

(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2017-536402

(P2017-536402A)

(43) 公表日 平成29年12月7日(2017.12.7)

(51) Int.Cl.

A61K 33/22 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 33/22
A 6 1 P 31/04
A 6 1 L 15/18
A 6 1 L 15/44
A 6 1 L 15/46

テーマコード(参考)

4 C 0 8 1
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2017-529642 (P2017-529642)
(86) (22) 出願日 平成27年11月30日 (2015.11.30)
(85) 翻訳文提出日 平成29年6月2日 (2017.6.2)
(86) 国際出願番号 PCT/US2015/062911
(87) 国際公開番号 WO2016/089731
(87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
(31) 優先権主張番号 62/087,270
(32) 優先日 平成26年12月4日 (2014.12.4)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 505005049
スリーエム イノベイティブ プロパティ
ズ カンパニー
アメリカ合衆国、ミネソタ州 55133
-3427, セントポール, ポストオ
フィス ボックス 33427, スリーエ
ム センター
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敏
(74) 代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人 100128495
弁理士 出野 知

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】バイオガラスを含む抗菌性組成物

(57) 【要約】

生存微生物を含むバイオフィルムを処置するための組成物を提供する。組成物は、懸濁媒体、B₂O₃を含む生体活性ガラス、及び抗菌性ビグアニド、第四級アンモニウム化合物、生体活性ガラスの表面のコーティングとして沈着された銀又は銅、及び抗菌性脂質構成成分からなる群から選択される有効量の抗菌性化合物を含む。バイオフィルム又は表面を組成物で処置する方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

懸濁媒体、
 B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び
 有効量の抗菌性ビグアニド化合物を含む、組成物。

【請求項 2】

前記抗菌性ビグアニドが、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン、アレキシジン、ポリアミノプロピルビグアニド、前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか 1 つ
 の塩、及び前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか 2 つ以上の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 3】

前記抗菌性ビグアニドが、前記組成物の約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 5 重量 % を構成する一部
 分として前記組成物中に存在する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

懸濁媒体、
 B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び
 有効量の抗菌性第四級アンモニウム化合物を含む、組成物。

【請求項 5】

懸濁媒体、
 B_2O_3 を含み、表面を有する生体活性ガラス、及び
 銀又は銅を含む、有効量の抗菌性化合物を含み、
 前記抗菌性化合物が、前記生体活性ガラスの表面のコーティングとして前記組成物中に
 存在する、組成物。 20

【請求項 6】

前記抗菌性化合物が、酸化銀、金属銀、酸化銅 (I I) 、金属銅、及びそれらの組み合
 わせからなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

懸濁媒体、
 B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び
 有効量の抗菌性脂質構成成分を含み、
 前記抗菌性脂質構成成分が、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 2) 飽和脂肪酸エステル、
 多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 7 ~ C
 1 2) 飽和脂肪エーテル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪エーテル、それ
 らのアルコキシリ化誘導体、又はこれらの組み合わせを含み、前記アルコキシリ化誘導体
 は多価アルコール 1 モル当たり 5 モル未満のアルコキシドを有し、ただし、スクロース以
 外の多価アルコールに関して、前記エステルはモノエステルを含み、前記エーテルはモノ
 エーテルを含み、かつスクロースに関して、前記エステルはモノエステル、ジエステル又
 はこれらの組み合わせを含み、前記エーテルはモノエーテル、ジエーテル又はこれらの組
 み合わせを含む、組成物。 30

【請求項 8】

前記抗菌性脂質構成成分が、モノラウリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセロール、
 モノカブリル酸グリセロール、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノカブリル
 酸プロピレングリコール、モノカブリル酸プロピレングリコール、又はこれらの組み合
 わせからなる群から選択される化合物を含む、請求項 7 に記載の組成物。 40

【請求項 9】

前記抗菌性脂質構成成分が、前記組成物の約 0 . 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 % を構成する一部
 分として前記組成物中に存在する、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記懸濁媒体が、25 以下の融点を有する第 1 のポリオールを含む、請求項 1 ~ 9 の
 いずれか一項に記載の組成物。 50

【請求項 1 1】

37、平行板モードにて $3.8 / s$ のせん断速度で測定したときに、前記組成物が約 $0.1 \sim$ 約 $100,000 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ の粘度を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記生体活性ガラスが、35重量パーセント未満の SiO_2 を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記生体活性ガラスが、約1重量パーセント～約70重量パーセントの B_2O_3 を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。10

【請求項 1 4】

前記生体活性ガラスが、生体活性纖維ガラス、生体活性ガラス粒子、又はそれらの組み合わせを含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記生体活性ガラスが、約5重量%～約95重量%を構成する一部分として前記組成物中に存在する、請求項1～14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物を含む、創傷被覆材。

【請求項 1 7】

バイオフィルムの処置方法であって、前記バイオフィルムを請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む、方法。20

【請求項 1 8】

表面を処置し、表面上にバイオフィルムが形成されることを阻害する方法であって、前記表面を請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 1 9】

創傷部位の処置方法であって、前記創傷部位を請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 2 0】

前記創傷部位を前記組成物と接触させることが、前記創傷部位を、前記組成物を含む被覆材と接触させることを含む、請求項19に記載の方法。30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2014年12月4日出願の米国仮特許出願第62/087,270号の優先権を主張するものであり、その開示は参照によって本明細書にその全体が組み込まれる。

【背景技術】**【0002】**

外傷が生じるとき、切断などの引き金となる事象から細胞傷害が初めに生じ、結果として細胞が破裂し、毛細血管及び他の血管が切り離される又は潰れる。しかし、細菌増殖又は炎症反応によって、後に傷害が生じことがある。40

【0003】

過度の炎症反応によって広範囲の腫脹が引き起こされることがあり、酸素欠乏の結果、その広範囲の腫脹が更なる外傷につながることがある。創傷床での細菌の負荷量も、創傷、とりわけ真皮潰瘍の治癒における重要な因子である。一部の細菌コロニー形成は必然的であり、体本来の免疫反応を刺激することに有益な可能性さえある。しかし、過度の細菌コロニー形成は明らかに有害であり、高レベルの細菌老廃物、慢性炎症、大量の滲出液、組織壊死の増加、そして最終的には全身感染（full infection）につながることがある。細菌負荷が組織1g当たり微生物約 10^5 個を上回るとき、創傷は一般的に治癒しない。50

【0004】

バシトラシン及びスルファジアシン銀などの微生物特異的抗生物質を含む局所用抗菌剤は、一般的には創傷治癒に使用される。しかし、これらの薬剤の効果は比較的弱いと考えられている。更に重要なことに、これらの薬剤に耐性の微生物株が最近増えたことにより、多くの難治性の感染症例がもたらされてきた。ヨードやアルコールなどの他の一般的に使用される抗菌剤は、本来の組織及び修復細胞を傷害し、かつ真皮創傷の治癒プロセスを遅らせる。

【0005】

創傷を処置して創傷治癒を早めるための処置法が提唱されてきた。このような処置法は、生体活性ガラス組成物、血小板由来増殖因子(platelet derived growth factor、PDGF)などの増殖因子の使用、又は創傷患者自身の皮膚に由来する培養細胞の使用を伴う。

10

【0006】

創傷部位で微生物を抑制し、それによって創傷治癒を促すための効果的な処置法が依然として必要とされている。

【発明の概要】**【0007】**

本開示は一般に、表面(例えば、皮膚又は曝露された創傷組織などの生物組織、無生物の表面)から微生物(例えば、細菌)の集合体を減少又は消失させるための、組成物、物品、及び方法に関する。

20

【0008】

本明細書において開示されるバイオガラス及び特定の抗菌性化合物が配置された(disposed)懸濁媒体を含む組成物が、バイオフィルム中の生存微生物の減少を促進することがここで分かった。更に、本明細書において開示されるバイオガラス及び特定の抗菌性化合物が配置された懸濁媒体を含む組成物が、バイオフィルム形成を阻害すること及び/又はバイオフィルム中の生存微生物の繁殖を阻害することがここで分かった。本開示は、現存のバイオフィルムを処置するための、及び/又はバイオフィルムの形成を阻害するための、及び/又は現存のバイオフィルム中の微生物の繁殖を阻害するための組成物及び方法を提供する。

【0009】

30

1つの態様において、本開示は、組成物を提供する。組成物は、懸濁媒体、B₂O₃を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性ビグアニド化合物を含んでいてもよい。任意の実施形態において、抗菌性ビグアニドは、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン、アレキシジン、ポリアミノプロピルビグアニド、前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか1つの塩、及び前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか2つ以上の組み合わせからなる群から選択することができる。

