

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6863973号
(P6863973)

(45) 発行日 令和3年4月21日 (2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年4月5日 (2021.4.5)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/549 (2006.01) A 6 1 K 31/549
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 9/107 (2006.01) A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

請求項の数 10 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-517834 (P2018-517834)	(73) 特許権者	518057435
(86) (22) 出願日	平成28年10月7日 (2016.10.7)		コーメディクス・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2018-534275 (P2018-534275A)		アメリカ合衆国ニュージャージー州079
(43) 公表日	平成30年11月22日 (2018.11.22)		22, パークレー・ハイツ, コンネル・ド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/055882		ライブ 400, フィフス・フロア, スイ
(87) 国際公開番号	W02017/062699		ート 5000
(87) 国際公開日	平成29年4月13日 (2017.4.13)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	令和1年10月7日 (2019.10.7)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	62/238, 167	(74) 代理人	100118902
(32) 優先日	平成27年10月7日 (2015.10.7)		弁理士 山本 修
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タウロリジンの皮膚浸透製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組成物であって、

タウロリジン又はその塩と；加水分解性親油性賦形剤と；750 kDa ~ 1.0 MDa の分子量を有する架橋されたヒアルロン酸と；

を含み、

前記加水分解性親油性賦形剤がミリスチン酸であり、前記タウロリジン又はその塩は、前記加水分解性親油性賦形剤内に含有されている、前記組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の組成物であって、当該組成物を皮膚に適用すると、当該加水分解性親油性賦形剤が当該組成物の皮膚の通過を促進し、当該組成物が皮膚を通過すると、当該親油性賦形剤は加水分解されて、前記タウロリジン又は塩を生体構造に暴露し、当該タウロリジン又は塩がその活性部分に加水分解されて、それが感染を治療する、前記組成物。

【請求項 3】

活性部分がメチロール基を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記タウロリジン又は塩が前記加水分解性親油性賦形剤の集団に混入される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

10

20

前記タウロリジン又は塩と前記加水分解性親油性賦形剤がエマルション中に懸濁されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

エマルションが、分子量 600 未満の極性プロトン性溶媒を含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

エマルションが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、グリセリン、ポリビニルピロリドン及びヒアルロン酸の内の少なくとも一つを含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

医薬組成物であって、

(i) 治療上有効量のタウロリジン又はその製薬学的に許容可能な塩と；

(ii) ミリスチン酸と；

(iii) 750 kDa ~ 1.0 MDa の分子量を有する架橋されたヒアルロン酸と；

(iv) 適切な製薬学的担体と

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 9】

前記製薬学的担体が、600 未満の分子量を有する極性プロトン性溶媒を含む非毒性の製薬学的に適切なビヒクルを含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記製薬学的担体が、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群からの少なくとも一つを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

係属中の先行特許出願への参照

本特許出願は、CorMedix Inc. 社及び Bruce Reidenberg らによる係属中の先行米国仮特許出願第 62 / 238, 167 号 (2015 年 10 月 7 日出願) 「タウロリジンの皮膚浸透製剤 (SKIN-PENETRATING FORMULATION OF TAUROLIDINE)」 (代理人整理番号 CORMEDIX - 13 PROV) に基づく利益を主張し、上記特許出願は引用によって本明細書に援用する。

【0002】

技術分野

本発明は、一般的に、薬物療法に関し、さらに詳しくは、タウロリジンを利用した薬物療法に関する。

【背景技術】

【0003】

水溶性薬物の皮膚浸透性を改良するために設計された賦形剤は、よく確立された分野である。賦形剤を皮膚に適用することの通常の目的は、皮膚のバリア機能の一時的破壊を誘導して、十分な量の薬物が皮下静脈叢を用いて全身に吸収されるようにすることである。

【0004】

タウロリジンは、作用機序及び抗菌スペクトルが公表されているよく知られた抗菌剤である。タウロリジンは循環中で不安定であるので、全身感染のための開発には成功していない。タウロリジンは、腹膜炎のための局所適用及びカテーテルロック溶液として注入される場合の感染防止には効果を示している。

【発明の概要】

【0005】

タウロリジンは、その加水分解産物 (すなわちメチロール基) のために、広い活性スペクトルを有する抗菌剤である。皮膚感染へのタウロリジンの使用は、皮膚表面でタウロリジンが分解されることにより、効果が損なわれてしまう。本発明は、皮膚浸透過程中にタ

