

(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2016-535781

(P2016-535781A)

(43) 公表日 平成28年11月17日(2016.11.17)

(51) Int.Cl.

A61K 45/08

(2006.01)

F 1

テーマコード(参考)

A61P 31/04

(2006.01)

A 61 K 45/08

4 C 076

A61K 9/08

(2006.01)

A 61 P 31/04

4 C 084

A61K 47/24

(2006.01)

A 61 K 9/08

A61K 47/12

(2006.01)

A 61 K 47/24

A 61 K 47/12

テーマコード(参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2016-552446 (P2016-552446)

(86) (22) 出願日

平成26年11月3日 (2014.11.3)

(85) 翻訳文提出日

平成28年6月17日 (2016.6.17)

(86) 国際出願番号

PCT/US2014/063745

(87) 国際公開番号

W02015/066647

(87) 国際公開日

平成27年5月7日 (2015.5.7)

(31) 優先権主張番号

61/899,294

(32) 優先日

平成25年11月3日 (2013.11.3)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人 506115514

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94607 オークランド フランクリン ストリート 1111 トゥエルフス フロア

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮薬物送達のためのイオン性液体

(57) 【要約】

本明細書に記述される組成物および方法は、皮膚の刺激が無視できる程度のまたはない状態で皮膚に局所的に適用され、皮膚を通る輸送を方向付けまたは防止することができる。組成物は、ニートのイオン性液体を、送達される薬物と任意選択で組み合わせて含有する。好ましい実施形態では、組成物は、送達される薬物の経皮輸送を増大させる。一部の実施形態では、組成物は、細菌性バイオフィルムを破壊する。これは、抗生物質耐性皮膚感染症の処置に特に有益である。他の実施形態では、組成物は皮膚内での送達を方向付ける。さらに他の実施形態では、組成物は、角質層を通る物質の移動を防止する。開示された組成物および方法は、様々な異なる疾患および障害を処置したまま予防するのに使用することができるよう、調整し改変することができる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

イオン性液体と、送達される薬物とを含む、経皮薬物送達のための組成物であって、皮膚の表面に適用するときに非刺激性である組成物。

【請求項 2】

イオン性液体を含む、細菌性感染症を処置するための組成物であって、皮膚の表面に適用するときに非刺激性である組成物。

【請求項 3】

前記イオン性液体が、少なくとも 1 つのアニオン成分と少なくとも 1 つのカチオン成分とを含む、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 4】

送達される薬物または請求項 1 に記載の組成物をさらに含み、該薬物がイオン性である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記アニオン成分およびカチオン成分の少なくとも 1 つが、他の成分の非存在下で適用するときに前記皮膚に対して刺激性である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態をとらない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

液体の形態をとる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 8】

前記イオン性液体中の前記成分が、好ましくは 1 : 1 のモル比にある、 $[P(C_{14}H_{29})(C_6H_{13})_3]^+$ (「PR₄」) と脂肪酸塩、好ましくはオレイン酸ナトリウムまたはヘキサン酸ナトリウムである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記イオン性液体中の前記成分が、好ましくは 1 : 1 から 1 : 2 (カチオン成分対アニオン成分) に及ぶモル比にある、カチオン成分と、ゲラン酸の塩とである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記イオン性液体中の前記成分が、好ましくは 1 : 1 のモル比にある、PR₄ と、ゲラン酸の塩とである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 11】

送達される前記薬物が、前記イオン性液体の非存在下よりも該イオン性液体の存在下でより安定である、請求項 1 および 3 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

表面での微生物成長を阻害するための方法であって、該表面に、請求項 2 から 11 のいずれか一項に記載の組成物を、微生物成長を防止するまたは低減させるのに有効な量で適用するステップを含む方法。

【請求項 13】

前記表面が、埋め込み可能な医療用デバイス上にある、請求項 12 に記載の方法。 40

【請求項 14】

薬物を経皮的に送達するための方法であって、皮膚部位の表面に、請求項 1 および 3 から 11 のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 15】

前記イオン性液体が、ドデシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート、N - ラウリルサルコシネット、およびゲラニオールからなる群から選択されるアニオン成分を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記イオン性液体が、ベンジルピリジニウムクロリド、コリン、およびホスホニウムか 50

らなる群から選択されるカチオン成分を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

皮膚感染症を処置するための方法であって、処置を必要とする皮膚部位の表面に、請求項 2 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物を、該皮膚からバイオフィルムを除去するのに有効な量で投与するステップを含む方法。

【請求項 1 8】

前記イオン性液体が、ビストリフルイミド、ゲラン酸の塩、オレイン酸の塩、およびヘキサン酸の塩からなる群から選択されるアニオン成分を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記イオン性液体が、テトラアルキルホスホニウム、ベンゼトニウム、および亜鉛からなる群から選択されるカチオン成分を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

皮膚の疾患または障害を処置するための方法であって、処置を必要とする皮膚部位の表面に、請求項 2 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物を有効量で投与するステップを含み、該皮膚の疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、にきび、創傷、発疹、毛包炎、フルケル症、カルブンケル症、真菌感染症、および感染症由来のその他の疾患からなる群から選択される方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の引用

本願は、2013年11月3日に出願した仮出願である米国出願第 61 / 899,294 号に対する優先権を主張する。この出願の開示は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明の分野は、経皮薬物送達製剤と、感染症の処置などのために局所的に投与される製剤と、これらの製剤およびデバイスを作製し使用するための方法である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

局所的および経皮的薬物送達は、経口、皮下、および静脈内のような他の一般的な送達経路に勝る、多くの利点をもたらす。これらの利点には、G I 管に関連した主要な分解経路の回避、全身毒性に関連した副作用の低減、および無針薬物投与が含まれる。Brownら、「Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects」、Drug Delivery、13巻：175～87頁（2006年）。残念ながら、皮膚の最外層、角質層（S C : stratum corneum）は、ほとんどの異物に対する障壁として機能し、多くの分子の受動的拡散を厳しく制限する。この障壁を克服するために、化学浸透増強剤（C P E : chemical penetration enhancers）の使用を含めたいいくつかの戦略が用いられてきた。C P E は、S C 内の脂質組成物および組織を破壊することにより、様々な分子に関して皮膚を通る輸送を増強することが示されてきた。Karandeら、「Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery」、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、102巻：4688～93頁（2005年）。しかし、脂質破壊の程度は、皮膚の刺激にしばしば密接に相關する。Karande 2005年。したがって、輸送の増強と皮膚の刺激との間のバランスは、C P E をベースにした薬物製剤を商業化することができる前に、しばしば必要とされる。

【0 0 0 4】

同時に、細菌性皮膚感染症の処置では、薬物送達に対する第 2 の輸送障壁 - 細菌性バイオフィルムが存在する。バイオフィルムで保護された細菌は、ヒトの細菌性感染症の 6 5

10

20

30

40

50

%を占め、保護されていない細菌よりも、抗生物質に対して50～500倍の耐性がある。Palmerら、「Molecular techniques to detect biofilm bacteria in long bone nonunion: a case report」、Clinical orthopaedics and related research、469巻：3037～42頁（2011年）。抗生物質耐性は、細胞外ポリマー物質（EPS：extracellular polymeric substances）、例えば多糖、フミン酸、および核酸によってもたらされた輸送障壁に起因する。SCおよび細菌性バイオフィルムの化学組成は独特であるが、SCおよびバイオフィルムによってもたらされた輸送障壁の克服は、適切な溶媒による障壁成分の流動化または抽出によるなど、類似の手法で実現することができる。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Brownら、「Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects」、Drug Delivery、13巻：175～87頁（2006年）

【非特許文献2】Karandeら、「Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery」、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、102巻：4688～93頁（2005年）

【非特許文献3】Palmerら、「Molecular techniques to detect biofilm bacteria in long bone nonunion: a case report」、Clinical orthopaedics and related research、469巻：3037～42頁（2011年）

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

経皮輸送を改善するが皮膚を刺激しない、組成物および方法が求められている。生体表面および合成表面での微生物の成長を阻害する、改善された組成物も求められている。

【0007】

したがって本発明の目的は、治療剤、予防剤、または診断剤の経皮輸送を改善するための組成物を提供することである。

30

【0008】

本発明のさらなる目的は、感染症などの皮膚における疾患および障害を処置するための改善された組成物を提供することである。

【0009】

本発明のさらなる目的は、微生物の成長を阻害するための方法および組成物を提供することである。

【0010】

本発明のまたさらなる目的は、治療剤、予防剤、または診断剤の経皮輸送を改善するための方法を提供することである。

【0011】

本発明のまたさらなる目的は、皮膚の疾患および障害を処置するための、改善された方法を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0012】

本明細書に記述される組成物および方法は、皮膚の刺激（発赤、灼熱、および／または搔痒感によって明らかにされる）が無視できる程度のまたはそれがない状態で、皮膚に局所的に適用され、皮膚を通る輸送を方向付けまたは防止することができる。組成物は、二-トのイオン性液体を、送達される薬物と任意選択で組み合わせて含有する。好ましい実施形態では、組成物は、皮膚の浸透を増強する。これらの組成物は、皮膚の表面に局所的に適用され、送達される薬物の経皮輸送を増大させる。

50

【0013】

一部の実施形態では、組成物は、細菌性バイオフィルムを破壊する。これは、抗生物質耐性皮膚感染症の処置に特に有益である。

【0014】

他の実施形態では、組成物は、皮膚内での送達を方向付けることができるILを含有する。さらに他の実施形態では、組成物は、角質層を通る物質の移動を防止することができる。そのような組成物は、皮膚上の保護コーティングとして有用であり得る。

【0015】

組成物は、様々な異なる疾患および障害を処置したは予防するのに使用することができるよう、調整し修正することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、皮膚輸送実験の組み立ておよび分析の概略図である。ブタの皮膚を、角質層(SC)を上に向かた状態で、Franz拡散セル(FDC: Franz diffusion cell)内に投入した。皮膚を、ドナー溶液に溶解した^{3H}標識薬物に接触させて、37度で24時間、搅拌しながらインキュベートした。24時間後、ドナー溶液を除去し、皮膚を完全に洗浄した。SCを、テープ剥離によって表皮から分離した。10個のテープ細片を適用した(applied)。各テープは、SCの1つの「層」に対応した。10個のテープ細片は、SC全体を除去すると見なした。表皮を、カミソリの刃を使用して真皮から分離した。アクセプター溶液を収集し、様々な組織層内への薬物輸送を、シンチレーションカウンターにより定量した。

20

【0017】

【図2A】図2Aおよび2Bは、イオン性液体によるブタの皮膚内への輸送増強(PBS対照に対する)の棒グラフである。図2A: 0.5 μMの^{3H}-マンニトールを、IL(LANL-6、LANL-13、LANL-14、LANL-19、LANL-21)のそれぞれに添加し、ブタの皮膚に適用した。図2B: 14.3 μMの^{3H}-セファドロキシルをIL(LANL-21)に添加し、ブタの皮膚に適用した。エラーバーは、n=3に関する平均値±s.e.を表す。

30

【図2B】図2Aおよび2Bは、イオン性液体によるブタの皮膚内への輸送増強(PBS対照に対する)の棒グラフである。図2A: 0.5 μMの^{3H}-マンニトールを、IL(LANL-6、LANL-13、LANL-14、LANL-19、LANL-21)のそれぞれに添加し、ブタの皮膚に適用した。図2B: 14.3 μMの^{3H}-セファドロキシルをIL(LANL-21)に添加し、ブタの皮膚に適用した。エラーバーは、n=3に関する平均値±s.e.を表す。

【0018】

【図3】図3は、細菌性バイオフィルム成長、ILチャレンジ、およびアッセイ処理ステップを示す概略図である。MBEC(商標)HTPアッセイプレートを、バイオフィルムを増殖させるのに使用した。MBEC(商標)HTPアッセイプロトコールの修正版を使用した。(C) Innovotech, Inc., Edmonton, AB、カナダ。

40

【0019】

【図4A】図4A~Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、バイオフィルムのサイズ(cfu/ml)の棒グラフである。試験をした材料は、LANL-2、LANL-5、LANL-6、LANL-7、LANL-12、LANL-13、LANL-14、LB媒体(陽性対照)、10%ブリーチ(bleach)(陰性対照)であった。図4A:n=6に関する平均cfu/mlセルカウント、全データポイント。誤差=標準偏差(n=6)。図4B:バイオフィルム寿命(biofilm age)比較 - 72時間pseudomonas(斜線棒)および24時間pseudomonas(白抜きの棒);図4C:バイオフィルム種比較 - 24時間pseudomonas(斜線棒)および24時間salmonella(白抜きの棒)。

【図4B】図4A~Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、バイ

50

オフィルムのサイズ(c f u / m l)の棒グラフである。試験をした材料は、 L A N L - 2、 L A N L - 5、 L A N L - 6、 L A N L - 7、 L A N L - 1 2、 L A N L - 1 3、 L A N L - 1 4、 L B 媒体(陽性対照)、10%ブリーチ(bleach)(陰性対照)であった。図4A : n = 6 に関する平均 c f u / m L セルカウント、全データポイント。誤差 = 標準偏差(n = 6)。図4B : バイオフィルム寿命(biofilm age)比較 - 7 2 時間 p s e u d o m o n a s (斜線棒)および2 4 時間 p s e u d o m o n a s (白抜きの棒) ; 図4C : バイオフィルム種比較 - 2 4 時間 p s e u d o m o n a s (斜線棒)および2 4 時間 s a l m o n e l l a (白抜きの棒)。

