



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월04일

(11) 등록번호 10-2141254

(24) 등록일자 2020년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01) A61K 47/30 (2017.01)

A61P 31/00 (2006.01) A61P 31/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01) A61P 41/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7029534

(22) 출원일자(국제) 2013년03월15일

심사청구일자 2018년02월28일

(85) 번역문제출일자 2014년10월21일

(65) 공개번호 10-2015-0013133

(43) 공개일자 2015년02월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/032535

(87) 국제공개번호 WO 2013/142374

국제공개일자 2013년09월26일

(30) 우선권주장

61/615,150 2012년03월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2007517027 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 22 항

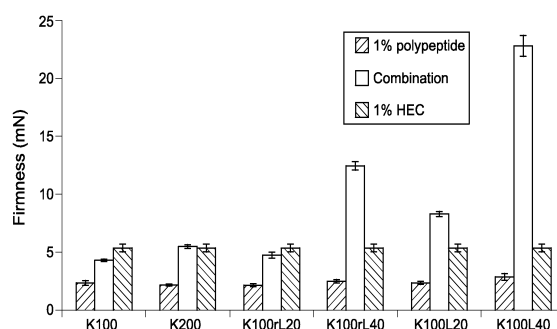
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 조직-적합성 특성을 갖는 항균물질의 조성물 및 용도

(57) 요약

본 발명은 항균성 양이온성 폴리펩티드 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 혼합물을 포함하는 조성물, 및 우리의 천연 방어 장벽이 파손될 때 발생하는 감염의 예방 및 치료 방법 및 이의 용도를 개시한다.

대표도 - 도20a



(56) 선행기술조사문헌

KR1020100049039 A

KR1020110095867 A

KR1020120003893 A

W02003015809 A2

W02012027411 A2*

JP2010527335 A

W02002026209 A2

W02000050006 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

61/625,757 2012년04월18일 미국(US)

61/625,760 2012년04월18일 미국(US)

61/716,242 2012년10월19일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

항균 활성을 갖는 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드를 포함하는 혼합물; 및

합성, 양이온성 폴리펩티드가 아닌 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자를 포함하는 감염의 예방, 저해, 또는 치료용 수성 조성물로서,

상기 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드 및 상기 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 양은 수성 조성물의 총 용량을 기준으로 각각 100 $\mu\text{g/mL}$ 이상이며;

상기 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 양은 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드의 중량을 기준으로 10 중량% 이상이고;

상기 하나 이상의 합성 양이온성 폴리펩티드는 40 아미노산 잔기 이상의 사슬 길이를 갖는 부분(segment)을 포함하며;

상기 합성, 양이온성 폴리펩티드 및 상기 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 물에서 서로 섞일 수 있고;

상기 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드와 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 수성 조성물은 미생물을 사멸시키는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 자체의 항균 활성이 적거나 항균 활성이 없는, 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 수성 조성물은 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드의 항균 활성의 80% 이상을 보유하는, 조성물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 수성 조성물은 질감 분석(texture analysis)에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드 단독에 비해 증가된 견고성을 나타내는, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 합성 양이온성 폴리펩티드는 실질적으로 모든 천연 아미노산 서브유닛을 포함하는, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 합성 양이온성 폴리펩티드는 5개 이상의 연속적인 양이온성 아미노산 잔기를 함유하는 하나 이상의 부분 및 5개 이상의 연속적인 소수성 아미노산 잔기를 함유하는 하나 이상의 부분을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 셀룰로오스, 알기네이트, 콜라겐, 고분자 계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 피브린, 피브리노겐, 혈액 단백질 및 조직 단백질로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 항균 활성은 100 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 합성 양이온성 폴리펩티드 농도에서 표준 60분 시간-사멸 어세이(time-kill assays)에서 표피포도상구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 대장균의 3 logs 사멸 보다 큰 것인, 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 생체 외(in vitro) 생물막을 붕괴 또는 저해하는 능력을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 2 logs 이상의 음이온성 염료의 확산율의 감소로 측정된, 장벽 활성을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 40 mg/mL 미만의 총 고분자 농도에서 50 Pa 이상의 저장 탄성률 (storage modulus)을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 60 N 미만의 압력을 이용하여 20g 바늘을 통과하는 능력을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 20g 바늘을 통과하고 10분 이내에 저장 탄성률에 의해 측정되는 이의 강도의 70% 이상을 회복하는 능력을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 겔, 크림, 폼, 또는 드레싱의 형태인, 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 거즈 또는 스펀지를 포함하나 이에 한정되지 않는 드레싱 물질과 조합, 또는 결합한 것을 추가의 특징으로 하는, 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 친-응고 활성(pro-coagulant activity), 친-지혈 활성(pro-hemostatic activity), 또는 둘 다를 갖는, 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 감염의 예방 또는 치료, 국소 감염의 치료, 미생물 집락화(colonization)의 치료, 상처의 치료, 수술 부위의 치료, 외상의 치료, 화상의 치료, 당뇨병 족부 궤양의 치료, 안구의 치료, 질 감염의 치료, 요로 감염증의 치료, 손의 소독, 보철 장치 또는 임플란트의 코팅, 식품의 보존, 및 용액의 보존을 위한 것인, 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 감염의 예방 또는 치료를 위한 조성물로서, 상기 조성물은 대상체의 조직(tissue)을 접촉하여 사용하도록 구성되는 것인, 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 조성물은 상처에 음압(negative-pressure)을 적용하여 사용하도록 구성되는 것인, 조성물.

청구항 20

제 18항에 있어서, 상기 조성물은 다른 항생제와 함께 전신적으로 대상체를 처리하여 사용하도록 구성되는 것인, 조성물.

청구항 21

제 18항에 있어서, 상기 조성물은 또 다른 항균제와 함께 국소적으로 대상체를 처리하여 사용하도록 구성되는 것인, 조성물.

청구항 22

제 18항에 있어서, 상기 조성물은 항생제, 항-생물막제, 계면활성제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 또 다른 항균제로 대상체를 처리하여 사용하도록 구성되는 것인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

임의의 선출원에 참조로 포함

본 출원은 2012년 3월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 61/615,150, 2012년 4월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 61/625,757, 2012년 4월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 61/625,760, 및 2012년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 61/716,242의 이익을 주장하고, 이로써 출원 각각의 내용은 전체 참조로 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

- [0003] 장벽이 파손될 때 감염이 발생한다. 수술, 외상 및 화상, 의료 기기 (예를 들어, 카테터 삽입, 환기), 만성 상처 (예를 들어, 당뇨병성 족부 궤양) 및 다양한 질환은 우리의 천연 방어 장벽을 붕괴시킨다. 거의 모든 경우, 이러한 "상처"는 미생물로 오염된다. 그 다음, 상처의 지역은 미생물 성장을 위한 우수한 환경을 제공한다. 전투가 시작되고, 이것은 참호전(trench warfare)이다. 손상된 조직 ("균열 및 틈새"), 변경된 혈류 및 삼출물 생산, 국소 온도, pH 및 조직 산화의 변화, 및 공생 세균의 부족은 모두 원인이 될 수 있다. 또한, 출혈 및 혈관 누출은 궁극적으로 미생물의 성장을 지지하는 유체 및 영양소를 제공할 수 있다. 세균이나 곰팡이의 집락화(colonization), 및/또는 명백한 감염이 발생할 수 있다. 미생물 생물막은 미생물을 도와 이들 자신의 국소 환경을 야기할 수 있다. 다양한 수술, 외상 및 의료 환경 (medical settings) 모두는 우리의 천연 방어 장벽의 붕괴와 관련되고, 결과가 신속한 치료에서 치사 패혈증까지 다양할 수 있기 때문에 특별히 주목할 만하다.
- [0004] 일반적으로 천연 장벽은 피부, 폐 상피세포(pulmonary epithelium), 위장 점막(gastrointestinal mucosa) 등과 같은 이들의 해부학적 부위를 말한다. 이러한 이름은 불필요한 단순 수준을 의미할 수 있다. 이러한 장벽은 종종 능동적이고 수동적이다. 이들은 미생물 침입에 대해 효과적인 방어를 제공하기 위해 일치해서 행동하는 다양한 세포, 분비된 당단백질, 매트릭스 성분 및 유체를 포함할 수 있다. 어떤 부위에서, 상주 미생물은 다른 잠재적인 침입자에 대한 방벽 작용에 기여한다. 대부분의 경우, 이러한 물리적이고 기능적인 장벽은 매우 효과적이다. 그러나, 이들은 기계적 또는 화학적 손상에 의해 다소 쉽게 파손될 수 있다. 또한, 당뇨병성 족부 궤양 또는 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)에서 발생하는 것처럼, 특정 전신 질환은 우리의 천연 장벽을 약화시키고 붕괴의 위험을 증가시킬 수 있다. 마지막으로, 인플루엔자에 이어 세균성 폐렴 또는 질 편모충 (trichomonas vaginalis)에 이어 특정 성병 (예를 들어, HIV)에서 발생하는 것처럼, 첫 번째 감염은 두 번째 감염에 대한 숙주 방어를 약화시킬 수 있다.
- [0005] 파손된 방어 장벽은 일반적으로 양성의 공생 유기체부터 공격적인 병원균에 이르기까지 매우 다양한 미생물에 의해 감염되기 쉬운 숙주를 남겨둔다. 일반적으로, 우리는 우리의 상처를 오염시키는 미생물의 우리 자신의 근원이다. 인체는 주로 피부 위, 입 안(in mouths), 및 하부 위장관(lower GI tracts) 내에서, 매우 많은 수의 세균을 주취한다. 이것은 하나의 인체의 공간 내에서 포유동물 세포 (10^{13}) 보다 세균 세포 (10^{14})가 더 있다는 것을 추정하고 있다. 미생물과 이러한 밀접한 관계에도 불구하고, 대부분의 우리의 조직 (혈액, 피하 조직, 근육, 뇌 포함)은 천연 장벽의 붕괴까지 멸균 상태를 유지한다. 또한, 다른 사람 및 미생물의 환경 근원은 특히 의료 환경(healthcare settings)에서 중요하다. 일단 장벽이 파손되면, 미생물 오염, 임계 수준 집락화, 생물막 형성 및/또는 명백한 감염이 발생할 수 있다. 다균성 집락화(Polymicrobial colonization) 및/또는 감염은 특정 환경 (예를 들어, 당뇨병성 족부 궤양, 복합성 복강내 감염(complex intra-abdominal infections))에서 일반적이고, 호기성 미생물(aerobes), 혐기성 미생물(anaerobes) 또는 둘 다를 포함할 수 있다.
- [0006] 이러한 감염의 예방 및 치료에 대한 선행 방법은 상당한 약점을 설명하고 있다. 유효성의 부족과 조직 독성은 둘다 난제였다. 항균제는 종종 오른쪽 조직 공간에 도달하지 못하고 및/또는 감염을 예방 또는 치료하기에 충분한 시간 동안 활성 상태를 유지하지 못한다. 복강(abdominal cavity) 또는 큰 화상의 것과 같은 복잡한 표면은 효과적으로 차폐하기가 특히 어렵다. 마지막으로, (예를 들어, 복강경검사(laparoscopic) 또는 관절경검사(arthroscopic) 장비를 통해) 특정 조직 공간으로 충분한 항균 물질의 안전한 적용은 힘들 수 있다. 이러한 방법에 의해 쉽게 적용되는 항균제는 조직을 결합하고 시간이 지남에 따라 활성 상태를 유지하기 위해 제한된 능력을 가진 해결-기반 물질(solution-based materials)이 될 경향이 있다.
- [0007] 생물막은 특별한 난제를 제시한다. 증가하는 증거는 다양한 항균 방법 및 불리한 환자 결과에서 이들의 역할에 대해 세균 생물막의 내성을 암시한다. 이러한 미생물 군집(microbial communities)은 종종 음전하 (음이온성)인 세포외 고분자 물질의 자체 생산을 포함하나 이에 한정되지 않는 여러 메커니즘을 통해 종래의 방부제와 항생제에 저항한다. 종래의 항균제에 의한 이러한 물질의 침투는 종종 제한된다. 예를 들어, 급성 상처 (예를 들어, 수술 및 외상)에서, 약화된 조직 및 이물 (foreign bodies) (예를 들어, 보철용 임플란트(prosthetic implants))는 생물막 형성을 지지함으로써 명백한 감염의 가능성을 증가시킬 수 있다. 만성 상처 (예를 들어, 당뇨병성 족부 궤양)에서, 생물막은 상처 치유를 지속시키고 지연시킬 수 있다. 호흡기(ventilators) 및 카테터와 같은 의료 기기는 생물막 형성의 부위일 수 있고 감염원을 제공할 수 있다.
- [0008] 초기 감염의 항균 치료는 감염의 과정을 변경할 수 있으며, 그 결과 더 내성적이고 더 위험한 감염을 야기한다. 일반적인 항균 전략은 광범위한 항생제에 대해 내성이 있는 세균의 발달을 피하기 위해 선택적 항생제 (예를 들어, 그람 양성 유기체에 대해 페니실린)의 사용에 초점을 맞춘다. 우연히, 이 중요한 전략은 표적 항생제가 공격적인 다른 미생물 (예를 들어, 슈도모나스)의 출현을 야기하는 개개의 환자에 대해 부정적인 결과를 가질 수

있다. 이러한 방식으로, 처리된 상처는 초기 우성 미생물 중 (예를 들어, 황색포도상구균(*Staph aureus*))이 두 번째 (예를 들어, MRSA, 메티실린-내성 포도상구균), 어쩌면 세 번째와 네 번째 미생물 중 (예를 들어, 다중-약물 내성 그람 음성 중)으로 대체되는 "병원균의 행렬(*parade of pathogens*)"에 대한 부위가 될 수 있다.

- [0009] 오늘날의 향상된 의료 환경에서 상당수의 불리한 환자 결과는 이러한 감염의 예방 및 치료에서 선행 기술의 불충분함을 강조한다. 몇 가지 주요 약점은 다음과 같다:
- [0010] 1. 조직 환경 및 생물막에서 낮은 항균 활성;
- [0011] 2. 관련 조직 공간에 불충분한 분포;
- [0012] 3. 만약에 있다면, 제한된 장벽 활성;
- [0013] 4. 항균 활성의 좁은 폭은 "병원균의 행렬"을 가능하게 한다;
- [0014] 5. 불충분한 치료는 더 많은 항균제 내성을 조성한다; 및/또는
- [0015] 6. 조직 독성.

[0016] 상처 및 기타 파손된-장벽 환경의 감염은 일반적이고 비용이 많이 든다. 미국에서만, 약 1,200만의 외상성 손상(*traumatic injuries*)이 매년 응급실에서 처리된다. 또한, 5,000만 이상의 수술 (입원 환자(*inpatient*) 및 외래 환자 (*outpatient*))이 있다. 미국 보건 복지부는 매년 170만 이상의 의료-관련 감염 (*healthcare-associated infections*)이 있고, 그 결과 약 100,000 사망자 및 연간 의료 비용 300억 달러를 야기한다는 것을 표명하였다. 이러한 의료-관련 감염의 대부분은 파손된 장벽과 함께 시작한다. 예로 수술 부위 감염(*surgical site infections*, *SSIs*), 카테터-관련 요로 감염증(*catheter-associated urinary tract infections*) 및 인공호흡기-관련 폐렴(*ventilator-associated pneumonia*)을 포함한다. 압박성 궤양 (욕창(*bed sores*)) 및 당뇨병성 족부 궤양과 관련된 만성 상처는 그들 자신의 독특한 난제를 제시한다.

[0017] 감염 외에, 여러 다른 상처-관련 결과가 주요 난제로 남아있다. 이들은 혈액 손실, 조직 유착 / 흉터, 및 상처 치유 저하를 포함한다. 그리고, 어떤 경우, 공지된 항균 치료는 이러한 문제를 악화시킨다. 특정 항균 상처 치료 (항생제 세척 포함)는 과도한 조직 반응 (예를 들어, 조직 유착 또는 흉터)을 야기할 수 있다. 특정 방부 / 항균 물질은 상처 치유를 변경할 수 있으며, 그 결과 불충분한 조직 반응 (예를 들어, 상처 치유 저하, 상처 강도 저하)을 야기한다.

