

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6416227号
(P6416227)

(45) 発行日 平成30年10月31日(2018.10.31)

(24) 登録日 平成30年10月12日(2018.10.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 33/20	(2006.01)
A 61 P 31/04	(2006.01)
A 61 P 31/10	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/02	(2006.01)
A 61 K	33/20
A 61 P	31/04
A 61 P	31/10
A 61 K	9/08
A 61 K	47/02

請求項の数 15 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-515094 (P2016-515094)
(86) (22) 出願日	平成26年5月22日 (2014.5.22)
(65) 公表番号	特表2016-521684 (P2016-521684A)
(43) 公表日	平成28年7月25日 (2016.7.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/039202
(87) 國際公開番号	W02014/190184
(87) 國際公開日	平成26年11月27日 (2014.11.27)
審査請求日	平成29年5月17日 (2017.5.17)
(31) 優先権主張番号	61/826,382
(32) 優先日	平成25年5月22日 (2013.5.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	505234465 ソノマ ファーマシューティカルズ、イン コーポレイテッド アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94 954、ペタルマ、ノース マクダウエル ブルヴァード 1129
(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】安定化次亜塩素酸溶液及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (a) 約10 mg/Lから約500 mg/Lの次亜塩素酸、
 (b) 約20 mg/Lから約250 mg/Lのマグネシウムである二価カチオン、
 (c) 約200 mg/Lから約1000 mg/L のPO₄³⁻、HPO₄²⁻ およびH₂PO₄⁻から選択されるリン酸アニオン、及び
 (d) 水
- を含み、約3から約7のpHを有する抗微生物剤。

【請求項 2】

約50 mg/Lから約250 mg/Lの次亜塩素酸を含む、請求項1に記載の抗微生物剤。

10

【請求項 3】

マグネシウムが硫酸マグネシウムにより提供される、請求項1又は2に記載の抗微生物剤。

。

【請求項 4】

リン酸アニオンがリン酸二水素ナトリウムにより提供される、請求項1~3のいずれか一項に記載の抗微生物剤。

【請求項 5】

約10 mg/Lから約400 mg/Lの塩化物イオンを更に含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の抗微生物剤。

【請求項 6】

20

- (a) 約10 mg/Lから約500 mg/Lの次亜塩素酸、
- (b) 約20 mg/Lから約250 mg/Lのマグネシウムを提供するのに十分な量の硫酸マグネシウム、
- (c) リン酸アニオンを約200 mg/Lから約1000 mg/L提供するのに十分な量のリン酸二水素ナトリウム、
- (d) 約20 mg/Lから約100 mg/Lの塩化物イオン、及び
- (e) 水

を含み、約4.5から約5.5のpHを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗微生物剤。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の抗微生物剤、及び医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。 10

【請求項 8】

請求項1～6のいずれか一項に記載の抗微生物剤又は請求項7に記載の組成物を含む、密封容器。

【請求項 9】

- (i) (a) 約20 mg/Lから約250 mg/Lのマグネシウムである二価カチオン、(b) 約200 mg/Lから約1000 mg/LのPO₄³⁻、HPO₄²⁻およびH₂PO₄⁻から選択されるリン酸アニオン、(c) pH調整剤及び(d) 水を含む混合物を提供する工程、並びに
 - (ii) 該混合物に塩素ガスを添加する工程
- を含む、抗微生物剤を製造するためのプロセスであって、該プロセスが、約10 mg/Lから約500 mg/Lの量の次亜塩素酸を含み、約3から約7のpHを有する抗微生物剤を製造する、プロセス。 20

【請求項 10】

抗微生物剤が、約50 mg/Lから約250 mg/Lの量の次亜塩素酸を含む、請求項9に記載のプロセス。

【請求項 11】

リン酸アニオンがリン酸二水素ナトリウムにより提供される、請求項9又は10に記載のプロセス。

【請求項 12】

抗微生物剤が、約20 mg/Lから約100 mg/Lの塩化物イオンを更に含む、請求項9～11のいずれか一項に記載のプロセス。 30

【請求項 13】

- (i) 次亜塩素酸及び水を含む混合物を提供する工程、並びに
 - (ii) 該混合物に、(a) 約20 mg/Lから約250 mg/Lのマグネシウムである二価カチオン、(b) 約200 mg/Lから約1000 mg/LのPO₄³⁻、HPO₄²⁻およびH₂PO₄⁻から選択されるリン酸アニオン及び(c) pH調整剤を添加する工程
- を含む、抗微生物剤を製造するためのプロセスであって、該プロセスが、約10 mg/Lから約500 mg/Lの量の次亜塩素酸を含み、約3から約7のpHを有する抗微生物剤を製造する、プロセス。

【請求項 14】

次亜塩素酸が電気化学的に生成される、請求項13に記載のプロセス。 40

【請求項 15】

請求項1～6のいずれか一項に記載の抗微生物剤又は請求項7に記載の医薬組成物の有効量を含有する、哺乳動物における腹部手術と関連する感染症を治療又は予防するための医薬。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

腹部手術を受けたヒト患者では、通常は腸に存在するグラム陽性菌及び/又はグラム陰

50

性菌が、腸壁を通過し循環へと達し得る。手術の間及び／又は手術の前には、絶食や虚血などの状態が存在し得、これによりバクテリアル・トランスロケーションが促進される。さらに、特に腹部手術の間には、外科手術自体が腸管バリアの破綻をもたらし得る。このトランスロケーションは、敗血症、菌血症及び内毒血症を含む短期及び中期の合併症をもたらす。外科手術の間に放出され得る、腸管内に生息する微生物による感染の結果として、腹膜の炎症である腹膜炎も生じ得る。

