

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-507532

(P2016-507532A)

(43) 公表日 平成28年3月10日 (2016.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04 1 7 1	
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-556343 (P2015-556343)	(71) 出願人	514290133
(86) (22) 出願日	平成26年2月10日 (2014.2.10)		ルオダ ファーマ ビーティーワイ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月30日 (2015.9.30)		オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2229, キャリングバー, 304-318 ザ キングスウェイ, スイート 1
(86) 国際出願番号	PCT/AU2014/000101		
(87) 国際公開番号	W02014/121342	(74) 代理人	100114775
(87) 国際公開日	平成26年8月14日 (2014.8.14)		弁理士 高岡 亮一
(31) 優先権主張番号	2013900412	(74) 代理人	100121511
(32) 優先日	平成25年2月8日 (2013.2.8)		弁理士 小田 直
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 局所微生物感染を処置する方法

(57) 【要約】

本発明は、対象における局所微生物感染を処置するための方法および組成物である。該方法は、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を、該対象に投与するステップを含む。

【選択図】 図 1

Strain ID #	Source	Species	Resistance Profile
ATCC 49775	Human	<i>S. aureus</i>	
MSS 1	Cow	<i>S. aureus</i>	
MSS 2	Cat	<i>S. intermedius</i>	P
MSS 3	Cat	<i>S. aureus</i>	P
MSS 4	Unknown	<i>S. pseudintermedius</i>	
MSS 5	Dog	<i>S. intermedius</i>	P
MSS 6	Human	<i>S. pseudintermedius</i>	
MSS 7	Dog	<i>S. pseudintermedius</i>	P
MSS 8	Dog	<i>Coagulase negative</i>	P, Tc
MSS 9	Dog	<i>S. intermedius</i>	
MSS 10	Dog	<i>S. intermedius</i>	

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における局所微生物感染を処置する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を前記対象に投与するステップを含み、前記イオノフォアが局所的に適用される、方法。

【請求項 2】

対象における局所微生物感染を予防する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を前記対象に投与するステップを含み、前記イオノフォアが局所的に適用される、方法。

【請求項 3】

前記投与が、前記対象の皮膚、鼻孔、外耳道または目に対するものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩が、モネンシン (A - 3823A としても公知)、ナラシン A (A - 28086A としても公知)、ナラシン B (A - 28086B としても公知)、ナラシン D (A - 28086D としても公知)、ラサロシド、サリノマイシン、およびマデュラマイシン、センデュラマイシン、テトロナシン、アルポリキシン (S - 14750A、CP - 38, 986 としても公知)、ライドロマイシン (AB - 78 としても公知)、レノレマイシン (A - 130A、Ro21 - 6150 としても公知)、A - 130B、A - 130C、ジアネマイシン (A - 150 (M5 - 16183) としても公知)、A - 204A、A - 204B、ロノマイシン (A - 218 としても公知)、デオキシライドロマイシン (A - 712 としても公知)、カルシマイシン (A - 23187 としても公知)、セプタマイシン (BL - 580 および A - 28695A としても公知)、A - 28695B、K - 41A (A - 32887 としても公知)、BL - 580、BL - 580、BL - 580Z、カリオマイシン、カルマイシン^b (calmycin^b) (A - 23187 としても公知)、カチオノマイシン、クロロノポリトマイシン A (X - 14766A としても公知)、エーテロマイシン (CP - 38, 295、C20 - 12、T - 40517 としても公知)、デオキシサリノマイシン (SY - 1 としても公知)、デオキシエピサリノマイシン (SY - 2)、デオキシナラシン、デオキシエピナラシン、ジアネマイコン^b (dianemycon) (M5 - 16183、A - 150 としても公知)、エメリシド (ロノマイシン A および DE3938 としても公知)、デュアマイシン (duamyacin) (ニゲリシン、ヘリキシン C およびアザロマイシン M としても公知)、グリドリキシン (gridorixin)、イオノマイシン、K - 41B、ラサロシド A (X - 537A)、ラサロシド B、ラサロシド C、ラサロシド D、ラサロシド E、イソラサロシド A、ロイセラマイシン、ロモマイシン B (lomomycin B)、ロモマイシン C、リソセリン、M - 139603、モネンシン B、モネンシン C、モネンシン D、ムタロマイシン、ノポリトマイシン A、ノポリトマイシン B、RP30504、RP37454、サリノマイシン、サリノマイシン AII、SY - 4、SY - 5、SY - 8、テトロノマイシン、TM - 531B、TM - 531C、X - 206、X - 14547A、X - 14667A、X - 14667B、X - 14868A、X - 14868B、X - 14868C、X - 14868D、5057、および 6016 を含む群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、サリノマイシン、ラサロシド、ナラシン、マデュラマイシン、モネンシン、ライドロマイシン、およびセンデュラマイシンを含む群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、全ての動物、特にヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、その他の反芻動物種、ブタおよびウマを含む群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、 $5 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 900,000 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内の濃度の前記ポリエーテル系イオノフォアを含む投与剤型で前記対象に投与される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、 $16 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 52 \text{mg}/\text{mL}$ の範囲内の用量で前記対象に投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記微生物が、細菌および真菌を含む群から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記細菌性物質が、スタフィロコッカス・エピデルミディス、スタフィロコッカス・シミュランス、スタフィロコッカス・フェリス、スタフィロコッカス・キシローサス、スタフィロコッカス・クロモゲネス、スタフィロコッカス・ワーネリ、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・シウリ、スタフィロコッカス・サブロフィチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、スタフィロコッカス・カブラエ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種コーニイ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種ウレアリチカス (*Staphylococcus cohnii subsp. urealyticus*)、スタフィロコッカス・キャピティス亜種キャピティス、スタフィロコッカス・キャピティス亜種ウレアリチカス、スタフィロコッカス・ハイカス、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、スタフィロコッカス・デルフィニ、スタフィロコッカス・シュレイフェリ亜種コアグランス、スタフィロコッカス・アウレウス亜種アネロピウス、ストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・アガラクチエ、ストレプトコッカス・ディスガラクチエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ボビス、ストレプトコッカス・エクイ亜種ゾーエピデミクス、ストレプトコッカス・エクイヌス、バチルス・メラニノゲニカス、バチルス・プミルス、バチルス・リチェニフォルミス、バチルス・セレウス、バチルス・サブチリス、バチルス・アントラシス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・デュランス、リステリア・モノサイトゲネス、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・ディフィシル、アクチノマイセス・ボビス、プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラヌロスム、エウバクテリウム、ペプトコッカス・インドリカス、およびペプトストレプトコッカス・アネロピウスを含む群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記真菌が、マラセチア属の真菌である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記微生物が、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、およびプロピオニバクテリウム・アクネスを含む群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記微生物が、抗生物質耐性である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記微生物が、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (MRSA) またはメチシリン耐性スタフィロコッカス・シュードインターメディウス (MRSP) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

皮膚感染、前記微生物の鼻孔保菌もしくはコロニー形成、耳道感染、または目の感染を処置または予防する方法である、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量と、場合に

10

20

30

40

50

より医学的に許容し得る賦形剤または担体とを含む、局所微生物感染を処置または予防する方法に用いられる場合の医学的抗菌組成物。

【請求項 17】

ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量と、場合により獣医学的に許容し得る賦形剤または担体とを含む、局所微生物感染を処置または予防する方法に用いられる場合の獣医学的抗菌組成物。

【請求項 18】

リンス、シャンプー、ローション、ゲル、リーブオン調製剤、ウォッシュオフ調製剤、および軟膏を含む群から選択される形態である、請求項 16 または 17 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 19】

抗生物質および抗真菌薬を含む群から選択されるさらなる抗菌薬を含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記さらなる抗菌薬が、エキノカンジン系（アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン）、ポリエン系（アンホテリシン B、カンジシジン、フィリピン、ファンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メバルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ピロールニトリン、シッカニン、およびビリジン（Viridin）を含む群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。前記抗真菌薬は、アリルアミン系（ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン）；イミダゾール系（ビホナゾール、ブトコナゾール、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ミコナゾール、ネチコナゾール、オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール）、チオカルバメート系（リラナフタート、トルシクラート、トリンダート、トルナフタート）、トリアゾール系（フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール、ポリコナゾール）、アクリソルシン、アモロルフィン、プロモサリチルクロールアニリド、ブクロサミド、プロピオン酸カルシウム、クロルフェネシン、シクロピロクス、クロキシキン、コパラフィネート、エキサラミド、フルシトシン、ハロプロジン、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリチルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウンデシレン酸、およびプロピオン酸亜鉛を含む群から選択される合成化合物であってもよいが、これらに限定されない。

【請求項 21】

前記さらなる抗菌薬が、アモロルフィン、アンホテリシン B、アニデュラファンギン、ビホナゾール、プロモクロサリチルアニリド、ブテナフィン塩酸塩、硝酸ブトコナゾール、酢酸カスポファンギン、クロルミダゾール塩酸塩、クロルフェネシン、シクロピロクス、クリムバゾール、クロトリマゾール、クロキシキン、塩酸クロコナゾール、エベルコナゾール硝酸塩、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール硝酸塩、フルコナゾール、フルシトシン、フルトリマゾール、フォスフルコナゾール、グリセオフルビン、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、リラナフタート、ルリコナゾール、メバルトリシン、ミカファンギンナトリウム、ミコナゾール、ナフチフィン塩酸塩、ナタマイシン、塩酸ネチコナゾール、ニフロキシム（Nifuroxime）、ナイスタチン、硝酸オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、バルコナゾール塩酸塩、ペンタマイシン、ピロクトンオラミン、ボサコナゾール、プロピオン酸、ピロールニトリン、ラブコナゾール、硝酸セルタコナゾール、シッカニン、バラクロロ安息香酸ナトリウム、硝酸スルコナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、トルシクラート、トルナフタート、トリアセチン、グルクロン酸トリメトレキサート、ウンデカン酸、ポリコナゾールを含む群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記さらなる抗菌薬が、アミノグリコシド系（アミカシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、ホルチミシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン）、アムフェニコール系（アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、チアムフェニコール）、アンサマイシン系（リファミド、リファンピン、リファマイシンSV、リファペンチン、リファキシミン）、 β -ラクタム系、カルバセフェム系（ロラカルベフ）、カルバペネム系（ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム）、セファロsporin系（セファクロル、セファドキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフカペン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフィキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォセリス、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフトアロリン、セフトジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロールメドカリル、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリル、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セフラジン、ピブセファレキシン）、セファマイシン系（セフペラゾン、セフメタゾール、セフミノックス、セフォテタン、セフォキシチン）、モノバクタム系（アズトレオナム、カルモナム）、オキサセフェム系（フロモキセフ、モキサラクタム）、ペネム系（ファロペネム、リチペネム）、ペニシリン類（アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アモキシシリン、アンピシリン、アパルシリン、アスポキシシリン、アジドシリン、アズロシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フェンペニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メナムピシリン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ヨウ化水素酸ペネタメート、ペニシリンG、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンN、ペニシリンO、ペニシリンV、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピバンピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、テモシリン、チカルシリン）、リンコサミド系（クリンダマイシン、リンコマイシン）、マクロリド系（アジスロマイシン、セトロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストラート、エリスロマイシンエストラート、グルコヘプトン酸エリスロマイシン、ラクトピオン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、フィダキソマイシン、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシスロマイシン、スピラマイシン、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン）、ポリペプチド系（アンホマイシン、バシトラシン、バシトラシン亜鉛、カブレオマイシン、コリスチン、ダルババンシン、ダブトマイシン、エンジュラシジン、エンピオマイシン、フサファンギン、グラミシジン、グラミシジンS、イセガナン、オリタバンシン、ポリミキシム、キヌプリスチン、ラモブラニン、リストセチン、テイコブラニン、テラバンシン、チオストレプトン、ツベラクチノマイシン、チロシジン、チロトリシン、バンコマイシン、バイオマイシン）、テトラサイクリン系（クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン（Guamecycline）、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ピバサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、チゲサイクリン）、その他（シクロセリン、ダルフォプリスチン、ホスホマイシン、フシジン酸、ムピロシン、プリスチナマイシン、レタバムリンおよびバージニアマイシン）を含む群から選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項 23】

10

20

30

40

50

前記さらなる抗菌薬が、2, 4 - ジアミノピリミジン系（プロジモプリム、イクラプリム、テトロキシプリム、トリメトプリム）、ニトロフラン系（フラルタドン、塩化フラゾリウム、ニフラテル、ニフルフォリン、ニフルピリノール、ニフルトイノール、ニトロフラントイン）、オキサゾリジノン系（リネゾリド）、ペプチド系（オミガナン、ペキシガナン）、キノロン系および類似体（パロフロキサシン、ベシフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、エノキサシン、フィナフロキサシン、フレロキサシン、フルメキン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、ロメフロキサシン、ミロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ナジリクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシリン酸、バズフロキサシン、ペフロキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ブルリフロキサシン、ロソキサシン、ルフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン）、スルホンアミド系（アセチルスルファメトキシピラジン、クロラミンB、クロラミンT、ジクロラミンT、マフェニド、ノブリンスルファミド、フタリルスルファセトアミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンズアミド、スルファアセトアミド、スルファクロロピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファドキシニ、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアノール、スルファレン、スルファロキクス酸、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン、スルファモキソール、スルファニルアミド、N 4 - スルファニルスルファニルアミド、スルファニル尿素、N - スルファニル - 3, 4 - キシルアミド、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファチアゾール、スルファチオ尿素、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール）、スルホン系（アセジスルホン、ダブソン、グルコスルホンナトリウム、スクシスルホン、スルファニル酸、p - スルファニルベンジルアミン、スルホキソンナトリウム、チアゾールスルホン）、クロフォクトール、メテナミン、メトロニダゾール、ニトロキシリン、タウロリジン、およびキシボルノールを含む群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 24】

前記さらなる抗菌薬が、アセジスルホンナトリウム、アミカシン、アミノサリチル酸、アモキシシリン、アンピシリン、アブラマイシン、硫酸アルベカシン、アルサニル酸、アスポキシシリン、硫酸アストロマイシン、アピラマイシン、アボパルシン、アジダムフェニコール、アジドシリンナトリウム、アジスロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、塩酸バカンピシリン、バシトラシン、パロフロキサシン、バンベルマイシン、バクイロプリム、硫酸ベカナマイシン、ベネタミンペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、ベンジルペニシリン、ベシフロキサシン、ベタミプロン、ピアペナム、プロジモプリム、硫酸カブレオマイシン、カルバドックス、カルベニシリンナトリウム、カリンダシリンナトリウム、カルモナムナトリウム、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロニウム（Cefalonium）、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファマンドール、セファピリンナトリウム、セファトリジン、セファゾリン、セフペラゾン、セフカペンキボキシル塩酸塩、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム塩酸塩、セフェタメト、セフィキシム、セフメノキシム塩酸塩、セフメタゾール、セフミノックスナトリウム、セフォジジムナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラニド、セフォセリス硫酸塩、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、塩酸セフォチアム、セフォベシンナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフォゾラン塩酸塩、セフピラミド、硫酸セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、硫酸セフキノム、セフラジン、セフスロジンナトリウム、セフタロリンフォサミル酢酸塩、セフタジジム、セフテラムピボキシル、セフテゾールナトリウム、セフチブテン、セフチオフル、セフチゾキシムナトリウム、セフトピブロールメドカリル、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、セ

スロマイシン、クロラムフェニコール、クロロキシリン、クロルキナルドール、クロルテ
 ラサイクリン、シクラシリン、シラスタチンナトリウム、シノキサシン、シプロフロキサ
 シン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クレミゾールペニシリン、クリンダマイシン
 、クリオキノール、クロファジミン、クロフォクトール、クロメトシリンカリウム、クロ
 キサシリン、硫酸コリスチン、コテトロキサジン、コトリファモール (Co - tri f a
 m o l e)、コトリモキサゾール、シクロセリン、ダルババンシン、メシル酸ダノフロキ
 サシン、ダブゾン、ダブトマイシン、デラマニド、デメクロサイクリン、硫酸ジベカシン
 、ジクロキサシリン、塩酸ジフロキサシン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジリスロ
 マイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エンロフロキサシン、エルタ
 ペネムナトリウム、エリスロマイシン、エタムブトール塩酸塩、エチオナミド、硫酸エチ
 マイシン、ファロペネムナトリウム、フィダキソマイシン、フレロキサシン、フロモキセ
 フナトリウム、フロルフェニコール、フルクロキサシリン、フルメキン、フルリスロマイ
 シンエチルスクシナート、フォルモスルファチアゾール、ホスホマイシン、硫酸フラマイ
 セチン、フチバジド、塩酸フラルタドン、フラジジン (F u r a z i d i n)、フサファ
 ンギン、フシジン酸、ガミスロマイシン、メシル酸ガレノキサシン、ガチフロキサシン、
 メシル酸ゲミフロキサシン、硫酸ゲンタマイシン、グラミシジン、グラミシジン S、ハル
 キノール、イバフロキサシン、イクラブリム、イミペネム、イセバマイシン、イソニアジ
 ド、ジョサマイシン、酸性硫酸カナマイシン、クタサマイシン、ラタモキセフナトリウ
 ム、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、塩酸ロメフロキサシン、ロラカル
 ベフ、リメサイクリン、マフェニド、マガイニン、マンデル酸、マルボフロキサシン、メ
 シリナム、メクロサイクリン、メレウマイシン (M e l e u m y c i n)、メロペネム、
 メタサイクリン、メテナミン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、硫酸ミクロノマイ
 シン、ミデカマイシン、ミノサイクリン、モリナミド、塩酸モキシフロキサシン、ムピロ
 シン、ナジフロキサシン、ナフシリンナトリウム、ナリジクス酸、ネオマイシン、硫酸ネ
 チルマイシン、ニフロキサジド、ニフルピリノール、ニフルトイノール、ニフルジド、ニ
 シン、ニトロフランチン、ニトロフラゾン、ニトロキソリン、ノルフロキサシン、塩酸
 ノルバンコマイシン、ノボピオシン、オフロキサシン、リン酸オレアンドマイシン、オル
 ビフロキサシン、オリタバンシン、オルメトプリム、オキサシリンナトリウム、オキソリ
 ン酸、オキシテトラサイクリン、パニペネム、メシル酸バズフロキサシン、メシル酸ペフ
 ロキサシン、塩酸ペネタメート、フェネチシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリン
 、フタリルスルファセトアミド、フタリルスルファチアゾール、ピベミド酸、ピペラシリ
 ン、塩酸ピルリマイシン、ピロミド酸、ピバンピシリン、ピブメシリナム、硫酸ポリミキ
 シン B、プラドフロキサシン、プリスチナマイシン、プロカイン、ベンジルペニシリン、
 プロピシリンカリウム、プロチオンアミド、ブルリフロキサシン、ピラジナミド、キヌブ
 リスチン / ダルフォプリスチン、ラモブラニン、レタバムリン、硫酸リボスタマイシン、
 リファブチン、リファンピシン、リファマイシンナトリウム、リファペンチン、リファキ
 シミン、ロキタマイシン、ロリテトラサイクリン、ロソキサシン、ロキシスロマイシン、
 塩酸ルフロキサシン、塩酸サラフロキサシン、硫酸シソマイシン、シタフロキサシン、ス
 パルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイシン、スクシ
 ニルスルファチアゾール、スルバクタム、スルベニシリンナトリウム、スルファベンザミ
 ド、スルファカルバミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリ
 ソイジン、スルファクロジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジクラ
 ミド、スルファジメトキシリン、スルファジミジン、スルファドキシリン、スルファフラゾ
 ール、スルファグアニジン、スルファメラジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾ
 ール、スルファメトキシピリダジン、スルファメチルチアゾール、スルファメトピラジン
 、スルファメトロール、スルファモノメトキシリン、スルファモキソール、スルファニルア
 ミド、スルファピリジン、スルファキノキサリン、スルファチアゾール、スルファチアゾ
 ール銀、スルファトロキサゾール、スルフィソミジン、スルタミシリン、タウロリジン、
 タゾバクタムナトリウム、テイコブラニン、テラバンシン、テリスロマイシン、テモシリ
 ン、テリジドン、テトラサイクリン、テトロキソプリム、テノイル酸、チアンフェニコー

10

20

30

40

50

ル、チアセタゾン、チオストレプトン、チアムリン、チカルシリナーナトリウム、チゲサイクリン、チルジピロシン、チルミコシン、トブラマイシン、トスフロキサシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、ツラスロマイシン、タイロシン、酒石酸タイルパロシン、チロスリシン、パルネムリン、バンコマイシン、バージニアマイシン、およびキシボルノールを含む群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 25】

キレート化剤を含む群から選択される賦形剤を含む、請求項 15 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の、対象における局所微生物感染を処置または予防する方法に用いられる場合の医療用デバイス。

