

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6010120号  
(P6010120)

(45) 発行日 平成28年10月19日 (2016. 10. 19)

(24) 登録日 平成28年9月23日 (2016. 9. 23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 31/19 (2006. 01)

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/194 (2006. 01)

A 6 1 K 31/194

A 6 1 K 31/198 (2006. 01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/522 (2006. 01)

A 6 1 K 31/522

請求項の数 16 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-520613 (P2014-520613)  
 (86) (22) 出願日 平成24年7月12日 (2012. 7. 12)  
 (65) 公表番号 特表2014-520871 (P2014-520871A)  
 (43) 公表日 平成26年8月25日 (2014. 8. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/063702  
 (87) 国際公開番号 W02013/010915  
 (87) 国際公開日 平成25年1月24日 (2013. 1. 24)  
 審査請求日 平成27年6月24日 (2015. 6. 24)  
 (31) 優先権主張番号 11174103.9  
 (32) 優先日 平成23年7月15日 (2011. 7. 15)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 513190014  
 ユニベルシタイト ヘント  
 ベルギー, ベー9000 ヘント, エステ  
 ー, ピーテルスニーウストラート 25  
 (74) 代理人 100088904  
 弁理士 庄司 隆  
 (74) 代理人 100124453  
 弁理士 資延 由利子  
 (74) 代理人 100135208  
 弁理士 大杉 卓也  
 (74) 代理人 100152319  
 弁理士 曾我 亜紀  
 (72) 発明者 リモン, ジャン パウル  
 ベルギー, ベー9090 メッレ, ジョ  
 ン イアウンゲストラート 14  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腔内送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ又は複数の有機酸の徐放用腔内送達システムであって、1つ又は複数のエチレン酢酸ビニル (EVA) コポリマーと1つ又は複数のメタクリル酸コポリマー若しくはセルロースアセテートフタレート (CAP) との組み合わせを含むことを特徴とする、システム。

【請求項 2】

前記1つ又は複数のEVAコポリマーが、酢酸ビニル約25～40%、又は酢酸ビニル約40%を含む、エチレン及び酢酸ビニルのコポリマーである、請求項1に記載の腔内送達システム。

【請求項 3】

1つ若しくは複数のEVAポリマー又はEVA40若しくはEVA28と、1つ若しくは複数のメタクリル酸コポリマー又はメタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、又は1つ又は複数のセルロースアセテートフタレートとの組み合わせを含む、請求項1～2のいずれか1項に記載の腔内送達システム。

【請求項 4】

前記1つ又は複数の有機酸が、乳酸、ポリ乳酸、グリコール酸、ポリグリコール酸、アスコルビン酸、葉酸、p-アミノ安息香酸、アルギン酸、ソルビン酸、酒石酸、酢酸、ギ酸、クエン酸、シュウ酸、尿酸、エデト酸、アジピン酸、コハク酸、グルタミン酸、及びそれらの混合物からなる群より選択されるか、又は乳酸及びポリ乳酸より選択される、請

求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 5】

前記 1 つ又は複数の有機酸を約 1 ~ 20 重量%を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 6】

1 つ又は複数の EVA ポリマー約 65 ~ 80 重量%と、1 つ又は複数のメタクリル酸コポリマー若しくはセルロースアセテートフタレート (CAP) の約 10 ~ 50 重量%を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 7】

乳酸の約 1 ~ 20 重量%と、EVA の約 65 ~ 80 重量%と、1 つ又は複数のメタクリル酸コポリマー若しくはセルロースアセテートフタレート (CAP) の約 10 ~ 50 重量%とを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 8】

乳酸若しくはポリ乳酸の約 5 ~ 10 重量%と、1 つ又は複数の EVA の約 70 ~ 75 重量%と、メタクリル酸コポリマー L の約 20 重量%とを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 9】

酢酸の約 5 ~ 10 重量%と、1 つ又は複数の EVA の約 70 ~ 75 重量%と、1 つ又は複数のセルロースアセテートフタレート (CAP) の約 20 重量%とを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 10】

前記腔内送達システムが、押出、共押出若しくは射出成形、又はそれらの組み合わせによって製造される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 11】

前記腔内送達システムが、環状、リング状、楕円、螺旋、長円、又はドーナツ型の形状をもつ、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 12】

1 つ又は複数の薬学的に活性な成分を更に含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 13】

医薬として使用される請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 14】

1 つ又は複数の有機酸の制御された腔内送達に使用される請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 15】

腔感染症又は腔細菌感染症又は再発性膣炎の予防及び / 又は治療に使用される請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【請求項 16】

腔感染症又は腔細菌感染症又は再発性膣炎の予防及び / 又は治療に使用される、1 つ又は複数の追加の活性剤の投与と組み合わせられた請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の腔内送達システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、腔内送達システム及びその使用、またその製造方法及び使用に関する。

【0002】

特に、本発明は、乳酸等の 1 つ又は複数の有機酸の徐放用腔内送達システムに関するものであり、上記腔内送達システムは、エチレン酢酸ビニル (EVA: Ethylene Vinyl Acetate) コポリマーと、例えばメタクリル酸 - メタクリル酸エステルコポリマー等のカルボ

10

20

30

40

50

キシルポリマー (carboxylic polymers) との組み合わせを含むことを特徴とする。

【背景技術】

【0003】

膣は、女性において子宮から体外へと続く線維筋性管状路 (fibromuscular tubular tract) である。健康な膣では、宿主を膣感染症から守る微生物 (特に乳酸菌) の相互共生細菌叢がコロニーを形成している。出産適齢期の女性の健康な膣の酸性度 (約 pH 3.8 ~ 4.5) は、分泌されたグリコーゲン / グルコースの乳酸菌による乳酸及び酢酸エステルへの分解に起因する (非特許文献 1)。上記酸性度は、細菌、原虫及びウイルスを含む多くの病原性微生物の増殖に不都合である。しかしながら、上記膣内生態系におけるあらゆる不均衡が、病原性微生物の異常増殖をまねき、膣感染症を発症する可能性がある。

10

【0004】

膣感染症 (膣炎) には、細菌性膣炎、膣カンジダ症、及びトリコモナス症、並びにそれらの併発等、関与する病原性微生物によって、多くの種類が存在する。

【0005】

細菌性膣炎は、膣感染症の最も一般的な原因であり、妊娠中の合併症や性感染症のリスク増加を伴う。細菌性膣炎は、嫌気性細菌の混合細菌叢によって乳酸菌が過剰増殖し、自然に存在する細菌叢の不均衡によって引き起こされる。その他の診断基準の中でも、pH 4.5 を超えると、細菌性膣炎が示唆されていると考えられる。現在の治療選択肢は、メトロニダゾール及びクリンダマイシン (clindamycin) 等の古典的な抗生物質の経口投与又は膣内投与に頼っているが、最初の暴露から 3 カ月以内の再発率が 50 % を超えている (非特許文献 2)。代用の治療選択肢として、乳酸又は酢酸エステル等の自然に存在する酸による膣の酸性化が挙げられる。例えば、Anderschらは、再発性細菌性膣炎を患う 42 名の女性を、膣内乳酸ゲルで治療した。治療から 6 カ月後、治療群の 88 % の女性が正常な膣内細菌叢を有していたのに対し、プラセボ群の女性では 16 % であった (非特許文献 3)。