【0002】

敗血症 (sepsis) (又は敗血症性ショック又は敗血症 (septicemia)) は、比較的多量の微生物又はそのフラグメントが体内に侵入した場合に生じる障害である。それは、血液中における病原微生物又はその毒素の存在及び持続と関連する全身性疾患として特徴付けられる。血液中における内毒素 (例えば、リポ多糖 (LPS)、リポテイコ酸 (LTA) 及び／又はペプチドグリカン (PG) など) の存在は、内毒血症又は内毒素ショックとして知られる状態を引き起こす。血液中に侵入した微生物が生存可能である場合、この状態は菌血症とも称される。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

腸、特に結腸及び小腸下部は、LPS及びグラム陰性菌 (例えば、常在菌 (common inhabitant) である大腸菌 (Escherichia coli) など) のリザーバーであるが、LTA、PG及びグラム陽性菌のリザーバーでもある。消化管におけるグラム陰性菌及び／又はグラム陽性菌及び／又はLPS及び／又はLTA及び／又はPGの存在は、健康な個体に対してはいずれの問題も引き起こさない。しかし、手術の間又は手術後に腸透過性が増加又は腸健全性 (integrity) が低下すると、これは問題となり得る。敗血症、菌血症及び／又は内毒血症は、入院期間の長期化をもたらし、従って、コストの増加及び罹患率の上昇をもたらす。それはまた、多臓器不全又はさらには死亡をも引き起こし得る。従って、手術の間又は手術直後のバクテリアル・トランスロケーション及び結果として生じる感染症を治療するため及び特に予防するための方法を発見することが非常に重要である。

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

発明の簡単な要旨

30

本発明は、(a) 次亜塩素酸、(b) 二価カチオン、(c) リン酸アニオン (phosphate anion) 及び (d) 水を含む抗微生物 (antimicrobial) 溶液を提供する。本発明はまた、(i) (a) 二価カチオン、(b) リン酸アニオン、(c) pH調整剤及び (d) 水を含む混合物を提供する工程、並びに (ii) 該混合物に塩素ガスを添加する工程、を含む抗微生物溶液を製造するためのプロセスを提供する。さらに、本発明は、哺乳動物における腹部手術と関連する感染症を治療又は予防する方法であって、(a) 次亜塩素酸、(b) 二価カチオン、(c) リン酸アニオン及び (d) 水を含む抗微生物溶液の有効量を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

【0005】

発明の詳細な説明

40

本発明は、(a) 次亜塩素酸、(b) 二価カチオン、(c) リン酸アニオン及び (d) 水を含むか、本質的にそれらからなるか、又はそれらからなる、抗微生物溶液を提供する。

【0006】

当該溶液は次亜塩素酸を含有する。次亜塩素酸は、任意の適切なプロセスを用いて調製され得る。一実施態様において、次亜塩素酸は、塩素を水に添加することにより調製され得る。他の実施態様において、次亜塩素酸は、塩化ナトリウム水溶液からの電気化学的生成を介して調製され得る。これらの実施態様において、次亜塩素酸は、単一チャンバー電解セルを用いてバッチモードで調製され得るか、或いは次亜塩素酸は、2又は3チャンバー電解セルを用いて連続モードで調製され得る。適切な3チャンバー電解セルの例は、米国特許出願公開公報第2005/0139808 A1号及び同第2005/0142157 A1号に開示されており、こ

50

の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0007】

当該溶液は、任意の適切な量の次亜塩素酸を含有し得る。溶液は、約10 mg/L以上、約20 mg/L以上、約30 mg/L以上、約40 mg/L以上、約50 mg/L以上、約60 mg/L以上、約70 mg/L以上、約80 mg/L以上、約90 mg/L以上、又は約100 mg/L以上の次亜塩素酸を含有し得る。代替的又は追加的に、溶液は、約500 mg/L以下、約450 mg/L以下、約400 mg/L以下、約350 mg/L以下、約300 mg/L以下、約250 mg/L以下、約200 mg/L以下、又は約150 mg/L以下の次亜塩素酸を含有し得る。従って、溶液は、上記エンドポイントのいずれか2つにより境界される量の次亜塩素酸を含有し得る。例えば、溶液は、約10 mg/Lから約500 mg/L、約10 mg/Lから約400 mg/L、約10 mg/Lから約300 mg/L、約10 mg/Lから約200 mg/L、約20 mg/Lから約200 mg/L、約30 mg/Lから約200 mg/L、約40 mg/Lから約200 mg/L、約50 mg/Lから約200 mg/L、約50 mg/Lから約150 mg/L、又は約100 mg/Lから約150 mg/Lの次亜塩素酸を含有し得る。

【0008】

当該溶液は二価カチオンを含有する。特定の実施態様において、二価カチオンは、マグネシウム、カルシウム又はそれらの組み合わせである。特定の実施態様において、二価カチオンはマグネシウムである。特定の実施態様において、二価カチオンはカルシウムである。特定の好ましい実施態様において、二価カチオンはマグネシウムである。