10

【請求項 27】

請求項 16 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む医療用デバイス。

【請求項 28】

前記対象の皮膚、鼻孔、耳道または目の局在的な微生物感染に提供されるクリーム、ローション、軟膏、ゲル、膏薬、包帯、およびドレッシング材の即時放出または持続放出形態を含む群から選択される形態である、請求項 26 または 27 のいずれかに記載の医療用デバイス。

【請求項 29】

対象における局所微生物感染の処置または予防用の薬剤の製造における、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の使用。

20

【請求項 30】

ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を対象に局所投与することを含む、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

前記投与が、前記皮膚、鼻孔、外耳道または目の表在構造への投与による、請求項 29 または 30 に記載の使用。

【請求項 32】

前記ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩が、モネンシン (A - 3823A としても公知)、ナラシン A (A - 28086A としても公知)、ナラシン B (A - 28086B としても公知)、ナラシン D (A - 28086D としても公知)、ラサロシド、サリノマイシン、およびマデュラマイシン、センデュラマイシン、テトロナシン、アルポリキシン (S - 14750A、CP - 38, 986 としても公知)、ライドロマイシン (AB - 78 としても公知)、レノレマイシン (A - 130A、Ro21 - 6150 としても公知)、A - 130B、A - 130C、ジアネマイシン (A - 150 (M5 - 16183) としても公知)、A - 204A、A - 204B、ロノマイシン (A - 218 としても公知)、デオキシライドロマイシン (A - 712 としても公知)、カルシマイシン (A - 23187 としても公知)、セプタマイシン (BL - 580 および A - 28695A としても公知)、A - 28695B、K - 41A (A - 32887 としても公知)、BL - 580、BL - 580、BL - 580Z、カリオマイシン、カルマイシン^b (A - 23187 としても公知)、カチオノマイシン、クロロノポリトマイシン A (X - 14766A としても公知)、エーテロマイシン (CP - 38, 295、C20 - 12、T - 40517 としても公知)、デオキシサリノマイシン (SY - 1 としても公知)、デオキシエピサリノマイシン (SY - 2)、デオキシナラシン、デオキシエピナラシン、ジアネマイコン^b (M5 - 16183、A - 150 としても公知)、エメリシド (ロノマイシン A および DE3938 としても公知)、デュアマイシン (ニゲリシン、ヘリキシン C および アザロマイシン M としても公知)、グリドリキシン、イオノマイシン、K - 41B、ラサロシド A (X - 537A)、ラサロシド B、ラサロシド C、ラサロシド D、ラサロシド E、イソラサロシド A、ロイセラマイシン、ロモマイシン B、ロモマイシン C、リソセリン、M - 139603、モネンシン B、モネンシン C、モネンシン D、ムタロマ

30

40

50

イシン、ノボリトマイシンA、ノボリトマイシンB、RP30504、RP37454、サリノマイシン、サリノマイシンAII、SY-4、SY-5、SY-8、テトロノマイシン、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057、および6016を含む群から選択される、請求項29～31のいずれか1項に記載の使用。

【請求項33】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、サリノマイシン、ラサロシド、ナラシン、マデュラマイシン、モネンシン、ライドロマイシン、およびセンデュラマイシンを含む群から選択される、請求項29～31のいずれか1項に記載の使用。

10

【請求項34】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、 $5\mu\text{g}/\text{mL} \sim 900,000\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内の前記ポリエーテル系イオノフォアの濃度の投与剤型で前記対象に投与される、請求項29～33のいずれか1項に記載の使用。

【請求項35】

前記ポリエーテル系イオノフォアが、 $16\mu\text{g}/\text{mL} \sim 52\text{mg}/\text{mL}$ の範囲内の用量で前記対象に投与される、請求項28～33のいずれか1項に記載の使用。

【請求項36】

前記微生物が、細菌および真菌を含む群から選択される、請求項および請求項29～35のいずれか1項に記載の使用。

20

【請求項37】

前記細菌性物質が、スタフィロコッカス・エピデルミディス、スタフィロコッカス・シミュランス、スタフィロコッカス・フェリス、スタフィロコッカス・キシローサス、スタフィロコッカス・クロモゲネス、スタフィロコッカス・ワーネリ、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・シウリ、スタフィロコッカス・サブロフィチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、スタフィロコッカス・カブラエ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種コーニイ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種ウレアリチカス、スタフィロコッカス・キャピティス亜種キャピティス、スタフィロコッカス・キャピティス亜種ウレアリチカス、スタフィロコッカス・ハイカス、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、スタフィロコッカス・デルフィニ、スタフィロコッカス・シュレイフェリ亜種コアグランス、スタフィロコッカス・アウレウス亜種アネロビウス、ストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・アガラクチエ、ストレプトコッカス・ディスガラクチエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ボビス、ストレプトコッカス・エクイ亜種ズーエピデミクス、ストレプトコッカス・エクイヌス、パチルス・メラニノゲニカス、パチルス・プミルス、パチルス・リチェニフォルミス、パチルス・セレウス、パチルス・サブチリス、パチルス・アントラシス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・デュランス、リステリア・モノサイトゲネス、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・ディフィシル、アクチノマイセス・ボビス、プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラヌロスム、エウバクテリウム、ペプトコッカス・インドリカス、およびペプトストレプトコッカス・アネロビウスを含む群から選択される、請求項36に記載の使用。

30

40

【請求項38】

前記真菌が、マラセチア属の真菌である、請求項36に記載の使用。

【請求項39】

前記微生物が、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、およびプロピオニバクテリウム・アクネスを含む群から選択される、請求項36に記載の使用。

【請求項40】

前記微生物が、抗生物質耐性である、請求項36に記載の使用。

50

【請求項 4 1】

前記微生物が、M R S A または M R S P である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 2】

実質的に添付の実施例および図を参照して本明細書に記載された、方法、組成物、デバイス、または使用。

【請求項 4 3】

実質的に添付の実施例および図を参照して本明細書に記載された、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法、請求項 1 6 または 1 7 のいずれかに記載の組成物、請求項 2 6 または 2 7 のいずれかに記載のデバイス、および請求項 2 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術分野

本発明は、対象における微生物皮膚感染または保菌の処置および予防の方法、それに用いられる場合の局所的医薬抗菌組成物、ならびにそれに用いられる場合の獣医学的組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景技術

人間医学および獣医学の両方における感染は多くの場合、ブドウ球菌属の細菌への感染により誘発される。ブドウ球菌は、健全な哺乳動物およびトリの片利共生生物であり、皮膚上および付属する腺の内部、鼻孔、ならびに一時的に胃腸管内で、そして上気道および下部尿生殖路の粘膜上で見出される場合がある。ブドウ球菌の多くの菌株および菌種は疾患を誘発しないが、特定の菌株および菌種は日和見病原性が可能である。医学的および獣医学的に重要である 2 つの主要な病原性ブドウ球菌属菌種が、スタフィロコッカス・アウレウスおよびスタフィロコッカス・シュードインターメディウスである。スタフィロコッカス・アウレウスは、皮膚および術後創部感染に関連するが、スタフィロコッカス・シュードインターメディウスは一般に、イヌおよびネコの発熱性皮膚感染および術後創部感染に関連する。スタフィロコッカス・シュードインターメディウスは、菌種スタフィロコッカス・インターメディウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、および 30
スタフィロコッカス・デルフィニを含む、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス群 (S I G) の獣医学的重要性のある主な病原種として同定された。

20

30

【0 0 0 3】

抗生物質による細菌の処置

ブドウ球菌の処置は、特に対象が抗生物質耐性株に感染している場合には、困難になる可能性がある。ブドウ球菌による細菌感染は通常、細菌細胞壁の生合成において機能するペニシリン結合タンパク質 (P B P) を標的とする抗菌薬の一分類： - ラクタム系抗菌薬の投与により処置される。これらの抗菌薬は、殺菌活性を有し、細菌細胞壁の生合成を阻害することにより機能して、高い内部浸透圧をもたらし、細菌を溶解させる。しかし、細菌感染の処置における抗菌薬の使用、過剰使用および誤使用が、抗菌薬耐性菌を出現させており、ブドウ球菌属で特にその傾向が高い。ブドウ球菌の一部の種における耐性機構は、 - ラクタム系抗菌薬の - ラクタム環を加水分解することが可能な - ラクタマーゼ酵素の分泌を含む。この形態の耐性に取り組むために、クラブラン酸などの - ラクタマーゼ阻害剤が、典型的には、 - ラクタム系抗菌薬と共に同時投与されるか、または - ラクタマーゼの基質でないメチシリンなどのペニシリンの合成類似体を用いることができる。

40

【0 0 0 4】

近年になり、併用処置でさえ、ブドウ球菌の抗生物質耐性菌種に対して無効になることが立証された。メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス単離物 (M R S A) の出現は、 - ラクタマーゼにより不活性化されないメチシリンおよび他の - ラクタム系抗

50

菌薬の使用を事実上、妨害した。MRSA単離物は、現在では、突然変異したペニシリン結合タンパク質またはPBPをコードして、ペニシリンおよびその類似物、ならびに他のβ-ラクタム系抗菌薬、例えばほとんどのセファロスポリンおよびカルバペネムへの耐性を付与する、mecA耐性遺伝子を有することが見出されている。MRSAの問題は多くの場合、MRSA菌単離物が患者に伝染した病院内で、院内感染型MRSA(HA-MRSA)として遭遇し、院内機器および職員のコロニー形成によって院内に保持されることが多い。不幸にも免疫抑制されていて創傷または他の外傷を有する患者は、MRSA感染およびブドウ球菌属の他の菌種への感染に容易に罹患する素因を有する。これにより多くの病院は、HA-MRSA感染の発生を低減するために抗MRSA策を講じた。より近年の問題が、市中感染型MRSA(CA-MRSA)と称される病院外でのMRSA株の出現であった。これらの菌株は多くの場合、HA-MRSAよりも猛毒性であり、壊死性菌膜炎を誘発する場合がある。

10

【0005】

メチシリン耐性は、MRSAに加えて、他のブドウ球菌種でも観察された。例えば病原性のコアグラエゼ陰性種(MR-CNS)およびスタフィロコッカス・シュードインターメディウス(MRSA)は、メチシリン耐性であることが公知である。他の耐性種としては、MDRシュードモナス・エルギノサ、ならびにMDR大腸菌およびエンテロバクター種、ならびにグラム陽性バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、ならびに耐性連鎖球菌の菌種が挙げられる。

20

【0006】

抗生物質耐性の出現により、MRSAおよびMRSPなどの多剤耐性菌株を阻害することが可能な別の化合物を提供する必要性が高まった。

【0007】

ポリエーテル系イオノフォア

ポリエーテル系抗生物質またはポリエーテル系イオノフォアとしても公知であるカルボキシルポリエーテルは、一価または二価カチオンと電気的に中性の複合体を形成して、様々な生体膜を通したカチオンまたはプロトンの電気的にサイレントな交換を触媒する。これらの化合物は、薬物耐性菌および原生動物感染の潜在的制御への大きな期待を示すことが報告されたが、それらの使用は、高い毒性によって厳密に制限されている。これらの分子は、生体膜を通して通常は非対称に分布されるカチオンを細胞膜または細胞内膜に透過性にし、それにより急激な濃度勾配を形成することにより機能する。ポリエーテル系イオノフォアの例としては、ラサロシド、モネンシン、ナラシン、サリノマイシン、センデュラマイシン、マデュラマイシンおよびライドロマイシンが挙げられる。

30

【0008】

しかし、赤血球溶解活性および心臓毒性によるこれらの化合物の急性毒性が、インビボでのそれらの使用を事実上妨害した。ヒト疾患を制御する薬物としてのポリエーテル系イオノフォアの使用に対する主な障害は、毒性の問題である。一例において、NaujokatおよびSteinhart(2012, J Biomed Biotechnol 950658)により報告された通り、サリノマイシンの少なからぬ毒性が、ヒトにおいて報告された。この症例において、35歳男性による約1mg/kgサリノマイシンの偶発的吸入および嚥下が、悪心を伴う急性的羞明、下肢脱力、頻脈および血圧上昇、ならびに慢性的な(2日目~35日目)クレアチンキナーゼ増加、ミオグロビン尿症、四肢脱力、筋肉痛、および軽度横紋筋融解重度を含む重度の急性および慢性サリノマイシン毒性を生じた。欧州食品安全機関は、近年になりリスク評価データを発表し、イヌによる500μg/kgを超えるサリノマイシンの連日摂取が髄鞘脱落および軸索変性などの神経毒作用を誘導することから、ヒトに関して5μg/kgサリノマイシンという一日摂取許容量(ADI)を公表した(Naujokat and Steinhart, 2012、上掲)。別の例において、Liu(1982, Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores. Volume 1. Biology. J. W. Westley. Ne

40

50

w York, Marcel Dekker Inc: 43-102) は、ポリエーテル系イオノフォアの高い経口および非経口毒性がポリエーテル系イオノフォアのインビボ抗菌活性に関する報告が存在しない理由として考えられることを例証している。

【0009】

本出願者が認識しているポリエーテル系イオノフォアのわずかな現行適用例が、コクシジウム病のコントロールおよび成長促進用に獣医学の経口投与剤として適用することである。

【0010】

さらにポリエーテル系イオノフォアの全てが、スタフィロコッカス・アウレウスなどのグラム陽性菌に対して有意な活性を示さず、ほとんどがグラム陰性菌に対する広域スペクトルの活性を有さない。NaujokatおよびSteinhart(2012、上掲)により報告された哺乳動物における少なからぬ毒性のために、サリノマイシンは、家畜における抗コクシウム剤および成長促進剤として使用されるに過ぎず、ヒトの薬物開発では適切な候補と見なされていない。

【0011】

MRSAおよびMRSPなどの多剤耐性菌による感染の処置において別の抗菌薬が依然として求められている。しかし、米国感染症学会および欧州疾病対策センターにより報告された通り、既存の処置を越える有望な結果を提示する新規薬物はほとんど開発されておらず、これらのうちブドウ球菌の処置に特化して投与されるものは、ほとんどない(Gilbert et al., 2010, Clinical Infectious Diseases, 50(8):1081-1083)。

【0012】

本発明の目的は、先行技術の欠点の一部または全てを克服することである。

【0013】

先に示された背景の議論は、本発明の理解を促すことのみを目的とするものである。その議論は、本出願の優先日に、参照された材料のいずれかが共通一般知識の一部であることまたは一部であったことの承認または許容ではない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

発明の概要

本発明の一態様によれば、対象における微生物感染を処置する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を対象に投与するステップを含む、方法が提供される。好ましくは該微生物感染は、局所微生物感染である。好ましくは該イオノフォアは、局所的に適用される。より好ましくは該イオノフォアは、感染部位に局所的に適用される。

【0015】

本発明の別の態様によれば、対象における微生物感染を予防する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を対象に投与するステップを含む、方法が提供される。該局所感染は、皮膚、鼻腔、外耳道、または目の感染であり得る。好ましくは該微生物感染は、局所微生物感染である。好ましくは該イオノフォアは、局所的に適用される。より好ましくは該イオノフォアは、感染部位に局所的に適用される。

【0016】

本発明の別の態様によれば、対象における局所微生物感染の処置のための薬剤の製造において、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の使用が提供される。

【課題を解決するための手段】

【0017】

該投与は、皮膚、鼻腔、耳道または目への直接の局所投与であってもよい。例として該

10

20

30

40

50

投与は、外耳炎を処置するために外耳道を介するか、またはM R S Aの保菌を処置するために鼻内付着によるものであってもよい。

【0018】

該方法は、対象の皮膚および鼻孔の微生物保菌または感染を処置する方法であり得る。

【0019】

該局所投与は、ポリエーテル系イオノフォアの治療有効量を直接、対象の体表面に投与することを含み得る。好ましくは該イオノフォアは、対象の皮膚、鼻孔、外耳道または目に局所的に適用される。該使用は、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を対象の皮膚、鼻孔、外耳道または目に投与することを含み得る。

【0020】

本発明のさらなる特色は、モネンシン(A - 3823Aとしても公知)、ナラシンA(A - 28086Aとしても公知)、ナラシンB(A - 28086Bとしても公知)、ナラシンD(A - 28086Dとしても公知)、ラサロシド、サリノマイシン、およびマデュラマイシン、アルポリキシン(S - 14750A、CP - 38, 986としても公知)、ライドロマイシン(AB - 78としても公知)、レノレマイシン(A - 130A、Ro21 - 6150としても公知)、A - 130B、A - 130C、ジアネマイシン(A - 150(M5 - 16183)としても公知)、A - 204A、A - 204B、ロノマイシン(A - 218としても公知)、デオキシライドロマイシン(A - 712としても公知)、カルシマイシン(A - 23187としても公知)、セプタマイシン(BL - 580 およびA - 28695Aとしても公知)、A - 28695B、K - 41A(A - 32887としても公知)、セプタマイシン(BL - 580^bとしても公知)、BL - 580、BL - 580Z、カリオマイシン、カルマイシン^b(calmycin^b)(A - 23187としても公知)、カチオノマイシン、クロロノポリトマイシンA(X - 14766Aとしても公知)、エーテロマイシン(CP - 38, 295、C 20 - 12、T - 40517としても公知)、デオキシサリノマイシン(SY - 1としても公知)、デオキシエピサリノマイシン(SY - 2)、デオキシナラシン、デオキシエピナラシン、ジアネマイコン^b(dianemycon^b)(M5 - 16183、A - 150としても公知)、エメリシド(ロノマイシンAおよびDE3938としても公知)、デュアマイシン(duamyacin)(ニゲリシン、ヘリキシンCおよびアザロマイシンMとしても公知)、グリドリキシン(gridorixin)、イオノマイシン、K - 41B、ラサロシドA(X - 537A)、ラサロシドB、ラサロシドC、ラサロシドD、ラサロシドE、イソラサロシドA、ロイセラマイシン、ロモマイシンB(lomomycin^B)、ロモマイシンC、リソセリン、M - 139603、モネンシンB、モネンシンC、モネンシンD、ムタロマイシン、ノポリトマイシンA、ノポリトマイシンB、RP30504、RP37454、サリノマイシン、サリノマイシンAII、SY - 4、SY - 5、SY - 8、テトロノマイシン、TM - 531B、TM - 531C、X - 206、X - 14547A、X - 14667A、X - 14667B、X - 14868A、X - 14868B、X - 14868C、X - 14868D、5057、6016を含む群から選択される、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩を提供する。

【0021】

好ましくはポリエーテル系イオノフォアは、サリノマイシン、ラサロシド、ナラシン、マデュラマイシン、モネンシン、ライドロマイシン、およびセンデュラマイシンを含む群から選択される。

【0022】

一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、ニゲリシンではない。一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、イオノマイシンではない。

【0023】

該対象は、微生物によるコロニー形成が可能な任意の対象であってもよい。該対象は、哺乳動物またはトリであってもよい。好ましくは該対象は、ヒト、イヌ、トリ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、およびネコを含む群から選択される。最も好ましくは該対象は、ヒト

10

20

30

40

50

、ウシ、ブタ、ウマ、ネコおよびイヌを含む群から選択される。

【0024】

一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $5\mu\text{g/g} \sim 900,000\text{mg/g}$ 、好ましくは $5\mu\text{g/g} \sim 500\text{mg/g}$ 、より好ましくは $5\mu\text{g/g} \sim 100\text{mg/g}$ 、最も好ましくは $16\mu\text{g/g} \sim 52\text{mg/g}$ を含む群から選択される投与量で対象に投与される。

【0025】

本発明の一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $16\mu\text{g/g} \sim 52\text{mg/g}$ を含む投与量で対象に投与される。

