



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0119829
(43) 공개일자 2020년10월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - A61K 9/06 (2006.01) A01N 31/02 (2006.01)
 - A01N 47/44 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
 - A61K 31/155 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
 - A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
 - A61K 9/02 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)
 - A61P 15/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - A61K 9/06 (2013.01)
 - A01N 31/02 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7024818
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월08일
 - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년08월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/053127
- (87) 국제공개번호 WO 2019/154983
 - 국제공개일자 2019년08월15일
- (30) 우선권주장
 - 18155747.1 2018년02월08일
 - 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 - 베체에스카 바이오시드 게엠베하
 - 오스트리아, 1010 빈, 말러슈트라쎄 14/2. 스투
- (72) 발명자
 - 마이어호퍼 루카스
 - 오스트리아, 1040 빈, 골데가쎄 4/17
- (74) 대리인
 - 특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **항균성 및 살정자성 윤활제**

(57) 요약

본 발명은 수용액 중의 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제 및 적어도 하나의 알킬페녹시 폴리에톡시에탄올 살정자제, 및 적어도 하나의 증점제를 포함하고, 성교 동안에 사용하기 위한 살생물제 및 살정자제로서 적합한 화학 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A01N 47/44 (2013.01)
A61K 31/085 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0034 (2013.01)
A61K 9/02 (2013.01)
A61P 15/16 (2018.01)
A61P 15/18 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

수용액 중의, 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제(polymeric guanidine biocide) 및 적어도 하나의 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제(spermicide) 또는 국소 마취제, 및 적어도 하나의 증점제(thickening agent)를 포함하는 화학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 중합체성 구아니딘 살생물제가 폴리알킬렌 구아니딘, 바람직하게는 폴리옥시알킬렌 구아니딘인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 중합체성 구아니딘 살생물제가 폴리헥사메틸렌 구아니딘; 폴리[2-(2-에톡시)에톡시에틸 구아니딘; 폴리트리에틸렌글리콜 구아니딘; 폴리에틸렌글리콜 구아니딘; 폴리옥시프로필렌 구아니딘; 폴리옥시에틸렌 구아니딘으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 구아니딘이 바람직하게는 할라이드, 바람직하게는 클로라이드로부터 선택된 구아니디늄 염(guanidinium salt); 인산염, 바람직하게는 이수소 인산염; 탄산염; 질산염; 소르베이트(sorbate); 아세테이트, 바람직하게는 하이드로아세테이트; 글루코네이트, 시트레이트, 실리케이트인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체성 구아니딘 살생물제의 평균 분자량이 200 Da 내지 10000 Da, 바람직하게는 500 Da 내지 3000 Da인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제가 노닐페녹시폴리(에틸렌옥시) 에탄올 (노녹시놀(nonoxynol)-9)인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 증점제가 바람직하게는 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로부터 선택된, 젤 형성제(gel forming agent); 또는 바람직하게는 경질 지방(hard fat), 글리세롤-젤라틴 혼합물 또는 가용성 PEG, 예를 들어 PEG 400/4000으로부터 선택된, 좌제 베이스(suppository base)인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 0.05% 내지 10% (중량 당)의 중합체성 구아니딘 살생물제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 0.05% 내지 8% (중량 당)의 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 1% 내지 95% (중량 당)의 증점제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 바람직하게는 일회용 피펫(disposable pipette)으로, 1 mL 내지 5 mL의 양의 단일 투여 형태(single dose form)인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 습윤제, 바람직하게는 프로필렌 글리콜을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 하기 성분을 포함하고:

중합체성 구아니딘 살생물제: 0.05 중량% 내지 10 중량%,

습윤제: 5 중량% 내지 15 중량%,

알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제: 0.05 중량% 내지 10 중량%,

증점제: 1 중량% 내지 10 중량%,

바람직하게는 하기 성분을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물:

아스코르브산(Acidum Ascorbicum): 0 중량% 내지 3 중량%

수산화나트륨 : 0 중량% 내지 2 중량%,

시트르산 : 0 중량% 내지 4 중량%,

정제수 : 100 중량%까지의 나머질량.

청구항 14

성적 활동(sexual activity) 동안 질(vagina)의 항균성, 항진균성 및/또는 항바이러스성 소독(disinfection)을 위한, 수용액 중의 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제, 및 적어도 하나의 증점제를 포함하는 화학 조성물의 용도.

청구항 15

성적 활동 동안 성병(sexually transmittable disease)의 감염을 예방하거나 피임하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 조성물을 성적 활동을 위한 질관(vaginal canal) 내로 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 안정한 젤 제형(gel formulation)의 살정자제(spermicide)의 성 생활과 관련된 사적인 용도(intimate use)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 살정자제를 포함하는 성 생활과 관련된 사적인 제형(intimate formulation)은 문헌에 기재되어 있다. 따라서, US 5 512 289는 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제의 제형, 예컨대, 예를 들어, 보편적 살정자제 노녹시놀-9, 및 비이온성 폴리에톡실화 화합물, 주로 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리소르베이트(트윈(Tween))로 형성된 그룹으로부터의 가용화제(solubiliser)를 기술한다. 대량의 그러한 가용화제, 그 중에서도 PEG가 필수적인데, 이는 그렇지 않으면 살정자제가 침전하고 유백색 페이스트(milky paste)가 형성되기 때문이다. PEG 및 폴리소르베이트는 피부의 장벽 기능을 감소시키기 때문에 유해한 물질이다. 이는 추가적으로 감염의 위험을 감소시켜야 하는 성 생활과 관련된 사적인 제형의 경우 특히 적합하지 않다.

[0003] 알킬페녹시폴리에톡시에탄올, 특히 노녹시놀-9는 그 자체로 강력한 표면 활성 물질(surface active substance)

이고(US 6 028 115) 따라서 예멸전과 같은 미세상 분리(microphase separation)가 제형에서 일어나는 경우, 이는 제형에 미세불균질성(microheterogeneity)을 초래하고, 심각하게 약화된 활성을 포함하여, 상이한 활성의 영역을 형성하기 때문에, 이의 작용에 해롭다.

[0004] 본 발명의 하나의 목적은 PEG 또는 폴리소르베이트와 같은 중합체성 화합물의 첨가를 생략할 수 있는 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제를 갖는 대안적인 제형을 제공하는 것이다. 또 다른 목적은 성병(sexually transmitted disease)의 감염의 위험을 감소시키기 위한 윤활제 내 살생물제의 제공이다.

[0005] 두 가지 목적은 모두, 살생물제로서 중합체성 구아니딘의 사용에 의해 본 발명에 따라 달성되며, 이는 추가로, 놀랍게도, 윤활제 젤에서 안정하고 농후한(thickened) 용액이 형성되게 한다. 본원에서 사용된 바와 같이 "안정한"은 US 5 512 289의 비교 실시예에서 관찰된 바와 같은 상 분리가 방지되는 것을 의미한다.

[0006] WO 2008/031105 A1은 동물 피부의 국소 치료용 중합체성 구아니딘 살균제(germicide)를 기재한다.

[0007] UA 64 406 A(요약)는 괴사성 궤양성 치은구내염(necrotic ulcerative gingivostomatitis) 치료용 폴리헥사메틸렌 구아니딘 인산염 및 다양한 오일을 갖는 연고를 기재한다.

[0008] 놀랍게도, PEG, 폴리소르베이트 또는 비이온성 폴리에톡실화 화합물의 그룹으로부터의 다른 가용화제는 중합체성 구아니딘 그룹으로부터의 항균 물질(antimicrobial substance)이 제형에 소량으로 첨가되는 경우 생략될 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 따라서 수용액 중에, 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제 및 적어도 하나의 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제, 및 적어도 하나의 증점제(thickening agent)를 포함하는 화학 조성물에 관한 것이다.

