

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 47/34
A61K 47/38
A61K 9/00
A61K 31/415

(11) 공개번호 10-2005-0025166
(43) 공개일자 2005년03월11일

(21) 출원번호 10-2004-7017601
(22) 출원일자 2004년11월01일
 번역문 제출일자 2004년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/013475
 국제출원출원일자 2003년05월01일

(87) 국제공개번호 WO 2003/092650
 국제공개일자 2003년11월13일

(30) 우선권주장 10/137,509 2002년05월01일 미국(US)
 10/389,871 2003년03월17일 미국(US)

(71) 출원인 맥네일-피피씨, 인코포레이티드
 미국 뉴저지주 08558 스킨먼 그랜드뷰 로드

(72) 발명자 아매드나와즈
 미국 뉴저지주 08852 몬마우쓰 정션 조셉 코트 26

 램크리스토퍼스콧
 미국 펜실베니아주 18901 도일스타운 그린 헤더 코트 4856

 로나도에밀리아카실리오
 미국 뉴저지주 08536 플레인스보로 럽틀리지 코트 2

(74) 대리인 이병호
 김영관
 홍동오

심사청구 : 없음

(54) 가운성 및 무자극성 유효제 항진균성 겔 조성물

명세서

본 출원은 본원에서 참조로 인용되는 미국 특허원 제10/137,509호 및 동시 계류중인 특허원 제_____호(대리인 과 일 번호 제PPC 834 CIP호)의 일부 연속 출원이다.

기술분야

본 발명은 특정 아졸 항진균성 화합물을 용해시킬 수 있고, 이들을 가용성 형태로 전달할 수 있는 투명하고, 실질적으로 무수성인 겔 조성물에 관한 것이다. 현재, 시판중인 모든 아졸-함유 항진균성 및 항균성 제형에서, 미코나졸, 테르코나졸, 이트라코나졸, 클로트리마졸 및 볼용성 형태로 존재하는 기타 아졸 등의 항진균제는 미분화된(micronized) 결정으로서 크림제, 좌제 또는 연고용 기제 중에 분산된다. 일반적으로, 약물 제제들은 용액 형태로 전달될 때 훨씬 더 효과적이다. 아졸 화합물은 거의 용해되지 않으며, 만일 용해된다면, 이들 화합물을 전달하기 위해 현재 사용되는 반고체 또는 고체 투여 형태로 사용되는 통상적인 용매들에 용해된다.

배경기술

대부분의 여성들은 일생 동안 적어도 한번은 진균성 질 감염에 걸리게 된다. 이들 감염이 발생하는 데는 다양한 원인들이 있다. 항생제의 과다 사용은 아구창 칸디다(Candida albicans)의 과잉 성장을 촉진시킨다. 외음부질염(외음질의 칸디다증 또는 VVC)으로서 알려진 이러한 증상은 보편적으로 질내 또는 경구로 투여되는 아졸 진균제로 치료

된다. 그러나, 환자들은 그들의 질 감염이 일반의약품(OTC) 공급의 항진균성 제품으로 치료될 수 있는 진균성 감염이라고 종종 오해한다. 그러한 환자들은 실제로는 진균성 감염보다는 오히려 세균성 감염일 수 있다. OTC 항진균성 제품들은 VVC보다 훨씬 더 보편적인 만성 증상을 가진 세균성 감염("세균성 질염"으로도 공지되어 있음)에 대해 효과적이지 못하다. 임상학적으로, 세균성 질염은 혐기성 미생물 수의 증가 및 질 내 유산균의 부수적인 감소에 의해 유발되는 다중 미생물적 질 감염이다. OTC 항진균성 제품의 무차별적 사용은 세균성 염증을 매스킹하는 부가적인 위험성을 유도할 수 있다.

안정적인 상태하에, 정상적인 질 내의 지배적인 미생물인 유산균은 질의 산도를 유지하기 위해 질의 글리코겐으로부터 과산화수소 및 락트산을 생성함으로써 혐기균 및 기타 세균의 성장을 억제한다. 따라서, 진균성 또는 세균성 감염의 치료를 위해 질에 투여하고자 하는 제품 및 조성이 유산균의 개체수에 부작용을 미치지 않고, 건강한 산성 질 pH가 유지되게 하는 것이 제일 중요하다.

질염 및 세균성 질염의 발생이 지체되더라도, 세균성 감염을 치료하기 위해 소수의 제품들만이 현재 이용가능하다. 예를 들면, 메트로겔-버지널(MetroGel-Vaginal)^{??} (메트로니다졸) 및 클레오신(Cleolin)^{??} (클린다마이신)이 세균성 질염을 치료하기 위한 처방전에 의해 이용가능하다. 그러나, 세균성 질염에 걸린 환자들의 약 15 내지 30%는 치료 후 VVC 감염이 발병하는 것으로 밝혀지고 있다.

따라서, 발병의 원인이 되는 미생물을 치사함으로써 VVC 및 세균성 질염 모두를 치료하고, 그에 따라 진균 또는 세균에 의해 유발되는 질 감염을 치료할 제품에 대한 필요성이 절박하다.

VVC 및 세균성 질염에 대한 공지된 치료법은 일반적으로 현존하는 화합물의 유용성을 증가시키는 침투-증진 제형 및 신규 항진균성 및 항균성 화학 물질에 관한 것이다.

예를 들면, 국제공개공보 제99/63968A1호는 폴리소르베이트 및/또는 폴리옥시에틸렌-경화된 피마자유를 사용하여 수성 제제 및 가역적으로 가열-겔화되는 수성 제제를 통한 거의 용해되지 않는 항균제 및 항진균제의 증가된 용해도에 관한 것이다. 국제공개공보 제99/43343A1호 및 미국 특허 제6,093,391호는 겔화제로서 플루로닉 P85를 이용하는, 아졸 항진균제를 포함하는 펩티드계 및 기타 치료제의 향상된 활성도를 개시하고 있다. 영국 특허 제2,327,344호는 상처, 궤양 및 화상의 치료를 위해 은 염과 배합된 제형 중의 아졸 항진균제/항균제 유도체를 고찰한다. 영국 특허 제2,187,956호 및 미국 특허 제4,803,066호는 화상, 궤양, 피부 및 점막 병변 및 감염을 치료하기 위해 아졸 화합물과 배합된 항미생물성은 화합물의 혼합물을 사용한 국소용 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 프랑스 특허 제2,805,745호는 유기 용매 및 포르말린과 함께 용액 중에 셀룰로스성 필름 형성제를 함유하는 항진균성 및 항균성 네일 니스 조성물을 개시하고 있다. 국제공개공보 제99/18791호는 유리 산 또는 염 형태의 아미노산 유도체의 용도를 개시하고 있으며, 여기서 2개 이상의 아미노산 분자들의 질소 원자는 항진균성 화합물 및/또는 항균성 화합물로서 하이드로카르빌 치환된 하이드로카르빌 그룹으로 연결된다.

미코나졸, 테르코나졸, 이트라코나졸, 클로트리마졸 및 기타의 아졸 항진균성 제품을 용해시키기 위해 선행된 노력들은 다른 유기 용매와 배합된 에틸 알콜 등의 유기 용매의 사용을 포함하고 있다. 그러나, 알콜계 조성물은 점막에 자극적이고, 질내 또는 경구용으로 의도된 제제에 사용될 수 없다.

따라서, 질내의 락토바실러스 개체의 생존 및 유지를 선택적으로 허용하면서 VVC 및 세균성 질염 모두를 다룰 수 있는 효과적이고, 효율적인 제품에 대한 필요성이 남아 있다.

본 발명의 하나의 목적은 불용성 또는 약간 가용성인 아졸 화합물을 이들의 효능 및 이들의 활성 범위를 증가시키기 위해 용해시키는 수단을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 진균성 및 세균성 감염 모두를 치료하는 데 효과적일 수 있는 신규한 조성물을 개발하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 조성물 및 방법은 아졸 화합물이 완전히 가용성 상태로 혼입되는 투명한 겔 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물 및 방법은 아졸 유도체를 위한 용매로서 다가 알콜, 특히 이미다졸 및 트리아졸 항진균성 유도체를 함유한다. 본 발명의 조성물은 또한 바람직하게는 겔화제를 함유하고, 보다 바람직하게는 셀룰로스 겔화 유도체를 함유한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물에 유용한 셀룰로스 겔화 유도체는 하이드로콜로이드이다. 통상적인 셀룰로스계 겔화제는 단지 수용성이고, 유기 용매와 배합되어 사용될 때 겔을 형성하지 않는다.

본 발명의 조성물은 이들이 도포되는 조직을 가운시키는 작용을 할 수 있으므로 환자들에게 항미생물제를 전달할 뿐만 아니라, 그러한 조직을 운환시키는 작용을 하는 데 있어서 본 발명의 조성물을 사용하는 것에 대한 추가의 장점들이 존재한다. 본 발명의 조성물은 무독성 및 무자극성이고, 피부 또는 점막과 접촉하도록 디자인된 개인용 운환체로서 사용될 수 있는 가운성 운환체 조성물로서 사용될 수도 있다. 물과 혼합될 때, 본 발명의 겔 및 젤리 조성물은 온도를 증가시키거나 온기를 발생시킨다. 이는 이들 조성물이 도포되는 조직들에 대해 진정 효과를 갖는다. 이는 종래의 개인용 운환체가 사용에 따라 전달하는 냉감 또는 냉기의 자극을 실질적으로 제거한다.

본 발명의 조성물은 우수한 운환 특성을 갖는다. 본 발명의 겔 및 젤리 조성물은 현재 시판중인 수성 운환제품들보다 더 운환적이다. 본 발명의 조성물, 특히, 본 발명의 젤리 조성물은 물로 희석됨에 따라 이들의 운환성이 증가하는 점에서 신규하다. 공지된 시판중인 수성 조성물은 물로 희석됨에 따라 운환성이 감소된다. 이는 본 발명의 조성물이 습한 질 또는 구강 점막과 관련하여 사용될 경우에 특히 유리하고, 내부의 습기에 노출됨에 따라 운환성을 증가시키게 될 것이다.