10

20

30

40

50

ウロリジンの安定性を維持するために設計された特殊なタウロリジン製剤を提供する。ひとたびこの特殊なタウロリジン製剤が、皮膚の角質層、透明層、及び有棘層（図 1 及び 2 参照）へのタウロリジンの通過を促進すると、特殊なタウロリジン製剤中のタウロリジンは生体構造(anatomy)に暴露され、タウロリジンの活性部分（すなわちメチロール基）への加水分解が起こりうるので、それによって皮膚感染の治療及び皮膚感染の予防ができる。この特殊なタウロリジン製剤は、皮膚の顆粒層又は真皮層で酵素によって加水分解可能な脂溶性賦形剤を含む。そのような脂溶性賦形剤は、親油性側鎖を有する小ペプチド及び脂肪酸エステルを含む。

【 0 0 0 6 】

本発明は、タウロリジンの全身吸収を促進するための賦形剤の使用に向けられたものではないことに注意する。むしろ、加水分解性組成物のタウロリジンを作用部位に送達するために設計されたもので、そこでタウロリジンはタウロリジンの活性部分（すなわちメチロール基）に加水分解されて、局所的抗菌効果を達成することができる。

【 0 0 0 7 】

所望であれば、特殊なタウロリジン製剤は、タウロリジンと脂溶性賦形剤がエマルジョン中に懸濁されたエマルジョンも含みうる。

本発明の更なる改良(refinement)は、エマルジョン中に懸濁された、タウロリジン中心と親油性外面(exterior)を有するナノ粒子の創製を含む。

【 0 0 0 8 】

特殊なタウロリジン製剤は、皮膚が治癒するまで 1 日に 1 回又は 2 回投与することを意図している。本製品は、局所的な皮膚感染のためにも又は包括的な熱傷治療の一部としても使用できる。任意に、皮膚浸透増強剤（例えば追加の種類の脂溶性賦形剤）を特殊なタウロリジン製剤に配合して、タウロリジンの経皮的送達を増強させることも可能である。

【 0 0 0 9 】

本発明の一つの好適な形態において、
加水分解性タウロリジンと；そして
加水分解性親油性賦形剤と

を含む組成物を提供し、前記加水分解性タウロリジンは、前記加水分解性親油性賦形剤内に含有されている。

【 0 0 1 0 】

本発明の別の好適な形態において、

(i) 治療上有効量のタウロリジン又はその製薬学的に許容可能な塩と；

(ii) 有効な浸透増強性加水分解性親油性賦形剤であって、タウロリジンが皮膚の外層を通過するのを促進し、タウロリジンが皮膚の外層を通過する際、タウロリジンが活性部分に早期加水分解されるのを一時的に防止する賦形剤と；そして

(iii) 適切な製薬学的担体と

を含む新規医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の好適な形態において、患者の治療法を提供し、該方法は、

患者の皮膚に組成物を適用し、該組成物は、

加水分解性タウロリジンと；そして

加水分解性親油性賦形剤と

を含み、

前記加水分解性タウロリジンは、前記加水分解性親油性賦形剤内に含有されており；そして

加水分解性親油性賦形剤が組成物の皮膚の通過を促進し、組成物が皮膚を通過すると、親油性賦形剤は加水分解されて、加水分解性タウロリジンを生体構造に暴露し、タウロリジンがその活性部分に加水分解されて局所的な抗菌効果を提供するのに十分な長さ組成物を患者の皮膚に放置する

ことを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

本発明のこれら及びその他の目的及び特徴は、以下の本発明の好適な態様の詳細な説明によってより十分に開示されるか又は明らかとなるであろう。詳細な説明は添付の図面と合わせて考慮されるものとし、図面中の同様の数字は同様の部品を指す。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図 1】図 1 は、患者の皮膚に浸透する本発明の特殊なタウロリジン製剤の一形態を示す概略図である。

【図 2】図 2 は、患者の皮膚に浸透する本発明の特殊なタウロリジン製剤の別の形態を示す概略図である。

【図 3】図 3 は、ブタ皮膚外植片モデル上のバイオフィルムに対するタウロリジン負荷ヒドロゲルの活性を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

本発明は、タウロリジンを内部感染部位に送達するために設計されたタウロリジンの新規皮膚浸透製剤の提供及び使用を含む。それにより、例えば熱傷患者におけるような皮膚感染の治療及び皮膚感染の予防が行われる。

【 0 0 1 5 】

経皮薬物送達とは、局所薬物送達とは下記の事実によって区別されている。経皮製剤は、全身循環に予測可能で治療上意味のある薬物送達速度を提供するために特別に設計されたものであるが、局所製剤は、薬物が適用される局所領域のみに治療効果を提供するために特別に設計されたものである。さらに、局所製剤は、薬物による副作用を最小限にするために、薬物の何らかの全身送達を防止するように設計されることが多い。しかしながら、薬物の局所送達が全身吸収をもたらす場合、循環への薬物送達の量は様々である上に制御されていない。

