



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월10일

(11) 등록번호 10-2407408

(24) 등록일자 2022년06월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/675 (2006.01) **A61K 31/19** (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-7019494
 (22) 출원일자(국제) 2014년12월19일
 심사청구일자 2019년12월18일
 (85) 번역문제출일자 2016년07월18일
 (65) 공개번호 10-2016-0103036
 (43) 공개일자 2016년08월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/071664
 (87) 국제공개번호 WO 2015/095793
 국제공개일자 2015년06월25일
 (30) 우선권주장
 61/918,445 2013년12월19일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02001066084 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에보웍 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 92122 샌디에고 유니버시티 센터
 레인 8910 슈트 120 에보웍 인코포레이티드
 (72) 발명자
거스리 웬델
 미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 유니버시티 센터
 레인 120번지 8910
한 게리
 미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 유니버시티 센터
 레인 120번지 8910
 (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **알긴산계 항균성 화합물을 사용하는 염증 및 질병을 억제하기 위한 조성물 및 방법****(57) 요약**

본 개시 내용은 알긴산계 항균성 화합물을 사용하는, 염증을 억제하고, 성 전염성 질환을 확산시키는 위험을 줄이기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이러한 조성물은 (1) 바이러스 및 다른 미생물을 공격하고, 비활성화하며, (2) 바이러스가 숙주 세포의 침범을 일으키는 숙주 반응을 차단함으로써 이중 보호를 제공한다. 이러한 조성물은 또한 산 완충 피임제의 일부일 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/734 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

산 완충 피임제 조성물로서, 약학적으로 허용 가능한 담체 내에 3.5 내지 4.5 중량%의 알긴산, 2.5 내지 3.5 중량%의 크산탄 검(xanthan gum), 및 1 내지 4 중량%의 L-락트산을 포함하고;

알긴산은 20,000 내지 400,000의 평균 분자량을 가지며;

알긴산은 0.25 내지 2.0의 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비를 가지는 산 완충 피임제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 1.5인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 1인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 0.8인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 0.6인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 알긴산은 75,000 내지 375,000의 분자량을 가지는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 알긴산은 100,000 내지 300,000의 분자량을 가지는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 알긴산은 100,000 내지 200,000의 분자량을 가지는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제, 증점제, 보습제, 또는 방부제를 더 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 파모산 또는 이의 염을 더 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 물인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 피임에 사용되는 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 성 전염성 질환의 확산 위험을 감소시키는 데 사용되는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 성 전염성 질환은 임질 또는 클라미디아인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 3.5 내지 4.5 중량%의 알긴산, 2.5 내지 3.5 중량%의 크산탄 겜, 1 내지 4 중량%의 L-락트산, 시트르산, 중주석산칼륨, 글리세린, 및 벤조산으로 필수적으로 구성되고, 약학적으로 허용 가능한 담체는 물인 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013. 12. 19자 출원된 미국 가특허출원 제61/918,445호의 우선권을 주장하며, 이의 내용을 전적으로 본원에서 참조로서 원용한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시 내용은 알긴산계 항균성 화합물을 사용하는, 염증 및 질병, 예컨대 성 전염성 질환을 억제하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이러한 조성물은 (1) 바이러스 및 다른 미생물을 공격하고, 비활성화하며, (2) 바이러스가 숙주 세포의 침범을 일으키는 숙주 반응을 차단함으로써 이중 보호를 제공한다. 이러한 조성물은 또한 산 완충 피임제의 일부일 수 있다.

배경 기술

[0005] 성 전염성 질환(STD)은 성 행위를 통해 인간 사이에 전염되는 병이다. STD는 박테리아, 바이러스, 원생동물, 및 기생충이 원인일 수 있다. 많은 STD, 특히 박테리아, 원생동물, 및 기생충이 원인인 것들은 항생제 또는 다른 의약에 의해 치료될 수 있지만, 바이러스가 원인인 대부분의 STD는 치료될 수 없다. 오히려, 약물은 바이러스 수준을 증상을 일으키는 수준 아래로 유지하는데 사용된다. 알려진 바이러스 STD 중에서, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 및 단순 포진 바이러스가 가장 문제가 큰 세 가지이다.

[0006] 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)의 병원체인, 인간 면역결핍 바이러스(HIV)는 출산 연령의 여성에게서 급속도로 늘어나는 사인이다. 세계적으로, AIDS의 이성 전염은 AIDS의 전염에 대한 일반적인 방식이며, 여성의 모든 HIV 감염 중 약 90%에 달한다. 따라서 HIV 감염의 성적 확산을 차단하는 대책을 연구하는데 상당한 주의를 기울였다. AIDS에 대한 효과적인 치료 또는 백신이 없으므로, 예방 대책은 현재 HIV의 전염을 줄일 수 있는 최우선 수단이다. 예를 들어, 콘돔의 지속적이고, 올바른 사용은 HIV 전염을 방지하는 효과적인 배리어(barrier)를 나타낸다. 그러나 HIV가 만연한 공동체에서 거의 모든 성교에 콘돔이 사용되면 단지 감염하는 위험을 상당히 줄일 수 있지만, 콘돔 사용을 늘리는 집중적인 예방 프로그램에도 불구하고 결과가 달성될 수 없다.

[0007] 간염 바이러스는 간의 염증을 일으킨다. 가장 흔한 간염 바이러스는 5가지의 관련 없는 간 친화성 바이러스, A형 간염(HAV), B형 간염(HBV), C형 간염(HCV), D형 간염(HDV), 및 E형 간염(HEV)이다. 5가지 간염 바이러스는 분구 경로(fecal-oral route)를 통해(A형 및 E형 간염) 또는 혈액 접촉을 통해(B형, C형, 및 D형 간염) 전염된다. HAV, HBV, 및 HEV는 일반적으로 신체의 면역계에 의해 제거될 수 있다. 그러나 HCV와 HBV는 만성 감염을 일으킬 수 있다. HDV는 HBV의 존재 하에 증식할 수 있을 뿐이라는 점에서 독특하다. 그러나 HDV의 존재로 HBV의 증상을 악화시킨다. 적절한 콘돔 사용으로 HBV, HCV, 및 HDV의 전염을 예방하는데 도움이 될 수 있다.

[0008] 단순 포진 바이러스(HSV)는 바이러스 과에 속하며, 이들 중 9종은 인간의 질병을 일으킨다고 알려져 있다. 9종의 인간 포진 바이러스는 수두, 대상 포진, 단핵구증, 돌발성 발진(sixth disease), 및 카포시 육종을 포함하여, 다양한 질병을 일으킨다. HSV 과는 구강, 입술 및/또는 생식기의 피부 또는 점막에 수포를 발생시키는, HSV-1 및 HSV-2로서 언급되는 2종의 바이러스를 포함한다. 바이러스는 둘 다 구강 또는 생식기를 감염시킬 수 있지만, HSV-1은 대부분 구강 안면 조직을 감염시키며, 반면에 HSV-2는 대부분 생식기 조직을 감염시킨다. HSV-1 및 HSV-2는 둘 다 근접 신체 접촉을 통해 전염된다. 질병 관리 센터(CDC)에서는 14-49세의 사람 6명 중 1명이 HSV-2에 의해 감염된다고 추산하고 있다. 콘돔 사용으로 HSV 확산의 위험을 줄일 수 있지만, 그러나 HSV는 여전히 콘돔이 덮지 못하는 생식기 피부와 접촉을 통해 전염될 수 있다.

[0009] 다양한 STD의 확산을 예방하고/하거나 줄일 수 있는 질 내 살균제의 개발에 상당한 중점을 두었다. 국소 사용을 위한 살균제의 개발은 콘돔 사용에 대한 중요한 대안에 해당한다. 살균제는 바이러스를 포함하여, 질병 원인 미생물을 사멸하거나 비활성화하는 임의 작용제이다. AIDS 관리에서 국제 의사 연합회(IAPAC, International Association of Physicians in AIDS CARE)에 의하면, 살균제의 정의는 또한 감염을 차단하거나 예방할 수 있는 개입, 그 외에 성 행위를 통한 감염을 예방하는 신체의 자연 방어의 증대를 포함한다.

[0010] 이상적으로, 살균제는 유효 살균 농도에서 부작용이 적거나 없어야 한다. 따라서 살균제로서 사용되는 약물은 유효 살균 농도에서 면역억제 활성이 적거나 없어야 한다. 또한, 이상적인 살균제는 달라지는 온도에 충분히 견뎌야 하며, 달라진 pH 범위(질에서 알칼리 및 산성 수준의 범위) 내에서 만족스럽게 작용해야 한다. 또한, 이

것은 질에 있고, 질 건강에 기여하는 천연의 유익한 유산균을 제거해서는 안 된다.

