. 이러한 기구의 예에는 카테터, 예를 들어 요로 카테터 및 혈관 진입로 카테터가 포함된다.
- <309> 본 발명의 향미생물성 조성물은 경우에 따라 추가의 제어 방출 (앞서 논의된 조성물에 의해 제공된 것은 제외함)을 위해 제제화할 수 있다. 예를 들어, 향미생물성 성분을 상용성 리포솜, 미소캡슐, 미소환제, 마이크로비드, 및/또는 미소구체, 예를 들어, 다당류, 한천, 전분 및 전분 유도체, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 천연 중합체, 및 합성 중합체, 예를 들어, 폴리올레핀 (예를 들어, 폴리에틸렌

및 폴리프로필렌), 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트 등 뿐만 아니라 무기 재료, 예를 들어, 점토 및 제올라이트로부터 만든 것으로 제제화할 수 있다. 향미생물성 성분은 또한, 오일이 유기 오일 또는 실리콘 기재 오일인 유중수중유 에멀전 또는 수중유중수 에멀전 등의 다중 에멀전으로 제제화시킬 수 있다. 또한, 수용성 또는 수팽윤성 중합체를 가용성 또는 팽윤된 상태로 향미생물성 지질과 합하고, 건조시킨 다음, 이를 각종 조성물에 가하여 방출을 추가로 지속시킬 수 있다. 향미생물성 지질을 장기간 방출시키는 것이 요망되는 경우, 이러한 향미생물성 지질이 용해되는 소수성 성분을 혼입시키는 것이 유용할 수도 있다.

<310> 본 발명의 실시예에 따르는 국소 향미생물성 처치 섭생에는 본원에 기재된 조성물의 유효량을, 감염되었거나 감염 위험률이 높은 포유류 조직 (특히, 피부 또는 점막), 특히 미생물 오염에 특히 감수성인 콧구멍 및 비내 통로에 직접적으로 적용하는 것이 포함된다. 본 발명의 조성물은 각종 기술을 이용하여 전달할 수 있다. 전형적으로, 조성물은 조직을 통하여 혈류 내로 전달되는 것과는 달리, 포유류 조직 내로 침투할 수 있게 해주는 방식으로 포유류 조직 (특히, 피부 및/또는 점막 조직)에 전달된다. 이는 해당 조성물을 처치가 필요한 부위에 국소적으로 집중시켜 준다. 이러한 전달은 처치하고자 하는 부위 상으로 분무, 침지, 와이핑, 적가, 주입, 타워링함으로써 수행할 수 있다.

<311> 본 발명의 조성물이 일반적으로 60 몰% 초과와 폴리에틸렌 옥시드를 갖는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 특성의 폴록사머 블록 공중합체 (예를 들어, 바스프 코포레이션으로부터 상표명 PLURONIC F127 및 F108 하에 시판되고 있는 것) 뿐만 아니라 특성의 변형 셀룰로스 중합체를 포함하고 이를 국소 적용하는 경우, 예를 들어 열 유도된 겔화가 발생할 수 있다. 따라서, 목적하는 적용 효과를 가져다 주기 위해 본 발명의 조성물 내에 사용하기 위한 각종 성분들을 선택할 수 있다.

<312> 적용 용량 및 횟수는 처치하고자 하는 상태, 향미생물성 성분 및 증강제의 농도, 사멸시키고자 하는 미생물 등을 포함한 많은 요인들에 의해 좌우될 것이다. 전형적으로, 조성물은 대부분의 적용에 대해, 조직 1 평방센티미터당 10 밀리그램 (mg/cm²) 이상, 바람직하게는 조직 1 cm²당 20 mg 이상, 보다 바람직하게는 조직 1 cm²당 30 mg 이상, 가장 바람직하게는 조직 1 cm²당 50 mg 이상의 투여량으로 전달될 것이다. 1일 이상 동안 매일 1회 또는 수회 (예를 들어, 2 내지 4회) 적용할 수 있다. 전형적으로, 조성물을 1 내지 7일 동안 매일 1 또는 2회 적용한다. 예를 들어, 전비공의 집락 제거를 위해서는, 적용된 콧구멍당 0.25 그램 (g)의 용량이 1 내지 5일 동안 매일 1 내지 3회 필요할 수 있다. 농가진을 치료하는 데에는 적용된 조직 15 cm²당 0.5g (조직 1 cm²당 33 mg)을 3 내지 10일 동안 매일 1 내지 3회 적용하는 것이 요구될 수 있다.

<313> 추가의 향미생물성 성분 및 전달 시스템

<314> 본 발명은 또한, 향미생물성 성분 (예를 들어, 향미생물성 지질 뿐만 아니라 기타 향미생물제, 특히 방부제)에 대한 전달 시스템을 제공한다. 이러한 전달 시스템은 소수성 성분과 친수성 성분을 포함하는데, 여기서 조성물의 점도는 500 cps 이상이고, 추가로 소수성 성분이 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성한다. 또 다른 한편, 상기 전달 시스템은 소수성 성분, 친수성 성분 및 계면활성제를 포함하는데, 여기서 소수성 성분이 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성한다.