20

【0006】

膣カンジダ症は、いずれかのカンジダ種 (酵母) による真菌感染であり、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) が最も一般的である。ほとんどのカンジダによる感染症は治療可能であり、発赤又は痒み等のごく僅かな合併症を生じるのみであるが、免疫が低下した状態の患者等の或る特定の集団において治療せずに放置すると、重篤になるか、又は死に至る場合もある。外用洗浄剤又は (ホルモンによる又は生理学的な) 内部障害は、正常な膣内細菌叢を障害し、カンジダ細胞の過剰増殖を生じて感染を引き起こす可能性がある。また、妊娠及び経口避妊薬の使用も危険因子として報告されている。臨床現場において、カンジダ症は、一般的にクロトリマゾール、ナイスタチン、フルコナゾール及びケトコナゾール等の抗真菌薬により治療される。しかしながら、カンジダ・アルビカンス (*C. albicans*) は、上記抗真菌薬に耐性を発現させることから、代用の治療選択肢が望まれている。

30

【0007】

トリコモナス症は、尿生殖路の性的感染症であり、単細胞の寄生原虫である膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) により引き起こされる。症状としては、子宮頸部、尿道及び膣の炎症が挙げられ、痒み及び灼熱感を生じる。現在の治療選択肢としては、抗生物質 / 抗原虫薬 (メトロニダゾール) 又は駆虫薬 (チニダゾール) の使用が挙げられる。しかしながら、多くの抗菌薬と同様、耐性が生じる可能性があり、そのため代用の治療選択肢の必要性が強調される。

40

【0008】

したがって、抗生物質又はその他の類の薬物を使用しない、膣感染症及び性感染症の代用の治療選択肢が提案され、そのような治療選択肢として (pH を低下するための) 酸性化合物又は自然に存在する膣内細菌株が適用され得る。しかしながら、最も一般的に利用可能な製品はゲル様製剤を使用するものであり、1 日に複数回の適用を必要とし、患者の多大な労力と拘束 (commitment) を必要とする。したがって、活性成分、特に有機酸の送

50

達用の徐放性製品を提供することは非常に有益であり、それにより 1 日当たり複数回の適用はもはや必要ではなく、例えば、数日に 1 回、又は更には数週間に 1 回の適用のみでよくなる。

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の目的は、有機酸、特に乳酸の徐放用腔内送達システムを提供することである。

【 0 0 1 0 】

活性成分の徐放用腔内送達システムは以前に記載されているが、それらのほとんどは、活性成分として有機酸を含んでいない。

【 0 0 1 1 】

例えば、特許文献 1 は、例えばグリコリドコポリマー、カーボネートコポリマー及びシリコーンポリマー等の弾性コポリマーマトリクスを含む繊維補強複合リングにより取り囲まれた、腔内扁平多孔質メッシュを提供する。この多孔質メッシュは、少なくとも 1 種の生物活性剤の制御送達用に提供される。さらに、デバイス中に存在する任意の有機酸はそれ自身、活性成分ではなく、生物活性剤（複数の場合もある）に加えて単に賦形剤として使用されているにすぎない（例えば、特許文献 1 の実施例 10）。特許文献 2 は、例えば、エチレン酢酸ビニルコポリマー等の薬物浸透性の高分子物質を含む、2 区分の薬物送達デバイスを提供する。しかしながら、ここでも、活性成分の中で有機酸は言及されておらず、むしろ抗生物質等の医薬品が挙げられている。特許文献 3 は、多くの候補から選択される 1 つ又は複数のポリマーを含む、医薬品、特にドロスピレノン及びエストラジオールの徐放用腔内送達システムを提供する。しかしながら、一般的に使用される P E O - b - P D M S（ポリエチレンオキシド - b - ポリ（ジメチルシロキサン））コポリマーを含む送達システムが例示されるにすぎない。また、この送達システムは有機酸を更に含んでもよいが、例示されるシステムのいずれも主要な活性成分として 1 つ又は複数の有機酸を含んでいない。

【 0 0 1 2 】

特許文献 4 は、酸性化合物又は有益な微生物を包含する少なくとも 1 種の活性成分を含む腔内高分子送達システムを提供している。しかしながら、ここでも、好適なポリマーは、それらの組み合わせを包含する、可能性のある非常に多くのポリマーから選択され、一般的に使用される P E O - b - P D M S（ポリエチレンオキシド - b - ポリ（ジメチルシロキサン））コポリマーのみが例示的なポリマーの組み合わせとして示されている。

【 0 0 1 3 】

或る特定の重合環境（polymeric environments）において薬学的に適したレベルの有機酸を組み込もうとする場合、望ましくない反応性に直面する可能性があることは避けられないことは明らかである。さらに、上記送達システムからの有機酸の徐放を達成するには、重合環境は薬学的に適したレベルの有機酸の存在と適合性であるのみならず、上記送達デバイスからの徐放を可能としなければならない。したがって、単純に、任意の利用可能な腔内送達システムを採用して、使用される活性成分を薬学的に適した濃度の 1 つ又は複数の有機酸に置き換えることはできない。

【 0 0 1 4 】

本発明者らの知る限り、主要な活性成分として有機酸（複数の場合もある）を含む腔内送達システムを記載した公報が 1 つだけある（特許文献 4）。この公報においては、通常使用される P E O - b - P D M S（ポリエチレンオキシド - b - ポリ（ジメチルシロキサン））コポリマーのみが使用され、そこに葉酸が組み込まれている（実施例 1）。しかしながら、上記葉酸の放出プロファイルに関するデータは提供されておらず、このデバイスが有機酸の徐放に有用であるかどうかという疑問が残る。さらに、後述の実施例から明らかのように、カチオン性ポリマーが徐放性送達システムの調製に有用ではないことが見出されている。

【 0 0 1 5 】

一方、本発明者らは、1 つ又は複数の E V A（エチレン酢酸ビニル）コポリマーと、 1

10

20

30

40

50

つ又は複数のカルボキシルポリマーとを含む送達システムが、有機酸の徐放に非常に適していることを見出した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開第2006065873号

【特許文献2】米国特許出願公開第20070196433号

【特許文献3】国際公開第2009066006号

【特許文献4】国際公開第2010133761号

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Boskey et al., 2001

【非特許文献2】Verstraeten& Verhelst, 2009

【非特許文献3】Andersch et al., 1990

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

第1の目的において、本発明は1つ又は複数の有機酸の徐放用腔内送達システムであって、1つ又は複数のエチレン酢酸ビニル(EVA)コポリマーと、1つ又は複数のカルボキシルポリマーとの組み合わせを含むことを特徴とする、システムを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の特定の実施の形態において、上記1つ又は複数のEVAコポリマーは、酢酸ビニル約25~40%、特に酢酸ビニル約40%を含む、エチレン及び酢酸ビニルのコポリマーである。

【0020】

更なる特定の実施形態において、上記1つ又は複数のカルボキシルポリマーは、メタクリル酸コポリマー、セルロースフタレート、カルボボール、アルギネート、ポリ乳酸、ヒプロメロースアセートスクシネート(HPMCAS)、及びそれらのコポリマーからなる一覧から選択され、特にメタクリル酸コポリマーである。

