

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5883785号
(P5883785)

(45) 発行日 平成28年3月15日(2016.3.15)

(24) 登録日 平成28年2月12日(2016.2.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 33/38	(2006.01)
A 61 K 9/06	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 9/10	(2006.01)
A 61 K 47/02	(2006.01)
	A 61 K 33/38
	A 61 K 9/06
	A 61 K 9/08
	A 61 K 9/10
	A 61 K 47/02

請求項の数 8 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-521116 (P2012-521116)
(86) (22) 出願日	平成22年7月21日 (2010.7.21)
(65) 公表番号	特表2012-533614 (P2012-533614A)
(43) 公表日	平成24年12月27日 (2012.12.27)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2010/002024
(87) 國際公開番号	W02011/010221
(87) 國際公開日	平成23年1月27日 (2011.1.27)
審査請求日	平成25年7月5日 (2013.7.5)
(31) 優先権主張番号	61/227,297
(32) 優先日	平成21年7月21日 (2009.7.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	1003870.1
(32) 優先日	平成22年3月9日 (2010.3.9)
(33) 優先権主張国	英國(GB)

(73) 特許権者	512012171 エイダンス スキンケア アンド トピカル ソリューションズ エルエルシー アメリカ合衆国, ロードアイランド州 O 2895, ウーンソケット, 184 パンサイド アヴェニュー
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(72) 発明者	アンテルマン, ペリー アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2067, シャロン, 128 ブルックロード

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善した白色度特性を有する酸化銀製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

露出した身体組織への塗布用局所製剤であつて、前記製剤は酸化銀(II)および酸化亜鉛を含み、前記酸化銀(II)および前記酸化亜鉛は担体媒質内で親密に分散し、

前記酸化銀(II)に対する前記酸化亜鉛の比は、重量比で0.5:1~14:1である、局所製剤。

【請求項 2】

前記製剤は少なくとも0.05重量%の酸化銀(II)および、少なくとも0.05重量%の酸化亜鉛を含む、請求項1に記載の局所製剤。

【請求項 3】

前記製剤は2.5重量%未満、2.0重量%未満、1.5重量%未満、1.2重量%未満、または1.0重量%未満の酸化亜鉛を含む、請求項1または2に記載の局所製剤。

【請求項 4】

前記酸化銀(II)に対する前記酸化亜鉛の前記重量比が1.2:1未満、1.0:1未満または8:1未満である、請求項1~3のいずれか1項に記載の局所製剤。

【請求項 5】

前記担体媒質が、液体蛹エステルをさらに含む、請求項1から4のいずれか1項に記載の局所製剤。

【請求項 6】

前記酸化銀(II)および酸化亜鉛は選択され、前記酸化銀(II)および酸化亜鉛は

10

20

前記担体媒質内に分散し、そこで前記製剤の白色度は式：

$$L^* = (L_0^*) + 2$$

を満たし、 L_0^* は、前記酸化亜鉛抜きの前記製剤の基準白色度値であり、 L^* は前記酸化亜鉛を含む前記製剤の白色度値である、請求項1～5のいずれか1項に記載の局所製剤。

【請求項7】

前記酸化銀(II)、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀(II)および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、前記製剤の前記白色度値 L^* は少なくとも75、少なくとも78、少なくとも80、または少なくとも82または少なくとも84である、請求項6に記載の局所製剤。

10

【請求項8】

前記酸化銀(II)の含有量は少なくとも0.5重量%であり、前記酸化銀(II)、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀(II)および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、そこで、前記製剤の白色度値 L^* は少なくとも80、少なくとも82または少なくとも84である、請求項1～5のいずれか1項に記載の局所製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願についてのクロスリファレンス

【0002】

20

本出願は、2009年7月21日に出願された米国仮特許出願番号第61/227,297を優先権主張して2010年3月9日に出願された英国特許出願番号GB1003870.1を優先権主張したもので、両者共に参照によりその全体が本願明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

本発明は抗菌性酸化銀製剤に関し、さらに具体的には、白色度特性を改善した抗菌性酸化銀製剤に関する。

【0004】

銀および様々な銀誘導体が抗菌特性を有することが知られている。この種の生成物の商業的応用は、妊婦包帯、歯がなくて臭気のない織物および様々な種類のスキンクリームを含む。加えて、酢酸銀($AgC_2H_3O_2$)を含む禁煙ドロップ、銀で被覆したプレスミントおよび歯周病を治療するための硝酸銀溶液を含む、銀を活性成分として利用する幾つかの口腔治療剤が存在する。

30

【0005】

銀誘導体の1つの特に有効なグループは、酸化銀のグループである。酸化物の中で、酸化銀(II)は、 Ag_2O 酸化銀(I)より効果的なことが知られている。

【0006】

酸化銀(II)を含むスキンクリームは陰部疱疹、口腔ヘルペス、膿炎、膿ガンジタ症、足の爪の歯、熱傷、疣および皮膚感染症を含む様々な医学的状態を治療する際に有効であると報告されている。これらの皮膚製剤はそれらのクリーム状態および付与の容易さによって特徴づけられ、なかでも、多価の酸化銀が皮膚表面に密接に接触することを可能にする。

40

【0007】

しかしながら、不都合なことに、酸化銀および特に酸化銀(II)の様々な形態は、ダークグレイまたはチャコールグレーの粉末であり、このような様々な化粧用もしくは医療用局所製剤に使用される白色クリーム内で極めて隠べいし難い。さらに、濃い酸化銀粒子は、皮膚および衣料を汚すこともある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0008】

本発明者は酸化銀製剤の更なる改良のニーズを認識し、本開示と請求項の主題はこのニーズを満たすこととする目的としている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の教示によれば、露出した身体組織への塗布用局所製剤が提供され、前記製剤は酸化銀および酸化亜鉛を含み、担体媒質内で親密に分散する。

【発明の効果】

【0010】

本発明の別の態様では、露出した身体組織への塗布用局所製剤が提供され、前記製剤は酸化銀および酸化亜鉛を含み、酸化銀および酸化亜鉛は担体媒質内で親密に分散され、前記酸化銀は酸化銀(II)を含むか、大いに含むか、主に含むかまたは実質的に含む。 10

【0011】

記載されている好適な実施形態の更なる特徴によれば、前記製剤は少なくとも0.05重量%の酸化銀および、少なくとも0.05重量%の酸化亜鉛を含む。

【0012】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は25重量%未満、20重量%未満、15重量%未満、12重量%未満、10重量%未満または8重量%未満の酸化亜鉛を含む。 20

【0013】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、酸化銀に対する酸化亜鉛の割合は、重量比で少なくとも0.5:1、1:1、2:1、3:1または6:1である。

【0014】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、酸化銀に対する酸化亜鉛の割合は、重量で100:1、50:1、20:1、12:1、10:1または8:1未満である。 25

【0015】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は3重量%未満の酸化銀を含む。

【0016】

記載されている好適な実施形態の更なる特徴によれば、前記製剤は少なくとも0.05重量%、少なくとも0.10重量%、少なくとも0.2重量%、又は少なくとも0.25重量%の酸化銀を含む。 30

【0017】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記担体媒質は油性材料を含む。

【0018】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記油性材料はワックスを含む。 35

【0019】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記油性材料は蜜蠟を含む。

【0020】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記局所製剤は更にホホバ油のような液体蝋エステルまたは水添ホホバ油を含む。 40

【0021】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記酸化銀および酸化亜鉛は選択され、前記酸化銀および酸化亜鉛は担体媒質内に分散し、そこで製剤の白色度は式: $L^* - (L_0^* +$

