



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101677980 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 23

(21) 申请号 200880016153. 8

(22) 申请日 2008. 03. 28

(30) 优先权数据

PA200700508 2007. 03. 30 DK

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/002505 2008. 03. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/119518 EN 2008. 10. 09

(73) 专利权人 莱克瑞股份公司

地址 瑞典赫尔辛堡

(72) 发明人 格雷格·巴特西莱尔

托马斯·赫德纳 约根·约翰松

维尔纳·舒伯特 克里斯特·斯约根

奥洛夫·斯特纳

马乌戈热塔·斯兹尼托夫斯卡

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/19(2006. 01)

A61K 31/74(2006. 01)

A61K 31/765(2006. 01)

A61P 15/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1498237 A, 2004. 05. 19, 说明书第 1、5
页.

CN 1562049 A, 2005. 01. 12, 说明书全文.

审查员 樊华

权利要求书3页 说明书39页 附图14页

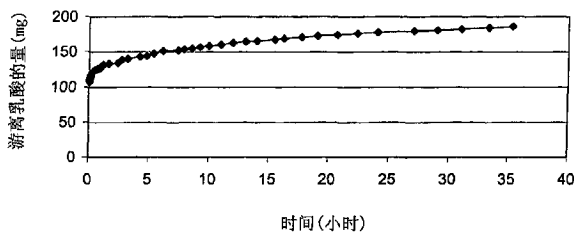
(54) 发明名称

乳酸低聚物在制备用于治疗妇科病的药物中的应用

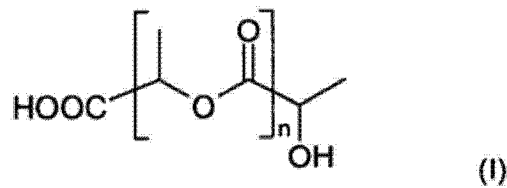
(57) 摘要

一种或多种乳酸低聚物或乳酸低聚物产品在预防和 / 或治疗从酸性环境中受益的疾病或疾患中的应用, 所述乳酸低聚物具有下式 (I), 其中 n 是 2 到 25 的整数, 诸如, 例如, 2 到 20, 3 到 25, 3 到 20, 2 到 15, 3 到 15, 2 到 10, 3 到 10, 4 到 10, 或 4 到 9, 所述疾病或疾患特别是妇科感染, 诸如细菌感染如细菌性阴道病、非特异性阴道炎、老年性阴道炎、子宫颈炎和尿道炎, 真菌感染诸如念珠菌病 (白色假丝酵母 (Candida albicans))、隐球菌病、放线菌病, 或病毒感染诸如人免疫缺陷病毒 (HIV)、单纯疱疹病毒 (HSV)、人乳头状瘤病毒 (HPV)。

游离乳酸从OMLA 31 (0.209g) 的释放曲线



1. 一种或多种乳酸低聚物作为活性成分在制备用于施用至阴道的药物中的应用,所述药物用于预防和 / 或治疗妇科感染,其中一种或多种乳酸低聚物由下式 I 表示:



其中 n 是 2 到 50 的整数。

2. 权利要求 1 的应用,其中所述疾病或疾患是妇科感染。
3. 权利要求 2 的应用,其中所述感染是细菌感染,真菌感染,或病毒感染。
4. 权利要求 3 的应用,其中细菌感染选自细菌性阴道病,非特异性阴道炎,老年性阴道炎,子宫颈炎和尿道炎。
5. 权利要求 3 的应用,其中真菌感染选自念珠菌病,隐球菌病和放线菌病。
6. 权利要求 3 的应用,其中病毒感染选自人免疫缺陷病毒,单纯疱疹病毒和人乳头状瘤病毒。
7. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 2 到 25 的整数。
8. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 2 到 20 的整数。
9. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 3 到 25 的整数。
10. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 3 到 20 的整数。
11. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 2 到 15 的整数。
12. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 3 到 15 的整数。
13. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 2 到 10 的整数。
14. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 3 到 10 的整数。
15. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 4 到 10 的整数。
16. 权利要求 1 的应用,其中式 I 中 n 是 4 到 9 的整数。
17. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物以重均分子量 300 到 2,000 的低聚物产品存在。
18. 权利要求 1 的应用,其中低聚物 HL₂、HL₃、HL₄ 和 HL₅ 的总浓度为至少 30%w/w,其中 HL₂、HL₃、HL₄ 和 HL₅ 分别为二聚体、三聚体、四聚体和五聚体。
19. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品在 25°C 的特性粘度,当通过流变仪测定时,为 10⁻³ 到 10¹²Pa · s。
20. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品在 25°C 的特性粘度,当通过流变仪测定时,为 10⁻¹ 到 10⁹Pa · s。
21. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品在 25°C 的特性粘度,当通过流变仪测定时,为 1 到 10⁵Pa · s。
22. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 8 小时的时段内释放乳酸。
23. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 12 小时的时段内释放乳酸。

24. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 16 小时的时段内释放乳酸。

25. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 20 小时的时段内释放乳酸。

26. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 24 小时的时段内释放乳酸。

27. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 36 小时的时段内释放乳酸。

28. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 2 天的时段内释放乳酸。

29. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 3 天的时段内释放乳酸。

30. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 4 天的时段内释放乳酸。

31. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 5 天的时段内释放乳酸。

32. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 6 天的时段内释放乳酸。

33. 权利要求 1 的应用,其中一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品当暴露于室温下的水时,在至少 7 天的时段内释放乳酸。

34. 权利要求 1 的应用,其中药物包含至少 0.01%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

35. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 0.02% 到 100%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

36. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 0.1% 到 95%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

37. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 1% 到 95%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

38. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 5% 到 95%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

39. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 10% 到 90%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

40. 权利要求 1 的应用,其中药物包含 15% 到 90%w/w 的一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品。

41. 权利要求 1 的应用,其中制剂是固体、半固体或液体制剂。

42. 权利要求 1 的应用,其中药物为以下形式:棉塞,阴道气雾剂,阴道杯,阴道凝胶剂,阴道插入剂,阴道贴剂,阴道环,阴道海绵,阴道栓剂,阴道霜剂,阴道乳剂,阴道泡沫剂,阴道洗液,阴道膏剂,阴道粉剂,阴道香波,阴道溶液剂,阴道喷雾剂,阴道悬浮剂,阴道片剂,阴道棒剂,阴道碟形剂,及其任何组合。

43. 权利要求 1 的应用,其中药物为以下形式:凝胶,霜剂,膏剂,洗液,粉剂或贴剂。

44. 权利要求 1 的应用,其中药物另外包含一种或多种选自以下的可药用的赋形剂:羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钠、丙烯酸聚合物、聚环氧乙烷和脱乙酰壳多糖。

45. 权利要求 44 的应用,其中一种或多种可药用的赋形剂的浓度为 0.01 到 99.9%w/w。

46. 药物组合物,其包含权利要求 1-45 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物或乳酸低聚物产品以及可药用的赋形剂,所述制剂为以下形式:棉塞,阴道气雾剂,阴道杯,阴道凝胶剂,阴道插入剂,阴道贴剂,阴道环,阴道海绵,阴道栓剂,阴道霜剂,阴道乳剂,阴道泡沫剂,阴道洗液,阴道膏剂,阴道粉剂,阴道香波,阴道溶液剂,阴道喷雾剂,阴道悬浮剂,阴道片剂,阴道棒剂,阴道碟形剂,及其任何组合。

47. 药物组合物,其包含权利要求 1-45 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物或乳酸低聚物产品以及可药用的赋形剂,所述制剂为以下形式:凝胶,霜剂,膏剂,洗液,粉剂或贴剂。

48. 权利要求 46 或 47 的药物组合物,其中可药用的赋形剂选自:羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、丙烯酸聚合物、聚环氧乙烷和脱乙酰壳多糖。

乳酸低聚物在制备用于治疗妇科病的药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明描述了乳酸低聚物 (OMLA) 用于预防和 / 或治疗妇科感染诸如微生物或病毒感染、特别是细菌性阴道病的应用。另外,本发明的低聚物产品可被用于治疗或预防其中希望酸性 pH 低于约 4.0 或 4.5 的任何疾病或疾患或者用作赋形剂在延长时段内释放酸以便保持环境中适当的低 pH。本发明还涉及新的乳酸低聚物以及包含特定乳酸低聚物的特定混合物的新低聚物产品。具体地说,本发明涉及在二聚体到十二聚体范围内的乳酸低聚物及其应用。低聚物通常呈现为制剂例如装置 (device) 或药包 (kit) 的形式。

[0002] 发明背景

[0003] 妇科或生殖道感染一般是指影响生殖道的三种不同类型的感染。内源性感染包括细菌性阴道病和念珠菌病,其由正常存在于阴道中的生物体的过度生长引起。内源性感染代表了世界上最常见形式的妇科下生殖道感染 (LGTI),并且它们容易治疗。然而,它们普遍会再发,这是主要医学问题。医源性感染代表第二类感染,当感染媒介(细菌或其它微生物)通过各种途径诸如调理月经、人工流产、IUD 插入或分娩期间被引入到生殖道内时发生。最后,性传播感染 (STI) 由诸如病毒、细菌或寄生微生物的微生物引起,它们通过与被感染的伴侣进行性活动时被传播。在 STI 中存在几种严重的疾病,诸如 HIV、沙眼衣原体、尖锐湿疣、梅毒和奈瑟菌淋病。STI 可侵害男性和女性,但是也可发生在妊娠和分娩期间发生母婴传播。

[0004] 细菌性阴道病 (BV) 是最频发的内源性感染,并且还是最常见的女性生殖道医学疾患。BV 与妊娠并发症增加相关联,并且可牵涉盆腔炎性病的发病和女性获得 HIV 的风险。关于其病因学仍然存在许多问题,这使得对复发性感染的处置变得复杂。

[0005] BV 是厌氧菌的过度生长和缺乏正常的乳酸杆菌菌群,这导致正常阴道菌群失衡。在妊娠期间,BV 与围产期预后差有关并且是早产的原因。BV 的鉴定和治疗可降低这些后果的风险。已经试验了一系列治疗选择,以便处置或预防 BV 的复发。

[0006] 目前尚不知道 BV 的频繁发作是再感染引起还是复发引起。BV 与性行为的关联提示 BV 通过性传播并且另外的发作可能由再度感染引起。然而,证据不支持性传播和再感染的理论,并且若干个评价 BV 反复发作的风险因素的研究提示起因于复发。出现早期复发的女性倾向于抱怨在治疗结束时有异常分泌物。另外,自身认为在治疗后痊愈的无症状女性继续携带异常的阴道菌群。而且,异常性越严重,则复发通常越早。

[0007] 使用无害细菌代替致病生物体的细菌疗法的价值仍不确定。

[0008] 一些女性由于细菌性阴道病的反复发作和相关恶臭而被报道有与感染有关的缺乏性欲和焦虑的性心理症状。然而,同时治疗男性伴侣并未降低 BV 的复发率。然而,男性性伴侣使用避孕套可帮助降低细菌性阴道病复发的风险。使用激素避孕法不会增加细菌性阴道病的发病率,而使用原位宫内节育器或系统的女性可能有 BV 增加的风险。

[0009] 阴道分泌物

[0010] 阴道分泌物是普遍存在的现象,其可为生理性的或病理性的。尽管 BV 一直是就诊于泌尿生殖医学诊所的女性中最常见的诊断之一,但外阴阴道念珠菌病是阴道分泌物的另

一种常见感染原因,约 75%的女性在她们生殖年限内的某些时间受到其侵害。约 50%的细菌性阴道病病例是无症状的,并且该疾患在社会中的真实流行度是不确定的。阴道上皮定居的乳酸杆菌可能在防御感染中起作用。正常阴道菌群(乳酸杆菌)使阴道 pH 保持在 3.8 到 4.4 之间。阴道分泌物的质和量在同一女性中也会随时间而改变。阴道分泌物的变化范围大,并且每名女性具有自己的关于正常性和什么是可接受的或过量的感觉。

[0011] 致病性阴道分泌物的主要问题是恶臭。该气味的特征在于腐臭的鱼腥味,其是细菌性阴道病的特征并且由胺、主要是三甲胺所引起。其它临床表现可为分泌物过量和不清新感。

[0012] 发明详述

[0013] 从上可以看出,需要开发适用于处置妇科感染、特别是细菌性阴道病的制剂,并且该制剂与目前已知的需要每天给药一次或一次以上的治疗法相比,能够减少给药频率。

[0014] 为此目的,本发明人发现了乳酸低聚物适合使用。在一方面,低聚物当其一接触水性介质后就释放乳酸,另一方面,低聚物充当乳酸储库,即,并非所有的乳酸都被立即释放;乳酸的释放取决于所讨论的低聚物。

[0015] 在一个主要方面,本发明提供了一种或多种乳酸低聚物在制备用于预防和/或治疗妇科感染的制剂中的应用。

[0016] 在其它方面,一种或多种乳酸低聚物可被用于治疗或预防从例如在患病环境的低 pH 中受益的任何疾患。因此,与或不与乳酸盐组合的 OMLA 可被用于治疗或预防侵害皮肤或粘膜的疾病或病症。包含与或不与乳酸盐组合的 OMLA 的制剂还可用作医疗、牙科或兽医用途的各种局部和粘膜制剂的赋形剂。除此以外,与或不与乳酸盐组合的 OMLA 可用作计划用于化妆或药妆(cosmeceutical)用途的产品中的成分。

[0017] 其中适当的制剂具有医用价值的口腔粘膜应用的实例是,例如,口疮(阿弗他口炎)或由细菌感染、病毒感染、真菌感染或其它医学原因象例如白斑病或“灼口综合征”引起的其它类型的口腔粘膜病变。另外,与或不与乳酸盐组合的 OMLA 还可被用于唾液替代治疗或制剂中。

[0018] 与或不与乳酸盐组合的 OMLA 的直肠制剂可被用于诸如痔、肛门裂、肛门瘙痒症或直肠炎的疾病或病症中。

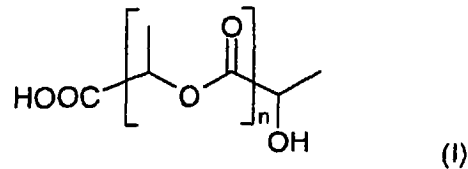
[0019] 在皮肤病学领域中有几个领域,其中与或不与乳酸盐组合的 OMLA 的皮肤制剂或施用物被加入到已知的经注册的或适用的药剂或成分中,并且可具有有益用途。这样的皮肤疾病或病症的实例是:创伤,湿疹(exema),特应性皮炎,银屑病,粉刺,红斑痤疮,荨麻疹,瘙痒,日光性皮炎,多汗症,脱发,以及细菌感染、病毒感染、真菌感染和体外寄生虫。

[0020] 在牙科实践中,与或不与乳酸盐组合的 OMLA 可被用作牙科用霜剂以及组合治疗中的成分或赋形剂或用于治疗或预防龋齿和/或牙周炎和/或口臭的成分或赋形剂。

[0021] 与或不与乳酸盐组合的 OMLA 的另一个用途是在肠胃病学中,其中有益的效果可见于酸病症诸如胃液缺乏中。

[0022] 在另一个主要方面,本发明涉及新的乳酸低聚物。因此,本发明提供了下式 I 的乳酸低聚物,

[0023]



[0024] 其中 n 是 2 到 25 的整数, 诸如, 例如, 2 到 20, 3 到 25, 3 到 20, 2 到 15, 3 到 15, 2 到 10, 3 到 10, 4 到 10, 或 4 到 9。在特定实施方案中, n 可根据应用以及释放乳酸的时间段而更高。因此, 在其中希望乳酸释放时间非常长的那些情况中, n 可为最高 50, 诸如, 例如, 20 到 50, 20 到 30, 30 到 40, 或 40 到 50 (较低范围比较高范围给出更短的释放时间)。基本上纯的形式的新乳酸低聚物 (即以 90% 或更高浓度存在的特定低聚物) 不包含如下所述制备的乳酸四聚体: 向含乳酸四聚体叔丁基酯 (0.6982g) (1.9268mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液中滴加三氟乙酸 (2.5ml) 和二氯甲烷 (2.5ml) 的混合溶液, 然后在滴加结束后室温下搅拌 1 小时; 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30ml) 以调节水层的 pH 到 pH 8, 然后向其中加入饱和氯化铵 (50ml) 以调节水层 pH 到 pH 6; 生成物用二乙醚 (100ml) 提取三次; 提取溶液包含几乎所有的杂质和少量的目的物质; 向剩余的水层中滴加在 0°C 冷却的 1N 盐酸 (5ml), 从而调节水层的 pH 到 pH 2-3; 该层用二氯甲烷 (150ml) 提取三次; 此时, pH 改变, 因此使用在 0°C 冷却的 1N 盐酸保持水层的 pH 在 pH 2-3; 生成物在无水硫酸镁上干燥昼夜, 浓缩, 并通过色谱法分离 (展开溶剂: 己烷: 二乙醚 = 1:4) 以获得乳酸四聚体 (0.2047g) (收率: 34.7%), 为无色的油。

[0025] 如上所述, 本发明涉及新的乳酸低聚物。这样的化合物通常难以获得 100% 的纯化合物, 而将是通常包含主要低聚物与根据合成条件的不同而具有不同低聚度的乳酸低聚物在一起的混合物。因此, 在本发明的背景下, 术语“新的乳酸低聚物”意在表示具有特定低聚度的低聚物, 其中该特定低聚物的浓度为至少约 90% w/w。然而, 本发明还涉及包含乳酸低聚物的混合物的新低聚物产品。这样的混合物通常直接从合成过程获得, 如本文的实施例所示, 包含一种或多种主要低聚物以及许多大小更小或更大的低聚物。在没有任何纯化步骤除去比主要产品具有更高或更低分子量的低聚物而获得的低聚物产品中, 主要低聚物通常以至少约 4% w/w 的浓度存在。从本文的实施例可见, 平均分子量越高, 则获得的产品的分子量分布越宽。因此, 在这些情况中, 当重均分子量为约 400 到约 700 时, 则主要低聚物个体以至少约 10% w/w 的浓度 (范围 10-25%) 存在, 而当产品的重均分子量增加到约 700 到约 1,000 时, 则主要低聚物个体以至少约 7% w/w (范围 7-12%) 的浓度存在, 并且当重均分子量增加到约 1,000 到约 1,700 时, 则主要低聚物个体以至少约 4.4% w/w (范围 4.4-7) 的浓度存在。

[0026] 另外, 从本文的实施例可见, 在重均分子量为约 400 到约 700 的那些情况中, 主要低聚物 (HL_2 - HL_5 或 HL_3 - HL_5 , 其中 HL_2 是二聚体, HL_3 是三聚体, 等等) 的浓度为至少约 30% (在特定实施例中, 该范围为约 30 到约 65%)。对于在约 700 到约 1,000 范围内的低聚物产品, 主要低聚物 (HL_2 - HL_8 或 HL_3 - HL_7) 的浓度为至少约 35% (在特定实施例中, 该范围为约 35 到约 65%)。

[0027] 如上所述, 可以获得具有单独的低聚物的不同混合物的多种低聚物产品。特定低聚物产品的选择根据其预计用途的不同而异。如本文的实施例所说明的, 乳酸从低聚物产品的释放根据乳酸低聚度的不同而异。因此, 具有下限重均分子量的低聚物产品倾向于比

具有更高分子量的低聚物产品更快地释放乳酸。因此,如果需要快速起效,则选择具有相当于 HL₃-HL₆ 范围的重均分子量的低聚物产品。另外,从本文的实施例可见,这样的组合物可导致持续至少约 8 小时的效果(基于体外实验,参见图 1,低 pH 可保持 1-2 天)。如果需要更长的乳酸释放,可选择具有更高重均分子量的低聚物产品,诸如,例如,具有相当于 HL₆-HL₁₂ 或 HL₆-HL₁₀(中等释放-体外持续时间为至少约 48 小时)或用于甚至更缓慢释放的 HL₁₀-HL₂₅ 范围的重均分子量的低聚物产品。从本文的实施例可见,使用具有一定分子量分布的低聚物产品的优点是,有可能获得快速作用(由于小低聚物含量所致)和更持续的作用(由于较高分子量低聚物的含量所致)。

[0028] 因此,在特定实施方案中,本发明涉及具有以下组成的低聚物产品:

[0029] i) 低聚物产品,其中 HL₂-HL₅ 的总浓度为至少约 50% w/w,诸如至少约 60% w/w。在优选的实施方案中,该浓度为约 60% w/w 到约 70% w/w,并且重均分子量为约 350 到约 500。由于相对小的低聚物含量的浓度相对高,这样的产品快速起效并且作用的持续时间相对短(8-12 小时或更长,但可能不超过几天)。

[0030] ii) 低聚物产品,其中 HL₂-HL₅ 的总浓度为至少约 40% w/w。在优选的实施方案中,该浓度为约 40% w/w 到约 50% w/w 并且重均分子量为约 450 到约 600。由于相对小低聚物的含量,该产品快速起效,并且由于其较大低聚物的含量,它具有短-中等的作用持续时间(1-2 天或更长,但可能不超过 4-6 天)。iii) 低聚物产品,其中 HL₂-HL₅ 的总浓度为至少约 30% w/w。在优选的实施方案中,该浓度为约 30% w/w 到约 40% w/w 并且重均分子量为约 500 到约 750。由于相对小低聚物的含量,该产品快速起效,并且由于其较大低聚物的含量,它具有中等的作用持续时间(2 天或更长,但可能不超过 1 周)。

[0031] iv) 低聚物产品,其中 HL₃-HL₈ 的总浓度为至少约 35% w/w。在优选的实施方案中,该浓度为约 35% w/w 到约 65% w/w,并且平均 700 到约 1,000。由于相对小低聚物的含量(尽管比在上面产品 i)-iii) 中的浓度更低),这样的产品预计具有一定的立即起效,并且由于它较大低聚物的含量,该产品具有更长的作用持续时间(超过 2 天)。

[0032] 上述低聚物产品 i)-iv) 全部具有一定的分子量分布,以便使得既能够快速起效(即在施用后第一小时内起效),并且能够作用更长时间。因此,该产品的多分散指数(在下文中讨论)通常为约 1.2 到约 1.5,或约 1.3 到约 1.4。

