

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4369043号
(P4369043)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 33/00	(2006.01) A 61 K 33/00
A 61 K 33/42	(2006.01) A 61 K 33/42
A 61 K 9/08	(2006.01) A 61 K 9/08
A 61 K 31/10	(2006.01) A 61 K 31/10
A 61 K 31/19	(2006.01) A 61 K 31/19

請求項の数 4 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-513556 (P2000-513556)
(86) (22) 出願日	平成10年4月27日(1998.4.27)
(65) 公表番号	特表2001-517690 (P2001-517690A)
(43) 公表日	平成13年10月9日(2001.10.9)
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/008491
(87) 国際公開番号	W01999/016418
(87) 国際公開日	平成11年4月8日(1999.4.8)
審査請求日	平成17年2月25日(2005.2.25)
(31) 優先権主張番号	08/938,653
(32) 優先日	平成9年9月26日(1997.9.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	500320453 イーコラブ インコーポレイティド アメリカ合衆国、ミネソタ 55102- 1390, セント ポール, ワバシャス トリート ノース 370, イーコラブ センター
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】貯蔵寿命、殺菌能及び組織の保護を提供する酸性水性亜塩素酸炎乳頭浸液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳房炎処置用組成物であって、

(a) (i) 0.1~1.5 重量部の、リン酸、乳酸またはそれらの混合物；
 (ii) 0.1~1.5 重量部のドデシルベンゼンスルホン酸；
 (iii) 0.01~1.0 重量部の、キサンタンガム、ヒドロキシアルキルセルロース、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる擬塑性増粘剤；
 (iv) 0.01~8.0 重量部の、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる皮膜形成剤；並びに
 (v) 水；

を含む酸性物質要素と、

(b) アルカリ金属亜塩素酸塩を含む亜塩素酸塩要素と、
 を含んでなり、標的表面への当該組成物の付着を促進して標的表面に当該組成物を保持させるレオロジーを示すとともに環境汚染に対するバリヤーを提供する乳房炎処置用組成物。

【請求項 2】

前記擬塑性増粘剤がキサンタンガムであり、前記皮膜形成剤がポリビニルアルコールである、請求項 1 に記載の乳房炎処置用組成物。

【請求項 3】

(a) (i) 0.1~1.5 重量部の、リン酸、乳酸またはそれらの混合物；

10

20

(i i) 0.1 ~ 1.5 重量部のドデシルベンゼンスルホン酸 ;
 (i i i) 0.01 ~ 1.0 重量部の、キサンタンガム、ヒドロキシアルキルセルロース、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる擬塑性増粘剤 ;
 (i v) 0.01 ~ 8.0 重量部の、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる皮膜形成剤 ; 並びに
 (v) 水 ;
を含む酸性物質要素と、

(b) アルカリ金属亜塩素酸塩を含む亜塩素酸塩要素と、
を組み合わせて標的表面への当該組成物の付着を促進して標的表面に当該組成物を保持させるレオロジーを示すとともに環境汚染に対するバリヤーを提供する乳房炎処置用組成物の製造方法。 10

【請求項 4】

前記擬塑性増粘剤がキサンタンガムであり、前記皮膜形成剤がポリビニルアルコールである、請求項 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、2つの部分、すなわち、単なる亜塩素酸塩溶液と酸又は酸性処方物を混合すると、常套的酪農作業において使用できる安定で有効な組成物を形成することができるウシの乳頭浸漬組成物に関する。 20

【0002】

発明の背景

ウシの乳房炎は、酪農家に影響を与える、最もありふれた最も費用のかかる疾患である。ある推定によれば、乳用動物の個体数の少なくとも半分はある程度の乳房炎又は乳房炎を患らっていることが示唆されている。この症状は乳の収量を減少させかつ品質を低下させる。米国における乳房炎による経済的損失は約18億ドル又は総乳販売量のほぼ10%であると推定され、この損失の約2/3は感染した雌牛からの泌乳量の減少のためである。乳房炎は乳腺の炎症である。同様に、炎症は組織又は器官の障害又は損傷に対する1つの反応である。物理的、化学的又は熱的外傷により引き起こされる損傷は炎症反応を生じる場合がある。乳牛において、乳房炎は典型的には微生物、通常は細菌から生じ、これらの微生物は乳房に侵入し、繊細な乳產生組織中で増殖し、そして細菌の代謝副産物である毒素を合成する。炎症の主徴は腫脹、発熱、発赤、疼痛及び機能の喪失である。 30

【0003】

動物の免疫系は乳房内感染と戦うことができるが、科学的試験により診断しないかぎり、多くの慢性感染症は潜在性（無症候性）及び非検出性に止まる。潜在性乳房炎は微生物の感染源をもたらし、この感染源は群れの中の他の動物の感染を導く。80種を超える微生物が、原因となる因子として同定されてきているが、乳房炎のほぼ95%は4つの病原体により引き起こされる：黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス・アガラクチエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ディサガラクチエ (*Streptococcus dysagalactiae*) 及びストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)。乳房炎を引き起こす病原体は2つのカテゴリー、すなわち、接触感染性及び環境性のものに分類される。接触感染性細菌、例えば、ストレプトコッカス・アガラクチエ (*Streptococcus agalactiae*) 及び黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、宿主の組織、例えば、乳腺、乳頭管、乳頭皮膚の病巣等に主としてコロニー化し、そして搾乳プロセス間に1頭の感染した雌牛から他の雌牛に広がる。しばしば連鎖球菌類、腸球菌類及び大腸菌類である環境細菌は、雌牛の糞便、土壤、植物材料、敷わら又は水のような源からの雌牛を取り巻く環境中に普通に存在し、搾乳間の期間にある動物との偶然の日和見性接触により感染する。この区別は厳密ではないが、異なる微生物群に対して、異なる酪農業者の維持管理対策が要求されるので、特に重要である。すべてのウシの乳房炎の症例において、原因となる微生物がなんであっても、乳房の内部の腺への侵入性病原体の伝 40

達経路は乳頭オリフィス及び乳頭管を経るものである。

【0004】

酪農家の管理は、明らかになっている乳房炎の処置及び新しい乳房内感染の予防に注意を集中している。治療及び衛生は有効な乳房炎コントロールのプロトコールに関する2つの基本的要素である。各々は協力的に適用され、そして各々は独立に働く。治療の主要な効果は、明らかになっている感染を排除する速度を増加させることである。これに対して、衛生は伝達ベクターを中断することによって感染の頻度を減少させる。我々は乳房炎の排除及び予防のために使用できる全ての補助的因子を示すことができないが、最も有効な治療及び衛生の常套的手段は、それぞれ、泌乳の終わりにおける乳房の4クオーターの抗生物質の注入処置、及び泌乳の間の搾乳後の乳頭の消毒又は「乳頭浸漬」である。

10

【0005】

各搾乳直後の有効な抗微生物性溶液中に乳頭を浸漬することが乳牛の群れの中での新たな乳房内感染を減少させる唯一の最も有効な手法であるという考えに、研究者らは同意しており、そして豊富なすでに発表されている証拠はそれを裏づけている。1955年～1970年の間に、Doddとその共同研究者ら (F. K. Neave, F. H. Dodd 及びR. G. Kingwell, 1966, "A Method of Controlling Udder Disease", Vet. Rec. 78:521; F. K. Neave, F. H. Dodd, R. G. Kingwell及びD. R. Westgarth, 1969, "Control of Mastitis in the Dairy Herd by Hygiene and Management", J. Dairy Sci. 52:696; F. H. Dodd, D. R. Westgarth, F. K. Neave及びR. G. Kingwell, 1969, "Mastitis-The Strategy of Control", J. Dairy Sci. 52:689; 並びにF. H. Dodd及びF. K. Neave, 1970, "Mastitis Control", Proceedings, Nat'l. Inst. Res. Dairying, pp.21-60) は、商業的酪農家において広範な疫学的研究を実施した。この研究から、彼らは乳頭浸漬が肝要な要素である現代的乳房炎コントロール法の概念的基礎を開発した。乳頭浸漬の効能及び価値はそれ以来多数の実地試験において確証されてきており、そして有効な乳頭浸液は新しい感染の発生率を少なくとも 50 %、しばしば 90 %まで減少できることが現在容認されている。

20

【0006】

乳房炎を減少させるために、種々の抗微生物剤、例えば、ヨードフォア、第四級アンモニウム化合物、クロルヘキシジン塩、塩素放出化合物（例えば、アルカリ次亜塩素酸塩）、酸化作用のある化合物（例えば、過酸化水素、過酸）、プロトン化カルボン酸（例えば、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸）、酸アニオン（例えば、アルキルアリールスルホン酸）、及び二酸化塩素（亜塩素酸塩に由来）を含有する商用乳頭浸液が開発されてきている。これらの薬剤は、種々の有効度を示し、乳頭上の病原体の個体数を減少させることによって、乳房炎の感染を制限する。さらに乳頭浸液を2つの広い分類に分割することができる。クラスI型は抗微生物性であり、そして乳頭管の中に又は乳頭皮膚上に既に存在する微生物を殺すために適用される。デザインにより、それらの殺菌作用は即効的であり、そしてそれらの標的は主として搾乳前、搾乳中及び搾乳後において動物の間で媒介される接触感染性微生物である。しばしば「乳頭シーラー(teat sealer)」と呼ばれるクラスII型の乳頭浸液は、皮膜形成性組成物又はコーティング組成物であり、抗微生物性であっても抗微生物性でなくともよく、乳頭上に残留保護バリアーを生じることにより乳頭をその環境からシールすることによって予防を提供する。乳頭表面上に形成する皮膜は、搾乳間の間に乳房炎を引き起こす病原体を透過させない物理的バリアーとして働く。

30

【0007】

乳頭浸漬技術の一般的開示は下記の文献に示されている："Current Concepts of Bovine Mastitis", 1996, 第4版、National Mastitis Council, Madison WI.; P. A. Murdough及びJ. W. Pankey, 1993, "Evaluation of 57 Teat Sanitizers Using Excised Cow Teats", J. Dairy Sci. 76:2033-2038; J. W. Pankey等, 1984, "Uptake on Post-milking Teat Antiseptics", J. Dairy Sci. 67:1336-1353; R. J. Farnsworth, 1980, "Role of Teat Dips in Mastitis Control", J. Am. Vet. Med. Assoc. 76:1116-1118; W. N. Philpot, 1979, "Control of Mastitis by Hygiene and Therapy", J. Dairy Sci. 62:168-176; W

40

50

. N. Philpot 及び J. W. Pankey, 1978, "Hygiene in the Prevention of Udder Infections V. Efficacy of Teat Dips Under Experimental Exposure to Mastitis Pathogens", J. Dairy Sci. 61:956-963; R. P. Natzke, 1997, "Role of Teat Dips and Hygiene in Mastitis Control", J. Am. Vet. Med. Assoc. 170:1196-1198; W. N. Philpot 及び J. W. Pankey, 1975, "Hygiene in the Prevention of Udder Infections. III. Effectiveness of 59 Teat Dips for Reducing Bacterial Populations on Teat Skin", J. Dairy Sci. 58:209-216; R. J. Eberhart 及び J. M. Buckalew, 1972, "Evaluation of a Hygiene and Dry Period Therapy Program for Mastitis Control", J. Dairy Sci. 55:1683-1691; W. D. Schultze 及び J. W. Smith, 1972, "Effectiveness of Postmilking Teat Dips", J. Dairy Sci. 55:426-431; D. P. Wesen 及び L. H. Schultz, 1970, "Effectiveness of Post-Milking Teat Dip in Preventing New Udder Infections", J. Dairy Sci. 53:1391-1403; 及び 1969年3月5日に公開された英国特許第1,144,637号 (Kelco Chemicals Ltd.)。1980年4月22日に発行された米国特許第4,199,602号 (Lentsch); 1981年3月24日に発行された米国特許第4,258,056号 (Lentsch); 及び 1983年3月15日に発行された米国特許第4,376,787号 (Lentsch) には、ニトロアルカノール、アミノカルボキシレート/スルホネート、及びスルホネートをベースとする組成物が開示されている。1984年5月1日に発行された米国特許第4,446,153号 (Yang) には、ベンジルアルコール/フェニルエタノールをベースとする組成物が開示されている。

【0008】

10

搾乳間期間又は保護用 (バリヤー型) の皮膜形成性乳頭浸液又は乳頭「シーラー」の典型的な開示は、1962年11月27日に発行されたAkers等の米国特許第3,066,071号; 1965年12月7日に発行されたKrausの米国特許第3,222,252号 (しかし、Philpot等のJ. Dairy Sci. 58:205-216参照); 1976年11月23日に発行されたCoughman及びBrownの米国特許第3,993,777号; 1977年9月20日に発行されたPuglieseの米国特許第4,049,830号; 及び 1978年9月12日に発行されたAndrews等の米国特許第4,113,854号中に見出される。Andrews等の皮膜形成性組成物に類似するかあるいはそれと同一である乳頭シーラーは商業的に使用されており、そしてDairy Scienceにおいて論じられてきた。例えば、R. J. Farnsworth等, 1980, "Use of a Teat Sealer for Prevention of Intramammary Infections in Lactating Cows", J. Am. Vet. Med. Assoc. 177:441-444; 及び R. J. Farnsworth等, 1981, "The Effect of a Teat Sealer on Coliform Mastitis", The Bovine Practitioner, No. 16, pp. 28-29を参照されたい。ウシ乳頭のバリヤー型皮膜形成剤のさらなる例は、1980年4月22日に発行されたSilver等の米国特許第4,199,564号; 1982年1月19日発行に発行されたDybas等の米国特許第4,311,709号; 1991年5月21日に発行されたMarhavkaの米国特許第5,017,369号; 及び 1996年4月2日に発行されたSchmidt等の米国特許第5,503,838号に記載されている。

20

【0009】

30

ウシ乳房炎治療の当業者は、バリヤー性を有する保護的皮膜を形成しない抗微生物性乳頭浸漬組成物 (クラスI型) は乳頭上での滞留時間が短かく、そして吸着、イオン対生成、酸化又は単に抜け落ちのために、それらの有効性は急速に失われる。さらに、そのような乳頭浸液はしばしば搾乳間の期間に乳頭管の中への細菌の侵入を抑制することができず、そして風、太陽又は接触擦過傷により引き起こされる刺激に対して乳頭を保護しない。この分野においてすでに開示されているように、乳頭の皮膚上に保護バリヤーを形成し、そして乳房炎を引き起こす接触感染性及び環境的病原体並びに悪い環境因子への暴露により引き起こされる刺激から保護するように設計された皮膜形成性物質を含有する抗微生物性乳頭浸液を提供する試みがなされている。