【0021】

好ましい実施の形態において、本発明による腔内送達システムは1つ又は複数のEVAポリマー、特にEVA40と、1つ又は複数のメタクリル酸コポリマー、特にメタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマーとの組み合わせを含む。

【0022】

更なる実施の形態において、1つ又は複数の有機酸は、乳酸、ポリ乳酸、グリコール酸、ポリグリコール酸、アスコルビン酸、葉酸、p-アミノ安息香酸、アルギン酸、ソルビン酸、酒石酸、酢酸、ギ酸、クエン酸、シュウ酸、尿酸、エデト酸等からなる群より選択され、特に乳酸及びポリ乳酸である。

【0023】

特定の実施の形態において、本発明による腔内送達システムは上記1つ又は複数の有機酸約1~20重量%を含む、特に上記1つ又は複数の有機酸約5重量%を含む。

【0024】

別の特定の実施の形態において、本発明による腔内送達システムは1つ又は複数のEVAポリマー約65~75重量%と、1つ又は複数のカルボキシルポリマー約20重量%とを含む。

【0025】

好ましい実施の形態において、本発明による腔内送達システムは、乳酸約5~10重量%と、EVA約70~75重量%と、1つ又は複数のカルボキシルポリマー約15~30重量%とを含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 6 】

本発明による腔内送達システムは、任意の好適な方法、特に押出、共押出及び／又は射出成形により製造され得る。

## 【 0 0 2 7 】

本発明による腔内送達システムは１つ又は複数の薬学的に活性な成分を更に含み得る。

## 【 0 0 2 8 】

更なる側面において、本発明は、１つ又は複数の有機酸を腔内に制御して送達する方法であって、本発明による腔内送達システムの投与を含む、方法を提供する。

## 【 0 0 2 9 】

特定の実施の形態において、本発明は、腔内感染症、特に細菌感染症を予防及び／又は治療する方法であって、本発明による腔内送達システムを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

## 【 0 0 3 0 】

本発明は、医薬に使用される、特に１つ又は複数の追加の活性剤と組み合わせた、又は単独での（either or not）、１つ又は複数の有機酸の制御された腔内送達を使用される本発明による腔内送達システムを更に提供する。

## 【 0 0 3 1 】

このため本発明は腔感染症、具体的には細菌感染症、より具体的には再発性膣炎の予防及び／又は治療に使用される本発明による腔内送達システムを提供する。

## 【 0 0 3 2 】

20

上記腔内送達システムは腔感染症、具体的には細菌感染症、より具体的には再発性膣炎の予防及び／又は治療に使用するのに、１つ又は複数の追加の活性剤の投与と組み合わされて使用され得る。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 3 3 】

【 図 1 】 5 日間の粘膜刺激実験におけるナメクジの平均粘液産生及び生存を示す図である。

【 図 2 】 5 日間の粘膜刺激実験におけるナメクジの平均粘液産生及び生存を示す図である。

## 【 発明を実施するための形態 】

30

## 【 0 0 3 4 】

第 1 の態様において、本発明は１つ又は複数の有機酸の徐放用腔内送達システムであって、１つ又は複数のエチレン酢酸ビニル（EVA）コポリマーと、１つ又は複数のカルボキシルポリマーとの組み合わせを含むことを特徴とする、システムを提供する。

## 【 0 0 3 5 】

本発明との関連で使用される腔内送達システムは、１つ又は複数の有機酸の腔内制御送達の提供に適した、１つ又は複数のエチレン酢酸ビニル（EVA）コポリマーと１つ又は複数のカルボキシルポリマーとの組み合わせによって調製され得る、任意のデバイスを包含する。上記送達システムは、例えば、腔ペッサリー又は腔リング等の任意の好適な形態であってもよい。腔リングは、腔内に挿入され、腔壁の好適な位置に保たれ、それに有機酸が放出される全期間に亘って留り得る。

40

## 【 0 0 3 6 】

本発明による送達システムは、例えば、環状、リング状、楕円、螺旋、長円、ドーナツ型等の多くの形状をとることができる。したがって、本明細書において使用される腔リングという用語は、リング様以外の形状を有する腔内デバイスも包含することを意味する。

## 【 0 0 3 7 】

本発明による送達システムは、患者、必要な有機酸送達量、特定の用途等に応じて、必要とされる大きさに製造され得る。概して、ヒト成人女性については、腔内リングは、典型的には、約 35 ~ 70 mm、好ましくは約 40 ~ 65 mm、最も好ましくは約 50 ~ 55 mm のリング径を有してもよい。横断面の直径は、好ましくは、約 2 . 0 ~ 6 . 0 mm

50

、より好ましくは約 3 . 5 ~ 5 . 0 mm、特に約 4 . 0 mm である。

【 0 0 3 8 】

本明細書において使用される「徐放」は、即時放出ではない、任意の放出タイプを包含することを意味する。例えば、本発明による腔内送達システムからの有機酸の放出は、腔内で或る特定の pH を維持するように、緩徐であり或る特定時間に亘って拡散し得る。より具体的には、上記送達システムは、最大 20 日、より具体的には最大 7、10、14、又は 18 日の期間に亘って有機酸を持続放出することを可能とする。上記腔内送達システムは、腔内ゲルの場合には、それ自身を 1 日に複数回取り換える必要はないが、一般的には、毎週若しくは 2 週間に 1 回、又は更には 1 ~ 4 週間に 1 回、特に毎週若しくは 2 週間に 1 回等の 1 日以上後にこれを取り換えることができる。

10

【 0 0 3 9 】

本明細書において使用される EVA (エチレン酢酸ビニル) コポリマーは、エチレン及び酢酸ビニルのコポリマーであり、酢酸ビニルの重量パーセントは、通常、10 ~ 40 % で変化し、残部がエチレンである。とりわけ EVA コポリマーは、柔らかく、可撓性であり容易に加工することができることから、腔内送達システムの調製に非常に適している。特に、本発明による腔内送達システムは、酢酸ビニル約 25 ~ 40 %、より好ましくは約 30 又は 40 % を含む。本発明による腔内送達システムは、任意の好適な量の EVA コポリマーを含んでもよいが、1 つ又は複数の EVA ポリマー約 65 ~ 80 重量 % を含むことが好ましい。

【 0 0 4 0 】

20

本明細書で使用される、カルボキシルポリマーは、1 つ又は複数のカルボキシル ( - COOH ) 官能基を含むポリマーを包含することを意味する。上記カルボキシルポリマーは好ましくは、メタクリル酸 (コ) ポリマー、セルロースアセテートフタレート (CAP)、アクリル酸 (コ) ポリマー、アルギネート (アルギン酸)、ポリ乳酸、ヒプロメロースアセテートスクシネート (HPMCAS)、それらのコポリマー又は混合物等からなる一覽より選択され、特にメタクリル酸コポリマーである。上記カルボキシリック (carboxylic) メタクリル酸コポリマーの例として、メタクリル酸コポリマー L (商品名 Eudragit (商標) L により商業的に入手可能) 及びメタクリル酸コポリマー S (商品名 Eudragit (商標) S により商業的に入手可能) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 4 1 】

