

(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2009-506055

(P2009-506055A)

(43) 公表日 平成21年2月12日 (2009. 2. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/785 (2006. 01)	A 6 1 K 31/785	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/48 (2006. 01)	A 6 1 K 47/48	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/22 (2006. 01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 31/14 (2006. 01)	A 6 1 K 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-528125 (P2008-528125)	(71) 出願人	508056224
(86) (22) 出願日	平成18年8月22日 (2006. 8. 22)		クイックーメッド テクノロジーズ、インク、
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月22日 (2008. 4. 22)		アメリカ合衆国、3 2 6 0 1 フロリダ州
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/032954		、ゲインズビル、9 0 2 エヌダブリュー
(87) 国際公開番号	W02007/024973		4 ス ストリート
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007. 3. 1)	(74) 代理人	100104411
(31) 優先権主張番号	60/710, 128		弁理士 矢口 太郎
(32) 優先日	平成17年8月22日 (2005. 8. 22)	(74) 代理人	100099656
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 康明
(31) 優先権主張番号	60/806, 196	(72) 発明者	トレキ、ウィリアム
(32) 優先日	平成18年6月29日 (2006. 6. 29)		アメリカ合衆国、3 2 6 0 8 フロリダ州
(33) 優先権主張国	米国 (US)		、ゲインズビル、3 4 2 7 エヌダブリュー
			ー 4 2 番 ウェイ
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第四級アンモニウムポリマーおよびコポリマーを用いた殺菌剤

(57) 【要約】

【課題】 アルコール溶解性、水不溶性の殺菌用組成物、および皮膚を含む様々な表面を殺菌し、長時間抗菌性を提供するための前記組成物の使用方法。

【解決手段】 当該組成物は、金属または金属含有化合物を使用せずに表面に抗菌性を与えることができる抗菌ポリマーを有する。当該組成物は表面に塗布すると、抗菌ポリマーのコーティングを残して蒸発する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表面に耐久性のある抗菌活性を与える組成物であって、抗菌ポリマーと基本的にアルコールから成る溶媒とを有し、前記抗菌ポリマーは前記溶媒に易容性であるが水に不溶性であり、前記溶媒は前記抗菌ポリマーを表面に塗布する際の担体として機能し、前記抗菌活性は抗菌金属物質によってもたらされるものではない、組成物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーが第 1 の種類のモノマー部分と第 2 の種類のモノマー部分とを有し、前記種類の少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの第四級アンモニウム基を有するものである。

10

【請求項 3】

請求項 2 記載の組成物において、前記第 1 の種類のモノマー部分はアリルまたはビニル含有モノマー部分であり、前記第 2 の種類のモノマー部分はアリルまたはビニル含有モノマー部分である。

【請求項 4】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーはモノマー部分を有するポリマーであり、共有化学結合により前記ポリマーの分子構造に結合し、少なくとも 1 つの第四級アンモニウム基を含むものである。

【請求項 5】

請求項 4 記載の組成物において、前記モノマー部分はアリルまたはビニル含有モノマー部分である。

20

【請求項 6】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーは逐次重合により合成されるものである。

【請求項 7】

請求項 6 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーはモノマー部分を有するポリウレタンポリマーであり、共有化学結合により前記ポリマーの分子構造に結合し、少なくとも 1 つの第四級アンモニウム基を有するものである。

【請求項 8】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーは 5 ～ 25, 000 の平均重合度を有するものである。

30

【請求項 9】

請求項 1 記載の組成物において、前記溶媒は、エタノール、メタノール、およびイソプロパノールから成る群から選択される 1 若しくはそれ以上のアルコールから基本的に成るものである。

【請求項 10】

請求項 1 記載の組成物において、前記アルコールは前記組成物の 60 ～ 95 重量%を有するものである。

【請求項 11】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーは接触死滅メカニズムにより生じる抗菌活性を有するものである。

40

【請求項 12】

請求項 1 記載の組成物において、前記抗菌ポリマーは、前記抗菌組成物が塗布される表面からの浸出、溶出、または放出を必要としない抗菌活性を有するものである。

【請求項 13】

請求項 1 記載の組成物において、この組成物は、さらに、色素を有するものである。

【請求項 14】

請求項 13 記載の組成物において、前記色素は共有化学結合により前記抗菌ポリマーに結合されており、それによって前記抗菌ポリマーからの前記色素の移動を防ぐものである

50

。

【請求項 15】

請求項 14 記載の組成物において、前記色素はフルオレセインである。

【請求項 16】

請求項 1 記載の組成物において、前記ポリマーは無色である。

【請求項 17】

請求項 1 記載の組成物において、前記ポリマーは無臭である。

【請求項 18】

請求項 1 記載の組成物において、前記組成物は pH 5～9 を有するものである。

【請求項 19】

請求項 1 記載の組成物において、前記組成物は液体、ゲル、泡、およびエアロゾルから成る群から選択される形態である。

10

【請求項 20】

請求項 1 記載の組成物において、この組成物は、さらに、
浸出可能な抗菌剤を有するものである。

【請求項 21】

請求項 20 記載の組成物において、前記抗菌剤は、第四級アンモニウム塩、ビグアニド、およびフェノール化合物から成る群から選択されるものである。

【請求項 22】

請求項 21 記載の組成物において、前記第四級アンモニウム塩は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ジメチルジデシルアンモニウムクロライド、またはその混合物である。

20

【請求項 23】

請求項 21 記載の組成物において、前記ビグアニドはクロルヘキシジンまたはポリ（ヘキサメチレンビグアニド）である。

【請求項 24】

請求項 21 記載の組成物において、前記フェノール化合物はフェノールまたはトリクロサンである。

【請求項 25】

請求項 1 記載の組成物において、この組成物は、さらに、
皮膚軟化剤を有するものである。

30

【請求項 26】

請求項 25 記載の組成物において、前記皮膚軟化剤はプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、またはその混合物である。

【請求項 27】

皮膚に耐久性のある抗菌活性を与える組成物であって、抗菌ポリマーと基本的にアルコールから成る溶媒とを有し、前記抗菌ポリマーは前記溶媒に易容性であるが水に不溶性であり、前記溶媒は前記抗菌ポリマーを皮膚に塗布するための担体として機能する、組成物

。

【請求項 28】

請求項 27 記載の組成物において、この組成物は、さらに、

薬物、抗菌剤、防腐剤、増粘剤、保湿剤、皮膚軟化剤、ビタミン、一時的色素、持続的色素、および紫外線吸収剤から成る群から選択される、少なくとも 1 つの添加物を有するものである。

40

【請求項 29】

表面を消毒する方法であって、
組成物を表面に塗布する工程と、
前記溶媒を蒸発させる工程と、
抗菌ポリマーのコーティングを残留させる工程と

を有し、前記組成物は前記抗菌ポリマーと基本的にアルコールから成る溶媒を有し、前

50

記抗菌ポリマーは前記溶媒に易溶性であるが水に不溶性であり、前記溶媒は前記抗菌ポリマーを表面に塗布するための担体として機能し、前記組成物は抗菌金属物質を含まないものである、方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 2 記載の方法において、前記表面は皮膚である。

【請求項 3 1】

請求項 2 3 記載の方法において、前記組成物の塗布は医療行為の前に行われるものである。

【請求項 3 2】

抗菌組成物であって、ポリウレタンポリマーと基本的にアルコールから成る溶媒とを有し、前記ポリウレタンポリマーは前記溶媒に易溶性であるが水に不溶性であり、前記ポリウレタンポリマーは第四級アンモニウム基を含む少なくとも 1 つの部分の有し、前記部分は共有化学結合によって前記ポリマーの分子構造に結合されており、それによって前記組成物は表面に塗布したときに耐久性のある抗菌活性を与えるものである、組成物。

10

【請求項 3 3】

請求項 3 2 記載の組成物において、前記第四級アンモニウム基を含む部分の約 1 モルは、前記ポリウレタンポリマー 3 5 0 グラムあたりの前記ポリウレタンポリマーの分子構造に結合しているものである。

【請求項 3 4】

請求項 3 2 記載の組成物において、前記色素は共有化学結合により前記ポリウレタンポリマーに結合しており、それによって前記ポリマーからの前記色素の移動を防ぐものである。

20

【請求項 3 5】

請求項 3 4 記載の組成物において、前記色素はフルオレセインである。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は皮膚を含む表面用の殺菌剤に関するものであり、前記表面に塗布後、長期間にわたり持続的な抗菌活性を提供するものである。

【背景技術】

30

【0 0 0 2】

ヒトおよび動物の健康は、細菌、酵母、ウイルス、真菌、カビ、および原虫を含む多くの微生物により有害な影響を受ける可能性がある。ヒトおよび動物が微生物と接触すると、多種多様な疾患、疾病、および病気を引き起こすことが知られている。

【0 0 0 3】

硬表面（例えば、調理具表面および手術室の設備）、食品（例えば、果物および野菜）、および皮膚（例えば手）を石鹼と水で洗うことにより、これらの表面から多くの微生物を取り除くことができることは周知である。石鹼で手を洗うことによる微生物の除去は、主に石鹼の界面活性作用（s u r f a c t a n c y）と洗うという行為の機械的作用が組み合わさったことによるところが大きい。石鹼での洗浄は既に存在するかなり多くの微生物を取り除くのには効果的であるが、その後すでに洗った手に接触する微生物に対する永続的または持続的効果はあるにしても最小限のみであるため、ウイルス、細菌、および他の微生物が広がることを抑制するために、頻繁に手を洗うように推奨されることが多い。この推奨に従うことは 1 個人の健康および衛生には重要であるが、健康および食品産業に従事する個人にとっては特に重要である。

40

【0 0 0 4】

皮膚を含む表面から微生物を除去する抗菌洗浄製品は様々な種類のものが市販されている。個人的な衛生のため、および健康および食品産業に従事する職員に使用されている最も一般的な種類には、石鹼を含有するもの及びアルコールを含有するものがある。

【0 0 0 5】

50

洗剤および石鹼など、水で洗い流せる従来の殺菌製品は、適切な方法で用いた場合に、表面に存在する微生物数を減少させる上で効果的である。例えば、トリクロサンを含む液体石鹼である Dial（登録商標）は、手の洗浄に使用した場合、標準的な医療従事者向け手洗い検査（Health Care Personal Handwash Tests：HCPHWT）で測定し、30秒間の手洗いを1回行った後、皮膚に存在する細菌数を約2.0～2.5桁（99.0～99.7%）減少させることが示されている。つまり、洗浄後の皮膚は、30秒間の手洗い前の洗っていない皮膚よりもわずか0.3%～1.0%の細菌数でしか汚染されていない。適切に使用された場合、石鹼は存在する大部分の細菌を除去することができるが、表面に残る抗菌活性の持続性はわずかであるため、手を洗った直後から他の汚染された表面と接触することで手の再汚染が始まる。さらに、これら従来の水で洗い流せる消毒製品は、相当量の水を使用する洗浄法にて使用されるように開発されているため、それらの使用は相当量の水が利用可能な場所に限られている。