【 0 0 1 6 】

本発明の目的は、皮膚の表皮、真皮、及び皮下層を含む皮膚のいくつかの層に浸透し停留するタウロリジンの局所送達（すなわち局所薬物送達）である。図 1 及び 2 参照。タウロリジンの一部は最終的に全身循環に行き着くであろうが、本発明は、大部分のタウロリジンが適用部位の局所に留まるように設計されている。

【 0 0 1 7 】

皮膚は多数の異物の侵入に対する優れたバリアである。局所送達を用いてタウロリジンの皮膚通過を実現させるためには、経皮的に送達されるタウロリジンの治療量、及び / 又は送達速度が求められる。通常、これは、皮膚の実質的バリア性のために、タウロリジンでは達成できない。しかしながら、皮膚をタウロリジンに対してより透過性にすれば（及び / 又はタウロリジンが皮膚の外層で早期加水分解されないようにすれば）、タウロリジンの局所送達は可能になり得る。これは、皮膚のタウロリジン透過性を変更することにより、及び / 又はタウロリジンを経皮的に運搬する“ビヒクル”を使用することにより、タウロリジンの局所送達を促進することによって達成できる。

【 0 0 1 8 】

特定薬物に対する皮膚の透過性を決定する要因は、薬物の経皮的拡散性、ビヒクル / 皮膚薬物分配、及びビヒクル中の薬物濃度などである。さらに、ビヒクル中でアジュバントとして使用される一定の材料が皮膚のバリア特性に影響し、薬物に対する皮膚の透過性を変更することもある。そのような材料は皮膚浸透増強剤と呼ばれる。これらの皮膚浸透増強剤は、浸透速度を最大化し、経皮的薬物浸透遅延時間を最小化する必要性のために、局所薬物送達の最適化において重要である。

【 0 0 1 9 】

薬物に対する皮膚の透過性は、上記のように、薬物及びビヒクル両方の物理化学的パラメーターの組合せによって影響される。従って、特定薬物の効果的な局所送達は、適切なビヒクルの選択を必要とする。一つの薬物のための最適ビヒクルが別の薬物の局所送達に

10

20

30

40

50

も有効とは限らない。なぜならば、経皮的薬物送達の治療速度を確保するために、ビヒクルと薬物の性質を適合させねばならないからである。

【0020】

本発明は、哺乳動物皮膚の所望領域への治療上有効量のタウロリジンの局所送達を提供する新規医薬組成物に関する。

本発明の一つの好適な形態において、新規医薬組成物は、

治療上有効量の加水分解性タウロリジン（例えば、タウロリジン又はその製薬学的に許容可能な塩、本明細書においては単に“当該タウロリジン”と呼ばれることもある）と；そして

有効な浸透増強量の加水分解性親油性賦形剤（例えば、8～15個の炭素原子の飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸又は8～18個の炭素原子の不飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸の内の少なくとも一つ）を含む。

【0021】

所望であれば、新規医薬組成物は、治療上有効量の加水分解性タウロリジンと有効な浸透増強量の加水分解性親油性賦形剤を患者の皮膚に運ぶための適切な製薬学的担体（例えばエマルジョン）を含んでいてもよい。

【0022】

新規医薬組成物の加水分解性親油性賦形剤は、タウロリジンが皮膚の表層を通過して拡散されている間はタウロリジンが加水分解されないよう保護し、その後顆粒層又は真皮の感染部位でタウロリジンを放出し、そこでタウロリジンはその活性部分（すなわちメチロール基）に加水分解され、それによって感染を治療する（又は感染を予防する）。タウロリジンのこの選択的送達は、組成物の組織の通過を促進するために組織に作用する親油性賦形剤と、加水分解性タウロリジンが皮膚の外層で早期加水分解されないように保護する作用もする親油性賦形剤を用いて達成される。親油性賦形剤は、皮膚の深部層で組織酵素によって加水分解可能である。加水分解性賦形剤の親油性は、（加水分解性賦形剤内に含有された）“保護”タウロリジンが、角質層の細胞間疎水性チャンネルを通過して顆粒層に至り、おそらくは真皮にまで至るのを可能にする。顆粒層の奥深く（又は真皮）に至ると、局所細胞外酵素が保護的な疎水性賦形剤を分解し、タウロリジンを局所加水分解に暴露する。それによって活性部分（すなわちメチロール基）が生成し、それが感染を治療する。