【0010】

40

別の態様において、本開示は組成物を提供する。組成物は、懸濁媒体、B₂O₃を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性第四級アンモニウム化合物を含んでいてもよい。任意の実施形態において、抗菌性第四級アンモニウム化合物は、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、塩化セチルピリジニウム、セトリモニウム、セトリミド、塩化ドファニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、臭化ドミフェン、前述の抗菌性第四級アンモニウム化合物のうちのいずれか1つの塩、及び前述の抗菌性第四級アンモニウム化合物のうちのいずれか2つ以上の組み合わせからなる群から選択することができる。

【0011】

更に別の態様において、本開示は組成物を提供する。組成物は、懸濁媒体、B₂O₃を含む生体活性ガラス、及び銀又は銅を含む、有効量の抗菌性化合物を含んでいてもよい。生体活性ガラスは表面を有する。抗菌性化合物は、生体活性ガラスの表面のコーティング

50

として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性化合物は、酸化銀、金属銀、酸化銅（II）、金属銅、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0012】

更に別の態様において、本開示は組成物を提供する。組成物は、懸濁媒体、B₂O₃を含む生体活性ガラス、及び抗菌性脂質構成成分を含む有効量の抗菌剤を含んでいてもよい。抗菌性脂質構成成分は、多価アルコールの（C7～C12）飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C7～C12）飽和脂肪エーテル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪エーテル、これらのアルコキシリ化誘導体、又はそれらの組み合わせを含み、アルコキシリ化誘導体は多価アルコール1モル当たり5モル未満のアルコキシドを有し、ただし、スクロース以外の多価アルコールに関して、エステルはモノエステルを含み、エーテルはモノエーテルを含み、かつスクロースに関して、エステルはモノエステル、ジエステル又はそれらの組み合わせを含み、エーテルはモノエーテル、ジエーテル又はそれらの組み合わせを含む。任意の実施形態において、抗菌性脂質構成成分は、モノラウリン酸グリセロール、モノカブリン酸グリセロール、モノカブリル酸グリセロール、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノカブリン酸プロピレングリコール、モノカブリル酸プロピレングリコール、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を含むことができる。

10

【0013】

組成物の上記実施形態のうちのいずれかにおいて、生体活性ガラスは35重量パーセント未満のSiO₂を含んでいてもよい。上記実施形態のうちのいずれかにおいて、ホウ酸塩生体活性ガラスは、約5重量%～約95重量%を構成する一部分として組成物中に存在してもよい。

20

【0014】

更に別の態様において、本開示は、上記実施形態のうちのいずれかの組成物を含む創傷被覆材を提供する。

【0015】

更に別の態様において、本開示は、バイオフィルムの処置方法を提供する。その方法は、バイオフィルムを、組成物の上記実施形態のうちのいずれかと接触させることを含んでいてもよい。

30

【0016】

更に別の態様において、本開示は、表面を処置し、表面上に微生物バイオフィルムが形成されることを阻害する方法を提供する。その方法は、表面を、組成物の上記実施形態のうちのいずれかと接触させることを含んでいてもよい。

【0017】

更に別の態様において、本開示は、創傷部位の処置方法を提供する。その方法は、創傷部位を、組成物の上記実施形態のうちのいずれかと接触させることを含んでいてもよい。任意の実施形態において、創傷部位を組成物と接触させることは、最大7日の期間にわたって創傷部位を組成物と接触させることを含んでいてもよい。

【0018】

本明細書において使用される「バイオフィルム（biofilm）」という用語は、微生物群を包む任意の三次元マトリックスを指す。したがって、本明細書において使用されるバイオフィルムという用語は、表面関連バイオフィルム並びに浮氷及び顆粒など懸濁したバイオフィルムを含む。バイオフィルムは単一の微生物種を含むことができるか、又は混合種複合体とすることができます、かつ細菌並びに真菌、藻、原虫、又は他の微生物を含むことができる。

40

【0019】

本明細書において使用される「軟組織（soft tissue）」という用語は、身体の器官及び構造体を連結し、支え、又は囲む組織を指し、骨ではない。軟組織の例としては、これらに限定されるものではないが、腱組織、韌帯組織、半月板組織、筋組織、皮膚組織、膀胱組織、及び真皮組織が挙げられる。

50

【0020】

本明細書において使用される「薬学的に許容される (pharmaceutically acceptable)」という用語は、過度な毒性を持たずに哺乳動物へ投与することができる化合物及び組成物を指す。

【0021】

本明細書において使用される「懸濁媒体 (suspending medium)」という用語は、バイオガラス粒子及び／又はバイオガラス纖維並びに抗菌性化合物が懸濁された、1つ以上の化合物の組成物を指す。好ましくは、バイオガラス粒子及び／又はバイオガラス纖維並びに抗菌性化合物は懸濁媒体中に一様に分散される。

【0022】

本明細書において使用される「表面 (surface)」という用語は、少なくとも一部をバイオフィルムによって覆うことができる任意の表面として定義される。この表面としては、バイオフィルムが形成されやすい医療機器の表面を挙げることができる。表面の例としては、これらに限定されるものではないが、金属、プラスチック、ゴム、ガラス、又は医療機器に適した任意の材料を挙げることができる。任意の実施形態において、表面としては、これらに限定されるものではないが、内視鏡、カテーテルなどの医療装置の内部表面及び外部表面を挙げができる。更に、任意の実施形態において、表面としては、例えばポリテトラフルオロエチレンなどのコーティングを挙げができる。

10

【0023】

「好ましい (preferred)」及び「好ましくは (preferably)」という語は、特定の状況下で特定の利益をもたらすことができる本明の実施形態を指す。しかし、同じ状況下又は他の状況下で他の実施形態が好ましい場合もある。更に、1つ以上的好ましい実施形態の記載は、他の実施形態が有用でないことを示唆するものではなく、他の実施形態を本発明の範囲から排除することを意図するものではない。

20

【0024】

「含む (comprise)」という用語及びその変形は、こうした用語が説明及び特許請求の範囲に見られる場合、限定の意味を有するものではない。

【0025】

本明細書において使用される「1つ (a)」、「1つ (an)」、「その (the)」、「少なくとも 1 つ (at least one)」、及び「1つ以上 (one or more)」は、互換的に使用される。したがって、例えば、「抗菌性構成成分 (“an” antimicrobial component)」は「1つ以上の抗菌性構成成分 (“one or more” antimicrobial components)」の意味に解釈することができる。

30

【0026】

「及び／又は (and/or)」という用語は、列挙された要素のうちの1つ若しくはすべて、又は列挙された要素のうちのいずれか2つ以上の組み合わせを意味する。

【0027】

また本明細書では、端点による数の範囲の列挙は、その範囲内に包含されるすべての数を含む（例えば、1～5は、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5などを含む）。

40

【0028】

本発明の上記の概要は、本発明の開示される各実施形態又はあらゆる実装形態を記載することを意図しない。以下の説明は、例示的実施形態をより詳細に例示する。本出願全体にわたるいくつかの箇所で、実施例の列挙により指針を提供するが、実施例はさまざまな組み合わせで使用することができる。いずれの場合にも、記載された列挙は、代表的な群としてのみ役立つものであり、排他的な列挙として解釈されるべきではない。

【0029】

これら及び他の実施形態の更なる詳細については、添付図面及び以下の説明において述べる。他の特徴、目的及び利点は、説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

50

【発明を実施するための形態】**【0030】**

本開示のいずれかの実施形態について詳細に説明する前に、本発明は、以下の説明に記載され又は以下の図面に図示される構成要素の構造及び配置の詳細にその用途が限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態が可能であり、さまざまな手法で実施又は実行することが可能である。また、本明細書において使用される語句及び専門用語は説明を目的とするものであり、限定とみなすべきではないことを理解されたい。本明細書における「含む (including)」、「含む (comprising)」又は「有する (having)」、及びこれらの変形の使用は、以下に列挙される品目及びその等価物、並びに付加的な品目を含むことを意味する。特に指定又は限定がない限り、「連結 (connected)」及び「結合 (coupled)」という用語並びにこれらの変形は広義に使用されるものであり、直接的でもあり間接的でもある連結及び結合を含む。更に、「連結 (connected)」及び「結合 (coupled)」は、物理的な又は機械的な連結又は結合に制限されるものではない。本開示の範囲から逸脱することなく、他の実施形態を利用することができます、かつ構造的な又は論理的な変更を行うことができる事を理解されたい。更に、「前方 (front)」、「後方 (rear)」、「上 (top)」、「下 (bottom)」などの用語は、それらが互いに関連するような要素を説明するためにのみ用いられ、装置の特定の向きを列挙すること、装置に必要とされる若しくは求められる向きを指示すること若しくは示唆すること、又は本明細書に記載される発明が、使用時にどのように使用、装着、表示、又は配置されるかについて特定することを意味するものではない。

10

20

【0031】

本開示は一般に、バイオフィルムを処置するための抗菌性組成物及び方法に関する。更に本開示は一般に、バイオフィルムの形成を阻害する又は減少させる抗菌性組成物及び方法に関する。有利なことに、本開示の組成物は表面（例えば、創傷の表面、環境表面）に容易に塗布することができ、組成物の抗菌特性によって生存微生物の減少及び／又は微生物による表面でのコロニー形成の阻害を促進することができる。更に、本開示の組成物の抗菌特性は、バイオフィルム中に存在する微生物に対して影響を及ぼす。