【図4C】図4A～Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、バイオフィルムのサイズ(c f u / m l)の棒グラフである。試験をした材料は、 L A N L - 2、 L A N L - 5、 L A N L - 6、 L A N L - 7、 L A N L - 1 2、 L A N L - 1 3、 L A N L - 1 4、 L B 媒体(陽性対照)、10%ブリーチ(bleach)(陰性対照)であった。図4A : n = 6 に関する平均 c f u / m L セルカウント、全データポイント。誤差 = 標準偏差(n = 6)。図4B : バイオフィルム寿命(biofilm age)比較 - 7 2 時間 p s e u d o m o n a s (斜線棒)および2 4 時間 p s e u d o m o n a s (白抜きの棒) ; 図4C : バイオフィルム種比較 - 2 4 時間 p s e u d o m o n a s (斜線棒)および2 4 時間 s a l m o n e l l a (白抜きの棒)。

【0020】

【図5A】図5A～5Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、生存細胞のパーセンテージの棒グラフである。L B (陽性対照) = 100%。n = 6 に関する平均生存パーセント。試験をした材料は、 L A N L - 2、 L A N L - 5、 L A N L - 6、 L A N L - 7、 L A N L - 1 2、 L A N L - 1 3、 L A N L - 1 4、 L B 培地(陽性対照)、10%ブリーチ(陰性対照)であった。図5A : 全てのデータポイント。図5B : バイオフィルム寿命比較(P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s))に関する7 2 時間(斜線棒)対2 4 時間(白抜きの棒))。図5C : 2 4 時間後のバイオフィルム種比較(S . e n t e r i c a (S a l m o n e l l a) 白抜きの棒、 P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s) 斜線棒)。

【図5B】図5A～5Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、生存細胞のパーセンテージの棒グラフである。L B (陽性対照) = 100%。n = 6 に関する平均生存パーセント。試験をした材料は、 L A N L - 2、 L A N L - 5、 L A N L - 6、 L A N L - 7、 L A N L - 1 2、 L A N L - 1 3、 L A N L - 1 4、 L B 培地(陽性対照)、10%ブリーチ(陰性対照)であった。図5A : 全てのデータポイント。図5B : バイオフィルム寿命比較(P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s))に関する7 2 時間(斜線棒)対2 4 時間(白抜きの棒))。図5C : 2 4 時間後のバイオフィルム種比較(S . e n t e r i c a (S a l m o n e l l a) 白抜きの棒、 P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s) 斜線棒)。

【図5C】図5A～5Cは、2時間のILチャレンジ、超音波処理、および回収後の、生存細胞のパーセンテージの棒グラフである。L B (陽性対照) = 100%。n = 6 に関する平均生存パーセント。試験をした材料は、 L A N L - 2、 L A N L - 5、 L A N L - 6、 L A N L - 7、 L A N L - 1 2、 L A N L - 1 3、 L A N L - 1 4、 L B 培地(陽性対照)、10%ブリーチ(陰性対照)であった。図5A : 全てのデータポイント。図5B : バイオフィルム寿命比較(P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s))に関する7 2 時間(斜線棒)対2 4 時間(白抜きの棒))。図5C : 2 4 時間後のバイオフィルム種比較(S . e n t e r i c a (S a l m o n e l l a) 白抜きの棒、 P . a e r u g i n o s a (P s e u d o m o n a s) 斜線棒)。

【0021】

【図6】図6は、試験をした材料のW a l d e n プロットである(L o g (モル伝導率) (S / c m / M を単位とするモル伝導率) 対 L o g (1 / 粘度) (ポアズを単位とする粘度))。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0022】

発明の詳細な説明

組成物は、ニートのイオン性液体を含有し、これは標準的な貯蔵および適用条件下（例えば、室温および圧力）でエマルジョンもマイクロエマルジョンも形成せずまたは含有しない。イオン性液体は、典型的には、少なくとも1つのカチオン成分および少なくとも1つのアニオン成分を含有する。好ましくは、イオン性液体の成分の少なくとも1つは、化学浸透増強剤であり、好ましくはカチオン成分およびアニオン成分の両方が化学浸透増強剤である。組成物は、好ましくは、送達される薬物も含有する。任意選択で、イオン成分の1つは、送達される薬物でもある。

【0023】

10

組成物は、経皮薬物送達を増大させるのに有効な量で、個体の皮膚に局的に適用する。個体の皮膚に適用する場合、組成物は、発赤、灼熱、および/または搔痒感によって明らかにされるような過度な刺激を引き起こさない。

【0024】

一部の実施形態では、皮膚を通る薬物輸送の速度および/または量の増大に加え、組成物は細菌性バイオフィルムを破壊する。したがって、これらの組成物は、細菌性感染症、任意選択で抗生物質耐性皮膚感染症を処置するのに使用されてもよい。これらの実施形態では、組成物は任意選択で、送達される薬物を含まず、組成物は、感染症を処置するため有効量のイオン性液体を含有していてもよい。

【0025】

20

I . 標的化薬物送達のための薬物含有組成物

組成物は少なくとも2つの成分を含有し、それは少なくとも2つのイオン成分であり得るか、または少なくとも1つのイオン成分および送達される薬物であり得る。好ましくは、イオン性液体は、2つまたはそれ超の、より好ましくは2つのイオン成分を含有する。一部の実施形態では、組成物は、経皮的に送達される薬物も含有する。組成物は、広範な薬物を投与するのに使用されてもよい。一部の実施形態では、ILは、細菌性バイオフィルムを皮膚部位から除去する際に有効である。これらの実施形態では、任意選択で、組成物は、送達される追加の薬物を含有しない。一部の実施形態では、組成物は、微生物の成長を阻害するために、医療用デバイスの表面などの合成表面に適用する。

【0026】

30

A . イオン性液体

本明細書で使用される「イオン性液体（IL : ionic liquid）」という用語は、室温で液体状態にある、有機塩または有機塩の混合物を指す。この種類の溶媒は、工業的な処理、触媒、医薬品、および電気化学を含めた様々な分野で有用であることが示してきた。イオン性液体は、少なくとも1種のアニオン成分および少なくとも1種のカチオン成分を含有する。任意選択で、ILは、追加の水素結合ドナー（即ち、-OH基または-NH基を提供することができる任意の分子）を含有し、その例には、アルコール、脂肪酸、およびアミンが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0027】

一部の実施形態では、カチオン成分またはアニオン成分も薬物である。

40

【0028】

少なくとも1つのアニオン成分および少なくとも1つのカチオン成分は、任意のモル比で存在していてもよい。例示的なモル比（カチオン：アニオン）を、表2に示す。例示的なモル比（カチオン：アニオン）には、1:1、1:2、2:1、1:3、3:1、2:3、3:2およびこれらの比の間の範囲が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0029】

本明細書に開示される組成物は、典型的にはイオン性液体を含有する。カチオンまたはアニオンを個々に調節する能力は、ILの1次機能を犠牲にすることなく2次特性および3次特性を調整するための有利なフレームワークをもたらす。Houghら、「The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients」、New Journ

50

al of Chemistry、31巻：1429頁（2007年）。

【0030】

IL中の成分のそれぞれ（即ち、アニオン成分およびカチオン成分）またはIL中のイオン成分（複数可）および薬物は、それ自体では皮膚に対して刺激性である可能性がある。しかし、組成物に使用されるイオン成分（またはイオン成分と薬物）の組合せは、皮膚の表面に適用するときに非刺激性である。

【0031】

例示的なイオン性液体は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるGrinstaffらに対する国際特許出願公開番号WO 07/124397に記載されている。抗菌特性を有する例示的なイオン性液体は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるGrinstaffらに対するWO 2011/056545に記載されている。10

【0032】

イオン性液体は、アザチオゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキソチアゾール、オキサジン、オキサゾリン（oxazo line）、オキサゾボロール（oxazoboro line）、ジチオアゾール、トリアゾール、セレノゾール、オキサフォフォール、ピロール、ボロール、フラン、チオフェン、オスフォール、ペントゾール、インドール、インドリン、オキサゾール、イソオザゾール、イソトリニアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ジベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジベンゾチオフェン、チアジアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペラジン、ピピジン、モルホレン、ピラン、アンノリン（annoline）、フタルジン、キナゾリン、キノキサリン、キノリン（quino line）、イソキノリン、タジン、オキサジン、およびアザアンヌレンからなる群から選択される複素環を、出現するごとに独立して含有する有機カチオンを含んでいてもよい。20 イオン性液体は、非環式有機カチオン、例えばアミン、例えばアミジン、イミン、グアニジン、ホスフィン、例えばホスフィニミン、アルシン、スチビン、エーテル、チオエーテル、およびセレノエーテルを含んでいてもよい。

【0033】

イオン性液体は、カルボン酸、スルホン酸、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ビス-トリフルオロメタン-スルホンイミド、およびこれらの誘導体を、出現するごとに独立して含有する有機アニオンおよび無機アニオンを含んでいてもよい。30 イオン性液体に含めることができる追加のアニオン種には、脂肪酸、アルコール、ボレート、ホスフェート、ナイトレート、スルフェート、トリフレート、アンチモネート、カルボラン、ポリオキソメタレート、およびメタロボランが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0034】

一部の実施形態では、ILは、深共晶溶媒（DES：deep eutectic solvent）である。DESは、融点が個々の成分のいずれかよりも非常に低い共晶物を形成する混合物で構成される、特殊な性質を持つイオン性溶媒の一種である。例示的なDESには、オレイン酸コリン、ヘキサン酸コリン、ゲラン酸コリン、マロン酸コリン（choline malonate）（マロン酸コリン二ナトリウム（choline disodium malonate））、および尿素-コリンが含まれるが、これらに限定するものではない。これらの中で、製剤はDESであり真のイオン性液体ではないが、それは過剰なカルボキシレートが1：1のイオン対を排除するからである。40

【0035】

成分の1つまたは複数は、化学浸透増強剤であってもよい。

【0036】

好ましくは、イオン性液体は、アニオン成分と組み合わせて[P(C₁₄H₂₉)(C₆H₁₃)³]⁺（「PR₄」）を含有し、好ましくはアニオン成分は、脂肪酸の塩である。例示的な脂肪酸には、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゲラン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、プロピオ

10

20

30

40

50

ン酸、酪酸、吉草酸、ヘキサン酸、エナント酸、カブリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、セロチン酸、ヘプタコシル酸、モンタン酸、ノナコシル酸 (nonacosylic acid)、メリシン酸、ヘナトリアコンチル酸 (henatriacontylic acid)、ラセロイン酸、プシリノン酸、ゲダ酸、セロプラスチン酸、またはヘキサトリアコンチル酸 (hexatriacontylic acid) が含まれるが、これらに限定するものではない。好ましい脂肪酸塩には、オレイン酸ナトリウム、グラン酸ナトリウム、またはヘキサン酸ナトリウムが含まれる。

【0037】

10

ILのカチオン成分およびアニオン成分に関する物理的性質

好ましくは、経皮送達剤として使用される材料は、Viscolab 3000 粘度計 (Cambridge Viscosity, Medford, MA) などの標準的な粘度計を使用して測定した場合、室温で約 1500 cP よりも低い粘度を有する。

【0038】

イオン性液体の粘度と伝導率との関係は、IL中のイオンの移動度に関する洞察をもたらし得、例えば、カチオンおよびアニオンは、カチオン - アニオン対として密接に結びついている、または自由に流動する。モル伝導率と粘度との積が一定の値であるという Walden 則は、純粋なイオン性液体に適用される。Xuら、「Ionic Liquids: Ion Mobilities, Glass Temperatures, and Fragilities」、Journal of Physical Chemistry B、107巻(25号)：6170～6178頁(2003年)。図6は、完全に解離したKClの希釈水溶液に関する理想的なWalden線が、勾配 = 1 を有する Walden プロットを示す。低い伝導率は、カチオン - アニオン対が高度に結びついており、経皮送達に好ましいと考えられることを示す。低い粘度も、皮膚を通る輸送の助けとなる。

20

【0039】

一部の実施形態では、経皮薬物製剤用のイオン性液体は、Waldenプロットの右下側に室温の値を有する。実施例に示されるように、最良の皮膚輸送特性を示す材料の一部は、PR4 - オレエートおよびグラン酸コリンのようにプロットの右下部分に包含される。

30

【0040】

イオン性液体は、Waldenプロット上にプロットしたときのそれらの室温での伝導率および粘度が、Waldenプロットの右下部分 (the lower right portion) に位置付けられるように選択されてもよい。

【0041】

化学浸透増強剤

本明細書で使用される「化学浸透増強剤」または「CPE」は、一般に、例えば細胞膜の構造(経細胞経路)および/または角質層の細胞間の密接な接合(傍細胞経路)を変化させることによって、皮膚の上皮(角質層)を横断する輸送を補助する化学物質を意味する。

