

(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2008-533048

(P2008-533048A)

(43) 公表日 平成20年8月21日 (2008. 8. 21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/08 (2006. 01)	A 6 1 K 31/08	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/22 (2006. 01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/23 (2006. 01)	A 6 1 K 31/23	
A 6 1 P 27/16 (2006. 01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 31/02 (2006. 01)	A 6 1 P 31/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-501035 (P2008-501035)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月10日 (2006. 3. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月12日 (2007. 11. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/008953
 (87) 国際公開番号 W02006/099325
 (87) 国際公開日 平成18年9月21日 (2006. 9. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/660, 593
 (32) 優先日 平成17年3月10日 (2005. 3. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

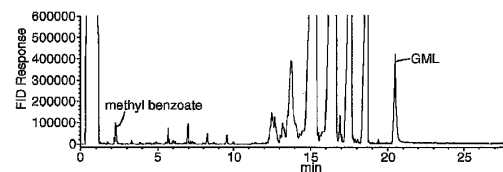
(71) 出願人 599056437
 スリーエム イノベイティブ プロパティ
 ズ カンパニー
 アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7
 ミネソタ州, セント ポール, スリーエム
 センター ポスト オフィス ボックス
 3 3 4 2 7
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100088801
 弁理士 山本 宗雄
 (74) 代理人 100122297
 弁理士 西下 正石

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耳の感染症の治療方法

(57) 【要約】

被験者における中耳炎を治療および / または予防する方法が提供される。外耳炎を治療および / または予防する方法もまた提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、
前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、
多価アルコールの（C 7 ～ C 1 4）飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの（C 8 ～ C 2 2）不飽和脂肪族エーテル、（C 2 ～ C 8）ヒドロキシカルボン酸の（C 7 ～ C 1 4）脂肪族アルコールエステル、（C 2 ～ C 8）ヒドロキシカルボン酸の（C 8 ～ C 2 2）モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸あたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに

10

有効量の、中耳の中への前記抗菌成分の拡散を促進する浸透剤、
を含む抗菌組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 2】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、
前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を抗菌組成物と接触させることを含み、前記組成物が：

20

多価アルコールの（C 7 ～ C 1 4）飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの（C 8 ～ C 2 2）不飽和脂肪族エーテル、（C 2 ～ C 8）ヒドロキシカルボン酸の（C 7 ～ C 1 4）脂肪族アルコールエステル、（C 2 ～ C 8）ヒドロキシカルボン酸の（C 8 ～ C 2 2）モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸あたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分を含み、そして

30

ここで、前記組成物の粘度が 2 3 で 2 0 c p s 未満である、方法。

【請求項 3】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、
前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、
（C 6 ～ C 1 4）アルキルカルボン酸、（C 8 ～ C 2 2）モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の 1 種とヒドロキシルカルボン酸とから形成される脂肪酸エステル、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分、ならびに、

40

有効量の、中耳の中への前記抗菌成分の拡散を促進する浸透剤、
を含む抗菌組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 4】

被験者における中耳炎および／または外耳炎を治療および／または予防する方法であって、

前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を抗菌組成物と接触させることを含み、前記組成物が：

抗菌性脂質およびフェノール性消毒剤、またはそれらの組合せからなる群より選択される消毒剤、（C 6 ～ C 1 4）アルキルカルボン酸、（C 8 ～ C 2 2）モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の 1 種とヒドロキシルカルボン酸とから形成される脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分を含み、

50

ここで、前記組成物の粘度が 23 で 20 c p s 未満である、方法。

【請求項 5】

被験者における中耳炎を治療および / または予防する方法であって、

前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、

多価アルコールの (C7 ~ C14) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C8 ~ C22) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールあたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに

有効量、中耳の中への前記抗菌成分の拡散を促進する浸透剤、を含む抗菌組成物と接触させることを含み、

ここで前記脂肪酸エステルまたはそのアルコキシレート誘導体が、抗菌性脂質成分の全重量を基準にして、15 重量 % 未満のジ - もしくはトリ - エステルを含み、

ここで、前記組成物の粘度が 23 で 20 c p s 未満である、方法。

【請求項 6】

被験者における中耳炎および / または外耳炎を治療および / または予防する方法であって、

前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を抗菌組成物と接触させることを含み、前記組成物が：

多価アルコールの (C7 ~ C14) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C8 ~ C22) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールあたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、抗菌成分を 2 重量 % 超かつ 6 重量 % 未満の量で含み、

ここで、前記組成物の粘度が 23 で 20 c p s 未満である、方法。

【請求項 7】

被験者における中耳炎を治療および / または予防する方法であって、

前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、

多価アルコールの (C7 ~ C14) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C8 ~ C22) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールあたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに

有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることを含み、

ここで、前記抗菌組成物が、抗生物質を含まない、方法。

【請求項 8】

被験者における中耳炎を治療および / または予防する方法であって、

前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、

フェノール性消毒剤、カチオン性消毒剤、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分、ならびに

10

20

30

40

50

有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 9】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、フェノール性消毒剤、カチオン性消毒剤、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分を含む抗菌組成物と接触させることを含む、ここで、前記組成物の粘度が 20 c p s 未満である、方法。

【請求項 10】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を抗菌組成物と接触させることを含む、前記組成物が：

多価アルコールの (C 7 ~ C 14) 飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの (C 8 ~ C 22) 不飽和脂肪族エーテル、(C 2 ~ C 8) ヒドロキシカルボン酸の (C 7 ~ C 14) 脂肪族アルコールエステル、(C 2 ~ C 8) ヒドロキシカルボン酸の (C 8 ~ C 22) モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、前記アルコキシル化誘導体が 1 モルの多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸あたり 5 モル未満のアルコキシドを有するが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、前記エステルにはモノエステルを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、前記エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、前記エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分を含む、方法。

【請求項 11】

被験者における中耳炎を治療および／または予防する方法であって、前記方法が、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を抗菌組成物と接触させることを含む、前記組成物が：

(C 6 ~ C 14) アルキルカルボン酸、(C 8 ~ C 22) モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の 1 種とヒドロキシカルボン酸とから形成される脂肪酸エステル、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分を含む、方法。

【請求項 12】

前記フェノール性消毒剤がトリクロサンを含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗菌組成物が、油中水型エマルジョンを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗菌組成物が界面活性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記界面活性剤成分の合計濃度の、抗菌成分の合計濃度に対する比率が、重量基準で、(5 : 1) から (1 : 100) までの範囲である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記界面活性剤成分が、スルホン酸塩界面活性剤、硫酸塩界面活性剤、ホスホン酸塩界面活性剤、リン酸塩界面活性剤、ポロキサマー界面活性剤、カチオン性界面活性剤、またはそれらの混合物を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗菌組成物が第二の活性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記第二の活性剤が、局所麻酔薬、鎮痛薬、抗炎症剤、解熱薬、またはそれらの組合せ

10

20

30

40

50

を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記浸透剤が、少なくとも 2 重量 % の量で存在する、請求項 1、3、7、および 8 に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗菌組成物が、10 分の間に試験細菌において少なくとも 4 の対数減少を達成する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗菌組成物が、1 種または複数の細菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 22】

前記細菌が、スタフィロкокカス属、ストレプトкокカス属、エシェリキア属、エンテロкокカス属、シューダモナス属、またはそれらの組合せを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記抗菌組成物が、1 種または複数の真菌を死滅させるのに有効な量で使用される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記抗菌組成物が、抗菌死滅試験方法により試験したときに、耳の中の微生物を 1 時間未満の間に 1 対数減少させる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 25】

前記抗菌組成物が、抗菌死滅試験方法により試験したときに、耳の中の微生物を 10 分間未満の間に 1 対数減少させる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記抗菌組成物が、エンハンサー成分をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記エンハンサー成分が、 α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸、キレート化剤、(C1 ~ C4) アルキルカルボン酸、(C6 ~ C12) アリールカルボン酸、(C6 ~ C12) アラルキルカルボン酸、(C6 ~ C12) アルカリールカルボン酸、フェノール系化合物、(C1 ~ C10) アルキルアルコール、エーテルグリコール、またはそれらの組合せを含む、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記エンハンサー成分の合計濃度の、抗菌成分の合計濃度に対する比率が、重量基準で、(10 : 1) から (1 : 300) までの範囲である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記浸透剤が、低級アルコール、ポリオール、グリコール、スルホキシド、アミド、ケトン、オレエート、ラクタム化合物、8 ~ 22 個の炭素原子を有する長鎖分岐鎖もしくは直鎖の飽和もしくは不飽和アルコール、ジアルキルアミノアセテート、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1、3、7、および 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記エンハンサー成分が、0.1 重量 % より高い濃度で存在する、請求項 26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 31】

前記抗菌組成物が、抗原を含まない、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記抗菌組成物が、7 未満の pH に緩衝されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

50

前記抗菌組成物が、麻酔剤または鎮痛薬をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

前記抗菌組成物が滴下の形態で投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、米国仮特許出願第 60 / 660 , 593 号 (出願日 : 2005 年 3 月 10 日) の優先権を主張するものであり、その出願を参照することにより、本明細書に取り入れたものとする。

【背景技術】

【0002】

耳の感染症の多くは、炎症により特徴付けられる。一般的に、「耳炎」と呼ばれているこの症状は、たとえば難聴、耳鳴、顔面神経麻痺、乳様突起炎、迷路炎、眩暈、および脳炎のような症状のリスクを軽減させるための診断に従って治療される。耳の感染症の大部分は、外耳または中耳のいずれかで発症する。

【0003】

外耳炎 (外耳の感染症) は、(たとえば、スタフィロコッカス・インテルメジウス (*Staphylococcus intermedius*)、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、プロテウス (*Proteus*) 属、およびエシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) による) 細菌感染が主原因である。通常は、外耳道には細菌が低濃度で存在するが、わずかに酸性である pH、および耳垢 (*cerumen*、*ear wax*) の蓄積のために、その成長が著しく阻害されている。耳垢および上皮を掻き取った患者では、開いた創傷が残り、それは明らかに、pH が高く、そのために細菌感染に適した環境となっている。さらに、(たとえば水泳や発汗のために) 耳に水が入ることが多い患者では、皮膚が膨張し、その本来的な酸性の保護を失うために、そのような患者では外耳炎に対する感受性が向上する。治療しないでおくと、外耳道の感染から始まって中耳および内耳で発症し、さらには耳介、耳介周囲の軟部組織、あるいは側頭骨にまで広がる可能性もある。外耳炎では、耳垢の大きな塊ができて、そのために外耳道が実質的に塞がれ、一時的な難聴や疼痛が起きることも多い。外耳炎は、特に耳で覆われている外耳道を有するイヌ、たとえばコッカスパニエルなどの家庭用ペットでも問題となる。

【0004】

中耳炎は、小児における一般的な病気であって、中耳の炎症を特徴とする有痛性症状であって、その原因は、細菌感染 (たとえば、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenza*)、もしくはモラキセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)) またはウイルス感染である。米国の小児の 2 / 3 超が、3 歳までに少なくとも 1 回の中耳炎の症状発現をしている。米国の健康保険では、中耳炎の治療に年間 50 億ドルもの費用がかかっているという報告もある。中耳炎の治療は極めて重要であるが、その理由は、中耳炎は小児の罹患率が顕著に高く、小児における難聴の最大原因であるからである。中耳炎の症状発現の間に、中耳 (別称、鼓室) に体液が蓄積される。

【0005】

急性中耳炎とは、中耳における体液の蓄積に、(ウイルス性および細菌性の両方の病因を含めて) 耳感染症の徴候または症状が伴った病状である。そのような病態は、疼痛を伴う鼓膜の膨張や、場合によっては、鼓膜の穿孔を示すこともある。そのような穿孔はさらに、膿性物質の液だれ (*drainage*) を伴うこともあり得る。対照的に、滲出性中耳炎は典型的には、感染の徴候を示すことなく鼓室の内部に体液が蓄積する。

【 0 0 0 6 】

急性中耳炎と滲出性中耳炎のいずれもが、鼓室区画の内部における正または負の圧力増加として、かなりの疼痛の原因となる。経口抗生物質、ステロイド、ならびに抗生物質 / ステロイドの組合せが中耳炎の治療のために使用されてきた。抗ヒスタミン薬 / 鬱血除去薬もまた、滲出性中耳炎の治療において使用されてきた。

【 0 0 0 7 】

中耳の解剖学的な特徴は、「密閉された」チャンバーとして記述することが可能な部分と定義されるが、それでも、エウスタキ管を通しての圧力の均等化が行われている。その外側の縁で中耳は、（穿刺された鼓膜がなければ）鼓膜によって外耳道から効果的に分離されている。内側の方では、中耳は、骨壁（bony wall）と正円窓とによって内耳から効果的にシールされている。鼓室の後壁が、大きいのが効果的にシールされた乳突洞とつながっている。中耳の前壁だけが、鼓室の外側との有効な伝達路を含んでいる。ここでは、耳管、別称エウスタキ管によって作られている本来の経路が、鼻咽頭に通じている。

【 0 0 0 8 】

急性中耳炎の症状発現に際しては、中耳の圧力における疼痛の増加は、結果として、鼓膜の穿孔および鼓膜を通しての液だれによって本来的に解消されることがありうる。しかしながら、滲出性中耳炎（OME）に伴う体液圧力の増加は、この機構では解決されない。事実、長期間にわたって中耳炎を患っている患者、特に顕著な難聴を伴う患者では、中耳の圧力を均等化させ、正常な聴覚を回復させるための手段として、中耳腔換気用チューブを埋め込む鼓膜切開術が必要とされることもある。最近になって、レーザー手術を採用して、鼓膜に開口部を設け、それを通して中耳の内部にトラップされた体液をドレーンさせることも行われるようになってきた。多くの場合、このようにして鼓膜を人工的に穿孔して治癒させると、その感染症が一時的には解決されるが、患者の多くにおいては、その穿孔では完治せずに難聴となったり、中耳感染への感受性が高くなったりする。本明細書で使用するとき、「中耳感染」という用語は、中耳またはエウスタキ管の細菌性またはウイルス性感染である。この用語は、臨床用語の「中耳炎」と言い換え可能に使用される。

【 0 0 0 9 】

感染（急性中耳炎）、鼓膜切開術およびレーザー手術によって設けられた鼓膜の穿孔に加えて、エウスタキ管（上述のように、本来的な中耳の液だれ経路）が、中耳からの体液の液だれ経路となりうる。残念ながら、滲出性中耳炎（OME）の症状発現があると、中耳における加圧を解決するためのこの液だれ経路が事実上無くなってしまう。エウスタキ管の開通性が低下することが、小児科患者のOMEの主原因の一つであると考えられている。事実、OMEが、この導管に作用する他の病理学的症状とは独立して、エウスタキ管の開口部圧力を上昇させることが知られている。エウスタキ管の開通性を改良することによって中耳炎の消散に役立つであろうことが、いくつかの資料で示唆されている。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

したがって、さらなる抗菌組成物が依然として必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

本発明は、抗菌組成物を局所送達させることによる、耳の感染症（特に中耳炎）を予防または治療する方法を提供する。この療法を使用することによって、より高い濃度の抗菌剤を、感染部位に送達させることが可能となる。これは典型的には、全身作用はほとんどまたは全くない。すなわち、典型的には、局所送達によって局所の微小環境だけが変化して、身体他の部分（たとえば腔）における菌叢を除去したり、および / または抗生物質への耐性を誘発したりする有害な効果を与えない。本発明の方法において使用される抗菌

10

20

30

40

50

組成物としては、抗菌剤耐性の形成の機会がほとんどまたは全くなく、ブロードなスペクトルの抗菌活性を有して即効性のある、１種または複数の消毒剤などを含む耳への局所投薬は、対応する全身的な投薬よりも、コスト的に有利な治療方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

その組成物は、鼓膜を通しての注射によるか、もしくは破裂した鼓膜（ＴＭ）を通しての移行によって中耳に送達させてもよいが、無傷のＴＭおよび／またはＴＭ周辺組織を通過させての拡散により送達するか、またはエウスタキ管を介して送達するのが好ましい。

【 0 0 1 3 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキ管を、多価アルコールの（Ｃ７～Ｃ１４）飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの（Ｃ８～Ｃ２２）不飽和脂肪族エーテル、（Ｃ２～Ｃ８）ヒドロキシカルボン酸の（Ｃ７～Ｃ１４）脂肪族アルコールエステル、（Ｃ２～Ｃ８）ヒドロキシカルボン酸の（Ｃ８～Ｃ２２）モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、ならびにそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、アルコキシル化誘導体が、１モルの多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸あたり、５モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることが含まれる。

10

20

【 0 0 1 4 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキ管を、抗菌組成物と接触させることが含まれるが、その組成物には、多価アルコールの（Ｃ７～Ｃ１４）飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの（Ｃ８～Ｃ２２）不飽和脂肪族エーテル、（Ｃ２～Ｃ８）ヒドロキシカルボン酸の（Ｃ７～Ｃ１４）脂肪族アルコールエステル、（Ｃ２～Ｃ８）ヒドロキシカルボン酸の（Ｃ８～Ｃ２２）モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、ならびにそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、アルコキシル化誘導体が、１モルの多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸あたり、５モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分が含まれ、ここでその組成物の粘度は２３ ｃｐｓで２０ ｃｐｓ未満である。

30

【 0 0 1 5 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキ管を、（Ｃ６～Ｃ１４）アルキルカルボン酸、（Ｃ８～Ｃ２２）モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の１種とヒドロキシルカルボン酸とから形成された脂肪酸エステル、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分、ならびに、有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることが含まれる。

40

【 0 0 1 6 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎および／または外耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキ管を、抗菌組成物と接触させることが含まれるが、その組成

50

物には、抗菌性脂質およびフェノール性消毒剤、またはそれらの組合せ、(C 6 ~ C 1 4) アルキルカルボン酸、(C 8 ~ C 2 2) モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の 1 種とヒドロキシルカルボン酸とから形成された脂肪酸エステル、およびそれらの組合せ) からなる群より選択される消毒剤を含む、有効量の抗菌成分が含まれ、ここで、その組成物の粘度は 2 3 で 2 0 c p s 未満である。

【 0 0 1 7 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および / または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 4) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、アルコキシル化誘導体が、1 モルの多価アルコールあたり、5 モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることが含まれるが、ここで、その脂肪酸エステルもしくはそのアルコキシレート誘導体には、抗菌性脂質成分の全重量を基準にして、1 5 重量 % 未満のジ - もしくはトリ - エステルを含み、そしてここで、その組成物の粘度は 2 3 で 2 0 c p s 未満である。

10

20

【 0 0 1 8 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎および / または外耳炎を治療および / または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を抗菌組成物と接触させることが含まれ、その抗菌組成物には、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 4) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む抗菌成分であって、アルコキシル化誘導体が、1 モルの多価アルコールあたり、5 モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む抗菌成分が 2 重量 % 超かつ 6 重量 % 未満の量で含まれ、ここで、その組成物の粘度は 2 3 で 2 0 c p s 未満である。

30

【 0 0 1 9 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および / または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、多価アルコールの (C 7 ~ C 1 4) 飽和脂肪酸エステル、多価アルコールの (C 8 ~ C 2 2) 不飽和脂肪酸エステル、遊離ヒドロキシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシル化誘導体、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であって、アルコキシレート化誘導体が、1 モルの多価アルコールあたり 5 モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分、ならびに有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることが含まれるが、ここでその抗菌組成物には抗生物質が含まれない。

40

【 0 0 2 0 】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および / または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および / またはエウスタキ管を、フェノール性消毒剤、カチオン性消毒剤、およびそれらの組合せを含む有効

50

量の抗菌成分、ならびに有効量の、中耳の中への抗菌成分の拡散を促進する浸透剤を含む抗菌組成物と接触させることが含まれる。

【0021】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、フェノール性消毒剤、カチオン性消毒剤、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分を含む抗菌組成物と接触させることが含まれるが、ここで、その組成物の粘度は20cps未満である。

【0022】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、抗菌組成物と接触させることが含まれるが、その組成物には、多価アルコールの(C7~C14)飽和脂肪族エーテル、多価アルコールの(C8~C22)不飽和脂肪族エーテル、(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C7~C14)脂肪族アルコールエステル、(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8~C22)モノ-もしくはポリ-不飽和脂肪族アルコールエステル、遊離ヒドロキシシル基を有する前述の化合物のいずれかのアルコキシ化誘導体、ならびにそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分であってアルコキシレート化誘導体が、1モルの多価アルコールあたり5モル未満のアルコキシドを含むが、ただし、スクロース以外の多価アルコールの場合では、エステルにはモノエステルを含み、エーテルにはモノエーテルを含むが、スクロースの場合では、エステルにはモノエステル、ジエステル、またはそれらの組合せを含み、エーテルにはモノエーテルを含む、有効量の抗菌成分が含まれる。

10

20

【0023】

一つの実施態様においては、被験者における中耳炎を治療および／または予防するための方法が提供される。その方法には、中耳、鼓膜、鼓膜周辺組織、および／またはエウスタキア管を、抗菌組成物と接触させることが含まれるが、その組成物には(C6~C14)アルキルカルボン酸、(C8~C22)モノ-もしくはポリ-不飽和カルボン酸、前述の脂肪酸の1種とヒドロキシカルボン酸とから形成された脂肪酸エステル、およびそれらの組合せを含む有効量の抗菌成分が含まれる。

【0024】

一つの実施態様においては、本発明は、抗菌組成物を中耳に導入することによる中耳炎を治療または予防する方法を提供するが、ここで、その抗菌組成物には抗菌性脂質成分を含むが、抗原性成分および抗生物質を実質的に含まない。

30

【0025】

定義

以下の用語は、以下に示す定義に従って本明細書では使用されている。

【0026】

「有効量(effective amount)」という用語は、組成物中において、全体として、(たとえば、抗ウイルス性、抗細菌性、もしくは抗真菌性を含めた)抗菌活性を提供し、1種または複数の微生物種の減少、予防もしくは除去が行われて、その結果微生物が許容レベルとなるようにするような、抗菌成分および／またはエンハンサー成分の量を意味する。これは、典型的には、本明細書に記載の抗菌死滅速度試験を使用して少なくとも0.5対数減少であり、望ましくは少なくとも1対数減少、より好ましくは少なくとも2対数減少、最も望ましくは、その細菌を検出不能レベルにまで減少させるということである。ここで理解しておくべきことは、本明細書に記載の組成物においては、その成分の濃度または量は、それらを個別に考えたときには、許容レベルにまで死滅させなくてもよい、あるいは、望ましくない微生物のブロードなスペクトルで死滅させなくてもよい、あるいは、それほど迅速に死滅させなくてもよいが、それらを合わせて使用した場合には、そのような成分が(同一の条件下で、同一の成分を単独で使用した場合に比較して)より高い(好ましくは相乗的な)抗菌活性を与える、ということである。

40

50

【0027】

(特に断らない限り)それらすべての成分の濃度を列記したものは、「そのまま使用可能な」(「ready to use」または「as used」)組成物であることも理解しておかれない。それらの組成物は、濃縮された形態とすることも可能である。すなわち、組成物のある種の実施態様は、使用者によって適切なビヒクルを用いて希釈されるような、濃縮物の形態とすることが可能であるが、これは典型的には、本出願の場合には好都合とは言えない。

【0028】

「親水性(hydrophilic)」という用語は、親水性物質および水の全重量を基準にして、23の温度で、少なくとも7重量%、好ましくは少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、さらにより好ましくは少なくとも25重量%、さらにより好ましくは少なくとも30重量%、最も好ましくは少なくとも40重量%の量で、水(またはその他の所定の水溶液)中に溶解または分散するであろう物質のことを指す。化合物を水と共に60で少なくとも4時間完全に混合させ、そのものを放冷して23~25に24時間に置き、次いでその組成物をもう一度完全に混合したときに、経路4cmを有する容器の中で、目に見えるような曇りや、相分離や、沈殿物が存在しない均一で透明な溶液となっていれば、その成分は溶解したものとみなす。典型的には、1×1cmのセルの中に入れたときに、親水性物質を含むサンプルが、適切な分光光度計を用いて波長655nmで測定して70%以上の透過率を示す。この溶解試験は、対象とされる濃度たとえば7~40重量%で実施される。水分散性親水性物質は水の中に分散されて、その成分の融点より上で水の中親水性成分5重量%の混合物を激しく攪拌してから4時間かけて室温にまで冷却した後で均質で濁った分散体が形成されるか、あるいは好ましくは、半目盛り(half full)のワーニング・ブレンダー(Warning Blender)中に3分間置き、すべての泡が治まるようにして、60分間静置した後に、目に見えるような相分離(クリーム化または沈降)がない均質な分散体が形成される。好適な親水性成分は水溶性のものである。その親水性成分は、水であってもよい。

【0029】

「疎水性(hydrophobic)」または「水不溶性(water-insoluble)」という用語は、23で水に顕著には溶解しない物質をさす。このことは、疎水性物質および水の全重量を基準にして、5重量%未満、好ましくは1重量%未満、より好ましくは0.5重量%未満、さらにより好ましくは0.1重量%未満が溶解するであろうということを意味している。溶解度は、化合物と水とを適切な濃度で23で(または、その化合物を溶解させるのに必要であれば、昇温させて)少なくとも24時間完全に混合させてから、それを23~25で24時間静置して、そのサンプルを観察することにより求めることができる。経路が4cmであるガラス容器の中で、そのサンプルが、液体であっても固体であってもよく、また上部または底部に分離していたり、サンプル全体に分散されていてもよいが、第2相をはっきり示しているべきである。結晶性の化合物の場合には、過飽和溶液が形成されないよう、注意するべきである。その組成物をかき混ぜてから、観察するべきである。曇りや、目に見える沈殿物や、分離した相が存在した場合には、その溶解限度を超えていることが示唆される。典型的には、1×1cmのセルに入れて、適切な分光光度計を用いて波長655nmで測定したときに、水中にその疎水性化合物を含むサンプル組成物が70%未満の透過率を有している。肉眼で観察可能であるよりも低い溶解度を測定するには、放射性同位元素でラベルした化合物を用いてその溶解度を求めるが、これについては下記の文献に記載がある：ヘンリック・ボラム(Henrik Vorum)らの、「コンベンショナル・ソリュビリティ・エスティメーションズ・イン・ソリュビリティ・オブ・ロングチェーン・ファッティ・アシッツ・イン・ホスフェート・バッファー・アト・pH7.4(Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH7.4)」(バイオキミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ(Biochimica et

10

20

30

40

50

. *Biophysica Acta* .)、1126、p. 135 ~ 142 (1992)。
【0030】

「安定な (*Stable*) 」という用語は、物理的に安定であることまたは化学的に安定であることを意味するが、これらのいずれについても、以下でさらに詳しく説明する。

【0031】

「エンハンサー (*enhancer*) 」という用語は、抗菌成分の効果を向上させる成分を意味していて、抗菌成分を含まない組成物やエンハンサー成分を含まない組成物を個別に使用すると、それらは、全体としてその組成物と同等のレベルの抗菌活性を与えることがない。たとえば、抗菌成分の存在しない場合のエンハンサー成分は、評価できるほどの抗菌活性は示さない。エンハンス効果は、死滅させる微生物の死滅レベル、死滅速度、および / またはスペクトルに関連し、すべての微生物において認められるというものではない。事実、死滅のエンハンスレベルは、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) のようなグラム陰性菌に観察されることが最も多い。エンハンサーは、組成物の他の成分と組み合わせたときに、その組成物が全体として、エンハンサー成分を含まない組成物および抗菌成分を含まない組成物の活性を合計したものよりも高い活性を示す、協力剤 (*synergist*) であるのがよい。

10

【0032】

「微生物 (*microorganism* または *microbe* または *microorganism*) 」という用語は、細菌、酵母、かび、真菌、原虫、マイコプラズマ、さらにはウイルス (脂質でエンベロープされた RNA および DNA ウイルスを含む) を指す。

20

【0033】

「抗生物質 (*antibiotic*) 」という用語は、希薄な濃度でも微生物を破壊したり阻害することが可能で、感染症の治療に使用される、微生物によって産生された有機化学物質を意味している。さらにこの用語には、微生物によって産生された化合物の化学的な誘導体である半合成化合物や、細胞の生存にとって必要な極めて特異的な生化学的経路に作用する合成化合物もまた包含される。

【0034】

「消毒剤 (*antiseptic*) 」という用語は、病原性および非病原性の微生物を死滅させる化学薬剤を意味する。好適な消毒剤は、P. エルジノーサ (*P. aeruginosa*) および S. アウレウス (*S. aureus*) のいずれにおいても、適切な中和剤を使用した死滅速度アッセイにおいて、ミュラー・ヒントン (*Mueller Hinton*) プロス中 35 で 0.25 重量 % の濃度で試験した場合に、初期の $1 \sim 3 \times 10^7$ CFU / mL の接種から 60 分間場合によっては 10 分間の内に少なくとも 4 対数減少を示すが、これについては下記の文献に記載がある : G. ニコレッティ (*G. Nicoletti*) ら、 「ザ・アンチマイクロバイアル・アクティビティ・イン・ビトロ・オブ・クロルヘキシジン、ア・ミクスチャー・オブ・イソチアゾリノンズ (ケイソン・CG) ・アンド・セチルトリメチルアンモニウムブロミド (CTAB) (*The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)*) 」 (ジャーナル・オブ・ホスピタル・インфекション (*Journal of Hospital Infection*))、第 23 巻、p. 87 ~ 111 (1993) 。消毒剤は一般に、細胞代謝および / または細胞エンベロープを、より広範囲に妨害する。消毒剤 (*antiseptic*) は場合によっては、特に硬表面の治療に用いられる場合には殺菌剤 (*disinfectant*) と呼ばれることもある。

30

40

【0035】

「粘膜 (*mucous membrane* または *mucosal membrane*) 」および「粘膜組織 (*mucosal tissue*) 」という用語は相互に言い換え可能に使用され、鼻 (前鼻孔、鼻咽頭腔など)、口腔 (たとえば、口)、中耳、およびその他類似組織の表面を指す。

50

【0036】

「抗菌性脂質 (antimicrobial lipid)」という用語は、少なくとも6個の炭素原子、より好ましくは7個の炭素原子、より好ましくは8個の炭素原子を有する少なくとも1個のアルキルまたはアルキレンを含み、好ましくは100グラムの脱イオン水あたり1.0グラム (1.0 g / 100 g) より大きい水への溶解度を有する抗菌化合物を意味する。水への溶解度が、0.5 g / 100 g - 脱イオン水以下、より好ましくは0.25 g / 100 g - 脱イオン水以下、さらにより好ましくは0.10 g / 100 g - 脱イオン水以下の抗菌性脂質が好ましい。溶解度は放射標識した化合物を用いて測定するが、これについては、以下の文献に記載がある：ヘンリック・フォルム (Henrik Vorum) ら、「コンベンショナル・ソリュビリティ・エスティメーションズ・イン・ソリュビリティ・オブ・ロング・チェーン・ファッティ・アシッツ・イン・ホスフェート・バッファー・アト・pH7.4 (Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH7.4)」(バイオキミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta))、第1126巻、p. 135 ~ 142 (1992)。好適な抗菌性脂質は、少なくとも100マイクログラム (μg) / 100グラム - 脱イオン水、より好ましくは少なくとも500 μg / 100 g - 脱イオン水、さらにより好ましくは少なくとも1000 μg / 100 g - 脱イオン水の、脱イオン水への溶解度を有する。抗菌性脂質が、多くとも6.2、より好ましくは多くとも5.8、さらにより好ましくは多くとも5.5の親水 - 親油平衡 (HLB) を有しているのが好ましい。抗菌性脂質が、少なくとも3、好ましくは少なくとも3.2、さらにより好ましくは少なくとも3.4のHLBを有しているのが好ましい。

10

20

【0037】

「脂肪族 (fatty)」という用語は、本明細書で使用する時、特に断らない限り、少なくとも6個 (奇数でも偶数でも可) の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキルまたはアルキレン残基を指す。

【0038】

「疾患 (affliction)」という用語は、病気 (sickness)、疾病 (disease)、傷害 (injury)、細菌のコロナイゼーションなどが原因の、身体に対する状況を意味する。

30

【0039】

「治療 (treatまたはtreatment)」という用語は、疾患、典型的には状態の臨床症状に関連する被験者の状態を改良することを意味する。

【0040】

「デコロナイゼーション (decolonization)」という用語は、必ずしも、すぐに臨床症状を引き起こすとは限らないが、組織の中または上に存在する微生物 (たとえば、細菌、ウイルス、および真菌) の数が減少することを指す。デコロナイゼーションの例としては、外耳、中耳、およびエウスタキ管のデコロナイゼーションなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。通常は、感染された組織 (infected tissue) の中よりも、コロナイズされた組織 (colonized tissue) の中における方が、存在する微生物は少ない。その組織が完全にデコロナイズされた場合には、微生物が「根絶されて (eradicated)」、検出不能となる。

40

【0041】

「器具 (instrument)」という用語は、被験者に処置を施す目的の各種の医療物品を意味していて、多くの場合、鼓膜切開管のような管、手術用器具、体液サンプリング用具などが挙げられる。

【0042】

「被験者 (subject)」および「患者 (patient)」には、ヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、またはその他の哺乳類などが含まれ

50

る。

【0043】

「中耳炎 (otitis media)」という用語には、本明細書で使用する時、中耳炎、急性中耳炎、および滲出性中耳炎が含まれるが、これらに限定される訳ではない。

【0044】

「耳炎 (otitis inflammation)」および「耳の感染症 (ear infection)」という用語には、本明細書で使用する時、中耳炎および外耳炎が含まれるが、これらに限定される訳ではない。

【0045】

「中耳 (middle ear)」という用語は、鼓膜と内耳との間の、耳の主空間を意味する。

【0046】

「外耳 (external ear)」という用語は、外側から見る事が可能な部分を意味する。

【0047】

「鼓膜 (tympanic membrane)」という用語は、鼓膜 (ear drum) とも呼ばれる。

【0048】

鼓膜の「周辺組織 (surrounding tissue)」という用語は、鼓膜 (tympanic membrane、または ear drum) に直に隣接した外耳道の部分をさすが、本発明の組成物は、この組織を通過して中耳の中に拡散することができる。

【0049】

「拡散 (diffuse、または diffusion)」という用語は、本明細書で使用する時、化合物または組成物が、鼓膜、鼓膜を取り囲む組織などのような、本来には無傷の組織を通過して移動することを指す。

【0050】

「含む (comprise)」という用語およびその変化体は、それらの言葉が明細書および特許請求項に現れた場合、限定的な意味合いを持たない。

【0051】

本明細書で使用する時、「a」、「an」、「the」、「少なくとも1種 (at least one)」、および「1種または複数 (one or more)」は、相互に言い換え可能に使用される。「および/または (and/or)」という用語は、列記された要素の一つまたはすべてを意味する (たとえば、感染症を予防および/または治療するという事は、さらなる感染症を予防すること、治療すること、または治療と予防の両方をする事を意味している)。

【0052】

本明細書においてはさらに、終端により数値範囲を引用した場合、それには、その範囲の中に包含されるすべての数字 (たとえば、1~5には、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5など) が含まれている。

【0053】

上述の本発明についてのまとめは、本発明の開示された実施態様のそれぞれや、すべての実施を記述しようとしたものではない。以下の記述によって、説明としての実施態様について、より詳しく例示する。本出願の全体を通して数力所で、例のリストを挙げて指針を示しているが、それらの例は、種々組み合わせて使用することが可能である。それぞれの場合において、引用されたリストは、代表的な群としてのみ役立つものであって、排他的なリストであると受け取ってはならない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0054】

10

20

30

40

50

本発明の抗菌組成物は、病状を効果的かつ迅速に緩和させ、微生物耐性を容易には起こさせず、アレルギー反応を起こす危険性が極めて低い抗菌組成物を用いた、中耳炎のための局所療法を提供する。その抗菌組成物は、抗細菌および抗ウイルスの両方の性質を有し、さらにエウスタキ管の開通性を改良する。その抗菌組成物にはさらに、疼痛を緩和させる有効医薬品成分が含まれていてもよい。本発明の組成物の多くのものは、外耳炎の治療にも有用である。

【0055】

抗菌組成物（たとえば、抗生物質、消毒剤）の使用が、現代の薬物療法において重要な役割を果たしていることに、注目されたい。抗炎症剤、抗生物質、鬱血除去薬および/または抗ヒスタミン剤またはそれらの組合せを投与する手段による中耳炎の治療ではその効果に限度が存在するが、その理由は、エウスタキ管および/または中耳の目標とする組織に穿孔することなしで、直接そのような薬剤を投与するための方法が現時点では存在しないからである。非経口または経口経路を介して薬物を全身的に投与することは、最終的にはエウスタキ管および中耳には到達するとはいうものの、全身的な有害作用の可能性があり、さらに重要なこととして、それが真に必要なとされている部位、すなわち目標とする組織に直接的に投与した薬剤を濃縮された用量で送達させるには、特に有効である訳ではないからである。中耳が解剖学的に密閉されたチャンバーを形成していることが、本発明の時点においては、薬物を直接投与するための障壁となっている。

【0056】

抗生物質は一般に、極めて低いレベルで有効であり、たとえあったにしても極めて低い副作用しかなく、多くの場合に安全である。抗生物質は多くの場合、哺乳動物の細胞に対する毒性はほとんどもしくはまったく無い。したがって、抗生物質が創傷の治癒を阻害する可能性はなく、むしろ促進させることができる。抗生物質の抗菌活性スペクトルは、一般に狭い。さらに、抗生物質はたいていの場合、細胞膜の極めて特異的な部位、または極めて特異的な代謝経路に作用する。このことが原因で、細菌がその抗生物質に対する耐性を発達させる（すなわち、より高い濃度の抗生物質に耐えうる能力を遺伝的に獲得する）ことが比較的容易となる傾向があるが、それは、自然淘汰によるか、プラスミドコーディング耐性の伝達によるか、突然変異によるか、あるいはその他の手段による。現在のところ、中耳炎および外耳炎の両方を治療するための好適な方法は、全身性の抗生物質を投与することである。

