



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0113284
(43) 공개일자 2007년11월28일

(51) Int. Cl.

A61K 31/215 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7023212

(22) 출원일자 2007년10월10일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년10월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/009009

국제출원일자 2006년03월10일

(87) 국제공개번호 WO 2006/099359

국제공개일자 2006년09월21일

(30) 우선권주장

60/660,830 2005년03월10일 미국(US)

(71) 출원인

쓰리엠 이노베티브 프로퍼티즈 캄파니

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

(72) 발명자

스콜즈 매튜 티.

미국 미네소타주 55133-3427 세인트 폴 포스트 오피스 박스 334273엠 센터

홉스 테리 알.

미국 미네소타주 55133-3427 세인트 폴 포스트 오피스 박스 334273엠 센터

왕 덴리

미국 미네소타주 55133-3427 세인트 폴 포스트 오피스 박스 334273엠 센터

(74) 대리인

김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 미생물 오염의 감소방법

(57) 요약

본 발명은 대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성화시키는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,
내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및 상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분을 포함하고, 상기 계면활성 성분은 0.5 중량% 이상의 양으로 존재하고/하거나, 또는 상기 계면활성제 성분은 음이온성 계면활성제, 켄비터이온성 계면활성제, 플록사머 계면활성제, 아민 옥사이드 계면활성제 또는 이들의 조합물을 포함하며,
단, 상기 내부 강이 비도, 질 또는 구강을 포함하는 경우, 상기 항미생물성 성분은 요오드 또는 클로르헥시딘을 포함하지 않아야 하는 것인 방법.

청구항 2

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,
내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분; 및 1 중량% 미만의 물을 포함하는 비히클을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,
내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 상기 항미생물성 성분과 상이한 제2 활성 약제; 및 상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,
내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 0.20 중량% 이상의 증강제 성분을 포함하는 것인 방법.

을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서, 내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분; 및

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분

을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,

내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

물 외의 친수성 비히클; 및

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분

포함하는 것인 방법.

청구항 7

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,

내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분

을 포함하고,

상기 조성물은 23 °C에서 1,000 cps 이상의 점도를 가지며,

단, 상기 내부 강이 비도 또는 질을 포함하는 경우, 상기 항미생물성 성분은 요오드를 포함하지 않아야 하는 것인 방법.

청구항 8

대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법으로서,

내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

친수성 성분; 및

소수성 성분

을 포함하고, 상기 소수성 성분 또는 친수성 성분은 조성물 중량의 가장 많은 부분을 형성하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 방부제를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방부제는 향미생물성 지질, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르(iodophor), 퍼옥사이드 방부제, 향미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 향미생물성 지질을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 향미생물성 지질은 (C6-C14) 알킬 카르복실산, (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 카르복실산, 상기 지방산 중 하나와 하이드록실 카르복실산으로부터 형성된 지방산 에스테르 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 향미생물성 지질은 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C12) 지방산 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산 에스테르 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 향미생물성 지질은 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방 에테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C14) 지방 알콜 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜 에스테르, 자유 하이드록실기를 가지는 상기 임의 것의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하며; 여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알콜 또는 하이드록시카르복실산 1 몰당 5 몰 미만의 알콕사이드를 가지며; 단, 수크로스 이외의 다가 알콜의 경우, 에스테르는 모노에스테르를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하며, 수크로스의 경우, 에스테르는 모노에스테르, 디에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함해야 하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 향미생물성 지질은 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방 에테르, 상기 임의 것의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하고; 여기서 알콕실화 유도체는 다가 알콜 1 몰당 5 몰 미만의 알콕사이드를 가지며; 단, 수크로스 이외의 다가 알콜의 경우, 에스테르는 모노에스테르를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하며, 수크로스의 경우, 에스테르는 모노에스테르, 디에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함해야 하는 것인 방법.

청구항 16

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 페놀 방부제를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 페놀 방부제는 디페닐 에테르, 페놀, 비스페놀, 레조르시놀, 아닐리드 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 페놀 방부제는 트리클로산을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 양이온성 방부제를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 양이온성 방부제는 비구아니드, 비스비구아니드, 중합체 사급 암모늄 화합물, 은 및 그의 착물, 소형 분자 사급 암모늄 화합물 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 21

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 요오드 및/또는 요오드포르를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 요오드포르가 포비돈-요오드인 방법.

청구항 23

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 퍼옥사이드 방부제를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제10항에 있어서, 상기 향미생물성 성분은 향미생물성 천연 오일을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 향미생물성 조성물은 유중수 에멀전을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제7항, 그리고 제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제7항의 종속항인 제9항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 계면활성제 성분의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량 기준으로 5:1 내지 1:100 범위 내에 있는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제7항, 그리고 제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제7항의 종속항인 제9항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 계면활성제 성분은 설포네이트 계면활성제, 설페이트 계면활성제, 포스포네이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제, 폴록사머 계면활성제, 양이온성 계면활성제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제7항, 그리고 제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제7항의 종속항인 제9항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 계면활성제 성분은 0.5 중량% 이상의 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 29

제3항에 있어서, 상기 제2 활성 약제는 국소 마취제, 진통제, 소염제, 해열제 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 증강제 성분은 알파-하이드록시산 및/또는 킬레이트제를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 향미생물성 성분의 총 농도에 대한 증강제 성분의 총 농도는 중량 기준으로 10:1 내지 1:300 범위 내에 있는 것인 방법.

청구항 32

제2항 또는 제6항에 있어서, 상기 비히클은 분산성 친수성 성분을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제7항에 있어서, 상기 항미생물성 조성물은 23 ℃에서 50,000 cps 이상의 점도를 갖는 것인 방법.

청구항 34

제8항에 있어서, 상기 친수성 성분은 4 중량% 이상의 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 35

제6항, 제8항 및 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 친수성 성분은 글리콜, 저급 알콜 에테르, 단쇄 에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하며, 상기 친수성 성분은 23 ℃에서 20 중량% 이상의 양으로 물에 용해가능한 것인 방법.

청구항 36

제8항에 있어서, 상기 소수성 성분은 23 ℃에서 5 중량% 미만의 수 용해도를 갖는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항미생물성 조성물은, 항미생물성 효능 시험으로 평가한 경우, 10 분내에 시험 박테리아에서 4 log 이상의 감소를 달성하는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 내부 강은 방광, 복강, 복막강, 기관, 폐, 상동부(upper sinuses) 또는 위를 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 내부 강이 방광인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 내부 표면에 대한 개구는 요도의 내부 표면의 적어도 일부, 자궁경부 개구, 비도, 구강 또는 외과적 절개/천자 부위를 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 내부 표면에 대한 개구는 요도의 내부 표면의 적어도 일부를 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 기구는 코위 영양관(nsai gastric tube), 기관절개 튜브, 요도 카테터, 복막 투석 튜브, 환기 튜브, 기관내 튜브 및 수술 기구로 구성된 군 중에서 선택하는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 감염이 요로 감염인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 요로 감염이 방광 감염인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 미생물 유기체는 박테리아를 포함하고, 항미생물성 조성물은 하나 이상의 박테리아를 사멸시키기에 유효한 양으로 사용하는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 박테리아는 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 에스케리차 종(*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*) 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 미생물 유기체는 하나 이상의 진균을 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은 하나 이상의 진균을 사멸시키기에 유효한 양으로 사용하는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 개구의 외부 표면의 적어도 일부를 동일하거나 상이한 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,

요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계

를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

항미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 항미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분

을 포함하며, 상기 계면활성제 성분은 0.5 중량% 이상의 양으로 존재하고/하거나, 또는 상기 계면활성제 성분은 음이온성 계면활성제, 켄비터이온성 계면활성제, 플록사머 계면활성제, 아민 옥사이드 계면활성제 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 50

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,

요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계

를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

항미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제 및 이들의 조합물, 항미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분; 및

1 중량% 미만의 물을 포함하는 비히클

을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,

요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계

를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

항미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 항미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

상기 향미생물성 성분과 상이한 제2 활성 약제; 및
상기 향미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분
포함하는 것인 방법.

청구항 52

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,
요도의 내부 표면의 적어도 일부를 향미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구
를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계
를 포함하고, 상기 향미생물성 조성물은
향미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제를 포함
하는 유효량의 향미생물성 성분; 및
알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산,
(C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리
콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 0.10 중량% 이상의 증강제 성분
을 포함하는 것인 방법.

청구항 53

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,
요도의 내부 표면의 적어도 일부를 향미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구
를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계
를 포함하고, 상기 향미생물성 조성물은
향미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 향미생
물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미생물성 성분;
알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산,
(C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리
콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분; 및
상기 향미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분
을 포함하는 것인 방법.

청구항 54

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,
요도의 내부 표면의 적어도 일부를 향미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구
를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계
를 포함하고, 상기 향미생물성 조성물은
향미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 향미생
물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미생물성 성분;
친수성 비히클; 및
상기 향미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분
을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,

요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계

를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

항미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 항미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

상기 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분

을 포함하고,

상기 조성물은 1,000 cps 이상의 점도를 갖는 것인 방법.

청구항 56

대상의 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성시키는 방법으로서,

요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계

를 포함하고, 상기 항미생물성 조성물은

항미생물성 지질 성분, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르, 퍼옥사이드 방부제, 항미생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분;

친수성 성분; 및

소수성 성분

을 포함하고, 상기 소수성 성분 또는 친수성 성분은 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성하는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 하나의 항에 있어서, 잔류 항미생물성 효능은 항미생물성 조성물이 적용된 표면에 제공되는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 기구는 삽입 단계 전에 동일하거나 상이한 항미생물성 조성물로 처리하는 것인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 기구는 장기간 동안 항미생물 활성을 제공하는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 7 미만인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 개구 주변의 외부 조직은 삽입 단계 전에 동일하거나 상이한 항미생물성 조성물로 처리하는 것인 방법.

명세서

기술 분야

<1> 관련 출원

<2> 본 출원은 본 원에 참고로 포함되는 2005년 3월 10일자 미국 가특허출원 제 60/660,830호를 우선권으로 주장한다.

<3> 기술 분야

<4> 본 발명은 기구를 포유동물의 체외 개구에 도입하는 경우 수반되는 감염을 예방 및/또는 그의 개시를 지연하는 방법에 관한 것이다. 체외 개구는 자연적이거나 만들어진 것일 수 있다. 감염은 전형적으로 유체가 적어도 간헐적으로 채워질 수 있는 기관에 연루된다. 유체는 자연 또는 인공 상태에서부터 기인하거나, 염증 반응에 의할 수 있다. 특히, 본 발명은 NG 튜브(nasal gastric tube), 복막 투석과 관련된 감염의 예방 및, 특히 내재 요도 카테터와 관련한 감염의 예방에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 특정 강(cavity)이 전형적으로 박테리아 수가 적으며 감염으로부터 자유로운 것으로 분류되나, 튜브 및 카테터를 비롯한 통상적인 기구를 이들 강에 주입하는 것은 종종 다수의 감염 또는 세균뇨(즉, 감염의 임상적 징후없이 소변내 비교적 높은 박테리아 수)와 같은 박테리아 수 증가를 고빈도로 수반한다. 이들 감염은 종종 강에 이르는 외부 개구로부터 떨어진 강에서 초래되기도 한다. 예를 들어, 많은 방광 감염은 카테터를 관 및 요도를 통해 방광에 삽입할 때 박테리아가 도입된 결과로 보여진다. 그 개구는 임상적 감염의 징후없이 미생물(예: 박테리아 및 진균)로 집락화될 수 있다. 요로는 카테터-관련 요로 감염 예방의 CDC 지침에 준해 매년 600,000명 정도의 환자가 걸리는 것으로 추정되고 있으며 급성 환자 치료 병원에 의해 보고된 총 수의 40%를 넘게 차지하는 원내 감염의 가장 흔한 부위이다. 원내 감염은 환자가 입원하였을 때 잠복하거나 존재하지 않은, 입원 기간중에 걸리게 되는 감염이다. 대부분의 요로 감염은 내재 요도 카테터 또는 다른 형태의 요도 및 방광 침투 기구와 관련된다. 요도 카테터에 의한 감염은 카테터 삽입 집단에서 과다 사망 뿐 아니라 이환율의 원인이 되고 있으며, 대상의 다수 및 가장 빈번하게 적어도 일부는 그를 제어하거나 예방하려는 시도가 성공적이지 못했다.

<6> 비기구화 방광은 보통 무균 상태이거나, 박테리아 수가 매우 적다. 요로를 통한 카테터 통과는 방광의 방어를 압도할 수 있는 유기체의 문 구실을 한다. 요도 유기체의 한 공급원은 카테터 삽입에 의해 방광으로 운반되는 유기체이다. 요도는 다수의 연구에서 극심하게 집락화된 것으로 밝혀졌다. 즉시 제거되지 않고 내재하는 카테터는 박테리아 진입에 대한 추가의 기회를 제공하게 된다. 유기체를 감염시키는 상습적인 공급원은 환자 자신의 분변 또는 요도 플로라로부터 내인한다. 이들 유기체가 요도주변 영역에 있게 되면, 이들은 요도 점막과 외부 카테터 표면 사이 방광으로 유입될 수 있다. 이는 카테터 이동으로 조장된다. 추가의 감염원은 카테터를 연결하고 튜브를 수집하는 병원 종사자 또는 수집 백에 있는 배출 호스에 의한 외인성 오염이다. 따라서, 수집 백을 살균하는 시도는, 특히 감염이 명백하게도 요도 주변 영역의 오염으로 인해 여성에게 보다 빈번한 것으로 보이기 때문에, 이들 원내 감염을 줄이기는 하지만 없애지는 못한다. 또한, 항미생물성 코팅 카테터를 제조하기 위한 수 많은 시도가 있었지만, 이들은 감염율을 원하는 만큼 떨어뜨리지 못했다. 보고된 가장 일반적인 처치는 바덱스사(Bardex) 카테터(CR Bard)로 판매되고 있는 은 하이드로겔 코팅과 같은 항미생물성 제제 함침된 카테터를 사용하는 것이다. 이 코팅은 항박테리아제이기 보다 정균제로 알려져 있다. 많은 은 코팅 요로 카테터가 비효과적인 것으로 증명되었다. 선행 기술의 카테터 및 방법중 어느 것도 카테터에 의한 요로 감염을 예방하거나 제어하는데 완전히 성공하지는 못했다.

<7> 카테터 삽입으로 수반되는 감염을 예방하거나 제거하기 위해 다양한 형태의 방광 세척법이 시도되었다. 항미생물제에 의한 방광 세척이 아마도 카테터 삽입후 요로 감염을 예방하거나 제거하기 위해 가장 널리 실행되고 있는 시도인 것으로 보여진다. 카테터 시스템이 개방된 초기 기술에서 박테리아 진입을 예방하는 것은 불가능하였기 때문에, 항미생물제 용액으로의 세척으로 유기체 증식 및 경우에 따라 세균뇨 발생도 방지하는 것이 요구되었다. 개방 시스템에서 연속 및 간헐적인 방법에 의한 세척이 모두 사용되었다. 간헐적인 세척은 종종 항미생물제를 포함하는 용액을 카테터 배액관강을 통해 방광으로 첨가하는 것을 포함하기도 한다. 이어서 관강을 클램프하고, 용액을 단 시간 동안 유지한다. 이 기술은 내재 배뇨 카테터가 삽입되고, 간헐적인 카테터 삽입이 행해지는 환자에서 박테리아 감염 예방을 위해 사용되었다. 이 방법은 세균뇨에 크게 효과적이지 못했다.

<8> 요로 감염을 예방하기 위한 기존의 시도와 관련된 또 다른 문제점은 미생물의 증식을 방지하고 사멸하기 위해 총체적으로 만족스러운 해결책을 인식하지 못하고 있다는 것이다. 효과가 다른 다양한 용액이 이용되었다. 예를 들어, 항생제 용액의 사용은 종종 박테리아가 항생제로 치유되는 경우 일부 박테리아 증식을 예방하지만; 다른 내성 박테리아는 특정 항생제에 면역성으로 되어 계속해서 증식할 것이다. 또한, 이스트 및 특정 다른 비박테리아 미생물은 보통 항생제로 영향을 받지 않는다.

<9> 감염과 관련한 특정 문제는 복강의 다른 부분에서 발생한다. 예를 들어, 복막염은 복막 투석의 가장 흔한 합병증중의 하나이다. 투석을 경험한 환자의 46% 정도로 많은 사람이 치료 원년이 끝나기 전에 복막염이

발생하였다. 복막염을 예방하려는 시도는 성공적이지 못했으며, 따라서 투석 환자에 가장 위협적인 감염으로 남아 있다.

- <10> 다른 치료는 요도에 주입되거나 카테터/기구 표면에 적용되는 방부제 및 항생제 연고의 사용을 포함한다. 예를 들어, 폴리마이신 B를 매우 낮은 수준의 벤잘코늄 클로라이드(LUBRASPRIN)와 배합하여 카테터 외면에 적용하여 왔으나, 이러한 치료로는 감염을 감소시키지 못했다. LUBRASPORIN은 또한, 카테터 자체상 뿐만 아니라 카테터 삽입 7-10 분(min)전에 요도에 주입되었으나; 이러한 치료도 매우 효과적이지는 않았다. 14명의 환자중에서 5명이 여전히 감염을 갖고 있었다. 이는 아마도 적어도 일부 폴리믹신 B의 좋지 않은 항미생물 스펙트럼 및 겔에 존재하는 저 농도의 벤잘코늄 클로라이드에 기인하는 것으로 보인다. 다음과 같은 다른 두 개의 요도 방부제가 평가되었다: 디나프틸메탄 디설포네이트(0.05%) 및 국소 마취제를 함유하는 하이드라가펜("페노트란") 요도 젤리 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합된 클로르헥시딘 글루코네이트(CHG). CHG 조성물은 그램 음성 바실리(*bacilli*) 감염을 감소시키는데는 효과적이었으나, *Str. faecalis*에 의한 것에는 효과적이지 못했다. 저자는 이것이 *Str. faecalis*에 대한 CHG의 활성이 좋지 않기 때문이라고 결론을 내렸다. 제형에 계면활성제가 존재하지 않기 때문에 CHG 조성물이 *Str. faecalis*를 사멸시키지 못할 수도 있다. 일반적으로 신속한 항미생물 활성을 보장하기 위하여 조직을 완전히 축축하게 하는 것이 바람직하다고 판단된다.
- <11> 많은 자문 그룹에 의해 주장되고 있는 오늘날의 표준 실행은 베타딘(BETADINE) 명으로 시판되고 있는 것과 같은 포비돈 요오드 용액을 외부도에 바르는 것이다. 남성에게서 이는 음경 끝을 포비돈 요오드 포화 면봉으로 3번 빙둘러 바르는 것을 포함한다. 여성에게서 이것은 3개의 포화 면봉을 사용하는 것을 포함한다. 먼저 좌측 음순을 닦아낸다. 두번째로, 우측 음순을 닦아내고, 마지막으로 포화 면봉으로 도를 닦아낸다.
- <12> 일반적으로는 박테리아가 관내 및 관외와 같은 두 경로를 통해 카테터 삽입된 방광으로 유입된다고 알고 있다. 관내 감염은 최근 폐쇄 배액 시스템을 사용하여 크게 감소하였다. 상기 논의된 많은 양상들이 관외 감염을 감소시키기 위해 시도되었으나; 이는 여전히 전체 카테터 관련 요로 감염(CAUTI)의 2/3에 관한 것이다.
- <13> 항미생물제(예: 항생제, 방부제)의 사용은 현행 의학 치료의 중요한 부분을 차지함에 주목하기 바란다. 수십년 동안 의학은 주로 전신적 및 국소 감염을 물리치기 위한 항생제에 의존하였다. 예를 들어, 바시트라신, 네오마이신 설페이트, 폴리믹신 B 설페이트, 젠타마이신, 프라미세틴-그라미시딘, 리오스타핀, 메티실린, 리팜핀, 토브라마이신, 니스타틴, 뮤피로신 및 이들의 조합물 등이 다양한 성공율로 사용되고 있다.
- <14> 항생제는 일반적으로 매우 소량으로 효과적이며, 부작용이 거의 없어 안전한 경우가 빈번하다. 항생제는 포유동물 세포에 독성이 거의 없거나 전혀 없는 경우가 허다하다. 따라서, 이들은 상처 치유를 지연시키지 않고 향상시킬 수 있다. 항생제는 일반적으로 항미생물 활성의 스펙트럼이 협소하다. 또한, 이들은 종종 세포막내 매우 특정한 부위 또는 매우 특정한 대사 경로로 작용하기도 한다. 이는 자연적인 선택, 플라스미드 코딩 내성 전파, 돌연변이 또는 다른 수단에 의해 박테리아가 비교적 용이하게 항생제(들) 내성(즉, 상당한 고 농도의 항생제에 내성이도록 유전적으로 획득한 능력) 이도록 할 수 있다.
- <15> 방부제는 한편으로, 좀 더 넓은 스펙트럼의 항미생물 활성을 가져 종종 세포막 파괴, 세포 성분 산화, 단백질 변성 등과 같은 비특이적 수단으로 작용하기도 한다. 이러한 비특이적인 활성은 방부제에 내성이 생기는 것을 어렵게 한다. 예를 들어, 요오드, 저급 알콜(에탄올, 프로판올 등), 클로르헥시딘, 사급 아민 계면활성제, 염소화 페놀 등과 같은 방부제에 진정으로 내성이 있다는 보고는 몇 개 되지 않는다. 그러나, 이들 화합물은 반복적으로 사용될 경우 자극 또는 조직 손상을 일으키는 농도로 사용될 필요가 있다. 또한, 항생제와 달리, 많은 방부제는 고 수준의 유기 화합물 존재하에서 활성적이지 않다. 예를 들어, 요오드 또는 사급 암모늄 화합물을 함유하는 제형은 코 또는 질 분비물과 같은 유기 물질의 존재에 의해서, 및 경우에 따라서는 피부에서조차 불활성화된다고 보고되었다.
- <16> 많은 방부제 화합물은 자극제로서 간주되고 있다. 예를 들어, 요오드 및/또는 클로르헥시딘을 함유하는 조성물은 피부 자극을 일으킨다고 보고되었다. 특징의 건강한 개체에서 고 수준의 미생물 집락화를 가질 수 있는 점막 조직, 예컨대 요도는 자극에 특히 민감할 수 있다.
- <17> 또한, 조성물은 대부분의 적용시에 최소의 자극 또는 작열감을 야기하거나, 전혀 그렇지 않아야 한다.
- <18> 또한, 많은 통상적인 항미생물성 조성물은 고유적으로 요도와 같은 습한 조직에서 충분한 항미생물 활성을 제공하기에 충분한 실제 및 존속을 유지하기에는 점도 및/또는 친수성이 너무 낮다.
- <19> 따라서, 추가의 항미생물성 조성물이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

<20>

개요

<21>

본 발명은 항미생물성 조성물의 사용 방법을 제공한다. 이 조성물은 전형적으로 기구(예: 카테터)와 접촉할 미생물이 집락을 이룬 조직에 적용되는 경우 유용하다.

<22>

보다 구체적으로, 본 발명은 감염되기 쉬운 체 내부 공간(예: 방광과 같은 내부 강)으로 통하는 오리피스, 채널, 관(예: 요도)일 수 있는 개구의 내부 표면의 집락화에 관한 것이다. 이러한 개구의 예로는 방광에 이르는 요도, 상동부(upper sinuses)에 이르는 비강굴, 복막 투석 동안 유입점을 형성하는 개구와 같은 형성된 개구들을 들 수 있다. 이들 조직은 종종 마모, 손상 및 자극에 매우 민감할 수 있는 매우 습한 점막 또는 점막성 조직(즉, 점막)인 경우도 있다.

<23>

예를 들어, 본 발명은 대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 이 방법은 다음 단계: 내부 강에 이르는 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계; 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함한다. 상기 개구의 내부 표면의 접촉 단계는 개구의 외부 표면의 접촉단계보다 더 효과적이다. 예를 들어, 길은 전형적으로 정상 상태에서는 폐쇄되어 있어서 항미생물 용액을 유입시켜 내부 표면에 존재하는 미생물을 사멸하지 못하기 때문에, 요도의 내부 표면 접촉 단계는 단지 길로 알려진 요도 개구의 외부 표면 접촉 단계보다 훨씬 효과적이다. 따라서, 내부 표면 상의 미생물을 사멸하지 못하는 통상적인 치료는 미생물을 생존 상태로 남아 있게 하고, 기구 삽입시 자유롭게 부착되거나, 달리는 기구와 함께 보통 본질적으로 무균인 강으로 이동하게 된다. 기구가 항미생물 윤활제로 예비코팅되는 경우에조차도, 기구가 카테터와 같은 기구 주변을 막는 요도 등의 개구에 삽입되는 경우 대부분의 윤활제는 씻겨질 것이다.

<24>

본 발명은 또한 대상의 요도 적어도 일부에서 미생물을 사멸하거나 또는 불활성화시키는 방법을 제공한다. 이 방법은 요도 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

<25>

특정 구체예에 있어서, 본 발명의 방법은 개구 외부 표면의 적어도 일부(예: 요도)를 동일하거나 상이한 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

<26>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분을 포함하며, 여기서 계면활성제 성분은 적어도 0.5 중량 퍼센트(중량%)의 양으로 존재하고/하거나, 또는 계면활성제 성분은 음이온성 계면활성제, 켄비터이온성 계면활성제, 플록사머 계면활성제, 아민 옥사이드 계면활성제 또는 이들의 조합물을 포함한다.

<27>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분; 및 1 중량% 미만의 물을 포함하는 비히클을 포함한다.

<28>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 항미생물성 성분과 상이한 제2 활성 약제; 및 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분을 포함한다.

<29>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 및 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 적어도 0.10 중량%의 증강제 성분을 포함한다.

<30>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 킬레이트제, (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아릴 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, (C6-C12) 알크아릴 카르복실산, 페놀 화합물, (C1-C10) 알킬 알콜, 에테르 글리콜 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 증강제 성분; 및 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제 성분을 포함한다.

<31>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미생물성 성분; 친수성 비히클(바람직하게는 물 이외); 및 항미생물성 성분과 상이한 계면활성제를 포함한다.

<32>

본 발명의 특정 방법에서, 항미생물성 조성물은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항미

생물성 성분; 향미생물성 성분과 상이한 계면활성제를 포함하며; 여기서 조성물의 점도는 23 ℃에서 적어도 1,000 센티포아즈(cps)이다.

- <33> 본 발명의 특정 방법에서, 향미생물성 조성물은 방부제, 향생제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 향미 생물성 성분; 친수성 성분; 및 소수성 성분을 포함하며; 여기서 상기 소수성 성분 또는 친수성 성분은 중량 기준으로 조성물의 가장 많은 부분을 형성한다.
- <34> 본 발명의 특정 방법에서, 향미생물성 조성물은 방부제를 포함한다. 본 발명의 특정 방법에서, 방부제는 향미 생물성 지질, 페놀 방부제, 양이온성 방부제, 요오드 및/또는 요오드포르(iodophor), 퍼옥사이드 방부제, 향미 생물성 천연 오일 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- <35> 본 발명의 특정 방법에서, 조성물의 향미생물성 성분은 향미생물성 지질을 포함한다.
- <36> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 지질은 (C6-C14) 알킬 카르복실산, (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 카르복 실산, 상기 지방산 중 하나와 하이드록실 카르복실산으로부터 형성된 지방산 에스테르 및 이들의 조합물로 구성 된 군 중에서 선택된다. 상기 지방산 중 하나와 하이드록실 카르복실산으로부터 형성된 지방산 에스테르의 바람 직한 예는 (C2-C8) 하이드록시 카르복실산의 (C8-C12) 지방산 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산 에스테르를 포함한다.
- <37> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 지질은 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방 에테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C14) 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C12) 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 모노에스테르)), (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 모노에스테르), 자유 하이드록실기를 가지는 상기 임의 것 의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택되며; 여기서 알콕실화 유도체는 다가 알콜 또는 하이드록시 카르복실산 1 몰당 알콕사이드가 5 몰 미만이며; 단, 수크로스 이외의 다가 알콜의 경우, 에스테르 는 모노에스테르를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하며, 수크로스의 경우, 에스테르는 모노에스테르, 디 에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함한다.
- <38> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 지질은 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방 에테르, 상기 임의 것의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택되며; 여기서 알콕실화 유도체는 다 가 알콜 1 몰당 알콕사이드가 5 몰 미만이며; 단, 수크로스 이외의 다가 알콜의 경우, 에스테르는 모노에스테르 를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하며, 수크로스의 경우, 에스테르는 모노에스테르, 디에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함한다.
- <39> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 페놀 방부제를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 페놀 방부제는 디페 닐 에테르, 페놀, 비스페놀, 레조르시놀, 아닐리드 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 특정 구체 예에 있어서, 페놀 방부제는 트리클로산을 포함한다.
- <40> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 양이온성 방부제를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 양이온성 방부 제는 비구아니드, 비스비구아니드, 중합체 비구아니드, 중합체 사급 암모늄 화합물, 은 및 그의 착물, 소형 분 자 사급 암모늄 화합물 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된다.
- <41> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 요오드 및/또는 요오드포르를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 요오 드פור는 포비돈-요오드이다.
- <42> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 요오드 또는 클로르헥시딘을 포함하지 않는다. 예를 들어, 내부 강이 비공, 질 또는 구강을 포함하는 경우, 향미생물성 성분은 요오드 또는 클로르헥시딘을 포함하지 않는다. 다른 예로, 내부 강이 비공 또는 질을 포함하는 경우, 향미생물성 성분은 요오드를 포함하지 않는다.
- <43> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 퍼옥사이드 방부제를 포함한다.
- <44> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 향미생물성 천연 오일을 포함한다.
- <45> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 조성물은 유중수 에멀전을 포함한다.
- <46> 특정 구체예에 있어서, 계면활성제 성분의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도는 중량을 기준으로 5:1 내지 1:100의 범위에 있다. 특정 구체예에 있어서, 계면활성제 성분은 설포네이트 계면활성제, 설페이트 계면활성제,

포스포네이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제, 폴록사머 계면활성제, 양이온성 계면활성제 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 계면활성제 성분은 적어도 0.5 중량%의 양으로 존재한다.

<47> 특정 구체예에 있어서, 제2 활성 약제는 국소 마취제, 진통제, 소염제, 해열제 또는 이들의 조합물을 포함한다.

<48> 특정 구체예에 있어서, 증강제 성분은 알파-하이드록시산 및/또는 킬레이트제를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분의 총 농도에 대한 증강제 성분의 총 농도는 중량 기준으로 10:1 내지 1:300의 범위에 있다.

<49> 특정 구체예에 있어서, 비히클은 분산성 친수성 성분을 포함한다.

<50> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 조성물의 점도는 23 °C에서 적어도 50,000 cps이다.

<51> 특정 구체예에 있어서, 친수성 성분은 적어도 4 중량%의 양으로 존재한다. 특정 구체예에 있어서, 친수성 성분은 글리콜, 저급 알콜 에테르, 단쇄 에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하며, 친수성 성분은 23 °C에서 20 중량% 이상의 양으로 물에 용해가능하다.

<52> 특정 구체예에 있어서, 소수성 성분은 23 °C에서 5 중량% 미만으로 물에 용해된다.

<53> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 조성물은 향미생물성 효능 시험시에 시험 박테리아에서 10 분내에 4 log 이상의 감소를 달성한다.

<54> 특정 구체예에 있어서, 내부 강은 방광, 복강, 복막강, 기관, 폐, 상동부 또는 위를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 내부 강은 방광이다.

<55> 특정 구체예에 있어서, 내부 표면에 대한 개구는 요도 내부 표면의 적어도 일부, 자궁경부 개구, 비공, 구강 또는 외과적 절개/천자 부위를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 내부 표면에 대한 개구는 요도 내부 표면의 적어도 일부를 포함한다.

<56> 특정 구체예에 있어서, 기구는 코위 영양관(nasal gastric tube), 기관절개 튜브, 요도 카테터, 복막 투석 튜브, 환기 튜브, 기관내 튜브 및 수술 기구로 구성된 군 중에서 선택된다.

<57> 특정 구체예에 있어서, 감염은 요로 감염이다. 특정 구체예에 있어서, 요로 감염은 방광 감염이다.

<58> 특정 구체예에 있어서, 미생물 유기체는 박테리아를 포함하며, 향미생물성 조성물은 하나 이상의 박테리아를 사멸하기에 유효한 양으로 사용된다.

<59> 특정 구체예에 있어서, 박테리아는 스탕필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 에스케리차 종(*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*) 또는 이들의 조합물을 포함한다

<60> 특정 구체예에 있어서, 미생물 유기체는 하나 이상의 진균을 포함하며, 향미생물성 조성물은 하나 이상의 진균을 사멸하기에 유효한 양으로 사용된다.

<61> 특정 구체예에 있어서, 잔류 향미생물성 효능은 향미생물성 조성물이 적용된 표면에 제공된다.

<62> 특정 구체예에 있어서, 기구는 삽입 단계전에 동일하거나 상이한 향미생물성 조성물로 처리된다. 특정 구체예에 있어서, 기구는 장기간 동안 향미생물 활성을 제공한다.

<63> 특정 구체예에 있어서, 조성물의 pH는 7 미만이다.

<64> 정의

<65> 다음 용어들은 본 원에서 이하 정의에 따라 사용된다.

<66> "유효량"은 조성물 내에서 총괄적으로, 미생물이 허용 가능한 수준이 되도록 하나 이상의 미생물 종을 감소, 방지 또는 제거하는 향미생물(예를 들어, 항바이러스, 항균 또는 항진균 포함) 활성을 제공하는 경우의 향미생물성 지질 성분 및/또는 증강제 성분의 양을 의미한다. 전형적으로, 이는 본 원에 기술된 요도 향미생물성 시험을 이용하는 경우, 향미생물성 조성물과 접촉 30 분후, 바람직하게는 단지 10 분 접촉 시간후 및 가장 바람직하게는 단지 5 분 접촉 시간후 적어도 0.5 log 감소, 바람직하게는 적어도 1 log 감소, 보다 바람직하게는 적어도 2 log 감소를 나타내며, 가장 바람직하게는 박테리아를 검출할 수 없는 수준으로 감소시키는 것이다. 본 원에 개시된 조성물에서 상기 성분들의 양이나 농도가 별개로 고려된 경우에는, 바람직하지 않은 미생물을 허용 가능한

수준이 되도록 사멸시킬 수 없거나, 이러한 미생물의 광범위한 스펙트럼을 사멸시킬 수 없거나, 또는 신속하게 사멸시킬 수 없지만, 이들 성분을 함께 사용한 경우에는, (동일한 조건 하에 단독으로 사용된 동일 성분과 비교해서) 증가된(바람직하게는, 상승적) 항미생물 활성이 제공된다는 것을 인지해야 한다.

<67> (달리 명시되지 않는 한) 열거된 모든 성분들의 농도는 "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물에 대한 것임을 인지해야 한다. 조성물은 농축 형태로 존재할 수 있다. 즉, 본원에 개시된 조성물의 특정 구체예는 사용자가 적당한 비히클을 사용하여 희석시킬 수 있는 농축물 형태일 수 있으나, 전형적으로 본 발명의 적용에는 편리한 것이 아니다.

<68> "친수성"은 23 °C의 온도에서, 친수성 물질과 물의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 7 중량%, 바람직하게는 적어도 10 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 30 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 40 중량%의 양으로 물(또는 명시된 바와 같은 기타 수용액)에 용해되거나 분산되는 물질을 지칭한다. 화합물을 60 °C에서 적어도 4 시간 동안 물과 철저히 혼합하고 이를 24 시간 동안 23 내지 25 °C로 냉각시킨 다음, 조성물을 철저히 혼합한 후에, 로(path) 길이가 4 cm인 단지(jar)에서 가시적인 혼탁도, 상 분리 또는 침전 없이 균일하고 등명한 용액이 나타난다면, 이러한 성분은 용해된 것으로 간주된다. 전형적으로, 1×1 cm 셀에 놓여진 경우, 수중 친수성 물질을 함유하는 샘플은 655 nm 파장에서 적합한 분광광도계로 측정된 투광도가 70% 이상이다. 이 용해 시험은 관심있는 농도, 이를테면 7-40 중량%에서 실시된다. 수 분산가능한 친수성 물질은 물에 분산되어, 성분의 용점 이상으로 수중 친수성 성분의 혼합물 5 중량%를 격렬하게 진탕한 다음 4 시간 동안 실온으로 냉각한 후에, 또는 바람직하게는 Warning Blender 하프 풀(half full)에 3 분간 놓아 두었을 때 균일하고 혼탁한 분산액을 형성하고, 60 분 동안 정지후 임의 발포를 가라 앉혀 상 분리(크리밍 또는 침전)없이 균일한 분산물을 형성한다. 바람직한 친수성 성분은 수용성이다. 친수성 성분은 물일 수 있다.

<69> "소수성" 또는 "수-불용성"은 23 °C에서 물에 상당한 수준으로 용해되지 않는 물질을 지칭한다. 이는, 소수성 물질과 물의 총 중량을 기준으로 하여 5 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 미만을 의미한다. 용해도는 화합물을 23 °C에서(또는 화합물을 용해시키는 것이 필요한 경우에는 승온에서) 적어도 24 시간 동안 적당한 농도로 물과 철저히 혼합하고, 23 내지 25 °C에서 24 시간 동안 정지시켜 둔 다음, 샘플을 관찰함으로써 결정할 수 있다. 로 길이가 4 cm인 유리 단지에서는 샘플이 액상이거나 고형일 수 있고 상단, 하단으로 분리될 수 있거나 샘플 전반에 걸쳐 분포될 수 있는 제 2 상을 확실히 나타내야 한다. 결정성 화합물의 경우에는, 과포화 용액이 생성되는 것을 피하도록 주의해야 한다. 상기 성분들을 혼합하고 관찰해야 한다. 혼탁하거나 가시적 침전 또는 별개의 상이 존재한다는 것은 용해도 한계치를 초과하였다는 지표이다. 전형적으로, 1×1 cm 셀에 놓여진 경우, 수중 소수성 화합물을 함유하는 조성물 샘플은 655 nm 파장에서 적합한 분광광도계로 측정된 투광도가 70% 미만이다. 육안으로 관찰할 수 있는 것 보다 작은 용해도를 측정하기 위해서는, 문헌 ["Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4," Henrik Vorum, et al. in *Biochimica et. Biophysica Acta*, 1126, 135-142 (1992)]에 기재된 바와 같은 방사성 표지된 화합물을 사용하여 용해도를 결정한다.

<70> "안정한"이란 다음에 보다 상세히 정의되는 바와 같이, 물리적으로 안정하거나 화학적으로 안정한 것을 의미한다.

<71> "증강제(enhancer)"는 항미생물성 지질 성분의 효능을 증강시키는 성분을 의미하기 때문에, 항미생물성 지질 성분이 보다 적은 조성물과 증강제 성분이 보다 적은 조성물이 별도로 사용된 경우에는, 전체 조성물과 동일한 수준의 항미생물 활성이 제공되지 못한다. 예를 들어, 항미생물성 성분의 부재하에서 증강제 성분은 인지 가능한 수준의 어떠한 항미생물 활성도 제공할 수 없다. 이러한 증강 효과는 사멸 수준, 사멸 속도 및/또는 사멸된 미생물의 스펙트럼 측면으로 언급될 수 있으며, 모든 미생물에 대해 관찰될 수는 없다. 사실상, 증강된 사멸 수준은 에스케리차 콜라이와 같은 그람 음성 세균에서 가장 흔히 관찰된다. 증강제는 상승 작용제일 수 있기 때문에, 조성물의 나머지 성분들과 병용한 경우에 전체 조성물은, 증강제 성분이 보다 적은 조성물의 활성과 항미생물성 성분이 보다 적은 조성물의 활성의 합 보다 큰 활성을 나타낸다.

<72> "미생물"은 박테리아, 이스트, 곰팡이, 진균, 원충, 미코플라스마 뿐만 아니라 바이러스(지질 외피보유 RNA 및 DNA 바이러스 포함)를 지칭한다.

<73> "항생제"는 묽은 농도에서 미생물을 파괴시키거나 억제시킬 수 있는 능력을 지니고 있고 감염성 질환을 치료하기 위해 사용되는, 미생물에 의해 생성된 유기 화합물질을 의미한다. 이는 세포의 생존을 위해 필요한 매우 특이적인 생화학 경로로 작용하는 합성 화합물 또는 미생물에 의해 생성된 화합물의 화학적 유도체인 반-합성 화

합물을 포괄할 수도 있다.

- <74> "방부제"는 병원성 및 비-병원성 미생물을 사멸시키는 화학 작용제를 의미한다. 바람직한 방부제는 문헌 ["The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)," G. Nicoletti et al., Journal of Hospital Infection, 23, 87-111 (1993)]에 기재된 바와 같은 적당한 중화제를 사용하여 사멸물 검정에서 0.25 중량%의 농도로 35 °C 하에 뮐러 힌톤(Mueller Hinton) 육즙에서 시험한 경우에, 1 내지 3×10^7 cfu/ml의 초기 접종물로부터 60 분내에 피. 애 루기노사(*P. aeruginosa*)와 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 둘 다를 4 log 이상 감소시킨다. 방부제는 일반적으로, 세포성 대사 및/또는 세포 외피에 보다 광범위하게 간섭한다. 방부제는, 특히 단단한 표면을 처리 하기 위해 사용되는 경우, 살균제로 칭해지기도 한다.
- <75> "점막" 및 "점막 조직"은 상호 교환적으로 사용되며, 이는 비내(전비공, 비인두강 등을 포함함), 질강(길 및 요 도 포함) 및 기타 유사 조직의 표면을 지칭한다. 이의 예에는 비강, 직장, 요도, 요관, 질, 자궁경부 및 자궁 점막 등의 점막이 포함된다.
- <76> "항미생물성 지질(antimicrobial lipid)"은 바람직하게는 수 용해도가 탈이온수 100 그램당 1.0 그램(1.0 g/100 g) 이하이고 탄소 원자가 적어도 6개, 보다 바람직하게는 적어도 7개 및 보다 더 바람직하게는 8개인 적 어도 하나의 알킬 또는 알킬렌기를 가지는 항생제 화합물을 의미한다. 바람직한 항미생물성 지질은 수 용해도가 탈이온수 100 g당 0.5 g 이하, 보다 바람직하게는 탈이온수 100 g당 0.25 g 이하, 보다 더 바람직하게는 탈이온 수 100 g당 0.10 g 이하이다. 용해도는 문헌 ["Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4," Henrik Vorum, et al. in Biochimica et. Biophysica Acta, 1126, 135-142 (1992)]에 기재된 바와 같은 방사성 표지된 화합물을 사용하여 결정한다. 바람직한 항미생 물성 지질은 탈이온수 중의 용해도가 탈이온수 100 그램당 적어도 100 마이크로그램(μ g), 보다 바람직하게는 탈 이온수 100 g당 적어도 500 μ g, 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 적어도 1000 μ g 이다. 항미생물성 지질 은 친수성/친유성 발란스(HLB) 값이 바람직하게는 최대 6.2, 보다 바람직하게는 최대 5.8, 보다 더 바람직하게 는 최대 5.5이다. 항미생물성 지질은 HLB 값이 바람직하게는 적어도 3, 바람직하게는 적어도 3.2, 보다 더 바람 직하게는 적어도 3.4이다.
- <77> 본 원에 사용된 바와 같은 "지방"은 달리 명시되지 않는 한, 적어도 6개(짝수 또는 홀수)의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알킬렌 부분을 지칭한다.
- <78> "질환"은 병, 질병, 손상, 세균성 집락형성 등으로부터 비롯되는 신체 이상을 의미한다.
- <79> "요로 감염"(UTI)은 열 및/또는 통증과 같은 감염의 임상적 징후를 수반하거나 수반함이 없이 소변내 박테리아 수준 증가를 초래하는 상태를 의미하며, 따라서 "세균뇨(bacteriuria)" 용어도 포괄할 수 있다. 이 용어는 카테 터 관련 및 비-카테터 관련 UTI 모두를 포함하고자 한다. 이는 또한 방광의 감염, 즉 방광 감염을 나타내기 위 해 사용될 수도 있다. 그러나, 본 발명에서 특히 관심이 있는 것은 카테터 관련 요로 감염(CAUTI)의 예방 및 치 료이다. 문헌내 많은 기사들이 CAUTI를 배뇨 ml당 >100,000 콜로니 형성 단위(CFU)로 정의하고 있지만, 본 발명 의 목적상, 소변내 박테리아의 임의 수준(100 CFU/ml 이하 정도로 낮은)이 환자 복지를 위해 필요할 수 있다.
- <80> "치료하는" 또는 "치료"는 전형적으로 임상적 증상 측면에서, 해당 질환과 관련하여 대상의 상태를 개선시키는 것을 의미한다.
- <81> "집락 제거(decolonization)"는 즉각적인 임상 증상을 반드시 유발시키지는 않는 조직내 또는 조직상에 존재하 는 미생물(예: 박테리아, 바이러스 및 진균)의 수를 감소시키는 것을 의미한다. 집락 제거의 예에는 요도와 같 은 내부강의 집락 제거가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 통상적으로, 감염된 조직에서 보다는 집락 형성된 조직에 존재하는 미생물의 수가 더 적다. 조직이 완전하게 집락 제거된 경우에, 미생물은 "박멸"되었고 검출할 수 없다.
- <82> "기구"는 대상에서 작업을 수행하도록 의도된 임의 의학적 제품을 의미하며, 가장 빈번하게는 튜브, 카테터, 수 술 기구 등을 포함한다.
- <83> "대상" 및 "환자"는 인간, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 래트, 마우스 또는 다른 포유동물을 포함한다.
- <84> 용어 "포함하는" 및 이의 다양한 표현들은 이들 용어가 본 명세서와 청구의 범위에 제시되는 경우의 의미만으로 한정되지 않는다.

- <85> 본 원에 사용된 바와 같은 "단수", "적어도 하나" 및 "하나 이상"은 상호 교환적으로 사용된다. 용어 "및/또는"은 기재된 요소들 중의 하나 또는 전부를 의미한다(예를 들어, 감염을 예방 및/또는 치료하는 것은 추가의 감염들을 예방 또는 치료하거나, 또는 예방하고 치료하는 것을 의미한다).
- <86> 또한 본 원에서, 끝점으로써 수치 범위를 열거한 것에는 이러한 범위 내에 포함된 모든 수가 포함된다(예를 들어, 1 내지 5에는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등이 포함된다).
- <87> 상기 본 발명의 개요는 서술된 각각의 구체에 또는 본 발명의 모든 실시를 기재하고자 한 것은 아니다. 하기 설명은 예시적인 구체예를 보다 특별하게 예시하고 있다. 본 원 전반에 걸친 몇몇 부분에서는, 예들에 관한 목록을 통하여 지침이 제공되며, 이러한 예들은 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 각 경우에 있어, 인용된 목록은 대표적인 군으로서만 제공되며, 이로써 제한되지 않아야 한다.
- <88> **예시적인 구체예의 상세한 설명**
- <89> 본 원에 개시된 조성물은 효과적인 국소적 항미생물 활성을 제공하며, 따라서, 각종 포유동물 조직, 특히 요도, 질 조직, 전비공, 상비공 및 하동부에서 미생물(바이러스, 박테리아, 진균, 미코플라스마 및 원생동물 포함)에 의해 야기되거나, 악화되는 상태를 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.
- <90> 보다 구체적으로, 본 원에 개시된 조성물은 기구(예: 카테터와 같은 의료 장치)의 삽입전에 감염되기 쉬운 체내강(예: 방광과 같은 내부 강)에 이르는 오리피스, 채널, 관(예: 요도)일 수 있는 개구 내부 표면의 접촉을 제거하는데 유용하다.
- <91> 상기 개구, 개구가 도달되는 강, 및 강으로 접근하는 상기 개구에 사용되는 전형적인 기구의 예는 다음과 같다:
- | <92> | 개구(예: 관) | 체 강 | 기구 |
|------|----------|-----|---------------|
| <93> | 요도 | 방광 | 카테터 또는 수술 기구 |
| <94> | 구강 | 폐 | 기관내 튜브 |
| <95> | 구강 | 위 | 위 튜브 |
| <96> | 비공 | 상동부 | NG 튜브(코위 영양관) |
| <97> | 수술 천자 | 복막강 | 투석 카테터 |
| <98> | 외과적 절개 | 폐 | 기관 튜브 |
- <99> 본 원에 개시된 조성물은 미생물, 특히 박테리아, 이스트 및 진균, 및 일부의 경우에는 적용 조직상의 바이러스의 효과적인 감소, 예방 또는 제거를 제공하여 내부 강(예: 방광, 복강, 복막강, 기관, 폐, 위 또는 상동부) 감염을 방지하거나 감염 시간을 연장하는데 도움을 줄 수 있다. 오염 미생물은 비교적 다양할 수 있기 때문에, 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 광범위 활성 스펙트럼을 가진다.
- <100> 예를 들어, 본 발명은 내부 강속 개구의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계, 그리고 이어서 상기 개구 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입하는 단계를 포함하는, 대상의 내부 강에서 미생물 유기체에 의해 야기된 감염의 개시를 지연시키거나 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 방법은 요도의 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계, 그리고 이어서 상기 요도 내로 기구를 적어도 부분적으로 삽입함으로써 요도의 적어도 일부에서 미생물을 사멸시키거나 불활성화하는 단계를 포함한다.
- <101> 바람직하게, 내부 강속 개구 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계는 상기 조성물을 적어도 1 센티미터(cm)(깊이 또는 길이), 보다 바람직하게는 적어도 2 cm, 보다 더 바람직하게는 적어도 3 cm, 보다 더 바람직하게는 적어도 4 cm의 개구 내부 표면(예: 관) 및 가장 바람직하게는 전체 길이의 내부 표면(예: 관의 전체 길이) 상에 배치하는 단계를 포함한다. 바람직하게, 내부 강속 개구 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계는 개구 내로 기구를 삽입하기 전에, 적어도 10 초(sec), 보다 바람직하게는 적어도 30 초 및 보다 더 바람직하게는 적어도 1 분 동안 조성물을 내부 표면 상에 체류시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 내부 강속 개구 내부 표면의 적어도 일부를 항미생물성 조성물과 접촉시키는 단계는 개구 내로 기구를 삽입하기 전에, 30 분(min) 이하, 보다 바람직하게는 20 분 이하, 보다 더 바람직하게는 10 분 이하 및 보다 더욱 더 바람직하게는 5 분 이하 동안 조성물을 내부 표면 상에 체류시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 내부 표면은 개구(예: 관)를 항미생물성 조성물로 채움으로써 접촉하게 된다.