40

【0010】

皮膜形成性の保護バリヤー系を抗微生物性乳頭浸液に組み込むことは、技術的問題、組成物に関わる物理化学的問題又は実際上の適用 / 性能に関わる問題を伴うことを初期の研究

50

者ら発見した。最良の予防バリヤーであって、最も環境的に耐久性のあるバリヤーは、2種以上の異なるモノマーのホモポリマー又はヘテロポリマーから構成された水不溶性合成有機物質である。これらは揮発性溶剤をベースとする組成物から適用されるか、あるいは水不溶性ポリマーの水中懸濁液である皮膜形成ポリマーラテックスにより適用される。米国特許第3,066,071号には前者の種類が例示されており、そして米国特許第4,113,854号には後者の種類を代表する組成物が開示されている。典型的には、揮発性溶剤をベースとする乳房炎浸漬組成物から適用される場合、乳頭上に形成されたバリヤー皮膜は、ユーザー、動物又は環境に優しくない。実際には、これらの物質は、乳頭の皮膚を有機溶媒の乾燥、刺激作用下に置く。ポリマーラテックスはたいていは1種以上の水不溶性ポリマーの水中懸濁液であるので、皮膜形成ポリマーラテックスを含有する組成物は揮発性溶剤の問題を克服する。しかしながら、商用ラテックスは必然的に安定剤、保存剤、沈殿防止剤等を含み、これらを含むことによって複雑さが増し、そして、ラテックス自体は、しばしば最も好ましく最も有効な抗微生物剤と不混和性である。すべての水不溶性ポリマー皮膜は、一般に乳頭皮膚上に柔軟なほとんどゴム状の皮膜を形成するものであって、剥離により除去されるものでなくてはならない。実際には、そのような乳房炎コントロール組成物は、搾乳に先立って、不便な時間を消費する面倒な除去プロセスのために、広く受け入れられていない。10

【0011】

米国特許第3,222,252号には、乾性又は半乾性型の植物油と特定の脂肪酸エステルから成るウシ乳頭浸液が記載されている。概念的には、この開示は合成ポリマーコーティングと天然ポリマーコーティングとの間の隔たりをふさぐ。実際には、油をベースとする浸液は乳房炎の予防において無効であることが証明されており、そして乳頭からそれらを除去するのが困難である。事実、それらの使用は乳房炎の発生率を増加させる傾向がある(Philpot等, J. Dairy Sci. 58:205-216参照)。20

【0012】

前述の米国特許第3,993,777号には、高い粘度の水性処方物が開示されている。この水性処方物は洗浄による除去が容易であり、そのため、実際には乳頭から剥離される水不溶性保護皮膜から水によって洗い落とし可能な皮膜に及ぶ保護皮膜及び静菌性バリヤーを乳頭の回りに形成する。しかしながら、好ましい処方物において増粘剤(その最も典型的な機能)として使用されるヒドロキシエチルセルロースの使用についての教示がない。その好ましい処方物は、偶然に、乾燥によってしなやかであり、もろくない皮膜を形成するという特性を有する。酪農業では、そのようなセルロース系増粘剤は強靭なバリヤーをするが、その感水性のために非常に容易に除去されるという二つの機能的役割をめったに果たさず、抗微生物性バリヤーの性能は失なわれる。また、米国特許第4,311,709号には、乳頭浸液バリヤーと同様な欠点を有する、皮膜形成性メチルセルロースが開示されている。米国特許第4,049,830号には、水中油型エマルジョンを乳頭に送出して乾燥させると、長期間にわたって柔軟かつ粘着性のまま存在するとともに、そして水洗可能な抗微生物性脂質固体バリヤーを形成するウシ乳頭浸漬組成物が開示されている。酪農家の経験から、柔軟なバリヤーは、搾乳間の期間に、過度に容易に摩耗するか、あるいはそうでなければ脱落し、それに伴って殺生物機能が減少又は喪失することが明らかになっている。米国特許第5,017,369号には、耐水性皮膜形成剤としてポリビニルアルコールを利用する、抗微生物性乳房炎処置用組成物が開示されている。米国特許第5,017,369号は増粘剤混合物の組み込み及び使用を教示しておらず、適切な粘度は組成物中のポリビニルアルコールの量を単に調節することによって得られることが示唆されている。そのような組成物は、適用の際に、商業的欠点を有する。なぜなら、ポリビニルアルコールはそれ自体有効な乳頭への付着を提供せず、また、過度の排出及び生成物の損失により裏づけられるように浸漬液体の移動性を減少させない。したがって、バリヤー機能及び微生物に対する性能を著しく低下させる。米国特許第5,503,838号は、ポリビニルアルコールを増粘剤、例えばキサンタンガムと共に含有する抗微生物性乳頭浸漬組成物により、この欠点を克服するものである。不都合なことには、典型的には抗微304050

生物剤としてクロルヘキシデングルコネート又は第四級アンモニウム化合物を使用する米国特許第5,017,369号も、好ましい殺生物剤としてヨウ素を使用する米国特許第5,503,838号も、長期間にわたって皮膚と接触したまま存在する、化学的に攻撃的なしばしば毒性の抗微生物剤を含有する残留バリヤー皮膜により引き起こされる、乳頭皮膚組織の刺激に関する問題を扱っていない。

【0013】

1984年12月25日に再発行されたAlligerの米国再発行特許第31,779号；1982年5月18日に発行されたAlligerの米国特許第4,330,531号（Alliger）；1990年1月2日に発行されたKross等の米国特許第4,891,216号；1991年1月22日に発行されたDavidson等の米国特許第4,986,990号；1993年2月9日に発行されたDavidson等の米国特許第5,185,161号；及びKrossの米国特許第5,597,561号には、名称UDDER-GOLD PLUS（ワシントン州レッドモンド所在のAlcide Corp.）で抗微生物性バリヤー浸液として販売されている商用組成物に具体化された技術が開示されている。これらの特許には比率50/50で混合される2つの水溶液（ゲルとして記載されている）が開示されている。ここで（特許及び生成物の文献によれば）、それぞれ、第1ゲル及び第2ゲルの中に存在する -ヒドロキシ-ベンゼン-酢酸（マンデル酸）と亜塩素酸ナトリウムとの化学反応により、亜塩素酸/二酸化塩素が発生する。第2ゲルは増粘剤を含有する。後者の特許には、乳頭上に保護皮膜を形成する2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸（ポリスルホン酸）のホモポリマーが開示されている。この組成物は有効であることが証明されたが、それは問題をもたないわけではない。牧夫は、1回搾乳に対して、混合し、そしてその混合物を使用し、余分のものを廃棄するように勧告される。これは、化学的不適合性及び/又はガス発生に帰因する二酸化塩素の損失（それゆえに抗微生物効能がもたらされる）の結果によるようである。ポリスルホン酸「ゲル化剤」は乳頭上に処置剤を固定化せず、そして有意なしたたり/むだが生じる。米国特許第5,597,561号には、ポリスルホン酸は皮膚組織に対して強い親和性を有し、そして洗浄により除去が困難な固体マトリックスを形成する傾向があるために問題があることが教示されている。

【0014】

すべてのこれらの試みの後、種々の乳房炎を引き起こす微生物に対して、即効性で長期間持続する抗微生物作用を有する、長期間耐久性のある保護的皮膜又はシールドを形成するバリヤー型乳頭浸漬組成物が真に要求されている。

【0015】

発明の簡単な説明

1つの組成物に特に組み合わされた重要な機能的性質を有する乳房炎コントロール処置剤を我々は発見した。本発明の組成物は、急速な初期の殺し（initial kill）、長期間持続する抗微生物活性、安定な化学的性質及びレオロジーを提供する。本発明の組成物は、付着を促進し、乳房炎の処置剤（mastitis treatment）を乳頭上に固定化する好適なレオロジーを有する。組成物は、予防的保護を与えかつ連続的殺生物的保護のための少なくとも1つの残留する剤を含有するバリヤーを生じる。組成物は皮膚の炎症を引き起こさず、そして簡単な水洗浄技術により除去可能である。バリヤーは、環境的条件での摩耗による完全性の早期の喪失に耐えるように十分な付着性を有する。本発明の組成物は、しばしば「乳頭浸液」として記載される乳房炎のコントロール及び予防用の処置剤であるが、もちろん浸漬又は「フラッディング（flooding）」以外の局所的無菌適用方法を牧夫は使用することができる。例えば、乳頭への噴霧、ハケ塗り、塗布（swabbing）又は発泡（foaming）がある。適用の特に有効な実施態様である乳頭浸液として使用する場合、本発明の組成物を含有する溜又は受け器の中へ動物の乳頭を浸漬させる。それによって、源を除去し、そして、好ましくは末端の乳頭の1/2~3/4は処置剤でコーティングする。適用後（どの方法を用いても）、乾燥して保護的皮膜が生じるまで、残留する処置剤は乳頭に付着し、これにより抗微生物性バリヤー及び予防シールドを提供し、こうして病原体及び悪い環境因子から乳頭を保護する。

10

20

30

40

50

【0016】

本発明の乳房炎コントロール組成物は、水性担体又は媒体に溶解又は懸濁した成分を含む。この組成物の成分は、二酸化塩素を発生する化学物質、例えば、亜塩素酸ナトリウムと、プロトン性酸成分及び活性な抗微生物性酸成分を含有することができる酸性物質と、有機皮膜形成剤と、レオロジー調整物質と、ハイドロトロープと、皮膚軟化剤と、界面活性剤と、必要に応じて緩衝剤と、着色剤と他の任意の物質を含む。

【0017】

擬塑性水性レオロジーは、キサンタンガムのようなポリマー物質とポリビニルアルコール組成物の混合物によって、本発明の組成物において生じる。剪断応力を組成物（すなわち、浸液）に加えた場合、生成物の粘度は減少し、乳頭への容易なかつ急速な適用を可能とし、そして、剪断を解放する（すなわち、源を除去する）と、総粘度の回復が起こり、ほとんど瞬間にコーティングを固定化し、付着を提供し、したたりによる消耗をほとんどなくす。さらに、本発明の組成物は粘弾性をほとんど又はまったくもたず、そのために処置剤を流れさせかつ乳頭を円滑にコーティングさせ、アプリケーターを除去したとき、ムスシレージ・ストリーマー(muscilage streamers)を形成しないで、乳頭の皮膚の上に連続的な有効な層を形成する。適用後、組成物は乳頭をわずかに流れ下り、乳頭管のオリフィスを横切るより厚い又は「プラグ」を形成し、乳頭管に入る細菌に対してもう有効な予防的バリヤーを生ずる。

10

【0018】

中間体又は完全に加水分解したポリビニルアルコールを添加することによって、閉塞性ポリマーのバリヤー／皮膜形成特性がもたらされる。本発明の注意して構成されたポリビニルアルコール組成物は、乾燥後、柔軟なまま存在しかつ乳頭上で完全性を維持し、殺生物剤の包囲により抗微生物性とすることができる、炎症を引き起こさず、そして、搾乳間の期間に構造的付着性 (structured adherence) により乳頭に著しく改良された長期間保護を提供し、しかも搾乳前の除去の容易さを犠牲にしない、釣合いのとれたバリヤー層を乳房炎コントロール処置剤に提供する。

20

【0019】

1種の一時的殺生物剤、すなわち二酸化塩素と、1又は2種以上の一時的でない酸の殺生物剤、例えば、ヘプタン酸、ペラルゴン酸（ノナン酸）等のC₆₋₁₂カルボン酸；ドデシルベンゼンスルホン酸等のアニオンスルホネート、及び他の酸性抗微生物剤並びにそれらの混合物とを含有する独特の好ましい抗微生物性組成物が達成される。このような混合物は、よりすぐれた協働的抗微生物作用を提供する。組合わされた剤は、組成物を最初に適用するとき、乳頭上に接触感染性乳房炎を引き起こす病原体に、即効的な加法的殺生物作用を提供する。乾燥したらバリヤー皮膜中に包み込まれるようになる非揮発性剤により、連続的な長期間の抗微生物作用が提供される。乳頭上に処置剤を最初に適用した間にのみ、組成物内の成分が反応することによって現場(*in situ*)生成した二酸化塩素が存在し、そして処置剤の乾燥の間にガス発生する場合がある。この作用は有利である。なぜなら、牧夫が最も問題とする病原体、すなわち、乳頭上にかつ末端の乳頭管のオリフィスの中に既に存在する接触感染性乳房炎を引き起こす病原体を破壊するために、二酸化塩素のよりすぐれた抗微生物特性は利用されるが、いったん適用されると、二酸化塩素は消失し、消失しない場合にはこの非常に反応性の高い化学物質から生ずることがある激しい乳頭皮膚への刺激の可能性、及び生産動物の乳の中に偶発的残留物を残す可能性をなくすからである。本発明の組成物において好ましい抗微生物剤である、ヘプタン酸又はノナン酸（ペラルゴン酸）及び／又はドデシルベンゼンスルホン酸はすべて非揮発性の特性を有し、初期の適用時に二酸化塩素の殺生物的性能を増強し、そして、処置剤の乾燥が起こり、引き続いてバリヤーが形成するとき、予防的コーティング内の残留物となり、それらの物質は乳房炎を引き起こす環境的微生物に対する連続的、有効な抗微生物的保護を提供する。二酸化塩素成分は、水性酸性物質要素と水性亜塩素酸塩要素との組合せにより現場で調製される二酸化塩素成分は、揮発し、組成物から離れた後、組成物は長期にわたって抗微生物活性を維持するとともに、組成物は環境病原体及び汚染因子に対して、乳管プラグ等の有効

30

40

50

なバリヤーを維持する。

【0020】

驚くべきかつ予期せざる長期間の二酸化塩素の滞留及び化学的安定性は、実際に、先行技術の商業的態様、詳しくは、特に名称UDDER-GOLD PLUS（ワシントン州レッドモンド所在のAlcide Corp.）（添付された使用説明書を有し、この使用説明書は1回の搾乳に対し、等しい比率で協働的要素（UDDER-GOLD PLUS BASE及びUDDER-GOLD PLUS ACTIVATOR）の十分な混合物をブレンドし、残分を廃棄することを勧めている）で販売されている市販の抗微生物性乳頭浸液と顕著に対照的である。