本発明による腔内送達システムは、任意の好適な量のカルボキシルポリマーを含んでもよいが、具体的には 1 つ又は複数のカルボキシルポリマー約 10 ~ 50 重量 %、より具体的には 1 つ又は複数のカルボキシルポリマー約 20 重量 % を含む。

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態において、本発明による腔内送達システムは、1 つ又は複数の EVA ポリマー約 65 ~ 75 重量 % と、1 つ又は複数のカルボキシルポリマー約 20 重量 % とを含む。

【 0 0 4 3 】

本明細書において使用される有機酸は、炭素、酸素及び水素を含有する酸性化合物、すなわち、 $pK_a < 6$ 、好ましくは  $pK_a < 5$  (25 において) を有する化合物を意味する。好ましくは、本発明による有機酸は、乳酸、ポリ乳酸、グリコール酸、ポリグリコール酸、アスコルビン酸、葉酸、p - アミノ安息香酸、アルギン酸、ソルビン酸、酒石酸、酢酸、ギ酸、クエン酸、シュウ酸、尿酸、エドト酸、アジピン酸、コハク酸、及びグルタミン酸、又はそれらの混合物等からなる一覽より選択されるもの、好ましくは乳酸及びポリ乳酸等の  $C_2 \sim C_6$  モノカルボン酸、ジカルボン酸、又はトリカルボン酸を包含するカルボン酸であることが好ましい。本発明による腔内送達システムは、任意の好適な量の上記 1 つ又は複数の有機酸を含んでもよいが、上記 1 つ又は複数の有機酸約 1 ~ 20 重量 %、特に約 5、6、7、8、9 又は 10 重量 % を含むことが好ましくい。有機酸は、固体状又は液体状であってもよいが、本発明の腔内送達システムは、液体状の有機酸の送達の特

40

50

に有用である。

【0044】

好ましい実施形態において、本発明による腔内送達システムは、乳酸約5～10重量%と、EVA約70～75重量%と、1つ又は複数のカルボキシルポリマー約15～30重量%とを含む。特定の実施形態において、本発明による腔内送達システムは、有機酸、特に乳酸約5～10重量%と、EVA、特にEVA40又はEVA28約70～75重量%と、メタクリル酸コポリマーL又はセルロースアセテートフタレート(CAP)約20%とを含む。

【0045】

本発明による腔内送達システムは、任意の好適な方法により調製され得る。概して、有機酸を1つ又は複数のEVAポリマー及び1つ又は複数のカルボキシルポリマーとともにホモジナイズし、その後、約60～160、特に約90で押出する。その後、この材料を、成形、射出成形、回転/射出成形、キャストリング、押出、共押出、押出コーティング及び/又はブレンド押出又はその他の適切な方法により所望の形状に加工する。特に、上記腔内送達システムは、押出、共押出又は射出成形により製造される。本発明による腔内送達システムのより詳細な調製方法は、以下の実施例において更に提供される。

【0046】

本発明による腔内送達システムは、治療に適したレベルで1つ又は複数の有機酸を含むが、追加の薬学的に活性な成分、特に腔感染症の治療に有用なものを更に含んでもよい。代替的には、腔内送達システムは、唯一の活性成分として1つ又は複数の有機酸を含み、上記送達システムの投与と並行して、1つ又は複数の追加の薬学的に活性な成分によって、それを必要とする患者を更に別々に治療してもよい。

【0047】

本発明の更なる態様は、1つ又は複数の有機酸を腔内に制御して送達する方法であって、本発明による腔内送達システムの投与を含む、方法を提供する。特に、腔内感染症、特に細菌感染症、とりわけ、再発性膣炎を予防及び/又は治療する方法を提供する。代替的には、上記腔内送達システムは、真菌感染症、及び/又は性感染症の予防及び/又は治療に使用されてもよい。

【0048】

本明細書において使用される膣炎は、任意の膣の感染症を含むことを意味する。一般的に、膣炎は、痒み、灼熱痛、炎症、及び異常な分泌物等の外陰膣症状を引き起こす幅広い病態と定義される。本発明による膣炎は、具体的には、細菌性膣炎、より具体的には再発するタイプのものを包含する。再発性膣炎の患者は、日常的に定期的な治療が必要であり、そのため、特に、或る場所に留まって、乳酸等の薬学的活性剤を長期に亘って送達することが可能な、徐放性腔内送達デバイスの恩恵を受ける。

【0049】

本発明による腔内送達システムは、医薬としての使用に、特に腔感染症、例えば細菌感染等、とりわけ再発性膣炎の予防及び/又は治療における使用、並びに1つ又は複数の有機酸の制御された腔内送達に特に適している。

【実施例】

【0050】

実施例1：送達システムを含むカチオン性ポリマーの調製及び試験

この第1実施例において、本発明者らは、有機酸の徐放性送達システムの調製にカチオン性ポリマーが適しているかどうかについて評価した。

【0051】

したがって、エチレン酢酸ビニル(EVA)75重量%と、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE(Eudragit E)20重量%と、乳酸5重量%との混合物をホモジナイズし、90、60rpmにて、共回転二軸スクリュウ小型押出機中に供給した。この押出成形品を室温まで冷却し、外科用ブレードを使用して手作業により切断し、pH観察試験用の4.5cmの押出成形品とした。



## 【 0 0 5 2 】

4 . 5 c m の押出成形品を、最初に p H を計測しておいた脱塩水 3 m l 中の密閉容器に置いた。容器を、 $37 \pm 0.5$  にて保管し、24 時間ごとに、継続して 4 日間に亘って、p H を計測して新しい脱塩水 3 m l と交換した ( p H は予め測定されている )。この実験結果を表 1 に示す。

## 【 0 0 5 3 】

表 1 : p H 測定

## 【 表 1 】

	Day 日	1	2	3	4
初期 p H	<b>Initial pH</b>	4.5	4.6	4.8	4.2
24 時間後	<b>After 24h</b>	5.3	5.3	5.2	6.0

10

## 【 0 0 5 4 】

表 1 から明らかなように、乳酸が加えられたという事実に基づけば、初期 p H と比較して p H が減少すると予想されたが、各 24 時間の期間後の p H は増加した。したがって、これらのデータより、E u d r a g i t E 等のカチオン性ポリマーは、乳酸等の有機酸の徐放性送達システムの調製に適していないことが示された。

20

## 【 0 0 5 5 】

実施例 2 : 送達システムを含むカルボン酸ポリマーの調製及び試験

実施例 1 から明らかなように、カチオン性ポリマーは有機酸の制御された送達システムの調製に適していないことから、この実施例において、本発明者らは、カルボン酸を含むポリマーが上記目的に適しているかどうかを評価した。

## 【 0 0 5 6 】

2 . 1 . 種々の量のエチレン酢酸ビニル ( E V A ) と、メタクリル酸 - メチルメタクリレートコポリマー ( E u d r a g i t ( 商 標 ) L ) と、乳酸との物理的混合物をホモジナイズし、90、60 r m p にて、共回転二軸スクリュー小型押出機中に供給した。この押出成形品を室温まで冷却し、外科用ブレードを使用して手作業により切断し、p H 観察試験用の 4 . 5 c m の押出成形品とした。

