

(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2019-509984

(P2019-509984A)

(43) 公表日 平成31年4月11日 (2019.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	2 B 1 5 0
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 B 0 1 8
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	4 B 0 2 1
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	4 C 0 8 3
A 6 1 K 31/121 (2006.01)	A 6 1 K 31/121	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

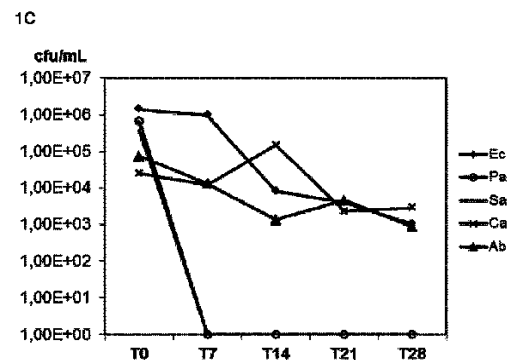
(21) 出願番号	特願2018-539879 (P2018-539879)	(71) 出願人	513056330 ブレイン・バイオテクノロジー・リサーチ ・アンド・インフォメーション・ネットワ ーク・アクチェンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、ツヴィンゲンベルク、 ダルムシュテッター・ストラーセ、34- 36
(86) (22) 出願日	平成28年12月22日 (2016.12.22)	(74) 代理人	110002675 特許業務法人ドライト国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月26日 (2018.9.26)	(72) 発明者	ジェシカ レードルフ ドイツ連邦共和国 64625 ペンスハ イム バーグシュトラーセ 3
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/082413	(72) 発明者	アリス クレバー ドイツ連邦共和国 64625 ペンスハ イム アルミンシュトラーセ 4 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02017/129338		
(87) 国際公開日	平成29年8月3日 (2017.8.3)		
(31) 優先権主張番号	16153499.5		
(32) 優先日	平成28年1月29日 (2016.1.29)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 ペリル酸と活性増強物質との活性組合せ物

(57) 【要約】

本発明は、ペリル酸化合物と活性増強物質の組成物、該組成物の治療的及び非治療的使用、並びに該組成物の調製方法に関する。

【選択図】 図 1 C



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a . 少なくとも 1 種のペリル酸化合物、及び
b . 該ペリル酸化合物の活性を増強する少なくとも 1 種の活性増強物質
を含む組成物。

【請求項 2】

上記組成物が、上記ペリル酸化合物を少なくとも 0 . 0 0 0 0 1 % (w / v) の量で含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

上記ペリル酸化合物が、その R - エナンチオマー、その S - エナンチオマー、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物の形態で使用される、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

10

【請求項 4】

上記組成物中の水の量が該組成物の少なくとも 1 0 重量 % である、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 5】

上記組成物中の活性増強物質の量 (w / v) が、該組成物中のペリル酸化合物の量 (w / v) の少なくとも 1 0 % である、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 6】

上記組成物中の活性増強物質の量 (w / v) が、該組成物中のペリル酸化合物の量 (w / v) の最大で 1 0 0 0 倍である、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

20

【請求項 7】

上記活性増強物質が少なくとも 1 つの末端酸素残基を含む、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 8】

上記末端酸素残基が、上記活性増強物質内の近接した炭素原子に又は同じ炭素原子に結合して末端酸素基 (T O 基) を形成する、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

上記 T O 基がリンゴ酸基、グリコール基及びカルボキシル基から成る群から選ばれる、請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 1 0】

上記活性増強物質が 1 , 2 - ジオール、カルボン酸及びそれらの誘導体から成る群から選ばれる、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 1 1】

上記活性増強物質がヘキサン - 1 , 2 - ジオール、オクタン - 1 , 2 - ジオール、デカン - 1 , 2 - ジオール、ドデカン - 1 , 2 - ジオール、レブリン酸、p - アニス酸、プロピオン酸、ペラルゴン酸、リンゴ酸、サリチル酸、安息香酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムから成る群から選ばれる、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 1 2】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を少なくとも 0 . 0 0 0 0 1 % (w / v) 且つ最大で 1 0 % (w / v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w / v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 1 0 % 且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大で 1 0 0 0 倍であり、そして該活性増強物質は少なくとも 1 つの末端酸素残基を含む、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

40

【請求項 1 3】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を少なくとも 0 . 0 0 0 1 % (w / v) 且つ最大で 5 % (w / v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w / v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも同じ量且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大で 5 0 0 倍であり、そして該活性増強物質は少なくとも 2 つの末端酸素残基を含む、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

50

【請求項 14】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を少なくとも 0.001% (w/v) 且つ最大で 2% (w/v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w/v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 2 倍で且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大で 100 倍であり、そして上記 (複数の) 末端酸素残基が、末端酸素残基に結合されていない多くて 2 つの炭素原子で隔てられた (複数の) 炭素原子に結合されている、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を少なくとも 0.01% (w/v) 且つ最大 1% (w/v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w/v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 3 倍で且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大で 50 倍であり、そして上記 (複数の) 末端酸素残基が、末端酸素残基に結合されていない多くて 1 つの炭素原子で隔てられた (複数の) 炭素原子に結合されている、請求項 13 又は 14 に記載の組成物。

10

【請求項 16】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を少なくとも 0.1% (w/v) 且つ最大 0.8% (w/v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w/v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 4 倍で且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大 35 倍であり、そして上記 (複数の) 末端酸素残基が、隣接した又は同じ炭素原子に結合されて末端酸素基 (TO 基) を形成する、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 17】

上記組成物が上記ペリル酸化合物を最大 0.5% (w/v) の量で含み、該組成物中の上記活性増強物質の量 (w/v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 5 倍で且つ該組成物中の該ペリル酸化合物の量の最大 20 倍であり、そして上記 TO 基がリンゴ酸基、グリコール基及びカルボキシル基から成る群から選ばれる、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

上記組成物中の上記活性増強物質の量 (w/v) が、該組成物中の該ペリル酸化合物の量の少なくとも 10 倍であり、そして上記活性増強物質が 1, 2 - ジオール、カルボン酸及びそれらの誘導体から成る群から選ばれる、請求項 16 又は 17 に記載の組成物。

30

【請求項 19】

上記活性増強物質がヘキサン - 1, 2 - ジオール、オクタン - 1, 2 - ジオール、デカン - 1, 2 - ジオール、ドデカン - 1, 2 - ジオール、レブリン酸、p - アニス酸、プロピオン酸、ペラルゴン酸、リンゴ酸、サリチル酸、安息香酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムから成る群から選ばれる、請求項 16 ~ 18 の少なくとも 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

上記活性増強物質の量の上記ペリル酸化合物の量に対する割合が 0.1 ~ 50 の範囲であり、そして該活性増強物質が 1, 2 - ジオールである、請求項 1 ~ 12 の少なくとも 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 21】

上記活性増強物質の量の上記ペリル酸化合物の量に対する割合が 1 ~ 10 の範囲である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

上記活性増強物質の量の上記ペリル酸化合物の量に対する割合が 1 ~ 100 の範囲であり、そして該活性増強物質がカルボン酸である、請求項 1 ~ 12 の少なくとも 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

上記活性増強物質の量の上記ペリル酸化合物の量に対する割合が 5 ~ 50 の範囲である、請求項 22 に記載の組成物。

50

【請求項 2 4】

上記組成物が化粧用組成物、薬学的組成物、栄養組成物、植物保護用組成物又は工業的組成物である、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 2 5】

