

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6408489号
(P6408489)

(45) 発行日 平成30年10月17日(2018.10.17)

(24) 登録日 平成30年9月28日(2018.9.28)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/198	(2006.01)	A 61 K 31/198
A 61 K 31/201	(2006.01)	A 61 K 31/201
A 61 K 36/708	(2006.01)	A 61 K 36/708
A 61 P 17/02	(2006.01)	A 61 P 17/02
A 61 P 17/00	(2006.01)	A 61 P 17/00

請求項の数 15 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-555373 (P2015-555373)
(86) (22) 出願日	平成26年1月27日 (2014.1.27)
(65) 公表番号	特表2016-510332 (P2016-510332A)
(43) 公表日	平成28年4月7日 (2016.4.7)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/013120
(87) 國際公開番号	W02014/117056
(87) 國際公開日	平成26年7月31日 (2014.7.31)
審査請求日	平成28年5月2日 (2016.5.2)
(31) 優先権主張番号	61/757,058
(32) 優先日	平成25年1月25日 (2013.1.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515203376 ウィンターミュート バイオメディカル、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国、モンタナ州 59802 、ミズーラ、ヴァン ビューレン ストリ ート 1402
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100138629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療配合物 (compounds)

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L-アルギニン、ウンデシレン酸およびダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する、細菌もしくは真菌感染治療用または創傷治癒促進用配合物 (compound)。

【請求項 2】

L-アルギニン含有量が、約 5% w/v ~ 500% w/v である、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 3】

ウンデシレン酸含有量が、約 2% v/v ~ 50% v/v である、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。 10

【請求項 4】

ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物の含有量が、約 0.025% w/v ~ 2.5% w/v である、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 5】

L-アルギニン含有量が約 50% w/v であり、ウンデシレン酸含有量が約 20% v/v であり、ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物の含有量が約 0.25% w/v である、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 6】

さらに、冷感剤または温感剤を含有する、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 7】

前記冷感剤がメントールである、請求項 6 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 8】

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体と組み合わせてなる、請求項 1 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 9】

前記賦形剤、希釈剤または担体が、局所適用に適する、請求項 8 に記載の配合物 (compound)。

【請求項 10】

治療的に有効量の、L-アルギニン、ウンデシレン酸およびダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物を含有する治療配合物 (compound) を含有する、細菌もしくは真菌感染による疾患または創傷の治療用医薬組成物。 10

【請求項 11】

前記疾患が、皮膚疾患である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記皮膚疾患が、ざ瘡または湿疹である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記創傷が、火傷、切傷、刺傷または擦傷である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

L-アルギニン含有量が約 5.0% w/v、ウンデシレン酸含有量が約 2.0% v/v、およびダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物の含有量が約 0.25% w/v である、請求項 10 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 15】

(i) 請求項 1 に記載の治療配合物 (compound) ; および(ii) 前記配合物 (compound) を使用するための説明書を含有する、細菌もしくは真菌感染治療用または創傷治癒促進用キット。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願に対する相互参照

30

本願は、2013年1月25日に出願された米国仮特許出願No. 61/757,058の出願日の利益を主張する。その開示内容は、全体として、参照することにより組み込まれる。

【0002】

連邦支援の研究開発に関する記述

適用なし

【背景技術】**【0003】**

皮膚および下層組織の細菌感染は、重要な臨床治療上の問題を提起する。これらのタイプの感染には、通常皮膚および下層組織に生息するグラム陽性菌が関与し、症状は軽度の不快感から死まで変化し得る。細菌は、膿瘍疹、蜂巣炎、おでき、ざ瘡のような多数の皮膚の状態を引き起こす。手術創傷または外傷性創傷の深部組織の感染は、血流に侵襲し、敗血症および死に導き得る。 40

【0004】

現在、グラム陽性菌によって引き起こされる多くの皮膚感染は、積極的に抗生物質で治療される。しかしながら、病原性細菌株は、抗生物質に対する耐性機構を発現させるので、伝統的な抗生物質を使用せずに細菌の増殖を抑制する新規な治療方法を開発することが重要となっている。近年、細菌の抗生物質耐性の問題は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) (MRSA) およびバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococcus) (VRE) のようなわゆる「超強力菌」の発現に伴って、より認識されるに至っている。これらの細菌は、重大な抗生物質耐性を発現し 50

ている一般的な皮膚の病原菌である。ヒトおよび食用のために飼育される動物の双方における抗生物質の継続使用により、皮膚細菌の多くの一般的な菌株が、健康管理上深刻な問題につながる広範な抗生物質耐性を発現している。皮膚感染に関与する一般的な細菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス ピオゲネス (*S. pyogenes*)、ストレプトコッカス ニューモニエ (*S. pneumoniae*)、エンテロコッカス フェカリス (*E. faecalis*) およびストレプトコッカス アガラクティエ (*S. agalactiae*) である。これらの細菌は皮膚に定着し、表皮を破壊し、炎症性反応を惹起し、もし治療がされなければ、より深部の組織に侵襲し、蜂巣炎を引き起こす。極端な場合、細菌は循環系に侵襲し、敗血症および死ぬかも知れないという状況を引き起こす。

10

【0005】

この問題に対処するため、新規な治療が開発されなければならないことは、医学界において明白となっている。しかしながら、多くの製薬会社は、皮膚および創傷感染の新規抗生物質療法の開発を積極的に進めてはいない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

概して、本発明は、例えば、皮膚感染または創傷の治療に用いられた際に治療性を示す配合物 (compounds) の発見に基く。これらの治療配合物 (compounds) は、感染 (例えば細菌性、真菌性、ウイルス性または寄生性皮膚感染) に起因する患者 (例えばヒト) の疾患、状態もしくは兆候を治療または予防し、あるいは創傷治癒を促進するために用いることができる。従って、第一の態様において、本発明は、L-アルギニン、ウンデシレン酸およびダイオウ (*Rheum Officinale*) 抽出物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する治療配合物 (compound) を提供する。

20

一実施形態において、併用療法におけるL-アルギニン量は、約5% w/v ~ 500% w/vである。別の実施形態において、併用療法におけるウンデシレン酸量は、約2% v/v ~ 50% v/vである。さらなる実施形態において、併用療法におけるダイオウ (*Rheum Officinale*) 抽出物の量は、約0.025% w/v ~ 2.5% w/vである。別の実施形態では、L-アルギニン量が約50% w/v、ウンデシレン酸量が約20% v/v、およびダイオウ (*Rheum Officinale*) 抽出物の量が約0.25% w/vである。すべての実施形態において、該併用療法はメントール等の冷感剤または温感剤、薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤、または担体を含み得る。すべての実施形態において、該配合物 (compound) は局所適用に最適化され得る。

30

【0007】

第二の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の配合物 (compounds) を患者に投与することにより、疾患を患う患者 (ヒトなど) を治療する方法を特徴とする。一実施形態において、患者はざ瘡、乾癬もしくは湿疹等の皮膚疾患を患う、または罹患する危険性を有する。別の実施形態において、患者は、微生物性、ウイルス性または真菌性因子に起因する感染症を患う。さらなる実施形態において、患者は、火傷、切傷、刺傷、または擦傷を患う、または患う危険性を有する。それらすべての実施形態において、患者は、約50% w/vのL-アルギニン、約20% v/vのウンデシレン酸、および0.25% w/vのダイオウ (*Rheum Officinale*) 抽出物を含有する本発明の治療配合物 (compound) を投与される。

40

【0008】

第三の態様において、本発明は、本発明の治療配合物 (compound)、およびそれらの必要な患者に該治療を施すのに役立つ使用説明書を含むキットであることを特徴とする。

【0009】

本発明のさらなる実施形態、特徴および利点、ならびに本発明の構成および種々の実施形態の作用は、添付の図を参照しながら、以下に詳述される。

【0010】

別に定義しない限り、本明細書中で用いられるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野における当業者に通常理解される意味を有する。下記の参考文献は

50

、本発明で使用される多くの用語の一般的な定義を当業者に提供する。: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); および Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。本明細書で使用される次の用語は別に特記されない限り、それらに帰する意味を有する。

【0011】

本明細書で使用される単数形の“a”、“an”および“the”は、文脈からそうでないことが明らかに示されない限り、複数形の意味を含む。例えば、“a cell”の語は、複数形のcellsを含み、それらの混合形を含む。“a nucleic acid molecule”の語は、複数形のnucleic acid moleculesを含む。

10

【0012】

本明細書で使用される下記の語は、示された意味を有する。

【0013】

本明細書で使用される用語「アシル」は、単独でまたは組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボニルに結合する原子が炭素であるいずれか他の部分に結合したカルボニルをいう。「アセチル」基は-C(=O)CH₃基をいう。

【0014】

「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基は、親分子部分にカルボニル基を介して結合したアルキル基をいう。かかる基の例としては、メチルカルボニルおよびエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイルおよびアロイルが挙げられる。

20

【0015】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルケニル」は、1以上の二重結合を有する置換されていてもよい2～20、好ましくは2～6の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖炭化水素基をいう。アルケニルは、エテニレン [(-CH=CH-), (-C=:C-)]のような2以上の部位で結合する炭素-炭素二重結合系をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニル等が挙げられる。