10

【0006】

別の一般的に利用されている種類の殺菌剤は、比較的高濃度のアルコールを含む製品である。アルコールを基本とした殺菌剤は、処置面に存在する微生物のかかなりの部分を直ちに除去または不活性化する。アルコール、一般的にはエタノールを基本とした殺菌剤は、アルコールが体温で皮膚から容易に蒸発するため、殺菌剤としての利点をさらに有する。Purell（登録商標）は有効成分としてアルコールを使用している皮膚殺菌剤の一例である。この場合も、適切に塗布されたアルコールを基本とした殺菌剤は、塗布前の皮膚に存在する細菌の除去または破壊に効果的であるが、処置直後から、他の汚染された表面と接触することで処置を行った皮膚の再汚染が始まる。

20

【0007】

最近の研究により、アルコール含有量が約60%未満のアルコールを基本とした殺菌剤は、望ましい抗菌活性度を提供するには適していない可能性があり、アルコール含有量が95%を超えるものは、水存在下ではタンパク質が容易に変性しないために効果がないことが示されている["Hand Hygiene Revisited: Another Look at Hand Sanitizers and Antibacterial Soap" SAFEFOOD NEWS—Spring 2004—Vol 8 No. 3, Colorado State University Cooperative Extension]。

30

【0008】

アルコールに代わりに、またはアルコールと併用して、他の水溶性有効成分が皮膚殺菌剤として利用されている。Birnbbaumらは、皮膚殺菌剤として使用される水溶性第四級化合物を開示している（米国特許第6,441,045号明細書）。Beerseらは、水で洗い流すのではなく残留することを意図した、98.85%以下の水を含む溶液中に抗菌活性剤、陰イオン界面活性剤、及びプロトン供与体を含む皮膚用抗菌組成物を開示している（米国特許第6,217,887号明細書）。Petersenらは、アルコール含有量が少ない（<30%）、水を基本とした速乾性ゲルタイプ殺菌用組成物を開示している（米国特許第6,627,207号明細書）。Osborneらは、0.65～0.85%のグルコン酸クロルヘキシジン、または薬学的に許容される塩、および50～60%の変性アルコールを含む局所抗菌洗浄組成物を報告している（米国特許第5,776,430号および第5,906,808号明細書）。Krossは、微生物感染の予防をターゲットとし、プロトン酸、金属亜塩素酸塩、およびゲル化剤を含み、水を基本とした粘着力のある殺菌用組成物を開示している（米国特許第5,597,561号明細書）。Smythらは、アルコール、過酸化水素、および皮膚刺激の予防を助ける皮膚軟化剤から成る、速乾性の手の除菌用ローションを開示している（米国特許第5,916,568号明細書）。Sawanらは、担体中にポリマー被膜剤および金属系殺生剤を含む殺菌用組成物を開示しており、この組成物は、表面に塗布した場合、前記表面に水不溶性ポリマー膜を形成し、前記殺生剤は浸出せずに結合して前記表面と複合体を形成して結合するか、或いは分散するものである組成物を開示している（米国特許第6,180,584号

40

50

明細書)。

【0009】

C a u s t o nらは、制汗剤として利用される膜形成ポリマーとして使用するための、ある程度の濃度の第四級アンモニウムを含む水不溶性アルコール可溶性共ポリマーの利用について開示している(米国特許第5, 869, 600号明細書)。

【0010】

他のアプローチでは、シランを基剤とした反応性第四級アンモニウム化合物をシロキサン結合によって特定物質に結合させる方法が利用されている。例えば、A E G I Sの環境製品ラインには、3-(トリメトキシシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライドのポリマーを利用した製品が含まれており、アルコールを基剤とした溶液を用いて塗布される。製品に関する文献によれば、A E M 5700は43%の3-(トリメトキシシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライドのメタノール溶液であり、布地および他の物体表面をコーティングするために利用することができる。この方法では、第四級アンモニウム抗菌化合物と処置される表面との間に永続的な共有結合が形成する。そのため、アルコールを基剤とした溶媒を用いたとしても、塗布された抗菌剤の除去はほぼ不可能である。さらに、反応性トリメチルシリル化合物は毒性があり、皮膚への使用に適していない。

【0011】

S a w a nは、接触した微生物を殺菌する抗菌コーティングまたは層を基質表面に形成するために使用される抗菌物質について開示している(米国特許第6264936号明細書)。前記抗菌コーティングまたは層は「非浸出性」とであると特徴付けられ、殺菌性金属物質が前記基質と結合するように前記基質表面に固定化される複合有機基質である。微生物が前記コーティングまたは層に接触すると、前記殺菌性金属物質が殺菌に十分な量で前記微生物の方に移動する。具体的には、前記金属殺菌剤には銀が使用される。この方法は「非浸出性」コーティングを提供することを目的としているが、前記殺菌性金属物質が前記微生物の方に「移動する」という非浸出性の一般的定義とは反対な単なる事実である。さらに、銀および銀塩は非常に溶解性が低い、抗菌活性のメカニズムは有限の銀イオン溶液の濃度に依存する。実際、S a w a nは後に(カラム3、9行目)上記の記述を「実質的に低い浸出物」と判断している。S a w a nの特許の好ましい実施形態によると、前記有機物質がポリヘキサメチレンピグアニドポリマーを有し、これがN, N-ビスメチレンジグリシジルアニリンなどのエポキシドと架橋し、架橋ネットワークまたは基質を形成する。この架橋段階は前記基質の溶解を防ぐために必要である。S a w a nが記載している物質は、一般的に80~120℃の範囲の硬化段階を必要とし、多くの基質、特にヒトの皮膚には適さない。さらに、好適な有機基質ポリマー(ポリヘキサメチレンピグアニド)は高濃度でヒト細胞に毒性を持つことが知られている(米国特許第6, 369, 289 B1号明細書を参照)。抗菌剤として銀を使用することによってもまた、望ましくない作用を招く。このアプローチの1つの不利な点は、銀に耐性のある特定の細菌が発達することである。(Silver S., "Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds." FEMS Microbiology Reviews, 2003; 27: 341-353)。このアプローチのもう1つの不利な点は、拡散した銀が創傷に入り皮膚にしみを作る可能性がある点である。さらに銀の不利な点は、原料費が高いことである。同様のアプローチが米国特許第6, 180, 584号、第6, 126, 931号、第6, 030632号、第5, 869, 073号、第5, 849, 311号、および第5, 817, 325号明細書において報告されている。

【0012】

個人の衛生向上だけでなく、健康および食品産業両方における潜在的汚染源を減少させるためにも、改善された表面の消毒手段および方法が必要である。現在使用されている非持続性殺菌剤では、健康産業(例えば、医師、看護師、および患者)および食品産業(例

10

20

30

40

50

えば、食品取扱業者、食品調理者、料理人、および給仕人）の職員は石鹼などの殺菌剤を皮膚に1日数回、時には20回若しくはそれ以上塗布する必要がある。このため、健康および食品産業内の個人衛生および衛生を目的とし、表面を効果的に衛生化することができ、その後も処置面と接触する微生物に効くように、表面で活性を持続できる殺菌剤が必要である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

産業上の利用可能性

効果的且つ持続的な表面殺菌剤の必要性は、健康産業のあらゆる側面で見られている。手術、注射、瀉血、およびカテーテル挿入前の皮膚消毒に本発明が有用であることが、本発明の1つの態様である。皮膚が穿通、破損、または裂けた場合、微生物は常に患者の健康および安全性にとって脅威となる。例えば、そのような病原体は手術中に危険となる可能性がある。手術前に切開部位を十分に消毒しないと、皮膚に存在する微生物は手術中または手術後に前記切開部位に近づき、感染を引き起こす。そのような感染を防ぐために、高い抗菌活性と広範な作用範囲を有する殺菌剤を用いて、手術前に前記切開部位を消毒することは重要な意味を持つ。手術は長時間にわたって続く可能性があるため、前記切開部位の最初の消毒が持続し、長時間持続する抗菌活性を提供することも重要である。米国では、食品医薬品局が、手術前の皮膚消毒により、腹部など乾燥した皮膚領域のフローラ数を少なくとも2.5桁、または信頼できる定量法で十分低値（約 $2.5 \times 10^3 \text{ cfu/cm}^2$ 未満）まで減少させることができるように定めている。鼠径部などの湿潤した皮膚において、前記殺菌剤は、初期微生物集団を最低 $3.2 \log(1.5 \times 10^3 \text{ cfu/mL})$ 減少させ、この値を少なくとも4時間維持できなければならない。

【0014】

効果的且つ持続性および耐久性のある表面殺菌剤の必要性は、食品収集（例えば、乳牛乳頭の衛生）、食品加工（例えば、食肉処理場）、食品包装（例えば、魚の缶詰工場）、および食品流通（例えば、レストランおよび食料品店）を含む食品産業のあらゆる側面でも見られている。人が食品を取り扱う責任を有するあらゆる場合に常に有用であり、特に同じ人が食品と金銭を扱う責任を有するために（例えば、調製食料品店のレジ係および給仕係）、適切な衛生が困難なあらゆる場合において有用となる組成物が、本発明の観点である。

【0015】

多くの微生物における抗菌化合物に対する耐性の発達は重大な問題である。メタシリン（methacillin）耐性黄色ブドウ球菌（MSRA）などの微生物による感染が猛威をふるっているとの報告は報道機関にあふれている。そのような耐性は、多くの抗生物質、および金属を基本とした系（銀など）で発生することが知られている。これに対して、第四級アンモニウム化合物は、耐性菌の発達を促進しない。

【課題を解決するための手段】

【0016】

定義

本願明細書で用いられる以下の用語は以下の意味を有する。

【0017】

「病原菌（microbe）」または「微生物（microorganism）」は、細菌、ウイルス、原虫、酵母、真菌、カビ、またはこれらのいずれかによって形成された孢子など、あらゆる微生物または微生物の組み合わせを指す。

【0018】

「抗菌」は、微生物を殺菌、破壊、不活性化、または中和する、または微生物の増殖、生存能力、または伝搬を阻止または抑制することができる化合物、組成物、物品、または物質の殺菌または増殖阻害（microbistatic）特性を指す。

【0019】

「殺菌剤」は、微生物を破壊、中和、またはそれ以外に微生物の増殖または生存に干渉する物質である。

【0020】

「アルコール」は、化学式 $C_n H_{2n+1} OH$ (n は 1 ~ 4) を有する揮発性の液体を意味する。

【0021】

「可溶性」は、物質がアルコールまたは水など、多量の特定の液体に溶解できることを意味する。

【0022】

「易容性」は、問題の溶質が実質的に 100% 可溶性で、室温において、例えば、特定のアルコールなどの特定溶媒中に最高 20 重量% の溶質を含む溶液を形成することができることを意味する。

【0023】

「不溶性」は、物質が、例えば水などの特定溶媒の過剰量（例えば 100 倍を超える）にもあまり溶解しないことを意味する。

【0024】

「揮発性」は、溶媒または液体が室温で完全に蒸発することを意味する。

【0025】

「耐久性」は、水に不溶性で、例えば、汗、液体との偶然接触、または液体で軽く洗う行為により容易に取り除かれないことを意味する。

【0026】

「接触殺菌」は、液体殺菌をもたらす濃度において、接触している液体への浸出、溶出、または放出を必要としない破壊方法を意味する。

【0027】

「抗菌金属物質」は、組成物に抗菌活性を与えることができる形態のコロイド状銀などの金属、または金属塩を意味する。本発明では、抗菌金属物質がない状態で抗菌活性を提供する。