【0009】

二価カチオンは、任意の適切な化合物の成分として提供され得る。特定の実施態様において、二価カチオンは塩の成分である。塩は、任意の適切な塩であり得る。例えば、塩は、そのカチオン成分としての二価カチオン、及びアニオン成分（サルフェート、ニトラート、ヒドロキシド、カーボネート、ヒドロゲンカーボネート、ハライド（例えば、クロリド、プロミド、ヨージド又はフルオリド）、スルホネート、アルキルスルホネートなどから選択される）を含んでよい。特定の好ましい実施態様において、塩は、アニオン成分としてサルフェートを含む。特定のより好ましい実施態様において、塩は、硫酸マグネシウム若しくは硫酸カルシウム、又はそれらの組み合わせである。

【0010】

当該溶液は、任意の適切な量の二価カチオンを含有し得る。溶液は、約20 mg/L以上、約30 mg/L以上、約40 mg/L以上、約50 mg/L以上、約60 mg/L以上、約70 mg/L以上、約80 mg/L以上、約90 mg/L以上、又は約100 mg/L以上の二価カチオンを含有し得る。代替的又は追加的に、溶液は、約250 mg/L以下、約225 mg/L以下、約200 mg/L以下、約175 mg/L以下、約150 mg/L以下、又は約250 mg/L以下、約200 mg/L以下、又は約150 mg/L以下の二価カチオンを含有し得る。

【0011】

従って、溶液は、上記エンドポイントのいずれか2つにより境界される量の二価カチオンを含有し得る。例えば、溶液は、約20 mg/Lから約250 mg/L、約20 mg/Lから約225 mg/L、約20 mg/Lから約200 mg/L、約20 mg/Lから約175 mg/L、約20 mg/Lから約150 mg/L、約30 mg/Lから約200 mg/L、約40 mg/Lから約200 mg/L、約50 mg/Lから約200 mg/L、約50 mg/Lから約150 mg/L、約75 mg/Lから約125 mg/L、又は約100 mg/Lから約150 mg/Lの二価カチオンを含有し得る。

【0012】

当該溶液はリン酸アニオンを含有する。リン酸アニオンは、任意の適切なリン酸アニオン供給源を用いて提供され得る。当分野で周知なように、リン酸アニオンは亜リン酸から生じ、リン酸アニオン(PO_4^{3-})、リン酸水素アニオン(HPO_4^{2-})又はリン酸二水素アニオン(H_2PO_4^-)となり得る。リン酸アニオンは、任意の適切な化合物の成分として提供され得る。特定の実施態様において、リン酸アニオンは塩の成分である。塩は任意の適切な塩であり得る。例えば、塩は、そのアニオン成分としてのリン酸アニオン、及びカチオン成分（アルカリ金属（例えば、Li、Na、K）、アンモニウムなどから選択される）を含んでよい。特定の好ましい実施態様において、塩は、カチオン成分としてナトリウムを含む

。特定のより好ましい実施態様において、塩は、リン酸二水素ナトリウムである。塩は無水 (anhydrous) であり得、或いは水和物 (例えば、リン酸二水素ナトリウム一水和物) であり得る。

【0013】

当該溶液は、任意の適切な量のリン酸アニオンを含有し得る。これに関して、リン酸アニオンの量は、 PO_4^{3-} と式化されるリン酸アニオンに基づいて計算される。従って、例えば、抗微生物溶液に使用されるリン酸アニオン供給源の量は、本明細書に列挙するような、 PO_4^{3-} と式化されるリン酸アニオンの量を提供するために計算される。溶液は、約200 mg/L以上、約220 mg/L以上、約240 mg/L以上、約260 mg/L以上、約280 mg/L以上、約300 mg/L以上、約320 mg/L以上、約340 mg/L以上、約360 mg/L以上、約380 mg/L以上、又は約400 mg/L以上のリン酸アニオンを含有し得る。代替的又は追加的に、溶液は、約1000 mg/L以下、約900 mg/L以下、約800 mg/L以下、約700 mg/L以下、約600 mg/L以下、約580 mg/L以下、約560 mg/L以下、約540 mg/L以下、約520 mg/L以下、又は約500 mg/L以下、約480 mg/L以下、約460 mg/L以下、約440 mg/L以下、約420 mg/L以下、又は約400 mg/L以下のリン酸アニオンを含有し得る。10

【0014】

従って、溶液は、上記エンドポイントのいずれか2つにより境界される量のリン酸アニオンを含有し得る。例えば、溶液は、約200 mg/Lから約1000 mg/L、約200 mg/Lから約900 mg/L、約200 mg/Lから約800 mg/L、約200 mg/Lから約700 mg/L、約200 mg/Lから約600 mg/L、約200 mg/Lから約580 mg/L、約200 mg/Lから約560 mg/L、約200 mg/Lから約540 mg/L、約200 mg/Lから約520 mg/L、約200 mg/Lから約500 mg/L、又は約300 mg/Lから約500 mg/Lのリン酸アニオンを含有し得る。20

【0015】

当該溶液は、任意選択で、塩化物イオンを更に含む。塩化物イオンは、任意の適切な塩化物イオン供給源により提供され得る。例えば、塩化物イオンは、付加塩 (added salt) の形態で提供され得る。特定の実施態様において、次亜塩素酸は、塩素ガスを水に添加することにより *in situ* 生成される。塩素ガスは水と反応して、次亜塩素酸と一当量の塩化物イオン (塩酸の形態) を生じる： $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOCl} + \text{HCl}$ 。