【0026】

一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $1\mu\text{g/g} \sim 100\mu\text{g/g}$; $100\mu\text{g/g} \sim 200\mu\text{g/g}$; $200\mu\text{g/g} \sim 300\mu\text{g/g}$; $300\mu\text{g/g} \sim 400\mu\text{g/g}$; $400\mu\text{g/g} \sim 500\mu\text{g/g}$; $500\mu\text{g/g} \sim 600\mu\text{g/g}$; $600\mu\text{g/g} \sim 700\mu\text{g/g}$; $700\mu\text{g/g} \sim 800\mu\text{g/g}$; $800\mu\text{g/g} \sim 900\mu\text{g/g}$; および $900\mu\text{g/g} \sim 1000\mu\text{g/g}$ を含む群から選択される投与量で対象に投与される。一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $1\mu\text{g/g} \sim 10\mu\text{g/g}$; $10\mu\text{g/g} \sim 20\mu\text{g/g}$; $20\mu\text{g/g} \sim 30\mu\text{g/g}$; $30\mu\text{g/g} \sim 40\mu\text{g/g}$; $40\mu\text{g/g} \sim 50\mu\text{g/g}$; $50\mu\text{g/g} \sim 60\mu\text{g/g}$; $60\mu\text{g/g} \sim 70\mu\text{g/g}$; $70\mu\text{g/g} \sim 80\mu\text{g/g}$; $80\mu\text{g/g} \sim 90\mu\text{g/g}$; および $90\mu\text{g/g} \sim 100\mu\text{g/g}$ を含む群から選択される投与量で対象に投与される。一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $1\text{mg/g} \sim 100\text{mg/g}$; $100\text{mg/g} \sim 200\text{mg/g}$; $200\text{mg/g} \sim 300\text{mg/g}$; $300\text{mg/g} \sim 400\text{mg/g}$; $400\text{mg/g} \sim 500\text{mg/g}$; $500\text{mg/g} \sim 600\text{mg/g}$; $600\text{mg/g} \sim 700\text{mg/g}$; $700\text{mg/g} \sim 800\text{mg/g}$; $800\text{mg/g} \sim 900\text{mg/g}$; および $900\text{mg/g} \sim 1000\text{mg/g}$ を含む群から選択される投与量で対象に投与される。一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $1\text{mg/g} \sim 10\text{mg/g}$; $10\text{mg/g} \sim 20\text{mg/g}$; $20\text{mg/g} \sim 30\text{mg/g}$; $30\text{mg/g} \sim 40\text{mg/g}$; $40\text{mg/g} \sim 50\text{mg/g}$; $50\text{mg/g} \sim 60\text{mg/g}$; $60\text{mg/g} \sim 70\text{mg/g}$; $70\text{mg/g} \sim 80\text{mg/g}$; $80\text{mg/g} \sim 90\text{mg/g}$; および $90\text{mg/g} \sim 100\text{mg/g}$ を含む群から選択される投与量で対象に投与される。

【0027】

本発明の一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、1日3回、1日2回、1日1回、2日毎、3日毎、1週間に1回、2週間に1回、および1ヶ月に1回からなる群から選択される投与レジメンを利用して対象に投与される。

【0028】

本発明の一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 $1\text{mg} \sim 1000\text{mg}$; $10\text{mg} \sim 500\text{mg}$; $10\text{mg} \sim 400\text{mg}$; $10\text{mg} \sim 300\text{mg}$; $10\text{mg} \sim 200\text{mg}$; $10\text{mg} \sim 100\text{mg}$; および $50\text{mg} \sim 100\text{mg}$ からなる群から選択される、投与1回あたりの総投与量で対象に投与される。本発明の一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 1mg 、 10mg 、 20mg 、 30mg 、 40mg 、 50mg 、 60mg 、 70mg 、 80mg 、 90mg および 100mg からなる群から選択される、投与1回あたりの総投与量で対象に投与される。本発明の一実施形態において、該ポリエーテル系イオノフォアは、 100mg 、 200mg 、 300mg 、 400mg 、 500mg 、 600mg 、 700mg 、 800mg 、 900mg および 1000mg からなる群から選択される、投与1回あたりの総投与量で対象に投与される。

【0029】

該微生物は、原核生物または真核生物であってもよい。好ましくは該微生物は、ブドウ球菌属の菌種、連鎖球菌属の菌種、桿菌属の菌種、腸球菌属の菌種、リステリア属の菌種、マイコプラズマ属の菌種、および嫌気性細菌からなる群から選択される細菌性物質であ

10

20

30

40

50

るが、これらに限定されない。該細菌性物質は、スタフィロコッカス・エピデルミディス、スタフィロコッカス・シミュランス、スタフィロコッカス・フェリス、スタフィロコッカス・キシローサス、スタフィロコッカス・クロモゲネス、スタフィロコッカス・ワーネリ、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・シウリ、スタフィロコッカス・サブロフィチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、スタフィロコッカス・カブラエ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種コーニイ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種ウレアリチカス (*Staphylococcus cohnii subsp. urealyticus*)、スタフィロコッカス・キャピティス亜種キャピティス、スタフィロコッカス・キャピティス亜種ウレアリチカス、スタフィロコッカス・ハイカス、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、スタフィロコッカス・デルフィニ、スタフィロコッカス・シュレイフェリ亜種コアグランス、スタフィロコッカス・アウレウス亜種アネロビウス、ストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・アガラクチエ、ストレプトコッカス・ディスガラクチエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ボビス、ストレプトコッカス・エクイ亜種ズーエピデミクス、ストレプトコッカス・エクイヌス、パチルス・メラニノゲニカス、パチルス・プミルス、パチルス・リチェニフォルミス、パチルス・セレウス、パチルス・サブチリス、パチルス・アントラシス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・デュランス、リステリア・モノサイトゲネス、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・ディフィシル、アクチノマイセス・ボビス、プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラヌロスム、エウバクテリウム、ペプトコッカス・インドリカス、ペプトストレプトコッカス・アネロビウス、およびマイコプラズマ・ボビスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

【0030】

より好ましくは該細菌性物質は、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、およびプロピオニバクテリウム・アクネスを含む群から選択される。例えば該細菌性物質は、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (MRSA) またはメチシリン耐性スタフィロコッカス・シュードインターメディウス (MRSP) である。

【0031】

最も好ましくは該細菌性物質は、抗生物質感受性株または抗生物質耐性株である。抗生物質耐性株の例としては、MRSA、MRSP、およびマクロリド耐性、テトラサイクリン耐性、フルオロキノロン耐性またはセファロスポリン耐性ブドウ球菌属の菌種が挙げられる。好ましい実施形態において、該菌株は、MRSA および MRSP である。

【0032】

一実施形態において、該細菌性物質は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) を含む群から選択されるが、これらに限定されない。コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の例としては、スタフィロコッカス・エピデルミディス (ウシ乳房炎から単離)、スタフィロコッカス・シミュランス (ウシ乳房炎またはネコ皮膚炎から単離)、スタフィロコッカス・フェリス (ネコ皮膚炎から単離)、スタフィロコッカス・キシローサス (ウシ乳房炎またはウシ皮膚炎から単離)、スタフィロコッカス・クロモゲネス (ウシ乳房炎またはヤギ皮膚炎から単離)、スタフィロコッカス・ワーネリ (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・シウリ (ブタ滲出性表皮炎から単離)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・ホミニス (ブタの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・カブラエ (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・コーニイ亜種コーニイ (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・コーニイ亜種ウレアリチカス (ヤギの細菌叢から単離)、スタフィロコッカス・キャピティス亜種キャピティス (ウシ乳房炎から単離)、スタフィロコッカス・キャピティス亜種ウレアリチカス (ウシ乳房炎から単離)、およびスタフィロコッカス・ハイカス (ブタ滲出性表皮炎およびウシの細菌叢から単離) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、コアグラゼ陽性ブドウ球菌から選択される。例えば該細菌性物質は、スタフィロкокカス・アウレウス（ヒト、ウマ、ブタ、ウシ、トリ、イヌ、およびネコの細菌叢、ウシおよびヒツジの乳房炎、ならびに皮膚炎および術後創感染を有する多くの動物種から単離）、スタフィロкокカス・シュードインターメディアウス（イヌ膿皮症、イヌおよびネコの細菌叢）、スタフィロкокカス・デルフィニ（イルカの可能性皮膚病変）、スタフィロкокカス・シュレイフェリ亜種コアグランス（イヌ外耳炎、イヌおよびネコの細菌叢）、およびスタフィロкокカス・アウレウス亜種アネロピウス（ヒツジリンパ節炎）を含む群から選択され得るが、これらに限定されない。最も好ましい実施形態において、該細菌性物質は、家畜関連MRSAのシーケンスタイプ（ST）またはクローナルコンプレックス（CC）398およびST9、様々なヒト市中型（CA）MRSAおよび院内型（HA）MRSAをはじめとし、多くの系統、適合された多くの宿主から得ることができるストレプトкокカス・アウレウスである。

10

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、連鎖球菌属のものである。例えば該細菌性物質は、ストレプトкокカス・ウベリス、ストレプトкокカス・アガラクチエ、ストレプトкокカス・ディスガラクチエ、ストレプトкокカス・ピオゲネスおよび他の - 溶血性連鎖球菌属、ストレプトкокカス・ボビス、ストレプトкокカス・エクイ亜種ズーエピデミクス、およびストレプトкокカス・エクイヌスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

20

【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、桿菌属のものである。例えば該細菌性物質は、パチルス・メラニノゲニカス、パチルス・プミルス、パチルス・リチェニフォルミス、パチルス・セレウス、パチルス・サブチリス、およびパチルス・アントラシスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、腸球菌属のものである。例えば該細菌性物質は、エンテロкокカス・フェシウム、エンテロкокカス・フェカリス、およびエンテロкокカス・デュランスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。これらの細菌は、ウシ乳房炎から単離され得る。

30

【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、リステリア属のものである。例えば該細菌性物質は、リステリア・モノサイトゲネスであってもよい。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において、該細菌性物質は、嫌気性である。例えば該細菌性物質は、クロストリジウム・パーフリングENS、クロストリジウム・ディフィシル、アクチノマイセス・ボビス、プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラヌロスム、エウバクテリウム、ペプトкокカス・インドリカス、およびペプトストレプトкокカス・アネロピウスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、該微生物は、マイコプラズマ属のものである。例えば該微生物は、マイコプラズマ・ボビスであってもよい。

40

【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、該微生物は、真菌または酵母、例えば非限定的に浅在性および皮膚真菌症；白癬菌属、少孢子菌属および表皮菌属の様々な種を含む皮膚系状菌；カンジダ属およびマラセチア属（過去にはピチロスポルム属として知られた）の様々な種などを含む群から選択される真菌または酵母である。

【 0 0 4 1 】

好ましい実施形態において、該微生物は、スタフィロкокカス・アウレウスである。最も好ましい実施形態において、該微生物は、MRSAまたはMRSPである。

50

【 0 0 4 2 】

本明細書に記載されたポリエーテル系イオノフォアが典型的にはグラム陽性菌および多数の嫌気性細菌に加え、マイコプラズマおよび真菌に対して効果的であることは、理解されよう。本明細書に記載されたポリエーテル系イオノフォアに対する微生物の感受性は、個々の菌株に応じて変動するが、一般には、クロストリジウム、エウバクテリウム、プロプリオニバクテリウム、マイコバクテリウムおよびストレプトマイセスなどの一部の嫌気性細菌と同様にグラム陽性球菌および桿菌も、影響を受け易い。スクレロチニア・スクレロチオルム、モニラ・ラクサ (*Monila laxa*)、フォモプシス・マリ、ボトリチス・シネリア (*Botrytis cineria*)、トリクセシウム・ロセウム、およびベルチシリウム・アルボアトルムなどの真菌および酵母もまた、本明細書に記載されたポリエーテル系イオノフォアに対して感受性を示し得る。

10

【 0 0 4 3 】

本発明の一実施形態において、微生物によるヒトの皮膚、鼻孔、耳道、または目の感染を処置する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を該ヒトの皮膚、鼻孔、耳道、または目に局所投与するステップを含む、方法が提供される。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の実施形態において、微生物によるイヌの皮膚、鼻孔、耳道、または目の感染を処置する方法であって、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を該イヌの皮膚、鼻孔、耳道、または目に局所投与するステップを含む、方法が提供される。

20

【 0 0 4 5 】

本発明の別の態様によれば、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を含む医学的または獣医学的抗菌組成物が提供される。

【 0 0 4 6 】

該医学的または獣医学的抗菌組成物は、場合により、医薬的に許容し得る賦形剤または担体を含み得る。好ましくは該組成物は、局所微生物感染を処置するように適合されている。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、該組成物は、不純物を含み、該組成物の総重量の百分率として表した不純物の量は、不純物 20 % 未満 (組成物の総重量に対して) ; 不純物 15 % 未満 ; 不純物 10 % 未満 ; 不純物 8 % 未満 ; 不純物 5 % 未満 ; 不純物 4 % 未満 ; 不純物 3 % 未満 ; 不純物 2 % 未満 ; 不純物 1 % 未満 ; 不純物 0 . 5 % 未満 ; 不純物 0 . 1 % 未満からなる群から選択される。一実施形態において、該組成物は、微生物の不純物または二次代謝産物を含み、該組成物の総重量の百分率として表した微生物不純物の量は、5 % 未満 ; 4 % 未満 ; 3 % 未満 ; 2 % 未満 ; 1 % 未満 ; 0 . 5 % 未満 ; 0 . 1 % 未満 ; 0 . 01 % 未満 ; 0 . 001 % 未満からなる群から選択される。一実施形態において、該組成物は、滅菌性であり、密閉された滅菌性の容器に貯蔵される。一実施形態において、該組成物は、検出可能なレベルの微生物混入物を全く含まない。

30

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、該組成物は、亜鉛を含まない。

40

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、該組成物は、角質溶解薬を含まない。

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、該組成物は、抗細菌活性を有する。一実施形態において、該組成物は、抗真菌活性を有さない。一実施形態において、該組成物は、抗ウイルス活性を有さない。

【 0 0 5 1 】

本発明の医薬組成物は、ブドウ球菌属の細菌により誘発された細菌感染または保菌など、ヒトにおける局所微生物保菌または感染の処置または予防において用いられ得る。

50

【 0 0 5 2 】

本発明の更なる態様によれば、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を含む獣医学的抗菌組成物が提供される。

【 0 0 5 3 】

該組成物は、局所投与され得る。

【 0 0 5 4 】

該獣医学的組成物は、場合により医薬的に許容し得る賦形剤または担体を含み得る。

【 0 0 5 5 】

本発明の組成物は、非限定的に、リンス、シャンプー、ローション、ゲル、リーブオン調製剤、ウォッシュオフ調製剤、および軟膏を含む群から選択される形態で提供され得る。好ましくは該組成物は、即時放出性組成物、遅延放出性組成物、制御放出性組成物、および急速放出性組成物からなる群から選択される。

【 0 0 5 6 】

本発明の組成物は、さらなる抗菌薬を含むことができる。さらなる抗菌薬は、抗真菌薬であってもよい。

【 0 0 5 7 】

一実施形態において、該抗真菌薬は、エキノカンジン系（アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン）、ポリエン系（アンホテリシンB、カンジシジン、フィリピン、ファンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メバルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ピロールニトリン、シッカニン、およびビリジン（Viridin）を含む群から選択されるが、これらに限定されない。該抗真菌薬は、アリルアミン系（ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン）；イミダゾール系（ビホナゾール、ブトコナゾール、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ミコナゾール、ネチコナゾール、オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール）、チオカルバメート系（リラナフタート、トルシクラート、トリンダート、トルナフタート）、トリアゾール系（フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール、ポリコナゾール）、アクリソルシン、アモロルフィン、プロモサリチルクロルアニリド、ブクロサミド、プロピオン酸カルシウム、クロルフェネシン、シクロピロクス、クロキシキン、コパラフィネート、エキサラミド、フルシトシン、ハロプロジン、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリチルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウンデシレン酸、およびプロピオン酸亜鉛を含む群から選択される合成化合物であってもよいが、これらに限定されない。

【 0 0 5 8 】

別の実施形態において、該抗真菌薬は、アモロルフィン、アンホテリシンB、アニデュラファンギン、ビホナゾール、プロモクロロサリチルアニリド、ブテナフィン塩酸塩、硝酸ブトコナゾール、酢酸カスポファンギン、クロルミダゾール塩酸塩、クロルフェネシン、シクロピロクス、クリムバゾール、クロトリマゾール、クロキシキン、塩酸クロコナゾール、エベルコナゾール硝酸塩、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール硝酸塩、フルコナゾール、フルシトシン、フルトリマゾール、フォスフルコナゾール、グリセオフルビン、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、リラナフタート、ルリコナゾール、メバルトリシン、ミカファンギンナトリウム、ミコナゾール、ナフチフィン塩酸塩、ナタマイシン、塩酸ネチコナゾール、ニフロキシム（Nifuroxime）、ナイスタチン、硝酸オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、バルコナゾール塩酸塩、ペンタマイシン、ピロクトンオラミン、ボサコナゾール、プロピオン酸、ピロールニトリン、ラブコナゾール、硝酸セルタコナゾール、シッカニン、パラクロロ安息香酸ナトリウム、硝酸スルコナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオ

10

20

30

40

50

コナゾール、トルシクラート、トルナフタート、トリアセチン、グルクロン酸トリメトレキサート、ウンデカン酸、およびポリコナゾールを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

【0059】

本発明の組成物は、 - ラクタマーゼ阻害剤（クラブラン酸、スルバクタム、スルタミシリン、タゾバクタム）、腎ジペプチダーゼ阻害剤（シラスタチン）、および腎保護剤（ベタミブロン）を含む群から選択される抗生物質補助剤を含み得るが、これらに限定されない。

【0060】

一実施形態において、本発明の組成物は、アミノグリコシド系（アミカシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、ホルチミシン、ゲンタマイシン、イセバマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン）、アムフェニコール系（アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、チアムフェニコール）、アンサマイシン系（リファミド、リファンピン、リファマイシンSV、リファペンチン、リファキシミン）、 - ラクタム系、カルバセフェム系（ロラカルベフ）、カルバペネム系（ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム）、セファロスポリン系（セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフカペン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフィキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォセリス、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾبران、セフビミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフトアロリン、セフトアジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトピブロールメドカリル、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリル、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セフラジン、ピブセファレキシン）、セファマイシン系（セフペラゾン、セフメタゾール、セフミノックス、セフォテタン、セフォキシチン）、モノバクタム系（アズトレオナム、カルモナム）、オキサセフェム系（フロモキセフ、モキサラクタム）、ペネム系（ファロペネム、リチペネム）、ペニシリン類（アムジノシリン、アムジノシリルピボキシル、アモキシシリン、アンピシリン、アバルシリン、アスポキシシリン、アジドシリン、アズロシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、カリングダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、エビシリン、フェンベニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メナムピシリン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、ヨウ化水素酸ペネタメート、ペニシリンG、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンN、ペニシリンO、ペニシリンV、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピバンピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、テモシリン、チカルシリン）、リンコサミド系（クリンダマイシン、リンコマイシン）、マクロリド系（アジスロマイシン、セトロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストラート、エリスロマイシンエストラート、グルコヘプトン酸エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、フィダキソマイシン、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシスロマイシン、スピラマイシン、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン）、ポリペプチド系（アンホマイシン、バシトラシン、バシトラシン亜鉛、カブレオマイシン、コリスチン、ダルババンシン、ダブトマイシン、エンジュラシジン、エンピオマイシン、フサファンギン、グラミシジン、グラミシジンS、イセガナン、オリタバンシン、ポリミキシム、キヌブリスチン、ラモブラニン、リストセチン、テイコブラニン、テラバンシン、チオストレプトン、ツベラクチノマイ

10

20

30

40

50

シン、チロシジン、チロトリシン、バンコマイシン、バイオマイシン)、テトラサイクリン系(クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン(Guamecycline)、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ピバサイクリン、ロリテトラサイクリン、テトラサイクリン、チゲサイクリン)、その他(シクロセリン、ダルフォプリスチン、ホスホマイシン、フシジン酸、ムピロシン、プリスチナマイシン、レタパムリンおよびバージニアマイシン)を含む群から選択されるさらなる抗生物質を含むが、これらに限定されない。

【0061】

別の実施形態において、本発明の組成物は、2,4-ジアミノピリミジン系(プロジモプリム、イクラプリム、テトロキソプリム、トリメトプリム)、ニトロフラン系(フラルタドン、塩化フラゾリウム、ニフラテル、ニフルフォリン、ニフルピリノール、ニフルトイノール、ニトロフラントイン)、オキサゾリジノン系(リネゾリド)、ペプチド系(オミガナン、ベキシガナン)、キノロン系および類似体(バロフロキサシン、ベシフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、エノキサシン、フィナフロキサシン、フレロキサシン、フルメキン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、ロメフロキサシン、ミロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ナジリクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキソリン酸、パズフロキサシン、ペフロキサシン、ピベミド酸、ピロミド酸、ブルリフロキサシン、ロソキサシン、ルフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシン、トロパフロキサシン)、スルホンアミド系(アセチルスルファメトキシピラジン、クロラミンB、クロラミンT、ジクロラミンT、マフェニド、ノブリルスルファミド、フタリルスルファセトアミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンズアミド、スルファアセトアミド、スルファクロロピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファドキシシン、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアニール、スルファレン、スルファロキクス酸、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン、スルファモキソール、スルファニルアミド、N4-スルファニルルスルファニルアミド、スルファニル尿素、N-スルファニル-3,4-キシルアミド、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファチアゾール、スルファチオ尿素、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール)、スルホン系(アセジスルホン、ダブソン、グルコスルホンナトリウム、スクシスルホン、スルファニル酸、p-スルファニルベンジルアミン、スルホキソンナトリウム、チアゾールスルホン)、クロフォクトール、メテナミン、メトロニダゾール、ニトロキシリン、タウロリジン、およびキシボルノールを含む群から選択される合成抗生物質をさらに含むが、これらに限定されない。