【0016】

30

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、置換されていてもよいアルキルエーテル基をいい、用語アルキルは下記に定義される。アルキルエーテル基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

【0017】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルキル」は、置換されていてもよい1～20(20を含む)、好ましくは1～10、より好ましくは1～6の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。アルキル基は本明細書で定義されるように置換されていてもよい。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-アミル、ヘキシル、オクチル、ノニル等が挙げられる。

40

【0018】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルキルアミノ」は、アミノ基を介して親分子部分に結合する置換されていてもよいアルキル基をいう。アルキルアミノ基は、モノまたはジアルキル化された、例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-エチルメチルアミノ等を形成する基であり得る。

【0019】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルキルチオ」は、アルキルチオエーテル (R-S-)基をいい、用語アルキルは上記で定義された通りであり、イオウは一価または二価に酸化されてもよい。アルキルチオエーテル基の例としては、メチルチオ、

50

エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、iso-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニル等が挙げられる。

【0020】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アルキニル」は、1以上の三重結合を有し、2~20、好ましくは2~6、より好ましくは2~4の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖炭化水素基をいう。「アルキニル」は、エチニレン(-C:::C-, -C=C-)のように、2個の部位で結合された炭素-炭素三重結合をいう。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イル等が挙げられる。

10

【0021】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アミド」は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合した下記アミノ基またはその逆の場合をいう。

【0022】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アミノ」は、-NRR'をいい、式中RおよびR'は独立して、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル(これらのいずれかはそれ自身置換されていてもよい)からなる群から選択される。

【0023】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アリール」は、1個、2個または3個の環を含む炭素環式芳香族系であって、かかる環は垂下してともに結合しても、少なくとも1個のハロゲン、1~3の炭素原子を含むアルキル、アルコキシル、アリール基、ニトロ官能基、ポリエーテル基、ヘテロアリール基、ベンゾイル基、アルキルエステル基、カルボン酸、アセチルもしくはベンゾイル基で保護されていてもよいヒドロキシル、またはアセチルもしくはベンゾイル基で保護されていてもよく、もしくは少なくとも1個の1~12の炭素原子を含むアルキルで置換されていてもよいアミノ官能基で置換されて縮合されてもよい。

20

【0024】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アリールアルキル」または「アラルキル」は、親分子部分にアルキル基を介して結合したアリール基をいう。

30

【0025】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「アリールオキシ」は、酸素原子を介して親分子に結合したアリール基をいう。

【0026】

用語「ポリエーテル基」は、メトキシメチル、エトキシメチルまたはメトキシエトキシメチル基またはメトキシエチルのような、少なくとも1個の酸素原子の介在する2~6個の炭素原子を含むポリエーテル基を意味する。

【0027】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ベンゾ」および「ベンズ」は、ベンゼンから誘導される二価の基C₆H₄=をいう。例としては、ベンゾチオフェンおよびベンズイミダゾールが挙げられる。

40

【0028】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「カルバメイト」および「カルバモイル」は、窒素または酸末端のいずれかから親分子部分に結合し得るカルバミン酸エステル(-NHC₆H₅COO-)をいい、それらは本明細書で定義したように置換されていてもよい。

【0029】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、単独ではホルミル[-C(=O)H]を含み、組み合わせは-C(=O)-基である。

【0030】

本明細書で使用される用語「カルボキシ」は、-C(=O)OHまたは、カルボン酸塩中にある

50

ような「カルボキシレート」アニオンをいう。「O-カルボキシ」基はRC(O)O- 基をいい、式中Rは本明細書で定義される通りである。「C-カルボキシ」基は-C(O)OR 基をいい、式中Rは本明細書で定義される通りである。

【0031】

本発明において用語「化学的安定性」は、含有量が初期の含有量に対してほとんど変化を示さないこと、すなわち、時間Tにおける有効成分の含有量の変化が、T0における初期の含有量の90%以上、とりわけ95%以上であることを意味する。

【0032】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「シアノ」は、-CNをいう。

【0033】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「シクロアルキル」または代わりに「炭素環」は、各環部が3~12、好ましくは5~7員の炭素原子環を含む飽和または部分的に飽和の単環、二環または三環アルキル基であって、本明細書で定義される置換されていてもよいベンゾ縮合環系であってもよい。かかるシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル等が挙げられる。本明細書で用いられる「二環」および「三環」は、デカヒドナフタレン(decahydonaphthalene)、オクタヒドロナフタレンのような縮合環系、および多環(多中心)の飽和または部分的に不飽和タイプの双方を含むことを意図する。後者のタイプの異性体は、一般にビシクロ[1,1,1]ペンタン、カンファー、アダマンタン、およびビシクロ[3,2,1]オクタンにより例示される。

【0034】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「エステル」は、炭素原子にて結合される2個の部分を架橋するカルボキシ基をいう。

【0035】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「エーテル」は、炭素原子にて結合される2個の部分を架橋する酸素原子をいう。

【0036】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0037】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ハロアルキル」は、上記で定義される意味を有し、1個以上の水素がハロゲン基で置換されたアルキル基をいう。特に、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基が含まれる。モノハロアルキル基は、一例として、基内にヨウ素、臭素、塩素またはフッ素原子を有し得る。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」は、2以上の部位で結合するハロアルキル基をいう。例として、フルオロメチレン(-CHF-)、ジフルオロメチレン(-CF₂-)、クロロメチレン(-CHCl-)等が挙げられる。

【0038】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ヘテロアルキル」は、完全に飽和されまたは1~3の不飽和度を含み、表記した数の炭素原子とO、N、およびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子から構成される安定な直鎖もしくは分岐鎖または環状炭化水素基、あるいはそれらの組み合わせをいい、前記窒素およびイオウ原子は酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は4級化されていてもよい。ヘテロ原子のO、NおよびSは、ヘテロアルキル基内のどの部位に位置してもよい。例えば、-CH₂-NH-OCH₃のよ

10

20

30

40

50

うな、2個までのヘテロ原子が連続していてもよい。

【0039】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、3～7員の、好ましくは5～7員の不飽和単環式ヘテロ環、または縮合環の少なくとも1個が不飽和である多環式縮合環をいい、前記において、少なくとも1個の原子はO、SおよびNからなる群から選択される。該用語はまた、ヘテロ環状基がアリール基と縮合、ヘテロアリール基が他のヘテロアリール基と縮合、またはヘテロアリール基がシクロアルキル基と縮合した縮合多環式基を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾピラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル等が挙げられる。典型的な三環式ヘテロ環基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0040】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」および同じ意味で用いられる「ヘテロシクリル」は、それれ少なくとも1個、好ましくは1～4個、より好ましくは1～2個のヘテロ原子を環構成として含む飽和、一部不飽和またはすべて不飽和の単環式、二環式または三環式ヘテロ環状基をいい、前記ヘテロ原子は独立して窒素、酸素およびイオウからなる群から選択され、前記各環は、好ましくは3～8の環構成、より好ましくは3～7の環構成、最も好ましくは5～6の環構成である。「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロシクリル」は、スルホン、スルホキシド、環構成第3級窒素のN-オキシド、および炭素環式縮合およびベンゾ縮合環系を含む意味である。；さらに、両語はヘテロ環が本明細書で定義するアリール基またはさらなるヘテロ環基と縮合している系をも含む。本発明のヘテロシクリル基は、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル等により例示される。ヘテロシクリル基は、特に禁じられない限り置換されていてもよい。

【0041】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ヒドロキシル」は、-OHをいう。

【0042】

「主鎖における」という語句は、本発明の化合物に対する基の結合部位から始まる最長の近接または隣接する炭素原子鎖をいう。

【0043】

「線状原子鎖」という語句は、炭素、窒素、酸素およびイオウから独立して選択される原子の最長の直鎖をいう。

【0044】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「低級」は、1から6を含む炭素原子を含むことを意味する。

【0045】

本明細書で使用される用語「負の電荷を帯びたイオン」は、負の電荷を帯びたいかなる

10

20

30

40

50

イオンまたは分子、無機（例えばCl⁻、Br⁻、I⁻）または有機（例えばTsO⁻（すなわちトシレート））のいずれかをいう。

【0046】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「ニトロ」は、-NO₂をいう。

【0047】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される用語「パーハロアルキル」は、すべての水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基をいう。

【0048】

複合構造基を記述するため、本明細書でのいかなる定義も他のいかなる定義と組み合わせて用いられ得る。慣例により、かかるいのれの定義の後に続く要素は、親部分に結合する要素である。例えば、複合基であるアルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合するアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に結合するアルコキシ基を表す。