[0010] 조성물은 성적 활동(sexual activity) 중 성병의 전염을 예방할 수 있게 해주고 동시에 기계적 보호 장치를 사용하지 않고 피임을 제공한다. 젤 제형의 사용은 통증이 없고 보다 부드러운 성교를 가능하게하기 위한 윤활제 젤의 이점을 제공한다. 이는 감염의 추가의 위험을 구성하는, 윤활제를 사용하지 않는 성적 활동 중에 일어나는 미세병변(microlesion)의 출현을 막는다. 이와 관련하여, 놀랍게도 중합체성 구아니딘 살생물제의 살생물성 작용이 본 발명에 따른 조성물에 의해 강화되는 것으로 입증되었다.

[0011] "예방" 또는 사실상 "억제"는 절대적인 효과, 즉 100% 성공적인 예방을 의미하는 것이 아니라 성병 전염 및/또는 피임의 위험 또는 개연성의 감소로서 이해되어야 한다.

[0012] 중합체성 구아니딘 살생물제는 소독제 분야의 기술자에게 공지되어 있다. 이의 제조는 WO 01/85676 A1 및 특허 AT 408302 B 및 AT 411060 B에 기재되어 있다. 중합체성 구아니딘 살생물제는 아카시드(Akacid), 또는 X-시드로 또한 공지되어 있고, 문헌 [Kratzer et al., Antibiotika Monitor 1/2/2006; Buxbaum et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58, 193-197; US 2 325 586; GB 1 095 902 A; WO 1999/054291 A1; WO 01/85676 A1; WO 2002/030877 A1; WO 2006/047800 A1; WO 2008/080184 A2; WO 2009/092123 A2; EP 2 520 605 A1; WO 2013/064161 A1; WO 2014/113835 A1; WO 2016/015081 A1]에 기재되어 있다(모두 본원에 참조로 포함됨). 중합체성 구아니딘 살생물제는 또한 복합체의 형태, 예를 들어 젤라틴 또는 폴리사카라이드로 존재할 수 있다(예를 들어 WO 2010/106007 A1에 기재된 바와 같음). WO 2008/080184는 예를 들어 공간 소독을 위한 분무에 의한 비치료적 용도에서 미생물을 제어하기 위한 중합체성 구아니딘의 용도를 기재한다. 이와 관련하여 언급된 조성물은 아카시드, 폴리-[2-(2-에톡시)에톡시에틸]구아니디늄 클로라이드 및 폴리(헥사메틸렌 구아니디늄 클로라이드) 및 폴리[2-(2-에톡시)에톡시에틸]구아니디늄 클로라이드의 3:1 혼합물인, 아카시드 플러스(Akacid Plus)이다.

[0013] 이와 관련하여, 용어 "중합체성 구아니딘"은 특히 "알킬렌 디아민 및/또는 옥시알킬렌 디아민을 기반으로 한 중합체성 구아니딘 유도체"(WO 2009/009815 A1), 특히 "두 개의 아미노 그룹 사이에 알킬 쇠 또는 옥시알킬 쇠를 함유하는 디아민을 기반으로 한 살생물성 중합체성 구아니딘 유도체"(EP 1 280 766 B1, 청구범위 1)를 나타내기 위해 사용되고, 여기서 구아니딘 유도체는 두 개의 아미노 그룹 사이에 폴리알킬 쇠 또는 폴리옥시알킬렌 쇠를 함유하는 디아민을 갖는 구아니딘-산 첨가 염의 중축합의 제품이다. 폴리(헥사메틸렌 구아니디늄) 염 및/또는 폴리[2-(2-에톡시)에톡시에틸]구아니디늄 염이 특히 바람직하다. 아카시드 및 아카시드 플러스가 본 발명에 따른 바람직한 중합체성 구아니딘 살생물제이다.

[0014] 본 발명에 따른 조성물의 바람직한 실시양태는 알킬렌디아민과 옥시알킬렌디아민을 4:1 내지 1:4의 몰 비로 함

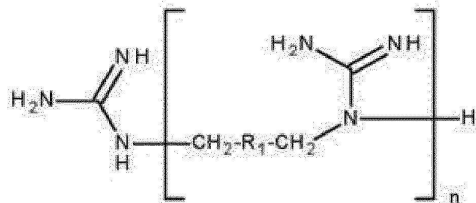
유하는 중합체성 구아니딘 살생물제가 제공되는 것을 특징으로 한다. 알킬렌디아민 및/또는 옥시알킬렌디아민의 아미노 그룹은 바람직하게는 말단이고, 여기서 처음에는, 알킬렌디아민으로서, 중합체성 구아니딘 살생물제를 제조하기 위해, 화학식 $NH_2(CH_2)_nNH_2$ 을 갖는 화합물이 제공되며, 상기 식에서 n은 2 내지 10의 정수, 특히 6이다. 옥시알킬렌디아민으로서, 중합체성 구아니딘 살생물제를 제조하기 위해서, 화학식 $NH_2[(CH_2)_2O]_m(CH_2)_2NH_2$ 을 갖는 화합물이 제공되며, 상기 식에서 n은 2 내지 5의 정수, 특히 2이다.

[0015] 바람직한 중합체성 구아니딘 살생물제는 폴리(헥사메틸렌 구아니딘; 폴리[2-(2-에톡시)-에톡시에틸]구아니딘; 폴리티리에틸렌글리콜 구아니딘; 폴리에틸렌글리콜 구아니딘; 폴리옥시프로필렌 구아니딘; 폴리옥시에틸렌 구아니딘)으로부터 선택될 수 있다.

[0016] 특히 바람직하게는, 중합체성 구아니딘 살생물제는 폴리알킬렌 구아니딘, 특히 폴리옥시알킬렌 구아니딘이다. "알킬렌"은 C1-C8 알킬, 가장 바람직하게는 C2-C6 알킬, 예컨대 에틸, 프로필, 부틸, 메틸프로필, 펜틸일 수 있고, 이는 분지성일 수도 있고 아닐 수도 있다. 이는 본원에서 용어 "알킬렌" 또는 "알킬"의 모든 사용에서 바람직하다.

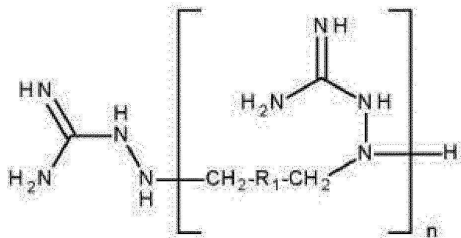
[0017] 본 발명에 매우 적합한 추가로 바람직한 중합체성 구아니딘은 WO 2014/113835 A1 및 WO 2016/015081 A1에 기재되어 있다(둘 모두는 본원에 참조로 포함된다). 이러한 유형의 중합체성 구아니딘("폴리구아니딘"으로 또한 공지됨)은 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 상응할 수 있다:

[0018] [화학식 I]



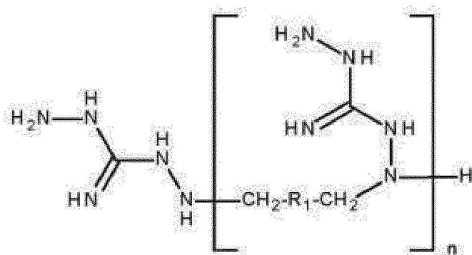
[0019]

[0020] [화학식 II]



[0021]

[0022] [화학식 III]



[0023]

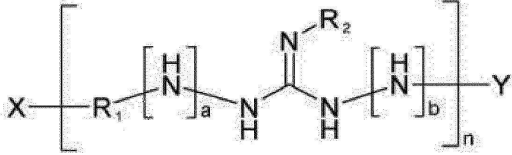
[0024] 상기 식에서,

[0025] R₁은 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(heteroatom)를 임의로 함유하는 적어도 하나의 방향족 환(ring)을 함유하고 하나 이상의 비닐 그룹으로 임의로 치환되는 방향족 환 시스템을 나타내거나, 이는 에틸렌을 나타내거나, 이는 구아니딘의 제거와 함께 환 폐쇄(ring closure)에 의해 획득된 고리 구조(cyclic structure)를 갖는다. R₁의 예는 (바람직하게는 파라- 또는 메타- 위치에 결합된) 벤젠, (바람직하게는 N에 인접한 두 개

의 C 원자에 결합된) 피리딘, 디비닐벤젠, 비페닐 (바람직하게는 각각 파라- 위치에 결합된 두 개의 벤젠), 1,3-비스((E)-2-비닐) 벤젠, 퓨란, 피롤, 티오펜, 플루오렌, 에틸렌(바람직하게는 cis 형)이다. 이러한 유형의 중합체성 구아니딘은 WO 2016/015081 A1에 기재되어있다.