【0016】

当該溶液は、任意の適切な量の塩化物イオンを含有し得る。溶液は、約10 mg/L以上、約20 mg/L以上、約30 mg/L以上、約40 mg/L以上、約50 mg/L以上、約60 mg/L以上、約70 mg/L以上、約80 mg/L以上、約90 mg/L以上、又は約100 mg/L以上の塩化物イオンを含有し得る。代替的又は追加的に、溶液は、約300 mg/L以下、約280 mg/L以下、約260 mg/L以下、約240 mg/L以下、約220 mg/L以下、又は約200 mg/L以下の塩化物イオンを含有し得る。従って、溶液は、上記エンドポイントのいずれか2つにより境界される量の塩化物イオンを含有し得る。例えば、溶液は、約10 mg/Lから約300 mg/L、約20 mg/Lから約280 mg/L、約30 mg/Lから約260 mg/L、約40 mg/Lから約240 mg/L、約50 mg/Lから約220 mg/L、又は約60 mg/Lから約200 mg/Lの塩化物イオンを含有し得る。30

【0017】

当該溶液は、約3以上、約3.5以上、又は約4.5以上のpHを有する。代替的又は追加的に、溶液は、約7以下、約6.5以下、約6以下、又は約5.5以下のpHを有する。従って、溶液は、上記エンドポイントのいずれか2つにより境界されるpHを有し得る。例えば、溶液は、約3から約7、約3から約6.5、約3から約6、約3から約5.5、約3.5から約7、約3.5から約6.5、約3.5から約6、約3.5から約5.5、約4から約7、約4から約6.5、約4から約6、約4から約5.5、約4.5から約7、約4.5から約6.5、約4.5から約6、又は約4.5から約5.5のpHを有し得る。40

【0018】

当該溶液は、任意選択で、pHを調整及び/又は緩衝できる化合物を含む。pHを調整及び/又は緩衝できる化合物は、アルカリ金属塩、カルボン酸、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、ボレート、及びそれらの混合物からなる群から50

選択され得る。特定の好ましい実施態様において、pHを調整及び／又は緩衝できる化合物は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムである。

【0019】

特定の好ましい実施態様において、当該溶液は、(a) 約10 mg/Lから約500 mg/Lの次亜塩素酸、(b) 約20 mg/Lから約250 mg/Lのマグネシウムを提供するのに十分な量の硫酸マグネシウム、(c) PO_4^{2-} と式化されるリン酸アニオンを約200 mg/Lから約1000 mg/L提供するのに十分な量で存在するリン酸二水素ナトリウム、(d) 約20 mg/Lから約100 mg/Lの塩化物イオン、及び(e) 水を含み、ここで、該溶液は約3から約7のpHを有する。

【0020】

リン酸アニオンは、抗微生物溶液のpHの好ましいpH範囲への緩衝を提供できると考えられる。しかし、このpH範囲で緩衝作用を呈するためにはかなりの量のリン酸アニオンが必要とされる。リン酸アニオンは、次亜塩素酸の分解速度 (degradation rate) を高めることが知られている。予想外にも、二価カチオンとリン酸アニオンを組み合わせることにより、緩衝作用を提供するのに必要とされるリン酸アニオンの量を低下させることが可能となり、更には次亜塩素酸分化速度の顕著な低下が示されることを発見した。

10

【0021】

本発明の抗微生物溶液は、通常、少なくとも20時間、典型的には少なくとも2日間安定である。より典型的には、溶液は、少なくとも1週間（例えば、1週間、2週間、3週間、4週間など）、好ましくは少なくとも2ヶ月間安定である。より好ましくは、溶液は、その調製後、少なくとも6ヶ月間安定である。なおより好ましくは、溶液は、少なくとも1年間、最も好ましくは少なくとも3年間安定である。

20

【0022】

本明細書で使用する場合、用語安定とは、通常、標準の保存条件（すなわち、室温）下で、その調製後の特定の期間、例えば、外科的応用、汚染除去、殺菌、滅菌、抗微生物洗浄 (anti-microbial cleansing) 及び傷の洗浄などにおいて、その目的の用途に適した状態を保つ抗微生物水溶液の能力をいう。これに関して、本発明の抗微生物溶液はまた、加速条件（典型的には約30℃から約60℃、少なくとも90日間、好ましくは180日間）下で保存された場合も安定である。

【0023】

溶液中に存在するイオン種及び他の化学種 (species) の濃度は、通常、抗微生物溶液の保存可能期間の間維持される。典型的には、次亜塩素酸の濃度は、抗微生物溶液の調製後、少なくとも2ヶ月間、その初期濃度の約70%以上に維持される。好ましくは、この濃度は、溶液の調製後少なくとも2ヶ月間、その初期濃度の約80%以上に維持される。より好ましくは、この濃度は、溶液の調製後少なくとも2ヶ月間、その初期濃度の約90%以上、最も好ましくは約95%以上である。

30

【0024】

本発明の抗微生物溶液の安定性は、該溶液への曝露後の、サンプル中に存在する生きた微生物量の減少に基づき決定され得る。生物濃度低下の測定は、本明細書に記載されるように、細菌、真菌、酵母又はウイルスを含む任意の適切な生物を用いて実施され得る。低pH抗微生物溶液は、生きた微生物の濃度を $4 \log (10^4)$ 低下させることができる低レベル殺菌剤、及び生きた微生物の濃度を $6 \log (10^6)$ 低下させることができる高レベル殺菌剤の両方として有用である。

