

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511529**(P2005-511529A)**(43) 公表日 **平成17年4月28日(2005.4.28)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 K 7/00	A 6 1 K 7/00	D 4 C O 8 1
A 6 1 K 7/50	A 6 1 K 7/00	W 4 C O 8 3
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 7/00	Y 4 C O 8 4
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 7/50	4 C O 8 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-535748 (P2003-535748)	(71) 出願人	504142570
(86) (22) 出願日	平成14年10月14日 (2002.10.14)		エーキュー・プラス・ピーエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月9日 (2004.4.9)		イギリス国, スコットランド, G1 3 N
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/004662		U, グラスゴウ, ミッチェル・レーン 1
(87) 国際公開番号	W02003/032944		4, ステファン・マボット・アソシエイツ
(87) 国際公開日	平成15年4月24日 (2003.4.24)	(74) 代理人	100081086
(31) 優先権主張番号	0124527.3		弁理士 大家 邦久
(32) 優先日	平成13年10月12日 (2001.10.12)	(74) 代理人	100117732
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小澤 信彦
(31) 優先権主張番号	0217954.7	(74) 代理人	100121050
(32) 優先日	平成14年8月2日 (2002.8.2)		弁理士 林 篤史
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ジェメット・アラン・エドウィン
			イギリス国, アンガス DD9 6 YL,
			ブレチン, ジェンナー・ブレイス 4
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 金属イオンキレート剤を含有する抗生物質組成物

(57) 【要約】

本発明は、微生物による表面感染症の治療及び予防に用いるための局所用医薬組成物での使用に適した組成物、及び／または生物若しくは無生物表面の衛生用クレンジングに用いる抗微生物クレンジング組成物を提供する。この医薬組成物は、生理学的に許容できる金属イオンキレート剤と薬学的に許容できるそのキャリアとを含み、この組成物中で前記金属イオンキレート剤は、微生物が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンとする能力を有する。クレンジング組成物は、金属イオンキレート剤を含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生理学的に許容される金属イオンキレート剤及び薬学的に許容されるそのキャリアを含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、体表面における微生物種感染症の治療または予防に使用するのに適した局所用医薬組成物。

【請求項 2】

金属イオンキレート剤を含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、生物表面または無生物表面の衛生洗浄に使用するのに適した抗微生物性のクレンジング組成物。

10

【請求項 3】

前記金属イオンキレート剤が、少なくとも 1 つの不飽和結合を有する複素 6 員環を含む異極性化合物であり、少なくとも 1 つの複素原子部分は水素受容体として働き、前記化合物は少なくとも 1 つの水素供与体部分をさらに含み、前記異極性化合物はそれ自体で、または他の置換基（単数及び複数）と共に立体障害となって、及び／または分子を著しく塩基性または酸性にしたり分子の立体形状を変化させて、1 分子の異極性化合物の水素供与体及び受容体部分とその異極性化合物の他の分子の水素供与体及び受容体部分との相互作用を妨げるような置換基を含まない請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

環構造中に少なくとも 1 個の窒素、及び環の置換基として少なくとも 1 個の水酸基置換基を有し、一緒になってキレート機能をもたらしヘテロアリール化合物である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記金属イオンキレート剤は、置換されていてもよい 2, 3 - ジヒドロキシピリジン； 4, 6 - ジヒドロキシピリミジン； 2 - プテリジノール； 2, 4 - キノリンジオール； 2, 3 - ジヒドロキシキノキサリン； 2, 4 - プテリジンジオール； 6 - プリノール； 3 - フェナントリジノール； 2 - フェナントロリノール； 2 - フェナジニロール、及び 8 - ヒドロキシキノリンから選択される請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記金属イオンキレート剤が 8 - ヒドロキシキノリンである請求項 5 に記載の組成物。

30

【請求項 7】

前記金属イオンキレート剤が、少なくとも 2 種の異なる金属イオンのいずれか 1 つとキレートを形成し得る金属イオンキレート剤である請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記金属イオンキレート剤が、少なくとも 1 種の痕跡量金属イオンとキレートを形成し得る金属イオンキレート剤である請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記金属イオンキレート剤が生理的条件下で安定した金属キレートを形成し得る金属イオンキレート剤である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 10】

湿潤剤を含む請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

湿潤剤がオクチルフェノールエトキシレート及びポリエチレングリコール *tert* - オクチルフェニルエーテルから選択される請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物は非水性の水溶性溶媒である中間溶剤を含む請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

50

前記中間溶剤がグリコールである請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記中間溶剤が、モノエチレングリコール及びプロピレングリコールから選択される請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

増粘剤を含む請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記増粘剤がポリセルロース増粘剤である請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記増粘剤がヒドロキシエチルセルロースである請求項 16 に記載の組成物。

10

【請求項 18】

1 重量部の 8 - ヒドロキシキノリン、4 ± 5 % 重量部の湿潤剤、少なくとも 20 重量部のグリコール及び水を含む請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が液体、スプレー、クリーム、軟膏またはペースト状である請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

金属イオンキレート剤が 1～0.01 % w/v の濃度で存在する請求項 1 または請求項 1 に従属する請求項 3～19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

金属イオン・キレート剤が 0.5～0.05 % w/v の濃度で存在する請求項 20 に記載の組成物。

20

【請求項 22】

組成物の pH が 7.5～10 の範囲にである請求項 1 または請求項 1 に従属する請求項 3～19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

組成物の pH が 9.3～9.7 の範囲である請求項 22 による医薬組成物。

【請求項 24】

前記組成物の pH を制御するためにバッファーを含む請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 25】

前記金属イオンキレート剤が油性キャリア中で提供される請求項 1、3～9 または 19～24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記油性キャリアがマス油、サケ油または菜種油から選択される請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