[0026] 중합체성 구아니딘은 또한 화학식(IV)의 화합물 또는 이의 염을 함유할 수 있다:

[0027] [화학식 IV]



[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] X는 -NH₂, 아미노구아니디노 및 1, 3-디아미노구아니디노로부터 선택되고;

[0031] Y는 -H 및 -R₁-NH₂로부터 선택되거나; X 및 Y는 함께 고리 구조의 생산을 위한 화학 결합을 나타내고;

[0032] R₁은 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 2가 유기 잔기로부터 선택되고(여기서 임의로, 하나 이상의 탄소 원자는 O 또는 N으로 대체됨);

[0033] a 및 b는 각각 0 또는 1을 나타내고;

[0034] 여기서 1,3-디아미노구아니딘 단위가 존재하지 않는 경우 a+b는 2와 같지 않고;

[0035] R₂는 -H 및 -NH₂로부터 선택되고;

[0036] 여기서 R₂는 a+b=0인 경우 -NH₂이고;

[0037] R₂는 a+b=1인 경우 -H 또는 -NH₂이고;

[0038] R₂는 a+b=2인 경우 -H 이고; n은 2 이상이다.

[0039] 이러한 유형의 중합체성 구아니딘은 WO 2014/113835 A1에 기재되어있다.

[0040] 화학식 (I) 내지 (IV)에서, n은 예를 들어 상기에 정의된 중합체의 몰 질량(molar mass)에 도달하기 위한 배수에 해당한다. 예시로서, n은 3 내지 200일 수 있다.

[0041] WO 2014/113835 A1 및 WO 2016/015081 A1의 예의 중합체성 구아니딘이 특히 바람직하다(두 간행물로부터의 예는 본원에 참조로 포함된다). 본 발명의 모든 양태에서 중합체성 구아니딘 폴리메탁실리덴 아미노구아니딘 (polymetaxylidene aminoguanidine; PMAG)이 바람직하다.

[0042] WO 2014/113835 A1 및 WO 2016/015081 A1의 중합체성 구아니딘, 특히 PMAG는 소량의 잔기 단량체(예컨대 종종 존재하는 HMMA - 헥사메틸렌디아민)로 제조될 수 있고, 따라서 낮은 독성을 나타내는 이점을 갖고, 이는 본 발명의 맥락에서 특히 유리하다. 젤 형성제 (또는 다른 증점제)에 의해 형성된 조성물, 노녹시놀 (또는 다른 살정 자체), PMAG (또는 특히 WO 2014/113835 A1 또는 WO 2016/015081 A1으로부터의 다른 중합체성 구아니딘) 및 임의로 리도카인(lidocaine) (또는 다른 국소 마취제)가 특히 바람직하다.

[0043] 바람직하게는, 구아니딘은 바람직하게는 할라이드, 바람직하게는 클로라이드로부터 선택된 구아니디늄 염; 인산염, 바람직하게는 이수소 인산염; 탄산염; 질산염; 소르베이트(sorbate); 아세테이트, 바람직하게는 하이드로아세테이트; 글루코네이트, 시트레이트, 실리케이트 등이다. 이는 또한 중합체성 구아니딘의 경우에도 마찬가지로이다. 본 발명에 따른 중합체성 구아니딘은 폴리구아니딘 염일 수 있다. 염 형성 파트너(카운터 이온(counter ion))를 갖는 이러한 화합물, 예컨대 할라이드, 인산염 등은, 예를 들어 AT 411060 B에 기재되어있다.

[0044] 바람직하게는, 중합체성 구아니딘 살생물체의 평균 분자량은 200 Da 내지 10000 Da, 바람직하게는 500 Da 내지 3000 Da이다. 예시로서, 중합체성 구아니딘 살생물체는 적어도 3개의 구아니딘 잔기와 함께 제공될 수 있다. 이러한 크기를 갖는 중합체는 막을 통한 나노여과(nanofiltration)에 의해 수득될 수 있다. 나노여과를 위해, 목표로 하는 몰 질량이 통과하도록 하는 적절한 세공 크기(pore size)를 갖는 필터가 사용된다. 목표로 하는 중합

체를 수득하기 위해 (거대 중합체 제거용) 여액 또는 (보다 작은 중합체 제거용) 잔류물이 재활용될 수 있다. 목표로 하는, 바람직하게는 중합체성 구아니딘 살생물제는 개선된 독성학을 갖는다. 특히, 단쇄(short chain) 올리고머 및 단량체의 제거 뿐만 아니라, 합성에 의해 혼입된(entrained) 디아민의 잔기의 제거가 주요한 이점이다. 그렇지 않으면 이는 질 내막(vaginal lining)에 의해 재흡수되어, 원하지 않는 약학적 효과를 가질 수 있다. 본원의 제형의 주요 이점은 원하지 않는 부작용 없는, 국소 적용 및 3배 작용이다. 상응하게, 단량체 출발 물질(구아니딘) 및 250 Da 이하, 또는 심지어 400 Da 이하 분자량의 구아니딘 살생물제의 올리고머 또는 중합체가 제거된다.

- [0045] 250 Da 이하 분자량을 갖는 구아니딘의 단량체 및 단쇄 올리고머, 예컨대 HMDA의 비율은 바람직하게는 조성물의 0.1% 미만, 특히 바람직하게는 조성물의 0.05% 미만, 특히 바람직하게는 0.01% 미만, 0.005% 미만, 0.001% 미만 또는 심지어 0.0001% 미만이다(모두 중량 당 %로서). 특히 바람직하게는, 조성물은 이들을 함유하지 않거나, 예를 들어 나노여과에 의해 상기 기재된 바와 같이 제거된다.
- [0046] 중합체성 구아니딘 살생물제가 성교 동안 나타나는 병원성 세균(그램 음성 및/또는 그람 양성)의 성장을 억제하기에 충분한 양 또는 농도로 제공된다. 본 발명에 따라 억제되는 이러한 유형의 세균의 예는 S. 아우레스(S. aureus), E. 콜라이(E. coli), P. 아에루기노사(P. aeruginosa)이다.
- [0047] 대안으로서 또는 조합하여, 중합체성 구아니딘 살생물제는 성교 동안 나타나는 병원성 진균(fungus)의 성장을 억제하기에 충분한 양 또는 농도로 제공된다. 본 발명에 따라 억제되는 이러한 유형의 진균의 예는 C. 알비칸스(C. albicans), S. 세레비시아에(S. cerevisiae)이다.
- [0048] 대안으로서 또는 조합하여, 중합체성 구아니딘 살생물제는 성교 동안 나타나는 바이러스에 의한 수용성 성적 파트너(receiving sexual partner)의 전염과 감염을 억제하기에 충분한 양 또는 농도로 제공된다. 중합체성 구아니딘 살생물제의 살생물적 작용은 이러한 병원체, 주로 세균에 대응한다. 가능한 한, 숙주 또는 성적 파트너(특히 인간)는 중합체성 구아니딘 살생물제에 의해 면역손상(compromised)되면 안된다. 인간은 치료될 본 발명에 따른 조성물의 바람직한 사용자이다.
- [0049] 본 발명에 따른 조성물은 추가로 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제, 예컨대 노닐페녹시폴리(에톡실렌옥시)에탄올(노녹시놀-9)을 함유할 수 있다. "액체 콘돔", 즉 피임을 위해, 추가적으로 전염병의 예방을 위해 액체, 유체, 또는 사용시 유동성이 있는 제제 (즉, "액체")로 사용하기에 특히 바람직하다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 바람직한 살정자제는 노녹시놀-9, 옥톡시놀-9, 도데카에틸렌글리콜 모노라우레이트, 라우레스 10S 및 메톡시폴리옥시에틸렌글리콜 550 라우레이트이다.
- [0050] 특정 용도의 경우, 즉, 동성애자에 의한 사용의 경우, 이러한 살정자제가 필요하지 않다. 대신에, 이 경우에는, 국소 마취제, 예컨대 리도카인이 특히 남성간의 성교 동안 조기 오르가즘을 지연시키기 위해 사용된다. 이러한 유형의 국소 마취제는 또한 이성에 성교 동안 사용될 수 있지만, 본원에서 여성에게 미치는 영향 때문에 덜 선호되며, 여기서에서도, 국소 마취제가 생략될 수 있다. 바람직한 다른 국소 마취제는 벤조카인, 디부카인, 벤질알코올, 캄포(camphor), 레소르시놀(resorcinol), 멘톨 및 디페닐하이드라민 하이드로클로라이드 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0051] 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제, 예컨대 노녹시놀-9는 공지되어있고, 예를 들어 US 5 512 289에 기재되어 있다. 도입부에서 상기 언급된 바와 같이, 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제와 수용성 중합체성 젤 매트릭스의 조합은 용해와 관련된 문제를 초래하고, 여기서 US 5 512 289는 표면 활성 물질, 예컨대 폴리소르베이트 또는 대량의 PEG를 제안하였다. 본 발명에 따르면, 이는 생략될 수 있는데, 이는 놀랍게도, 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 및 중합체성 구아니딘 살생물제가 반대되는 가용화 기능을 갖는 것이 밝혀졌기 때문이고, 이러한 상승적 작용이 성교를 위한 조성물에 특히 적합하기 때문이다. 본 발명에 따르면, 두 물질(중합체성 구아니딘 살생물제 및 알킬페녹시폴리에톡시에탄올) 모두 사실상 이러한 화학적 상호작용으로 인해 상분리 또는 탁한(cloudy) 에멀전의 형성이 완전히 없이, 용액에 존재하고 용해될 수 있다.
- [0052] 특히, 본 발명에 따른 조성물은 성교용 윤활제 젤 또는 윤활제이다.
- [0053] 이러한 윤활제 젤 또는 윤활제는 증점제에 의해 수득된 향상된 점도를 갖는다. 점도는 1 Pa-s 이상, 특히 바람직하게는 1 Pa-s 내지 900 Pa-s, 구체적으로 바람직하게는 7 Pa-s 내지 500 Pa-s, 특히 바람직하게는 35 Pa-s 내지 150 Pa-s일 수 있다. 점도는 36 °C에서 및 대기압(1 bar) 하에서 측정된다.
- [0054] 바람직하게는, 증점제는 젤 형성제이다. 이는 예를 들어, 하이드록시알킬셀룰로스, 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스로부터 선택될 수 있다. 좌제에서 증점제는

