



등록특허 10-2292758



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월24일

(11) 등록번호 10-2292758

(24) 등록일자 2021년08월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/38 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 33/38 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7023448
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월27일
 심사청구일자 2020년01월15일
- (85) 번역문제출일자 2016년08월25일
- (65) 공개번호 10-2016-0112004
- (43) 공개일자 2016년09월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050630
- (87) 국제공개번호 WO 2015/111032
 국제공개일자 2015년07월30일
- (30) 우선권주장
 61/931,944 2014년01월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 EP0255248 A2
 US20030072810 A1
 A. S. KAZACHENKO ET AL, DHARMACEUTICAL
 CHEMISTRY JOURNAL, 2000, VOL.34, NO.5,
 PP.257_258
 CN101336640 A
- (73) 특허권자
 에이던스 스킨케어 앤드 토피컬 솔루션즈 엘엘씨
 미국, 로드 아일랜드 02895, 운소켓, 번사이드 애
 비뉴 184
- (72) 발명자
 램퍼트, 살롬
 이스라엘 2152041 매롯 피오박스 1078 야킨턴 스
 트리트 59
 안텔만, 페리
 미국 매사추세츠주 02067 새론 브룩 로드 128
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 양용철

(54) 발명의 명칭 국소 항생제 제형

(57) 요약

본 발명은 항생제 제형 및 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 국소 은(II) 항생제 제형, 이의 제조 방법, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

(72) 발명자

마드하반, 바라트

미국 로드아일랜드주 02895 킹스턴 킹스타운 로드
2500

스타인, 조슈아 스티븐

미국 매사추세츠주 02067 새론 브룩 로드 111

알타벳, 일리아

미국 매사추세츠주 02067 새론 해럴드 스트리트 47

명세서

청구범위

청구항 1

항미생물 제형으로서,

(a) 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)를 함유하는 항미생물제를 포함하는, 은-함유 화합물 1종 이상; 및

(b) 담체 기재(carrier base)를 포함하되,

상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate) 중 은은 2의 명목 원자가(nominal valence)를 가지며, 상기 은-함유 화합물 1종 이상에서 은의 평균 원자가는 1.1 내지 2의 범위 내이고,

상기 은-함유 화합물 1종 이상은 상기 기재 내에 분산되어 있고,

상기 제형은 크림, 에멀전 또는 연고의 형태를 가지며,

상기 제형 중 총 은의 함량은 0.0005 중량% 내지 7 중량%의 범위 내이고,

상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)의 탄화수소 구조는 완전 포화 구조, 단일불포화 구조 및 다중불포화 구조로 이루어진 군으로부터 선택되며,

상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)는 9 초과 내지 27 미만의 탄소수를 갖는 2가의 은 카복실레이트인 것인, 항미생물 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)의 함량은, Ag_4O_4 중량 기준으로, 적어도 0.1%이고, 상기 제형은 백색 또는 회백색인, 항미생물 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 은 카복실레이트 및 상기 담체 기재 중 적어도 하나는 상기 제형에 대해 12시간 동안 240 nm에서 UV에 일정 노출을 가하는, 표준 자외선광(UV) 처리 후에, 상기 제형의 UV후 백색도 값이 적어도 3.5 반사 단위(RU)인 채로 되도록 선택되는, 항미생물 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 은-함유 화합물 1종 이상의 평균 원자가는 적어도 1.5인, 항미생물 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제형은 은(II) 플루오라이드(AgF_2), 은(II) 피콜리네이트($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{AgN}_2\text{O}_4$), 은(I) 옥사이드 및 은(II) 옥사이드로 이루어진 군에서 선택된 은-함유 화합물을 4% 미만 함유하는, 항미생물 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제형은 적어도 하나의 카복실산을 함유하고,

상기 적어도 하나의 카복실산은 상기 2의 명목 원자가를 갖는 상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)의 상응하는 카복실산을 포함하고,

상기 적어도 2의 상기 명목 원자가를 갖는 상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)에 대한 상기 상응하는 카복실산의 몰비(molar ratio)는 적어도 0.2인 것인, 항미생물 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 지방족 은 카복실레이트는 지방산의 은 카복실레이트를 포함하는, 항미생물 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제형은 상기 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)를 0.30 중량% 내지 3.5 중량%의 범위로 함유하는, 향미생물 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 지방족 은 카복실레이트의 탄화수소 구조가 완전 포화 구조인, 향미생물 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 지방족 은 카복실레이트의 탄화수소 구조가 단일불포화 구조인, 향미생물 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 지방족 은 카복실레이트의 탄화수소 구조가 다중불포화 구조인, 향미생물 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 제형은 크림의 형태를 갖는, 향미생물 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제형은 에멀전의 형태를 갖는, 향미생물 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제형은 연고의 형태를 갖는, 향미생물 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제형은 피부 조직에 대한 국소 도포용인 것인, 향미생물 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 제형 중의 총 은 함량이 0.05 중량% 내지 3.5 중량%의 범위 내인, 향미생물 제형.

청구항 17

제1항 내지 16항 중 어느 한 항의 제형을 제조하는 방법으로서,

(a) 카복실산과 은(II) 옥사이드를 혼합하여 반응 혼합물을 생성시키는 단계; 및 (b) 상기 반응 혼합물을 가열하여 상기 지방족 은 카복실레이트를 함유하는 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 제형을 제조하는 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 1월 27일자 출원된 미국 가출원 제61/931,944호로부터의 우선권을 설정하며, 이 기초 출원은 마치 본 명세서에 완전하게 기재된 것처럼 모든 목적을 위해 본 명세서에 편입시킨다.

[0002] 본 발명은 향생제 제형 및 방법, 보다 구체적으로, 국소 은(II) 향생제 제형, 이의 제조 방법, 및 이의 사용 방

법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 만성 및 급성인, 국소 상처의 치료에 실질적인 진보가 있어왔지만, 본 발명자들은 안정하고, 효율적인 국소 항생제 제형 및 의료 장비를 제형화하는데 더욱 개선이 필요하다고 믿고 있으며, 본 발명의 주제 및 청구항은 이러한 요구를 충족시키는 것이 목적이다.

발명의 내용

[0004] 본 발명의 교시에 따라서, (a) 지방족 은 카복실레이트(aliphatic silver carboxylate)를 함유하는 항미생물제를 포함하는 적어도 하나의 은-함유 화합물로서, 상기 지방족 은 카복실레이트의 은은 2의 명목 원자가를 가지고, 적어도 하나의 은-함유 화합물은 1.1의 평균 원자가를 갖는 은-함유 화합물; 및 (b) 담체 기재(carrier base)를 포함하는 항미생물 제형을 제공하고, 상기 적어도 하나의 은-함유 화합물은 기재 내에 분산되어 있다.

[0005] 본 발명의 일 측면에 따라서, 피부 조직에 도포하기 적합한 항미생물 제형을 제공하고, 이 제형은 (a) 적어도 하나의 은 카복실레이트를 포함하는 적어도 하나의 은-함유 화합물로서, 상기 카복실레이트의 은은 2 또는 적어도 2의 명목 원자가를 가지고, 적어도 하나의 은-함유 화합물은 적어도 1.1의 평균 원자가를 갖는 은-함유 화합물; 및 (b) 담체 기재를 포함하고, 상기 적어도 하나의 은-함유 화합물은 기재 내에 친밀하게 분산되어 있으며, 상기 제형은 적어도 4.0, 적어도 4.1, 적어도 4.2, 또는 적어도 4.3 반사 단위(RU)의 표준 백색도 값을 가지며; 상기 제형은 적어도 0.10%, 적어도 0.20%, 적어도 0.30%, 적어도 0.50%, 적어도 0.70%, 적어도 1.00%, 적어도 1.5%, 적어도 2.0%, 적어도 2.5%, 또는 적어도 3.0%의 총 은농도를 갖는다.

[0006] 본 발명의 일 측면에 따라서, 피부 조직에 국소 도포하는데 사용하기 적합한 항미생물 제형을 제공하며, 이 제형은 적어도 하나의 은 카복실레이트를 함유하는 항미생물제를 포함하는, 적어도 하나의 은-함유 화합물을 포함하고, 상기 카복실레이트의 은은 적어도 2의 명목 원자가를 갖고, 적어도 하나의 은-함유 화합물은 적어도 1.1의 평균 원자가를 갖는다.

[0007] 본 발명의 일 측면에 따라서, 국소 병태의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 은 카복실레이트의 용도를 제공하고, 은 카복실레이트의 은은 적어도 1.1, 적어도 1.2, 적어도 1.3, 적어도 1.4, 적어도 1.5, 적어도 1.6, 적어도 1.7, 적어도 1.8, 적어도 1.9, 또는 2.0 또는 실질적으로 2.0의 명목 원자가를 갖는다.

[0008] 본 발명의 일 측면에 따라서, 피부 조직에 도포하기 적합한 항미생물 제형을 제공하고, 이 제형은 (a) 적어도 하나의 은 카복실레이트를 함유하는 항미생물제를 포함하는, 적어도 하나의 은-함유 화합물로서, 은 카복실레이트의 은은 적어도 1.1의 명목 원자가를 갖는 것인 은-함유 화합물; 및 (b) 담체 기재를 포함한다.

[0009] 본 발명의 일 측면에 따라서, 은(II) 카복실레이트 또는 은(II) 카복실레이트 제형을 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (a) 카복실산과 은(II) 옥사이드를 혼합하여 반응 혼합물을 생성시키는 단계; 및 (b) 반응 혼합물을 가열하여 지방족 은 카복실레이트를 생성시키는 단계를 포함하고, 상기 지방족 은 카복실레이트의 은은 2의 명목 원자가를 갖는다.

[0010] 얻어진 반응 혼합물, 또는 그 안의 은(II) 카복실레이트를 담체 기재와 혼합하여 은(II) 카복실레이트 제형을 생성시킨다.

[0011] 반응 온도는 적어도 50℃, 적어도 60℃, 또는 적어도 70℃, 보다 전형적으로 적어도 80℃, 적어도 84℃, 또는 적어도 86℃일 수 있다. 반응 온도는 최대로 135℃, 최대로 125℃, 최대로 115℃, 최대로 110℃, 최대로 107℃, 최대로 105℃, 최대로 103℃, 최대로 100℃, 최대로 98℃, 최대로 96℃, 또는 최대로 94℃일 수 있다. 반응 온도는 60℃ 내지 110℃, 80℃ 내지 110℃, 80℃ 내지 105℃, 84℃ 내지 105℃, 84℃ 내지 100℃, 84℃ 내지 98℃, 84℃ 내지 96℃, 또는 86℃ 내지 96℃의 범위 내일 수 있다.

[0012] 반응 혼합물은 단계 (b)의 적어도 일부분 동안, 보다 전형적으로 단계 (b)의 실질적으로 전체 동안 교반될 수 있다.

[0013] 카복실산은 은(II) 옥사이드와 혼합 전에, 필요하다면, 예열될 수 있다. 전형적으로, 카복실산은 이러한 혼합 전에 액체 형태가 된다.

[0014] 용매 또는 용매들을 도입하여 반응 혼합물의 일부분을 형성시킬 수 있다. 바람직하게, 임의의 이러한 용매는 은(II) 옥사이드에 의한 산화에 의해 영향받지 않거나 또는 대체로 영향받지 않아야 하고, 적어도 부분적으로 카

복실산을 용해시키도록 선택될 수 있다.

