



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월06일

(11) 등록번호 10-1518014

(24) 등록일자 2015년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/765 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7022696

(22) 출원일자(국제) 2008년03월28일

심사청구일자 2013년03월11일

(85) 번역문제출일자 2009년10월29일

(65) 공개번호 10-2010-0016060

(43) 공개일자 2010년02월12일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/002505

(87) 국제공개번호 WO 2008/119518

국제공개일자 2008년10월09일

(30) 우선권주장

PA 2007 00508 2007년03월30일 덴마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

US04431427 A*

WO2006001766 A1*

KR1020030070101 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

라큐어 에이비

스웨덴 헬싱보그 에스아이-252 20 쿨라가탄 8

(72) 발명자

바첼러, 그렉

벨기에 브뤼셀 비-1000 뤼드 카디넬 54

헤드네, 토마스

스웨덴 갈스타드 에스-520 10 인토프 사테리

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인아주양현

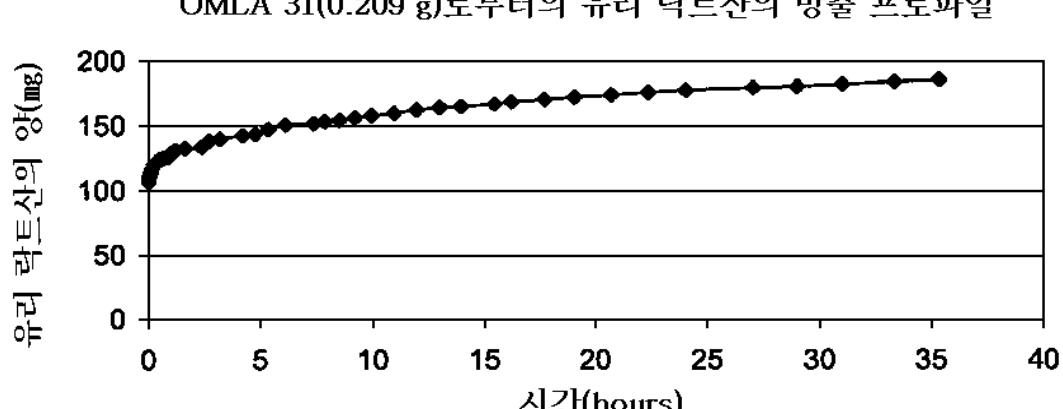
전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 부인과 질환의 치료에서의 락트산 울리고머의 용도

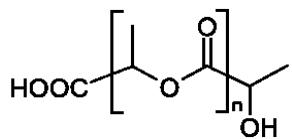
(57) 요약

산성 환경이 이로운 질환 혹은 병상, 특히, 세균 감염, 예컨대, 세균 질증, 미특정 질염, 노인 질염, 자궁경부암 및 요도염 등의 부인과 감염, 예컨대, 칸디다증(칸디다 알비칸스), 크립토코커스증, 방선균증 등의 친균 감염, 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 단순 포진 바이러스(HSV), 인간 유두종 바이러스(HPV) 등의 바이러스 감염의 (뒷면에 계속)

대 표 도 - 도3**OMLA 31(0.209 g)로부터의 유리 락트산의 방출 프로파일**

예방 및/또는 치료를 위한 이하의 화학식 I을 지닌 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 락트산 올리고머 생성물의 용도:

[화학식 I]



식 중, n은 2 내지 25, 예를 들어, 2 내지 20, 3 내지 25, 3 내지 20, 2 내지 15, 3 내지 15, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10, 또는 4 내지 9의 정수이다.

(72) 발명자

존슨, 요르겐

스웨덴 헬싱보리 에스-254 33 트로닝가탄 131

슈베르트, 베너

스웨덴 아스킴 에스-436 44 아스킴스 앙가스티그 1

스로그젠, 크리스터

스웨덴 비켄 에스-260 40 바가탄 39

스터너, 올로브

스웨덴 말모 에스-212 42 기가탄 24

스니토스카, 말고자트

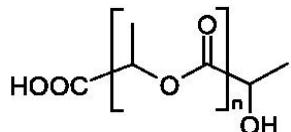
폴란드 그단스크 페엘-80-772 스룹잉스키이에고
3/20

명세서**청구범위****청구항 1**

활성 성분으로서 1종 이상의 락트산 올리고머를 포함하고, 부인과 감염의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 조성물로서,

상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 하기 식 I을 갖는 것인, 조성물:

[식 I]



식 중, n은 2 내지 20의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 감염은 세균 감염인 것인, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 세균 감염은 세균 질증, 노인 질염, 자궁경부염, 및 요도염으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 감염은 진균 감염인 것인, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 진균 감염은 칸디다증(칸디다 알비칸스), 크립토코커스증 및 방선균증으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 감염은 바이러스 감염인 것인, 조성물.

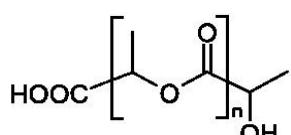
청구항 7

제6항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 단순 포진 바이러스(HSV) 및 인간 유두종 바이러스(HPV)로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 하기 식 I을 가지고,

[식 I]



n은 3 내지 20의 정수, 2 내지 15의 정수, 3 내지 15의 정수, 2 내지 10의 정수, 3 내지 10의 정수, 4 내지 10의 정수, 또는 4 내지 9의 정수인 것인, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 락트산 올리고머는 300 내지 2,000의 평균 중량 분자량을 갖는 것인, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, HL_2 , HL_3 , HL_4 및 HL_5 는 각각 식 I에서 n 이 1, 2, 3 및 4인 식 I의 올리고머이고, HL_2 , HL_3 , HL_4 및 HL_5 올리고머의 총 농도는 적어도 30% w/w인 것인, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 올리고머 생성물은 유량계(rheometer)에 의해 결정할 경우, 25°C에서 10^{-3} 내지 10^{12} Pa · s, 10^{-1} 내지 10^9 Pa · s 또는 1 내지 10^5 Pa · s의 범위의 고유 점도를 갖는 것인, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 올리고머 생성물은 실온에서 물에 노출되는 경우, 적어도 8시간, 적어도 12시간, 적어도 16시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 또는 적어도 7일의 기간에 걸쳐서 락트산을 방출하는 것인, 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 1종 이상의 락트산 올리고머를 적어도 0.01% w/w, 0.02% 내지 100% w/w, 0.1% 내지 95% w/w, 1% 내지 95% w/w, 5% 내지 95% w/w, 10% 내지 90% w/w 또는 15% 내지 90% w/w 포함하는 것인, 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 조성물은 질 투여를 위해 설계되어 있는 것인, 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제14항에 있어서, 상기 조성물은 고체, 반고체 혹은 액체 제형인 것인, 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제14항에 있어서, 탐폰, 바지토리움(vagitorium), 질 에어로졸, 질 컵, 질 캔, 질 삽입물, 질 폐치, 질 링(varginal ring), 질 스펀지, 질 좌제, 질 크림, 질 에멀전, 질 폼(varginal foam), 질 로션, 질 연고, 질 파우더, 질 샵푸, 질 용액, 질 스프레이, 질 혼탁액, 질 정제, 질 로드(varginal rod), 질 샤움(varginal shaum), 질 원반(varginal disc), 반투과성 패키지 및 이들의 임의의 조합의 형태인 것인, 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(Na CMC)를 포함하는 셀룰로스 유도체; 가교-전분을 포함하는 전분 유도체; 카보머 및 그의 유도체를 포함하는 아크릴 폴리머; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 젤라틴, 알긴산 나트륨, 페틴, 스크렐로글루칸, 트레거캔스 겸, 젤란 겸, 잔탄 겸 또는 구아 겸을 포함하는 천연 폴리머; 폴리 코-(메틸비닐 에터-코-말레산 무수물), 미세결정성 셀룰로스, 및 크로스카멜로스로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 것인, 조성물.

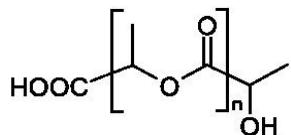
청구항 18

제17항에 있어서, 상기 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 농도는 0.01 내지 99.9% w/w, 1% 내지 95% w/w, 5% 내지 95% w/w, 10% 내지 90% w/w, 15% 내지 90% w/w, 20% w/w 내지 80% w/w 또는 30% w/w 내지 70% w/w의 범위인 것인, 조성물.

청구항 19

약제학적으로 허용가능한 부형제와, 하기 식 I을 갖는 1종 이상의 락트산 올리고머를 포함하는 약제학적 조성물이고,

[식 I]



식 중, n은 2 내지 20의 정수이고,

상기 약제학적 조성물은 탐폰, 바지토리움(vagitorium), 질 에어로졸, 질 컵, 질 켈, 질 삽입물, 질 패치, 질 링(varginal ring), 질 스펀지, 질 좌제, 질 크림, 질 에멀전, 질 폼(varginal foam), 질 로션, 질 연고, 질 파우더, 질 샴푸, 질 용액, 질 스프레이, 질 혼탁액, 질 정제, 질 로드(varginal rod), 질 샤움(varginal shaum), 질 원반(varginal disc), 반투과성 패키지 및 이들의 임의의 조합의 형태인 것인, 약제학적 조성물.

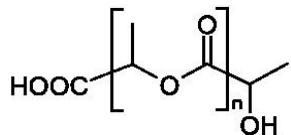
청구항 20

제19항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(Na CMC)를 포함하는 셀룰로스 유도체; 가교-전분을 포함하는 전분 유도체; 카보머 및 그의 유도체를 포함하는 아크릴 폴리머; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 젤라틴, 알긴산 나트륨, 펩틴, 스크렐로글루칸, 트래거캔스 검, 젤란 검, 잔탄 검 또는 구아 검을 포함하는 천연 폴리머; 폴리 코-(메틸비닐 에터-코-말레산 무수물), 미세결정성 셀룰로스, 및 크로스카멜로스로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

하기 식 I을 갖는 1종 이상의 올리고머 락트산의 조합:

[식 I]



(식 중 n은 2 내지 20의 정수이고,

상기 조합은 하기 (i) 내지 (viii)의 조성물로부터 선택되는 것인, 조합:

i)

15 내지 25% w/w의 HL₃(트라이머 락트산, n=2)

10 내지 20% w/w의 HL₄(테트라머 락트산, n=3) 및

8 내지 15% w/w의 HL₅(펜타머 락트산, n=4),

ii)

15 내지 25% w/w의 HL₃

10 내지 15% w/w의 HL₄ 및

10 내지 15% w/w의 HL₅,

iii)

7 내지 15% w/w의 HL₃

7 내지 15% w/w의 HL₄ 및

8 내지 15% w/w의 HL₅,

iv)

4 내지 15% w/w의 HL₃

5 내지 15% w/w의 HL₄ 및

5 내지 15% w/w의 HL₅,

v)

5 내지 10% w/w의 HL₃

5 내지 12% w/w의 HL₄ 및

5 내지 12% w/w의 HL₅,

vi)

5 내지 15% w/w의 HL₃

5 내지 15% w/w의 HL₄

5 내지 15% w/w의 HL₅

5 내지 10% w/w의 헥사머 락트산(HL₆) 및

5 내지 15% w/w의 헵타머 락트산(HL₇),

vii)

5 내지 10% w/w의 HL₃

5 내지 10% w/w의 HL₄

5 내지 10% w/w의 HL₅

5 내지 10% w/w의 HL₆ 및

5 내지 10% w/w의 HL₇,

및

viii)

2.5 내지 7.5% w/w의 HL₃

5 내지 10% w/w의 HL₄

5 내지 10% w/w의 HL₅

5 내지 10% w/w의 HL₆ 및

5 내지 15% w/w의 HL₇.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 조성물은 i)이고 10 내지 20% w/w의 HL₂(다이머 락트산)을 더 포함하거나, 또는

상기 조성물은 ii)이고 10 내지 15% w/w의 HL₂을 더 포함하거나, 또는

상기 조성물은 iii)이고 7 내지 15% w/w의 HL₂을 더 포함하거나, 또는

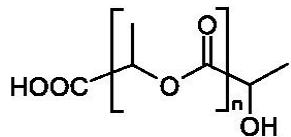
상기 조성물은 iv)이고 2.5 내지 10% w/w의 HL₂을 더 포함하거나, 또는

상기 조성물은 v)이고 2.5 내지 7.5% w/w의 HL₂을 더 포함하는, 조합.

청구항 23

하기 식 I을 갖는 1종 이상의 올리고머 락트산의 조합이고;

[식 I]



식 중, n은 0 내지 20의 정수이고,

상기 올리고머 락트산은 이하의 표에 기재된 성분을 포함하는 올리고머 락트산 OL1 내지 OL10으로부터 선택되는 것인, 조합:

성분	OL1	OL2	OL3	OL4	OL5
메조-락티드 [% (w/w)]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
D+L 락티드 [% (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 ₁₈ [% (w/w)]	<0.1	<0.1	0.6	1.5	1.9
합계 HL _{1~18} [% (w/w)]	102.9	102.6	101.0	98.7	97.5

성분	OL6	OL7	OL8	OL9	OL10
메조-락티드 [% (w/w)]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
D+L 락티드 [% (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
합계 HL _{1~18} [% (w/w)]	101.2	92.2	85.6	75.4	67.3

상기 표 중 HL은 모노머 락트산에 대응하고, HL₂는 다이머에 대응하고, HL₃은 트라이머에 대응하는 등이다.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 올리고머 락트산 OL1 내지 OL10은 이하의 표에 기재된 추가의 특성을 지니는 것인, 조합:

	샘플									
	OL1	OL2	OL3	OL4	OL5	OL6	OL7	OL8	OL9	OL10
Mn	323	396	472	573	629	571	721	839	1031	1138
Mw	426	530	661	791	848	726	992	1198	1547	1682
다분산 지수	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

표 중, 숫자 n은 평균 올리고머화도를 나타낸다(즉, n=4는 테트라머에 관한 것이고, n=5는 펜타머에 관한 것이며, n=6은 헥사머에 관한 것 등이다).

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고머인 다이머 락트산(HL₂), 트라이머 락트산(HL₃), 테트라머 락트산(HL₄) 및 펜타머 락트산(HL₅)의 총 농도는 30% w/w 이상인 것인, 조합.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 트라이머 내지 옥타머 락트산(HL₃ 내지 HL₈)의 총 농도가 35% w/w

이상인 것인, 조합.

청구항 27

제16항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(Na CMC)를 포함하는 셀룰로스 유도체; 가교-전분을 포함하는 전분 유도체; 카보머 및 그의 유도체를 포함하는 아크릴 폴리머; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 젤라틴, 알긴산 나트륨, 페틴, 스크렐로글루칸, 트래거캔스 검, 젤란 검, 잔탄 검 또는 구아 검을 포함하는 천연 폴리머; 폴리 코-(메틸비닐 에터-코-말레산 무수물), 미세결정성 셀룰로스, 및 크로스카멜로스로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 것인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부인과 감염, 예컨대 미생물 혹은 바이러스 감염, 특히 세균 질증(Bacterial vaginosis; BV)의 예방 및/또는 치료용의 락트산 올리고머(OLLA: oligomers of lactic acid)의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 올리고머 생성물은, 환경 중에서 적절하게 낮은 pH를 유지하기 위하여 연장된 기간 동안 산을 방출하는 부형제로서 혹은 pH 약 4.0 혹은 4.5 이하의 산이 요망되는 경우의 소정의 질환 혹은 병상의 치료 또는 예방에서 이용될 수 있다. 본 발명은 또한 특정 락트산 올리고머들의 특정 혼합물을 함유하는 신규의 올리고머 생성물뿐만 아니라 신규의 락트산 올리고머에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 발명은 이량체(다이머) 내지 십이량체(도데카머) 범위의 락트산 올리고머 및 그의 용도에 관한 것이다. 올리고머는 통상 제형(formulation)으로서, 예를 들어 기구(device) 혹은 키트(kit)의 형태로 제공된다.

배경 기술

[0002] 부인과 혹은 생식 도관 감염은 일반적으로 생식 도관에 영향을 미치는 세 가지 상이한 유형의 감염을 의미한다. 내인성 감염으로는 세균 질증 및 칸디다증 등을 들 수 있고, 이들은 질 내에 통상 존재하는 유기체의 과도증식에 기인한다. 내인성 감염은 세계적으로 가장 공통적인 형태의 낮은 부인과 도관 감염(LGTIs: lower gynaecological tract infections)을 나타내며, 이들은 용이하게 치료될 수 있다. 하지만, 이들은 통상 재발하므로, 이것은 주된 의학적 문제이다.

[0003] 의원성(iatrogenic) 감염은, 감염원(박테리아 혹은 기타 미생물)이 월경 조절, 인공 유산, IUD 삽입 등의 각종 경로를 통해서 혹은 분만 동안 생식 도관으로 도입될 경우 일어나는 제2군을 나타낸다. 최종적으로, 성 매개 감염(STI: sexually transmitted infection)은 감염된 파트너와의 성행위를 통해 전달되는 바이러스, 박테리아 혹은 기생성 미생물 등의 미생물에 의해 일어난다. STI 중에는, 인간 면역결핍 바이러스(HIV: Human Immunodeficiency Virus), 클라미디아 트라코마티스균(chlamydia trachomatis), 첨형 콘딜로마(condyloma acuminata), 매독 및 임균(Neisseria gonorrhoeae) 등의 몇몇 중증 질환이 있다. STI는 남성과 여성 모두에게 영향을 미칠 수 있지만, 임신과 출산 동안 모친으로부터 유아로의 전달도 일어날 수 있다.

[0004] 세균 질증(BV)은 가장 빈번한 내인성 감염이며, 또한, 이것은 여성 생식기 도관의 가장 흔한 의학적 병상이다. BV는 임신 동안 증가된 합병증과 연관되며, 또한, 이것은 골반염질환의 발병기전 및 여성의 HIV에 걸릴 위험에 연루될 수도 있다. 재발 감염의 관리를 복잡하게 하는 그의 병인에 대해서 여전히 많은 과제가 남아 있다.

[0005] BV는 혐기성 박테리아의 과도증식과, 통상의 질 플로라의 불균형을 초래하는 통상의 락토바실라이 플로라(lactobacilli flora)의 결여에 연유한다. 임신 동안, BV는 열악한 출산전후 성과 및 조산의 원인과 연관된다. BV의 확인 및 치료는 이러한 결과의 위험을 저감시킬 수 있다. 치료적 선택권의 범위는 BV의 재발을 관리 혹은 예방하기 위하여 시험되어 왔다.

[0006] BV의 빈번한 에피소드, 즉, 증상의 발현(episode)이 재감염 혹은 재발의 결과인지의 여부는 아직 알려져 있지 않다. BV의 성행위와의 연관은, BV가 성행위로 전파(혹은 매개)되는 것이고 또한 추가의 증상의 발현이 재감염에 의한 것일 수 있는 것을 시사하고 있다. 그러나, 성행위로 인한 전파 및 재감염의 이론을 뒷받침하는 증거는 없고, 또한, BV의 반복되는 증상의 발현에 대한 위험 인자를 평가하는 수개의 연구가 재발에 의한 것임을 시사하고 있다. 조기 재발이 진행 중인 여성은 요법의 말기에 비정상적인 분비물을 불평하는 경향이 있다. 게다가, 치료 후 스스로 치유되었다고 여기는 무증상 여성은, 비정상 질 플로라를 계속 지니고 있었다. 또, 이러한

비정상이 더욱 심할수록, 통상 조기에 재발되고 있다.

[0007] 병원성 유기체를 옮기는 유해한 박테리아를 이용하는 세균요법의 가치는 해결되지 않은 채 남아 있다.

[0008] 감염에 대한 불안과 리비도의 결여와 더불어 성심리 증후군은 일부 여성에 의해 세균 질증의 재발성 증상의 발현 및 관련된 악취의 결과로서 보고되어 있다. 그러나, 남성 파트너의 동반 치료는 BV 재발률을 저감시키지 않는다. 하지만, 남성 성적 파트너에 의한 콘돔 사용은 세균 질증의 재발 위험을 저감시키는 데 도움을 줄 수 있다. 호르몬 피임 이용은 세균 질증의 발병을 증가시키지 않는 한편, 자궁내 피임 기구 혹은 시스템을 동일 장소(*in situ*)에 갖춘 여성은 BV의 증가된 위험성을 지닐 수 있다.

질 분비물

[0009] 질 분비물은 흔한 주 증상이며, 이것은 생리학적이거나 병리학적일 수 있다. BV는 여전히 비뇨생식기 의료 클리닉에서 진료 중인 여성에 있어서 가장 흔한 진단 중 하나인 한편, 외음질 칸디다증은 그들의 생식 수명 동안 언젠가 여성의 약 75%에게 영향을 미치는 질 분비물의 또 다른 흔한 감염원이다. 세균 질증의 사례의 대략 50%는 무증상이며, 지역 사회에서의 이 병상의 진정한 유포는 불확실하다. 질 상피에 콜로니를 이루는 락토바실라이는 감염에 대한 방어 역할을 할 수 있다. 통상의 질 플로라(락토바실라이)는 3.8 내지 4.4의 질 pH를 유지한다. 질 분비물의 질과 양은 시간 경과에 따라 동일 여성에 있어서 변할 수 있다. 질 분비물에는 광범위한 변화가 있고, 각 여성은 정상도의 건전한 정신을 지니며 이것은 허용가능하거나 과도한 것이다.

[0010] 병원성 질 분비물의 주된 문제는 악취이다. 이 악취는 아민류, 주로 트라이메틸아민에 기인되며 세균 질증에 특유한 썩은 생선 냄새를 특징으로 한다. 다른 임상적 발현은 과도한 배설물과 신선하지 않은 느낌일 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0011] 이상의 점으로부터 알 수 있는 바와 같이, 부인과 감염, 특히 세균 질증의 관리에 이용하기에 적합하고, 또한 1일 투여 혹은 1일 투여 이상의 투여를 필요로 하는 오늘날 공지된 치료 요법에 비해서 덜 빈번한 투여를 가능하게 하는 제형을 개발할 필요가 있다.

[0012] 이 목적을 위해서, 본 발명자들은 락트산 올리고머가 사용하기에 적합한 것을 발견하였다. 한편, 상기 올리고머는 일단 수성 매질과 접촉하면 락트산을 방출하고, 다른 한편으로는, 해당 올리고머는 락트산 데포(depot)로서 역할하며, 즉, 모든 락트산이 즉시 방출되는 것이 아니라; 락트산의 방출은 당해 올리고머에 의존한다.

[0013] 주된 양상에 있어서, 본 발명은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 제형의 제조를 위한 1종 이상의 락트산 올리고머의 용도를 제공한다.

[0014] 다른 양상에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 낮은 pH의 덕을 보는 소정의 환경, 예컨대, 질환성 환경에 있어서의 치료 또는 예방에 이용될 수 있다. 따라서, 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일없는 OMLA는 피부 혹은 점막에 영향을 미치는 질환 혹은 장애의 예방 치료에 이용될 수 있다. 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일없는 OMLA를 함유하는 제제도 의학, 치과 혹은 수의학적 용도를 위한 다양한 국소 혹은 점막 제제용의 부형제로서 이용될 수 있다. 이에 관해 부언하면, 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA는 화장품 혹은 기능성 화장품 용도를 위해 의도된 제품에서의 성분으로서 이용될 수 있다.