【0057】

近年になって抗生物質に対する患者の不应答性が徐々に増えてきているが、それは抗生物質耐性菌種の出現のためである。たとえばアモキシリンは中耳炎の治療に使用するのに好ましい抗生物質ではあるが、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*) 菌種の1/3、およびモラキセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) 菌種の少なくとも3/4が、 β -ラクタマーゼ産生株であって、そのためにこの抗細菌剤に対して本来的に耐性を有している。小児がそのような耐性菌株に感染したような場合には、生理活性がより強い抗生物質を投与する必要があるが、そのような処置が、生命を脅かすレスポンスを招くことも多い。新規な抗生物質が次々と作られているにもかかわらず、細菌もまたそれらの新規な抗生物質に対する耐性機構を必ず進化させるが、その理由は、抗生物質が、特異的な代謝経路または特異的な物理的構造に作用するからである。細菌が、抗生物質のカクテル混合物に対する耐性も得ることはよく知られている。

【0058】

不必要な抗生物質を用いた治療のコスト負担が増えているのに加えて、抗生物質の副作用、ならびに抗生物質耐性が出現するという付随した顕著な危険性に患者が暴露されている。その上、抗生物質はアレルギー反応を誘発する可能性もある。

【0059】

その一方で、消毒剤はよりブロードな抗菌活性スペクトルを有する傾向があり、多くの場合、細胞膜の破壊、細胞成分の酸化、タンパク質の変性などの非特異的手段によって作

10

20

30

40

50

用する。このように活性が非特異的であるために、消毒剤に対する耐性が現れるのが困難となる。たとえば、ヨウ素、低級アルコール（エタノール、プロパノール、など）、クロルヘキシジン、四級アミン界面活性剤などの消毒剤に対する、真の耐性についての報告はほとんど無い。しかしながら、それらの化合物は、化合物を不活化させたり、ある種のそうであれば健全な個体において、中耳炎の症状発現の際に高いレベルの微生物のコロナイゼーションを有することが可能であって刺激に対して特に感受性が高くなりうる、たとえば中耳のような感受性の高い組織を刺激したりする可能性を最小化または排除できるように配合するべきである。

【0060】

その抗菌組成物は典型的には、液状物（たとえば、点眼チップを有するスクィーズボトルまたは点眼ピン（滴ピン）中にねじを有するジャーから配された液滴の形態）として適用されるか、または支持物体の中にしみ出させて、TMと接触するように配置される。接触状態におくことによって、その組成物が、全体としてまたは部分的に、TMを横断して中耳に入る。別な方法として、無傷または破裂したTMを有するTMを通過させて中耳の中にその組成物を注入してもよい。さらに別な方法として、本発明の抗菌組成物を、鼻咽頭に注入してエウスタキ管と接触させるか、あるいはおそらくは直接エウスタキ管の中に注入してもよい。

【0061】

本発明の組成物は、それを適用した組織上の微生物、特に細菌、酵母および真菌、いくつかのケースにおいてはウイルスを、効果的に抑制、予防、または排除し、それによって、たとえば中耳および/またはエウスタキ管、さらには外耳管のような内部空間の感染症を予防または排除することが可能である。それらの汚染微生物が比較的広い範囲にわたる可能性があるために、本発明の組成物がブロードな抗菌スペクトルを有しているのが好ましい。

【0062】

本明細書において、「死滅させるか、あるいは不活化させる（kill or inactivate）」という用語は、微生物（たとえば、細菌および真菌）を死滅させるか、あるいは他の方法として、微生物（たとえば、ウイルス）を不活化させることにより、その微生物を無効とさせることを意味している。本発明は、以下のような細菌を死滅させるための方法を提供する：たとえば、スタフィロコッカス（*Staphylococcus*）属、ストレプトコッカス（*Streptococcus*）属、エシェリキア（*Escherichia*）属、エンテロコッカス（*Enterococcus*）属、シューダモナス（*Pseudomonas*）属、ストレプトコッカス（*Streptococcus*）属、ヘモフィルス（*Haemophilis*）属、もしくはモラキセラ（*Moraxella*）属細菌およびそれらの組合せ、より具体的には、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）（抗生物質耐性の菌種たとえばメシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）を含む）、スタフィロコッカス・エピデルミジス（*Staphylococcus epidermidis*）、エシェリキア・コリ（*Escherichia coli*）（E・コリ（*E. coli*））、シュードモナス・エルジノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）（シュードモナス・ae.（*Pseudomonas ae.*））、ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）、ヘモフィルス・インフルエンザ（*Haemophilis influenza*）、またはモラキセラ・カタラーリス（*Moraxella catarrhalis*）ならびにそれらの組合せ（これらは多くの場合、被験者の外部開口部を取り囲む皮膚または粘膜組織の上または中に存在する）。その方法には、1種または複数の微生物（たとえば、細菌および真菌）を死滅させるか、または1種または複数の微生物（たとえば、ウイルス、特にヘルペスウイルス）を不活化させるのに有効な量で、本発明の抗菌組成物をその微生物に接触させることが含まれる。

【0063】

ここで重要なことは、本発明のある種の実施態様では、微生物の耐性を引き起こす可能性が極めて低いことである。したがって、そのような組成物を、治療の過程において多数回にわたって適用して、望ましくない細菌（たとえば、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）、ヘモフィルス・インフルエンザ（*Haemophilis influenza*）、モラキセラ・カタラーリス（*Moraxella catarrhalis*）、スタフィロコッカス・インテルメジウス（*Staphylococcus intermedius*）、ストレプトコッカス（*Streptococcus*）属、シュードモナス（*Pseudomonas*）属、プロテウス（*Proteus*）属、エシェリキア・コリ（*Escherichia coli*）、スタフィロコッカス（*Staphylococcus*）属など）を根絶することが可能である。本発明の組成物はさらに、たとえば再発性中耳炎を治療するために、同一の患者に対して多数回の治療計画を遂行するのに、抗菌耐性の出現を心配することなく使用することができる。このことは、再発性感染を受けやすい、極めて低年齢の小児の場合には特に重要である。

10

【0064】

さらに、本明細書に記載の好適な組成物は一般的に、それを適用した組織に対する、刺激性が低い。具体的には、その好適な組成物は、中耳組織に対する刺激と聴器毒性が低いが、これについては実施例で説明する。さらに、本明細書に記載のある種の好ましい組成物は、比較的長期間にわたって実在する（*substantive*）ために、十分な有効性を与えることができる。

20

【0065】

本発明の方法では、抗菌性（たとえば、抗ウイルス性、抗菌性、および抗真菌性を含む）組成物を使用する。それらの組成物には、1種または複数の抗菌成分が含まれる。ある種の実施態様においては、その組成物にはさらに、1種または複数のエンハンサーが含まれる。ある種の組成物にはさらに、1種または複数の界面活性剤、1種または複数の親水性化合物、および/または1種または複数の疎水性化合物なども含まれる。ある種の実施態様においては、たとえば抗菌成分が抗菌性脂質であるような場合には、その疎水性成分を抗菌成分と同一とすることができる。いくつかの組成物は無水であるか、あるいは極めて低い水分含量を有する。このことは、それらの組成物の化学的および/または物理的安定性に寄与し、さらにはTMを横切った拡散を促進する。本発明のある種の組成物にはさらに、少なくとも1種の浸透剤が含まれていて、中耳炎を治療したり、さらには外耳炎の治療の際に外耳管の中の耳垢を貫通させたりする場合に、中耳および/またはエウスタキヤ管の中への拡散を容易とする。

30

【0066】

抗菌成分を選択して、刺激、刺激感、または灼熱感なしで、急速でブロードなスペクトル活性が得られるようにするのが好ましい。ある種の実施態様においては、その抗菌成分が、少なくとも100マイクログラム（ μg ）/100グラム（ g ）-脱イオン水、多くとも1 g /100 g -脱イオン水の水中溶解度を有しているのが好ましい。他の実施態様においては、その抗菌成分が水に完溶性であって、1 g /100 g -脱イオン水を超えるような、溶解度を有している。

40

【0067】

抗菌成分が、少なくとも0.05重量%、より好ましくは少なくとも0.1重量%の量で存在しているのが好ましい。特に断らない限り、重量パーセントはすべて、そのまま使用可能な（「*ready to use*」または「*as used*」）組成物の全重量を基準にする。

【0068】

抗菌成分は、消毒剤、抗生物質、またはそれらの組合せとすることができる。1種または複数の消毒剤を使用するのが好ましい。

【0069】

50

本明細書においては、消毒剤は保存剤とは区別される。保存剤は一般に、それらの保存剤の目的が、組成物中での細菌の成長を阻止することであって、その組織上または中の微生物を死滅させることではないので、極めて低いレベルで使用される。それらは典型的には、1%未満、多くの場合0.1重量%未満のレベルで添加される。典型的な保存剤としては、パラベン、ホルムアルデヒド供与体、2フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、四級アンモニウム界面活性剤たとえばベンザルコニウムクロリドなどが挙げられる。業界標準に従って、コロナイズされた組織または感染された組織で使用了場合、それらでは十分な抗菌活性が得られない。

【0070】

好適な消毒剤としては、たとえば抗菌性脂質、フェノール性消毒剤、またはそれらの組合せなどが挙げられる。

【0071】

ある種の組成物としてはさらに、エンハンサー成分（すなわち、エンハンサー）が挙げられる。同様にして添加することが可能な他の成分としては、界面活性剤、親水性成分、浸透剤、および疎水性成分が挙げられる。疎水性成分を有する組成物は、典型的には、可視化を想定していない、哺乳動物の組織の上で使用される。光ファイバー、オトスコープまたはその他の可視化技術たとえば外耳道に挿入されたオトスコープなどを用いたときに、そのような成分が視野を妨げる可能性がある。ここで重要なことは、本明細書に記載の組成物は、哺乳動物の組織の上または中の微生物を破壊することが可能であるということである。したがって、使用された成分の濃度は、ある種の局所的に適用された組成を単に保持するため、すなわち、消毒以外の目的で局所的な組成における微生物の成長を防止するために従来使用されてきたものに比較して一般に高い。用途に依存するが、これらの化合物の多くのものは、そのような濃度では、単純な水性または水溶性親水性ビヒクル配合物で投与すると、刺激性である可能性がある。本明細書に記載の組成物の多くのものでは、実質量の親油性もしくは疎水性相または水分散性相を組み入れている。親油性相は、1種または複数の水不溶性成分からなる。親油性相の中に入れて投与すると、その刺激性を顕著に低下させることができる。親油性相を組み入れることによって、TMを通過しての本発明の組成物の拡散が顕著に改良され、さらには本発明の組成物の刺激性を低下させることができる。好適な親油性相成分は、水への溶解度が0.5重量%未満、多くの場合0.1重量%未満である。それに加えて、その抗菌脂質が、その親油性相の溶解限度に近いが、好ましくはそれを超えた濃度で存在しているのが好ましい。疎水性相が存在しているにもかかわらず、本明細書に記載の組成物は、極めて効果的で迅速な抗菌活性を示す。親油性成分を組み入れた好適な配合物は、37で生理食塩液または水中に容易に分散させることが可能であって、もしも刺激が起きたり、スコープの手順を実施する必要が生じたような場合には、その組織から組成物を容易に洗い流すことが可能となる。

【0072】

本明細書に記載のある種の組成物の粘度が比較的に高いために、他の組成物に関わる可能性がある移行が抑制され、そのために刺激が抑制される。さらに、粘度が高いことによって、その配合物がその送達部位に留まることが可能となる。さらに、ポリオール（たとえば、グリセリンおよびポリエチレングリコールを含めたグリコール）のような親水性成分を含む抗菌組成物は抗菌活性がほとんどまたは全く無く、その組成物の抗菌活性をかなりの程度で向上させることができる。

【0073】

ここで重要なことは、本発明のある種の組成物は十分に低い粘度を有していて、点耳剤として適用した場合に、外耳道の中に迅速に入っていくことができるということである。ある種の組成物は、組織に適用したときに、たとえば溶解したり、水和されたり、分散したりあるいはその他の方法で粘度が低下する。点耳剤と同様の方法で送達させることを目的とした組成物は、35で、3000cps未満、好ましくは2000cps未満、より好ましくは1,000cps未満、最も好ましくは500cps未満、たとえば200cps未満の粘度を有する。ここで重要なことは、粘度が充分であるか、および/または組

10

20

30

40

50

成物が濡れるかおよび／または組織に付着して、それにより、一旦その組織に適用したら、その組成物が急速に流れ去るようなことを防止するということである。別な方法として、組成物を、組織（たとえば、外耳管、TMなど）に接触状態にした基材の上に適用したり、軟膏剤として送達させることも可能である。それらの適用法においては、組織を濡らし、その抗菌成分を所望の部位（典型的には、外耳管、中耳の中に輸送される鼓膜、中耳、またはエウスタキ管）に送達させることが可能である限りにおいて、23さらには35における粘度がさらに高いものであってもよい。

【0074】

好適な組成物は、体組織（すなわち、哺乳動物の組織たとえば、外耳管、中耳、およびエウスタキ管組織）を濡らし、よく粘着し、そのために、局所的に極めて有効である。それらの組成物は、「実在的である（substantive）」と呼ばれる。同様にして、好適な組成物は、エウスタキ管の中に組み入れた場合、それを濡らして、各種体液の表面張力を低下させることによりエウスタキ管の開通性を助ける。本明細書で使用する時、「開通性（patent）」エウスタキ管とは、少なくとも部分的な機能を有して、開いていて空気圧を自由に平衡化させることが可能であるようなものである。典型的には、正常な外観のTMは、開通性エウスタキ管を示している。したがって、本発明はそれらの組成物の使用も提供する。

10

【0075】

限定された抗菌活性が望ましいようなある種の用途においては、限定された抗菌スペクトルを有する消毒剤を含む組成物を使用してもよい。たとえば、ある種の状況下では、存在しているすべての微生物に対して、ただ1種のタイプまたは分類の微生物（たとえば、グラム陽性またはグラム陰性）のみを死滅させたり、不活化させたりすることが望ましいこともある。そのような状況下では、エンハンサー成分を除外した抗菌成分を含む本明細書に記載の組成物が好適である。

20

【0076】

たとえば、エンハンサーが存在しない場合、いくつかの抗菌成分はグラム陽性微生物に対してのみ有効である。ほとんどの用途においては、ブロードなスペクトルの抗菌活性が望ましい。そのような状況では、ブロードなスペクトルの消毒剤、たとえばある種の抗菌性脂質、トリクロサン、さらにはそれらの組合せを含む組成物を、場合によってはエンハンサー成分と共に使用する。

30

【0077】

本明細書に記載の組成物を使用することにより、効果的な局所抗菌活性を与え、それにより広く各種の疾患の治療および／または予防をすることが可能となる。たとえば、それらは、哺乳動物の腔または器官たとえば囊、上側洞（upper sinuses）または腹腔に入った微生物（たとえば、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌、原虫、マイコプラズマ、酵母、ウイルス、さらには脂質エンベロープされたウイルス）が原因となるか、それらの微生物によって悪化される疾患の治療および／または予防において使用することができる。

【0078】

そのような疾患を引き起こしたり、悪化させたりする特に関連する微生物としては、以下のようなものが挙げられる：スタフィロコッカス（*Staphylococcus*）属、ストレプトコッカス（*Streptococcus*）属、シュードモナス（*Pseudomonas*）属、エンテロコッカス（*Enterococcus*）属、ガードネラ（*Gardnerella*）属、コリネバクテリウム（*Corynebacterium*）属、バクテロイデス（*Bacteroides*）属、モビルンカス（*Mobiluncus*）属、ペプトストレプトコッカス（*Peptostreptococcus*）属、エシェリキア（*Escherichia*）属、ヘモフィルス（*Haemophilis*）属、およびモラキセラ（*Moraxella*）属細菌、さらにはヘルペスウイルス、アスペルギルス（*Aspergillus*）属、フザリウム（*Fusarium*）属、カンジダ（*Candida*）属、さらにはそれらの組合せ。特に関連する微生物としては以下のもの

40

50

が挙げられる：ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilis influenza*)、モラキセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (耐性菌株たとえばメシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) を含む)、スタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バンコマイシン耐性エンテロコッカス (*Enterococcus*) (VRE)、シュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・フミガーツフ (*Aspergillus fumigatus*)、アスペルギルス・クラバツス (*Aspergillus clavatus*)、フザリウム・ソラニ (*Fusarium solani*)、フザリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*)、フザリウム・クラミドスポラム (*Fusarium chlamydosporum*)、カンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*)、カンジダ・グラブラータ (*Candida glabrata*)、カンジダ・クルセイ (*Candida krusei*)、およびそれらの組合せ。 10

【0079】 20

本明細書に記載の組成物は、1種または複数の微生物が原因の感染症またはその他の疾患の予防および/または治療のために使用することができる。具体的には、本明細書に記載の組成物は、中耳炎、外耳炎、およびエウスタキ管の感染症を予防および/または治療するために使用することができる。まとめると、本明細書に記載の組成物は、微生物のコロナイゼーションおよび/または感染(たとえば真菌性、ウイルス性、細菌性感染)が原因の広く各種の疾患を予防および/または治療するために使用することができる。

【0080】

本明細書に記載の組成物は、疾患の臨床的な徴候が認められないような状況においても使用することが可能である、ということは理解しておかれない。たとえば、本発明の組成物は、被験者の外耳管、中耳、エウスタキ管、および/または鼻咽頭(すなわち、咽頭の部分、すなわち咽頭内への食物入口よりも上の部分の喉)の少なくとも一部の微生物をデコロナイズする方法において使用することができる。

【0081】

当業者には周知のアッセイおよび細菌スクリーニング方法を用いれば、本発明の組成物が抗菌活性を与えることは、当業者ならば容易に知ることができるであろう。一つの容易に実施されるアッセイとしては、たとえばエンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、エシェリキア (*Escherichia*) 属、スタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属、ヘモフィルス (*Haemophilis*) 属、またはモラキセラ (*Moraxella*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、またはサルモネラ (*Salmonella*) 属などの、選択された公知または容易に入手可能な生の微生物菌株を、適切な温度の培地に、所定の細菌負荷レベルとして、試験組成物に暴露させる方法が挙げられる。本明細書に記載の好ましい組成物の場合、これは、実施例のセクションに記載した抗菌死滅速度試験によって最も簡便に実施される。

【0082】

簡潔に言えば、十分な接触時間の後に、その暴露された細菌を含むサンプルのアリコートを集め、希釈し、寒天の上でプレート培養する。細菌をプレート培養したサンプルを、48時間インキュベートし、プレートの上で成長した生存細菌コロニーの数をカウントする。コロニーをカウントさえすれば、試験組成物が原因となった細菌の数の減少を容易に 40 50

求めることができる。細菌の減少は一般に、 \log_{10} 減少として報告されるが、これは、初期接種物カウントの \log_{10} と、暴露させた後の接種物のカウントの \log_{10} との差から求めることができる。本明細書に記載の好適な組成物は、10分間で試験細菌において、平均して少なくとも4の対数減少を有する。

【0083】

好適な組成物の多くのものについて、実施例のセクションの記載に従って、MRSA (グラム陽性、ATCC 番号 16266)、E・コリ (E. coli) (グラム陰性、ATCC 番号 11229)、およびシュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas aeruginosa) (グラム陰性、ATCC 番号 15442) に対する抗菌活性として試験した。一般的に、シュードモナス・エルジノーサ (Pseudomonas aeruginosa) は多くの場合、死滅させるのが最も困難である。本明細書に記載の好適な組成物はさらに、迅速な抗菌活性を示す。実施例のセクションに見られるように、好適な配合物では、10分間の暴露後、好ましくは5分間の暴露後に、それら3種の微生物に対して、少なくとも4対数の平均対数減少を達成することができる。より好適な組成物では、それら3種の微生物に対して10分間の暴露の後(より好ましくは1分間の暴露時間の後)、好ましくは5分間の暴露の後に、少なくとも5対数の平均対数減少、さらにより好ましくは少なくとも6対数の平均対数減少に達することが可能である。

10

【0084】

残留抗菌活性に関しては、本明細書に記載の組成物は、罹患部位に適用した後少なくとも0.5時間、より好ましくは少なくとも1時間、さらにより好ましくは少なくとも3時間で、少なくとも1対数、より好ましくは少なくとも1.5対数、さらにより好ましくは少なくとも2対数の平均対数減少を維持するのが好ましい。これは、被験者の前腕にその組成物を適用することによって、最も簡便に試験することができる。これを試験するためには、健康な被験者の前腕に約4ミリグラム/平方センチメートル (mg/cm^2) の量で、組成物を均一な液相コーティングとして被験者の前腕に適用し、約 $5 \times 5 \text{ cm}$ の面積の上で(典型的には最低10分間)完全に乾燥させた。その乾燥させた組成物を、23の通常の生理食塩液(0.9重量%塩化ナトリウム)を用いて穏やかに洗い流した。生理食塩液で洗い流した部位を、接種物中公知の量の細菌、 10^6 個細菌/mL (典型的にはスタフィロコッカス・エピデルミジス (Staphylococcus epidermidis) またはE・コリ (E. coli)) に30分間暴露させた。細菌を回収し、有効な中和剤を用いて処理し、インキュベートして残留細菌を定量した。特に好適な組成物は、その部位の上に500mLの生理食塩液を注いで穏やかに洗浄した後で、細菌の少なくとも1の対数減少、好ましくは少なくとも2の対数減少を維持するが、その洗浄では、生理食塩液の容器を可能な限りその部位の近くに置いて、生理食塩液がその部位から流れ落ちないようにする。

20

30

【0085】

ここで重要なことは、本発明のある種の実施態様では、微生物の耐性を引き起こす可能性が極めて低いことである。たとえば、本明細書に記載の好適な組成物では、MICレベル(すなわち、最小発育阻止濃度)の最後と最初の比率の増加が、16未満、より好ましくは8未満、さらにより好ましくは4未満である。そのような耐性出現に関するアッセイは、微生物をまずサブMICレベル(たとえば、MICの1/2)の抗菌脂質に暴露させ、24時間後にその微生物を2倍の濃度の抗菌脂質を含むプロスに通すことにより、実施すべきである。これを8日間繰り返し、毎日微生物を取り出して、新しいMICを測定する。したがって、そのような組成物は、局所的な感染を処置したり、望ましくない細菌(たとえば、鼻でのスタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) のコロナイゼーション)を根絶したりするために、1日から数日にわたって、多数回適用することが可能である。

40

【0086】

本発明の好適な組成物は一般に、皮膚および粘膜(外耳管、中耳、エウスタキ管および鼻咽頭腔を含む)に対して、低い刺激レベルを有する。たとえば、本発明のある種の好

50

適な組成物は、コルチスポリン・オティック・ソリューション (C o r t i s p o r i n O t i c S o l u t i o n) (滅菌剤、モナーク・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド (M o n a r c h P h a r m a c e u t i c a l s , I n c .) から市販) よりも刺激が強い訳ではない。

【 0 0 8 7 】

本明細書に記載の好ましい組成物は、比較的長期間にわたって実在するために、十分な有効性を与えることができる。たとえば、本明細書に記載のある種の組成物は、適用した部位に少なくとも4時間、より好ましくは少なくとも8時間、抗菌活性を有しながら留まっている。

【 0 0 8 8 】

本明細書に記載の好適な組成物は物理的に安定である。本明細書における定義としては、「物理的に安定な (p h y s i c a l l y s t a b l e)」組成物とは、23で少なくとも3ヶ月間、好ましくは少なくとも6ヶ月間、より好ましくは少なくとも2年間保存している間に、実質的な沈殿、結晶化、相分離などによって、最初の状態から顕著な変化をしないようなものである。具体的に好適な組成物は、組成物の10ミリリットル (10 m L) のサンプルを、15 m L の円錐形状の目盛り付きプラスチック製遠心管 (コーニング (C o r n i n g) 製) に入れ、500 x g、好ましくは1000 x g、最も好ましくは2000 x g で遠心分離にかけたときに、管の底または上に見えりような相分離が無ければ、物理的に安定である。いくつかの組成物では、たとえばポリエチレングリコール、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、ある種の乳化剤などのような、結晶性のある成分を使用して増粘させてもよい。それらの組成物は、相分離が起きようならば、「不安定」とみなされる。別な方法として、比較的に低い粘度、たとえば200 c p s 未満、好ましくは100 c p s 未満、より好ましくは50 c p s 未満、最も好ましくは20 c p s 未満の粘度を有する組成物は、それらが相分離を起こす傾向を有する物理的に不安定な、たとえば、エマルションまたは懸濁液である場合には、使用する前に振盪させてもよい。

【 0 0 8 9 】

ここで注目すべきは、それらの組成物は空気を含んでいないのが好ましく、それによって、組織に適用したときに、その組織の表面のすべてが十分に覆われるようにする。別な方法として、発泡体を使用してもよいが、適切な被覆をさせようとする、なんらかの組織の処置が必要となる。

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載の好適な組成物は好適な化学的安定性を示す。このことは、慣用される抗菌成分のいくつかでは特に問題となる。抗菌組成物のpHはいずれの場合も、組織への刺激を避ける目的で、好ましくは2.5を超え、好ましくは3を超える。外耳に適用する場合、そのpHを7未満に保って、自然な組織に似せて、正常でない菌叢の侵入を回避するのが好ましい。抗菌性脂質エステルおよび水を含む組成物は、7に近い、たとえば5~9、好ましくは6~8のpHに緩衝させて、加水分解される可能性を抑制するのが好ましい。別な方法または追加の方法として、水溶性の親水性成分を添加して、水の活性を抑制してもよい。ある種のフェノール性消毒剤たとえば、トリクロサン、ワセリンおよびその他光感受性成分をさらに含む組成物は、紫外 (U V) 光線から保護して、化学的な分解を回避しなければならない。このことは、パッケージングの中にU V 吸収剤を使用するか、あるいは、その組成物をU V 不透過性の不透明なパッケージに充填することによって、達成することができる。ヒドロキシ酸の抗菌性脂肪酸エステルおよび脂肪族アルコールエステル、ならびにヒドロキシ酸の脂肪酸エステルは、多くの場合、エステル交換反応および加水分解を受ける可能性がある。このことは、反応する可能性がある賦形剤 (たとえば、遊離のOHまたはCOOH基を有するもの) を使用せずに配合するか、あるいは、反応が起きたとしても同一の化合物を生じるような賦形剤を配合 (たとえば、グリセロールモノラウレート配合物をグリセリンと共に配合) するかの方法によって防ぐことができる。加水分解は、無水またはほとんど無水の条件で配合することにより、最も容易に防ぐことが

10

20

30

40

50

できる。

【0091】

好適な組成物では、23 での初期の5日間の平衡期間をおいてから40 で4週間（3種のサンプルの平均）のエージングをさせた後で、少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも92%、さらにより好ましくは少なくとも95%の抗菌成分が保持される。最も好ましい組成物では、23 での初期の5日間平衡期間をおいてから密閉容器内40 で4週間エージングさせた後に、平均して少なくとも97%の抗菌成分が保持される。保持率（percent retention）とは、保持された抗菌成分の重量パーセントを意味すると理解されたい。これは、分解を起こさせない密閉容器の中でエージングさせたサンプル（すなわち、最初の5日間の平衡期間を超えてエージングさせたもの）の中に残存している量を、（好ましくは同一のバッチから）まったく同様にして調製し、23 で5日間静置させておいたサンプルの実測されたレベルと比較することにより、求めることができる。抗菌成分のレベルは、ガスクロマトグラフィーまたはその他適切な高感度の分析法を用いて求めるのが好ましい。

10

【0092】

一般的に、本発明の組成物は以下の形態の内の一つであってよい：

【0093】

疎水性軟膏剤：

組成物を、疎水性の基剤（たとえば、ワセリン、増粘またはゲル化水不溶性油など）と配合し、場合によっては微量の水溶性相を含む。

20

【0094】

水中油型エマルジョン：

組成物は、抗菌成分を乳化させて、疎水性成分の分散相ならびに、水と場合によっては1種または複数の極性親水性キャリア、さらには塩、界面活性剤、乳化剤、およびその他の成分とを含む連続水相を含むエマルジョンとした配合物であってもよい。それらのエマルジョンは、水溶性または水膨潤性のポリマー、さらにはエマルジョンの安定化に寄与する1種または複数の乳化剤が含まれていてもよい。それらのエマルジョンは一般により高い導電性値を有するが、これについては国際公開第2003/028767号パンフレットに記載がある。抗菌成分は、その溶解度に応じて、一方の相または両方の相の中に存在してよい。

30

【0095】

油中水型エマルジョン：

組成物は、疎水性成分の連続相ならびに、水と場合によっては1種または複数の極性親水性キャリア、さらには塩またはその他の成分とを含む水相を含むエマルジョンに抗菌成分を組み入れた配合物であってもよい。それらのエマルジョンは、油溶性または油膨潤性のポリマー、さらにはエマルジョンの安定化に寄与する1種または複数の乳化剤が含まれていてもよい。抗菌成分は、その溶解度に応じて、一方の相または両方の相の中に存在してよい。

【0096】

水性ゲル：

40

これらの系には、その中に抗菌成分を分散させた水相が含まれる。その抗菌剤は、先に記載したような水中油エマルジョンの分散相の一部であってもよいし、あるいは、その抗菌成分を溶解させることが可能な親水性成分を使用することによって可溶化されていてもよい。典型的には、それらの組成物を増粘させて少し高い粘度としてもよいが、一般的には、点耳剤として外耳道に送達させるのならば、約3000 cps未満の粘度を有する。外耳炎の治療のためにその組成物を外耳道の深いところへ入れたり、中耳炎の治療のために鼓膜と接触状態にするかおよび/または中耳に直接送達させたりすることが可能な、適切なアプリケーションを使用する軟膏剤としてその組成物を送達させるならば、もっと高い粘度も許容される。たとえば、多孔質の基材の中に含浸させるのならば、その粘度は、先に述べたように低くてもよいし、あるいはもっと高くてもよい。さらに、いくつかの組成

50

物では、組織との接触によるか、あるいは外耳道内または鼻咽頭内で水和された後で温められて、粘度が低下してもよい。それらの系においては、室温における粘度は、もっと高くとえば、50,000cps、100,000cpsまたはそれ以上であってもよい。しかしながら典型的には、35における粘度は15000cps未満、より好ましくは10,000cps未満、さらにより好ましくは1,000cps未満、さらにより好ましくは500cps未満である。粘度は、本明細書に記載する粘度試験法を用いて求める。

【0097】

水を含む系は、適切な天然、変性天然、または合成の水溶性ポリマーによって増粘させることができるが、それらについては以下において記述する。別な方法として、その水系は、適切な乳化剤たとえば、その組成物を効果的に増粘させるポリエトキシ化アルキル鎖界面活性剤、さらにはその他のノニオン性、カチオン性、もしくはアニオン性乳化剤系を使用して増粘させることができる。カチオン性またはアニオン性乳化剤系を選択するのが好ましいが、その理由は、いくつかのポリエトキシ化乳化剤は、特に高濃度の場合に抗菌性脂質を不活化させる可能性があるからである。ある種の実施態様においては、アニオン性乳化剤系が使用される。例としては、クロダ・インコーポレーテッド(Croda Inc.)製の、ノニオン系のたとえばボラックス(POLAWAX)、コスモワックス(COSMOWAX)、およびクロシックス(CROTHIX)系、さらにはカチオン性(ベヘニル(BEHENYL)TMS)ならびにアニオン性(クロダフォス(CRODAPHOS)CES)系などが挙げられる。連続相として疎水性成分を含む系は、油性ポリマーたとえば、石油ベースの製品、ポリアクリレートなどを用いて増粘させることができる。それらのものはさらに、結晶性物質たとえばマイクロクリスタリンワックスNFや、さらにはある種の乳化剤たとえば結晶化した結果増粘を与える先に述べたようなものなどを用いても増粘させることができる。

【0098】

親水性ゲルおよびクリーム：

これらは、その連続相が、最大量で存在している水以外の、少なくとも1種の水溶性親水性成分を含む系である。その配合物は、場合によっては、20重量%までまたはそれ以上の水をさらに含んでもよい。いくつかの組成物においては、より高いレベルが適していることもある。好適な親水性成分としては、1種または複数のグリコールたとえば、多価アルコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、約500未満、好ましくは450未満の分子量を有するポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、など、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、および/またはブチレンオキシドのランダムまたはブロックコポリマー、1分子あたり1個または複数の疎水性残基を有するポリアルコキシ化界面活性剤、シリコンコポリオール、さらにはそれらの組合せなどが挙げられる。当業者ならば、そのエトキシ化のレベルは、23でその親水性成分を水に溶解させるに十分なものとするべきであるということは認識できるであろう。それらの組成物は、慣用される結晶性ポリマーおよび乳化剤たとえば、ポリエチレングリコールならびにポリエトキシ化アルキルエーテルおよびエステルを使用して増粘させてもよい。別な方法として、それらを以下のものを使用して増粘させてもよい：1種または複数の可溶性または膨潤性ポリマーたとえば、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ポリビニルアルコール(PVA)、N-ビニルピロリドンのコポリマー、酢酸ビニル基を有するPVAたとえば、ポリ酢酸ビニルの部分加水分解により製造されたようなもの、ポリアクリレート、さらには天然ポリマーおよびゴム、たとえば変性セルロース(たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど)、グアーゴム、アルギネート、キサンタンゴム、デンプンなど、さらにはたとえばそれらをカチオン形(これに限定される訳ではない)に化学的に変性させたもの。ほとんどの実施態様においては、その水分含量は、組成物の20%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5重量%未満である。これらの系には、場合によっては、内部疎水性相が含まれていてもよい。その疎水性相には浸透剤がさらに含ま

10

20

30

40

50

れていてもよい。

【0099】

分散性ゲルおよびクリーム：

これらは、その連続相が、最大量で存在している少なくとも1種の水分散性親水性成分を含む系である。その水分散性成分は、典型的には、ポリエトキシシル化エーテルおよびエステルのような両親媒性化合物である。たとえば特に好適な成分としては、たとえばポリエトキシシル化グリセリンのアルキルエステルを製造することにより形成されるPEG4～PEG50グリセリルアルキレート、PEG10～PEG100ヒマシ油（または水素化ヒマシ油）たとえばPEG30ヒマシ油およびPEG40水素化ヒマシ油、不飽和脂質のPEG3～PEG40エステルもしくはエーテルたとえば、PEG6オレエート、PEG8ジオレエート、オレス-6などが挙げられる。ほとんどの実施態様においては、その水分含量は、組成物の20%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5重量%未満である。

10

【0100】

抗菌成分

抗菌成分には、消毒剤、抗生物質、またはそれらの組合せを含むことができる。典型的には、かつ好ましくは、抗菌成分には消毒剤が含まれる。抗菌成分は一般的に、本明細書に記載の組成物の主要な活性成分と考えられる。

【0101】

抗菌成分には、以下のタイプから選択される消毒剤が含まれているのが好ましい：抗菌性脂質、フェノール性消毒剤、カチオン性消毒剤、またはそれらの組合せ。特に好適な抗菌成分には、以下のタイプから選択される消毒剤が含まれる：抗菌性脂質、フェノール性消毒剤、またはそれらの組合せ。

20

【0102】

抗生物質

好適な抗生物質の例としては、硫酸ネオマイシン、バシトラシン、ムピロシン、ポリミキシン、ゲンタマイシン、ニトロフラントイン、スルファメトキサゾールトリメトプリム、リファンピン、テトラサイクリン、リソスタフィン、およびそれらの組合せなどが挙げられる。好適な抗生物質薬剤としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない： - ラクタム抗細菌剤たとえば、天然および合成ペニシリンタイプ製剤たとえば、ペナムペニシリン（たとえば、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、コキサシリン、ナフシリン、メチシリン、オキサシリン、アモキシシリン、テモシリン、チカルシリンなど）、ペニシリナーゼ安定ペニシリン、アシルアミノおよびカルボキシペニシリン（たとえば、ピペラシリン、アズロシリン、メズロシリン、カルペニシリン、テモシリン、チカルシリンなど）、およびよりブロードなスペクトルのペニシリン（たとえば、ストレプトマイシン、ネオマイシン、フラマイセチン、ゲンタマイシン、アブラマイシン、アミカシン、スペクチノマイシン、アモキシシリン、アンピシリンなど）、セファロsporin、マクロライド（たとえば、タイロシン、チルミコシン、アイプロシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、スピラマイシン、ジョサマイシン、クタサマイシンなど）、リンコサミド（たとえば、リンコマイシン、クリンダマイシン、ビルリマイシンなど）、プロイロムチリン（たとえば、チアムリン、バルネムリンなど）、ポリペプチド、グリコペプチド（たとえば、バンコマイシンなど）、ポリミキシン（たとえば、ポリミキシンB、ポリミキシンEなど）、スルホンアミド（たとえば、スルファメタジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファトロキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファニルアミド、スルファメトキサゾール、スルフィソオキサゾール、スルファメチゾール、マフェニドなど、単独またはトリメトプリムとの組合せ）、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、フロルフエニコール、テトラサイクリンタイプの薬剤（たとえば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリンなど）、キノロンおよびフルオロキノロン（たとえば、シプロフロキサシン、エノキサシン、グレバフロキサシン、レボフロキ