【0062】

別の実施形態において、本発明の組成物は、アセジスルホンナトリウム、アミカシン、アミノサリチル酸、アモキシシリン、アンピシリン、アブラマイシン、硫酸アルベカシン、アルサニル酸、アスポキシシリン、硫酸アストロマイシン、アピラマイシン、アボバルシン、アジダムフェニコール、アジドシリンナトリウム、アジスロマイシン、アズロシリン、アズトレオナム、塩酸バカンピシリン、バシトラシン、バロフロキサシン、バンベルマイシン、バクイロプリム、硫酸ベカナマイシン、ベネタミンペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、ベンザチンフェノキシメチルペニシリン、ベンジルペニシリン、ベシフロキサシン、ベタミプロン、ピアペネム、プロジモプリム、硫酸カブレオマイシン、カルバドックス、カルベニシリンナトリウム、カリンダシリンナトリウム、カルモナムナトリウム、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファマンドール、セファピリンナトリウム、セフ

10

20

30

40

50

アトリジン、セファゾリン、セフペラゾン、セフカペンキボキシ塩酸塩、セフジニル、セフジトレンピボキシ、セフェピム塩酸塩、セフェタメト、セフィキシム、セフメノキシム塩酸塩、セフメタゾール、セフミノックスナトリウム、セフォジジムナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラニド、セフォセリス硫酸塩、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、塩酸セフォチアム、セフォベシンナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフォゾبران塩酸塩、セフピラミド、硫酸セフピロム、セフボドキシムプロキセチル、セフプロジル、硫酸セフキノム、セフラジン、セフスロジンナトリウム、セフタロリンフォサミル酢酸塩、セフタジジム、セフテラムピボキシ、セフテゾールナトリウム、セフチブテン、セフチオフル、セフチゾキシムナトリウム、セフトピブロールメドカリル、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、セスロマイシン、クロラムフェニコール、クロロキシ、クロルキナルドール、クロルテトラサイクリン、シクラシリン、シラスタチンナトリウム、シノキサシン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クレミゾールペニシリン、クリンダマイシン、クリオキノール、クロファジミン、クロフォクトール、クロメトシリナリウム、クロキサシリン、硫酸コリスチン、コテトロキサジン、コトリファモール (C o - t r i f a m o l e)、コトリモキサゾール、シクロセリン、ダルバパンシン、メシル酸ダノフロキサシン、ダブソン、ダブトマイシン、デラマニド、デメクロサイクリン、硫酸ジベカシン、ジクロキサシリン、塩酸ジフロキサシン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジリスロマイシン、ドリベネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エンロフロキサシン、エルタベネムナトリウム、エリスロマイシン、エタムブトール塩酸塩、エチオナミド、硫酸エチマイシン、ファロベネムナトリウム、フィダキソマイシン、フレロキサシン、フロモキセフナトリウム、フロルフェニコール、フルクロキサシリン、フルメキン、フルリスロマイシンエチルスクシナート、フォルモスルファチアゾール、ホスホマイシン、硫酸フラマイセチン、フチバジド、塩酸フラルタドン、フラジジン (F u r a z i d i n)、フサファンギン、フシジン酸、ガミスロマイシン、メシル酸ガレノキサシン、ガチフロキサシン、メシル酸ゲミフロキサシン、硫酸ゲンタマイシン、グラミシジン、グラミシジン S、ハルキノール、イバフロキサシン、イクラプリム、イミペネム、イセパマイシン、イソニアジド、ジョサマイシン、酸性硫酸カナマイシン、キササマイシン、ラタモキセフナトリウム、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、塩酸ロメフロキサシン、ロラカルベフ、リメサイクリン、マフェニド、マガイニン、マンデル酸、マルボフロキサシン、メシリナム、メクロサイクリン、メレウマイシン (M e l e u m y c i n)、メロベネム、メタサイクリン、メテナミン、メチシリナトリウム、メズロシリ、硫酸ミクロノマイシン、ミデカマイシン、ミノサイクリン、モリナミド、塩酸モキシフロキサシン、ムピロシン、ナジフロキサシン、ナフシリナトリウム、ナリジクス酸、ネオマイシン、硫酸ネチルマイシン、ニフロキサジド、ニフルピリノール、ニフルトイノール、ニフルジド、ニシン、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニトロキシリン、ノルフロキサシン、塩酸ノルバンコマイシン、ノボピオシン、オフロキサシン、リン酸オレアンドマイシン、オルビフロキサシン、オリタパンシン、オルメトプリム、オキサシリンナトリウム、オキシリン酸、オキシテトラサイクリン、パニペネム、メシル酸パズフロキサシン、メシル酸ペフロキサシン、塩酸ベネタメート、フェネチシリナリウム、フェノキシメチルペニシリン、フタリルスルファセトアミド、フタリルスルファチアゾール、ピペミド酸、ピペラシリン、塩酸ピルリマイシン、ピロミド酸、ピバンピシリン、ピブメシリナム、硫酸ポリミキシン B、ブラドフロキサシン、ブリスチナマイシン、プロカイン、ベンジルペニシリン、プロピシリンカリウム、プロチオンアミド、ブルリフロキサシン、ピラジナミド、キヌブリスチン / ダルフォブリスチン、ラモブラニン、レタバムリン、硫酸リボスタマイシン、リファブチン、リファンピシン、リファマイシンナトリウム、リファペンチン、リファキシミン、ロキタマイシン、ロリテトラサイクリン、ロソキサシン、ロキシスロマイシン、塩酸ルフロキサシン、塩酸サラフロキサシン、硫酸シソマイシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイシン、スクシニルスルファチアゾール、スルバクタム、スルベニシリンナトリウム、スルファベンザミド、ス

ルファカルバミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン、スルファクロジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジクラミド、スルファジメトキシシ、スルファジミジン、スルファドキシシ、スルファフラゾール、スルファグアニジン、スルファメラジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメチルチアゾール、スルファメトピラジン、スルファメトロール、スルファモノメトキシシ、スルファモキソール、スルファニルアミド、スルファピリジン、スルファキノキサリン、スルファチアゾール、スルファチアゾール銀、スルファトロキサゾール、スルフィソミジン、スルタミシリン、タウロリジン、タゾバクタムナトリウム、テイコプラニン、テラバンシン、テリスロマイシン、テモシリン、テリジドン、テトラサイクリン、テトロキシソプリム、テノイル酸、チアンフェニコール、チアセタゾン、チオストレプトン、チアムリン、チカルシリナーナトリウム、チゲサイクリン、チルジピロシン、チルミコシン、トブラマイシン、トスフロキサシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、ツラスロマイシン、タイロシン、酒石酸タイルバロシン、チロスリシン、バルネムリン、バンコマイシン、バージニアマイシン、およびキシボルノールを含む群から選択される抗生物質をさらに含むが、これらに限定されない。

10

【 0 0 6 3 】

好ましくは本発明の組成物は、ペニシリン G、ペネタメート、クロキサシリン、ナフシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クラブラン酸、ストレプトマイシン、ネオマイシン、フラマイセチン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、フルオロキノロンおよびボリミキシシを含む群から選択されるさらなる抗生物質を含むが、これらに限定されない。

20

【 0 0 6 4 】

本発明の獣医学的組成物の組成物は、結合剤および圧縮助剤、コーティングおよびフィルム、着色剤、希釈剤およびビヒクル崩壊剤、乳化剤および可溶化剤、香味剤および甘味剤、忌避薬、滑剤および滑沢剤、可塑化剤、防腐剤、噴射剤、溶媒、安定化剤、懸濁剤および増粘剤を含む群から選択される賦形剤をさらに含み得るが、これらに限定されない。本発明の実施形態において、該組成物は、クエン酸、E D T A またはマルトールなどのキレート化剤をさらに含む。そのような賦形剤が該組成物の任意の pH 変化をもたらし得ることは、理解されよう。

【 0 0 6 5 】

一実施形態において、該組成物は、ポリエーテル系イオノフォア、パラフィン油およびワセリンを含む軟膏である。例えば該組成物は、

30

パラフィン油	4 9 . 0 g
ワセリン	4 9 . 0 g
イオノフォア	2 . 0 g

である。

【 0 0 6 6 】

一実施形態において、該組成物は、ポリエーテル系イオノフォア、ラノリン、防腐剤、パラフィンおよびワセリンを含む軟膏である。例えば該組成物は、

ラノリン	1 0 . 0 g
ワセリン	8 0 . 0 g
パラフィン油	7 . 9 g
防腐剤	0 . 1 g
イオノフォア (2 %)	2 . 0 g

40

である。

【 0 0 6 7 】

一実施形態において、該組成物は、ポリエーテル系イオノフォア、ポリエチレングリコール (P E G)、グリセロール、および蒸留水を含むゲルである。例えば該組成物は、

P E G 4 0 0 0	3 5 . 0 g
P E G 2 0 0	4 0 . 0 g
グリセロール	6 . 0 g

50

蒸留水	17.0 g
イオノフォア	2.0 g

である。

【0068】

一実施形態において、該組成物は、ポリエーテル系イオノフォア、モノステアリン酸グリセロール、防腐剤、パラフィン油、ステアリン酸、ステアリン酸カリウム、グリセロール、蒸留水およびワセリンを含むクリームである。例えば該組成物は、

モノステアリン酸グリセロール	12.0 g
ワセリン	15.0 g
ステアリン酸	1.3 g
パラフィン油	5.0 g
ステアリン酸カリウム	0.7 g
グリセロール	10.0 g
防腐剤	0.1 g
イオノフォア (2%)	2.0 g
蒸留水	100 g にメスアップ

である。

【0069】

本発明のさらなる態様によれば、対象における局所微生物感染を処置または予防する方法において用いられる場合の、医薬用または獣医学的デバイスが提供される。

【0070】

本発明のさらなる態様によれば、本発明の組成物を含む医療用デバイスが提供される。

【0071】

該医療用デバイスは、対象の皮膚、鼻孔、耳道または目の局所的な微生物感染に適用される膏薬、包帯、および他のドレッシング材を含む群から選択される形態であってもよい。

【0072】

さらなる態様において、本発明は、対象の局所微生物状態の処置用の薬剤を製造する際の、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の使用である。好ましくは該使用は、ポリエーテル系イオノフォアまたはその治療的に許容し得る塩の治療有効量を、対象に投与することを含む。

【0073】

さらなる態様において、本発明は、実質的に添付の実施例および図を参照して本明細書に記載された方法、組成物、デバイスまたは使用である。

【0074】

さらなる態様において、本発明は、実質的に添付の実施例および図を参照して本明細書に記載された、請求項16に記載の組成物、請求項26に記載のデバイス、および請求項29に記載の使用である。

【0075】

本明細書で用いられる用語は、他に断りがなければ当該技術分野で慣用される意味を有する。本明細書で表された通り、以下の用語は、指示されたポリエーテル系イオノフォアを指す。

【0076】

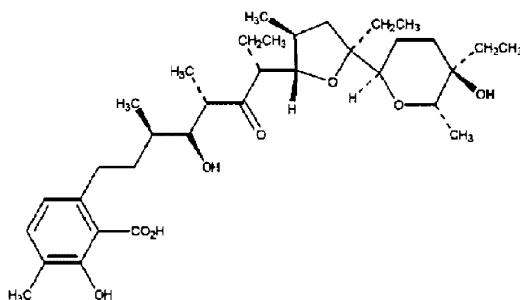
実施例および図に関連して、LP1088は、サリノマイシンを指し、LP1369は、ラサロシドを指し、LP4525は、ナラシンを指し、LP6315は、マデュラマイシンを指し、LP9666は、モネンシンを指す。

【0077】

本明細書で用いられる用語ラサロシド (アバテック、ボバテック X-537A、イオノフォア X-4537A、および Ro2-2985 としても公知。CAS 登録番号 25999-31-9 (酸)、25999-20-6 (Na 塩)) は、以下の化学構造を有する化

合物を指す：

【化 1】

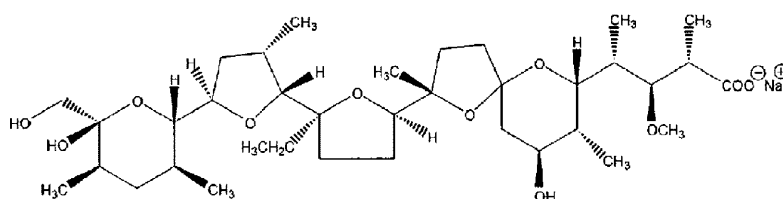


10

【0078】

本明細書で用いられる用語モネンシン（コバン、ルメンシン、モネンシン酸、および A 3823A としても公知。CAS 登録番号 17090-79-8（酸）、22373-78-0（Na 塩））は、以下の化学構造を有する化合物を指す：

【化 2】

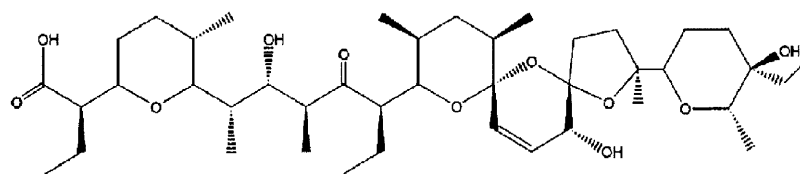


20

【0079】

本明細書で用いられる用語サリノマイシン（コキシスタック、ポシスタック（Posistac）、サロシン（Salocin）、オビコックス（Ovicox）、AHR-3096、K-364、および K-748364A としても公知。CAS 登録番号 53003-10-4（酸）、55721-31-8（Na 塩））は、以下の化学構造を有する化合物を指す：

【化 3】



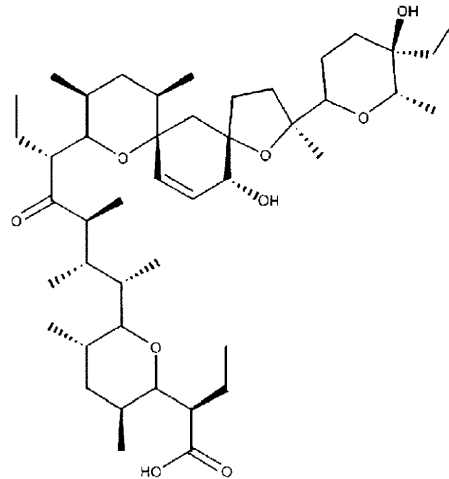
30

【0080】

本明細書で用いられる用語ナラシン（モンテバン、4-メチルサリノマイシン、化合物 79891、A-28086 ファクター A、C-7819B としても公知 CAS 登録番号 55134-13-9（酸））は、以下の化学構造を有する化合物を指す：

40

【化 4】

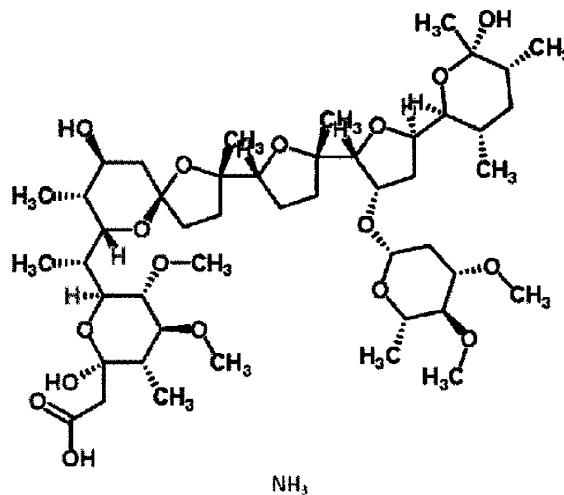


10

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いられる用語マデラマイシンは、以下の化学構造を有する化合物を指す（以下にマデラマイシンアンモニウムとして表す）：

【化 5】



20

30

【 0 0 8 2 】

記載された組成物が、微生物皮膚感染など局所微生物感染の処置の方法に適用されることが、本明細書の利点である。哺乳動物の皮膚の最外層は、多くの治療物質の吸収に対する物理的バリアを構成している。皮膚の角質層は、毒性物質の吸収に対する物理的バリアとして機能する。本発明の組成物の局所適用は、対象の皮膚を介した全身吸収を最小限に抑えながら、ポリエーテル系イオノフォアへの暴露により対象の皮膚の感染部位の局所的処置をもたらすように設計されている。こうして、対象をポリエーテル系イオノフォアの実質的毒性用量に暴露することなく、ポリエーテル系イオノフォアの治療有効量を、皮膚の微生物感染の処置に適用することができる。

40

【 0 0 8 3 】

本発明のさらなる特色は、複数の非限定的実施形態の以下の説明においてより完全に記載される。この説明は、本発明を例証する目的で含まれているにすぎない。この説明が、先に表された本発明の大まかな概要、開示または説明の制限であると理解されるべきではない。該説明は、添付の図面を参照することによって行われる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 4 】

【図 1】実施例 1 による耐性プロファイルをはじめとするブドウ球菌属の菌種の生化学的

50

同定に従う単離採取物および脊椎動物種供給源を表した表である。

【図 2】実施例 1 による最小阻害濃度試験のために設計された 96 ウェルプレートの本発明の図面である。

【図 3】最小殺菌濃度試験の図面であり、黒っぽい部分は二重測定での 10 μ L 容量の配置を表し、矢印の方向は実施例 1 によるプレート周囲に沿って時計回りに濃度が上昇していることを表す。

【図 4】メチシリン感受性およびメチシリン耐性菌株に分離された個々の単離物に関する最小阻害濃度のグラフを示しており、128 μ g/mL を超えると示された値は MIC 値が実施例 1 により試験された濃度範囲内 (0.25 ~ 128 μ g/mL) で得られなかった菌株を表す。

【図 5】実施例 1 によるアンピシリンおよび 5 種の被験化合物について、メチシリン感受性単離物の MIC₅₀、MIC₉₀ および MIC 範囲を示す表を示している。

【図 6】実施例 1 によるアンピシリンおよび 5 種の被験化合物について、メチシリン耐性単離物の MIC₅₀、MIC₉₀ および MIC 範囲を示す表を示している。

【図 7】メチシリン感受性およびメチシリン耐性菌株に分離された個々の単離物に関する最小殺菌濃度のグラフを示しており、128 μ g/mL を超えると示された値は MBC 値が実施例 1 により試験された濃度範囲内 (0.25 ~ 128 μ g/mL) で得られなかった菌株を表す。

【図 8】実施例 1 による 5 種の被験化合物について、メチシリン感受性単離物の MBC₅₀、MBC₉₀ および MBC 範囲を示す表を示している。

【図 9】実施例 1 による 5 種の被験化合物について、メチシリン耐性単離物の MBC₅₀、MBC₉₀ および MBC 範囲を示す表を示している。

【図 10】実施例 1 による増殖曲線と比較した、様々な濃度のアンピシリン、LP1369 および LP6315 を使用した 48 時間の ATCC 49775 の微量希釈時間・殺菌アッセイについて得られた光学濃度測定を示すグラフを示す。

【図 11】実施例 1 による増殖曲線と比較した、様々な濃度のアンピシリン、LP1369 および LP6315 を使用した 48 時間の MSS1 の微量希釈時間・殺菌アッセイについて得られた光学濃度測定を示すグラフを示す。

【図 12】実施例 1 による増殖曲線と比較した、様々な濃度のアンピシリン、LP1369 および LP6315 を使用した 48 時間の MSS11 の微量希釈時間・殺菌アッセイについて得られた光学濃度測定を示すグラフを示す。

【図 13】実施例 1 による増殖曲線と比較した、48 時間の様々な濃度のアンピシリン、LP1369 および LP6315 を使用した 48 時間の MRSA の微量希釈時間・殺菌アッセイについて得られた光学濃度測定を示すグラフを示す。

【図 14】実施例 1 による LP1369 の MIC の 1 倍、4 倍および 8 倍、アンピシリンの MIC の 1 倍および 4 倍への導入と比較した、24 時間の ATCC 49775 の生存コロニー数 (Log10) を示すグラフを示す。

【図 15】実施例 1 による LP1369 の MIC の 1 倍、4 倍および 8 倍、アンピシリンの MIC の 1 倍および 4 倍への導入と比較した、24 時間の MRSA9 の生存コロニー数 (Log10) を表すグラフを示す。

【図 16】実施例 1 による増殖対照と比較した、様々な濃度のアンピシリンまたは LP1369 の 24 時間の ATCC 49775 および MRSA9 の CFU/mL 数 (Log10) の変動を示す表を示す。

【図 17】実施例 1 による LP6315 の MIC の 1 倍、4 倍および 8 倍、アンピシリンの MIC の 1 倍および 4 倍への導入と比較した、24 時間の ATCC 49775 の生存コロニー数 (Log10) を示すグラフを示す。