- [0015] 가열은 반응 혼합물이 연해진 후 단축될 수 있다. 연해지는 것은 시각적으로 또는 장비로 관찰할 수 있다.
- [0016] 기술된 바람직한 실시형태의 추가 특징에 따라서, 제형은 크림, 에멀전, 또는 연고의 형태이다.
- [0017] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형의 총 은 함량, 또는 적어도 하나의 은-함유 화합물의 총 은 함량은 중량 기준으로 0.0005 중량% 내지 20 중량%, 0.0005 중량% 내지 12 중량%, 0.0005 중량% 내지 7 중량%, 0.0005 중량% 내지 3.5 중량%, 0.0005 중량% 내지 3 중량%, 0.0005 중량% 내지 2.5 중량%, 0.001 중량% 내지 3.5 중량%, 0.005 중량% 내지 3.5 중량%, 0.01 중량% 내지 3.5 중량%, 0.03 중량% 내지 3.5 중량%, 0.05 중량% 내지 3.5 중량%, 0.10 중량% 내지 3.5 중량%, 0.30 중량% 내지 3.5 중량%, 0.5 중량% 내지 3.5 중량%, 0.7 중량% 내지 3.5 중량%, 또는 0.9 중량% 내지 3.5 중량% 범위 내이다.
- [0018] 기술된 바람직한 실시형태에서 또 다른 특징에 따라서, 지방족 카복실레이트 함량은 중량 기준으로 Ag_4O_4 에 대해 적어도 0.1 중량%이고, 제형은 백색이거나 또는 적어도 회백색이다.
- [0019] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 지방족 카복실레이트 함량은 중량 기준으로 Ag_4O_4 에 대해 적어도 0.1 중량%이고, 제형은 백색이거나 또는 적어도 회백색이다.
- [0020] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 전형적으로 제형은 적어도 3.4, 적어도 3.5, 적어도 3.6, 적어도 3.7, 적어도 3.8, 또는 적어도 3.9 반사 단위(RU)의 표준 백색도 값을 가지고, 중량 기준으로, Ag_4O_4 에 대해 적어도 0.1 중량% 내지 1.7 중량% 범위 내이다.
- [0021] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 적어도 하나의 은-함유 화합물의 총 은 함량은 중량 기준으로 Ag_4O_4 에 대해 0.09 중량% 내지 1.7 중량% 범위 내이고, 제형은 적어도 4.0, 적어도 4.1, 적어도 4.2, 또는 적어도 4.3 반사 단위(RU)의 표준 백색도 값을 갖는다.
- [0022] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 적어도 하나의 은-함유 화합물의 총 은 함량은 0.8 중량% 내지 3.4 중량% 범위 내이고, 제형은 적어도 3.5, 적어도 3.6, 적어도 3.7, 적어도 3.8, 또는 적어도 3.9 반사 단위(RU)의 표준 백색도 값을 갖는다.
- [0023] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 은 카복실레이트 및 담체 기체는 제형에 대해 12시간 동안 240 nm에서 UV에 일정 노출시키는, 표준 자외선광(UV) 처리 후, 제형의 표준 백색도 값이 처리 전 제형의 초기 백색도 값의 0.6 RU 이내, 0.5 RU 이내, 0.4 RU 이내, 0.3 RU 이내, 또는 0.2 RU 이내로 남아있도록 선택된다.
- [0024] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 은 카복실레이트 및 담체 기체는 제형에 대해 12시간 동안 240 nm에서 UV에 일정 노출시키는, 표준 자외선광(UV) 처리 후, 제형의 UV 후 백색도 값이 적어도 3.5 반사 단위(RU), 적어도 3.6 RU, 적어도 3.7 RU, 적어도 3.8 RU, 적어도 3.9 RU, 적어도 4.0 RU, 또는 적어도 4.1 RU로 남아있게 선택된다.
- [0025] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형은 0.30 중량% 내지 3.5 중량%, 0.4 중량% 내지 3.5 중량%, 0.5 중량% 내지 3.5 중량%, 0.6 중량% 내지 3.5 중량%, 0.7 중량% 내지 3.5 중량%, 0.30 중량% 내지 3 중량%, 0.4 중량% 내지 3 중량%, 0.5 중량% 내지 3 중량%, 또는 0.6 중량% 내지 3 중량% 범위로 은 카복실레이트를 함유한다.
- [0026] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 평균 원자가는 적어도 1.2, 적어도 1.3, 적어도 1.4, 적어도 1.5, 적어도 1.6, 적어도 1.7, 적어도 1.8, 적어도 1.9, 또는 약 2.0이다.
- [0027] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형은 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2.5% 미만, 2.0% 미만, 1.5% 미만, 1.2% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.6% 미만, 또는 0.4% 미만으로 산화아연을 함유한다.
- [0028] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형은 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2.5% 미만, 2.0% 미만, 1.5% 미만, 1.2% 미만, 1% 미만, 0.8% 미만, 0.6% 미만, 또는 0.4% 미만의 증백제 예컨대 무기 증백제를 함유한다.
- [0029] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 증백제 대 적어도 하나의 은-함유 화합물의 중량비는 7:1 미만, 5:1 미만, 3:1 미만, 2:1 미만, 1.5:1 미만, 1.2:1 미만, 1:1 미만, 0.8:1 미만, 0.6:1 미만, 0.4:1 미만, 0.3:1 미만, 0.2:1 미만, 0.1:1 미만, 또는 0.05:1 미만이다.

- [0030] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 증백제는 2가 염 또는 옥사이드, 예컨대 칼슘 염 또는 옥사이드, 또는 마그네슘 염 또는 옥사이드를 주로 포함하거나, 또는 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0031] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형은 은(II) 플루오라이드(AgF_2), 은(II) 피콜리네이트($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{AgN}_2\text{O}_4$) 또는 고리 또는 방향족 고리에 질소 원자를 갖는 임의의 다른 은(II) 함유 화합물, 은(I) 옥사이드 및 은(II) 옥사이드로 이루어진 군에서 선택된 은-함유 화합물을 총 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 6% 미만, 4% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.2% 미만, 0.1% 미만, 또는 0.05% 미만으로 함유한다.
- [0032] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 적어도 하나의 은 카복실레이트는 40개 미만, 38개 미만, 36개 미만, 34개 미만, 33개 미만, 32개 미만, 31개 미만, 30개 미만, 29개 미만, 28개 미만, 27개 미만, 25개 미만, 23개 미만, 22개 미만, 또는 21개 미만의 탄소수 또는 평균 탄소수를 갖는 2가 또는 적어도 2가의 은 카복실레이트를 포함한다.
- [0033] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 적어도 하나의 은 카복실레이트는 9개 초과, 10개 초과, 또는 11개 초과인 탄소수 또는 평균 탄소수를 갖는 2가 또는 적어도 2가의 은 카복실레이트를 포함한다.
- [0034] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 탄소수 또는 평균 탄소수는 40개 미만 내지 11개 초과, 40개 미만 내지 13개 초과, 40개 미만 내지 14개 초과, 38개 미만 내지 11개 초과, 36개 미만 내지 11개 초과, 34개 미만 내지 11개 초과, 32개 미만 내지 11개 초과, 31개 미만 내지 11개 초과, 30개 미만 내지 11개 초과, 29개 미만 내지 11개 초과, 28개 미만 내지 11개 초과, 또는 27개 미만 내지 11개 초과이다.
- [0035] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 제형은 적어도 2의 명목 원자가를 갖는 은 카복실레이트의 상응하는 카복실산을 선택적으로 포함하는, 적어도 하나의 카복실산을 함유하고, 상응하는 카복실산 대 은 카복실레이트의 몰비(molar ratio)는 선택적으로 적어도 0.01, 적어도 0.025, 적어도 0.05, 적어도 0.1, 적어도 0.2, 적어도 0.5, 적어도 1.0, 적어도 1.5, 적어도 2, 또는 적어도 3이다.
- [0036] 기술된 바람직한 실시형태의 또 다른 특징에 따라서, 카복실레이트의 탄화수소 구조는 완전 포화, 단일불포화, 및 다중불포화된 구조로 이루어진 군의 적어도 하나에서 선택된다.
- [0037] 또 다른 특징에 따라서, 카복실레이트의 골격 구조는 직쇄 탄화수소 및 분지쇄 탄화수소로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 구조를 포함한다.
- [0038] 또 다른 특징에 따라서, 카복실레이트의 골격 구조는 고리 구조 및 방향족 구조로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 구조를 포함한다.
- [0039] 또 다른 특징에 따라서, 카복실레이트는 케토-카복실산의 은 카복실레이트를 포함한다.
- [0040] 또 다른 특징에 따라서, 제형은 25℃에서, 적어도 25 cP, 적어도 100 cP, 적어도 250 cP, 적어도 500 cP, 적어도 1,000 cP, 적어도 5,000 cP, 적어도 20,000 cP, 적어도 50,000 cP, 적어도 150,000 cP, 적어도 500,000 cP, 적어도 1,000,000 cP, 적어도 3,000,000 cP, 또는 적어도 10,000,000 cP의 점도를 갖는다.
- [0041] 또 다른 특징에 따라서, 제형은 특정한 총 은 함량을 가지며, 제형 내 원소 은의 농도는 특정한 총 은 함량의 최대 50%, 최대 30%, 최대 15%, 최대 5%, 최대 3%, 또는 최대 1%이다.
- [0042] 또 다른 특징에 따라서, 담체 기제는 밀랍, 페트롤라툼(petrolatum), 액상 왁스 에스터, 오일, 및 폴리에틸렌 왁스로 이루어진 군에서 선택된 재료를 포함하거나 또는 대부분 포함할 수 있는 유질 재료를 포함하거나 또는 대부분 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 본 발명은 오직 예로서, 첨부된 도면들을 참고하여 본원에서 설명한다. 이제 상세하게 도면들을 특별히 참고하지만, 도시된 상세에는 예로서 그리고 오직 본 발명의 바람직한 실시형태의 예시적인 목적을 위한 것이고, 본 발명의 원리 및 개념 측면의 가장 유용하고 쉽게 이해되는 설명으로 여겨지는 것을 제공하기 위해 제시되는 것임을 강조한다. 이러한 관점에서, 본 발명의 기본적인 이해를 위해 필수적인 것보다 더 상세하게 본 발명의 구조적 세부사항을 보여주려고 시도하지 않으며, 도면으로 얻은 설명은 본 발명의 몇몇 형태가 어떻게 실제로 구현되는지에 대해 당업자에게 명확하다. 도면 전반에서, 유사한 인용 부호가 유사한 성분들을 지정하는데 사용된다.

도면에서,

도 1은 실시예 4의 반응 생성물에 대한 전자 스핀 공명(ESR) 스펙트럼을 나타낸 도면;

도 2는 Ag(II) 피콜리네이트의 비교 ESR 스펙트럼을 나타낸 도면;

도 3은 팔미트산 공급 재료의 스펙트럼 대비, 실시예 6의 반응 생성물의 적외선(IR) 분광법 그래프;

도 4는 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 25923을 사용한, 실시예 18 내지 29의 지방족 은(II) 카복실레이트의 시간 경과에 따른 항박테리아 성능을 도시한 막대 그래프;

도 5는 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*) 35218을 사용한, 실시예 18 내지 29의 시간 경과에 따른 지방족 은(II) 카복실레이트의 항박테리아 성능을 도시한 막대 그래프;

도 6은 캔디다 알비칸스(*Candida albicans*) 10231을 사용한 실시예 18 내지 29의 시간 경과에 따른 지방족 은(II) 카복실레이트의 항진균 성능을 도시한 막대 그래프;

도 7은 은 다이스테아레이트(90%) 및 은 다이베헤네이트(10%)의 혼합물에 대한 ESR 스펙트럼을 나타낸 도면;

도 8은 각각 밀랍(19.8%) 및 호호바유(79.5%)를 함유한 기재 내에 (1): Ag₄O₄(0.7%); (2): Ag₂O(0.7%); 및 (4): Ag(II) 피콜리네이트(0.7%)를 함유하는 제형, 대 실질적으로 동일한 기재에 0.7% 은 다이스테아레이트를 함유하는 본 발명의 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 9는 UV 노출을 가하기 전 및 후에, (1): Ag₄O₄(0.1%); (2): Ag₄O₄(0.7%); (3): Ag₄O₄(1.5%); 및 (4): Ag₄O₄(3%)를 함유하는 종래 은(II) 옥사이드 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 10은 UV 노출을 가하기 전 및 후에, (1): Ag₂O (0.1%); (2): Ag₂O (0.7%); (3): Ag₂O (1.5%); 및 (4): Ag₂O (3%)를 함유하는 종래 은(I) 옥사이드 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 11은 UV 노출을 가하기 전 및 후에, Ag₄O₄ 및 밀랍으로 생성시킨 본 발명의 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 12는 UV 노출을 가하기 전 및 후에, Ag₄O₄ 및 다양한 무기 증백제를 함유하는 종래 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 13은 UV 노출을 가하기 전 및 후에, 일부 제형은 다양한 무기 증백제를 함유하는, Ag₄O₄ 및 밀랍으로 생성시킨 본 발명의 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프;

도 14는 UV 노출을 가하기 전 및 후에, 다양한 기재에 은(II) 카복실레이트를 함유하는 본 발명의 제형에 대한 제형 백색도의 막대 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 본 발명에 따른, 은(II) 카복실레이트 제형, 이들 제형의 제조 방법, 및 사용 방법에 대한 원리는 도면과 첨부된 설명을 참조하여 보다 잘 이해할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 적어도 하나의 실시형태를 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 본 출원에서 이하의 설명에 기재된 상세사항에 대한 이의 출원에 한정되지 않음을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 실시형태가 가능하거나 또는 다양한 방식으로 실시 또는 수행될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 채택하는 어법 및 전문용어는 설명의 목적이며 제한하려는 것으로 간주해서는 안됨을 이해해야 한다.
- [0046] Ag₄O₄(사산화사은)은 국소 제형의 다른 성분들에 대해 특히 반응성일 수 있어서, 제형의 안정성을 손상시킬 수 있다. 이후 제형은 유해하게, 진한 갈색 또는 검은색이 될 수 있다.
- [0047] 본 발명자는 향미생물 특성을 갖는 은(II) 카복실레이트 제형을 제조하는 방법을 발견하였다. 많은 이러한 제형은 유리하게 밝은(예를 들어, 연황색, 황갈색, 또는 회백색) 또는 백색 외형을 가질 수 있다.
- [0048] 은(II) 옥사이드 및 은(I) 옥사이드를 함유하는 제형에 두드러지게, 선명히 대조적으로, 은-함유 향미생물제의 농도가 증가함에 따라, 암화를 보이지 않거나, 또는 기껏해야 약간의 암화를 나타낸다.

[0049] 본 발명의 제형의 은(II) 카복실레이트는 전형적으로 2, 또는 적어도 2의 명목 원자가를 갖는다. 제형 내 이들 은(II) 카복실레이트의 농도는 적어도 20 ppm이고, 중량 기준으로 최대 15% 또는 최대 20%, 또는 그 이상이다. 일부 실시형태에서, 이들 은(II) 카복실레이트의 농도는 적어도 30 ppm, 적어도 100 ppm, 적어도 0.05%, 적어도 0.10%, 적어도 0.3%, 적어도 0.5%, 적어도 0.7%, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 5%, 적어도 7%, 적어도 10%, 적어도 15%, 또는 적어도 20%이다. 20 ppm만큼 낮은 농도는 항미생물 또는 항생제 관점에서, 고도로 효율적인 것으로 밝혀졌음을 강조한다.

[0050] 일부 실시형태에서, 이들 은 카복실레이트의 농도는 최대로 10%, 최대로 7%, 최대로 5%, 최대로 3.5%, 최대로 3%, 또는 최대로 2.5%이다. 일부 실시형태에서, 이들 은 카복실레이트의 농도는 20 ppm 내지 50%, 20 ppm 내지 45%, 20 ppm 내지 40%, 20 ppm 내지 30%, 20 ppm 내지 20%, 20 ppm 내지 15%, 20 ppm 내지 10%, 20 ppm 내지 5%, 100 ppm 내지 3%, 0.05% 내지 3%, 0.1% 내지 3%, 0.2% 내지 3%, 0.3% 내지 3%, 0.5% 내지 3%, 또는 0.7 내지 3% 범위 내이다.

