

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6803382号
(P6803382)

(45) 発行日 令和2年12月23日 (2020. 12. 23)

(24) 登録日 令和2年12月2日 (2020. 12. 2)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/155	(2006. 01)	A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	47/10	(2006. 01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12	(2006. 01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2006. 01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/18	(2006. 01)	A 6 1 K	47/18

請求項の数 28 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-523379 (P2018-523379)
(86) (22) 出願日	平成28年7月22日 (2016. 7. 22)
(65) 公表番号	特表2018-532762 (P2018-532762A)
(43) 公表日	平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/043543
(87) 国際公開番号	W02017/019499
(87) 国際公開日	平成29年2月2日 (2017. 2. 2)
審査請求日	平成30年3月23日 (2018. 3. 23)
(31) 優先権主張番号	62/196, 424
(32) 優先日	平成27年7月24日 (2015. 7. 24)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	515257519
	テレフレックス メディカル インコーポ レイテッド
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 5 6 0 モリスヴィル カリントン ミ ル ブールヴァード 3 0 1 5
(74) 代理人	100094569
	弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100088694
	弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100103610
	弁理士 ▲吉▼田 和彦
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外科的用途のための抗菌性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚表面上または患者の手術部位の表面上にアレキシジンの膜を形成するための抗菌性組成物であって、該抗菌性組成物は唯一の抗菌剤としての 0. 0 1 質量%から 2. 0 質量%のアレキシジン、溶媒および 1 種または複数の賦形剤または添加剤を含み、担体ポリマーを含まず、皮膚表面上または患者の手術部位の表面上にアレキシジンの膜を形成する抗菌性組成物。

【請求項 2】

溶媒が、水、アルコールまたはこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 3】

アルコールが、イソプロパノール、エタノールまたはメタノールである、請求項 2 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 4】

賦形剤または添加剤が、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、サッカリンナトリウム、フェノキシエタノール、ヒドロキシベンゾエート、スルホベタインおよびエチレングリコールからなる群から選択される、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 5】

賦形剤または添加剤が、酸化防止剤を含む、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載

の抗菌性組成物。

【請求項 6】

酸化防止剤が、ビタミン E を含む、請求項 5 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 7】

手術部位感染の原因であるグラム陽性菌、グラム陰性菌および真菌病原体に対する、広域スペクトルの抗菌効果を有する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 8】

黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) などのブドウ球菌 (*Staphylococcus*) 種、カンジダ (*Candida*) 種、緑膿菌、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 種、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) などのクレブシエラ (*Klebsiella*) 種、プロビデンシア・スチュアルティイ (*Providencia stuartii*)、プロテウス・ミラビリス、エンテロバクター (*Enterobacter*) 種、アシネトバクター (*Acinetobacter*) 種ならびに大腸菌 (*Escherichia coli*) に対する抗菌効果を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

10

【請求項 9】

黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、カンジダ種、緑膿菌、エンテロコッカス種、肺炎桿菌、プロビデンシア・スチュアルティイ、プロテウス・ミラビリス、エンテロバクター種、アシネトバクター種および大腸菌に対する最小阻止濃度を超える濃度でアレキシジンを含む、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

20

【請求項 10】

抗菌剤として同量のクロルヘキシジンを含むこと以外は同じ抗菌性組成物よりも高い抗菌効果を有する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 11】

抗菌剤として同量のクロルヘキシジンを含むこと以外は同じ抗菌性組成物よりも、微生物耐性を生じる可能性はるかに低い、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 12】

創傷治癒を促進する、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

30

【請求項 13】

紅斑、静脈炎および内膜過形成などの炎症反応の低減を助ける、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 14】

抗菌剤として同量のクロルヘキシジンを含むこと以外は同じ抗菌性組成物よりも、過敏症およびアレルギーなどの副作用を引き起こす可能性はるかに低い、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 15】

低アレルギー性である、請求項 1 から 14 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

40

【請求項 16】

患者の手術部位上に注入、吸収、浸透、コーティング、付着される、請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 17】

患者の手術部位が、皮膚表面、開放創または体腔を含む、請求項 1 から 16 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 18】

患者の手術部位が、内部組織を含む、請求項 1 から 17 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 19】

50

手術の準備において、患者用の浴を調製するために使用される、請求項 1 から 1 7 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 0】

入浴剤もしくはシャワー用添加剤、液体石鹸、手術スクラブまたは皮膚洗浄剤である、請求項 1 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 1】

抗菌性組成物を患者の手術部位に適用するステップ、および患者の手術部位を乾燥するステップによって患者の手術部位が消毒される、請求項 1 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 2】

抗菌性組成物を患者の手術部位に適用するステップが、抗菌性組成物を患者の皮膚表面に直接適用して手術部位を消毒するステップを含む、請求項 2 1 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 3】

手術部位を乾燥するステップが、手術部位上の抗菌性組成物を蒸発させるステップ、または溶媒を除去するステップを含み、ある量のアレキシジンが手術部位の表面上に残り、手術部位に抗菌効果をもたらす、請求項 2 1 に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 4】

皮膚を拭き消毒するため、皮膚洗浄ワイプを湿らせるために用いられる、請求項 1 から 1 7 および 2 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 5】

膀胱、泌尿生殖器、腸、腹腔または腹腔を消毒するために使用される、請求項 1 から 1 8 および 2 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 6】

抗菌組成物が界面活性剤をさらに含む、請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 7】

抗菌組成物が手術スクラブとして用いるのに適したスポンジに組み込まれる、請求項 1 から 1 5 および 2 0 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【請求項 2 8】

抗菌組成物がスクラブブラシに組み込まれ、手術スクラブとして用いるのに適する、請求項 1 から 1 5 および 2 0 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、一般に、抗菌性組成物および消毒する方法、より詳細には、手術器具および患者の手術部位を消毒するための、アレキシジンを含む抗菌性組成物、ならびに自己消毒特性を有する手術器具を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

局所抗菌剤による皮膚の手術前準備は、外科的処置中または手術後の治療処置および維持管理中に、患者が病院内感染する可能性を減少させるために必要である。典型的には、医療従事者、例えば、手術前準備をする看護師が、外科的処置の前に、局所抗菌剤を手術部位に適用する。同様に、皮膚を破る外科用具（すなわち、開創器、鉗子、外科用ラック、メス、手術刀、ハサミなど）は、手術部位において皮膚を貫通するか、または静脈系に達する前に消毒されることが必要不可欠である。医療従事者は、典型的には、当技術分野で周知の、熱、ガスまたはガンマ線照射による殺菌法を使用して、これらの道具を殺菌する。あるいは、このような殺菌技術が利用できない場合、医療従事者は使用前に、抗菌溶液、例えば、アルコールを道具に適用するか、またはこれらに道具を沈めることによって、これらの道具を消毒する場合がある。このような処理により、微生物の増殖を妨げるか、または創傷、外科的切開もしくは針穿刺部位を消毒することによって、その部位または

10

20

30

40

50

血流内における感染率を減少させる。

潜在的な病原体は、通常、皮膚および酸外套が無傷なままである場合、身体に進入することができない。しかしながら、皮膚バリアの完全性が外科的処置中に破られると、手術部位または創傷が微生物に曝露し、患者の感染の危険性が増加する可能性がある。したがって、標準的な外科的処置では、手術の前に手術部位において皮膚を消毒して、患者の感染の危険性を減少させることが要求される。手術後に、創傷部位を非感染の状態に保つことも要求される。したがって、当技術分野において、非常在および常在微生物を素早く死滅させるとともに、手術または外科的処置全体を通して、さらには手術後まで持続する抗菌活性をもたらす局所用薬剤へのニーズが存在する。