金属イオンキレート剤が 0.1～0.001 % w/v の濃度で存在する請求項 2 または請求項 2 に従属する請求項 3～19 のいずれか 1 項に記載のクレンジング組成物。

【請求項 28】

金属イオンキレート剤を薬学的に許容できるそのキャリアとよく混ざった緊密な混合物にするステップを含むことを特徴とする請求項 1 または請求項 2 による組成物の製造方法。

40

【請求項 29】

金属イオンキレート剤を湿潤剤及び非水性の水溶性溶媒と混合して濃厚溶液とし、次いで、濃厚溶液を水性希釈剤で希釈する工程を含む請求項 28 に記載の組成物の製造方法。

【請求項 30】

前記水性希釈剤が水性増粘剤である請求項 29 に記載のペースト組成物の製造方法。

【請求項 31】

前記金属イオンキレート剤が 8 - ヒドロキシキノリンであり、この 8 - ヒドロキシキノ

50

リンを湿潤剤及びグリコールと共に55以上で加熱し、混合物を水含有ヒドロキシエチルセルロースからなるヒドロキシセルロースペーストと混合する請求項30に記載の方法。

【請求項32】

クレンジング組成物が自然乾燥のハンドゲルの形態である請求項2、27または請求項2に従属する請求項3～19のいずれか1項に記載のクレンジング組成物。

【請求項33】

微生物種の感染症の治療または予防のための医薬を製造するための金属イオンキレート剤の使用。

【請求項34】

金属イオンキレート剤を含むコーティングがなされており、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、微生物種の存在が有害な医療用途で使用される天然または合成高分子製物品。

【請求項35】

微生物種の感染の治療または予防方法であって、そのような治療を必要とするヒトまたは動物に、金属イオンキレート剤の有効量を投与することを含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗生物質組成物、及び微生物感染症の治療に適した医薬の調製に用いる薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

現代医学が細菌感染症やその関連疾患の再来に直面しているというのは、広く知れ渡り受け入れられている事実である。これらの疾病は、かつては入手可能な様々な既存抗生物質の投与によって治療可能だと考えられていたが、現在では、これらに対抗する有効な治療法や薬物の選択の幅は益々小さくなっている。今日では、感染症に対処するために抗生物質が繰り返し使用されているため、微生物種は、遺伝子の突然変異によりこれらの医薬品に対する耐性を得ている。

【0003】

既存の抗生物質の主な欠点の1つは特異性が一般に高く、特定の抗生物質は細菌の特定の構成部分（例えば、構造、酵素またはタンパク質など、その正常な機能がなければ細菌の生存及び/または増殖ができないもの）を不活性化するか攻撃するように標的が絞られているという点である。従って、細菌が抗生物質による攻撃を回避するためには、その抗生物質の具体的標的部分をコードする遺伝子中で、抗生物質耐性を付与する変異が起こるだけでよい。

【0004】

このため、かつては他の治療法が効果がなかった時に「最後の手段」として使用されていた特に強力な抗生物質に対しても耐性を示す細菌種の数が増加する状況にある。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）及びバンコマイシン耐性種などの病原菌は非常に大きな問題となりつつある。MRSAは世界中に広がり多数の死者を出している。

【0005】

特に病院内環境では、入院中にMRSAに院内感染して死亡する患者数が増大しているという問題がある。院内感染が発生すると、手術室や病棟を閉鎖したり隔離する必要があるため、既に限界に近い状態にある医療サービスにおいて利用できる施設が減少し、患者が治療を待つ時間も長くなり、さらに、感染区域ではベッドやマットレスを交換するた

10

20

30

40

50

めに経済的負担も加わる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は上記の問題の1つ以上を軽減または克服することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

金属イオン依存性微生物が利用する金属イオンと錯体を形成するためにキレート剤を使用すれば、そうした微生物を必須栄養素について効果的に欠乏状態とし、その成長及び増殖を妨げ、その生育力を弱め得ることが見出された。

10

【0008】

従って、本発明は、その第1の態様では、微生物種の感染症の治療または予防用の薬剤の製造のために金属イオンキレート剤を使用することである。

【0009】

微生物種という用語は、様々なバクテリア、マイコバクテリア、真菌、原生動物及び寄生虫を含む。典型的には、微生物種は細菌であり、グラム陽性の桿菌、グラム陰性の桿菌、グラム陽性の球菌、グラム陰性の球菌のいずれでもよい。対象とする菌種全てを挙げたリストではないが、本発明により生存が阻害される細菌種としては、枯草菌 (*Bacillus subtilis*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、セレウス菌 (*Bacillus cereus*)、コリネバクテリウム属の種、クロストリジウム属の種、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌株 (例えば、オックスフォード株) 及び MRSA 株 (例えば、E15、E16、E16/79)、コアグラゼ陰性ブドウ球菌のメチシリン感受性株及びメチシリン耐性株、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・エキシミリス (*Streptococcus equisimilis*)、エンテロコッカス・ファケアリスのバンコマイシン感受性株及びメチシリン耐性株、エンテロコッカス・ファキウムのバンコマイシン感受性株及びメチシリン耐性株、緑色連鎖球菌 (*viridans Streptococcus*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、ソンネ (赤痢) 菌 (*Shigella sonnei*)、サルモネラ属の種、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、腸炎ビブリオ菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレセント (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、カンピロバクター属の種、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、モラクセラ・カタルリス (*Moraxella catarrhalis*)、フザリウム属の種が含まれる。本発明により生存が阻害される真菌種を特に挙げれば、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、カンジダ・グラバエアタ (*Candida glabrata*) (*tortulopsis*)、カンジダ・クルセイ (*Candida krusei*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、アスペルギルス・ニゲル (*Aspergillus Niger*) が挙げられる。