[0011] 국소 살균제는 이들이 또한 피임 능력을 지녔다면 더욱더 유익할 것이다. 피임은 또한 STD를 가진 여성이 미래 세대에 전염 질병을 예방하는데 중요하며, 특히 그 이유는 STD를 가진 많은 여성이 출산 연령이기 때문이다. 현재, 다수의 시판 중인 이중 목적 살정자성 살균제는 세포막을 파괴하는 세제 성분을 가진다. 가장 널리 사용된 질 살정자제인, 노독시놀-9(N-9)는 이의 막 파괴 특성 때문에 경질 상피를 손상하고, 급성 염증 조직 반응을 일으키며, 질 미생물상을 변경시키고, 비뇨 생식 관에서 기회 감염을 촉진하는 위험을 증대한다고 확인되었다. N-9는 또한 질과 자궁 세포에 독성이며, 질 조직의 투과성을 증가시킨다. 이것은 또한 질 관에 살고 있고, 일반적으로 유익한 것으로서 간주하는 락토바실러스 종(*Lactobacillus sp.*)을 죽일 수 있다. 락토바실러스는 락트산과 과산화수소를 생성하며, 질의 산성 pH(~pH 3.5 내지 5.0) 및 건강한 질상을 유지하는데 도움이 된다. 이 pH에서, HIV와 같은 다수의 STD 원인 유기체는 비활성화된다.

[0012] 다른 살균제는 질 크림과 연고의 형태로 처방전 없이 또는 처방전에 의해 현재 이용 가능하다. 여전히 다른 것들은 다양한 개발 단계에 있다. 예는 옥톡시놀-9 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함한다. 질 pH를 조절하도록 디자인된 겔, 예컨대 AciJel™(오르토 맥네일 파마슈티컬사(Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp.), 뉴저지 주 라리탄)이 이용 가능하며, 이것은 3.9 내지 4.1의 pH를 가진 수분산성 완충 겔이다. 이것은 정상 질 산성도를 복원하고, 유지하는데 사용된다. 이러한 겔은 질 pH를 조절하도록 디자인되어 있고, 특히 STD 및/또는 피임을 예방하도록 디자인되어 있지 않아서, 항상 효과적인 살균 활성을 지니는 것은 아니다.

[0013] 설명한 바와 같이, 흔히 활성 성분으로서 N-9를 함유한, 현재 시판된 질 피임 조성물은 본 기술에서 일반적으로 공지되어 있다. 현재 시판된 질 피임 제제는 임신을 막는데 도움이 되지만, STD, 특히 HIV/AIDS를 효과적으로 예방하는 이들의 능력은 매우 제한적이다. 더구나, 최근의 분석에서 N-9는 고 위험군 여성이 빈번히 사용할 때 HIV 감염의 위험을 실제로 증가시킬 수 있다고 보여준다(WHO 2002, WHO/CONRAD 노독시놀-9에 대한 기술 지원, 제네바).

[0014] 추가로, 개발 중인 일부 살균제는 원래 HIV에 감염된 환자의 치료용으로 개발된 항레트로바이러스제를 함유한다. 그러나 실제 항레트로바이러스제 중 어느 하나 또는 이들의 조합으로 치료된 HIV 감염 환자에게서 단지 일시적이고 제한적인 이점이 관찰된다. 바이러스 부하, 내성의 급속 발현 및 대부분의 약물에 대한 독성 부작용을 줄이는 이들 약제의 제한적인 능력은 이들의 장기 유효성을 제한하였다. 환자에게 항바이러스제의 투여에 관련된 한 가지 주요 문제는 감염 세포에 침투하여 표적화하는 이들의 능력이 열악하다는 것이다. 급속 약물 클리어런스(clearance)와 모 화합물 또는 대사산물의 독성은 또한 많은 항바이러스제의 개발과 사용을 늦출 수 있는 주요 단점들 중 일부를 구성한다. AIDS 및 다른 바이러스 질병을 치료하는데 실제로 이용 가능한 항바이러스제의 심각한 독성 및 감염 세포를 표적화하는 이들의 제한적인 능력을 고려할 때, 감염 세포로 약물이 치료 수준으로 도달하고, 독성을 줄이는 것에 겨냥한 전략이 필요하다.

[0015] 최근의 연구에서는 질에 자연스럽게 존재하는 항균 특성에 대한 중요한 기여가 주로 락트산 분자의 항균 활성에 기인하며, 반드시 낮은 pH만으로 또는 과산화수소의 존재로 인한 것이 아니라는 사실을 밝혔다(O'Hanlon et al., BMC Infect Dis., 11:200, 2011). 특히, 질액에서 박테리아성 질염과 관련된 박테리아는 락트산에 의해 억제될 수 있으나, 동일 pH에서 다른 산에 의해 훨씬 적은 정도로 억제될 수 있다는 사실이 밝혀졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서 바이러스 기반 STD의 전염에 대한 위험을 효과적으로 줄이는 STD 억제제를 사용하기 용이한 대안이 필요하다. 이러한 조성물은 락토바실러스 종을 비활성화하지 않거나 공공연한 질 자극 또는 다른 독성을 야기하지 않는 유효 용량으로 질 투여에 유용해야 한다. 조성물은 이들이 또한 피임 능력을 갖춘다면 더욱더 유익할 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 하기에 개시한 실시형태는 이러한 필요성을 충족한다. 하기 단순화된 요약은 청구한 주제의 일부 양태에 대한 기본적인 이해를 확립하기 위해 제공된다. 이러한 요약은 광범위한 개요가 아니며, 키/결정적인 요소를 확인하거나 청구한 주제의 범위를 기술하고자 하는 것은 아니다.

[0018] 일 실시형태는 질병의 전염을 억제하기 위한 조성물이다. 조성물은 1-(6-아미노퓨린-9-일)프로판-2-일옥시메틸

포스폰산(테노포비르(tenofovir)) 또는 이의 생리적 작용성 유도체, 알긴산 중합체, 및 수계 담체를 포함한다. 본 개시 내용의 전형적인 알긴산 중합체는 약 20,000 내지 약 400,000의 평균 분자량 및 약 0.25 내지 약 2.0의 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비를 가진다. 또 다른 실시형태에서 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 1.5이다. 또 다른 실시형태에서 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 1이다. 또 다른 실시형태에서 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 0.8이다. 또 다른 실시형태에서 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 0.3 내지 0.6이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 약 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 또는 2.0이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 75,000 내지 375,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 300,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 200,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 125,000 내지 175,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 20,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 50,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 75,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 100,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 125,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 150,000이다.

[0019] 또 다른 실시형태에서, 조성물은 또한 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 락트산은 "L"형의 락트산이다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 또한 파모산 또는 이의 염 또는 에스테르를 포함한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 조성물은 또한 카라기난을 포함한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 카라기난은 이오타 카라기난이다. 또한 또 다른 실시형태에서, 조성물은 또한 완충제(예컨대 시트르산, 산성 주석산칼륨, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 에데트산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등), 증점제(예컨대 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등), 보습제(예컨대 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등), 또는 방부제(예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등)를 포함할 수 있다. 또한 또 다른 실시형태에서, 조성물의 담체는 물이다.

[0020] 또 다른 실시형태는 산 완충 피임제이다. 산 완충 피임제는 약학적으로 허용 가능한 담체 내에 알긴산, 생체 접착제 화합물, 및 락트산을 포함한다. 알긴산 약 20,000 내지 약 400,000의 평균 분자량 및 약 0.25 내지 약 2.0의 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비를 가진다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:글루로네이트 잔기는 0.3 내지 1.5이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:글루로네이트 잔기는 0.3 내지 1이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:글루로네이트 잔기는 0.3 내지 0.8이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:글루로네이트 잔기는 0.3 내지 0.6이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산 중합체 내 만누로네이트:글루로네이트 잔기의 비는 약 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 또는 2.0이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 75,000 내지 375,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 300,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 200,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 50,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 75,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 100,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 125,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 150,000이다. 상기에 기재한 알긴산을 사용하면 질병의 전염을 억제하는 산 완충 피임제의 능력을 더 향상시킬 수 있다.

[0021] 일 실시형태에서, 산 완충 피임제의 생체 접착제 화합물은 크산탄 검, 카라기난, 이오타 카라기난, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 등일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 화합물은 또한 완충제(예컨대 시트르산, 산성 주석산칼륨, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 에데트산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등), 증점제(예컨대 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등), 보습제(예컨대 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등), 또는 방부제(예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등), 또는 약물 용해도, 투과성 및 흡수성을 향상시키는 작용제(예컨

대 파모산 및 이의 염과 에스테르)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 락트산은 L-락트산이다.

[0022] 일 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 크산탄 검, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 이오타 카라기난, 및 락트산을 포함한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 크산탄 검, 파모산, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 파모산, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 이오타 카라기난, 파모산, 및 락트산을 포함한다.

[0023] 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 또한 완충제(예컨대 시트르산, 산성 주석산칼륨, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 에데트산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등), 증점제(예컨대 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등), 보습제(예컨대 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등), 또는 방부제(예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등)를 포함할 수 있다. 또한 또 다른 실시형태에서, 조성물의 담체는 물이다.