[0051] 본 발명의 제형은 항생제 특성을 보유하는 것으로 밝혀졌는데, 다시 말해서, 이들은 미생물의 적어도 하나의 종 또는 유형을 공격하고 파괴할 수 있는 반면, 인간 및 포유동물 세포에 대해서는 비교적 불활성을 선택적으로 나타낸다. 보다 전형적으로, 상기 항생제 물질은 피부, 표면 상처, 욕창 등에 대체로 군집하는 미생물의 적어도 하나의 종 또는 유형을 선택적으로 공격하고 파괴하는 반면, 인간 및 포유동물 피부 세포에 대해서는 비교적 불활성을 나타낸다.

[0052] 실시예

[0053] 이제 이하의 실시예를 참조하며, 이는 상기 설명과 함께 비제한적인 방식으로 본 발명을 예시한다.

[0054] 이들 실시예에서, 사용된 미생물: 에스케리치아 콜라이 35218 및 스타필로코커스 아우레우스 25923, 및 캔디다 알비칸스 10231는 미국 세포주 은행(American type culture collection: ATCC)에서 입수하였다.

[0055] 재료 및 장비와 관련하여, 은(II) 옥사이드는 Ames Goldsmith Inc.(미국, 뉴저지 소재)에서 입수하였다. 은(II) 옥사이드는 전형적으로 중량 기준으로, 적어도 90%의 Ag_2O_4 를 함유하고, 일부 AgO 및 Ag_2O 를 함유할 수 있다.

[0056] 은(I) 옥사이드로도 알려진, Ag_2O (카탈로그 번호 S1090)는 스펙트럼 케미컬즈사(Spectrum Chemicals)(미국, 뉴저지 소재)에서 입수하였다.

[0057] 4-페닐부티르산 및 2-에틸-헥산산은 시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich)(각각 아이템 P21005 및 538701)에서 입수하였다.

[0058] 사이토(SYTO)(등록 상표) 박테리아 계측 키트 및 라이브/데드 FUNGAL LIGHT(LIVE/DEAD FUNGAL LIGHT)(등록상표) 효모 생존율 키트는 인비트로젠사(Invitrogen Inc.)(미국, 텍사스 소재)에서 입수하였다. 박테리아 배양 액체배지 및 배지들은 레멜사(Remel Inc.)(미국, 뉴욕 소재)에서 입수하였다.

[0059] 미생물 진탕 배양기(모델 311DS, 랩넬트사(Labnet Inc.)) 및 아툰(Attune) 유세포 측정기(인비트로젠사)는 각각 박테리아 배양과 박테리아 검정에 사용하였다.

[0060] 1H 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) DPX-300 분광기 상에서 입수하였다. 화학 이동은 내부 표준물로 사용된, $Me_4Si(TMS)$ 로부터 다운필드로 ppm으로 표현한다. 그 값은 δ 스케일로 제공된다.

[0061] 저해상 질량 스펙트럼(LRMS)은 ESI(Electron Spray Ionization)를 사용한 Q-TOF 마이크로(Waters, 영국 소재) 분광기 상에서 입수하였다.

[0062] 용점은 피셔-존스(Fisher-Johns) 장비 상에서 결정하였고 미보정하였다.

[0063] 원자 은 분석은 유도-결합 플라즈마(ICP) 원자 방출 분광학으로 수행하였다(Ultima 2, Jobin Yvon Horiba).

[0064] 전자 스핀 공명(ESR) 스펙트럼은 X-밴드 엘렉시스(Elexsys) E500 EPR 분광기(Bruker, 독일, 칼스루에 소재) 상에서 입수하였다.

[0065] 실시예 1

[0066] 본 발명에 따른 제형(예를 들어, 연고 및 은 카복실레이트 농축물)를 생산하는 예시적인 일반 절차는 다음과 같다:

[0067] 은(II) 옥사이드 분말을 칭량 접시에서 칭량하였다. 전형적으로 실온에서 고체인, 카복실산 함유 재료는 반응 용기에서 칭량하고, 전형적으로 88 내지 93℃ 범위 내의 온도로 가열하여, 액상 매질을 얻었다. 흑색 은(II) 옥사이드 분말은 뜨거운 액체에 도입하고, 그 반응 혼합물을 강하게 교반하였다. 이 단계의 나머지 동안 88 내지 93℃의 온도를 유지하면서 교반을 계속하였다. 전형적으로, 용액은 반응 혼합물을 88 내지 93℃로 유지함에 따라 점차로 연해졌다. 일반적인 색상 진행이 관찰되었다: 반응 혼합물의 색상은 흑색(은(II) 옥사이드 부가 후)에서 올리브 녹색에서 진한 황색으로 변화하였다. 많은 경우에서, 반응 혼합물의 색상은 밝은 황색으로 계속 전개되었고, 회백색 및 최종적으로 백색으로 더욱 전개되었다.

[0068] 반응 시간은 특정한 카복실레이트의 성질, 은(II) 옥사이드 대 카복실산 작용기의 몰비, 혼합 조건(점도 포함), 및 온도에 따라서, 약 1.5시간 내지 48시간일 수 있다. 선택적으로, 반응은 제형 내 Ag_4O_4 의 존재를 보장하기 위해 신중하게 단축시킬 수 있다.

[0069] 특히 점성 카복실산 함유 재료의 경우, 반응 혼합물의 점도는 저급 카복실산(예를 들어, C12 산)을 도입하여, 저급(저 탄소수) 은 카복실레이트(예를 들어, 은(II) C12 카복실레이트)를 도입하여, 또는 은(II) 카복실레이트의 이전에 생산된 뱃치로부터 생산 재료 일부분을 반환하여 낮출 수 있다.

[0070] 실시예 1의 생성 재료는 추가 제형화를 겪을 수 있다. 예를 들어, 생성 재료를 오일 및/또는 액상 왁스 에스터 에컨대 호호바유와 혼합할 수 있다. 선택적으로, 1 이상의 은(I) 카복실레이트가 제형에 블렌딩될 수 있다. 또한, 1 이상의 정유 에컨대 팔마로자유가 도입될 수 있다. 교반은 약 40℃ 이하로 혼합물을 냉각하는 동안, 전형적으로 0.5 내지 2시간 동안 계속될 수 있다. 제형을 이어 저장 용기에 붓는다.

[0071] 실시예 2

[0072] 본 발명에 따른 에멀전-기반 은(II) 카복실레이트 조성물 및 제형을 생성시키는 예시적인 일반 절차는 다음과 같다: 액체 에컨대 물을 고속으로 제형 용기에서, 바람직하게 증점제 에컨대 벤토나이트 또는 헥타라이트와 혼합하거나 또는 블렌딩한다. 혼합은 바람직하게 가열된, 은(II) 카복실레이트를 도입하면서 계속될 수 있다. 선택적으로 정유 에컨대 팔마로자유가 부가될 수 있다.

[0073] 일부 경우에서, 제형 용기에 카복실레이트를 도입하기 전에, 액상 왁스 에스터를 가열하고 은(II) 카복실레이트와 혼합할 수 있다.

[0074] 더 높은 농도의 증점제(예를 들어, 4 내지 7% 벤토나이트)가 더 진한 크림과 연관되고, 보다 낮은 농도의 증점제(예를 들어, 1 내지 2% 벤토나이트)는 비교적 저점도를 갖는 크림과 연관될 수 있다.

[0075] 실시예 3

[0076] 30 그램의 밀랍 및/또는 카복실산을 전형적으로 대략 100℃ 온도의 열판 위에서 용융시켰다. 밀랍 및/또는 지방산의 용융 후, 1 그램의 Ag_2O 를 부가하였다. 혼합물이 타지 않도록 주의를 기울여야 한다

[0077] 초기 진한 흑색 색상에서, 전형적으로 혼합물은 연해져서, 궁극적으로 연황색, 회백색, 또는 백색이 되었다. 20 g의 유화 왁스를 이어 대략 90℃에서 용융시키고, 후속하여 상기 기술한 반응 혼합물에 부가하고, 강하게 교반하였다. 다음으로 온도를 서서히 약 75℃로 낮추었다. 왁스의 경화가 일어날 수 있으므로 온도를 너무 낮추지 않게 주의해야 한다.

[0078] 개별적으로, 680 그램의 물 및 70 그램의 벤토나이트 점도와 고전단 블렌더에서 블렌딩할 수 있다. 상기 혼합물을 이후 약 60분 동안 고설정에서 블렌딩할 수 있다.

[0079] 이후에, 블렌딩 처리 작업을 계속하면서, 240 그램의 호호바유를 상기 혼합물에 부가하였다. 이 시점에, 집중적인 블렌딩을 40분간 계속하면서, 50 그램의 Ag-밀랍/카복실산-유화 혼합물을 에멀전에 부가할 수 있다. 최종 생성물은 은(II) 카복실레이트를 함유하는 에멀전이다.

[0080] 실시예 4

[0081] Ag_4O_4 (0.3 그램, 24.22 mmol) 및 4-페닐부티르산(방향족 지방족 카복실산)(3.97 g, 2.42 mmol)의 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 초기에 흑색인 반응 혼합물이 최종적으로 백색으로 변화하였다. 얻어진 약 10 mg의 백색 고체 샘플을 물 및 소량의 농축 암모니아와 혼합하고 용액의 ESR 스펙트럼을 얻었다. 도 1에 제공된, 획득된 ESR 스펙트럼은 자유 라디칼 에컨대 Ag^{+2} 의 존재를 의미하였다. 이하 본원에 기술된 다양한 시험 절차를 기초로, 반응 생성물은 은(II) 디-4-페닐부티레이트이다.

[0082] Ag(II) 피콜리네이트의 ESR 스펙트럼을 비교 목적을 위해 도 2에 제공한다.

[0083] **실시예 5**

[0084] 실시예 4에 기술한 것과 유사한 반응을, 4-페닐부티르산을 2-에틸헥산산(1.86 그램, 10 mmol), 분지형 지방족 카복실산으로 교체하여, Ag_4O_4 (0.2 그램, 1.61 mmol)로 수행하였다. 초기에 흑색인 반응 혼합물은 점차로 연해져서, 궁극적으로 백색으로 변하였다. 백색 고체에 대해 수행된 ^{13}C -NMR(300 MHz, $DMSO-D_6$)은 2-에틸-헥산산에서 ppm 8를 산출하였고, COOH 탄소는 177.34 ppm의 화학적 이동이 있는 반면, 단리된 은 염에서, COO^- 탄소는 179.4 ppm의 이동이 있었다.

[0085] **실시예 6**

[0086] 삼(3.0) 그램의 Ag_4O_4 를 40 그램의 팔미트산에 도입하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 90℃ 내지 110℃ 범위 내로 유지시켜, 백색의 납질 물질을 얻었다.

[0087] 얻어진 물질을 적외선(IR) 분광 분석에 전송하고 그 결과를 합성에 사용한 팔미트산의 스펙트럼과 비교하였다. 얻어진 IR 그래프는 도 3에 제공한다.

[0088] 파수 1519 및 대략 1420(분해 안됨)에서의 피크는 카복실레이트의 COO^- 비대칭 및 대칭 신축 진동을 시사할 수 있다. 1519 피크는 문헌["Thermal Decomposition Process of Silver Behenate", *Thermochimica Acta* 440 (2006) 1-6, Elsevier Press]에서 Liu 등이 보고한 은 베헤네이트의 피크와 정확히 일치한다. 이들 피크는 팔미트산 샘플에서는 존재하지 않는다.

[0089] 또한, 파수 1703에서 C=O 스트레치 및 파수 1296에서 C-O 스트레치는 지방산에서 생성물로 환원되어, COOH 기의 수가 감소됨을 시사한다.

[0090] 이들 증거 조각들은 은 카복실레이트 복합체의 형성을 강력하게 시사한다.

[0091] **실시예 7 내지 10**

[0092] 실시예 7-10에서 수행된 모든 반응은 약 0.012 몰의 은을 함유하는, 1.5 그램의 Ag_4O_4 를 사용해 수행하였다. 이들 반응은 매질 또는 비히클로 n-도코사놀을 사용해 수행하였는데, 여기서 n-도코사놀 및 지방산의 중량은 총 40 그램이었다. 사용된 팔미트산은 97.4% 팔미트산을 함유하였고, 순수 물질과의 차이는 몰 계산으로 설명되었다.

[0093] 결과를 표 1에 요약하였다. 2:1(카복실기: Ag_4O_4 , AgO 기준) 및 그 이상의 몰비의 경우, 백색 고체가 얻어진 반면, 1.6:1의 몰비에서는 연갈색 고체가 얻어졌다. Ag_4O_4 와 반응하는데 충분한 카복실산이 존재하지 않아서, 결과적으로, 나머지 Ag_4O_4 가 용매와 반응하거나, 또는 아마도 부분적으로 미반응 상태로 남은 것으로 보인다.

[0094] 카복실레이트 중 은의 원자수에 대한 추가적인 증거를 이하 본원에 제공한다.

표 1

실시예 번호	팔미트산		Ag_4O_4		몰비 (Ag:COO)	최종 색상
	g	몰 COO	g	몰 Ag		
7	20	0.076	1.5	0.012	6.3:1	백색
8	10	0.038	1.5	0.012	3.2:1	백색
9	6.4	0.024	1.5	0.012	2.0:1	백색
10	5	0.019	1.5	0.012	1.6:1	연갈색

[0096] **실시예 11 내지 14**

[0097] 실시예 11 내지 14에서 수행된 모든 반응은 약 0.012 몰의 은을 함유하는, 1.5 그램의 Ag_4O_4 를 사용해 수행하였다. 이들 반응은 매질 또는 비히클로 n-도코사놀을 사용해 수행하였고, 여기서 n-도코사놀 및 지방산의 중량은 총 40 그램이었다. 사용된 베헨산은 89.3% 베헨산을 함유하고, 순수 물질과의 차이는 몰 계산으로 설명되었다.