さらに、手術器具は、しばしば患者の身体内に埋め込まれ、手術後数時間およびさらには数日間、そのまま残される。しかしながら、これらの手術器具の埋込みは、患者に感染の危険性の増加をもたらす。結果として、これらの手術器具が、手術の前に消毒されるだけでなく、手術中および埋込み後に持続する抗菌活性をもたらすことができることへの圧倒的な関心が存在する。したがって、抗菌および自己消毒機能を有する手術器具が、手術後感染を防ぐために有用であり、このことは、炎症反応の低減およびより速い治癒も助け得る。

【0003】

多くの組成物が、手術器具および手術部位を消毒するために開発されている。例えば、クロルヘキシジンは、局所皮膚消毒薬、創傷閉鎖システムおよび創傷ケア製品を含む、多くの消毒液において、抗菌剤として一般に使用されている。クロルヘキシジンは、これらの用途の消毒液において、ある程度有用ではあるが、クロルヘキシジンにはいくつかの重大な欠点がある。例えば、クロルヘキシジンは増感剤として機能し得ることが公知であり、稀に、急性アナフィラキシーの形で即時の過敏症を引き起こすことがある。別の欠点は、クロルヘキシジンが、広域スペクトルの消毒薬として機能するためには、より高濃度で存在しなければならないことである。より高濃度のクロルヘキシジンは、一部の患者に皮膚刺激またはアレルギー反応を引き起こし得る。さらに、クロルヘキシジンは、一部の微生物に対して効果的でない場合があり、かつ／または微生物を素早く死滅させない場合がある。したがって、抗菌活性がより高レベルであり、患者の組織への毒性がより低い、改善された消毒液への満たされていないニーズが存在する。

アレキシジンは、口腔および眼科（例えば、コンタクトレンズの洗浄および消毒用）用途のすすぎ液において抗菌剤として広く使用されている消毒薬であり、典型的にはソフトコンタクトレンズでの使用では約100 ppm以下のレベルで、種々の製品において商品化されている。口腔用消毒薬として、アレキシジンの典型的な濃度は、約1%である。一般に、安全性および使い心地のための十分な余裕をもたらすために、信頼性のある消毒薬と矛盾しない、可能な最低レベルの抗菌剤を提供することが望ましい。今日まで、アレキシジンは、手術器具もしくは手術部位を消毒するため、または手術後の部位感染を減少させるための抗菌剤として使用されていない。

【0004】

アレキシジンおよびクロルヘキシジンの両方が、ビスビグアニドとして公知の抗菌剤である。両方の抗菌剤が、ビグアニドおよびヘキサメチレン構造を有する。しかしながら、アレキシジンは、クロロフェニル末端基の代わりにエチルーヘキシル末端基を有することで、クロルヘキシジンとは異なる。この構造的な違いのため、アレキシジンは、微生物の細胞膜において脂質相分離およびドメインを生じさせることが示されている。微生物の膜におけるドメインの形成により、アレキシジンは、クロルヘキシジンと比較して著しく速い膜透過性の変化を引き起こすことが可能になり、より迅速な殺菌効果をもたらす。アレキシジンの迅速な微生物作用により、素早い消毒が要求される状況（すなわち、緊急外傷手術の前の皮膚の準備）において、ならびに手術後の長期の抗菌保護の提供において利用され得る皮膚消毒薬組成物で、アレキシジンはとりわけ有益になる。アレキシジンは、抗がん剤としてアポトーシスを促進すること、ならびに迅速な創傷治癒を助け得る、抗炎症および抗糖尿病特性を有することも示されている。さらに、アレキシジンは、クロルヘキ

シジンと比較して、I g E（イムノグロブリンE）媒介過敏症を引き起こす危険性が有意に低いことも示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、本明細書に開示の抗菌性組成物および方法は、手術部位および手術器具のための現在利用できる抗菌性組成物の欠点のうちの1つまたは複数を、アレキシジンを使用することによって克服することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示の一態様によれば、手術器具または手術部位を消毒するために使用される抗菌性組成物が開示される。抗菌性組成物は、アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび1種または複数の賦形剤または添加剤を含む。抗菌性組成物は、適用可能な場合、外科用具または手術器具への表面適用として使用され得る。

本開示の別の態様によれば、手術器具を消毒する方法が開示される。本方法は、抗菌性組成物を、手術器具の少なくとも一部分に適用するステップ、および手術器具を乾燥するステップを含む。抗菌性組成物は、アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび1種または複数の賦形剤または添加剤を含む。

本開示の別の態様によれば、手術器具をコーティングして、手術器具に抗菌特性をもたらす方法が開示される。本方法は、アレキシジンを含む抗菌性組成物を、手術器具の少なくとも一部分に適用するステップ、および手術器具を乾燥するステップを含む。抗菌性組成物は、アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび1種または複数の賦形剤または添加剤を含む。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】本開示の態様に従う例4における抗菌縫合糸の、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）を使用した阻止域アッセイにおいて得られた、1日目の阻止域の結果を示す写真画像である。

【図2】本開示の態様に従う例4における抗菌剤縫合糸の、黄色ブドウ球菌を使用した阻止域アッセイにおいて得られた、7日目の阻止域の結果を示す写真画像である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本方法および器具を開示および記載する前に、方法および器具が、具体的な合成方法、具体的な構成要素または特定の組成物に限定されないことが理解されるべきである。本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することは意図されないことも理解されるべきである。

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、文脈が特に明らかに規定しない限り、複数の指示物も含む。範囲は、「約」1つの特定の値からおよび／または「約」別の特定の値までとして、本明細書において表され得る。このような範囲が表される場合、別の実施形態には、1つの特定の値からおよび／または他の特定の値までが含まれる。同様に、値が近似値として表される場合、先行詞「約」の使用によって、特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるであろう。範囲のそれぞれの端値は、もう一方の端値との関係において、およびもう一方の端値と独立してのいずれにおいても重要であることがさらに理解されるであろう。

「任意選択の」または「～てもよい」とは、続いて記載される事象または状況が生じてもよく、生じなくてもよいこと、ならびに記載が、前記事象または状況が生じる事例および生じない事例を含むことを意味する。

【0009】

本明細書の記載および特許請求の範囲を通して、語「含む（comprise）」、な

10

20

30

40

50

らびに「含むこと (comprising)」および「含む (comprises)」などの、この語の変化形とは、「含む (including) が、限定されないこと」を意味し、例えば、他の添加剤、構成要素、整数またはステップを除外することは意図されない。「例示的な」とは、「～の例」を意味し、好ましいまたは理想的な実施形態の指示を伝達することは意図されない。「～などの」は、限定的な意味では使用されず、説明の目的で使用される。

本明細書において使用される場合、用語「アレキシジン」には、アレキシジン、アレキシジン塩基、アレキシジン塩酸塩、アレキシジン二塩酸塩、アレキシジンモノアセテート、アレキシジンジアセテート、アレキシジグルコネート、アレキシジンジグルコネートおよびこれらの混合物が含まれる。一般に、抗菌性組成物において使用されるアレキシジンは、アレキシジンを製造するための、当技術分野で公知の方法のうちの任意のものによって調製され得る。

10

【0010】

本明細書において使用される場合、用語または句「消毒」または「消毒すること」とは、一態様では、限定なしに、微生物の胞子を含む材料からの、生きた微生物の駆除および除去を指すこともある。用語「消毒」および「消毒すること」とは、限定なしに、生きた微生物およびそれらの胞子の減少も指すこともあり、すべての生きた微生物およびそれらの胞子の完全な除去は必ずしも意味しない。