20

30

40

【0010】

上記の微生物種による感染がヒト宿主において病的状態を引き起こすのは理解されるであろうが、本発明は、ヒト以外の種 (例えば、家畜やペット及び野生動物) を宿主とする微生物種の感染症にも適用できる。金属イオンキレート剤の投与により治療できる動物感

50

染症の例には、例えば、トリコモナス (*Trichomonas*) 属の種 (例えば、膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)) による感染症を含む、また趾皮膚炎 (*digital dermatitis*)、乳房皮膚炎、馬泥熱を引き起こすものが含まれる。

【0011】

微生物種及び微生物という用語は、本願では同じ意味に使用され、文脈上、別義に介すべき場合以外は、同じものを指すと理解されるべきである。

【0012】

微生物種が生存するためには、その環境が必要な金属イオン源を提供するだけでなく、それらが生物に利用可能な形で、かつ、微生物種の必要を満たすのに十分な濃度で存在しなければならない、という点が理解されるであろう。本発明では、キレート剤により、生物に利用可能な金属イオンの濃度を、好ましくは微生物の生存を維持するのに必要な閾値レベル以下に低減する。実施形態によっては、金属イオンキレート剤は、比較的高い平衡定数を有するキレート反応に関わり、この結果、キレート剤は、利用可能な特定の金属イオンの実質的にすべてと結合して微生物の生存を害する。他の形態、例えば、微生物が比較的高濃度または大量の特定の金属イオン必要とする場合は、比較的平衡定数の低いキレート反応に関わる金属イオンキレート剤を用いて有効な薬剤を提供することができる。そのようなキレート剤は系内に存在する比較的少量の金属イオンと結合してキレートを形成するが、微生物生存のために必要とされる閾値レベル以下まで利用可能な金属イオンのレベルが十分に低減され得るからである。金属イオンキレート剤は、金属表面で金属イオンを備えたキレート化合物を形成し得るため、實際上、金属表面にバリアを形成して微生物の金属へのアクセスを防止する。従って、本願でいう金属イオンの「除去」とは、対象とする微生物種にとって生物学的に利用可能な金属イオンを実質的に全部除去することだけでなく、微生物種の生存可能性を妨げるか実質的に阻害するレベルまで金属イオン濃度を低減することを含む。

【0013】

金属イオンに依存し、微生物種の生存のために必要な微生物種内のプロセスは、一般に多数に上り、DNAの複製、細胞の分割、タンパク質合成、RNA合成などの栄養上のプロセス及び増殖プロセスを含む。微生物種が要求する特定の金属イオンとしては、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} などが挙げられる。

【0014】

好ましいキレート剤は、多種多様な金属イオンとキレートを形成することが可能であり、これによって、こうした多様な金属イオンに依存する微生物を複数のルートから攻撃する。8-ヒドロキシキノリンは、ナトリウム、カリウム及びカルシウム以外のほとんどの金属と結合してキレートを形成し、特に広い活性スペクトルを有することが見出された。キレート効果の弱い他のキレート剤は、より狭い範囲の金属と有効にキレートを形成する活性を有するが、微生物種の感染症において必要とされる範囲の治療に有用である。これは、微生物が、キレート形成された特定の金属イオンの機能を異なる金属イオンで代用することにより、衰弱した状態であっても生き残り得る場合に特に有利である。この第2の金属イオンもキレートしてしまえば、微生物種はさらに衰弱し、こうした場合、微生物種が増殖する可能性は極めて低くなる。

【0015】

すべての微生物の種がその生存を同じ金属イオンに依存しているとは限らない。多様な金属イオン (便宜上、標的金属イオンと呼ぶこともある) を除去する金属イオンキレート剤の提供によって、標的金属イオンの様々な組み合わせ、サブグループまたは個別の金属イオンへの依存を示す多く種類の微生物に対して有効な単一の薬剤を提供することができる。従って、 Fe^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 及び Se^{2+} から選択される複数の金属イオンとキレートを形成する金属イオンキレート剤が望ましい。また、少なくとも1つの痕跡量の金属イオンとキレートを形成する金属イオンキレート剤を使用することが有利である。痕跡量の金属イオンという用語は、その存在が微量

10

20

30

40

50

のみ要求される金属イオンを意味するものと当技術分野では理解されている。

【0016】

典型的には、金属イオンと金属イオンキレート剤は一緒になって安定した錯体を形成し、金属イオンが解離する前の十分な期間の間、金属イオンを有効に除去して微生物の生存を害して感染を克服する。一般に、金属イオンと金属イオンキレート剤は、生理的条件下に安定したキレートを形成しなければならない。

【0017】

選択された金属イオンを有効に除去できる多数の金属イオンキレート剤が存在し得ることが認識されるであろう。しかし、使用される金属イオンキレート剤は、治療しようとする宿主の生物体にとって、好ましくは低毒性であり、より好ましくは非毒性であるべきである。もっとも、許容されるキレート剤の毒性レベルは、微生物感染の重篤さや投与ルートもしくは治療方法と関連付けて評価される。感染症が高い致死率や重い後遺症または重篤な症状をもたらす場合には、比較的穏やかでより軽い感染症の場合よりも、より高い毒性レベルが許容されるであろう。こうした考慮は、当技術分野で治療方法を評価する場合、十分に理解されており慣用的に用いられている。

10

【0018】

好ましくは、金属イオンキレート剤は、少なくとも1つの不飽和結合を有する複素環6員環を含む異極性化合物であり、少なくとも1つの複素原子部分は水素受容体として働く。前記化合物は少なくとも1つの水素供与体部分をさらに含み、これは、好ましくは水酸基である。前記異極性化合物は、それ自体によって、または他の置換基（単数及び複数）とともに立体障害となるか、及び/または分子を著しく塩基性または酸性にしたり分子の立体形状を変化させて、1つの異極性化合物分子の水素供与体及び受容体部分とその異極性化合物の他の分子の水素供与体及び受容体部分との相互作用を妨げるような置換基を含まない。