- <102> 또한, 항미생물성 조성물은 기구 삽입후 기구 외부에 위치할 수도 있다. 항미생물제는 미생물에 작용할 수 있고, 임의로 또한 장치의 외층으로 확산되어 장치 표면이 미생물에 활성적이도록 할 수 있다.
- <103> 본 원에서, "사멸시키거나 불활성화시킨다"는 것은 미생물을 사멸시키거나(예를 들면, 박테리아 및 진균) 불활성화시킴으로써(예를 들면, 박테리아 및 바이러스) 이들 미생물을 무력하게 만드는 것을 의미한다. 본 발명은 대상의 피부 또는 점막 조직내 또는 이들 상에 뿐만 아니라 대상의 외부 개구 주변(예: 요도) 또는 각종 해부학적 관의 내부 표면상에 빈번히 존재하는, 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 에스케리차 종(*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*), 가드네렐라 에스피(*Gardnerella sp.*), 해모필루스 에스피(*Haemophilus sp.*), 코리네박테리움 에스피(*Corynebacterium sp.*) 박테리아 등의 박테리아, 칸디다 에스피(*Candida sp.*) 진균, 및 이들의 조합물, 보다 특히 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(메티실린 내성 스태필로코쿠스 아우레우스와 같은 항생제 내성 균주 포함), 스태필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 에스케리차 콜라이(*Escherichia coli*)(이. 콜라이: *E. coli*), 슈도모나스 애틀루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(슈도모나스 애.: *Pseudomonas ae.*), 스트렙토코쿠스 피요게네스(*Streptococcus pyogenes*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 및 이들의 조합물을 사멸시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 하나 이상의 미생물을 사멸시키거나(예를 들면, 박테리아 및 진균) 하나 이상의 미생물을 불활성화시키는데(예를 들면, 바이러스, 특히 헤르페스 바이러스) 유효한 양의 본 발명의 항미생물성 조성물을 상기 미생물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- <104> 중요하게는, 본 원에 개시된 특정 조성물은 미생물 내성의 발생 가능성이 극히 낮다. 따라서, 이러한 조성물은 원치 않는 박테리아(예컨대 이. 콜라이, 스트렙토코쿠스 에스피, 스태필로코쿠스 에스피 등)를 박멸하거나 국소적 감염을 치료하기 위해, 카테터 삽입때 마다 및 카테터 주변 외부 조직에 하루 이상과 같이 수 회 적용할 수 있다.
- <105> 더우기, 본 원에 개시된 조성물은 항미생물제 내성의 발생에 대한 우려 없이 동일한 환자에게 수 차례의 치료요법에도 사용할 수 있다. 이는, 예를 들어 장기 카테터 삽입을 요하고/요하거나 수술전에 카테터 삽입을 요하는 만성적 병을 앓고 있는 환자에 특히 중요할 수 있다.
- <106> 또한, 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 일반적으로 적용되는 조직에 대한 자극 수준이 낮다. 또한, 본 원에 개시된 특정의 바람직한 조성물은 적당한 수준의 효능을 보장하도록 비교적 장기간 동안 영속적이며, 기구 삽입을 용이하게 윤활제로서 제공된다.
- <107> 본 발명의 방법은 항미생물(예를 들어 항바이러스, 항박테리아 및 항진균 포함) 조성물을 사용한다. 이들 조성물은 하나 이상의 항미생물성 성분을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 조성물은 또한 하나 이상의 증강제를 포함한다. 특정 조성물은 또한 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 친수성 화합물 및/또는 하나 이상의 소수성 화합물을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 예를 들어, 항미생물성 성분이 항미생물성 지질인 경우, 소수성 성분은 항미생물성 성분과 동일할 수 있다. 일부 조성물은 무수성이거나, 수분 함량이 매우 낮다(바람직하게는, 총 조성물의 10 중량% 이하 및 보다 바람직하게는 총 조성물의 5 중량% 이하). 이는 이들 조성물의 화학적 및/또는 물리적 안정성을 도와줄 수 있기도 하다.
- <108> 항미생물성 성분(들)은 바람직하게는 자극, 자상 또는 작열감없이 신속한 광범위 스펙트럼 활성을 보장하도록 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 항미생물성 성분은 바람직하게는 수 용해도가 탈이온수 100 그램(g) 당 적어도 100 마이크로그램(μg) 내지 탈이온수 100 g 당 최대 1 g이다. 다른 구체예에서, 항미생물성 성분은 용해도가 탈이온수 100 그램(g) 당 1 g 을 초과하여 물에 잘 용해된다.
- <109> 바람직하게, 항미생물성 성분은 적어도 0.05 중량% 및 보다 바람직하게는 적어도 0.1 중량%의 양으로 존재한다. 달리 명시되지 않으면, 모든 중량 퍼센트는 "즉시 사용될 수 있거나" 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량에 기초한다.
- <110> 항미생물성 성분은 방부제, 항생제 또는 이들의 조합물일 수 있다. 바람직하게, 하나 이상의 방부제가 사용된다.
- <111> 본 원에서 방부제는 보존제와 상이하다. 보존제는 일반적으로 이들 보존제의 목적이 조성물에서 박테리아 증식을 예방하는 것이고 조직 상이나 내에서 미생물을 사멸하는 것이 아니기 때문에, 매우 낮은 수준으로 사용된다. 이들은 전형적으로 1 중량% 훨씬 더 미만 및 가장 빈번하게는 0.1 중량% 미만의 수준으로 첨가된다. 대표적인 보존제는 파라벤, 포름알데히드 공여체, 2-페녹시에탄올, 벤질 알콜, 사금 암모늄 계면활성제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드 등을 포함한다. 산업 표준 보존제 농도로 집락화 또는 감염 조직에 사용되는 경우, 이들은 충분한

항미생물 활성을 제공하지 못할 수 있다.

- <112> 적합한 방부제는 예를 들어, 항미생물성 지질; 페놀 방부제; 양이온성 방부제; 요오드 및/또는 요오드포르; 퍼옥사이드 방부제; 항미생물성 천연 오일; 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- <113> 특정 조성물은 추가로 증강제 성분(즉, 증강제)을 포함한다. 또한 포함될 수 있는 다른 성분은 계면활성제, 친수성 성분 및 소수성 성분이다. 소수성 성분을 함유한 조성물은 전형적으로 가시화를 고려하지 않는 포유동물 조직상에 사용된다. 이러한 성분들은 스코프를 요도 또는 다른 처치 내부 관에 삽입하는 등의 광섬유 가시화 기술을 사용하는 경우 시야를 방해할 수 있다.
- <114> 중요하게는, 본 원에 개시된 조성물은 포유동물 조직 내 또는 조직 상의 미생물을 파괴시킬 수 있다. 따라서, 이용된 성분들의 농도는 일반적으로, 국소적으로 적용된 특정의 조성물을 단순히 보존하기 위해, 즉 방부 효과 이외의 목적을 위해 국소 조성물 내에 미생물 증식을 방지하기 위해 사용되고 있는 농도 보다는 크다. 적용에 따라서는, 이들을 단순히 수성이나 수용성 친수성 비히클 제형으로 전달할 경우에, 이들 화합물 중의 상당 수가 상기와 같은 농도에서 자극적일 수 있다. 본 발명의 많은 조성물에는 상당량의 친유성 또는 소수성 상(phase) 또는 수분산성 상이 혼입된다. 친유성 상은 하나 이상의 수불용성 성분들로 이루어진다. 친유성 상으로 전달될 경우에는, 자극이 상당히 저하될 수 있다. 친유성 상의 혼입은 본 원에 개시된 조성물의 자극 가능성을 상당히 저하시킬 수 있다.
- <115> 바람직한 친유성 상 성분은 수 용해도가 0.5 중량% 미만, 종종 0.1 중량% 미만이다. 또한, 항미생물성 지질은 바람직하게는, 친유성 상의 용해도 한계치에 접근하는 농도, 또는 바람직하게는 이를 초과하는 농도로 존재한다. 소수성 상의 존재에도 불구하고, 본 원에 개시된 조성물은 매우 유효하면서도 신속한 항미생물 활성을 나타낸다. 친유성 성분이 도입된 바람직한 제형은 37 °C에서 염수 또는 물에 용이하게 분산되어 자극이 발생하거나, 스코프 절차 수행을 위해 자극이 필요하게 되는 경우 조직으로부터 용이하게 분출될 수 있다.
- <116> 중요하게도, 본 원에 개시된 특정 조성물은 기구를 윤활시키고, 접이관 또는 다른 개구, 예컨대 요도로부터 즉시 방출되는 것을 방지하기에 충분한 점도를 지닌다. 본 발명의 특정 조성물의 비교적 높은 점도는 또한 다른 조성물과 관련될 수 있는 이동을 저하시킴으로써 자극과 혼잡성(mess)이 감소된다. 또한, 그 자체로는 항미생물 활성이 거의 없거나 전혀 없는 폴리올(예: 글리세린 및 폴리에틸렌 글리콜)과 같은 친수성 성분을 포함하는 항미생물성 조성물이 조성물의 항미생물 활성을 상당히 증강시킬 수 있다.
- <117> 바람직한 조성물은 습윤성이고, 임의로 신체 조직(즉, 포유동물 조직, 예컨대 점막 조직)에 잘 부착함으로써 국소적으로 매우 효과적이다. 이들 조성물은 "실제 가치가 있는" 것으로 언급된다. 마찬가지로, 바람직한 조성물은 또한 기구 웰을 습윤화하여 윤활성을 제공하고 조직 손상을 방지한다. 따라서, 본 발명은 조성물의 사용에 대해 제공한다. 특히 바람직한 방법은 기구, 예컨대 카테터 또는 코위(NG) 영양관 삽입전에, 특히 점막 조직(즉, 식도, 전비공, 구강 및 요도를 포함한 점막)에 대한 국소 적용을 포함한다. 본 원에서 이 조직은 포유동물 조직의 바람직한 예이다.
- <118> 항미생물 활성의 제한을 필요로 하는 특정 적용의 경우, 활성 스펙트럼이 제한된 방부제를 함유하는 조성물이 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정의 상황에서는 존재하는 모든 미생물에 대립하는 단 한 가지 유형 또는 부류의 미생물(예: 그람 양성)만을 사멸시키거나 불활성화시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 상황하에서는, 증강제 성분 없이 항미생물성 성분을 함유하는 본 원에 개시된 조성물이 적합할 수 있다.
- <119> 예를 들어, 증강제 부재하에서 일부 항미생물성 성분은 그람 양성 유기체에 대해서만 효과적이다. 대부분의 적용에 있어서, 광범위 스펙트럼의 항미생물 활성이 요망된다. 광범위 스펙트럼의 방부제, 예컨대 요오드 또는 요오드포르, 과산화수소, 클로르헥시딘 염, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 소형 분자 사급 아민, 예컨대 벤제토늄 클로라이드, 메틸벤제토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드 및 옥테니딘, 항미생물성 금속, 예컨대 은, 트리클로산 뿐 아니라 이들의 조합물을 임의로 증강제 성분과 함께 함유하는 조성물이 상기 상황에 사용된다.
- <120> 본 원에 개시된 조성물은 효과적인 국소적 항미생물 활성을 제공하며, 따라서, 각종 질환을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 이들은 방광, 상동부 또는 복막강 등의 포유동물 강 또는 기관에 유입되는 미생물(예: 그람 양성 박테리아, 그람 음성 박테리아, 진균, 원생동물, 미코플라즈마, 이스트, 바이러스 및 심지어 지질에 싸인 바이러스)에 의해 야기되거나, 악화되는 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- <121> 이러한 질환을 유발하거나 악화시키는 것과 특별히 관련된 유기체에는 스태필로코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 종, 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*), 엔테로코쿠스 종, 가드넬라 종, 코리오박테리움 종(*Corynebacterium spp.*), 박테로이데스 종(*Bacteroides spp.*), 모빌쿤쿠스 종(*Mobiluncus spp.*), 펩토스트렙토코쿠스 종

(*Peptostreptococcus* spp.) 및 에스케리차 종 박테리아 뿐만 아니라 헤르페스 바이러스, 아스페르길루스 종 (*Aspergillus* spp.), 푸사륨 종(*Fusarium* spp.), 칸디다 종(*Candida* spp.) 및 이들의 조합물이 포함된다. 특히 독성 병원균의 예에는 스타필로코쿠스 아우레우스[메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(MRSA)와 같은 내성 균주 포함], 스타필로코쿠스 에피테르미디스, 스트렙토코쿠스 뉴모나에(*Streptococcus pneumoniae*), 엔테로코쿠스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 반코마이신 내성 엔테로코쿠스(*Vancomycin Resistant Enterococcus*)(VRE), 슈도모나스 에루기노사, 에스케리차 콜라이, 아스페르길루스 니거(*Aspergillus niger*), 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길루스 클라바투스(*Aspergillus clavatus*), 푸사륨 솔라니(*Fusarium solani*), 푸사륨 옥시스포룸(*Fusarium oxysporum*), 푸사륨 클라미도스포룸(*Fusarium chlamydosporum*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*) 및 이들의 조합물이 포함된다.

<122> 본 원에 개시된 조성물은 하나 이상의 미생물-유발된 감염증 또는 기타 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용할 수 있다. 특히, 본 원에 개시된 조성물은 다음 질환들 중의 한 가지 이상을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용할 수 있다: 방광 및 요도의 요로 감염; 요도 및 길의 내부 및 외부 박테리아 집락화; NG 튜브 삽입으로 인해 초래되거나 악화되는 굴의 감염; 투석 튜브의 삽입으로 인해 초래되거나 악화되는 복막 감염; 질 또는 직장 의 진균 및 박테리아 감염; 질 이스트 감염; 세균성 비염; 전비공 및 하동부내 스타필로코쿠스 아우레우스에 의한 집락화; 점막염(즉, 전형적으로 비침윤성 진균에 의해 유발되는 점막 감염에 반대되는 염증). 요약하면, 본 원에 개시된 조성물은 미생물 집락화 및/또는 감염(예: 이스트, 바이러스, 박테리아 감염)에 의해 초래된 각종 국소 질환의 예방 및/또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 원에 개시된 조성물은 장기 장치 사용과 관련된 감염, 예컨대 카테터 관련 요로 감염을 지연시키는데 유용하다.

<123> 본 원에 개시된 조성물은 임상 질환 적응증이 전혀 나타나지 않는 상황에서도 사용할 수 있다는 것을 인지해야 한다. 예를 들어, 본 원에 개시된 조성물은 대상의 적어도 일부 요도(및 길), 비강(즉, 비전정(vestibule of nose)을 벗어난 공간), 전비공(즉, 코에서 비강에 대한 개구이며, 외비공(external nares)으로 지칭되기도 한다) 및/또는 비인두(즉, 인두 부분, 즉 인두 내로 음식물이 유입되는 지점 위에 놓여있는 인후(목구멍))의 적어도 일 부분에서 미생물의 집락을 제거하는 방법에 사용할 수 있다. 이들 조성물은 또한 환기 튜브의 삽입전 구강의 집락 제거 및/또는 환자의 환기 동안 구강 오염 제거를 위해 구강 방부제로서 유용할 수도 있다.

<124> 본 원에 개시된 조성물을 사용하여 집락을 제거하는 방법은 특히 아스페르길루스 종 및 푸사륨 종 등의 진균에 대한 면역기능저하 환자(종양 환자, 당뇨병 환자, HIV 환자, 이식 환자, 중 환자 등 포함)에 특히 유용하다.

<125> 당업자는 당업계에 널리 공지된 검정 및 박테리아 스크리닝 방법을 사용하여 본 원에 개시된 조성물이 항미생물 활성을 제공하는 경우를 용이하게 결정할 것이다. 용이하게 수행된 한 가지 검정법은 선별된 공지되거나 용이하게 입수가 가능한 생육성 미생물 균주, 예를 들면, 엔테로코쿠스 종, 아스페르길루스 종, 에스케리차 종, 스타필로코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 종, 슈도모나스 종 또는 살모넬라 종(*Salmonella* spp.)을, 적당한 온도하에 배양 배지 중에서 예정된 박테리아 부하 수준으로 시험용 조성물에 노출시키는 것을 포함한다. 본 원에 개시된 바람직한 조성물에 대해서는, 실시예 부분에 기재된 항미생물성 사멸물 시험에 의해 수행하는 것이 가장 편리하다.

<126> 간략하게 언급하면, 항미생물성 효능 시험에 논의된 바와 같이, 충분한 접촉 시간 후에, 노출된 박테리아를 함유하는 샘플 분취량을 수집하고, 희석시킨 다음, 한천 상에 도말한다. 이와 같이 도말된 박테리아 샘플을 48 시간 동안 항온 배양하고, 판 상에 증식하는 생육성 박테리아 집락의 수를 계수한다. 집락이 계수되기만 하면, 시험용 조성물에 의해 유발된 박테리아수의 감소는 용이하게 결정된다. 박테리아 감소는 일반적으로, 초기 접종물 계수치의 $\log_{10}$ 과 노출 후 접종물 계수치의 $\log_{10}$ 간의 차이에 의해 결정된 $\log_{10}$ 감소로서 보고된다. 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 10 분내, 바람직하게는 2.5 분 정도로 짧은 시간에 시험 박테리아를 평균 3 log 이상 감소시킨다.

<127> 많은 바람직한 조성물을 대상으로 하여, MRSA(그램 양성, ATCC 번호 16266), 이. 콜라이(그램 음성, ATCC 번호 11229) 및 슈도모나스 에루기노사(그램 음성, ATCC 번호 15442)에 대한 항미생물 활성을 알아보기 위해 실시예 부분에 기재된 바와 같이 시험하였다. 일반적으로 슈도모나스 에루기노사는 종종, 사멸시키기가 가장 어렵다. 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 또한 매우 신속한 항미생물 활성을 나타낸다. 실시예 부분에 나타난 바와 같이, 바람직한 제형을 10 분간 노출시킨 후, 바람직하게는 5 분간 노출시킨 후에 이들 3가지 유기체에 대하여 평균 3 log 이상 및 바람직하게는 4 log 이상의 감소를 달성할 수 있었다. 보다 바람직한 제형은 10 분간 노출시킨 후, 바람직하게는 5 분간 노출시킨 후, 보다 바람직하게는 1 분간 노출시킨 후에 이들 3가지 유기체에 대하여 평균 5 log 이상, 보다 더 바람직하게는 6 log 이상의 log 감소를 달성할 수 있다.

- <128> 잔류 향미생물성 효능에 대해서, 본 원에 개시된 조성물을 감염 부위에 적용한 후, 0.5 시간 이상, 보다 바람직하게는 1 시간 이상, 보다 더 바람직하게는 3 시간 이상 동안, 바람직하게는 평균 1 log 이상, 보다 바람직하게는 1.5 log 이상, 보다 더 바람직하게는 2 log 이상의 log 감소를 유지한다. 이들 조성물을 대상의 팔뚝 위에 적용함으로써 가장 편리하게 시험된다. 이를 시험하기 위해, 조성물을 대략 4 밀리그램/평방 센티미터(mg/cm^2)의 양으로 균일한 습윤 피복제로서 건강한 대상의 팔뚝에 적용한 다음, 대략 $5 \times 5 \text{ cm}$ 의 면적에 걸쳐 (전형적으로, 최소 10 분 동안) 철저히 건조시켰다. 이와 같이 건조된 조성물을 23 °C 정상 식염수(0.9 중량% 염화나트륨)로 온화하게 세척하였다. 식염수 세척 부위를 30 분 동안 10^6 개 박테리아/ml의 접종물 중의 공지된 양의 박테리아 (전형적으로, 스태필로코쿠스 에피테르미디스 또는 이. 콜라이)에 노출시켰다. 박테리아를 회수하고, 이를 유효한 중화제로 처리한 다음, 항온 배양하여 박테리아 잔여량을 정량화하였다. 특히 바람직한 조성물은, 식염수가 해당 부위 위로 흘러들어가지 못하도록 하기 위해 가능한 한 이러한 부위에 근접하게 식염수 용기를 놓아둠으로써 부위 전반에 걸쳐 주입되는 500 ml 식염수로 온화하게 세정한 후에, 박테리아를 1 log 이상, 바람직하게는 2 log 이상 감소시키는 것을 유지시켜 준다.
- <129> 중요하게도, 본 발명의 특정 구체예는 미생물 내성의 발생 가능성이 극히 낮다. 예를 들어, 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 최종 MIC 수준(즉, 최소 억제 농도) 대 초기 MIC 수준 비율을 16 미만, 보다 바람직하게는 8 미만, 보다 더 바람직하게는 4 미만 증가시킨다. 이러한 내성 출현 검정은, 미생물을 초기에 향미생물성 지질의 준 MIC 수준(예를 들면, MIC의 1/2 수준)에 노출시키고, 24 시간 후에 미생물을 이러한 향미생물성 지질 농도의 2배를 함유하는 육즙 내로 통과시키도록 수행해야 한다. 이를 8 일 동안 반복하고, 매일 미생물을 꺼내어 새로운 MIC를 결정한다. 따라서, 국소 감염증을 치료하거나 또는 바람직하지 않은 박테리아를 박멸시키기 위해(예를 들면, 스태필로코쿠스 아우레우스의 비내 집락 제거) 상기 조성물을 여러 날에 걸쳐 수회 적용할 수 있다.
- <130> 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 점막 조직 및 점막 상의 미생물을 신속하게 사멸시키거나 불활성화시키기에 유효한 양의 향미생물성 지질 성분을 함유한다. 이는 본 원에 개시된 요도 향미생물성 시험 방법을 이용하여 평가한다. 특정 구체예에서는, 시험 방법에 따라 단일 용량을 사용하여 거의 모든 미생물을 10 분내, 바람직하게는 5 분내, 보다 바람직하게는 2 분내, 보다 더 바람직하게는 1 분내에 박멸시키거나 불활성화시킨다.
- <131> 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 일반적으로, 피부 및 점막(전비공, 비강, 비인두강, 구강, 질 및 요도 포함)에 대한 자극 수준이 낮다. 예를 들어, 본 원에 개시된 특징의 바람직한 조성물은 퍼스널 프로덕츠 컴파니(Personal Products Company)(McNeil-PPC, Inc.의 Div., 뉴저지주 스킬만 소재)로부터 입수할 수 있는 KY 젤리 윤활제 보다 더 자극적이지는 않다.
- <132> 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 적당한 효능을 보장하기 위해 비교적 장시간 동안 연속적으로 작용한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 조성물은 적용 부위에서 적어도 4 시간, 보다 바람직하게는 적어도 8 시간 동안 향미생물 활성을 유지하고 있다.
- <133> 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 물리적으로 안정하다. 본 원에 규정된 바와 같은 "물리적으로 안정한" 조성물은 23 °C에서 적어도 3 개월, 바람직하게는 적어도 6 개월, 보다 바람직하게는 적어도 2 년 동안 저장하는 동안, 실질적인 침전, 결정화, 상 분리 등으로 인해 그들의 본래 상태로부터 상당히 변하지 않는 것이다. 특히 바람직한 조성물은 이러한 조성물의 10 밀리리터(10 ml) 샘플을 15 ml 원뿔형 눈금 플라스틱 원심분리용 튜브(Corning)에 넣고, 이를 500Xg, 바람직하게는 1000Xg 및 가장 바람직하게는 2000Xg로 원심분리시킨 경우에, 이러한 조성물 샘플이 튜브 바닥이나 상부에서 가시적인 상 분리를 전혀 나타내지 않는다면, 이는 물리적으로 안정하다. 일부 조성물은 폴리에틸렌 글리콜, 페트롤라툼, 미정질 왁스, 특정 유화제 등과 같은 결정화 성분을 사용하여 농후화될 수도 있다. 이들 조성물은 거시적인 상 분리가 일어난 경우에만 불안정한 것으로 간주된다.
- <134> 조성물은 바람직하게는 조직에 적용되는 경우, 모든 조직 표면이 적절히 커버되도록 공기가 없는 것에 주목 바란다. 다른 한편, 발포가 이용될 수 있으나. 이들은 적절한 커버의 보장을 위하여 일부 조직의 조작을 필요로 할 수도 있다.
- <135> 본 원에 개시된 바람직한 조성물은 우수한 화학적 안정성을 나타낸다. 이는 특히 일부 향미생물성 성분에서 중요할 수 있다. 예를 들어, 요오드 함유 조성물에 있어서는 요오드로의 전환이 일어날 수 있다. 이는 pH를 5 미만 및 바람직하게는 4.5 미만으로 완충시킴으로써 원하는 대로 감소시키거나 제거할 수 있다. 임의의 향미생물성 조성물의 pH는 조직 자극을 피하기 위하여 바람직하게는 2.5 초과 및 바람직하게는 3을 초과한다.
- <136> 클로르헥시딘 조성물은 5 내지 8 사이의 pH로 완충되어야 한다. 바람직하게는 질 및 요도 적용의 경우, pH는 천연 조직을 모방하고 이상 미생물 플로라에 의한 침입을 피하기 위해 7 미만으로 유지되어야 한다. 페놀 방부제,

예컨대 트리클로산 및 PCMX, 클로르헥시딘, 페트롤라툼 및 기타 민감성이 약한 성분을 포함하는 조성물은 또한 약품 파괴의 방지를 위해 자외선(UV)으로부터 보호되어야 한다. 이는 포장시 UV 흡수제를 사용하거나, 조성물을 UV 불투과 불투명 포장재에 포장하여 이를 수 있다. 하이드록시산의 항미생물 지방산 에스테르 및 지방 알콜 에스테르, 및 하이드록시산의 지방산 에스테르는 종종 트랜스에스테르화 및 가수분해를 겪기도 한다. 이는 반응성이 가능한 부형제(예: 자유 OH 또는 COOH기를 가지는 것) 없이 제형화하거나, 반응이 일어난 경우 동일 화합물을 제공하는 부형제와 제형화함으로써(예: 글리세롤 모노라우레이트 제제와 글리세린의 제형화) 방지할 수 있다. 가수분해는 무수 또는 거의 무수 조건에서 제형화함으로써 가장 용이하게 방지된다. 다른 한편, pH는 가능한 중성과 가깝게 유지될 수 있다.

<137> 바람직한 조성물은 23 °C에서 초기 5 일간의 평형 기간 이외에도 40 °C에서 4 주간 숙성(평균 3개 샘플) 시킨 후에 항미생물성 지질 성분을 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 보다 더 바람직하게는 적어도 92%, 보다 더 바람직하게는 적어도 95% 보유하고 있다. 가장 바람직한 조성물은 23 °C에서 초기 5일간의 평형 기간 이외에도 밀봉된 용기 내에서 40 °C에서 4 주간 숙성시킨 후에 항미생물성 지질 성분을 평균 97% 이상 보유하고 있다. 보유율(%)은 유지된 항미생물성 지질 성분의 중량%를 의미한다. 이는 분해를 유발하지 않는 밀봉 용기 내에서 숙성된(즉, 초기 5 일간의 평형 기간 이외의 기간 동안 숙성된) 샘플 내에 보유된 양을, 동일하게 제조된 샘플(바람직하게는, 동일한 배치로부터 제조됨)에서 실제적으로 측정된 수준과 비교한 다음, 23 °C에서 5 일 동안 정치시킴으로써 결정한다. 항미생물성 성분의 수준은 바람직하게는, 기체 크로마토그래피 또는 기타 적합한 민감한 분석 기술로 결정한다.

<138> 일반적으로, 본 발명의 조성물은 다음 형태중 하나일 수 있다:

<139> 소수성 연고: 조성물을 소수성 기재(예를 들면, 페트롤라툼, 농후화(증점) 또는 겔화 수불용성 오일 등)를 이용하고, 임의로 미량의 수용성 상을 갖도록 제형화한다.

<140> 수중유 에멀전: 조성물은 항미생물성 성분을, 물과 임의로 하나 이상의 극성 친수성 담체(들) 뿐만 아니라 염, 계면활성제, 유화제 및 기타 성분을 포함하는 연속 수성상과 소수성 성분의 별개 상을 포함하는 에멀전으로 유화시킨 제형일 수 있다. 이들 에멀전은 수용성 또는 수-팽윤성 중합체 뿐만 아니라 이러한 에멀전을 안정화시키는데 도움을 주는 하나 이상의 유화제(들)를 포함할 수 있다. 이들 에멀전은 일반적으로, 국제 공개공보 제 WO 2003/028767호에 기재된 바와 같이, 높은 전도도 값을 갖는다. 항미생물성 성분(들)은 용해도에 따라 하나 또는 양자의 상으로 존재할 수 있다.

<141> 유중수 에멀전: 조성물은 항미생물성 지질 성분을, 물과 임의로 하나 이상의 극성 친수성 담체(들) 뿐만 아니라 염 또는 기타 성분을 포함하는 수성상과 소수성 성분의 연속 상을 포함하는 에멀전 내로 혼입시킨 제형일 수 있다. 이들 에멀전은 지용성 또는 오일-팽윤성 중합체 뿐만 아니라 이러한 에멀전을 안정화시키는데 도움을 주는 하나 이상의 유화제(들)를 포함할 수 있다. 항미생물성 성분(들)은 용해도에 따라 하나 또는 양자의 상으로 존재할 수 있다.

<142> 농후화 수성 겔: 이들 시스템에는 적어도 500 센티포아즈(cps), 보다 바람직하게는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(심지어 적어도 500,000 cps, 1,000,000 cps 정도로 높다)의 점도를 달성하기 위해 농후화시킨 수성상이 포함된다. 점도는 본 원에 기재된 점도 시험을 이용하여 결정한다. 이들 시스템은 다음에 기재되는 바와 같은 적합한 천연, 변형된 천연 또는 합성 중합체에 의해 농후화시킬 수 있다. 또 다른 한편, 농후화 수성 겔은 상기 조성물 뿐만 아니라 기타 비이온성, 양이온성 또는 음이온성 유화제 시스템을 효과적으로 농후화시키는데 적합한 폴리에톡실화 알킬 설페 계면활성제를 사용하여 농후화시킬 수 있다. 바람직하게는, 양이온성 또는 음이온성 유화제 시스템이 항미생물성 지질을 포함하는 조성물에 선택되는데, 이는 몇몇 폴리에톡실화 유화제가 특히 고 농도에서 항미생물성 지질을 불활성화시킬 수 있기 때문이다. 특정 구체예의 경우에는, 음이온성 유화제 시스템을 사용한다. 이의 예에는 비이온성 시스템, 예를 들면, 폴라왁스(Polawax), 코스모왁스(Cosmowax) 및 크로틱스(Crothix) 시스템 뿐만 아니라 양이온성 시스템(Behenyl TMS) 및 음이온성 시스템(Crodaphos CES)(공급처: Croda Inc.)이 포함된다.

<143> 친수성 겔 및 크림: 이는 연속 상이 가장 많은 양으로 존재하는 물 이외의 적어도 하나의 수용성 친수성 성분을 포함하는 시스템이다. 이들 제형은 임의로, 물을 20 중량%까지 또는 그 이상으로 함유할 수도 있다. 몇몇 조성물에서는 보다 높은 수준이 적합할 수도 있다. 적합한 친수성 성분에는 하나 이상의 다가 알콜, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 분자량이 약 500 미만 및 바람직하게는 450 미만인 폴리프로필렌 글

리콜, 부틸렌 글리콜 등, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및/또는 부틸렌 옥사이드의 랜덤 또는 블록 공중합체, 분자당 하나 이상의 소수성 부분을 가지는 폴리알콕실화 계면활성제, 실리콘 코폴리올 뿐만 아니라 이들의 조합물 등이 포함된다. 당업자는 에톡실화도가 친수성 성분을 23 °C에서 용해 또는 분산성이 되도록 하기에 충분해야 한다는 것을 인지할 것이다. 이들 조성물은 통상적인 결정화 중합체 및 유화제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에톡실화 알킬 에테르 및 에스테르를 이용하여 농후화될 수 있다. 다른 한편, 이들은 하나 이상의 가용성 또는 팽윤성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐알콜(PVA), N-비닐 피롤리돈의 공중합체, 비닐 아세테이트기를 가지는 PVA, 예컨대 폴리비닐 아세테이트의 부분 가수분해로 제조된 것, 폴리아크릴레이트, 및 천연 중합체 및 검, 예컨대 변형 셀룰로스(예: 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스 등), 구아검, 알기네이트, 크산탄 검, 전분 등과 예컨대 양이온성 발포물이 예시되나 이에 한정되지 않는 이들의 화학적 변형체를 이용하여 농후화될 수 있다. 대부분의 구체예에서, 수분 함량은 조성물의 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만 및 보다 바람직하게는 5 중량% 미만이다.

<144> 분산성 겔 및 크림: 이들은 연속상이 적어도 하나의 수 분산성 친수성 성분을 가장 많은 양으로 포함하는 시스템이다. 수 분산성 성분은 전형적으로 양친매성 화합물, 예컨대 폴리에톡실화 에테르 및 에스테르이다. 예를 들어, 특히 바람직한 성분은 폴리에톡실화 글리세린의 알킬 에스테르를 제조하여 형성된 PEG 4-PEG 50 글리세릴 알킬레이트, PEG 10-PEG 100 피마자유(또는 수소첨가된 피마자유), 예컨대 PEG 30 피마자유 및 PEG 40 수소첨가된 피마자유, 불포화 지질의 PEG 3-PEG 40 에스테르 또는 에테르, 예컨대 PEG 6 올레에이트, PEG 8 디올레에이트, 올레트-6 등을 포함한다. 대부분의 구체예에서, 수분 함량은 조성물의 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만 및 보다 바람직하게는 5 중량% 미만이다.

<145> **향미생물성 성분**

<146> 향미생물성 성분은 방부제, 향생제 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 전형적으로, 및 바람직하게, 향미생물성 성분은 방부제를 포함한다. 향미생물성 성분은 일반적으로 본원에 개시된 조성물의 주요 활성 성분으로 간주된다.

<147> 향미생물성 성분은 바람직하게는 향미생물성 지질; 페놀 방부제; 양이온성 방부제; 요오드 및/또는 요오드포르; 퍼옥사이드 방부제; 향미생물성 천연 오일; 또는 이들의 조합물의 부류중 하나중에서 선택된 방부제를 포함한다.

<148> 본 발명에 사용하기에 적합한 양이온성 방부제는, 예를 들어 비구아니드, 비스비구아니드 및 중합체 비구아니드, 예컨대 클로르헥시딘 및 디글루코네이트, 디아세테이트, 디메토실페이트 및 디락테이트 염 및 이들의 조합물이 예시되나 이들에 한정되지 않는 그의 각종 염, 및 폴리헥사메틸렌비구아니드; 예컨대 국제 출원 제 WO 2002/10244호에 기술된 바와 같은 알킬디메틸암모늄 염을 포함하는 폴리아크릴레이트와 같은 중합체 사급 암모늄 화합물; 은 및 다양한 은 착물; 소형 분자 사급 암모늄 화합물, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드 및 알킬 치환된 유도체, 디-장쇄 알킬(즉, C8-C18) 사급 암모늄 화합물, 세틸피리디늄 할라이드 및 이들의 유도체, 벤제토늄 클로라이드 및 그의 알킬 치환된 유도체, 옥테니딘 및 이들의 화합성 조합물을 포함한다. 양이온성 방부제 부류에 대해 이하 논의하기로 하겠다.

<149> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 성분은 클로르헥시딘을 포함하지 않는다. 예를 들어, 내부 강이 비공, 질 또는 구강을 포함하는 경우, 향미생물성 성분은 클로르헥시딘을 포함하지 않는다.

<150> 향생제

<151> 바람직한 향생제의 예로서 네오마이신 설페이트, 바시트라신, 뮤피로신, 폴리믹신, 젠타마이신, 니트로푸란토인, 설파메톡사졸 트리메토프름, 리팜핀, 테트라사이클린, 리소스타핀 및 이들의 조합물을 들 수 있다. 적합한 향생제로는 베타-락탐 항박테리아제, 예컨대 페남 페니실린(예: 벤질 페니실린, 페녹시메틸 페니실린, 옥사실린, 나프실린, 메티실린, 옥사실린, 아목시실린, 테모실린, 티카실린 등), 페니실리나제-안정 페니실린, 아실아미노 및 카복시페니실린(예: 피페라실린, 아줄로실린, 메즐로실린, 카베니실린, 테모실린, 티카실린 등) 및 광범위 스펙트럼의 페니실린(예: 스트렙토마이신, 네오마이신, 프라미세틴, 젠타마이신, 아프라마이신, 아미카신, 스펙티노마이신, 아목시실린, 암피실린 등)을 비롯한 천연 및 합성 페니실린계 약제, 세팔로스포린, 마크롤라이드(예: 티로신, 티믹코신, 아이블로신, 에리스로마이신, 아지스로마이신, 스피라마이신, 조사마이신, 기타사마이신 등), 린코사미드(예: 린코마이신, 클린다마이신, 피롤리마이신 등), 플레우로무틸린(예: 티아몰린, 발네몰린 등), 폴리펩티드, 글리코펩티드(예: 반코마이신 등), 폴리믹신(예: 폴리믹신 B, 폴리믹신 E

등), 설펜아미드(예: 설펜메타진, 설펜디아진, 은 설펜디아진, 설펜트록사졸, 설펜메톡시피리다진, 설펜닐아미드, 설펜메톡사졸, 설펜속사졸, 설펜메티졸, 메페니드 등을 단독으로 또는 트리메토프림과 병용으로), 클로람페니콜, 티암페니콜, 플로르페니콜, 테트라사이클린계 약제(예: 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 도메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린 등), 퀴놀론 및 플루오로퀴놀론(예: 시프로플록사신, 에녹사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 스파플록사신, 트로바플록사신, 시노카신, 날리딕산 등), 티아몰린, 콜리스틴, 메로페넴, 설박탐, 타조박탐, 메타사이클린, 피리메타민, 설펜세타미드, 옥사졸리디논, 예를 들어 에페에졸리드, 리네졸리드, N-((5S)-3-(3-플루오로-4-(4-(2-플루오로에틸)-3-옥시-1-피페라지닐)페닐)-2-옥시-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드, (S)-N-((3-(5-(3-피리딜)티오펜-2-일)-2-옥시-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드, 2,2-디플루오로-N-((5S)-3-[3-플루오로-4-(4-글리콜로일피페라진-1-일)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)메틸)에탄티오아미드, (S)-N-((3-(5-(4-피리딜)피리드-2-일)-2-옥시-5-옥사졸리디닐)메틸)아세트아미드 하이드로클로라이드 등, 아미노글리코사이드(카나마이신, 토브라마이신, 네틸마이신 등), 아미노사이클리톨스, 암페니콜, 안사마이신, 카바페넴, 세파마이신, 리팜피신, 모노박탐, 옥사세팜, 스트렙토그라민(예: 퀴누프리스틴, 달포프리스틴 등), 사이클로세린, 뮤피로신, 우레아하이드록사메이트, 폴산 유사체(예: 트리메토프림 등), 항생제계 항신생물제(예: 아클라루비신, 액티노마이신 D, 액티노플라논, 에어로플리시닌 유도체, 니폰 소다 아니소마이신, 안트라사이클린, 아지노마이신-A, 부수카베린, 블레오마이신 설펜에이트, 브리오스타틴-1, 칼리케마이신, 크로목시마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디트리사루비신 B, 독소루비신, 독소루비신-피브리노젠, 엘사마이신-A, 에피루비신, 에릅스타틴, 예소루비신, 에스페라마이신-A1b, 포스트리에신, 글리도박틴, 그레가틴-A, 그린카마이신, 헤르비마이신, 이다루비신, 일루딘, 카주사마이신, 케사리로딘, 메노가릴, 미토마이신, 미톡사토론, 무타마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 네오에낙틴, 옥살리신, 옥사우노마이신, 페플로마이신, 필라틴, 피라루비신, 포로트라마이신, 피린다마이신 A, 라파마이신, 리족신, 로도루비신, 시바노마이신, 시웬마이신, 소랑기신-A, 스파소마이신, 스테피마이신 B, 탈리소마이신, 터펜테신, 트라진, 트리크로자린 A, 조루비신, 전신 항박테리아제(예: 2,4-디아미노피리미딘), 니트로푸란 설펜, 나보플록사신 등 및 이들의 조합물이 포함되나, 이들에 한정되지 않는다.

<152> 항생제가 본원에 개시된 조성물에 사용되는 경우, 이들은 전형적으로 방부제와 함께 사용된다. 그러나, 바람직한 조성물은 내성 형성의 위험으로 인해 항생제를 함유하지 않는다.

<153> 항미생물성 지질

<154> 항미생물성 지질 성분은 탄소 원자가 적어도 6개, 보다 바람직하게는 적어도 7개 및 보다 더 바람직하게는 8개인 적어도 하나의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알킬렌기를 포함하는 조성물의 성분을 가지며 적어도 다소의 항미생물 활성을 제공하는 것이다. 즉, 항미생물성 지질 성분은 적어도 하나의 미생물에 대해 적어도 어느 정도의 항미생물 활성을 가진다.

<155> 특정 구체예에서는, 항미생물성 지질이 바람직하게는 수 용해도가 탈이온수 100 그램당 1.0 그램(1.0 g/100 g) 이하이다. 보다 바람직한 항미생물성 지질은 수 용해도가 탈이온수 100 g당 0.5 g 이하, 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 0.25 g 이하, 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 0.10 g 이하이다. 바람직한 항미생물성 지질은 탈이온수 중의 용해도가 탈이온수 100 그램당 적어도 100 마이크로그램(μg), 보다 바람직하게는 탈이온수 100 g당 적어도 500 μg , 보다 더 바람직하게는 탈이온수 100 g당 적어도 1000 μg 이다.

<156> 항미생물성 지질은 친수성/친유성 발란스(HLB) 값이 바람직하게는 최대 6.2, 보다 바람직하게는 최대 5.8, 보다 더 바람직하게는 최대 5.5이다. 항미생물성 지질은 HLB 값이 바람직하게는 적어도 3, 바람직하게는 적어도 3.2, 보다 더 바람직하게는 적어도 3.4 이다.

<157> 바람직한 항미생물성 지질은 전하를 띠지 않으며, 적어도 7개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 또는 알케닐 탄화수소쇄를 갖는다.

<158> 특정 구체예에서, 항미생물성 지질 성분은 바람직하게는, 다가 알콜의 하나 이상의 지방산 에스테르, 다가 알콜의 지방 에테르, 또는 (상기 에스테르 및 에테르 중의 어느 하나 또는 둘 다의) 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함한다. 보다 구체적이면서 바람직하게, 항미생물성 성분은 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방산 에스테르(바람직하게는 다가 알콜의 (C7-C12) 포화 지방산 에스테르, 보다 바람직하게는 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방산 에스테르), 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방산 에스테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방산 에스테르), 다가 알콜의 (C7-C12) 포화 지방 에테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C8-C12) 포화 지방 에테르), 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방 에테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C12-C22) 불포화 지방 에테르), 이들의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 바람직하게는, 상기 에스테르 및 에테

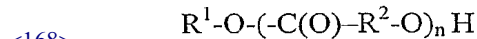
르가 수크로스의 에스테르 및 에테르가 아닌 경우에는, 이들이 모노에스테르 및 모노에테르이고, 수크로스의 에스테르 및 에테르인 경우에는, 이들이 모노에스테르, 디에스테르, 모노에테르 또는 디에테르일 수 있다. 모노에스테르, 디에스테르, 모노에테르 및 디에테르의 각종 조합물이 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다.

- <159> 다가 알콜의 지방산 에스테르는 바람직하게는, 식 $(R^1-C(O)-O)_n-R^2$ 를 가지며, 여기서, R^1 은 (C7-C14) 포화 지방산(바람직하게는, (C7-C12) 포화 지방산, 보다 바람직하게는, (C8-C12) 포화 지방산), 또는 (C8-C22) 불포화(바람직하게는, (C12-C22) 불포화(폴리불포화 포함)) 지방산의 잔기이고, R^2 는 다가 알콜(전형적이면서도 바람직하게는, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 수크로스이지만, 펜타에리스리톨, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨 등을 포함한 광범위한 기타 물질도 사용될 수 있다)의 잔기이며, n 은 1 또는 2이다. R^2 기에는 적어도 하나의 자유 하이드록실기(바람직하게는 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 수크로스의 잔기)가 포함된다. 다가 알콜의 바람직한 지방산 에스테르는 C7, C8, C9, C10, C11 및 C12 포화 지방산으로부터 유도된 에스테르이다. 다가 알콜이 글리세린 또는 프로필렌 글리콜인 구체예의 경우에는 n 이 1이지만, 이것이 수크로스인 경우에는, n 이 1 또는 2이다.
- <160> 지방산 모노에스테르의 예에는 라우르산의 글리세롤 모노에스테르(모노라우린), 카프릴산의 글리세롤 모노에스테르(모노카프릴린) 및 카프르산의 글리세롤 모노에스테르(모노카프린); 및 라우르산, 카프릴산 및 카프르산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 뿐만 아니라 수크로스의 라우르산, 카프릴산 및 카프르산 모노에스테르가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 기타 지방산 모노에스테르에는 올레산(18:1), 리놀레산(18:2), 리놀렌산(18:3) 및 아라키돈산(20:4) 불포화 (폴리불포화 포함) 지방산의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에스테르가 포함된다. 일반적으로 공지된 바와 같이, 예를 들어 18:1은 화합물이 18개의 탄소 원자와 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 있다는 것을 의미한다. 바람직한 불포화쇄는 시스 이성체 형태의 1개 이상의 불포화기를 갖는다. 특징의 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 지방산 모노에스테르에 라우르산, 카프릴산 및 카프르산의 공지된 모노에스테르, 예를 들면, GML 또는 상품명 LAURICIDIN(통상적으로 모노라우린 또는 글리세롤 모노라우레이트로서 지칭되는, 라우르산의 글리세롤 모노에스테르), 글리세롤 모노카프레이트, 글리세롤 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 및 이들의 조합물이 포함된다.
- <161> 수크로스의 지방산 디에스테르의 예에는 수크로스의 라우르산, 카프릴산 및 카프르산 디에스테르 뿐만 아니라 이들의 조합물이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <162> 다가 알콜의 지방 에테르는 바람직하게는, 식 $(R^3-O)_n-R^4$ 를 가지며, 여기서 R^3 은 (C7-C14) 포화 지방족기(바람직하게는, (C7-C12) 포화 지방족기, 보다 바람직하게는 (C8-C12) 포화 지방족기), 또는 (C8-C22) 불포화(바람직하게는, (C12-C22) 불포화(폴리불포화 포함)) 지방족기이고, R^4 는 글리세린, 수크로스 또는 프로필렌 글리콜의 잔기이며, n 은 1 또는 2이다. 글리세린 및 프로필렌 글리콜의 경우에는 n 이 1이고, 수크로스의 경우에는, n 이 1 또는 2이다. 바람직한 지방 에테르는 (C7-C14) 알킬기(바람직하게는, (C7-C12) 알킬기, 보다 바람직하게는 (C8-C12) 알킬기)의 모노에테르이다.
- <163> 지방 모노에테르의 예에는 라우릴글리세릴 에테르, 카프릴글리세릴 에테르, 카프릴릴글리세릴 에테르, 라우릴프로필렌 글리콜 에테르, 카프릴프로필렌글리콜 에테르 및 카프릴릴프로필렌글리콜 에테르가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 기타 지방 모노에테르에는 올레일(18:1), 리놀레일(18:2), 리놀레닐(18:3) 및 아라코닐(20:4) 불포화 및 폴리불포화 지방 알콜의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에테르가 포함된다. 특징의 바람직한 구체예에서, 본 원에 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 지방 모노에테르는 라우릴글리세릴 에테르, 카프릴글리세릴 에테르, 카프릴릴 글리세릴 에테르, 라우릴프로필렌 글리콜 에테르, 카프릴프로필렌 글리콜 에테르, 카프릴릴프로필렌 글리콜 에테르 및 이들의 조합물을 포함한다. 불포화쇄는 바람직하게는, 시스 이성체 형태의 1개 이상의 불포화 결합을 갖는다.
- <164> 다른 한편, 향미생물성 지질은 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C14) 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 (C8-C12) 지방 알콜 에스테르)(또한 종종 (C8-C12) 지방 알콜의 (C7-C14) 또는 (C2-C8) 하이드록시카르복실산 에스테르로도 언급됨), (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜 에스테르(또한 종종 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜의 (C2-C8) 하이드록시카르복실산 에스테르로도 언급됨) 또는 이들의 알콕실화 유도체일 수 있다. 하이드록시카르복실산 부분은 지방족 및/또는 방향족기일 수 있다. 예를 들어, 살리실산의 지방 알콜 에스테르가 가능하다.
- <165> 특정 구체예에 있어서, 향미생물성 지질은 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C14) 지방 알콜 에스테르(바람

직하게는 모노에스테르)(바람직하게는 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C12) 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 모노에스테르)), 및 보다 바람직하게는 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C12) 지방 알콜 에스테르(바람직하게는 모노에스테르), (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜 에스테르 또는 이들의 조합물이다. 본 원에서, "모노에스테르"는 하나의 알킬 또는 아르알킬기 및 자유 하이드록실기만이 존재함을 의미한다.

<166> 하이드록시산은 전형적으로 하나의 하이드록실기 및 하나의 카르복실산기를 가진다. 이들은 바람직하게는 후술하는 알파- 및 베타-하이드록시산중에서 선택된다. 지방 알콜은 가장 바람직하게는 7-14개의 탄소 원자 및 가장 바람직하게는 7-12개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 알콜 또는 (C8-C22) 불포화(바람직하게는, C12-C22) 불포화) 지방 알콜(폴리불포화 지방 알콜 포함)이다.

<167> 하이드록실 작용 카르복실산의 지방 알콜 에스테르는 바람직하게는 하기 식을 가진다:



<169> 상기 식에서,

<170> R^1 은 (C7-C14) 포화 알킬 알콜(바람직하게는, (C7-C12) 포화 알킬 알콜, 보다 바람직하게는, (C8-C12) 포화 알킬 알콜) 또는 (C8-C22) 불포화 알콜(폴리불포화 알콜 포함) 잔기이고;

<171> R^2 는 식 $R^3(CR^4OH)_p(CH_2)_qCOOH$ 의 하이드록시카르복실산 잔기이며, 여기서, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C1-C8) 포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬기, (C6-C12) 아릴기, (C6-C12) 아르알킬 또는 (C6-C12) 알크아릴기이고, 여기서 아르알킬 및 알크아릴기의 알킬기는 포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭이며, R^3 및 R^4 는 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; p는 1 또는 2이고; q는 0-3이며; n은 1, 2 또는 3이다. R^3 기는 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함할 수 있으나, 하이드록실기를 가지지 않는 것이 바람직하다.

<172> 하이드록시카르복실산의 바람직한 지방 알콜 에스테르는 분지쇄 또는 직쇄 C8, C9, C10, C11 및 C12 알킬 알콜로부터 유도된 에스테르이다. 바람직한 하이드록시산은 전형적으로 하나의 하이드록실기 및 하나의 카르복실산기를 가진다.

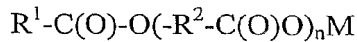
<173> 예시적인 하이드록시카르복실산의 지방 알콜 에스테르로는 락트산의 (C7-C14) 및 바람직하게는 (C8-C12) 지방 알콜 에스테르, 예컨대 옥틸 락테이트, 2-에틸헥실 락테이트(PURASOLV EHL, Purac(Lincolnshire, IL)로부터 입수가능), 라우릴 락테이트(CHRYSTAPHYL 98, Chemic Laboratories(Canton, MA)로부터 입수가능), 라우릴 락틸 락테이트, 2-에틸헥실 락틸 락테이트; 3-하이드록시부탄산, 만델산, 글루콘산, 타르타르산 및 살리실산의 (C7-C14) 및 바람직하게는 (C8-C12) 지방 알콜 에스테르가 포함되나, 이들에 한정되지 않는다.

<174> 다가 알콜의 지방산 에스테르 및 지방 에테르 및/또는 지방 알콜의 하이드록시카르복실산 에스테르는 통상적인 기술에 의해 알콕실화, 바람직하게는 에톡실화 및/또는 프로폭실화될 수 있다. 알콕실화 유도체는 다가 알콜 또는 하이드록실산 1 몰당 5 몰 미만의 알콕사이드를 가진다. 알콕실화 화합물은 바람직하게는 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및 이들의 혼합물과 유사 옥시란 화합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 상기 언급된 지방산 에스테르, 지방 에테르 및 지방 알콜의 하이드록시카르복실 에스테르의 알콕실화 유도체(예: 잔여 알콜기(들) 상에서 에톡실화 및/또는 프로폭실화된 것)는 또한, 총 알콕실레이트가 비교적 낮은 수준으로 유지되는 한 향미생물 활성을 가진다. 적어도 하나의 자유 -OH기를 가지는 향미생물성 지질 에스테르 및 에테르는 에톡실화되는 경우, 에틸렌 옥사이드의 총 몰수는 바람직하게는 5 미만 및 보다 바람직하게는 2 미만이다.

<175> 다른 한편, 기타 향미생물성 지질은 (C6-C14) 알킬 카르복실산 및 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 카르복실산을 포함한다. 이들 향미생물성 지질은 (C6-C14), 바람직하게는 (C7-C12) 및 보다 바람직하게는 (C8-C12) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 카르복실산, 예컨대 헵탄산, 카프르산, 카프릴산, 운데실렌산, 2-에틸헥산산 및 라우르산을 포함한다. 이들은 종종 지방산으로 지칭되기도 한다. 또한 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산(즉, 카르복실산)이 포함된다. 예로서, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 아라키돈산을 들 수 있다.

