

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7170002号
(P7170002)

(45)発行日 令和4年11月11日(2022.11.11)

(24)登録日 令和4年11月2日(2022.11.2)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/702 (2006.01)	A 6 1 K	31/702
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K	31/047
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04

請求項の数 11 (全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-571649(P2019-571649)	(73)特許権者	519455704
(86)(22)出願日	平成30年6月27日(2018.6.27)		ロッタファーム エスピーエー
(65)公表番号	特表2020-525460(P2020-525460 A)		Rottapharm SPA
(43)公表日	令和2年8月27日(2020.8.27)		イタリア、モンツァ 20900、ヴィア
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/067337		ヴァローサ ディ ソプラ 9
(87)国際公開番号	WO2019/002421		Via Valosa di Sopra
(87)国際公開日	平成31年1月3日(2019.1.3)	(74)代理人	110002114
審査請求日	令和3年6月25日(2021.6.25)		特許業務法人河野国際特許商標事務所
(31)優先権主張番号	62/525,489	(74)代理人	100128624
(32)優先日	平成29年6月27日(2017.6.27)		弁理士 穂坂 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100138483
			弁理士 村上 晃一
		(72)発明者	ザナルディ、アンドレア
			イタリア、ミラノ 20156、ヴィア
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚科治療におけるガラクトオリゴ糖およびキシリトールの抗菌活性

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所塗布による、皮膚疾患または障害の治療に使用するための局所製剤であって、

- ・ ガラクトオリゴ糖と、
- ・ 0.01% ~ 10% w/w のキシリトールと、
- ・ 製薬上または化粧品として許容される担体と、を含む、局所製剤。

【請求項 2】

前記製剤が 0.01% ~ 5% w/w のキシリトールを含む、請求項 1 に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 3】

前記製剤が 0.01% ~ 10% w/w のガラクトオリゴ糖を含む、請求項 1 または 2 に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 4】

前記製剤が 0.01% ~ 5% w/w のガラクトオリゴ糖を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 5】

前記製剤は、ガラクトオリゴ糖：キシリトールの重量比が 10 : 1 ~ 1 : 10 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 6】

前記製剤は、ガラクトオリゴ糖：キシリトールの重量比が 2 : 1 ~ 1 : 2 である、請求

項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 7】

前記製剤がエマルジョン、皮膚軟化剤、ペースト剤、クリーム剤、軟膏、またはゲル剤である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 8】

前記製剤が水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 9】

前記製剤が水中油型エマルジョンである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

10

【請求項 10】

前記皮膚疾患または障害が、黄色ブドウ球菌に関連付けられる疾患または障害である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【請求項 11】

前記皮膚疾患または障害がアトピー性皮膚炎である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の使用のための局所製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガラクトオリゴ糖およびキシリトールを含む局所製剤、ならびに局所塗布による治療におけるその使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

人体の最大の臓器は皮膚であり、これは病原性感染および有害物質の侵入から宿主を保護する上で極めて重要な役割を果たす。出生前、皮膚は完全に無菌であるが、出生後は、宿主と恒常性にある環境微生物が皮膚に定着する。さらに、経膾分娩後、母親の細菌微生物叢に属する糞便および膾微生物も乳児の皮膚に定着する。ヒトの皮膚に住む微生物群集は皮膚微生物叢と呼ばれ、100種を超える異なる細菌によって構成される。皮膚は身体と外界との界面であり、非病原性の片利共生微生物の群集が存在し、皮膚の健康および疾患に重要な機能を有する。

30

【0003】

ヒトの皮膚は、1平方センチメートルあたり約 10^6 個の細菌を宿し、それらがヒトの皮膚の微生物叢を形成する。健康的なバランスの取れた皮膚生物相は、病原性微生物に対する微生物の盾であり、乾燥肌の状態を防ぎ、皮膚の健康を改善する。

【0004】

皮膚微生物叢の変化は、アトピー性皮膚炎の病態生理の重要な要素である。アトピー性皮膚炎に罹患した皮膚には、特に疾患発赤の際に黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) が定着するが、他の片利共生細菌の量は著しく減少する。皮膚微生物叢のこれらの変化は、表皮バリアに悪影響を及ぼし、炎症を引き起こす。黄色ブドウ球菌などの細菌が皮膚表面に付着すると、細菌はさらなる細菌増殖の足場として作用するバイオフィルムを形成する。抗生物質はアトピー性皮膚炎患者の皮膚から細菌を除去するための最適な治療法ではなく、これは、皮膚刺激および細菌耐性などの問題による。

