



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0008086  
(43) 공개일자 2015년01월21일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/195</i> (2006.01) <i>A61K 31/23</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 9/06</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 31/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7031055</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년04월19일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년11월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/037430</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/159029<br/>         국제공개일자 2013년10월24일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/636,203 2012년04월20일 미국(US)<br/>         61/650,755 2012년05월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>헨네펜 라이프 사이언스</b><br/>         미국 미네소타 플리머스 유니온 테라스 레인 노스 5400 (우: 55442)</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>솔리베르트, 패트릭</b><br/>         미국 52240 아이오와 아이오와 시티 이스트뷰 플 레이스 엔이 21</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>특허법인 남앤드남</b></p> |
|---|---|

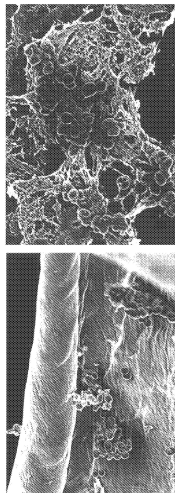
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **미생물 감염증의 국소 치료용 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 감염증의 국소 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 상기 조성물은 글리세롤 모노라우레이트 또는 그의 유도체를 포함하고, 예를 들면, 바이러스성, 진균성 또는 세균성 감염증을 치료하기 위해 국소로 투여된다.

**대표도** - 도4



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

글리세롤 모노라우레이트(GML) 또는 그의 유도체, 식물성 오일, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함하는 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 비수성 겔을 추가로 포함하는 조성물.

### 청구항 3

글리세롤 모노라우레이트, 비수성 겔, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함하는 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 식물성 오일을 추가로 포함하는 조성물.

### 청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 식물성 오일이 야자유, 올리브유, 옥수수유, 카놀라유, 코코넛유, 대두유, 맥아유, 또는 이들의 조합인 조성물.

### 청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 비수성 겔이 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스 유도체, 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 히드록시프로필 셀룰로스 또는 히드록시에틸 셀룰로스인 조성물.

### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 약 0.1%(w/w) 내지 약 5.0%(w/w)의 농도로 존재하는 조성물.

### 청구항 9

제6항에 있어서, 상기 프로필렌 글리콜이 약 65%(w/w) 내지 약 80%(w/w)의 농도로 존재하는 조성물.

### 청구항 10

제6항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 약 20%(w/w) 내지 약 35%(w/w)의 농도로 존재하는 조성물.

### 청구항 11

제6항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 약 300 내지 약 600의 분자량 범위를 갖는 조성물.

### 청구항 12

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 글리세롤 모노라우레이트가 조성물의 약 0.001%(w/v) 내지 약 10%(w/v)를 포함하는 조성물.

### 청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 글리세롤 모노라우레이트가 약 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약 100  $\text{mg}/\text{mL}$ 의 농도로 존재하는 조성물.

### 청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서, 수성 용매를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 수성 용매는 물, 식염수, 매질, 또는 이들의 조합인 조성물.

**청구항 16**

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 4.5인 조성물.

**청구항 17**

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체는 페트롤리움 젤리(petroleum jelly)인 조성물.

**청구항 18**

제1항 또는 제3항에 있어서, 촉진제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 촉진제는 유기산, 킬레이트제, 항생제, 항진균제, 항바이러스제, 또는 이들의 조합인 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 상기 촉진제는 EDTA인 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 조성물의 유효량을 피험자에게 국소로 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 피험자에게서 미생물 또는 바이러스성 감염증을 치료하는 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 항생제, 항진균제 및 항바이러스제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 상기 피험자가 세균성 감염증을 갖는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 포도상구균(*Staphylococcus*) 감염증인 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)인 방법.

**청구항 26**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 연쇄상구균(*Streptococcus*) 감염증인 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 연쇄상구균 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*)인 방법.

**청구항 28**

제26항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 폐렴 연쇄상구균(*Streptococcus pneumoniae*)인 방법.

**청구항 29**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 가드네렐라(*Gardnerella*) 감염증인 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 가드네렐라 버지널리스(*Gardnerella vaginalis*)인 방법.

**청구항 31**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 대장균속(*Escherichia*) 감염증인 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 대장균(*Escherichia coli*)인 방법.

**청구항 33**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 클로스트리듐(*Clostridium*) 감염증인 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 클로스트리듐 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*)인 방법.

**청구항 35**

제23항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 클라미디아(*Chlamydia*) 감염증인 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 상기 세균성 감염증이 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*)인 방법.

**청구항 37**

제21항에 있어서, 상기 피험자가 바이러스성 감염증을 갖는, 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증이 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)인 방법.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증이 단순 포진 바이러스(HSV)인 방법.

**청구항 40**

제37항에 있어서, 상기 바이러스성 감염증이 인플루엔자인 방법.

**청구항 41**

제21항에 있어서, 상기 피험자가 진균성 감염증을 갖는 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 진균성 감염증이 칸디다(*Candida*) 감염증인 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 진균성 감염증이 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)인 방법.

**청구항 44**

제21항에 있어서, 상기 피험자가 인간인 방법.

**청구항 45**

제21항에 있어서, 상기 방법이 스폰지, 와이프, 또는 면봉을 사용하여 상기 조성물을 국소로 도포하는 것을 추

가로 포함하는 방법.

**청구항 46**

제23항에 있어서, 상기 조성물이 세균성 혈장막을 저해하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 출원은 2012년 4월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 61/636,203호, 및 2012년 5월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 61/650,755호의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참고로서 포함된다.

**배경기술**

[0002] 일부 세균성 병원균들은 그대로거나 또는 손상된 점막이나 피부 표면에서 인간의 질병을 개시한다. 이들 병원균의 다수는 다른 사람들 또는 동물들로부터, 내인성 출처로부터 또는 무수한 환경적 제공원들로부터 취득된다. 일단 인체에서 병원균들은 주로 다당류, 단백질류, 및 핵산류의 복잡한 네트워크를 통해 숙주 조직들, 의료 기기들, 및 기타 세균에 부착된 유기체들의 박막으로서 정의된 유기체들의 생물막으로서 표면에 대량 서식된다. 이들 세균은 또한 혈류 및 점막 분비물과 같은 일부 숙주 조직 환경에서 플랑크톤(브로쓰) 배양액으로서 존재할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 잠재적인 병원균들은 무수한 무생물 환경에서 생물막이나 플랑크톤 배양액으로서 존재할 수 있다.

[0003] 글리세롤 모노라우레이트(GML)는 이전에 항미생물, 항바이러스성, 및 항염증 특성을 갖는 것으로 나타난 자연적으로 발생하는 글리세롤계 화합물이다. 본 발명은 하나 이상의 미생물 감염증들로부터 초래되는 각종 미생물 감염증 및 질병의 치료를 위한 GML 조성물들 및 방법들을 제공한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0004] 간단하고, 저렴하고, 잘 견디는 방법들 및 조성물들이 인간들 및 다른 척추 동물들의 피부 및 점막 표면들에 대해 효과적인 수준으로 GML과 같은 항미생물 화합물들을 도포하는데 필요하다. 본 발명은 이러한 요구 및 다른 요구를 다룬다.

**과제의 해결 수단**

[0005] 일 양태에서, 본 발명은 글리세롤 모노라우레이트 (GML) 또는 그의 유도체, 및 식물성 오일을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 상기 식물성 오일은 야자, 올리브, 옥수수, 카놀라, 코코넛, 대두, 또는 밀, 또는 이들의 조합이다. 추가의 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에서 약 10% 내지 약 99%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 80%, 또는 약 40% 내지 약 70%로 존재한다. 일 구현예에서, GML 또는 그의 유도체 및 식물성 오일을 포함하는 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체, 예를 들면, 펠트롤리움 젤리(petroleum jelly)를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 조성물 중에서 약 10 µg/mL 내지 약 100 mg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 100 µg/mL 내지 약 10 mg/mL, 또는 약 500 µg/mL 내지 약 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, GML 또는 그의 유도체 또는 식물성 오일을 포함하는 조성물은 셀룰로스 유도체, 예를 들면 히드록시프로필 셀룰로스나 히드록시에틸 셀룰로스, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체는 상기 조성물 내에 최대 1.25%(w/w) 존재한다.

[0006] 또 하나의 양태에서, 본 발명은 GML 또는 그의 유도체, 및 비수성 겔을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, GML 또는 그의 유도체 및 비수성 겔을 포함하는 조성물은 약 4.0 내지 약 4.5의 pH를 갖는다. 일 구현예에서, 상기 비수성 겔은 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 25%(w/w)로 상기 조성물 내에 존재한다. 일 구현예에서, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시에틸 셀룰로스는 모두 조성물 중에서 각각 약 1.25%(w/w)의 농도로 존재한다.

[0007] 일 구현예에서, 비수성 겔을 포함하는 GML 조성물은 약 300 내지 약 4000의 분자량 범위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 400 또는 약 1000의 분자량을 갖는다.

- [0008] 일 구현예에서, 비수성 겔을 포함하는 GML 조성물은 국소 담체, 예컨대, 페트롤리움 젤리(petroleum jelly)를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 식물성 오일을 포함한다.
- [0009] 일 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 전체 조성물의 약 0.001% (w/v) 내지 약 10% (w/v)의 농도로 포함한다. 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 0.005% (w/v) 내지 약 5% (w/v)로 존재한다. 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 약 0.01 내지 약 1%로 존재한다. 또 다른 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 0.1% (w/v) 내지 약 0.5% (w/v)로 존재한다.
- [0010] 일 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물 내에 약 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약 100  $\text{mg}/\text{mL}$ 의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약 50  $\text{mg}/\text{mL}$ 를 포함한다. 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 약 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약 10  $\text{mg}/\text{mL}$ 를 포함한다. 또 다른 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 약 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약 5  $\text{mg}/\text{mL}$ 를 포함한다.
- [0011] 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 GML 조성물은 프로필렌 글리콜을 약 65% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 상기 조성물 내에 약 20% (w/w) 내지 약 35% (w/w)의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 모두는 국소용 조성물 내에 존재한다.
- [0012] 일 구현예에서, 상기 조성물은 셀룰로스 유도체를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 히드록시프로필 셀룰로스 또는 히드록시에틸 셀룰로스를 포함한다. 또 하나의 추가의 구현예에서, 상기 셀룰로스는 약 0.1% (w/w) 내지 약 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0013] 일 구현예에서, 상기 GML 조성물은 수성 용매를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 수성 용매는 물, 식염수, 매질, 또는 이들의 조합이다.
- [0014] 일 구현예에서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체는 페트롤리움 젤리이다.
- [0015] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GML 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 5.5이다.
- [0016] 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 상기 조성물은 하나 이상의 촉진제들을 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 유기산, 킬레이트제, 항세균제, 항진균제, 항바이러스제, 또는 이들의 조합이다. 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 킬레이트제이다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 EDTA이다.
- [0017] 또 하나의 양태에서, 본원에 제공된 상기 GML 조성물은 항미생물, 항바이러스성, 및/또는 항염증 활성을 갖는다. 예를 들면, 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 조성물은 예를 들면 가드네렐라 버지널리스 (*Gardnerella vaginalis*) 또는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)와 같은 세균성, 진균성, 또는 바이러스성 감염증의 치료를 위해 인간들 및 기타 척추 동물들에 국소로 도포된다.
- [0018] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 그의 치료를 요하는 피험자에서 미생물 감염증을 치료하는 방법들을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 본원에 제공된 GML 조성물의 유효량을 그의 치료를 요하는 피험자에게 국소로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 조성물은 GML 또는 그의 유도체, 식물성 오일, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 GML 또는 그의 유도체, 비수성 겔, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 GML 또는 그의 유도체, 식물성 오일, 비수성 겔, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함한다.
- [0019] 일 구현예에서, 본원에 개시된 상기 조성물들은 스폰지, 와이프, 또는 면봉의 사용에 의해 국소로 도포된다.
- [0020] 일 구현예에서, 상기 피험자는 세균성 감염증을 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 세균성 감염증은 포도상구균 (예컨대 황색포도상구균); 연쇄상구균 (예컨대 페렴 연쇄상구균 또는 연쇄상구균 아갈락티에); 대장균속 (예컨대 대장균); 가드네렐라 (예컨대 가드네렐라 버지널리스); 클로스트리듐 (예컨대 클로스트리듐 퍼프린젠스); 마이코박테륨 (예컨대 결핵균 또는 마이코박테륨 플레이); 또는 클라미디아 (예컨대 클라미디아 트라코마티스)이다.
- [0021] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GML 조성물들 중의 하나로 치료되는 상기 피험자는 진균성 감염증을 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 진균성 감염증은 칸디다 (예컨대 칸디다 알비칸스), 소포자균 종, 백선균 종, 페니실리움 종, 또는 아스페르길루스 종이다.
- [0022] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 항진균제류, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택된 제 2 활성제를 투여하는 단계를 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0023]

도 1은 여러 미생물들의 성장 (CFU/mL로 측정됨)에 대한 올리브유 내의 다양한 농도의 GML의 효과를 보여주는 그래프이다. 막대들은 왼쪽부터 다음 미생물들: 즉, 황색포도상구균 MNPE (메티실린 민감성 균주), 황색 포도상구균 MW2 (메티실린 내성 균주), 칸디다 알비칸스, 연쇄상구균 아갈락티에, 및 가드네렐라 버지넬리스를 나타낸다.

도 2는 여러 미생물들의 성장 (CFU/mL로 측정됨)에 대한 야자유 내의 다양한 농도의 GML의 효과를 보여주는 그래프이다. 막대들은 왼쪽부터 다음 미생물들: 즉, 황색포도상구균 MNPE (메티실린 민감성 균주), 황색 포도상구균 MW2 (메티실린 내성 균주), 칸디다 알비칸스, 연쇄상구균 아갈락티에, 및 가드네렐라 버지넬리스를 나타낸다.

도 3은 여러 미생물들의 성장 (CFU/mL로 측정됨)에 대한 옥수수유 내의 다양한 농도의 GML의 효과를 보여주는 그래프이다. 막대들은 왼쪽부터 다음 미생물들: 즉, 황색포도상구균 MNPE (메티실린 민감성 균주), 황색 포도상구균 MW2 (메티실린 내성 균주), 칸디다 알비칸스, 연쇄상구균 아갈락티에, 및 가드네렐라 버지넬리스를 나타낸다.

도 4는 6000x 배율 (좌측) 또는 9000x 배율 (우측)로 셀룰로스 아세테이트 투석 튜빙 내의 탐폰 섬유들 상의 생물막으로서 성장하는 황색 포도상구균을 보여주는 주사 전자 현미경 사진의 세트이다.

도 5는 셀룰로스 아세테이트 투석 튜빙 내의 탐폰 섬유들 상에서 성장한 생물막들 내의 초항원 TSST-1의 축적을 보여주는 그래프이다.

도 6은 지시된 농도의 GML의 존재 또는 부재 하에 24시간 또는 48시간 동안 96 웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트들 내에서 배양된 황색 포도상구균 균주 MN8 (메티실린 민감성 균주, 상단 패널), MNWH (메티실린 내성 균주, 중간 패널), 및 MW2 (메티실린 내성 균주, 하단 패널)로부터 형성된 생물막으로부터 측정된 CFU/mL를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 7은 지시된 농도의 GML의 존재 또는 부재 하에 24시간 또는 48시간 동안 96 웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트들 내에서 배양된 황색 포도상구균 균주 MN8 (메티실린 민감성 균주, 상단 패널), MNWH (메티실린 내성 균주, 중간 패널), 및 MW2 (메티실린 내성 균주, 하단 패널)로부터 형성된 생물막의 크리스탈 바이올렛 염색 후 595 nm에서 측정된 생물막 흡광도를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 8은 지시된 농도의 GML의 존재 또는 부재 하에 24시간 또는 48시간 동안 96 웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트들 내에서 배양된 헤모필루스 인플루엔자 생물막으로부터 측정된 CFU/mL (상단) 및 크리스탈 바이올렛 염색 후 595 nm에서 흡광도 (하단)를 보여주는 그래프의 세트이다.

도 9는 500 µg/mL GML으로 처리된 황색 포도상구균 또는 H. 인플루엔자 생물막으로부터 측정된 CFU/mL (좌측) 및 크리스탈 바이올렛 염색 후 595 nm에서 흡광도 (우측)를 보여주는 그래프의 세트이다.

도 10은 100 µg/mL GML의 존재 또는 부재 하에, 그리고 증가하는 농도의 EDTA의 존재 하에 24시간 동안 성장한 대장균 배양액으로부터 CFU/mL을 보여주는 그래프이다.

도 11은 100 µg/mL GML 단독, 증가하는 농도의 EDTA 단독, 또는 100 µg/mL GML의 존재 하에 증가하는 농도의 EDTA에서 24시간 동안 성장한 대장균 배양액으로부터 CFU/mL을 보여주는 그래프이다.

도 12는 지시된 pH에서 및 지시된 농도의 GML에서 성장한 황색 포도상구균 배양액으로부터 CFU/mL을 보여주는 그래프이다.

도 13은 1 µg/mL GML의 존재 하에 지시된 pH에서 성장한 H. 인플루엔자 배양액으로부터 CFU/mL을 보여주는 그래프들의 세트이다.

도 14는 지시된 pH에서 및 지시된 농도의 GML에서 성장한 녹농균 배양액으로부터 CFU/mL을 보여주는 그래프이다.

도 15는 황색 포도상구균 (CFU/mL)의 성장에 대해 지시된 농도의 GML 단독 (흑색), 10% 비수성 겔 담체 (백색) 또는 25% 비수성 겔 담체 (회색) 중의 GML의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 16은 4.0 내지 4.5 범위의 pH에서 GML 내의 테노포비어 (10 mg/mL)의 용해도를 나타내는 그래프이다. 막대 그래프의 부재는 10mg/mL 테노포비어가 조성물에 불용성임을 나타내는 한편, 막대의 존재는 10 mg/mL 테노포비



어가 조성물에 가용성임을 지시한다.

도 17은 화농연쇄구균에 대한 지시된 형태의 GML의 살균 활성을 보여주는 그래프의 세트이다.

도 18은 화농연쇄구균의 존재 하에 라우르산과 비교하여 GML의 살균 활성 (CFU/mL)을 보여주는 그래프이다.

도 19는 황색 포도상구균의 존재 하에 라우르산과 비교하여 GML의 살균 활성 (CFU/mL)을 보여주는 그래프이다.

도 20은 GML 또는 라우르산의 존재 하에 황색 포도상구균 (TSST-1) 또는 화농연쇄구균 (SPE A)으로부터 초항원 생산을 보여주는 그래프이다.

도 21은 황색 포도상구균 또는 화농연쇄구균에 의한 예비 치료 후 GML의 살균 활성을 보여주는 그래프이다.

도 22는 비수성 겔 중의 5% GML로 처리된 3명의 인간 피험자들의 전방 비공 내의 포도상구균 수(CFU/mL)를 보여주는 그래프이다.

도 23은 인간 치아 및 잇몸 라인 상의 호기성 세균 (CFU/mL)을 감소시키는 비수성 겔 중의 5% GML의 능력을 보여주는 그래프이다.

도 24는 황색 포도상구균 MN8 및 PBS나 5% GML로 면봉 채취한지 24시간 후 토끼의 수술 절개 부위에 대한 황색 포도상구균의 존재를 보여주는 그래프이다.