2を満たし、 L_0^* は、酸化亜鉛抜きの製剤の基準白色度値であり、 L^* は酸化亜鉛を含む製剤の白色度値である。

【0022】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記酸化銀、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、そこで、前記白色度値 L^* は少なくとも75、少なくとも78、少なくとも80、少なくとも82または少なくとも84である。

【0023】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記酸化銀の含有量は少なくとも0.5%であり、前記酸化銀、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、そこで、前記製剤の白色度値 L^* は少なくとも80、少なくとも82または少なくとも84である。

10

【0024】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記酸化銀の含有量は少なくとも1.0%であり、前記酸化銀、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、そこで、前記製剤の白色度値 L^* は少なくとも72、少なくとも75、少なくとも78、少なくとも80、少なくとも82または少なくとも84である。

【0025】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記酸化銀、前記酸化亜鉛および前記担体媒質は選択され、前記酸化銀および前記酸化亜鉛は前記担体媒質内に分散し、そこで、前記製剤の白色度値 L^* は少なくとも82または少なくとも84である。

20

【0026】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記担体媒質は水相を含む。

【0027】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記担体媒質は選択され、そこで、前記製剤は水性クリームまたはローションである。

【0028】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は約0.02重量%ないし約2.5重量%の範囲内の酸化亜鉛を含み、前記酸化銀は主に酸化銀(II)を含み、前記製剤は少なくとも約0.02重量%の酸化銀(II)を含む。

30

【0029】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は少なくとも約0.05重量%の酸化銀(II)および、約1.2重量%未満、約1.0重量%未満、約0.8重量%未満、または約0.6重量%未満の酸化亜鉛を含む。

【0030】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は少なくとも0.05重量%の酸化銀(II)を含み、前記酸化銀(II)に対する前記酸化亜鉛の重量比は1.2:1未満、1.0:1未満、8:1未満または6:1未満である。

40

【0031】

記載されている好適な実施形態の更なる特徴によれば、前記製剤は少なくとも0.1重量%、少なくとも0.25重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも0.75重量%、又は少なくとも1重量%の酸化銀(II)を含む。

【0032】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記製剤は更に、個別にもしくは他のどの材料と組み合わせて、またはいかなる構造もまたは形において、本願明細書において記載されている材料のいずれかを含む。

【0033】

本発明の更に別の態様によれば、本願明細書において記載されている局所製剤のいずれ

50

かを含む創傷被覆材が提供される。

【0034】

記載されている好適な実施形態のなお更なる特徴によれば、前記創傷被覆材は接着剤含有包帯、コットンロール包帯またはゲル化可能なポリマーを含む。

【0035】

本発明の更に別の態様によれば、露出した身体組織への塗布用局所製剤の生産方法が提供され、前記製剤は酸化銀および酸化亜鉛を含み、本願明細書において記載されている酸化銀および酸化亜鉛は担体媒質内で親密に分散され、前記方法は個別にもしくは他のどの特徴と組み合わせて、またはいかなる構造もまたは形において、本願明細書において記載されている特徴のいずれかを含む。

10

【0036】

本発明の更に別の態様によれば、皮膚組織の治療を遂行する方法が提供され、前記方法は個別にもしくは他のどの特徴と組み合わせて、またはいかなる構造もまたは形において、実質的に本願明細書において記載されている特徴のいずれかを含む。

【0037】

記載されている好適な実施形態の更なる特徴によれば、前記方法は次のステップを含む：(a)以下を含む製剤を提供する：(i)

酸化銀(II)などの酸化銀；(ii)酸化亜鉛、および、(iii)担体媒質、前記製剤は少なくとも0.05重量%の酸化銀と、25%未満、20重量%未満、15重量%未満、12重量%未満、10重量%未満または8重量%未満の酸化亜鉛とを含み、前記酸化銀および前記酸化亜鉛は、担体媒質内で親密に分散する、そして、(b)皮膚組織に製剤を付与することにより、皮膚組織の治療を遂行する。

20

【図面の簡単な説明】

【0038】

添付の図面を参照して実施例のみにより、本発明を本願明細書において記載する。詳細な図面を具体的に参照し、示される事項は実施例により、本発明の好適な実施形態の説明的議論の目的のため、原理および概念上の本発明の態様の最も有益で直ちによく理解できる記述であると考えられることが強調される。この事については、本発明の多くの細目的構造細部を本発明の基本的理解のための必要な試みは実行されず、図面と共になされる記述が本発明の幾つかの形態を実際問題として具体化され得る方法を当業者に明らかにする。図面の全体にわたって同様に参照された特徴は、同様の要素を示すために用いる。

30

【0039】

図面において：

【図1】製剤内の酸化亜鉛の重量含有量の関数として、酸化亜鉛および酸化銀(II)濃度を変化させることを含む製剤で染色された布見本の白色度をプロットしたグラフである。

【図2】各上記製剤内の酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の重量比の関数として、布見本の白色度をプロットしたグラフである。

【図3】布見本に初めに付与された染色製剤の酸化亜鉛の重量含有量の関数として、洗濯された布見本の白色度をプロットしたグラフである。

40

【図4】布見本に初めに付与された染色製剤内の酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の重量比の関数として、洗濯された布見本の白色度をプロットしたグラフである。

【図5】油性製剤を含むペトリ皿および改良混釀平板法による等しく成長した細胞培養の平面図写真を提供する。図5Aは1.0%酸化銀および7.0%酸化亜鉛を含む製剤に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。図5Bは1.0%酸化銀を含み酸化亜鉛を含まない製剤に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。図5Cは7.0%酸化亜鉛を含み酸化銀を含まない製剤に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。図5Dは1.0%酸化銀および14.0%酸化亜鉛を含む製剤に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。図5Eは0.84%酸化銀および28.0%酸化亜鉛を含む製剤に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。

50

【発明を実施するための形態】

【0040】

本発明の少なくとも一つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明が以下に記載される構造の細目および要素の配置の適用において限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態で、もしくは様々な様式で実践または実行できる。また、本願明細書において採用される表現法および専門用語は、説明の為の目的であって限定としてみなされてはならないことを理解すべきである。

【0041】

本発明の医療用具は、好ましくは水性クリームまたはローションであってもよい担体媒質またはワックスおよび/または油を含んでもよい軟膏において酸化銀化合物および酸化亜鉛を共に含む。製剤は、エマルションを含んでもよく、または実質的にエマルション系であってもよい。

10

【0042】

発明の酸化銀系医療用具は、総体的に白い外観を有し得る。酸化銀に対する白化剤の割合が低いと、医療用具の外観は灰白色またはグレー系統で有り得る。

【0043】

酸化銀(II)は、極めて反応性の材料であるにもかかわらず、製剤内の酸化亜鉛と相互に反応しないことが分かった。また、酸化亜鉛は酸化銀(II)の抗菌効果を減少させる、または明らかに減少させるようには見えないということも分かった。これは特に驚くべきことであるように思われ、その理由は、酸化亜鉛が様々なコーティング応用において使われ、酸化銀(II)粒子をカバーするかまたは遮断することによって、酸化銀(II)粒子と微生物との間の接触を減らす、と期待されているからである。

20

【0044】

さらに、驚くべきことに、白亜質の酸化亜鉛の存在にもかかわらず、重量比および/または組成物の指定された範囲内で、酸化銀系の製剤は非常に展延性があることを見出した。

酸化銀-酸化亜鉛製剤は25重量%以上の酸化亜鉛を含む酸化亜鉛製剤は乏しい展延性を示し、抗菌の見地からも効果的ではないことも分かった。幾つかの製剤において、20重量%以上の酸化亜鉛含有量は、この種の有害特性を呈し得る。

