

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-524609
(P2009-524609A)

(43) 公表日 平成21年7月2日(2009.7.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/60 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 D	4 C 0 7 6
A 6 1 P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 8
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-551678 (P2008-551678)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月13日 (2006.12.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年9月25日 (2008.9.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/069643
 (87) 国際公開番号 W02007/085327
 (87) 国際公開日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 (31) 優先権主張番号 M12006A000122
 (32) 優先日 平成18年1月25日 (2006.1.25)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(71) 出願人 503459992
 ポリケム・エスエイ
 ルクセンブルク・ルクセンブルク・バルフ
 ルーリ50
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一
 (74) 代理人 100088915
 弁理士 阿部 和夫
 (72) 発明者 ミケーレ ディ スキエーナ
 イタリア アイ-20087 ロベッコ
 スル ナヴィーリオ ヴィア コルテ デ
 ルアルセナーレ 5/イー

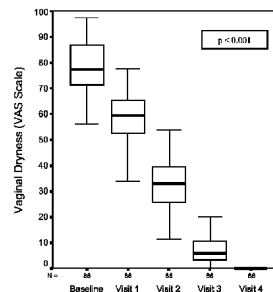
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膣使用のための組成物

(57) 【要約】

本発明は、膣乾燥（萎縮性膣炎）、およびそれに関連する障害である掻痒症、灼熱感、乾燥、性交疼痛症の処置のための組成物を提供する。膣乾燥（萎縮性膣炎）、およびそれに関連する障害である掻痒症、灼熱感、乾燥、性交疼痛症の処置のための、膣および/または外陰部の領域における適用に適する、ホップ（セイヨウカラハナソウ）および賦形剤ベースを含む、膣に使用するための組成物であり、該組成物は、また、外陰部および膣の組織および粘膜の生理的な栄養性における変化を遅らせ、減弱するのに特に有用である。

Vaginal dryness (visual analog scale, VAS) in post-menopausal women treated with the product in a study for 12 weeks. (Visit 1= 8 days; Visit 2= 28 days; Visit 3= 56 days; Visit 4= 84 days)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

萎縮性外陰膣炎、および/または膣乾燥、および/またはそれらと関連する障害を処置する製剤を調製するために用いられることを特徴とする、ホップの使用。

【請求項 2】

前記関連する障害が、掻痒症、灼熱感、乾燥、外陰部および/または膣組織および/または粘膜の栄養性に係る変化からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

ホップが抽出物の形態で用いられることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。 10

【請求項 4】

前記抽出物が、母液、新鮮な植物の含水アルコール抽出物、および/または新鮮な植物の含水アルコール浸漬物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

ホップの含有量が、製剤の重量に対して、0.05重量%と25重量%との間であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

ホップの含有量が、製剤の重量に対して、0.1重量%と15重量%との間であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。 20

【請求項 7】

ホップの含有量が、製剤の重量に対して、0.5重量%と5重量%との間であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

前記製剤が局所使用のためであることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記製剤が、クリーム剤、ゲル剤、洗浄剤、軟膏剤、泡沫剤、液剤、乳剤、または懸濁剤の形態であることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。 30

【請求項 10】

前記製剤が少なくとも1つの薬学的に許容できる賦形剤を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

前記賦形剤がリポソーム型賦形剤であることを特徴とする、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記リポソーム型賦形剤が、1つまたは複数のリン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、プロテオリピド、および水相からなることを特徴とする、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

前記賦形剤の含有量が、製剤の重量に対して、0.01重量%と15重量%との間であることを特徴とする、請求項 10 ~ 12 に記載の使用。 40

【請求項 14】

前記賦形剤の含有量が、製剤の重量に対して、0.1重量%と10重量%との間であることを特徴とする、請求項 10 ~ 12 に記載の使用。

【請求項 15】

前記賦形剤の含有量が、製剤の重量に対して、0.5重量%と5重量%との間であることを特徴とする、請求項 10 ~ 12 に記載の使用。

【請求項 16】

前記製剤が、コレステロールおよびそのエステル、イオン化剤、抗酸化剤、キレート化剤、水和剤、熱粘性化剤、うっ血除去薬；消毒薬および/もしくは抗細菌薬；香料、エッ 50

センス、ならびに / または着色剤の中から選択される 1 つまたは複数の成分を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