[0098] 결과를 표 2에 요약하였다:

표 2

[0099]

실시에 번호	베헨산		Ag ₄ O ₄		몰비 (Ag:C00)	최종 색상
	g	몰 C00	g	몰 Ag		
11	14.2	0.036	1.5	0.012	3.0:1	백색
12	10.0	~0.024	1.5	0.012	2.0:1	백색 (약간 회백색)
13	9.7	~0.024	1.5	0.012	2.0:1	연갈색
14	5	0.019	1.5	0.012	1.0:1	회갈색

[0100] 2:1 이상의 몰비의 경우, 백색 고체가 얻어졌다. 실시예 13에서, 약간 적은 베헨산(0.3 그램 적음)이 Ag₄O₄와 반응하였고, 그 반응 혼합물은 연갈색으로 변화하였다. 상기에서처럼, Ag₄O₄와 반응하기에 충분한 카복실산이 존재하지 않아서, 결과적으로 과량의 Ag₄O₄가 용매와 반응하거나, 또는 아마도 부분적으로 미반응 상태로 남은 것으로 보인다.

[0101] 1:1, 유의하게 2:1 이하의 몰 비율에서, 반응 혼합물은 회갈색으로 변화하였다.

[0102]

실시예 15 내지 17

[0103] 실시예 7의 은(II) 팔미테이트, 실시예 11의 은(II) 베헤네이트, 및 실시예 4의 은(II) 4-페닐부티레이트 각각을 밀랍과 호호바유를 함유하는 담체 기체에 도입하여 실시예 15 내지 17의 제형(1%/20% 밀랍/79% 호호바유)을 생성시켰다. 상기 제형은 물리적 및 화학적 안정성을 나타내었다. 각각의 은(II) 팔미테이트(실시예 15), 은(II) 베헤네이트(실시예 16), 및 은(II) 4-페닐부티레이트 제형을 3-12 개월 동안 조사하여 장기간 물리적 및 화학적 안정성을 평가하였다. 제형의 분해가 전혀 관찰되지 않았다: 실질적으로 물리적 층 분리가 존재하지 않았고, 제형은 그들의 밝은/백색 색상을 시간 경과에 따라 유지하였다.

[0104] 은(II) 카복실레이트의 다른 샘플을 노화 진행 실험의 대상으로 하였다. 다양한 은(II) 카복실레이트 제형에 대해 가속 실험 절차로 자외선(UV) 광을 가하였다. 다양한 비교예와 함께, 결과를 이하 실시예 84 내지 104에 제공한다.

[0105]

실시예 18 내지 29

[0106] Ag₄O₄와 다양한 지방족 카복실산 사이의 일련의 반응을 실시예 1에 제공한 합성 절차에 따라 일반적으로 수행하였다. 각 합성에서, 80 그램의 특정한 카복실산(C8 내지 C26 범위) 또는 80 그램의 밀랍을 반응 용기에 수송하였다.

[0107] 모든 이들 지방족 카복실산은 융점이 90℃ 이하이다. 특정한 카복실산 또는 산을 용융시킨 후, 필요하다면, 온도를 서서히 약 90-100℃로 승온시켰다. 반응은 눈에 띄게 느려지거나, 또는 저온에서 일어나는데 실패하였고, 약 105℃ 이상에서, 다양한 부반응이 일어나거나, 또는 심지어 우세할 수 있다.

[0108] 이후에, 3 그램의 Ag₄O₄를 도입하고, 반응 혼합물을 반응 동안 교반하였다. 일반적인 색상 진행이 관찰되었다: 반응 혼합물의 색상은 전형적으로 흑색(흑색 은(II) 옥사이드 분말 부가 후)에서 올리브 녹색으로 진황색으로 변화하였다. 많은 경우에서, 반응 혼합물의 색은 계속 전개되었고, 처음에는 연노랑색으로 전개되고, 추가 반응 시간에는, 회백색으로 최종적으로 백색으로 전개되었다.

[0109] 반응은 대체로 특정 지방 산에 따라서, 약 3 내지 30시간 내에 완료되는 것으로 나타났다.

[0110] 약 320 그램의 호호바유를 약 88℃로 가열하였고, 반응이 완료된 것으로 나타난 후 반응 혼합물에 도입하였다. 혼합물을 이어 약 30초가 균질화시키고, 점진적으로 약 40℃로 냉각시키고, 저장 용기로 옮겼다.

[0111] 반응 결과를 하기 표 3에 요약하였다.

[0112]

실시예 30

[0113] 1. 박테리아 세포를 311DS 항온반응기에서, ATCC 지침에 따라, 트립신 대두 한천을 함유하는 배양 플라스크에

접종하였다.

2. 세포가 90% 함유량에 도달하는데 대략 30시간이 걸렸다. 이후 세포를 개별적으로 10 mL 액체배지를 함유하는 시험관에 접종하고, 각 시험관에 동일한 세포 계측수가 유지되도록 주의하였다.

3. 각 실험 시점에, 대조군 시험관도 역시 접종하였다.

4. 멸균 종이 디스크를 생물학적 후드 내에서 취급하였고 1%의 시험 제형을 주의하여 그 안에 도말하였다.

5. 이후 디스크를 박테리아 액체배지가 있는 시험관에 적하하고 진탕 항온반응기에 넣었다. 동시에, "빈" 디스크를 대조군 박테리아 액체배지에 적하하였다.

6. 다양한 제형 및 실행 길이를 사용해, 상기 과정을 수 회 반복하였다.

실시예 31

1. 지정된 시기(20 내지 180분) 동안 특정 제형으로 박테리아를 처리하게 허용한 후, 상응하는 대조군과 함께, 시험관들을 항온반응기에서 제거하였다. 멸균 핀셋을 사용하여, 디스크를 제거해서 버리고 박테리아를 5000 g에서 30초간 원심분리하였다.

2. 박테리아 펠렛을 2 mL의 신선한 트립신 대두 액체배지 중에 재현탁하였다.

3. 이 시점에, 2 μ L의 사이토(SYTO)(등록상표) 박테리아 균주(성분 A)를 세포에 부가하고 5분간 항온반응시켰다.

표 3

실시예	카복실산	탄소수	MW (g)	전환 시간 (h)	전환후 색상	UV 노출 후 착색	산의 몰	산:Ag(I) 몰비	제형 중 Ag(II) 카복실레이트의 중량%
실시예 18	카프로산	C6	116.2	NA	흑색	NA	0.688	28.4	9.9%
실시예 19	카프릴산	C8	144.2	NA	갈색	NA	0.555	22.9	11.6%
실시예 20	카프르산	C10	172.3	4h	연회색	회색	0.464	19.2	13.2%
실시예 21	라우르산	C12	200.3	3h	백색	갈색	0.399	16.5	14.9%
실시예 22	팔미트산	C16	256.4	2h	백색	갈황색	0.312	12.9	18.1%
실시예 23	밀랍산	~C18		2-12h	백색/매우 백색	회백색			
실시예 24	스테아르산	C18	284.4	3-4h	매우 백색	백색	0.281	11.6	19.8%
실시예 25	노나데시클산	C19	298.5	5-6h	백색	회백색	0.268	11.1	20.6%
실시예 26	아라키드산	C20	312.5	5-6h	회백색	회백색	0.256	10.6	21.4%
실시예 27	베헨산	C22	340.5	8h	백색	갈색	0.235	9.7	23.1%
실시예 28	리그노세르산	C24	368.6	17h	황색	회색	0.217	9.0	24.7%
실시예 29	세로트산	C26	396.7	29h	진황색	회색	0.202	8.3	26.4%

4. 항온반응 후, 10 μ L의 성분 B를 부가하고, 항온반응을 추가 5분간 계속하였다. 샘플을 이어 유세포 측정법으로 분석하였다. 유세포 측정기는 대조군의 백분율로 결과를 제공하였고, 그것을 스케일로 사용하여, 세포의 수를 수학적으로 결정할 수 있었다.

5. 박테리아 계측수는 사이토(SYTO)(등록상표) 염색에 의한 염색성을 기반으로 확인하였다. 성분들이 약 15일 후에 분해되기 시작하므로, 새로운 키트를 2주마다 사용하였다.

[0126] 상기 언급한 기술을 사용해, 샘플을 세포 생존능에 대해 분석하였고, 그 결과를 이하 본원에 제공한 바와 같이 기록하였다.

[0127] **실시예 32 내지 41**

[0128] **지방족 은(II) 카복실레이트의 항박테리아 성능 - 스타필로코커스 아우레우스**

[0129] 상기에 제공한 기술을 사용해, 실시예 18 내지 29의 대부분의 지방족 은(II) 카복실레이트의 항박테리아 성능을 스타필로코커스 아우레우스 25923을 이용해 평가하였다. 시간 경과에 따른 결과를 도 4에 막대 그래프로 도시하였다.

[0130] 4시간의 측정 기간 동안, 모든 10종의 은(II)-함유 제형이 항박테리아 활성을 나타내었다. 10종 제형 중에서, C12 이상의 탄소수를 갖는 것들이 특히 효율적인 것으로 나타났고, 그 결과 4시간 후, 미생물 계측수는 대조군 값의 약 1/5 내지 1/3로 감소하였다.

[0131] **실시예 42 내지 51**

[0132] 상기에 제공한 기술을 사용해, 실시예 18 내지 29의 대부분의 지방족 은(II) 카복실레이트의 항박테리아 성능을 에스케리치아 콜라이 35218을 사용해 평가하였다. 시간 경과에 따른 결과를 도 5에 막대 그래프로 도시하였다.

[0133] 4시간의 측정 기간 동안 모든 10종의 은(II)-함유 제형은 항박테리아 활성을 나타내었다. 10종 제형 중에서, C12 이상의 탄소수를 갖는 것들이 특히 효율적으로 나타났고, 그 결과 4시간 후에, 미생물 계측수는 대조군 값의 약 0 내지 1/3로 감소하였다.

[0134] **실시예 52**

[0135] 1. 지정된 시기(20 내지 180분) 동안 특정 제형으로 진균 샘플을 처리한 후, 상응하는 대조군과 함께, 시험관을 항온반응기로부터 제거하였다. 멸균 핀셋을 사용해, 디스크를 제거해 버리고 진균 샘플을 1000 g에서 60초간 원심분리하였다.

[0136] 2. 진균 펠렛을 2 mL의 신선한 사보로드(saboraud) 액체 배지에 재현탁시켰다.

[0137] 3. 이 시점에, 10 μ L의 라이브/데드 분가 라이트(등록상표) 효모 생존능 키트를 세포에 부가하고 5분간 항온반응하였다.

[0138] 4. 샘플을 이어 유세포측정기를 사용해 분석하였다. 유세포 측정기는 대조군의 백분율로 결과를 제공하고, 이를 스케일로 사용하여, 세포의 수를 수학적으로 결정할 수 있다.

[0139] 5. 진균 계측수는 라이브/데드 분가 라이트(등록상표) 효모 생존능 키트를 사용한 염색능을 기반으로 확인하였다. 성분들이 약 15일 후에 분해되기 시작하므로, 2주마다 새로운 키트를 사용하였다.

[0140] **실시예 53 내지 62**

[0141] 상기에 제공한 기술을 사용하여, 실시예 18 내지 29의 대부분의 지방족 은(II) 카복실레이트의 항진균 성능을 캔디다 알비칸스 10231을 사용해 평가하였다. 시간 경과에 따른 결과를 도 6의 막대 그래프에 도시하였다.

[0142] 4시간의 측정 기간 후, 모든 10종의 은(II)-함유 제형은 항진균 활성을 나타내었다. 10종 제형 중에서, C12 이상의 탄소수를 갖는 것들이 특히 효율적으로 나타났고, 그 결과 6시간 후에, 미생물 계측수는 대체로 대조군 값에 비해 1/2이 넘게 감소되었고, 보다 전형적으로는 약 60 내지 75%가 감소되었다.

[0143] **실시예 63**

[0144] 합성 절차를 실시예 1에 제공된 절차를 대체로 따라서 수행하였다. 30 그램의 팔미트산을 반응 용기에서 약 98 °C로 가열하였다.

[0145] 이후에, 3 그램의 Ag₂O₄를 도입하고, 반응 혼합물을 약 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 색상이 초기에 흑색의 은(II) 옥사이드 분말에서, 궁극적으로 백색으로 변화하였다.

[0146] 생성된 농축된 은(II) 팔미테이트(은(II) 다이팔미테이트라고도 함)는 계산된 농도가 약 46%였고, 나머지는 주로 과량의 팔미트산으로 이루어졌다.

[0147] **실시예 64**

[0148] 실시예 3에 제공된 절차를 대체로 따라서 에멀전을 제조하였다. 약 680 그램의 물을 고전단 블렌더에 도입하고, 70 그램의 벤토나이트 점토를 그에 부가하였다. 혼합물을 60분 동안 고설정에서 블렌딩하였다.

[0149] 비이커에서, 240 그램의 호호바유를 약 93℃로 가열하고, 실시예 62의 농축 은(II) 팔미테이트 제형 10 그램을 도입하였다. 이어서 혼합물을 1분간 균질화시켰다.

[0150] 다음으로 이 혼합물을 물-벤토나이트 기체에 부가하고 새로운 혼합물을 고속으로 약 40분간 교반하였다.

[0151] 얻어진 제형은 대략 0.5% 은(II) 팔미테이트를 함유하는 에멀전이었다.

[0152] **실시예 65**

[0153] 실시예 64에서 제공하는 절차에 따라 에멀전을 제조하였지만, 오직 실시예 63의 농축 은(II) 팔미테이트 제형 2 그램만을 도입하였다.