【0028】

本発明では、殺菌し、皮膚を含む様々な表面に長時間抗菌性を提供するのに適したアルコール可溶性、水不溶性の抗菌ポリマーを有する、抗菌用組成物を提供する。

【0029】

本発明では、アルコール含有溶媒中に抗菌ポリマーを有し、この抗菌ポリマーがアルコールに易容性であるが、水に不溶性であり、前記溶媒が前記抗菌ポリマーを表面に塗布する際の担体として機能し、それによって前記表面に前記抗菌ポリマーのコーティングが付着する殺菌用組成物を提供する。

【0030】

前記抗菌ポリマーが前記表面に持続的抗菌活性を与えることは、本発明の利点である。

【0031】

液体殺菌をもたらす濃度において、接触している液体への浸出、溶出、または放出を必要としない、接触殺菌メカニズムに基づいて抗菌活性をもたらすように前記抗菌ポリマーを選択することは、本発明の 1 態様である。さらに、前記抗菌ポリマーは、前記抗菌組成物が塗布された表面から感知できるほどに浸出、溶出、または放出しないことが好ましい。

【0032】

本発明の特定の実施形態において、アルコール含有溶媒は、エタノール、メタノール、およびイソプロパノールから成る群から選択される少なくとも 1 つのアルコールを含むものである。

【0033】

本発明の特定の実施形態において、殺菌液体のアルコール含有量は、60 重量% ~ 95 重量% である。

【0034】

本発明の特定の実施形態において、前記抗菌ポリマーは、基本的に、少なくとも1つのアрилまたはビニル含有モノマー部分を有する分子から実質的に成ることが可能性がある。本発明の一部の実施形態において、前記抗菌ポリマーは基本的に、少なくとも1つの第四級アンモニウム含有モノマー部分を有する分子から成るものである。

【0035】

第四級アンモニウム部分が前記ポリマーに共有結合しているか、または共有化学結合により前記抗菌ポリマーの分子構造に結合し、前記ポリマーの分子構造の一部となり、前記第四級アンモニウム部分が前記ポリマーの主鎖、または前記ポリマーの側鎖に位置することは、本発明の1態様である。「主鎖」および「側鎖」はポリマーの分子構造の説明によく用いられる用語であり、当業者に周知である。

10

【0036】

本発明において使用される一部の抗菌ポリマーは、二官能性アルコールとジイソシアネートとの反応により、モノマー部分に少なくとも1つの第四級アンモニウム基を含むポリウレタンポリマーを形成し、前記モノマー部分が共有化学結合により前記ポリマーの分子構造に結合しているものである、前記反応などの逐次重合により合成することができる。好ましくは、前記ポリウレタンポリマー中の第四級アンモニウム基の数は、ポリウレタンポリマー650グラム当たり少なくとも1モル (6.02×10^{23}) である。より好ましくは、前記ポリウレタンポリマーの第四級アンモニウム基の数が、ポリウレタンポリマー350グラム当たり少なくとも1モル (6.02×10^{23}) である。

20

【0037】

前記抗菌ポリマー分子は、平均重合度5〜25,000、好ましくは50〜10,000、およびより好ましくは100〜5,000を有することができる。

【0038】

本発明の1つの態様において、前記殺菌用組成物は表面に塗布され、この表面は動物の皮膚、ヒトの皮膚、非生物多孔質表面、または非生物無孔質表面とすることができる。

【0039】

例えば、前記殺菌用組成物は医療行為の前に皮膚に塗布することができる。前記「医療行為」には、（これに限定されるものではないが）手術、注射、瀉血、およびカテーテル挿入を含み、さらに皮膚を突破する他の行為を含む。

30

【0040】

本発明の別の態様によると、感染患者間または患者の感染部位間の細菌の伝搬を最小限に留めるため、前記殺菌用組成物を医療従事者の手に塗布することができる。

【0041】

本発明の利点は、抗菌ポリマーコーティングに関する多くの実施形態において、皮膚に目に見えるしみを作らず、無色であることである。

【0042】

本発明の別の態様によると、色素を含み、前記コーティングを可視化することができる殺菌用組成物を提供する。一部の実施形態において、前記色素は前記抗菌ポリマーに結合することにより、前記コーティングからの前記色素の移動を抑制する

40

本発明の利点は、溶媒が蒸発した後の前記コーティングが無臭であることである。

【0043】

多くの実施形態における前記殺菌用組成物は、約5〜約9、好ましくは6.5〜8.0のpHを有する。

【0044】

様々な実施形態における前記殺菌用組成物は、液体、ゲル、泡、およびエアロゾルから成る群から選択される形態で皮膚に塗布することができる。

【0045】

選択的に、前記殺菌用組成物は、さらに、薬物、抗菌剤、防腐剤、増粘剤、保湿剤、皮膚軟化剤、ビタミン、一時的色素、持続的色素、および紫外線吸収剤から成る群から選択

50

される、少なくとも1つの添加物を含む。そのような添加物が抗菌性の場合にはアルコールが考えられ、アルコールは持続的な活性を持つ抗菌ポリマーの溶媒としても機能する。前記抗菌性または防腐性添加物は、第四級アンモニウム塩、ビグアニド、またはフェノール化合物とすることもできる。特定の実施形態において、前記追加抗菌剤または防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ジメチルジデシルアンモニウムクロライド、またはその混合物などの第四級アンモニウム塩である。別の実施形態において、前記追加抗菌剤または防腐剤は、クロルヘキシジンまたはポリ（ヘキサメチレンビグアニド）などのビグアニドである。別の実施形態において、前記追加抗菌剤または防腐剤は、フェノールまたはトリクロサンなどのフェノール化合物である。一部の実施形態において、前記皮膚軟化剤は、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、またはその混合物である。別の実施形態において、前記薬物は抗生物質、抗炎症薬、鎮痛薬、または麻酔薬である。

10

【0046】

一部の実施形態によると、前記抗菌ポリマーは、1種類のモノマーを少なくとも1つの他の種類の異なるモノマーと混合し、更にこれらのモノマーを共重合させることによりを製造され、前記モノマーの少なくとも1つは第四級アンモニウム部分を少なくとも1つ有しており、アルコールに易溶性で水に不溶性のコポリマーが得られる。

【0047】

一部の実施形態によると、前記抗菌ポリマーは、モノマーを重合させることにより製造され、前記モノマーは第四級アンモニウム部分を少なくとも1つ有し、アルコールに易溶性で水に不溶性の共ポリマーが得られる。

20

【0048】

本発明の別の選択的態様によると、色素（例えばフルオレセイン）および抗菌剤（例えば第四級アンモニウム）ユニットの単位を含むポリマーであって、これら両方の単位はいずれも前記ポリマー分子構造に共有結合するか、共有化学結合により前記ポリマー分子構造に結合したポリマーが提供され、この両方の単位は従ってポリマー分子構造の一部となり、前記ポリマーの主鎖、または前記ポリマーの側鎖のいずれかに位置する。

【0049】

基本的にアルコールから成る溶媒に易容性であるが、水に不溶性のポリウレタンポリマーであって、共有化学結合により前記ポリマーの分子構造に結合した少なくとも1つの第四級アンモニウム部分を含み、表面に塗布された場合に耐久性の抗菌活性を提供することができる前記ポリウレタンポリマーを提供することは、本発明の1態様である。

30

【0050】

前記抗菌ポリマーとそれが塗布される物質の間に共有化学結合が形成されないことは、本発明の1態様である。さらに、前記抗菌ポリマーは、それが塗布された物質から、アルコールまたは相当量のアルコール含有量を有する溶媒を用いることにより、取り除くことができる。

【0051】

金属または金属塩が抗菌物質として使用されないことは、本発明の1態様である。

【0052】

表面に塗布後、前記抗菌ポリマーに不溶性を与えるために、硬化工程を必要としないことは、本発明の1態様である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

本発明の1つの典型的実施形態によると、1種類のモノマー部分から構成されたポリマー分子を有する抗菌ポリマーを用い、或いは、前記ポリマー分子は2種類以上のモノマー部分から構成されていても良い。本発明の典型的な実施形態によると、第四級アンモニウム部分が前記ポリマー分子に抗菌活性を与える。望ましくは、そのような第四級アンモニウム含有モノマー部分は、前記ポリマー分子の少なくとも2重量%、より好ましくは前記ポリマー分子の少なくとも10重量%、最も好ましくは前記ポリマー分子の少なくとも2

50

5重量%に相当する。好ましくは、前記抗菌ポリマーの第四級アンモニウム部分の数は、ポリマー650グラム当たり少なくとも1モル (6.02×10^{23}) である。より好ましくは、前記抗菌ポリマーの第四級アンモニウム部分の数が、ポリマー350グラム当たり少なくとも1モル (6.02×10^{23}) である。

【0054】

前記抗菌ポリマーは、水に不溶性であり、更に少なくとも75重量%アルコール水溶液に易容性となるように製剤化される。より好ましくは、水に不溶性であり、更に少なくとも50重量%アルコール溶液に易容性となるように製剤化され、最も好ましくは、水に不溶性で少なくとも25重量%アルコール溶液に易容性となるように製剤化される。前記抗菌ポリマーを皮膚を含む表面に塗布し、アルコール含有溶媒に溶解できることは、本発明の1態様である。

10

【0055】

異なる溶媒におけるポリマーの比溶解度は明らかではない。本発明は、アルコールに可溶性であるが、水に不溶性のポリマーに関する。この特定の性質の組み合わせは、多数の異なる種類の既知天然型および合成ポリマーの中でも、比較的少数のみに示される。ポリマーは水溶性および水不溶性の2群に分類することができる。一部の水不溶性ポリマーは、様々な有機溶媒に可溶性の可能性がある。溶解性は、特定のポリマーと溶媒の組み合わせの性質に依存し、前記ポリマーと溶媒の化学構造が似ている場合に可溶性の組み合わせとなる。前記溶媒の極性は、おそらく最も重要な検討材料である。いくつかの一般的溶媒の極性は、最も極性の高いものから最も極性の低いものの順で、水、エタノール、エーテル、トルエン、およびヘキサンである。多くの水溶性ポリマーはアルコールにも可溶性である。前記アルコールにおいて、極性はメタノール、エタノール、およびイソプロパノールの順に低下し、メタノールの極性が最も水に近い。そのため、多くの水溶性ポリマーはエタノールまたはイソプロパノールよりもメタノールに溶けやすい。エタノールおよびイソプロパノールは、本発明を実行する上で好ましい溶媒である。イソプロパノールは、ほとんどのポリマーにとってあまり良い溶媒ではない。水に高溶解性のポリエチレンオキシドでさえ、イソプロパノールには不溶性であり、多くの他の水溶性ポリマー、つまりポリDADMAC、アルギン酸塩、ポリアクリレートなど、またポリ(ビニルアルコール)でさえイソプロパノールには不溶性である。天然型および合成ポリマーの大部分がイソプロパノールに溶けない。さらに、前記ポリマーが水に不溶性であることも要求されるため、本発明を実行するために有用なポリマーの選択がさらに重要な意味を持つ。