30

## 【 0 0 5 7 】

4 . 5 c m の押出成形品を、最初に p H を計測しておいた脱塩水 3 m l 中の密閉容器に置いた。容器を、 $37 \pm 0.5$  にて保管し、24 時間ごとに、継続して 10 ~ 13 日間に亘って、p H を計測して新しい脱塩水 3 m l と交換した ( p H は予め測定されている )。3 つの異なる組成物を試験した：

1 . プラセボ押出成形品 : E V A 80 % 及び E u d r a g i t L 20 %

40

2 . 押出成形品 A : E V A 75 %、E u d r a g i t L 20 % 及び乳酸 5 %

3 . 押出成形品 B : E V A 70 %、E u d r a g i t L 20 % 及び乳酸 10 %

## 【 0 0 5 8 】

表 2 : p H 測定

【表 2】

	Day 日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Placebo プラセボ	Initial pH 初期 pH	6,9	6,3	6,7	5,7	6,7	6,7	6,0	6,7	5,9	6,0	N/A	N/A	N/A
	After 24h 24時間後	7,8	8,0	7,7	7,5	8,7	8,8	8,7	8,5	8,7	8,7	N/A	N/A	N/A
Extr. A 押出成形品	Initial pH 初期 pH	6,9	6,3	6,7	5,7	6,7	6,7	6,0	6,7	5,9	6,0	6,0	N/A	N/A
	After 24h 24時間後	3,0	3,1	3,2	2,9	3,5	3,7	3,7	3,7	4,0	4,0	5,0	N/A	N/A
Extr. B 押出成形品	Initial pH 初期 pH	6,0	6,4	6,0	6,1	6,2	6,9	6,3	6,7	6,7	6,7	N/A	6,0	6,7
	After 24h 24時間後	2,5	2,5	2,4	2,7	2,9	3,3	3,2	3,3	4,4	4,5	N/A	5,4	5,5

10

## 【 0 0 5 9 】

表 2 から明らかなように、24 時間の期間ごとに pH が僅かに増加したプラセボ押出成形品に比べ、押出成形品 A 及び押出成形品 B では共に、24 時間の期間ごとに顕著な pH の減少が観察され、乳酸が実際に押出成形品から放出されていることが示された。さらに、10～13 日後であっても、乳酸が押出成形品から放出されているようである。

## 【 0 0 6 0 】

2.2. エチレン酢酸ビニル 28HV (EVA 28HV) 70%と、セルロースアセテートフタレート (CAP) 20%と、酢酸 10%との物理的混合物をホモジナイズし、90、60rpmにて、共回転二軸スクリュウ小型押出機中に供給した。この押出成形品を室温まで冷却し、外科用ブレードを使用して手作業により切断し、pH 観察試験用の 4.5cm の押出成形品とした。

20

## 【 0 0 6 1 】

1. 上記押出成形品を、脱塩水 3ml 中の密閉容器に置き、
2. 初期 pH を計測し、
3. 24 時間後、pH を計測し、溶媒を新しい脱塩水と交換した。

## 【 0 0 6 2 】

## 【表 A】

## Sample 1: 181.8mg in 3ml demi water

30

試料 1 : 脱塩水 3ml 中 181.8mg

日	Day	1	2	3	4	5	6
初期 pH	Initial pH	3.9	3.95	4.20	4.36	4.64	5.21
24 時間後	After 24h	3.03	3.41	3.59	3.63	3.91	4.15

## Sample 2: 189.2mg in 3ml demi water

試料 2 : 脱塩水 3ml 中 189.2mg

日	Day	1	2	3	4	5	6
初期 pH	Initial pH	3.8	3.73	4.05	4.37	4.99	4.99
24 時間後	After 24h	3.04	3.33	3.55	3.58	3.84	4.06

40

## Sample 3: 350.4mg in 6ml demi water

試料 3 : 脱塩水 6ml 中 350.4mg

日	Day	1	2	3	4	5	6
初期 pH	Initial pH	3.7	3.96	4.32	4.42	5.05	5.12
24 時間後	After 24h	3.0	3.41	3.54	3.64	3.85	4.00

## 【 0 0 6 3 】

上記データから明らかなように、pH は 24 時間ごとに減少し、酢酸が実際に押出成形品から放出されていることが示された。さらに、6 日後であっても酢酸は押出成形品から放出されている。

50

## 【 0 0 6 4 】

2.3. したがって、これらのデータより、カチオン性ポリマーとは対照的に、カルボン酸を含有するポリマーは、乳酸及び酢酸等の有機酸の徐放性送達システムの調製に適していることが示された。上記ポリマーは、酸の徐放を提供するのみならず、十分に高い有機酸レベルを取り込むことを可能とし、より長期に亘る放出を可能とする。

## 【 0 0 6 5 】

## 実施例 3：ナメクジ刺激試験

## 研究概要：

ナメクジ粘膜刺激 (S M I) アッセイは、当初、医薬製剤及び医薬成分の粘膜刺激可能性を予測するために Laboratory of Pharmaceutical Technology (UGent) において開発された。この試験は、陸生ナメクジ、アリオン・ルシタニクス (Arion lusitanicus) を利用する。ナメクジの体壁は、種々の層で構成される粘膜表面である。繊毛を有する細胞、微繊毛を有する細胞及び粘液分泌細胞を含む外側の単層円柱上皮が、上皮結合組織を覆っている。刺激物質上に置かれたナメクジは粘液を産生する。さらに組織損傷を誘導することができ、結果的に粘膜表面からのタンパク質及び酵素の放出を生じる。いくつかの研究により、S M I アッセイが医薬製剤及び医薬成分の局所忍容性を評価するのに有用なツールであることが示されている (Adriaens et al., 1999、Adriaens et al., 2001、Callens et al., 2001、Ceulemans et al., 2001、Adriaens et al., 2003、Dhondt et al., 2004、Weyenberg et al., 2004、Dhondt et al., 2005)。刺激 (粘液産生) と組織損傷 (タンパク質及び酵素の放出) とを区別する分類予測モデルが開発されている (Adriaens et al., 2004)。

## 【 0 0 6 6 】

上記試験は、眼刺激に関する参照化学物質 (E C E T O C 眼用参照データバンク) を使用して「インハウス」でバリデーションされている。これらの研究は、S M I アッセイが *in vivo* 眼刺激試験の代用として使用可能であることを示している (Draize et al., 1944、Adriaens et al., 2002、Adriaens et al., 2005、Dhondt et al., 2005)。さらに、4つの参加研究所による多施設プレバリデーション研究 (multi-center prevalidation study) により、S M I アッセイが、化学物質の眼刺激可能性を予測するための妥当な、容易に移行可能 (transferable) かつ再現可能な代替法であることが示された (Adriaens et al., 2008)。

## 【 0 0 6 7 】

## 本研究の目的：

このアッセイの目的は、以下に詳述される試験品の刺激可能性を評価することである。パラメーター (粘液産生) について得られた客観的な値を使用して、4つに大別されるカテゴリ (非刺激、軽度刺激、中程度刺激及び重度刺激) で構成される予測モデルを用い、試験品の刺激可能性を推定することができる。

## 【 0 0 6 8 】

## 試験品：

化合物 A：E V A 4 0 (70%)、E u d r a g i t L (30%)  
化合物 B：E V A 4 0 (75%)、E u d r a g i t L (20%)、乳酸 (5%)  
化合物 C：L a c t a G y n e c o g e l (商標) - M e d G e n i x (ウェヴェルヘルム、ベルギー)