【0021】

本発明の好ましい乳房炎処置用組成物において、いったん牧夫によって前もって割当てられた比率でブレンドされた化学的反応物から二酸化塩素が現場で生成すると、この抗微生物剤及び関連する抗微生物特性が混合された乳頭処置剤に長期間保持されることを我々は発見した。このような生成物の典型的な有用な適用寿命は、予備的ブレンド後ほぼ1か月である。この異常な二酸化塩素の安定性は好ましい組成物のレオロジー特性の追加の結果であり、これにより二酸化塩素ガスは捕捉され、生成物全体に均一に分散して保持されると、我々は考える。そのような特性は、処置剤の大量の混合物を前もってブレンドするという利点、各搾乳において適用される正確な量を繰り返し調製する必要性の排除、未使用であるが、次の搾乳のために貯蔵することができない不安定な生成物のむだな費用のかかる廃棄の減少、そうでなければ搾乳プロセスの間に発生する二酸化塩素のヒュームに暴露されるユーザーの高い安全性を含む多数の実際的な利点を牧夫に与える。

10

【0022】

本発明の組成物は、2つの協働的要素から構成された混合物を含む。主要な又は等しい比率を構成する第1要素は、水性液状混合物中に酸成分及び本発明の乳房炎コントロール組成物において使用される複数の成分を有し、そしてレオロジー調整剤及び増粘剤；皮膚軟化剤、保湿剤、コンディショナー及び薬剤；界面活性剤及びハイドロトロープ；抗微生物剤及び保存剤；緩衝剤、酸性物質；発色団等の有機構造のすべての成分を包含する。等しいかあるいは小さい比率を構成する第2要素は、亜塩素酸又はその塩、さらに詳しくは、アルカリ金属亜塩素酸塩であり、水性液体、粒状粉末、又は圧縮若しくはキャスト溶融固体の形態であり、概して実際には、混合物の第1要素に添加される。さらに、前述の第2要素は、液体である場合には第1要素と容易に混和するものであるか、あるいは固体である場合には第1要素に容易に溶解して急速に均質配合するものでなくてはならず、これは大量のこの混合物を牧夫が現場で調製する場合に特に重要である。経験から、規則的な構造、すなわち、増粘した又はゲル化した特性をもたない第2要素の液体により、そして、大きい表面積を有する第2要素の固体により、好適な混合物の配合は最良に達成されることが分かった。実際には、これは水に類似する流動特性を有する液体、及び粒状の形態の固体を意味する。

20

【0023】

第2要素の主要な機能は、この乳房炎コントロール処置剤の中に二酸化塩素解放剤を運搬することである。しかしながら、商用亜塩素酸塩溶液内により少ないアジュバントを含めて、例えば、商用亜塩素酸塩溶液にアルカリ金属炭酸塩を添加して、安定性を改良することができる。このようなより少ないアジュバントは、水性担体それ自体の特性以外の第2要素のレオロジー特性を、認識できる程度に変更してはならない。いったん組合わされると、第2要素のアルカリ性塩素（III）/亜塩素酸塩組成物を第1要素の酸性溶液に配合して、ほぼ3.0の緩衝化pHを有する混合物を生成させる。それによって、科学分野及び文献においてよく知られている化学反応により、塩素（III）/亜塩素酸塩の不均化反応が起こり、二酸化塩素が測定可能な速度で生成する。この反応は直ちに開始し、そして顕著な殺菌作用のためには、非常に少量のみの二酸化塩素が要求されるので、こうして調製された乳房炎コントロール処置剤は必要なときすぐに適用される状態にある。

30

【0024】

本発明の商用組成物は、ユーザーに優しい2部分からなる包装又は「デュエット」包装の

40

50

組合せ内に保持される。この組合せは、これらの組成物の要素 A 及び要素 B を前もって決定しつつ前もって測定した比率で含み、輸送し、そして配合プロセスにおいて協働するように設計されており、ユーザーは等しいかあるいは小さい比率で包装 B の全体の内容物を、等しいかあるいは主要な比率の包装 A の全体の内容物に注ぐか、あるいはそうでなければ一緒にし、次いでこれは混合物又は最終の乳房炎コントロール処置剤の容器又は保持装置となる。

【 0025 】

発明の詳細な説明

本発明の乳房炎コントロール組成物において使用する成分

本発明は、乳房炎コントロール及び予防処置用組成物の中に、一般に、担体、酸性物質又は混合物、抗微生物剤又は混合物、レオロジー調整剤又は混合物、皮膜形成剤又は混合物、緩衝系、ハイドロトロープ又は混合物、皮膚軟化剤又は混合物、界面活性剤又は界面活性剤混合物、発色団又は着色剤、及び任意のアジュバントを含む。本発明の好ましい組成物は、一般に安全であると見なされており、それら自体又は混合物で、乳又は乳副産物と不混和性ではない成分を含む。同様に、抗微生物効能、処方物の物理的完全性のために、あるいは乳頭の治癒及び健康を促進するために、それらの組合せた作用において協働的な成分を、任意の所定の組成物について選択することができる。概して、組成物は、活性成分を希釈する機能を有しつつ意図する表面への適用を促進する担体を含む。担体は概して水性媒体、例えば、水若しくは有機液体、例えば、油、界面活性剤、アルコール、エステル、エーテル、又はこれらの任意の有機又は水性の混合物である。水は、その万能の利用可能性と他の液状希釈剤に対する明白な経済的利点のために、本発明の組成物における担体又は希釈剤として好ましい。

10

【 0026 】

酸性物質は、亜塩素酸塩 / 二酸化塩素解放剤の解離に適当な pH を維持しつつ一時的でない抗微生物剤として使用するヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸及びウンデカンカルボン酸の解離を防止するために、本発明の乳房炎コントロール処理剤において必要な成分である。カルボン酸の pH がそれらの pKa 値以下に低下するにつれてますますカルボン酸の殺生物性は高まる。結局、前述のカルボン酸について、約 2.5 ~ 5.5、好ましくは約 2.5 ~ 4.5、最も好ましくは約 2.5 ~ 3.5 の範囲の pH が望ましい。本発明の酸性乳頭浸漬組成物の製造に使用する酸性成分は、本発明の水性系中に溶解して酸性 pH を生成することができる、弱い無機酸又は弱い有機酸を含む。約 1 より実質的に低い pH は実質的な刺激を生じることがあるが、約 5 より大きい pH は組成物の効能を予期せざるほどに減少させることがある。酸性成分を言及するとき使用する用語「弱い」は、酸が本発明の組成物を形成するために有用な範囲内の濃度で周囲温度において水中に溶解するとき、第 1 解離段階が本質的に完全に進行しない酸を示す。このような無機及び有機の酸は、また、弱い電解質と呼ぶ。この用語は、Textbook of Quantitative Inorganic Analysis, I. M. Kolthoff 等編、The Macmillan Co. (第 3 版、1952)、pp. 34-37 において使用されている。引用によりその教示が本明細書に含まれていることにする。

20

【 0027 】

大部分の普通の商業的に入手可能な弱い無機及び有機の酸を本発明において使用することができる。好ましい弱い無機酸にはリン酸及びスルファミン酸が含まれる。有用な弱い有機酸には、酢酸、ヒドロキシ酢酸、クエン酸、酒石酸等が含まれる。有用であることが見出された酸性物質には、クエン酸、乳酸、酢酸、グリコール酸、アジピン酸、酒石酸、コハク酸、プロピオン酸、リンゴ酸、アルカンスルホン酸、シクロアルカンスルホン酸、ならびにリン酸等の有機酸及び無機酸又はそれらの混合物が含まれる。好ましい酸性物質は、C₂₋₆ - ヒドロキシカルボン酸として通常呼ばれているものであって、カルボキシル官能基を有する炭素原子の直ぐ隣りのアルファ位にヒドロキシ官能基を含有する酸の種類である。 - ヒドロキシモノカルボン酸の例は、グリコール酸、乳酸及びヒドロキシ酪酸であり、そして、ヒドロキシジカルボン酸の例はリンゴ酸及び酒石酸である。我々は酸性物質と第 2 の抗微生物性酸化合物との間の驚くべき相互作用を見出した。好ましく

30

40

50

は、酸性物質は、第2の抗微生物性酸組成物との組合わせでC₂₋₆ - ヒドロキシカルボン酸を含む。第2の抗微生物性酸組成物は、C₆₋₁₂カルボン酸又は炭化水素スルホン酸組成物を含んでよい。これらの物質は一緒に働いて協働的抗微生物作用を提供し、この抗微生物作用は酸性化亜塩素酸塩により与えられる二酸化塩素からの初期殺し(initial kill)及びカルボン酸/スルホン酸物質からのバリヤー層中の長期間持続する殺しをもたらす。成分のこの協働は、本発明の重要な側面である。

【0028】

パーソナルケア製品において使用される場合、 - ヒドロキシカルボン酸は周囲雰囲気から湿気を吸収するため、局所的に適用されるとき、湿分及び角質層の柔軟性を増加する。

- ヒドロキシカルボン酸は、角膜細胞の付着を減少し、基底層内の細胞の増殖を促進する能力を有するために、スキントリートメントに対して有意な影響を与えた。作用のメカニズムは完全にはまだ理解されていないが、 - ヒドロキシカルボン酸はまた真皮におけるコラーゲン及びムコ多糖類の合成を刺激すると考えられる。10%以下のレベルで使用される場合、スキンケアの利益は製品の使用の連続したパターンを通して誘導される。

- ヒドロキシカルボン酸のレベルが10%以下である製品の連続的使用は、細いしわを次第に減少させ、そして速い落屑を通じて皮膚のきめが改善される。現在推測されることであるが、これらの利点のすべてでないにしても、ある利点はまたウシの乳頭皮膚に当てはめることができると考えられる。 - ヒドロキシカルボン酸を含めることによって、治癒を加速することができ、そして皮膚表面を「平滑にする」ことによって、クリーニング及び無菌状態を改善することができる。本発明の組成物に最も好ましい - ヒドロキシカルボン酸は乳酸である。

【0029】

多数の無機及び有機の抗微生物剤を乳頭浸漬組成物において利用することができる。これらの無機及び有機の抗微生物剤には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：塩素及び臭素を遊離する化合物（例えば、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の次亜塩素酸塩及び次亜臭素酸塩、イソシアヌレート、ヒダントインの塩素化誘導体、スルファミド、アミン等）、界面活性剤またはポリマーのヨウ素遊離錯体、例えば、ポリビニルピロリドンのヨウ素遊離錯体（ヨードフォア（iodophor）と呼ばれる）、第四級アンモニウム化合物、クロルヘキシジン塩、ペルオキシドおよびペルオキシ酸化合物、プロトン化短鎖カルボン酸、酸性化アニオン界面活性剤および二酸化塩素。ウシ乳房炎のコントロールについて研究されたこれらの局所的に適用される抗菌剤のうちで、プロトン化短鎖（C₆₋₁₂）カルボン酸、酸性化アルキルアリールスルホン酸塩および二酸化塩素は、乳房炎を引き起こす微生物に対して効能を有することが証明されたもので、本発明の組成物において好ましい。さらに詳しくは、デシルベンゼンスルホン酸、プロトン化C₆₋₁₂カルボン酸および二酸化塩素は、特に好ましい抗菌剤である。

【0030】

本発明の組成物は、また、粘度を高めるか、あるいは増粘させ、そして水性の処置剤を乳頭の表面皮膚に付着させるために、1種以上のレオロジー調整剤を含有することができる。付着は組成物を一時的な、在留する病原性細菌と長期間接触させたままにし、微生物学的効能を促進し、そして過度のしたたりによる消耗を低下させることができる。レオロジー調整剤は皮膜形成剤であることができるか、あるいは皮膜形成剤と協働的に作用して、追加の保護を提供するバリヤーを形成することができる。有用な水溶性または水分散性のレオロジー調整剤は、無機物または有機物として分類することができる。有機増粘剤は天然ポリマーまたは合成ポリマーにさらに分類することができ、後者はなおさらに合成の天然物をベースとする増粘剤と、合成の石油をベースとする増粘剤とに分類することができる。

【0031】

無機増粘剤は、概して、コロイドケイ酸マグネシウムアルミニウム（VEEGUM（商標））、コロイド粘土（ベントナイト）、またはシリカ（CAB-O-SILS（商標））のような化合物であり、これらはヒューム処理するか、あるいは沈澱させて、大きい表面 - サイズ比を有す

10

20

30

40

50

る粒子にされたものである。有用な天然ヒドロゲル増粘剤は、主として植物由来の滲出物である。例えば、トラガカント、カラヤ、およびアカシアガム；および抽出物、例えば、カラゲーナン、イナゴマメガム、グアーガムおよびペクチン；または、純粋な培養発酵生成物、例えば、キサンタンガムのすべては本発明において潜在的に有用である。化学的には、これらの物質のすべては複雑なアニオン多糖類の塩である。有用な合成の天然物をベースとする増粘剤はセルロース誘導体であって、線状アンヒドロ-グルコースポリマー上の遊離ヒドロキシル基が、水に溶解して粘稠溶液を形成する物質群を与えるように、エーテル化またはエステル化されたものである。この物質群は、アルキルセルロースおよびヒドロキシルアルキルセルロース、特にメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースを包含する。合成の石油をベースとする水溶性ポリマーは、適当なモノマーの直接的重合により製造される。このモノマーの代表例は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリアクリル酸およびポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリエチレンオキシド、およびポリエチレンイミンである。
。

【0032】

すべての増粘剤は本発明において等しい有効性をもって働くわけではない。本発明においていっそう有用な、好ましい水性増粘剤は、極めて擬塑性（非ニュートン、急速緩和）であり、コポリマーから剛性の三次元構造を生じる傾向がなく、低いあるいは無視可能な粘弹性特性を有し、そして高いゲル強度を示す。そのようなレオロジー特性は乳頭浸漬組成物において発現し、乳頭浸漬組成物は、円滑な流動外観を有し、乳頭への注ぎおよび適用が容易であり、アプリケーターを除去するとき、ムスシレージ・ストリーマーを形成しないで均一にコーティングし、そして有意な垂れを形成しないで所定位置に堅固に残る。好ましいレオロジー調整剤の例は、キサンタンガムおよびヒドロキシアルキルセルロースである。概して、本発明において使用される増粘剤の濃度は、最終組成および乳頭に適用する方法により依存する。噴霧またはミスチング(misting)は、浸漬よりも処置剤の適用を容易にしかつ有効とするためには、より低い組成物粘度を必要とする。皮膜形成バリアーの浸液は、典型的には、高い予防作用を保証する厚いコーティングを乳頭上に形成するために、高い見掛け粘度を必要とする。