前記製剤が少なくとも 1 つのポリマーを含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

前記ポリマーが熱粘性化作用を有することを特徴とする、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

前記ポリマーが、ポリアルケニルポリエーテルと架橋結合したアクリル酸の単独重合体、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、セルロースまたはアクリルの誘導体、アルギン酸塩、コラーゲン、ヒアルロン酸またはその誘導体、キトサンまたはその誘導体からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 18 に記載の使用。

10

【請求項 20】

前記製剤が、アルコール、ポリヒドロキシル化グリコール、ムコ多糖、乳酸およびその塩、2 - ピロリドン - カルボキシル酸およびその塩、植物油または鉱油、シリコーンおよび誘導体からなる群から選択される水和剤を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

前記製剤が、エタノールおよび / または他の薬学的に許容できる溶剤を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題は、医薬専門の、または医療機器の、または化粧品の、または生理用品の調製物のための、膣および / または外陰部の領域に適用するための、膣乾燥（萎縮性膣炎）の、およびそれらに関連する障害である、掻痒症、灼熱感、乾燥、性交疼痛症の処置に有用な、有効成分としてホップ（セイヨウカラハナソウ（*Humulus lupulus*））を含む、膣に使用するための組成物であり、この組成物は、さらに、外陰部および膣の組織および粘膜の生理学的な栄養性における変化を遅らせ、減弱するのに特に有用である。

30

【背景技術】

【0002】

膣乾燥（萎縮性膣炎）は、病理学的原因を含む様々な原因に起因し得るが、これはより頻繁には、血中を循環するエストロゲンが徐々に低減すること（低エストロゲン血症）によって引き起こされる閉経期に非常にありふれた準生理学的状態であり、このエストロゲンの生理学的な低減は、細胞のグリコーゲンの低減、および結果として起こる膣の pH および腐生菌の細菌叢の変化を伴う。

【0003】

この状態は、例えば、灼熱感、過敏、乾燥など、性器の組織および粘膜に影響を及ぼす特有の症状を伴い、例えば、真菌感染（カンジダ）などの実際の病態にさらに発展することがあり、さらに膣乾燥により性交渉が特に困難となり得る（性交疼痛症）。

40

【0004】

したがって、明らかに、膣乾燥は、身体的、感情的、および心理学的な観点から、女性の生活の質に負の作用を有することがある。

【0005】

局所経路による合成エストロゲン（例えば、プロメストリエン）での治療は、当技術分野では、萎縮性膣炎の処置に知られているが、その使用には、重篤なものでは、例えば水分貯留、および、乳癌受容体などの腫瘍受容体の刺激など、望ましくない副作用がないわけではない。

【0006】

50

さらに、合成エストロゲンは、まさに重篤な副作用のために、化粧用の使用、または、どのような場合でも薬剤以外の使用は禁じられている。

【0007】

ホップは、天然に広く分布する植物であり、その最もよく知られている使用はビールの製造用であり、ビールに、伝統的な苦い風味を与えている。

【0008】

植物のフィトコンプレックスは、フルオログルコニック化合物：3 - イソペンテニルフルオロイソバレロフェノン、フムロン、アドフムロン、コフムロン、ルブロン、コルブロン、アドルブロン；フラボノイドおよびカルコン：6 - イソペンテニルナリングニン、キサントフォーム、イソキサントフォーム、ケルセチン、カエンフェロール、および配糖体； - カリオフィレン、ミルセン、 - カリオフィレン、ファルネセン、リナロール、2 - メチルプト - 3 - エン - 2 - オール、3 - メチルプト - 2 - エン - 1 - アール、2, 3, 5 - トリチオヘキサン、2 - メチルプロパン酸などを含めた精油；ポリフェノールを含んでいる（非特許文献1）。

【0009】

植物のフィトコンプレックスは、例えば、細菌および真菌の成長を阻害し（3 - イソペンテニルフルオロイソバレロフェノン、苦味酸など）、毛細血管に対して保護作用を有し（ポリフェノールなど）、抗アンドロゲンの性質を有し（非特許文献1）、皮膚および皮膚の付属器の緊張および膨張を刺激し、よみがえらせ、正常化する（フィステロールなど）など、興味深く独特の性質によって特徴付けられる。