40

【0042】

例示的なカチオン性CPEには、カチオン界面活性剤、カチオンポリマー(例えば、ポリリシン、ポリエチレンイミン、ポリアルギニン)、脂肪アミン、および窒素含有環が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0043】

例示的なアニオン性CPEには、アニオン界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム)、および脂肪酸の塩が含まれるが、これらに限定するものではない。

【0044】

下記の表1は、電荷(電荷は括弧内に示す)およびカテゴリーによって特徴付けられる

50

一部の例示的な CPE を列挙する。一部は帯電していないが、帯電できるようになるまたは帯電した誘導体を有する可能性がある。追加の CPE は公知であり、参照によりその開示が本明細書に組み込まれる KARNADE 2005 年に開示されている。

【0045】

【表 1 - 1】

表 1: 電荷およびカテゴリーによって特徴付けられた CPE

略称	化学名	カテゴリー	CAS 番号
SLS (-)	ラウリル硫酸ナトリウム	AS	151-21-3
SDS (-)	デシル硫酸ナトリウム	AS	142-87-0
SOS (-)	オクチル硫酸ナトリウム	AS	142-31-4
SLA (-)	ラウレス硫酸ナトリウム	AS	68585-34-2
NLS (-)	N-ラウリルサルコシネート	AS	137-16-6
CTAB (+)	セチルトリメチルアンモニウムプロミド	CS	57-09-0
DTAB (+)	デシルトリメチルアンモニウムプロミド	CS	2082-84-0
BDAC (+)	ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド	CS	139-07-1

10

20

【表1-2】

TTAC (+)	ミリスチルトリメチルアンモニウムクロリド	CS	4574-04-3
DPC (+)	ドデシルピリジニウムクロリド	CS	104-74-5
DPS	デシルジメチルアンモニオプロパンスルホネート	ZS	15163-36-
MPS	ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート	ZS	14933-09-6
PPS	パルミチルジメチルアンモニオプロパンスルホネート	ZS	2281-11-0
CBC	ChemBetaine CAS	ZS	N/A (混合物)
CBO	ChemBetaine オレイル	ZS	N/A (混合物)
PCC	パルミトイルカルニチンクロリド	ZS	6865-14-1
SDC (-)	デオキシコール酸ナトリウム	BS	302-95-4
SGC (-)	グリココール酸ナトリウム	BS	863-57-0
CA (-)	コール酸	FA	73163-53-8
HA (-)	ヘキサン酸	FA	142-91-6
HPA (-)	ヘプタン酸	FA	111-14-8
SOA (-)	オレイン酸ナトリウム	SS	143-19-1
UR	尿素	FM	57-13-6
LAM (+)	ラウリルアミン	FM	124-22-1
CL	カプロラクタム	NR	105-60-2
MP (+)	メチルピロリドン	NR	872-50-4
OP (+)	オクチルピロリドン	NR	2687-94-7
MPZ (+)	メチルピペラジン	NR	109-01-3
PPZ (+)	フェニルピペラジン	NR	92-54-6

【0046】

標的化送達

組成物は、薬物を、特定の部位、例えば、角質層、表皮、および／または真皮内に、あるいは皮膚の層の全てを通してかつ超えて、送達するように選択されてもよい。実施例に示されるように、種々のILは、用いられるILに応じて3つの異なる輸送レジームを実証した：1) ドナー溶液中の薬物保持。2) SC、表皮、および真皮内での増強された局在化および保持。3) 皮膚の全ての層を通る、およびアクセプター溶液中への、増強された経皮浸透。実施形態の全てにおいて、組成物は皮膚に対して非刺激性であるが、成分の1つまたは複数は、それ自体では刺激性である可能性がある。

【0047】

一部の実施形態では、組成物の成分（例えば、カチオン成分、アニオン成分、および／または薬物）は、送達される薬物が皮膚の層内に送達されるように選択される。これは、感染症、切創、火傷、または発疹の処置など、皮膚の疾患または障害の処置に特に有用であり得る。

【0048】

他の実施形態では、組成物の成分（例えば、カチオン成分、アニオン成分、および／または薬物）は、送達される薬物が皮膚を通って輸送されるように選択される。

【0049】

10

20

30

40

50

さらに他の実施形態では、組成物の成分は、角質層を通る薬物（または他の物質）の移動を防止するように選択されてもよい。これは、皮膚を保護したまま大きな開放創を処置するためのコーティングとして有用であり得る。

【0050】

B. 送達される薬物

経皮的に送達される薬物は、治療効果、診断効果、または予防効果を *in vivo* でもたらす任意の化学的または生物学的分子であってもよい。薬物含有組成物は、任意の適切な薬物を含有していてもよい。薬物は、処置したまま予防する疾患または障害に基づいて選択される。薬物は、小分子または高分子、例えばタンパク質またはペプチドであり得る。好ましい実施形態では、薬物は、タンパク質またはペプチドである。しかし、広範な薬物が組成物中に含まれてもよい。本明細書に記述される製剤で使用するのに企図される薬物には、下記のカテゴリーおよび薬物の例、ならびにこれらの薬物の代替形態、例えば代替の塩形態、遊離酸形態、遊離塩基形態、および水和物が含まれるが、これらに限定するものではない：

鎮痛剤／解熱剤（例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、ブブレノルフィン、塩酸プロポキシフェン、プロポキシフェンナプロシレート、塩酸メペリジン、塩酸ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、コデイン、重酒石酸ジヒドロコデイン、ペントゾシン、重酒石酸ヒドロコドン、レボルファノール、ジフルニサル、サリチル酸トロラミン、塩酸ナルブフィン、メフェナム酸、ブトルファノール、サリチル酸コリン、ブタルビタール、クエン酸フェニルトロキサミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、メトトリメプラジン、塩酸シンナメドリン、およびメプロバメート）；

抗喘息薬（例えば、ケトチフェンおよびトラキサノクス）；

抗生物質（例えば、ネオマイシン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、セファロスボリン、アンピシリン、ペニシリン、テトラサイクリン、およびシプロフロキサシン）；

抗うつ薬（例えば、ネホバム、オキシペルチン、ドキセピン、アモキサピン、トラゾドン、アミトリプチリン、マプロチリン、フェネルジン、デシプラミン、ノルトリプチリン、トラニルシプロミン、フルオキセチン、ドキセピン、イミプラミン、パモ酸イミプラミン、イソカルボキサジド、トリミプラミン、およびプロトリプチリン）；

抗糖尿病薬（例えば、ビグアニドおよびスルホニル尿素誘導体）；

抗真菌剤（例えば、グリセオフルビン、ケトコナゾール、イトラコニゾール、アムホテリンB、ナイスタチン、およびカンジシジン）；

降圧剤（例えば、プロプラノロール、プロパフェノン、オキシプレノロール、ニフェジピン、レセルビン、トリメタファン、フェノキシベンザミン、塩酸パルギリン、デセルビジン、ジアゾキシド、モノ硫酸グアネチジン（guanethidine monosulfate）、ミノキシジル、レシナミン、ニトロprusidatrilium、rauwolfia serpentina、アルセロキシロン、およびフェントラミン）；抗炎症薬（例えば、（非ステロイド系）インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、イブプロフェン、ラミフェナゾン、ピロキシカム、（ステロイド系）コルチゾン、デキサメタゾン、フルアザコルト、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、およびプレドニゾン）；

抗腫瘍薬（例えば、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトレキセート、フルオロウラシル、カルボプラチニン、カルムスチン（BCNU）、メチル-CCNU、シスプラチニン、エトポシド、カンプトテシンおよびその誘導体、フェネステリン、パクリタキセルおよびその誘導体、ドセタキセルおよびその誘導体、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、タモキシフェン、ならびにピポスルファン）；

抗不安剤（例えば、ロラゼパム、ブスピロン、プラゼパム、クロルジアゼポキシド、オキサゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、ジアゼパム、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸ヒドロキシジン、アルプラゾラム、ドロペリドール、ハラゼパム、クロルメザノン、およびダント

10

20

30

40

50

ロレン) ;

免疫抑制剤(例えば、シクロスボリン、アザチオプリン、ミゾリビン、およびFK506(タクロリムス)) ;

抗片頭痛剤(例えば、エルゴタミン、プロプラノロール、ムチン酸イソメテブテン(isomethopetene mucate)、およびジクロラルフェナゾン) ;

鎮静薬/催眠薬(例えば、ペントバルビタール、ペントバルビタール、およびセコバルビタールなどのバルビツレート;ならびに塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、およびミダゾラムなどのベンゾジアザピン) ;

抗狭心症剤(例えば、ベータ-アドレナリン作用遮断薬;ニフェジピンおよびジルチアゼムなどのカルシウムチャネル遮断薬;ならびにニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、四硝酸ペントエリスリトール、および四硝酸エリスリチルなどの硝酸薬) ;

抗精神病剤(例えば、ハロペリドール、コハク酸ロキサピン、塩酸ロキサピン、チオリダジン、塩酸チオリダジン、チオチキセン、フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、トリフルオペラジン、クロルプロマジン、ペルフェナジン、クエン酸リチウム、およびプロクロルペラジン) ;

抗躁剤(例えば、炭酸リチウム) ;

抗不整脈薬(例えば、トシリ酸ブレチリウム、エスマロール、ベラパミル、アミオダロン、エンカイニド、ジゴキシン、ジギトキシン、メキシレチン、リン酸ジソピラミド、プロカインアミド、硫酸キニジン、グルコン酸キニジン、ポリガラクトロン酸キニジン、酢酸フレカイニド、トカイニド、およびリドカイン) ;

抗関節炎剤(例えば、フェニルブタゾン、スリンダク、ペニシラミン、サルサレート、ピロキシカム、アザチオプリン、インドメタシン、メクロフェナメート、金チオリンゴ酸ナトリウム、ケトプロフェン、オーラノフィン、アウロチオグルコース、およびトルメチンナトリウム) ;

抗痛風剤(例えば、コルヒチンおよびアロプリノール) ;

抗凝固薬(例えば、ヘパリン、ヘパリンナトリウム、およびワルファリンナトリウム) ;

血栓溶解剤(例えば、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、およびアルテプラーゼ) ;

抗線維素溶解剤(例えば、アミノカプロン酸) ;

血行動態学的薬剤(hemorheologic agent)(例えば、ペントキシフィリン) ;

抗血小板剤(例えば、アスピリン) ;

抗痙攣薬(例えば、バルプロ酸、ジバルプロエクスナトリウム、フェニトイイン、フェニトイインナトリウム、クロナゼパム、ブリミドン、フェノバルビトール、カルバマゼピン、アモバルビタールナトリウム、メトスクシミド、メタルビタール、メホバルビタール、メフェニトイイン、フェンスクシミド、パラメタジオン、エトトイイン、フェナセミド、セコバルビトールナトリウム、クロラゼペートニカリウム、およびトリメタジオン) ;

抗パーキンソン剤(例えば、エトスクシミド) ;

抗ヒスタミン薬/鎮痒薬(例えば、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、マレイン酸プロムフェニラミン、塩酸シプロヘプタジン、テルフェナジン、スマル酸クレマスチン、トリプロリジン、カルビノキサミン、ジフェニルピラリン、フェニンダミン、アザタジン、トリペレナミン、マレイン酸デキスクロルフェニラミン、メトジラジン、および) ;

カルシウム調節に有用な薬剤(例えば、カルシトニンおよび副甲状腺ホルモン) ;

抗細菌剤(例えば、硫酸アミカシン、アズトレオナム、クロラムフェニコール、パルミチン酸クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、パルミチン酸クリンダマイシン、リン酸クリンダマイシン、メトロニダゾール、塩酸メトロニダゾール、硫酸ゲンタマイシン、塩酸リンコマイシン、硫酸トブラマイシン、塩酸バンコマイシン、硫酸ポリミキシンB、コリスチメテートナトリウム、および硫酸コリスチン) ;

抗ウイルス剤(例えば、インターフェロンアルファ、ベータ、またはガンマ、ジドブジン、塩酸アマンタジン、リバビリン、およびアシクロビル) ;

抗菌薬(例えば、セファゾリンナトリウム、セフラジン、セファクロル、セファピリンナ

10

20

30

40

50

トリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォテタンニナトリウム、セフロキシム e アゾチル (cefuroxime e azotil)、セフォタキシムナトリウム、セファドロキシルー水和物、セファレキシン、セファロチンナトリウム、塩酸セファレキシマー水和物、セファマンドールナフェート、セフォキシチナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォラニド、セフトリアキソソナトリウム、セフタジジム、セファドロキシル、セフラジン、およびセフロキシムナトリウムなどのセファロスボリン；アンピシリン、アモキシシリン、ペニシリン G ベンザチン、シクラシリン、アンピシリンナトリウム、ペニシリン G カリウム、ペニシリン V カリウム、ピペラシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、塩酸バカンピシリソ、クロキサシリンナトリウム、チカルシリソナトリウム、アズロシリソナトリウム、カルベニシリソインダニルナトリウム、ペニシリン G プロカイン、メチシリソナトリウム、およびナフシリソナトリウムなどのペニシリン；エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、ラクトビオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、およびエチルコハク酸エリスロマイシンなどのエリスロマイシン；ならびにテトラサイクリン、例えば塩酸テトラサイクリン、ドキシサイクリンヒクレート、および塩酸ミノサイクリン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン)；