[0033] 其它的特定实施方案在本文的实施例中提及。

[0034] 通过使所获得的低聚物产品经历纯化过程诸如凝胶过滤,可获得更窄的分子量分布。因此,本发明还涉及这样的产品,其中主要低聚物以 15% w/w 或更高浓度存在,诸如,例如,20% w/w 或更高,25% w/w 或更高,或者其中主要低聚物的浓度(即个体主要低聚物的总浓度)是 45% w/w 或更高,诸如,例如,60% w/w 或更高,或 75% w/w 或更高。这些相对纯的低聚物产品还可组合使用,以获得如上讨论的所需的乳酸释放。重均分子量为约 700 到约 1,000。由于相对小低聚物的含量(尽管比上面产品 i)-iii) 中的浓度更低),该产品预计具有一定的立即起效,并且由于它的较大低聚物含量,其具有更长的作用持续时间(超过 2 天)。

[0035] 上述的低聚物产品 i)-iv) 全部具有一定的分子量分布,以便使得既能够快速起效(即在施用后第一小时内),并且能够作用持续时间更长。因此,该产品的多分散指数(在下文中讨论)通常为约 1.2 到约 1.5,或约 1.3 到约 1.4。

[0036] 其它的特定实施方案在本文的实施例中提及。

[0037] 通过使所获得的低聚物产品经历纯化过程诸如凝胶过滤,可获得更窄的分子量分布。因此,本发明还涉及这样的产品,其中主要低聚物以 15% w/w 或更高浓度存在,诸如,例如,为 20% w/w 或更高,25% w/w 或更高,或者其中主要低聚物的浓度(即单独的主要低聚物的总浓度)是 45% w/w 或更高,诸如,例如,60% w/w 或更高,或 75% w/w 或更高。这些相对纯的低聚物产品还可组合使用,以获得如上讨论的所需的乳酸释放。

[0038] 在另一个主要方面,本发明涉及包含一种或多种乳酸低聚物(特别是新的低聚物产品)和一种或多种可药用的赋形剂的制剂。

[0039] 在另一个主要方面,本发明涉及用于递送治疗有效量的制剂以预防和/或治疗妇科感染的装置。

[0040] 在另一个主要方面,本发明涉及用于预防和/或治疗妇科感染的药包,其至少包括第一部分和第二部分,其中第一部分包括制剂,和第二部分包括制剂的使用说明书。

[0041] 在另一个主要方面,本发明涉及用于保存药包的包装或容器。

[0042] 在又一个主要方面,本发明涉及预防和/或治疗妇科感染的方法,该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的一种或多种乳酸低聚物,任选为制剂形式。

[0043] 在一个方面,本发明提供了一种或多种乳酸低聚物的制剂,其在延长时段内具有酸化性质。

[0044] 细菌性阴道病;其背景和流行病学

[0045] BV 的特征在于恶臭的阴道分泌物,阴道 pH 超过 4.5,胺试验阳性,和稀薄均匀的白带,以及在显微镜下存在线索细胞,并且时有阴道灼热或骚痒。

[0046] 阴道菌群从正常乳酸杆菌(LB)占优势改变到 LB 数量减少以及阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*)、人型支原体(*Mycoplasma hominis*)以及厌氧菌诸如链球菌、普雷奥菌(*Prevotella* spp.)和动弯杆菌(*Mobiluncus* spp.)的过度生长。

[0047] 细菌性阴道病一般通过 Amsel 氏标准进行诊断,如果存在以下 4 个标准中的 3 个: 1;阴道 pH 高于 4.5;2;在阴道流体中存在线索(阴道上皮)细胞,3;稀薄的灰色或白色均质分泌物,4;KOH“whiff”试验阳性(向阴道流体中加入 10%氢氧化钾后有鱼腥味放出)。

[0048] 一些易感因素已经显示增加 BV 的风险,诸如年龄较轻,黑色人种,灌洗,吸烟和 IUD 避孕。若干报道已将 BV 与性行为、伴侣的近期改变以及多个伴侣关联起来。

[0049] 本发明现在进一步参考以下实施例进行描述和说明,所述实施例经过细心选择以涵盖本发明。因此,它们不应以任何方式被解释为限制本发明。

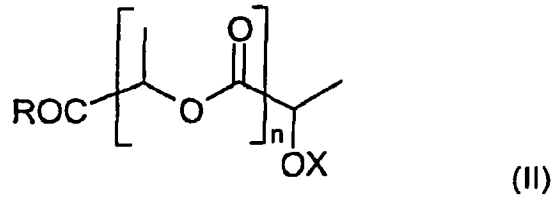
[0050] 定义

[0051] 关于物质本身,术语“乳酸低聚物”和“OMLA”作为同义词使用并且意在是指具有式 I 的一种或多种乳酸低聚物,其中 n 是 2 到 20 的整数,诸如,例如,3 到 20,2 到 15,3 到 15,2 到 10,3 到 10,4 到 10,或 4 到 9。新的乳酸低聚物不包含如下述制备的乳酸四聚体:向乳酸四聚体叔丁基酯(0.6982g)(1.9268mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中滴加三氟乙酸(2.5ml)和二氯甲烷(2.5ml)的混合溶液,然后在滴加结束后在室温下搅拌 1 小时;加入饱和碳酸氢钠溶液(30ml)以调节水层的 pH 到 pH 8,然后向其中加入饱和氯化铵(50ml)以调节水层 pH 到 pH 6;生成物用二乙醚(100ml)提取三次;提取溶液包含几乎所有的杂质和少量的目的物质;向剩余的水层中滴加在 0°C 冷却的 1N 盐酸(5ml),从而调节水层的 pH 到

pH2-3 ;该层用二氯甲烷 (150ml) 提取三次 ;此时,pH改变,因此使用在 0℃冷却的 1N 盐酸保持水层的 pH 在 pH2-3 ;生成物在无水硫酸镁上干燥昼夜,浓缩,并通过柱色谱法分离 (展开溶剂:己烷:二乙醚= 1 : 4) 以获得乳酸四聚体 (0.2047g) (收率 :34.7%),为无色油。

[0052] 然而,关于乳酸低聚物的使用,预期低聚物的小的结构改变不影响它们释放乳酸的能力。因此,其中末端羧酸和 / 或羟基已被衍生化为例如酯、酰胺、硫酯 (对于羧酸而言) 或醚 (对于羟基而言) 的低聚物的衍生物,预计适合本发明的应用。因此,具有下式 II 的乳酸低聚物的衍生物也可与式 (I) 的乳酸低聚物组合或者对其取代使用,或用在本文所述的低聚物乳酸产品中,

[0053]



[0054] 其中 n 的定义与前面关于式 (I) 中的定义相同,并且 R 是 H, R¹R²N-, R¹O- 或 R¹S-, 以及 R¹、R² 和 R³ 相同或不同并选自 H、包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基的 C₁-C₆ 烷基 或包括苄基的芳基,及其可药用的盐,和

[0055] X 是 H 或包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基的烷基或酰基、-OCR⁴, 其中 R⁴ 选自 H、包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基的 C₁-C₆ 烷基或包括苄基的芳基,及其可药用的盐,条件是当 X 是 H 时 R 不是 OH。

[0056] 术语“抗微生物”意在是指破坏或抑制微生物诸如细菌 (例如 B 族链球菌)、真菌、病毒或寄生虫生长的效果。术语“抗菌”意在是指破坏或抑制细菌生长的效果。术语“抗真菌”意在是指破坏或抑制真菌生长的效果。术语“抗病毒”意在是指破坏或抑制病毒复制并因此抑制其增殖、繁殖或生长的能力的效果。

[0057] 术语“重均分子量”或“M_w”意在描述聚合物的分子量。重均分子量计算如下 :M_w = Σ_i (N_iM_i²) / Σ_i (N_iM_i), 其中 N_i 是具有分子量 M_i 的分子的数目。直观地,如果重均分子量是 w, 并且挑选随机单体,则其所属于的聚合物将具有平均为 w 的重量。重均分子量可通过例如质谱、NMR 光谱、光散射、小角中子散射 (SANS)、X 射线散射和沉降速度进行测定。

[0058] 术语“数均分子量”或“M_n”意在是指聚合物分子量的确定。数均分子量是单独聚合物的共同的、平均的分子量平均数。其通过测量 n 个聚合物分子的分子量,将重量加合,并除以 n 来测定 :M_n = Σ_i (N_iM_i) / Σ_i (N_i), 其中 N_i 是具有分子量 M_i 的分子的数目。聚合物的数均分子量可通过例如质谱、NMR 光谱、蒸气压渗透压测定、端基滴定和依数性质进行测定。

[0059] 术语“多分散指数”意在是指聚合物样品中分子量分布的度量,其确定为聚合物的重均分子量与数均分子量的比值。

[0060] 术语“低聚物产品”意在是指包含两种或更多种乳酸低聚物的产品,即,具有不同低聚度的低聚物的混合物。从本文的说明书和实施例可知,低聚物产品通常使用合成方法获得,并且多分散指数被用作分子量分布有多宽或多窄的量度。如本文所说明的,在产品中具有不同分子量的低聚物通常是优点,因为其例如可引起乳酸从低分子量低聚物快速释放以及从更高分子量的聚合物更持续和延长地释放。以这种方式,有可能设计出具有所需释

放模式的低聚物产品。

[0061] 术语“制剂”意在是指包含一种或多种 OMLA 和一种或多种可药用的赋形剂的组合物或对于局部用于皮肤或粘膜是可接受的这样的组合物。本发明的制剂可以任何适当的形式存在,特别是用于给药到阴道,包括阴道给药。术语“制剂”还被用于除了 OMLA 之外不包含任何被添加的赋形剂、但是以符合粘膜施用要求的方式制备的制剂。

[0062] 术语“抗粘附剂”意在是指降低妇科致病性微生物生物体或病毒的粘附性的任何试剂,并且特别是指引起这些生物体或病毒脱粘附的药剂。

[0063] 术语“粘附性”意在是指提供或促进对表面诸如粘膜的粘附或“粘性”的效果。对于对粘膜的粘附,还可使用术语“粘膜粘附性”。

[0064] 术语“阴道栓剂 (vagitorium)”意在是指被引入到阴道的药物,其中活性成分被释放和吸收并将作用于粘膜;并且术语“阴道栓 (pessary)”作为其同义词被使用。

[0065] 乳酸低聚物

[0066] 在一个涉及乳酸低聚物自身的实施方案中,本发明包括一种或多种式 I 的乳酸低聚物,其中 n 是本文中关于式 (I) 所定义的整数。纯形式的新的乳酸低聚物不包含以下面所述制备的乳酸四聚体:向乳酸四聚体叔丁基酯 (0.6982g) (1.9268mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液中滴加三氟乙酸 (2.5ml) 和二氯甲烷 (2.5ml) 的混合溶液,然后在滴加结束后在室温下搅拌 1 小时;加入饱和碳酸氢钠溶液 (30ml) 以调节水层的 pH 到 pH 8,然后向其中加入饱和氯化铵 (50ml) 以调节水层 pH 到 pH 6;生成物用二乙醚 (100ml) 提取三次;提取溶液包含几乎所有的杂质和少量的目的物质;向剩余的水层中滴加在 0°C 冷却的 1N 盐酸 (5ml),从而调节水层的 pH 到 pH2-3;该层用二氯甲烷 (150ml) 提取三次;此时,pH 改变,因此使用在 0°C 冷却的 1N 盐酸保持水层的 pH 在 pH2-3;生成物在无水硫酸镁上干燥昼夜,浓缩,并通过柱色谱法分离 (展开溶剂:己烷:二乙醚=1:4) 以获得乳酸四聚体 (0.2047g) (收率:34.7%),为无色油。

[0067] 在一个涉及乳酸低聚物的应用的实施方案中,本发明包括一种或多种具有上面提到的式 II 的乳酸低聚物的衍生物,其中 n、R 和 X 的定义如前。

[0068] 乳酸低聚物是通过一个乳酸中的羧酸部分与在另一个乳酸中的仲醇官能之间的酯键而彼此连接在一起的乳酸链。被连接的单体数目为 2 到一般 20 之间。用于预防和/或治疗细菌性阴道病的制剂还可包括使用羧酸诸如苯甲酸或乙酸,二羧酸诸如丙二酸,兼具羧酸和羟基的化合物 (例如水杨酸),碳酸盐,硫酸盐或其中式 II 中的端基是 R 的变体,其中 R 是 R¹R²N、R¹O⁻ 或 R¹S⁻, R¹、R² 和 R³ 相同或不同并选自 H、包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基的 C₁-C₆ 烷基或包括苄基的芳基,及其可药用的盐。

[0069] 本发明方法制备的化合物包括本发明的乳酸化合物低聚物的光学异构体 (例如 R 和 S 对映体,D-型和 L-型) 的所有组合,以及这些异构体的外消旋物、非对映体、内消旋物和其它的混合物。

[0070] 另外,乳酸低聚物可被转化成其相应的酯、酰胺、硫酯或盐。乳酸低聚物的盐可为任何可药用的盐诸如钠、钾、钙、镁或氨的盐,或为氨丁三醇盐。另外,可发现乳酸低聚物与金属或大分子的复合物。

[0071] 低聚物产品的物理外观根据平均分子量从流体、半固体到固体产物。分子量越低,则产品的流度越大。水溶解度还取决于平均分子量。乳酸低聚度越低,则水溶解度越高。这

些性质还可用于设计适当的组合物。因此,如果例如需要具有快速释放性质的快速溶解产品,则应选择具有相对低的重均分子量的低聚物产品(例如 HL₃-HL₆),而如果需要较少溶解的产品和更长的释放时间,则应选择具有更高重均分子量的低聚物产品(例如,HL₅-HL₁₀,乃至更高)。另外,个体低聚物的产品可以根据最终剂型进行选择。因此,例如,对于凝胶制剂或其它液体或半固体组合物而言,低聚物产品的选择可适当地在流体、半流体低聚物产品之间,而对于固体组合物诸如例如片剂或胶囊而言,固体低聚物产品可能更方便。

[0072] 在一个实施方案中,乳酸低聚物在室温下的水溶解度为至少 1 重量%,诸如,0.1 到 50 重量%,1 到 50 重量%,1 到 30 重量%,或 5 到 30 重量%。乳酸低聚物的水溶解度根据低聚物长度的不同而异。另外,溶解度在稀的碱溶液中可增加。

[0073] 在一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mw 为 400 到 2,000g/mol。在特定实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mw 为 380 到 760g/mol,诸如 400 到 700g/mol,450 到 650g/mol,500 到 650g/mol,550 到 625g/mol,或 550 到 600g/mol。低聚物可为本文所定义的基本上纯的,或者,更典型地,一种或多种乳酸低聚物以一定的多分散性包含在低聚物产品中。多分散性典型为约 1.2 到 1.5,诸如,例如,约 1.3 到约 1.4,但是,如果需要,产品还可被纯化到更低的多分散性。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mn 为 250 到 1,500g/mol。在具体实施方案中,Mn 为 250 到 760g/mol,诸如,例如,380 到 760g/mol,诸如 400 到 700,450 到 650g/mol。在另一个实施方案中,Mn 为 500 到 600g/mol,525 到 600g/mol,525 到 575g/mol。在本文的实施例中,提供了 Mw 和 Mn 以及多分散指数的相应值。

[0075] 在另一个具体的实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mw 为 700 到 2,000g/mol。在具体的实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mw 为 700 到 1,700g/mol,诸如 700 到 1,000g/mol,1,000 到 1,500g/mol,1,500 到 2,000g/mol。低聚物可为本文所定义的基本上纯的,或者,更典型地,一种或多种乳酸低聚物以一定的多分散性包含在低聚物产品中。多分散性典型为约 1.2 到 1.5,诸如,例如,约 1.3 到约 1.5,但是,如果需要,产品还可被纯化到更低的多分散性。

[0076] 在另一个具体的实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mn 为 500 到 1,500g/mol。在具体的实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的 Mn 为 500 到 1,300g/mol,诸如,600 到 1,100g/mol。在另一个实施方案中,Mn 为 1,000 到 1,500g/mol 或 1,000 到 1,200g/mol。低聚物可为本文所定义的基本上纯的,或者,更典型地,一种或多种乳酸低聚物以一定的多分散性包含在低聚物产品中。多分散性典型为约 1.2 到 1.5,诸如,例如,约 1.3 到约 1.5,但是,如果需要,产品还可被纯化到更低的多分散性。

[0077] 在一个实施方案中,本发明的乳酸低聚物的多分散指数小于 1.8,诸如小于 1.7。更典型地,多分散指数为 1.5 或更低,诸如小于 1.4,或为 1.2 到 1.4。产品越纯,则多分散指数越低。因此,对于本发明的一些实施方案而言,多分散指数小于 1.2 或小于 1.1。对于纯的低聚物而言,多分散指数可小于 1.08,小于 1.06,小于 1.04,小于 1.02,或小于 1.01。

[0078] 在一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物或低聚物产品具有的在 25°C 的特性粘度,当通过流变仪测定时,为 10⁻³ 到 10¹²Pa s,诸如 10⁻¹ 到 10⁹Pa s,1 到 10⁵Pa s。

[0079] 在一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物当暴露于室温下的水时,在以下时段内释放乳酸:至少 4 小时,至少 8 小时,至少 12 小时,诸如至少 16 小时,至少 20 小时,至少

24 小时,至少 36 小时,至少 2 天,至少 3 天,至少 4 天,至少 5 天,至少 6,或至少 7 天。

[0080] 如本文前面所述的,获得了低聚物的混合物并可就此使用。在这样的混合物中,通常存在至多 10-20% w/w 的单独的低聚物。

[0081] 本发明的特定的低聚物产品是:

[0082] i) 低聚物产品,其包含

[0083] 10-20% w/w 的 HL₂,

[0084] 15-25% w/w 的 HL₃

[0085] 10-20% w/w 的 HL₄,和

[0086] 8-15% w/w 的 HL₅

[0087] ii) 低聚物产品,其包含

[0088] 10-15% w/w 的 HL₂

[0089] 15-25% w/w 的 HL₃

[0090] 10-15% w/w 的 HL₄ 和

[0091] 10-15% w/w 的 HL₅

[0092] iii) 低聚物产品,其包含

[0093] 7-15% w/w 的 HL₂

[0094] 7-15% w/w 的 HL₃

[0095] 7-15% w/w 的 HL₄ 和

[0096] 8-15% w/w 的 HL₅

[0097] iv) 低聚物产品,其包含

[0098] 2.5-10% w/w 的 HL₂

[0099] 4-15% w/w 的 HL₃

[0100] 5-15% w/w 的 HL₄ 和

[0101] 5-15% w/w 的 HL₅

[0102] v) 低聚物产品,其包含

[0103] 2.5-7.5% w/w 的 HL₂

[0104] 5-10% w/w 的 HL₃

[0105] 5-12% w/w 的 HL₄ 和

[0106] 5-12% w/w 的 HL₅

[0107] vi) 低聚物产品,其包含

[0108] 5-15% w/w 的 HL₃

[0109] 5-15% w/w 的 HL₄

[0110] 5-15% w/w 的 HL₅

[0111] 5-10% w/w 的 HL₆ 和

[0112] 5-15% w/w 的 HL₇

[0113] vii) 低聚物产品,其包含

[0114] 5-10% w/w 的 HL₃

[0115] 5-10% w/w 的 HL₄

[0116] 5-10% w/w 的 HL₅

[0117] 5-10% w/w 的 HL₆ 和

[0118] 5-10% w/w 的 HL₇

[0119] viii) 低聚物产品,其包含

[0120] 2.5-7.5% w/w 的 HL₃

[0121] 5-10% w/w 的 HL₄

[0122] 5-10% w/w 的 HL₅

[0123] 5-10% w/w 的 HL₆ 和

[0124] 5-15% w/w 的 HL₇

[0125] 本发明的其它实施方案是诸如以下的更纯的产品。

[0126] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的三聚体 ($n = 2$)。

[0127] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的四聚体 ($n = 3$)。

[0128] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的五聚体 ($n = 4$)。

[0129] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的六聚体 ($n = 5$)。

[0130] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的七聚体 ($n = 6$)。

[0131] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的八聚体 ($n = 7$)。

[0132] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的九聚体 ($n = 8$)。

[0133] 在另一个实施方案中,至少 25% w/w,诸如,至少 30% w/w,至少 40% w/w,至少 50% w/w,至少 60% w/w,至少 70% w/w,至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的十聚体 ($n = 9$)。

[0134] 酸化性质

[0135] 阴道 pH 低起因于由乳酸杆菌代谢产生乳酸,以及通过雌激素化的阴道上皮细胞将糖原转化成乳酸。在培养中,乳酸杆菌将它们的生长培养基酸化到 pH 3.2-4.8。在该 pH 范围,发展出其中酸度变得自身抑制性的稳态平衡。厌氧菌在 pH 4.5 以下生长差。体外研究表明 BV 相关细菌的浓度随着阴道 pH 的增加而增加。然而,已经发现乳酸和低 pH 比过氧化氢引起这些细菌更具摧毁性的抑制效果。然而,当阴道 pH 上升时,诸如在性交后或在月

	液体	凝胶剂	贴剂	阴道剂
乳酸, 85%纯度	0	-	-	-
OMLA(主要为四聚体到八聚体)	-	3	4	3
OMLA(主要为五聚体到十聚体)	-	4	4	4

[0149] 应该注意到,乳酸是液体并且仅以液体形式存在,而 OMLA 随着分子长度的延伸而逐渐变得更为半固体到固体。在包含 OMLA 的组合物中,OMLA 不以液体形式存在,而是仅以半固体或固体形式存在。

[0150] 粘膜粘附性(或生物粘附性)根据 5 分级的 VAS 评分被给出,其中 0 表示无粘膜粘附性,和 4 表示非常显著的粘膜粘附性。

[0151] 在本发明的具体实施方案中,一种或多种乳酸低聚物具有的粘膜粘附性根据分级的 VAS 评分为至少 3,诸如,例如,至少 4 或 5。

[0152] 细菌性阴道病的处置

[0153] 当使用甲硝唑和克林霉素的口服或阴道制剂时,女性对治疗最初具有 80-90% 的响应,但是在 3 个月内有 15-30% 复发。当考虑在乳酸杆菌、过氧化氢生成、阴道 pH 和 BV 相关细菌的过度生长之间的关联时,仅调节这些中的一方面可帮助一些患复发性 BV 的女性,但是其不足以解决所有病例。