20

【0019】

非置換の異極性分子が好ましいが、単独でまたは一緒になって、例えば立体障害により、水素供与体及び受容体部分との相互作用を妨げることがない限り、異極性分子は置換基を有してもよい。従って、例えば、アルキル基などの炭化水素置換基は、4個（好ましくは2個）を超える炭素原子を含んではならない。置換基が、複素原子または水酸基のいずれかに対しオルト位にある場合は、前述の置換基が複素原子または水酸基のいずれかに対してメタまたはパラ位にある場合と比較して立体障害効果はより大きなものになるであろう。

30

【0020】

アルケン及びアルキンの置換基、カルボキシル含有置換基及びアミン含有置換基はすべて、異極性分子の活性に影響するため避けるべきである。

【0021】

一般に、好ましい金属イオンキレート剤は、環構造中に少なくとも1個の窒素、及び環の置換基として少なくとも1個の水酸基置換基を有し、一緒になってキレート機能をもたらすヘテロアリール化合物である。好ましい金属イオンキレート剤は、置換されていてもよい2,3-ジヒドロキシピリジン；4,6-ジヒドロキシピリミジン；2-プテリジノール；2,4-キノリンジオール；2,3-ジヒドロキシキノキサリン；2,4-プテリジンジオール；6-プリノール；3-フェナントリジノール；2-フェナントロリノール；2-フェナジニロールから選択され、最も好ましいのは、8-ヒドロキシキノリンである。

40

【0022】

8-ヒドロキシキノリンは、特に広範囲の様々な金属イオンと金属イオンキレートを形成するという特長を有する。

【0023】

金属イオンキレート剤の投与のルート及びその処方、例えば、対象とする微生物の種類、患者または宿主生物、感染部位、感染などの重篤さに依存して変わり得る。金属イオ

50

ンキレート剤を患者に局所的に適用することが好ましい。

【0024】

本発明の第2の態様では、生理学的に許容される金属イオンキレート剤及び薬学的に許容されるそのキャリアを含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、体表面における微生物種感染症の治療または予防に使用するのに適した局所用医薬組成物が提供される。

【0025】

当技術分野で十分に理解されているように、医薬組成物は厳しい安全基準を満たすことが要求されるが、当業者は、こうした要求を満たし、従って薬学的に許容されるキャリアの種類を決定できる。

10

【0026】

生理学的に許容される金属イオンキレート剤という用語は、患者に投与した際、患者の身体の生理的機能に厳しい悪影響をもたらさずに金属イオンキレートを形成する活性を有する金属イオンキレート剤を意味するものである。患者の正常な生理学的機能への妨害や影響がどの程度許容されるかは、治療対象とする感染症の重篤さやこれに起因する症状との比較で評価されるであろう。そのような考慮は当分野では十分に受け入れられており、また理解されている。

【0027】

本発明組成物は、液体、スプレー、クリーム、軟膏またはペーストを含む。好ましくは、組成物はペーストである。これらの組成物は容易に局所的に塗布可能であり、ペースト、軟膏またはクリームの場合には、治療対象ではない身体他の部分に組成物が広がる危険を最小限に抑えつつ、身体の特定の部分や限られた部分にのみ塗布することが比較的容易である。ペーストは、ある程度「粘着質」であり、「固まる」特性を有する概ね濃厚な物質であると理解されており、それによって組成物は組成物の他の多くの形式より著しく長い間、塗布部位に維持され、従って身体部分に継続的な治療を施す。「粘着質」であり、「固まる」特性は、当技術分野で既知の様々な成分を含有させることにより達成できる。そうした成分には、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのポリセルロース増粘剤が含まれ、ヒドロキシエチルセルロースが好ましい。

20

【0028】

ヒドロキシエチルセルロースなどのポリセルロース増粘剤は、組成物のpH制御というさらなる利点を有する。pHは金属イオンキレート剤のキレート形成活性に影響することが示されており、下記のように、さらに塗布部位への血流にも影響するため、pHを所望の範囲内に維持することが重要である。

30

【0029】

塗布した部分を覆って乾燥した外皮を形成し、治療部位を有効に封止遮断するペースト処方物を使用することはさらに望ましい。これによって、外部から、例えば、異物、特に感染源が侵入しないように前記部分を保護することができる。傷を治療する場合、これは特に有利である。

【0030】

金属イオンキレート剤の性質によって組成物成分の選択が制限されているかもしれないことは認識されるであろう。例えば、好ましい金属イオンキレート剤である8-ヒドロキシキノリン；2,3-ジヒドロキシピリジン；4,6-ジヒドロキシピリミジン；2-プテリジノール；2,4-キノリンジオール；2,3-ジヒドロキシキノキサリン；2,4-プテリジンジオール；6-プリノール；3-フェナントリジノール；2-フェナントリノール；2-フェナジニロールは、一般に、水性溶液には不溶性であるかわずかにしか溶解しない。適当な水性組成物は、グリコール（好ましくはモノエチレングリコールまたはプロピレングリコール）などの中間溶剤及び湿潤剤を使用することにより調製できる。金属イオンキレート剤をグリコール中に溶解させるために、広範囲の湿潤剤が利用可能である。好ましくは、湿潤剤はオクチルフェノールエトキシレート（一般にSynperi

40

50

onic OP10として知られている)またはポリエチレングリコール - tert - オクチルフェニルエーテル(一般にトライトンX - 100として知られている)である。

