



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I846854 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109111529 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/191 (2006.01)* *A61K31/366 (2006.01)*
A61K9/20 (2006.01) *A61K31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2019/04/05 歐洲專利局 19167495.1

(71)申請人：瑞典商吉迪亞生物科技公司 (瑞典) GEDEA BIOTECH AB (SE)
瑞典

(72)發明人：艾勒維克 烏爾夫 ELLERVIK, ULF (SE)；曼納 蘇菲 MANNER, SOPHIE (SE)；
斯特納 奧洛夫 STERNER, OLOV (SE)；史特文斯 海倫娜 STREVEN, HELENA
(SE)；林德伯格 尼爾斯 奧洛夫 LINDBERG, NILS-OLOF (SE)；薩夫霍爾姆
安妮特 SAFHOLM, ANNETTE (SE)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：
US 20130028971A1 WO 2017/174731A1

審查人員：陳琬瑜

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 60 頁

(54)名稱
陰道錠劑調配物

(57)摘要

本發明係關於包含葡萄糖酸- δ -內酯之醫藥組合物，其適用於治療陰道微生物感染。

The present invention concerns a pharmaceutical composition comprising glucono- δ -lactone, which is suitable for use in the treatment of vaginal microbial infections.



I846854

【發明摘要】

【中文發明名稱】 陰道錠劑調配物

【英文發明名稱】 VAGINAL TABLET FORMULATION

【中文】

本發明係關於包含葡萄糖酸- δ -內酯之醫藥組合物，其適用於治療陰道微生物感染。

【英文】

The present invention concerns a pharmaceutical composition comprising glucono- δ -lactone, which is suitable for use in the treatment of vaginal microbial infections.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】陰道錠劑調配物

【英文發明名稱】VAGINAL TABLET FORMULATION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於治療陰道微生物感染之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 陰道微生物組係具有不同比率及數量之各種微生物之複雜混合物之動態系統，此取決於維持弱酸性環境(通常 pH 3.5 至 4.5)之乳酸產生細菌。陰道微生物菌群之任何突然變化將增加陰道 pH，並因此為陰道病原體之形成創造更有利之環境，該等陰道病原體在 pH 超過 5 時最佳地生長。因此，陰道中微生物菌群之不平衡可導致陰道感染，其係每年侵襲大部分育齡女性之疾患。

【0003】 陰道感染之治療包括陰道膠囊、錠劑及乳霜，例如益康唑(econazol)、氯米曲唑(clomitrazol)、咪康唑(miconazole)、噻康唑(tioconazole)、布托康唑(butoconazol)及氟康唑(fluconazole)。然而，目前市場上之許多治療伴隨感染之高復發，且另外具有各種副作用，包括胃不適、頭痛及皮疹。由於對胎兒之潛在傷害風險，一些治療無法在妊娠期間使用。此外，隨著抗微生物劑經設計以殺滅之傳染性生物體對其適應，可能產生抗藥性。此外，許多治療係基於醫藥脂肪之子宮托，其在升高溫度下不穩定。

【0004】 抗微生物劑之一個靶係生物膜，該等生物膜係由彼此黏附且由自產生之細胞外聚合物基質包圍之微生物細胞形成。已顯示，葡萄糖酸(CAS 526-95-4)會減少不同念珠菌屬(*Candida*)物種以及幾種細菌菌株之生物膜之存在[WO 2017/174731、WO 2019/068862]。葡萄糖酸難以作為固體結晶產物產生且通常以 50%水溶液供應。儘管該水溶液可用於提供用於陰道投與之液體醫藥調配物，例如陰道乳霜、陰道凝膠，但該水溶液不太適用於提供用於陰道投與之固體醫藥

調配物，例如陰道錠劑、陰道栓劑或陰道環。

【0005】 治療陰道感染之需要可發生在家中、工作期間或旅行時，且因此產品應能夠搖動、夾緊、經受適度之撞擊，且對溫度變化不敏感。較佳地，產品具有至少 6 個月或更佳至少 1 年之儲存壽命。產品應易於用或不用施用器施用。若產品不使用施用器施用，則其應穩定地固持，且不應係易滑脫或有光澤的。與手指之接觸不應改變產品之特性。此外，產品應膨脹至合適之尺寸並保持在原位，但不會刮傷。產品不應滑落。此外，產品應具有用於治療感染之最佳釋放時間。在治療期間，產品不應感知為有黏性的或產品殘留物滑出。產品不應使紡織品變色或引起脂肪染色。治療較佳應為無氣味的且不應妨礙使用者進行日常活動，例如工作、運動及諸如此類。

【0006】 總之，目前用於生殖器區域感染之治療方案及預防策略具有許多限制，且需要在懷孕期間安全且具有低抗性形成風險之新穎治療及預防替代方案。

【發明內容】

【0007】 已知葡萄糖酸會減少生物膜之存在。然而，葡萄糖酸難以作為固體結晶產物產生且因此不太適用於提供用於陰道投與之固體醫藥調配物，例如陰道錠劑、陰道栓劑或陰道環。在水溶液中，葡萄糖酸與葡萄糖酸- γ -內酯及葡萄糖酸- δ -內酯(GDL; CAS 90-8-2)平衡。本發明人已發現，GDL 本身對不同念珠菌屬物種以及細菌之生物膜之形成具有效應，此暗示 GDL 本身用作活性化合物。GDL 在室溫及體溫下為固體且因此適於用作例如陰道錠劑、子宮托、陰道盤(vaginal disc)或栓劑或陰道劑(vagitory)中之活性成分。本發明人已開發出適用於治療陰道微生物感染之包含 GDL 之固體醫藥調配物。

【0008】 在一個態樣中，本發明係關於包含葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)及羥丙基甲基纖維素(HPMC)之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於適於陰道投與之固體醫藥組合物，該醫藥組合物包含 5 wt% 至 30 wt% 之葡萄糖酸- δ -內酯

(GDL)；及 10 wt%至 40 wt%之羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0009】 在另一態樣中，本發明係關於如本文所定義之醫藥組合物作為藥物、例如治療微生物感染之用途。在一個實施例中，該等微生物感染係陰道微生物感染。

【0010】 在另一態樣中，本發明係關於製造如本文所定義之醫藥組合物之方法。

【圖式簡單說明】

【0011】 **圖 1.** 子宮托在生理條件下溶出之流體模型。陰道流體模型係由含有蒸餾水之貯器、蠕動幫浦、玻璃管柱及流份收集器組成。水係以 0.1 mL/分鐘之流量泵送至玻璃管柱中。將子宮托包裹於人造海綿中以模擬陰道黏膜。加熱玻璃管柱以獲得 35°C 之核心溫度。使用設定為 60 min/流份之流份收集器收集流體。藉由 pH 電極量測每一流份之 pH。

【0012】 **圖 2.** 使用如實例 10 中所述之陰道流體模型(繪示於圖 1 中)量測之結果。空心圓：調配物 A；空心正方形：調配物 U；空心菱形：調配物 X；實心圓：調配物 V；實心正方形：調配物 Z1；及實心菱形：調配物 Z5。

【實施方式】

【0013】 本發明係關於包含葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)作為活性醫藥成分及賦形劑之醫藥組合物。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含葡萄糖酸鹽。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含黏合劑/釋放改質劑，例如 HPMC；填充劑，例如纖維素及/或澱粉；助流劑，例如二氧化矽；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂。

【0014】 在一個態樣中，本發明係關於包含以下之醫藥組合物：葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；及羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0015】 在一個態樣中，本發明係關於包含以下之醫藥組合物：葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；葡萄糖酸鹽；及羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0016】 在一個實施例中，本發明係關於包含以下之醫藥組合物：葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；葡萄糖酸鈉(NaG)；及羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0017】 在一個實施例中，該醫藥組合物係固體組合物。

【0018】 術語「醫藥組合物」在本文中與術語「醫藥調配物」同義使用。在一個實施例中，醫藥組合物係呈醫藥劑型之形式。在一個實施例中，本發明之醫藥組合物係錠劑。在一個實施例中，醫藥組合物適於陰道內投與，即將醫藥組合物例如以陰道錠劑或醫藥子宮托之形式施用在陰道內。

釋放速率

【0019】 本發明之醫藥組合物係緩慢釋放調配物，且醫藥組合物應在延長時間段內釋放 GDL。重要的是，醫藥組合物具有某一釋放特征，以使得 GDL 在延長時間段(例如 24 小時或 48 小時)期間在活體內釋放。在一個實施例中，醫藥組合物欲重複投與。在該情形下，活性醫藥成分較佳在投與下一劑量之前完全釋放。例如，對於每天一次投與，活性醫藥成分在投與後 24 h 內在活體內完全釋放。對於每隔一天投與，活性醫藥成分在投與後 48 h 內在活體內完全釋放。因此，本發明之醫藥調配物經設計以具有用於治療感染之最佳釋放時間。

【0020】 為獲得 GDL 之合適釋放特征，仔細地選擇賦形劑，例如黏合劑、釋放改質劑、填充劑、助流劑及潤滑劑。就此而言，重要的是，醫藥組合物包含 HPMC。

【0021】 在一個實施例中，GDL 在活體內釋放持續至少 6 h，例如持續至少 12 h，例如持續至少 18 h，例如持續至少 24 h，例如持續至少 36 h，例如持續至少 42 h。在一個實施例中，GDL 釋放持續至少 24 h，例如持續至少 36 h。在一個實施例中，GDL 釋放持續不超過 72 h，例如持續不超過 48 h，例如持續不超過 36 h，例如持續不超過 24 h。在一個實施例中，GDL 在活體內釋放持續約 18 h 至 27 h。在一個實施例中，GDL 在活體內釋放持續約 48 h。在一個實施例中，

使用如本文實例 10 中所述之流體模型量測所釋放 GDL 之量。

【0022】 在開發目前醫藥組合物期間，使用美國藥典(USP)溶出裝置 2 -漿(37°C $\pm$ 0.5°C)量測溶出速率以預測活體內藥物釋放特征，關於其他細節參見實例 1。

【0023】 例如，發現為獲得活體內 GDL 之合適釋放特征，則使用美國藥典(USP)溶出裝置 2 -漿式方法，不超過 60%之醫藥組合物在兩小時內溶出。

【0024】 在一個態樣中，本發明係關於包含 5 wt%至 30 wt%之葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)及 10 wt%至 40 wt%之羥丙基甲基纖維素(HPMC)之固體醫藥組合物，其中使用美國藥典(USP)溶出裝置 2 -漿式方法，不超過 60%之醫藥組合物在兩小時內溶出。

【0025】 在一個實施例中，使用上文所述之 USP 漿式方法，不超過 40%之醫藥組合物在第一小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，不超過 60%之醫藥組合物(例如不超過 50%，例如不超過 40%)在前兩小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，不超過 80%之醫藥組合物(例如不超過 75%，例如不超過 50%)在前四小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，不超過 90%之醫藥組合物(例如不超過 85%，例如不超過 65%)在前六小時內溶出。

【0026】 在一個實施例中，使用上文所述之 USP 漿式方法，至少 40%之醫藥組合物(例如至少 50%，例如至少 60%)在前四小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，至少 50%之醫藥組合物(例如至少 70%，例如至少 75%)在前六小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，至少 60%之醫藥組合物(例如至少 80%，例如至少 90%)在前六小時內溶出。

【0027】 在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，30%至 50%之醫藥組合物(例如 30%至 40%)在前兩小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，40%至 60%之醫藥組合物(例如 40%至 50%)在前四小時內溶出。在一個實施例中，

使用 USP 漿式方法，50%至 70%之醫藥組合物(例如 55%至 65%)在前六小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，60%至 80%之醫藥組合物(例如 65%至 75%)在前八小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，30%至 50%之醫藥組合物在前兩小時內溶出；40%至 60%之醫藥組合物在前四小時內溶出；50%至 70%之醫藥組合物在前六小時內溶出；且 60%至 80%之醫藥組合物在前八小時內溶出。在一個實施例中，具有該溶出速率特征之醫藥組合物適於每隔一天投與。

【0028】 在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，30%至 50%之醫藥組合物(例如 35%至 45%)在前兩小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，50%至 70%之醫藥組合物(例如 55%至 65%)在前四小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，70%至 90%之醫藥組合物(例如 75%至 85%)在前六小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，80%至 95%之醫藥組合物(例如 85%至 95%)在前八小時內溶出。在一個實施例中，使用 USP 漿式方法，35%至 45%之醫藥組合物在前兩小時內溶出；50%至 70%之醫藥組合物在前四小時內溶出；70%至 90%之醫藥組合物在前六小時內溶出；且 80%至 95%之醫藥組合物在前八小時內溶出。在一個實施例中，具有該溶出速率特征之醫藥組合物適於每天一次投與。

葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)

【0029】 本發明之醫藥組合物包含葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)，CAS 編號 90-8-2。葡萄糖酸- δ -內酯在室溫及體溫下為固體且因此適於用作例如陰道錠劑中之活性成分。在一個實施例中，醫藥組合物之唯一活性醫藥成分係 GDL。

【0030】 在一個實施例中，醫藥組合物包含至少 5 wt% GDL，例如至少 10 wt% GDL，例如至少 15 wt% GDL，例如至少 20 wt% GDL。在一個實施例中，醫藥組合物包含不超過 50 wt% GDL，例如不超過 40 wt% GDL，例如不超過 35

wt% GDL，例如不超過 30 wt% GDL，例如不超過 25 wt% GDL，例如不超過 20 wt% GDL。在一個實施例中，醫藥組合物包含 10 wt%至 30 wt% GDL，例如 10 wt%至 25 wt% GDL，例如 15 wt%至 25 wt% GDL，例如約 20 wt% GDL，例如約 15 wt% GDL。