30

【0032】

具体的には、本開示は、薬理学的に許容される懸濁媒体中に配置されたバイオガラス足場（例えば、粒子及び／又は纖維）並びに特定の抗菌性化合物を含む組成物に関する。有利には、抗菌性化合物は、バイオガラスと協力して作用し、バイオフィルム中の生存微生物の数を減少させる、及び／又はバイオフィルムの形成を阻害する、及び／又はバイオフィルム中の微生物の繁殖を阻害する。

40

【0033】

微生物を環境（例えば、組織、表面）中に導入すると、環境でのコロニー形成を（例えば、微生物数の増加を伴って）もたらすことができる。環境でのコロニー形成は、環境上及び／又は環境中でのバイオフィルムの形成より先に又は同時に起こり得る。環境中にコロニー及び／又はバイオフィルムが定着することにより、病原微生物によってコロニー形成及び／又は感染を促進するような手法で、環境を変えることができる。バイオフィルムは、病原微生物（例えば、特定の *Pseudomonas* 種）によって形成することができるか、又は病原微生物は、バイオフィルム中又はバイオフィルムに隣接する環境に取り込まれかつ蔓延し得る。したがって、バイオフィルムと関連する微生物を減少又は消失させることができた組成物は、病原微生物による感染症のリスクを減少又は消失させることができる。

【0034】

特に興味深い病原菌（すなわち、微生物）としては、原核生物及び真核生物、具体的には、グラム陽性細菌、グラム陰性細菌、菌類、原生動物、マイコプラズマ、酵母菌、ウイルス、更には脂質エンベロープウイルスが挙げられる。特に関連のある微生物としては、Enterobacteriaceae科又はMicrococcaceae科のメンバー、あるいはStaphylococcus属、Streptococcus属、Pse

50

udomonas 属、Enterococcus 属、Salmonella 属、Legionella 属、Shigella 属、Yersinia 属、Enterobacter 属、Escherichia 属、Bacillus 属、Listeria 属、Vibrio 属、Corynebacteria 属、並びにヘルペスウイルス属、Aspergillus 属、Fusarium 属、及び Candida 属が挙げられる。特に毒性のある微生物としては、Staphylococcus aureus (メチillin耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus、MRSA) などの耐性株を含む)、S. epidermidis、Streptococcus pneumoniae、S. agalactiae、S. pyogenes、Enterococcus faecalis、バンコマイシン耐性エンテロコッカス属 (Vancomycin Resistant Enterococcus、VRE)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus、VRSA)、バンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌 (Vancomycin Intermediate-resistant Staphylococcus aureus、VISA)、Bacillus anthracis、Pseudomonas aeruginosa、Escherichia coli、Aspergillus niger、A. fumigatus、A. clavatus、Fusarium solani、F. oxysporum、F. chlamydosporum、Listeria monocytogenes、Listeria ivanovii、Vibrio cholera、V. parahaemolyticus、Salmonella cholerasuis、S. typhi、S. typhimurium、Candida albicans、C. glabrata、C. krusei、Enterobacter sakazakii、大腸菌 O157 及び多剤耐性 (multiple drug resistant、MDR) グラム陰性桿菌が挙げられる。

【0035】

グラム陽性及びグラム陰性菌は、特に興味深い。更にいっそう興味深いものは、Staphylococcus aureus などの特定のグラム陽性菌である。また、特に興味深いものは、MRSA、VRSA、VISA、VRE、及びMDR を含む抗生物質耐病原菌である。

【0036】

例えば、Bacillus 種、Listeria monocytogenes、Staphylococcus 種、Lactobacillus plantarum、Lactococcus lactis、Escherichia coli、Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas putida、Pseudomonas fluorescens、Rhizobium leguminosarum、及び Sinorhizobium meliloti を含むさまざまな異なる細菌が、バイオフィルムを形成することができる。

【0037】

創傷を処置し、創傷での微生物のコロニー形成の発生及び / 又は範囲を有意に減少させるための組成物及び方法が開示される。創傷部位での微生物のコロニー形成を低下又は消失させることによって、組成物及び方法により、これらがなければ生じていたと思われる時間よりも大幅に短い時間で創傷を治癒することが可能になる。

【0038】

組成物は、生体活性ガラス粒子及び / 又は生体活性ガラス纖維を抗菌性化合物と組み合わせて含む。好ましくは、生体活性ガラスは、ホウ酸塩バイオガラス (すなわち、三酸化ホウ素 (B₂O₃) を含むガラス) である。組成物及び適切な懸濁媒体を含む、好ましくは局所適用の製剤が開示される。

【0039】

任意の特定の理論又は機序に拘束されるものではないが、生体活性ガラス粒子及び / 又は生体活性ガラス纖維の表面積及び反応性によって、水性環境 (例えば、創傷液) からヒドロニウムイオンが吸着され、代わりのイオン (例えば、ナトリウム、カルシウム) が放出され、それによりバイオガラスに近接する環境の局部的 pH が高められると考えられて

10

20

20

30

40

50

いる。これによって、ヘモグロビンの pH 依存性結合が促進され、その結果、例えば創傷部位又は熱傷部位中の酸素量が高められる。

【0040】

バイオガラス及び水性液体に関する反応によって、ガラスの表面の負の表面電荷が高まり、かつ比表面積が増加し（例えば、最初の $0.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ から 12 時間までに $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ を超える）、それによって、コラーゲン、フィブリン、フィブリノネクチン、及び細胞を引きつけることができ、これらの物質によって創傷治癒を促進することができる。更に、生体活性ガラスは、創傷からの滲出液及び血液中に天然に存在するカルシウム及びリンの沈殿を促進し、この沈殿によってリン酸カルシウム層を迅速に形成することができ、この層はコラーゲン、フィブリン、及びフィブリノネクチンと一体化し、創傷を急速にかつ効果的に安定化することができる。更に、生体活性ガラスは、慢性創傷中に存在する一般的な炎症反応を抑えると考えられている。10

【0041】

「創傷（wound）」及び「熱傷（burn）」という用語は本明細書においてまとめて「損傷（injury）」と呼ばれ、それらの通常の意味を有する。「正常（Normal）」は、医療的技術分野において通常使用される意味で使用される。本明細書において使用される「抗菌性化合物（antimicrobial compound）」及び「抗生物質（antibiotic）」という用語は、微生物を破壊又は阻害し、抗菌剤、真菌剤、及び抗ウイルス剤を含む、薬理学的に許容される合成の又は天然の薬剤を意味する。「医師（Medical practitioner）」は、創傷及び熱傷を処置する当業者を意味する。一般的にこの人物は、医者、看護師、歯科医師、又は医療補助者である。20

【0042】

生体活性ガラスの粒子及び／又は纖維を抗菌性化合物と組み合わせて含む組成物は、さまざまな目的で使用することができる。

【0043】

本明細書において使用される「生体活性ガラス（bioactive glass）」又は「生物学的活性ガラス（biologically active glass）」という用語は、構成成分としてホウ素酸化物を有する無機ガラス材料を意味し、生理液と反応するときに、成長組織と結合することが可能である。30

【0044】

生体活性ガラスは当業者には周知であり、例えば、米国特許第 6,756,060 号で開示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。本開示の組成物の任意の実施形態において、組成物は抗菌的有効量の生体活性ガラスを含む。本明細書において使用される「抗菌的有効量の生体活性ガラス（effective, antibacterial amount of bioactive glass）」は、細菌感染症の減少に効果的である適切な粒子サイズを有する、ある量の生体活性ガラスを指す。当業者であれば創傷中の細菌容量を容易に推測し、本開示を考慮してこの推測を用いて、本開示の組成物の適切な量を決定し、特定の治療部位へ投与することができる。

【0045】

ガラスは、三酸化ホウ素を含むことが好ましい。任意の実施形態において、生体活性ガラスは 1% 重量～80 重量% の三酸化ホウ素 (B_2O_3) を含む。任意の実施形態において、生体活性ガラスは 10 重量%～70 重量% の三酸化ホウ素 (B_2O_3) を含む。任意の実施形態において、生体活性ガラスは 15 重量%～60 重量% の三酸化ホウ素 (B_2O_3) を含む。40

【0046】

任意の実施形態において、生体活性ガラスは、二酸化ケイ素酸化物 (SiO_2)、酸化ナトリウム (Na_2O)、酸化カルシウム (CaO)、及び酸化リン (P_2O_5) からなる群から選択される 1 つ以上の酸化物も含む。酸化物は、固溶体若しくは混合酸化物、又は酸化物の混合物として存在してもよい。