【0031】

水性組成物の様々な成分は、使用する金属イオンキレート剤の可溶性や最終濃度に依存して様々な割合で使用してもよい。一般に、使用する湿潤剤の量が比較的大きな影響を及ぼすことを我々は見出した。中間溶剤(グリコールなど)の場合には、水中に金属イオンキレート剤の可溶化に必要な最低量が存在するのであれば、その後、この中間溶剤の量をさらに増加させることが容易にできる(もっとも、そのようにしても通常は特に利点はない)。

【0032】

8 - ヒドロキシキノリンの場合には、使用に適した割合は典型的には以下の通りである。

【0033】

成分	重量部
金属イオンキレート剤	1
湿潤剤	4 ± 5 %
中間溶媒(グリコール)	少なくとも20(好ましくは少なくとも40)
水	キレート剤の所望の最終濃度を得るための必要量

【0034】

一般に、本発明の医薬組成物は、金属イオンキレート剤を薬学的に許容できるそのキャリアと緊密な混合物にすることによって調製できる。上記のような水への可溶性の乏しいキレート剤の場合、製造方法は、一般に以下のステップを含む：金属イオンキレート剤を湿潤剤及び非水性の水溶性溶媒と混合し、次いで、この濃厚溶液を水などの水性希釈剤で希釈するか、概ねペースト状の組成物を得るためには増粘剤を含む水で希釈する。従って、典型的に、8 - ヒドロキシキノリンのような金属イオンキレート剤を、湿潤剤及びグリコールとともに好ましくは55以上で加熱してもよい。次いで、冷却した混合物を水含有ヒドロキシエチルセルロースからなるヒドロキシセルロースペーストと混合する。このようにして、活性成分を、ヒドロキシセルロースペーストまたは他の水性キャリアなどの水性希釈液に溶解する。グリコールは、水性キャリア中への分散を可能にし、湿潤剤はキレート剤のグリコール中への溶解を可能にする。

【0035】

金属イオンキレート剤の使用量は非常に低濃度でよい、水性キャリアと一体化した組成物は多かれ少なかれ濃縮して用い(輸送及びパッケージング・コストなどが低減される)、使用時点でさらに希釈するのが一般に便利である。

【0036】

従って、一般に、組成物はヒドロキシセルロースペーストの中で、好ましくは金属イオンキレート剤を1 ~ 0.1%、より好ましくは0.01 ~ 0.1%、さらに好ましくは0.05% (w/v) 含有する医薬組成物ペーストとなるようにさらに希釈する。ヒドロキシセルロースペースト中のヒドロキシセルロースの濃度は所望の濃さ及びコンシステンシーの最終医薬組成物が得られるように選択できる。医薬組成物がペーストである場合、組成物中のヒドロキシセルロースの濃度は、好ましくは、組成物の基層が完全には乾き切らないように、塗布組成物上に柔軟な外皮がされるレベルが好ましい。

【0037】

ペースト組成物は、好ましくは、pHが7.5から10、最も好ましくは9.3 ~ 9.7の範囲である。そのような医薬組成物であるペースト組成物は、止血剤としても作用するという長所を有し、これによって感染部位の治癒をさらに促進する。このようなペーストは塗布するとすぐに多かれ少なかれ硬化し、感染を排除して治癒を助け、塗布部位を保護するという点で、「液体包帯」に類するものである。適当な水性キャリアは、さらに水中油型乳剤及び油中水型乳剤を包含する。

【0038】

10

20

30

40

50

金属イオンキレート剤は油性キャリア中に存在してもよい。適当な油には、高リノール酸及び高リノレン酸含有量を備えたもの（より一般的にはオメガ3及びオメガ6脂肪酸として知られており、魚油または菜種油に似ている）が含まれる。好ましくは、油性キャリアは、マス油またはサケ油から、より好ましくサケ油から選択される。油性処方物は、典型的には皮膚に擦り込むことにより塗布され、皮膚の下層部分に金属イオンキレート剤を送り込むことが望ましい場合、有用である。

【0039】

他の適用例、例えば、感染部分が洗われたりすすがれる部分である場合、あるいは、より恒久的に硬化したペーストが存在することが望ましくない場合（例えば、鼻孔、外耳、腔、粘膜の表面など）は、液体の組成物の提供が望ましいかもしれない（スプレーとして塗布できるものが便利である）。活性な金属イオンキレート剤の適当な濃度は、一般に、1～0.01%、より好ましくは0.1～0.01%、さらに好ましくは0.05%（w/v）である。生理食塩水をキャリアとして用いるのが便利である。

10

【0040】

以上、様々な水性組成物、グリコール中処方物及び油性組成物として説明してきたが、本発明の範囲内には、グリコールとオイルベースの任意の適当な組み合わせも含まれ、例えば、本発明がクリームまたはローションの形態を取る場合は、特に有用である。

【0041】

本発明は、第3の態様では、金属イオンキレート剤を含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、生物表面または無生物表面の衛生洗浄に使用するのに適した抗微生物性のクレンジング組成物が提供される。

20

【0042】

本発明によるクレンジング組成物は、広範囲の用途において有用である。顔や身体の洗浄のように個人的な衛生用途に適したクレンジング組成物は、にきびや関連する皮膚トラブルの治療や管理に有益である。このような洗浄は、皮膚トラブルが重い場合は、上に記載したような本発明による医薬組成物と共に用いることもできる。この組成物は、皮膚に問題がない場合でも、一般的に全身的な清潔さを得るために使用できる。