<315> 이러한 전달 시스템 (즉, 조성물)을 사용하여 향미생물성 성분을 전달하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법은 소수성 성분과 친수성 성분을 포함하는 조성물 (여기서 조성물의 점도는 500 cps 이상이고, 추가로 소수성 성분이 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성함)을 특정 표면에 적용하는 것을 포함한다. 별법으로, 상기 방법이 소수성 성분, 친수성 성분 및 계면활성제를 포함하는 조성물 (여기서, 소수성 성분이 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성함)을 특정 표면에 적용하는 것을 포함한다.

<316> 이러한 전달 시스템에서는, 향미생물성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 향미생물성 성분이 포함될 수 있다. 또 다른 한편 (또는 부가적으로), 향미생물성 성분에는 기타 향미생물제, 특히 기타 방부제가 포함될 수 있다. 적합한 방부제의 예에는, 예를 들어 과산화물, (C6-C14) 알킬 카르복실산 및 알킬 에스테르 카르복실산, 향미생물성 천연 오일 (현재 계류중인 본 출원인의 양수인에 의해 2004년 9월 7일자로 출원된 미국 특허원 제 10/936,133호에 기재된 바와 같은 것); 할로젠화 페놀, 디페닐 에테르, 비스페놀 (이에는 p-클로로 m-크실레놀 (PCMX) 및 트리클로산이 포함되지만, 이에 한정되지 않음), 및 할로젠화 카브아닐리드 (현재 계류중인 본 출원인의 양수인에 의해 2004년 9월 7일자로 출원된 미국 특허원 제 10/936,171호에 기재된 바와 같은 것); 디글루코네이트, 디아세테이트, 디메토솔페이트 및 디아세테이트 염; 중합체성 4급 암모늄 화합물, 예를 들어, 폴리헥사메틸렌비구아니드; 은 및 각종 은 착물; 소분자 4급 암모늄 화합물, 예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드 및 알킬 치환된 유도체; 디-장쇄 알킬 (C8-C18) 4급 암모늄 화합물; 세틸피리디늄 할라이드 및 이의 유도체; 벤즈에토늄 클로라이드 및 이의 알킬 치환된 유도체; 및 옥테니딘 (현재 계류중인 본 출원인의 양수인에 의해 2004년 9월 7

일자로 출원된 미국 특허원 제10/936,135호에 기재된 바와 같은 것); 및 이들의 상용성 조합물이 포함된다.

<317> 특정 실시양태에서, 본 발명의 방부제는 다가 알코올의 (C7-C12) 포화 지방산 에스테르, 다가 알코올의 (C12-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알코올의 (C7-C12) 포화 지방 에테르, 다가 알코올의 (C12-C22) 불포화 지방 에테르, 이들의 알콕실화 유도체 (여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알코올 1몰 당 5몰 미만의 알콕시드를 가짐), 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 지질 방부제와 임의로 조합될 수 있되, 단 수크로스 이외의 다가 알코올의 경우, 에스테르는 모노에스테르를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하고, 수크로스의 경우 에스테르는 모노에스테르, 디에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르, 디에테르 또는 이들의 조합물을 포함한다. 이러한 부류의 유용한 방부제에 대해서는 출원인의 계류중인 출원 "항미생물성 조성물 및 사용 방법 (Antimicrobial Compositions and Methods of Use)" (미국 공보 제2005/0089539-A1호)에 추가로 기재되어 있다.

<318> 본 발명의 항미생물성 에스테르는 또한 화장품 및 제약 조성물에서 방부제로서 사용될 수 있다. 이러한 물질은 특히 에스테르의 가수분해가 덜 중요한 제제, 즉 조성물이 5 내지 9, 바람직하게는 6 내지 8의 pH를 갖는 수성 조성물 중에 물이 거의 또는 전혀 없는 제제에 특히 적합하다. 항미생물성 에스테르는 혼합 또는 제조 동안 안전하고 효과적인 수준으로 식품 조성물, 화장품, 약물 등에 방부제로서 첨가된다. 화장품 및 제약물의 방부제의 경우, 효과적인 수준은 미국 약전, USP 26, 2003의 USP 61에 설정된 미생물 한계 시험 (Microbial Limits Test)에 따라 정의된다. 바람직한 실시양태에서, 항미생물성 에스테르(들)는 첨가제 조성물에 보호될 조성물의 약 0.025 내지 3 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.025 내지 약 1 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.05 내지 약 0.5 중량%의 농도로 존재한다. 또한, 상기 논의된 증강제 대 항미생물성 에스테르의 비로 증강제가 존재할 수 있다.

<319> 상기한 바람직한 수준은 첨가제 조성물의 제제에 관한 것임을 인지할 것이다. 최종 보호될 식품, 화장품, 약물 조성물 등에 사용되는 이러한 조성물의 안전하고 효과적인 수준은 식품의 유형, 화장품의 기재, 약물의 치료 방식 등을 비롯한 호스트의 인자에 따라 달라지며, 최종 생성물에 첨가될 방부제 조성물의 최종 농도, 즉 양의 결정은 당업자에게 달려있다. 그러나, 일반적으로, 본 발명의 첨가제 조성물은 최종 생성물에 약 0.01 내지 약 10%의 농도로 본 발명의 보호될 식품 조성물에 도달하도록 첨가된다.