治療的処理の方法に使用するための組成物であって、該方法が微生物感染の治療を含む、先行請求項の少なくとも 1 項記載の組成物。

【請求項 2 6】

非治療的方法での抗菌剤として又は保存料としての請求項 1 ~ 2 4 の少なくとも 1 項記載の組成物の使用。

【請求項 2 7】

ペリル酸化合物と活性増強物質との混合物を調製するステップを含む、請求項 1 ~ 2 4 の少なくとも 1 項記載の組成物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ペリル酸化合物と活性増強物質との組成物、該組成物の治療的及び非治療的使用、並びに該組成物の調製法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ペリル酸及びいくつかの誘導体は当業界で知られている。

【0 0 0 3】

ペリル酸は溶剤耐性バクテリア株 *Pseudomonas putida* を使用してリモネンの変換により製造できる。かかる製造法の一例は非特許文献 1 に記載されている。

【0 0 0 4】

特許文献 1 は、ペリル酸、並びにバクテリア、酵母及び菌類を含む微生物に対する活性成分としてのその適用を記載する。ペリル酸の保存料としての使用もまた記載されている。ペリル酸の特定の組成物又はペリル酸の有用な塩は開示されていない。

【0 0 0 5】

特許文献 2 は、組織の修復及び組織の炎症の低減のためのペリル酸の使用を記載する。その実施例はペリルアルコール及びリモネンだけにに関する。特定の組成物は記載されていない。

【0 0 0 6】

ペリル酸は多数の骨髄腫細胞にアポトーシスを誘発することが報告されている（非特許文献 2）。ペリル酸組成物は R P M I 1 6 4 0 媒体中に 2 0 m M の濃度で提供され、これは緩衝された重炭酸塩であり、7 を越える p H を与える。他の薬理学的使用もまた報告されている。

【0 0 0 7】

ペリル酸は種々の微生物株、特にグラム陽性バクテリア、酵母及び真菌類（かび）、に対して活性であることが知られている。しかしながら、グラム陰性バクテリアはペリル酸によりあまり標的にされていない。特許文献 3 から、ペリル酸は原則として、グラム陰性バクテリアに対して特に有効であることが知られた一般的保存料であるフェノキシエタノールと組み合わせられることが知られている。しかしながら、両化合物の公知の作用により期待される効果を越える相乗的且つ活性増強的效果はない。妥当な効果を達成するためには、ペリル酸とフェノキシエタノールのそれぞれの比較的高濃度を使用しなければならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 8】

【特許文献 1】 D E 1 0 3 0 8 2 7 8 A 1

【特許文献 2】 U S 2 0 1 0 / 0 3 0 5 2 1 4 A 1

10

20

30

40

50

【特許文献 3】DE 1 0 3 3 5 6 3 4 B 4

【非特許文献】

【0 0 0 9】

【非特許文献 1】Speelmans G等, Appl Microbiol Biotechnol(1998年) 50:538-544頁

【非特許文献 2】Beaupre DM et al., Leukemia & Lymphoma, Vol. 44, No. 12, (2003年 12月), 2123-2134頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 1 0】

従って、本発明で解決すべき課題は、グラム陽性及びグラム陰性のバクテリア、並びに酵母及びかび類に対して広帯域の活性を示し、そして非常に低濃度でも有効な組成物を提供することである。

【0 0 1 1】

この課題は、以下に記載するように、特許請求の範囲に請求された主題により解決される。

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 2】

組成物

一つの観点では、本発明は下記：

- 少なくとも 1 種のペリル酸化合物、及び
- 少なくとも 1 種の活性増強物質

を含む組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 3】

【図 1】図 1 A は、レプリン酸単独 (0 . 1 - 0 . 5 % (w / v) の濃度範囲 C) についての結果を示す。図 1 B は、ペリル酸単独 (< 0 . 1 % (w / v) の濃度範囲 D) についての結果を示す。図 1 C は、レプリン酸とペリル酸との組合せ (両方とも < 0 . 1 % (w / v) の濃度範囲 D) についての結果を示す。

【図 2】図 2 A は、オクタン - 1 , 2 - ジオール単独 (0 . 1 - 0 . 5 % (w / v) の濃度範囲 C) についての結果を示す。図 2 B は、ペリル酸単独 (< 0 . 1 % (w / v) の濃度範囲 D) についての結果を示す。図 2 C は、オクタン - 1 , 2 - ジオールとペリル酸との組合せ (両方とも < 0 . 1 % (w / v) の濃度範囲 D) についての結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 4】

上記ペリル酸化合物は、ペリル酸、ペリル酸の塩、ペリル酸の加水分解性エステル、ペリル酸の加水分解性エーテル及び / 又はそれらの誘導体から成る群から選ばれる。好ましい態様では、該ペリル酸化合物はペリル酸及びその塩、特にそのアルカリ金属塩、から選ばれる。好ましいペリル酸化合物はペリル酸である。該ペリル酸化合物は好ましくはペリル酸の塩、特にアンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から選ばれる。好ましい態様では、該ペリル酸化合物は、ペリル酸、ペリル酸ナトリウム、ペリル酸カリウム、ペリル酸アンモニウム、ペリル酸カルシウム、ペリル酸マグネシウム、及びそれらの混合物から選ばれる。特に好ましい態様では、該ペリル酸化合物はペリル酸及びペリル酸ナトリウムから選ばれる。

【0 0 1 5】

本発明の組成物は 2 つの異なる方法で驚異的に有利な効果を有することが見出された。第 1 に、本発明の組成物は、グラム陰性及びグラム陽性バクテリア、並びに酵母及び真菌類 (かび) を含む多様の微生物に対して広帯域の効果を有する。第 2 に、更に、本発明の組成物中のペリル酸化合物及び活性増強物質の組み合わせは驚異的な相乗効果を伴うので、微生物成長の効果的阻止がペリル酸化合物及び活性増強物質の両方の非常に低い濃度で達成できることが見出された。特に、ペリル酸化合物の濃度は、組成物中の活性増強物質

10

20

30

40

50

の存在により、数百倍から数千倍の係数（因子）で低減され得る。従って、ペリル酸化合物の活性を活性増強物質により増強することができる。

【0016】

ペリル酸化合物はまた、特に該ペリル酸が該組成物中にペリル酸の塩、例えばアンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、と共に存在する場合に、該組成物中でバッファ（緩衝）システムとして役立つという利点も有する。好ましい態様では、他のバッファ（緩衝剤）を該組成物に添加する必要はない。好ましくは、本発明の組成物はいかなるバッファ、特に重炭酸塩バッファ、も含まない。

【0017】

本発明者等は今、ペリル酸化合物の抗菌効能は顕著にpH依存性であることを見出した。ある量のペリル酸化合物を使用すると、2から7.5未満（ < 7.5 ）のpH範囲で非常に効能があり、3～7又は4～7のpHで更に効能があり、そして4.5から6.5のpHで最も効能があるであろう。望ましいpHは少なくとも2、更に特に少なくとも3、好ましくは少なくとも4、そして最も好ましくは少なくとも4.5である。望ましい値より低いpHにおいて、該化合物の効能は再び強く減少するであろう。pHが高すぎると、効能は同じく減少するであろう。このように、該pHは7.5未満、好ましくは7未満、更に好ましくは6.7未満、更に好ましくは6未満、そして最も好ましくは6.5未満又は6.5であろう。従って、最も有効なpHで使用された場合、該組成物中のペリル酸化合物の合計量を低減できる。