本明細書において使用される場合、用語または句「抗菌剤」とは、一態様では、限定なしに、微生物の胞子を含む材料からの、生きた微生物の駆除および除去を担うか、または引き起こす薬剤を指すこともある。抗菌剤は、限定なしに、生きた微生物およびそれらの胞子の減少をもたらす薬剤も指すこともあり、すべての生きた微生物およびそれらの胞子の完全な除去は必ずしも意味しない。

20

本明細書において使用される場合、本明細書において使用される用語「手術器具」とは、組織もしくは骨を整形、切断もしくは形成するかのいずれかのために手術中に使用されるか、または組織もしくは骨内に埋め込まれるかもしくは別法で残される、任意の機具または道具を広く意味することが意図される。本開示における使用のための外科用具の例には、種々の鉗子、咬合器、拡張器、外套針、開創器、止血鉗子、縫合糸、組織クランプおよび把針器が含まれる。外科用具には、ドリル、リーマー、インプラント、骨接合板、メス、ネジなども含まれ得る。

30

本明細書において使用される場合、用語「賦形剤」とは、組成物に安定性をもたらす、および／または所望の流動特性を達成する目的で、抗菌性組成物に添加される非治療剤を指す。本開示における使用のための賦形剤の例には、種々の合成ポリマー、タンパク質、デンプン、セルロースなどの結合剤または保存料が含まれる。

【0011】

本明細書において使用される場合、用語「添加剤」とは、治療剤の改変されたコーティング特性ならびに／または制御および延長された送達をもたらす目的で、抗菌性組成物に添加される非治療剤を指す。本開示における使用のための添加剤の例には、酢酸エチルなどの溶媒、または I r g a n o x (登録商標) E 2 0 1 (ビタミン E) などの酸化防止剤が含まれる。

40

本明細書において使用される場合、用語「低アレルギー性の」とは、アレルギー反応が低減されているか、またはアレルゲンへの過敏性応答を引き起こす傾向が低減されていることを指し、I g E (イムノグロブリン E) 抗体によって媒介され得る。

本明細書において使用される場合、用語「ビタミン E」には、アルファ、ベータ、ガンマおよびデルタトコフェロール、ならびにこれらの誘導体およびコンジュゲートが含まれる。ビタミン E には、アルファ、ベータ、ガンマおよびデルタトコフェロール、ならびにこれらの誘導体およびコンジュゲートの組合せが含まれ得る。

本明細書において使用される場合、用語、「埋込み型」とは、身体の血管内などの身体内の位置に部分的にまたは完全に配置される手術器具を指す。さらに、用語「埋込み」および「埋め込まれた」とは、身体の血管または筋肉内などの身体内の位置への、部分的ま

50

たは完全な、手術器具の配置を指す。

【0012】

本明細書において使用される場合、用語または句「手術部位」とは、一態様では、限定なしに、手術患者における、外科的処置が実施される正確な位置を指し得る。あるいは、用語「手術部位」とは、限定なしに、外科的処置が実施される正確な位置に十分近いか、または近接した、手術患者における所定の位置を指し得る。

本明細書において使用される場合、用語「最小阻止濃度」および「MIC」は、交換可能に使用され、それ未満では細菌増殖が阻止されない、所与の培養培地中の抗菌剤の最小濃度を指す。

本明細書において使用される場合、用語「最小殺菌濃度」または「MBC」は、交換可能に使用され、それ未満では細菌増殖が除去されない、所与の培養培地中の抗菌剤の最小濃度を指す。

本開示の方法およびシステムを実施するために使用することのできる構成要素が開示される。これらのおよび他の構成要素が本明細書において開示され、これらの構成要素の組合せ、部分集合、相互作用、群などが開示される場合、種々の個別のおよび集合的な組合せならびにこれらの順列それぞれへの具体的な言及が明示的に開示され得なくとも、それぞれは、すべての方法およびシステムについて、本明細書において具体的に企図および記載されることが理解される。これは、本開示の方法におけるステップを含むがこれに限定されない、本出願のすべての態様に当てはまる。したがって、実施することができる種々の追加のステップが存在する場合、これらの追加のステップのそれぞれは、本開示の方法の任意の具体的な実施形態または実施形態の組合せにより実施され得ることが理解される。

【0013】

本方法および器具は、以下の、好ましい実施形態の詳細な説明およびそこに含まれる例、ならびに図面およびそれらの前述および以下の説明を参照することによって、より容易に理解され得る。

数（例えば、量、温度など）に関して、正確性を確保するよう努めているが、いくらかの誤差および偏差が考慮されるべきである。特に示さない限り、部は質量部であり、温度は、単位℃であるか、または周囲温度であり、圧力は大気圧であるか、またはそれに近い。

抗菌性組成物

本開示は、医療用および非医療用用途のための抗菌性組成物においてアレキシジンを使用する。例えば、本明細書に開示の抗菌性組成物は、外科的処置において使用される手術器具を消毒するために使用され得る。抗菌性組成物は、手術器具に自己消毒特性をもたらし、またはこれらの特性を有するこのような器具を製造するためにも使用され得る。さらに、抗菌性組成物は、手術の前に患者の手術部位を消毒するか、または皮膚全般を洗浄および消毒するために使用され得る。

【0014】

本開示のある特定の態様では、抗菌性組成物は、アレキシジン、賦形剤または添加剤、溶媒および任意選択の担体ポリマーを含み得る。抗菌性組成物は、抗菌性組成物がどのように使用されるかに応じて、種々の形態であり得る。一態様では、これらの形態には、溶液、ゲル、懸濁液または固体分散体が含まれ得る。

本明細書に開示の抗菌性組成物は、種々の微生物に対して、驚くべきかつ予想外の広域スペクトル活性を示す。特に、アレキシジンを含む本開示の抗菌性組成物から得られる抗菌効果は、クロルヘキシジンを含む比較抗菌性組成物から得られる結果をはるかに超える。

一態様では、抗菌性組成物は、感染の原因であるグラム陽性菌、グラム陰性菌および真菌病原体に対する、広域スペクトルの抗菌効果を有する。例えば、抗菌性組成物は、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）などのグラム陰性菌またはカンジダ・アルビカンス（*Candida albica*

n s)などの真菌に対して、様々な程度に効果的である。したがって、本明細書に記載の抗菌性組成物を使用する方法は、これらの微生物によって引き起こされる感染を防ぐために提供され得る。

【0015】

抗菌性組成物は、種々の治療剤をさらに含み得る。一態様では、抗菌性組成物は、創傷治癒を促進し得る。創傷治癒は、アレキシジン単独で、または、創傷治癒を促進することが当技術分野で公知の他の好適な薬剤を抗菌性組成物中に組み込むことによって、達成し得る。さらに、抗菌性組成物は、手術器具の表面上でのバイオフィルムの形成も防ぎ得る。

本明細書に開示の抗菌性組成物に関する驚くべきかつ予想外の発見は、これが、特にクロルヘキシジンに基づく抗菌性組成物と比較して、低アレルギー性であることが示されたことである。別の態様では、抗菌性組成物は、過敏症およびアレルギーなどの副作用を引き起こす可能性も低い場合がある。アレルギー反応および応答の検出のための方法および器具は、その内容がそれらのすべてにおいて参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2014/0187892号に記載されている。ある特定の態様では、抗菌性組成物は、紅斑、静脈炎および内膜過形成などの炎症反応の低減も助け得る。