[0154] 얻어진 제형은 대략 0.1% 은(II) 팔미테이트를 함유하는 에멀전이었다.

[0155] **실시예 66 내지 68**

[0156] 실시예 1에 기술된 과정을 사용해, 1.4 그램 Ag_4O_4 를 가열된 밀랍에 도입하고, 혼합하여 은(II) 카복실레이트를 생성시켰다.

[0157] 50 그램의 밀랍에 용융된 은(II) 카복실레이트를 이후 개별 용기 중에, 50 그램의 이전에 용융시킨 페트콜라텀(실시예 66), AC-629(실시예 67) 및 코코넛유(실시예 68)에 부가하고, 약 80℃로 가열하였다. 각각의 혼합물을 이어 균질화시키고 냉각시켰다.

[0158] 모든 3종의 연고가 강력한 향미생물제로 작용하는 것으로 확인되었다.

[0159] **실시예 69 내지 71**

[0160] 앞선 실시예들에 기술된 바와 같이, Ag_4O_4 를 가열된 밀랍에 도입시켰다.

[0161] 10 그램의 밀랍에 용융된 은(II) 카복실레이트를 개별 용기 중에, 50 그램의 이전에 용융시킨 페트콜라텀(실시예 69), AC-629(실시예 70) 및 코코넛유(실시예 71)에 부가하고, 약 80℃로 가열하였다. 각각의 혼합물을 이어 균질화시키고 냉각하였다.

[0162] 모든 3종의 연고가 강력한 향미생물제로 작용하는 것으로 확인되었다.

[0163] **실시예 72**

[0164] 은(I) 카복실레이트 및 호호바유를 기반으로 하는 연고를 대체로 실시예 1에 따르지만, 시판되는 은(I) 팔미테이트를 사용해 제조하였다.

[0165] 중량 기준으로 약 2.2%의 은 카복실레이트를 함유하는 연고는 향미생물 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0166] **실시예 73**

[0167] 은(I) 카복실레이트를 기반으로 하는 연고를 실시예 66을 대체로 따르지만, 밀랍과 은(II) 옥사이드를 반응시키는 대신, 시판되는 은(I) 스테아레이트를 사용하여 제조하였다.

[0168] 중량 기준으로 약 1.3%의 은 카복실레이트를 함유하는 연고는 향미생물 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0169] **실시예 74**

[0170] 실시예 22의 은(II) 팔미테이트 및 실시예 72의 은(I) 팔미테이트를 개별적으로 가열하고 1:6 비율로 혼합하여 혼합 은(I)-은(II) 카복실레이트 제형을 생성시켰다. 얻어진 제형은 향미생물 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0171] **실시예 75**

[0172] 실시예 21의 은(II) 라우레이트 및 실시예 72의 은(I) 팔미테이트를 개별적으로 가열하고 1:9 비율로 혼합하였다. 최종 제형은 향미생물 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0173] **실시예 76**

- [0174] 크림 또는 연고 중 은에 결합된 유기산의 측정, 및 그에 존재하는 은 카복실레이트 중 은 이온의 산화 상태 결정은 다음과 같이 수행할 수 있다:
- [0175] 크림 샘플을 톨루엔과 혼합하여 진지질 물질을 제거하고, 고체 또는 반고체 상으로 유기 염을 남겼다. 혼합물을 원심분리하고 상등액을 버렸다. 잔류물을 에터로 세척하여 잔존하는 미량의 톨루엔을 제거하고 잔류물을 건조시켰다.
- [0176] 잔류물을 이어 과량의 트라이플루오로아세트산과 혼합하여, 임의의 은 카복실레이트에서 은 트라이플루오로아세테이트로 전환시키고, 카복실레이트를 상응하는 유리 카복실산으로 유리시켰다. 얻어진 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에터와 혼합하고 원심분리하였으며, 상등액을 분리하고 증발시켰다.
- [0177] 에터 증발 후 얻은, 잔류물을 ^1H -NMR(300 MHz, CDCl_3)로 분석하였다. 잔류물은 다음의 특징을 갖는 스펙트럼을 생성시켰다: ppm δ 0.90 (t, 3H), 1.25 (bs, 28H), 1.61 (q, 2H), 2.24 (t, 2H), 이는 존재하는 화합물이 스테아르산임을 시사하였다. 그러나, 1.25 ppm에서 피크의 통합은 그 존재가 소량의 추가 수소이고, 소량(존재하는 산의 10% 미만)의 베헨산에 기인하는 것임을 시사하였다.
- [0178] 톨루엔과 크림을 혼합한 후 얻은 잔류물의 제2 샘플(207 mg)을 소량의 농축 니트르산에 용해시켰다. 니트르산 용액을 에터로 세척하고, 에터를 버리고, 수층을 물로 희석하였다.
- [0179] ICP에 의한 원자 은 분석은 얻어진 은의 양(33.6 mg/L)이 대략 97% 정확도로, 은 다이스테아레이트(90%) 및 은 다이베헨레이트(10%)의 혼합물 중 은의 계산된 농도에 상응함을 밝혀주었다.
- [0180] 90/10 다이스테아레이트/다이베헨레이트로 구성시, 207 mg의 잔류물은 32.5 mg/L의 은 계산값을 주었다. 이러한 32.5 mg/L의 이론값은 33.6 mg/L의 확인값의 3% 이내이고, 은 이온의 산화 상태가 Ag^{+2} 임을 의미한다. 얻어진 염이 Ag^{+1} 이온의 것이므로, 207 mg의 잔류물 중 은의 계산량은 49 mg/L이다.
- [0181] 또한, 도 7에 제공한, 얻어진 ESR 스펙트럼은 Ag^{+2} 의 존재를 확증시켜준 것으로 나타났다.

[0182] 실시예 77

- [0183] 제형 반사율, 명도, 또는 백색도를 다음과 같이 평가하였다: 대략 1 그램의 특정 샘플(전형적으로 연고 또는 크림)을 전형적으로 금속 스파출라를 사용해, 5 cm x 5 cm 영역의 백색 면포 상에 살포하고 고르게 분포시켰다.
- [0184] LabScan XE 분광광도계 장비(HunterLab, VA)를 사용해 각 샘플의 반사율을 평가하였다. 장비의 작동 원리는 광 반사성과 관련된다. 면포 샘플을 완전하게 암실 용기에 저장한다. 반사율을 측정하기 위해서, 장비를 제어된, 반복가능한 광 파동에 노출시킨다. 샘플의 명도는 대체로 반사율과 상관있다: 높은 값은 보다 밝은 샘플에 해당된다.
- [0185] 분광광도계는 375 nm 내지 750 nm의 파장 범위 및 10 nm의 광학 해상도를 갖는다. 분광광도계는 $0^\circ/45^\circ$ 기하학을 사용해 반사된 색상을 측정한다.

[0186] 실시예 78

- [0187] 제형 반사율은 다음과 같이, 자외선광에 노출된 시간의 함수로 평가하였다: 실시예 74에 기술한 LabScan XE 분광광도계를 사용하였다. 각 샘플은 조사원이 생성하는 자외선광에 연속적으로 노출시켰다. 연속 UV 노출은 콜-파머(Cole-Parmer)(등록상표)가 유통시킨, 254 nm, 6W UV 벌브를 통하였다. UV 공급원과 표본 또는 제형 사이의 거리는 18 인치(대략 45.7 cm)였다.
- [0188] 샘플 제조는 실시예 74에 기술된 것과 실질적으로 동일하였다. 초기 측정("0시") 후, 추가 측정은 자외선 광에 노출에 따라, 전형적으로 12시간 또는 24시간 후에 하였다.

[0189] 실시예 79 내지 83

- [0190] 도 8은 각각 밀랍(19.8%) 및 호호바유(79.5%)를 함유하는 기재 중에, (1): Ag_4O_4 (0.7%); (2): Ag_2O (0.7%); 및 (4): Ag(II) 피콜리네이트(0.7%)를 함유하는 제형, 대 실질적으로 동일한 기재 중 0.7% 은 다이스테아레이트를 함유하는 본 발명의 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이다.

[0191] 실시예 84 내지 87

[0192] 도 9는 각각 약 4:1의 중량비로 호호바유 및 밀랍을 함유하는 기재 중에 (1): Ag_4O_4 (0.1%); (2): Ag_4O_4 (0.7%); (3): Ag_4O_4 (1.5%); (4): Ag_4O_4 (3%)를 함유하는 종래 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이다. UV 노출 전 초기 측정 후, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0193] **실시에 88 내지 91**

[0194] 도 10은 각각 약 4:1의 중량비로 호호바유 및 밀랍을 함유하는 기재 중에, (1): Ag_2O (0.1%); (2): Ag_2O (0.7%); (3): Ag_2O (1.5%); 및 (4): Ag_2O (3%)를 함유하는 종래 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이다. UV 노출 전에 초기 측정 후, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0195] **실시에 92 내지 95**

[0196] 도 11은 본 발명에 따른 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이고, 제형들은 (1): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.1%); (2): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%); (3): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 1.5%); 및 (4): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 3%)를 함유하고, 각각은 약 4:1 중량비로 호호바유 및 밀랍을 함유하는 기재에 배치된다. Ag(II) 카복실레이트는 Ag_4O_4 및 밀랍으로 생성시켰다. UV 노출 전 초기 측정 후에, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0197] **실시에 96 내지 98**

[0198] 도 12는 각각 약 4:1 중량비로 호호바유 및 밀랍을 함유하는 기재 중에, (1): 5% ZnO 및 0.7% Ag_4O_4 ; (2): 5% MgO 및 0.7% Ag_4O_4 ; 및 (3): 5% TiO_2 및 0.7% Ag_4O_4 를 함유하는 종래 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이다. UV 노출 후 초기 측정 후, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0199] **실시에 99 내지 101**

[0200] 도 13은 본 발명에 따른 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이고, 제형은 (1): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%) 및 5% ZnO; (2): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%) 및 5% MgO; 및 (3): Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%) 및 5% TiO_2 를 포함하고, 각각은 약 4:1 중량비로 호호바유 및 밀랍을 함유하는 기재에 배치된다. Ag(II) 카복실레이트는 Ag_4O_4 및 밀랍에서 생성되었다. UV 노출 전 초기 측정 후, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0201] **실시에 102 내지 104**

[0202] 도 14는 본 발명에 따른 제형에 대한 제형 백색도를 그래프화한 막대 그래프이고, 제형은 (1): 페트콜라텀 기재 중 Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%); (2): AC-629 기재 중 Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%); (3): 코코넛유 기재 중 Ag(II) 카복실레이트(Ag_4O_4 기준으로 0.7%)를 함유한다. Ag(II) 카복실레이트는 Ag_4O_4 및 밀랍으로부터 생성되었다. UV 노출 전 초기 측정 후, 추가 측정은 자외선광에 노출 12시간 후에 하였다(실시에 77 내지 78 참조).

[0203] **실시에 105 내지 113**

[0204] Ag(II) 카복실레이트 제형을 실시에 21-29에 제공된 절차에 따라 제조하였지만, 2.4 그램의 은(II) 옥사이드(3 그램 대신)를 사용하였다. 기밀 플라스틱 저장 용기에 저장한 후, 제형의 색상 및 질감을 3개월마다의 방식으로 모니터링하였다. 이들 제형은 실온에서 3개월, 6개월, 9개월, 또는 1년 저장 후에 층 분리 또는 암화/색상 변화가 보이지 않았다. 지금까지, 14개월 저장 후, 제형은 새롭게 생성된 Ag(II) 카복실레이트 제형과 실질적으로 동일 내지 유사하게 보였다. 또한, 노화된 제형은 계속 강력한 향미생물 활성을 나타내었다.

[0205] **실시에 114**

[0206] **바이러스 검정 프로토콜**

[0207] 건강한 NRK 52E(랫트 신장 상피 세포) 접종

[0208] 1. 세포에 대한 3종의 실질적으로 동일한 기제 용액을 만든다, 각각의 용액은 성장 배지 1 mL 당 $1 \cdot 10^6$ 세포를 갖는다:

[0209] 용액 1: 대조군 용액;

[0210] 용액 2: 대략 3.5:1 호호바유 대 밀랍을 함유하는 기제 내에 모두 배치되는, AgO 기준으로 0.7% 은(II) 카복실레이트, 0.2% 액체 함유 알코올(67%), 물(33%), 및 미량의 서양측백(thuja occidentalis) 추출물을 함유하는 본 발명의 동종요법, 사마귀 제형 중 약 0.1 중량%를 제2 기제 용액에 도입함; 그리고

[0211] 용액 3: AgO 기준으로 0.7% 은(II) 카복실레이트 및 살리실산(12%)을 함유하고 둘 모두 대략 5:1 호호바유 대 밀랍을 함유하는 기제 내에 배치된 본 발명의 사마귀 스틱 중 약 0.1 중량%를 제3 기제 용액에 도입함;

[0212] 2. 모든 3종의 용액을 와류시킨다;

[0213] 3. 세포가 있는 1.0 mL 성장 배지를 6웰 플레이트에 부가한다; 그리고

[0214] 4. 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 항온반응기에서 항온반응시킨다. 대략 12 내지 24시간 후, 세포가 대략 90-100% 합류량이어야 한다.

[0215] 감염용 아테노바이러스의 제조

[0216] 1. 각각의 튜브가 2 mL의 PBS를 함유하는 4개 튜브를 준비한다;

[0217] 2. 제1 튜브에 20 μ L의 바이러스 샘플을 부가한다;

[0218] 3. 철저하게 와류시킨다.

[0219] 세포를 바이러스로 감염:

[0220] 1. 각 웰로부터 5 mL 배지를 파이펫으로 꺼내어 버린다. 1 mL의 배지가 이제 각 단층에 남아야 한다;

[0221] 2. 100 μ L의 바이러스 용액을 각 웰에 부가하고, 이 시점에 3개의 6웰 플레이트가 존재해야 한다: 각각 아테노바이러스로 감염된, 대조군, 동종요법과 테라실 및 살리실산과 테라실;

[0222] 3. 24시간 동안 37°C에서 감염된 단층/들을 항온반응시킨다.