[0018] 상처에서 효과적인 지혈도 상당한 문제가 남아있다. 지혈 물질은 설명되었고, 외상 및 수술을 포함하여, 다양한 환경에서 이용된다. 어떤 상황에서는 효과적이지만, 이러한 물질은 난제에 대한 이상적인 해결책을 제공하지 않는다. 첫째, 지혈이 불충분하고 너무 많은 출혈이 치명적인 결과와 함께 잠재적으로 발생할 때가 있다. 이러한 경우 중 일부에서는 초기 지혈이 발생하나, 이후의 재-출혈이 발생한다. 이것은 섬유소 용해 활성(*fibrinolytic activity*)에 기인할 수 있다. 혈액 손실로 인한 문제 외에, 조직에서 어혈 성분(*extravasated blood components*)은 감염을 포함하여 추가적인 반대 결과 및 수술 후 조직 유착과 함께 보인 섬유화 반응의 원인이 될 수 있다. 둘째, 어떤 경우, 지혈 물질은 치명적인 결과와 함께 잠재적으로 혈류에 들어가고 혈관 내 응고 (혈전)를 일으켜 문제를 야기한다. 셋째, 어떤 경우, 상처 치료 물질 (지혈 물질 포함)은 후속 감염 부위로서 사용될 수 있거나 또는 유착 형성 및/또는 조직 흉터와 같은 비정상적인 조직 반응을 야기할 수 있으며, 그 결과 반대 의료 결과를 야기한다. 지혈에 대한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명의 실시예에 따라, 항균성 양이온성 폴리펩티드 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 혼합물은 우리의 천연 방어 장벽이 파손될 때 발생하는 감염의 예방 및 치료에 사용된다. 이러한 신규한 조성물은 2가지 기능을 제공할 수 있다: 직접 항균 활성 및 장벽 활성. 본 발명의 실시예는 상기 기재된 이전의 항균제의 하나 이상의 약점을 설명한다. 특히, 대부분의 이전의 방부제 및 항생제의 유효성이, 조직에서 유효성을 필연적으로 나타내지 않는 결과를 생성하는 현탁액 내 미생물과 함께 용액 내 항균 활성의 측정을 기준으로 하였고 (MIC 어세이), 이로써 조직에서 유효성의 측정을 끌어낼 수 있었다고 인식하였다. 대조적으로, 본 발명자들은 특히 조직 표면 및 상처의 지역 ("균열 및 틈새")에서, 광범위한 항균 활성에 대한 약제의 설계 및 선별에 초점을 맞추었

다. 이것은 음이온성 원소 (예를 들어, 미생물)를 나타내는 특정 물질 또는 세포의 이동을 저해할 수 있는 양이온성 (양전하) 원소를 함유하는 장벽의 형성을 포함한다. 하나의 실시예에서, 이러한 조성물의 합성 양이온성 폴리펩티드는 적어도 하나의 양이온성 부분(segment) 및 적어도 하나의 소수성 부분을 함유하고, 실질적으로 천연 아미노산으로 구성되어 있으며, 광범위하게 항균성이다 (즉, 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해). 또한, 이들은 이들의 소수성 부분의 상호 작용에 부분적으로 기초하여, 자기 조립하도록 설계될 수 있다. 또한, 합성 폴리펩티드는 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자와 함께 제형화되어 직접적으로 항균성이며 효과적으로 조직을 코팅하는 조성물을 제공한다. 또한, 이러한 혼합물은 지혈 특성을 나타낼 수 있다. 어떤 실시예에서, 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 아니다.

- [0020] 본 발명의 실시예는 단독으로 또는 유사하거나 상보적인 활성을 제공하는 다른 물질과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0021] 실시예는 항균 활성을 갖는 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드(들); 및 항균 활성을 갖는 합성, 양이온성 폴리펩티드(들)이 아닌 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자를 포함하는 혼합물을 포함하는 감염의 예방, 저해, 또는 치료용 수성 조성물을 제공하며, 여기서 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 양은 수성 조성물의 총 용량을 기준으로 각각 적어도 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 이며; 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 양은 하나 이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드(들)의 중량을 기준으로 적어도 약 10 중량% 이고; 및 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 물에서 서로 섞일 수 있다.
- [0022] 항균 활성을 갖는 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는, 육안 시험 시 만일 적어도 약 90%의 고분자 성분이 1 mg/mL의 각 고분자의 농도로 물에서 혼합하고 실온에서 유지시킨 후 24시간 서로 가용 상태로 있으면 서로 혼화된 것으로 간주된다.
- [0023] 다른 실시예에서, 수성 조성물 내 하나 이상의 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 적어도 40 아미노산 잔기의 사슬 길이를 갖는 부분을 포함한다.
- [0024] 다른 실시예에서, 수성 조성물 내 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 실질적으로 모든 천연 아미노산 서브유닛을 포함한다.
- [0025] 다른 실시예에서, 수성 조성물 내 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 적어도 5개의 연속적인 양이온성 아미노산 잔기를 함유하는 적어도 하나의 부분 및 적어도 5개의 연속적인 소수성 아미노산 잔기를 함유하는 적어도 하나의 부분으로 특징지워진다.
- [0026] 다른 실시예에서, 수성 조성물 내 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 셀룰로오스, 알기네이트, 콜라겐, 고분자 계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리비닐 피롤리돈 (polyvinyl pyrrolidinone, PVP), 피브린(오겐), 혈액 단백질 및 조직 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0027] 다른 실시예에서, 수성 조성물의 항균 활성은 100 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 합성 양이온성 폴리펩티드(들) 농도에서 표준 60분 시간-사멸 어세이(time-kill assays)에서 표피포도상구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 대장균의 3 logs 사멸 보다 크다.
- [0028] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 in vitro 생물막을 붕괴 또는 저해하는 능력으로 더 특징지워진다.
- [0029] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 2 logs 이상의 음이온성 염료의 확산율의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 장벽 활성으로 더 특징지워진다.
- [0030] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 미만의 총 고분자 농도에서 적어도 50 Pa의 저장 탄성률 (storage modulus)로 더 특징지워진다.
- [0031] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 미만의 총 고분자 농도에서 적어도 50 Pa의 저장 탄성률 및 60 N 미만의 압력을 이용한 20g 바늘을 통과하는 능력으로 더 특징지워진다.
- [0032] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 20g 바늘을 통과하고 10분 이내에 저장 탄성률에 의해 측정된 바와 같은 이의 강도의 최소한의 70%를 회복하는 능력으로 더 특징지워진다.
- [0033] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 용액, 겔, 크림, 폼, 또는 드레싱의 형태이다.

- [0034] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 거즈 또는 스펀지를 포함하나 이에 한정되지 않는 드레싱 물질과 조합하여, 또는 결합하는 것으로 더 특징지어진다.
- [0035] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 친-응고 활성(pro-coagulant activity), 친-지혈 활성(pro-hemostatic activity), 또는 둘 다를 가진다.
- [0036] 다른 실시예에서, 수성 조성물은 스테로이드, 전-염증제(pro-inflammatory agent), 항-염증제, 항-여드름제, 보존제, 지혈제, 혈관신생제, 상처 치유제, 항암제 및 기타 항균제로 이루어진 군으로부터 선택된 약리학적 활성 성분(active pharmaceutical ingredient, API)을 더 포함한다.
- [0037] 다른 실시예는 감염의 예방, 감염의 치료, 국소 항-감염의 치료, 미생물 탈집락화(decolonization)의 치료, 상처 치료, 수술 부위 치료, 외상 치료, 화상 치료, 당뇨병성 족부 궤양의 치료, 안구 치료, 질 감염의 치료, 요로 감염증의 치료, 손 소독, 코팅 보철 장치 및/또는 임플란트, 식품 보존 및 용액 보존으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상을 위한 본 명세서에 기재된 수성 조성물 중 어느 하나의 용도를 제공한다.
- [0038] 다른 실시예는 환자 피험자의 조직을 본 명세서에 기재된 임의의 수성 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 실시예에서, 방법은 상처에 음압(negative-pressure)을 적용하는 단계를 더 포함한다.
- [0040] 다른 실시예에서, 방법은 다른 항생제와 함께 전신적으로 및/또는 또 다른 항균제와 함께 국소적으로, 및/또는 항생제, 항-생물막제, 계면활성제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나로 환자를 처리하는 단계를 더 포함한다.

과제의 해결 수단

- [0041] 본 발명의 실시예에 따라, 항균성 양이온성 폴리펩티드 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 혼합물을 포함하는 수성 조성물은 우리의 천연 방어 장벽이 파손될 때 발생하는 감염의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 이러한 신규한 조성물은 2가지 기능을 나타낼 수 있다: 직접 항균 활성 및 장벽 활성. 본 발명의 실시예는 상기 기재된 이전의 항균제의 하나 이상의 약점을 설명한다. 특히, 본 발명자들은 대부분의 이전의 방부제 및 항생제가 현탁액 내 미생물과 함께 용액 내 항균 활성을 기준으로 하였고(MIC 어세이), 이 방법이 조직에서 유효성을 끌어낼 수 있었다고 인식하기 시작하였다. 대조적으로, 본 발명자들은 특히 조직 표면 및 상처의 지역("균열 및 틈새")에서, 광범위한 항균 활성에 대한 약제의 설계 및 선별에 초점을 맞추었다. 이것은 음이온성 원소(예를 들어, 미생물)를 나타내는 특정 물질 또는 세포의 이동을 저해할 수 있는 양이온성(양전하) 원소를 함유하는 장벽의 형성을 포함한다. 하나의 실시예에서, 이러한 조성물의 합성 양이온성 폴리펩티드는 적어도 하나의 양이온성 부분 및 적어도 하나의 소수성 부분을 포함하고, 실질적으로 천연 아미노산으로 구성되어 있으며, 광범위하게 항균성이다(즉, 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해). 또한, 이들은 이들의 소수성 부분의 상호 작용에 부분적으로 기초하여, 자기 조립하도록 설계될 수 있다. 또한, 합성 폴리펩티드는 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자와 함께 제형화되어 직접적으로 항균성이며 효과적으로 조직을 코팅하는 조성물을 제공한다. 또한, 이러한 혼합물은 지혈 특성을 나타낼 수 있다. 어떤 실시예에서, 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 아니다.
- [0042] 본 발명의 실시예는 단독으로 또는 유사하거나 상보적인 활성을 제공하는 다른 물질과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0043] 합성 양이온성 폴리펩티드. 다양한 합성 양이온성 폴리펩티드는 본 명세서에 기재된 수성 조성물에서 사용될 수 있다. 실시예에서, 합성 양이온성 폴리펩티드는 양전하 아미노산(예를 들어, 리신, 아르기닌)의 순환 단위 또는 잔기의 부분 및 소수성 아미노산(예를 들어, 류신, 이소류신, 발린, 알라닌)의 순환 단위 또는 잔기의 다른 부분을 포함한다. 예로는 $K_{\alpha}L_{\gamma}$ 의 전체 구조를 가지는, 하나 이상의 순환 리신 아미노산의 부분 또는 블록 및 하나 이상의 순환 류신 아미노산의 부분 또는 블록으로 구성된 공-폴리펩티드를 포함한다(도 1). 여러 실시예에서, 하나 이상의 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 적어도 40 아미노산 잔기의 사슬 길이를 갖는 부분을 포함한다. 여러 실시예에서, 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 실질적으로 모든 천연 아미노산 서브유닛을 포함한다. 어떤 실시예에서, 합성 양이온성 폴리펩티드(들)은 적어도 5개의 연속적인 양이온성 아미노산 잔기를 함유하는 적어도 하나의 부분 및 적어도 5개의 연속적인 소수성 아미노산 잔기를 함유하는 적어도 하나의 부분으로 특징

지워진다. 예를 들어, 어떤 경우, 폴리펩티드는 적어도 5개의 연속적인 순환 리신 아미노산 단위를 포함하는 하나 이상의 부분 및 적어도 5개의 연속적인 소수성 순환 아미노산 (예를 들어, 류신)을 포함하는 하나 이상의 부분을 포함한다. 어떤 경우, 양이온성 폴리펩티드는 50 내지 200 또는 이상의 리신 아미노산 잔기를 함유하는 리신 블록을 갖는 상대적으로 긴-사슬 분자일 수 있다. 합성 양이온성 폴리펩티드의 예는 $K_{50}(\text{rac-L})_{10}$, $K_{50}(\text{rac-L})_{20}$, $K_{50}(\text{rac-L})_{30}$, $K_{50}(\text{rac-L})_{40}$, $K_{50}(\text{rac-L})_{50}$, $K_{50L_{10}}$, $K_{50L_{20}}$, $K_{50L_{30}}$, $K_{50L_{40}}$, $K_{50L_{50}}$, $K_{100}(\text{rac-L})_{10}$, $K_{100}(\text{rac-L})_{20}$, $K_{100}(\text{rac-L})_{30}$, $K_{100}(\text{rac-L})_{40}$, $K_{100}(\text{rac-L})_{50}$, $K_{100L_{10}}$, $K_{100L_{20}}$, $K_{100L_{30}}$, $K_{100L_{40}}$, $K_{100L_{50}}$, $K_{200}(\text{rac-L})_{10}$, $K_{200}(\text{rac-L})_{20}$, $K_{200}(\text{rac-L})_{30}$, $K_{200}(\text{rac-L})_{40}$, $K_{200}(\text{rac-L})_{50}$, $K_{200L_{10}}$, $K_{200L_{20}}$, $K_{200L_{30}}$, $K_{200L_{40}}$, $K_{200L_{50}}$ 을 포함한다 (도 2 (표 1)). 또한, 기타 합성 양이온성 폴리펩티드 (예를 들어, 더 길고 또는 더 짧은 리신 부분 및 더 길고 또는 더 짧은 류신 부분을 갖는)를 구상한다. 또한, 본 발명은 양이온성 부분이 아르기닌과 같은 다른 아미노산, 및 류신, 알라닌, 발린, 및/또는 이소류신을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 소수성 아미노산을 함유할 수 있는 소수성 블록을 포함할 수 있는 기타 합성 양이온성 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 경우, 하나 이상의 부분은 소수성 및 친수성 아미노산을 포함하여 아미노산의 랜덤 서열을 가질 수 있다.

[0044] 합성 양이온성 폴리펩티드의 예는 미국특허번호 6,680,365; 6,632,922; 6,686,446; 6,818,732; 7,329,727; 미국 공개특허출원번호 2008/0125581; 및 미국 공개특허출원번호 2011/048869에 기재된 것들을 포함한다. 이로써 상기한 특허 및 특허출원은 특히 합성 양이온성 폴리펩티드 및 이의 제조방법을 설명하기 위해 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0045] 높은 재현성으로 매우 좁은 다분산도를 가지는 합성 양이온성 폴리펩티드의 제조방법이 개발되었으며, 이러한 고분자는 항균 활성 및 장벽 형성의 필요성에 적합하게 다양한 사양으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 무수 용매 내 고품질 α -아미노산 N-카복시 무수물 (N-carboxy anhydrides, NCAs)을 벤질 아민 개시제와 결합시켜, 고품질 블록 공-폴리펩티드를 합성한다. 이러한 고분자를 탈보호화한 다음 정제하여 최종 생성물을 얻는다.

[0046] 펩티드의 합성을 관찰하고, 크기, 특성 및 잔류 불순물에 대해 결과의 고분자 생성물을 분석하기 위해 여러 분석 기술이 개발 및 개선되었다. 크기 배제 겔 투과 크로마토그래피가 공정의 여러 단계에서 고분자의 성장 및 상태를 관찰하는데 사용될 수 있는 반면, 적외선 분광법은 반응의 진행을 관찰하는데 사용될 수 있다. NMR(nuclear magnetic resonance spectroscopy), MALDI-MS(matrix assisted laser desorption ionization mass spectroscopy), 및 ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectroscopy)와 같은 다른 분석 기술은, 일관된 재현성 및 순도를 확실하게 하기 위한 추가 품질 관리 시험으로 사용될 수 있다 (도 3-8).