10

【0018】

上記ペリル酸化合物は、好ましくはそのR-エナンチオマー、S-エナンチオマー、又はラセミ混合物を含めたそれらの混合物の形態で使用される。

20

【0019】

好ましくは、本発明の組成物はペリル酸化合物を、少なくとも0.00001%（w/v）、更に好ましくは少なくとも0.0001%（w/v）、更に好ましくは少なくとも0.001%（w/v）、更に好ましくは少なくとも0.01%（w/v）、更に好ましくは少なくとも0.1%（w/v）の量で含む。該組成物中のペリル酸化合物の量が少なすぎると、所望の抗菌効果は十分に達成できない。しかしながら、該組成物中のペリル酸化合物の量は多すぎではない。何故なら、望まない副作用が生じ得るからである。また、経済的観点から、該組成物中のペリル酸化合物の量は、十分な抗菌効果を達成するのに必要な量よりも多すぎではない。従って、該組成物中のペリル酸化合物の量は、最大で10%（w/v）、更に好ましくは最大で5%（w/v）、更に好ましくは最大で2%（w/v）、更に好ましくは最大で1%（w/v）、更に好ましくは最大で0.8%（w/v）、更に好ましくは最大で0.5%（w/v）である。好ましくは、本発明の組成物はペリル酸化合物を0.00001%（w/v）～10%（w/v）、更に好ましくは0.0001%（w/v）～2%（w/v）、更に好ましくは0.001%（w/v）～0.5%（w/v）の量で含む。

30

【0020】

好ましくは、本発明の組成物中の活性増強物質の量（w/v）は、該組成物中のペリル酸化合物の量の少なくとも10%である。更に好ましくは、本発明の組成物中の活性増強物質の量（w/v）は、該組成物中のペリル酸化合物の量と少なくとも同じ量である。更に好ましくは、該活性増強物質の量（w/v）は、該組成物中のペリル酸化合物の量の少なくとも2倍、更に好ましくは少なくとも3倍、更に好ましくは少なくとも4倍、更に好ましくは少なくとも5倍、更に好ましくは少なくとも10倍である。しかしながら、該活性増強物質の量は多すぎではない。好ましくは、該組成物中の活性増強物質の量は、該組成物中のペリル酸化合物の量の最大で1000倍、更に好ましくは最大で500倍、更に好ましくは最大で100倍、更に好ましくは最大で50倍、更に好ましくは最大で35倍、更に好ましくは最大で20倍である。

40

【0021】

該組成物中のペリル酸化合物の量（w/v）に対する本発明の組成物中の活性増強物質

50

の量 (w / v) の好ましい割合は、活性増強物質により変わり得る。例えば、活性増強物質が 1, 2 - ジオールの場合、活性増強物質の量のペリル酸化合物の量に対する好ましい割合は 0.1 ~ 50 の範囲、更に好ましくは 1 ~ 10 の範囲である。活性増強物質がカルボン酸の場合、活性増強物質の量のペリル酸化合物の量に対する割合は、好ましくは 1 ~ 100 の範囲、更に好ましくは 5 ~ 50 の範囲である。活性増強物質が芳香族アルコールの場合、活性増強物質の量のペリル酸化合物の量に対する割合は、好ましくは 2 ~ 200 の範囲、更に好ましくは 5 ~ 50 の範囲である。

【0022】

好ましくは、上記活性増強物質は有機化合物である。好ましくは該有機化合物は、少なくとも 2 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 3 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 4 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 5 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 6 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 7 個の炭素原子、更に好ましくは少なくとも 8 個の炭素原子を含む。しかしながら、該有機化合物は大きすぎてはならない。そうでないと、該有機化合物の溶解度は低すぎるであろう。従って、該有機化合物は好ましくは多くても 16 個までの炭素原子、更に好ましくは多くても 12 個までの炭素原子、更に好ましくは多くても 10 個までの炭素原子を含む。

10

【0023】

好ましくは、上記活性増強物質は少なくとも 1 個の末端酸素残基を含む。一つの態様では、該活性増強物質はモノアルコール（一価アルコール）、好ましくは芳香族モノアルコールであろう。好ましいモノアルコールはデヒドロ酢酸、2 - フェノキシエタノール、2 - フェニルエタノール及びベンジルアルコールから選ばれる。

20

【0024】

しかしながら、上記活性増強物質は少なくとも 2 個の末端酸素残基を含むのが更に好ましいことが分かった。好ましくは、該活性増強物質は正確に 2 個の末端酸素残基を含む。別の代替態様では、該活性増強物質は 2 個を超える末端酸素残基を含む。かかる代替態様では、該活性増強物質は好ましくは正確に 3 個の末端酸素残基を含む。好ましさが高い代替態様では、該活性増強物質は好ましくは 6 個の末端酸素残基、更に好ましくは 5 個の末端酸素残基、更に好ましくは 4 個の末端酸素残基を含む。

【0025】

本発明による末端酸素残基は、上記有機化合物中の正確に 1 個の炭素原子に共有結合された酸素残基である。末端酸素残基は更に水素にも結合されていてもよい。しかしながら、好ましくは上記活性増強物質は多くて 2 個のヒドロキシル基を含む。下記のスキームは末端酸素残基の例を示し、ここで R は炭素 - 酸素結合を介して該末端酸素残基に結合された任意の基を示す。

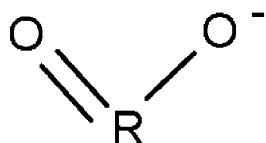
30

【0026】

【化 1】



40



【0027】

末端酸素残基とは対照的に、2 個の炭素原子に共有結合された酸素残基は、本発明では橋架け酸素残基と呼ぶ。下記のスキームは橋架け酸素残基を示し、ここで R 及び R' は炭素 - 酸素結合を介して該橋架け酸素残基に結合された任意の基を示す。

50

【 0 0 2 8 】

【 化 2 】



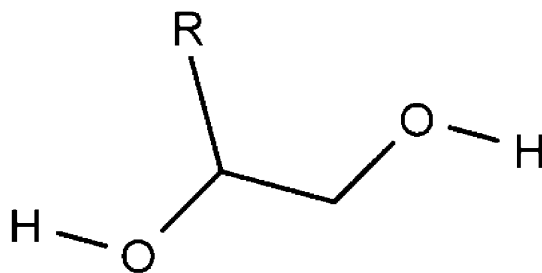
【 0 0 2 9 】

好ましくは、（複数の）末端酸素残基は上記活性増強物質中に密接に接近して存在する。“密接に接近して存在する”とは、本発明では、（複数の）末端酸素残基が、末端酸素残基に結合されていない多くて2個、更に好ましくは多くて1個の炭素原子により隔てられた（複数の）炭素原子に結合されていることを意味する。更に好ましくは、該（複数の）末端酸素残基は隣接する（複数の）炭素原子、又は同じ炭素原子に結合されている。該活性増強物質内の隣接する（複数の）炭素原子又は同じ炭素原子に結合された（複数の）末端酸素残基は、本発明によると、対応する炭素原子及び場合によっては水素残基と一緒に末端酸素基（T O基）を形成する。本発明者等はT O基の存在は望ましい相乗効果を達成するのに重要であるとの仮説をたてる。T O基の例を下記のスキームに示す。ここでRは炭素-炭素結合を介してT O基に結合された任意の基を示し、R'は炭素-酸素結合を介して末端酸素残基に結合された任意の基を示す。T O基の特定例には、近接したジオール基、 α -ヒドロキシシルケトン及びカルボン酸基が含まれる。