【0010】

フィトセラピーでは、ホップおよびその抽出物を、経口的に、睡眠障害および痙攣体質で、特に更年期で用い、真菌性皮膚炎に局所的に用いる。

【0011】

化粧品分野においても、ホップおよびその抽出物が、刺激性の、強壮性の、または回復促進の作用を有する植物性化粧品の機能性物質として用いられることが知られている（非特許文献2）。

【0012】

驚くべきことに、ホップの抽出物を腔領域に局所的に適用すると、腔乾燥、ならびに、掻痒症、灼熱感、腔の炎症または浮腫、および性交疼痛症などの萎縮性腔炎に関連する障害を低減するのに有効であることが証明されている。

【0013】

例えば、乾燥抽出物、軟エキス剤、流エキス剤、グリコール抽出物などの、ホップの抽出物は、一般的には、乾燥植物を用いて、これを熱の使用によって適切な溶剤（例えば、水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコールなど）で抽出することによって得られる。抽出溶媒の除去も、必要に応じて（乾燥抽出物、軟エキスなど）熱を用いて行う。

【0014】

これらの抽出物は、用いる植物材料の特定の形態（乾燥植物）、および製造プロセスの間に熱を使用することの両方により、多かれ少なかれ顕著な変化、すなわち変性を受けることは明らかである。

【0015】

母液（T.M.）は、Ph.Fr.VII（非特許文献3）によって厳密に定義されている通り、定義上、その天然の生息地で成長し、そのバルサム期に集められた、新鮮な植物から得た抽出物である。

【0016】

抽出プロセスは周囲温度で行われ、抽出手順は、前述のフランス薬局方、またはドイツホメオパシー薬局方（非特許文献4）に列挙されている正確な指示によって十分に規定されている。

【0017】

10

20

30

40

50

例えば、T.M.は、9月～10月に収集した新鮮な球果（毬果）を用いることによって得られる。球果を篩い分けしてルポリン（Lupoline）を得、これを最終ブルーフ60°を得るのに適する強度の含水アルコール溶液で絶えず攪拌しながら浸漬し、浸漬を3週間続け、浸漬の終わりにろ過を行い、得られた溶液がT.M.である（非特許文献1）。

【0018】

T.M.に存在するフィトコンプレックスが、新鮮な植物に存在する独特の特徴を最大限に維持していることは明らかである。

【0019】

したがって、本発明の組成物は、膣および外陰部の粘膜および組織の栄養性変調の徴候を処置するのに特に有用である。

【0020】

【非特許文献1】M. Rossi - Mother Tinctures in phytotherapy - Studio Editions

【非特許文献2】G. Proserpio, E. Bardi, A.M. Massera - Cosmetic Index, Sineriga Ed.

【非特許文献3】F. Bettiol - Manual of galenic preparations - New Techniques, Ed. 1996

【非特許文献4】Homeopatische Arzneibuch 1.3 Nachtrag - H. A. B. 1.3

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明の主題は、膣および外陰部の粘膜および組織の栄養性変調の徴候を処置するための製剤を調製するためのホップの使用である。

【0022】

特に、本発明の主題は、膣乾燥の、ならびに、灼熱感、掻痒症、炎症、浮腫、または性交疼痛症などの関連する障害の処置のためのホップの使用によって表わされる。

【課題を解決するための手段】

【0023】

ホップの調製物は、好ましくは、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、泡沫剤、または膣洗浄剤の形態の半固体または液体であり、ホップの含有量が0.05から25 p. b. w. %まで、より好ましくは、0.1から15 p. b. w. %まで、さらにより好ましくは、0.5から5 p. b. w. %までであり、乾燥、灼熱感、掻痒症、炎症、浮腫、または性交疼痛などの、膣粘膜の、および外生殖器の栄養性変調の徴候を処置するための、膣および/または外陰部の領域における適用に有効である。

【0024】

ホップの含有量が単位投与量あたり1から200 mgまで、より好ましくは単位投与量あたり5から100 mgまで、さらにより好ましくは単位投与量あたり10から50 mgまでである、膣坐剤、プラグ、膣用湿布の形態をしたホップの固体調製物は、膣乾燥、灼熱感、掻痒症、炎症、浮腫、または性交疼痛などの、膣粘膜の栄養性変調の徴候を処置するために、膣領域に適用するのに有効である。