좌제 베이스(suppository base), 바람직하게는 경질 지방(hard fat)(Adeps Neutralis), 글리세롤-젤라틴 혼합물 또는 가용성 PEG, 예를 들어 PEG 400/4000으로부터 선택될 수 있고, 여기서 PEG는 막에 영향을 미쳐 투과성을 증가시키기 때문에 덜 바람직하거나, 본 발명에 따르는 조성물에 있지 않다.

- [0055] 증점제는 또한 필름 형성 특성을 가질 수 있다. 따라서, 증점제와 조합하여 또는 독립적으로, 조성물은 바람직하게는 예를 들어, 수용성 셀룰로스로부터 유래한, 하나 이상의 필름 형성 중합체, 검(gum), 키토산 등을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 셀룰로스로부터 유래한 그러한 중합체는 하이드록시알킬셀룰로스 중합체이다. 더욱 바람직하게는, 하이드록시알킬셀룰로스 중합체는 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 등으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 하이드록시알킬셀룰로스 중합체는 하이드록시프로필셀룰로스이다. "알킬"은 중합체에 대해 상기와 같이 정의될 수 있다(바람직한 실시양태를 포함하는 C1-C8 알킬).
- [0056] 바람직하게는, 조성물은 0.05 중량% 내지 1 중량%, 특히 바람직하게는 0.1% 내지 2%, 특히 바람직하게는 0.4% 내지 3%(모두 중량 당 %로서)의 중합체성 구아니딘 살생물제를 함유한다.
- [0057] 바람직하게는, 조성물은 0.05% 내지 8% (중량 당), 특히 바람직하게는 0.1% 내지 6%, 특히 바람직하게는 0.3% 내지 2% (모두 중량 당 %로서)의 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제를 함유한다.
- [0058] 바람직하게는, 조성물은 1% 내지 95% (중량 당)의 증점제를 함유한다. (점성) 액체 및 젤의 경우, 조성물은 바람직하게는 1% 내지 30%의, 젤 형성제일 수 있는 증점제를 함유한다. 바람직하게는, 범위는 1.5% 내지 20%, 특히 바람직하게는, 2% 내지 6%이다 (모두 중량 당 %로서). 좌제의 경우, 증점제의 양은 바람직하게는 50% 내지 95%, 특히 바람직하게는 80% 내지 93%이다.
- [0059] 조성물은 단일 용량형, 예를 들어 1 mL 내지 10 mL, 바람직하게는 2 mL 내지 5 mL의 양으로 제공될 수 있다. 단일 용량형의 예는 일회용 피펫(disposable pipette)이다. 일회용 피펫은 사용 전 헤드(head)를 비틀어 떼어내는 플라스틱 피펫일 수 있다.
- [0060] 추가로, 조성물은 습윤제, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 글리세린을 함유할 수 있다. 습윤제는 특히 액체 또는 젤 조성물에서, 1% 내지 30%, 바람직하게는 3% 내지 18%(모두 중량 당 %로서)의 농도로 제공될 수 있다.
- [0061] 바람직하게는, 조성물은 그 자체로 질내 투여될 수 있는 균질한 조성물(구별된 상 없음)이다. 특히, 이는 고체 지지체, 예컨대 스펀지를 필요로 하지 않고, (좌제와는 대조적으로) 사용시 고체로 또한 남아 있는 임의의 그러한 고체 지지체 없이 사용된다.
- [0062] 추가로, 조성물은 다른 산성화제, 예컨대 시트르산을 함유할 수 있거나 추가의 항산화제 활성, 예컨대 아스코르브산을 가질 수 있다.
- [0063] 바람직하게는, 조성물은 4.5 내지 8, 특히 바람직하게는 5 내지 7 범위의 pH를 갖는다. pH는 종래의 산 및 염기를 사용하여 조정될 수 있고 바람직하게는 완충되고, 즉, 산 또는 염기가 약산 또는 약염기여야한다. 바람직하게는, 산은 탄산, 시트르산, 인산, 아세트산, 말산, 염산, HEPES 등으로부터 선택된다.
- [0064] 바람직하게는, 본원에 인용된 물질만이 사용되고 특히 상피 층(epithelial layer)을 통한 통과를 향상시키는 (다른) 물질, 예컨대 PEG 또는 폴리소르베이트가 사용되지 않는다. 폴리에톡실화 비이온성 화합물(이는 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리소르베이트(트윈)를 또한 포함함)에 의해 형성된 그룹으로부터의 가용화제가 또한 바람직하게는 피해진다. 이러한 실시양태에 따른 보호된 발명이 쉽게 우회(circumvent)될 수 없도록, 소량 또는 미미한 양, 예를 들어 최대 1% 또는 최대 0.5%(모두 중량 당 %로서)의 이러한 바람직하지 않은 물질이 존재할 수 있다.
- [0065] 추가로 바람직하지 않은 물질은 산화 물질, 예컨대 포비돈-아이오딘이고; 이는 완전히 부재하거나 소량으로, 예를 들어, 최대 0.5% 또는 최대 0.1% (모두 중량 당 %로서) 존재한다.
- [0066] 유사하게, 표면 활성 물질, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드(benzalkonium chloride)가 바람직하지 않은 물질로 여겨지는데, 이는 병원체에 대한 질 내막의 투과성을 증가시키기 때문이다. 이러한 물질은 바람직하게는 최대 1%, 특히 바람직하게는 0.1%(모두 중량 당 %로서)로 존재한다. 청정화(clarification)의 목적만을 위해, 본 발명에 따른 물질, 예컨대 중합체성 구아니딘 살생물제 또는 살정자제 또는 국소 마취제가 바람직하지 않은 물질과 같이 포함되지 않는다.
- [0067] 조성물은 또한 약학적 지지체 물질(support substance), 결합제(binder), 바람직하게는 중합체성 결합제 및/또

는 첨가제를 함유할 수 있다. 용어 "지지체 물질"은 조성물과 함께 투여될 수 있는 증점제, 예를 들어 물, 염수, 결합제 또는 매질을 지칭한다. 고체 또는 액체 조성물과 함께, 약학적 조성물 중의 지지체 물질 또는 첨가제는 SiO₂, TiO₂, 결합제, 예컨대, 예를 들어, 미세결정성 셀룰로스(microcrystalline cellulose), 폴리비닐 피롤리돈(폴리비돈 또는 포비돈), 검 트라가칸트(gum tragacanth), 젤라틴, 전분, 락토스 또는 락토스 일수화물, 알긴산, 옥수수 전분 등; 윤활제 또는 계면활성제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 라우릴 설페이트; 유동 조절제(flow regulating agent), 예컨대 콜로이드성 이산화 규소일 수 있다.