<176> 다른 향미생물성 지질은 상기 지방산중 하나와 하이드록실 카르복실산(바람직하게는, 하이드록시 작용성 알킬산)으로부터 형성된 지방산 에스테르를 포함한다. 이 지방산 에스테르는 또한 카르복실산의 알킬 카복실레이트 에스테르로도 알려져 있으며, 예컨대 라우로일 락틸레이트, 카프릴로일 락틸레이트(락틸 락테이트의 카프릴 에스테르) 또는 카프로일 락틸레이트와 같은 예를 포함한다. 본 원에서 사용된 "~로부터 형성된" 이란 이들

화합물이 어떻게 형성될 수 있는지의 예를 의미하는 것으로서, 형성된 에스테르의 화학적 정체를 기술하기 위하여 사용된다. 다른 합성 경로도 사용될 수 있음을 알 것이다. 예를 들어, 지방산의 산 할라이드는 하이드록시 카르복실산 또는 그의 유도체와 반응될 수 있다. 하이드록실 작용 카르복실산의 지방산 에스테르(즉, 알킬 카복실레이트 에스테르 카르복실산)는 바람직하게는 하기 식을 가진다:



상기 식에서,

R^1 은 (C6-C14) 포화 알킬 알콜(바람직하게는, (C7-C12) 포화 알킬 알콜, 보다 바람직하게는, (C8-C12) 포화 알킬 알콜) 또는 (C8-C22) 불포화 알킬렌 카르복실산 알콜(폴리불포화 알콜 포함) 잔기이고;

R^2 는 식 $R^3(CR^4OH)_p(CH_2)_qCOOH$ 의 하이드록시카르복실산 잔기이며, 여기서, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C1-C8) 포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬기, (C6-C12) 아릴기, (C6-C12) 아르알킬 또는 (C6-C12) 알크아릴기이고, 여기서, 아르알킬 및 알크아릴기의 알킬기는 포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭이며, R^3 및 R^4 는 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; p는 1 또는 2이고; q는 0-3이며; n은 1, 2 또는 3이다. R^3 기는 하나 이상의 자유 하이드록실기를 포함할 수 있다. 하이드록시카르복실산의 바람직한 지방 알콜 에스테르는 분지쇄 또는 직쇄 C8, C9, C10, C11 및 C12 알킬 카르복실산으로부터 유도된 에스테르이다. M은 양이온성 카운터이온, 예컨대 H, Na, K, Li 암모늄 또는 양성자화 삼급 아민, 예컨대 트리에탄올아민 또는 사급 암모늄기이다. M은 또한 다가 금속, 예컨대 Ca, Mg, Fe 등일 수도 있으며, 이 경우에는 지질 에스테르 카복실레이트 대 금속 이온의 화학양론비가 필요할 수 있다.

하이드록실 카르복실산의 지방산 에스테르는 바람직하게는 (C6-C14) 포화 선형 또는 분지쇄 알킬카르복실산 또는 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산과 하이드록시작용 알킬 카르복실산의 에스테르화에 의해 형성되나, 필수적인 것은 아니다. 바람직한 향미생물성 지질은 (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C12) 지방산 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산 에스테르 또는 이들의 조합물을 포함한다.

알킬 카르복실산의 알킬 카복실레이트 에스테르에 대한 시판품으로는 리타사(RITA Corp)로부터 입수가 가능한 PATIONIC 122A(소듐 카프로일 락틸레이트로서, 소듐 카프로일 락틸 락테이트로도 알려져 있음)를 들 수 있다. 이러한 부류의 그밖의 바람직한 화합물은 2-에틸헥소일 락테이트, 라우로일 락틸레이트 및 라우로일 락틸 락테이트이다. 이들 방부제를 소수성 성분 및/또는 유화제/계면활성제의 존재하에서 제형화하는 것이 바람직하다.

카르복실산 중 적어도 일부는 바람직하게는 산 또는 양성자화 형태로 존재한다. 이 형태는 중성화 염 형태보다 활성이 훨씬 더 크다. 이들 산은 또한 비교적 자극적일 수 있기 때문에, 이들은 바람직하게는 임의로 친수성 성분을 포함할 수 있는 소수성 비히클, 예컨대 에몰리언트 오일 또는 페트롤라툼에 기초한 조성물로 제형화된다. 이들 방부제로 제형화된 수성 조성물(또는 조성물의 수상)의 pH는 전형적으로 3 내지 8 및 가장 바람직하게는 3 내지 6이다.

본 원에 개시된 조성물은 하나 이상의 향미생물성 지질을 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 상기 물질을, "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 총 적어도 0.01 중량(wt)%, 보다 바람직하게는 적어도 0.1 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 1 중량%의 양으로 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들이 향미생물성 성분일 뿐만 아니라 비히클로 사용되는 경우 최대 99 중량%의 총 양으로 존재한다. 일반적으로, 이들은 "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물을 기준으로 하여, 60 중량% 이하, 보다 바람직하게는 50 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 30 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 20 중량% 이하, 보다 더욱 더 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 존재한다.

많은 향미생물성 지질은 조성물의 5 중량% 미만의 수준으로 효과적이다. 특정 조성물은, 사용전 희석하도록 의도되거나, 향미생물성 지질이 비히클로 사용되는 경우, 고농도일 수 있다. 예를 들어, 실온에서 액상인 특정 향미생물성 지질은 향미생물성 성분 및 비히클로서 사용될 수 있으며, 따라서 90% 이상과 같이 고 농도로도 존재할 수 있다.

하나 이상의 지방산 모노에스테르, 지방 모노에테르 또는 이들의 알콕실화 유도체를 포함하는 본 원에 개시된

바람직한 조성물은 또한, 소량의 디- 또는 트리-지방산 에스테르(즉, 지방산 디- 또는 트리-에스테르), 디- 또는 트리-지방 에테르(즉, 지방 디- 또는 트리-에테르), 또는 이들의 알콕실화 유도체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 성분들이 향미생물성 지질 성분의 총 중량을 기준으로 하여 50 중량% 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 25 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 15 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 10 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 7 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 6 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 존재한다. 예를 들어, 글리세린의 모노에스테르, 모노에테르 또는 이들의 알콕실화 유도체의 경우에는, 조성물 내에 존재하는 향미생물성 지질 성분의 총 중량을 기준으로 하여 디에스테르, 디에테르, 트리에스테르, 트리에테르 또는 알콕실화 유도체가 15 중량% 이하, 보다 바람직하게는 10 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 7 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 6 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 존재한다. 그러나, 다음에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 해당 제형이 트랜스에스테르화 반응으로 인해 초기에 자유 글리세린을 포함하는 경우에는, 보다 고농도의 디- 및 트리-에스테르가 원료에 허용될 수 있다.

<187> 몇몇 상황 하에서는 출발 물질의 성분으로서 디- 또는 트리-에스테르를 피하는 것이 바람직하긴 하지만, 본 발명의 특정 조성물을 제조하는데 있어서(예를 들어, 소수성 성분으로서) 비교적 순수한 트리-에스테르를 사용하는 것이 가능하고, 이는 유효한 향미생물 활성을 지니고 있다.

<188> 특정 구체예에 있어서, 바람직한 향미생물성 지질은 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14) 포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22) 불포화 지방 에테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C7-C14) 지방 알콜 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C12) 지방산 에스테르, (C2-C8) 하이드록시카르복실산의 (C8-C22) 모노- 또는 폴리-불포화 지방산 에스테르, 자유 하이드록실기를 가지는 상기 임의 것의 알콕실화 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된 화합물을 포함하며; 여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알콜 또는 하이드록시 카르복실산 1 몰당 알콕사이드가 5 몰 미만이고; 단, 수크로스의 이외의 다가 알콜의 경우, 에스테르는 모노에스테르를 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함하며, 수크로스의 경우, 에스테르는 모노에스테르, 디에스테르 또는 이들의 조합물을 포함하고, 에테르는 모노에테르를 포함한다.

<189> 특정 구체예에 있어서, 바람직한 향미생물성 지질은 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노카프레이트, 글리세롤 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 2-에틸헥실 라우레이트, 카프릴릴 락테이트, 카프릴 락테이트, 라우릴 락테이트 및 이들의 조합물을 포함한다.

<190> 신속한 향미생물 활성을 달성하기 위해서는, 소수성 상내의 용해도 한계치에 근접하거나 또는 바람직하게는 이를 초과하는 조성물 중의 하나 이상의 향미생물성 지질을 제형 내에 혼입시킬 수 있다. 특정 이론에 얽매는 것은 아니지만, 바람직하게 소수성 성분으로 분배되는 향미생물성 지질은 조직내 또는 조직상에서 수성상이거나 수성상과 연관된 미생물을 사멸시키는데 있어 용이하게 이용 가능하지 않은 것으로 여겨진다. 대부분의 조성물에서는, 향미생물성 지질이 23 °C에서 소수성 성분의 용해도 한계치의 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 100%, 가장 바람직하게는 적어도 120%로 혼입되는 것이 바람직하다. 이는 향미생물성 지질없이 제형을 만들고, 상을 분리시킨 다음(예를 들어, 원심분리 또는 기타 적합한 분리 기술에 의함), 침전이 이루어질 때까지 점진적으로 보다 많은 양의 향미생물성 지질을 부가하여 용해도 한계치를 측정함으로써 편리하게 결정한다. 정확하게 결정하기 위해서는, 과포화 용액이 창출되는 것을 피해야만 한다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 친수성 겔 및 크림의 경우, 친수성 성분은 바람직하게는 물 보다 향미생물성 지질의 용해도가 크도록 선택된다. 이 경우, 비히클 성분은 조직과 조직 상에 존재할 수 있는 임의의 생체막 상 및 내로의 향미생물성 지질의 확산을 촉진할 수 있다.

<191> 요오드 및 요오드포르

<192> 많은 참조문헌들이 요오드 원소 또는 트라이오다이드와 특정 담체의 착물인 "요오드포르"의 제조에 대해 기술하였다. 이들 요오드포르는 요오드 용해도를 증가시킬 뿐만 아니라 용액내 자유 분자 요오드의 수준을 감소시키며, 요오드 원소의 서방성 저장소 타입을 제공하는 작용을 한다. 요오드포르는 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, N-비닐 락탐과 아크릴레이트 및 아크릴아미드가 예시되나 이들에 한정되지 않는 다른 불포화 단량체의 공중합체, 노닐페놀에톡실레이트 등의 폴리에테르-함유 계면활성제를 포함하는 각종 폴리에테르 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리카르복실산, 예컨대 폴리아크릴산, 폴리아크릴아미드, 폴리사카라이드, 예컨대 텍스트로즈 등 및 이들의 조합물의 담체를 사용하는 것으로 공지되었다. 요오드포르의 바람직한 군은 중합체, 예컨대 폴리

비닐피롤리돈(PVP), N-비닐 락탐의 공중합체, 폴리에테르 글리콜(PEG), 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴아미드, 폴리사카라이드 및 이들의 조합물을 포함한다. 또한 미국 특허 제 4,957,975호(Woodward)에 본 발명에 사용하기에 적합한 요오드포르인 양성자화 산화 아민 계면활성제-트리이오다이드 착물이 보고되었다. 요오드포르의 다양한 조합물이 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다.

<193> 바람직한 요오드포르는 포비돈-요오드이다. 특히 바람직한 요오드포르는 K30 폴리비닐피롤리돈, 요오드 및 이오다이드의 착물인 포비돈-요오드 USP로서 입수할 수 있으며, 여기서, 요오드는 약 9 중량% 내지 약 12 중량%로 존재한다.

<194> 바람직하게, 요오드포르는 사용 조성물중에 항미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 0.25 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 약 0.5 중량% 및 가장 바람직하게는 1 중량% 초과 농도로 존재한다.

<195> 요오드포르는 이용가능한 요오드의 양이 변할 수 있기 때문에, 일반적으로 농도를 이용가능한 요오드 수준으로 기술하는 것이 보다 편리하다. 본 발명에서는, 요오드 또는 요오드포르 또는 이들 조합물로부터의 유래에 상관없이, 이용가능한 요오드 농도는 항미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 적어도 약 0.025 중량% 및 보다 바람직하게는 적어도 약 0.05 중량%이다. 이용가능한 요오드는 항미생물성 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 약 1.5 중량% 이하 및 보다 바람직하게는 약 1 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<196> 대부분의 조성물에 이용가능한 요오드는 포비돈-요오드에 대한 미국 약전 공식 모노그래프의 방법, 이용가능한 요오드 분석의 방법에 따라 결정할 수 있다. 특정 제형은 다른 음이온성 중 등의 방법과 상호작용할 수 있는 성분을 함유할 수 있다. 이러한 이유로, 적절한 표준은 정확성을 보장하기 위해 수행되어야 할 것이며, 용매 시스템 또는 시약은 정확성의 보장을 위해 변경될 필요가 있다. 당업자들은 이러한 고려사항을 인지할 것이다.

<197> 이들 시스템은 미국 특허 공보 제 2003/0194447호에 기술된 카르복실산 완충제와 배합시에 특히 유용할 수 있다. 특정 구체예에 있어서, 항미생물성 성분은 요오드를 포함하지 않는다. 예를 들어, 내부 강이 비공, 질 또는 구강(및 특히 비공 또는 질)를 포함하는 경우, 항미생물성 성분은 요오드를 포함하지 않는다.

<198> 페놀 방부제

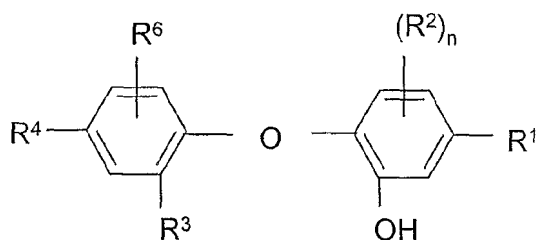
<199> 페놀 방부제 성분은 디페닐 에테르, 페놀(할로젠화 페놀), 비스페놀, 레조르시놀, 아닐리드 및 이들의 적합한 조합물로 구성된 군 중에서 선택된 유효량의 하나 이상의 방부제를 포함한다.

<200> 항미생물성 조성물에 사용하기에 적합한 페놀 방부제는 디페닐 에테르, 예컨대 폴리할로젠화 하이드록시 디페닐 에테르, 보다 구체적으로 다중 할로젠 치환체를 포함하는 것; 단순 페놀을 비롯한 페놀, 예컨대 페놀, 크레졸, o-페닐페놀 및 할로젠화 페놀, 예컨대 p-클로로메타-크실레놀, 디클로로메타-크실레놀, o-벤질 p-클로로페놀 및 p-이소아밀페놀; 비스페놀, 예컨대 2,2'-메틸렌-비스(3,4,6-트리클로로페놀), 2,2'-메틸렌-비스(4,6-디클로로페놀), 2,2'-메틸렌-비스(4-클로로페놀), 2,2'-티오-비스(4,6-디클로로페놀); 레조르시놀; 및 아닐리드, 살리실아닐리드, 모노할로젠화 살리실아닐리드 및 폴리할로젠화 살리실아닐리드를 들 수 있으나, 이들에만 한정되는 것은 아니다. 하기 부류가 대부분의 구체예에 사용된다:

<201> 1. 디페닐 에테르.

<202> 디페닐 에테르, 예컨대 폴리할로젠화 하이드록시 디페닐 에테르, 보다 구체적으로 다중 할로젠 치환체를 포함하는 것, 예컨대 트리클로산(2',4,4'-트리클로로-2-하이드록시-디페닐 에테르 또는 3-클로로-2-(2,4 디클로로페녹시)페놀) 등.

<203> 이들 화합물은 하기 화학식의 구조로 나타내어질 수 있다:



<204>

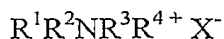
<205> 상기 식에서,

- <206> R^1 및 R^3 은 염소, 브롬 또는 수소일 수 있고;
- <207> R^2 는 염소 또는 브롬이며;
- <208> R^4 는 염소, 브롬, 탄소 원자수 1 내지 3의 알킬, CH_3O- , $CN-$ 및 NH_2- 일 수 있고;
- <209> R^6 은 수소, 염소, 브롬, 메틸, 트리클로로메틸, CH_3O- , $CN-$ 및 NH_2- 일 수 있으며;
- <210> n은 1 또는 2이다.
- <211> 2. 페놀.
- <212> 페놀은 단순 페놀, 예컨대 페놀, 크레졸, o-페닐페놀, 및 할로겐화 페놀, 예컨대 p-클로로메타-크실레놀, 디클로로메타-크실레놀, 및 p-이소아밀페놀을 비롯하여 페놀 및 그의 유도체를 포함한다. 다른 페놀은 모노- 및 폴리-알킬 및 방향족 할로페놀(예: 메틸-p-클로로페놀, n-부틸-p-클로로페놀, o-클로로페놀, o-벤질-p-클로로페놀, o-페닐에틸-m-메틸-p-클로로페놀, 6-이소-프로필-2-에틸-3-메틸-p-클로로페놀, 메틸-p-브로모페놀, tert-아밀-o-브로모페놀, 3,4,5,6-테트라브로모-2-메틸페놀)을 포함한다. 이러한 부류의 바람직한 방부제는 p-클로로-m-크실레놀(PCMX)이다.
- <213> 3. 레조르시놀.
- <214> 레조르시놀은 레조르시놀 및 그의 유도체를 포함한다. 이러한 화합물의 예로서 메틸-레조르시놀, 에틸-레조르시놀, n-프로필-레조르시놀, n-부틸-레조르시놀, n-아밀-레조르시놀, n-헥실-레조르시놀, 4-헥실-레조르시놀, n-헵틸-레조르시놀, n-옥틸-레조르시놀, n-노닐-레조르시놀, 페닐-레조르시놀, 벤질-레조르시놀, 페닐에틸-레조르시놀, 페닐프로필-레조르시놀, p-클로로벤질-레조르시놀, 5-클로로-2,4-디하이드록시디페닐 메탄, 4'-클로로-2,4-디하이드록시디페닐 메탄, 5-브로모-2,4-디하이드록시디페닐 메탄, 4'-브로모-2,4-디하이드록시디페닐 메탄 및 티몰 엔제놀을 들 수 있다.
- <215> 4. 비스페놀.
- <216> 비스페놀은 2,2'-메틸렌 비스(4-클로로페놀), 2,2'-메틸렌 비스(3,4,6-트리클로로페놀), 2,2'-메틸렌 비스(4-클로로-6-브로모페놀), 비스(2-하이드록시-3,5-디클로로페닐) 설페이트 및 비스(2-하이드록시-5-클로로벤질) 설페이트를 포함한다.
- <217> 5. 아닐리드.
- <218> 아닐리드는 예컨대 문헌 [Disinfection, Sterilization, and Preservation, 2nd Ed. Edited by Seymour S. Block, Chapter 14, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1977]에 논의된 것과 같은 살리실아닐리드 및 카바닐리드; 미국 특허 제 2,818,390호에 기술된 바와 같은 할로겐화 카바닐리드 화합물, 및 모노할로겐화 살리실아닐리드 및 폴리할로겐화 살리실아닐리드를 비롯한 할로겐화 살리실아닐리드를 포함한다. 특히 바람직한 카바닐리드 화합물은 3,4,4'-트리클로로카바닐리드(트리클로카반); 3,4',5'-트리브로모살리실아닐리드; 4,4'-디클로로-3'-(트리플루오로메틸)카바닐리드이다. 다른 아닐리드로는 살리실아닐리드, 모노할로겐화 살리실아닐리드 및 폴리할로겐화 살리실아닐리드, 예컨대 미국 특허 제 4,010,252호 및 4,894,220호에 예시된 것을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.
- <219> 이들 화합물은 비교적 수불용성이며, 따라서, 이들 화합물을 소수성 성분 및/또는 유화제/계면활성제의 존재하에 에멀전(유중수 또는 수중유) 또는 친수성 비히클(예: 물 이외)에서 제형화하는 것이 바람직하다. 이들 화합물은 전형적으로 0.5 중량% 및 바람직하게는 1 중량%의 양으로 제형에 첨가된다. 대부분의 구체예에서, 화합물은 20 중량% 이하, 바람직하게는 12 중량% 이하, 보다 바람직하게는 8 중량% 이하 및 보다 더 바람직하게는 6 중량% 이하의 양으로 첨가된다.
- <220> 비구아니드, 비스비구아니드 및 중합체 비구아니드
- <221> 이 부류의 방부제는 하기 식으로 나타내어 진다:
- <222> $R-NH-C(NH)-NH-C(NH)-NH(CH_2)_nNHC(NH)-NH-C(NH)-NH-R$

- <223> 상기 식에서,
- <224> n은 3-10, 바람직하게는 4-8 및 가장 바람직하게는 6이고;
- <225> R은 이용가능한 위치에서 할로젠 또는 (C6-C12) 아릴에 의해 임의로 치환된 (C4-C18) 분지쇄 또는 직쇄 알킬 또는 이용가능한 위치에서 할로젠에 의해 임의로 치환된 알코아릴이다.
- <226> 이 부류의 바람직한 화합물은 클로르헥시딘이다. 이는 유리된 상태로 존재할 수 있으나, 바람직하게는 아세테이트, 글루코네이트, 락테이트, 메토설페이트($\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$)의 디염 또는 할라이드 또는 이들의 조합물로 존재할 수 있다. 용해도 한도가 전부 1 g/100 ml를 초과하기 때문에, 디아세테이트, 디글루코네이트, 디락테이트 및 디메토설페이트 염이 가장 바람직하다. 예를 들어, 디글루코네이트 염의 용해도 한도는 20 g/100 ml이고, 디아세테이트의 용해도 한도는 1.9 g/100 ml이다. 가장 바람직한 화합물은 클로르헥시딘 디글루코네이트(CHG)이다. 다른 음이온이 유용할 수 있다. 그러나, 상기 부류뿐 아니라 다른 양이온성 방부제에 대해 수성 유체에서 처리 유기체의 최소 억제 농도(MIC) 보다 높게 용해도를 보장하는 카운터 이온을 사용하는 것이 특히 중요하다. 용해도 한도는 MIC 미만인 경우, 처리는 효과적이지 않을 수도 있다.
- <227> 상기 부류의 방부제는 비수성 및 광으로부터 보호되는 제형에 특히 바람직하다. 이는 화합물의 분해를 감소시킬 것으로 판단된다. 물을 약 20 중량% 미만으로 포함하는 조성물에 사용되는 경우, 상기 부류의 방부제는 바람직하게는 방부제를 가용화시키는 친수성 담체와 함께 제형화된다. 클로르헥시딘 글루코네이트에 적합한 용매의 예로 글리콜(분자당 적어도 두개의 하이드록실기를 가지는 화합물), 예컨대 분자량이 2000 이하 및 바람직하게는 1000 미만 및 가장 바람직하게는 약 800 달톤 미만인 PEG; 글리세린 및 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드 랜덤 또는 블록 공중합체, 트리메틸올프로판, 펜타에리스리톨, 소르비톨, 페네토테놀, 글루쿠로놀락톤, 글루콘산 등, 및 다른 극성 용매, 예컨대 N-메틸 피롤리돈, 프로필렌 카보네이트, 부티로락톤 등을 들 수 있다.
- <228> 또한 클로르헥시딘을 다른 양이온성 방부제 화합물과 제형화하는 경우, 계면활성제 및/또는 유화제의 도입으로 형성될 수 있는 것을 미셀내로 격리하여 불활성화를 피하도록 주의가 기울여야 한다. 바람직한 제형은 친수성 연고; CHG 활성을 감소시키는 계면활성제를 함유하거나 계면활성제를 함유하지 않는 중합 증점제로 농후화된 수용액, 예컨대 폴록사머; 및 주요량으로 소수성 성분 및 바람직하게는 친수성 성분을 추가로 포함하는 연고이다.
- <229> 비스(비구아니드), 예컨대 클로르헥시딘은 염기성이 강하며, 음이온성 물질과 다중 이온 결합을 형성할 수 있다. 이러한 이유로, 비구아니드-함유 조성물은 바람직하게는 방부제 침전을 초래할 수 있는 음이온성 화합물을 함유하지 않는다. 이 때문에, 증점제 시스템은 존재할 경우, 바람직하게는 비이온성 및/또는 양이온성 중합체 또는 유화제에 기초한다. 유용한 음이온성 계면활성제, 예를 들어, 습윤제를 또한 사용할 필요가 없어 진다. 특정 썬비터이온성의 매우 수용성이거나 비침전성 음이온성 유화제 및 계면활성제가 또한 유용할 수 있다. 할라이드 염이 필요하지 않을 수 있다. 예를 들어, 클로르헥시딘 디글루코네이트(CHG)는 약 0.1M 농도 이상에서 할라이드 염의 존재하에서 신속히 침전될 것이다. 따라서, 시스템이 CHG 또는 이 부류의 다른 방부제를 포함하고, 안정성 또는 기타 목적의 염을 포함하는 것을 필요로 하는 경우, 바람직하게는 글루코네이트 염, 예컨대 트리에탄올아민 글루코네이트 또는 소듐 글루코네이트가 사용된다. 추가의 방부제가 조성물에 도입되는 경우, 이는 바람직하게는 비이온성 또는 양이온성이다.
- <230> 바람직하게, 비구아니드 및 비스비구아니드는 사용될 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 0.5 중량%의 양으로 조성물에 존재한다. 특히 바람직한 부류의 중합 방부제 화합물은 폴리비구아니드이다. 이 부류의 화합물은 하기 식으로 나타내어 진다:
- <231>
$$\text{X-R}^1\text{-NH-C(NH)-NH-C(NH)-NH-R}^2\text{-NHC(NH)-NH-C(NH)-NH-R}^3\text{-X}$$
- <232> 상기 식에서,
- <233> R^1 , R^2 및 R^3 은 브릿지, 예컨대 바람직하게는 2 내지 10개의 메틸렌기, 보다 바람직하게는 4 내지 8개의 메틸렌기 및 가장 바람직하게는 6개의 메틸렌기를 가지는 폴리메틸렌기이다. 메틸렌기는 이용가능한 위치에서 할로젠, 하이드록실 또는 페닐기에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- <234> X는 말단기이며, 전형적으로 아민, 아민 염 또는 디시안디아미드기이다. 이 부류의 바람직한 화합물은 코스모실 씨큐사(Cosmocil CQ, Aveci, Wilmington, DE)로부터 입수가능한 폴리헥사메틸렌 비구아니드(PHMB)이다.

- <235> 폴리(비구아니드) 방부제, 예컨대 PHMB는 염기성이 매우 강하며, 음이온성 물질과 다중 이온 결합을 형성할 수 있다. 이러한 이유로, 비구아니드-함유 조성물은 바람직하게는 방부제 침전 및/또는 불활성화를 초래할 수 있는 음이온성 화합물을 함유하지 않는다. 이 때문에, 증점제 시스템은 존재할 경우, 바람직하게는 비이온성 및/또는 양이온성 중합체 또는 유화제에 기초한다. 유용한 음이온성 계면활성제, 예를 들어, 습윤제가 또한 사용할 필요가 없어 진다. 특정 쯔비터이온성의 매우 수용성이거나 비침전성 음이온성 유화제 및 계면활성제가 또한 유용할 수 있다. 할라이드 염이 필요하지 않을 수 있다.
- <236> 중합체 사급 아민 화합물
- <237> 사급 아민기를 포함하는 향미생물 중합체가 또한 본 발명의 방부제로서 사용될 수 있다. 이들은 전형적으로 사급 아민기와 적어도 6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 적어도 8개의 탄소 원자를 가지는 적어도 하나의 알킬 또는 아르알킬쇄를 포함하는 중합체이다. 중합체는 선형, 분지쇄, 과분지쇄 또는 텐드리머일 수 있다. 바람직한 향미생물 중합체 사급 아민 중합체는 미국 특허 제 6,440,405호; 5,408,022호; 및 5,084,096호; 국제 출원 제 WO 02/102244호; 및 문헌 [S. Block, Disinfection, Sterilization and Preservation, 4th ed., 1991, Chapter 13, Lea & Febiger]에 기술된 것을 포함한다.
- <238> 이 부류의 화합물은 전형적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 0.05 중량%, 바람직하게는 적어도 0.1 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.25 중량% 및 가장 바람직하게는 적어도 0.5 중량%의 수준으로 사용된다. 상기 부류의 화합물은 바람직하게는 조성물의 약 8% 미만, 보다 바람직하게는 약 6% 미만 및 가장 바람직하게는 약 4 중량% 미만의 수준으로 사용된다.
- <239> 은 및 은 착물
- <240> 은이 또한 효과적인 방부제로 알려져 있으며, 상처 및 다른 국소적 감염을 치료하기 위해 크림에 사용되고 있다. 은은 또한 비강 집락 제거에 유용할 수 있다. 은의 활성화 형태는 은 제올라이트; 무기 은 염, 예컨대 질산은, 염화은, 황산은, 티오황산은; 은 알킬, 아릴 및 아르알킬 카복실레이트(바람직한 카복실레이트 음이온은 약 8개 미만의 탄소 원자를 가지며, 예컨대 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트 및 글루코네이트 염); 산화은, 콜로이드성 은, 나노결정성 은, 은 코팅된 미소체, 다양한 중합체와 착화된 은과 미국 특허 제 6,579,906호 및 6,224,898호에 기술된 텐드리머로부터 유도된 은; 및 은 향미생물 착물, 예컨대 은 셀파디아진을 포함하여, 익히 공지된 각종 은 염 및 착물로부터 유도될 수 있는 이온 Ag^+ 이다. 은은 일급, 이급, 삼급 및 사급 아민과 이들의 중합 형태, 및 은 단백질 착물과 임의로 착화될 수 있다.
- <241> 피부 변색을 원치않는 경우, 예컨대 미국 특허 제 6,468,521호; 5,326,567호; 5,429,819호; 및 5,326,567호에 기술된 것과 같은 특정 은 착물이 사용될 수도 있다. 놀랍게도, 이들 은 화합물 및 이온은 본원에 개시된 소수성 비히클 조성물로부터 유도될 수 있다. 특히 바람직한 조성물은 친수성 성분이 조성물에 도입된 것이다. 은 방부제는 소수성 성분(들)을 비히클로 포함하는 조성물로부터 전달될 수도 있다. 은 함유 조성물은 광 및 부형제 침전으로부터 보호되어야 한다. 예를 들어, 일부 음이온성 계면활성제는 은을 불활성화시킬 수 있다. 따라서, 바람직한 습윤제, 침투 증강제, 및/또는 유화제는 비이온성, 양이온성 또는 쯔비터이온성이다. 양이온성 계면활성제의 음이온은 또한 은의 불활성화를 예방하도록 선택되어야 한다. 바람직한 계면활성제는 비이온성 및 아민 작용 계면활성제(일급, 이급, 삼급 및 사급 아민기-함유 계면활성제 포함)이다.
- <242> 바람직하게, 향미생물성 조성물내 은 이온의 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 0.20 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 및 가장 바람직하게는 적어도 0.75 중량% 이다. 바람직하게, 은 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 8 중량% 미만 및 가장 바람직하게는 6 중량% 미만이다. 따라서, 은 염 및 착물은 당업자들이 이해하고 있는 바와 같이, 은 이온 농도를 상술된 범위로 이루도록 분자량에 기초하여 조정되어야 한다.
- <243> 은 화합물이 본원에 개시된 조성물에 사용되는 경우, 미생물과 접촉시 은 이온을 생성할 수 있다. 예로 은 염 및 산화은을 들 수 있다. 바람직한 화합물은 질산은, 티오황산, 염화은, 인산은, 황산은 및 할로겐화는 염이다.
- <244> 소형 분자 사급 암모늄 화합물
- <245> 이 부류의 화합물은 전형적으로 사급 암모늄기가 적어도 하나의 C6-C18 선형 또는 분지쇄 알킬 또는 아르알킬쇄에 부착된 하나 이상의 사급 암모늄기를 포함한다. 적합한 화합물은 문헌 [S. Block, Disinfection, Sterilization and Preservation, 4th ed., 1991, Chapter 13, Lea & Febiger]에 기술된 것을 포함한다. 이 부

류의 특히 바람직한 화합물은 하나 또는 두개의 C8-C18 알킬 또는 아르알킬 쇄를 가지며 하기 식으로 나타내어 질 수 있다:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 이용가능한 위치에서 N, O 또는 S에 치환될 수 있는 (C1-C18) 선형 또는 분지쇄 알킬, 알크아릴 또는 아르알킬 쇄이나, 단 적어도 하나의 R^1 또는 R^2 는 이용가능한 위치에서 N, O 또는 S에 치환될 수 있는 (C8-C18) 선형 또는 분지쇄 알킬, 알크아릴 또는 아르알킬이다.

R^3 및 R^4 기는 C1-C6 알킬, 페닐, 벤질 또는 (C8-C12) 알크아릴기이다. R^3 및 R^4 기는 또한 환, 예컨대 사급 암모늄기의 질소를 가지는 피리딘 환을 형성할 수 있다.

X는 음이온, 바람직하게는 할라이드 및 가장 바람직하게는 Cl^- 또는 Br^- 이다. 다른 음이온으로 메토설페이트, 에토설페이트, 포스페이트 등이 포함될 수 있다.

이 부류의 바람직한 화합물은 모노알킬트리메틸암모늄 염, 모노알킬디메틸벤질 암모늄 염, 디알킬디메틸 암모늄 염, 벤제토늄 클로라이드 및 옥테니딘을 포함한다.

바람직한 사급 암모늄 방부제의 예로서 C8-C18, 보다 바람직하게는 C12-C16의 알킬 쇄 길이 및 가장 바람직하게는 혼합 쇄 길이를 가지는 벤잘코늄 할라이드를 들 수 있다. 예를 들어, 전형적인 벤잘코늄 클로라이드 샘플은 40% C12 알킬 쇄, 50% C14 알킬 쇄 및 10% C16 알킬 쇄로 구성될 수 있다. 이들은 론자사(Lonza) [(BARQUAT MB-50); 페닐 환상에서 알킬기로 치환된 벤잘코늄 할라이드]를 비롯하여 다양한 공급처로부터 입수가 가능하다. 상업적으로 입수가능한 예는 론자사(Lonza)에서 시판하고 있는 BARQUAT 4250; 알킬기의 쇄 길이가 C8-C18인 디메틸 디알킬암모늄 할라이드이다. 디옥틸, 디라우릴 및 디옥타데실의 혼합물과 같은 쇄 길이의 혼합물이 특히 유용할 수 있다. 예시적인 화합물은 론자사(Lonza)에서 시판하고 있는 BARDAC 2050, 205M 및 2250; 세틸피리디늄 할라이드, 예컨대 메렐 랩스사(Merrell labs)에서 세파콜 클로라이드로 시판되고 있는 세틸피리디늄 클로라이드; 벤제토늄 할라이드 및 알킬 치환된 벤제토늄 할라이드, 예컨대 롬 앤드 하스사(Rohm and Haas)에서 시판하고 있는 HYAMINE 1622 및 HYAMINE 10X; 옥테니딘 등으로 입수가 가능한 것이다.

방부제는 전형적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.10 중량% 초과, 보다 바람직하게는 0.25 중량% 초과, 보다 더 바람직하게는 0.5% 초과 및 가장 바람직하게는 1.0 중량% 초과 농도로 조성물에 첨가된다. 바람직하게, 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 6 중량% 미만, 보다 바람직하게는 4 중량% 미만 및 가장 바람직하게는 3 중량% 미만이다. 이들 방부제로 제형화된 수성 조성물(또는 조성물의 수상)의 pH는 전형적으로 3 내지 9 및 가장 바람직하게는 3.5 내지 7이다.

퍼옥사이드

퍼옥사이드, 예컨대 과산화수소 및 벤조일 퍼옥사이드가 유용한 방부제 부류이다. 과산화수소와 중합체, 예컨대 폴리락탐(예: 폴리비닐피롤리돈: 퍼옥시돈[공급처: ISP(Wayne, NJ)], 폴리카르복실산, 예컨대 폴리아크릴산(예: 카보머 타입 중합체 착물) 및 퍼옥사이드와 안정한 복합물을 형성하는 다른 중합체의 복합물을 포함하나 이들에 한정되지 않는 퍼옥사이드 복합물이 또한 유용할 수 있다.

동일계에서 과산화수소를 생성하는 화합물이 또한 바람직하다. 이 화합물은 예를 들어, 일반적으로 식 $(M_2CO_3)3H_2O$ (여기서, M은 금속 또는 암모늄 이온을 나타냄)를 가지는 퍼카보네이트(예: 탄산나트륨 퍼옥소하이드레이트 및 다른 퍼옥소하이드레이트), 퍼보레이트(예: 과붕산나트륨) 및 우레아 퍼옥사이드로도 알려져 있는 우레아 퍼옥소하이드레이트, 또는 과산화수소 카바미드를 포함한다. 이들 후자 화합물은 물에 노출시 과산화수소를 생성하며, 따라서 수성 조성물 또는 비수성 조성물에 첨가될 수 있다.

퍼옥사이드는 촉매, 알칼리 pH, 거친 표면을 가지는 입자에 노출 및 조직 퍼옥시다제 또는 카탈라제의 존재하에서 용이하게 분해될 수 있다. 퍼옥사이드는 분해로부터 보호되어야 하며, 바람직하게는 안정화되어야 한다. 과산화수소는 현재 본 발명에 사용하기에 가장 바람직한 퍼옥사이드이다.

퍼옥사이드와 함께 사용하기 위한 바람직한 안정제는 주석, 예컨대 소듐 스타네이트이다. 주석은 사용한 퍼옥사이드 농축물 1 리터당 약 0.1 mg 내지 최대 약 1.4 mg으로 존재할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 수중 약

30 중량% 과산화수소인 과산화수소 USP가 조성물을 제형화하기 위해 사용된다. 조성물의 pH는 바람직하게는 7 미만, 보다 바람직하게는 6 미만 및 가장 바람직하게는 5 미만이다. 바람직한 조성물은 과다 자극의 방지를 위해 pH 값이 2 초과 및 바람직하게는 약 3 초과이다. 퍼옥사이드의 농도는 전형적으로 제형에 0.5 중량%, 바람직하게는 1 중량% 및 가장 바람직하게는 2 중량%의 양으로 첨가된다. 대부분의 구체예에서, 화합물은 8 중량% 이하, 보다 바람직하게는 6 중량% 이하 및 가장 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 첨가된다.

<259> 사용한 퍼옥사이드의 오일 및/또는 물에서의 용해도는 둘 다 비히클로서 친수성 또는 친수성 성분을 선택하는데 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 벤조일 퍼옥사이드는 지용성으로, 소수성 성분, 예컨대 페트롤라툼 또는 수중유 에멀전과 함께 사용될 수 있다.

<260> 천연 오일 방부제

<261> 이 부류의 천연 오일 방부제는 식물로부터의 오일 및 오일 추출물, 예컨대 티트리 오일, 포도씨 추출물, 아스피둠 추출물(플로로, 루시놀 함유 추출물); 바베리 추출물(버베린 클로라이드); 베이 스위트(bay sweet) 추출물; 월계수 껍질 추출물(미리시트린); 케이드 오일; CAE(Ajinomoto(Teaneck, NJ)로부터 입수가 가능); 카유포나무 오일; 캐러웨이 오일; 카스카틸라 껍질(ESSENTIAL OIL 상품명으로 시판); 세다립 오일; 카모밀레; 신나몬 오일; 시트로넬라 오일; 클로브 오일; 독일 카모밀레 오일; 자이언트 노트위드; 레몬 밤 오일; 레몬 그래스; 올리브오일 추출물(Bio Botanica로부터 입수가 가능); 파슬리; 패출리 오일; 작약 뿌리; 소나무 침엽 오일; PLANSERVATIVE(Campo Research로부터 입수가 가능); 제라늄 장미 오일; 로즈마리; 세이지 등 뿐 아니라 이들의 혼합물을 포함한다. 티트리 오일(카유포나무 오일) 및 포도씨 추출물이 특히 바람직하다.

<262> 이들 화합물은 비교적 수불용성이며, 따라서, 이들 화합물을 소수성 성분 및/또는 유화제/계면활성제의 존재하에 에멀전(유중수 또는 수중유) 또는 친수성 비히클(예: 물 이외)에서 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. 이들 화합물은 전형적으로 0.5-8%, 바람직하게는 1-6%, 및 가장 바람직하게는 2-4 중량%의 양으로 제형에 첨가된다. 일부 방부제가 미생물을 사멸시킬 것을 보장하기 위하여 방부제에 우수한 용매인 소수성 성분에 상당히 높은 수준이 필요할 수도 있다. 바람직한 조성물은 MW가 약 1500 달톤을 초과하고, 보다 바람직하게는 600 달톤을 초과하는 활성을 감소시킬 수도 있는 폴리에틸렌 글리콜 없이 제형화된다. 대부분의 구체예에서, 조성물은 오일 에멀전내 임의적인 친수성 성분 및/또는 물과 소수성 비히클(예: 페트롤라툼)을 기초로 제형화된다. 이들 방부제로 제형화된 조성물의 pH는 전형적으로 3 내지 9 및 가장 바람직하게는 3.5 내지 7 이다.

<263> 본 원에 개시된 조성물은 하나 이상의 향미생물제(바람직하게는, 방부제)를 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 포함한다. 이 조성물은 바람직하게는 향미생물제(바람직하게는, 방부제)의 총 양을, "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.35 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 및 보다 더 바람직하게는 적어도 1 중량%, 적어도 2 중량% 또는 심지어 적어도 3 중량%로 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 향미생물제(들)는 "즉시 사용할 수" 있거나 또는 "사용된 바와 같은" 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 30 중량% 이하, 보다 바람직하게는 15 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 10 중량% 이하 및 보다 더 바람직하게는 6 중량% 이하의 총 양으로 존재한다. 실온에서 액상인 향미생물제는 비히클로 사용될 수 있으며, 따라서 약 99% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 실온에서 액상인 많은 향미생물성 지질은 피부 및 점막 조직에 비자극성이며, 비히클로 사용될 수 있다. 예를 들어, 프로필렌 글리콜의 (C8-C12) 지방산 에스테르, 2-에틸헥실 글리세릴 에테르, 락트산의 (C8-C12) 분지쇄 및 직쇄 알킬 알콜 에스테르는 모두 매우 고농도로 유용할 수 있는 액상이다. 실온에서 고형인 특정 향미생물성 지질이 또한 결정화를 방지하거나 최소화하는 성분과 혼합되는 경우, 고 농도로 사용될 수 있다. 이들 "결정화 억제제"는 실온에서 액상인 에스테르, 에테르 및 글리콜을 포함할 수 있다. 다른 경우, 조성물은 사용전 희석하고자 하는 경우, 고 농도의 향미생물제를 포함할 수 있다.

<264> 본 발명의 향미생물제(바람직하게는, 방부제)는 조직에 있는 미생물을 효과적으로 사멸시키기 위하여 단독으로 또는 배합하여 사용될 수 있다. 향미생물제(바람직하게는, 방부제)의 특정 조합물이 특히 유용할 수 있으나, 다른 것은 불안정한 제형 또는 향미생물제 활성의 불활성화를 초래할 수 있다. 다른 한편, 다른 향미생물제 조합물이 증대 또는 상승 효과를 제공할 수도 있다.

<265> 향미생물제의 특정 조합물이 특히 유용할 수 있으나, 다른 것은 불안정한 제형 또는 향미생물제 활성의 불활성화를 초래할 수 있다. 예를 들어, 양이온성 방부제, 예컨대 비구아니드, 비스비구아니드, 중합체 비구아니드, 중합체 사급 암모늄 화합물, 사급 암모늄 화합물 및 은의 조합물은 알킬 카르복실산과 비화합성일 수 있다. 다른 한편, 다른 방부제 조합물은 상승 또는 증대 효과를 제공할 수 있다. 예를 들어, C6 및 고급 지방산은 퍼옥사이드 및 후술하는 지방산 모노글리세리드의 활성을 향상시킬 수 있다.

- <266> **증강제 성분**
- <267> 본 원에 개시된 조성물은 특히 그람 음성 박테리아, 예를 들면, 이. 콜라이 및 슈도모나스 종에 대한 항미생물 활성을 증강시키기 위한 증강제(바람직하게는, 상승제)를 포함한다. 선택된 증강제는 바람직하게는, 상기 박테리아의 세포 외피에 영향을 미친다. 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 증강제는 항미생물성 성분이 세포질 내로 보다 용이하게 유입되도록 하고/하거나 세포 외피의 분열을 촉진시킴으로써 기능하는 것으로 현재 여겨지고 있다. 증강제 성분에는 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 기타 카르복실산, 페놀 화합물(예를 들면, 특정의 산화방지제 및 파라벤), 모노하이드록시 알콜, 킬레이트제 또는 글리콜 에테르(즉, 에테르 글리콜), 당 및/또는 당 알콜이 포함될 수 있다. 다양한 증강제 조합물을 경우에 따라 사용할 수 있다.
- <268> 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산 및 기타 카르복실산 증강제는 그들의 양성자화, 자유산 형태로 존재하는 것이 바람직하다. 모든 산성 증강제가 반드시 자유산 형태로 존재할 필요는 없지만, 다음에 기재된 바람직한 농도는 자유산 형태로 존재하는 양을 지칭한다. 제형을 산성화시키거나 또는 특정 pH에서 완충시켜 항미생물 활성을 유지시키기 위해, 추가의 비-알파 하이드록시산, 베타 하이드록시산 또는 기타 카르복실산 증강제가 첨가될 수도 있다. 더우기, 카르복실산기를 포함하는 킬레이트제 증강제는 그들의 자유산 형태 내에 카르복실산기가 바람직하게는 적어도 1개, 보다 바람직하게는 적어도 2개 존재한다. 다음에 제공된 농도는 이러한 경우에 해당되는 것으로 가정한 것이다.
- <269> 하나 이상의 증강제가 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들 증강제는 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 0.01 중량% 초과, 보다 바람직하게는 0.1 중량% 초과, 보다 더 바람직하게는 0.2 중량% 초과, 보다 더 바람직하게는 0.25 중량% 초과, 가장 바람직하게는 0.4 중량% 초과,의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 20 중량% 이하의 양으로 존재한다. 이러한 농도는 전형적으로, 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 기타 카르복실산, 킬레이트제, 페놀 화합물, 에테르 글리콜, (C5-C10) 모노하이드록시 알콜에 적용된다. 일반적으로, 다음에 보다 상세히 기재되는 바와 같이, (C1-C4) 모노하이드록시 알콜에 대해서는 보다 고 농도가 필요하다.
- <270> 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산 및 기타 카르복실산 증강제 뿐만 아니라 카르복실산기를 포함하는 킬레이트제는 바람직하게는, 제형화된 조성물 100 그램당 100 밀리몰 이하의 농도로 존재한다. 대부분의 구체예에서는, 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산 및 기타 카르복실산 증강제 뿐만 아니라 카르복실산기를 포함하는 킬레이트제가, 제형화된 조성물 100 그램당 바람직하게는 75 밀리몰 이하, 보다 바람직하게는 50 밀리몰 이하, 가장 바람직하게는 25 밀리몰 이하의 양으로 존재한다.
- <271> 항미생물성 성분의 총 농도에 대한 증강제 성분의 총 농도는 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 10:1 내지 1:300, 보다 바람직하게는 5:1 내지 1:10의 범위 내이다.
- <272> 증강제를 사용하는 경우에 추가적으로 고려해야 할 사항은 조성물 내에서의 용해도와 물리적 안정성이다. 본 원에 논의된 많은 증강제가 바람직한 소수성 성분(예: 페트롤라툼)에서 불용성이다. 소량(전형적으로 30 중량% 미만, 바람직하게는 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 12 중량% 미만)의 친수성 성분을 첨가하는 것이 조성물을 용해시키고 물리적으로 안정화시키는데 도움을 줄 뿐만 아니라 항미생물 활성도 또한 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이들 친수성 성분은 다음에 기재된다.
- <273> 또 다른 한편, 증강제 성분은 조성물이 물리적으로 안정하다면, 용해도 한계치를 초과하여 존재할 수 있다. 이는 항미생물성 지질의 성층(예를 들면, 침강 또는 크립 형성)이 인지할 만한 수준으로 일어나지 않도록 충분히 점성인 조성물을 활용함으로써 달성할 수 있다.
- <274> 알파-하이드록시산
- <275> 알파-하이드록시산은 전형적으로, 다음 식으로 나타내어지는 화합물이다:
- $$\text{R}^5(\text{CR}^6\text{OH})_n\text{COOH}$$
- <276>
- <277> 상기 식에서,
- <278> R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C8) 알킬기(직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기), (C6-C12) 아릴기 또는 (C6-C12) 아르알킬기 또는 알크아릴기(여기서, 알킬기는 아르알킬 또는 알크아릴의 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭

이다)이고, R^5 및 R^6 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

<279> n은 1 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2이다.

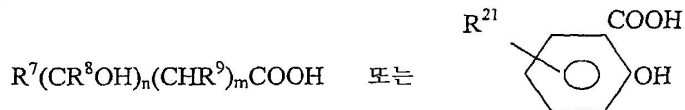
<280> 알파-하이드록시산의 예에는 락트산, 말산, 시트르산, 2-하이드록시부탄산, 만델산, 글루콘산, 글리콜산(즉, 알파-하이드록시에탄산), 타르타르산, 알파-하이드록시옥탄산, 알파-하이드록시카프릴산 및 살리실산 뿐만 아니라 이들의 유도체(예를 들면, 하이드록실, 페닐기, 하이드록시페닐기, 알킬기, 할로겐 뿐만 아니라 이들의 조합물)에 의해 치환된 화합물)가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 알파-하이드록시산에는 락트산, 말산 및 만델산이 포함된다. 이들 산은 D, L, 또는 DL 형태일 수 있고, 자유산, 락톤 또는 이들의 부분 염으로서 존재할 수 있다. 이러한 형태 모두가 용어 "산"에 포괄된다. 바람직하게는, 산은 자유산 형태로 존재한다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 알파-하이드록시산은 락트산, 만델산 및 말산 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 기타 적합한 알파-하이드록시산은 미국 특허 제5,665,776호(Yu)에 기재되어 있다.

<281> 하나 이상의 알파-하이드록시산은 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.25 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 1 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다. 보다 고 농도는 자극성일 수 있다.

<282> 알파-하이드록시산 증강제 대 총 항미생물성 지질 성분의 비는 바람직하게는 최대 10:1, 보다 바람직하게는 최대 5:1, 보다 더 바람직하게는 최대 1:1이다. 알파-하이드록시산 증강제 대 총 항미생물성 지질 성분의 비는 바람직하게는 적어도 1:20, 보다 바람직하게는 적어도 1:12, 보다 더 바람직하게는 적어도 1:5 이다. 바람직하게는, 알파-하이드록시산 증강제 대 총 항미생물성 성분의 비는 1:12 내지 1:1의 범위 내에 있다.

<283> 베타-하이드록시산

<284> 베타-하이드록시산은 전형적으로 다음 식으로 나타내어지는 화합물이다:



<285>

<286> 상기 식에서,

<287> R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C8) 알킬기(포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기), (C6-C12) 아릴기 또는 (C6-C12) 아르알킬 또는 (C6-C12) 알크아릴기(여기서, 아르알킬 또는 알크아릴의 알킬기는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭이다)이고, R^7 및 R^8 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

<288> m은 0 또는 1이고 n은 1 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2이며;

<289> R^{21} 은 H, (C1-C4) 알킬 또는 할로젠이다.

<290> 베타-하이드록시산의 예에는 살리실산, 베타-하이드록시부탄산, 트로프산 및 4-아미노살리실산, 트레토칸산이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 베타-하이드록시산은 살리실산, 베타-하이드록시부탄산 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 기타 적합한 베타-하이드록시산은 미국 특허 제 5,665,776호(Yu)에 기재되어 있다.

<291> 하나 이상의 베타-하이드록시산이 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다. 보다 고 농도는 자극성일 수 있다.