40

【0005】

本発明の目的は、皮膚疾患または障害、例えばアトピー性皮膚炎を治療するための局所製剤を提供することである。

【発明の概要】

【0006】

第1の態様では、本発明は、局所製剤を提供し、本局所製剤は、
 ・ガラクトオリゴ糖と、
 ・0.01% ~ 10% w/w のキシリトールと、

50

・製薬上または化粧品として許容される担体と、を含む。

【0007】

第2の態様では、本発明は、治療に使用するための本発明の第1の態様により定義される製剤を提供する。

【0008】

第3の態様では、本発明は、製剤を提供し、本製剤は、

・ガラクトオリゴ糖と、

・キシリトールと、

・製薬上または化粧品として許容される担体と、を含む、

局所塗布による治療に使用するための製剤である。

10

【0009】

第4の態様では、本発明は、化粧品として使用するための本発明の第1の態様により定義される製剤を提供する。

【0010】

驚くべきことに、出願人は、ガラクトオリゴ糖およびキシリトールを含む製剤が、皮膚微生物叢に有益な効果を有するため、皮膚疾患および障害の治療、ならびに皮膚の外観を改善するための化粧品用途に好適であることを発見した。

【0011】

第5の態様では、本発明は、局所塗布によるアトピー性皮膚炎の治療に使用するためのガラクトオリゴ糖を含む局所製剤を提供する。

20

【0012】

本発明の追加の態様は、以下の様々な実施形態の詳細な説明においてより完全に説明される。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、局所製剤を提供し、本局所製剤は、

・ガラクトオリゴ糖と、

・0.01%~10%w/wのキシリトールと、

・製薬上または化粧品として許容される担体と、を含む。

【0014】

本局所製剤はガラクトオリゴ糖を含む。誤解を避けるために、ガラクトオリゴ糖という用語には、混合物(すなわち、1つ以上)のガラクトオリゴ糖が含まれ、ガラクトオリゴ糖の混合物を含む製剤は本発明によって網羅される。

30

【0015】

ガラクトオリゴ糖はプレバイオティクスのグループに属し、このプレバイオティクスは、有益なバクテリアの成長および/または活性を刺激することにより宿主に有益な影響を与える非消化性食品成分である。ガラクトオリゴ糖は、乳児および成人両方のための食品など、市販の製品中に存在する。ガラクトオリゴ糖は、ラクトースの酵素変換を介してまたは植物源から生成され、ガラクトオリゴ糖画分のその組成は、鎖長およびモノマー単位の結合の種類が異なる。

40

【0016】

ガラクトオリゴ糖は、主にグルコースで終わるかまたはガラクトース分子で終わることもあるガラクトース分子のオリゴマーまたはポリマーであり、様々な重合度および結合の種類を有する。一実施形態では、ガラクトオリゴ糖は、ガラクトースおよびグルコース分子を含む。別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖は、ガラクトース分子のみを含む。さらなる実施形態では、ガラクトオリゴ糖は、 n が2~20である $[\text{-D-Gal-(1-6)}]_n\text{-D-Gal-(1-4)-D-Glc}$ の形態のガラクトース含有オリゴ糖である。別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖は、 n が2~20である形態 $\text{Glc-1-4-[-Gal1-6]}_n$ のガラクトース含有オリゴ糖である。別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖は、 n が2~20である形態 $\text{-D-Glc(1-4)-[-D-$

50

Gal - (1 - 6)]_nである。Galはガラクトピラノース単位であり、Glc(またはGlu)はグルコピラノース単位である。

【0017】

ガラクトオリゴ糖は、ヒトおよびウシの母乳中に見られる。ガラクトオリゴ糖は、酵素 - ガラクトシダーゼのトランスガラクトシラーゼ活性を使用して、ラクトースシロップから生成することができる(Crittenden, (1999) Probiotics : A Critical Review. Tannock, G. (ed) Horizon Scientific Press, Wymondham, pp. 141 - 156)。