[0024] 또 다른 실시형태는 산 완충 피임제이다. 산 완충 피임제는 약학적으로 허용 가능한 담체 내에 1-(6-아미노퓨린-9-일)프로판-2-일옥시메틸포스포산(테노포비르) 또는 이의 생리적 작용성 유도체, 알긴산, 생체 접착제 화합물, 및 락트산을 포함한다. 알긴산 약 20,000 내지 약 400,000의 평균 분자량 및 약 0.25 내지 약 2.0의 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비를 가진다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:굴루로네이트 잔기는 0.3 내지 1.5이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:굴루로네이트 잔기는 0.3 내지 1이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:굴루로네이트 잔기는 0.3 내지 0.8이다. 또 다른 실시형태에서 만누로네이트:굴루로네이트 잔기는 0.3 내지 0.6이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산 중합체 내 만누로네이트:굴루로네이트 잔기의 비는 약 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 또는 2.0이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 75,000 내지 375,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 300,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 100,000 내지 200,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 50,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 75,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 100,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 125,000이다. 또 다른 실시형태에서, 알긴산의 평균 분자량은 적어도 150,000이다. 상기에 기재한 알긴산을 사용하면 질병의 전염을 억제하는 산 완충 피임제의 능력을 더 향상시킬 수 있다.

[0025] 일 실시형태에서, 테노포비르와 함께 산 완충 피임제의 생체 접착제 화합물은 크산탄 검, 카라기난, 이오타 카라기난, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 등일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 화합물은 또한 완충제(예컨대 시트르산, 산성 주석산칼륨, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 에데트산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등), 증점제(예컨대 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등), 보습제(예컨대 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등), 또는 방부제(예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등), 또는 약물 용해도, 투과성 및 흡수성을 향상시키는 작용제(예컨대 파모산 및 이의 염과 에스테르)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 락트산은 L-락트산이다.

[0026] 일 실시형태에서, 테노포비르와 함께 산 완충 피임제는 알긴산, 크산탄 검, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 이오타 카라기난, 및 락트산을 포함한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 크산탄 검, 파모산, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 파모산, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 이오타 카라기난, 파모산, 및 락트산을 포함한다.

[0027] 또 다른 실시형태에서, 테노포비르와 함께 산 완충 피임제는 또한 완충제(예컨대 시트르산, 산성 주석산칼륨, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 에데트산 에틸렌디아민테트라

아세트산, 아세트산, 말산, 등), 증점제(예컨대 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등), 보습제(예컨대 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등), 또는 방부제(예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등)를 포함할 수 있다. 또한 또 다른 실시형태에서, 조성물의 담체는 물이다.

[0028] 또 다른 실시형태는 상기 및 본원에서 기재한 조성물 중 어느 하나의 유효량을 국소로 투여함으로써 성 전염성 질환의 확산 위험을 줄이는 방법이다. 또 다른 실시형태에서, 조성물을 질, 자궁경부, 입, 항문, 및/또는 직장 에 국소로 도포할 수 있다. 조성물을 성 행위 전에 도포할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물을 성 행위 전 적어도 15분 또는 적어도 30 분 또는 적어도 1 시간 또는 적어도 1.5 시간 또는 적어도 2 시간 또는 적어도 2.5 시간 또는 적어도 3 시간 또는 적어도 3.5 시간 또는 적어도 4 시간 또는 적어도 4.5 시간 또는 적어도 5 시간 또는 적어도 6 시간 또는 적어도 7 시간 또는 적어도 8 시간 또는 적어도 9 시간 또는 적어도 10 시간 또는 적어도 12 시간에 도포할 수 있다. 조성물을 또한 성 행위 후 도포할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물을 성 행위 후 즉시 또는 5 분 이내 또는 10 분 이내 또는 15 분 이내 또는 20 분 이내 또는 30 분 이내 또는 45 분 이내 또는 1 시간 이내, 또는 2 시간 이내 또는 3 시간 이내 또는 4 시간 이내 또는 5 시간 이내 또는 6 시간 이내 또는 7 시간 이내 또는 8 시간 이내 또는 9 시간 이내 또는 10 시간 이내에 도포할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 조성물을 콘돔, 스펀지, 또는 다이어프램(diaphragm)과 같은 신체 배리어 기구를 사용하기 전에 배리어 기구의 표면에 도포할 수 있다.

[0029] 또 다른 실시형태는 본원에서 기재한 조성물의 제조 방법이다. 일 실시형태에서, 1-(6-아미노퓨린-9-일)프로판-2-일옥시메틸포스포산(테노포비르) 또는 이의 생리적 작용성 유도체를 염기성 용액에 용해시킨다. 일단 테노포비르가 용해되면, 용액을 중성 아래로 두고, 알긴산을 첨가한다. 일 실시형태에서, 용액의 pH를 락트산의 첨가에 의해 감소시킨다. 또 다른 실시형태에서, 추가 첨가제를 첨가제의 pH를 기준으로 하여 첨가한다. 예를 들어, 완충제가 용액의 pH를 감소시키는데, 즉 용액을 더 산성으로 만드는데 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 증점제가 첨가될 수 있다. 일부 방법에서, 증점제가 마지막에 첨가될 수 있으며, 그 이유는 증점제의 첨가로 일부 성분의 혼입을 방해할 수 있기 때문이다.

[0030] 또 다른 실시형태는 분배가 용이한 용기에 상기에 기재한 조성물을 함유하는 키트이다. 분배 용기의 비제한적인 예는 병, 튜브, 시린지, 좌약, 또는 펌프를 포함한다. 키트는 또한 원하는 표면에 조성물을 도포하기 위한 기구 및/또는 사용 또는 도포를 위한 설명서를 포함할 수 있다. 비제한적인 도포기 기구는 시린지, 스펀지, 브러시, 면봉(swab), 또는 스패툴라를 포함한다. 일 실시형태에서, 조성물은 단일 사용 용량으로 분배될 수 있다. 비제한적인 예는 예비 충전된(pre-filled) 시린지, 예비 충전된 스리즈 튜브, 또는 좌약을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 조성물을 배리어 기구 위에 코팅할 수 있다. 배리어 기구의 비제한적인 예는 스펀지, 콘돔 또는 다이어프램을 포함한다.

[0031] 개시 내용의 다른 양태는 명세서 전반에 걸쳐 알려져 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 알긴산계 항균성 화합물을 사용하여 염증을 억제하고, 성 전염성 질환(STD)의 확산 위험을 줄이기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 개시된다. 이러한 조성물은 (1) 바이러스 및 다른 미생물을 공격하고, 비활성화하며, (2) 바이러스가 숙주 세포 침범을 용이하게 하도록 활성화되는 숙주 반응을 차단함으로써 이중 보호를 제공한다. 더 구체적으로는, 본원에서 개시한 조성물과 방법은 개별 성분의 효능을 향상시키는 캐리에 내 알긴산과 항바이러스제의 조합을 포함하는 상승 조성물에 관한 것이다. 알긴산계 항균성 화합물은 또한 산 완충 피임제의 일부일 수 있다.

[0033] 이어지는 개시 내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어를 하기에 정의한다.

[0034] 용어 "하나", "일", 또는 "한"이 본 개시 내용에서 사용될 때, 이들은 다르게 지정되지 않는 한, "적어도 하나" 또는 "1 이상"을 의미한다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항균성", "살균제", 및 "살균성"은 바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물, 기생충, 및 조류를 포함하여, 미생물의 성장을 방지하거나 억제하며/하거나 미생물의 감염성을 예방하거나 줄일 수 있는 화합물을 의미한다.