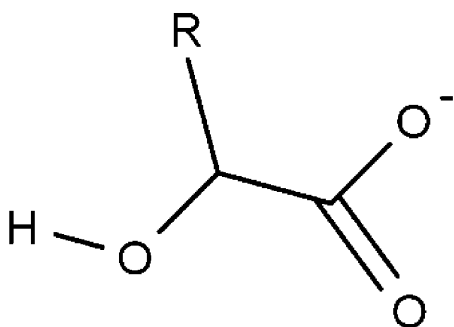
10

【 0 0 3 0 】

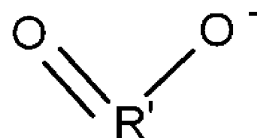
【 化 3 】



20



30



【 0 0 3 1 】

好ましくは、上記末端酸素残基は上記活性増強物質中に、少なくとも1つのT O基の形態で存在する。本発明によると、T O基は、該活性増強物質内で重複した同じ位置(geminal position)又は近接した位置に存在する少なくとも2個の末端酸素残基、即ち、該活性増強物質内の同じ（重複した）又は隣接（近接した）炭素原子に結合した末端酸素残基、を含む。代替の態様では、該末端酸素残基はT O基の形態で存在しない。かかる代替態様では、（複数の）末端酸素残基は離れた形態で存在する。即ち、（複数の）末端酸素残基は、互いに直接結合していない（複数の）炭素原子に結合している。

40

【 0 0 3 2 】

好ましくは、上記T O基は、以下に説明するように、リンゴ酸基、グリコール基及びカルボキシル基から成る群から選ばれる。更に好ましくはT O基は、グリコール基及びカルボキシル基から成る群から選ばれる。好ましくはグリコール基は末端グリコール基である

50

。

【 0 0 3 3 】

従って、上記活性増強物質は好ましくは 1, 2 - ジオール類、カルボン酸類及びそれらの誘導体から成る群から選ばれる。更に好ましくは、該活性増強物質はアルカン - 1, 2 - ジオール類、カルボン酸類及びそれらの誘導体から成る群から選ばれる。更に好ましくは、該活性増強物質はヘキサン - 1, 2 - ジオール、オクタン - 1, 2 - ジオール、デカン - 1, 2 - ジオール、レブリン酸、p - アニス酸、プロピオン酸、ペラルゴン酸、リンゴ酸、安息香酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムから成る群から選ばれる。更に好ましくは、該活性増強物質はオクタン - 1, 2 - ジオール、レブリン酸、安息香酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムから成る群から選ばれる。

10

【 0 0 3 4 】

好ましくは、上記活性増強物質は正確に 1 つの T O 基を含む。代替の態様では、該活性増強物質は少なくとも 2 つの T O 基、好ましくは正確に 2 つの T O 基を含む。好ましくは、該活性増強物質は多くて 3 つの T O 基を含む。

【 0 0 3 5 】

本発明によると、近接位置に（複数の）末端酸素残基を有する T O 基は、3 個の末端酸素残基を含み得る。例えば、カルボキシル基（C（O）OH）はヒドロキシル基に結合した炭素原子に結合され得る。かかる T O 基を含む好ましい活性増強物質はリンゴ酸である。従って、かかる T O 基は本発明では“リンゴ酸基”と名付ける。

【 0 0 3 6 】

しかしながら、本発明では好ましくは T O 基は正確に 2 つの末端酸素残基を含む。近接位置に（複数の）末端酸素残基を有する特に好ましい T O 基はグリコール基（C（OH）C（OH））である。特に好ましくは、該 T O 基は末端グリコール基、即ち、（複数の）炭素原子の少なくとも一つは第 2 の炭素原子に結合していないグリコール基、である。好ましくは、グリコール基を含む活性増強物質は更なる末端酸素残基を含まない。かかる T O 基を含む好ましい活性増強物質は 1, 2 - ジオール類である。特に好ましい活性増強物質はアルカン - 1, 2 - ジオール類である。好ましくは、該アルカン - 1, 2 - ジオール類は少なくとも 6 個の炭素原子を有する。好ましくは、該アルカン - 1, 2 - ジオール類は最大 12 個の炭素原子を有する。好ましくは、該アルカン - 1, 2 - ジオール類はヘキサン - 1, 2 - ジオール、オクタン - 1, 2 - ジオール、デカン - 1, 2 - ジオール及び

20

30

【 0 0 3 7 】

近接位置に（複数の）末端酸素残基を有する T O 基よりもさらに好ましいのは、同じ位置に（複数の）末端酸素残基を有する T O 基である。最も好ましくは、同じ位置に（複数の）末端酸素残基を有する T O 基はカルボキシル基である。好ましくは、上記活性増強物質は最大 2 個のカルボキシル基、更に好ましくは最大 1 個のカルボキシル基を含む。

【 0 0 3 8 】

好ましい活性増強物質は有機酸、特にカルボン酸、及びそれらの誘導体から選ばれる。本発明によると、カルボン酸の誘導体は、好ましくはカルボン酸の塩、カルボン酸の加水分解性エステル、及び / 又はカルボン酸の加水分解性エーテルから成る群から選ばれる。好ましい態様では、該カルボン酸の誘導体はその塩、特にそのアルカリ金属塩である。カルボン酸の誘導体は好ましくは、そのアンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から成る群から選ばれる。ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が更に好ましい。特に好ましい態様では、カルボン酸の誘導体はそのナトリウム塩又はカリウム塩である。

40

【 0 0 3 9 】

好ましくは、上記カルボン酸は一酸である。好ましくは、該カルボン酸は 50 g / mol を越える、更に好ましくは 65 g / mol を越える、更に好ましくは 75 g / mol を越える、更に好ましくは 100 g / mol を越える分子量を有する。好ましくは、該カル

50

ボン酸は250 g/mol未満、更に好ましくは200 g/mol未満、更に好ましくは160 g/mol未満、更に好ましくは150 g/mol未満の分子量を有する。

【0040】

好ましくは上記カルボン酸は少なくとも2.5、更に好ましくは少なくとも3.0、更に好ましくは少なくとも3.5、更に好ましくは少なくとも4.0のpKaを有する。好ましくは該カルボン酸は最大6.5、更に好ましくは最大6.0、更に好ましくは最大5.5、更に好ましくは最大5.0のpKaを有する。

【0041】

好ましくは、上記カルボン酸はレブリン酸、p-アニス酸、プロピオン酸、ペラルゴン酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸及びソルビン酸から成る群から選ばれる。更に好ましくは、該カルボン酸はレブリン酸、p-アニス酸、プロピオン酸、ペラルゴン酸、安息香酸、サリチル酸及びソルビン酸から成る群から選ばれる。更に好ましくは、該カルボン酸はレブリン酸、安息香酸、サリチル酸及びソルビン酸から成る群から選ばれる。

10

【0042】

本発明の組成物は好ましくは水を含む。微生物は成長するために水を必要とする。従って、水含有組成物は微生物により損傷し易い。本発明の組成物は水含有組成物を有効な方法で保存する方法を提供する。本発明の好ましい組成物は水系である。本発明の文脈で“水系”とは水が組成物中の主成分、即ち、組成物中で他の成分と比べて最も高い比率で存在する成分、であることを意味する。好ましい態様では、該組成物中の水の量は組成物の少なくとも10重量%、更に好ましくは少なくとも20重量%、更に好ましくは少なくとも30重量%、更に好ましくは少なくとも40重量%、更に好ましくは少なくとも50重量%又は少なくとも70重量%である。