30

【0045】

酸化亜鉛対酸化銀の重量比の特定の範囲内の、または酸化亜鉛および酸化銀含有量の特定の範囲内の製剤にとって、酸化亜鉛が発明製剤をかなり白化させるために作用することが分かった。しかしながら、酸化亜鉛対酸化銀の重量比のこの特定の範囲より上、または酸化亜鉛の特定量より上では、酸化亜鉛の白化効果は、実質的に取るに足り得ない。

【0046】

より白い製剤は美学的により心地よい傾向があり、この種のより白い製剤は衣料のような纖維のより少ない染色を促進する傾向があるように見える。しかしながら、驚くべきことに、酸化銀(例えは酸化銀(II))と混合した酸化亜鉛を含む製剤が纖維に配備されると、纖維の従来の洗濯が、初期の染色の明るさと単調に相関できない明るさを有する染色を生むことが洗濯の前に分かった。

40

【0047】

図1を参照すると、図1は製剤範囲内で酸化亜鉛濃度(重量パーセント)の関数として、製剤白色度または発光輝度(L^* として表す)をプロットしたグラフである。白色度パラメータ L^* は知覚的な一様性を達成するために国際照明委員会(Commission Internationale d'ÉclairageまたはCIE)によって指定され、 L^* 成分は明るさの人間の知覚と密接に整合するために決定された。 L^* の尺度について、発光輝度は百分率として表され、 $L^* = 0$ は黒を表し、 $L^* = 100$ は散乱性の白を表す。

【0048】

図1において、酸化銀(II)の三つの濃度: それぞれ0.25重量%、0.5重量%

50

および 1 重量 %、を含む製剤を、試験した。表 1 のデータから、そして図 1 から見られるとおり、製剤白色度 (L*) は酸化亜鉛の濃度の増加と共に実質的に単調に増加する。しかしながら、酸化亜鉛濃度が約 1.2 % 未満、約 1.0 重量 % 未満、約 0.8 重量 % 未満または約 0.6 重量 % 未満の酸化亜鉛のときに、製剤白色度 (L*) においてかなりの差動的増加が典型的に得られる。

【0049】

【表 1】

0.25%酸化銀 (II)	
酸化亜鉛 (%)	L*
0	81.16
0.25	81.81
0.75	84.58
1.5	85.11
3	85.84
5	87.12

0.5%酸化銀 (II)	
酸化亜鉛 (%)	L*
0	76.62
0.5	81.39
1.5	80.04
3	83.65
6	85.17
10	86.73

1%酸化銀 (II)	
酸化亜鉛 (%)	L*
0	68.89
1	71.34
3	76.20
6	77.51
12	83.98
20	85.09

【0050】

図 2 は、各上記製剤内の酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の重量比の関数として、製剤の白色度 (L* として表現) をプロットしたグラフである。

【0051】

表 2 のデータから、そして図 2 から見られるとおり、製剤白色度 (L*) は酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の割合の増加と共に実質的に単調に増加する。しかしながら、製剤範囲内の酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の比が約 1.5 : 1 未満、約 1.2 : 1 未満、約 1.0 : 1 未満、約 0.8 : 1 未満、または約 0.6 : 1 未満であるときに、製剤白色度 (L*) のかなりの差動的増加が代表的に得られる。約 2.0 : 1 の割合より下では、製剤白色度の差動的な増加は、より実質的でない。

【0052】

【表 2】

0.25%酸化銀 (II)	
酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の比	L*
0	81.16
0.25	81.81
0.75	84.58
1.5	85.11
3	85.84
5	87.12

0.5%酸化銀 (II)	
酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の比	L*
0	76.62
0.5	81.39
1.5	80.04
3	83.65
6	85.17
10	86.73

1%酸化銀 (II)	
酸化銀 (II) に対する酸化亜鉛の比	L*
0	68.89
1	71.34
3	76.20
6	77.51
12	83.98
20	85.09

【0053】

驚くべきことに、酸化銀 (II) と混ぜ合わせられる酸化亜鉛を含む製剤が纖維に配備されると、纖維の従来の洗濯が、初期の染色の明るさと単調に相關できない染色を生むことが洗濯の前に分かった。表 3 は、纖維が染色および洗濯手順を経たあ

10

20

30

40

50

と、表1において提供される製剤で浸される白い纖維用に、酸化亜鉛の濃度の関数として白色度(L^*)を提供する。

【0054】

以下の手順を使用した：

布見本を生産するために、ホワイトコットンTシャツから纖維の $7 \times 7 \text{ cm}$ 片を切りとる；

1. 布見本の重さを量る；

2. 清潔な紙タオル上に布見本を置き、染色手順からあらゆる外来の油を吸収する；

3. 染色サンプル 400 mg をスパチュラ背面に付与する；

4. スパチュラを使用して布表面の90%上にサンプルを均一に広げる、注意することは
a. 縁は染色せず、そして、
b. 全ての染色サンプルを使用する；

5. 布見本の重量を再度量り、サンプル(概して、 $\sim 400 \text{ mg}$ の付加重量)の完全移送を確実にする；

6. 室温($65 \sim 75^\circ \text{F}$)にて戸外環境で布にサンプルを24時間吸収させる；

7. 布を $650 - 700 \text{ ml}$ の温かい界面活性剤/水溶液(正規水道水およびLestoil、登録商標、の界面活性剤/しみ除去剤または同等品)に漬ける；

a. 水溶液は水1リットルごとに 10 ml の界面活性剤を使用して調合される；

b. 水溶液は、各サンプル用に新たに原液から取り出される；

c. 原液を 130° F まで暖める；

8. 每分300回転で作動しているミキサーを使用して布を含む水溶液を10分間混ぜる；

9. 清浄水のビーカーに布を入れて濯ぐ。布を除去し、毎回新規な清浄水を使用してリンス手順を繰り返し、合計3回濯ぐ；

10. 布見本を一様に平面壁にピンで留める；

a. 無染色の縁だけをピンで留める；

b. 布見本を戸外環境に置く；

c. 布見本を室温($65 - 75^\circ \text{ F}$)にて維持する；そして、

11. 比色分析計での測定準備ができるまで布見本を遮光性のポーチに保管する。

【0055】

様々なサンプルの白色度をColor Cue(登録商標) 2.1比色分析計(Pantone, Inc.)を使用して測定した。各サンプルに透明なプラスチックラップを被せた。次いで比色分析計をラップの上へ軽く圧接し、色を記録した。 L^* 読み取り値は、他のサンプルに関連して染色の相対的な明るさを示すために用いた。読み取りは布サンプル上の分離した3領域から記録され、得られた値を平均した。

【0056】

染色および洗濯手順において使用した製剤には、酸化銀(II)の三つの濃度：上掲の表1にて記載した0.25重量%、0.5重量%および1重量%が含まれていた。表3にて提供され、図3にてプロットされた値については、低酸化亜鉛含有量では、酸化亜鉛濃度の増加と共に洗濯された布見本の白色度(L^*)が増加することが観測される。しかしながら、酸化銀の各3濃度でそれぞれ、最大白色度は約0.75%、1.5%および6%の酸化亜鉛含有量で観察される。これらの値より上で、洗濯された布見本の白色度(L^*)は、酸化亜鉛の濃度の増加と共に横ばいになるかまたはいくぶん減少し得る。