40

【0025】

本発明の一実施態様において、抗微生物溶液は、溶液の調製後少なくとも2ヶ月で測定した場合、1分間の曝露後、全生物濃度の少なくとも $4 \log (10^4)$ の低下をもたらすことができる。好ましくは、溶液は、溶液の調製後少なくとも6ヶ月で測定した場合、生物濃度をそのように低下させることができる。より好ましくは、溶液は、調製後少なくとも1年で測定した場合、最も好ましくは調製後少なくとも3年で測定した場合、生物濃度をそのように低下させることができる。

【0026】

50

本発明の別の実施態様において、抗微生物溶液は、溶液の調製後少なくとも2ヶ月で測定した場合、1分以内の曝露で、全生物濃度の少なくとも $6 \log (10^6)$ の低下をもたらすことができる。好ましくは、溶液は、調製後少なくとも6ヶ月、より好ましくは調製後少なくとも1年で測定した場合、この低下を達成することができる。好ましくは、溶液は、調製後少なくとも2ヶ月で測定した場合、1分以内の曝露で、生きた微生物の濃度を少なくとも $7 \log (10^7)$ 低下させることができる。

【0027】

本発明はまた、抗微生物溶液及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。抗微生物溶液は、単独で、又は1つ以上の医薬上許容される担体、例えば、ビヒクリル、アジュバント、賦形剤、希釈剤、それらの組み合わせなど（好ましくは、抗微生物溶液中に存在する1つ以上の化学種と適合するもの）と組み合わせて投与され得る。当業者ならば、本発明に従って使用される抗微生物溶液を投与するために適切な製剤及び方法を容易に決定できる。例えば、抗微生物溶液を含有するゲルベースの製剤の使用は、微生物に対するバリアを提供しながら腹腔の水分補給（hydration）を維持するために使用され得る。適切なゲル製剤は、例えば、米国特許出願公開公報第US 2005/0142157 A1号（参照により本明細書に組み込まれる）などに記載される。用量における任意の必要な調節は、1つ以上の臨床的に関連する因子（例えば、副作用、患者の全体的状態の変化など）を考慮して、治療されている状態の性質及び／又は重症度に対処するために当業者によって容易になされ得る。

【0028】

例えば、抗微生物溶液は、HOCl水溶液を約25%（wt./wt.又はvol./vol.）の適切な担体、約50%（wt./wt.又はvol./vol.）の適切な担体、約75%（wt./wt.又はvol./vol.）の適切な担体、約90%（wt./wt.又はvol./vol.）の適切な担体、約95%（wt./wt.又はvol./vol.）の適切な担体、又はさらには約99%（wt./wt.又はvol./vol.）若しくはそれ以上の適切な担体と組み合わせる又は希釈することにより製剤化され得る。適切な担体には、例えば、水（例えば、蒸留水、滅菌水、例えば、注射用滅菌水、滅菌生理食塩水（sterile saline）など）が含まれ得る。適切な担体にはまた、米国特許出願第10/916,278号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される1つ以上の担体が含まれ得る。例示的な製剤には、例えば、抗微生物溶液が滅菌水又は滅菌生理食塩水で希釈された溶液であって、抗微生物溶液が、治療的適応及び／又は任意の他の治療的に関連する因子に応じて、約25%（vol./vol.）、約50%（vol./vol.）、約75%（vol./vol.）、約90%（vol./vol.）、約95%（vol./vol.）、又は99%（vol./vol.）若しくはそれ以上に希釈される溶液などが含まれ得る。

【0029】

抗微生物溶液、及びそれを含む医薬組成物は、包装の前又は後に滅菌され得る。例えば、滅菌は、昇温で一定期間（例えば、121で40分間）オートクレーブすることにより実施され得る。

【0030】

本発明はまた、(i) (a)二価カチオン、(b)リン酸アニオン (c) pH調整剤及び(d)水を含む混合物を提供する工程、並びに(ii)該混合物に塩素ガスを添加する工程、を含む抗微生物溶液を製造するためのプロセスを提供する。構成要素は、任意の順序で提供され得る。例えば、二価カチオン、リン酸アニオン、pH調整剤及び水は、任意の順序で組み合わされ得る。塩素ガスは、任意の他の構成要素の添加前、添加の間又は添加後に混合物に添加され得る。任意選択の塩化物イオンは、当該プロセスの任意の段階で添加され得る。本明細書で述べるように、塩素ガスは水と反応して、次亜塩素酸及び塩酸を生じる。塩酸はpH調整剤と反応して、水及び塩化物イオンを生じる。一実施態様において、追加の構成要素の添加前、追加の構成要素の1つ以上の添加後、又は追加の構成要素すべての添加後のいずれかにおいて、塩素ガスを溶液中にバーリングさせる。

【0031】

当該プロセスは、バッチモード又は連続モードで実施され得る。例えば、プロセスは、

10

20

30

40

50

塩素ガスをフローストリーム中にバブリングさせながら、溶液の構成要素を溶液の形態で添加できる、フロー装置で実施され得る。或いは、塩素ガスは水に添加され得、得られた溶液を任意の適切な時点でフロー装置へと導入し得る。

【0032】

別の実施態様において、本発明は、(i) 次亜塩素酸及び水を含む混合物を提供する工程、並びに(ii) 該混合物に、(a) 二価カチオン、(b) リン酸アニオン及び(c) pH調整剤を添加する工程、を含む抗微生物溶液を製造するためのプロセスを提供する。