[0015] 적절한 제제가 의학적 가치가 있는 경우 점막 적용의 예로는, 예를 들어, 아프테(aphte)(아프타구내염), 또는 세균 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 또는 예컨대, 백반증 혹은 "구강 작열감 증후군"(Burning Mouth Syndrome)과 같은 기타 의학적 이유에 의한 기타 유형의 경구 점막 병변을 들 수 있다. 또한, 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA는 타액 대용 치료 혹은 제제에서 이용될 수도 있다.

[0016] 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA의 직장 제제는 치질(haemorrhoids), 항문 열창, 소양증 및/또는 직장 항문염 등의 질환 혹은 장애에 이용될 수 있다.

[0017] 피부병 분야에 있어서, 기지의 등록된 혹은 적용가능한 약제학적 제제 혹은 성분에 첨가된, 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA의 피부 제제 혹은 응용이 유리한 용도인 경우는 여러 분야가 있다. 이러한 피부 질환 혹은 장애의 예로는 세균 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 및 체외 기생충(ectoparasite)뿐만 아니라 부상, 습진(exema), 아토피 피부염, 건선, 여드름, 장미증, 두드러기, 소양증, 일광 피부병, 다한증, 탈모증을 들 수 있다.

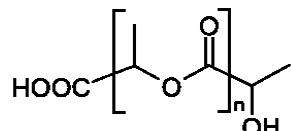
[0018] 치과 진료에 있어서, 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA는 병용 치료뿐만 아니라 치약의 성분 혹은 부형제로서, 또는 카리에스(caries) 및/또는 소아 치과 치료(parodontics) 및/또는 구취의 치료 혹은 예방

용 성분 혹은 부형제로서 이용될 수 있다.

[0020] 락테이트와 병용하거나 혹은 병용하는 일 없는 OMLA의 추가의 용도는 위장병에서의 용도일 수 있고, 이때의 유리한 효과는 무산증(achylia) 등의 산 관련 장애에서 나타날 수 있다.

[0021] 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 신규의 락트산 올리고머에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이하의 화학식 I을 지닌 락트산 올리고머를 제공한다:

화학식 I



[0022]

식 중, n은 2 내지 25, 예를 들어, 2 내지 20, 3 내지 25, 3 내지 20, 2 내지 15, 3 내지 15, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10, 또는 4 내지 9이다. 구체적인 실시형태에 있어서, n은 락트산을 방출하기 위한 기간 및 용도에 더 많이 의존할 수 있다. 따라서, 락트산의 매우 장기간의 방출이 요망될 경우, n은 50까지, 예컨대, 20 내지 50, 20 내지 30, 30 내지 40 또는 40 내지 50(보다 높은 범위보다도 낮은 방출 기간을 부여하는 보다 낮은 범위)일 수 있다. 실질적으로 순수한 형태의 신규의 락트산 올리고머(예컨대, 특정 올리고머는 90% 이상의 농도로 존재함)는 이하에 기재된 바와 같이 제조된 락트산의 테트라머(tetramer of lactic acid)(이하, 간단히 "락트산 테트라머"라 칭할 경우도 있음)를 포함하지 않는다: 염화메틸렌(25 mL) 중의 락트산 테트라머인 tert-부틸 에스터(0.6982 g)(1.9268 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.5 mL)과 염화메틸렌(2.5 mL)의 혼합 용액을 적하하고 나서, 적하 종료 후 1시간 동안 실온에서 교반하고; 포화 탄산수소나트륨 용액(30 mL)을 첨가하여 수층(water layer)의 pH를 pH 8로 조정한 후, 여기에 포화 염화암모늄(50 mL)을 첨가하여, 수층의 pH를 pH 6으로 조정하고; 그 결과물을 다이에틸 에터(100 mL)로 3회 추출한 바; 그 추출 용액은 거의 모든 불순물과 소량의 목적의 물질을 함유하고 있었고; 나머지 수층에 0°C로 냉각된 1N 염화수소산(5 mL)을 적하하여, 수층의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 당해 층을 염화메틸렌(150 mL)으로 3회 추출하고; 이때, pH가 변화하므로, 0°C로 냉각된 1N 염화수소산을 이용해서 수층의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 그 결과물을 무수 황산마그네슘 위에서 밤낮으로 건조 후, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥세인:다이에틸 에터=1:4)에 의해 단리하여, 락트산 테트라머(0.2047 g)(수율: 34.7%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0024]

전술한 바와 같이, 본 발명은 신규의 락트산 올리고머에 관한 것이다. 이러한 화합물은 통상 100% 순수한 화합물로서 얻는 것을 곤란하지만, 통상 합성 조건에 따라 상이한 올리고머화도를 지닌 락트산 올리고머와 함께 주된 올리고머의 혼합물을 함유할 것이다. 따라서, 본문에 있어서, "신규의 락트산 올리고머"란 용어는 특정 정도의 올리고머화를 지닌 올리고머를 지칭하도록 의도되어 있고, 여기서, 이 특정 올리고머의 농도는 적어도 약 90% w/w이다. 그러나, 본 발명은 또한 락트산 올리고머의 혼합물을 함유하는 신규의 올리고머 생성물에 관한 것이다. 이러한 혼합물은 통상 합성 과정으로부터 직접 얻어지며, 이하의 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 보다 작거나 보다 큰 크기의 다수의 올리고머와 함께 1종 이상의 주된 올리고머를 함유한다. 주 생성물보다 높거나 낮은 분자량의 올리고머를 제거하기 위한 어떠한 정제 단계도 없이 얻어진 올리고머 생성물에 있어서, 주된 올리고머는 통상 적어도 약 4% w/w의 농도로 존재한다. 본 명세서의 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 평균 분자량이 높을수록, 얻어진 생성물의 분자량 분포는 넓어진다. 따라서, 이를 경우에 있어서, 중량 평균 분자량이 약 400 내지 약 700이면, 주된 올리고머(들)는 개별적으로 적어도 약 10% w/w(10 내지 25%의 범위)의 농도로 존재하는 반면, 생성물의 중량 평균 분자량이 약 700 내지 약 1,000으로 증가하는 경우, 주된 올리고머(들)는 개별적으로 적어도 약 7% w/w(7 내지 12% 범위)의 농도로 존재하고, 중량 평균 분자량이 약 1,000 내지 약 1,700까지 증가하면, 주된 올리고머(들)는 개별적으로 적어도 약 4.4% w/w(4.4 내지 7% 범위)의 농도로 존재한다.

[0025]

게다가, 본 명세서의 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 중량 평균 분자량이 약 400 내지 약 700인 경우에 있어서, 주된 올리고머(HL₂ 내지 HL₅ 또는 HL₃ 내지 HL₅, 여기서, HL₂는 다이머이고, HL₃은 트라이머이며, 등등)의 농도는 적어도 약 30%(구체적인 예에 있어서, 그 범위는 약 30 내지 약 65%)이다. 약 700 내지 약 1,000 범위의 올리고머 생성물에 대해서, 주된 올리고머(HL₂ 내지 HL₈ 또는 HL₃ 내지 HL₇)의 농도는 적어도 약 35%(구체적인 예에 있어서, 그 범위는 약 35 내지 약 65%)이다.

[0026] 전술한 바와 같이, 개별의 올리고머의 상이한 혼합물을 지닌 각종 올리고머 생성물이 얻어질 수 있다. 특정 올리고머 생성물의 선택은 그의 의도된 용도에 의존한다. 본 명세서의 실시예에서 입증되는 바와 같이, 올리고머 생성물로부터의 락트산의 방출은 락트산의 올리고머화에 의존한다. 따라서, 보다 하단의 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물은 보다 고분자량을 지닌 올리고머 생성물보다 신속한 락트산을 방출하는 경향이 있다. 따라서, 작용의 신속한 발현이 요구되면, 그 선택은 HL₃ 내지 HL₆의 범위에 상당하는 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물로 된다. 또한, 본 명세서의 실시예로부터, 이러한 조성물은 적어도 약 8시간 동안 효과를 이끌어낼 수 있는 것을 알 수 있다(시험관 내(*in vitro*) 실험에 의거, 도 1 참조, 낮은 pH가 1 내지 2일 동안 유지될 수 있다). 락트산의 더욱 연장된 방출이 요구될 경우, 보다 높은 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물로는 예를 들어 더욱 느린 방출을 위하여 HL₆ 내지 HL₁₂ 또는 HL₆ 내지 HL₁₀(매질 방출 - 적어도 약 48시간 동안 시험관 내) 또는 HL₁₀ 내지 HL₂₅의 범위에 상당하는 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물이 선택된다. 본 명세서의 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 소정의 분자량 분포를 지닌 올리고머 생성물을 이용하는 것에 의한 이점은, 작용의 신속한 발현(저분자량의 올리고머의 함유량으로 인해)과 보다 지속적인 작용(보다 고분자량의 올리고머의 함유량으로 인해)의 양쪽 모두를 얻는 것이 가능해진다는 점이다.

[0027] 따라서, 구체적인 실시형태에 있어서, 본 발명은 이하의 조성을 지닌 올리고머 생성물에 관한 것이다:

[0028] i) HL₂ 내지 HL₅의 총 농도가 적어도 약 50% w/w, 예컨대, 적어도 약 60% w/w인 올리고머 생성물. 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 농도는 약 60% w/w 내지 약 70% w/w이고, 평균 중량 분자량은 약 350 내지 약 500이다. 비교적 저분자량의 올리고머의 비고적 고농도의 함유량으로 인해, 이러한 생성물은 작용의 신속한 발현과 비교적 짧은 작용 기간(8 내지 12시간 이상이지만, 아마도 2일 이상은 아님)을 지닌다.

[0029] ii) HL₂ 내지 HL₅의 총 농도가 적어도 약 40% w/w인 올리고머 생성물. 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 농도는 약 40% w/w 내지 약 50% w/w이고, 평균 중량 분자량은 약 450 내지 약 600이다. 비교적 저분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 이러한 생성물은 작용의 신속한 발현을 지니고, 보다 고분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 짧은 내지 중간의 작용 기간을 지닌다(1-2일 이상이지만, 아마도 4-6일 이하일 것이다).

[0030] iii) HL₂ 내지 HL₅의 총 농도가 적어도 약 30% w/w인 올리고머 생성물. 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 농도는 약 30% w/w 내지 약 40% w/w이고, 평균 중량 분자량은 약 500 내지 약 750이다. 비교적 저분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 이러한 생성물은 작용의 신속한 발현을 지니고, 보다 고분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 중간의 작용 기간을 지닌다(2일 이상이지만, 아마도 1주일 이하일 것이다).

[0031] iv) HL₃ 내지 HL₈의 총 농도가 적어도 약 35% w/w인 올리고머 생성물. 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 농도는 약 35% w/w 내지 약 65% w/w이고, 그 평균 중량 분자량은 700 내지 약 1,000이다. 비교적 저분자량의 올리고머의 함유량으로 인해(비록 상기 생성물 i) 내지 iii)보다 낮은 농도이지만), 이러한 생성물은 소정의 즉각적인 작용을 지닐 것으로 예상되고, 보다 고분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 보다 긴 작용 기간을 지닌다(2일 이상).

[0032] 상기 언급한 올리고머 생성물 i) 내지 iv)는 모두 작용의 신속한 발현(예컨대, 적용 후 첫번째 시간 내) 및 더욱 연장된 작용 기간의 양쪽 모두를 가능하게 하기 위하여 소정의 분자량 분포를 지닌다. 따라서, 이러한 생성물의 다분산 지수(후술함)는 통상 약 1.2 내지 약 1.5 또는 약 1.3 내지 약 1.4이다.

[0033] 기타 구체적인 실시형태는 본 명세서의 실시예에 언급되어 있다.

[0034] 보다 좁은 분자량 분포는, 얻어진 올리고머 생성물에 대해서 예컨대, 겔 여과 등의 정제 처리를 실시함으로써 얻어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 주된 올리고머가 15% w/w 이상, 예컨대, 20% w/w 이상, 25% w/w 이상의 농도로 존재하거나, 또는 주된 올리고머의 농도(예컨대, 개별적인 주된 올리고머의 총 농도)가 45% w/w 이상, 예컨대, 60% w/w 이상 또는 75% w/w 이상인 이러한 생성물에 관한 것이다. 이러한 비교적 순수한 올리고머 생성물은 또한 전술한 바와 같은 락트산의 소망의 방출을 얻기 위하여 병용해서 이용하는 것도 가능하다. 평균 중량 분자량은 약 700 내지 약 1,000이다. 비교적 저분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, (비록 상기 생성물 i) 내지 iii)보다 낮은 농도이지만), 이러한 생성물은 소정의 즉각적인 작용을 지닐 것으로 예상되고, 보다 고분자량의 올리고머의 함유량으로 인해, 보다 긴 작용 기간을 지닌다(2일 이상).

[0035] 전술한 올리고머 생성물 i) 내지 iv)는 모두 작용의 신속한 발현(예컨대, 적용 후 첫번째 시간 내) 및 더욱 연장된 작용의 양쪽 모두를 가능하게 하기 위하여 소정의 분자량 분포를 지닌다. 따라서, 이러한 생성물의 다분

산 지수(후술함)는 통상 약 1.2 내지 약 1.5 또는 약 1.3 내지 약 1.4이다.

[0036] 기타 구체적인 실시형태는 본 명세서의 실시예에 언급되어 있다.

[0037] 보다 좁은 분자량 분포는, 상기 올리고머 생성물에 대해서, 예컨대, 겔 여과 등의 정제 처리를 실시함으로써 얻어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 주된 올리고머가 15% w/w 이상, 예컨대, 20% w/w 이상, 25% w/w 이상의 농도로 존재하거나, 또는 주된 올리고머의 농도(예컨대, 개별적인 주된 올리고머의 총 농도)가 45% w/w 이상, 예컨대, 60% w/w 이상 또는 75% w/w 이상인 이러한 생성물에 관한 것이다. 이러한 비교적 순수한 올리고머 생성물은 또한 전술한 바와 같은 락트산의 소망의 방출을 얻기 위하여 병용해서 이용하는 것도 가능하다.

[0038] 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 1종 이상의 락트산 올리고머(특히 신규의 올리고머 생성물) 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형에 관한 것이다.

[0039] 또 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 제형의 치료상 유효량의 전달을 위한 기구에 관한 것이다.

[0040] 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 키트에 관한 것으로, 이 키트는 적어도 제1성분과 제2성분을 포함하고, 상기 제1성분은 제형을 포함하며, 상기 제2성분은 상기 제형의 사용을 위한 설명서를 포함한다.

[0041] 또 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 키트의 보존을 위한 패키지 혹은 용기에 관한 것이다.

[0042] 다른 주된 양상에 있어서, 본 발명은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 포함하되, 상기 방법은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효 용량을, 임의선택적으로 제형의 형태로, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 일 양상에 있어서, 본 발명은 연장된 기간에 걸쳐서 산성화 특성을 지니는, 1종 이상의 락트산 올리고머의 제형을 제공한다.

세균 질증; 그의 배경 및 전염병학

[0045] BV는 악취를 풍기는 질 분비물, 4.5 이상의 질 pH, 양성의 아민 시험 및 얇은 균질한 백색 대하(fluor) 및 현미경 상의 단서 세포의 존재 및 경우에 따른 질 작열감 혹은 가려움을 특징으로 한다.

[0046] 질 플로라는 가드넬라 바지날리스(*Gardnerella vaginalis*), 마이코플라즈마 호미니스(*Mycoplasma hominis*), 및 혐기성 박테리아, 예컨대, 연쇄 구균, 프레보텔라 종(*Prevotella* spp.), 및 모빌런쿠스 종(*Mobiluncus* spp.)의 과도 증식 및 감소된 수의 락토바실라이(LB)를 지닌 플로라에 대해 우성인 통상의 LB로부터 변형된다.

[0047] 세균 질증은 이하의 4개의 기준 중 3개가 존재할 경우 1; 질 pH가 4.5보다 높으면 2; 질 액(verginal fluid) 중 단서(질 상피) 세포가 존재할 경우 3; 얇은 회색 혹은 백색의 균질한 분비물이 있는 경우 4의 암젤의 기준(Amsel's criteria)에 의해; 또는 양성의 KOH "휘프"검사(Whiff test)(질 액에 10% 수산화칼륨의 첨가 시 비린내의 방출)에 의해 통상 진단된다.

[0048] 몇몇 소인성 요인(predisposing factor)은, 예컨대, 얇은 연령, 흑색 민족성, 관주법(douching), 흡연 및 IUD 삽입 등의 BV의 위험성을 증가시키는 것으로 나타나 있다. 몇몇 보고에 의하면, BV는 다수의 파트너뿐만 아니라 성 행위, 최근의 성적 파트너의 변경과 연관되어 있다.

[0049] 이하, 본 발명은 본 발명을 망라하기 위하여 주의깊게 선택된 이하의 실시예를 참조해서 더욱 상세히 설명하고 예시할 것이다. 따라서, 이들은 어쨌든 본 발명을 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

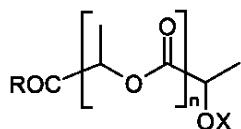
정의

[0051] 물질 그 자체와 관련하여, "락트산 올리고머" 및 "OMLA"란 용어는 동의어로서 이용되며, 이것은 화학식 I을 지닌 1종 이상의 락트산 올리고머를 의미하도록 의도되어 있고, 상기 화학식 I중, n은 2 내지 20, 예를 들어, 3 내지 20, 2 내지 15, 3 내지 15, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10 또는 4 내지 9의 정수이다. 신규의 락트산 올리고머는 이하에 기재된 바와 같이 제조된 락트산의 테트라머를 포함하지 않는다: 염화메틸렌(25 mL) 중의 락트산 테트라머인 tert-뷰틸 에스터(0.6982 g)(1.9268 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.5 mL)과 염화메틸렌(2.5 mL)의 혼합 용액을 적하하고 나서, 적하 종료 후 1시간 동안 실온에서 교반하고; 포화 탄산수소나트륨 용액(30 mL)을 첨가하여 수중의 pH를 pH 8로 조정한 후, 여기에 포화 염화암모늄(50 mL)을 첨가하여, 수중의 pH를 pH 6으로 조정하고; 그 결과물을 다이에틸 에터(100 mL)로 3회 추출한 바; 그 추출 용액은 거의 모든 불순물

과 소량의 목적의 물질을 함유하고 있었고; 나머지 수중에 0°C로 냉각된 1N 염화수소산(5 mL)을 적하하여, 수중의 pH를 pH 2~3으로 조정하고; 당해 층을 염화메틸렌(150 mL)으로 3회 추출하고; 이때, pH가 변화하므로, 0°C로 냉각된 1N 염화수소산을 이용해서 수중의 pH를 pH 2~3으로 조정하고; 그 결과물을 무수 황산마그네슘 위에서 밤낮으로 건조 후, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥세인:다이에틸 에터=1:4)에 의해 단리하여, 락트산 테트라머(0.2047 g)(수율: 34.7%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0052] 그러나, 락트산 올리고머의 용도와 관련하여, 올리고머의 작은 구조적인 변화가 락트산을 방출하는 그들의 능력에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 말단 카복실산 및/또는 하이드록실기가 예컨대 에스터, 아마이드, 티오에스터(카복실산에 대해서) 혹은 에터(하이드록실기에 대해서)로 유도체화된 올리고머의 유도체는 본 발명에 따른 이용에 적합한 것으로 예상된다. 그러므로, 이하의 화학식 II를 지닌 락트산 올리고머의 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 화학식 I의 락트산 올리고머와 병합하여 혹은 그의 대체물로서, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 올리고머 락트산 생성물 중에 이용될 수도 있다:

화학식 II



[0053]

식 중, n은 화학식 I에 대해서 앞서 본 명세서에 정의된 바와 같으며, R은 H, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}^-$, R^1O^- 또는 R^1S^- 이며, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일 혹은 상이하고, H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 벤질을 포함하는 아릴로부터 선택되며, X는 H, 또는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실을 포함하는 알킬, 또는 아실, $-\text{OCR}^4$ 이고, 이때 R^4 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 벤질을 포함하는 아릴로부터 선택되지만, 단, X가 H인 경우 R은 OH가 아니다.

[0055] "항미생물"(antimicrobial)이란 용어는 박테리아(예컨대, B군의 연쇄구균), 진균, 바이러스 혹은 기생충 등의 미생물(혹은 세균)의 성장을 파괴 혹은 억제하는 효과를 의미하도록 의도되어 있다. "항균"(antibacterial)이란 용어는 박테리아의 성장을 파괴 혹은 억제하는 효과를 의미하도록 의도되어 있다. "항진균"(antifungal)이란 용어는 진균의 성장을 파괴 혹은 억제하는 효과를 의미하도록 의도되어 있다. "항바이러스"(antiviral)란 용어는 복제하는 바이러스의 능력을 파괴하거나 억제하므로, 증식, 재생 혹은 성장하는 그의 능력을 억제하는 효과를 의미하도록 의도되어 있다.

[0056] "중량 평균 분자량" 또는 " M_w "란 용어는 폴리머의 분자량을 서술하도록 의도되어 있다. 중량 평균 분자량은 $M_w = \sum_i (N_i M_i^2) / \sum_i (N_i M_i)$ 로서 산출되며, 이때 N_i 는 분자량 M_i 의 분자수이다. 직관적으로, 중량 평균 분자량이 w 이면, 랜덤한 모노머를 선택하여, 이에 속하는 폴리머가 평균 w 의 중량을 지니게 될 것이다. 중량 평균 분자량은 예컨대 질량 분광분석법, NMR 분광법, 광 산란, 소각 중성자 산란(small angle neutron scattering: SANS), X-선 산란 및 침강 속도에 의해 결정될 수 있다.

[0057] "수평균 분자량" 또는 " M_n "이란 용어는 폴리머의 분자량의 결정을 의미하도록 의도된다. 수평균 분자량은 개별적인 폴리머의 분자량의 통상의 중간, 평균이다. 이것은 n개의 폴리머 분자의 분자량을 측정하여 중량을 합하여, n으로 나눔으로써, 즉, $M_n = \sum_i (N_i M_i) / \sum_i (N_i)$ 에 의해 결정되며, 식 중, N_i 는 분자량 M_i 의 분자수이다. 폴리머의 수평균 분자량은 예컨대 질량 분광분석법, NMR 분광법, 증기압 삽투압, 말단-기 적정 및 속일적 특성(colligative properties)에 의해 결정될 수 있다.

[0058] "다분산 지수"란 용어는 폴리머 샘플 중의 분자량의 분산의 척도를 의미하도록 의도되어 있고, 이것은 폴리머의 수평균 분자량에 대한 중량 평균 분자량의 비로서 결정된다.