20

30

【0056】

前記アルコール含有溶媒は担体としてだけでなく、速効性の殺菌剤としても機能し、二重の目的を果たすことができる。前記アルコール含有溶媒が蒸発した後は、前記抗菌ポリマーのコーティングが皮膚または他の基質表面に残る。このコーティングは耐久性であり、水に不溶性のため、例えば汗、液体との偶然接触、または液体で軽く洗う行為により容易に取り除かれない。

【0057】

エタノール、メタノール、イソプロパノール、およびその混合物を含む（これに限定されるものではないが）アルコールを溶媒および担体として使用することは、本発明の1態様である。前記アルコール溶媒が変性アルコールであること、具体的には、5%イソプロパノール変性剤を有するエタノールとして（つまり、95%エタノール/5%イソプロパノール）、米国国税庁の酒税およびたばこ税課 (Alcohol and Tobacco Tax Division) が定める市販の非飲料グレードの変性アルコールの Denatured Alcohol SDA 3-C であることは、本発明の典型的実施形態の1態様である。

40

【0058】

前記抗菌ポリマーはアセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エーテル、エステル、ベンゼン、トルエン、炭酸塩、炭化水素、または塩化炭化水素などの他の有機溶媒中に溶解可能であり、前記抗菌ポリマーをこれらのいずれかの溶媒に溶

50

解した溶液を用いて前記抗菌組成物を調製することができるが、これらの溶媒は、必ずしもアルコールによって提供されるような、速効性の殺菌という利点を提供しない場合がある。

【0059】

前記抗菌性が前記ポリマー構造に永続的に固定されることは、本発明の特徴である。これは、例えば前記ポリマーの分子構造に直接抗菌性を持った化学官能基を組み込むことで達成することができる。これにより、抗菌作用の耐久性および持続性を提供するだけでなく、可溶性抗菌成分、例えば低分子量の成分が前記抗菌コーティングから浸出し、前記基質に入るか、抗菌活性を有することが望ましくない部位に移動することも防ぐ。例えば、皮膚に塗布した場合、前記組成物は持続的抗菌活性を提供するが、抗菌活性が前記ポリマーから移動し、前記アルコールを基本とした担体溶媒が蒸発後に前記皮膚表面に浸透するか、望ましくない作用を有する可能性がある細胞に入ることはない。

10

【0060】

本発明の利点は、細菌兵器物質に接触する危険性がある人（例えば、軍人および郵便作業員）の皮膚を処理することにより、或いはこれらの人が触れる装置および物質の表面を処理することにより、これらの人を保護するのに当該組成物が有用と考えられることである。

【0061】

本発明の1態様によると、本発明の組成物は動物の皮膚（例えば、乳牛乳頭の衛生、手術、および獣医学的処置）に使用される。

20

【0062】

前記活性抗菌物質として第四級アンモニウム化合物を利用することは本発明の利点であり、第四級アンモニウム化合物はMRSAまたはVREなどの耐性菌の発生を促進しない。そのような菌に対する本発明の物質の効果を証明するため、以下の実施例が提供される。

【0063】

本発明の殺菌用組成物は、さらに他の不活性または活性成分を含む場合がある。例えば、前記生成物の粘性を高めるため、またはのゲル状形態を提供するために、増粘剤を含むものであっても良い。保湿剤、ビタミン、紫外線吸収剤、薬物、抗菌剤、または他の不活性または活性薬物などの添加物を加えることも可能である。そのような添加物は、一時的に作用することでその目的を果たすことができ、またそれ以外の場合は、前記ポリマーコーティングに取り込まれることにより、液体によって容易に取り除かれずに安定化するため、水不溶性である必要はない。さらに、前記ポリマーコーティングがあることの視覚的指標とするため、持続的または一時的色素を前記組成物に追加するか、或いはその代わりに前記表面に塗布後に前記ポリマーコーティングに塗布することが可能である。

30

【0064】

本発明の組成物は非浸出抗菌性を有するポリマーフィルムまたはコーティングを提供するが、状況により、さらなる効果を提供するため、前記組成物に追加抗菌剤または防腐剤を入れることが望ましい場合もある。この追加物質は前記ポリマーに共有結合しないため、浸出する可能性がある。これにより、すでに述べた抗菌ポリマーの非浸出性を変化させることはない。前記追加抗菌剤が前記組成物から完全に浸出した場合も、前記抗菌ポリマーはまだ非浸出性抗菌活性を提供する。さらに、前記抗菌ポリマー基質は追加物質の浸出速度を遅くするように作用する可能性があるため、前記追加物質の効果を延長する。有用な抗菌または防腐添加物の例には、第四級アンモニウム塩、ビグアニド、およびフェノール化合物が含まれる。特定の実施形態によると、前記追加抗菌剤または防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ジメチルジデシルアンモニウムクロライド、またはその混合物などの第四級アンモニウム塩である。

40

【0065】

別の実施形態において、前記追加抗菌剤または防腐剤は、クロルヘキシジンまたはポリ（ヘキサメチレンビグアニド）などのビグアニドである。別の実施形態において、前記追

50

加抗菌剤または防腐剤は、フェノールまたはトリクロサンなどのフェノール化合物である。

【0066】

本発明の1態様において、当該組成物は、長時間の抗菌作用を達成するために、液体、ゲル、泡、またはエアロゾルスプレーとして製剤化し、ヒトまたは他の動物の皮膚を含む表面に塗布する。

【0067】

以下の実施例において、アルコール可溶性、水不溶性の抗菌ポリマー分子の合成と応用について示している。これらのポリマー分子を、2種類のモノマー、つまり第1のモノマー（A）と第2のモノマー（B）の混合物で、少なくとも1種類が第四級アンモニウム基を含むモノマーのフリーラジカルビニル重合によって合成できることは、本発明1態様である。前記第1のモノマー（A）、およびモノマーAのホモポリマーは水溶性であるが、第2のモノマー（B）は水不溶性である。モノマーAおよびBに対して相互に効果のある溶媒（アルコールなど）を用い、前記2種類のモノマーの共重合に適した均質な溶液を調製することができる。A+Bの共ポリマーはアルコールに可溶性である。これは、当該組成物を製剤化するために考えられる事例的方法の1つにすぎず、当業者であれば、アルコール可溶性、水不溶性の抗菌ポリマー分子を調製するために利用できる方法は他にも多数あることが理解される。3若しくはそれ以上のモノマーの混合物もまた、適切な抗菌ポリマーの調製に利用可能である。

【0068】

前記ポリマー分子を、二官能性アルコールとジイソシアネートを反応させ、ポリウレタンポリマーを形成させるなどの逐次重合により合成できることは、本発明の1態様である。ポリアミド（ナイロン）、ポリエステル、およびポリウレアを含む（これに限定されるものではないが）他のタイプの逐次ポリマーを利用することも、本発明の1態様である。反応性官能基を有する抗菌化合物を利用することにより、前記抗菌部分を前記ポリマーに取り込むことができる。例えば、Akzo Nobelは、Ethoquadの商標名で販売される一連の化合物を提供している。例えばEthoquad C/12-75DKがあり、これは、2つの反応性ヒドロキシエチル置換基を持つメチル/C12第四級アンモニウム化合物であり、トリレン-2，4-ジイソシアネート（TDI）などのジイソシアネートと反応させ、前記ポリマーの主鎖構造に第四級アンモニウム部分を含む抗菌ポリウレタンポリマーを形成することができる。

【0069】

本発明の1実施形態によると、当該組成物に非浸出性の可視マーカを提供するために、色素分子を前記抗菌ポリマー構造に組み込むか、または共有結合させることができる。例えば、前記フルオレセイン色素分子には2つの水酸基を含み、これがジイソシアネートと反応してポリウレタン構造の一部を形成することができる。フルオレセインとEthoquad C/12-75DKの混合物をTDIと反応させると、得られたポリマーには、前記ポリマー主鎖構造中に色素（フルオレセイン）と抗菌剤（第四級アンモニウム）の両方が含まれる。

【0070】

前記抗菌部分は、前記ポリマー形成後にそのポリマーに組み込むこともできる。これは、例えばEthoquadとポリアクリレートとの反応など、エステル交換または他の置換反応により達成される。

【0071】

合成された前記ポリマー分子は、（1分子当たりのモノマー部分が）5～25，000の平均重合度を有するが、より好ましくは50～10，000、および最も好ましくは100～5000の平均重合度を有する。前記ポリマー生成の使用に適したビニルモノマーには（これに限定されるものではないが）、アリル含有モノマー、ビニル含有モノマー、スチレン誘導体、アリルアミン、アンモニウム塩、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、ジメチルアミノエチルメタクリレート（四級塩化メチル

）、ジメチルアミノエチルメタクリラート（四級塩化ベンジル）、ジメチルアミノエチルアクリラート（四級塩化メチル）、ジメチルアミノエチルアクリラート（四級塩化ベンジル）、および他の $\text{CH}_2 = \text{CR} - (\text{C} = \text{O}) - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{N}^+ \text{R}' \text{R}'' \text{R}''' / \text{Y}^-$ 構造（式中、Rは水素またはメチルであり、nは2または3に相当し、XはO、S、またはNHのいずれかであり、R'、R''、およびR'''は独立的にH、C1～C16アルキル、アリール、アリールアミン、アルカリル、およびアラルキルから成る群から選択され、Y⁻は第四級窒素の正荷電に対する陰イオン性対イオンである構造、ジアリルジメチルアンモニウム塩、ビニルピリジンおよびその塩、およびビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩）を有する化合物を含む。

【0072】

10

前記ポリマー生成の使用に適したフリーラジカル開始剤には（これに限定されるものではないが）、AIBNおよび関連化合物などのアゾ化合物、およびベンゾイルペルオキシド、ジクミルペルオキシド、t-ブチルヒドロペルオキシド、過硫酸ナトリウム、過酸化水素、過酸化ナトリウム、および他のフリーラジカル重合開始剤として一般的に使用されるペルオキシドおよびヒドロペルオキシドなどのペルオキシドを含む。光開始重合も利用でき、この場合は光曝露により重合を開始する、適切な光開始剤（例えば、ベンゾフェノン誘導体）が使用される。放射線重合も利用でき、この場合は電離放射線（例えば、ガンマ線）曝露により重合が開始される。

【0073】

20

本明細書において記載した抗菌ポリマーおよび組成物の抗菌効果を測定するため、様々な検査法が利用可能である。このうち「担体持続性検査（Carrier Persistence Test）」、つまりCPTについて以下に説明する。本発明の組成物および物質は、前記CPTで検査すると素晴らしい結果を示すことが分かった。細菌群の減少は6 logを超えて（生菌減少率99.9999%）。本発明で報告する物質は、前記CPT法により検査すると、細菌を3 log減少させることができる。好ましくは、本発明で報告する物質は、前記CPT法により検査すると、細菌を4 log減少させることができる。より好ましくは、本発明で報告する物質は、前記CPT法により検査すると、細菌を5 log減少させることができる。まださらに好ましくは、本発明で報告する物質は、前記CPT法により検査すると、細菌を6 log減少させることができる。前記CPTは、前記抗菌物質を抗菌剤で処理していない対照物質と比較する、比較検査であることは理解されるものとする。特定のCPT検査で得られる最大理論対数減少は、未処理の対照における細菌群の増殖によって制限される。そのため、実際の対数減少が特定の数値未満の場合でも、事実上、100%の生菌除去率が得られる可能性がある。