【0033】

次亜塩素酸は、本発明の抗微生物溶液に関連して本明細書で述べるように、任意の適切なプロセスを用いて調製され得る。一実施態様において、次亜塩素酸は、塩素を水に添加することにより調製され得る。他の実施態様において、次亜塩素酸は、単一チャンバーセルを用いるか、又は2及び3チャンバーセルを用いて、塩化ナトリウム水溶液からの電気化学的生成を介して調製され得る。いくつかの実施態様において、複数のセルを含む配置(arrangements)を、次亜塩素酸を提供するために利用できる。

【0034】

他の構成要素、すなわち、二価カチオン、リン酸アニオン及びpH調整剤、並びに前記構成要素を含む化合物は、前記構成要素を含む固体の形態又は溶液の形態で提供され得る。構成要素は、該構成要素を溶液に組み込むことができる任意の適切な方法を用いて混合され得る。例えば、構成要素を含む混合物は、該構成要素を溶液に組み込むのに十分な時間、容器(vessel)中で攪拌され得る。

【0035】

本発明の抗微生物溶液は、その調製後、例えば、医療施設(病院、ナーシングホーム、医院、外来手術センター、歯科医院などを含む)などのエンドユーザーへの配布及び販売のために密封容器(container)に移され得る。容器に保持される抗微生物溶液の無菌性及び安定性を維持する任意の適切な密封容器が使用され得る。容器は、溶液と適合性のある任意の材料から構成され得、溶液中に存在するイオンが、いずれかの感知され得る程度まで容器と反応しないように、通常は非反応性であるべきである。

【0036】

好ましくは、容器は、プラスチック又はガラスから構成される。プラスチックは、容器が棚の上で保存できるように、硬質であり得る。或いは、プラスチックは、フレキシブルバッグなど、柔軟性であってよい。

【0037】

適切なプラスチックには、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリオレフィン、シクロオレフィン、ポリカーボネート、ABS樹脂、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、及びそれらの混合物が含まれる。好ましくは、容器は、高密度ポリエチレン(HDPE)、低密度ポリエチレン(LDPE)、及び直鎖状低密度ポリエチレン(LLDPE)からなる群から選択されるポリエチレンを含む。最も好ましくは、容器は高密度ポリエチレン又はポリエチレンテレフタレートである。

【0038】

容器は、低pH抗微生物溶液の分配を可能とする開口部を有する。容器の開口部は、任意の適切な様式で密封され得る。例えば、容器は、ねじって外すキャップ又はストッパーで密封され得る。任意選択で、開口部は、ホイル層で更に密封され得る。

【0039】

密封容器のヘッドスペース・ガスは、空気、又は低pH抗微生物溶液と反応しない他の適切なガスであり得る。適切なヘッドスペース・ガスには、窒素、酸素、及びそれらの混合物が含まれる。

【0040】

抗微生物溶液は、抗微生物溶液をそれ自体で又はそれを含む組成物の形態で含み、且つそれを使用するための説明書を更に含む、キットの形態で提供され得る。

【0041】

10

20

30

40

50

本発明はまた、哺乳動物における腹部手術と関連する感染症を治療又は予防する方法であって、本明細書に記載するような抗微生物溶液又は医薬組成物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。特定の実施態様において、手術は、鼠径ヘルニア手術、試験開腹術、虫垂切除術又はラパロスコピー (laparoscopy) である。

【0042】

用語腹部手術は、開腹を伴う外科的処置を広範にカバーする。最も一般的な腹部手術には、鼠径ヘルニア手術、試験開腹術、虫垂切除術及びラパロスコピーが含まれる。鼠径ヘルニア手術とは、鼠径ヘルニアの修復をいう。試験開腹術とは、例えば、出血源又は外傷位置を見つけるためなど、その内容の直接的検査のために腹腔を開口することをいう。処置に統いて、主要な問題の原因が修復又は除去されてよく、或いはされなくてもよい。虫垂切除術とは、腹腔の外科的開口及び虫垂の除去をいう。ラパロスコピーとは、小切開を介してチューブ及び他の器具を腹腔に挿入する、腹部手術への低侵襲的アプローチをいう。最も一般的なラパロスコピー処置は、胆嚢摘出術（胆嚢切除）であるが、ラパロスコピ－技術を用いた多くの他の処置、例えば、様々な婦人科処置なども実施される。

10

【0043】

有利には、腹部手術の間に本発明の抗微生物溶液を使用することにより、腹部手術と関連する感染症が予防又は治療される。

【0044】

特定の実施態様に従って、治療上有効量の抗微生物溶液が、感染症を治療又は予防するために、任意の適切なデリバリー方法を用いて抗微生物溶液を腹腔にデリバリーすることにより投与され得る。治療上有効量の抗微生物は、手術中に、腹腔鏡下に、又は経腹腔的に、患者の腹腔にデリバリーされ得る。抗微生物溶液は、例えば、感染症を発症しやすい腹膜組織（例えば、手術、腹腔鏡診断処置、負傷、感染、疾患、アレルギー反応、1以上の化学性刺激物質との接触、或いは障害のある、損傷した及び／又は感染した組織と近接することなどの結果として）などにデリバリーされ得る。