[0059] "올리고머 생성물"이란 용어는 2종 이상의 락트산 올리고머, 예컨대, 상이한 올리고머화도를 지닌 올리고머의 혼합물을 함유하는 생성물을 의미하도록 의도되어 있다. 본 명세서에서의 상세한 설명 및 실시예로부터 명백한 바와 같이, 올리고머 생성물은 통상 합성 방법의 이용에 의해 얻어지며, 다분산 지수는 분자량 분포가 얼마나

넓은지 혹은 좁은지에 대한 척도로서 이용된다. 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 예컨대, 저분자량 올리고머로부터 락트산의 신속한 방출을, 그리고 보다 고분자량의 폴리머로부터 더욱 지속적으로 연장된 방출을 일으킬 수 있으므로, 생성물 중에 상이한 분자량의 올리고머를 지니는 것이 통상 유리하다. 이와 같이 해서, 소정의 방출 프로파일을 지니는 올리고머 생성물을 설계하는 것이 가능하다.

[0060] "제형"이란 용어는 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 1종 이상의 OMLA를 포함하는 조성물을 의미하도록 의도되거나, 혹은 그와 같이 피부나 점막에 대한 국소 이용을 허용할 수 있다. 본 발명에 의한 제형은 특히 질 투여를 비롯한 질에 대한 투여를 위해 임의의 적절한 형태로 제공될 수 있다. "제형"이란 용어는 또한 OMLA 이외에 임의의 첨가된 부형제를 함유하지 않지만, 점막에 대한 적용을 위한 요건을 따르는 방식을 제조되어 있는 제제에 대해 이용된다.

[0061] "항접착제"(anti adhesion agent)란 용어는 부인과 병원성 미생물 유기체 혹은 바이러스의 접착(유착 혹은 부착) 특성을 저감시키는 소정의 제제, 특히 이러한 유기체 혹은 바이러스에 틸착을 일으키는 제제를 의미하도록 의도되어 있다.

[0062] "접착성"이란 용어는 예컨대 점막 등의 표면에 대해서 접착 혹은 "접착"을 제공하거나 촉진시키는 효과를 의미하도록 의도되어 있다. 점막에 대한 접착을 위해서, "점막접착성"(mucoadhesiveness)이란 용어도 사용될 수 있다.

[0063] "바지토리움"(vagitorium)이란 용어는 활성 성분이 방출 혹은 흡착되어 점막에 대해 작용하는 경우 질에 도입되는 약물을 의미하도록 의도되어 있고; "폐서리"(pessary)란 용어는 그의 동의어로서 이용된다.

락트산 올리고머

[0064] 락트산 올리고머 그 자체에 관한 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 I을 지닌 1종 이상의 락트산 올리고머를 포함하되, 식 중, n은 화학식 I과 관련해서 본 명세서에서 정의된 바와 같이 정수이다. 순수한 형태의 신규의 락트산 올리고머는 이하에 기재된 바와 같이 제조된 락트산의 테트라머를 포함하지 않는다: 염화메틸렌(25 mL) 중의 락트산 테트라머인 tert-뷰틸 에스터(0.6982 g)(1.9268 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.5 mL)과 염화메틸렌(2.5 mL)의 혼합 용액을 적하하고 나서, 적하 종료 후 1시간 동안 실온에서 교반하고; 포화 탄산수소나트륨 용액(30 mL)을 첨가하여 수중의 pH를 pH 8로 조정한 후, 여기에 포화 염화암모늄(50 mL)을 첨가하여, 수중의 pH를 pH 6으로 조정하고; 그 결과물을 다이에틸 에터(100 mL)로 3회 추출한 바; 그 추출 용액은 거의 모든 불순물과 소량의 목적의 물질을 함유하고 있었고; 나머지 수중에 0°C로 냉각된 1N 염화수소산(5 mL)을 적하하여, 수중의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 당해 총을 염화메틸렌(150 mL)으로 3회 추출하고; 이때, pH가 변화하므로, 0°C로 냉각된 1N 염화수소산을 이용해서 수중의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 그 결과물을 무수 황산마그네슘 위에서 밤낮으로 건조 후, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥세인:다이에틸 에터=1:4)에 의해 단리하여, 락트산 테트라머(0.2047 g)(수율: 34.7%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0065] 락트산 올리고머의 용도에 관한 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 상기 화학식 II를 지니는 락트산 올리고머의 1종 이상의 유도체를 포함하되, 상기 식 중, n, R 및 X는 앞서 정의된 바와 같다.

[0066] 락트산 올리고머는 한쪽의 카복실산 부분과 다른 쪽의 2가 알코올 작용기 간의 에스터 결합에 의해 서로에 결합된 락트산의 사슬이다. 접합된 모노머의 수는 2 내지 전형적으로 20 사이이다. 세균 질증의 예방 및/또는 치료를 위한 제형은 벤조산 혹은 아세트산 등의 카복실산, 말론산 등의 다이카복실산, 카복실산과 하이드록실기의 양쪽 모두를 지닌 화합물(예컨대, 살리실산), 탄산염, 황산염 혹은, 말단기가 화학식 II의 R인 변형체뿐만 아니라 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 이용을 포함할 수 있고, 화학식 II 중, R은 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}^-$, R^1O^- 또는 R^1S^- 이며, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일 혹은 상이하고, H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 벤질을 포함하는 아릴이다.

[0067] 본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물은 본 발명에 의한 락트산 올리고머 화합물의 광학적 이성질체(예를 들어, R 및 S 거울상 이성질체, D- 및 L-형태)의 모든 조합물뿐만 아니라, 라세미체, 부분입체이성질체, 메조 형태 및 이러한 이성질체의 기타 혼합물을 포함한다.

[0068] 또한, 락트산 올리고머는 그의 대응하는 에스터, 아마이드, 티오에스터 혹은 염으로 변환될 수 있다. 락트산 올리고머의 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 혹은 암모늄 등의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 트로메타몰 염(trometamole salt) 등일 수 있다. 또, 락트산 올리고머는 금속을 지니거나 거대분자를 지닌 복합체로서

발견될 수도 있다.

[0070] 올리고머 생성물의 물리적 외관은 유체, 반고체로부터 고체 생성물까지의 범위에 이르는 평균 분자량에 의존한다. 분자량이 낮을수록, 생성물은 더욱 유체로 된다. 수-용해도(water-solubility)는 또한 평균 분자량에 의존한다. 락트산의 올리고머화가 낮을수록, 수-용해도는 높아진다. 이들 특성은 또한 적절한 조성물의 설계에 이용될 수 있다. 이와 같이 해서, 예컨대, 신속한 용해 생성물이 신속한 방출 특성을 지니는 것이 바람직하다면, 비교적 낮은 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물(예컨대, HL_3 내지 HL_6)이 선택될 필요가 있는 반면, 덜 가용성인 생성물이 요망되고 보다 긴 방출 시간이 요망된다면, 보다 높은 중량 평균 분자량을 지닌 올리고머 생성물(예컨대, HL_5 내지 HL_{10} 또는 보다 고차)이 선택될 필요가 있다. 또한, 개별의 올리고머 생성물은 최종 투약 형태에 의존해서 선택될 수 있다. 따라서, 예컨대, 젤 제형 또는 기타 액체 혹은 반고체 조성물에 대해서, 올리고머 생성물의 선택은 유체, 반고체 올리고머 생성물 중에서 행하는 것이 적합할 수 있는 반면, 예컨대 정제 혹은 캡슐 등의 고체 조성물에 대해서는, 고체 올리고머 생성물이 보다 편리할 수 있다.

[0071] 일 실시형태에 있어서, 락트산 올리고머는 실온에서 적어도 1 중량%, 예컨대 0.1 내지 50 중량%, 1 내지 50 중량%, 1 내지 30 중량%, 또는 5 내지 30 중량%의 수 용해도를 지닌다. 락트산 올리고머의 수 용해도는 올리고머의 질이에 의존한다. 게다가, 용해도는 회석된 알칼리성 용액 중에서 증가될 수 있다.

[0072] 일 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 400 내지 2,000 g/mol의 M_w 를 지닌다. 구체적인 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 380 내지 760 g/mol, 예컨대, 400 내지 700 g/mol, 450 내지 650 g/mol, 500 내지 650 g/mol, 550 내지 625 g/mol 또는 550 내지 600 g/mol의 M_w 를 지닌다. 올리고머는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 실질적으로 순수할 수 있거나, 또는 더욱 전형적으로는, 1종 이상의 락트산 올리고머는 소정의 다분산도를 지닌 올리고머 생성물에 함유된다. 다분산도는 전형적으로는 약 1.2 내지 1.5, 예컨대, 약 1.3 내지 약 1.4이지만, 생성물은 필요할 경우 보다 낮은 다분산도까지 정제되어 있어도 된다.

[0073] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 250 내지 1,500 g/mol의 M_n 을 지닌다. 구체적인 실시형태에 있어서, M_n 은 250 내지 760 g/mol, 예컨대, 380 내지 760 g/mol, 보다 구체적으로는 400 내지 700 g/mol, 450 내지 650 g/mol이다. 다른 실시형태에 있어서, M_n 은 500 내지 600 g/mol, 525 내지 600 g/mol 또는 525 내지 575 g/mol이다. 본 명세서의 실시예에서는, M_w 와 M_n 및 다분산 지수의 대응하는 값들의 예가 부여되어 있다.

[0074] 다른 구체적인 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 700 내지 2,000 g/mol의 M_w 를 지닌다. 구체적인 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 700 내지 1,700 g/mol, 예컨대, 700 내지 1,000 g/mol, 1,000 내지 1,500 g/mol, 1,500 내지 2,000 g/mol의 M_w 를 지닌다. 올리고머는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 실질적으로 순수할 수 있거나, 또는 더욱 전형적으로는, 1종 이상의 락트산 올리고머는 소정의 다분산도를 지닌 올리고머 생성물에 함유된다. 다분산도는 전형적으로는 약 1.2 내지 1.5, 예컨대, 약 1.3 내지 약 1.5이지만, 생성물은 필요할 경우 보다 낮은 다분산도까지 정제되어 있어도 된다.

[0075] 다른 구체적인 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 500 내지 1,500 g/mol의 M_n 을 지닌다. 구체적인 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 500 내지 1,300 g/mol, 예컨대, 600 내지 1,100 g/mol의 M_n 을 지닌다. 다른 실시형태에 있어서, M_n 은 1,000 내지 1,500 g/mol 또는 1,000 내지 1,200 g/mol이다. 올리고머는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 실질적으로 순수할 수 있거나, 또는 더욱 전형적으로는, 1종 이상의 락트산 올리고머는 소정의 다분산도를 지닌 올리고머 생성물에 함유된다. 다분산도는 전형적으로는 약 1.2 내지 1.5, 예컨대, 약 1.3 내지 약 1.5이지만, 생성물은 필요할 경우 보다 낮은 다분산도까지 정제되어 있어도 된다.

[0076] 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 락트산 올리고머의 다분산 지수는 1.8 이하, 예컨대, 1.7 이하이다. 더욱 전형적으로는, 다분산 지수는 1.5 이하, 예컨대, 1.4 이하, 혹은 1.2 내지 1.4이다. 생성물이 더욱 정제될 수록, 다분산 지수가 낮아진다. 따라서, 본 발명의 몇몇 실시형태에 대해서, 다분산 지수는 1.2 이하 혹은 1.1 이하이다. 순수한 올리고머에 대해서, 다분산 지수는 1.08 이하, 1.06 이하, 1.04 이하, 1.02 이하 또는 1.01 이하일 수 있다.

[0077] 일 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 올리고머 생성물은, 유량계(rheometer)에 의해

결정할 경우, 25°C에서 10^{-3} 내지 10^{12} Pa · s, 예컨대, 10^{-1} 내지 10^9 Pa · s, 1 내지 10^5 Pa · s의 범위의 고유 점도를 지닌다.

[0078] 일 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는, 실온에서 물에 노출되는 경우, 적어도 4시간, 적어도 8시간, 적어도 12시간, 예컨대, 적어도 16시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 또는 적어도 7일의 기간에 걸쳐서 락트산을 방출한다.

[0079] 본 명세서에서 앞서 기술된 바와 같이, 올리고머의 혼합물은 이와 같이 수득되고 사용될 수 있다. 이러한 혼합물에 있어서, 통상 기껏해야 각각의 올리고머의 10 내지 20% w/w가 존재한다.

[0080] 본 발명의 구체적인 올리고머 생성물은 다음과 같다:

[0081] i) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0082] 10-20% w/w의 HL₂

[0083] 15-25% w/w의 HL₃

[0084] 10-20% w/w의 HL₄ 및

[0085] 8-15% w/w의 HL₅

[0086] ii) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0087] 10-15% w/w의 HL₂

[0088] 15-25% w/w의 HL₃

[0089] 10-15% w/w의 HL₄ 및

[0090] 10-15% w/w의 HL₅

[0091] iii) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0092] 7-15% w/w의 HL₂

[0093] 7-15% w/w의 HL₃

[0094] 7-15% w/w의 HL₄ 및

[0095] 8-15% w/w의 HL₅

[0096] iv) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0097] 2.5-10% w/w의 HL₂

[0098] 4-15% w/w의 HL₃

[0099] 5-15% w/w의 HL₄ 및

[0100] 5-15% w/w의 HL₅

[0101] v) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0102] 2.5-7.5% w/w의 HL₂

[0103] 5-10% w/w의 HL₃

[0104] 5-12% w/w의 HL₄ 및

[0105] 5-12% w/w의 HL₅

[0106] vi) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0107] 5-15% w/w의 HL₃

[0108] 5-15% w/w의 HL₄

[0109] 5-15% w/w의 HL₅

[0110] 5-10% w/w의 HL₆ 및

[0111] 5-15% w/w의 HL₇

[0112] vii) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0113] 5-10% w/w의 HL₃

[0114] 5-10% w/w의 HL₄

[0115] 5-10% w/w의 HL₅

[0116] 5-10% w/w의 HL₆ 및

[0117] 5-10% w/w의 HL₇

[0118] viii) 이하의 조성을 함유하는 올리고머 생성물:

[0119] 2.5-7.5% w/w의 HL₃

[0120] 5-10% w/w의 HL₄

[0121] 5-10% w/w의 HL₅

[0122] 5-10% w/w의 HL₆ 및

[0123] 5-15% w/w의 HL₇

[0124] 본 발명의 다른 실시형태는 다음과 같이 더욱 정제된 생성물이다.

[0125] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=2)의 트라이머이다.

[0126] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=3)의 테트라머이다.

[0127] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=4)의 펜타머이다.

[0128] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=5)의 헥사머이다.

[0129] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=6)의 헬타머이다.

[0130] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산

(n=7)의 옥타머이다.

[0131] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=8)의 노나머(nonamer)이다.

[0132] 다른 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산 (n=9)의 데카머이다.

산성화 특성

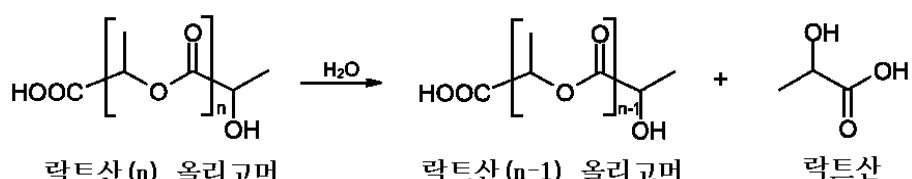
[0134] 질의 낮은 pH는 에스트로겐화된 질 상피 세포에 의한 글라이코겐의 락트산으로의 변환뿐만 아니라, 락토바실라이 대사작용에 의한 락트산의 생산에 기인한다. 배양 시, 락토바실라이는 그들의 성장 배지를 pH 3.2-4.8로 산성화시킨다. 그때의 pH 범위에서, 산성도가 자동 억제로 되는 경우 평형의 항정 상태가 전개된다. 혐기성 균은 pH 4.5 이하에서 나쁘게 성장한다. 시험관 내 연구는 질 pH의 증가에 따라 BV 관련 박테리아의 농도가 증가하는 것을 나타내고 있다. 그러나, 락트산과 낮은 pH는 과산화수소보다 이들 박테리아의 더 많은 매시드 저해 효과(mashed inhibitory effect)를 초래하는 것으로 판명되었다. 하지만, 예컨대, 성교 후 그리고 생리 동안 등과 같이 질 pH가 상승한 경우, 세균 과도증식이 일어날 수 있었다. 흥미롭게도, 낮은 pH는 락토바실라이의 상피 세포에의 유착을 위해 중요한 것으로 여겨진다. BV는 또한 가드너와 뉴크스에 의한 초기 연구(Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis vaginitis. Am J Obstet Gynecol* 1955;69:962-76)에 표시된 바와 같이 건강한 질 내에 BV 관련 박테리아를 접종함으로써 생성될 수 있다.

[0135] 이와 같이 해서, BV의 발현을 위한 정확한 기전은 미해결 상태로 남아 있다. BV는 저감된 수의 락토바실라이 (LB)와 보다 낮은 과산화수소 생산과 연관된다. 질 pH의 상승과, BV 관련 유기체의 과도증식이 있다. 현재, BV에서의 락토바실리아의 균주를 생산하는 과산화수소의 저감을 초래하는 것은 알려져 있지 않다.

[0136] 즉, BV를 예방하거나 치료하기 위한 주된 목적은 질 pH를 4.5 이하에서 유지하는 것이다. 이것은 정상의 LB가 재확립되어 그 pH를 유지할 수 있을 때까지 병원성 박테리아의 과도증식을 방지할 것이다.

[0137] 일시적 혹은 예방학적 기준에 따른 간헐적인 pH 저하 요법은 재발하는 BV를 예방 혹은 치료하는 것으로 여겨질 수도 있다.

[0138] 본 발명은 치료상 유효량의 1종 이상의 락트산 올리고머 혹은 그의 유도체 또는 이러한 락트산 올리고머 혹은 그의 유도체의 조합물을 제공함으로써, 세균 질증의 예방 및/또는 치료를 위한 제형뿐만 아니라 그 방법을 포함한다.



락트산 (n) 올리고머

락트산 (n-1) 올리고머

락트산

[0139] 상기 제형은 또한 1종 이상의 락트산 올리고머와 락테이트와의 치료상 유효한 조합으로 구성될 수 있다.

접착성

[0140] 접막접착(혹은 생체유착성)은 합성 및 천연 거대분자가 체내의 각종 접막 표면에 부착하는 과정으로서 정의된다. 분자가 접막접착 특성을 지닐 경우, 혹은 이러한 접막접착 재료가 구성성분으로서 약제학적 제형 속에 편입될 경우, 접막 세포에 의한 약물 흡수 혹은 국소 약물 작용이 증강되거나 연장된다. 또한, 접막접착 특성이 해당 분자 내에 존재할 경우 혹은 접막접착 구성요소가 편입될 경우, 약물 방출 및 작용은 연장된 기간 동안 적용 부위에서 증가될 수도 있다.

[0141] 그러나, OMLA 자체가 기질 혹은 코팅으로서 이용되는, 제형에 존재하는 다른 폴리머와 조합해서 소정의 접막접착 특성을 지닐 경우, OMLA는 분자량에 따라 현저한 접막접착성 혹은 적어도 소정의 접막접착성을 발휘한다(이하의 표 I 참조). 이하에 나타낸 바와 같이, OMLA 젤, 패치 및 바지토리움에 대한 접막접착성은 현저(3) 내지 매우 현저(4)로서 판정되어 있다.

[0144] 이 특성은 OMLA 분자에 고유한 것으로, 수행된 화학적 및 사전제형화 실험에 나타낸 바와 같이 명백하게 입증가능하다. OMLA에 대한 점막접착의 정도는, OMLA에 의거한 바지토리움 혹은 페서리의 갈레닉(galenic) 형성 동안 제형에 추가의 점막접착 구성요소를 첨가할 필요가 없도록 현저하다.

[0145] 셀룰로스 유도체, 키토산, 카보풀 및 카보머 등의 합성 폴리머에 대해서, 생체/점막접착의 기전은 상이한 다수의 물리화학적 상호작용의 결과이다. 이것은 또한 OMLA에 대해서 볼 수 있는 현저한 점막접착성에 대한 기전(들)과 마찬가지일 것이다.

표 I

OMLA 제형의 점막접착 특성				
	유체	겔	패치	바지토리움
락트산, 85% 순도	0	-	-	-
OMLA(주로 테트라머 내지 옥타머)	-	3	4	3
OMLA(주로 펜타머 내지 데카머)	-	4	4	4

[0147] 단, 락트산은 액체이고 오로지 유체 형태로 존재하는 한편, OMLA는 분자의 길이의 연장에 따라 점차적으로 더욱 반고체 내지 고체로 되는 것에 유의할 필요가 있다. OMLA를 포함하는 조성에 있어서, OMLA는 유체 형태로 존재하지 않고 단지 반고체 혹은 고체 형태로 존재한다.

[0148] 점막접착성(또는 생체유착성)은 5 등급화된 VAS 스케일에 따라 부여되며, 이때 0은 점막접착 특성이 없고, 4는 점막접착 특성이 매우 현저한 것을 나타낸다.

[0149] 본 발명의 구체적인 실시형태에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머는 등급화된 VAS 스케일 상에서, 적어도 3, 예컨대, 적어도 4 혹은 5의 점막접착성을 지닌다.

세균 질증의 관리

[0150] 메트로니다졸 및 클린다마이신의 경구 혹은 질 제제를 이용할 경우, 여성은 치료에 대해서 초기 80 내지 90% 반응을 지니지만, 3개월 이내에 15 내지 30% 재발할 것이다. 락토바실라이, 과산화수소 생성, 질 pH 및 BV 관련 박테리아의 과도증식 간의 연관을 고려할 때, 이들 중 단지 하나의 조정은 BV가 재발하는 일부 여성에게 도움을 줄 수 있지만, 모든 경우를 해소하기에는 불충분할 수 있다.

[0152] 락토바실라이, 과산화수소 생성, 질 pH 및 BV 관련 박테리아의 과도증식 간에는 잘 알려진 상호 관계가 있지만, BV에 대한 개시 인자는 아직 해결되어 있지 않다.

[0153] 이 상호 관계의 일 측면에만 초점을 맞춘 치료는 BV가 재발하는 일부 여성에게 유리할 수 있지만, 조합된 접근법이 우수하다. 세균 질증이 무증상일 수도 있으므로, 재발은 치료 실패와 구별될 수 없는 경우도 있다. 따라서, 재발성 세균 질증은 초기 증상의 발현에 대해서 효과적인 요법을 이용함으로써 방지될 수도 있다.

[0154] 일 실시형태에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 제형의 제조에 이용된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 부인과 감염은 세균 질증, 미특정 질염, 노인 질염, 자궁경부염 및 요도염 등의 세균 감염이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 부인과 감염은 칸디다증(칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*)), 크립토코커스증(cryptococcosis), 방선균증(actinomycosis) 등의 진균 감염이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 부인과 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 단순 포진 바이러스(HSV: Herpes Simplex Virus), 인간 유두종 바이러스(HPV: Human Papilloma Virus) 등의 바이러스 감염이다.

제형

[0156] 본 발명에 의한 혹은 본 발명에 따라 사용되는 OMLA는 통상 약제학적 제형으로서 제공되며, 즉, OMLA는 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형에 존재한다.