葡萄糖酸鹽

【0031】 在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包含葡萄糖酸鹽，該葡萄糖酸鹽具有緩衝效應，較佳使 pH 值為約 4，例如介於 3.6 至 4.2 範圍內，更特定而言為約 3.86。在一個實施例中，pH 值係在如實例 8 中所述之環境中量測。可選擇 GDL 與葡萄糖酸鹽之間之比率以提供合適之 pH，例如 3.5 至 4.5，在一個實施例中，醫藥組合物中 GDL 與葡萄糖酸鹽之莫耳比為 2:1 至 1:2，例如 3:2 至 2:3，例如約 1:1。

【0032】 在一個實施例中，葡萄糖酸鹽係選自由以下組成之群：葡萄糖酸鈉、葡萄糖酸鉀、葡萄糖酸鈣、葡萄糖酸鎂、葡萄糖酸鐵(II)、葡萄糖酸銅(II)及葡萄糖酸鋅。在一個實施例中，葡萄糖酸鹽係葡萄糖酸鈉(NaG)。因此，在一個實施例中，醫藥組合物之 NaG 經等莫耳量之另一葡萄糖酸鹽(例如葡萄糖酸鉀、葡萄糖酸鈣、葡萄糖酸鎂、葡萄糖酸鐵(II)、葡萄糖酸銅(II)及葡萄糖酸鋅)替代。

【0033】 在一個實施例中，醫藥組合物包含濃度至少對應於 10 wt% NaG、例如至少 15 wt% NaG、例如至少 15 wt% NaG、例如至少 20 wt% NaG 之等莫耳濃度之葡萄糖酸鹽。在一個實施例中，醫藥組合物包含濃度對應於不超過 30 wt% NaG、例如不超過 25 wt% NaG、例如不超過 20 wt% NaG 之等莫耳濃度之葡萄糖酸鹽。在一個實施例中，醫藥組合物包含濃度對應於 10 wt%至 30 wt% NaG、例如 15 wt%至 25 wt% NaG、例如 20 wt%至 25 wt% NaG、例如 24 wt%至 25 wt% NaG、例如 18 wt%至 19 wt% NaG 之等莫耳濃度之葡萄糖酸鹽。

【0034】 在一個實施例中，醫藥組合物包含至少 10 wt% NaG，例如至少 15 wt% NaG，例如至少 15 wt% NaG，例如至少 20 wt% NaG。在一個實施例中，醫藥組合物包含不超過 30 wt% NaG，例如不超過 25 wt% NaG，例如不超過 20 wt% NaG。在一個實施例中，醫藥組合物包含 10 wt%至 30 wt% NaG，例如 15 wt%至 25 wt% NaG，例如 20 wt%至 25 wt% NaG，例如 24 wt%至 25 wt% NaG，例如 18 wt%至 19 wt% NaG。

羥丙基甲基纖維素(HPMC)

【0035】 本發明之醫藥組合物包含至少一種羥丙基甲基纖維素(HPMC)組分。HPMC 組分用作醫藥組合物中之釋放改質劑。如本文所用之術語「羥丙基甲基纖維素」係指羥丙基甲基纖維素，CAS 編號 9004-65-3，E 編號 E464。HPMC 係經部分 *O*-甲基化及 *O*-(2-羥丙基化)纖維素且可以分子量以及取代度不同、且因此黏度亦不同之幾個等級獲得。HPMC 類型可基於取代度分類，且因此給出四位數。前兩位係指乾物質中甲氧基之百分比(w/w)，而後兩位係指乾物質中羥丙氧基之百分比。在一個實施例中，本發明之 HPMC 組分係選自由以下組成之群：HPMC 取代類型 2208 (亦稱為「K」)、2910 (亦稱為「E」)、1828 及 2906 (亦稱為「F」)。在一個實施例中，HPMC 組分是取代類型 2208 或 2910。

【0036】 HPMC 之結構(包括大小及取代度)產生黏彈性性質。除取代模式外，不同 HPMC 等級可根據 2% (w/w)水溶液之表觀黏度(mPas)來區分。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為至少 10 mPas，例如至少 15 mPas，例如至少 20 mPas，例如至少 25 mPas，例如至少 30 mPas，例如至少 35 mPas，例如至少 40 mPas，例如至少 45 mPas，例如至少 50 mPas，例如至少 55 mPas，例如至少 60 mPas，例如至少 65 mPas，例如至少 70 mPas，例如至少 75 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為至少 50 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為不超過 400.000 mPas，例如不超過 300.000 mPas，例如不超過 200.000 mPas，例如不

超過 150.000 mPas，例如不超過 100.000 mPas，例如不超過 50.000 mPas，例如不超過 10.000 mPas，例如不超過 1.000 mPas，例如不超過 500 mPas，例如不超過 250 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度介於 80 mPas 至 280.000 mPas 範圍內，例如介於 80mPas 至 120mPas 範圍內，例如介於 2.600 mPas 至 5.000 mPas 範圍內，或例如介於 150.000 mPas 至 280.000 mPas 範圍內。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為約 100.000 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為約 200.000 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為約 4000 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為約 100 mPas。在一個實施例中，HPMC 組分之黏度為約 15 mPas。

【0037】 該 HPMC 組分可選自由 Methocel K100、Methocel K4M 及 Methocel K200M 組成之群。

【0038】 在一個實施例中，醫藥組合物包含至少 5 wt% HPMC，例如至少 10 wt% HPMC，例如至少 10 wt% HPMC，例如至少 15 wt% HPMC，例如至少 20 wt% HPMC，例如至少 25 wt% HPMC，例如至少 30 wt% HPMC，例如至少 35 wt% HPMC，例如至少 40 wt% HPMC，例如至少 45 wt% HPMC，例如至少 50 wt% HPMC。在一個實施例中，醫藥包含不超過 60 wt% HPMC，例如不超過 55 wt% HPMC，例如不超過 50 wt% HPMC，例如不超過 45 wt% HPMC，例如不超過 45 wt% HPMC，例如不超過 40 wt% HPMC，例如不超過 35 wt% HPMC，例如不超過 30 wt% HPMC，例如不超過 25 wt% HPMC，例如不超過 20 wt% HPMC，例如不超過 15 wt% HPMC，例如不超過 10 wt% HPMC。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於 5 wt%至 60 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 15 wt%至 40 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 5 wt%至 25 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 10 wt%至 20 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 10 wt%至 40 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 20 wt%至 35 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 30 wt%至 40 wt%範圍內

之 HPMC。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於 5 wt%至 30 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 10 wt%至 20 wt%範圍內之 HPMC，例如約 15 wt% HPMC。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於 25 wt%至 45 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 30 wt%至 30 wt%範圍內之 HPMC，例如約 35.5 wt% HPMC。

二氧化矽

【0039】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含二氧化矽。該二氧化矽可選自由膠質無水二氧化矽、膠質二氧化矽、膠質水合二氧化矽及疏水性膠質二氧化矽組成之群。在一個實施例中，該二氧化矽係膠質二氧化矽。在一個實施例中，該二氧化矽具有 $175 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $225 \text{ m}^2/\text{g}$ 、例如約 $200 \text{ m}^2/\text{g}$ 之比表面積及/或 12 nm 之平均一次粒徑。在一個實施例中，二氧化矽在 4%分散液中具有 3.7 至 4.5 之 pH 值。在一個實施例中，該二氧化矽係 Aerosil 200。

【0040】 在一個實施例中，醫藥組合物包含 0.1 wt%至 5 wt%二氧化矽，例如 0.1 wt%至 2 wt%二氧化矽，例如 0.3 wt%至 0.6 wt%二氧化矽，例如約 0.5 wt%二氧化矽，例如約 0.38 wt%二氧化矽。

潤滑劑

【0041】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含潤滑劑。該潤滑劑可選自由以下組成之群：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂基富馬酸鈉、山嶺酸甘油酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、蔗糖棕櫚酸酯及蔗糖硬脂酸酯。在一個實施例中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。

【0042】 在一個實施例中，醫藥組合物包含 0.1 wt%至 5 wt%潤滑劑，例如 0.1 wt%至 2 wt%潤滑劑，例如 0.70 wt%至 1.3 wt%潤滑劑，例如約 1 wt%潤滑劑，例如約 0.75 wt%潤滑劑，例如約 0.38 wt%潤滑劑。

澱粉

【0043】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含澱粉。在一個實施例中，

該澱粉係預糊化澱粉。在一個實施例中，該澱粉係部分預糊化玉米澱粉。在一個實施例中，該澱粉包含例如 3:1 比率之支鏈澱粉及直鏈澱粉。該澱粉之糊化水準可為約 20%。該澱粉之粒徑可為約 65 微米。在一個實施例中，該澱粉係 Starch 1500®。

【0044】 在一個實施例中，醫藥組合物包含至少 10 wt%澱粉，例如至少 15 wt%澱粉，例如至少 20 wt%澱粉，例如至少 30 wt%澱粉，例如至少 40 wt%澱粉。在一個實施例中，醫藥組合物包含不超過 45 wt%澱粉，例如不超過 40 wt%澱粉，例如不超過 35 wt%澱粉，例如不超過 30 wt%澱粉，例如不超過 25 wt%澱粉，例如不超過 20 wt%澱粉。在一個實施例中，醫藥組合物包含 10 wt%至 50 wt%澱粉，例如 10 wt%至 30 wt%澱粉，例如 10 wt%至 25 wt%澱粉，例如 10 wt%至 20 wt%澱粉，例如約 19 wt%澱粉，例如約 14.25 wt%澱粉。

纖維素

【0045】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含纖維素。該纖維素可選自由微晶纖維素(MCC)、矽化微晶纖維素及粉末纖維素組成之群。在一個實施例中，該纖維素係 MCC。在一個實施例中，該 MCC 之標稱粒徑為至少 20 μm ，例如至少 50 μm ，例如至少 75 μm ，例如至少 100 μm ，例如至少 125 μm ，例如至少 140 μm ，例如至少 150 μm ，例如至少 160 μm 。在一個實施例中，該 MCC 之標稱粒徑為不超過 200 μm ，例如不超過 190 μm ，例如不超過 180 μm ，例如不超過 170 μm ，例如不超過 160 μm 。在一個實施例中，該 MCC 之標稱粒徑介於 140 μm 至 200 μm 範圍內，例如介於約 150 μm 至約 180 μm 範圍內。

【0046】 在一個實施例中，醫藥組合物包含至少 20 wt%纖維素，例如至少 30 wt%纖維素，例如至少 40 wt%纖維素，例如至少 50 wt%纖維素。在一個實施例中，醫藥組合物包含不超過 60 wt%纖維素，例如不超過 50 wt%纖維素，例如不超過 40 wt%纖維素，例如不超過 30 wt%纖維素。在一個實施例中，醫藥包含

20 wt%至 60 wt%纖維素，例如 20 wt%至 30 wt%纖維素，例如 40 wt%至 60 wt%纖維素，例如 50 wt%至 60 wt%纖維素，例如 30 wt%至 40 wt%纖維素，例如 35 wt%至 40 wt%纖維素，例如約 36 wt%纖維素。

乳糖及糖醇

【0047】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含乳糖或糖醇。在一個實施例中，該乳糖或糖醇係呈單水合物形式。在一個實施例中，該糖醇係甘露醇。在一個實施例中，該乳糖係 α -乳糖。

【0048】 在一個實施例中，醫藥組合物包含 40 wt%至 70 wt%乳糖或糖醇，例如 50 wt%至 60 wt%乳糖或糖醇。

醫藥組合物

【0049】 醫藥組合物中各種組分之量有時係以 wt%在本揭示案中給出。在該等情形下，組分之 wt%之總和不超過 100 wt%。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包含 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC、澱粉、二氧化矽及硬脂酸鎂或由其組成。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：10 wt%至 25 wt% GDL；15 wt%至 30 wt% NaG；10 wt%至 40 wt% HPMC；10 wt%至 25 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

【0050】 在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：10 wt%至 25 wt% GDL；15 wt%至 30 wt% NaG；30 wt%至 40 wt% HPMC；15 wt%至 45 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；30 wt%至 40 wt% HPMC；15 wt%至 25 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

【0051】 在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；24.5 wt% NaG；35.5 wt% HPMC；19 wt%澱粉；0.5 wt%

二氧化矽；及 1 wt%硬脂酸鎂。在一個實施例中，該 HPMC 具有黏度類型 100.000 mPas 及/或具有 2208 之取代度。

【0052】 在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 30 wt% HPMC；約 24.4 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19.4 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19.25 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 0.75 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 18.75 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1.25 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 10 wt% GDL；約 12.25 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 41.5 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1.25 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 10 wt% GDL；約 12.25 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 41.5 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 0.75 wt%硬脂酸鎂。在另一實施例中，醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 15 wt% GDL；約 18.375 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 30.125 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸

鎂。

【0053】 在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC、二氧化矽及硬脂酸鎂或由其組成。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；45 wt%至 65 wt% HPMC；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。在一個實施例中，該醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 54.4 wt% HPMC；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

【0054】 在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC、MCC、二氧化矽及硬脂酸鎂或由其組成。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；25 wt%至 40 wt% HPMC；10 wt%至 30 wt% MCC；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。在一個實施例中，該醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 30 wt% HPMC；約 24.4 wt% MCC；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