抗感染症薬(例えば、G M - C S F)；

気管支拡張薬(例えば、塩酸エピネフリン、硫酸メタプロテレノール、硫酸テルブタリン、イソエタリン、メシル酸イソエタリン、塩酸イソエタリン、硫酸アルブテロール、アルブテロール、ビトルテロルメシレート、塩酸イソプロテレノール、硫酸テルブタリン、重酒石酸エピネフリン、硫酸メタプロテレノール、エピネフリン、および重酒石酸エピネフリンなどの交感神経作用薬；臭化イプラトロピウムなどの抗コリン作用剤；アミノフィリン、ジフィリン、硫酸メタプロテレノール、およびアミノフィリンなどのキサンチン；クロモリンナトリウムなどの肥満細胞安定化薬；ジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)およびジプロピオン酸ベクロメタゾンー水和物などの吸入コルチコステロイド；サルブタモール；臭化イプラトロピウム；ブデソニド；ケトチフェン；サルメテロール；キシナホエート；硫酸テルブタリン；トリアムシノロン；テオフィリン；ネドクロミルナトリウム；硫酸メタプロテレノール；アルブテロール；フルニソリド；プロピオン酸フルチカゾン(fluticasone propionate)；

ステロイド系化合物、ホルモン、およびホルモン類似体(例えば、G L P - 1 およびエキセナチドなどのインクレチンおよびインクレチン模倣体、ダナゾール、シピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン、エチルテストステロン、エナント酸テストステロン(testosterone enathate)、メチルテストステロン、フルオキシメステロン、およびシピオン酸テストステロンなどのアンドロゲン；エストラジオール、エストロピペート、および結合型エストロゲンなどのエストロゲン；酢酸メトキシプロゲステロンおよび酢酸ノルエチンドロンなどのプロゲスチン；トリアムシノロン、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸デキサメタゾン、ブレドニゾン、酢酸メチルブレドニゾロン懸濁液、トリアムシノロンアセトニド、メチルブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、トリアムシノロンヘキサアセトニド、ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、ブレドニゾロン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、テブト酸ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、およびコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムなどのコルチコステロイド；ならびにレボチロキシンナトリウムなどの甲状腺ホルモン)；

血糖降下剤(例えば、ヒトインスリン、精製したウシのインスリン、精製したブタのインスリン、組換え生成したインスリン、インスリン類似体、グリブリド、クロルプロパミド、グリビジド、トルブタミド、およびトラザミド)；

脂質低下剤(例えば、クロフィブレート、デキストロチロキシンナトリウム、プロブコール、プラバスタチン(pravastatin)、アトルバスタチン、ロバスタチン、およびナイアシン)；

10

20

30

40

50

ペプチド；

タンパク質（例えば、DNase、アルギナーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、およびリパーゼ）；

核酸（例えば、本明細書に記述されるタンパク質のいずれかを含めた任意の治療上有用なタンパク質をコードするセンスまたはアンチセンス核酸、およびsiRNA）；

赤血球新生刺激に有用な薬剤（例えば、エリスロポイエチン）；

抗潰瘍 / 抗逆流剤（例えば、ファモチジン、シメチジン、およびラニチジン塩酸塩）；

制吐薬 / 抗嘔吐薬（例えば、塩酸メクリジン、ナビロン、プロクロルペラジン、ジメンヒドリナート、塩酸プロメタジン、チエチルペラジン、およびスコポラミン）；

油溶性ビタミン（例えば、ビタミンA、D、E、およびKなど）；

ならびにミトタン、ハロニトロソ尿素、アンスロサイクリン、およびエリプチシンなどの他の薬物。

【0051】

これらおよび他の種類の有用な薬物の記述と、各クラス内の種の列挙は、参照によりその開示の全体が本明細書に組み込まれるMartindale, The Extra Pharmacopoeia、第30版（The Pharmaceutical Press, London 1993年）に見出すことができる。

【0052】

C. 剤形

皮膚への送達に適した任意の剤形を使用してもよい。組成物は、フィルム、デポー、パッチ、またはニートの液体、クリーム、ローションの形態をとってもよい。

【0053】

一実施形態では、ILは、ILを保持するためのリザーバを含有する薬物送達デバイスによって、皮膚表面に送達される。好ましい実施形態では、リザーバは、1種または複数種の薬物も含有する。

【0054】

別の実施形態では、ILは、薬物送達デバイス内に含有されていてもよい。様々な異なる幾何形状および構造を有する様々な異なるデバイスを形成してもよい。例えば、デバイスは、ILも含有する複数区画デバイス（multicompartment device）であってもよい。

【0055】

I I . 組成物の使用

本明細書に記述される組成物は、経皮薬物送達に使用されてもよい。

【0056】

組成物は、アトピー性皮膚炎、にきび、創傷、発疹、毛包炎、フルンケル症、カルブンケル症、真菌感染症、および感染症由来のその他の疾患を含むがこれらに限定するものではない皮膚の疾患または障害を処置するために、皮膚の表面に適用してもよい。

【0057】

一部の実施形態では、組成物の成分（例えば、カチオン成分、アニオン成分、および/または薬物）は、送達される薬物が皮膚の層内に送達されるように選択される。これは、感染症、切創、火傷、または発疹の処置など、皮膚の疾患または障害を処置するのに特に有用である。

【0058】

他の実施形態では、組成物の成分（例えば、カチオン成分、アニオン成分、および/または薬物）は、送達される薬物が皮膚を通じて輸送されるように選択される。

【0059】

さらに他の実施形態では、組成物の成分は、それらが、角質層を通る薬物（または他の物質）の移動を防止するように選択されてもよい。これらの実施形態では、組成物は、皮膚を保護するかまたは大きな開放創を処置するためのコーティングを形成するよう、皮膚の表面に適用してもよい。

【0060】

一部の実施形態では、組成物は、細菌性バイオフィルムを破壊するのに有効な量でIL

10

20

30

40

50

を含有する。これらの実施形態では、組成物は、送達される薬物を含まなくてもよい。例えば、組成物は、1つのカチオン成分および1つのアニオン成分を含有し、カチオン成分およびアニオン成分の他に送達される薬物を含有しない、イオン性液体を含有していてもよい。この組成物は、合成表面または生体表面（例えば、皮膚）に適用することができる。

【0061】

一部の実施形態では、組成物は、合成表面での微生物成長を阻害するのに有効な量でILを含有する。例えば、表面は、埋め込み可能な医療用デバイスなどの、医療用デバイスの表面であり得る。

【実施例】

【0062】

一般的実験材料

塩化トリヘキシルテトラデシルホスホニウムまたはCYPHOS 101 (CY101)は、Cytel Specialty Chemicals (Niagara Falls, Ontario)から寄贈されたものであり、使用する前に、1M重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄し、300 nmを超えるUV-VIS吸収が消失しあつ2mLの水のpHが2mLのイオン性液体と共に振盪させた際に変化しなくなるまでヘキサンで抽出することによって精製した。次いでCY101を、真空下80°で24時間乾燥させた。

【0063】

ゲラン酸を、市販のテクニカルグレード (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri)から、70重量%のゲラン酸 / 30重量%のアセトンの溶液から -70°で再結晶を繰り返す(5~7x)ことによって精製した。生成物の純度を、¹H NMR分光法および伝導率測定によって評価した。

【0064】

親油性の決定

250mLの体積のn-オクタノールを、100mLのddH₂Oと共に振盪させ、一晩放置した。飽和オクタノールを使用して、5mLの容量フラスコ内に各ILの0.01M溶液を調製し、ならびに水に溶かした0.01M溶液も調製した。コリン-オレエートおよびBZBN材料の場合、アッセイを行った濃度はそれぞれ0.0005Mおよび0.0001Mであったが、それは0.01Mでの吸収が検出器にとって高過ぎたからであった。BMP-NTf₂ ILを0.2Mでアッセイしたが、それはより低い濃度での吸収が、許容可能な検出限界よりも低いからであった。205から215nmの間の吸収最大値を、全ての場合に観察した。

【0065】

IL溶液の4mL部分を、ddH₂O 4mLと共に1分間振盪させ、その後、1分間、穏やかに遠心分離(1000 rpm, 129×g, Thermo IEC Centrifuge CL2遠心分離機、4ホール固定角ローター804SF, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts)して、2層のきれいな分離を得た。オクタノール層および水層の吸収を測定し、ストック溶液の吸光度と比較した。測定を3回繰り返し、分布係数(distribution coefficient)を平均値として報告した。オクタノール中のILのパーセントは、抽出後のオクタノール層の吸光度を抽出前のオクタノール中のILの吸光度で割った商として計算した。水 / オクタノールの分布係数は、オクタノール中のILのパーセントの対数を水中のILのパーセントで割った商として計算した。

【0066】

粘度およびDSC

粘度は、1mLの試料に関し、Viscolab 3000粘度計(Cambridge Viscosity, Medford, MA)で測定した。試料を90°まで加熱し、粘度を50°から90°の間ににおいて2°刻みで(in 2 degree increments)記録し、各温度で8分間の平衡状態を保った。低温示差走査熱量測定(DSC:differential

10

20

30

40

50

scanning calorimetry) は、分当たり 10 のランプ速度 (ramp rate) かつアルミニウム坩堝中 18 ~ 21 mg の試料サイズを用いての、 - 60 から 120 の温度範囲にわたる 2 回の完全走査に関して、 N₂ 雰囲気下、 DSC 882 e 機器 (Mettler-Torleido Inc., Columbus, Ohio) で行った。

【0067】

伝導率および密度

伝導率の決定を、 ION 450 ベンチトップメーター (Radiometer Analytical) で、粘性液体に使用するために設計された 2 極電極 (Radiometer Analytical CDC 241-9) により行い、 KCl で較正した。伝導率は、 25 で、攪拌した 3 mL 体積のニートの IL に関し、試料当たり 3 回測定した。密度は、 1 mL の容量フラスコおよび分析天秤を使用して、 IL 当たり 3 回測定した。

【0068】

UV-VIS および NMR 分光法

吸収スペクトルを、 Hewlett-Packard 8453 ダイオードアレイ分光度計 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA) で、 1 cm の光路長 (pathlength) の石英キュベットで収集した。 NMR データ集合を、 300 MHz Bruker 機器で、 CDC 13 中 50 mM の試料濃度を使用して収集した。

【0069】

[PR₄] [カルボキシレート] IL の調製

PR₄-オレエートの調製。 [P(C₁₄H₂₉)(C₆H₁₃)₃]⁺ カチオンおよびオレエートアニオンを含有するイオン性液体を、塩メタセシスを介して調製した。オレイン酸ナトリウム (10.0 g, 0.035 mol) をクロロホルムに溶かした溶液 50 mL に、塩化トリヘキシルテトラデシルホスホニウム (CY 101, 18.39 g, 0.35 mol) をクロロホルムに溶かした溶液 50 mL を添加した。 50 mL の水を 5 回に分けて攪拌溶液に添加し、そして除去した。その後、除去した水の硝酸銀による試験は、クロリドの存在に関してはや陽性ではなかった。溶媒をクロロホルム層から取り除き、得られた IL を、真空オープン内で、 80 で 48 時間乾燥させた。

【0070】

25 での物理特性：水への溶解度 = 微量；密度 = 0.882 g / mL；伝導率 = 0.016 mS / cm；粘度 = 299 cP。

【0071】

PR₄-ヘキサノエートの調製。 1.46 g (0.011 mol) のヘキサン酸ナトリウムを 15 mL のメタノールに溶かした溶液に、 5.48 g (0.011 mol) の CY 101 を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、メタノールを回転蒸発によって除去し、硝酸銀による水の試験がクロリドの存在を示さなくなるまで、 IL を分液漏斗で、 3 × 15 mL の水で洗浄した。 IL を、真空オープン内で、 80 で 48 時間乾燥させた。

【0072】

25 での物理特性：水への溶解度 = 微量；密度 = 0.912 g / mL；伝導率 = 0.488 mS / cm；粘度 = 154 cP。

【0073】

PR₄-ゲラネートの調製。 70 % のゲラン酸 / 30 % のアセトンから -70 で 5 回再結晶させた後、ニートのゲラン酸 (16.2 g, 0.096 mol) を、 500 mL の丸底フラスコに入れた重炭酸ナトリウム (50 mL ddH₂O 中、 8.09 g) に添加し、 pH が 8.5 になるまで攪拌し、気体の発生を停止させ、溶液を単相 (single phase) にまとめた。ニートの CY 101 (50 g, 0.96 mol) を添加し、 2 相混合物を 2 時間攪拌した。 CY 101 層を、 ddH₂O で 3 回洗浄し、回転蒸発により乾燥させ、かつ真空オープン内で、 65 で 48 時間乾燥させた。

【0074】

25 での物理特性：水への溶解度 = 微量；密度 = 0.931 g / mL；伝導率 = 0.