【0047】

10

20

30

40

50

酸化ホウ素、酸化ナトリウム、酸化リン、及び酸化カルシウムに加えて、 CaF_2 、 Al_2O_3 、 MgO 、及び K_2O をバイオガラスに含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約35重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約30重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約25重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約20重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約15重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約10重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、約5重量%未満の二酸化ケイ素を含んでもよい。任意の実施形態において、バイオガラスは、二酸化ケイ素を実質的に含まなくてもよい。

10

【0048】

任意の実施形態において、 AgNO_3 、 CuO 、及び ZnO などの抗菌性塩、又は硝酸塩、酢酸塩、その他などの、銀イオン、銅イオン、及び亜鉛イオンである他の抗菌性塩は、本開示による組成物中に存在してもよい。これらの塩が組成物中に存在するときの好ましい範囲は、0重量%を超える～最高で5重量%である。

【0049】

任意の実施形態において、本開示の組成物に使用されるバイオガラスは、13-93B3ガラスとして当技術分野において一般的に既知であり、Advances in Bioceramics and Porous Ceramics V ("In Vitro Evaluation of Silicate and Borate Bioactive Glass Scaffolds Prepared by Robocasting of Organic-based Suspensions"; A.M. Deliormanl and M.N. Rahaman; Volume 33, Pages 11~20; 2013)に掲載された論文に記載されている組成を有し、この論文は参照により本明細書にその全体が組み込まれる。したがって、任意の実施形態において、本開示の組成物を作るために使用されるバイオガラスは、約56.6重量%の三酸化ホウ素(B_2O_3)、約18.5重量%の酸化カルシウム(CaO)、約5.5重量%の酸化ナトリウム(Na_2O)、約11.1重量%の酸化カリウム(K_2O)、約4.6重量%の酸化マグネシウム(MgO)、及び約3.7重量%の五酸化リン(P_2O_5)を含む。

20

【0050】

任意の実施形態において、本開示の組成物に使用される生体活性ガラスは、ガラス粒子を含む。任意の実施形態において、ガラス粒子は、実質的に非連結ガラス粒子であってよい。すなわち、ガラスは、粒子が融合したマトリックス、又はガラス纖維のメッシュ若しくは布地(織布又は不織布)というよりは小さい個別の粒子の形態である。いくつか条件下で、本開示の個別の粒子は、静電気又は他の力のために凝集する傾向があり得るが、それでも連結していないと考えられることに留意されたい。任意の実施形態において、SEM又はレーザー光散乱技術によって測定される場合、平均粒子径は0.5マイクロメートル～約100マイクロメートルである。

30

【0051】

高多孔質生体活性ガラスは、非多孔質生体活性ガラス組成物と比較して分解速度が比較的早く、表面積が大きいため、生体活性ガラスの小粒子と類似した抗菌特性を有する。高多孔質生体活性ガラスを、生体活性ガラスの小粒子の代わりに又は小分子に加えて使用するとき、孔サイズは、約0～500μm、好ましくは約10～150μm、より好ましくは、約50～100μmである。ガラスの多孔率は約0～85%、好ましくは約30～80%、より好ましくは約40～60%である。多孔質生体活性ガラスは、例えば、浸出可能な物質を生体活性ガラス組成物に組み込み、物質をガラスから浸出させることによって調製することができる。適切で浸出可能な物質は当業者に周知であり、こうした物質としては、例えば、塩化ナトリウム及び他の水溶性塩が挙げられる。浸出可能な物質の粒子サイズは概ね得られる孔のサイズである。浸出可能な物質の相対的な量及びサイズによって

40

50

多孔率は増加する。また、本明細書に記載されるように、多孔率は、焼結を用いて及び／又はガラスゲルの処置サイクルの調節によって、材料の孔及び内孔を調節し、達成することができる。

【0052】

任意の実施形態において、生体活性ガラスは、ガラス纖維の形態の組成物をもたらすことができる。ガラス纖維は、本明細書に記載されるようなホウ酸塩生体活性ガラスを含む。任意の実施形態において、組成物は、バイオガラス粒子及びバイオガラス纖維の組み合わせを含む。

【0053】

ガラス組成物は、例えば、米国特許第6,756,060号に記載の手法を含むいくつかの手法で調製し、溶融由来ガラス、ゾルゲル由来誘導ガラス、及び焼結ガラス粒子を得ることができ、この明細書は参照により本明細書にその全体が組み込まれる。焼結粒子は、ゾルゲル由来形態又は予備反応溶融由来形態とすることができます。それぞれの調製において、特にガラスは最終的には患者へ投与され得る材料の調製に使用されるため、試薬級ガラスを使用することが好ましい。

【0054】

生体活性ガラスは、懸濁剤、ローション、クリーム、軟膏、又はゲルの形態など、局所用医薬製剤として創傷へ投与することができる。U.S.P.D.に列挙される媒体など、他の適切な局所用懸濁媒体があることを、当業者であれば理解するであろう。

【0055】

懸濁媒体又は賦形剤を用いずに、微粒子の生体活性ガラスを創傷域中に又は熱傷上に直接塗ってもよい。しかし、単独の又は1つ以上の他の治療剤と組み合わせた生体活性ガラスは、懸濁剤、軟膏、クリーム、又はゲルなどの局所使用の任意の懸濁媒体を組み合わせて、創傷への塗布を容易にすることが好ましい。例えば、本発明の組成物は白色ワセリンとブレンドして軟膏を形成していてもよく、鉛油とブレンドして懸濁剤を形成していてもよく、市販されているクリーム化粧品基剤とブレンドしてべたつかないクリームを形成していてもよく、又は市販されている水溶性潤滑ゲル、例えば、K-Y Gel（商標）とブレンドして高モイスチャーゲルを形成していてもよい。

【0056】

任意の実施形態において、本開示の組成物は、2つ以上のポリオールを含む懸濁媒体を含んでいてもよい。任意の実施形態において、2つ以上のポリオールは、1つ以上のポリ（エチレンオキシド）ポリオールを含んでいてもよい。任意の実施形態において、懸濁媒体は、例えば室温（25℃）以下の融点を有するグリセロール又は第1のポリ（エチレンオキシド）ポリオールを含んでいてもよい。第1のポリオールは、例えば、約400ダルトンの重量平均分子量を有していてもよい。任意の実施形態において、懸濁媒体は、室温（25℃）を超える融点を有する第2のポリ（エチレンオキシド）ポリオールを含んでいてもよい。第2のポリオールは、約4000ダルトンの重量平均分子量を有していてもよい。

【0057】

任意の実施形態において、本開示による組成物は、（例えば、所定の粘度を有する）室温でペースト又はゲルの形態であってもよい。粘度は、組成物中の懸濁媒体構成成分（例えば、2つ以上のポリオール）及びそれらのそれぞれの割合を選択することによってあらかじめ決定することができる。任意の実施形態において、本開示の組成物は、37℃、平行板モードにて3.8/sのせん断速度で測定した場合、約0.1～約100,000Pa·s（パスカル・秒）を有していてもよい。

【0058】

生体活性ガラス及び他の治療剤は、これらに限定されるものではないが、コラーゲン、フィブリン、フィブリノネクチン、PDGF、TGF-などの種々の増殖因子、ビタミンE、ガーゼ、コットン、セルロース、合成の創傷被覆材又は熱傷被覆材、及び当業者に既知の他の創傷又は熱傷の被覆材／処置法などの、他の創傷及び熱傷の処置法又は被覆材

10

20

30

40

50

と組み合わせてもよい。生体活性ガラスの纖維から作られた纖維ガラスを含む纖維ガラス被覆材を使用してもよい。更に、生体活性ガラスは、ポリ乳酸／グリコール酸のような生分解性ポリマーなどの任意の生体適合性材料と組み合わせて、創傷治癒を促進するための複合材料を形成することができる。

【0059】

生体活性ガラスの懸濁媒体に対する割合は重要ではないが、任意の実施形態において、生体活性ガラス、抗菌性化合物、及び懸濁媒体のブレンドは約5重量%～約95重量%の生体活性ガラスを含む。任意の実施形態において、生体活性ガラス、抗菌性化合物、及び懸濁媒体のブレンドは、約10重量%～約80重量%の生体活性ガラスを含む。任意の実施形態において、生体活性ガラス、抗菌性化合物、及び懸濁媒体のブレンドは、約20重量%～約60重量%の生体活性ガラスを含む。任意の実施形態において、生体活性ガラスのメジアン粒子径は、レーザー回折によって測定して、約0.5マイクロメートル～約100マイクロメートルである。任意の実施形態において、具体的には約25マイクロメートル未満並びに約10マイクロメートル未満のメジアン粒子径を用いることができ、同様に約2マイクロメートル未満のメジアン粒子径も用いることができ、その粒子サイズはSEM又は光散乱技術によって測定される。一般的に小さいサイズ（例えば、約20マイクロメートル未満のメジアン粒子経）を有する粒子は、一般的に有利な抗菌効果をもたらすが、望ましくない免疫反応は誘発しない。