【0023】

本発明の一形態において、治療上有効量の加水分解性タウロリジンの集団(mass)は、有効な浸透増強量の加水分解性親油性賦形剤の集団に混入される。そうすることにより、加水分解性親油性賦形剤が加水分解性タウロリジンを覆い、混合物が皮膚の表層に浸透する際、加水分解性タウロリジンが皮膚の表層で加水分解されるのを防止する。その後、加水分解性タウロリジンは、皮膚の深部層で患者の組織に暴露され、そこで加水分解性タウロリジンは、その活性部分（すなわちメチロール基）に加水分解され、それによって局所的な抗菌効果を提供する。図1参照。

【0024】

本発明の別の形態において、加水分解性タウロリジンはナノ粒子を形成するように加水分解性親油性賦形剤内に被包される（タウロリジン中心と親油性外面を含む）。そうすることにより、加水分解性親油性賦形剤が加水分解性タウロリジンを覆い、混合物が皮膚の表層に浸透するとき、加水分解性タウロリジンが皮膚の表層で加水分解されるのを防止する。その後、加水分解性タウロリジンは、皮膚の深部層で患者の組織に暴露され、そこで加水分解性タウロリジンは、その活性部分（すなわちメチロール基）に加水分解され、それによって局所的な抗菌効果を提供する。図2参照。

【0025】

従って、本発明のいずれの形態においても、加水分解性タウロリジンが加水分解性親油性賦形剤の集団に混入されるか、又は加水分解性タウロリジンが加水分解性親油性賦形剤

10

20

30

40

50

に被包されるか（すなわちナノ粒子を形成するように）のいずれかで、加水分解性タウロリジンは加水分解性親油性賦形剤によって覆われる。混合物又はナノ粒子が皮膚に適用されると、加水分解性親油性賦形剤は、混合物又はナノ粒子の皮膚の通過を促進する。混合物又はナノ粒子が皮膚を通過すると、親油性賦形剤は加水分解され、加水分解性タウロリジンを生体構造に暴露する。そこでタウロリジンはその活性部分（すなわちメチロール基）に加水分解され、それが感染を治療する（又は感染を予防する）。

【 0 0 2 6 】

本発明の一つの好適な形態において、混合物又はナノ粒子は、適切な製薬学的担体、例えばエマルジョンに入れて皮膚に送達される。

本発明の一形態において、加水分解性親油性賦形剤は、8～15個の炭素原子の飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸又は8～18個の炭素原子の不飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸の内の少なくとも一つを含む。

【 0 0 2 7 】

本開示の目的のために、“脂肪アルコール”及び/又は“脂肪酸”という用語は、哺乳動物皮膚の所望領域へのタウロリジンの浸透を増強するのに有効な、8～15個の炭素原子を有する任意の飽和脂肪酸もしくは脂肪アルコール又は8～18個の炭素原子を有する任意の不飽和脂肪酸もしくは脂肪アルコールを意味するものとする。

【 0 0 2 8 】

本発明は、局所的なタウロリジン浸透を増強するのに有効な、上記数の炭素原子を有する脂肪酸及び/又は脂肪アルコールの任意の組合せも利用できることも理解されるはずである。好適な浸透増強性脂肪酸及び脂肪アルコールは、10～15個の炭素原子を有するもの又はそれらの任意の混合物である。特に好適な浸透増強性脂肪酸及び脂肪アルコールは、ミリスチン酸及びミリスチルアルコールなどの14個の炭素原子を有するものである。用語“浸透増強剤”及び/又は“脂肪酸”及び/又は“脂肪アルコール”は、本開示全体にわたって互換的に使用されることは理解されるべきである。

【 0 0 2 9 】

そして本発明の一形態において、加水分解性親油性賦形剤は、親油性側鎖を有する小ペプチド及び脂肪酸エステルを含む。小ペプチドは、高パーセンテージのバリン、ロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン及び/又はロイシン-エンケファリンを含みうる。脂肪酸エステルは、10～15個の炭素の飽和及び不飽和脂肪酸エステルなどでありうる。脂肪酸エステルは、ジグリセリド、トリグリセリド、及びグリセロールモノステアレートを含む組成物などでありうる。

【 0 0 3 0 】

用語“適切な製薬学的担体”とは、任意の非毒性の製薬学的に適切なビヒクル、例えばエマルジョンを意味する。本発明の一つの好適な形態において、適切な製薬学的担体は、分子量が600未満の任意の極性プロトン性溶媒を含みうる。適切な担体は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン(petrolatum)、グリセリン、ポリビニルピロリドン及びヒアルロン酸などである。プロピレングリコールが好適な担体又はビヒクルであり、使用されうる任意のその他の担体は賦形剤と見なされる。