- [0068] 본 발명에 따른 특히 바람직한 조성물은 하기 성분을 포함한다:
- [0069] 중합체성 구아니딘 살생물제: 0.05 중량% 내지 10 중량%,
- [0070] 습윤제: 5 중량% 내지 15 중량%,
- [0071] 알킬페녹시폴리에톡시에탄올 살정자제: 0.05 중량% 내지 10 중량%,
- [0072] 증점제: 1 중량% 내지 10 중량%.
- [0073] 조성물은 추가로 하기 성분을 포함할 수 있다:
- [0074] 아스코르브산/시트르산 : 0 중량% 내지 3 중량%
- [0075] 수산화나트륨 : 0 중량% 내지 2 중량%,
- [0076] 시트르산 : 0 중량% 내지 4 중량%,
- [0077] 정제수 : 100 중량%까지의 나머지량.
- [0078] 수산화나트륨 및 시트르산을 대신하여 또는 이에 추가하여, 조성물은 또한 상기 기재된 바와 같은 완충제 성분을, 특히 상기 기재된 바와 같이 pH를 조정하기 위해 포함할 수 있다.
- [0079] 추가로, 본 발명은 질내 항균, 항진균 및/또는 항바이러스 소독을 위한 임의의 실시양태에 따른 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 성적 활동 동안 윤활제로서 이의 용도 뿐만 아니라 두 기능 모두를 조합한 것에 관한 것이다. 노숙시놀은 선택적(예를 들어 피임 작용 없는 순수한 윤활제로서)이기 때문에, 본 발명은 또한 성적 활동 동안 질내 항균, 항진균 및/또는 항바이러스 소독을 위한, 수용액 중 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제, 및 적어도 하나의 증점제를 함유하는 화학 조성물의 용도 또는 수용액 중 적어도 하나의 중합체성 구아니딘 살생물제, 및 적어도 하나의 증점제를 함유하는 조성물을 성적 활동에 참여하는 성적 기관에, 특히 체구(body orifice)에 도입함으로써 성적 활동 중 성병의 전염을 예방하기 위한 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 조성물 또는 이의 성분 중 하나 또는 용도는 상기 및 하기에 정의된 바와 같다.
- [0080] 추가로, 본 발명은 본 발명의 임의의 실시양태에 따른 조성물을 성적 활동을 위한 질관(vaginal canal)으로 도입하는 단계를 포함하는, 성적 활동 동안 성병 감염을 예방하거나 피임을 위한 방법에 관한 것이다.
- [0081] 질 내에서 고체 물체에 의한, 스펀지(sponge) 또는 장벽(barrier)과 같은 기계적 보호는 필요하지 않으며 본 발명에 따른 용도에서 생략될 수 있다.
- [0082] 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게는 활성 물질이 용해된 점성 액체의 맥락에서 윤활제 젤이다. 윤활제 젤은 통증이 없고 보다 부드러운 성교의 이점을 가진다. 주로 폐경 후 여성에서 발생하는 질 내막의 건조함은 제형의 젤 특성에 의해 상쇄되며, 그에 따라 성적 활동 동안 통증이 발생하지 않거나, 이의 위험이 감소된다.
- [0083] 추가로, 상기 기재된 바와 같은 국소 마취제는 남성에서 조루(premature ejaculation)를 상쇄시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0084] 본 발명에 따른 조성물은 이성애 및 또한 동성애 남성 모두에게 사용될 수 있다. 질 내 병원체의 전염 대신에, 이러한 전염은 다른 체구, 예를 들어 항문의 경우에서 또한 예방될 수 있다. 동성 성교의 경우, 적용 형태의 젤 특성에 이점이 있어, 보다 부드러운 성교를 허용하고 성병의 전염을 막는다. 조성물의 젤 특성은 종래의 콘돔의 사용시 빈번하게 발생하는, 이후 파열하는 경향이 있는 항문 내막의 미세병변이 크게 감소한다는 것을 의미한다. 내막의 미세병변을 예방함으로써, 병원체의 감염의 위험은 매우 실질적으로 감소한다.
- [0085] 본 발명에 따른 조성물은 병원체의 임의의 전염을 감소시키기 위한 용도를 위해 사용될 수 있거나 제공될 수 있다. 이러한 유형의 병원체는 세균, 진균 또는 바이러스일 수 있다. 본 발명에 따라 전염이 억제되는 세균의 예는 S. 아우레우스, E. 콜라이, P. 아에루기노사이다. 본 발명에 따라 전염이 억제되는 진균의 예는 C.

알비칸스, S. 세레비지아에이다. 중합체성 구아니딘 및 비구아니딘(biguanidine)의 항바이러스 작용은 문헌(예를 들어 Klein et al., Journal of General Virology (2000), 81, 895-901)에 종종 기재되어왔다.

[0086] 중합체성 구아니딘은 특히 네이키드 바이러스(naked virus)에 대해 강력한 살바이러스(virucidal) 활성을 나타낸다. 성교 동안 전염되고 보호되어야만하는 종래의 바이러스에 대한 항바이러스성 활성은 구조적으로 유사한 중합체성 구아니딘 유도체 폴리헥사메틸렌비구아니드(polyhexamethylenebiguanide; PHMB)로의 시험에 의해 부분적으로, 문헌에 기재되어 있다. 문헌 [Romanowski et al. (JAMA Ophthalmol. 2013 Apr; 131 (4): 495-8), Gentile et al. (BMC Clinical Pathology 201212: 17), Valluri et al. (Cornea. 1997; 16 (5): 556-559), Passic et al. (Biomed Pharmacother. 2010; 64 (10): 723-732)] 참조. 본 발명에 따른 조성물은 활성 물질의 수단으로 및 젤/산/중합체 혼합물에 의해 바이러스 담체로부터 접촉자의 세포로의 바이러스의 전염을 감소시키거나 예방할 수 있다. 전염이 감소되거나 예방되는 바이러스의 예는 HPV(인간 유두종 바이러스(Human Papilloma Virus)), HSV(단순 헤르페스 바이러스(Herpes Simplex Virus)) 또는 HIV(인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus))이다.

[0087] 본 발명은 예를 들어 성적 파트너가 진단된 후, 이러한 병원체의 감염의 전염의 구체적인 예방, 또는 예를 들어 가능한 전염을 예방하기 위한, 예방적 용도를 제공할 수 있다.