[0047] 합성 양이온성 폴리펩티드는 광범위한 항균 활성을 설명하도록 설계될 수 있다 (미국 공개특허출원번호 2011/048869 참조). 합성 양이온성 폴리펩티드는 만일 1.0 mg/mL 이하의 합성 양이온성 폴리펩티드 농도에서 표준 60분 시간-사멸 어세이에서 표피포도상구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 대장균의 3 logs 보다 큰 사멸을 제공한다면 항균 활성을 가지는 것으로 간주된다. 실시예에서, 합성 양이온성 폴리펩티드는 100 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 합성 양이온성 폴리펩티드 농도에서 표준 60분 시간-사멸 어세이에서 표피포도상구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 대장균의 3 logs 보다 큰 사멸을 제공하는 항균 활성을 가진다. 도 9-12에 나타난 바와 같이, 이러한 합성 양이온성 폴리펩티드의 실시예는 그람-양성균 및 그람-음성균 둘 다에 대하여 in vitro 항균 활성을 설명한다. 이 활성은 수성 매질에서 합성 양이온성 폴리펩티드와 함께 in vitro 시간-사멸 어세이에서 설명된다. 또한, 도 13에 나타난 바와 같이, 합성 양이온성 폴리펩티드의 실시예는 in vitro 항-생물막 활성을 설명하였다. 이러한 효과는 생물막의 매트릭스에 존재하는 음이온성 전하에 결합하는 양이온성 폴리펩티드에 의해 부분적으로 설명될 수 있을 것 같다. 또한, 합성 양이온성 폴리펩티드의 계면활성제-유사 활성은 항-생물막 효과에 기여할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 생물막을 통과함으로써 활성을 향상시키기 위해, 다른 약제 (예를 들어, 국소 적용 또는 전신 적용 항생제)를 허용하여 생물막의 구조 및/또는 전하를 변화할 수 있음을 인식한다.

[0048] 합성 양이온성 폴리펩티드 및 다른 고분자의 혼합물은 in vitro 항균 활성을 보유할 수 있다. 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 항균 활성을 갖는 하나 이상의 합성 양이온성 폴리펩티드(들)과 다르다. 실시예에서, 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 그 자체 항균 활성이 거의 없다. 예를 들어, 실시예에서, 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 항균 활성은 합성, 양이온성 폴리펩티드(들)의 항균 활성의 10% 미만이다.

[0049] 수성 조성물에서 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 개별적인 양은 적어도 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 그 이상일 수 있다. 예를 들어, 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL, 또는 약 20mg/ml, 또는 약 40 mg/ml 또는 그 이상. 수성 조성물에서 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 양은 하나

이상의 합성, 양이온성 폴리펩티드(들)의 중량을 기준으로 적어도 약 10 중량%이고, 그 이상일 수 있다. 예를 들어, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 또는 적어도 약 50 중량%, 동일 기준. 수성 조성물에서 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 고분자가 서로 섞일 수 있도록 선별된다. 상기 언급한 바와 같이, 항균 활성을 갖는 합성, 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 육안 시험 시 만일 적어도 약 90%의 고분자 성분이 1 mg/mL의 각 고분자의 농도로 물에서 혼합하고 실온에서 유지시킨 후 24시간 서로 가용 상태로 있으면 서로 혼합된 것으로 간주된다. 놀랍게도, 본 명세서에 기재된 분자량 및 1 mg/mL 농도에서의 수용액에서 고분자의 일반적인 상호 부적합으로 인한 상분리의 예상에도 불구하고, 물, 합성 양이온성 폴리펩티드(들) 및 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자의 이러한 상호 혼화성(mutual miscibility)은 이루어질 수 있다. 본 명세서에 기재된 수성 조성물은 당업자에게 알려진 통상의 혼합 방법을 이용하여, 실온에서 교반하면서 개개의 고분자 성분과 물을 혼합하여 제조될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0050]

도 1은 합성 양이온성 폴리펩티드 ($K_x(rac-L)_y$ 및 K_xL_y)의 예를 나타낸 도이다. 이러한 폴리펩티드는 리신 아미노산의 양이온성 부분 및 류신 아미노산의 소수성 부분을 함유한다. 양이온성 부분은 세균 표면을 포함하여 음이온성 물질과 함께 다중결합 상호작용(multimeric interaction)을 제공한다. 소수성 부분은 수성 매질에서 결합하여, 용액 내 다량체(multimer), 미셀, 시트, 및 원섬유(fibrils)와 같은 다양한 구조의 형성을 야기한다. 이러한 소수성 상호작용은 장벽 형성에서 중요하다.

도 2는 (A) 아민 또는 (B) 유기금속 $Co(PMe_3)_4$ 개시제를 이용하여 합성된 합성 양이온성 폴리펩티드의 예를 나타내는 표이다 (표 1).

도 3은 사슬 연장 실험의 겔 투과 크로마토그램이다.

도 4는 대표적인 탈보호된 디블록 공-폴리펩티드의 겔 투과 크로마토그램이다.

도 5는 단량체의 ATR-IR(attenuated total reflectance fourier-transform infrared) 간섭도(interferogram)이다.

도 6은 조 반응혼합물 및 완전한 중합의 ATR-IR 간섭도이다.

도 7은 대표적인 펩티드의 MALDI(matrix-assisted laser desorption ionization) 질량 스펙트럼을 나타낸다.

도 8은 d -TFA 내 대표적인 탈보호된 공-폴리펩티드의 액체 양성자 핵 자기 공명(1H -NMR) 스펙트럼을 나타낸다.

도 9는 $K_{100}(rac-L)_{20}$ 를 이용한 *S. epidermidis* (RMA 18291), 및 *E. coli* (ATCC 25922)에 대한 in vitro 항균 시간-사멸 어세이 (60분)를 나타낸다.

도 10은 $K_{100}L_{40}$ 를 이용한 *S. epidermidis* (RMA 18291), 및 *E. coli* (ATCC 25922)에 대한 in vitro 항균 시간-사멸 (60분)을 나타낸다.

도 11은 5 및 60분 후에 *S. aureus* (29213), 및 *P. aeruginosa* (27853)에 대해 10 및 100 $\mu g/mL$ 의 농도에서 $K_{100}(rac-L)_{20}$ 및 1:1 $K_{100}(rac-L)_{20}$:폴록사머 407 용액의 in vitro 항균 시간-사멸을 나타내는 표이다 (표 2).

도 12는 60분 접촉 시간 후에 다양한 그람 양성균 및 그람 음성균 및 곰팡이에 대해 10 및 100 $\mu g/mL$ 의 농도에서 $K_{100}(rac-L)_{20}$ 용액의 in vitro 항균 시간-사멸을 나타내는 표이다 (표 3).

도 13은 0.1 - 20 mg/mL의 농도에서 $K_{100}(rac-L)_{20}$ 및 $K_{100}L_{40}$ 가 *P. aeruginosa* in vitro 생물막에 대해 효과적임을 나타낸다 (24시간 접촉 시간).

도 14는 다른 비율의 부형제 (5:1 $K_{100}(rac-L)_{20}$:폴록사머 407, 2:1 $K_{100}(rac-L)_{20}$:HEC, 및 1:3 $K_{100}(rac-L)_{20}$:Peg 400)와 함께 10 및 100 $\mu g/mL$ 의 농도에서 $K_{100}(rac-L)_{20}$ 을 이용하여, 5 및 60분 후에 *S. aureus* (29213), 및 *P. aeruginosa* (27853)에 대한 in vitro 항균 시간-사멸 어세이를 나타낸다.

도 15는 $K_{100}L_{40}$ (10 $\mu g/mL$) 단독 및 셀룰로오스 에테르 (메틸 셀룰로오스(MC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 및 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC))와 1:1 비율의 조합을 이용하여,

30분 후에 *S. aureus* (29213)에 대한 in vitro 항균 시간-사멸 어세이를 나타낸다.

도 16은 60분 접촉 시간 후에 *S. aureus* (29213), *S. epidermidis* (RMA 18291), *P. aeruginosa* (27853), 및 *E. coli* (25922)에 대한 in vitro 항균 시간-사멸 어세이를 나타내는 표이다 (표 4). 다른 비율의 히드록시에틸 셀룰로오스 (1:2 K₁₀₀(rac-L)₂₀:HEC 및 1:20 K₁₀₀(rac-L)₂₀:HEC)와 함께 10 및 100 µg/mL의 농도에서 K₁₀₀L₄₀을 시험하였다.

도 17은 2% 합성 양이온성 폴리펩티드 제제 (K₁₀₀L₄₀)가 48시간 동안 유색의 음이온성 염료의 확산을 차단하는데 매우 효과적임을 나타내는 장벽 어세이를 나타낸다. 반대로, 염료는 2% 폴리에틸렌 글리콜(10,000) 제제를 통해 즉시(5분 이내) 확산된다.

도 18은 합성 조직 유사체인 Vitroskin®에 결합하는 합성 양이온성 폴리펩티드를 나타낸다. 상당 부분의 적용된 FITC-표지된 공-폴리펩티드는 FITC-K₁₀₀(rac-L)₂₀ 및 FITC-K₁₀₀L₄₀의 1% 용액을 이용하여 설명한 바와 같이, Vitroskin®과 계속 결합되어 있음을 나타내었다. 그에 비해, 대부분의 표지된 BSA는 세척에 의해 제거되었다. 남아있는 %는 1-10번 세척 후 FITC 형광 ($\lambda_{exc} = 495 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 521 \text{ nm}$)을 이용하여 측정하였고, 100%에서 제거된 백분율을 뺀으로써 계산하였다.

도 19는 0 및 5번 세척 후 (5 x 1 mL), *S. aureus*에 대한 Vitroskin® 표면에 K₁₀₀(rac-L)₂₀ 및 K₁₀₀L₄₀ (100 - 3000 µg/mL)의 in vitro 항균 활성을 나타낸다. 각 3 cm x 3 cm 조각의 Vitroskin®을 60분 동안 *S. aureus*와 함께 배양하였다.

도 20은 A) 물에서 합성 양이온성 폴리펩티드의 1% 용액과 1% 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC, Natrosol HHX)의 혼합물에 대한 견고성 값 (firmness value); 및 B) 물에서 공-폴리펩티드의 1% 용액과 1% 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC, Natrosol HHX)의 혼합물에 대한 접착값 (adhesion values)의 작업을 나타낸다.

도 21은 순수한 폴리펩티드 및 HEC 혼합물의 합성 양이온성 폴리펩티드 질감 분석(texture analysis) 프로파일 데이터를 나타내는 표이다 (표 5). a. 물에서 1% (w/w) 폴리펩티드에 대한 값, b. 물에서 1% 폴리펩티드/1% HEC (w/w)에 대한 값, c. 상호작용 매개변수: $\Delta F = F_{mix(poly/HEC)} - (F_{poly} + F_{HEC})$. 여기서 $F_{mix(poly/HEC)} = 1\%$ 폴리펩티드/1% HEC의 견고성, $F_{poly} = 1\%$ 폴리펩티드 용액의 견고성, 및 $F_{HEC} =$ 물에서 1% HEC (Natrosol HHX)의 견고성. 데이터의 유사한 처리는 접착 상호작용 매개변수의 작업을 위해 수행되었다.

도 22는 물에서 1% K₁₀₀L₄₀/1% HEC 및 1%의 개개의 성분의 상승 혼합물 (synergistic mixture)의 A) 변형 (Strain) 및 B) 주파수 스위프(frequency sweep)을 나타낸다. ■ = 1% K₁₀₀L₄₀/1% HEC, ● = 1% K₁₀₀L₄₀, 및 ▼ = 1% HEC. G' 값 = 가득찬 기호 및 G'' = 개방 기호.

도 23은 합성 양이온성 폴리펩티드 용액 (항-감염 용액; 왼쪽) 및 합성 양이온성 폴리펩티드 하이드로겔 (장벽 겔; 오른쪽)이 돼지 모델에서 코팅 개방창 (coating open wounds)에 효과적임을 설명한다. 합성 양이온성 폴리펩티드는 형광-표지되었다.

도 24는 설치류 감염 모델에서 K₁₀₀(rac-L)₂₀의 항균 활성을 나타낸다. 폴리프로필렌 메시를 랫트에 피하로 삽입한 다음 10^7 MRSA (33593)를 삽입하였다. 15분 후에, 10, 2 또는 0.4 mg/mL의 K₁₀₀(rac-L)₂₀ 또는 물을 가하였다. 2일 후, 삽입된 메시 및 주변 조직을 MRSA 세균수로 분석하였다.

도 25는 개방창 돼지 모델에서 K₁₀₀(rac-L)₂₀의 항균 활성을 나타낸다. 각 상처를 세균 (*S. epidermidis*, *P. aeruginosa* (돼지 임상 분리(pig clinical isolate)))으로 오염시켰다. 2시간 후, 상처를 식염수로 행구고 5 mL의 시험 제품 또는 물로 처리하였다. 시험 제품: 10, 2, 0.4 mg/mL에서 K₁₀₀(rac-L)₂₀, 물에서 10 mg/mL K₁₀₀(rac-L)₂₀ 및 30 mg/mL PEG 400, 및 대조군으로 탈이온수. 시험 제품 또는 물에 적신 거즈를 상처 위에 놓았다. 처리 후 4시간째에 상처를 생체검사 하였다.

도 26은 K₁₀₀L₄₀ 하이드로겔이 개방창 돼지 모델에서 감염을 예방함을 나타낸다. 각 상처 하이드로겔을 상처 기저부(wound bed)와 거즈에 적용하였다. 하이드로겔-적신 거즈를 상처 위에 놓았다. 식염수를 대조군으로 사용하였다. 15분 후, 각 상처를 세균 (*S. epidermidis*, *P. aeruginosa* (돼지 임상 분리)))으로 오염시켰다. 하이드로겔

시험 제품: K_{100L40} 10 mg/mL, K_{100L40} 5 mg/mL 및 10 mg/mL HEC, K_{100L40} 2 mg/mL 및 15 mg/mL HEC, 및 대조군으로 탈이온수. 하이드로겔 적용 후 4시간째에 상처를 생체검사 하였다.

도 27은 의학적으로-허용가능한 스펀지 물질에 결합된 합성 양이온성 폴리펩티드를 나타낸 도이다. 이 제품 개념은 지혈 및/또는 항균 활성의 전달을 용이하게 하기 위하여 공-폴리펩티드를 상처와 접촉시킬 수 있는 한 가지 방법을 예시한다.

도 28은 K_{100L40}, 및 10 및 100 μ g/mL에서 K_{100L40}와 HEC의 1:1 혼합물과 함께 in vitro 전혈 응고 분석의 결과를 나타낸다. 대조군은 10 및 100 μ g/mL에서 HEC 단독, 음성대조군은 식염수, 및 양성대조군은 트롬보플라스틴 (thromboplastin, TF) (500 μ L의 전혈에서 50 μ L) 이었다.

도 29는 K_{100L40}, 및 10 및 100 μ g/mL에서 K_{100L40}와 HEC의 1:1 혼합물과 함께 혈소판응집분석(platelet aggregation assay)의 결과를 나타낸다. 대조군은 10 및 100 μ g/mL에서 HEC 단독, 음성대조군은 식염수, 양성대조군은 콜라겐이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 실시예 1

도 14-16에 나타난 바와 같이, S. aureus, S. epidermidis, P. aeruginosa, 및 E. coli에 대한 in vitro 시간-사멸 어세이에 의해 설명된 것처럼, 합성 양이온성 폴리펩티드의 실시예는 다른 약학적으로 허용가능한 고분자의 존재 하에 이들의 모든 항균 활성을 실질적으로 보유하는 것으로 나타났다. 이런 연구에서, 다양한 셀룰로오스-기반 제 2의 고분자를 평가하였다. 도 11 및 13에 나타난 바와 같이, 다른 연구들은 다른 약학적으로 허용가능한 (고분자 계면활성제) 존재 하에 in vitro 항균 활성을 보유함을 설명하였다. 실시예에서, 수성 조성물의 항균 활성은 100 μ g/mL 이하의 합성 양이온성 폴리펩티드(들) 농도에서 표준 60분 시간-사멸 어세이에서 표피포도상구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 대장균의 3 logs 사멸 보다 크다. 다른 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 in vitro 생물막을 붕괴 또는 저해하는 능력으로 더 특징지어진다.