【0033】

予防的保護のためのバリアーを提供するように設計された本発明の組成物について、典型的には増粘剤と組合わせて働く追加の皮膜形成剤が含まれる。事実、前述のレオロジー調整剤の多数はそれら自体より大きいか、あるいはより小さい有効性を有する皮膜形成剤である。しかしながら、好ましい増粘剤、例えば、キサンタンガムまたはヒドロキシアルキルセルロースとともに使用される場合、好ましいグレードのポリビニルアルコールは、この教示の組成物に特に有用な性質を与える。そのような性質は、最も顕著には、慣用的な乳房の洗浄により除去されるように十分に感水性であるが、乳頭皮膚に付着して搾乳の間の早期の完全性の喪失に耐えかつ環境的暴露に対して固有に抵抗することができ、さらに、乳房炎を引き起こす微生物に対する連続する殺生物作用のために皮膜マトリックス内に抗菌剤を有効に吸収する構造を有する、処置された乳頭上に「釣合った」皮膜を発生することである。本発明の組成物により、こうして形成されたバリアーの成功は、一部分、非揮発性成分、特に脂肪酸、界面活性剤およびハイドロトロープが皮膜全体にわたって在留するようになり、それらの個々の性質が増粘剤および皮膜形成剤の特性と加法的になるとき、引き起こされる疎水性-親水性バランスの結果である。そのような含有は、また、皮膜を可塑化し、皮膜を柔軟にする。

【0034】

ポリビニルアルコール組成物を皮膜形成剤として使用することができる。皮膜の柔軟性、感水性、溶媒和の容易さ、粘度、皮膜の強度および付着の変動は、分子量および加水分解の程度の調節により変化させることができる。本発明の組成物における使用に好ましいポ

10

20

30

40

50

リビニルアルコールは、92%より大きい、好ましくは98%より大きい、最も好ましくは98.5%より大きい加水分解度を有し、そして、約15,000~100,000の範囲内、好ましくは、それぞれ、12~55cPおよび12~25cPの溶液粘度 [ヘプラー (Hoeppeler) 落球法により20において4重量%の水溶液でセンチポアズ (cP) 単位で測定] に対応する40,000~70,000の分子量 (Mn) を有する。

【0035】

緩衝化溶液の古典的定義は、弱酸およびその共役弱塩基の双方を含有するものであり、そのpHは酸またはアルカリの添加によりほんのわずかに変化する。アルカリを添加する場合に弱酸は緩衝剤となり、そして酸を添加する場合に弱塩基が緩衝剤となる。望ましくない化学的变化を最低限に抑えるために、本発明において記載する組成物のpHを維持することが必要である。このような化学的变化は抗微生物剤の微生物学的効能を阻害するか、あるいは乳頭に対して毒性または刺激作用を引き起こすことがある。組成物のpHを規定する範囲内に維持するという所望の作用を有する、任意の適合性の有機または無機物質またはそのような物質の混合物を、本発明において緩衝剤または緩衝系として利用することができる。組成物の中に添加された天然に見出される化学物質により、乳頭への適用後に、皮膚の滲出物、乳または環境の汚れにより引き起こされるpHのシフト、および、成分が供給されるかあるいは濃度が変化するとき、組成物中で確立される化学的平衡に時々追随するpHのドリフトは主要な問題である。

【0036】

概して、最適な効能は通常特定の狭いpH範囲で起こるので、主として組成物の中に含まれられる抗微生物剤の選択に依存して、ウシの乳房炎コントロール処置剤のpHを約pH2.0の低い値からほぼpH11.0の最大値に変化させることができる。したがって、緩衝剤または緩衝系はそれに応じて選択される。本発明の組成物の好ましいpH範囲は典型的には2.5~5.5であり、最も好ましくは約2.5~3.5であり、より低い値は乳頭表面上の過度の刺激を防止するための限界であり、そして上限は二酸化塩素の生成を増強させかつ1種以上のプロトン化カルボン酸および/または酸性化アニオン界面活性剤の抗微生物作用を維持するように設定される。典型的な、好ましい緩衝系は、クエン酸およびそのアルカリ金属塩である。しかしながら、任意の酸性物質および対応する複合弱塩基を使用することができるであろう。

【0037】

一般に、ハイドロトロープまたはカプラーと呼ばれる可溶化剤を本発明の組成物において使用して、物理的に単一相の完全性(integrity)および貯蔵安定性を維持することができる。この目的で、配合分野における当業者に知られている、任意の数の成分、例えば、一価および多価アルコールを使用することができる。これらは好ましくは約1~約6個の炭素原子および1~約6個のヒドロキシ基を含有する。例として、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、2-メチル-2,4-ペンタンジオール、マンニトールおよびグルコースが挙げられる。また、高級グリコール、ポリグリコール、ポリオキシド、グリコールエーテルおよびプロピレングリコールエーテルも有用である。追加の有用なハイドロトロープとしては、遊離酸およびスルホン化アルキルアリールのアルカリ金属塩、例えば、トルエン、キシレン、クメンおよびフェノールまたはフェノールエーテルまたはジフェニルエーテルのスルホン酸塩；アルキルおよびジアルキルナフタレンスルホン酸塩およびアルコキシル化誘導体が挙げられる。本発明の最も好ましい態様に最も好ましいハイドロトロープは、1-オクタンスルホン酸塩または1-オクタンスルホン酸塩と1,2-オクタンジスルホン酸塩との混合物(ミネソタ州セントポール(St. Paul)所在のEcolab Inc. 製、名称NASで販売されている)である。

【0038】

一般に、適用の乳頭表面を滑らかにし、状態調整し、そして概して抗微生物剤から、搾乳機械の機械的作用から又は環境的条件、例えば、風の冷却、脱水、摩耗および日焼けから生ずることがある、適用の乳頭表面に対する刺激を減少させかつ刺激の治癒を促進させる

10

20

30

40

50

ために、本発明の乳頭浸漬組成物は、皮膚軟化剤および／または保湿剤も含む。任意の水溶性または分散性の皮膚状態調整剤を、本発明において使用することができる。多価アルコール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびプロピレングリコールおよびそのホモポリマー；単純な一価アルコールの脂肪酸エステル、例えば、イソプロピルパルミテートまたはイソプロピルミリステートおよび同様なエステル；脂肪酸のポリオールエステル；およびエトキシル化ラノリン、植物油、および同様な天然由来の誘導体、例えば、アロエのような組成物は本発明において有用である。本発明における使用に好ましい皮膚軟化剤としては、グリセリン、ソルビトール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

【0039】

10

本発明の界面活性剤または界面活性剤の混合物は、水溶性または水分散性の非イオン界面活性剤またはアニオン界面活性剤、あるいは各々または双方の型の混合物から選択することができる。非イオン界面活性剤およびアニオン界面活性剤は、多様な、広い範囲の商業的選択、低い価格と、最も重要なことには、きわめてすぐれた洗浄作用（表面のぬれを意味する）を提供する。表面活性剤または「湿潤剤」は、乳房炎を引き起こす病原体からの危険の状態にある組織表面の中への本発明の浸透活性を増加させる作用をする。本発明において有用な非イオン界面活性剤は、概して有機疎水性基および有機親水性基の存在により特徴づけられ、そして典型的には有機脂肪族、アルキル芳香族またはポリオキシアルキレン疎水性化合物と、通常エチレンオキシドまたはその多水和生成物であるポリエチレングリコールである、親水性アルカリ性オキシド部分との縮合により製造される。実際に、反応性水素原子をもつヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基またはアミド基を有する任意の疎水性化合物を、エチレンオキシドまたはその多水和生成物、あるいはそれとアルコキシレン、例えば、プロピレンオキシドとの混合物と縮合させて、非イオン表面活性剤を生成することができる。親水性と疎水性の間の所望のバランスを有する水分散性または水溶性の化合物を生ずるように、任意の特定の疎水性化合物と縮合させる親水性ポリオキシアルキレン部分の長さを容易に調節することができる。

【0040】

20

本発明において有用な非イオン界面活性剤としては、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、トリメチロールプロパン、および開始剤の反応性水素化合物としてのエチレンジアミンをベースとするブロックポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンのポリマー化合物が挙げられる。開始剤の順次的プロポキシル化およびエトキシル化から作られたポリマー化合物の例は、名称PLURONIC（商標）（BASF Corp. 製）で商業的に入手可能なものである。PLURONIC（商標）化合物は、プロピレングリコールの2つのヒドロキシル基にプロピレンオキシドを付加させて形成された疎水性基剤とエチレンオキシドを縮合させることによって製造される二官能性（反応性水素2個）化合物である。この分子の疎水性部分の分子量は、約1,000～約4,000である。次いで、エチレンオキシドを付加してこの疎水性部分を親水性部分の間に挟み、エチレンオキシドが最終分子の分子量の約10重量%～約80重量%を構成するように長さによりコントロールする。TERTRONIC（商標）化合物は、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの順次的付加から誘導された四官能性ブロックコポリマーである。プロピレンオキシドのハイドロトロープの分子量は約500～約7,000の範囲であり、そして、親水性のエチレンオキシドは分子の約10重量%～約80重量%を構成するように付加される。

【0041】

40

また、有用な非イオン界面活性剤は、アルキル構成部分が約8～約18個の炭素原子を含有するアルキルフェノール1モルと、エチレンオキシド約3～約50モルとの縮合生成物を包含する。アルキル基は、例えば、ジイソブチレン、ジ-アミル、重合プロピレン、イソオクチル、ノニル、およびジ-ノニルにより表すことができる。この化学の商用化合物の例は、IGEPAL（商標）（Phone-Poulenc 製）およびTRITON（商標）（Union Carbide 製）の商品名で販売されている。

【0042】

50

同様に有用な非イオン界面活性剤としては、1モルの飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分枝鎖状の約6～約24個の炭素原子を有するアルコールと、約3～約50モルエチレンオキシドとの縮合生成物を包含する。アルコール部分は前述の炭素数範囲のアルコールの混合物から成るか、あるいはこの範囲内の特定の数の炭素原子を有するアルコールから成ることができる。同様な商用界面活性剤の例は、商品名NEODOL（商標）（Shell Chemical Company製）およびALFONIC（商標）（Vistal Chemical Co. 製）で入手可能である。

【0043】

1モルの飽和もしくは不飽和の、直鎖状もしくは分枝鎖状の約8～約18個の炭素原子を有するカルボン酸と、約6～約50モルのエチレンオキシドとの縮合生成物。酸部分は前述の炭素範囲のカルボン酸の混合物から成るか、あるいはこの範囲内の特定の数の炭素原子を有するカルボン酸から成ることができる。この化学的特徴を有する商用化合物の例は、商品名NOPALCOL（商標）（Henkel Corporation製）およびLIPOPEG（商標）（Lipo Chemicals, Inc. 製）で入手可能である。ポリエチレングリコールエステルと通常呼ばれるエトキシ化カルボン酸に加えて、グリセリド、グリセリン、および多価（サッカリドまたはソルビタン／ソルビトール）アルコールとの反応により形成される他のアルカン酸エステルを本発明において使用してよい。これらのエステル部分のすべては、さらなるアシル化またはエチレンオキシド（アルコキシド）の付加をうけてそれらの物質の親水性をコントロールすることができる、1つ以上の反応性水素をそれらの分子上に有する。

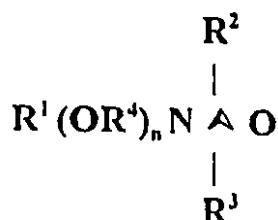
【0044】

他の有用な界面活性剤は、エチレンオキシドをエチレングリコールに付加して、所定の分子量を有する親水性物質を生成し、次いでプロピレンオキシドを付加して、分子の外側（末端）に疎水性ブロックを得ることによって製造される非イオン性物質である。分子の疎水性部分の分子量は約1,000～約3,100であり、中央の親水性部分は最終分子の10重量%～約80重量%を構成する。これらの「逆(reverse)」PLURONIC（商標）は、商品名PLURONIC（商標）界面活性剤でBASFコーポレーションにより製造されている。同様に、TETRONIC（商標）は、エチレンジアミンへのエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの順次的付加反応によりBASFコーポレーションにより製造されている。分子の疎水性部分の分子量は約2,100～約6,700であり、中央の親水性部分は最終分子の10重量%～約80重量%を構成する。

一般式：

【0045】

【化1】



【0046】

に対応する第三級アミンオキシドを使用することができる。この式中、結合

【0047】

【化2】

10

20

30

40

▲

【0048】

は半極性結合の慣用的な表示であり、そしてR¹、R²およびR³は、脂肪族基、芳香族基、複素環式基、脂環式基またはそのような基の組合せであることができる。一般に、洗浄目的のアミンオキシドについて、R¹は約8～約24個の炭素原子を有するアルキル基であり、R²およびR³は1～3個の炭素原子を有するアルキルまたはヒドロキシアルキルおよびそれらの混合物から成る群より選択され、R⁴は2～3個の炭素原子を含有するアルキレンまたはヒドロキシアルキレン基であり、そしてnは0～約20である。有用な水溶性アミンオキシド界面活性剤は、ヤシまたは獸脂ジメチルアミンオキシドから選択される。

【0049】

本発明において、疎水性部分上の電荷が陰性であるのでアニオン性物質に分類される表面活性物質、またはpHが中性またはそれ以上に増加しないかぎり、分子の疎水性部分が電荷をもたない界面活性剤（例えば、カルボン酸）も有用である。カルボキシレート、スルホネート、サルフェートおよびホスフェートは、アニオン界面活性剤の中に見出される極性（親水性）可溶化基である。これらの極性基に関連するカチオン（対イオン）のうちで、ナトリウム、リチウムおよびカリウムは水溶性を付与し、そして本発明の組成物において最も好ましい。適当な合成水溶性アニオン化合物の例は、アルカリ金属塩（例えばナトリウム、リチウム及びカリウム）又はアルキル単核芳香族スルホネート、例えば、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基中に約5～約18個の炭素原子を含有するアルキルベンゼンスルホネート（例えば、アルキルベンゼンスルホネートまたはアルキルナフタレンスルホネート、ジアルキルナフタレンスルホネートおよびアルコキシル化誘導体の塩）である。他のアニオン洗浄剤はオレフィンスルホネートであり、オレフィンスルホネートには長鎖アルケンスルホネート、長鎖ヒドロキシアルカンスルホネートまたはアルケンスルホネートとヒドロキシアルカンスルホネートとの混合物およびアルキルポリ（エチレンオキシ）エーテルスルホネートが含まれる。また、アルキルサルフェート、アルキルポリ（エチレンオキシ）エーテルサルフェートおよび芳香族ポリ（エチレンオキシ）サルフェート、例えば、エチレンオキシドおよびノニルフェノールのサルフェートまたは縮合生成物（通常1～6エチレンオキシド／分子を有する）が含まれる。