- D - ガラクトシダーゼは、ラクトースの - D - ガラクトシド結合の加水分解を触媒してD - グルコースおよびD - ガラクトースを生成するだけでなく、 - D - ガラクトシドのD - ガラクトシル基がヒドロキシル化された受容体に移行するトランスガラクトシル化も行う。例えば、ラクトースなどの - D - ガラクトシドまたは別の炭水化物が存在する場合、D - ガラクトース単位と受容体との間に新しいグリコシド結合を得ることが可能である。ラクトースなどの出発ガラクトシドは、トランスガラクトシル化反応後のガラクトオリゴ糖混合物にも存在し得る。

10

【0018】

本明細書で使用する場合、ガラクトオリゴ糖は、グリコシドおよび - ガラクトシダーゼのトランスガラクトシル化反応から生成された1つ以上の糖を含む。したがって、ガラクトオリゴ糖には、トランスガラクトシル化オリゴ糖(すなわち、トランスガラクトオリゴ糖)またはトランスガラクトシル化二糖などの糖が含まれる。形成されたオリゴ糖の重合度(DP)は、酵素源に応じて、典型的には2 ~ 20で変化する。一実施形態では、ガラクトオリゴ糖組成物は、DPが2 ~ 6の範囲(すなわち、二糖から六糖)であるもう1つの糖のブレンドである。

20

【0019】

別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖組成物は、DPが2 ~ 8の範囲(すなわち、二糖から八糖)である1つ以上の糖のブレンドである。別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖組成物は、DPが8を超える範囲である1つ以上の糖のブレンドである。さらに別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖組成物は、DPが9 ~ 15の範囲である1つ以上の糖のブレンドである。別の実施形態では、ガラクトオリゴ糖組成物は、DPが1、2 ~ 6の範囲、6 ~ 8の範囲、および8を超える範囲である1つ以上の糖のブレンドである。

30

【0020】

一実施形態では、本局所製剤は、0.01% ~ 10% w/wのガラクトオリゴ糖、例えば、0.01% ~ 5% w/wのガラクトオリゴ糖を含む。あるいは、本製剤は、0.1% ~ 5% w/wのガラクトオリゴ糖または0.5% ~ 5% w/wのガラクトオリゴ糖を含む。

【0021】

好ましい実施形態では、本局所製剤は0.01% ~ 5% w/wのガラクトオリゴ糖を含む。

【0022】

本局所製剤は0.01% ~ 10% w/wのキシリトールを含む。キシリトールは、甘味料として使用される天然の糖アルコールである。キシリトールは、多くの果物および野菜の繊維中に低濃度で見い出され、様々なベリー、オート麦、キノコ、ならびにトウモロコシの皮およびサトウキビのバガスなどの繊維状物質から抽出することができる。

40

【0023】

一実施形態では、本局所製剤は0.01% ~ 5% w/wのキシリトールを含む。あるいは、本製剤は、0.1% ~ 5% w/wのキシリトールまたは0.5% ~ 5% w/wのキシリトールを含む。

【0024】

好ましい実施形態では、本局所製剤は0.01% ~ 5% w/wのキシリトールを含む。

【0025】

一実施形態では、本局所製剤は、ガラクトオリゴ糖 : キシリトールの重量比が10 : 1

50

～ 1 : 1 0、8 : 1 ~ 1 : 8、5 : 1 ~ 1 : 5、または 3 : 1 ~ 1 : 3 である。

【 0 0 2 6 】

好ましい実施形態では、本局所製剤は、ガラクトオリゴ糖：キシリトールの重量比が 2 : 1 ~ 1 : 2 である。

【 0 0 2 7 】

本局所製剤は、特に局所塗布による治療に使用するためのものである。

【 0 0 2 8 】

一実施形態では、本発明は、局所製剤を提供し、本局所製剤は、

- ・ガラクトオリゴ糖と、
- ・キシリトールと、
- ・製薬上または化粧品として許容される担体と、を含む、局所塗布による治療に使用するための製剤である。

10

【 0 0 2 9 】

さらなる実施形態では、本発明は、局所塗布によるアトピー性皮膚炎の治療に使用するためのガラクトオリゴ糖を含む局所製剤を提供する。

【 0 0 3 0 】

一実施形態では、本製剤は、皮膚疾患または障害の治療に使用するためのものである。

【 0 0 3 1 】

一実施形態では、本発明は、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法を提供し、本方法は、有効量の本発明による局所製剤を、それを必要とする患者に局所塗布することを含む。