【0043】

金属イオンキレート剤のキャリアの役割を果たす、ヒト及び/または動物のための適当な身体クレンジング組成物は、当技術分野においてよく知られており、容易にその処方を確認することができる。そのような組成物は一般に、活性な金属イオンキレート剤を0.02～0.05%（w/v）の範囲の濃度で含有するであろう。濃度はクレンジング組成物の使用目的に依存する。風呂用の泡組成物の場合はさらに希釈されることになるし、例えば、顔用洗浄剤の場合は比較的水による希釈は行われなくてもわすかである。洗浄剤組成物は、棒状石鹸その他任意の形を取ることができる。

30

【0044】

台所用品、台所表面、食物の調理及び/または保存エリア及び/または設備、皿、陶器類、刃物、ガラス類、浴室器具など、衛生レベルを高めることが望ましい無生物表面の洗浄に使用するに適した本発明のクレンジング組成物は、一般にキャリア中に液体洗剤を含む。特に、このような台所クレンジング組成物及び手を洗うの適した身体クレンジング組成物は、食物を取り扱い調理する際に微生物汚染から来る食中毒の危険を低減するという点で有利である。

40

【0045】

台所及び浴室を含む家庭内全所を清浄化するのに用いられる一般的な家庭用洗浄剤組成物を、金属イオンキレート剤のために適当なキャリアとして使用してもよいが、クレンジング組成物を台所で、または食物及び食物と共に使用する付属品のまわりで使用しようという場合は、適当なクレンジング組成物は、洗浄後等にすすぎ落とさないことが適当な、食物調理と適合することがわかっているものでなければならない。

【0046】

50

抗微生物のクレンジング組成物は、さらに、例えば、衣服、ベッド用リネン、手術着、オーバーオールなどの織物類を洗うための洗濯用製品の形とすることもできる。

【0047】

本発明による抗微生物クレンジング組成物は、システムを通り抜ける空気に液体クレンジング組成物を散布することによるエアコンディショニング・システムなどの清浄化施設やシステムを洗浄するために使用し、それによって、システムに入りまたはシステムから放出される空気から微生物種を除去することができる。本発明のそうした用途は、病院エアコンディショニング・システムにおいて特に有益であろう。

【0048】

衛生条件について要求が高まっているような様々な環境において、衛生状態や清潔さを適当なレベルに確実に保つために、クレンジング組成物を日常的に行われる清浄化操作の一部として使用してもよい。このようなクレンジング組成物は、病院、健康センター、歯科医院、動物病院その他同種の施設やそうした施設で使用される器具（病棟、手術室、ベッド、家具その他、MRSAなどの抗生物質耐性細菌に汚染されているか、汚染の危険にある及び他の無生物物品）の消毒において特に有益であろう。

【0049】

クレンジング組成物は、さらにハンドクレンジング（手指洗浄剤）とすることもできる。そのような手指洗浄は、患者を診察したり治療するのに先立って使用することが医者にとって特に有益であろう。好都合なことに、クレンジング組成物は、実質的に非水性の自然乾燥ハンドゲルの形態とすることができ、これにより、清潔になった手にタオルなどから微生物が移る危険が低減される。あるいは、クレンジング組成物は、液状の本発明のクレンジング組成物をしみ込ませたクリーニングワイプの形で提供することもできる。クリーニングワイプは、病院内、託児所や家庭まわりで、また、日常的に顔を拭いたり、赤ん坊や幼児などを清潔にするため等に広く使用されている。目的とする用途に応じて適当な拭き布に金属イオンキレート剤を適当な濃度で組み込むことができる。例えば、外科手術に先立って傷を清浄化したり、身体の一部を消毒するために使用する場合は、航空機内で旅行者に日常的に提供されている「機内手拭い」に含まれるよりは、より高濃度の金属イオンキレート剤が含まれることになるであろう。因みに、後者の用途での適当な濃度は典型的には0.02～0.03%（w/v）の範囲である。

【0050】

第4の態様では、本発明は金属イオンキレート剤を含むコーティングがなされており、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする、微生物種の存在が有害な医療用途で使用する天然または合成高分子製物品を提供する。

【0051】

このような物品は、医者が着用する衣類（例えば、ゴム、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル等の天然または合成高分子材料から作られるゴム手袋、エプロン、オーバーオールなど）でもよいし、あるいは、カテーテル、消化管や鼻腔への挿入管（gastro-nasal tube）、腹腔鏡等の医療器具の形式としてもよい。

【0052】

本発明による物品は、移植患者または器官や骨髄等の移植を受けたことがある患者など、免疫系が弱まっている患者に一般的に有用である。

【0053】

コーティングは、本願明細書に記載する液状医薬組成物など液状キレート剤組成物に物品を漬けるだけで行うことができる。あるいは、コーティングは、物品上に粉を撒いたり振りかけたりして行うこともできる。

【0054】

第5の態様では、本発明は、微生物種の感染の治療または予防方法であって、そのような治療を必要とするヒトまたは動物に、金属イオンキレート剤の有効量を投与することを含み、前記金属イオンキレート剤は、微生物種が生存のために必要とする金属イオンを金

10

20

30

40

50

属イオンキレートとする能力を有することを特徴とする方法を提供する。

【0055】

金属イオンキレート剤は、感染したエリアを本発明の液状医薬組成物で洗浄するか、スプレーするか、浸すことにより、あるいは、本発明のクリーム、軟膏、ペーストなどを感染部分に塗ることにより、あるいは微生物種が生存のために必要とする金属イオンを除去するように投与するその他の任意の適当なルートによって患者に投与することができる。

【0056】

従って、例えば、にきびまたは感染した傷のような皮膚感染症の場合は、本発明の金属イオンキレート剤組成物で洗うか浸せばよく、膣トリコデルマの治療のように、膣や鼻腔のような身体の通路の場合はスプレーによって治療を行うことができる。また、ウシの趾皮膚炎の場合は、感染した蹄に金属イオンキレート剤ペーストを塗布することによって治療できる。金属イオンキレート剤を含むクリームは、皮膚上の傷に塗ってもよい。もっとも、これらの例は、種々の微生物感染症の治療及び金属イオンキレート剤の投与を2、3例示したものにすぎない。医師は、治療剤を投与する際に、必要に応じて場合ごとに、最も適した投与ルートを決定することができるであろう。