<320> 본원에 제공된 (특히 증강제, 계면활성제, 기타 첨가제, 및 이러한 조성물의 제조 방법과 관련한) 예시 실시양태에 관한 상세한 설명에서 항미생물성 에스테르 성분을 구체적으로 지칭하긴 하였지만, 이러한 설명이 기타 방부제에도 마찬가지로 적용된다.

실시예

<321> 본 발명의 목적 및 이점은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이러한 실시예에 기재된 특정 물질 및 그의 양 뿐만 아니라, 기타 조건 및 상세한 사항은 본 발명을 부당하게 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

<322> **시험 프로토콜**

<323> **항미생물성 사멸률 시험**

<324> 항미생물성 조성물을 대상으로 하여, 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) ATCC #33593 (아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection) (미국 미들랜드주 록크빌 소재)으로부터 시판됨), 및 에스케리차 콜라이 (이. 콜라이), ATCC #11229의 시험용 배양물로 공격(challenge)하였다.

<325> 세균 배양물 제조:

<326> 세균을 35℃ 하에 18 내지 24시간 동안 트립신 처리된 콩 육즙 (Tryptic Soy Broth: TSB) [디프코 (Difco) (미국 미시건주 디트로이트 소재)로부터 시판중임]에서 성장시켰다. 0.3 밀리리터 (ml) 배양 현탁물을 트립신 처리된 콩 한천 플레이트 표면 상에 확산시키고, 이를 35℃ 하에 18 내지 24시간 동안 배양하였다. 3 ml의 TSB를 부가함으로써 유리 L-막대를 이용하여 한천 플레이트로부터 세균성 세포를 수거하고, 이를 스냅 캡 5 ml 폴리프로필렌 배양 튜브 내로 옮겼다. 이로써 생성된 세포 현탁물을 작동 배양물로 칭하였다.

<327> 액상물 시험 과정:

<328> 자기 교반봉을 함유하는 25 ml 삼각 플라스크에 20.0 ml의 액상 항미생물성 조성물을 충전시켰다. 이 플라스크를 교반 장비가 장착된 온도 제어 수욕에 놓아두었다. 자기 교반기를 작동시키고, 조성물의 온도를 23℃ ± 2℃로 조정하였다.

- <329> 세균을 조성물에 노출시킴:
- <330> 각 노출을 시작하는 시점에, 0.1 ml의 시험될 작동 배양물을 항미생물성 조성물에 부가하였다. 노출 시간은 1 분, 3분, 5분 및 10분이었다. 각 노출을 종결하는 시점에, 1 ml의 현탁물을 23℃ 하에 9 ml 레텐 (Letheen) 육즙 (공급처: 미국 일리노이주 바타비아 소재 VWR 사이언티픽 (VWR Scientific))을 함유하는 시험용 튜브에 옮겼다. 와동시킨 후, 1 ml를 9 ml 레텐 육즙 튜브 내로 옮김으로써, 중화된 10^{-1} 세포 현탁물을 추가로 희석시켜 10^{-2} 가 되도록 하였다. 2개의 희석물 각각으로부터 0.1 ml 부피를 TSA 플레이트 상에 플레이팅하고, L-막대를 이용하여 확산시켜 10^{-2} 및 10^{-3} 희석물을 생성시켰다. 이 플레이트를 35℃ \pm 2℃ 하에 48시간 동안 배양하고, 집락 형성 단위 (CFU)를 계수하고 기록하였다. 각 조성물의 3 내지 5개 복제 샘플을 사용하여 상기 과정을 반복하였다. 희석시킨 세균성 현탁물을 이중으로 플레이팅하였다.
- <331> 데이터 분석:
- <332> 미생물 사멸률은 \log_{10} 감소로서 보고하였는데, 이는 초기 접종물 계수치의 \log_{10} 과, 조성물 또는 조성물의 성분에 1분 (T_2), 3분 (T_3), 5분 (T_5) 및 10분 (T_{10}) 간격으로 노출시킨 후 접종물 계수치의 \log_{10} 간의 차이를 산정함으로써 결정하였다.
- <333> 선택된 희석 수준 하에서의 2개의 이중 플레이트를 평균내고, 초기 접종물 계수치를 다음 식을 이용하여 산정하였다:
- <334> 초기 접종물 계수치 = T_0 = 복제물의 평균 CFU x 1/희석 수준 x 0.005
- <335> 여기서는, 샘플 접종물을 희석시켰다 (10 ml 조성물 중의 0.1 ml; 초기 접종물은 0.1 ml/10 ml 정도 감소하였는데, 이는 0.010에 해당된다).
- <336> 매 시간 각 유기체의 시험 플레이트에 대해서는, 모든 10^{-2} 및 10^{-3} 플레이트 상의 CFU를 계수하였다. 25 내지 250의 계수치를 나타내는 희석 수준을 결정하였다. 선택된 희석 수준 하에서의 2개의 이중 플레이트를 평균내고, 소정의 시간에서의 시험 플레이트 계수치를 다음 식을 이용하여 산정하였다:
- <337> T_1, T_3, T_5 및 T_{10} = 3개 복제물의 CFU x 1/희석 수준
- <338> 여기서, 3개 복제물의 플레이트 계수치는 각각 2분, 5분 및 10분 간격으로 한 것이다.
- <339> 조성물에 대해서는, T_0, T_1, T_2, T_5 및 T_{10} 의 십진법에 대수를 취하고, 다음 식을 이용하여 log 감소를 결정하였다:
- <340> 1분 하에서의 log 감소 = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_1$
- <341> 3분 하에서의 log 감소 = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_3$
- <342> 5분 하에서의 log 감소 = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_5$
- <343> 10분 하에서의 log 감소 = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_{10}$
- <344> 상기 복제물의 평균치는 매 시간 하에서의 log 감소를 평균냄으로써 산정하였다.
- <345> 표준 희석 과정이 대부분의 희석물 플레이트에서 계수하기에 너무 많은 집락을 갖도록 할 경우, 검출 상한치의 평가는 초기 접종물 및 희석물을 기초로 계산된다. 이 수는 한계치 미만의 결과로 기록되며, 예를 들어 < 2.04는 2.04가 가능한 log 감소의 최고 수준을이지만, 그 값이 0 만큼 작을 수 있다는 것을 의미할 것이다.
- <346> **기체 크로마토그래피를 이용한 순도 및 숙성 연구**
- <347> 이 방법을 사용하여 항미생물성 지질의 순고를 시험하거나 숙성 후 조성물의 화학적 안정성을 조사하였다. 항미생물성 조성물을 준비하고, 이를 잘 혼합된 액체 상태로 유지시켰다.
- <348> 조성물 중 항미생물성 지질의 시험 농도:
- <349> 조성물이 실온에서 고형물 또는 액체일 경우, 이것을 가온시키는 동안 개개의 바이알에 따라 부어