20

【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患または障害の治療方法に使用するための医薬品の製造のためのガラクトオリゴ糖およびキシリトールの使用を提供する。

【 0 0 3 3 】

一実施形態では、本局所製剤は、黄色ブドウ球菌に関連付けられる皮膚疾患または障害の治療に使用するためのものである。黄色ブドウ球菌に関連付けられる皮膚疾患または障害は、黄色ブドウ球菌によって引き起こされるかまたは促進されるものである。

【 0 0 3 4 】

黄色ブドウ球菌は、臨床的炎症から、肺炎、心内膜炎、および敗血症を引き起こす重度の感染に至るまで、多種多様な状態の原因となるグラム陽性病原菌株である。黄色ブドウ球菌は、ヒトの疾患において最も重要な細菌の 1 つである。黄色ブドウ球菌は、急性の湿疹性病変の紅斑を特徴とする一般的な慢性炎症性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎に特に関連付けられる。掻痒も、目立つものであり一貫しているため、生活の質に影響を与える。アトピー性皮膚炎は、工業国の子供の 1 0 ~ 3 0 %、および成人の 2 ~ 3 % を侵している。黄色ブドウ球菌は、吹き出物、膿痂疹、蜂巣炎、および毛包炎などの他の軽度の皮膚感染症、ならびに肺炎、膣炎、髄膜炎、骨髄炎、毒素性ショック症候群、菌血症、および敗血症などのより重篤で侵襲性の疾患の病因における原因因子または悪化因子でもある。

30

【 0 0 3 5 】

一実施形態では、皮膚疾患または障害は、アトピー性皮膚炎（すなわち、アトピー性湿疹）であり、特に黄色ブドウ球菌に関連付けられるアトピー性皮膚炎である。

40

【 0 0 3 6 】

理論に拘束されることなく、本発明の局所製剤は、好気性細菌叢の 9 0 % までを構成する健康な皮膚で最も一般的に分離される細菌種である表皮ブドウ球菌（*S . e p i d e r m i d i s*）の成長を促進すると考えられる。表皮ブドウ球菌は、皮膚損傷後の炎症応答のバランスをとり、皮膚病原体を選択的に阻害する抗菌分子を産生する。表皮ブドウ球菌の成長は、黄色ブドウ球菌の成長を阻害すると考えられる。

【 0 0 3 7 】

したがって、本発明は、特にヒトまたは動物の皮膚上での黄色ブドウ球菌の成長を防止するための本発明の局所製剤の使用を提供する。

【 0 0 3 8 】

50

再び理論に拘束されることなく、本発明の局所製剤は、特にヒトまたは動物の皮膚上で、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの形成を防止するかまたは一旦形成されたそのようなバイオフィルムを除去すると考えられる。

【0039】

したがって、本発明は、特にヒトまたは動物の皮膚上で、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの形成を防止するかまたは一旦形成されたそのようなバイオフィルムを除去するための本発明の局所製剤の使用を提供する。

【0040】

別の実施形態では、本発明は、化粧品としての本局所製剤の使用を提供する。本発明の化粧品用途では、本局所製剤は治療に使用されない。むしろ、本製剤は、局所的に塗布される表面、例えば皮膚の外観を改善するために使用される。

10

【0041】

本発明の別の態様は、ガラクトオリゴ糖を含む局所製剤の調製方法である。一実施形態では、本方法は、ガラクトオリゴ糖と、キシリトールと、製薬上または化粧品として許容される担体とを混合した後、局所製剤を単離することを伴う。

【0042】

本局所製剤は局所塗布のためのものである。本局所製剤は皮膚用製剤であり得る。

【0043】

好ましくは、本局所製剤は皮膚に塗布される。したがって、本局所製剤は、典型的には、例えば、エマルション（例えば、水中油型エマルションまたは油中水型エマルション）、皮膚軟化剤、ペースト剤、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、シャンプー、またはワイプとして、液体または半固体形態にある。