【0055】 在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC、MCC、澱粉、二氧化矽及硬脂酸鎂或由其組成。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：10 wt%至 25 wt% GDL；10 wt%至 30 wt% NaG；5 wt%至 40 wt% HPMC；10 wt%至 45 wt% MCC；10 wt%至 20 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下物質或由以下物質組成：10 wt%至 20 wt% GDL；10 wt%至 25 wt% NaG；5 wt%至 25 wt% HPMC；15 wt%至 45 wt% MCC；10 wt%至 20 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬

脂酸鎂。在一個實施例中，該醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 15 wt% GDL；約 18.4 wt% NaG；約 15 wt% HPMC；約 36 wt% MCC；約 14.25 wt% 澱粉；約 0.38 wt% 二氧化矽；及約 1.0 wt% 硬脂酸鎂。在一個實施例中，該醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 15 wt% GDL；約 18.4 wt% NaG；約 20 wt% HPMC；約 31.25 wt% MCC；約 14.25 wt% 澱粉；約 0.38 wt% 二氧化矽；及約 0.75 wt% 硬脂酸鎂。在一個實施例中，該醫藥組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 15 wt% GDL；約 18.4 wt% NaG；約 10 wt% HPMC；約 41.25 wt% MCC；約 14.25 wt% 澱粉；約 0.38 wt% 二氧化矽；及約 0.75 wt% 硬脂酸鎂。在一個實施例中，該 HPMC 具有黏度類型 100 mPas。

【0056】 在一個實施例中，醫藥組合物不包含另一抗真菌劑，例如選自由以下組成之群之抗真菌劑：咪康唑、特康唑(terconazole)、異康唑(isoconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟康唑、制黴素(nystatin)、酮康唑(ketoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、布托康唑、益康唑、噻康唑、伊曲康唑(itraconazole)、5-氟尿嘧啶及甲硝唑(metronidazole)。

劑型之物理性質

【0057】 在一個實施例中，醫藥組合物係呈劑型(例如固體劑型，例如錠劑)之形式。在一個實施例中，劑型之質量為至少 0.5 g，例如至少 0.7 g，例如至少 0.85 g，例如至少 1.0 g，例如至少 1.25 g，例如至少 1.4 g。在一個實施例中，劑型之質量為不超過 2.0 g，例如不超過 1.75 g，例如不超過 1.5 g，例如不超過 1.0 g，例如不超過 0.9 g。在一個實施例中，劑型之質量介於 0.5 g 至 2.0 g 範圍內，例如介於 0.7 g 至 1.75 g 範圍內，例如介於 1.4 g 至 1.6 g 範圍內。在一個實施例中，劑型之質量為約 1.5 g。在一個實施例中，劑型之質量介於 0.5 g 至 2.0 g 範圍內，例如介於 0.5 g 至 1.25 g 範圍內，例如介於 0.7 g 至 1.0 g 範圍內。在一個

實施例中，劑型之質量為約 0.85 g。在一個實施例中，劑型之質量為約 1.0 g。

【0058】 在一個實施例中，劑型為彈丸形。

【0059】 在一個實施例中，劑型之寬度為至少 5 mm，例如至少 7 mm，例如至少 9 mm，例如至少 10 mm。在一個實施例中，劑型之寬度為不超過 15 mm，例如不超過 12 mm，例如不超過 11 mm，例如不超過 10 mm。在一個實施例中，劑型之寬度介於 8 mm 至 12 mm 範圍內，例如介於 8.5 mm 至 11 mm 範圍內，例如介於 10 mm 至 10.5 mm 範圍內。在一個實施例中，劑型之寬度介於 7.0 mm 至 12 mm 範圍內，例如介於 8.0 mm 至 10 mm 範圍內，例如介於 8.5 mm 至 9.5 mm 範圍內。在一個實施例中，劑型之寬度介於 10 mm 至 10.5 mm 或 8.5 mm 至 9.5 mm 範圍內。

【0060】 在一個實施例中，劑型之長度為至少 10 mm，例如至少 15 mm，例如至少 20 mm。在一個實施例中，劑型之長度為不超過 30 mm，例如不超過 25 mm，例如不超過 20 mm。在一個實施例中，劑型之長度介於 10 mm 至 30 mm 範圍內，例如介於 15 mm 至 20 mm 範圍內，例如介於 16 mm 至 18 mm 範圍內。在一個實施例中，劑型之長度介於 10 mm 至 30 mm 範圍內，例如介於 22 mm 至 27 mm 範圍內，例如介於 24 mm 至 25 mm 範圍內。在一個實施例中，劑型之長度介於 16 mm 至 18 mm 或 24 mm 至 25 mm 範圍內。

【0061】 在一個實施例中，劑型具有介於 10 mm 至 10.5 mm 範圍內之寬度及介於 24 mm 至 25 mm 範圍內之長度。在另一實施例中，劑型具有介於 8.5 mm 至 9.5 mm 範圍內之寬度及介於 16 mm 至 18 mm 範圍內之長度。在另一實施例中，劑型具有介於 10.0 mm 至 10.5 mm 範圍內之寬度及介於 16 mm 至 18 mm 範圍內之長度。

【0062】 在一個實施例中，劑型中 GDL 之量為 50 mg 至 500 mg，例如 100 mg 至 400 mg，例如 250 mg 至 350 mg，例如約 300 mg 或約 150 mg。

【0063】 在一個實施例中，醫藥組合物之斷裂力介於 5 kp 至 25 kp 範圍內，例如介於 5 kp 至 15 kp 或 15 kp 至 25 kp 範圍內。

【0064】 在一個實施例中，醫藥組合物之脆度介於 0.01%至 1%範圍內，例如介於 0.01%至 0.5%範圍內，例如介於 0.2%至 0.5%範圍內。

【0065】 如本文實例 11 中所展示，如本文所揭示之醫藥組合物在 25°C 下以及在 40°C 下穩定達至少 6 個月。在一個實施例中，醫藥組合物在 25°C 下穩定達至少 6 個月，例如在 40°C 下穩定達至少 6 個月。

部件套組

【0066】 在一個態樣中，本發明係關於包括如本文所揭示之醫藥組合物及施用器之部件套組。在一個實施例中，部件套組進一步包括說明書。

醫學用途

【0067】 在一個態樣中，本發明之醫藥組合物用作藥物。在另一態樣中，醫藥組合物用於治療微生物感染。如本文所用之術語「治療」係指治療、預防及/或減輕一或多種適應症。

【0068】 如實例 13 及實例 14 中所展示，如本文所揭示之醫藥組合物不會引起對陰道黏膜之刺激效應，且不會引起鑒定為敏化之反應。如本文所揭示之醫藥組合物適用於醫學用途。

【0069】 在一些實施例中，微生物感染係陰道泌尿生殖感染。在較佳實施例中，該微生物感染係陰道感染。在一個實施例中，該微生物感染係選自由真菌感染、細菌感染及混合真菌及細菌感染組成之群。在一個實施例中，該微生物感染係例如在世界衛生組織之疾病及相關健康問題之國際統計分類第 10 版修訂 (World Health Organization's 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (ICD-10)之 B37.3 中分類之陰道念珠菌病。陰道念珠菌病之特征在於存在念珠菌種，其中白色念珠菌

(*Candida albicans*)係最常見的。在臨床前研究中已顯示，GDL使得菌絲(即致病形式)中存在之白色念珠菌顯著減少[WO 2017/174731]。菌絲形式能夠侵入組織並誘發由念珠菌素介導之發炎，該念珠菌素係破壞陰道之上皮細胞之細胞毒性肽毒素，且形成生物膜，即病原體結合至細胞壁以及其他病原體細胞之複雜三維結構。已顯示生物膜形成為外陰陰道念珠菌屬感染所必需，且 GDL 可顯著減少白色念珠菌及其他念珠菌種中之生物膜形成。

【0070】 在一些實施例中，該微生物感染係真菌感染。在一個實施例中，該真菌感染係黴菌病，該黴菌病係念珠菌病。在一個實施例中，該念珠菌病係外陰及陰道之念珠菌病或泌尿生殖部位之念珠菌病。在一個實施例中，該真菌感染係由白色念珠菌、克魯斯念珠菌(*Candida krusei*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)、疣狀毛癬菌(*Trichophyton verrucosum*)、紅色毛癬菌(*Trichophyton rubrum*)、紫色毛癬菌(*Trichophyton violaceum*)、斷髮毛癬菌(*Trichophyton tonsurans*)、犬小芽胞菌(*Microsporum canis*)、馬拉色菌屬(*Malassezia*)及/或麴菌屬(*Aspergillus*)引起。

【0071】 在一些實施例中，該微生物感染係細菌感染。在臨床前研究中，已展示 GDL 可用於治療細菌感染[WO 2019/068862]。在一個實施例中，細菌感染係細菌性陰道炎。在一個實施例中，該細菌感染係由以下細菌引起：陰道加德納菌(*Gardnerella vaginalis*)、沙眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*) (梅毒(*syphilis*))、陰道阿托波士菌(*Atopobium vaginae*)、普雷沃氏菌屬(*Prevotella spp*)、彎曲桿菌屬(*Mobiluncus spp*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp*)、嗜食單胞菌屬(*Poryphyromonas spp*)、人型支原體(*Mycoplasma hominis*)、類桿菌屬(*Bacteroides spp*)、解脲脲原體(*Ureaplasma urealyticum*)、鏈球菌屬(*Streptococcus spp*)、腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)、腸球菌(*Enterococci*)、葡萄球菌屬(*Staphylococcus*

spp)、丙酸桿菌屬(*Propionibacterium*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、鮑曼不動桿菌(*Acetivobacter baumannii*)、膿腫鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、C 群及 G 群乙型溶血性鏈球菌(*Beta-Hemolytic Streptococci Groups C and G*)及/或牙齦卟啉單胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)。

【0072】 在一個實施例中，該感染係哺乳動物中之感染。在一個實施例中，該哺乳動物係人類。較佳地，該哺乳動物係女性。在一個實施例中，該女性係懷孕的。在一些實施例中，該懷孕係低風險的；在一些實施例中，該懷孕係高風險的。在一個實施例中，該高風險懷孕具有如藉由先前早產、短宮頸長度、存在生物標記物或其其他指征所定義之早產之風險。

【0073】 用於治療陰道微生物感染時，醫藥組合物具有降低 pH 及抑制生物膜之效應。

製造方法

【0074】 在一個態樣中，本發明係關於製造如本文所定義之醫藥組合物之方法，該方法包括以下步驟：

- a. 篩分 GDL、葡萄糖酸鹽(例如 NaG)、HPMC；
- b. 將 a.中之所篩分組分混合；及
- c. 將 b.中之粉末混合物壓縮成錠劑。

【0075】 在一個實施例中，該方法進一步包括混合篩分之二氧化矽與步驟 a.之所篩分組分及添加潤滑劑之步驟，該潤滑劑與步驟 b.中產生之混合物之一部分預混合，即該方法包括以下步驟：

- a. 篩分 GDL、葡萄糖酸鹽(例如 NaG)、HPMC；
- b. 混合篩分之二氧化矽與 a.中之所篩分組分；

- c. 混合潤滑劑與 b. 中混合物之一部分；
- d. 將 c. 中之混合物添加至 b. 中之剩餘混合物並混合；及
- e. 將所形成 d. 中之粉末混合物壓縮成錠劑。

【0076】 重要的是，潤滑劑(例如硬脂酸鎂)係在晚於其他組分之階段添加，此乃因延長混合時間對錠劑之性質具有負面效應。

【0077】 在一個實施例中，所形成錠劑之斷裂力為至少 10 kp。

【0078】 在一個實施例中，錠劑係藉由在 10.3 × 24.45 mm 沖頭/模具組中直接壓縮來產生。

【0079】 在一個實施例中，所形成錠劑係寬度介於 8 mm 至 12 mm 範圍內、例如介於 9 mm 至 11 mm 範圍內、例如介於 10 mm 至 10.5 mm 範圍內且長度介於 15 mm 至 30 mm 範圍內、例如介於 20 mm 至 30 mm 範圍內、例如介於 22 mm 至 27 mm 範圍內、例如介於 24 mm 至 25 mm 範圍內之彈丸形。在一個實施例中，所形成錠劑之質量為約 1.5 g。在一個實施例中，所形成錠劑係寬度介於 9 mm 至 13 mm 範圍內、長度介於 17 mm 至 19 mm 範圍內且質量為約 1.0 g 之彈丸形。

條目

1. 一種醫藥組合物，其包含
 - a. 葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；及
 - b. 羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
2. 如條目 1 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含
 - a. 葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；
 - b. 葡萄糖酸鹽；及
 - c. 羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
3. 如條目 2 之醫藥組合物，其中該葡萄糖酸鹽係選自由以下組成之群：葡萄糖酸鈉、葡萄糖酸鉀、葡萄糖酸鈣、葡萄糖酸鎂、葡萄糖酸鐵(II)、葡萄糖酸銅(II)