[0157] 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제는 담체, 희석제, 바인더, 봉해제, 유동 향상제, pH-조정제, 안정제, 점도조정제, 방부제, 겔화제, 펫운제, 계면활성제, 유화제, 혼탁제, 좌제용 기제, 바지토리움 혹은 페서리, 크림, 연고, 겔, 로션, 샴푸, 폼(foam), 스프레이의 기제 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 구체적인 선택은 구체적인 형태 혹은 제형, 예컨대, 투약 형태에 의존한다. 당업자는, 예

컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(Gennaro, Alfonso R., ed., 18. ed., 1990, xvi, Mack, ISBN: 0-912734-04-3)]에서 지침을 발견할 수 있다.

[0158] 최종 제형은 또한 1종 혹은 수종의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대, 인산염, 숙신산염, 리시네이트(lyniate), 아세트산염, 사이피오네이트(cypionate), 발레르산염, 헤미숙신산염, 뷰티르산염 또는 트로메타몰염을 단독으로 혹은 조합해서 포함할 수 있다. 각 투약 제제에 포함된 락테이트 폴리머 혹은 유도체의 양은 용량 단위 당 0.01 mg 내지 50 g의 범위일 수 있지만, 바람직하게는 0.5 mg 내지 5 g이다. 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 제형은 질 내에서 통상의 생리학적 pH를 회복시킬 것이다. 이것은 트라이메틸아민 생성을 통해 특유의 불쾌한 질증 약취를 야기시키는 혐기성 박테리아의 수를 저감시킬 것이다.

[0159] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 후술하는 구체적인 실시형태의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 미생물 감염의 예방 및/또는 치료를 위하여 i) 후술하는 구체적인 실시형태의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 그의 유도체, ii) 후술하는 구체적인 실시 형태의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 그의 유도체의 조합물, 또는 iii) i) 및/또는 ii) 및/또는 락트산의 조합물을 포함한다.

[0160] 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 상기 1종 이상의 락트산 올리고머를 적어도 0.01% w/w 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 상기 1종 이상의 락트산 올리고머를 약 0.02% 내지 100% w/w, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 95% w/w, 약 1% 내지 약 95% w/w, 약 5% 내지 약 95% w/w, 약 10% 내지 약 90% w/w, 약 15% 내지 약 90% w/w, 약 15% 내지 약 50% w/w 또는 약 15% 내지 약 40% w/w 포함한다.

[0161] 일 실시형태에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머는, 실온에서 물에 노출되는 경우, 적어도 8시간, 적어도 12시간, 예컨대, 적어도 16시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 또는 적어도 7일의 기간에 걸쳐서 락트산을 방출한다.

[0162] 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 질 투여를 위해 설계되어 있다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 질내(intravaginal) 혹은 경질(transvaginal)(즉, 질을 통한) 투여를 위한 것이다.

[0163] 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 고체, 반고체 혹은 액체 제형이다. 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 갈레닉 제형은 탐폰, 바지토리움, 질 에어로졸, 질 컵, 질 겔, 질 삽입물, 질 폐치, 질 링(varginal ring), 질 스펀지, 질 좌제, 질 크림, 질 에멀전, 질 폼(varginal foam), 질 로션, 질 연고, 질 파우더, 질 샴푸, 질 용액, 질 스프레이, 질 혼탁액, 질 정제, 질 로드(varginal rod), 질 샤움(varginal shaum), 질 원반(varginal disc), 반투과성 패키지 및 이들의 임의의 조합의 형태이다.

[0164] 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 제형의 약제학적 제제는 방출 제어된 약물 전달 시스템으로서의 상기 기구 내에 편입되어 있다.

[0165] 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은, 예컨대, 락토바실러스용의 영양원으로서 작용하는 글라이코겐 또는 이들의 전구체 혹은 유도체를 포함한다.

[0166] 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 예컨대 락토바실러스 애시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*) 혹은 그 유사종 등의 살아있는 미생물의 형태의 생균제(probiotic)를 포함하며, 이것은 적절한 양으로 투여된 경우, 숙주에게 건강상의 유익을 부여하여, 락토바실러스-우성 질 플로라의 락토바실라이-재확립을 가져온다.

[0167] 또 다른 실시형태에 있어서, pH-조정제는, 산성 환경을 더욱 신속하게 회복하여 락토바실라이의 재성장 및 치료 반응을 최적화하기 위하여 pH 5 이하, 예컨대 4 이하를 제공한다.

[0168] 본 발명에 의한 제형은 임의의 적절한 형태일 수 있다. 구체적인 형태는 구체적인 투여 경로에 따라 채택될 필요가 있다. 이와 같이 해서, 경구 투여(위장관으로)를 위하여, 예를 들어, 고체 투약 형태(예컨대, 정제, 캡슐, 작은 용기(sachet)), 분말, 크림, 비즈, 펠릿 등의 반고체 혹은 고체 조성물이 바람직하다. 국소 투여 혹은 경구 공동에의 투여를 위하여, 겔, 크림, 연고, 로션, 분말, 폐치, 치약 및 구강 세정제 등이 적절할 수 있다. 당업자라면 이러한 형태의 제제를 위하여 또한 절한 약제학적으로 허용가능한 부형제의 선택을 위하여, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 그 지침을 발견할 것이다.

[0169] 구체적인 양상에 있어서, 상기 제형은 질에 투여되도록 설계되어 있다. 이러한 경우, 이하의 투약 형태가 적합하다:

[0170] 점도 조정제 혹은 점착 촉진제

[0171] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(Na CMC) 등의 셀룰로스 유도체; 중간 정도의 가교 전분(moderately cross-linked starch) 등의 전분 유도체; 카보머 및 그의 유도체(폴리카보필(폴리카보필), 카보폴(Carbopol)(등록상표), 등) 등의 아크릴 폴리머; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 및 젤라틴, 알긴산 나트륨, 펙틴, 스크렐로글루칸, 트래거캔스 검, 젤란 검, 잔탄 검 혹은 구아 검, 폴리코-(메틸비닐 에터/말레산 무수물), 미세결정성 셀룰로스/아비셀(Avicel)(등록상표) 및 크로스카멜로스 등의 천연 폴리머로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 부형제의 농도는 상기 제형의 0.05 내지 10 중량%, 예컨대 0.1 내지 5 중량%의 범위이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 질 접막접착 촉진제 및/또는 점도 조정제이다.

항미생물 특성

[0173] 생리 주기를 통한 미생물학적인 연구는, 비-LB 종의 농도가 생리 시보다 높았던 것을 나타내고 있다. 따라서, 질 플로라의 안정성이 있으므로, 그때의 세균 과도증식의 잠재성이 있다.

[0174] 상기 제제에 항균 성분을 첨가하는 사상은, 병원성 박테리아가 질 접막 내충을 분해시키는 가수분해성 효소를 생산한다는 것이다. 병원균의 이 효과는 통상의 보호성 질 접막 내충을 손상시킨다.

[0175] 상기 제형은 1종 이상의 항미생물제, 예컨대, 클린다마이신 혹은 메트로니다졸 등의 항생제, 차나무 오일(tea tree oil) 등의 필수 오일류, Hg, Cu, Pb 혹은 Ag 등의 양이온 혹은 원소, 폴리엔 항진균제, 이미다졸, 트라이아졸, 알릴아민, 에키노칸딘(echinocandin), 아시클로비어(aciclovir), 아만타딘, 알코올류, 4차 암모늄 화합물, 봉산, 글루콘산 클로르헥시딘, 과산화수소, 요소 과산화수소, 요오드, 미큐로크롬, 옥테닌 이염산염(octenine dihydrochloride), 폐놀(석탄산(carbolic acid)) 화합물, 염화나트륨, 차아염소산 나트륨, 노녹시놀 뿐만 아니라 이들 제제의 병용물 및/또는 혼합물을 포함할 수도 있다. H_2O_2 등의 산화 화합물은 세균 질증 특유의 병원성 혐기성 박테리아용의 바람직하지 않은 환경을 제공할 것이다. 또한, H_2O_2 등의 몇몇 산화 화합물은 또한 병원균에 대한 항균 특성을 부가할 수 있다. 그 자체가 H_2O_2 를 생산하는 락토바실라이스 예컨대, H_2O_2 에 텔 악영향을 미친다.

[0176] 상기 항미생물제는 당업자가 인정하는 적절한 농도에서 이용될 수 있다. 항미생물제의 농도는 상기 제형의 0.01 중량% 이상, 예컨대, 0.01 내지 50 중량%의 범위, 예컨대, 0.01 내지 25 중량%, 0.05 내지 25 중량%, 0.1 내지 10 중량%, 0.5 내지 5 중량%의 범위이다.

[0177] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신, 독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼(afloxam), 시프로플락신, 아지트로마이신, 세플록신(ceftloxine) 및 클로르퀴나돌(chlorchinaldol)로 이루어진 군으로부터 선택된 항균제를 추가로 포함한다.

[0178] 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 1종 이상의 항균제의 제형을 추가로 포함한다.

[0179] 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 항균제는 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신, 독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신, 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 항균제의 양은 5 mg 내지 1000 mg/용량의 범위이다.

[0181] 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 테트라사이클린, 독시사이클린, 아지트로마이신 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항균제는 탐폰 내에 편입되어 있다.

[0182] 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 광범위 항생제를 추가로 포함한다.

[0183] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 광범위 항생제는 임질 혹은 클라미디아 감염의 예방 및/또는 치료를 위하여 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신, 독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 및 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 광범위 항생제의 양은 100 mg 내지 3000 mg/용량의 범위이다.

[0184] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 광범위 항생제는 임질의 예방 및/또는 치료를 위하여 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 또는 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 광범위 항생제의 양은 400 mg 내지 3000 mg/용량의 범위이다.

[0185] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 클라미디아 감염의 치료를 위하여 테트라사이클린, 독시사이클린 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 광범위 항생제를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 광범위 항생제의 양은 100mg 내지 2000 mg/용량의 범위이다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 탑폰의 형태이다.

[0186] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 테트라사이클린, 독시사이클린 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항클라미디아 제제(antichlamydial agent)를 추가로 포함한다.

[0187] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 미코나졸, 터코나졸(terconazole), 아이소코나졸, 펜티코나졸(fenticonazole), 플루코나졸, 니스타틴, 케토코나졸, 클로트리마졸, 뷰토코나졸, 에코나졸, 티오코나졸, 이트라코나졸, 5-플루오라실 및 메트로니다졸로 이루어진 군으로부터 선택된 항진균제를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 용량 당의 항진균제의 양은 칸디다증의 치료를 위하여 0.1mg 내지 2000 mg의 범위이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 1종 이상의 항진균제는 케토코나졸, 미코나졸 및 메트로니다졸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의선택적으로, 이들 제제는 탑폰 내에 편입되어 있다.

[0188] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 살정자제를 추가로 포함한다.

[0189] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 후술하는 구체적인 실시형태에 기재된 제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 의한 제형은 아시클로비어, 팜시클로비어(femciclovir), 발아시클로비어(valaciclovir) 및 AZT로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제를 추가로 포함한다.

[0190] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 후술하는 구체적인 실시형태에 기재된 제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 의한 제형은 항바이러스제를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 항바이러스제는 아시클로비어, 팜시클로비어, 발아시클로비어 및 AZT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 항바이러스제의 양은 100 mg 내지 1200 mg/용량의 범위이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 항바이러스제는 아시클로비어이고, 탑폰 내에 편입되어 있다.

[0191] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 후술하는 구체적인 실시형태에 기재된 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 제형에 있어서, 메트로니다졸 및 클로트리마졸로 이루어진 군으로부터 선택된 트리코모나스 살멸성(trichomonicidal) 제제 또는 구충제를 추가로 포함한다.

[0192] 본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 후술하는 구체적인 실시형태에 기재된 제65항 내지 제67항 중 어느 한 항의 제형에 있어서, 해당 제형은 트리코모나스감염증의 치료를 위하여 메트로니다졸을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 메트로니다졸의 양은 10 mg 내지 750 mg/용량의 범위이다.

항접착제

[0194] 상기 제형은 1종 이상의 항접착제를 추가로 포함할 수 있다. 질 환경 내에서 바람직한 산성화 특성을 부여하는 락토바실라이는 질 점막에 부착되지 않는다. 그러나, 병원성 진균은 점막에 부착되고, 병원성 박테리아는 점막과 접촉하여 통상의 건강한 질 점막의 보호성 내층을 열화시킬 수 있다. 이것은 민감한 환자에 있어서 질증의 재발 위험을 증강시킬 수 있다. 따라서, 제형은 병원균에 의한 이러한 점막접착을 방지하는 1종 혹은 수종의 화합물을 포함하여, 세균 질증의 예방, 방지 및 치료에 유리할 수 있다. 본 발명은 병원성 미생물, 바람직하게는 혐기성 박테리아 및 진균의 점막접착을 방지하는 1종 혹은 수종의 담체 코어 재료를 포함할 수 있다. 항접착제는 장벽 방지 접착제로서 또는 이미 부착된 미생물을 탈착시키는 제제로서 작용하는 제제일 수 있다. 탈착을 일으키는 항접착제의 예로는 만노스, 락토스, 자일리톨, 및 기타 당 알코올류를 들 수 있다. 최종 제형은 각각 단독 혹은 함께 사용할 경우 유효량의 수종의 화합물의 조합물 및/또는 혼합물로 구성될 수 있다.

[0195] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 상기 항접착제는 만노스, 락토스, 자일리톨 및 기타 당 알코올류로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0196] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 상기 항접착제의 양은 상기 제형의 0.01 내지 10 중량%, 예컨대, 0.1 내지 5 중량%의 범위이다.

[0197] 계면활성제

본 발명에 의한 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 라우릴황산 나트륨, 폴리소르베이트류, 담즙염, 레시틴, 인지질, 라우르산 메틸, 올레산, 올레일 알코올, 모노올레산 글라이세롤, 다이올레산 글라이세롤, 트라이올레산 글라이세롤, 모노스테아르산 글라이세롤, 모노라우르산 글라이세롤, 인지질, 모노라우르산 프로필렌 글라이콜, 도데실황산 나트륨, 소르비탄 에스터, 콜산의 염, 콜란산, 폴록사며, 크레모포(Cremophor) 및 기타 폴리옥시에틸화 지질, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 계면활성제를 포함한다.

본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 계면활성제의 농도는 제형의 0.01 내지 10 중량%, 예컨대 0.1 내지 5 중량%의 범위이다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 제형의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 친지성 혹은 친수성 담체이다. 친지성 담체의 예로는 왁스류, 오일류, 아이소프로필 미리스테이트, 고형 트라이글라이세라이드류 및 카카오 기름 등을 들 수 있다. 친수성 담체의 예는 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 글라이콜이다.

다른 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 제형은, 질내 전달용이며, 1종 이상의 친지성 혹은 친수성 담체 및 1종 이상의 점막 접착제를, 각각, 총 농도 중에 60 내지 90% w/w 및 5 내지 25% w/w의 범위로 포함한다.

또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 제형은, 경질 전달용이며, 1종 이상의 친지성 혹은 친수성 담체, 1종 이상의 점막 접착제, 및 1종 이상의 침투 증강제 혹은 흡착 촉진제를, 각각, 총 농도 중에 60 내지 90% w/w, 5 내지 25% w/w 및 5 내지 20% w/w의 범위로 포함한다.

다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 탄소수 8 내지 18의 포화 지방산의 반합성 글라이세라이드류의 1종 이상의 친지성 담체를 추가로 포함한다.

또 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 친수성 담체인 분자량 400 내지 6000의 폴리에틸렌 글라이콜을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 폴리에틸렌 글라이콜의 농도는 60 내지 90% w/w의 범위이다.

다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 알긴산염, 페틴 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로부터 선택된 점막 접착제를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 농도는 5 내지 20% w/w의 범위이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 침투 증강제는 계면활성제, 담즙염 혹은 에톡시글라이콜이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 에톡시글라이콜의 농도는 5 내지 30% w/w이다

본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 질내 전달용의 약 60 내지 90% w/w의 친지성 혹은 친수성 담체 및 약 5 내지 약 25% w/w의 점막접착제, 또는 경질 전달용의 약 60 내지 약 90% w/w의 친지성 혹은 친수성 담체, 약 5 내지 약 25% w/w의 점막접착제 및 약 5 내지 20% w/w의 침투 증강제를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 비독성 부형제와의 혼합물에 있어서 1종 이상의 락트산 올리고머, 그의 1종 이상의 유도체, 또는 1종 이상의 락트산 올리고머와 그의 1종 이상의 유도체의 조합물을 포함한다.

본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 제형은 탄소수 8 내지 18의 포화 지방산의 반합성 글라이세라이드류의 친지성 담체를 추가로 포함하고, 상기 친수성 담체는 분자량 400 내지 6000의 폴리에틸렌 글라이콜을 60 내지 90% w/w의 범위로 포함하며, 상기 점막접착제는 알긴산염, 페틴 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이고, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 농도는 5 내지 20% w/w의 범위이며; 상기 침투 증강제는 계면활성제, 담즙염 혹은 에톡시글라이콜이고, 상기 에톡시글라이콜의 양은 5 내지 30% w/w의 범위이다.

[0208] 기구

일 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 락트산 올리고머의 제형은 부인과 미생물 세균 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 기구일 수 있고, 이것은, 치료상 유효량의 1종 이상의 락트산 올리고머 혹은 그의 유도체 또는 1종 이상의 락트산 올리고머 혹은 그의 유도체의 조합물을, 이를 필요로 하는 대상체에서 질내 혹은 질 경로로 질 점막을 통하여 자궁 혹은 일반적인 순환으로 전달한다.

일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위해 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형의 전달용의 기구를 포함한다.

본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 상기 기구는 질내에 있다.

[0212] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 기구 내에 구비된 상기 제형은 절내 혹은 절을 통하여된다.

[0213] 일 실시형태에 있어서, 상기 제형은 고체, 반고체 혹은 액체 제형이다. 본 발명에 의한 다른 실시형태에 있어서, 갈레닉 제형은 탐폰, 바지토리움, 절 컵, 절 삽입물, 절 폐치, 절 링, 절 스펀지, 절 스프레이, 절 파우더, 절 로드, 절 샤움, 절 원반, 반투과성 패키지 및 이들의 임의의 조합의 형태이다.

[0214] 본 발명에 의한 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 제제는 방출 제어된 약물 전달 시스템으로서의 상기 기구 내에 편입되어 있다.

키트

[0216] 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 의한 락트산 올리고머의 제형은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료용의 키트 내에 있을 수 있고, 이것은 적어도 제1성분과 제1성분을 포함하고, 상기 제1성분은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형을 포함하고, 상기 제2성분은 당해 제형의 사용을 위한 설명서를 포함한다.

[0217] 다른 실시형태에 있어서, 상기 키트의 제1성분은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형을 포함하고, 상기 제2성분은 상기 제형의 투여 수단을 포함한다.

[0218] 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 키트의 추가의 제3성분은 상기 제형의 사용을 위한 설명서를 포함한다.

[0219] 다른 실시형태에 있어서, 상기 키트는 절 기구의 형태이고, 상기 투여 수단은 도포기(applicator)이다.

패키지

[0221] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 키트의 보존용 용기 혹은 패키지를 포함한다.

치료 방법

[0223] 일 양상에 있어서, 본 발명은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 포함하되, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효 용량을, 임의선택적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형의 형태로, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0224] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 절 분비물로부터의 냄새의 관리, 예방 및/또는 치료 방법을 포함하되, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효 용량을, 임의선택적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형의 형태로, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0225] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 절 분비물로부터의 냄새의 관리, 예방 및/또는 치료 방법을 포함하되, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효 용량을, 임의선택적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같은 제형의 형태로, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 제형은 위생 기구를 포함한다.

실시예

실시예 1

락트산 올리고머의 제조

[0243] 락트산 올리고머(OMLA)는, LA 85% 및 물 15%를 함유하는 상업용 품질의 락트산(LA)을 상이한 시간 동안 개방형 튜브에서 120°C에서 가열하여, LA를 각종 정도로 올리고머화하여 다양한 점도를 지닌 생성물을 생성함으로써 제조하였다. OMLA 생성물의 번호(예컨대, OMLA 12)는 얼마나 많은 시간 동안 가열했는지를 나타낸다.

[0244] 각종 올리고머가 실시예 9에 나타낸 바와 같은 특징화되어 있다.

실시예 2

OMLA 12로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0247] 본 실험은 산성 성분의 공급원으로서 OMLA의 효율과, 연장된 시간 동안 낮은 pH를 유지하는 것을 입증한다.

[0248] OMLA(OMLA 12, 120°C에서 12시간 후에 형성됨)로부터의 산의 방출. OMLA 12(1 g)를 중류수 50 mL가 주입된 투

석 백 내에 실온에서 넣었다. 이 물을 자석 교반기로 연속적으로 교반하였다. 물의 pH는 교환 사이의 간격 동안뿐만 아니라 액체를 교체한 후, 규칙적인 간격에서 측정하였다. 3시간, 7시간 및 47시간 후에, 물을 신선한 물로 교환하였다. 그 결과는 도 1에 표시되어 있고, 해당 그래프는 투석 백 외부의 물에서 측정된 pH의 변화를 입증한다. 도 1A는 액체를 교체한 후 1시간째의 pH값을 나타낸다. 도 1B 내지 도 1D는 투석 백 외부의 물의 교환 사이의 기간을 통한 pH 변화를 나타낸다. 실험 조건 동안 많은 시간(수 일(days)) 동안 OMLA가 산을 생성한 것은 명백하다.

[0249] 그 결과는 OMLA로부터의 산성 성분의 방출이 일정하고 연장되는 것을 나타내고 있다.

실시예 3

OMLA 31로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0252] 본 실험은 산성 성분의 공급원으로서 OMLA의 효율과, 연장된 시간 동안 낮은 pH를 유지하는 것을 입증하며, 그 효과가 OMLA의 분자량과 관련될 수 있는지의 여부의 비교를 가능하게 한다.

[0253] OMLA 31(120°C에서 31시간 후에 형성됨)을 이용해서 실시예 2와 동일한 실험을 행하였지만, 다만, 투석 낭 외부의 물은 더욱 빈번하게(7시간까지는 매시간마다, 그리고 그 후 21시간, 45시간 및 88시간째) 교환하였다. 그 결과는 도 2에 표시되어 있다. 도 2A는 액체를 교체한 후 1시간째의 pH 값을 나타내고, 도 2B 내지 도 2D는 투석 백 외부의 물의 교환 사이의 기간을 통한 pH 변화를 나타내고 있다.

[0254] 그 결과는 실시예 2에서 부여된 것과 동일하다. 또한, OMLA의 분자량에 따라, pH의 감소가 증감할 수 있는 것으로 입증되었고, 즉, OMLA 31이 이용된 경우 3 내지 4.5의 pH가 유지되기 더욱 용이한 반면, OMLA 12를 이용한 경우에는 긴 시간 간격에 대해서 pH가 3.0 이하였다.

실시예 4

OMLA 중의 유리 카복실기의 적정

[0257] 본 실험은 카복실기의 함유량으로서 OMLA의 산성도를 입증하고 유리 LA에 대한 OMLA 가수분해 속도를 평가한다.