【 0 0 3 1 】

本発明の医薬組成物の製造に有用なすべての出発材料は当業者には公知である。

そこで、本発明は、タウロリジンを内部感染部位に送達するために設計されたタウロリジンを含む局所製剤の提供及び使用を含む。それにより、例えば熱傷患者におけるような皮膚感染の治療及び皮膚感染の予防が行われる。

【 0 0 3 2 】

本発明の一つの好適な形態において、

(i) 治療上有効量のタウロリジン又はその製薬学的に許容可能な塩（本明細書においては“当該タウロリジン”と呼ばれることもある）と；

(ii) 有効な浸透増強性加水分解性親油性賦形剤であって、タウロリジンが皮膚の外層を通過するのを促進し、タウロリジンが皮膚の外層を通過する際、タウロリジンがその活

10

20

30

40

50

性部分に早期加水分解されるのを一時的に防止する賦形剤（本明細書においては“当該加水分解性賦形剤”又は“当該親油性賦形剤”と呼ばれることもある）と；そして

（iii）適切な製薬学的担体（例えばエマルジョン）とを含む新規医薬組成物を提供する。

【0033】

本発明の一つの好適な形態において、浸透増強性加水分解性親油性賦形剤は、8～15個の炭素原子の飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸又は8～18個の炭素原子の不飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸の内の少なくとも一つを含む。

【0034】

そして本発明の一つの好適な形態において、適切な製薬学的担体は、600未満の分子量を有する任意の極性プロトン性溶媒を含む任意の非毒性の製薬学的に適切なビヒクルを含む（例えば、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール）。

【実施例】

【0035】

ヒアルロン酸ヒドロゲル製剤

1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル（BDD E）で架橋されたヒアルロン酸（HA）の水溶液中タウロリジン製剤を製造した。3%のタウロリジンを、3種類の分子量、すなわち低分子量（LMW）21～40 kDa、中分子量（MMW）310～450 kDa及び高分子量（HMW）750 kDa～1.0 MDaの架橋HAの水溶液中に製剤化した。対照製剤はタウロリジンを添加せずに製造した。外植片との相互作用を増強するために1.5%ミリスチン酸を加えた。表1に各製剤の組成を示す。

【0036】

バイオフィルムブタ皮膚外植片モデル

本研究に使用されたブタ皮膚外植片上バイオフィルムのエキスピボモデルは、地方の食肉処理場（Chief Land Custom Meat、フロリダ州トレントン）から入手した、摘出され剃毛され清浄にされたばかりのブタ皮膚から調製された12-mmの生検外植片（3～4 mm厚）からなるものであった。機械的に作製された“創傷床”（3-mm高速円形カッタービット；Dremel（登録商標）、Robert Bosch Tool Corporation社製、ウィスコンシン州ラシーン）は、各外植片の中央部にあり、直径3 mm、深さ約1.5 mmであった。塩素ガス（45分間）殺菌された外植片を、0.5%寒天及び50 µg/mlゲンタマイシンを含有する軟質のTSAプレートに載せた。50 µg/mlのゲンタマイシン（～30×最小発育阻止濃度）の添加は、細菌の増殖を外植片に制限するために機能し、緑膿菌PA01バイオフィルムが外植片の底から、外植片の厚さにもよるが最大で5～6日間、侵入するのを抑制する。外植片の部分層“創傷床”に、10 µlの早期対数（log）期のPA01懸濁培養物（10⁶ CFU）を接種し、37℃、5%CO₂及び飽和湿度で培養した。外植片は、所望のバイオフィルム成熟度が達成されるまで毎日、0.5%寒天と抗生物質を含有する新鮮な軟質TSAプレートに移し替えた（水分を維持するため）。それらを、以下にさらに完全なる詳細に記載されるように、ブタ外植片に付着した高抗生物質耐性バイオフィルム亜集団に対して特定の試験物質の抗菌効果を評価するために使用される研究において、200 µg/mlのゲンタマイシンを含有するTSB培地中に24時間浸漬し、浮遊性PA01を死滅させた。明確化のために、試験物質への暴露時間は時間で表され、処理前のバイオフィルム培養物の培養の長さは日で表された。

【0037】

外植片の細菌負荷は、本研究の各アッセイで以下のように決定された。各外植片を、5 µl/lのTween-80入り冷無菌リン酸緩衝生理食塩水（PBS）7 mlを含有する15 ml無菌試験管に無菌的に入れた（氷上）。試験管内の外植片を23 kHz超音波ディスメンブレーター（dismembrator）（Model 100、Fisher Scientific社製、ペンシルベニア州ピッツバーグ）プローブで30秒間、氷上にて約20ワットで超音波処理した。これにより、細菌がバイオフィルムから懸濁液中に遊離した。