及葡萄糖酸鋅。

4. 如條目 2 之醫藥組合物，其中該葡萄糖酸鹽係葡萄糖酸鈉(NaG)。
5. 如條目 2 及 4 中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含
 - a. 葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；
 - b. 葡萄糖酸鈉(NaG)；及
 - c. 羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
6. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係固體組合物。
7. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物用於陰道投與。
8. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 在活體內釋放持續至少 6 h，例如持續至少 12 h，例如持續至少 18 h，例如持續至少 24 h，例如持續至少 36 h，例如在活體內持續至少 42 h。
9. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 在活體內釋放持續至少 24 h，例如持續至少 36 h。
10. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 在活體內釋放持續不超過 72 h，例如持續不超過 48 h。
11. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈醫藥劑型之形式。
12. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。
13. 如條目 12 之醫藥組合物，其中該錠劑之質量為至少 0.5 g，例如至少 0.7 g，例如至少 0.85 g，例如至少 1.0 g，例如至少 1.25 g，例如至少 1.4 g。
14. 如條目 12 至 13 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之質量為不超過 2.0 g，例如不超過 1.75 g，例如不超過 1.5 g，例如不超過 1.0 g，例如不超過 0.9 g。
15. 如條目 12 之醫藥組合物，其中該錠劑之質量介於 0.5 g 至 2.0 g 範圍內，例如介於 0.7 g 至 1.75 g 範圍內，例如介於 1.4 g 至 1.6 g 範圍內，例如為約 1.5 g。

16. 如條目 12 之醫藥組合物，其中該錠劑之質量介於 0.5 g 至 2.0 g 範圍內，例如介於 0.5 g 至 1.25 g 範圍內，例如介於 0.7 g 至 1.0 g 範圍內，例如為約 0.85 g。
17. 如條目 12 至 16 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑為彈丸形。
18. 如條目 12 至 17 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之寬度為至少 5 mm，例如至少 7 mm，例如至少 9 mm，例如至少 10 mm。
19. 如條目 12 至 18 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之寬度為不超過 15 mm，例如不超過 12 mm，例如不超過 11 mm，例如不超過 10 mm。
20. 如條目 12 至 17 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之寬度介於 8 mm 至 12 mm 範圍內，例如介於 8.5 mm 至 11 mm 範圍內，例如介於 10 mm 至 10.5 mm 範圍內。
21. 如條目 12 至 17 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之寬度介於 7.0 mm 至 12 mm 範圍內，例如介於 8.0 mm 至 10 mm 範圍內，例如介於 8.5 mm 至 9.5 mm 範圍內。
22. 如條目 12 至 21 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之長度為至少 10 mm，例如至少 15 mm，例如至少 20 mm。
23. 如條目 12 至 22 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之長度為不超過 30 mm，例如不超過 25 mm，例如不超過 20 mm。
24. 如條目 12 至 21 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之長度介於 10 mm 至 30 mm 範圍內，例如介於 15 mm 至 20 mm 範圍內，例如介於 16 mm 至 18 mm 範圍內。
25. 如條目 12 至 21 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之長度介於 10 mm 至 30 mm 範圍內，例如介於 22 mm 至 27 mm 範圍內，例如介於 24 mm 至 25 mm 範圍內。
26. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 之量為 50 mg 至 500 mg，例

如 100 mg 至 400 mg，例如 250 mg 至 350 mg，例如約 300 mg。

27. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少 5 wt% GDL，例如至少 10 wt% GDL，例如至少 15 wt% GDL，例如至少 20 wt% GDL。

28. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含不超過 50 wt% GDL，例如不超過 40 wt% GDL，例如不超過 35 wt% GDL，例如不超過 30 wt% GDL，例如不超過 25 wt% GDL，例如不超過 20 wt% GDL。

29. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 10 wt%至 30 wt%範圍內之 GDL，例如介於 15 wt%至 25 wt%範圍內之 GDL，例如約 20 wt% GDL。

30. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含濃度至少對應於 10 wt% NaG、例如至少 15 wt% NaG、例如至少 20 wt% NaG 之等莫耳濃度之葡萄糖酸鹽。

31. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少 10 wt% NaG，例如至少 15 wt% NaG，例如至少 20 wt% NaG。

32. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含不超過 30 wt% NaG，例如不超過 25 wt% NaG，例如不超過 20 wt% NaG。

33. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 10 wt%至 30 wt%範圍內之 NaG，例如介於 15 wt%至 25 wt%範圍內之 NaG，例如介於 20 wt%至 25 wt%範圍內之 NaG，例如介於 24 wt%至 25 wt%範圍內之 NaG。

34. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 與葡萄糖酸鹽之莫耳比係 2:1 至 1:2，例如 3:2 至 2:3，例如約 1:1。

35. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中 GDL 與 NaG 之莫耳比係 2:1 至 1:2，例如 3:2 至 2:3，例如約 1:1。

36. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 係選自由 HPMC 取代類

型 2208、2910、1828 及 2906 組成之群。

37. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 是取代類型 2208 或 2910。

38. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度為至少 10 mPas，例如至少 15 mPas，例如至少 20 mPas，例如至少 25 mPas，例如至少 30 mPas，例如至少 35 mPas，例如至少 40 mPas，例如至少 45 mPas，例如至少 50 mPas，例如至少 55 mPas，例如至少 60 mPas，例如至少 65 mPas，例如至少 70 mPas，例如至少 75 mPas。

39. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度為不超過 400.000 mPas，例如不超過 300.000 mPas，例如不超過 200.000 mPas，例如不超過 150.000 mPas，例如不超過 100.000 mPas，例如不超過 50.000 mPas，例如不超過 10.000 mPas，例如不超過 1.000 mPas，例如不超過 500 mPas，例如不超過 250 mPas。

40. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度介於 50 mPas 至 200 mPas 範圍內，例如為約 100 mPas。

41. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度介於 50.000 mPas 至 200.000 mPas 範圍內，例如為約 100.000 mPas。

42. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少 5 wt% HPMC，例如至少 10 wt% HPMC，例如至少 10 wt% HPMC，例如至少 15 wt% HPMC，例如至少 20 wt% HPMC，例如至少 25 wt% HPMC，例如至少 30 wt% HPMC，例如至少 35 wt% HPMC，例如至少 40 wt% HPMC，例如至少 45 wt% HPMC，例如至少 50 wt% HPMC。

43. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含不超過 60 wt% HPMC，例如不超過 55 wt% HPMC，例如不超過 50 wt% HPMC，例如不超過 45

wt% HPMC，例如不超過 45 wt% HPMC，例如不超過 40 wt% HPMC，例如不超過 35 wt% HPMC，例如不超過 30 wt% HPMC，例如不超過 25 wt% HPMC，例如不超過 20 wt% HPMC，例如不超過 15 wt% HPMC，例如不超過 10 wt% HPMC。

44. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 5 wt%至 60 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 15 wt%至 40 wt%範圍內之 HPMC，例如介於 20 wt%至 35 wt%範圍內之 HPMC。

45. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含二氧化矽。

46. 如條目 45 之醫藥組合物，其中該二氧化矽係選自由以下組成之群：膠質無水二氧化矽、膠質二氧化矽、膠質水合二氧化矽及疏水性膠質二氧化矽。

47. 如條目 45 至 46 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 0.1 wt%至 5 wt%範圍內之二氧化矽，例如介於 0.1 wt%至 2 wt%範圍內之二氧化矽，例如約 0.5 wt%二氧化矽。

48. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含潤滑劑。

49. 如條目 48 之醫藥組合物，其中該潤滑劑係選自由以下組成之群：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂基富馬酸鈉、山嶺酸甘油酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、蔗糖棕櫚酸酯及蔗糖硬脂酸酯。

50. 如條目 48 至 49 中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。

51. 如條目 48 至 50 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 0.1 wt%至 5 wt%範圍內之潤滑劑，例如介於 0.1 wt%至 2 wt%範圍內之潤滑劑，例如介於 0.70 wt%至 1.3 wt%範圍內之潤滑劑，例如約 1 wt%潤滑劑。

52. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含澱粉。

53. 如條目 52 之醫藥組合物，其中該澱粉係預糊化澱粉。

54. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少 10 wt%澱粉，

例如至少 15 wt%澱粉，例如至少 20 wt%澱粉，例如至少 30 wt%澱粉，例如至少 40 wt%澱粉。

55. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含不超過 45 wt%澱粉，例如不超過 40 wt%澱粉，例如不超過 35 wt%澱粉，例如不超過 30 wt%澱粉，例如不超過 25 wt%澱粉，例如不超過 20 wt%澱粉。

56. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 10 wt%至 50 wt%範圍內之澱粉，例如介於 10 wt%至 30 wt%範圍內之澱粉，例如介於 15 wt%至 25 wt%範圍內之澱粉，例如介於 10 wt%至 20 wt%範圍內之澱粉。

57. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含纖維素。

58. 如條目 57 之醫藥組合物，其中該纖維素係選自由微晶纖維素(MCC)、矽化微晶纖維素及粉末纖維素組成之群。

59. 如條目 57 至 58 中任一項之醫藥組合物，其中該纖維素係 MCC。

60. 如條目 59 之醫藥組合物，其中該 MCC 之標稱粒徑為至少 20 μm ，例如至少 50 μm ，例如至少 75 μm ，例如至少 100 μm ，例如至少 125 μm ，例如至少 140 μm ，例如至少 150 μm ，例如至少 160 μm 。

61. 如條目 59 至 60 中任一項之醫藥組合物，其中該 MCC 之標稱粒徑為不超過 200 μm ，例如不超過 190 μm ，例如不超過 180 μm ，例如不超過 170 μm ，例如不超過 160 μm 。

62. 如條目 59 至 61 中任一項之醫藥組合物，其中該 MCC 之標稱粒徑介於 140 μm 至 200 μm 範圍內，例如介於約 150 μm 至約 180 μm 範圍內。

63. 如條目 57 至 62 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少 20 wt%纖維素，例如至少 30 wt%纖維素，例如至少 40 wt%纖維素，例如至少 50 wt%纖維素。

64. 如條目 57 至 63 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含不超過 60 wt%纖

維素，例如不超過 50 wt%纖維素，例如不超過 40 wt%纖維素，例如不超過 30 wt%纖維素。

65. 如條目 57 至 62 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 20 wt%至 60 wt%範圍內之纖維素，例如介於 20 wt%至 30 wt%範圍內之纖維素，例如介於 30 wt%至 40 wt%範圍內之纖維素或例如介於 50 wt%至 60 wt%範圍內之纖維素。

66. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含乳糖或糖醇。

67. 如條目 66 之醫藥組合物，其中該乳糖係 α -乳糖。

68. 如條目 66 至 67 中任一項之醫藥組合物，其中該乳糖係呈單水合物形式。

69. 如條目 66 之醫藥組合物，其中該糖醇係甘露醇。

70. 如條目 66 至 69 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 40 wt%至 70 wt%範圍內之乳糖或糖醇，例如介於 50 wt%至 60 wt%範圍內之乳糖或糖醇。

71. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC、澱粉、二氧化矽及硬脂酸鎂或由其組成。

72. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：10 wt%至 25 wt% GDL；15 wt%至 30 wt% NaG；30 wt%至 40 wt% HPMC；15 wt%至 45 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

73. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；30 wt%至 40 wt% HPMC；15 wt%至 25 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

74. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上

由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

75. 如條目 74 之醫藥組合物，其中該 HPMC 具有黏度類型 100.000 mPas。

76. 如條目 74 至 75 中任一項之醫藥組合物，其中該 HPMC 具有 2208 之取代度。

77. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 30 wt% HPMC；約 24.4 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

78. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19.4 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

79. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

80. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19.25 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 0.75 wt%硬脂酸鎂。

81. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 18.75 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1.25 wt%硬脂酸鎂。

82. 如前述條目 1 中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.5 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 19 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

83. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 10 wt% GDL；約 12.25 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約

41.5 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1.25 wt%硬脂酸鎂。

84. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 10 wt% GDL；約 12.25 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 41.5 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 0.75 wt%硬脂酸鎂。

85. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 15 wt% GDL；約 18.375 wt% NaG；約 35 wt% HPMC；約 30.125 wt%澱粉；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

86. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；45 wt%至 65 wt% HPMC；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

87. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 54.4 wt% HPMC；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

88. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt%至 25 wt% GDL；20 wt%至 30 wt% NaG；25 wt%至 40 wt% HPMC；10 wt%至 30 wt% MCC；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂。

89. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或基本上由以下物質組成：約 20 wt% GDL；約 24.1 wt% NaG；約 30 wt% HPMC；約 24.4 wt% MCC；約 0.5 wt%二氧化矽；及約 1 wt%硬脂酸鎂。

90. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，條件係組分之總和不超過 100 wt%。

91. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在 25°C 下穩定達至少 6 個月，或在 40°C 下穩定達至少 6 個月。

92. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其中該組合物不包含另一抗真菌劑。

93. 如條目 92 之醫藥組合物，其中該抗真菌劑係選自由以下組成之群：咪康唑、特康唑、異康唑、芬替康唑、氟康唑、制黴素、酮康唑、克黴唑、布托康唑、益康唑、噻康唑、伊曲康唑、5-氟尿嘧啶及甲硝唑。
94. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其用作藥物。
95. 如前述條目中任一項之醫藥組合物，其用於治療微生物感染。
96. 如條目 95 使用之醫藥組合物，其中該微生物感染係泌尿生殖感染。
97. 如條目 95 至 96 中任一項使用之醫藥組合物，其中該微生物感染係陰道感染。
98. 如條目 95 至 97 中任一項使用之醫藥組合物，其中該微生物感染係選自由真菌感染、細菌感染及混合真菌及細菌感染組成之群。
99. 如條目 95 至 98 中任一項使用之醫藥組合物，其中真菌感染係黴菌病。
100. 如條目 99 使用之醫藥組合物，其中該黴菌病係念珠菌病。
101. 如條目 100 使用之醫藥組合物，其中該念珠菌病係外陰及陰道之念珠菌病或泌尿生殖部位之念珠菌病。
102. 如條目 98 使用之醫藥組合物，其中該細菌感染係細菌性陰道炎。
103. 如條目 98 使用之醫藥組合物，其中該真菌感染係由選自由以下組成之群之病原體引起：白色念珠菌、克魯斯念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌、疣狀毛黴菌、紅色毛黴菌、紫色毛黴菌、斷髮毛黴菌、犬小芽胞菌、馬拉色菌屬及麴菌屬。
104. 如條目 98 使用之醫藥組合物，其中該細菌感染係由選自由以下組成之群之病原體引起：陰道加德納菌、沙眼披衣菌、淋病雙球菌、梅毒螺旋體(梅毒)、陰道阿托波土菌、普雷沃氏菌屬、彎曲桿菌屬、消化鏈球菌屬、嗜食單胞菌屬、人型支原體、類桿菌屬、解脲脲原體、鏈球菌屬、腸桿菌科、腸球菌、葡萄球菌屬、丙酸桿菌屬、大腸桿菌、克雷伯氏菌屬、表皮葡萄球菌、金黃色葡萄球