도 25는 황색 포도상구균 MN8 및 이어서 GML 겔 (좌측) 또는 PBS (우측)로 24시간 동안 처리된 뉴질랜드 백색 토끼들의 수술 절개 부위에 존재하는 염증을 보여준다. 염증은 화살표로 지시되는 바와 같이 수술 부위의 짙은 회색 착색으로서 뚜렷하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0024] 본 발명은 국소용 GML 조성물 및 예컨대, 국소 투여에 의한 조성물에 의한 치료 방법을 제공한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 일 구현예에서, 예를 들면, 피험자, 예를 들면, 인간의 피부 또는 점막 표면으로 유효량의 GML 또는 그의 유도체의 전달을 촉진함으로써 감염증을 국소로 치료하기 위해 사용된다. 이론에 의해 구애됨이 없이 본 발명의 조성물은 항미생물 및 항바이러스성 화합물의 이전에 사용된 국소 제형에 비해, 상기 조성물의 덜 자극적 특성으로 인해 국소용 자체-투여를 위한 더 큰 환자 순응을 초래하는 것으로 믿어진다.

[0025] 본원에 사용된 바의, 용어 "항미생물"은 미생물의 성장 또는 병원성 효과를 예방, 억제, 또는 저지하는 데 효과적인 것을 의미한다. "미생물"은 본원에서 임의의 세균, 바이러스, 또는 진균을 의미하도록 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 제형들은 다음 미생물들: 즉, 황색포도상구균, 연쇄상구균 (예, 화농연쇄구균, S. 아갈락티카에 또는 S, 또는 S. 페럼 구균) 헤모필루스 인플루엔자, 녹농균, 가드네렐라 버지널리스, 장내 세균 (예를 들어, 대장균), 클로스트리듐 퍼프린젠스, 클라미디아 트라코마티스, 칸디다 알비칸스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 또는 단순 포진 바이러스 (HSV) 중의 하나 이상의 성장을 예방, 억제 또는 저지하기 위해 사용된다.

[0026] 본원에 사용된 바의 "항세균성" 또는 "항진균성"은 세균 또는 진균의 성장의 억제 또는 저지, 세균성 또는 진균성 질병이 생기는 것의 심각도 또는 가능성의 감소, 세균 또는 진균의 사멸 또는 각각의 세균 또는 진균의 병원성 효과의 감소 또는 억제를 유도하는 것을 의미한다. "살균"은 "항-세균성"과 교환 가능하게 사용된다.

[0027] 본원에 사용된 바의 "항바이러스성"은 바이러스성 감염증 또는 바이러스 복제의 억제, 바이러스에 노출된 피험자가 바이러스성 질병에 걸릴 가능성의 감소, 또는 바이러스성 질병의 심각도의 감소를 의미한다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 제한 없이, 미생물을 치사하거나 또는 미생물 감염증, 성장 또는 독성을 억제하는 것을 포함하는 유리하거나 또는 바람직한 미생물 활성을 발휘하기에 충분한 양을 의미한다. GML의 유효량은 약 10 µg/mL, 약 100 µg/mL, 약 1 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 50 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL이다.

[0029] 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 유리하거나 또는 바람직한 결과, 예를 들면, 임상 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 본 발명의 목적들을 위해, 유리하거나 또는 바람직한 결과는 미생물의 성장을 억제하거나 또는 진압하거나 또는 미생물을 치사하는 단계; 미생물이 세포 또는 피험자를 감염시키는 하나 이상의 과정들을 억제하는 단계; 미생물 감염증에 의해 유발된 질병 또는 증상을 억제하거나 또는 완화시키는 단계 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 또한 감염증의 예방을 의미한다. 일부 구현예들에서, 본 발명의 제형들은 요로 감염증, 질 미생물 감염증, 구강의 감염증, 예컨대 잇몸 질환을 유발하는 것들, 특정 호흡기 감염증, 부상 또는 외과 절개 부위 감염증을 포함하는 수술후 감염증, 또는 감염 독성 쇼크



증후군을 포함한 독소의 생산을 특징으로 하는 감염증을 치료하기 위해 사용된다.

- [0030] 본원에 사용된 바의 "예방"은 감염증 또는 질병의 완전한 예방, 그러한 감염증 또는 질병의 증상들의 발달의 예방; 감염증 또는 질병 또는 그의 증상들의 개시의 지연; 또는 후속하여 발달되는 감염증 또는 질병 또는 그의 증상들의 심각도의 감소를 의미할 수 있다.
- [0031] 본원에 사용된 바의, 용어 "피험자"는 인간들 및 기타 동물들을 포함한다. 상기 피험자는 일 구현예에서, 인간이다.
- [0032] 본원에 사용된 바의 "국소"는 임의의 피부 또는 점막 표면에 상기 조성물을 도포하는 것을 의미한다. "피부 표면"은 일반적으로 상피 세포들의 층 및 피부 세포들의 층을 포함하는, 척추 동물의 신체를 덮는 보호성 외피를 의미한다. 본원에서 사용된 바의 "점막 표면"은 경구, 질, 직장, 위장, 및 비강 표면을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 점액을 분비하는 장기 또는 체강의 조직 라이닝을 의미한다. 일 구현예에서, 본 발명의 제형들은 치아와 잇몸, 피부, 비강 또는 질 영역에 국소적으로 투여된다.
- [0033] 본원에 사용된 바의 용어 "약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체"는 지나친 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 피부 또는 점막 표면에 도포될 수 있는 물질, 희석액, 또는 비히클을 의미한다.
- [0034] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고 비독성이고, 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 경우가 없는 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하며, 인간의 약제학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도로도 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 바의 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 하나의 그러한 부형제 및 하나 보다 많은 그러한 부형제 모두를 포함한다.
- [0035] 본원에 사용된 바의, 용어 "식물성 오일"은 실온에서 액체 형태로 존재하는 식물 또는 종자로부터 추출된 물질을 의미한다. 적절한 식물성 오일은 제한없이, 야자, 올리브, 옥수수, 카놀라, 코코넛, 대두, 밀 배아, 호호바, 해바라기, 참깨, 땅콩, 목화씨, 홍화, 대두, 유채, 아몬드, 너도밤나무 열매, 캐슈, 헤이즐넛, 마카다미아, 몽공고 너트, 피칸, 잣, 피스타치오, 호두, 자몽 씨앗, 레몬, 오렌지, 여주, 조롱박, 버팔로 조롱박, 버터넛 스쿼시 씨앗, 예구시 씨앗, 호박 씨앗, 수박 씨앗, 아사이, 검은 씨앗, 블랙 커런트 씨, 보렌지 종자, 달맞이꽃, 아마씨, 유칼립투스, 아마란스, 살구, 사과 씨앗, 아르간, 아보카도, 바바수, 고수씨, 포도씨, 겨자, 양귀비, 쌀겨, 캐스터, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 혼합물들은 예로써 및 제한 없이 올리브유와 대두유의 조합물, 코코넛유와 밀 배아유의 조합물, 또는 호호바유, 야자유 및 피마자유의 조합물일 수 있다. 식물성 오일들의 혼합물은 2중, 3중, 4중, 또는 그 이상의 혼합물일 수 있다.
- [0036] 본원에 사용된 바의 용어 "촉진제"는 조성물에 첨가될 때, 상기 조성물의 향미생물 특성을 증진시키거나 또는 그에 기여하는 효과를 갖는 화합물, 기질, 액체, 분말 또는 혼합물을 의미한다. 촉진제는 제한 없이, 락트산, 아스코르브산, 시트르산, 포름산, 벤조산, 및 옥살산을 포함하는 유기산일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 촉진제는 킬레이트제이고, 일 구현예에서, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 디메르카프롤, 디메르캅토숙신산 (DMSA), 2,3-디메르캅토-1-프로판술포산 (DMPS), 알파 리포산 (ALA), 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 상기 촉진제는 항생제, 항진균제, 항바이러스제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 항생제들은 예를 들면, 아미노글리코시드류, 카르바세넴류, 세팔로스포린류, 글리코펩티드류, 린코사미드류, 리포펩티드류, 매크로라이드류, 모노바탐류, 니트로푸란류, 페니실린류, 폴리펩티드류, 퀴놀론류, 술폰아미드류, 및 테트라사이클린류를 포함한다. 항진균제는 제한없이, 아졸 클래스, 폴리엔 클래스, 또는 에치노칸딘스 클래스, 뉴클레오사이드 유사체, 알릴아민, 그리세오폴빈, 툴나프테이트 또는 셀레늄 화합물들을 포함한다. 항바이러스제들은 예로써 및 제한 없이, 아시클로버, 간시클로버, 발간시클로버, 아바카비어, 에노포비어, 라미부딘, 엠트리시타빈, 지도부딘, 테노포비어, 에파비렌즈, 탈테그라비어, 엔푸비어다이드, 마라비록, 리바비린, 아만타딘, 리만타딘, 인터페론, 오셀타미비르 및 자 나미비르를 포함한다.
- [0037] 본원에 사용된 바의, 용어 "셀룰로스 유도체"는 임의의 셀룰로스-기재 화합물을 의미하고, 예를 들면, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트를 포함할 수 있다.
- [0038] 본원에 사용된 바의 용어 "생물막"은 통상적으로 서로 접촉되어 표면 상에서 성장하는 세균인 미생물들의 집합체를 의미한다. 생물막 내의 미생물 세포들은 일반적으로 세포의 중합체 물질로서 공지된 세포의 매트릭스를 생산한다. 종종, 이러한 매트릭스 및 집합체 자체의 밀도는 상기 생물막 내의 세균의 항생제 내성을 현저히 증가시킨다. 생물막은 UTIs, 귀 감염증, 및 치과 질병, 예컨대 치은염에 관련될 수 있고, 또한, 보철물, 카테터 또는 심장 판막을 포함하는 이식된 장치의 표면 상에 형성될 수 있다.

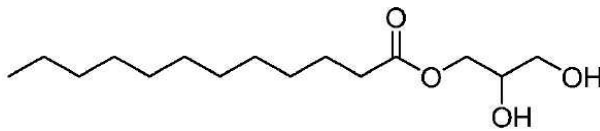
[0039] 일 양태에서, 본 발명은 글리세롤 모노라우레이트 (GML) 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물을 제공한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 식물성 오일 또는 비수성 겔, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 비수성 겔은 일 구현예에서, 셀룰로스 유도체를 포함한다. 본원에 제공된 국소용 조성물은 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함한다.

[0040] 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 조성물은 모노글리세리드 GML을 포함한다. GML은 화학식 C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>를 갖고 라우르산의 유도체인 글리세롤의 지방산 에스테르이다. GML은 또한 글리세릴 라우레이트 또는 모노라우린으로서 당업계에 공지되어 있다. GML은 모유 및 몇몇 식물들에서 자연적으로 발견되고, 식품 및 화장품 첨가제로서 사용된다. GML 및 기타 글리세리드류는 미국 식품 의약국에 의해 안정한 물질로서 일반적으로 인지되는 것들의 데이터베이스에 나열되어 있다. GML 및 관련된 화합물들은 US 특허 출원 제10/579,108호 (2004년 11월 10일자로 출원됨) 및 동 제11/195,239호 (2005년 8월 2일자로 출원됨)에 이미 기재되어 있고, 이들 각각의 개시 내용들은 모든 목적을 위해 참고로서 본원에 포함된다.

[0041] GML은 1/3-위치에서 및 2-위치에서 라우르산을 갖는 형태 뿐만 아니라 R 및 S 광학 이성질체 모두를 포함하는 다수의 형태로 합성될 수 있다. 본원에 제공된 조성물은 일 구현예에서, GML의 R 이성질체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 상기 조성물은 GML의 S 이성질체를 포함한다. 또 다른 하나의 구현예에서, 이성질체들의 라세미체 혼합물이 상기 조성물에 제공된다.

[0042] 유사하게, 국소용 조성물은 1/3 위치에 라우르산을 갖는 GML, 2-위치에 라우르산을 갖는 GML, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 각각의 형태의 R 및 S 이성질체들, 및 이들의 라세미체 혼합물들은 본 발명에 따른 용도를 받아들일 수 있다.

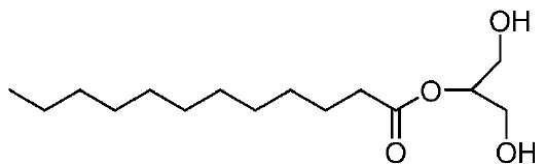
[0043] 1/3-위치에 라우르산을 갖는 GML의 화학적 구조는 다음과 같다:



[0044]

[0045] 글리세롤 모노라우레이트 (GML) 1/3-위치

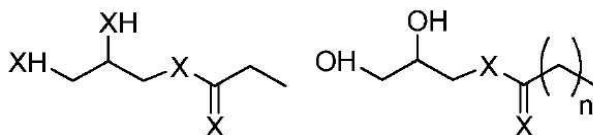
[0046] 2-위치에 라우르산을 갖는 GML의 화학적 구조는 다음과 같다:



[0047]

[0048] 글리세롤 모노라우레이트 (GML) 2-위치

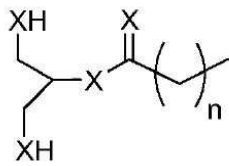
[0049] 또 다른 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 GML 유도체, 예를 들면, 화학식 I-VI 중의 하나로부터 선택된 화합물을 포함한다. 그러한 화합물들의 예는 예로써 및 제한 없이, 글리세롤 모노카프릴레이트, 글리세롤 모노카프레이트, 글리세롤 모노미리스테이트, 글리세롤 모노팔미테이트, 및 도데실 글리세롤을 포함한다.



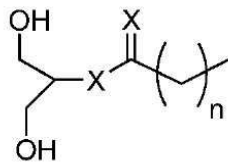
[0050]

[0051]

화학식 I



화학식 II



[0052]

[0053]

화학식 III

화학식 IV

[0054]

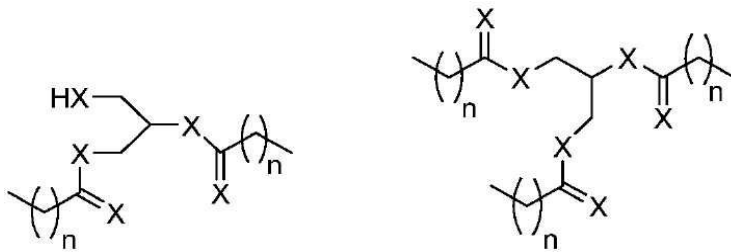
식에서 각각의 경우의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-이고;

[0055]

n은 5 내지 20 (5와 20을 포함)의 정수이다.

[0056]

또 다른 구현예에서, 국소용 조성물은 GML의 적어도 하나의 유도체를 포함하고, 상기 적어도 하나의 유도체는 화학식 V나 화학식 VI 중의 하나의 화합물이다. 그러한 화합물들의 예는 글리세롤 디라우레이트, 글리세롤 디카프릴레이트, 글리세롤 디미리스테이트, 글리세롤 트리라우레이트, 및 글리세롤 트리팔미테이트를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.



[0057]

[0058]

화학식 V

화학식 VI

[0059]

식에서 각각의 경우의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-이고;

[0060]

각각의 경우의 n은 독립적으로 5 내지 20 (5와 20을 포함)의 정수이다.

[0061]

일 구현예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 본 발명의 국소용 조성물에 존재하고, 적어도 하나의 -X-는 -S-이다. 일 구현예에서, 하나의 경우의 -X-는 -S-이고, 나머지 경우의 -X-는 -O-이다.

[0062]

일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 화합물은 본 발명의 국소용 조성물에 존재하고, 각각의 경우의 n은 10이고, 적어도 하나의 -X-는 -O-이다.

[0063]

본원에 제공된 국소용 조성물은 일 구현예에서, GML 및 GML 유도체를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 본원에 제공된 국소용 조성물은 GML 및 화학식 VI의 화합물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 각각의 경우의 n은 10이고 적어도 하나의 -X-는 -O-이다.

[0064]

일 구현예에서, 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 상기 조성물의 약 0.001% (w/v) 내지 약 10% (w/v) 포함한다. 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 0.005% (w/v) 내지 약 5% (w/v)를 포함한다. 또 다른 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 0.01% (w/v) 내지 약 1.0% (w/v)를 포함한다. 또 다른 추가의 구현예에서, GML 또는 그의 유도체는 상기 조성물의 약 0.05% (w/v) 내지 약 0.5% (w/v)를 포함한다.

[0065]

또 다른 구현예에서, 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 약 10 µg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도로 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 약 50 µg/mL 내지 약 50 mg/mL의 농도로 포함한다. 추가의 구현예에서, 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 약 100 µg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 포함한다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 약 500 µg/mL 내지 약 5 mg/mL의 농도로 포함한다.

[0066]

일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체를 약 10 µg/mL, 약 50 µg/mL, 약 100 µg/mL, 약 500 µg/mL, 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 50 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL의 농도로 포함한다.

- [0067] 상기 조성물 내의 GML 또는 그의 유도체의 양은 치료 중인 피험자의 특성 뿐만 아니라 치료 중인 징후/질병에 따라 맞춤 조정될 수 있다. 조성물 내의 GML의 양은 예를 들면, 감염증 또는 질환의 성질; 투여 부위; 피험자의 병력, 피험자의 체중, 성별 및 치료 중인 표면적; 및 피험자가 임의의 다른 약물을 복용하고 있는지 여부에 따라 변화할 수 있다.
- [0068] 상기 제공된 바와 같이, 일 양태에서, 본 발명은 GML 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 적어도 하나의 글리콜을 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 10,000의 분자량 (MW) 범위를 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 1,000의 분자량을 갖는다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 400의 분자량을 갖는다.
- [0069] 일 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜이 상기 국소용 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 400, 약 500 또는 약 1,000의 분자량을 갖는다. 일 구현예에서, 상기 폴리에틸렌 글리콜은 상기 국소용 조성물 내에 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 또는 25% 내지 약 35%, 예를 들면, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 또는 약 50%의 농도 (w/w)로 존재한다. 추가의 구현예에서, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 모두가 상기 국소용 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 프로필렌 글리콜은 약 70% 내지 약 80%의 농도로 존재하고 폴리에틸렌 글리콜은 약 20% 내지 약 30%의 농도로 존재한다. 또 다른 추가의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 400이다.
- [0070] 또 다른 구현예에서, GML 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물이 제공된다. 추가의 구현예에서, 프로필렌 글리콜은 상기 조성물 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 프로필렌 글리콜은 상기 조성물 내에 약 60% 내지 약 80%, 예를 들면, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 또는 약 80%의 농도로 존재한다.
- [0071] 또 다른 구현예에서, GML 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 적어도 하나의 셀룰로스 유도체를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 하나의 셀룰로스 유도체 또는 2개의 셀룰로스 유도체를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체는 히드록시프로필 셀룰로스이다. 또 다른 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체는 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 히드록시메틸 셀룰로스이다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 히드록시에틸 셀룰로스와 히드록시프로필 셀룰로스의 조합물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체는 약 0.1 % (w/w) 내지 약 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 다수의 셀룰로스 유도체들은 상기 조성물 내에 동일한 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 2개의 셀룰로스 유도체가 존재하고, 각각 약 1.25% (w/w)의 농도로 존재한다. 셀룰로스 유도체는 예를 들면, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트를 포함한다.
- [0072] 일 구현예에서, 본원에 제공된 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체, 적어도 하나의 셀룰로스 유도체, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0073] 또 다른 구현예에서, GML 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물이 제공된다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 식물성 오일, 예를 들면, 상기 기재된 식물성 오일들 (예를 들어, 야자유, 올리브유, 옥수수유) 중의 적어도 하나를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에 약 0.1% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에 약 1% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에 약 1% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에 약 1 % (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 농도로 존재한다. 일 구현예에서, 상기 식물성 오일은 상기 조성물 내에 약 0.1% (w/w), 약 0.5% (w/w) 약 1.0% (w/w), 약 1.25% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 1.75% (w/w), 또는 약 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0074] 일 구현예에서, 본원에 제공된 국소용 조성물은 식물성 오일 및 적어도 하나의 셀룰로스 유도체를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 히드록시프로필 셀룰로스 및 식물성 오일, 또는 히드록시에틸 셀룰로스 및 식물성 오일, 또는 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 식물성 오일의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체 및 상기 식물성 오일 (예를 들어, 야자유 또는 옥수수유)은 각각 동일한 농도 (w/w)로 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체 및 상기 식물성 오일은 각각 상기 조성물 내에 약 1 % (w/w) 내지 약 5% (w/w)로 존재한다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 셀룰로스 유도체는 히

드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시에틸 셀룰로스의 조합물이고, 각각 상기 조성물 내에 약 1.25% (w/w)로 존재한다. 일 구현예에서, 상기 조성물은 식물성 오일 및 2개의 셀룰로스 유도체를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 2개의 셀룰로스 유도체는 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시에틸 셀룰로스이고, 상기 조성물 내의 셀룰로스 유도체들의 전체 농도는 약 1.25% (w/w)이다. 셀룰로스 유도체는, 예를 들면, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트를 포함한다.