[0258] OMLA 31 209 mg을 20°C에서 순수 중에 혼탁시키고, 이 용액을 중성 용액이 얻어질 때까지(pH 인디케이터에 의해 검증된 바와 같이) KOH(0.01M)에 의해 적정하였다. 용액을 타임 제로에서 중화되는 데 필요한 KOH의 양은 대략 100 mg LA과 등가이다. 규칙적인 간격에서, LA의 자발적인 생성이 pH를 낮출 경우, 더 많은 KOH를 첨가하여 당해 용액을 중성으로 유지시켰다. 그 결과는 도 3에 표시되어 있고, 시간 경과에 따라 OMLA 31로부터 LA 당량, 즉, 중성 조건 동안 시간 당 수 mg이 오히려 일정하게 생성되는 것이 입증되고 있다. (모든 OMLA 31은, 대략 230 내지 240 mg의 LA가 점유할 경우, 가수분해된 것으로 예상된다.)

[0259] 상기 결과는 OMLA의 유리 LA로의 분해가 느리지만 초기의 산성 환경이 OMLA의 유리 카복실기로 인해 생성되는 것을 입증하고 있다.

실시예 5

락트산 및 OMLA 30으로부터 각각 투석막을 통한 락트산의 시험관 내 방출의 비교

[0262] 본 실험은 일정한 산성 pH를 유지하는 능력에 관하여 LA와 OMLA 간의 차이를 입증하고, OMLA의 LA로의 가수분해가 느린 것을 증명한다.

[0263] LA 또는 OMLA 200 mg을 투석 백 속에 넣었다. 이 백을 물 50ml(37°C) 중에 침지시키고 그 온도에서 48시간 교반하였다. 3시간, 6시간, 24시간 및 48시간 후, 수용체인 액체를 제거하고 신선한 물로 교체하였다. pH는 규칙적인 간격으로 측정하였다. 상기 액체를 0.1 또는 0.01M KOH로 적정하여, 얼마나 많은 LA 당량이 방출되었는지 측정하였다. 이어서, 과잉량의 KOH를 가하고, 24시간 후에, 해당 용액을 0.1 또는 0.01 HCl로 적정하였다. 이것은 얼마나 많은 폴리머가 용해되었는지를 평가하기 위한 것이었지만, 가수분해는 수행되지 않았다. 그 결과는 도 4A에 제시되어 있다. pH는 1 내지 10시간 사이에는 매 시간마다, 그리고 48시간까지는 주기적으로 투석 백의 외부에서 측정하였다(도 4B).

[0264] LA는 투석 백으로부터 즉시 방출된 반면, 50% OMLA(저분자량 및 유리 LA를 지닌 부분)는 신속하게 방출되었고, OMLA는 서서히 방출되었다. 투석막을 통해 확산되지만 LA를 방출하지 않은 OMLA의 부분은 KOH를 이용한 총 가수분해 후에 측정될 수 있었다(도 4A의 중앙의 선). 투석 백 속에 OMLA를 넣은 경우, 산성 성분의 느린 방출은 투석막 외부의 물의 빈번한 변화에도 불구하고 장시간 동안 일정한 산성 pH를 유지하였다. LA 자체는, 단시간

후 수용체 매질 중에 모두 존재하고 수용체 유체가 교환되면서 제거되므로 산성 pH를 일정하게 유지하는 것이 불가능하다. 이것은, OMLA가 일정한 산성 환경을 유지하는 것이 적합하고 이 효과는 LA가 이용될 경우 가능하지 않은 것을 입증하고 있다.

[0265] 실시예 6

[0266] OMLA 16을 함유하는 제형으로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0267]

페서리의 제제	[g]
OMLA 16	1.0
겔라틴	0.35
물	0.3
글라이세린	1.35

[0268]

OMLA를 글라이세린의 일부와 함께 혼합하였다. 나머지 물질을 혼합하고, 젤라틴이 용해될 때까지 가열하고, 이것을 상기 글라이세린과 OMLA의 혼합물에 첨가하였다. 균질화 후, 얻어진 혼합물을 페서리 형 속에 붓고 동결시켰다.

[0269]

페서리(2.5 g)를 좌제 용해 시험용의 유럽 약전 유통장치(flow-through apparatus) 속에 넣고, 방출 시험을 수행하였다. 수용체는 물이었다(37°C, 유량은 12.5 ml/h였다). 2, 4, 6, 8 및 10시간 후, 해당 액체를 회수하여, LA의 함유량 및 pH를 측정하였다. 물의 pH뿐만 아니라 LA의 방출 프로파일은 도 5A 및 도 5B에 표시되어 있다. 페서리로부터 젤라틴의 신속한 봉해 및 용해에도 불구하고, 산의 방출은 장시간 동안 계속되었다. 신선한 물이 챔버를 통해 항상 흐르고 있어, 즉 LA 자체가 이 시간 동안 완전히 제거된 사실에도 불구하고, 산의 방출은 장시간 동안 낮은 pH를 가져온다.

[0270]

다른 실험은 위에서 설명된 바와 같이 페서리 중의 OMLA의 상이한 양에 대해, 즉, 33%(실시예 4에서처럼)에서부터 16.5%를 통해 3.3%로 수행되었다. 그 결과는 도 6에 표시되어 있다. 페서리로부터의 산의 방출량(총 %)은, 페서리 0.1/3g 중의 OMLA의 최저 함유량으로 인해 pH의 감소가 가장 작았지만, OMLA-겔라틴 비에 의존하지 않았다. 따라서, 제형 중의 OMLA 함유량은 pH 조절을 가능하게 하는 인자이다.

[0271]

겔라틴을 기반으로 하는 페서리는 OMLA-페서리 기준비에 의존하는 방식으로 환경 pH의 저감과 LA의 연장된 방출을 가능하게 하는 적절한 제형이었다.

[0272] 실시예 7

[0273] 겔 제형 중의 OMLA 20으로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0274]

겔의 제제	[g]
OMLA 20	1.0
하이드록시에틸 셀룰로스(나트로졸(Natrosol) 250)	0.25
글라이세롤	1.5
에탄올 95% v/v	2.0
물	10.0까지

[0275]

OMLA를 에탄올과 글라이세린의 혼합물에 용해시켰다. 하이드록시에틸 셀룰로스를 물속에 혼탁시키고, 강하게 교반하면서 상기 OMLA의 용액에 가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 50°C까지 가열하고 겔이 형성될 때까지 계속해서 교반하였다.

[0276]

겔(10% OMLA) 1 g을 투석 자기 챔버 속에 넣고, 물 50 ml 속에서 37°C에서 교반하였다. 1, 4, 8, 24 및 28시간 후, 수용체 유체 20 ml를 신선한 물(37°C)로 교체하였다. 이 샘플의 pH를 측정하고, 이 샘플 10ml를 0.01M KOH로 적정하고, 이것으로부터 LA의 양을 산출하였다. 그 결과는 도 7에 표시되어 있다.

[0277]

겔로부터의 OMLA 산의 방출은 연장되었고, OMLA 물질에 대해서 관찰된 것과 같은(도 3) 초기 "급방출"은 보이지 않았는 바, 이것은 겔 기질로부터 OMLA의 느린 방출에 기인되는 것이다. 그 결과, 수용체 유체의 pH는 장시간

동안 일정하였다.

[0278] 실시예 8

[0279] 원반형 제형 중의 OMLA 10으로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0280] 본 실험은 OMLA가 고체의 비분해성 제형 속에 편입되어 산성 성분을 방출하고 그 환경의 저감된 pH를 유지할 수 있는지의 여부를 입증하는 것이다.

[0281] 원반의 제조:

[0282] OMLA 10 0.5 g 및 에틸셀룰로스 2.5 g을 염화메틸렌 중에 함께 용해시켰다. 이 혼합물을 페트리 접시에 놓고, 용제는 증발시켜, 원반을 형성하였다.

[0283] 방출 시험:

[0284] 상기 원반을 두 부분으로 자르고 이를 양쪽 모두를 물 50mL(37°C)가 채워진 개별의 플라스크에 넣었다. 플라스크의 내용물을 37°C에서 교반하고, 1, 3, 6, 24, 48, 72 및 96시간 후에, 액체를 제거하고 신선한 물로 교체하였다.

[0285] 회수된 액체 25 mL를 0.01M KOH로 적정하였다. 가수분해되지 않고 방출된 산성 성분의 양을 평가하기 위하여, 과잉의 염기를 첨가하고 수 시간 후에, 이 혼합물을 0.01M HCl로 적정하였다. 도 8A는 추가의 가수 분해단계 없이(샘플 A) 그리고 추가의 가수분해단계를 실시한(샘플 B) 방출 시험의 결과를 제공한다.

[0286] pH는 나머지 액체에서 측정하였다. 도 8B는 이 실험의 진행에 따른 pH 값을 제공한다.

[0287] 도 8A는 에틸셀룰로스 원반으로부터의 산성 성분의 방출은 느리고 장기간(수 일) 동안 유지될 수 있는 것을 입증하고 있다. 5일 후, LA의 15 내지 20%만 방출되었다. 이것은, 신선한 물로의 부분적인 교환에도 불구하고, 수용체 유체의 일정한 산성 pH를 유지하였다. OMLA는 또한 방출되었고, 이것은 LA로의 전체적인 가수분해 후(샘플 B)에 제시되었다. 4일 후, OMLA의 거의 70%가 원반에 여전히 남아있었다. 원반으로부터 약물 방출 속도가 다른 기질의 조성 변화를 달성할 수 있었다.

[0288] 실시예 9

[0289] 각각 10, 20 및 31시간 동안 120°C까지 가열함으로써 생성된 LA의 올리고머의 질량 분석

[0290] LA를 120°C까지 상이한 시간에 단순히 가열함으로써 생성된 LA의 올리고머의 ESI 질량 분석. 생성물은 10시간(도 9a), 20시간(도 9b) 및 31(도 9c)시간 동안 LA를 120°C로 가열함으로써 제조하였다.

[0291] 피크는 145: 환식 다이머 및 H^+ , 257: 트라이머 및 Na^+ , 329: 테트라머 및 Na^+ , 401: 펜타머 및 Na^+ , 473: 헥사머 및 Na^+ , 545: 헬파타머 및 Na^+ , 617: 옥타머 및 Na^+ , 689: 노나머 및 Na^+ , 761: 테카머 및 Na^+ , 833: 운데카머 및 Na^+ , 905: 도데카머 및 Na^+ , 977: 트라이데카머 및 Na^+ , 1049: 테트라데카머 및 Na^+ , 1121: 펜타데카머 및 Na^+ , 1193: 헥사데카머 및 Na^+ , 1265: 헬파타데카머 및 Na^+ 등에 대응한다.

[0292] "가우스 분포"(Gauss distribution)는 가열 시간에 따라 고분자량으로 서서히 변이되었다. 시간 이외의 기타 파라미터, 예컨대, 온도, 물 함유량, 압력, 촉매 등은 그 결과에 영향을 미칠 것이다. 상이한 방식으로 얻어진 올리고머 생성을 혼합함으로써, 소정의 조성을 지닌 올리고머 혼합물을 제조하는 것이 가능하다.

[0293] 실시예 10

[0294] OMLA 제형의 점막접착 특성

[0295] 젤 혹은 반고체 형태의 OMLA의 점막접착성을 결정하기 위하여 화학적 및 사전제형화 실험을 수행하였다(하기 표 참조). OMLA에 대한 점막접착성은 유체, 젤, 패치 및 바지토리움에 대해 판정하였다. 점막(또는 생체)접착성은 5 등급화된 VAS 스케일에 따라 부여되며, 여기서, 0은 점막접착 특성이 없는 것이고, 4는 매우 현저한 점막접착 특성을 나타낸다.

OMLA 제형의 점막접착 특성				
	유체	겔	패치	바지토리움
락트산, 85% 순도	0	-	-	-
OMLA(주로 테트라머 내지 옥타머)	-	3	4	3

OMLA(주로 펜타머 내지 데카머)	-	4	4	4
---------------------	---	---	---	---

[0297] 물을 15% 함유하는 락테이트는 액체이고 유체 형태로만 존재하는 한편, 그 OMLA 생성물은 분자의 길이가 연장된 경우 더욱더 점성으로 된다.

[0298] 실시예 11

[0299] **락트산 올리고머(OMLA)의 합성**

[0300] **출발 물질의 조성**

[0301] L-락트산을 출발 물질로서 이용하였다. 25°C, 평형 상태에서 수용액 중의 출발 물질의 조성은 다음과 같다:

TA	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	FA	W	P
90	65.51	17.33	3.68	0.71	0.13	76.79	12.64	1.172

특성: 25°C, 평형 상태에서 락트산 및 그의 올리고머의 조성

TA: 락트산의 총 농도, % w/w

HL1: 모노머 락트산의 농도, % w/w

HL2: 락토일 락트산의 농도, % w/w, MW=162

HL3: 락토일락토일 락트산의 농도, % w/w, MW=234

HL4: MW=306

HL5: MW=378

FA: 락트산으로서 계산된 직접 적정가능한 산성도

W: 물의 퍼센트, % w/w

P: 중합도(=TA/FA)

주: 올리고머의 농도는 락트산으로서 표현되지 않지만, 그 성분에 대해 상대적으로 표현됨.

[0302] [0303] 두 시리즈의 합성을 수행하였다. 제1시리즈(001/1-5)에 있어서, 18시간(001/1), 24시간(001/2), 31시간(001/3), 41시간(001/4) 및 51시간(001/5) 동안 120°C에서 물 10% w/w를 함유하는 전술한 출발 물질을 가열함으로써 합성을 수행하였다. 제2시리즈(002/1-5)에 있어서, 18시간(002/1), 24시간(002/2), 31시간(002/3), 41시간(002/4) 및 51시간(002/5) 동안 140°C에서 물 10% w/w를 함유하는 전술한 출발 물질을 가열함으로써 합성을 수행하였다. 수분의 증발을 허용하도록 가열은 개방된 용기 내에서 수행하였다.

[0304] 얻어진 생성물의 조성은 HPLC 분석에 의해 평가되었다.

[0305] 올리고머 결정:

[0306] 락트산, 락티드, 메조-락티드 및 락트산 올리고머는 액체 크로마토그래피를 이용해서 분리하였고, UV 검출에 의해 정량화하였다. 올리고머의 실제의 분리는 유기 용매의 농도가 진행 동안 증가되는 구배 시스템(gradient system)에서 수행되었다. 올리고머의 UV 반응은 카보닐 결합 및 에스터 결합의 흡착이 공지되어 있는 파장에서 측정하였다. 정량화는 외부 표준 방법을 이용해서 수행하였다.

[0307] 유리 산 결정:

[0308]

유리 산은 솔보트로드(solvotrode) 및 비수제 적정을 이용해서 결정하였다. 메탄올과 다이클로로메테인의 혼합물을 이용해서 샘플을 용해시켰다. 적정은 적정제로서 메탄올산 칼륨을 이용해서 수행하였다.

[0309]

또한, L-락티드와 D-락티드가 모두 존재하며, 즉, 합성이 입체선택적으로 되는 것으로 여겨지지 않았고, 따라서, L-락트산 올리고머와 D-락트산 올리고머의 양쪽 모두와, 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물이 존재할 것으로 예상된다.

[0310]

생성물의 조성	
샘플 코드/명칭	설명
1	Lac2008.001/1
2	Lac2008.001/2
3	Lac2008.001/3
4	Lac2008.001/4
5	Lac2008.001/5
6	Lac2008.002/1
7	Lac2008.002/2
8	Lac2008.002/3
9	Lac2008.002/4
10	Lac2008.002/5

표 1

샘플 Lac2008.001/1-5에 대한 락트산 올리고머 및 락티드의 HPLC:

성분	1	2	3	4	5
메조-락티드 [% (w/w)]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
D+L 락티드 [% (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 ₁₈ [% (w/w)]	<0.1	<0.1	0.6	1.5	1.9
합계 HL ₁ ~ ₁₈ [% (w/w)]	102.9	102.6	101.0	98.7	97.5

HL은 모노머 락트산에 해당하고, HL₂는 이량체에 해당하며, HL₃은 삼량체에 해당하는 등이다.

[0311]

표 2

샘플 Lac2008.002/1-5에 대한 락트산 올리고머 및 락티드의 HPLC:

성분	1	2	3	4	5
매조-락티드 [% (w/w)]	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
D+L 락티드 [% (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
합계 HL ₁ ~ ₁₈ [% (w/w)]	101.2	92.2	85.6	75.4	67.3

마지막 샘플의 전체적인 질량-밸런스는 샘플 중에 존재하는 보다 고분자량의 락트산 올리고머가 있기 때문에 불완전하다. 이들은 합계 HL₁ ~ ₁₈에 포함되어 있지 않다

[0312]

[0313] 상기 결과는 M_n 과 M_w 및 다분산 지수를 산출하는 데 이용되었다. 이하의 결과가 얻어졌다.

표 3

샘플 1 내지 10에 대한 수 평균 분자량과 중량 평균 분자량 및 다분산 지수

	샘플									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M_n	323	396	472	573	629	571	721	839	1031	1138
M_w	426	530	661	791	848	726	992	1198	1547	1682
다분산 지수	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

숫자 n은 평균 올리고머화도를 나타낸다(예컨대, n=4는 테트라머에 관한 것이고, 5는 펜타머에 관한 것이며, 6은 헥사머에 관한 것 등이다).

[0314]

[0315] 상기 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 반응온도의 증가뿐만 아니라 반응시간의 증가는 평균 분자량의 증가를 가져온다. 또한, 다분산 지수는 반응 온도가 140°C에서 합성된 시리즈에 대해서 반응시간에 따라 증가하는 경향이 있다. 게다가, 120°C의 반응온도를 이용한 경우, 다분산 지수는 반응시간에 비교적 무관한 것으로

여겨진다.

실시예 12

수 중 OMLA 30의 안정성

OMLA 30은 L-락트산을 120°C에서 30시간 동안 가열함으로써 제조되었다.

락트산의 데포 형태로서 락트산 올리고머의 이용은 그 환경에서 산성 pH를 유지(또는 pH를 저하)시키기 위하여 락트산(혹은 보다 소분자량의 올리고머)으로 가수분해하는 그들의 능력에 의존한다.

OMLA 30의 3개의 샘플(각각 1.0 g)을 개별의 바이알에 넣었다. 이들 중 하나를 물 0.1 g과 혼합하였고(샘플 B), 다른 하나를 물 0.5 g과 혼합하였으며(샘플 C), 또 다른 하나에는 물을 첨가하지 않았다(샘플 A). 모든 바이알을 60°C에서 1주일간 보존하였다. 이 시간 내에, 물을 함유하는 샘플(B 및 C)은 용해가 일어나, 덜 점성인 용액으로 되었다. 대조군로서, 샘플 A는 또한 4°C에서 보존하였다(대조군).

7일 후, 각 바이알로부터의 샘플을 0.1M KOH에 의해 적정하였다. 사용된 KOH의 부피는 표에 부여되어 있다(부피 P).

각 플라스크에 과잉의 KOH를 첨가하고, 교반 2일 후, 샘플은 완전히 가수분해된 것으로 생각되었다. KOH의 증대는 0.1M HCl로 적정하였다. 이 적정으로부터, 완전히 가수분해된 OMLA로부터 LA와 반응하는 KOH의 부피는 100%(부피 T)인 것으로 간주하였다.

$$F = (\text{부피 } P \times 100\%) / \text{부피 } T$$

F가 100%인 경우에만, 모든 적정된 카복실기가 LA로부터 기인되고, OMLA의 나머지 유리 카복실기는 F값에 기인된다.

샘플	보존 (7일)	적정된 샘플의 질량 [mg]	KOH의 체적 [mL]	유리 카복실기의 F%	평균 F (%)	외관
A (물 무첨가)	60°C	236	4,85	14,83	13.0	반고체
		191	3,1	11,23		반고체
B (물 10%)	60°C	283	18,3	50,8	50.0	용해됨
		198	12,4	49,2		용해됨
C (물 33%)	60°C	395	30,8	85,3	85.7	용해됨
		374	29,35	86,07		용해됨
D (물 무첨가)	4°C	253	2,85	8,52	8.2	반고체
		224	2,4	7,97		반고체

[0325]

상기 부여된 결과로부터, 물이 존재하지 않을 경우 올리고머 생성물이 비교적 안정적이고, 물 농도의 증가에 따라 가수 분해 속도가 증가하는 것을 알 수 있다. 따라서, 올리고머 생성물을 함유하지 않는 적절하게 안정적인 약제학적 조성물이 얻어질 수 있고, 이러한 조성물은 예컨대 질에 적용 후 연장된 방식으로 락트산을 방출하고, 이에 따라 연장된 효과, 즉, 질 내에서 산성 pH 값의 장기간 유지를 초래할 수 있는 것으로 예상된다.

실시예 13

OMLA를 함유하는 약제학적 조성물 - 동결건조된 정제

이하에 기재된 바와 같이 블리스터 패키지에 겔을 동결건조시킴으로써 정제-형태 제형을 조제하였다.

[0330] 상기 동결건조된 정제를 생체내 연구용의 파일럿에 이용하였다(실시예 17 참조).

[0331]

동결건조된 겔	[g]
OMLA 30	20
락토스	10
파마코트(Pharmacoat) [*] 6cP	20
물	50

* 하이프로멜로스 USP(신에츠카가쿠사 제품)

[0332]

조제:

[0333]

락토스를 물에 용해시키고, 하이프로멜로스를 강렬하게 교반하면서 서서히 가하였다. 폴리머가 용해된 경우, 얹어진 겔에 OMLA를 가하고, 이 겔을 철저히 혼합하였다.