【0049】

基が「ゼロ」と定義された場合、前記基が存在しないことを意味する。

【0050】

用語「置換されていてもよい」は、先行する基が置換されまたは置換されていないことを意味する。置換されている場合、「置換されていてもよい」基の置換基は、以下の基から独立に選択される1以上の置換基、または特に指定された基一式を、単独でまたは組み合わせて、制限なく含み得る：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級パーハロアルキル、低級パーハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、アリールチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、N₃、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、ピリジニル、チオフェン、フラニル、低級カルバメイトおよび低級尿素。2個の置換基が一緒になって、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成する等、0～3個のヘテロ原子から構成される5、6または7員の炭素環式またはヘテロ環式縮合環を形成してもよい。置換されてもよい基は置換されていなくても（例、-CH₂CH₃）、完全に置換されても（例、-CF₂CF₃）、モノ置換であっても（例、-CH₂CH₂F）、または全置換とモノ置換（例、-CH₂CF₃）の間のいのれのレベルで置換されていてもよい。置換基が置換に関し限定なく列挙されている場合は、置換および非置換の双方の形態が含まれる。置換基が「置換され、」と限定されている場合、特に置換された形態が意図される。さらに、特殊な部分に対するさまざまな任意の置換基群は、必要に応じて定義され得る；かかる場合、任意の置換は定義される通りであり、しばしばすみやかに次の語句「置換されていてもよい」と表記される。

【0051】

本発明の化合物においては、不斉中心が存在する。これら中心は、キラル炭素原子のまわりの置換基の配置により、「R」または「S」の記号で指定される。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびエピマー形、ならびにd-異性体、1-異性体およびそれらの混合物を含むすべての立体化学的異性体形を包含すると解されるべきである。化合物の個々の立体異性体はキラル中心を含む商業的に利用可能な出発原料から合成して調製することができ、またはエナンチオマー生成物の混合物を調製し、次いでジアステレオマー混合物への変換などの分離の後、分離または再結晶、クロマトグラフィー技術、キラルカラムクロマトグラフィーにおけるエナンチオマーの直接的分離、または当技術分野において知られた他の適切な方法を行うことにより、調製できる。特別な立体化学の出発化合物は市販または、当分野で知られた技術により作成され、光学分割され得る。さらに、本発明

10

20

30

40

50

の化合物は、幾何異性体として存在し得る。本発明は、シス、トランス、シン(syn)、アンティ(anti)、エントゲーゲン(entgegen)(E)およびツザメン(zusammen)(Z)異性体のすべて、ならびにそれらの適切な混合物を含む。さらに、化合物は互変異性体としても存在し得る;本発明によりすべての互変異性体が提供される。さらに、本発明の化合物は、溶解されない形態でも、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒で溶解された形態でも存在し得る。一般的に、本発明の目的には、溶解された形態は、溶解されない形態と同等であると考えられる。

【0052】

光学異性体は、同じ分子式を有するが、平面偏光の回転方向の異なる化合物である。光学異性体には二つのタイプが存在する。第一のタイプの光学異性体は、互いの鏡像であるがそれぞれに重ね合せることのできない化合物である。これらの異性体は「エナンチオマー」といわれる。第二のタイプの光学異性体は、鏡像ではない化合物であり、各分子が平面偏光を回転させ、光学活性であると認められる化合物である。かかる分子は「ジアステレオ異性体」といわれる。ジアステレオ異性体は、平面偏光を回転させる方向が異なるだけでなく、物理学的性質においても異なる。用語「光学異性体」は、より詳細には純品の形態または混合物の形態におけるエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む。

【0053】

用語「結合」は、2個の原子間、または結合により連結される原子がより大きな構造の一部分であると認められる場合は、2個の部分間における共有結合をいう。結合は、特定されない場合、単結合、二重結合または三重結合であり得る。分子の図における二個の原子間の破線は、その位置で付加的な結合が存在しましたは存在しないことを示す。

【0054】

用語「併用療法」は、本発明の開示にて述べた治療的状態または障害を治療するための、2以上の治療剤の投与を意味する。かかる投与は、固定比率の活性成分を有する单一カプセル、または各活性成分を複数の別々のカプセルのように、これら治療剤の実質的に同時の共投与を包含する。さらに、該投与は、各タイプの治療剤の連続した使用をも包含する。いずれの場合も、治療計画は、本明細書で述べられた状態または障害の治療において、薬物の組み合わせの有益な効果を提供するであろう。

【0055】

本明細書で使用される用語「造影剤」は、本発明の化合物に共役させた場合に、その検出、追跡、可視化に有用な成分をいう。造影剤は、例えば、酵素、蛍光標識(例、フルオレセイン)、発光標識、生物発光標識、磁気標識、金属粒子(例、金粒子)、ナノ粒子、抗体またはそのフラグメント(例、Fab、Fab'または $F(ab')_2$ 分子)およびビオチンを含む。造影剤は、例えば、共有結合、イオン結合、ファンデルワールス相互作用または疎水性結合により、本発明の化合物に共役させることができる。本発明の造影剤は、本発明の化合物に共役された放射性標識、または本発明の化合物の化学構造に組み込まれた放射性同位体であり得る。かかる造影剤の検出方法としては、限定されるものではないが、陽電子放射断層撮影法(PET)、X-線コンピュータ断層撮影法(CT)および磁気共鳴画像法(MRI)が挙げられる。

【0056】

「治療的に有効な」の語句は、疾患または障害の治療に用いられる活性成分の量を限定することを意味する。この量は、疾患または障害を低減しましたは取り除くという目的を達成するであろう。

【0057】

用語「治療的に許容される」は、患者の組織と接触して、過度の毒性、刺激およびアレルギー反応を伴うことなく用いられるのに適する化合物(またはそれらの塩、エステル、プロドラッグ、互変異性体、両性イオン形等)が、妥当な利益性/危険性比にふさわしく、それらの対象とする用途に有効であることをいう。

【0058】

本明細書で使用される患者の「治療」への言及は、予防を含むことを意図する。用語「

10

20

30

40

50

患者」は、ほ乳動物および非ほ乳動物を意味する。ほ乳動物は、ほ乳類のいかなる動物をも意味し、限定されるものではないが、ヒト；チンパンジーおよび他の類人猿ならびにサル種等の非ヒト霊長類；畜牛、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタ等の家畜；ウサギ、イヌおよびネコ等の家畜；ラット、マウスおよびモルモット等の齧歯動物を含む実験動物；等が挙げられる。非ほ乳動物の例としては、限定はされないが、鳥類等が挙げられる。用語「患者」は、特別な年齢または性を意味するものではない。

【0059】

用語「プロドラッグ」は、生体内 (in vivo) でより活性となる化合物をいう。本発明のいくつかの化合物は、*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Bioc hemistry, and Enzymology*, Testa, Bernard and Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 200 10 3に記載されるように、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載された化合物のプロドラッグは、化合物の構造上の修飾体であり、生理学的条件下において容易に化学変化を受けて化合物を提供する。さらに、プロドラッグは、生体外 (ex vivo) 環境において化学的または生化学的方法により化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、経皮貼付剤の貯留層に適切な酵素または化学試薬とともにに入れられた場合、徐々に化合物に変換され得る。プロドラッグは、ある状況下では、化合物または親薬物よりも投与しやすいため、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグは、親薬物よりも医薬組成物における溶解性をも改善し得る。当技術分野において、プロドラッグの加水分解的開裂または酸化的活性化に依存するものなど、広範な種類のプロドラッグ誘導体が知られている 20 。限定されるものではないが、プロドラッグの例としては、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後活性体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される化合物がある。さらなる例としては、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0060】

本発明の化合物は、治療上許容される塩としても存在し得る。本発明は、塩の形態、特に酸付加塩の形態の上記に挙げた化合物を含む。適切な塩は、有機および無機酸の双方で形成された塩を含む。かかる酸付加塩は、通常薬学的に許容されるであろう。しかしながら、薬学的に許容される塩でない塩が、問題となる化合物の調製および精製に有用であるかも知れない。塩基付加塩もまた形成され、薬学的に許容され得る。塩の調製および選択についてのより徹底した討論に関しては、Stahl, P. Heinrich, *Pharmaceutical salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland (2002)を参照のこと。

【0061】

本明細書で使用される用語「治療上許容される塩」は、水または油 - 可溶性もしくは分散性で、本明細書で定義されるように、治療上許容される塩または両性イオンの形態の本発明の化合物を表す。該塩は、化合物の最終的な単離および精製の間に、または、別途遊離塩基の形態の適切な化合物を、適切な酸と反応させることにより、調製することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロリオン酸塩(propionate)、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩(p-トシレート)、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本発明の化合物における塩基性基は、塩化、臭化およびヨウ化メ 40 50

チル、エチル、プロピルおよびブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステリル；ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルで4級化され得る。治療上許容される付加塩を形成するために用い得る酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸等の無機酸、ならびにシウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸等の有機酸が挙げられる。塩はまた、該化合物とアルカリ金属またはアルカリ土類イオンとの配位によっても形成され得る。従つて、本発明は、本発明の配合物（compounds）の化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム塩等を検討する。

【図面の簡単な説明】

【0062】

図面の個別表示の簡単な説明

【図1】図1は、5種のグラム陽性菌株(MRSA、*S. pyogenes*、*S. pneumonia*、*E. faecalis*、および*S. agalactiae*)の植菌後48時間におけるインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12がMRSA、ストレプトコッカス ピオゲネス(*S. pyogenes*)およびストレプトコッカス ニューモニエ(*S. pneumonia*)の増殖を完全に阻害したことを示した。WT13-12はまた、エンテロコッカス ファエカリス(*E. faecalis*) (30%)およびストレプトコッカス アガラクティエ(*S. agalactiae*) (48%)の増殖を部分的に阻害した。ビヒクルにおける細菌の増殖が100%の増殖(非阻害)と設定された。すべてのデータが対応のない両側T検定においてビヒクルと比較された。各群につきn=4試験プレート。