30

【0074】

実施例

以下の実施例は、本発明を図示し、当業者に対象物の作成法および使用法を教示するために提供される。本発明の範囲を制限するものとして判断されないものとする。

【0075】

実施例A1：（2-（メタクリロイルオキシ）エチル）トリメチルアンモニウムクロライドとブチルメタクリラートの共重合

40

第四級ビニルモノマー（2-（メタクリロイルオキシ）エチル）トリメチルアンモニウムクロライドの75%水溶液（Aldrich Chemical Co.）2.5グラム、ブチルメタクリラート（Aldrich Chemical Co.）7.5グラム、およびAIBN（2,2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）（Aldrich Chemical Co.）0.1グラムをエタノール10グラムに溶解し、溶液を作成した。前記溶液に60秒間アルゴンガスを噴霧し、溶存酸素を放出させ、アルゴン雰囲気下ガラスバイアルに密閉した。前記バイアルを24時間70℃の乾燥機に入れた。次に、共ポリマー含有溶液をエタノールに希釈した（1：25）。

【0076】

実施例A2：前記組成物の皮膚への塗布

50

実施例 A 1 で作成した前記溶液約 1 mL をヒトボランティアの手の甲の皮膚に塗布し、乾くまで手袋をはめた指で伸ばし、すり込んだ。乾いた後、粘性または粘着性のない目立たない膜が残り、事実上、前記ボランティアには感知できなかった。プロモチモールブルー (BTB) 指示染料は四級アンモニウム化合物に強く結合することが知られている。前記ポリマーコーティングがあることを確認するため、前記ポリマー含有溶液が塗布された手の部分を、pH 10 に調製した BTB 指示染料の 0.5% 水溶液で洗い流した。前記手をぬるめの流水で 30 秒間、軽く指先で洗い流し、過剰な BTB 指示染料溶液を取り除いた。前記共ポリマーで処理した皮膚の部分は青／緑色を示したが、周辺の皮膚は青／緑色を示さず、ポリマーが塗布されていることを示していた。除菌用ローションで激しく磨いた場合にのみ、前記 BTB 指示染料検査で前記ポリマーコーティングがあることが示されない程度まで前記コーティングが取り除かれた。

10

【0077】

実施例 A 3 : (ビニルベンジル) トリメチルアンモニウムクロライドとブチルメタクリレート (H-1) の共重合

第四級ビニルモノマー (ビニルベンジル) トリメチルアンモニウムクロライド (Aldrich Chemical Co.) 2.5 グラム、ブチルメタクリレート (Aldrich Chemical Co.) 7.5 グラム、および AIBN (2,2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (Aldrich Chemical Co.) 0.1 グラムをエタノール 20 グラムに溶解し、溶液を作成した。前記溶液に 60 秒間アルゴンガスを噴霧し、溶存酸素を放出させ、アルゴン雰囲気下ガラスバイアルに密閉した。前記バイアルを 24 時間 70 °C の乾燥機に入れた。次に、共ポリマー含有溶液をエタノールに希釈した (1:2)。前記組成物は「H-1」と命名し、この後の実施例ではそのように称する。

20

【0078】

実施例 A 4 : 前記組成物のポリプロピレンへの塗布

実施例 A 3 で生成した溶液を用いて前記溶液を充填し、一晚充填したまま放置することにより、数本の 15 mL ポリプロピレン遠心分離管の内面をコーティングした。次に前記溶液を破棄し、50 °C に設定した低温乾燥器でアルコールを完全に蒸発させた。前記遠心分離管内面にポリマーコーティングがあることを確認するため、BTB 指示染料の 0.5% 水溶液約 5 mL を前記遠心分離管の 1 本に添加した後、前記遠心分離管を振って内面全体をコーティングした。前記遠心分離管を蒸留水で数回洗い流した後、前記遠心分離管の内面は濃い青色のままであったため、前記遠心分離管の内面は水不溶性のポリマーでコーティングされたことを示していた。

30

【0079】

実施例 A 5 : ポリマー組成物の抗菌活性

一晚培養した黄色ブドウ球菌の 10^{-4} 希釈液 2 mL (約 1×10^8 CFU/mL) を、実施例 A 4 で処理したポリプロピレン遠心分離管 1 本 (サンプル) および未処理のポリプロピレン遠心分離管 1 本 (対照) に添加した。37 °C で一晚インキュベーションしている間、前記遠心分離管をゆっくりと揺らし、細菌培養液と前記遠心分離管の内面が接触するようにした。翌日、各遠心分離管から取り出した前記細菌培養液の段階希釈液を、細菌培養プレートに画線した。非処理対照管から取り出した培養液は 2.5×10^4 CFU となったが、処理サンプル管から取り出した培養液で画線したプレートにはコロニーが全く観察されなかった。計数されたコロニー数の差から、細菌群が少なくとも $4.4 \log$ 減少したと言い換えられる。

40

【0080】

実施例 A 6 : アルコールに可溶性であるが、水に不溶性の四級アンモニウムポリウレタン (H3-C) の合成

Ethoquad C/12-75DK (Akzo Nobel) 50 グラムを丸底フラスコに入れ、これをロータリーエバポレーターに取り付け、蒸発乾固させた。残渣 (約 37.5 グラム) をテトラヒドロフラン (THF) 70 mL に再溶解し、約 50 °C で攪拌

50

した。トリレン-2, 4-ジイソシアネート (TDI) 40 グラムを追加し、約 50 °C に維持した水浴に浸しながら、溶液を 1 時間混合した。前記溶液の粘性はこの間増加し、前記溶液を室温に冷却したときは透明なままであった。前記溶液を一晩室温で保管し、粘性がやや増加するのが観察された。ジプロピレングリコール 9 グラムを追加し、前記溶液を 4 時間 50 °C で混合した。次に、混合物をロータリーエバポレーターにかけ、約 50 °C の減圧脱気 (stripping) により揮発性溶媒 (主に THF) をすべて取り除いた。次に、前記混合物をイソプロパノール 100 mL に溶解し、前記減圧脱気を繰り返した。次に、前記混合物をもう一度イソプロパノール 100 mL に溶解し、前記減圧脱気を再度繰り返した。次に前記混合物をイソプロパノール 100 mL に再溶解すると、透明な粘性帯黄色溶液が得られ、固体ポリマー含有量は約 56 重量%であった。その後、ポリマー溶液を固体 1% ~ 10% の範囲の様々な濃度に希釈し、これらの溶液を用い、ガラススライドおよびポリプロピレン試験管など様々な物体をコーティングした。前記コーティングは乾燥すると透明からわずかに不透明で、非粘着性であり、前記基質に付着した。さらに、前記コーティングは水または食塩水で洗い流しても剥がれなかった。生成物のポリマーは、直鎖状のポリウレタンを有し、前記ポリマーの主鎖構造に四級アンモニウム単位があると考えられている。この実施例の生成物は「H3-C」とコード化され、以下の実施例の一部に抗菌コーティングとして用いている。

【0081】

実施例 A7: アルコールに可溶性であるが、水に不溶性である共有結合したフルオレセイン部分を含む第四級アンモニウムポリウレタン (H3-F) の合成

フルオレセイン色素 (天然分子) 50 ミリグラムを THF 3 mL に溶解し、次にトリレン-2, 4-ジイソシアネート (TDI) 8 グラムと混合した。この溶液を約 50 °C で 1 時間混合した後、室温で一晩保管してから、事前に減圧脱気によりイソプロパノール溶媒を除去し、約 50 °C で攪拌しながらテトラヒドロフラン (THF) 14 グラムに再溶解しておいた Ethoquad C/12-75DK (Akzo Nobel) 10 グラムと混合した。この混合物を数時間約 50 °C で混合した後、減圧脱気した。前記混合物をイソプロパノールに再溶解した後、減圧脱気した。前記溶解/脱気をもう 1 回繰り返し、生成物を約 50 mL のイソプロパノールに溶解した。溶液は 17.4 重量%の固体含有量を有することが分かった。この反応の生成物は、ポリマー主鎖構造に四級アンモニウム部分を含み、フルオレセインで標識された直鎖状ポリウレタンであると予想される。さらに、前記ポリマーは前記ポリマー主鎖構造にフルオレセイン部分を含むと予想される。前記フルオレセイン部分は、前記ポリマーの有無、分散、持続性、および移動を測定するために有用な診断ツールを提供する。前述の実施例で説明した通り、様々な基質にコーティングを用意し、前記コーティングは上述のものと同様の性質を有していた。コーティングしたガラス製顕微鏡用スライドを脱イオン水 15 mL またはリン酸緩衝食塩水 15 mL を含む 50 mL の培養管に入れ、37 °C で数時間振盪培養器に入れた。次に、495 nm の可視分光法 (Spectronic 20) により溶液を分析した。フルオレセインの浸出は検出できず、色素が前記ポリマー構造に完全に取り込まれたことを示していた。

【0082】

実施例 A8: 抗菌コーティング組成物の調製

上述の第四級ポリウレタン (H3-C) およびグリセロールを適量ずつイソプロパノールに希釈し、H3-C 10 重量% およびグリセロール 5 重量% を含む組成物を得た。溶液は透明なままで、コーティングをガラススライドに調製した場合も、前記ポリマーの膜形成性および付着性に悪影響はなかった。

【0083】

実施例 A9: 皮膚軟化剤を含む抗菌コーティング組成物の調製 (SS-1C)

最終組成物が H3-C 10 重量%、プロピレングリコール 5 重量%、ジプロピレングリコール 5%、残りはイソプロパノール (80 重量%) となるように、上述の四級ポリウレタン (H3-C) およびグリセロールを適量ずつイソプロパノールに希釈した。溶液は透明なままで、コーティングをガラススライドまたはブタ皮膚に調製した場合も、前記ポ

リマーの膜形成性および付着性、また抗菌効果に悪影響はなかった。プロピレングリコールおよびジプロピレングリコールは皮膚軟化作用を有することが知られ、ローションおよび化粧品などの局所皮膚製品に広く使用されている。

【0084】

実施例 A 10：皮膚軟化剤を含む抗菌コーティング組成物の調製

SS-1C：イソプロパノール 1：1、および SS-1C：イソプロパノール 1：3 の比で、実施例 A 9（SS-1C）の製剤をイソプロパノールで希釈した。

【0085】

実施例 A 11：皮膚軟化剤および紫外線吸収剤を含む抗菌コーティング組成物の調製

紫外線吸収から皮膚を保護し、日焼けを防ぐため、実施例 A 9 の製剤（SS-1C）を紫外線吸収または紫外線遮断日焼け防止成分を含むように修正した。前記紫外線吸収または紫外線遮断添加物は、パラアミノ安息香酸（PABA）、PABA エステル、桂皮酸塩、ベンゾフェン、サリチル酸塩、オクトクリレン、ジベンゾイルメタン、アボベンゾン、オキシベンゾン、酸化亜鉛、および二酸化チタンを含むリストから選択される。