【0057】

本発明の製剤の目下のところ好適な酸化亜鉛含有量は製剤の範囲内で酸化銀含有量に重く依存していてもよく、少なくとも0.05重量%、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.25重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも0.75重量%、少なくとも1重量%または、少なくとも3重量%であってもよい。しかしながら、好適な酸化亜鉛含有量は、前記製剤の特定の組成物に依存し、塩基性材料の組成物に依存し、そして、他の製剤特性に依存し得る。しかしながら、一般的に、本発明の製剤における目下のところ好適

10

20

30

40

50

な酸化亜鉛含有量は、少なくとも0.5%、少なくとも0.75%、少なくとも1%または、少なくとも3%であり得る。本発明の製剤の目下のところ好適な酸化亜鉛含有量は、20重量%未満、より典型的には約12重量%未満、約10重量%未満、約8重量%未満の酸化亜鉛または約6重量%未満の酸化亜鉛であってもよい。

【0058】

【表3】

0.25%酸化銀(II)		0.5%酸化銀(II)		1%酸化銀(II)	
酸化亜鉛(%)	L*	酸化亜鉛(%)	L*	酸化亜鉛(%)	L*
0	84.38	0	80.52	0	71.39
0.25	86.96	0.5	83.31	1	73.81
0.75	87.66	1.5	83.96	3	74.85
1.5	87.18	3	83.19	6	77.38
3	86.67	6	83.73	12	77.17
5	86.95	10	83.22	20	75.64

【0059】

図4は、前記染色および洗濯手順において使用される各製剤内の酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の重量比の関数としての公式白色度(L*として表す)をプロットしたグラフである。図4および表4の対応するデータから分かるように、酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の低重量比にて、製剤白色度(L*)は酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の割合の増加と共に一般にかなり増加する。しかしながら、驚くべきことに、酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の重量比1:1、3:1、5:1または6:1上で、製剤白色度は、酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の割合の増加と共に、一般にわずかに増加するだけかまたは、増加し損なう。実際に、酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の重量比8:1、10:1または多分最も明白に12:1上で、製剤白色度は、酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の割合の増加と共に、実質的に一定かまたは、減少し得る。

【0060】

【表4】

0.25%酸化銀(II)		0.5%酸化銀(II)		1%酸化銀(II)	
酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の比	L*	酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の比	L*	酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の比	L*
0	84.38	0	80.52	0	71.39
0.25	86.96	0.5	83.31	1	73.81
0.75	87.66	1.5	83.96	3	74.85
1.5	87.18	3	83.19	6	77.38
3	86.67	6	83.73	12	77.17
5	86.95	10	83.22	20	75.64

【0061】

このように、染色され、洗濯されたサンプルの曲線の一般的な外観は、染色されたサンプルの曲線の一般的な外観と平行でないかまたは密接に従わない。さらに、高酸化亜鉛含有量または酸化銀(II)に対する酸化亜鉛の割合にて、製剤白色度は、染色サンプルにて増加し続ける代わりに、酸化亜鉛含有量または割合の増加と共に減少するよう見える。理論による制限を望まずに、これを酸化亜鉛粒子が繊維に付着する傾向、酸化銀(II)粒子が付着する傾向との組み合わせ、または酸化亜鉛粒子と関連する傾向に帰すことと

10

20

30

40

50

したい。例えそうでも、酸化亜鉛は酸化銀（II）の抗菌性効力を減少するように見えないかまたは特段に減らすことではない。

【0062】

発明の酸化銀系のクリームを生産するための典型的な一般的な手順は次の通りである：好ましくは約80にて、ホホバ油または水添ホホバ油のような液体蝋エステルを加熱する。蜜蝋のようなワックスを、好ましくは液体蝋エステルに溶解する。約60未満にて冷やしつつ、材料を完全に混ぜ合せる。パルマローザ油のような精油を加えてもよい。酸化亜鉛が例えれば酸化銀（II）または酸化銀（I）の如き酸化銀とともに導かれるように、混合を継続し、混合は約40未満にて混合物を冷却しつつ継続し得る。混合により、有益に酸化銀および／または酸化亜鉛が担体媒質内で均質または実質的に均質に分配し得る親密な分散製剤を生産することができる。

【0063】

製剤は一般的に、0.05重量%～3重量%の酸化銀を含み、より一般的には0.1重量%～3重量%の酸化銀を含む。前記製剤はまた1重量%～2.2重量%の酸化亜鉛を含み、より一般的には1重量%～2.0重量%の酸化亜鉛を含む。

【実施例】

【0064】

ここで、以下の実施例を上記の記述と共に参照するが、本発明を非限定的に説明する。

【0065】

実施例1

以下の一般的手順によって、酸化銀 酸化亜鉛実施例製剤を調合した：80までホホバ油を加熱した。蜜蝋のようなワックスを次いで導入してもよい。前記材料を約55まで冷やしつつ、完全に混ぜ合せる。パルマローザ油を加え、続いて酸化銀（II）および酸化亜鉛を加える。混合は一貫して、ならびに35～40に混合物を冷却する間、維持し得る。

【0066】

これらの実施例製剤において、蜜蝋に対する液体蝋エステルの重量比は、約3.5対1である。パルマローザ含油率は、ホホバ含油率の約0.07%である。

【0067】

実施例2-13

実施例1において提供された一般的手順を使用して、様々な酸化銀 酸化亜鉛製剤を調合した。表5にて幾つかの具体的な製剤を下記に提供し、例示した。下記で提供されなかつた製剤は、質的に同様の結果を生成した。酸化銀および酸化亜鉛の百分率は最終生産物の全体の重量に基づいた重量基準である。視覚の白色度価値判断は、表6にて提供した尺度を用いて各サンプルに対して実行された。

【0068】

実施例14

以下の一般的手順によって、酸化銀 酸化亜鉛実施例製剤を調合した：水を含む容器に粘性成形剤、代表的にはスメクタイト、を添加した（例えは、テキサス州GonzalesのSouthern

Clay Products, Inc.製Gelwhite Hのようなベントナイトまたはモンモリロナイト粉末）。他の粘性成形粘土、特に珪酸塩層が挟まれた構造で配置されている粘土、もまた使用され得る。他の粘性成形剤および増粘剤、例えはグリセリンおよびカルボマー、が使用され得る。好ましくは、この種の選択された材料は、反応性の高い酸化銀（II）による良好な耐性を酸化または化学的侵食に対して示し得る。

【0069】

混合物は、概して0.5～2時間混ぜ合わされ、または均質化される。酸化銀（II）は、処理のこの段階で導入され得る。酸化亜鉛は、酸化銀（H）と共に、それに先だって、またはその後に前記混合物に導入され得る。前記油および／または液体蝋エステル（例えはホホバ油）は、混合（例えはブレンディングまたは均質化）の間、前記混合物に導入

10

20

30

40

50

され得る。

【0070】

【表5】

	酸化銀	酸化亜鉛	重量比	白色度	展延性
実施例2	1.00%	3.00%	1 to 3	4	優
実施例3	0.50%	3.00%	1 to 6	6	優
実施例4	0.25%	3.00%	1 to 12	8	優
実施例5	1.00%	7.00%	1 to 7	6	優
実施例6	0.50%	7.00%	1 to 14	7	優
実施例7	0.25%	7.00%	1 to 28	8	優
実施例8	1.00%	12.00%	1 to 12	8	良
実施例9	0.50%	12.00%	1 to 24	9	良
実施例10	0.25%	12.00%	1 to 48	10	良
実施例11	1.00%	20.00%	1 to 20	8	可
実施例12	0.50%	20.00%	1 to 40	10	可
実施例13	0.25%	20.00%	1 to 80	10	可