20

【0044】

したがって、本製剤は、局所塗布を意図する塗布に好適な種類の製薬上または化粧品として許容される担体も含む。

【0045】

本局所製剤は、好ましくは、油、少なくとも1種の界面活性剤 - 乳化剤、ガラクトオリゴ糖、キシリトール、および水を含む、水中油型エマルションである。

【0046】

油は、一般に、鉱油である。エマルションは、水中油型エマルションに典型的に存在する他の成分を含む。例えば、本発明の製剤は、グリセリンなどの水分保護剤を任意選択で含有してもよい。この製剤はまた、脂肪酸アルコール、例えば、ステアリルアルコール、パルミチルアルコール、マレイン酸アルコール、またはセチルアルコールを含有してもよい。本製剤はまた、水性媒体、例えば、概して精製された水を含有する。

30

【0047】

脂肪酸は、例えば、とりわけステアリン酸塩およびパルミチン酸塩など、最大16~18個の炭素を有してもよい。任意選択のエンハンサー、例えば、クエン酸塩、マレイン酸、エチレンジアミン四酢酸、遊離アミノ酸およびカルボポール、キサントガム、カラギーナン、および調整四級化ポリマーが含まれてもよい。

【0048】

加えて、本発明の製剤に少量の防腐剤を含めて、製剤を良好な状態で貯蔵できるようにすることが望ましい。メチルおよびプロピルパラベンなどの防腐剤、ならびにフェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、およびソルビン酸カリウムなどの他の既知の防腐剤を用いてもよい。製剤は、ベンチレングリコール、デシレングリコール、1,2-オクタジオール、1,2-ヘキサンジオール、およびo-シメン-5-オールを使用して保存することもできる。

40

【0049】

加えて、本発明の製剤に界面活性剤を含めることが望ましい。本製剤は、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ラウレススルホコハク酸二ナトリウム、ココアンホ酢酸ナトリウム、およびココアンホ酢酸ナトリウムを含有し得る。

50

【 0 0 5 0 】

製剤の特定の配合に応じて、他の成分または賦形剤の機能および量は異なることになる。例えば、ガラクトオリゴ糖およびキシリトールに加えて、ボディウォッシュ、ボディローション、皮膚軟化剤、およびボディウォッシュの製剤には、典型的には次の量の賦形剤が含有される。

【 0 0 5 1 】

【表 1】

ボディウォッシュ (量%w/w)	
水	75-90
界面活性剤	5-10
保湿剤	0.1-5
調整剤	0.1-5
芳香剤	0.1-2
皮膚軟化剤	0.1-2
ゲル化剤	0.1-2
防腐剤	0.1-2
緩衝液	0.1-2

ボディローション (量%w/w)	
水	55-70
皮膚軟化剤	5-20
調整剤	5-10
保湿剤	0.1-10
界面活性剤	0.1-3
芳香剤	0.1-2
酸化防止剤	0.1-2
安定剤	0.1-5
粘度調節剤	0.1-2
ゲル化剤	0.1-2
乳化剤	0.1-2
吸収剤	0.1-2
緩衝液	0.01-0.5

10

20

シャンプー (量%w/w)	
水	80-95
界面活性剤	5-12
保湿剤	0.1-5
調整剤	0.1-2
芳香剤	0.1-2
皮膚軟化剤	0.1-2
酸化防止剤	0.1-2
抗菌剤	0.1-2

皮膚軟化剤 (量%w/w)	
水	50-70
皮膚軟化剤	5-15
保湿剤	5-15
調整剤	5-15
乳化剤	1-10
安定剤	0.1-5
酸化防止剤	0.1-2
ゲル化剤	0.1-2

30

40

緩衝液	0.1-2
キレート剤	0.01-0.5

キレート剤	0.1-2
マスキング剤	0.1-2
緩衝液	0.01-0.5

【 0 0 5 2 】

本発明による製剤は安定であり、周囲温度より高い温度であっても、経時的に良好な物理的および化学的安定性を呈する。

50

【 0 0 5 3 】

別の実施形態では、本局所製剤はワイプで供給される。この実施形態では、使用者は、ワイプを使用して製剤を局所的に塗布することができる。

【 0 0 5 4 】

以下の実施例は、本発明の製剤による黄色ブドウ球菌の阻害の成功を説明し、したがって、本局所製剤が、皮膚疾患および障害、特にアトピー性皮膚炎の治療に有用であり得ることを示す。