10

【0060】

生体活性ガラスを軟膏などの局所用懸濁媒体と混合する場合、ガラスは塗布前に顕著に予備反応させないこと（例えば、水性溶液又はゲルと接触させないこと）が好ましい。このことは、例えば、混合後すぐに組成物を塗布することによって達成することができる。あるいは、局所用懸濁媒体は、例えば、グリセリン及び／又はポリエチレングリコール等のガラスと予備反応しないような性質であってよい。

20

【0061】

任意選択で、任意の実施形態において、生体活性微粒子ガラス及び局所用懸濁媒体は、2成分(two part)系において個別の構成成分として保持することができ、生体活性ガラス及び局所用懸濁媒体は混合し、かつ同時に塗布する。例えば、2つの個別の貯蔵チャنبーと混合チャنبーとを有する2成分混合シリンジを使用することができる。個別の構成成分を混合して組成物を形成した後に、組成物を創傷又は熱傷へ塗布し、続いて組成物及び創傷部位を覆うために被覆材又は絆創膏を当てることができる。あるいは又は更に、個別の構成成分を混合して組成物を形成した後に、組成物を被覆材又は絆創膏へ塗布し、それを処置（例えば、創傷又は熱傷）部位へ貼付することができる。他の2成分送達系は当業者には既知である。

30

【0062】

1つの態様において、本開示は、組成物を提供する。組成物は、表面（例えば、創傷の表面、環境表面）に塗布することができ、組成物の抗菌特性によって生存微生物の減少及び／又は微生物による表面でのコロニー形成の阻害を促進することができる。組成物は、本明細書に記載されるような懸濁媒体、本明細書に記載されるようなB₂O₃を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性ビグアニド化合物を含む。抗菌性ビグアニド化合物の量は、組成物を微生物（例えば、Pseudomonas aeruginosa）を含むバイオフィルムと接触させるときに、組成物が抗菌性ビグアニドを含まない他の同一の組成物より優れた抗菌効果を有するようにするのに効果的である。任意の実施形態において、抗菌性ビグアニドは、組成物の約0.01重量%～約5重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性ビグアニドは、組成物の約0.05重量%～約3重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性ビグアニドは、組成物の約0.1重量%～約1重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。

40

【0063】

いくつかの適切な抗菌性ビグアニドは、本開示による組成物中に使用することができる

50

。抗菌性ビグアニドの非限定例としては、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン、アレキシジン、ポリアミノプロピルビグアニド、前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか1つの塩、及び前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか2つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0064】

別の態様において、本開示は組成物を提供する。組成物は、表面（例えば、創傷の表面、環境表面）に塗布することができ、組成物の抗菌特性によって生存微生物の減少及び／又は微生物による表面のコロニー形成の阻害を促進することができる。組成物は、本明細書に記載されるような懸濁媒体、本明細書に記載されるようなB₂O₃を含む生体活性ガラス、及び有効量の第四級アンモニウム化合物を含む。第四級アンモニウム化合物の量は、組成物を微生物（例えば、Pseudomonas aeruginosa）を含むバイオフィルムと接触させると、組成物が、第四級アンモニウム化合物を含まない他の同一の組成物より優れた抗菌効果を有するようにするのに効果的である。任意の実施形態において、抗菌性第四級アンモニウム化合物は、組成物の約0.01重量%～約5重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性第四級アンモニウム化合物は、組成物の約0.05重量%～約3重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性第四級アンモニウム化合物は、組成物の約0.1重量%～約1重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。

10

【0065】

いくつかの適切な第四級アンモニウム化合物は、本開示による組成物中に使用することができる。適切な第四級アンモニウム化合物の非限定例としては、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、塩化セチルピリジニウム、セトリモニウム、セトリミド、塩化ドファニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、臭化ドミフェン、及び前述の抗菌性第四級アンモニウム化合物のうちのいずれか2つ以上の組み合わせが挙げられる。

20

【0066】

更に別の態様において、本開示は、組成物を提供する。組成物は、表面（例えば、創傷の表面、環境表面）に塗布することができ、組成物の抗菌特性によって生存微生物の減少及び／又は微生物による表面のコロニー形成の阻害を促進することができる。組成物は、本明細書に記載されるような懸濁媒体、本明細書に記載されるようなB₂O₃を含む生体活性ガラス、及び銀又は銅を含む、有効量の抗菌性化合物を含み、抗菌性化合物は、生体活性ガラスの表面のコーティングとして組成物中に存在する。適切な抗菌性化合物としては、例えば、酸化銀、金属銀、酸化銅（II）、金属銅、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0067】

任意の実施形態において、表面コーティングは、溶液沈着法及び蒸着法からなる群から選択される方法を用いて沈着される。任意の実施形態において、蒸着法は、米国特許第7,727,931号に記載されているような物理的蒸着法とすることができる、この明細書は参照により本明細書にその全体が組み込まれる。有利には、溶液被覆された水溶性金属塩とは対照的に、蒸着された表面被覆金属又は表面被覆金属酸化物は、創傷液中に容易に溶解せず、したがって、抗菌性金属塩より高い抗菌活性、つまり、持続性（すなわち、長続きすること）をもたらすことができる。更に、抗菌性コーティングの蒸着によって、高度な表面モルホロジー（例えば、3D構造）を有する粒子をもたらすことができる。大きな表面積が得られることによって、結果として、処置部位での抗菌性化合物の放出率を高め、処置部位での抗菌性化合物の放出を長続きさせ、及び／又は処置部位での抗菌性化合物の局所濃度を高めることができる。更に、蒸着法は水性溶媒を用いずに、ガラス粒子を被覆する。抗菌性塩の水溶液を使用してガラス粒子を被覆するとき、少なくともガラスの一部が加水分解される可能性がある。

40

【0068】

50

物理的蒸着コーティングは照準線表面コーティング技術 (line-of-sight surface coating technique) である。したがって、ガラス粒子又はガラス纖維が多孔質であるとき、孔の内側面の少なくとも一部は被覆されておらず、したがって、バイオガラスを、バイオガラス組成物で処理される部位に存在する水性液体（例えば、組織液、血清）と反応可能にする。したがって、被覆されたバイオガラス粒子及び／又はバイオガラス纖維は、ガラスと被覆材料の両方の抗菌特性を維持する。

【0069】

更に別の態様において、本開示は、組成物を提供する。組成物は、表面（例えば、創傷の表面、環境表面）に塗布することができ、組成物の抗菌特性によって生存微生物の減少及び／又は微生物による表面でのコロニー形成の阻害を促進することができる。組成物は、本明細書に記載されるような懸濁媒体、本明細書に記載されるような B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性脂質構成成分を含む。

10

【0070】

抗菌性脂質構成成分は、多価アルコールの（C7～C12）飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの（C7～C12）飽和脂肪エーテル、多価アルコールの（C8～C22）不飽和脂肪エーテル、それらのアルコキシリ化誘導体、又はそれらの組み合わせを含み、アルコキシリ化誘導体は多価アルコール1モル当たり5モル未満のアルコキシドを有し、ただし、スクロース以外の多価アルコールに関して、エステルはモノエステルを含み、エーテルはモノエーテルを含み、かつスクロースに関して、エステルはモノエステル、ジエステル又はそれらの組み合わせを含み、エーテルはモノエーテル、ジエーテル又はそれらの組み合わせを含む。任意の実施形態において、抗菌性脂質構成成分は、組成物の約0.1重量%～約20重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性脂質構成成分は、組成物の約1重量%～約10重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。任意の実施形態において、抗菌性脂質構成成分は、組成物の約2重量%～約5重量%を構成する一部分として組成物中に存在する。

20

【0071】

本開示の組成物の使用に適した抗菌性脂質構成成分は、米国特許出願公開第2005/0058673号に記載され、この明細書は参考により本明細書にその全体が組み込まれる。適切な抗菌性脂質構成成分の非限定例としては、モノラウリン酸グリセロール、モノカブリン酸グリセロール、モノカブリル酸グリセロール、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノカブリン酸プロピレングリコール、モノカブリル酸プロピレングリコール、及び前述の抗菌性脂質構成成分のうちのいずれか2つ以上の組み合わせが挙げられる。

30

【0072】

更に別の態様において、本開示は、本開示による組成物の任意の実施形態を含む創傷被覆材を提供する。創傷被覆材は、当技術分野において既知のさまざまな創傷被覆材のいずれかであってよい。例えば、任意の実施形態において、創傷被覆材（図示せず）は、患者に接する第1の側面及び第1の側面と反対側の第2の側面を有する、吸収層又はパッド（例えば、ガーゼパッド又はオープンセル発泡体パッド）を含んでいてもよい。任意の実施形態において、組成物は層又はパッドの第1の側面に（例えば、コーティングとして）配置することができる。任意の実施形態において、被覆材は、外部の水分及び／又は汚れから吸収層を保護するように作用する水を通さないバッキング層を更に含んでいてもよい。任意の実施形態において、バッキング層は、創傷部位に近接する（例えば、周囲の）皮膚へ被覆材を固定するための接着層を含んでいてもよい。