アレキシジン

抗菌性組成物は、アレキシジン、アレキシジン塩基、アレキシジン塩酸塩、アレキシジン二塩酸塩、アレキシジンモノアセテート、アレキシジンジアセテート、アレキシジングルコネートまたはアレキシジンジグルコネートのうちの1つまたは複数を含み得る。一般に、抗菌性組成物において使用されるアレキシジンは、アレキシジンを製造するための、当技術分野で公知の方法のうちの任意のものによって調製され得る。

【0016】

本開示の抗菌性組成物の1つの利点は、クロルヘキシジンなどの他の抗菌剤よりも低い濃度のアレキシジンを使用して、より高い抗菌効果が達成されることである。一態様では、抗菌性組成物は、0.0001質量%~4.0質量%の範囲の濃度のアレキシジンを有し得る。別の態様では、抗菌性組成物は、0.01質量%~2.0質量%の範囲の濃度のアレキシジンを有し得る。別の態様では、抗菌性組成物は、少なくとも約0.05質量%の濃度のアレキシジンを有し得る。しかしながら、抗菌性組成物中のアレキシジンの濃度は、本開示において限定されない。

本開示のある特定の態様では、抗菌性組成物は、クロルヘキシジン、トリクロサンまたは銀を含まない場合がある。例えば、一部の態様では、アレキシジンが、抗菌性組成物中に存在する唯一の抗菌剤であり得る。

【0017】

賦形剤、添加剤、溶媒

本開示のある特定の態様では、消毒および抗菌性組成物において使用される賦形剤には、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、サッカリンナトリウム、フェノキシエタノール、ヒドロキシベンゾエート(hydroxybenzoates)、スルホベタイン、エチレングリコールなどの、一般的な賦形剤または添加剤が含まれ得る。他の好適な賦形剤および添加剤も、本開示における使用のために企図される。例えば、一態様では、抗菌性組成物は、ビタミンEなどの酸化防止剤を含み得る。Irganox(登録商標)E201は、BASFにより製造されている、抗菌性組成物において有用であり得る酸化防止剤の一例である。

抗菌性組成物において使用される溶媒には、水、有機溶媒またはこれらの任意の組合せが含まれ得る。好適な有機溶媒には、例えば、限定なしに、アルコール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、クエン酸またはこれらの混合物が含まれ得る。他の好適な有機溶媒には、限定なしに、メタノール、ブタノール、トールエン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびプロピレングリコールなどが含まれ得る。

本開示による一態様では、抗菌性組成物において使用される溶媒は、イソプロパノール、メタノールもしくはエタノール、またはこれらの混合物などのアルコールである。1種超の溶媒が消毒または抗菌性組成物において使用され得る。例えば、ある特定の態様では、溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）およびメタノール、THFおよびエタノールもしくはTHFおよびイソプロピルアルコール、またはTHFおよびクエン酸、あるいはTHFおよびイソプロピルアルコールおよびクエン酸を含み得る。

【0018】

担体ポリマー

本開示の一態様では、抗菌性組成物は、担体ポリマーを含む。しかしながら、担体ポリマーは、より具体的には、縫合糸などの手術器具のための抗菌コーティング溶液の一部として使用される。担体ポリマーには、一般に、溶媒に可溶であり、かつアレキシジンにも可溶であるポリマーが含まれる。担体ポリマーは、アレキシジンの消毒および抗菌特性に対して何ら有害な効果を有さない、生体適合性ポリマーでもあり得る。さらに、担体ポリマーは、いかなる方法でも、手術器具の完全性に有害な影響を及ぼさないポリマーであり得る。好適な担体ポリマーには、限定なしに、ポリウレタン、ポリプロピレン、ポリエステル、セルロース、ポリ（メチルメタクリレート）、アクリレートまたはこれらの組合せが含まれる。本開示の一態様では、担体ポリマーは、ポリウレタンである。

【0019】

手術器具

消毒および抗菌性組成物は、当技術分野で公知の、種々の手術器具を消毒するために使用され得る。手術器具は、組織もしくは骨を整形、切断もしくは形成するか、または組織もしくは骨内に埋め込まれるかもしくはそうでなければ残されるかのいずれかのために手術中に使用される、任意の機具または道具であり得る。本開示において使用するための手術器具の例には、種々の開創器、止血鉗子、組織クランプおよび把針器が含まれる。手術器具には、ドリル、リーマー、インプラント、骨接合板、メス、ネジ、縫合糸なども含まれ得る。

本開示によって企図される手術器具には、腹腔鏡または関節鏡器具を含むが、これらに限定されない、任意の内視鏡外科用具も含まれ得る。手術器具は、例えば、組織鉗子、止血鉗子、開創器、クランプ、ハサミ、把針器およびドライバー、ならびに焼灼法ツールを含む、内視鏡手術において日常的に使用される任意のツールであり得る。

本開示のある特定の態様では、手術器具には、限定なしに、縫合糸、ステープル、結紮システムおよび他の類似の器具を含む創傷閉鎖システム；縫合糸、鉤、把持器、開創器、ポジショナー、クランプ、ホルダー、把握器および他の類似の道具を含む外科用具；腹腔カテーテル、水頭症シャントカテーテル、胸腔ドレーナージチューブおよび類似の器具などのカテーテルおよびチューブが含まれ得る。手術器具は、ある特定の態様では、外科用開創器、鉗子、外科用ラック、骨鉤、メス、手術刀、ハサミ、気管拡張器、気管チューブ、外科用プローブ、検鏡、外科用圧迫具および拡張器、シリンジ、スパチュラ、内視鏡、手袋または関節鏡などの道具でもあり得る。しかしながら、他の手術器具が企図され、本開示は、この点に関して限定されない。

【0020】

一部の態様の手術器具は、限定なしに、任意の種々の外科用ネジ、脊柱または他の整形外科用接合板、外科用ロッド、椎体間脊柱器具、椎間板形成器具、核置換器具、椎体部分切除器具、脊椎切除器具、メッシュ器具、椎間関節固定または関節形成器具、構造的骨移植片、ステープル、合成材料のテザーもしくはワイヤ、または他の脊柱固定器具類、髄内釘、外部固定器具、人工股関節もしくは治療器具、人工膝関節もしくは治療器具、あるいは前述の器具のうちの任意のものに有用な道具であり得る。

手術器具には、脳深部刺激装置（DBS）、種々の痛み制御器具ならびに脊髄、筋肉および身体他の神経の刺激のためのリードシステムを含む神経調節装置；心機能をモニタリングするための埋込み型診断器具；人工内耳；ならびに定期的なまたは必要に応じた薬物治療の投与のための薬物ポンプも含まれ得る。手術器具には、胃緊縛システム、動脈ラ

10

20

30

40

50

ある特定の態様では、本開示の抗菌性組成物は、手術器具または手術器具の構成要素を形成するために使用され得る。一態様では、抗菌性組成物は、身体と接触することが意図される、手術器具の表面上の層またはコーティングを含み得る。別の態様では、抗菌性組成物は、手術中および手術後に、手術器具および患者に抗菌効果をもたらす。

手術器具を消毒する方法

10

20

30

40

手術部位

50

含まれ得る。手術部位には、身体の任意の内部組織も含まれ得る。例えば、筋組織、結合組織、上皮組織および神経組織はすべて、手術部位の一部として企図される。一部の態様では、抗菌性組成物は、膀胱、泌尿生殖器、腸、腹膜腔、腹腔または類似の空間を消毒するために使用され得る。

一態様では、抗菌性組成物は、患者の手術部位中にまたは手術部位上に、注入、吸収、浸透、コーティングおよび付着されることになり得る。別の態様では、抗菌性組成物は手術部位の表面上に膜を形成する。例えば、抗菌性組成物は、患者の皮膚表面上に抗菌性の膜を形成し得る。この抗菌性の膜により、患者に、感染に対するさらなる予防手段がもたらされ得る。