무수 조성물은 피부 및 점막에 자극적인 것으로서 통상적으로 인지되지만, 본 발명의 겔 및 젤리 조성물은 놀랍게도 무자극적이다.

본 발명의 조성물은 피부 또는 점막 조직, 바람직하게는 질 또는 구강 점막에 도포될 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 실질적으로 무수성이고, 바람직하게는 적어도 하나의 다가 알콜을 함유한다.

본원 발명자들은 본 발명의 조성물에 함유된 다가 알콜이 물 또는 인간의 체내 습기와 접촉하게 될 때, 이들 조성물은 주변의 물 분자들과 반응하여 온도를 증가시키거나 온기를 발생시키게 되고, 따라서 이들 조성물이 도포되는 조직에 대한 진정 효과를 갖는다는 이론을 정립한다.

놀랍게도, 조성물 중의 다가 알콜이 점막에 자극적이라는 일반적인 믿음과는 반대로, 그러한 다가 알콜을 함유하는 본 발명의 조성물은 무자극성인 것으로 밝혀졌다. 본원 발명자들은, 본 발명의 조성물 및 방법에 유용한 하이드로콜로이드가 물과 접촉하게 될 때 팽창하고, 윤활 코팅 겔을 생성한다는 이론을 정립한다. 이러한 코팅은 본 발명의 조성물의 다른 무수성 성분들의 자극적인 작용을 물리적으로 차단한다. 더욱이, 본 발명의 조성물에 유용한 다가 알콜이 습윤제 및 보습제이므로, 하이드로콜로이드가 팽윤되어 점막 조직 상으로 박막을 형성할 때, 당해 박막은 조직의 표면 상에 보습제를 유지한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 갱년기 및 노화를 포함하는 여러 인자들에 의해 유발되는 질의 건조감 및 구강의 건조감과 같은 건조 상태 뿐만 아니라, 여러 질병 상태들을 극복한다.

따라서, 본 발명의 조성물은 피부 및 점막에 매우 순하다. 본 발명의 조성물은 구강 점막에 도포될 때 진정되고, 구강 및 인후의 최소 자극을 이완시키는 기능을 할 수 있다.

본 발명의 조성물 중의 다가 알콜의 배합물은 항진균제, 항균제, 항바이러스제, 진통제, 소염 스테로이드, 피임약, 국소 마취제, 호르몬제 등을 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 불용성 약물을 용해시키는 비히클로서 사용될 수도 있다.

바람직하게는, 본 발명의 조성물은 산성 pH로 유지된다. 산성 pH는 건강한 질 및 구강 균무리, 특히 질 영역 내에 락토바실러스를 유지하는 데 매우 유용하다. 종래의 산 또는 완충액은 무수 조성물에서 불용성인 것으로 공지되어 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 산성 pH를 유지하기 위해 가용성인 유기산을 함유한다. 가장 바람직하게는, 유기산은 락트산이다. 락트산은 본 발명의 무수 조성물에 단지 용해되지 않으며, 이것은 인체 조직에서 생성되는 천연 산이고, 본 발명의 조성물들에 사용하기에 매우 안전하다. 그러한 유기산은 본 발명의 조성물이 도포되는 조직의 pH를 저하시키는 데 조력할 수 있는 산성화제로서 특히 유용하다. 이는 점막의 자연적인 산성 환경을 유지하고 적절한 균무리의 성장을 촉진시키는 데 도움이 될 것이다.

본 발명의 조성물은 바람직하게는 피부 또는 점막에 도포된 후 그 조성물 내의 열을 유지함으로써 온도 증가를 보존하도록 기능하는 절연체를 함유할 수도 있다. 보다 바람직하게는, 꿀이 절연체로서 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- 도 1은 실시예 1의 조성물을 사용한 상피 세포 생존률 대 노출 시간을 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 실시예 2의 조성물을 사용한 상피 세포 생존률 대 노출 시간을 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 당해 기술의 무자극성 제품(K-Y 리퀴드TM)을 사용한 상피 세포 생존률 대 노출 시간을 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 당해 기술의 가온성 제품(프로센슈얼TM)을 사용한 상피 세포 생존률 대 노출 시간을 나타내는 그래프이다.
- 도 5는 실시예 1의 조성물 및 시장에서 선도적인 3개의 개인용 윤활제의 윤활성 대 시간(초)을 비교하는 그래프이다.

실시에

본 발명의 조성물은 실질적으로 무수성이며, 바람직하게는 약 20% 미만, 보다 바람직하게는 약 5% 미만, 가장 바람직하게는 약 3% 미만의 물을 함유한다.

바람직하게는, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 다가 알콜, 보다 바람직하게는 2개의 다가 알콜을 함유한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물 중의 하나 이상의 다가 알콜은 폴리알킬렌 글리콜, 또는 다양한 분자량의 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥살렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등 및/또는 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것들이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 조성물들은 폴리에틸렌 글리콜을 함유하고, 가장 바람직하게는, 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 폴리에틸렌 글리콜 300으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 조성물은 조성물의 약 80중량% 내지 약 98중량%의 양으로 다가 알콜들을 함유해야 한다.

본 발명의 조성물은 또한 바람직하게는 1개 이상의 수용성 셀룰로스-유도된 필름 형성 중합체, 검, 키토산 등을 함유한다. 바람직하게는, 이러한 셀룰로스-유도된 중합체는 하이드록시알킬셀룰로스 중합체이다. 보다 바람직하게는, 하이드록시알킬셀룰로스 중합체는 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필렌메틸셀룰로스 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 하이드록시알킬셀룰로스 중합체는 델라웨어주 윌밍턴 소재의 헤르쿨레스 인코포레이티드(Hercules Incorporated)에 의해 시판중인 클루셀(Klucel)TM 등의 하이드록시프로필셀룰로스이다. 셀룰로스-유도된 중합체의 대부분은 수용성이고, 하이드록시프로필셀룰로스를 제외하고 무수 용매에 불용성이며, 본 발명의 조성물의 무수성 다가 부분에 완전히 용해된다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 약 0.15중량% 내지 약 0.6중량%의 하이드록시프로필셀룰로스를 함유

하여 쏟아부을 수 있는 겔을 수득하고, 약 1중량% 내지 약 4중량%의 하이드록시프로필셀룰로스를 함유하여 텍스트로픽 젤리를 수득한다.

본 발명의 겔 조성물은 가장 바람직하게는 이미다졸 및 트리아졸 항진균성 화합물을 완전히 용해시키고, 투명한 텍스트로픽 겔을 형성하기 위해 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300 또는 400 또는 글리세린 등의 다가 알콜과 배합된 하이드록시프로필셀룰로스를 함유한다.

이들 화합물을 용해시킴으로써 이들의 효능을 증가시킬 뿐만 아니라, 이들의 활성 범위를 증가시킨다. 놀랍게도, 가용성 형태의 이들 항진균성 화합물은 이들의 항진균성 활성 이외에 항균성 활성을 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 불용성 상태의 치료제는 진균 또는 세균 세포벽을 용이하게 직접적으로 침투할 수 없으므로, 이들의 유용성을 제한하고, 이들의 작용 모드를 제한한다. 화합물이 일단 용해되기 시작하면, 이들 화합물은 진균 및 세균 세포벽 내로 침투할 수 있다. 이는 미생물에 대항하는 이들의 효과를 증가시키기 때문에, 감염을 치료하는데 훨씬 낮은 농도 또는 투여량의 화합물이 요구된다. 더욱이, 이들 화합물은 현재 1가지 이상의 유형의 미생물에 의해 동시에 유발되는 감염을 치료할 수 있다. 이는 질의 감염을 보다 간단하고 보다 실제적으로 치료할 것이므로, 여성들은 발병 미생물이 무엇 이든지 간에 감염을 치료하기 위해 하나의 제제를 사용할 수 있다.

본 발명의 조성물의 다른 놀라운 장점은 본 발명의 조성물 내의 락트산의 존재가 건강한 산성의 질내 pH, 및 그에 따라 건강한 유산균의 개체수를 유지하도록 기능하는 것이다. 본 발명의 조성물은 놀랍게도 적절한 질내 균무리 개체수를 유지하면서 진균 및 원치않는 세균 세포를 퇴치한다는 점에서 선택적이다.

본 발명의 조성물은 또한 바람직하게는 절연체를 함유한다. 보다 바람직하게는, 절연체는 꿀 또는 이소프로필 알콜 및 미리스트산 또는 팔미트산 등의 고분자량 포화 지방산의 에스테르, 예를 들면 이소프로필 미리스테이트 및 이소프로필 팔미테이트여야 한다. 절연체는 조성물의 약 1중량% 내지 약 5중량%의 양으로 본 발명의 조성물 내에 존재해야 한다.

본 발명의 조성물은 예상외로 자체-보전되고, 방부제를 필요로 하지 않을 수 있다. 그러나, 미생물 성장에 대항하는 추가의 보장을 부여하기 위해 방부제가 첨가될 수 있다. 방부제는 메틸파라벤, 벤조산, 소르브산, 갈산, 프로필파라벤 등 중의 1개 이상을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 당업계 숙련자들에게 공지된 방부제로부터 선택될 수 있다. 방부제는 조성물의 약 0.01중량% 내지 약 0.75중량%의 양으로 본 발명의 조성물 내에 존재할 수 있다.

본 발명의 조성물은 또한 바람직하게는 에스테르를 함유한다. 보다 바람직하게는, 에스테르는 지방산 에스테르이다. 가장 바람직하게는, 에스테르는 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 라우레이트 등을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다. 가장 바람직하게는, 에스테르는 이소프로필 미리스테이트이다.

본 발명의 조성물은 1개 이상의 수용성 셀룰로스-유도된 중합체, 검, 키토산 등을 함유할 수 있다. 이러한 중합체는 본 발명의 조성물의 점성 및 생체 접합성에 기여한다. 바람직하게는, 이러한 셀룰로스-유도된 중합체는 하이드록시알킬셀룰로스 중합체이다. 보다 바람직하게는, 하이드록시알킬셀룰로스 중합체는 하이드록시프로필셀룰로스 또는 델라웨어주 윌밍턴 소재 헤르쿨레스 인코포레이티드에 의해 시판중인 클루셀TM이다.