30

40

50

サシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、トロバフロキサシン、シノカシン、ナリジクス酸など)、チアムリン、コリスチン、メロペネム、スルバクタム、タゾバクタム、メタサイクリン、ピリメタミン、スルファセタミド、オキサゾリジノン、たとえば、エペレゾリド、リネゾリド、N - ((5 S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキシ - 1 - ビペラジニル) フェニル - 2 - オキシ - 5 - オキサゾリジニル) メチル) アセトアミド、(S) - - N - ((3 - (5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 5 - オキサゾリジニル) メチル) アセトアミド、2 , 2 - ジフルオロ - N - ({ (5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - グリコロイルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル) エタンチオアミド、(S) - - N - ((3 - (5 - (4 - ピリジル) ピリジド - 2 - イル) - 2 - オキシ - 5 - オキサゾリジニル) メチル) アセトアミド塩酸塩など、アミノグリコシド (カナマイシン、トブラマイシン、ネチルマイシンなど)、アミノサイクリトール、アンフェニコール、アンサマイシン、カルバフェネルン、セファマイシン、リファンピシン、モノバクタム、オキサセフェム、ストレプトグラミン (たとえば、キヌプリスチン、ダルフォプリスチンなど)、サイクロセリン、ムピロシン、尿素ヒドロキサメート、葉酸類似体 (たとえば、トリメトプリムなど)、抗生物質タイプの抗腫瘍剤 (たとえば、アクラルピシン、アクチノマイシン D、アクチノプラノン、エアロプリシニン誘導体、ニッポン・ソーダ・アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノ・マイシニン - A、ブスカベリン、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン - 1、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシンマイシン、ダウノルピシン、ジトリサルピシン B、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン - フィブリノーゲン、エルザマイシン - A、エピルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラマイシン - A 1 b、フォストリエシン、グリドバクチン、グレガチン - A、グリンカマイシン、ハービマイシン、イダルピシン、イルディンス、カズサマイシン、ケサリロディンス、メノガリル、マイトマイシン、マイトキサントロン、ムタマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、ネオエナクチン、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロスラマイシン、ピリンダマイシン A、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルピシン、シバノマイシン、シウエンマイシン、ソランギシン - A、スバルソマイシン、ステフィマイシン B、タリソマイシン、テルペンテシン、スラジン、トリクロザリン A、ゾルピシン、全身性抗細菌剤 (たとえば、2 , 4 - ジアミノピリミジン)、ニトロフランスルホン、ナルボフロキサシンなど、ならびにそれらの組合せ。

【 0 1 0 3 】

本発明の組成物において使用される抗生物質は、典型的には、消毒剤と組み合わせて使用される。しかしながら、耐性が形成される恐れがあるので、好適な組成物には抗生物質を含まない。

【 0 1 0 4 】

抗菌性脂質

抗菌性脂質成分とは、少なくとも 1 種の少なくとも 6 個の炭素原子、好ましくは少なくとも 7 個の炭素原子、好ましくは少なくとも 8 個の炭素原子を有する分岐鎖または直鎖のアルキルまたはアルキレンを含む組成物の成分であって、少なくとも部分的には抗菌活性を与えるものである。すなわち、抗菌性脂質成分は、少なくとも 1 種の微生物に対する少なくとも幾分かの抗菌活性を有している。

【 0 1 0 5 】

ある種の実施態様においては、その抗菌性脂質は、1 . 0 グラム / 1 0 0 グラム (1 . 0 g / 1 0 0 g) 脱イオン水以下の、水への溶解度を有しているのが好ましい。水への溶解度が、0 . 5 g / 1 0 0 g - 脱イオン水以下、さらにより好ましくは 0 . 2 5 g / 1 0 0 g - 脱イオン水以下、さらにより好ましくは 0 . 1 0 g / 1 0 0 g - 脱イオン水以下の抗菌性脂質がより好ましい。好適な抗菌性脂質は、少なくとも 1 0 0 マイクログラム (μ g) / 1 0 0 グラム - 脱イオン水、より好ましくは少なくとも 5 0 0 μ g / 1 0 0 g - 脱イオン水、さらにより好ましくは少なくとも 1 0 0 0 μ g / 1 0 0 g - 脱イオン水の、脱

10

20

30

40

50

イオン水中の溶解度を有する。

【0106】

抗菌性脂質が、多くとも6.2、より好ましくは多くとも5.8、さらにより好ましくは多くとも5.5の親水-親油平衡(HLB)を有しているのが好ましい。抗菌性脂質が、少なくとも3、好ましくは少なくとも3.2、さらにより好ましくは少なくとも3.4のHLBを有しているのが好ましい。

【0107】

電荷を持たず、少なくとも7個の炭素原子を含むアルキルまたはアルケニル炭化水素鎖を有する抗菌性脂質が好ましい。

【0108】

ある種の実施態様においては、好ましい抗菌性脂質成分としては、1種または複数の多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの脂肪族エーテル、またはそれらの(エステルとエーテルのいずれかもしくは両方の)アルコキシル化誘導体、またはそれらの組合せなどが挙げられる。より具体的かつ好ましくは、抗菌成分は以下のものからなる群より選択される：多価アルコールの(C7~C14)飽和脂肪酸エステル(好ましくは、多価アルコールの(C7~C12)飽和脂肪酸エステル、より好ましくは多価アルコールの(C8~C12)飽和脂肪酸エステル)、多価アルコールの(C8~C22)不飽和脂肪酸エステル(好ましくは、多価アルコールの(C12~C22)不飽和脂肪酸エステル)、多価アルコールの(C7~C14)飽和脂肪族エーテル(好ましくは、多価アルコールの(C8~C12)飽和脂肪族エーテル、より好ましくは多価アルコールの(C8~C12)飽和脂肪族エーテル)、多価アルコールの(C8~C22)不飽和脂肪族エーテル(好ましくは多価アルコールの(C12~C22)不飽和脂肪族エーテル)、それらのアルコキシル化誘導体、ならびにそれらの組合せ。それらのエステルおよびエーテルがモノエステルおよびモノエーテルであるのが好ましいが、例外として、それらがスクロースのエステルおよびエーテルである場合には、それらはモノエステル、ジエステル、モノエーテル、もしくはモノエーテルとすることができる。本発明の組成物においては、モノエステル、ジエステル、モノエーテル、およびジエーテルを種々組み合わせて使用することができる。

【0109】

多価アルコールの脂肪酸エステルは、好ましくは式 $(R^1 - C(O) - O)_n - R^2$ のものであるが、ここで、 R^1 は、(C7~C14)飽和脂肪酸(好ましくは、(C7~C12)飽和脂肪酸、より好ましくは(C8~C12)飽和脂肪酸)、または(C8~C22)不飽和脂肪酸(好ましくはC12~C22)不飽和(ポリ不飽和を含む)脂肪酸)の残基であり、 R^2 は、多価アルコール(典型的かつ好ましくは、グリセリン、プロピレングリコール、およびスクロースであるが、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、キシリトールなどを含め広く各種のその他のものも使用できる)の残基であり、 $n = 1$ または2である。 R^2 基には、少なくとも1個の遊離ヒドロキシル基(好ましくは、グリセリン、プロピレングリコール、またはスクロースの残基)が含まれる。好適な、多価アルコールの脂肪酸エステルは、C7、C8、C9、C10、C11、およびC12飽和脂肪酸から誘導されるエステルである。多価アルコールがグリセリンまたはプロピレングリコールであるような実施態様においては $n = 1$ であるが、スクロースの場合には $n = 1$ または2である。

【0110】

脂肪酸モノエステルの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ラウリン酸(モノラウリン)、カプリル酸(モノカプリリン)、カプリン酸(モノカプリン)のグリセロールモノエステル、ラウリン酸、カプリル酸、およびカプリン酸のプロピレングリコールモノエステル、さらには、スクロースのラウリン酸、カプリル酸、およびカプリン酸モノエステル。その他の脂肪酸モノエステルとしては、オレイン(18:1)、リノール(18:2)、リノレン(18:3)、およびアラコン(20:4)不飽和(ポリ不飽和を含む)脂肪酸のグリセリンおよびプロピレングリコールモノエス

10

20

30

40

50

ルなどが挙げられる。一般的に知られていることであるが、たとえば(18:1)は、その化合物が18個の炭素原子と1個の炭素-炭素二重結合を有していることを意味している。好適な不飽和鎖には、シス異性体の形の少なくとも1個の不飽和基が含まれる。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において使用するのに適した脂肪酸モノエステルとしては、以下のようなものが挙げられる：ラウリン酸、カプリル酸、およびカプリン酸の公知のモノエステル、たとえばGMLまたは商品名ラウリシジン(LAURICIDIN)(ラウリン酸のグリセロールモノエステル、一般にモノラウリンまたはグリセロールモノラウレートと呼ばれている)として知られているもの、グリセロールモノカプレート、グリセロールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプレート、プロピレングリコールモノカプリレート、ならびにそれらの組合せ。

10

【0111】

スクロースの脂肪酸ジエステルの例としては、スクロースのラウリン酸、カプリル酸、およびカプリン酸ジエステル、さらにはそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0112】

多価アルコールの脂肪族エーテルは、好ましくは式($R^3 - O$)_n - R^4 のものであるが、ここで R^3 は、(C7~C14)飽和脂肪族基(好ましくは、(C7~C12)飽和脂肪族基、より好ましくは(C8~C12)飽和脂肪族基)、または(C8~C22)不飽和脂肪族基(好ましくは(C12~C22)不飽和(ポリ不飽和を含む)脂肪族基)であり、 R^4 は、グリセリン、スクロース、またはプロピレングリコールの残基であり、そしてn=1または2である。グリセリンとプロピレングリコールの場合にはn=1であり、スクロースの場合にはn=1または2である。好適な脂肪族エーテルは、(C7~C14)アルキル基(より好ましくは(C7~C12)アルキル基、さらにより好ましくは(C8~C12)アルキル基)を含むモノエーテルである。

20

【0113】

脂肪族モノエーテルの例としては、ラウリルグリセリルエーテル、カプリルグリセリルエーテル、カプリルグリセリルエーテル、ラウリルプロピレングリコールエーテル、カプリルプロピレングリコールエーテル、およびカプリルプロピレングリコールエーテルが挙げられるがこれらに限定される訳ではない。その他の脂肪族モノエーテルとしては、オレイル(18:1)、リノレイル(18:2)、リノレニル(18:3)、およびアラコニル(20:4)不飽和およびポリ不飽和脂肪族アルコールの、グリセリンおよびプロピレングリコールモノエーテルなどが挙げられる。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物において使用するのに適した脂肪族モノエーテルとしては、ラウリルグリセリルエーテル、カプリルグリセリルエーテル、カプリルグリセリルエーテル、ラウリルプロピレングリコールエーテル、カプリルプロピレングリコールエーテル、カプリルプロピレングリコールエーテル、およびそれらの組合せなどが挙げられる。不飽和鎖には、シス異性体の形の少なくとも1個の不飽和結合が含まれているのが好ましい。

30

【0114】

別なものとしては、その抗菌性脂質が、(C7~C14)脂肪族アルコールエステル(好ましくは(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8~C12)脂肪族アルコールエステル((C8~C12)脂肪族アルコールの(C7~C14)または(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸エステルと呼ばれることもある)、(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8~C22)モノ-またはポリ-不飽和脂肪族アルコールエステル((C8~C22)モノ-またはポリ-不飽和脂肪族アルコールの(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸エステルと呼ばれることもある))、またはそれらのアルコキシル化誘導体などであってもよい。ヒドロキシカルボン酸残基には、脂肪族および/または芳香族基が含まれる。たとえば、サリチル酸の脂肪族アルコールエステルであってもよい。

40

【0115】

いくつかの実施態様においては、その抗菌性脂質が、(C2~C8)ヒドロキシカルボ

50

ン酸の(C7~C14)脂肪族アルコールエステル(好ましくはモノエステル)(好ましくは(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C7~C12)脂肪族アルコールエステル(好ましくはモノエステル)、より好ましくは(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8~C12)脂肪族アルコールエステル(好ましくはモノエステル)、(C2~C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8~C22)モノ-もしくはポリ-不飽和脂肪族アルコールエステル、またはそれらの組合せである。本明細書においては「モノエステル」とは、1個だけのアルキルまたはアラキル基と、そのために1個の遊離のヒドロキシル基が存在するものである。

【0116】

ヒドロキシ酸は典型的には、1個のヒドロキシル基と1個のカルボン酸基を有している。それらは、以下に記載する - および - ヒドロキシ酸から選択するのが好ましい。脂肪族アルコールは、7~14個の炭素原子、最も好ましくは7~12個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルアルコール、または(C8~C22)不飽和脂肪族アルコール(好ましくは、(C12~C22)不飽和(ポリ不飽和を含む)脂肪族アルコール)であるのが最も好ましい。

10

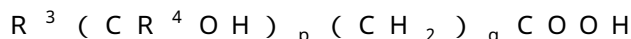
【0117】

ヒドロキシル官能性カルボン酸の脂肪族アルコールエステルは、好ましくは次式を有している：



ここで、 R^1 は、(C7~C14)飽和アルキルアルコール(好ましくは、(C7~C12)飽和アルキルアルコール、より好ましくは、(C8~C12)飽和アルキルアルコール)、または(C8~C22)不飽和アルコール(ポリ不飽和アルコールを含む)の残基であり、 R^2 は、ヒドロキシカルボン酸の残基であるが、ここでそのヒドロキシカルボン酸は次式を有しており：

20



ここで、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、H、または(C1~C8)飽和直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(C6~C12)アリール基、(C6~C12)アラキルもしくは(C6~C12)アルカリール基(ここで、アラキル基およびアルカリール基のアルキル基は飽和の直鎖状、分岐状、または環状である)であるが、ここで R^3 および R^4 は場合によっては1個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく、 p = 1または2、 q = 0~3であり、そして n = 1、2、または3である。 R^3 基には1個または複数の遊離ヒドロキシル基が含まれていてもよいが、ヒドロキシル基を含まないのが好ましい。好適なヒドロキシカルボン酸の脂肪族アルコールエステルは、分岐鎖または直鎖のC8、C9、C10、C11、およびC12アルキルアルコールから誘導されたエステルである。好適なヒドロキシ酸は典型的には、1個のヒドロキシル基と1個のカルボン酸基を有している。

30

【0118】

ヒドロキシカルボン酸の脂肪族アルコールエステルの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：乳酸の(C7~C14)、好ましくは(C8~C12)脂肪族アルコールエステル、たとえば乳酸オクチル、乳酸2-エチルヘキシル(ブラソルブ(PURASOLV)EHL、イリノイ州リンカーンシャー(Lincolns hire, IL)のブラック(Purac)製)、乳酸ラウリル(クリスタフィル(CHRYSTAPHYL)98、マサチューセッツ州カントン(Canton, MA)のケミック・ラボラトリーズ(Chemical Laboratories)製)、乳酸ラクチルラウリル、乳酸ラクチル2-エチルヘキシル；3-ヒドロキシブタン酸、マンデル酸、グルコン酸、酒石酸、およびサリチル酸の(C7~C14)、好ましくは(C8~C12)脂肪族アルコールエステル。

40

【0119】

多価アルコールの脂肪酸エステルおよび脂肪族エーテル、および/または脂肪族アルコールのヒドロキシカルボン酸エステルは、慣用される方法を用いて、アルコキシル化、好

50

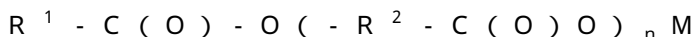
ましくはエトキシ化および／またはプロポキシ化することができる。それらのアルコキシ化誘導体は、多価アルコールまたはヒドロキシカルボン酸 1 モルあたり、5 モル未満のアルコキシドを有している。アルコキシ化化合物は、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、およびそれらの混合物、ならびに類似のオキシラン化合物からなる群より選択されるのが好ましい。上述の、脂肪族アルコールの脂肪酸エステル、脂肪族エーテル、およびヒドロキシカルボン酸エステルのアルコキシ化誘導体（たとえば、残存のアルコール基がエトキシ化および／またはプロポキシ化されているようなもの）は、アルコキシレートが比較的強く保たれている限り抗菌活性も有している。少なくとも 1 個の遊離 OH 基を有する抗菌性脂質エステルおよびエーテルをエトキシ化する場合には、エチレンオキシドの全モル数が、好ましくは 5 未満、より好ましくは 2 未満とする。

10

【0120】

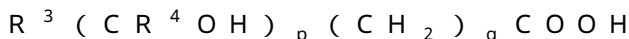
別な方法として、その他の抗菌性脂質として、(C6 ~ C14) アルキルカルボン酸、および (C8 ~ C22) モノ - もしくはポリ - 不飽和カルボン酸が挙げられる。それらの抗菌性脂質としては、(C6 ~ C14)、好ましくは (C7 ~ C12)、より好ましくは (C8 ~ C12) の直鎖状または分岐鎖状のアルキルカルボン酸、たとえばヘプタン酸、カプリン酸、カプリル酸、ウンデシレン酸、2 - エチルヘキサン酸、およびラウリン酸などが挙げられる。これらは、脂肪酸と呼ばれることも多い。本明細書で使用する時、「脂肪族 (fatty)」という用語には、直鎖状であっても、分岐状であってもよいアルキル酸およびアルケニル酸で、その炭素原子が奇数、偶数いずれのものも含まれる。さらには、(C8 ~ C22) モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪酸（すなわち、カルボン酸）なども挙げられる。それらの例を挙げれば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、およびアラキドン酸などである。その他の抗菌性脂質としては、それらのカルボン酸とヒドロキシ官能性アルキル酸（カルボン酸のアルキルカルボキシレートエステル）とのエステル、たとえば、ラウロイルラクチレート、カプリロイルラクチレート、またはカプロイルラクチレートなどが挙げられる。ヒドロキシ官能性カルボン酸の脂肪酸エステル（すなわち、カルボン酸のアルキルカルボキシレートエステル）は好ましくは次式を有する：

20



ここで、 R^1 は、(C6 ~ C14) 飽和アルキルカルボン酸（好ましくは、(C7 ~ C12) 飽和アルキルカルボン酸、より好ましくは (C8 ~ C12) 飽和アルキルカルボン酸）、または (C8 ~ C22) 不飽和アルキレンカルボン酸（ポリ不飽和カルボン酸を含む）の残基であり、 R^2 は、ヒドロキシカルボン酸の残基であるが、ここでそのヒドロキシカルボン酸は次式を有しており：

30



ここで、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、H、または (C1 ~ C8) 飽和直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(C6 ~ C12) アリール基、または (C6 ~ C12) アラルキルもしくは (C6 ~ C12) アルカール基（ここで、アラルキル基およびアルカリール基のアルキル基は飽和の直鎖状、分岐状、または環状基である）であるが、ここで R^3 および R^4 は場合によっては 1 個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく、 $p = 1$ または 2、 $q = 0 \sim 3$ であり、そして $n = 1, 2$ 、または 3 である。 R^3 基には、1 個または複数の遊離ヒドロキシ基が含まれていてもよい。好適なヒドロキシカルボン酸の脂肪酸エステルは、分岐鎖または直鎖の C8、C9、C10、C11、および C12 アルキルカルボン酸から誘導されたエステルである。M は、カチオン性の対イオンたとえば H、Na、K、Li、アンモニウム、またはプロトン化された三級アミンたとえばトリエタノールアミンもしくは四級アンモニウム基である。M はさらに、多価の金属たとえば Ca、Mg、Fe などであってもよいが、この場合、金属イオンに対して化学量論的比率の脂質エステルカルボキシレートが必要となるであろう。

40

【0121】

ヒドロキシカルボン酸の脂肪酸エステルは、(C6 ~ C14) 飽和直鎖状もしくは分岐状アルキルカルボン酸、または (C8 ~ C22) モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪酸をヒドロキシ官能性アルキルカルボン酸を用いてエステル化させることにより形成させるの

50

が好ましい。そのような抗菌性脂質として好ましいものとしては、(C2～C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8～C12)脂肪酸エステル、(C2～C8)ヒドロキシカルボン酸の(C8～C22)モノ - もしくはポリ - 不飽和脂肪酸エステル、またはそれらの組合せが挙げられる。

【0122】

アルキルカルボン酸のアルキルカルボキシレートエステルの市販されている例としては、ライタ・コーポレーション(R I T A C o r p .)から入手可能な、パティオニック(P A T I O N I C)122A(乳酸ラクチルカプロイル)がある。このタイプのその他の好適な化合物は、乳酸2 - エチルヘキソイル、ラウロイルラクチレート、および乳酸ラクチルラウロイルである。疎水性成分および/または乳化剤/界面活性剤の存在下にこれらの消毒剤を配合するのが好ましい。

10

【0123】

そのカルボン酸の少なくとも一部は、酸の形またはプロトン化された形で存在しているのが好ましい。この形態であると、中和された塩の形態の場合よりは、活性が顕著に高い。これらの酸は、比較的刺激性が高い可能性もあるので、疎水性のビヒクルたとえば、場合によっては親水性成分を含んでいてもよい皮膚軟化性油またはワセリンをベースとした組成物にそれらを配合するのが好ましい。それらの消毒剤を配合した水性組成物(または、その組成物の水相)のpHは、典型的には3～8、最も好ましくは3～6の範囲である。

【0124】

本明細書に記載の組成物には、所望の結果を得るのに適したレベルで、1種または複数の抗菌性脂質が含まれる。そのような組成物には、そのような物質の量で合計して、そのまま使用可能な(「ready to use」または「as used」)組成物の全重量を基準にして、好ましくは少なくとも0.01重量パーセント(重量%)、より好ましくは少なくとも0.1重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1重量%の量で含む。好ましい実施態様においては、それらは、抗菌成分さらにはビヒクルとして使用される場合には、全量で99重量%までの量で存在させる。一般的にはそれらは、そのまま使用可能な(「ready to use」または「as used」)組成物を基準にして、60重量%以下、より好ましくは50重量%以下、さらにより好ましくは30重量%以下、さらにより好ましくは20重量%以下、さらにより好ましくは10重量%以下の量で使用される。

20

30

【0125】

多くの抗菌性脂質は、組成物の5重量%未満のレベルで効果がある。使用前に希釈することを意図していたり、その抗菌性脂質がビヒクルとして使用されたりする場合には、ある種の組成物はより高い濃度であってもよい。たとえば、室温では液状であるある種の抗菌性脂質は、抗菌成分かつビヒクルとして使用することが可能であり、そのため90%以上もの高い濃度で存在させてもよい。

【0126】

1種または複数の脂肪酸モノエステル、脂肪族モノエーテルまたはそれらのアルコキシル化誘導体を含む、本明細書に記載の好適な組成物としてはさらに、少量のジ - もしくはトリ - 脂肪酸エステル(すなわち、脂肪酸ジ - もしくはトリ - エステル)、ジ - もしくはトリ - 脂肪族エーテル(すなわち、脂肪族ジ - もしくはトリ - エーテル)、またはそれらのアルコキシル化誘導体などが挙げられる。そのような成分は、抗菌性脂質成分の全重量を基準にして、好ましくは50重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらにより好ましくは25重量%以下、さらにより好ましくは15重量%以下、さらにより好ましくは10重量%以下、さらにより好ましくは7重量%以下、さらにより好ましくは6重量%以下、そしてさらにより好ましくは5重量%以下の量で存在させる。たとえば、グリセリンのモノエステル、モノエーテル、またはアルコキシル化誘導体の場合、その組成物の中に存在する抗菌性脂質成分の全重量を基準にして、好ましくは15重量%以下、より好ま

40

50

しくは10重量%以下、さらにより好ましくは7重量%以下、さらにより好ましくは6重量%以下、そしてさらにより好ましくは5重量%以下のジエステル、ジエーテル、トリエステル、トリエーテル、またはそれらのアルコキシル化誘導体を存在させる。しかしながら、以下においてさらに詳しく説明するが、エステル交換反応が理由で、その配合物が最初から遊離のグリセリンを含んでいるのならば、原料物質の中でのより高い濃度のジ・およびトリ・エステルが許容される。

【0127】

いくつかの状況においては、出発物質の成分としてジ・もしくはトリ・エステルを避ける方が望ましいが、本明細書に記載のある種の組成物の調製において（たとえば疎水性成分として）比較的純度の高いトリ・エステルを使用して、有効な抗菌活性を得ることが可能である。

10

【0128】

ある種の実施態様においては、最も好ましい抗菌性脂質成分としては、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノカプレート、グリセロールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノカプレート、プロピレングリコールモノカプリレート、2-エチルヘキシルラウレート、カプリルラクテート、カプリルラクテート、ラウリルラクテート、およびそれらの組合せなどが挙げられる。

【0129】

迅速な抗菌活性を得るためには、配合物には、疎水性相における溶解限度に近いが好ましくは超える組成で、1種または複数の抗菌性脂質を組み入れるのがよい。理論に拘束されることを望むものではないが、疎水性成分の中に分配されやすい抗菌性脂質は、組織の中または上で、水相の中に存在しているかまたは水相と関わっている微生物を死滅させるのには、容易には利用できないと考えられる。ほとんどの組成物において、抗菌性脂質は好ましくは、23における疎水性成分の溶解限度の、少なくとも60%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも100%、最も好ましくは少なくとも120%の割合で組み入れられる。これは、以下の方法により簡便に求めることができる：抗菌性脂質なしの配合物を作り、（たとえば、遠心分離またはその他の適当な分離方法を用いて）相分離をさせ、抗菌性脂質を少しずつ量を増やしながらかき混ぜるまで加えていくことにより溶解限度を求める。当業者のよく知るところであるが、正確な測定をするためには、過飽和溶液ができないようにしなければならない。親水性ゲルおよびクリームの中では、親水性成分を、水の溶解度よりも高い抗菌性脂質溶解度が得られるように選択するのが好ましい。このような方法にすると、そのビヒクル成分が、組織および組織の上に存在する可能性のある各種バイオフィルムの上および内部への抗菌性脂質の拡散を促進させることができる。

20

30

【0130】

フェノール性消毒剤

フェノール性消毒剤成分としては、ジフェニルエーテル、フェノール化合物（ハロゲン化フェノール系化合物）、ビスフェノール系化合物、レソルシノール、アニリド、および相溶性のあるそれらの組合せからなる群より選択される1種または複数の消毒剤の有効量が挙げられる。

40

【0131】

抗菌組成物において使用するのに適したフェノール系消毒剤としては、以下のようなものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ジフェニルエーテルたとえばポリハロゲン化ヒドロキシジフェニルエーテル、より詳しくは複数のハロゲン置換基を含むもの；単純なフェノール系化合物を含めたフェノール系化合物、たとえば、フェノール、クレゾール、o-フェニルフェノール、ならびにハロゲン化フェノール系化合物、たとえば、p-クロロメタ-キシレノール、ジクロロメタ-キシレノール、o-ベンジル、p-クロロフェノールおよびp-イソアミルフェノール；ビスフェノール系化合物、たとえば、2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)、2,2'-メチレンビス(4,6-ジクロロフェノール)、2,2'-メチレンビス(4-クロロフェノール)、

50

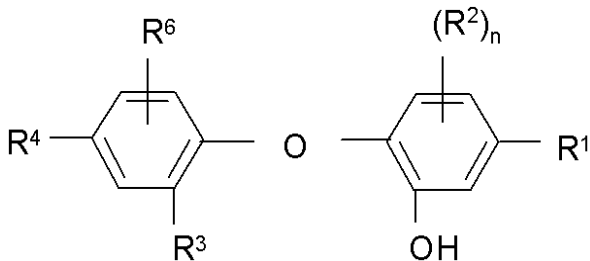
2, 2' - チオビス (4, 6 - ジクロロフェノール) ; レゾルシノール ; ならびにアニリド、たとえば、サリチルアニリド、モノハロゲン化サリチルアニリド、およびポリハロゲン化サリチルアニリド。ほとんどの実施態様においては以下の分類を使用する :

【 0 1 3 2 】

1 . ジフェニルエーテル

ジフェニルエーテルたとえばポリハロゲン化ヒドロキシジフェニルエーテル、さらに詳しくは複数のハロゲン置換基を含むもの、たとえばトリクロサン (2', 4, 4' - トリクロロ - 2 - ヒドロキシ - ジフェニルエーテルまたは 3 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) フェノール) など。これらの化合物は、下記の化学構造式で表される :

【 化 1 】



ここで、 R^1 および R^3 は、塩素、臭素、または水素であってよく、 R^2 は塩素または臭素であり、 R^4 は、塩素、臭素、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル、 CH_3O- 、 $CN-$ 、および NH_2- であり、 R^6 は、水素、塩素、臭素、メチル、トリクロロメチル、 CH_3O- 、 $CN-$ 、および NH_2- であってよく、そして、 n は 1 または 2 である。

【 0 1 3 3 】

2 . フェノール系化合物

フェノール系化合物としては、フェノールおよびその誘導体が挙げられるが、それには単純なフェノール系化合物、たとえばフェノール、クレゾール、*o* - フェニルフェノール、およびハロゲン化フェノール系化合物たとえば *p* - クロロメタ - キシレノール、ジクロロメタ - キシレノールおよび *p* - イソアミルフェノールの両方が含まれる。その他のフェノール系化合物としては、モノ - およびポリ - アルキルおよび芳香族ハロフェノール (たとえば、メチル - *p* - クロロフェノール、*n* - ブチル - *p* - クロロフェノール、*o* - クロロフェノール、*o* - ベンジル - *p* - クロロフェノール、*o* - フェニルエチル - *m* - メチル - *p* - クロロフェノール、6 - イソ - プロピル - 2 - エチル - 3 - メチル - *p* - クロロフェノール、メチル - *p* - ブロモフェノール、*tert* - アミル - *o* - ブロモフェノール、3, 4, 5, 6 - テトラブロモ - 2 - メチルフェノールなどが挙げられる。この部類で好適な消毒剤は、*p* - クロロ - *m* - キシレノール (P C M X) である。

【 0 1 3 4 】

3 . レゾルシノール

レゾルシノールとしては、レゾルシノールおよびその誘導体が挙げられる。そのような化合物の例としては以下のものが挙げられる : メチル - レゾルシノール、エチル - レゾルシノール、*n* - プロピル - レゾルシノール、*n* - ブチル - レゾルシノール、*n* - アミル - レゾルシノール、*n* - ヘキシル - レゾルシノール、4 - ヘキシル - レゾルシノール、*n* - ヘプチル - レゾルシノール、*n* - オクチル - レゾルシノール、*n* - ノニル - レゾルシノール、フェニル - レゾルシノール、ベンジル - レゾルシノール、フェニルエチル - レゾルシノール、フェニルプロピル - レゾルシノール、*p* - クロロベンジル - レゾルシノール、5 - クロロ - 2, 4 - ジヒドロキシジフェニルメタン、4' - クロロ - 2, 4 - ジヒドロキシジフェニルメタン、5 - ブロモ - 2, 4 - ジヒドロキシジフェニルメタン、および 4' - ブロモ - 2, 4 - ジヒドロキシジフェニルメタン、およびチモール・エンジェノール (*thymol enj enol*) 。

【 0 1 3 5 】

4 . ビスフェノール系化合物

ビスフェノール系化合物としては、2, 2' - メチレンビス(4 - クロロフェノール)、2, 2' - メチレンビス(3, 4, 6 - トリクロロフェノール)、2, 2' - メチレンビス(4 - クロロ - 6 - ブロモフェノール)、ビス(2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル)スルフィド、およびビス(2 - ヒドロキシ - 5 - クロロベンジル)スルフィドが挙げられる。

【0136】

5. アニリド

アニリドとしては、サリチルアニリドおよびカルバニリド(たとえば、セイモア・S・ブロック(Seymour S. Block)編『ディスインフェクションズ、ステリリゼーション・アンド・プリザベーション(Disinfection, Sterilization, and Preservation)』第2版第14章(リー・アンド・フェビガー(Lea & Febiger)、ペンシルバニア州フィラデルフィア(Philadelphia, PA)、1977に記載されているようなもの); ハロゲン化カルバニリド化合物(米国特許第2, 818, 390号明細書に記載されているようなもの); ならびにハロゲン化サリチルアニリド、たとえばモノハロゲン化サリチルアニリドおよびポリハロゲン化サリチルアニリドが挙げられる。特に好適なカルバニリド化合物は、3, 4, 4' - トリクロロカルバニリド(トリクロカルバン); 3, 4', 5 - トリブロモサリチルアニリド; 4, 4' - ジクロロ - 3' - (トリフルオロメチル)カルバニリドである。その他のアニリドも有用であって、たとえば、サリチルアニリド、モノハロゲン化サリチルアニリド、およびポリハロゲン化サリチルアニリド(たとえば、米国特許第4, 010, 252号明細書および米国特許第4, 894, 220号明細書に開示されているようなもの)などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0137】

これらの化合物は、水に対して比較的不溶性であるので、これらの化合物は、疎水性成分および/または乳化剤/界面活性剤の存在下、エマルション(油中水型または水中油型)中、または親水性ビヒクル中で配合するのが、好ましい。これらの化合物は、典型的には0.5重量%、好ましくは1重量%の量で配合物に添加される。ほとんどの実施態様においては、それらの化合物を、20重量%以下、好ましくは12重量%以下、より好ましくは8重量%以下、さらにより好ましくは6重量%以下の量で添加する。

【0138】

カチオン性消毒剤

本発明において使用するのに適したカチオン性消毒剤としてはたとえば以下のものが挙げられる: ビグアニドおよびビスビグアニド、たとえばクロルヘキシジン、およびたとえばジグルコンサン塩、ジ酢酸塩、ジメト硫酸塩およびジ乳酸塩、さらにはそれらの組合せ(これらの限定される訳ではない)を含むその各種の塩; 高分子量四級アンモニウム化合物たとえばポリヘキサメチレンビグアニド; 銀および各種の銀錯体; 低分子四級アンモニウム化合物たとえば塩化ベンザルコニウムおよびアルキル置換誘導体、ジ - 長鎖アルキル(すなわち、C8 ~ C18)四級アンモニウム化合物、セチルピリジニウムハライトおよびそれらの誘導体、塩化ベンゼトニウムおよびそのアルキル置換誘導体、オクテニジン、ならびに配合適性のあるそれらの組合せ。

【0139】

本明細書に記載の組成物には、所望の結果を得るのに適したレベルで、1種または複数の抗菌剤(好ましくは消毒剤)が含まれる。そのような組成物には、抗菌剤(好ましくは消毒剤)を合計して、そのまま使用可能な(「ready to use」または「as used」)組成物の全重量を基準にして、好ましくは少なくとも0.2重量パーセント(重量%)、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.35重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1、少なくとも2、さらには少なくとも3重量%含む。好ましい実施態様においては、抗菌剤は合計して、そのまま使用可能な(「ready to use」または「as used」)組成物を基準にして、40重量%以下、好ましくは30重量%

以下、より好ましくは15重量%以下、さらにより好ましくは10重量%以下、さらにより好ましくは6重量%以下の量で存在させる。しかしながら、室温で液状である抗菌剤は、ビヒクルとして使用してもよく、その場合には約99%までの量で存在させる。たとえば、室温で液状である抗菌性脂質の多くのは、皮膚および粘膜組織に対する刺激性がなく、そのためビヒクルとして使用することができる。たとえば、プロピレングリコールのC8~C12脂肪酸エステル、2エチル-ヘキシルグリセリルエーテル、乳酸のC8~C12分岐鎖および直鎖アルキルアルコールエステルはいずれも液状であり、高い濃度で使用する可能性がある。室温では固体状である抗菌性脂質のあるものでは、結晶化を防止または最小化するような成分と混合すれば、より高い濃度で使用することもできる。それらの「結晶化阻害剤」としては、室温で液状であるエステル、エーテル、およびグリコールが挙げられる。また別な例においては、組成物を使用前に希釈することを意図している場合には、その組成物には、抗菌剤をより高い濃度で含んでいてもよい。

10

【0140】

本発明の抗菌剤（好ましくは消毒剤）は、単独で使用してもよいし、あるいは、組織上の微生物を効果的に死滅させるための組合せで使用してもよい。ある種の抗菌剤（好ましくは消毒剤）の組合せは特に有用であるが、その一方で、他の組合せでは、不安定な配合物になったり、抗菌活性の不活化が起きたりする可能性もある。その一方で、別な抗菌剤の組合せは、増強あるいは相乗的な効果を与えることもありうる。

【0141】

ある種の抗菌剤の組合せは特に有用であるが、その一方で、他の組合せでは、不安定な配合物になったり、抗菌活性の不活化が起きたりする可能性もある。たとえば、C6およびそれより高級な脂肪酸は、以下において説明する脂肪酸モノグリセリド消毒剤の活性を向上させることができる。

20

【0142】

浸透剤

浸透剤を使用して、組成物全体または一部の拡散を容易とすることも可能であるが、好ましくは少なくとも抗菌性脂質、および好ましくはエンハンサー（存在すれば）、および二次活性物質（secondary active）（存在すれば）、および界面活性剤（存在すれば）が、微生物を死滅させるかまたは不活化させて耳の組織の炎症を抑制するために、鼓膜を通して中耳および内耳の内部に拡散することが可能である。浸透剤とは、抗菌成分および薬理学的に活性のある薬剤（存在すれば）の鼓膜および/または周辺組織の膜透過性を向上させて、薬剤が鼓膜を通過して拡散し、中耳の内部の組織および体液に入る速度を高めることによって、消毒剤の中耳の中への拡散を促進させる化合物である。中耳には正常時には体液が含まれないが、中耳炎の際には、炎症性レスポンスが主原因となって、そのチャンパーが体液によって部分的または全面的に充満される可能性があることに注目されたい。抗菌成分がこの体液の中に拡散していったら、それらの微生物を死滅させるかまたは不活化させることができれば好ましい。さらに、抗菌成分および/または界面活性剤成分が中耳の中の体液の表面張力を低下させて、液だれを容易とすることができれば好ましい。浸透剤は、TMの生理化学的特性を可逆的に損傷させるかあるいは変化させることによって、その膜透過性を上昇させて、その拡散抵抗性を低下させる。このプロセスは、皮膚についての報告とよく似ているといえる（オスボーン・D・W.（Osborne, D. W.）、ヘンケ・J・J.（Henke, J. J.）、ファーマシューティカル・テクノロジー（Pharmaceutical Technology）、1997年11月、p. 58~86）。