10

【実施例】

【0057】

本発明のさらに好ましい特徴及び利点は、以下に詳述する実施例（但し、これは例示を目的とする）によって明らかになるであろう。

【0058】

20

実施例1：医薬組成物及び抗微生物クレンジング組成物の製造に用いる金属イオンキレート剤のグリコール系高濃度剤

10gの8-ヒドロキシキノリンを55で40gのオクチルフェノールエトキシレート(Synperionics OP10)またはポリエチレングリコールtert-オクチルフェニルエーテル(トライトンX-100)にプロピレングリコールまたはモノエチレングリコール200gとともに溶解した。混合物を室温まで冷却し、さらにグリコールを混合して8-ヒドロキシキノリン2%を含む全量500gの高濃度剤とした。

【0059】

実施例2：局所用ペースト調合薬の製造

上記の実施例1に記載したグリコール系高濃度剤1部を、6%（重量による）（多少多目だが、例えば、9%までを使用できる）のヒドロキシエチルセルロースを含む脱イオン水ペースト39部と混合し、8-ヒドロキシキノリン0.05%w/vを含むペースト組成物を得た。必要な場合は、組成物のpHを少量のNaOHを必要量加えることにより9.3~9.5に調節した。

30

【0060】

実施例3：液状医薬組成物の製造

上記の実施例1に記載したグリコール系高濃度剤1部を、5%（重量による）のヒドロキシエチルセルロースを含む脱イオン水40部で希釈した。必要な場合は、組成物のpHを上記のようにして9.3~9.5に調節した。液状医薬組成物はスプレー剤として使用に適していた。

40

【0061】

実施例4：金属イオンキレート剤油性高濃度剤の製造

8-ヒドロキシキノリン20gをサケ油980gで溶解した。必要な場合は、組成物のpHを上記のようにして9.3~9.5に調節した。この油性高濃度剤を、医薬組成物またはクレンジング組成物に適したオイルベースでさらに希釈にした。

【0062】

実施例5：抗微生物クレンジング組成物の製造

実施例3で製造した水性高濃度剤1部を、使用する水で1部を20部中に希釈した。ヒドロキシエチルセルロース含有量は起泡効果を与えた。

【0063】

50

実施例 6 : にきび治療

約 16 歳のときから背部皮膚上の尋常性座瘡に罹患していた 26 歳の男性を、2 週間にわたって実施例 2 のペースト組成物を毎日 2 度塗布して治療した。最初の 3 ~ 4 日以内で、膿ほう周辺に広がっていた紅斑がきれいになってきたように見えた。この症状の落ち着いて見える状態が 1 週間続いたが、この間、新たな膿ほうは現れなかった。治療の第 2 週の終わり頃、丘疹及び膿ほうのほとんどが完全に消失するという劇的な改善があった。患者は、背中の罹患領域がこれほど滑らかに感じられたことはないと言った。不都合な副作用はなかったし、報告もされていない。

【0064】

実施例 7 : 鼻腔感染症の治療

約 14 乃至 15 年にわたって長期の鼻腔感染症に罹患している女性患者 (トリモックス (Trimox)、ヴィーティズ (Veetids)、シプロ (Cipro)、ドキシサイクリン (Doxycycline) 及びクリンドラマイシン (Clindramycin) を含む広範囲の抗生物質による治療に抵抗性を示すことがわかっていた) を、10 日間にわたって実施例 2 のペースト組成物を綿芽を用いて鼻孔内に毎日 2 度塗布して治療した。症状は、7 日後に実質的に消え、治療完了後に再発もしなかった。

【0065】

実施例 8 : 趾皮膚炎の治療

生まれて間もない 5 頭の雌牛 (中度の趾皮膚炎に罹患している) を、通常使用していたオキシテトラサイクリン・スプレーの代わりに実施例 2 のペースト組成物を 1 日 1 回または 2 回塗布することで治療した。いずれの場合もおよそ 1 週間後には治癒した。

【0066】

実施例 9 : 生体外試験

実施例 1 の高濃度溶液及び実施例 3 の液体組成物を、下記微生物について試験した。微生物は臨床標本から得た。適当な寒天プレート (栄養成分、溶解 DST、イソセンシテスト (isosensitest) 寒天) 上に穴 (ウェル) を開け、15 µl の高濃度溶液または液体組成物を入れた。寒天上に微生物を接種し、半密集成長状態となるようにローンプレート (lawn plated) した。プレートを、適当な雰囲気条件下 37 °C で 24 時間インキュベートし、成長阻害ゾーンの大きさをサイズを調べた。

【0067】

供試微生物リスト :

枯草菌、病原菌セレウス、コリネバクテリウム属の種、黄色ブドウ球菌 (オクスフォード株 - メチシリン感受性負荷 ; E15、E16 - MRSA 株)、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (メチシリン感受性株及びメチシリン耐性株)、化膿連鎖球菌 (Streptococcus pyogenes)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae)、ストレプトコッカス・エキシミリス (Streptococcus equisimilis)、エンテロコッカス・ファケアリス (バンコマイシン感受性株及びメチシリン耐性株)、エンテロコッカス・ファキウム (バンコマイシン感受性株及びメチシリン耐性株)、緑色連鎖球菌 (viridans Streptococcus)、肺炎連鎖球菌 (Streptococcus pneumoniae) (中間のペニシリン耐性株を含む)、大腸菌 (Escherichia coli)、ソンネ (赤痢) 菌 (Shigella sonnei)、サルモネラ属の種、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae)、プロテウス・ミラビリス (Proteus mirabilis)、プロテウス・ブルガリス (Proteus vulgaris)、エンテロバクター・クロアカエ (Enterobacter cloacae)、腸炎ビブリオ菌 (Vibrio parahaemolyticus)、インフルエンザ菌 (Haemophilus influenzae)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、淋菌 (Neisseria gonorrhoeae)、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans)、カンジダ・グラバエアタ (Candida glabrata) (torulopsis)、カンジダ・ク