【図 18】実施例 1 による LP6315 の MIC の 1 倍、4 倍および 8 倍、アンピシリンの MIC の 1 倍および 4 倍への導入と比較した、24 時間の MRSA9 の生存コロニー数 (Log10) を示すグラフを示す。

【図 19】実施例 1 による増殖対照と比較した、様々な濃度のアンピシリンまたは LP6

10

20

30

40

50

315の24時間のATCC49775およびMRSA9のCFU/mL数(log10)の変動を示す表を示す。

【図20】実施例1による、様々な濃度の各被験化合物に加え、陽性対照および陰性対照、ならびに血液のみでの赤血球細胞毒性アッセイで得られた光学濃度測定値を示すグラフを示す。

【図21】実施例2による、耐性プロファイルをはじめとするスタフィロコッカス・シュードインターメディウス単離物の生化学的同定後の単離採取物およびイヌ品種供給源を示す表である。

【図22】実施例2により採取されたスタフィロコッカス・シュードインターメディウスの耐性プロファイルを示す表である。

【図23】実施例2により採取されたスタフィロコッカス・シュードインターメディウスに対するアンピシリンおよびLP化合物のMICプロファイルを示す表である。

【図24】実施例3による最小阻害濃度試験のために設計された96ウェルマイクロタイタートレイを示す図面である。

【図25】実施例3により試験された各化合物のMIC₅₀、MIC₉₀、MIC範囲、およびMBC₅₀、MBC₉₀、MBC範囲を示す表である。

【図26】実施例3による14のスタフィロコッカス・アウレウス単離物に対して試験された各化合物のMIC₅₀、MIC₉₀、MIC範囲、およびMBC₅₀、MBC₉₀、MBC範囲を示す表である。

【図27】実施例3による6のコアグラゼ陰性スタフィロコッカス・アウレウス単離物に対して試験された各化合物のMIC₅₀、MIC₉₀、MIC範囲、およびMBC₅₀、MBC₉₀、MBC範囲を示す表である。

【図28】実施例3による12のスタフィロコッカス・アガラクチエ単離物に対して試験された各化合物のMIC₅₀、MIC₉₀、MIC範囲、およびMBC₅₀、MBC₉₀、MBC範囲を示す表である。

【図29】実施例3による6のスタフィロコッカス・ウベリス単離物に対して試験された各化合物のMIC₅₀、MIC₉₀、MIC範囲、およびMBC₅₀、MBC₉₀、MBC範囲を示す表である。

【図30】実施例3によるウシ乳房炎単離物のプロファイルを示す表である。

【図31】実施例3による個々のウシ乳房炎単離物のMICを示す表である。

【図32】実施例3による個々のウシ乳房炎単離物のMBCを示す表である。

【図33】実施例5のネズミ試験において用いられたマウスの手術エリアから剃毛された背部皮膚体毛例の写真である。

【図34】実施例5に示された試験の結果を表すグループ統計およびグラフを表す2つの表を含む。

【発明を実施するための形態】

【0085】

実施形態の説明

概論

本発明を詳細に説明する前に、本発明が本明細書に開示された特定の例証された方法または組成物に限定されないことが理解されなければならない。本明細書で用いられる用語法は、本発明の特定の実施形態を説明することを目的としており、限定されるものではないことも理解されなければならない。

【0086】

特許または特許出願をはじめとする本明細書で参照される発行物は全て、全体として参照により組み込まれる。しかし、本明細書で言及された適用は、単に、本発明に関連して使用されることがあった発行物内で参照される手順、プロトコル、および試薬を説明および開示する目的で参照されている。本明細書で参照された任意の発行物の引例を、先行の発明のおかげで本発明がそのような開示を事前の日付にする権利を与えられないという承認と解釈すべきではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

加えて、本発明の実施では、他に断りがなければ、当該技術分野内の従来の微生物学的技術を使用する。そのような従来の技術は、当業者に公知である。

【 0 0 8 8 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられる単数形の「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は、他に明白な指示がない限り、複数を包含する。

【 0 0 8 9 】

他に断りがなければ、本明細書で用いられる技術的および科学的用語の全ては、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同一の任意の材料および方法を用いて、本発明を実施してもよく、好ましい材料および方法は、本明細書に記載されている。

10

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載された発明は、値の 1 つ以上の範囲（例えば、サイズ、濃度、用量など）を包含し得る。値の範囲が、範囲を定義する値、および範囲の境界を定義する値に直接隣接する値と同じ結果または実質的に同じ結果をもたらす範囲に隣接する値など、範囲内の全ての値を含むことは理解されよう。

【 0 0 9 1 】

本明細書で用いられる熟語「治療有効量」は、皮膚の保菌または細菌感染に関連する細菌増殖を阻害するのに十分な量を指す。即ち、本発明の方法または組成物によるポリエーテル系イオノフォアの治療有効量の投与は、実質的な殺菌または静菌活性が皮膚の保菌または細菌感染の実質的な阻害を誘発する治療効果を指す。本明細書で用いられる用語「治療有効量」は、所望の生物学的、治療的、および / または防御的結果を提供する組成物の非毒性でありながら十分な量を指す。所望の結果としては、保菌の除去、または兆候、症状もしくは疾患原因の低減および / もしくは緩和、または生物学的システムの任意の他の所望の変化が挙げられる。任意の各例における有効量は、日常の実験を利用して当業者により決定され得る。医学的または獣医学的組成物への関連において、有効量は、疾患状態またはその兆候もしくは症状の調整において推奨される投与量であってもよい。有効量は、使用される医薬的または獣医学的組成物および利用される投与経路に依存して変動する。有効量は、特定の患者の様々な因子、例えば年齢、体重、性別など、そして疾患または疾患の原因微生物により罹患したエリアを考慮して日常的に最適化される。

20

30

【 0 0 9 2 】

本明細書で用いられる用語「微生物」および「微生物の」は、細胞の単一細胞壁クラスターのいずれかを含む微視的生物を指し、細菌および古細菌などの原核生物；ならびに原生動物、真菌、藻類などの真核生物の形態を包含するが、これらに限定されない。好ましくは用語「微生物」および「微生物の」は、原核生物および真核生物を指す。原核生物は、ブドウ球菌属の菌種、連鎖球菌属の菌種、桿菌属の菌種、腸球菌属の菌種、リステリア属の菌種、マイコプラズマ属の菌種、および嫌気性細菌などの細菌を指し得る。その用語は、抗生物質感受性菌株または抗生物質耐性菌株を指し得る。好ましい実施形態において、その用語は、MRSAを指す。別の好ましい実施形態において、その用語は、MRSPを指す。

40

【 0 0 9 3 】

一実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌（CNS）：スタフィロコッカス・エピデルミディス、スタフィロコッカス・シミュランス、スタフィロコッカス・フェリス、スタフィロコッカス・キシローサス、スタフィロコッカス・クロモゲネス、スタフィロコッカス・ワーネリ、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・シウリ、スタフィロコッカス・サブロフィチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、スタフィロコッカス・カブラエ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種コーニイ、スタフィロコッカス・コーニイ亜種ウレアリチカス、およびスタフィロコッカス・ハイカスのうちの 1 つ以上を指す。

【 0 0 9 4 】

50

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、コアグラージェ陽性ブドウ球菌：スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・シュードインターメディアウス、スタフィロコッカス・デルフィニ、スタフィロコッカス・シュレイフェリ亜種コアグランス、およびスタフィロコッカス・アウレウス亜種アネロビウスのうちの1種以上を指す。

【0095】

別の実施形態において、該細菌性物質は、連鎖球菌属のものである。例えば該細菌性物質は、ストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・アガラクチエ、ストレプトコッカス・ディスガラクチエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ボビス、ストレプトコッカス・エクイ亜種ゾーエピデミクス、およびストレプトコッカス・エクイヌスを含む群から選択され得るが、これらに限定されない。

10

【0096】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、桿菌属：バチルス・メラニノゲニカス、バチルス・プミルス、バチルス・リチェニフォルミス、バチルス・セレウス、バチルス・サブチリス、およびバチルス・アントラシスの細菌性物質のうちの1つ以上を指す。

【0097】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、腸球菌属：エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・フェカリス、およびエンテロコッカス・デュランスの細菌性物質のうちの1つ以上を指す。

20

【0098】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、リステリア・モノサイトゲネスなどのリステリア属の細菌性物質のうちの1つ以上を指す。

【0099】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、1つ以上の嫌気性細菌：クロストリジウム・パーフリンゲンス、アクチノマイセス・ボビス、プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラヌロスム、エウバクテリウム、ペプトコッカス・インドリカス、およびペプトストレプトコッカス・アネロビウスを指す。

【0100】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、マイコプラズマ・ボビスなどのマイコプラズマ属の1つ以上の種を指す。

30

【0101】

別の実施形態において、用語「微生物」および「微生物の」は、マラセチア属の1つ以上の真菌を指す。

【0102】

別の実施形態において、用語「処置」または「処置すること」は、病気の兆候および症状の完全な、または部分的な除去を指す。例えば皮膚病の処置において、処置は、皮膚病の症状を完全に、または部分的に除去する。好ましくは皮膚、耳道または目の病気の処置において、該処置は、スタフィロコッカス・アウレウスの細胞数を $10^6 \cdot 5$ 細胞/mL 未満に減少させる。好ましくは皮膚、耳道または目の病気の処置において、該処置は、病原性微生物の細胞数を、10%、20%、50%、80%、90%、95%、99% および9%超からなる群から選択される処置前レベルからの減少率で $10^6 \cdot 5$ 細胞/mL 未満に減少させる。

40

【0103】

医薬的または獣医学的に許容し得る塩は、本開示の化合物の生物学的有効性および特性を保持しながら、生物学的またはその他について望ましくないものを含まない塩を包含する。多くの例において、本明細書で開示された化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシル基、またはそれと類似した基の存在により酸性および/または塩基性塩を形成することが可能である。医薬的または獣医学的に許容し得る塩基付加塩は、無機および有機性塩基から調製することができる。無機性塩基に由来する塩としては、例えばナトリウム塩

50

、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、第一級、第二級および第三級アミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換型アルキルアミン、ジ（置換型アルキル）アミン、トリ（置換型アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換型アルケニルアミン、ジ（置換型アルケニル）アミン、トリ（置換型アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換型シクロアルキルアミン、二置換型シクロアルキルアミン、三置換型シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換型シクロアルケニルアミン、二置換型シクロアルケニルアミン、三置換型シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、二複素環式アミン、三複素環式アミン、ジアミンとトリアミンとの混合物（ここでアミンの少なくとも2つの置換基は、異なっており、アルキル、置換型アルキル、アルケニル、置換型アルケニル、シクロアルキル、置換型シクロアルキル、シクロアルケニル、置換型シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群から選択される）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。2または3個の置換基（アミノ窒素を伴う）が複素環基またはヘテロアリール基を形成するアミンもまた、含まれる。

10

20

30

40

50

【0104】

医薬的または獣医学的に許容し得る酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。使用され得る無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。使用され得る有機酸と医薬的または獣医学的には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

【0105】

本開示において有用な化合物の医薬的または獣医学的に許容し得る塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般にそのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、水または有機溶媒またはそれら2種の混合物中で（一般にはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい）、理論量の適正な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。適切な塩のリストは、開示が参照により本明細書に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), p. 1418に見出される。そのような医薬的または獣医学的に許容し得る塩の例は、ヨウ化物、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン - 2 - 安息香酸塩、臭化物、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、 - ヒドロキシ酪酸、 - ヒドロキシ酪酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオアート、ヘキシン - 1, 4 - ジオアート、ヘキシン - 1, 6 - ジオアート、カプリン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、桂皮酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - ブロモフェニルスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン -

1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などである。

【0106】

本発明の方法が処置に用いられる予定の微生物保持および感染のタイプが鼻の保菌またはコロニー形成、皮膚または皮膚構造の感染、創傷感染および任意の他の皮膚に影響を及ぼす浅在性微生物感染を含むことは、理解されよう。そのような皮膚感染としては、ニキビ、膿疱疹、毛包炎、フルンケル症、カルブンケル症、膿瘡、丹毒、蜂巣炎、壊死性筋膜炎および膿皮症が挙げられるが、これらに限定されない。目の感染としては、角膜炎および結膜炎が挙げられるがそれらに限定されず、耳の感染としては、外耳炎が挙げられるがこれに限定されない。

10

【0107】

本明細書に記載された組成物は、そのような投与剤型を水中油エマルジョンまたは油中水エマルジョンで含むことにより局所投与用に配合させることができる。そのような製剤において、即時放出性投与剤型は、連続相であり、遅延放出性投与剤型は、不連続相である。該製剤は、先に記載された3種の投与剤型を送達するための手法で製造してもよい。例えば、即時放出性成分を含む連続相である油と、第一の遅延放出性投与剤型を含む油に分散された水と、第三の遅延放出性投与剤型を含む水に分散された油と、を含む油中水中油エマルジョンを提供してもよい。

【0108】

本明細書に記載された組成物は、液体製剤の形態であってもよい。液体製剤は、溶媒に溶解された治療薬を含む溶液を含んでいてもよい。一般に、所望の効果を有し、治療薬を溶解し、対象に投与され得る、任意の溶媒を用いることができる。一般に所望の効果を有する治療薬の任意の濃度を、用いることができる。幾つかの変形例のある製剤が、不飽和、飽和または過飽和溶液の溶液である。溶媒は、純粋な溶媒であってもよく、または液体溶媒成分の混合物であってもよい。幾つかの変形例において、形成された溶液は、インサイチュのゲル化製剤である。用いられ得る溶媒および溶液タイプは、そのような薬物送達技術に精通した者に周知である。

20

【0109】

本発明に組成物は、局所投与され得る。それゆえ、皮膚に直接適用するように適合された製剤が、本明細書における使用に企図される。該組成物は、懸濁液、エマルジョン、液体、クリーム、オイル、ローション、軟膏、ゲル、ヒドロゲル、ペースト、膏薬、ロールオン液、皮膚パッチ、スプレー、ガラスビーズドレッシング材、合成ポリマードレッシング材および固体を含む群から選択される形態であってもよい。例えば本発明の組成物は、水を基剤とする組成物または油などの有機溶媒に基づく軟膏の形態で提供され得る。あるいは本発明の組成物は、薄膜形成成分と、少なくともポリエーテル系イオノフォアが分散または溶解された溶媒と、を含む液体スプレーにより適用することができる。本発明の方法および組成物によるポリエーテル系イオノフォアの投与は、対象の皮膚の微生物感染を処置するのに、または感染部位の微生物増殖を低減するのに十分な量が得られる任意の適切な手段によるものであってもよい。該ポリエーテル系イオノフォアは、任意の適切な量で、そして任意の適切な担体物質中に含まれていてもよく、一般には該組成物の総重量の1~95重量%の量で存在する。該医薬または獣医学的組成物は、従来の医薬的または獣医学的実務により配合され得る（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, 2000, ed; A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds; J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylv

30

40

50

v a n i a , U S A 参 照)

【 0 1 1 0 】

先に記載された異なる放出プロファイルを有するポリエーテル系イオノフォア投与剤を含むパッチまたはスポンジの形態の医療用デバイスを提供することも、本発明の範囲内である。

【 0 1 1 1 】

本発明の組成物は、あるいは、当該技術分野で公知のものなど、ナノテクノロジーの薬物送達技術を利用して配合することができる。ナノテクノロジーに基づく薬物送達システムは、生物学的利用度、患者の服薬遵守の改善、および副作用の低減という利点を有する。

10

【 0 1 1 2 】

本発明の組成物の配合は、化合物の溶解度に基づくナノサスペンションまたはナノエマルジョンの形態のナノ粒子の調製を含む。ナノサスペンションは、ボトムアップまたはトップダウン技術により調製され、適切な賦形剤により安定化されたナノサイズの薬物粒子の分散物である。このアプローチは、本明細書に記載されたポリエーテル系イオノフォアに適用されてもよく、この場合のポリエーテル系イオノフォアは、飽和溶解度を高めるため、そして溶解性を改善するために、非常に低い水溶性と脂質溶解性を有する。飽和溶解度は、温度、溶解媒体の特性、および粒子径（ $1 \sim 2 \mu\text{m}$ 未満）に依存する化合物独自の定数であることは理解されよう。

【 0 1 1 3 】

20

本発明の組成物は、ナノサスペンションの形態で提供することができる。ナノサスペンションの場合、表面積の増加は、飽和溶解度の上昇を導き得る。ナノサスペンションは、 $1 \mu\text{m}$ 未満の粒子からなるコロイド状薬物送達システムである。本発明の組成物は、ナノ結晶性懸濁物、固体脂質ナノ粒子（SLN）、ポリマーナノ粒子、ナノカプセル、ポリマーミセルおよびデンドリマーをはじめとするナノサスペンションの形態であってもよい。ナノサスペンションは、湿式粉碎および高圧均質化をはじめとする当該技術分野で公知の様々な技術により大きな粒子をナノメートル寸法に減少させ得るトップダウンアプローチを利用して調製することができる。あるいはナノサスペンションは、粒子の制御的沈殿を溶液から実施し得るボトムアップ技術を利用して調製してもよい。

【 0 1 1 4 】

30

本発明の組成物は、ナノエマルジョンの形態で提供することができる。ナノエマルジョンは、典型的には透明の水中油または油中水の二相系であり、小液滴の径が $100 \sim 500 \text{ nm}$ であり、該当する化合物が疎水性相に存在する。ナノエマルジョンの調製物は、本明細書に記載されたポリエーテル系イオノフォアの溶解度を改善して、より良好な生物学的利用度に誘導することができる。ナノサイズの懸濁物は、ポリマーおよび界面活性剤などの静電的または立体障害的安定化のための薬剤を含むことができる。SLNの形態の組成物は、トリグリセリド、ステロイド、ワックスなどの生分解性脂質、ならびに大豆レシチン、卵レシチンおよびポロキサマーなどの乳化剤を含むことができる。SLN調製物の調製は、薬物を融解脂質に溶解／分散した後、高温または低温均質化することを含み得る。高温均質化が利用される場合、融解脂質相が水相に分散されて、エマルジョンが調製され得る。これを冷却により固化して、SLNを実現してもよい。低温均質化が利用される場合、脂質相が液体窒素中に固化され、ミクロンサイズに摩砕され得る。得られた粉末を、水性界面活性剤溶液中で高圧均質化に供することができる。

40

【 0 1 1 5 】

本発明の組成物は、ナノエマルジョンの形態であってもよい。本明細書に記載されたポリエーテル化合物を、油／液体脂質に溶解して、エマルジョン製剤に安定化してもよい。高エネルギーおよび低エネルギーでの小液滴縮小技術を利用して、ナノエマルジョンを調製してもよい。高エネルギー法は、高圧均質化、超音波処理および微小流動化を含むことができる。低エネルギー法が用いられる場合、溶媒の拡散および転相が、自然なナノエマルジョンを発生させる。ナノエマルジョン中で用いられる脂質は、トリグリセリド、大豆

50

油、サフラワー油、および胡麻油を含む群から選択されてもよい。乳化剤、抗酸化剤、pH調整剤および防腐剤などの他の成分が、添加されてもよい。

【0116】

該組成物は、制御放出性製剤の形態であってもよく、分解性または非分解性ポリマー、ヒドロゲル、オルガノゲル、またはポリエーテル系イオノフォアの放出を改変し得る他の物理学的構造体を含んでいてもよい。そのような製剤が、所望の色素、安定性、緩衝能力、分散性、または他の公知の所望の特色を提供するために添加されるさらなる不活性成分を含み得ることは、理解されよう。そのような製剤は、エマルジョン、フォーム、ミセル、不溶性単層、液晶、リン脂質分散物、ラメラ層などのリポソームをさらに含み得る。本発明において用いられるリポソームは、一般には中性および負電荷のリン脂質およびステロール、例えばコレステロールを含む、標準の小胞形成脂質から形成され得る。

10

【0117】

本発明に組成物は、固体分散体の形態であってもよい。

【0118】

本明細書全体を通して、文脈が他に必要としない限り、言語「(comprise)含む」または「(comprises)含む」もしくは「(comprising)含んでいる」などの変形例は、言及された整数または整数群の含有を示唆するが、任意の他の整数または整数群の除外を示唆しないことは理解されよう。

【0119】

実施例 1 - ブドウ球菌の単離物に対する抗細菌活性
各論

20

本発明の先行の概要から明白な通り、本発明は、ヒト、コンパニオンアニマル（例えばイヌ）、または家畜種（例えば、ウシ属の動物）などの対象の微生物による皮膚および皮膚構造感染の処置方法に関する。同じく本発明の先の概要から明白な通り、本発明は、局所微生物感染のそのような処置方法において用いられる組成物にも関する。