【0024】

10

手術部位を消毒する方法

本開示のある特定の態様では、患者の手術部位を消毒する方法が提供される。手術部位を消毒する方法は、抗菌性組成物を手術部位に適用するステップ、および次いで、手術部位を乾燥するステップを含み得る。一態様では、抗菌性組成物は、皮膚表面に直接適用されて、手術部位を消毒し得る。あるいは、抗菌性組成物を手術部位に局所的に適用するために、塗布用具が使用され得る。好適な塗布用具には、事前に浸したタオル、スポンジ、綿棒または布が含まれ得る。これらの塗布用具は、綿、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、セルロース、ポリエチレン (polyethylene)、またはポリプロピレンで構成され得る。

抗菌性組成物の適用は、手術前または手術後のいずれに行ってもよい。適用後、手術部位は、空気乾燥されて、抗菌性組成物が蒸発し得る。一態様では、ある量のアレキシジンが手術部位の表面上に残り、手術部位に抗菌効果をもたらす。

20

【0025】

一態様では、抗菌溶液で湿らせた皮膚洗浄ワイプが開示される。抗菌溶液は、溶媒および抗菌剤を含み、ここで、抗菌剤はアレキシジンであり、ワイプは皮膚を消毒するのに好適である。本明細書に開示の溶媒は、抗菌溶液において使用され得る。別の態様では、洗浄ワイプは、抗菌溶液で事前に湿らされている。

一態様では、抗菌性組成物は、抗菌剤およびゲル形成剤を含む麻酔ゲル組成物であって、抗菌剤がアレキシジンであり、麻酔ゲル組成物が、患者にカテーテルを導入するために使用される、麻酔ゲル組成物であり得る。

30

本開示のある特定の態様では、抗菌性組成物は、患者をアレキシジン溶液の浴に供することによって、手術のために患者の準備をするために使用され得る。本明細書に開示の抗菌性組成物は、入浴剤もしくはシャワー用添加剤、液体石鹸、または皮膚洗浄剤でもあり得る。

【0026】

手術スクラブ

本開示のある特定の態様では、抗菌性組成物は、手術スクラブとして有用であり得る。手術スクラブは、外科医、看護師および他の医療スタッフによって、手術の前に自身の手および前腕を洗うために、日常的に使用され得る。一態様では、手術スクラブは、外科医によって、手袋および手術着の着用の前に使用され得る。手術スクラブは、液体または泡石鹸の形態であり得る。例えば、液体または泡石鹸である手術スクラブは、水と組み合わせて使用して、皮膚を洗浄および消毒し得る。

40

乾燥スポンジおよびスクラブブラシは、手術スクラブを適用し、皮膚を機械的に洗うためのツールとして使用され得る。あるいは、本開示のある特定の態様では、手術スクラブは、利便性のために、スクラブブラシおよびスポンジに組み込まれ得る。例えば、スポンジは、手術スクラブに事前に浸され得、ブラシは、手術スクラブを事前に付けられ得る。これらの事前に浸されたかまたは事前に付けられたスポンジまたはブラシは、滅菌包装中に事前に包装され得、使用後、使い捨てであり得る。事前に浸されたかまたは事前に付けられたスポンジまたはブラシの使用者は、ブラシまたはスポンジを、手術スクラブを皮膚に直接適用するために使用し得る。一部の態様では、含浸されたまたは事前に付けられた

50

スポンジおよびブラシを使用するために、水が必要であり得る。

【0027】

典型的には、手術スクラブにおいて使用される抗菌性組成物は、アレキシジン、好適な界面活性剤および溶媒を含む。界面活性剤は、手術スクラブにおいて使用されることが公知の任意の界面活性剤であってよい。一態様では、手術スクラブは、1種超の界面活性剤を含み得る。好適な界面活性剤は、アレキシジンと適合性であるべきであり、限定なしに、脂肪酸のポリエチレングリコール（PEG）エステル、ラノリンのPEGエーテルおよび脂肪酸アミドが含まれ得る。別の態様では、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、手術スクラブ中の界面活性剤として有用であり得る。本明細書に開示の担体ポリマーのうちの任意のものも、手術スクラブにおいて使用するために好適

10

である特定の態様では、手術スクラブ中の溶媒は、イソプロパノールまたはエタノールなどのアルコールであり得る。水またはジメチルスルホキシドなどの他の溶媒も使用され得る。一態様では、手術スクラブは、1種超の溶媒を含み得る。抗菌性組成物において使用するための、本明細書においてここまでに開示した溶媒も、手術スクラブにおいて使用するために好適である。手術スクラブにおいて使用される任意のアルコールは、典型的には、皮膚の脱水を避けるために、より低い濃度で存在する。一態様では、本開示の手術スクラブは、大量に、繰り返して使用することができるように、皮膚に対して十分刺激が少なく、なお効果的な消毒薬であり得る。

【0028】

20

手術スクラブは、発泡剤も含み得る。典型的な発泡剤には、セチルジメチルアミンオキシド、ラウリルジメチルアミンオキシド、セチルメチルミリスチルアミンオキシドおよびジメチルミリスチルアミンオキシドなどのアミン発泡剤が含まれ得る。しかしながら、当技術分野で公知の他の好適な発泡剤が使用され得る。

手術スクラブは、皮膚を水和させるための保湿剤または軟化剤も含み得る。好適な軟化剤には、限定なしに、セチルラクテート、シクロメチコン、ジメチコンおよび油が含まれ得る。さらに、手術スクラブは、増粘剤、軟化剤、芳香剤、香料、着色料および保存料などの添加剤を含み得る。

【0029】

略号

30

例において使用される略号は以下の通りである。

【表1】

MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小阻止濃度
PGA	ポリグリコール酸
PGCL	ポリ(グリコリド-co-(ε カプロラクトン))
THF	テトラヒドロフラン
TNTC	微生物コロニーの数は多数のため計数できなかった

【実施例】

40

【0030】

本発明の例を以下に示すが、本発明がこれらによって限定されないこと、ならびに添付の特許請求の範囲の範囲内で、種々の変更および改変がなされ得ることが、当業者には明らかになる。

（例1）

クロルヘキシジンを含む抗菌性組成物の組成

表Aに示す配合を有する、腹腔カテーテルなどの手術器具への適用のための抗菌性組成物を調製した。

【表 2】

表A

成分	量(%)
クロルヘキシジン	2
水	88
エチレングリコール	10

(例 2)

アレキシジンを含む抗菌性組成物の組成

表Bに示す配合を有する、腹腔カテーテルなどの手術器具への適用のための抗菌性組成物を調製した。

【表 3】

表B

成分	量(%)
アレキシジン	0.5
水	89.5
エチレングリコール	10

【0031】

(例 3)

抗菌縫合糸、包帯、ドレナージチューブおよび類似の器具を作製するための組成物

3つの異なるタイプの基礎材料：PGA、ポリエステルおよびPGCLを使用して、代表的な抗菌縫合糸を調製した。次いで、各縫合糸を、表Cに示す抗菌配合物の浴中で、30秒間、ディップコーティングした。

【表 4】

表C

成分	量(%)
アレキシジン	2
メタノール	11.5
THF	80
ポリエーテルウレタン	5.5
その他(例えば、賦形剤および/または添加剤)	2

上記の配合物による処理の後、縫合糸を乾燥し、PGA、ポリエステルおよびPGCL縫合糸におけるアレキシジン含有量を測定すると、それぞれ44.7 $\mu\text{g}/\text{cm}$ 、51.8 $\mu\text{g}/\text{cm}$ および58.9 $\mu\text{g}/\text{cm}$ であった。