- [0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "성 전염성 질환"은 "STD", "성 전염성 감염", "STI" 및/또는 이들의 복수형과 상호 교환 가능하게 사용된다. STD는 키스를 포함하여, 어떠한 형태의 성 접촉에 의해 인간 사이에 전염의 상당한 가능성을 가진 병 또는 병태 생리학적 상태이다. 용어 STD는 또한 감염되어 있는 인간을 포함할 수 있으며, 질병 또는 감염의 징후를 보이지 않으면서, 잠재적으로 다른 인간을 감염시킬 수 있다.
- [0037] 용어 "상승 효과" 및 "상승적"은 함께 사용되는 화합물에 의해 달성되는 효과가 화합물을 별도로 사용하여 얻어지는 효과의 합보다 더 크며, 즉 별도로 투여되는 2종의 활성 성분을 기초로 하여 예상되는 것보다 더 크다는 사실을 의미한다. 상승 효과는 화합물이 (1) 동시 제제화되어 배합된 제제로 동시에 투여되거나 전달되거나; (2) 별도 제제로서 교대로 또는 병행하여 전달되거나; (3) 몇몇 다른 요법에 의해 전달되는 경우 달성될 수 있다. 상승적 항바이러스 효과는 조합에 대해 개별 화합물의 예상된 순수 상가 효과보다 더 큰 항바이러스 효과를 나타낸다.
- [0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생리적 작용성 유도체"는 본 개시 내용의 조합에서 또 다른 약학적 활성 화합물과 병용하여 투여될 때 테노포비르와 동일하거나 거의 동일한 생리적 작용성을 가진 약학적 활성 화합물을 뜻한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생리적 작용성 유도체"는 생리적으로 허용 가능한 염, 에테르, 에스테르, 전구 약물, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 입체 이성질체 농후 혼합물 또는 라세믹 혼합물을 포함하여 입체 이성질체, 및 수용자에게 투여 시 이러한 화합물 또는 항바이러스 활성 대사산물 또는 이들의 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물 중 어느 하나를 포함한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "접촉"은 본원에서 기재한 알긴산계 화합물 1종 이상을 본원에서 기재한 성 감염되거나 성 행위에 의해 감염된 미생물 또는 미생물 세포와 접촉시키는 임의의 적합한 방법을 뜻한다. 시험관 내 또는 생체 외에서, 이것은 미생물 또는 미생물 세포를 적합한 매질에서 살균제에 노출시킴으로써 달성된다. 전형적인 생체 내 응용 분야에 대해, 본원에서 기재한 바와 같이 국소 투여 방법이 적합하다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "매트릭스"는 다수의 상이한 분자로서 이들 사이의 이온 상호 작용을 통해 3차원 구조를 형성하는 분자를 뜻하는 것으로 여겨진다.
- [0041] 용어 "완충 능력"은 상이한 pH를 가진 화합물과 접촉될 때 원하는 pH를 유지하는 능력을 의미한다. 특히, 완충 능력은 건강한 질 pH를 유지하는 능력을 의미한다.
- [0042] 용어 "정액과 접촉된"은 사정 중에 보통 발생하는 부피에, 예를 들어 0.1 내지 11 밀리리터에 정액의 존재를 의미한다(Rehan, et al., Fertil Steril. 1975, 26:492-502).
- [0043] 용어 "염기성 용액"은 pH가 7보다 위, 예컨대 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13인 용액을 의미한다. "염기성 용액"을 만드는 전형적인 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 수산화리튬을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "질병을 억제하는"은 일반적으로 성 전염성 질환의 억제를 뜻하며, 이의 확산을 억제하는 것을 포함한다.
- [0045] 용어 "알긴산" 또는 "알긴산 중합체" 또는 "알기네이트"는 상호 교환 가능하게 사용되며, 베타-D-만누로네이트와 알파-L-글루루로네이트의 다당류 중합체를 뜻한다.
- [0046] 본원에서 개시한 알긴산계 살균제 조성물 및 방법은 STD의 전염 및/또는 흔한 질 감염의 위험을 예방하거나 감소시킨다. STD는 HIV/AIDS, 포진(단순 포진 바이러스 1형(HSV-1) 또는 단순 포진 바이러스 2형(HSV-2)이 원인인), 간염, 임질, 클라미디아(chlamydia), 매독, 및 편모충증을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 흔한 질 감염의 비제한적인 예는 박테리아성 질염(BV) 및 질 칸디다증을 포함한다. 본원에서 기재한 바와 같이, 유사한 조성물 및 이러한 조성물의 사용 방법은 STD 및/또는 흔한 질 감염을 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가 화학약품이 알긴산계 살균제 조성물에 첨가되어 산 완충 피임제를 형성할 수 있다.
- [0047] 본 개시 내용의 조성물은 알긴산 중합체 및 특정 항바이러스제, 테노포비르의 조합을 포함한다. 알긴산은 (1) 물리적 배리어를 제공하는 점막 접촉제 및 생체 접촉제 특성을 가지며, (2) 질에서 산성 환경을 유지하는데 도움이 되는 완충 능력을 갖고, (3) 숙주 세포에서 바이러스 감염을 줄이는 항염증 특성이 있는 산성 중합체이다. 테노포비르는 역전사 효소를 억제하도록 디자인된 항레트로바이러스 약물이다. 테노포비르의 전구 약물 형태인, 테노포비르 디스프록실 푸마레이트는 미국 식품의약청이 HIV와 만성 B형 간염을 치료하는데 승인하였고, 포진과 같은 다른 바이러스에 대해 효과적일 수 있다(Andrei, et al., Cell Host Microbe., 10:379-89, 2011). 전형적인 실시형태에서, 상승 효과는 알긴산 중합체와 항바이러스제 사이에서 달성된다. 더 구체적으로는, 테노포비르의 음 하전된 일인산염 부분은 알긴산 중합체와 이온 상호 작용을 형성하며, 테노포비르의 지속 방출을 용이하

게 하여서 효능을 향상시킨다. 다른 실시형태에서, 알긴산 중합체와 테노포비르를 락트산, 및 생체 접착제 예컨대 크산탄 겔 또는 카라기난과 결합시켜 산 완충 피임제를 형성할 수 있다. 산 완충 피임제는 정액에 존재하는 정자와 다른 미생물을 가두는, 정액과 접촉 시 매트릭스를 형성한다.

[0048] 임의의 특정 동작 이론에 매이길 원하지 않지만, 본 개시 내용의 조성물은 향상된 효능을 나타내며, 그 이유는 테노포비르 농도가 전달 포인트를 떠나 항레트로바이러스 약물의 회식을 억제하는 알긴산의 점막 접착제 및 생체 접착제 특성에 의해 유효 농도와 독성 농도 사이에 유지되며, 이에 의해 약물의 표적화와 국소화를 개선하기 때문인 것으로 더 믿어진다. 본 문맥에서, 점막 접착과 생체 접착은 테노포비르와 점막 표면 사이의 접촉에 대한 친밀도와 기간을 증가시킨다. 이러한 향상된 직접 약물 흡수, 및 확산 감소와 국소화 증가를 생성하는 배출 속도의 감소에 대한 결합 효과는 약물의 생체이용성을 상당히 향상시키며, 더 적은 용량과 덜 빈번한 투여를 가능하게 한다.

[0049] 미생물 감염 및 염증

[0050] 톨 유사 수용체(TLR)는 잠재적 유해 물질, 특히 미생물로부터 유래한 화학약품에의 노출에 대한 면역계의 조기 경고 징후이다. 구체적으로, TLR은 박테리아, 원생동물, 진균, 및 바이러스에 존재하는 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)이라 칭하는 분자 구조에 결합한다. 활성화 시, TLR은 활성화된 B 세포의 핵인자 카파 경계 인핸서(NFκB)를 포함하여, 염증 및 세포 면역 방어를 활성화하는 다중 생화학적 캐스케이드를 촉발한다. NFκB는 염증의 마스터 조절 유전자이며, 이의 활성화로 TNF-알파, IL-1, 및 다른 인터류킨을 포함하여, 많은 염증성 조절성 및 전염증성 사이토카인의 합성 증가를 야기한다. 많은 바이러스에 대해, 전형적으로 미생물 감염에 대한 면역 방어에 도움이 되는 염증성 경로의 활성화는 대신에 감염성을 높인다. 현재 HIV, 간염, 및 HSV를 포함하여, 특정 바이러스가 숙주 세포를 감염시키는데 NFκB의 활성화를 필요로 한다는 사실이 알려져 있다. 예를 들어, 활성화 시, NFκB는 HIV 긴 말단 반복 위 부위에 결합하여 일체화된 HIV 게놈의 전사를 시작한다(Pande and Ramos, Curr. Med. Chem., vol. 10, no. 16, pgs. 1603-15 (2003) 참조). 사실상, 신체의 자체 자연 반응은 바이러스의 감염성에 기여한다.

[0051] 신체 외상 및 염증

[0052] 많은 성 행위는 현미경 수준에서 조직에 신체 외상을 초래한다. 해부학적 배리어, 예를 들어 점막의 파괴 시, 호중구는 비만 세포와 같은 염증성 세포에 의해 방출되는 다양한 사이토카인에 의해 끌린다. 호중구는 식균 작용에 의해 손상된 세포를 에워싸고, 이 과정에서 건강한 주위 세포에 독성인 반응성 산소 종(ROS)을 많은 양으로 생성하여 방출한다. ROS는 세포 항산화제, 특히 글루타싸이온과 반응한다. ROS에 노출 시, 환원된 글루타싸이온(GSH)은 이의 산화된 상태(GSSG)로 전이한다. 산화된 글루타싸이온의 세포 농도 증가로 NFκB의 활성화를 촉발한다. 상기에 언급한 바와 같이, NFκB의 활성화는 바이러스성 STD의 감염을 용이하게 한다.