10

20

【0071】

【表6】

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
チャコール ／ ブラック グレー	超 ダーク グレー	ダーク グレー	準 ダーク グレー		ライト グレー	準 グレー	オフ ホワイト		純 ホワイト

30

【0072】

酸化銀(II)を導入する際に混合は継続してもよく、概して5~30分間、更なる混合も継続得る。混合により、有益に酸化銀および/または酸化亜鉛が担体媒質内で均質または実質的に均質に分配し得る親密な分散製剤を生産することができる。製剤は、次いで貯蔵容器に注入され得る。

40

【0073】

実施例15

実施例14において提供された一般的の手順を使用して、水系酸化銀(II)酸化亜鉛製剤を調合した。前記製剤は以下を含んだ:

水: 600グラム(87.1%)

ベントナイト: 25グラム(3.6%)

ホホバ油: 15グラム(2.2%)

酸化亜鉛: 40グラム(5.8%)

酸化銀(II): 9グラム(1.3%)

50

【0074】

実施例16

実施例14において提供された一般の手順を使用して、エマルジョン系酸化銀（II）酸化亜鉛製剤を調合した。前記製剤は以下を含んだ：

水： 600グラム（63.1%）
 ベントナイト： 60グラム（6.3%）
 ホホバ油： 240グラム（25.2%）
 酸化亜鉛： 50グラム（5.3%）
 酸化銀（II）： 0.9グラム（0.1%）

【0075】

10

実施例17

30人の患者のコントロールグループを、従来のクリーニングおよび圧縮管理方法を使用して、Irvinge 3 Circulation / Vascular Labs (Chiari - Pescara大学、Pescara、イタリア)にて治療した。患者の潰瘍形成は減少動脈圧（平均的皮膚を有する上記のネクローシス限界。かん流圧 > 50

mmHg）および糖尿病患者細小血管症からの結果として診断され、そして、局所感染によって特徴づけられた。カラード二重鎖走査を静脈血せん、厳しい動脈障害、を除外するために用いた、そして、ドップラー技術は、苛酷局所貧血およびネクローシスをもつ患者を除外するために、脛骨パルスの存在を評価するために用いた。

20

【0076】

微小循環の研究は、細小血管症の量を定めて、局所療法の後に主題を追求するために用いた。レーザドップラー流量計（LDF）は、経皮性酸素（PO2）計測に関連して、皮膚灌流を査定するために用いた。

【0077】

実施例18

潰瘍を囲む皮膚上へ付与される銀四酸化物（AgO）を含む軟膏の効力を、29人の患者の治療グループ上のIrvinge 3 Circulation / Vascular Labsで試験し、実施例17のコントロールグループのそれらに、同等の潰瘍形成を施した。

30

【0078】

ほぼ1%の酸化銀を含む軟膏を、潰瘍面積（最大部直径2cm～1.1cmの範囲）の周りおよび縁、および潰瘍にクリーニングの後、毎日3回付与した。次亜塩素酸ナトリウム系消毒剤（Amuchina、登録商標、Angelini Group、イタリア）で潰瘍および周囲の面積を40にて2分間洗浄して後、前記クリームを付与した。中性の吸着紙包帯 皮膚と接触 を皮膚保護 / 保存気泡層下に付与した。観察期間の間、潰瘍面積をカバーするために絆創膏または弾性のストッキングを用いた。

【0079】

4週治療期間の経過の間、酸化銀軟膏での治療が、コントロールで用いられる創傷ケアより効果的であることが分かった。皮膚PO2は増加し（28%）、LDF（潰瘍面積のまわりで異常に増加）は減少した（中央値29%）。フラックス増加は、一般に苛酷細小血管症と関連する。前記面積の静脈細動脈反応は、封入体でかなり減少していく（<30%）、4週の末では治療グループは改善された（+16%）。

40

【0080】

潰瘍面積は、4週でかなりより小さく（最大部直径範囲は、0.23cmと0の間であった； $p < 0.05$ ）、完全封入の酸化銀治療グループにおいて被験者39%対コントロールの16%（ $p < 0.05$ ）であった。

【0081】

実施例19

50

銀四酸化物 - 酸化亜鉛（酸化銀-酸化亜鉛）軟膏の皮膚潰瘍に対する効力を、Irvin e 3

Circulation / Vascular Labs における 18 人の患者の治療グループ対 23 人の同等患者を有するコントロールグループで試験した。全ての患者は、従来のクリーニングおよび圧縮管理方法を含む基本的創傷ケア治療を体験した。

【0082】

0.99% の酸化銀と 5.0% の酸化亜鉛とを含む軟膏を、潰瘍面積（最大部直径 2 - 3 cm ~ 0.4 cm の範囲）の周りおよび縁、および潰瘍にクリーニングの後、毎日 2 回付与した。中性の吸着紙包帯 皮膚と接触 を皮膚保護 / 保存気泡層下に付与した。観察期間の間、潰瘍面積をカバーするために絆創膏または弾性のストッキングを用いた。 10

【0083】

3 週治療期間の経過の間、酸化銀軟膏での治療が、コントロールで用いられる創傷ケアより効果的であることが分かった。さらに、酸化銀-酸化亜鉛軟膏が、酸化銀の同等濃度を含み、しかし酸化亜鉛を含まない類似した軟膏より効果的であるとわかった。酸化銀-酸化亜鉛軟膏が、静脈の潰瘍および糖尿病患者潰瘍の微小循環および治癒割合を改良することがわかった。

【0084】

実施例 20

銀四酸化物 - 酸化亜鉛（酸化銀-酸化亜鉛）軟膏の静脈皮膚潰瘍に対する効力を、Irvin e 3

20

Circulation / Vascular Labs における 44 人の患者の治療グループ対 38 人の同等患者を有するコントロールグループで試験した。全ての患者は、従来のクリーニングおよび圧縮管理方法を含む基本的創傷ケア治療を体験した。

【0085】

蜜蠍およびホホバ油塩基に 0.87% の酸化銀と 6.8% の酸化亜鉛とを含む軟膏を、潰瘍面積の周りおよび縁にクリーニングの後、毎日 2 回付与した。

【0086】

4 週間後、銀四酸化物 酸化亜鉛治療はコントロール群治療より効果的であることが証明された：皮膚 P02 は、コントロールグループ (17.4% ~ 8.2%) の 2.1 倍を超えて増加し、そして、皮膚フラックス (RF) はコントロールグループ (-38.7% ~ -24.2%) に対して 1.6 倍改良された。潰瘍全体の表面積は、コントロールグループの 46.9% に対して、銀治療グループでは 88.7% 減少していた。加えて、治療グループにおいて、潰瘍の完全終了は、コントロールグループの 22% と比較して被験者の 42% で観察された。 30

【0087】

実施例 21

実施例 20 の酸化銀 - 酸化亜鉛軟膏の糖尿病患者潰瘍に対する効力を Irvin e 3 Circulation / Vascular

Labs における 34 人の患者の治療グループ対 32 人の同等患者を有するコントロールグループで試験した。全ての患者は、従来のクリーニングおよび圧縮管理方法を含む基本的創傷ケア治療を体験した。 40