[0223] 한천 오버레이:

[0224] 1. 121°C에서 20분간 고압증기멸균하여 증류수 중 4% 아가로스의 멸균 용액을 제조한다;

[0225] 2. 아가로스를 37°C로 냉각시킨다;

[0226] 3. 3종 샘플의 각 웰에 3 mL의 아가로스를 부드럽게 오버레이시키고, 15분간 고형화시킨다;

[0227] 4. 플레이트(들)을 10% CO₂를 갖는 37°C의 가습 항온반응기로 옮긴다;

[0228] 진한 보라색 플라크가 감염 후 48 내지 72시간에 육안관찰될 것이다. 플라크는 육안으로 볼 수 있고 웰 플레이트를 광원위에 놓고 계측할 수 있다.

[0229] **실시예 115 내지 116**

바이러스 검정 - 결과

샘플수	플라크의 근사값
대조군	67
실시예 114:	21
실시예 115:	13

[0230]

[0231] **실시예 117**

[0232] Ag₄O₄ 및 리놀레산(다중불포화 오메가-6 지방산) 간 반응을 대체로 실시예 1에 제공된 합성 절차에 따라 수행하였다. 실온에서 액체인, 리놀레산을 반응 용기에서 대략 93°C로 가열하였다.

[0233] 후속하여, 3.75 그램의 Ag₄O₄를 도입하였고, 반응 혼합물은 반응 과정 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 색상은 흑색 은(II) 옥사이드 분말을 부가한 후, 점차로 진회색에서, 황색 내지 회백색으로 변화하였다. 생성된 백색 고

체는 액체로부터 분리가능하였고, 항미생물 효능을 나타내었다.

[0234] **실시예 118**

[0235] Ag_4O_4 및 올레산(단일불포화 지방산) 간 반응을 동일한 양의 Ag_4O_4 및 지방산을 사용해, 실시예 117에 제공된 합성 절차에 따라 수행하였다. 반응 혼합물의 색상은 흑색 은(II) 옥사이드를 부가후, 점차로 진회색에서, 황색 내지 회백색으로 변하였다. 생성된 백색 고체는 액체로부터 분리가능하였고, 항미생물 효능을 나타내었다. 리놀레산의 전환이 올레산의 전환보다 더 신속하게 발생하는 것으로 나타났다.

[0236] 본 발명자는 본 발명의 제형에서, 케톤 모이어티가 탄화수소 사슬 길이를 따라 수소 모이어티를 치환할 수 있다고 믿는다(산 모이어티로부터 1-2 위치 내에는 제외). 이러한 구조는 대체로 합성 동안 은(II) 옥사이드에 의해 공격받지않을 수 있다. 유사하게, 대부분의 전형적인 염소 모이어티인, 할로젠 모이어티는 대체로 탄화수소 사슬 길이를 따라 수소 모이어티를 치환할 수 있다.

[0237] 본원에 제공하는 방법은 105°C 이하, 보다 전형적으로 102°C 이하, 100°C 이하, 98°C 이하, 96°C 이하, 93°C 이하, 또는 90°C 이하의 용점을 갖는 카복실산, 보다 구체적으로 지방족 카복실산 예컨대 지방산에 특히 적합한 것으로 확인되었다. 이들 온도보다 충분히 낮은 용점을 갖는 카복실산은 더욱 큰 용이함으로 (Ag^{+2}) 카복실레이트로 전환되는 경향이 있었다.

[0238] 단일불포화 및 다중불포화 산의 전환은 상응하는 포화 산에 대해 비교적 용이하게 발생할 수 있다.

[0239] 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는, 화학제 또는 제형에 대한 용어 "항미생물"은 미생물에 파괴적 이거나, 또는 그의 성장을 억제하는 물질을 의미한다.

[0240] 본 명세서 및 이하의 청구항에서 사용하는 용어 "항생제"는 미생물의 적어도 하나의 종 또는 유형을 선택적으로 공격하고 파괴하는 반면, 인간 및/또는 포유동물 세포에 대해서는 비교적 불활성을 보이는 물질을 의미한다. 보다 전형적으로 항생제 물질은 피부, 표면 상처, 용창 등에 통상적으로 군집하는 미생물의 적어도 하나의 종 또는 유형을 선택적으로 공격하고 파괴하는 반면, 인간 및/또는 포유동물의 피부 세포에 대해서는 비교적 불활성을 나타낸다. 용어 "항생제"는 특히 항미생물 보존제, 항진균 보존제 및 항박테리아 보존제 둘 모두를 배제하고자 한다. 이러한 항진균 보존제는 제한 없이, 화합물 예컨대 벤조산 및 아스코르브산 및 이의 알칼리 염, 및 페놀계 화합물 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 p-하이드록시벤조에이트(파라벤)를 포함한다. 항박테리아 보존제는 제한 없이, 화합물 예컨대 4차 암모늄 염, 알코올, 페놀, 수은함유물 및 비구아니딘을 포함한다. 용어 "항생제"는 특히 항미생물 보존제 예컨대 식탁용 소금 등, 식초, 질산나트륨, 및 아황산염을 배제하고자 한다. 용어 "항생제"는 특히 제한 없이, 은 옥사이드 예컨대 은(I) 옥사이드 및 은(II) 옥사이드, 은 설파디아진, 및 중증 피부 상처 예컨대 욕창, 피부 궤양, 및 자창의 치료에서 효과적인이거나, 또는 일상적인 피부 상처의 치료에 효과적인 임의의 다른 국소 항생제를 포함하고자 한다. 용어 "항생제"는 특히 "고전적인" 국소 항생제 예컨대 바시트라신, 네오마이신, 에리트로마이신 및 클로람페니콜을 포함하고자 한다. 추가의 국소 항생제 물질은 당업자에게 쉽게 분명하다.

[0241] 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는, 항생제 물질 또는 제형과 관련된 용어 "치료 유효량"은 적어도 하나의 국소 감염의 치료에 긍정적인 결과를 내기에 충분한 양을 의미한다.

[0242] 본 명세서 및 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는, 제형 또는 의료 장비 내 항생제와 관련된 용어 "치료 유효량"은 적어도 하나의 국소 감염의 치료에 긍정적인 결과를 내기에 충분한, 제형 또는 의료 장비 내의 항생제 농도를 의미한다.

[0243] 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는 용어 "퍼센트" 또는 "%"는 달리 구체적으로 언급하지 않으면, 중량 기준의 퍼센트를 의미한다.

[0244] 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는 용어 " Ag_4O_4 중량 기준"은 재료의 은 중량 함량을 (AgO/Ag)의 인수, 또는 약 1.148로 곱하여 얻은 중량 기준을 의미한다.

[0245] 유사하게, 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는 용어 "비율"은 달리 구체적으로 언급하지 않으면 중량 비율을 의미한다.

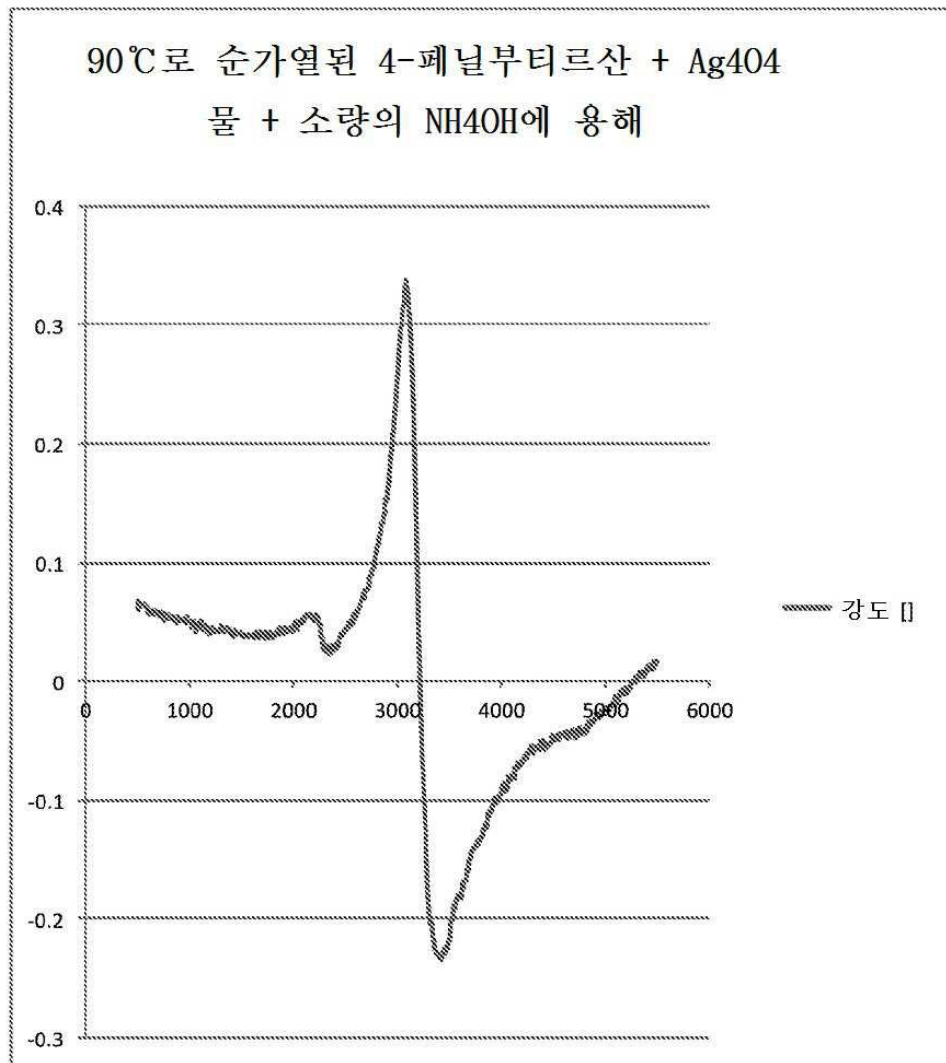
[0246] 본 명세서 및 이하의 청구항 부분에서 사용되는 용어 "은 (II) 옥사이드"는 그 단위 구조가 은 및 산소를 실질적으로 1:1 몰비로 함유하는 은 옥사이드를 의미한다. 용어 "은 (II) 옥사이드"는 특히 Ag_4O_4 (종종 $Ag_2O_3 \cdot Ag_2O$ 로

나타냄) 및 AgO를 포함하고자 한다.

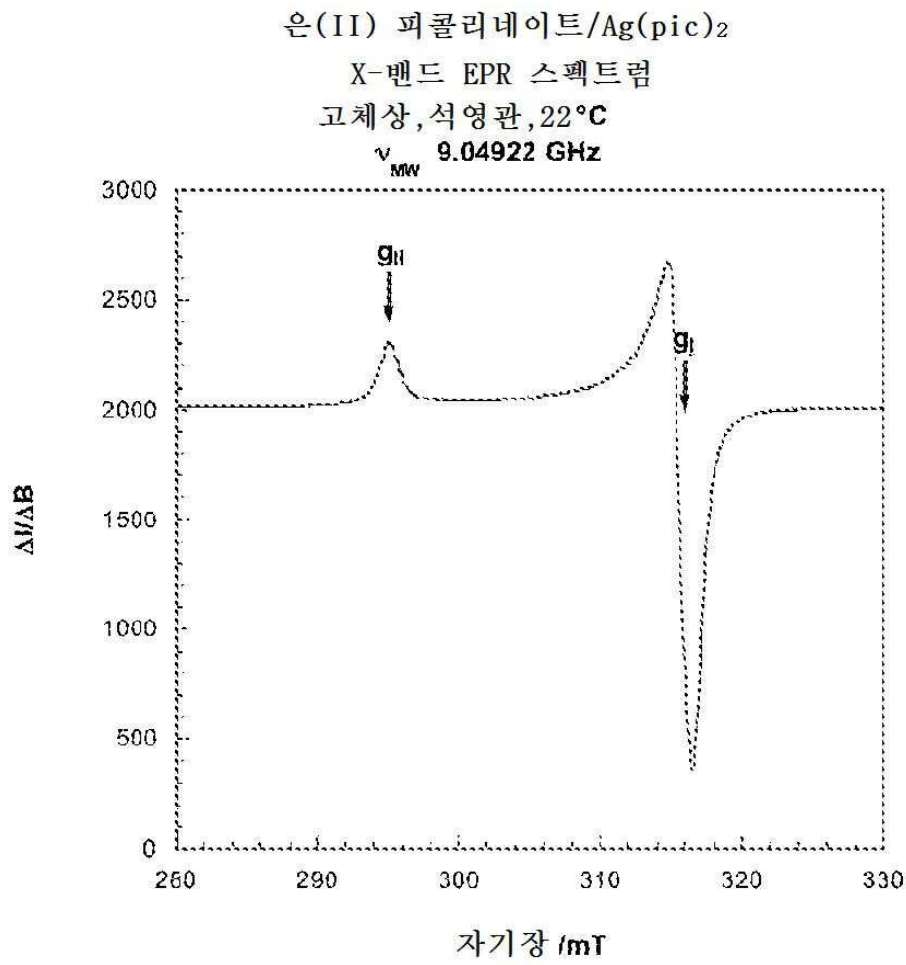
- [0247] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는, 은 카복실레이트 중 은과 관련된 용어 "명목 원자가"는 은 카복실레이트 화합물(분자, 염, 복합체 등) 내 은의 평균 원자가를 의미한다. 따라서, 예로서, $\text{Ag}(\text{OOCR})_3 \cdot \text{AgOOCR}$ 로 표시되는 은(II) 카복실레이트의 은은 2의 명목 원자가를 갖는다.
- [0248] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는, 카복실산과 관련된 "상응하는"은 은 카복실레이트의 산 형태를 의미한다. 따라서, 팔미트산은 은 팔미테이트의 상응하는 카복실산이다.
- [0249] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는 용어 "은 함유 화합물"은 특히 금속성 은(Ag^0)을 배제하고자 한다. 용어 "은 함유 화합물"은 특히 해리된 은 중, 및/또는 복합체를 형성하는 은 종을 포함하고자 한다.
- [0250] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는 용어 "은 (I) 옥사이드"는 그 단위 구조가 은 및 산소를 실질적으로 2:1 몰비로 함유하는 은 옥사이드를 의미한다. 용어 "은 (I) 옥사이드"는 특히 Ag_2O 를 포함하고자 한다.
- [0251] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는 용어 "표준 백색도 값" 등은 실시예 77에 설명한 절차를 의미한다.
- [0252] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는 용어 "표준 자외선광(UV) 처리" 등은 실시예 78에 설명한 절차를 의미하고자 한다.
- [0253] 본 명세서 및 이하의 청구항 부문에서 사용되는, 제형 내 성분과 관련된 용어 "대체로 포함하다", "대체로 이루어지다"는 적어도 30 중량%의 함량을 의미하고, 용어 "주로 포함하다", "주로 이루어지다" 등은 적어도 50 중량%의 함량을 의미하며, "대부분 포함하다", "대부분 이루어지다"는 적어도 65 중량%의 함량을 의미한다.
- [0254] 명백하게, 개별 실시형태로 기술된, 본 발명의 일정한 특징들은 또한 단일 실시형태와 조합 하에 제공될 수 있음을 이해한다. 반대로, 간결하게 단일 실시형태로 기술된, 본 발명의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다.
- [0255] 본 발명을 이의 특정한 실시형태와 함께 설명하였지만, 많은 대안, 변형 및 변화가 당업자에게 분명한 자명하다. 따라서, 첨부된 청구항의 사조 및 광범위한 범주 내에 속하는 이러한 모든 대안, 변형 및 변화를 포괄하고자 한다.