본 발명의 조성물에 사용된 다가 알콜은 가온 및 열-발생제로서 유용한 것으로 이론 정립된다. 꿀은 절연체로서 기능하고, 조성물이 너무 차가워지는 것으로부터 보호한다. 에스테르, 바람직하게는 지방산 에스테르는 연화제 및 윤활제로서 기능한다. 셀룰로스 중합체는 점성 구축제로서 유용하다. 본 발명의 조성물은 그것들이 사용자의 조직, 특히 구강 및 질내 점막 조직에 냉감을 전달하지 않으면서 윤활시키고, 가온시키고, 진정시킨다는 점에서 독특하다. 더욱이, 이들 조성물들은 부드럽고 윤활성이다.

본 발명의 조성물은 그의 특별히 의도된 용도에 따라 액체, 반고체 또는 고체일 수 있다. 본 발명의 조성물은 시럽상의 액체-겔, 쏟아부을 수 있는 겔 또는 점성 젤리로서 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 이들의 점성은 겔에 대해 약 1,000cps 내지 약 7,000cps 범위이고 젤리에 대해 약 60,000cps 내지 약 500,000cps 범위일 수 있다. 본 발명의 조성물은 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 좌제로 제형화될 수 있고, 식물 또는 중합체 내로 함침될 수 있다.

본 발명의 조성물은 온감을 전달하는 개인용 윤활제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물에 의해 발생된 온감은 이들이 도포되는 피부 또는 점막을 진정시키는 것이다. 본 발명의 조성물은 이들 조성물이 경구로 사용될 때 특정 잇점 중의 하나인 달콤하고 기분 좋은 미감을 갖기도 한다.

본 발명의 조성물은 질 또는 구강 점막에 도포될 때 온감을 전달하는 개인용 보습제로서 사용될 수도 있다. 이들 조성물은 온감을 전달하고, 질의 건조감 또는 건조한 구강을 이완시키는 보습제로서 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 호르몬, 항미생물제, 항균제, 항생제, 비스테로이드성 소염제, 살정자제, 면역제, 마취제, 식물 추출물, 비타민, 코르티코스테로이드 또는 항진균제 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 의약 또는 기타 치료제를 생체막에 전달하는 비히클로서 사용될 수도 있다.

항진균제는 바람직하게는 미코나졸, 에코나졸, 테르코나졸, 사페르코나졸, 이트라코나졸, 부타코나졸, 클로트리마졸, 티오코나졸, 플루코나졸 및 케토코나졸, 베리코나졸, 펜티코나졸, 세르타코나졸, 포사코나졸, 비포나졸, 옥시코나졸, 설코나졸, 에루비올, 보르코나졸, 이소코나졸, 플루트리마졸, 티오코나졸 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 아졸 또는 이미다졸이다. 다른 항진균제는 테르나핀, 나프티핀, 아모롤핀, 부테나핀, 시클로피록스, 그리세오폴빈, 운데사이클렌산, 할로프로진, 톨나프테이트, 니스타틴, 요오드, 델로피록스, 베이(BAY) 108888, 푸르푸로마이신 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 알릴아민 또는 다른 화합물 군들 중의 하나를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 특히 적합한 것은

본 발명의 방법과 관련하여 투여함에 따라 항진균 및 항균 활성 모두를 나타낼 수 있는 불용성 또는 약간 가용성인 아졸 화합물이다.

본 발명의 또 다른 양태는 1개 이상의 항생제를 함유하는 외음부 또는 기타 점막을 위한 조성물이다. 항생제는 메트로니다졸, 클린다마이신, 티니다졸, 오르니다졸, 세크니다졸, 리팍시민, 트로스펙토마이신, 푸르푸로마이신 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

본 발명의 조성물의 또 다른 양태는 1개 이상의 항바이러스제를 함유하는 외음부 또는 기타 점막용 조성물을 포함한다. 항바이러스제는 바람직하게는 면역제, 보다 바람직하게는 이미퀴모드, 이의 유도체, 포도필록스, 포도필린, 인터페론 알파, 레티콜로스, 시도포비르, 노녹시놀-9 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 등을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물의 또 다른 양태는 1개 이상의 살정자제를 포함하는 조성물이다. 살정자제는 바람직하게는 노녹시놀-9, 옥톡시놀-9, 도데카에틸렌글리콜 모노라우레이트, 라우레스 10S 및 메톡시폴리옥시에틸렌글리콜 550 라우레이트 등을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물의 또 다른 양태는 항미생물제를 함유하는 조성물이다. 항미생물제는 바람직하게는 클로로헥시딘 글루코네이트, 나트륨 폴리스티렌 설페이트, 나트륨 셀룰로스 설페이트, 마이크로- 및 서브-마이크로미터 크기의 은 입자, 은 염 및 당업계에 공지된 기타 항균제를 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물의 또 다른 양태는 국소 마취제를 포함할 수 있는 조성물이다. 국소 마취제는 벤조카인, 리도카인, 디부카인, 벤질 알콜, 캄포르, 레조르시놀, 멘톨 및 디페닐하이드라민 하이드로클로라이드 등을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물은 알로에, 위치 헤이즐(witch hazel), 카모마일, 수소 첨가된 대두유 및 콜로이드성 오토밀 등의 식물 추출물, 비타민 A, D 또는 E 등의 비타민 및 하이드로코르티손 아세테이트 등의 코르티코스테로이드를 포함할 수도 있다.

본 발명의 조성물 및 방법의 또 다른 양태는 질 위축인 여성들 등의 에스트로겐 대체요법을 필요로 하는 여성들에서 에스트로겐 분비의 감소를 치료하기 위해 1개 이상의 호르몬을 함유하는 외음부용 조성물을 포함한다. 호르몬은 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 시피오네이트, 에스트라디올 디프로피오네이트, 에스트라디올 에난테이트, 공액된 에스트로겐, 에스트리올, 에스트론, 에스트론 설페이트, 에티닐 에스트라디올, 에스트로푸레이트, 퀴네스트롤 및 메스트라놀로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에스트로겐을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물 및 방법의 또 다른 양태에서, 당해 조성물은 이들이 도포되는 영역 상으로 그 위의 온도를 증가시키므로써 혈류를 증가시키는 작용을 할 수 있으므로 그들 자체에 의해 여성의 성 기능 장애를 치료하는데 이용될 수 있다. 대안으로, 이들 조성물은 여성의 성 기능 장애(여성의 성적 각성 질환, 성욕 부진 질환, 오르가즘성 질환 등과 같은 여성의 성 기능 장애의 여러 양상들을 포함함)를 치료하기 위해 당업계에 공지된 제제들 뿐만 아니라, 성교 불쾌증 및/또는 질염 또는 외음부통증을 치료하는 것 및 성교에 따른 통증을 경감시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 에스트로겐, 프로스타글란딘, 테스토스테론 등의 호르몬, 칼슘 경로 봉쇄제, 콜린성 조절제, 알파-아드레날린성 수용체 길항제, 베타-아드레날린성 수용체 작용제, 캄프-의존성 단백질 키나제 활성화제, 수퍼옥사이드 스캐빈저, 칼슘 경로 활성화제, 에스트로겐형 화합물, 테스토스테론형 화합물, 벤조디아제핀, 아드레날린성 신경 억제제, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 평활 이완제, 아데노신 수용체 조절제 및 아데닐일 사이클라제 활성화제를 포함한다. 이러한 제제는 포스포디에스테라제-5 억제제들 등을 포함한다.

본 발명의 조성물 및 방법의 또 다른 양태는 월경 곤란증 또는 월경성 경련을 치료하기 위해 1개 이상의 진통제 및/또는 비스테로이드성 소염제를 함유하는 외음부용 조성물을 포함한다. 진통제 및 비스테로이드성 소염제는 바람직하게는 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 페닐부타존, 브로페낙, 페나메이트, 숄린락, 나부메톤, 케노로락, 및 나프록센 등을 포함할 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

경구용 및 외음질 또는 기타 점막용 조성물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 방법의 또 다른 양태는 조성물 내의 다가가 알콜 및 점막 상의 습기 및 후속적으로 방출된 열의 상호 작용을 통해 조성물 및 점막 조직 온도를 증가시키므로써 도포된 조성물로부터 점막 내로 활성 제제의 흡수를 증진시키는 방법에 관한 것이다.

외음질용 조성물을 포함하는 본 발명의 조성물의 또 다른 양태는 질내 가온 또는 발열에 의해 월경 곤란증을 예방 및/또는 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 당해 조성물은 질내 영역을 약 37°C 내지 약 42°C, 보다 바람직하게는 약 38°C 내지 약 41°C의 온도까지 가열한다. 이러한 방법에 사용하기 위한 본 발명의 조성물은 입으로 월경 곤란증을 치료하기 위한 진통제 및 비스테로이드성 소염제 등의 활성제를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 어플리케이션에 의해 질 내로 직접적으로 투여될 수 있거나, 질내 도포를 위한 탐폰 등의 질용 장치 내로 함침될 수 있다.

본 발명의 조성물은 탐폰의 코팅제로서 제조될 수 있거나, 흡수성 탐폰 물질 전반에 분산되거나, 탐폰의 코어로서 내부에 내장될 수 있다. 월경 곤란증을 예방 및/또는 치료하기 위해 탐폰을 가온시키는 본 발명의 조성물은 상품명 CARBOWAX SENTRY PEG 300 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 400 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 600 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 900 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 1450 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 3500 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4000 NF, CARBOWAX SENTRY PEG 4600 NF, 및 CARBOWAX SENTRY PEG 8000 NF로 다우 케미칼 캄파니(미시간주 미들랜드)가 생산하고 있는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 것이 바람직하다. 월경 곤란증 예방 및 치료를 위한 본 발명의 조성물은 1개 이상의 수용성 셀룰로스-유도된 중합체 및 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 등의

다가 알콜 주위의 젤을 형성함으로써 다가 알콜의 용해를 감소시키고, 용해열 방출을 지연시키고, 바람직한 온도 범위에서 승온을 조절하는 겔을 함유할 수 있다.

본 발명의 조성물은 수동으로 또는 스왑(swab) 또는 질용 애플리케이터에 의해 또는 당업계의 숙련자에게 공지된 임의의 방식으로 구강 또는 질의 점막 조직에 도포될 수 있다.