고형화시켰다. 숙성 시험의 경우, 제로 시간 (T_0) 바이알을 4℃ 하에 냉장시키고, 기타 바이알은 LAB LINE 케도 환경 배양기 내에 놓아둔 다음, 23℃ 또는 40℃ 및 65℃ 하에 200 RPM으로 배양하였다. 65℃ 하에 배양된 조성물은 액체 상태였다. 이들 조성물을 진탕하면서 또는 진탕하지 않으면서 배양하여, 진탕이 항미생물성 지질의 손실에 기여하였는지를 알아보았다. 각 조성물의 1개 바이알을 7일 후 및 4주 후에 꺼냈다. 이들을 꺼낸 후, 이것이 고형화될 때까지 진탕시키고, 검정할 때까지 4℃ 하에 냉장시켰다.

<350> 모든 추출에 사용된 내부 표준물은 클로로포름 중의 0.4 mg/ml 모노데실 글리세롤 (GMC_{10}) (공급처: 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich))을 함유하였고, 이를 제조한 다음, 청정한 유리병에 저장하고 TEFLON 라이닝 스크류 캡으로 밀봉시켰다. 검정 시점에, 메탄올을 스톡 표준물과 함께, 2부 클로로포름 대 1부 메탄올의 비율로 혼합하여, GMC_{10} 이 0.267 mg/ml인 스톡 내부 표준물을 수득하였다.

<351> 표준물이 이용가능할 경우, 다음의 과정을 사용하였다. 표준물이 이용가능하지 않을 경우, 백분율은 중량%이었다. 표준물이 이용가능할 경우, 18 mg의 표준물을 용기 칭량된 10 ml 부피측정용 플라스크에 가하고, 정확한 중량을 기록하며, 표시한 부분에 스톡 내부 표준물을 충전시킨 다음, 잘 혼합함으로써, 스톡 표준물 (1.8 mg/ml)을 제조하였다. 용액을 청정한 유리 바이알에 옮기고 TEFLON 라이닝 스크류 캡으로 밀봉시켰다.

<352> 다음 도식에 따라서 부피측정용 피펫, 추가의 스톡 내부 표준물 및 청정한 유리 바이알을 사용하여 작동 표준물을 희석시켰다:

표준물 수준	표준물	표준물의 부피	내부 표준물의 부피	항미생물성 지질 표준물 (mg/mL)
1	스톡	5	5	0.9
2	표준물 1	2	4	0.3
3	스톡	1	8	0.2
4	표준물 3	3	3	0.1

<353>

<354> 상기 희석물을 청정한 유리 바이알에 저장하고 TEFLON 라이닝 스크류 캡으로 밀봉시켰다.

<355> 모든 시험 샘플 및 매트릭스를 검정하기 전에 실온에 도달하도록 하였다. 이들을 청정한 유리 막대로 교반시킴으로써 잘 혼합하였다. 눈금이 있는 피펫과 7 내지 8 ml를 수용하는 청정한 유리 바이알을 사용하여, 추출 과정을 다음과 같이 수행하였다. 숙성된 각 조성물의 50 mg 삼중 샘플을 용기 칭량된 바이알에 가하고, 정확한 중량을 기록하였다 (비말 크기가 보다 큰 에멀전인 샘플의 경우, 균일한 샘플을 보장하기 위해 보다 큰 샘플이 필요하였다. 이러한 경우, 보다 큰 샘플 크기를 수득하고, 이에 비례해서 처리하였다). 이에 5.0 ml의 내부 표준물을 가하였다. 샘플이 용해될 때까지 또는 심지어 분산될 때까지 샘플을 혼합한 다음, 1.7 ml의 0.4 중량 % 염화칼륨 용액을 각각에 가하였다. 바이알에 캡을 씌우고, 1분 동안 와동시킨 다음, 2개의 청정한 상이 생성될 때까지 (3 내지 5분) 임상 원심분리기 (IEC) 상에서 고속으로 원심분리시켰다. 보다 높은 쪽 상을 통하여 삽입시킨 파스테르 피펫을 이용하여 흡입시킴으로써, 보다 낮은 쪽 상 (유기)을 보다 높은 쪽 상 (수성)으로부터 격리시켰다. 샘플을 건조시키기 위해, 이를 소량 [대략 200 밀리그램 (mg)]의 황산나트륨을 함유하는 제2 바이알에 옮겼다. 이어서, 일부를 GC 분석하기 위해 오토 샘플러에 옮겼다.