【0050】

錯化されたヨウ素は発色性であるという利点、すなわち乳頭上に適用したときに容易に目に見えるという利点を提供する。他の抗微生物剤はこの特徴をもたない。したがって、本発明の組成物は水溶性または分散性の着色剤を含み、このような着色剤は組成物を発色性とし、乳頭皮膚に対して鋭いコントラストを有し、そして乳頭が処理されたことを酪農の群れのマネージャーが視覚的に識別できるようにする。

【0051】

あるいは、本発明の組成物は、任意の数の任意成分、すなわち、アジュバントを含んでいてもよい。提供される利益に依存して、アジュバントは組成物中の担体と部分的にまたは完全に置き換えてよい。一般に、本発明によれば、物理的および化学的安定性、バリヤーの皮膜形成、乳頭の健康の維持、性能、物理的形態および製造プロセスの麻酔剤に関して本発明の適用を促進する処方のアジュバントをこの組成物に添加することができる。もちろん、これらの機能は既に記載した組成物の成分またはそれらの混合物によりもっぱら達成することができる。しかしながら、追加の1または2以上の無機または有機成分およびそれらの混合物を組成物中に導入することによってもたらされる追加の効果を必要とする処方または適用または性能条件が生じことがある。

【0052】

本発明の組成物は、必要に応じて、薬剤、例えば、治療的作用および新しい組織の形成の刺激を提供するために、例えばパラアミノ安息香酸のような日焼け止め剤、および例えばアラントインまたは尿素のような治癒剤；細菌の増殖を抑制して貯蔵寿命を長くするために、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸および安息香酸またはそれらの塩のような保存剤；酸化的または加水分解的分解を抑制するために、例えばBHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)、BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)、TBHQ(t-ブチルハイドロキノン)、またはプロピルガレートのような酸化防止剤；金属イオン封鎖剤、例えばアミノポリアセテート、ポリホスホネート、アミノポリホスホネート、ポリカルボキシレート、および縮合ホスフェート；高分子電解質の特性を有する分散剤または沈殿防止剤、例えばホモポリマーまたはコポリマーの構造のポリアクリレートおよび同様なポリカルボキシレート；および配合および混合を促進するために使用される、製造加工助剤、例えば、脱泡添加剤。

【0053】

乳房炎コントロール処置において有用な、広範な種類の成分を組成物に添加することができる。このリストは網羅的であることを意図せず、そして列挙することができないが、この分野においてよく知られている、他の任意の成分を本発明において利用することができる。例はけっして限定を意図するものではない。ある場合において、個々のアジュvantのいくつかは他のカテゴリーと重複する。使用するアジュvantは、組成物の抗微生物作用を妨害しないようにかつ生成物の物理的または化学的不安定性を回避するように、選択されるであろう。

【0054】

下記表「ウシ乳房炎処置用混合組成物」は、本発明による一定の濃度のガイドラインを示すものである。

【0055】

【表1】

10

20

成分	有用な量 (重量%)	好ましい量 (重量%)	より好ましい量 (重量%)
キャリヤー	40.0~98.0	50.0~98.0	60.0~98.0
酸性物質 及び/又は抗微生物剤のブレンド	1.0~12.0	1.0~10.0	1.0~8.0
レオロジー調整剤	0.0~10.0	0.01~7.5	0.1~5.0
皮膜形成剤	0.0~12.0	0.01~8.0	0.1~4.0
緩衝剤	0.0~15.0	0.01~10.0	0.1~5.0
ハイドロトープ	0.0~20.0	0.0~15.0	0.1~10.0
皮膚軟化剤	0.5~60.0	1.0~40.0	1.5~20.0
界面活性剤	0.0~60.0	0.01~40.0	0.1~20.0
着色剤	0.0~1.0	0.001~0.8	0.002~0.6
任意のアジュバント	0.0~5.0	0.1~4.0	0.1~3.0

【0056】

下記の実施例は、本発明の好ましい態様を例示し、そして最良のモードを含有する。

実施例Ⅰ

実施例Ⅰは、バリヤー皮膜性質を有するウシ乳房炎処置を例示する本発明の代表的な態様である。組成物の基剤を活性化剤と混合するとき亜塩素酸塩イオンの不均化反応により引き起こされる二酸化塩素の発生により、そしてプロトン化ノナン酸の持続する生物学的活性により、抗微生物作用は提供される。

示すように成分を配合することによって、下記の実験的基剤処方要素の16kgのバッチおよび1kgのCO₂要素を調製した。

【0057】

【表2】

10

20

30

基剤処方(要素I) (pH = 2, 8) :

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	800.05
イソプロパノール、99%	2.00	320.05
ノナン酸(ペラルゴン酸)	1.50	240.05
乳酸、88%	2.95	472.03
* キサンタンガム (KELTROL® K5C151)	0.30	48.02
脱イオン水	60.76	9721.62
安息香酸カリウム	0.20	32.01
KOH, 45%	0.29	46.40
オクタンスルホネート	17.00	2720.02
**ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	1600.00
合計	100.00	16000.25

10

20

30

* KELTROL® K5C151はKelco 製のキサンタンガムの1つのグレードである。

** ELVANOL® プレミックス : ELVANOL® 90-50 の10%水溶液。

ELVANOL® 90-50 はE. I. duPont製のポリビニルアルコールの1つのグレードである。

【0058】

【表3】

活性化剤C1O₂⁻¹処方(要素II) (pH = 12, 3) :

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

40

【0059】

約3376gの基剤処方要素(base formula part)を、約92.89gのC1O₂⁻¹要素(C1O₂⁻は全組成物の0.32%である)と配合した。粘度(ブルックフィールドD

50

V - I I 型粘度計、スピンドルNo. 1、20 r p m、25) は約304 c p s であった。

【0060】

実施例II

実施例IIは本発明の他の実施例であり、持続する生物学的活性がドデシルベンゼンスルホン酸によりもたらされる点で実施例Iと異なる。ハイドロトロープ剤であるオクタンスルホネートは、この処方において物理的安定性のために必要としなかった。

下記の基剤処方要素の7 k g のバッチおよびCO₂活性化剤要素の1 k g のバッチを調製した。

【0061】

【表4】

10

基剤処方(要素II) (pH = 2. 9) :

成分	%	グラム
グリセリン、96%	5.00	350.10
ドデシルベンゼンスルホン酸 97%	2.00	140.01
キサンタンガム * KELTROL® K5C151	0.30	21.01
脱イオン水	78.14	5469.90
乳酸、88%	2.95	206.51
KOH、45%	1.41	98.73
安息香酸カリウム	0.20	14.00
**ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	700.06
合計	100.00	7000.32

20

30

* KELTROL® K5C151はKelco 製のキサンタンガムの1つのグレードである。

** ELVANOL® プレミックス : ELVANOL® 90-50 の10%水溶液。

ELVANOL® 90-50 はE. I. duPont 製のポリビニルアルコールの1つのグレードである。

40

【0062】

【表5】

活性化剤 ClO_2^{-1} 処方 (要素 II) (pH = 12.3) :

成分	%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

10

【0063】

約 3376 g の基剤処方要素を約 92.98 g の ClO_2^{-1} 活性化剤要素と混合した。組合せた処方物の安定なレオロジーおよび pH を下記に示す :

【0064】

【表 6】

20

粘度 :	混合状態	pH
	ブルックフィールド (#1、20 rpm @25°C)	
ブルックフィールド : 初期	290cps	3.08
ブルックフィールド : 1 週	296cps	3.09
ブルックフィールド : 2 週	n/a	n/a
ブルックフィールド : 3 週	291cps	2.97
ブルックフィールド : 4 週	294cps	3.10

30

【0065】

実施例 III

実施例 III は本発明の代表的な組成物であり、バリヤー皮膜の性質をもたず、そして増粘剤および皮膜形成剤を含まない、ウシ乳房炎処置剤を例示する。乳頭のクレンジングおよび表面の湿潤のために、界面活性剤の NEODOL (商標) 25-9 を添加する。

40

下記の実験の基剤処方の 200 g のバッチおよび ClO_2^{-1} 活性化剤要素の 1 kg のバッ

チを調製した。

【0066】

【表 7】

基剤処方(要素II)(pH=2.7):

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	10.0
C ₁₂₋₁₅ アルコール(9モル) エトキシレート NEODOL®25-9	0.50	1.00
ペラルゴン酸	0.50	1.00
乳酸、88%	2.95	5.90
脱イオン水	75.44	150.88
オクタンスルホネート	7.00	14.00
KOH、45%	0.61	1.22
染料-F, D & C Green #3-1.0%水溶液、活性	4.00	8.00
* 顔料 5.0%	4.00	8.00
合計	100.00	200.00

* 顔料: PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:5

0 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

【0067】

【表8】

活性化剤ClO₂⁻¹処方(要素II)(pH=12.3):

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

【0068】

約200gの基剤処方物を約5.5gのClO₂⁻¹活性化剤要素と混合した。最終混合物のpHは約2.9である。

【0069】

実施例IV

10

20

30

40

50

実施例 I V は皮膚軟化剤としてグリセリンの代わりにソルビトールを使用する実施例 I I I に更に変更を加えたものである。下記の実験の基剤処方の 200 g のバッチおよび C 1 O₂ ⁻¹活性化剤の部分の 1 kg のバッチを調製した。

【0070】

【表9】

基剤処方 (要素 I) (pH = 2.7) :

成分	重量%	グラム
ソルビトール、70%	1.00	2.00
C ₁₂₋₁₅ アルコール 9 モル エトキシレート NEODOL [®] 25-9	0.50	1.00
ペラルゴン酸	0.50	1.00
乳酸、88%	2.95	5.90
脱イオン水	79.49	158.98
オクタンスルホネート	7.00	14.00
KOH、45%	0.56	1.12
染料-F. D & C Green #3, 1.0%水溶液、活性	4.00	8.00
* 顔料 5.0%	4.00	8.00
合計	100.00	200.00

10

20

30

* 顔料 : PYLAKLOR[®] Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pyram Products Co. Inc. 製)。

【0071】

【表10】

活性化剤 C 1 O₂ ⁻¹処方 (要素 I I) (pH = 12.3) :

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

40

【0072】

50

約200gの基剤処方物を約5.5gのClO₂活性化剤要素と混合した。最終混合物のpHは約2.9である。

【0073】

実施例V

実施例Vは本発明の代表的な組成物であり、バリヤー皮膜の性質をもたず、再び増粘剤および皮膜形成剤を含まず、そして酸性物質としてリン酸を使用する、ウシ乳房炎処置剤を例示する。乳頭のクレンジングおよび表面の湿潤のために、界面活性剤のNEODOL商標25-9を添加する。下記の実験の基剤処方の200gのバッチおよびClO₂活性化剤要素の1kgのバッチを調製した。

【0074】

【表11】

10

基剤処方(要素II)(pH=2.7):

成分	%	グラム
ソルビトール、70%	1.00	2.00
C ₁₂₋₁₅ アルコール9モル エトキシレート- NEODOL® 25-9	0.50	1.00
ペラルゴン酸	0.50	1.00
リン酸、75%	1.00	2.00
脱イオン水	81.32	162.64
オクタンスルホネート	7.00	14.00
KOH、45%	0.68	1.36
染料- F, D & C Green #3, 1.0%	4.00	8.00
* 顔料 5.0%	4.00	8.00
合計	100.00	200.00

20

30

* 顔料: PYLAKLOR® Yellow LX-10192 およびPermanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

40

【0075】

【表12】

活性化剤 ClO_2^{-1} 処方 (要素 I I) (pH = 1 2. 3) :

成分	%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

10

【 0 0 7 6 】

約 200 g の基剤処方物を約 5.5 g の ClO_2^{-1} 活性化剤要素と混合した。最終混合物の pH は約 2.9 である。

【 0 0 7 7 】

実施例 V I

20

実施例 V I 、 V I I および V I I I は実施例 I の組成を変えたものであり、それぞれ、同族体のカルボン酸、オクタン酸、デカン酸およびそれらの混合物を含有する。

下記の実験の基剤処方の 200 g のバッチおよび ClO_2^{-1} 活性化剤要素の 1 kg のバッチを調製した。

【 0 0 7 8 】

【表 1 3 】

基剤処方（要素 I）(pH = 2.7) :

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	10.05
イソプロパノール、99%	2.00	4.01
オクタン酸	1.50	3.02
乳酸、88%	2.95	5.90
キサンタンガム KELTROL® K5C151	0.30	0.61
脱イオン水	60.93	121.90
安息香酸カリウム	0.20	0.40
KOH、40%	0.12	0.25
オクタンスルホネート	17.00	34.02
* ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	20.09
合計	100.00	200.25

* ELVANOL® プレミックス : ELVANOL® 90-50 の 10% 水溶液。

ELVANOL® 90-50 は E. I. duPont 製のポリビニルアルコールの 1 つのグレードである。

【0079】

【表14】

活性化剤 CO_2^{-1} 処方（要素 II）(pH = 12.3) :

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

【0080】

100 g の部分 1 の処方物および 2.75 g の部分 2 を使用して調製した混合生成物は約 pH 2.9 である。

【0081】

実施例 V III

10

20

30

40

50

下記の実験の基剤処方の 200 g のバッチおよび CO_2^{-1} 活性化剤要素の 1 kg のバッチを調製した。

【0082】

【表15】

基剤処方（要素1）（pH = 2.6）：

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	10.05
イソプロパノール、99%	2.00	4.00
デカン酸	1.50	3.03
乳酸、88%	2.95	5.90
キサンタンガム KELTROL® K50151	0.30	0.61
脱イオン水	60.93	121.93
安息香酸カリウム	0.20	0.40
KOH、40%	0.12	0.25
オクタンスルホネート	17.00	34.10
* ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	20.00
合計	100.00	200.27

* ELVANOL® プレミックス： ELVANOL® 90-50 の 10% 水溶液。

ELVANOL® 90-50 は E. I. duPont 製のポリビニルアルコールの 1 つのグレードである。

【0083】

【表16】

活性化剤 CO_2^{-1} 処方（要素2）（pH = 12.3）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

10

20

30

40

50

【0084】

100 g の部分 1 の処方物を 2.75 g の部分 2 の ClO_2^{-1} 処方物と組合させて混合生成物を調製した。この材料は約 pH 2.9 である。

【0085】

実施例 V I I I

下記の実験の基剤処方の 200 g のバッチおよび ClO_2^{-1} 活性化剤要素の 1 kg のバッチを調製した。

【0086】

【表 17】

10

基剤処方 (要素 1) (pH = 2.7) :