[0334]

겔을 함유하는 OMLA를 블리스터 웰에 분배하고(웰당 2g), 동결 건조시킨 바, 이하의 "정제"가 얻어졌다:

[0335]

동결건조된 정제(A)	[mg]
OMLA 30	400
락토스	200
하이프로멜로스	400

[0336]

동결 건조:

[0337]

이하의 작업 조건을 공정 동안 적용하였다:

[0338]

압력:
0 내지 2시간 - 대기압
2 내지 48시간 - 1 mbar

[0339]

온도:

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

[0340]

변량		
I. 겔 조성	품질	양
OMLA 30 -- 20.0(%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-30%
락토스 -- 10%	기타 당 및 당 알코올	0-50%
파마코트 6cP -- 20%	기타 유형의 하이프로멜로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카멜로스, 메틸셀룰로스, 기타 겔화제 및 점막접착제 [#]	0-40%
물--50%	산 혹은 항미생물제를 용해	15-90%
II. 동결건조된 정제	품질	양
원통 크기: 직경-1cm 높이-1cm	질 적용을 위하여 적합한 임의의 형상	

OMLA 30 -- 400mg/정제	겔에 대해서	50-1000mg
락토스 -- 200mg	상동	
하이프로멜로스	상동	
III. 겔 조제		
락토스를 물에 용해시키고 강렬하게 교반하면서 점차로 하이프로멜로스를 가하였다.	락토스를 준비된 하이프로멜로스 겔에 첨가할 수 있다.	
폴리머가 용해된 경우, 얻어진 겔에 OMLA를 가하고 이 겔을 철저히 혼합하였다.	겔 중의 OMLA의 분산은 보다 높은 온도(80°C까지)에서 수행될 수 있다.	
겔을 함유하는 OMLA를 블리스터 웰에 분배하고(웰당 2g), 동결 건조시켰다.	동결건조는 다른 단위 용량 형태로 혹은 트레이상에서 수행될 수도 있다. 후자의 경우, 동결건조된 시트로부터 원반(원통)을 잘라낸다.	
IV. 동결건조		
시간 -- 48시간	24-60시간	
온도(-40°C 내지 30°C)	동결은 저온(예를 들어, -20°C)에서 수행될 수 있다. 최고 온도: 10-50°C	
압력	20 mbar까지	
시간-온도	상이한 계획이 적합할 수 있음	
#: 본 명세서에서 이미 언급되어 있는 바와 같음		

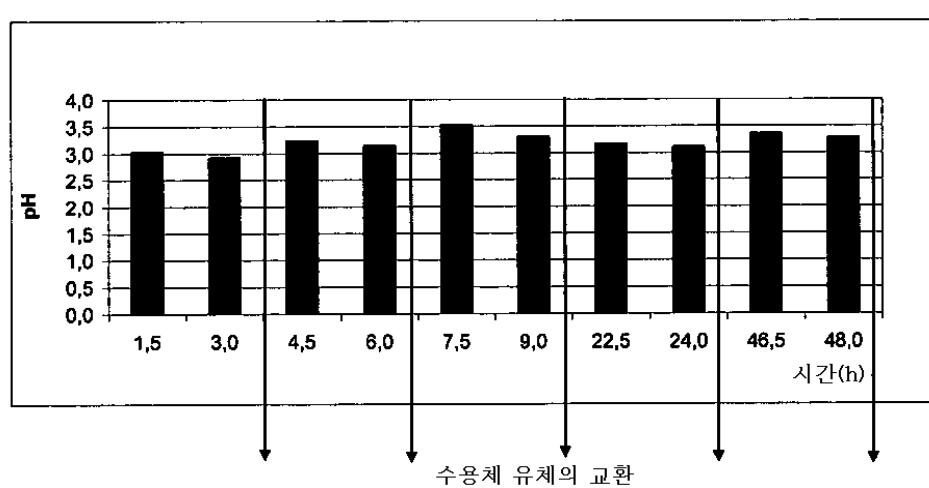
[0341] **실시예 14**

[0342] 동결건조된 정제로부터의 락트산의 시험판 내 방출

[0343] 실시예 13에 기재되고 OMLA 30을 함유하는 동결건조된 정제 A를 락트산의 방출에 대해서 시험하였다. 본 실험은 본 명세서의 실시예 2에 기재된 바와 같이 투석 백(37°C) 내에 1/2 정제를 넣고 수행하였다. 이하의 결과가 얻어졌다.

OMLA 30 동결건조된 정제로부터의 산의 방출 (투석백 방법 – 유체 50 mL) 14.03.2008
pH 측정

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



[0345]

KOH에 의한 적정(락트산으로서 산출된 산 - 총 %)

20% 파마코트 6cP	방출된 산(%)					시간(h)
	3	6	9	24	48	
20% 파마코트 6cP	29.99	44.31	52.87	85.49	98.90	

[0346]

[0347] 그 결과는 도 10에 표시되어 있다. 이 결과로부터, 적어도 48시간 동안 낮은 pH를 유지하는 것이 가능하다는 것을 알 수 있다. pH 측정 및 방출된 산의 결정(예컨대, KOH에 의한 적정을 이용)은 일치하였다.

실시예 15

상이한 유형의 점막접착 폴리머를 함유하는 동결건조된 정제로부터의 락트산의 시험관 내 방출

[0349] 동결건조된 정제(및 동결건조된 젤)의 조성은 이하의 표에 기재되어 있다. 해당 정제는 점막접착 폴리머를 함유하고, 이것은 투여시 정제의 점막(예를 들어, 질 점막)으로의 접착을 향상시킨다.

	A* (생체내)	B	C	D
동결건조용 젤 (g)				
OMLA 30	20	20	20	20
락토스	10	10	10	10
점막접착 폴리머: 종류	HPMC (a)	HPMC +MC (b)	HPMC+MC (c)	HEC (d)
양	20	10	5	15
물	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지
동결건조된 정제 (mg)				
OMLA 30	400	400	400	400
락토스	200	200	200	200
점막접착 폴리머	400	200	100	300
총 질량(mg)	1000	800	700	900

* - 생체 내에서 사용된 제제; 그 결과는 위에서 상세히 제시되어 있음(실시예 14 참조)

HPMC (a) :

하이프로멜로스 - 파마코트 606 - 6 cP(신에쓰카가쿠사 제품)

HPMC + MC (b) :

하이프로멜로스 및 메틸셀룰로스 - 메톨로스 (Metolose) 60SH - 50 cP
(신에쓰카가쿠사 제품)

HPMC + MC (c) :

하이프로멜로스 및 메틸셀룰로스 - 메톨로스 65SH - 4000 cP(신에쓰카가쿠사 제품)

HEC (d) :

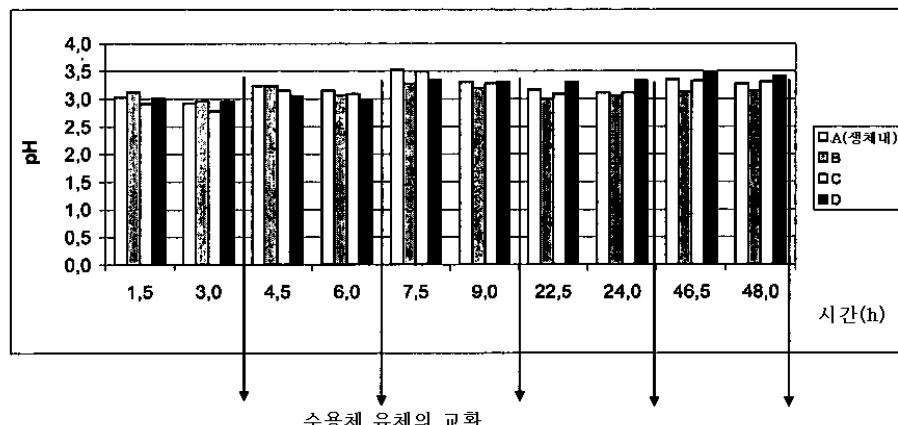
하이드록시에틸셀룰로스 - 나트로졸 L - 76 cP(아쿠알론(Aqualon) 제품)

[0351] [0352] 동결건조물로부터의 산의 방출은 파마코트 606 동결건조된 정제에 대해서 실시예 14에서 위에서 설명된 바와 같이 연구되었다.

pH 측정

제형	pH										시간(h)
	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	22,5	24,0	46,5	48,0	
A(생체내)	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	

조성 A 내지 D로부터의 결과는 각 블록의 원쪽에서 오른쪽으로 표시되어 있다.



[0353]

\$

KOH에 의한 적정(락트산으로서 산출된 산 - 총 %)

제형	방출된 산(%)					- 시간(h)
	3	6	9	24	48	
A(생체내)	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	

[0354]

그 결과는 도 11에 표시되어 있다. 이 결과로부터, 시험된 모든 조성은 적어도 48시간 동안 pH 저감을 유지하는 것이 가능하다는 것을 알 수 있다. 상기 조성으로부터의 락트산의 방출은 다양하였다. 조성 D는 다른 조성보다 신속하지만, 적어도 48시간 동안 pH 저감을 가능하게 하는 연장된 방식으로 락트산을 방출하는 것으로 여겨진다. 따라서, 점막접착 폴리머의 선택은 올리고머로부터 락트산의 방출 속도에 다소 영향을 미칠 수 있다.

실시예 16

OMLA를 함유하는 약제학적 조성물 - 폐서리

폐서리를 제조하고, 생체내 연구용의 파일럿에 이용하였다(실시예 17 참조)

[0359]

성형된 폐서리	[mg]
OMLA 30	500
마크로골(Macrogol) 6000(헥스트사 제품)	2000

[0360] 마크로골 6000(폴리옥시에틸렌 글라이콜 m.w. 6000 Da)을 50°C에서 용융시키고, OMLA를 혼합하였다. 이 가온된 덩어리를 단위 용량 형태로 전환시키고 방치하여 냉각시켰다.

[0361]

변량		
I. 조성	품질	양
OMLA 30 -- 20.0(%)	OMLA 10-30, OMLA Lac2008.003; 007; 007; (+LA)	2-50%
마크로골 6000 -- 80%	기타 고체 마크로골 또는 그들의 반고체 혹은 액체 마크로골과의 혼합물	50%-98%
II. 크기	품질	양

어뢰형상 덩어리-2.5g	질 적용에 적합한 소정의 형상	5g까지
III. 조제		
마크로골 6000을 50℃에서 용융시키고 OMLA를 혼합하였다.	온도 40 내지 100℃가 적용될 수 있다.	
가온된 덩어리를 단위 용량 형태로 전환시키고 방지하여 냉각시켰다.	냉각은 신속하게 될 수 있다.	

[0362] 실시예 17

[0363] 생체내 연구에서의 파일럿

[0364] 2개의 시판 약물(비박 및 락탈 겔(Lactal gel))과 비교해서 OMLA의 상이한 제형을 조사하기 위하여 수행된 연구.

[0365] 폐서리(바지토리움, 500 mg) 및 동결건조된 질 정제(400 mg)의 기본형을 건강한 여성 지원자(56세)에 의한 생체내 실험에서의 용량 자체 시험에서 이용하였다. 질 pH를 36 내지 96시간 동안 모니터하였다. 그 결과는, 폐서리 조성(a), 질 정제(b), 락탈(등록상표) 겔(c, LA 225 mg) 및 비박(등록상표)(d))의 이용으로부터의 결과를 나타낸 도 12a 내지 도 12d에서 알 수 있는 바와 같이, OMLA 제형이, pH를 일시적으로 저하시키지만 pH를 낮은 수준에서 유지하는 지속성을 나타내지 않는 락탈 겔 혹은 비박에 비해서 질 도관 내에서 낮은 pH를 유지하는 훨씬 더 연장된 효과를 보였다. OMLA 질 정제에서는, 낮은 pH 수준이 72시간까지 검출될 수 있었고 이때 주관적인 불쾌감은 보고되지 않았다. OMLA 폐서리에서는, 단지 약간의 불쾌감이 보고된 이외에 훨씬 더 연장된 효과를 볼 수 있었다. 따라서, pH-저하 효과는 60 내지 80시간까지 지속되어 양호한 자각적인 관용성(tolerability)뿐만 아니라 예상되는 점막접착 특성도 확인되었다. 개별적인 제형은 이하의 표에 나타낸 바와 같이 모니터되었다:

a . OMLA30 폐서리		b . OMLA30 질 정제		c . 락탈(등록상표) 겔 (225 mg LA)		d . 비박(등록상표)	
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				

[0366]

	a	b	c	d
불쾌감	1일째; 순한 자열감 및 분비물. 2일째; 순한 분비물. 3 내지 5일째; 자각적인 불쾌감 없음	1 내지 5일째; 자각적인 불쾌감 없음	1일째; 순한 자열감 및 분비물. 2일째; 불쾌감 없음	1일째; 불쾌감 없음
관용성	약간의 불쾌감	매우 양호	양호	양호
용인성 (acceptability)	양호하지만 최적은 아님	매우 양호	양호	양호

[0368] 실시예 18[0369] **임상 연구 프로토콜**

[0370] BV 및 관련 질환에서의 OMLA의 유용성을 입증하기 위하여 임상 개발 프로그램을 개시하였다. 초기 연구에서, 폐경 후 동의한 건강한 여성 대상체 군을 연구하였다. 주된 목적은 비박 및 락탈 젤 등의 시판품과 비교해서 락테이트 올리고머 제형의 상이한 갈레닉 제형의 관용성 및 주관적인 용인성을 평가하기 위한 것이다. 부가적인 목적은 갈레닉 락테이트 올리고머 제형의 안전성 측면을 연구하기 위한 것이다.

[0371] 전체적인 연구 설계. 이 연구는 폐경전후기 및/또는 폐경후의 건강한 여성에서 단일 중심 시험으로서 수행되었다. 도입 전에, 대상체에 대해서, 처음 연구일 전 10일 내에 병력, 활력 정후 및 소변검사를 비롯한 부인과 및 임상 조사를 실시하였다. 연구 기간 동안, 대상체에 대해서, 질 pH의 측정뿐만 아닐 관용성과 용인성의 스코어를 평가하였다. 연구 락테이트 제제는 방문 1에서 분배하였다. 연구 파라미터는 관용성, 용인성 및 pH 자체-측정이다. 상이한 OMLA 및 대조군 제제 투여는 적어도 1주만큼 간격을 두었다. 신체 진찰 및 소변 검사를 비롯한 안전성 후속 조사는 최종 락테이트 질 적용 후 2 내지 10일에 수행되었다.

[0372] 연구 약물의 설명. 연구 제제는 락테이트 당량 400 - 600 mg의 질 폐서리 혹은 정제(락트산 함유) 형태로 공급될 것이다. 상기 제형은 질 제제에서 통상 사용되는(유럽 약전) 부형제, 즉, 하이드록시에틸셀룰로스, 마크로콜 등을 함유하였다. 모든 대상체에는 적어도 7일 간격으로 시간 경과에 따라(최대 5주) 1 내지 5가지 제제를 공급하였다. 연구 약물은 배취(batch)/폐키지 번호, 분석 확인 및 만료/제시험일에 따라 조사 부위에 제공되었다.

[0373] 활성 화합물: 락테이트 올리고머

[0374] 투약 형태: 폐서리 혹은 정제

[0375] 강도: 400 mg 및 600 mg (락테이트 당량)

[0376] 제조사: 폴란드의 그단스크 대학의 약학부

[0377] 분석: 유럽 약전(카테고리 2)에 따른 미생물 시험 및 품질 제어 시험

[0378] 연구 약물의 투약 요법

[0379] 각 대상체에는, 시간 경과에 따라, 적어도 7일 간격으로, 연구 제제의 5개의 상이한 단일 갈레닉 제형(락테이트 당량 400 - 600 mg)의 최대량을 공급하였다. 비박 및 락탈 젤 등의 시판품을 대조군으로서 제공하였다.

[0380] 치료 기간. 연구 기간은 도입전, 연구 기간 및 후속 기간을 포함하여 4 내지 8주였다.

[0381] 무작위 추출 절차. 대상체에게 개방 설계로 치료를 할당하고, 맹검은 수행하지 않았다.

[0382] 데이터의 평가. 대상체는 pH의 자체 평가를 행할 뿐만 아니라 내성 및 수용성 스코어를 평가하였다.

[0383] 완전한 임상 개발 프로그램은 조절 요건에 따라 수행되었다.

[0384] **구체적인 실시형태:**

[0385] 1. 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 제형의 제조를 위한 1종 이상의 락트산 올리고머의 용도.

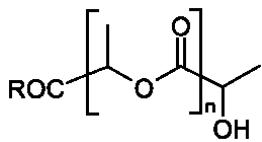
[0386] 2. 제1항에 있어서, 상기 감염은 세균 질증, 미특정 질염, 노인 질염, 자궁경부염 및 요도염 등의 세균 감염인 것인 용도.

[0387] 3. 제1항에 있어서, 상기 감염은 칸디다증(칸디다 알비칸스), 크립토코커스증, 방선균증 등의 진균 감염인 것은 용도.

[0388] 4. 제1항에 있어서, 상기 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 단순 포진 바이러스(HSV), 인간 유두종 바이러스(HPV) 등의 바이러스 감염인 것인 용도.

[0389] 5. 제1항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는 이하의 화학식 II 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 지니는 것인 용도:

[0390] [화학식 II]



[0391] [0392] 식 중, n은 1 내지 20, 예를 들어, 2 내지 20, 3 내지 20, 1 내지 15, 2 내지 15, 3 내지 15, 1 내지 10, 2 내지 10, 3 내지 10 또는 4 내지 9의 정수이고, R은 $R^1R^2N^-$, R^1O^- 또는 R^1S^- 이며, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일 혹은 상이하고, H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 헥실을 포함하는 C_1-C_6 알킬, 또는 벤질을 포함하는 아릴이다.

[0393] 6. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는, 유량계에 의해 결정한 경우, $25^{\circ}C$ 에서 10^{-3} 내지 10^{12} Pa · s, 예컨대, 10^{-1} 내지 10^9 Pa · s, 1 내지 10^5 Pa · s의 범위의 고유 점도를 지니는 것인 용도.

[0394] 7. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머는, 실온에서 물에 노출되는 경우, 적어도 8시간, 적어도 12시간, 예컨대, 적어도 16시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 36시간, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 또는 적어도 7일의 기간에 걸쳐서 락트산을 방출하는 것인 용도.

[0395] 8. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=2)의 트라이머인 것인 용도.

[0396] 9. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=3)의 테트라머인 것인 용도.

[0397] 10. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=4)의 펜타머인 것인 용도.

[0398] 11. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=5)의 헥사머인 것인 용도.

[0399] 12. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산의 헵타머(n=6)인 것인 용도.

[0400] 13. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=7)의 옥타머인 것인 용도.

[0401] 14. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=8)의 노나머인 것인 용도.

[0402] 15. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w는 락트산(n=9)의 테카머인 것인 용도.

[0403] 16. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 상기 1종 이상의 락트산 올리고머를 적어도 0.01% w/w

포함하는 것인 용도.

[0404] 17. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 락트산 올리고머를 약 0.02% 내지 100% w/w, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 95% w/w, 약 1% 내지 약 95% w/w, 약 5% 내지 약 95% w/w, 약 10% 내지 약 90% w/w, 약 15% 내지 약 90% w/w 포함하는 것인 용도.

[0405] 18. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 질 투여를 위해 설계되어 있는 것인 용도.

[0406] 19. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 고체, 반고체 혹은 액체 제형인 것인 용도.

[0407] 20. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 갈레닉 제형은 탐폰, 바지토리움, 질 에어로졸, 질 컵, 질 젤, 질 삽입물, 질 패치, 질 링, 질 스펜지, 질 좌제, 질 크림, 질 애멸전, 질 품, 질 로션, 질 연고, 질 파우더, 질 샴푸, 질 용액, 질 스프레이, 질 혼탁액, 질 정제, 질 로드, 질 샤워, 질 원반, 반투과성 패키지 및 이들의 임의의 조합의 형태인 것인 용도.

[0408] 21. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 것인 용도.

[0409] 22. 제21항에 있어서, 상기 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(Na CMC) 등의 셀룰로스 유도체; 중간 정도의 가교 전분 등의 전분 유도체; 카보머 및 그의 유도체(폴리카보필, 카보풀(등록상표), 등) 등의 아크릴 폴리머; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 및 젤라틴, 알긴산 나트륨, 페틴, 스크렐로글루칸, 트래거캔스 컵, 젤란 컵, 잔탄 컵, 구아 컵, 폴리 코-(메틸비닐 에터/말레산 무수물), 미세결정성 셀룰로스 /아비셀(등록상표)) 및 크로스카멜로스 등의 천연 폴리머로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0410] 23. 제22항에 있어서, 상기 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 농도는 상기 제형의 0.05 내지 10 중량%, 예컨대 0.1 내지 5 중량%의 범위 내인 것인 용도.

[0411] 24. 제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 질 점막접착 촉진제 및/ 또는 점도 조정제인 것인 용도.

[0412] 25. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 항접착제를 추가로 포함하는 것인 용도.

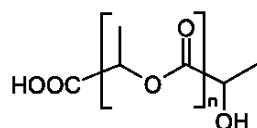
[0413] 26. 제25항에 있어서, 상기 항접착제의 양은 상기 제형의 0.01 내지 10 중량%, 예컨대 0.1 내지 5 중량%의 범위 내인 것인 용도.

[0414] 27. 선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 추가의 항미생물제를 포함하는 것인 용도.

[0415] 28. 제27항에 있어서, 상기 항미생물제는 클린다마이신 또는 메트로니다졸 등의 항생제, 예컨대 차나무 오일 등의 필수 오일류, Hg, Cu, Pb 또는 Ag 등의 양이온 혹은 원소, 폴리엔 항진균제, 이미다졸, 트라이아졸, 알릴아민, 에키노칸딘, 아시클로비어, 아만타딘, 알코올류, 4차 암모늄 화합물, 봉산, 글루콘산 클로르헥시딘, 과산화수소, 요소 과산화수소, 요오드, 머큐로크롬, 옥테닐 이염산염, 페놀(석탄산) 화합물, 염화나트륨, 차아염소산 나트륨, 노녹시놀 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0416] 29. 이하의 화학식 I을 지닌 락트산 올리고머:

[화학식 I]



[0418] 식 중, n은 2 내지 20, 예를 들어, 3 내지 20, 2 내지 15, 3 내지 15, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10 또는 4 내지 9이다.

[0419] 30. 제29항에 있어서, 상기 올리고머는 이하에 기재된 바와 같이 제조된 락트산의 테트라머가 아니라는 조건을 지니는 것인 락트산 올리고머: 염화메틸렌(25 mL) 중의 락트산 테트라머인 tert-뷰틸 에스터(0.6982 g)(1.9268 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.5 mL)과 염화메틸렌(2.5 mL)의 혼합 용액을 적하하고 나서, 적하 종

료 후 1시간 동안 실온에서 교반하고; 포화 탄산수소나트륨 용액(30 mL)을 첨가하여 수층의 pH를 pH 8로 조정한 후, 여기에 포화 염화암모늄(50 mL)을 첨가하여, 수층의 pH를 pH 6으로 조정하고; 그 결과물을 다이에틸 에터(100 mL)로 3회 추출한 바; 그 추출 용액은 거의 모든 불순물과 소량의 목적의 물질을 함유하고 있었고; 나머지 수층에 0°C로 냉각된 1N 염화수소산(5 mL)을 적하하여, 수층의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 당해 층을 염화메틸렌(150 mL)으로 3회 추출하고; 이때, pH가 변화하므로, 0°C로 냉각된 1N 염화수소산을 이용해서 수층의 pH를 pH 2-3으로 조정하고; 그 결과물을 무수 횡산마그네슘 위에서 밤낮으로 건조 후, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 헥세인:다이에틸 에터=1:4)에 의해 단리하여, 락트산 테트라머(0.2047 g)(수율: 34.7%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0421] 31. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 트라이머(n=2)인 것인 락트산 올리고머.

[0422] 32. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 테트라머(n=3)인 것인 락트산 올리고머.

[0423] 33. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 펜타머(n=4)인 것인 락트산 올리고머.

[0424] 34. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 헥사머(n=5)인 것인 락트산 올리고머.

[0425] 35. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 헬타머(n=6)인 것인 락트산 올리고머.

[0426] 37. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 노나머(n=7)인 것인 락트산 올리고머.

[0427] 38. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 노나머(n=8)인 것인 락트산 올리고머.

[0428] 39. 제29항 또는 제30항에 있어서, 1종 이상의 락트산 올리고머의 적어도 25% w/w, 예컨대, 적어도 30% w/w, 적어도 40% w/w, 적어도 50% w/w, 적어도 60% w/w, 적어도 70% w/w, 적어도 80% w/w 또는 적어도 90% w/w가 락트산의 테카머(n=9)인 것인 락트산 올리고머.