[0154] 尽管在乳酸杆菌、过氧化氢生成、阴道 pH 和 BV 相关细菌的过度生长之间具有公知的相互关联,但是 BV 的初始因素仍未明确。

[0155] 仅针对该相互关系的一个方面的治疗可能有益于一些复发性 BV 的女性,但是组合的方法更优越。因为细菌性阴道病还可能是无症状的,复发经常不能与治疗失败区别开。因此,复发性细菌性阴道病可通过使用对初始发作有效的治疗加以预防。

[0156] 在一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物用于制备用于预防和/或治疗妇科感染的制剂。在另外的实施方案中,妇科感染是细菌感染,诸如细菌性阴道病,非特异性阴道炎,老年性阴道炎,宫颈炎和尿道炎。在另一个实施方案中,妇科感染是真菌感染,诸如念珠菌病(白色假丝酵母)、隐球菌病、放线菌病。在另一个实施方案中,妇科感染是病毒感染,诸如人免疫缺陷病毒(HIV),单纯疱疹病毒(HSV),人乳头状瘤病毒(HPV)。

[0157] 制剂

[0158] 本发明的 OMLA 或根据本发明使用的 OMLA 通常作为药物制剂存在,即,OMLA 与一种或多种可药用的赋形剂一起存在于制剂中。

[0159] 可药用的赋形剂可选自载体,稀释剂,粘合剂,崩解剂,流动改善剂,pH 调节剂,稳定剂,粘度调节剂,防腐剂,胶凝剂或溶胀剂,表面活性剂,乳化剂,助悬剂,栓剂、阴道剂或阴道栓用基质,霜剂、膏剂、凝胶剂、洗液、香波、泡沫、喷雾剂等用基质。可药用的赋形剂的具体选择取决于具体形式或制剂,例如剂型。本领域技术人员可在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷氏药物科学)(Gennaro, Alfonso R 编著,18 版,1990, xvi, Mack, ISBN:0-912734-04-3) 中找到指导。

[0160] 最终的制剂还可包含一种或若干种可药用的盐,诸如磷酸盐,琥珀酸盐,赖氨酸盐,乙酸盐,环戊丙酸盐,戊酸盐,半琥珀酸盐,丁酸盐或氨丁三醇盐,单独或组合。被包含在

每个剂量制剂中的乳酸聚合物或衍生物的量可为每剂量单位 0.01 毫克到 50 克,但是优选 0.5 毫克到 5 克。一种或多种乳酸低聚物的制剂将恢复阴道的正常生理性 pH。这将降低厌氧菌数量,所述厌氧菌通过产生三甲胺而引起特征性的使人不愉快的阴道炎恶臭。

[0161] 在本发明的一个实施方案中,制剂包括:i) 项目 1-40 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物或其衍生物,ii) 项目 1-40 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物或其衍生物的组合,或 iii) i) 和 / 或 ii) 和 / 或乳酸的组合,用于预防和 / 或治疗项目 1-4 中任一项的微生物感染。

[0162] 在一个实施方案中,制剂包括至少 0.01% w/w 的一种或多种乳酸低聚物。在另一个实施方案中,制剂包括约 0.02% 到 100% w/w,诸如,例如,约 0.1% 到约 95% w/w,约 1% 到约 95% w/w,约 5% 到约 95% w/w,约 10% 到约 90% w/w,约 15% 到约 90% w/w,约 15% 到约 50% w/w 或约 15% 到约 40% w/w 的一种或多种乳酸低聚物。

[0163] 在一个实施方案中,一种或多种乳酸低聚物当暴露于在室温下的水时,在至少 8 小时、至少 12 小时的时间段释放乳酸,诸如至少 16 小时,至少 20 小时,至少 24 小时,至少 36 小时,至少 2 天,至少 3 天,至少 4 天,至少 5 天,至少 6 天,或至少 7 天。

[0164] 在一个实施方案中,制剂被设计用于阴道给药。在另一个实施方案中,制剂用于阴道内或经阴道给药。

[0165] 在一个实施方案中,制剂是固体、半固体或液体制剂。在本发明的另一个实施方案中,医用制剂为以下形式:棉塞,阴道剂,阴道气雾剂,阴道杯,阴道凝胶剂,阴道插入剂,阴道贴剂,阴道环,阴道海绵,阴道栓剂,阴道霜剂,阴道乳剂,阴道泡沫剂,阴道洗液,阴道膏剂,阴道粉剂,阴道香波,阴道溶液剂,阴道喷雾剂,阴道悬浮剂,阴道片剂,阴道棒剂,阴道 shaum,阴道碟形剂,半透性包装,及其任何组合。

[0166] 在一个实施方案中,本发明制剂的药剂被并入到作为控释药物递送系统的装置内。

[0167] 在一个实施方案中,制剂包含糖原或其前体或衍生物,例如,作为乳酸杆菌的维持来源。

[0168] 在另一个实施方案中,制剂包含活微生物形式的益生菌诸如嗜酸乳杆菌或类似种类,其当以足够量被施用,赋予宿主以健康益处,导致乳酸杆菌占优势的阴道菌群的乳酸杆菌 - 重建。

[0169] 在另一个实施方案中,pH 调节剂提供了低于 5 的 pH,诸如低于 4,以便获得更快速恢复的酸环境,使治疗响应和乳酸杆菌的再生长最佳化。

[0170] 本发明的制剂可为任何适当的形式。特定形式应该根据特定给药途径进行选择。因此,对于口服给药(施用到 GI 道),半固体或固体组合物是优选的,诸如,例如,固体剂型(例如片剂、胶囊、小袋剂)、粉剂、颗粒剂、小珠、团粒等等。对于局部给药和向口腔的给药,凝胶剂、霜剂、膏剂、洗液、粉剂、贴剂、牙膏剂、漱口剂等可为适当。本领域技术人员将在例如用于制备这些形式和用于选择适当的可药用赋形剂的 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷氏药物科学)中找到指导。

[0171] 在特定的方面,制剂被设计用于给药到阴道。在这些情况下,以下剂型是适当的:

[0172] 粘度调节剂或粘附促进剂

[0173] 在本发明的一个实施方案中,制剂另外包含一种或多种可药用的赋形剂,选自:纤

纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素 (HEC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠 (Na CMC), 淀粉衍生物诸如适度交联的淀粉, 丙烯酸聚合物诸如卡波姆及其衍生物 (聚卡波菲 (Polycarbophil), **Carbopol®**, 等); 聚环氧乙烷 (PEO), 脱乙酰壳多糖 (聚 (D- 葡萄糖胺)); 天然聚合物诸如明胶, 藻酸钠, 果胶, 硬葡聚糖, 黄耆胶, 节冷胶, 黄原胶或瓜尔豆胶, 甲基乙烯基醚 / 马来酞共聚物, 微晶纤维素 (**Avicel®**), 和交联羧甲纤维素。在本发明的另一个实施方案中, 可药用的赋形剂的浓度为制剂的 0.05 到 10 重量%, 诸如 0.1 到 5 重量%。在又一个实施方案中, 一种或多种可药用的赋形剂为阴道粘膜粘附促进剂和 / 或粘度调节剂。

[0174] 抗微生物性质

[0175] 整个月经周期的微生物学研究已经表明非 LB 种类的浓度在月经时更高。因此, 在此时存在细菌过度生长的可能, 因为阴道菌群不稳定。

[0176] 向制剂中加入抗菌组分的想法是致病菌产生使阴道粘蛋白内衬降解的水解酶。病原体的这一影响危害了正常的保护性阴道粘膜内衬。

[0177] 制剂还可包含一种或多种抗微生物剂, 诸如抗生素诸如克林霉素或甲硝唑, 精油诸如茶树油, 阳离子或元素诸如 Hg、Cu、Pb 或 Ag, 多烯抗真菌剂, 咪唑类, 三唑类, 烯丙基胺类, 棘白菌素, 阿昔洛韦, 金刚烷胺, 醇, 季铵化合物, 硼酸, 葡糖酸氯己定, 过氧化氢, 脲氢过氧化物, 碘, 汞溴红, 二盐酸奥替尼定, 酚 (石碳酸) 化合物, 氯化钠, 次氯酸钠, 壬苯醇醚, 以及这些试剂的组合和 / 或混合物。氧化化合物诸如 H_2O_2 将为细菌性阴道病特征性的致病性厌氧菌提供不利的环境。另外, 一些氧化化合物诸如 H_2O_2 也添加了对病原体的抗菌性质。乳酸杆菌, 其自身生成 H_2O_2 , 受例如 H_2O_2 的不利影响较少。

[0178] 抗微生物剂可以本领域技术人员认可的适当浓度使用。抗微生物剂的浓度可超过制剂重量的 0.01 重量%, 诸如 0.01 到 50 重量%, 诸如 0.01 到 25 重量%, 0.05 到 25 重量%, 0.1 到 10 重量%, 0.5 到 5 重量%。

[0179] 在本发明的一个实施方案中, 制剂另外包含选自以下的抗菌剂: 克林霉素, 四环素, 阿莫西林, 氨苄西林, 红霉素, 强力霉素, 洛美沙星, 诺氟沙星, 阿弗山 (afloxam), 环丙沙星 (ciproflaxin), 阿奇霉素, 塞弗托星和氯喹那多。

[0180] 在本发明的另一个实施方案中, 制剂另外包含一种或多种用于预防和 / 或治疗本文所述的妇科感染的抗细菌剂的制剂。

[0181] 在本发明的另一个实施方案中, 所述抗菌剂选自: 克林霉素, 四环素, 阿莫西林, 氨苄西林, 红霉素, 强力霉素, 洛美沙星, 诺氟沙星, 阿弗山, 环丙沙星, 阿奇霉素, 塞弗托星。

[0182] 在本发明的另一个实施方案中, 抗细菌剂的量为每剂 5 毫克到 1000 毫克。

[0183] 在本发明的另一个实施方案中, 选自四环素, 强力霉素, 阿奇霉素或红霉素的抗菌剂被掺入棉塞中。

[0184] 在本发明的另一个实施方案中, 制剂另外包含一种或多种广谱抗生素剂。

[0185] 在本发明的另一个实施方案中, 广谱抗生素剂选自: 克林霉素、四环素、阿莫西林、氨苄西林、红霉素、强力霉素、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素、塞弗托星, 用于预防和 / 或治疗淋病或衣原体感染。在本发明的又一个实施方案中, 广谱抗生素剂的量为每剂 100 毫克到 3000 毫克。

[0186] 在本发明的另一个实施方案中, 广谱抗生素剂选自: 四环素、阿莫西林、氨苄西

林、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素或塞弗托星,用于预防和/或治疗淋病。在本发明的又一个实施方案中,广谱抗生素剂的量为每剂 400 毫克到 3000 毫克。

[0187] 在本发明的另一个实施方案中,该制剂另外包含一种或多种选自四环素、强力霉素和红霉素的广谱抗生素剂,用于治疗衣原体感染。在又一个实施方案中,广谱抗生素剂的量为每剂 100 毫克到 2000 毫克。在又一个实施方案中,制剂为棉塞形式。

[0188] 在本发明的一个实施方案中,制剂另外包含选自四环素、强力霉素和红霉素的抗衣原体剂。

[0189] 在本发明的一个实施方案中,制剂另外包含选自以下的抗真菌剂:咪康唑,特康唑,异康唑,芬替康唑,氟康唑,制霉菌素,酮康唑,克霉唑,布康唑,益康唑,噻康唑,伊曲康唑,5-氟尿嘧啶和甲硝唑。在另一个实施方案中,每剂中抗真菌剂的量为 0.1 毫克到 2000 毫克,用于治疗念珠菌病。在另外的实施方案中,选自酮康唑、咪康唑和甲硝唑的一种或多种抗真菌剂和任选的药剂被掺入棉塞中。

[0190] 在本发明的一个实施方案中,制剂另外包含杀精子剂。

[0191] 在本发明的一个实施方案中,项目 60-64 中任一项的制剂,其另外包含选自阿昔洛韦、法昔洛韦、伐昔洛韦和 AZT 的抗病毒剂。

[0192] 在本发明的一个实施方案中,项目 60-63 中任一项的制剂,其中该制剂另外包含抗病毒剂。在另一个实施方案中,抗病毒剂选自阿昔洛韦、法昔洛韦、伐昔洛韦和 AZT。在又一个实施方案中,抗病毒剂的量为每剂 100 毫克到 1200 毫克。在又一个实施方案中,抗病毒剂是阿昔洛韦并且被掺入棉塞中。

[0193] 在本发明的一个实施方案中,项目 65-66 中任一项的制剂另外包含选自甲硝唑和克霉唑的杀滴虫剂或杀寄生虫剂。

[0194] 在本发明的一个实施方案中,项目 65-67 中任一项的制剂,其中该制剂另外包含甲硝唑用于治疗滴虫病。在另一个实施方案中,甲硝唑的量为每剂 10 毫克到 750 毫克。

[0195] 抗粘附剂

[0196] 所述制剂可另外包含一种或多种抗粘附剂。在阴道环境中赋予有利的酸化性质的乳酸杆菌不粘附于阴道粘膜。然而,致病真菌粘附于粘膜并且致病菌可接触粘膜并使正常健康阴道粘膜的保护性内衬降解。这可增加易感患者的阴道炎复发风险。因此,制剂包括一种或若干种防止病原体的这种粘膜粘附的化合物,可有益于预防、防止和治疗细菌性阴道病。本发明可包括一种或若干种载体芯材料,其防止致病微生物、尤其是厌氧菌和真菌的粘膜粘附。抗粘附剂可以是担当防止粘附的障碍物的药剂或担当引起已经粘附的微生物脱粘附的药剂。引起脱粘附的抗粘附剂的实例可以是甘露糖、乳糖、木糖醇和其它的糖醇。最终的制剂可由当单独或一起使用时各自为有效量的若干种化合物的组合和/或混合物构成。

[0197] 在本发明的一个实施方案中,抗粘附剂选自甘露糖、乳糖、木糖醇和其它的糖醇。

[0198] 在本发明的另一个实施方案中,抗粘附剂的量为制剂的 0.01 到 10 重量%,诸如 0.1 到 5 重量%。

[0199] 表面活性剂

[0200] 在本发明的一个实施方案中,制剂包含一种或多种选自以下的表面活性剂:十二烷基硫酸钠,聚山梨醇酯,胆汁酸,胆汁盐,卵磷脂,磷脂,月桂酸甲酯,油酸,油醇,甘油单油酸酯,甘油二油酸酯,甘油三油酸酯,甘油单硬脂酸酯,甘油单月桂酸酯,磷脂,丙二醇单月

桂酸值,十二烷基硫酸钠,山梨糖醇酐酯,胆酸盐,胆烷酸,泊洛沙姆,聚氧乙烯蓖麻油和它的聚氧乙基化脂肪,及其任何的组合。

[0201] 在本发明的另一个实施方案中,表面活性剂的浓度为制剂的 0.01 到 10 重量%,诸如 0.1 到 5 重量%。

[0202] 在一个实施方案中,本发明制剂的可药用赋形剂是亲脂性或亲水性的载体。亲脂性载体的实例是蜡,油,十四烷酸异丙酯,固体甘油三酯,和可可脂。亲水性载体的实例是甘油,丙二醇,聚氧乙二醇。

[0203] 在另一个实施方案中,本发明的制剂用于阴道内递送并且包含一种或多种亲脂性或亲水性的载体以及一种或多种粘膜粘附剂,总浓度分别为 60 到 90% w/w 和 5 到 25% w/w。

[0204] 在另一个实施方案中,本发明的制剂用于经阴道递送并包含一种或多种亲脂性或亲水性的载体、一种或多种粘膜粘附剂和一种或多种渗透增强剂或吸附促进剂,总浓度分别为 60 到 90% w/w,5 到 25% w/w 和 5 到 20% w/w。

[0205] 在另一个实施方案中,制剂另外包含一种或多种 8-18 个碳原子饱和脂肪酸的半合成甘油酯的亲脂性载体。

[0206] 在另一个实施方案中,制剂另外包含分子量为 400 到 6000 的亲水性载体聚乙二醇。在另一个实施方案中,聚乙二醇的浓度为 60 到 90% w/w。

[0207] 在另一个实施方案中,制剂另外包含粘膜粘附剂藻酸盐、果胶或羟丙基甲基纤维素。在另一个实施方案中,羟丙基甲基纤维素的浓度为 5 到 20% w/w。在又一个实施方案中,渗透增强剂是表面活性剂、胆汁盐或乙氧基二醇。在又一个实施方案中,乙氧基二醇的浓度为 5 到 30% w/w。

[0208] 在本发明的另一个实施方案中,制剂包含一种或多种乳酸低聚物、一种或多种其衍生物或一种或多种乳酸低聚物和一种或多种其衍生物的组合,与可药用的和无毒的赋形剂混合,所述赋形剂包含约 60 到 90% w/w 的亲脂性或亲水性载体和约 5 到约 25% w/w 的粘膜粘附剂用于阴道内递送,或约 60 到约 90% w/w 的亲脂性或亲水性的载体、约 5 到约 25% w/w 的粘膜粘附剂和约 5 到 20% w/w 的渗透增强剂用于经阴道递送。

[0209] 在本发明的另一个实施方案中,制剂另外包含 8-18 个碳原子饱和脂肪酸的半合成甘油酯的亲脂性载体,其中亲水性载体是 60 到 90% w/w 范围的分子量 400 到 6000 的聚乙二醇,并且其中粘膜粘附剂是藻酸盐、果胶或羟丙基甲基纤维素,其中羟丙基甲基纤维素的浓度为 5 到 20% w/w;并且其中渗透增强剂是表面活性剂、胆汁盐或乙氧基二醇,其中乙氧基二醇的量为 5 到 30% w/w。

[0210] 装置

[0211] 在一个实施方案,本发明的乳酸低聚物制剂可以是用于预防和 / 或治疗妇科微生物细菌感染的装置,其向有需要的对象阴道内或经阴道通过粘膜向子宫或大循环递送治疗有效量的一种或多种乳酸低聚物或其衍生物或者一种或多种乳酸低聚物或其衍生物的组合。

[0212] 在一个实施方案中,本发明包含用于递送本文所述的制剂的装置,用于预防和 / 或治疗本文所述的妇科感染。

[0213] 在本发明的另一个实施方案中,装置是阴道内装置。

[0214] 在本发明的另一个实施方案中,制剂包含在阴道内或经阴道施用 的装置内。

[0215] 在一个实施方案中,制剂是固体、半固体或液体制剂。在本发明的另一个实施方案中,医用制剂为以下形式:棉塞,阴道栓剂,阴道杯,阴道插入物,阴道贴剂,阴道环,阴道海绵,阴道喷雾剂,阴道粉剂,阴道棒剂,阴道窥器,阴道碟形剂(disc),半透性包装,或其任何组合。

[0216] 在本发明的另一个实施方案中,药剂被并入到作为控释药物递送系统的装置内。

[0217] 药包

[0218] 在一个实施方案中,本发明的乳酸低聚物制剂可以是用于预防和 / 或治疗本文所述的妇科感染的药包,其至少包含第一部分和第二部分,其中第一部分包含本文所述的制剂,和第二部分包含制剂的使用说明书。

[0219] 在另一个实施方案中,药包的第一部分包含本文所述的制剂,和第二部分包含用于制剂给药的工具。

[0220] 在另一个实施方案中,药包另外的第三部分包含制剂的使用说明书。

[0221] 在另一个实施方案中,药包可包含作为阴道装置形式的制剂并且用于给药的工具是施药器。

[0222] 包装

[0223] 在一个实施方案中,本发明包含用于保存本文所述的药包的包装或容器。

[0224] 治疗方法

[0225] 在一个方面,本发明包括用于预防和 / 或治疗妇科感染的方法,该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的一种或多种本文所述的乳酸低聚物,任选为本文所述的制剂形式。

[0226] 在另一个方面,本发明包括用于处置、预防和 / 或治疗阴道分泌物气味的方法,该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的一种或多种本文所述的乳酸低聚物,任选为本文所述的制剂的形式。

[0227] 在又一个方面,本发明包括用于处置、预防和 / 或治疗阴道分泌物气味的方法,该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的一种或多种本文所述的乳酸低聚物,任选为本文所述的制剂的形式,并且其中该制剂包括卫生装置。

附图说明

[0228] 图 1. OMLA 12(透析袋)-pH 改变。当 OMLA(物质)被置于透析袋中时,由于扩散(OMLA 和得自降解的 LA),含水隔室外侧的 pH 降低。PH 的改变历时长;尽管在 3、7 和 47 小时后更换透析袋外侧的水。A) 在更换液体后 1 小时的 pH。B)、C) 和 D),在透析袋外侧的更换水之间的时段期间的 pH 改变。

[0229] 图 2. OMLA 31(透析袋)-pH 改变。这与图 1 的实验类型相同,但是使用 OMLA 31。在 6、46 和 88 小时后更换水。存在的低分子组分较少,并且效果如预期的那样更弱和更缓慢。图 2A 代表在更换液体后 1 小时的 pH 值,图 2B-2D 显示在更换透析袋外侧的水之间的时段期间中的 pH 改变。

[0230] 图 3. 在 20°C 水中使用磁力搅拌,用 KOH 滴定测定的从 OMLA31(0.209g) 的游离乳酸的释放曲线。该图呈现溶于水中的酸(低分子量 OMLA 和 LA) 的量。一半 OMLA 大概为低

分子量,而其余的则溶解缓慢。

[0231] 图 4. A) 在透析袋外侧的 pH 值改变(平均数):OMLA 比 LA 能够更长时间地保持更低的 pH。B) LA 和 OMLA 从透析袋的释放曲线:乳酸从透析袋立即被释放,而 50%的 OMLA(较高分子量)被快速释放和 50%的 OMLA 被缓慢释放(中线)。分子量较高的 OMLA 在水中长时间不水解,因为中线高于最下线(酸从 OMLA 的释放)。

[0232] 图 5. A) 栓剂在 37°C 的流通池。B) 在实施例 4 中,接受剂水(在 37°C)的 pH 改变作为时间的函数。

[0233] 图 6. A) 栓剂在 37°C 的流通池。酸从阴道栓的释放(%总量)不依赖于 OMLA-明胶比率。B) 栓剂在 37°C 的流通池。由于在阴道栓中的 OMLA 含量最少 0.1/3g,因此 pH 的降低最少。因此,制剂中的 OMLA 含量是能够进行 pH 调节的因素。