[0075] 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 국소용 조성물은 하나 이상의 촉진제를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 유기산, 킬레이트제, 항세균제, 항진균제, 항바이러스제, 또는 이들의 조합이다. 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 킬레이트제이다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 촉진제는 EDTA이다.

[0076] 상기 촉진제는 일 구현예에서, EDTA이다. 추가의 구현예에서, 본원에 제공된 GML 조성물은 EDTA를 약 0.00005 M, 약 0.0005 M, 약 0.005 또는 약 0.05 M의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 킬레이트제는 상기 조성물 내에 약 0.00005 M 내지 약 0.05 M, 약 0.0005 M 내지 약 0.005 M, 또는 약 0.005 내지 약 0.05 M의 농도로 존재한다.

[0077] 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 식물성 오일 및 촉진제, 예를 들면 야자유 및 EDTA 모두를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 촉진제는 유기산이고 식물성 오일을 갖는 제형에 존재한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 국소용 조성물은 촉진제 및 비수성 겔, 예를 들면 셀룰로스 유도체를 포함하는 겔을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 GML 또는 그의 유도체, 식물성 오일, 비수성 겔 (예, 하나 이상의 셀룰로스 유도체를 포함하는 겔) 및 촉진제를 포함한다.

[0078] 일 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 당업자들에게 잘 공지되어 있고 완충액 (예, 인산염 완충액 및 시트레이트 완충액), 아미노산류, 알콜류, 단백질류, 예컨대 혈청 알부민, 파라벤류 (예, 메틸 파라벤), 또는 만니톨을 포함할 수 있다.

[0079] 일 구현예에서, 조성물의 pH는 약 3.5 내지 약 7.0이다. 추가의 구현예에서, 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 6.0이다. 또 다른 추가의 구현예에서, 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 4.5이다.

[0080] 일 구현예에서, 본원에 제공된 조성물은 GML 또는 그의 유도체 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체는 예를 들면, 파라핀 왁스 또는 페트폴리움 젤리(petroleum jelly)와 같은 탄화수소들의 혼합물이다. 페트폴리움 젤리는 탄화수소들의 임의의 수-불용성, 소수성, 반고체 혼합물이다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체는 본원에 기재된 임의의 제형에 첨가될 수 있다.

[0081] 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 수성 용매를 포함한다. 수성 용매를 포함하는 조성물들은 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 일 구현예에서, 수성 용매가 존재하고, 이는 물, 식염수, 성장 배지 (예를 들어, 미생물 배양 배지 또는 세포 배양 배지), 또는 이들의 조합물이다. 추가의 구현예에서, 수성 용매 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체 모두는 상기 국소용 조성물에 존재한다. 또 다른 추가의 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 적어도 하나의 셀룰로스 유도체를 포함한다.

[0082] 일 구현예에서, 상기 조성물은 수성 용매로서 세균성 배양 배지, 예컨대 Todd Hewitt 배지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 수성 용매는 약 1% (w/w) 내지 약 25% (w/w)의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, 상기 수성 용매는 상기 조성물의 약 2% (w/w) 내지 5% (w/w)이다.

[0083] 일 구현예에서, 상기 조성물은 액체 용액이다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 겔이다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 고체, 반-고체, 발포체, 왁스, 크림 또는 로션이다.

[0084] 일 구현예에서, 상기 조성물은 표 1에 제공된 제형들 중의 하나를 포함한다. 상기 식물성 오일은, 일 구현예에서, 야자, 올리브 또는 옥수수 식물성 오일이다. 표 1은 단지 본 발명에 따라 사용될 수 있는 조성물 성분들 및 농도들의 예시임에 주의해야 한다.

표 1

[0085]

예시적인 GML 제형들		
제형	성분들	농도 (해당되는 경우)
1	GML	0.001% - 10% w/v (10 µg/mL - 100 mg/mL)



	셀룰로스 유도체 0.1% (w/w) 내지 5.0% (w/w)	
	식물성 오일	최대 100% w/v
2	GML	0.001% - 10% w/v (10 µg/mL - 100 mg/mL)
	비수성 겔 폴리에틸렌 글리콜 400 (20% 내지 35% (w/w)) 프로필렌 글리콜 (65% 내지 80% (w/w)) 셀룰로스 유도체 (0.5% 내지 5.0% (w/w))	10% - 25% w/v
	물 또는 식염수	최대 100% w/v
3	GML	0.001% - 10% w/v (10 µg/mL - 100 mg/mL)
	비수성 겔 폴리에틸렌 글리콜 400 (20% 내지 35% (w/w)) 프로필렌 글리콜 (65% 내지 80% (w/w)) 셀룰로스 유도체 (0.5% 내지 5.0% (w/w))	10% - 25% w/v
	물 또는 식염수	1% - 25% w/v
	식물성 오일	최대 100% w/v
4	GML	0.001% - 10% w/v (10 µg/mL - 100 mg/mL)
	비수성 겔 폴리에틸렌 글리콜 400 (20% 내지 35% (w/w)) 프로필렌 글리콜 (65% 내지 80% (w/w)) 셀룰로스 유도체 (0.5% 내지 5.0% (w/w))	10% - 25% w/v
	페트롤리움 젤리(petroleum jelly)	최대 100% w/v
5	GML	5% w/v
	비수성 겔 폴리에틸렌 글리콜 400 (25% (w/w)) 프로필렌 글리콜 (73.55% (w/w)) 셀룰로스 유도체 (1.25% (w/w))	10% w/v
	물	85% w/v
6	GML	100 µg/mL
	식물성 오일	최대 100% w/v

[0086]

일 양태에서, 본 발명은 치료를 요하는 피험자에서 미생물 감염증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 미생물 감염증은 일 구현예에서, 세균성, 바이러스성, 또는 진균성 감염증, 또는 이들의 조합이다.

[0087]

이론에 의해 구애됨이 없이, 본원에 기재된 GML 국소용 조성물은 현재 승인된 향미생물 조성물보다는 덜 자극적이고, 따라서 당업계에서 현재 사용되는 다른 향미생물 조성물들과 비교하여 더욱 유리한 환자 순응 비율을 초래한다.

[0088]

일 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이 상기 피험자에게 GML 또는 그의 유도체를 포함하는 국소용 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 상기 피험자에게 GML 또는 그의 유도체 (예를 들어, 화학식 I-VI 중의 하나의 화합물), 식물성 오일, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함하는 조성물의 유효량을 국소로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 GML, 비수성 겔, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함하는 조성물의 유효량을 국소로 투여하는 단계를 포함한다. 또 하나의 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 피험자에게 표 1에 제공된 조성물들 중의 하나를 투여하는 단계를 포함한다.

[0089]

일 구현예에서, 미생물 감염증을 치료하는 방법은 본원에 기재된 GML 조성물들 중의 하나 이상의 유효량을 피험자의 적어도 하나의 피부 또는 점막 표면에 도포하는 단계를 포함한다.

[0090]

일부 구현예들에서, 상기 조성물은 와이프, 스폰지, 면봉, 또는 기타 물질에 도포되거나 또는 그에 함침되고, 이어서, 각각의 물질을 사용하여 상기 피험자의 피부 또는 점막 표면에 도포된다. 본원에 사용된 바의, 용어 "면봉"은 피부 또는 점막 표면에 액체, 겔, 왁스, 크림 또는 로션을 도포하기에 적절한 물질, 또는 상기 피부 또는 점막 표면에 액체, 겔, 왁스, 크림 또는 로션을 도포하는 행위, 또는 상기 피부 또는 점막 표면으로부터 액

체, 겔, 왁스, 크림, 로션 또는 유체를 수집하는 행위를 의미한다. 일부 구현예들에서, 상기 물질은 홀더, 예를 들면 스틱, 와이어, 막대 또는 어플리케이션에 부착되어 있다. 추가의 구현예에서, 홀더에 부착된 물질은 그의 한쪽 또는 양쪽 단부에 부착되어 있다. 일부 구현예들에서, 상기 와이프, 스폰지, 면봉 또는 기타 물질은 미리 로딩되거나 또는 상기 조성물과 함께 패키징된다.

[0091] 특정 세균은 GML의 항균 효과에 내성이 있는 것으로 드러났다. 그러한 세균은 조밀한 LPS 층을 갖는 것들, 예를 들어, 장내 세균 종들, 예를 들면, 녹농균 뿐만 아니라 E. 콜라이를 포함한다. 또한, GML의 항미생물 활성은 리파제 또는 다른 가수분해 효소들, 예컨대 황색 포도상구균에 의해 생산되는 에스테라제 GEH의 생산에 의해 억제될 수 있다.

[0092] 이론에 의해 구애됨이 없이, GML은 직접적인 미생물 독성; 감염성 미생물의 척추 동물 세포 내로의 진입의 억제; 미생물의 성장 억제; 병독성 인자들, 예컨대 독소의 생산 또는 활성 억제; 척추 동물 세포의 안정화; 또는 달리 감염 과정을 증진시키는 염증성 또는 면역자극성 매개체의 유도 억제를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 여러 가지 메커니즘들 중의 하나 이상을 통해 미생물 감염증을 억제하는 것으로 생각된다.

[0093] 세균은 병독성 인자들을 생산할 뿐만 아니라 환경 변화에 응답하고 적응하기 위해 2-성분 신호 변환 시스템을 사용한다. 이론에 의해 구애됨이 없이, GML은 세균성 원형질 막과의 상호 작용을 통해 직접적으로 또는 간접적으로 세균성 신호 변환에 의해 방해될 것으로 생각된다. 일 구현예에서, GML의 살균 효과는 세균성 원형질 막에서 상호 작용에 의해 적어도 부분적으로 매개된다. 추가의 구현예에서, GML은 세균성 원형질 막과 관련하여 검출될 수 있지만, 세포질과 관련하여 검출될 수 없다.

[0094] 일 구현예에서, 세균성 멤브레인의 직접 GML-매개된 방해는 멤브레인 내의 시그널링 단백질의 지엽화에 의한 간섭, 또는 시그널링 단백질에 결합하는 리간드에 의한 간섭을 포함한다. 일 구현예에서, GML은 2-성분 신호 변환 시스템에 대한 간접 효과를 갖고 그 효과는 시그널링 기능을 수행하는 트랜스멤브레인 단백질의 능력을 저해하는 멤브레인 구조물에 대한 변형; 세균성 원형질 막 전위의 소진; 및 멤브레인들을 가로지르는 pH 구배의 변화로부터 선택된다.

[0095] 일 구현예에서, 상기 간접 효과는 하나 이상의 테트라미산, 예를 들면 녹농균 및 특정 락토바실러스 균주들에 의해 생산된 것들을 통해 매개된다. 이들 유기체에 의해 제조된 테트라미산은 2,4 피롤리딘디온 고리 및 12개의 탄소 측쇄를 함유한다. 그들의 특성들은 광범위한 항균 효과 및 항염증 활성을 포함한다. 이론에 의해 구애됨이 없이, 테트라미산과 GML 사이의 기계적 유사성은 왜 녹농균 및 락토바실라이가 GML 항미생물 활성에 대해 고도로 내성이 있는지 설명할 수 있다. 녹농균에 대해, 테트라미산은 호모세린 락톤 퀴럼 감지 시스템을 위해 중요하다. 예를 들면, pH 7.0에서 고농도의 GML (>2000 µg/ml)의 존재 하에 성장한 녹농균은 퀴럼 감지 시스템의 활성화와 연관된 효과와 일치하는, 안료를 포함하는 수많은 병독성 인자들의 생산을 상향-조절하는 것으로 보인다.

[0096] 황색 포도상구균에서 발견된 예시적인 2-성분 시스템은 agr 조절 시스템 및 WaiK/R을 포함한다. GML은 황색 포도상구균에서 여러 병독성 인자들을 조절하는 agr 조절 시스템에 영향을 미치는 것으로 드러나고 있다. WaiK/R은 미생물 생존 능력에 필수적이다. 이론에 의해 구애됨이 없이, 미생물 생존 능력, 예컨대 WaiK/R에 대해 중요한 하나 이상의 2-성분 시스템은, 예를 들면, 더 높은 복용량으로 GML에 의해 직접적으로 억제될 수 있고, 미생물들의 급속한 사멸을 초래한다.

[0097] 세균성 원형질 막에 대한 GML의 추정적 효과와 유사하게, GML은 바이러스성 지질 외피를 파괴함으로써 특정 바이러스들을 불활성화시키는 것으로 나타나고 있다 [Thormar 등 (1994) Ann NY Acad Sci 724: 465].

[0098] 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 질 미생물 감염증인 환자를 치료하기 위해 사용된다. 추가의 구현예에서, 상기 질 미생물 감염증은 외음부질 칸디다증 (VVC) 또는 세균성 질증 (BV)이다. BV인 여성들은 골반 염증성 질환, 자궁 내막염, 및 질의 질염의 위험이 있으며, 임신한 BV 여성은 저체중아 출산, 조산, 조기 분만 및 용모 양막염의 추가적 위험이 있다. VVC 또는 BV 환자들에서, 일반적으로 락토바실러스 종들에 의해 지배되는 버지널 플로라군은 다른 세균성 및/또는 진균성 종들이 지배적일도록 변경된다. 가드넬렐라 버지널리스 및 기타 혐기성 세균은 통상적으로 BV와 연관되고; 칸디다 종들, 일반적으로 C. 알비칸스는 VVC와 연관된다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 혐기성 세균 감염증인 환자를 치료하기 위해 사용된다. 추가의 구현예에서, 상기 감염증은 가드넬렐라 버지널리스 또는 칸디다 감염증 (예를 들어, C. 알비칸스)이다.

[0099] 본원에 제공된 GML 조성물은 일 구현예에서, 독소의 생산을 억제하기 위한 방법들에 사용된다. 예를 들면, 일 구현예에서, 세균성 독소를 억제하고/하거나 세균성 독소와 연관된 질병을 감소시키는 방법이 제공된다. 추가의



구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 하나 이상의 국소용 조성물을 탐폰 또는 상처 드레싱에 도포하는 단계를 포함하고, 이는 순차로 피험자에 의해 사용되거나 또는 피험자에게 도포된다. 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료된 세균성 질병은 독성 쇼크 증후군 (TSS)이고, 황색포도상구균에 의해 TSS 독소 1 (TSST-1) 또는, 더욱 드물게는, 다른 독소들, 예컨대 엔테로톡신 A, B, 및 C의 생산에 의해 유발된다. TSS의 증상 및 후유증은 급성 발열, 발진, 저혈압, 권태감, 여러 장기 부전, 혼수 상태, 피부의 박리 또는 사망을 포함할 수 있다. TSS가 비록 황색 포도상구균 감염증이 있는 임의의 개인, 특히 피부 상처가 있는 개인에서 발생할 수 있지만, TSS의 대부분의 경우는 생리 동안 탐폰의 사용과 연관된다.

[0100] 요로 감염증 (UTI)은 여성 및 고령자들에서 특히 일반적이다. UTI는 전형적으로 하부 요로 (즉, 요도 및 방광)에서 시작되고, 일반적으로 증상의 발현 후에 항생제에 의해 치료된다. 치료하지 않고 방치되면 UTI는 신장으로 확산되고 영구적인 신장 손상을 초래할 수 있다. UTI는 일반적으로 대장균에 의해 발생되지만, 다른 장내 세균, 황색포도상구균, 다른 그람 양성균, 또는 더욱 드물게는 바이러스들 또는 진균 종들에 의해 발생할 수도 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법들은 요로 감염증인 피험자를 치료하기 위해 사용된다. 상기 방법은 일 구현예에서, 환자의 피부 또는 점막 표면에 본원에 기재된 조성물들 중의 하나 이상을 국소로 도포하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 환자는 상기 조성물의 국소 도포에 앞서 장기간의 항생제 치료를 받았다.

[0101] 숙주 피험자에서 감염증을 규명하기 위해, 바이러스들, 예컨대 HIV 및 SIV는 바이러스에 의해 순차로 감염 부위로 감염되는, CD4+ T 세포들의 모집을 초래하는 초기 염증 반응을 필요로 하는 것으로 믿어진다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 HIV 및/또는 SIV 감염증을 치료하기 위해 사용된다. 상기 방법은 일 구현예에서, 환자의 피부 또는 점막 표면에 본원에 기재된 조성물들 중의 하나 이상을 국소로 도포하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 조성물은 질내로 투여된다.

[0102] 미국에서 매년 500,000 보다 많은 건의 수술후 황색 포도상구균 감염증이 발생하는 것으로 추정되고, 그러한 감염증의 80%가 환자의 전방 비공에서 발견되는 동일한 세균으로부터 초래되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 화농성 연쇄상구균에 의한 상부 호흡기 감염증과 연관된 연쇄상구균 인두염 및 연쇄상구균 독성 쇼크 증후군의 현저한 발생, 예를 들면 M3 균주의 발생이 있어 왔다. 이러한 사실들은 비강 탈집락화가, 상부 호흡기의 다른 부분들의 가능한 탈집락화 및 수술 부위의 병원균들을 치사하는 수술용 스크럽들의 사용과 조합될 때 수술후 감염증 및 다른 호흡기 감염증을 예방 및 치료하는데 효과적인 수 있음을 제안한다. 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 GML 조성물들은 연쇄상구균 인두염, 연쇄상구균 독성 쇼크 증후군 또는 수술후 황색 포도상구균 감염증을 감소시키기 위해 호흡기, 다른 점막 표면, 또는 수술 절개 부위를 탈집락화시키기 위한 방법들에 사용된다. 일부 구현예들에서, 상기 방법은 본원에 제공된 조성물들의 하나 이상을 피험자의 전방 비공에 도포하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 10% 비수성 겔 중의 1mg/mL GML이 면봉에 도포되고, 상기 면봉은 비공에 이르기까지 각각의 비공 둘레에 3회 회전된다.