40

【0073】

本開示の組成物は、バイオフィルム中の生存微生物の数を減らすために、バイオフィルムの処置に使用することができる。バイオフィルムは、無生物表面（例えば、床、下水管、シンク、ベッドの横板、トレー、医療機器、調理台、食品加工装置、壁）上に存在することがあり、又は生体（例えば、動物又は植物）の表面（例えば、創面、皮膚、粘膜）上に存在することがある。したがって、更に別の態様において、本開示はバイオフィルムの

50

処置方法を提供する。その方法は、バイオフィルムを、本明細書において開示される組成物の任意の実施形態と接触させることを含む。バイオフィルムを組成物と接触させることは、組成物をバイオフィルムが配置される表面上に直接塗布することを含んでいてもよい。あるいは又は更に、任意の実施形態において、バイオフィルムを組成物と接触させることは、バイオフィルムを物品（例えば、フィルム、パッド、プラスチック発泡体、織布製品又は不織布製品、纖維束など）と接触させること、つまり、本開示による組成物の任意の実施形態で被覆すること及び／又は染み込ませることを含んでいてもよい。

【0074】

バイオフィルムを組成物と接触させることは、バイオフィルム中に存在する生存微生物の数を減らすために十分な期間にわたって、バイオフィルムを組成物と接触させることを含む。任意の実施形態において、微生物の数を減らすことは、少なくとも約90%（すなわち、1 - 10g kill）まで、最大で約99%（すなわち、2 - 10g kill）に、最大で約99.9%（すなわち、3 - 10g kill）に、最大で約99.99%（すなわち、4 - 10g kill）に、又は99.99%を超えて、生存微生物の数を減らすことを含む。任意の実施形態において、生存微生物の数を減らすために十分な期間にわたってバイオフィルムを組成物と接触させることは、最大で約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約6時間、約8時間、約12時間、約15時間、約18時間、約24時間、約48時間、約72時間、又は約96時間の期間にわたってバイオフィルムを組成物と接触させることを含んでいてもよい。任意の実施形態において、生存微生物の数を減らすために十分な期間にわたってバイオフィルムを組成物と接触させることは、最大約7日の期間にわたってバイオフィルムを組成物と接触させることを含んでいてもよい。有利には、最大約7日の接触時間は、慢性創傷又は熱傷創傷を処置するのに効果的であり得る。バイオフィルムにおける生存微生物数の減少の評価は、当技術分野において既知のさまざまな方法を用いて実施することができる。1つの例として、バイオフィルムにおける生存微生物数の減少の評価は、「試験方法」の表題で実施例において記載されるように実施することができる。

【0075】

本開示の組成物は、表面を処置し、その表面上でのバイオフィルムの形成を阻害（例えば、遅らせること）又は予防するために使用することができる。バイオフィルムの形成は、無生物表面（例えば、床、下水管、シンク、ベッドの横板、トレー、医療機器、調理台、食品加工装置、壁）上で阻害することができるか、又は生体（例えば、動物又は植物）の表面（例えば、創面、皮膚、粘膜）上で阻害することができる。したがって、更に別の態様において、本開示は、バイオフィルムの形成を阻害するための表面の処置方法を提供する。その方法は、表面を、本明細書において開示される組成物の任意の実施形態と接触させることを含む。表面を組成物と接触させることは、組成物を（例えば、コーティングとして）、施術者がバイオフィルムの形成阻害を望む表面へ直接塗布することを含んでいてもよい。任意の実施形態において、表面を組成物と接触させることは、表面を物品（例えば、フィルム、パッド、プラスチック発泡体、織布製品又は不織布製品、纖維束など）と接触させること、つまり、本開示による組成物の任意の実施形態で被覆すること及び／又は染み込ませることを含んでいてもよい。

【0076】

本開示の組成物は、前述において記載されたような創傷部位（例えば、切開創傷、慢性創傷、熱傷創傷、急性創傷、外傷など）の処置に特に有用である。その方法は、創傷を、本明細書において開示される組成物の任意の実施形態と接触させることを含む。創傷を組成物と接触させることは、組成物を（例えば、コーティングとして）、施術者がバイオフィルムの形成阻害を望む表面へ直接塗布することを含んでもよい。任意の実施形態において、表面を組成物と接触させることは、表面を物品（例えば、フィルム、パッド、プラスチック発泡体、織布製品又は不織布製品、纖維束など）と接触させること、つまり、本開示による組成物の任意の実施形態で被覆すること及び／又は染み込ませることを含んでもよい。任意の実施形態において、物品は、物品及び創傷部位を覆うための、水を通さない

10

20

30

40

50

パッキング層を含んでいてもよい。任意の実施形態において、創傷を組成物と接触させた後、本方法は創傷部位を被覆材（例えば、水を通さないパッキング層を有し、任意選択で皮膚表面へ被覆材を固定することができる接着層を含む被覆材）で覆うことを更に含む。任意の実施形態において、創傷部位を組成物と接触させることは、創傷部位を、組成物を含む被覆材と接触させることを含む。

【0077】

創傷を組成物と接触させることは、創傷中に存在する生存微生物の数を減らすため、及び／又は創傷部位での微生物の蔓延を阻害するために十分な期間にわたって、創傷を組成物と接触させることを含む。任意の実施形態において、創傷中の生存微生物の数を減らすため及び／又は創傷部位での微生物の蔓延を阻害するために十分な期間にわたって創傷を組成物と接触させることは、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約6時間、約8時間、約12時間、約15時間、約18時間、約24時間、約48時間、約72時間、又は約96時間の期間にわたって創傷を組成物と接触させることを含んでいてもよい。任意の実施形態において、生存微生物の数を減らすために十分な期間にわたって創傷を組成物と接触させることは、最大約7日の期間にわたって創傷を組成物と接触させることを含んでいてもよい。任意の実施形態において、任意選択で、本方法は創傷をきれいにすることを更に含んでいてもよい。創傷をきれいにすることは、例えば、洗浄、こすり洗い、ふき取り、すぎ、創面切除（例えば、外科的、機械的、若しくは自己融解的な創面切除）又は前述の方法のうちのいずれか2つ以上の組み合わせを含む。

10

例示的な実施形態

20

【0078】

実施形態Aは、
懸濁媒体、

B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性ビグアニド化合物を含む組成物である。

【0079】

30

実施形態Bは、抗菌性ビグアニドが、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン、アレキシジン、ポリアミノプロピルビグアニド、前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか1つの塩、及び前述の抗菌性ビグアニドのうちのいずれか2つ以上の組み合わせからなる群から選択される、実施形態Aの組成物である。

【0080】

実施形態Cは、抗菌性ビグアニドが、組成物の約0.01重量%～約5重量%を構成する一部分として組成物中に存在する、実施形態A又は実施形態Bの組成物である。

【0081】

実施形態Dは、
懸濁媒体、

B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性第四級アンモニウム化合物を含む組成物である。

【0082】

40

実施形態Eは、抗菌性第四級アンモニウム化合物が、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、塩化セチルピリジニウム、セトリモニウム、セトリミド、塩化ドファニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、臭化ドミフェン、及び前述の抗菌性第四級アンモニウム化合物のうちのいずれか2つ以上の組み合わせからなる群から選択される、実施形態Dの組成物である。

【0083】

実施形態Fは、抗菌性第四級アンモニウム化合物は、組成物の約0.01重量%～約5重量%を構成する一部分として組成物中に存在する、実施形態D又は実施形態Eの組成物である。

【0084】

50

実施形態 G は、

懸濁媒体、

B_2O_3 を含み、表面を有する生体活性ガラス、及び銀又は銅を含む、有効量の抗菌性化合物を含み、

抗菌性化合物が、生体活性ガラスの表面のコーティングとして組成物中に存在する、組成物である。

【 0 0 8 5 】

実施形態 H は、抗菌性化合物は、酸化銀、金属銀、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 G の組成物である。

【 0 0 8 6 】

実施形態 I は、表面層は、溶液沈着及び蒸着からなる群から選択される方法を用いて沈着される、実施形態 G 又は実施形態 H の組成物である。

【 0 0 8 7 】

実施形態 J は、蒸着法が、マグネットロンスパッタリング、熱蒸発、電子ビーム蒸発、イオンビームスパッタリング、及び陰極アーク沈着を含む、実施形態 I の組成物である。

【 0 0 8 8 】

実施形態 K は、

懸濁媒体、

B_2O_3 を含む生体活性ガラス、及び有効量の抗菌性脂質構成成分を含み、

抗菌性脂質構成成分が、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 2) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 2) 飽和脂肪エーテル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪エーテル、それらのアルコキシリ化誘導体、又はそれらの組み合わせを含み、アルコキシリ化誘導体は多価アルコール 1 モル当たり 5 モル未満のアルコキシドを有し、ただし、スクロース以外の多価アルコールに関して、エステルはモノエステルを含み、エーテルはモノエーテルを含み、かつスクロースに関して、エステルはモノエステル、ジエステル又はそれらの組み合わせを含み、エーテルはモノエーテル、ジエーテル又はそれらの組み合わせを含む、組成物である。