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	10.04
イソプロパノール、99%	2.00	4.01
* KORTACID®-C8:C10 (3:1)	1.50	3.03
乳酸、88%	2.95	5.90
キサンタンガム KELTROL® K5C151	0.30	0.61
脱イオン水	60.93	121.90
安息香酸カリウム	0.20	0.40
KOH、40%	0.12	0.24
オクタンスルホネート	17.00	34.04
**ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	20.01
合計	100.00	200.18

20

30

40

* KORTACID® : 3 : 1 のオクタン酸/デカン酸のブレンド (Akzo Chemical
1 製)。

** ELVANOL® プレミックス : ELVANOL® 90-50 の 10% 水溶液。

ELVANOL® 90-50 は E. I. duPont 製のポリビニルアルコールの 1 つのグレ
ードである。

【0087】

【表 18】

活性化剤 ClO_2^{-1} 処方 (要素 2) (pH = 1.2. 3) :

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

10

【0088】

100 g の部分 1 および 2.75 g の部分を使用して調製した混合生成物は約 pH 2.9 である。

【0089】

実施例 IX

実施例 IX は、ノナン酸およびイソプロパノールの代わりに、それぞれ、ヘプタン酸および n - プロパノールを含有する実施例 I に更に変更を加えたものである。 20

この実験の基剤処方の 1000 g のバッチを調製し、そして、示す成分を配合することによって、1000 g の ClO_2^{-1} 要素を調製した。次いで要素 I および II の 2 つの典型的な混合物を例示するように調製した。

【0090】

【表 19】

基剤処方（要素 I）（pH = 2.8）：

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	50.00
n-プロパノール、99%	1.50	15.03
ヘプタン酸	1.00	10.03
乳酸、88%	2.95	29.51
KELTROL® K5C151	0.30	3.02
脱イオン水	71.13	711.38
安息香酸カリウム	0.20	2.03
KOH, 45%	0.42	4.21
オクタンスルホネート	7.50	75.00
ELVANOL® プレミックス、10%	10.00	100.07
合計	100.00	1000.28

10

20

30

【0091】

【表20】

活性化剤処方（要素 2）（pH = 12.0）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	75.0	750
亜塩素酸ナトリウム、25%	25.0	250
合計	100.00	1000.00

40

【0092】

【表21】

典型的な混合比：

基剤 (g)	活性化剤 (g)
100	2.754 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂
3376	93 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂

10

【0093】

実施例X

下記の実験の基剤処方の500gのバッチを予備的試験のために調製した。この実施例は実施例Iに類似し、n-プロパノールおよび半分の量のNaClO₂を使用する。

【0094】

【表22】

基剤処方 (要素 I) (pH = 2. 8) :

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	25.00
n-プロパノール、99%	1.50	7.50
ペラルゴン酸	1.50	7.50
乳酸、88%	2.95	14.75
* KELTROL® K5C151	0.30	1.50
脱イオン水	71.13	266.30
安息香酸カリウム	0.20	1.00
KOH、45%	0.29	1.25
オクタンスルホネート	17.00	85.00
**ELVANOL® プレミックス、 10%	10.00	50.00
*** 顔料	8.00	40.00
合計	100.00	500.00

* KELTROL® K5C151はKelco 製のキサンタンガムの 1 つのグレードである。

** ELVANOL® プレミックス : ELVANOL® 90-50 の 10% 水溶液。

ELVANOL® 90-50 はE. I. duPont 製のポリビニルアルコールの 1 つのグレードである。

*** 顔料 : PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pyram Products Co. Inc. 製)。

【0095】

【表23】

10

20

30

活性化剤の処方（要素Ⅱ）（pH = 12.0）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	75.00	375.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	25.00	125.00
合計	100.00	500.00

10

【0096】

【表24】

典型的な混合比：

基剤 (g)	活性化剤 (g)
3376	186 g (6.25%活性) → 0.32% NaClO ₂
3376	93 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂

20

【0097】

実施例XⅠ

下記の実験の基剤処方の1000gのバッチを試験のために調製した。この組成物は実施例ⅡⅠに類似し、NASおよび増粘剤を含む。

30

【0098】

【表25】

基剤処方（要素 I）（pH = 2. 7）：

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	50.00
NEODOL® 25-9	.50	5.00
ペラルゴン酸	0.50	5.00
乳酸、88%	2.95	29.50
KELTROL® K50151	0.10	1.00
脱イオン水	79.45	794.50
オクタンスルホネート	7.00	70.00
KOH、45%	0.50	5.00
* 顔料 5.0%	4.00	40.00
合計	100.00	1000.0

10

20

* 顔料 : PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

【0099】

【表26】

活性化剤の処方（要素 II）（pH = 12. 3）：

30

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

40

【0100】

【表27】

典型的な混合比：

基剤 (g)	活性化剤 (g)
450	12.39 (12.5%活性) → 0.32% NaClO ₂
225	6.2 (12.5%活性) → 0.32% NaClO ₂

10

【0101】

実施例 X II

下記の実験の基剤処方の 1000 g のバッチを試験のために調製した。この組成物は実施例 I V に類似し、N A S を含む。

【0102】

【表 28】

20

基剤処方 (要素 I) (pH = 2.7) :

成分	重量%	グラム
ソルビトール、70%活性	1.00	10.00
NEODOL® 25-9	0.50	5.00
ペラルゴン酸	0.50	5.00
乳酸、88%活性	2.95	29.50
脱イオン水	83.49	834.90
脱イオン水	79.45	794.50
NAS-FAL	7.00	70.00
KOH、45%	0.56	5.60
* 顔料 5.0%	4.00	40.00
合計	100.00	1000.00

30

40

* 顔料 : PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50 : 50 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

【0103】

【表 29】

活性化剤の処方（要素 I I ）（p H = 1 2. 3 ）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	50.00	500.00
亜塩素酸ナトリウム、25%活性	50.00	500.00
合計	100.00	1000.00

10

【 0 1 0 4 】

【表 3 0 】

基剤処方（要素 I ）（p H = 2. 7 ）：

基剤 (g)	活性化剤 (g)
450	12.39 (12.5%活性) → 0.32% NaClO ₂
225	6.2 (12.5%活性) → 0.32% NaClO ₂

20

【 0 1 0 5 】

30

実施例 X I I I

下記の実験の基剤処方の1500gのバッチを試験のために調製した。この組成物は実施例 I I I に類似し、N A S、増粘剤およびヘプタン酸を含む。

【 0 1 0 6 】

【表 3 1 】

基剤処方（要素 I）（pH = 2.7）：

成分	重量%	グラム
グリセリン、96%	5.00	75.00
NEODOL® 25-9	0.50	7.50
ヘプタン酸	0.50	7.50
乳酸、88%	2.95	44.25
KELTROL® K5C151	0.10	1.50
脱イオン水	80.45	1206.75
NAS-FAL	6.00	90.00
KOH、45%	0.50	7.50
* 染料／顔料 5.0%	4.00	60.00
合計	100.00	1500.00

10

20

* 顔料：PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

【0107】

【表32】

30

活性化剤の処方（要素 II）（pH = 12.0）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	75.00	75.00
亜塩素酸ナトリウム、25%	25.00	25.00
合計	100.00	100.00

40

【0108】

【表33】

典型的な混合比：

基剤 (g)	活性化剤 (g)
50	1.377 (6.25% 活性) → 0.16% NaClO ₂
100	2.754 (6.25% 活性) → 0.16% NaClO ₂
450	12.39 (6.25% 活性) → 0.16% NaClO ₂

10

【0109】

実施例ⅩⅠⅤ

下記の実験の基剤処方の 1500 g のバッチを試験のために調製した。この組成物は実施例ⅠⅤに類似し、NAS およびヘプタン酸を含む。

【0110】

【表34】

20

基剤処方 (要素Ⅰ) (pH = 2.7) :

成分	重量%	グラム
ソルビトール、70%	1.00	15.00
NEODOL® 25-9	0.50	7.50
ヘプタン酸	0.50	7.50
乳酸、88%	2.95	44.50
脱イオン水	80.45	1206.75
NAS-FAL	6.00	90.00
KOH、45%	0.54	8.10
* 染料／顔料 5.0%	4.00	60.00
合計	100.00	1500.00

30

40

* 顔料 : PYLAKLOR® Yellow LX-10192 および Permanent Green S-722 (50:50 ブレンド) (Pylam Products Co. Inc. 製)。

【0111】

【表35】

活性化剤の処方（要素Ⅱ）（pH=12.0）：

成分	重量%	グラム
脱イオン水	75.00	75.0
亜塩素酸ナトリウム、25%	25.00	25.0
合計	100.00	100.00

10

【0112】

【表36】

典型的な混合比：

基剤(g)	活性化剤(g)
50	1.377 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂
100	2.754 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂
450	12.39 (6.25%活性) → 0.16% NaClO ₂

20

【0113】

30

A O A C 法 9 6 0 . 0 9 からつくられた消毒剤の試験の殺菌および界面活性剤の消毒活性前もって清浄した、非多孔質の食物接触表面を消毒するために使用される抗微生物製品の効能を決定する試験。

培地

1. 栄養寒天A：

2. 栄養寒天B [フレンチ・スラント (French Slants)]：

継代培養培地

1. トリプトングルコース抽出寒天 (TGE)：

2. 中和トリプトングルコース抽出寒天：

使用する中和剤は試験物質の不活性化に適当であるべきである。

40

試薬

1. 中和剤のブランク：

a. 49.2 ml のチャンバー溶液および49.5 ml の1%の水性Na₃S₂O₃

2. ホスフェート緩衝液の貯蔵液 (0.25M)

3. ホスフェート緩衝液の希釈水

装置

1. ガラス器具

250 ml のエルレンマイヤーフラスコ、100 ml のメスフラスコ、ピペット、ガラスビーズ、20 × 150 および25 × 150 mm の試験管。121において20分間、あるいは180の乾燥空気炉中で180分間滅菌する。

50

2. ペトリ皿

滅菌の使い捨てペトリ皿、 $15 \times 100\text{ mm}$ 。

3. フレンチ・ボトル(French Bottles) (牛乳希釀びん)

175 ml のフリントガラスのびん

4. 水浴

必要な試験温度の試験温度 ± 2 を維持することができる一定温度の水浴。試験中を通じてモニター温度。

5. トランスファーループ

適当な金属またはプラスチックの使い捨てトランスファーループ

6. ワットマンNo. 2 濾紙を含有する無菌のブフナー漏斗

10

黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 6538

大腸菌 (Escherichia coli) ATCC 11229

【0114】

栄養寒天A斜面上で4に維持し、1回/月で新しいストックに移植する（培養の維持についてSOP MS031 参照）。保存培養斜面から、栄養寒天斜面上で >3 および <30 の連続的移植を行い、 37 ± 2 で20~24時間インキュベートする。ただ1回の毎日の移植を欠如した場合、特別の手順を必要としない；2またはそれ以上の回数の毎日の移植を欠如した場合、毎日3回の移植を使用して復する。

【0115】

20

次のようにして増殖物を栄養寒天A斜面から 99 ml のホスフェート緩衝液の中に洗浄して入れることによって、フレンチ・スラントを接種する：斜面上で 5 ml の緩衝液を使用し、これを 99 ml の緩衝液の残分にすすいで入れる。この懸濁液をよく混合し、 2 ml の懸濁液を各フレンチ・スラントに添加する。斜面を前後に傾斜して表面をカバーする。斜面を 37 ± 2 において18~24時間インキュベートする。

【0116】

3 ml のリン酸塩緩衝液を使用して寒天表面から培養物を取り出し、無菌のガラスピーズを前後に回転して増殖物を取出す。 1 ml のリン酸塩緩衝液で前もって湿潤させたワットマンNo. 2 濾紙を含有する無菌のブフナー漏斗を通して懸濁液を濾過する。懸濁液を無菌の試験管の中に収集する。

30

【0117】

無菌のホスフェート緩衝化水を使用して希釈して 10×10^9 微生物/ ml とすることによって、培養懸濁液を標準化する。 10×10^9 微生物/ ml は、 580 nm における $0.1\% \sim 1.0\%$ のTの透過率%の読みにほぼ相当する。この試験を実行する前に 10×10^9 微生物/ ml の培養懸濁液にするために、どんなT%の読みを必要とするかを各個々のオペレーターが決定することが推奨される。なぜなら、試験の有効性は適切な接種物を得ることに基づくからである。

【0118】

操作手順

99 ml の試験物質を無菌の 250 ml のエルレンマイヤーフラスコの中に小出する。試験すべき各試験物質について三重反復実験のフラスコを準備する。試験物質を含有するフラスコを 25 の水の中に入れ、20分以上または試験温度に到達するまで放置する。

40

【0119】

乳の攻撃を使用する操作手順

90 ml の試験物質および 10 ml の乳攻撃物 (milk challenge) を無菌の 250 ml のエルレンマイヤーフラスコの中に分配し、混合し、そして 1.0 ml を取出す。各試験物質毎に2つずつフラスコを用意する。試験物質が入ったフラスコを 25 の水槽に入れ、20分以上または試験温度に到達するまで放置する。

無菌のリン酸塩緩衝液で接種する培養菌数を数える。接種菌数の計数を次のように実施する：

50

【0120】

【表37】

調製した試験培養物

1 : 1 0 0	1 : 1 0 0	1 : 1 0 0	1 : 1 0 0
→ 1 0 ⁰	→ 1 0 ⁻²	→ 1 0 ⁻⁴	→ 1 0 ⁻⁶

10

【0121】

1 0 ⁻⁶希釈液から、四対一組で 1 m l (1 0 ⁻⁶) および 0 . 1 m l (1 0 ⁻⁷) をプレートする。T G E 培地を使用して埋設平板法で行う。倒立させ、37 ± 2 において 48 時間インキュベートする。

20

試験フラスコを攪拌しながら、そしてフラスコの側面と中心との間ににおいて 99 m l の試験物質の希釈液に 1 m l の培養菌を添加する。フラスコの側面にピペットが接触するのを回避する。15秒の暴露後、1 m l を適当な中和剤（試験物質の不活性化に基づく）に移し、よく混合する。試験物質、以前の試験および／または研究に従って、暴露時間を長くしてもよい。