【0086】

実施例 A 12：皮膚軟化剤およびビタミン E を含む抗菌コーティング組成物の調製

実施例 A 9 の製剤（SS-1C）をビタミン E 1% を含むように修正した。ビタミン E は水にほとんど溶けないが、アルコールには溶けやすい。

【0087】

実施例 A 13：抗菌添加物を含む抗菌コーティング組成物の調製（SS1C-BAC3）

抗菌コーティング組成物（SS1C-BAC3）は、塩化ベンザルコニウム 1.1 グラムと実施例 A 9（SS-1C）の製剤 35.5 グラムを混合して調製する。前記塩化ベンザルコニウムは完全に溶解し、溶液は無色透明であった。この組成物の抗菌効果は、以下に説明する通り、ASTM 検査法番号 E1874-97（「Cup Scrub 法による抗菌洗剤評価のための標準的検査法（Standard Test Method for Evaluation of Antibacterial Washes by Cup Scrub Technique）」）の修正版を利用して検査した。生存中のヒトボランティアではなく、食肉処理場から収集したブタ皮膚を用いるなどの変更が含まれていた。前記 SS1C-BAC3 物質に加え、イソプロパノール中 5% プロピレングリコールおよび 5% ジプロピレングリコールから成るプラセボも製剤化した。結果は以下に示されている。

【0088】

ブタ皮膚に対する修正 Cup Scrub 法の概要と結果

1. ブタ皮膚サンプルの調製と滅菌

1.1 検査製剤 3 サンプル（SS1C-BAC3）、プラセボ 3 サンプル、およびネガティブコントロール 3 サンプルの合計 9 サンプルをこの方法に用いた。前記サンプルは 1 枚のブタ皮膚にペトリ皿の底をなぞり、円形に切り取ることで切り取り、前記サンプルが前記ペトリ皿の底を完全に覆う適当なサイズとした。前記皮膚 1 枚から 9 サンプルずつを切り取り、それぞれのペトリ皿の底に置き、角質層側を上にした。

【0089】

1.2 前記サンプル皮膚をペトリ皿に入れたら、70% アルコールに十分浸したタオルで拭き取り、BSC（生物学的安全キャビネット）内の紫外光の下に置き、約 10 分間乾燥させた。ペトリ皿のふたも前記サンプルと一緒に紫外光の下に置いた（上向き）。

【0090】

2. 検査製剤およびプラセボの塗布

2.1 紫外光の下で乾燥した後、前記 BSC を蛍光に切り替えて送風機を入れ、各皮膚の上にインクマーカーで 1 x 1 の正方形を書いた。これを塗布位置として用いた。前記ふたは上にしたまま、数分間、前記紫外光を再び入れ、前記皮膚にマークしている間に汚染が生じないようにした。

10

20

30

40

50

【0091】

2. 2 前記BSCを蛍光に戻して送風機を入れ、前記ふたを前記サンプルを含むペトリ皿の上に戻した。

【0092】

2. 3 一度に1サンプルずつ、前記ペトリ皿から前記ふたを持ち上げ、最初の3サンプルに0.5mLずつ検査製剤を（指定した正方形の中に）塗布した。1回の塗布ごとに滅菌ピペットの先端を交換した。

【0093】

2. 4 工程2.2をプラセボで3回繰り返し、残りの3サンプルの皮膚はネガティブコントロールとして残した。

【0094】

3. Cup Scrub法の成績

3. 1 前記生成物とプラセボを塗布したら、9サンプルそれぞれにカバーをしてBSCに残し、検査の時点で1サンプルを取り出した。

【0095】

3. 2 カップ（直径約1.5cm、高さ1.5cm）を前記サンプルの塗布位置の中心に置き、強く押してカップと皮膚を密着させた。最初に95%アルコールで前記カップを消毒し、火力乾燥させておいた。カップと皮膚を密着させたままにするため、1人が前記カップに一定の圧力をかけ、もう1人が前記カップに0.25mLの種菌を分注した。分注したら、前記種菌を5分間曝露させた。

【0096】

3. 3 5分後、95%アルコールで消毒し、火力乾燥したガラス棒を用い、前記カップ内で30秒間前記皮膚をこすった。30秒後、滅菌ピペットで0.5mLの中和剤に液体を回収した。

【0097】

3. 4 前記液体を回収後、中和剤0.25mLを同じ試験位置に分注して2回目の回収を行い、新しい火力乾燥したガラス棒でさらに30秒間こすった。1回目にくすり取った同じ溶液に液体を回収した。

【0098】

3. 5 残り8サンプルについても、工程3.2～3.4を繰り返した。

【0099】

4. データ回収

こすり取った液体の標準的な段階希釈液を作成することで結果を定量化し、spread plate法により播種した。プレートを一晚インキュベートし、前記ネガティブコントロールと前記プラセボの両方について対数減少を計算した。

【0100】

5. 結果

生成物と大腸菌の比較検査では、2回連続で結果は完全に殺菌されたことを示し、この場合、平均4.5logの減少に相当した。

前記プラセボは検査菌に作用を示さなかった。

薄膜効果検査（Thin Film Efficacy Test：TFET）：

概要：前記薄膜効果検査（TFET）は、[Bhende, S; Rothenburger, S; Spangler, D. J; In Vitro Assessment of Microbial Barrier Properties of Dermabond Topical Skin Adhesive. Surgical Infections 3 (3), pp 251-257 (2002)]に基づき、抗菌溶液の静菌活性を決定するために開発された。TFETの手順は、抗菌溶液を適当な増殖培地プレートに塗布する工程と、前記溶液を完全に乾燥させる工程から成る。前記プレートに望みの菌約 1×10^{-6} CFU/mlを播種した後、種菌が完全に吸収されてから一晚インキュベートした。その後、塗布部分の静菌活性を確認した。

10

20

30

40

50

プレート：このアッセイに用いた培養プレートは、それぞれの菌に適した選択的培養プレートである。1種類の菌につき60プレートを正在している。

M S A：M S A（マンニツ食塩寒天培地）は、黄色ブドウ球菌とM R S Aの選択的培地である。

E M B：エオシン・メチレンブルー寒天は、大腸菌の選択的培地である。

E A：エンテロコッカス寒天培地はV R Eの選択的培地である。

コーティング：前記抗菌溶液100μlを各プレートに塗布し、播種前に生物学的安全キャビネット内で最低1時間風乾させた。

播種：他に明記されていない限り、前記検査菌を適切な増殖培地で増殖させ、一晚インキュベートした。前記種菌は、力価10⁶CFU/mlになるように作成した。次にコーティングしたプレートに1000μlの細菌溶液を播種し、前記プレートを円状に動かしながら、前記種菌を均一に塗布した。

10

曝露：他に明記されていない限り、高湿度チャンバー内でサンプルを37℃でインキュベートし、曝露時間は一晚としている。

結果：インキュベーション後、塗布位置で各プレートの静菌作用を検査している。結果は合格/不合格として判断する。増殖していないプレートは合格とし、塗布位置で増殖しているプレートは不合格としている。

【0101】

T F E T－結果

実施例T1

20

前記薄膜効果検査（T E F T）を利用し、前記抗菌溶液の静菌性能を判定した。前記T E F Tの手順は、担体として増殖培地プレートを用い、前記プレート中央に選択した抗菌溶液100μlを塗布する工程から成る。播種前の最低1時間、前記抗菌溶液を風乾させた。前記コーティングしたプレートに力価10⁶CFU/mlで1000μlの種菌を播種した。前記種菌が完全に前記プレート表面全体を覆うまで前記プレートを回転させ、前記種菌を均質に塗布した。次に播種プレートを乾燥させた後、37℃で一晩インキュベートした。一晚インキュベートした後、抗菌溶液を塗布した位置の細菌増殖が抑制されているか確認し、結果を合格/不合格で判断した。増殖抑制が観察された場合は、前記プレートを合格とみなした。増殖抑制が観察されなかった場合は、前記プレートを不合格とみなした。黄色ブドウ球菌A T C C番号6538に用いた培地はマンニツ食塩寒天培地（M S A）であり、使用した抗菌溶液は（実施例A6の）H3-Cであった。

30

黄色ブドウ球菌の結果は以下の通りである。

【0102】

【表1】

抗菌溶液	24時間の結果	48時間の結果
5% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格
10% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

【0103】

実施例T2

実施例T2では、前記検査菌としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（M R S A、A T C C番号B A A－44）を用い、前記増殖培地として再度M S Aを用いている。

M R S Aの結果は以下の通りである。

【0104】

【表2】

抗菌溶液	24時間の結果	48時間の結果
5% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

40

50

【0105】

実施例 T 3

実施例 T 3 では前記検査菌として大腸菌 A T C C 番号 1 5 5 9 7 を使用し、さらにエオシン・メチレンブルー寒天を前記増殖培地として使用した。
大腸菌の結果は以下の通りである。

【0106】

【表 3】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
5% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格
10% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

10

【0107】

実施例 T 4

実施例 T 4 では前記検査菌としてバンコマイシン耐性エンテロコッカス (V R E、A T C C 番号 7 0 0 2 2 1)、さらに前記増殖培地としてエンテロコッコセル寒天培地を使用した。

V R E の結果は以下の通りである。

【0108】

【表 4】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
5% H3-C	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

20

【0109】

実施例 T 5

実施例 T 5 では、前記抗菌溶液として H - 1 製剤 (実施例 A 3 を参照) を使用した。
黄色ブドウ球菌の結果は以下の通りである。

【0110】

【表 5】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24 時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
10% H-1	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

30

【0111】

実施例 T 6

実施例 T 6 でも、前記抗菌溶液として前記 H - 1 製剤を使用した。
大腸菌の結果は以下の通りである。

【0112】

【表 6】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
10% H-1	60 合格/0 不合格	60 合格/0 不合格

40

【0113】

比較例 T 7

本発明の組成物と比較するため、比較例 T 7 では前記抗菌溶液として商標 Z e r o の手の除菌用ローション (A q u a g e n I n t e r n a t i o n a l , I n c .) を用いた。

【0114】

50

黄色ブドウ球菌の結果は以下の通りである。

【0115】

【表7】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
ゼロ	8 合格/52 不合格	0 合格/60 不合格

【0116】

比較例 T 8

本発明の組成物と比較するため、比較例 T 8 では前記抗菌溶液として商標 Z e r o の手の除菌用ローションを用いた。 10

【0117】

大腸菌の結果は以下の通りである。

【0118】

【表8】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>
ゼロ	0 合格/60 不合格	0 合格/60 不合格

【0119】

比較例 T 9

本発明の組成物と比較するため、比較例 T 9 では前記抗菌溶液として商標 P u r e l l の手の除菌用ローション (G O J O I n d u s t r i e s , I n c .) を用いた。 20

【0120】

黄色ブドウ球菌の結果は以下の通りである。

【0121】

【表9】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>	
Purell	0 合格/60 不合格	0 合格/60 不合格	30