<356> 4개의 표준물 각각의 단일 추출물을 샘플과 동일한 방식으로 만들었는데, 단 50 mg의 제제 매트릭스 (항미생물성 지질 없이 제제화시켰는데, 그 차이는 또 다른 성분 (일반적으로 제제 중 비히클)을 이용하여 보완하였음)를 각 추출용 바이알에 가한 다음, 작동 표준물 각각의 5.0 ml에 가하였다. 내부 표준물 블랭크 뿐만 아니라 어떠한 내부 표준물도 수반하지 않은 샘플 매트릭스를 또한 추출하였다.

<357> 분석 순서는 다음과 같다: 16개 주사물 마다 그리고 종결시 (수준 2 표준물), 내부 표준물 블랭크, 표준물 (가장 낮은 것에서부터 가장 높은 것 순으로), 용매 블랭크, 샘플 (무작위 순서) 및 교정 체크물. 각 샘플과 표준물은 1회 주사하였다.

<358> 기체 크로마토그래피 조건은 다음과 같다:

<359> 기기: HP 5890 또는 6890

- <360> 칼럼: 15 미터 ZB-5, 0.25 마이크론 (μ) 필름 0.25 mm ID
- <361> 캐리어: He, $1.52 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ (22 파운드/평방 인치 (psi)) 정압 (6890-정상 유속 1 밀리리터/분 (ml/min))
- <362> 주사액: 1.5 마이크로리터 (μl) 스플릿 1:60, 주사기 온도 300°C
- <363> 라이너: SILTEK 불활성화 유리 울을 수반한 Restek SILTEK 불활성화 라이너 (Cat. No. 22406-213.5)
- <364> 프로그램: 50°C 초기, 분당 7°C 로 200°C 까지 상승시키고, 분당 20°C 로 300°C 까지 상승시키며, 10분 동안 유지 시킴
- <365> 검출기: 300°C 하의 FID.
- <366> 각 시점의 삼중 샘플을 준비하고 이를 1회 분석하였다. 표준 곡선을 이용하여, 향미생물성 지질/내부 표준물의 면적비 (GMC_{10})를 mg 향미생물성 지질/샘플로 전환시킨 다음, 이를 샘플 중량 (100 mg)으로 나누고, 이에 100을 곱하여 샘플 중에서의 향미생물성 지질의 중량%를 획득하였다. 이어서, 삼중 샘플 각각으로부터의 중량%를 평균내고, 표준 편차를 수득하였다.
- <367> 분석 범위 전반에 걸쳐 상관 계수 $R > 0.99$ 를 수반한 우수한 선형성이 획득되었다.
- <368> 순도를 조사한 샘플을 클로로포름으로 약 2 mg/mL 로 희석하였다. 표준물이 이용가능할 경우, 그것도 조사하였다. 분석에 영향을 미치지 않을 때 내부 표준물을 첨가하였다. 적합한 내부 표준물은 GMC_{10} 또는 키스타필 (CHYSTAPHYL) 98 (미국 마이애미주 켄톤 소재 케믹 랩스 (Chemic Labs)로부터 입수가가능함)이었다.
- <369> 성분 용어집

약어	상표명	설명	공급원/주소
DOSS	50%DOSS	PEG-400 중 50% 디옥틸 나트륨 술포숙시네이트	시테크 인더스트리즈 (Cytec Industries)/미국 뉴저지주 웨스트 패터슨
EDTA	EDTA (Na) ₂	에틸렌디아민 테트라아세트산의 나트륨염	더블유.알. 그레이스 (W.R. Grace)/미국 뉴햄프셔주 나슈아
PLURONIC	플루로닉 (PLURONIC) P-65	폴록사머/프로필렌 옥시드와 에틸렌 옥시드의 블록 공중합체	바스프 코포레이션 (BASF Corp.)/미국 뉴저지주 파르시페니
	세라필 (CERAPHYL) 31 ISP	라우릴 락테이트 48%	ISP/미국 일리노이주 롬바드
	펠레몰 (PELEMOL) LL-Phoenix	라우릴 락테이트 75%	페오닉스 케미칼 (Phoenix Chemical)/미국 뉴저지주 슌머빌
	크리스타프 (CHRYSTAP) HYL 98	라우릴 락테이트 98%	케믹 랩스/미국 마이애미주 켄톤
	푸라솔브 (PURASOLV) EHL	2-에틸헥실락테이트	푸락 아메리카 (Purac America)/미국 일리노이주 린콜른셔
	데르몰 (DERMOL) OL	올레일 락테이트	알조 (Alzo)/미국 뉴저지주 사이레빌
	데르몰 TDSA	트리데실 살리실레이트	알조/미국 뉴저지주 사이레빌
	데르몰 ML	미리스틸 락테이트	알조/미국 뉴저지주 사이레빌
IPA		이소프로판올 알코올, 시약 등급	VWR 인터네셔널 웨스트 체스터 (VWR International West Chester)/미국 펜실베이니아주