30

40

【0143】

好適な浸透剤は、非毒性で、非刺激性で、感作作用がなく、面皰形成性がなく、水、良溶媒の中で容易に乳化されて抗菌性脂質、エンハンサー、および界面活性剤成分（存在すれば）のような配合成分を安定化させ、高い正の拡張係数を有し、乾燥および湿潤組織に対する良好な湿潤剤であり、pH範囲約3~8内では加水分解安定性を有するものである。好適な浸透剤は水不溶性である。浸透促進成分は、0~99%の濃度で使用してよい。

50

いくつかの好ましい実施態様においては、その浸透剤がビヒクルでもある。別な実施態様においては、浸透剤を少なくとも2重量%、より好ましくは4重量%、最も好ましくは8重量%の量で存在させる。また別な実施態様においては、抗菌性脂質成分と合わせた浸透エンハンサーの合計濃度が、少なくとも2重量%、より好ましくは4重量%、最も好ましくは8重量%の量で存在する。

【0144】

浸透剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：低級アルコール（C1～C4アルキルアルコール）たとえばエタノールおよびイソプロパノール；ポリオールたとえば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、さらにはブロックおよびランダムコポリマーの両方を含めた2種以上のアルキルエポキシドから形成されるグリコール、リモネン、テルペン、ジオキソラン；好ましくは2～6個のヒドロキシ基を有するグリコールたとえば、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、およびグリセロール；スルホキシドたとえば、ジメチルスルホキシド（DMSO）およびメチルドデシルスルホキシド；アミドたとえば、ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド；ケトン；オレエートたとえば、トリオレインおよびポリエチレングリコールオレエートたとえばPEG-5オレエート；各種のアルカン酸たとえばカプリル酸；ラクタム化合物たとえば、アゾン（azone）およびN-メチルピロリドン；8～22個の炭素原子を有する、長鎖の分岐鎖または直鎖の飽和または不飽和アルコールたとえば、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、エルシルアルコール、オクタノール、ドデシルアルコール、および典型的には長鎖アルコール1モルあたり2～40モルのエチレンオキシド単位を有するそれらのポリエトキシ化誘導体；ジアルキルアミノアセテート、およびそれらの混合物。そのような浸透剤の使用については、たとえば、米国特許第6,093,417号明細書に開示がある（それを参照することにより、本明細書に取り入れたものとする）。好適な送達促進成分としては、以下のものが挙げられる：ラウリルアルコール、ラウルアミドDEA、ラウリルピロリドン-5-カルボキシレート；パルミチン酸アスコルビル；グリセロール；テトラグリコール（-[(テトラヒドロ-2-フラニル)メチル]-ヒドロキシ-ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル））、ラウリルグリコール（すなわち、1,2-ドデカンジオール）およびそれらの混合物。特に好適な浸透剤は以下のものである：アルキルエステル、アラルキルエステルおよびアルカリアルエステルたとえば、長鎖の直鎖または分岐鎖のアルキルもしくはアルケニルアルコールまたは酸（C8～C36）の短鎖アルキルもしくはアリアルエステル（C1～C6）、およびそれらのポリエトキシ化誘導体（特に好適なサブクラスは、アルキルアルコールの安息香酸エステル、たとえば安息香酸C12～C15アルキルであって、このものは、ニュージャージー州エルムウッドパーク（Elmwood Park, NJ）のファインテックス・インコーポレーテッド（Fine Tex Inc.）からフィンソルブ（FINSOLV）TNとして市販されている）；場合によっては-OHにより適切な位置で置換されたC4～C12二酸もしくはジオールの短鎖アルキルもしくはアリアルエステル（C1～C6）；グリセロール、ペンタエリスリトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、さらにはそれらのポリエトキシ化誘導体およびポリエチレングリコールのアルキルもしくはアリアルC1～C9エステル；ポリプロピレングリコールのC12～C22アルキルエステルもしくはエーテル；ポリプロピレングリコール/ポリエチレングリコールコポリマーのC12～C22アルキルエステルもしくはエーテル；ならびにポリエーテルポリシロキサンコポリマー。

【0145】

界面活性剤の多くのものは、抗菌組成物またはその成分の浸透性を顕著に改良するという点に注目されたい。たとえば、スルホン化界面活性剤の多くのものが、角質層を破壊して、有効成分が皮膚の内部または皮膚を通して浸透することを促進するということはよく知られている。本発明の目的においては、それらの成分はやはり界面活性剤とみなしている。界面活性剤を含む組成物は、さらなる浸透剤を必要としなくてよい。同様にして、本明細書において開示される疎水性および/または親水性成分のいくつかは、抗菌組成物

10

20

30

40

50

またはその成分の浸透を顕著に改良することもできる。

【0146】

さらに、抗菌性脂質の多くのものは、それ自体が両親媒性であって、T Mを通しての浸透を改良することができる、ということにも注目されたい。したがって、抗菌性脂質の量が多い組成物は、さらなる浸透剤を必要としなくてよい。

【0147】

エンハンサー成分

本明細書に記載の組成物は、好ましくはエンハンサー（好ましくは協力剤）を含んでいて、特にグラム陰性菌たとえば、E・コリ（E・coli）属およびシュードモナス（Pseudomonas）属に対する抗菌活性を向上させている。選択されたエンハンサーが、細菌の細胞エンベロップに作用するのが好ましい。理論に拘束される訳ではないが、エンハンサーが作用して、抗菌成分がより容易に細胞質の中に入れるようになるか、および/または細胞エンベロップの破壊が容易になるか、が起きていると現段階では考えている。エンハンサー成分としては、-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、その他のカルボン酸、フェノール性化合物（たとえば、パラベンを除くある種の抗酸化剤）、モノヒドロキシアアルコール、キレート化剤（EDTAを除く）、グリコールエーテル（すなわち、エーテルグリコール）、または糖および/または糖アルコールなどが挙げられる。所望により、エンハンサーを各種組合せて、使用することができる。

【0148】

-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサーは、それらのプロトン化された、遊離の酸の形態で存在させるのが好ましい。しかしながら、それらの酸エンハンサーのすべてが遊離の酸の形態で存在しなければならないという訳ではなく、以下に述べる好適な濃度が、遊離の酸の形態で存在する量にあたる。さらに、配合物を酸性化させたり、あるいは抗菌活性を維持できるpHにそれを緩衝化させたりするために、非-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸またはその他のカルボン酸エンハンサーを添加してもよい。さらに、カルボン酸基を含むキレート剤エンハンサーは、それらの酸の形態においては、少なくとも1個、より好ましくは少なくとも2個のカルボン酸基を有して存在しているのが好ましい。以下において示す濃度は、この状況を仮定したものである。

【0149】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数のエンハンサーを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、0.01重量%を超える全量で、より好ましくは0.1重量%を超える量で、さらにより好ましくは0.2重量%を超える量で、さらにより好ましくは0.25重量%を超える量で、最も好ましくは0.4重量%を超える量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下の全量で存在させる。そのような濃度は、典型的には、-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、その他のカルボン酸、キレート化剤、フェノール系化合物、エーテルグリコール、および（C5～C10）モノヒドロキシアアルコールなどに適用される。一般的に言って、（C1～C4）モノヒドロキシアアルコールの場合にはより高い濃度が必要となるが、これについては以下においてさらに詳しく説明する。

【0150】

-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサー、さらにはカルボン酸基を含むキレート剤は、配合された組成物100グラムあたり100ミリモル以下の濃度で存在させるのが好ましい。ほとんどの実施態様においては、-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、およびその他のカルボン酸エンハンサー、さらにはカルボン酸基を含むキレート剤は、配合された組成物100グラムあたり、好ましくは75ミリモル以下、より好ましくは100グラムあたり50ミリモル以下、最も好ましくは100グラムあたり25ミリモル以下の濃度で存在させる。

【 0 1 5 1 】

エンハンサー成分の合計の濃度の抗菌性脂質成分の全濃度に対する比率は、重量基準で、好ましくは(10:1)から(1:300)までの範囲、より好ましくは(5:1)から(1:10)までの範囲である。

【 0 1 5 2 】

エンハンサーを使用する際に、さらに考えておかねばならぬことは、組成物における溶解度と物理的安定性である。本明細書で述べるエンハンサーの多くのものは、ワセリンのような好適な疎水性成分には不溶性である。少量(典型的には30重量%未満、好ましくは20重量%未満、より好ましくは12重量%未満)の親水性成分を添加することによって、組成物の溶解性と物理的安定性が向上するだけでなく、抗菌活性もまた改良されることが見出された。それらの親水性成分については、以下で説明する。

10

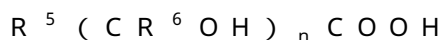
【 0 1 5 3 】

それとは別に、組成物が物理的に安定であるならば、溶解限度を超えてエンハンサー成分を存在させてもよい。このことは、抗菌性脂質の層形成(たとえば、沈降またはクリーミング)が顕著に起きないように、十分に粘度の高い組成物を用いることによって、達成することができる。

【 0 1 5 4 】

- ヒドロキシ酸

- ヒドロキシ酸は、典型的には、次式で表される化合物である：



ここで： R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、H、(C1～C8)アルキル基(直鎖状、分岐状、または環状基)、(C6～C12)アリール基、(C6～C12)アラルキル基、または(C6～C12)アルカリール基(ここで、アラルキルまたはアルカリールのアルキル基は直鎖状、分岐状、または環状である)であるが、ここで R^5 および R^6 は、場合によっては、1個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく、そして、 $n = 1 \sim 3$ 、好ましくは、 $n = 1 \sim 2$ である。

20

【 0 1 5 5 】

- ヒドロキシ酸の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：乳酸、リンゴ酸、クエン酸、2-ヒドロキシブタン酸、マンデル酸、グルコン酸、グリコール酸(すなわち、-ヒドロキシエタン酸)、酒石酸、アスコルビン酸、-ヒドロキシオクタン酸、および-ヒドロキシカプリル酸、およびサリチル酸、さらにはそれらの誘導体(たとえば、ヒドロキシシル、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アルキル基、ハロゲン、さらにはそれらの組合せで置換された化合物)。好適な-ヒドロキシ酸としては、乳酸、リンゴ酸、およびマンデル酸などが挙げられる。これらの酸は、D形、L形、またはDL形であってよく、遊離の酸、ラクトン、またはそれらの部分塩として存在していてよい。それらの形態はすべて「酸」という用語に包含されている。酸が、遊離の酸の形態で存在しているのが好ましい。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用な-ヒドロキシ酸は、乳酸、マンデル酸、およびリンゴ酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される。その他の好適な-ヒドロキシ酸は、米国特許第5,665,776号明細書(ユ(Yu))に記載されている。

30

40

【 0 1 5 6 】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数の-ヒドロキシ酸を適切なレベルで使用することにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.25重量%、より好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下の量で存在させる。濃度が高い程、刺激性が強くなる。

【 0 1 5 7 】

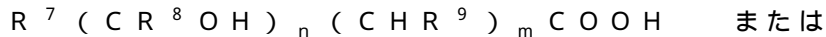
50

- ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する比率は、好ましくは多くとも 10 : 1、より好ましくは多くとも 5 : 1、さらにより好ましくは多くとも 1 : 1 である。
 - ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する比率は、好ましくは少なくとも 1 : 20、より好ましくは少なくとも 1 : 12、さらにより好ましくは少なくとも 1 : 5 である。
 - ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する好ましい比率は、(1 : 12) から (1 : 1) までの範囲内である。

【 0 1 5 8 】

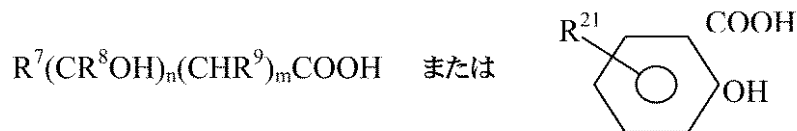
- ヒドロキシ酸

- ヒドロキシ酸は、典型的には、次式で表される化合物である：



10

【化 2】



ここで、 R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ独立して、H、(C 1 ~ C 8) アルキル基 (飽和の直鎖状、分岐状、または環状基)、(C 6 ~ C 12) アリール基、(C 6 ~ C 12) アラルキル基、または (C 6 ~ C 12) アルカリール基 (ここで、アルカリールまたはアラルキルのアルキル基は直鎖状、分岐状、または環状である)、ここで R^7 および R^8 は、場合によっては、1 個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく、 $m = 0$ または 1 であり、 $n = 1 \sim 3$ (好ましくは、 $n = 1 \sim 2$) であり、そして R^{21} は、H、(C 1 ~ C 4) アルキルまたはハロゲンである。

20

【 0 1 5 9 】

- ヒドロキシ酸の例としては、サリチル酸、
 - ヒドロキシブタン酸、トロパ酸、4
 - アミノサリクリック酸 (4 - a m i n o s a l y c l i c a c i d)、およびトレト
 カン酸などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。ある種の好ましい実施態様
 においては、本明細書に記載の組成物において有用な
 - ヒドロキシ酸はサリチル酸、
 - ヒドロキシブタン酸およびそれらの混合物からなる群より選択される。その他の好適な
 - ヒドロキシ酸は、米国特許第 5 , 6 6 5 , 7 7 6 号明細書 (ユ (Y u)) に記載され
 ている。

30

【 0 1 6 0 】

本明細書に記載の組成物において、1 種または複数の
 - ヒドロキシ酸を適切なレベル
 で使用することにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、
 それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも 0 . 1
 重量 %、より好ましくは少なくとも 0 . 2 5 重量 %、さらにより好ましくは少なくとも 0
 . 5 重量 % の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可
 能な組成物の全重量を基準にして、合計して 1 0 重量 % 以下、より好ましくは 5 重量 % 以
 下、さらにより好ましくは 3 重量 % 以下の量で存在させる。濃度が高い程、刺激性が強
 くなる。

40

【 0 1 6 1 】

- ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する比率は、好ましくは多くとも 10 : 1、より好ましくは多くとも 5 : 1、さらにより好ましくは多くとも 1 : 1 である。
 - ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する比率は、好ましくは少なくとも 1 : 20、より好ましくは少なくとも 1 : 15、さらにより好ましくは少なくとも 1 : 10 である。
 - ヒドロキシ酸エンハンサーの全体の抗菌成分に対する好ましい比率は、(1 : 15) から (1 : 1) までの範囲内である。

【 0 1 6 2 】

50

水が低濃度である系、または実質的に水の存在しない系においては、エステル交換反応またはエステル化反応は、エンハンサーを含むカルボン酸が消失する基本的な経路となりうる。したがって、ある種の - ヒドロキシ酸 (A H A) および - ヒドロキシ酸 (B H A) が特に好ましいが、その理由は、それらのものが、A H A または B H A のヒドロキシル基が反応することによる、組成物中の他の成分たとえば、エステル抗菌性脂質またはその他のエステルとのエステル交換反応またはエステル化反応をしにくいと考えられているからである。たとえば、ある種の配合物においてはサリチル酸が特に好ましいが、それは、フェノール性のヒドロキシル基が極めて酸性の高いアルコールであって、そのために脂肪族ヒドロキシル基よりもはるかに反応しにくいからである。無水または低水分含量の配合物において特に好適なその他の化合物としては、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、およびグリコール酸などが挙げられる。安息香酸および、ヒドロキシル基を含まない置換安息香酸は、ヒドロキシル酸ではないものの、エステル基を形成する傾向が低いので、やはり好ましい。

【0163】

その他のカルボン酸

- および - カルボン酸以外のカルボン酸も、エンハンサー成分の中で使用するのに適している。そのようなものとしては、典型的には16個以下、多くの場合12個以下の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、またはアルカリールカルボン酸などが挙げられる。それらの内の好適な部類は、次式で表すことができる：



ここで、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、Hもしくは (C1 ~ C4) アルキル基 (これは、直鎖状、分岐状、または環状基であってよい)、(C6 ~ C12) アリール基、アリール基とアルキル基の両方を含む (C6 ~ C16) 基 (これは、直鎖状、分岐状、または環状基であってよい) であり、ここで R^{10} および R^{11} は、場合によっては1個または複数のカルボン酸基で置換されていてもよく、そして $n = 0 \sim 3$ 、好ましくは、 $n = 0 \sim 2$ である。そのカルボン酸が、(C1 ~ C4) アルキルカルボン酸、(C6 ~ C16) アラルキルカルボン酸、または (C6 ~ C16) アルカリールカルボン酸であるのが好ましい。酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ベンジル酸 (benzyl i c a c i d)、ノニル安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、レチノイン酸などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。特に好適なのは安息香酸である。

【0164】

本明細書に記載の組成物において、(- または - ヒドロキシ酸以外の) 1種または複数のカルボン酸を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらを、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、最も好ましくは少なくとも1重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下の量で存在させる。

【0165】

(- または - ヒドロキシ酸以外の) カルボン酸の合計濃度の、抗菌成分の全濃度に対する比率は、重量基準で、好ましくは(10:1)から(1:100)までの範囲内、より好ましくは(2:1)から(1:10)までの範囲内である。

【0166】

キレート剤

キレート化剤 (chelating agent) (すなわち、キレート剤 (chelator)) は、典型的には、溶液中で、金属イオンと多重配位部位を有することが可能な有機化合物である。典型的には、それらのキレート化剤は、ポリアニオン性化合物であって、多価金属イオンとベストな配位をする。キレート化剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、抗生物質を含まないものおよびそれらの塩 (たとえば、EDT

A(Na)₂、EDTA(Na)₄、EDTA(Ca)、EDTA(K)₂)、酸性ピロリン酸ナトリウム、酸性ヘキサメタリン酸ナトリウム、アジピン酸、コハク酸、ポリリン酸、酸性ピロリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、酸性化ヘキサメタリン酸ナトリウム、ニトリロトリス(メチレンホスホン酸)、ジエチレントリアミン五酢酸、エチレンビス(オキシエチレンニトリロ)四酢酸、グリコールエーテルジアミン四酢酸、エチレングリコール-O, O'ビス(2-アミノエチル)-N, N, N', N'-四酢酸(EGTA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン-N, N', N'-三酢酸三ナトリウム塩(HETA)、ポリエチレングリコールジアミン四酢酸、1-ヒドロキシエチレン-1, 1-ジホスホン酸(HEDP)、およびジエチレントリアミンペンタ-(メチレンホスホン酸)などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。これらのキレート化剤はいずれも、それらの部分的または全面的な塩の形で使用してもよい。ある種のカルボン酸、特に -ヒドロキシ酸および -ヒドロキシ酸、たとえば、リンゴ酸、クエン酸および酒石酸は、キレート剤としても機能する。

10

【0167】

キレート剤としては、第一鉄および/または第二鉄イオンを高度に特異的に結合する化合物、たとえばシデロホアや鉄結合タンパク質などもまた挙げられる。鉄結合タンパク質を挙げれば、たとえば、ラクトフェリンおよびトランスフェリンがある。シデロホアとしては、たとえば、エンテロクリン(enterochlin)、エンテロバクチン、ビブリオバクチン、アングイバクチン、パイオケリン、パイオベルディン、およびアエロバクチンなどが挙げられる。

20

【0168】

ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用なキレート化剤としては、エチレンジアミン四酢酸、その塩、コハク酸、酒石酸、およびそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

【0169】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数のキレート化剤を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%、より好ましくは少なくとも0.05重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.1重量%、さらにより好ましくは少なくとも1重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは1重量%以下の量で存在させる。

30

【0170】

(- または - ヒドロキシ酸以外の) キレート化剤の合計濃度の、抗菌成分の全濃度に対する比率は、重量基準で、好ましくは(10:1)から(1:100)までの範囲内、より好ましくは(1:1)から(1:10)までの範囲内である。

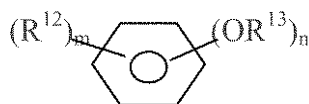
【0171】

フェノール系エンハンサー化合物

フェノール系化合物(すなわち、フェノールまたはフェノール誘導体)エンハンサーは典型的には、以下の一般式を有する化合物である：

40

【化3】



ここで、mは0~3(特には、1~3)であり、nは1~3(特には、1~2)であり、それぞれのR¹²は独立して、場合によっては鎖の中または上においてOで置換(たとえ

50

ば、カルボニル基として)されるかまたは鎖の上においてOHで置換されている、12個までの炭素原子(特には、8個までの炭素原子)のアルキルまたはアルケニルであり、それぞれの R^{1-3} は独立して、Hまたは、場合によっては鎖の中または上においてOで置換(たとえば、カルボニル基として)されるかまたは鎖の上においてOHで置換されている、8個までの炭素原子(特には、6個までの炭素原子)のアルキルまたはアルケニルであるが、 R^{1-3} がHの場合には、nは、好ましくは1または2である。

【0172】

フェノール系エンハンサーの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない: ブチル化ヒドロキシアニソール、たとえば、3(2)-tert-ブチル-4-メトキシフェノール(BHA)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジルフェノール、2,6-ジ-tert-4-ヘキシルフェノール、2,6-ジ-tert-4-オクチルフェノール、2,6-ジ-tert-4-デシルフェノール、2,6-ジ-tert-ブチル-4-エチルフェノール、2,6-ジ-tert-4-ブチルフェノール、2,5-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-ジ-tert-ブチルフェノール、4,6-ジ-tert-ブチル-レソルシノール、メチルパラベン(4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル)、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、さらには、それらの組合せ。フェノール系化合物の好ましい群は、上述の一般構造を有するフェノール種であって、 $R^{1-3} = H$ であり、 R^{1-2} が8個までの炭素原子のアルキルまたはアルケニルであり、nが1、2、または3であるもの、特には、少なくとも1個の R^{1-2} がブチル、特にtert-ブチルであり、そして特にそれらの内の非毒性のものである。好適なフェノール系エンハンサーのいくつかは、BHAであり、BHTである。

【0173】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数のフェノール系化合物を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。医薬品グレードにおけるフェノール系化合物の濃度は、広く変化させることができるが、上述のエステルが上述の範囲で存在していれば、組成物の全重量を基準にして0.001重量%の微量でも効果がある。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%、より好ましくは少なくとも0.10重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.25重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して8重量%以下、より好ましくは4重量%以下、さらにより好ましくは2重量%以下の量で存在させる。

【0174】

合計したフェノール系化合物の濃度の、抗菌成分の合計した濃度に対する比率は、重量基準で、好ましくは(10:1)から(1:300)までの範囲、より好ましくは(1:1)から(1:10)までの範囲である。

【0175】

フェノール系化合物の上述の濃度は、濃縮した配合物を後に希釈することを目的としない限り、通常に用いられるものである。その一方で、抗菌効果を得るための、フェノール系化合物および抗菌成分の最低濃度は、具体的な用途によって変化する。

【0176】

モノヒドロキシアルコール

さらなるエンハンサーの部類としては、1~10個の炭素原子を有するモノヒドロキシアルコールが挙げられる。これには、低級(すなわち、C1~C4)モノヒドロキシアルコール(たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびブタノール)、さらにはより長鎖の(すなわち、C5~C10)モノヒドロキシアルコール(たとえば、イソブタノール、t-ブタノール、オクタノール、およびデカノール)が含まれる。その他の有用なアルコールとしては、ベンジルアルコールおよびメントールが挙げられる。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用なアルコールは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、およびそれらの混合物からなる

群より選択される。

【0177】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数のアルコールを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、短鎖（すなわち、C1～C4）アルコールを、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも10重量%、さらにより好ましくは少なくとも15重量%、さらにより好ましくは少なくとも20重量%、されにより好ましくは少なくとも25重量%の量で存在させる。

【0178】

好ましい実施態様においては、（C1～C4）アルコールを、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して90重量%以下、より好ましくは70重量%以下、さらにより好ましくは60重量%以下、さらにより好ましくは50重量%以下の量で存在させる。

10

【0179】

ある種の用途においては、低級アルコールは臭気が強く、ひりひりしたり、刺激がある可能性があるために、好ましくないこともありうる。濃度が高いときには特にこのことが起きやすい。刺激感や灼熱感が問題となるような用途では、（C1～C4）アルコールの濃度を、好ましくは20重量%未満、より好ましくは15重量%未満とする。

【0180】

また別な好ましい実施態様においては、長鎖（すなわち、C5～C10）アルコールを、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.25重量%、さらにより好ましくは少なくとも0.5重量%、最も好ましくは少なくとも1.0重量%の量で存在させる。好ましい実施態様においては、（C5～C10）アルコールは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは2重量%以下の量で存在させる。

20

【0181】

エーテルグリコール

追加のエンハンサーのタイプとしては、エーテルグリコール（グリコールエーテルとも呼ばれる）が挙げられる。エーテルグリコールの例としては、次式のものを挙げることができる：

30



ここで、 $R' = H$ 、（C1～C8）アルキル、（C6～C12）アリール基、（C6～C12）アラルキル基、または（C6～C12）アルカリール基であり、そしてそれぞれの R'' は独立して、H、メチル、またはエチルであり、そして $n = 0 \sim 5$ 、好ましくは1～3である。例を挙げれば、次のようなものがある：2-フェノキシエタノール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、商品名ダウアノール（DOWANOL）DB（ジ（エチレングリコール）ブチルエーテル）、ダウアノール（DOWANOL）DPM（ジ（プロピレングリコール）モノメチルエーテル）、およびダウアノール（DOWANOL）TPnB（トリ（プロピレングリコール）モノブチルエーテル）として入手可能な製品群、さらにはミシガン州ミッドランド（Midland, MI）のダウ・ケミカル（Dow Chemical）から入手可能な多くの製品。

40

【0182】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数のエーテルグリコールを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.01重量%の全量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下の全量で存在させる。

【0183】

糖類および糖アルコール

50

好適な糖類としては、単糖類と二糖類とを挙げることができる。好適な単糖類としては、マンノース、キシロース、マルトース、ソルボース、およびそれらの対応する糖アルコール、マンニトール、キシリトール、マルチトール、およびソルビトールなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。ある種の好ましい実施態様においては、糖は、マンノース、キシロース、マンニトール、キシリトール、およびそれらの組合せからなる群より選択される。ある種の実施態様においては、その糖は、キシリトールおよびグルコースの二糖類である。二糖類の場合、それらの糖の少なくとも一つは、ここに記載の適切な単糖類の少なくとも一つである。第二の糖単位は、食料品製品において一般的に使用されている各種適切な糖から選択されるが、そのような糖としてはたとえば、グルコース、フルクトース、マンノース、キシロース、ガラコース、ソルボース、およびソルビトールなどが挙げられるがこれらに限定される訳ではない。

10

【0184】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数の糖類および糖アルコールを適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1.0%の全量で存在させる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して20重量%以下の全量で存在させる。

【0185】

界面活性剤成分

本明細書に記載の組成物には、場合によっては、少なくとも1種の界面活性剤（すなわち、界面活性剤成分）を含んでいて、その組成物を乳化させ、表面を濡らし、および/または微生物との接触に役立つようにすることができる。濡らすべき表面とは、組織および/または身体の中に挿入される器具などである。本明細書で使用するとき、「界面活性剤（surfactant）」という用語は、水の表面張力および/または水と非混和性液体との間の界面張力を減少させることが可能な、両親媒性物質（共有結合的に結合された極性領域と非極性領域の両方を有する分子）を意味する。その用語が意味するものには、石けん、洗剤、乳化剤、表面活性剤などが含まれる。界面活性剤は、カチオン性、アニオン性、ノニオン性、または両性であってよい。これには、広く各種の慣用される界面活性剤が含まれる。所望により、各種の界面活性剤を組合せて使用することができる。

20

30

【0186】

ある種のエトキシ化界面活性剤は、少なくともいくつかの抗菌性脂質成分の抗菌活性を低下させるかまたは無くす可能性がある。たとえば、いくつかの抗菌性脂質成分は、ある種のポリエトキシ化界面活性剤によって不活化される可能性がある。その正確なメカニズムは判っていないが、エトキシ化界面活性剤がすべてこのようなマイナスの効果を示す訳ではない。たとえば、ポロキサマー（ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシド）界面活性剤は抗菌性脂質成分と配合適性があることが判っているが、たとえばツイーン（TWEEN）の商品名でアイ・シー・アイ（ICI）から販売されているような、エトキシ化ソルビタン脂肪酸エステルは、配合適性がなかった。ここで注意すべきは、これらは広い一般化であって、活性は、配合に依存するということである。当業者ならば、配合物を製造し、実施例のセクションにおいて記載するような抗菌活性の試験をすれば、界面活性剤の配合可能性を容易に求めることが可能である。

40

【0187】

ある種の抗菌剤は、両親媒性物質であって、表面活性を有しているということに注目されたい。たとえば、本明細書に記載のある種の抗菌性アルキルモノグリセリドは表面活性を有している。本発明のある種の実施態様においては、抗菌成分は「界面活性剤」成分とは別なものと考えられている。さらに、ある種のヨードフォアは、ヨウ素と、界面活性剤たとえばポリエトキシ化界面活性剤、たとえばポリエトキシ化ノニルフェノールとを錯体化させることにより製造することができる。本発明の目的においては、ヨードフォアに組み込まれる界面活性剤は界面活性剤とはみなさず、抗菌成分の一部である。

50

【0188】

アルキル、アラルキルもしくはアラールリ (al ar ly) 基を有する、好適なノニオン性ポリエトキシ化界面活性剤は、少なくとも4、より好ましくは少なくとも8のHLB (すなわち、親水性-親油性バランス) を有するものである。さらにより好ましい界面活性剤は、少なくとも12のHLBを有する。最も好ましいポリエトキシ化界面活性剤は、少なくとも15のHLBを有するが、より低いまたはより高いHLBの界面活性剤でも本明細書に記載の組成物において有用である。

【0189】

好適な界面活性剤はさらに、 0.5×10^{-3} モル/リットルより大、好ましくは 1×10^{-3} モル/リットルより大、最も好ましくは 2×10^{-3} モル/リットルより大の臨界ミセル濃度を有している。その他の好適な界面活性剤は、たとえばポロキサマー界面活性剤のように、ミセルを形成しない。

【0190】

界面活性剤の各種のタイプの例を以下に説明する。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用な界面活性剤は、以下のものからなる群より選択される：スルホン酸塩界面活性剤、硫酸塩界面活性剤、ホスホン酸塩界面活性剤、リン酸塩界面活性剤、ポロキサマー (ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドブロックコポリマー) 界面活性剤、カチオン性界面活性剤、およびそれらの混合物。ある種のより好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用な界面活性剤は、スルホン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、およびそれらの混合物からなる群より選択される。

【0191】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数の界面活性剤を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。好ましい実施態様においては、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して少なくとも0.1重量%、より好ましくは少なくとも0.5重量%、さらにより好ましくは少なくとも1.0重量%の量で存在させる。本明細書に記載の組成物の多くのものでは、所望の適用のため、たとえば尿道組織をデコロナイズするために組織の上に残すことを意図している。したがって、好ましい実施態様においては、刺激を避けるために、それらは、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、合計して10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらにより好ましくは3重量%以下、さらにより好ましくは2重量%以下の量で存在させる。界面活性剤の合計した濃度の、抗菌成分の合計した濃度に対する比率は、重量基準で、好ましくは(5:1)から(1:100)までの範囲、より好ましくは(3:1)から(1:10)までの範囲、最も好ましくは(2:1)から(1:3)までの範囲である。

【0192】

カチオン性界面活性剤

カチオン性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ポリオキシアルキレン化一級、二級、または三級脂肪族アミンの塩；四級アンモニウム塩たとえば、テトラアルキルアンモニウム、アルキルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム、トリアルキルベンジルアンモニウム、トリアルキルヒドロキシアルキルアンモニウム、またはアルキルピリジニウムハライド (好ましくはクロリドまたはブロミド) さらにはその他のアニオン性対イオン、たとえば (これらに限定される訳ではない) アルキル硫酸塩、たとえば (これらに限定される訳ではない) メト硫酸塩およびエト硫酸塩；イミダゾリン誘導体；カチオン特性 (たとえば、酸性pHでの) アミンオキシド。

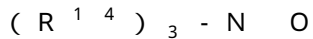
【0193】

ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用なカチオン性界面活性剤は以下のものからなる群より選択される：テトラアルキルアンモニウム、トリアルキルベンジルアンモニウム、およびアルキルピリジニウムハライド、さらにはその他のアニオン性対イオンたとえば (これらに限定される訳ではない) C1~C4アルキル硫酸塩、たとえば (これらに限定される訳ではない) メト硫酸塩およびエト硫酸塩、およびそれらの混合物。

【0194】

アミノキシド界面活性剤

さらに、特に好適なものとしてはアミノキシド界面活性剤があるが、このものは、低いpHではカチオン性に、高いpHではノニオン性となることができ、次式のアルキルおよびアルキルアミドアルキルジアルキルアミノキシドが挙げられる：



ここで、 R^{14} は、(C1～C30)アルキル基(好ましくは(C1～C14)アルキル基)または(C6～C18)アラルクリルまたはアルカリール基であるが、ここでそれらの基は、場合によっては、その鎖の中または上で、N-、O-、またはS-含有基たとえばアミド、エステル、ヒドロキシルなどによって置換されていてもよい。それぞれの R^{14} は、同一であっても異なってもよいが、ただし、少なくとも一つの R^{14} 基には、少なくとも8個の炭素が含まれる。場合によっては、複数の R^{14} 基が窒素と合体して、複素環式環を形成して、たとえばアルキルモルホリン、アルキルピペラジンなどのアミノキシドのような界面活性剤を形成してもよい。2個の R^{14} 基がメチルであり、1個の R^{14} 基が(C12～C16)アルキルまたはアルキルアミドプロピル基であるのが好ましい。アミノキシド界面活性剤の例としては、ラウリルジメチルアミノキシド、ラウリルアミドプロピルジメチルアミノキシド、およびセチルアミノキシドである、アンモニックス(AMMONYX)LO、LMDO、およびCOの商品名で市販されているもの(すべて、ステパン・カンパニー(Stepan Company)製)などが挙げられる。アミノキシド界面活性剤は、低いpH値ではそれらがプロトン化されて、カチオン性界面活性剤としての挙動をとることに注意されたい。アミノキシド界面活性剤は、プロトン化された形、あるいはプロトン化されていない形のいずれでも使用できる。

【0195】

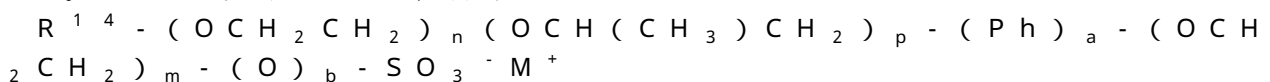
アニオン性界面活性剤

アニオン性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：サルコシン塩、グルタミン酸塩、硫酸アルキル、アルキレス硫酸ナトリウムもしくはカリウム、アルキレス硫酸アンモニウム、ラウレス-n-硫酸アンモニウム、イセチオン酸塩、グリセリルエーテルスルホン酸塩、スルホコハク酸塩、アルキルグリセリルエーテルスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、アラルキルリン酸塩、アルキルホスホン酸塩、およびアラルキルホスホン酸塩。これらのアニオン性界面活性剤は、金属または有機アンモニウム対イオンを有していてもよい。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用なアニオン性界面活性剤は以下のものからなる群より選択される：

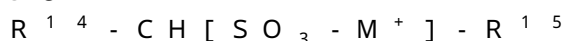
【0196】

1. スルホン酸塩および硫酸塩

好適なアニオン性界面活性剤としては、以下のものが挙げられる：スルホン酸塩および硫酸塩、たとえば、アルキル硫酸塩、アルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルエーテルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルベンゼンエーテル硫酸塩、アルキルスルホ酢酸塩、二級アルカンスルホン酸塩、二級アルキル硫酸塩、など。それらの多くのものは、次式で表すことができる：



および



ここで、aおよびbは、0または1であり、n、p、およびmは、0～100(好ましくは0～20、より好ましくは0～10)であり、 R^{14} は、先に定義したものであるが、ただし、 R^{14} または R^{15} の内の少なくとも一つは少なくともC8であり、 R^{15} は、(C1～C12)アルキル基(飽和の直鎖状、分岐状、または環状基)であるが、場合によってはN、O、もしくはS原子、またはヒドロキシル、カルボキシル、アミド、もしくはアミン基によって置換されていてもよく、Phはフェニルであり、そして、Mは、H、