본 발명은 또한 피부 또는 점막 세포에 도포되는 조성물과 같이, 실시예 1에 기재된 바와 같은 에피덤(EpiDerm)TM 피부 모델 검정을 사용하여 특정 공급원에 의해 유발되는 자극의 상대적인 양을 측정하고 비교하는 방법에 관한 것이다. 다음 실시예 1은 본 발명의 방법의 사용을 예시한다.

실시예 1: 윤활제의 자극을 시험하기 위한 에피덤TM 피부 모델 검정

생존률이 높은 것은 독성이 적거나 자극이 적은 한편, 생존률이 낮은 것들은 보다 독성이 크다.

에피덤TM 피부 모델 검정으로서 지정된 방법은 타겟 세포로서 인체 피부로부터 유도된 상피 세포를 사용하며, 매트 테크 코퍼레이션(MetTek Corporation)에 의해 시판중이다. 이러한 검정법은 [참조: Berridge, M.V. et al. (1996) The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts. Biochemica 4: 14-19]에 기재되어 있다. 시험 물질은 상피 세포 배양 표면에 직접 도포된다. 이러한 시험은 시험 물질의 독성을 결정하기 위해 이전에는 사용되지 않았다. 시험 물질의 독성은 상대적 조직 생존률 대 시간에 기초하여 평가된다. 실제 조직 생존률은 대조군 및 시험 물질 처리된 배양액에서 MTT의 NAD(P)H-의존성 마이크로솜 효소 감소에 의해 결정된다. 이 검정법에 사용된 네거티브 대조군은 탈이온수이고, 포지티브 대조군은 트리톤(Triton) X-100이었다. 노출된 세포 배양액을 4, 8, 16 및 24시간 동안 배양하고 MTT의 감소에 대해 평가되었다. 데이터는 아래 도 1 내지 도 4에 상대적 생존률(상대적 MTT 감소) 대 노출 시간의 형태로 나타낸다. 이러한 검정법에서 상대적 자극은 24시간에 걸쳐 상피 세포의 생존 백분율로 나타낸다. 비교적 높은 상대적 생존률을 갖는 제품은 독성이 적거나 자극이 적다. 본 발명의 4개의 조성물의 생존률이 81.3% 내지 90.3% 범위라는 것은 본 발명의 조성물이 본질적으로 무자극성임을 나타낸다.

도 1 내지 도 4는 에피덤TM 피부 모델 생물 검정의 결과를 요약한다. 데이터를 4 내지 24시간 범위로 세포 생존률 대 노출 시간으로서 플로팅한다. 도 1 및 도 2는 본 발명의 2개의 조성물인, 조성물 1 및 조성물 2에 대한 결과를 각각 나타낸다. 도 3은 시판중인 확립된 개인용 윤활제인 K-Y^{??} 리퀴드(Liquid)의 결과를 나타낸다. K-Y^{??} 리퀴드는 동물 시험 및 인체 시험에서 안전하고 무자극성인 것으로서 확립되었고, 장기간 동안 인체 사용중이다. K-Y^{??} 리퀴드에 대한 결과는 노출한 지 24시간 후 100.3%의 생존 세포들을 나타냈다(도 3).

본 발명의 실시예 1(도 1) 및 본 발명의 실시예 2(도 2)는 91.1% 및 96.6%의 생존 세포들을 각각 나타냈다. 도 4는 고객에게 공지된 가온성 조성물의 결과를 나타낸다. 이러한 제품은 시나몬, 클로브, 진저 클로브 및 오렌지 및 가온 감지를 위한 기타 물질 등의 식물성 물질을 사용한다. 결과는 이들 제품에 24시간 노출한 후 단지 37.6%의 생존 세포를 나타낸다. 이는 이러한 조성물이 피부 및 점막에 자극적일 것임을 나타낸다. 91.1% 및 96.9%의 생존 세포를 각각 갖는 본 발명의 조성물 1 및 2는 실제적으로 무자극성일 것이다. 포지티브 대조군(트리톤 X-100)은 8시간 간격으로 단지 22.4%의 생존 세포를 갖는다.

실시예 2: 온기의 발생

본 발명의 조성물은 무수성이고, 1개 이상의 다가 알콜을 함유한다. 물과 배합될 때, 본 발명의 조성물에 사용된 다가 알콜은 이들 조성물이 도포되는 조직들에 대한 진정 효과를 갖는 온도의 상승을 유발한다. 실제 사용 중에, 본 발명의 조성물은 질 또는 구강 점막의 습기와 상호 작용함으로써 온도를 증가시키거나 온감을 발생시킨다.

아래 표 1에 요약된 "온기 발생" 데이터는 본 발명의 조성물 1 및 조성물 1의 각각의 성분들 20ml를 물 20ml와 혼합함으로써 생성되었다. 제품의 온도 및 물의 온도는 물이 제품에 부가되기 전에 기록되었다. 물의 첨가 후, 혼합물은 2분 동안 혼합되고, 실제 온도가 기록되었다. 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 꿀이 조성물 1 중의 성분들이다. 물과 혼합될 때, 혼합물의 온도는 글리세린에 대해 9.0°F 만큼, 프로필렌 글리콜에 대해 13.5°F 만큼, 폴리에틸렌 글리콜 400에 대해 17.0°F만큼 및 본 발명의 실시예 1의 조성물에 대해 12.5°F 만큼 상승하는 것이 표 1에서 분명하다. 온도의 상승 및 조성물 중의 각각의 개별적인 성분의 % w/w 양에 기초한 조성물 1에 대한 산출된 온도 상승은 10.875°F였다. 조성물 1에 대해 실제 기록된 온도 상승은 12.5°F였고, 이는 예상치보다 1.625°F만큼 높고, 이는 성분들의 배합으로 초래되는 온도의 예상치 못한 상승이 있음을 나타낸다.

동일량의 각각의 제품과 물을 혼합함으로써 온기(온도의 상승, °F) 데이터 발생

제품명	제품의 온도 (°F)	물의 온도 (°F)	평균 예상 온도 (°F)	실제 온도 (°F)	온도 상승 (°F) (예상치 마이너스 실제값)
글리세린 검정	69.0	71.0	70.0	79.0	9.0
프로필렌 글리콜 검정	72.4	71.0	71.7	85.2	13.5
꿀	74.0	71.0	72.5	74.0	1.5
X-Y 웹 ^R	74.0	71.0	72.5	85.0	12.5

이소프로필 미리스테이트	75.0	74.1	74.5	75.2	0.7
폴리소르베이트 60	70.9	74.1	72.5	83.1	10.6
폴리에틸렌 글리콜 400	72.0	71.0	71.5	88.5	17.0

산출된 온도 상승: 각각의 조성물로부터 예상되는 온도 상승을 결정하기 위해, 이러한 조성물 중의 각각의 성분의 백분율은 온도 증가에 대한 이의 예상되는 기여를 수득하기 위해 이러한 성분 단독에 의해 발생된 온도 증가를 생산하였다. 이들 값들은 전체 예상되는 온도 상승을 산출하기 위해 함께 부가되었다. 이들 값들은 각각의 조성물에 의해 발생된 실제 온도 상승과 비교되었다. 예를 들면, 상기 표에서 "K-Y 워?" 조성물에 의해 발생된 산출된 온도 상승은 다음과 같이 발견되고, 조성물의 예상외의 고도의 온기 발생을 결정하기 위해 실제 온도 상승과 비교되었다.

프로필렌 글리콜 (13.5의 50%) = 6.75

글리세린 (9.0의 45%) = 4.05

꿀 (1.5의 5%) = 0.075

전체 10.875

편차: 12.5 - 10.875 = 1.625

실시예 3 : 온기발생에 대한 물 함량의 효과

습기 또는 물과 접촉함에 따라, 용액의 열은 본 발명의 조성물의 가온 작용을 담당한다. 물에 의해 유발적으로 오염되고 과도한 습기에 장기간 노출될 염려가 있으므로, 제품의 가온 능력은 부작용을 받을 수 있다. 이 실시예에 따라, 아래의 표 2에 개략한 바와 같이 약 1% 내지 약 10%로 변화하는 물이 본 발명의 조성물에 첨가되었다. 당해 함유물은 완전히 혼합되고, 시료들은 실온에서 24시간 동안 정치되고, 이어서 온기의 발생이 다음 절에 개략된 바와 같이 측정되었다. 그 결과는 온도의 상승이 첨가된 물의 양에 따라 비례하여 감소되지만, 약 10% 물을 첨가할 때 여전히 8.5°F 온도 상승됨을 보여준다.

당해 실시예의 결과들은 아래의 표 2에 나타낸다.

표 2.
K-Y 워R의 온기 발생에 대한 물 함량의 효과

제품명	시료의 온도 (°F)	물의 온도 (°F)	평균 예상 온도(°F)	실제 온도 (°F)	온도의 상승 (°F) (예상치 마이너스 실제값)
물 없음	73.80	70.00	71.90	83.50	11.60
1% 물	73.90	70.00	71.95	82.20	10.25
2% 물	72.30	70.00	71.95	81.70	9.85
3% 물	72.30	70.00	71.15	80.40	9.25
4% 물	72.20	70.00	71.10	80.70	9.60
5% 물	71.60	70.00	70.80	80.40	9.60
6% 물	71.60	70.00	70.80	80.40	9.60
7% 물	71.50	70.00	70.75	80.20	9.45
8% 물	71.60	70.00	70.80	80.20	9.45
9% 물	70.90	70.00	71.45	79.50	9.05
10% 물	70.50	70.00	70.25	79.00	8.50

실시예 4: 인체내 사용시의 온기의 지각

인체내 사용 연구는 246명의 피검자들에 의해 수행되었다. 이 연구에 의해 발생된 데이터는 표 2에 요약되었다. 피검자들은 본 발명의 조성물을 사용하는 것에 대해 질문을 받았다. 그들은 제품을 사용하면서 온기의 지각에 관하여 다음과 같이 3개의 질문을 받았다:

1. 접촉시에 따뜻하였나 ?
2. 온기를 느꼈나 ?
3. 냉기를 느끼지 않았나 ?