[0103] 구강 연쇄상구균은 잇몸 질환 및 충치, 및 민감한 개개인들에서, 감염성 심내막염에 연루된 것으로 보고되었다. 본원에 제공된 GML 조성물들은 일부 구현예들에서 충치, 잇몸 질환, 및 감염성 심내막염으로 유도되는 연쇄상구균 감염증을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다. 상기 방법은 일 구현예에서 피험자의 치아 및 잇몸 라인들에 본원에 제공된 상기 조성물들 중의 하나 이상을 도포하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 5% 비수성 겔 중의 1 mg/mL GML이 면봉을 사용하여 피험자의 치아 및 잇몸 라인들에 도포된다.

[0104] 일부 구현예들에서, 상기 피험자는 세균성 감염증이 있다. 본원에 제공된 국소용 조성물에 의해 치료 가능한 세균성 감염증들은 다음 세균들: 즉, 포도상구균 (예를 들어, 황색 포도상구균, S. 인터미디어스, 표피 포도상구균), 그룹 A 연쇄상구균 (예를 들어, 화농연쇄상구균), 그룹 B 연쇄상구균 (예를 들어, S. 아갈락티카에), 그룹 C, F, 및 G 연쇄상구균, 폐렴 연쇄상구균, 탄저균, 켈로스트렙토코커스 종들, 클로스트리듐 퍼프린지스, 임질균, 클라미디아 트라코마티스, 헤모필루스 인플루엔자, 녹농균, 헬리코박터 파이로리, 가드넬라 버지널리스, 박테리오프라질리스, 브루크홀데리아 세파시아, 보르다텔라 브론치셉티카, 캄필로박터 제주니, 장내 세균 (예를 들어, 대장균) 파스튜렐라 멀토시다, 및 마이코박테륨 (예, 결핵균 및 플레이)에 의해 유발되는 감염증들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0105] 또한, 본원에 제공된 국소용 조성물들은 일 구현예에서, 표 2에 열거된 세균들 중의 하나 이상에 의해 유발된 하나 이상의 세균성 감염증을 치료하기 위해 사용된다. 표 2는 최적의 성장 조건 하에서 성장된 각종 세균에 대한 GML의 항균 활성을 테스트하는 실험 결과를 나타낸다. 슈도모나스 세파시아라 작명되도록 사용되고 녹농균과 관련된, 부르크홀데리아 세노세파시아는 500 µg/mL의 농도에서 GML에 의해 사멸되었다. 미코박테리아 종들은 일

반적으로 복잡한 지방산들을 대량 생산한다. 그러나, 이들 유기체는  $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 의 농도에서 GML에 의해 사멸되었다. 성장 그람 양성 세균을 억제하는 것 외에도, GML은 시험된 모든 그러한 유기체들 (황색포도상구균, 화농성 연쇄상구균, 연쇄상구균 아갈락티에, 그룹 C, F, 및 G 연쇄상구균, 및 클로스트리듐 퍼프린젠스)에 대한 성장의 억제로부터 독립적으로 외독소 생산을 억제하였다. GML에 의해 사멸되는 가장 민감한 유기체는 펩토스트렙토코커스 종들, 클로스트리듐 퍼프린젠스, 보르데텔라 브론치셉티카 및 캄필로박터 제주니였고, 이들 모두는 GML ( $1 \mu\text{g/mL}$ )에 의해 사멸되었다.

표 2

[0106]

GML의 항균 활성의 스펙트럼				
세균	그람 또는 다른 균주	산소 내성	시험된 균주	GML의 평균 살균 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ )
황색 포도상구균	양성	호기성균	54	300
화농성 연쇄상구균	양성	내기성 혐기성균	4	30
연쇄상구균 아갈락티카에	양성	내기성 혐기성균	3	30
그룹 C 연쇄상구균	양성	내기성 혐기성균	1	30
그룹 F 연쇄상구균	양성	내기성 혐기성균	1	20
그룹 G 연쇄상구균	양성	내기성 혐기성균	1	50
연쇄상구균 수이	양성	내기성 혐기성균	1	50
연쇄상구균 생키니스	양성	내기성 혐기성균	1	50
페렴 구균 혈청형 III	양성	내기성 혐기성균	2	10
엔테로코커스 패칼리스	양성	내기성 혐기성균	1	100
리스테리아 모노사이토진스	양성	호기성균	1	50
탄저균 스텐	양성	호기성균	1	50
바실러스 세레우스	양성	호기성균	1	50
펩토스트렙토코커스 종들	양성	혐기성균	1	1
클로스트리듐 퍼프린젠스	양성	혐기성균	1	1
임질균	음성	호기성균	1	20
구별 불가한 헤모필루스 인플루엔자	음성	호기성균	2	50
가드넬라 버지널리스	음성	호기성균	2	10
캄필로박터 제주니	음성	호기성균	1	1
보르데텔라 브론치셉티카	음성	호기성균	1	1
녹농균	음성	호기성균	1	영향받지 않음
브루크셀라리아 세노세파시아	음성	호기성균	1	500
파스튜렐라 멀토시다	음성	호기성균	1	500
프레보텔라 멜라니노게니카	음성	혐기성균	1	50
박테로이데스 프래길리스	음성	혐기성균	2	50
푸소박테룸 종	음성	혐기성균	1	50
대장균	음성	호기성균	2	영향받지 않음
살모넬라 미네소타	음성	호기성균	1	영향받지 않음
엔테로박터 에어로진스	음성	호기성균	1	영향받지 않음
프로테우스 불가리스	음성	호기성균	1	영향받지 않음
시겔라 소나이	음성	호기성균	1	영향받지 않음
폐렴간균	음성	호기성균	1	영향받지 않음
마이코박테륨 플레이	산 빠름	호기성균	1	100
결핵균	산 빠름	호기성균	1	100
마이코플라즈마 호미니스	세포벽 결핍	호기성균	1	1

[0107]

일부 구현예들에서, 본원에 제공된 국소용 조성물들 중의 하나 이상에 의해 치료되어야 할 피험자는 바이러스성 감염증을 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 바이러스성 감염증은 다음 바이러스들 또는 바이러스들의 클래스: 즉, 인플루엔자 바이러스, 헤르페스바이러스류 (예, 단순 포진 바이러스 2), 렌티바이러스류 (예, 인간 면역 결핍 바이러스) 중의 하나 이상에 의해 유발된다.

- [0108] 일부 구현예들에서, 본원에 제공된 국소용 조성물들 중의 하나 이상에 의해 치료되어야 할 피험자는 진균성 감염증을 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 진균성 감염증은 다음 유기체 종들: 즉, 칸디다 종들 (예를 들어, C. 알비칸스), 소포자균 종, 백선균 종, 에피더모파이톤 플로코섬, 페니실리움 종, 아스페르길루스 종, 질 트리코모나스 중의 하나 이상에 의해 유발된다.
- [0109] 세균성, 바이러스성, 또는 진균성 감염증을 식별하고 진단하는 방법들은 일반적으로 당업자들에게 공지되어 있다. 본원에 개시된 제형들이 감염증을 치료하는데 유용한지 여부를 평가하기 위해, 당업계의 통상의 기술을 가진 자들에게 공지된 방법들이 사용될 수 있다. 예를 들면, 치료 전후의 BV 감염증은 질의 세포들의 현미경 검사에 의해 평가될 수 있다.
- [0110] 일 구현예에서, 하나 이상의 미생물들을 함유하는 생물막을 제거 또는 사멸시키기 위한 방법이 제공된다. 생물막은 UTI, 귀 감염증, 및 치과 질환, 예컨대 치은염에 연관될 수 있고, 또한 보철물, 카테터 또는 심장 판막을 포함하는 이식된 장치의 표면 상에 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 방법은 국소용 조성물들을 상기 생물막에 직접적으로 도포함으로써 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0111] 일부 구현예들에서, 본 발명의 방법은 GML 또는 GML의 유도체와 함께 제2 활성제를 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 활성제는 본원에 기재된 상기 조성물 내에 존재할 수 있거나 또는 별개로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 하나 이상의 추가의 활성제들은 상기 국소용 GML 조성물이 투여되기 전 또는 그 후에 투여된다. 예를 들면, 2개의 활성제들이 순차로 국소로 투여될 수 있거나, 또는 다른 투여 경로들에 의해 순차로 투여될 수 있다.
- [0112] 일 구현예에서, 상기 추가의 활성제(들)은 본 발명의 조성물의 투여 전, 그 동안 또는 그 후에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 추가의 활성제(들)은 상기 조성물과 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여된다. 예를 들면, 상기 추가의 활성제(들)은 일 구현예에서, 다음 투여 경로들: 즉, 국소, 비강 내, 피내, 정맥 내, 근육 내, 구강, 질, 직장, 귀, 눈, 피하 경로들 중의 하나에 의해 투여된다. 추가의 활성제의 복용량은 예를 들면 감염증 또는 질환의 성질; 투여 부위; 피험자의 체중, 연령, 성별, 및 표면적; 병용 의약품; 및 의학적 판단에 의존한다.
- [0113] 추가의 활성제는 예를 들면, 항생제, 항바이러스제, 및 항진균제를 포함한다. 항생제들은 제한 없이 아미노글리코시드류, 카르바세뎀류, 세팔로스포린류, 글리코펩티드류, 린코사미드류, 리포펩티드류, 매크로라이드류, 모노박탐류, 니트로푸란류, 페니실린류, 폴리펩티드류, 퀴놀론류, 술폰아미드류, 및 테트라사이클린류를 포함한다. 항진균제는 제한없이, 아졸 클래스, 폴리엔 클래스, 또는 에치노케닌스 클래스, 뉴클레오사이드 유사체, 알릴아민, 그리세오폴린, 톨나프테이트 또는 셀레늄 화합물들을 포함한다. 항바이러스제는 예를 들면 제한 없이, 아시클로버, 간시클로버, 발간시클로버, 아바카비어, 에노포비어, 라미부딘, 엠트리시타빈, 지도부딘, 테노포비어, 에파비렌즈, 탈테그라비어, 엔푸비어다이드, 마라비록, 리바비린, 아만타딘, 리만타딘, 인터페론, 오셀타미비르 및 자나미비르를 포함한다.
- [0114] **실시예**
- [0115] 본 발명은 하기 실시예들을 참조하여 추가로 예시된다. 그러나, 이들 실시예들은 상기 기재된 구현예들과 같이 예시적이고 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 않도록 주의해야 한다.
- [0116] **실시예 1: 식물성 오일에서 GML의 항미생물 효과**
- [0117] 시험관 내의 몇몇 세균성 또는 진균성 미생물들의 성장을 억제하기 위한 올리브, 야자, 또는 옥수수유 내의 다양한 농도의 GML의 능력을 평가하기 위한 연구가 수행되었다.
- [0118] 올리브 (도 1), 야자 (도 2), 또는 옥수수 (도 3) 오일 내의 GML은 상기 GML을 용융시키기 위해 37 °C까지 미리 가온되었고 10 µg/mL 내지 5000 µg/mL 범위의 농도로 둥근 바닥 튜브 내의 Todd Hewitt (Difco, Detroit MI) 브로스(broth) 1 mL에 첨가되었다. 다음 미생물들이 지시된 농도로 튜브에 첨가되었다: 황색포도상구균 MNPE (메티실린 민감성, 1 x 10<sup>7</sup>/mL); 황색포도상구균 MW2 (메티실린 내성, 1 x 10<sup>7</sup>/mL); 연쇄상구균 아갈락티에 (1 x 10<sup>7</sup>/mL); 가드넬라 버지널리스 (1 x 10<sup>7</sup>/mL); 또는 칸디다 알비칸스 (1 x 10<sup>6</sup>).
- [0119] 튜브는 37 °C에서 18시간 동안 표준 대기 중에서 분당 200 회전수(RPM)로 진탕되었다. 플레이트 카운트는 집락-

형성 유닛/mL (CFU/mL)을 결정하기 위해 수행되었다.

[0120] 10  $\mu\text{g/mL}$  만큼 적은 GML의 존재 하에, G. 버지널리스 CFU/mL는 시험된 모든 3개의 식물성 오일에서 감소되었고; G. 버지널리스 및 S. 아갈락티에 모두의 성장은 시험된 모든 3개의 식물성 오일에서 20  $\mu\text{g/mL}$  GML 또는 그 이상의 수준에서 완전히 또는 거의 완전히 억제되었다. 또한, C. 알비칸스 및 황색 포도상구균의 균주들 모두의 성장은 100  $\mu\text{g/mL}$  GML에서 억제되었고, 성장은 시험된 모든 3개의 식물성 오일에서 500  $\mu\text{g/mL}$  내지 5000  $\mu\text{g/mL}$  GML로 GML에 의해 완전히 억제되었다. 따라서, GML은 올리브, 야자, 또는 옥수수유와 혼합될 때 효과적으로 항미생물성이었다.

[0121] **실시예 2: 생물막으로서 성장하는 미생물들에 대한 GML의 효과**

[0122] 생물막에 대한 GML의 효과를 평가하기 위해, 황색 포도상구균 생물막이 성장되었다. 독성 쇼크 증후군 독소-1 (TSST-1)을 발현하는 유기체인 황색 포도상구균 128이 한쪽 단부 상에 묶여 있는 미리-적신 투석 튜빙의 내부로  $10^7/0.1$  mL로 접종되었다. 이어서, 상기 투석 튜빙 내로 탐폰이 삽입되었고 상기 튜빙은 0.8% 한천을 함유하는 Todd Hewitt 브로쓰 (Difco Laboratories, Detroit, MI) 하에 침지되었다. 투석 튜빙의 개방 단부는 성장하는 미생물들을 위한 영양분의 유일한 소스가 투석 튜빙에 걸쳐 흡수되는 배지가 되도록 한천의 표면 위에 남겨졌다. 도 4는 18시간 배양 후 탐폰 섬유들 및 셀룰로스 아세테이트 투석 튜빙 상의 생물막 성장을 6000x (A) 및 9000x (B) 배율로 보여준다.

[0123] 탐폰 주머니는 고정화된 한천 내에서 배양되었다. 4, 8, 12, 및 16 시간에, 탐폰 주머니는 한천으로부터 제거되었고, 갈라져 열렸고, 유체 이득을 측정하기 위해 칭량되었다. TSST-1은 인산염-완충된 식염수 (PBS)의 첨가에 의해 용출되었다. TSST-1의 측정된 양은 먼저 무수 에탄올 4부피량의 첨가에 의해 용출된 유체를 농축시키고, 이어서 증류수에 재용해시키고, 웨스턴 면역 블롯에 의해 분석함으로써 정량화되었다. 도 5는 시간 경과에 따라 탐폰 내에 존재하는 TSST-1의 증가하는 양을 보여준다. TSST-1은 5% GML의 존재하에 검출되지 않았다 (데이터는 도시되지 않음).

[0124] 생물막 형성에 대한 GML의 효과를 직접적으로 평가하기 위해, 96 웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트는 황색 포도상구균의 3개의 균주들 (MN8, 메티실린 민감성 균주; MNWH, 메티실린 내성 균주; 또는 MW2, 메티실린 내성 균주) 중의 하나의 대략적으로  $10^6$  /mL에 의해, 또는 구별 불가능한 헤모필루스 인플루엔자에 의해 접종되었다. 웰들은 37 °C에서 24 및 48 시간 동안 고정 배양되었다 (도 6-8). 대조군으로서, 각각의 미생물에 대해 3개의 웰이 하나의 세트로, 상기 웰들은 피펫팅(pipetting)에 의해 상하로 3회 진탕되었다. GML의 살균 활성은 상청액 내의 CFU/mL를 측정함으로써 결정되었다. 상청액의 제거 후, 웰들은 PBS에 의해 3회 세척되어 연속되지 않은 세포들을 제거하고, 이어서 30분 동안 크리스탈 바이올렛으로 처리되었다. 웰들은 다시 PBS에 의해 3회 세척되어 연속되지 않은 크리스탈 바이올렛을 제거하였다. 마지막으로, 웰들은 에탄올로 처리되어 생물막-연관된 크리스탈 바이올렛을 용해시켰다. 595nm에서 흡광도는 생물막 형성을 측정하는 ELISA 판독기에 의해 측정되었다.

[0125] 도 6, 7 및 8은 연구 결과를 제공한다. 모든 3개의 황색 포도상구균 균주의 성장은 CFU/mL에 의해 측정된 바 24 및 48 시간 모두에 500  $\mu\text{g/mL}$ 로 GML에 의해 완전히 억제되었다 (도 6; 점선은 시작 접종 크기를 지시하고; \* 시작 접종에 비교하여 평균 CFU/mL의 현저한 감소,  $p < 0.001$ ). 이와 대조적으로, 세균 성장을 억제하는데 필수적인 것보다 10배 낮은 GML 농도에서, 생물막 형성은 마이크로타이터 플레이트의 웰들 내에 유지된 생물막 물질의 감소된 크리스탈 바이올렛 염색에 의해 측정시 현저히 억제되었다 (도 7; # 어떠한 GML 웰도 없는 것에 비교하여 595 nm에서 평균 흡광도의 현저한 감소,  $p < 0.01$ ).

[0126] 마찬가지로, GML은 50  $\mu\text{g/mL}$ 의 농도에서 생물막의 맥락에서 구별 불가능한 H. 인플루엔자에 대해 살균성이 있었다 (도 8, 상단; 점선은 시작 접종 크기를 지시하고; \* 시작 접종에 비교하여 평균 CFU/mL의 현저한 감소,  $p < 0.001$ .) 또한, GML은 24 및 48 시간에 측정시 1.0  $\mu\text{g/mL}$  만큼 낮은 농도에서 H. 인플루엔자 생물막 형성을 억제하였다 (도 8, 하단; # 어떠한 GML 대조군도 없는 것에 비교하여 595 nm에서 평균 흡광도의 현저한 감소,  $p < 0.01$ ).

[0127] 이전에 형성된 생물막들에 대한 GML의 효과를 평가하기 위해, 배양 내내 GML로 처리되지 않고, 48 시간에 595 nm에서 높은 흡광도를 갖고, 생물막이 웰 내에 형성되었음을 지시하는 나란한 웰들이 37 °C에서 60분 동안 500  $\mu\text{g/mL}$  GML에 의해 처리되었다. 상청액이 제거되었고 살균 활성은 CFU/mL를 측정함으로써 결정되었다 (도 9, 좌측; \* 어떠한 GML 대조군도 없는 것에 비교하여 595 nm에서 평균 흡광도의 현저한 감소,  $p < 0.01$ ). 이어서, 웰들



은 세척되고 상기한 바의 크리스탈 바이올렛으로 염색되었다.

[0128] 도 9는 연구 결과를 제공한다. 48 시간 후, 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML은 황색 포도상구균 및 H. 인플루엔자 모두를 사멸하였다 (도 9, 좌측). 마찬가지로, 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML은 GML-처리된 웰들 내의 크리스탈 바이올렛 염색의 손실로 나타난 바와 같이 웰들에 부착된 생물막 물질을 거의 완전히 제거하였다 (도 9, 우측).

[0129] **실시예 3: E. 콜라이의 성장에 대한 GML 및 EDTA의 상승 효과**

[0130] 선행 연구들은 녹농균 뿐만 아니라 장내 세균 종들, 예컨대 E. 콜라이가 GML의 항균 효과에 대해 내성이 있음을 지적하였고, LPS의 조밀한 층이 이들 유기체 내의 GML로부터 보호됨을 제안하였다. 추가 연구는 GML 조성물로의 EDTA의 첨가가 상기 GML 조성물의 항미생물 특성을 증진시키는 경우를 결정하기 위해 수행되었다.