## 【 0 0 6 9 】

## コントロール品：

ネガティブコントロール固体：ドラム乾燥ワクシートウモロコシ澱粉 (D D M W)  
ポジティブコントロール固体：D D W M (80%)、ラウリル硫酸ナトリウム (20%)  
ネガティブコントロール半固体：ヒドロキシエチルセルロースゲル (5%)、グリセロール (2%) (H E C ゲル)  
ポジティブコントロール半固体：ヒドロキシエチルセルロースゲル (5%)、グリセロール (2%)、N o n o x y n o l - 9 (4%) (H E C / N - 9 ゲル)

## 【 0 0 7 0 】

試験系：

ナメクジ（アリオン・ルシタニクス）、1治療群当たりナメクジ5匹。ゲント及びアールター（ベルギー）沿いの地域庭園で採取したアリオン・ルシタニクスの親ナメクジを、研究所の馴化部屋（18～20）で繁殖させた。ナメクジをプラスチック容器で飼育し、レタス、キュウリ、ニンジン及び市販のドッグフードを与えた。

## 【 0 0 7 1 】

試験計画：

単回試験を行った。処理時間は30分であった。継続して5日間に亘り1日1回。

## 【 0 0 7 2 】

実験計画：

ナメクジの準備：

重量3～6gのナメクジを、実験開始の2日前に培養から分離した。肉眼で見える傷害の兆候について、体壁を注意深く検査した。傷害の兆候のない、明確な粒状鱗（tubercles）と足表面とを有するナメクジのみを試験目的に使用した。PBSで湿らせたペーパータオルを敷いたプラスチックボックスにナメクジを置き、18～20で維持した。毎日、マイクロピペットを使用してPBSでナメクジの体壁を濡らした。

## 【 0 0 7 3 】

試験処置液：

継続して5日間に亘り、毎日、30分間（接触期間）に亘って、20mg（固体）又は100mg（半固体）の試験品上に1処理群当たり5匹のナメクジを置き、試験品、ネガティブコントロール及びポジティブコントロールの刺激可能性及び組織損傷可能性を評価した。各30分間の接触期間の後、次の接触期間まで、PBS 2mlで湿らせたメンブレンフィルターを含む新しいペトリ皿にナメクジを移した。接触期間の後、粘液産生を計測した。

## 【 0 0 7 4 】

エンドポイントの決定：

粘液産生

各30分の接触期間の前と後に試験品を含むペトリ皿を計量することにより、各接触期間中に産生された粘液量を計測した。粘液産生は、体重％として表された。各30分の接触期間の前と後にナメクジを計量する。

## 【 0 0 7 5 】

分類予測モデル

S M Iアッセイのエンドポイントに基づき、表3に示される分類予測モデルを使用して、規定される試験品の刺激可能性を推定した。

## 【 0 0 7 6 】

表3：異なる物理的状態の物質の刺激可能性に関する予測モデル

【表3】

	<b>Solid</b> 固体	<b>Semi-solid</b> 半固体
<b>Non-irritant</b> 非刺激性	<7%	<15%
<b>Mild</b> 軽度	7-12%	15-20%
<b>Moderate</b> 中程度	12-20%	20-25%
<b>Severe</b> 重度	>20%	>25%

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 7 】

%は、体重%として表される粘液産生を表す。

## 【 0 0 7 8 】

特に、刺激可能性は、総粘液産生により推定されて4つのクラスに細分類され（非刺激性、軽度刺激性、中程度刺激性及び重度刺激性）、そのカットオフ値は製剤の物理的状态（固体又は半固体）に依存する。各ナメクジについて、各30分間の接触の間に産生された粘液を集計することによって総粘液産生を算出し、その後、5匹のナメクジの平均を算出した。

## 【 0 0 7 9 】

受入基準：

10

試験が有効と見なされ得るには、以下の基準を満たさなければならない：

固体ネガティブコントロール（DDWM）は、非刺激性と分類される（総粘液産生<7%）。

固体ポジティブコントロール品（DDWM / SLS 80 / 20）は、重度刺激性と分類される（総粘液産生>20%）。

半固体ネガティブコントロール（HEC - ゲル）は、非刺激性と分類される（総粘液産生<15%）。

半固体ポジティブコントロール（HEC / N - 9ゲル）は、重度刺激性と分類される（総粘液産生>25%）。

## 【 0 0 8 0 】

20

結果：

継続して5日間に亘り、粘液産生%及びナメクジ死亡数を測定し（表4）、また5日間の実験の終了時に、ナメクジ死亡数と共に平均総粘液産生（MP）を算出した（図1）。

## 【 0 0 8 1 】

表4：5日間の実験の結果

【表 4】

Formulation 製剤	Mucus production (% body weight) – Survival (n/5) 粘液産生 (体重%) – 生存 (n/5)				
	1st 30' CP	2nd 30' CP	3rd 30' CP	4th 30' CP	5th 30' CP
DDWM (solid NC) 固体	1.1 ± 0.3 (5)	0.8 ± 0.1 (5)	1.0 ± 0.7 (5)	1.2 ± 0.5 (5)	1.5 ± 0.7 (5)
DDWM/SLS 80/20 (solid PC)	5.5 ± 1.4 (5)	8.0 ± 1.3 (5)	6.7 ± 1.5 (5)	2.9 ± 1.1 (4)	2.0 ± 1.5 (3)
A: EVA40/Eudr L 70/30	0.6 ± 0.2 (5)	0.6 ± 0.3 (5)	0.5 ± 0.1 (5)	0.9 ± 0.5 (5)	0.7 ± 0.3 (5)
B: EVA40/Eudr L/LA 75/20/5	0.8 ± 0.6 (5)	0.6 ± 0.3 (5)	0.9 ± 0.7 (5)	0.9 ± 0.4 (5)	0.6 ± 0.1 (5)
HEC gel (semi solid NC) 半固体	0.8 ± 0.3 (5)	0.5 ± 0.3 (5)	1.1 ± 0.9 (5)	0.5 ± 0.1 (5)	0.4 ± 0.1 (5)
HEC/N-9 gel (semi solid PC)	19.7 ± 4.6 (5)	16.0 ± 5.0 (5)	8.6 ± 0.0 (1)	(0)	(0)
C: Lacta Gynecogel	4.3 ± 0.5 (5)	4.9 ± 0.1 (5)	5.3 ± 1.9 (5)	6.1 ± 3.3 (5)	4.6 ± 1.6 (4)

( 1 ) 接触期間当たりの平均 ± S D

( 2 ) 平均 ± S D、n = 5

M P : 産生された粘液

% b w = 体重 %

D D W M : ドラム乾燥ワクシートウモロコシ澱粉

N C : ネガティブコントロール

S L S : ラウリル硫酸ナトリウム

H E C g e l = グリセロール 2 % を含むヒドロキシエチルセルロースゲル 5 %

H E C / N - 9 g e l = グリセロール 2 % 及び N o n o x y n o l - 9 4 % を含むヒドロキシエチルセルロースゲル 5 %