【0122】

比較例 T 1 0

本発明の組成物と比較するため、比較例 T 1 0 でも前記抗菌溶液として商標 P u r e l l の手の除菌用ローション (G O J O I n d u s t r i e s , I n c .) を用いた。

【0123】

大腸菌の結果は以下の通りである。

【0124】

【表10】

<u>抗菌溶液</u>	<u>24時間の結果</u>	<u>48時間の結果</u>	
Purell	0 合格/60 不合格	0合格/60不合格	40

【0125】

担体持続性検査 (C a r r i e r P e r s i s t e n c e T e s t : C P T)

概要：この方法は、E P A の標準操作法である黄色ブドウ球菌、緑膿菌、およびウシ結核菌に対するスプレー殺菌剤検査 (T e s t i n g o f S p r a y D i s i n f e c t a n t s a g a i n s t S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s , P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a , a n d M y c o b a c t e r i u m b o v i s) の修正版であり、E P A の標準操作法とは、ウシ結核菌 (B C G) 、緑膿菌 50

、および黄色ブドウ球菌の3種類の検査菌に対する塗装面の殺菌剤としてのスプレー製剤の効果判定するAOAC法を改訂したものである。

【0126】

前記CPTの手順は、選択した担体に抗菌検査溶液を塗布する工程と、前記担体を乾燥させてから適当な検査菌を播種する工程から成る。播種後、前記担体を所定の曝露時間インキュベートした後、中和溶液を入れ、段階希釈を行い、播種することで、標準的な方法により効果を定量する。

【0127】

担体：前記担体は 25 cm^2 とし、様々な物資を有することができる。前記担体は前記担体の組成物に適した方法で滅菌される。これらの検査で使用される3種類の担体はハウ

10

【0128】

ウェイ酸ガラス：ウェイ酸ガラススライドはエタノールで洗い、風乾させた。乾燥後、前記ウェイ酸ガラススライドをペトリ皿に置き、15分間加圧滅菌処理した。

【0129】

Vitro-Skin：前記Vitro-Skinは製造業者の仕様書に従い調製する。Vitro-Skinが滅菌されていない場合は、前記製造業者の仕様書に従い70%アルコールで滅菌し、乾燥させ、再度含水する必要がある。Vitro-Skinは前記製造業者（IMS Inc.、コネチカット州Orange）から直接購入した。Vit

20

【0130】

ブタ皮膚：前記ブタ皮膚は70%アルコールで滅菌する。この方法には、前記70%アルコールで前記担体を十分湿らせる工程と、生物学的安全キャビネット（BSC）内で前記担体を十分風乾させる工程を含む。代わりに、前記ブタ皮膚を10分間紫外光に曝露させることもできる。新しいブタ皮膚を地元の食肉処理場から購入する。

【0131】

塗布：抗菌溶液は、各担体が十分湿るまで前記担体に塗布する。前記溶液の容積は、1000 μl 超20 μl 未満とする。播種前の最低1時間、BSC内で前記抗菌溶液を風乾させた。

30

【0132】

播種：他に明記されていない限り、適切な増殖培地で検査菌を増殖し、 37°C で一晩インキュベートする。種菌は、力価 10^8 CFU/ml になるように調製する。次に、前記抗菌溶液を載せる担体に種菌10 μl ～20 μl を播種した。前記種菌は、種菌を染み込ませた滅菌綿棒で塗布する。曝露時間は播種直後から開始する。

【0133】

曝露：他に明記されていない限り、前記曝露時間は一晩とし、高湿度チャンバー内でサンプルを 37°C でインキュベートする。

40

【0134】

中和：播種した担体を前記菌の回収前に中和し、前記抗菌溶液の抗菌活性を止めた。他に明記されていない限り、すべての中和は、最低10分間、50mlの円錐遠心分離管内でLethen培地20mlを用いて行う。

【0135】

回収：菌の回収は中和用の遠心分離管内で開始する。中和した担体は1分間ボルテックスをかけた後、標準的な段階希釈および播種法により前記菌を回収する。プレートを 37°C で一晩インキュベートし、翌日コロニー形成単位を定量化する。

【0136】

対照：抗菌コーティングを行わない担体基質をネガティブコントロールとして用い、ベ

50

ースラインにおける菌の増殖を決定する。対照基質は各サンプルセットの検査基質と同じ組成物とした。対照基質のコロニー数を報告する。

【0137】

計算：Microsoft Excel表計算ソフトを用い、計算を行う。前記表計算ソフトの電子コピーおよびハードコピーを保管する。

【0138】

担体あたりのCFU/mLを計算するには、

【0139】

【数1】

$$[(10^{-w} \text{の平均CFU}) + (10^{-x} \text{の平均CFU}) + (10^{-y} \text{の平均CFU}) + (10^{-z} \text{の平均CFU})] / (10^{-w} + 10^{-x} + 10^{-y} + 10^{-z})$$

10

【0140】

とし、式中、 10^{-w} 、 10^{-x} 、 10^{-y} 、および 10^{-z} は播種した希釈率である。1若しくはそれ以上の希釈率で計数が300超30未満のプレートが生じた場合、これらの計数と対応する希釈率は計算に用いなかった。2つのプレートのうち1つのみで計数が300CFU以下となった場合は、そのプレートの計数と対応する希釈率を含めるが、平均は求めない。

注：プレートの計数が0の場合は、すべての計算に含める。

【0141】

20

対数減少(LR)を計算するには、

【0142】

【数2】

$$LR = \log[(\text{処理した単体のCFU/ml}) / (\text{対照担体のCFU/ml})]$$

【0143】

とする。

【0144】

担体持続性検査—結果

実施例C1

30

H-1抗菌ポリマーの10%溶液(実施例A3を参照)をハウケイ酸ガラススライド担体に塗布した。ピペットの先端を用い、250μlのNimbuderm H-1を前記ガラススライド担体表面の25cm²に均一に塗布した。前記ガラススライド担体は、播種前に1時間以上乾燥させた。前記担体に10μlの10⁸CFU/mL種菌を播種し、目標負荷量の10⁶CFU/mLを確保した。使用した菌は黄色ブドウ球菌ATCC番号6538であり、許容曝露時間は30分であった。曝露後、播種したガラススライド担体を10分以上20mlのLetheen培地の中和溶液に入れ、適切に中和させたが、前記Letheen培地は使用に先立ち4℃に冷却しておいた。中和後、前記担体は中和培地中で1分間ボルテックスをかけ、前記菌の回収を促した。生菌の回収は、標準的な段階希釈および播種法により行った。

40

【0145】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の黄色ブドウ球菌群：3.20 x 10⁶CFU/mL

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：30分

【0146】

【表 1 1】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% H-1	6.51*
2	10% H-1	6.51*
3	10% H-1	6.51*
4	10% H-1	6.51*

(*=完全殺菌)

10

【0 1 4 7】

実施例 C 2

実施例 C 2 は、前記曝露時間を除き、実施例 C 1 と同一である。実施例 C 2 で用いた曝露時間は 1 6 時間（一晚曝露）であった。

【0 1 4 8】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の黄色ブドウ球菌群：2. 3 0 E 0 7 C F U / m l

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：1 6 時間

【0 1 4 9】

20

【表 1 2】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% H-1	7.36*
2	10% H-1	7.36*
3	10% H-1	7.36*
4	10% H-1	7.36*
5	10% H-1	7.36*
6	10% H-1	7.36*

(*=完全殺菌)

30

【0 1 5 0】

実施例 C 3

実施例 C 3 は、前記菌を除き、実施例 C 2 と同一である。使用した菌は大腸菌 A T C C 1 5 5 9 7 であった。

【0 1 5 1】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：1. 0 6 E 0 5 C F U / m l

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：1 6 時間

【0 1 5 2】

40

【表 1 3】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% H-1	5.03*
2	10% H-1	5.03*
3	10% H-1	5.03*
4	10% H-1	5.03*
5	10% H-1	5.03*
6	10% H-1	5.03*

(*=完全殺菌)

10

【0 1 5 3】

実施例 C 4

実施例 C 4 は、前記担体を除き、実施例 C 3 と同一である。使用した担体は V i t r o - S k i n であった。

【0 1 5 4】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：2. 8 7 E 0 6 C F U / m l

担体：V i t r o - S k i n

曝露時間：1 6 時間

【0 1 5 5】

【表 1 4】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% H-1	6.46*
2	10% H-1	6.46*
3	10% H-1	6.46*
4	10% H-1	6.46*
5	10% H-1	6.46*
6	10% H-1	6.46*

(*=完全殺菌)

20

30

【0 1 5 6】

実施例 C 5

H-3 抗菌ポリマーの 1 0 % 溶液（実施例 A 6 を参照）をホウケイ酸ガラススライド担体に塗布した。ピペットの先端を用い、2 5 0 μ l の H-3（ポリマー含有量 1 0 %）を前記ガラススライド担体表面の 2 5 c m² に均一に塗布した。前記ガラススライド担体は、播種前に 1 時間以上乾燥させた。前記担体に 1 0 μ l の 1 0⁸ C F U / m l 種菌を播種し、目標負荷量の 1 0⁶ C F U / m l を確保した。使用した菌は黄色ブドウ球菌 A T C C 番号 6 5 3 8 であり、許容曝露時間は 3 0 分であった。曝露後、播種したガラススライド担体を 1 0 分以上 2 0 m l の L e t h e e n 培地の中和溶液に入れ、適切に中和させた。前記 L e t h e e n 培地は使用に先立ち 4 $^{\circ}$ C に冷却しておいた。中和後、前記担体は中和培地中で 1 分間ボルテックスをかけ、前記菌の回収を促した。生菌の回収は、標準的な段階希釈および播種法により行った。

40

50

【0157】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：1.06E05 CFU/ml

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：16時間

【0158】

【表15】

サンプル	溶液	対数減少	
1	10% H-3	5.03*	10
2	10% H-3	5.03*	
3	10% H-3	5.03*	
4	10% H-3	5.03*	
5	10% H-3	5.03*	
6	10% H-3	5.03*	

(*＝完全殺菌)

【0159】

20

実施例C6

実施例C6は、前記担体を除き、実施例C5と同一である。使用した担体はV i t r o - S k i nであった。

【0160】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：2.87E06 CFU/ml

担体：V i t r o - S k i n

曝露時間：16時間

【0161】

【表16】

30

サンプル	溶液	対数減少	
1	10% H-3	6.46*	40
2	10% H-3	6.46*	
3	10% H-3	6.46*	
4	10% H-3	6.46*	
5	10% H-3	6.46*	
6	10% H-3	6.46*	

(*＝完全殺菌)

【0162】

実施例C7

実施例C7は、皮膚の除菌用ローション液の濃度を除き、実施例C5と同一である。前記H3-C皮膚除菌用ローションの濃度は、今回7%に減少させている。

【0163】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：2.50E06 CFU/ml

担体：ハウケイ酸ガラススライド

50

曝露時間：16時間

【表17】

サンプル	溶液	対数減少
1	7% H3-C	6.40*
2	7% H3-C	6.40*
3	7% H3-C	6.40*
4	7% H3-C	6.40*
5	7% H3-C	6.40*
6	7% H3-C	6.40*

(*=完全殺菌)