【0032】

(例 4)

抗菌縫合糸の阻止域試験

抗菌PGA、ポリエステルおよびPGCL縫合糸からの0.5センチメートルのセグメントを、黄色ブドウ球菌で事前に拭ったミュラー・ヒントン寒天培地上に適用し、寒天培地プレートに、37℃でインキュベートした。セグメントを、7日間、毎日新しい寒天培地プレートに移した。

図1に1日目の阻止域を示す。図1中、上列の寒天培地プレートは、アレキシジンで処理した縫合糸についての阻止域を示している。1つ目、2つ目および3つ目の寒天培地プレートは、アレキシジンで処理したポリエステル縫合糸、アレキシジンで処理したPGCL縫合糸およびアレキシジンで処理したPGA縫合糸についての阻止域を示している。図1中、下列の寒天培地プレートは、未処理の縫合糸についての阻止域を示している。1つ

目、2つ目および3つ目の寒天培地プレートは、未処理のポリエステル縫合糸、未処理のPGCL縫合糸および未処理のPGA縫合糸についての阻止域を示している。示されるように、アレキシジンで処理した縫合糸（ポリエステル、PGCL、PGA）の3つすべてが、1日目に、優れた抗菌効能を実証している。

【0033】

図2に7日目の阻止域を示す。図2中、上列の寒天培地プレートは、アレキシジンで処理した縫合糸についての阻止域を示している。図2の上列の1つ目、2つ目および3つ目の寒天培地プレートは、アレキシジンで処理したポリエステル縫合糸、アレキシジンで処理したPGCL縫合糸およびアレキシジンで処理したPGA縫合糸についての阻止域を示している。図2中、下列の寒天培地プレートは、未処理の縫合糸についての阻止域を示している。1つ目、2つ目および3つ目の寒天培地プレートは、未処理のポリエステル縫合糸、未処理のPGCL縫合糸および未処理のPGA縫合糸についての阻止域を示している。示されるように、アレキシジンで処理した縫合糸（ポリエステル、PGCL、PGA）の3つすべてが、7日目に、優れた抗菌効能を実証している。

10

【0034】

(例5)

アレキシジンおよびクロルヘキシジンの最小阻止濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC)

使用した試験方法の説明

薬物、アレキシジンおよびクロルヘキシジンの貯蔵液から、0~512ppmの濃度範囲を含むように、1:1希釈を実施することによって、96ウェルプレートのウェル中で希釈系列を調製した。それぞれの薬物濃度からの10マイクロリットルを、およそ 10^5 CFU/mLの細菌または酵母種を含有する190μLの培養液と混合した。試験プレートを、18~24時間インキュベートした後、各ウェルの吸光度を670nmで読み取った。MIC値は、微生物増殖が完全に阻止された（吸光度の読取り値が、生物をまったく含まない薬物対照ウェルの読取り値またはそれ未満である）、薬物の最低濃度であった。増殖を含有するウェルは、薬物対照ウェルと比較した場合、より高い吸光度の読取り値を有するはずである。MICについての吸光度を読み取った後、MBCを決定するために、各試験ウェルの10μlを、6または12ウェルマイクロタイタープレート中のDey Engle Neutralizing Agar (D/E寒天培地)の表面上にプレーティングした。プレートを、37℃で24~48時間、逆転インキュベーションした後、コロニーの数を計数した。MBC値は、増殖が観察されない、薬物の最低濃度であった。

20

30

試験結果

クロルヘキシジンと比較した、アレキシジンについてのMICおよびMBCの結果を、以下の表Dおよび表Eに示す。試験した微生物の大部分について、アレキシジンについてのMICおよびMBC値の両方が、クロルヘキシジンのそれらの値よりも低いかまたは同等であり、アレキシジンが、クロルヘキシジンよりもはるかに強力な抗菌剤であることが示された。

【0035】

40

【表 5】

表D - アレキシジン対クロルヘキシジンのMIC

生物	アレキシジンのMIC (μ g/mL)	クロルヘキシジンのMIC (μ g/mL)
黄色ブドウ球菌	0.5	0.5
カンジダ・アルビカンス	1	2
緑膿菌	8	8
エンテロコッカス・フェカリス(<i>Enterococcus faecalis</i>)	0.5	2
アシネトバクター・バウマンニ(<i>Acinetobacter baumannii</i>)	0.5	16
エンテロバクター・クロアカ(<i>Enterobacter cloacae</i>)	2	2
プロテウス・ミラビリス(<i>Proteus mirabilis</i>)	1	8

10

【0036】

【表 6】

表E - アレキシジン対クロルヘキシジンのMBC

生物	アレキシジンのMBC (μ g/mL)	クロルヘキシジンのMBC (μ g/mL)
黄色ブドウ球菌	1	16
カンジダ・アルビカンス	1	4
緑膿菌	128	64
エンテロコッカス・フェカリス	2	64
アシネトバクター・バウマンニ	1	32
エンテロバクター・クロアカ	2	32
プロテウス・ミラビリス	2	8

20

30

【0037】

(例 6)

アレキシジンおよびクロルヘキシジンによる死滅時間の比較

使用した試験方法の説明

いずれも128ppmの濃度のアレキシジンおよびクロルヘキシジンを、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌）、グラム陰性菌（緑膿菌）および真菌（カンジダ・アルビカンス）に曝露した。各生物についての負荷濃度は、 $10^4 \sim 10^5$ CFU/mLであり、曝露時間は0.5～60分まで変化させた。アレキシジンおよびクロルヘキシジンの両方についての死滅までの時間の結果を、以下の表Fに示す。アレキシジンへの曝露の0.5～1分以内に、3つのすべての生物の完全な死滅を観察した。対照的に、クロルヘキシジンでは、完全な死滅を観察するまでに、カンジダ・アルビカンスおよび黄色ブドウ球菌では60分、緑膿菌では5分を要した。

40

【0038】

試験結果

【表 7】

表F - アレキシジン対クロルヘキシジンについての死滅までの時間の比較

	曝露時間(分)							
	0.5	1	5	60	0.5	1	5	60
	アレキシジン(128ppm)				クロルヘキシジン(128 ppm)			
カンジダ・アルビカンス	微生物コロニーの数							
反復1	3	0	0	0	TNTC	TNTC	30	0
反復2	0	1	0	0	TNTC	TNTC	20	0
反復3	0	0	0	0	TNTC	TNTC	32	0
反復4	0	0	0	0	TNTC	TNTC	24	0
反復5	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	0
黄色ブドウ球菌								
反復1	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	1
反復2	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	1
反復3	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	0
反復4	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	0
反復5	0	0	0	0	TNTC	TNTC	TNTC	0
緑膿菌								
反復1	0	0	0	0	7	1	0	0
反復2	0	0	0	0	4	1	0	0
反復3	0	0	0	0	5	1	0	0
反復4	0	0	0	0	2	1	0	0
反復5	0	0	0	0	1	1	0	0

【0039】

安全性評価

例3の抗菌性組成物の生体適合性および毒性を、以下に記載する6つの試験を使用して評価した。試験結果は、有害効果を示さず、アレキシジンで処理した手術器具の安全性および生体適合性を実証している。これらの結果は、驚くべきことに、抗菌性組成物が低アレルギー性であることを、さらに示している。

(例7)

皮内注射試験 (ISO) を実施した。試験ウサギに、例3の抗菌性組成物の皮内注射を施した。すべての試験ウサギの体重が増加し、24時間、48時間および72時間の観察時点で毒性の兆候は示されなかった。