도면

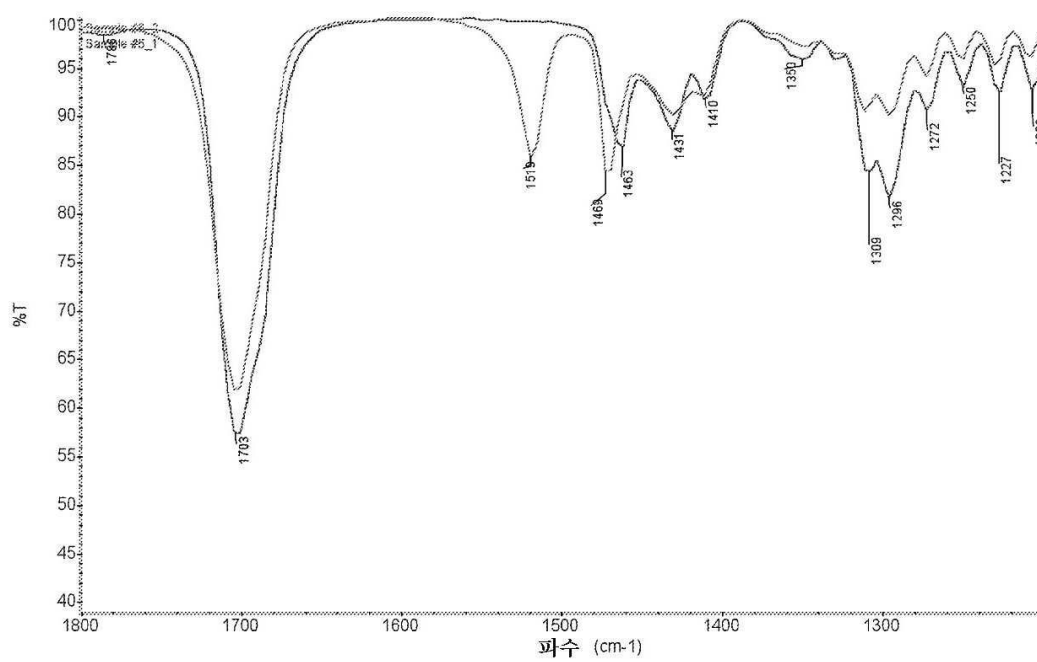
도면1



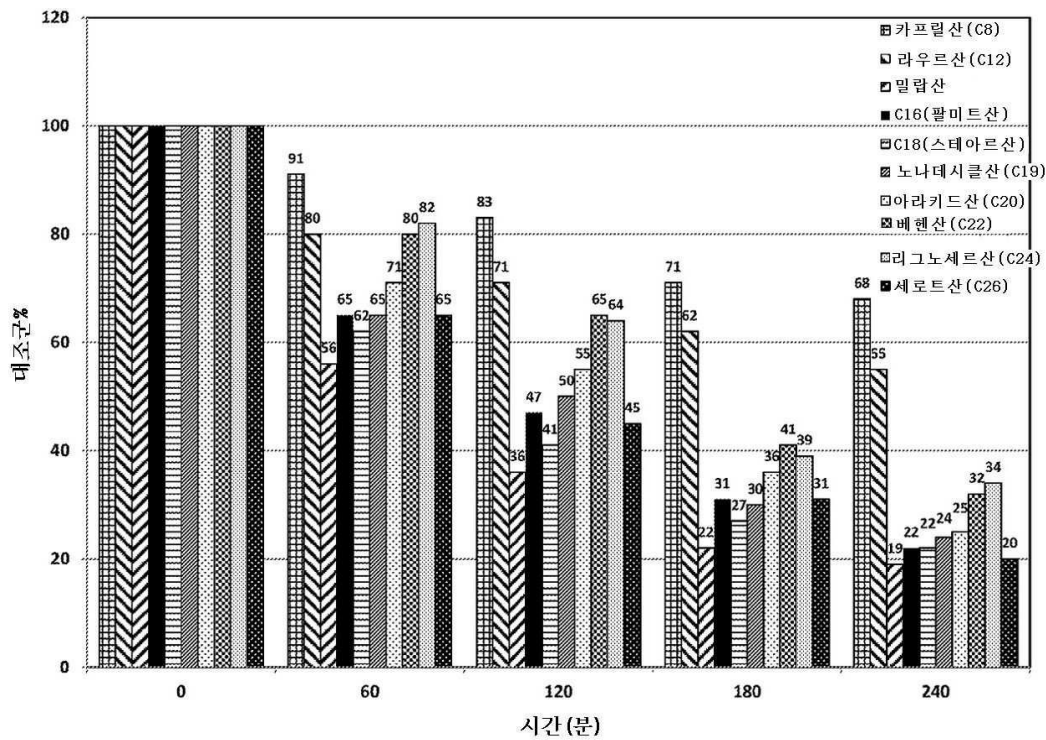
도면2



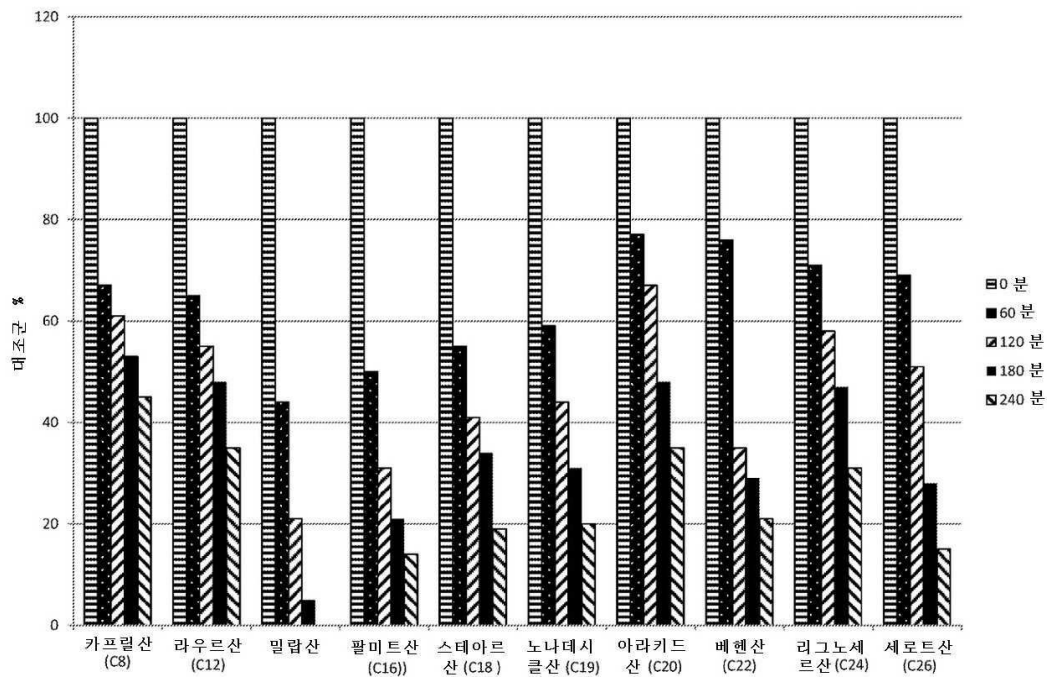
도면3



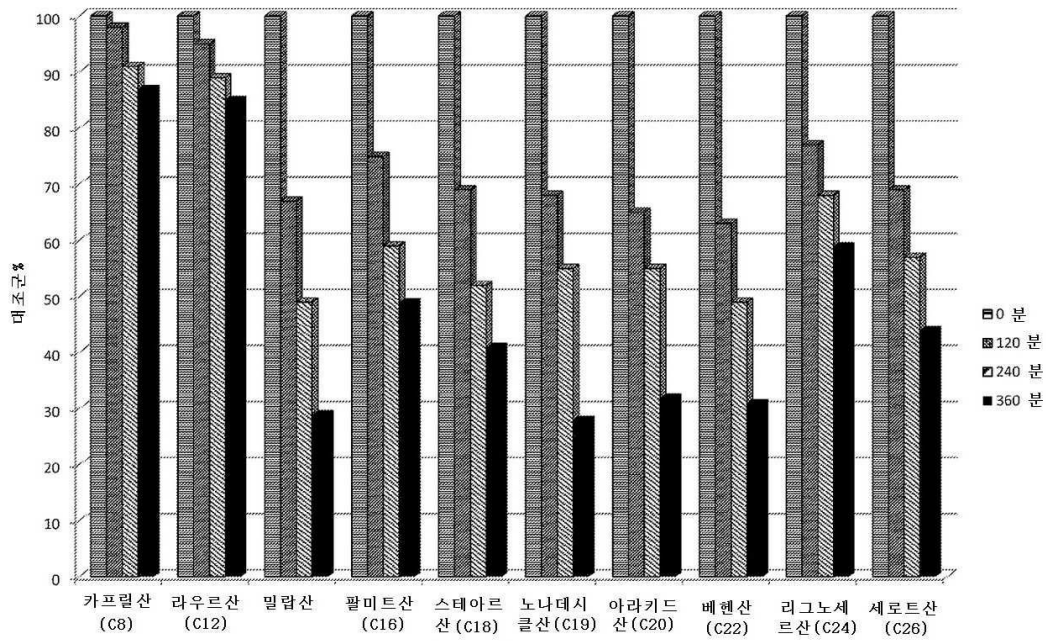
도면4



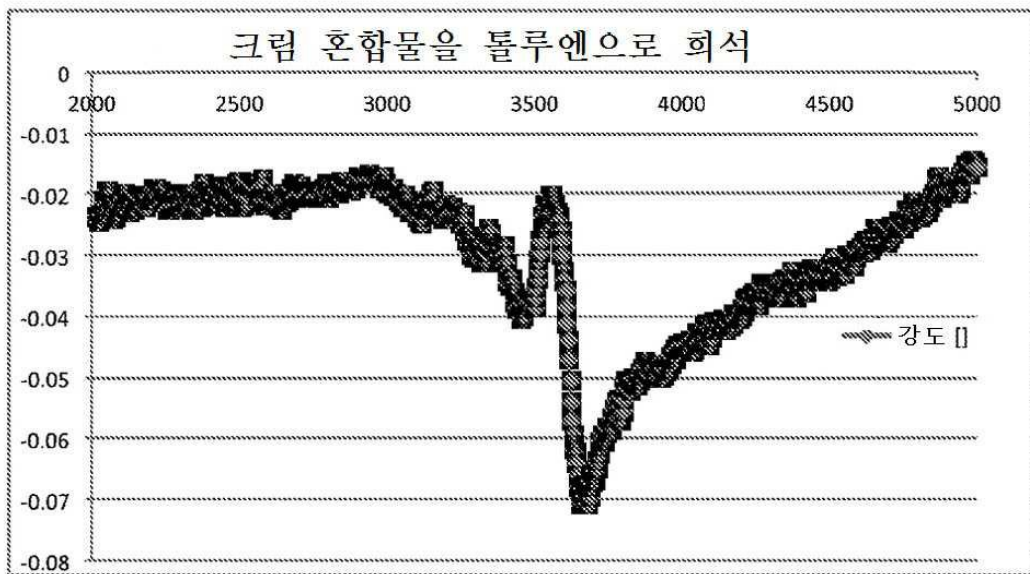
도면5



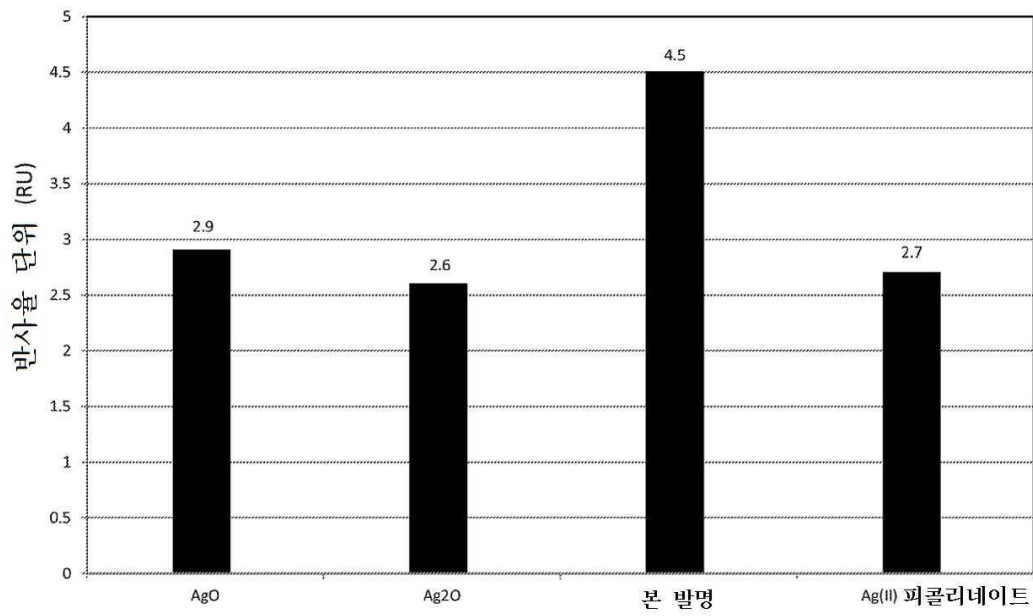