[0234] 图 7. A) 在 37°C 的透析磁力池中,LA 从凝胶剂的的释放。OMLA 酸从凝胶剂的释放延长并且不显示对于 OMLA 所观察到的初始“突释”(图 3)。B) 在实施例 7 中,在 37°C 的透析磁力池中,接受剂水(在 37°C)的 pH 改变作为时间的函数。接受剂流体的 pH 长时间恒定,因为 OMLA 酸从 HEC 凝胶的释放缓慢。

[0235] 图 8. A) 37°C 下带有磁力搅拌器的烧瓶。下线代表 OMLA 酸从 EC 碟形剂的释放,而上线显示从碟形剂释放的部分 OMLA 的仍未被降解,并且仅在完全水解后才释放酸。B) 37°C 下带有磁力搅拌器的烧瓶。从碟形剂中缓慢释放 OMLA 和 OMLA 酸导致非常长时间的 pH 降低,尽管频繁将接受剂介质变为纯水。

[0236] 图 9. 通过分别加热到 120°C, A) 10 小时、B) 20 小时和 C) 21 小时,制备的 LA 低聚物的 ESI 质量分析。

[0237] 图 10 通过 OMLA 30 水解的乳酸释放。酸释放表示为 OMLA 30 的总酸含量的百分数。使用 KOH 进行滴定。可见酸释放效果,直至 48 小时。

[0238] 图 11. 四种不同的冻干片制剂,分别包含不同的粘膜粘附性聚合物:A(HMPC(a)体内试验),B(HMPC+MC(b)),C(HMPC+MC(c)) 和 D(HEC(d)),在实施例 15 中给出每种制剂的聚合物量。酸释放表示为针对 KOH 滴定的 OMLA 30 的总含酸量的百分数。

[0239] 图 12A. 监测在阴道栓制剂中的 OMLA 30 的给药,显示了对阴道内 pH 的立即效果以及延长效果。

[0240] 图 12B. 监测在冻干阴道片制剂中的 OMLA 30 的给药,显示对降低 pH 的稍缓慢的效果和 72 小时的总持续时间。

[0241] 图 12C. 监测 **Lactal®**凝胶剂的给药,显示对 pH 的立即效果,但是对保持低 pH 没有任何持久作用趋势。

[0242] 图 12D. 监测 **Vivag®**的给药,最初增加 pH,之后降低 pH。降低效果似乎只在略多于 12 小时的时段内存在。

[0243] 实施例

[0244] 实施例 1

[0245] 乳酸低聚物的制备乳酸低聚物(OMLA)如下制备:在 120°C 在开口试管中加热含 85% LA 和 15% 水的市售质量乳酸(LA)不同时间,从而使 LA 以不同程度发生低聚,并生成具有不同粘度的产品。OMLA 产品的编号(例如 OMLA 12)指示了其被加热多少小时。

[0246] 各种低聚物如实施例 9 所述进行表征。

[0247] 实施例 2

[0248] 乳酸从 OMLA 12 的体外释放

[0249] 本实验说明了 OMLA 作为酸性组分来源和用于长时间保持低 pH 的效率。

[0250] 从 OMLA (OMLA 12, 在 120°C 12 小时后形成) 的酸度释放。将 1g OMLA 12 置于透析袋中, 透析袋置于在室温下 50ml 的蒸馏水中。用磁力搅拌器连续搅拌水。在更换液体后以及在更换之间的间隔期间, 定期测量水的 pH。在 3、7 和 47 小时后, 用新鲜水更换水。结果如图 1 所示, 其中的图证明了在透析袋外侧水中测量的 pH 的改变。图 1A 代表在更换液体后 1 小时的 pH 值, 和图 1B-1D 显示在更换透析袋外侧的水之间的时段期间 pH 的改变。显然, OMLA 在实验条件期间产生酸达许多小时 (天)。

[0251] 结果表明酸性组分从 OMLA 的释放是恒定的和长时间的。

[0252] 实施例 3

[0253] 乳酸从 OMLA 31 的体外释放

[0254] 本实验说明了 OMLA 作为酸性组分来源和用于长时间保持低 pH 的效率, 并允许比较该效果是否可与 OMLA 的分子量相关。

[0255] 使用 OMLA 31 (在 120°C 31 小时后形成) 进行与实施例 2 相同的实验, 尽管更频繁地更换透析袋外侧的水 (每小时一次, 直至 7 小时, 之后在 21、45 和 88 小时)。结果如图 2 所示。图 2A 代表在更换液体后 1 小时的 pH 值, 和图 2B-2D 显示在更换透析袋外侧的水之间的时段期间的 pH 改变。

[0256] 结论与实施例 2 给出的结论相同。另外, 证明了根据 OMLA 的分子量, pH 的降低可能更大或更小: 当使用 OMLA 31 时, 更容易将 pH 保持在 3-4.5 之间, 而使用 OMLA 12 时, pH 低于 3.0 达长的时间间隔。

[0257] 实施例 4

[0258] OMLA 中游离羧基的滴定

[0259] 本实验证明了 OMLA 作为羧基含量的酸度, 并评价了 OMLA 水解成游离 LA 的速率。

[0260] 将 209mg 的 OMLA 31 悬浮在 20°C 的纯水中, 用 KOH (0.01M) 滴定溶液, 直到获得中性溶液 (用 pH 指示剂检验)。在零时间, 中和溶液所需的 KOH 的量等于约 100mg LA。一定间隔下, 当自发生成的 LA 使 pH 降低时, 加入更多的 KOH 以保持溶液是中性的。结果如图 3 所示, 并且证明了随时间从 OMLA 31 产生的 LA 当量相当恒定, 在中性条件期间每小时产生几个毫克。(当已经获得约 230-240mg 的 LA 时, 预计所有的 OMLA 31 发生水解)。

[0261] 结果证明了 OMLA 降解为游离 LA 是缓慢的, 但是由于 OMLA 的游离羧基而产生最初是酸性的环境。

[0262] 实施例 5

[0263] 乳酸通过透析膜分别从乳酸和 OMLA 30 体外释放的比较。

[0264] 本实验说明了在 LA 和 OMLA 之间在保持恒定的酸性 pH 的能力方面的差异并, 证明了 OMLA 水解为 LA 是缓慢的。

[0265] 将 200mg 的 LA 或 OMLA 置于透析袋中。将透析袋浸没在 50ml 的水 (37°C) 中并在相同温度下搅拌 48 小时。在 3、6、24 和 48 小时后, 除去接受剂液体并用新鲜水更换。定期测量 pH。液体用 0.1 或 0.01M 的 KOH 滴定, 以测量释放了多少 LA 当量。然后加入过量的 KOH 并且在 24 小时之后用 0.1 或 0.01 的 HCL 滴定溶液。这是为了评价多少聚合物发生溶

解但不经历水解。结果如图 4A 所示。在 1-10 小时之间每小时以及直至 48 小时定期测量透析袋外侧的 pH(图 4B)。

[0266] LA 从透析袋立即释放,而 50%的 OMLA(具有较低分子量和游离 LA 的部分)快速释放,并且 OMLA 被缓慢释放。扩散通过透析膜但不释放 LA 的 OMLA 部分可以在用 KOH 进行总水解之后测量(中线,图 4A)。如果 OMLA 被置于透析袋中,则尽管频繁更换透析膜外侧的水,但酸性组分的缓慢释放允许长时间保持恒定的酸性 pH。LA 自身不能保持酸性 pH 是恒定的,因为其在短时间后全部存在于接受剂介质中,并且当更换接受剂流体时被除去。这证明了 OMLA 适合保持恒定的酸性环境并且当使用 LA 时这一效果是不可能的。

[0267] 实施例 6

[0268] 乳酸从包含 OMLA 16 的制剂的体外释放

[0269]

阴道栓制剂	[g]
OMLA 16	1.0
明胶	0.35
水	0.3
甘油	1.35

[0270] 将 OMLA 与一部分甘油一起混合。将剩余的物质混合并加热直到明胶溶解为止,并加入到甘油和 OMLA 的混合物中。在匀化后,将混合物倾注成阴道栓形式并冷藏。

[0271] 将阴道栓(2.5g)置于用于进行栓剂溶出试验的欧洲药典流通仪中并进行释放试验。接受剂是水(37°C,流速是 12.5 毫升/小时)。在 2、4、6、8 和 10 小时后收集液体,并测量 LA 的含量和 pH。LA 的释放曲线以及水的 pH 如图 5A 和 5B 所示。尽管明胶从阴道栓快速崩解和溶出,但是酸的释放持续长时间。酸的释放导致长时间 pH 低,尽管事实上新鲜水在所有时间内流过室-LA 自身这时候将被完全除去。

[0272] 使用在阴道栓中不同量的 OMLA,从 33%(如实施例 4 所示经 16.5%到 3.3%,如上所述进行另一个实验。结果如图 6 所示。尽管由于在阴道栓中 OMLA 的含量最低 0.1/3g, pH 的降低最小,但酸从阴道栓的释放(%总量)不依赖于 OMLA-明胶的比率。因此,制剂中的 OMLA 含量是使得能够进行 pH 调节的因素。

[0273] 基于明胶的阴道栓是适当的制剂,其能够延长 LA 的释放并且以依赖于 OMLA-阴道栓基质比率的方式降低环境 pH。

[0274] 实施例 7

[0275] 在凝胶制剂中乳酸从 OMLA 的体外释放

[0276]

凝胶剂的制备:	[g]
OMLA 20	1.0
羟乙基纤维素(Natrosol 250)	0.25
甘油	1.5
乙醇 95% v/v	2.0
水	补足 10.0

[0277] 将 OMLA 溶于乙醇和甘油的混合物中。将羟乙基纤维素悬浮在水中并在剧烈搅拌下加入到 OMLA 溶液中。然后将混合物加热到 50°C 并继续搅拌直到形成凝胶。

[0278] 将 1g 凝胶 (10% OMLA) 置于透析磁力室中并在 37°C 的 50ml 的水中搅拌。在 1、4、8、24 和 28 小时后,用新鲜水 (37°C) 更换 20ml 的接受剂流体。测量样品的 pH 并且用 0.01M 的 KOH 滴定 10ml 样品,并由此计算 LA 的量。结果如图 7 所示。

[0279] OMLA 酸从凝胶的释放是延长的并且不显示像在 OMLA 物质 (图 3) 中所观察到的初始“突释”,这是 OMLA 从凝胶基质的缓慢释放所致。因此,接受剂流体的 pH 长时间恒定。

[0280] 实施例 8

[0281] 在碟形剂制剂中乳酸从 OMLA 10 的体外释放

[0282] 本实验说明了 OMLA 是否可以被并入到固体不可降解的制剂中,所述制剂可以释放酸性组分并保持降低的环境 pH。

[0283] 碟形剂的制备:

[0284] 将 0.5g 的 OMLA 10 和 2.5g 乙基纤维素一起溶解在二氯甲烷中。将混合物置于陪替氏皿中,在此使溶剂蒸发并形成碟形剂。

[0285] 释放实验:

[0286] 将碟形剂切割为两部分,并将两个部分都置于分开的装有 50ml 水 (37°C) 的烧瓶中。在 37°C 搅拌烧瓶的内容物并在 1、3、6、24、48、72 和 96 小时后除去液体并用新鲜水更换。

[0287] 用 0.01M 的 KOH 滴定 25ml 收集的液体。为了评价被释放但未水解的酸性组分的量,加入过量的碱并在数小时后用 0.01M 的 HCl 滴定混合物。图 8A 表示没有 (样品 A) 和有另外的水解步骤 (样品 B) 的释放试验的结果。

[0288] 测量余下液体中的 pH。图 8B 表示随着实验的进展, pH 值的改变。

[0289] 图 8A 说明了酸性组分从乙基纤维素碟形剂的释放是缓慢的,并且可保持长时间 (天)。在 5 天后,仅 15-20% 的 LA 被释放。这保持了接受剂流体的恒定酸性 pH,虽然部分被更换为新鲜水。还释放了 OMLA,其在全部水解为 LA 后存在 (样品)。在 4 天后,接近 70% 的 OMLA 仍然保留在碟形剂中。改变基质组成,可以实现药物从碟形剂释放的不同释放速率。

[0290] 实施例 9

[0291] 通过分别加热到 120°C 10、20 和 31 小时而制备的 LA 低聚物的质量分析。

[0292] 通过简单地将 LA 加热到 120°C 不同的时间而制备的 LA 低聚物的 ESI 质量分析。通过将 LA 加热到 120°C 10 (图 9A)、20 (图 9B) 和 31 (图 9C) 小时制备产品。

[0293] 所述峰对应于:145:环状二聚体和 H^+ , 257:三聚体和 Na^+ , 329:四聚体和 Na^+ , 401:五聚体和 Na^+ , 473:六聚体和 Na^+ , 545:七聚体和 Na^+ , 617:八聚体和 Na^+ , 689:九聚体和 Na^+ , 761:十聚体和 Na^+ , 833:十一聚体和 Na^+ , 905:十二聚体和 Na^+ , 977:十三聚体和 Na^+ , 1049:十四聚体和 Na^+ , 1121:十五聚体和 Na^+ , 1193:十六聚体和 Na^+ , 1265:十七聚体和 Na^+ , 等等。

[0294] “高斯分布”随着加热时间慢慢偏移到更高的分子量。除了时间之外的其它的参数,例如温度、含水量、压力、催化剂等将影响结果。通过以不同的方法混合所获得的低聚物产品,有可能制得具有任何组成的低聚物混合物。

[0295] 实施例 10

[0296] OMLA 制剂的粘膜粘附性

[0297] 进行了化学和预制剂实验,以便确定凝胶或半固体形式的 OMLA 的粘膜粘附性(见下表)。判断了 OMLA 的液体、凝胶、贴剂和阴道栓的粘膜粘附性。粘膜(生物)粘附性根据 5 级 VAS 评分法被给出,其中 0 代表无粘膜粘附性,和 4 代表非常显著的粘膜粘附性。

[0298] OMLA 制剂的粘膜粘附性

[0299]

	流体	凝胶	贴剂	阴道栓
乳酸, 85% 纯度	0	-	-	-
OMLA(主要为四聚体到八聚体)	-	3	4	3
OMLA(主要为五聚体到十聚体)	-	4	4	4

[0300] 包含 15% 水的乳酸盐是液体并且仅以流体形式存在,而当分子长度延长时 OMLA 产品变得越来越粘。

[0301] 实施例 11

[0302] 乳酸低聚物 (OMLA) 的合成

[0303] 起始材料的组成

[0304] L-乳酸用作起始材料。起始材料的含水溶液中在 25°C 平衡态下的组成如下所示:

[0305] TA HL₁ HL₂ HL₃ HL₄ HL₅ FA W P

[0306] 90 65.51 17.33 3.68 0.71 0.13 76.79 12.64 1.172

[0307] 性质:乳酸及其低聚物在 25°C 平衡态下的组成

[0308] TA:乳酸总浓度, % w/w

[0309] HL₁:单体乳酸浓度, % w/w

[0310] HL₂:乳酰基乳酸浓度, % w/w, MW = 162

[0311] HL₃:乳酰基乳酰基乳酸浓度, % w/w, MW = 234

[0312] HL₄:MW = 306

[0313] HL₅:MW = 378

[0314] FA:以乳酸计算的直接可滴定酸度

[0315] W:水的百分数, % w/w

[0316] P:聚合度 (= TA/FA)

[0317] 注释:低聚物的浓度不表示为乳酸,而是相对于组分进行表示。

[0318] 进行两个系列的合成。在第一系列 (001/1-5) 中,通过在 120℃加热包含 10% w/w 水的上述起始材料 18 小时 (001/1)、24 小时 (001/2)、31 小时 (001/3)、41 小时 (001/4) 和 51 小时 (001/5) 进行合成。在第二系列 (002/1-5) 中,通过在 140℃加热包含 10% w/w 水的上述起始材料 18 小时 (002/1)、24 小时 (002/2)、31 小时 (002/3)、41 小时 (002/4) 和 51 小时 (002/5) 进行合成。在敞口容器中进行加热以允许水含量蒸发。

[0319] 通过 HPLC 分析评价所获得产品的组成。

[0320] 低聚物的测定:

[0321] 使用液相色谱分离乳酸、丙交酯、内消旋 - 丙交酯和乳酸低聚物并用 UV 检测进行定量。使用在运行期间有机溶剂浓度增加的梯度系统进行低聚物的实际分离。低聚物的 UV 响应在已知吸收羰基键和酯键的波长处进行测量。使用外标法进行定量。

[0322] 游离酸的测定:

[0323] 使用非水相玻璃电极 (solvotrode) 和非水滴定测定游离酸。使用甲醇和二氯甲烷的混合物来溶解样品。使用甲醇钾作为滴定剂进行滴定。

[0324] 另外,注意到存在 L- 丙交酯和 D- 丙交酯二者,即,合成看来不是立体选择性的,因此,预计存在 L- 乳酸低聚物、D- 乳酸低聚物及其混合物,包括外消旋混合物在内。

[0325] 产品的组成

[0326]	样品代码 / 名称	描述
[0327]	1	Lac2008. 001/1
[0328]	2	Lac2008. 001/2
[0329]	3	Lac2008. 001/3
[0330]	4	Lac2008. 001/4
[0331]	5	Lac2008. 001/5
[0332]	6	Lac2008. 002/1
[0333]	7	Lac2008. 002/2
[0334]	8	Lac2008. 002/3
[0335]	9	Lac2008. 002/4
[0336]	10	Lac2008. 002/5

[0337] 表 1 :对于样品 Lac2008. 001/1-5, 丙交酯和乳酸低聚物的 HPLC

[0338]

组分	1	2	3	4	5
内消旋 - 丙交酯 [% (w/w)]	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
D+L 丙交酯 [% (w/w)]	1.1	1.2	1.2	1.5	1.4
HL [% (w/w)]	10.5	7.2	6.1	4.2	3.2
HL ₂ [% (w/w)]	17.2	12.5	9.8	6.4	5.2
HL ₃ [% (w/w)]	19.6	15.3	12.3	9.0	7.5
HL ₄ [% (w/w)]	16.0	13.9	12.2	9.9	8.3
HL ₅ [% (w/w)]	12.0	11.8	11.0	9.5	8.5
HL ₆ [% (w/w)]	8.6	9.8	9.5	8.9	8.2
HL ₇ [% (w/w)]	6.3	8.5	8.4	8.7	8.4
HL ₈ [% (w/w)]	4.2	6.0	6.6	7.2	7.1
HL ₉ [% (w/w)]	2.8	5.0	5.8	6.4	6.7
HL ₁₀ [% (w/w)]	1.9	3.4	4.5	5.7	6.2

HL ₁₁	[% (w/w)]	1.1	2.6	3.6	4.6	5.3
HL ₁₂	[% (w/w)]	0.8	1.9	2.9	4.0	4.7
HL ₁₃	[% (w/w)]	0.5	1.3	2.1	3.2	4.0
HL ₁₄	[% (w/w)]	0.2	1.0	1.7	2.7	3.4
HL ₁₅	[% (w/w)]	< 0.1	0.5	1.0	1.9	2.8
HL ₁₆	[% (w/w)]	< 0.1	0.5	0.8	1.8	2.5
HL ₁₇	[% (w/w)]	< 0.1	< 0.1	0.8	1.6	2.2
HL ₁₃	[% (w/w)]	< 0.1	< 0.1	0.6	1.5	1.9
合计 HL _{1t/m18}	[% (w/w)]	102.9	102.6	101.0	98.7	97.5

[0339] HL 对应于单体乳酸, HL₂ 对应于二聚体, HL₃ 对应于三聚体, 等等。

[0340] 表 2 :对于样品 Lac2008.002/1-5, 丙交酯和乳酸低聚物的 HPLC :

[0341]

组分	1	2	3	4	5
内消旋 - 丙交酯 [% (w/w)]	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
D+L 丙交酯 [% (w/w)]	1.7	1.7	1.8	1.9	2.0
HL [% (w/w)]	5.1	3.0	2.5	1.6	0.9
HL ₂ [% (w/w)]	7.7	5.6	4.1	2.7	2.0
HL ₃ [% (w/w)]	10.1	7.0	5.7	4.0	3.0
HL ₄ [% (w/w)]	10.8	8.1	6.5	4.6	3.5
HL ₅ [% (w/w)]	10.3	8.2	6.8	5.0	4.2
HL ₆ [% (w/w)]	9.1	7.9	6.7	5.3	4.4
HL ₇ [% (w/w)]	8.9	8.2	7.3	5.9	5.1
HL ₈ [% (w/w)]	7.2	6.7	6.3	5.3	4.9
HL ₉ [% (w/w)]	6.2	6.1	5.9	5.3	4.7
HL ₁₀ [% (w/w)]	5.5	6.1	5.6	5.1	4.5
HL ₁₁ [% (w/w)]	4.4	4.9	5.2	4.9	4.4
HL ₁₂ [% (w/w)]	3.6	4.2	4.4	4.4	4.3
HL ₁₃ [% (w/w)]	3.0	3.6	4.0	4.1	3.9
HL ₁₄ [% (w/w)]	2.5	3.1	3.2	3.8	3.6
HL ₁₅ [% (w/w)]	1.7	2.4	2.7	3.3	3.3
HL ₁₆ [% (w/w)]	1.4	2.2	2.5	3.4	3.1
HL ₁₇ [% (w/w)]	1.2	1.9	2.4	2.3	2.8
HL ₁₈ [% (w/w)]	0.9	1.5	2.0	2.5	2.5
合计 HL _{1t/m18} [% (w/w)]	101.2	92.2	85.6	75.4	67.3

[0342] 最后样品的总的重量平衡是不完全的, 因为在样品中存在较高的乳酸低聚物。这些未被包含在合计 HL_{1t/m18} 中。

[0343] 使用上述结果计算 Mn 和 Mw 以及多分散指数。获得以下结果。

[0344] 表 3. 样品 1-10 的数均和重均分子量以及多分散指数

[0345]

	样品									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mn	323	396	472	573	629	571	721	839	1031	1138
Mw	426	530	661	791	848	726	992	1198	1547	1682
多分散性指数	1,32	1,34	1,40	1,38	1,35	1,27	1,38	1,43	1,50	1,48
n	4-6	5-8	6-9	7-11	8-12	7-10	9-14	11-17	14-22	15-24

[0346] 数子 n 表示平均低聚度 (即, n = 4 是指四聚体, 5 是指五聚体, 6 是指六聚体, 等等)。

[0347] 从上表可知, 反应时间增加以及反应温度增加导致平均分子量增加。另外, 对于反应温度 140°C 合成的系列, 多分散指数倾向于随着反应时间而增加。另外, 当使用 120°C 的反应温度时, 看来似乎多分散指数相对不依赖反应时间。