- <292> 베타-하이드록시산 증강제 대 총 향미생물성 지질 성분의 비는 바람직하게는 최대 10:1, 보다 바람직하게는 최대 5:1, 보다 더 바람직하게는 최대 1:1이다. 베타-하이드록시산 증강제 대 총 향미생물성 성분의 비는 바람직하게는 적어도 1:20, 보다 바람직하게는 적어도 1:15, 보다 더 바람직하게는 적어도 1:10 이다. 바람직하게는, 베타-하이드록시산 증강제 대 총 향미생물성 지질 성분의 비는 1:15 내지 1:1의 범위 내에 있다.
- <293> 물이 저 농도이거나 또는 본질적으로 물이 없는 시스템에서는, 트랜스에스테르화 또는 에스테르화가 카르복실산 함유 증강제의 손실의 근본적인 경로일 수 있다. 따라서, 특정의 알파-하이드록시산(AHA) 및 베타-하이드록시산(BHA)이 특히 바람직한데, 이는 이들이 AHA 또는 BHA의 하이드록실기의 반응에 의해 에스테르 향미생물성 지질 또는 기타 에스테르를 트랜스에스테르화 또는 에스테르화하는 것이 덜한 것으로 여겨지기 때문이다. 예를 들어, 살리실산이 특정 제형에서 특히 바람직할 수 있는데, 이는 페놀 하이드록실기가 훨씬 더 산성인 알콜이므로 반응하기가 훨씬 더 어려울 것으로 추정되기 때문이다. 무수이거나 또는 수분 함량이 낮은 제형 중의 기타 특히 바람직한 화합물은 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 및 글리콜산을 포함한다. 하이드록실산을 포함하지 않으면서 하이드록실기도 포함하지 않는 치환된 벤조산 및 벤조산이 또한 에스테르기를 형성하는 경향이 낮기 때문에 바람직하다.
- <294> 기타 카르복실산
- <295> 알파- 및 베타-카르복실산 이외의 카르복실산이 증강제 성분에 사용하기에 적합하다. 이들에는 전형적으로 16개 이하 및 종종 12개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알크아릴 카르복실산이 포함된다. 이들 중의 바람직한 부류는 다음 식으로 나타내어 질 수 있다:
- $$\text{R}^{10}(\text{CR}^{11})_n\text{COOH}$$
- <296>
- <297> 상기 식에서,
- <298> R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로, H 또는 (C1-C4) 알킬기(이는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기일 수 있다), (C6-C12) 아릴기, 아릴기와 알킬기(이는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기일 수 있다) 둘 다를 함유하는 (C6-C12) 기이고, R^{10} 및 R^{11} 은 하나 이상의 카르복실산기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;
- <299> n은 0 내지 3, 바람직하게는 0 내지 2이다.
- <300> 바람직하게, 카르복실산은 (C1-C4) 알킬 카르복실산, (C6-C12) 아르알킬 카르복실산, 또는 (C6-C12) 알크아릴 카르복실산이다. 이들의 예에는 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 벤질산, 노닐벤조산, P-하이드록시벤조산, 레틴산 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 것은 벤조산이다.
- <301> 하나 이상의 카르복실산(알파- 또는 베타-카르복실산 이외의 것)은 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 1 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들이 즉시 사용할 수 있는 조성물 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하의 양으로 존재한다.
- <302> 카르복실산(알파- 또는 베타-하이드록시산 이외의 카르복실산)의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 10:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 2:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.
- <303> 킬레이트제
- <304> 킬레이트제는 전형적으로(필수적이지는 않음), 용액 중의 금속 이온과 다중 배위 부위를 형성할 수 있는 유기 화합물이다. 전형적으로, 이들 킬레이트제는 다가음이온성 화합물이고, 다가 금속 이온과 가장 잘 배위 결합한다. 킬레이트제의 예에는 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA) 및 그의 염(예를 들면, $\text{EDTA}(\text{Na})_2$, $\text{EDTA}(\text{Na})_4$, $\text{EDTA}(\text{Ca})$, $\text{EDTA}(\text{K})_2$), 나트륨 산 피로포스페이트, 산성 나트륨 헥사메타포스페이트, 아디프산, 석신산, 폴리인산, 나트륨 산 피로포스페이트, 나트륨 헥사메타포스페이트, 산성화 나트륨 헥사메타포스페이트, 니트릴로트리스(메틸렌포스폰산), 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 에틸렌비스(옥시에틸렌니트릴로)테트라아세트산, 글리콜에테르 디아민테트라아세트산, 에틸렌글리콜-0,0'비스(2-아미노에틸)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리소듐 염(HEA), 폴리에틸렌 글리콜 디아민테트라아세트산,

1-하이드록시에틸렌, 1,1-디포스포산(HEDP) 및 디에틸렌트리아민펜타-(메틸렌포스포산)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 이들 임의 킬레이트제는 또한 그의 부분 또는 완전 염 형태로 사용될 수 있다. 특정의 카르복실산, 특히 알파-하이드록시산 및 베타-하이드록시산, 예를 들면, 말산 및 타르타르산이 킬레이트제로서 작용할 수도 있다.

<305> 킬레이트제에는 또한, 제 1철 및/또는 제 2철 이온과 결합하는 것에 대해 고도로 특이적인 화합물, 예를 들면, 시데로포어(siderophores), 및 철 결합 단백질이 포함된다. 철 결합 단백질에는, 예를 들어 락토페린 및 트랜스페린이 포함된다. 시데로포어에는, 예를 들어 엔테로클린, 엔테로박틴, 비브리오탁틴, 안귀박틴, 피요켈린, 피오베르딘 및 애로박틴이 포함된다.

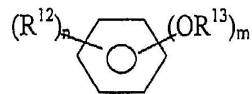
<306> 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 킬레이트제에 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 염, 석신산, 타르타르산 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 바람직하게는, 자유산 또는 모노- 또는 디-염 형태의 EDTA가 사용된다.

<307> 하나 이상의 킬레이트제는 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.01 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.05 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.1 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 1 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 1 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<308> 킬레이트제(알파- 또는 베타-하이드록시산 이외의 것)의 총 농도 대 항미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 10:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.

<309> 페놀 증강제 화합물

<310> 페놀 화합물 증강제는 전형적으로, 다음 일반 구조를 갖는 화합물이다:



<311>

<312> 상기 식에서,

<313> m은 0 내지 3(특히 1 내지 3)이고,

<314> n은 1 내지 3(특히 1 내지 2)이며,

<315> R^{12} 는 각각 독립적으로,쇄 내 또는쇄 상에서 0에 의해 임의로 치환되거나(예를 들어, 카보닐기로서)쇄 상에서 OH에 의해 임의로 치환되는, 12개 이하의 탄소 원자(특히, 8개 이하의 탄소 원자)를 갖는 알킬 또는 알케닐이고,

<316> R^{13} 은 각각 독립적으로, H 이거나, 또는쇄 내 또는쇄 상에서 0에 의해 임의로 치환되거나(예를 들어, 카보닐기로서)쇄 상에서 OH에 의해 임의로 치환되는, 8개 이하의 탄소 원자(특히, 6개 이하의 탄소 원자)를 갖는 알킬 또는 알케닐이나, R^{13} 이 H인 경우, n은 바람직하게는 1 또는 2이다.

<317> 페놀 증강제의 예에는 부틸화 하이드록시 아니솔, 예를 들면, 3(2)-tert-부틸-4-메톡시페놀(BHA), 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀(BHT), 3,5-디-tert-부틸-4-하이드록시벤질페놀, 2,6-디-tert-4-헥실페놀, 2,6-디-tert-4-옥틸페놀, 2,6-디-tert-4-데실페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-에틸페놀, 2,6-디-tert-4-부틸페놀, 2,5-디-tert-부틸페놀, 3,5-디-tert-부틸페놀, 4,6-디-tert-부틸-레조르시놀, 메틸 파라벤(4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르), 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤 뿐만 아니라 이들의 조합물이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 페놀 화합물의 바람직한 기는 R^{13} 이 H이고, R^{12} 가 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 알케닐이며 n이 0, 1, 2, 또는 3인 경우, 특히 적어도 하나의 R^{12} 가 부틸, 특히 tert-부틸, 및 특히 그의 비-독성 구성원인 경우의 상기 언급된 일반 구조를 가진 페놀 종이다. 일부 바람직한 페놀 상승 작용제는 BHA, BHT, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤 및 부틸 파라벤 뿐만 아니라 이들의 조합물이다.

<318> 하나 이상의 페놀 화합물은 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수

있다. 의학 등급의 조성물 중에서 페놀 화합물의 농도는 광범위할 수 있지만, 상기 언급된 에스테르가 상기 지시된 범위 내에 존재하는 경우에는, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.001 중량% 정도의 적은 양이 유효할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.01 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.10 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.25 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 8 중량% 이하, 보다 바람직하게는 4 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<319> 페놀 화합물의 총 농도 대 향미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 10:1 내지 1:300, 보다 바람직하게는 1:1 내지 1:10의 범위 내에 있다.

<320> 상기 제시된 페놀 화합물의 농도는 후속 희석을 위한 농축 제형을 의도하지 않는 한, 정상적으로 관찰된다. 한편, 향미생물성 효과를 제공하기 위한 최소 농도의 페놀 화합물과 향미생물성 성분은 특별한 적용 분야에 따라서 다양할 것이다.

<321> 모노하이드록시 알콜

<322> 추가의 증강제 부류는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 모노하이드록시 알콜을 포함한다. 이에에는 저급(즉, C1-C4) 모노하이드록시 알콜(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 뿐만 아니라 보다 장쇄(즉, C5-C10)의 모노하이드록시 알콜(예를 들면, 이소부탄올, t-부탄올, 옥탄올 및 데카놀)이 포함된다. 기타 유용한 알콜은 벤질 알콜 및 멘톨을 포함한다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본원에 개시된 조성물에 유용한 알콜은 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다.

<323> 하나 이상의 알콜이 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 단쇄(즉, C1-C4) 알콜은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 10 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 15 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 25 중량%의 양으로 존재한다.

<324> 바람직한 구체예에 있어서, (C1-C4) 알콜은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 90 중량% 이하, 보다 바람직하게는 70 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 60 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 50 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<325> 특정의 적용 분야에 대해서는, 저급 알콜은 강력한 악취가 발생할 수 있고 찌르는 듯한 통증과 자극을 유발시킬 수도 있기 때문에 바람직하지 않을 수 있다. 이는 특히 고 농도 하에서 일어날 수 있다. 찌르는 듯한 통증이나 작열감이 우려되는 적용 분야에서, (C1-C4) 알콜의 농도는 바람직하게는 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 15 중량% 미만이다.

<326> 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 보다 장쇄(즉, C5-C10)의 알콜은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 1.0 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, (C6-C10) 알콜은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<327> 에테르 글리콜

<328> 추가의 증강제 부류는 에테르 글리콜을 포함한다. 에테르 글리콜의 예에는 다음 식의 것이 포함된다:

<329>
$$R'-O-(CH_2CHR''O)_n(CH_2CHR''O)H$$

<330> 상기 식에서,

<331> R'는 H, (C1-C8) 알킬, (C6-C12) 아릴기, (C6-C12) 아르알킬 또는 (C6-C12) 알크아릴이고;

<332> R''는 각각 독립적으로, H, 메틸 또는 에틸이며;

<333> n은 0 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3이다.

<334> 상기의 예에는 2-페녹시에탄올, 디프로필렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 상품명 DOWANOL DB[디(에틸렌 글리콜) 부틸 에테르], DOWANOL DPM[디(프로필렌 글리콜) 모노메틸 에테르] 및 DOWANOL TPnB[트리(프로필렌 글리콜) 모노부틸 에테르] 으로 시판하고 있는 제품들 뿐만 아니라 다우 케미칼(Dow Chemical, 미시건주 밀드랜드 소재)로

부터 입수가 가능한 기타 많은 제품들이 포함된다.

<335> 하나 이상의 에테르 글리콜이 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.01 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 20 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<336> 당 및 당 알콜

<337> 적합한 당은 모노사카라이드 및 디사카라이드 둘 다를 포함할 수 있다. 적합한 모노사카라이드는 만노스, 크실로스, 말토스, 소보스 및 이들의 대응 당 알콜 만니톨, 크실리톨, 말티톨 및 소르비톨을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 당은 만노스, 크실로스, 만니톨, 크실리톨 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 당은 크실리톨 및 글루코스의 디사카라이드이다. 디사카라이드의 경우, 적어도 하나의 당은 바람직하게는 본 원에 서술된 적합한 모노사카라이드중 하나이다. 제 2 당 단위는 식품에 보통 사용되는 임의의 적합한 당에서 선택될 수 있으며, 예로는 글루코스, 프럭토스, 만노스, 크실로스, 갈락토스, 소보스 및 소르비톨을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다.

<338> 하나 이상의 당 또는 당 알콜이 본 원에 개시된 조성물에 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용되는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 0.5 중량% 및 바람직하게는 적어도 1.0%의 총 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 이들은 즉시 사용되는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 20 중량% 이하의 양으로 존재한다.

<339> 계면활성제 성분

<340> 본 원에 개시된 조성물은 조성물을 유화시켜 주고, 표면을 습윤시키는 것을 도와주고/주거나 미생물과 접촉하는 것을 보조해주는 적어도 하나의 계면활성제(즉, 계면활성제 성분)를 포함할 수 있다. 습윤될 표면은 조직 및/또는 체내로 삽입될 기구일 수 있다. 본 원에 사용된 바와 같은 용어 "계면활성제"는 수 표면 장력 및/또는 물과 불혼화성 액체 간의 계면 장력을 감소시킬 수 있는 양친매성 비히클(공유적으로 결합되는 극성 영역과 비극성 영역 둘 다를 보유하고 있는 분자)를 의미한다. 상기 용어에는 비누, 세제, 유화제, 표면 활성 약제 등이 포함된다. 계면활성제는 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성일 수 있다. 이들에는 광범위한 통상적인 계면활성제가 포함된다. 필요한 경우, 각종 계면활성제의 조합물도 사용될 수 있다.

<341> 특정의 에톡실화 계면활성제는 항미생물성 지질 성분의 항미생물성 효능을 저하시키거나 없앨 수 있다. 예를 들어, 일부 항미생물성 지질 성분은 특정의 폴리에톡실화 계면활성제로 불활성화될 수 있다. 이의 정확한 기전은 공지되지 않았으며, 모든 에톡실화 계면활성제가 이러한 불리한 효과를 나타내지는 않는다. 예를 들어, 폴록사머(폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드) 계면활성제는 항미생물성 지질 성분과 화합성인 것으로 밝혀졌지만, 에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들면 ICI에 의해 TWEEN의 상품명으로 시판하고 있는 것은 화합성이 아니다. 이는 대체적인 총론이며, 활성은 제형에 따라 의존적일 수 있다는 것을 인지해야 한다. 당업자는 제형을 만든 다음, 이를 대상으로 하여 실시예 부분에 기재된 바와 같이 항미생물 활성에 대해 시험함으로써 특정 계면활성제의 화합성 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

<342> 특정의 항미생물제가 양친매성이고 표면 활성적일 수 있다는 것을 인지해야 한다. 예를 들어, 본 원에 기재된 특정의 항미생물성 알킬 모노글리세리드는 표면 활성적이다. 본 발명의 특정의 구체예에 있어서, 항미생물성 성분은 "계면활성제" 성분과 상이한 것으로 간주된다. 또한, 특정 요오드포르는 요오드를 계면활성제, 예컨대 폴리에톡실화 계면활성제, 이를테면 폴리에톡실화 노닐페놀과 복합화하여 제조할 수 있다. 본 발명의 목적상, 요오드포스에 도입된 계면활성제는 계면활성제로 간주되지 않으며, 항미생물성 성분의 일부이다.

<343> 바람직한 비이온성 폴리에톡실화 계면활성제는 HLB(즉, 친수성 대 친유성 발란스)가 4 이상, 보다 바람직하게는 8 이상인 것이다. 보다 더 바람직한 계면활성제는 HLB가 12 이상이다. 가장 바람직한 계면활성제는 HLB가 15 이상이다; 그러나, 저급 HLB 계면활성제도 여전히 본 원에 개시된 조성물에 유용하다.

<344> 바람직한 계면활성제는 또한 1×10^{-4} 몰/리터 초과, 바람직하게는 1×10^{-3} 몰/리터 초과 및 가장 바람직하게는 2×10^{-3} 몰/리터 초과와 임계 미셀 농도를 가진다. 다른 바람직한 계면활성제, 예컨대 폴록사머 계면활성제는 미셀을 형성하지 않는다.

<345> 각종 부류의 계면활성제의 예가 다음에 기재된다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에

유용한 계면활성제는 설포네이트 계면활성제, 설페이트 계면활성제, 포스포네이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제, 폴록사머(폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 블록 공중합체), 양이온성 계면활성제 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다. 특징의 보다 바람직한 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 계면활성제는 설포네이트 계면활성제, 설페이트 계면활성제, 포스페이트 계면활성제 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다.

<346> 하나 이상의 계면활성제가 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 이들은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 1.0 중량%의 양으로 존재한다. 본 발명의 많은 조성물은 목적하는 징후를 위해, 예를 들면 요도 조직의 집락 제거를 위해 조직 상에 잔존되도록 의도된다. 따라서, 바람직한 구체예에서 자극을 피하기 위해서는 상기 계면활성제가 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 총 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 3 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 양으로 존재한다. 계면활성제의 총 농도 대 항미생물성 성분의 총 농도의 비는 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 5:1 내지 1:100, 보다 바람직하게는 3:1 내지 1:10, 가장 바람직하게는 2:1 내지 1:3의 범위 내에 있다.

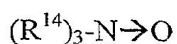
<347> 양이온성 계면활성제

<348> 양이온성 계면활성제의 예에는 임의로 폴리옥시알킬렌화된 일급, 이급 또는 삼급 지방 아민의 염; 사급 암모늄 염, 예를 들면, 테트라알킬암모늄, 알킬아미도알킬트리알킬암모늄, 트리알킬벤질암모늄, 트리알킬하이드록시알킬암모늄 또는 알킬피리디늄 할라이드(바람직하게는, 클로라이드 또는 브로마이드) 뿐만 아니라 기타 양이온성 카운터 이온(이에는 알킬 설페이트(예: 메토설페이트 및 에토설페이트)가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다); 이미다졸린 유도체; (예를 들어, 산성 pH에서) 양이온성 특성의 아민 옥사이드가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

<349> 특징의 바람직한 구체예에서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 양이온성 계면활성제는 테트라알킬암모늄, 트리알킬벤질암모늄 및 알킬피리디늄 할라이드 뿐만 아니라 기타 음이온성 카운터 이온(이에는 C1-C4 알킬 설페이트(예: 메토설페이트 및 에토설페이트)가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다) 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다.

<350> 아민 옥사이드 계면활성제

<351> 또한 특히 바람직한 것은 pH에 따라 양이온성 또는 비이온성일 수 있는(예: 저 pH에서 양이온성 및 고 pH에서 비이온성) 아민 옥사이드 계면활성제이다. 이는 다음 식의 알킬 및 알킬아미도알킬디알킬아민 옥사이드를 포함하는 아민 옥사이드 계면활성제이다:



<352>

<353> 상기 식에서,

<354> R^{14} 는 (C1-C30) 알킬기(바람직하게는, (C1-C14) 알킬기) 또는 (C6-C18) 아르알킬 또는 알크아릴기이며, 이들 기는 어느 것이나 쇠 내 또는 쇠 상에서 N-, O- 또는 S-함유 기, 예를 들면, 아마이드, 에스테르, 하이드록실 등에 의해 임의로 치환될 수 있다. 각각의 R^{14} 는 동일하거나 상이할 수 있는데, 단 적어도 하나의 R^{14} 기는 적어도 8개의 탄소를 포함해야 한다. 임의로, R^{14} 기는 질소와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성하도록 연결되어, 알킬 모르폴린, 알킬 피페라진 등의 아민 옥사이드와 같은 계면활성제를 형성할 수 있다. 바람직하게는, 2개의 R^{14} 기가 메틸이고, 1개의 R^{14} 기는 (C12-C16) 알킬 또는 알킬아미도프로필기이다.

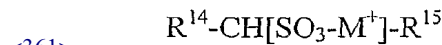
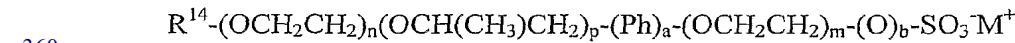
<355> 아민 옥사이드 계면활성제의 예에는 스텐판 컴파니(Stapan Company)에 의해 AMMONYX LO, LMDO 및 CO란 상품명으로 시판하고 있는 것이 포함되는데, 이들은 각각 라우릴디메틸아민 옥사이드, 라우릴아미도프로필디메틸아민 옥사이드 및 세틸 아민 옥사이드이다. 아민 옥사이드 계면활성제는 낮은 pH 값에서 양이온성 계면활성제와 마찬가지로 행동하며, 양성자화됨을 유의하기 바란다. 아민 옥사이드 계면활성제는 그의 양성자화 형태 또는 비양성자화 형태로 사용될 수 있다.

<356> 음이온성 계면활성제

<357> 음이온성 계면활성제의 예에는 사코시네이트, 글루타메이트, 알킬 설페이트, 나트륨 또는 칼륨 알킬에트 설페이트, 암모늄 알킬에트 설페이트, 암모늄 라우레트-n-설페이트, 라우레트-n-설페이트, 이세티오네이트, 글리세릴 에테르 설포네이트, 설포석시네이트, 알킬글리세릴 에테르 설포네이트, 알킬 포스페이트, 아르알킬 포스페이트, 알킬포스포네이트 및 아르알킬포스포네이트가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 이들 음이온성 계면활성제는 금속 또는 유기 암모늄 카운터 이온을 가질 수 있다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본원에 개시된 조성물에 유용한 음이온성 계면활성제는 다음으로 구성된 군 중에서 선택된다:

<358> 1. 설포네이트 및 설페이트.

<359> 적합한 음이온성 계면활성제에는 설포네이트 및 설페이트, 예를 들면, 알킬 설페이트, 알킬에테르 설페이트, 알킬 설포네이트, 알킬에테르 설포네이트, 알킬벤젠 설포네이트, 알킬벤젠 에테르 설페이트, 알킬설포아세테이트, 이급 알칸 설포네이트, 이급 알킬설페이트 등이 포함된다. 이들 중 많은 것이 다음 식으로 나타내어 질 수 있다:



<362> 상기 식에서,

<363> a 및 b는 0 또는 1이고;

<364> n, p 및 m은 0 내지 100(바람직하게는, 0 내지 20, 보다 바람직하게는 0 내지 10)이며;

<365> R¹⁴는 상기 정의된 바와 같으나, 단 R¹⁴ 또는 R¹⁵ 중의 적어도 하나는 적어도 C8이고;

<366> R¹⁵는 N, O 또는 S 원자, 또는 하이드록실, 카복실, 아마이드 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있는 (C1-C12) 알킬기(포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기)이며;

<367> Ph는 페닐이고;

<368> M은 양이온성 카운터 이온, 예를 들면, H, Na, K, Li, 암모늄 또는 양성자화 삼급 아민, 예를 들면, 트리에탄올 아민 또는 사급 암모늄기이다.

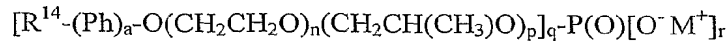
<369> 상기 식에서, 에틸렌 옥사이드기(즉, "n" 및 "m"기)와 프로필렌 옥사이드기(즉, "p" 기)는 역순으로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 무작위로, 순차적으로 또는 블록 배열로 존재할 수 있다. 이러한 부류에 대해 바람직하게는, R¹⁴에 알킬아미드기, 예를 들어 R¹⁶-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂- 뿐만 아니라 에스테르기, 예를 들어 -OC(O)-CH₂-가 포함되

는데, 여기서 R¹⁶은 (C8-C22) 알킬기(분지쇄, 직쇄 또는 사이클릭기)이다. 이의 예에는 알킬 에테르 설포네이트, 예를 들어 라우릴 에테르 설페이트, 예를 들면, POLYSTEP B12(n = 3-4, M = 나트륨) 및 B22(n = 12, M = 암모늄)[공급처: Stepan Company, Northfield, IL] 및 나트륨 메틸 타우레이트[Nikko Chemicals Co., Tokyo, Japan로부터 NIKKOL CMT30이란 상품명으로 시판중임]; 이급 알칸 설포네이트, 예를 들면, 나트륨 (C14-C17) 이급 알칸 설포네이트(알파-올레핀 설포네이트)인 호스타푸어(Hostapur) SAS(공급처: Clariant Corp., Charlotte, NC); 메틸-2-설포알킬 에스테르, 예를 들면, 나트륨 메틸-2-설포 (C12-16) 에스테르 및 이나트륨 2-설포 (C12-C16) 지방산[Stepan Company로부터 ALPHASTEP PC-48이란 상품명으로 입수가가능함]; (LANTHANOL LAL의 상품명) 나트륨 라우릴설포아세테이트 및 (STEPANMILD SL3의 상품명) 이나트륨 라우레트설포석시네이트로서 입수가가능한 알킬설포아세테이트 및 알킬설포석시네이트[공급처: Stepan Company]; 알킬설페이트, 예를 들어 암모늄라우릴 설페이트[Stepan Company으로부터 STEPANOL AM이란 상품명으로 시판중임]; 디알킬설포석시네이트, 예를 들면, 디옥틸나트륨설포석시네이트[Cytec Industries로부터 Aerosol OT란 상품명으로 시판중임]이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 용해보조제, 예컨대 Dow chemical에서 시판하고 있는 DOWFAX 용해보조제 또는 다른 디페닐 옥사이드 계면활성제가 또한 사용될 수도 있다.

<370> 2. 포스페이트 및 포스포네이트

<371> 적합한 음이온성 계면활성제에는 또한, 포스페이트, 예를 들어 알킬 포스페이트, 알킬에테르 포스페이트, 아르 알킬포스페이트 및 아르알킬에테르 포스페이트가 포함된다. 이들 중의 많은 것이 다음 식으로 나타내어 질 수

있다:



상기 식에서,

Ph, R^{14} , a, n, p, 및 M은 상기 정의된 바와 같고;

r은 0 내지 2이며;

q는 1 내지 3이나, 단 q가 1이면, r은 2이고, q가 2이면, r은 1이며, q가 3이면, r은 0이다.

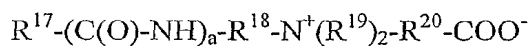
상기와 같이, 에틸렌 옥사이드기(즉, "n"기)와 프로필렌 옥사이드기(즉, "p" 기)는 역순으로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 무작위로, 순차적으로 또는 블록 배열로 존재할 수 있다. 이의 예에는 모노-, 디- 및 트리-(알킬테트라글리콜에테르)-o-인산 에스테르의 혼합물(이는 일반적으로, Clariant Corp.로부터 HOSTAPHAT 340KL이란 상품명으로 시판하고 있는 트리라우레트-4-포스페이트로서 지칭된다) 뿐만 아니라 PPG-5 세테트 10 포스페이트(Croda Inc., Parsippany, NJ로부터 CRODAPHOS SG란 상품명으로 입수가 가능) 및 이들의 혼합물이 포함된다.

양쪽성 계면활성제

양쪽성 유형의 계면활성제에는 양성자화할 수 있는 삼급 아민기를 갖는 계면활성제 뿐만 아니라 사급 아민 함유 켄비터이온성 계면활성제가 포함된다. 특히 유용한 것에는 다음이 포함된다:

1. 암모늄 카복실레이트 양쪽성 화합물

이러한 부류의 계면활성제는 다음 식으로 나타내어 질 수 있다:



상기 식에서,

a는 0 또는 1이고;

R^{17} 은 (C7-C21) 알킬기(포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기), (C6-C22) 아릴기, 또는 (C6-C22) 아르알킬 또는 알크아릴기(포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬기)이고, R^{17} 은 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 하이드록실, 카복실, 아마이드 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^{19} 는 H 또는 (C1-C8) 알킬기(포화 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭기)인데, R^{19} 는 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 하이드록실, 카복실, 아민기, (C6-C9) 아릴기, (C6-C9) 아르알킬 또는 알크아릴기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^{18} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로, 동일하거나 상이할 수 있고 하나 이상의 N, O 또는 S 원자, 또는 하나 이상의 하이드록실 또는 아민기에 의해 임의로 치환될 수 있는 (C1-C10) 알킬렌기이다.

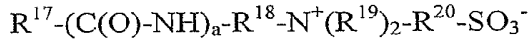
보다 바람직하게, 상기 식에서 R^{17} 은 (C1-C18) 알킬기이고, R^{19} 는 바람직하게는 메틸 또는 벤질기에 의해 치환되고, 가장 바람직하게는 메틸기에 의해 치환된 (C1-C2) 알킬기이다. R^{19} 가 H인 경우에는, 보다 높은 pH 값에서 계면활성제가 양이온성 카운터 이온, 예를 들면 Na, K, Li 또는 사급 아민기와 함께 삼급 아민으로서 존재할 수 있음을 인지해야 한다.

이러한 양쪽성 계면활성제의 예에는 특정의 베타인, 예를 들어 코코베타인 및 코카미도프로필 베타인(McIntyre Group Ltd., University Park, IL로부터 MACKAM CB-35 및 MACKAM L이란 상품명으로 시판중임); 모노아세테이트, 예를 들어 나트륨 라우로암포아세테이트; 디아세테이트, 예를 들어 이나트륨 라우로암포아세테이트; 아마노- 및 알킬아미노-프로피오네이트, 예를 들어 라우르아미노프로피오산(McIntyre Group Ltd.로부터 각각 MACKAM 1L, MACKAM 2L, 및 MACKAM 151L이란 상품명으로 시판중임)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

2. 암모늄 설포네이트 양쪽성 화합물

이러한 부류의 양쪽성 계면활성제는 종종, "설타인" 또는 "설포베타인"으로서 지칭되기도 하며, 다음 식으로 나

타내어 질 수 있다:



상기 식에서,

R^{17} 내지 R^{20} 및 a는 상기 정의된 바와 같다.

상기의 예에는 코카미도프로필하이드록시설타인(McIntyre Group Ltd.로부터 MACKAM 50-SB란 상품명으로 시판중임)이 포함된다. 설포 양쪽성 물질이 카복실레이트 양쪽성 물질에 비해 바람직할 수 있는데, 이는 설포네이트기가 훨씬 더 낮은 pH 값 하에서도 이온화 상태를 유지할 것이기 때문이다.

비이온성 계면활성제

비이온성 계면활성제의 예에는 알킬 글루코시드, 알킬 폴리글루코시드, 폴리하이드록시 지방산 아마이드, 수크로스 에스테르, 지방산 및 다가 알콜의 에스테르, 지방산 알칸올아미드, 에톡실화 지방산, 에톡실화 지방족 산, 에톡실화 지방 알콜[예를 들면, Sigma, St. Louis, MO로부터 각각, TRITON X-100이란 상품명으로 시판하고 있는 옥틸 페녹시 폴리(에톡시)에탄올 및 NONIDET P-40이란 상품명으로 시판하고 있는 노닐 페녹시 폴리(에틸렌옥시)에탄올], 에톡실화 및/또는 프로폭실화 지방족 알콜[예를 들면, ICI, Wilmington, DE로부터 BRIJ이란 상품명으로 시판하고 있는 것], 에톡실화 글리세리드, 에톡실화/프로폭실화 블록 공중합체, 예를 들어 BASF로부터 입수 가능한 PLURONIC 및 TETRONIC 계면활성제, 에톡실화 사이클릭 에테르 부가물, 에톡실화 아마이드 및 이미다졸린 부가물, 에톡실화 아민 부가물, 에톡실화 머캅탄 부가물, 알킬 페놀과의 에톡실화 축합물, 에톡실화 질소계 소수성 물질, 에톡실화 폴리옥시프로필렌, 중합 실리콘, 불소화 계면활성제[예를 들면, Minnesota Mining and Manufacturing Co., St. Paul, MN로부터 FLUORAD-FS 300이란 상품명으로 시판하고 있는 것, 및 Dupont de Nemours Co., Wilmington, DE로부터 ZONYL이란 상품명으로 시판하고 있는 것], 및 중합 가능한 (반응성) 계면활성제[예를 들면, PPG Industries, Inc., Pittsburgh, PA로부터 MAZON이란 상품명으로 입수가능한 SAM 211(알킬렌 폴리알콕시 설페이트) 계면활성제]가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본원에 개시된 조성물에 유용한 비이온성 계면활성제는 폴록사머, 예를 들면, PLURONIC(공급처: BASF), 소르비탄 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된다.

친수성 성분

본원에 개시된 조성물은 이러한 조성물 중의 증강제 성분을 가용화시키고/시키거나 물리적으로 안정화시키는 것을 도와주고/주거나 향미생물성 효능 및/또는 향미생물성 효능 속도를 증강시키기 위한 친수성 또는 수용성 성분을 포함할 수 있다. 충분한 양의 친수성 성분을 소수성 연고 내에 혼입시키면, 사멸 속도와 사멸 정도 측면 모두에서 향미생물 활성이 증가될 수 있다. 특정 이론에 얽매임이 없이, 친수성 성분을 혼입하면, 더 많은 양의 향미생물성 성분이 해당 표면에서 이용될 수 있거나 또는 사용 동안 연고를 표면에 보다 신속하게 확산시켜 줄 수 있다. 이는 특히, 친수성 성분에 적어도 부분적으로 용해되는 향미생물제에 있어서 그렇다. 친수성 성분은 또한 수용성이 좋지 않은 향미생물제가 조직으로 확산되도록 도울 수도 있다. 이는 생체막 및/또는 조직 표면 아래 또는 심지어는 포유동물 세포내에서 서식하는 미생물로 집락화되거나, 극심하게 집락화된 조직으로부터 미생물의 박멸을 도와줄 수도 있다.

일반적으로, 총 친수성 성분 대 총 소수성 성분(수불용성 성분)의 비는 적어도 5:95 중량비(wt/wt), 바람직하게는 적어도 10:90 wt/wt, 보다 바람직하게는 적어도 15:85 wt/wt, 보다 더 바람직하게는 적어도 20:80 wt/wt이다. 총 친수성 성분 대 총 소수성 성분(수불용성 성분)의 비가 적어도 30:70, 40:60 및 50:50 wt/wt 정도로 높은 수준인 것이 특정 조성물에 적당할 수도 있다.

특정 조성물은 용제, 에멀전(또 다른 액체/겔/페이스트 중에 분산된 하나의 액체/겔/페이스트), 분산제(액체/페이스트/겔 중의 고형물), 또는 이들의 조합물일 수 있다.

친수성 물질은 전형적으로, 23 °C에서의 수 용해도가 적어도 7 중량%, 바람직하게는 적어도 10 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 25 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 40 중량%인 화합물이다. 가장 바람직하게, 친수성 성분은 23 °C에서 물과 무한 혼화된다.

친수성 성분의 예에는 물, 다가 알콜, 저급 알킬 에테르(즉, 상기 용해도 한도를 충족시키기에 충분히 작은 수의 탄소 원자를 갖는 것), N-메틸피롤리돈, 알킬 에스테르(즉, 상기 용해도 한도를 충족시키기에 충분히 작은 수의 탄소 원자를 갖는 것), 및 증강제로서 상기 논의된 저급 모노하이드록시 알콜 뿐만 아니라 이들의 조합물

이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 즉, 저급 모노하이드록시 알콜은 친수성 화합물과 증강제 둘 다로 작용할 수 있다. 바람직하게, 친수성 성분은 다가 알콜, 저급 알킬 에테르 및 수용성 또는 수분산성 에스테르를 포함한다. 수용성 또는 수분산성 에스테르는 전형적으로 일작용성 및 다가 알콜의 단쇄(즉, C2-C6) 알킬 에스테르이나, 반드시 그렇지 않은 않다. 보다 바람직하게, 친수성 성분에는 다가 알콜이 포함된다.

<404> 적합한 다가 알콜(즉, 복수개의 하이드록실기를 갖는 유기 화합물)은 분자량이 500 미만, 바람직하게는 400 미만, 보다 바람직하게는 200 미만이다. 다가 알콜의 예에는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 펜타에리스리톨, 트리메틸올프로판, 트리메틸올에탄, 트리메틸올부탄, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 판토텐올, 다가 알콜의 에틸렌 글리콜 부가물, 다가 알콜의 프로필렌 옥사이드 부가물, 1,3-부탄디올, 디프로필렌 글리콜, 디글리세린, 폴리글리세린, 에리스리톨, 소르비탄, 당(예: 수크로스, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 크실로스, 사카로스, 트레할로스), 당 알콜 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 특정의 바람직한 다가 알콜에는 글리콜(즉, 2개의 하이드록실기를 함유하는 것), 글리세린 및 프로필렌 글리콜이 포함된다. 특정의 기타 바람직한 다가 알콜에는 수크로스, 크실리톨, 만니톨 및 소르비톨이 포함된다.

<405> 에테르에는 디메틸이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜 및 메톡시폴리에틸렌 글리콜과 같은 물질, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 및 랜덤 공중합체, 및 라우레트-4가 포함된다. 알킬 에스테르에는 트리아세틴, 메틸 아세테이트, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트 에스테르, 폴리에톡실화 글리콜의 에스테르 및 이들의 조합물이 포함된다.

<406> 수분산성 친수성 성분은 실온에서 고형, 액상, 겔 또는 왁스형인 화합물을 포함하나, 특히 실온에서 고형, 액상, 겔 또는 연고인 수분산성 친수성 비히클이 특히 바람직하다. 바람직한 분산성 비히클은 전형적으로 양친매성 화합물, 예컨대 폴리알콕실화 에테르 및 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 특히 바람직한 성분은 폴리에톡실화 피마자유(또는 수소첨가된 피마자유), 포화 또는 불포화 지방 알콜의 폴리에톡실화 에스테르 또는 에테르, 예컨대 PEG 6 올레에이트(올레트-6), PEG 8 디올레에이트 등을 포함한다. 또한 이 군에는 혼합 알콕실화 중합체가 포함된다. 예를 들어, 수분산성 폴록사머, 역 폴록사머, 2-6개의 알콜기를 가지는 임의의 글리콜에서 개시되는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 랜덤 및 블록 공중합체, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 폴리우레탄 중합체, 지방산의 PEG 에스테르, 폴리에톡실화 폴리하이드록시 작용성 글리콜 에스테르, 예컨대 폴리에톡실화 글리세린 모노-, 디-, 및 트리- 에스테르, 소르비탄 모노-, 디-, 및 트리-에스테르, 및 폴리글리세린 지방산 에스테르를 포함한다. 일부 구체예에서, 분산성 비히클은 향미생물성 성분일 수 있다. 예를 들어, PEG 3 모노글리세리드 또는 PEG 5 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르는 향미생물 활성을 가질 수 있으며, 또한 비히클의 기능도 할 수 있다. 대부분의 구체예에서, 수분 함량은 조성물의 20% 미만, 바람직하게는 10% 미만 및 보다 바람직하게는 5 중량% 미만이다.

<407> 특정의 바람직한 구체예에서, 본 원에 개시된 조성물에 유용한 친수성 성분에는 다가 알콜, 특히 글리세린 및 프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 가장 바람직하게는, 친수성 성분은 존재하는 향미생물성 다가 알콜의 모든 지방산 모노에스테르의 다가 알콜 부분과 부합되도록 선택된다. 예를 들어, 향미생물제가 글리세롤모노라우레이트(모노라우린)인 경우에, 가장 바람직한 친수성 성분은 글리세린이다. 이러한 방식으로, 담체 용매와 함께 일어날 수 있는 어떠한 트랜스에스테르화 반응도 바람직하지 않은 부산물을 생성시키지 않는다. 하이드록시 작용성 친수성 성분으로 에스테르화할 수 있는 기타 성분이 조성물 내에 존재하는 경우에는, 이와 같은 존재를 최소화하도록 조건을 선택한다. 예를 들어, 상기 성분들을 장 시간 동안 함께 가열하지 않고/않거나 가능한 경우에는, pH를 중성에 가깝게 한다.

<408> 하나 이상의 친수성 물질은 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 일차 성분으로서 소수성 성분(즉, 가장 많은 양으로서 사용되고 "비히클"로서 지칭되는 성분)을 포함하기도 하는 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 친수성 성분은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 적어도 0.1 중량%, 바람직하게는 적어도 1 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 4 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 8 중량%의 양으로 존재한다. 특정의 구체예에서는, 예를 들어 보다 신속한 사멸 속도가 요망되는 경우에, 보다 높은 수준의 친수성 성분이 이용될 수도 있다. 이러한 경우에는, 친수성 성분이 총 적어도 10 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 25 중량%의 양으로 존재한다.

<409> 바람직한 구체예에 있어서, 친수성 성분은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 70 중량% 이하, 바람직하게는 60 중량% 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 30 중량% 이상의 양으로 존재한다. 친수성 성분이 가장 많은 양으로 존재하는 경우에는, 이는 "비히클"로서 지칭된다.

- <410> 특정의 적용 분야에 있어서, 가용성, 팽윤성 또는 불용성 유기 중합 증점제 또는 무기 증점제, 예를 들어 실리카, 발연 실리카, 침전 실리카, 실리카 에어로젤 및 카본 블랙 등; 기타 입자 충전제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 탈크, 이산화티탄, 알루미늄 실리케이트, 규조토, 산화 제2철 및 산화아연, 점토 등; 세라믹 미소구체 또는 유리 미소버블; 세라믹 미소구체, 예를 들어 "ZEOSPHERES" 또는 "Z-LIGHT"란 상품명(공급처: 3M Company, 미네소타주 세인트 폴 소재)으로 입수가 가능한 것으로 농후화시킨 친수성 성분 비히클을 포함하는 조성물에서 향미생물성 성분을 제형화시키는 것이 요망될 수 있다. 상기 충전제는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.
- <411> 물이 특정 구체예에 사용되는 경우, 이는 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 미만의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 이는 조성물의 화학적 안정성을 도와주고 자극을 저하시킬 수 있다. 특정의 기타 구체예의 경우에는 물을 훨씬 더 많은 양으로 사용할 수 있으며, 조성물이 고도의 점성인 한은, 물이 심지어 일차 성분일 수도 있다. 바람직하게, 이러한 고도의 점성 조성물은 점도가 적어도 500 센티포아즈(cps), 보다 바람직하게는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높다)이다. 점도는 후술하는 점도 시험으로 측정할 수 있다. 가장 바람직한 조성물은 포유동물 조직과 접촉한 경우에도 조성물이 여전히 효과적으로 작용하도록 하기 위해, 32 °C 또는 심지어 35 °C로 가열하거나 37 °C 정도로 높게 가열한 후에도 이들 점도 값을 충족한다.
- <412> 본 발명의 일부 구체예에서, 조성물의 점도는 본원에 기재된 점도 시험에 의해 측정된 경우에, 적어도 20 cps, 바람직하게는 적어도 100 cps이다. 이동을 저하시킬 뿐만 아니라 장기간의 향미생물 활성을 보장하도록 효과(유체에 의해 제거되지 않도록 저항함)를 제공하기 위해서는 보다 높은 점도가 바람직하다.
- <413> **소수성 성분**
- <414> 본 발명의 특정의 바람직한 조성물은 또한, 하나 이상의 소수성 물질을 포함한다. 특정 구체예에서는, 소수성 성분이 향미생물성 지질 성분과 동일할 수 있다. 예를 들어, 향미생물성 성분이 향미생물성 지질인 경우, 이 성분은 또한 소수성 성분으로도 제공될 수 있다. 소수성 물질은 전형적으로, 23 °C에서 액상, 젤라틴상, 반고형 또는 고형이고 수 용해도가 5 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만, 보다 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 0.1 중량% 미만인 유기 화합물이다. 이들 물질에는 화장품 업계에서 연화제로서 전형적으로 간주되고 있는 화합물이 포함된다.
- <415> 일반적인 연화제의 예에는 장(즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산의 단쇄(즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 및 이들 알콜의 폴리에톡실화 유도체; 이용 가능한 위치에서 -OH에 의해 임의로 치환된 (C4-C12)디산 또는 (C4-C12) 디올의 단쇄(즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르; 글리세롤, 펜타에리스리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 (C2-C18) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 뿐만 아니라 이들의 폴리에톡실화 유도체; 폴리프로필렌 글리콜의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 (C12-C22) 에테르; 폴리프로필렌 글리콜/폴리에틸렌 글리콜 공중합체의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 (C12-C22) 에테르; 및 폴리에테르 폴리실록산 공중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 소수성 성분의 추가의 예에는 사이클릭 디메티콘, 예를 들어 휘발성 사이클릭 실리콘(예: D3 및 D4), 폴리디알킬실록산, 폴리아릴/알킬실록산, 실리콘 코폴리올, 장(즉, C8-C18) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산의 장쇄(즉, C8-C36) 알킬 및 알케닐 에스테르, 장(즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 아마이드 또는 산의 장쇄(즉, C8-C36) 알킬 및 알케닐 아마이드; 탄화수소, 예를 들어 직쇄 및 분지쇄 알칸 및 알켄, 예를 들면, 이소파라핀(예: 이소옥탄, 이소도데칸, 이소옥타데칸 등), 스쿠알렌 및 광유, 폴리실록산 폴리알킬렌 공중합체, 디알콕시 디메틸 폴리실록산; (C12-C22) 알킬 및 (C12-C22) 알케닐 알콜, 및 석유 유래 알칸, 예를 들면, 이소파라핀, 페트롤라툼, 페트롤라툼 USP 뿐만 아니라 정제 천연 오일(특히 NF 또는 USP 급), 예를 들면, 올리브유 NF, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 피마자유, 참깨유, 잇꽃유, 대두유 등, 및 이들의 블렌드가 포함된다. 특정의 바람직한 구체예에 있어서, 본원에 개시된 조성물에 유용한 소수성 성분에 페트롤라툼 USP 및 장(즉, C8-C36) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산의 단쇄(즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르 및 이들 알콜의 폴리에톡실화 유도체; 이용 가능한 위치에서 -OH에 의해 임의로 치환된 (C4-C12) 디산 또는 (C4-C12) 디올의 단쇄(즉, C1-C6) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르(예: 디이소프로필아디페이트, 디이소프로필세바케이트); 글리세롤, 펜타에리스리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 (C1-C9) 알킬 또는 (C6-C12) 아릴 에스테르(예: 글리세릴 트리 카프릴레이트/카프레이트); 및 이들의 혼합물로 구성된 군 중에서 선택된 것들이 포함된다. 기타 유용한 연화제

는 벤조산, 지방 알콜, 예컨대 스테아릴 또는 세틸 알콜의 (C12-C15) 알킬 에스테르, 및 라놀린 USP 또는 라놀린 유도체를 포함한다. 특정의 특히 바람직한 구체예의 경우에, 소수성 성분은 페트롤라툼이다.

<416> 하나 이상의 소수성 물질은 목적하는 결과를 제공하기에 적합한 수준으로 본 원에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. (조성물이 물을 극히 적은 양으로 포함하거나 전혀 포함하지 않는) 바람직한 구체예에서, 소수성 성분은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 적어도 50 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 70 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 80 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에 있어서, 소수성 성분은 즉시 사용할 수 있는 조성물의 중량을 기준으로 하여 총 99 중량% 이하, 보다 바람직하게는 95 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 92 중량% 이하의 양으로 존재한다. 소수성 성분이 가장 많은 양으로 존재하는 경우에, 이는 "비히클"로서 지칭된다. 소수성 성분(들)과 친수성 성분(들)이 동일한 농도로 존재하는 제형에서는, 연속 상이 "비히클"로서 간주된다.

<417> 침투제

<418> 침투제가 또한 조성물의 확산을 전적으로 또는 부분적으로 촉진하기 위하여 사용될 수 있으나, 바람직하게, 적어도 항미생물성 성분(및 임의로 존재하는 경우, 임의 증강제, 제2 활성 약제 또는 계면활성제)의 확산은 조직으로 또는 조직을 통해 일어나 미생물을 사멸시키거나 불활성화하여 감염 조직에서 염증을 감소시킨다. 침투제는 항미생물성 성분 및 존재할 경우, 약리학적 활성 약제의 조직으로의 침투를 증가시키고, 항미생물 및/또는 제2 활성 약제가 감염 또는 인접 조직으로 확산하는 속도를 증대시키기 위하여 사용되는 제제이다.

<419> 바람직하게, 항미생물성 성분은 미생물을 치료하고 사멸 또는 불활성화할 상태와 관련된 임의의 유체로 확산될 수 있다. 또한, 바람직하게, 항미생물성 성분 및/또는 계면활성제 성분은 예를 들어 요벽과 카테터 사이로 확산되어 미생물을 사멸시키는 등과 같이, 감염 부위로부터 유체의 추방 및 사멸을 촉진하고, 장관외적으로 쌓일 수 있는 임의 유체의 배액을 촉진하도록 유체의 표면 장력을 감소시킬 수도 있다. 침투제는 내확산성을 감소시키기 위해 처리 조직의 물리화학적 성질을 변경시키거나 가역적 손상으로 침투성을 증가시킬 수 있다.

<420> 바람직한 침투제는 비독성이고, 비자극성이고, 비민감성이고, 비면포성이고, 물에 용이하게 유화되고, 제형 성분, 예컨대 항미생물제, 증강제 및 계면활성제 성분(존재할 경우)을 가용화시키기에 우수한 용매이고, 높은 양성의 확산 계수를 가지고, 건조 및 습한 조직에 우수한 습윤제이고, 약 3-8 범위의 pH에서 가수분해에 안정하다. 바람직한 침투제는 수불용성이다. 침투 증강 성분(침투제)은 0-99%의 농도로 사용될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 침투제는 비히클이다.

<421> 침투제의 예로는 알콜, 예컨대 에탄올 및 이소프로판올; 폴리올, 예컨대 n-알칸올, 리모넨, 터펜, 디옥솔란; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 글리세롤; 설폭사이드, 예컨대 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 메틸 도데실 설폭사이드; 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드; 케톤; 올레에이트, 예컨대 트리올레인 및 폴리메틸렌 글리콜 올레에이트, 예컨대 PEG-5 올레에이트; 다양한 알칸산, 예컨대 카프릴산; 락탐 화합물, 예컨대 아존 및 N-메틸 피롤리돈; 알칸올, 예컨대 올레일 알콜 및 폴리옥실화 올레일 알콜; 디알킬아미노 아세테이트 및 이들의 혼합물이 제한없이 포함된다. 이러한 침투제의 사용이 예를 들어, 미국 특허 제 6,093,417호에 기술되어 있다. 바람직한 전달 증강 성분은 라우릴 알콜, 라우르아미드 DEA, 라우릴 피롤리돈-5-카복실레이트(예: 라우리돈); 아스코빌 팔미테이트; 글리세롤; 테트라글리콜(알파-[(테트라하이드로-2-푸라닐)메틸]-오메가-하이드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일)), 라우릴 글리콜(즉, 1,2-도데칸디올) 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<422> 특히 바람직한 침투제는 알킬 에스테르, 아르알킬 에스테르 및 알크아릴 에스테르, 예컨대 장쇄 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산(C8-C36)의 단쇄 알킬 또는 아릴 에스테르(C1-C6) 및 이들의 폴리옥실화 유도체(특히 바람직한 하위 부류는 알킬 알콜의 벤조산 에스테르, 예컨대 (C12-C15) 알킬 벤조에이트이며, 이는 FINSOLV(Finetex Inc.(Elmwood Park, NJ)로부터 입수가능); 이용가능한 위치에서 -OH에 의해 임의로 치환된 (C4-C12)디산 또는 디올의 단쇄 알킬 또는 아릴 에스테르(C1-C6); 글리세롤, 펜타에리스리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 알킬 또는 아릴 (C1-C9) 에스테르 및 이들 및 폴리메틸렌 글리콜의 폴리옥실화 유도체; 폴리프로필렌 글리콜의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 에테르; 폴리프로필렌 글리콜/폴리 에틸렌 글리콜 공중합체의 (C12-C22) 알킬 에스테르 또는 에테르; 및 폴리 에테르 폴리실록산 공중합체이다.

<423> 본 원에 개시된 많은 계면활성제가 또한 항미생물성 조성물 또는 그의 성분의 침투를 유의적으로 향상시킬 수 있음에 유의해야 한다. 예를 들어, 많은 설포네이트화 계면활성제가 각질층을 붕괴하여 활성 성분이 피부내 및 이를 통해 침투하는 것을 돕는다는 것은 널리 알려졌다. 본 발명의 목적상, 이들 성분은 여전히 계면활성제로서

간주된다. 계면활성제를 포함하는 조성물은 추가의 침투제를 필요로 하지 않을 수 있다. 유사하게, 본 원에 개시된 일부 소수성 및/또는 친수성 성분은 또한 향미생물성 조성물 또는 그의 성분 침투를 유의적으로 향상시킬 수 있다.

<424> 많은 향미생물성 지질이 자체로 양친매성이며 처리 조직으로의 침투를 향상시킬 수 있는 것도 주의 바란다. 따라서, 향미생물성 지질의 고함량 조성물은 추가의 침투제를 필요로 하지 않을 수 있다.

<425> 또한, 침투제는 향미생물성 성분이 장치의 중합 표면으로 침투하는 것도 도울 수 있다.