## 【 0 0 8 2 】

初めに、受入基準を確認した。全てのコントロール品の総 M P は上記基準に従っており、よってこの実験結果は有効であると考えられる。

## 【 0 0 8 3 】

固体ネガティブコントロールナメクジ ( D D W M ) は、各接触期間中に少量の粘液を産生し、いずれのナメクジも処理により死亡しなかったことから、この物質は刺激を生じないものと分類された ( 総 M P < 7 % ) 。

## 【 0 0 8 4 】

製剤 A 又は製剤 B により処理されたナメクジは、各接触期間中に僅かな粘液産生の増加を呈したのみであり、ここでも両製剤について、ナメクジが死亡することがなかったこと

から、これらの製剤もまた刺激を生じないものと分類された（総MP < 7 %）。さらに、5日後の総MPは、固体ネガティブコントロールのものよりも更に低かった。製剤（B）への乳酸5 %の添加により、乳酸を含まない製剤Aに比べて、僅かなMPの増加が引き起こされた。それでもなお、総MPはまだ7 %（非刺激性と僅かな刺激との間のカットオフ）未満であった。

#### 【0085】

ポジティブ固体コントロールナメクジ（DDWM / SLS 80 / 20）は、最初の3日間は高い粘液産生を示し、1匹のナメクジが第3接触期間に生存しなかった。もう1匹が第4接触期間後に死亡した。ポジティブコントロールナメクジにより産生された総MPは20 %超であり、ナメクジの粘膜表面に対する重度の刺激が示された。

10

#### 【0086】

3つの半固体製剤を同様に試験した。半固体ネガティブコントロールナメクジ（HEC / グリセロール 5 % / 2 %）は、各接触期間中に僅かな量の粘液を産生したに過ぎず、いずれのナメクジも死亡しなかったことから、刺激を生じないものと分類された（総MP < 15 %）。

#### 【0087】

乳酸0.5 %を含有する市販の膣用乳酸クリーム（Lacta Gynecogel（商標））である製剤Cは、毎日、同程度の量の粘液産生を誘導し、これは明らかにネガティブコントロールよりも高かった。5日後、総MP量は24.3 %であり、したがって中程度刺激性と分類された（総MP 20 % ~ 25 %）。1匹のナメクジが第4接触期間に生存しなかった。ポジティブ半固体コントロールナメクジ（HEC / グリセロール / N - 9 5 % / 2 % / 4 %）は、最初の2日間は高い粘液産生を示したが、第3接触期間中に実質的に粘液産生が低下した。4匹のナメクジが第2接触期間に生存せず、このシリーズの最後のナメクジが第3期間後に死亡した。ポジティブコントロールナメクジによって産生された総MPは25 %超であり、ナメクジの粘膜表面に対する重度の刺激が示された。

20

#### 【0088】

結論：

固体製剤A及び固体製剤Bは、ナメクジにおいて副次反応を誘導したのみであり、それらは固体ネガティブコントロールよりもより良好な忍容性を示した。市販の膣用乳酸クリームLacta Gynecogel（商標）の反応は、より一層顕著であり、結果的に中程度刺激性と分類された。

30

#### 【0089】

実施例4：ナメクジ刺激試験

この実施例において、EVA40 / Eudragit Lと乳酸とを含む更に2種の組成物を試験し、実施例3において使用された75 / 20 / 5組成物と比較した。研究概要、コントロール品、試験系等は実施例3の記載と同様であった。

#### 【0090】

結果：

継続して5日間に亘り、粘液産生%及びナメクジ死亡数を測定し（表5）、また5日間の実験の終了時に、ナメクジ死亡数と共に平均総粘液産生（MP）を算出した（図2）。

40

#### 【0091】

試験品：

化合物A：EVA40（75 %）、Eudragit L（20 %）、乳酸（5 %）

化合物B：EVA40（72.5 %）、Eudragit L（20 %）、乳酸（7.5 %）

化合物C：EVA40（70 %）、Eudragit L（20 %）、乳酸（10 %）

#### 【0092】

表5：5日間の実験の結果

【表 5】

Formulation 製剤	Mucus production (% body weight) – Survival (n/5) 粘液産生 (体重%) – 生存 (n/5)				
	1st 30' CP	2nd 30' CP	3rd 30' CP	4th 30' CP	5th 30' CP
DDWM (solid NC) 固体	1.1 ± 0.2 (5)	1.4 ± 0.6 (5)	1.6 ± 0.6 (5)	1.5 ± 0.6 (5)	1.1 ± 0.3 (5)
DDWM/SLS 80/20 (solid PC)	6.7 ± 1.1 (5)	7.3 ± 1.0 (5)	10.3 ± 4.3 (5)	6.3 ± 3.0 (4)	11.1 ± 0.0 (1)
A: EVA40/Eudr L/LA 75/20/5	1.4 ± 0.6 (5)	1.0 ± 0.5 (5)	1.0 ± 0.5 (5)	1.0 ± 0.3 (5)	0.6 ± 0.2 (5)
B: EVA40/Eudr L/LA 72.5/20/7.5	1.0 ± 0.3 (5)	1.0 ± 0.4 (5)	1.0 ± 0.6 (5)	0.9 ± 0.4 (5)	0.7 ± 0.3 (5)
C: EVA40/Eudr L/LA 70/20/10	2.2 ± 0.8 (5)	1.5 ± 0.2 (5)	1.9 ± 0.3 (5)	2.3 ± 0.4 (5)	1.7 ± 0.8 (5)

( 1 ) 接触期間当たりの平均 ± S D

( 2 ) 平均 ± S D

M P : 産生された粘液

% b w = 体重 %

D D W M : ドラム乾燥ワクシートウモロコシ澱粉

N C : ネガティブコントロール

P C : ポジティブコントロール

## 【 0 0 9 3 】

初めに、受入基準を確認した。全てのコントロール品の総 M P は上記基準に従っており、よってこの実験結果は有効であると考えられる。

## 【 0 0 9 4 】

固体ネガティブコントロールナメクジ ( D D W M ) は、各接触期間の間、かなり少量の粘液を産生し、この処理ではナメクジは死亡しなかったことから、この物質は刺激を生じないものと分類された ( 総 M P < 7 % )。

## 【 0 0 9 5 】

ポジティブ固体コントロール製剤 ( D D W M / S L S 8 0 / 2 0 ) は、全 5 日間の間最も高い粘液産生を示した。1匹のナメクジが第 3 接触期間に生存せず、他 3 匹のナメクジが第 4 接触期間後に死亡した。総 M P は 2 0 % 超であり、ナメクジの粘膜表面への重度の刺激が示された。

## 【 0 0 9 6 】

製剤 A 又は製剤 B により処理されたナメクジは、各接触期間中に僅かな粘液産生の増加を呈したのみであり、ここでも両製剤について、ナメクジが死亡することがなかったことから、これらの製剤もまた刺激を生じないものと分類された ( 総 M P < 7 % )。

## 【 0 0 9 7 】

試験された中で最も高濃度の乳酸 ( すなわち、 1 0 % ) を含有する製剤 C により処理さ

10

20

30

40

50



れたナメクジは、総MP > 7 %であるが、それでも総MP < 12 %のより顕著な反応を誘導した。しかしながら、ここでも死亡したナメクジはいないことから、この製剤を軽度の刺激を生じるものと分類された。

【0098】

結論：

製剤A及び製剤Bは、ナメクジにおいて副次反応を誘導したのみであり、それらは固体ネガティブコントロールよりも良好な忍容性を示した。乳酸10%を含有する製剤Cは、製剤A及び製剤Bよりも高い粘液産生を誘導したが、それでもなお軽度の刺激を生じるに過ぎないものと分類された。

【0099】

参考文献

Adriaens, E. and Remon, J. P. (1999). Gastropods as an evaluation tool for screening their irritating potency of absorption enhancers and drugs. *Pharm. Res.* 16:1240-1244.