[0131] E. 콜라이 (Watson 균주)는 Todd Hewitt 배지 중에서  $1.2 \times 10^7/\text{mL}$ 로 조절되었다. 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML의 존재 또는 부재 하에 0.05 M 내지 0.00005 M 범위의 다양한 농도의 EDTA가 상기 웰들에 첨가되었다. 배양액은 진탕 (200 RPM)하면서 24 시간 동안 배양되었고, 그 시점에 샘플들은 플레이트 카운팅을 위해 제거되었다.

[0132] 연구 결과는 도 10에 도시된다. EDTA 단독은 복용량-의존 방식으로 E. 콜라이의 성장을 다소 억제하였다. 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML과 EDTA의 조합은 증가된 항세균성 활성을 보였다 (\* $p < 0.001$ ; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다).

[0133] GML 및 EDTA의 조합 효과를 추가로 평가하기 위해, 실험이 상기한 바와 같이 수행되었고, EDTA 단독 또는 GML 및 EDTA의 조합의 E. 콜라이의 성장에 대한 상대적 효과는 GML 단독에 대한 직접적인 비교로 평가되었다. 그 결과는 도 11에 제공된다. 상기 실험에서와 같이, EDTA 단독은 E. 콜라이의 성장을 더 높은 농도에서 어느 정도까지 억제하는 한편, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML과 EDTA의 조합은 복용량-의존 형식으로 증가된 항세균성 활성을 보였다. GML 단독은 E. 콜라이에 대한 어떠한 살균 활성도 나타내지 않았다. 따라서, GML 및 EDTA는 상승적 항균 효과를 발휘하였다.

[0134] **실시예 4: 병원균성 미생물들에 대한 GML 활성에 대한 pH의 효과**

[0135] EDTA의 존재는 E. 콜라이를 GML에 민감하게 만들기 때문에, E. 콜라이 또는 녹농균의 표면을 양성자화하는 것이 반발하는 2가 양이온들을 통해 GML 활성을 증가시킬 수 있고, 그에 따라 LPS 무결성을 방해하는 것으로 가설되었다.

[0136] 하나의 실험이 E. 콜라이의 성장에 대한 각종 pH 레벨의 존재 하에서의 GML의 효과를 측정하기 위해 수행되었다. E. 콜라이 (Watson 균주)는 Todd Hewitt 배지에서 성장되었고  $10^7$  CFU/mL로 조절되었다. 아세테이트 완충액을 사용하여, 배양액의 pH는 5.0, 6.0, 또는 7.0으로 조절되었다. GML은 배양액에 5000, 50, 또는 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 첨가되었고, 배양액은 37 °C에서 진탕 (200 RPM)하면서 배양되었다. 샘플들은 24 시간에 CFU/mL의 열거를 위해 제거되었다.

[0137] 연구 결과들은 도 12에 제공된다. E. 콜라이는 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML 만큼 많이 배양액에 첨가되었을 때조차 pH 7.0에서 GML에 민감하지 않았다. 그러나, E. 콜라이는 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML이 살균성이었을 때 6.0의 pH에서 GML에 고도로 민감성이었고, 단지 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML이 이들 배양액에서 살균성이었을 때 pH 5.0에서 GML에 훨씬 더 민감성이었다. pH에서 각각의 단위 강하에 의해, E. 콜라이는 GML에 500배 더 민감해지는 것으로 보였다. (\* $p < 0.001$ ; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다).

[0138] 유사한 실험이 다양한 pH에서 헤모필루스 인플루엔자의 성장에 대한 GML의 효과를 평가하기 위해 수행되었다. 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML은 7.0의 pH에서 H. 인플루엔자의 성장에 대한 어떠한 효과도 미치지 않았다 (도 13). 그러나, 6.0의 pH에서, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GML은 4, 8, 및 24 시간에 H. 인플루엔자의 성장을 완전히 제거하였다 (도 13).

[0139] 녹농균의 성장에 대한 일정 범위의 농도에서 및 pH 레벨의 범위의 존재 하에서 GML의 효과가 또한 측정되었다. 녹농균 (균주 PA01)은 Todd Hewitt 브로쓰에서  $5.7 \times 10^6/\text{mL}$ 로 접종되었다. GML이 배양액에 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도 범위에서 첨가되었고, pH는 5.0, 6.0, 또는 7.0으로 조절되었다. CFU/mL은 24 시간의 배양 후에 측정되었다. 연구 결과는 도 14에 나타난다. 6.0 또는 7.0의 pH에서, GML의 어떠한 농도도 녹농균의 성장을 억제하지 않았다. GML의 부재 하에 5.0의 pH는 녹농균의 성장을 다소 억제하였다. 그러나, 5.0의 pH에서 GML의 배양액으로의 첨가는 녹농균 성장을 복용량-의존 방식으로 추가로 억제하였다 (\* $p < 0.001$ ; 점선은 시작 접종 크기

를 지시한다).

[0140] 연구 결과들은 GML 및 더 낮은 pH는 병원균성 미생물들의 성장을 상승적으로 억제하였음을 지시하였다.

[0141] **실시예 5: GML의 항미생물 활성에 대한 비수성 겔의 효과**

[0142] GML의 존재 또는 부재 하에 프로필렌 글리콜 (73.55% w/w), 폴리에틸렌 글리콜 400 (25% w/w), 및 히드록시프로필 셀룰로스 (Gallipot, St Paul, MN; 1.25% w/w)로 구성된 비수성 겔은 65 °C로 가열되었다. 성분들의 용해 후, 겔은 Todd Hewitt 브로쓰에 의해 10%, 또는 25%로 희석되었다. GML 단독은 또한 추가의 대조군으로서 작용하도록 Todd Hewitt 브로쓰에 의해 상대적으로 희석되었다. 황색 포도상구균 (균주 MN8, 독성 쇼크 증후군 균주)은 37 °C에서 진탕 (200 RPM)하면서 다양한 농도의 비수성 겔 내에서 GML의 존재 하에 1 µg/mL 내지 5000 µg/mL 범위의 농도에서, 또는 GML 단독의 존재 하에 동일한 농도에서 배양되었다. 24 시간 후, 플레이트 카운트 (CFU/mL)가 측정되었다.

[0143] 도 15는 연구 결과들을 보여준다. GML은 황색 포도상구균의 성장을 100 µg/mL 또는 그 이상의 농도에서 억제하였다. GML 농도의 범위뿐만 아니라 10% 및 25%, 비수성 (NA) 겔 농도는 황색 포도상구균의 성장에 대한 복용량-의존 효과를 나타냈다. 25% 비수성 겔 중의 GML은 GML 단독보다 대략적으로 500-배 더 큰 활성을 가졌고, 10% 비수성 전달 비히클 중의 GML은 GML 단독보다 대략적으로 10-배 더 큰 활성을 가졌다 (도 15; \*p<0.001; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다). 따라서, 비수성 겔과 GML의 조합은 잠재적인 항미생물 효과를 가졌다.

[0144] **실시예 6: GML 겔에서 테노포비어의 용해도**

[0145] 4.0 내지 4.5의 pH 범위에서 프로필렌 글리콜 (73.55% w/w), 폴리에틸렌 글리콜 400 (25% w/w), 및 히드록시프로필 셀룰로스 (1.25% w/w)로 구성된 비수성 겔이 제조되었다. 항-HIV 약물 테노포비어가 상기 겔에 10 mg/mL의 농도로 첨가되어 상기 약물이 상기 조성물 내에서 가용성인지를 결정하였다.

[0146] 연구 결과들은 도 16에 나타낸다. 테노포비어 (10 mg/mL)는 비수성 겔 내에서 4.0 - 4.3의 pH에서 용해되지 않았지만, 비수성 겔 내에서 4.4 또는 4.5의 pH에서 용해되었다.

[0147] **실시예 7: 다양한 형태의 GML의 효과**

[0148] R 또는 S 광학 이성질체들 및 글리세롤의 1/3-위치 또는 2-위치에 링크된 라우르산 에스테르를 갖는 GML을 포함하는 GML의 여러 형태들이 존재한다. 광학 이성질체들 사이의 잠재적인 차이를 시험하기 위해, 시판 중인 GML의 R 형태는 R 및 S 형태들의 GML 라세미체 혼합물에 비교되었다. 상이한 글리세롤 위치에 링크된 라우르산을 갖는 GML 사이의 잠재적 차이를 시험하기 위해, 시판 중인 정제된 2-위치 라우르산 GML은 2-위치 및 1/3-위치 라우르산 GML의 혼합물에 비교되었다. GML의 이들 형태의 항균 효과는 화농연쇄구균 (균주 594)에 대해 평가되었다.

[0149] 연구 결과는 도 17에 나타낸다. R 형태 GML 및 R 및 S 형태 GML의 혼합물은 동일한 항균성 활성을 가졌다 (좌측 패널; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다). 그러나, 2-위치에 라우르산을 갖는 GML 형태는 GML 형태들의 혼합물보다 2-배 더 활성이었다 (우측 패널; \*p<0.001; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다). 따라서, 그 결과는 GML 활성이 키랄성에 의존하지 않았지만, 어느 정도까지는 라우르산의 위치에 의존하였음을 지시하였다.

[0150] **실시예 8: GML 대 라우르산의 항세균성 활성**

[0151] 라우르산 (GML의 주요 분열 산물)에 비교하여 외독소 생산을 억제하는 GML의 능력뿐만 아니라 살균 활성이 측정되었다. 글리세롤 에스테르 하이드롤라제 (GEH)를 생산하는 유기체인 황색 포도상구균, 및 GEH를 생산하는 화농연쇄구균이 시험되었다.

[0152] GML 및 라우르산의 살균 활성에 관한 연구 결과들은 도 18 및 19에 도시된다. GML 및 라우르산은 대략적으로  $5 \times 10^6$  CFU/mL 황색 포도상구균 MN8 (도 18) 또는 화농연쇄구균 (도 19)에 의해 지시된 농도로 24 시간 동안 37 °C에서 삼중으로 배양되었다. 황색 포도상구균에 대해, 플레이트들은 진탕 (200 RPM)하면서 배양되었다. 화농연쇄구균에 대해, 플레이트들은 7% CO<sub>2</sub>의 존재 하에 고정 배양되었다. 플레이트 카운트는 CFU/mL을 측정하기 위해

사용되었다. 살균 활성은 적어도 3 로그에 의해 CFU를 감소시키기 위해 요구되는 GML 또는 라우르산의 최소 농도로서 정의되었다. GML은 황색 포도상구균에 대해 라우르산보다 200-배 더 낮은 농도에서 살균성이었다 (도 18; \*p<0.001; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다). GML은 화농연쇄구균에 대해 라우르산보다 500-배 더 낮은 농도에서 살균성이었다 (도 19; \*p<0.001; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다). 또한, 2개의 유기체에 대한 GML의 살균 활성을 비교시, GML은 황색 포도상구균에 대해서보다 화농연쇄구균에 대해 5-배 더 살균성이 있었다.

[0153] 초항원 생산을 억제하는 GML 및 라우르산의 상대적 능력을 측정하기 위해, 황색 포도상구균 MN8 및 화농연쇄구균은 8 시간 동안 GML 또는 라우르산의 존재 하에 배양되었다. 황색 포도상구균 MN8에 의한 TSST-1 생산 및 화농연쇄구균에 의한 연쇄상구균 발열성 외독소 A (SPE A) 생산은 웨스턴 면역 블롯 분석에 의해 정량화되었다.

[0154] 초항원 생산에 관한 연구 결과들은 도 20에 나타낸다. GML 및 라우르산 모두는 성장 억제하지 않는 농도로 황색 포도상구균 MN8 및 화농연쇄구균에 의한 외독소 생산을 현저히 억제하였다. 그러나, 외독소 생산을 억제하기 위해 요구되는 GML의 농도는 외독소 생산을 억제하기 위해 요구되는 라우르산의 농도에 비교하여 두 유기체에 대해 더 낮았다. GML은 황색 포도상구균 TSST-1의 생산을 0.2 µg/mL의 농도에서 억제하였고, 화농연쇄구균 SPE A의 생산을 0.025 µg/mL의 농도에서 억제하는 한편, 라우르산은 TSST-1 및 SPE A 모두의 생산을 2.5 µg/mL의 농도에서 억제하였다. (\*p<0.01).

[0155] GML 활성에 관하여 황색 포도상구균과 화농연쇄구균 사이의 차이를 추가로 평가하기 위해, GML은 황색 포도상구균 MN8 또는 화농연쇄구균으로부터 정지상 멸균 배지 0.1mL에 의해 1000 µg/0.4mL Todd Hewitt 브로쓰의 농도로 하룻밤 배양함으로써 전처리되었다.

[0156] 연구 결과들을 도 21에 나타낸다. 황색 포도상구균에 의한 사전 배양은, 상기한 24시간 분석으로 측정시, 황색 포도상구균 MN8에 대한 GML의 항세균성 활성을 제거하였다. 그러나, 화농연쇄구균에 의한 사전 배양은 GML의 항세균성 활성에 영향을 미치지 않았다. (\*p<0.001; 점선은 시작 접종 크기를 지시한다.) 이들 결과는 황색 포도상구균에 의해 생산된 에스테라제, 예컨대 GEH가 GML 활성을 억제하였음을 제안하였다.

[0157] **실시예 9: 황색 포도상구균에서 GML에 대한 내성의 발달**

[0158] 황색 포도상구균이 GML에 대한 내성을 발달시키는지를 판단하기 위해, 황색 포도상구균 배양액은 1년 동안 GML (50 µg/mL)의 차선-최적 농도로 처리하였다. 매주, 황색 포도상구균 균주 MN8은 50 µg/mL GML을 함유하는 Todd Hewitt 한천 플레이트들에 옮겨졌고 48 시간 동안 배양되었다. 이러한 차선-최적 GML 농도는 황색 포도상구균이 48 시간 동안 성장하도록 한다. 성장한 유기체는 50 µg/mL GML을 함유하는 새로운 플레이트들 상으로 매주 전달되거나, 또는 100 µg/mL GML을 함유하는 플레이트들로 황색 포도상구균이 일반적으로 성장할 수 없는 농도로 24 시간 동안 옮겨졌다. 또한, 50 µg/mL GML 플레이트들이 4 °C에서 매주 배치되어 GML이 결정화되도록 하였다. 플레이트들은 GML의 GEH 절단을 나타내는 개별적인 황색 포도상구균 집락들 둘레의 비-결정화 구역들에 대해 분석되었다.

[0159] 황색 포도상구균이 많은 항생제들에 대한 내성의 신속한 발달을 나타낸다는 사실에도 불구하고, 100 µg/mL GML 플레이트들 상에서 성장할 수 있었던 어떠한 황색 포도상구균도 발달되지 않았다. 따라서, 황색 포도상구균은 1년의 기간에 걸쳐 GML에 대한 내성을 발달하지 않았다. 또한, 한 해가 경과하는 동안 GEH 생산을 상향 조절한 어떠한 돌연변이체도 식별되지 않았다 (데이터는 도시되지 않음).

[0160] **실시예 10: 탈집락화 연구**

[0161] 하나의 연구가 비수성 겔에서 제형화된 GML (5% w/v)의 능력을 평가하고, 인간들에서 호흡기를 탈집락화하고, 실험용 토기에서 오염된 수술 절개 부위를 탈집락화하기 위해 수행되었다.

[0162] 3명의 인간 피험자는 GML이 호흡기를 탈집락화할 수 있는지 여부를 평가하기 위해 전방 비공에 면봉을 시행하였다. 면봉은 이전에 0.1 ml의 인산염-완충된 식염수(PBS)의 흡수를 초래하는 것으로 보였던 PBS에 침지하였고, 이어서 각각의 피험자의 전방 비공에 면봉으로 처리하기 위해 사용되었다. 면봉은 비공에 이르기까지 각각의 비공 둘레로 3회 회전되었다. 면봉으로부터 미생물의 집락-형성 유닛들은 혈액 한천 및 만니톨 염 한천 상의 플레이트 카운트에 의해 측정되었다. 이어서, 전방 비공은 GML 겔에 1회 침지된 면봉과 동일한 방식으로 처리되었다. 각각의 참여자의 전방 비공은 최대 24 시간 동안 지정된 시간에 면봉으로 처리되었고, 면봉은 황색



포도상구균 및 응고 효소-음성 포도상구균에 대해 배양되었다.

- [0163] 본 연구로부터 얻어진 결과는 도 22에 나타낸다. 데이터는 3명의 피험자들에 존재하는 CFU의 높은 가변성으로 인해 통계를 수행하기 전에 로그 변환되었다. 3명의 피험자의 우측 및 좌측 전방 비공은 GML 치료에 앞서 각각 1.6 또는 1.5의 평균 로그 CFU/mL 황색 포도상구균을 함유하였다. GML 치료는 24 시간 시점을 포함하여 치료 후 모든 시험된 시점에 0 CFU/mL까지 양쪽 비공 내의 황색 포도상구균 카운트를 현저히 ( $p < 0.05$  학생의 t 시험 분석에 의해) 감소시켰다. 3명의 피험자의 우측 및 좌측 전방 비공은 GML 치료에 앞서 각각 3.9 및 3.8의 응고 효소-음성 포도상구균의 평균 로그 CFU/mL을 함유하였다. GML 치료는 24 시간 시점을 포함하여 치료 후 4시간 또는 그 이상의 시험된 시점에 양쪽 비공 내의 응고 효소-음성 포도상구균 카운트를 현저히 ( $p < 0.05$ ) 감소시켰다.
- [0164] 한명의 피험자에 대해, 황색 포도상구균 및 응고 효소-음성 포도상구균 모두의 감소된 CFU의 지속성은 3일에 걸쳐 시험되었다. 황색 포도상구균 카운트는 전체 3일의 시험 기간 동안 0으로 남겨졌다. 응고 효소-음성 포도상구균의 CFU는 또한 전체 기간 동안 낮게 남겨졌다 (초기에 우측 및 좌측 비공에 각각 560 및 880 CFU/mL 있었고; 3일 후, 8 및 0 CFU/mL의 응고 효소-음성 포도상구균이 각각 우측 및 좌측 비공에서 검출되었고; 데이터는 도시되지 않음).
- [0165] 다음으로 연구들이 5% GML 겔이 경구 호기성 세균의 치아를 탈집락화할 수 있는지 여부를 평가하기 위해 수행되었다. 인간 자원자들은 입의 좌측 상에서 치아 및 잇몸 라인을 가로질러 PBS-포화된 면봉에 의해 면봉 채취되었고, 혈액 한천 플레이트들 상에서 순차로 성장한 전체 세균의 CFU/mL에 대해 시험되었다. 이어서, 동일한 개인들은 입의 우측 상에서 치아 및 잇몸 라인을 가로질러 면봉 채취에 의해 GML 겔에 의해 면봉 채취되었다. 충분한 겔이 치아 및 잇몸 라인의 전체 표면적을 코팅하기 위해 사용되었다. 치료한지 30분 후, 참여자들은 우측 상에서 PBS-포화된 면봉에 의해 면봉 채취되었고, 전체 CFU/mL이 측정되었다.
- [0166] 얻어진 데이터가 초기 면봉에 의한 세균의 제거로 인해 단순히 상이하지 않음을 보장하기 위해, 면봉 치료-전 및 치료-후 동안 치아 및 잇몸 라인의 상이한 측면들이 사용되었다. 치아 및 잇몸 라인의 양쪽 측면 상의 세포 카운트는 대략적으로 동일한 것으로 추정되었고, 시험전 면봉은 이것이 그 경우임을 확인하였다.
- [0167] 연구 결과들은 도 23에 나타낸다. 데이터는 피험자들 사이에서 CFU/mL에서 높은 가변성을 설명하기 위해 로그 변환되었다. 치료전 면봉과 치료후 면봉 사이의 CFU에서  $> 5$  로그 감소가 있었고, 이는 GML이 치아에 부착된 주로 구강 연쇄상구균인 세균을 사멸시킴을 지시한다. GML은 수를 감소시키는데 효과적이었으므로, 데이터는 또한, GML 겔이 치아 상에 존재할 것으로 예상되는 생물막 내의 세균을 제거 및/또는 치사하는데 효과적임을 시사하였다. 데이터는 학생의 t 시험 분석에 의해 시험된 바와 고도로 현저하게 상이하였다 ( $p < 0.001$ ).
- [0168] 최종 연구에서, 황색 포도상구균 균주 MN8 ( $1 \times 10^{10}$  CFU)는 그룹 당 3마리의 토끼의 수술 절개 부위를 코팅하기 위해 사용되었다. 수술 절개 부위는 4 실크 봉합사 (Ethicon, Cornelia, GA)에 의해 폐쇄되는 4cm 피하 절개 부였다. 폐쇄 후, GML 5% w/v 비수성 겔은 3마리의 동물의 절개 부위 상으로 면봉 처리되었고, PBS는 대조 동물의 절개 부위 상으로 면봉 처리되었다. 충분한 GML 겔이 표면의 균일한 코팅을 제공하도록 면봉 처리되었다. 24 시간 후, 토끼들은 염증에 대해 조사되었고 (절개 부위에서 발적으로서 측정된 바) 전체 CFU/mL은 PBS-포화된 면봉으로 절개 부위를 면봉 처리함으로써 획득될 수 있다.
- [0169] 연구 결과들은 도 24 및 25에 나타낸다. PBS로 면봉 처리된 토끼들은 24 시간 시점에 황색 포도상구균의 8.8 log CFU/mL의 평균 (도 24) 및 수술 부위에서 명백한 염증 (도 25)을 가졌다. 이와 대조적으로, GML에 의해 처리된 토끼들에서, 어떠한 CFU도 24시간 시점에 검출될 수 없었고 (도 24;  $p < 0.001$  로그 변환된 데이터의 학생의 t 시험 분석에 의해), 수술 부위에서 염증이 적었다 (도 25).
- [0170] 총체적으로, 본 연구에 제시된 데이터는 5% GML 비수성 겔이 잠재적 병원균에 의해 인간의 비강 및 구강 공동 및 토끼의 수술 절개 부위의 집락화를 감소시키기 위해 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 보여 주었다.
- [0171] **실시예 11: 질의 감염증에서 GML의 임상적 효능**
- [0172] 다음의 예언적 실시예는 제안된 임상적 연구를 제공하고, 여기서 GML, 식물성 오일, 및 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체를 포함하는 조성물의 상대적 효과는 BV 또는 VVC의 치료를 위해 측정될 것이다. 이러한 예언적 실시예는 본 발명의 원리를 예시하도록 의도된다.
- [0173] 연구 설계는 부문당 20명의 피험자로 60명의 피험자의 단일-센터, 이중-블라인드 연구이다. 피험자들은 질의 감