10

【0164】

実施例C8

実施例C8は、前記担体を除き、実施例C7と同一である。使用した担体はV i t r o - S k i nであった。

【0165】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：2.08E06 CFU/ml

20

担体：V i t r o - S k i n

曝露時間：16時間

【0166】

【表18】

サンプル	溶液	対数減少
1	7% H3-C	6.32*
2	7% H3-C	6.32*
3	7% H3-C	6.32*
4	7% H3-C	6.32*
5	7% H3-C	6.32*
6	7% H3-C	6.32*

(*=完全殺菌)

30

【0167】

実施例C9

実施例C9は、皮膚の除菌用ローション液の濃度を除き、実施例C7と同一である。前記H3-C皮膚除菌用ローションの濃度は、今回1%に減少させている。

【0168】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：2.77E04 CFU/ml

40

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：16時間

【0169】

【表 19】

サンプル	溶液	対数減少
1	1% H3-C	4.44*
2	1% H3-C	4.44*
3	1% H3-C	4.44*
4	1% H3-C	4.44*
5	1% H3-C	4.44*
6	1% H3-C	4.44*

10

(*=完全殺菌)

【0170】

実施例 C 10

実施例 C 10 は、前記菌を除き、実施例 C 9 と同一である。使用した菌は黄色ブドウ球菌 A T C C 番号 6 5 3 8 であった。

【0171】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の黄色ブドウ球菌群：1. 2 5 E 0 3 C F U / m l

20

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：16 時間

【0172】

【表 20】

サンプル	溶液	対数減少
1	1% H3-C	3.10*
2	1% H3-C	3.10*
3	1% H3-C	3.10*
4	1% H3-C	3.10*
5	1% H3-C	3.10*
6	1% H3-C	3.10*

30

【0173】

実施例 C 11

実施例 C 11 は、前記菌を除き、実施例 C 10 と同一である。使用した菌は緑膿菌 A T C C 番号 1 5 4 4 2 であった。

【0174】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の緑膿菌群：3. 9 3 E 0 6 C F U / m l

40

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：16 時間

【0175】

【表 2 1】

サンプル	溶液	対数減少
1	1% H3-C	6.59*
2	1% H3-C	6.59*
3	1% H3-C	6.59*
4	1% H3-C	6.59*
5	1% H3-C	6.59*
6	1% H3-C	6.59*

10

(*=完全殺菌)

【0 1 7 6】

実施例 C 1 2

H 3 - C 抗菌ポリマーの 1 % 溶液をホウケイ酸ガラススライド担体に塗布した。除菌用ローション液を染み込ませた不織布素材（ポリエステル／綿）で 25 cm^2 のスライド表面を 2 回通過させ、前記除菌用ローション液を塗布した。この段階でコーティングされたガラススライド担体は、播種前に 1 時間以上乾燥させた。前記コーティングされたガラススライドに 10^8 CFU/ml の種菌を播種し、目標負荷量の 10^6 CFU/ml を確保した。使用した菌は大腸菌 A T C C 1 5 5 9 7 であり、許容曝露時間は 1 6 時間であった。曝露後、播種したガラススライド担体を 1 0 分以上 2 0 m l の L e t h e e n 培地の中和溶液に入れ、適切に中和させた。前記 L e t h e e n 培地は使用に先立ち 4°C に冷却しておいた。中和後、前記担体は中和培地中で 1 分間ボルテックスをかけ、前記菌の回収を促した。生菌の回収は、標準的な段階希釈および播種法により行った。

20

【0 1 7 7】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：1 . 5 7 E 0 6 C F U / m l

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：1 6 時間

30

【0 1 7 8】

【表 2 2】

サンプル	溶液	対数減少
1	1% H3-C	6.19*
2	1% H3-C	6.19*
3	1% H3-C	6.19*
4	1% H3-C	6.19*
5	1% H3-C	6.19*
6	1% H3-C	6.19*

40

(*=完全殺菌)

【0 1 7 9】

実施例 C 1 3

実施例 C 1 3 は、前記菌を除き、実施例 C 1 2 と同一である。使用した菌は緑膿菌 A T C C 番号 1 5 4 4 2 であった。

【0 1 8 0】

50

結果は以下の通りであった。

対照担体上の緑膿菌群：4.70E06 CFU/ml

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：16時間

【0181】

【表23】

サンプル	溶液	対数減少
1	1% H3-C	6.67*
2	1% H3-C	6.67*
3	1% H3-C	6.67*
4	1% H3-C	6.67*
5	1% H3-C	6.67*
6	1% H3-C	6.67*

(*=完全殺菌)

10

【0182】

比較例C14

商標Purellの手の瞬間除菌用ローション液（GOJO Industries, Inc.）をホウケイ酸ガラススライド担体に塗布した。ピペットの先端を用い、250ulのPurellを前記ガラススライド担体表面の25cm²に均一に塗布した。前記ガラススライド担体は、播種前に1時間以上乾燥させた。前記担体に10ulの10⁸CFU/ml種菌を播種し、目標負荷量の10⁶CFU/mlを確保した。使用した菌は黄色ブドウ球菌ATCC番号6538であり、許容曝露時間は30分であった。曝露後、播種したガラススライド担体を10分以上20mlのLethen培地の中和溶液に入れ、適切に中和させた。前記Lethen培地は使用に先立ち4℃に冷却しておいた。中和後、前記担体は中和培地中で1分間ボルテックスをかけ、前記菌の回収を促した。生菌の回収は、標準的な段階希釈および播種法により行った。

対照担体上の黄色ブドウ球菌群：1.02E05 CFU/ml

担体：ホウケイ酸ガラススライド

曝露時間：30分間

【0183】

【表24】

サンプル	溶液	対数減少
1	Purell	1.07
2	Purell	1.22
3	Purell	1.17
4	Purell	1.07
5	Purell	1.19
6	Purell	1.14

30

40

【0184】

比較実施例C15

比較実施例C15は、前記菌を除き、比較例C14と同一である。使用した菌は大腸菌ATCC番号15597であった。

50

【0185】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の大腸菌群：4.70E06 CFU/ml

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：30分

【0186】

【表25】

サンプル	溶液	対数減少	
1	Purell	0.89	10
2	Purell	0.50	
3	Purell	-1.46	
4	Purell	-4.95	
5	Purell	0.75	

【0187】

比較実施例C16

比較実施例C16は、前記菌を除き、比較実施例C14と同一である。使用した菌は緑膿菌ATCC番号15442であった。 20

【0188】

結果は以下の通りであった。

対照担体上の緑膿菌群：4.70E06 CFU/ml

担体：ハウケイ酸ガラススライド

曝露時間：30分

【0189】

【表26】

サンプル	溶液	対数減少	
1	Purell	0.37	30
2	Purell	0.33	
3	Purell	0.37	

【0190】

実施例C17

実施例A9（SS-1C）の物質をブタ皮膚担体に塗布した。ピペットの先端を用い、1000μlのSS-1Cを前記ブタ皮膚担体表面の25cm²に均一に塗布した。前記ブタ皮膚担体は、播種前に1時間以上乾燥させた。前記担体に20μlの10⁸CFU/ml種菌を播種し、目標負荷量の10⁶CFU/mlを確保した。使用した菌は霊菌ATCC番号13380であった。許容曝露時間は4時間であった。曝露後、播種したブタ皮膚担体を10分以上20mlのLetheen培地の中和溶液に入れ、適切に中和させたが、前記Letheen培地は使用に先立ち4℃に冷却しておいた。中和後、前記担体は中和培地中で1分間ボルテックスをかけ、前記菌の回収を促した。生菌の回収は、標準的な段階希釈および播種法により行った。 40

【0191】

結果は以下の通りであった：

対照担体上の霊菌群：1.18E07 CFU/ml

担体：ブタ皮膚

曝露時間：4時間

【0192】

【表27】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% SS-C	7.07
2	10% SS-C	7.07
3	10% SS-C	7.07

【0193】

10

実施例C18

実施例C18は、前記菌を除き、実施例C17と同一である。使用した菌は大腸菌ATCC 8739であった。

【0194】

結果は以下の通りであった：

対照担体上の大腸菌群： 1.54×10^7 CFU/ml

担体：ブタ皮膚

曝露時間：4時間

【0195】

【表28】

20

サンプル	サンプル	対数減少
1	10% SS-C	7.19
2	10% SS-C	7.19
3	10% SS-C	7.19

【0196】

実施例C19

実施例C19は、前記菌を除き、実施例C17と同一である。使用した菌はMRSA（30
メタシリン耐性黄色ブドウ球菌）であった。

【0197】

結果は以下の通りであった：

対照担体上のMRSA群： 2.63×10^7 CFU/ml

担体：ブタ皮膚

曝露時間：4時間

【0198】

【表29】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% SS-C	7.42
2	10% SS-C	7.42
3	10% SS-C	7.42

40

【0199】

実施例C20

実施例C20は、前記菌を除き、実施例C17と同一である。使用した菌はVRE（バ
ンコマイシン耐性エンテロコッカス）

結果は以下の通りであった。

対照担体上のVRE群： 3.23×10^6 CFU/ml

50

担体：ブタ皮膚
曝露時間：4時間

【0200】

【表30】

サンプル	溶液	対数減少
1	10% SS-C	6.51
2	10% SS-C	6.51
3	10% SS-C	6.51

10

【0201】

本発明を説明した本明細書によって請求及び保護されるべきものは以下の通りである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/32954										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A01N 25/32(2007.01),47/44(2007.01) USPC: 424/406;514/635 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) U.S. : 424/406; 514/635 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) STN												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5,084,096 A (STOVICBK) 28 JANUARY 1992, see example 9, 12, claim 1</td> <td>1,2,4,6-8,11,12,16-20,27,29,32,33</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,789,720 A (TEFFENHART) 06 DECEMBER 1988, see column 2,3, example D</td> <td>1-13,16-20,27-33</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,084,096 A (STOVICBK) 28 JANUARY 1992, see example 9, 12, claim 1	1,2,4,6-8,11,12,16-20,27,29,32,33	Y	US 4,789,720 A (TEFFENHART) 06 DECEMBER 1988, see column 2,3, example D	1-13,16-20,27-33	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	US 5,084,096 A (STOVICBK) 28 JANUARY 1992, see example 9, 12, claim 1	1,2,4,6-8,11,12,16-20,27,29,32,33										
Y	US 4,789,720 A (TEFFENHART) 06 DECEMBER 1988, see column 2,3, example D	1-13,16-20,27-33										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"Z" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family											
"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 15 December 2006 (15.12.2006)		Date of mailing of the international search report 24 JAN 2007										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer NEIL LEVY Telephone No. 571-272-0600										

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	31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K	31/085	(2006.01)	A 6 1 K 31/085
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00

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

(72)発明者 オールダーマン、ジェラルド
アメリカ合衆国、 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州、ベッドフォード、 1 7 ピックマン ドライ
ブ

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB31 CC31 CC32 CC34 CC35 DD37E DD38 EE22 EE59
4C086 AA01 AA02 FA03 FA06 MA02 MA04 MA63 NA14 ZB33 ZB35
ZB37 ZB38
4C206 AA01 AA02 CA28 FA41 HA31 MA02 MA04 MA83 NA14 ZB33
ZB35 ZB37 ZB38