[0088] 본 발명은 이제 하기 도면 및 실시예에 의해 예시로 더욱 상세하게 기재될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0089] 도면은 다양한 병원체, 즉 MRSA1 (도 1), EK4 (도 2), 스트렙토(Strepto) 8 (도 3), E. 콜라이 13 (도 4), KL 37, (도 5), PS23 (도 6), Asp. Fum. 45 (도 7), Asp. Faec. 46 (도 8), C. 알비칸스 (도 9), C. 크루세이(krusei) (도 10)에 대한, 물질의 상이한 농도에서 본 발명에 따른 조성물 및 순수한 아카시드의 억제 작용을, 각각의 경우 양성 대조군(PC) 및 음성 대조군(NC)과 함께 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1: 폴리구아니딘 제형의 제조

[0091] 기본 제형은 아카시드 플러스(폴리헥사메틸렌 구아니디늄 클로라이드와 폴리-[2-(에톡시)에톡시에틸]구아니디늄 클로라이드의 3:1 혼합물)와 같은 다양한 제형으로의 폴리구아니딘 그룹(아카시드, 문헌 [Kratzer et al., Antibiotika Monitor 1/2/2006; Buxbaum et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58, 193-197; WO 01/85676 A1; WO 2006/047800 A1; WO 2008/080184 A2; WO 2013/064161 A1]에 기재됨)으로부터의 살생물성 물질이었다. 이러한 살생물성의 중합체성 구아니딘 화합물은 우수한 항생 프로파일(antimicrobial profile)을 갖고 추가로 폴리에톡실화 비이온성 화합물에 의해 형성된 그룹으로부터의 가용화제 없이는 혼합하기 어려운 물질을 갖는 안정한 제형을 전달할 수 있다.

[0092] 아카시드는 출발 물질 트리 에틸렌 글리콜과 헥사메틸렌디아민 및 구아니딘 하이드로클로라이드를 1 단계 합성에서 반응시킨 후 3개의 NF 막을 통한 여과에 의해 저분자량 및 고분자량 단량체를 제거하여 보다 우수한 약리학적 특성을 갖는 단량체성의 정제된 아카시드 플러스 분획을 제조하는 개질된 방법으로 제조하였다. 이러한 아카시드 플러스(또는 "X-시드(Cid)")의 질량 평균 분자량은 대략 1000 달톤(Dalton)(주로 500 내지 3000 달톤)이었다. 조성물은 추가의 제형을 위해 수용액으로 제조하였다.

[0093] 물질의 양은 g으로 또는 %로서 제공한다. 모든 백분율은 달리 지시되지 않는 한, 중량 당 %로서 제공된다.

실시예 2: "액체 콘돔 여성(liquid condom female)" 제형

[0095] 하이드록시에틸셀룰로스를 함유하는 젤로 구성된 "액체 콘돔 여성" 제형. 하이드록시에틸셀룰로스는 저점도 젤이 수득될 때까지 정제수(Aqua Purificata)로 5분 동안 확장시켰다.

[0096] 시트르산 용액을 상기 젤 베이스에 혼입하였고; pH를 다른 물질 모두를 혼합한 후, 수산화나트륨 용액에 의해 5.5 내지 6.2로 조정하였다.

[0097] 두 개의 활성 물질 아카시드 플러스 1000(0.2 내지 1%의 농도로) 및 살정자제 물질 9-노녹시놀(5%의 농도로) 또는 락트산, 시트르산, 퀴닌(quinine), 석류(pomegranate) 씨앗 추출물, 꿀 또는 으깬 아카시아 새싹(crushed acacia shoot)과 같은 피임을 촉진하는 기타 물질을 제조된 젤 베이스에 혼입하였다. 젤의 투여는 사용 전 헤드롤을 비틀어 떼어내야 하는 1.8 mL 일회용 플라스틱 피펫을 사용하여 수행하였다. 성교 전 적어도 1 내지 3 분에

총량이 질 내로 삽입되어야 한다. 젤은 이후 성적 활동 그 자체에 의해 분배된다.

[0098]

제형 I, "액체 콘돔 여성":

[0099]

아카시드 플러스 1000, 50% 0.8 g (즉, 0.4 g 아카시드)

[0100]

시트르산 1.5 g

[0101]

프로필렌 글리콜 10.0 g

[0102]

노녹시놀-9 5.0 g

[0103]

하이드록시에틸셀룰로스 2.0 g

[0104]

수산화나트륨 0.75 g

[0105]

정제수 79.95 g

[0106]

100.0 g

[0107]

실시예 3: "액체 콘돔 남성" 제형

[0108]

"액체 콘돔 남성" 제형은 하이드록시에틸셀룰로스-함유 젤이다. 하이드록시에틸셀룰로스는 저점도 젤이 수득될 때까지 정제수로 5분 동안 전단(shearing)하며 확장시켰다. 두 개의 활성 물질 아카시드 플러스 1000(예를 들어 0.2%의 농도로) 및 국소 마취제 염산 리도카인(0.4%의 농도로)을 제조된 연고 베이스에 혼입하였다. 국소 마취제는 조루를 상쇄시키기 위한 탈감작(desensitisation)의 목적을 위해 첨가하였다. 여기서 pH는 중성 내지 약간 염기성이다. 제형은 피임 작용을 갖지 않았으며 주로 그렇지 않으면 비보호된 성교에 의한 남성의 감염을 예방하는 역할을 한다.

[0109]

제형 II "액체 콘돔 남성":

[0110]

아카시드 플러스 1000, 50% 0.6 g (즉, 0.3 g 아카시드)

[0111]

프로필렌 글리콜 3.0 g

[0112]

하이드록시에틸셀룰로스 3.0 g

[0113]

염산 리도카인 0.4 g

[0114]

정제수 93.0 g

[0115]

100.0 g

[0116]

실시예 4: "액체 콘돔 좌제" 제형

[0117]

칭량된 아카시드 플러스 1000을 노녹시놀-9와 함께 용융된 Adeps Neutralis 용액에 혼입하고, 대략 40 내지 45 °C로 냉각시킨 후, 2 g 좌제형(suppository mould)에 넣고 냉각시켜 고형화시켰다.

[0118]

제형 III "액체 콘돔 좌제 1%", 10 조각:

[0119]

아카시드 플러스 1000, 50% 0.4 g (즉, 0.2 g 아카시드)

[0120]

Adeps Neutralis 19.0 g

[0121]

노녹시놀-9 1.6 g

[0122]

21.0 g

[0123]

실시예 5: 순수한 아카시드와 비교한 "액체 콘돔"의 평균 효과의 비교

[0124]

하기 조성물을 서로 비교하여 시험하였으며, 여기서 아카시드 농도(실시예 1에 기재된 바와 같은 아카시드 플러스로서)만 다양한 희석으로 다양하게 하였다.

[0125]

조성물 1: 노녹시놀-9를 함유하는 실시예 2에 기재된 바와 같은 "액체 콘돔"("액체 콘돔 여성")

[0126]

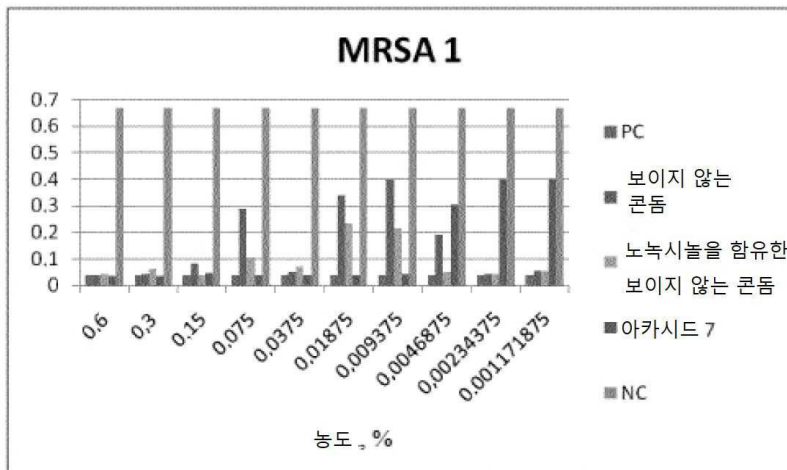
조성물 2: 노녹시놀-9를 함유하지 않는 (대신 물 함유) 실시예 2에 기재된 바와 같은 "액체 콘돔"("액체 콘돔 여성")