【図2】図2は、WT13-12によるバチラス フラジリス(*B. fragilis*)の植菌後48時間におけるインビトロ(*in vitro*)の増殖阻害を示す棒グラフである。クックドミート培地におけるスクリーニングは、WT13-12が*B. fragilis*の増殖を完全に阻害したことを示した。すべてのデータが対応のない両側T検定においてビヒクルと比較された。各群につきn=4チューブ。

【図3】図3はWT13-12によるカンジダ アルビカンス(*C. albicans*)の植菌後48時間におけるインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12が*C. albicans*の増殖を完全に阻害したことを示した。すべてのデータが対応のない両側T検定においてビヒクルと比較された。各群につきn=4試験プレート。

【図4】図4は、WT13-12、ウンデシレン酸(UCA)単独、L-アルギニン(LAR)単独、ダイオウ(*Rheum Officinale*)抽出物(CHR)単独、およびそれぞれ2種の組み合わせとインキュベーションした場合の、植菌後24時間におけるMRSAの対照に対するインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12がMRSAの増殖を有意に阻害したことを示した。構成分子は、個々にまたは2種を組み合わせて適用された場合、MRSAの増殖に影響を及ぼさなかった。全データは、対照群と処理群の増殖を比較することにより得られた。一元配置分散分析 - テューキーのポスト - ホック検定において、各処理がビヒクルと比較された。各群につきn=4試験プレート。***=p<0.001。

【図5】図5は、WT13-12、ウンデシレン酸(UCA)単独、L-アルギニン(LAR)単独、ダイオウ(*Rheum Officinale*)抽出物(CHR)単独、およびそれぞれ2種の組み合わせとインキュベーションした場合の、植菌後24時間におけるストレプトコッカス アガラクティエ(*Streptococcus agalactiae*) (B群 連鎖球菌)の対照に対するインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12が*S. agalactiae*の増殖を完全に阻害したことを示した。構成分子のうち、UCAのみが、*S. agalactiae*の増殖に対して有意な効果を有していたが、WT13-12は、増殖阻害において、UCAよりも有意に効果的であった。全データは、対照群と処理群の増殖を比較することにより得られた。一元配置分散分析 - テューキーのポスト - ホック検定において、各処理がビヒクルと比較された。各群につきn=4試験プレート。**=p<0.01、***=p<0.001。

【図6】図6は、WT13-12、ウンデシレン酸(UCA)単独、L-アルギニン(LAR)単独、ダイオウ(*Rheum Officinale*)抽出物(CHR)単独、およびそれぞれ2種の組み合わせとインキュベーションした場合の、植菌後24時間におけるストレプトコッカス ピオゲネス(*St*

10

20

30

40

50

reptococcus pyogenes) (A群 溶血性連鎖球菌)の対照に対するインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12が*S. pyogenes*の増殖を完全に阻害したことを見た。構成分子のうち、UCA単独、CHR+LARおよびCHR+UCAが、*S. pyogenes*の増殖に対して有意な阻害効果を有した。WT13-12は、増殖阻害において、有意に効果的であった。全データは、対照群と処理群の増殖を比較することにより得られた。一元配置分散分析 - テューキーのポスト - ホック検定において、各処理がビヒクルと比較された。各群につき $n = 4$ 試験プレート。*** = $p < 0.001$ ビヒクル 対 各群; † = $p < 0.01$ WT13-12 対 各群。

【図7】図7は、WT13-12、ウンデシレン酸(UCA)単独、L-アルギニン(LAR)単独、ダイオウ(*Rheum Officinale*)抽出物(CHR)単独、およびそれ2種の組み合わせとインキュベーションした場合の、植菌後24時間におけるエンテロコッカス フエカリス(*Enterococcus faecalis*) (D群腸球菌)の対照に対するインビトロの増殖阻害を示す棒グラフである。SBAプレートにおけるスクリーニングは、WT13-12が*E. faecalis*の増殖を有意に阻害したことを見た。すべての他の組み合わせは、増殖に対する阻害効果を示さなかった。全データは、対照群と処理群の増殖を比較することにより得られた。一元配置分散分析 - テューキーのポスト - ホック検定において、各処理がビヒクルと比較された。各群につき $n = 4$ 試験プレート。*** = $p < 0.001$ ビヒクル 対 各群。

【図8】図8は、WT13-12で処理したラット(*Rattus norvegicus*、Sprague-Dawley系)におけるMRSA敗血症のインビオにおける減少を示す棒グラフである。8匹の生理食塩水処理、MRSA感染動物のうち、6匹の動物(75.0%)が、感染後4日以内に血液培養でMRSA陽性を示した。8匹の動物のうち1匹が、急性敗血症および多臓器不全により早期の安樂死を要した。逆に、WT13-12で処理した8匹の感染動物のうち、血液培養陽性を示した動物はなかった。両側T検定。 $n = 8$

【図9】図9は、WT13-12で処理したラットにおけるMRSA誘導好中球減少症のインビオにおける軽減を示す棒グラフである。生理食塩水処理、MRSA感染動物は、7匹の動物のうち3匹において、重篤な好中球減少(WBC<3)を示した。1匹の生理食塩水処理動物は急性敗血症を発症し、WBC計測数は32で、生理学的高異常値として除外された。WT13-12処理動物のすべてにおいて、WBC計測数は正常範囲(5.5-12)内であった。

【図10】図10は、WT13-12処理ラットにおけるMRSA誘導性の壊死組織、細菌および細胞残屑の減少を示す棒グラフである。各創傷が切開され、組織が綿棒で消毒され、次いで3mLの滅菌培養液中で攪拌された。次いで、培養液は、創傷の清潔性を客観的に評価するため分光光度法で測定された。660nmにおける光学密度(OD)が高ければ、溶液中の壊死組織、細菌および細胞残屑量が多く、「汚い創傷」であることを示す。WT13-12による処理は、創傷における壊死組織、細菌および細胞残屑の量を有意に減少させた($p < 0.001$)。この効果は、さらに外観検査を行うことにより確認された。生理食塩水で処理した組織は、すべての場合において、少なくとも1個の膿瘍を示した。これに対し、WT13-12動物はいずれにも、膿瘍は示されなかった。壊死組織斑(柔らかな黒い組織斑)もまた、すべての生理食塩水処理創傷に存在したが、すべてのWT13-12処理創傷において存在しなかった。対応のない両側T検定。 $n = 8$ 。

【発明を実施するための形態】

【0063】

発明の詳細な説明

本発明の併用療法は、例えば、細菌、真菌 およびウイルスの増殖を抑制し、同時に創傷治癒を助けるのに有効である。本発明の併用療法は、治療上有効量のL-アルギニン、ウンデシレン酸およびダイオウ(*Rheum Officinale*) (中国ダイオウ)抽出物を含有する。これら3成分の併用は、相乗的で相加的ではない生物学的作用機序を発揮する。さらに、本発明者らは、これら3化合物の併用が、個々の化合物の連続投与よりもより大きな治療上の利益を治療を受ける患者(例えばヒト)に与えることを見出した。

【0064】

本発明の併用療法は、例えば、細菌性、真菌性またはウイルス性感染により、患者(例

10

20

30

40

50

えばヒト)において生じる症状、状態および疾患を治療するのに有用である。一実施形態において、併用療法は、例えば、乾癬、ざ瘡および湿疹のような皮膚の障害、感染または状態を治療するための局所適用として処方される。別の実施形態では、併用療法は、創傷部位(例えば、火傷した皮膚または組織)に適用するために処方される。

【0065】

本発明は、それから得られる医薬品および薬剤を特徴とする。本発明の併用療法を調製する方法および処方は、本明細書および実施例に開示される。

【0066】

ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物

ダイオウ (Rheum Officinale) の生物学的に活性な抽出物は、例えば、冷浸、滲出、温10
浸、煮出し、浸透、加温連続抽出、発酵による水性アルコール抽出、逆流抽出(超音波処理)、および、参考することにより本明細書に組み込まれたHanda et al., "Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants," United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology, Trieste (2008) に記載される超臨界流体抽出などの、当技術分野で公知の標準的な方法に従って調製され得る。