도면6



도면7

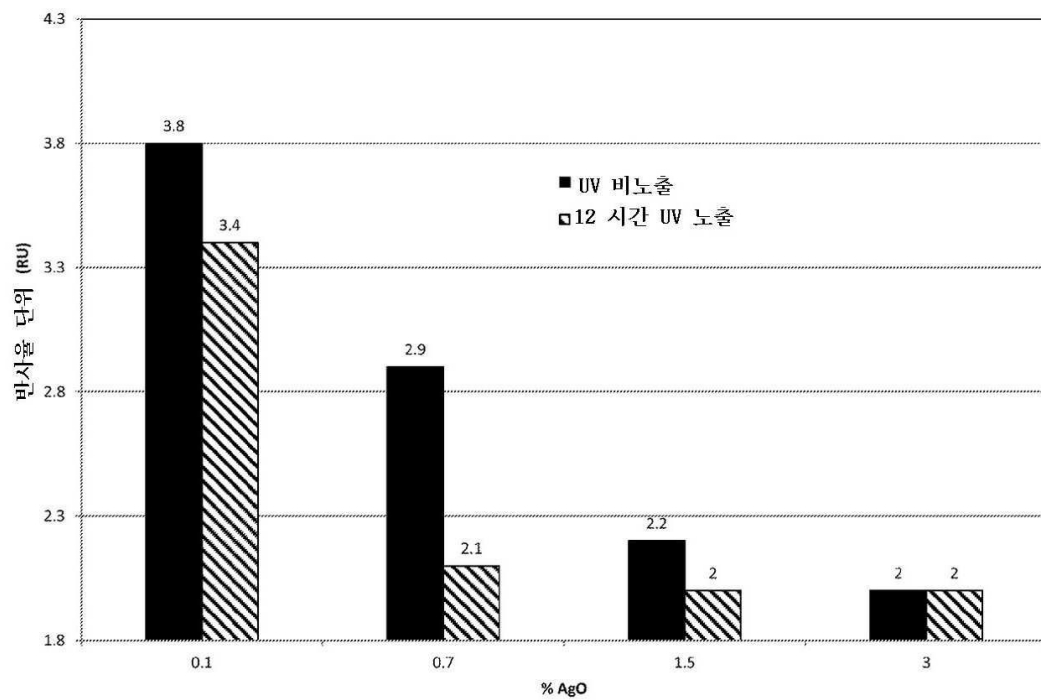


도면8



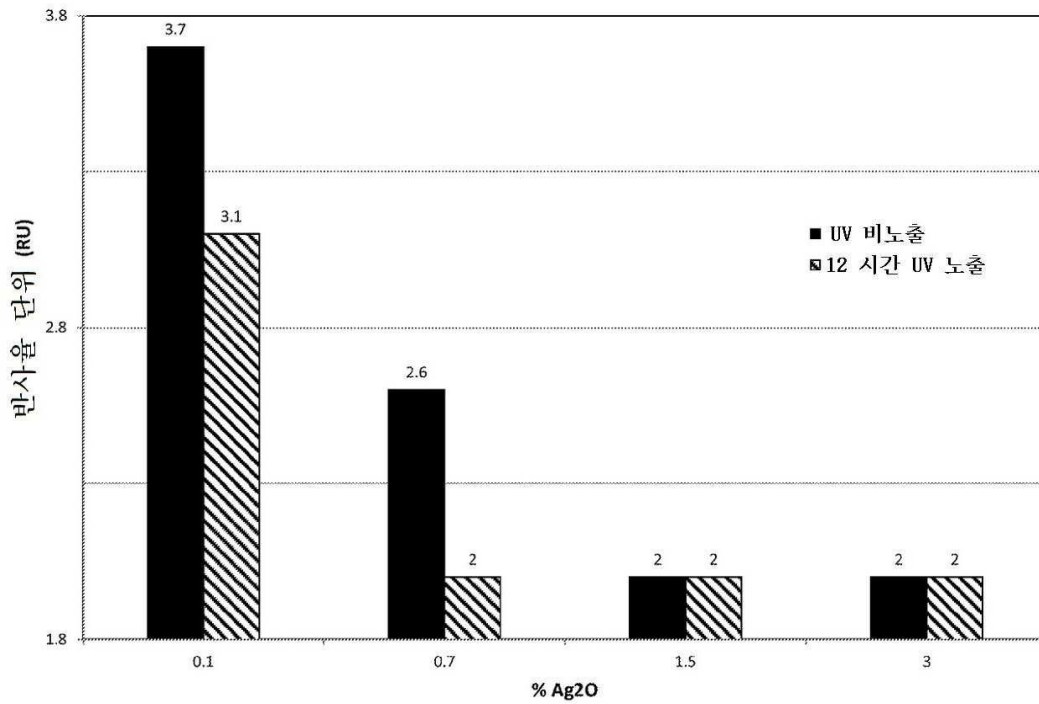
도면9

중래 기술

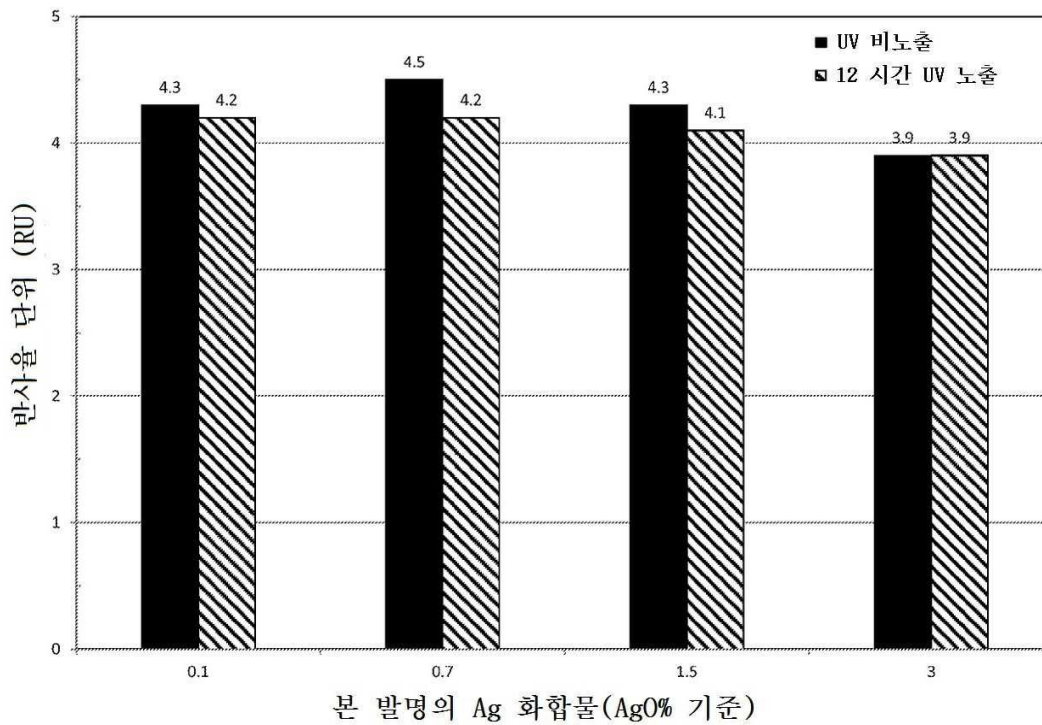


도면10

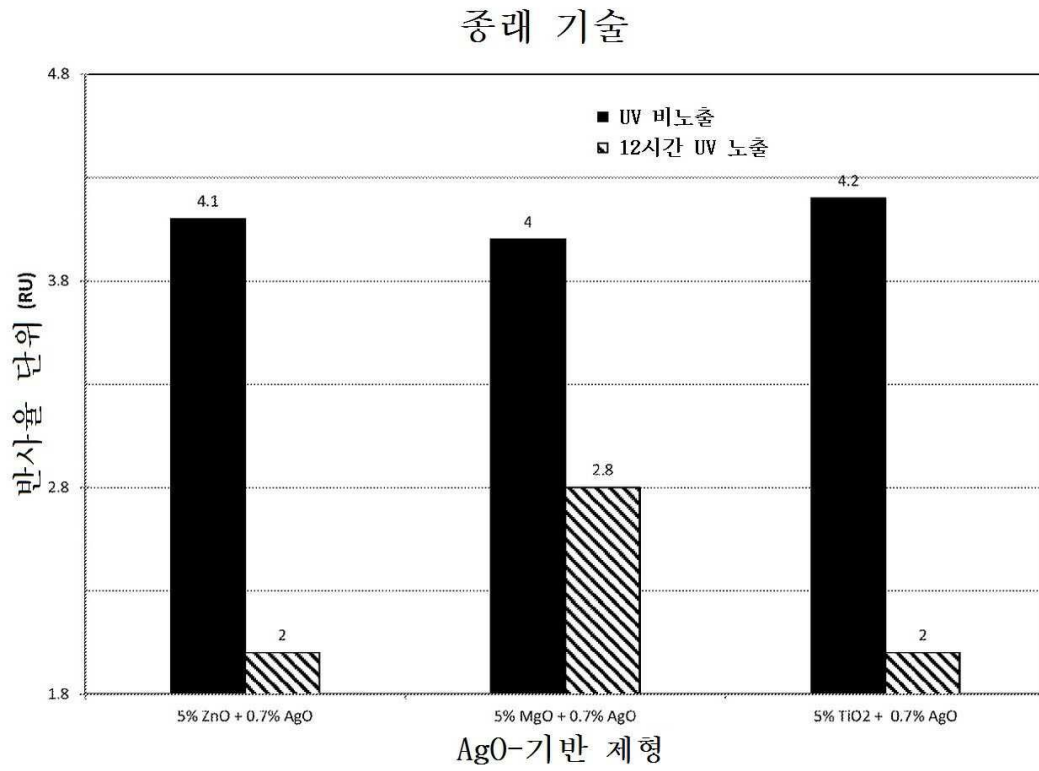
종래 기술



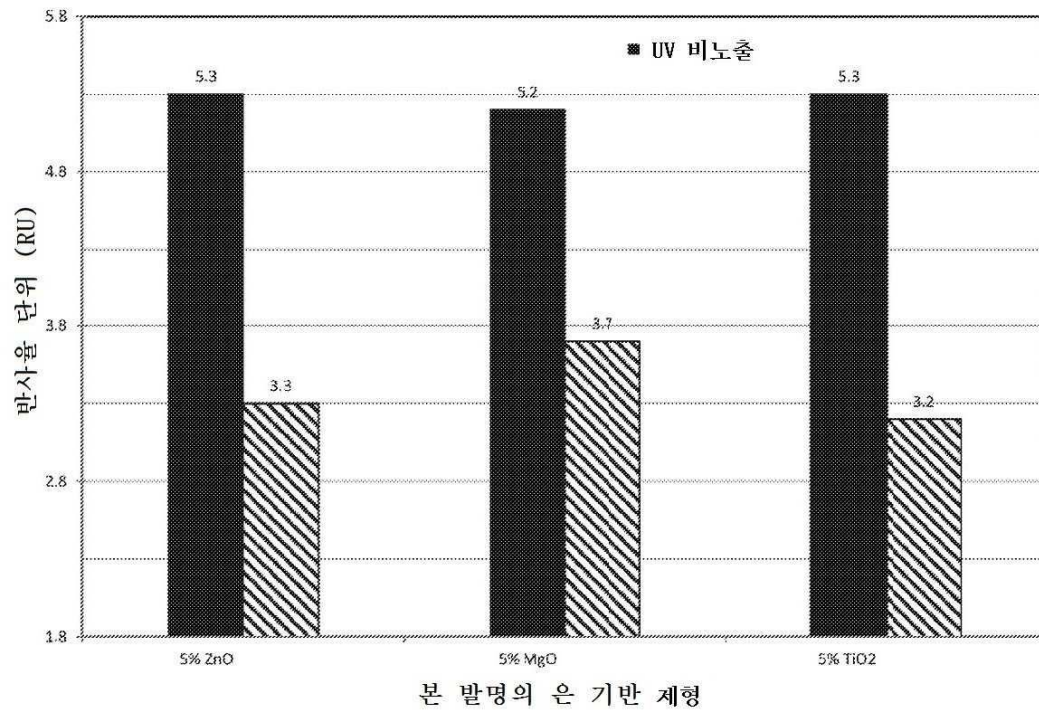
도면11



도면12



도면13



도면14