- [0127] 조성물 3: 아카시드 플러스, 나머지: 물
- [0128] 시험된 병원체:
- [0129] ● MRSA 1 - 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)
- [0130] ● EK 4 - 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*)
- [0131] ● 스트렙토 8 - 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*)
- [0132] ● E. 콜라이 13 - 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*)
- [0133] ● KL 37 - 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)
- [0134] ● PS 23 - 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)
- [0135] ● Asp. Fum. 45 - 아스퍼길러스 푸미가터스(*Aspergillus fumigatus*)
- [0136] ● Asp. Faec. 46 - 아스퍼길러스 푸미가터스(*Aspergillus fumigatus*)
- [0137] ● C. Alb. - 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)
- [0138] ● C. 크루세이 26 - 칸디다 크루세이(*Candida krusei*)
- [0139] 매질:
- [0140] 세균용: Mueller Hinton 브로쓰
- [0141] 진균용: Sabouraud 브로쓰
- [0142] 분석:
- [0143] 50 μ L의 각 매질을 대조군 웰(well)을 제외한 96-웰 플레이트(plate)의 모든 웰에 넣고, 거기에 웰당 100 μ L의 매질을 첨가하였다. 샘플을 제조하고 이의 100 μ L를 웰에 첨가하였다.
- [0144] 50 μ L의 시험 조성물을 웰에 첨가하였고, 여기서 시험 조성물은 0.6%로부터 출발하는 상이한 X-시드 농도, 및 나머지 조성물 성분과 각각 1:1 희석을 가진다; 즉, 0.6 중량%, 0.3 중량%, 0.15 중량%, 0.075 중량%, 0.0375 중량%, 0.0188 중량%, 0.00938 중량%, 0.00469 중량%, 0.00234 중량%, 0.00117 중량% (반올림됨, 중량 당 %로서 모든 백분율)
- [0145] 병원체 샘플을 해동시키고 각각의 매질에서 용해시켰다. 50 μ L의 병원체 샘플을 모든 웰(음성 대조군 제외)에 첨가하였다. 인큐베이션(incubation)을 밤새 35°C로 수행하였다. 다음 날, 플레이트를 육안으로 평가하고 SpectraMax 190 판독기를 사용하여 측정하였다.
- [0146] SpectraMax 190 판독기를 사용한 측정의 결과는 도 1 내지 도 10에 나타낸다.
- [0147] 명백하게, MRSA와 함께 모든 농도에서 "액체 콘돔"활성이 있었다. 개별 이상치(outlier)는 피펫으로 옮겨진 물질의 양이 같지 않을 수 있기 때문인 것으로 추정되었다. 이는 물질 자체가 매우 점성이었기 때문에 가능할 수 있으며, 따라서 정확한 양을 피펫팅하는 것이 때때로 어려웠다.
- [0148] 이는 또한 노녹시놀을 함유한 "액체 콘돔"의 경우에도 마찬가지였다.
- [0149] 아카시드 7 (=X-시드 시험 물질)의 경우, 최대 0.009375%의 농도까지 활성을 관찰할 수 있었다. 그 후에는, 더 이상 억제될 수 없었다.
- [0150] EK 4의 경우, "액체 콘돔" 활성은 최대 0.08175%의 농도까지 관찰할 수 있었던 반면, 노녹시놀과 조합한 "액체 콘돔" 활성은 최대 0.009375%의 농도까지 관찰할 수 있었다.
- [0151] 아카시드 7은 최대 0.0375%의 농도까지 활성이었다. 놀랍게도, 이는 동일한 아카시드 농도에 대해 순수한 아카시드보다 "액체 콘돔"이 더욱 효과적이라는 것을 의미한다. 이는 조성물의 상승 효과에 기인한 것으로 추정할 수 밖에 없다.
- [0152] 스트렙토코쿠스 8의 경우, 활성의 가시성의 변화가 다시 존재하였으므로, 진정한 억제는 처음 두 농도에서만 수득될 수 있었다.

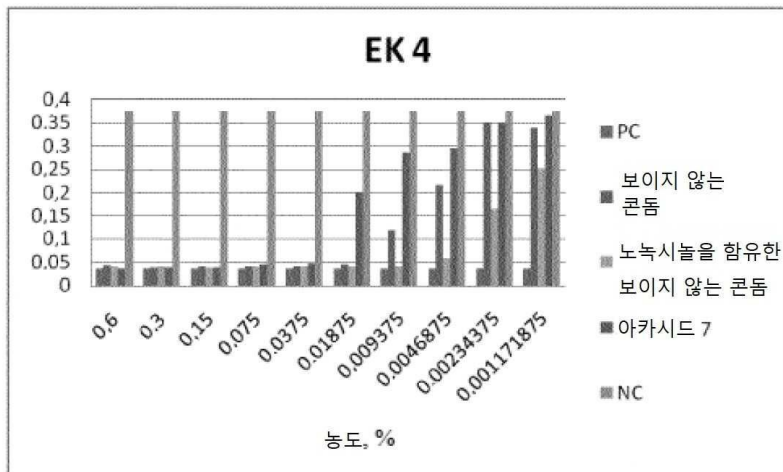
- [0153] 아카시드 7의 경우, 스트렙토코쿠스 8에 대한 활성은 최대 0.0046875%의 농도까지 관찰할 수 있었다.
- [0154] E. 콜라이 13의 경우, "액체 콘돔" 뿐만 아니라 노녹시놀과 조합된 "액체 콘돔"에 대한 활성의 변화가 다시 관찰되었다. 아카시드 7의 경우, 최대 0.01875%의 농도까지 활성이 있었다.
- [0155] KL 37의 경우, "액체 콘돔"의 활성이 최대 0.009375%의 농도까지 관찰된 반면, 노녹시놀과 조합된 "액체 콘돔"의 활성은 최대 0.0046875%의 농도까지 관찰되었다. 아카시드 7의 경우, 최대 0.0375%의 농도까지 활성이 관찰될 수 있었다.
- [0156] PS 23의 경우, 아카시드 7의 활성은 최대 0.0375%의 농도까지였다. "액체 콘돔" 및 "액체 콘돔"과 노녹시놀의 조합의 경우, 활성의 억제는 최대 0.01875%의 농도까지 관찰되었다.
- [0157] 아스퍼길러스 푸미가터스 45의 경우, "액체 콘돔" 및 "액체 콘돔"과 노녹시놀의 조합의 활성은 거의 모든 농도(최대 0.00118% - 시험된 최소 농도)에서 관찰되었다. 아카시드 7의 경우, 활성은 최대 0.009%까지만 획득되었다. 아스퍼길러스 푸미가터스 46의 경우, "액체 콘돔"의 활성 뿐만 아니라 "액체 콘돔"과 노녹시놀의 조합의 활성은 0.6%에서 존재하였다. 아카시드 7의 경우, 0.15%의 농도에 대한 활성이 관찰되었다. 칸디다 알비칸스의 경우, "액체 콘돔"의 활성 뿐만 아니라 노녹시놀과 조합된 "액체 콘돔"의 활성은 0.3%이었다. 아카시드 7의 경우, 최대 0.075%의 농도까지 억제를 볼 수 있었다.
- [0158] 칸디다 크루세이 26의 경우, 아카시드의 억제는 사실상 최대 0.08175%의 농도까지의 억제를 가지며 "액체 콘돔" 및 "액체 콘돔"과 노녹시놀의 조합과 비교하여 가장 높았다. "액체 콘돔"의 경우, 최대 0.075%의 농도까지의 억제를 볼 수 있었다. 노녹시놀과 조합된 "액체 콘돔"의 경우, 최대 0.0375%의 농도까지 억제를 관찰할 수 있었다.
- [0159] 요약하면, "액체 콘돔" 단독과 노녹시놀을 함유하는 "액체 콘돔" 사이에는 거의 차이가 없거나 매우 작은 차이만이 관찰되었다. 그러나, 대부분의 경우, 아카시드 7은 두 "액체 콘돔" 조성물과 비교하여 더 적은 억제 효과를 나타내었다.