[0348] 实施例 12

[0349] OMLA 30 在水中的稳定性

[0350] 通过在 120°C 加热 L- 乳酸 30 小时, 制备 OMLA 30。

[0351] 乳酸储库形式的乳酸低聚物的应用取决于它们水解成乳酸 (或更小低聚物) 以保持环境酸性 pH (或降低的 pH) 的能力。

[0352] 将三个 OMLA 30 样品 (各 1.0 克) 置于分开的小瓶中。将它们之一与 0.1g 水 (样品 B) 混合, 另一个与 0.5g 水混合 (样品 C) 以及一个不含水 (样品 A)。将所有小瓶在 60°C 保存 1 周。在这一时间内, 含水的样品 (B 和 C) 经历溶出并且形成粘性较低的溶液。作为对照, 样品 A 也保存在 4°C 下 (对照)。

[0353] 在 7 天后, 用 0.1M 的 KOH 滴定每个小瓶的样品。使用的 KOH 的体积在表中被给出 (体积 P)。

[0354] 然后向每个烧瓶中加入过量的 KOH, 并且在搅拌样品两天后认为完全水解。用 0.1M 的 HCl 滴定过量的 KOH。从该滴定, 计算与完全水解形成的 LA 发生反应的 KOH 的量。与来自完全水解的 OMLA 的 LA 发生反应的 KOH 体积被认为是 100% (体积 T)。

[0355] $F = (\text{体积 P} \times 100\%) / \text{体积 T}$

[0356] 只有当 F 为 100% 时候, 所有被滴定的羧基来自 LA, 否则 OMLA 的游离羧基对 F 值有贡献。

[0357]

样品	保存 (7 天)	被滴定样品的质量 [mg]	KOH 的体积 [ml]	游离羧基的 F %	F 平均数 (%)	外观
A 不含水	60°C	236	4,85	14,83	13.0	半固体
		191	3,1	11,23		半固体
B 10%水	60°C	283	18,3	50,8	50.0	不溶
		198	12,4	49,2		不溶
C 33%的水	60°C	395	30,8	85,3	85.7	不溶
		374	29,35	86,07		不溶
A 不含水	4°C	253	2,85	8,52	8.2	半固体
		224	2,4	7,97		半固体

[0358] 从上面所给出的结果可知, 看来如果不存在水, 则低聚物产品是相对稳定的, 并且

水解速率随着水浓度的增加而增加。因此,预期可以获得包含低聚物产品的适当稳定的药物组合物,并且该组合物在施用于例如阴道之后,以延长的方式释放乳酸,这又可导致延长的效果,即,延长阴道内酸性 pH 值的保持。

[0359] 实施例 13

[0360] 包含 OMLA 的药物组合物 - 冻干片剂如下所述,片剂样制剂通过使凝胶在泡罩包装内经历冷冻干燥而制得。

[0361] 在体内先导试验中使用冻干片剂(参见实施例 17)。

[0362] 经历冷冻干燥的凝胶 [g]:

[0363] OMLA 30 20

[0364] 乳糖 10

[0365] Pharmacoat*6cP 20

[0366] 水 50

[0367] *羟丙甲纤维素 USP (Shin-Etsu Chemical)

[0368] 制备:

[0369] 将乳糖溶解在水中并在剧烈搅拌下逐渐加入羟丙甲纤维素。当聚合物溶解时,将其加入到所得的凝胶 OMLA 中并彻底混合凝胶。

[0370] 将包含 OMLA 的凝胶分配到泡罩孔(每孔 2 克)中并冷冻干燥。获得了以下的“片剂”:

[0371] 冻干片剂 (A) [mg]:

[0372] OMLA 30 400

[0373] 乳糖 200

[0374] 羟丙甲纤维素 400

[0375] 冷冻干燥:

[0376] 在所述过程中施加以下的操作条件:

[0377] 压力:0-2 小时 - 大气压力

[0378] 2-48 小时 -1 毫巴

[0379] 温度:

[0380]

时间 (小时)	°C
0-2	-40
2-17	-25
17-27	-10
27-42	0
42-44	10
44-46	20
46-48	20

[0381] 变量

[0382]

I. 凝胶组合物	性质	量
OMLA30-20.0(%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003 ;007 ; (+LA)	2-30%
乳糖 --10%	其它的糖和糖醇	0-50%
Pharmacoat 6cP--20%	其它类型的羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、其它胶凝剂和粘膜粘附基 #	0-40%
水 --50%	具有溶解的酸或抗微生物剂	15-90%
II. 冻干片剂	性质	量
圆柱形 大小:直径-1cm 高-1cm	适合阴道施用的任何形状	
OMLA 30-400mg/片	就凝胶而论	50-1000mg
乳糖 -200mg	- “ -	
羟丙甲纤维素	- “ -	
III. 凝胶制剂		
乳糖被溶解在水中并在剧烈搅拌下逐渐加入羟丙甲纤维素	乳糖可被加入到现成的羟丙甲纤维素凝胶中	
当聚合物溶解时,将其加入到所得的凝胶 OMLA 中并彻底混合凝胶	OMLA 在凝胶中的分散可在较高温度 (高达 80°C) 下进行	
将包含 OMLA 的凝胶分配到泡罩孔 (每孔 2 克) 中并冷冻干燥	可在其它单位剂型内或在盘上进行冷冻干燥。在后一种情况中,从冻干片上切割出碟形剂 (圆柱形)。	
IV. 冷冻干燥		
时间 -48 小时	24-60 小时	

[0383]

温度 (-40°C 到 30°C)	冷冻可在较低温度 (例如 -20°C) 下进行。最高温度 :10-50°C
压力	最高 20 毫巴
时间 - 温度	可以适用不同的方案

[0384] # 已在本文中被列出

[0385] 实施例 14

[0386] 乳酸从冻干片剂的体外释放

[0387] 试验了实施例 13 中所述并包含 OMLA 30 的冻干片剂 A 的乳酸的释放。如本文实施例 2 所述,通过将二分之一片剂置于透析袋 (37°C) 中进行实验。获得了以下结果。

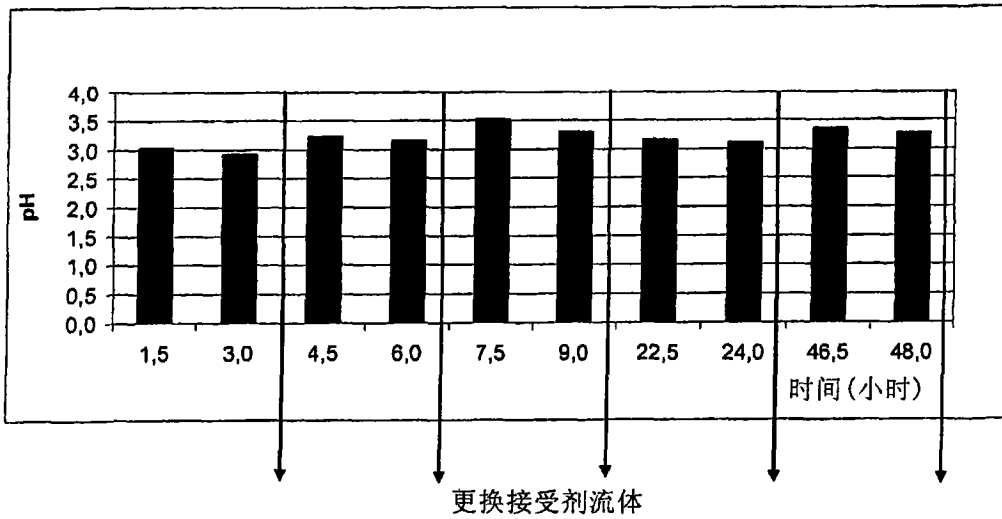
[0388] 酸从 OMLA 30 冻干片剂的释放 (透析袋方法 -50ml 流体) 14. 03. 2008.

[0389] pH 测量值

[0390]

冻干片剂	pH									
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0
20% Pharmacoat 6 cP	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27

[0391]



[0392] 使用 KOH 滴定（计算为乳酸的酸-%总量）

[0393]

20% Pharmacoat 6 cP	释放的酸(%)					时间(小时)
	3	6	9	24	48	
20% Pharmacoat 6 cP	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90	

[0394] 结果如图 10 所示。结果表明有可能保持低 pH 达至少 48 小时的时段。pH 测量值和释放的酸的测定（即使用 KOH 滴定）是一致的。

[0395] 实施例 15

[0396] 乳酸从包含不同类型粘膜粘附性聚合物的冻干片剂的体外释放

[0397] 在下表中描述了冻干片剂（和经历冷冻干燥的凝胶）的组成。该片剂包含粘膜粘附性聚合物，其改善了片剂给药时与粘膜（例如阴道粘膜）的粘附。

[0398]

	A*(体内)	B	C	D
用于冷冻干燥的凝胶(g)				
OMLA30	20	20	20	20
乳糖	10	10	10	10
粘膜粘附性聚合物 类型	HPMC(a)	HPMC +MC(b)	HPMC+MC(c)	HEC(d)
量	20	10	5	15
水	至 100	至 100	至 100	至 100
冻干片剂(mg)				
OMLA30	400	400	400	400
乳糖	200	200	200	200
粘膜粘附性聚合物	400	200	100	300
总质量(mg)	1000	800	700	900

[0399] * 体内使用的制剂；结果存在于上面所述中（参见实施例 14）。

[0400] HPMC (a)

[0401] 羟丙甲纤维素 -Pharmacoat 606-6cP (Shin-Etsu Chemical) HPMC+MC (b)

[0402] 羟丙甲纤维素和甲基纤维素 -Metolose 60SH-50cP (Shin-Etsu Chemical)

[0403] HPMC+MC (c)

[0404] 羟丙甲纤维素和甲基纤维素 -Metolose 65SH-4000cP (Shin-Etsu Chemical)

[0405] HEC (d)

[0406] 羟乙基纤维素 -Natrosol L-76cP (Aqualon)

[0407] 如上面实施例 14 中关于 Pharmacoat 606 冻干片剂所述，研究了酸从冻干物的释放。

[0408] pH 测量值

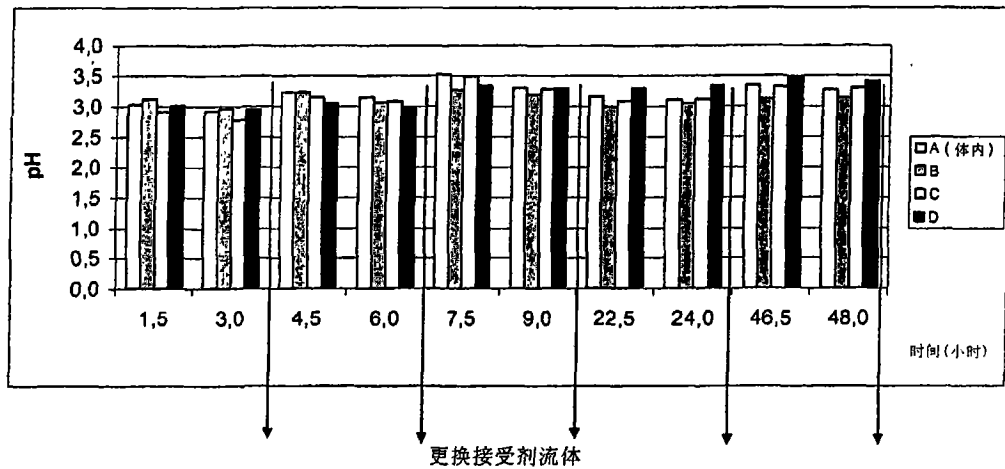
[0409]

制剂	pH									
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0
A(体内)	3,03	2,92	3,23	3,15	3,52	3,30	3,16	3,11	3,35	3,27
B	3,12	2,96	3,23	3,06	3,27	3,19	2,99	3,05	3,12	3,14
C	2,91	2,78	3,15	3,09	3,49	3,28	3,09	3,11	3,32	3,30
D	3,01	2,95	3,05	2,96	3,34	3,29	3,29	3,33	3,48	3,41

-时间
小时

[0410] 得自组合物 A-D 的结果从左至右显示在每组中。

[0411]



[0412] 使用 KOH 滴定 (酸计算为乳酸-%总量)

[0413]

制剂	释放的酸(%)				
	3	6	9	24	48
A(体内)	29,99	44,31	52,87	85,49	98,90
B	22,85	42,12	52,19	89,01	104,38
C	35,16	48,68	57,86	74,06	86,16
D	29,13	57,07	78,64	93,40	104,44

-时间(小时)

[0414] 结果如图 11 所示。结果表明,所有的供试组合物能够保持 pH 降低达至少 48 小时。乳酸从组合物的释放是变化的。组合物 D 看来比其它组合物更快地释放乳酸,但是仍以延长方式使 pH 能够降低达至少 48 小时。因此,选择粘膜粘附性聚合物对乳酸从低聚物的释放速率具有一定的影响。

[0415] 实施例 16

[0416] 包含 OMLA 的药物组合物 - 阴道栓

[0417] 制备了阴道栓并用在体内先导研究中 (参见实施例 17)

[0418] 成型阴道栓 [mg] :

[0419] OMLA 30 500

[0420] Macrogol 6000 2000 (Hoechst 生产)

[0421] 将 Macrogol 6000 (聚氧乙二醇, m. w. 6000Da) 在 50°C 熔融并混入 OMLA。将温热的物质转移到单位剂型中并放置冷却。

[0422] 变量

[0423]

I. 组成	性质	量
OMLA30--20.0(%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003 ;007 ;007 ;(+LA)	2-50%
Macrogol 6000-80%	其它的固体聚乙二醇或其与半固体或液体聚乙二醇的混合物	50% -98%
II. 尺寸	性质	量

[0424]

鱼雷形物质 --2.5g	适合阴道施用的任何形状	最高 5g
III. 制备		
将 Macrogol 6000 在 50°C 熔融 并混入 OMLA	可施加 40-100°C 的温度	
将温热的物质转移到单位剂型 中并放置冷却	冷却可以是快速的 .	

[0425] 实施例 17

[0426] 体内先导研究

[0427] 进行研究以便考察 OMLA 的不同制剂与两种市售药物 (Vivag 和 Lactal 凝胶) 进行的比较。

[0428] 在健康女性志愿者 (年龄 56) 的单剂体内自测实验中, 使用样品阴道栓 (阴道剂, 500mg) 和冻干阴道片剂 (400mg)。在 36 到 96 小时期间监测阴道 pH。结果可见于图 12A-12D, 看到通过使用阴道栓组合物 (A)、阴道片剂 (B)、**Lactal®** 凝胶剂 (C, 225mg LA) 和 **Vivag®** (D)) 的结果, OMLA 制剂显示出保持阴道低 pH 比 Lactal 凝胶或 Vivag 延长许多, **Lactal®** 凝胶剂或 Vivag 暂时性降低 pH, 但是不另外显示保持低水平 pH 的持续性。使用 OMLA 阴道片剂, 可在直至 72 小时检测到低 pH 水平, 而无主观不适的报道。使用 OMLA 阴道栓, 可观察到更加延长的效果, 仅有少数不适的报道。因此, 持续长达 60-80 小时的 pH 降低效果证实了预期的粘膜粘附性以及良好的主观耐受性。监测了个体制剂, 并且如下表中所示。

[0429]

A OMLA30 阴道栓		B OMLA30 阴道片剂		Lactal®凝胶剂 (225 mg LA)		Vivag®	
t(h)	PH	t(h)	PH	t(h)	PH	t(h)	pH
0	4,4	0	4,4	0	4,4	0	4,4
4	3,6	4	4,1	4	3,6	4	4,7
8	3,6	8	3,6	8	4,1	8	4,4
12	4,1	12	3,6	12	4,4	12	4,4
24	4,1	24	3,6	24	4,4	24	4,1
28	4,1	28	3,6			28	4,4
32	4,1	32	3,6				
36	4,1	36	3,6				
48	4,1	48	4,1				
52	4,1	52	4,1				
56	4,1	56	4,1				
60	4,1	60	4,1				
72	4,1	72	4,4				
76	4,1	76	4,4				
80	4,25	80	4,4				
84	4,4	84	4,4				
96	4,4	96	4,4				

[0430] A :不适 :第 1 天 ;轻度灼热和分泌物。第 2 天 ;轻度分泌物。第 3-5 天 ;无主观不适。

[0431] 耐受性 :轻度不适

[0432] 接受性 :良好但并非最佳

[0433] B :不适 :第 1-5 天 ;无主观不适。

[0434] 耐受性 :很好。

[0435] 接受性 :很好。

[0436] C :不适 :第 1 天 ;轻度灼热和分泌物。第 2 天 ;无不适。

[0437] 耐受性 :良好。

[0438] 接受性 :良好。

[0439] D :不适 :第 1 天 ;无不适。

[0440] 耐受性 :良好。

[0441] 接受性：良好。

[0442] 实施例 18

[0443] 临床研究方案

[0444] 启动临床开发项目以证明 OMLA 在 BV 和相关疾病中的实用性。在初步研究中，将研究一组健康的绝经后知情同意女性受试者。主要目标是评价乳酸低聚物制剂的不同医学制剂与市售产品诸如 Vivag 和 Lactal 凝胶剂相比的耐受性和受试者接受性。另一个目的是考察医学乳酸低聚物制剂的安全性方面。

[0445] 总研究设计。该研究将作为在围绝经期和 / 或绝经后的健康女性中进行的单中心试验。在入选之前，受试者将经历妇科和临床检查，包括病史，在研究第一天之前 10 天内的生命体征和尿分析。在研究期间，受试者将评价耐受性和接受性得分以及进行阴道 pH 的评价。研究乳酸制剂将在第一次就诊时被分配。研究参数是：耐受性，接受性和 pH 自测量值。不同的 OMLA 和对照制剂的给药将间隔至少 1 周。在最后一次乳酸阴道施用后的 2-10 天进行安全性随访，包括身体检查和尿分析。

[0446] 研究药物的说明。研究制剂将在 400-600 毫克乳酸当量的阴道栓或片剂（含乳酸）形式中供给。制剂将包含在阴道制剂中常用的赋形剂（PhEur）：羟乙基纤维素，聚乙二醇。所有的受试者将按时间（最长 5 周）接受 1-5 种制剂，间隔至少 7 天。研究药物将提供到研究地点，具有批号 / 包装号、分析证书和到期日 / 复测日期。

[0447] 活性化合物：乳酸低聚物

[0448] 剂型：阴道栓或片剂

[0449] 强度：400 毫克和 600 毫克（乳酸当量）

[0450] 制造商：Pharmaceutical Faculty, University of Gdansk, Poland

[0451] 分析：根据欧洲药典（2 类）进行微生物试验和质量控制实验。

[0452] 研究药物的给药方案

[0453] 各受试者随着时间的过去以至少 7 天的间隔接受研究制剂的最多 5 种不同的单一医学制剂（乳酸当量 400-600 毫克）。上市的产品诸如 Vivag 和 Lactal 凝胶剂作为对照。

[0454] 治疗时程。研究时程为 4-8 周，包括入选前、研究期和随访。

[0455] 随机程序。受试者以开放设计分派治疗。非盲法进行。

[0456] 数据的评价。受试者将评价耐受性和接受性得分以及进行 pH 的自我评价。

[0457] 根据法规要求进行整个临床开发项目。

具体实施方案

[0458] 1. 一种或多种乳酸低聚物在制备用于预防和 / 或治疗妇科感染的制剂中的应用。

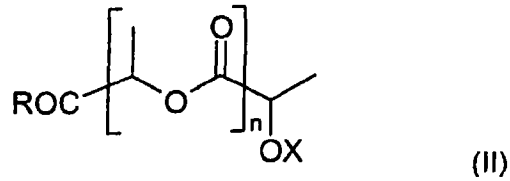
[0459] 2. 项目 1 的应用，其中感染是细菌感染，诸如细菌性阴道病，非特异性阴道炎，老年性阴道炎，子宫颈炎和尿道炎。

[0460] 3. 项目 1 的应用，其中感染是真菌感染，诸如念珠菌病（白色假丝酵母（*Candida albicans*）），隐球菌病，放线菌病。

[0461] 4. 项目 1 的应用，其中感染是病毒感染，诸如人免疫缺陷病毒（HIV），单纯疱疹病毒（HSV），人乳头状瘤病毒（HPV）。

[0462] 5. 项目 1 的应用，其中一种或多种乳酸低聚物由下式 II 表示：

[0463]



[0464] 其中 n 是 1 到 20 的整数, 诸如, 例如, 2 到 20, 3 到 20, 1 到 15, 2 到 15, 3 到 15, 1 到 10, 2 到 10, 3 到 10, 或 4 到 9, 其中 R 是 R^1R^2N- , R^1O- 或 R^1S- ,

[0465] R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同并且选自 H, 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基的 C_1-C_6 烷基或包括苄基的芳基,

[0466] 及其可药用的盐。

[0467] 6. 前述项目中任一项的应用, 其中一种或多种乳酸低聚物在 25°C 的特性粘度, 当通过流变仪测定时, 为 10^{-3} 到 10^{12}Pa s , 诸如 10^{-1} 到 10^9Pa s , 1 到 10^5Pa s 。

[0468] 7. 前述项目中任一项的应用, 其中一种或多种乳酸低聚物当暴露于在室温下的水时在以下的时段内释放乳酸: 至少 8 小时, 至少 12 小时, 诸如至少 16 小时, 至少 20 小时, 至少 24 小时, 至少 36 小时, 至少 2 天, 至少 3 天, 至少 4 天, 至少 5 天, 至少 6 天, 或至少 7 天。

[0469] 8. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的三聚体 ($n = 2$)。

[0470] 9. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的四聚体 ($n = 3$)。

[0471] 10. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的五聚体 ($n = 4$)。

[0472] 11. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的六聚体 ($n = 5$)。

[0473] 12. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的七聚体 ($n = 6$)。

[0474] 13. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的八聚体 ($n = 7$)。

[0475] 14. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的九聚体 ($n = 8$)。

[0476] 15. 前述项目中任一项的应用, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的十聚体 ($n = 9$)。

[0477] 16. 前述项目中任一项的应用,其中制剂包含至少 0.01% w/w 的一种或多种乳酸低聚物。

[0478] 17. 前述项目中任一项的应用,其中制剂包含约 0.02% 到 100% w/w, 诸如,例如,约 0.1% 到约 95% w/w, 约 1% 到约 95% w/w, 约 5% 到约 95% w/w, 约 10% 到约 90% w/w, 约 15% 到约 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物。