염증의 유형 (BV, VVC, 또는 모두) 및 연령에 기초하여 층화될 것이다.

[0174] 연구 피험자들은 사전 동의서에 서명한 BV 또는 VVC인 18-50세의 여성일 것이다 (심사 방문 동안 수행된 부인과 조사에 의해 결정된 바). 임신부, 생리중인 여성, 및 전신 감염증이 있었거나 또는 이전 4주 이내에 질의 항미생물, 항 염증 또는 면역 억제제 의약품을 사용해 온 여성은 배제된다.

[0175] 연구 종말점 및 치료 평가: 질의 면봉은 기준 방문에서 수집될 것이다. 피험자들은 2일 동안 다음 12시간 마다 한번 전체 4 복용량: 올리브유 중에서 0% (비히클 대조군), 0.5%, 또는 5% GML에 대해 질내로 자체-투여될 것이다. 질의 면봉은 연구 약물 또는 비히클 대조군의 최종 복용 후 12 및 48 시간에 수집될 것이다. 집락 형성 유닛 (CFU)은 질의 면봉의 기준 및 후속 치료에서 락토바실러스, G. 버지널리스, 및 칸디다에 대해 결정될 것이다. 피험자들은 3개월의 기간 동안 이어질 것이며, 임상 결과 및 기회 감염증을 포함하여 모든 부작용이 기록될 것이다.

[0176] 제안된 연구의 결과들은 BV 또는 VVC의 치료를 위해 임상 프로토콜의 개발에 사용될 것이다.

[0177] **실시예 12: 요로 감염증에서 GML의 임상적 용도**

[0178] 다음 예언적 실시예는 본원에 개시된 제형들이 지시되는 상황을 예시하도록 의도된다.

[0179] 요로 감염증의 위험이 있는 피험자 (예를 들면, 여성 또는 노인 개인)는 50 µg/mL GML을 포함하는 조성물을 스폰지에 도포할 것이고, 이어서, 스폰지를 외부 요도 개구 또는 오리피스의 영역에 도포할 수 있다. 상기 조성물은 요로 감염증을 예방하기 위해 하루에 한 번 도포될 수 있다. 상기 조성물은 또한 촉진제, 예컨대 EDTA 및/또는 비수성 겔을 포함한다.

[0180] **실시예 13: 봉와직염에서 GML의 임상적 용도**

[0181] 다음 예언적 실시예는 본원에 개시된 제형들이 지시되는 상황을 예시하도록 의도된다.

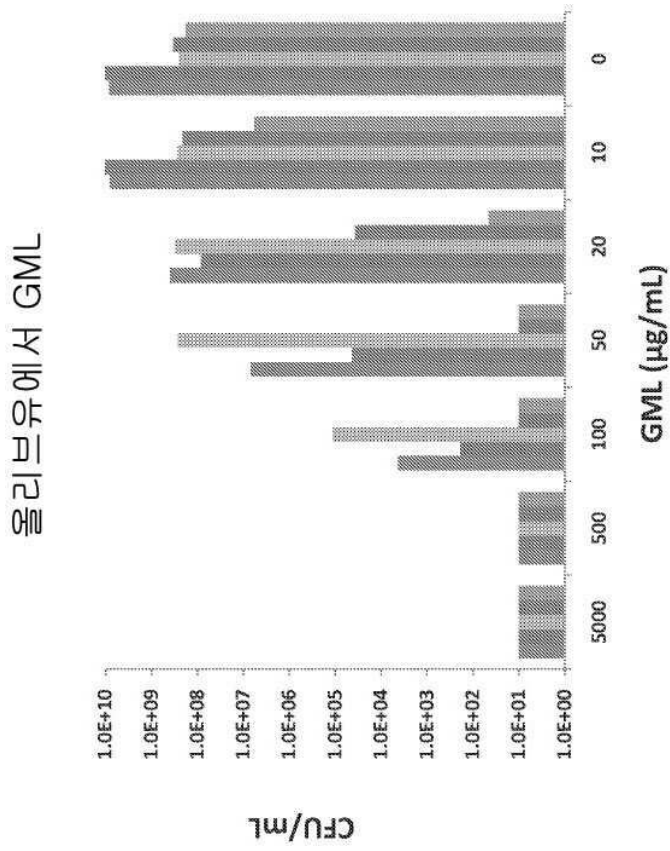
[0182] 봉와직염으로 진단받은 피험자는 감염증이 해결될 때까지 하루에 두 번 피부 감염증의 부위에 약제학적으로 허용 가능한 국소용 담체 내에 5 µg/mL GML 및 25% 비수성 겔을 포함하는 조성물을 국소로 자체-투여할 수 있다. 의학적으로 지시된 경우, 환자는 항균제를 투여받을 수도 있다.

[0183] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 문서, 특허, 특허 출원, 출판물, 제품 설명서, 및 프로토콜은 모든 목적을 위해 참고로서 그 전체가 본원에 포함된다.

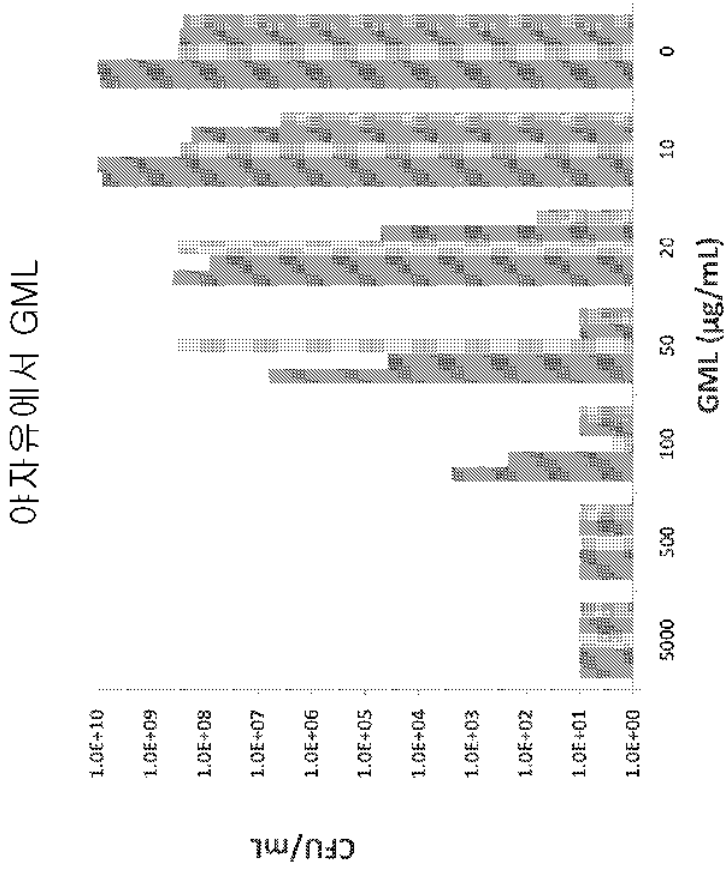
[0184] 본원 명세서에서 도시되고 고찰된 구현예들은 단지 본 발명을 제조하고 사용하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 방법을 당업자들에게 교시하기 위해서 의도된다. 본 발명의 상기 구현예들의 변형예 및 변경예는 상기 교시에 비추어 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 본 발명에서 벗어나지 않고 가능하다. 따라서, 특허 청구 범위 및 그 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재된 것과 달리 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