Na、K、Li、アンモニウムのようなカチオン性の対イオンであるか、またはトリエタノールアミンもしくは四級アンモニウム基のようなプロトン化三級アミンである。

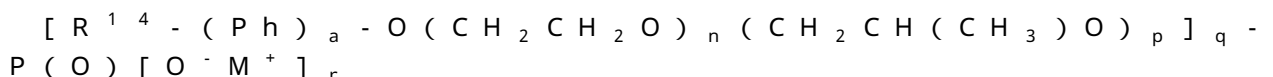
【0197】

上述の式において、エチレンオキシド基（すなわち、「n」および「m」の基）およびプロピレンオキシド基（すなわち、「p」の基）は、順序が逆になっていてもよいし、さらには、ランダム、逐次、もしくはブロックの配列をとっていてもよい。この部類においては、 R^{14} が、アルキルアミド基たとえば $R^{16} - C(O)N(CH_3)CH_2CH_2 -$ 、さらにはエステル基たとえば $-OC(O) - CH_2 -$ を含んでいるのが好ましいが、ここで R^{16} は、 $(C_8 \sim C_{22})$ アルキル基（分岐状、直鎖状、または環状）である。それらの例としては以下のものを挙げられるが、これらに限定される訳ではない：アルキルエーテルスルホン酸塩たとえばラウリルエーテル硫酸塩、たとえばイリノイ州ノースフィールド（Northfield, IL）のステパン・カンパニー（Stepan Company）から入手可能な、ポリステップ（POLYSTEP）B12（ $n = 3 \sim 4$ 、 $M =$ ナトリウム）およびB22（ $n = 12$ 、 $M =$ アンモニウム）、およびメチルタウリンナトリウム（日本国東京（Tokyo, Japan）の日光ケミカルズ（Nikkō Chemicals Co.）から商品名ニッコール（NIKKOL）CMT30として入手可能）；二級アルカンスルホン酸塩たとえば、ホスタブル（Hostapur）SAS（これは、 $(C_{14} \sim C_{17})$ 二級アルカンスルホン酸ナトリウム（ α -オレフィンスルホン酸塩）である）（ノースカロライナ州シャーロット（Charlotte, NC）のクラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から入手可能）；メチル-2-スルホアルキルエステルたとえば、メチル-2-スルホ（ $C_{12} \sim C_{16}$ ）エステルナトリウムおよび2-スルホ（ $C_{12} \sim C_{16}$ ）脂肪酸二ナトリウム（ステパン・カンパニー（Stepan Company）から、商品名アルファステップ（ALPHA STEP）PC-48として入手可能）；アルキルスルホ酢酸塩およびアルキルスルホコハク酸塩（ラウリルスルホ酢酸ナトリウム（商品名ランタノール（LANTHANOL）LAL）およびラウレススルホコハク酸二ナトリウム（ステパンマイルド（STEPAN MILD）SL3）としていずれもステパン・カンパニー（Stepan Company）から入手可能）；アルキル硫酸塩たとえばラウリル硫酸アンモニウム（ステパン・カンパニー（Stepan Company）から商品名ステパノール（STEPANOL）AMとして市販）；ジアルキルスルホコハク酸塩たとえばジオクチルナトリウムスルホコハク酸塩（サイテック・インダストリーズ（Cytec Industries）からエアロゾル（Aerosol）OTとして入手可能）。ヒドロトロップたとえばダウファックス（DOWFAX）ヒドロトロップ（ダウ・ケミカル（Dow chemical）製）、またはその他のジフェニルオキシド界面活性剤も使用することができる。

【0198】

2. リン酸塩およびホスホン酸塩

好適なアニオン性界面活性剤としては、リン酸塩たとえば、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、アラキルリン酸塩、およびアラキルエーテルリン酸塩なども挙げられる。多くのものは次式で表される：



ここで、Ph、 R^{14} 、a、n、p、およびMは先に定義されたものであり、rは0～2であり、 $q = 1 \sim 3$ であるが、ただし、 $q = 1$ ならば $r = 2$ 、 $q = 2$ ならば $r = 1$ 、 $q = 3$ ならば $r = 0$ である。上述の式において、エチレンオキシド基（すなわち、「n」の基）およびプロピレンオキシド基（すなわち、「p」の基）は、順序が逆になっていてもよいし、さらには、ランダム、逐次、もしくはブロックの配列をとっていてもよい。例を挙げれば、モノ-、ジ-およびトリ-（アルキルテトラグリコールエーテル）-o-リン酸エステル（一般に、トリラウレス-4-ホスフェートと呼ばれ、クラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から商品名ホスタファット（HOSTAPHAT）340KLとして市販されている）、PPG-5セテス10ホスフェート（ニュー

ジャージー州パーシパニー (Parsipanny, NJ) のクロダ・インコーポレーテッド (Croda Inc.) から商品名クロダホス (CRODAPHOS) SGとして入手可能)、およびそれらの混合物などがある。

【0199】

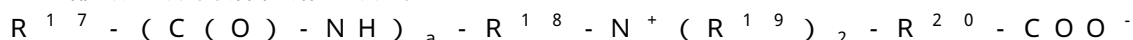
両性界面活性剤

両性タイプの界面活性剤としては、プロトン化されていてもよい三級アミン基を含む界面活性剤や、さらには四級アミン含有双生イオン性界面活性剤などが挙げられる。特に有用なものとしては以下のものを挙げるができる：

【0200】

1. アンモニウムカルボキシレート両性界面活性剤

この部類の界面活性剤は次式で表すことができる：



ここで、aは、0または1であり； R^{17} は、(C7～C21)アルキル基(飽和の直鎖状、分岐状、または環状基)、(C6～C22)アリール基、または(C6～C22)アラルキルもしくはアルカリール基(飽和の直鎖状、分岐状、または環状アルキル基)であるが、ここで R^{17} は場合によっては、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシル、カルボキシル、アミド、もしくはアミン基で置換されていてもよく； R^{19} はHまたは(C1～C8)アルキル基(飽和の直鎖状、分岐状、または環状基)であるが、ここで R^{19} は場合によっては、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシル、カルボキシル、アミン基、(C6～C9)アリール基、もしくは(C6～C9)アラルキルもしくはアルカリール基で置換されていてもよく；そして R^{18} および R^{20} は互いに独立して、(C1～C10)アルキレン基であるが、それらは同一であっても異なってもよく、また場合によっては、1種または複数のN、O、もしくはS原子、または1種または複数のヒドロキシルもしくはアミン基で置換されていてもよい。

【0201】

上述の式においてより好ましくは、 R^{17} が(C1～C18)アルキル基であり、 R^{19} が好ましくはメチルもしくはベンジル基により置換された、最も好ましくはメチル基で置換された(C1～C2)アルキル基である。 R^{19} がHの場合は、pHが高いところでは、カチオン性の対イオンたとえばNa、K、Li、または四級アミン基を有する三級アミンとしてその界面活性剤が存在するという事は理解されたい。

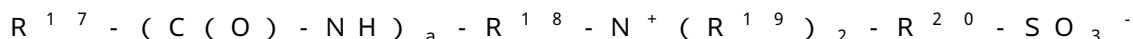
【0202】

そのような両性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：ある種のベタインたとえば、ココベタインおよびコカミドプロピルベタイン(イリノイ州ユニバーシティ・パーク(University Park, IL)のマッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)から商品名マッカム(MACKAM)CB-35およびマッカム(MACKAM)Lとして市販)；モノ酢酸塩たとえば、ラウロアンホ酢酸ナトリウム；二酢酸塩たとえばラウロアンホ酢酸二ナトリウム；アミノ-およびアルキルアミノ-プロピオン酸塩、たとえばラウラミノプロピオン酸(マッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)からそれぞれ商品名マッカム(MACKAM)1L、マッカム(MACKAM)2L、およびマッカム(MACKAM)151Lとして市販)。

【0203】

2. アンモニウムスルホン酸塩両性化合物

この部類の両性界面活性剤は、「スルテイン」または「スルホベタイン」と呼ばれることも多く、次式で表すことができる：



ここで $R^{17} \sim R^{20}$ および「a」は先に定義されたものである。例としては、コカミドプロピルヒドロキシスルテイン(マッキンタイヤ・グループ・リミテッド(McIntyre Group Ltd.)からマッカム(MACKAM)50-SBとして市販)を

挙げることができる。スルホ両性化合物の方が、カルボン酸塩の両性化合物よりも好ましい場合もあるが、その理由は、スルホン酸塩の基が、より低いpH値でもイオン化された状態にとどまるからである。

【0204】

ノニオン性界面活性剤

ノニオン性界面活性剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：アルキルグルコシド、アルキルポリグルコシド、ポリヒドロキシ脂肪酸アミド、スクロースエステル、脂肪酸と多価アルコールとのエステル、脂肪酸アルカノールアミド、エトキシ化脂肪酸、エトキシ化脂肪酸、エトキシ化脂肪酸アルコール（たとえば、商品名トリトン（TRITON）X-100として入手可能なオクチルフェノキシ
10
ポリエトキシエタノール、および商品名ノニデット（NONIDET）P-40として入手可能なノニルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール、いずれもミズーリ州セントルイス（St. Louis, MO）のシグマ（Sigma）製）、エトキシ化および／またはプロポキシ化脂肪酸アルコール（たとえば、デラウェア州ウィルミントン（Wilmington, DE）のアイ・シー・アイ（ICI）から商品名ブリッジ（BRIDGE）として入手可能な、エトキシ化グリセリド）、エトキシ化／プロポキシ化ブロックコポリマーたとえばビー・エー・エス・エフ（BASF）から入手可能なプルロニック（PLURONIC）およびテトロニック（TETRONIC）界面活性剤、エトキシ化環状エーテルアダクト、エトキシ化アミドおよびイミダゾリンアダクト、エトキシ化アミンアダクト、エトキシ化メルカプタンアダクト、アルキルフェノールとのエ
20
トキシ化縮合物、エトキシ化窒素系疎水性物質、エトキシ化ポリオキシプロピレン、高分子量シリコン、フッ素化界面活性剤（たとえば、ミネソタ州セントポール（St. Paul, MN）のスリー・エム・カンパニー（3M Company）からの商品名フルオラッド・エフ・エス（FLUORAD-FS）300、および、デラウェア州ウィルミントン（Wilmington, DE）のデュポン・ドゥ・ヌムール・カンパニー（DuPont de Nemours Co.）からのゾニル（ZONYL）として入手可能なもの）、および重合性（反応性）界面活性剤（たとえば、SAM211（アルキレンポリアルコキシ硫酸塩）界面活性剤、ペンシルバニア州ピッツバーグ（Pittsburgh, PA）のピー・ピー・ジー・インダストリーズ・インコーポレーテッド（PPG Industries, Inc.）から商品名マゾン（MAZON）として市販されて
30
いるもの）。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用なノニオン性界面活性剤は、以下のものからなる群より選択される：ポロキサマーたとえばビー・エー・エス・エフ（BASF）からのプルロニック（PLURONIC）、ソルビタン脂肪酸エステル、およびそれらの混合物。

【0205】

親水性成分

本明細書に記載の組成物には、組成物中のエンハンサー成分を可溶化および／または物理的に安定化させたり、および／または、抗菌活性および／または抗菌活性の速度を向上させたりするための、親水性または水溶性成分が含まれていてもよい。疎水性軟膏剤の中に十分な量の親水性成分を組み入れることによって、殺菌速度の面、および殺菌性の程度
40
の両方で抗菌活性を向上させることができる。理論に束縛されることを望むものではないが、親水性成分を組み入れることによって、使用時に表面においてより多くの抗菌成分が利用され、また使用時に鼓膜を通してより迅速に拡散することができるのであろう。このことは、親水性成分の中に少なくとも部分的に可溶性である抗菌剤では特にあてはまる。親水性成分は、水への溶解度が低い抗菌剤を組織の中へ拡散させるのにも役立つ可能性がある。このことは、組織の表面より下や、さらには哺乳動物の細胞内に抱え込まれたバイオフィームおよび／または微生物で重度にコロライズされるか、コロライズされた組織から、微生物を根絶させるのにも役立つことができる。

【0206】

一般的に、全親水性成分の全疎水性成分（水不溶性成分）に対する比率は、少なくとも

10

20

30

40

50

5 : 95 の重量比 (重量 / 重量)、好ましくは少なくとも 10 : 90 (重量 / 重量)、より好ましくは少なくとも 15 : 85 (重量 / 重量)、さらにより好ましくは少なくとも 20 : 80 (重量 / 重量) である。全親水性成分の全疎水性成分 (水不溶性成分) に対する比率が、30 : 70、40 : 60、および 50 : 50 (重量 / 重量) またはそれ以上のような高いレベルにあるものでも、ある種の組成物においては適していることもある。

【0207】

ある種の組成物は、溶液、エマルジョン (一つの液体 / ゲル / ペーストが他の液体 / ゲル / ペーストの中に分散されたもの)、または分散体 (液体 / ペースト / ゲルの中の固形物)、またはそれらの組合せであってよい。

【0208】

親水性物質は典型的には、23 における水への溶解度が、少なくとも 7 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、より好ましくは少なくとも 20 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 25 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 40 重量% である化合物である。親水性成分が 23 で水と無限に混和すれば、最も好ましい。

【0209】

親水性成分の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない : 水、多価アルコール、低級アルキルエーテル (すなわち、上述の溶解限度に適合するために、炭素原子の数が十分に小さいもの)、N - メチルピロリドン、アルキルエステル (すなわち、上述の溶解限度に適合するために、炭素原子の数が十分に小さいもの)、およびエンハンサーのところで説明した低級モノヒドロキシアルコール、さらにはそれらの組合せ。したがって、低級モノヒドロキシアルコールは、親水性化合物とエンハンサーの両方の機能を果たすことができる。親水性成分が、多価アルコール、低級アルキルエーテル、および水溶性または水分散性エステルを含んでいれば好ましい。親水性成分に多価アルコールが含まれていればより好ましい。

【0210】

好適な多価アルコール (すなわち、2 個以上のヒドロキシル基を有する有機化合物) は、500 未満、好ましくは 400 未満、より好ましくは 200 未満の分子量を有する。多価アルコールの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない : グリセロール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジエチレングリコール、ペンタエリスリトール、トリメチロールプロパン、トリメチロールエタン、トリメチロールブタン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、パントテノール、多価アルコールのエチレングリコールアダクト、多価アルコールのプロピレンオキシドアダクト、1, 3 - ブタンジオール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、エリスリトール、ソルビタン、糖類 (たとえば、スクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、キシロース、サッカロース、トレハロース)、糖アルコールなど。ある種の好適な多価アルコールとしては、グリコール (すなわち、2 個のヒドロキシル基を含むもの)、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。ある種のその他の好適な多価アルコールとしては、スクロース、キシリトール、マンニトール、およびソルビトールが挙げられる。

【0211】

エーテルとしては、たとえばジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコールおよびメトキシポリエチレングリコール、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックおよびランダムコポリマー、およびラウレス - 4 のような物質が挙げられる。アルキルエステルとしては、トリアセチン、酢酸メチル、乳酸メチル、乳酸エチルエステル、ポリエトキシ化グリコールのエステル、およびそれらの組合せなどが挙げられる。

【0212】

水分散性親水性成分としては、室温において固体状、液状、ゲル状、またはワックス状の化合物が挙げられるが、具体的には、室温において液状ゲル状または軟膏状である水分散性親水性ビヒクルが特に好ましい。好適な分散性ビヒクルとしては、典型的には、両親

10

20

30

40

50

媒性化合物たとえば、ポリアルコキシル化エーテルおよびエステルなどが挙げられる。たとえば、特に好適な成分としては、以下のものが挙げられる：ポリエトキシル化ヒマシ油（または水素化ヒマシ油）、飽和または不飽和脂肪族アルコールのポリエトキシル化エステルまたはエーテルたとえばPEG 6オレート（オレス - 6）、PEG 8ジオレートなど。この群に含まれるものとしてはさらに、混合アルコキシル化ポリマーがある。たとえば、水分散性ポロキサマー、リバースポロキサマー、2～6個のアルコール基を有する各種グリコールを開始剤とするエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダムおよびブロックポリマー、ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール（PEG）のポリウレタンポリマー、脂肪酸のPEGエステル、ポリエトキシル化ポリヒドロキシ官能性グリコールエステルたとえば、ポリエトキシル化グリセリンモノ -、ジ -、およびトリ - エステル、ソルビタンモノ -、ジ -、およびトリ - エステル、ならびにポリグリセリン脂肪酸エステル。いくつかの実施態様においては、その分散性ビヒクルが抗菌成分であってもよい。たとえば、PEG 3モノグリセリドまたはPEG 5プロピレングリコール脂肪酸エステルは、抗菌活性を有し、かつビヒクルとして機能することができる。ほとんどの実施態様においては、その水分含量は、組成物の20%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5重量%未満である。

10

【0213】

ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用な親水性成分としては、多価アルコール、特にグリセリンおよびプロピレングリコール、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。最も好ましくは、その親水性成分を、存在する抗菌剤の各種多価アルコールの脂肪酸モノエステルの多価アルコール部分にマッチするように選択する。たとえば、その抗菌剤がグリセロールモノラウレート（モノラウリン）であった場合には、最も好ましい親水性成分はグリセリンである。この方式にすると、キャリア溶媒との間で起こりうる各種のエステル交換反応が、望ましくない副生成物を発生させない。ヒドロキシル官能性親水性成分とエステル化する可能性がある組成物中にその他の成分が含まれている場合には、エステル化が起きるのを最小限とするような条件を選択する。たとえば、それらの成分を長時間一緒に加熱しない、および/または可能であればpHを中性に近くする、などの条件を選択する。

20

【0214】

本明細書に記載の組成物において、1種または複数の親水性物質を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。主たる成分（すなわち、使用量が最大の成分、「ビヒクル」とも呼ばれる）として疎水性成分も含む、ある種の好ましい実施態様においては、親水性成分を、そのまま使用可能な組成物の重量を基準にして、合計して少なくとも0.1%、好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも4重量%、さらにより好ましくは少なくとも8重量%の量で存在させる。たとえば死滅速度を上げたいような、ある種の実施態様においては、より高いレベルの親水性成分を用いてもよい。それらの場合においては、その親水性成分は、合計して、少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも20重量%、さらにより好ましくは少なくとも25重量%の量で存在させる。

30

【0215】

好ましい実施態様においては、その親水性成分は、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、合計して70重量%以下、好ましくは60重量%以下、より好ましくは40重量%以下、さらにより好ましくは30重量%以下の量で存在させる。親水性成分が最大量で存在しているような場合には、それを「ビヒクル」と呼ぶ。

40

【0216】

ある種の用途においては、増粘剤を用いて増粘された親水性成分ビヒクルを含む組成物の中に、抗菌成分を配合するのが望ましいが、そのような増粘剤としては、可溶性、膨潤性、または不溶性（好ましくは、不溶性）の有機高分子量増粘剤、または無機増粘剤たとえば、シリカ、ヒュームドシリカ、沈降シリカ、シリカエアロゲルおよびカーボンブラックなど；その他の粒子充填剤たとえば、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、カオリン、

50

タルク、二酸化チタン、ケイ酸アルミニウム、珪藻土、酸化第二鉄および酸化亜鉛、クレ-など；セラミックマイクロスフェアまたはガラスマイクロバブル；セラミックマイクロスフェアたとえば、ミネソタ州セント・ポール（S t . P a u l , M N ）のスリー・エム・カンパニー（3 M C o m p a n y ）から商品名「ゼオスフェアズ（Z E O S P H E R E S ）」または「ゼット・ライト（Z - L I G H T ）」として入手可能なものが挙げられる。上述の充填剤は、単独で使用しても、組み合わせて使用してもよい。

【0217】

ある種の実施態様において水を使用する場合には、そのまま使用可能な濃縮組成物を基準にして、それを、好ましくは20%未満、好ましくは10重量%未満、より好ましくは5重量%未満、さらにより好ましくは2重量%未満、さらにより好ましくは1重量%未満の量で存在させる。それによって、組成物が物理的に安定となり、また刺激を弱めることができる。ある種のその他の実施態様においては、水をさらに多い量で使用することもでき、さらには水を主成分とすることも可能である。そのような高粘度の組成物は、好ましくは少なくとも500センチポワズ（c p s ）、より好ましくは少なくとも1,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも10,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも20,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも50,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも75,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも100,000 c p s 、さらにより好ましくは少なくとも250,000 c p s （さらには、500,000 c p s 、1,000,000 c p s 、あるいはそれ以上）の粘度を有する。その粘度は、後述の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。最も好適な組成物は、32、さらには35、または37もの高温に加熱した後でも、これらの粘度の値に適合していて、哺乳動物の組織に接触させても、それらの組成物が実在的にとどまるようにする。

【0218】

本発明のいくつかの実施態様においては、その組成物が、本明細書に記載の粘度試験法によって測定して、少なくとも20 c p s 、好ましくは少なくとも100 c p s の粘度を有する。長期間の抗菌活性を確保することを目的として、移行を抑制し、さらには実体性（流体によって除去されることに対する抵抗性）を付与するためには、粘度が高い方が好ましい。

【0219】

疎水性成分

本明細書に記載のある種の好適な組成物にはさらに、1種または複数の疎水性物質が含まれる。ある種の実施態様においては、その疎水性成分が抗菌成分と同一であってもよい。たとえば、その抗菌成分が抗菌性脂質である場合に、この成分を疎水性成分として使用することもできる。疎水性物質は典型的には、23において、液状、ゼラチン状、半固形状または固形状であって、水への溶解度が5重量%未満、好ましくは1重量%未満、より好ましくは0.5重量%未満、さらにより好ましくは0.1重量%未満である有機化合物である。そのような物質には、化粧品業界において典型的には皮膚軟化剤と考えられている化合物が含まれる。

【0220】

一般的な皮膚軟化剤の例としては以下のものなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない：長鎖（すなわち、C8～C36）の直鎖もしくは分岐鎖のアルキルまたはアルケニルアルコールまたは酸の短鎖（すなわち、C1～C6）アルキルまたは（C6～C12）アリアルエステル、およびそれらのアルコールのポリエトキシル化誘導体；場合によっては可能な位置において-OHによって置換された、（C4～C12）二酸または（C4～C12）ジオールの短鎖（すなわち、C1～C6）アルキルまたは（C6～C12）アリアルエステル；グリセロール、ペンタエリスリトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、さらにはそれらのポリエトキシル化誘導体の（C2～C18）アルキルまたは（C6～C12）アリアルエステル；ポリプロピレングリコールの（C12～C22）アルキルエステルまたは（C12～C22）エーテル；ポリプロピレングリコー

ル／ポリエチレングリコールコポリマーの（C 1 2 ～ C 2 2）アルキルエステルまたは（C 1 2 ～ C 2 2）エーテル；および、ポリエーテルポリシロキサンコポリマー。疎水性成分のさらなる例としては以下のものが挙げられる：D 3 および D 4 のような揮発性環状シリコンを含む環状ジメチコン、ポリジアルキルシロキサン、ポリアリール／アルキルシロキサン、シリコンコポリオール、長鎖（すなわち、C 8 ～ C 1 8）直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニルアルコールまたは酸の長鎖（すなわち、C 8 ～ C 3 6）アルキルおよびアルケニルエステル、長い直鎖または分岐鎖（すなわち、C 8 ～ C 3 6）アルキルまたはアルケニルアミンまたは酸の長鎖（すなわち、C 8 ～ C 3 6）アルキルおよびアルケニルアミド；直鎖および分岐鎖のアルカンおよびアルケンたとえばイソパラフィン（たとえば、イソオクタン、イソドデカン、イソオクタデカンなど）、スクアレン、および鉱油も含めた炭化水素、ポリシロキサンポリアルキレンコポリマー、ジアルコキシジメチルポリシロキサン；（C 1 2 ～ C 2 2）アルキルおよび（C 1 2 ～ C 2 2）アルケニルアルコール、ならびに石油由来のアルカンたとえばイソパラフィン、ワセリン、米国薬局方ワセリン、さらには精製天然油（特に N F または米国薬局方グレード）たとえば、オリーブ油 N F、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、ゴマ油、サフラワー油、ダイズ油、など、およびそれらのブレンド物。ある種の好ましい実施態様においては、本明細書に記載の組成物において有用な疎水性成分としては以下のものからなる群より選択されるものが挙げられる：米国薬局方ワセリンおよび長鎖（すなわち、C 8 ～ C 3 6）直鎖または分岐鎖アルキルもしくはアルケニルアルコールもしくは酸およびアルコールのポリエトキシ化誘導体の短鎖（すなわち、C 1 ～ C 6）アルキルもしくは（C 6 ～ C 1 2）アリールエステル；場合によっては適切な位置で - O H により置換された（C 4 ～ C 1 2）二酸もしくは（C 4 ～ C 1 2）ジオールの短鎖（すなわち、C 1 ～ C 6）アルキルもしくは（C 6 ～ C 1 2）アリールエステル（たとえば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル）；グリセロール、ペンタエリスリトール、エチレングリコール、プロピレングリコールの（C 1 ～ C 9）アルキルもしくは（C 6 ～ C 1 2）アリールエステル（たとえば、グリセリルトリカプリレート／カプリレート）；およびそれらの混合物。その他の有用な皮膚軟化剤としては、安息香酸の（C 1 2 ～ C 1 5）アルキルエステル、脂肪族アルコールたとえばステアリルまたはセチルアルコール、および米国薬局方ラノリンまたはラノリン誘導体が挙げられる。ある種の特に好ましい実施態様においては、その疎水性成分がワセリンである。

【 0 2 2 1 】

本明細書に記載の組成物において、１種または複数の疎水性物質を適切なレベルで使用するにより、所望の結果を得ることができる。（組成物が水をほとんどまたはまったく含まない）好ましい実施態様においては、疎水性成分を、そのまま使用可能な組成物を基準にして、少なくとも 5 0 重量％、より好ましくは少なくとも 7 0 重量％、さらにより好ましくは少なくとも 8 0 重量％の量で存在させる。好ましい実施態様においては、疎水性成分は、そのまま使用可能な組成物を基準にして、合計して 9 9 重量％以下、より好ましくは 9 5 重量％以下、さらにより好ましくは 9 2 重量％以下の量で存在させる。疎水性成分が最大量で存在しているような場合には、それを「ビヒクル」と呼ぶ。疎水性成分および親水性成分が、同じ濃度で存在しているような配合物の場合には、その連続相を「ビヒクル」とみなす。

【 0 2 2 2 】

任意成分の添加剤

本発明の組成物には、医薬品業界で確立されたやり方および医薬品業界で確立されたレベルで、医薬品組成物の中に通常見出される補助的な成分をさらに使用してもよい。したがって、たとえば、それらの組成物には、追加の配合適性のある併用療法のための薬剂的に活性な物質（たとえば、補助的抗菌剤、駆虫薬、鎮痒薬、解熱薬、収斂薬、局所麻酔剤、鎮痛薬、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、またはその他の抗炎症剤、ナトリウムチャンネル遮断薬など）を含んでいてもよいし、あるいは、本発明の各種の剤型を物理的に処方するのに有用な物質、たとえば賦形剤、色素、香料、滑沢剤、増粘剤、安定剤、皮

膚浸透剤、保存剤、または抗酸化剤を含んでいてもよい。ある種の好ましい実施態様においては、本発明の組成物には麻酔薬または鎮痛薬が含まれる。

【0223】

特に好適なタイプの薬剤的に活性な物質は、抗炎症剤である。それらは、公表されている米国特許出願公開第2004/0126414号明細書に列記されているもののいずれかから選択することができる。好適な麻酔薬としては、たとえば、ベンゾカイン、ピクリン酸ブタンベン、テトラカイン、ジブカイン、プリロカイン、エチドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、およびリドカインなどが挙げられる。好適な非ステロイド性抗炎症剤としては、たとえば、デトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナミエート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメオン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメティング、セレコキシブ、ロフェコキシブ、サリチル酸コリン、サルセート、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸マグネシウム、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、アセトアミノフェン、およびブソイドエフェドリンなどが挙げられる。好適なステロイドとしては、たとえば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルプレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、プレドニロゾン、メチルプレドニゾン、フルオシノロンアセトニド、フルランドレノロンアセトニド、およびフルオロメトロンなどが挙げられる。

10

【0224】

当業者には認識されていることであると思われるが、本明細書に記載の必須または任意成分のために選択されるレベルまたは範囲は、直接使用するための組成物を配合するか、あるいは使用前に希釈するための濃縮物を配合するか、さらには選択される特定の成分、その組成物の最終的な用途、その他当業者には周知の因子に依存する。

20

【0225】

追加の消毒剤、殺菌剤、または抗生物質が含まれていてもよいこともまた認識され、考慮に入れられる。そのようなものとしては、たとえば「アゾール」抗真菌剤たとえばクロルトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、トリクロサン、およびそれらの塩などが挙げられる。しかしながら、耐性が形成される恐れがあるので、好適な組成物には抗生物質および抗原を含まない。

【0226】

ある種の実施態様においては、本発明の組成物には第二の活性成分が含まれるが、そのようなものとしては、局所麻酔剤、鎮痛薬、抗炎症剤、解熱薬、またはそれらの組合せなどが挙げられる。

30

【0227】

製剤の配合と方法

本発明の組成物の多くのものは、例外的にブロードな抗菌活性スペクトルを有していて、そのため、一般的には最終滅菌はしないが、必要があれば、各種の業界標準の方法により滅菌してもよい。たとえば、電子ビームを用いて、最終的な包装形態の中の組成物を滅菌するのも好ましい。ガンマ線照射または加熱によってサンプルを滅菌することもまた可能である。その他の形態の滅菌も容認される。一般的に必要とされている訳ではないが、配合物の中に保存剤を加えて、ある種の微生物の生育を抑制することもまた好適である。好適な保存剤としては、下記のような業界標準の化合物が挙げられる：パラベン（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、など）、2ブロモ-2ニトロ-1,3ジオール；5ブロモ-5-ニトロ-1,3ジオキサン、クロルブタノール、ジアゾリジニル尿素；ブチルカルバミン酸ヨードプロピルニルブチル、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、およびその他の四級アミン界面活性抗菌剤、ハロゲン化クレゾール、メチルクロロイソチアゾリノンなど、さらにはそれらの化合物の組合せ。

40

【0228】

水和、液垂れ（たとえば、炎症および耳垢分泌）、または軽度の洗浄などの存在下であ

50

っても、長時間にわたって所望の部位に抗菌剤を送達させるためには、本発明の組成物が、哺乳動物の組織（特に、皮膚、粘膜組織、および創傷）によく付着するのが好ましい。本発明の配合における最大量の成分（すなわち、ビヒクル）は、ヒトまたは動物の皮膚の局所治療をする際に一般的に用いられる、各種慣用されるビヒクルであってよい。その配合物は、典型的には以下のタイプのものの一つから選択される：（１）疎水性ビヒクルを有する無水またはほとんど無水の配合物（すなわち、１種または複数の疎水性化合物を含んでいてもよい疎水性成分が最大量として存在する）；（２）親水性ビヒクル（すなわち、１種または複数の親水性化合物を含んでいてもよい親水性成分が最大量として存在する）または分散性ビヒクル（すなわち、分散性両親媒性成分が最大量として存在する）を有する無水またはほとんど無水の配合物；（３）水性配合物；ならびに（４）無希釈組成物。これらについては、以下において説明する。

10

【０２２９】

（１）疎水性ビヒクルを有する無水またはほとんど無水の配合物

本発明のある種の好ましい実施態様においては、その組成物には、場合によっては界面活性剤、エンハンサー成分、および親水性成分と組み合わせた、疎水性ビヒクル中の抗菌成分が含まれる。多くの場合、それらのエンハンサーは室温ではその疎水性成分には溶解しないが、昇温下では溶解する可能性がある。物理的な安定性を維持する目的で、可溶性のエンハンサーを選択するのが好都合である。多くの場合、一般的には親水性成分を十分な量で存在させて、組成物中のエンハンサーを安定化（好ましくは可溶化）させるのがよい。たとえば、ワセリン中で有機酸エンハンサーまたはある種の固形の界面活性剤と共に配合する場合には、多くのエンハンサーおよび界面活性剤は、 85°C を超える温度ではワセリンの中に溶解するが、冷却すると、それらのエンハンサーおよび／または界面活性剤が溶液から結晶または沈殿物として析出するために、均一な配合物を製造するのが困難となる。少なくとも 0.1% 、好ましくは少なくとも 1.0% 、より好ましくは少なくとも 5% 、最も好ましくは少なくとも 10% の親水性化合物（たとえばグリコール）を加えることによって、安定な配合物を得ることができる。それらの配合物が、エンハンサーおよび／または界面活性剤が親水性成分の中に溶解、乳化、または分散されて、それが疎水性成分の中に乳化されているようなエマルションまたは懸濁液（またはその両方）を形成しているものと考えられる。それらの組成物は、冷却や遠心処理をしても安定である。もっと粘度が高い系においては、ビヒクルの中に不溶性の成分を懸濁させることも容認される。

20

30

【０２３０】

親水性成分はまた、好適な配合物において使用される多くの界面活性剤を安定化させるのにも役立つ。たとえば、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム塩（DOS）は、昇温下にグリセリンに溶解し、組成物中でDOSを物理的に安定に維持するのに役立つ。さらに、配合物中に親水性成分を組み入れることにより、その抗菌活性が改良されと考えられる。このメカニズムは不明であるが、エンハンサー成分および／または抗菌成分の放出の速度を、それが上げている可能性がある。

【０２３１】

それらの配合物の水分含量は、好ましくは 20% 未満、好ましくは 10% 重量%未満、より好ましくは 5% 重量%未満、さらにより好ましくは 2% 重量%未満として、存在している各種エステルおよび／または抗菌剤の加水分解を最小限とする。

40

【０２３２】

さらに、抗菌成分がグリセリンまたはプロピレングリコールのエステルをベースとする抗菌性脂質である場合には、その親水性成分の中にグリセリンかプロピレングリコールのいずれかを使用したエステルを含んでいるのが特に望ましいということが判ってきた。抗菌性脂質のグリコール部分と同一である親水性化合物、たとえばプロピレングリコールエステルの場合にはプロピレングリコール、そしてグリセリンエステルの場合にはグリセリンを使用するのが最も好ましい。このようにすると、抗菌性脂質エステルが親水性化合物とエステル交換反応をしても、さらなる化学種が存在するようなことにはならない。事実

50

、親水性化合物としてグリセリンを用いて配合したときに、グリセロールモノラウレート（純度 95 %）を使用すると、ジエステルがグリセリンとエステル交換反応をして、2 モルのモノエステルを生成するために、さらなるグリセロールモノラウレートが生成する、ということを示す証拠がいくつか存在する。この理由から、生産時および / または貯蔵時にそれがエステル交換反応をしても、存在している抗菌性脂質の全重量を基準にして、15 % 未満のジエステル、好ましくは 5 % 未満のジエステルを含む配合物が得られるならば、かなりのレベルで存在するジエステルを含む低いグレードのグリセリンエステルを用いて最初に配合することも可能となる。

【 0 2 3 3 】

それらの配合物は、比較的容易に生産することが可能であって、まず（必要であれば）疎水性成分を 85 に加熱する工程、界面活性剤、親水性成分、およびエンハンサー成分を添加する工程、冷却して 65 とする工程、そして、抗菌成分をその融点以上（適用可能であれば、そしてそれらの成分が顕著な分解を起こすよりは低い温度で）で添加する工程が含まれる。別な方法として、エンハンサー成分を親水性成分の中に（場合によっては界面活性剤と共に）溶解させ、疎水性成分に添加するが、それは抗菌成分の添加前であっても、後であってもよい。抗菌成分と疎水性成分のいずれかが室温では固形物である場合には、全部の成分を溶融させるかまたは溶解させるのに必要な最低温度でこれを実施する。抗菌成分が溶解しない場合には、単に均質で安定した分散体 が得られれば十分な場合もある。エステル交換反応を防止するためには、エステル含有成分（たとえば、油状物または抗菌性脂質）を、酸またはヒドロキシル基のいずれかを含有成分（たとえば、エンハンサー）に、高温で長期間暴露させることは避けるべきである（ただし、先に述べたように、低い純度の脂肪酸エステルを、グリコール親水性成分と組み合わせて使用してモノエステルを作らせるような場合では、これは検討の余地がある）。

【 0 2 3 4 】

したがって、本発明は生産のための方法を提供する。一つの好ましい方法では、以下の工程が含まれる：親水性成分の中にエンハンサー成分を溶解または分散させる工程；疎水性ビヒクルおよび親水性成分を、その中に溶解または分散されたエンハンサー成分と混合することにより組み合わせて混合物を形成させる工程；場合によっては、その疎水性ビヒクルを、それを親水性成分およびエンハンサー成分と組み合わせる前または後に、注入可能な液状物を形成するに十分な温度（多くの疎水性ビヒクルでは、これはその融点よりも上である）に加熱する工程；その混合物に抗菌成分を添加する工程；そして、抗菌成分を添加する前または後にその混合物を冷却する工程。

【 0 2 3 5 】

親水性成分は、疎水性ビヒクルを含む配合物の中に存在していてもよいし、存在していてもよい。したがって、生産のためのまた別な好適な方法には以下の工程を含む：エンハンサー成分と疎水性ビヒクルとを攪拌により組み合わせて混合物を形成させる工程；場合によっては、その疎水性ビヒクルを、それをエンハンサー成分と組み合わせる前または後に、注入可能な液状物を形成するに十分な温度（多くの疎水性ビヒクルでは、これはその融点よりも上である）に加熱する工程；その混合物に攪拌しながら抗菌成分を添加する工程；そして、抗菌成分を添加する前または後にその混合物を冷却する工程。

【 0 2 3 6 】

「疎水性ビヒクルを有する無水またはほとんど無水の配合物」に関する上述の説明におけるいずれにおいても、その親水性成分は、分散可能な両親媒性成分と部分的または全面的に置き換えることが可能である、ということに注目されたい。

【 0 2 3 7 】

驚くべきことには、これらの組成物は、完全に親水性の成分を使用した配合物よりも、顕著に刺激性が低いことが見出された。ヒトの盲験試験において、AHA エンハンサー、界面活性剤、および 10 % の親水性成分（たとえば、グリセリン）を含む、疎水性成分（たとえば、ワセリン）をベースとした軟膏剤 0.5 グラム（g）と、さらには、同一のエンハンサーおよび界面活性剤を用いた親水性成分（たとえば、PEG 400 / PEG 14

10

20

30

40

50

50) をベースとした軟膏剤とを、参加者の前鼻孔に滴下注入 (i n s t i l l) してもらった。驚くべきことには、その疎水性成分をベースとする軟膏剤の方が、参加者全員に好評であった。

【0238】

液垂れが問題となるような耳で使用することを目的とした配合物は、室温ではゼラチン状であって、35 未満の温度では容易に流れないような、十分な降伏点を有しているように配合するのが、最も好ましい。粘度は、本明細書に記載する粘度試験法を用いて測定する。ある種のゼラチン状ビヒクルは、それらが「溶融 (m e l t) 」したり、劇的に粘度が低下したりするような特徴的な温度を有していてもよい。この温度が、体温よりも高く、治療部位の組成物が過度の液垂れを起こさない様にできれば好ましい。したがって、この組成物の融点は、好ましくは32 より高く、より好ましくは35 より高く、さらにより好ましくは37 より高い。粘度が劇的に低下する最低の温度を、融点として採用する。ほとんどの場合において、それらの組成物は、たとえば約500 c p s 未満、典型的には約200 c p s 未満の粘度を有する、液状で比較的低粘度の形態で点耳剤として適用される。