20

【0045】

抗微生物溶液での腹部洗浄 (lavage)（例えば、繰り返しによる腹腔のフラッシング）が、本発明の方法を実施するために使用され得る。抗微生物溶液は、任意の適切な時間の間（例えば、治療反応を提供するのに有効な期間であり、秒、分、時又は日であり得る）、腹腔内に保持され得る。一実施態様において、本発明は、感染症を治療又は予防する方法であって、腹部スペースへのアクセスを、例えば外科的に又は経腹腔的に、得ること；患者の腹腔に治療上有効量の抗微生物溶液（例えば、約1～10リットル）をデリバリーし、治療反応を生じさせるのに十分な期間（例えば、秒、分又は時）、腹腔内に該水を保持したままにすること；任意選択で、腹腔から抗微生物溶液を除去すること；任意選択で、腹腔から抗微生物溶液を除去すること；任意選択で、生理食塩水 (saline) 又は他の生理学的溶液を、抗微生物溶液のデリバリーの前又は後に、デリバリーすること；及び任意選択で、必要に応じて何度も腹部洗浄を繰り返すこと、を含む方法を提供する。

30

【0046】

治療上有効量の抗微生物溶液は、例えば、重力により（例えば、容器又はデバイスから抗微生物溶液を注ぐ又は分配する (dispensing) ことにより）、或いは圧力下で抗微生物溶液をデリバリーすることにより（例えば、スプレーすることにより）、腹腔にデリバリーされ得る。1回以上の腹腔のフラッシングが実施され得、すなわち、腹腔が「洗浄」され得る。抗微生物溶液は、腹腔内に任意の適切な時間の間（例えば、治療反応を提供するのに有効な期間（例えば、秒、分、時又は日））、保持され得、任意選択で、任意の適切な方法を使用して除去され得る。除去の適切な方法には、例えば、抗微生物溶液を1以上の周辺組織に自然に吸収させること、1以上の吸水材料（例えば、ガーゼ、スポンジ、タオル又はメッシュ）で吸い取ること、吸引による除去など、及びそれらの組み合わせが含まれ得る。

40

【0047】

本発明の方法は、任意の適切な微生物により引き起こされる感染症を治療又は予防し得

50

る。特定の実施態様において、本発明の方法は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*)、大腸菌 (*E. coli*)、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus*)、プロテウス・ミラビリス (*P. mirabilis*)、セラチア・マルセセンス (*S. marcescens*) 及びカンジダ・アルビカンス (*C. albicans*) から選択される生物により引き起こされる感染症を治療又は予防する。

【 0 0 4 8 】

外科医は、当分野で一般に知られる方法を用いて治療の有効性を評価することができる。例えば、外科医又は他の医師は、感染性微生物 (infectious microorganisms) の不在の存在について、腹腔から得られた体液又は組織の検査を実施できる。他の実施態様において、外科医又は医師は、体温の上昇、白血球数の増加など、感染症の二次的兆候について哺乳動物を評価することができる。

10

【 0 0 4 9 】

本発明との関連で、患者 (例えば、哺乳動物、特にヒト) に投与される治療上有効量は、合理的な時間枠にわたって患者における治療反応又は予防反応に影響を及ぼすのに十分なものであるべきである。用量は、当分野で周知の方法を使用して容易に決定され得る。当業者ならば、任意の特定の患者についての具体的な投与量レベルが、様々な潜在的に治療上関連する因子に依存することを認識するだろう。例えば、用量は、用いられる特定の抗微生物溶液の強さ、状態の重症度、患者の体重、患者の年齢、患者の体調及び精神状態、全体的健康、性別、食事などに基づき決定され得る。用量サイズも、特定の抗微生物溶液の投与に付随し得る任意の有害な副作用の存在、性質及び程度に基づき決定され得る。可能な限り、有害な副作用を最小限に抑えることが望ましい。

20

【 0 0 5 0 】

具体的な投与量 (dosage) について考慮され得る因子には、例えば、バイオアベイラビリティ、代謝プロファイル、投与時間、投与経路、排泄率、特定の患者における特定のHOCl水溶液と関連する薬力学などが含まれ得る。他の因子には、例えば、治療されるべき特定の状態に関するHOCl水溶液の効能又は有効性、治療過程の前、間又は後に示される症状の重症度などが含まれ得る。ある場合には、治療上有効量を構成するものは、部分的には、特定の状態を治療又は予防するための特定のHOCl水溶液の有効性を合理的に臨床的に予測する、1つ以上のアッセイ (例えば、バイオアッセイ) の使用によっても決定され得る。

30

【 0 0 5 1 】

以下の実施例は本発明を更に説明するが、当然のことながら、多少なりともその範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 0 5 2 】

実施例1

本実施例は、本発明の一実施態様に従って、抗微生物溶液を調製するためのプロセスを実証する。

【 0 0 5 3 】

40

プロセス水を反応容器 (vessel) に添加した。次に、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (sodium phosphate monobasic monohydrate)、硫酸マグネシウム七水和物及び5 N 水酸化ナトリウムを添加した。混合を可能にするために一定期間攪拌後、塩素ガスを反応混合物中にバブリングさせた。反応混合物中に存在する塩素の量について反応混合物をモニタリングした。必要に応じて追加の塩素を添加して、標的次亜塩素酸含量を達成した。次いで、5 N 水酸化ナトリウムの添加により反応混合物のpHを調整して、pHを3.4～5.5とした。

【 0 0 5 4 】

結果として生じた抗微生物溶液の組成を表1に記載する。

【 0 0 5 5 】

50

【表1】

構成要素	mg/L	%
水	n/a	99.920
ナトリウム	142	0.014
マグネシウム	98	0.010
クロリド	72	0.007
ホスフェート	384	0.038
次亜塩素酸	106	0.011