[0429] 40. 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형.

[0430] 41. 제40항에 있어서, 상기 제형은 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 의한 미생물 감염의 예방 및/또는 치료를 위하여 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 그의 유도체, ii) 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머 또는 그의 유도체의 조합물 또는 iii) 상기 i) 및/또는 ii) 및/또는 락트산의 조합물을 포함하는 것인 제형.

[0431] 41. 제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 제형은 질내 혹은 경질(즉, 질을 통한) 투여용인 것인 제형.

[0432] 42. 제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신, 독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 및 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항균제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0433] 43. 제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위하여 1종 이상의 항균제의 제형을 추가로 포함하는 것인 제형.

[0434] 44. 제45항에 있어서, 상기 항균제는 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신,

독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 및 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

[0435] 45. 제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 항균제의 양은 5 mg 내지 1000 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0436] 46. 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 테트라사이클린, 독시사이클린, 아지트로마이신 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항균제가 탐폰 내에 편입되어 있는 것인 제형.

[0437] 47. 제39항 내지 제 46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 1종 이상의 광범위 항생제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0438] 48. 제47항에 있어서, 상기 광범위 항생제는 임질 혹은 클라미디아 감염의 예방 및/또는 치료용의 클린다마이신, 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 에리트로마이신, 독시사이클린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 및 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

[0439] 49. 제48항에 있어서, 상기 광범위 항생제의 양은 100 mg 내지 3000 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0440] 50. 제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 광범위 항생제는 임질의 예방 및/또는 치료를 위하여 테트라사이클린, 아목시실린, 암피실린, 루메플록사신, 노르플록사신, 아플록삼, 시프로플락신, 아지트로마이신 및 세플록신으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

[0441] 51. 제50항에 있어서, 상기 광범위 항생제의 양은 400 mg 내지 3000 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0442] 52. 제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 제형은 탐폰의 형태인 것인 제형.

[0443] 53. 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 클라미디아 감염의 치료를 위하여 테트라사이클린, 독시사이클린 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 광범위 항생제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0444] 54. 제53항에 있어서, 상기 광범위 항생제의 양은 100 mg 내지 2000 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0445] 55. 제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 제형은 탐폰의 형태인 것인 제형.

[0446] 56. 제39항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 테트라사이클린, 독시사이클린 및 에리트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항클라미디아 제제(antichlamydial agent)를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0447] 57. 제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 미코나졸, 터코나졸, 아이소코나졸, 펜티코나졸, 플루코나졸, 니스타틴, 케토코나졸, 클로트리마졸, 뷰토코나졸, 에코나졸, 티오코나졸, 이트라코나졸, 5-플루오라실 및 메트로니다졸로 이루어진 군으로부터 선택된 항진균제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0448] 58. 제57항에 있어서, 용량 당의 항진균제의 양은 칸디다증의 치료를 위해 0.1 mg 내지 2000 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0449] 59. 제57항 또는 제58항에 있어서, 1종 이상의 항진균제는 케토코나졸, 미코나졸 및 메트로니다졸로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 임의선택적으로 이들 제제는 탐폰 내에 편입되어 있는 것인 제형.

[0450] 60. 제39항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 아시클로비어, 팜시클로비어, 발아시클로비어 및 AZT로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0451] 61. 제39항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 항바이러스제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0452] 62. 제61항에 있어서, 상기 항바이러스제는 아시클로비어, 팜시클로비어, 발아시클로비어 및 AZT로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

[0453] 63. 제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 항바이러스제의 양은 100 mg 내지 1200 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0454] 64. 제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항바이러스제는 아시클로비어이고, 이것은 탐폰 내에 편입되어 있는 것인 제형.

[0455] 65. 제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 메트로니다졸 및 클로트리마졸로 이루어진 군으로부터 선택된 트리코모나스 살멸성 제제 또는 구충제를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0456] 66. 제39항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 트리코모나스감염증의 치료를 위한 메트로니다졸

을 추가로 포함하는 것인 제형.

[0457] 67. 제66항에 있어서, 상기 메트로니다졸의 양은 10 mg 내지 750 mg/용량의 범위인 것인 제형.

[0458] 68. 제39항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제는 친지성 혹은 친수성 담체인 것인 제형.

[0459] 69. 질내 전달을 위한 제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 제형으로서, 1종 이상의 친지성 혹은 친수성 담체 및 1종 이상의 점막 접착제를, 각각, 총 농도 중에 60 내지 90% w/w 및 5 내지 25% w/w의 범위로 포함하는 것인 제형.

[0460] 70. 경질 전달을 위한 제39항 내지 제69항 중 어느 한 항의 제형으로서, 1종 이상의 친지성 혹은 친수성 담체, 1종 이상의 점막 접착제, 및 1종 이상의 침투 증강제 혹은 흡착 촉진제를, 각각, 총 농도 중에 60 내지 90% w/w, 5 내지 25% w/w 및 5 내지 20% w/w의 범위로 포함하는 것인 제형.

[0461] 71. 제39항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 탄소수 8 내지 18의 포화 지방산의 반합성 글리아세라이드류의 1종 이상의 친지성 담체를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0462] 72. 제39항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 친수성 담체인 분자량 400 내지 6000의 폴리에틸렌 글라이콜을 추가로 포함하는 것인 제형.

[0463] 73. 제39항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글라이콜의 농도는 60 내지 90% w/w의 범위인 것인 제형.

[0464] 74. 제39항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 점막 접착제인 알긴산염, 페틴 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 추가로 포함하는 것인 제형.

[0465] 75. 제39항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 농도는 5 내지 20% w/w의 범위인 것인 제형.

[0466] 76. 제39항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침투 증강제는 계면활성제, 담즙염 또는 에톡시글라이콜인 것인 제형.

[0467] 77. 제76항에 있어서, 에톡시글라이콜의 농도는 5 내지 30% w/w의 범위인 것인 제형.

[0468] 78. 제39항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 방출 제어된 약물 전달 시스템으로서의 상기 기구 내에 편입되어 있는 것인 제형.

[0469] 79. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 제39항 내지 제78항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 제형의 치료상 유효량의 전달을 위한 기구.

[0470] 80. 제79항에 있어서, 상기 기구는 질내에 있는 것인 기구.

[0471] 81. 제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 제형은 질내 혹은 질을 통해 투여되는 것인 기구.

[0472] 82. 제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 방출 제어된 약물 전달 시스템으로서의 상기 기구 내에 편입되어 있는 것인 기구.

[0473] 83. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 부인과 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 키트로서, 적어도 제1성분과 제2성분을 포함하되, 상기 제1성분은 제39항 내지 제78항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 제형을 포함하고, 상기 제2성분은 상기 제형의 사용을 위한 설명서를 포함하는 것인 키트.

[0474] 84. 제83항에 있어서, 상기 제1성분은 제39항 내지 제78항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 제형을 포함하고, 상기 제2성분은 해당 제형의 투여 수단을 포함하는 것인 키트.

[0475] 85. 제84항에 있어서, 추가의 제3성분은 상기 제형의 사용을 위한 설명서를 포함하는 것인 키트.

[0476] 86. 제84항 또는 제85항에 있어서, 상기 제형은 질 기구의 형태이고, 상기 투여 수단은 도포기인 것인 키트.

[0477] 87. 제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 키트의 보관을 위한 패키지 혹은 용기.

[0478] 88. 부인과 감염의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효량을, 임의선택적으로, 제39항 내지 제78항 중 어느 한 항에 규정된

바와 같은 제형의 형태로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0479] 89. 질 분비물로부터의 냄새의 관리, 예방 및/또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 1종 이상의 락트산 올리고머의 유효량을, 임의선택적으로, 제39항 내지 제78항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 제형의 형태로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0480] 90. 제89항에 있어서, 상기 제형은 위생 기구인 것인 방법.

도면의 간단한 설명

[0226] 도 1은 OMLA 12(투석 낭(dialysis sac)) - pH의 변화를 나타낸 도면으로, OMLA(물질)가 투석 낭(이하, "투석 백"이라고도 칭함)에 놓인 경우, 확산으로 인해(OMLA 및 분해로부터의 LA), 외부 수성 구획의 pH는 감소된다. 3시간, 7시간 및 47시간 후에 투석 백 외부의 물의 교체에도 불구하고, pH 변화는 장기간 동안 일어난다. 도 1A는 액체를 교체한 후 1시간 째의 pH 값을 나타내고, 도 1B, 도 1C 및 도 1D는 투석 백 외부의 물의 교환 사이의 기간을 통한 pH 변화를 나타냄;

[0227] 도 2는 OMLA 31(투석 낭) - pH의 변화를 나타낸 도면으로, 이것은 도 1과 같은 유형의 실험이지만, OMLA 31에 의한 것이며, 물은 6시간, 46시간 및 88시간 후에 교환되었고, 보다 저분자량 성분이 존재하며, 그 효과는 예상되는 바와 같이 약하고 느린다. 도 2A는 액체를 교체한 후 1시간째의 pH 값을 나타내고, 도 2B 내지 도 2D는 투석 백 외부의 물의 교환 사이의 기간을 통한 pH 변화를 나타냄;

[0228] 도 3은 OMLA 31(0.209 g)로부터의 유리(free) 락트산의 방출 프로파일을 나타낸 도면으로, 이것은 20°C에서 물 속에서 교반 중인 자석을 이용해서 KOH에 의한 적정에 의해 구하였다. 당해 도면은 물 속에 용해된 산의 양(저분자량의 OMLA 및 LA)을 나타내고, OMLA의 절반은 아마도 저분자량인 반면, 나머지는 서서히 용해됨;

[0229] 도 4A는 투석 백 외부의 pH 값의 변화(평균)를 나타낸 도면으로, OMLA는 LA보다 긴 시간 동안 낮은 pH를 유지하고, 도 4B는 투석 백으로부터의 LA 및 OMLA의 방출 프로파일을 나타내고 있고, 이때, 락트산은 투석 백으로부터 즉시 방출되는 한편, OMLA(고분자량)의 50%는 신속하게 방출되고 나머지 50%는 서서히 방출된다(중앙의 선). 보다 고분자량의 OMLA는, 중앙의 선이 최하위선(OMLA)보다 높기 때문에 장시간 동안 수중에서 가수분해되지 않음;

[0230] 도 5A는 37°C에서 좌제용의 유통 셀(flow through cell)로부터의 락트산의 방출 프로파일을 나타낸 도면이고, 도 5B는 실시예 4의 시간 함수로서 수용체(acceptor)인 물(37°C에서)의 pH의 변화를 나타낸 도면;

[0231] 도 6A는 37°C에서 좌제용의 유통 셀로부터의 락트산의 방출 프로파일을 나타낸 도면으로, 폐서리로부터의 산의 방출(총 %)은 OMLA-젤라틴비에 의존하지 않으며, 도 6B는 37°C에서 좌제용의 유통 셀과 관련된 것으로, 폐서리 중의 OMLA의 최저 함유량 0.1/3g으로 인해, pH의 감소가 최저이다. 따라서, 제형 중의 OMLA 함유량은 pH 조정을 가능하게 하는 인자임;

[0232] 도 7A는 37°C에서 투석 자석 셀 중의 젤로부터의 LA의 방출을 나타낸 도면으로, 젤로부터의 OMLA 산의 방출은 연장되고, OMLA에 대해서 관찰된 초기 "급방출"(burst)(도 3)은 보이지 않으며, 도 7B는 37°C에서 투석 자석 셀 내에서 실시예 7의 시간의 함수로서 수용체인 물(37°C에서)의 pH의 변화를 나타내며, 수용체인 유체의 pH는 HEC 젤로부터 OMLA 산의 느린 방출로 인해 장시간 동안 일정함;

[0233] 도 8A는 37°C에서의 자석 교반기를 구비한 플라스크에 관한 것으로, 하부의 선은 EC 원반으로부터 OMLA 산의 방출을 제공하는 한편, 상부의 선은 원반으로부터 방출된 OMLA의 일부가 여전히 분해되지 않고, 완전 가수분해 후에만 산을 방출하는 것을 나타낸다. 도 8B는 37°C에서의 자석 교반기를 구비한 플라스크에 관한 것으로, 원반으로부터 OMLA 및 OMLA 산의 느린 방출이 순수로의 수용체 매질의 빈번한 변화에도 불구하고 매우 장기간 동안 pH의 저감으로 됨;

[0234] 도 9는, 각각 10시간(도 9a), 20시간(도 9b) 및 31시간(도 9c) 동안 가열함으로써 생성된 LA의 올리고머의 ESI 질량 분석결과를 나타낸 도면;

[0235] 도 10은 OMLA 30의 가수분해를 통한 락트산 방출을 도시한 도면으로, 산 방출은 OMLA 30의 총 산 함유량의 퍼센트로 표시되어 있고, 적정은 KOH로 수행되었으며, 산 방출 효과는 48시간까지 볼 수 있음;

[0236] 도 11은 각각, 상이한 접막접착 폴리머; A(HMPC(a), 생체 내 시험됨), B(HMPC+MC(b)), C(HMPC+MC(c)) 및 D(HEC(d))를 각 제형에 대해 실시예 15에 주어진 폴리머 양으로 함유하는 동결건조된 정제의 상이한 4가지 제형

을 나타낸 도면으로, 산 방출은 KOH에 대해 적정한 OMLA 30의 총 산 함유량의 퍼센트로서 부여됨;

[0237] 도 12a는 도 폐서리 제형 중의 OMLA 30의 투여 상황의 모니터링 결과를 나타낸 도면으로, 질 도관 내의 pH에 대한 연장 효과뿐만 아니라 즉석 효과의 양쪽 모두를 나타냄;

도 12b는 동결건조된 질 정제 제형 내 OMLA 30의 투여의 모니터링 결과를 나타낸 도면으로, 총 기간 72시간 동안 pH 저하에 대해서 다소 느린 효과를 나타냄;

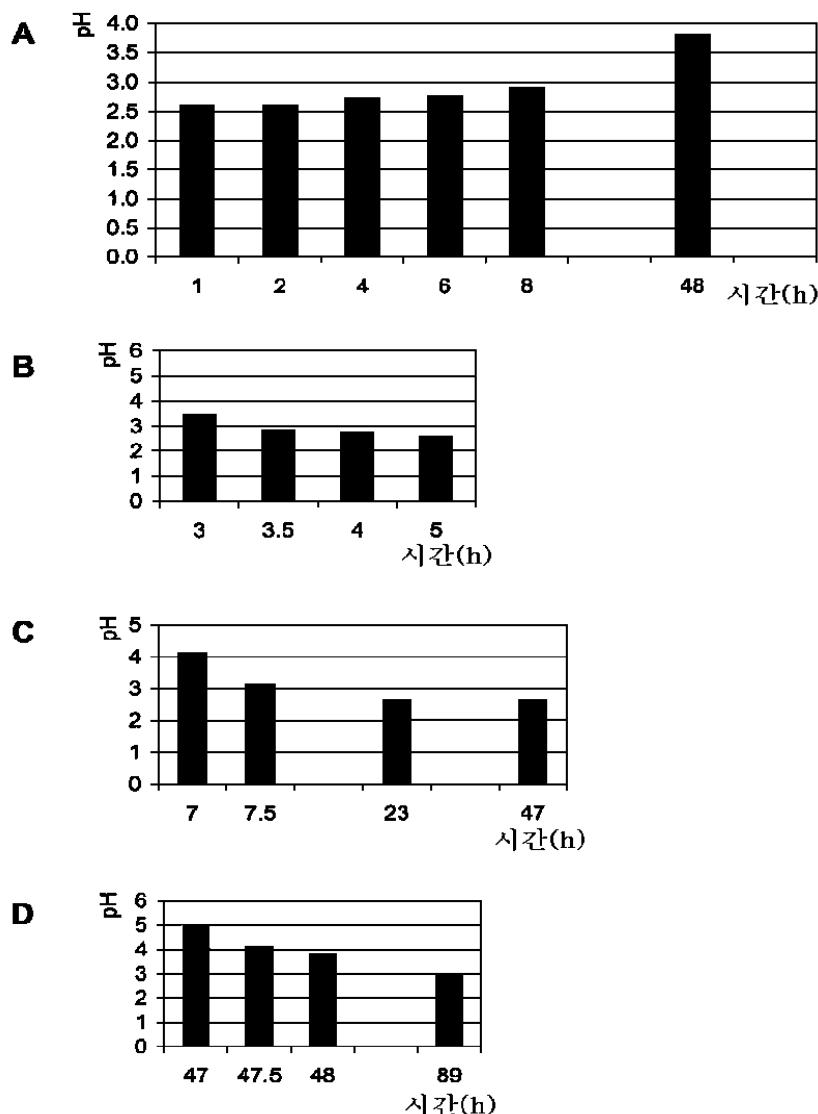
도 12c는 락탈(Lactal)(등록상표) 젤의 투여의 모니터링 결과를 나타낸 도면으로, pH에 대한 즉각적인 효과를 나타내지만 낮은 pH를 유지한 상태에서 임의의 지속적인 효과의 경향은 없음;

도 12d는 비박(Vivag)(등록상표)의 투여 모니터링 결과를 도시한 도면으로, 초기에는 pH가 증가하고 그 후 저하되며, 이 저하 효과는 12시간 이하의 기간 하에 존재하는 것으로 나타남.

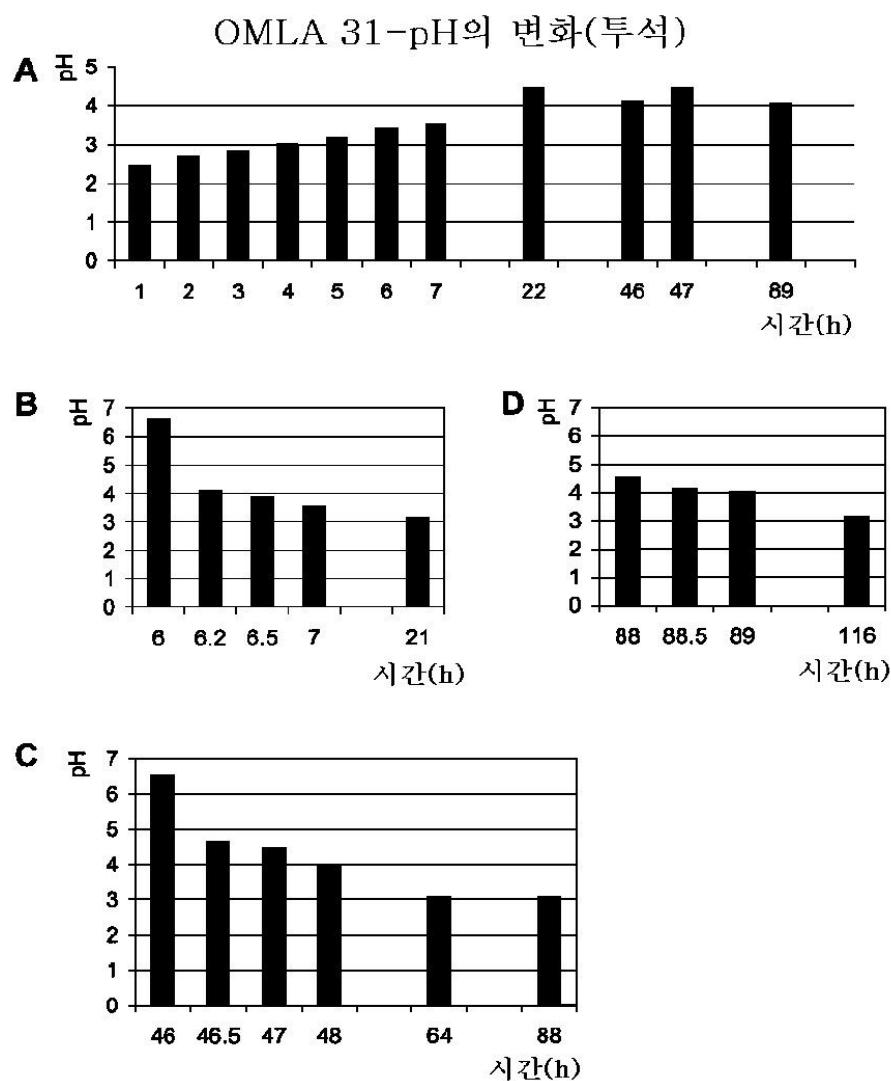
도면

도면1

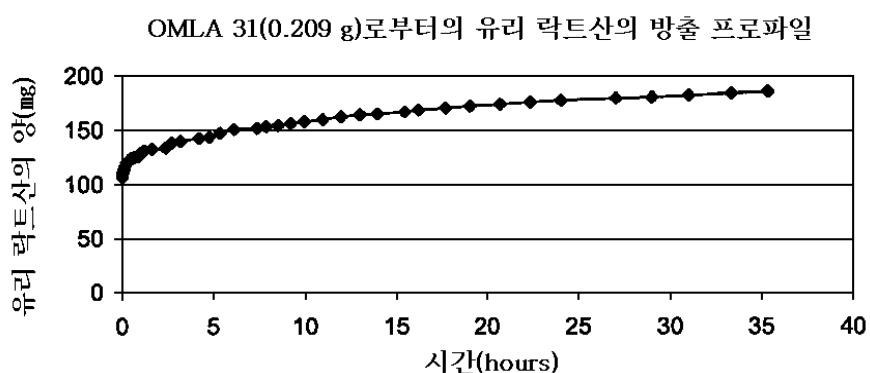
OMLA 12-pH의 변화(투석)