<426> 임의의 첨가제

<427> 본 원에 개시된 조성물은 당업계에 확립된 방식 및 수준으로 약제학적 조성물에서 통상 발견되는 부가 성분을 추가로 이용할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 원에 개시된 조성물은 병용 요법을 위한 추가의 화합성 약제학적 활성 물질(예를 들면, 보충 향미생물제, 향기생충제, 항소양제, 해열제, 수렴제, 국소 마취제, 진통제, 스테로이드, 비-스테로이드 소염제 또는 기타 소염제, 나트륨 채널 봉쇄제 등)을 함유할 수 있거나, 또는 본 발명의 각종 투여 형태를 물리적으로 제형화하는데 있어 유용한 물질, 예를 들면, 부형제, 염료, 향료, 윤활제, 증점제, 안정화제, 보존제, 향미제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

<428> 당업자는 본 원에 기재된 필수 또는 임의 성분들에 대해 선택된 수준 또는 범위가, 조성물을 직접적으로 사용하기 위해 제형화하는지 아니면 사용에 앞서 희석시키기 위한 농축물로서 제형화하는지의 여부 뿐만 아니라 선택된 구체적 성분, 조성물의 궁극적인 최종 용도, 및 당업자에게 널리 공지된 기타 요인들에 좌우될 것이란 사실을 인지할 것이다.

<429> 추가의 방부제(즉, 소독제)가 포함될 수 있고 고려된다는 사실 또한 알 수 있을 것이다. 이들에는, 예를 들어, 클로르트리마졸, 미코나졸, 에코나졸, 케토코나졸 및 이들의 염 등을 비롯한 "아졸" 항진균제가 포함된다.

<430> 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 국소 마취제, 진통제, 소염제, 해열제 또는 이들의 조합물을 포함한 제2 활성 약제를 포함한다. 국소 마취제의 예로는 리도카인, 벤조카인, 프록심 하이드로클로라이드, 프틸로카인, 멘톨 및 이들의 혼합물을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

<431> 제형화 및 제조 방법

<432> 본 발명의 많은 조성물은 탁월하면서 넓은 스펙트럼의 향미생물 활성을 지니고 있으므로, 일반적으로는 최종적으로 멸균되지는 않지만, 필요에 따라 각종 산업 표준 기술에 의해 멸균시킬 수도 있다. 예를 들어, 조성물은 전자 빔을 이용하여 그들의 최종 패키지 형태로 멸균시키는 것이 바람직할 수 있다. 감마 방사선 또는 가열에 의해 샘플을 멸균시키는 것이 가능할 수 있다. 기타 형태의 멸균 방법이 허용될 수 있다. 특정 유기체의 성장을 방지하기 위해 제형 내에 보존제를 포함시키는 것이 적합할 수도 있다. 적합한 방부제에는 산업 표준 화합물, 예를 들면, 파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸 등), 2-브로모-2-니트로-1,3-디올; 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 클로르부탄올, 디아졸리딘 유레아; 요오도프로필릴 부틸카바메이트, 페녹시에탄올, 할로젠화 크레졸, 메틸클로로이소티아졸리논 등 뿐만 아니라 이들 화합물의 조합물이 포함된다.

<433> 본 원에 개시된 조성물은 바람직하게는, 땀, 배농액(예: 점막 분비물) 또는 가벼운 세정액의 존재하에서도 장기간에 걸쳐 의도한 부위에 향미생물제를 전달하도록 포유동물 조직(특히, 피부, 점막 조직 및 상처)에 잘 부착된다. 본 발명의 제형 내에 가장 많은 양으로 존재하는 성분(즉, 비히클)은 인간이나 동물 피부를 국소 처리하는데 흔히 사용되고 있는 통상적인 임의의 비히클일 수 있다. 제형은 전형적으로, 다음 3 가지 유형들 중의 하나 중에서 선택된다: (1) 소수성 비히클(즉, 하나 이상의 소수성 화합물을 포함할 수 있는 소수성 성분이 가장 많은 양으로 존재한다)을 수반한 무수 또는 거의 무수 제형; (2) 친수성 비히클(즉, 하나 이상의 친수성 화합물을 포함할 수 있는 친수성 성분이 가장 많은 양으로 존재한다)을 수반한 무수 또는 거의 무수 제형; 및 (3) 점성인 수계 제형. 이들은 다음에 논의된다.

<434> (1) 소수성 비히클을 수반한 무수 또는 거의 무수 제형.

<435> 본 발명의 특징의 바람직한 구체예에 있어서, 조성물은 계면활성제(들), 증강제 성분 및 소량의 친수성 성분과 조합하여 소수성 비히클 내에 향미생물성 성분을 포함한다. 대부분의 경우, 증강제는 실온에서 소수성 성분에 가용성이지만, 승온에서는 가용성일 수 있다. 친수성 성분은 일반적으로, 조성물 내의 증강제(들)를 안정화(바람직하게는 가용화)시키기 위해 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 페트롤라툼 중의 특징의 고형 계면활성제 또는 유기 산 증강제를 사용하여 제형화하는 경우에는, 많은 증강제와 계면활성제가 85 °C 이상의 온도하에서 페트롤라툼 내로 용해될 것이지만, 냉각시 이러한 증강제 및/또는 계면활성제 결정 또는 침전물이 용액으로

부터 분리되어 균일한 제형을 만들기가 어려워진다. 적어도 0.1 중량%, 바람직하게는 적어도 1.0 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 5 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 10 중량%의 친수성 화합물(예: 글리콜)을 가할 경우, 안정한 제형이 획득될 수 있다. 이들 제형이, 증강제 및/또는 계면활성제가 친수성 성분에 용해, 유화 또는 분산되어, 소수성 성분(들)으로 유화되는 에멀전을 생성시키는 것으로 여겨진다. 이들 조성물은 냉각 및 원심분리 시 안정하다.

<436> 친수성 성분은 또한 바람직한 제형에 사용된 많은 계면활성제를 안정화시키는데 도움을 주기도 한다. 예를 들어, 디옥틸설포석시네이트 나트륨 염(DOSS)은 승온에서 글리세린에 용해되고, DOSS가 조성물 내에서 물리적으로 안정하도록 도와준다. 더우기, 친수성 성분을 제형 내에 혼입시키면, 향미생물 활성이 향상되는 것으로 여겨진다. 이에 대한 기전은 공지되지 않았지만, 이는 증강제 성분 및/또는 향미생물성 지질 성분의 방출을 급속히 진행시킬 수 있다.

<437> 이들 제형의 수분 함량은 존재하는 모든 에스테르 및/또는 향미생물제의 가수분해를 최소화하기 위해, 바람직하게는 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 2 중량% 미만이다.

<438> 더우기, 향미생물성 성분이 글리세린의 에스테르에 기초한 향미생물성 지질이고 프로필렌 글리콜이 에스테르를 포함하는 경우, 친수성 성분 내에 글리세린 또는 프로필렌 글리콜을 사용하는 것이 특히 바람직한 것으로 밝혀졌다. 향미생물성 지질의 글리콜 부분과 동일한 친수성 화합물, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 에스테르를 수반한 프로필렌 글리콜 및 글리세린 에스테르를 수반한 글리세린을 사용하는 것이 가장 바람직하다. 이러한 방식으로, 향미생물성 지질 에스테르와 친수성 화합물과의 트랜스에스테르화 반응으로 인해, 추가의 어떠한 화학 종도 생성되지 않을 것이다. 사실상, 친수성 화합물로서 글리세린을 이용하여 제형화하는 경우에, 95% 순도의 글리세롤 모노라우레이트를 사용하면, 디에스테르와 글리세린이 트랜스에스테르화하여 2 몰의 모노에스테르를 생성시키기 때문에 추가의 글리세롤 모노라우레이트가 형성된다는 것을 보여주는 몇 가지 증거가 있다. 이러한 이유로 인해, 존재하는 향미생물성 지질의 총 중량을 기준으로 하여 15 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만의 디에스테르를 포함하는 제형을 생성시키기 위해 제조 및/또는 저장 동안에 트랜스에스테르화 한다면, 상당한 수준의 디에스테르를 함유하는 보다 낮은 등급의 글리세린 에스테르를 이용하여 초기에 제형화시키는 것이 가능할 수 있다.

<439> 이들 제형은 먼저, 소수성 성분을 85 °C로 가열하고, 계면활성제, 친수성 성분 및 증강제 성분에 가하며, 65 °C로 냉각시킨 다음, 그의 융점 이상(이용가능한 경우 상당한 성분 분해가 일어나는 온도 미만)에서 향미생물성 성분을 가함으로써 비교적 용이하게 제조할 수 있다. 또 다른 한편으로, 증강제 성분을 친수성 성분에 예비-용해시키고(임의로, 계면활성제와 함께), 향미생물성 성분을 첨가하기 전 또는 후에 소수성 성분에 가할 수 있다. 향미생물성 성분이나 소수성 성분 중의 어느 한 성분이 실온에서 고형물인 경우에는, 이를 모든 성분을 용융 또는 용해시키는데 필요한 최소한의 온도에서 수행한다. 향미생물성 성분을 용해시키지 않는다면, 이는 단순히 균일하고 안정한 분산물을 보장하기에 충분할 수 있다. 에스테르 함유 성분(예: 오일 또는 향미생물성 지질)을 산이나 에테르기를 포함하는 성분(예: 증강제)에 장기간 동안 승온에 노출시키는 것은, 트랜스에스테르화 반응을 방지하기 위해 피해야 한다(단, 이는 상기 논의된 바와 같은 모노에스테르를 제조하기 위해 저순도의 지방산 에스테르를 글리콜 친수성 성분과 조합하여 활용하는 경우에 신중히 고려된다).

<440> 따라서, 본 발명은 제조 방법을 제공한다. 한 가지 바람직한 방법은 증강제 성분을 친수성 성분에 용해 또는 분산시키고; 소수성 비히클 및 친수성 성분을, 이에 용해되거나 분산된 증강제 성분과 함께 혼합하면서 합하여 혼합물을 형성시키며; 임의로, 소수성 비히클을, 이를 친수성 성분 및 증강제 성분과 합하기 전 또는 후에 유동성 액체를 형성하기에 충분한 온도(많은 소수성 비히클의 경우에는, 그의 융점 보다 높은 온도이다)로 가열하고; 향미생물성 성분을 상기 혼합물에 가한 다음; 향미생물성 지질 성분을 가하기 전 또는 후에 혼합물을 냉각시키는 단계를 포함한다.

<441> 친수성 성분은 소수성 비히클을 포함하는 제형 내에 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 따라서, 또 다른 바람직한 제조 방법은 증강제 성분과 소수성 비히클을 혼합하면서 합하여 혼합물을 형성하고; 임의로, 소수성 비히클을, 이를 증강제 성분과 합하기 전 또는 후에 유동성 액체를 형성하기에 충분한 온도(많은 소수성 비히클의 경우에는, 그의 융점 보다 높은 온도이다)로 가열하고; 향미생물성 성분을 혼합하면서 상기 혼합물에 가한 다음; 향미생물성 성분을 가하기 전 또는 후에 혼합물을 냉각시키는 것을 포함한다.

<442> 놀랍게도, 이들 조성물이 완전히 친수성 성분 만을 이용한 제형 보다 상당히 덜 자극적이란 사실이 밝혀졌다. 실험 내용을 알리지 않고 시행한 인간 시험에서, 참여자에게 AHA 증강제, 계면활성제 및 10% 친수성 성분(예:

글리세린)을 포함하는 소수성 성분(예: 페트롤라툼)을 기초로 한 연고 0.5 그램(g)과, 동일한 증강제와 계면활성제를 이용한 친수성 성분(예: PEG 400/PEG 450)을 기초로 한 연고를 바르도록 요청하였다. 놀랍게도, 참여자의 100%가 소수성 성분을 기초로 한 연고를 선호하였다.

<443> 가장 바람직하게, 배액이 관련되는 요도내 또는 그 근처에 사용하도록 의도된 제형은 35 °C 아래의 온도에서는 용이하게 유동하지 못하도록 상당한 항복점을 지니고 있는, 실온에서 필수적으로 젤라틴상이다. 점도는 본원에 기재된 점도 시험을 이용하여 측정한다. 특징의 젤라틴상 비히클은 이들이 "용융"되거나 점도가 현격하게 감소되기 시작하는 특징적 온도를 가질 수도 있다. 바람직하게, 처치 부위에서 조성물의 과도한 배액이 일어나지 않도록 하기 위해서는 상기 특징적 온도는 체온 보다 높다. 따라서, 조성물의 융점은 바람직하게는 32 °C 초과, 보다 바람직하게는 35 °C 초과, 보다 더 바람직하게는 37 °C 초과이다. 융점은 점도가 현격하게 감소되거나 200,000 cps 이하로 되는 가장 낮은 온도로서 취해진다.

<444> 유사하게, 점도 및/또는 융점은 결정성 또는 반결정성 소수성 담체, 예를 들면, 고 융점 페트롤라툼 또는 미정질 왁스 및 결정성 또는 반결정성 유화제를 혼입하거나, 불용성 충전제/요변성제를 첨가하거나, 또는 중합 증점제(예: 페트롤라툼 비히클중의 폴리에틸렌 왁스)를 첨가함으로써 증강시킬 수 있다. 중합 증점제는 선형 또는 분지되거나 약간 가교결합될 수 있다. 편안하게 느끼도록, 제형이 비교적 부드럽고, 특히 민감한 조직, 예컨대 길, 음순 및 다른 질 조직, 비강 조직 등에서 쉽게 확산하여 용이하게 적용되도록 하는 것이 중요하다. 고점도가 요망되는 영역에서 특히 바람직한 비히클은 30 °C 보다 높고, 바람직하게는 35 °C 보다 높은 융점을 가지는 흰 페트롤라툼 USP이다. 미네랄 젤리가 또한 적합할 수 있다.

<445> 바람직하게, 이들 조성물의 점도는 적어도 500 센티포아즈(cps), 보다 바람직하게는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps 및 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(및 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상으로 높다)이다. 점도는 이하 점도 시험에 기술된 방법으로 측정될 수 있다. 가장 바람직한 조성물은 포유동물 조직과 접촉시 조성물이 효과적으로 남는 것을 보장하기 위하여, 32 °C 또는 35 °C 또는 37 °C로 높은 온도에서 조차 상기 점도 값을 충족하여야 한다.

<446> (2) 유중수 에멀전.

<447> 본 발명의 항미생물성 지질 성분은 증강제(들) 및 계면활성제(들)와 조합하여 유중수 에멀전으로 제형화시킬 수 있다. 특히 바람직한 조성물은 오일상을 적어도 35 중량%, 바람직하게는 적어도 40 중량%, 보다 바람직하게는 적어도 45 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 50 중량% 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 오일상은 23 °C에서 존재하는 오일에 우선적으로 용해되거나 물에 가용성이 아닌 모든 성분을 포함한다. 이들 에멀전을 제조하는 한 가지 방법이 국제 공개공보 WO 제 2003/028767호에 기재되어 있다. 일반적으로 말하자면, 소수성 성분(오일)을 용기 A에서, 중합 유화제를 임의로 포함하는 임의 유화제(들)와 함께 혼합하고; 균질한 조성물과 후속 안정한 에멀전을 보장하기에 충분한 온도로 가열한다. 이 온도는 전형적으로, 적어도 60 °C, 바람직하게는 적어도 80 °C, 보다 더 바람직하게는 100 °C 이상까지 상승된다. 별개의 용기 B에서는, 다음 중의 하나 이상을 포함하는 친수성 성분을 혼합한다: 물, 친수성 성분, 증강제(들), 계면활성제(들), 및 최종 조성물의 pH를 조정하기 위한 산/염기. 용기 B의 내용물을, 상기 성분들 중의 어느 것도 상당한 수준으로 분해시키지 않으면서 안정한 최종 에멀전 조성물을 보장하기에 충분한 온도, 전형적으로는 40 °C 초과, 바람직하게는 50 °C 초과, 보다 바람직하게는 60 °C 초과,의 온도로 가열한다. 뜨거운 채로, 고전단 혼합기를 사용하여 용기 B를 용기 A에 가한다. 조성물을 냉각될 때까지(예를 들어, 40 °C 미만으로 될때까지) 지속적으로 혼합할 수 있거나, 내용물이 균질하게 혼합된 상태로 유지되면, 조성물을 정치시켜 둘 수 있다. 항미생물제가 열 민감성인 경우에는, 이를 냉각 기간 동안 혼합하면서 가한다. 열 민감성이 아닌 경우에는, 이를 용기 A 또는 용기 B에 가할 수 있다. 이들 조성물의 점도는 유화제의 수준을 변경시키고; 수 상 대 오일상의 비율을 변화시키며; 오일상을 선택하고(예를 들어, 다소 점성인 오일(소수성 성분)로부터 선택한다); 중합 또는 미립형 증점제 등을 혼입함으로써 조정할 수 있다.

<448> (3) 친수성 비히클.

<449> 본 발명의 항미생물성 성분은 증강제(들) 및 계면활성제(들)와 임의로 조합하여 친수성 화합물(상기 논의됨)을 기초로 한 것과 같은 친수성 성분으로 제형화시킬 수 있다. 특히 바람직한 것은 하나 이상의 글리콜을 임의로 함유하는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(이에는 상이한 분자량 PEGs의 블렌드가 포함된다)이다. 친수성 성분을 비히클(즉, 하나 이상의 친수성 화합물을 포함할 수 있는, 가장 많은 양으로 사용된 성분)로 사용하는 경우에는, 바람직하게는 소수성 비히클을 이용한 무수 또는 거의 무수 제형에 대해 상기 언급된 바와 유사한 점도와 융점 특징

을 유지하도록 선택해야 한다.

<450> 유사하게, 점도는 결정성 또는 반결정성 친수성 화합물, 예를 들면, 충분한 분자량의 PEG를 혼입하거나, 불용성 충전제/요변성제를 첨가하거나, 또는 중합 증점제를 첨가함으로써 증강시킬 수 있다. 중합 증점제는 선형 또는 분지되거나 약간 가교결합될 수 있다. 편안하게 느끼도록, 제형이 비교적 부드럽고, 특히 요도 또는 집락화/감염 부위에 용이하게 적용될 수 있도록 쉽게 확산되는 것이 바람직하다. 이러한 이유로 인해, 특히 바람직한 비히클은 액상 또는 반고형 PEG(PEG 400-1000)와 보다 결정성인 PEG(PEG 1000-2000)의 블렌드에 기초한 것이다. 특히 바람직한 것은 PEG 400과 PEG 1450의 4:1 비율 블렌드이다.

<451> 또한, 특히 바람직한 것은 수분산성 친수성 비히클이다. 특히, 실온에서 액상, 겔 또는 연고인 수분산성 친수성 비히클이 특히 바람직하다(딱딱한 고체에 대항됨). 이들은 조직에서 삼투 건조 효과 감소로 인해 비히클에 기초한 글리콜 보다 비자극적일 수 있다. 바람직한 분산성 비히클은 전형적으로 양친매성 화합물, 예컨대 폴리에톡실화 에테르 및 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 특히 바람직한 성분은, 예를 들어 폴리에톡실화 글리세린의 알킬 카르복실산 에스테르를 제조하여 형성한 PEG 4-PEG 50 글리세릴 알킬레이트, PEG 5-PEG 100 피마자유(또는 수소첨가된 피마자유), 예컨대 PEG 30 피마자유 및 PEG 40 수소첨가된 피마자유, 불포화 지질의 PEG 3-PEG 40 에스테르 또는 에테르, 예컨대 PEG 6 올레이트(올레트-6), PEG 8 디올레이트 등을 포함한다. 또한 이 군에는 혼합 알코실화 중합체가 포함된다. 예를 들어, 바스프사(BASF)로부터 PLURONIC 상품명으로 입수가능한 수분산성 폴록사머(에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들어 PEG-PPG-PEG 또는 역 PPG-PPG-PEG(여기서 PEG는 폴리에틸렌 글리콜을 의미하고, PPG는 폴리프로필렌 글리콜을 의미함))를 들 수 있다. 추가의 수분산성 알코실레이트 공중합체는 2-6개의 알킬기를 가지는 임의의 글리콜에서 개시되는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 랜덤 및 블록 공중합체, 예컨대 PPG-12-부테트-165 PPG-33 부테트 45, PPG 20 글리세레이트 20을 포함한다. 또한, 프로폭실화 알킬 알콜 및 아르알킬 알콜, 예컨대 PPG-14 부틸 에테르, PEG-40, PPG-15 스테아릴 에테르, PEG 14 노닐페놀 에테르, PPG 20 메틸 글루코스 에테르 등이 포함된다. PPG 또는 PEG의 폴리우레탄 중합체, 예컨대 바넷 프로덕츠사(Barnet Products Corp., Englewood Cliffs, NJ)로부터 입수가능한 폴리올 예비중합체가 포함된다. 또한 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 예컨대 PEG-20 디라우레이트, PEG 10 디카프릴레이트, PEG 6- 디-2-에틸헥사노에이트 등과, 폴리에톡실화 폴리하이드록시 작용성 글리콜, 예컨대 글리세린 에스테르, 예컨대 PEG-20 글리세롤 라우레이트(TAGATL), 소르비탄 에스테르, 예컨대 ICI로부터 TWEEN 상품명으로 입수가능한 것 등도 포함된다. 또한 폴리글리세린 지방산 에스테르, 예컨대 폴리글리세롤 2-올레이트, 폴리글리세롤 2 이소스테아레이트, 폴리글리세롤 6 디올레이트, 폴리글리세롤 6 리시놀레이트 등도 포함되며, 이중 일부는 아비텍사(Abitec)로부터 CAPROL 상품명으로 입수가능하다. 일부 구체예에서, 분산성 비히클은 향미생물성 성분일 수 있다. 예를 들어, PEG 3 모노글리세리드 또는 PEG 5 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르는 향미생물 활성을 가질 수 있으며, 비히클로도 작용할 수 있다. 대부분의 구체예에서, 수분 함량은 조성물의 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만 및 보다 바람직하게는 5 중량% 미만이다.

<452> 본 발명의 특징의 바람직한 구체예에 있어서, 조성물은 연고 또는 크림 형태이다. 즉, 조성물은 비내 통로에 적용하기에 적합하도록 비교적 점성 상태의 형태로 존재한다. 바람직하게, 이러한 조성물의 점도는 적어도 500 센티포아즈(cps), 보다 바람직하게는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높다)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다. 바람직한 제형은 32 내지 37 °C에서 포유동물 조직에 적용한 후에도 높은 점도를 지닌다.

<453> (4) 수계 제형.

<454> 본 발명의 수성 조성물은 물이 가장 많은 양으로 존재함으로써, "비히클"을 형성하는 것이다. 이들 시스템의 경우에는, 향미생물성 조성물이 질환 부위로부터 신속하게 분산 제거되지 않도록 하기 위해 비교적 고 점도를 조성물에 부여해주는 것이 특히 중요하다. 이들 제형은 또한 조직에 잘 부착되므로, 땀, 배농액(예: 점막 분비물) 또는 가벼운 세정액의 존재하에서도 장기간에 걸쳐 의도한 부위에 향미생물제를 전달한다. 이러한 고 점도는 증점제 시스템에 의해 부여될 수 있다. 본 발명의 증점제 시스템은 적합한 향미생물성 효능, 화학적 및 물리적 안정성, 허용 가능한 미용 특성, 및 질환 부위 내에 보유시키기에 적당한 점도를 제공하도록, 상기 언급된 향미생물성 지질 조성물과 화합성이다.

<455> 바람직하게, 본 원에 개시된 조성물의 점도는 적어도 500 센티포아즈(cps), 보다 바람직하게는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게

는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높다)이다. 점도는 다음에 기재된 바와 같은 점도 시험에서 측정할 수 있다. 바람직한 제형은 32 내지 37 °C에서 포유동물 조직에 적용한 후에도 높은 점도를 지닌다. 특정의 임의 성분들, 예를 들면, 증강제, 친수성 화합물, 소수성 화합물 등이 점도에(긍정적 또는 부정적으로) 영향을 줄 수 있기 때문에, 측정된 점도는 최종 조성물의 점도이다.

<456> 본 원에 개시된 조성물에 사용된 바람직한 증점제 시스템은 매우 안정적인 점탄성 조성물을 생성시킬 수 있다. 증점제의 양과 유형을 변화시킴으로써, 탄성률을 거의 순수하게 점성인 조성물에서부터 고도로 탄성이며 심지어 겔-유사 조성물로 조절할 수 있다. 연화제가 첨가되는 경우, 시스템의 탄성 및/또는 항복 응력을 증가시키면, 안정성이 부가되어 불혼화성 연화제가 격리되는 것을 방지시켜 준다. 그러나, 과도한 탄성은 바람직하지 않은데, 이는 과도하게 탄성인 조성물은 통상적으로 미용적으로 매력적인 제품을 제공해주지 못하기 때문이다.

<457> 중요하게도, 본 발명에 사용된 증점제 시스템은 비교적 낮은 총 농도에서도 고 점도를 달성할 수 있다. 증점제 시스템의 총 농도는 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 8 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 3 중량% 미만이다. 바람직하게, 증점제 시스템의 총 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.5 중량% 정도로 적을 수 있다. 그러나 특정 구체예의 경우에는, 증점제 시스템의 총 농도가 즉시 사용할 수 있는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 1 중량% 초과이다.

<458> 증점제 시스템에는 유기 중합체 또는 무기 요변성체, 예를 들면, 실리카 겔, 점토(예를 들면, 벤토나이트, 라포나이트, 헥토라이트, 몬모릴로나이트 등) 뿐만 아니라 유기적으로 변형된 무기 미립형 물질 등이 포함될 수 있다. 본 원에 사용된 바와 같이, 유기 중합체는 이것이 조성물 내에 존재함으로써 조성물의 점도를 증가시키는 경우에 증점제 시스템의 일부로 간주된다. 이러한 특징들을 지니고 있지 않은 특정의 중합체도 조성물에 존재할 수 있지만, 조성물의 점도에 상당히 기여하지는 않는다. 본 발명의 목적상, 이들 중합체는 증점제 시스템의 일부로 간주되지 않는다. 예를 들어, 특정의 비이온성 중합체, 예를 들면, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(예: 분자량이 20,000 미만인 중합체)은 조성물의 점도를 상당히 증가시키지 않는다. 이들은 예를 들어, 증점제 시스템의 일부라기 보다는 오히려 친수성 성분의 일부로서 간주된다.

<459> 증점제 시스템은 이들이 해당 조성물의 향미생물성 성분 및 증강제 성분과 화합성인 경우, 하나 이상의 비이온성, 양이온성, 음이온성, 쌍비터이온성 또는 결합성(associative) 중합체로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 특정의 산성 증강제, 예를 들면 카르복실산기를 포함하는 산성 증강제는 그들의 양성자화 형태로 가장 유효하다. 이를 위해서는, 조성물이 산성 pH를 지녀야 한다. 이러한 이유로 인해, 중화 카르복실산기에 기초한 많은 음이온성 증점제가 적합하지 않다. 예를 들어, 폴리아크릴산 염에 기초한 카보폴-유형 증점제는 5 미만, 특정하게는 4.5 미만의 pH 값에서 전형적으로 잘 농후화시키지 못한다. 따라서, 보다 낮은 pH 값(즉, 산성 증강제가 존재하는 경우)에서 수성 조성물을 음이온성 중합체로 농후화시킨다면, 이들 중합체는 설포산, 설페이트, 포스폰산 또는 포스페이트기에 기초하는 것이 바람직하다. 이들 중합체는 또한, 이들 산 기의 보다 낮은 pKa로 인해 훨씬 더 낮은 pH 에서도 농후화가 가능하다. 이러한 부류의 바람직한 중합체에는 ARISTOFLEX HMB(암모늄 아크릴로일 디메틸타우레이트/베네트-25 메타크릴레이트 크로스폴리머) 및 ARISTOFLEX ASV(암모늄 아크릴로일 디메틸타우레이트/NVP 공중합체)[공급처: Clariant Corporation]이 포함된다. 기타 바람직한 설포산 중합체는 미국 특허 제 5,318,955호에 기재된 것이다.

<460> 바람직하게, 산성 증강제 성분을 포함하는 조성물은 양이온성 또는 비이온성 증점제를 사용하여 농후화시키는데, 이는 이들이 낮은 pH 하에서도 잘 수행되기 때문이다. 또한, 많은 비이온성 및 양이온성 중합체는 보다 높은 수준의 염 및 기타 첨가제를 견뎌낼 수 있으면서 여전히 고 점도를 유지할 수 있다.

<461> 비이온성 중합체 증점제의 바람직한 군에는 변형 셀룰로스, 구아, 크산탄 검, 및 기타 천연 중합체, 예를 들면, 폴리스카라이드 및 단백질; 적어도 하나의 공단량체가 16개 이상의 탄소 원자를 갖는 비이온성의 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 결합성 중합체; 및 아크릴레이트, 아크릴아미드, 비닐 락탐, 비닐 아세테이트 및 그의 가수분해 유도체, 메틸 비닐 에테르, 스티렌 및 아크릴로니트릴로 구성된 군 중에서 선택된 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 중합체가 포함된다.

<462> 양이온성 중합 증점제의 바람직한 군에는 양이온적으로 변형된 셀룰로스; 사급화 천연 아미노-작용성 중합체; 및 아크릴레이트, 아크릴아미드, 비닐 락탐, 비닐 아세테이트, 메틸 비닐 에테르, 스티렌 및 아크릴로니트릴로 구성된 군 중에서 선택된 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한 중합체가 포함된다.

<463> 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 양이온성 중합체는 영구적으로 전하를 띠는 4원 중합체(다음에 기재되는 폴

리퀴터늄 4, 10, 24, 32 및 37 등의 사급 아민을 수반한 중합체) 뿐만 아니라 적합한 프로톤 산으로 양성자화된 양성자화 일급, 이급 및 삼급 아민 작용성 중합체 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 양성자화 양이온성 중합체는 삼급 아민에 기초한 것이다. 양성자화 양이온성 중합체는 과도한 피부 자극을 유발시키지 않는 적합한 산으로 양성자화하는 것이 바람직하다. 이들에는, 예를 들어 산소에 의해 임의로 치환된 (C1-C10) 알킬카르복실산(예: 아세트산, 알파-하이드록시산, 예를 들면, 락트산, 글루콘산, 벤조산, 만델산 등), (C1-C10) 알킬설폰산(예: 메틸설폰산 및 에틸설폰산), (C1-C10) 알킬하이드로젠설페이트(예: 메틸하이드로젠설페이트) 및 광산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등)이 포함된다.

<464> 양성자화 양이온성 중합체 상의 전하는 pH 의존성이다. 이러한 이유로 인해, 중합체를 충분히 양성자화하기 위해서는, pH를 적당한 수준으로 조정하는데 이의 범위는 바람직하게는 2 내지 9.5, 보다 바람직하게는 2 내지 8, 가장 바람직하게는 2.5 내지 7.5 이어야 한다. 산성 증강제를 포함하는 바람직한 조성물의 pH는 보다 낮아야 하고 전형적으로 2 내지 5, 바람직하게는 2 내지 4이다. 특정 중합체 상의 모든 아민을 양성자화할 필요는 없다는 것을 인지해야 한다. 양성자화 수준은 pH 의존성 정도일 것이다. 피부 자극이 적으면서도 최적의 증점 효과를 획득하기 위해 특정의 중합체를 사용하는 경우에는, 이용 가능한 아민기를 적은 비율로 양성자화하는 것이 유리할 수 있는 반면, 기타 중합체의 경우에는 실질적으로 모든 아민기를 양성자화하는 것이 유리할 수 있다. 당업자는 이를 용이하게 결정할 것이다.

<465> 사급, 삼급, 이급 및 일급 아민 작용성 중합체는 천연 중합체, 변형된 천연 중합체 뿐만 아니라 합성 중합체 중에서 선택될 수 있다. 이들 중합체는 수성 용매 중에서 가용성이거나 팽윤성일 수 있다. 더우기, 이들 중합체는 소수성 측쇄를 보유할 수도 있으므로, 결합성 중합체일 수 있다.

<466> 중합체는 수성 조성물 내에 가용성, 팽윤성 또는 결합성인 중합체로서 분류될 수 있다. 일부 중합체는 이들 부류 중의 하나 이상에 속할 수 있다. 예를 들어, 특정의 결합성 조성물은 수성 시스템에 가용성일 수 있다. 이들이 수성 시스템에서 가용성, 팽윤성 또는 결합성인 것으로 간주되는지의 여부에 따라, 본원에 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 중합체는 필름 형성성이거나 그렇지 않을 수 있다. 필름 형성 중합체는 활성 항미생물성 성분을 질한 부위에 장 시간 동안 유지시킬 수 있다. 이는 특정의 적용 분야에 대해 바람직할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 필름 형성 중합체는 적용되고 건조된 후에도 물에 의해 용이하게 세척 제거되지 않는 조성물을 생성시킬 수 있다.

<467> 본원에 사용된 가용성 중합체는 잠재적으로 가용성인 임의의 성분을 가용화시키기에 충분한 시간 동안 가열시킨 후, 묽은 용액(즉, 물과 기타 모든 친수성 화합물을 함유하는 것으로 정의된 목적하는 수성 용매 시스템 중의 0.01 내지 0.1 중량%)에서, 예를 들어, Malvern Masterisizer E 레이저 입자 크기 분석기[공급처: Malvern Co., Boston, MA]를 이용하여 광 산란 측정함으로써 결정된 바와 같은 입자 크기가 1 미크론을 초과하는 입자가 상당한 수준으로 관찰될 수 없는 것이다.

<468> 본원에 사용된 팽윤성 중합체는 잠재적으로 가용성인 임의의 성분을 가용화시키기에 충분한 시간 동안 가열시킨 후, 묽은 용액(즉, 목적하는 수성 용매 시스템 중의 0.01 내지 0.1 중량%)에서, 예를 들어, Malvern Masterisizer E 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 광 산란 측정함으로써 결정된 바와 같은 입자 크기가 1 미크론을 초과하는 입자가 상당수(즉, 검출 가능한 수) 관찰될 수 있는 것이다.

<469> 본원에 사용된 결합성 중합체는 중합체 분자당 탄소 원자가 16개를 넘는 소수성 쇄가 2개를 초과하는 것이다. 이러한 중합체의 예는 다음과 같다.

<470> 가용성 중합체 -- 양이온성 천연 중합체 유도체.

<471> 양이온성 변형 셀룰로스 중합체는 수용성인 것으로 문헌에 보고되었다. 이러한 중합체는 본 발명에 유용한 것으로 밝혀졌다. 가장 바람직한 변형 셀룰로스 제품은 상품명 CELQUAT(공급처: National Starch and Chemicals Corp., 뉴저지주 브리지워터 소재) 및 UCARE(공급처: Amerchol Corporation, 뉴저지주 에디슨 소재)로 시판되고 있다. CELQUAT는 폴리에톡실화 셀룰로스와 디메틸디알릴 염화암모늄의 공중합체이고, 미국 화장품 협회(CTFA)가 지정한 폴리퀴터늄-4란 명칭을 갖는다.

<472> 하이드록시에틸 셀룰로스의 알킬 변형 사급 암모늄 염 및 트리메틸 염화암모늄 치환된 에폭시드를 사용할 수도 있다. 이 중합체는 CTFA 지정 폴리퀴터늄 24에 합치되고, QUATRISOFT LM-200[공급처: Amerchol Corp., 뉴저지주 에디슨 소재]로서 시판되고 있다.

<473> 사용될 수 있는 특히 적합한 유형의 양이온성 폴리사카라이드 중합체는 양이온성 구아 검 유도체, 예를 들면 구

아 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드[이는 Rhone-Poulenc로부터 상품명 JAGUAR로 시판되고 있다]이다.

<474> 가용성 중합체 -- 양이온성 합성 중합체.

<475> 본 발명에 유용한 합성 양이온성 선형 중합체는 바람직하게는 양이온성 전하 밀도가 꽤 높은데, 일반적으로 양이온성 단량체는 10 중량% 초과, 바람직하게는 25 중량% 초과, 보다 바람직하게는 50 중량% 초과이다. 이로써 우수한 화장 감촉이 보장되고, 수 용해도를 실질적으로 향상시킬 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 유용한 중합체는 일반적으로 중합체 5 중량% 미만을 농후화시키는데 충분한 분자량을 가지나, 너무 많으면 로션/크림/연고 감촉이 끈적끈적하고 실처럼 늘어진다. 중합체 조성이 충분한 증점 효과를 발생시킬 분자량에 현저한 영향을 미칠 것이나, 중합체는 분자량이 바람직하게는 적어도 250,000 달톤, 보다 바람직하게는 적어도 500,000 달톤이다. 중합체는 분자량이 바람직하게는 3,000,000 달톤 이하, 보다 바람직하게는 1,000,000 달톤 이하이다. 메타크릴로일옥시알킬 트리알킬 암모늄 염, 아크릴로일옥시알킬 트리알킬 암모늄 염, 및/또는 사급화 디알킬아미노알킬아크릴아미딘 염으로부터 단일중합체를 제조하는 것이 바람직하다. 바람직하게, 중합체는 트리알킬아미노알킬 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 염, 디알킬디알릴 암모늄 염, 아크릴아미도알킬트리알킬 염, 메타크릴아미도알킬트리알킬 염 및 알킬 이미다졸리늄 염, N-비닐 피롤리딘, N-비닐 카프로락탐, 메틸 비닐 에테르, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 스티렌, 아크릴로니트릴 및 이들의 조합물로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 2 개의 단량체의 공중합체이다. 전형적으로, 염의 경우에는 카운터 이온이 바람직하게는 F^- , Cl^- , Br^- , 및 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (여기서, n은 0 내지 4이다)이다.

<476> 아미노 아크릴레이트와 메틸, 에틸 또는 프로필 측쇄의 단일중합체 또는 공중합체에 기초하여, 사급화가 다양한 각종 4원 공중합체를 합성할 수 있다. 이들 단량체는 또한, 기타 비이온성 단량체와 함께 공중합시킬 수도 있는데, 이에는 4원 아크릴계 단일중합체, 예를 들면, 2-메타크릴옥시에틸 트리메틸암모늄 클로라이드 및 2-메타크릴옥시에틸 메틸 디에틸 암모늄 브로마이드의 단일중합체; 및 4원 아크릴레이트 단량체와 수용성 단량체와의 공중합체, 예를 들면, 페트롤라이트(Petrolite) 제품 번호 Q-0043(이는 특허 등록된, 고분자량(4 내지 5백만 MW)의 선형 4원 아크릴레이트와 아크릴아미드의 공중합체이다)가 포함된다.

<477> 또 다른 유용한 가용성 양이온성 중합체는 폴리아크릴로니트릴의 블록에 결합된 N,N-디메틸아미노프로필-N-아크릴아미딘(이는 디에틸설페이트와 4원화된다)이다. 이러한 블록 공중합체는 리포 케미칼사(Lipo Chemicals Inc., 뉴저지주 페이더슨 소재)로부터 Hypan QT-100의 상품명으로 입수가 가능하다. 이는 수성 시스템을 농후화시키는데 있어 꽤 효과적이며 화장 감촉이 우수하다. 그러나, 용인된 이러한 중합체는 불쾌한 아민 냄새를 풍긴다. 이러한 냄새는 적당한 향료로 차폐시킬 수 있을 것으로 예상되지만, 제형화하기에 앞서 제거하여(예를 들어, 용매 클리닝 공정을 이용) 향료를 사용하지 않은 제형이 공급될 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 바람직한 조성물은 향료와 착색제를 전혀 함유하지 않는 것이다.

<478> 적합한 양이온성 중합체에는, 예를 들어, 해당 산업 분야에서 미국 화장품 협회(CTFA)에 의해 폴리쿼터늄-16으로서 지정된 1-비닐-2-피롤리딘과 1-비닐-3-메틸-이미다졸륨 염(예: 클로라이드 염)의 공중합체[이 물질은 BASF Wyandotte Corp. (Parsippany, NJ, USA)로부터 상품명 LUVIQUAT(예: LUVIQUAT FC 370)로 시판되고 있다]; 해당 산업 분야에서 CTFA에 의해 폴리쿼터늄-11로서 지칭되는 1-비닐-2-피롤리딘과 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트의 공중합체[이 물질은 ICI Corp. (Wayne, NJ)로부터 상품명 GAFQUAT로 시판되고 있다]; 양이온성 디알릴 사급 암모늄 함유 중합체, 예를 들면, 해당 산업 분야에서 CTFA에 의해 폴리쿼터늄 6 및 폴리쿼터늄 7로서 각각 지칭된, 디메틸디알릴암모늄 클로라이드 단일중합체 및 아크릴아미드와 디메틸디알릴암모늄 클로라이드의 공중합체가 포함된다.

<479> 가용성 중합체 -- 비이온성.

<480> 각종 셀룰로스 에테르가 수용성인 것으로 문헌에 보고되었다. 비이온성이고 유용한 것으로 밝혀진 바 있는 이러한 부류의 물질에는 메틸하이드록시프로필셀룰로스[Aqualon(델라웨어주 윌밍톤 소재)으로부터 BENECEL MP 943으로 입수가 가능함]; 하이드록시프로필셀룰로스[Aqualon으로부터 KLUCCEL(LF, GF, MF, HF)로 입수가 가능함]; 하이드록시부틸메틸셀룰로스(3.5% 하이드록시부틸 및 30% 메톡실)(공급처: Scientific Polymer Products(뉴욕주 온타리오 소재)); 및 하이드록시에틸셀룰로스[Aqualon로부터 상품명 NATROSOL로 입수가 가능함]가 포함된다. 크산탄 검, 구아, 로커스트 빈 검(locust bean gum) 및 기타 폴리사카라이드가 적합할 수도 있다. 이들 중합체는 식물 공급원으로부터 제조될 수 있거나 또는 미생물 세포 배양을 통하여 생성시킬 수 있다. 폴리비닐 알콜(PVA)이 또한 적합할 수도 있다. 예를 들어, 87% 정도로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트로부터 제조된 PVA는 실온에서 고도로 수용성이다. 가수분해도가 높은 것은 점진적으로 더 결정성으로 되므로, 이를 가열하여 용액으로 만들 필요가 있다.

단백질 증점제, 예컨대 젤라틴 및 펙틴이 유용할 수도 있다.

- <481> 아민 옥사이드 중합체, 예를 들어 미국 특허 제 6,123,933호(Hayama)에 기재된 것과, 상품명 DIAFORMER Z-711, Z-712, Z-731 및 Z-751(공급처: Clariant Corp.)로 시판하고 있는 것이 유용하다. 또한, 쓰비터이온성 중합체, 예를 들면, 메타크릴로일 에틸 베타인/아크릴레이트 공중합체[이는 Clariant Corp.로부터 상품명 DIAFORMER Z-400으로 시판되고 있다]를 사용할 수도 있다. 미국 특허 제 6,590,051호에 기재된 쓰비터이온성 중합체가 유용할 수도 있다.
- <482> 예를 들어 자연발생적 카르복실산 작용성 중합체, 예를 들면, 천연 중합체(예: 카복시메틸셀룰로스)의 히알루론산 및 유도체, 알긴산 및 기타 알기네이트 중합체, 푸코겔(Fucogel)(3개의 모노사카라이드, 즉 푸코스, 갈락토스 및 갈락투론산으로 구성된 폴리사카라이드), 히알루론산 등을 비롯한 카르복실산 작용성 중합체가 유용할 수도 있다. 카르복실산, 포스포산 또는 설포산 작용성 단량체에 기초한 것과 같은 합성 중합체가 유용할 수도 있는데, 이에겐 아크릴산, 메타크릴산, 말레산 무수물, 이타콘산 무수물, 나트륨 AMPS(2-아크릴아미도-2-메틸프로판 설포산의 나트륨 염), 설포프로필 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트, 설포메틸화 아크릴아미드, 알릴 설포네이트, 나트륨 비닐 설포네이트, 이들의 조합물, 또는 이들 또는 기타 중합 가능한 카르복실산 또는 설포산의 기타 수용성 형태로부터 유도된 중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <483> 팽윤성 중합체.
- <484> 약간 가교결합된 많은 팽윤성 중합체는 수성 용매 시스템에서 점도 부여제로서 작용한다. 일반적으로, 이들 팽윤성 중합체는 "끈적끈적한" 경향이 훨씬 덜하고, 손에 땀이 나면 처치 후 물에 노출되기 때문에 바람직하다. 과도하게 가교결합된 것은 조성물의 점도를 증가시키기에 충분히 팽윤되지 않는 중합체를 초래할 것이다. 적당한 팽윤성을 보장하기 위해서는, 화학적 가교결합제가 사용된 경우에 이러한 가교결합제의 농도가 상당히 낮은데, 예를 들어 건조 중합체의 중량을 기준으로 하여 1000 ppm(part per million) 미만, 바람직하게는 500 ppm 미만이다.
- <485> 본 원에 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 가교결합된 중합체 부류에는 아크릴아미드; 및 트리알킬아미노알킬 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 염, 디알킬디알릴 암모늄 염, 아크릴아미도알킬트리알킬 암모늄 염, 메타크릴아미도알킬트리알킬 암모늄 염, 및 이미다졸리늄 염을 포함한 단량체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 기타 4원 단량체가 포함된다. 카운터 이온은 바람직하게는 F^- , Cl^- , Br^- , 및 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (여기서, n은 0 내지 4 이다)이다. N-비닐 피롤리돈, N-비닐 카프로락탐, 메틸 비닐 에테르, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 스티렌 등을 포함한 기타 공단량체가 첨가될 수도 있다. 특히 바람직한 중합체는 폴리(2-메타크릴옥시에틸 트리메틸 암모늄 클로라이드) 폴리디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(이는 CTFA 지정 폴리쿼터늄 37과 합치한다)이다. 또 다른 바람직한 중합체에는 아크릴아미드 및 메타크릴로일옥시에틸 트리메틸 암모늄 클로라이드(이는 CTFA 지정 폴리쿼터늄 32와 합치한다)이 포함된다. 이들은 SALCARE SC95, SC96 및 SC92(공급처: Allied Colloids Inc.(Suffolk, VA 소재))로서 시판되고 있다.
- <486> 기타 팽윤성 중합체(즉, 약간 가교결합된 중합체)는 이온화 방사선을 이용하여 가교결합시켜 제조할 수 있다. 예를 들어, N-비닐 락탐, 이를테면 N-비닐 피롤리돈 중합체를 감마 방사선에 노출시키면, 분자량이 증가하여 실체적으로 가교결합될 수 있다. 이러한 가교결합으로 인해, 보다 효율적으로 농후화시킬 수 있고(특정 점도를 달성시키는데 요구되는 중합체의 양이 적어진다), 화장 감축을 향상시킬 수 있다. 감마 방사선에 노출시에 가교결합이 일어나는 기타 중합체에는 LUVIQUAT HM 552(CTFA 지정 폴리쿼터늄-16과 합치하는, 비닐이미다졸륨 메토클로라이드와 비닐피롤리돈의 공중합체) 및 GAFQUAT HS-100(CTFA 지정 폴리쿼터늄-28과 합치하는, 비닐피롤리돈/메타크릴아미도프로필트리메틸암모늄 클로라이드 공중합체) 등의 중합체가 포함된다.
- <487> 디알릴 말레레이트와 같은 폴리불포화 단량체를 이용하여 화학적으로 가교결합시키는 것이 유용한 것으로 입증되기도 할 것이다. 기타 적합한 가교결합제는 에틸렌기가 비닐기(치환된 비닐기, 예를 들면, 이소프로페닐기 포함), 알릴기 및/또는 메트알릴기(이들 기는 질소 또는 산소 원자에 결합되어 있다)인 폴리-에틸렌계 불포화 화합물이다. 본 원에 사용된 바와 같은 비닐, 알릴 및 메트알릴기는 치환된 유도체를 포함한다. 예시 화합물에는 디비닐, 디알릴 또는 디메트알릴 에스테르, 에테르, 아미드 또는 우레아가 포함된다. 구체적인 예가 미국 특허 제 5,225,473호(Duan) 및 미국 특허 제 4,931,282호(Asmus et al.)에 기재되어 있다.
- <488> 디알릴 말레레이트와의 공유 가교결합에 의해, 또는 선형 폴리비닐피롤리돈(PVP) 분말을 조사선으로 가교결합시켜 일정 범주의 가교결합된 PVP 물질을 제조하였다. 이들 기술 하에 제조된 가교결합된 PVP는 수용액 중에서 고도로 팽윤성이므로 점성 용액을 생성시키는 콜로이드성 입자를 생성할 수 있다. 이들 중합체는 또한 비이온성이

고, 양이온성 부형제와의 화합성이 탁월하다.

- <489> 음이온성의 팽윤성 중합 증점제가 또한 유용할 수도 있다. 상기 언급된 바와 같이, 카르복실산 작용성 증강제를 포함하므로 보다 낮은 pH에서 제형화되는 항미생물성 조성물과 함께 사용하기에 바람직한 음이온성 중합체는 셀 폰산, 설포네이트, 포스폰산 또는 포스페이트 기를 갖는 중합체이다.
- <490> 결합성 중합체.
- <491> 결합성 중합체를 사용하여 본 원에 개시된 조성물을 또한 농후화시킬 수 있다. 이러한 중합체는 소수성 분지쇄의 반 데르 발스 결합 또는 소수성의 결과로서 농후화된다. 상기 결합성 중합체는 이들의 분자량이 비교적 낮은데도 불구하고 점성 내지 겔화 수용액을 형성할 수 있다. 알콜 가용성인 중합체는 장쇄 소수성기를 첨가함으로써 변형시킬 수 있다. 바람직한 부류의 상기 결합성 중합체는 적어도 하나의 공단량체가 적어도 16개의 탄소 원자를 갖는 비이온성 에틸렌계 불포화 단량체에 기초한다.
- <492> 한 예로는 점도 생성을 증강시키는 결합 기전을 활용하는 세틸 하이드록시에틸셀룰로스(이는 Aqualon으로부터 NATROSOL PLUS로서 입수가능하다)이다. 세틸 알킬기의 그래프트된 측쇄가, 이웃한 알킬 소수성 물질과 결합될 수 있다. 이들 중합체간 결합은 중합체의 증점화 효율(viscosification efficiency)을 현저히 증가시킬 수 있다. 보다 장쇄 알킬, 알케닐 및 아르알킬기가 적합할 수도 있다. 예를 들어, 바람직한 또 다른 결합성 중합체는 아르시토폴렉스(Arsitoflex) HMB인데, 이는 암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/베헤네트-25메타크릴레이트 가교중합체[공급처: Clariant Corp.]이다.
- <493> (5) 무용매(Neat) 조성물.
- <494> 본 원에 개시된 조성물은 또한 무용매 형태 또는 신속하게 증발되어 무용매 조성물을 잔존시키는 휘발성 용매 중에서 처치 부위에 전달될 수도 있다. 이러한 조성물은 고형물, 반고형물 또는 액상물일 수 있다. 조성물이 고형물인 경우에는, 항미생물제 및/또는 증강제 및/또는 계면활성제를 임의로 미소캡슐화하여, 전달을 지속시키거나 또는 용이하게 전달되는 분말 제조를 촉진시킬 수 있다. 또 다른 한편으로, 기타 성분을 부가하지 않으면서 조성물을 미세한 분말이 되도록 미분화시킬 수 있거나, 또는 조성물이 분말 제조를 촉진시켜 주는 충전제 및 기타 성분을 임의로 함유할 수 있다. 적합한 분말에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜 등의 중합체가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- <495> 소수성 항미생물성 지질이 사용되는 경우에는, 중합체를 함유하지 않는 유효량의 제 1 용매에 소수성 작용제를 용해시키는, 소수성 작용제의 미분화 방법(예를 들면, 미국 특허 제 6,746,635호에 기재된 방법)을 사용할 수 있다. 소수성 작용제와 용매는 연속 상을 갖는 혼합물을 형성한다. 제 2 용매에 이어 수용액을 상기 혼합물 내로 도입한다. 수용액을 도입하면, 소수성 작용제의 침전이 유발되고 평균 입자 크기가 1 미크론 이하인 미분화 소수성 작용제의 조성물이 생성된다. 코 또는 기타 조직에 전달하는데 사용하기 위한 입자 크기는 적당한 부위로의 직접 전달을 위해 상당히 더 클 수도 있다. 예를 들어, 항미생물성 분말이 폐를 통과하지 않고서도 코, 비강 및/또는 인후에 전달되기 위해서는, 보다 큰 입자가 요구될 수 있다.
- <496> 임의로 생접착성 중합체가 무용매 조성물 뿐만 아니라 기타 물리적 형태에 첨가될 수 있다. 적합한 생접착성 중합체의 수 많은 예가 국제 공개공보 제 WO 93/21906호에 논의되어 있다. 특히 관심있는 생접착성 중합체 중의 대표적인 것으로는 문헌 [참고: H.S. Sawhney et al., in Macromolecules, 26: 581-587(1993)]에 기재된 생침식성 하이드로겔이 있는데, 이에 포함되는 폴리에틸렌글리콜, 카세인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트) 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)가 포함된다. 바람직한 중합체는 폴리아크릴산(예: CARBOMER 중합체) 및 폴리(푸마르산-co-세바신산)이다. 기타 생접착성 및 생침식성 중합체가 미국 특허 제 6,746,635호에 기재되어 있다. 특히 바람직한 것은 약간 가교결합된 폴리아크릴산, 예를 들면 BF Goodrich에 의해 CARBOPOL의 상품명으로 시판되고 있는 것이다.
- <497> 항미생물성 조성물은 또한 적합한 고형 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜 등의 중합체가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <498> 본 발명에 따른 무용매 조성물은 적합한 추진체, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여, 가압 팩 또는 분무기로부터 에어

로졸 스프레이 또는 발포물 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에는, 계량을 전달하기 위한 밸브를 장착시킴으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들어, 젤라틴 캡슐 및 캐트리는 해당 화합물과 적합한 분말 기재(예: 락토스 또는 전분)의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화할 수 있다. 당업자는 과도한 실험에 의지하지 않고서도 에어로졸을 제조하기 위한 각종 파라미터와 조건을 용이하게 결정할 수 있다. 계량식 흡입기(MDI), 무수 분말 흡입기(DPI), MDI와 병용되는 스페이서/유지 챔버 및 분무기 등의 유사 장치들이 사용될 수 있다. 에어로졸 전달 시스템을 제조하는 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 이러한 시스템은 해당 작용제의 생물학적 특성에 상당한 손상을 가하지 않을 성분을 활용해야 한다[참고예: Sciarra and Cutie, "Aerosols," in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1694-1712(1990)].