【実施例】

【 0 0 5 5 】

実施例 1

次の局所製剤は皮膚洗浄剤である。

【 0 0 5 6 】

【表 2】

	%w/w
グリチルリチン酸カリウム	0.1~0.5
ナイアシンアミド	0.1~1
キシリトール	5
ガラクトオリゴ糖	0.5
キサントガム	0.1~0.5
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	4
グリシндаイズ (大豆) ステロール	0.1~1
スフィンゴ糖脂質、リン脂質、コレステロール	0.1~0.5
BHT	0.05~1
ポリグリセリル-6 ジステアレート (および) ホホバエステル (および) ポリグリセリル-3 ミツロウ (および) セチルアルコール	3~5
ラウリン酸イソアミル	1~3
セチルリン酸カリウム、水素化パームグリセリド	0.4~1
ラウレス-9	1~3
ラウリン酸グリセリル	1~3
セテアリアルアルコール	1~3
ブチロスパーマム・パーキー	5~10
水素化レシチン	0.1~3
グリチルレチン酸ステアリル	0.1~0.5
アマニ種子油	2~5
酢酸トコフェロール	1~4
アクリレート/C10~30アルキルアクリレートクロスポリマー	0.1~2
メチルプロパンジオール、カプリリルグリコール、フェニルプロパノール	1~4
アルギニン	1~3
水	100 までの残部

【 0 0 5 7 】

実施例 2

次の局所製剤は皮膚軟化剤である。

【 0 0 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 3】

	%w/w
キシリトール	5
スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム塩	5~15
ラウレスー9	1~3
ココアンホ酢酸ナトリウム	1~15
ヒドロキシプロピルグアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド	0.5~4
乳酸	
カプリリルグリコール	0.5~3
ラウリルスルホ酢酸ナトリウム	1~5
プロピレングリコール	1~5
ナイアシンアミド	0.1~3
ガラクトオリゴ糖	0.5
グリチルリチン酸二カリウム	0.1~1
ウスベニアオイの花/葉/茎エキス	1~3
アクア/水	100 までの残部

10

20

【0059】

約 1×10^4 cfu の黄色ブドウ球菌の2つの異なる株 (ATCC 29213 および 815) を実施例 1 および 2 の製剤に加えた。結果を、3 時間での成長阻害およびバイオフィルム形成の%として表す。

【0060】

【表 4】

表 1

	実施例 1		実施例 2	
	ATCC 29213	815	ATCC 29213	815
黄色ブドウ球菌	ATCC 29213	815	ATCC 29213	815
成長阻害	3 時間で 99.99%	3 時間で 99.99%	3 時間で 99.99%	3 時間で 100%
バイオフィルム形成 阻害	3 時間で 99.99%	3 時間で 99.99%	3 時間で 99.99%	3 時間で 99.99%

30

【0061】

すべての製剤が、3 時間以内に両方の黄色ブドウ球菌株の成長を急速に阻害し、バイオフィルムの形成を阻害した。これらの結果により、防腐剤を含まないプロバイオティクス含有製剤を使用して、皮膚疾患の病原性皮膚微生物叢を阻害する可能性が示される。

40

【0062】

実施例 3

表 2 は、特定のタイプの製剤における製剤のガラクトオリゴ糖 (GOS) およびキシリトール (w/w) の典型的な量を提示する。

【0063】

50

【表 5】

製剤	GOS%w/w	キシリトール%w/w
洗淨剤	0.01~3、例えば 0.5	1~10、例えば 5
皮膚軟化剤	0.01~3、例えば 0.5	1~10、例えば 5
ボディウォッシュ	0.01~3、例えば 0.5	0.01~3、例えば 0.5
おむつかぶれクリーム	0.5~2.5、例えば 1	0.1~3、例えば 1
保湿クリーム	0.1~3、例えば 1	0.1~3、例えば 1
ウェットワイプ	0.01~3、例えば 0.1	0.01~3、例えば 0.1
バスフォーム	0.01~3、例えば 0.1	0.01~3、例えば 0.1
シャンプー	0.01~3、例えば 0.1	0.01~3、例えば 0.1
ボディローション	0.1~3、例えば 1	0.1~3、例えば 1