【 0 0 8 9 】

実施形態 L は、抗菌性脂質構成成分が、モノラウリン酸グリセロール、モノカプリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセリル、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノカプリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を含む、実施形態 K の組成物である。

【 0 0 9 0 】

実施形態 M は、抗菌性脂質構成成分が、組成物の約 0 . 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 % を構成する一部分として組成物中に存在する、実施形態 K 又は実施形態 L の組成物である。

【 0 0 9 1 】

実施形態 N は、懸濁媒体が、2 5 以下 の融点を有する第 1 のポリオールを含む、先行する実施形態のうちのいずれか 1 つの組成物である。

【 0 0 9 2 】

実施形態 O は、懸濁媒体が、2 5 より高い融点を有する第 2 のポリオールを更に含む、実施形態 N の組成物である。

【 0 0 9 3 】

実施形態 P は、懸濁媒体が、PEG 4 0 0 、グリセロール、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるポリオールを含む、先行する実施形態のうちのいずれか 1 つの組成物である。

【 0 0 9 4 】

実施形態 Q は、3 7 、平行板モードにて 3 . 8 / s のせん断速度で測定したときに、組成物が約 0 . 1 ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 Pa · s の粘度を有する、先行する実施形態のうちのいずれか 1 つの組成物である。

10

20

30

40

50

【0095】

実施形態Rは、生体活性ガラスが、35重量パーセント未満のSiO₂を含む、先行する実施形態のうちのいずれか1つの組成物である。

【0096】

実施形態Sは、生体活性ガラスが、約1重量パーセント～約70重量パーセントのB₂O₃を含む、先行する特許請求の範囲のうちのいずれか1つの組成物である。

【0097】

実施形態Tは、生体活性ガラスが、約15重量パーセント～約60重量パーセントのB₂O₃を含む、実施形態Sの組成物である。

【0098】

実施形態Uは、生体活性ガラスが、生体活性纖維ガラス、生体活性ガラス粒子、又はそれらの組み合わせを含む、先行する実施形態のうちのいずれか1つの組成物である。

10

【0099】

実施形態Vは、生体活性ガラス粒子が、非連結生体活性ガラス粒子を含む、実施形態Uの組成物である。

【0100】

実施形態Wは、ガラス粒子が存在する場合、そのガラス粒子は約0.5マイクロメートル～約100マイクロメートルのメジアン径を有する、実施形態U又は実施形態Vの組成物である。

20

【0101】

実施形態Xは、生体活性ガラスが、約5重量%～約95重量%を構成する一部分として組成物中に存在する、先行する実施形態のうちのいずれか1つの組成物である。

【0102】

実施形態Yは、懸濁媒体は薬学的に許容される懸濁媒体である、先行する実施形態のうちのいずれか1つの組成物である。

【0103】

実施形態Zは、薬学的に許容される懸濁媒体は、懸濁媒体との接触時に過度な毒性を軟組織にもたらさない、実施形態Yの組成物である。

【0104】

実施形態AAは、先行する特許請求の範囲のうちのいずれか1つの組成物を含む創傷被覆材である。

30

【0105】

実施形態ABはバイオフィルムの処置方法であって、バイオフィルムを実施形態AからZのうちのいずれか1つの組成物と接触させることを含む、方法である。

【0106】

実施形態ACは、バイオフィルムを組成物と接触させることが、最大7日の期間にわたってバイオフィルムを組成物と接触させることを含む、実施形態ABの方法である。

【0107】

実施形態ADは創傷部位の処置方法であって、創傷部位を実施形態AからZのうちのいずれか1つの組成物と接触させることを含む、方法である。

40

【0108】

実施形態AEは、創傷部位を組成物と接触させた後、創傷部位を被覆材で覆うことを更に含む、実施形態ADの方法である。

【0109】

実施形態AFは、創傷部位を組成物と接触させることが、創傷部位を、組成物を含む被覆材と接触させることを含む、実施形態ADの方法である。

【0110】

実施形態AGは、創傷部位を組成物と接触させることが、最大7日の期間にわたって創傷部位を組成物と接触させることを含む、実施形態ADからAFのうちのいずれか1つの方法である。

50

【実施例】

【0111】

本発明の目的及び利点を以下の実施例によって更に示すが、これらの実施例に列挙される特定の材料及び量並びに他の条件及び詳細は、本発明を不当に限定するものと解釈すべきでない。特に指示がない限り、すべての部及び割合は重量に基づき、すべての水は蒸留水であり、すべての分子量は重量平均分子量である。

【0112】

サンプルの調製に利用した原料を表1に示す。

【0113】

【表1】

【表1】材料

構成成分	説明	供給元
TSB	Bacto(商標)トリプチックソイプロス	Becton, Dickinson, and Company, Sparks, MD
寒天	Bacto(商標)寒天	Becton, Dickinson, and Company, Sparks, MD
NaCl	塩化ナトリウム	BDH Chemicals, West Chester, PA
KCl	塩化カリウム	BDH Chemicals, West Chester, PA
Na ₂ HPO ₄	リン酸水素ナトリウム	Avantor Performance Materials, Center Valley, PA
KH ₂ PO ₄	リン酸水素カリウム	EDM Chemicals, Gibbstown, NJ
D/E中和プロス	Difco D/E(Dey/Engley)中和プロス	Becton, Dickinson, and Company, Sparks, MD
バターフィールド緩衝液	バターフィールド緩衝液を有するMini Flip-Top Vial	3M Company, St. Paul, MN
PEG400	ポリ(エチレンギリコール)400 NF	Spectrum, New Brunswick, NJ
PEG4000	ポリ(エチレンギリコール)4000	Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany
PHMB	Cosmocil(登録商標)CQ (20%ポリヘキサメチレンビグアニド)	Arch Chemicals, Norwalk, CT
OCT	オクテニジンニ塩酸塩	Dishman Pharmaceuticals and Chemicals, Ahmedabad, India.
BKC	塩化ベンザルコニウム	Spectrum, New Brunswick, NJ
CPC	塩化セチルピリジニウム	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO
CHG	グルコン酸クロルヘキシジン	Medichem, Barcelona, Spain
PG8	Capmul(登録商標)PG-8 モノカプリル酸プロピレンギリコール	Abitec, Columbus, OH

【0114】

バイオガラス粒子の調製

【0115】

メジアン粒子径がレーザー吸収によって測定されるときに約16マイクロメートルになるように、粉碎条件及び分類手順を調整したこと以外、本質的にDe li or man h and M.N.Rahaman (Advances in Bioceramics and Porous Ceramics V; Vol. 33, page 12)によって記載されるように、13-93B3ガラス組成を有するホウ酸塩バイオガラスフリットを調製し、ガラス粒子に粉碎した。

【0116】

試験法

【0117】

微生物の増殖の阻害

【0118】

成熟コロニー

【0119】

Pseudomonas aeruginosa ATCC #15442の培養物を、225 rpmで攪拌しながら、TBS中、37度で20±2時間にわたって増殖させた。培養物を、リン酸緩衝生理食塩水(phosphate-buffered saline)

10

20

30

40

50

n e、P B S」；137 mM NaCl、2.7 mM KCl、10 mM Na₂HPO₄、1.8 mM KH₂PO₄）で1：10,000に希釈し、希釈培養物10 µLを、T S B寒天プレート（T S B中の1.5%寒天とし、加圧滅菌し、55℃に冷却し、ペトリ皿へ注ぎ入れ、室温に冷却した）上に乗せられた0.2 µmのポリカーボネート膜フィルター（25 mm Whatman（商標）Nucleopore（商標）Track-Etch膜）にスポットした。プレートを37℃で24時間にわたってインキュベートした。

【0120】

インキュベート後、バイオフィルムを含む膜を、T S B寒天を含む6ウェルプレートへ移した。100 mgの製剤例（Example Formulations）をバイオフィルムへ移し、37℃で18時間にわたってインキュベートした。それぞれの製剤例を、抗菌剤を含まない対照サンプルとともに3回試験した。曝露後、製剤例及びバイオフィルムを含む膜を10 mLのD/E中和プロスを含む50 mLの円錐管へ移した。サンプルを短時間で混合し、超音波水槽中のフロー・ティングラックへ入れた。回収したすべてのサンプルを、室温の水中で1分間超音波処理し、続いて1分間ボルテックスを行った。細菌懸濁液を、バターフィールド緩衝液で1：10に希釈し、それぞれの希釈物1 mLをPetrifilm（商標）Aerobic Countプレート（「AC」プレート、3M Company, St. Paul, MNから得た）上で培養した。プレートを、37℃で24～48時間にわたってインキュベートした。コロニー形成単位（colony forming unit、CFU）を、使用説明書にしたがって数えた。