<499> 화합물은 직장 또는 질내 투여용 조성물, 예를 들면 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌제용 기제를 함유하는 좌제 또는 정제 관장제로 제형화될 수도 있다.

<500> 점도

<501> 본 원에 개시된 특성의 바람직한 조성물은 국소적으로 적용하기에 용이하도록 적어도 500 센티포아즈(cps)의 점도를 갖는다. 보다 바람직하게, 본 원에 개시된 조성물의 농도는 적어도 1,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 10,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 20,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 50,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 75,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 100,000 cps, 보다 더 바람직하게는 적어도 250,000 cps(심지어 500,000 cps, 1,000,000 cps 이상 정도로 높다)이다. 그러나, 특성의 적용 분야, 예를 들어 가운데키 염 및 만성 부비동염을 치료하는 경우에는 보다 낮은 점도의 조성물을 사용할 수도 있다. 예를 들어, 가운데키 질환(예: 중이염 또는 가운데키 감염)은 점도가 1,000 cps 미만인 본 원에 개시된 조성물을 코를 통하여 및 유스타키오관 내로 투여함으로써 보다 용이하게 치료할 수 있다. 점도는 본 원에 기재된 점도 시험에 의해 측정된다. 바람직한 조성물은 32 °C로 가온된 경우에도 상기 점도 한계치를 충족시킨다. 가장 바람직한 조성물은 35 °C로 가온시키거나 37 °C 정도로 높게 가온시킨 후에도 상기 점도 한계치를 충족시킨다.

<502> 본 발명의 일부 구체예에서는, 조성물의 점도가 본 원에 기재된 점도 시험에 의해 측정된 경우에, 20 cps 이상(20 cps 미만, 및 심지어 10 cps 미만의 점도를 가지는 조성물도 제형화되어 사용될 수 있음), 바람직하게는 100 cps 이상이다. 이동을 저하시킬 뿐만 아니라 장기간의 항미생물 활성을 보장하도록 영속성(유체에 의해 제거되지 않도록 저항함)을 제공하기 위해서는 보다 높은 점도가 바람직하다.

<503> 중요하게도, 일부 적용에 있어서, 조성물은 삽입된 기구의 기능을 방해하지 않아야 한다. 예를 들어, 요도의 경우, 요도에 삽입된 조성물은 요도에 삽입된 요도 카테터를 영구히 막아서는 안된다. 따라서, 특정 조성물은 조직 및/또는 유체와 접촉시 용이하게 용융, 용해 또는 분산될 것이다. 일부의 경우, 일시적인 "막음"은 소변 배출의 개시를 위해 방광을 살짝 압박함으로써 완화될 수 있다. 조성물의 투명성이 다른 고려사항이다. 특정 적용의 경우, 집락 제거된 강에 삽입된 기구는 적어도 부분적으로 집락 제거된 조직 또는 신체의 다른 조직의 육안 조사를 위한 기구일 수 있다. 이러한 적용의 경우, 조성물은 외과의의 시야 관찰을 유의적으로 방해하지 않아야 한다. 요도 적용에 사용하기에 가장 바람직한 조성물은 37 °C에서 염수(0.9% NaCl)에 용이하게 용융, 용해 또는 분산된다. 이는 1 g의 조성물을 유리 바이알에 9 ml의 따뜻한 염수와 함께 놓음으로써 측정할 수 있다. 37 °C에서 30 분 항온 배양후, 조성물은 바이알을 온화하게 두 번 뒤집었을 때 용이하게 용해, 분산 또는 유동하여야 한다(여전히 분리된 상이라도). 이는 튜브를 두 번 뒤집은 후 내용물을 비움으로써 가장 용이하게 측정된다. 바람직한 조성물은 실시예 부분에 기술된 용해도 시험에 따라 시험된 경우, 0.30 g 미만의 조성물, 보다 바람직하게는 0.2 g 미만의 조성물 및 가장 바람직하게는 0.1 g 미만의 조성물을 잔존시킨다.

<504> 전달 방법 및 장치

<505> 본 원에 개시된 항미생물성 조성물은 단일 복합 제형으로 또는 다중 부분들로 의료 전문가에게 제공될 수 있다. 예를 들어, 조성물을 2개 부분(예를 들면, 2개의 별개의 용기 또는 동일한 용기의 2개의 별개 구획)에 제공할 수 있는데, 하나의 부분은 항미생물성 성분을 함유하고, 다른 한 부분은 증강제를 함유한다. 이러한 조성물의 기타 성분들은 2개 부분 중의 어느 하나와 합해될 수 있다. 또 다른 한편, 기타 성분들은 제 3의 부분에 포함될 수도 있다.

<506> 기타 구체예에서는, 조성물을 2개 부분에 공급할 수 있고 항미생물성 지질 성분을 동일계에서 만들 수 있다. 예를 들어, 모노글리세리드는 리파제, 예를 들면, 포유동물 또는 박테리아성 유래 리파제의 존재하에 디- 또는 트리-글리세리드로부터 동일 계내에서 형성시킬 수 있다. 이는 조직 상에서 또는 조직에 적용하기에 앞서 일어날

수 있다.

- <507> 본 발명의 실시예에 따르는 국소 처치 요법에는 본원에 개시된 조성물의 안전하고 유효한 양을, 집락화 또는 감염 조직 또는 점막, 특히 미생물 오염에 특히 감수성인 요도, 비강, 구강 조직 등에 직접 적용하는 것이 포함된다.
- <508> 본원에 개시된 조성물은 각종 기술을 이용하여 전달될 수 있다. 전형적으로, 조성물은 조직을 통하여 혈류 내로 전달되는 것과는 달리, 피부내로 확산하고, 경우에 따라 침투할 수 있게 해주는 방식으로 포유동물 조직에 전달된다. 이는 조성물을 처치가 필요한 부위에 국소적으로 집중시켜 준다. 이러한 전달은 처치하고자 하는 부위 상으로 분무, 침지, 와이핑, 적가, 주입, 타워링(toweling), 흡입 등에 의해 수행될 수 있다.
- <509> 본 발명의 방법에서는, 조성물이 포유동물 조직(예: 요도, 비강, 구강, 피부 및/또는 점막 표면)에 전달하기에 적합한 제형으로서 제공될 수 있다. 적합한 제형에는 크림, 젤, 발포체, 연고, 로션, 밤(balm), 왁스, 연고제, 용제, 현탁제, 분산제, 유중수 또는 수중유 에멀전, 미소에멀전, 페이스트, 산제, 오일, 로젠지, 거환제, 분무제 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- <510> 조성물은 가압 용기로부터 분무될 수 있다. 압력은 외부 수단, 예를 들어 기계적 펌프의 사용을 통하여 용기를 압착시키거나 또는 추진체를 사용함으로써 공급할 수 있다. 적합한 추진체에는 클로로플루오로카본(CFC), 하이드로클로로플루오로카본(HCFC), 하이드로플루오로카본(HFC), 하이드로플루오로에테르(HFE), 과불소화 알칸, 및 (C1-C5) 알칸, 예컨대 프로판 및 부탄 뿐만 아니라 산화질소 및 디메틸 에테르가 포함된다. 바람직한 추진체는 저급 알칸, 예를 들어 프로판, 부탄, 이소부텐 뿐만 아니라 HCFC이다.
- <511> 발포체로서 전달되는 경우에는, 조성물을 통기성 투약기, 예를 들면, F2 핑거 펌프 발포기(Finger Pump Foamer)(공급처: Air Spray International Pompano Beach, FL)로부터 투약할 수 있다. 또 다른 한편, 상기 언급된 바와 같은 적합한 추진체를 사용하여 발포체를 생성시킬 수 있다.
- <512> 이상적으로, 디스펜서는 조성물을 개구뿐 아니라 주변 조직내로 전달할 수 있다. 예를 들어, 디스펜서는 항미생물성 조성물을 요도뿐만 아니라 요도 개구 주변 외부 조직(길), 예컨대 여성의 경우는 음순 및 질 또는 남성의 경우에는 음경 끝으로 전달할 수 있다. 이는, 예를 들어 조성물을 요도로 분배할 수 있는 소형 팁 및 조성물을 외부 조직으로 확산시킬 수 있는 팁을 가지는 용기에 조성물을 패킹함으로써 이를 수 있다. 이는 단일 디스펜서, 두개의 별도 디스펜서 또는 다중 팁을 가지는 디스펜서로 이뤄질 수 있다. 이상적으로는, 다중 팁을 가지는 디스펜서가 사용된다. 예를 들어, 요도로 삽입될 수 있는 평활한 소형 팁(예: 외경 약 7 mm 미만 및 바람직하게는 약 5 mm 미만)을 가지는 시린지, 튜브, 패킷 또는 다른 패키지가 조성물을 분배하여 외부 조직으로 확산시킬 수 있는 패드를 포함하는 팁의 적용 전 또는 후에 항미생물제를 요도로 분배하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 외부 조직 적용 팁은 조직 적용전에 조성물로 충전되는 대향 단부에 패드를 가지는 주요 어플리케이터(applicator)와 연동하는 스크류 또는 개폐 장치를 가질 수 있다. 삽입 동안 다른 손은 관(예: 요도)의 개방을 안정화하는데 필요할 수 있기 때문에, 한 손으로 사용할 수 있는 장치, 예컨대 시린지가 이상적이다. 임의로, 조성물은 단순히 패드, 예컨대 발포형, 편물형, 직조형 또는 부직형 패드로 방출되고 개구(예: 요도)의 오염 제거 전 또는 후에 외부 조직으로부터 오염을 제거하기 위해 사용될 수 있다.
- <513> 피부 또는 점막 조직에 적용하기 위해서는, 예를 들어 조성물을 집을 수 있는 용기, 예를 들면, 가요성 튜브, 취입/충전/밀봉 용기, 파우치, 캡슐 등으로부터 조직에 직접적으로 적용할 수 있다. 이러한 구체예에서는, 일차 용기 자체를 사용하여 조성물을 조직 상으로 직접 분배할 수 있거나, 또는 이를 사용하여 조성물을 별개의 어플리케이터 상으로 분배할 수 있다. 예를 들어, 요도, 코 또는 국소 조직에 전달하기 위해서는, 조성물을 튜브로부터 직접적으로 분배하고; 코 외부에 함께 반복해서 압착시키고, 튜브 끝으로 와이핑하거나 또는 별개의 장치, 예를 들면, 압설기, 먼, 레이온, 또는 기타 천연 또는 합성 섬유계 면봉으로 와이핑하는 것을 포함한 수 많은 수단에 의해 확산시킬 수 있다.
- <514> 발포 팁, 브러쉬 등을 수반한 어플리케이터를 포함한 기타 적용 장치가 적합할 수도 있다. 중요하게는, 이러한 어플리케이터가 필수량의 조성물을 조직에 전달할 수 있어야 한다. 이들 어플리케이터는 개구내에서도 사용될 수 있으며, 박테리아 플로라의 붕괴 및 방부제에 보다 쉽게 감수성하도록 할 수 있다는 면에서 유리할 수 있다. 따라서, 대부분의 경우에 어플리케이터 장치, 예를 들면 웹 및 면봉은 어플리케이터 웹 상에 무수 웹 중량을 기준으로 하여 50 중량% 초과, 바람직하게는 100 중량% 초과하여 도포된다(면봉 상에서는 이것이 웹 중량만을 포함하며 어플리케이터 스틱 중량은 포함하지 않는다).
- <515> 집을 수 있는 용기는 다수의 단일 층, 적층 또는 공압출 구조물로 제조될 수 있다. 구조물 재료에는

폴리올레핀, 예를 들면, 저밀도, 중밀도 또는 고밀도 폴리에틸렌(이에 저밀도 및 선형 저밀도 폴리에틸렌이 포함된다), 폴리프로필렌 뿐만 아니라 에틸렌 및/또는 프로필렌과 기타 극성 또는 비-극성 공단량체의 공중합체; 폴리아미드, 예를 들면, 나일론; 폴리에스테르, 예를 들면, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트; 폴리우레탄; 폴리아크릴레이트 등이 포함될 수 있다. 몇몇 구조물에서는, 제형의 하나 이상의 성분이 증발되는 것을 방지하기 위한 장벽 물질을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 장벽 물질에는 폴리에스테르(예: 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 등), 불소화 층, 예를 들면, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE, 예를 들면, TEFLON), 폴리아미드(예: 나일론), 클로로트리플루오로에틸렌(ACLAR), 폴리비닐리덴 플루오라이드 뿐만 아니라 과불소화 단량체와 부분적으로 불소화된 단량체의 공중합체, 예를 들면, 테트라플루오로에틸렌/헥사플루오로프로필렌/비닐리덴 플루오라이드의 공중합체[THV 플루오로열가소성 물질(공급처: Dyneon Company)], 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드(PVDC, 예를 들면, SARAN HB), 에틸렌 비닐 알콜(EVOH), 폴리올레핀(예: 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 이들의 조합물)이 포함된다. 배향 및 2축 배향 중합체가 특히 바람직할 수 있다.

<516> 특히 바람직한 장벽 구조물은 금속 박막 장벽, 예를 들면, 알루미늄 박막 적층물, 폴리에스테르 및 폴리올레핀의 HDPE, PET, PETG, PEN 적층물(특히 PET/HDPE 또는 HDPE/PET/HDPE), PET 및 EVOH의 적층물, 2축 배향 나일론, PVDC, 나일론/EVOH/나일론(OXYSHIELD OUB-R), 클로로트리플루오로에틸렌 및 이의 적층물, 이산화규소(SiO_x : 여기서, x 는 0.5 내지 2, 바람직하게는 1 내지 2이다) 피복된 열가소성 물질을 포함한 세라믹 층 및 세라믹 피복된 PET(CCL Container/Tube Division(Oak Ridge, NJ)으로부터 입수가 가능한 CERAMIS)가 포함된다.

<517> 일부 구체예에서는, 어플리케이션을 사용하여 장치 및/또는 항미생물성 조성물을 적당한 위치, 예를 들면 질, 요도, 비강, 직장 등의 점막 표면 상에 놓아 둘 수 있다. 이러한 어플리케이션의 예에는, 예를 들어 탐폰이나 좌제를 삽입하기 위해 통상적으로 사용되는 카드보드 또는 플라스틱 튜브 어플리케이션이 포함된다.

<518> 본 원에 개시된 조성물은 조직에 전달하기 위한 각종 기질로부터 전달될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 조직과 접촉하는 경우에 조성물의 적어도 일부를 조직에 전달해 주는 와이프 또는 패드로부터 전달될 수 있다. 비강 또는 요도에 적용하기 위해서는, 조성물을 부직 면봉, 예를 들면, "Q-팁" 브랜드 면봉에 의해 발포체 팁 어플리케이션 등 내로 공급할 수 있다. 이러한 기질을 사용하여 본 원에 개시된 조성물을 실질적으로 즉시 전달할 수 있거나 또는 조직과 접촉한 채로 둘 수 있다. 예를 들어, 관상 형태의 기질은 적합한 어플리케이션을 사용하여 요도에 전달하고, 카테터 삽입전에 일정 시간 동안 요도내에 잔존시킬 수 있다. 이는 특히 요도/길을 찾는 것이 어려울 수 있는 여성 환자에 있어서 임상적에 유익할 수 있다. 코에 사용하는 경우에는, 환자가 코를 통하여 자유로이 호흡할 수 있도록 하면서 활성 물질을 전달할 수 있게 장치를 고리 모양으로 설계할 수 있다. 방부제를 요도로 전달하는 경우에는, 고형 "플러그"가 보다 유용할 수 있다.

<519> 또한, 본 원에 개시된 조성물을 포유동물 조직(예: 피부, 점막, 상처 등)과 접촉하는 의료 장치 상에 도포할 수 있다. 이러한 장치의 예에는 카테터, 예를 들면 요로 카테터, 코워 영양관, 복막 투석 튜브, 기관에 삽입된 환기 장치 등이 포함된다.

<520> 특정 구체예에서, 항미생물성 조성물의 항미생물성 성분이 장치로 확산되거나 이동하는 것이 매우 바람직하다. 따라서, 장치는 장기간 동안 항미생물성이고/이거나 항미생물 코팅인 상태로 존재하여 장치상에 생체막 형성을 예방할 수 있다. 조성물이 카테터의 통합성을 저하시키지 않는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 많은 소수성 성분 및 침투제는 천연 라텍스 러버를 신속히 분해시킬 수 있어서 방지되어야 한다. 이는 카테터를 37 °C에서 조성물에 수 시간 동안 노출시키고 중량 흡수 및 인장 강도를 시험함으로써 용이하게 시험할 수 있다. 바람직한 조성물은 카테터를 조성물에 노출후 철저히 세척한 다음 인장 강도 손실이 10% 미만이고, 중량 흡수율이 10% 미만이다. 전형적으로, 천연 러버 라텍스는 현재 사용되고 있는 가장 쉽게 분해되는 카테터 타입이다. 현재 사용 중인 다른 카테터 재료는 폴리우레탄 탄성중합체, 실리콘 탄성중합체 및 테프론(TEFLON)을 포함한다.

<521> 본 발명의 항미생물성 조성물은 경우에 따라 추가의 방출 조절(앞서 논의된 조성물에 의해 제공된 것 이외이다) 용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 항미생물제 및/또는 증강제 성분을 화합성 리포솜, 미소캡슐, 미소환체, 마이크로비드, 및/또는 미소구체, 예를 들면, 폴리스카라이드, 한천, 전분 및 전분 유도체, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 천연 중합체, 및 합성 중합체, 예를 들면, 폴리올레핀(예: 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌), 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트 등 뿐만 아니라 무기 재료, 예를 들면, 점토 및 제올라이트로부터 제조된 것으로 제형화될 수 있다. 항미생물제 및/또는 증강제 성분은 또한, 오일이 유기 오일 또는 실리콘 기재 오일인 유중수중유 에멀전 또는 수중유중수 에멀전 등의 다중 에멀전으로 제형화시킬 수 있다. 또

한, 수용성 또는 수팽윤성 중합체를 가용성 또는 팽윤된 상태로 향미생물성 지질과 합하고, 건조시킨 다음, 이를 각종 조성물에 가하여 방출을 추가로 지속시킬 수 있다. 향미생물제 및/또는 증강제 성분을 장기간 방출시키는 것이 요망되는 경우에는, 이러한 향미생물성 지질이 용해되는 소수성 성분을 혼입시키는 것이 유용할 수도 있다.

<522> 본 발명의 실시예에 따른 국소 향미생물성 처치 요법에는 본 원에 개시된 조성물의 유효량을, 감염되었거나 감염 위험률이 높은 포유동물 조직(특히, 피부 또는 점막), 특히 미생물 오염에 특히 감수성인 요도, 비도, 인후 및 기관에 직접적으로 적용하는 것이 포함된다. 본 원에 개시된 조성물은 각종 기술을 이용하여 전달될 수 있다. 전형적으로, 조성물은 조직을 통하여 혈류 내로 전달되는 것과는 달리, 조직 내로 침투할 수 있게 해주는 방식으로 포유동물 조직(특히, 피부 및/또는 점막 조직)에 전달된다. 이는 조성물을 이를 필요로 하는 부위에 국소적으로 집중시켜 준다. 이러한 전달은 처치하고자 하는 부위 상으로 분무, 침지, 와이핑, 적가, 주입, 타워팅함으로써 수행할 수 있다.

<523> 본 원에 개시된 조성물이 일반적으로 폴리에틸렌 옥사이드가 60 몰%를 초과하는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 특성의 폴록사머 블록 공중합체(예를 들면, BASF Corp.로부터 상품명 PLURONIC F127 및 F108으로 시판되고 있는 것) 뿐만 아니라 특성의 변형 셀룰로스 중합체를 포함하고 국소 적용되는 경우, 예를 들어 열 유도된 겔화가 발생할 수 있다. 따라서, 목적하는 적용 효과를 제공하도록 본 원에 개시된 조성물에 사용되는 각종 성분들을 선택할 수 있다.

<524> 적용 용량 및 횟수는 치료하고자 하는 상태, 향미생물성 지질 및 증강제의 농도, 사멸시키고자 하는 미생물 등을 포함한 많은 요인들에 의해 좌우될 것이다. 전형적으로, 조성물은 대부분의 외부 적용에 대해, 조직 1 평방 센티미터당 적어도 10 밀리그램(mg/cm²), 바람직하게는 조직 1 cm²당 적어도 20 mg, 보다 바람직하게는 조직 1 cm²당 적어도 30 mg, 가장 바람직하게는 조직 1 cm²당 적어도 50 mg의 투여량으로 전달될 것이다. 요도 및 비공과 같은 관형 채널에서는, 통로가 바람직하게는 채워지거나, 집락 조직과의 완전 접촉이 보장되도록 조성물이 적용된다. 기구 삽입전 1회 또는 수회(예를 들면, 2 내지 4회) 적용될 수 있다. 바람직한 조성물은 단일 용량으로 실시되고, 15 분 미만, 바람직하게는 약 10 분 미만 및 가장 바람직하게는 약 5 분 미만내에 미생물을 효과적으로 감소시킨다. 겔의 단순 삽입에 의한 비공의 집락 제거를 위해, 겔은 바람직하게는 환자가 단 시간, 예를 들어 약 10 분 미만후에 코로 숨을 쉴 수 있도록 용융되거나 액화할 수 있다.

<525> 많은 적용시에, 조성물은 기구가 관내로(예: 요도내 카테터, 기관내 기관내 튜브 또는 코내 코위 영양관) 삽입되는 것을 촉진하도록 윤활성을 제공하여야 한다. 이는, 조성물이 조성물이 없는 경우보다 표준 라텍스 Foley 카테터의 삽입력을 감소시키고, 또한 조직 손상 가능성도 감소시킬 수 있음을 의미한다. 바람직한 조성물은 기구뿐 아니라 KY 젤리를 윤활한다. 조성물은 바람직하게는 조직 및 기구 둘 다를 습윤화시킨다.

<526> 본 발명의 목적 및 이점들이 다음 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이들 실시예에 인용된 특정한 물질 및 이들의 양 뿐만 아니라 기타 조건들과 상세 내역으로 본 발명의 범위가 부당하게 제한되는 것으로 해석하여서는 안된다.

실시예

<527> 시험 프로토콜

<528> 요도 모델 향미생물성 효능 시험:

<529> 하기 방법은 시험 조성물이 접종시킨 돼지 요도 절편상에 미치는 향미생물성 효능에 대한 시험이다.

<530> 접종물 제조:

<531> E. 콜라이, ATCC No. 53500의 콜로니를 보존 배양물로부터 제거하고, 이를 9.0mL의 트립틱 소이 브로쓰(TSB: Tryptic Soy broth)에 놓음으로써 시험하기 18-24시간 전에 접종물을 제조하였다. 접종시킨 브로쓰를 보텍스 혼합기(Vortex mixer)상에서 혼합하고, 인큐베이터중 37℃에서 밤새도록 놓았다. 시험 당일, 1.0mL의 분취량을 밤새-접종시킨 TSB로부터 제거하고, 9.0mL의 TSB에 놓았다. 이를 보텍스 혼합기상에서 완전하게 혼합하고, 맥팔랜드 표준 번호 0.5호(10^8 CFU/ml의 세균 성장을 나타낸다)과 비교하였다.

<532> 요도 표본:

<533> 요도는 30-50kg의 요크셔(농장 사육자) 돼지(암컷 및 수컷)로부터 무균 방식으로 수거하고, 사용시까지 -20℃에서 급속 냉동시켰다. 요도가 가요성이되, 단, 연성은 되지 않도록 처리군을 시험하기 직전에 요도 절편을 해동

시켰다. 요도를 1cm짜리 세그먼트로 절단한 후, 즉시 길이 방향으로 1/2로 슬라이싱하여 횡단면이 "u"자형인 2개의 절편을 제조하였다. 내부 직경은 돼지의 크기 및 요도에 따른 위치에 따라서 다소 차이가 있었다. 방광에 근접한 말단의 직경은 다소 더 큰 경향이 있다. 샘플 복제물, 즉, 1/2짜리 두개를 요도로부터 얻은 동일 절편으로부터 채취하였다. 사용가능할 때까지 요도 절편은 23℃로 가온시켰다. 표본상에 존재하는 천연균 무리를 한 세트의 샘플을 시험할 때마다 체크하였다. 각각의 경우에서, 천연균 무리는 약 10^3 CFU 미만이었다.

<534> 시험:

<535> 9ml의 중화 브로쓰를 무균 튜브에 첨가하고, 가온시키고, 37℃로 유지시켰다. 중화 브로쓰는 고체로서 구입한 데이 앵들(DE: Dey Engle) 브로쓰였고, 이를 일리노이주 바타비아에 소재하는 VWR 사이언티픽 프로덕츠(VWR Scientific Products)로부터 얻은 설명서에 따라 재구성하였다. 일례로, 과산화수소를 함유할 경우에는 소간 카탈라제(위스콘신주 밀워키에 소재하는 시그마 알드리치로부터 구입, 그의 활성은 47,400 유닛/ml이다)를 첨가하였다. 20 마이크로리터(20μl)를 20mL의 DE 브로쓰에 첨가하였다.

<536> 내부 표면을 위로하여, 무균 페트리 디쉬에 놓인 분리식 폴리에스테르 필름(1인치(직경) x 4mil(두께)의 원형; 2.54cm(직경) x 100μm(두께))상에 상기 언급한 바와 같이 제조된 돼지 요도 1-cm의 세그먼트 1/2짜리 슬라이스 2개를 놓았다. 요도 절편을 각 요도 조각상에 10μl의 접종물로 접종시켰다. 접종물을 요도 절편 내부 표면 중앙에 놓았다. 페트리 디쉬를 봉하고, 37℃에서 30분동안 인큐베이터 세트로 넣었다.

<537> 집개를 사용하여 접종시킨 샘플(요도 샘플 및 필름)을 안쪽에 용이하게 넣을 수 있도록 하기 위하여 4-온스의 나스코 월-팩 백(Nasco Whirl-Pak bags)(일리노이주 바타비아에 소재하는 VWR 사이언티픽 프로덕츠로부터 구입 가능)을 역전시켜 개봉하였다. 접종물의 세균 성장을 측정하기 위하여 양성 대조군(비처리)을 이중으로 제조하였다. 샘플을 37℃에서 30분동안 인큐베이션시켰다. 세균의 기준을 측정하기 위하여 37℃에서 30분동안 오븐중 월-팩 백에 비접종의 1cm 요도를 놓음으로써 음성 대조군(접종물 포함하지 않음)도 이중으로 제조하였다. 30분동안 접종물이 요도 절편에 부착될 수 있도록 한 후, 월-팩 백내의 1mL의 처리군 샘플을 완전하게 덮었다. 처리군 샘플에는 어떤 기포도 존재하지 않았다. 이는, 샘플중 성분들이 물리적으로 분리되지 않도록 공기를 제거하는데 필요한 최소한의 속도로 원심분리함으로써 더욱 점착성인 샘플상에서 달성되었다. 월-팩 백을 밀봉하고, 2, 5 또는 30분의 요도 노출 시간동안 37℃의 인큐베이터로 복귀시켰다. 처리군 샘플을 이중으로 제조하였다.

<538> 인큐베이션시킨 후, 샘플을 인큐베이터로부터 제거하고, 폴리에스테르 디스크상에서의 처리시 폐색된 접종시킨 요도 샘플을 함유하는 월-팩 백에 9.0mL의 가온 중화 브로쓰 튜브(37℃)를 분배하였다. 이를 2분간 고속으로 스톰머커(stomacher) 80 서클레이터(영국 노퍽에 소재하는 수어드 리미티드로부터 입수가 가능)에 넣었다. 혼합한 후, 1mL의 분취량을 백으로부터 제거하고, 실시예 6, 15, 26, 30, 34, 44-46, 51-58, 및 61-62를 위해 9.0mL의 레틴(켄자스 주 레텍사에 소재하는 레멜로부터 입수가 가능) 브로쓰 중화제 또는 DE 브로쓰 중화제로 분배하였다. 이어서, 샘플을 2회 이상에 걸쳐 일렬로 희석시켰다. 분취량(0.10mL)을 월-팩 백 및 각각의 트립틱 소이 아가(TSA) 플레이트상의 희석된 튜브로부터 플레이팅시켰다. 멸균 하키 막대를 사용하여 스프레드 시켰다. 상기 플레이트들을 10^2 , 10^3 , 10^4 , 및 10^5 로 각각 표지하였다. 추가의 1.0mL를 월 팩 백으로부터 제거하고, 이중으로 TSA 플레이트상에 분배하고, 멸균 하키 막대를 사용하여 스프레드 시켰다. 이를 플레이트 10^1 로 표지하였다. 아가 플레이트를 24시간동안 37℃에서 인큐베이터에 놓았다. 플레이트를 제거하고, 계수가능하게 희석하여 콜로니 형성 단위(CFU: colony forming units)를 계수하였다. log 감소는 하기와 같이 산출하였다: 계수가능한 플레이트상에서 계수된 CFU에 플레이트상에 마킹된 희석율을 곱하여 회수된 유기체의 갯수를 수득하였다(예로서, 10^3 플레이트상에 55개의 콜로니는 55000개의 CFU가 회수되었음을 의미하였다). $\log_{10}$ 회수값을 산출하였다. 대조군의 log 회수값으로부터 처리군의 log 회수값을 감산하여 log 감소값 수득하였다. 복제물들의 log 감소값의 산출 평균을 구하여 CFU의 평균 log 감소값을 측정한다.

<539> 노 용출 시험

<540> 본 발명의 항미생물성 윤활제 조성물로 충전된 요도내로 카테터를 삽입할 때, 상기 윤활제 조성물은 카테터 내부에 축적될 수 있고, 이로 인해 노의 흐름을 일시적으로 차단할 수 있다. 본 시험의 목적은 다양한 제제에 의해 유발된 차단 정도를 평가하는 것이었다.

<541> 인공뇨(AU: Artificial Urine) 제조:

<542> 36.4g의 뇨를 1.5ℓ의 증류수에 첨가하고, 모든 결정물이 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서, 15.0g의 염화나트

를, 9.0g의 염화칼륨 및 9.6g의 인산나트륨을 첨가하고, 투명해질 때까지 혼합하였다. 지시 종이로 pH를 체크하고, 1N의 염산 또는 1N의 수산화나트륨을 사용하여 pH를 6 내지 7로 조정하였다. 물을 사용하여 상기 용액을 2 ℓ 로 희석하고, 추가로 4.0g의 크레아틴 및 100mg의 알부민을 첨가하였다.

<543> 노 용출 시험 방법:

<544> 인공노(AU)를 수조에서 37℃로 가온시켰다. 50mL의 플라스틱 주사기를 수직으로 배치시키고, 링 스탠드 및 클램프와 함께 적소에 유지시켰다. 플런저를 주사기로부터 제거하였다. ID가 0.32cm이고, 두께가 0.16cm인 길이 12.7cm의 천연 고무 라텍스 관에 주사기를 부착시켰다. 고무관 끝에는 수형-수형(male-male) 플라스틱 커넥터가 존재하였다. 플라스틱 클램프 밸브는 커넥터 바로 위에 배치되었다. 50mL의 주사기를 40mL의 가온된 AU로 충전시켰다. 밸브와 커넥터를 통해 소량의 AU를 개방하고 허용함으로써 밸브를 프라이밍시켰다. 길이가 7.6cm인 동일한 종류의 두번째 관을 취하고, 이를 관의 한쪽 끝에서 실시예 제제의 2.5cm 플러그로 충전시켜 샘플을 제조하였다. 선택한 실시예 또한 3.8cm 및 5.1cm로 충전시키고 평가하였다. 두번째 관의, 플러그를 갖는 한쪽 끝을 클램프 밸브 바로 밑의 플라스틱 커넥터에 부착시켰다. 밸브를 개방하고, 최초량의 유체가 관 밖으로 흘러나오기 시작하는데 소요되는 시간으로서 노 용출 시간을 초 단위로 측정하였다.

<545> 항미생물성 효능 시험

<546> 본 시험의 목적은 다수의 국소용 살균제의 실제 사용 조건을 모사하기 위한 것이다. 대부분의 경우, 국소용 살균제는 임의로는 일부 문지름을 통해 부위에 적용되고, 접촉 상태로 남게 되고, 본질적으로 정적 상태로 존재하는 임의의 미생물을 사멸시킬 수 있게 된다. 본 분석법에서, 조성물을 필름상에 스프레드시켜 두께가 10mil(250 μm)인 균일한 코팅을 형성하고, 세균 현탁액을 조성물 표면에 직접 접종시키고, 규정된 시간 후에는 접종시킨 디스크를 중화 브로쓰에 놓고, 상기중 적어도 일부를 희석시키고, 플레이팅하여 생존한 세균을 계수한다. 생체 내 조건에서와 같이, 상기의 시험관내 방법도, 조직 또는 세균/세균 현탁액의 습윤화에 의해 제제가 습윤화될 수 있다는 능력을 참작하고 있음에 주의하여야 한다. 특정 조성물에서 세균 현탁액은 조성물을 매우 잘 습윤화시키고 스프레드시킬 것이다. 다른 조성물과 함께, 세균 현탁액은 이산 소적으로 남아 있을 수 있다. 이는 습윤 조직 및 세균 바이오필름에서의 생체내 성능을 모의할 것으로 기대된다. 본 발명의 바람직한 조성물은 연고제이기 때문에 이는 매우 잘 진행된다. 점도가 보다 낮은 조성물의 경우에는 적어도 20,000cps, 및 바람직하게 적어도 50,000cps의 점도에 도달하기 위하여 상용성의 증점제가 혼입되어야 한다.

<547> 본 분석법에서 사용되는 모든 살균제의 경우, 중화 브로쓰가 미생물은 손상시키지 않으면서 살균제를 중화시키는데 효과가 있는지를 확인하기 위하여 초기 실험을 수행하였다. 일반적으로, 중화를 확인하기 위하여 100μL의 접종물(표적 유기체의 농도 10-100 CFU/mL)을 20mL의(DE 중화제용) 또는 100mL의(샘플링 용액용) 가온된(36℃) 중화제 브로쓰에 첨가하고, 와류시키고, 연고제를 포함하는 샘플 디스크를 브로쓰내로 적하시키고(시간 0, t0), 관을 활발하게 혼합하였다. 20mL의 샘플을 위해서는 보텍스 혼합기를 사용하고, 100mL의 샘플을 위해서는 수동으로 진탕시켜 수행하였다. 이중으로 분취량(1mL)을 하기 3개의 시점에 푸어 플레이팅(pour plated)하였다: (1) 접종 후 즉시(<1분), (2) 접종 후 30분째, 및 (3) 접종 후 60분째(모두 실온에서). 트립틱 소이 아가(TSA: tryptic soy agar)를 사용하여 플레이팅을 수행하였다. 36℃에서 48시간 이하의 시간동안 플레이트를 인큐베이션시켰다. 플레이트를 계수하고, CFU/mL를 산출하였다. 데이터를 log10 CFU/mL로 전환시켰다. 시험 샘플 및 다수의 대조군, 양자 모두에 대하여 진행하였다. 다수의 대조군은 20mL의 PBW(인산염 완충수, PBW: phosphate buffered water)에 첨가되어 유기체의 농도가 10-100 CFU/mL가 수득되는 100μL의 접종물로 구성되었다. PBW는 하기와 같이 제조하였다: 500mL의 탈이온수에 34g의 인산이수소칼륨을 용해시켜 저장액을 제조하였다. 10N의 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.2로 조정한 후, 탈이온수로 희석시켜 정확하게 1ℓ 가 되도록 만들었다. 저장액을 필터 멸균시키고, 무균 병에 분배하고, 냉장시켰다. 1.25mL의 저장액을 1ℓ의 탈이온수에 가하여 PBW를 제조하고, 121℃에서 25분동안 스팀 멸균시켰다. 멸균시킨 후, 균일하게 하기 위하여 와류시킴으로써 용액을 혼합하였다. 100μL의 접종물을 20mL의 중화제 브로쓰에 가하여 유기체의 농도가 10-100 CFU/mL인 것을 수득함으로써 독성 대조군에 대해서도 수행하였다.

<548> 중화제 효능: 시험 샘플의 log 10 CFU/mL이 상응하는 다수의 대조군보다 0.3 log 이하로 작다면 중화 효과가 있는 것으로 간주될 것이다.

<549> 중화제 독성: 독성 대조군(TC: Toxicity Control)이 다수의 대조군보다 0.3 log 이하로 작다면 샘플링 용액은 비독성인 것으로 간주될 것이다.

<550> 항미생물성 효능 시험용 시험 유기체

<551> 본 분석법을 위한 시험 유기체는 메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), ATCC 33953 및 E. 콜라이, ATCC 11229였다. 밤새도록 성장한 플레이트로부터의 세균 콜로니를 인산염-완충수(PBW)중에 현탁시켜 초기 현탁액을 제조하였다. 0.5 맥파랜드 탁도 표준을 사용하여 대략 1.0×10^8 CFU/mL의 세포 밀도를 수득하였다.

<552> 항미생물성 효능 시험용 시험 재료

<553> 실온에서 실험실용 나이프 코팅기를 사용하여 10ml(250 μ m)의 균일한 두께로 본 분석법을 위한 샘플을 100 μ m 두께의 2축 방향으로 배향된 투명한, 70 wt-%의 이소프로판올의 위생형 폴리에스테르테레프탈레이트(PET) 필름상에 스프레드시켰다. 이러한 코팅된 샘플을 무균 페트리 디쉬에 놓고, 파라핀으로 밀봉하여 증발을 막고 청정도를 보존시켰다. 제제내의 기포는 가능한 최소화시켰다. 물과 같은 임의의 휘발성 용매를 함유하는 스프레드 샘플은 스프레드 후 24시간 이내에 사용하였다. 하기 섹션에서 기술되는 바와 같이, 70wt-%의 이소프로필 알코올(IPA: isopropyl alcohol)의 소독된 23mm 짜리 다이를 사용하여 동일한 PET 코팅된 필름으로부터 시험 샘플을 절단하였다. 시험시까지 샘플 디스크를 무균 페트리 디쉬에서 저장하였다.

<554> 중화 브로쓰: DE 브로쓰는 고체로서 구입한 데이 앵들 브로쓰였고, 이를 미시간주 디트로이트에 소재하는 디프코 레보라토리즈(Difco Laboratoris)로부터 얻은 설명서에 따라 재구성하였다. DE 브로쓰는 본 발명의 모든 살균제에 사용되되, 단, 트리클로산을 함유하는 실시예는 제외시켰다. 샘플링 용액(하기)을 사용하여 트리클로산을 함유하는 실시예를 중화시켰다.

<555> 샘플링 용액:

성분	농도 (g/ℓ)	구입처
트윈 80	90.0	시그마 알드리치
레시틴	10	피셔 사이언티픽 컴퍼니(fisher scientific company) (식물로부터 유래, 03376-250)
인산2수소칼륨	0.40	시그마 알드리치
인산수소2나트륨	10.1	시그마 알드리치
트리톤 X-100	1.0	시그마 알드리치
물	888.5	

<557> 항미생물성 효능 시험용 접종물 제조

<558> 인산염 완충수(PBW)를 사용하여 접종물을 일련으로 10,000배 희석시켜(10^{-4}) 농도가 $1-5 \times 10^4$ CFU/mL가 되도록 하였다. 시험 기간의 시작점 및 끝점에서 접종물 현탁액을 계수하였다. 최종 계수는 초기 계수의 0.1 log/mL였다. 각 디스크를 $10^{6.5}$ 내지 $10^{7.5}$ 개의 세균으로 접종시켰다.

<559> 항미생물 활성 측정:

<560> 먼저 중화를 확인한 후, 통상의 조건을 모의하고자 하는 시험관용 모델을 사용하여 샘플을 항미생물 활성에 대하여 시험하였다. 무균 기법 및 스팀 멸균 재료(단, 연고제 예외)의 사용으로 각 제제의 23mm 디스크를 70wt-% IPA-소독된 23mm 짜리 다이를 사용하여 절단하였다. 2개의 세균: 스탕필로코커스 아우레우스(MRSA 33953) 및 E. 콜라이 ATCC 11229에 대하여 시험하였다. 밤새도록 성장한 플레이트로부터의 세균 콜로니를 인산염-완충수(PBW)중에 현탁시켜 각각의 접종물을 제조하였다. 0.5 맥파랜드 탁도 표준을 사용하여 대략 1.0×10^8 CFU/mL의 세포 밀도를 수득하였다. 50 μ l의 접종물을 시험 연고제 표면에 신속하게 스폿팅하였다(8-12개의 작은 소적으로). 마지막 소적을 적용시킨 후, 세균이 특정 기간동안(예로서, 2.5 내지 10분) 연고제와 접촉한 상태로 남아 있도록 하였다. 노출 시간(세균이 조성물과 접촉하고 있는 시간) 말기에 접종시킨 디스크를 가온(36°C) 중화제 브로쓰(DE용 20mL 및 샘플링 용액용 100mL)내로 적하시키고, DE에 대하여 2분동안 활발하게 혼합하였다(VWR 보텍스 제니(Genie) 2를 사용하여 와류시킴). 중화제 브로쓰중에서 2개의 100배 희석액을 제조하고, 푸어 플레이트를 사용하여 세균을 계수하였다. 36°C에서 48시간 이하의 시간동안 플레이트를 인큐베이션시켰다. 콜로니 형성 단위(CFU)를 계수하였다.

<561> 각 플레이트에 대한 CFUs에 희석율을 곱하여 CFU/mL을 수득하고, log10 CFU/샘플로 전환시켰다. 이중 시험의

log10 CFU/샘플의 평균값을 구하고, log 10 감소를 산출하였다. 대조군(20mL의 가온 D/E 중화 브로쓰중 100 μ L의 접종물 또는 100mL의 샘플링 용액중 100 μ L 또는 100mL의 샘플링 용액중 100 μ L)의 log 10 세균 회수값으로부터 시험 재료의 log 10 세균 회수값을 감산하여 log 감소를 산출하였다.

<562> 본 발명의 조성물이 MRSA 및 E. 콜라이를 사멸시키는 능력에 대하여 2.5분 및 10분째 분석하였다. 비교에 의해 박트로반 나살(Bactroban Nasal) 연고제는 본 분석법에서 2.5분째에 실질적으로 상기의 MRSA 균주를 사멸시키지 못하는 것으로 나타났다. (로그 감소값은 0.030 내지 -0.040였다). 사실상, 박트로반 나살은 2시간동안 접촉시킨 후, 실질적으로는 사멸시키지 못한다. 본 발명의 조성물은 신속하게 미생물을 사멸시킬 수 있다는 점이 유의적인 잇점이 된다. 바람직한 조성물은 적어도 10분 후 1.5 log 감소, 더욱 바람직하게는, 적어도 10분 후 2 log 감소, 및 가장 바람직하게는, 적어도 10분 후 3 log 감소에 도달한다. 본 발명의 특히 바람직한 조성물은 2개의 시험 미생물중 적어도 하나에 대하여 2.5분 후 적어도 1.5 log 감소, 더욱 바람직하게는, 2.5분 후 적어도 2 log 감소, 및 가장 바람직하게는, 2.5분 후 적어도 3 log 감소에 도달한다. 가장 바람직한 제제는 시험 미생물, 양자 모두에 대하여 상기의 log 감소값에 도달한다.

<563> 내성 시험의 출현

<564> 30개의 MRSA 단리물 및 30개의 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA: Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*) 단리물의 각 배양물을 밤새도록 35℃ 대기하에 뮐러-헌톤 브로쓰(MHB: Mueller-Hinton broth)에서 배양하였다. 브로쓰중 세균은 15분동안 2,200분당 회전수(rpm)로 원심분리하여 농축시켰다. 폐(spent) 브로쓰는 버리고, 3개의 항미생물성 조성물(실시에 31(IPA), 32(IPA), 및 33(IPA))중 각 0.5 μ L/mL, 또는 0.125 μ g/mL의 무피로신 리튬 염(위스콘신주 밀워키에 소재하는 Sigma Aldrich)을 함유하는 새로운 MHB로 대체하였다. 배양물을 18시간동안 인큐베이터로 복귀시켰다. 인큐베이션시킨 후, 각각의 배양물을 다시 원심분리시키고, 세균 펠릿을 2개의 분취량으로 분할하였다. 이전 농도의 2배 농도로 새로운 항미생물성 조성물을 함유하는 MHB에 하나의 분취량을 재현탁시키고, 지속적인 노출을 위해 인큐베이터로 복귀시켰다.

<565> 나머지 하나의 분취량은 4 μ g/mL의 무피로신 또는 1,200 μ g/mL의 실시에 31(IPA) 또는 32(IPA) 또는 33(IPA)을 함유하는 2mL의 MHB와 함께 인큐베이션시켜 MRSA 및 MSSA에 대하여 선별하였다. 내성 스크린을 밤새도록 35℃ 대기하에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션시킨 후, 각각의 스크린을 새로운 MHB로 2차 배양하고, 4 내지 6시간 동안 인큐베이션시켰다. 스크린으로부터 회수된, 대수적으로 성장한 세균에 대하여 최소 저해 농도(MIC: Minimum inhibitory concentration) 시험을 실시하였다. 이러한 방법을 8일동안 반복하였다. 연속하여 8일간 노출시킨 후, 각각의 세균 펠릿을 자극성이 적은 MHB에 재현탁시키고, 밤새도록 인큐베이션시켰다. 일련의 계대 접종 전, 및 일련으로 계대접종하는 동안 매일 각각의 항미생물성 조성물 또는 무피로신의 MIC를 MIC₉₀(범위)로서 측정하였다.

<566> 점도 시험

<567> 하기 실시에(단, 지시한 것은 제외)에서는 모델 D 브룩필드 헬리오패쓰(Brookfield heliopath) 및 T 스핀들 B-F가 장착된 브룩필드(Brookfield) LVDV-I⁺ 점도계를 사용하여 23℃에서 주변 압력하에 점도를 측정하였다. 각각의 특정 샘플에 대한 스핀들 및 속도를 선택하여 점도계가 그의 중간 범위에서 작동될 수 있도록 하였다. AU 샘플을 측정하기 전 24시간동안 23℃에서 평형화시켰다. 바람직하게, 점도계 범위의 20-80% 사이, 및 더욱 바람직하게는, 범위의 30-70% 사이에 머무르면서 가능한 한 최저 속도를 점도로 취하였다. 모든 경우에 있어서, 벽 효과가 전혀 없도록 샘플의 크기 및 용기의 외형을 선택하였다. "벽 효과"란 점도값이 용기에 의해 영향을 받지 않고, 본질적으로는 무한정 큰 용기에서 측정된 점도값과 등가인 것을 의미한다. 이러한 이유에서 점도가 보다 낮은 샘플은 보다 큰 스핀들을 수용하기 위해 보다 큰 샘플 크기를 요구한다. 하기 표에는 다양한 샘플 점도에 대하여 바람직한 스핀들이 요약되어 있다.

샘플 점도	사용하기 위한 T 스핀들
1,000-100,000	B
1,000-200,000	C
5,000-500,000	D
10,000-1,250,000	E
500,000-3,000,000	F

<569> 각 샘플의 점도는 헬리오패스 어답터를 사용하여 가로지른 스핀들의 제1 경로상에서 달성된, 비교적 가장 안정한 가장 높은 관독치를 취하였다.

<570> 분산성 시험

<571> 본 방법에서는 조성물이 가온(37℃) 염수에서 상대적으로 용이하게 분산되는지를 측정하였다. 이러한 방법을 통해 본 샘플이 얼마나 잘 분산되는지를 반-정량적 측정치로서 수득한다. 대략 20mL의 물을 수용할 수 있는 유리 바이알에서 AU 실험을 수행하였다. 정성 및 정량적 측정치, 양자 모두를 사용하였다.

<572> 기준선:

<573> 테어드(tared) 바이알을 10mL의 염수(탈이온수중 0.90%의 NaCl)로 충전시켰다. 이를 밀봉하고, 30분동안 37℃의 수조에서 인큐베이션시켰다. 2회에 걸쳐 천천히 역전시킨 후, 염수를 배출시켰다. 최종 중량을 기록하였다. 이를 반복하고, 평균값을 기록하였다. 바이알은 약 0.26g의 염수를 보유하고 있다.

<574> 실시예 시험:

<575> 1 그램(1.0g)의 제제를 테어드 바이알 바닥에 놓고, 9mL의 37℃ 염수로 덮었다. 이를 밀봉하고, 37℃의 수조에 놓았다. 30분 후, 약 5초/역전의 사이클 기간으로 2회에 걸쳐 매우 천천히 바이알을 역전시켰다. 샘플이 분산되지 않고 남아 있다는 것을 입증하기 위하여 샘플을 육안으로 체크하였다. 외양을 기록하였다. 염수를 버리고 보유 주걱을 사용하여 덩어리당 임의의 분산되지 않고 보유하는 고체에 대하여 확인하였다. 주걱의 사용으로 분산되지 않은 임의의 샘플이 제거되지 않도록 주의하였다. 바이알의 중량을 측정하고, 남아있는 샘플의 최종량을 측정하였다. 하기 식에 따라 남아있는 샘플의 퍼센트를 측정하였다: (남아있는 샘플의 wt - 남아있는 염수의 wt (0.26))/1 * 100.

<576> 순 염수를 포함하는 것보다 시험 샘플을 포함하는 염수가 더 많이 배출된 경우에는 마이너스 수치도 가능하다. 100% 초과 수치는, 모두는 아니더라도 대부분의 샘플이 분산되지 않은 상태로 남아있고, 샘플이 팽창할 수 있거나, 다르게는 바이알내에서 염수를 보유할 수 있음을 지시한다.