10

20

30

40

50

156 mS/cm ; 粘度 = 122 cP。

【0075】

他のILの調製

コリン-N Tf₂の調製。コリン-N Tf₂の合成は、Nockemannら[1]によって記載されたように行い、密度(1.5 g/mL)、NMR(1Hおよび13C)、および融点(30)は、公表された値に一致することがわかった。25での物理特性：水への溶解度=1.7M；密度=1.53 g/mL；伝導率=1.46 mS/cm；粘度=125 cP。

【0076】

BMP-N Tf₂の調製。1-ブチル-1-メチルピロリジニウム(BMP)-ビストリフルイミド(bistriflimide)(NTf₂)(BMP-NTf₂)の合成を、MacFarlane, D.R.ら、「Pyrrolidinium imides: A new family of molten salts and conductive plastic crystal phases」、Journal of Physical Chemistry B、103巻(20号)：4164～4170頁(1999年)に記載されているように行い、Baker, S.N.ら、「Fluorescence studies of protein thermostability in ionic liquids」、Chemical Communications、(8巻)：940～1頁(2004年)に記載されるように改変した。

【0077】

25での物理特性：水への溶解度=0.2M；密度=1.39 g/mL；伝導率=1.99 mS/cm；粘度=72.7 cP。

【0078】

Bze-ZnCl₂-BMP-NTf₂の調製。2種のイオン性液体、BMP-NTf₂およびベンゼトニウム-C₁-(ZnCl₂)₂を合成し、次いで80で2時間攪拌することによって50/50重量%の混合物に組み合わせた。ベンゼトニウム-C₁-(ZnCl₂)₂の合成は、Lovejoy, K.S.ら、「Utilization of Metal Halide Species Ambiguity to Develop Amorphous, Stabilized Pharmaceutical Agents As Ionic Liquids」、Crystal Growth & Design、12巻(11号)：5357～5364頁(2012年)に記載されるように、塩化ベンゼトニウムと2当量の無水塩化亜鉛との混合物から行い、その後、BMP-NTf₂と合わせた。

【0079】

25での物理特性：水への溶解度=0.2M；密度=1.40 g/mL；伝導率=0.026 mS/cm；粘度=8176 cP。

【0080】

1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムクロリド(HMIM-C₁)の調製。

【0081】

ブチル誘導体に関してWilkes, J.S.ら、「Dialkylimidazolium Chloroaluminate Melt - a New Class of Room-Temperature Ionic Liquids for Electrochemistry」、Spectroscopy and Synthesis. Inorganic Chemistry、21巻(3号)：1263～1264頁(1982年)に記載されるように、1-メチルイミダゾール(11.9 g、0.122 mol)を過剰なクロロヘキサン(20.98 g、0.146 mol)とともに3時間還流するか、または数滴の反応混合物をCu(SO₄)の水溶液に添加すると青色が消えることによる試験のとおり反応が終了するまで還流した。Carson, L.ら、「Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids」、Green Chemistry、11巻(4号)：492～497頁(2009年)。クロロヘキサンを、回転蒸発によって除去した。

【0082】

25での物理特性：水への溶解度=0.7M；密度=1.005 g/mL；伝導率=0.340 mS/cm；粘度=680 cP。

【0083】

[コリン][カルボキシレート]₂深共晶溶媒の調製

10

20

30

40

50

コリン / カルボン酸比の決定。3、2、1、0.5、または0.33当量の重炭酸コリン(80重量%溶液)に、ニートのヘキサン酸(2g、0.007mol)を、20mLのシンチレーションバイアル内に添加した。混合物を、CO₂の発生が消えるまで室温で攪拌した。溶媒を60で20分間の回転蒸発によって除去し、各生成物を、真空オーブン内で60で48時間乾燥させた。融点を、記述されるようにDSCにより決定し、好みの組成を、最低融点を有するものになるように決定した。

【0084】

オレイン酸コリンの調製。2当量のカルボキシレートおよび1当量のコリンを含有する深共晶溶媒(DES)を、重炭酸コリンを中和することによって調製した。250mLの丸底フラスコに入れた2当量のニートのオレイン酸(9.34g、0.033mol)に、重炭酸コリン(2.73g、0.0165mol)の80重量%溶液3.41gを添加した。20mLのメタノールの一部を混合物に添加して、室温での攪拌を改善し、攪拌を、CO₂がもはや発生しなくなるまで継続した。溶媒を、60で20分間の回転蒸発によって除去し、生成物を、真空オーブン内で60で48時間乾燥させた。

10

【0085】

25での物理特性：水への溶解度=0.2M；密度=0.98g/mL；伝導率=0.087mS/cm；粘度=880cP。

【0086】

ヘキサン酸コリンの調製。500mLの丸底フラスコに入れた2当量のニートのヘキサン酸(16g、0.138mol)に、重炭酸コリン(11.38g、0.069mol)の80重量%溶液の14.22gを添加した。混合物を、CO₂がもはや発生しなくなるまで室温で攪拌した。60で20分間の回転蒸発により溶媒を除去し、生成物を、真空オーブン内で60で48時間乾燥させた。

20

【0087】

25での物理特性：水への溶解度=0.5M；密度=1.01g/mL；伝導率=0.816mS/cm；粘度=181cP；融点=-94。

【0088】

ゲラン酸コリンの調製。500mLの丸底フラスコ中の、70%ゲラン酸/30%アセトンから-70で5×再結晶させたニートのゲラン酸2当量(9.88g、0.059mol)に、1当量の重炭酸コリン(80重量%溶液、6.06g、0.029mol)を添加した。混合物を、CO₂がもはや発生しなくなるまで室温で攪拌した。溶媒を、60で20分間の回転蒸発によって除去し、生成物を、真空オーブン内で60で48時間乾燥させた。

30

【0089】

25での物理特性：水への溶解度=0.5M；密度=0.990g/mL；伝導率=0.0431mS/cm；粘度=1345cP。

【0090】

マロン酸コリンの調製。マロン酸はジカルボン酸であるので、その1当量を、塩化コリン1当量と共に使用した。250mLの丸底フラスコに入れたマロン酸(2.76g、0.027mol)1当量に、塩化コリン(3.70g、0.027mol)1当量を添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、材料を、約5psiのN₂を使用して、セライト約0.5mLを含有するPasteurピペットを通して濾過し、次いで真空オーブン内で45で24時間乾燥させた。気体が、約80に加熱すると材料から急速に発生するのが観察された。

40

【0091】

25での物理特性：水への溶解度=混和性；密度=1.266g/mL；伝導率=0.429mS/cm；粘度=920cP。

【0092】

非カルボキシレートDESの調製

尿素・コリンの調製。Abbott, A.P.ら、「Novel solvent properties of choline

50

chloride/urea mixtures」、Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)、(1 卷) : 70 ~ 71 頁 2003 年) に記載されるように、尿素 (10 g, 0.167 mol) 2 当量を、塩化コリン (11.6 g, 0.083 mol) 1 当量と、シンチレーションバイアル内で、アルゴン雰囲気下で混合した。材料を、60 の真空オーブン内で 24 時間乾燥させた。D E S を、使用前に 30 に加熱した。

【 0093 】

25 での物理特性：水への溶解度 = 混和性；密度 = 1.21 g / mL；伝導率 = 0.580 mS / cm；粘度 = 1390 cP。

【 0094 】

表 2 は、試験をした IL に関して使用された、略称、開始時のカチオン成分およびアニオン成分、ならびにモル比を列挙する。

【 0095 】

【 表 2 】

表 2:IL に関する略称、開始時の成分、およびモル比

略称	カチオン	アニオン	モル比(カチオン:アニオン)
LANL-1	BMP	ビストリフルイミド	1:1
LANL-2	Bze, BMP	ZnCl ₂ 、ビストリフルイミド	1:1:1:1
LANL-5	コリン	マロン酸二ナトリウム	1:1
LANL-6	コリン	尿素	1:2
LANL-7	HMIM	クロリド	1:1
LANL-12	コリン	ビストリフルイミド	1:1
LANL-13	コリン	ヘキサン酸	1:2
LANL-14	コリン	オレイン酸、ヘキサン酸	2:2:2
LANL-19	PR ₄	オレイン酸ナトリウム	1:1
LANL-20	PR ₄	ヘキサン酸ナトリウム	1:1
LANL-21	コリン	ゲラン酸ナトリウム	1:2
LANL-22	PR ₄	ゲラン酸ナトリウム	1:1

10

20

30

【 0096 】

生物学的方法

細胞の培養および曝露。正常ヒト気管支上皮 (N H B E : normal human bronchial epithelial) 細胞を購入し (Lonza、Walkersville、MD) 、気管支上皮細胞成長培地 (B E G M 、 C l o n e t i c s B u l l e t K i t 、 Lonza、Walkersville、MD) を使用して、50 µg / mL の I 型ラット尾部コラーゲン (B D B i o s c i e n c e s 、 B e d f o r d 、 M A) がコーティングされた 100 mm の組織培養処理 Petri皿 (Santa Cruz Biotechnologies 、 Santa Cruz 、 CA) 上に培養した。細胞を、37 および 5% CO₂ の加湿雰囲気を持つインキュベーター内に保存した。細胞には週に 2 回栄養を与え、トリプシン処理を介して継代した。実験は、3 から 7 回の継代から収集した細胞について 3 連で行った。

40

【 0097 】

N H B E 細胞を、体積 200 µL 中 1.5 × 10⁴ 細胞 / ウェルの濃度で 96 ウェル組織培養プレートに播き、一晩順化させた。実験当日、処理プレートを、B E G M で希釈したストックイオン性液体を使用して調製し、次いで合計 7 つの濃度に関して 3 倍段階希釈した。次いで細胞を含有する 96 ウェルプレートを吸引し、処理物 (150 µL / ウェル) を調製プレートから細胞に慎重に移した。細胞をイオン性液体に 24 時間曝露した。曝露時間が終わる 2 時間前に、陽性対照細胞ウェルを吸引し、1% Triton - 100 の

50

溶液 (150 μL / ウェル) を添加した。

【0098】

増殖および細胞毒性アッセイ。24時間の曝露後、細胞培養物の上清75 μLを各ウェルから採取し、後で乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH : lactate dehydrogenase) 活性を分析するために新しい平底プレートに移した。プレートをカバーし、分析が行われるまで4で保存した。

【0099】

細胞増殖を評価するために、水溶性テトラゾリウム (WST-1) 試薬 (CloneTech, Mountain View, CA) を、残留する培地体積の1:10希釈 (WST-1試薬7.5 μLを、75 μLの残りの細胞培養培地当たりに添加した) で、細胞に直接添加した。培地のみおよび1% TritonをBEGMに加えたものに曝露したNHB细胞を、対照として含めた。試験した最高濃度でのイオン性液体対照を、イオン性液体 / アッセイ試薬の干渉を除外するために、細胞のないウェルに含めた。吸光度を、参照波長600 nmとして、Bioteckプレートリーダーで440 nmで読み取った。

10

【0100】

上清中のLDHの量は、細胞膜透過性の間接的尺度として測定し使用することができる。したがって、NHB细胞に対するイオン性液体の細胞毒性作用は、Martinら、「Impact of physicochemical properties of engineered fullerenes on key biological responses」、Toxicology and Applied Pharmacology、234巻(1号)：58～67頁(2009年)に概説されるように、LDH細胞毒性キット (CloneTech, Mountain View, CA) を使用して、LDH活性を測定することによって評価した。

20

【0101】

培地のみまたはBEGM中1% Triton-100に曝露したNHB细胞は、対照としての役目をした。試験した最高濃度でのQD対照を、イオン性液体そのものがLDH反応ミックスに干渉するかどうかを決定するために、細胞のないウェルに含めた。吸光度を、参照波長600 nmとして、490 nmでBioteckプレートリーダーで読み取った。

20

【0102】

皮膚輸送の測定

30

³H標識したマンニトールおよびセファドロキシルを、American Radio labeled Chemicals, Inc. およびMoravekからそれぞれ得た。FDCは、既に確立されたプロトコールを使用してイオン性液体の輸送増強を評価するのに使用した。Karandeら、「Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening」、Nat Biotechnol、22巻(2号)：192～7頁(2004年)。簡単に言うと、アクセプターチャンバーを脱気したPBSで満たし、小さい攪拌棒を加えた。解凍したブタの皮膚を、SCを上に向けた状態で、アクセプターチャンバーおよびドナー・チャンバーの間の所定位置にクランプ留めした。気泡がアクセプターチャンバー内に確実に存在しなくなるように、注意を払った。イオン性液体またはPBS(対照)に、³H標識した薬物(マンニトールおよびセファドロキシル)をスパイクして、最終濃度10 μCi/mlにした。ドナー溶液300 μLをドナー・チャンバーに加え、SCに接触させて、攪拌しながら37℃で24時間インキュベートした。