【0025】

薬剤組成物は、適合性の賦形剤および薬学的に許容できる担体を用いて、従来技術に従って調製され、相補性といずれの場合にも有用な活性とを有する他の有効成分を、一緒に含むことができる。本発明に従って調製されるこれらの組成物の例には、膣領域または外生殖器に適用するためのクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、泡沫剤、洗浄剤、液剤、乳剤、または懸濁剤；さらに、膣に適用するための湿布、プラグ、カプセル剤または膣坐剤；有効成分の溶解を遅らせ、または長引かせ、長時間放出させるのに適する形態が含まれる。

【0026】

10

20

30

40

50

より厳密には、以下の発明に従って調製される組成物は、賦形剤ベース、好ましくは、リポソーム型賦形剤ベースを含むことができ、該ベースは、ホップおよびその抽出物の顕著な性質、特にT.M.の顕著な性質を高め、それぞれと相乗的に作用する、例えば、高い加湿性、著しい潤滑性などの顕著な性質によって特徴付けられる。前記賦形剤は、通常、0.01と15 p. b. w. %、好ましくは0.1と10 p. b. w. %、さらにより好ましくは0.5と5 p. b. w. %の間の量で存在する。

【0027】

リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質またはプロテオリピドの1種または複数の物質を、ある溶媒中または溶媒（複数）の水性混合液中でホップの抽出物と一緒に分散することによって、リポソーム型賦形剤ベースを含む本発明の製剤を調製する。こうした前記物質は、水和した場合に二重層を形成するその本来の能力によって、リポソーム輸送構造可塑性な機能を有する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

本発明によるリポソーム懸濁液は、1つまたは複数の以下の化合物をさらに含んで100%としてもよい。

1. ゲル/液体転移温度を変調する物質、例えば、コレステロールまたは任意のリン脂質に典型的なそのエステル。

2. 調製物のpHで部分的または完全に解離し、したがってリポソーム表面上に正味の正電荷または負電荷を付与できるイオンとして働く、イオン化した物質。これらの物質の例として、ジアセチルリン酸、リン脂質酸、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ステアリルアミン、カルジオリピンがある。

20

3. 脂質性物質に含まれている脂肪酸の二重結合の過酸化を阻害できる抗酸化剤。これらの物質の例として、トコフェロールおよびそのエステル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、ならびに β -カロチン、アスコルビン酸およびその誘導体がある。

4. リポソーム構造の凝集核、または酸化反応の触媒として作用しうる、金属イオンと多価結合で錯形成できるキレート化剤。

5. リポソーム系の特異的な活性を増大することができる水和剤、例えば、アルコール、ポリヒドロキシル化グリコール、ムコ多糖など。

30

6. 熱粘性化剤および粘膜炎付着剤、例えば、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体（Lutrol F127の商品名で知られている）。

7. うっ血除去薬、例えば、カモミール、アオイ属（ゼニアオイ）、タチアオイ属（ウスベニタチアオイ）などの、乾燥性、水性、含水アルコール性、または含水グリコール性（hydroglycolic）の抽出物など。

8. 癬痕形成剤、例えば、二粒コムギ（*Triticum vulgare*）、ツボクサ（*Centella asiatica*）の抽出物、ヒアルロン酸または誘導体など。

9. 消毒薬または抗細菌薬、例えば、パラヒドロキシ安息香酸のエステル、安息香酸およびそのエステル、ソルビン酸およびその塩、デヒドロ酢酸およびその塩、抗真菌薬、例えば、ナイスタチン、ナタマイシン、アムホテリシン、カンジジジン、メバルトリシン、ミコナゾール、エコナゾール、チオコナゾール、シクロピロックスおよびその塩；抗生物質、例えば、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、ニフラテル、カルフェシリン、オキシテトラサイクリン、クリンダマイシン、ペンタマイシンなど；抗炎症薬、例えば、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルノキサプロフェン、ベンジダミンなど；プロバイオティクス、例えば、発酵乳酸桿菌（*Lactobacillus fermentum*）など；酸性化剤、例えば、乳酸、酢酸、アスコルビン酸、ピロリドン-カルボン酸など；湿潤剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリグリコールなど。

40

10. あらゆる他の賦形剤、例えば、香料およびエッセンス、着色剤など。

50

11. 水。

【0029】

本発明の組成物および使用を、以下の実施例においてより明確に記載するが、以下の実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0030】

ゲル形態の製剤を、p . b . w . %における以下の組成で調製する。

ホップT . M . (p . b . w .) 1 %

プロピレングリコール 13 % (p . b . w .)