도면

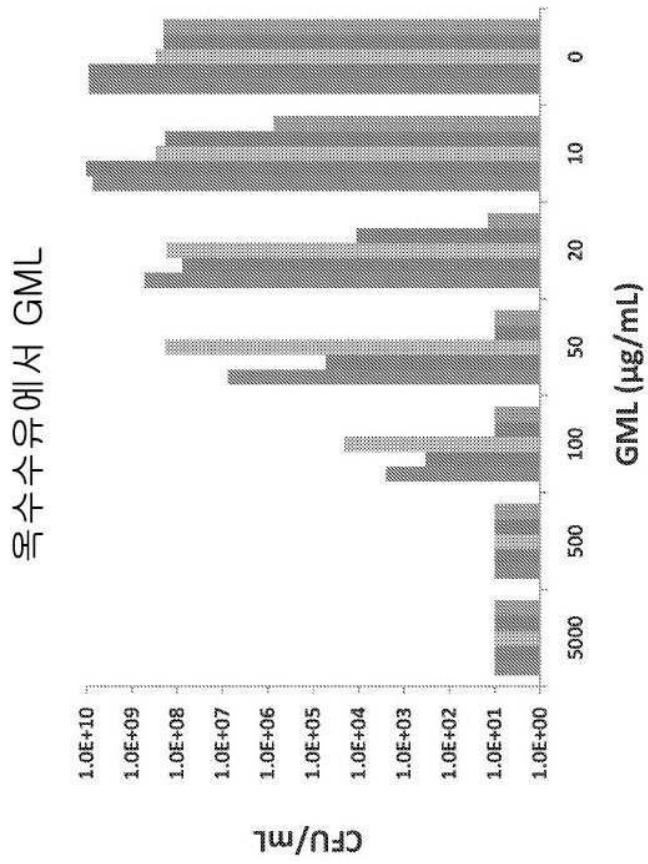
도면1



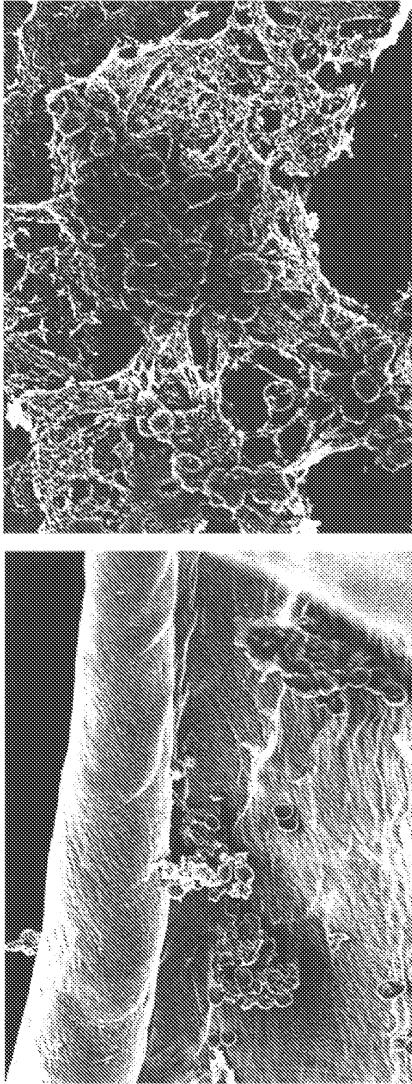
도면2



도면3

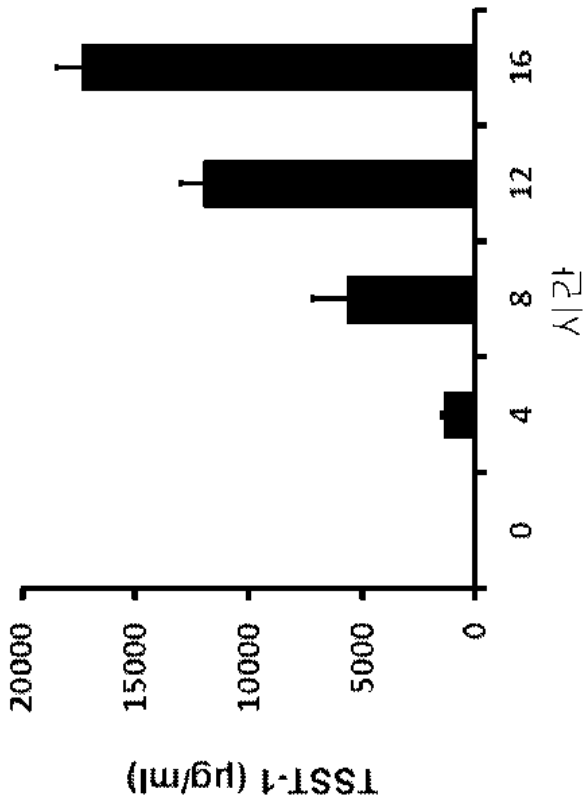


도면4

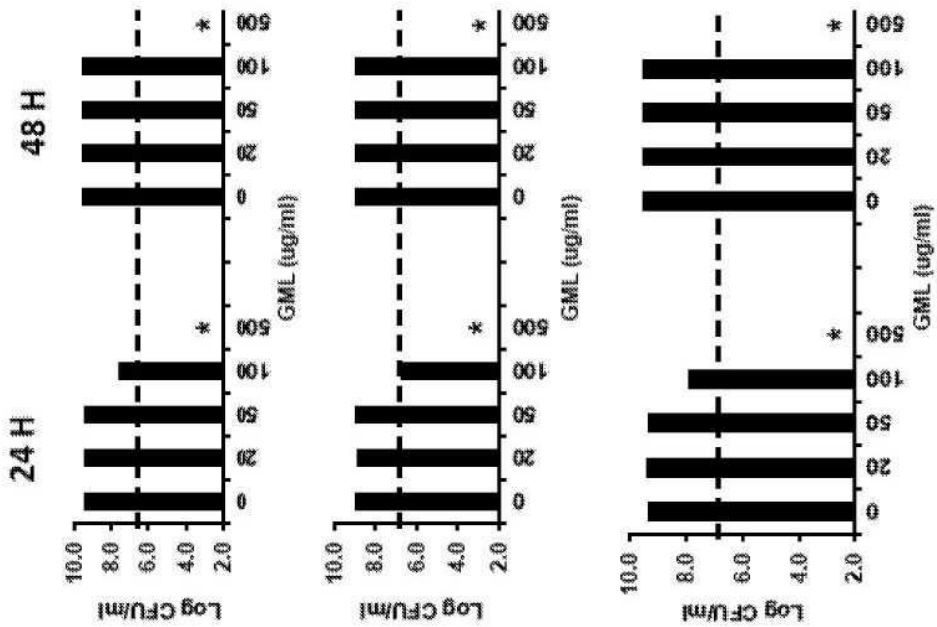




도면5

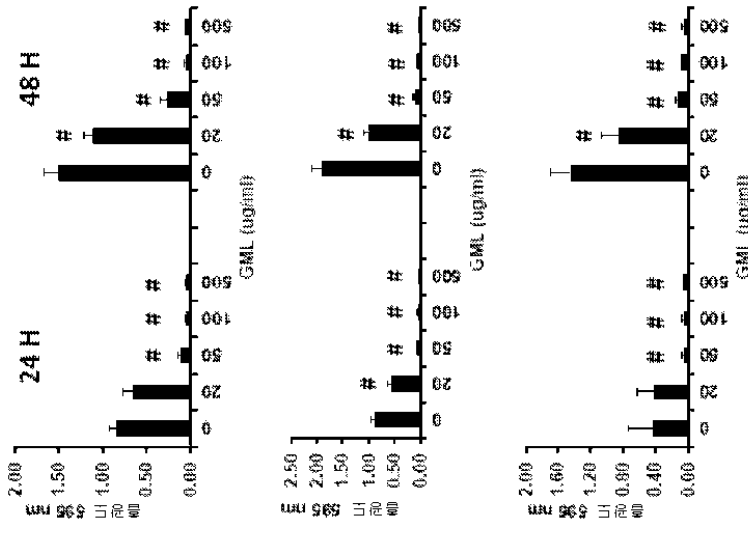


도면6

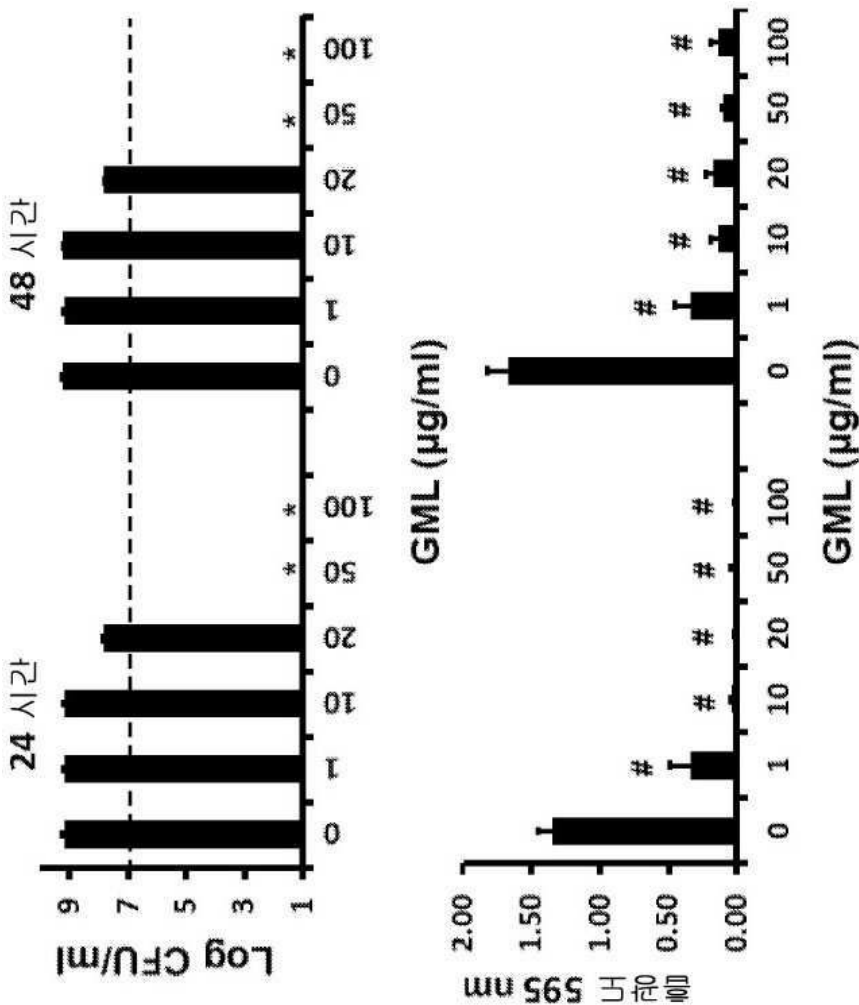




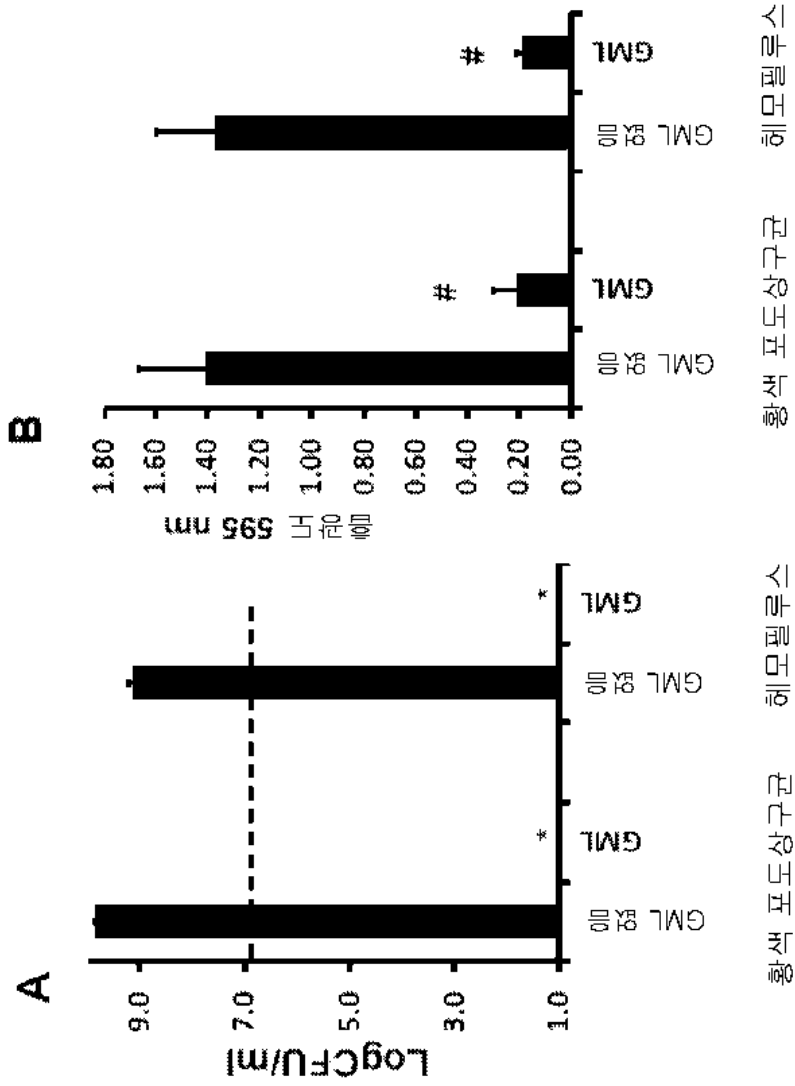
도면7



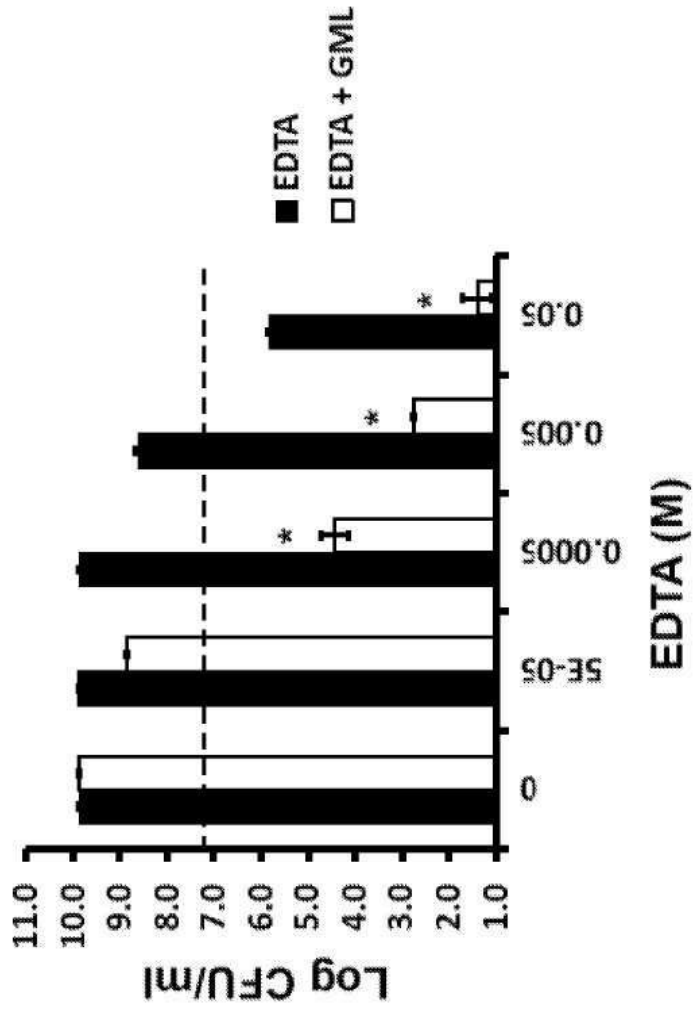
도면8



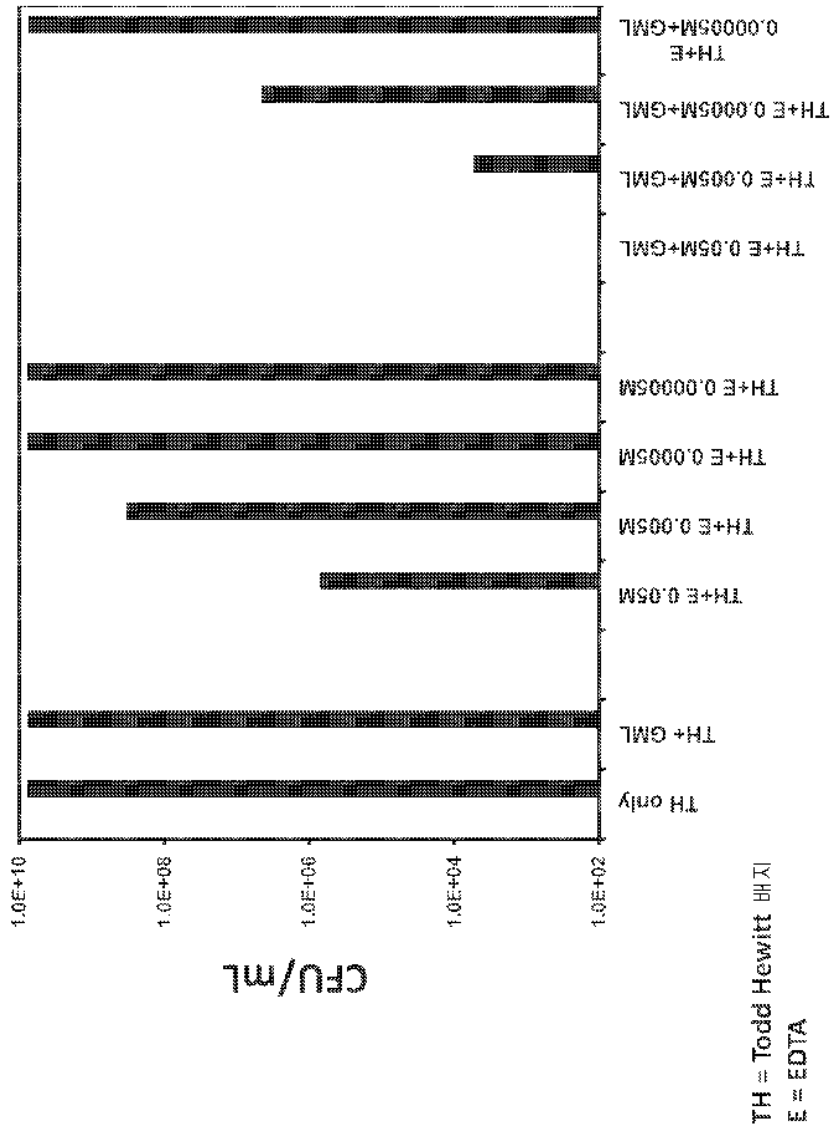
도면9



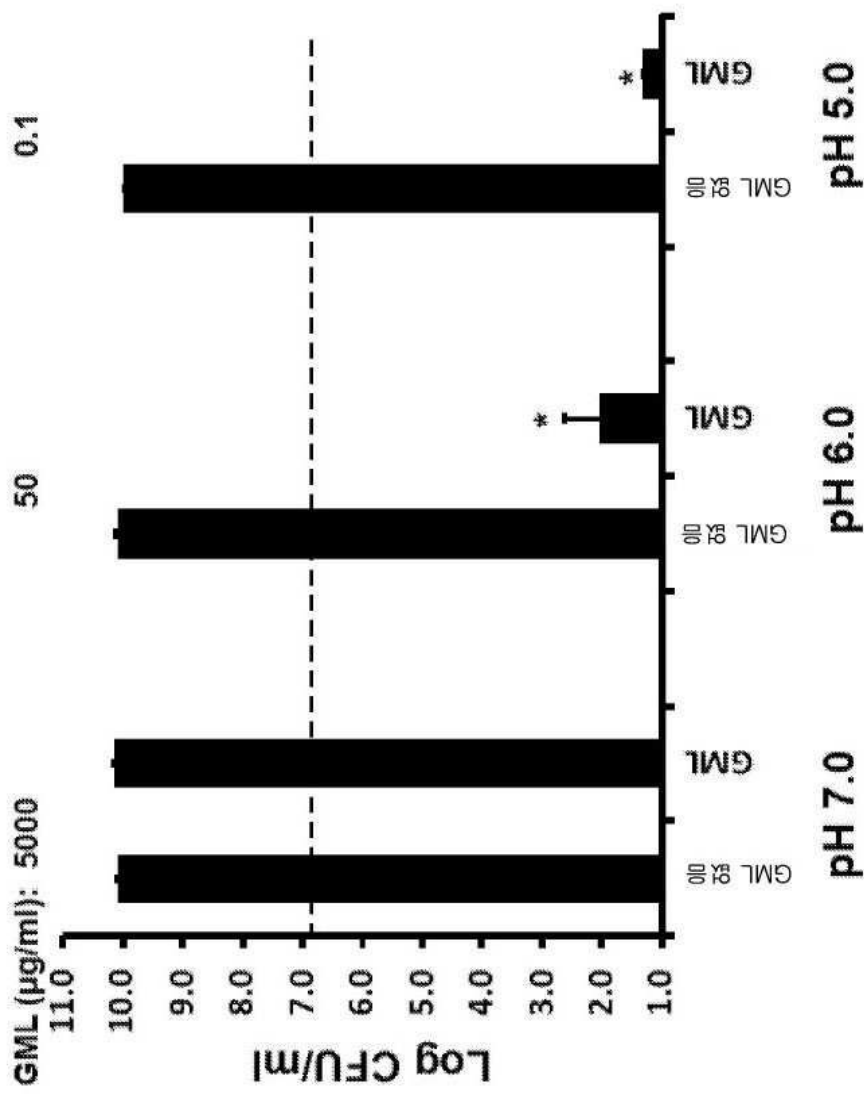
도면10



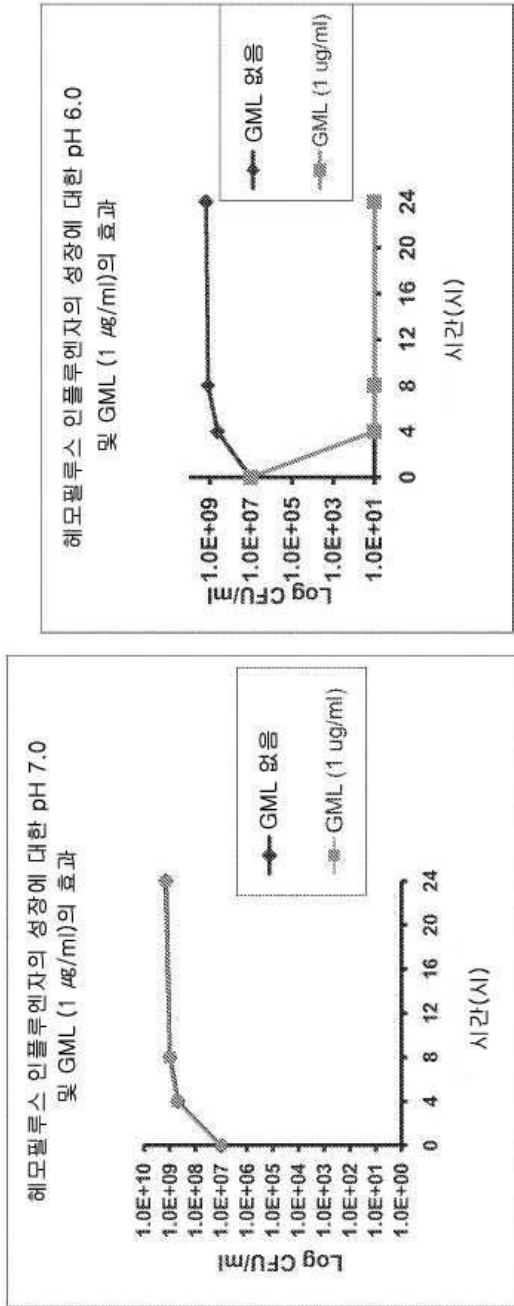
도면11