40

【0103】

24時間後、ドナー溶液を除去し、皮膚を完全に洗浄し乾燥させた。

【0104】

SCを、テープ剥離によって表皮から分離した。10回のテープ剥離を同一の手法で行った。各テープは1つのSC「層」に対応した。10回の剥離は、SCの大部分を除去すると想定された。表皮をカミソリの刃で真皮から分離し、アクセプター溶液をアクセプターチャンバーから収集した。各組織層からの試料およびアクセプター溶液を、Soluble (Perkin Elmer, Waltham, MA) に一晩溶解し、放射標識され

50

た溶質の濃度を、シンチレーションカウンター（Packard Tri-Carb 2100 TR、Meriden、CT）を使用して測定した。

【0105】

Innovotech M B E C プレートでの細菌性バイオフィルム成長

* すすぎ、チャレンジ、洗浄、および超音波処理に使用される 96 ウェルプレートは、蓋付き Costar 平底ポリスチレン Cat # 3370 であった。96 ウェルプレート

【0106】

1 日目：

p m : 新鮮な LB 寒天プレートを画線するのに、グリセロールストックアリコートを使用する。単離したコロニーに関して画線する。37 で一晩インキュベートする。

10

【0107】

2 日目：

a m : インキュベーションから成長寒天プレートを除去し、汚染を検査する。寒天プレートを、その日の遅くまで室温または 4 で保存する。

p m : 成長プレートからの單一コロニーを使用して、5 mL LB 液体培養物に接種する。激しく振盪しながら (225 ~ 250 rpm) 37 で一晩インキュベートする。

【0108】

3 日目：

a m : 新鮮な 5 mL の LB 液体培養物に、一晩の液体培養物 (1 : 100 希釀) からの 50 uL を接種する。培養物が対数期増殖 (約 0.5 OD) に到達するまで、激しく振盪しながら 37 でインキュベートする。これはほとんどの実験室細菌株に関して、およそ 3 時間である。

20

【0109】

対数期増殖培養物を使用して、培養物を新鮮な LB 培地へと 1 : 50 に希釀し、必要とされるウェルおよび / またはプレートの数に接種するのに適切な合計体積を使用することにより、バイオフィルム成長プレートを用意する。200 uL の希釀培養物を各ウェルに添加する。M B E C プレート蓋 (ペグ (peg) 付き) を、ウェルプレートの上部に配置し、縁部をパラフィルムで封止する。これは、ウェルからの蒸発を防止するのに最良の方法である。プレートを、225 RPM、37 で 24 時間インキュベートする。

30

【0110】

4 日目：

24 時間のバイオフィルム成長で、M B E C ペグ蓋 (peg lid) を、新鮮な LB 培地が 200 uL / ウェル入っている新鮮な 96 ウェルプレート上に配置することにより、バイオフィルムからプランクトン細胞 / 培地を除去する。プランクトン細胞 / 培地を含有するウェルプレートを廃棄する。

【0111】

24 時間超にわたりバイオフィルムを成長させる場合、24 時間のインキュベーション期間の後ごとに、プランクトン細胞 / 培地を除去し、バイオフィルムに新鮮な培地を「与える (fed)」べきである。

40

【0112】

バイオフィルムに、チャレンジまたは視覚化の用意ができたら、200 uL の穏やかな LB 培地の「すすぎ」を行って (プランクトン細胞 / 培地除去の後) 、バイオフィルムに緩く結びついている細胞を除去すべきである。これは、ペグにとりついたバイオフィルムを、200 uL の新鮮な LB が入っている 96 ウェルプレート上に短時間配置することによって実現される。

【0113】

イオン性液体による細菌性バイオフィルムチャレンジ。 (C) Innovotech M B E C H T P アッセイの改変

【0114】

チャレンジプレートの用意

50

ステップⅠ：M B E C ペグ上で成長させたバイオフィルムを室温で短時間すすいで、プランクトン細胞および緩く接着した細菌性細胞を除去した。M B E C ペグ蓋を、200 u L / ウェルのL B が入っている96 ウェルプレート上に短時間配置した。プランクトン細胞を、バイオフィルム成長プレートおよびすぎプレート（M B E C ペグ蓋ではない）の両方から、10 %ブリーチが入っている除染バケツへと廃棄した。

【0115】

ステップⅠⅠ：次いでM B E C ペグ蓋を、チャレンジプレート上に据えた。イオン性液体および対照溶液を、200 u L / ウェルで、交互に配置されるように3つ組のウェルに添加した。一般に、3~4種のイオン性液体、それぞれに関する成分対照、ならびに陽性（L B ）および陰性（L B / 10 %ブリーチ）対照が、各チャレンジプレートを構成していた。粘性のイオン性液体を60 に加熱し、その後、チャレンジプレートを用意した。プレート / 蓋の縁部をパラフィルムで覆った。

10

【0116】

ステップⅠⅢ：バイオフィルムを37 、225 PRMでチャレンジした。

【0117】

アッセイ処理

ステップⅣ：イオン性液体チャレンジの後、室温でバイオフィルムを200 u L / ウェル L B で短時間洗浄し、次いで希釈のために確保した。

【0118】

ステップV：次いでバイオフィルムを、200 u L / ウェル L B が入っている別の96 ウェルプレート上に配置した。200 u L のL B を、チャレンジプレートレイアウトとは無関係に、プレートの全てのウェルに添加した。プレート / 蓋の縁部をパラフィルムで覆い；洗浄プレートを希釈用に確保した。バイオフィルムを、マイクロプレートホーンを備えたM i s o n i x （登録商標）3000 を使用して室温で超音波処理した。D I 水をホーンに添加して、水位がプレートの底部に達するようにする。超音波処理は、出力レベル0.5、オン3秒、オフ3秒で1時間進行する（注記：したがって合計超音波処理時間は、30分である）。

20

【0119】

ステップV I : 超音波処理が進行する間、チャレンジプレートおよび洗浄プレートからの試料ウェルを、96 ウェル希釈プレートの「A」行（前もって設定した）に下記の通り移した：

30

【0120】

a . チャレンジプレート：チャレンジウェルあたり100 u L を、100 u L の滅菌1×P B S を含有する希釈プレートの「A」行に移した。

【0121】

B ~ H 行は、180 u L の滅菌M i l l i p o r e 水を含有していた。チャレンジ溶液 / P B S は、ピペットを少なくとも10 × 上下させることによって混合した。

30

【0122】

b . 洗浄プレート：洗浄ウェル当たり200 u L （合計体積）を、希釈プレートの「A」行に移した。B ~ H 行は、180 u L の滅菌M i l l i p o r e 水を含有していた。

40

【0123】

ステップV I I : チャレンジ試料および洗浄試料をそれらの希釈プレートの「A」行にそれぞれ移した後、各ウェルを垂直方向に1:10 に段階希釈した。20 u L / ウェルを、マルチチャネルピペットを使用して180 u L へと移し、10 × 混合した。「H」行は、「A」行中の試料の10⁻⁷ 希釈であった。

【0124】

ステップV I I I : 超音波処理した試料を、洗浄試料と同じ方法で移し希釈した。

【0125】

ステップIX : 残留する液体体積を、チャレンジから廃棄し、適正に除染し、処分した。
。

50

【0126】

回収プレーティング

ステップX：全ての試料を希釈した後、希釈物を大型LB寒天プレート上に配置した（プレートは室温であった）。濃厚（A）を使用して、1行の 10^{-2} 希釈物（C）、 10^{-4} 希釈物（E）、および 10^{-6} 希釈物（G）を、ピペッター（ピペットチップを1つおきにつけた8チャネルピペッター）を使用して3～5回混合し；次いで15uLスポットを大型寒天プレートに移した。これを 10^{-1} 希釈物（B）、 10^{-3} 希釈物（D）、 10^{-5} 希釈物（F）、および 10^{-7} 希釈物（H）に関して繰り返した。

【0127】

最大6つの試料を 10^{-7} に希釈し、それぞれ（2つの試料から得られた3つ組で）を1つの大型寒天プレート上に播いた。

10

【0128】

ステップXI：寒天プレートを反転させる前に、スポットを乾燥させて、一緒に流れないようにした。プレートをパラフィルムで覆い、反転させて37℃で一晩インキュベートした。

【0129】

分析

ステップXII：寒天プレートをインキュベーションから取り除いた。各試料希釈セットについて、20～200のコロニーを含有するスポットでコロニーをカウントした。コロニーの数および希釈係数を記録した。

20

【0130】

ステップXIII：次いでcfu/mLを下記の通り計算した：

a. チャレンジ試料：（コロニーの数）×（希釈係数）/0.015mL×2

b. 洗浄／超音波処理試料：（コロニーの数）×（希釈係数）/0.015mL

【0131】

ステップXIV：平均cfu/mLを、3つ組について計算した。

【0132】

ステップXV：集団（集団=3つ組）に関する標準偏差を計算した（例えば、std e v.pをExcelで）。

30

【0133】

反復

ステップXVI：チャレンジアッセイを、バイオフィルム成長から開始して繰り返した。2重成長／チャレンジアッセイに関する平均cfu/mLおよびstd e v.pを計算し、次いで2重成長／チャレンジアッセイから得られた6つの試料全てに関する平均cfu/mLおよびstd e v.pを計算した。

【0134】

結果および考察

親油性

表3は、様々なILの親油性データ（date）を、オクタノール／水分配係数に関して示す。

40

【0135】

【表3】

表3:ILに関する親油性データ

	log P _{o/w}	オクタノール中のパ ーセント	アッセイの濃度(M)
BMP-NTf2 (1)	-0.40	20% +/- 7%	0.2
Bze-ZnCl ₂ -BMP-NTf ₂ (2)	1.34	96 +/- 6%	0.0001
マロン酸コリン(5)	-0.26	35 +/- 5%	0.01
尿素-コリン(6)	-0.51	24 +/- 8%	0.01
HMIM-C1(7)	0.04	52 +/- 9%	0.01
コリン-NTf ₂ (12)	0.31	67 +/- 9%	0.05
ヘキサン酸コリン(13)	0.03	51 +/- 2%	0.01
オレイン酸コリン(14)	1.32	95 +/- 3%	0.0005
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃][オレエー ト](19)	1.14	93 +/- 2%	0.01
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃][ヘキサノ エート](20)	0.26	65 +/- 14%	0.01
グラン酸コリン 1:2 (21)	0.28	66 +/- 3%	0.05
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃][ゲラネー ト](22)	0.86	88 +/- 6%	0.01
鉱油	0.95	90 +/- 3%	0.01

【0136】

検討中の材料の親油性を、それらの水 - オクタノール分布係数に関して決定した。オレイン酸 / コリン DES および Bze - ZnCl₂ - BMP - NTf₂ IL は、最も効率的にオクタノールに分配され、DES の 95 % および 96 % が 1 分の攪拌後にオクタノール層に移動した。Bze - ZnCl₂ - BMP - NTf₂ は、BMP - NTf₂ と、塩化亜鉛 2 当量および塩化ベンゼトニウム 1 当量から作製された Bze - (ZnCl₂)₂ IL との 1 : 1 重量の混合物を含有する。Lovejoy, K.S. ら、「Utilization of Metal Halide Species Ambiguity to Develop Amorphous, Stabilized Pharmaceutical Agents As Ionic Liquids」、Crystal Growth & Design、12巻(11号)：5357 ~ 5364 頁(2012年)。

BMP - NTf₂ の log P_{o/W} (-0.4) と BZN のそれ (1.34) との間の大きな相違の理由は、BMP - NTf₂ が、水およびオクタノールと接触すると第3の相を形成したからである。オクタノール中の開始濃度 0.2 M では、水相中の BMP - NTf₂ のパーセンテージは 51 % であり、オクタノールまたは水に取り込まれていないパーセンテージは 29 % であった。親油性は、他の重要な性質、特に、実際には水酸化コリンからの 1 : 1 であるコリン - ナフテン系(choline-naphthenic)「IL」を参照することができる。Yu, Y. ら、「Biodegradable naphthenic acid ionic liquids: synthesis, characterization, and quantitative structure-biodegradation relationship」、Chem.-Eur. J.、14巻(35号)：11174 ~ 11182 頁(2008年)。

【0137】

増殖および細胞毒性

表4は、24時間後のWST結果を示す。下限が与えられた場合、材料の溶解度は適正なIC₅₀値を排除した。

【0138】

10

20

30

40

【表4】

表4:ILに関するWST結果

	24時間でのIC ₅₀ (mM)
BMP-NTf2	>>2
尿素-コリン	>10
コリン-マロネート	>>2
HMIM-Cl	10.03
コリン-ヘキサノエート	4.57
chol-NTf2	1.7
chol-ol/chol-hex	1.5
オレイン酸コリン	0.034
BZBN	0.013

10

【0139】

初代ヒト細胞における細胞毒性

20

初代ヒト細胞における材料の毒性を、正常ヒト気管支上皮（N H B E）細胞で試験した。この研究は、ニートのIL/D E SではなくILおよびD E S希釈で行ったが、それは血流に吸収された際の毒性をモデル化することが意図されたからであった。全ての材料を、2.0、0.8、0.3、0.1、0.05、0.02、および0.008 mMの濃度で試験した。培養培地中でのそれらの高い溶解度により、HMIM-Clおよびコリン-ヘキサノエートは、それぞれ最大500 mMおよび30 mMの濃度でも試験をした。最も毒性のある材料は、オレイン酸コリン（IC₅₀=0.034 mM）およびBZBN（IC₅₀=0.013 mM）であり、毒性が最小の材料は尿素-コリン（IC₅₀>10 mM）およびHMIM-Cl（IC₅₀=10 mM）であった。