(例8)

Kligman最大化試験 (ISO) を実施した。モルモットの皮膚を試験品抽出物で処理したところ、負荷への反応は示さなかった (感作0%)。

【0040】

(例9)

筋肉内埋込みによる28日全身毒性を実施した。例3の抗菌性組成物で構成される試験品を5匹のラットの筋組織内に28日間埋め込んだ場合、試験品は、毒性の局所または全身の兆候を何ら実証しなかった。

(例10)

筋肉内埋込み試験 (ISO) を実施した。試験品の埋込み部位の肉眼による評価では、炎症、被包、大量出血または壊死の顕著な兆候は示されなかった。しかしながら、これらの部位の顕微鏡による評価 (組織学) では、埋込みのない対照部位と比較した場合、軽度の反応性が示された。

【0041】

(例11)

安全性および効能を決定するために、ヒツジモデルにおける血管内埋込みを実施した。

例 3 に開示の抗菌性組成物で構成される試験器具は、良好に忍容された。すべての試験動物が、7 および 30 日の試験期間の全体にわたって健康を維持し、臓器毒性の兆候は観察されなかった。アレキシジンで処理した器具は、器具および器具を取り囲む血管組織における黄色ブドウ球菌（埋込み部位の感染に使用した負荷生物）によるコロニー形成を減少させるのに非常に効果的であった。未処理の対照器具と比較して、アレキシジンで処理した器具は、器具および周辺組織における細菌のコロニー形成の $7 \sim 8 \text{ Log}_{10}$ の減少をもたらした。アレキシジンで処理した器具は、未処理の対照器具と比較した場合、器具関連の血栓の、質量について 99% の減少および長さについて 92% の減少ももたらした。未処理の器具と比較して、アレキシジンで処理した器具からの炎症反応の顕著な低減も見られた。

10

【0042】

（例 12）

例 3 の抗菌性組成物の溶血指数（HI）も試験した。例 3 の抗菌性組成物の HI は、クロルヘキシジンと同等であることが示された。

次に、本発明の好ましい態様を示す。

1. アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび 1 種または複数の賦形剤または添加剤を含む抗菌性組成物であって、手術器具または手術部位を消毒するために使用される抗菌性組成物。

2. アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび 1 種または複数の賦形剤または添加剤を含む抗菌性組成物であって、手術中および手術後に、手術器具に抗菌特性をもたらすために使用される抗菌性組成物。

20

3. 溶媒が、水、アルコール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトン、メチルエチルケトン（MEK）またはこれらの混合物からなる群から選択される、上記 1 または 2 に記載の抗菌性組成物。

4. アルコールが、イソプロパノール、エタノールまたはメタノールである、上記 3 に記載の抗菌性組成物。

5. 賦形剤または添加剤が、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、サッカリンナトリウム、フェノキシエタノール、ヒドロキシベンゾエート、スルホベタインおよびエチレングリコールからなる群から選択される、上記 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

30

6. 賦形剤または添加剤が、酸化防止剤を含む、上記 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

7. 酸化防止剤が、ビタミン E を含む、上記 6 に記載の抗菌性組成物。

8. 0.0001 質量%～4.0 質量%の範囲のアレキシジン濃度を有する、上記 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

9. 担体ポリマーが、ポリウレタン、ポリプロピレン、ポリエステル、セルロース、ポリ（メチルメタクリレート）、アクリレートまたはこれらの混合物のうちの少なくとも 1 つを含む、上記 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

10. 手術器具が、縫合糸、ステープル、結紮システムおよび他の類似の器具を含む創傷閉鎖システム；鉤、把持器、開創器、ポジショナー、クランプ、ホルダー、把握器および他の類似の道具を含む外科用具；腹腔カテーテル、水頭症シャントカテーテル、胸腔ドレナージチューブおよび類似の器具などのカテーテルおよびチューブからなる群から選択される、上記 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

40

11. 手術部位感染の原因であるグラム陽性菌、グラム陰性菌および真菌病原体に対する、広域スペクトルの抗菌効果を有する、上記 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

12. 黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）などのブドウ球菌（*Staphylococcus*）種、カンジダ（*Candida*）種、緑膿菌、エンテロコッカス（*Enterococcus*）種、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）などのクレブシエラ（*Klebs*

50

ielia) 種、プロビデンス・スチュアルティイ (Providencia stuartii)、プロテウス・ミラビリス、エンテロバクター (Enterobacter) 種、アシネトバクター (Acinetobacter) 種ならびに大腸菌 (Escherichia coli) に対する抗菌効果を有する、上記 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

13. 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、カンジダ種、緑膿菌、エンテロコッカス種、肺炎桿菌、プロビデンス・スチュアルティイ、プロテウス・ミラビリス、エンテロバクター種、アシネトバクター種および大腸菌に対する最小阻止濃度を超える濃度でアレキシジンを含む、上記 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

14. 抗菌剤としてクロルヘキシジンを含む比較抗菌性組成物よりも高い抗菌効果を有する、上記 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

15. 抗菌剤としてクロルヘキシジンを含む比較抗菌性組成物よりも、微生物耐性を生じる可能性はるかに低い、上記 1 から 14 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

16. 手術器具中にまたはその表面上に注入、吸収、浸透、コーティング、付着される、上記 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

17. 創傷治癒を促進する、上記 1 から 16 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

18. 紅斑、静脈炎および内膜過形成などの炎症反応の低減を助ける、上記 1 から 17 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

19. 紅斑、静脈炎および内膜過形成などの炎症反応の低減を助ける、上記 1 から 18 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

20. 抗菌剤としてクロルヘキシジンを含む比較抗菌性組成物よりも、過敏症およびアレルギーなどの副作用を引き起こす可能性はるかに低い、上記 1 から 19 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

21. 低アレルギー性である、上記 1 から 20 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

22. 手術器具の表面上でのバイオフィルムの形成を防ぐ、上記 1 から 21 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

23. 手術器具が外科用開創器、鉗子、外科用ラック、骨鉤、メス、手術刀、ハサミ、気管拡張器、気管チューブ、外科用プローブ、検鏡、外科用圧迫具および拡張器、シリンジ、スパチュラ、内視鏡、手袋ならびに関節鏡のうちの 1 つから選択される道具である、上記 1 から 22 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

24. 患者の手術部位中にまたは手術部位上に注入、吸収、浸透、コーティング、付着される、上記 1 から 23 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

25. 患者の手術部位が、皮膚表面、開放創または体腔を含む、上記 1 から 24 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

26. 患者の手術部位が、内部組織を含む、上記 1 から 25 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

27. 皮膚表面上に膜を形成する、上記 1 から 26 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

28. 手術の準備において、患者用の浴を調製するために使用される、上記 1 から 27 までのいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物。

29. 患者をアレキシジン溶液の浴に供するステップを含む、手術のために患者を準備する方法。

30. 入浴剤もしくはシャワー用添加剤、液体石鹸、手術スクラブまたは皮膚洗浄剤である、上記 1 に記載の抗菌性組成物。

31. 抗菌性組成物を調製する方法であって、抗菌剤を溶媒と混合するステップを含み、抗菌剤がアレキシジンであり、抗菌性組成物が、患者の手術部位または手術器具を消毒するために使用される、方法。