【0122】

試験を定量化するために、四対一組で中和剤のプランクの試験管から 1 m l (1 0 ⁻¹) および 0 . 1 m l (1 0 ⁻²) をプレートする。非規定の試験のために、連続希釈を無菌のホスフェート緩衝液を用いて連続して希釈して、1 0 ⁻¹ 、1 0 ⁻³ 、および 1 0 ⁻⁵ の希釈液を調製する。これらの希釈液は通常单一のプレートにまく。中和した（試験物質を不活性にするのに適当な）中和剤を含有した T G E 培地を使用する埋設平板法に従う。倒立させ、37 ± 2 において 48 時間インキュベートする。

30

【0123】

対照

1 . フェノール耐性法

標準的手順に従いフェノールに対する試験系の耐性を測定する。試験系はその S O P に特定された耐性を満足しなくてはならない。

2 . 中和法 (ASTM E 1054-91からつくられた)

1 または 2 以上の二重反復実験の中和法の検査を各試験系について実施すべきである。2回以上の使用溶液濃度を使用する場合、最も濃縮した溶液を試験する。試験は次のように実施すべきである：

40

試験 A = 1 m l の試験物質使用溶液を 9 m l の中和剤に添加し、そして混合する。0 . 1 m l の約 1 0 ⁻³ c f u / m l の試験系の懸濁液を添加し、そして混合する。

試験 B = 1 m l の試験物質の希釈物を 9 m l の中和剤に添加し、そして混合する。0 . 1 m l の約 1 0 ⁻³ c f u / m l の試験系の懸濁液を添加し、そして混合する。

試験 C = 0 . 1 m l の約 1 0 ⁻³ c f u / m l の試験系の懸濁液を 9 m l のリン酸塩緩衝化希釈水に添加し、そして混合する。

【0124】

【外1】

試験を30分間放置し、次いで混釀平板技術に従い0.1および1m1をプレートし、試験系の特定の温度において48時間インキュベートすることによって、計数する。

得られたデータは、 $a \cong c$ である場合、中和剤が有効であることを示す。

$a \cong c$ である場合、中和剤は細胞に対して有害でないことが観察されるであろう。

3. 希釀物の対照

試験において使用する希釀物の1m1をプレートする。37°C±2°Cにおいて48時間インキュベートする。

【0125】

【表38】

10

20

表1

時間ゼロの結果

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	6.38
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	6.38
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	6.38
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	6.38

30

40

【表39】

表 1 A

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例 II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 87
実施例 II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 87
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 87
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 87

10

20

【0126】

結論 :

新しく調製したとき、実施例 II の組成物およびUDDER GOLD PLUS の双方は、10%の乳の攻撃(challange)を使用しても使用しなくても、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 および大腸菌(*Escherichia coli*) ATCC 11229の双方に対して15秒後に5より大きい対数値の減少をもたらした。

【0127】

【表40】

30

第1週の結果

表1B

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 93
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 93
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1. 42
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 61

10

20

【0128】

【表41】

表1C

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 82
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 82
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1. 40
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 59

30

40

【0129】

1週間後、実施例IIは、10%の乳の攻撃を使用しても使用しなくても、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538および大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229の双方に対して15秒後に5より大きい対数値の減少をもたらした。UDDER GOLD PLUSは乳

50

を使用しないで 15 秒において大腸菌 (Escherichia coli) ATCC 11229 に対して 1.42 の対数値の減少をもたらしたが、10% の乳の攻撃を使用して 0.61 の対数値の減少をもたらした。黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 6538 に対して、UDDER GOLD PLUS は乳を使用しないで 1.42 の対数値の減少をもたらし、そして 10% の乳の攻撃を使用して 0.59 の対数値の減少をもたらした。

【0130】

【表42】

第2週の結果

10

表1D

大腸菌 (Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例 II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5.74
実施例 II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	4.00
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	2.06
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0.26

20

【0131】

30

【表43】

表1E

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例Ⅰ I 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 75
実施例Ⅰ I 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 75
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	2. 09
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 32

10

20

【0132】

2週後、実施例Ⅰ I は、10%の乳の攻撃を使用しても使用しなくても、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 に対して15秒後に5より大きい対数値の減少をもたらした。大腸菌(*Escherichia coli*) ATCC 11229に対して、10%の乳の攻撃を使用して4.00の減少が見られたが、攻撃を使用しないで5.74の対数値の減少が見られた。UDDER GOLD PLUS は大腸菌(*Escherichia coli*) ATCC 11229に対して15秒において乳を使用しないで2.06の対数値の減少をもたらしたが、10%の乳の攻撃を使用して0.26の対数値の減少をもたらした。黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538に対して、UDDER GOLD PLUS は乳を使用しないで2.09の対数値の減少をもたらし、そして10%の乳の攻撃を使用して0.32の対数値の減少をもたらした。

30

【0133】

【表44】

第3週の結果

表1F

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 67
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	3. 91
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1. 86
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 26

10

20

【0134】

【表45】

表1G

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	5. 75
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 76
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1. 78
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 36

30

40

【0135】

3週間後、実施例IIは、10%の乳の攻撃を使用しても使用しなくても、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538に対して15秒後に5より大きい対数値の減少をもたらした。大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229に対して、10%の乳の攻撃を使

50

用して3.91の減少が見られたが、攻撃を使用しないで5.67の対数値の減少が見られた。UDDER GOLD PLUSは大腸菌(Escherichia coli)ATCC 11229に対して15秒において乳を使用しないで1.86の対数値の減少をもたらしたが、10%の乳の攻撃を使用して0.26の対数値の減少をもたらした。黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)ATCC 6538に対して、UDDER GOLD PLUSは乳を使用しないで1.78の対数値の減少をもたらし、そして10%の乳の攻撃を使用して0.36の対数値の減少をもたらした。

【0136】

【表46】

第4週の結果

10

表1H

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	>5.5
実施例II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	>5.5
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1.2
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0.1

20

【0137】

【表47】

30

表 1 I

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538

試験物質	有機体による攻撃	暴露時間	対数値の減少
実施例 II 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	> 6. 0
実施例 II 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	5. 3
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	攻撃なし	15秒	1. 3
UDDER GOLD PLUS 調製(06-19-97)	10%の乳	15秒	0. 6

10

20

【0138】

4週間後、実施例 II は、10%の乳の攻撃を使用しても使用しなくても、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 および大腸菌 (*Escherichia coli*) ATCC 11229 の双方に対して 15秒後に 5より大きい対数値の減少をもたらした。UDDER GOLD PLUS は大腸菌 (*Escherichia coli*) ATCC 11229に対して 15秒において乳を使用しないで 1. 2 の対数値の減少をもたらしたが、10%の乳の攻撃を使用して 0. 6 の対数値の減少をもたらした。黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 に対して、UDDER GOLD PLUS は乳を使用しないで 1. 3 の対数値の減少をもたらし、そして 10%の乳の攻撃を使用して 0. 6 の対数値の減少をもたらした。

30

【0139】

ブタの皮膚試験

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 および大腸菌 (*Escherichia coli*) ATCC 11229を接種したブタ皮膚に適用した乳頭浸液の抗微生物活性を決定するために、分析を実施した。下記の試験法を使用した：

1. 1 平方インチの無菌の凍結乾燥したブタ皮膚 (Corethiumu (商標) 2、Johnson & Johnson UK) を、無菌の蒸留水中で 1 時間再水和した。

2. 水和した正方形の皮膚を各乳頭浸液処方物の中に 10秒間浸漬し、垂直位置で吊下げて過剰の乳頭浸液をしたたり落とした。

40

3. 次いで正方形の皮膚を無菌のペトリ皿の中に入れ、試験すべき微生物の 24 時間のブロス培養物の $10 \mu l$ を接種した。接種後、試料を 5 分間接触させた。

4. 次いで正方形の皮膚を 20 ml の適当な中和剤を含有する試験管の中に入れた。

5. 次いで試料を搅拌し、 10^{-1} 、 10^{-3} 、および 10^{-5} の希釈物をプレートして、生存する菌を計数した。

6. プレートを 37 において 48 時間インキュベートした。

7. 中和試験も実施した。

【0140】

【表 4 8】

方法パラメーター：

試験物質	活性成分
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	2.00%のLAS C1O ₂
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	C1O ₂
対照である水	なし

10

【0141】

試験系： 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験温度： 室温

暴露時間： 5分

継代培養培地： トリプトングルコース抽出寒天

20

インキュベーション： 37 において48時間

【0142】

【表49】

結果：

表2A

時間ゼロ

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

30

試験物質	乳頭浸液への 暴露時間(分)	対数値の減少
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	2.73
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	減少なし
対照である水	5	N/A

40

【0143】

【表50】

表 2 B

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	1. 7 8
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	1. 3 2
対照である水	5	N/A

10

20

【0144】

【表51】

結果:

第1週表 2 C

30

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	減少なし
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	3. 4 8
対照である水	5	N/A

40

【0145】

【表52】

表 2 D

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	0. 20
C1O ₂ 実施例II处方物 (調製6/19/97)	5	1. 83
対照である水	5	N/A

10

20

【0146】

【表53】

結果:

第2週

表 2 E

30

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	減少なし
C1O ₂ 実施例II处方物 (調製6/19/97)	5	3. 52
対照である水	5	N/A

40

【0147】

【表54】

表2 F

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	乳頭浸液への 暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	0.08
C1O2 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	0.60
対照である水	5	N/A

10

20

【0148】

【表55】

結果:

第3週表2 G

30

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	乳頭浸液への 暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	減少なし
C1O2 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	2.26
対照である水	5	N/A

40

【0149】

【表56】

表 2 H

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	0. 77
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	1. 73
対照である水	5	N/A

10

20

【0150】

【表57】

結果：

第4週

表 2 I

30

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538

試験物質	乳頭浸液への暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	0. 19
C1O ₂ 実施例II処方物 (調製6/19/97)	5	2. 78
対照である水	5	N/A

40

【0151】

【表58】

表 2 J

大腸菌(Escherichia coli) ATCC 11229

試験物質	乳頭浸液への 暴露時間(分)	対数値の減少
UDDER GOLD PLUS (調製6/19/97)	5	0.07
ClO ₂ 実施例 II 処方物 (調製6/19/97)	5	1.72
対照である水	5	N/A

10

20

【0152】

これらの試験結果が示すように、本発明の組成物はこれらの抗微生物試験において高品質の市販の乳頭浸液よりもすぐれる。これらのデータは本発明の典型的な処方物の抗微生物性に関する代表的なデータである。

【0153】

ノナン酸およびスルホネート物質を処方物の中に2-プロパノールと一緒に使用する本発明の乳頭浸漬組成物を、動物に十分な量の物質を維持する、有用な抗微生物層をコーティングしつつ形成する、それらの性質について試験した。試験管を含むシミュレートした試験を実施した。この方法において、Kimax(商標)ブランドのガラス製試験管(20mm × 150mm)を秤量し、試験する乳頭浸液の中にはほぼ2インチ浸漬させる。次いで試験管を浸液から取り出し、前もって秤量したビーカーの上の吊下げラック上に10分間置く。10分間の終わりにおいて、ビーカーおよび試験管の各々を再び秤量し、データを表にする。生ずる乳頭浸液の皮膜を24時間乾燥させて、乾燥重量を得る。

30

【0154】

【表59】

シミュレートした乳頭浸漬試験

UDDER GOLD PLUS

	湿潤重量(g)	湿潤重量(g)	乾燥重量(g)	乾燥重量(g)
試料名	UDDER GOLD PLUS 1	UDDER GOLD PLUS 2	UDDER GOLD PLUS 1	UDDER GOLD PLUS 2
ビーカー風袋	110.3762	106.9215	110.3762	106.9215
試験管風袋	24.5295	18.9019	24.5295	18.9019
ビーカー10分間	111.7136	108.1773	110.5015	107.0377
試験管10分間	24.6747	19.0028	24.5459	18.9151
試験管での 生成物	0.1452	0.1009	0.0164	0.0132
ビーカーでの 生成物	1.3374	1.2558	0.1253	0.1162
保持された 生成物%	9.79%	7.44%	11.57%	10.20%
生成物の損失%	90.21%	92.56%	88.43%	89.80%

注釈：湿潤重量=10分

乾燥重量=24時間

【0155】

【表60】

10

20

30

シミュレートした乳頭浸漬試験

実施例 I の組成物

	湿潤重量 (g)	湿潤重量 (g)	乾燥重量 (g)	乾燥重量 (g)
試料名	実施例 I	実施例 I	実施例 I	実施例 I
ビーカー風袋	108.0534	107.0201	108.0534	107.0201
試験管風袋	25.0294	24.9161	25.0294	24.9161
ビーカー10分間	108.3413	107.3925	108.1192	107.1081
試験管10分間	25.1733	25.0665	25.0596	24.9432
試験管での生成物	0.1439	0.1504	0.0302	0.0271
ビーカーでの生成物	0.2879	0.3724	0.0658	0.0880
保持された生成物%	33.33%	28.77%	31.46%	23.54%
生成物の損失%	66.67%	71.23%	68.54%	76.46%

注釈: 湿潤重量 = 10分 処方例 I = 2.0% の 2-ブロパノール

乾燥重量 = 24時間

1.5% の C9

17.0% の NAS

【0156】

表にしたデータを簡単に検討すると、実施例 I の物質のレオロジーは、商用乳頭浸液処方物のレオロジーと比較したとき、シミュレートした動物上に、より多い量の物質を維持することが示される。これらのデータが示唆するように、実施例 I の組成物は乳房炎の処置において多少より有効であろう。なぜなら、本発明の処方物は、商用物質よりも、より多い量の処置用組成物をより長く持続する皮膜で維持するからである。他の試験において、抗菌性物質、カルボン酸、脂肪酸、リン酸またはスルホン酸の性質は物質のレオロジーを実質的に変化させず、そして急速な初期の殺しおよび長期間の殺しを示す完全に処方された物質を長期間持続する皮膜形成組成物に処方できることを我々は見出した。

【0157】

図面の詳細な論考

第 1 A 図および第 1 B 図は、表 I ~ I I に示すデータのグラフ表示であり、明細書中のデータに先行する食物接触消毒プロトコールを使用する実施例 I I の 4 週の殺生物能の分析結果を示す。明らかなように、時間ゼロ ~ 第 4 週において、実施例 I I の組成物はモデル微生物の双方の微生物個体数の実質的に 5 より大きい対数値の減少の殺しを示した。このデータは乳の攻撃を使用しないで得られた。しかしながら、第 1 B 図は、10% の乳の攻撃を使用する同一食物の接触消毒プロトコールに従う同様な性質を、実験誤差内で示す。大腸菌 (E. coli) の第 2 週および第 3 週の殺しは、そのモデルの微生物について第 4 週において得られた 5.5 の対数値の減少にかんがみて、容易には説明されない。しかしながら、全体的に、結果は食物接触表面上の微生物の個体数の減少において顕著に上出来である。