20

【0140】

30

可溶化イオン性液体の毒性は、個々のカチオン成分およびアニオン成分の毒性に十分対応することがわかった。特に、より毒性の高い成分（塩化ベンゼトニウムおよびオレイン酸）は、毒性D E SおよびILをもたらし、毒性が少ない成分（塩化コリンおよび尿素）は、毒性の少ないD E Sを生成する。N H B E細胞毒性ならびにバイオフィルム効力の結果を考えると、ヘキサン酸コリン、マロン酸コリン、およびHMIM-Clは、最大「治療域（therapeutic window）」を有していた。それらは、バイオフィルムに対してニートで使用した場合に有効であり、培養培地中のヒト初代細胞に対しては低毒性を有する。これは、IL溶解が急速に生じる大きい開放創の処置に重要と考えられる。あるいは、溶解後の細胞に対して毒性のあるILは、局所的にまたはILの溶解がより遅い状況で、使用されてもよい。オレイン酸コリンおよびBZBNを含めた溶液中の初代ヒト細胞に対して非常に毒性のあるイオン性液体は、オクタノールにも十分に分配され、その傾向は毒物学の文献にも記載されている。

30

【0141】

40

ニートで適用すると、これらの結果は、毒性材料の溶解が、大きな開放創においてでさえ非常に遅い制限された毒性であり得ることを示唆し得る。ヒト細胞に対して低毒性を有する材料も、尿素-コリン、マロン酸コリン、およびBMP-NTf₂で見出されたようにオクタノールへの分配は不十分であった。

【0142】

粘度、密度、伝導率、およびイオン強度

40

様々なILに関する粘度、伝導率、ならびに容量モル濃度およびイオン強度の計算を表5に示す。

【0143】

【表5】

表5:ILの粘度、伝導率、容量モル濃度、およびイオン強度

IL (対応する番号)	粘度 (cP)	密度 (g/mL)	伝導率 (mS/cm)	容量モル 濃度 (M)	イオン 強度 (M)	分子量
BMP-NTf ₂ (1)	72.72	1.39	1.99	3.28	3.28	422.4
Bze-ZnCl ₂ -BMP- NTf ₂ (2)	8176	1.40	0.026	0.97	2.44	1439
マロン酸コリン(5)	920.1	1.27	0.429	5.20	5.20	243.7
尿素-コリン(6)	1386 ^a	1.21	0.580 ^a	4.65	2.32	259.7
HMIM-Cl (7)	679.5	1.01	0.340	4.96	4.96	202.7
コリン-NTf ₂ (12)	125	1.54	1.460	4.40	4.40	348.9
ヘキサン酸コリン (13)	180.9	1.01	0.816	3.02	3.02	334.5
オレイン酸コリン(14)	162.3 ^b	0.98	0.0871 ^b	1.47	1.47	667.1
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃] [オレート] (19)	300	0.882	0.0162	1.15	1.24	765.27
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃] [ヘキサノエート] (20)	154	0.912	0.488	1.63	1.63	559.02
ゲラン酸コリン 1:2 (21)	1345	0.990	0.0431	2.26	3.39	438.63
[PC ₁₄ H ₂₉ (C ₆ H ₁₃) ₃] [ガラネート] (22)	122.3	0.931	0.156	1.43	1.43	651.09
鉱油	35	0.80	0.000	2.00	0.00	400.0

【0144】

カチオンとしてテトラデシルトリヘキシルホスホニウムにより生成されたイオン性液体は、300、154、および122 cP の粘度をもたらし、その全ては、親IL、塩化物トライアルキルトリヘキシルホスホニウムの粘度よりも高いが、桁数は同じである。この大きいカチオンは、広範なアニオンから作製されたILの粘度を決定する。Del Sesto, R.E. ら、「Tetraalkylphosphonium-based ionic liquids」、Journal of Organometallic Chemistry、690巻(10号)：2536～2542頁(2005年)。コリンおよび2当量のカルボン酸から作製された深共晶溶媒(DES)は、オレイン酸コリンの162 cP から尿素-コリンの1390 cP に及ぶ粘度を有し、粘度を決定するのにカルボン酸成分がコリン成分よりも重要であることを示唆していた。40での尿素-コリンの粘度は170 cP であり、40で169 cP という文献値と一致していた。Abbott, A.P. ら、「Design of improved deep eutectic solvents using hole theory」、ChemPhysChem、7巻(4号)：803～806頁(2006年)。

【0145】

これらのDESの伝導率は、ゲラン酸コリンの0.04 mS/cmからヘキサン酸コリンの0.816 mS/cmに及んでいた。

【0146】

2当量のカルボキシレートで形成されたコリンベースのDESの密度は、オレイン酸コリンの0.98 g/mLからマロン酸コリンの1.27 g/mLに及んでいた。これらの密度は、2/1グルコース/コリンDESに関して測定された密度1.27 g/mLと同様である。Hayyan, A. ら、「Glucose-based deep eutectic solvents: Physical properties」、Journal of Molecular Liquids、178巻：137～141頁(2013年)。公知のイオン性液体、BMP-NTf₂、尿素-コリン、およびコリン-NTf₂

10

20

30

40

50

₂ の密度は、合成方法のセクションで示したような文献値と一致していた。

【 0 1 4 7 】

皮膚輸送

表 2 に列挙されたイオン性液体 (I L) のパネルの輸送増強を、試験した。 I L パネルを、 3 H - マンニトールを使用して最初にスクリーニングした。結果を図 2 A に示す。

【 0 1 4 8 】

3 つの異なる輸送レジームが、用いられる I L に応じて出現した： 1) ドナー溶液中の薬物保持。 2) S C 、表皮、および真皮内の増強した局在化および保持。 3) 皮膚の全ての層を通る、およびアクセプター溶液中への、増強した経皮浸透。特に、 L A N L - 6 および L A N L - 1 3 は、 S C への薬物透過を阻害した。 L A N L - 1 4 は、アクセプター溶液に対するさらなる損失を示さない一方で、深組織層内への輸送を最大 5 倍増強した。 L A N L - 1 9 は、皮膚の全ての層内への輸送を 5 ~ 1 0 倍増強した。 L A N L - 1 4 と同様に、アクセプター溶液に対する溶質のさらなる損失は観察されなかった。 L A N L - 2 1 は、皮膚の全ての層を通る浸透を 5 ~ 1 5 倍増強し、アクセプター溶液中への分配も増強した。さらに、モデル抗生物質、セファドロキシルをスパイクした場合、真皮およびアクセプター溶液への分配は、対照 (P B S) よりも 1 5 ~ 2 0 倍大きかった。図 2 B を参照されたい。 L A N L - 1 4 、 1 9 、 2 0 、および 2 2 も同様に試験し、全ては、類似の合計薬物増強を示した。

【 0 1 4 9 】

バイオフィルム効力

p s e u d o m o n a s および s a l m o n e l l a に対する I L の効力を試験した。試験した全ての I L は、抗バイオフィルム活性を示したが、その程度は様々であった。 7 2 時間のフィルムは、 I L (I L 2 以外) および対照による破壊 / 死滅化に対してより高い耐性があった。図 4 および 5 。いくつかの I L は、 1 0 % ブリーチよりもバイオフィルムに対して有効である。図 4 B 。種に特異的な弁別的 I L 効力が存在し得る。これは、 P s e u d o m o n a s 対 S a l m o n e l l a のプロットに見ることができる。図 4 C を参照されたい。データは、イオン性液体が、細菌性バイオフィルム E P S を破壊し病原性細菌を死滅させる潜在性を有することを示唆している。図 4 および 5 を参照されたい。

【 0 1 5 0 】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、開示された発明が属する分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に引用される刊行物およびそれらが引用される資料は、参照により特に組み込まれる。

【 0 1 5 1 】

当業者なら、通常のものに過ぎない実験方法を使用して、本明細書に記述される本発明の特定の実施形態の多くの均等物を、認識する、または確認できる。そのような均等物は、下記の特許請求の範囲により包含されるものとする。