20

【0043】

好ましい態様では、本発明の組成物は、食品、食品包装材、飲み物、動物食品(animal food)、医療用製品、薬学的製品、化粧品、家庭用製品、及び技術的製品から選択される。適した食品は水含有食品、特にヨーグルト、カ-ド(凝乳)、チーズ、カッテージチーズ、すりおろし用(グレーティング)チーズのような乳製品だけでなく、マーマレード、ゼリーをも含む。適した食品包装材には、水含有食品包装材、及び本発明の組成物で表面が処理された食品包装材が含まれる。それはまた、食品を中に入れる又は包装することができる外殻(シェル)、封筒(エンベロープ)、ケース(ケーシング)、皮(リンド)及びラッピング材をも含む。好ましい態様には、チーズリンド及びソーセージケーシングを含むチーズ及びソーセージ製品用の食品包装材が含まれる。適した飲み物には、炭酸及び非炭酸飲料、特にレモネード、ビール、発泡水(スパークリングウォーター)、ミネラルウォーター、エネルギードリンク、牛乳、果汁(フルーツジュース)、野菜ジュース、スムージー、及び飲むヨーグルトだけでなく、ワイン、発泡酒、果実酒、リカー及びスピリットも含まれる。適した動物食品には、水含有動物食品が含まれる。好ましい態様には動物食品、特にペットフードが含まれる。適した医療用具には、クラスIIaの医療用具が含まれる。好ましい態様には、水含有医療用製品、特に傷当て材及び傷清浄製品、及びコンタクトレンズ溶液が含まれる。適した薬学的製品には、水含有薬学的製品が含まれる。好ましい態様には眼点滴剤、鼻点滴剤、エロゾル、吸入剤、注射剤、溶液、エマルジョン、分散物、ペースト、ゲル、軟膏、カプセル、及び発泡性配合物が含まれる。好ましい化粧品には、水含有化粧品が含まれる。好ましい態様には、クリーム、ローション、軟膏、脱臭ステック、ポンプ式スプレー、歯磨き剤、マウスウォッシュ、シャンプー、石鹸、シャワージェル、エロゾル、スプレー、溶液、エマルジョン、ディスパーション(分散物)及びペーストが含まれる。好ましい家庭用製品には水含有家庭用製品、特に洗濯機、皿洗い機、ドライヤー、コーヒー用機械、スチーム調理器等の水を使用する家庭用電気器具の洗浄及び維持に使用される製品、が含まれる。好ましい態様には、洗剤(デタージェント)、洗浄剤(ウォッシング剤)、クリーニング剤が含まれる。好ましい技術的製品には、水含有技術的製品が含まれる。好ましい態様には、ペイント、ラッカー、潤滑剤、コーティング材、構造用材料、シーリングマス、接着剤、ペースト及びのりが含まれる。

30

40

50

【 0 0 4 4 】

本発明の組成物は好ましくはリモネンを 5 0 m M 未満、好ましくは 2 5 m M 未満、そして更に好ましくは 1 0 m M 未満の濃度で含む。好ましい態様では、本発明の組成物は検出可能な量ではリモネンを含まない。

【 0 0 4 5 】

ペリル酸化合物とある種の他の成分との組み合わせは不利であることが分かった。従って、かかる他の成分は本発明の組成物中に含まれないか、又はほんの少量しか含まれないのが好ましい。かかる成分は、グリセリルエーテル、及びアセトフェノン誘導体、例えば置換アセトフェノン、から成る群から選ばれるのが好ましい。好ましくは、本発明の組成物中のグリセリルエーテルの量 (w / v) は、該組成物中のペリル酸化合物の量の最大 (多くて) 1 %、更に好ましくは最大 1 0 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 p p m、更に好ましくは最大 2 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 p p m、更に好ましくは最大 1 p p m である。好ましくは、本発明の組成物中のアセトフェノン誘導体、例えば置換アセトフェノン、の量 (w / v) は、該組成物中のペリル酸化合物の量の最大 1 %、更に好ましくは最大 1 0 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 p p m、更に好ましくは最大 2 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 p p m、更に好ましくは最大 1 p p m である。更に好ましくは、本発明の組成物中のグリセリルエーテル及びアセトフェノン誘導体、例えば置換アセトフェノン、のそれぞれの量 (w / v) は、該組成物中のペリル酸化合物の量の最大 1 %、更に好ましくは最大 1 0 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 0 p p m、更に好ましくは最大 5 0 p p m、更に好ましくは最大 2 0 p p m、更に好ましくは最大 1 0 p p m、更に好ましくは最大 1 p p m である。更に好ましくは、本発明の組成物はグリセリルエーテル及び / 又は置換アセトフェノンのようなアセトフェノン誘導体を含まない。

【 0 0 4 6 】

組成物の用途

本発明の組成物は多くの用途に有用である。本発明の一つの観点では、本願で規定した組成物は保存、微生物による損傷への防止、微生物感染に対する治療的処理、化粧学的ケア及び / 又は殺菌剤又は除草剤として微生物感染に対する処置に使用できる。

【 0 0 4 7 】

保存

好ましい態様では、本発明の組成物は保存に使用される。このことは、本発明の組成物の保存を含み得る。本発明の組成物を使用して保存することができる組成物には、食品、食品包装材、飲み物、動物食品、医療製品、薬学的製品、化粧品、家庭用製品、及び技術的製品が含まれる。

【 0 0 4 8 】

本発明の組成物を使用して保存することができる食品には、水含有食品、特にヨーグルト、カード (凝乳)、チーズ、カッテージチーズ、すりおろし用 (グレーチング) チーズのような乳製品だけでなく、マーマレード及びゼリーをも含む。他の態様は、ロブスター、かき、ムラサキイガイ、魚及びエビのようなシーフードの保存を含む。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び / 又は組成物を食品に添加するか又は塗布するのが好ましい。

【 0 0 4 9 】

本発明の組成物を使用して保存することができる食品包装材には、食品を中に入れる又は包装することができる外殻 (シェル)、封筒 (エンベロープ)、ケース (ケーシング)、皮 (リンド) 及びラッピング材が含まれる。好ましい態様には、チーズリンド及びソーセージケーシングを含むチーズ及びソーセージ製品用の食品包装材が含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び / 又は組成物を食品包装材に添加するか又は塗布するのが好ましい。

【 0 0 5 0 】

本発明の組成物を使用して保存することができる飲み物には、炭酸及び非炭酸飲料、特にレモネード、ビール、発泡水（スパークリングウォーター）、ミネラルウォーター、エネルギードリンク、牛乳、果汁（フルーツジュース）、野菜ジュース、スムージー、及び飲むヨーグルトだけでなく、ワイン、発泡酒、果実酒、リカー及びスピリットも含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を飲み物に添加するのが好ましい。

【0051】

本発明の組成物を使用して保存することができる動物食品には、水含有動物食品が含まれる。好ましい態様には動物食品、特にペットフードが含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を動物食品に添加するのが好ましい。

10

【0052】

本発明の組成物を使用して保存することができる医療用具には、クラスⅠⅠaの医療用具が含まれる。好ましい態様には、水含有医療用製品、特に傷当て材及び傷清浄製品、及びコンタクトレンズ液が含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を医療用製品に添加又は塗布するのが好ましい。