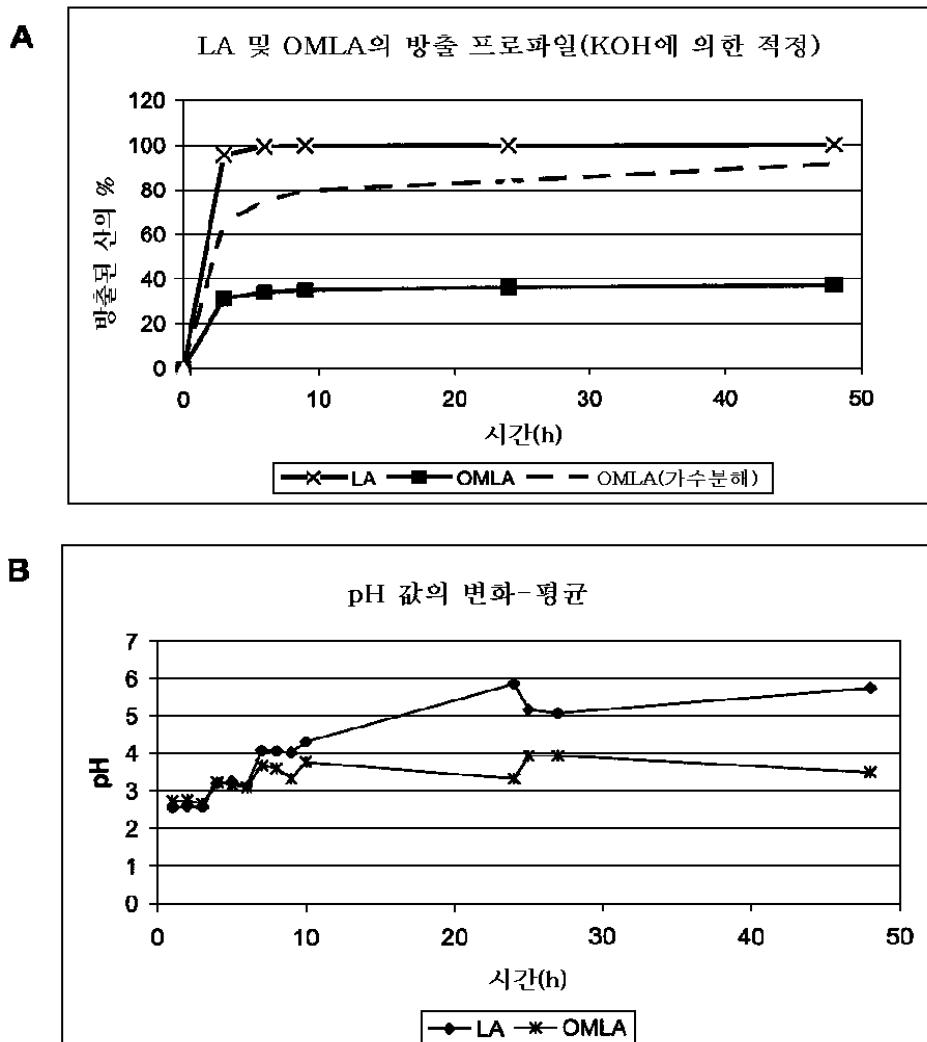
도면2



도면3

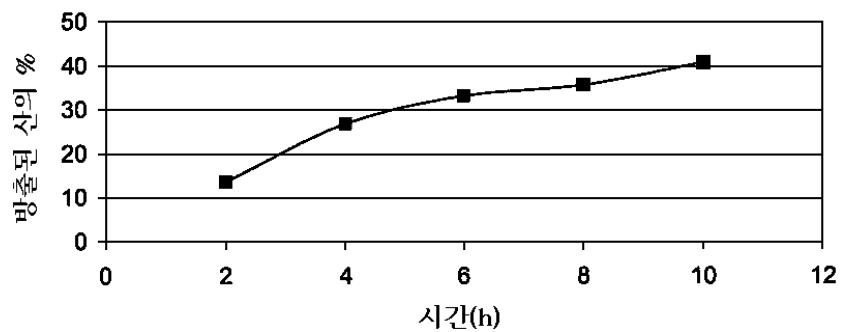


도면4

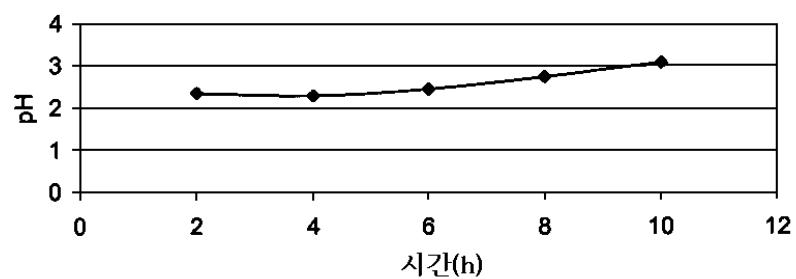


도면5

A 폐서리로부터의 락트산의 방출 프로파일



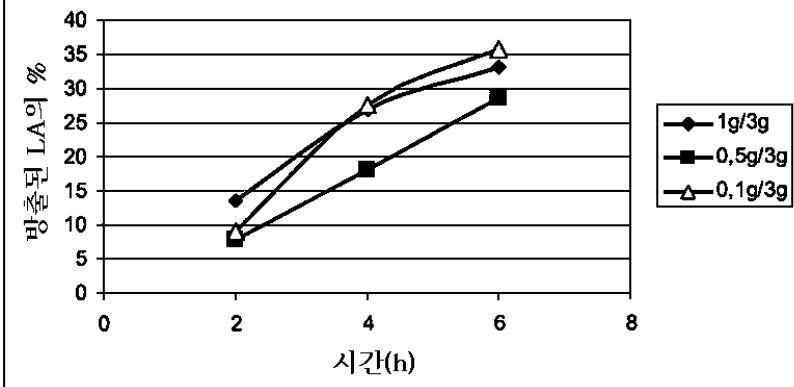
B 수용체 액체(폐서리) 중의 pH의 변화



도면6

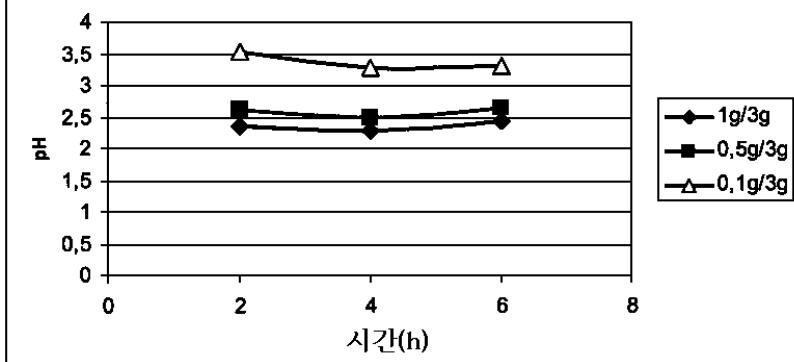
A

OMLA의 상이한 농도를 지닌 폐서리로부터의 락트산의 방출 프로파일



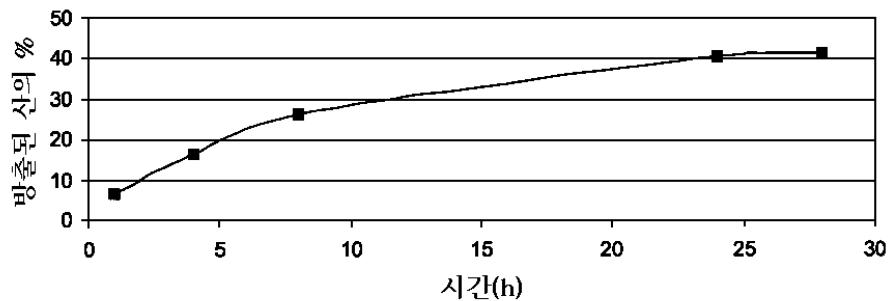
B

폐서리 중의 OMLA의 농도의 함수로서의 pH 값

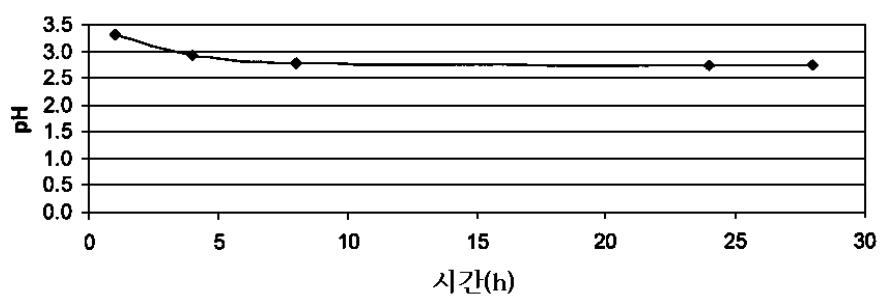


도면7

A 젤로부터의 락트산의 방출 프로파일

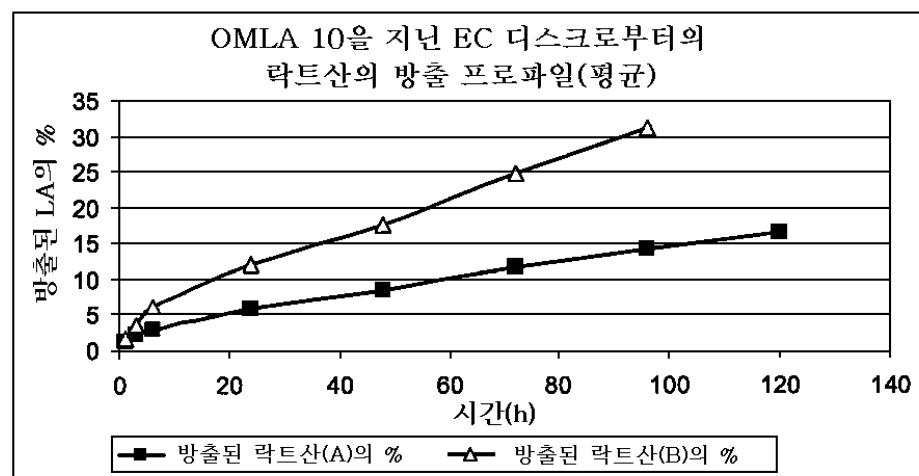


B 수용체 액체(겔)의 pH의 변화

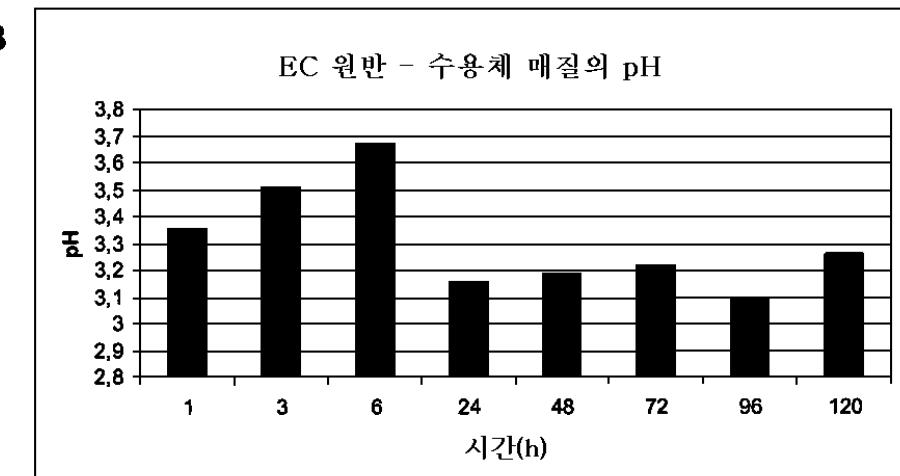


도면8

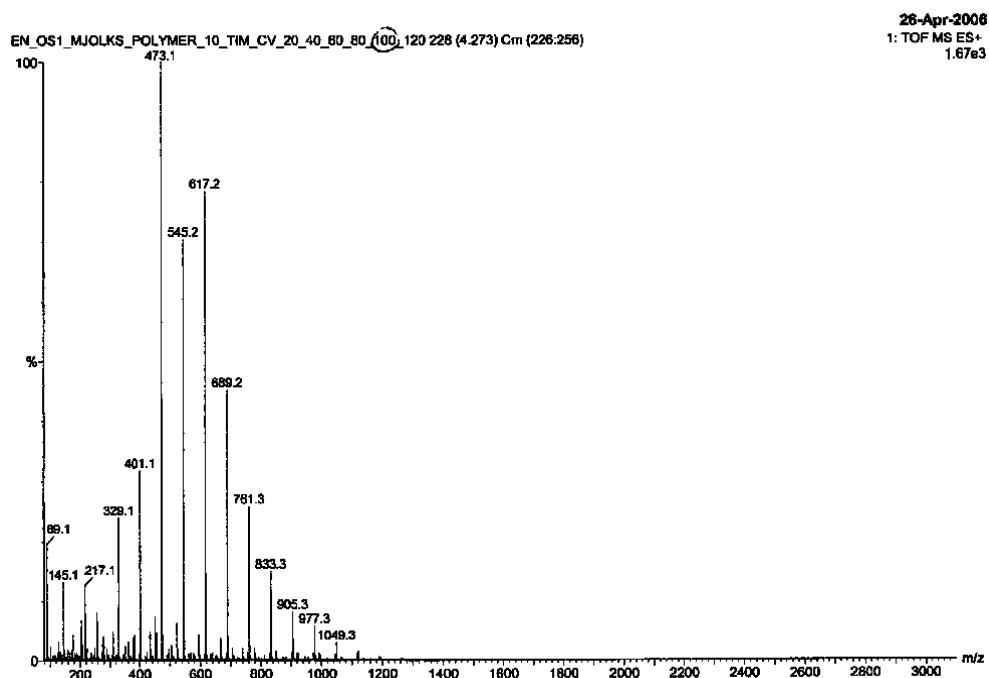
A



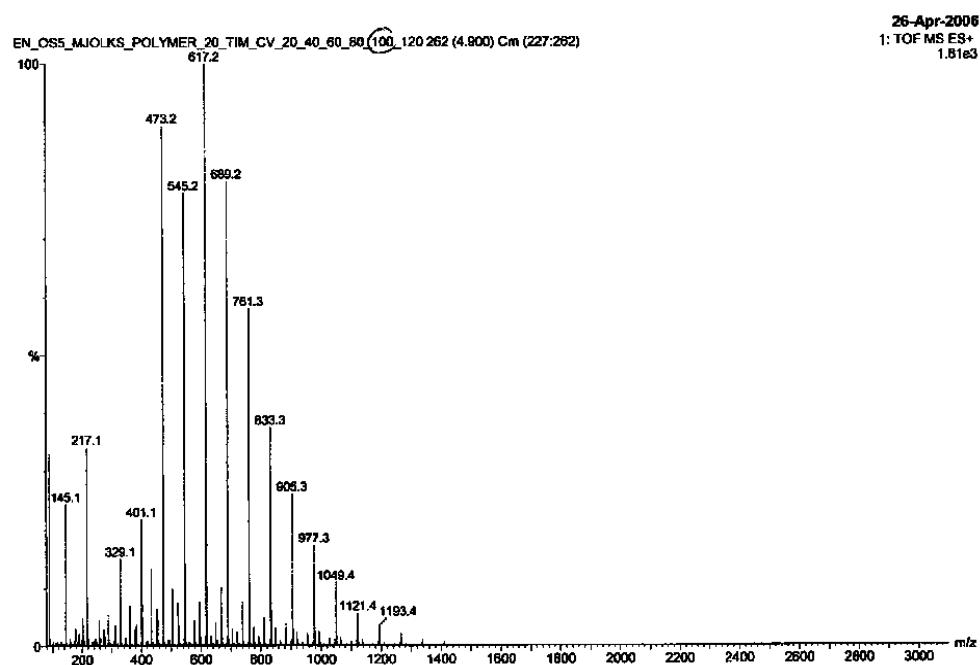
B



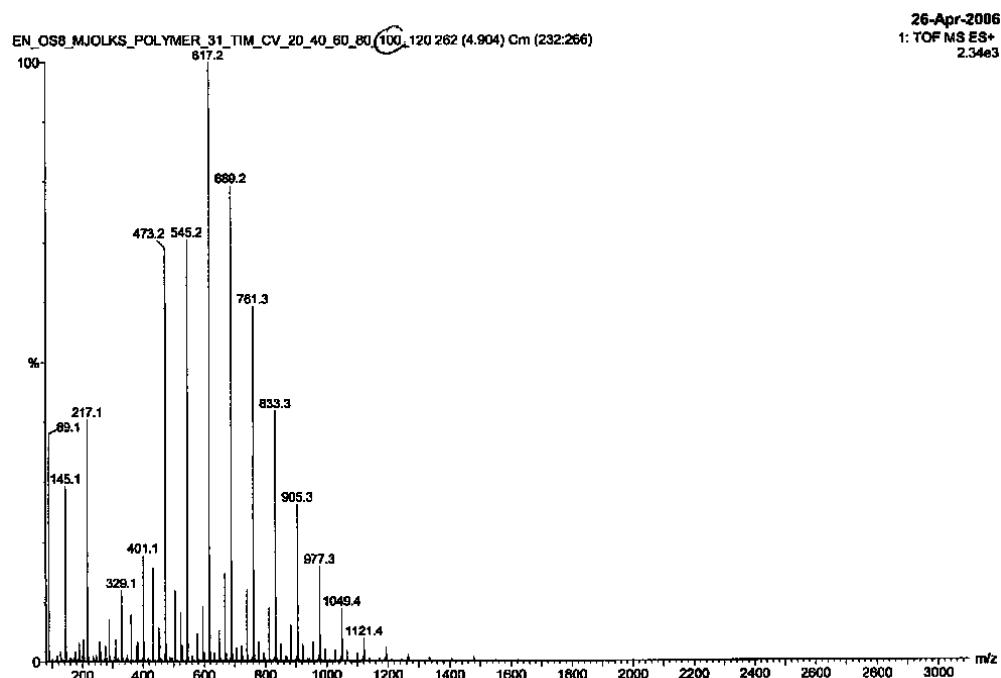
도면9a



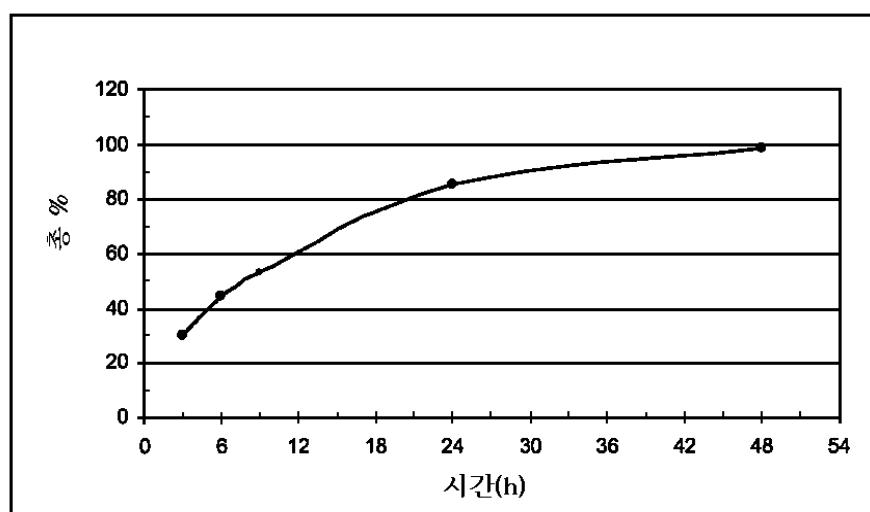
도면9b



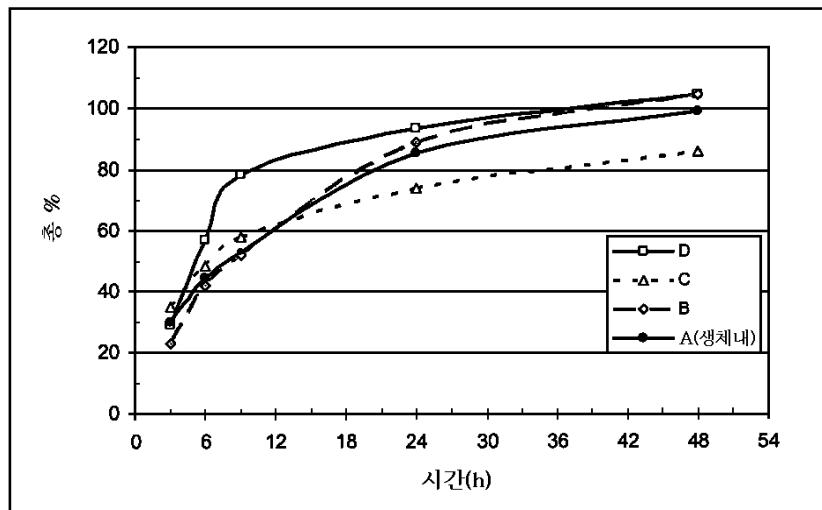
도면9c



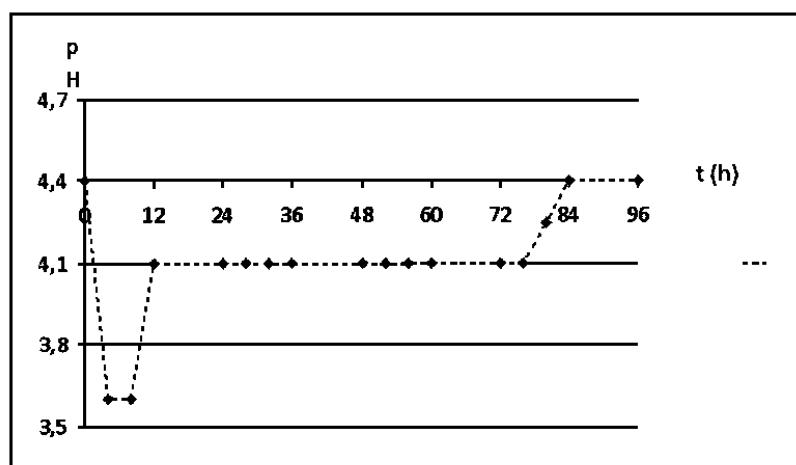
도면10



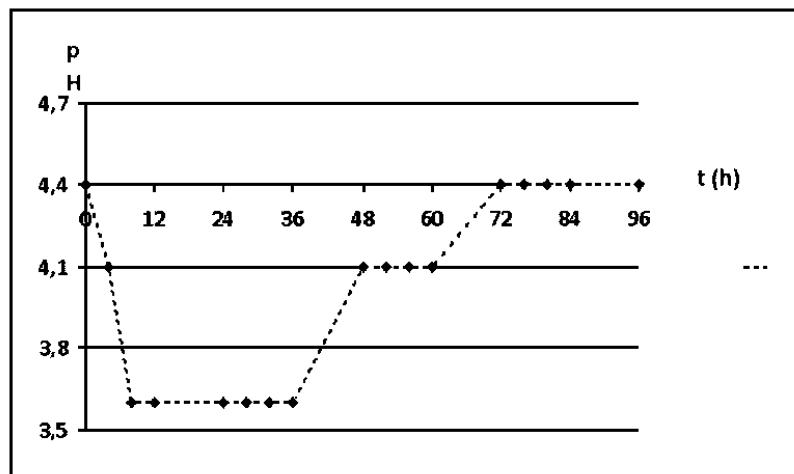
도면11



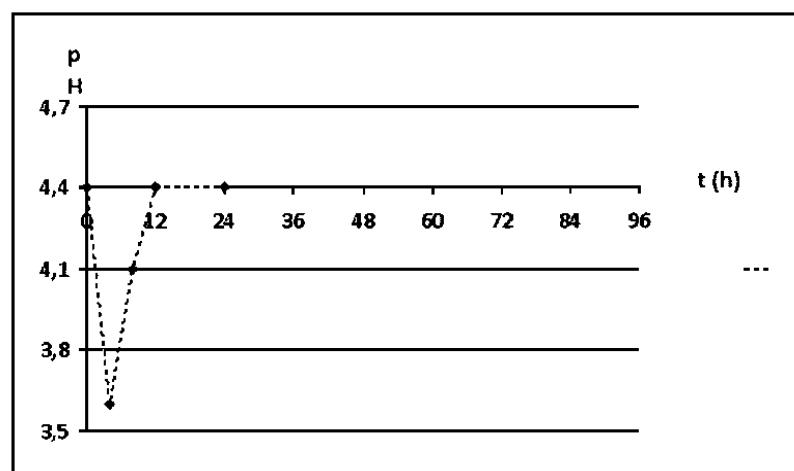
도면12a



도면12b



도면12c



도면12d