[0053] 합성 양이온성 폴리펩티드 및 기타 고분자의 혼합물은 in vitro에서 향상된 물리적 및 점탄성 특성을 나타낼 수 있다. 환자에 사용하기 위한 조성물의 개발에서, 용량, 조직 범위 영역(tissue coverage areas), 및/또는 생체 적합성을 향상시키는 동안 항균 활성을 유지해야하는 필요성이 인정되었다. 다양한 합성 양이온성 폴리펩티드는 적어도 약 80% (예를 들어, 적어도 90%)의 합성 양이온성 폴리펩티드의 항균 활성을 보유하는 방식으로 다른 약학적으로 허용가능한 고분자와 혼합하였고, 바람직한 실시예에서 또한 조직 범위를 향상시켰다. 수용액에서 합성 양이온성 폴리펩티드 및 이의 자기-조립의 양친매성 성질(amphiphilic nature)은 소수성 및 수화 친수성 물질의 안정한 상-분리 (붕괴 또는 용매화) 분산을 유도하는 것으로 보인다. 어떤 실시예에서, 공-폴리펩티드의 사슬 길이 (예를 들어, 중합 정도 또는 $n > 50$)는 용질과 용매 확산을 늦추는 소수성의 부분적으로 붕괴된 포켓의 네트워크를 제공하는 것으로 생각된다. 물질의 장벽 성질은 물질을 가두고 물 이동을 늦추는 능력의 성과이고, 결과에 의해 물에 존재하는 임의의 용질 또는 입자의 통과를 급격하게 늦춘다. 폴리펩티드의 길이는 차단성(barrier properties)에 강하게 영향을 미친다 (예를 들어, 급격하게 감소된 확산에 의해). 따라서, 합성 양이온성 펩티드(들)과 함께 혼합하기 위한 제 2의 고분자의 선별은, 영향력 있는 생물리학적 매개변수의 붕괴를 피하기 위해 그리고 수성 조성물에서 상호 용해도를 달성하기 위해, 신중하게 수행되어야 한다. 당업자는 본 명세서에 기재된 수성 조성물을 형성하기 위한 고분자 성분 및 양을 선별하기 위해 본 명세서에 제공된 가르침에 의해 안내된 정기실험을 이용할 수 있다.

[0054] 본 명세서에 기재된 수성 조성물의 특성은 양이온성 폴리펩티드 대 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자(들)의 양의 비율을 조절함으로써 조정될 수 있다. 이러한 제 2의 고분자의 비-제한적인 예는 셀룰로오스 (예를 들어, 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 히드록시메틸 셀룰로오스 (HMC)), 알기네이트, 콜라겐, 고분자 계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 피브린(오겐), 또는 혈액 또는 조직 단백질을 포함할 수 있다. 어떤 실시예에서, 제 2의 약학적으로 허용가능한 고분자는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 아니다. 조성물의 장벽은 이의 개개의 성분들, 이들 중 적어도 하나는 또한 항균제인 것과 함께 동적 평형(dynamic equilibrium)을 이루는 것으로 생각된다. 흘리는 물질(shed material)은 미생물과 장벽 물질 사이의 상호작용의 유효성을 증가시킬 수 있는 장벽의 효과적인 표면적을 증가시킬 수 있기 때문에, 집합체의 침출은 장점일 수 있다(도 17-19). 물질의 차단성은 자기-조립된 공-폴리펩티드 매트릭스를 더 교차결합하는 극성 생체고분자의 상승 효과에 의해 더 향상될 수 있다. 다른 생체고분자와 함께

제형화함으로써, 장벽의 강도뿐만 아니라 물질의 흐름과 기계적 특성을 조정하고 조절할 수 있다.

[0055] 실시예 2

[0056] 질감 분석 프로파일을 사용하여, 블록 공-폴리펩티드 조성물 및 소수성 광학순도(enantiopurity)가 블록 공-폴리펩티드/HEC 혼합물의 기계적 특성에 미치는 영향을 측정하였다 (도 20). 개개의 성분에 대한 견고성 값의 측정은, 물에서 K_{100L40} 의 1% (w/w) 용액이 2.94 ± 0.25 mN의 견고성을 가지고 물에서 1% (w/w) HEC 용액이 5.38 ± 0.32 mN의 견고성을 가짐을 나타내었다 (도 21 (표 5)). 1% (w/w) K_{100L40} 및 1% HEC (w/w)의 혼합은 22.77 ± 0.90 mN의 값으로 견고성의 상당한 증가를 야기하였다. 이것은 14.45 mN의 상호작용 매개변수 값 및 개개의 성분의 부가적 기여로부터 예상될 수 있는 170% 이상의 전반적인 증가와 일치한다. 도 20b에 나타난 바와 같이, 접착성(adhesiveness)에 대해서 유사한 경향이 관찰되었다. 그에 비해, 1% (w/w) 농도에서 디블록 공-폴리펩티드 $K_{100}(\text{rac-L})_{40}$ (라세믹 소수성 블록 함유) 및 1% (w/w) 농도에서 HEC의 조합도 향상된 견고성 및 접착성을 설명하였다; 그러나, 광학순도 소수성 블록을 함유하는 K_{100L40} 와 같이 증가하지 않았다. 소수성 블록 길이도 유력한 것으로 나타났다. 1% (w/w) K_{100L20} 및 1% (w/w) HEC의 혼합물은 어느 하나의 생체고분자 단독보다 증가한 견고성을 나타내었으나, 효과는 K_{100L40} 보다 더 작았다. 흥미롭게도, K_{100L20} 은 접착력의 작업에 대해 상반되었다. 또한, 이의 더 짧은 라세믹 소수성 블록을 가지는 $K_{100}(\text{rac-L})_{20}$ 는 효과를 나타내지 않았다. 또한, 리신 호모폴리펩티드인 K_{100} 및 K_{200} 는 HEC 단독의 견고성 또는 접착성을 증가시키지 못하였고, 사실, 반대 활성(antagonistic activity)을 설명하는 것처럼 보였다.

[0057] 실시예 3

[0058] 유동 측정(Rheological measurements)은 K_{100L40} 및 HEC 사이의 상승 상호작용을 더 지지한다. 도 22에서, 진동 변형 스위프(oscillatory strain sweep) 및 주파수 의존 스위프(frequency dependent sweep) 모두에서 효과가 나타났다. 저절로, 1% (w/w) K_{100L40} 는 상대적으로 부서지기 쉽고 약한 겔의 특성을 나타내었다. 변형 스위프 분석(strain sweep analysis)에서, 겔의 취성 성질(brittle nature)은 낮은 변형을 약 $\gamma = 0.01$ 에서 겔 네트워크의 붕괴에 의해 관찰되었다; 그리고 주파수 스위프 분석은 탄성률(elastic modulus) ($G' = 22$ Pa at 1 rad/s)과 함께 약한 겔의 형성을 나타내었다. 그에 비해, 1% (w/w) HEC는 유동 특성, 더 점성 유체(viscous fluid)의 특성을 나타내었다. 1% HEC 용액의 변형 스위프 분석은 시험된 모든 변형률을 통해 탄성률(G') 보다 더 높은 손실 탄성률(loss modulus, G'')을 나타내었고 (도 21 A), 더 높은 주파수(ca. 100 rad/s)에 도달할 때까지 주파수 스윙도 G' 값보다 더 높은 G'' 값을 나타내었다 (도 21B). 유동 특성에서 상당한 변화는 1% (w/w) K_{100L40} 와 1% (w/w) HEC의 혼합시에 관찰되었다. 특히, 혼합물의 변형 스위프 분석은 G' 의 감소 약 $\gamma = 0.1$ 을 나타내는 크기 정도에 의해 선형 점탄성 영역(linear viscoelastic region)의 확장을 나타내었다. 주파수 스위프는 탄성률 ($G' = 141$ Pa at 1 rad/s)의 크고 상승적인 증가를 나타내었고, 이것은 1% (w/w) K_{100L40} 단독의 탄성률 ($G' = 22$ Pa) 보다 7배 증가이다.

[0059] 본 명세서에 기재된 수성 조성물에서 고분자 성분의 양 및 유형은 다양한 특성을 이루도록 선별될 수 있다. 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 이하의 총 고분자 농도에서 2 logs 이상의 음이온성 염료의 확산율의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 장벽 활성으로 더 특징지어진다. 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 미만의 총 고분자 농도에서 적어도 50 Pa의 저장 탄성률로 특징지어진다. 실시예에서, 수성 조성물은 40 mg/mL 미만의 총 고분자 농도에서 적어도 50 Pa의 저장 탄성률 및 60 N 미만의 압력을 이용한 20g 바늘을 통과하는 능력으로 특징지어진다. 실시예에서, 수성 조성물은 20g 바늘을 통과하고 10분 이내에 저장 탄성률에 의해 측정된 바와 같은 이의 강도의 최소한의 70%를 회복하는 능력으로 특징지어진다. 당업자는 본 명세서에 기재된 특성을 갖는 수성 조성물을 형성하기 위한 고분자 성분 및 양을 선별하기 위해 본 명세서에 제공된 가르침에 의해 안내된 정기실험을 이용할 수 있다.

[0060] 실시예 4

[0061] 합성 양이온성 폴리펩티드 및 기타 고분자의 혼합물은 in vivo에서 향상된 항균 활성을 나타낼 수 있다. 특히, 미셀 용액 및 하이드로겔로서, 합성 양이온성 폴리펩티드를 사용하여 in vivo 조직을 코팅할 수 있다 (도 23). 이러한 조직 코팅은 전하 상호작용을 통해, (세균 생물막 내 음이온성 전하 뿐만 아니라) 손상된 조직에 표시된 음이온성 전하에 양이온성 펩티드의 결합을 포함할 수 있다. 또한, 자기-조립 및 교차-결합은 조직을 결합 및 코팅 (예를 들어, 연한 또는 진한 코팅)하는 물질의 양을 증가시킬 수 있고, 따라서 다양한 생물학적 활성 및 반응에 영향을 미칠 수 있다.

[0062] 도 24에 나타난 바와 같이, 이러한 합성 양이온성 폴리펩티드는 in vivo에 국소 적용될 때 항균성이다. in vivo 적용을 위해 개선된 제품을 개발하기 위한 탐색에서, 이러한 물질의 조직 결합 및 조직 코팅 특성은 이들의 항균 특성, 이들의 항-생물막 특성, 및 조직 유착 형성 및 조직 리모델링에 대한 이들의 효과를 포함하여, 이들의 활성에 상당히 악영향을 미칠 수 있다고 인식되었다. 합성 양이온성 폴리펩티드의 분자 특성 (예를 들어, 길이, 전하 등), 및 이들이 수성 환경에서 형성하는 구조 (예를 들어, 미셀, 시트, 원섬유(fibrils), 하이드로겔)는 조직 결합 및 조직 코팅에 악영향을 미칠 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물을 형성하기 위해 이러한 합성 양이온성 폴리펩티드와 기타 고분자의 혼합은 수성 배지 및 조직에서 이들의 생물리학적 특성을 다양한 방법으로 변경할 수 있다고 인식되었다. 따라서, 우리는 in vivo에서 합성 양이온성 폴리펩티드와 기타 고분자의 혼합물을 시험하였다.

[0063] 실시예 5

[0064] 합성 양이온성 폴리펩티드와 2개의 다른 고분자 (폴리에틸렌 글리콜 400 및 히드록시에틸 셀룰로오스)의 혼합물을 포함하는 수성 조성물은 모두 in vivo에서 효과적임을 확인하였다. 도 25에 나타난 바와 같이, 돼지 개방창 처리 모델에서 K₁₀₀(rac-L)₂₀ 단독 및 PEG 400과의 조합은 효과적이었다. 도 26에 나타난 바와 같이, K₁₀₀L₄₀ 단독 및 히드록시에틸 셀룰로오스와의 조합은 미생물 오염의 예방에 효과적이었다. 또한, 데이터는 혼합물의 향상된 생물리학적 특성이 합성 양이온성 공-폴리펩티드 단독 보다 in vivo 항균 활성을 향상시킬 수 있음을 암시한다. 본 명세서에 기재된 수성 조성물은 감염의 예방, 감염의 치료, 국소 항-감염의 치료, 미생물 탈집락화의 치료, 상처 치료, 수술 부위 치료, 외상 치료, 화상 치료, 당뇨병성 족부 궤양의 치료, 안구 치료, 질 감염의 치료, 요로 감염증의 치료, 손 소독, 코팅 보철 장치 및/또는 임플란트, 식품 보존 및 용액 보존을 포함하나 이에 한정되지 않는 어느 하나 이상의 치료 및/또는 적용을 위해 사용될 수 있다.

[0065] 본 명세서에 기재된 수성 조성물은 이의 항균 특성, 이의 차단성, 또는 둘 다를 향상시키기 위해 다양한 점탄성 특성과 함께 용액, 에멀전, 입자, 또는 하이드로겔로 제형화될 수 있다. 하나의 실시예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물은 물, 식염수, 또는 제 2의 고분자, 일반적으로 폴록사머 407과 같은 계면활성제와 혼합되는 다른 수성 매질에서 단일 리신-류신 블록 공-폴리펩티드와 함께 상처 세척 제품을 포함한다. 하나의 실시예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물은 여러 조직을 코팅하기 위해 분무기를 통해 적용될 수 있는 점성 유체/흘러내리는 겔(flowing gel)을 포함할 수 있다. 이것은 개방 또는 복강경검사 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 물질은 그들끼리만 또는 다른 물질과 조합하여 다양한 드레싱 또는 붕대로 형성될 수 있다. 이들은 거즈 또는 스펀지와 같은 다양한 물질을 구성하거나 코팅하는 것을 포함할 수 있다. 예로는 거즈 또는 알기네이트 붕대 위에 코팅의 형태로 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물 (예를 들어, 합성 블록 공-폴리펩티드 KxLy 함유)을 포함한다. 다른 예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물 (예를 들어, 합성 블록 공-폴리펩티드 KxLy 단독 또는 콜라겐과 같은 다른 고분자와 함께 함유)은 상대적으로 불활성 스펀지 물질 (예를 들어, 폴리악릴레이트, 폴리우레탄, 또는 폴리HEMA)의 면을 코팅하는 2-층 물질을 포함한다 (도 27). 이러한 경우, 실시예는 하나의 코팅된 표면이 있는 직사각형 스펀지 또는 전체 표면이 코팅된 구 모양의 스펀지 (테니스공의 연상)의 외관을 가질 수 있다. 이것은 지혈이 필요한 출혈상처의 치료에 특히 유리할 수 있다 (도 28-29).

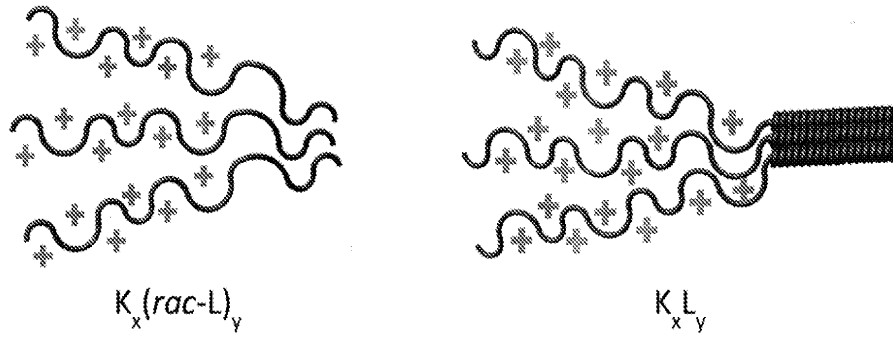
[0066] 실시예는 피험자의 조직, 예를 들어 상처에 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 다른 실시예는 치료받은 상처에 음압(negative-pressure)을 적용하는 단계를 더 포함한다. 피험자는 동물, 바람직하게는 인간일 수 있다. 실시예에서, 피험자는 항생제와 함께 전신적으로 및/또는 또 다른 항균제와 함께 국소적으로, 및/또는 항생제, 항-생물막제, 계면활성제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나로 더 처리된다.

[0067]

본 명세서에 기재된 수성 조성물은 하나 이상의 약리학적 활성 성분 (active pharmaceutical ingredient, API)을 더 포함할 수 있다. 이러한 APIs의 예는 스테로이드, 전-염증제, 항-염증제, 항-여드름제, 보존제, 지혈제, 혈관신생제, 상처 치유제, 항암제 및 기타 항균제를 포함한다.