【0067】

添加剤

本発明の併用療法のいくつかの処方においては、最終製品の化粧品質を変更または改善する添加剤を含むことが適切または好適であり得る。例えば、生理学的な冷却効果を有する1以上さらなる物質が本発明の混合物中に1成分として用いられることができ、下記リストから選択される: メントールおよびメントール誘導体(例えばL-メントール、D-メントール、ラセミ体メントール、イソメントール、ネオイソメントール、ネオメントール)、メンチルエーテル(例えば(I-メントキシ)-1,2-プロパンジオール、(I-メントキシ)-2-メチル-1,2-プロパンジオール、1-メンチル-メチルエーテル)、メンチルエステル(例えばメンチルホルミエイト (formiate)、メンチル酢酸、メンチルイソブチル、メンチル乳酸、L-メンチル-L-乳酸、L-メンチル-D-乳酸、メンチル-(2-メトキシ)酢酸、メンチル-(2-メトキシエトキシ)酢酸、メンチルピログルタミン酸)、炭酸メンチル(例えば炭酸メンチルプロピルレングリコール、炭酸メンチルエチレングリコール、炭酸メンチルグリセロールまたはそれらの混合物)、メントールとジカルボン酸またはその誘導体とのセミエステル(例えばモノ-メンチルコハク酸、モノ-メンチルグルタル酸、モノ-メンチルマロン酸、0-メンチルコハク酸エステル-N,N-(ジメチル)アミド、0-メンチルコハク酸エステルアミド)、メンタンカルボン酸アミド(この場合、好ましくは米国特許No.4,150,052に記載されるメンタンカルボン酸-N-エチルアミド[WS3]またはN (N.sup..アルファ.)-(メンタンカルボニル)グリシンエチルエステル[WS5]、WO 2005/049553に記載されるメンタンカルボン酸-N-(4-シアノフェニル)アミドまたはメンタンカルボン酸-N-(4-シアノメチルフェニル)アミド、メタンカルボン酸付加-N-(アルコキシアルキル)アミド)、メントンおよびメントン誘導体(例えばL-メントングリセロールケタール)、2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-酪酸誘導体(例えば2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-ブチル付加-N-メチルアミド[WS23])、イソ40
プレゴールまたはそのエステル(I--(-)-イソプレゴール、I--(-)-イソプレゴール酢酸)、メンタン誘導体(例えばp-メンタン-3,8-ジオール)、クベボールまたはクベボールを含む合成または天然の混合物、シクロアルキルジオン誘導体のピロリドン誘導体(例えば3-メチル-2(1-ピロリジニル)-2-シクロペンテン-1-オン)またはテトラヒドロピリミジン-2-オン(例えばWO 2004/026840に記載されるイシリン (icilin) または関連化合物)。

【0068】

また、本発明の併用療法は、熱感、切れ味、ビリビリ感またはピリピリ感を皮膚または粘膜に生じる添加剤、特にWO 2005/123101に記載された熱発生効果を有するフレーバーおよび/または辛味化合物(辛味物質)を含むことができる。

【0069】

配合物 (compound) の処方および投与

10

20

30

40

50

化合物の最終的な単離および精製時に、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適切な塩基、あるいはアンモニアまたは第1級、第2級もしくは第3級有機アミンとカルボキシ基の反応により、塩基付加塩を調製することができる。治療上許容される塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム、ならびに、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンのような非毒性の4級アミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンが挙げられる。10

【0070】

化合物の塩は、遊離塩基の形態の適切な化合物を、適切な酸と反応させることにより、作成することができる。本明細書に記載された新規化合物は、薬学的に許容される塩の形態で調製することができ、限定されるものではないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等などの非毒性の無機または有機塩基から調製されるであろう。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩としては、第1級、第2級および第3級アミン、天然の置換アミンなどの置換アミン、環状アミン、ならびにアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、エチルアミン、2-ジエチルアミノエタノ、1,2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロキシルアミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリスヒドロキシルメチルアミノメタン、トリプロピルアミンおよびトロメタミン等の塩基性イオン交換樹脂、の塩が挙げられる。20

【0071】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、フマル酸、アルキルスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、カンファー酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、グルコン酸、グルタミン酸、イセトニン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、バモ酸、バントテン酸、リン酸およびコハク酸などの非毒性の無機または有機酸から調製される薬学的に許容される塩の形態で調製することができる。30

【0072】

本発明の化合物は、原料化学薬品として投与され得るが、それらを製剤処方として提供することも可能である。従って、本発明は、化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグもしくは溶媒和物を、1以上のそれらの薬学的に許容される担体、および任意に1以上の他の治療用成分とともに含有する製剤処方を提供する。担体は、処方の他の成分と相溶性があるが、それらの受容者にとって有害でない、という意味において、「許容される」ものでなければならない。適切な処方は、選択される投与経路に依存する。いかなる周知技術、担体および賦形剤も、適切なかつ当技術分野；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesで認められたものとして使用され得る。本発明の医薬組成物は、自体公知の方法、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖衣作成、粉末化、乳化、カプセル化、封入または圧縮工程の手段によって製造され得る。40

【0073】

剤形としては、最も適切な経路は、例えば受容者の状態及び障害に依存するかも知れないが、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内および髄内を含む）、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸および局所（皮膚、口腔、舌下および眼内を含む）投与に適するも50

のが挙げられる。本発明の診断造影方法に用いられる場合、本発明の化合物は患者（例、ヒト）に好ましくは静脈注射により投与される。剤形は、単位投与形態で提供されるのが便利であり、薬学の分野で周知のいかなる方法によっても調製され得る。すべての方法は、本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグもしくは溶媒和物（「活性成分」）を、1以上の補助的な成分を構成する担体と結合をもたらす工程を含む。一般的に、剤形は、活性成分を液状担体または細かく分割された固形担体またはその双方に均一かつ密に結合をもたらし、次いで、必要であれば、生成物を所望の剤形に成形することにより調製される。

【 0 0 7 4 】

経口投与に適する本発明の処方は、それぞれあらかじめ決められた量の活性成分を含有するカプセル、カシェーまたは錠剤のような個々の単位として；粉末または顆粒として；水性液または非水性液の液剤または懸濁剤として；水中油型液状エマルションまたは油中水型液状エマルションとして提供され得る。活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペーストとして提供され得る。

〔 0 0 7 5 〕

経口的に使用され得る医薬製剤としては、錠剤、ゼラチン製の押し込み型カプセル、およびゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤で調製された柔軟な密封カプセルなどが挙げられる。錠剤は、圧縮または成形により、場合により1以上の補助成分とともに製造され得る。圧縮錠は、適切な機械で、粉末または顆粒のような自由流動形態中の活性成分を、場合により結合剤、不活性な希釈剤または潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合して、圧縮することにより製造され得る。成形錠は、適切な機械で、不活性な液状の希釈剤で加湿した粉末状の配合物（compound）の混合物を成形することにより、製造され得る。錠剤は被覆されまたは分割化されていてもよく、その中の活性成分の遅いまたは制御された放出を提供するように処方されてもよい。経口投与のための全剤形は、かかる投与に適する投与量であるべきである。押し込み型カプセルは、活性成分を、乳酸のような充填剤、デンプンのような結合剤および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ならびに、場合によっては安定化剤との混合物中に含有することができる。軟カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、液状パラフィンまたは液状ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁され得る。さらに、安定化剤も添加され得る。糖衣錠の核は、適切な被覆がされて提供される。この目的のために、濃縮糖溶液が用いられ得るが、該溶液は場合により、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボボールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカ－溶液ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。染料または色素が、識別または活性化合物投与量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠に添加され得る。

〔 0 0 7 6 〕

本発明の配合物 (compounds) は、例えば、急速静注法または持続注入による注射による非経口投与用に製剤化することができる。注射用の剤形は、例えば、アンプルまたは複数回用量の容器のような単位投薬形態で、添加された保存剤とともに提供され得る。組成物は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルションのような形態をとり得、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤のような製剤化剤を含有し得る。剤形は、例えば密封アンプルおよびバイアル等、単位用量または複数回用量の容器中に存在し得、使用直前に、例えば生理食塩水または滅菌した発熱物質フリー水のような滅菌液状担体の添加のみ要求する粉末形態またはフリーズドライ (凍結乾燥) 状態で保存され得る。即席の注射溶液および懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

(0 0 7 7)

非経口投与用の剤形としては、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および所定の受容者の血液と等張の剤形をもたらす溶質を含有し得る活性化合物の水性および非水性(油性)の滅菌注射溶液、また、懸濁剤および増粘剤を含有し得る水性および非水性の滅菌懸濁液が挙げられる。適切な脂溶性溶媒またはビヒクリルとしては、ゴマ油のような脂肪油、またはエチル

オレエートもしくはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランのような懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。場合により、懸濁液は、適切な安定化剤または化合物の溶解性を向上させ、高濃縮溶液の調製を可能とする剤も含有し得る。

【0078】

上述した剤形に加えて、本発明の配合物 (compounds) はまた、持続性製剤として製剤化され得る。かかる長期作用型剤形は、移植(例えば皮下または筋肉内) または筋肉内注射により投与され得る。従って、例えば、化合物は、適切なポリマー性または疎水性物質で(例えば、許容される油中のエマルションとして)、またはイオン交換樹脂と一緒に、または難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤化され得る。

10

【0079】

口腔内または舌下投与には、本発明の配合物 (compounds) は、従来の方法で調剤された錠剤、薬用キャンディー、トローチ、またはゲルの形態をとり得る。かかる組成物は、ショ糖およびアカシアのような風味付けられた基剤またはトラガカント中に、活性成分を含有し得る。

【0080】

本発明の配合物 (compounds) は、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは他のグリセリド等の従来の坐薬基剤を含有する坐薬または停留性浣腸などの直腸用組成物としても、製剤化され得る。