10

【0239】

同様にして、所望によっては、粘度および/または融点を上げることも可能であって、それには、結晶性または半結晶性の疎水性キャリアたとえば高融点ワセリンもしくはマイクロクリスタリンワックス、および結晶性または半結晶性の乳化剤を組み入れるか、不溶性の充填剤/チキソトロップ剤を添加するか、あるいは高分子量増粘剤 (たとえば、ワセリンビヒクル中のポリエチレンワックス) を添加するか、のいずれかの方法を用いる。高分子量増粘剤は、直鎖状であっても、分岐状であっても、あるいは少し架橋されていてもよい。組織が炎症を起こして、患者にすでに顕著な疼痛を与えている可能性があるために、その配合物が比較的柔らかで、容易に塗り広げて適用することが可能であるのが、快適さのためには重要である。高い粘度が望ましいような領域において特に好適なビヒクルは、融点が30 より高い、好ましくは35 よりも高い米国薬局方白色ワセリンが望ましい。ミネラルゼリーもまた適している。

20

【0240】

(2) 油中水型エマルジョン

本発明の抗菌成分は、エンハンサーおよび界面活性剤と組み合わせ、油中水型エマルジョンに配合することができる。特に好適な組成物には、重量で少なくとも35%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも45%、最も好ましくは少なくとも50%の油相を含む。本明細書で使用する時、「油相 (o i l p h a s e) 」には、23 で水に不溶性であるか、または好ましくは存在する油の中に可溶性である、すべての成分が含まれる。そのようなエマルジョンを調製するための一つの方法が、国際公開第2003/028767号パンフレットに記載されている。一般的に言えば、疎水性成分 (油) を、場合によっては高分子量乳化剤を含む乳化剤と共に容器Aの中で混合し、均質な組成物、次いで安定なエマルジョンが得られるに十分な温度に加熱する。典型的には、温度を少なくとも60 まで、好ましくは少なくとも80 まで、より好ましくは100

30

またはそれ以上まで上げる。別な容器Bの中で、親水性成分を混合するが、それに含まれるのは、下記のもの1種または複数である：水、親水性成分、エンハンサー、界面活性剤、および最終的な組成物のpHを調節するための酸/塩基。容器Bの内容物を、いずれの成分にも顕著な劣化を起こさず安定した最終のエマルジョン組成物が得られるに十分な温度、典型的には40 より高い、好ましくは50 より高い、より好ましくは60 より高い温度に加熱する。熱いうちに容器Bの内容物を容器Aの内容物に、高剪断ミキサーを用いながら添加する。その組成物を、冷却 (たとえば、40 未満の温度になる) するまで連続的に混合するか、あるいは内容物が均質に混合されている限りにおいては放冷してもよい。抗菌剤が熱の影響を受けやすい場合には、冷却している時に混合しながら添加する。熱の影響を受けにくいものの場合には、それは容器A、容器Bのいずれかに加えてもよい。それらの組成物の粘度は、乳化剤のレベルを変化させるか；水の油

40

50

相に対する比率を変化させるか；油相を選択（たとえば、より粘度の高い、またはより粘度の低い油（疎水性成分）から選択）するか；高分子量または微粒子増粘剤を添加するか、などによって、調節してもよい。

【0241】

（3）親水性ビヒクルまたは分散性ビヒクル

本発明の抗菌成分は、（先に述べた）親水性化合物をベースとするような親水性成分の中に、または分散性の両親媒性のビヒクルの中に、場合によってはエンハンサーおよび界面活性剤と組み合わせて、配合することができる。特に好適なものは、ポリエチレングリコール（PEG）であるが、それには、場合によっては1種または複数のグリコールを含む、異なった分子量のPEGのブレンド物も含まれる。親水性成分をビヒクル（すなわち、最大量で使用されている成分であって、それには1種または複数の親水性化合物を含んでいてもよい）として使用する際には、好ましくは、疎水性ビヒクルを用いた無水またはほとんど無水の配合物について先に述べたのと同様な粘度および溶融温度特性を維持するように、それを選択すべきである。

【0242】

同様にして、結晶質または半晶質の親水性化合物たとえば十分に高い分子量のPEGを組み入れたり、不溶性の充填剤／チキソトロップ剤を添加したり、あるいは高分子量増粘剤を添加したり of the いずれかを実施することによって、粘度を上げることもできる。高分子量増粘剤は、直鎖状であっても、分岐状であっても、あるいは少し架橋されていてもよい。その配合物が比較的柔らかで、特に尿道領域またはコロナイズ／感染された領域に容易に塗り広げて適用することが可能であるのが、快適さのためには望ましい。この理由のために、特に好適なビヒクルは、液状または半固形状のPEG（PEG 400～1000）と、より結晶性のPEG（PEG 1000～2000）とのブレンド物をベースとしたものである。特に好適なものは、PEG 400とPEG 1450との4：1の比率のブレンド物である。

【0243】

本発明のある種の好ましい実施態様においては、その組成物は軟膏剤またはクリーム剤の形態をとっている。すなわち、組成物が比較的粘稠な形態であって、鼻の通路に塗布するのに適するようになっている。それらの親水性または分散性クリーム剤は、迅速に水和されるかおよび／または溶融するかその他の方法で粘度を失って、外耳道および／または鼓膜および／またはエウスタキヤ管を迅速に濡らすことができるようにする。そのような組成物は好ましくは、少なくとも500センチポワズ（cps）、より好ましくは少なくとも1,000cps、さらにより好ましくは少なくとも10,000cps、さらにより好ましくは少なくとも20,000cps、さらにより好ましくは少なくとも30,000cps、さらにより好ましくは少なくとも50,000cpsの粘度を有する。いくつかの組成物では100,000cpsを粘度を有することもできる。その粘度は、後述の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。好適な配合物は室温で高い粘度を有するが、32～37の哺乳動物の組織に適用した後は、温度、水和、その他の因子またはそれらの組合せのために、粘度が低下する。

【0244】

用途の多くでは、組成物が、液状の比較的低粘度の形態で、たとえば約500cps未満、典型的には約200cps未満の粘度を有する、点耳剤として適用される。それらの組成物においては、増粘剤は必ずしも必要ではない。

【0245】

（4）水ベースの配合物

本発明の水性組成物は、水が最大量で存在していて、そのため「ビヒクル」を形成している。そのような系においては、抗菌組成物が疾患領域から急速に分散して無くなってしまふことが無いように、組成物に比較的高い粘度を与えておくことが特に重要である。それらの配合物はさらに、組織によく付着するので、それにより水和、液垂れ（たとえば炎症分泌および耳垢分泌）、または軽度の洗浄などがあつたとしても、長時間にわたって目

的の部位に抗菌剤を送達することが可能となる。そのような配合物は、増粘剤系によってエンハンスさせてもよい。本発明の増粘剤系は、上述の抗菌組成物と配合適性があり、そのため、適切な抗菌活性、化学的および物理的安定性、容認できる化粧品の性質、および患部領域に保持される適切な粘度与えることができる。

【0246】

点耳剤として適用する場合、本発明の組成物は、組織の上にその組成物を保持させるために、水よりも高い粘度を有しているのが好ましい。本発明の点耳剤タイプの組成物は、好ましくは少なくとも5センチポワズ(cps)、より好ましくは少なくとも10cps、さらにより好ましくは少なくとも25cps、さらにより好ましくは少なくとも50cps、さらにより好ましくは少なくとも100cps、さらにより好ましくは少なくとも500cps、さらにより好ましくは少なくとも1000cpsの粘度を有する。その粘度は、後述の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。好適な配合物は、32~37の哺乳動物の組織に適用した後であってさえも、5cpsよりも高い粘度を有する。ある種の任意成分、たとえばエンハンサー、親水性化合物、疎水性化合物などが、粘度に対して(プラス側、またはマイナス側に)影響を与える可能性があるので、測定する粘度は最終的な組成物の粘度である。

10

【0247】

本発明の組成物において使用するのに好適な増粘剤系は、極めて安定な粘弾性組成物を作ることができる。増粘剤のタイプと量とを変化させることによって、弾性の程度を、ほとんど純粋な粘稠組成物から、高度に弾性を有しさらにはゲル状の組成物まで、変えることができる。皮膚軟化剤を加える場合には、系の弾性および/または降伏応力を上げることによって、さらなる安定性が与えられ、非混和性の皮膚軟化剤が分離することを防止できる。しかしながら、過度に弾性のある組成物は化粧品として魅力的な製品を通常与えないので、弾性が高すぎるのは好ましくない。

20

【0248】

本発明において使用される増粘剤系は、全体の濃度が比較的低くても、高い粘度を与えることができる。その増粘剤系の全濃度は、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、好ましくは8重量%未満、より好ましくは5重量%未満、最も好ましくは3重量%未満である。増粘剤系の全濃度は、組成物の全重量を基準にして、0.5重量%程度に低いのが好ましい。しかしながら、ある種の実施態様においては、増粘剤系の全濃度は、そのまま使用可能な組成物の全重量を基準にして、1重量%よりも高い。

30

【0249】

増粘剤系としては、有機ポリマーまたは無機チキソトロップ剤たとえばシリカゲル、クレー(たとえば、ベトナイト、ラボナイト、ヘクトライト、モンモリロナイトなど)、さらには有機変性無機微粒子物質などが挙げられる。本明細書で使用するときに、有機ポリマーは、組成物中にそれを存在させることによってその組成物の粘度が上昇するのであれば、増粘剤系の一部とみなす。そのような特性を有さないある種のポリマーもまた組成物中に存在させることはできるが、それらは組成物の粘度に顕著に影響することはない。本発明の目的においては、それらは増粘剤系の一部であるとはみなさない。たとえば、ある種のノニオン性ポリマーたとえば低分子量のポリエチレングリコール(たとえば分子量20,000未満のもの)は組成物の粘度を顕著に上げることはない。それらは、増粘剤系の一部というよりは、たとえば親水性成分の一部であるとみなす。

40

【0250】

増粘剤系は、1種または複数のノニオン性、カチオン性、アニオン性、双生イオン性、または会合性のポリマーから調製することができるが、ただしそれらは組成物の抗菌性脂質およびエンハンサー成分に配合適性がなければならない。たとえば、たとえばカルボン酸基を含んでいるような、ある種の酸性エンハンサーが、それらのプロトン化された形態にあると、最も効果が高い。そのためには、その組成物が酸性のpHを有していることが必要である。この理由から、中和されたカルボン酸基をベースにした多くのアニオン性増粘剤は適していない。たとえば、ポリアクリル酸塩をベースとしたカルボボール(Car

50

b o p o l) タイプの増粘剤は典型的には、5未満のpHではうまく増粘しないし、4.5のpHでは確実に増粘しない。したがって、より低いpH値(すなわち、酸性のエンハンサーが存在している場合)では、水性組成物がアニオン性ポリマーを用いて増粘されるならば、そのポリマーは、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、またはリン酸塩基をベースにしているのが好ましい。それらのポリマーは、それらの酸基のpKaが低いために、より低いpHで増粘することが可能である。この部類の好適なポリマーとしては下記のもの
が挙げられる: クラリアント・コーポレーション (Clariant Corporation) 製のアリストフレックス (ARISTOFLEX) HMB (アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート/ベヘネス-25メタクリレートクロスポリマー) およびアリストフレックス (ARISTOFLEX) ASV (アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート/NVPコポリマー)。他の好適なスルホン酸ポリマーは、米国特許第5,318,955号明細書に記載されているものである。

10

【0251】

酸性のエンハンサー成分を含む組成物は、カチオン性またはノニオン性増粘剤を使用して増粘させるのが好ましいが、その理由は、それらが低いpHでよく機能を発揮するからである。さらに、ノニオン性およびカチオン性ポリマーの多くのものは、塩および他の添加剤のより高いレベルに耐えることができ、それでもなお高い粘度を維持できる。スルホン酸またはホスホン酸基を有する増粘剤は、その組成物のpHが、酸基のpKaよりも高く、そのために少なくとも部分的にイオン化されているような場合にも好適である。

20

【0252】

ノニオン性高分子量増粘剤の好適な群としては、以下のものが挙げられる: 変性セルロース、グアー、キサントガム、および他の天然ポリマー、たとえば多糖類およびタンパク質、ノニオン性のエチレン性不飽和モノマーをベースとし、少なくとも一つのコモノマーが少なくとも16個の炭素原子を有している会合性ポリマー、ならびにアクリレート、アクリルアミド、ビニルラクタム、酢酸ビニルおよびその加水分解誘導体、メチルビニルエーテル、スチレン、およびアクリロニトリルからなる群より選択されるエチレン性不飽和モノマーをベースとしたポリマー。

【0253】

カチオン性高分子量増粘剤の好適な群としては、以下のものが挙げられる: カチオン変性セルロース、四級化天然アミノ官能性ポリマー、ならびにアクリレート、アクリルアミド、ビニルラクタム、酢酸ビニル、メチルビニルエーテル、スチレン、およびアクリロニトリルからなる群より選択されるエチレン性不飽和モノマーをベースとしたポリマー。

30

【0254】

本発明の組成物において使用するためのカチオン性ポリマーは、恒久的に荷電している (permanently charged) 四級ポリマー (四級アミンを含むポリマー、たとえばポリクオテルニウム (Polyquaternium) 4、10、24、32、および37、これらについては以下に記載)、さらには、適切なプロトン酸を用いてプロトン化されている、プロトン化一級、二級、および三級アミン官能性ポリマー、のいずれからでも選択することができる。好適なプロトン化されたカチオン性ポリマーは、三級アミンをベースとしたものである。そのプロトン化カチオン性ポリマーは、過度の皮膚刺激性を生じないような適切な酸を用いてプロトン化されているのが好ましい。そのようなものとしては、たとえば以下のものが挙げられる: 場合によっては酸素によって置換された (C1~C10) アルキルカルボン酸 (たとえば、酢酸、 α -ヒドロキシ酸たとえば乳酸、グルコン酸、安息香酸、マンデル酸など)、(C1~C10) アルキルスルホン酸 (たとえば、メチルスルホン酸およびエチルスルホン酸)、(C1~C10) アルキル水素硫酸塩 (たとえば、メチル水素硫酸塩) および鉱酸 (たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など)。

40

【0255】

プロトン化カチオン性ポリマーの上の電荷は、pHに依存する。この理由から、ポリマーが十分にプロトン化されるようにするために、pHを適切に調節して、好ましくは2~

50

9.5、より好ましくは2~8、最も好ましくは2.5~7.5の範囲とするべきである。酸性エンハンサーを含む好適な組成物のpHは低く、典型的には2~5、好ましくは2~4とするべきである。特定のポリマーの上のアミンをすべてプロトン化する必要はない、ということに注目されたい。プロトン化のレベルは、ある程度、pHに依存するであろう。ある種のポリマーにおいては、皮膚刺激性を低く保って最適な増粘性を得るためには、存在しているアミン基のほんの少しのパーセントだけをプロトン化するのが好都合なこともあるが、それに対して、他のポリマーの場合には、アミン基の実質全部をプロトン化するのが好都合なこともある。このことは、当業者ならば容易に決められるであろう。

【0256】

これらの四級、三級、二級、および一級アミン官能性ポリマーは、天然ポリマー、変性天然ポリマー、さらには合成ポリマーから選択することができる。これらのポリマーは、水性溶媒に可溶性であっても、膨潤性であってもよい。さらに、これらのポリマーは、疎水性側鎖を有して、会合性のポリマーであってもよい。

【0257】

ポリマーは、水性組成物の中に、可溶性であるか、膨潤性であるか、または会合性であるか、に分類することができる。いくつかのポリマーは、それらの部類の内の一つまたは複数に分類されてもよい。たとえば、ある種の会合性ポリマーは、水系には可溶性である可能性がある。水系において、それらが可溶性と考えられるか、膨潤性と考えられるか、または会合性と考えられるかにかかわらず、本発明の組成物において使用するのに適したポリマーは、成膜性があっても無くてもよい。成膜性ポリマーは、活性な抗菌成分を患部に長時間保持することができる。このことは、ある種の用途においては望ましいものとなりうる。たとえば、いくつかの成膜性ポリマーは、塗布して乾燥させた後では、水で洗浄しても容易には落とすことができない組成物を作り上げることができる。

【0258】

本明細書で使用する時、可溶性ポリマーとは、希薄溶液（すなわち、水と各種のその他の親水性化合物を含むと定義された所望の水性溶媒系の中に0.01~0.1重量%）中で、十分な時間加熱して、溶解する可能性のある成分はすべて可溶化させた後では、たとえば、マサチューセッツ州ボストン（Boston, MA）のマルベルン・カンパニー（Malvern Co.）から入手可能なマルベルン・マステリサイザー・E・レーザー・パティクル・サイズ・アナライザー（Malvern Masterisizer E Laser Particle Size Analyzer）を使用した、光散乱測定法を用いて測定したときに、粒径が1ミクロンを超える、顕著に観察可能な粒子を含まないものである。

【0259】

本明細書で使用する時、膨潤性ポリマーとは、希薄溶液（すなわち、所望の水性溶媒系中に0.01~0.1重量%）の中で、十分な時間加熱して、溶解する可能性のある成分はすべて可溶化させた後では、たとえば、マルベルン・マステリサイザー・E・レーザー・パティクル・サイズ・アナライザー（Malvern Masterisizer E Laser Particle Size Analyzer）を使用した、光散乱測定法を用いて測定したときに、粒径が1ミクロンを超える観察可能な粒子を、顕著な（すなわち、検出可能な）数で含んでいるものである。

【0260】

本明細書で使用する時、会合性ポリマーとは、16個を超える炭素原子のポリマー1分子あたりに、3個以上の疎水性鎖を有しているものである。そのようなポリマーについては以下に述べる。

【0261】

可溶性ポリマー：カチオン性天然ポリマー誘導体

カチオン変性セルロース系ポリマーは、水に可溶性であるとの記載が文献にある。そのようなポリマーは、本発明においては有用であることが見出された。最も好ましい変性セ

10

20

30

40

50

ルロース製品は、商品名セルクアット (CELQUAT) (ニュージャージー州ブリッジウォーター (Bridge Water, NJ) のナショナル・スターチ・アンド・ケミカルズ・コーポレーション (National Starch and Chemicals Corp.) 製) およびユーケア (UCARE) (ニュージャージー州エジソン (Edison, NJ) のアメルコール・コーポレーション (Amerchol Corporation) 製) として販売されている。セルクアット (CELQUAT) は、ポリエトキシ化セルロースと塩化ジメチルジアリルアンモニウムとのコポリマーであって、コスメティック・トイレタリー・アンド・フラグランス・アソシエーション (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTF A) 名称では、ポリクオテルニウム (Polyquaternium) - 4 である。

10

【0262】

ヒドロキシエチルセルロースのアルキル変性四級アンモニウム塩、および塩化トリメチルアンモニウム置換エポキシドもまた使用可能である。そのポリマーは、CTFA 名称ではポリクオテルニウム (Polyquaternium) 24 であり、ニュージャージー州エジソン (Edison, NJ) のアメルコール・コーポレーション (Amerchol Corp.) から、クアトリソフト (QUATRISOFT) LM-200 として市販されている。

【0263】

使用可能で、特に適したタイプのカチオン性多糖類ポリマーは、カチオン性グアーゴム誘導体、たとえばグアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド (ローヌ・プーラン (Rhône-Poulenc) から商品名ジャガー (JAGUAR) として市販) である。

20

【0264】

可溶性ポリマー：カチオン性合成ポリマー

本発明において有用な合成カチオン性直鎖状ポリマーは、カチオン電荷密度が極めて高いのが好ましく、一般に、10重量%を超える、好ましくは25重量%を超える、より好ましくは50重量%を超えるカチオン性モノマーを含んでいる。このことによって、化粧品としての良好な感触が得られ、水溶解度も実際に改良することができる。一般的に言って、本発明において有用なポリマーは、一般的に5重量%未満のポリマーで増粘効果が得られるに充分であるが、ローション剤/クリーム剤/軟膏剤がぬるぬるしたり、糸を引いたりする感触を与えるほどに高くないはない分子量を有する。十分な増粘が起きる分子量にはポリマーの組成が劇的に影響するが、ポリマーは、好ましくは少なくとも250,000ダルトン、より好ましくは少なくとも500,000ダルトンの分子量を有する。そのポリマーは、好ましくは3,000,000ダルトン以下、より好ましくは1,000,000ダルトン以下の分子量を有する。ホモポリマーは、メタクリロイルオキシアルキルトリアルキルアンモニウム塩、アクリロイルオキシアルキルトリアルキルアンモニウム塩、および/または四級化ジアルキルアミノアルキルアクリルアミジン塩から調製するのが好ましい。ポリマーが、以下のものからなる群より選択される少なくとも2種のモノマーからのコポリマーであるのが好ましい：アクリル酸トリアルキルアミノアルキルおよびメタクリル酸トリアルキルアミノアルキル、ジアルキルジアリルアンモニウム塩、アクリルアミドアルキルトリアルキル塩、メタクリルアミドアルキルトリアルキル塩、およびアルキルイミダゾリニウム塩、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルカプロラクタム、メチルビニルエーテル、アクリレート、メタクリレート、スチレン、アクリロニトリル、およびそれらの組合せ。典型的には、塩の場合には、その対イオンは好ましくは F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、および $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ (ここで、 $n = 0 \sim 4$) である。

30

40

【0265】

四級化の程度を変化させた各種の四級コポリマーを、メチル、エチル、またはプロピル側鎖を有するアミノアクリレートのホモポリマーまたはコポリマーをベースとして、合成することができる。それらのモノマーは、他のノニオン性モノマーと共重合させることも可能であり、それに含まれるのは、塩化2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニ

50

ウムおよび臭化 2 - メタクリルオキシエチルメチルジエチルアンモニウムのホモポリマーのような四級アクリルホモポリマー；および水溶性モノマーを含めた四級アクリレートモノマーのコポリマー、たとえば、ペトロライト・プロダクト (P e t r o l i t e P r o d u c t) N o . Q - 0 0 4 3 であって、これは直鎖状四級アクリレートとアクリルアミドとの特許権の存在するコポリマー (4 ~ 5 0 0 万の高分子量) である。

【 0 2 6 6 】

その他の有用な可溶性カチオンポリマーは、ポリアクリロニトリルのブロックに結合された N , N - ジメチルアミノプロピル - N - アクリルアミジン (ジエチル硫酸塩を用いて四級化されている) である。このブロックコポリマーは、ニュージャージー州パターソン (P a t e r s o n , N J) のリポ・ケミカルズ・インコーポレーテッド (L i p o C h e m i c a l s I n c .) から、商品名ハイパン (H y p a n) Q T - 1 0 0 として入手可能である。そのものは水性の系を増粘させる効果が極めて高く、また良好な化粧品的感触を有している。しかしながら、このポリマーは、入手したままでは、不快なアミン臭を有している。その臭気は、適切な香料を用いてマスキングすることが可能であるが、配合する前に (たとえば、溶媒洗浄プロセスを用いて) 除去して、それにより、その配合物を香料なしで供給できるようにするのが好ましい。好適な組成物には、香料も着色剤も含まない。

【 0 2 6 7 】

好適なカチオン性ポリマーとしては、たとえば、1 - ビニル - 2 - ピロリジンと 1 - ビニル - 3 - メチル - イミダゾリウム塩 (たとえば、クロリド塩) とのコポリマーであって、業界では、コスメティック・トイレタリー・アンド・フラグランス・アソシエーション (C o s m e t i c , T o i l e t r y a n d F r a g r a n c e A s s o c a t i o n , C T F A) によってポリクオテルニウム (P o l y q u a t e r n i u m) - 1 6 と呼ばれているものが挙げられる。この物質は、ビー・エー・エス・エフ・ワイワンドット・コーポレーション (B A S F W y a n d o t t e C o r p .) (米国ニュージャージー州パーシッパニー (P a r s i p p a n y , N J , U S A)) から、商品名ルビクアット (L U V I Q U A T) (たとえば、ルビクアット (L U V I Q U A T) F C 3 7 0) として市販されている；1 - ビニル - 2 - ピロリジンとメタクリル酸ジメチルアミノエチルのコポリマー、業界 (C T F A) においてはポリクオテルニウム (P o l y q u a t e r n i u m) - 1 1 と呼ばれている。この物質は、ニュージャージー州ウェイン (W a y n e , N J) のアイ・シー・アイ・コーポレーション (I C I C o r p .) から、商品名ガフクアット (G A F Q U A T) として市販されている；カチオン性ジアリル四級アンモニウム含有ポリマーで、たとえば、塩化ジメチルジアリルアンモニウムホモポリマー、およびアクリルアミドと塩化ジメチルジアリルアンモニウムとのコポリマーであって、業界 (C T F A) においてはそれぞれ、ポリクオテルニウム (P o l y q u a t e r n i u m) 6 およびポリクオテルニウム (P o l y q u a t e r n i u m) 7 と呼ばれている。

【 0 2 6 8 】

可溶性ポリマー：ノニオン性

文献においては、各種のセルロースエーテルが水に可溶性であると報告されている。ノニオン性であり、有用であることが判っているこの部類の物質としては以下のものが挙げられる：メチルヒドロキシプロピルセルロース (デラウェア州ウィルミントン (W i l m i n g t o n , D E) のアクアロン (A q u a l o n) からベネセル (B E N E C E L) M P 9 4 3 として入手可能)；ヒドロキシプロピルセルロース (アクアロン (A q u a l o n) からクルーセル (K L U C E L) (L F 、 G F 、 M F 、 H F) として入手可能)；ヒドロキシブチルメチルセルロース (3 . 5 % ヒドロキシブチルおよび 3 0 % メトキシル) (ニューヨーク州オンタリオ (O n t a r i o , N Y) のサイエンティフィック・ポリマー・プロダクツ (S c i e n t i f i c P o l y m e r P r o d u c t s) から)；およびヒドロキシエチルセルロース (アクアロン (A q u a l o n) から商品名ナトロゾル (N A T R O S O L) として入手可能)。キサンタンゴム、グアー、イナゴマメゴム

10

20

30

40

50

、およびその他の多糖類もまた好適となるであろう。これらのポリマーは、植物源から生産されてもよいし、あるいは、微生物の細胞培養から産生することもできる。ポリビニルアルコール（PVA）もまた適している可能性がある。たとえば、ポリ酢酸ビニルから87%の加水分解率で製造されたPVAは、室温で高い水溶性を有している。加水分解率がより高いものは徐々に、より結晶性となり、溶液にするには加熱する必要があるかもしれない。ゼラチンやペクチンのようなタンパク質増粘剤もまた、有用となりうる。

【0269】

たとえば米国特許第6,123,933号明細書（ハヤマ（Hayama））に記載があり、クラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から商品名ダイアフォーマー（DIAFORMER）Z-711、Z-712、Z-731、およびZ-751として市販されている、アミノオキシドポリマーも有用である。さらに、双生イオン性ポリマーたとえば、クラリアント・コーポレーション（Clariant Corp.）から商品名ダイアフォーマー（DIAFORMER）Z-400として市販されているメタクリロイルエチルベタイン/アクリレートコポリマーもまた使用することができる。米国特許第6,590,051号明細書に記載のある双生イオン性ポリマーもまた有用となりうる。

10

【0270】

天然由来のカルボン酸官能性ポリマーたとえばヒアルロン酸および天然ポリマーの誘導体たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸およびその他のアルギネートポリマー、フコゲル（Fucogel、3種のモノ-サッカライド、フコース、ガラクトース、およびガラクトン酸からなる多糖類）、ヒアルロン酸、などのカルボン酸官能性ポリマーもまた有用となりうる。たとえば、カルボン酸、ホスホン酸、またはスルホン酸官能性モノマーをベースとした合成ポリマーもまた有用となりうるが、それには以下のものが挙げられる（これらに限定される訳ではない）：アクリル酸、メタクリル酸、無水マレイン酸、無水イタコン酸、ナトリウムAMPS（2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸のナトリウム塩）、スルホプロピルアクリレートまたはメタクリレート、スルホメチル化アクリルアミド、アリルスルホネート、ビニルスルホン酸ナトリウム、それらの組合せ、または、これらまたはその他の重合性カルボン酸またはスルホン酸の他の水溶性形態から誘導されるポリマー。

20

【0271】

膨潤性ポリマー

わずかに架橋された、多くの膨潤性ポリマーが、水性溶媒系において増粘剤として機能する。一般的に、それらの膨潤性ポリマーが好ましいが、その理由は、適用したとき、および手に汗をかいたり、処置の後に水に暴露させたりしたときに「ぬるぬるする（slimy）」傾向が低いからである。過度に架橋させると、組成物の粘度を向上させるに十分な膨潤ができないポリマーとなってしまうであろう。化学的な架橋剤を使用する場合に、十分な膨潤をさせるためには、架橋剤の濃度は極めて低く、乾燥ポリマーの重量を基準にして、たとえば1000ppm未満、好ましくは500ppm未満とする。

30

【0272】

本発明の組成物において使用するのに適した架橋ポリマーの部類としては以下のものが挙げられる：アクリルアミド、ならびに、トリアルキルアミノアルキルアクリレートおよびメタクリレート塩、ジアルキルジアリルアンモニウム塩、アクリルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム塩、メタクリルアミドアルキルトリアルキルアンモニウム塩、およびイミダゾリニウム塩を含むモノマーからなる群より選択される少なくとも1種のその他の四級モノマー。その対イオンは、好ましくは F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、および $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$ （ここで、 $n=0\sim4$ ）である。他のコモノマーを加えてもよいが、そのようなものとしては以下のものが挙げられる：N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクタム、メチルビニルエーテル、アクリレート、メタクリレート、スチレンなど。特に好適なポリマーは、ポリ（2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロリド）ポリジメチルアミノエチルメタクリレートであって、このものはCTFA命名では、

40

50

ポリクオテルニウム (Polyquaternium) 37 である。その他の好適なポリマーには、アクリルアミドおよびメタクリロイルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロリドを含み、このものは、CTFA 命名でポリクオテルニウム (Polyquaternium) 32 に該当する。これらは、バージニア州サフォーク (Suffolk, VA) のアライド・コロイズ・インコーポレーテッド (Allied Colloids Inc.) から、サルケア (SALCARE) SC95、SC96、および SC92 として市販されている。

【0273】

その他の膨潤性ポリマー (すなわち、わずかに架橋されたポリマー) は、電離放射線を照射して架橋させることにより調製することができる。たとえば、N - ビニルラクタム、たとえば N - ビニルピロリドンのポリマーは、ガンマ線照射に暴露すると、分子量が増加して、実際に架橋する可能性がある。このように架橋させることによって、より効率的な増粘が可能となり (あるレベルの粘度を達成するのに必要なポリマーが少なくすむ)、改良された化粧品感触が得られる。ガンマ線照射に暴露すると架橋が生じる他のポリマーとしては以下のようなものが挙げられる: ルビクアット (LUVIQUAT) HM552 (ビニルイミダゾリウムメトクロリドとビニルピロリドンとのコポリマー、CTFA 命名のポリクオテルニウム (Polyquaternium) - 16 に該当)、およびガフクアット (GAFQUAT) HS - 100 (ビニルピロリドン/メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリドコポリマー、CTFA 命名のポリクオテルニウム (Polyquaternium) - 28 に該当) のようなポリマー。

【0274】

ポリ不飽和モノマーたとえばマレイン酸ジアリルを使用した化学的な架橋もまた有用となりうる。その他の好適な架橋剤は、複数のエチレン性不飽和を有する化合物であって、そのエチレン性の基は、ビニル基 (置換ビニル基たとえば、イソプロペニル基を含む)、アリル基、および/またはメタアリル基であり、それらの基は窒素原子または酸素原子に結合されている。本明細書で使用する時、ビニル、アリル、およびメタアリル基には置換誘導体も含まれる。化合物の例としては、ジビニル、ジアリルもしくはジメタアリルエステル、エーテル、アミド、または尿素などが挙げられる。具体例は、米国特許第 5, 225, 473 号明細書 (デュアン (Duan)) および米国特許第 4, 931, 282 号明細書 (アスムス (Asmus) ら) に開示されている。

【0275】

一連の架橋ポリビニルピロリドン (PVP) 物質は、マレイン酸ジアリルを用いた共有結合的な架橋によるか、あるいは、直鎖状の PVP 粉末を放射線架橋させることによって調製されてきた。それらの方法によって調製された架橋 PVP は、コロイド粒子を作ることができ、それらは水溶液中において高度に膨潤性があり、そのため粘稠な溶液が得られる。それらのポリマーがノニオン性でもあって、カチオン性賦形剤とは優れた配合可能性を有している。

【0276】

アニオン性の膨潤性高分子量増粘剤もまた有用となりうる。先に述べたように、カルボン酸官能性エンハンサーを含む (そして、その結果として低 pH で配合される) 抗菌組成物と共に使用するのに好適なアニオン性ポリマーは、スルホン酸、スルホン酸塩、ホスホン酸、またはリン酸塩基を有するポリマーである。カラゲナンは、特に好適なスルホン酸基を有するポリマーである。

【0277】

会合性ポリマー

同様に、会合性ポリマーを使用して本発明の組成物を増粘させることも可能である。そのようなポリマーは、疎水性、または疎水性側鎖のファン・デ・ワールス (Van der Waals) 会合の結果として増粘する。そのような会合性ポリマーは、それら自体は比較的分子量であるにもかかわらず、粘稠ないしはゲル化された水溶液を形成することができる。アルコール可溶性のポリマーは、長鎖疎水性基を付加させることによって変性

させることが可能である。そのような会合性ポリマーの好適なタイプは、ノニオン性のエチレン性不飽和モノマーをベースとするものであって、そこでは、少なくとも1種のモノマーは、少なくとも16個の炭素原子を有している。

【0278】

一例を挙げれば、セチルヒドロキシエチルセルロースであって、このものはアクアロン (Aqualon) からナトロゾル・プラス (NATROSOL PLUS) として入手可能であり、それが作り出す粘度を上げるために、会合メカニズムを利用している。セチルアルキル基のグラフトされた側鎖が、近隣のアルキル疎水性化合物と会合することができる。これらのポリマー間の会合は、ポリマーの増粘効率を劇的に向上させることができる。長鎖のアルクリル、アルケニル、およびアラキル基もまた好適となりうる。たとえば、また別な好適な会合性ポリマーはアルシトフレックス (Arsitoflex) HMBであって、このものは、アンモニウムアクリロイルジメチルタウレート/ベヘネス-25メタクリレートのクロスポリマーであって、クラリアント・コーポレーション (Clariant Corp.) から入手可能である。

【0279】

(5) 無希釈組成物

本発明の組成物はさらに、治療部位に対して、無希釈の形態で、あるいは迅速に蒸発してその後無希釈組成物を残すような揮発性溶媒中の形態で投与してもよい。これは、エウスタキー管に送達させるのには特に適しているが、外耳道の内部あるいは鼓膜の表面に送達させるのにも使用することができる。そのような組成物は、固形状、半固形状または液状であってよい。その組成物が固形状であるような場合には、抗菌剤および/またはエンハンサーおよび/または界面活性剤は、場合によってはマイクロカプセル化して、持続的に送達させたり、投与が容易な粉末の生産を容易にしたりすることも可能である。別な方法として、組成物を、他の成分を加えることなくミクロン化して微粉末とすることもできるし、あるいは、場合によっては、粉末の生産を容易とする充填剤およびその他の成分が含まれていてもよい。好適な粉末には以下のものを含むが、これらに限定される訳ではない：炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマー。

【0280】

疎水性抗菌性脂質を使用する場合、疎水性薬剤をミクロン化するための方法を使用することができるが、そこでは、ポリマーを含まない第一の溶媒の有効量の中に疎水性薬剤を溶解させる（たとえば、米国特許第6,746,635号明細書に記載の方法）。その疎水性薬剤とその溶媒は、連続相を有する混合物を形成する。その混合物の中に、第二の溶媒、次いで水溶液を導入する。水溶液を導入することにより、疎水性薬剤の沈殿が起こり、平均粒径1ミクロン以下のミクロン化された疎水性薬剤の組成物が得られる。鼻またはその他の組織に送達させるために使用される粒径は、適切な部位に直接送達させるために、顕著に大きなものであってもよい。たとえば、肺を経由させることなく、鼻、鼻腔、および/または咽頭に抗菌剤粉体を投与するためには、より大きな粒子が要求されることもあり得る。

【0281】

場合によっては、生体接着性ポリマーを、無希釈組成物さらにはその他の物理的形状に加えることもできる。多くの好適な生体接着性ポリマーが、国際公開第93/21906号パンフレットに記載されている。特に重要な、代表的な生体接着性ポリマーとしては、H.S.ソウニー (H.S. Sawhney) ら、マクロモレキュールズ (Macromolecules)、26、581~587 (1993) に記載されているような、生体崩壊性 (bioerodible) ヒドロゲルたとえば、以下のようなものが挙げられる：ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ酸無水物、ポリアクリル酸、アルギネート、キトサン、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸ブチル)、ポリ(メタクリル酸イソブチル)、ポリ(メタクリル酸ヘキシル)、ポリ(メタクリル酸イソデシル)、ポリ(メタクリル酸ラウリル)、ポリ(メ