도면

도면1



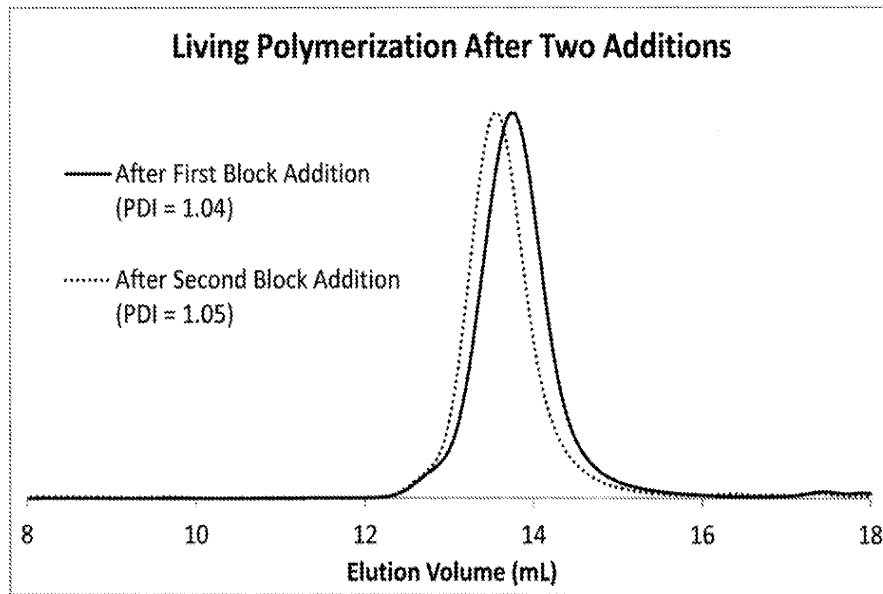
도면2a

$[K_{65}(rac-L)_{15}-RAN]-(rac-L)_{20}$	$K_{100}(rac-L)_{30}$	$K_{120}(rac-L)_{10}$	$K_{130}L_{40}-RAN$
$K_{80}(rac-L)_{20}$	$K_{100}L_{40}$	$K_{130}L_{20}$	$K_{130}L_{60}$
K_{100}	$K_{100}(rac-L)_{40}$	$K_{130}(rac-L)_{20}$	$K_{130}(rac-L)_{60}$
$K_{100}L_{20}$	$K_{100}L_{40}-RAN$	$K_{130}L_{30}$	$K_{150}L_{30}$
$K_{100}(rac-L)_{20}$	$K_{100}L_{50}$	$K_{130}(rac-L)_{30}$	$K_{160}(rac-L)_{20}$
$K_{100}(rac-L)_{20}-RAN$	$K_{100}L_{60}$	$K_{130}L_{40}$	$K_{180}(rac-L)_{20}$
$K_{100}L_{30}$	$K_{100}(rac-L)_{60}$	$K_{130}(rac-L)_{40}$	$K_{200}L_{50}$

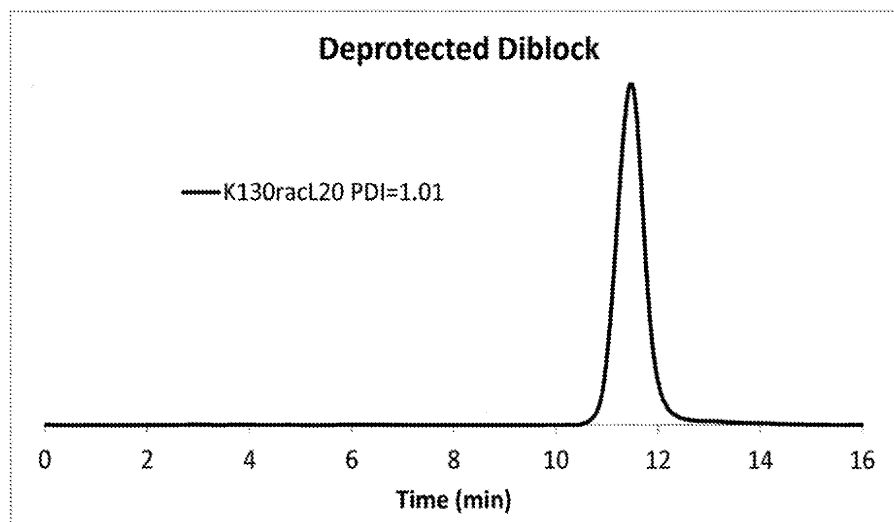
도면2b

K_{55}	$K_{180}L_{54}$	$K_{360}L_{72}$	$E_{374}L_{36}$
$K_{99}L_{36}$	$K_{180}(rac-L)_{54}$	$K_{360}(rac-L)_{72}$	$E_{360}L_{36}$
$K_{99}(rac-L)_{36}$	$K_{374}L_{36}$	E_{180}	$E_{360}(rac-L)_{36}$
$K_{99}(rac-L)_{36}-RAN$	K_{360}	$E_{180}L_{18}$	$E_{360}L_{54}$
K_{180}	$K_{360}L_{36}$	$E_{180}(rac-L)_{18}$	$E_{360}(rac-L)_{54}$
$K_{180}L_{18}$	$K_{360}(rac-L)_{36}$	$E_{180}L_{36}$	$E_{360}L_{72}$
$K_{180}(rac-L)_{18}$	$K_{360}L_{36}-RAN$	$E_{180}(rac-L)_{36}$	$E_{360}(rac-L)_{72}$
$K_{180}L_{36}$	$K_{360}L_{54}$	$E_{180}L_{54}$	
$K_{180}(rac-L)_{36}$	$K_{360}(rac-L)_{54}$	$E_{180}(rac-L)_{54}$	