20

【0081】

本発明の配合物 (compounds) は、局所的すなわち非全身投与により投与され得る。これには、本発明の配合物 (compound) の表皮または口腔への外用適用、およびかかる配合物 (compound) の耳、眼および鼻への滴下といった、配合物 (compound) が有意に血流に入らない適用が挙げられる。対照的に、全身投与とは、経口、静脈内、腹腔内および筋肉内投与をいう。

【0082】

局所投与に適する剤形としては、ゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏またはペースト、および眼、耳または鼻への投与に適する点滴薬などの、皮膚を通過して炎症部位に浸透するのに適した固形状、液状または半液状の製剤が挙げられる。活性成分は、局所投与のためには、製剤の0.001%~10% w/w、例えば、1%~2重量%を含有し得るが、製剤の10% w/w程度、好ましくは5% w/w未満、より好ましくは0.1%~1% w/wである。

30

【0083】

局所経路を介するには、本発明の医薬組成物は、液状もしくは軟膏のような半液状の形態で、または粉末剤のような固形状の形態であり得る。また、重合体ミクロスフェアなどの懸濁液の形態、または放出制御の可能な高分子貼付剤およびハイドロゲルであり得る。この局所組成物は、無水の形態、水性の形態またはエマルションの形態であり得る。配合物 (compounds) は、組成物の全重量に対し、通常0.001%~10重量%、好ましくは0.01%~1重量%の濃度で、局所的に用いられる。

【0084】

40

吸入による投与のためには、本発明の配合物 (compounds) は、吸入器、ネブライザー加圧パック、またはエアゾールスプレーを送達する他の簡便な手段から、便利に送達される。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスなどの適切な高圧ガスを含み得る。加圧エアゾールの場合、単位用量は、測定された量を送達するバルブを提供することにより、決定され得る。あるいは、吸入または吹送による投与のためには、本発明の配合物 (compounds) は、例えば、配合物 (compound) と乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物などの、乾燥粉末組成物の形態をとり得る。粉末組成物は、単位投薬形態で、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチンまたはブリストーパックとして提供され得、それらから粉末が吸入具または吸入器の補助を用いて、投与される。

50

【 0 0 8 5 】

好ましい単位投薬剤形は、本明細書中以下に挙げた有効量の、またはそれらの適切な比の活性成分を含有するものである。

【 0 0 8 6 】

上記にて特に述べた成分に加えて、本発明の製剤は、問題となるタイプの製剤と関連性を有する技術分野において慣用の他の添加剤を含有し得ると理解されるべきである。例えば、経口投与に適する製剤は、香味剤を含有し得る。

【 0 0 8 7 】

本発明の配合物 (compounds) は、経口的にまたは注射によって、0.1 ~ 500 mg/kg/日の用量で投与され得る。成人ヒトの用量の範囲は、通常5 mg ~ 2 g/日である。錠剤または不連続単位で提供される他の存在形態は、例えば、5mg ~ 500 mg、通常約10mg ~ 200mgを含有する単位のように、かかる用量で有効であるまたはその複数倍の量の本発明の配合物 (compound) を、便宜上含有し得る。

【 0 0 8 8 】

本発明の配合物 (compounds) は、1日投与量約0.001mg/kg ~ 100mg/kg体重、1 ~ 3回摂取する量で投与することができる。さらに、配合物 (compounds) は、組成物の重量に対し、通常0.001% ~ 10重量%、好ましくは0.01% ~ 1重量%の濃度で、全身的に用いることができる。

【 0 0 8 9 】

担体物質と組み合わせて単一の投薬形態を作成する活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与方法によって変わるであろう。

【 0 0 9 0 】

本発明の配合物 (compounds) は、種々の方法、例えば、経口的、局所的または注射により、投与することができる。患者に投与される配合物 (compound) の正確な量は、主治医の責任であろう。いかなる特定の患者の具体的な投与量のレベルも、使用された具体的な化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療されている疾患の詳細、および治療されている兆候または状態の重篤度などの種々の要因により決まるであろう。また、投与経路も、状態およびその重篤度により変わり得る。

【 0 0 9 1 】

場合によっては、本明細書に述べた本発明の化合物(またはそれらの薬学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグ)の少なくとも一つを、別の治療剤と併用して投与することが適切であり得る。ほんの一例として、もし、本明細書における化合物の一つを受けた患者が経験した副作用の一つが高血圧であるとすれば、最初の治療剤と併用して抗高血圧剤を投与することが適切であり得る。また、ほんの一例として、本明細書に記載した化合物の一つの治療有効性は、アジュバント (すなわち、それ自体によっては、アジュバントは最小の治療上の利益しか有さないが、別の治療剤と併用すると、患者に対する全体的な治療上の利益が増強される)の投与により増強され得る。あるいは、ほんの一例として、本明細書に記載された化合物の一つを、やはり治療上の利益を有する別の治療剤 (治療計画をも含む) とともに投与することにより、患者が経験する利益が増加し得る。ほんの一例として、本明細書に記載された化合物の一つの投与を含む疼痛の治療において、患者に疼痛用の別の治療剤も提供することにより、治療上の利益の増加が生じ得る。いずれの場合も、治療されている疾患、障害または状態にかかわらず、患者が経験する全体的な利益は、単に二つの治療剤の相加であり得るし、また患者は、相乗的な利益を経験するかも知れない。

【 0 0 9 2 】

可能な併用療法の具体的な、しかし限定されない例として、本発明の化合物と、不活性なもしくは活性な化合物、または、湿潤剤、香味増強剤、保存剤、安定化剤、湿度調整剤、pH調整剤、浸透圧調整剤、乳化剤、UV-AおよびUV-Bスクリーニング剤、抗酸化剤、ヒドロキノンまたはコウジ酸のような脱色剤、エモリエント剤、例えばグリセロール、PE

10

20

30

40

50

G400または尿素等の保湿剤、S-カルボキシメチルシスティン、S-ベンジルシスティアミン、それらの塩またはそれらの誘導体、過酸化ベンゾイルのような抗脂漏または抗ざ瘡剤、例えばエリスロマイシンおよびテトラサイクリン等の抗生物質、例えばパクリタキセル等の化学療法剤、ケトコナゾールのような抗真菌剤、例えば、ミノキシジル(2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド)等の毛髪の再増殖促進剤、非ステロイド性抗炎症剤、カロテノイド、および特にp-カロテン、アンスラリンおよびその誘導体、エイコサ-5,8,11,14-テトラエン(tetraynoic)酸およびエイコサ-5,8,11-トリエン(triynoic)酸、ならびにそれらのエステルおよびアミド、レチノイド、例えば天然または合成されたものであり得るRARまたはRXR受容体リガンド、コルチコステロイドまたはエストロゲン、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、およびそれらの塩、アミドまたはエステのようなアルファ-ヒドロキシ酸および α -ケト酸またはそれらの誘導体、あるいはサリチル酸およびそれらの塩、アミドまたはエステルのようなp-ヒドロキシ酸またはそれらの誘導体といった抗乾癬剤、カリウム-チャネル遮断剤のようなイオンチャネル遮断剤などの他の薬物との使用が挙げられる。あるいはまた、さらにとりわけ医薬組成物として、免疫系を妨げることが知られた薬剤、限定されるものではないが、トピラマート、トピラマートのアナログ、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリジン、カバペンティン、フェニトイン等およびそれらの薬学的に許容される塩の混合物などの抗けいれん剤との併用が挙げられる。当業者は、本発明の化合物に本質的に関連する有利な特徴が、想定される添加によって悪影響が与えられない、あるいは実質的に与えられないように、注意してこれら組成物に添加すべき他の化合物を選択するであろう。

10

20

【0093】

いずれの場合も、複合的な治療剤(その少なくとも一つは本発明の配合物(compound)である)は、いずれの順序で、または同時に投与され得る。もし同時ならば、複合的な治療剤は、単一の、一体化された剤形、または多形(ほんの一例として、単一の錠剤または2個の別々の錠剤のいずれでも)で提供され得る。治療剤の一つは複数回投与で与えられ、または、双方が複数回投与として与えられ得る。同時になければ、複数回投与間の時期は、数分~4週にわたる間のいずれの間隔でもよい。

【0094】

従って、別の態様において、治療を要する患者(例えば、ヒトまたは動物)における疾患、障害、状態または症状を治療する方法が、本明細書で提供され、該方法は、該疾患、障害、状態または兆候を低減または予防するのに有効な量の本発明の配合物(compound)を、当分野で知られた該障害の少なくとも一つのさらなる治療剤と併用して、患者に投与する工程を含む。

30

【実施例】

【0095】

関連する態様において、本明細書で述べた本発明の少なくとも一つの新規な配合物(compound)を有する治療組成物は、本明細書で述べたいかなる疾患、障害、状態または症状の治療のために、1以上の添加剤と併用して投与され得る。

前述の例示は、単に本発明を説明するものと解される。用いられた論文および/または方法のある変更がなされても、未だ本発明の課題を達成し得る。かかる変更は、クレームされた発明の範囲内にあると考えられる。以下の実施例において、すべての部および百分率は、別に示されない限り、重量により示される。

40

【0096】

実施例1. 配合物(compound)の調製(WT13-12)