カーボボル^{*} 980 0 . 75 %

ダイズレシチン 0 . 8 %

コレステロール 0 . 20 %

ビタミンE酢酸塩 0 . 02 %

ヒアルロン酸ナトリウム 0 . 05 %

ニパギンナトリウム 0 . 36 %

ニパゾールナトリウム 0 . 04 %

イミダゾリジニルウレア 0 . 20 %

EDTA二ナトリウム 0 . 10 %

トリエタノールアミン 0 . 2 % (p . b . w .)

精製水U . P . 100 %にするのに適当な量

^{*}用語「カーボボル」は、ポリアルケニルポリエーテルと架橋結合したアクリル酸の単独重合体を意味することを意図している。

a) 以下の成分：ニパギンナトリウム0 . 36 % - ニパゾールナトリウム0 . 04 % - イミダゾリジニルウレア0 . 20 % - EDTA二ナトリウム0 . 10 % - ヒアルロン酸ナトリウム0 . 05 %を、精製水U . P . 55 % (p . b . w .) に溶解する。

b) 以下の成分：ビタミンE酢酸塩0 . 02 % - ダイズレシチン0 . 8 % - コレステロール0 . 20 %を、エチルアルコール5 % (p . b . w .) に溶解する。

c) a) およびb) を合わせ、短時間攪拌した後、減圧下でエタノールを除去してリボソーム組成物を得る。プロピレングリコール13 % (p . b . w .) - ホップT . M . (p . b . w .) 1 %を加える。

d) カーボボル980 0 . 75 %を、精製水U . P . 23 . 28 %に分散し、トリエタノールアミン0 . 2 % (p . b . w .) を加えてポリマーのゲル化を得る。

e) d) およびc) を合わせ、混合液を攪拌して均一化を完了する。

【実施例2】

【0031】

ゲルクリーム形態の製剤を、p . b . w . %における以下の組成で調製する。

ホップT . M . (p . b . w .) 1 %

プロピレングリコール 13 % (p . b . w .)

カーボボル980 0 . 75 %

ダイズレシチン 0 . 8 %

コレステロール 0 . 20 %

ビタミンE酢酸塩 0 . 02 %

ヒアルロン酸ナトリウム 0 . 025 %

ニパギンナトリウム 0 . 36 %

ニパゾールナトリウム 0 . 04 %

イミダゾリジニルウレア 0 . 20 %

EDTA二ナトリウム 0 . 10 %

トリエタノールアミン 0 . 2 % (p . b . w .)

精製水 U . P . 100 %にするのに適当な量

手順は、実施例1と同じである。

【実施例 3】

【0032】

製剤を流動クリーム形態で、p . b . w . %における以下の組成で調製する。

ホップ T . M . (p . b . w .) 1 %
 プロピレングリコール 13 % (p . b . w .)
 カーボボル 980 0 . 75 %
 ダイズレシチン 0 . 64 %
 コレステロール 0 . 16 %
 ビタミン E 酢酸塩 0 . 02 %
 ヒアルロン酸ナトリウム 0 . 025 %
 ニパギンナトリウム 0 . 36 %
 ニパゾールナトリウム 0 . 04 %
 イミダゾリジニルウレア 0 . 20 %
 EDTA ナトリウム 0 . 10 %
 トリエタノールアミン 0 . 2 % (p . b . w .)
 精製水 U . P . 100 %にするのに適当な量
 手順は、実施例 1 と同じである。

10

【実施例 4】

【0033】

実施例 1 におけるように製剤したホップ抽出物をベースとしたゲルを、泌尿生殖器萎縮の他覚および自覚症状のある、45歳と70歳の間の年齢の閉経後の女性10名で試験した。ゲルを、30日間、1日あたり1~2gの投与量で、10名の女性の外部生殖器に適用した。

20

【0034】

ベースラインおよびコントロールの2回の来所の間、外陰腔の他覚症状(浮腫、紅斑、漏出、生殖器萎縮)に対する有効性の評価を行った。対象は、泌尿生殖器の自覚症状(掻痒および灼熱感)を毎日評価し、日誌に入力した。評価は、全て、1(症状なし)から4(症状の最大の重症度)までの半定量スケールに従って行った。