10

20

30

【図 1】

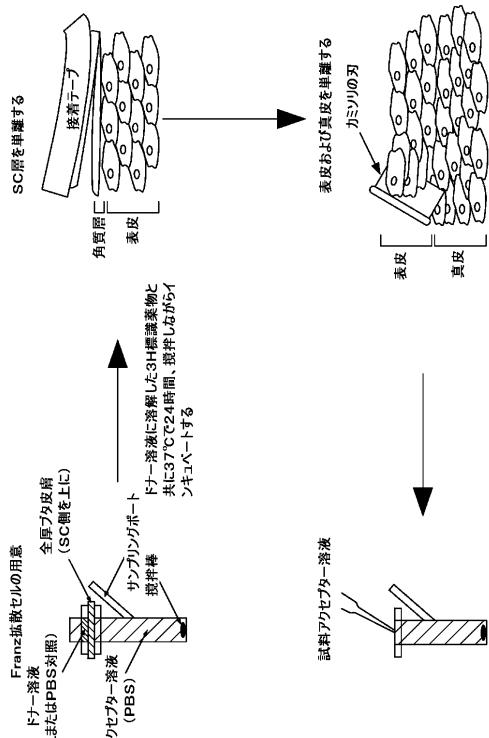


FIG. 1

【図 2 A】

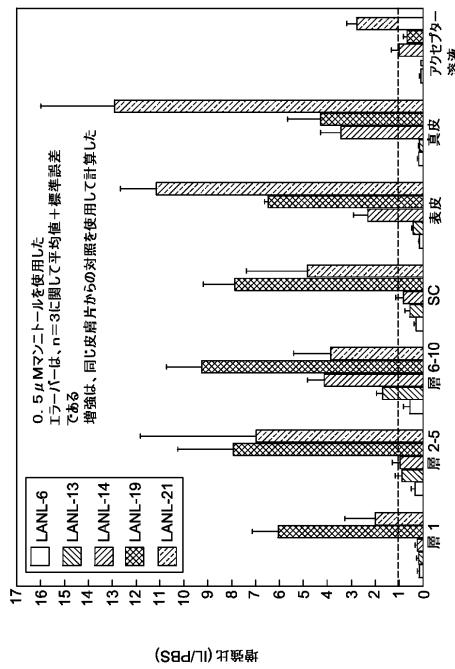


FIG. 2A

【図 2 B】

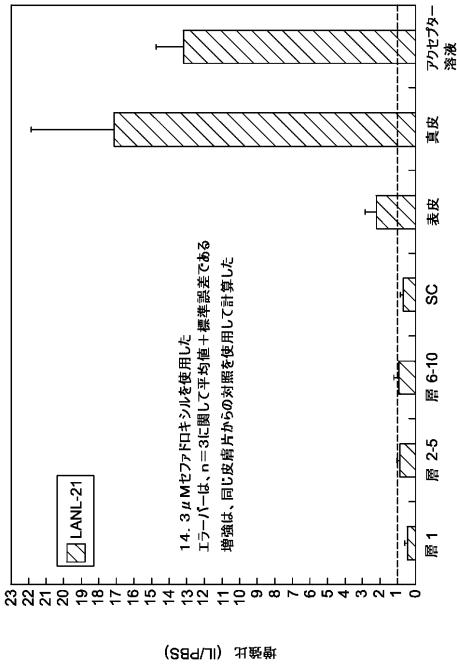


FIG. 2B

【図 3】

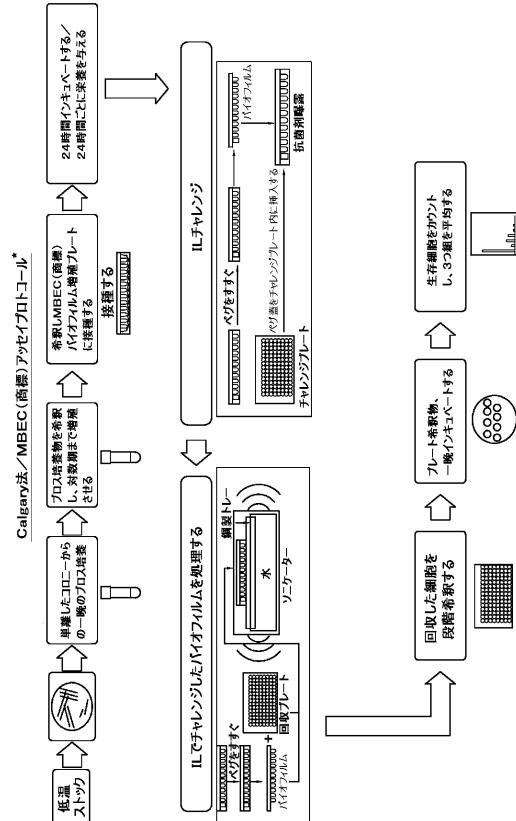


FIG. 3

【図 4 A】

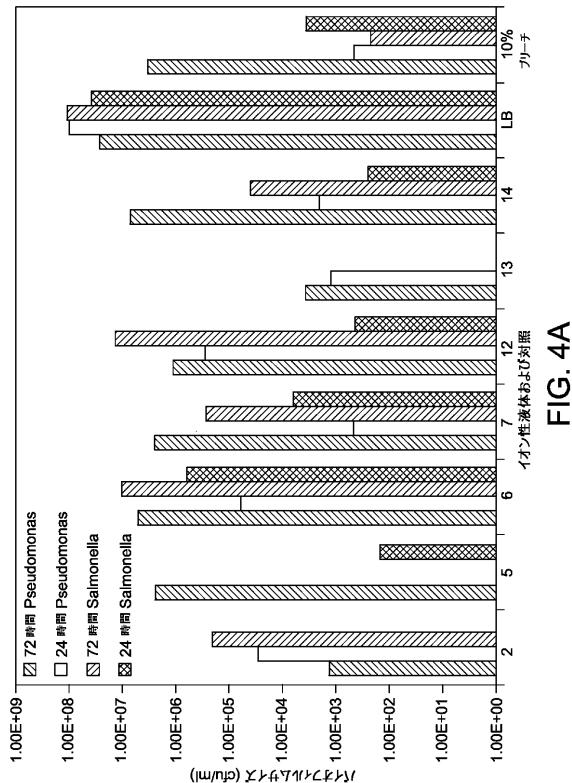


FIG. 4A

【図 4 B】

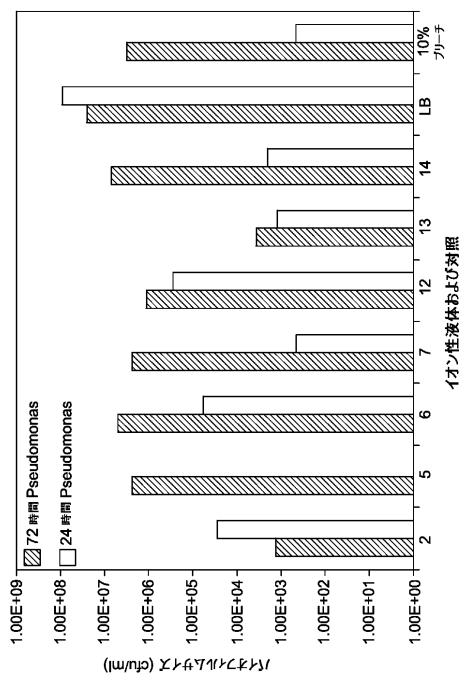


FIG. 4B

【図 4 C】

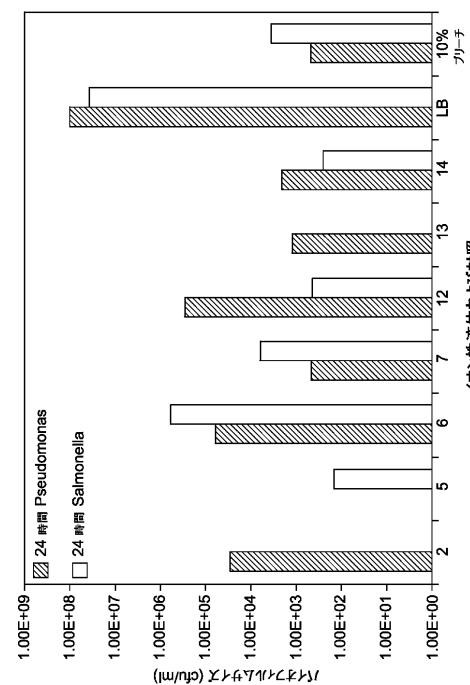


FIG. 4C

【図 5 A】

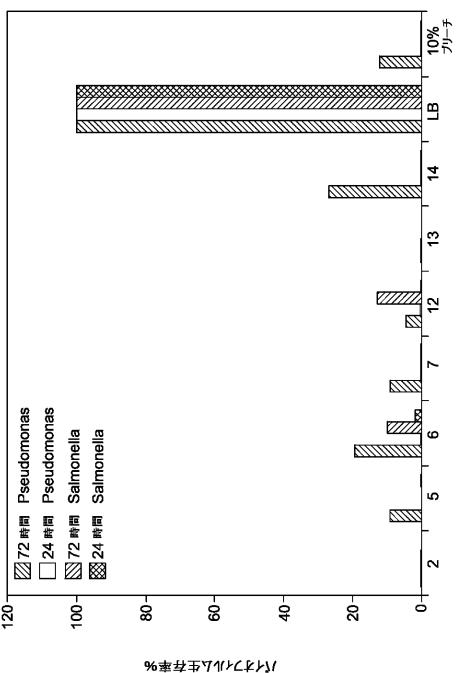
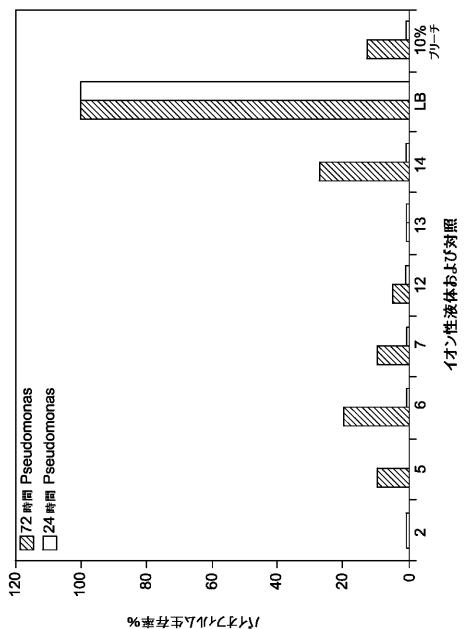


FIG. 5A

【図 5B】



【図 5C】

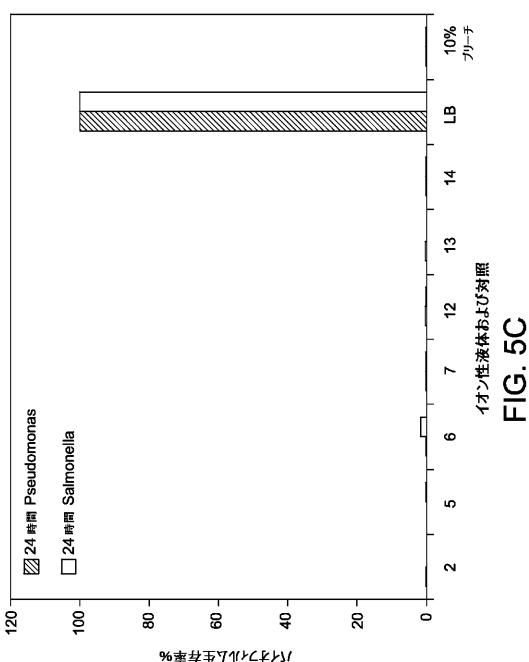


FIG. 5B

FIG. 5C

【図 6】

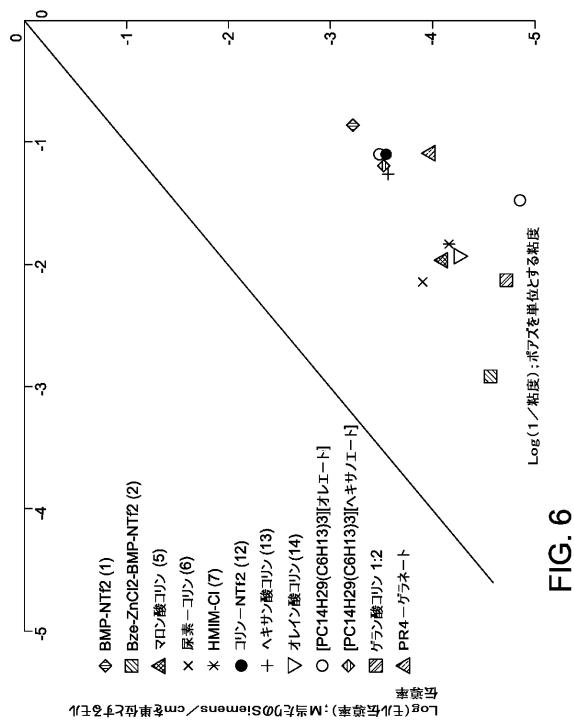


FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/063745
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2015.01) A61K 47/04, A61K 47/12, A61K 33/42, A61K 9/08, A61P 31/04, A61P 17/00 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 (2015.01) A61K 47/04, A61K 47/12, A61K 33/42, A61K 9/08, A61P 31/04, A61P 17/00		
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) See extra sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008184402 A MEDOREKKUSU KK 14 Aug 2008 (2008/08/14) whole document (translation to English)	1-7
Y		1-20
Y	WO 2008031105 A1 DELAVAL HOLDINGS AB; AHMED FAHIM U; SKENDER ALEX; FORET CHRIS; HEMLING THOMAS C; TRAISTARU N CAMELIA 13 Mar 2008 (2008/03/13) abstract; para. 10-12, 15, 54-58	1-20
X		1-7
Y	"Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems", Dobler D et-al., Int J Pharm. 2013 Jan 30;441(1-2):620-7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.035. Epub 2012 Oct 30. 30 Oct 2012 (2012/10/30) abstract; page 4, right column, 2nd paragraph; page 6, left column, 2nd paragraph; page 7 , Conclusion	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		
Date of the actual completion of the international search 28 Apr 2015	Date of mailing of the international search report 28 Apr 2015	
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616	Authorized officer AMITAY Noam Telephone No. 972-2-5651725	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/063745

B. FIELDS SEARCHED:

* Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Databases consulted: PATENTSCOPE, THOMSON INNOVATION, Esp@cenet, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, EPODOC, Google Scholar, Web of Science
Search terms used: ionic liquid, (anionic or cationic) liquid, drug delivery, transdermal*, topical*, irritat*, redness, burning, itching, bacterial infection, antibacter*, anti-bacter*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/063745
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"Efficacy of ionic liquids for pathogen neutralization: Tunable solvents as anti-biofilm agents" Abstracts, 39th Northeast Regional Meeting of the American Chemical Society, New Haven, CT, United States, October 23-26 Publisher: (American Chemical Society) CODEN: 69RWLT 2013 25 Oct 2013 (2013/10/25) abstract	1-20
Y	WO 2011056545 A2 UNIV BOSTON; GRINSTAFF MARK W; WATHIER MICHEL; O'TOOLE GEORGE A 12 May 2011 (2011/05/12) page 4, lines 10-12; page 5, line 25 – page 6, line 10	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/US2014/063745
Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
JP 2008184402 A	14 Aug 2008	JP 2008184402 A	14 Aug 2008
		JP 5117732 B2	16 Jan 2013
WO 2008031105 A1	13 Mar 2008	WO 2008031105 A1	13 Mar 2008
		EP 2061447 A1	27 May 2009
		EP 2061454 A1	27 May 2009
		EP 2086529 A2	12 Aug 2009
		EP 2086529 B1	01 Apr 2015
		US 2010234460 A1	16 Sep 2010
		US 8569373 B2	29 Oct 2013
		US 2010286270 A1	11 Nov 2010
		US 8772341 B2	08 Jul 2014
		US 2010234328 A1	16 Sep 2010
		WO 2008031087 A1	13 Mar 2008
		WO 2008031090 A1	13 Mar 2008
		WO 2008031104 A2	13 Mar 2008
		WO 2008031104 A3	13 Aug 2009
WO 2011056545 A2	12 May 2011	WO 2011056545 A2	12 May 2011
		WO 2011056545 A3	22 Sep 2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10

(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,ID,IL,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

(71)出願人 508115026

ロス アラモス ナショナル セキュリティー , エルエルシー
 LOS ALAMOS NATIONAL SECURITY, LLC
 アメリカ合衆国、ニューメキシコ 87545、ロス アラモス、エムエス エー187、エルシー／アイピー、ロス アラモス ナショナル ラボラトリ
 LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY, LC / IP, MS A187,
 Los Alamos, NM 87545, U.S.A.

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ザクレウスキー,マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 93101-2855, サンタ バーバラ, ダブリュー・ミッション ストリート 314, アパートメント エフ

(72)発明者 ミトラゴトリ,サミル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 93111, サンタ バーバラ, ドラド ドライブ 816

(72)発明者 フォックス,デイビッド ティー.

アメリカ合衆国 ニューメキシコ 87544, ロス アラモス, ビッグ ロック ループ 1173

(72)発明者 コピーシュ,アンドリュー

アメリカ合衆国 アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, カミノ デ ロス ピエントス 4985

(72)発明者 デル セスト,リコ

アメリカ合衆国 ユタ 84738, アイビンズ, エス 300 ダブリュー 236

(72)発明者 ラブジョイ,キャサリン

アメリカ合衆国 ニューメキシコ 87545, ロス アラモス, エムエス エー187,

ピー.オー. ボックス 1663, ロス アラモス ナショナル ラボラトリ, ロス アラモス ナショナル セキュリティー, エルエルシー 気付

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB31 CC18 CC19 CC31 DD21A DD37A DD41A DD48A DD49A
DD51A DD57A DD60A DD63A
4C084 AA17 NA11 ZA891 ZB351