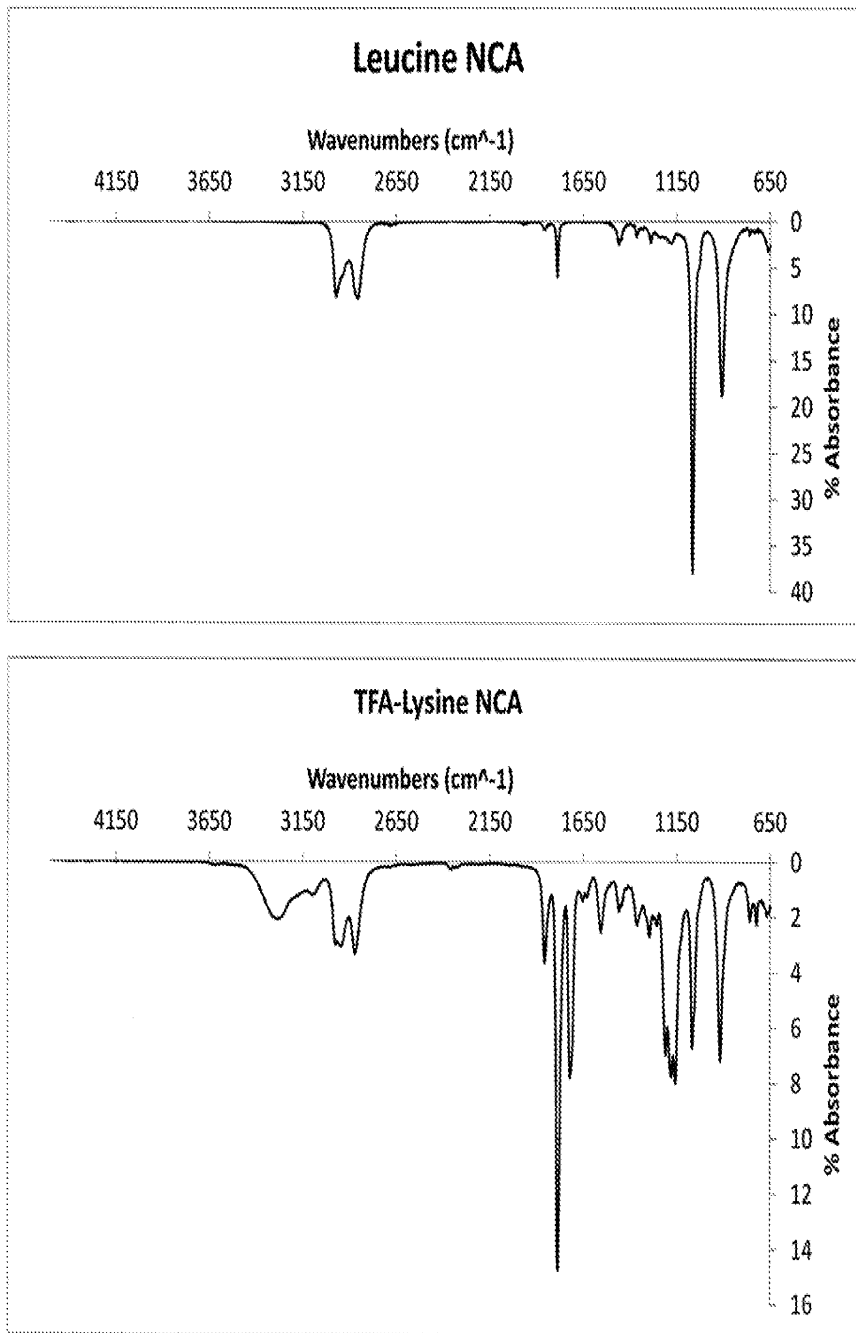
도면3



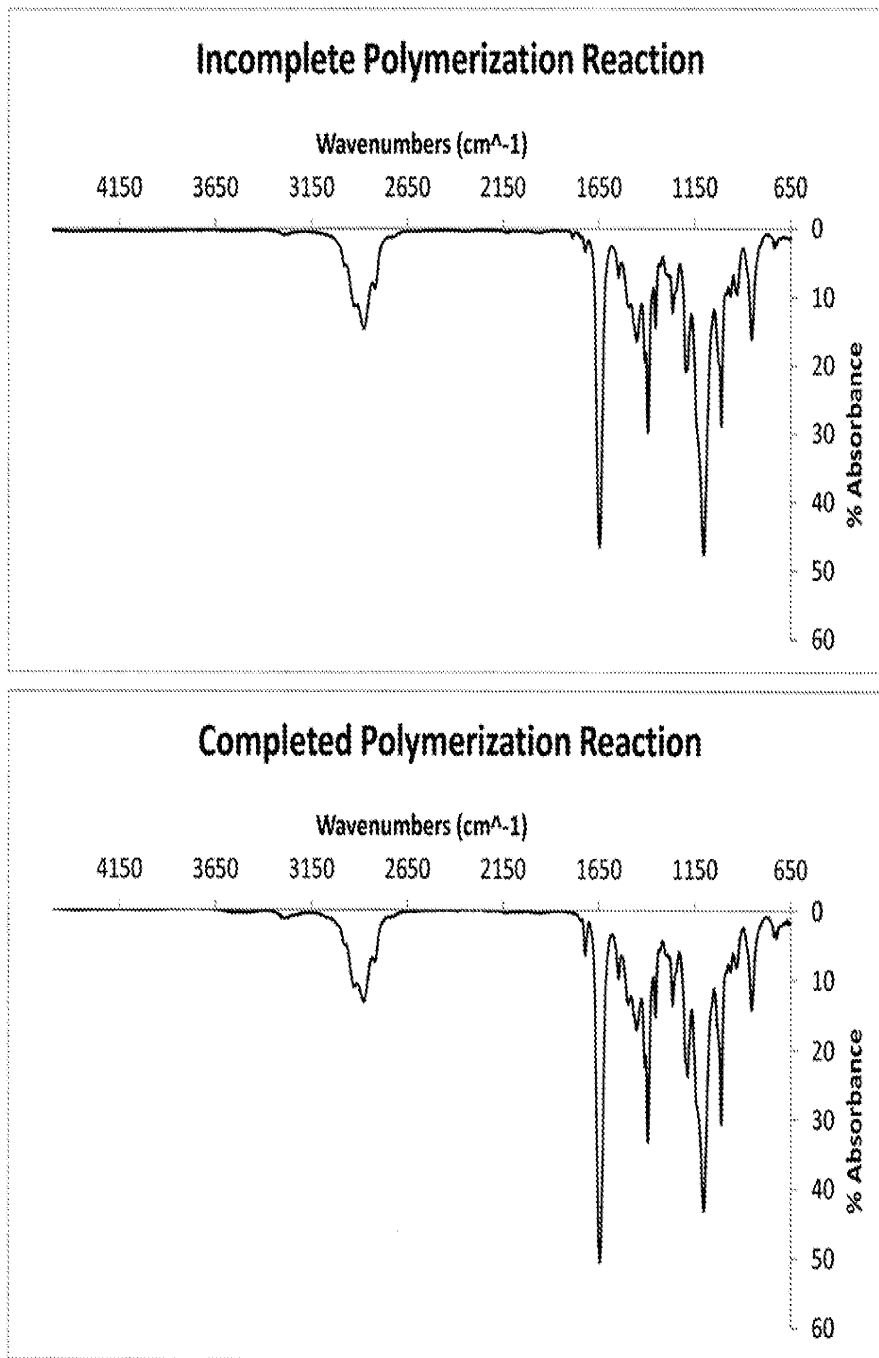
도면4



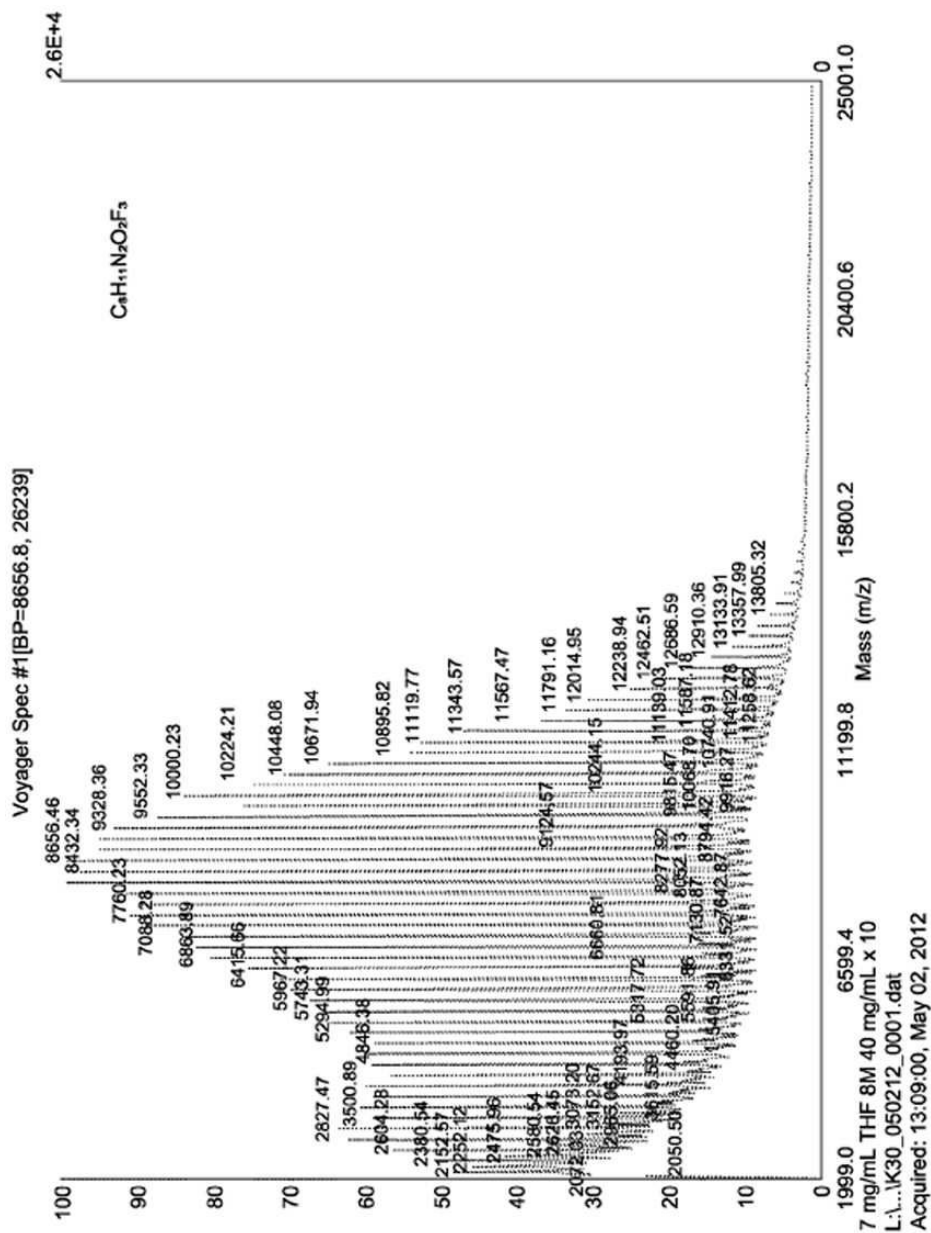
도면5



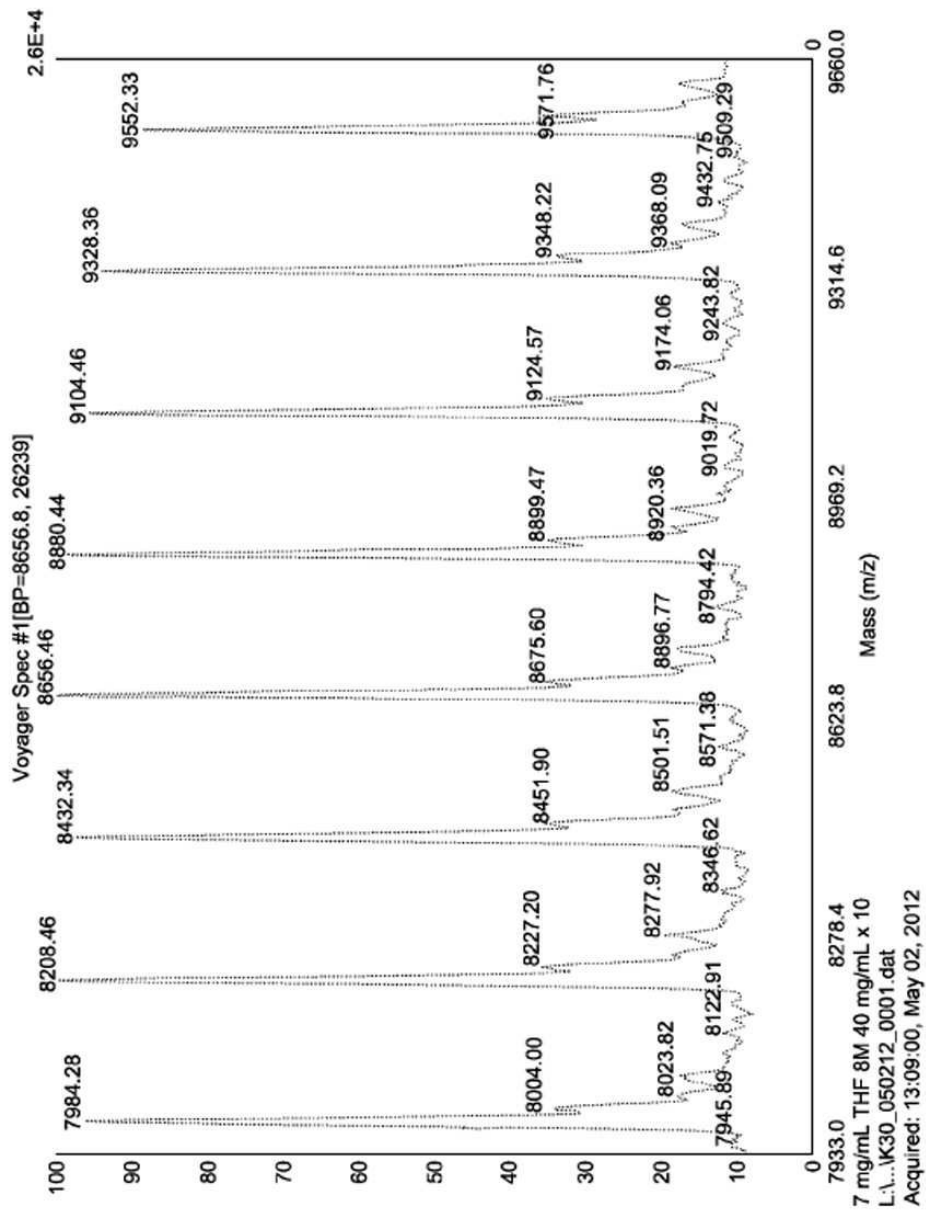
도면6



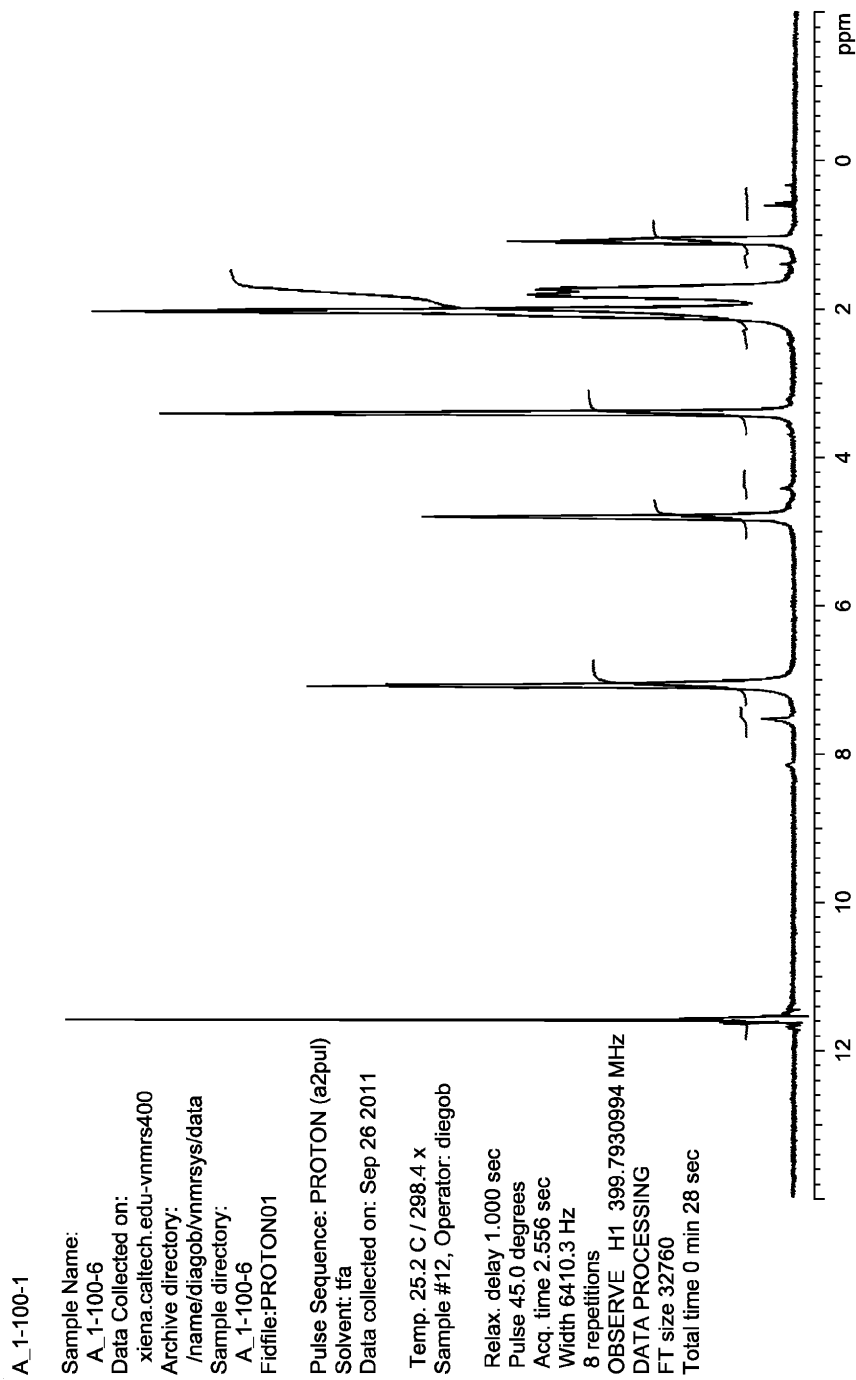
도면 7a



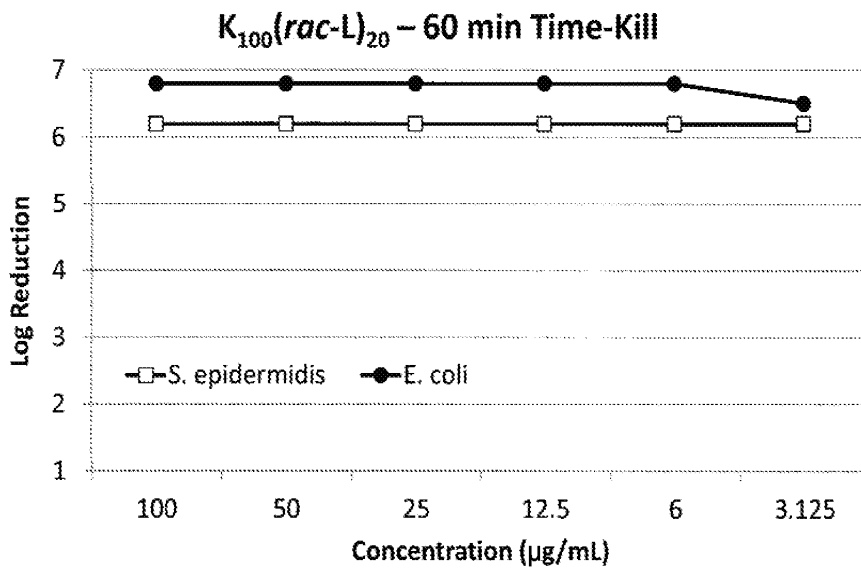
도면7b



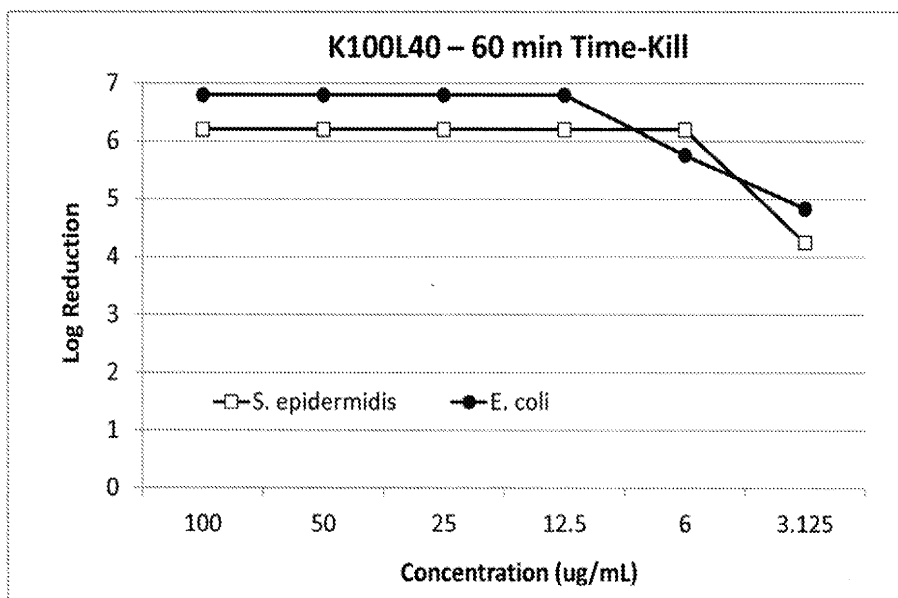
도면8



도면9



도면10



도면11

	10 µg/mL		100 µg/mL	
	5 min	60 min	5 min	60 min
S. aureus	4	≥6	≥6	5
P. aeruginosa	5	≥6	≥6	≥6

	10 µg/mL*		100 µg/mL**	
	5 min	60 min	5 min	60 min
S. aureus	4	≥6	≥6	≥6
P. aeruginosa	4	≥6	≥6	≥6

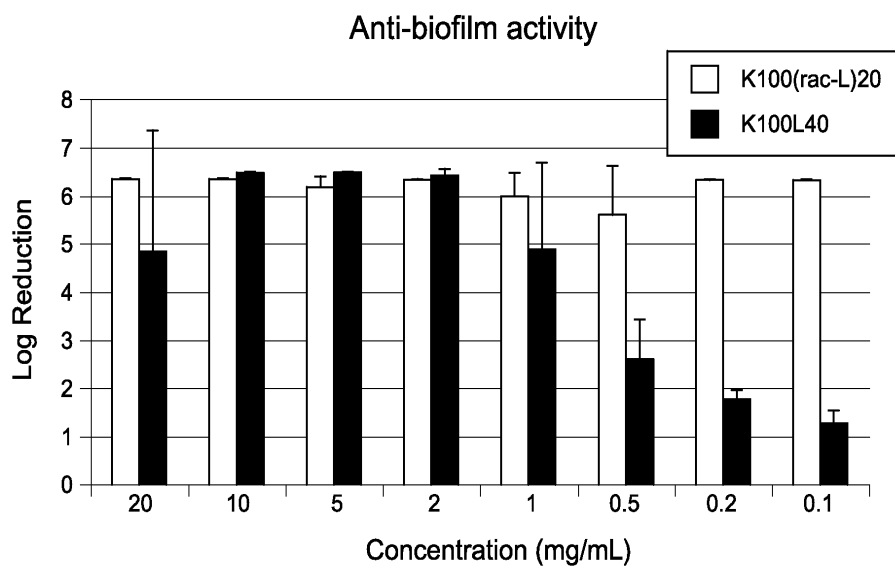
* With 10 µg/mL poloxamer407

** With 100 µg/mL poloxamer407

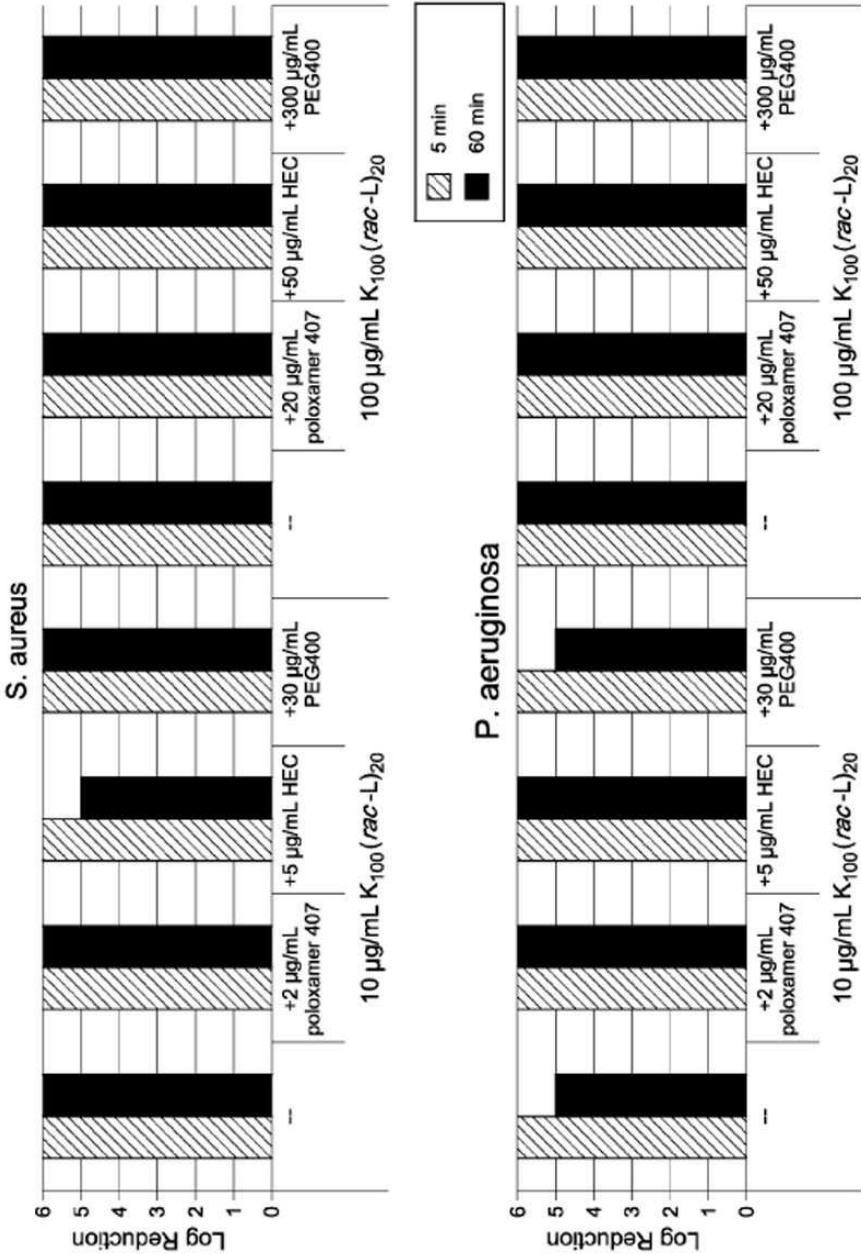
도면12

$K_{100}(rac-L)_{20}$		Log Reduction - 60 min	
		10 µg/mL	100 µg/mL
Gram-positive bacteria	Staphylococcus aureus (MRSA)	5	5
	Staphylococcus epidermidis	≥6	5
	Enterococcus faecium (VRE)	5	≥6
Gram-negative bacteria	Acinetobacter baumannii	≥6	≥6
	Bacteroides fragilis	2	≥6
	Enterobacter cloacae	5	≥6
	Escherichia coli	≥6	≥6
	Klebsiella pneumoniae	≥6	5
	Proteus mirabilis	≥6	≥6
	Serratia marcescens	≥6	≥6
Fungi	Candida albicans	≥5	≥5