32. 手術器具を消毒する方法であって、

10

20

30

40

50

- 抗菌性組成物を手術器具の少なくとも一部分に適用するステップ、および手術器具を乾燥するステップ
を含み、抗菌性組成物がアレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび1種または複数の賦形剤または添加剤を含む、方法。
33. 抗菌性組成物を手術器具に適用するステップが、手術器具を、約5秒～約5分の時間、抗菌性組成物中に浸すステップを含む、上記28に記載の方法。
34. 抗菌性組成物を手術器具に適用するステップが、手術器具を、約2秒～約2分の時間、抗菌性組成物中に浸すステップを含む、上記28に記載の方法。
35. 手術器具を乾燥するステップが、手術器具上の抗菌性組成物を蒸発させるステップまたは抗菌性組成物中の溶媒を除去するステップを含み、ある量のアレキシジンが手術器具の表面上に残り、手術器具に抗菌効果をもたらす、上記28に記載の方法。
36. 手術器具を乾燥するステップが、手術器具上の抗菌性組成物を蒸発させるステップまたは抗菌性組成物中の溶媒を除去するステップを含み、ある量のアレキシジンが、遊離形態であるか、または担体ポリマーのマトリクス中に包埋されているかのいずれかで、手術器具の表面上に残って、手術器具からの長期の抗菌効果をもたらす、上記28に記載の方法。
37. 患者の手術部位を消毒する方法であって、
抗菌性組成物を患者の手術部位に適用するステップ、および
患者の手術部位を乾燥するステップ
を含み、抗菌性組成物が、アレキシジンおよび溶媒を含む、方法。
38. 消毒用組成物を患者の手術部位に適用するステップが、消毒用組成物を患者の皮膚表面に直接適用して手術部位を消毒するステップを含む、上記33に記載の方法。
39. 手術部位を乾燥するステップが、手術部位上の消毒用組成物を蒸発させるステップ、または溶媒を除去するステップを含み、ある量のアレキシジンが手術部位の表面上に残り、手術部位に抗菌効果をもたらす、上記33に記載の方法。
40. 溶媒および抗菌剤を含む消毒液で湿らせた皮膚洗浄ワイプであって、抗菌剤がアレキシジンであり、ワイプが皮膚を消毒するのに好適である、皮膚洗浄ワイプ。
41. 抗菌剤および溶媒を含む消毒用組成物であって、抗菌剤がアレキシジンを含み、消毒用組成物が、膀胱、泌尿生殖器、腸、腹膜腔、腹腔または類似の空間を消毒するために使用される、消毒用組成物。
42. 抗菌剤およびゲル形成剤を含む麻酔用ゲル組成物であって、抗菌剤がアレキシジンであり、麻酔用ゲル組成物が、患者にカテーテルを導入するために使用される、麻酔用ゲル組成物。
43. 手術のために患者の皮膚を準備するためのキットであって、アレキシジンを含む消毒液、および該消毒液を患者の皮膚に送達するための手段を含むキット。
44. 消毒液を患者の皮膚に送達する手段が、綿、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、セルロース、ポリエチレンまたはポリプロピレンを含む、事前に浸したタオル、スポンジ、スクラブ、布または綿棒のうちの少なくとも1つを含む、上記39に記載のキット。
45. 上記1から44までのいずれか1項に記載の抗菌性組成物を含む、手術スクラブ
。
46. 界面活性剤をさらに含む、上記41に記載の手術スクラブ。
47. 上記41に記載の手術スクラブを含むスポンジであって、手術スクラブに事前に浸されたスポンジ。
48. 上記41に記載の手術スクラブを含むスクラブブラシであって、手術スクラブを事前に付けられたスクラブブラシ。
49. 手術器具上に抗菌コーティングを形成する方法であって、アレキシジン、溶媒、任意選択の担体ポリマーおよび1種または複数の賦形剤または添加剤を含む抗菌性組成物を、手術器具の表面に適用するステップを含む方法。
50. 適用するステップが、ディップコーティングするステップ、浸すステップ、ロー

10

20

30

40

50

ラーで伸ばすステップ、ブラシコーティングするステップ、拭くステップ、噴霧するステップ、塗るステップ、ダイコーティングするステップおよび押出しステップのうちの少なくとも1つを含む、上記44に記載の方法。

【図1】

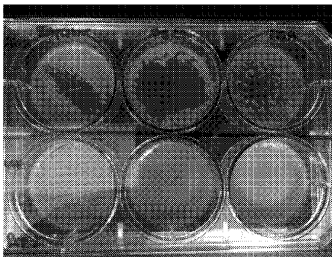


FIG. 1

【図2】

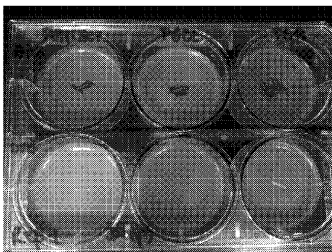


FIG. 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 47/20 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 47/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2017.01)
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)
 A 6 1 K 9/70 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/02 (2006.01)
 A 6 1 B 90/80 (2016.01)
 A 0 1 N 47/44 (2006.01)
 A 0 1 N 25/02 (2006.01)
 A 0 1 P 1/00 (2006.01)
 A 0 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 Q 19/10 (2006.01)
 A 6 1 K 8/43 (2006.01)
 A 6 1 K 8/87 (2006.01)
 A 6 1 K 8/85 (2006.01)
 A 6 1 K 8/73 (2006.01)
 A 6 1 K 8/81 (2006.01)
 A 6 1 K 8/34 (2006.01)
 A 6 1 K 8/35 (2006.01)
 A 6 1 K 8/36 (2006.01)
 A 6 1 K 8/37 (2006.01)
 A 6 1 K 8/46 (2006.01)
 A 6 1 K 8/49 (2006.01)
 A 6 1 K 8/20 (2006.01)
 A 6 1 L 33/02 (2006.01)
 A 6 1 L 33/04 (2006.01)
 A 6 1 L 33/06 (2006.01)
 A 6 1 L 33/08 (2006.01)
 A 6 1 L 31/08 (2006.01)
 A 6 1 L 31/10 (2006.01)
 A 6 1 L 31/12 (2006.01)
 A 6 1 L 31/16 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/20
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 47/08
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 K 9/70
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/06
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/02
 A 6 1 B 90/80
 A 0 1 N 47/44
 A 0 1 N 25/02
 A 0 1 P 1/00
 A 0 1 P 3/00
 A 6 1 Q 19/10
 A 6 1 K 8/43
 A 6 1 K 8/87
 A 6 1 K 8/85
 A 6 1 K 8/73
 A 6 1 K 8/81
 A 6 1 K 8/34
 A 6 1 K 8/35
 A 6 1 K 8/36
 A 6 1 K 8/37
 A 6 1 K 8/46
 A 6 1 K 8/49
 A 6 1 K 8/20
 A 6 1 L 33/02
 A 6 1 L 33/04
 A 6 1 L 33/06 2 0 0
 A 6 1 L 33/06 3 0 0
 A 6 1 L 33/08
 A 6 1 L 31/08
 A 6 1 L 31/10
 A 6 1 L 31/12
 A 6 1 L 31/16

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

- (74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
- (72)発明者 グプタ ニシャ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19605 レディング バーンヴィル ロード 2400
- (72)発明者 ジャーレーパテル カムナ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19605 レディング バーンヴィル ロード 2400
- (72)発明者 ヨウ チュアンティン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19605 レディング バーンヴィル ロード 2400

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第2015/048619 (WO, A1)
国際公開第2015/050682 (WO, A1)
国際公開第2014/164487 (WO, A1)
特表2015-501816 (JP, A)
特表2012-500195 (JP, A)
特表2010-508287 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A01N 25/02

A01N 47/44

A61B 90/80

A61K 8/00-8/99

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/69

A61L 31/00-31/18

A61L 33/00-33/18

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)