10

【0064】

実施例 4

ガラクトオリゴ糖およびキシリトールを、異なる濃度（濃度：0、1、2.5、および5%）で、単独およびで組み合わせて評価して、浮遊期産生を起こし、黄色ブドウ球菌 815（臨床株）および表皮ブドウ球菌 317（臨床株）の標準化ブロス培養のバイオフィルム形成能力を評定した。

20

【0065】

細菌の浮遊型は、独立して浮遊するか、または液体培地内の懸濁液として存在する、分離した細胞を特徴とする。バイオフィルム（または凝集/固着）形態は、細胞が緊密に拘束され、互いにしっかりと付着している状態を特徴とする。典型的には、バイオフィルム形態は、ヒトの臨床的な炎症および感染と関連付けられる。

【0066】

実施例 4.1 - 浮遊期

異なる濃度のガラクトオリゴ糖、キシリトール、およびそれらの組み合わせを 96 ウェルプレートに加えて、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌の細菌性浮遊菌集団に対するそれらのインビトロの効果の評価した。一晩置いた細菌接種物を *Tryptic* ブロス（TSB）中で調製し、同じ培地中でリフレッシュし、実験のために $OD_{600} = 0.12$ （約 5×10^6 CFU/ml）に調整した。対照として、ガラクトオリゴ糖およびキシリトールも単独でアッセイした。プレートを、好氣的条件下、6時間 37℃、 $t = 3$ でインキュベートした。各決定は3回の独立した実験について2連で行い、サフラニン染色法を使用して、バイオマスを評価した。

30

【0067】

毎回のインキュベーション後、 OD_{600} の減少を対照に対して評価し、0時間および24時間でのコロニー形成単位（CFU）/mlを検出した。各決定は3回の独立した実験について2連で行い、サフラニン染色法を使用して、バイオマスを評価した。

【0068】

表3は、3時間および6時間後の、異なる濃度（ OD_{600} ）のガラクトオリゴ糖、キシリトール、およびそれらの組み合わせの存在下での浮遊期における黄色ブドウ球菌 815 および表皮ブドウ球菌 317 の成長の減少率の概要を示す。

40

【0069】

50

【表 6】

3時間－黄色ブドウ球菌 8 1 5

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	14.38	23.93	26.70
	1	13.88	22.47	27.94	30.23
	2.5	18.78	26.80	32.24	34.96
	5	29.52	34.26	38.88	40.66

10

6時間－黄色ブドウ球菌 8 1 5

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	15.86	27.80	35.13
	1	22.59	34.54	41.18	43.60
	2.5	22.35	31.44	37.39	46.42
	5	32.26	41.88	51.35	55.50

3時間－表皮ブドウ球菌 3 1 7

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	13.40	19.36	27.13
	1	10.89	19.94	27.10	32.94
	2.5	20.94	32.16	34.57	38.81
	5	31.35	33.38	38.70	45.34

20

6時間－表皮ブドウ球菌 3 1 7

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	22.11	28.57	29.99
	1	15.92	27.86	37.78	42.89
	2.5	26.63	34.75	40.18	45.87
	5	36.67	40.41	45.70	51.06

30

【0070】

ガラクトオリゴ糖およびキシリトールを単独および組み合わせて投与すると、黄色ブドウ球菌 8 1 5 および表皮ブドウ球菌 3 1 7 の両方の浮遊期成長が減少する。

【0071】

実施例 4 . 2 - バイオフィーム期

対数期に 0 . 5 % (v / v) グルコースを補充した T S B で増殖させた細菌懸濁液を、異なる濃度でのガラクトオリゴ糖もしくはキシリトールもしくはそれらの組み合わせ、または T S B (対照) の存在下で、96 平底マイクロリットルプレートにおいてインキュベートした。37 で 3 時間および 2 4 時間インキュベートした後、各ウェルを滅菌 P B S で 2 回洗浄し、風乾し、0 . 1 % サフラニンで 1 分間染色し、P B S で洗浄した。染色したバイオフィームを 2 0 0 μ l のエタノール (9 5 % v / v) に再懸濁し、O D 4 9 2 を、E L I S A リーダーを使用して分光光度法により測定した。

40

【0072】

表 4 は、異なる濃度のガラクトオリゴ糖、キシリトール、およびそれらの組み合わせの

50

存在下での黄色ブドウ球菌 8 1 5 および表皮ブドウ球菌 3 1 7 のバイオフィルム減少率（抗接着（3時間）および抗バイオフィルム（24時間））の概要を示す。