[0053] 알긴산

[0054] 알기네이트는 갈조로부터 추출될 수 있는 천연 중합체이다. 중합체는 2종의 당, 1,4-연결된 β-D-만누로네이트(M) 및 α-L-갈루로네이트(G)로 구성된다. 중합체는 연속 M 잔기의 블록, 연속 D 잔기의 블록, 또는 대체 D 및 M 잔기로 구성될 수 있다. M:G의 비율은 공급원에 따라 달라진다. 가장 많이 상업적으로 이용되는 알기네이트는 14-31%의 G 함량을 가지지만, 라미나리아 하이퍼보레안(*Laminaria hyperborean*)은 60%의 G 함량을 가진다. 더 한정된 화학 구조와 물성을 지닌 알기네이트는 박테리아 생합성을 사용하여 얻어질 수 있다. 그러나 박테리아성 알기네이트는 C2 및/또는 C3에 O-아세틸기를 가진다. 아세틸기는 오로지 4-57%로 달라지는 아세틸화의 정도를 지닌 만누론산 잔기와 회합된다(Donati and Paoletti, "Material Properties of Alginates," in Alginates: Biology and Applications: Biology and Applications, Rehm, ed., Springer Dordrecht Heidelberg, London, UK, 2009, page 10 and "The History of Aglinate Chemistry - Bacterial," Cyber Colloids, LTD, <http://www.cybercolloids.net/information/technical-articles/history-alginate-chemistry-bacterial> 참조). 아세틸기는 양이온 결합에 대한 용량과 선택성을 감소시키고, 용액 점도를 증가시키며, 보수 용량을 향상시키고, 알기네이트 리아제에 의한 분해를 보호한다(Flemming and Wingender, "The Crucial Role of Extracellular Polymeric Substances in Biofilms," in Biofilms in Wastewater Treatment: An Interdisciplinary Approach, Wuertz, Bishop, Wilderer, eds., IWA Publishing, London, UK 2003, page 184 참조). 알기네이트는 전형적으로 알칼리 용액과 염을 사용하여 갈조로부터 추출되어 알기네이트 염을 형성한다. 알기네이트 염은 추가로 산에 의해 처리되어 알긴산을 형성할 수 있다.

[0055] 알기네이트는 일반적으로 다당류와 같이 분자량에 관해 다분산계이다. 이러한 다분산성 때문에, 알기네이트의

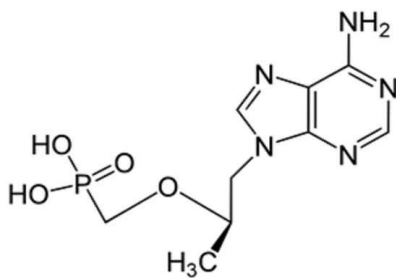
"분자량"은 분자량의 전체 분포에 비해 평균이다(Draget, et al., "Alginates From Algae," Biopolymers Online, DOI: 10.1002/3527600035.bpol6008 (2005) 참조). 단위 짧은 G 블록을 함유하는 저 분자량 단편은 겔 네트워크 형성에 참여할 수 없으며, 이어서 겔 강도에 기여할 수 없으므로, 분자량 분포는 알기네이트의 사용에 대해 밀접한 관계를 가질 수 있다. 대부분의 알기네이트 염의 분자량은 몰당 약 10,000 내지 600,000 g(g/몰)의 범위이다.

- [0056] 알기네이트 중합체는 가교되어 1가 및 2가 양이온 예컨대 칼슘, 나트륨, 및 칼륨을 사용한 히드로겔을 형성할 수 있다. 그러나 2가 양이온을 사용할 경우 G 잔기만이 참여한다고 생각된다. 따라서 알기네이트의 M:G 비는 알기네이트 히드로겔의 물성에 영향을 미친다. 또한, 겔화 시간과 온도도 양이온을 사용할 경우 겔 균일성과 강도에 영향을 미친다. 더 낮은 온도(예를 들어 체온 아래)에서 느린 겔화 속도(예를 들어 15 분 초과)는 더 균일한 구조와 더 큰 기계적 완전성을 가진 겔을 생성한다(Asada, et al., Biosci. Biotech. Biochem., vol. 61, no. 6, pgs. 1030-1032 (1997) 참조).
- [0057] M 및 G 당 잔기는 둘 다 pKa가 약 3.5인 카르복실기를 함유한다. 생리적 pH에서, 카르복실기는 이온화되어, 물에 수소 결합하여 곁쪽한 조직 접착성 겔, 예를 들어 생체 접착제를 형성할 수 있는 반복 음전하 카르복실기의 장쇄를 형성한다. 알기네이트는 또한 수소 결합을 사용하여 점막 표면에 부착한다. 알기네이트가 화학적 외상 및 물리적 외상 둘 다에 대해 보호하는 "인공 점막"으로서 작용할 수 있다고 생각된다. 알긴산의 고유 점막 접착제 및 생체 접착제 특성으로 인해, 여성이 제거하지 않는다면 당연히 질 내부에 약 12 내지 24 시간 동안(또는 심지어 더 오랫동안) 유지된다.
- [0058] 알기네이트는 항염증성 능력을 가진다. 구체적으로, 연구에서는 알긴산이 NFkB 활성을 억제한다고 확인하였다. NFkB는 DNA의 전사를 제어하는 단백질 착물이다(Jeong, et al., Clinical and Experimental Allergy, vol. 36, pgs. 785-794 (2006) 참조). NFkB는 스트레스, 사이토카인, 자유 라디칼, 자외선 조사, 산화된 LDL, 및 박테리아 또는 바이러스 항원과 같은 자극에 대한 세포 반응에 관련되어 있다. NFkB는 감염에 대한 면역 반응을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 현재 HIV, 간염, 및 포진을 포함하여, 많은 바이러스가 NFkB를 활성화하여 숙주 세포 감염을 용이하게 한다고 알려져 있다. NFkB의 활성화를 방지하고, 더 나아가, 다중 염증 경로의 활성화를 방지함으로써, 알긴산은 바이러스성 STD 감염의 위험을 줄인다.
- [0059] 알기네이트는 또한 면역글로불린 E 매개 비만 세포 탈과립화를 억제한다(Asada, et al., Biosci. Biotech. Biochem., vol. 61, no. 6, pgs. 1030-1032 (1997) 참조). 비만 세포는 병원체에 대한 방어에서 중요한 역할을 한다. 병원체는 면역글로불린 E(IgE) 수용체의 자극을 통해 또는 패턴 인식 수용체를 통해 비만 세포를 활성화할 수 있으며, 이들은 톨 유사 수용체(TLR), 노드(Nod) 유사 수용체, C형 렉틴, 및 글리코실포스파티딜이노시톨 결합 단백질 CD48을 포함한다. 활성화 시, 비만 세포는 혈관 투과성에 영향을 미치고, 추가 면역 반응을 촉발하는 다양한 매개체를 방출한다. 매개체는 히스타민, 세로토닌, 헤파린, 트립타아제, 키마아제, 및 중양 괴사 인자-알파를 포함하여, 과립 회합 매개체, 사이토카인, 및 케모카인을 포함한다. HIV 감염에 대한 일차 부위일 수 있는 점막 조직에서, 혈관 투과성 증가 및 T 세포에 의한 비만 세포 상호 작용을 유도하는 비만 세포의 활성화로 HIV 감염성에 기여할 수 있다. 또한, HIV 감염에서, 비만 세포는 잠복 감염 중 바이러스 서식지로서 역할을 할 수 있으며, TLR 매개 신호를 통해 재활성화될 수 있다(Urb M and Sheppard, DC (2012) "The Role of Mast Cells in the Defence against Pathogens." PLoS Pathog 8(4): e1002619. doi:10.1371/journal.ppat. 1002619 참조).
- [0060] 모든 분자량의 알긴산이 염증을 차단하는데 정서적이지 않다는 사실이 의외로 밝혀졌다. 구체적으로 20,000 내지 400,000 g/몰의 분자량을 가진 알기네이트가 비만 세포 탈과립화를 억제하는데 더 큰 능력을 나타낸다. 일 실시형태에서, 알기네이트의 분자량은 100,000 내지 375,000 g/몰일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 알기네이트의 분자량은 200,000 내지 350,000 g/몰일 수 있다. 또한 또 다른 실시형태에서, 알기네이트의 분자량은 290,000 내지 340,000 g/몰일 수 있다(Asada, et al., Biosci. Biotech. Biochem., vol. 61, no. 6, pgs. 1030-1032 (1997) 참조).
- [0061] M:G 비는 또한 알긴산의 항염증 특성에 영향을 미친다는 사실이 또한 의외로 밝혀졌다. 일 실시형태에서, M:G 비는 0.25 내지 2.0일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, M:G 비는 0.3 내지 1.5일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, M:G 비는 0.5 내지 1.2이다. 또한 또 다른 실시형태에서, M:G 비는 1이다(Asada, et al., Biosci. Biotech. Biochem., vol. 61, no. 6, pgs. 1030-1032 (1997) 참조, 본원에서 참조로서 원용함. 아사다는 3:7의 M:G 비를 가진 0.6형 알긴산나트륨을 기재하고 있지만, 3:7의 M:G 비는 수학적으로 0.43이다).
- [0062] 상기한 바와 같이, 알기네이트는 1가 및 2가 양이온 예컨대 나트륨, 칼륨, 및 칼슘의 존재 하에 가교한다. 질액

은 일반적으로 이들 양이온을 극소량 함유한다. 다른 한편, 정액은 이들 양이온에서 풍부하다. 따라서 정액의 존재 하에, 알긴산은 가교하여 정자와 미생물을 포획할 수 있는 매트릭스를 형성할 것이다. 정액에 존재하는 포획 정자와 다른 미생물은 STD의 전염에 대한 위험을 줄일 것이다. 추가로, 알긴산은 수용액에서 약 1.5 내지 3.5의 pH를 가진다. 임의의 특정 동작 이론에 매이길 원하지 않지만, 알긴산의 자연스럽게 낮은 pH는 건강한 질 pH(즉 3.5 내지 5.0)를 유지하는데 도움이 될 수 있다. 상기한 바와 같이, 낮은 pH는 많은 STD 원인 미생물을 비활성화한다. 또한, 알긴산은 성 행위 중에 알긴산계 조성물을 정 위치에 유지할 생체 접착제 및 점막 접착제 특성이 있다. 끝으로, 알긴산은 일반적으로 이의 고 분자량으로 인해 신체에 의해 흡수되지 않는다.