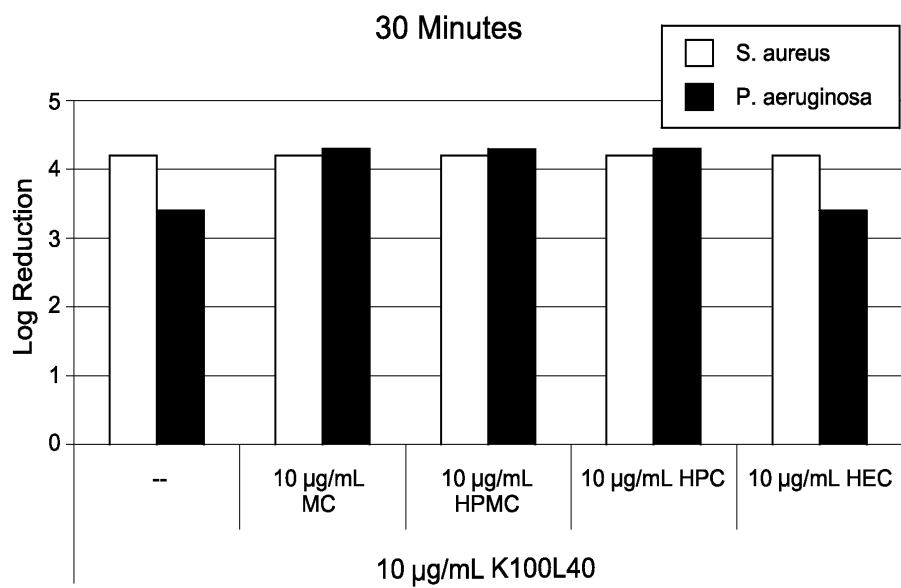
도면13



도면14



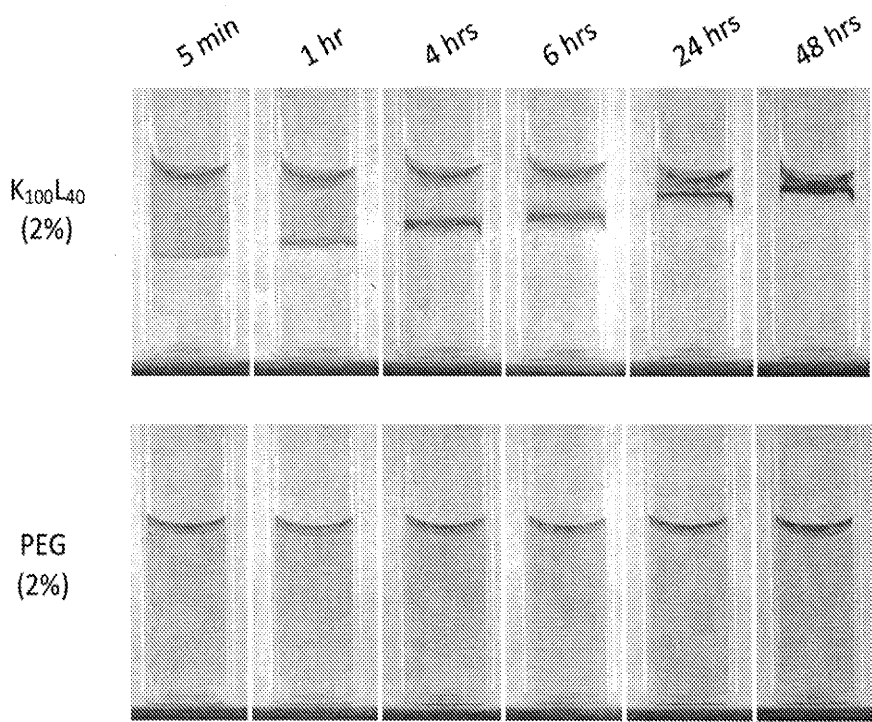
도면15



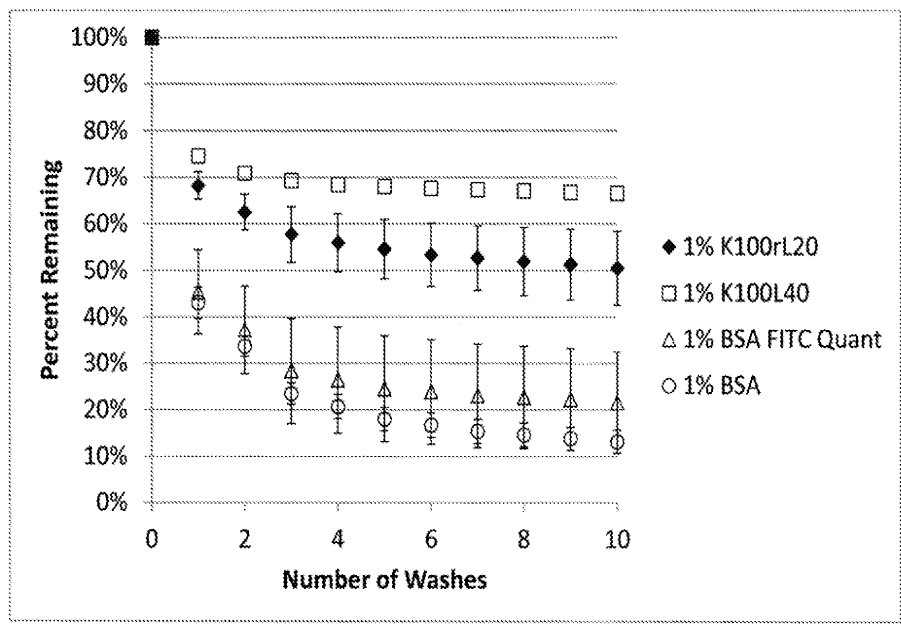
도면16

		S. aureus	S. epidermidis	P. aeruginosa	E. coli
10 µg/mL K100L40	--	1	6	≥6	5
	20 µg/mL HEC	2	≥7	5	5
	200 µg/mL HEC	3	≥6	4	5
100 µg/mL K100L40	--	1	6	≥6	≥6
	200 µg/mL HEC	3	≥7	≥6	≥6
	2000 µg/mL HEC	3	≥7	5	≥6

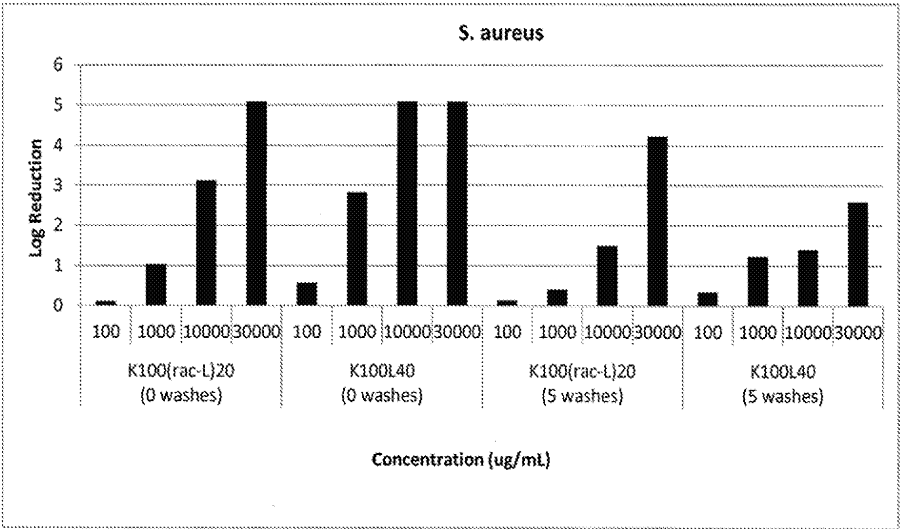
도면17



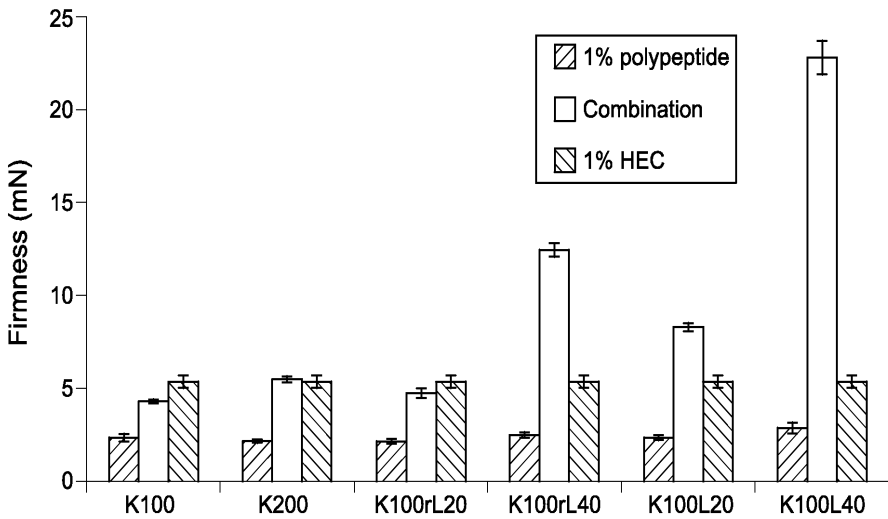
도면18



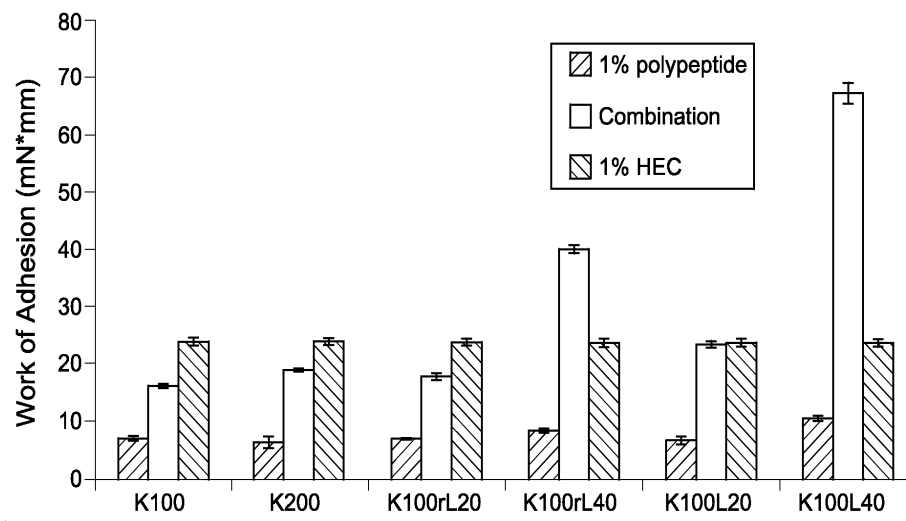
도면19



도면20a



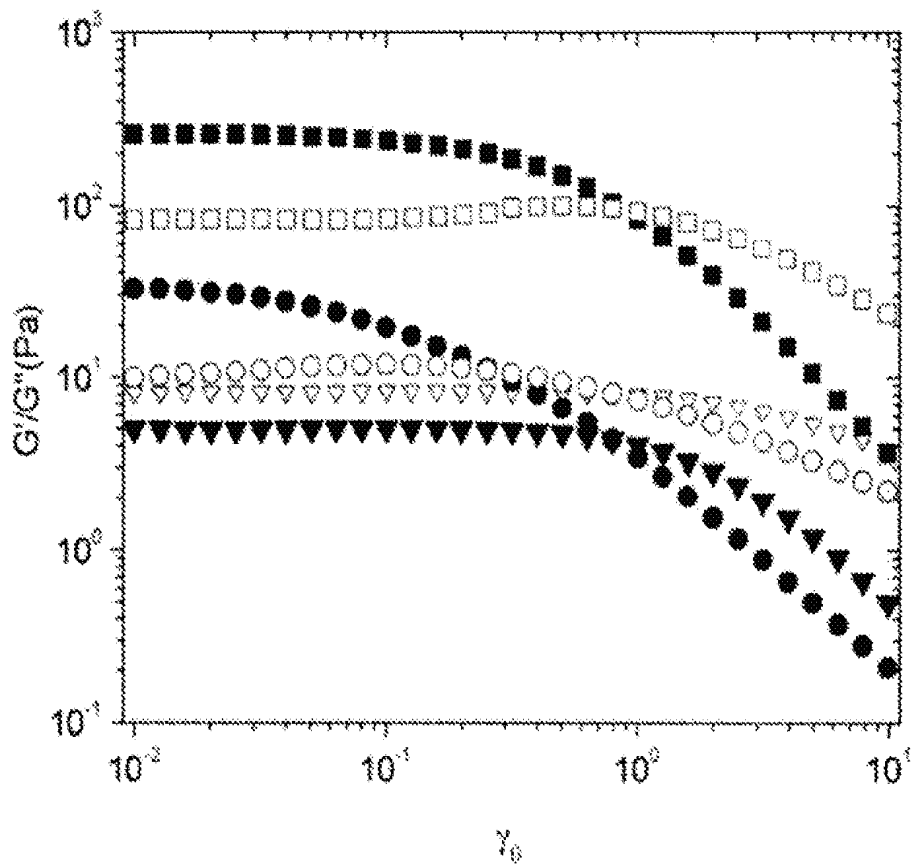
도면20b



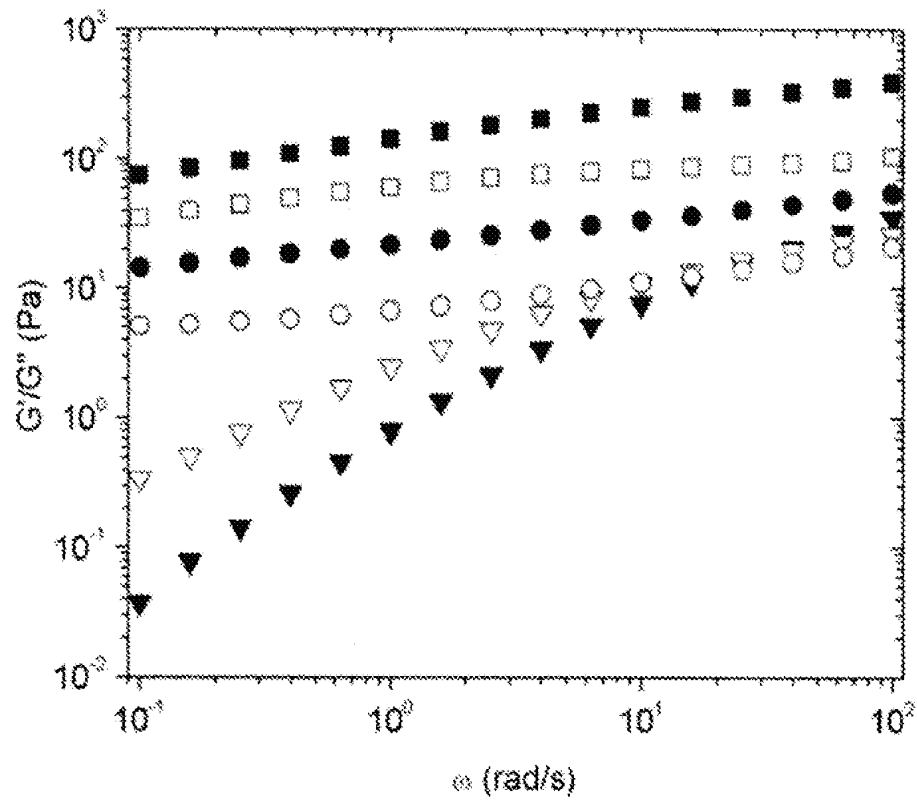
도면21

Polymer	Firmness ^a (+/- s.d.) (mN)	Firmness (+/- s.d.) w/ HEC ^b (mN)	Firmness Interaction Parameter (mN) ^c	Work of Adhesion ^a (+/- s.d.) (mN•mm)	Work of Adhesion w/HEC ^b (+/- s.d.) (mN•mm)	Work of Adhesion Interaction Parameter (mN•mm) ^c
K ₁₀₀	2.34 (0.20)	4.34 (0.07)	-3.38	6.92 (0.41)	16.21 (0.30)	-14.61
K ₂₀₀	2.17 (0.07)	5.49 (0.16)	-2.06	6.21 (1.17)	18.92 (0.21)	-11.20
K ₁₀₀ (rac-L) ₂₀	2.18 (0.11)	4.76 (0.25)	-2.80	6.99 (0.08)	17.93 (0.56)	-12.96
K ₁₀₀ (rac-L) ₄₀	2.51 (0.13)	12.47 (0.34)	4.58	8.64 (0.18)	40.19 (0.63)	7.64
K ₁₀₀ -L ₂₀	2.37 (0.14)	8.29 (0.19)	0.55	6.80 (0.70)	23.64 (0.48)	-7.07
K ₁₀₀ -L ₄₀	2.94 (0.25)	22.77 (0.90)	14.45	22.60 (0.59)	79.43 (2.33)	32.93
HEC	5.38 (0.32)	-	-	23.90 (0.62)	-	-