피검자들은 우수함, 매우 양호함, 양호함, 보통임 및 불량함으로 그들의 응답을 등록하도록 요청받았다. 긍정적인 응답들이 표 2에 요약되어 있다.

표 3.

본 발명의 조성물 실시예 1을 사용하여 246명의 인간 피검자들에 의한 인체내 사용 연구에서 온기의 지각

받은 질문	긍정적인 응답(%)
	접촉시에 따뜻함
우수함	25.12
매우 양호함	31.88
양호함	24.64
전체	81.64
	온기를 느낌
우수함	30.88
매우 양호함	28.92
양호함	25.98
전체	85.78
	냉기를 느끼지 않음
우수함	54.37
매우 양호함	29.61
양호함	10.19
전체	94.53

상기 표 3에 나타낸 바와 같이, 피검자들의 81.64%가 제품이 "접촉시에 따뜻하다"는 긍정적인 응답을 기록하였고, 85.78%의 피검자들이 "온기를 느꼈다"고 한 한편, 94.53%의 피검자들이 "냉기를 느끼지 않았다"고 기록하였다.

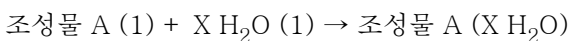
실시예 5: 순환성의 비교

본원에서 참조로 인용되는, 아매드(Ahmad) 등의 미국 특허 제6,139,848호에 고객에게 공지된 다양한 대인 순환제의 순환성을 시험하는 방법이 개시되어 있다. 개시된 시험 방법에서, 여러 가지 시판되고 있는 개인용 순환제의 순환성은 300초(5분)의 기간에 걸쳐 측정되었다. 이 특허에 개시된 순환성 데이터는 K-Y 리퀴드TM 순환제가 보다 높은 순환성을 갖고, 경쟁 제품들보다 300초의 시험 기간 동안 보다 더 지속됨을 나타낸다. 미국 특허 제6,139,848호에 나타낸 순환성 데이터는 실험의 "푸쉬" 페이스 동안 음(-)의 부호를 갖고 "풀" 페이스 동안 양(+)의 부호를 갖는다. 본 발명의 조성물은 미국 특허 제6,129,848호에 나타낸 순환성 시험으로 사용하여 시험하였다. 그러나, 시험 기간은 성공적으로 16분(960초)로 연장되었고, 데이터는 음(-)의 부호를 제거하기 위해 "커브-피트(curve-fit)"로 처리되었다. 본 발명의 조성물 1에 대한 순환성 데이터는 도 5에서 K-Y 리퀴드TM에 대한 데이터와 비교된다. 당해 데이터는 본 발명의 조성물 1이 16분(960초)의 연장된 기간 동안 높은 순환성을 유지하고, 따라서 보다 오래 지속됨을 지시한다.

실시예 6: 용액의 열

본 발명의 조성물의 가온 효과는 발열 반응을 위한 상태를 생성하는 것과 반대로, 용액의 열을 발생시킴으로써 유발되는 것으로 믿어진다. 발열 반응은 2개의 화학 물질과 미조절된 물질 사이의 화학 반응으로 인해 열의 방출을 초래한다. 이러한 발열성 화학 반응은 신규 제품 또는 화학 물질을 발생시킬 수 있고, 이들중 일부는 인체 조직에 대해 적절하지 않을 수 있다. 대조적으로, 용액이 형성될 때, 분자들의 인력과 척력 사이의 차이 때문에 에너지 변화가 있을 수 있다. 상세하게는, 혼합되는 각각의 성분의 분자들 사이의 결합이 깨지고, 새로운 결합이 제품 혼합물 또는 용액의 이웃하는 분자들 사이에 형성된다. 이러한 메카니즘은 반응물로부터 제품을 형성하기 위해 구성 원자들의 화학적 재배열이 일어나지 않기 때문에 반응의 열과는 상이하다. 다음 실험으로부터 알 수 있듯이, 발생된 최대 열 또는 온도의 최고 상승은 18.8°F 이하이고, 이는 이들 조성물을 매우 순하고 안전하게 만든다.

예를 들면, 질의 체액("X H₂O")에서 본 발명의 조성물(조성물 A)에 대한 용해 공정은 다음 물리식으로 나타낼 수 있다:



명칭 "조성물 15 (X H₂O)"는 제품이 X(몰)의 H₂O 중의 1(몰)의 조성물 15의 용액인 것을 나타낸다. 따라서, 조성물 15를 사용하여, 개인용 순환제로서 본 발명에 따른 조성물은 자연적으로 발생하는 질의 체액들의 현존량을 변화시키지 않는다. 이는 단순히 그들과 용액을 형성한다.

본 발명의 조성물을 사용함으로써 열의 발생으로부터 가능한 최대 온도 증가는 열동력학적 원리를 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 시차 주사 열량계(DSC)가 용액을 형성하기 위해 물과 접촉하게 될 때 본 발명의 조성물에 의해 방출되는 열을 특성화하기 위해 사용되었다. 이러한 시험에서, 특정 조성물의 박막이 물의 박막에 도포될 때 방출되는 에너지가 측정되었다. 전형적인 시험 결과는 도 6에 나타낸다. 발열성(즉, 음의 부호) 피크의 영역은 본 발명의 조성물 및 물의 용액의 형성 중에 방출된 전체 에너지를 나타낸다. 표 1은 이러한 일련의 실험들을 위해 방출된 에너지를 요약한다.

표 1.

조성물 15/물에 의해 방출된 열의 DSC 측정의 요약

실험 #	본 발명의 조성물	방출된 에너지
------	-----------	---------

	(mg)	(mJ)
1	17.85	398.878
2	22.5	355.108
3	28.32	167.229
평균	22.89	340.405
표준 편차	5.25	67.045

DSC에 의해 측정된 에너지 방출은 질 조직의 표면 상에 보일 수 있는 최대 에너지를 나타낸다. 이는 DSC에 의해 측정된 용액의 형성 중에 물의 박막 내로 열 플럭스(에너지 흐름)이 질 조직의 표면 상의 체액 내에 존재할 수 있는 열 플럭스(에너지 흐름)와 동가이기 때문이다. 따라서, 열동력학이 다음과 같이 최고의 가능한 온도 상승을 산출하기 위해 사용될 수 있다.

여기서, Q_{max} 는 조성물 15 및 물의 접촉(용액의 형성) 중에 방출된 최대 에너지를 나타내고, C_{pm} 은 조성물 15 및 물의 용액의 열 용량을 나타내고, ΔT_{max} 는 최고 온도 상승을 나타낸다. 따라서, 수학적 1을 재배치하면, 조성물 15의 용액의 열용량 및 방출된 최고 에너지의 공지되거나 측정된 값들에 기초하여 최고 온도 상승값인 ΔT_{max} 를 다음과 같이 산출할 수 있다:

정상 분포를 가정함으로써, 표 1에서 실험 결과들은 다음과 같이 Q_{max} 의 최대값에 대한 최악의 경우의 추정치에 도달하도록 사용될 수 있다:

(상한치로서 이를 사용함으로써 정상 분포에 대한 99.73%의 상위 신뢰도 한계를 나타낸다.)

C_{pm} 의 경우에, 조성물 15에 대한 C_p 및 물에 대한 C_p 의 보다 작은 값이 그의 최소값에 대한 최악의 경우 추정치에 도달하도록 사용될 수 있다. 따라서,

따라서, 조성물 15에 대한 열 발생으로부터 가능한 최고 온도 상승의 최악의 추정치는 다음과 같이 수학적 2, 3 및 4 를 조합하여 사용함으로써 도달될 수 있다:

$$\begin{aligned} \Delta T_{max} &= Q_{max} / C_{pm} \\ &= ((541.539 \text{ mJ}) / (22.89 \text{ mg})) / (0.54 \text{ cal} / (\text{g} \cdot ^\circ\text{C}) \times 0.23901 \\ &\quad \text{cal} / \text{J} \\ &= 10.5 \text{ }^\circ\text{C} \text{ or } = 18.8 \text{ }^\circ\text{F} \end{aligned}$$

따라서, 조성물 15의 사용에 따라 방출된 최고열은 기껏 열의 비교적 적은 증가량인 약 10.5°C 또는 18.8°F이고, 본 발명의 조성물에 의해 영향을 받은 온도 증가는 사용자에게 안전하고 편안하다.

실시예 7: 온기의 발생

조성물 10, 11 및 12는 상기 조성물이 물과 혼합됨에 따라 가해지는 정도를 결정하기 위해 다음 공정에 따라 시험되었다. 데이터는 20ml의 물과 각각의 조성물 20ml씩을 혼합함으로써 발생되었다. 조성물의 온도 및 물의 온도는 물이 조성물에 부가되기 전에 기록되었다. 물을 부가한 후, 내용물은 2분 동안 혼합되고, 실제 온도가 기록되었다. 그 결과들은 다음 표에 나타낸다:

동일량의 각각의 조성물과 물의 혼합에 의한 온기 발생(온도의 상승, °F) 데이터

제품명	제품의 온도 (°F)	물의 온도 (°F)	평균 예상 온도 (°F)	실제 온도 (°F)	온도의 상승 (°F) (예상치 마이너스 실제 값)
본 발명의 조성물의 조성에 대한 온도 상승					
조성물 10	73.00	70.3	71.6	87.3	15.7
조성물 11	73.00	70.3	71.6	87.2	11.6
조성물 12	73.00	70.3	71.6	87.1	15.5
조성물의 개개의 성분들에 대한 온도 상승					

폴리에틸렌 글리콜 400	72.0	71.0	71.5	88.5	17.0
프로필렌 글리콜	72.4	71.0	71.7	85.2	13.5
글리세린	69.0	71.0	70.0	79.0	9.0

본 발명자들은 조성물 10, 11 및 12에 대한 온도 상승을 산출하였다.

조성물 10

프로필렌 글리콜 (13.5의 38%) = 5.13

폴리에틸렌 글리콜 400 (17.0의 61.5%) = 10.45

전체 : 15.58°F

조성물 11

조성물 11에 대해 산출된 온도 상승은 15.58°F이다.

조성물 12

조성물 12에 대해 산출된 온도 상승은 15.15°F이다.