【0035】

結果は、症状全ての頻度および強度の低減、ならびに良好な安全プロフィールを確定するものであった。

30

【実施例 5】

【0036】

実施例 1 におけるように調製したゲル製剤を、腔乾燥および生殖器萎縮に関連する他の障害に罹患している成人女性100名で試験した。女性は各々、1週間、1日当たりゲル2.5gの割合で、カニューレによりプロダクトを腔に深く適用し、その後、さらに11週間、1週間あたり2回適用した。有効性の主なパラメーターは、視覚的アナログスケール(VAS)によって評価した腔乾燥の評価からなっていた。第2のパラメーターは、4ポイントスケールによって評価した、他の他覚および自覚に関連する症状(掻痒、灼熱感、性交疼痛症、腔の炎症/浮腫、および発疹)全ての評価、ならびに、また、腔の剥離および非上皮化の存在からなっていた。

40

【0037】

結果を図1~3に示す。

【0038】

結果は、腔乾燥、および他の症状の両方に対して試験したプロダクトの顕著な効果を示しており、これらは処置の第1週から開始して統計学的に有意に低減し、望ましくない副作用を示さなかった。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】12週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性における腔乾燥(

50

視覚的アナログスケール、V A S)。

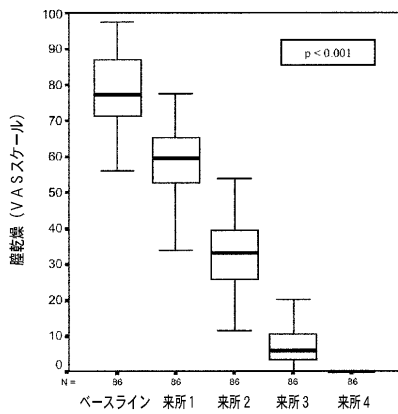
【 図 2 】 1 2 週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性の自覚症状。

【 図 3 】 1 2 週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性における他覚試験

。

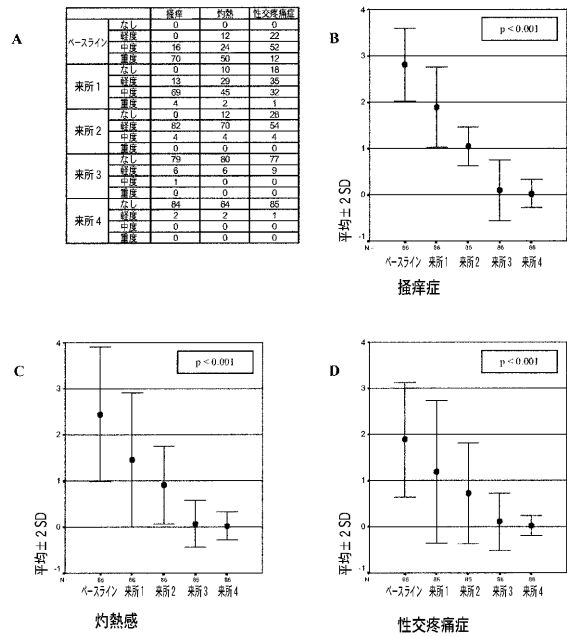
【 図 1 】

1 2 週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性における陰乾燥 (視覚的アナログスケール、V A S)。
(来所 1 = 8 日目、来所 2 = 2 8 日目、来所 3 = 5 6 日目、来所 4 = 8 4 日目)