[0479] 18. 前述项目中任一项的应用,其中制剂被设计用于阴道给药。

[0480] 19. 前述项目中任一项的应用,其中制剂是固体、半固体或液体制剂。

[0481] 20. 前述项目中任一项的应用,其中医用制剂为以下形式:棉塞,阴道剂,阴道气雾剂,阴道杯,阴道凝胶剂,阴道插入剂,阴道贴剂,阴道环,阴道海绵,阴道栓剂,阴道霜剂,阴道乳剂,阴道泡沫剂,阴道洗液,阴道膏剂,阴道粉剂,阴道香波,阴道溶液剂,阴道喷雾剂,阴道悬浮剂,阴道片剂,阴道棒剂,阴道 shaum, 阴道碟形剂,半透性包装,及其任何组合。

[0482] 21. 前述项目中任一项的应用,其中制剂另外包含一种或多种可药用的赋形剂。

[0483] 22. 项目 21 的应用,其中一种或多种可药用的赋形剂选自:纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠 (Na CMC), 淀粉衍生物诸如适度交联的淀粉,丙烯酸聚合物诸如卡波姆及其衍生物(聚卡波菲, **Carbopol®**,等);聚环氧乙烷 (PEO), 脱乙酰壳多糖(聚(D-葡萄糖胺));天然聚合物诸如明胶,藻酸钠,果胶,硬葡聚糖,黄耆胶,节冷胶,黄原胶或瓜尔豆胶,甲基乙烯基醚/马来酐共聚物,微晶纤维素/**Avicel®**) 和交联羧甲基纤维素。

[0484] 23. 项目 22 的应用,其中一种或多种可药用的赋形剂的浓度为制剂的 0.05 到 10 重量%, 诸如 0.1 到 5 重量%。

[0485] 24. 项目 22 或 23 的应用,其中一种或多种可药用的赋形剂是阴道粘膜粘附促进剂和/或粘度调节剂。

[0486] 25. 前述项目中任一项的应用,其中制剂另外包含一种或多种抗粘附剂。

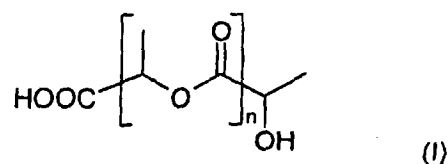
[0487] 26. 项目 25 的应用,其中抗粘附剂的量为制剂的 0.01 到 10 重量%, 诸如 0.1 到 5 重量%。

[0488] 27. 前述项目中任一项的应用,其中制剂包含一种或多种另外的抗微生物剂。

[0489] 28. 项目 27 的应用,其中抗微生物剂选自:抗生素诸如克林霉素或甲硝唑,精油诸如茶树油,阳离子或元素诸如 Hg、Cu、Pb 或 Ag, 多烯抗真菌剂,咪唑,三唑,烯丙基胺,棘白菌素,阿昔洛韦,金刚烷胺,醇,季铵化合物,硼酸,葡糖酸氯己定,过氧化氢,脲氢过氧化物,碘,汞溴红,二盐酸奥替尼定,酚(石碳酸)化合物,氯化钠,次氯酸钠,壬苯醇醚,及其任何组合。

[0490] 29. 由下式 I 表示的乳酸低聚物,

[0491]



[0492] 其中 n 是 2 到 20 的整数, 诸如, 例如, 3 到 20, 2 到 15, 3 到 15, 2 到 10, 3 到 10, 4 到 10, 或 4 到 9。

[0493] 30. 项目 29 的低聚物, 条件是该低聚物不是如下所述制备的乳酸四聚体: 向乳酸四聚体叔丁基酯 (0.6982g) (1.9268mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液中滴加三氟乙酸 (2.5ml) 和二氯甲烷 (2.5ml) 的混合溶液, 然后在滴加结束后在室温下搅拌 1 小时; 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30ml) 以调节水层的 pH 到 pH 8, 然后向其中加入饱和氯化铵 (50ml) 以调节水层 pH 到 pH 6; 生成物用二乙醚 (100ml) 提取三次; 提取溶液包含几乎所有的杂质和少量的目的物质; 向剩余的水层中滴加在 0°C 冷却的 1N 盐酸 (5ml), 从而调节水层的 pH 到 pH2-3; 该层用二氯甲烷 (150ml) 提取三次; 此时, pH 改变, 因此使用在 0°C 冷却的 1N 盐酸保持水层的 pH 在 pH2-3; 生成物在无水硫酸镁上干燥昼夜, 浓缩, 并通过柱色谱法分离 (展开溶剂: 己烷: 二乙醚 = 1 : 4) 以获得乳酸四聚体 (0.2047g) (收率: 34.7%), 为无色油。

[0494] 31. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的三聚体 ($n = 2$)。

[0495] 32. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的四聚体 ($n = 3$)。

[0496] 33. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的五聚体 ($n = 4$)。

[0497] 34. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的六聚体 ($n = 5$)。

[0498] 35. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的七聚体 ($n = 6$)。

[0499] 37. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的八聚体 ($n = 7$)。

[0500] 38. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的九聚体 ($n = 8$)。

[0501] 39. 项目 29 或 30 的乳酸低聚物, 其中至少 25% w/w, 诸如, 至少 30% w/w, 至少 40% w/w, 至少 50% w/w, 至少 60% w/w, 至少 70% w/w, 至少 80% w/w 或至少 90% w/w 的一种或多种乳酸低聚物是乳酸的十聚体 ($n = 9$)。

[0502] 40. 制剂, 其包含项目 1-39 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物和一种或多种可药用的赋形剂。

[0503] 41. 项目 40 的制剂, 其中所述制剂包含: i) 项目 1-40 中任一项的一种或多种乳酸低聚物或其衍生物, ii) 项目 1-40 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物或其衍生物的组合, 或 iii) i) 和 / 或 ii) 和 / 或乳酸的组合, 用于预防和 / 或治疗项目 1-4 中任一项的微生物感染。

- [0504] 41. 项目 39 或 40 的制剂,其中所述制剂用于阴道内或经阴道给药。
- [0505] 42. 项目 39-41 中任一项的制剂,其另外包含选自以下的抗菌剂:克林霉素、四环素、阿莫西林、氨苄西林、红霉素、强力霉素、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素、塞弗托星。
- [0506] 43. 项目 39-42 中任一项的制剂,其中所述制剂另外包含用于预防和/或治疗项目 1-4 所定义的妇科感染的一种或多种抗菌剂的制剂。
- [0507] 44. 项目 45 的制剂,其中抗菌剂选自:克林霉素、四环素、阿莫西林、氨苄西林、红霉素、强力霉素、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素、塞弗托星。
- [0508] 45. 项目 43 或 44 的制剂,其中抗菌剂的量为每剂 5 毫克到 1000 毫克。
- [0509] 46. 项目 43-45 中任一项的制剂,其中选自四环素、强力霉素、阿奇霉素或红霉素的抗细菌剂被掺入棉塞中。
- [0510] 47. 项目 39-46 中任一项的制剂,其中所述制剂另外包含一种或多种广谱抗生素剂。
- [0511] 48. 项目 47 的制剂,其中广谱抗生素剂选自:克林霉素、四环素、阿莫西林、氨苄西林、红霉素、强力霉素、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素、塞弗托星,用于预防和/或治疗淋病或衣原体感染。
- [0512] 49. 项目 48 的制剂,其中广谱抗生素剂的量为每剂 100 毫克到 3000 毫克。
- [0513] 50. 项目 47-49 中任一项的制剂,其中广谱抗生素剂选自:四环素、阿莫西林、氨苄西林、洛美沙星、诺氟沙星、阿弗山、环丙沙星、阿奇霉素或塞弗托星,用于预防和/或治疗淋病。
- [0514] 51. 项目 50 的制剂,其中广谱抗生素剂的量为每剂 400 毫克到 3000 毫克。
- [0515] 52. 项目 50 或 51 的制剂,其中所述制剂为棉塞形式。
- [0516] 53. 项目 47-52 中任一项的制剂,其中所述制剂另有一种或多种选自四环素、强力霉素和红霉素的广谱抗生素剂,用于治疗衣原体感染。
- [0517] 54. 项目 53 的制剂,其中广谱抗生素剂的量为每剂 100 毫克到 2000 毫克。
- [0518] 55. 项目 53 或 54 的制剂,其中制剂为棉塞形式。
- [0519] 56. 项目 39-55 中任一项的制剂,其另外包含选自以下的抗衣原体剂:四环素、强力霉素和红霉素。
- [0520] 57. 项目 39-56 中任一项的制剂,其另外包含选自以下的抗真菌剂:咪康唑、特康唑、异康唑、芬替康唑、氟康唑、制霉菌素、酮康唑、克霉唑、布康唑、益康唑、噻康唑、伊曲康唑、5-氟尿嘧啶和甲硝唑。
- [0521] 58. 项目 57 的制剂,其中用于治疗念珠菌病的每剂抗真菌剂的量为 0.1 毫克到 2000 毫克。
- [0522] 59. 项目 57 或 58 的制剂,其中一种或多种抗真菌剂选自酮康唑、咪康唑和甲硝唑,并且所述剂任选被掺入棉塞中。
- [0523] 60. 项目 39-59 中任一项的制剂,其另外包含选自以下的抗病毒剂:阿昔洛韦、法昔洛韦、伐昔洛韦和 AZT。
- [0524] 61. 项目 39-60 中任一项的制剂,其中制剂另外包含抗病毒剂。
- [0525] 62. 项目 61 的制剂,其中抗病毒剂选自:阿昔洛韦、法昔洛韦、伐昔洛韦和 AZT。

- [0526] 63. 项目 61 或 62 的制剂,其中抗病毒剂的量为每剂 100 毫克到 1200 毫克。
- [0527] 64. 项目 61-63 中任一项的制剂,其中抗病毒剂是阿昔洛韦并且被掺入棉塞中。
- [0528] 65. 项目 39-64 中任一项的制剂,其另外包含选自以下的杀滴虫剂或杀寄生虫剂:甲硝唑和克霉唑。
- [0529] 66. 项目 39-65 中任一项的制剂,其中所述制剂另外包含甲硝唑用于治疗滴虫病。
- [0530] 67. 项目 66 的制剂,其中甲硝唑的量为每剂 10 毫克到 750 毫克。
- [0531] 68. 项目 3967 中任一项的制剂,其中可药用的赋形剂是亲脂性或亲水性的载体。
- [0532] 69. 项目 39-68 的制剂,其用于阴道内递送,其包含一种或多种亲脂性或亲水性的载体和一种或多种粘膜粘附剂,总浓度分别为 60 到 90% w/w 和 5 到 25% w/w。
- [0533] 70. 项目 39-69 的制剂,其用于经阴道递送,其包含一种或多种亲脂性或亲水性的载体、一种或多种粘膜粘附剂和一种或多种渗透增强剂或吸附促进剂,总浓度分别为 60 到 90% w/w、5 到 25% w/w 和 5 到 20% w/w。
- [0534] 71. 项目 39-70 中任一项的制剂,其中所述制剂另外包含一种或多种的 8-18 个碳原子饱和脂肪酸的半合成甘油酯的亲脂性载体。
- [0535] 72. 项目 39-71 中任一项的制剂,其中所述制剂另外包含分子量为 400 到 6000 的亲水性载体聚乙二醇。
- [0536] 73. 项目 39-72 中任一项的制剂,其中聚乙二醇的浓度为 60 到 90% w/w。
- [0537] 74. 项目 39-73 中任一项的制剂,其中制剂另外包含粘膜粘附剂藻酸盐、果胶或羟丙基甲基纤维素。
- [0538] 75. 项目 39-74 中任一项的制剂,其中羟丙基甲基纤维素的浓度为 5 到 20% w/w。
- [0539] 76. 项目 39-75 中任一项的制剂,其中渗透增强剂是表面活性剂、胆汁盐或乙氧基二醇。
- [0540] 77. 项目 76 的制剂,其中乙氧基二醇的浓度为 5 到 30% w/w。
- [0541] 78. 项目 39-77 中任一项的制剂,其中药剂被并入到作为控释药物递送系统的装置内。
- [0542] 79. 用于递送项目 39-78 中任一项所定义的制剂的装置,用于预防和/或治疗项目 1-4 中任一项所定义的妇科感染。
- [0543] 80. 项目 79 的装置,其中所述装置是阴道内装置。
- [0544] 81. 项目 79 或 80 的装置,其中制剂是阴道内或经阴道施用的。
- [0545] 82. 项目 79-81 中任一项的装置,其中药剂被并入到作为控释药物递送系统的装置内。
- [0546] 83. 用于预防和/或治疗项目 1-4 中任一项所定义的妇科感染的药包,其至少包括第一部分和第二部分,其中第一部分包括项目 39-78 中任一项所定义的制剂和第二部分包括制剂的使用说明书。
- [0547] 84. 项目 83 的药包,其中第一部分包括项目 39-78 中任一项所定义的制剂和第二部分包括制剂的给药工具。
- [0548] 85. 项目 84 的药包,其中另外的第三部分包括制剂的使用说明书。
- [0549] 86. 项目 84 或 85 的药包,其中所述制剂为阴道装置的形式并且给药工具是施药器。

[0550] 87. 用于保存项目 83-86 中任一项所定义的药包的包装或容器。

[0551] 88. 用于预防和 / 或治疗妇科感染的方法, 该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的项目 29-38 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物, 其任选为项目 39-78 中任一项所定义的制剂的形式。

[0552] 89. 用于处置、预防和 / 或治疗阴道分泌物气味的方法, 该方法包括对有需要的对象施用有效剂量的项目 29-38 中任一项所定义的一种或多种乳酸低聚物, 其任选为项目 39-78 中任一项所定义的制剂的形式。

[0553] 90. 项目 89 的方法, 其中制剂是卫生装置。

OMLA 12 - pH的改变(透析)

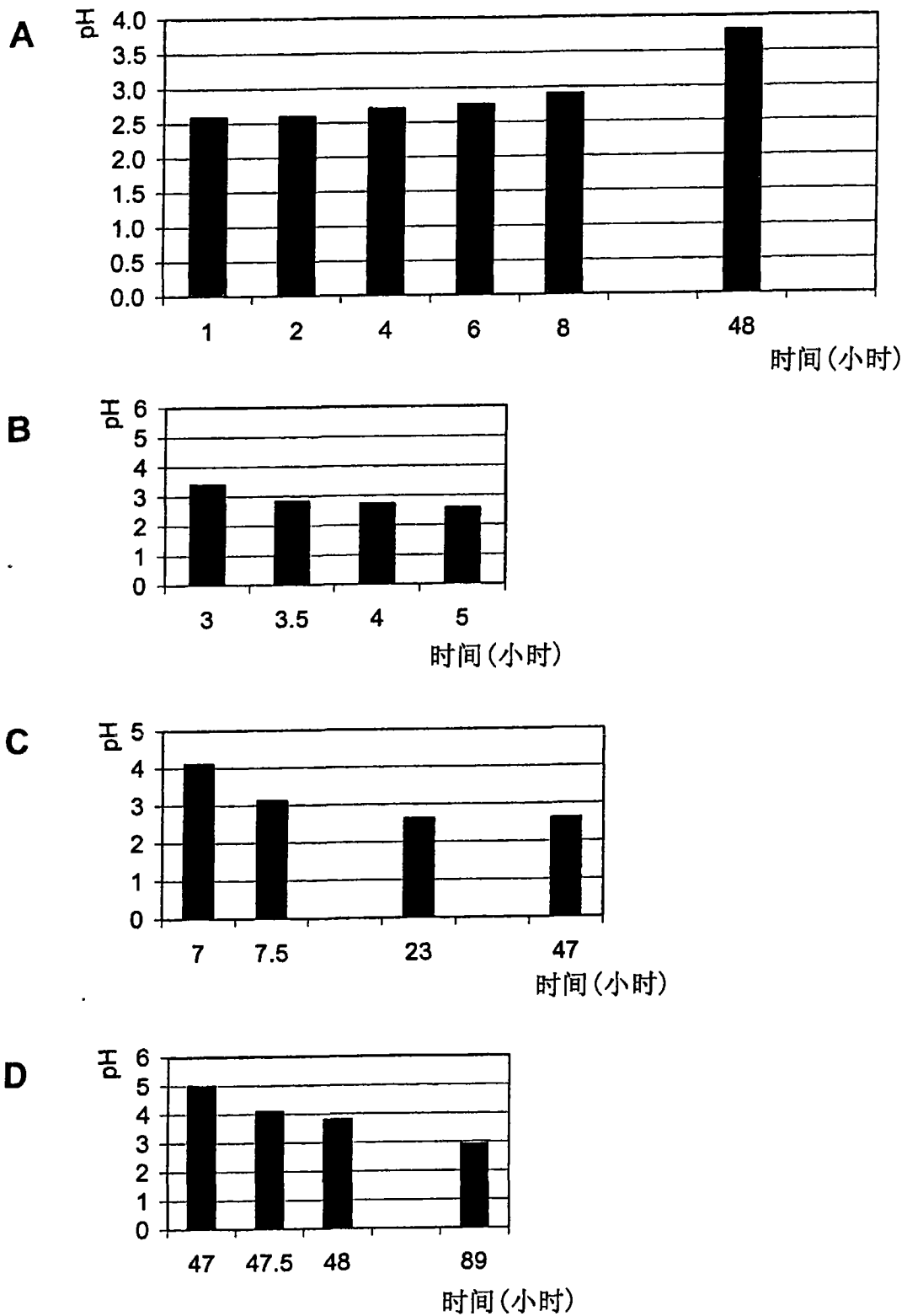


图 1

OMLA 31 - pH的改变(透析)

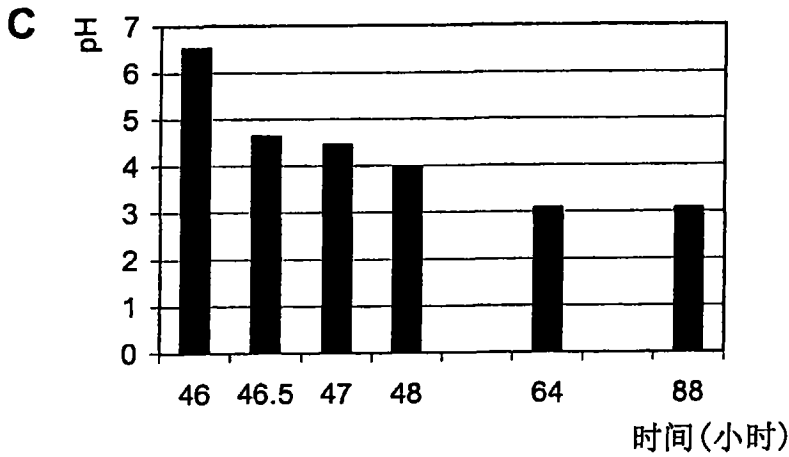
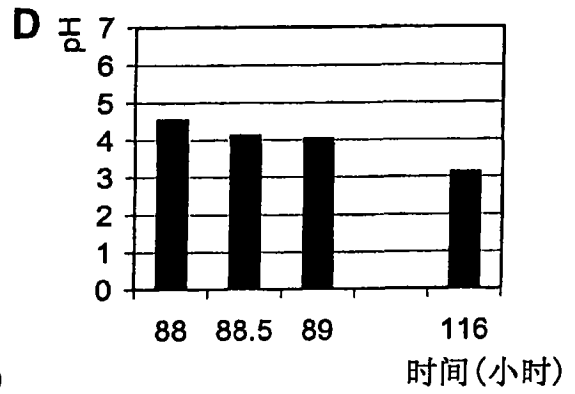
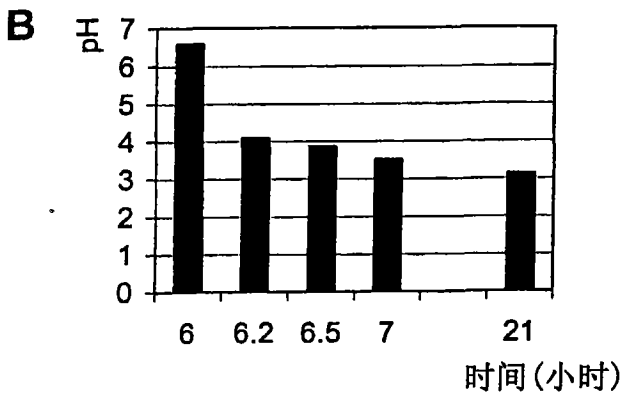
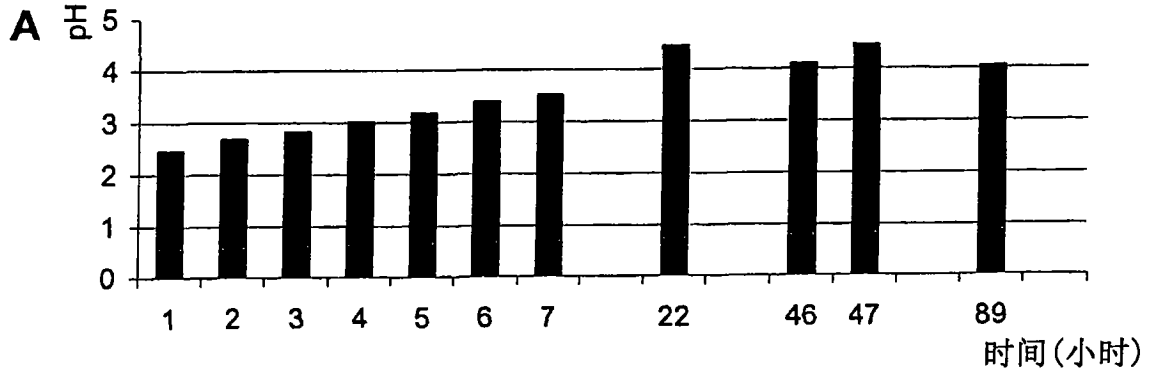