3개의 조성물들 모두에 대해 산출된 온도는 온도의 실제 상승에 매우 근접하다.

실시예 8: 윤활성의 비교

시험 방법을 사용하고 상기 실시예 3에 나타난 여러 가지 대인 윤활제의 윤활성을 비교함으로써, 본 발명의 조성물들의 윤활성이 측정되었다. 다음은 그 결과들의 요약이다:

본 발명의 젤 조성물들은 아매드 등의 미국 특허 제6,139,848호에 개시된 수성 젤 조성물과 같이 윤활된다. 도 7에서, 시판중인 KY^{??} 젤리의 윤활성은 그의 시판중인 형태 및 물로 1:1 희석시킨 형태 모두에서 측정되었다. 희석에 따라, 윤활성은 실질적으로 증가되지 않는다.

본 발명의 젤리 조성물은 고객에게 공지된 선행 기술의 수성 젤리들의 상태에 비교한 바 보다 윤활성이다. 본 발명의 조성물 14는 초기에 만들어진 대로 윤활성에 대해 측정되고, 물로 1:1 희석된다. 놀랍게도, 그의 윤활성은 희석에 따라 실질적으로 증가한다(약 4배). 이들 데이터는 도 8에 나타난다. 따라서, 본 발명의 젤리 조성물은 보다 윤활성이고, 이들의 윤활성은 이들 조성물이 물과 1:1 비율로 희석될 때 증가된다. 도 9는 KY^{??} 젤리 및 조성물 14의 윤활성을 이들의 초기 형태에서 비교하는 것을 나타낸다. 도 10은 본 발명의 2개의 가온 젤 조성물, 조성물 13 및 14의 윤활성을 예시하고, 이들의 높은 윤활성을 나타낸다. 도 11은 KY* 울트라젤 및 희석된 조성물 14를 보여준다.

실시예 9: 본 발명의 조성물

본 발명의 다음 조성물은 다음과 같이 제조되었다: 먼저, 프로필렌 글리콜 및 글리세린이 혼합된다. 이어서, 방부제 및 절연체가 동일한 용기 중의 혼합물에 추가되었다. 이어서, 방부제를 완전히 용해시키기 위해 혼합물이 약 35°C 내지 약 45°C까지 가열되었다. 이어서 혼합물이 냉각되었다. 젤 및 젤리 조성물은 유연한 젤 또는 젤리가 얻어질 때까지 약 60°C 내지 약 70°C의 온도에서 고속 믹서 내에서 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 하이드록시프로필셀룰로스를 혼합함으로써 제조하였다. 결과의 젤 또는 젤리는 약 45°C 내지 약 55°C의 온도까지 냉각시키고 락트산을 추가하였다. 분량을 약 15분 동안 또는 락트산이 용해될 때까지 연속적으로 혼합하였다. 이어서, 분량을 실온으로 냉각시켰다.

조성물 1:

프로필렌 글리콜 90.00%

글리세린 45.00%

꿀 5.00%

조성물 2:

프로필렌 글리콜 50.00%

글리세린 20.00%

이소프로필 미리스테이트 27.00%

폴리소르베이트 60 3.00%

조성물 3:

프로필렌 글리콜 95.00%

꿀 5.00%

조성물 4:

프로필렌 글리콜 50.00%

글리세린 20.00%

이소프로필 미리스테이트 29.50%

클루셀 HF 0.50%

조성물 5:

프로필렌 글리콜 99.50%

클루셀 HF 0.50%

조성물 6:

프로필렌 글리콜 49.80%

글리세린 45.00%

꿀 5.00%

방부제 0.20%

조성물 7:

미코나졸 니트레이트 2.00%

프로필렌 글리콜 49.80%

글리세린 43.00%

꿀 5.00%

방부제 0.20%

조성물 8:

플루코나졸 2.00%

프로필렌 글리콜 49.80%

글리세린 43.00%

꿀 5.00%

방부제 0.20%

조성물 9:

메트로니다졸 3.00%

프로필렌 글리콜 49.80%

글리세린 42.00%

꿀 5.00%

방부제 0.20%

조성물 10 (겔):

프로필렌 글리콜 38.00

폴리에틸렌 글리콜 400 61.05

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 0.75

조성물 11 (젤리):

프로필렌 글리콜 37.00

폴리에틸렌 글리콜 400 61.05

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 1.75

조성물 12 (겔):

프로필렌 글리콜 48.00

폴리에틸렌 글리콜 400 51.30

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 0.50

조성물 13 (젤리):

프로필렌 글리콜 48.55

폴리에틸렌 글리콜 400 50.00

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 1.25

조성물 14 (젤리):

프로필렌 글리콜 98.55

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 1.75

조성물 15 (젤리):

폴리에틸렌 글리콜 400 98.55

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 1.25

조성물 16 (겔):

폴리에틸렌 글리콜 400 99.50

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 0.30

조성물 17 (겔):

프로필렌 글리콜 74.50

글리세린 25.00

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 0.30

조성물 18 (겔):

프로필렌 글리콜 74.50

폴리에틸렌 글리콜 400 25.00

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 0.30

조성물 19 (겔):

프로필렌 글리콜 69.50

폴리에틸렌 글리콜 400 15.00

글리세린 15.00

락트산 2.00

하이드록시프로필셀룰로스 0.30

조성물 20 (젤리):

프로필렌 글리콜 73.55

폴리에틸렌 글리콜 400 25.00

락트산 0.20

하이드록시프로필셀룰로스 1.25

조성물 21:

프로필렌 글리콜 47.80

폴리에틸렌 글리콜 400 48.00

하이드록시프로필셀룰로스(클루셀 HF) 2.00

락트산 0.20

미코나졸 니트레이트 2.00

조성물 22:

프로필렌 글리콜 35.00

폴리에틸렌 글리콜 400 60.80

하이드록시프로필셀룰로스(클루셀 HF) 2.00

락트산 0.20

미코나졸 니트레이트 2.00

조성물 23:

프로필렌 글리콜 48.80

폴리에틸렌 글리콜 400 48.00

하이드록시프로필셀룰로스(클루셀 HF) 2.00

미코나졸 니트레이트 2.00

조성물 24:

프로필렌 글리콜 47.80

폴리에틸렌 글리콜 400 46.00

하이드록시프로필셀룰로스(클루셀 HF) 1.00

폴리비닐피롤리돈(K29-32) 3.00

락트산 0.20

미코나졸 니트레이트 2.00

조성물 25:

프로필렌 글리콜 48.80

폴리에틸렌 글리콜 400 48.00

하이드록시프로필셀룰로스(클루셀 HF) 2.00

이트라코나졸 2.00

실시에 10: 항균 및 항진균 활성에 대한 시험관내 시험

시험관 내 시간-치사 연구들은 본 발명의 조성물의 항균 및 항진균 활성을 시험하기 위해 사용하였다. 외음질의 칸디다증(VVC)에 대한 책임이 있는 야구장 칸디다인 세균성 질 감염(BV)을 유발하는 것으로 공지된 질의 혐기균 및 유산균의 균주의 일군이 이들 시험 미생물을 억제하고 치사하는데 필요한 접촉 시간의 길이를 결정하기 위해 사용되었다. 이러한 시험의 결과는 표 3에 요약되어 있다. 그 결과들은 본 발명의 조성물 1, 2 및 3은 0시간 또는 거의 순간적으로 세균 및 야구장 칸디다를 유발하는 BV를 치사한다.

놀랍게도, 본 발명의 조성물은 24시간 후조차 성장을 계속하는 유산균에 어떠한 부작용도 미치지 않았다. 이들 결과는 이 조성물의 겔들이 진균성 및 세균성 질 감염증 모두를 치료하는데 효과적인 것임을 보여준다.

표 3a.
시험관내 평가 결과: 본 발명의 조성물의 활성도

미생물	실시에				
	조성물 21	조성물 22	모니스타트 3 질연고	조성물 23	메트로겔 질연고
가드네텔라 바기날리스	0	0	0	0	2
가드네텔라 바기날리스	0	0	0	0	4
가드네텔라 바기날리스	0	0	0	0	>9<23
가드네텔라 바기날리스	0	0	2	1	>9<23
웹토스트랩토코쿠스 매그너스	4	3	6	7	0
웹토스트랩토코쿠스 매그너스	4	8	5	>7<23	0
웹토스트랩토코쿠스 매그너스	1	3	4	1	0
웹토스트랩토 코쿠스 테트라디어스	0	0	1	1	0
웹토스트랩토 코쿠스 테트라디어스	0	0	1	1	0
웹토스트랩토 코쿠스 테트라디어스	0	0	2	1	0
웹토스트랩토 코쿠스 아사카로하이티쿠스	0	0	2	1	0
웹토스트랩토 코쿠스 아사카로하이티쿠스	0	0	2	0	0
웹토스트랩토 코쿠스 아사카로하이티쿠스	0	0	1	2	0
프레보텔라 비비아	0	0	1	1	0

프레보텔라 비비아	0	0	1	1	0
프레보텔라 비비아	0	0	1	1	0
프레보텔라 디지엔스	0	0	1	0	0
프레보텔라 디지엔스	0	0	1	0	0
프레보텔라 디지엔스	0	0	1	0	0
프레보텔라 중간물	0	0	1	0	0

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하나 이상의 다가 알콜, 겔화제 및 항진균성 아졸 화합물을 포함하는 무수 항진균성 겔 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 항진균성 화합물이 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 이미다졸 화합물이 에코나졸, 테르코나졸, 사페르코나졸, 이트라코나졸, 부타코나졸, 클로트리마졸, 티오코나졸, 플루코나졸 및 케토코나졸, 베리코나졸, 펜티코나졸, 세르타코나졸, 포사코나졸, 비포나졸, 옥시코나졸, 설코나졸, 에루비올, 보르코나졸, 이소코나졸, 플루트리마졸, 티오코나졸 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, pH 조절제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 다가 알콜이 글리세린, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 겔화제가 하이드록시프로필셀룰로스인 조성물.

청구항 7.

제4항에 있어서, pH 조절제가 유기산인 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 유기산이 알파하이드록시산인 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 알파하이드록시산이 락트산인 조성물.

청구항 10.