- <371> 실시예 1 내지 6 및 비교예 A

표 1에 나타난 성분들을 사용하여 항미생물성 조성물을 제조하였다. DOSS 및 EDTA를 물에 첨가하고, 혼합하여 용해시켜 용액을 형성하였다. 그 다음, IPA 및 PLURONIC을 첨가하고, PLURONIC이 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 마지막으로, 에스테르를 첨가하여 시험 제제를 형성하였다. 표 1의 모든 제제는 열거된 성분들 이외에, 10% PLURONIC, 1% DOSS 및 10% 이소프로필 알코올을 함유하였으며, 제제의 나머지 부분은 물이 구성하였다.

표 1.				
실시에 번호	에스테르	에스테르 순도 (GC에 의한 중량%)	중량% 에스테르	EDTA
1	크리스탈릴 98- 라우릴 락테이트	>98	3	0.2
2	크리스탈릴 98- 라우릴 락테이트	>98	1	0.2
3	크리스탈릴 98- 라우릴 락테이트	>98	3	0
4	테르몰 ML- 미리스틸 락테이트	61	3	0.2
비교예 A	없음		0	0.2
5	테르몰 OL-올레일 락테이트	65	3	0.2
6	테르몰 TDSA- 트리테실 살리실레이트	ND*	3	0.2

* 이 화합물에 대한 GC 결과는 매우 넓은 피크였다. 개별 피크는 검출될 수 없었다. 샘플이 순수하지 않았다. 항미생물성 사멸 시험을 사용하여 실시예 1 내지 4 및 비교예 A의 조성물을 평가하고, 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2. 10분 노출 시간에서 항미생물성 사멸 시험 결과	
시험된 실시예 제제	스타필로코쿠스 아우레우스 (ATCC 33593)의 log 감소 초기 접종물 8.26 log
1	3.58
2	2.5
3	<2*
4	2.5
비교예 A	<2*
5	<2*
6	<2*

* <2의 기재는 높은 초기 접종물, 및 시험 시간 동안의 항미생물 활성의 부재에 기인한 것이며, 이것은 최고 희석율 플레이트 상에서도 계수하기에 너무 많은 집락 수가 생기게 하였다. 이것은 정확한 log 감소의 측정을 방해하였다. log 감소는 약 0 내지 2 log였다. 대략 2 log가 검출의 하한이었다.

실시예 7 내지 11 및 비교예 B

표 3에 나타난 성분들을 사용하여 항미생물성 조성물을 제조하였다. IPA를 함유하는 제제의 경우, 과정은 다음과 같았다. DOSS, PLURONIC P65 및 지질 에스테르를 IPA에 첨가하고, 혼합하여 용해시킴으로써 용액을 형성하였다. 그 다음, EDTA를 물에 첨가하고, EDTA가 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 그 후, 에스테르 함유 IPA 용액을 생성된 수용액에 첨가하여 시험 제제를 형성하였다. IPA를 함유하지 않는 제제의 경우, 혼합 과정은 실시예 1에 기재된 바와 동일하였다. 표 3의 모든 제제는 열거된 성분들 이외에 10% PLURONIC을 함유하였

으며, 제제의 나머지 부분은 물이 구성하였다.

표 3.			성분(중량%)			
실시에 번호	에스테르	GC에 의한 에스테르 순도	에스테르	IPA	DOSS	EDTA
7	라우릴 락테이트 (CERAPHYL 31)	48	3	10	1	0.2
8	라우릴 락테이트 (PELEMOL LL)	75	3	10	1	0.2
9	라우릴 락테이트 (PELEMOL LL)	75	3	0	0	0
10	2-에틸헥실락테이트	Nd	3	10	1	0.2
11	2-에틸헥실락테이트	Nd	3	0	0	0
비교예 B	없음	Na	0	10	1	0.2

nd=측정되지 않음. na=이용가능하지 않음.

항미생물성 사멸 시험을 사용하여 실시예 7 내지 11의 조성물을 평가하고 결과를 표 4a 내지 c에 나타내었다.

표 4a. 항미생물성 사멸 시험 결과			
실시에 제제	스타필로코쿠스 (ATCC 33593)의 log 감소 초기 접종물 7.95 log		
	1분후	3분후	5분후
8	4.63	4.22	5.95
9	<2.41	<2.41	<2.41
10	4.32	5.95	5.95
11	<2.41	<2.41	3.35
비교예 B	<2.04	<2.04	<2.04

표 4b. 항미생물성 사멸 시험 결과				
실시에 제제	스타필로코쿠스 (ATCC 33593)의 log 감소 초기 접종물 5.24 log			
	1분후	3분후	5분후	10분후
8	3.24	3.24	3.24	3.24
9	1.2	1.3	1.17	1.44
11	3.18	3.24	3.24	3.24