[0063] **테노포비르**

[0064] 테노포비르는 이의 유도체, 유사체, 전구 약물 및 염을 포함하여, 역전사 효소를 차단하는, 뉴클레오타이드 유사체 역전사 효소 억제제(NtRTI)로서 알려진 항레트로바이러스 약물의 부류에 속한다. 이것은 화학명 1-(6-아미노퓨린-9-일)프로판-2-일옥시메틸포스포산[CAS 등록 번호: 147127-20-6]을 가진다. 테노포비르는 예컨대 길리어드 사이언스사(Gilead Sciences, Inc.)(캘리포니아 주 포스터 시티)로부터 시판 중이다. 테노포비르의 구조를 하기에 제시한다:



[0065]

[0066] 테노포비르는 다른 천연 뉴클레오타이드의 경쟁적인 억제제이며, 이의 궁극적인 생물 활성은 바이러스 DNA 연쇄 종결이다. 테노포비르는 HIV 및 B형 간염 둘 다에 대해 항바이러스 활성을 가진 신규의 뉴클레오타이드 유사체이다. 테노포비르의 메커니즘은 뉴클레오타이드 유사체의 메커니즘과 유사하며, 이들은 역전사 효소를 방해하고, 바이러스 DNA로 바이러스 유전 물질의 번역을 방지한다. 뉴클레오타이드 유사체와 다르게, NtRTI는 포스포이테기의 존재에 의해 화학적으로 예비 활성화된다. 포스포릴화 단계가 필요하지 않으므로, 뉴클레오타이드 유사체는 뉴클레오타이드 유사체보다 더 신속하게 바이러스 DNA 사슬로 일체화될 수 있다. 더 중요하게는, 이는 뉴클레오타이드 내성에 대한 바이러스 메커니즘을 우회할 것이다.

[0067] **산 완충 피임제**

[0068] 일 실시형태에서, 상기에 기재한 특정 알긴산 서브셋은 산 완충 피임제의 일부일 수 있다. 이러한 산 완충 피임제의 한 가지 비제한적인 예는 애시드폼(Acidform)(또한 암포라(Amphora®) 겔(미국특허 제6,706,276호, 국제특허출원 공개 제01/66084호)로서 알려짐)이며, 이는 체구(예를 들어, 질)에 위치할 때, 정액과 접촉 시 매트릭스를 형성하고, 따라서 정충 및/또는 STD와 STI 원인 미생물을 가두어 비활성화하는 겔이다. 일반적인 일 실시형태에서, 산 완충 피임제는 (1) 매트릭스 형성 화합물, (2) 생체 접착제 화합물, 및 (3) 락트산을 함유한다. 일부 화합물, 예컨대 알긴산, 카라기난, 또는 키토산은 매트릭스 형성 화합물과 생체 접착제 화합물 둘 다로서 작용할 수 있다.

[0069] 전형적인 실시형태에서, 사용되는 애시드폼은 일반적으로 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 1-10%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 1-10%, 및 (3) 락트산 약 1-10%를 함유한다. 다른 실시형태에서, 애시드폼 조성물은 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 3-5%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 2.5-6%, 및 (3) 락트산 약 1-7%를 함유한다. 다른 실시형태에서, 애시드폼 조성물은 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 3.5-4.5%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 2.5-3.5%, 및 (3) 락트산 약 1-4%를 함유한다.

[0070] 다른 전형적인 실시형태에서, 사용되는 애시드폼은 일반적으로 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 1-10%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 1-10%, 및 (3) L-락트산 약 1-10%를 함유한다. 다른 실시형태에서, 애시드폼 조성물은 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 3-5%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 2.5-6%, 및 (3) L-락트산 약 1-7%를 함유한다. 다른 실시형태에서, 애시드폼 조성물은 (1) 1종 이상의 매트릭스 형성 화합물 약 3.5-4.5%, (2) 1종 이상의 생체 접착제 화합물 약 2.5-3.5%, 및 (3) L-락트산 약 1-4%를 함유한다.

[0071] 본 개시 내용에서 사용하는데 적합한 매트릭스 형성 화합물은 광범위한 pH 범위에 걸쳐, 특히 질에서 발견되는

정상의 산성 pH 값에 걸쳐 안정해야 한다. 적합한 매트릭스 형성 화합물은 예를 들어 알긴산, 키토산, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등을 포함한다. 매트릭스 형성 화합물은 바람직하게는 이것이 정액과 접촉 상태로 될 때까지 비매트릭스 상태에 머물러 있다. 정액과 접촉 시, 매트릭스 형성 화합물은 정자와 STD 원인 미생물을 포획하는 반고체 매트릭스를 형성하여서 이들은 하부 여성 생식 관을 통해 이동할 수 없다. 일부 매트릭스 형성 화합물, 예컨대 알긴산(수용액에서 약 1.5-3.5의 pH를 가진다)은 산 완충 피임제의 산 완충 능력에 기여할 수 있다. 또한, 일부 매트릭스 형성 화합물은 또한 산 완충 피임제의 생체 접착제 특성에 기여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 매트릭스 형성 화합물과 생체 접착제 화합물은 동일하다.

[0072] 본 개시 내용에서 사용하는데 적합한 생체 접착제 화합물은 예를 들어 크산탄 검, 카라기난, 이오타 카라기난, 알긴산, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 등을 포함한다. 적어도 하나의 실시형태에서, 생체 접착제 화합물은 D-글루코실, D-만노실, 및 D-글루코실우론산 잔기 및 다양한 비율의 0-아세틸과 피루브산 아세탈을 함유하는 고 분자량 다당류 검인, 크산탄 검이다. 일차 구조는 3당류 측쇄를 가진 셀룰로오스 백본이며; 반복 단위는 5당류이다. 일반적으로, 분자량은 약 106 g/몰보다 크다.

[0073] 산 완충 피임제는 추가로 락트산 또는 정상 양의 정액의 존재 하에서도 질의 pH를 이의 정상 산성 범위(즉, 약 5 미만 및 더 바람직하게는 약 3.5 내지 약 4.5의 범위에서 pH) 이내에 유지하도록 작용하는 다른 완충제를 포함한다. 락트산 외에, 적합한 완충제는 예를 들어 시트르산, 산성 주석산칼륨, 벤조산, 알긴산, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 중주석산칼륨, 벤조산, 에테드산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 산은 유리산, 수화물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 첨가될 수 있다. 물론, 유리산은 계 내에서(즉, 질 내부에서) 상응하는 염으로 전환될 수 있다. 다양한 전형적인 실시형태에서, 일부 완충제는 애시드폼 조성물에 포함되어 증가한 완충 용량을 제공한다. 알긴산은 물론 매트릭스 형성제와 완충제 둘 다로서 작용할 수 있다. 알긴산이 신체에 의해 흡수되지 않을 것이므로, 이의 산 완충 효과는 신체에 의해 흡수될 수 있는 다른 완충제와 비교할 때 더 오래 지속될 것이다.

[0074] 따라서 상기에 설명한 바와 같이, 락트산 또는 다른 적합한 완충제는 질의 pH를 도포 후 이의 정상 산성 범위(즉 약 5 미만 및 더 바람직하게는 약 3.5 내지 약 4.5의 범위에서 pH) 이내에 유지하도록 사용될 수 있다. 특히, 락트산은 다른 자연 질 방어 메커니즘, 예컨대 과산화수소에 관해 살균 효능을 상당히 증가시킨다고 밝혀졌다. 이러한 특징은 이전에 통상의 기술자에게 알려지지 않았고, 본 개시 내용의 발명자들은 산 완충 피임제가 완충제로서 락트산을 사용하여 제제화될 때 완충제로서 락트산을 사용하지 않는 제제보다 상당히 더 큰 살균 활성을 지닌다는 사실을 의외로 알아냈다.

[0075] 구체적으로, 락트산의 존재로 동일한 pH에서 과산화수소 또는 아세트산과 같은 화합물과 비교하여, 바이러스를 포함하여, 미생물의 더 큰 비활성화를 얻는다. 락트산이 살균 효능을 증가시키는 작용에 대한 메커니즘은 그람 음성 박테리아의 세포막에 대한 파괴인 것으로 생각되며, 또한 HIV 및 HSV-2를 비활성화하도록 작용한다.