【0120】

ポリエーテル系イオノフォアの治療有効量への暴露の毒性作用を最小限に抑えるために、本発明の処置方法または本明細書に記載された組成物により処置される対象の全身暴露が最小限に抑えられるべきであることは、理解されよう。皮膚の角質化した層である角質層が、ポリエーテル系イオノフォアの治療有効量の吸収への物理的バリアとして機能し、該化合物が、特に抗菌活性を局在化させて毒性作用を低下させ続ける製剤に調製されることは、認識されると思われる。

30

【0121】

材料および方法

細菌単離物の採取および同定

様々な種および菌株であるブドウ球菌の 42 の単離物を、単離採取物から採取した。コアグラゼを含む生化学的試験、プロテイン A についてのラテックス凝集試験、Voges-Proskauer テストおよびポリミキシン B への耐性を利用して、ブドウ球菌の菌種を同定した。単離物は全て、皮膚感染の処置に一般的に用いられる様々な抗菌薬への耐性についてもスクリーニングした。これは、ディスク拡散法および CLSI により概説された耐性基準を利用して実施した。以下の抗菌薬を使用した：アモキシシリン - クラバン酸 (30 µg)、セファロチン (30 µg)、クリンダマイシン (2 µg)、エンロフロキサシン (5 µg)、エリスロマイシン (15 µg)、ゲンタマイシン (10 µg)、イミペネム (10 µg)、オキサシリン (1 µg)、ペニシリン G (10 単位)、テトラサイクリン (30 µg)、1:19 トリメトプリム - スルファメトキサゾール (25 µg) およびバンコマイシン (30 µg)。オキサシリンに耐性の菌株は全て、アモキシシリン - クラバン酸、セファロチンおよびイミペネムに耐性であることも見出され、これらがメチシリン耐性株であることが決定された。単離物のプロファイルの全てを、図 1 に示す。

40

【0122】

50

抗菌薬の調製

5種の被験化合物それぞれについて、化合物2.56グラムをジメチルスルホキシド(DMSO)10mLに溶解することにより、256mg/mL原液を調製した。得られた溶液を、その後、500μL容量に分取して、必要になるまで-80℃に貯蔵した。アンピシリン(Sigma A-0166)0.303グラムをDMSO 10mLに溶解することにより、アンピシリンの256mg/mL原液も調製した。この溶液を、5種の被験化合物と同じ手法で分取および貯蔵した。これらの化合物が必要となった時に、原液(25.6mg/mL)100μLを陽イオン調整Mueller Hinton Broth(CAMHB)9.9mLに希釈することにより、256μg/mL使用液を調製した。

10

【0123】

最小阻害濃度アッセイ

最小阻害濃度テストを、CLSI基準(CLSI 2012)に従って実施した。被験化合物溶液の1つまたはアンピシリン90μLを、各ウェルにCAMHB 90μLを含む96ウェルプレートの最後の行に添加した。その後、溶液を列方向に横向きに系列希釈し、陽性対照および陰性対照については2行に残留させた(図2)。ヒツジ血液寒天(SBA)での一夜培養から得られた新しいコロニーを9.1g/L生理食塩溶液に添加することにより、細菌懸濁物を調製した。この懸濁物を $4 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ CFU/mLの濃度に調整した。波長600nmの分光光度計を用いて光学濃度(OD)を測定することにより懸濁物の濃度を決定し、正しい濃度は1.00~1.20の光学濃度を有することが決定された。この懸濁液1mLを生理食塩水9mLに添加した後、陰性対照ウェルを除く全てのウェルに10μL容量で添加し、各ウェルに最終濃度 $4 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ CFU/mLを与えた。その後、被験物質を37℃で24時間インキュベートし、その後、目視での判断と波長600nmのマイクロプレートリーダーによるOD測定値の両方を利用して評価した。これらの試験は二重測定で実施したが、不一致が観察されれば再度実施した。

20

【0124】

最小阻害濃度(MIC)を、目視での判断とOD測定値利用の両方により、細菌増殖を予防する抗生物質の最小濃度として決定した。被験化合物とアンピシリンとの直接的な統計比較は、分試料などの化合物構造に関する情報の開示制限など信頼性のある情報の制限により実施することができなかった。代わりにMIC値を照合し、それらを利用してそれぞれMIC₅₀およびMIC₉₀と称される、単離物の50%および90%に効果のある各化合物の最小濃度を決定した。これらの値とMIC値の範囲を、その後、被験化合物間の直接比較およびアンピシリンとの大まかな比較に利用した。

30

【0125】

最小殺菌濃度の決定

96ウェルのMICプレートを用いてMICを決定した後、ドロッププレート法の変法を利用して、被験化合物それぞれの最小殺菌濃度(MBC)を決定した。これらを、インキュベート後のMICプレートから採取した試料を利用して分析した。各化合物は、MICと等しいか、またはそれよりも高い各濃度の液滴10μLを、ヒツジ血液寒天に時計回りに分注した(図3)。各濃度を二箇所ずつ分注し、その二箇所は液滴の内側の輪に沿って分注した。プレートを37℃で一晩インキュベートし、翌日、増殖を評価した。MBCをコロニーの99.9%が死滅する濃度とし、液滴を配置した寒天での増殖の欠如により目視で評価した。これらのデータを利用して、殺菌活性を化合物の幾つかについて示唆することができた。さらなる試験のための化合物を選択するために、単離物の50%および90%のMBC値(MBC₅₀およびMBC₉₀)を計算して、MBC範囲と共に評価した。

40

【0126】

時間・殺菌速度アッセイ

MICおよびMBC結果の評価に続いて、微量希釈時間・殺菌アッセイを用いた分析用

50

に、2つの化合物：LP1369およびLP6315を選択し、これらをアンピシリンと比較した。時間・殺菌アッセイを、変法と共に、CLSIのM26-Aガイドラインに従って実施した。被験化合物およびアンピシリンを、96ウェルプレートの列に横方向にCAMHBに系列希釈し、細菌懸濁物をMIC試験と同じ手法で調製し添加した。96ウェルプレートを、その後、37で48時間インキュベートし、特定の時点で取り出して、陽性対照ウェルと、試験された菌株に特異的な化合物のMICの1倍、4倍および8倍のODを、波長600nmの分光光度計を使用して評価した。評価された時点は、ウェルへの細菌懸濁物の添加後0、1、2、4、8、12、24および48時間目であった。各被験化合物を三重測定で試験したが、アンピシリンは二重測定で試験し、このテストを独立に反復した。微量希釈アッセイに用いられた細菌株は、MBC試験時に明白となる殺菌活性に基づいて選択した。単離採取物中のブドウ球菌の分類（メチシリン感受性、メチシリン耐性およびコアグラーゼ陰性）それぞれの1菌株を、比較用のATCC参照株と共に選択した。これらの菌株は、菌株MSS1、MSS11、MRSA9およびATCC49775参照株であった。

10

20

30

40

50

【0127】

OD測定の検出限界により、時間・殺菌アッセイを微量希釈法でも実施した。15mL試験管において、CAMHB中の被験化合物9mL容量を、MIC濃度の1倍、4倍および8倍で調製し、アンピシリン9mL容量を、MICの1倍および4倍でCAMHB中に調製した。4~5×10⁶の細菌懸濁物（MIC試験用に調製）1mLを、該試験管およびCAMHB9mLのみを含む増殖対照試験管のそれぞれに添加した。これらの試験管を100rpmで回転するオービタルシェーカーにおいて37で24時間インキュベートした。細菌添加後0、1、4、8、12および24時間目に、試料100μLを各試験管から取り出し、9.1g/L生理食塩溶液で系列希釈した。その後、希釈液をプレートカウント用寒天に二箇所ずつ接種して、37で24時間インキュベートした。インキュベーション後に、生存細菌数を寒天に見えるコロニー数から得て、これらを利用して各時点のCFU/mL値を計算した。微量希釈時間・殺菌分析では、メチシリン耐性株に対する抗細菌活性をさらに検討するために、ATCC47775参照株およびMRSA9のみを評価した。これらの微量希釈時間・殺菌アッセイは、独立に反復し、殺菌活性はCFU/mL値で3log以上の低下と定義した。

【0128】

真核細胞の毒性試験

真核細胞に対する5種の化合物全ての毒性を試験するために、赤血球溶血性を利用した。血液試料を9.1g/L生理食塩溶液を用いて洗浄し、2500rpmで10分間遠心分離した。これらの工程を、細胞片および部分的に溶解した細胞が溶液から除去されるまで反復した。残された血液細胞2mLを9.1g/L生理食塩溶液98mLに懸濁して、2%血液細胞溶液を生成し、96ウェルプレートのウェルに90μL容量で分配した。化合物溶液およびクロラムフェニコールを、原液から256μg/mLの濃度に調製した（上記の通り）。クロラムフェニコールは、赤血球溶解性の陰性対照として用い、アンホテリシンBの即時使用溶液を、陽性対照として用いた。該化合物および対照90μLを異なる列の最終ウェルに添加した。異なる濃度の抗菌薬を試験するために、これらの化合物を列に横方向に系列希釈した。2%血液溶液のみを含むウェルを用いて、96ウェルプレートの異なる行の測定値間の変動も評価した。これらの被験物質を37で1時間インキュベートし、その後、目視での判断と波長600nmのマイクロプレートリーダーによるOD測定値使用の両方により溶解を評価した。各試験を二重測定で実施し、その後、正確さを確保するために四重測定で再度実施した。

【0129】

結果

MIC試験の結果から、メチシリン感受性およびメチシリン耐性の両方のブドウ球菌における全ての被験化合物の抗細菌活性が確認された。図4に示す通り、化合物LP9666を除く全ての菌株で、被験化合物全てが一定して低いMIC値を有した（16μg/m

L 以下)。高いMIC₉₀ 値および広いMIC 範囲により示された通り、LP9666 に関してMIC の変動が示された。MIC 値の範囲は、アンピシリンと類似していたが、アンピシリンのMIC 値で観察されたものと同様の、メチシリン耐性株とメチシリン感受性株の間の差異は存在しなかった。メチシリン感受性ブドウ球菌株のMIC₅₀、MIC₉₀ およびMIC 範囲を、図5 に示す。LP9666 を除く被験化合物のほとんどのMIC₅₀ 値が、アンピシリンと同等であったが、MIC₉₀ 値は、かなり低かった。これは、菌株採取物全体に対する被験化合物の範囲に反映され、LP9666 以外の被験化合物全てでアンピシリンよりも小さな範囲を示した。図6 に示された通り、類似の傾向がメチシリン耐性単離物で観察された。化合物LP1088、1369、4525 および6315 は、アンピシリンよりもかなり低いMIC₅₀ およびMIC₉₀ 値、ならびに狭いMIC 範囲を示した。しかしLP9666 は、他の4 種の被験化合物よりも高いMIC₅₀ およびMIC₉₀ 値を有したが、それらは、メチシリン耐性株ではアンピシリンよりもかなり低かった。

10

【0130】

5 種の被験化合物全てが、高濃度で殺菌活性を示したが、化合物LP1088、1369、4525 および6315 は、低い濃度でも若干の殺菌活性を示した。図7 に示す通り、化合物LP1088 および1369 は、メチシリン感受性株でより一貫して殺菌活性を示し、化合物LP4525 および6315 は、メチシリン感受性株でより一貫して殺菌活性を示した。

20

【0131】

メチシリン感受性株およびメチシリン耐性株に関する5 種の被験化合物のMIC₅₀、MIC₉₀ およびMIC 範囲の比較を、それぞれ図8 および9 に示している。MIC₅₀ およびMIC₉₀ 値から、幾つかの株依存性殺菌活性が低濃度の被験化合物で明らかとなったが、ほとんどの化合物が、試験された菌株の大部分で静菌性であった。最大殺菌活性は、メチシリン感受性単離物に対する化合物LP1369 およびメチシリン耐性単離物に対するLP6315 で観察され、これらは類似のMBC 範囲でありながら最小MBC₅₀ 値を示した。

30

【0132】

微量希釈時間・殺菌アッセイにおいて、化合物LP1369 およびLP6315 の両方が、48 時間のATCC 参照株の増殖を、増殖対照と比較して予防した(図10)。若干の増殖が、MIC でのLP6315 の48 時間後に観察されたが、これは依然として増殖対照よりも有意に低かった。類似の傾向が、メチシリン感受性株MSS1 およびMSS11 で実施された殺菌速度アッセイで観察された(それぞれ図11 および12)。ATCC 参照株と同様に、化合物の全てが、増殖対照のレベルまで細菌増殖を予防し、ほとんどの濃度で初期濃度よりも増殖を予防した。しかしATCC 株と同様に、LP6315 のMIC で増殖が観察されたが、24 時間早く観察され、最後の24 時間で増殖し続けた。類似の傾向が、MSS11 に対するアンピシリンのMIC でも観察されたが、最後の24 時間の細菌数増加が、LP6315 での1×MIC 殺菌速度アッセイよりもかなり急激であった。MRS A9 の時間・殺菌アッセイでは(図13)、12 時間後の細菌数増加は、アンピシリンで明白であり、48 時間後に得られた増殖は、増殖対照と同等であった。しかしLP6315 の1×MIC での増殖は、24 時間後に明白となり、48 時間後にはこの増殖はもはや観察されなかった。

40

【0133】

微量希釈でのさらなる時間・殺菌アッセイでは、菌株にかかわらず被験化合物の両方で最初の24 時間に生存細菌数の比較的一定した減少が示された。細菌数に及ぼす化合物LP1369 の影響が、試験された濃度全てで増殖対照に比較して有意であったが、この化合物がMRS A9 およびATCC49775 参照株でのMIC 濃度の8 倍よりもMIC の4 倍で高い能力を呈したことが、図14 および15 に示される。細菌数の合計減少数を、図16 に示す通り評価した。予測通りアンピシリンは、両方の菌株で生存菌数の減少が3 - log10 を超える減少であったため殺菌性であることが示されたが、化合物LP13

50

69は、全ての濃度で生存細菌数が $3 - \log 10$ 未満の減少であったため静菌性であることが見出された。

【0134】

LP1369と類似の傾向が、LP6315で観察された。ATCC参照株では(図17)、被験化合物の3つの濃度全てで24時間の細菌数の一定した減少が存在した。MRSAでは、図18に示された通り、全ての濃度で最初の12時間の細菌数が減少したが、増加がMICでの12~24時間で観察された。これらの減少を定量すると(図19)、アンピシリンが予測通り殺菌性であることが示されたが、LP6315ではほとんどの濃度で静菌性であることが示された。しかしMICの4倍では、LP6315は、MRSAに対してコロニーの減少が $3 - \log 10$ を超えていたことから殺菌性であることが観察された。

10

【0135】

真核生物毒性アッセイでの光学濃度の測定値を、以下の図20に示している。光学濃度の低下は、赤血球細胞の溶解の指標と解釈した。 $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度の被験化合物全てで光学濃度の低下が存在したが、LP1369を除く化合物全てでのこの低下は、クロラムフェニコールと同等であったことからこの低下は有意ではなく、赤血球細胞の溶解は、これらの濃度では目視で観察されなかった。溶解レベルは、化合物LP1369ではアンホテリシンBほど高くなく、細胞の若干の溶解が、濃度範囲 $32 \sim 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ で観察されたが、これは目視では $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ で最も明白であった。

20

【0136】

実施例2 - 皮膚病変単離物に対する抗菌活性

スタフィロコッカス・シュードインターメディウスの単離物を、イヌの様々な品種の皮膚病変から採取した。mec遺伝子の存在および耐性プロファイルを、実施例1に記載された材料および方法に従って決定した。

【0137】

図21は、mecA遺伝子の存在のRT-PCR測定および様々な抗生物質への耐性プロファイルについて得られた結果を示している。図22は、得られた単離物全ての耐性プロファイルを示している。図23は、各単離物に対するアンピシリン、LP1369、LP4525およびLP6315を試験した結果を示しており、MIC₅₀、MIC₉₀、MICモードおよびMIC範囲の概要を示している。

30

【0138】

実施例3 - ウシ乳房炎単離物に対する抗細菌活性

概要

5種の抗菌薬：LP1088、LP1369、LP4525、LP6315およびLP9666を、51のオーストラリア産ウシ乳房炎単離物、主に病原性S. アウレウス属の菌種、S. アガラクチエおよびS. ウベリスに対して試験した。LP4525は、最小のMIC₅₀およびMIC₉₀(それぞれ $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1 \mu\text{g}/\text{mL}$)を呈した。LP1088、LP1369、LP6315およびLP9666では、それぞれ $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $128 \mu\text{g}/\text{mL}$ のMIC₉₀が得られた。試験された抗菌薬の全てが、これらの化合物が乳房炎病原に対して静菌性であることを示唆するMBC値を誘導した。LP4525が、グラム陽性菌への感染から得られたウシ乳房炎の症例を処置する最も有望な乳房内抗菌薬候補になると思われる。

40

【0139】

材料および方法

細菌単離物の採取および同定

様々な細菌種を含む51の乳牛乳房炎単離物を、University of Adelaide Ambulatory Clinicによる南オーストラリア州の田園地域の酪農農家から採取された牛乳試料から単離した。グラム染色およびカタラーゼ試験から観察された細胞形態を利用して、グラム陰性菌種のブドウ球菌、連鎖球菌およびコリネバクテリウム属の菌種を識別した。コアグラーゼ、ランスフィールド群、エスクリン加水分

50

解およびCAMPテストをはじめとするさらなる生化学的検査を利用して、単離物を種のレベルで同定した。生化学的テストの結果が種を同定する際に決定的でなければ、16SリボソームRNA遺伝子の増幅および配列決定を利用して、単離物の同一性を確認した。

【0140】

抗菌薬の調製

5種の被験化合物それぞれについて、化合物2.56グラムをジメチルスルホキシド(DMSO)10mLに溶解することにより、256mg/mL原液を作製した。得られた溶液を、その後、500μL容量に分取して、-80℃に貯蔵した。アンピシリン(Sigma A-0166)0.303グラムをDMSO 10mLに溶解することにより、アンピシリンの256mg/mL原液も作製した。この溶液を、5種の被験化合物と同じ手法で分取および貯蔵した。これらの化合物が必要となった時に、原液(25.6mg/mL)100μLを陽イオン調整Mueller Hinton Broth(CAMHB)9.9mLに希釈することにより、256μg/mL使用液を作製した。

10

【0141】

最小阻害濃度アッセイ

最小阻害濃度テストを、CLSI基準(CLSI 2012)に概要された手法で実施した。被験化合物溶液を、CAMHB 90μLを含む96ウェルマイクロタイタートレイに分配し、系列希釈して128μg/mL~0.25μg/mLの範囲の濃度勾配を得た(図24参照)。連鎖球菌属の菌種では、CAMHBを、4%溶解ヒツジ血液を含むCAMHBサプリメント(4%LSB:CAMHB)と置き換えた。ヒツジ血液5mLをmiliQ水5mLと混合することにより4%LSB:CAMHBを調製して、-20℃での凍結および解凍を繰り返した後、7000rpmで20分間遠心分離した。上清7mLを取り出して、CAMB 93mLに添加した。

20

【0142】

ヒツジ血液寒天(SBA)での一夜培養から得られた新しいコロニーを9.1g/L生理食塩水4mLに乳化させることにより、細菌懸濁物を600nmでの光学濃度測定値(OD600nm)1.00~1.20に調製した。標準化された細菌懸濁物を生理食塩水で1:10に希釈し、陰性対照のウェルを除く全てのウェルに10mL容量で分配して、各ウェルに $4 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ CFU/mLの最終濃度を与えた。96ウェルマイクロタイタートレイを5%CO₂中、37℃で24時間インキュベートし、その後、目視での判断、および波長600nmのマイクロプレートリーダーからのOD測定値利用の両方で評価した。これらの試験は二重測定で実施したが、不一致が観察されれば再度実施した。

30

【0143】

最小阻害濃度(MIC)を、目視での判断およびOD測定値利用の両方により、細菌増殖を予防する抗生物質の最小濃度として決定した。MIC値を照合し、それらを利用してそれぞれMIC₅₀およびMIC₉₀として公知の、単離物の50%および90%に効果のある各化合物の最小濃度を決定した。これらの値とMIC値の範囲を、その後、被験化合物間の直接比較およびアンピシリンとの大まかな比較に利用した。

【0144】

最小殺菌濃度の決定

MICを決定した後、ドロッププレート法の変法を利用して、被験化合物それぞれの最小殺菌濃度(MBC)を決定した。マイクロタイタートレイからの各濃度の液滴10μLをSBAに分取することにより、MBCを決定した。MBCをコロニーの99.9%が死滅する濃度とし、液滴を配置した寒天での増殖の欠如により目視で評価した。さらなる試験のための化合物を選択するために、単離物の50%および90%のMBC値(MBC₅₀およびMBC₉₀)を計算して、MBC範囲と共に評価した。