표 4c. 항미생물성 사멸 시험 결과			
실시에 제제	이.콜라이 (ATCC11229)의 log 감소 초기 접종물 7.59 log		
	1분 후	3분 후	5분 후
7	<2.04	<2.04	<2.04
10	5.59	5.59	5.59
비교예 B	<2.04	<2.04	<2.04

<384>

표 4d. 항미생물성 사멸 시험 결과				
실시에 제제	이.콜라이 (ATCC11229)의 log 감소 초기 접종물 5.81 log			
	1분 후	3분 후	5분 후	10분 후
8	<0.27	<0.27	<0.27	0.38
9	<0.27	<0.27	<0.27	<0.27
11	1.49	3.58	3.39	3.81

<385>

<386>

실시에 12

<387>

GC에 의한 순도 측정을 시험 프로토콜에 기재된 방법을 사용하여 시판용 샘플에 대해 수행하였다.

<388>

알코올 및 락트산은 공지된 표준물에 대해 부합하는 체류 시간 및 샘플의 GC/MS 스펙트럼에 의해 확인하였다. 에스테르의 확인은 샘플의 GC/MS 스펙트럼에 의해 수행되었다. 알코올 및 락트산의 중량%는 샘플의 성분 피크의 면적 반응을 공지된 농도의 표준물로부터 수득된 반응 인자와 비교함으로써 측정하였다. 에스테르의 중량%는 전체 에스테르 면적과 비교하여 각각의 에스테르의 면적%를 얻고, 알코올 및 산의 중량%를 제거한 후에 나머지 중량%를 곱함으로써 결정하였다. 미확인 성분들의 면적을 합하고, 총 면적의 백분율로 기록하였다. 결과를 표 5에 나타내었으며, GC 크로마토그램은 도 1a 내지 1c에 나타내었다.

표 5. 지질 에스테르의 GC에 의한 순도			
성분	확인된 성분의 중량%		
	CERAPHYL 31	DERMOL ML	DERMOL OL
라우릴 알코올	6.75	ND	ND
미리스틸 알코올	3.01	22.40	ND
팔미틸 알코올	0.61	ND	0.74
올레일 알코올	ND	ND	12.73
락트산	12.07	8.21	8.06
라우릴 락테이트	44.17	ND	ND
라우릴 디락테이트	4.13	ND	ND
미리스틸 락테이트	17.17	61.23	ND
미리스틸 디락테이트	ND	8.15	ND
팔미틸 락테이트	8.90	ND	6.11
팔미틸 디락테이트	3.20	ND	ND
올레일 락테이트	ND	ND	64.57
올레일 디락테이트	ND	ND	7.79
총량(비공지 성분 배제)	100.00	99.99	100.00
비공지 성분(면적%)	1.4	1.9	14
ND-성분이 GC크로마토그램에서 검출되지 않음			

<389>

<390>

실시에 13 및 14 및 비교예 C

<391>

경질 표면에 대한 항미생물 효능

<392>

표 6에 나타난 성분들을 사용하여 항미생물성 조성물을 제조하였다.

<393>

제제의 제조에 관한 절차는 실시예 7 내지 11에 기재된 바와 동일 하였다. 제제를 평가하여 경질 무생물 표면, 예컨대 스테인레스 강 또는 유리를 소독하였다. 제제 13 및 14 뿐만 아니라, 비교예 제제 C가 표 6에 포함되어 있다. 표 6의 모든 제제는 열거된 성분들 이외에, 10% PLURONIC을 함유하였으며, 제제의 나머지 부분은 물이 구성하였다. 유백색 에멀전이 형성될 때까지 용액을 잘 진탕하였다. 에멀전 조성물을 제조 직후 사용하였다.

표 6.				
실시에 번호	성분(중량%)			
	PURASOLV EHL	EDTA	DOSS	IPA
13	3	0.2	1	10
14	3	0	0	0
비교예 C	0	0.2	1	10

<394>

<395>

접종물 및 시험 과정:

<396>

다음의 미생물: 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) (ATCC# 33593) 및 이. 콜라이 (ATCC# 11229)에 대해 소독제를 시험하기 위해 AOAC 공식 방법 (AOAC 공식 방법 (Official Method) 991.49, 6.2.05)으로부터의 절차를 사용하였다. 초기 접종물: 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 7.84 log (10분, 1 및 24시간 노출), 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 8.63 log (5 및 30분 노출) 및 이. 콜라이: 7.48 log (모든 노출 시간).

<397>

간단하게, 이 시험에서, 중공 스테인레스 강 또는 유리 실린더 (페니실린더)를 노출시키고, 초기 접종물 용액으로부터의 공격 세균으로 15분 동안 코팅하였다. 그 후, 페니실린더를 접종물로부터 제거하고, 45분 동안 건조시켰다. 건조된 세균 접종물을 수반한 페니실린더를 항미생물성 제제에 5분 내지 24시간 범위의 설정 시간 동안

안 침지시키고, 제거하고, 중화제 용액 (레텐 육즙)에 30초 동안 둔 후, TSB에 24시간 동안 두었다. 24시간의 말엽에 페니실린더를 함유하는 판에 대해 탁도를 조사하고, 성장 (불합격) 또는 비성장 (합격)으로 평가하였다. 10개의 접종된 유리 담체를 각각의 시점에 평가하였다. 결과를 하기 표 7 (이. 콜라이) 및 표 8 (스타필로코쿠스 아우레우스, MRSA)에 기록하였으며, 합격/불합격 평가와 함께 전체에 대한 성장 수를 기록하였다.