<577> 표 1. 성분의 용어 해석

약칭 (선택적)	상표명	설명	공급처	주소
	AC 540	에틸렌-아크릴산 공중합체	얼라이드-시그널	뉴저지주 모리스타운 소재
	아아르라몰 E	PPG-15 스테아틸 에테르	유니퀴마	텔라웨어주 뉴캐슬 소재
LMDO	암모닉스 LMDO	라우르아미도프로필아민 /미리스타미도프로필아미노 옥시드	스테판 컴퍼니	일리노이주 노쓰필드 소재
	아리스토폴렉스 AVC	암모늄 아크릴로일디메틸 타우레이트/VP 공중합체	클라리언트 코포레이션	노스캐롤라이나주 샤롯데 소재
DOSS	에어로졸 OT-75	도쿠세이트 나트륨	사이텍 IND 인코퍼레이티드	뉴저지주 웨스트 패터슨 소재
DOSS	컴플리믹스	도쿠세이트 나트륨	사이텍 IND 인코퍼레이티드	뉴저지주 웨스트 패터슨 소재
	BE-22	베헤닐 알코올	M. 미셸 앤드 컴퍼니, 인코퍼레이티드	뉴저지주 뉴욕 소재
	염화벤즈알코올	염화벤즈알코올	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
	염화벤제토늄	염화벤제토늄	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재

	BPJJ 700	폴리에틸렌(100) 스테아릴 에테르	ICI 스페셜티 케미칼스	델라웨어주 월밍턴 소재
	캡멀 PG8	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	아비테크 코포레이션	위스콘신주 제인즈빌 소재

<579>

	캡멀 PG12	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	아비테크 코포레이션	위스콘신주 제인즈빌 소재
	카르보폴 941 NF	폴리아크릴산	BF 굿리치	오하이오주 클리블랜드 소재
PEG 400	카보왁스 400	프로에틸렌글리콜 400	다우/유니온 카바이드	코네티컷주 댄버리 소재
PEG 1450	카보왁스 1450	고분자(Higher MW) PEG 예: 1450	다우/유니온 카바이드	코네티컷주 댄버리 소재
PEG 3350	카보왁스 3350 플레이크 NF	고분자 PEG 예: 3350	다우/유니온 카바이드	코네티컷주 댄버리 소재
	카보왁스 WSR N 3000	400,000 MW PEG	다우/유니온 카바이드	코네티컷주 댄버리 소재
	센트로플렉스 F	레시틴	센트랄 소야	인디애나주 포트웨인 소재
	세라필 31	라우릴 락테이트 48%	ISP	일리노이주 롬바드 소재
	펠레몰 LL	라우릴 락테이트 75%	ISP	일리노이주 롬바드 소재
	세라필 494	이소세틸 스테아레이트	ISP	일리노이주 롬바드 소재
	세라신트 GMS	글리세릴 스테아레이트	ISP	일리노이주 롬바드 소재
	세틸 팔미테이트	세틸 팔미테이트	자케 인더스트리즈	뉴저지주 뉴어크 소재
CPC	염화세틸피리디늄	염화세틸피리디늄	시그마	미주리주 세인트 루이스 소재
CTAB	브롬화세틸트리 메틸암모늄	브롬화세틸트리 메틸암모늄	알드리치 케미칼	위스콘신주 밀워키 소재
	크로다포스 SG	PPG-5 세테트-10 인산염	크로다 인코퍼레이티드	뉴저지주 파시패니 소재
CHG	클로르헥시딘 글루코네이트	클로르헥시딘 글루코네이트 (로트별로 농도는 다양하다: 18.9%, 18.8%, 18.5%)	메드케 라보라토리즈	일리노이주 갈레나 소재

<580>

PHMB	코스모실 CQ 20%	폴리헥사메틸렌 바이구아나이드	ICI 아메리카스	델라웨어주 월밍턴 소재
	크로다몰 GTCC	글리세릴트리카프릴레이트/ 카프릴레이트	크로다	뉴저지주 파시패니 소재
DIPS	더몰 딥스	디이소프로필 세바케이트	알조	뉴저지주 세이어빌 소재

DGP LO+	디프로필렌 글리콜 LO+	디프로필렌 글리콜 99.5%	다우 케미칼 컴퍼니	미시간주 미들랜드 소재
DOSS	50% DOSS	PEG-400중 50% 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트	사이텍 인터스트리츠 인코퍼레이티드	뉴저지주 웨스트 패터슨 소재
	다우아놀 DB	디에틸렌 글리콜 부틸 에테르	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
EDTA	EDTA 이나트륨	에틸렌 디아민 테트라아세트산, 이나트륨	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
	핀솔브 TN	C ₁₂ -C ₁₅ 벤조에이트 에스테르	파이텍스, 인코퍼레이티드	노스캐롤라이나주 스펜서 소재
	글리세린 (글리세롤)	글리세린 (글리세롤)	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
	글리세린 에테르	C ₁₀ H ₂₃ 글리세린 에테르	실시에 83에 기술된 바와 같이 제조	
	헬스웰드	은 제올라이트	헬스웰드	코네티컷주 W. 하트퍼드 소재
	하이푸어 88	락트산 (88%)	푸라크 아메리카	일리노이주 링컨셔 소재
	하이푸어 90	락트산 (90%)	푸라크 아메리카	일리노이주 링컨셔 소재
	호스타푸르 사스 93G	나트륨 C14-C17 세크 알킬 설포네이트, 93% 고체	클라리언트 코포레이션	노스캐롤라이나주 샬럿 소재

<581>

	호스타푸르 사스 60	나트륨 C14-C17 세크 알킬 설포네이트, 60% 고체	클라리언트 코포레이션	노스캐롤라이나주 샬럿 소재
H ₂ O ₂	과산화수소	과산화수소 30.6%	알드리치 케미칼	위스콘신주 밀워키 소재
	인크로쿠아트 베헤닐 TMS	양이온성 유화 왁스	크로다	뉴저지주 파시패니 소재
	이루가산 DP300	트리클로산	시바	뉴욕주 태리타운 소재
IPA	이소프로필 알코올	이소프로판올, 시약 등급	VWR 인터내셔널	펜실베이니아주 웨스트 체스터 소재
IPP	이소프로필 팔미테이트	이소프로필 팔미테이트	시그마 알드리치	미주리주 세인트 루이스 소재
HPMC M CS	클루셀 M CS	하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	아쿠알론 디비전 오브 헤르쿨레스 인코퍼레이티드	델라웨어주 월밍턴 소재
HPMC M 파마	클루셀 M 파마	하이드록시프로필 셀룰로오스, 파마 등급	아쿠알론 디비전 오브 헤르쿨레스 인코퍼레이티드	델라웨어주 월밍턴 소재
	락트산(희석액)	락트산(DI수중의 10%)	하이푸어 88로부터 희석함	
	라우르산	라우르산	알드리치 케미칼	위스콘신주 밀워키 소재

GML	라우리시딘	글리세롤 모노라우레이트	메드케 라보라토리즈 인코퍼레이티드	일리노이주 갈레나 소재
	루롤 아사이	알킬 포스페이트	조지 A. 고울스톤	노쓰 캐롤라이나주 몬로 에 소재
	루트롤 F68 NF	폴록사머 188	BASF	뉴저지주 마운트 올리브 소재
	루트롤 L44 NF	폴록사머 124	BASF	뉴저지주 마운트 올리브 소재

<582>

M90G	M90G	메톡시 폴리에틸렌 글리콜 400 메타크릴레이트(E0 9mol)	신-나카무라 케미칼스	일본 와카야마 시티 소재
	맥캠 50-SB	라우르아미도프로필 하이드록시선타인 (코카미도프로필 하이드록시선타인)	맥인티레 그룹 리미티드	일리노이주 유니버시티 파크 소재
	말산	말산	알드리치 케니칼	위스콘신주 밀워키 소재
	만델산	만델산	시그마 알드리치	미주리주 세인트 루이스 소재
	황산마그네슘	MgSO ₄ 7H ₂ O	알드리치 케니칼	위스콘신주 밀워키 소재
	메틸 파라벤	메틸 파라벤	글렌 코포레이션	미네소타주 세인트폴 소재
	광유	광유 USP	패드도크 랩스	미네소타주 미니애폴리스 소재
PCMX	오타셉트	파라클로로메타크실레놀	론자/하피	뉴저지주 램지 소재
MPEG	PEG 475	폴리(에틸렌글리콜) 메틸 에테르 메타크릴레이트(MW475)	시그마 알드리치	미주리주 세인트 루이스 소재
	2-페녹시에탄올	2-페녹시에탄올	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
CDM	인지질 CDM	포스파티딜 PG-디모늄 클로라 이드	유니퀴마	뉴저지주 패터슨 소재
	피톨란	스쿠알란	바르네트 프로덕츠 코포레이션	뉴저지주 앵글우드 클리프 소재
	플루로닉 P-65	폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌의 비이온성의 2관능성 차단 공중합체	BASF 코포레이션	뉴저지주 마우트 올리브 소재

<583>

	플루로닉 F-68	폴록사머 188; 폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌의 혼합물; 비이온성의 계면활성제	BASF 코포레이션	뉴저지주 마우트 올리브 소재
	플루로닉 F-127	폴록사머 407; 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 차단 공중합체	BASF 코포레이션	뉴저지주 마우트 올리브 소재
	(유화) 중합체 GG	80/20 IOA/MPEG (IPP중 25% 중합체)	하기 기술하는 바와 같이 제조*	미네소타주 세인트폴 소재
	중합체 QQ	40/40/20 SMA/IOA/M90G (IPP중 25% 중합체)	하기 기술하는 바와 같이 제조*	미네소타주 세인트폴 소재
	폴라왁스	유화 왁스	크로다	뉴저지주 파시패니 소재
	폴리스텝 B12	나트륨 라우레트-4 설페이트	스테판 컴퍼니	일리노이주 노쓰필드 소재
PVPI	포비돈 요오드	포비돈 요오드 USP	인터내셔널 스페셜티 프로덕츠	뉴저지주 웨인 소재
PVP K90	폴리비닐피롤리돈 K90	2-피롤리돈, 1 에테닐-, 호모중합체	인터내셔널 스페셜티 프로덕츠	뉴저지주 웨인 소재
	프로필 파라벤	프로필 파라벤	KIC 케미칼스	뉴욕주 아몽크 소재
	프로필렌 글리콜	1,2 프로판디올	JT 베이커	뉴저지주 필츠버그 소재
	프로필렌 글리콜 모노카프레이트	프로필렌 글리콜 모노카프레이트	유니퀴마	뉴저지주 패터슨 소재
EHL	푸라솔브 EHL	2-에틸헥실 락테이트	푸라크 아메리카	일리노이주 링컨셔 소재
	리트 트리클로산	트리클로산	리타 코포레이션	일리노이주 크리스탈 레이트 소재

<584>

	리타프로 300	유화 왁스	리타 케미칼스	일리노이주 우드스탁 소재
SMA	로크틸 330	스테아릴 메타크릴레이트	롬 앤드 하스	펜실베이니아주 필라델피아 소재
DMAEMA Q	살케어 SC95	메타크릴로일옥시에틸 트리메틸 암모늄 클로라이드 호모중합체 (폴리쿼터늄 37)	엘라이드 콜로이즈 인코퍼레이티드	펜실베이니아주 서퍽 소재
	센시바 SC50	C8 글리세린 에테르	슈클케 & 미르 게엠베하	독일 노르더슈테트 소재
	질산은	질산은	알드리치	위스콘신주 밀워키 소재

Pet	스노우 화이트	백색 바셀린 USP	펜레코	펜실베이니아주 칸스 시티
NaOH 10N	수산화나트륨	10N NaOH	시그마 알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
NaOH 5N	수산화나트륨	5N NaOH	시그마 알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
	타르타르산	타르타르산	알드리치 케미칼	위스콘신주 밀워키 소재
	트윈 20	폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트; 폴리소르베이트 20	시그마 알드리치	위스콘신주 밀워키 소재
	백색 밀납	백색 밀납	어크로스 오가닉스	벨기에
	바조-67	2,2'-아조비스(2- 메틸부탄니트릴)	듀폰	델라웨어주 월명턴 소재
*유화 중합체 GG는 하기와 같은 방식으로 제조하였다. 이소옥틸 아크릴레이트(IOA, 21.6부), 및 MPEG(5.4부)[80/20 IOA/MPEG, 각각의 중량비]의 혼합물을, 바조 67 라디칼 개시제(0.081부)를 함유하는 에틸 아세테이트(33부)에 용해시켰다. 용액을 테플론-라인드 금속 마개로 봉한 플린트 유리병에 담고, 50시간동안 65℃에서 유지시켰다. 단량체 전환(105℃에서 건조시킬 때 손실에 의해 측정되는 고체의 퍼센트로 측정)은 본질적으로 50시간째에 완성되었다. 에틸 아세테이트 용액에 이소프로필 팔미테이트(IPP)를 첨가하고, 로타뱃(ROTOVAP) 증발기상에서 비등점이 낮은 에틸 아세테이트를 탈거시켜 IPP중 25중량%의 중합체 용액을 수득함으로써 용매를 교환하였다. *중합체 QQ는 하기 방식으로 제조하였다. SMA(10.8부), IOA(10.8부), 및 M90G(5.4부) [80/20, 각각의 중량비]의 혼합물을, 바조 67 라디칼 개시제(0.081부)를 함유하는 에틸 아세테이트(33부)에 용해시켰다. 단량체 전환(105℃에서 건조시킬 때 손실에 의해 측정되는 고체의 퍼센트로 측정)은 본질적으로 50시간째에 완성되었다. 에틸 아세테이트 용액에 이소프로필 팔미테이트(IPP)를 첨가하고, 로타뱃 증발기상에서 비등점이 낮은 에틸 아세테이트를 탈거시켜 IPP중 25중량%의 중합체 용액을 수득함으로써 용매를 교환하였다.				

<585>

실시예의 제조

<586>

대조군 실시예 C1 및 C2

<587>

항미생물성 제제를 함유하지 않는 각각의 대조군 조성물 250g을 각 실시예에 대한 표 2에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 카보왁스 1450 PEG가 제1 유리 용기내에서 용융될 때까지 오븐에서 가열하였다. 제2 유리 용기내의 글리세린, 카보왁스 400 및 에어로졸 OT-75 DOSS 또한 70℃까지 가열하였다. 제2 용기의 성분들을 제1 용기에 첨가하고, 손으로 휘젓어 혼합시키고, 70℃까지 재가열하였다. 조성물을 오븐으로부터 제거하고, 물러에서 혼합시키면서 적어도 대략적으로는 40℃까지 냉각시켰다.

<588>

실시예 1-6

<589>

250g의 항미생물성 조성물 각각을 표 2에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 각각의 항미생물 제제: PCMX, 이루가산 DP300(트리클로산), 라우르산, 또는 염화벤즈알코늄을 다른 성분들: 글리세린, 카보왁스 400 및 에어로졸 OT-75(또는 킴플리믹스)와 함께 유리 용기에서 배합하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 카보왁스 1450 PEG를 제2 유리 용기에 넣고, 그의 용점까지 가열시킨 후, 제1 용기에 첨가하였다. 이어서 조성물을 손으로 휘젓어 혼합시킨 후, 다시 70℃까지 재가열하였다. 물러상에서 조성물을 대략 40℃까지 냉각시킨 후, 자(jar)로 옮기고, 밀봉하였다.

<590>

대조군 샘플은 시험 유기체에 대해서 2.5분 경과 후에도 어떠한 항미생물성 효능도 나타내지 않았다. 친수성 담체중에서 제조된 실시예는 MRSA(그램 양성) 및 E. 콜라이(그램 음성) 세균, 양자 모두에 대하여 2.5분 경과 후 2.9 log 이상의 사멸을 나타내었다. 실시예 5에 락트산 증진제를 첨가한 경우, 실시예 4와 비교하였을 때 E. 콜라이에 대한 항미생물성 효능은 3.7 log 초과로 개선되었다. 실시예 5는 E. 콜라이의 완전한 사멸을 나타내었다. 실시예 3에서 현저히 감소된 농도의 트리클로산과 4급 암모늄 화합물(염화벤즈알코늄)의 배합물은 여전히 2.5분 경과 후 MRSA에 대하여 3.9 log로 사멸시키고, 2.5분 경과 후 E. 콜라이에 대하여 5.2 log로 사멸시켰다. 실시예 6은, 친수성 담체중의 알킬 카르복실산이 2.5분 이하의 시간 이내에 MRSA 및 E. 콜라이, 양자

모두에 대하여 완전히 사멸시킬 수 있음을 나타낸다.

<591>

표 2	실시에 번호							
	C1	C2	1	2	3	4	5	6
성분	성분양(w/w%)							
오타셉트(PCMX)	-	-	2.00	-	-	-	-	
2-페녹시에탄올	-	-	0.50	0.50	-	0.50	0.50	
이루가산 DP300	-	-	-	2.00	0.50	2.00	2.00	
염화벤즈알코늄	-	-	-	-	0.13	-	-	-
라우르산								3.00
하이푸어 88	-	-	-	-	-	-	1.00	1.00
카보왁스 400	61.78	60.96	59.00	59.00	58.00	59.22	58.79	58.79
카보왁스 1450	16.75	16.53	16.00	16.00	17.00	16.2	15.96	15.96
글리세린	21.47	21.18	20.50	20.5	20.00	20.75	20.42	20.42
에어로졸 OT-75	-	1.33	2.00	2.00	-	1.33	1.33	
컴플리믹스								1.00
플루로닉 P-65	-	-	-	-	4.37	-	0	
합계	100	100	100	100	100	100	100	100
항미생물성 효능 결과:								
2.5분 MRSA 시험 1	-0.8	-0.2	6.6*	3.3	3.4	6.8*	5.8	6.7*
2.5분 MRSA 시험 2	-0.8	-0.3	6.6*	2.6	4.3	6.8*	5.8	6.7*
평균	-0.8	-0.3	6.6*	2.9	3.9	6.8*	5.8	6.7*
2.5분 E.콜라이 시험 1	-0.5	0.1, 0.9	4.7	4.2	4.5	3.1	6.9*	7.0*
2.5분 E.콜라이 시험 2	-0.5	0.1, 0.7	4	4.1	5.9	3.3	6.9*	7.0*
평균	-0.5	0.5**	4.4	4.1	5.2	3.2	6.9*	7.0*
* 완전 사멸 ** 2 세트 결과 2개의 평균 10분째에는 MRSA 또는 E.콜라이에 대하여 어떤 시험도 실시하지 않았음.								

<592>

실시에 C3, C4, 7-11

<593>

항미생물 제제를 함유하지 않는 대조군 실시예 C3 및 C4 뿐만 아니라, 항미생물성 조성물 실시예 7-10을 각각 250g의 양으로(실시예 11은 100g의 양으로 제조하였다) 각 실시예에 대한 표 3에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 바셀린을 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 다른 성분들 모두를 제2 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃에서 가열하였다. 2개의 용기의 성분들을 함께 혼합하기 직전에 에어로졸 OT75(적용가능할 경우)를 먼저 제2 용기에 첨가하였다. 이어서, 고 전단 회전자/고정자 실버손(Silverson) 균질 화기를 사용하여 고속으로 1분간 모든 성분들의 혼합물을 혼합하였다. 조성물이 대략 40℃에서 응고하기 직전까지 방사류 임펠러와 함께 가스트(Gast) 오버헤드 공기 혼합기를 사용하여 저속으로 계속하여 혼합하였다. 조성물을 혼합기로부터 제거하고, 자에 붓고, 밀봉하였다.

<594>

실시예 7 및 8은 친수성 성분 및 계면활성제와 함께 소수성 담체를 갖는 조성물이다. 실시예 7은 2.5분째에 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 4.5 log 초과와 사멸 효능을 가졌고, 실시예 8은 10분째에 MRSA에 대하여 4 log 초과와 사멸 효능을 가졌다. 실시예 10은 추가의 알파하이드록시산 증진제를 포함하였고, 이는 2.5분 및 10분째 모두에서 MRSA에 대하여 항미생물성 효능을 개선시켰다. 실시예 C3 및 C4는 트리클로산을 함유하지 않는 조성물로서, 10분째에 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 2 log 미만의 사멸을 갖는 대조군이다.

<595> 실시예 12

<596> 표 3에도 나타난 실시예 12를 실시예 7-11과 동일한 방식으로 제조하되, 단, 가열하기 전에 이루가산 DP300(트리클로산)을 바셀린에 첨가하였다. 실시예 12는 글리세린(친수성) 성분은 함유하지 않았고, 2 log 사멸에 도달하지 못했다. 실시예 12와 유사한 조성을 갖는 실시예 8은 글리세린을 함유하고, 상기 언급한 바와 같이, 실시예 8은 10분째에 MRSA에 대하여 4 log 초과 사멸 효능을 가졌다.

<597>

표 3	실시예 번호							
	C3	C4	7	8	9	10	11	12
성분	성분양(w/w%)							
2-페녹시에탄올	0.5	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
이루가산 DP300	-	-	2	2	2	2	2	2
하이푸어 88	1	1	-	-	-	1	1	-
프로필렌 글리콜	-	-	-	-	-	-	20	-
글리세린	20	20	10	20	20	20	-	-
스노우 화이트	75.17	75.67	81.2	76.17	77.5	73.17	73.17	96.17
컴플리믹스(DOSS)	1.33	1.33	-	-	-	-	-	-
에어로졸 OT-75	-	-	1.3	1.33	-	1.33	1.33	1.33
플루로닉 P-65	2	2	5	-	-	2	2	-
물	-	-	-	-	-	-	-	-
합계	100	100	100	100	100	100	100	100
항미생물성 효능 결과:								
2.5분 MRSA 시험 1	0.8	1.6	4.2	-0.8	0	2.2	NT	-1.6
2.5분 MRSA 시험 2	0.7	1.8	4.8	0.5	-0.9	3.6	NT	-1.7
평균	0.8	1.7	4.5	-0.2	-0.5	2.9	NT	-1.6
2.5분 E.콜라이 시험 1	NT	NT	5.6	0.2	0.1	0.7	NT	0
2.5분 E.콜라이 시험 2	NT	NT	5.3	0.2	-0.2	1.3	NT	0
평균	-	-	5.5	0.2	-0.1	1	NT	0
10분 MRSA 시험 1	1.6	1.7	NT	4.9	0.3	4.6	NT	0.9
10분 MRSA 시험 2	1.4	1.7	NT	3.3	0.4	6.8	NT	0
평균	1.5	1.7	-	4.1	0.3	5.7	NT	0.5
10분 E.콜라이 시험 1	-0.7	-0.7	NT	0.9	0.4	1.2	NT	0.2
10분 E.콜라이 시험 2	-0.7	0.1	NT	1	0.3	1.1	NT	-0.4
평균	-0.7	-0.3	-	0.9	0.4	1.1	NT	-0.1
NT = 시험하지 않음								

<598> 실시예 13-17

<599> 250g의 항미생물성 조성물을 각 실시예에 대한 표 3 및 4에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 이루가산 DP300, 하이푸어 88(락트산) 및 글리세린을 제1 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 폴라왁스, 광유, 인크로쿠아트 베헤닐 TMS, 2-페녹시에탄올, 락트산, EDTA, 컴플리믹스, 에어로졸 OT-75 및 플루로닉 P-65을 제2 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 물을 제3 유리 용기중 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 이어서, 물을 제2 용기에 첨가하고, 고 전단 회전자/고정자 실버손 균질화기를 사용하여 고속으로 1분간 혼합하였다. 이어서, 제1 용기의 성분들을 제2 용기의 새로운 혼합물에 첨가하고, 고 전단 회전자/고정자 실버손 균질화기를 사용하여 고속으로 1분간 다시 혼합하였다. 물리상에서 조성물을 대략 40℃까지 냉각시켰다. 실시예 13은 10분째에 MRSA 또는 E. 콜라이에 대하여 2 log 사멸에 도달하지 못한, 트리클로산을 함유하는 수-중-유 유제이다. 그러나, 실시예 14에 나타난 바와 같이, 음이온 계면활성제(DOSS)를 첨가한 경우 10분째 MRSA에 대한 항미생물성 효능을 5.3 log까지 개선시켰다. 음이온 계면활성제(DOSS) 및 증진제(락트산) 양자 모두를

첨가한 경우에는 10분째 MRSA에 대한 실시예 15의 항미생물성 효능을 7 log 초과까지 개선시켰다. 실시예 16에서, 음이온 계면활성제의 부재하에서도 킬레이트제(EDTA, 14800 μ m)를 첨가한 경우에는 10분째 MRSA에 대한 항미생물성 효능을 4.7 log까지 개선시켰다. 실시예 17은 2-페녹시에탄올 증진제를 함유하지 않았고, 이는 10분째 MRSA 또는 E. 콜라이에 대하여 2 log 사멸에 도달하지 못했다.

<600>

표 4	실시예 번호				
	13	14	15	16	17
성분	성분량(w/w%)				
2-페녹시에탄올	0.50	0.50	0.50	0.50	-
이루가산 DP300	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
하이푸어 88(락트산)	-	-	1.00	-	-
EDTA 이나트륨	-	-	-	0.50	-
글리세린	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
폴라왁스	10.00	12.00	12.00	12.00	12.00
인크로쿠아트 베헤닐 TMS	3.00	-	-	-	-
광유	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
컴플리믹스 (DOSS)	-	-	-	1.00	1.00
에어로졸 OT-75 (DOSS)	-	1.33	1.33	-	-
물	59.50	59.17	58.17	59.00	60.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:					
2.5분 MRSA 시험 1	-0.4	0.4, 4.3 0.3	1.5	1.0	0.3
2.5분 MRSA 시험 2	-0.6	0.5, 2.9 0.3	2.4	1.94, 0.2	0.6
평균	-0.5	1.5***	1.9	1.1#	0.4
2.5분 E.콜라이 시험 1	0.3	0.2	0.0	1.0	0.6
2.5분 E.콜라이 시험 2	0.3	0.1	0.1	0.7	0.1
평균	0.3	0.2	0.0	0.8	0.4
10분 MRSA 시험 1	0.7	5.1	7.2	3.6	0.3
10분 MRSA 시험 2	1.4	5.5	7.2	5.8	0.8
평균	1.1	5.3	7.2	4.7	0.5
10분 E.콜라이 시험 1	-0.5	0.6	2.8	0.9	NT
10분 E.콜라이 시험 2	0.2	-0.5	2.9	0.9	NT
평균	-0.2	0.0	2.9	0.9	-
*** 3 세트 2개의 평균					
# 결과 3개의 평균					

<601>

대조군 실시예 C5-C6

<602>

항미생물 제제를 함유하지 않는, 250g의 대조군 조성물 각각을 각 실시예에 대한 표 5에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 카보왁스 1450 PEG가 제1 유리 용기내에서 용융될 때까지 오븐에서 가열하였다. 제2 유리 용기내의 글리세린, 카보왁스 400 및 에어로졸 OT-75 DOSS 또한 70℃까지 가열하였다. 제2 용기의 성분들을 제1 용기에 첨가하고, 손으로 휘젓어 혼합시키고, 70℃까지 재가열하였다. 조성물을 오븐으로부터 제거하고, 롤러에서 혼합시키면서 적어도 대략적으로는 40℃까지 냉각시켰다.

<603>

실시예 18-26

<604> 125g의 항미생물성 조성물을 표 5 및 6에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 실시예 18-23의 경우, 살균 성분: 은 제올라이트, 인지질 CDM, 이루가산 DP300, 염화벤제토늄, 또는 염화벤즈알코늄을 플루로닉 P-65 및 글리세린과 제1 유리 용기에서 배합하고, 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 카보왁스 1450을 분리된 용기에서 용점까지 가열한 후, 남아있는 성분들과 함께 제1 용기에 첨가하고, 손으로 휘젓어 혼합시키고, 오븐에서 70℃까지 재가열하였다. 조성물을 오븐으로부터 제거하고, 물러상에서 혼합시키면서, 대략 40℃까지 냉각시킨 후, 자로 옮기고, 밀봉하였다. PHMB를 함유하는 실시예 24-25, 및 CHG를 함유하는 실시예 26은 상기와 같이 제조되되, 단, 초기에 가열할 필요는 없고, 모든 다른 성분들을 배합한 후, 이들 살균제를 첨가하는 것을 예외로 하였다.

<605> 실시예 18-26은 PEG 화합물 및 글리세린 혼합물을 함유하는 친수성 담체를 포함하였다. 실시예 18 및 19는 인지질 CDM, 항미생물성 4급 암모늄 화합물을 혼입하였다. 실시예 18의 경우 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대한 항미생물성 효능은 2.5분째 3 log 초과였다. 추가로 실시예 19는 증진제로서 EDTA를 혼입하였다. 이러한 증진제의 음이온성 성질에도 불구하고, 이는 4급 암모늄 화합물의 항미생물성 효능을 증가시켰다. 실시예 19는 2.5분째 3.9 log MRSA, 및 E. 콜라이에 대하여 7.1 log(완전 사멸)로 사멸시켰다. 실시예 20 및 23은 각각 항미생물성 4급 암모늄 화합물 염화벤제토늄 및 염화벤즈알코늄을 함유하였다. 이들 조성물은 2.5분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 2 log 초과와 사멸을 나타내었다. 실시예 22는 양자 모두 상대적으로 저농도인 4급 암모늄 화합물(염화벤즈알코늄) 및 페놀성 살균제(트리클로산)의 배합물을 사용하였고, 이는 2.5분간의 노출 후, MRSA에 대하여 3.9 log 사멸 및 E. 콜라이에 대하여 5.2 log 사멸을 나타내었다. 실시예 21은 은/제올라이트 복합체(헬스웰드)를 사용하였다. 조성물은 2.5분간의 노출 후, MRSA 또는 E. 콜라이에 대하여 2 log 사멸에 도달하지 못했는데, 이는 가능하게는 은이 충분할 정도로 신속하게 유리되지 못했기 때문이다. 대조적으로, 질산은을 사용하는 실시예 27(하기)은 2.5분간의 노출 후, MRSA에 대하여 6.3 log 사멸, 및 E. 콜라이에 대하여 4.8 log 사멸을 나타내었다. 실시예 24 및 25는 각각 0.2 및 5%의 PHMB를 사용하였다. 이들 조성물은 10분간의 노출 후, MRSA에 대하여 완전 사멸(6.8 log) 및 E. 콜라이에 대하여 4.8 log 사멸을 나타내었다. 실시예 26은 1.9% 중 CHG(18.9% 용액 x 10.4 w/w% = 1.9%)을 혼입하였고, 이 조성물은 2.5분간의 노출 후, 3.1 log MRSA 및 6.1 log E. 콜라이로 사멸시켰다.

<606> 실시예 27

<607> 250g의 항미생물성 조성물을 표 6에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 카보왁스 1450을 유리 용기중 오븐에서 용점(대략 65℃)까지 예비가열시켰다. 질산은을 제외한 다른 성분들 모두를 카보왁스 1450과 배합하고, 손으로 휘젓어 혼합하였다. 조성물을 대략적으로는 50℃까지 냉각시킨 후, 질산은을 첨가하였다. 용액을 추가로 대략 40℃까지 냉각시킨 후, 이를 빛이 차단되는 저장 자로 옮겼다.

<608>

표 5	실시예 번호							
	C5	C6	18	19	20	21	22	23
성분	성분량(w/w%)							
헬스웰드	-	-	-	-	-	3.00	-	-
인지질 CDM	-	-	3.00	3.00	-	-	-	-
2-페녹시에탄올	-	-	-	-	0.50	-	-	-
이루가산 DP300	-	-	-	-	-	-	0.50	-
염화벤제토늄	-	-	-	-	0.30	-	-	-
염화벤즈알코늄	-	-	-	-	-	-	0.13	2.50
EDTA	-	-	-	0.50	-	-	-	-
카보왁스 400	61.78	60.96	59.00	58.50	59.00	57.00	58.00	59.00
카보왁스 1450	16.75	16.53	16.00	16.00	17.20	15.00	17.00	16.00
글리세린	21.47	21.18	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.50
플루로닉 P-65	-	-	2.00	2.00	3.00	5.00	4.40	2.00
에어로졸 OT-75	-	1.33	-	-	-	-	-	-
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:								
2.5분 MRSA 시험 1	-0.8	-0.2	3.2	3.9	2.1	0.0	3.4	6.6
2.5분 MRSA 시험 2	-0.8	-0.3	3.2	3.8	2.2	0.1	4.3	5.6

평균	-0.8	-0.3	3.2	3.9	2.1	0.0	3.9	6.1
2.5분 E.콜라이 시험 1	-0.5	0.1, 0.9	3.5	7.1*	4.8	0.5	4.5	5.0
2.5분 E.콜라이 시험 2	-0.5	0.1, 0.9	4.3	7.1*	5.0	0.2	5.9	5.4
평균	-0.5	0.5**	3.9	7.1*	4.9	0.3	5.2	5.2
10분 MRSA 시험 1	NT	NT	NT	NT	NT	1.5	NT	NT
10분 MRSA 시험 2	NT	NT	NT	NT	NT	0.6	NT	NT
평균	-	-	-	-	-	1.1	-	-
10분 E.콜라이 시험 1	NT	NT	NT	NT	NT	0.1	NT	NT
10분 E.콜라이 시험 2	NT	NT	NT	NT	NT	0.2	NT	NT
평균	-	-	-	-	-	0.2	-	-
*완전 사멸								
** 2 세트 결과 2개의 평균								

<609>

표 6	실시에 번호			
	24	25	26	27
	성분양(w/w%)			
질산은		-	-	0.50
PHMB(코스모실 CQ 20%)	0.20	5.00	-	-
CHG 18.5%	-	-	10.42	-
카보왁스 400	58.19	57.00	55.34	58.55
카보왁스 1450	16.56	15.00	15.01	15.41
글리세린	20.06	18.00	19.23	20.54
플루로닉 P-65	5.00	5.00	-	5.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:				
2.5분 MRSA 시험 1	1.2	2.1	3.0	5.8
2.5분 MRSA 시험 2	1.4	1.1	3.1	6.8
평균	1.3	1.6	3.1	6.3
2.5분 E.콜라이 시험 1	2.5	2.5	7.1	3.9
2.5분 E.콜라이 시험 2	2.1	4.1	5.1	5.8
평균	2.3	3.3	6.1	4.8
10분 MRSA 시험 1	6.8*	6.8*	NT	NT
10분 MRSA 시험 2	6.8*	6.8*	NT	NT
평균	6.8*	6.8*	-	-
10분 E.콜라이 시험 1	4.5	4.4	NT	NT
10분 E.콜라이 시험 2	5.1	5.5	NT	NT
평균	4.8	4.9	-	-
*완전 사멸				

<610>

실시에 28-31

<611>

120g의 항미생물성 조성물 각각을 각 실시에에 대한 표 7에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 바셀린을 제 1 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 모든 다른 성분들을 제2 유리 용기에 첨가하고,

오븐에서 대략 70℃에서 가열하였다. 이어서, 제2 용기내 내용물들의 혼합물을 제1 용기에 첨가한 후, 추가로 고 전단 회전자/고정자 실버손 균질화기를 사용하여 고속으로 1분간 혼합하였다. 조성물이 대략 40℃에서 응고하기 직전까지 방사류 임펠러와 함께 가스트 오버헤드 공기 혼합기를 사용하여 저속으로 계속하여 혼합하였다. 조성물을 혼합기로부터 제거하고, 자에 붓고, 밀봉하였다.

<612> 실시예 28-31을 소수성 담체중에서 제조하였다. 실시예 28은 살균제로서 CHG를, 친수성 성분으로서 글리세린을 혼입하였고, 2.5분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 각각 4.4 및 7.1 log 사멸에 도달하였다. 실시예 29 및 30은 살균제로서 인지질 CDM을, 친수성 성분으로서 글리세린을 혼입하였다. 실시예 29은 추가로 계면활성제, 플루로닉 P-65를 혼입하였다. 실시예 29의 항미생물성 효능은 MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 각각 4.2 log 및 2.9 log 사멸을 나타내었다. 실시예 30의 항미생물성 효능은 MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 각각 5.7 log 및 6.3 log를 나타내었다.

<613> 실시예 32-33

<614> 표 7에도 나타난 실시예 32-33를 실시예 28-31과 동일한 방식으로 제조하되, 단, 가열하기 전에 염화벤즈알코늄을 바셀린에 첨가하였다. 실시예 28-33은 소수성 담체로서 바셀린을 사용하였다.

<615> 친수성 성분으로서 글리세린을 혼입하고 있는 실시예 32는 2.5분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 완전 사멸에 도달하였다. 친수성 성분을 혼입하고 있지 않은 실시예 33은 2.5분간의 노출 후, MRSA 또는 E. 콜라이 어떤 것에 대해서도 2 log 사멸에 도달하지 못했다.

<616>

표 7	실시예 번호					
	28	29	30	31	32	33
성분	성분량(w/w%)					
인지질 CDM	-	3.00	3.00	3.00	-	-
염화벤즈알코늄	-	-	-	-	2.50	2.50
CHG 18.5%	11.11	-	-	-	-	-
글리세린	16.00	25.00	25.00	-	25.00	-
스노우 화이트	67.90	70.00	72.00	95.00	70.50	95.50
플루로닉 P-65	5.00	2.00	-	2.00	2.00	2.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:						
2.5분 MRSA 시험 1	4.2	4.6	4.8	0.6	6.7*	1.9
2.5분 MRSA 시험 2	4.5	3.7	6.6	0.8	6.7*	1.7
평균	4.4	4.2	5.7	0.7	6.7*	1.8
2.5분 E.콜라이 시험 1	7.1*	2.5, 2.6	5.7	0.7	6.7*	0.7
2.5분 E.콜라이 시험 2	7.1*	3.5, 3.0	7.0	0.9	6.7*	1.4
평균	7.1*	2.9**	6.3	0.8	6.7*	1.1
10분째에는 MRSA 또는 E.콜라이에 대하여 어떤 항미생물성 효능 시험도 실시하지 않았음.						
* 완전 사멸						
** 2 세트 결과 2개의 평균						

<617> 실시예 C7, C8 및 34-35

<618> 살균제 및 CHG 항미생물성 조성물을 함유하지 않는 대조군 실시예 C7 및 C8, 실시예 34 및 35를 250g의 양으로 각 실시예에 대하여 표 8에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 바셀린을 소수성 담체로서 사용하고, 제1 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 모든 다른 성분들을 제2 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃에서 가열하였다. 이어서, 제2 용기내 내용물들의 혼합물을 제1 용기에 첨가한 후, 추가로 고 전단 회전자/고정자 실버손 균질화기를 사용하여 고속으로 1분간 혼합하였다. 조성물이 대략 40℃에서 응고하기 직전까지 방사류 임펠러와 함께 가스트 오버헤드 공기 혼합기를 사용하여 저속으로 계속하여 혼합하였다. 조성물을 혼합기로부터 제거하고, 자에 붓고, 밀봉하였다.

<619> 실시예 34 및 35는 살균제 성분으로서 CHG를 사용하였다. CHG는 물중의 용액으로서 혼입되었음에 주의한다. 실

시에 C7 및 C8은 담체 대조군이였다. 실시예 34는 2.5분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 각각 2.5 log 사멸 및 4.8 log 사멸을 가졌다.

<620> 실시예 36-38

<621> 120g의 향미생물성 조성물은 표 8에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 바셀린을 제1 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 단, CHG를 제외한, 모든 다른 성분들을 제2 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 50℃에서 가열하였다. 용기를 손으로 휘젓어 혼합시키면서, 제2 용기의 성분들을 제1 용기에 첨가하였다. 이어서, CHG를 첨가하고, 혼합물을 손으로 휘젓어 혼합하였다.

<622> 살균제 성분인 CHG는 물중의 용액으로서 혼입되었음에 주의한다. 락트산/프로필 파라벤 및 다우아놀 에테르를 포함하는 수개의 증진제를 평가하였다. 실시예 36-38, 3개 모두는 10분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 적어도 2.5 log 사멸에 도달하였다.

<623>

표 8	실시예 번호						
	C7	C8	34	35	36	37	38
성분	성분양(w/w%)						
CHG 18.5%	-	-	11.11	10.58	10.58	10.60	10.60
글리세린	-	20.00	20.00	-	20.00	20.00	20.00
프로필렌 글리콜	20.00	-	-	-	-	-	-
스노우 화이트	78.00	78.00	66.89	87.40	67.02	62.40	57.40
플루로닉 P-65	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
하이퍼 88	-	-	-	-	0.20	-	-
프로필렌 파라벤	-	-	-	-	0.20	-	-
다우아놀 DB	-	-	-	-	-	5.00	10.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.00	100.00	100.00
향미생물성 효능 결과:							
2.5분 MRSA 시험 1	1.6	-0.1	2.6	NT	2.0	NT	NT
2.5분 MRSA 시험 2	1.8	-0.1	2.4	NT	2.5	NT	NT
평균	1.7	-0.1	2.5	-	2.2	-	-
2.5분 E.콜라이 시험 1	NT	-0.1	5.0	NT	NT	NT	NT
2.5분 E.콜라이 시험 2	NT	-0.1	4.5	NT	NT	NT	NT
평균	-	-0.1	4.8	-	-	-	-
10분 MRSA 시험 1	NT	NT	NT	3.6	3.7	3.1	2.3
10분 MRSA 시험 2	NT	NT	NT	3.3	3.0	3.0	2.4
평균	-	-	-	3.5	3.3	3.1	2.3
10분 E.콜라이 시험 1	NT	NT	NT	NT	3.9	2.9	2.5
10분 E.콜라이 시험 2	NT	NT	NT	NT	2.4	2.9	2.6
평균	-	-	-	-	3.2	2.9	2.6

<624> 실시예 C9, 39-43

<625> 살균제를 함유하지 않는 대조군 실시예 C9, 및 120g의 향미생물성 조성물의 실시예 각각은 표 9에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 물, 글리세린 및 루콜 아사이를 유리 용기에 첨가하고, 오븐에서 대략 70℃까지 가열하였다. 실시예 39 및 42-43는 수산화나트륨을 사용하여 대략 4.5가 되도록 pH를 조정하였다. 남아있는 성분들 모두를 제2 유리 용기에 첨가하고, 손으로 휘젓고, 오븐에서 대략 110℃까지 가열하였다. 이어서, 제1 용기의 성분들을 제2 용기에 첨가한 후, 고 전단 회전자/고정자 실버손 균질화기를 사용하여 고속으로 대략 1-2분간 혼합하였다. 각각의 조성물을 스틱조에 넣고, 방사류 임펠러와 함께 가스트 오버헤드 공기 혼합기를 사용하여 지속적으로 혼합하였다. 실시예 39-43의 경우에는, 이어서, CHG를 첨가한 후, 다시 실버손 균질화기를 사용하여

고속 전단에 의해 대략 1-2분간 혼합하였다. 가스트 오버헤드 공기 혼합기를 사용하여 조성물이 40℃ 미만이 될 때까지 계속하여 혼합하였다.

<626>

이들 실시예는 유증수 유제였다. 음이온성 인산염 계면활성제(루롤 아사이)를 혼입하고 있는 실시예 41-43 모두는 시험 유기체중 하나에 대하여 적어도 3 log 사멸에 도달하였다. 실시예 42 및 43은 추가로 락트산을 혼입하였고, 스탕필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*)에 대하여 6 log 초과 사멸에 도달하였다.

<627>

표 9	실시예 번호					
	C9	39	40	41	42	43
성분	성분량(w/w%)					
CHG 18.5%	-	10.64	10.64	10.64	15.93	15.92
크로다물 GTCC	-	-	-	-	34.93	34.92
유화 중합체 GG	14.00	14.00	14.00	14.00	-	-
중합체 QQ	-	-	-	-	13.97	13.97
글리세린	-	-	20.00	20.00	-	-
AC540	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
아르라물 E	-	-	3.00	3.00	2.99	2.99
더몰 덤스	35.00	35.00	35.00	35.00	-	-
루롤 아사이	-	-	-	2.00	2.00	2.00
하이푸어 88	-	1.00	-	-	-	-
물중 락트산 10%	-	-	-	-	0.21	0.24
플루로닉 P-65	-	-	-	-	1.00	1.00
물	49.50	37.86	15.86	13.86	27.48	27.48
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:						
2.5분 MRSA 시험 1	0.0	0.0	0.6	1.3	NT	NT
2.5분 MRSA 시험 2	-0.2	-0.1	0.6	1.1	NT	NT
평균	-0.1	0.0	0.6	1.2	-	-
10분 MRSA 시험 1	0.3	1.7	0.8	1.7	NT	NT
10분 MRSA 시험 2	0.3	2.1	0.8	1.6	NT	NT
평균	0.3	1.9	0.8	1.7	-	-
10분 E.콜라이 시험 1	0.2	0.2	1.6	2.4	NT	NT
10분 E.콜라이 시험 2	0.7	0.3	1.6	3.9	NT	NT
평균	0.4	0.2	1.6	3.2	-	-
10분 스탕필로코커스 에피더미디스 시험 1	NT	NT	NT	NT	5.5	6.8*
10분 스탕필로코커스 에피더미디스 시험 2	NT	NT	NT	NT	6.8	6.8*
평균	-	-	-	-	6.2	6.8*
2.5분째에는 E. 콜라이 시험을 실시하지 않았음.						
* 완전 사멸						

<628>

실시예 44-49

<629>

250g의 항미생물성 조성물 각각을 표 10에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 폴라왁스, 광유, 인크로쿠아 트 베헤닐 TMS 및 센트로플렉스 F 혼합물을 제1 용기에 첨가하고, 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 물을 분리된

용기에서 70℃까지 가열하였다. 물을 제1 용기에 첨가하고, 최종적으로는 CHG 또는 코스모실 CQ도 첨가하였다. 각각의 조성물을 고 전단 회전자/고정자 실버슨 균질화기를 사용하여 고속으로 1분간 혼합하였다.

<630> 이들 실시예는 살균제로서 CHG 또는 PHMB를 포함하는 수중유 유제였다. 레시틴을 혼입하고 있지 않은 실시예 44는 2.5분째 MRSA 및 E. 콜라이에 대하여 6.7 및 7 log 사멸에 도달하였다. 실시예 45(2%의 총 CHG)는 레시틴을 혼입하였다. 레시틴은 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대한 효능을 현저하게 감소시키면서 부분적으로 CHG를 불활성화시켰다. 실시예 47(단지 0.1%의 총 CHG)은 CHG의 수준이 낮음에도 불구하고, 10분간의 노출 후, 2.5 log의 E. 콜라이를 사멸시킬 수 있었다. 실시예 48은, 단, 레시틴을 함유한다는 것을 제외하면, 실시예 47과 매우 유사하였다. 본질적으로 항미생물성 효능이 없었다는 것으로 지시되는 바와 같이, 그리고 추가로는 정치 후 샘플내 대량의 세균 성장이 관찰되는 바, CHG는 레시틴에 의해 뚜렷히 중화되었다. 샘플을 의도적으로 접종하지 않았다. 실시예 49는 상승된 수준의 CHG(0.5%의 총 CHG)를 가졌지만, 레시틴이 존재하였기 때문에 시험 유기체에 대하여 여전히 0.5 log 미만의 사멸을 가졌다.

표 10	실시예 번호					
	44	45	46	47	48	49
성분	성분량(w/w%)					
PHMB (코스모실 CQ 20%)	-	-	10.00	-	-	-
CHG 18.5%	11.11	11.11	-	0.53	0.50	2.50
폴라왁스	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
인크로쿠아트 베헤닐 TMS	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
광유	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
센트로플렉스 F	-	4.00	-	-	4.00	4.00
물	70.89	66.89	72.00	81.47	77.50	75.50
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:						
2.5분 MRSA 시험 1	6.7*	4.1	5.6, 4.2	0.8	0.8	0.5
2.5분 MRSA 시험 2	6.7*	4.3	6.6, 5.3	0.8	0.3	0.1
평균	6.7*	4.2	5.4	0.8	0.5	0.3
2.5분 E.콜라이 시험 1	7.0*	3.0	5.2	NT	NT	0.4
2.5분 E.콜라이 시험 2	7.0*	2.9	5.8	NT	NT	0.4
평균	7.0*	2.9	5.5	-	-	0.4
10분 MRSA 시험 1	NT	NT	6.8	1.3	NT	NT
10분 MRSA 시험 2	NT	NT	5.2	1.4	NT	NT
평균	-	-	6.0	1.4	-	-
10분 E.콜라이 시험 1	NT	NT	NT	2.5	NT	0.4
10분 E.콜라이 시험 2	NT	NT	NT	2.5	NT	0.2
평균	-	-	-	2.5	-	0.3
* 완전 사멸						

<632> 실시예 C10, 50

<633> 대조군 실시예 C10 및 항미생물성 조성물 실시예 50을 250g의 양으로 표 11에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 염화벤제토늄(오직 실시예 50만)을 세라필 494와 함께 용기내에서 배합하고, 오븐에서 대략 80℃까지 가열하였다. 플루로닉 P-65 및 AC 540을 용기에 첨가하고, 간단히 손으로 휘젓고, 이어서, 추가로 오븐에서 대략 110℃까지 가열하였다. 조성물을 오븐으로부터 제거하고, 손으로 휘젓고, 교반시키지 않고 냉각시켰다.

<634> 실시예 50은 소수성 담체로서 세라필 494를 사용하였고, 2.5 및 10분째 MRSA에 대하여 완전 사멸에 도달하였고,

10분간의 노출 후, E. 콜라이에 대해서는 4.4 log 사멸에 도달하였다.

<635>

표 11	실시에 번호	
	C10	50
성분	성분량(w/w%)	
염화벤제토늄	-	4.00
AC540	6.00	6.00
플루로닉 P-65	2.00	2.00
세라필 494	92.00	88.00
합계	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과:		
2.5분 MRSA 시험 1	-0.1	6.4*
2.5분 MRSA 시험 2	-0.1	6.4*
평균	-0.1	6.4*
10분 MRSA 시험 1	-0.1	6.4*
10분 MRSA 시험 2	0.1	6.4*
평균	0.0	6.4*
10분 E.콜라이 시험 1	0.7	1.9
10분 E.콜라이 시험 2	0.5	6.9
평균	0.6	4.4
2.5분째에는 E.콜라이 시험을 실시하지 않았음.		
* 완전 사멸		

<636>

실시에 51-52

<637>

100g의 항미생물성 조성물을 표 12에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 포비돈-요오드 USP를 유리 용기중에서 글리세린에 첨가하고, 간단하게는 용해될 때까지 오븐에서 70℃까지 가열하였다. 카보왁스 400 및 카보왁스 1450을 비이커에 첨가하고, 손으로 휘젓어 혼합시키고, 오븐에서 70℃까지 재가열시켜 PEG 1450을 용융시켰다. 조성물을 오븐으로부터 제거하고, 롤러상에서 혼합시키면서, 대략 40℃까지 냉각시킨 후, 자로 옮기고, 밀봉하였다.

<638>

표 12	실시에 번호	
	51	52
성분	성분량(w/w%)	
CHG 18.5%	-	-
포비돈-요오드 USP(PVPI)	5.0	5.0
하이푸어 90%	-	1.0
카보왁스 400	58.65	-
카보왁스 1450	15.90	-
글리세린	20.45	-
프로필렌 글리콜	-	90.0
PVP K90	-	4.0
합계	100.0	100.0
돼지 요도에 미치는 항미생물성 효능 결과:		
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #1	1.8	2.3
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #2	1.7	1.6
평균 시험 결과 log 감소	1.7	1.9
접종물	5.95	5.95

<639> 실시예 53

<640> 91g의 향미생물성 조성물을 표 13에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 라우리시딘, 백색 바셀린, 핀솔브 TN, 에어로졸 OT, 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트를 배합하고, 모든 성분들이 용해되고, 혼합물이 투명해질 때까지 교반시킴으로써 계속적으로 혼합시키면서 열판상의 유리 베צל에서 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 대략 55℃까지 냉각시키고, 남아있는 성분: 글리세린, 트리클로산, 메틸 파라벤 및 물을 개별적으로 첨가하였다. 농후한 윤활성 연고제가 형성되도록 냉각시키면서 계속하여 조성물을 교반시켰다.

<641> 실시예 54

<642> 대략 100g의 향미생물성 조성물을 표 13에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 모든 성분들을 배합하고, 80℃까지 가열하였다. 연고제가 형성되도록 교반시키면서 제제를 냉각시키고, 이를 유리 자에 부었다. 추가로 냉각시킬 경우, 연고제의 점성은 더욱 커졌다.

<643> 실시예 55

<644> 대략 49g의 향미생물성 조성물을 표 13에 제시한 성분들을 사용하여 제조하였다. 모든 성분들을 배합하고, 투명한 액체가 형성되도록 60℃까지 가열하였다. 교반시키면서 제제를 40℃까지 냉각시키고, 이를 유리 자에 부었다. 추가로 냉각시킬 경우, 연고제는 고형화되어 백색의 친수성 연고제가 형성되었다.