【0088】

前記軟膏を、潰瘍面積の周りおよび縁にクリーニングの後、毎日 2 回付与した。

【0089】

4 週間後、銀四酸化物 酸化亜鉛治療はコントロール群治療より効果的であることが証明された：皮膚 P02 は、コントロールグループ (23.3% ~ 9.1%) の 2.6 倍を超えて増加し、そして、皮膚フラックス (RF) はコントロールグループ (-26.7% ~ -6.2%) に対して 4.3 倍改良された。糖尿病性潰瘍全体の表面積は、コントロールグループの 23.9% に対して、銀治療グループでは 89.0% 減少していた。加えて、治療グループにおいて、潰瘍の完全終了は、コントロールグループの 16% と比 50

50

較して被験者の 39 % で観察された。

【0090】

実施例 2 2

以下のコロニー計数法を使用して様々な製剤の抗菌効力を試験し、比較した：

新たに開けた Muller - Hinton 栄養ブイヨン（液体培地）を、バクテリア（ほぼ 100,000 - 150,000 カウント）が充満した係蹄を使って接種した。サンプルは、37 にてインキュベータ内で 24 時間滞留した。前記ブイヨンが一旦濁ると、充満した他の係蹄は栄養ブイヨンの幾つかのチューブに添加され、前記ブイヨンは 10 分間放置する。

【0091】

10

各試験された既知数の製剤は、それぞれの無菌ブランク抗菌性ディスクディスクへ付与される。1枚のディスクをチューブのそれぞれに添加した後に、チューブは渦を巻き、37 にてインキュベータ内で 24 時間培養できる。

【0092】

24 時間後に一旦混濁度（細菌の成長）が達成されると、各栽培で充満した係蹄は条痕板（「折れ線」）方法を使用して Muller - Hinton

寒天板上で縞状となる。標準係蹄の使用は、同量の栽培が各プレートに分配されることを確実にする。前記プレートは、37 にて 24 時間、インキュベータにおいて熟成される。

【0093】

20

24 時間後、コロニーは 2 つの技術によって計数される：

・コントロールサンプルに 100 の数が割り当てられるマニュアル技術、そして、他のサンプルのコロニー密度に基づいて、相対的な数が、視覚の価値判断に基づいて割り当てられる。

・自動のコロニー計数器（WU - 14025 - 00 Flash & Grow コロニー計数器、Cole - Palmer、登録商標、

Vernon Hills、イリノイ州）はコロニーを計数して、99 % まで正確である。

【0094】

実施例 23 - 27

30

様々な製剤の抗菌性効力を、フェカリス菌（ATCC 29212）と水、ペントナイトおよびホホバ油を含む水性製剤とを用いて実施例 22 で詳述される手順で試験し、比較した。結果は下記の表 7 において提供する：

【0095】

【表 7】

サンプル／ 実施例番号	サンプル型	成分		コロニー数	
		%酸化銀	%酸化亜鉛	コロニー カウンタ	視覚 法
栄養ブイヨン	ブランク	--	--	0	0
フェカリス菌	コントロール	--	--	10254	100
23	酸化銀-酸化亜鉛	1.3	5.8	0	0
24	酸化銀	1.4	--	0	0
25	酸化亜鉛	--	5.9	122	2
26	酸化銀-酸化亜鉛	1.2	11.0	0	0
27	酸化銀-酸化亜鉛	1.1	19.8	0	0

【0096】

50

実施例 28 - 32

様々な製剤の抗菌性効力を、フェカリス菌 (ATCC 29212) と蜜蠍およびホホバ油を含む油性製剤とを用いて実施例 22 で詳述される手順で試験し、比較した。結果は下記の表 8 において提供する：

【0097】

【表 8】

サンプル／ 実施例番号	サンプル型	成分		コロニー数	
		%酸化銀	%酸化亜鉛	コロニー カウンタ	視覚 法
栄養ブイヨン	ブランク	--	--	0	0
フェカリス菌	コントロール	--	--	10254	100
28	酸化銀-酸化亜鉛	1.0	7.0	2755	20
29	酸化銀	1.0	--	7327	70
30	酸化亜鉛	--	7.0	14559	120
31	酸化銀-酸化亜鉛	1.0	14.0	データ無し*	180
32	酸化銀-酸化亜鉛	0.84	28.0	データ無し*	250

*コロニー計数器による量的計測には多過ぎた

【0098】

コロニーの計数から、酸化銀 (II) のない酸化亜鉛 (サンプル 30) が特にコロニー数を減らすことに効果的でないことは明らかである、そして実際に、コロニー数の大々的な増加が観察されている。酸化銀 (II) が単独でコロニー数 (サンプル 29) を減らす際の若干の効力を表示すると共に、重量比 7 : 1 で酸化亜鉛および酸化銀 (II) を含む製剤であるサンプル 28 において効力が非常に強化されることは、さらに明らかである。より高い割合の酸化亜鉛対酸化銀 (II) (約 14 : 1 ~ 約 33 : 1) を含む製剤 (サンプル 31 および 32) において、コロニー数は非常に増加し、その数はコロニー計数器で測定されない点までに至った。

【0099】

実施例 33

改質混釀平板法を使用して様々な製剤の抗菌効力を試験し、比較した。各テスト有機体の懸濁液の微生物集団を調合し、次のように判定した：

各指定された微生物の最近復活した保存種から、固体寒天培地の適切な体積の表面に接種する。

逆さにし、37 にて、24 - 48 時間、培養する。

【0100】

細菌培養を収穫し、無菌塩類溶液 TS または磷酸緩衝溶液 (PBS) を使用し、表面栽培を洗浄し、適切な容器 (例えば試験管) に収集し、微生物数を得る充分な無菌塩類の TS または PBS を添加して 1 mL 当たり 1×10^8 コロニー形成単位 (cfu/mL) を得る、これは、およそ 580 ナノメートルの波長での 47 - 50 % の可視光透過度である McFarland

Standard 番号 1.0 に相当する。懸濁液濃度を分光光度計で測定し、必要に応じて濃度を調整する。

【0101】

植菌物の微生物集団を検証する：

9 mL の無菌 PBS を無菌ピペットおよび球根を使用する 8 本の無菌試験管に添加する。汚染を防ぐため、使用中でないときに試験管は閉鎖しておく。

1 mL (1000 マイクロリットル) を原型の栽培から取り戻し、バクテリアが完全にそ

10

20

30

40

50

の中に懸濁されるように混せて、第1 (10^{-1}) 試験管に添加する。1m1を第1試験管から取り戻し、第2 (10^{-2}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第2試験管から取り戻し、第3 (10^{-3}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第3試験管から取り戻し、第4 (10^{-4}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第4試験管から取り戻し、第5 (10^{-5}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第5試験管から取り戻し、第6 (10^{-6}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第6試験管から取り戻し、第7 (10^{-7}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。1m1を第7試験管から取り戻し、第8 (10^{-8}) 試験管に添加し、上記同様に混合する。

【0102】

10

次のように連続希釀からプレートを調成する：

寒天の表面上へ第4試験管から1m1を調剤し、サンプルを無菌のセル延展器 (L形のガラス棒) を使用して全表面に拡げる。セル延展器を殺菌するため、プレートをエタノールに浸してアルコールを燃焼するため炎焼する。それぞれのプレートに各第6試験管および第8試験管から1m1を調剤することによって、2枚の付加プレート用にこの手順を繰り返す。37にて24~48時間の培養のために倒置する前に、プレートを5分間乾燥する。

【0103】

20

次のようにコロニー数および計算を記録する：

30および300の間のコロニーを有する同一希釀の2枚のプレートを識別する。そのプレート上のバクテリアコロニー (サイズに関係なく) の数を計数し、結果を記録する、そして、平均計数を算出する。選択された希釀プレートの平均計数を使用した原型の栽培の有機体の近似数を算出する。