ディスメンブレーターのプロブチップの設定は、標的ワット出力を維持するように調整された。超音波処理プローブは、サンプル間に冷 70 % E T O H を用いて消毒し、冷無菌 P B S で濯いだ（氷上）。細菌懸濁液の段階希釈物を T S A プレート上に三重に蒔き、37、5 % C O₂ 及び飽和湿度で一晩培養した。プレートのコロニーをカウントし、超音波処理された外植片細菌懸濁液の C F U / m l を決定した。

【 0 0 3 8 】

P A 0 1 バイオフィルムに対する抗菌ドレッシング（被覆材）の効果の評価

72 時間連続暴露。

皮膚に付着した成熟 P A 0 1 バイオフィルムに対する抗菌効果アッセイを 72 時間連続暴露を用いて実施した。ブタ皮膚外植片上で 3 日間培養された P A 0 1 バイオフィルムを無菌 24 ウェル M i c r o t i t e r （登録商標）プレートに移し、各外植片を、200 μ g / m l のゲンタマイシンを含有する 2 m l の T S B 培地中に浸漬することにより、24 時間処理した。この濃度の抗生物質が使用されたのは、P A 0 1 バイオフィルムを外植片の表面に制限できるためであった。外植片の処理中又は処理後も、ウェル中の培地は透明なままで、目視できる細菌は培地中にも M i c r o t i t e r （登録商標）ウェル中にも検出されなかった。前述のように、高濃度の抗生物質で前処理することにより、その後の抗生物質耐性バイオフィルム亜集団に直接対するドレッシング剤の抗菌効果の評価が可能になる。成熟 P A 0 1 バイオフィルムのみを含有する抗生物質前処理外植片を 2 m l の無菌 P B S で 3 回濯ぎ、2 m l の P B S 中で 10 分間洗浄した後、2 m l の P B S で 3 回濯ぎ、未付着細菌を除去した。濯いだバイオフィルム外植片を、0.5 % 寒天及び 50 μ g / m l ゲンタマイシンを含有する軟質 T S A プレートに移した（プレートあたり 3 又は 4 個の外植片）。

【 0 0 3 9 】

“標準”ベースライン全微生物負荷を決定するために使用されたバイオフィルム外植片は、無菌二重蒸留 H₂O 飽和（5 m l）“湿潤”綿ガーゼスポンジ（2”（インチ）× 2”）でカバーされた。残りのバイオフィルム外植片は、表 1 に示されているような 1 m l のヒアルロン酸負荷ヒドロゲルでカバーされ処理された。処理されたバイオフィルム外植片をそれぞれ、前述のように 5 μ l / l の T w e e n - 8 0 入り 7 m l の P B S 中で超音波処理した。細菌懸濁液を直ちに段階希釈し、T S B 上に三重に蒔き、各外植片の細菌懸濁液 7 m l について平均 C F U / m l を決定した。本研究で報告された各抗菌ドレッシングに対し、最低 3 回の別個の試験を実施した。

【 0 0 4 0 】

時間経過アッセイ

成熟バイオフィルム上のタウロリジンヒドロゲルの抗菌効果を決定するために時間経過試験を実施した。バイオフィルム外植片をドレッシングに 72 時間連続暴露した。処理された外植片をそれぞれ、前述のように 5 μ l / l の T w e e n - 8 0 入り 7 m l の P B S 中で超音波処理した。細菌懸濁液を直ちに段階希釈し、T S B 上に三重に蒔き、各外植片の細菌懸濁液 7 m l について平均 C F U / m l を決定した。

【 0 0 4 1 】

C a m b r i d g e P o l y m e r G r o u p 社製の 6 サンプル

第 0 日：P A 0 1 O D 6 0 0 = 0.243 濃度 = 1.21E08 細胞 / m l

第 3 日：3 日間培養された外植片を 24 ウェルに入れ、1 m l の各種溶液で処理

第 4 日：細胞カウント

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

【表 1】

PA01	平均 (細胞/ml)	標準偏差
全 (3 日間培養 PA01 外植片)	1.47E+09	1.43E+08
バイオフィルム, 200ug/ml ゲンタマイシン	3.45E+07	4.68E+07
13146-1, LMW HA 対照(薬物なし), 1.5%ミリスチン酸	9.32E+06	4.12E+06
13146-2, MMW HA 対照(薬物なし), 1.5%ミリスチン酸	4.18E+07	3.65E+07
13146-3, HMW HA 対照(薬物なし), 1.5%ミリスチン酸	5.78E+07	6.60E+07
13146-4, LMW HA, 3%薬物, 1.5%ミリスチン酸	7.22E+01	1.03E+02
13146-5, MMW HA 3%薬物, 1.5%ミリスチン酸	4.44E+01	7.70E+01
13146-6, HMW HA 3%薬物, 1.5%ミリスチン酸	0.00E+00	0.00E+00