10

20

30

40

50

第1C図および第1D図は、商品名UDDER GOLD PLUS で販売されている商用乳頭浸漬組成物の第4週の殺生物能の分析結果を示すデータのグラフ表示である。

実施例IIの組成物の性能の優秀性は、UDDER GOLD PLUS 組成物と比較したとき、第1週～第4週において特に顕著である。

第2A図は、表2A～表2Jに示すデータのグラフ表示であり、ブタ皮膚のプロトコールを使用して測定した、UDDER GOLD PLUS 二酸化塩素乳頭浸液処方物の第4週の効能の分析である。すべての試験期間において、この物質は2より大きい対数値の減少をもたらすことができなかった。

【0158】

第2B図は、前述の表に記載される対応するデータから作成され、ブタ皮膚のプロトコールを使用する実施例IIの第4週の効能の分析を示すものである。明らかなように、試験ビヒクルとしてブタ皮膚の基質を使用する、これらのいっそう困難な条件下で、殺しの対数値の減少は食物接触表面についてのそれらほど大きくないが、実施例IIの生物学的効能は評判のよいUDDER GOLD PLUS 二酸化塩素処方物のそれを超えた。

【0159】

第3図は、UDDER GOLD PLUS および本発明の実施例IIおよび実施例IXについて剪断($r\text{pm}$)に対してプロットした測定粘度変化(センチポアズ)のグラフを示す。本発明の実施例は、剪断に関して古典的な非ニュートンまたは非線形粘度を示すべきである。低い剪断、すなわち、低 $r\text{pm}$ において、粘度は高い。剪断が増加するにつれて、粘度は低下する。細かく比較すると、UDDER GOLD PLUS 処方物の粘度はごくわずかな擬塑性挙動を示す。剪断または $r\text{pm}$ が増加するとき、粘度は実質的に一定である。この粘度の情報は前の表のデータと一致し、そして本発明の組成物の粘弾性挙動がUDDER GOLD PLUS よりもいっそう効率よく乳頭組織をコーティングしつつそれに付着するであろうことを証明する。物質は適用時に多少剪断されるので、物質は乳頭表面上に流れであろう。しかしながら、剪断を除去すると、乳頭浸液は高い粘度を獲得し、線形粘度を有するUDDER GOLD PLUS のような組成物よりもいっそう強く付着する傾向がある。低い剪断(低 $r\text{pm}$)における粘度の実質的な差は、物質が実質的により多い物質で乳頭をコーティングし、乾燥後、いっそう有効な環境的バリヤーを形成することを証明する。

【0160】

手順は次の通りである。約500mlの実験用乳頭浸液を600mlのビーカーに入れる。種々の $r\text{pm}$ における粘度の測定値を記録する。装置：ブルックフィールドRVT粘度計、スピンドル#1および2、種々の $r\text{pm}$ (下記のチャートを参照)。開始温度：73.6°F - 停止温度：73.8°F。

【0161】

【表61】

$r\text{pm}$	実施例II	実施例IX	UDDER GOLD PLUS	スピンドル#
5	940	802	244	1
10	595	501	240	1
20	374	315	234	1
50	247	210	230	2
100	156	141	224	2

10

20

30

40

50

【0162】

上の明細書、実施例およびデータは、本発明の組成物および方法の操作を理解する明瞭な基礎を提供する。本発明は種々の特定の実施例および方法において具体化することができるが、本発明は添付する請求の範囲により規定される。これらの請求の範囲において、比率は全体として請求の範囲に記載される抗乳房炎組成物の各100部当たりの重量部で表される。

【図面の簡単な説明】

第1A図、第1B図、第1C図、第1D図、第2A図および第2B図は試験データのグラフ表示であり、そして適用におけるデータの表に示す比較である。

【図1A】 第1A図は、食物の接触消毒プロトコールに従う実施例IIの4週間の殺生物能の分析である。 10

【図1B】 第1B図は、10%の乳の攻撃を使用する食物の接触消毒プロトコールに従う実施例IIの4週間の殺生物能の分析である。

【図1C】

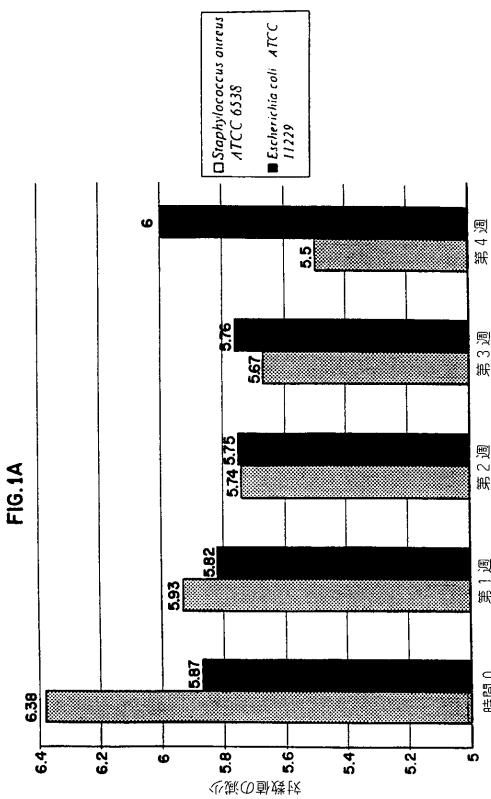
【図1D】 第1C図および第1D図は、それぞれ、第1A図および第1B図におけるデータに類似する条件下で得られたUDDER-GOLD PLUS 処方物の4週間の殺生物能の分析を詳細に示す。

【図2A】 第2A図は、ブタの皮膚試験のプロトコールに従うUDDER-GOLD PLUS 処方物の4週間の殺生物能の分析を示すグラフである。

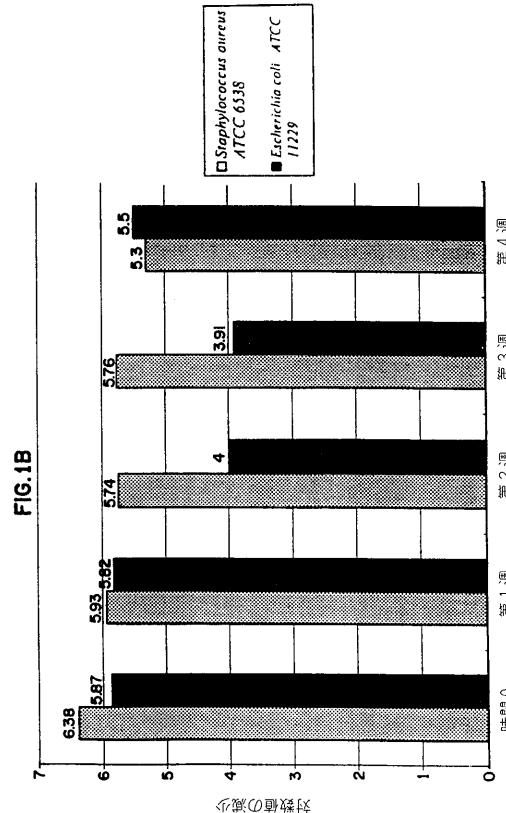
【図2B】 第2B図は、ブタの皮膚試験のプロトコールに従う実施例IIの4週間の殺生物能の分析である。 20

【図3】 第3図は、UDDER-GOLD PLUS 処方物と比較した適用の2つの典型的な乳頭浸液(実施例II及びIX)の剪断を変化させた場合の粘度変化を示すグラフである。

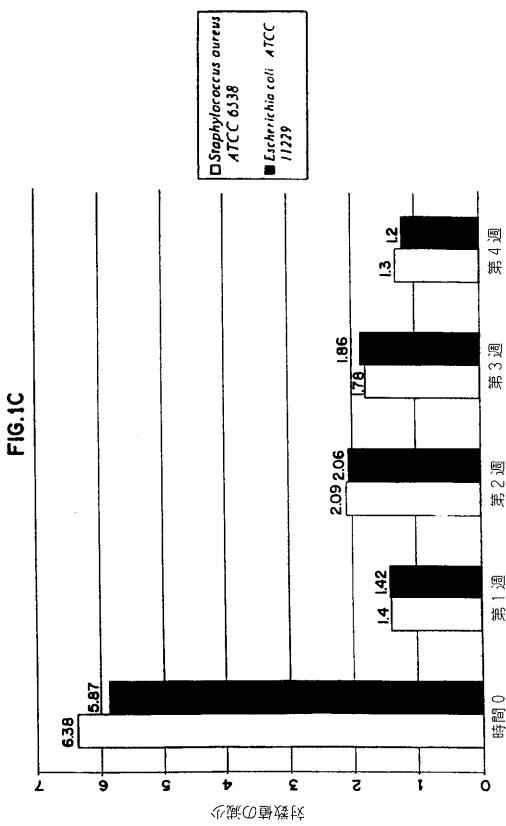
【図1A】



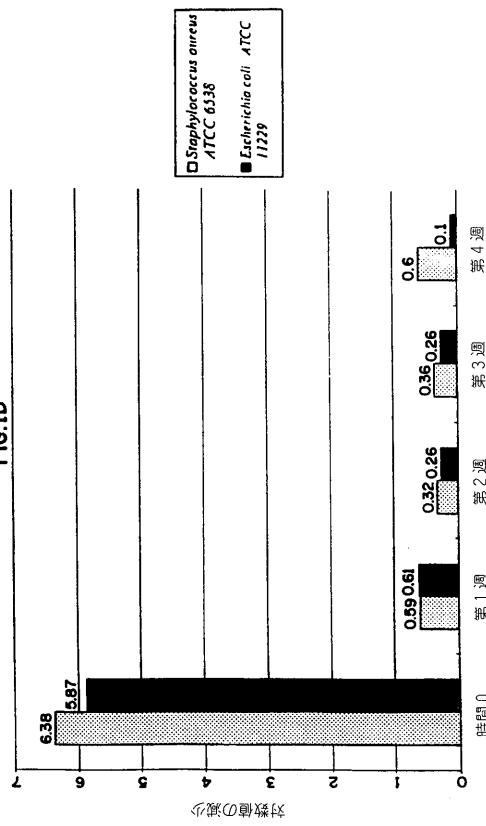
【図1B】



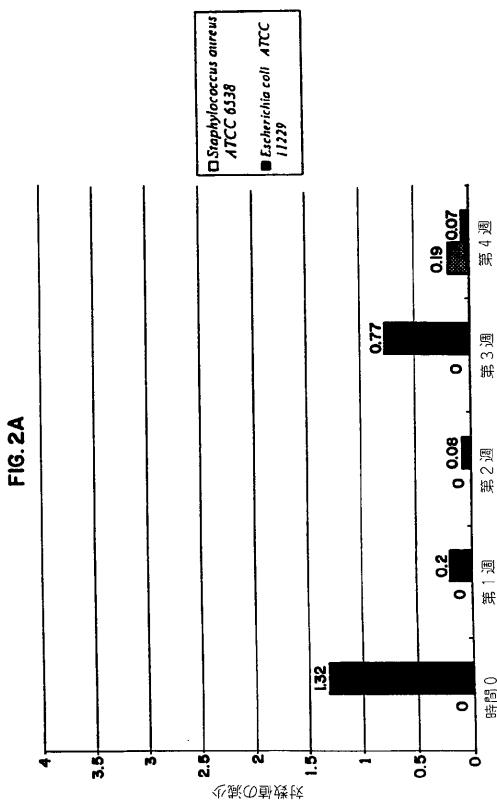
【図1C】



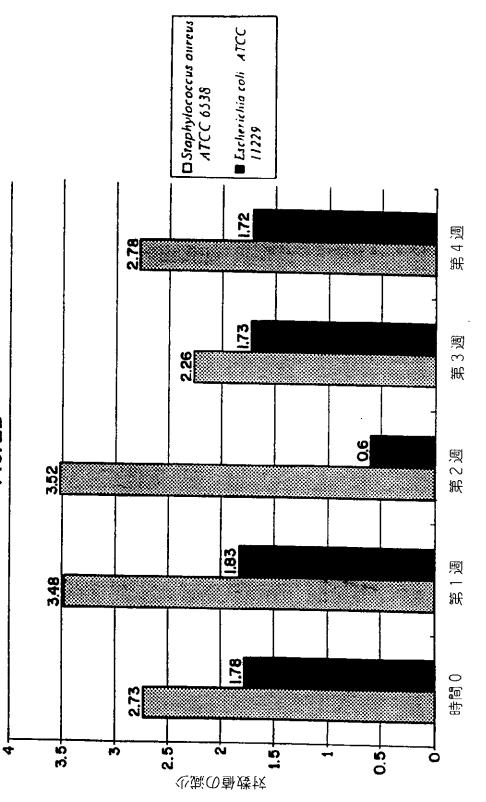
【図1D】



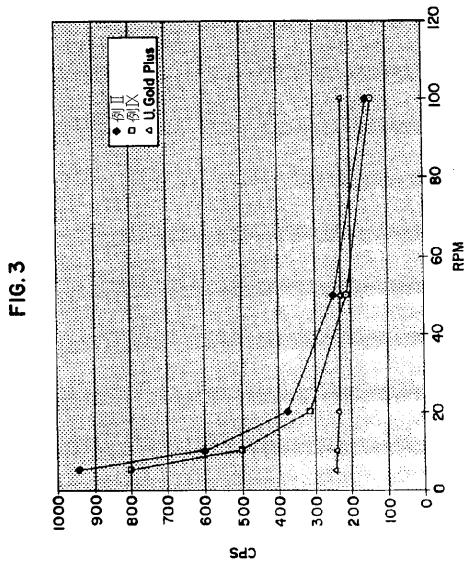
【図2A】



【図2B】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04 171

(74)代理人 100081330

弁理士 橋口 外治

(72)発明者 リヒター, フランシス エル.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55038, リノ レイクス, シャーマン レイク ロード 670
7

(72)発明者 パケット, キャシー エム.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55448, ケーン ラビッツ, ワンハンドレッドサティーンス
レーン ノース ウエスト 551

(72)発明者 ストープ, リチャード ケー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55044, レイクビル, グッドビュー トレイル 16208

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許第04084747(US, A)
米国特許第05597561(US, A)
米国特許第04376787(US, A)
米国特許第05017369(US, A)
特表平09-500098(JP, A)
米国特許第05641498(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 33/00

A61K 9/08

A61K 31/10

A61K 31/19

A61K 33/42

A61K 47/32

A61K 47/36

A61P 31/04