【0104】

30

20m1のトリプシン性大豆寒天 (TSA) を各ペトリ皿 (100×15 mm) に注入する。適切なフラスコまたは瓶において、脱水寒天の所望量の重さを量り、脱イオン水を使用して、製造業者により推薦される濃度を達成する。攪拌機を有するホットプレートの上に配置して、瓶を沸騰させる。沸騰後、瓶を予め45に設定した水槽へ移す。温度が45にて安定するまで、寒天の温度を監視する。無菌のサンプルカップに、10gのテスト生成物を無菌計量する。酸化銀のかなり異なる濃度を含む製剤が比較されるときに、テスト生成物の重量は全てのサンプル用の酸化銀定数の総量を保つように調整され得る。

テスト生成物の微生物の最終濃度が1グラムにつきほぼ 1×10^{-6} cfu であるように、植菌物 (概して約0.1m1) を試料カップのテスト生成物に添加する。無菌のガラス棒を用いて完全に混合し、均質サンプルを得る。

【0105】

40

0.1gの接種テスト生成物を、無菌で収集して無菌のペトリ皿に0分、10分、30分、および、1時間、2時間、3時間、4時間、18時間および24時間に注入する。生成物の効果を中和するために、2m1のMueller-Hintonブイヨンを添加し、良く混合する。

【0106】

20m1のTSA (45) を接種されたペトリ皿に注入する。覆いをして、平らな水準面上のシャーレを静かに傾け、渦を巻かせて完全に混合する。室温にて障害の無い平面上に寒天を置き、約10分間に完全にゲル化する。逆さにし、37にて、24~48時間、培養する。

【0107】

24時間後、コロニーは手作業で計数され、コントロールサンプルに数100が割り当てられ、他のサンプルのコロニーの密度に基づき、相対的な数が視覚価値評価に基づいて割り当てられる。

【0108】

50

実施例 34 - 38

実施例 33 の改良混釀平板法を用いて、フェカリス菌のようなテスト有機体および水を含む水性製剤、ベントナイトおよびホホバ油の効力を評価した。結果は下記の表 9 において提供する：

【0109】

【表 9】

サンプル／ 実施例番号	サンプル型	成分		コロニー数 視覚法
		%酸化銀	%酸化亜鉛	
フェカリス菌	コントロール	--	--	100
34	酸化銀(II)-酸化亜鉛	1.3	5.8	10
35	酸化銀(II)	1.4	--	15
36	酸化亜鉛	--	5.9	80
37	酸化銀(II)-酸化亜鉛	1.2	11.0	10
38	酸化銀(II)-酸化亜鉛	1.1	19.8	10

10

【0110】

コロニーの手作業による計数から、酸化銀(II)のない酸化亜鉛(サンプル 36)が特にコロニー数を減らすことに効果的でないことは明らかである。酸化銀(II)が単独でコロニー数(サンプル 35)を減らす際の若干の効力を表示すると共に、重量比 4.5 : 1 で酸化亜鉛および酸化銀(II)を含む製剤であるサンプル 34 において効力が非常に強化されることは、さらに明らかである。酸化銀(II)に対して酸化亜鉛の高い割合を含む製剤(約 9 : 1 ~ 18 : 1)もまた、コロニー数を減らす強化効力を呈示している。

20

【0111】

実施例 39 - 43

実施例 33 の改良混釀平板法を用いて、フェカリス菌のようなテスト有機体および油性製剤の効力を評価した。結果は下記の表 10 において提供する：

30

【0112】

【表 10】

サンプル／ 実施例番号	サンプル型	成分		コロニー数 視覚法
		%酸化銀	%酸化亜鉛	
フェカリス菌	コントロール	--	--	100
39	酸化銀(II)-酸化亜鉛	1.0	7.0	15
40	酸化銀(II)	1.0	--	80
41	酸化亜鉛	--	7.0	130
42	酸化銀(II)-酸化亜鉛	1.0	14.0	160
43	酸化銀(II)-酸化亜鉛	0.84	28.0	180

40

【0113】

図 5 は油性製剤を含むペトリ皿および改良混釀平板法による等しく成長した細胞培養の平面図写真を提供する：図 5 A は、1.0 % 酸化銀および 7.0 % 酸化亜鉛を含む製剤(サンプル 39)に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す；図 5 B は、1.0 % 酸化銀を含み酸化亜鉛を含まない製剤(サンプル 40)に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す；図 5 C は、7.0 % 酸化亜鉛を含み酸化銀を含まない製剤(サンプル 41)に

50

曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す；図 5 D は、1.0% 酸化銀および 14.0% 酸化亜鉛を含む製剤（サンプル 42）に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す；そして、図 5 E は、0.84% 酸化銀および 28.0% 酸化亜鉛を含む製剤（サンプル 43）に曝された後に細胞培養されたペトリ皿を示す。

【0114】

写真およびコロニーの手作業による計数から、酸化亜鉛が特にコロニー数を減らすことに効果的でないことは明らかである。酸化銀（II）が単独でコロニー数を減らす際の若干の効力を表示すると共に、重量比 7 : 1 で酸化亜鉛および酸化銀（II）を含む製剤であるサンプル 39 において効力が非常に強化されることは、さらに明らかである。しかしながら、酸化銀（II）に対する酸化亜鉛の高い割合を含む製剤（サンプル 42 および 43 の 14 : 1 以上）については、製剤はコロニー数を減らす際に乏しい効力を示す。

10

【0115】

これらの結果は水性製剤を使用して得られた結果に対して若干の類似性を有するが、若干の相違も呈し、酸化銀（II）に対して高い割合の酸化亜鉛を有する製剤の特性に関して最も注目すべきである。理論での拘束を望まずに、水性製剤において、入手可能な酸化銀（II）濃度がかなりより高く、酸化亜鉛の高濃度は酸化銀（II）の抗菌力を妨げられない、または多大には妨げられないであろう。油性製剤において、はっきりとした差異によって、高濃度での酸化亜鉛は酸化銀（II）の微生物との接触を被覆し得るまたは妨げ得るので、抗菌効力を妥協させ得る。しかしながら、酸化亜鉛は低濃度で酸化銀（II）に関して固形の分散剤として作用し得るので、酸化銀（II）粒子の実質的な被覆なしではその有効比表面積を大幅に増やす。

20

【0116】

実施例 44

Kirby-Bauer 式検査を使用して次のように様々な製剤の抗菌効力を試験し、比較した：既製の Muller-Hilton 寒天に、無菌アブリケータを用いた細菌性植菌物で縞をつけた。サンプルを 5 分間放置し、バクテリアを寒天表面に確実に付着させた。その後、抗菌性の無菌プランクディスクを、既知数の被験製剤に対して押圧した。各ディスクへの付与量は測定しなかったものの、各ディスク上の材料の一貫した量を得ることに留意した。データを検証するために多重の複製ディスクを用いた。前記ディスクは寒天の表面に対して押圧され、ディスクまたは寒天に傷害を与えぬよう確かめた。各寒天板は、次いで逆さまにされ、37℃ にて 24 時間、インキュベータにおいて放置した。前記寒天板は次にインキュベータから除去され、阻害帯域は定規を用いて測定された。

30

【0117】

実施例 45 - 46

フェカリス菌および黄色ブドウ球菌（ATCC 番号 25923）などのバクテリアの様々な個体菌株を用い、実施例 44 で詳述した手順を使用して様々な油性ならびに水性製剤の抗菌効力を試験し、比較した。