40

【0145】

結果

ウシ乳房炎単離物に対する抗菌活性が、被験化合物の5種:LP1088、LP136

50

9、LP4525、LP6315およびLP9666の全てで観察された。LP4525は、最小のMIC90(1μg/mL)を示した。LP1088、LP1369およびLP6315の値は、1~2希積分高かったが、LP9666の値は、数希積分高かった(図25)。5種の化合物のうちの4種で得られた低いMIC₉₀値とは異なり、全体として広く高いMBC₉₀値であることから、全ての化合物がほとんどの部分で静菌性であるがMICを超える極めて低い濃度(2~8μg/mL)での殺菌活性が、幾つかの単離物で観察された。5種の化合物全ての各単離物のMICおよびMBCについては、図31および32を参照されたい。

【0146】

MICおよびMBCデータを単離物の菌種に従って分析すると、MIC₅₀およびMIC₉₀値がブドウ球菌属の菌種に比較して連鎖球菌属の菌種で低いことが明白となった(図26~30)。しかしMIC範囲から、2群の病原の間の差が有意でないことが示される。MBCデータは、種の中で高い変動性もあり、一部のブドウ球菌株および連鎖球菌株がMICをわずかに超える濃度で効果的に死滅したが(例えば、LP4525およびLP6315)、有意差は種の間で同定されなかった。

10

【0147】

この試験の予備的結果から、5種の化合物全てが静菌活性を呈し、幾つかの化合物が高濃度で菌株に依存的な殺菌活性を呈することが示唆される。全ての化合物が陽イオン調整Mueller Hinton Brothへの希釈により若干の濁りを呈したが、LP1088、LP1369、LP4525、およびLP6315の全てが、低いMIC値を示した。しかしLP6999は、乳房炎病原の群それぞれで有意に高いMIC₉₀値を有し、これは陽イオン調整Mueller Hinton Brothでの希釈の際に形成された多量の沈殿物による可能性がある。LP4525は、全ての単離物で最も一貫したMIC値を有し、これは小さなMIC範囲により証明される。LP4525は、全ての化合物と比較して低いMIC₉₀値も有した。本発明者らは、採取物中の1種のグラム陰性菌単離物(単離物2825)が5種の化合物全ての影響を受け易いことも見出した。

20

【0148】

実施例4 - 実施例5に示された試験の局所製剤の調製

軟膏製剤

以下の製剤を、実施例5に示されたネズミ試験におけるLP1369の皮膚適用のために調製した。

30

パラフィン油	49.0 g
ワセリン	49.0 g
LP1369	2.0 g

【0149】

LP1369およびパラフィン油を混合して、ボールミル(モデル:Micro Mill Pulverisette 7 Premium Line, Fritsch Co., ドイツ、ラインラント-プラーディネート所在)に添加し、1000rpmで0.5時間の粉碎時間に1サイクルあたり3分間の持続時間で10サイクル湿式粉碎した。粉碎後、薬物の粒子径が1~6μmと測定された。ディスパーザブルのプラスチックピペットを用いて、得られた懸濁液を粉碎ビーズから分離した。ワセリンを、融解するまで100で加熱し、その後、50に降下するまで冷却した(室温で)。LP1369/パラフィン油懸濁液をワセリンに滴下して、均一な軟膏が形成するまで該組成物を50で均質化した。

40

【0150】

本発明により具体化された他の可能性のある製剤は、以下のものを含む:

軟膏製剤

ラノリン	10.0 g
ワセリン	80.0 g
パラフィン油	7.9 g

50

防腐剤	0 . 1 g
L P 1 3 6 9 (2 %)	2 . 0 g

ゲル製剤

P E G 4 0 0 0	3 5 . 0 g
P E G 2 0 0	4 0 . 0 g
グリセロール	6 . 0 g
蒸留水	1 7 . 0 g
L P 1 3 6 9	2 . 0 g

10

クリーム製剤、

モノステアリン酸グリセロール	1 2 . 0 g
ワセリン	1 5 . 0 g
ステアリン酸	1 . 3 g
パラフィン油	5 . 0 g
ステアリン酸カリウム	0 . 7 g
グリセロール	1 0 . 0 g
防腐剤	0 . 1 g
L P 1 3 6 9 (2 %)	2 . 0 g
蒸留水	1 0 0 g にメスアップ

20

【 0 1 5 1 】

実施例 5 - マウスの皮膚病の処置における L P 1 3 6 9 含有の臨床試験用獣医学的生成物の有効性

モデルの概要：有用な動物モデル系は、臨床的に関連性があり、実験的に強健で、倫理的に容認でき、実施が簡便でなければならず、信頼性および再現性のある結果を提供しなければならない。クロトンオイル炎症の皮膚モデル (A k i y a m a , H . , H . K a n z a k i , Y . A b e , J . T a d a a n d J . A r a t a (1 9 9 4) . " S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s i n f e c t i o n o n e x p e r i m e n t a l c r o t o n o i l - i n f l a m e d s k i n i n m i c e . " J o u r n a l o f D e r m a t o l o g i c a l S c i e n c e 8 (1) : 1 - 1 0) 、熱傷皮膚モデル (S t i e r i t z , D . D . , A . B o n d i , D . M c D e r m o t t a n d E . B . M i c h a e l s (1 9 8 2) . " A b u r n e d m o u s e m o d e l t o e v a l u a t e a n t i - p s e u d o m o n a s a c t i v i t y o f t o p i c a l a g e n t s . " J o u r n a l o f A n t i m i c r o b i a l C h e m o t h e r a p y 9 (2) : 1 3 3 - 1 4 0) 、皮膚縫合創モデル (M c R i p l e y , R . J . a n d R . R . W h i t n e y (1 9 7 6) . " C h a r a c t e r i z a t i o n a n d Q u a n t i t a t i o n o f E x p e r i m e n t a l S u r g i c a l - W o u n d I n f e c t i o n s U s e d t o E v a l u a t e T o p i c a l A n t i b a c t e r i a l A g e n t s . " A n t i m i c r o b i a l A g e n t s a n d C h e m o t h e r a p y 1 0 (1) : 3 8 - 4 4) 、皮膚テープ剥離モデル (K u g e l b e r g , E . , T . N o r s t r o m , T . K . P e t e r s e n , T . D u v o l d , D . I . A n d e r s s o n a n d D . H u g h e s (2 0 0 5) . " E s t a b l i s h m e n t o f a S u p e r f i c i a l S k i n I n f e c t i o n M o d e l i n M i c e b y U s i n g S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s a n d S t r e p t o c o c c u s p y o g e n e s . " A n t i m i c r o b i a l A g e n t s a n d C h e m o t h e r a p y 4 9 (8) : 3 4 3 5 - 3 4 4 1) 、および外科用メスによる線状全層皮膚切断法 (G u o , Y . , R . I . R a m o s , J . S . C h o , N . P . D o n e g a n

30

40

50

, A. L. Cheung and L. S. Miller (2013). "In Vivo Bioluminescence Imaging To Evaluate Systemic and Topical Antibiotics against Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus-Infected Skin Wounds in Mice." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57(2): 855-863)をはじめとし、局所皮膚感染の多くの動物モデルが記載された。

【0152】

本試験に入る前の予備試験で、先に挙げたモデルの詳細な試験から生じた皮膚感染の新規な方法を確立した。簡潔に述べると、試験用マウスを麻酔にかけ、背部皮膚の一区画の毛を刈り込んで皮膚を露出させ、皮膚の円形エリアを携帯式パンチで取り除き、中央に空洞のある背部創傷を作製する。創傷に既知数のチャレンジ生物体を感染させる。感染のおよそ4～6時間後に、創傷をビヒクル製剤または活性製剤のいずれかで局所的に処置する。感染された皮膚創傷を12時間毎に合計11回再処置する。マウスを人道的に安楽死させ、最初の感染創傷のエリアを切開して取り出し、細菌量を標準的微生物学的テストにより定量する。この方法において、ビヒクル対照と比較した細菌数減少を検査することにより、活性製剤での処置による細菌濃度の変動を即座に決定することができる。

【0153】

材料および方法

感染接種物の調製

【0154】

新しい細菌培養物を、ヒツジ血寒天上で、37℃で16～18時間増殖させた。数個の典型的なコロニーを選別し、トリブチックソイブロス10mlに懸濁させて、振倒インキュベータ(240rpm)中、37℃で一夜インキュベートした。一夜懸濁物をボルテックスにかけ、新しいトリブチックソイブロスで希釈した(1:100)(ブロス9.9ml中に100μl[0.1ml])。対数増殖期中期の細菌を得るために、前記の新鮮な懸濁液を振倒インキュベータ(先と同様)で3時間インキュベートした。7,500rpmで10分間遠心分離することにより、細菌をペレット化した。ブロス上清を取り除き、細菌をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)10mlに懸濁させた。これらのステップをさらに2回繰り返した。ブランクとして生理食塩水を使用し、分光光度計を用いて600nmでの吸光度を測定することにより、懸濁液の密度をチェックして、 2.5×10^8 CFU/mlの細菌密度と一致するおよび0.100の測定値の目的密度を確認した。輸送の間に冷蔵を維持するために、氷塊を含む施錠可能な輸送ボックスに入れられたラックに懸濁液を置き、マウス皮膚感染実験室に到着したら冷蔵室で貯蔵した。最終的な懸濁液を完全に混合した後、マウスで作製された皮膚創傷に接種した。

【0155】

懸濁液の純度および精密性を確保するために、施錠ボックスに入れる前に以下のステップを実施した。

【0156】

最終的な懸濁液100μlをSBA(ヒツジ血寒天)プレートにスプレッドして、37℃で18時間インキュベートし、検査して1つのコロニータイプの均一な増殖を確認することにより、細菌懸濁液の純度が確保された。生理食塩水をエッペンドルフ試験管に準備し(試験管あたりおよそ900μl)、試料100μlを取り出して最初のエッペンドルフ試験管に添加し、混合物をボルテックスにかけて、生理食塩水を含む二番目のエッペンドルフ試験管を用いてこれを繰り返すことにより、最終的な懸濁液で生菌数計測を実施した。この工程を試験管5～6本で続けて行った。最後に5番目および6番目の希釈液100μlを寒天培地に播種し、37℃で18時間インキュベートして、コロニーカウントを実施し、CFU/mlがおよそ 2.5×10^8 であることを確認した。

【0157】

10

20

30

40

50

皮膚創傷の外科的処置

【0158】

各マウスを導入チャンバーに入れ、2%イソフルランを用いて麻酔を導入した。角膜脱水を予防するために、麻酔をかけた各マウスの目を、獣医学的な目の滑沢剤で覆った。各マウスを導入チャンバーから取り出し、個々の麻酔用鼻マスクの前の手術用エリアに入れた。麻酔がかかっている間、各マウスを麻酔の深さ（疼痛への反応、瞬目反射、骨格筋緊張）、ならびに呼吸器および心臓の機能を評価するためにモニタリングした。背部の体毛をメカニカルクリッパーで剃り落した（図33）。ペーパータオルに付けた70%エタノールを用い、その後10%w/vポピドンヨード液を用いて、剃毛エリアを浄化した。ヨード液が乾燥したら、非ステロイド系抗炎症剤メロキシカムの皮下注射を施した。背部皮膚を緩くつまみ、耳パンチ/生検パンチを用いて皮膚全層の創傷を作製した。マイクロピペットを用いて、ビヒクル対照およびLP1369マウスの創傷に細菌懸濁液（ 2.5×10^6 CFU / $10 \mu\text{l}$ ） $10 \mu\text{l}$ を接種した。細菌懸濁液が乾燥したら、マウスを、マウス番号が表記された個別の回復ボックスに入れた。接種時間を記録した。各マウスの初期体重を、適切なスコアシートに記録した。マウスは、5分以内に完全に意識を回復した。回復したマウスを個別飼育に戻し、術後または麻酔の合併症について1時間毎にモニタリングした。

10

【0159】

術後ケア（術後6時間）

【0160】

マウスを術後合併症について評価し、観察を臨床記録シートに記録した。各マウスをIVCから注意深く取り出し、評価コンテナに入れて、施術部位の過剰な操作および接触を回避した。マウスを評価コンテナの中に入れたら、マウスを評価して、観察を術後臨床記録シートに記録した。提示されたウェルネスブレイクポイント（wellness break point）に達したらいつでも、術後鎮痛剤を投与して、臨床記録シートに記録した。

20

【0161】

動物モニタリングおよび日常的ケア

【0162】

抗生物質投与（午前7時および午後6時）。ビヒクルまたはLP1369製剤（実施例4で調製）の初回投与は、術後4時間目に行った。各軟膏容器を投与前に計量し、重量を記録した。各マウスを注意深く抑制した。軟膏（ビヒクルまたはLP1369）を病変エリアに塗布して、処置されたマウスをIVCに戻し、グルーミングにより軟膏が直ちに除去されないことを確認するために各マウスを観察した。投与後の軟膏容器の重量を記録した。ビヒクルおよび活性LP1369生成物を、初回投与後12時間毎に合計11回の連続処置で皮膚の創傷に塗布した。LP1369生成物は、 20 nm/g 濃度のLP1369を含有した。軟膏およそ0.1~0.2gを各処置の際に塗布して、LP1369 22~44mgの合計局所用量を体重21g~24gのマウスに送達した。

30

【0163】

日常的モニタリング。各マウスのモニタリングを、1日1回、午後12時前後に実施した。各マウスをIVCから注意深く取り出し、観察コンテナに入れて、施術部位の過剰な操作および接触を回避した。コンテナ内にいる間に体毛、姿勢、目、挙動、発声および活動性を注意深く評価して、観察を評価シートに記録した。マウスの糞便（ケージの床またはコンテナ内のいずれか）を粘稠性についてチェックして、観察を記録した。マウスがコンテナ内にいる間に各マウスの体重を測定し、体重変動を計算して記録した。各マウスを測定グリッド上に置いて、写真撮影した。観察コンテナをエタノールで消毒し、脇に置いて乾燥させ、次のマウスには新たなコンテナを使用した。

40

【0164】

組織分析および抗細菌効能評価

【0165】

50

6日間の皮膚創傷評価期間の終了時に、被験マウス全てを安楽死させた後、死後検査用に創傷を採取した。皮膚の創傷を各マウスの背部から切除した。試料を、PBS 1 mlを含む試料用試験管に入れて、およそ30秒間ボルテックスにかけた。上清100 µlを取り出して、PBS 900 µlを含むエッペンドルフ試験管に入れた。系列希釈を利用してこの手順を繰返し、合計8本の希釈物を得た。最後に、各希釈物100 µlを寒天培地上に二箇所ずつピペットで移し、37 で一夜インキュベートした。最初の懸濁液10 µlをヒツジ血寒天上にのせて、培地の純度を評価し、37 で一夜インキュベートした。翌日、インキュベートされた寒天培地を用いて生菌計数を実施し、採取された菌株でスタフィロコッカス・アウレウス（チャレンジ生物体）の同一性を確認した。

【0166】

10

結果

初期懸濁液の生菌試験から、マウスがおよそ 3.0×10^5 CFU (3.0×10^7 CFU/ml)を接種され、手術時間の間、統計学的に有意な生菌数減少がなかったこと($p = 0.5$)が実証された。動物の初期体重は、処置群間（ビヒクル対LP1369）で統計学的に同程度であることが示された。図34に示す通り、ビヒクル対照マウスに比較してLP1369処置マウスの細菌数減少が、統計学的に有意であることが示された。

【0167】

微生物学的検査の結果から、局所使用に向けて配合され、マウスで誘導された皮膚感染に適用されたLP1369が、細菌群集を99%を超えて（感染組織1gあたりのlog CFU数8.98からlog数6.17 CFU/gへ）減少させ得る証拠が得られた。LP1369がスタフィロコッカス・アウレウスのチャレンジ菌株に対して抗細菌活性を発揮するのに生物学的に利用可能であることが、明確に実証された。局所細菌感染の処置に使用される新規な抗細菌剤を開発する際、最初、該当する薬剤（この場合、LP1369）に対する標的細菌の感受性を測定し、その後、インビトロMIC結果をインビボの効果的生物活性に変換し得ることを実証する必要がある。これらの重要なテストが両者とも、ここに成功して完了した。配合されたLP1369は、用量レジメンおよび配合の改良（当該技術分野で利用可能な標準的ステップおよび方法を利用）により、今後さらに洗練される可能性がある。

20

【 図 1 - 1 】

菌株ID#	供給源	英称	耐性プロファイル
ATCC 49775	ヒト	S. アウレウス	
MSS 1	ウシ	S. アウレウス	
MSS 2	ネコ	S. インターメディアウス	P
MSS 3	ネコ	S. アウレウス	P
MSS 4	未知	S. シュードインターメディアウス	
MSS 5	イヌ	S. インターメディアウス	P
MSS 6	ヒト	S. シュードインターメディアウス	
MSS 7	イヌ	S. シュードインターメディアウス	P
MSS 8	イヌ	コアグラールゼ陰性	P, Te
MSS 9	イヌ	S. インターメディアウス	
MSS 10	イヌ	S. インターメディアウス	

【 図 1 - 2 】

MRSA 17	ヒト	S. アウレウス	E, Enr, Gn, O, P, Tm
MRSA 18	ヒト	S. アウレウス	O, P, Tm
MRSA 19	ヒト	S. アウレウス	E, O, P, Te, Tm
MRSA 20	ヒト	S. アウレウス	Enr, O, P
MR-CNS 1	イヌ	コアグラールゼ陰性	Enr, Gn, O, P, Tm

C：クランダムイシシ、E：en－エンロフロキサシシ、Enr：エリスロマイシシ、Gn：ゲンタマイシシ、O：オキシサシシ、P：ペナシシ G、Te：テトラサイクリシ、Tm：トリメトプテム－スルファメトキサゾール

【 図 3 】

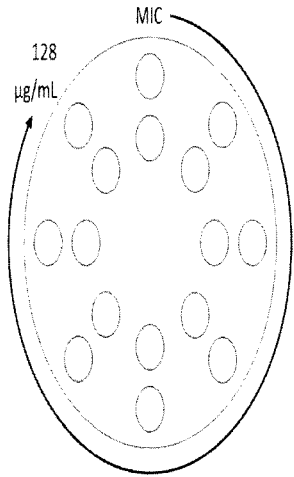


Figure 2：最小菌濃度試験。黒い部分は1.0 µL容量の配置を表す。矢印の方向は、フレート期間に沿って時系列に濃度が上昇していることを表している。

【 図 5 】

表4：アンヒシリンおよび5種の液體化合物についてのメチシリン感受性単離物のMIC₅₀、MIC₉₀およびMIC範囲

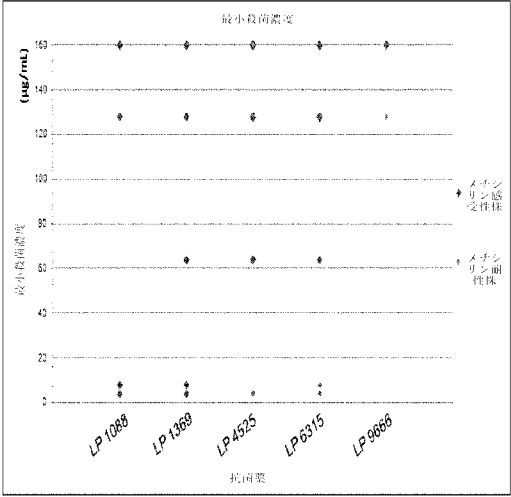
化合物	アンヒシリン	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	0.5	1	1	0.5	2	8
MIC ₉₀	16	2	2	1	4	64
MIC範囲	0.25 - 32	0.5 - 4	0.5 - 2	0.25 - 1	2 - 8	2 - >128

【 図 6 】

表5：アンヒシリンおよび5種の液體化合物についてのメチシリン耐性単離物のMIC₅₀、MIC₉₀およびMIC範囲

化合物	アンヒシリン	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	128	1	1	0.5	4	32
MIC ₉₀	>128	2	1	0.5	4	64
MIC範囲	8 - >128	1 - 2	0.5 - 2	0.25 - 1	2 - 16	4 - 128

【 図 7 】



メチシリン感受性株およびメチシリン耐性株に分離された個々の単菌株に関する最小殺菌濃度のグラフ。128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると示された個々のMIC値が試験された濃度範囲内（0.25～128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で得られなかった菌株を表す。

【 図 8 】

表 6：5 種の被験化合物についてのメチシリン感受性単菌株の MIC_{50} 、 MIC_{90} および MBC 範囲

化合物	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC_{50}	>128	64	>128	>128	>128
MIC_{90}	>128	>128	>128	>128	>128
MBC 範囲	4→>128	4→>128	64→>128	64→>128	128→>128

【 図 9 】

表 7：5 種の被験化合物についてのメチシリン耐性単菌株の MIC_{50} 、 MIC_{90} および化合物、MBC 範囲

化合物	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC_{50}	>128	>128	>128	128	>128
MIC_{90}	>128	>128	>128	>128	>128
MBC 範囲	128→>128	64→>128	4→>128	4→>128	128→>128