表 1

【 0 0 4 3 】

これらの結果から、タウロリジン負荷ヒドロゲルは、効果的に浸透し、バイオフィルムを破壊し、緑膿菌 (P A 0 1) などのバイオフィルム包埋微生物を死滅させたことが分かる。

【 0 0 4 4 】

好適な態様の変更

本発明の性質を説明するために本明細書において記載及び例示されてきた詳細、材料、工程及び部品の配置には多くの追加的変更が当業者によって可能であるが、それらも依然として本発明の原理及び範囲内にあることは理解されるはずである。

以下に、出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

[請求項 1]

組成物であって、

加水分解性タウロリジンと；

加水分解性親油性賦形剤と

を含み、前記加水分解性タウロリジンは、前記加水分解性親油性賦形剤内に含有されている、前記組成物。

[請求項 2]

加水分解性タウロリジンが、タウロリジン及びその塩からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 3]

加水分解性親油性賦形剤が、 8 ～ 1 5 個の炭素原子の飽和脂肪アルコール又は脂肪酸の

少なくとも一つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 4]

加水分解性親油性賦形剤が、8 ~ 18 個の炭素原子の不飽和脂肪アルコール又は脂肪酸の少なくとも一つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 5]

加水分解性親油性賦形剤が、ミリスチン酸及びミリスチルアルコールの内の少なくとも一つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 6]

加水分解性親油性賦形剤が、親油性側鎖を有する小ペプチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

10

[請求項 7]

小ペプチドが、高パーセンテージのバリン、ロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン及び/又はロイシン - エンケファリンを有する、請求項 6 に記載の組成物。

[請求項 8]

加水分解性親油性賦形剤が脂肪酸エステルを含む、請求項 6 に記載の組成物。

[請求項 9]

脂肪酸エステルが 10 ~ 15 個の炭素の飽和及び不飽和脂肪酸エステルを含む、請求項 8 に記載の組成物。

[請求項 10]

20

脂肪酸エステルが、ジグリセリド、トリグリセリド、及びグリセロールモノステアレートを含む組成物を含む、請求項 9 に記載の組成物。

[請求項 11]

組成物を皮膚に適用すると、加水分解性親油性賦形剤が組成物の皮膚の通過を促進し、組成物が皮膚を通過すると、親油性賦形剤は加水分解されて、加水分解性タウロリジンを生体構造に暴露し、当該タウロリジンがその活性部分に加水分解されて、それが感染を治療する、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 12]

活性部分がメチロール基を含む、請求項 11 に記載の組成物。

[請求項 13]

30

加水分解性タウロリジンが加水分解性親油性賦形剤の集団に混入される、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 14]

加水分解性タウロリジンと加水分解性親油性賦形剤がナノ粒子の形態であり、加水分解性タウロリジンはコアを構成し、加水分解性親油性賦形剤は加水分解性タウロリジンコアを覆う被包カバーを構成する、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 15]

加水分解性タウロリジンと加水分解性親油性賦形剤がエマルション中に懸濁されている、請求項 1 に記載の組成物。

[請求項 16]

40

エマルションが、分子量 600 未満の極性プロトン性溶媒を含む、請求項 15 に記載の組成物。

[請求項 17]

エマルションが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、グリセリン、ポリビニルピロリドン及びヒアルロン酸の内の少なくとも一つを含む、請求項 15 に記載の組成物。

[請求項 18]

新規医薬組成物であって、

(i) 治療上有効量のタウロリジン又はその製薬学的に許容可能な塩と；

(ii) 有効な浸透増強性加水分解性親油性賦形剤であって、タウロリジンが皮膚の外層

50

を通過するのを促進し、タウロリジンが皮膚の外層を通過する際、タウロリジンが活性部分に早期加水分解されるのを一時的に防止する賦形剤と；

(iii) 適切な製薬学的担体と
を含む、前記医薬組成物。

[請求項19]

浸透増強性加水分解性親油性賦形剤が、8～15個の炭素原子の飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸、又は8～18個の炭素原子の不飽和脂肪アルコールもしくは脂肪酸の内の少なくとも一つを含む、請求項18に記載の医薬組成物。

[請求項20]

製薬学的担体が、600未満の分子量を有する極性プロトン性溶媒を含む非毒性の製薬学的に適切なビヒクルを含む、請求項18に記載の医薬組成物。

10

[請求項21]

製薬学的担体が、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールからなる群からの少なくとも一つを含む、請求項20に記載の医薬組成物。

[請求項22]