图 2

游离乳酸从OMLA 31 (0.209g) 的释放曲线

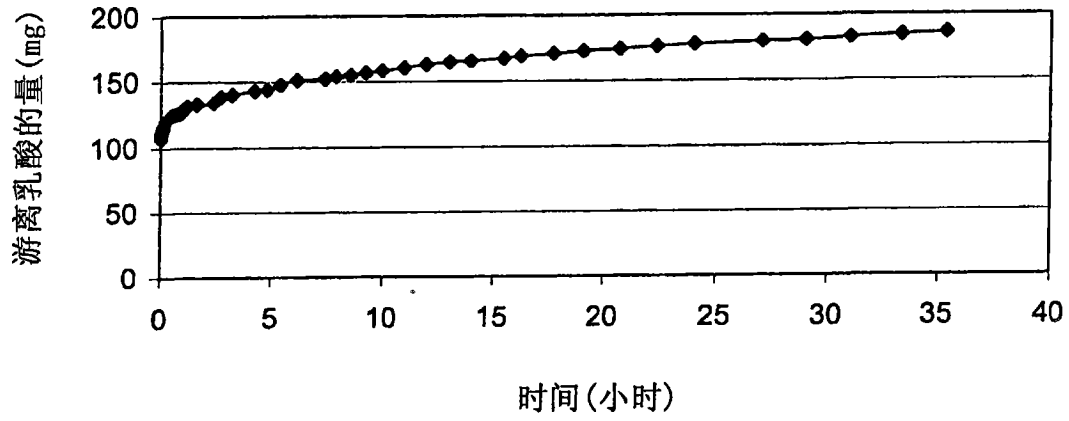
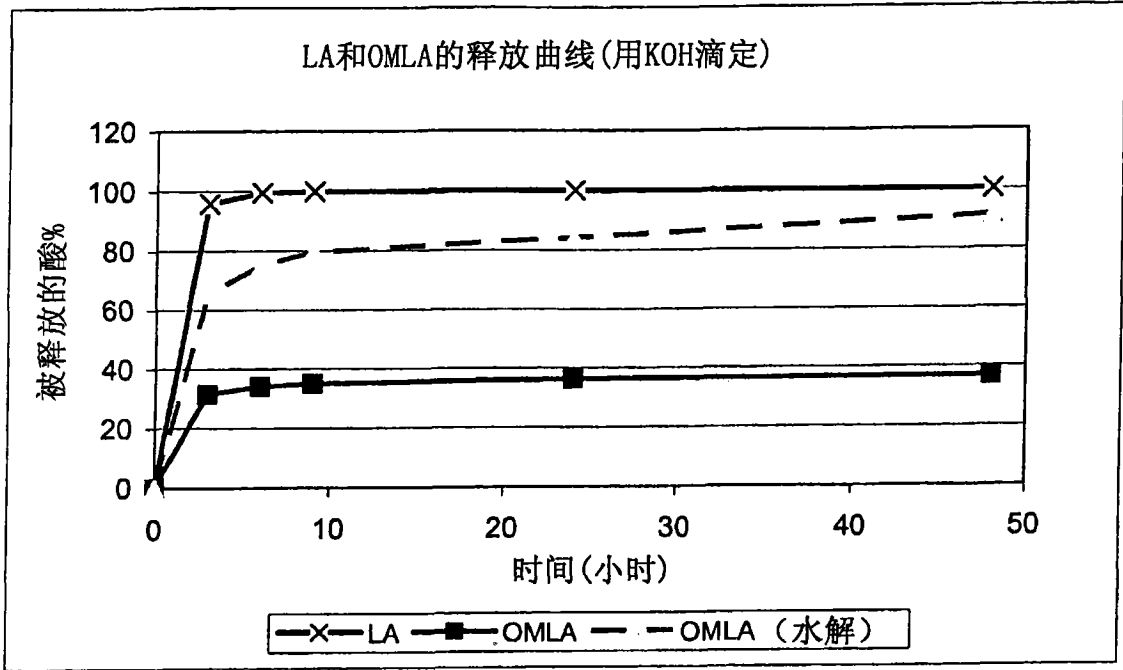


图 3

A



B

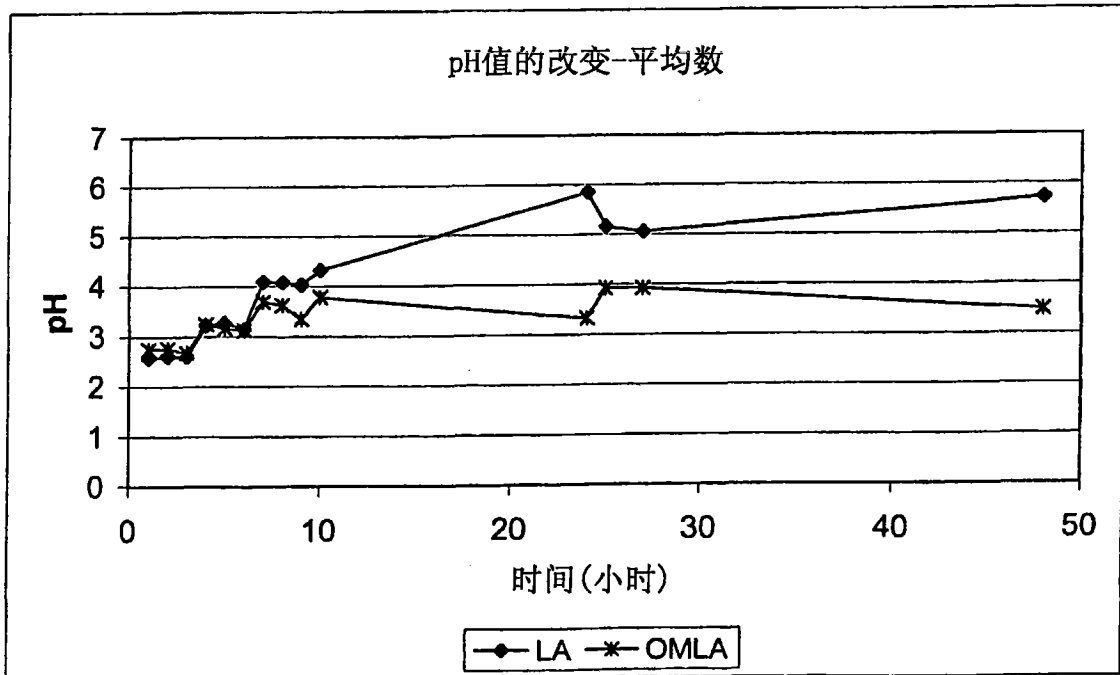


图 4

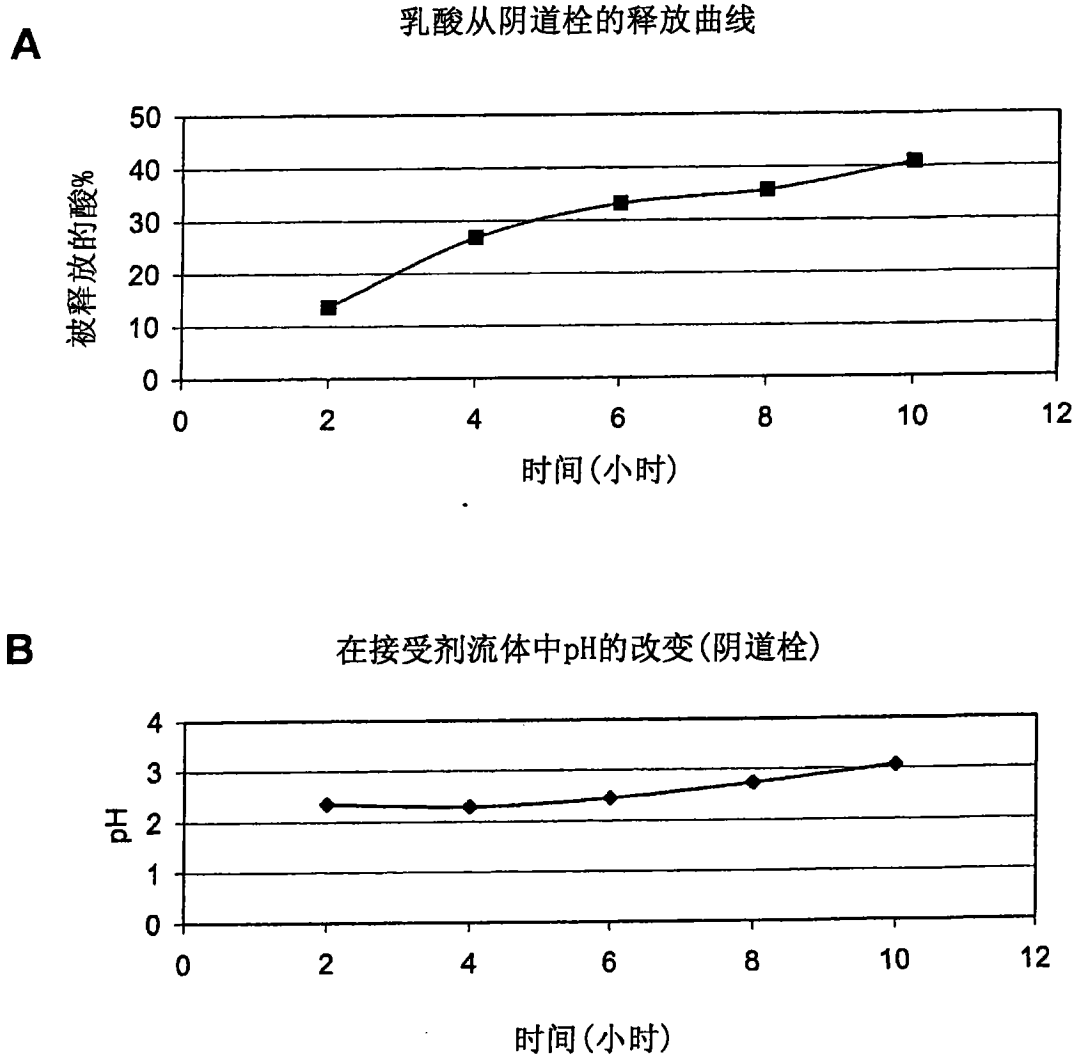
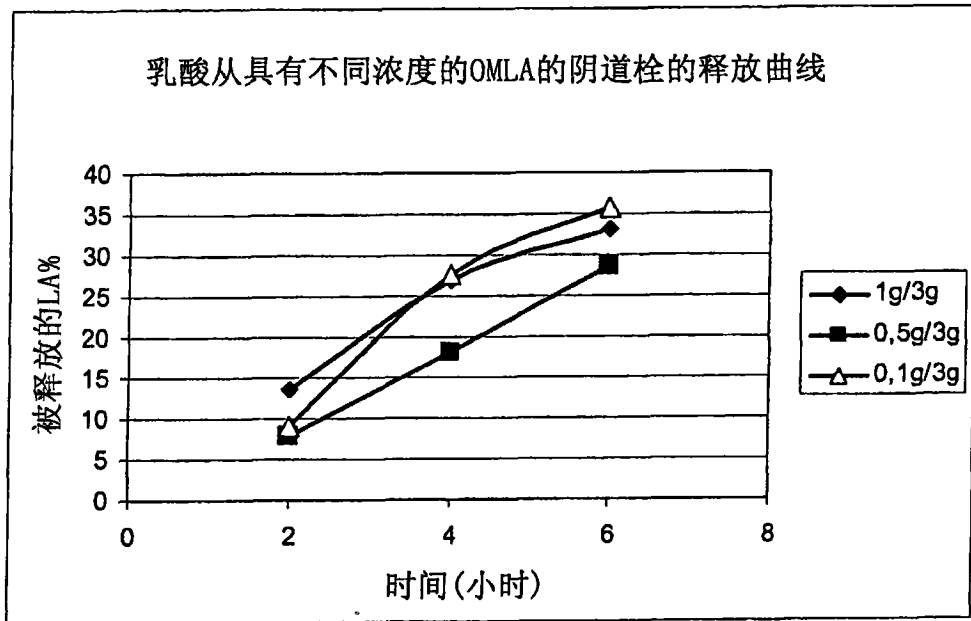


图 5

A



B

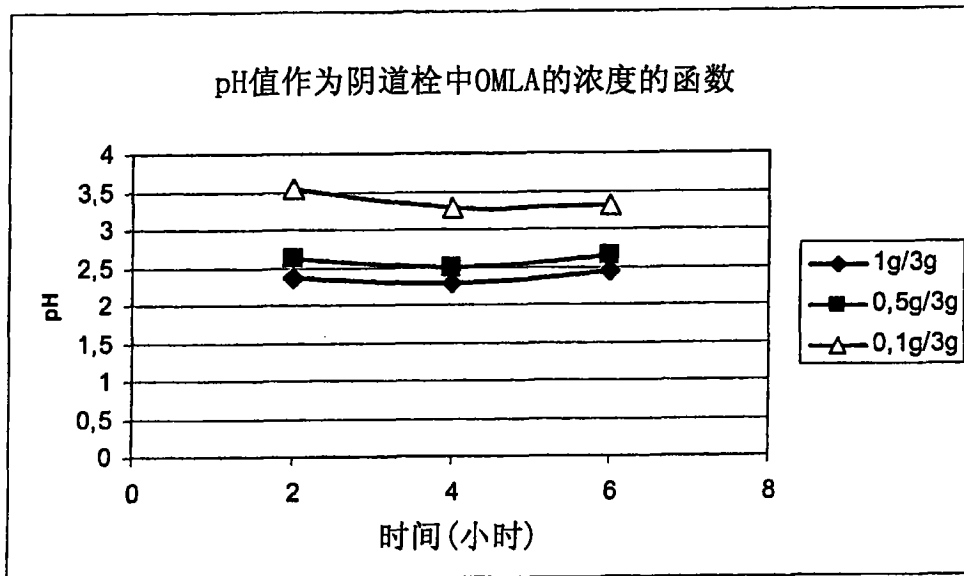


图 6

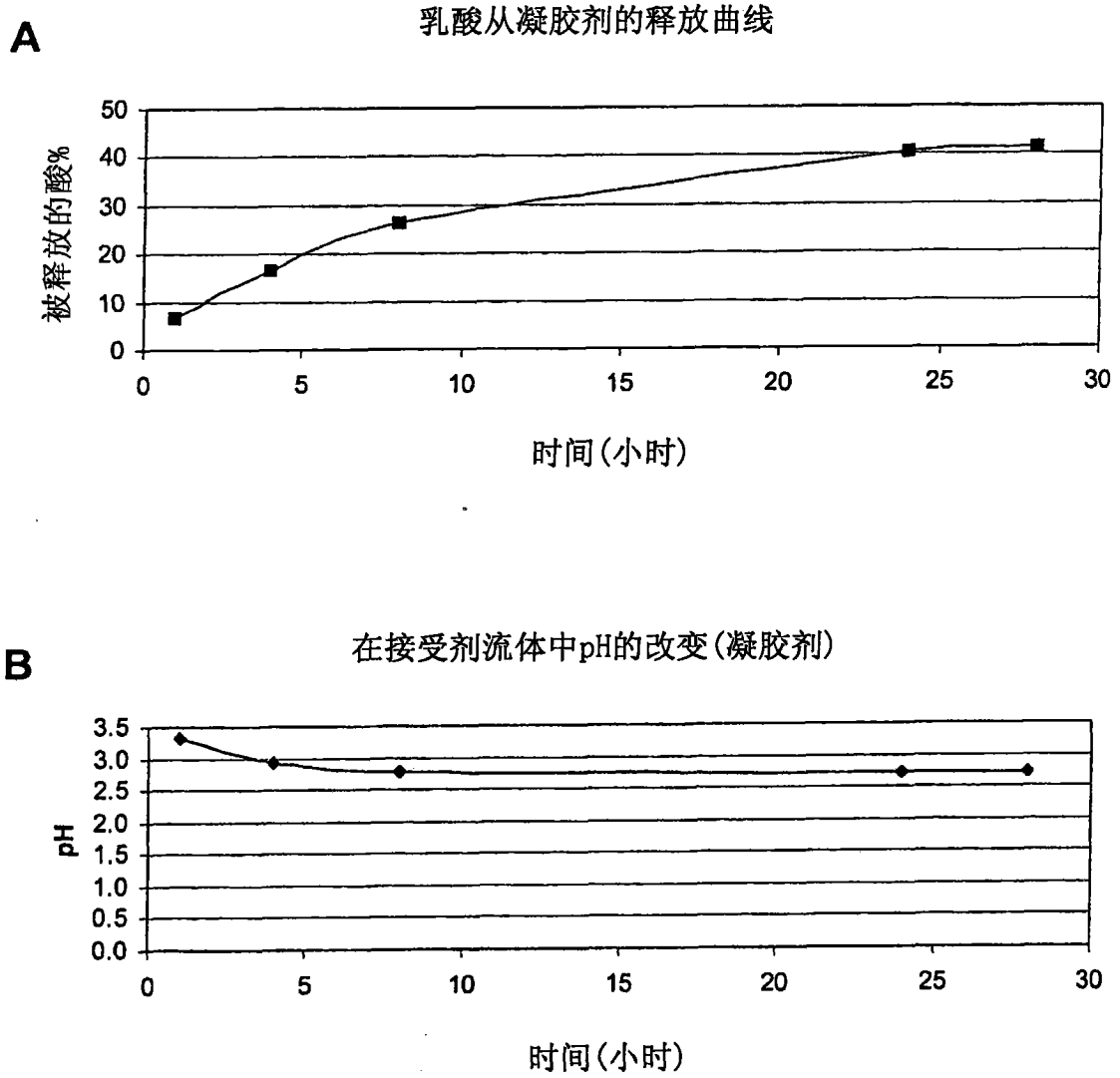
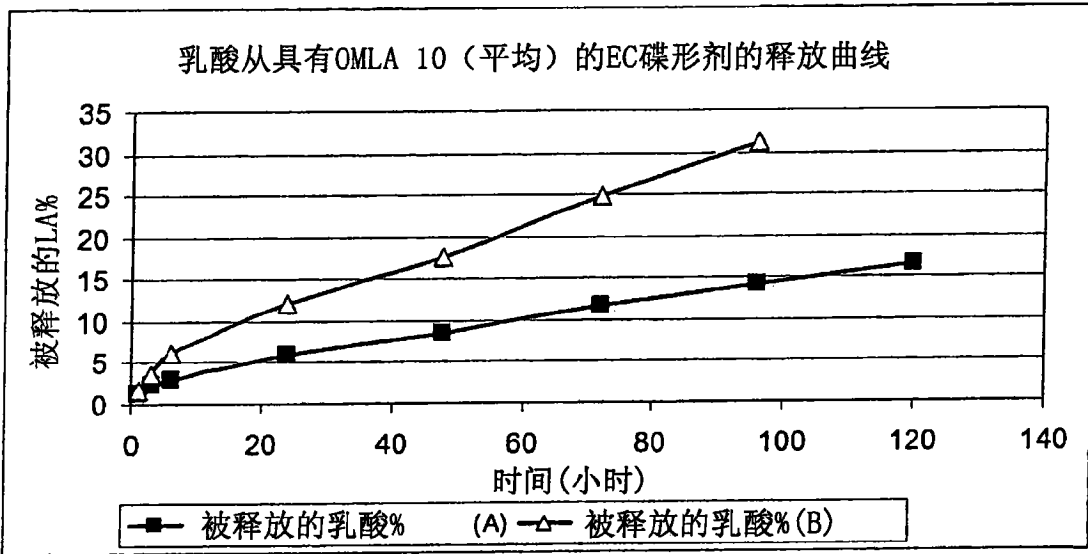