【0053】

本発明の組成物を使用して保存することができる薬学的製品には、水含有薬学的製品が含まれる。好ましい態様には眼点滴剤、鼻点滴剤、エーロゾル、吸入剤、注射剤、水薬（solution）、エマルジョン、分散物、ペースト、ゲル、軟膏、カプセル、及び発泡性配合物が含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を薬学的製品に添加するのが好ましい。

20

【0054】

本発明の組成物を使用して保存することができる化粧品には、水含有化粧品が含まれる。好ましい態様には、クリーム、ローション、軟膏、歯磨き剤、脱臭ステック、ポンプ式スプレー、マウスウォッシュ、シャンプー、石鹸、シャワージェル、エーロゾル、スプレー、溶液、エマルジョン、ディスパーション（分散物）及びペーストが含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を化粧用組成物に添加するのが好ましい。

【0055】

本発明の組成物を使用して保存することができる家庭用製品には、水含有家庭用製品、特に洗濯機、皿洗い機、ドライヤー、コーヒー用機械、スチーム調理器等の水を使用する家庭用電気器具の洗浄又は維持に使用される製品、が含まれる。好ましい態様には、洗剤（デタージェント）、洗浄剤（ウォッシング剤）、クリーニング剤が含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を家庭用製品に添加するのが好ましい。

30

【0056】

本発明の組成物を使用して保存することができる技術用製品には、水含有技術用製品が含まれる。好ましい態様には、ペイント、ラッカー、潤滑剤、コーティング材、構造用材料、シーリングマス、接着剤、ペースト（パテ）及びのりが含まれる。所望の保存効果を達成するために、本発明のペリル酸化合物及び／又は組成物を技術用製品に添加するのが好ましい。

40

【0057】

本発明の組成物は水含有製品の保存に特に有用である。好ましくは、ペリル酸化合物又は組成物が保存の目的で使用された場合の該組成物中の水含量は、少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%、更に好ましくは少なくとも30重量%、更に好ましくは少なくとも40重量%、更に好ましくは少なくとも50重量%、更に好ましくは少なくとも60重量%、そして最も好ましくは少なくとも75重量%である。

【0058】

好ましい態様では、本発明の組成物はエマルジョン中の保存料として使用される。エマ

50

ルジンは、親油性相及び親水性相を含むので、保存に関して難しい媒体である。多くの保存料は親油性であるので、エマルジョンの油相中に蓄積する。しかしながら、最もバクテリア損傷し易い相は水性又は親水性相である。本発明者等は、pHを望ましい範囲に調整することにより、本発明の保存料の保存効能はエマルジョン中で最大となることを見出した。

【0059】

抗菌的使用

本発明の組成物は抗菌薬剤及び組成物として使用できる。本発明の組成物はバクテリア、酵母及びカビに対して活性であることが示された。従って、該組成物を抗菌剤として使用することは、本発明の好ましい態様である。抗菌剤としての使用は治療的使用及び非治療的使用を含む。

10

【0060】

治療的使用

ある態様では、上記組成物は治療的方法において抗菌剤として使用される。該治療的方法は対象体に本発明の組成物の有効量を投与するステップを含む。投与は局部的、部分的及び/又は全身的であることができる。対象体は人又は人以外であることができる。好ましい対象体は哺乳類、特に人である。

【0061】

本発明の組成物で治療できる病理学的症状には、真菌感染、バクテリア感染及び炎症が含まれる。好ましい病理学的症状には、運動選手の足、つめの真菌、皮膚炎及び虫歯が含まれる。

20

【0062】

治療的使用には、MRSA, MRSE, ESBL及びVREで引き起こされる感染を含む院内感染に対する抗菌適用が含まれる。別の態様では、該化合物及び組成物のMRSA, MRSE, ESBL及びVREで引き起こされる感染を含む院内感染に対する使用には、治療的でないが清浄剤又は消毒剤としての適用が含まれる。

【0063】

非治療的使用

ある態様では、上記組成物は非治療的方法において抗菌剤として使用される。該方法は好ましくは本発明の組成物の有効量を対象体に投与するか又は対象物に塗布するステップを含む。対象体への投与は局部的、部分的及び/又は全身的であることができる。対象物への適用は、混合、被覆、浸漬又は含浸により表面的であることができる。

30

【0064】

対象体は人又は人以外であることができる。好ましい対象体は哺乳類、特に人である。本発明の化合物及び組成物は皮膚バランス及び皮脂制御の改良に使用できる。本発明のペリル酸化合物又は組成物で治療できる非病理学的症状には、口臭、ふけ、酒さ、汚れた大きい孔の皮膚、体臭、クーパローゼ（赤ら顔）及びニキビのような化粧品学的症状が含まれる。

【0065】

非治療的使用には、上記組成物を対象物に塗布することを含む。該対象物は家具、木材、石、金属、構造材料；自動車、工場及び家の中の表面、エアーコンディショナーのフィルター及びその他であることができる。

40

【0066】

本発明の組成物は除草剤及び防カビ剤、特に植物保護製品としても使用できる。

【0067】

本発明の組成物は、病院、レストラン、ホテル、ランドリー、家庭、工場、動物農場等において殺菌剤として使用することができる。

【0068】

方法

本発明はまた、ペリル酸化合物と活性増強物質との混合物を調製するステップを含む本

50

発明の組成物の調製法を含む。

【実施例】

【0069】

実施例1：最小阻止濃度(MIC)の決定

種々の物質の抗菌活性をインビトロで、DIN EN ISO 20776-1:2006に合わせた微量希釈法を用いて検査しそしてペリル酸と比較した。ペリル酸及びそのナトリウム塩の他に、レブリン酸、p-アニス酸、安息香酸及びソルビン酸のような他の有機酸、並びにアルカン-1,2-ジオール類、例えばヘキサン-1,2-ジオール、オクタン-1,2-ジオール及びデカン-1,2-ジオールを調べた。更に、通常使用される保存料の2-フェノキシエタノール、2-フェニルエタノール及びベンジルアルコールを調査した。

10

【0070】

全ての実験を96穴プレート中で、最終容量200 µLで行った。調査した化合物のテスト溶液を25 mMの緩衝した水中で調製した。手順は次のように行った：特定の原液4 µLを、規定したそれぞれの標的株の接種材料を含む培地196 µLと混合した。殺菌対照物(接種されていない)及び成長対照物(添加化合物の代わりにバッファ)を行った。全ての化合物濃度を数回、3重にテストした。下記の汚染細菌を調べた：Escherichia coli ATCC 8739, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, Staphylococcus aureus ATCC (登録商標) 6538, Bacillus subtilis subsp. spizizenii ATCC (登録商標) 6633, Candida albicans ATCC (登録商標) 10231及びAspergillus brasiliensis ATCC (登録商標) 16404。株をミュラー-ヒントンIIブイヨン(Mueller-Hinton II Bouillon)中(Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus)、酵母ペプトンデキストロース中(Bacillus subtilis, Candida albicans)、又はポテトデキストロース媒体中(Aspergillus brasiliensis)で培養した。全ての培地を25 mMのMES-バッファで緩衝させた。化合物のテストのために、該プレートをEscherichia coli, Pseudomonas aeruginosa及びStaphylococcus aureusについて37℃、Bacillus subtilis及びCandida albicansについて28℃、そしてAspergillus brasiliensisについて25℃で培養した。プレートをそれぞれ24時間及び72時間後に評価した。最小阻止濃度(MIC)を、24時間及び72時間の特定温度での培養の後に微生物成長が認められなかった濃度と定義する。