제5항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 다가 알콜 약 75중량% 내지 약 99중량%, 하이드록시프로필셀룰로스 약 0.1중량% 내지 약 4중량%, 락트산 약 0.1중량% 내지 약 1중량% 및 항진균제 약 0.25중량% 내지 약 20중량%를 포함하는 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 청정한 투명 겔인 조성물.

청구항 13.

제1항에 따르는 조성물을 외음질형 칸디다증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 외음질형 칸디다증의 치료방법.

청구항 14.

제1항에 따르는 조성물을 세균성 질염의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 세균성 질염의 치료방법.

청구항 15.

제1항에 따르는 조성물을 외음질형 칸디다증 및 세균성 질염 둘 다의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 외음질형 칸디다증 및 세균성 질염 둘 다에 걸린 환자의 치료방법.

청구항 16.

제7항에 있어서, 질의 pH를 약 2 내지 약 5의 산성 pH로 조절하는 조성물.

청구항 17.

제1항에 따르는 조성물을 구강 진균성 및 세균성 감염 둘 다의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 구강 진균성 및 세균성 감염 둘 다에 걸린 환자의 치료방법.

청구항 18.

제1항에 따르는 조성물을 내일 진균성 및 세균성 감염 둘 다의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 내일 진균성 및 세균성 감염 둘 다에 걸린 환자의 치료방법.

요약

본 발명은 다가 알콜, 겔화제 및 선택적으로 진균성 및 세균성 감염을 치료하기 위한 pH 조절제를 포함하는 실질적으로 무수성의 따뜻한, 무독성 및 무자극성 윤활제 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 활성 성분들의 가운, 윤활 투여를 위한 그러한 조성물의 사용방법, 월경 장애의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

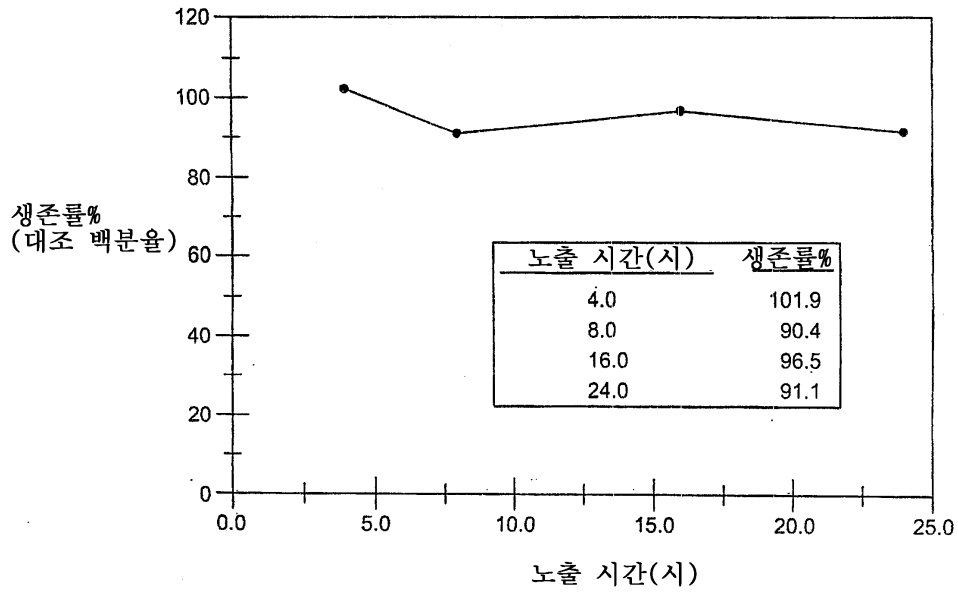
색인어

가운성, 무자극성, 윤활제, 항진균성, 항균성, 다가 알콜, 겔화제, pH 조절제.

도면

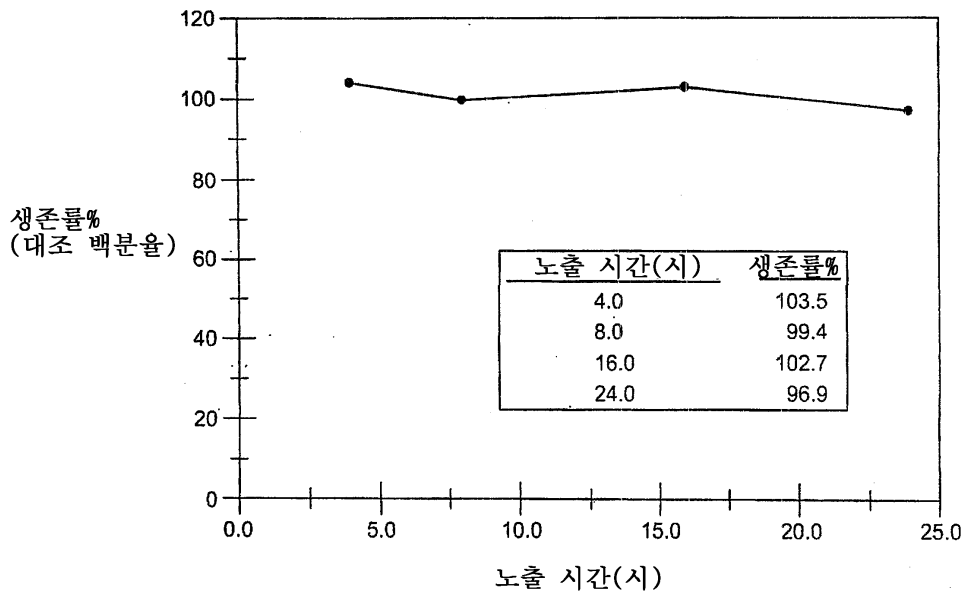
도면1

본 발명의 조성물에 대한 상피세포 생물검정 결과(실시예 1)



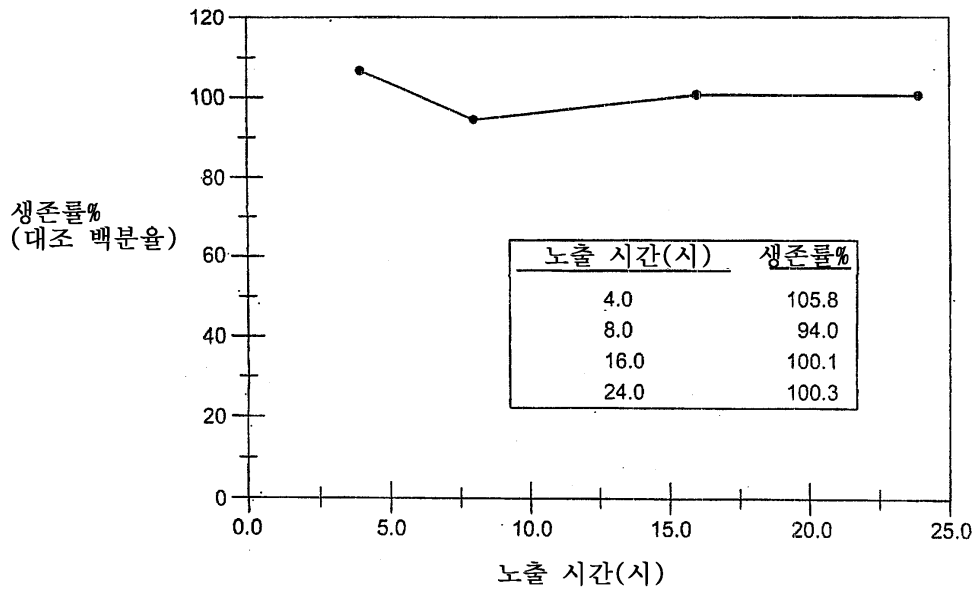
도면2

본 발명의 조성물에 대한 상피세포 생물검정 결과(실시예 2)