표 7. 이.콜라이로 접종된 경질 표면					
항미생물성 지질 용액	항미생물성 용액에 노출된 시간				
	5 분	10 분	30 분	1 시간	24 시간
실시예 13	0/10, 합격	0/10, 합격	NR	0/10, 합격	0/10, 합격
실시예 14	NR	9/10, 불합격	0/10, 합격	1/10, 합격	0/10, 합격
비교예 C	NR	10/10, 불합격	NR	10/10, 불합격	10/10, 불합격

NR-샘플 시점에 수행되지 않음

표 8. 스타필로코쿠스 (MRSA)로 접종된 경질 표면					
항미생물성 지질 용액	항미생물성 용액에 노출된 시간				
	5 분	10 분	30 분	1 시간	24 시간
실시예 13	8/10, 불합격	0/10, 합격	NR	0/10, 합격	0/10, 합격
실시예 14	NR	9/10, 불합격	6/10, 불합격	1/10, 합격	0/10, 합격
비교예 C	NR	10/10, 불합격	NR	10/10, 불합격	0/10, 합격

NR-샘플 시점에 수행되지 않음

항미생물성 지질 용액으로 처리된 접종 표면은, 1시간 미만의 시간에 시험된 2종의 상이한 세균 (스타필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 33593) 및 이. 콜라이 (ATCC No. 11229)의 각각에 대한 10개의 시편에 대해 거의 또는 전혀 성장을 나타내지 않았다. 지질을 함유하지 않은 비교예의 조성물은 1시간에 효과를 나타내지 않았다. 결과는 항미생물성 지질 제제가 효과적인 경질 표면 소독제라는 것을 나타내었다.

본원에 인용된 특허, 특허 문헌 및 공보의 완전한 개시 내용은 각각이 개별적으로 도입된 것처럼 그들의 전문이 참고로 포함된다. 본 발명에 대한 각종 변형 및 변경이 본 발명의 범위 및 취지를 벗어나지 않고서도 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명이 본원에 기재된 실시양태와 실시예로써 과도하게 제한되지 않으며, 이러한 실시예와 실시양태들은 단지 예로써 제공된 것이며, 본 발명의 범위는 다음에 기재되는 청구의 범위에 의해서만 제한된다는 것을 인지해야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1a 내지 c는 항미생물성 지질에 대한 GC 순도 크로마토그램을 나타낸다.

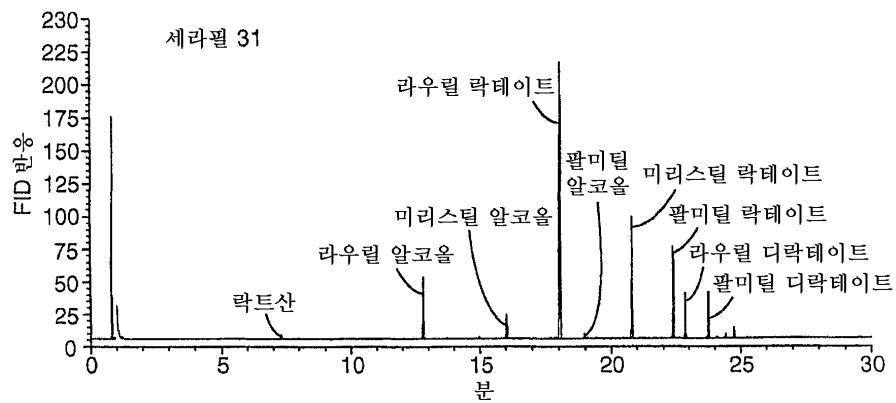
도 1(a)는 세라필 (CERAPHYL) 31의 GC 크로마토그램이다.

도 1(b)는 데르몰 (DERMOL) ML의 GC 크로마토그램이다.

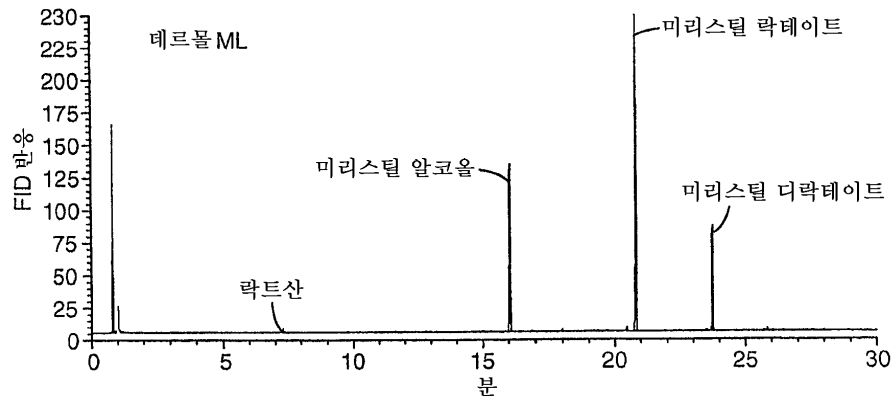
도 1(c)는 데르몰 OL의 GC 크로마토그램이다.

도면

도면1a



도면1b



도면1c