タクリル酸フェニル)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸イソプロピル)、ポリ(アクリル酸イソブチル)、およびポリ(アクリル酸オクタデシル)。好適なポリマーは、ポリアクリル酸(たとえば、カルボマー(CARBOMER)ポリマー)およびポリ(フマル酸-コ-セバシン酸)である。その他の生体接着性および生体崩壊性ポリマーについては、米国特許第6,746,635号明細書に記載がある。特に好適なものは、わずかに架橋されたポリアクリル酸であって、たとえば、ビー・エフ・グッドリッチ(BF Goodrich)によりカルボポール(Carbopol)のブランドで販売されているものである。

【0282】

抗菌組成物には、適切な固体相またはゲル相のキャリアまたは賦形剤がさらに含まれていてもよい。そのようなキャリアまたは賦形剤の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない:炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマー。

【0283】

本発明による無希釈組成物は、加圧容器またはネブライザーからのエアロゾルスプレーまたはフォームの剤形で簡便に投与することも可能であり、その際には適切な噴射剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他適切なガスを使用する。加圧エアロゾル剤の場合、計量された量を投与できるようにしたバルブを備えることによって、その投与単位を決めることができる。吸入器または注入器で使用するのためのたとえば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と、たとえばラクトースまたはデンプンのような適切な散剤ベースとの粉体混合物を含むように配合してもよい。当業者ならば、余分な実験をしなくても、エアロゾル剤を製造するための各種パラメーターや条件を容易に決めることが可能である。服用計量吸入器(MDI)、乾燥粉末吸入器(DPI)、MDIと組み合わせたスプレー/ホールディング・チャンバー、およびネブライザーに類似の用具を使用して、組成物をエウスタキ管へ、または外耳道の中に送達させることができる。エアゾル剤送達システムの調製方法は、当業者には周知である。一般的に言って、そのようなシステムには、その薬剤の生物学的性質を顕著に損なうことがない、成分を使用すべきである(たとえば、シアラ(Sciarra)およびキューティ(Cutie)『エアロゾルズ(Aerosols)』、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンスズ(Remington's Pharmaceutical Sciences)第18版、p.1694~1712(1990)を参照されたい)。

【0284】

それらの化合物は、たとえば慣用される坐剤ベースたとえばカカオ脂、その他のグリセリド、オイルなどを含む、たとえば坐剤または滞留浣腸(retention enema)のような、直腸用または腔用の組成物として配合することも可能である。

【0285】

粘度

一つの実施態様において、本発明の組成物は、投与量を調節する手段として、組成物の所定の「滴」数を投与するように絞られるディスペンサーを有する典型的な点耳剤用具のような、単純な「点滴」として外耳道に送達される。それらの組成物においては、外耳炎と中耳炎の両方を治療する場合に、その組成物が耳の中に流れ込むことができるということが重要である。さらに、その組成物を、破裂して鼓膜(eardrum, tympanic membrane)を介して中耳の中に直接注入する場合、粘度が比較的に低くて、中耳の中に容易に迅速に分配されるのが好ましい。そのような適用においては、その組成物は、外耳道の中へ通りやすくするために、約20,000cps未満、好ましくは約15,000cps未満、より好ましくは約10,000cps未満、さらにより好ましくは約5000cps未満、最も好ましくは約2000cps未満の粘度を有しているようにすべきである。その組成物がすぐに排出されることなく、治療すべき組織に対してより実在的であるようにするには、その組成物は、好ましくは少なくとも5センチボ

ワズ (cps)、より好ましくは少なくとも 10 cps、さらにより好ましくは少なくとも 25 cps、さらにより好ましくは少なくとも 50 cps、さらにより好ましくは少なくとも 100 cps、さらにより好ましくは少なくとも 500 cps、さらにより好ましくは少なくとも 1000 cps の粘度を有する。その粘度は、後述の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。好適な配合物は、32~37 の哺乳動物の組織に適用した後であってさえも、5 cps よりも高い粘度を有する。ある種の任意成分、たとえばエンハンサー、親水性化合物、疎水性化合物などが、粘度に対して（プラス側、またはマイナス側に）影響を与える可能性があるので、測定する粘度は最終的な組成物の粘度である。これら低粘度組成物を、場合によっては、たとえば綿もしくはレーヨンスワブまたはその他の不織材料のような基材の中または上に配して、それをある時間のあいた外耳道に残しておくということも可能である。

10

【0286】

先に記述したように、ある種の組成物は、基材の上または中に配したり、膏薬剤 / クリーム剤 / 軟膏剤 (salve / cream / ointment) として送達したりすることができる。それらの用途においては、本発明のある種の好適な組成物が、局所的な投与を容易とするために、少なくとも 500 cps の粘度を有しているのが好ましいこともある。より好ましくは少なくとも 1,000 cps、さらにより好ましくは少なくとも 10,000 cps、さらにより好ましくは少なくとも 20,000 cps、さらにより好ましくは少なくとも 30,000 cps、さらにより好ましくは少なくとも 50,000 cps である。いくつかの組成物では 100,000 cps 超の粘度を有することもできる。多孔性の基材の上または中に配される組成物は、極めて低い粘度、たとえば 20 cps 未満、さらには 5 cps もしくはそれ以下の低い粘度であってもよい。その粘度は、後述の「粘度試験」に記載するようにして測定することができる。好適な配合物は室温で高い粘度を有するが、32~37 の哺乳動物の組織に適用した後には、温度、水和、その他の因子またはそれらの組合せのために、粘度が低下する。

20

【0287】

いくつかの用途において重要なことは、挿入された器具の機能をその組成物が妨害することがあってはならないことである。たとえば、外耳道の中に挿入された抗菌組成物の場合においては、その組成物がオトスコプ（耳鏡）による視野を過度に妨害しないのが好ましい。したがって、ある種の組成物は、組織および / または体液と接触するとすぐに、溶解、溶解、または分散するであろう。いくつかのケースにおいては、その組織の上で軟膏剤の粘度が高すぎるような場合、一時的な「妨害」が存在する可能性もある。これが原因で、オトスコピー検査に先だって、医師が耳を洗浄しなければならないということになる。

30

【0288】

いくつかの組成物は、加熱に誘導されてゲル化を示すこともある。すなわち、冷えているときは、粘度が低くその組成物を耳の中に流し込むことができる。しかしながら、体温で温められると、粘度の急激な上昇が劇的に起こって、組成物が患部組織の上に留まり、耳から流れ出すようなことがないという性能が向上する。たとえば、本発明の組成物が、ある種のポロキサマーで、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとからのブロックコポリマーであって、一般に 60 モル % を超えるポリエチレンオキシド、好ましくは 65 モル % を超えるエチレンオキシドで、かつ一般に約 90 モル % 未満、好ましくは 85 モル % 未満のエチレンオキシドを有するもの（たとえば、ビー・イー・エス・エフ・コーポレーション (BASF Corp.) から商品名プルロニック (PLURONIC) F127 および F108 として入手可能なもの）、さらにはある種の変性セルロースポリマーを含み、たとえば局所的に適用される場合には、加熱誘導のゲル化が起こりうる。いくつかの変性セルロースポリマー、ポリアクリレート、およびその他のポリマーたとえば、ポリ（エチレングリコール）メタクリレートとイソプロピルアシルアミドのコポリマー、さらにはメチルビニルエーテルとイソブチルビニルエーテルのブロックコポリマーが、この現象を示すことも知られている。したがって、本発明の組成物において使用するための各種の成

40

50

分を選択して、所望の適用効果を得ることができる。

【0289】

送達方法および用具

本発明の抗菌組成物は、単一の複合配合物として、または複数の成分として、医療専門家に提供することができる。たとえば、組成物を、一つの構成成分には抗菌成分を含み、一つの構成成分にはエンハンサーを含む、（たとえば、二つの別々の容器に入れるか、または同一の容器の中の二つの区画に入れた）二成分型として提供することができる。組成物のその他の成分は、その二成分型のいずれか一方に組み入れることができる。別な方法として、他の構成成分を第三の成分に加えることもできる。

【0290】

他の実施態様においては、二成分型で組成物を提供することが可能で、抗菌性脂質成分をインサイチュウで得ることもできる。たとえば、たとえば哺乳動物由来または細菌由来のリパーゼのようリパーゼの存在下にジ-もしくはトリ-グリセリドからインサイチュウでモノグリセリドを形成させることもできる。これは、組織の上で起こすこともできるし、あるいは組織へ適用する前に起こすこともできる。

【0291】

本発明を実施する際の、局所的治療の療法には、本明細書に記載の組成物の安全で有効な量を、コロナイズされるかまたは感染された組織または粘膜、特に微生物の汚染を受けやすい、特に外耳管、鼓膜、中耳、およびエウスタキ管組織などに直接適用することができる。

【0292】

本発明の組成物は、各種の方法を用いて送達させることができる。典型的には、それらの組成物は、組織を通して血流に入るのではなく、それらが塗り広げられて、おそらくは組織の内部に浸透することが可能なような方法で、哺乳動物の組織に送達させられる。このことによって、治療を必要とする部位においてその組成物が局所的に高濃度となる。しかしながら、本願発明者らの考えでは、組成物の大部分は鼓膜を通して中耳の中へと拡散するが、TM周辺の組織を通して外耳から中耳へとその組成物が拡散することもまた重要であるということに注目されたい。この送達は、塗布法、スプレー法、噴出法、浸漬法、ぬぐい法、滴下法、注入法、タオル法、噴霧法などにより、治療すべき領域で実施することができる。

【0293】

本発明の方法においては、組成物は、哺乳動物の耳組織（たとえば、外耳管、中耳、およびエウスタキ管組織）へ送達させるのに適した配合物として供給することができる。好適な配合物としては、下記のもものが挙げられるが、これらに限定される訳ではない：クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、軟膏剤、ローション剤、バーム剤、ワックス剤、軟膏剤、溶液、懸濁液、分散液、油中水型または水中油型エマルジョン、マイクロエマルジョン、パスタ剤、散剤、油剤、口中錠、大型丸剤、およびスプレーなど。

【0294】

それらの組成物は、加圧容器からスプレーすることも可能である。たとえば容器を圧迫するような外部手段によるか、機械的なポンプを使用するか、あるいは噴射剤を使用することにより、圧力を与えることができる。好適な噴射剤としては、以下のものが挙げられる：クロロフルオロカーボン（CFC）、ヒドロクロロフルオロカーボン（HCFC）、ヒドロフルオロカーボン（HFC）、ヒドロフルオロエーテル（HFE）、ペルフルオロ化アルカン、および（C1～C5）アルカンたとえばプロパンのよびブタン、さらには亜酸化窒素およびジメチルエーテル。好適な噴射剤は、低級アルカンたとえばプロパン、ブタン、イソブテン、さらにはHCFCである。

【0295】

フォーム剤として投与する場合には、たとえば、フロリダ州ポンパノビーチ（Pompano Beach, FL）のエア・スプレー・インターナショナル（Air Spray International）からのF2・フィンガー・ポンプ・フォーマー（F2

10

20

30

40

50

Finger Pump Foamer)のような通気ディスペンサー(aerating dispenser)から組成物を分配することができる。別な方法として、先に記載したような適切な噴射剤を用いて、フォームを発生させることも可能である。

【0296】

理想的には、ディスペンサーによって、外耳管および/またはTM、周辺組織に抗菌組成物を送達させることができる。たとえば、ディスペンサーによって、TM上の外耳管およびTM周辺の組織の中に抗菌組成物を送達させることができる。このことはたとえば、組成物を外耳道の中へ分配させることが可能な小さなチップを有する容器のなかに組成物をパッケージさせることにより可能となる。たとえば、外耳道の中に挿入することが可能なく(たとえば、外径約7mm未満、好ましくは約5mm未満)滑らかで小さなチップを有する注射筒、筒、パケット、その他のパッケージを使用して、外耳道の内部に抗菌組成物を分配させることができる。別な方法として、組成物を滴下チップを有する単純なピンか、独立した「点眼ピン」を有するピンの中にパッケージして、点耳剤として適用し、患者(ヒトまたは他の哺乳類)の耳の中に滴下して、重力によって組成物がTMに向かって流れることができるようにすることができる。場合によっては、抗菌組成物をパッド、たとえば発泡物、編物、織物または不織布パッドの上に単純に押し出したり、それらの形態の一つにブレパッケージしたりして、外耳道の中に適用することもできる。この送達方法は、組織と接触させたときに溶融して粘度が低下するような組成物には、好適である。

10

【0297】

別な方法として、組成物を、押出し容器(collapsible container)たとえばフレキシブルチューブ、ブロー/フィル/シール容器(blow/fill/seal container)、パウチ、カプセルなどから、組織に直接適用してもよい。この実施態様においては、メインの容器そのものを用いて組成物を直接組織の上に送ってもよいし、あるいは、別のアプリケーションに組成物を送るのに使用してもよい。たとえば、TMや外耳管組織の奥深くまで送達させるためには、組成物をチューブから直接送り出し、各種の手段を用いて広げることができるが、そのような手段としては、耳の外側を合わせて繰り返し圧迫する方法や、および/または別な用具たとえば、スパチュラ、綿、レーヨン、その他の天然もしくは合成系の繊維スワブを用いてぬぐう方法が挙げられる。

20

【0298】

フォームチップを用いたアプリケーション、ブラシなどを用いたアプリケーションを含め、他のアプリケーション用具を使用してもよい。ここで重要なことは、そのアプリケーションが、組織に対して必要とされる量の組成物を送達することが可能でなければならないということである。それらのアプリケーションは、開口部の内部で使用してもよいし、細菌フローラを破壊し、消毒剤の影響をより受けやすくすることにも有利となる。したがって、ほとんどの場合においては、アプリケーション用具たとえばウェブやスワブは、乾燥ウェブの50重量%を超えて、好ましくは乾燥ウェブの100重量%を超えてアプリケーションウェブの上にコーティングする。スワブについては、これにはウェブだけの重量が含まれていて、アプリケーションのスティックの重量は含まれない。

30

【0299】

皮膚または粘膜組織に適用するために、たとえば組成物を、押出し容器たとえばフレキシブルチューブ、ブロー/フィル/シール容器、パウチ、カプセルなどから、組織に直接適用してもよい。押出し容器は、各種の単一層、積層、あるいは共押出し構造で製造することができる。構成材料としては、以下のものが挙げられる：ポリオレフィンたとえば、低密度、中密度または高密度ポリエチレン(低密度および線状低密度ポリエチレンを含む)、ポリプロピレン、さらにはエチレンおよび/またはプロピレンと、他の極性または非極性のコモノマーとのコポリマー；ポリアミドたとえばナイロン；ポリエステルたとえばポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート；ポリウレタン；ポリアクリレート；など。いくつかの構成物質においては、配合物の1種または複数の成分が蒸発するのを防止するために、バリアー材料を含んでいるのが好ま

40

50

しいこともある。好適なバリアー材料としては、以下のものが挙げられる：ポリエステル（たとえば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンテレフタレートなど）、フッ素化物層たとえばポリテトラフルオロエチレン（PTFE、たとえば、テフロン（TEFLON））、ポリアミド（たとえば、ナイロン）、クロロトリフルオロエチレン（アクラー（ACLAR））、ポリフッ化ビニリデン、さらにはペルフルオロ化モノマーと部分フルオロ化モノマーとのコポリマーたとえば、テトラフルオロエチレン／ヘキサフルオロプロピレン／フッ化ビニリデンのコポリマー（ダイネオン・カンパニー（Dyneon Company）からのTHV・フルオロサーマプラスチック（THV Fluorothermoplastic））、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン（PVC、たとえば、サラン（SARAN）HB）、エチレンビニルアルコール（EVOH）、ポリオレフィン（たとえば、ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、およびそれらの組合せ）。配向させたり、2軸配向させたりしたポリマーは特に好適である。

【0300】

特に好適なバリアー構成材料としては以下のものが挙げられる：金属フォイルバリアーたとえば、アルミニウムフォイル積層物、HDPE、PET、PETG、ポリエステルおよびポリオレフィン（特にPET／HDPEまたはHDPE／PET／HDPE）のPEN積層物、PETおよびEVOHの積層物、2軸配向ナイロン、PVC、ナイロン／EVOH／ナイロン（オキシシールド（OXYSHIELD）DUB-R）、クロロトリフルオロエチレンおよびその積層物、酸化ケイ素（ SiO_x 、ここで $x = 0.5 \sim 2$ 、好ましくは $1 \sim 2$ ）でコーティングした熱可塑性プラスチックを含むセラミック層、およびセラミックコーティングしたPET（ニュージャージー州オークリッジ（Oak Ridge, NJ）のCCL・コンテナ／チューブ・ディビジョン（CCL Container / Tube Division）から入手可能なセラムス（CERAMIS））。

【0301】

いくつかの実施態様においては、アプリケーションナーを使用して、用具および／または抗菌組成物を適切な位置、たとえばTMの上に置いてよい。

【0302】

さらに、本発明の組成物は、患部組織と接触する医療用具たとえば耳チューブ（鼓膜切開術チューブ）その他の用具の上にコーティングすることもできる。

【0303】

本発明の抗菌組成物は、所望により、さらなる（先に説明した組成物によって与えられる以上の）放出制御性のための配合をすることも可能である。たとえば、抗菌成分および／またはエンハンサー成分は、配合適性のあるリボソーム、マイクロカプセル、マイクログロビュール、マイクロビーズ、および／またはマイクロスフェア、たとえば天然ポリマーから製造されるものたとえば（これらに限定される訳ではない）多糖類、寒天、デンプンおよびデンプン誘導体、セルロースおよびセルロース誘導体、ならびに合成ポリマーたとえば、ポリオレフィン（たとえば、ポリエチレンおよびポリプロピレン）、ポリスチレン、ポリアクリレートなど、さらには無機物質たとえばクレーおよびゼオライトなどの中に配合してもよい。抗菌成分および／またはエンハンサー成分はさらに、その油が有機油またはシリコン系油である、多重エマルジョンたとえば油中水中油型エマルジョンまたは水中油中水型エマルジョンの中に配合してもよい。さらに、水溶性または水膨潤性ポリマーを、溶解または膨潤状態で抗菌性脂質と組合せ、乾燥させて、各種の組成物に添加して、放出をさらに持続させることもできる。抗菌成分および／またはエンハンサー成分の放出を延ばしたいのならば、その中に抗菌成分が可溶性である疎水性成分を組み入れることも有用となりうる。

【0304】

適用の用量と頻度は、治療すべき症状、抗菌剤およびエンハンサーの濃度、死滅させるべき微生物など、多くの因子に依存する。典型的には、外部適用のほとんどの場合には、組成物は、少なくとも10ミリグラム／平方センチメートル（ mg/cm^2 ）- 組織、好

10

20

30

40

50

ましくは少なくとも 20 mg/cm^2 - 組織、より好ましくは少なくとも 30 mg/cm^2 - 組織、最も好ましくは少なくとも 50 mg/cm^2 - 組織の用量で投与される。外耳またはエウスタキ管のような筒状のチャンネルの場合には、好ましくはその通路を充満させるか、あるいは十分に拡げられるようにして、コロナイズされた組織と完全な接触が保てるようにする。投与は、1日またはそれ以上にわたって、1日に1度だけ、または複数回（たとえば、2～4回）とすることができる。好適な組成物は、1日または数日にわたって、1日に1回投与することで効果がある。

【0305】

以下の実施例によって、本発明の目的および利点をさらに説明するが、それらの実施例に引用される具体的な物質およびそれらの量、さらにはその他の条件および詳細が、本発明を限定すると不当に受け取ってはならない。

10

【0306】

試験プロトコル

抗菌死滅速度試験

抗菌組成物について、以下の試験培養菌を用いてチャレンジテストをした：メシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) #MS16266 およびスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (S. アウレウス (*S. aureus*)) ATCC #25923 (メリーランド州ロックビル (Rockville, MD) のアメリカ培養細胞系統保存機関 (Ameriocal Type Culture Collection) から市販)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) (E. コリ (*E. coli*))、ATCC #11229、およびシュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) (シュードモナス・ae. (*Pseudomonas ae.*))、ATCC No. 15442。

20

【0307】

細菌培養調製法：

細菌は、トリプティック・ソイ・ブロス (TSB) (ミシガン州デトロイト (Detroit, MI) のディフコ (Difco) から市販) 中、35 で18～24時間 (hrs) かけて増殖させた。0.3ミリリットル (mL) の培養懸濁液をトリプティック・ソイ・寒天プレートの上に広げ、それを35 で18～24時間インキュベートさせた。3 mL のTSBを加えることにより、細菌細胞をガラス製のL-ロッドを用いて寒天プレートから回収し、それをスナップキャップの5 mL のポリプロピレン培養チューブの中に移し替えた。得られた細胞懸濁液は、作業培養菌 (working culture) と呼ばれた。

30

【0308】

軟膏剤の試験手順：

50 mL の遠心チューブに、それぞれの軟膏剤抗菌組成物10 mLを充填した。そのチューブを、攪拌性能を有する、温度調節した水浴に入れた。組成物の温度を 40 ± 2 に調節すると、組成物のほとんどのものが軟化し、容易に混合することができる。他の組成物は、より高い、もしくはより低い温度を必要とする。ここで重要なことは、温度を約 45 を超えてあげてはならないということで、その温度では、温度の影響のために細菌が死滅するであろう。抗菌組成物無しで、細菌を死滅させることがない温度を確認しておく必要がある。

40

【0309】

液状物の試験手順：

マグネチックスターラーを含む25 mL のエルレンマイヤー・フラスコに、20.0 mL の液状抗菌組成物を充填した。そのフラスコを、攪拌性能を有する、温度調節した水浴に入れた。マグネチックスターラーを回転させ、組成物の温度を 23 ± 2 に調節した。

【0310】

50

組成物への細菌の暴露：

それぞれの暴露時間の開始のところで、0.1 mLのメシチリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、またはシュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) 作業培養菌を、抗菌組成物に添加した。暴露時間は、2分間、5分間、および10分間とした。それぞれの暴露時間の最後のところで、1 mLの懸濁液を、23 または40 の9 mLのレシーン (Lethéen) プロス (イリノイ州パタビア (Batavia, IL) のヴィ・ダブリュー・アール・サイエンティフィック (VWR Scientific) 製) を含む試験管に移し替えた (10^{-1} 細胞懸濁液)。ボルテックスさせた後で、中和した 10^{-1} 細胞懸濁液の1 mLを、9 mLのレシーン (Lethéen) プロスの試験管に移して、 10^{-2} にさらに希釈した。その2種の希釈液のそれぞれから、0.1 mL容積をTSAプレートの上でプレート培養するが、L-ロッドを用いて広げて、 10^{-2} と 10^{-3} 希釈を作った。そのプレートを 35 ± 2 で48時間 (hrs) インキュベートし、コロニー形成単位 (CFU) をカウントし、記録した。それぞれの組成物について、3個～5個の反復サンプルを用いてこの手順を繰り返した。希釈した細菌懸濁液を重複してプレート培養した。

【0311】

データ解析：

微生物死滅速度は、 \log_{10} 減少として報告したが、これは、初期の接種物カウントの \log_{10} と、組成物もしくは組成物の成分に、2分 (T_2)、5分 (T_5)、および10分 (T_{10}) の間隔で暴露させた後の接種物カウントの \log_{10} との間の差を計算することにより求めた。

【0312】

選択された希釈レベルでの二つの重複プレートの平均をとって、初期の接種物カウントは次式を用いて計算した：

初期接種物カウント = T_0 = 平均CFU (3個実施) $\times 1 /$ 希釈レベル $\times 0.005$

【0313】

ここで、サンプル接種物を希釈した (組成物10 mL中に0.1 mL、初期接種物を0.1 mL / 10 mLの割合で希釈し、これは0.010に相当する。)。

【0314】

それぞれの時間におけるそれぞれの微生物の試験プレートについて、 10^{-2} および 10^{-3} プレートすべての上のCFUをカウントした。25～250の間のカウントが得られるような希釈レベルを求めた。選択された希釈レベルにおける2枚の重複プレートを平均化し、所定の時間におけるその試験プレートのカウントを次式を用いて計算した：

T_2 、 T_5 、および T_{10} = 3個の重複のCFU $\times 1 /$ 希釈レベル

ここで、3種の重複のプレートカウントは、それぞれ2分、5分、および10分の間隔である。

【0315】

それらの組成物について、 T_0 、 T_2 、 T_5 、および T_{10} の底が10の対数を取り、次式を用いて対数減少を求めた：

対数減少 (2分) = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_2$

対数減少 (5分) = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_5$

対数減少 (10分) = $\log_{10} T_0 - \log_{10} T_{10}$

【0316】

重複の平均は、それぞれの時間における対数減少を平均化することにより計算した。

【実施例】

【0317】

以下の実施例によって、本発明の目的および利点をさらに説明するが、それらの実施例に引用される具体的な物質およびそれらの量、さらにはその他の条件および詳細が、本発

10

20

30

40

50

明を限定すると不当に受け取ってはならない。
【 0 3 1 8 】

成分のグロッサリー

頭字語	商品名	内容	供給源/住所
GML	ラウリシジン (LAURICIDIN)	グリセロールモノラウレート	メドケム・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド (MedChem Laboratories Inc.) / イリノイ州ガリーナ (Galena, IL)
	ブラック・ハイピュア (PURACHIPURE) 88	乳酸 (88%)	ブラック・アメリカ (Purac America) / イリノイ州リンカーンシャー (Lincolnshire, IL)
		マンデル酸	シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich) / ミズーリ州セントルイス (St. Louis, MO)
		安息香酸	マリנקロット・ペーカー・インコーポレーテッド (Mallinkrodt Baker, Inc.) / ケンタッキー州パリ (Paris, KY)
		サリチル酸	マリנקロット・ペーカー・インコーポレーテッド (Mallinkrodt Baker, Inc.) / ケンタッキー州パリ (Paris, KY)
	センシバ (SENSIVA) 50	2-エチルヘキシルグリセリンエーテル	シュルケ・アンド・メイ・ゲーエムベーハー (Schulke & Mayi GmbH) / 独国
PGモノカブレート		プロピレングリコールモノカブレート	ユニケマ (Uniquema) / デラウェア州ウィルミントン (Wilmington, DE)
DOS S 1:0 0%	コンプレミックス (COMPLEMENTIX)	ジオクチルスルホスクシネートのナトリウム塩	サイテック・インダストリーズ (Cytec Ind.) / ニュージャージー州ウェスト・パターソン (West Patterson, NJ)
DOS S 50%	50%DOSS	50%ジオクチルナトリウムスルホスクシネート (PEG-400中)	サイテック・インダストリーズ (Cytec Ind.) / ニュージャージー州ウェスト・パターソン (West Patterson, NJ)
SLS	ポリステップ (POLYSTEP) B12	ラウレス-4硫酸ナトリウム	ステパン・カンパニー (Stepan Company) / イリノイ州ノースフィールド (Northfield, IL)
PEG-400	カーボワックス (CARBOWAX) 400	ポリエチレングリコール、MW=400	ダウ・ケミカル・カンパニー (Dow Chemical Co.) / ミシガン州ミッドランド (Midland, MI)
		グリセリン (米国薬局方)	マリנקロット・ペーカー・インコーポレーテッド (Mallinkrodt Baker, Inc.)
	フィンソルブ (FINSOLV) TN	C ₁₂ ~C ₁₅ 安息香酸エステル	ファインテックス・インコーポレーテッド (Finetex Inc.)、ニュージャージー州エルムウッドパーク (Elmwood Park, NJ)

10

20

30

40

I PM		ミリスチン酸イソプロピル	コグニス・コーポレーション (Cognis Corp.) / テキサス州ヒューストン (Houston, TX)
	フィリップベノ (FILIPPO BENO) オリーブ油	オリーブ油、100%オリーブ油	輸入、サーロフ・ノース・アメリカ・コーポレーション (Salov North America Corp.) / ニュージャージー州ハッケンサック (Hackensack, NJ)
BHT		ブチル化ヒドロキシトルエン	シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich) / ミズーリ州セントルイス (St. Louis, MO)
EDTA A	EDTA (Na) ₂	エチレンジアミン四酢酸のナトリウム塩	シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich) / ミズーリ州セントルイス (St. Louis, MO)
ブルロニック (PLURONIC)	ブルロニック (PLURONIC) F-68	ボロキサマー／プロピレンオキシドとエチレンオキシドのブロックコポリマー	ビー・エー・エス・エフ・コーポレーション (BASF Corp.) / ニュージャージー州パーシッパニー (Parsippany, NJ)
CHG		クロルヘキシジングルコネート	メディケム (Medichem) / スペイン国
CHA		クロルヘキシジンジアセテート	
		酒石酸	シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich) / ミズーリ州セントルイス (St. Louis, MO)
	カプテックス (CAPTEX) 355	グリセロールトリカプリレート／カプレート	アビテック・コーポレーション (Abitec Corp.) / ウィスコンシン州ジェーンズビル (Janesville, WI)
	カプテックス (CAPTEX) 300	グリセロールトリカプリレート／カプレート	アビテック・コーポレーション (Abitec Corp.) / ウィスコンシン州ジェーンズビル (Janesville, WI)
		C ₁₀ H ₂₃ グリセリンエーテル	(調製法は実施例26に記載)
	クロダフォス (CRODAPHOS) SG	PPG-5セテス-10ホスフェート	クロダ・インコーポレーテッド (Croda Inc.) / ニュージャージー州パーシッパニー (Parsippany, NJ)
	ポリステップ (POLYSTEP) B12	ラウレス-4硫酸ナトリウム	ステパン・カンパニー (Stepan Company) / イリノイ州ノースフィールド (Northfield, IL)
	マッカム (MAC KAM) 50-SB	ラウルアミドプロピルヒドロキシスルテイン	マッキンタイヤ・グループ・リミテッド (McIntyre Group Ltd.) / イリノイ州ユニバーシティ・パーク (University Park, IL)

10

20

30

40

	ホスタバー (HOSTAPUR) SAS93G	C14～C17Sec アルキルスルホン酸ナ トリウム、93%固形 物	クラリアント・コーポレーション (Clari ant Corp.) / ノースカロライナ州シ ャーロット (Charlotte, NC)	
	ホスタバー (HOSTAPUR) SAS60	C14～C17Sec アルキルスルホン酸ナ トリウム、60%固形 物	クラリアント・コーポレーション (Clari ant Corp)	
LMD O	アンモニックス (AMMONY X) LMDO	ラウルアミドプロピル ジメチルアミンオキシ ド	ステパン・カンパニー (Stepan Com pany)	10
Pet	スノー・ホワイト・PET (Snow White PET) 米国薬局 方	白色ワセリン	ペンレコ (Penreco)	
		白蜜ろう	アクロス (Acros)	
	プリソリン (PR ISORINE) 2021	イソステアリン酸イソ プロピル	ユニケム (Unichem)	20
	サルケア (SAL CARE) SC9 2	アクリルアミドとトリ メチルアミノエチルメ タクリレート、クロリ ド塩のコポリマー	チバ・スペシャルティ・ケミカル・コーポレー ション (Ciba Specialty Ch emicals Corp.) / ノースカロラ イナ州ハイポイント (High Point, NC)	
	ナトロゾル・プラ ス・タイプ (NATOROS OL PLUS TYPE)	セチルヒドロキシエチ ルセルロース	ハーキュレス (Hercules)、アクアロ ン・ディビジョン (Aqualon Divi sion) / デラウェア州ウィルミントン (W ilmington, DE)	30
	セラフィール (CERAPHY L) 31	乳酸ラウリル、48%	アイ・エス・ピー (ISP) / イリノイ州ロン バード (Lombard, IL)	
	ペレモル (PELEMO L) LL	乳酸ラウリル、75%	フェニックス・ケミカル (Pheonix C hemical) / ニュージャージー州ソンマ ービル (Somerville, NJ)	
	プラソルブ (PU RASOLV) E HL	乳酸2エチルヘキシル	ブラック・アメリカ (Purac Ameri ca) / イリノイ州リンカーンシャー (Lin colnshire, IL)	40
IPA		イソプロパルアルコール、試薬グレード	ヴィ・ダブリュー・アール・インターナショナル (VWR International) / ペンシルバニア州ウェストチェスター (We st Chester, PA)	

【0319】

実験．チンチラにおける聴器毒性試験

選択された成分の聴器毒性効果についての最初のスクリーニングは、チンチラを用いて実施した。化合物、または化合物プラスビヒクルをチンチラの正円窓膜の近傍に置いて、

聴器毒性傷害についてその組織を評価した。

【0320】

一般的試験手順：

0.1ccのIMケタミンを使用して、チンチラに軽い麻酔をかけた。左右の骨胞の内側面の上の皮膚を剪毛し、手術の準備処置をした。適量(0.1立方センチメートル(cc))の試験物質を、23ゲージの針を取り付けた1ccの注射筒を使用して、骨胞を横切って注射することにより、中耳の中正円窓の隙間近くに置いた。3日後に、それぞれの耳に、同一の試験物質を用いて、同じ手順を繰り返した。第二の注射の14日後(全生存時間=17日間)、その動物を屠殺した。骨胞を取り出して、蝸牛を単離し、正円窓膜を通して固定液で灌流させた。標準的な標本調製(固定および脱灰)の後、サンプルを解体して、コルチ器官を単離し、聴器毒性傷害の評価を行った。コルチ器官の表面標本の分析は、聴器毒性傷害が原因の有毛細胞の損失を評価するための、国際的に認められた方法である。チンチラは標準的に使用される試験動物であり、14日の生存時間は、聴器毒性効果が原因の全有毛細胞破壊をスクリーニングするには充分である。それらの物質は、左右両方の耳で試験したが、2匹の別の動物を使用した。表面標本の組織診断は、スケール1~4で評価したが、1は聴器毒性がなく、2~4はこの順で聴器毒性が重篤となる。試験した耳の中で生じた耳の感染が存在した場合には、それを検討対象から外し、ランク付けは行わなかった。

10

【0321】

この実験処置に加えて、一つの群には、聴器毒性効果を生じさせることが公知であるコルチスポリンを用いた骨胞内注射を与えた。これは陽性対照として使用した。また別な群には、聴器毒性効果を生じないことが判っている滅菌生理食塩液を用いて処置したが、これを陰性対照として使用した。それらの結果を、以下の聴器毒性結果の表にまとめ、毒性無し(評点1)、毒性有り(評点2~4)のいずれかに分類した。

20

【0322】

聴器毒性結果の表		
化合物	機能	聴器毒性結果
GML、水中0.5%	抗菌性脂質	毒性なし
GML、水中1.0%	抗菌性脂質	毒性なし
GML、IPM中1%	抗菌性脂質	毒性あり
PGモノカプリレート、水中0.25%	抗菌性脂質	毒性なし
PGモノカプリレート、水中1%	抗菌性脂質	毒性なし
CHG、水中0.25%	抗菌剤	毒性あり
CHA、水中0.25%	抗菌剤	毒性あり
酒石酸、水中1%	エンハンサー	毒性なし
乳酸、水中0.5%	エンハンサー	毒性なし
乳酸、水中1.0%	エンハンサー	毒性なし
マンデル酸、水中1.0%	エンハンサー	毒性なし
酢酸、水中1%	エンハンサー	毒性あり
プロピレングリコール、100%	エンハンサー／ ビヒクル	毒性あり
プロピレングリコール、水中50%	エンハンサー／ ビヒクル	毒性あり
フィンソルブ (FINSOLV) TN、100%	ビヒクル／浸透 エンハンサー	毒性なし
PEG400	ビヒクル	毒性あり
オリーブ油	ビヒクル	毒性なし
IPM、100%	ビヒクル／浸透 エンハンサー	毒性あり
カプテックス (CAPTEX) 355、100%	界面活性剤	毒性なし
カプテックス (CAPTEX) 300、100%	界面活性剤	毒性なし
プルロニック (PLURONIC) F68、水中 10%	界面活性剤	毒性なし
SLS、水中0.5%	界面活性剤	毒性あり
ゲムテックス (GEMTEX) (DOSS)、 水中1%	界面活性剤	毒性あり
コルチスポリン、水中	陽性対照	毒性あり
生理食塩液	陰性対照	毒性なし

10

20

30

40

【0323】

実施例1～4

表1に示した成分を使用して抗菌組成物を調製した。それらの成分を組み合わせ、加熱すると透明な溶液が得られたが、それらは冷却して室温としても透明なままであった。それらの溶液を使用して、さらなる抗菌試験を行った。

【0324】

表 1								
実施例 番号	消毒剤	重量 %	ビヒクル	重量 %	エンハン サー	重量 %	界面 活性剤	重量 %
1	プロピレン グリコール モノカプレ ート*	40	オリーブ油	58.5	マンデル 酸	1.5	N A	N A
2	グリセロール モノラウ レート	5	フィンソル ブ (F I N S O L V) T N*	89	安息香酸	1	プルロニッ ク (P L U R O N I C)	1
			エタノール *	5				
3	プロピレン グリコール モノカプレ ート	2	水	98.8	B H T	0.1	プルロニッ ク (P L U R O N I C)	1
					E D T A	0.1		
4	2-エチル ヘキシグリ セリンエー テル	99	N A	N A	マンデル 酸	1	N A	N A

N A : 使用せず

* これらの成分は、浸透剤としても機能することができる。

【0325】

実施例 5

ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 3 型を用いた MIC 試験

最小発育阻止濃度 (MIC) は以下の文献に記載の手順に従って、寒天希釈法の手段により測定した：ナショナル・コミティー・フォア・クリニカル・ラボラトリー・スタンダーズ (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) (1993) ; 『メソッズ・フォア・ダイリュション・アンチマイクロバイアル・サスセプティビリティ・テスト・フォア・バクテリア・ザット・グロウ・エアロビカルリー (*Methods for Dilution antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*) 第 3 版』：承認標準 M7 - A3、NCCLS、ペンシルバニア州ピラノーバ (*Villanova, PA*) 。 1 / 10 から 1 / 10 , 000 まで、すべての化合物において、10 倍希釈を行った。実施例 1 ~ 4 の組成物は、1 / 1000 希釈の範囲の MIC を有していた。