菌、綠膿桿菌、鮑曼不動桿菌、釀膿鏈球菌、無乳鏈球菌、C 群及 G 群乙型溶血性鏈球菌及牙齦卟啉單胞菌。

105. 如條目 95 至 103 中任一項使用之醫藥組合物，其中該感染係哺乳動物中之感染。

106. 如條目 95 至 104 中任一項使用之醫藥組合物，其中該哺乳動物係人類。

107. 如條目 95 至 106 中任一項使用之醫藥組合物，其中該哺乳動物係女性。

108. 如條目 95 至 107 中任一項使用之醫藥組合物，其中該女性係懷孕的。

109. 一種製造如條目 1 至 88 中任一項之醫藥組合物之方法，該方法包括以下步驟：

a. 篩分 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC；

b. 將 a.中之所篩分組分混合；及

c. 將 b.中之粉末混合物壓縮成錠劑。

110. 如條目 109 之方法，該方法包括以下步驟：

a. 篩分 GDL、葡萄糖酸鹽、HPMC；

b. 混合篩分之二氧化矽與 a.中之所篩分組分；

c. 混合潤滑劑與 b.中混合物之一部分；

d. 將 c.中之混合物添加至 b.中之剩餘混合物並混合；及

e. 將所形成 109.b.中之粉末混合物壓縮成錠劑。

111. 如條目 109 至 110 中任一項之方法，其中所形成錠劑之斷裂力為至少 10 kp。

112. 如條目 109 至 111 中任一項之方法，其中該錠劑為寬度介於 8 mm 至 12 mm 範圍內、例如介於 9 mm 至 11 mm 範圍內、例如介於 10 mm 至 10.5 mm 範圍內且長度介於 15 mm 至 30 mm 範圍內、例如介於 17 mm 至 19 mm 範圍內或例如介於 20 mm 至 30 mm 範圍內、例如介於 22 mm 至 27 mm 範圍內、例如介於 24 mm

至 25 mm 範圍內之彈丸形。

113. 如條目 109 至 112 中任一項之方法，其中該錠劑形成步驟係藉由在 10.3 × 24.45 mm 沖頭/模具組中壓縮來實施。

114. 一種治療微生物感染之方法，該方法包括向有需要之個體投與如條目 1 至 88 中任一項之醫藥組合物。

115. 一種如條目 1 至 88 中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療微生物感染之藥物。

實例

實例 1：基於設計極值點之調配物

【0080】 調配物之組成提供於表 1 中。由於未知可獲得錠劑之重量，故組成僅以百分比給出。目標錠劑重量為約 0.85 g 且所有批次之錠劑重量欲相似。

表 1. 基於設計極值點之調配物。批次大小為 20-100 g。

組分 (%)	組分，縮寫	調配物				
		D	E	F	G	H
葡萄糖酸內酯	GDL	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
葡萄糖酸鈉	NaG	-	24.1	-	24.1	24.1
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K100)	HPMC	20.0	-	20.0	-	-
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K4M)	HPMC	-	30.0	-	30.0	-
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K200M)	HPMC	-	-	-	-	30.0
乳糖	Lact	58.5	-	-	-	-
微晶纖維素 (MCC PH-102)	MCC	-	24.4	-	-	-
微晶纖維素 (MCC PH-200)	MCC	-	-	58.5	24.4	24.4
Aerosil 200	二氧化矽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸鎂	MgSt	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

總和		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
批次大小，g		100	20	20	50	60

【0081】 在 Turbula T2F (轉鼓混合器)中在合適體積之玻璃容器中實施混合。首先，在混合之前經由 1.00 mm 篩網篩分 GDL、NaG、HPMC、Lact 及 MCC。然後，藉由在塑膠袋中搖晃並經由 1.00 mm 篩網篩分將二氧化矽與相似體積之 HPMC 預混合，且添加至混合容器中除 MgSt 外之其他粉末。以 32 rpm 混合 8 min。將潤滑劑(MgSt)與相似體積之 8-min 粉末混合物預混合且經由 1.00 mm 篩分，添加至 8-min 粉末混合物之其餘部分，並以 22 rpm 混合 2 min。調配物 D 係例外，其在研鉢中用研杵混合。

【0082】 將粉末混合物在具有相同填充體積之旋轉壓錠機(Fette 52i) 9 × 17 mm 沖頭/模具中壓縮成錠劑。由於調配物之密度不同，在 12-13 kN (對應於約 100-110 MPa)之壓縮力下獲得 0.75-0.97 g 之重量。

【0083】 溶出數據匯總於表 2 中。使用漿裝置(裝置 2, Ph.Eur.)，在 50 rpm 下，在 37°C 下，在 500 mL 50 mM 乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)中實施溶出測試。藉由 HPLC 測定 GDL 及 NaG 之含量並表示為 GDL。實施正規化，即假設在 24 h 或 48 h 後 100%溶出(此時達到水準)並基於實際 24h 或 48h 值計算先前時間點之溶出%。

表 2. 正規化 48 h 之溶出數據。

調配物	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h
D	53	72	85	92	95	100
G	33	53	66	77	98	100
F	53	71	81	88	98	100
H	34	52	64	75	97	100

【0084】 溶出測試指示，含有 20% GDL 及 20%低黏度 HPMC 之調配物 D 及調配物 F 之溶出與調配物 G 及調配物 H (含有 20%GDL 及 24.1% NaG、30% HPMC K4M 或 K200M 及 MCC 作為填充劑)相比較快。觀察到，調配物 D 含有水溶性填充劑(Lact)且調配物 F 含有水不溶性填充劑。HPMC 黏度具有較大差異之調配物 G 及調配物 H 產生相似之溶出特征。

【0085】 由於 HPMC 之高黏度通常會減小固體經口劑型之溶出速率，故選擇高黏度類型之 HPMC 用於其他調配物研究，旨在達成約 48 小時之活體內釋放時間。調配物 H 係實例 2 之原型。

實例 2：基於不同比例之 HPMC 及澱粉之調配物

【0086】 基於調配物 H，表 3 中調配物之批次大小為 500 g。

表 3. 基於不同比例之羥丙基甲基纖維素及澱粉(以 g 或% (在括號內)表示)之三種調配物之完整組成。

組分	組分，縮寫	調配物			
		H	I	J	K
葡萄糖酸-δ-內酯	GDL	(20.0%)	100 (20.0%)	100 (20.0%)	100 (20.0%)
葡萄糖酸鈉	NaG	(24.1%)	120.5 (24.1%)	120.5 (24.1%)	120.5 (24.1%)
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K200M)	HPMC	(30.0%)	150 (30.0%)	175 (35.0%)	272 (54.4%)
微晶纖維素 (Avicel PH 200)	MCC	(24.4%)	-	-	-
預糊化澱粉	澱粉	-	122 (24.4%)	97(19.4%)	-
膠質無水二氧化矽 (Aerosil 200)	二氧化矽	(0.5%)	2.5 (0.5%)	2.5 (0.5%)	2.5 (0.5%)
硬脂酸鎂	MgSt	(1.0%)	5 (1.0%)	5 (1.0%)	5 (1.0%)
總和		(100%)	500 (100.0%)	500 (100.0%)	500 (100.0%)

【0087】 在 Turbula T2F 2 L 玻璃容器中實施混合。首先，在混合之前經由 1.00 mm 篩網篩分 GDL、NaG、HPMC 及澱粉。然後，藉由在塑膠袋中搖晃並經由 1.00 mm 篩網篩分將二氧化矽與相似體積之 HPMC 預混合，且添加至混合容器中之其他四種粉末。以 32 rpm 混合 8 min。將潤滑劑(MgSt)與相似體積之 8-min 粉末混合物預混合且經由 1.00 mm 篩分，添加至 8-min 粉末混合物之其餘部分並以 22 rpm 混合 2 min。將粉末混合物在 Fette 52i, 2 組沖頭/模具 9 × 17 mm

中壓縮成錠劑。該等批次之錠劑重量欲相似，為約 0.85 g。

【0088】 錠劑之技術性質展示於表 4 中。根據歐洲藥典(The European Pharmacopoeia) 2.9.7. *Friability of uncoated tablets* 測試脆度。平均重量受調配物之總體密度之影響，但在實際壓縮力下壓縮之錠劑之技術性質係可接受的。

表 4. 在實際壓縮力下錠劑之技術性質。

測試	I	J	K
主壓縮力，kN	14-16	12-14	9-11
錠劑平均重量，g	0.93	0.89	0.76
斷裂力，kp	8.2-8.8	5.2-8.1	8.1-9.6
脆度，%	0.40	0.46	0.03

【0089】 溶出數據匯總於表 5 中。以與實例 1 相同之方式實施溶出測試。

表 5. 正規化 24 h 之溶出數據。

調配物	2 h	4 h	6 h	8 h	24h
I	31	48	60	71	100
J	31	48	61	71	100
K	32	51	64	75	100

【0090】 基於調配物 H (表 3)但 MCC 經澱粉替代之調配物 I 展現與調配物 K (不含任何澱粉)相比稍微減小之溶出速率，表 5。調配物 K 展現比其他兩種調配物差之流動。

實例 3：基於低黏度 HPMC 之影響之調配物

【0091】 在兩種調配物中研究調配物中低黏度 HPMC 之影響。批次大小為 600 g 粉末混合物。

表 6. 調配物，以 g 及% (在括號內)表示。

組分	組分，縮寫	調配物 L	調配物 M
葡萄糖酸-δ-內酯，粉末 F2500	GDL	120.0 (20.0)	120.0 (20.0)
葡萄糖酸鈉	NaG	147.0 (24.5)	147.0 (24.5)
羟丙基甲基纖維素，Pharmacoat 615	HPMC	210.0 (35.0)	-

羥丙基甲基纖維素， Methocel K100	HPMC	-	210.0 (35.0)
Starch 1500	澱粉	114.0 (19.0)	114.0 (19.0)
Aerosil	二氧化矽	3.0 (0.5)	3.0 (0.5)
硬脂酸鎂	MgSt	6.0 (1.0)	6.0 (1.0)
總和		600.0 (100.0)	600.0 (100.0)

【0092】 在 Turbula T2F 2 L 玻璃容器中實施混合。首先，在混合之前經由 1.00 mm 篩網篩分 GDL、NaG、HPMC 及澱粉。然後，藉由在塑膠袋中搖晃並經由 1.00 mm 篩網篩分將二氧化矽與相似體積之 HPMC 預混合，且添加至混合容器中之其他四種粉末。以 32 rpm 混合 8 min。

【0093】 將潤滑劑(MgSt)與相似體積之 8-min 粉末混合物預混合且經由 1.00 mm 篩分，添加至 8-min 粉末混合物之其餘部分，並以 22 rpm 混合 2 min。

【0094】 將粉末混合物在 Fette 52i, 2 組沖頭/模具 9 × 17 mm 中壓縮成錠劑。兩個批次之錠劑重量欲相似，為約 0.85g。主壓縮力之設定值為 18 kN。

【0095】 以與實例 1 相同之方式實施溶出測試。如實例 2 中所述測定技術性質。

表 7. 正規化溶出數據。

調配物	壓縮力(kN)	溶出(%)				
		2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
L	32	45	74	96	99	100
M	19	39	60	77	91	100
J	12-14	31	48	61	72	100

表 8. 技術性質。

調配物	壓縮力，kN	斷裂力，kp	脆度，%
L	32	約 8	0.44
M	19	約 13	0.25

【0096】 調配物 L (類型 15 mPas 黏度之 HPMC)必須在極高壓力(32 kN)下壓縮以獲得可接受之技術性質(斷裂力及脆度)之錠劑，但溶出較快速，表 7。調配物 M (類型 100 mPas 之 HPMC)之溶出慢於調配物 L 但快於含有類型 200 000

mPas 之 HPMC 之調配物 J。調配物 M 之技術性質(斷裂力及脆度)係可接受的，表 8。因此，若在調配物中欲包括低黏度類型之 HPMC，則將選擇類型 K100。

實例 4：基於原料藥濃度之影響之調配物

【0097】 在部分因子設計中研究原料藥濃度(即 GDL 及 NaG 之總和)、低至高黏度 HPMC 之比例、預糊化澱粉之濃度及潤滑劑濃度對陰道錠劑之影響。所用調配物展示於表 9 中。採用類型 K100 (100 mPas)及 K100M (100 000 mPas)之羥丙基甲基纖維素。高黏度 HPMC K200M (200 000 mPas)變成 K100M。批次大小為 500 g。