50% w/v L-アルギニン、20% v/v ウンデシレン酸および0.25% w/v ダイオウ(Rheum Officinale)抽出物を含む本発明の併用療法が、インビトロおよびインビオ試験のために調製された。ある実施形態では、併用療法はさらに1容量%のメントールを含有する(溶液の1mLを取り出し、0.890gのメントールを加える)。

【0097】

200mLのWT13-12を調製するには:

50

- ホットプレート上のビーカーに200 mLの蒸留水をとる。
- 水を65 ℃に熱し、マグネットイック搅拌子で混合する。
- 100 gのL-アルギニンを、すべて溶解するまでゆっくりと水に加える。
- 40 mLのウンデシレン酸および4 gのクリームメーカー (CreamMaker) CA-20を別のビーカーに用意する。
- 200 mLのL-アルギニン溶液を新しいビーカーにとり、0.5 gのダイオウ (Rheum Officinale) を加える。搅拌しながら65 ℃に保つ。
- 160 mLのL-アルギニン / ダイオウ (Rheum Officinale) 溶液を、40 mLのウンデシレン酸および4 gのクリームメーカー (CreamMaker) CA-20の入ったビーカーに入れる。10
- 新しい溶液を、45 ℃～65 ℃ (50 ℃が好ましい)で、ウンデシレン酸およびクリームメーカー (CreamMaker) CA-20が完全に溶液となるまで、搅拌および加熱する。
- いったんウンデシレン酸およびクリームメーカー (CreamMaker) CA-20が完全に溶液となれば、搅拌および加熱を続け、該溶液から2 mLを取り出す。
- 1.8 gのメントールを該溶液に加え、完全に溶液となるまで搅拌および加熱を続ける。
- 生成物を冷却し、保存容器に小分けする。

【0098】

溶解性

個々の成分(すなわち、L-アルギニン、ウンデシレン酸およびダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物)は、異なる溶解特性を示し、治療配合物 (compound) (例えば、局所用クリーム) の調製を困難または不可能としている。例えば、本発明者らは、下記組み合わせは水に不溶であることを見出した:

- L-アルギニンは、50% w/vで水に溶けない。
- ウンデシレン酸は、20% v/vで水に溶けない。
- ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物は、0.25% w/vで水に溶けない。

さらに、本発明者らは、これら成分の対となる組み合わせがまた不溶性であることを見出した。:

- L-アルギニンおよびウンデシレン酸の組み合わせと、クリームメーカー (Cream-Maker) / 水のビヒクル溶液とは不溶である。
- ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物 (0.25% w/v) およびL-アルギニン (50% w/v) の組み合わせは水に不溶である。
- ダイオウ (Rheum Officinale) 抽出物 (0.25% w/v) およびウンデシレン酸 (20% v/v) の組み合わせは、クリームメーカー (Cream-Maker) / 水ビヒクル溶液に不溶である。

三成分すべてが上述した濃度で組み合わされた場合にのみ、クリームメーカー (Cream-Maker) / 水溶液の調製が成し遂げられる。

【0099】

実施例2. インビトロの細菌増殖の広範な阻害

臨床的に関連のある細菌の増殖阻害におけるWT13-12の有効性を測定するため、インビトロ試験が実施された。WT13-12は、500 mg/mL L-アルギニン、20% v/v ウンデシレン酸および0.25% w/v ダイオウ (Rheum Officinale) からなる。WT13-12を、羊血液寒天 (SBA) プレートの半面に塗擦し、15分間乾燥した。他の側には、WT13-12を含有しないビヒクルを塗擦した。乾燥後、50 μL の精製細菌を100,000 col/mLにて、羊血液寒天プレートの対照側および処理側に塗擦した。塗擦後、プレートは37 ℃で48時間インキュベートした。植菌の24および48時間後に増殖が評価された。阻害率 (%) は、対照側に対する処理側を測定し、対照側を100%の増殖とすることにより求めた。プレートはまた、ビヒクルが微生物の増殖を阻害しないことを確かめるため、ビヒクルを塗擦していない対照プレート

10

20

30

40

50

トと比較した(ビヒクルは増殖を阻害しなかった)。

【0100】

図1は、配合物 (compound) WT13-12が純粋なグラム陽性菌の血液寒天プレート上における増殖を有意に阻害することを示す。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、ストレプトコッカス ピオゲネス (*S. pyogenes*) およびストレプトコッカス ニューモニエ (*S. pneumoniae*) は、WT13-12により完全に阻害された。エンテロコッカス ファエカリス (*E. faecalis*) およびストレプトコッカス アガラクティエ (*S. agalactiae*) は、該配合物 (compound) により部分的に阻害された(それぞれ30%および48%)。2種の臨床的に関連するグラム陰性桿菌(*E. coli* および *K. pneumoniae*)に対するWT13-12の試験は、WT13-12が増殖速度には影響を及ぼさないことを示した (データは示していない)。本発見は、
10 該配合物 (compound) が、好気性グラム陰性桿菌には阻害効果を有さないことを示唆する。しかしながら、10 mgのWT13-12をクックドミート培地に添加すると、グラム陰性嫌気性細菌であるバチラス フラジリス (*B. fragilis*) の増殖を完全に阻害した(図2)。この発見は、WT13-12が、創傷および手術部位に典型的に生息するある種の嫌気性菌種を有意に阻害し得ることを示唆する。われわれはまた、酵母種であるカンジダ アルビカンス (*C. albicans*) を用いて試験を実施した。細菌培養液の試験と同じ方法を用いて、WT13-12が、24および48時間の双方において、*C. albicans*の増殖を完全に阻害することを見出した(図3)。

【0101】

実施例3. インビトロの組み合わせアッセイによる相乗的作用機序の解明

20

WT13-12の各成分の相対的な寄与を検討するため、各成分が個々にまたは二成分の組み合わせにて、上述したインビトロの細菌増殖阻害アッセイにおいて試験された。図4 - 7に示されるように、個々の成分(すなわち、L - アルギニン、ウンデシレン酸またはダイオウ (*Rheum Officinale*) 抽出物)または二成分の組み合わせは、培養物の植菌後24時間以内には、MRSA、*S. agalactiae*、*S. pyogenes*または*E. faecalis*の有意な阻害を示さなかった。一方、三成分を組み合わせたWT13-12は、統計的に有意に培養物の増殖を制限した。これらの結果は、併用療法であるWT13-12は、単に併用療法の構成分子による相加的な阻害の結果ではなく、三成分の相乗的な生物学的作用機序に基づくことを示唆する。

【0102】

実施例4. インビオの併用治療によるラットにおけるMRSA感染の軽減

30

16匹の麻酔した成体雄性ラットの右側面背部に2.5 cmの外科的創傷を生ぜしめた。該創傷に、100,000 colonies/mLのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を故意に感染させた。感染の4時間後に、WT13-12を浸したガーゼまたは生理食塩水を浸したガーゼを創傷に詰めた。24時間後に詰め物を除去し、培養のため創傷が拭き取られ、創傷に処理または生理食塩水ガーゼを再度詰めた。この操作を感染後3日目まで繰り返した。感染後4日目に、動物は再度拭き取られ、安楽死させられ、培養および分析のために血液が採取された。図8 - 10に示されるように、WT13-12はラットにおける活性なMRSAによる創傷感染を有意に軽減した。WT13-12による処理は、全動物において、敗血症の進行を完全に阻害した。8匹の生理食塩水処理感染動物のうち、6匹が血液中にMRSAを有することがわかった。もし、われわれが本研究を4日よりも長期間続けていれば、他の2匹にも同様に敗血症が進行した可能性はきわめて高い。創傷の構造および完全性は、WT13-12処理および生理食塩水処理動物の間で非常に異なっていた。WT13-12による処理は、創傷における壊死組織、細菌および細胞残屑の量を有意に減少させた。この効果は、さらに外観検査を行うことによっても確認された。生理食塩水処理組織には、すべての場合において、少なくとも一つの膿瘍が存在した。一方、WT13-12 動物のいずれにも、膿瘍は存在しなかった。すべての生理食塩水処理創傷には、壊死組織斑(分解された組織の柔らかな黒斑)も存在したが、すべてのWT13-12処理創傷には存在しなかった。白血球の計測は、WT13-12処理動物のすべてが活性な免疫反応を経験しなかったことを示し、それらが活動性感染と戦っていないことを示唆した。一方、生理食塩水処理動物のうち3匹には顕著な好中球減少が見られ、効果的な免疫反応の開始能力の明らかな低下を示唆した。一匹の生理食塩水処理動
40

50

物は、急性敗血症に罹患し、感染の末期であることを示す極めて高い白血球数が見られた。感染に対するこの二相性のWBCの反応は、MRSA敗血症において通常生じる。細菌が血流中で増殖して増加するに従い、循環するWBCレベルは感染と戦って減少する。細菌レベルが増加し続け、免疫系を圧倒するので、WBCの増加が適応反応として同時に生じる。