[0076] 더 구체적으로는, 락트산은 2종의 이성질체를 가지며, 하나는 L-(+)-락트산 또는 (S)-락트산으로서 알려져 있고, 나머지는 D-(-)-락트산 또는 (R)-락트산이다. 최근 연구에서 락트산의 L 형태가 D 또는 라세믹 락트산보다 HIV를 비활성화하는데 더 강력하다고 알려졌다. L-락트산이 HIV를 어떻게 비활성화하는지에 대한 정확한 메커니즘이 알려져 있지 않지만, 입체화학적 의존 활성이 단백질 상에 작용한다고 제시하고 있다(Purcell et al., AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Nov;28(11):1389-96).

[0077] 락트산은 락트산 박테리아 예컨대 락토바실러스 종에 의해 생성된다. 그러나 락트산 박테리아는 일반적으로 D 및 L 락트산 둘 다 생성한다. 또한, 락트산 박테리아는 성장하기 어려울 수 있다. 구체적으로 효모 또는 대장균과 같이 성장이 더 용이한 숙주를 사용하여 L-락트산을 제조하는데 제조법 방법이 사용될 수 있다(Ishida et al., Appl Environ Microbiol. 2005 April; 71(4): 1964-1970 and Dien et al., J Ind Microbiol Biotechnol. 2001 Oct;27(4):259-64). 대안으로, 정제된 L-락트산을 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich®)(미주리 주 세인트루이스)와 같이 기존의 화학 공급업체로부터 구입할 수 있다.

[0078] 일 실시형태에서 산 완충 피임제를 다음과 같이 추가로 기재한다: 매트릭스 형성 화합물은 알긴산이며; 생체 접착제 화합물은 크산탄 검, 및/또는 히드록시셀룰로오스, 및/또는 카라기난이고; 락트산이 사용되거나 시트르산, 벤조산 또는 산성 주석산칼륨으로 대체되며; 글리세롤은 보습제로서 포함되고; 벤조산이 방부제로서 사용되며; 물은 약학적으로 허용 가능한 담체이다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 크산탄 검, 알긴산, 락트산, 시트르산, 벤조산, 중주석산칼륨, 글리세롤 및 물을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 락트산은 L-락트산이다.

- [0079] 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 및 락트산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 산 완충 피임제는 알긴산, 카라기난, 락트산, 시트르산, 벤조산, 중주석산칼륨, 글리세롤, 및 물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 카라기난은 이오타 카라기난이다. 또 다른 실시형태에서, 락트산은 L-락트산이다.
- [0080] **약학적으로 허용 가능한 담체**
- [0081] 일 실시형태에서, 약학적 담체는 물이다. 질 전달에 적합한 다른 약학적으로 허용 가능한 담체는 잘 알려져 있으며, 물 대신 사용될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체의 일례는 페트롤레이텀, 예컨대 백색 페트롤레이텀이다.
- [0082] **임의 성분**
- [0083] 완충제, 증점제, 보습제, 및 방부제와 같은 추가의 임의 부형제가 본 개시 내용의 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 완충제는 예를 들어 락트산, 시트르산, 산성 주석산칼륨, 중주석산칼륨, 벤조산, 소르브산, 푸마르산, 아스코르브산, 스테아르산, 올레산, 주석산, 에데트산 에틸렌디아민테트라아세트산, 아세트산, 말산, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 적합한 증점제는 예를 들어 크산탄 검, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 키토산, 폴리카르보필, 카르보폴, 젤란 검, 폴록사머, 카라기난, 이오타 카라기난, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 적합한 보습제는 예를 들어 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 전형적인 일 실시형태에서, 글리세롤은 질 내에 위치할 때 겔 상에 건조 필름의 형성을 방지하는데 사용된다. 글리세롤은 또한 윤활제로서 작용할 수 있다. 추가로, 조성물은 또한 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 예를 들어 벤조산, 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 염화벤잘코늄, 페닐질산수은, 클로르헥시딘, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 전형적인 일 실시형태에서, 벤조산이 사용되며, 또한 애시드폼 겔의 완충 용량에 기여할 수 있다.
- [0084] 임의 성분은 또한 약물 용해도, 투과성 및 흡수성을 향상시키는 작용제를 포함한다. 비제한적인 예는 파모산(또한 "엠본산"으로 칭한다) 및 이의 염과 에스테르를 포함한다.
- [0085] **제제**
- [0086] 약학 조성물은 겔, 반고체, 크림, 및/또는 로션의 형태일 수 있다. 일반적으로, 알긴산계 살균제는 질 및/또는 자궁경부 및/또는 직장 라이닝에 도포하는 국소 연고로서 투여될 수 있으며, 이는 질 강 또는 직장 강을 씻어 내는데 사용되는 겔, 크림, 로션, 비수용액 또는 수용액, 및/또는 질 또는 직장 좌약으로서 달성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 알긴산계 살균제 조성물은 스프레이 제제로 투여될 수 있다. 또한, 알긴산계 살균제 조성물은 살균제 함침 다이아프램과 여성용 및 남성용 콘돔을 사용하여 전달될 수 있다.
- [0087] 또한, 본원에서 개시한 알긴산계 살균제 조성물 외에, 조성물의 잔량, 즉 전형적으로 약 0-10 중량%, 또는 약 0.1-5 중량%, 또는 약 0.1-3 중량%는 임의로 1종 이상의 화장료 성분을 포함할 수 있다. 이러한 화장료 성분은 통상의 기술자에게 알려져 있으며, 흔히 본 기술에서 희석제, 용매, 및 보조제로서 언급된다. 전형적으로, 화장료 성분은 예를 들어 물, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 글리세린, 글리세롤 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 및 다른 고 분자량 알코올을 포함한다. 또한, 조성물은 예를 들어 안정화제, 계면활성제, 멘톨, 유칼립투스 오일, 다른 정유, 향료, 등과 같은, 소량의 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 화장료 성분, 다른 첨가제 선택과 양, 및 블렌딩 과정은 본 기술에서 잘 알려진 기법에 따라 수행될 수 있다.
- [0088] **제조 방법**
- [0089] 테노포비르는 분자량이 287.2(무수) 또는 305(일수화물로서)인 황백색 분말이다. 이것은 산성 pH에서 수용성이 아니며, 따라서 알긴산과 쉽게 배합할 수 없다. 본 개시 내용은 테노포비르를 알긴산과 배합하기 위한 다양한 제조 방법을 제공한다.
- [0090] 최종 제제는 물리적 기구의 사용 없이 위치에 유지되도록 충분한 점성이 있어야 한다. 너무 묽은 조성물은 흘러 내릴 것이며, 너무 걸쭉한 조성물은 적절히 사용하기가 어려울 것이다(예를 들어 질과 자궁경부를 덮는 얼룩). 추가로, 사용 중에, 예를 들어 질액의 존재와 정액으로 노출로 인해 희석이 일어나는 것으로 예상된다. 본원에서 기재한 제제의 점도는 토크 퍼센트가 약 20%일 때 20,000-200,000 센티푸아즈(cP)일 수 있다. 대안으로, 점도는 30,000-150,000 cP일 수 있다.
- [0091] 본원에서 개시한 방법은 일반적으로 3 단계를 포함한다. 제1 단계에서, 테노포비르를 염기성 용액에 용해시킨다. 제2 단계에서, pH를 중성 아래로 둔다. 제3 단계에서, 알긴산을 첨가한다. 임의 성분, 예컨대 증점

제, 보습제, 또는 방부제는 임의 성분이 다양한 단계에서 용액의 전체 pH에 영향을 미치지 않는 한 임의의 단계 중에 첨가될 수 있다.

[0092] 일 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산을 첨가한다. 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 L-락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다.

[0093] 상기에 기재한 방법은 또한 알긴산계 살균제를 산 완충 피임제에 혼입하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 중주석산칼륨, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 중주석산칼륨, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산, 글리세린, 및 크산탄 겔을 첨가한다.

[0094] 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 중주석산칼륨, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 중주석산칼륨, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산, 글리세린, 및 크산탄 겔을 첨가한다.

[0095] 또한 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 크산탄 겔을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산, 글리세린, 및 크산탄 겔을 첨가한다.

[0096] 또한 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 중주석산칼륨, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 및 수산화나트륨을 배합한다. 제2 단계에서는 벤조산, 시트르산, 중주석산칼륨, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산, 글리세린, 및 이오타 카라기난을 첨가한다.

[0097] 또한 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 중주석산칼륨, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또한 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르 수산화나트륨, 및 벤조산을 배합한다. 제2 단계에서는 중주석산칼륨, 시트르산, 및 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알

긴산, 글리세린, 및 이오타 카라기난을 첨가한다.

[0098] 또한 또 다른 실시형태에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 대안으로, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산과 이오타 카라기난을 첨가한다. 또 다른 대체 방법에서, 제1 단계에서는 물, 테노포비르, 수산화나트륨, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 배합한다. 제2 단계에서는 시트르산과 락트산을 첨가한다. 제3 단계에서는 알긴산, 글리세린, 및 이오타 카라기난을 첨가한다.