图 7

A



B

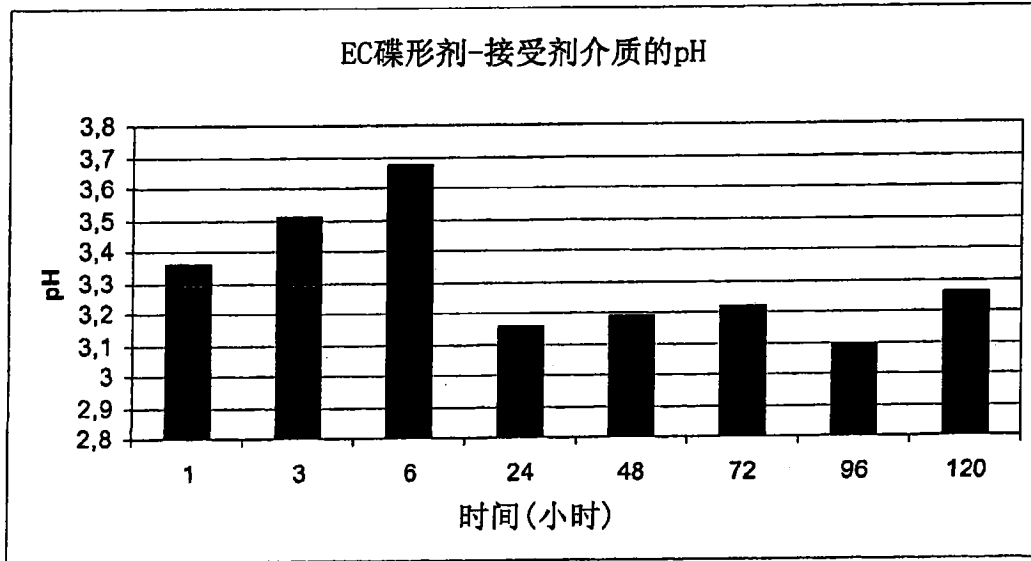


图 8

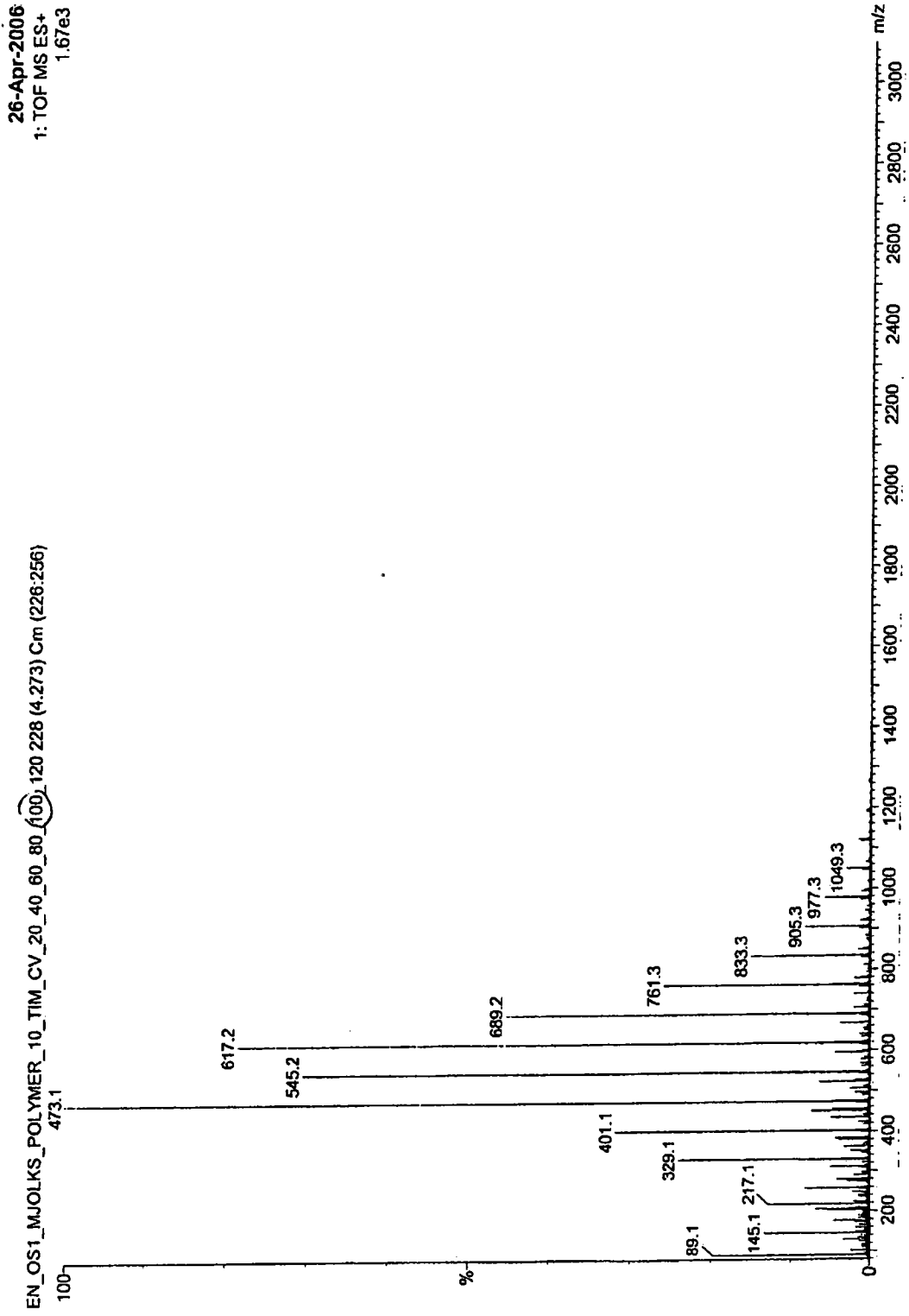


图 9A

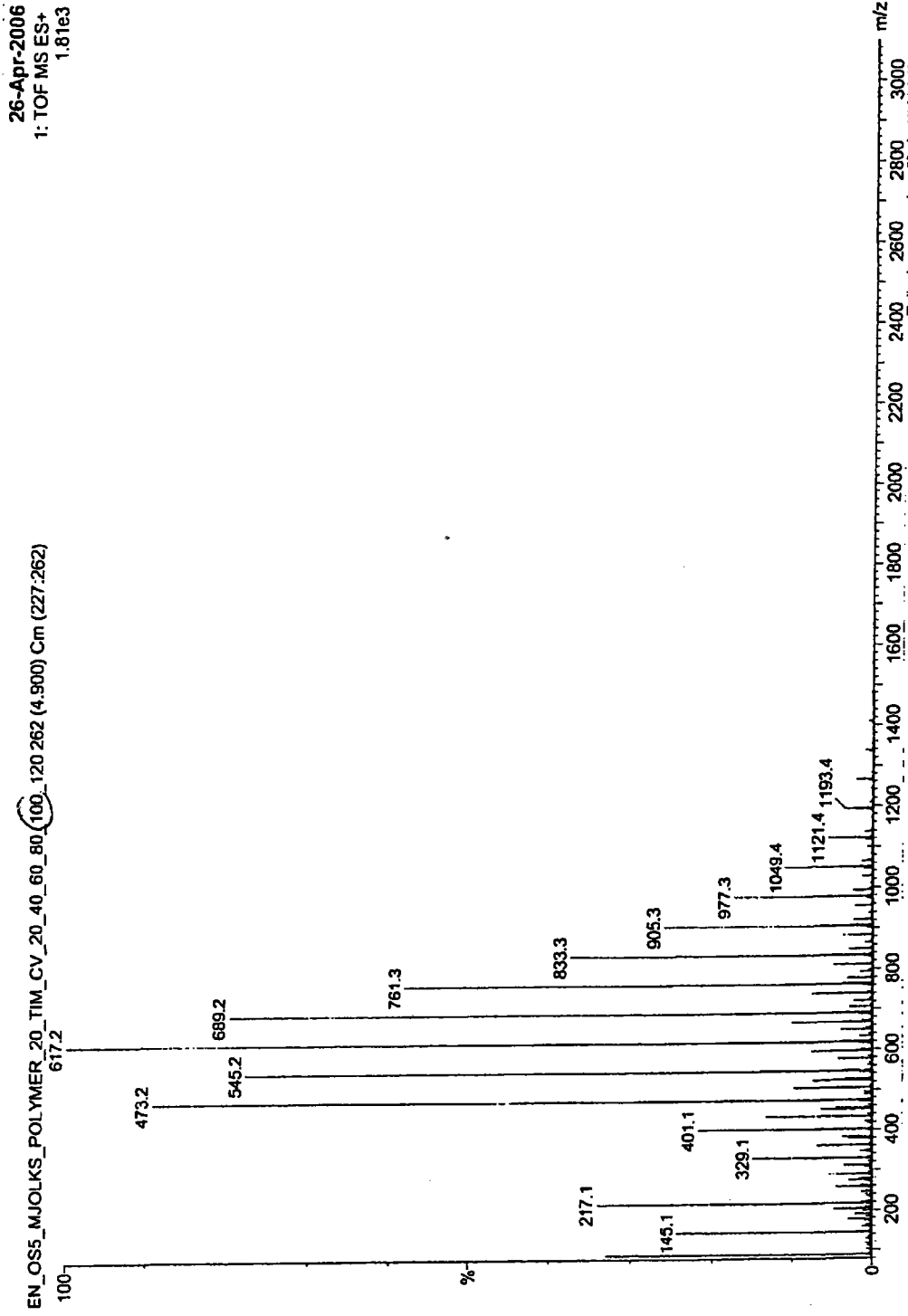


图 9B

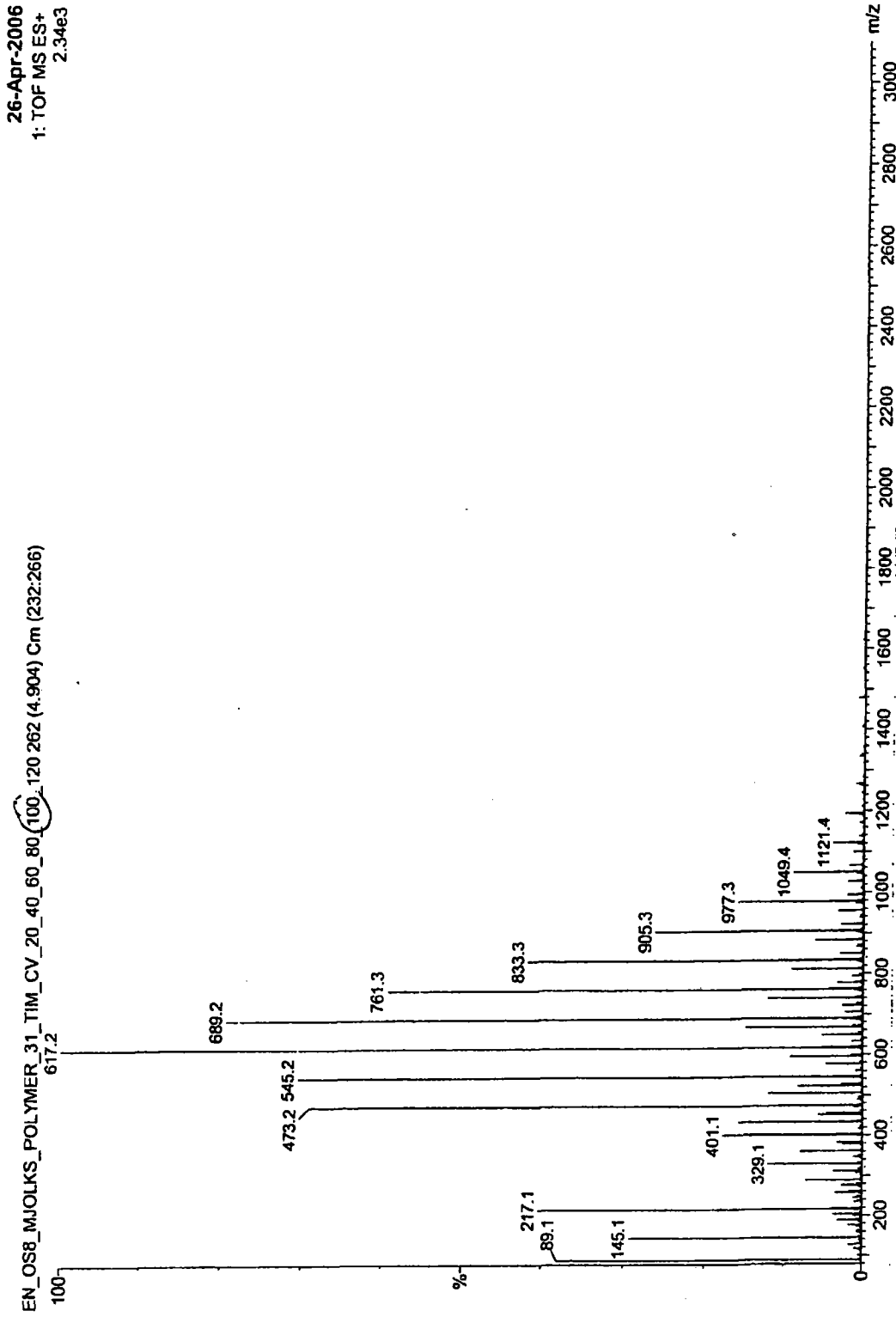


图 9C

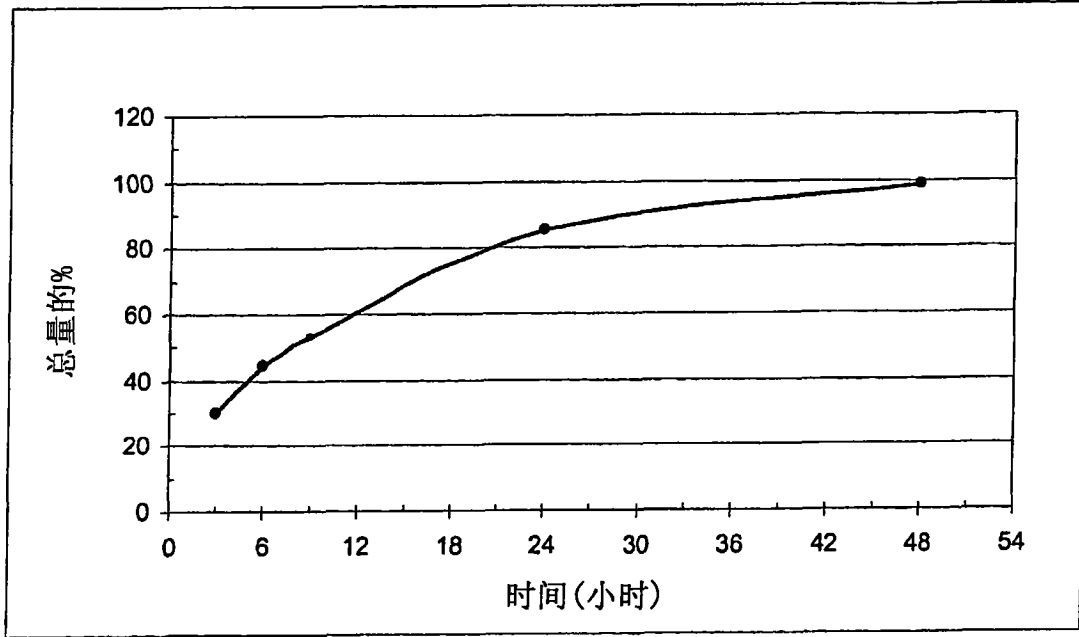


图 10

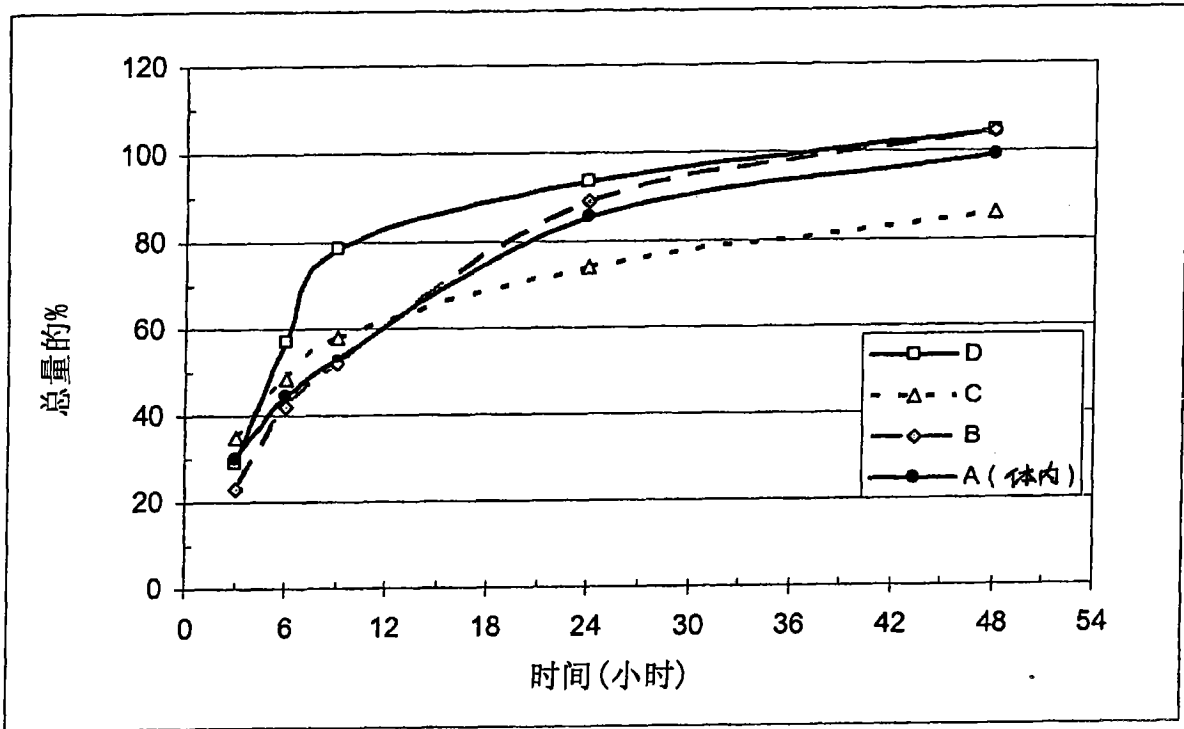


图 11

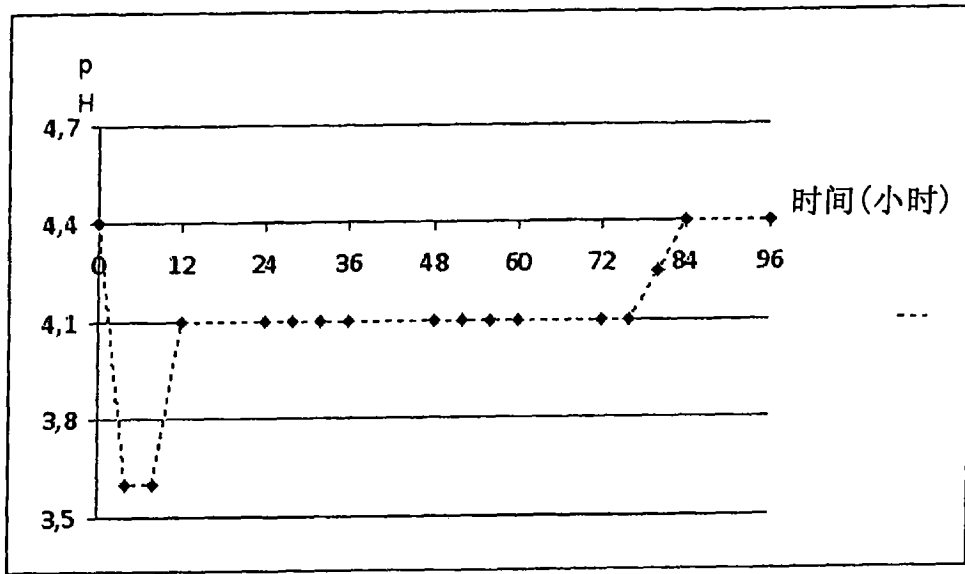


图 12A

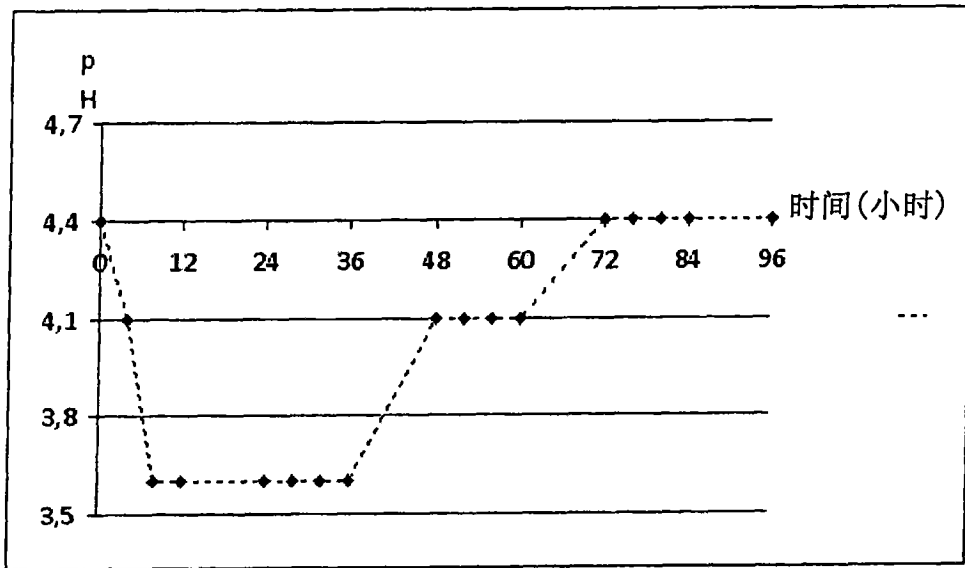


图 12B

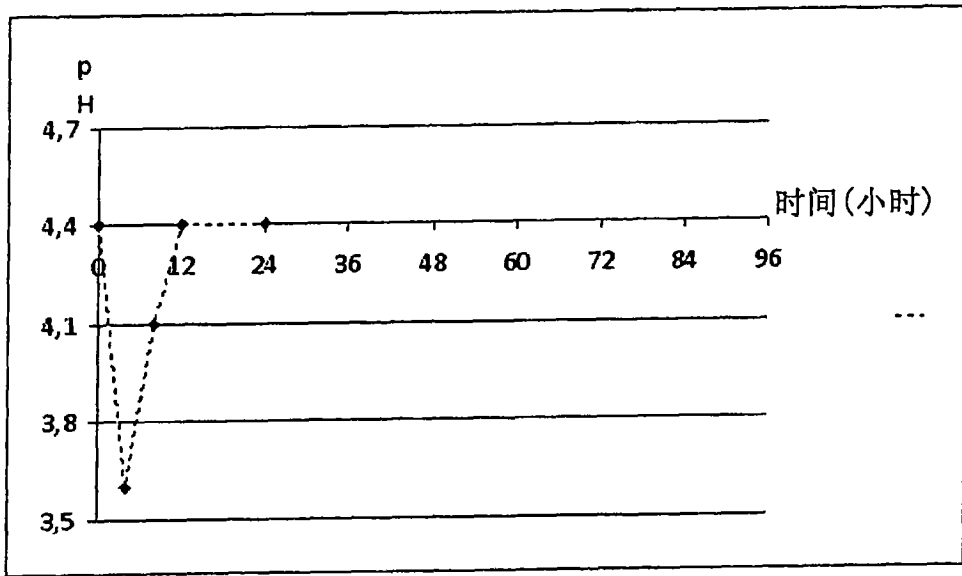


图 12C

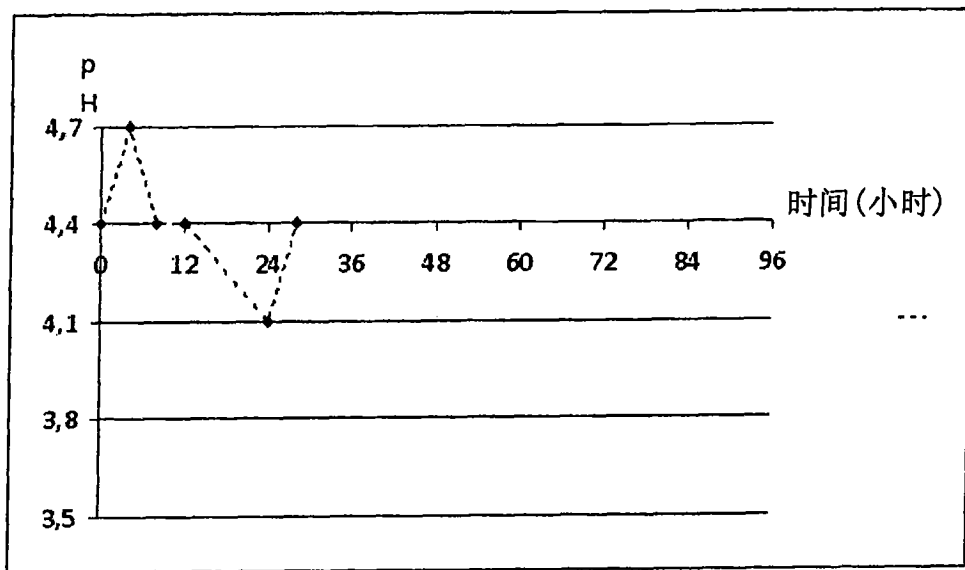


图 12D