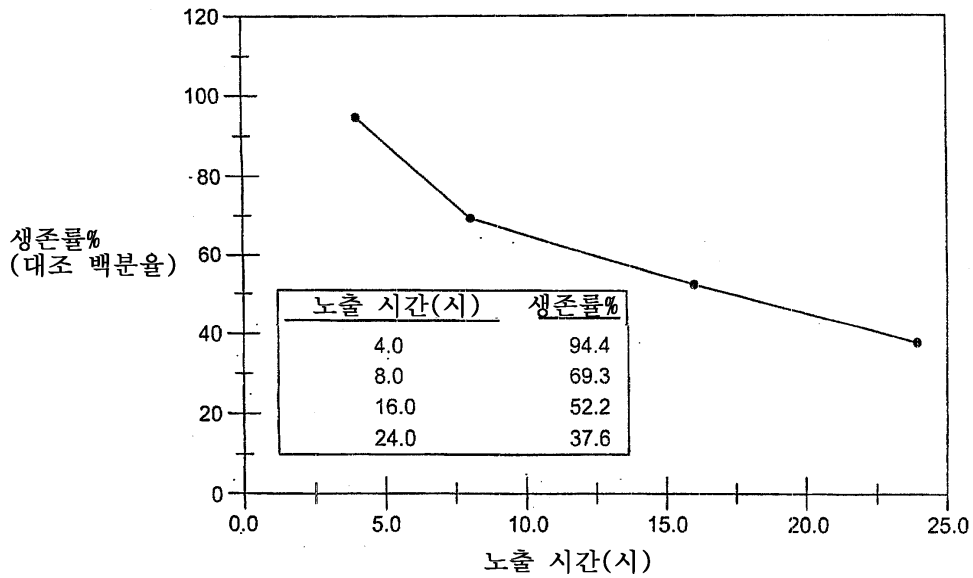
도면3

종래의 비자극성 제품(K-Y 리퀴드[®])의 상태에 대한
상피세포 생물검정 결과



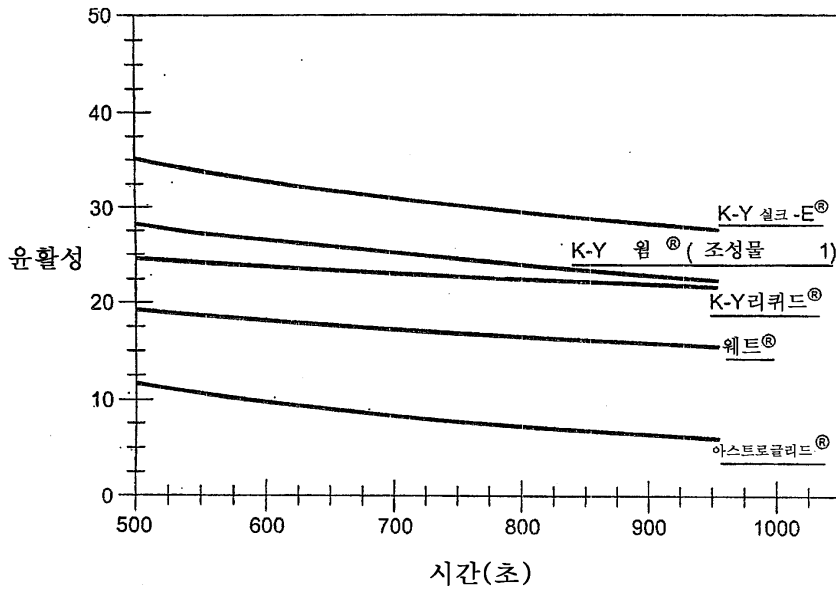
도면4

종래의 가온성 제품(프로센슈얼[®])의 상태에 대한
상피세포 생물검정 결과



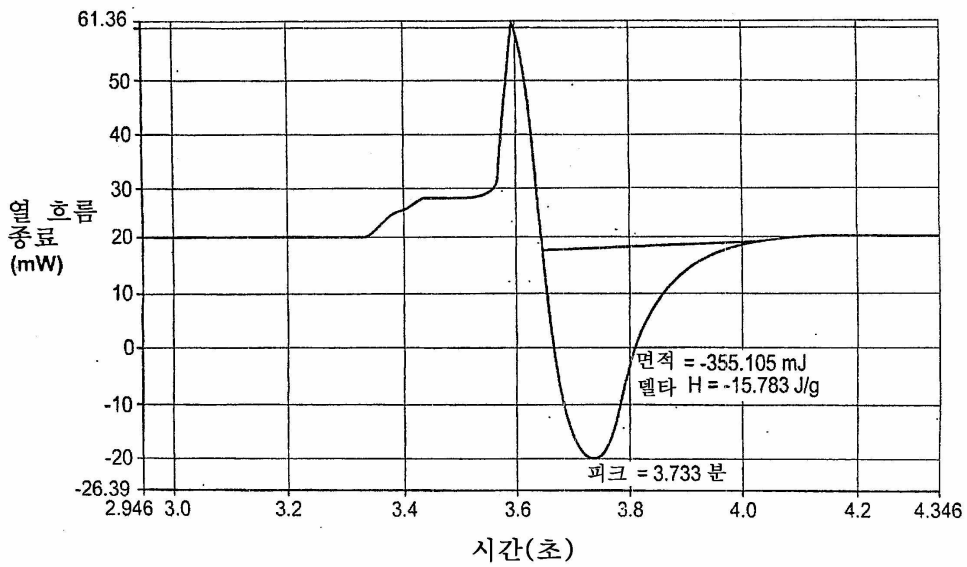
도면5

K-Y 실크-E^R, K-Y 워^R(조성물 1), K-Y 리퀴드^R, 웨트^R 및 아스트로글리드^R의 유효성 비교



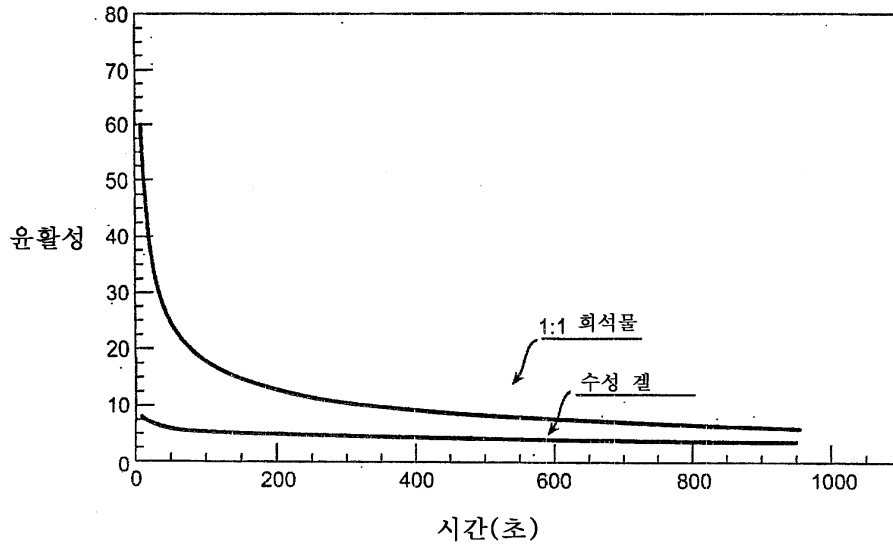
도면6

퍼킨-엘머 열 분석



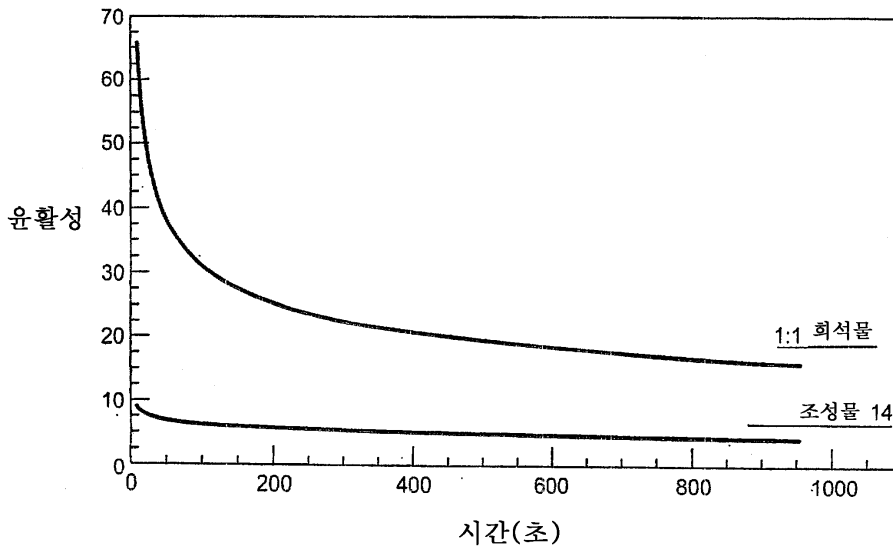
도면7

수성 겔 대 1:1 회석물

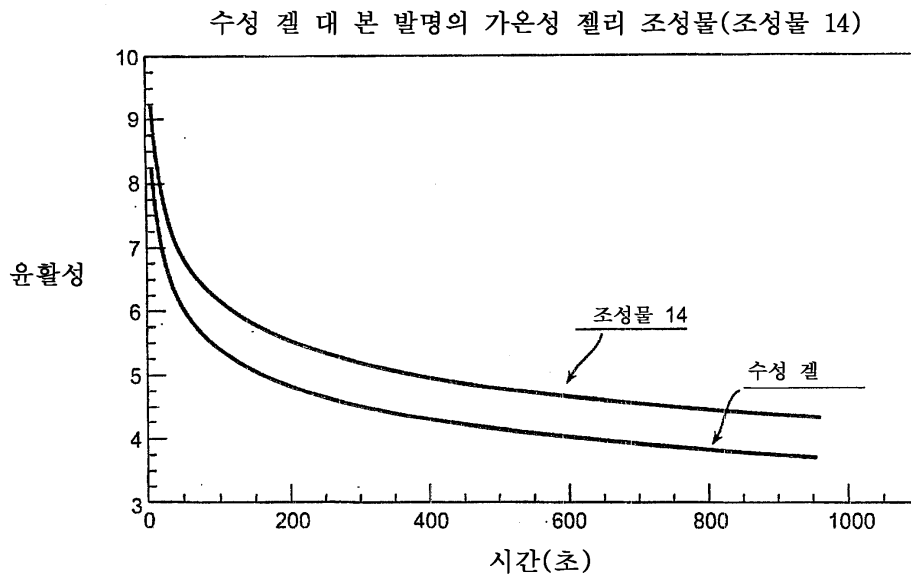


도면8

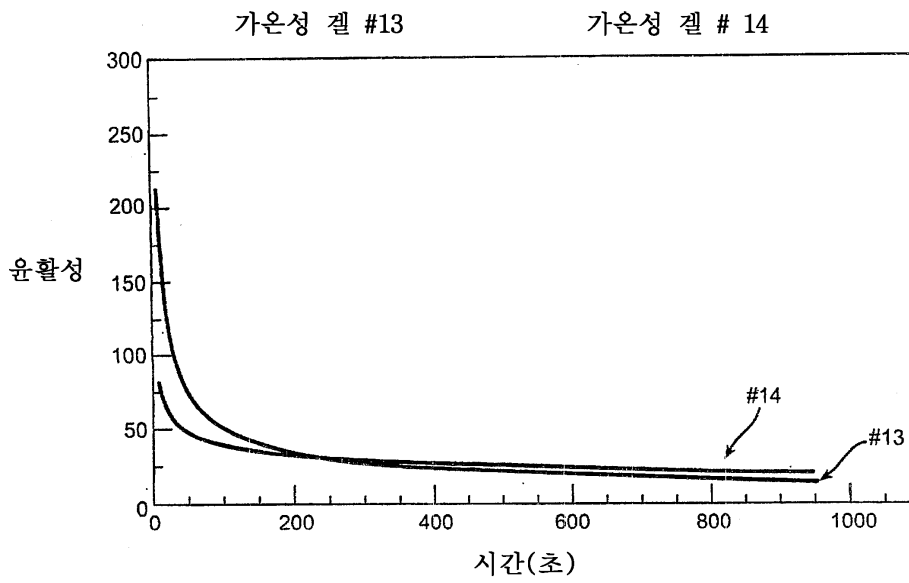
본 발명의 가운성 젤리 조성물(조성물 14) 대 1:1 회석물



도면9



도면10



도면11

K-Y 울트라젤[®] 대 1:1 희석된 본 발명의 가온성 젤리 조성물(조성물 14)