表 9. 調配物 N-T 之組成(%)。

組分 (%)	組分，縮寫	調配物				
		N	O	P	Q	R、S、T
葡萄糖酸-δ-內酯，粉末 F2500	GDL	10.0	10.0	20.0	20.0	15.0
葡萄糖酸鈉	NaG	12.25	12.25	24.5	24.5	18.375
羥丙基甲基纖維素，K100	HPMC	0	17.5	0	17.5	8.75
羥丙基甲基纖維素，K100M	HPMC	35.0	17.5	35.0	17.5	26.25
Starch 1500	澱粉	41.5	41.5	19.25	18.75	30.125
Aerosil	二氧化矽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸鎂	MgSt	1.25	0.75	0.75	1.25	1.0

【0098】 以與實例 3 相似之方式實施混合。在具有 9×17 mm 卵圓形沖頭之旋轉壓機中在 18 kN (對應於約 150 MPa)之壓力下壓縮錠劑，預期重量為約 0.8 g。

【0099】 對於所有調配物獲得具有可接受之技術性質(斷裂力 8.2-12.2 kp，脆度 0.28-0.44%，劑量單位之均勻性，表示為 RSD 0.8-1.8%)之錠劑。

【0100】 使用與實例 1 相同之溶出測試程序，但藉由 UPLC 測定 GDL 及 NaG 之含量並表示為 GDL。

【0101】 溶出結果相似，但含有低水準之原料藥、高水準之高黏度 HPMC、

高水準之澱粉及高水準之潤滑劑之調配物 N 如所預期略慢，表 10。

表 10. 正規化溶出結果 2-24 h。

調配物	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
N	35	49	60	68	75	81	100
O	36	51	-	73	80	-	100
P	35	50	64	75	83	-	100
Q	36	53	67	78	87	93	100
R	36	49	61	74	82	-	100
S	34	50	62	74	83	88	100
T	35	49	61	74	80	-	100

【0102】 考慮到溶出特征及技術性質，選擇調配物 P 用於細化。選擇潤滑劑及澱粉濃度略有改變之調配物 P 作為調配物 C，表 11。

實例 5：壓縮力對溶出速率之影響

【0103】 製造批次大小為 700 g 之調配物 C。其他混合類似於設計之批次。在 18-24 kN 下實施錠劑壓縮。

表 11. 組成，%。

組分	組分，縮寫	調配物 P	調配物 C
葡萄糖酸-δ-內酯，粉末 F2500	GDL	20.0	20.0
葡萄糖酸鈉	NaG	24.5	24.5
羥丙基甲基纖維素，Methocel K200M	HPMC	35.0	-
羥丙基甲基纖維素，Benecel K100M Pharma XR	HPMC	-	35.0
Starch 1500	star	19.25	19.0
Aerosil	二氧化矽	0.5	0.5
硬脂酸鎂	MgSt	0.75	1.0
總和	-	100.00	100.0

【0104】 錠劑之技術性質主要受壓縮力之影響，在部分因子設計中壓縮力固定至 18 kN。單獨測試調配物 P 及調配物 C 之壓縮力之影響。

【0105】 測試調配物 C 及調配物 P 之壓縮力對溶出速率之影響。以與實例 1

中所述相同之方式實施溶出測試。

表 12. 正規化溶出數據 2-24 h。

調配物	壓縮力(kN)	溶出(%)					
		2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24 h
C	18	34	51	64	75	83	100
C	24	35	52	65	76	85	100
P	19	35	50	64	75	83	100

【0106】 表 12 之數據指示，在 18-19 kN 下壓縮之調配物 C 及調配物 P 以及在 24 kN 下壓縮之調配物 C 之錠劑的溶出相似。錠劑之技術性質係可接受的。因此，溶出不受正常壓縮力之影響，從而給出可接受之錠劑技術性質。

實例 6：10.3×24.5 mm 沖頭/用於單沖頭壓錠機

【0107】 重量為約 1.5 g 之錠劑係合意的，此需要之模具/沖頭組之尺寸無法用於可用旋轉壓錠機。為單沖頭壓錠機提供沖頭/模具組 10.3×24.5 mm。此設備用於製造用於臨床試驗及穩定性研究之錠劑。同時，使批次大小增加至 1.8 kg (調配物 A)。在調配物 A 之前用 10.3×24.5 mm 工具製造一批 700 g 大小之調配物 A 粉末混合物。表 13 中之溶出數據指示 10.3×24.5 mm 彈丸形錠劑之溶出特征類似於 9×17 mm 卵圓形錠劑。

表 13. 正規化溶出數據。

調配物	溶出 2 h,%	溶出 4 h,%	溶出 6 h,%	溶出 8 h,%	溶出 24 h,%
A (700 g 批次)	31	46	61	71	100
A (1.8 kg 批次)	33	48	62	72	100
P (9×17 mm 工 具，旋轉壓機)	35	50	64	75	100

實例 7：組合物之生物相容性及穩定性研究

【0108】 調配物 A 之批次大小為 1800 g 粉末混合物。批次配方及組成匯總於表 14 中。

表 14. 調配物 A 之批次配方及組成(生物相容性及穩定性研究)。

組分	組分，縮寫	批次中之量(g)	組成 (%)	錠劑中之量 (mg)
葡萄糖酸-δ-內酯	GDL	360	20.0	300.0
葡萄糖酸鈉	NaG	441	24.5	367.5
經丙基甲基纖維素(黏度類型 100.000 mPas，取代度 2208) <i>Metolose 90SH-100.000SR</i>	HPMC	630	35.0	525.0
預糊化澱粉 <i>Starch 1500</i>	澱粉	342	19.0	285
膠質無水二氧化矽 <i>Aerosil 200</i>	二氧化矽	9	0.5	7.5
硬脂酸鎂	MgSt	18	1.0	15.0
總計	-	1800	100.0	1500.0

【0109】 在 Turbula T10B (轉鼓混合器), 6 L 不鏽鋼容器中實施混合。經由 1.00 mm 篩網篩分 GDL、NaG、HPMC 及澱粉。藉由在塑膠袋中搖晃並經由 1.00 mm 篩網篩分將二氧化矽於相似體積之 HPMC 中預混合，且然後添加至混合容器中之其他四種粉末。以 32 rpm 混合 8 min。MgSt 與相似體積之 8-min 粉末混合物預混合且經由 1.00 mm 篩分，添加至 8-min 粉末混合物之其餘部分，並以 23 rpm 混合 2 min。

【0110】 將粉末混合物在 Korsch EK-0 (單沖頭壓錠機)中壓縮成彈丸形 10.3 × 24.5 mm 錠劑。獲得可接受之脆度(0.3%)及斷裂力(17-18 kp)之稱重為 1.5 g 之錠劑。

【0111】 以與實例 2 相同之方式實施溶出測試。溶出結果呈現於表 15 中。

表 15. 正規化溶出數據，溶出%。

批次/調配物	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
A	33	48	62	72	100
B (實例 7)	31	46	61	72	100
C (實例 6, 18 kN，旋轉壓機)	34	51	64	75	100

【0112】 此實例展示穩定且具有生物相容性之包含 GDL、NaG 及 HPMC 之錠劑之製備。

實例 8：基於不同填充劑之調配物。

【0113】 在部分因子設計中研究 HPMC 黏度及填充劑類型之影響。所用調配物展示於表 16 中。

表 16. 組成，%。

組分	組分，縮寫	調配物 U	調配物 V	調配物 W	調配物 X	調配物 Y
葡萄糖酸-δ-內酯	GDL	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
葡萄糖酸鈉	NaG	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4
經丙基甲基纖維素 (100 mPas)	HPMC	20.0	10.0	20.0	-	-
經丙基甲基纖維素 (4000 mPas)	HPMC	-	-	-	35.0	35.0
預糊化澱粉	澱粉	14.25	14.25	14.25	14.25	14.25
微晶纖維素	MCC	31.25	41.25	-	16.25	-
甘露醇，Pearlitol 100 SD	甘露醇	-	-	31.25	-	16.25
膠質無水二氧化矽	二氧化矽	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38
硬脂酸鎂	MgSt	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
總計		100.03	100.03	100.03	100.03	100.03

【0114】 錠劑之技術性質展示於表 17 中。根據歐洲藥典 2.9.7. *Friability of uncoated tablets* 測試脆度。

表 17. 技術性質。

調配物	斷裂力 (kp)	脆度 (%)	正規化厚度(mm/g)
U	16.6	0.39	6.52
V	16.8	0.24	6.36/6.37
W	15.8	0.31	6.30
X	16.4	0.24	6.65
Y	15.7	0.29	6.53

【0115】 調配物 U 至調配物 Y 產生具有適當技術性質之錠劑。

【0116】 溶出數據匯總於表 18 中。以與實例 1 相同之方式實施溶出測試。

表 18. 正規化 24 h 之溶出數據。

調配物	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24h
U	33	50	71	89	96	98	100
V	54	70	85	93	97	98	100
W	28	47	81	97	99	99	100
X	25	38	54	68	81	88	100
Y	23	35	52	68	81	90	100

【0117】 包含甘露醇之調配物之黏著性小於包含 MCC 之相應組合物。另外，注意到 MCC 具有優於甘露醇之黏合性質。

【0118】 包含 HPMC 100 mPas 之組合物之溶出速率快於包含 HPMC 4000 mPas 之相應組合物。

【0119】 在實例 8 中之所測試調配物中，調配物 U 及調配物 V 最適於每天一次投與。

實例 9：基於調配物 U 及調配物 V 之調配物。

【0120】 研究 HPMC、MCC 及潤滑劑濃度之影響。所用調配物展示於表 19 中。

表 19. 組成，%。

組分	組分，縮寫	調配物 Z1	調配物 Z2	調配物 Z3	調配物 Z4	調配物 Z5
葡萄糖酸-δ-內酯	GDL	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
葡萄糖酸鈉	NaG	18.4	18.4	18.4	18.4	18.4
羥丙基甲基纖維素 (100 mPas)	HPMC	10.0	20.0	10.0	20.0	15.0
預糊化澱粉	澱粉	14.25	14.25	14.25	14.25	14.25
微晶纖維素	MCC	41.25	31.25	40.75	30.75	36.0
膠質無水二氧化矽	二氧化矽	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38
硬脂酸鎂	MgSt	0.75	0.75	1.25	1.25	1.0
總計		100.03	100.03	100.03	100.03	100.03

【0121】 錠劑之技術性質展示於表 20 中。根據歐洲藥典 2.9.7. *Friability of uncoated tablets* 測試脆度。

表 20. 技術性質。

調配物	斷裂力 (kp)	脆度 (%)	正規化厚度(mm/g)
Z1	21.3	0.3	5.68
Z2	21.3	0.23	5.78
Z3	22.1	0.23	5.56
Z4	21.6	0.2	5.7
Z5	20.8-21.7	0.19-0.23	5.66-5.71

【0122】 調配物 U 至調配物 Y 產生具有適當技術性質之錠劑。

【0123】 溶出數據匯總於表 21 中。以與實例 1 相同之方式實施溶出測試。

表 21. 正規化 24 h 之溶出數據。

調配物	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24h
Z1	38	55	78	92	95	100
Z2	26	38	60	89	89	100
Z3	33	47	69	83	92	100
Z4	30	39	59	81	90	100
Z5	28-29	41-42	62-65	80-84	90-92	100

實例 10：用於溶出調配物 A 之陰道錠劑之流體模型。

【0124】 陰道流體模型(圖 1)係由含有蒸餾水之貯器(約 1 L)、蠕動幫浦、玻璃管柱(i.d. 30 mm, h. 130 mm)及流份收集器組成。水係在正常壓力下以 0.1 mL/分鐘之流量泵送至玻璃管柱中。宮頸陰道分泌物之所估計體積係 0.51 mL [Mitchell, C. ; Paul, K. ; Agnew, K. ; Gaussman, R. ; Coombs, R. W. ; Hitti, J. *Journal of clinical microbiology* **2011**, 49, 735]。將陰道錠劑包裹在人造海綿(Wettex[®]，自再生纖維素製造，h. 50 mm)中以模擬陰道黏膜。藉由紅外加熱器(220V, 60W)以 60 mm 之距離加熱玻璃管柱以獲得 35°C 之核心溫度。使用設定為 60 min/流份之流份收集器收集流體。在獨立實驗中測試調配物 A、調配物 U、調配物 X、調配物 V、調配物 Z1 及調配物 Z5 之陰道錠劑(圖 2)。藉由 pH 電極量測每一流份之 pH。結果顯示，釋放活性物質以獲得有效劑量，如藉由降低的 pH 所指示。

實例 11：穩定性測試

【0125】 將調配物 A 錠劑封裝於由 Teknilid® 1250 作為封蓋箔(鋁)及 Tekniflex® VPOA 10300 (PVC/EVOH/ACLAR)組成之泡罩材料中。在技術穩定性研究中在 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 條件下評估泡罩中調配物 A 之穩定性。持續 1 個月、3 個月、6 個月及 12 個月評估調配物之穩定性，參見表 22 及表 23。亦在 GMP 條件下製造三個批次之調配物 A 錠劑且確認所有三個批次持續至少 12 個月之穩定性(數據未顯示)。

表 22. 分析(預期含量之%)

時間點	25°C/60% RH	40°C/75% RH
初始	98.1	98.1
1 個月	99.0	99.1
3 個月	99.5	98.9
6 個月	98.6	100.6
12 個月	98.9	未測試

表 23. 重量增加(佔初始之%)。

時間點	25°C/60% RH	40°C/75% RH
初始	100.0	100.0
1 個月	99.9	100.4
3 個月	101.2	101.3
6 個月	100.5	102.0
12 個月	100.5	未測試

【0126】 對於所有分析，發現調配物 A 在可接受之範圍內，即 90-110%。

實例 12：調配物 A 之細胞毒性測試

【0127】 葡萄糖酸-δ-內酯係哺乳動物中經由磷酸戊糖循環之葡萄糖代謝中之正常中間體。已使用介於 3 g 與 50 g 之間之 GDL 經口劑量實施若干人類研究且無毒性跡象。所研究之研究未顯示 GDL 或 D-葡萄糖酸或其鎂鹽、鉀鹽、鈣鹽或鈉鹽之致癌性、致畸性或基因毒性之證據。另外，美國食品藥品管理局(U.S.