도면22a



도면22b

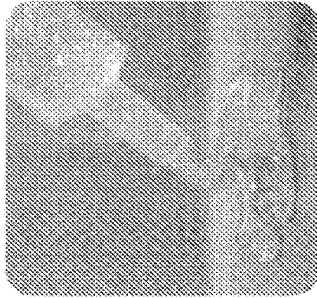


도면23

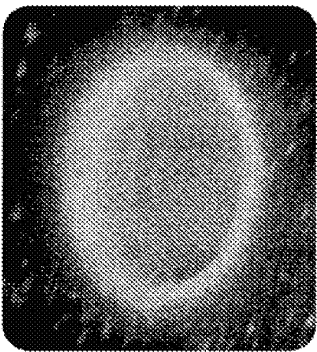
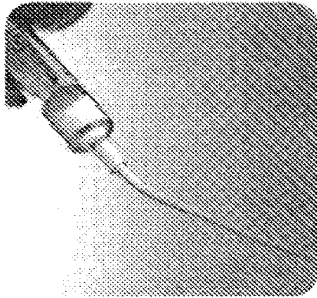
Barrier Gels



Open wound

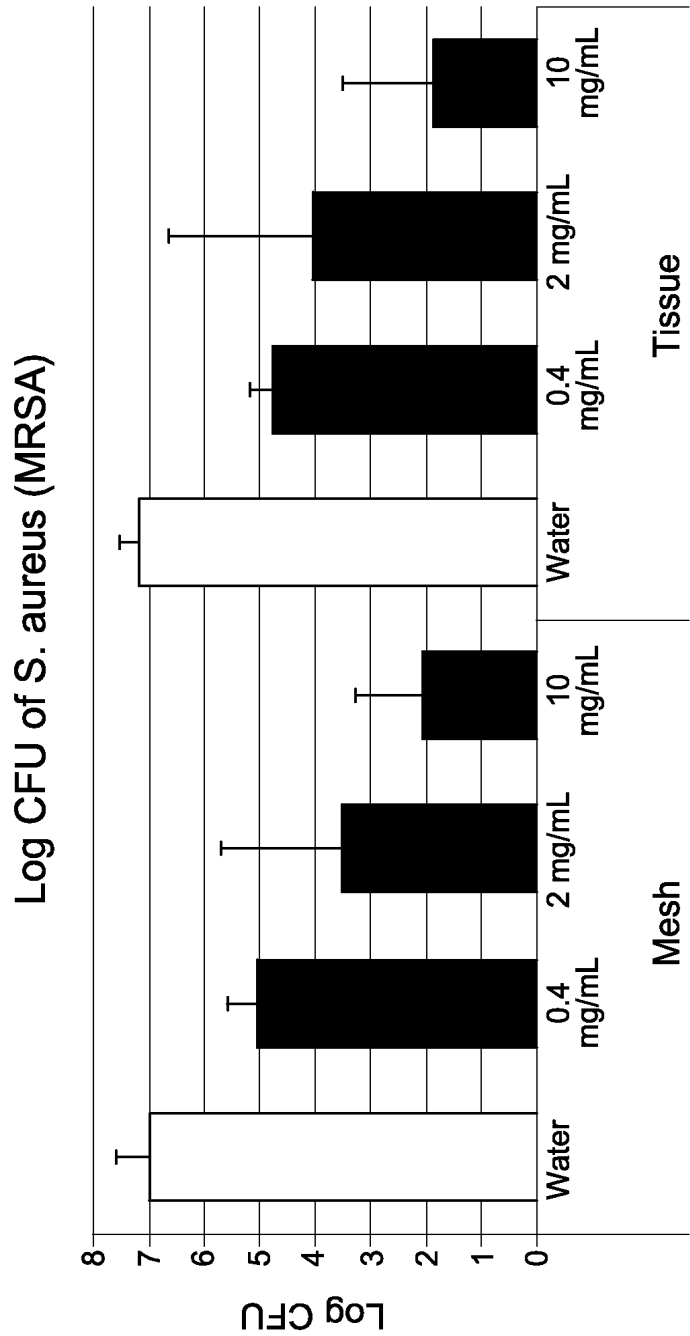


Anti-Infective Solutions

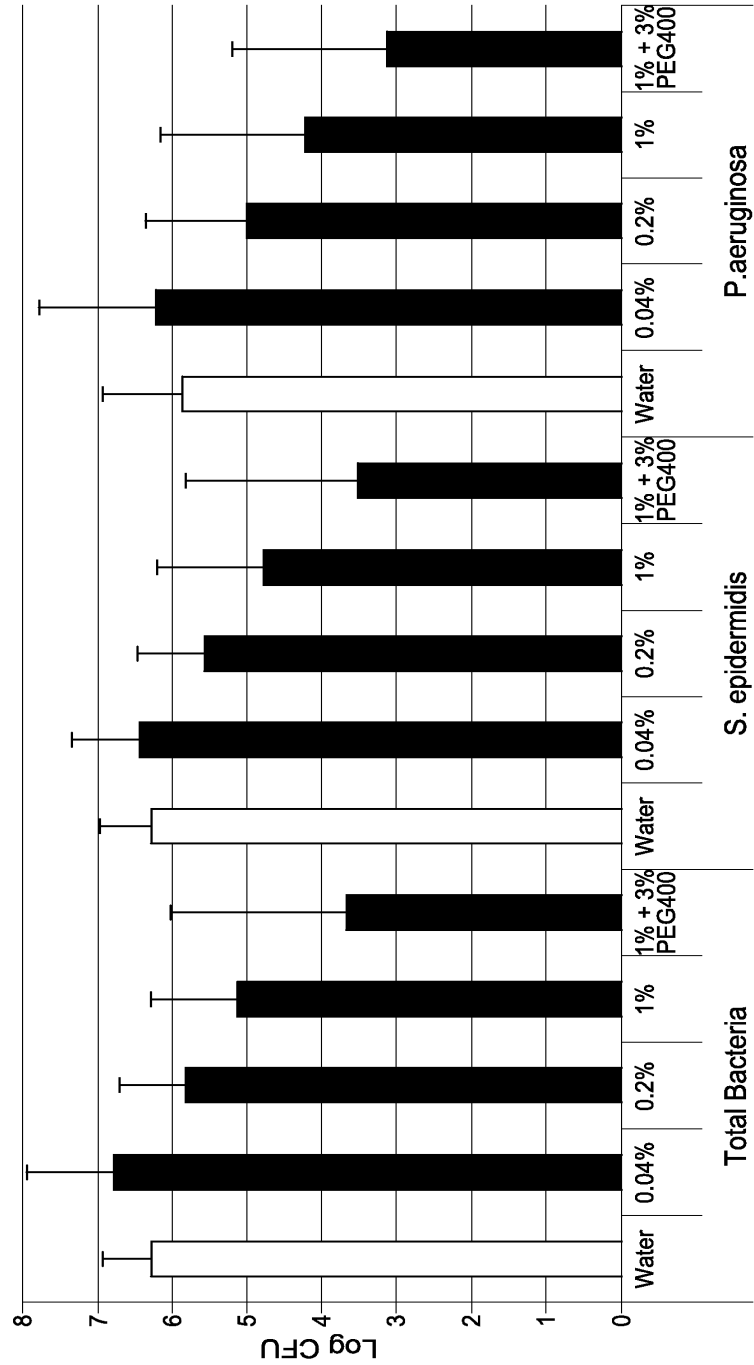


Open wound

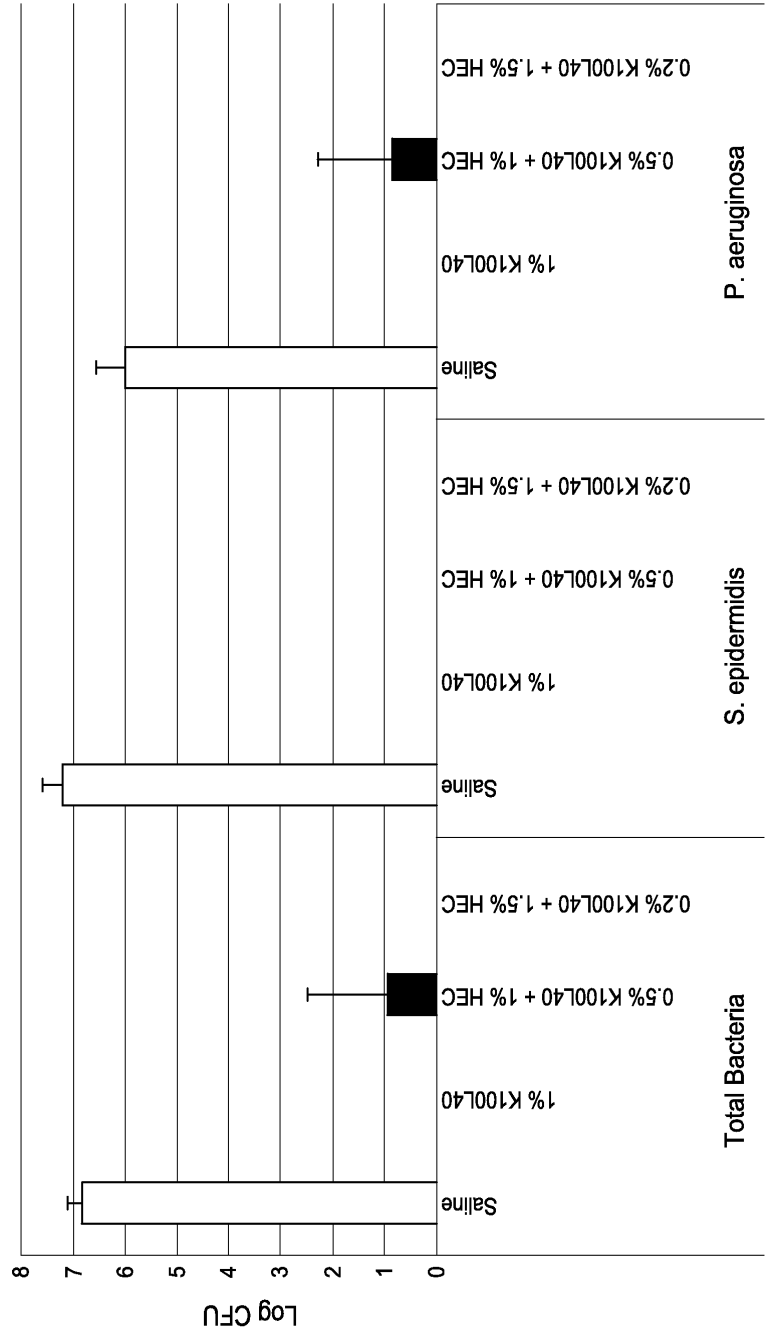
도면24



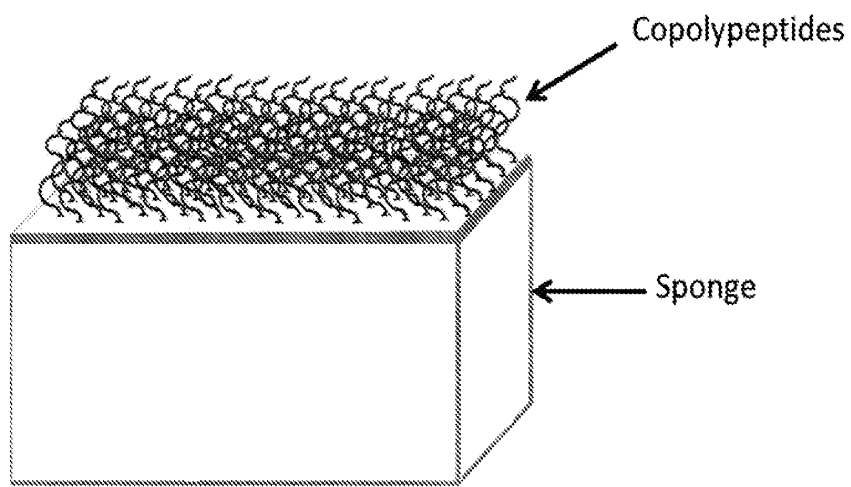
도면25



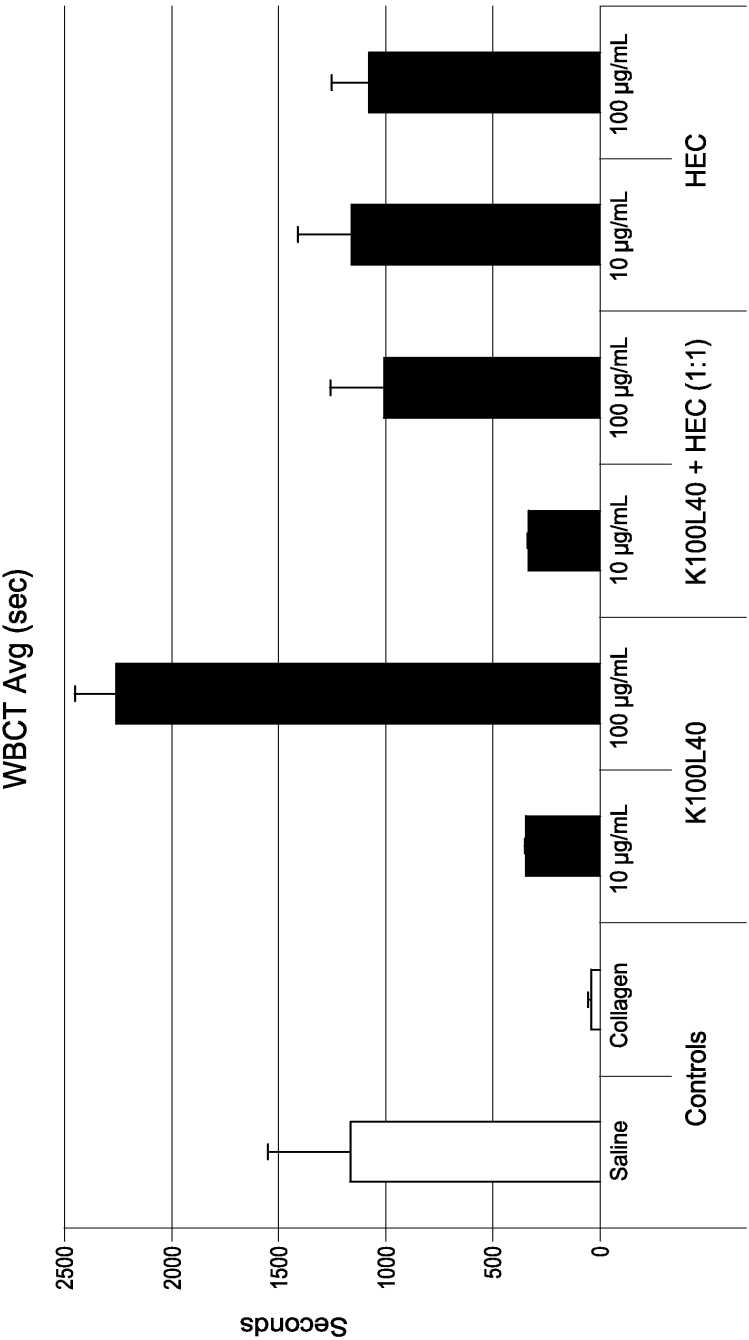
도면26



도면27



도면28



도면29