[0099] **사용 방법**

[0100] 전형적인 실시형태에서, 본 개시 내용은 본원에서 기재한 알긴산계 항균성 조성물의 국소 도포를 포함한다. 본 개시 내용의 문맥에서, 용어 "국소 도포"는 체강에 그 외에 피부에 도포를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서 예를 들어, 상기에 언급한 조성물을 체강 예컨대 질, 항문, 직장 또는 구강에 도포한다. 또한, 국소 도포는 성교 전, 동안 또는 후에 수행될 수 있거나, 대안으로, 성교와 독립하여 수행될 수 있다.

[0101] 본 개시 내용의 알긴산계 항균성 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 임의 수단에 의해 포유동물의 질에 전달될 수 있다는 사실이 이해될 것이다. 조성물의 전달을 위한 전형적인 형태는 본 개시 내용의 조성물 외에, 예를 들어 크림, 로션, 젤, 폼, 스펀지 및 좌약과 같은 질 내 기구, 및 필름을 포함한다. 또한, 알긴산계 항균성 조성물은 예를 들어, 콘돔 윤활제, 등과 같은 개인 관리 용품으로서 사용될 수 있다. 이러한 윤활제는 예를 들어 보습제, 예, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 글리콜 및 글리콜 에테르; 완충제, 예, 글루코-d-락톤; 살균제 또는 살박테리아제, 예, 클로르헥시딘 글루코네이트; 방부제, 예, 메틸파라벤; 점성화제, 예, 히드록시에틸 셀룰로오스, 등; 다른 보조제, 예, 색소와 향료와 같은 흔히 알려진 성분을 포함할 수 있다. 통상의 기술자는 이러한 전달 형태의 물성, 예를 들어 점도가 광범위하게 달라질 수 있다는 사실을 인정할 것이다. 예를 들어, 본 개시 내용의 조성물의 젤 형태의 점도, 예를 들어 150,000 센티푸아즈는 본 개시 내용의 조성물의 로션 형태의 점도, 예를 들어 100 센티푸아즈보다 실질적으로 더 클 수 있다. 이러한 전달 형태에 대한 물질, 성분, 비율 및 과정에 관한 추가 세부 내용은 본 기술에서 잘 알려진 기법에 따라 선택될 수 있다.

[0102] 다양한 실시형태에서, 본 개시 내용의 알긴산계 항균성 조성물은 바람직하게는 STD 전염의 위험을 줄이는데 효과적인 투여량으로 포유동물의 질에 투여된다. 전형적인 투여량은 조성물의 약 1-10 g, 또는 3-7 g, 또는 4-6 g 범위이다. 다양한 실시형태에서, 개시한 알긴산계 항균성 조성물을 좌약, 스펀지, 면봉, 브러시, 또는 시린지와 같은 기구 또는 도포기를 사용하여 도포할 수 있다. 다른 실시형태에서, 개시한 알긴산계 항균성 조성물을 스펀지, 콘돔 또는 다이아프람과 같은 배리어 기구에 도포할 수 있다. 일 실시형태에서, 개시한 알긴산계 항균성 조성물은 예비 충전된 스퀴즈 가능한 튜브 또는 예비 충전된 시린지와 같은 예비 충전된 1회용 기구에 있을 수 있다.

[0103] 본 발명 화합물의 염 및 에스테르와 같은 전구체, 유사체 및 유도체로서 작용하는 다른 화합물이 이용될 수 있다는 사실은 통상의 기술자에게 바로 명백할 것이다.

[0104] 조성물과 방법의 실시형태를 만들고, 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 내용과 명세서를 통상의 기술자에게 제공하기 위해 상기에 제시한 개시 내용을 제공하며, 이들은 본 발명자들의 발명으로서 간주하는 발명의 범위를 한정하려는 것은 아니다. 상기에 기재한 모드(통상의 기술자에게 명백한 개시 내용을 수행하기 위한)에 대한 변형은 하기 특허청구범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 인용한 모든 문헌, 특허, 및 특허출원을 이러한 문헌, 특허 또는 특허출원이 각각 구체적으로 그리고 개별적으로 본원에서 참조로서 원용할 것으로 지정된 것처럼 이들의 전체로 본원에서 참조로서 원용한다.

[0105] **실시예**

[0106] 하기 제제는 20,000 내지 400,000의 분자량 및 0.25 내지 2.0의 M:G 비를 가진 알긴산의 서브셋을 사용한다.

[0107] **실시예 1: 알긴산계 살균제용 제제**

[0108] 이의 가장 간단한 형태로, 알긴산계 살균제는 알긴산, 테노포비르, 및 물을 함유한다. 또 다른 형태로, 알긴산, 이오타 카라기난, 테노포비르, 및 물을 배합한다. 본원에서 언급한 임의의 제제에 대해, 파모산을 임의로 첨가하여 테노포비르의 용해도, 투과성, 또는 흡수성을 향상시킨다.

[0109] 물과 수산화나트륨의 염기성 용액에 테노포비르를 용해시켜 제제를 제조한다. pH를 중성 아래로 두고, 알긴산을

첨가한다. 사용되는 경우 이오타 카라기난을 알긴산 전에, 동시에, 또는 후에 첨가한다.

[0110] **실시예 2: 알긴산계 살균제와 피임제용 제제**

[0111] 이의 가장 간단한 형태로, 알긴산계 살균제와 피임제는 알긴산, 테노포비르, 락트산 및 물을 함유한다. 또 다른 형태로, 알긴산, 크산탄 검, 테노포비르, 락트산, 및 물을 배합한다. 또 다른 형태로, 알긴산, 이오타 카라기난, 테노포비르, 락트산, 및 물을 배합한다. 또 다른 형태로, 알긴산, 크산탄 검, 테노포비르, 락트산, 시트르산, 벤조산, 중주석산칼륨, 글리세린, 및 물을 배합한다. 또 다른 형태로, 알긴산, 이오타 카라기난, 테노포비르, 락트산, 시트르산, 벤조산, 중주석산칼륨, 글리세린, 및 물을 배합한다. 본원에서 언급한 임의의 제제에 대해, 과모산을 임의로 첨가하여 테노포비르의 용해도, 투과성, 또는 흡수성을 향상시킨다.

[0112] 물과 수산화나트륨의 염기성 용액에 테노포비르를 용해시켜 제제를 제조한다. pH 강하 성분, 예컨대 시트르산, 락트산, 및 알긴산을 다음에 첨가한다. 증점제, 예컨대 크산탄 검 및 이오타 카라기난을 마지막에 첨가한다. pH에 영향을 미치지 않는 다른 성분, 예컨대 글리세린, 벤조산, 및 중주석산칼륨을 임의 단계에서 첨가할 수 있다. 최종 pH는 정상의 질 pH 범위, 예컨대 약 2 내지 약 5 또는 약 2 내지 약 4, 또는 약 3 내지 약 4와 유사해야 한다.

[0113] **실시예 3: 산 완충 피임제, 암포라 겔에 대한 임상 시험**

[0114] 본 실시예에서, 산 완충 피임제, 암포라 겔의 피임 능력을 평가하기 위해 임상 시험을 수행하였다. 암포라 겔을 비열등 연구에서 콘셉트롤(Conceptrol®) 질 겔(리바이브 퍼스널 프로덕츠사(Revive Personal Products Company), 뉴저지 주 매드슨)과 비교하였다. 콘셉트롤 질 겔은 겔의 2.5 mL 부피에 4% 노녹시놀-9를 함유한 국소 겔이다. 18-35세의 건강한 여성을 임상 시험에 등록하였고, 반에 암포라 겔(사용당 5 mL 분량)을 제공하였으며, 나머지 반에 콘셉트롤 겔(사용당 2.5 mL 분량)을 제공하였다. 여성에게 이성 성교를 갖기 전 2 시간 이하로 겔을 질에 삽입하도록 교육하였다. 겔을 둘 다 7회 월경 주기의 기간에 걸쳐 투여하였고, 추가 6회 주기 동안 암포라 겔을 사용하여 사용자의 서브셋에 계속하였다. 평가 기간의 종료 시에, 여성의 서브셋에 질경 검사를 수행하여 질과 자궁경부에서 병변을 검사하였고, 질상의 어떤 변화를 측정하도록 시험하였다.

[0115] 결과에서는 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 통계 분석을 사용한 피임 목적에 대해 암포라 겔은 콘셉트롤 질 겔에 열등하지 않았다는 사실을 나타냈다. 암포라 겔은 잘 견디었고, 중요한 유해 사상은 없었다. 박테리아성 질염의 발생률, 요로 감염, 및 효모 감염은 두 겔 사이에 유사하였다. 또한, 암포라 겔의 누출에 대한 보고는 없었으며, 여성들은 암포라 겔을 더 좋아하는 것 같았다.

[0116] 상기에 제시한 실시예는 통상의 기술자에게 조성물의 실시형태를 만들고, 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 내용 및 명세서를 제공하기 위해 제공되었고, 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 한정하는 것으로 의도하지 않는다. 상기에 기재한 모드(통상의 기술자에게 명백한 본 발명을 수행하기 위한)의 변형은 하기 특허청구범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0117] 본원에서 인용한 모든 참고 문헌을 본 문서로서 참조로서 인용한다.