Food & Drug Administration (FDA))及世界衛生組織國際化學安全計畫(World Health Organization International Programme on Chemical Safety (ICPS))皆接受 GDL 作為安全的食品添加劑。[International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Glucono-Delta-Lactone and the Calcium, Magnesium, Potassium, and Sodium Salts of Gluconic Acid*. 1999；可自 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm> 獲得；U.S. Food and Drug Administration, 21CFR184.1318]

細胞毒性測試

【0128】 藉由將測試物品與由瓊脂糖覆蓋且用中性紅染色之 L929 細胞間接接觸培育至少 24 hr 來分析調配物 A 之細胞毒性效應。分別根據脫色區域之大小以及測試物品周圍及下方之溶解細胞之數量，用顯微鏡測定脫色指數及溶解指數。細胞反應記錄為脫色指數/溶解指數且以 0 至 3 之量表分級。

【0129】 在測試之前，將測試物品精細地壓碎。分別使用高密度聚乙烯材料及 0.1%二乙基二硫代胺基甲酸鋅(ZDEC)聚胺基甲酸酯膜作為陰性對照及陽性對照。用測試物品之兩份樣品、一個陰性對照及一個陽性對照處理每一組織培養皿。平行處理三個培養皿。在培育時段後，用倒置顯微鏡分析樣品周圍及下方之細胞。

結果

【0130】 細胞毒性測試之結果呈現於下表中：

表24. 脫色指數。

測試組	脫色指數						中值
測試物品	2	2	2	2	2	2	2
陰性對照	0		0		0		0
陽性對照	3		3		3		3

表25. 溶解指數。

測試組	溶解指數						中值
測試物品	1	1	1	1	1	1	1

陰性對照	0	0	0	0
陽性對照	5	5	5	5

表26. 細胞毒性之解釋。

測試組	量表	細胞反應	細胞毒性之解釋
測試物品	1-2	2/1	稍微至中等
陰性對照	0	0/0	無
陽性對照	2-3	3/5	中等至嚴重

結論

【0131】 測試物品(調配物A)分類為稍微至中等細胞毒性。對照確認研究之有效性。

實例 13：敏化測試

【0132】 局部淋巴結分析(LLNA)係用於鑒定皮膚敏化測試物品之方法且量測小鼠中自暴露位點(耳背部)引流淋巴結(耳部淋巴結)分離之淋巴球之增殖。淋巴球增殖係藉由測定 ³H-甲基胸苷之納入來量測。根據 ISO 10993-12，使用兩種不同之培養基提取調配物 A：生理鹽水 0.9% NaCl (極性提取培養基)及丙酮/橄欖油 4:1 (v/v) (非極性提取培養基)。[ISO 10993-12: 2012 「Biological evaluation of medical devices -第 12 部分: Sample preparation and reference materials」]。

【0133】 每天一次連續三天實施提取物之局部施用且每個測試組使用 5 隻小鼠。在首次局部施用治療後 5 天，向所有小鼠靜脈內投用 ³H-甲基胸苷，且在 5 小時後將該等小鼠殺死。自每一動物匯集引流「耳部淋巴結」之淋巴結細胞(每隻動物 2 個淋巴結)。此後量測 ³H-甲基胸苷納入並表示為每個淋巴結每分鐘之崩解數(DPM/結)及納入測試組動物之淋巴結細胞中之 ³H-甲基胸苷相對於對對照組動物記錄之淋巴結細胞中之 ³H-甲基胸苷的比率(刺激指數)。減去背景值。若測試物品提取物導致納入測試組動物之淋巴結細胞中之 ³H-甲基胸苷相對於對對照組動物之淋巴結記錄之 ³H-甲基胸苷增加 3 倍或更大(刺激指數等於或大於 3.0)，則在 LLNA 中該物質記錄為「敏化劑」。

結果

【0134】 對於極性測試物品提取物，納入測試組動物之淋巴結細胞中之 ^3H -甲基胸苷相對於對照組動物記錄之淋巴結細胞中之 ^3H -甲基胸苷的比率(刺激指數)為 1.2。對於非極性測試物品提取物，納入測試組動物之淋巴結細胞中之 ^3H -甲基胸苷相對於對照組動物記錄之淋巴結細胞中之 ^3H -甲基胸苷的比率(刺激指數)為 1.3。在整個研究中，所有動物顯示預期體重發展，此包括高達 2 g 之體重損失。所有動物在整個測試時段皆存活且未顯示任何臨床跡象。極性以及非極性陽性對照物質超過刺激指數 3，從而確認測試系統之可靠性。

結論

【0135】 在本研究之條件下，調配物 A 不引起鑒定為敏化之反應，此乃因極性及非極性測試物品提取物二者之刺激指數低於刺激指數 3。

實例 14：刺激測試

【0136】 對白化兔研究調配物 A 對陰道組織產生刺激之潛能。根據 ISO 10993-12 在生理鹽水 0.9% NaCl 中提取調配物 A。[ISO 10993-12: 2012 「Biological evaluation of medical devices -第 12 部分: Sample preparation and reference materials」]。將測試物品提取物之上清液施用至動物。使用提取培養基作為三隻動物之對照。藉由使用具有注射器之撓性塑膠鈍尖套管將測試物品提取物施用至三隻動物，該撓性塑膠鈍尖套管直接引入至陰道中。以 24 ± 2 小時間隔連續 5 天重複該程序。

臨床觀察

【0137】 在初始施用後 24 ± 2 小時及每次治療之前不久，觀察陰道口及會陰之外觀且記錄排洩物(0-3級)、紅斑(0-4級)及水腫(0-4級)之跡象。另外，觀察動物之臨床毒性跡象。

肉眼評估

【0138】 在末次施用後 24 ± 2 小時，將整個陰道解剖，縱向打開且用肉眼檢查刺激、組織上皮層損傷及壞死之跡象。根據0至4級評分系統記錄紅斑及水腫。此後，用4%中性緩衝甲醛固定陰道之所有部分以及周圍組織用於進一步組織病理學檢查。

組織病理學評估

【0139】 根據上皮、白血球浸潤、血管充血及水腫之0-4分級系統對組織之刺激效應分級。

【0140】 添加測試組中所有動物之顯微鏡評估等級且用總和除以觀察數以獲得測試組平均值。對對照組進行相同之程序。自測試組平均值減去對照組平均值以獲得刺激指數，表25。

表 27. 刺激指數。

平均等級	反應之描述
0	無
1至4	最小
5至8	輕度
9至11	中度
12至16	重度

結果

臨床觀察

【0141】 在初始施用後 24 小時及每次治療之前，觀察陰道口及會陰之外觀且記錄排洩物、紅斑及水腫之跡象。動物皆不展現過量排洩物、紅斑、焦痂及/或水腫。未發現刺激之跡象。未記錄毒性跡象。

肉眼檢查

【0142】 在肉眼檢查陰道周圍區域時，未發現刺激或壞死之跡象。

組織病理學評估

【0143】 在連續 5 天將調配物 A (測試物品)或提取培養基(對照物品)每天陰道

內施用至新西蘭白兔(New Zealand White rabbit)後，在陰道或陰道周圍組織中無顯著刺激反應之指征。所見與治療無關且代表生理背景變化。

表28. 顯微鏡所見之個別分及平均分。

組	對照組			測試組		
樣品屬性(Sample Identification)	1	2	3	4	5	6
上皮	0	1	0	0	0	0
白血球浸潤	0	1	0	0	0	1
血管充血	0	0	0	0	2	0
水腫	0	0	0	0	0	0
每隻動物之總分	0	2	0	0	2	1
每組之平均分	0.67			1.0		
刺激指數	0.33					

結論

【0144】 在本實驗之條件下，刺激指數為 0.33。活體內刺激顯示，在肉眼評價中未觀察到刺激或壞死之跡象。另外，在組織病理學評價中，不存在陰道黏膜刺激之指示物。因此，可推斷出，測試物品調配物 A 未顯示對陰道黏膜之刺激效應。在組織病理學評估時不存在局部測試物品相關之所見。

實例 15：治療細菌性陰道炎之臨床效能

【0145】 在開放標記研究中研究調配物 A 在治療人類患者之細菌性陰道炎中之臨床效能、耐受性及安全性。具有確認的細菌性陰道炎診斷之患者定義為符合以下四個標準中的至少三個：

- 1. 稀、白色、黃色、均勻之排洩物
- 2. 顯微鏡檢查時之線索細胞(上皮細胞超過 20%)
- 3. 陰道流體之 pH 大於 4.5
- 4. 當添加鹼(10%氫氧化鉀[KOH]溶液)時，釋放魚腥味「即陽性嗅測試」。

【0146】 在第 0 天，將具有確認的細菌性陰道炎診斷之患者納入研究中。患者以 2 天間隔(第 0 天、第 2 天、第 4 天及第 6 天)自投與調配物 A 且在第 7 天檢

查臨床治愈率，定義為不存在上文標準 1、標準 2 及標準 4 中之全部。患者之數量及處置顯示於表 29 中。

表29. 患者之數量(計劃的及分析的)。

	總計
計劃的：	24
篩選的：	28
招募的及治療的：	24
男性/女性：	0/24
平均年齡(範圍)：	33.1 歲(18 至 49 歲)
分析功效：	
FAS：	24
PPAS 臨床治愈：	22
PPAS 復發：	13
分析安全性：	24

表30. 第7天時臨床治愈率之統計分析。PPAS臨床治愈。

	總計 (N=22)
第7天	
納入分析中之患者數	22
臨床治愈之患者數	18
臨床治愈率(單側 95% CI)	81.8% (63.1%, -)

CI = 置信區間。
結果係基於精確二項式分佈(克洛伯-皮爾森(Clopper-Pearson))。

表31. 在第14天及第35天時復發率之統計分析。全分析集。

	總計 (N=18)
第14天	
納入分析中之患者數 ^a	18
復發患者數 ^b	1
復發率(雙側 95% CI)	5.6% (0.1%, 27.3%)
第35天	
納入分析中之患者數 ^a	16
復發患者數 ^b	0
復發率(雙側 95% CI)	0 (0.0%, 20.6%)

總計 (N=18)
^a 在第7天時臨床治愈。
^b 復發定義為對關於症狀是否已復發之患者問卷之是/否問題回答『是』。
直至第35天，18個患者中之1個(5.6%)經歷復發。
CI = 置信區間。

功效結果之匯總

【0147】 主要臨床效能終點(FAS)：

• 在第 7 天時調配物 A 之臨床治愈率(定義為不存在所有 3 個 Amsel 標準)為 81.8% (單側 95% CI: 63.1% -)，即滿足研究之主要效能目標，參見表 30。

【0148】 次要臨床效能終點(FAS)：

- 與第 0 天相比，在第 7 天時 85.7%之比例對 Amsel 標準 1 (稀、白色、黃色、均勻排洩物)呈陰性，90.0%對 Amsel 標準 2 (顯微鏡檢查時之線索細胞[上皮細胞超過 20%])呈陰性，且 86.4%對 Amsel 標準 3 (當添加鹼[10% KOH 溶液]時，釋放魚腥味「即陽性嗅測試」)呈陰性。
- 與第 0 天相比，在第 4 天時 69.6%之比例之 3 種 BV 症狀(魚腥味、灼燒感及刺激)之總和減小。在第 7 天時比例為 77.3%。
- 如在第 7 天患者問卷中所量測之可用性之分析顯示，87.5%之患者同意陰道錠劑容易使用，75.0%發現使用陰道錠劑係溫和的，79.2%同意治療係無氣味的，且 62.5%之患者認為治療係無塗抹及無液滴的。此外，對問題「你通常如何看待治療？」之回答顯示在量表之上限範圍內之結果(中值：8.0；平均值：7.1；在介於 1 [「不滿意」]至 10 [「非常滿意」範圍內之量表上])。
- 在第 14 天時復發率為 5.6%，即在第 7 天臨床治愈之 18 個患者中之 1 個在第 14 天時報告症狀復發。其他患者直至第 35 天未報告任何復發，此意味著第 35 天時之復發率相同，為 5.6%，參見表 31。

安全性評估之匯總

暴露程度

【0149】 在研究中總共 24 個患者(100%)接受研究治療。基於在問到投與時患者給出之資訊，超過 95%之患者陳述其已在研究中之所有計劃時間點(第 0 天、第 2 天、第 4 天及第 6 天)投與產品。

【0150】 在基線(第 0 天)時平均(SD) pH 為 5.32 (0.50)，且在第 7 天時平均(SD) pH 為 4.84 (1.03)。在隨訪評價時較低之陰道 pH 指示適當釋放。