患者の治療法であって、該方法は、
患者の皮膚に組成物を適用し、該組成物は、
加水分解性タウロリジンと；
加水分解性親油性賦形剤と

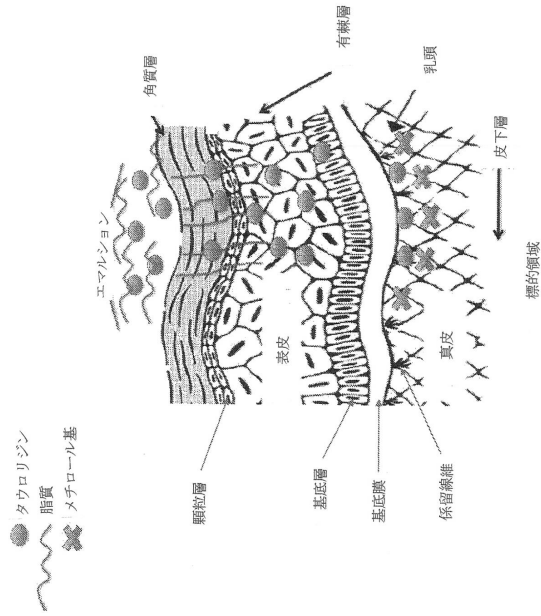
を含み、

20

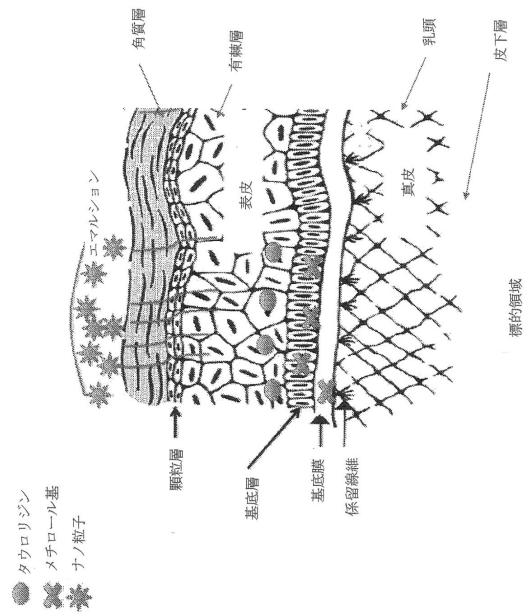
前記加水分解性タウロリジンは、前記加水分解性親油性賦形剤内に含有されており；そして

加水分解性親油性賦形剤が組成物の皮膚の通過を促進し、組成物が皮膚を通過すると、親油性賦形剤は加水分解されて、加水分解性タウロリジンを生体構造に暴露し、当該タウロリジンがその活性部分に加水分解されて局所的な抗菌効果を提供するのに十分な長さ、組成物を患者の皮膚に放置することを含む、前記方法。

【図 1】



【図 2】



【図 3】

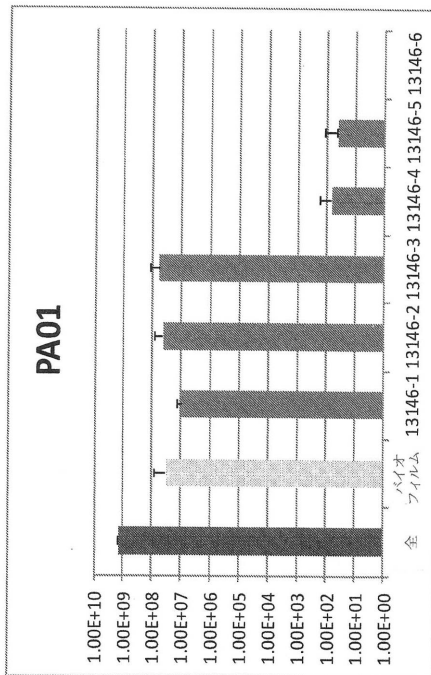


FIG. 3

ブタ皮膚外植体モデル上のバイオフィルムに対するタウロリジン負荷ヒドロゲルの活性

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/06 (2006.01) A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

(74)代理人 100129458

弁理士 梶田 剛

(72)発明者 ライデンバーグ, ブルース

アメリカ合衆国ニューヨーク州10580, ライ, ストーンクレスト・ロード 1

(72)発明者 ディルッチオ, ロバート

アメリカ合衆国ヴァージニア州20169, ヘイマーケット, マーチャンツ・ビュースクエア
5501, スイート 732

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特開2001-342136(JP, A)
特表平07-509483(JP, A)
特表2011-517676(JP, A)
特表2002-500189(JP, A)
米国特許出願公開第2006/0127342(US, A1)
特開昭61-083116(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/549

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 47/00 - 47/69

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)