20

【0071】

結果を表1に要約する。MIC値は、下記の文字コードに従って与えられる。A: MIC > 1% (w/v), B: MIC = 0.5 - 1% (w/v)、C: MIC = 0.1 - 0.5% (w/v)、D: MIC < 0.1% (w/v)。

30

【表 1】

	微生物汚染細菌					
MIC [A ~D]	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
テスト化合物						
R-ペリル酸	C	B	D	D	D	D
S-ペリル酸	C	B	D	D	D	D
ペリル酸ナトリウム	C	B	D	D	D	D
レブリン酸	C	C	C	B	A	C
p-アニス酸	C	C	C	C	B	C
サリチル酸	D	D	D	D	C	C
安息香酸ナトリウム	B	B	B	D	C	A
ソルビン酸カリウム	B	A	A	C	B	A
ヘキサン-1,2-ジオール	B	B	A	A	A	B
オクタン-1,2-ジオール	B	C	A	C	A	C
デカン-1,2-ジオール	C	C	D	D	D	D
ドデカン-1,2-ジオール	B	D	D	D	D	D
2-フェノキシエタノール	B	B	B	B	B	B
デヒドロ酢酸	C	C	D	D	D	D
2-フェニルエタノール	B	B	B	B	B	B
ベンジルアルコール	B	B	B	B	B	B

【0072】

結果は、ペリル酸がグラム陽性バクテリア(*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*)、酵母(*Candida albicans*)及びかび(*Aspergillus brasiliensis*)に非常に活性であることを示す。グラム陰性バクテリア(*Escherichia coli*及び*Pseudomonas aeruginosa*)に対しては、成長阻止を達成するためには、より高い濃度を適用する必要がある。特に、R-ペリル酸、S-ペリル酸及びペリル酸ナトリウムとの間に活性の差異は観察されなかった。

【0073】

実施例2：種々の物質とペリル酸との組合せ

ペリル酸の活性はグラム陰性バクテリアに対して比較的低かった。従って、それぞれのMICをペリル酸と選択した物質との組合せにより減少させることができるか否かをテストした。

【0074】

典型的組み合わせパートナーを、実施例1のグラム陰性バクテリアに対する活性プロフィールに基づき選択した。テストした候補は4つの群の可能な組み合わせパートナーを代表した。最も有望な候補はレブリン酸で代表される。レブリン酸は*Pseudomonas aeruginosa*(Pa)に対してより高い活性を示し、そして*Escherichia coli*(Ec)に対してはペリル酸の活性に匹敵した。候補の第2群を代表するオクタン-1,2-ジオールは、*Pseudomonas aeruginosa*に対して高い活性を示した。しかしながら、*Escherichia coli*に対する活性はペリル酸と比較して低かった。芳香族モノアルコールである2-フェノキシエタノール、2-フェニルエタノール及びベンジルアルコールは候補の第3群である。これらの3種の物質はペリル酸と比較して、*Pseudomonas aeruginosa*に対しては匹敵する活性を示したが

、*Escherichia coli*に対しては低い活性を示した。最後に、ソルビン酸ナトリウムはペリル酸よりも*Pseudomonas aeruginosa*及び*Escherichia coli*の両方に対して低い活性を示し、従ってより有望でない組み合わせパートナーの一つを代表する。

【 0 0 7 5 】

組み合わせ実験の結果を表 2 に要約する。実験は上記の実施例 1 に記載した通りに行った。減少係数(reduction factor)を、組み合わせパートナーとの組み合わせで達成可能なペリル酸の M I C の減少で表して決定した。例えば、2 の減少係数は、ペリル酸の M I C が、ペリル酸とそれぞれの活性増強物質との組み合わせにより、2 の係数だけ減少したことを意味する。

【 0 0 7 6 】

【表 2】

減少係数	微生物汚染細菌	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
テスト化合物		
レブリン酸	200	40
サリチル酸	40	80
ソルビン酸カリウム	200	40
オクタン-1,2-ジオール	2000	2000
2-フェノキシエタノール	30	20
2-フェニルエタノール	40	8
ベンジルアルコール	20	5

【 0 0 7 7 】

この実験の結果は非常に予想外のものである。実施例 1 の結果に基づくと、レブリン酸は最も有望な組み合わせパートナーの一つであり、そしてソルビン酸カリウムは最も有望でない組み合わせパートナーの一つであるが、両化合物は、ペリル酸と組み合わせると、グラム陰性バクテリアに対して同じ活性増強効果を示す。これらの結果は、物質が別々にグラム陰性バクテリアに対する活性を試験した実施例 1 の結果が、ペリル酸と組み合わせた場合は活性増強効果に関しては予想値をもたないことを示唆する。むしろ、一般にカルボン酸は適切な活性増強物質であるように見える。更に、幾分より進んだ活性増強効果がオクタン - 1 , 2 - ジオールに観察され、1 , 2 - ジオールもまた非常に強い活性増強物質であることを示唆する。これと対照的に、テストした芳香族一価アルコールについては、結果はむしろ低かった。少なくとも 2 つの末端酸素残基の存在は、1 つだけの末端酸素残基を含む物質と比べて、活性増強性を増強するように見える。

【 0 0 7 8 】

実施例 3：化粧用配合物における活性増強効果

次のステップとして、最も有望な組み合わせであるペリル酸と、それぞれレブリン酸及びオクタン - 1 , 2 - ジオールとを、異なる化粧用配合物中でテストした。該配合物の組成は一般に下記の通りである（成分量は F D A - コードに従う）：

成分	量 [%]
水	1 0 0 を加える
湿潤剤	E
増粘剤	F
油	C
乳化剤	E

ペリル酸 N a	F - G
活性化合物	E - F
p H 調節剤	適量

【 0 0 7 9 】

レブリン酸又はオクタン - 1 , 2 - ジオールを含む特定の例 (油 - 水エマルジョン) の組成を下記に示す。

成分	量 [% w / v]
水	8 0 . 7
グリセロール	2 . 0
アクリル酸アルキル架橋ポリマー	0 . 3
ステアリン酸スクロース	2 . 5
パルミチン酸エチルヘキシル	6 . 0
ジカプリリルエーテル	2 . 0
イソノナン酸セテアリアル	3 . 0
キサンタンガム	0 . 3
アルギニン	3 . 0
ペリル酸化合物	0 . 1
レブリン酸	0 . 1

10

【 0 0 8 0 】

成分	量 [% w / v]
水	8 0 . 3
グリセロール	2 . 0
アクリル酸アルキル架橋ポリマー	0 . 3
ステアリン酸スクロース	2 . 5
パルミチン酸エチルヘキシル	6 . 0
ジカプリリルエーテル	2 . 0
イソノナン酸セテアリアル	3 . 0
キサンタンガム	0 . 3
アルギニン	3 . 0
ペリル酸化合物	0 . 1
オクタン - 1 , 2 - ジオール	0 . 5