표 13	실시예 번호		
	53	54	55
성분	성분량(w/w%)		
이루가산(트리클로산)	1.61	1.06	0.95
라우리시딘	5.50	9.98	1.58
2-페녹시에탄	-	-	1.09
카보왁스(PEG) 400	-	-	51.95
카보왁스(PEG) 3350	-	-	31.93
글리세린 USP	19.96	-	-
핀솔브 TN, C12-C15 알킬 벤조에이트	4.36	-	-
메틸 파라벤	0.14	-	-
세틸 팔미테이트	-	0.79	-
스쿠알란	-	0.70	-
베헤닐 알코올	-	1.64	-
루트롤 F68 NF	-	-	2.99
루트롤 L44 NF	-	-	5.09
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	3.48	9.91	4.06
프로필렌 글리콜 USP	-	2.60	-
스노우 화이트 바셀린	55.54	72.61	-
에어로졸 OT-75(DOSS)	1.09	0.72	0.38
물	8.32	-	-
합계	100.0	100.0	100.0
돼지 요도에 미치는 향미생물성 효능 결과:			
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #1	5.81*	5.81*	5.81*
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #2	5.81*	5.81*	5.81*
평균 시험 결과 log 감소	5.81	5.81	5.81
접종물	5.81	5.81	5.81
* 완전 사멸			

<646> 실시예 56-59, 62-66

<647> 수성 실시예 56-59, 및 62-66은 100g의 양으로 표 14 및 15에 열거한 성분들을 사용하여 제조하였다. 물 및 임

의의 계면활성제(컴플리믹스 DOSS 및/또는 플루로닉 F68)를 함께 혼합한 후, 임의의 친수성 성분(글리세린 및 디프로필렌 글리콜)이 존재할 경우, 이를 첨가하였다. 이 혼합물에 중합성 농후제(클루셀 M CS, 카보왁스, 살케어 SC95, 카르보폴 941 NF, 또는 아리스토폴렉스 AVC)를 첨가하였다. 일단 중합성 농후제가 용해되면 증진제(락트산 또는 EDTA)를 가한 후, 살균제 성분(라우리시딘, 클로르헥시딘, 포비돈-요오드, 과산화수소 또는 트리클로산)을 첨가하고, 조성물을 잘 혼합하였다.

<648> 실시예 60 및 61

<649> 수성 실시예 60 및 61은 100g의 양으로 표 14로부터의 성분들을 사용하여 제조하였다. 실시예 양자 모두에서는 트리클로산을 디프로필렌 글리콜에 예비용해시키고, 75℃까지 가열하였다. 다른 성분들 모두를 분리된 용기에서 배합하고, 수산화나트륨을 사용하여 pH를 대략 7로 중화시키고, 75℃까지 가열하였다. 이어서, 2개의 혼합물을 배합하고, 잘 혼합하고, 실온까지 냉각시켰다.

<650>

표 14	실시예 번호					
	56	57	58	59	60	61
성분	성분량(w/w%)					
라우리시딘	-	-	-	4.5	-	-
포비돈-요오드 USP	5.0	5.0	5.0	-	-	-
이루가산(트리클로산)	-	-	-	-	0.5	1.0
락트산	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0
EDTA	-	-	-	0.25	-	-
글리세린	-	-	-	20.0	-	-
디프로필렌 글리콜 L0+	-	-	-	-	10.0	10.0
클루셀 M CS	-	3.0	-	3.0	-	-
카보왁스 WSR N 3000	2.0	-	-	-	-	-
살케어 SC95	-	-	3.0	-	-	-
카르보폴 941 NF	-	-	-	-	1.5	1.5
플루로닉 P-65	-	-	-	-	-	2.00
컴플리믹스 DOSS	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
플루로닉 F-68 (폴록사머 188)	-	-	-	6.0	2.0	2.0
물	91.5	90.5	90.5	65.75	84.50	84.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
돼지 요도에 미치는 항미생물성 효능 결과:						
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #1	2.48	1.23	1.24	0.78	5.95*	5.95*
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #2	1.14	1.30	2.41	1.12	5.95*	5.95*
평균 시험 결과 log 감소	1.81	1.27	1.83	0.95	5.95	5.95
접종물	5.95	5.95	5.95	5.95	5.95	5.95
*완전 사멸						

<651>

표 15	실시예 번호				
	62	63	64	65	66
성분	성분량(w/w%)				
CHG 18.5%	-	2.0	-	2.0	2.0
과산화수소 30%	-	-	10.0	-	-
이루가산 DP300 (트리클로산)	2.0	-	-	-	-

하이푸어 90%	1.0	0.25	1.0	0.25	-
클루셀 M CS(HPMC)	-	3.0	3.0	3.0	3.0
아리스토폴렉스 AVC	1.0	-	-	-	-
컴플리믹스 DOSS	0.5	-	-	-	-
플루로닉 F-68	2.0	2.0	2.0	-	-
물	93.50	92.75	84.00	94.75	95.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
돼지 요도에 미치는 항미생물성 효능 결과:					
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #1	5.95*	1.33	1.76	1.07	1.21
30분 경과 후의 E.콜라이 log 감소 #2	5.95*	2.24	2.55	1.05	1.38
평균 시험 결과 log 감소	5.95	1.79	1.16	1.06	1.30
접종물	5.95	5.95	5.95	5.95	5.95
*완전 사멸					

<652> 실시예 67-68

<653> 항미생물성 조성물은 표 16에 제시된 성분들을 사용하여 제조하고, 표 17에 제시한 시험 결과를 획득하였다. 백색 바셀린을 비이커에서 적어도 대략 82℃까지 가열하였다. 또다른 비이커에서는 DOSS가 용해될 때까지 글리세린 및 DOSS를 가열하고, 이 용액을 대략 82℃까지 냉각시켰다. 이어서, 제1 비이커의 성분들은 혼합 프로펠러를 사용하여 제2 비이커의 성분들과 혼합하였다. GML을 첨가하는 온도점인 71℃로 혼합물이 냉각될 때까지 계속하여 혼합하고, 혼합물이 계속하여 냉각될 때 계속하여 혼합하였다. 혼합물이 약 45℃까지 냉각되었을 때, 락트산을 첨가하고, 조성물이 응고하기 시작할 때까지 계속하여 혼합하였다. 조성물이 대략 43℃에서 응고하기 직전에 조성물을 혼합기로부터 제거하고, 연고제 자에 부었다.

<654>

표 16					
실시예 번호	성분량(w/w%)				
	GML	락트산 (88%)	DOSS (100%)	글리세린	스노우 화이트
67	3.02	1.11	0.97	9.82	85.08
68	3.01	1.13	0.00	10.00	85.86

<655>

표 17						
실시예 번호	MRSA(log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
67	3.02	3.84	6.47	3.59	5.25	5.29
68	<3.02	3.02	3.14	2.88	3.54	3.16

<656> 실시예 67 및 68에 대한 결과는, 실시예 67의 전체 제제가 MRSA(그램 양성) 및 E. 콜라이(그램 음성) 유기체, 양자 모두에 대하여 우수한 사멸성을 가짐을 지시한다. log 감소는 5분 경과 후 3.5 logs 초과였고, 10분 경과 후에는 5 logs 초과였다. 제제(실시예 68)로부터 계면활성제를 제거할 경우 항미생물성 효능은 현저히 저하되었다.

<657> 실시예 69-73

<658> 항미생물성 조성물은 표 18에 제시된 성분들을 사용하여 실시예 67-68에 기술된 바와 같이 제조하고, 표 19 및 20에 제시한 시험 결과를 획득하였다. 모르타르(mortar) 및 공이(pestle)를 사용하여 만델산을 미세 분말로 분쇄시키고, 글리세린 및 DOSS에 첨가하고, 실시예 69 및 70의 경우에는 약 88℃까지 가열하거나, 실시예 71 및

72의 경우에는 약 82℃에서 뜨거운, 용융된 바셀린에 직접 첨가하였다.

<659>

표 18					
실시에 번호	성분량(w/w%)				
	GML	만델산	DOSS (100%)	글리세린	스노우 화이트
69	3.00	1.00	1.00	10.00	85.00
70	3.03	0.92	0.00	10.11	85.94
71	3.00	1.00	1.00	0.00	95.00
72	3.00	1.00	0.00	0.00	96.00
73	2.97	0.90	0.00	0.96	95.17

<660>

표 19						
실시에 번호	MRSA(log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
69	3.6	5.7	5.9	4.0	5.6	6.1
70	2.8	3.9	4.3	5.7	5.6	6.0
71	5.0	5.8	5.4	5.4	5.8	6.3
72	2.4	2.6	3.6	3.2	3.3	3.7
73	2.3	3.1	4.1	4.0	3.9	4.7

<661>

표 20			
실시에 번호	슈도모나스 ae.(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
69	4.4	6.4	6.5
70	3.3	4.2	5.1
71	4.0	4.6	5.7
72	2.9	2.9	3.2
73	2.9	3.6	3.9

<662>

실시에 69는 향미생물성 지질(GML) 및 증진제(만델산) 이외에도, 친수성 성분(글리세린) 및 계면활성제(DOSS)를 함유하였다. 이 샘플은 전체적으로 가장 우수한 향미생물 활성을 가졌고, 10분제에 3개의 유기체 모두에 대하여 5.9 log 초과 감소에 도달하였다. 실시에 70은 계면활성제(DOSS)를 함유하지 않았고, 이로 인해 실시에 69보다는 활성이 낮았다. 친수성 성분을 함유하지 않은 실시에 71은 실시에 69보다는 활성이 감소되었지만, 그 효과는 계면활성제를 제거하였을 때만큼 크지 않았다. 친수성 성분도 계면활성제도 함유하지 않는 실시에 72는 상대적으로 약한 향미생물 활성을 보였다. 단지 1%의 친수성 성분(실시에 73)을 첨가한 경우에는 향미생물 활성이 개선된 것으로 나타났다.

<663>

실시에 74

<664>

향미생물성 조성물은 표 21에 열거한 성분들을 사용하여 제조하고, 표 22 및 23에 제시한 시험 결과를 획득하였다. GML, 이소프로필 스테아레이트, 밀랍 및 핀솔브 TN을 비이커에서 배합하고, 가열하고, 투명한 용액을 획득할 때까지 프로펠러 혼합기를 사용하여 교반하였다. 락트산을 첨가할 때 용액을 약 48℃까지 냉각시키면서 계속하여 교반하였다. 조성물을 혼합기로부터 제거할 때 온도가 43℃일 때까지 계속하여 교반하고 냉각시키고, 연고제 자에 부었다.

<665>

표 21					
실시에 번호	GML	락트산 (88%)	백색 밀랍	이소프로필 이소스테아레이트	핀솔브 TN
74	10.00	1.00	20.00	29.00	40.00

<666>

표 22						
실시에 번호	MRSA(log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
74	>6.3	>6.3	>6.3	7.3	7.3	7.3

<667>

표 23			
실시에 번호	슈도모나스 ae.(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
74	8.0	8.0	8.0

<668>

본 결과는 비-바셀린성-기제 연고제중 향미생물성 지질 + 증진제가 MRSA, E. 콜라이, 및 슈도모나스 ae.(*Pseudomonas ae.*)에 대하여 특히 우수한 사멸율을 갖고 있음을 지시하였다.

<669>

실시에 75-82

<670>

향미생물성 조성물은 표 24,에 열거한 성분들을 사용하여 실시예 67-68에 기술한 바와 같이 제조하고, 표 25에 제시한 시험 결과를 수득하였다. 계면활성제를 실시예 67에서의 DOSS와 같이 첨가하였다.

<671>

표 24							
실시에 번호	성분양(w/w%)						
	GML	락트산	글리세린	계면활성제		성분	
				종류	양	종류	양
75	3.00	1.00	10.00	크로다포스 SG	2.00	Pet	84.00
76	3.00	1.00	10.00	DOSS (100%)	2.00	Pet	84.00
77	3.00	1.00	10.00	폴리스텝 B12	2.00	Pet	84.00
78	3.00	1.00	10.00	맥캄 50-SB	2.00	Pet	84.00
79	3.00	1.00	10.00	호스타푸르 사스 93G	2.00	Pet	84.00
80	3.00	1.00	10.00	LMDO	2.00	Pet	84.00
81	3.00	1.00	10.00	DOSS (100%)	2.00	PEG 400	84.00
82	3.00	1.00	10.00	호스타푸르 사스 60	2.00	Pet	84.00

표 25						
실시에 번호	MRSA (log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
75	6.41	6.17	6.41	5.29	5.56	2.65
76	3.33	3.38	6.17	5.85	5.54	6.14
77	5.74	6.41	5.88	3.49	4.34	6.11
78	4.18	5.05	5.90	2.63	2.80	4.47
79	5.73	6.11	6.11	6.03	6.23	6.23
80	3.45	5.16	5.78	2.69	3.40	4.05
81	6.11	6.11	6.11	6.23	6.23	6.23
82	5.73	5.02	6.22	6.07	6.17	6.17

<672>

<673>

실시에 75, 79, 81, 및 82는 단지 2분 경과 후에도 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 특히 우수한 사멸율(>5 logs)을 가졌다. 본 실시예에서 계면활성제는 음이온성(황산염, 설펜산염, 및 인산염)이었다. 실시예 77 또한 매우 우수한 사멸율을 가졌지만; 계면활성제 상에서의 에톡실화는 2-분 및 5-분 간격으로 나타나는 E. 콜라이에 대한 보다 낮은 효능에 대한 원인이 될 수 있다. 실시예 76은 DOSS를 함유하였고, 이는 10분간의 노출 후, MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 특히 우수한 사멸율(>6 logs)을 가졌다. 실시예 78 및 80은 각각 쓰비터이온성(zwitterionic) 및 아민 옥시드 계면활성제를 함유하였고, 사멸율은 여전히 우수하였지만, 음이온 계면활성제의 것만큼 우수하지는 못했다.

<674>

실시에 83

<675>

C₁₀H₂₃ 글리세린 에테르의 제조법은 2 단계 공정이었다. 1단계로 100그램(g)의 글리세롤, 400mL의 아세톤, 0.65g의 p-톨루엔 설펜산, 및 50g의 3A 분자체를 1ℓ 짜리의 마개가 있는 날젠(NALGENE) 병에 첨가하여 이소프로필리텐 글리세롤을 제조하였다. 24시간동안 롤러상에서 병을 롤링시켜 병의 내용물을 혼합하였다. 이어서, 0.95g의 탄산칼륨(K₂CO₃)을 상기 내용물에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 활성화된 알루미늄 칼럼을 통해 통과시키고 회전식 증발기상에서 농축시키고, 진공이 될 때까지(비등점(bp) 대략 100℃) 물 흡입기를 사용하여 증류시켰다. 이어서, 최종 산물을 사용하여 글리세롤 에테르를 제조하였다.

<676>

2단계로 1ℓ 짜리의 둥근-바닥형 플라스크를 질소로 퍼지시키고, 500mL의 크실렌, 42g의 이소프로필리텐 글리세롤, 및 53.5g의 수산화칼륨(KOH)을 플라스크에 첨가하였다. 반응 플라스크에 오버헤드 교반기 및 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 설치하였다. 대략 15시간동안 내용물을 환류하에 가열하고, H₂O의 공비 혼합물을 제거하였다. 계속하여 환류하에 가열하면서, 100mL의 크실렌중 61.4g의 브롬화테실을 반응물에 적가하였다. 첨가를 마친 후, 반응물을 추가의 24시간동안 환류하에 가열하였다. 내용물을 냉각시키고, 분리식 깔때기로 옮기고, 매회마다 100mL의 물을 사용하여 5회에 걸쳐 탈이온수로 세척하고, 황산마그네슘(MgSO₄)상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기상에서 농축시켰다. 최종 산물을 감압하에 증류시켰다(비등점(bp)은 0.5밀리미터(mm) Hg에서 대략 136℃였다).

<677>

항미생물성 조성물은 표 26의 성분들을 사용하여 제조하고, 표 27에 제시한 시험 결과를 수득하였다. 백색 바셀린을 대략 93℃까지 가열하고, 혼합 프로펠러를 사용하여 교반하면서 DOSS 및 글리세릴 에테르를 상기에 첨가하였다. 투명한 용액이 형성될 때까지 93℃로 유지시키면서 혼합물을 교반하였다. 계속하여 교반하면서 혼합물이 냉각되기 시작하도록 하였다. 혼합물이 대략 65℃에 도달하였을 때, 글리세린을 첨가하고, 계속하여 냉각시키고 교반하였다. 혼합물이 대략 49℃에 도달하였을 때, 락트산을 첨가하고, 조성물이 응고되기 시작할 때까지(대략

38℃) 계속하여 냉각시키고 교반한 후, 연고제 자에 부었다.

<678>

표 26					
실시예 번호	하이푸어 90	C ₁₀ H ₂₃ 글리세린 에테르	100% DOSS	글리세린	스노우 화이트
83	1.13	1.46	1.02	10.07	88.94

<679>

표 27						
실시예 번호	MRSA(log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
83	3.16	3.70	4.51	4.68	5.88	5.47

<680>

실시예 83에 대한 결과는, 증진제(알파-하이드록시산)와 배합하여 향미생물성 글리세린 에테르를 사용하였을 때 MRSA 및 E. 콜라이, 양자 모두에 대하여 2분간의 노출 후에는 3 log 초과와 감소, 및 10분간의 노출 후에는 4.5 log 초과와 감소가 발생하였음을 지시하였다.

<681>

실시예 84

<682>

향미생물성 조성물은 표 28의 성분들을 사용하여 실시예 67 및 68에 기술된 바와 같이 제조하되, 단, GML을 프로필렌 글리콜 모노카프레이트로 대체하였다. 표 29에는 향미생물 사멸 시험 결과를 나타내었다.

<683>

표 28					
실시예 번호	하이푸어 90	폴리에틸렌 글리콜 모노카프레이트	100% DOSS	글리세린	스노우 화이트
84	1.12	3.01	1.00	9.92	84.95

<684>

표 29						
실시예 번호	MRSA(log 감소)			E. 콜라이(log 감소)		
	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후	2분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
84	6.54	6.54	6.54	6.64	5.88	5.88

<685>

실시예 84에 대한 결과는, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트 및 증진제(락트산, 알파-하이드록시산)를 함유하는 향미생물성 조성물이 MRSA에 대하여 특히 우수한 사멸율(2분 경과 후, 6 log 초과와 감소)에 도달하였을 뿐만 아니라, E. 콜라이에 대해서도 특히 우수한 사멸율(2분 경과 후, 5.5 log 초과와 감소)에 도달하였다.

<686>

점도 시험 결과

<687>

선택한 향미생물성 조성물의 점도 시험 결과를 표 30에 나타낸다. 이들은 점도 시험 방법에 따라 대략 23℃(72 ° F)에서 시험하였다.

<688>

표 30	
실시예 번호	점도 cP x 1000
4	68,000
5	101,000
6	131,400
12	1,090,000
14	19,560
15	32,400
45	108,400

46	120,800
52	23,810
56	<500
57	104,100
59	5,125
60	150,300
61	53,000
62	11,050
63	15,430
C1	60,000
C2	70,000

<689> 분산성 시험

<690> 향미생물성 조성물이 염수(0.9중량% NaCl)내로 용이하게 분산될 수 있는 능력을 다수의 실시예에 대하여 분산성 시험에 따라 평가하였다. 결과를 표 31에 요약한다. 결과는, 일반적으로 31% 미만의 샘플이 남아있고 대부분은 대개 완전하게 분산되는 것으로서 친수성 또는 수성 담체중의 샘플은 매우 잘 분산된다고 지시하였다. 점착성 소수성 담체, 예로서, 바셀린을 포함하는 실시예는 보다 낮은 분산성을 나타내었다. 게다가, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(클루셀)로 증점된 수개의 수성 실시예는 낮은 분산성을 나타내었다.

<691> 요도 모델 향미생물성 시험

<692> 돼지 요도 절편 내부 표면에 부착된 E. 콜라이를 사멸시키는 향미생물성 조성물의 능력을 다수의 실시예에 대하여 요도 모델 향미생물성 시험에 따라 평가하였다. 결과를 표 31에 요약한다.

표 31	요도 모델의 항미생물성 시험				분산성 결과		
실시에 번호	log 감소 #1	log 감소 #2	평균 log 감소	출발 검종물 수준	Wt (g) +	Wt % ++	관측 결과
4	5.81	5.81	5.81	5.81	0.18	-8	불투명, 완전 분산

5	5.81	5.81	5.81	5.81	0.31	5	불투명, 완전 분산
6	1.81	1.78	1.8	5.95	-	-	NT
10	5.81	5.81	5.81	5.81	1.27	101	미세하게 불투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
11	5.81	5.81	5.81	5.81	1.14	88	미세하게 불투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
14	5.81	5.81	5.81	5.81	0.34	8	부분적으로 분산, 작은 고체
15	5.81	5.81	5.81	5.81	0.36	10	완전 분산 작은 고체
23	5.93	5.93	5.93	5.93	0.28	2	투명, 완전 분산
26	5.81	5.81	5.81	5.81	0.31	5	투명, 완전 분산
27	1.73	0.98	1.36	5.95	0.25	-1	완전 분산
29	0.13	0.46	0.3	5.93	1.21	95	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
30	2.22	2.15	2.19	5.93	1.24	98	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
31	0.16	-0.02	0.07	5.93	1.33	107	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
32	3.19	5.93	4.56	5.93	1.24	98	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
33	0.01	0.17	0.09	5.93	1.41	115	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리

34	4.41	5.95	5.18	5.95	1.15	89	미세하게 불투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
44	5.81	5.81	5.81	5.81	1.05	79	완전 분산 작은 고체
45	0.42	0.01	0.22	5.81	0.57	31	완전 분산 작은 고체
46	5.81	5.81	5.81	5.81	0.48	22	부분적으로 분산, 작은 고체
51	1.76	1.69	1.73	5.95	-	-	NT
52	2.28	1.59	1.94	5.95	0.34	8	완전 분산
53	5.81	5.81	5.81	5.81	-	-	NT
54	5.81	5.81	5.81	5.81	-	-	NT
55	5.81	5.81	5.81	5.81	-	-	NT
56	2.48	1.14	1.81	5.95	0.43	17	완전 분산
57	1.23	1.3	1.27	5.95	0.7	44	작은 고체 일부가 남아있음
58	1.24	2.41	1.83	5.95	0.52	26	분산
59	0.78	1.12	0.95	5.95	0.63	37	분산
60	5.95	5.95	5.95	5.95	0.29	-3	완전 분산
61	5.95	5.95	5.95	5.95	0.23	-3	완전 분산
62	5.95	5.95	5.95	5.95	0.26	0	분산
63	1.33	2.24	1.79	5.95	1.31	105	거의 용해
64	1.76	2.55	2.16	5.81	0.19	-7	완전 용해

<694>

65	1.07	1.05	1.06	5.95	1.29	103	분산되지 않은 고체가 남아있음
65	1.21	1.38	1.3	5.95	1.47	121	분산되지 않은 고체가 남아있음
C5	0.46	0.38	0.42	5.95	0.2	-6	투명, 완전 분산
C6	0.88	1.29	1.08	5.81	0.24	-2	투명, 완전 분산
C7	1.05	1.15	1.1	5.81	1.24	98	투명, 젤라틴성의 큰 덩어리
K-Y 젤리*	0.17	0.18	0.17	5.95	분산성 결과: + 남아있는 것의 중량(g) ++ 남아있는 것의 퍼센트(%)		
리도카인 2%**	-0.03	0.14	0.06	5.93			

* 뉴저지주 스킨켄에 소재하는 퍼스널 프로덕츠 컴퍼니에 의해 유통되는 K-Y 브랜드 젤리는 미네소타주 미니애폴리스에 소재하는 타겟(Target)로부터 입수하였다. 타겟 브랜드 윤활성 젤리(Target Corp.)와 함께 상기의 제품은 보존제의 농도에 대하여 분석하였다. 메탄올/물(60/40)중에 샘플을 용해시키고, HPLC에 의해 분석하여 상기를 수행하였다. 샘플을 이중으로 제조하였다. 상기 결과는 KY 브랜드 젤리는 평균 440ppm(0.044%)의 클로르헥시딘 글루코네이트(CHG)를 함유하였고, 타겟 브랜드 젤리는 평균 445ppm의 CHG를 함유하였음을 지시한다.

**URO-JET: 캘리포니아주 사우스 엘 몬테에 소재하는 인터내셔널 메디케이션 시스템 리미티드(International Medication Systems Ltd.)에 의해 제조된 리도카인 하이드로클로라이드 젤리 USP, 2%.

<695>

<696>

요도 모델 향미생물성 시험의 결과는, 상업적으로 구입가능하고, 광범위하게 사용되는 카테터 윤활제, 예로서, KY 브랜드 윤활성 젤리에는 본질적으로 향미생물 활성이 없음(0.20 log 미만의 감소)을 지시하였다. 이는 CHG의 농도가 극도로 낮기 때문이다(보존제 수분). 유사하게, 요도내 윤활성 마취제로서 사용된 2%의 리도카인 젤리에도 향미생물 활성이 존재하지 않았다(0.10 log 미만의 감소). 살균제를 함유하지 않는 위약 실시예 C5는 0.50 log 미만의 평균 log 감소를 가졌다. 점착성 소수성 담체(바셀린)를 사용한 수개의 시험 향미생물성 조성물은 조성물에 대해 30분간의 노출 후에도 현저한 log 감소를 나타내지 못했다. 그러한, 친수성 성분, 예로서, 글리세린을 첨가한 경우, 효능은 상당 수준으로 개선되었다. 이러한 효과는 실시예 30-31 및 32-33의 비교를 통해 알 수 있다. 소수성 담체 및 살균제로서 트리클로산을 포함하는 조성물은 완전 사멸을 나타내는 매우 우수한 향미생물 활성을 가졌다(실시예 11 및 10 참조). 소수성 담체중에 친수성 성분 및 계면활성제 성분과 함께 CHG를 포함하는 실시예 34 또한 매우 우수한 향미생물 활성을 가졌다(5 log 초과 사멸). 실시예 45를 제외한, 수성 및/또는 친수성 담체중의 향미생물성 조성물 모두는 30분간 노출 후, 약 1 log 이상의 사멸을 가졌다. 실시예 45는 CHG를 함유하는 샘플내 레시틴이 혼입되어 있기 때문에 약한 향미생물 활성을 나타내었다. 레시틴을 함유하지 않는 유사한 조성물(실시예 44)은 완전 사멸을 나타내었다. 트리클로산을 함유하는 실시예 모두는 완전 사멸을 나타내었다(5 log 초과 사멸).

<697>

실시예 85-86

<698>

향미생물성 조성물은 표 32에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 계면활성제(컴플리믹스, BPJJ 700 및 맥 캄 SB-50)를 용해될 때까지 물과 함께 혼합하였다. 이어서, 락트산 및 말산을 첨가하고 용해시켰다. 젤이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<699>

실시예 87-89

<700>

향미생물성 조성물은 표 32에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 70℃까지 가열하면서 폴라왁스(존재할 경

우)와 함께 디프로필렌 글리콜(DGP L0+)에 트리클로산을 예비 용해시켰다. 또한 70℃까지 가열된 물을 첨가하고, 이어서, 컴플리믹스 및 플루로닉 F68(존재할 경우)을 첨가하였다. 이어서, 락트산을 실시예 88에 첨가하였다. 물리상에서 혼합시키면서 용액을 냉각시켰다. 실시예 89로 체질하여 카르보폴 941 NF를 첨가한 후, 4.29mL의 5N NaOH를 첨가하였다.

<701>

표 32	실시예 번호				
	85	86	87	88	89
성분	성분량(w/w%)				
PVPI	5.00	5.00	-	-	-
2-페녹시에탄올	-	-	0.50	-	-
이루가산 DP300	-	-	2.00	1.00	1.00
하이푸어 90	5.00	5.00	-	1.00	-
말산	2.00	2.00	-	-	-
글리세린	-	-	20.00	-	-
DPG L0+	-	-	-	20.00	20.00
클루셀 M CS	3.00	3.00	-	-	-
폴라왁스	-	-	12.00	12.00	-
카르보폴 941 NF	-	-	-	-	1.50
컴플리믹스(DOSS)	0.50	-	1.00	0.50	0.25
BPJJ 700	-	0.75	-	-	-
맥캄 SB-50	-	2.50	-	-	-
플루로닉 F-68	-	-	-	-	2.00
NaOH 5N	0.91	0.91	-	-	4.29mL
물	83.59	80.84	64.50	65.50	75.25
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
항미생물성 효능 결과: 5분째 요도 사멸					
평균 log 감소 E.콜라이	0.7	0.5	0.9	0.5	6.3*
실시예 89: 5N NaOH 양의 단위는 mL이다. * 완전 사멸					

<702>

실시예 90-91

<703>

항미생물성 조성물은 표 33에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 계면활성제(플루로닉 P-65)를 용해될 때까지 물과 함께 혼합하였다. 이어서, 글리세린을 첨가하고 용해시켰다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<704>

실시예 92-95

<705>

항미생물성 조성물은 표 33에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-68을 물에 용해시켰다. 이어서, 폴라왁스(존재할 경우)를 첨가한 후, 용해시켰다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<706>

표 33	실시예 번호					
	90	91	92	93	94	95
성분	성분량(w/w%)					
CHG 18.8%	-	-	10.64	5.32	10.64	5.32
염화벤즈알코늄	2.50	1.50	-	-	-	-

글리세린	10.00	10.00	-	-	-	-
클루셀 M CS	3.00	3.00	-	-	3.00	3.00
폴라왁스	-	-	12.00	12.00	-	-
플루로닉 P-65	2.00	2.00	-	-	-	-
플루로닉 F-68	-	-	1.00	1.00	2.00	2.00
물	82.50	83.50	76.36	81.68	84.36	89.68
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
23℃에서의 점도	50460	51120	-	-	-	-
항미생물성 효능 결과:						
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소** E.콜라이(ATCC53500)	5.6	5.6	-	-	-	-
5분째의 요도 사멸 평균 log 감소 E.콜라이(ATCC11229)	6.3*	6.3*	6.3*	6.3*	6.3*	6.3*
** 완전 사멸 *6.1 Log 접종						

<707> 실시예 96

<708> 항미생물성 조성물은 표 34에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 70℃까지 가열하면서 디프로필렌 글리콜 (DGP L0+)에 트리클로산 및 2-페녹시에탄올을 예비 용해시켰다. 또한 70℃까지 가열된 물을 첨가하고, 이어서, 컴플리믹스 및 플루로닉 F68을 첨가하였다. 물리상에서 혼합시키면서 혼합물을 냉각시켰다. 잘 혼합된 조성물내로 체질하여 카르보폴 941 NF를 첨가하였다.

<709> 실시예 97-98

<710> 항미생물성 조성물은 표 34에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-68을 물에 용해시켰다. 타르타르산 및 글리세린을 첨가하고 혼합하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<711> 실시예 99, 대조군 C11, 100

<712> 항미생물성 조성물 및 대조군 C11은 표 34에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-127을 냉수(4℃)에 용해시켰다. 이어서, 하기의 성분들(존재할 경우) 컴플리믹스, BRIJ 700, 맥캄 50-SB, EDTA, 말산, 및 락트산을 첨가하고 혼합하였다. 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<713> 실시예 101

<714> 항미생물성 조성물은 표 34에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 계면활성제 플루로닉 P-65를 혼합하였다. 이어서, 글리세린을 첨가하고 혼합하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<715>

표 34	실시예 번호							
	96	97	98	99	C11	100	101	
성분	성분량(w/w%)							
캡말 PG8	-	5.00	-	-	-	-	-	
캡말 PG12	-	-	5.00	-	-	-	-	
PVPI	-	-	-	-	-	5.00	-	
이루가산 DP300	0.30	-	-	0.30	-	-	-	
2-페녹시에탄올	0.5	-	-	-	-	-	-	
염화벤즈알코늄	-	-	-	-	-	-	2.00	
하이푸어 90	-	-	-	-	-	5.00	-	

타르타르산	-	0.50	0.50	-	-	-	-	
말산	-	-	-	-	-	2.00	-	
EDTA	-	-	-	0.50	0.50	-	-	
글리세린	-	10.00	10.00	-	-	-	10.00	
DPG LO+	10.00	-	-	-	-	-	-	
클루셀 M CS	-	3.00	3.00	-	-	-	3.00	
카르보폴 941	1.5	-	-	-	-	-	-	
컴플리믹스	0.50	-	-	0.50	0.50	-	-	
BRIJ 700	-	-	-	-	-	0.75		
맥캡 50-SB	-	-	-	-	-	2.50	-	
플루로닉 F-127	-	-	-	18.00	18.00	18.00	-	
플루로닉 P-65	-	-	-	-	-	-	2.00	
플루로닉 F-68	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-	
NaOH 5N	-	-	-	-	-	0.91	-	
물	85.20	79.50	79.50	80.70	81.00	68.84	83.00	
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
23℃에서의 점도(cps)	-	-	-	96	70	150	49,200	
외양	-	-	-	액상	액상	액상	점착성	
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* E. 콜라이(ATCC53500)	2.2	2.5	0.6	0.4	0.2	2.0		0.0
5분째의 요도 사멸 평균 log 감소 E. 콜라이(ATCC11229)	0.3	6.3	0.3	-	-	-		-
*6.1 Log 집중								

<716> 실시예 102-107

<717> 향미생물성 조성물은 표 35에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-127을 냉수(4℃)에 용해시켰다. 이어서, 하기의 성분들(존재할 경우) BRIJ 700, 맥캠 50-SB, 플루로닉 F-68 및 EDTA를 첨가하고 혼합하였다. 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<718> 실시예 108

<719> 향미생물성 조성물은 표 35에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 컴플리믹스를 물에 용해시켰다. 이어서, 롤러상에서 용기를 롤링시켜 철저히 혼합시키면서 아리스토폴렉스를 용액에 용해시켰다. 최종적으로, 과산화수소를 혼합물에 첨가하였다.

표 35	실시예 번호							
	102	103	104	105	106	107	108	
성분	성분량(w/w%)							
염화벤제토늄	2.00	-	-	-	2.00	-	-	
캡말 PG8	-	5.00	-	-	-	5.00	-	
캡말 PG12	-	-	5.00	-	-	-	-	
PVPI	-	-	-	5.00	-	-	-	
2-페녹시에탄올	-	-	-	-	1.00	-	-	
H ₂ O ₂ (30.6%)	-	-	-	-	-	-	13.33	
EDTA	-	0.50	0.50	-	-	0.50	-	
글리세린	-	10.00	-	-	-	-	-	
DPG LO+	10.00	10.00	10.00	-	10.00	10.00	-	

아리스토폴렉스 AVC	-	-	-	-	-	-	1.5	
컴플리믹스	-	-	-	-	-	-	0.5	
BRIJ 700	-	-	-	0.75	-	-		
맥캄 50-SB	-	-	-	1.25	-	-	-	
플루로닉 F-127	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	-	
플루로닉 F-68	-	2.00	2.00	-	-	2.00	-	
물	70.00	64.50	64.50	75.00	69.00	64.50	84.67	
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
점도(cps)	190	>240k	>240k	276	-	-	>240k	
외양	액상	점착성의 포말성	점착성	액상	투명한 겔	포말성 겔	점착성의 포말성	
노 용출(초) 2.5cm 플러그	-	-	-	-	1.5	>3분		-
항미생물성 효능 결과:								
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소*	2.8	1.5	1.6	2.2	1.6	-		0.5
E. 콜라이(ATCC53500)								
*6.1 Log 접종								

<721> 실시예 109-113

<722> 항미생물성 조성물은 표 36에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 계면활성제(컴플리믹스, 플루로닉 F-68, 플루로닉 P-65, 또는 트윈 20)를 함께 혼합한 후, 존재할 경우, 친수성 성분들(글리세린 및 디프로필렌 글리콜)을 첨가하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<723>

표 36	실시예 번호					
	109	110	C12	111	112	113
성분	성분량(w/w%)					
캡멀 PG8	-	-	-	-	-	5.00
CHG 18.8%	-	-	-	10.64	-	-
이루가산 DP300	-	-	-	-	0.30	-
2-페녹시에탄올	-	-	-	1.00	1.00	-
염화벤즈알코늄	2.00	2.00	-	-	-	-
EDTA	-	-	-	-	-	0.50
글리세린	-	10.00	-	-	-	-
DPG LO+	10.00	-	10.00	-	10.00	10.00
클루셀 M CS	3.00	3.00	3.00	3.00	-	3.00
카르보폴 941 NF	-	-	-	-	1.50	-
컴플리믹스	-	-	-	-	0.50	-
플루로닉 P-65	2.00	2.00	2.00	-	-	-
플루로닉 F-68	-	-	-	1.00	2.00	2.00
트윈 20	-	-	-	1.00	-	-
물	83.00	83.00	85.00	83.36	84.70	79.50
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
외양	투명한 겔	혼탁한 분산액	투명한 겔	투명한 겔	투명한 겔	점착성의 포말성 겔
노 용출(초) 2.5cm 플러그	10.6	28.0	52.0	30.0	2.5	2.0
항미생물성 효능 결과:						

2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* E.콜라이(ATCC53500)	1.1	5.0	-0.2	1.2	2.6	-0.1
*6.1 Log 접종						

<724> 실시예 114-119

<725> 항미생물성 조성물은 표 37에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 임의의 계면활성제(컴플리믹스, BRIJ 700, 맥캄 50-SB, 또는 플루로닉 P-65)를 함께 혼합한 후, 글리세린(존재할 경우)을 첨가하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<726>

표 37	실시예 번호					
	114	115	116	117	118	119
성분	성분량(w/w%)					
PVPI	-	5.00	5.00	5.00	5.00	-
이루가산 DP300	-	-	-	-	-	-
2-페녹시에탄올	1.00	-	-	1.00	-	1.00
염화벤제토늄	-	-	-	-	-	2.00
하이푸어 90	-	5.00	5.00	5.00	3.00	-
타르타르산	-	-	-	-	1.00	-
말산	-	2.00	2.00	2.00	-	-
EDTA	0.50	-	-	-	-	-
글리세린	-	-	-	-	-	10.00
클루셀 M CS	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
컴플리믹스	0.50	-	-	-	-	-
BRIJ 700	-	0.75	0.75	0.75	0.75	-
맥캄 50-SB	-	2.50	2.50	2.50	2.50	-
플루로닉 P-65	-	-	-	-	-	2.00
NaOH 5N	-	0.60	0.30	0.30	0.30	-
물	95.00	81.15	81.45	80.45	84.45	82.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
외양	-	요오드 겔	요오드 겔	요오드 겔	요오드 겔	투명한 겔
노 용출(초) 2.5cm 플러그	2.0	2.5	6.0	8.0	11.5	30.0
항미생물성 효능 결과:						
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* E.콜라이(ATCC53500)	-0.0	1.3	3.2	2.9	1.3	3.3
*6.1 Log 접종						

<727> 실시예 120-123

<728> 항미생물성 조성물은 표 38에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 플루로닉 P-65를 함께 혼합한 후, 디프로필렌 글리콜을 첨가하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<729>

표 38	실시예 번호					
	120	121	122	123	KY 젤리	UROJET
성분	성분량(w/w%)					

염화벤즈알코늄	2.00	2.00	2.00	2.00	-	-
DPG LO+	10.00	10.00	10.00	10.00	-	-
클루셀 M CS	3.00	2.75	2.50	3.25	-	-
플루로닉 P-65	2.00	2.00	2.00	2.00	-	-
물	83.00	83.25	83.50	82.75	-	-
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
23℃에서의 점도	-	-	-	193,200	-	-
외양	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔
노 용출(초) 2.5cm 플러그	23.7	17.4	11.3	45.1	37.5	1.4
항미생물성 효능 결과:						
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* E.콜라이(ATCC53500)	0.0	-	-	-	-	-
*6.1 Log 접종						

<730> 실시예 124-127

<731> 항미생물성 조성물은 표 39에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 플루로닉 P-65를 함께 혼합한 후, 디프로필렌 글리콜을 첨가하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<732> 대조군 실시예 C13-C16

<733> 대조군 조성물은 표 39에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-127을 냉수(4℃)에 용해시켰다. 이어서, 플루로닉 F-68(존재할 경우)을 냉 수성 용액에 용해시켰다. 디프로필렌 글리콜을 용액에 첨가하고 잘 혼합하였다.

<734>

표 39	실시예 번호							
	126	127	128	129	C13	C14	C15	C16
성분	성분량(w/w%)							
염화벤즈알코늄	2.00	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-
DPG LO+	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
클루셀 M 파마	3.00	2.75	2.50	3.25	-	-	-	-
플루로닉 F-127	-	-	-	-	18.00	18.00	16.00	14.00
플루로닉 P-65	2.00	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-
플루로닉 F-68	-	-	-	-	2.00	-	-	-
물	83.00	83.25	83.50	82.75	70.00	72.00	74.00	75.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
점도(cps)	155,600	105,600	74,880	>240K	>240K	>240K	>240K	-
외양	투명, 농후한 겔	투명, 농후한 겔	23℃에서 액상, 37 ℃에서는 거의 고체	23℃에서 액상, 37 ℃에서는 거의 고체	23℃에서 액상, 37 ℃에서는 거의 고체	23℃에서 액상, 37 ℃에서는 거의 고체	액상	액상
노 용출(초) 2.5cm 플러그	22.6	21.0	15.3	64.2	<1	1.3	1.0	-
노 용출(초) 3.8cm 플러그	64.0	31.5	35.9	1.0	1.0	-	-	-
노 용출(초) 5.1cm 플러그	121.6	58.0	47.0	1.0	1.0	-	-	-
항미생물성 효능 결과:								

2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* MRSA(ATCC33593)	3.6**	3.6**	3.6**	3.6**	-	-	-	-
*5.6 Log 접종 ** 어떤 세균도 회수되지 않았다. 사멸은 3.6 내지 5.6 log 사이였다.								

<735>

<736> 대조군 실시예 C17-C18

<737> 대조군 조성물은 표 40에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 플루로닉 F-127을 냉수(4℃)에 용해시켰다. 이어서, 플루로닉 F-68(존재할 경우)을 냉 수성 용액에 용해시켰다. 디프로필렌 글리콜을 용액에 첨가하고 잘 혼합하였다. 신속하게 오버헤드형으로 교반시키면서 폴리비닐피로리돈 K90을 물에 분산시켰다. 이어서, 디프로필렌 글리콜을 분산액에 첨가한 후, 플루로닉 P-65를 첨가하고, 조성물을 잘 혼합하였다.

<738> 실시예 128-131

<739> 항미생물성 조성물은 표 40에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. 물 및 플루로닉 P-65를 함께 혼합한 후, 디프로필렌 글리콜을 첨가하였다. 겔이 형성될 때까지 오버헤드 교반기를 사용하여 교반시키면서 클루셀 M CS(HPMC M CS)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 남아있는 성분들을 첨가하고, 잘 혼합하였다.

<740>

표 40	실시예 번호					
	C17	C18	128	129	130	131
	성분량(w/w%)					
CPC	-	-	2.00	1.00	-	-
CTAB	-	-	-	-	2.00	1.00
DPG LO+	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
클루셀 M CS	-	-	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP K90	2.00	2.50	-	-	-	-
플루로닉 P-65	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
물	86.00	85.5	83.00	84.00	83.00	84.00
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
23℃에서의 점도	-	-	139,200	144,200	164,900	128,600
외양	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	투명하고 농후한 겔	-	-
노 용출(초) 2.5cm 플러그	-	-	30.5	36.3	45.5	33.8
항미생물성 효능 결과:						
2분째의 요도 사멸 평균 log 감소* E.콜라이(ATCC53500)	-	-	3.6**	1.0	-0.9	-0.1
*5.6 Log 접종 ** 어떤 세균도 회수되지 않았다. 사멸은 3.6 내지 5.6 log 사이였다.						

<741> 지질 에스테르 실시예

<742> 실시예 132-137 및 C19

<743> 항미생물성 조성물은 표 41에 제시한 성분(%)을 사용하여 제조하였다. IPA를 함유하는 제제의 경우, 방법은 하기와 같았다. DOSS, 플루로닉 P65 및 지질 에스테르를 IPA에 첨가하고, 용해되도록 혼합시켜 용액을 형성하였다. 이어서, EDTA를 물에 첨가하고, EDTA가 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이어서, 에스테르 함유 IPA 용액을 생성된 수용액에 첨가하여 시험 제제를 형성하였다. IPA를 함유하지 않는 제제의 경우, 혼합 방

법은 실시예 1에 기술된 것과 동일하였다. 표 3의 제제 모두는 제제의 남은 부분을 구성하는 물과 함께 열거된 성분들 이외에도 10% 플루로닉을 함유하였다.

<744>

표 41			성분(중량%)			
실시예 번호	지질 에스테르	GC에 의한 에스테르 순도	에스테르	IPA	DOSS	EDTA
132	라우릴 락테이트 (세라필 31)	48%	3.0	10.0	1.0	0.2
133	라우릴 락테이트 (펠레몰 LL)	75%	3.0	10.0	1.0	0.2
134	라우릴 락테이트 (펠레몰 LL)	75%	3.0	-	-	-
135	2-에틸헥실 락테이트	Nd	3.0	10	1.0	0.2
137	2-에틸헥실 락테이트	Nd	3.0	-	-	-
C19	없음	Na	-	10	1.0	0.2
Nd - 비측정. Na - 비적용						

<745>

항미생물 사멸 시험을 사용하여 실시예 134-138의 조성물을 평가하고, 그 결과를 표 42a-42c에 나타낸다.

<746>

표 42a. 항미생물 사멸 시험 결과			
실시예 번호	S.아우레우스(ATCC 33593)의 log 감소 초기 접종물 7.95 log		
	1분 경과 후	3분 경과 후	5분 경과 후
133	4.6	4.2	6.0
134	<2.4*	<2.4*	<2.41*
135	4.3	6.0	6.0
136	<2.4*	<2.4*	3.4
C19	<2.0*	<2.0*	<2.0*
* 시험 시간내의 고도한 초기 접종물과 항미생물 활성의 부족은 희석율이 최대인 플레이트상에서도 계수하기에는 너무 많은 콜로니 계수를 초래하였다. 이는 정확한 log 감소를 측정하지 못하게 하였다. 대략 2 Log가 검출 하한이었다.			

<747>

표 42b. 항미생물 사멸 시험 결과			
실시예 번호	E.콜라이(ATCC 11229)의 log 감소 초기 접종물 7.59 log		
	1분 경과 후	3분 경과 후	5분 경과 후
132	<2.0*	<2.0*	<2.0*
135	5.6	5.6	5.6
C19	<2.0*	<2.0*	<2.0*
* 정확한 log 감소 측정의 한계와 관련하여 표 42a에 따른 논의를 참조한다.			

<748>

표 42c. 항미생물 사멸 시험 결과				
실시예 번호	E.콜라이(ATCC 11229)의 log 감소 초기 접종물 5.81 log			
	1분 경과 후	3분 경과 후	5분 경과 후	10분 경과 후
133	<0.3*	<0.3*	<0.3*	0.4
134	<0.3*	<0.3*	<0.3*	<0.3*
136	1.5	3.6	3.4	3.8
* 정확한 log 감소 측정의 한계와 관련하여 표 42a에 따른 논의를 참조한다.				

<749> 인간의 코점막 조직상에서 위약의 대상 용인성 - 1차 패널 평가

<750> 성별에 상관없이 18세 이상의 정상적인 건강한 지원자 10명의 패널은 용인성을 결정하고, 추가의 평가를 위한 평가 방법을 개발하기 위하여 활성 살균제를 함유하지 않는 성분 조성물을 평가하였다.

<751> 평가한 조성물은 표 43에 제시한다.

<752>

표 43						
조성물	성분(중량%)					
	락트산 USP	글리세린 USP	도큐레이트 나트륨 USP (50%)	백색 바셀린 USP	PEG 400 NF	PEG 3350 NF
W	1.00	10.00	2.00	87.00	0.00	0.00
X	0.00	20.00	2.00	0.00	59.00	18.00

<753> 시험 방법

<754> 미리 적재된 1mL의 플라스틱 주사기를 사용하여 조성물 W 또는 X 0.5ml를 투여량으로 적용시켰다. 기법을 설명한 후, 지원자의 콧구멍에 1차 투여량을 적용시켰다. 하루동안 지원자에게 2차 및 3차 투여량을 적용시켰다. 1일째에 지원자중 절반(5명)에는 조성물 W를 투여하고, 지원자중 절반에는 조성물 X를 투여하고, 1일째 적용 전 및 후, 및 2일째 24시간 후에 콧구멍의 비경 검사를 실시하였다. 8일째에는, 1일째 조성물 W를 투여받은 지원자에게는 조성물 X를 투여하고, 1일째 조성물 X를 투여받은 지원자에게는 조성물 W를 투여하였다. 8일째 적용 전 및 후, 및 9일째 24시간 후에 콧구멍의 비경 검사를 실시하였다.

<755> 지원자들은 1일째 및 9일째 설문지를 완성하였다.

<756> 결과:

<757> 10명의 지원자들 모두는 양 기간의 연구를 성공적으로 끝마쳤다. 본 연구에서 각각의 분류별 변수에 대하여 설명적으로 분석하였다.

<758> 10명의 지원자중 10명이 조성물 W를 선호하였다. 5명의 지원자는 대개 3번 모두의 조성물 X 적용을 끝마치지 못했다. 그들은 1차 이유로서 쓰임, 작열 및 콧물 흐름을 언급하였다. 조성물 W 보다는 조성물 X가 더 많은 콧물을 유발하였다. 조성물 X를 사용한 지원자들은 조성물 W보다 더욱 짧은 기간동안 연고제를 사용할 수 있음을 감지하였다. 조성물 X(평균 145분)보다는 조성물 W(평균 218분)가 더욱 장기간동안 코 전정에 잔류할 수 있을 것으로 감지되었다. 수용성의 친수성 담체, 예로서, PEG 기체의 체제가 요도와 같은 다른 감수성 조직에 대하여 더욱 자극성일 수 있음을 지시할 수 있다.

<759> 인간의 코점막 조직상에서 위약의 대상 용인성 - 2차 패널 평가

<760> 락트산 또는 만델산을 함유하는 소수성 담체 기체의, 본질적으로 무수성인 연고제의 용인성을 측정하기 위하여 2차 패널 평가를 수행하였다. 패널에 대한 조건은 1차 패널에 대한 것과 동일하였다.

<761> 평가한 조성물은 표 44에 제시한다.

<762>

표 44					
조성물	성분(중량%)				
	락트산 USP	만델산	DOSS USP (50%)	글리세린 USP	백색 바셀린 USP
Y	1.00	0.00	2.00	10.00	87.00
Z (유제)	0.00	1.00	2.00	10.00	87.00

<763> 시험 방법은 1차 패널에 대한 것과 동일하되, 단, 관보다는 면봉을 사용하여 조성물을 적용시켰다.

<764> 결과:

- <765> 연고제 양자 모두 허용가능하였고, 존재하더라도 최소한의 부작용만이 존재하였다. 2개의 연고제에 대한 선호도는 상당히 동등하게 분리되었다. 4명의 지원자는 대개 만텔산 조성물을 조금 더 선호하였고, 3명의 지원자는 대개 락트산 조성물을 조금 더 선호하였으며, 3명의 지원자는 대개 양 조성물간의 차이를 인식하지 못했다.
- <766> 각각의 지원자에게 0.5mL의 조성물을 적용시켰지만; 대략 0.1g은 통상 면봉에 남아있었다. 따라서, 투여량은 콧구멍당 약 0.2mL였다. 연고제가 지원자의 코에 남아있는 시간은 지원자마다 달랐지만, 연고제는 적소에 24시간 이하까지는 남아있었음이 지시되었다. 2명의 지원자는, 연고제가 적용시마다 축적되는 것처럼 보인다고 보고하였다. 앞콧구멍과 같이 감수성 조직상에 불쾌감이 없는 바, 이는 유사한 조성물이 요관내 적용 또는 다른 감수성 조직으로의 적용에 대하여 허용가능하다는 것을 지시할 수 있다.
- <767> 코에서 연고제의 감촉과 냄새는 연고제 양자 모두에 있어 가장 주목되는 특징이었지만, 상기 특징은 모두 허용가능한 범위내에 존재하였다.
- <768> 본 원에서 인용되는 특허, 특허 문헌, 및 공개문헌의 전체 개시물은 각각이 개별적으로 인용된 바와 같이, 그의 전문이 참고로서 인용된다. 본 발명의 범주 및 정신으로부터 벗어남이 없이, 본 발명의 다양한 변형 및 변화는 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명을 본 원에 기재된 예시적인 실시태양 및 실시예에 의해 과도하게 제한하고자 하는 것이 아니며, 그러한 실시예 및 실시태양은 일례로서 제시된 것이고, 본 발명의 범주는 오직 본 원에 기재된 하기의 청구의 범위에 의해서만 제한하고자 한다는 것을 이해하여야 한다.