10

20

30

40

50

ルセイ (*Candida krusei*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)。

【 0 0 6 8 】

結果：緑膿菌（高濃度溶液を用いたときに小さな成長阻害ゾーンが得られたのみ）を除いて上記すべての微生物について中程度から非常に大きな成長阻害ゾーンが観察された。

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平 成 16 年 11 月 12 日 (2004.11.12)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 請 求 項 1 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 請 求 項 1 8 】

1 重量部の 8 - ヒドロキシキノリン、3 . 8 ~ 4 . 2 重量部の湿潤剤、少なくとも 2 0 重量部のグリコール及び水を含む請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【 手 続 補 正 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 3 3

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 3 3 】

成分	重量部
金属イオンキレート剤	1
湿潤剤	3 . 8 ~ 4 . 2 重量部
中間溶媒 (グリコール)	少なくとも 2 0 (好ましくは少なくとも 4 0)
水	キレート剤の所望の最終濃度を得るための必要量

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 02/04662
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/50 A61K9/06 A61K31/47 A61K31/395 A61P17/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) INSPEC, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 817 675 A (WHITEFIELD MARTIN) 6 October 1998 (1998-10-06) column 4; example 2 claims 1-15 abstract ---	1-9, 12, 15, 16, 19, 20, 25, 28
X	GB 2 279 567 A (DIOMED DEV LTD) 11 January 1995 (1995-01-11) claims 1-19 --- -/--	1-9, 15, 16, 19-22, 25, 27, 28, 32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2003		Date of mailing of the international search report 01/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/GB 02/04662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 649 656 A (RICHARD LAB M) 26 April 1995 (1995-04-26) page 5, line 29-50 ---	1-9, 12-14, 19-21, 28,33,35
X	FR 2 614 788 A (RICHARD MARCEL) 10 November 1988 (1988-11-10) page 1, line 13-17 page 2; table 1 ---	1-9, 12-14, 19-21, 28,33,35
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 04, 31 August 2000 (2000-08-31) & JP 2000 016904 A (TOKURIKI KAGAKU KENKYUSHO:KK), 18 January 2000 (2000-01-18) abstract ---	1-5,7-9, 19,33,35
X	HARDY L W ET AL: "Biochemical and genetic tests for inhibitors of Leishmania pteridine pathways." EXPERIMENTAL PARASITOLOGY, vol. 87, no. 3, November 1997 (1997-11), pages 157-169, XP002234573 ISSN: 0014-4894 page 162; table 2 abstract ---	1-5,7-9, 33,35
A	US 2 387 591 A (EMILE KOLB) 23 October 1945 (1945-10-23) column 1, line 6-9 example 1 -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/04662

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 35 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB 02 04662

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-3 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "a metal ion chelating capacity for metal ions on which said microbial species is dependent for viability".

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claim 5.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/04662

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5817675	A	06-10-1998	AT 150644 T AU 674411 B2 AU 6608994 A CA 2127218 A1 DE 69402259 D1 DE 69402259 T2 EP 0634170 A1 ES 2102777 T3 IL 110166 A NZ 260875 A	15-04-1997 19-12-1996 12-01-1995 06-01-1995 30-04-1997 24-07-1997 18-01-1995 01-08-1997 16-08-1998 27-07-1997
GB 2279567	A	11-01-1995	GB 2278145 A	23-11-1994
EP 0649656	A	26-04-1995	FR 2711526 A1 AT 204170 T DE 69427949 D1 DE 69427949 T2 EP 0649656 A1 ES 2164092 T3	05-05-1995 15-09-2001 20-09-2001 11-04-2002 26-04-1995 16-02-2002
FR 2614788	A	10-11-1988	FR 2614788 A1	10-11-1988
JP 2000016904	A	18-01-2000	NONE	
US 2387591	A	23-10-1945	CH 236185 A CH 238806 A GB 598648 A	31-01-1945 31-08-1945 24-02-1948

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 31/473	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4738	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/498	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/4738	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 L 29/00	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 L 31/00	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 L 29/00	B
A 6 1 P 31/04	A 6 1 L 31/00	Z
	A 6 1 P 17/00	1 7 1
	A 6 1 P 31/04	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スコフィールド・ジャック

イギリス国, チェシャイヤー C H 4 9 6 N P, ウィラル, アプトン, ザ・パッドドック 1 2

(72)発明者 テイラー・ラッセル

イギリス国, エアーシャイヤー K A 6 5 A L, エアー, アンバンク, エンターキン, ウエスト・パーク

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA12 AA17 AA24 CC31 CC32 DD38 EE23 EE31 EE32
 EE54 GG41
 4C081 AC08 BA14 CE01
 4C083 AA12 AC121 AC122 AC851 AC852 AD261 AD281 AD282 BB45 BB48
 CC23 DD08 DD22 DD23 DD31 DD41 EE14
 4C084 AA17 MA13 MA16 MA22 MA28 NA10 ZA89 ZB35
 4C086 AA10 BC17 BC27 BC28 BC45 BC52 CB07 CB09 MA03 MA05
 MA13 MA16 MA22 MA28 MA63 NA10 ZA89 ZB35