10

20

【0121】

抗菌剤を含まない対照材料（対照製剤）に曝露されたバイオフィルムの平均log CFUと抗菌性組成物（製剤例）に曝露されたバイオフィルムの平均log CFUの間の差として、それぞれの製剤に対する対数減少値（log reduction value、LRV）を計算した。

30

【0122】

未成熟コロニー

【0123】

このモデルは、成熟コロニーのバイオフィルムモデル（上記）と類似しており、以下の変更を伴っていた。

30

1) 1：10,000に希釈した希釈培養物10 µLを接種した膜を、24時間の代わりに6時間にわたってインキュベートした。

2) 抗菌性材料に曝露したバイオフィルムを18時間の代わりに48時間にわたってインキュベートした。

【0124】

抗菌剤を含まない対照材料（対照製剤）に曝露されたバイオフィルムの平均log CFUと抗菌性組成物（製剤例）に曝露されたバイオフィルムの平均log CFUの間の差として、それぞれの製剤に対する対数減少値（log reduction value、LRV）を計算した。

40

【0125】

例1～16

【0126】

例1から12（それぞれ「E1」から「E12」）の構成成分（表3に列挙する）をMax 20カップ（Max 20 cup）中に秤量し、D A C 150.1 F V Z Speed Mixer（商標）（Black Tek Inc., Landrum, SC）にて2,500 rpmで、30秒間にわたって2回混合することによって調製した。

【0127】

例13から16（それぞれ「E13」から「E16」）には、銀で被覆されたバイオガラスを使用した。バイオガラスをコーティングする装置及び方法は米国特許第7,727,931号（Brey et al.）に記載され、その特許の図1及び2に示されてい

50

る。E-13に関して、32.0 gのホウ酸塩バイオガラス粒子を、粒子攪拌装置へ入れ、次いでチャンバーの空気を抜いた。チャンバー圧が約10⁻⁵トールとなった時点で、アルゴン及び酸素のスパッタリングガスをチャンバーへ入れた。アルゴン流速は80 sccm(1分当たりの標準立方センチメートル)であり、かつ酸素流速は10 sccmであった。チャンバー圧を約10ミリトルに調整した。次いで、カソード電力を印加することによって銀沈着プロセスを開始した。銀沈着プロセスの間、粒子攪拌軸は約6 rpmで回転させた。チャンバーに空気を戻し、銀で被覆された粒子を装置から取り出した。被覆する前と後に、銀スパッタターゲットを秤量した。銀の重量損失を用い、沈着した銀の量を6%の捕捉効率を用いて決定した。銀被覆バイオガラスを表2に示す。

【0128】

バイオガラスを銀で被覆した後、E-13からE-16は混合し、E-1に記載されているように調製した。製剤例の組成を表3に示す。

【0129】

【表2】

表2:銀被覆バイオガラス

銀バイオガラス(SB)	カソード電力(kw)	スパッタリング時間(時間)	銀の重量損失(g)	バイオガラス上の銀(重量%)
SB-1	0.03	3	2.11	0.4
SB-2	0.10	3	6.11	1.1
SB-3	0.20	3	11.9	2.2
SB-4	0.20	6	23.3	4.4

【0130】

【表3】

表3 製剤例

例	ホウ酸塩バイオガラス粒子(%)	PEG 4000(%)	PEG 400(%)	抗菌剤		水(%)
					(%)	
E-1	70.0	4.5	20.5	PG8	5.0	0
E-2	10.0	16.2	73.6	PHMB	0.1	0.2
E-3	20.0	14.4	65.4	PHMB	0.1	0.2
E-4	40.0	10.8	49.0	PHMB	0.1	0.2
E-5	70.0	5.4	24.4	PHMB	0.1	0.2
E-6	40.0	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4
E-7	40.0	10.7	48.8	CHG	0.1	0.4
E-8	40.0	10.1	45.9	OCT	0.1	3.9
E-9	40.0	9.9	45.1	BKC	0.1	4.9
E-10	40.0	10.7	48.8	CPC	0.1	0.4
E-11	40.0	9.9	45.1	PG8	5.0	0
E-12	40.0	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4
E-13	39.6[a]	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4
E-14	38.8[b]	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4
E-15	37.8[c]	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4
E-16	35.6[d]	10.7	48.8	PHMB	0.1	0.4

[a]SB-1

[b]SB-2

[c]SB-3

[d]SB-4

【0131】

結果

【0132】

微生物増殖の阻害を、それぞれの製剤例に対して測定した。結果を、関連する対照組成物とともに表4に示す。

【0133】

10

20

30

40

50

【表4】

表4:試験結果

製剤	対照	LRV
未成熟バイオフィルム		
E-1	[a]	3.77[c]
E-2	[a]	3.02[c]
E-3	[a]	3.74[c]
E-4	[a]	3.74[c]
E-5	[a]	3.74[c]
成熟バイオフィルム		
E-6	[b]	5.00[c]
E-7	[b]	4.74[c]
E-8	[b]	4.74[c]
E-9	[b]	4.74[c]
E-10	[b]	2.09
E-11	[b]	3.91
E-12	[b]	3.24
E-13	[b]	6.05
E-14	[b]	5.76
E-15	[b]	7.23[c]
E-16	[b]	5.90

[a] 74%PEG4000/26%水(LRVは-5.13であった)

[b] 17.93PEG4000/81.67PEG400/0.4%水(LRVは0であった)

[c] 検出レベル未満

10

20

30

【0134】

本明細書において引用したすべての特許、特許出願、及び公報、並びに電子的に入手可能な資料の全開示が参照によって組み込まれる。本出願の開示と参照によって本明細書に組み込まれている文書の開示との間に任意の矛盾が存在する場合には、本出願の開示が優先するものとする。上記の詳細な説明及び実施例は、明確に理解されるよう与えられたものにすぎない。それらによる不要な限定が理解されるべきではない。当業者に明白な変形形態が、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ、本発明は、図示され記載された厳密な詳細に限定されるものではない。

【0135】

すべての表題は読者の便宜のためのものであり、明記されない限り、表題に続く文の意味を限定するために使用されるべきではない。

【0136】

本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなくさまざまな修正を行うことが可能である。これらの実施形態及び他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に含まれるものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/062911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L26/00 A61K33/22 ADD.

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) A61L 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 practicable, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, EMBL, INSPEC, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103 705 968 A (SHENZHEN INST OF ADV TECH CAS) 9 April 2014 (2014-04-09) the whole document -----	1-20
Y	CN 101 884 807 A (UNIV TONGJI) 17 November 2010 (2010-11-17) the whole document -----	1-20
Y	CN 103 736 135 A (SHENZHEN INST OF ADV TECH CAS) 23 April 2014 (2014-04-23) the whole document ----- -/-	1-20

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

3 February 2016	12/02/2016
-----------------	------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
--	--------------------

Steffen, Pierre

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/062911

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>HAO DING ET AL: "A Novel Injectable Borate Bioactive Glass Cement as an Antibiotic Delivery Vehicle for Treating Osteomyelitis", PLOS ONE, vol. 9, no. 1, 10 January 2014 (2014-01-10), page e85472, XP055247169, DOI: 10.1371/journal.pone.0085472 page 2</p> <p>-----</p> <p>SHI-HUA LUO ET AL: "In vitro evaluation of cytotoxicity of silver-containing borate bioactive glass", JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH. PART B: APPLIED BIOMATERIALS, vol. 95B, no. 2, 28 September 2010 (2010-09-28), pages 441-448, XP055247186, US ISSN: 1552-4973, DOI: 10.1002/jbm.b.31735 page 441 - page 442</p> <p>-----</p>	1-20
Y		1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/062911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 103705968	A 09-04-2014	NONE	
CN 101884807	A 17-11-2010	NONE	
CN 103736135	A 23-04-2014	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100093665

弁理士 蟻谷 厚志

(74)代理人 100146466

弁理士 高橋 正俊

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(72)発明者 ラハ エー・ビーン

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セントポール,ポストオフィス ボックス 33427,スリーエムセンター

(72)発明者 ナイムル カリム

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セントポール,ポストオフィス ボックス 33427,スリーエムセンター

(72)発明者 ペトラ エル・コーラー リーディ

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セントポール,ポストオフィス ボックス 33427,スリーエムセンター

(72)発明者 アンドリュー ダブリュ・ベール

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セントポール,ポストオフィス ボックス 33427,スリーエムセンター

(72)発明者 バドリ ベエーララガバン

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セントポール,ポストオフィス ボックス 33427,スリーエムセンター

F ターム(参考) 4C081 AA01 AA12 BA14 CE01 CF131 CF22 DA02 DA05 DB02 DC03

4C086 AA01 AA02 HA05 HA21 MA02 MA04 MA32 MA63 NA14 ZB35