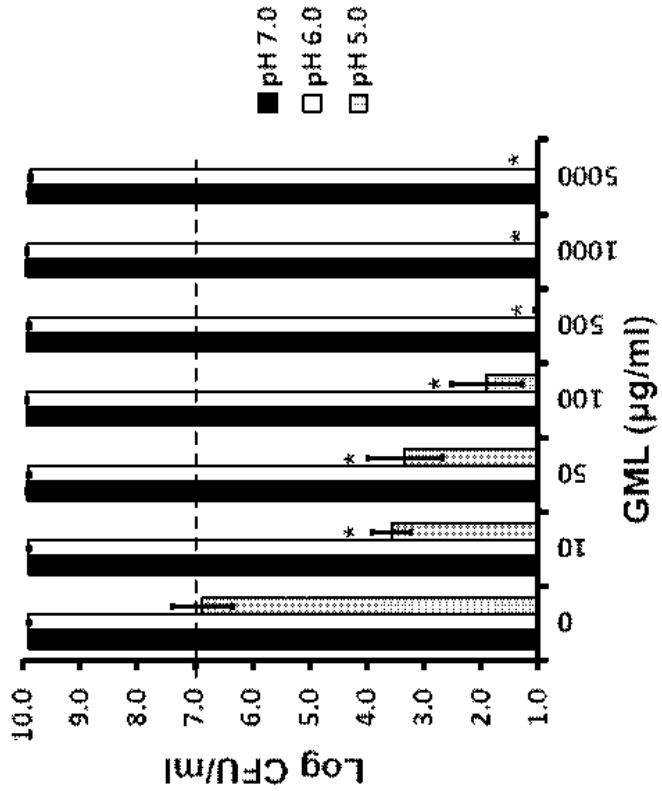
도면12



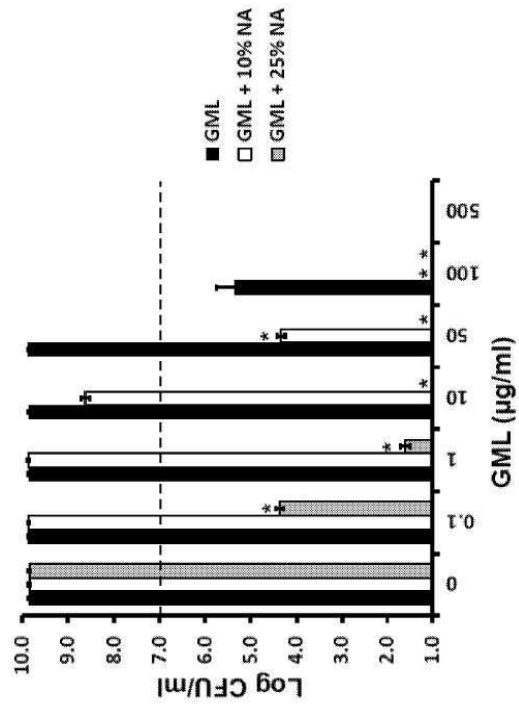
도면13



도면14

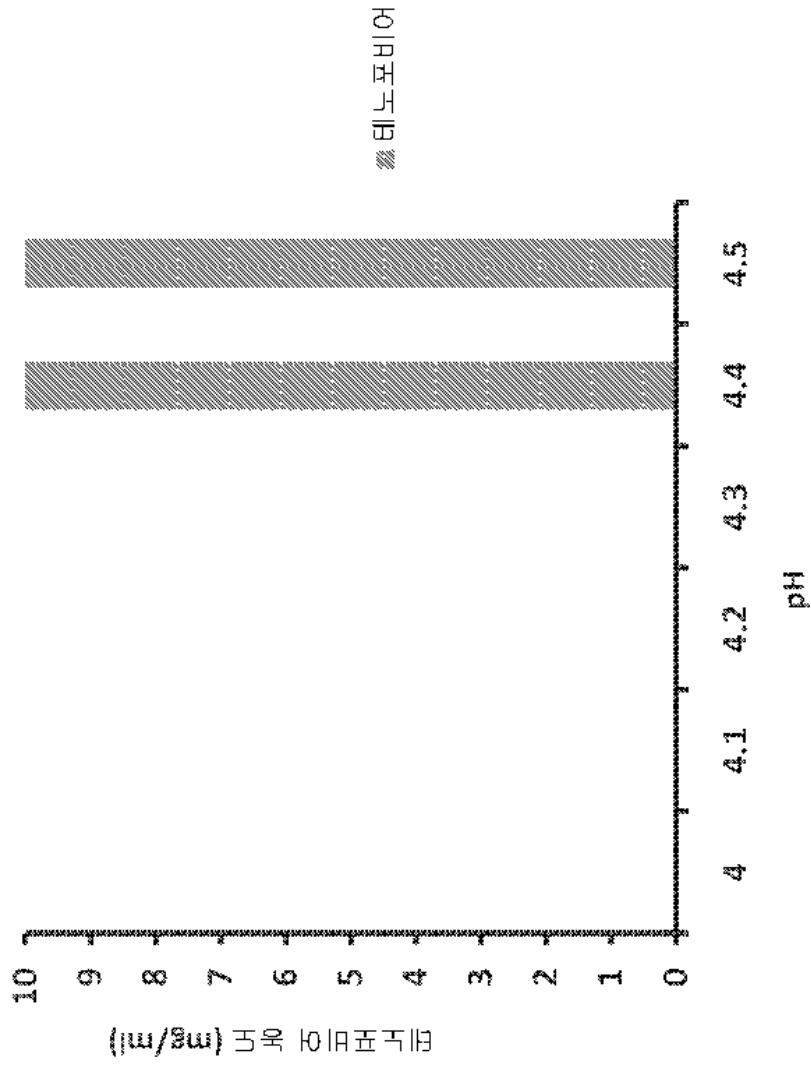


도면15

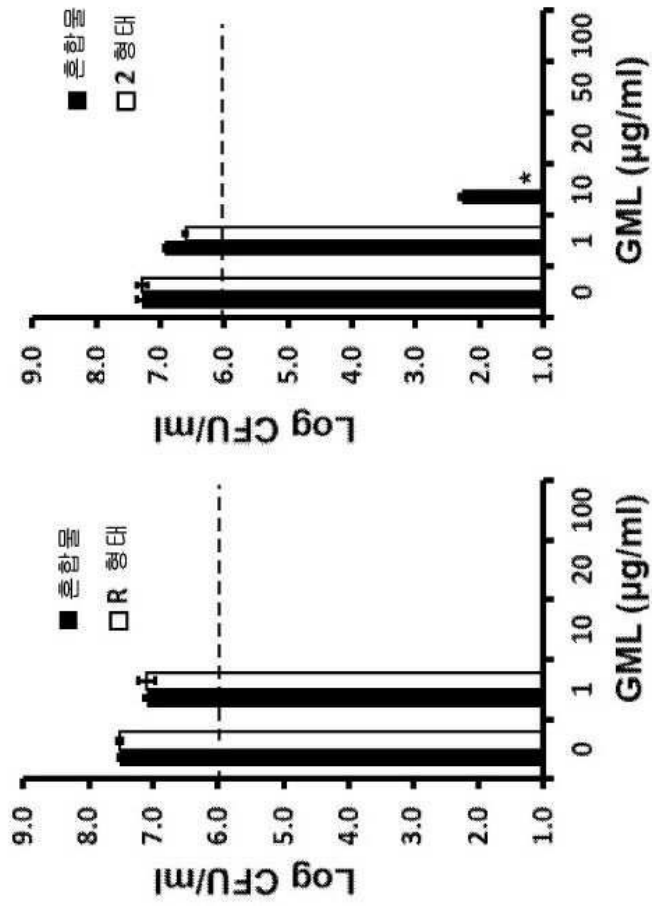




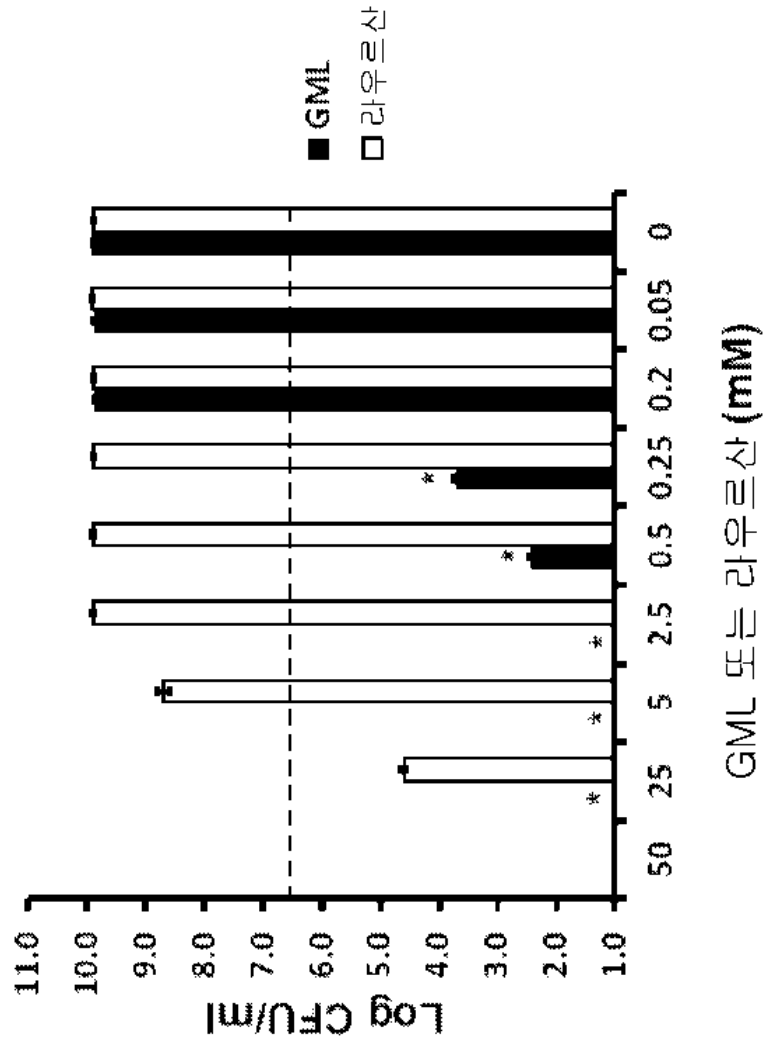
도면16



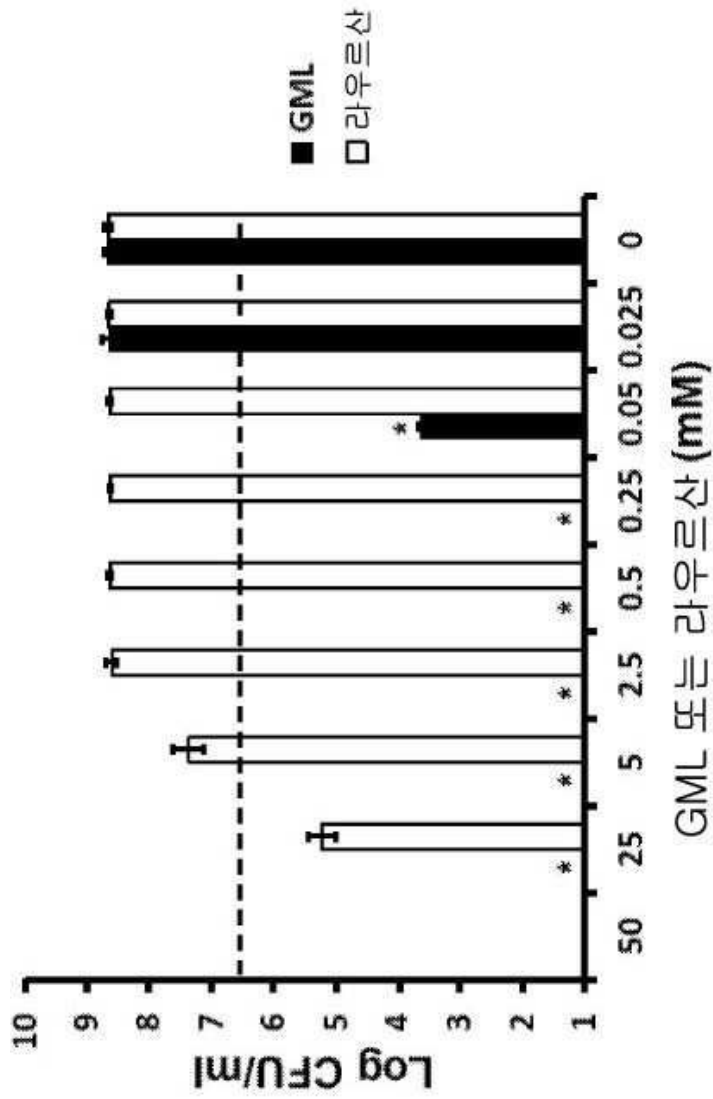
도면17



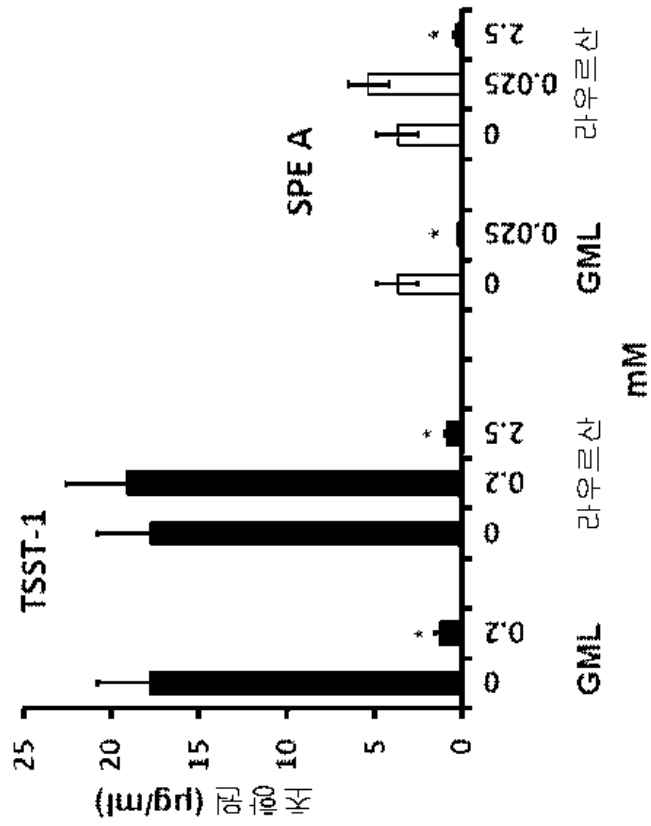
도면18



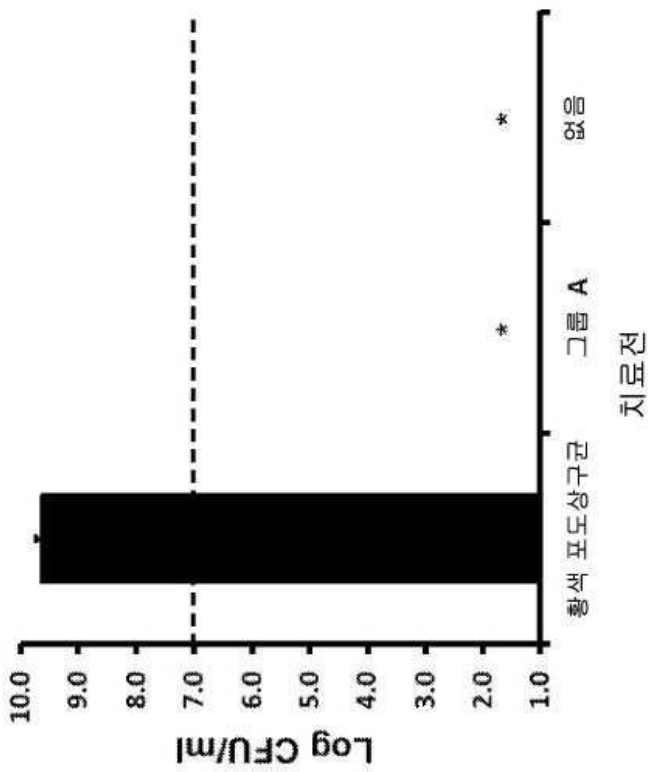
도면19



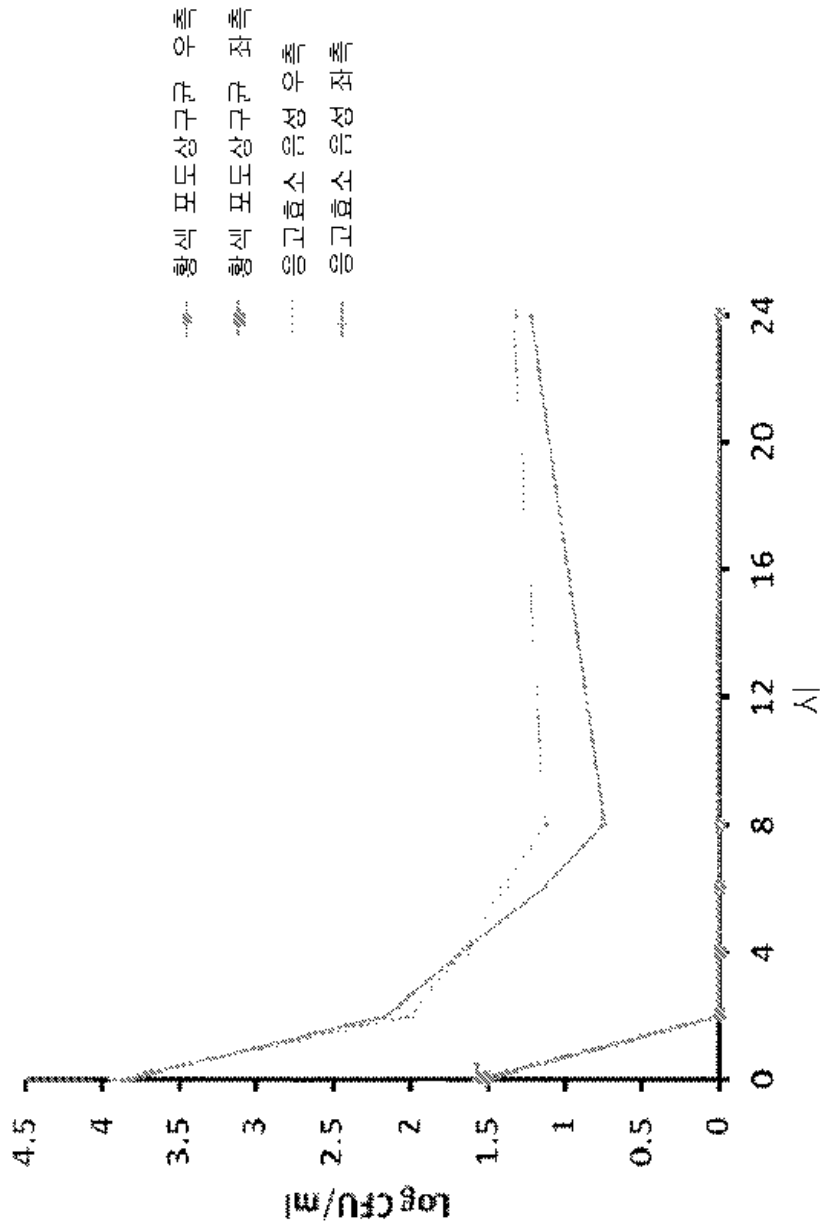
도면20



도면21

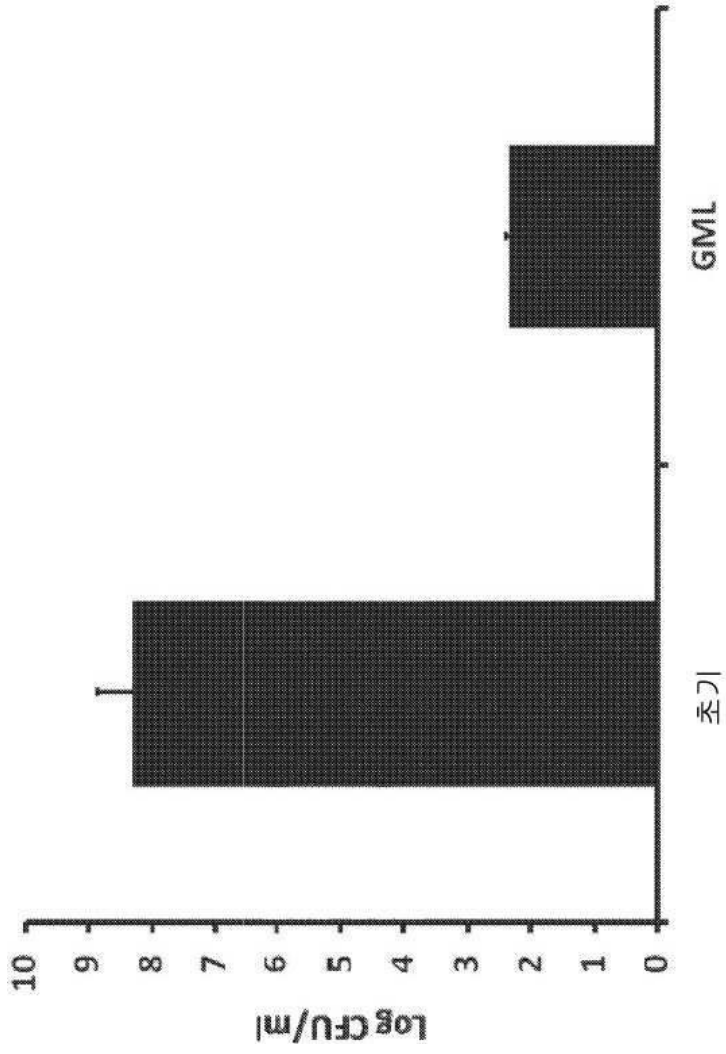


도면22

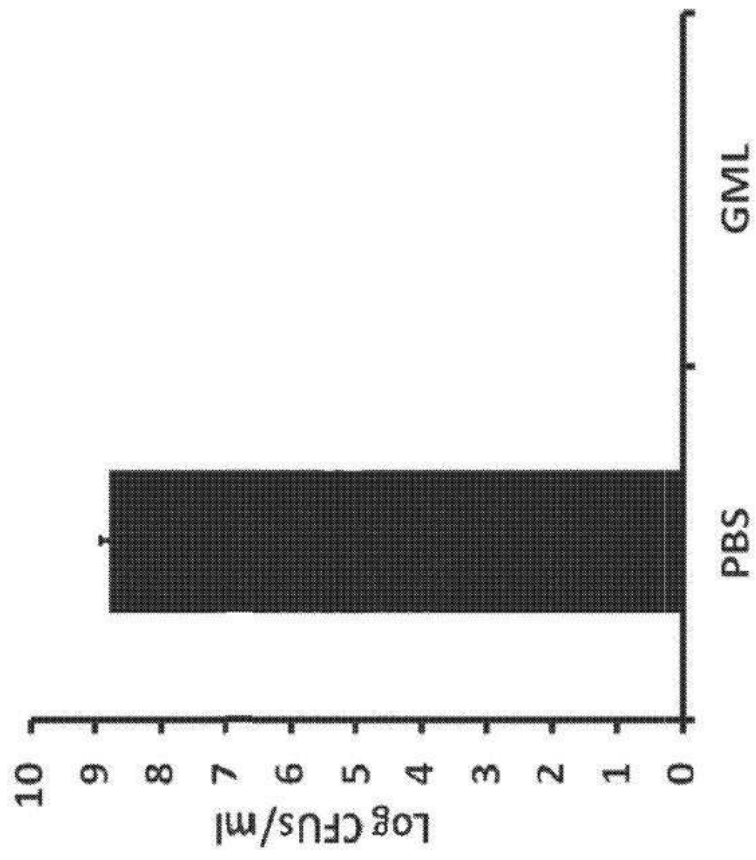




도면23



도면24



도면25