【0103】

実施例5. インビオ試験：症例1

24年間にわたる囊胞性ざ瘡の病歴を有する38才女性は、数個の深いざ瘡斑を呈した。患部は腫れて炎症を起こしており、直径約5mmと測定された。患者は、他の治療を受けていないことが確実となるよう選抜された。選択された部位がWT13-12で治療され、貼付用片で8時間被覆された。治療は5日間連続して行われた。治療の2日目以降、腫脹および炎症は有意に減少した。5日目までにざ瘡部位の直径は0.5mm未満にまで減少した。未治療のざ瘡部位は7mmにまで増加した。WT13-12での治療が終了した1週間後に、病変部位は完全に治癒した。未治療のざ瘡部位は変化することなく残存し、評価期間の開始後21日間存在した。治療部位は、治療に由来する瘢痕化または残存効果を示さなかった。

【0104】

実施例6. インビオ試験：症例2

36才女性は、左臀部に12mmの炎症性の腫物を呈した。該部位は腫脹し、炎症を起こしており、感圧性であった。創傷部位の実験室での培養により、純粋なB群ベータ連鎖球菌が培養された。WT13-12が塗布され、24時間貼付用片で被覆された。この期間の終了時に、貼付用片が除去され、該部位は石鹼で洗浄されて評価された。炎症および腫脹は、視覚的に減少した。治療開始時に、患者は感染部位における疼痛の迅速な減少を報告した。治療後24時間には、患者は炎症性の腫物による不快感を示さなかった。治療の5日後には、炎症性の腫物はもはや視認されなかった。治療部位は、治療に由来する瘢痕化または残存効果を示さなかった。

【0105】

実施例7. インビオ試験：症例3

9才男性は、直径20mmと測定される活動性のティネアコルプス(Tinea corpus)(白癬)感染を呈した。感染部位がWT13-12で治療され、貼付用片で8時間被覆された。患者は、感染部位の「痒み」の迅速な消失を報告した。治療は4日間継続された。治療が開始されて48時間後に、白癬感染は有意に減少した。治療が始まって10日後には、感染はもはや視認されなかった。

【0106】

実施例8. インビオ試験：症例4

39才男性は、右前腕に活動性のティネアコルプス(Tinea corpus)(白癬)感染を呈した。該感染部位は直径10mmと測定された。感染部位がWT13-12で治療され、貼付用片で8時間被覆された。患者は、疼痛のない「チクチク感」を報告した。治療は4日間継続された。治療が開始されて48時間後に、白癬感染は4mmまで減少した。治療が始めて7日後には、感染はもはや視認されなかった。

【0107】

全実施形態

本明細書にて引用されたすべての出版物および特許出願は、まるで各個々の出版物および特許出願が参考することにより組み込まれることが明確かつ個々に示されているかのように、参考することによって本明細書に組み込まれる。上述の発明は、明確な理解の目的で、図示および実施例により少し詳しく記載されているが、添付のクレームの精神または範囲から逸脱することなく、それにある変更および修正を加え得ることは、本発明の教示に照らして、当分野において通常の知識を有する者にたちに明らかであろう。

【0108】

他の実施形態は、クレームの範囲内に存在する。

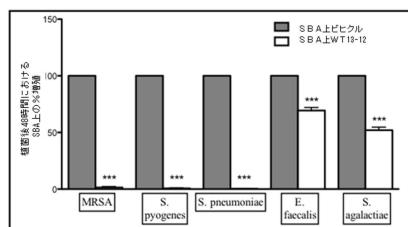
10

20

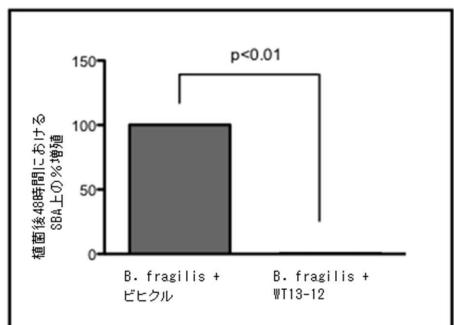
30

40

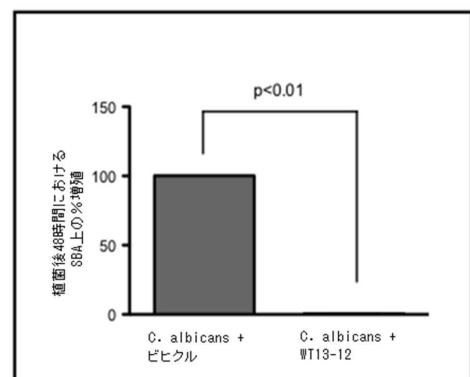
【図1】



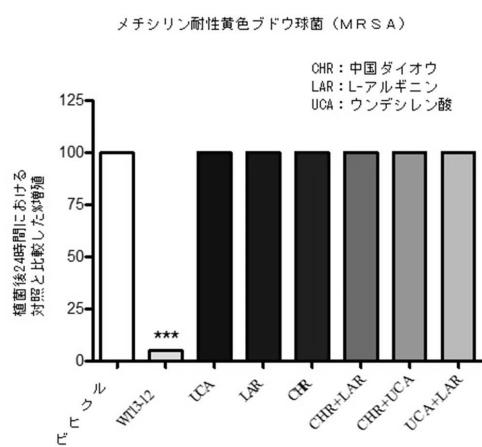
【図2】



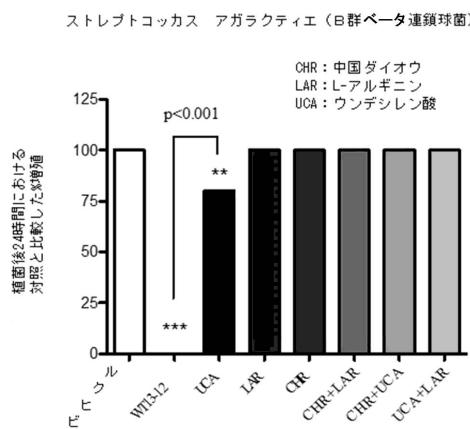
【図3】



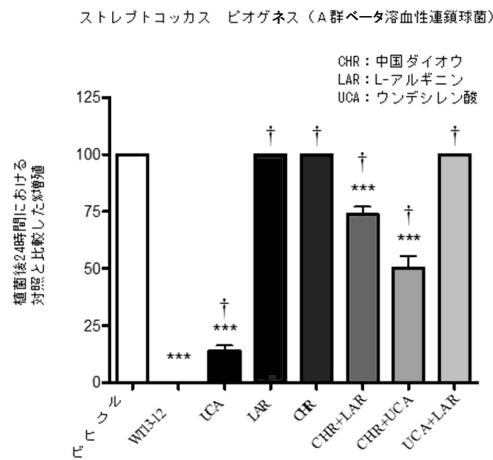
【図4】



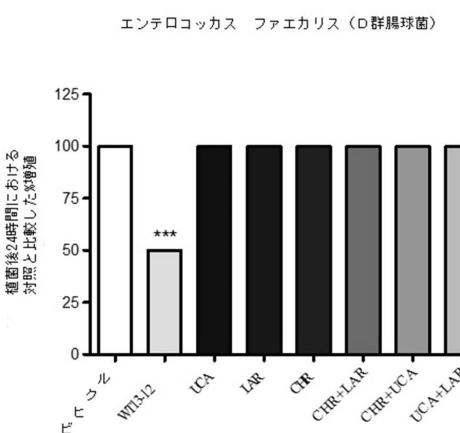
【図5】



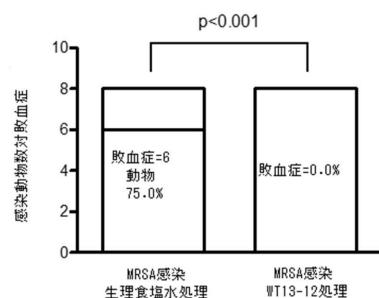
【図6】



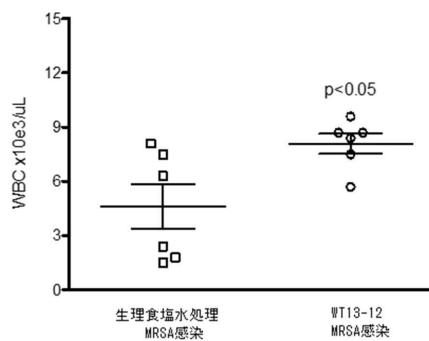
【図7】



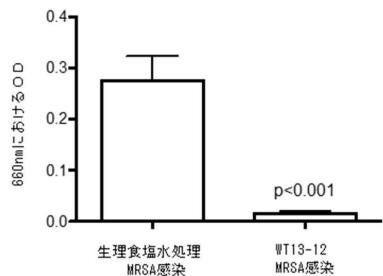
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
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 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 ヘイル、ウェ斯顿、ジェイ .

アメリカ合衆国、モンタナ州 59802、ミズーラ、ヴァン ビューレン ストリート 140

2

(72)発明者 ラウ、トーマス、エフ .

アメリカ合衆国、モンタナ州 59870、スティーブンスヴィル、パーク プレイス 110

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2000-281528 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K	3 1 / 1 9 8
A 6 1 K	3 1 / 2 0 1
A 6 1 K	3 6 / 7 0 8
A 6 1 K	4 7 / 1 0
A 6 1 P	1 7 / 0 0
A 6 1 P	1 7 / 0 2
A 6 1 P	1 7 / 1 0
A 6 1 P	3 1 / 0 4
A 6 1 P	3 1 / 1 0
A 6 1 P	4 3 / 0 0

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)