10

【0056】

実施例2

本実施例は、本発明の一実施態様に従って、本発明の抗微生物溶液の安定性を実証する。

【0057】

pH=5.5で約106 mg/Lの次亜塩素酸を含み、表2に示すように、異なる量のリン酸二水素ナトリウム及び硫酸マグネシウムを有する溶液A～Fを調製した。該溶液をガラス容器中、80℃で130時間経過させた。pH低下 (drop) を測定し、結果を表2に記載する。

20

【0058】

【表2】

溶液	NaHPO ₄ (グラム)	MgSO ₄ ·7 H ₂ O (グラム)	pH低下 (pH単位)
A	0.122	1.33	0.33
B	0.245	1.33	0.12
C	0.367	1.33	0.08
D	0.245	0.443	0.19
E	0.245	0.887	0.16
F	0.245	1.333	0.12

30

【0059】

表2に記載の結果から明らかなように、一定レベルの硫酸マグネシウムにおいて、溶液Aから溶液Cまでリン酸二水素ナトリウムの量を増加させると、溶液のpH低下は0.33から0.08まで減少した。一定レベルのリン酸二水素ナトリウムにおいて、溶液Dから溶液Fまで硫酸マグネシウムの量を増加させると、溶液のpH低下は0.19から0.12まで減少した。溶液すべてで観察されたpHのわずかな低下は、本発明の抗微生物溶液の安定性を示す。

【0060】

実施例3

40

本実施例は、本発明の抗微生物溶液の抗微生物活性を実証する。

【0061】

本発明の一実施態様に従って調製した抗微生物溶液を、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA))、大腸菌 (*E. coli*)、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus*)、プロテウス・ミラビリス (*P. mirabilis*)、セラチア・マルセセセンス (*S. marcescens*) 及びカンジダ・アルビカンス (*C. albicans*) に対して試験した。30秒間、1分間、2分間、5分間及び10分間の接触時間におけるlog低下を測定し、結果を表3に記載する。

【0062】

【表3】

細菌	接触時間 (log 低下)					% 細菌の 減少	インキュベーシ ョン時間 (時)
	30秒間	1分間	2分間	5分間	10分間		
MRSA	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	99.9999997	24.5
大腸菌 (E. coli)	8.4	8.4	8.4	8.4	8.4	99.9999996	24
緑膿菌 (P. aeruginosa)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	99.9999993	25
VRE	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	99.9999993	24
プロテウス・ ミラビリス (P. mirabilis)	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	99.9999995	57
セラチア・ マルセッセンス (S. marcescens)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	99.9999999	24.5
カンジダ・ アルビカンス (C. albicans)	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1	99.9999929	22.5

【0063】

刊行物、特許出願及び特許を含む、本明細書に引用した全ての参考文献は、それぞれの参考文献が参照によって組み込まれることが個々に且つ具体的に示され、その全体が本明細書に記載されているのと同程度まで、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0064】

本発明を記載することに関して（特に以下の特許請求の範囲に関して）、用語「a」及び「an」及び「the」並びに同様の指示対象の使用は、本明細書中に別途示されない限り、又は文脈により明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を含むと解釈されるべきである。用語「含む (comprising)」、「有する (having)」、「含む (including)」及び「含む (containing)」は、別途言及されない限り、オープンエンドな用語（すなわち、「含むが、それに限定されない」を意味する）と解釈されるべきである。本明細書中の値の範囲の列挙は、本明細書中に別途示されない限り、その範囲内に入るそれぞれ別々の値に個々に言及する省略方法として機能することを意図するに過ぎず、それぞれ別々の値は、それが本明細書中に個々に列挙されたかのように、本明細書中に組み込まれる。本明細書中に記載される全ての方法は、本明細書中に別途示されない限り、又はさもなくば文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書中に提供されるあらゆる、そして全ての例示、又は例示的語句（例えば、「など (such as)」）の使用は、本発明をより明確にすることを意図するに過ぎず、別途主張されない限り、本発明の範囲を限定しない。本明細書中のいかなる語句も、主張されていない任意の要素を本発明の実施に必須なものとして示していると解釈されるべきではない。

【0065】

本発明を実施するために本発明者らが知る最良の形態を含む、本発明の好ましい実施態様が本明細書に記載される。それらの好ましい実施態様のバリエーションは、上述の説明を読めば当業者に明らかとなり得る。本発明者らは、当業者がかかるバリエーションを適

10

20

30

40

50

宜使用することを予期しており、本発明者らは、本明細書に具体的に記載されたのとは異なる方法で本発明が実施されることを意図している。従って、本発明は、適用法によって許容されるとおり、本明細書に添付した特許請求の範囲に列挙される主題の全ての改変及び等価物を含む。さらに、その全ての可能なバリエーションでの上記要素の任意の組み合わせが、本明細書中に別途示されない限り、又はさもなくば文脈により明らかに矛盾しない限り、本発明により包含される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/04 (2006.01) A 6 1 K 47/04

(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 ノーシー、ロバート
アメリカ合衆国、ワシントン州 98008、ベレヴュー、エヌイー 12番 ストリート 17
404

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2002-249407 (JP, A)
特表2012-530142 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00 - 33/44
A 6 1 L 2/18
A 0 1 N 5 9/08