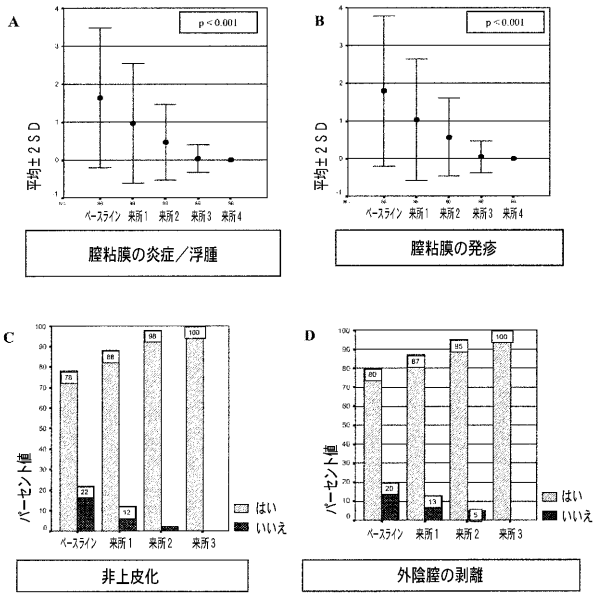
【 図 2 】

1 2 週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性の自覚症状。
(来所 1 = 8 日目、来所 2 = 2 8 日目、来所 3 = 5 6 日目、来所 4 = 8 4 日目)
A : 症状の重症度あたりの患者数。B ~ D : 平均重症度 ± 2 S D。



【 図 3 】

12週間の試験において、プロダクトで処置した閉経後の女性における他覚試験。
(来所1=8日目、来所2=28日目、来所3=56日目、来所4=84日目)
A~B: 平均重症度±2SD。C~D: 症状の存在あたりの患者数。



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2006/069643
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K36/185 A61P15/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085393 A (BERKEM SA [FR]; BOURGES-SEVENIER CEDRIC [FR]) 31 October 2002 (2002-10-31) page 1, line 30 - page 3, line 8; claims; example 3	1-21
Y	CASTELO-BRANCO ET AL: "Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis" MATURITAS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS IRELAND LTD, IR, vol. 52, 15 November 2005 (2005-11-15), pages 46-52, XP005159370 ISSN: 0378-5122 page S50, column 1, paragraph 4 - page S51, column 1, paragraph 3 -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 Apr11 2007		Date of mailing of the international search report 03/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Langer, Astrid

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069643

C(Continuation), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/076410 A (BEIERSDORF AG [DE]; GALLINAT STEFAN [DE]; HERPENS ANDREAS [DE]; BIERGI) 3 October 2002 (2002-10-03) claims; examples	1-21
Y	DE 203 20 103 U1 (WEBER & WEBER GMBH & CO. KG [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) claims; examples	1-21
Y	PAVELIC ET AL: "Characterisation and in vitro evaluation of bioadhesive liposome gels for local therapy of vaginitis" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 301, no. 1-2, 14 September 2005 (2005-09-14), pages 140-148, XP005041872 ISSN: 0378-5173 abstract	1-21
A	YASUKAWA K ET AL: "Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induc ed ear oedema in mice" PHYTOTHERAPY RESEARCH 1993 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 2, 1993, pages 185-189, XP009082604 ISSN: 0951-418X abstract	
P,X	MORALI GIANCARLO ET AL: "Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 56, no. 3, 2006, pages 230-238, XP009082631 ISSN: 0004-4172 the whole document	1-21

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/069643

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085393	A	31-10-2002	CA 2445087 A1 31-10-2002
			EP 1381379 A1 21-01-2004
			FR 2823672 A1 25-10-2002
			US 2005019438 A1 27-01-2005
WO 02076410	A	03-10-2002	DE 10114304 A1 02-10-2002
			EP 1383473 A2 28-01-2004
			US 2004141938 A1 22-07-2004
DE 20320103	U1	15-07-2004	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/42 (2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/44 (2006.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	8/97 (2006.01)	A 6 1 K	8/97
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA16 AA19 AA22 AA27 BB30 BB31 CC17
 CC18 DD15 DD37 DD38 DD43 DD45 DD50 DD51 DD60 DD63F
 DD69F DD70 EE03G EE03P EE09G EE09P EE23G EE23P EE27 EE30
 EE31G EE31P EE36G EE36P EE37G EE37P EE41F EE43G EE43P EE45G
 EE45P EE49G EE49P EE52 EE53 FF35
 4C083 AA111 AA112 AC061 AC122 AC301 AC532 AC542 AC611 AC852 AD021
 AD051 AD091 AD092 AD261 AD301 AD311 AD321 AD331 AD332 AD431
 AD491 AD492 AD571 AD572 AD662 BB21 BB41 BB45 BB47 BB48
 CC03 CC04 CC05 CC23 DD23 DD27 DD31 DD41 DD45 EE06
 EE12 EE13
 4C088 AB34 AC03 AC04 BA08 MA02 MA03 MA13 MA16 MA22 MA24
 MA28 MA31 MA56 MA63 NA13 ZA81 ZA89