【0073】

【表7】

3時間－黄色ブドウ球菌 8 1 5

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	21.61	28.81	36.98
	1	16.66	29.44	33.15	38.45
	2.5	21.02	25.62	31.47	35.36
	5	28.16	29.97	35.89	39.60

10

24時間－黄色ブドウ球菌 8 1 5

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	51.68	47.8	56.02
	1	38.59	35.94	48.94	51.53
	2.5	40.88	33.76	39.79	61.13
	5	32.14	33.93	36.07	50.03

20

3時間－表皮ブドウ球菌 3 1 7

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	1.00	10.64	14.16
	1	2.56	2.50	11.73	11.16
	2.5	1.20	2.84	13.83	14.86
	5	1.00	3.45	18.65	19.77

30

24時間－表皮ブドウ球菌 3 1 7

		キシリトール (%)			
		0	1	2.5	5
GOS(%)	0	0	22.81	22.18	5.67
	1	4.70	8.34	18.02	11.50
	2.5	8.13	4.64	1.33	21.05
	5	8.76	8.30	12.49	13.69

【0074】

ガラクトオリゴ糖およびキシリトールを単独および組み合わせて投与すると、黄色ブドウ球菌 8 1 5 のバイオフィルム形成が、治療の3時間後に最大40%（抗接着効果）、24時間後に最大60%（抗バイオフィルム効果）減少する。表皮ブドウ球菌 3 1 7 では、この効果は観察されなかった。

40

【0075】

本発明は、以下の実施形態も含む。

1. ガラクトオリゴ糖を含む皮膚用製剤の局所塗布を含む、黄色ブドウ球菌に対する抗菌効果を改善するための方法。
2. 製剤がキシリトールをさらに含む、方法。
3. 皮膚用製剤が皮膚軟化剤、洗剤、ペースト剤、またはゲル剤として製剤化される、方法。

50

- 4 . ガラクトオリゴ糖が製剤の 0 % ~ 5 % w / w の量で存在する、方法。
- 5 . キシリトールが製剤の 0 % ~ 5 % w / w の量で存在する、方法。
- 6 . 製剤の 0 % ~ 5 % w / w のガラクトオリゴ糖と製剤の 0 % ~ 5 % w / w のキシリトールとを含む皮膚用製剤の局所塗布を含む皮膚用製剤の局所塗布を含む、黄色ブドウ球菌に対する抗菌効果を改善するための方法。
- 7 . 製剤の 0 % ~ 5 % w / w のガラクトオリゴ糖と製剤の 0 % ~ 5 % w / w のキシリトールとを含む、皮膚用製剤。
- 8 . アトピー性皮膚炎の治療方法であって、そのような治療を必要とする個体の皮膚に、有効量のガラクトオリゴ糖を含む局所組成物を局所的に塗布することを含む、方法。
- 9 . 組成物がエマルションとして製剤化される、方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P	37/08 (2006.01)	F I	A 6 1 P	37/08
A 6 1 K	9/06 (2006.01)		A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/107(2006.01)		A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	8/34 (2006.01)		A 6 1 K	8/34
A 6 1 K	8/73 (2006.01)		A 6 1 K	8/73
A 6 1 K	8/06 (2006.01)		A 6 1 K	8/06
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)		A 6 1 Q	19/00

マルカントニオ ダル レ 2 0

(72)発明者

チェラキ、アレッサンドラ

イタリア、リヴァルタ ディ トリノ 1 0 0 4 0、ヴィア フェネストレーレ 6 3

(72)発明者

モンタルド、イヴァン

イタリア、カスタンート 1 2 0 5 0、ヴィア 4 ノヴェンブレ 5 4 /エー

審査官

参鍋 祐子

(56)参考文献

特開 2 0 0 8 - 1 5 6 3 0 8 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 3 0 2 6 7 3 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 3 0 2 6 7 4 (J P , A)
 特開 2 0 0 2 - 3 0 2 4 0 4 (J P , A)
 特表平 0 6 - 5 0 8 8 3 2 (J P , A)
 特表 2 0 1 5 - 5 0 7 0 1 1 (J P , A)
 特開 2 0 1 6 - 1 9 6 4 3 5 (J P , A)

(58)調査した分野

(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 K 8 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

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)