도면

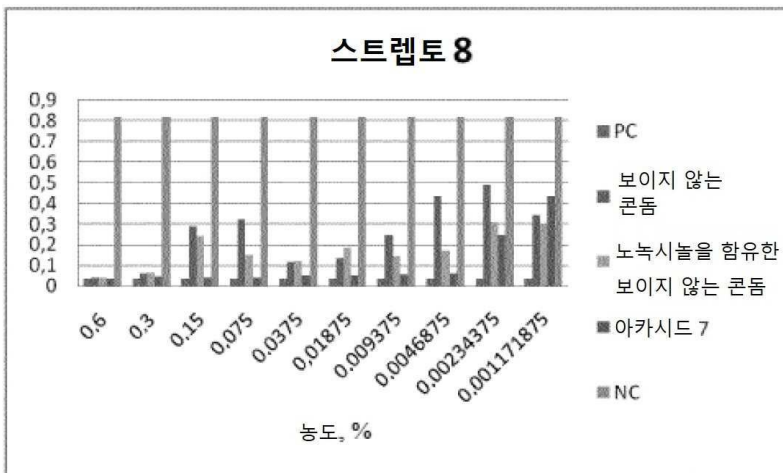
도면1



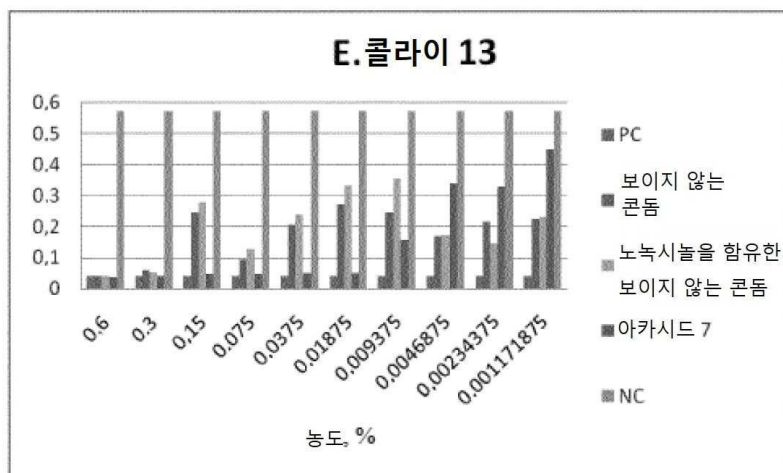
도면2



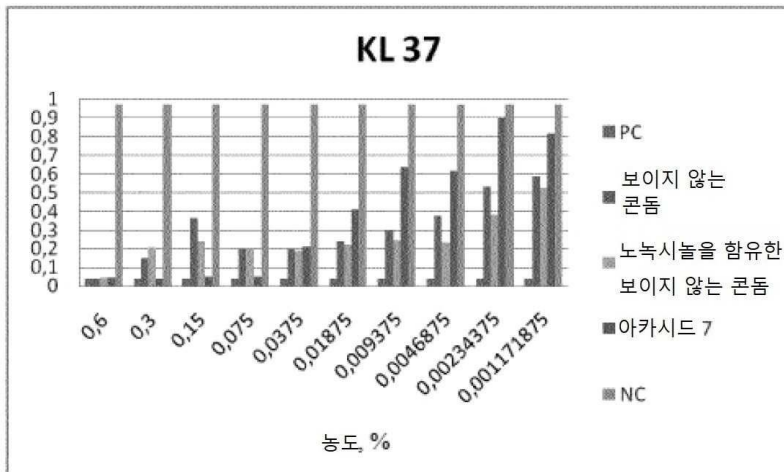
도면3



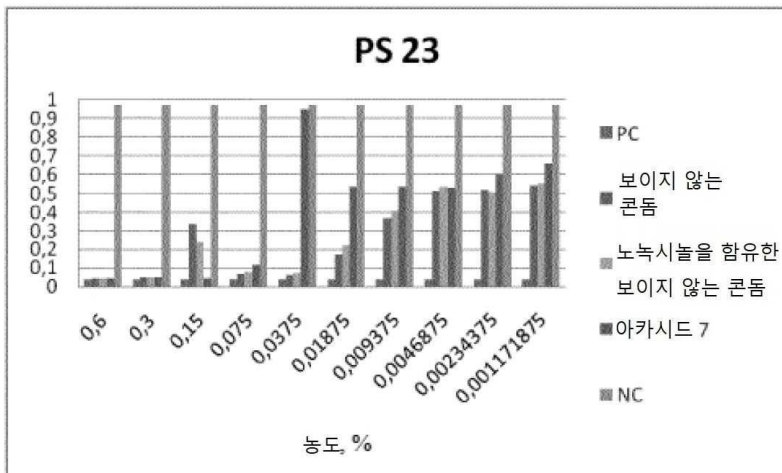
도면4



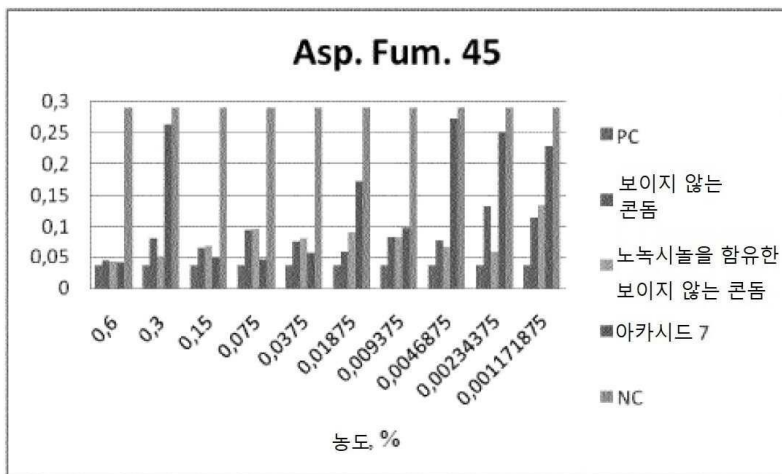
도면5



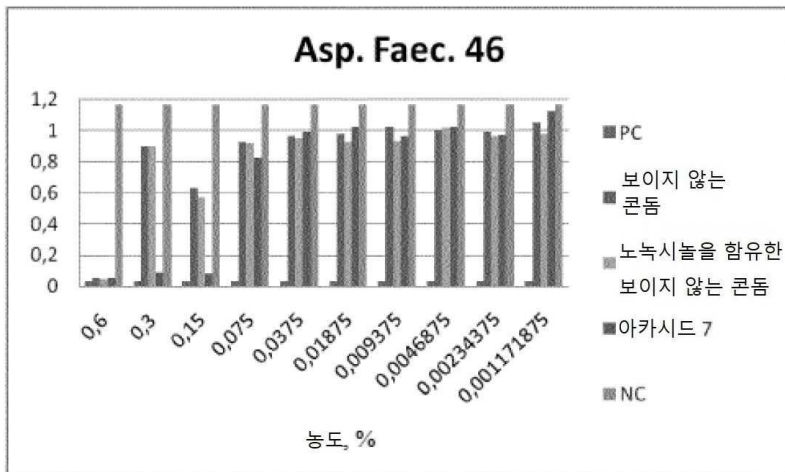
도면6



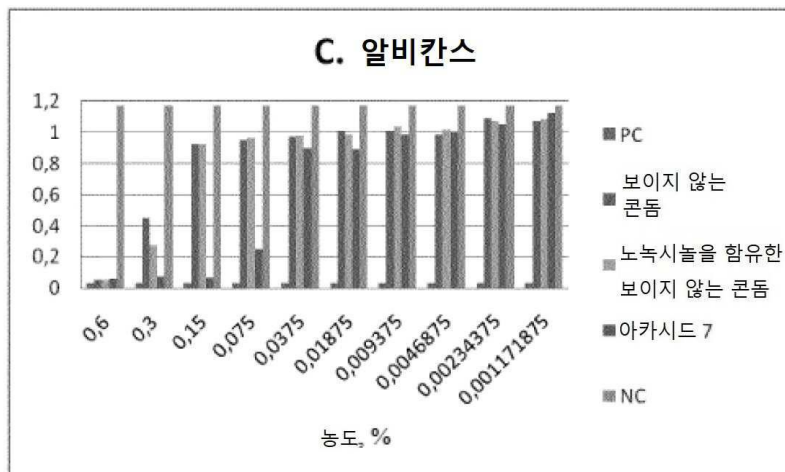
도면7



도면8



도면9



도면10