【 図 1 0 】

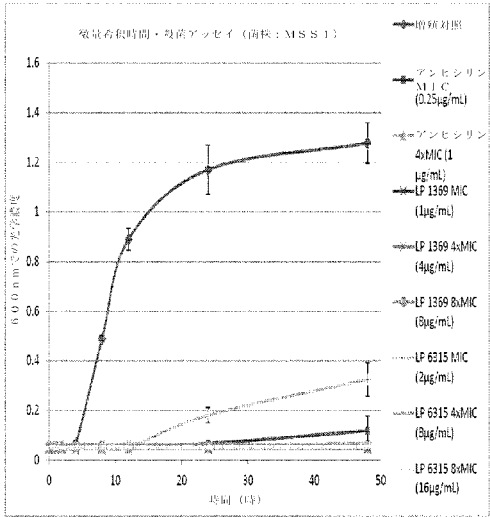


Figure 6：増殖曲線と比較した、様々な濃度のアンヒシリン、LP 1369 および LP 6315 を使用した 48 時間の MSS-1 の微量希釈時間・殺菌アッセイの光学濃度測定

【 図 1 3 】

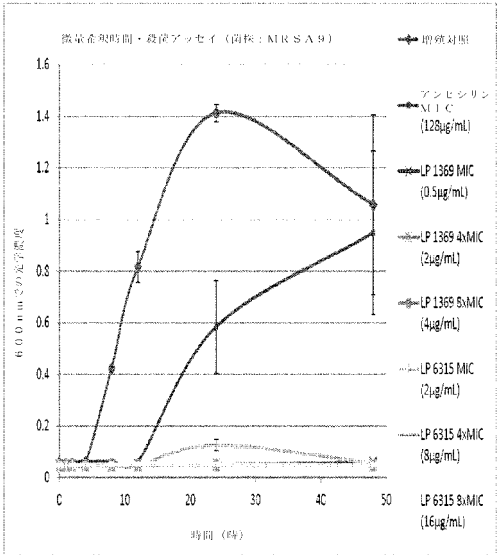


Figure 8：増殖曲線と比較した、様々な濃度のアンヒシリン、LP 1369 および LP 6315 を使用した 48 時間の MRS-9 の微量希釈時間・殺菌アッセイの光学濃度測定

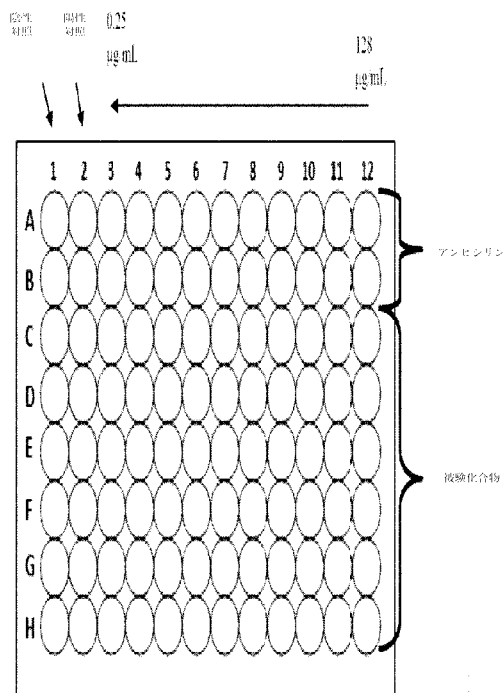
【図 2 2 - 1】

	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤
S1P1	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S2P2	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S3P3	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S4P4	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S5P5	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S6P6	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S7P7	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S8P8	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S9P9	陽性	R	R	S	R	R	R	R
S10P10	陽性	R	R	R	R	R	R	R
S11P11	陽性	R	R	R	R	S	I	S
S12P12	陽性	R	R	S	S	R	S	R
S13P13	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S14P14	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S15P15	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S16P16	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S17P17	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S18P18	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S19P19	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S20P20	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S21P21	陽性	S	S	S	S	S	S	S
S22P22	陽性	R	R	S	S	S	S	S
S23P23	陽性	R	R	S	R	S	I	S

【図 2 2 - 2】

	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤
S1P1	陽性	R	S	R	R	R	S	S	S
S2P2	陽性	S	R	S	S	R	S	I	S
S3P3	陽性	S	R	I	R	S	R	S	S
S4P4	陽性	I	R	R	R	S	S	S	S
S5P5	陽性	S	R	R	R	S	S	S	S
S6P6	陽性	S	R	I	R	S	S	S	S
S7P7	陽性	R	R	R	R	R	S	S	S
S8P8	陽性	I	R	R	R	S	S	S	S
S9P9	陽性	S	R	R	R	I	S	S	S
S10P10	陽性	S	R	I	R	S	S	S	S
S11P11	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S12P12	陽性	S	S	R	R	S	S	S	S
S13P13	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S14P14	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S15P15	陽性	S	S	I	I	S	S	S	S
S16P16	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S17P17	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S18P18	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S19P19	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S20P20	陽性	S	S	R	I	S	S	S	S
S21P21	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S22P22	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S
S23P23	陽性	S	S	S	S	S	S	S	S

【図 2 4】



【図 2 3】

	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤
1	S1P1	128	1	0.5	2
2	S2P2	128	0.5	0.25	1
3	S3P3	128	0.5	0.5	2
4	S4P4	128	0.5	0.25	1
5	S5P5	16	0.5	0.1	1
6	S6P6	64	0.5	0.25	1
7	S7P7	128	0.5	0.25	1
8	S8P8	128	0.5	0.25	1
9	S9P9	32	0.5	0.25	1
10	S10P10	64	1	0.25	1
11	S11P11	128	0.5	0.25	1
12	S12P12	32	0.5	0.25	1
13	S13P13	0.25	0.5	0.1	1
14	S14P14	1	1	0.25	2
15	S15P15	4	0.5	0.25	1
16	S16P16	0.25	0.5	0.25	1
17	S17P17	1	0.25	0.1	1
18	S18P18	4	0.25	0.25	1
19	S19P19	0.5	0.5	0.25	1
20	S20P20	4	0.5	0.25	1
21	S21P21	0.1	0.5	0.25	2
22	S22P22	8	0.5	0.25	2
23	S23P23	32	0.5	0.25	1

薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤
MIC50 (µg/ml)	32	0.5	0.25	1
MIC90 (µg/ml)	128	1	0.25	2
MIC モーメント (µg/ml)	128	0.5	0.25	1
MIC 範囲 (µg/ml)	0.1-128	0.25-1	0.1-0.25	1-2

【図 2 7】

	MIC	MBC
薬剤	MIC ₅₀	MIC ₉₀
LP1088	2	4
LP1369	2	8
LP4525	0.5	1
LP6315	2	8
LP9666	64	128
コントロール	0.25	0.25

注：X はコンフルエントな増殖を示す

【図 2 8】

	MIC	MBC
薬剤	MIC ₅₀	MIC ₉₀
LP1088	0.5	1
LP1369	2	4
LP4525	0.25	0.25
LP6315	0.25	0.25
LP9666	32	64
コントロール	0.25	0.25

注：X はコンフルエントな増殖を示す

【図 2 9】

	MIC	MBC
薬剤	MIC ₅₀	MIC ₉₀
LP1088	1	1
LP1369	2	4
LP4525	0.25	0.25
LP6315	0.25	0.25
LP9666	4	32
コントロール	0.5	0.5

注：X はコンフルエントな増殖を示す

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/35 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01) A61M 35/00 (2006.01) A61F 13/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, and MEDLINE; keywords: polyether ionophore, carboxyl polyether, polyether antibiotic, skin, topical, ointment, cream, dermis, salinomycin, lasalocid, narasin, maduramycin, monensin, laidlomycin, semduramycin, tetroneasin, alborixin, microbe, anti-biotic, anti-fungal, and related terms.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"I" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 28 February 2014	Date of mailing of the international search report 28 February 2014	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pet@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer Michael Amen AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832083	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2014/000101
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/088965 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, ET AL.) 30 October 2003 See, in particular: Abstract; page 1, paragraph 1; page 3, paragraphs 3 and 4; page 7, paragraphs 1 and 2; page 6, paragraphs 2 and 5; page 7-8, bridging table; page 9, paragraph 3; page 28-29, bridging paragraph to page 30, paragraph 3; page 35-36 bridging paragraph; page 38, paragraph 2; page 51, paragraphs 1-2; and Examples 1-10 and 42-77.	1-41
X	WO 2006/081327 A2 (UNIVERSITY OF VERMONT AND STATE AGRICULTURAL COLLEGE) 03 August 2006 See, in particular: Abstract; page 12, paragraph 2 to page 13, paragraph 4; page 14, paragraph 1; page 15, paragraph 1; page 53, paragraph 1; page 54, paragraph 1; and Table 1.	1-9, 11, 15-36, and 38
X	EP 0 294 538 A2 (SO PHARMACHIM) 14 December 1988 See, in particular: Paragraphs [0002]; [0006]; [0007]; and Examples 1, 2, 4, and 5 as translated from http://worldwide.espacenet.com .	1, 3, 4, 6-8, 15-18, 26-32, 34, and 35
X	US 3,873,693 A (MEYERS, E., ET AL.) 25 March 1975 See, in particular: Column 3, lines 21-29; and column 6, lines 33-46.	1, 3, 4, 6, 9, 10, 12, 15-18, 26-32, 36, 37, and 39
X	WO 2008/075207 A2 (FOAMIX LTD.) 26 June 2008 See, in particular: Abstract; and paragraphs [0009]; [0010]; [0016]; [0041]; [0043]; [0048]; [0127]; [0133]; [0153]; [0154]; [0163]; [0166]; [0185]; [0193]; [0286]; and [0293].	1-6, 9-12, 15-27, 29-33, and 36-39
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2014/000101

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: **42 and 43**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No.
	PCT/AU2014/000101
Supplemental Box	
<p data-bbox="443 564 1161 586">Continuation of Box II</p> <p data-bbox="443 586 1161 611">The claims do not comply with Rule 6.2(a) because they rely on references to the description and/or drawings.</p>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2003/088965 A1	30 Oct 2003	CA 2481088 A1	30 Oct 2003
		CN 1646124 A	27 Jul 2005
		CN 1646124 B	26 May 2010
		EP 1496899 A1	19 Jan 2005
		HK 1080747 A1	15 Apr 2011
		JP 2005526111 A	02 Sep 2005
		MX PA04009515 A	26 Jul 2005
		US 2004058855 A1	25 Mar 2004
		WO 03088965 A1	30 Oct 2003
WO 2006/081327 A2	03 Aug 2006	WO 2006081327 A2	03 Aug 2006
EP 0 294 538 A2	14 Dec 1988	DK 10188 A	12 Dec 1988
		EP 0294538 A2	14 Dec 1988
		EP 0294538 B1	29 Jul 1992
		JP H0193524 A	12 Apr 1989
US 3873693 A	25 Mar 1975	DE 2506986 A1	18 Sep 1975
		FR 2263779 A1	10 Oct 1975
		FR 2263779 B1	30 Jun 1978
		GB 1494449 A	07 Dec 1977
		JP S50126894 A	06 Oct 1975
		US 3873693 A	25 Mar 1975
WO 2008/075207 A2	26 Jun 2008	AU 2003279493 B2	20 Aug 2009
		AU 2004261063 A1	10 Feb 2005
		AU 2004266502 A1	03 Mar 2005
		AU 2004266502 B2	23 Sep 2010
		AU 2004313285 A1	29 Sep 2005
		AU 2004321183 A1	12 Jan 2006
		AU 2004321183 B2	03 Jun 2010
		AU 2005204341 A1	17 Nov 2005
		AU 2005204347 A1	10 Aug 2006
		AU 2006201878 A1	27 Sep 2007
		AU 2006273697 A1	01 Feb 2007
		AU 2006283225 A1	01 Mar 2007
		AU 2006298442 A1	12 Apr 2007
		AU 2006313443 A1	18 May 2007
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2014/000101	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		AU 2006339311 A1	07 Sep 2007
		AU 2006339311 A2	07 Sep 2007
		AU 2007355106 A1	18 Dec 2008
		AU 2007356328 A1	15 Jan 2009
		AU 2009211147 A1	13 Aug 2009
		AU 2010219295 A1	23 Sep 2010
		AU 2010219295 B2	07 Jun 2012
		BR 0314916 A	16 Aug 2005
		BR PI0412975 A	03 Oct 2006
		BR PI0417287 A	13 Mar 2007
		BR PI0612428 A2	09 Nov 2010
		BR PI0612429 A2	09 Nov 2010
		BR PI0612448 A2	23 Nov 2010
		CA 2502986 A1	06 May 2004
		CA 2534372 A1	10 Feb 2005
		CA 2536482 A1	03 Mar 2005
		CA 2549505 A1	12 Jan 2006
		CA 2565754 A1	28 Oct 2005
		CA 2602042 A1	28 Jun 2007
		CA 2606933 A1	01 Feb 2007
		CA 2609948 A1	01 Mar 2007
		CA 2609953 A1	12 Apr 2007
		CA 2610662 A1	18 May 2007
		CA 2611577 A1	07 Sep 2007
		CA 2711703 A1	16 Jul 2009
		CA 2714015 A1	13 Aug 2009
		CA 2776692 A1	03 Mar 2005
		CN 1713891 A	28 Dec 2005
		CN 1856294 A	01 Nov 2006
		CN 101267804 A	17 Sep 2008
		EP 1556009 A2	27 Jul 2005
		EP 1663148 A2	07 Jun 2006
		EP 1670435 A2	21 Jun 2006
		EP 1699433 A2	13 Sep 2006
		EP 1768648 A1	04 Apr 2007
		EP 1863447 A2	12 Dec 2007
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 1865923 A2	19 Dec 2007
		EP 1888032 A2	20 Feb 2008
		EP 1890679 A2	27 Feb 2008
		EP 1893396 A2	05 Mar 2008
		EP 1919448 A2	14 May 2008
		EP 1919449 A2	14 May 2008
		EP 1942870 A2	16 Jul 2008
		EP 2029106 A2	04 Mar 2009
		EP 2051697 A2	29 Apr 2009
		EP 2073794 A2	01 Jul 2009
		EP 2097065 A2	09 Sep 2009
		EP 2257276 A2	08 Dec 2010
		EP 2422768 A2	29 Feb 2012
		EP 2494959 A1	05 Sep 2012
		FR 2884713 A1	27 Oct 2006
		IL 168399 A	29 Dec 2011
		IL 173094 A	29 Feb 2012
		JP 2006505583 A	16 Feb 2006
		JP 2007503428 A	22 Feb 2007
		JP 2007508243 A	05 Apr 2007
		JP 2007516265 A	21 Jun 2007
		JP 2008539222 A	13 Nov 2008
		JP 2008540508 A	20 Nov 2008
		JP 2008540509 A	20 Nov 2008
		JP 2008540511 A	20 Nov 2008
		KR 20050083826 A	26 Aug 2005
		KR 101108439 B1	31 Jan 2012
		KR 20060113657 A	02 Nov 2006
		MX PA05004278 A	05 Oct 2005
		MX PA06001381 A	19 May 2006
		MX PA06002163 A	22 May 2006
		MX PA06006923 A	04 Sep 2006
		MX 2007014101 A	13 Feb 2009
		NZ 540166 A	29 Jun 2007
		US 2006275221 A1	07 Dec 2006
		US 7645803 B2	12 Jan 2010
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2005074414 A1	07 Apr 2005
		US 7700076 B2	20 Apr 2010
		US 2006275218 A1	07 Dec 2006
		US 7704518 B2	27 Apr 2010
		US 2005031547 A1	10 Feb 2005
		US 7820145 B2	26 Oct 2010
		US 2007280891 A1	06 Dec 2007
		US 8114385 B2	14 Feb 2012
		US 2007253911 A1	01 Nov 2007
		US 8119109 B2	21 Feb 2012
		US 2007020304 A1	25 Jan 2007
		US 8119150 B2	21 Feb 2012
		US 2010266510 A1	21 Oct 2010
		US 8362091 B2	29 Jan 2013
		US 2010284938 A1	11 Nov 2010
		US 8435498 B2	07 May 2013
		US 2008299220 A1	04 Dec 2008
		US 8486374 B2	16 Jul 2013
		US 2005244342 A1	03 Nov 2005
		US 8486376 B2	16 Jul 2013
		US 2011002857 A1	06 Jan 2011
		US 8518378 B2	27 Aug 2013
		US 2005069566 A1	31 Mar 2005
		US 2005075407 A1	07 Apr 2005
		US 2005186142 A1	25 Aug 2005
		US 2005205086 A1	22 Sep 2005
		US 2005232869 A1	20 Oct 2005
		US 2005271596 A1	08 Dec 2005
		US 2005271598 A1	08 Dec 2005
		US 2006018937 A1	26 Jan 2006
		US 2006140984 A1	29 Jun 2006
		US 2006193789 A1	31 Aug 2006
		US 2006233721 A1	19 Oct 2006
		US 2006269485 A1	30 Nov 2006
		US 2007020213 A1	25 Jan 2007
		US 2007292355 A1	20 Dec 2007
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2007292359 A1	20 Dec 2007
		US 2007292461 A1	20 Dec 2007
		US 2008031907 A1	07 Feb 2008
		US 2008044444 A1	21 Feb 2008
		US 2008050317 A1	28 Feb 2008
		US 2008063607 A1	13 Mar 2008
		US 2008069779 A1	20 Mar 2008
		US 2008138293 A1	12 Jun 2008
		US 2008138296 A1	12 Jun 2008
		US 2008152596 A1	26 Jun 2008
		US 2008206155 A1	28 Aug 2008
		US 2008206159 A1	28 Aug 2008
		US 2008206161 A1	28 Aug 2008
		US 2008253973 A1	16 Oct 2008
		US 2008260655 A1	23 Oct 2008
		US 2008292560 A1	27 Nov 2008
		US 2008317679 A1	25 Dec 2008
		US 2009180970 A1	16 Jul 2009
		US 2010111879 A1	06 May 2010
		US 2010221195 A1	02 Sep 2010
		US 2011097279 A1	28 Apr 2011
		US 2012148503 A1	14 Jun 2012
		US 2012156144 A1	21 Jun 2012
		US 2012237453 A1	20 Sep 2012
		US 2013164225 A1	27 Jun 2013
		US 2013183250 A1	18 Jul 2013
		US 2013183251 A1	18 Jul 2013
		US 2013189193 A1	25 Jul 2013
		US 2013189195 A1	25 Jul 2013
		US 2013189196 A1	25 Jul 2013
		US 2013195769 A1	01 Aug 2013
		US 2013295022 A1	07 Nov 2013
		WO 2004037225 A2	06 May 2004
		WO 2005011567 A2	10 Feb 2005
		WO 2005018530 A2	03 Mar 2005
		WO 2006003481 A2	12 Jan 2006
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000101	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		WO 2006131784 A1	14 Dec 2006
		WO 2007007198 A2	18 Jan 2007
		WO 2007007208 A2	18 Jan 2007
		WO 2007012977 A2	01 Feb 2007
		WO 2007023396 A2	01 Mar 2007
		WO 2007039825 A2	12 Apr 2007
		WO 2007054818 A2	18 May 2007
		WO 2007072216 A2	28 Jun 2007
		WO 2007085899 A2	02 Aug 2007
		WO 2007085902 A2	02 Aug 2007
		WO 2007099396 A2	07 Sep 2007
		WO 2007102052 A2	13 Sep 2007
		WO 2008038140 A2	03 Apr 2008
		WO 2008038147 A2	03 Apr 2008
		WO 2008075207 A2	26 Jun 2008
		WO 2008110872 A2	18 Sep 2008
		WO 2008152444 A2	18 Dec 2008
		WO 2009007785 A2	15 Jan 2009
		WO 2009087578 A2	16 Jul 2009
		WO 2009098595 A2	13 Aug 2009
		ZA 200502171 A	28 Mar 2007
		ZA 200502180 A	28 Jun 2006
		ZA 200503298 A	30 Aug 2006
		ZA 200507018 A	27 Feb 2008
		ZA 200507019 A	27 Feb 2008
		ZA 200706383 A	31 Dec 2008
		ZA 200710619 A	26 Aug 2009
		ZA 200710621 A	25 Mar 2009
		ZA 200711243 A	25 Mar 2009
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
	A 6 1 P 31/04	

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

(72)発明者 ペイジ , スティーブン
オーストラリア国 , ニュー サウス ウェールズ 2 0 4 2 , ニュータウン , 5 5 キャンベル
ストリート

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA19 MA17 MA22 MA28 MA47 MA58 MA59 MA63 MA70
NA05 NA14 ZB351 ZB352
4C086 AA01 AA02 BC42 BC73 CA02 EA09 EA15 MA01 MA02 MA04
MA17 MA22 MA28 MA47 MA58 MA59 MA63 MA70 NA05 NA14
ZB35