Adriaens, E., Dierckens, K., Bauters, T.G.M., Nelis, H.J., Van Goethem, F., Vanparys, P. and Remon, J. P. (2001). The mucosal toxicity of different benzalkonium chloride analogues with an alternative test using slugs. *Pharm. Res.* 18:937-942

Adriaens, E. and Remon, J. P. (2002). The evaluation of an alternative mucosal irritation test using slugs. *Tox. Appl. Pharm.* 182: 169-175

Adriaens, E., Ameye, D., Dhondt, M. M. M., Foreman, P. and Remon, J. P. (2003). Evaluation of the mucosal irritation potency of co-spray dried Amioca/Poly(Acrylic Acid) and Amioca/Carbopol 974P mixtures. *J. Control. Release.* 88(3): 393-399

Adriaens, E., Dhondt, M.M.M. and Remon, J. P. (2005). Refinement of the Slug Mucosal Irritation test as an alternative screening test for eye irritation. *Toxicol. in Vitro* 19(1): 79-89

Adriaens, E., Bytheway, H., De Wever, B., Eschrich, D., Guest, R., Hansen, E., Vanparys, P., Schoeters, G., Warren, N., Weltens, R., Whittingham, A., Remon, J. P. (2008). Successful prevalidation of the slug mucosal irritation test to assess the eye irritation potency of chemicals *Toxicol. in Vitro* in press

Andersch, B., Lindell, D., Brandberg, A., (1990) Bacterial Vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel. *Gynecol Obstet Invest* 30: 114-119

Argemi, A., Ellis, J.L., Saurina, J., Tomasko, D.L. (2011). Development of a polymer patch impregnated with naproxen as a model of transdermal sustained release system. *J. Pharm Sci* 100:992-1000

Bhatt, H.R., Gurnasinghani, M.L., Dattani, K.K., Lalla, J.K. (1989). Controlled release nitroglycerin capsules. *J. of Controlled Release* 9(1) 43-55.

Boskey, E.R., Cone, R.A., Whaley, K.J., Moench, T.R. (2001). Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reproduction* 16(9) 1809-1813.

Callens, C., Adriaens, E., Dierckens, K. and Remon, J. P. (2001). Toxicological evaluation of a bioadhesive nasal powder containing a starch and carbopol 974 on rabbit nasal mucosa and slug mucosa. *J. Control. Rel.* 76: 81-91.

Ceulemans, J., Vermeire, A., Adriaens, E., Remon, J. P. and Ludwig, A. (2001). Evaluation of a mucoadhesive tablet for ocular use. *J. Control. Release.* 77: 333-344

Dhondt, M.M.M., Adriaens, E. and Remon, J. P. (2004). The Evaluation of the local tolerance of vaginal formulations, with or without Nonoxynol-9, using the Slug Mucosal Irritation test. *Sex. Trans. Dis.* 31(4): 229-235

Dhondt, M.M.M., Adriaens, E., Van Roey, J., and Remon, J.P. (2005). Evaluation of the local tolerance of vaginal formulations containing TMC 120 using rabbits and

10

20

30

40

50

Iugs. Eur. J. Pharm. Biopharm. 60: 419-425.

Dhondt, M.M.M., Adriaens, E., Pinceel, J., Jordeans, K., Backeljau, T. and Remon J.P. Slug species and populations specific effects on the end points of the Slug Mucosal Irritation test. Toxicology in vitro (Accepted September 2005)

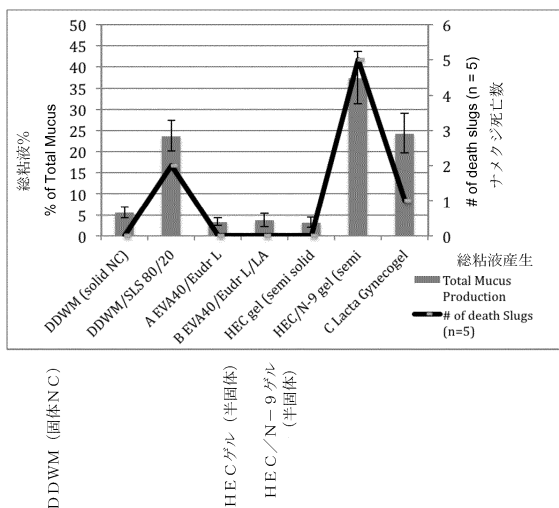
Draize, J.H., Woodward, G. and Calvery, H.O. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 82: 377

Harvey, M. D., Bablekis, V., Banks, P. R., and Skinner, C. D. (2001). Utilization of the non-covalent fluorescent dye, NanoOrange, as a potential clinical diagnostic tool - Nanomolar human serum albumin quantitation. J. Chromatogr. B754: 345-356.

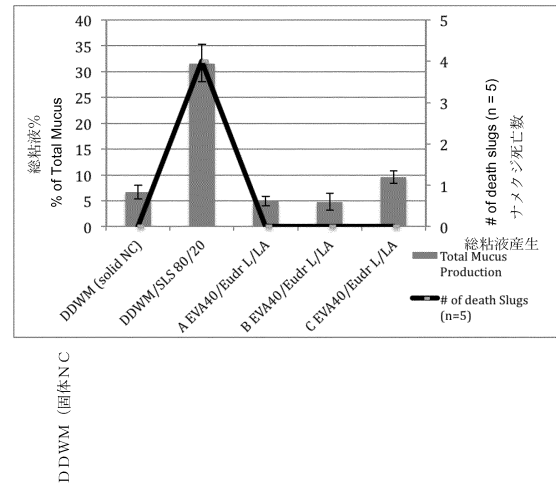
Weyenberg, W., Vermeire, A., Dhondt, M.M.M, Adriaens, E., Kestelyn, P., Remon, J. P. and Ludwig, A. (2004) Ocular bioerodible mini-tablets as strategy for the management of microbial keratitis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 45(9): 3229-3233.

10

【図 1】



【図 2】



---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/375 (2006.01)		A 6 1 K 31/375
A 6 1 K 31/734 (2006.01)		A 6 1 K 31/734
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04

(72)発明者 ヴェルヴィート, クリス  
 ベルギー, ベー - 8 8 7 0 カハテム, ピーテル プライムストラート 1 1

(72)発明者 ヴェルシュトラレーン, ハンス  
 ベルギー, ベー - 9 8 2 0 メレルペーケ, コネリウス スニッセンスラーン 1 2 4

(72)発明者 テメルマン, マルレーン  
 ベルギー, ベー - 9 1 6 0 エクスアールデ, レヒトストラート 3 2

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 1 3 3 7 6 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0  
 P u b M e d