20

30

【 0 0 8 1 】

グラム陽性バクテリア及びグラム陰性バクテリア、酵母及びかびに対する活性を確認するために、保存効能テストを D I N E N I S O 1 1 9 3 0 に従って行った。下記の古来の汚染細菌を調べた : *Escherichia coli* (図 1 及び 2 中の Ec) ATCC登録商標8739, *Pseudomonas aeruginosa* (図 1 及び 2 中の Pa) ATCC登録商標9027, *Staphylococcus aureus* (図 1 及び 2 中の Sa) ATCC登録商標6538, *Candida albicans* (図 1 及び 2 中の Ca) ATCC登録商標10231及び *Aspergillus brasiliensis* (図 1 及び 2 中の Ab) ATCC登録商標16404。媒体組成、培養条件及び希釈手順は全てガイドラインに従って行った。レブリン酸単独はガイドラインによる適切な保存性の基準を満たさない。オクタン - 1 , 2 - ジオール単独はガイドラインに従うと *C.albicans* 及び *P.aeruginosa* に対する適切な保存性の基準を満たさない。ペリル酸単独は *E.coli* , *S.aureus* , *C.albicans* 及び *A.brasiliensi* に対する適切な保存性の基準を満たす。ペリル酸とレブリン酸、及びペリル酸とオクタン - 1 , 2 - ジオールとの規定の濃度を使用した組み合わせは、5種のテスト株に対する適切な保存性の基準を満たすブレンド物となる。

40

【 0 0 8 2 】

図面の記述

レブリン酸とペリル酸との組み合わせについての結果は図 1 に、オクタン - 1 , 2 - ジオールとペリル酸との組み合わせについての結果は図 2 に示される。

【 0 0 8 3 】

50

データは線グラフとして示される。x 軸は実験の開始の 0 日 (T0) から実験の終わりの 28 日 (T28) のいろいろな時点を示す。y 軸は、化粧用配合物 1 mL に存在するテストした汚染細菌のコロニー形成単位 (cfu) を示す。テストした汚染細菌は、下記の略語でグラフ中に示すように、種々の記号で識別される。

Ec: *Escherichia coli* (グラム陰性バクテリア)

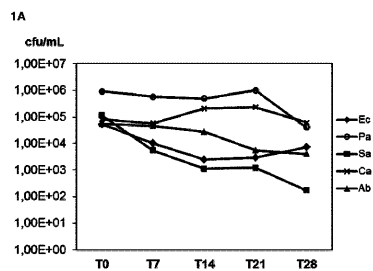
Pa: *Pseudomonas aeruginosa* (グラム陰性バクテリア)

Sa: *Staphylococcus aureus* (グラム陽性バクテリア)

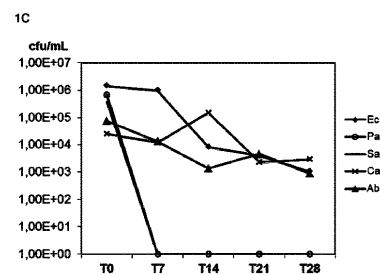
Ca: *Candida albicans* (酵母)

Ab: *Aspergillus brasiliensis* (かび)

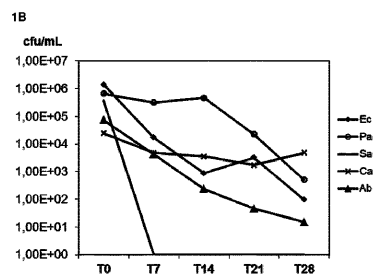
【図 1 A】



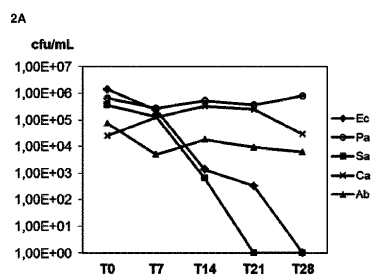
【図 1 C】



【図 1 B】

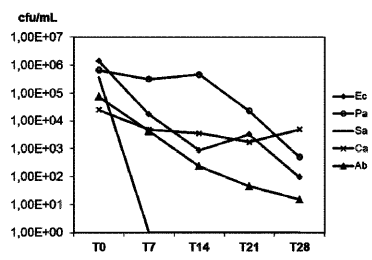


【図 2 A】



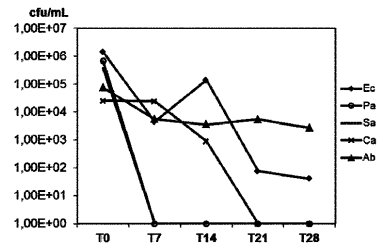
【 図 2 B 】

2B



【 図 2 C 】

2C



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/082413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/34 A61K8/36 A61K8/368 A61Q19/00 A61K31/19
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 103 35 634 A1 (ANDRE RIEKS LABOR FUER ENZYMTTE [DE]) 3 March 2005 (2005-03-03) cited in the application paragraph [0087]	1-27
A	----- EP 2 774 481 A1 (SYMRISE AG [DE]) 10 September 2014 (2014-09-10) claim 4 paragraph [0022]	1-27
A	----- US 5 414 019 A (GOULD MICHAEL N [US] ET AL) 9 May 1995 (1995-05-09) table 1 -----	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2017

Date of mailing of the international search report

02/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

S. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/082413

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 10335634	A1	03-03-2005	DE	10335634 A1		03-03-2005
			WO	2005012210 A2		10-02-2005

EP 2774481	A1	10-09-2014	CN	105025712 A		04-11-2015
			EP	2774481 A1		10-09-2014
			JP	2014172908 A		22-09-2014
			KR	20150127223 A		16-11-2015
			US	2016015031 A1		21-01-2016
			WO	2014135650 A1		12-09-2014

US 5414019	A	09-05-1995	NONE			

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 31/20 (2006.01)		A 6 1 K 31/20		4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/60 (2006.01)		A 6 1 K 31/60		4 H 0 1 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)		A 6 1 Q 19/00		
A 6 1 K 8/00 (2006.01)		A 6 1 K 8/00		
A 2 3 L 33/10 (2016.01)		A 2 3 L 33/10		
A 2 3 L 3/3508 (2006.01)		A 2 3 L 3/3508		
A 0 1 P 3/00 (2006.01)		A 0 1 P 3/00		
A 0 1 N 37/08 (2006.01)		A 0 1 N 37/08		
A 0 1 N 37/42 (2006.01)		A 0 1 N 37/42		
A 0 1 N 37/40 (2006.01)		A 0 1 N 37/40		
A 0 1 N 37/06 (2006.01)		A 0 1 N 37/06		
A 0 1 N 31/02 (2006.01)		A 0 1 N 31/02		
A 0 1 N 31/04 (2006.01)		A 0 1 N 31/04		
A 0 1 N 31/14 (2006.01)		A 0 1 N 31/14		
A 0 1 N 25/02 (2006.01)		A 0 1 N 25/02		
A 2 3 K 20/105 (2016.01)		A 2 3 K 20/105		
A 2 3 K 20/158 (2016.01)		A 2 3 K 20/158		

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

F ターム(参考) 2B150 AA06 DA01 DA32
 4B018 MD08 ME09 MF02
 4B021 MC01 MC02 MK01 MK20
 4C083 AC111 AC122 AC172 AC211 AC241 AC251 AC271 AC301 AC342 AC442
 AC582 AD092 AD352 BB48 BB51 CC02 DD23 DD27 DD33 EE11
 4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA21 MA22 MA28 MA37 MA52 MA58
 MA59 MA66 NA05 ZB321 ZB351 ZC751
 4C086 AA01 AA02 DA17 MA02 MA04 MA52 MA63 NA05 ZB32 ZB35
 ZC75
 4C206 AA01 AA02 CA05 CA07 CB12 DA02 DA03 DA04 DA13 DA17
 DA18 DA36 MA02 MA04 MA72 MA83 NA05 ZB32 ZB35 ZC75
 4H011 AA02 AA03 BA01 BA02 BA06 BB03 BB06 BC03 BC06 BC08
 BC11 BC19 DA13 DF04 DH02 DH14