【0118】

フェカリス菌に対して、2種類の油性製剤を数回試験した：サンプル 45、1.0% の酸化銀を含み、酸化亜鉛を含まない齢 2 カ月のサンプル、蜜蝋およびホホバ油塩基に配置し、および、サンプル 46、0.87% の酸化銀と 6.8% の酸化亜鉛とを含む齢 2 カ月のサンプル、蜜蝋およびホホバ油塩基に配置した。

40

【0119】

サンプル 45 の場合、阻害帯域は、平均してほぼ 4 mm であり；サンプル 46 の場合、阻害帯域は、平均してほぼ 18 mm であった。

酸化銀の低い合計含有量にもかかわらず、サンプル 46 によって達成される比較的広い阻害帯域は、サンプル 45 に関して改良された抗菌効力を示す。

【0120】

これらの油性製剤の改良された抗菌効力がサンプル 41 の酸化亜鉛の存在、特に、14 : 1 未満 : 12 : 1 未満および 10 : 1 未満の重量比の酸化亜鉛の存在に起因しているよ

50

うに見える。理論での拘束を望まずに、上述のとおり、これらの重量比内または以下の酸化銀(II)粒子の実質的な被覆のない酸化亜鉛は酸化銀(II)に関して固形分散剤として作用し、これによりその有効比表面積を非常に増やすと確信する。

【0121】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「酸化銀(II)」は、単位構造が銀と酸素とを実質的に1:1の分子割合で含む酸化銀を意味する。用語「酸化銀(II)」は、具体的には、 Ag_4O_4 (しばしば、 $\text{Ag}_2\text{O}_3 \cdot \text{Ag}_2\text{O}$ と表わす)および AgO を含むことを意味する。

【0122】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「白色度値」などは白色度または発光輝度パラメータ L^* を意味し、国際照明委員会(Commission Internationale d'EclairageまたはCIE)によって指定され、百分率として表され、 $L^* = 0$ は黒を表す、そして、 $L^* = 100$ は散乱性の白を表す。

【0123】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「洗濯した白布」などは、上述の染色および洗濯手順に従って実質的に染色され、洗濯された白色の布見本を意味する。

【0124】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「均質」および「実質的に均質」は、酸化銀製剤処方に関して、局所製剤製造の技術におけるそれらの意味を意味する。

【0125】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「パーセント」または「%」は、別段の示唆の無い限りは、重量パーセントを意味する。同様に、用語「比」は、本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、別段の示唆の無い限りは、重量比を意味する。

【0126】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「大いに含む」は、製剤内の成分に関して、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%または少なくとも60%の重量含有量を意味する。

【0127】

本願明細書および後掲の請求項において用いるとおり、用語「主に含む」は、製剤内の成分に関して、少なくとも50%、少なくとも65%、少なくとも75%または少なくとも85%の重量含有量を意味する。

【0128】

明瞭性のために、分離した実施形態の文脈に記載されている本発明の特定の特徴はまた、単一の実施形態の組み合わせにおいて提供され得ることはいうまでもない。逆に、簡潔さのために単一の実施形態の文脈に記載されている本発明の様々な特徴もまた、別々にまたは、適切な副次的組み合わせで提供され得る。

【0129】

本発明が本発明の特定の実施形態と協同して記載されていたにもかかわらず、多数の代替策、改質および変更が当業者にとって明らかであることは明白である。したがって、全てのこの種の代替策、改質および変更は添付した特許請求の範囲の精神の広い権利範囲に包含することを意図する。

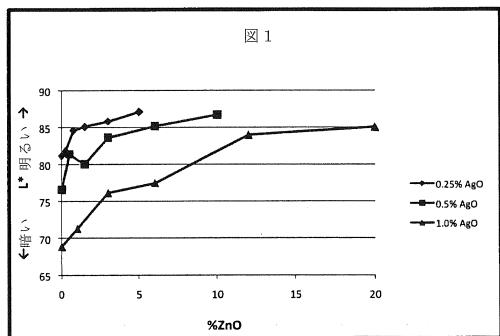
10

20

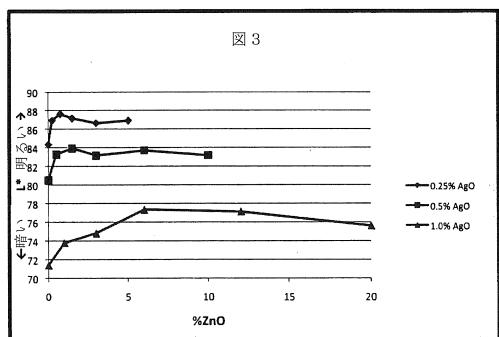
30

40

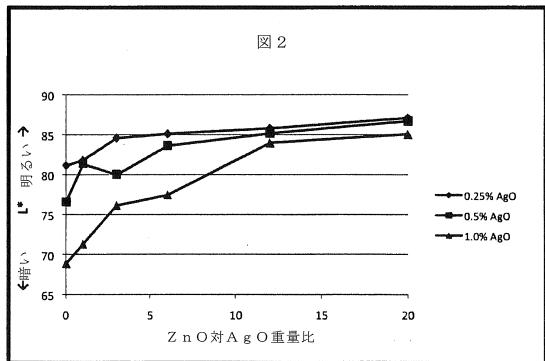
【図1】



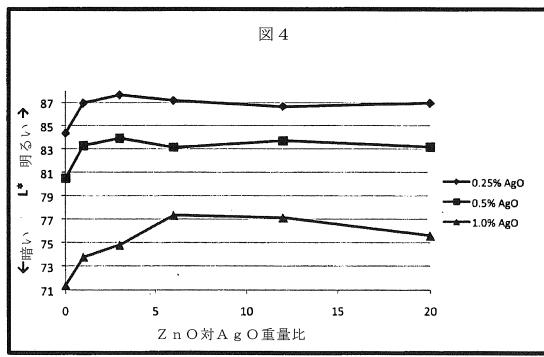
【図3】



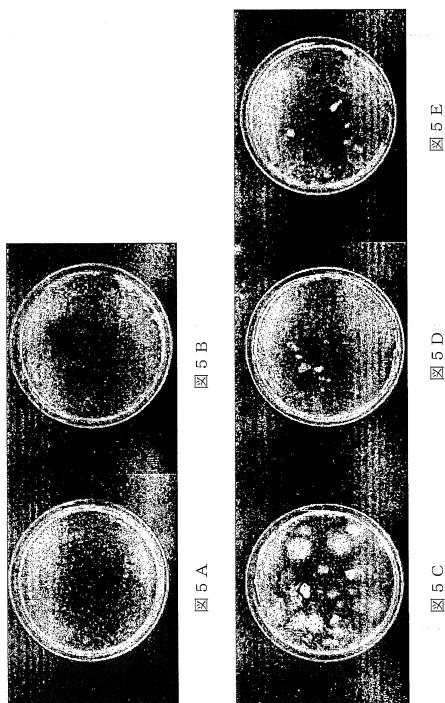
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	31/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/02
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0171971(US, A1)

米国特許第02521713(US, A)

特表2008-546463(JP, A)

国際公開第2009/067516(WO, A2)

特開昭61-190536(JP, A)

特表2006-523628(JP, A)

特開平02-268104(JP, A)

中国特許第100394986(CN, C)

国際公開第2008/089822(WO, A2)

特表2003-519188(JP, A)

日本医薬品添加剤協会 編, 医薬品添加物事典, 株式会社薬事日報社, 2007年, p.119-120

伊藤征司郎 編, 顔料の事典, 株式会社朝倉書店, 2000年 9月, 第1版, p.201-202

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 33/00 - 33/44

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 47/00 - 47/48

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)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)