不良事件之匯總

【0151】 在研究中 18 個患者(75%)報告總共 34 個 AE。在研究中無死亡或 SAE。

【0152】 最常見之 AE (優先項)係頭痛(10 個患者中之 13 個事件，41.7%)及痛經(3 個患者中之 3 個事件，12.5%)。

【0153】 在研究中出現之 34 個 AE 中，6 個 AE 判斷為與研究程序相關或可能相關且 5 個 AE 判斷為與研究裝置相關或可能相關。

【0154】 大多數 AE 具有輕度至中度之強度。在 2 個患者中存在 2 個重度 AE (8.3%)；發燒及扁桃體周圍膿腫。

總體結論

- 滿足研究之主要目標，且因此研究提供調配物 A 之臨床效能及良好安全性/耐受性特征二者之證據。
- 臨床治愈率較高，且未鑒定出安全性問題，調配物 A 耐受良好，其中極少報告之 AE 評價為可能與研究裝置/調配物 A 相關或與研究程序相關。在研究期間未報告 SAE 或裝置缺陷。

實例 16：治療陰道念珠菌病中之臨床效能

【0155】 在開放標記研究中研究調配物 A 在治療人類患者之陰道念珠菌病中之臨床效能、耐受性及安全性。患有陰道念珠菌病之患者具有白色或乳白色陰

道排洩物及以下所見：

- 以下 VVC 跡象及症狀中之至少兩者表征為至少中度：搔癢、灼燒感、刺激、水腫、發紅或表皮脫落。
- 來自發炎之陰道黏膜或分泌物之氫氧化鉀(KOH)或鹽水製劑揭露酵母形式(菌絲或假菌絲)或出芽酵母。

【0156】 在第 0 天時，將具有確認的陰道念珠菌病之患者納入研究中。患者以 2 天間隔(第 0 天、第 2 天、第 4 天及第 6 天)自投與調配物 A 且在第 7 天檢查臨床治愈率，定義為不存在 VVC 跡象及症狀，以復合外陰陰道跡象及症狀(CVVS)得分等於或低於 3 表示。

【0157】 使用以下評分量表對以下 6 種外陰陰道跡象及症狀中之每一者個別地評分且然後加在一起以確定 CVVS 得分。

外陰陰道跡象：紅斑、水腫或表皮脫落

外陰陰道症狀：搔癢、灼燒感或刺激

【0158】 評分量表：應客觀地定義每個得分。

0 = 無(不存在)；1 = 輕度(稍微)；2 = 中度(明確存在)；3 = 重度(明顯的、強烈的)

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

- 【請求項 1】 一種適於陰道投與之固體醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含
- a. 5 wt%至 30 wt%之葡萄糖酸- δ -內酯(GDL)；及
 - b. 10 wt%至 40 wt%之羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
- 【請求項 2】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。
- 【請求項 3】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中使用美國藥典(United States Pharmacopeia, USP)溶出裝置 2-槳式方法，在 50 rpm 下，在 37°C 下，在 500 mL 50 mM 乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)中，不超過 60%之該醫藥組合物在兩小時內溶出。
- 【請求項 4】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中 GDL 在活體內釋放持續至少 6 h。
- 【請求項 5】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中 GDL 之量為 50 mg 至 500 mg。
- 【請求項 6】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中 GDL 之量為 150 mg 或 300 mg。
- 【請求項 7】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含 10 wt%至 25 wt% GDL。
- 【請求項 8】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含葡萄糖酸鹽。
- 【請求項 9】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中該葡萄糖酸鹽為葡萄糖酸鈉(NaG)。
- 【請求項 10】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 10 wt%至 30 wt%範圍內之 NaG。
- 【請求項 11】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 15 wt%至 25 wt%範圍內之 NaG。
- 【請求項 12】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 18wt%至

19wt%範圍內之 NaG。

【請求項 13】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中 GDL 與葡萄糖酸鹽之莫耳比係 2:1 至 1:2。

【請求項 14】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中 GDL 與葡萄糖酸鹽之莫耳比係 3:2 至 2:3。

【請求項 15】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中 GDL 與葡萄糖酸鹽之莫耳比係 1:1。

【請求項 16】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 10 wt%至 20 wt%範圍內之 HPMC。

【請求項 17】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含介於 15 wt%至 40 wt%範圍內之 HPMC。

【請求項 18】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度係介於 50 mPas 至 200 mPas 範圍內。

【請求項 19】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該 HPMC 之黏度係介於 50000 mPas 至 200000 mPas 範圍內。

【請求項 20】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含澱粉、二氧化矽、潤滑劑及/或纖維素。

【請求項 21】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：

10 wt%至 25 wt% GDL；15 wt%至 30 wt% NaG；10 wt%至 40 wt% HPMC；
10 wt%至 25 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂，條件係該等組分之總和不超過 100 wt%。

【請求項 22】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：

10 wt%至 25 wt% GDL；10 wt%至 30 wt% NaG；5 wt%至 40 wt% HPMC；10 wt%至 45 wt% MCC；10 wt%至 20 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂，條件係該等組分之總和不超過 100 wt%。

【請求項 23】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：

10 wt%至 25 wt% GDL；15 wt%至 30 wt% NaG；30 wt%至 40 wt% HPMC；15 wt%至 45 wt%澱粉；0.25 wt%至 1.25 wt%二氧化矽；及 0.5 wt%至 1.5 wt%硬脂酸鎂，條件係該等組分之總和不超過 100 wt%。

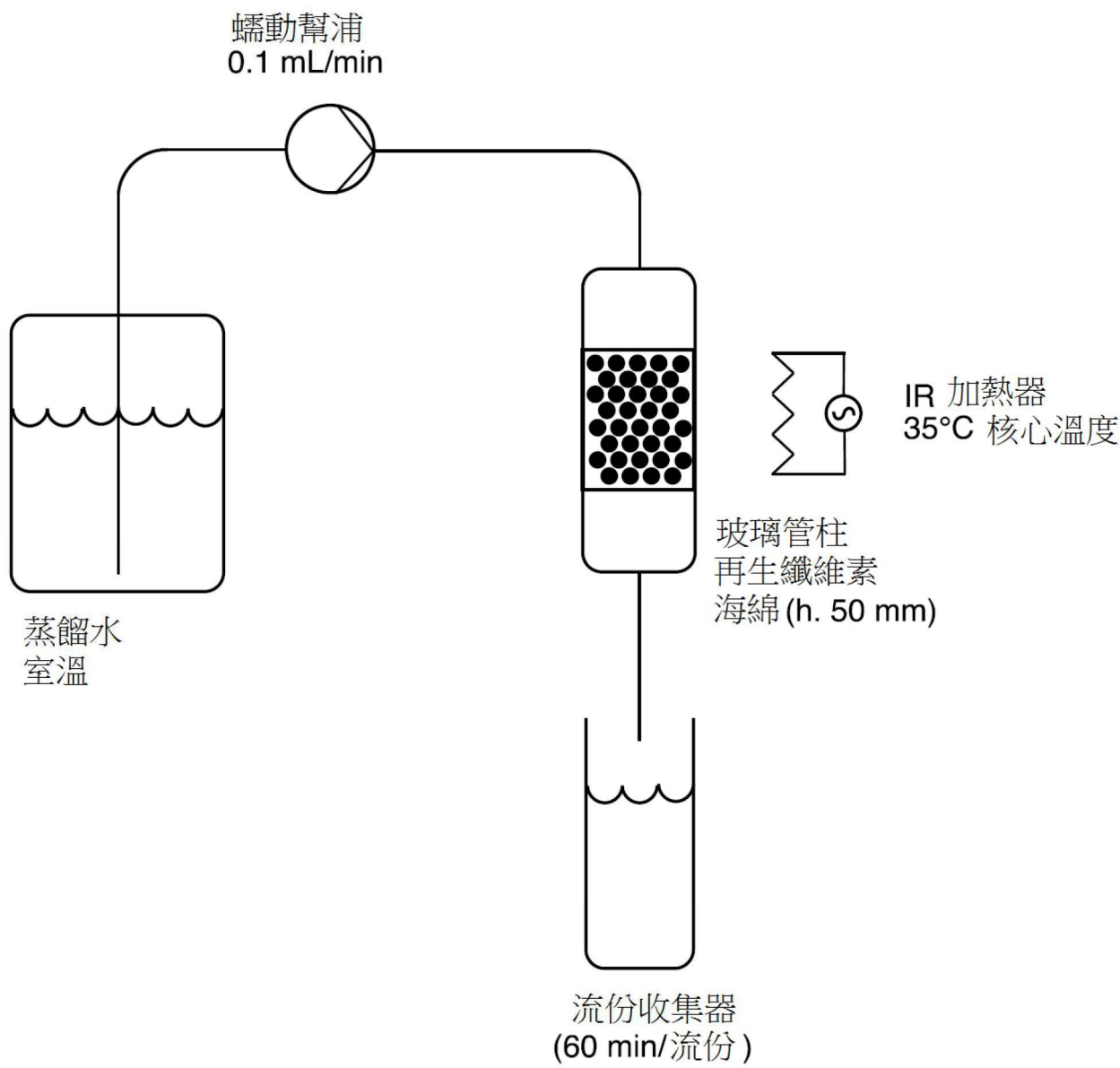
【請求項 24】 如請求項 22 之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：15 wt% GDL；18.4 wt% NaG；15 wt% HPMC；36 wt% MCC；14.25 wt%澱粉；0.38 wt%二氧化矽；及 1.0 wt%硬脂酸鎂。

【請求項 25】 如請求項 23 之醫藥組合物，其中該組合物包含以下物質或由以下物質組成：20 wt% GDL；24.5 wt% NaG；35 wt% HPMC；19 wt%澱粉；0.5 wt%二氧化矽；及 1 wt%硬脂酸鎂。

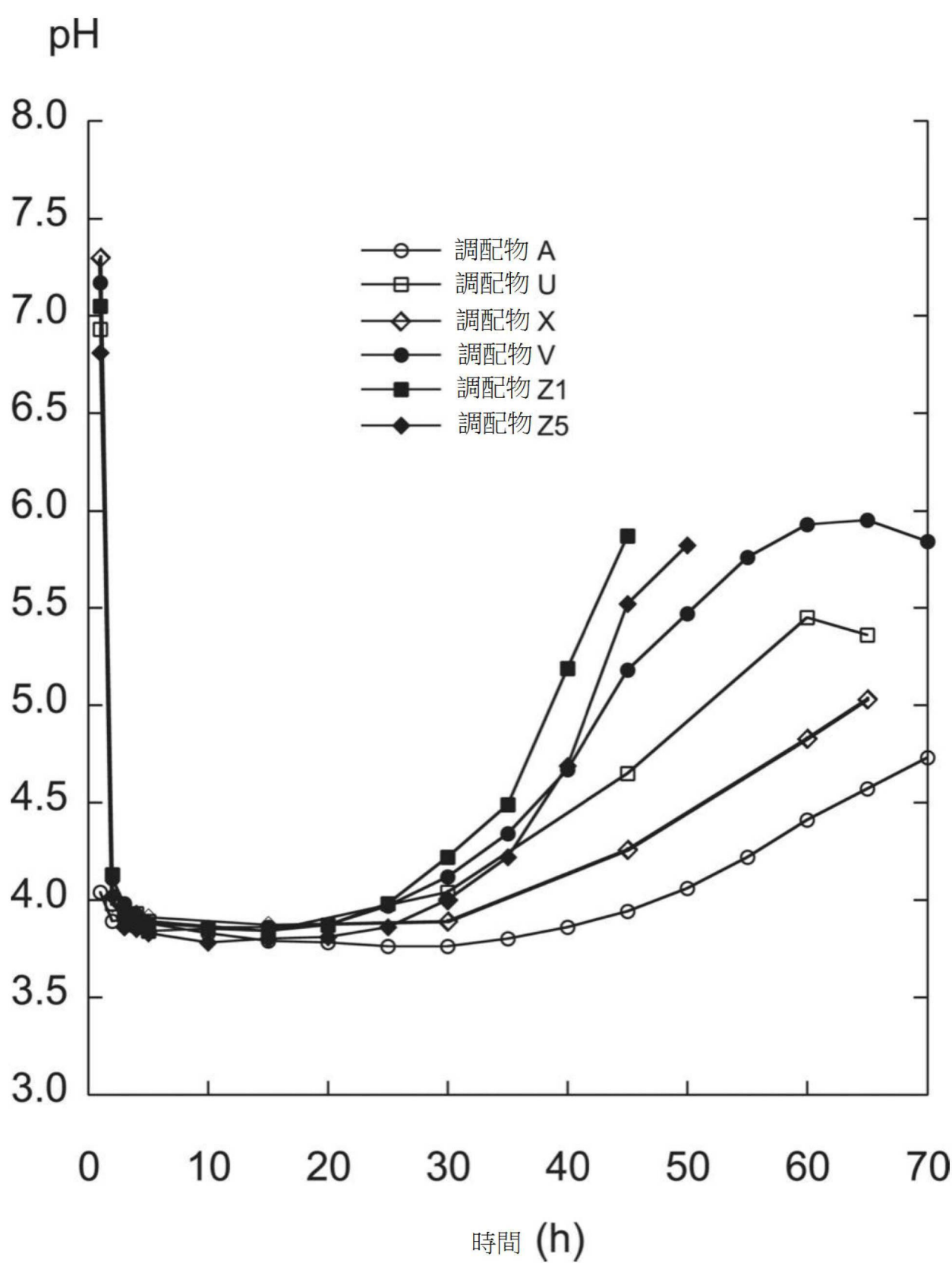
【請求項 26】 一種如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療微生物感染之藥物。

【請求項 27】 如請求項 26 之用途，其中該微生物感染係陰道微生物感染。

【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】