【0326】

それぞれの化合物の 1 / 100 希釈を用いて開始することにより第二の実験を実施し、その希釈における CFU / mL を測定した。実施例溶液を 1 / 100、1 / 500、1 / 1000、および 1 / 5000 に希釈した場合についての、それらの試験の結果を以下の表 2 a ~ d に示す。最初の播種は、微生物が 1×10^6 / mL であった。それらのサンプルを、7 % 二酸化炭素インキュベーター中 37 で静的に (*stationary*) にインキュベートした。0、0.5、1.5、3、および 6 時間のインキュベーション時間で、存在している微生物の濃度を求めた。使用した微生物は、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 3 型であって、その最低検出レベルは、0.0001 CFU / mL $\times 10^6$ であった。対照の列は、抗菌組成物が存在しない場合の微生物の成長を表している。数値は丸めて、最も近い整数とした。

【 0 3 2 7 】

表 2 a. 実施例 1 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>S t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a e</i>) 3 型						
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 1 希釈レベル				
時間 (時間)	対照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	0.2	2	0.2
3	10	0.0001	0.0001	5	10	5
6	40	0.0001	0.0001	40	50	40

10

【 0 3 2 8 】

表 2 b. 実施例 2 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>S t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a e</i>) 3 型						
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 2 希釈レベル				
時間 (時間)	対照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	1	2	0.2
3	10	0.0001	0.0001	10	10	5
6	40	0.0001	0.0001	40	40	40

20

【 0 3 2 9 】

表 2 c. 実施例 3 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>S t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a e</i>) 3 型						
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 3 希釈レベル				
時間 (時間)	対照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.02	1	2	2
3	10	0.0001	0.5	10	10	10
6	40	0.0001	40	40	40	40

30

【 0 3 3 0 】

40

表 2 d. 実施例 4 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 3 型						
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 4 希釈レベル				
時間 (時間)	対 照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.0001	0.002	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	0.1	2	2
3	10	0.0001	0.0001	0.009	10	10
6	40	0.0001	0.0001	0.001	40	40

10

【 0 3 3 1 】

表 (2 a ~ d) から、化合物が存在しない場合 (対照) における成長と比較した、実施例配合物の効果が判る。表における結果は、実施例 1、2、および 4 の抗菌組成物は、1 / 5 0 0 の希釈レベルで 1 . 5 時間暴露させた後では殺菌力があり、微生物の回復は無いということを示している。実施例 3 の組成物は、1 / 1 0 0 の希釈レベルで 1 . 5 時間暴露させると殺菌力があり、微生物の回復は無い。実施例 4 の組成物は、1 / 1 0 0 の希釈レベルでわずか 3 0 分間の暴露の後では殺菌力があり、微生物の回復は無い。

【 0 3 3 2 】

20

実施例 6

ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*) を用いた M I C 試験

実施例 5 の記載に従って細菌死滅速度レベルを求めたが、ただし、使用した微生物は型別不能なヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*) で、N A D およびヘミンを補充したトッド・ヒューイット (Todd Hewitt) 培地を用いた。実施例配合物 1、2、および 4 について試験したが、その結果を以下の表 3 a ~ c に示す。

【 0 3 3 3 】

表 3 a. 実施例 1 + 型別不能なヘモフィルス・インフルエンザエ (<i>Haemophilus influenzae</i>)				
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 1 希釈レベル		
時間 (時間)	対 照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.2	1	2
1.5	3	0.005	0.3	3
6	10	0.0004	0.05	9

30

【 0 3 3 4 】

表 3 b. 実施例 2 + 型別不能なヘモフィルス・インフルエンザエ (<i>Haemophilus influenzae</i>)				
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 2 希釈レベル		
時間 (時間)	対 照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.09	1	2
1.5	3	0.002	0.1	3
6	10	0.0001	0.009	9

40

【 0 3 3 5 】

表 3 c. 実施例 4 + 型別 不能なヘモフィルス・インフルエンザエ (<i>Haemophilus influenzae</i>)				
CFU/mL × 10 ⁶		実施例 4 希釈レベル		
時間 (時間)	対 照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.09	1	2
1.5	3	0.002	0.1	3
6	10	0.0001	0.009	9

【 0 3 3 6 】

10

表 3 a ~ c から、実施例 配合物が、型別 不能なヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*) を効果的に死滅させることが判る。

【 0 3 3 7 】

実施例 7

ウィッフル (Wiffle) ボールの体液中のストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 3 型を用いた試験

体液は、下記の文献に記載の手順を用いて集めた：ラボラトリー・アニマル・サイエンス (Lab Anim Sci.)、1992 年 6 月、42 (3)、307 ~ 11「エバリュエーション・オブ・ア・サブキュタニアスリー・インプランテッド・チャンバー・フォア・アンチボディ・プロダクション・イン・ラビッツ (Evaluation of a subcutaneously implanted chamber for antibody production in rabbits)」(クレモンズ・DJ (Clemons DJ)、ベッシュ・ウィリフォード・C (Besch-Williford C)、ステフェン・EK (Steffen EK)、ライリー・LK (Riley LK)、ムーア・DH (Moore DH))。その体液は、酵素、炎症細胞、その他の成分を含む複合生物学的流体を表して、炎症を起こした耳の中に見出されるものと同様の複合的な流体を表していた。ウサギの胸部領域の皮下組織の中に外科的に埋め込んでおいた、消毒したプラスチック製のウィッフル (Wiffle) ゴルフボールに、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 3 型を含む 1 mL の試験溶液を、ボールのコアの中にそのチャンバーの壁の孔の一つから経皮注射により植え付けた。チャンバーを担持するウサギに、微生物を植え付けた。体液を抜き出し、1 / 100 レベル希釈の試験化合物 (実施例 1、2、および 4) さらには、化合物を含まない対照、および微生物だけのものについて、実施例 組成物に対する試験を実施した。その植え付けを行ったチャンバーはラビットに維持しておいて、ウィッフル (Wiffle) ボールチャンバーからの体液のサンプルを、2、4、および 6 時間に抜き出して、微生物濃度を測定した。これを、処置後 2、4 時間および 6 時間における試験配合物を用いて処理した体液サンプルにおける微生物レベルと比較した。それらの結果を表 4 a ~ c に示す。

【 0 3 3 8 】

40

表 4 a. ラビット 体液 中 実施例 1 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 3 型		
CFU/mL × 10 ⁶		実施例 1
時間 (時間)	対 照	1 / 100 希 釈
0	1.5	1.5
2	1.7	0.0001
4	9.2	0.0001
6	35	0.0001

【 0 3 3 9 】

表 4 b. ラビット体液中実施例 2 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 3 型		
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 2
時間 (時間)	対 照	1 / 1 0 0 希 釈
0	1.5	1.5
2	1.6	0.0001
4	8.8	0.0001
6	37	0.0001

【 0 3 4 0 】

10

表 4 c. ラビット体液中実施例 4 + ストレプトコッカス・ニューモニエ (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 3 型		
C F U / m L × 1 0 ⁶		実施例 4
時間 (時間)	対 照	1 / 1 0 0 希 釈
0	1.5	1.5
2	1.5	0.0001
4	9.8	0.0001
6	43	0.0001

【 0 3 4 1 】

20

これらの表のデータから、対照サンプルでは、サンプルが微生物の実質的な成長を示していることが判る。これらの抗菌組成物は、複合生物学的体液環境において、すぐれた殺菌活性を示す。

【 0 3 4 2 】

実施例 8

実施例 1、2 および 4 の毒性試験

膈上皮細胞の毒性試験を実施例 1、2 および 4 について実施したが、それらはすべてこの試験では毒性を示さなかった。

【 0 3 4 3 】

実施例 9

30

鼓膜を通しての輸送の測定

チンチラ (400 g ~ 500 g) を使用した動物モデル試験で、鼓膜 (ear drum, tympanic membrane) を通して、および中耳の中への実施例 2 の配合物の輸送性について評価を行った。実施例 2 の配合物で飽和させた綿プラグを、チンチラの外耳膜にあてた。骨胞を通して中耳の中への開口部を作り、1 mL の生理食塩液を中耳の中に入れた。15、30、および 60 分のところで、その生理食塩液を抜き出し、フレッシュな生理食塩液と置き換えた。それらの試験組成物が適用される前と後に鼓膜聴力検査を完了させて、その鼓膜が無傷である (穿孔がない) ことを確かめた。生理食塩液のサンプルは 4 に保管しておいてから、アッセイにかけた。

【 0 3 4 4 】

40

G C 分析 :

チンチラの中耳から回収された 6 種の生理食塩液サンプルについて、G C により分析した。それらは、抗菌性配合物を鼓膜の隣の外耳部分に置いてから 15、30、および 60 分後に、その試験動物の左右両方の耳から回収した。G C 分析により、G M L、フィンソルブ (F I N S O L V) N T、および安息香酸の配合物成分が検出された。

【 0 3 4 5 】

標準調製法 :

1 m g / m L の G M L (メドケム (Medchem)、97%) の単一の外部標準を、C H C l ₃ 中で調製した。安息香酸メチルおよびフィンソルブ (F I N S O L V) N T の標準もまた得ることができる。生理食塩液 (0.9% N a C l) を実験室で調製した。

50

【0346】

サンプル抽出：

それら6種のサンプルを、1.5 mLの透明なプラスチック製マイクロ遠心管の中に入れた。30分および60分のサンプルは透明であったが、それに対して15分のサンプルは水不溶性の残分を含んでいた（集めたサンプルの中にもあまりにも多量の抗菌組成物が存在しているようで、試験実施者には分離した相が認められた）。その液状物をボルテックスし、別な10 mLの目盛り付きの臨床遠心管に移し替えて、その容積を記録した。サンプル管を約0.5 mLの生理食塩液を用いて洗い流し、ボルテックスし、遠心管に移し替えた。そのマイクロ管を、約0.75 mLのクロロホルムを用いて二回目の洗い流しを行い、それもまた臨床遠心管に移し替えた。クロロホルムは15分で、サンプル中の残分を溶解させた。生理食塩溶液を追加して遠心管の中の液のレベルを1.7 mLとした。5 mL目盛り付きガラスピペットを用いて、 CHCl_3 のサンプル（4.5 mL）をその遠心管に加えた。その管の上をテフロン（TEFLON）ねじキャップで封をして、2分間ボルテックスさせた。次いでそれらをIEC臨床遠心機で明らかに二つの相が生成するまで（約5分間）遠心処理した。パスチュール（Pasteur）ピペットを使用して、下側（有機）相を、一連の予め計量済みの7 mLのバイアルに定量的に移し替えた。その抽出物をジアゾメタン（DAM）で処理すると、存在している酸のメチルエステル、この場合ならば存在している安息香酸からの安息香酸メチルが得られた。抽出物を温かい加熱ブロックの上に置き、窒素気流下で乾燥させた。恒量に達したら、そのサンプルを再計量して、その重量を記録した。目盛り付きピペットを使用して、十分な量の CHCl_3 をその15分抽出物に加えて、GML中1 mg/mLの濃度とした。30分および60分サンプルは、重量がより軽かったので、任意に1/2 mLの CHCl_3 を添加した。次いでそれぞれのサンプルの一定量をオートサンプラーバイアルに移し替え、以下に示す条件を用いてGCにより分析した。

10

20

【0347】

ガスクロマトグラフィー：

機器：HP5890

カラム：15メートルスタビルワックス（STABILWAX）-DA、0.25 μm 膜厚、0.25 mm内径キャリア：He、 $2.07 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ （30 psi）一定圧力

30

注入：2 μL 、スプリット比1：60、注入温度250

ライナー：レストック（Restek）シルテック（SILTEK）不活性化ライナー（シルテック（SILTEK）不活性化ガラスウール使用）（カタログ番号22406-213.5）

プログラム：初期110、7 /分で250に、10分間保持

検出器：FID、250

【0348】

回収されたGMLの全体を、その一部をGC分析することにより定量した。図1に、15分抽出物のGCプロファイルを配合物成分と共に示す。上述のように、安息香酸メチルの標準を、安息香酸に置き換えた。複数の成分の同定を行ったが、ほとんどのピーク面積にフィンソルブ（FINSOLV）TNが関係している。表5に、GCにより測定された、それぞれのタイムポイントにそれぞれの耳から回収されたGMLのmgと、さらに合計量を示す。安息香酸メチルもまた検出されたが、このものが存在しているのは、予めジアゾメタン（DAM）を用いて抽出物を誘導体化させ、それによって存在している安息香酸がすべてメチルエステルを形成したためである。

40

【0349】

表 5 . チンチラの中耳から回収された G M L		
適用後時間 (分)	左 耳 G M L (m g)	右 耳 G M L (m g)
15	10.3	2.35
30	0.03	0.98
60	Nd	Nd
合 計	10.33	3.33

n d : 検出されず

【 0 3 5 0 】

10

3 種のタイムポイントサンプルの抽出物から単離された物質のほとんどが、15 分サンプルの中に存在していた。15 分の左耳の抽出物には、198 mg の透明でやや粘性のある油状物を含んでおり、15 分の右耳の抽出物にも同じ油状物を 34 mg 含んでいた。それとは対照的に、30 分および 60 分抽出物にはそのような物質はるかに少なく、乾燥しているように見えた。この量の組成物が中耳の中にこれほど早く通過していったのは極めて驚くべきことであるが、それは、鼓膜は多くの組成物にとって手強いバリアーであると考えられていたからである。

【 0 3 5 1 】

15 分後の左耳から得られた油状物について N M R を測定すると、フィンソルブ (F I N S O L V) T N , 安息香酸メチル、およびアルキルモノグリセリドの存在が確認された。図 1 を参照されたい。

20

【 0 3 5 2 】

実施例 10 ~ 11

表 6 a に示した成分を使用して抗菌組成物を調製した。ビーカーの中で白色ワセリンを加熱して少なくとも約 82 °C とした。別なビーカーの中で、グリセリンと D O S S とを加熱して、D O S S を溶解させ、その溶液を放置して約 82 °C まで冷却させた。次いで、攪拌プロペラを用いて、最初のビーカーの内容物を第二のビーカーの内容物と混合した。その混合物の温度が 71 °C に下がるまで攪拌を続け、その温度のところで G M L を添加して、混合を続けながら混合物の温度を下げていった。その混合物が約 54 °C まで冷却されたら、乳酸を加え、組成物がほぼ凝結するまで混合を続けた。約 43 °C でその組成物が凝結する直前に、組成物をミキサーから取り出し、軟膏剤用の容器に注ぎ込んだ。

30

【 0 3 5 3 】

表 6 a					
実施例 番号	成分 (重量パーセント)				
	GML	乳酸 (88%)	D O S S (100%)	グリセリン	白色ワセリン
10	3.02	1.11	0.97	9.82	85.08
11	3.01	1.13	0.00	10.00	85.86

40

【 0 3 5 4 】

実施例 10 ~ 11 の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表 6 b に示す。

【 0 3 5 5 】

表 6 b						
実施例 番号	MRSA (対数減少)			E・コリ (E. coli) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	10 分後	2 分後	5 分後	10 分後
10	3.02	3.84	6.47	3.59	5.25	5.29
11	<3.02	3.02	3.14	2.88	3.54	3.16

【0356】

これらの結果から、実施例10の完全配合物は、MRSA（グラム陽性）およびE・コリ（E. coli）（グラム陰性）の両方の微生物に対して、良好な死滅率を有していることが判る。その対数減少は、5分後には3.5対数を超え、10分後には5対数を超えていた。配合物から界面活性剤を除いたもの（実施例11）では、抗菌活性が明らかに低下していた。

10

【0357】

実施例12～16

表7aに示した成分を使用し、実施例10～11の記載に従って抗菌組成物を調製した。乳鉢と乳棒を用いてマンデル酸を摩砕して微細粉とし、グリセリンおよびDOSSに添加し、約88℃に加熱するか（実施例12および13）、あるいは約82℃の加熱溶解ワセリンの中に直接添加した（実施例14および15）。

20

【0358】

表 7 a					
実施例 番号	成分（重量パーセント）				
	GML	マンデル 酸	DOSS (100%)	グリセリン	白色ワセリン
12	3.00	1.00	1.00	10.00	85.00
13	3.03	0.92	0.00	10.11	85.94
14	3.00	1.00	1.00	0.00	95.00
15	3.00	1.00	0.00	0.00	96.00
16	2.97	0.90	0.00	0.96	95.17

30

【0359】

実施例12～16の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表7bおよび7cに示す。

【0360】

表 7 b						
実施例 番号	M R S A (対数減少)			E・コリ (E. coli) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後	2 分後	5 分後	1 0 分後
12	3.6	5.7	5.9	4.0	5.6	6.1
13	2.8	3.9	4.3	5.7	5.6	6.0
14	5.0	5.8	5.4	5.4	5.8	6.3
15	2.4	2.6	3.6	3.2	3.3	3.7
16	2.3	3.1	4.1	4.0	3.9	4.7

表 7 c			
実施例 番号	シュードモナス・a e . (Pseudomonas a e .) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後
12	4.4	6.4	6.5
13	3.3	4.2	5.1
14	4.0	4.6	5.7
15	2.9	2.9	3.2
16	2.9	3.6	3.9

10

20

30

40

【0361】

実施例 12 には、抗菌性脂質 (GML) およびエンハンサー (マンデル酸) に加えて、親水性成分 (グリセリン) および界面活性剤 (D O S S) が含まれていた。このサンプルは、総合して最高の抗菌活性を有していて、10 分間で、3 種すべての微生物に対して 5.9 よりも高い対数減少が達成された。実施例 13 は界面活性剤を含まない (D O S S なし) ので、実施例 12 よりも活性が低下した。親水性成分を含まない実施例 14 は、実施例 12 よりも活性が低かったが、その影響は、界面活性剤を除去した場合ほどには大きくなかった。実施例 15 は、親水性成分も界面活性剤も含まないので、比較的劣った抗菌活性を示した。たった 1 % の親水性成分を加えただけで (実施例 16)、抗菌活性が改良された。

【0362】

実施例 17

表 8 a に列記した成分を使用して抗菌組成物を調製した。GML、イソステアリン酸イソプロピル、蜜ろう、およびフィンソルブ (F I N S O L V) T N をビーカーの中で組み合わせ、プロペラ攪拌機を用いて加熱攪拌し、透明な溶液を得た。攪拌を続け、溶液が約 48℃ まで冷却したところで乳酸を添加した。攪拌と冷却を続け、温度が 43℃ になったところで、その組成物を混合機から取り出して、軟膏剤用容器の中に注ぎ込んだ。

【0363】

表 8 a					
実施例 番号	成分 (重量パーセント)				
	G M L	乳酸 (88%)	白蜜ろう	イソステアリン 酸イソプロピル	フィンソルブ (F I N S O L V) T N
17	10.00	1.00	20.00	29.00	40.00

【0364】

実施例 17 の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表 8 b および 8 c に示す。

【0365】

表 8 b						
実施例 番号	M R S A (対数減少)			E・コリ (E. coli) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後	2 分後	5 分後	1 0 分後
17	>6.3	>6.3	>6.3	7.3	7.3	7.3

【 0 3 6 6 】

表 8 c			
実施例番号	シュードモナス・a e . (Pseudomonas a e .) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後
17	8.0	8.0	8.0

10

【 0 3 6 7 】

これらの結果は、非ワセリン系軟膏剤における抗菌性脂質 + エンハンサーが、M R S A、E・コリ (E. coli)、およびシュードモナス・a e . (Pseudomonas a e .) に対する例外的に高い死滅速度を有していることを示している。

【 0 3 6 8 】

20

実施例 1 8 ~ 2 5

表 9 a に示した成分を使用し、実施例 1 0 ~ 1 1 の記載に従って抗菌組成物を調製した。実施例 1 0 における D O S S と同様にして、各種の界面活性剤を添加した。

【 0 3 6 9 】

表 9 a							
実施例 番号	成分 (重量パーセント)						
	G M L	乳酸	グリセ リン	界面活性剤		成分	
				タイプ	量	タイプ	量
18	3.00	1.00	10.00	クロダフォス (C R O D A F O S) S G	2.00	P e t	84.00
19	3.00	1.00	10.00	D O S S (1 0 0 %)	2.00	P e t	84.00
20	3.00	1.00	10.00	ポリステップ (P O L Y S T E P) B 1 2	2.00	P e t	84.00
21	3.00	1.00	10.00	マッカム (M A C K A M) 5 0 - S B	2.00	P e t	84.00
22	3.00	1.00	10.00	ホスタパー (H O S T A P U R) S A S 9 3 G	2.00	P e t	84.00
23	3.00	1.00	10.00	L M D O	2.00	P e t	84.00
24	3.00	1.00	10.00	D O S S (1 0 0 %)	2.00	P E G	84.00
25	3.00	1.00	10.00	ホスタパー (H O S T A P U R) S A S 6 0	2.00	P e t	84.00

30

40

【 0 3 7 0 】

実施例 1 8 ~ 2 5 の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表 9 b に示す。

【 0 3 7 1 】

表 9 b

実施例 番号	M R S A (対数減少)			E・コリ (E. coli) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後	2 分後	5 分後	1 0 分後
18	6.41	6.17	6.41	5.29	5.56	2.65
19	3.33	3.38	6.17	5.85	5.54	6.14
20	5.74	6.41	5.88	3.49	4.34	6.11
21	4.18	5.05	5.90	2.63	2.80	4.47
22	5.73	6.11	6.11	6.03	6.23	6.23
23	3.45	5.16	5.78	2.69	3.40	4.05
24	6.11	6.11	6.11	6.23	6.23	6.23
25	5.73	5.02	6.22	6.07	6.17	6.17

10

【0372】

これらの結果は、実施例 18、22、24、および 25 は、わずか 2 分後には、M R S A と E・コリ (E. coli) の両方に対して、例外的に高い死滅速度 (> 5 対数) を有していたことを示している。これらの実施例における界面活性剤は、アニオン性 (硫酸塩、スルホン酸塩、およびリン酸塩) であった。実施例 20 もまた極めて良好な死滅速度を有してはいたが、この界面活性剤のエトキシ化は、2 分および 5 分の時間における E・コリ (E. coli) に対する有効性が低い原因となっている可能性がある。実施例 19 は D O S S を含んでおり、10 分間の暴露後には、M R S A と E・コリ (E. coli) の両方に対して、例外的に高い死滅速度 (> 6 対数) を有していた。実施例 21 および 23 はそれぞれ、双性イオン界面活性剤およびアミノオキシド界面活性剤を含んでいるが、その死滅速度は、良好ではあるものの、アニオン性界面活性剤の場合ほどにはよくなかった。

20

【0373】

実施例 26

C₁₀H₂₃ グリセリンエーテルの調製を 2 段階プロセスで実施した。

【0374】

第一の工程で、100 グラム (g) のグリセロール、400 mL のアセトン、0.65 g の p - トルエンスルホン酸、および 50 g の 3 A モレキュラーシーブを、キャップ付きの 1 リットルのナルゲン (NALGENE) ボトルに入れて、イソプロピリデングリセロールを調製した。ローラーの上で 24 時間そのボトルを回転させて、ボトルの内容物を混合させた。次いで、0.95 g の炭酸カリウム (K₂CO₃) をその内容物に添加した。その混合物を濾過し、活性アルミナカラムを通過させ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、水アスピレーターで真空に引いて蒸留した (沸点 (bp) 約 100)。次いでその最終製品を使用して、グリセロールエーテルを調製した。

30

【0375】

第二の工程では、窒素を用いて 1 リットルの丸底フラスコをパージし、500 mL のキシレン、42 g のイソプロピリデングリセロール、および 53.5 g の水酸化カリウム (KOH) をそのフラスコに加えた。その反応フラスコに、オーバーヘッド攪拌機とディーンスターク (Dean-Stark) トラップを取り付けた。その内容物を環流温度で約 15 時間加熱し、H₂O を共沸除去させた。環流温度での加熱を続けながら、100 mL キシレン中 61.4 g の臭化デシルをその反応液に滴下により加えた。その添加が完了した後、その反応液を環流温度でさらに 24 時間加熱した。その内容物を冷却し、分液ロートに移し替え、脱イオン水 100 mL ずつを用いて 5 回洗浄し、硫酸マグネシウム (MgSO₄) 上で乾燥させ、濾過し、ロータエバポレーター上で濃縮した。最終製品は減圧下で蒸留した (沸点 (bp) は、0.5 mmHg で約 136 であった)。

40

【0376】

50

表 1 0 a の成分を使用して抗菌組成物を調製した。白色ワセリンを加熱して約 9 3 とし、混合プロペラを用いて攪拌しながら、それに D O S S とグリセリルエーテルを加えた。その混合物を 9 3 に維持しながら攪拌して、透明な溶液を形成させた。攪拌を続けながら、その混合物を放置して、冷却を開始させた。混合物が約 6 5 に達したときに、グリセリンを加え、冷却と攪拌を続けた。混合物が約 4 9 に達したときに、乳酸を加え、冷却と攪拌を続けて、その組成物が凝結し始めたら（約 3 8 ）、それを軟膏剤容器に注ぎ込んだ。

【 0 3 7 7 】

表 1 0 a					
実施例 番号	成分（重量パーセント）				
	8 8 % 乳 酸	C ₁₀ H ₂₃ グリセリン エーテル	1 0 0 % D O S S	グリセ リン	白 色 ワセリン
26	1.13	1.46	1.02	10.07	88.94

10

【 0 3 7 8 】

実施例 2 6 の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表 1 0 b に示す。

【 0 3 7 9 】

表 1 0 b						
実施例 番号	M R S A（対数減少）			E・コリ （E. coli）（対数減少）		
	2 分 後	5 分 後	1 0 分 後	2 分 後	5 分 後	1 0 分 後
26	3.16	3.70	4.51	4.68	5.88	5.47

20

【 0 3 8 0 】

これらの結果は、抗菌性グリセリンエーテルをエンハンサー（ α -ヒドロキシ酸）と組み合わせる使用することによって、M R S A、E・コリ（E. coli）の両方に対して、2 分間の暴露後では 3 を超える対数減少、1 0 分間の暴露の後では 4 . 5 を超える対数減少が起きたことを示している。

30

【 0 3 8 1 】

実施例 2 7

実施例 1 0 および 1 1 の記載に従うが、ただし、G M L に代えてプロピレングリコールモノカプレートを使用して、表 1 1 a に示す成分を用いて抗菌組成物を調製した。

【 0 3 8 2 】

表 1 1 a					
実施例 番号	成分（重量パーセント）				
	8 8 % 乳 酸	プロピレングリコ ールモノカプレ ート	1 0 0 % D O S S	グリセリ ン	白 色 ワセリン
27	1.12	3.01	1.00	9.92	84.95

40

【 0 3 8 3 】

実施例 2 7 の組成物について、抗菌死滅速度試験を用いた評価を行ったが、その結果を表 1 1 b に示す。

【 0 3 8 4 】

表 1 1 b						
実施例 番号	M R S A (対数減少)			E・コリ (E. coli) (対数減少)		
	2 分後	5 分後	1 0 分後	2 分後	5 分後	1 0 分後
27	6.54	6.54	6.54	5.64	5.88	5.88

【 0 3 8 5 】

それらの結果は、プロピレングリコールモノカプレートおよびエンハンサー（乳酸、
- ヒドロキシ酸）を含む抗菌組成物が、M R S A に対する例外的に高い死滅速度（2 分間
で6を超える対数減少）さらにはE・コリ（E. coli）に対する例外的に高い死滅速
度（2 分間で5.5を超える対数減少）を達成したことを示している。

【 0 3 8 6 】

脂質エステル実施例

実施例 2 8 ~ 3 2 および比較例 A

表 1 2 に示す抗菌性脂質と成分を使用して、抗菌組成物を調製した。I P A を含む配合
物では、以下の手順に従った。D O S S、プルロニック（P L U R O N I C）P 6 5 およ
び脂質エステルを I P A に加え、混合して溶解させて溶液を形成させた。次いで、E D T
A を水に加え、その混合物を攪拌して E D T A を溶解させた。次いでそのエステル含有 I
P A 溶液を、その得られた水溶液に加え、試験配合物を形成させた。I P A を含まない配
合物の場合には、その混合手順では、D O S S および E D T A を水に加え、混合して溶解
させ、溶液を形成させた。プルロニック（P L U R O N I C）を添加し、その混合物を攪
拌して、プルロニック（P L U R O N I C）を溶解させた。最後にエステルを加えて試験
配合物を形成させた。

【 0 3 8 7 】

表 1 2 に記載の配合物はすべて、列記された成分に加えて 1 0 % のプルロニック（P L
U R O N I C）を含み、配合物の残りの部分を水とした。

【 0 3 8 8 】

表 1 2			成分（重量パーセント）			
実施例 番号	エステル	エステル 純度 (GC 法)	エステル	I P A	D O S S 5 0 %	E D T A
28	乳酸ラウリル	48	3	10	1	0.2
29	乳酸ラウリル	75	3	10	1	0.2
30	乳酸ラウリル	75	3	0	0	0
31	乳酸 2- エチルヘキシル	Nd	3	10	1	0.2
32	乳酸 2- エチルヘキシル	Nd	3	0	0	0
比較例 A	なし	Na	0	10	1	0.2

n d : 測定せず、n a : 使用せず

【 0 3 8 9 】

実施例 2 8 ~ 3 2 および比較例 A の組成物について抗菌死滅速度試験を用いた評価を行
ったが、その結果を表 1 3 a ~ c に示す。

【 0 3 9 0 】

表 1 3 a . 抗菌死滅試験結果			
実施例配合物	S. アウレウス (S. aureus) (ATCC 33593) の 対数減少、初期接種：7.95 対数		
	1 分後	3 分後	5 分後
29	4.63	4.22	5.95
30	<2.41*	<2.41*	<2.41*
31	4.32	5.95	5.95
32	<2.41*	<2.41*	3.35
比較例 A	<2.04*	<2.04*	<2.04*

10

* < 2.41 または < 2.04 と記載した項目は、初期接種量が高く、試験した時間では抗菌活性が欠けているために、最大の希釈プレートをもってしても、カウント不能な程コロニーカウントが高くなっていた結果である。このために、正確な対数減少を求めることができなかった。その対数減少は、0 ~ 2 対数の間であった。約 2.4 対数が、下側検出限界であった。

【0391】

表 1 3 b . 抗菌死滅試験結果			
実施例配合物	E・コリ (E. coli) (ATCC 11229) の 対数減少、初期接種：7.59 対数		
	1 分後	3 分後	5 分後
28	<2.04*	<2.04*	<2.04*
31	5.59	5.59	5.59
比較例 A	<2.04*	<2.04*	<2.04*

20

* < 2.04 と記載した項目は、初期接種量が高く、試験した時間では抗菌活性が欠けているために、最大の希釈プレートをもってしても、カウント不能な程コロニーカウントが高くなっていた結果である。このために、正確な対数減少を求めることができなかった。その対数減少は、0 ~ 2 対数の間であった。約 2 対数が、下側検出限界であった。

30

【0392】

表 1 3 c . 抗菌死滅試験結果				
実施例配合物	E・コリ (E. coli) (ATCC 11229) の 対数減少、初期接種：5.81 対数			
	1 分後	3 分後	5 分後	10 分後
29	<0.27*	<0.27*	<0.27*	0.38
30	<0.27*	<0.27*	<0.27*	<0.27*
32	1.49	3.58	3.39	3.81

* < 0.27 と記載した項目は、初期接種量が高く、試験した時間では抗菌活性が欠けているために、最大の希釈プレートをもってしても、カウント不能な程コロニーカウントが高くなっていた結果である。このために、正確な対数減少を求めることができなかった。その対数減少は、0 ~ 0.27 対数の間であった。約 0.27 対数が、下側検出限界であった。

40

【0393】

本明細書に引用した、特許類、特許文献類、および公刊物の開示のすべては、それぞれ個々に取り入れたかのごとく、それらのすべてを参照することにより、本明細書に取り入れたものとする。本発明の各種の修正および変更は、本発明の範囲および精神から外れることなく、当業者には明らかであろう。本明細書において言及された説明のための実施態様および実施例によって本発明が不当に限定されることは意図するものではなく、また、

50

それらの実施例および実施態様は例示のためだけに提示されてものであって、本発明の範囲は、先に本明細書において言及された特許請求の範囲によってのみ限定されるものである、ということは理解しておかれない。

【図面の簡単な説明】

【 0 3 9 4 】

【図 1 a - d】チンチラの右側中耳から回収された物質の G C クロマトグラムならびに耳の治療のために使用した成分の比較クロマトグラムである。

【図 1 a】チンチラの中耳から回収された物質の G C クロマトグラムである。

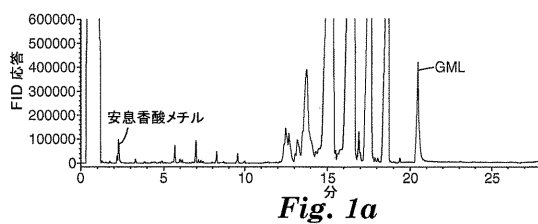
【図 1 b】フィンソルブ (F I N S O L V) T N の G C クロマトグラムである。

【図 1 c】安息香酸メチルの G C クロマトグラムである。

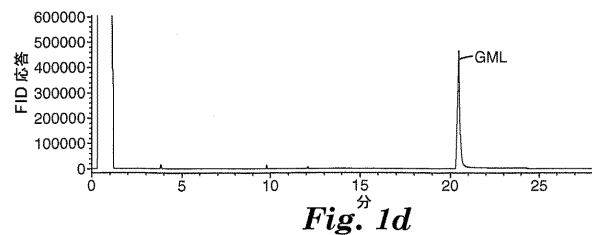
【図 1 d】グリセロールモノラウレートの G C クロマトグラムである。

10

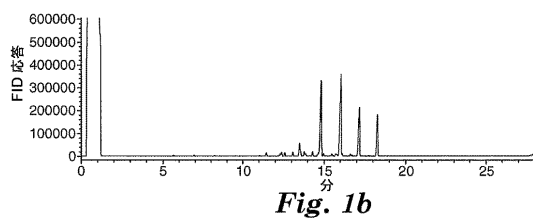
【図 1 a】



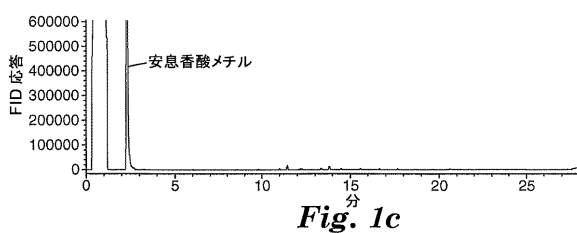
【図 1 d】



【図 1 b】



【図 1 c】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/008953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/23 A61K31/231 A61K31/075 A61K31/215 A61K31/045
A61K31/19 A61K31/20 A61P27/16 A61P31/00

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 A61P

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 practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 530 861 A (KABARA, JON JOSEPH) 10 March 1993 (1993-03-10) the whole document	1-34
X	WO 98/14189 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; SMITHKLINE BEECHAM PLC; HENKEL, TIMOTH) 9 April 1998 (1998-04-09) the whole document	1,2,5-7, 10,13-34
P,X	WO 2005/023233 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 17 March 2005 (2005-03-17) the whole document	1-34
E	WO 2006/029351 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY; SCHOLZ, MATTHEW T.; HOBBS, TERRY R.) 16 March 2006 (2006-03-16) the whole document	1-34

☐ 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 document 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2006

Date of mailing of the international search report

02.11.2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

HORNICH-PARAF, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/008953

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7, 10 and 11, and 12-34 in part

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006/008953

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 10 and 11, and 12-34 in part

Method of treating / preventing otitis media / externa in
using a composition as defined in the present claims 1-7, 10
and 11

2. claims: 8 and 9, and 12-34 in part

Method of treating / preventing otitis media / externa in
using a composition as defined in the present claims 8 and 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/008953

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0530861	A	10-03-1993	NONE	
WO 9814189	A	09-04-1998	AU 724070 B2	14-09-2000
			AU 4562397 A	24-04-1998
			BR 9711843 A	31-07-2001
			CA 2267248 A1	09-04-1998
			CN 1239427 A	22-12-1999
			CZ 9901124 A3	11-08-1999
			EP 0939631 A1	08-09-1999
			HU 9904308 A2	28-04-2001
			JP 2001504091 T	27-03-2001
			KR 2000048812 A	25-07-2000
			NO 991548 A	31-03-1999
			NZ 334913 A	30-03-2001
			PL 332642 A1	27-09-1999
			TR 9906733 T2	21-07-1999
			US 6001870 A	14-12-1999
WO 2005023233	A	17-03-2005	AU 2004270256 A1	17-03-2005
			CA 2538382 A1	17-03-2005
			EP 1673062 A2	28-06-2006
			MX PA06002717 A	05-06-2006
			US 2005058673 A1	17-03-2005
			US 2005089539 A1	28-04-2005
WO 2006029351	A	16-03-2006	US 2006051384 A1	09-03-2006

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 31/085 (2006.01) A 6 1 K 31/085

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),
 EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,
 BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,
 CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L
 R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY
 ,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. テフロン

2. T E F L O N

(74)代理人 100126789

弁理士 後藤 裕子

(72)発明者 マシュー・ティ・ショルツ

アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州セント・ポール、ポスト・オフィス・ボックス 3
 3 4 2 7、スリーエム・センター

(72)発明者 ワン・ダンリ

アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州セント・ポール、ポスト・オフィス・ボックス 3
 3 4 2 7、スリーエム・センター

(72)発明者 ジェフリー・エフ・アンドリュース

アメリカ合衆国 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 ミネソタ州セント・ポール、ポスト・オフィス・ボックス 3
 3 4 2 7、スリーエム・センター

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 CA05 CA07 CA22 CA28 CA31 CA35 DB06 DB44

DB45 DB46 MA02 MA03 MA05 MA36 MA75 NA10 ZA34