

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-532089

(P2023-532089A)

(43)公表日 令和5年7月26日(2023.7.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 33/22 (2006.01)	A 6 1 K 33/22	4 C 0 8 4
A 6 1 K 33/00 (2006.01)	A 6 1 K 33/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/191 (2006.01)	A 6 1 K 31/191	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全27頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-580830(P2022-580830)	(71)出願人	517366150 ビレオ システムズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 3 7 1 1 5 テネシー州 マディソン ウィリアムズ アベニュー 3 0 5
(86)(22)出願日	令和3年6月30日(2021.6.30)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和5年2月24日(2023.2.24)	(72)発明者	フォークナー, マーク・シー アメリカ合衆国、テネシー・3 7 1 1 5 、マディソン、ウィリアムズ・アベニュー - 3 0 5
(86)国際出願番号	PCT/US2021/039934	(72)発明者	シーモア, ディアナ アメリカ合衆国、テネシー・3 7 0 6 4 、フランクリン、ウィリアム・ウォーレス ス・ドライブ・4 2 9
(87)国際公開番号	WO2022/006298		
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)		
(31)優先権主張番号	17/364,105		
(32)優先日	令和3年6月30日(2021.6.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/045,891		
(32)優先日	令和2年6月30日(2020.6.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 臭気及びかゆみを制御するための組成物並びにその投与方法及び投与装置

(57)【要約】

弱酸の組成物、例えば水溶液及び非水溶液及びスラリーが提供される。開示される組成物は、臭気及びかゆみなどの多数の腔の状態又は障害に関連する1つ以上の症状を治療、予防及び/又は低減するために使用され得る。

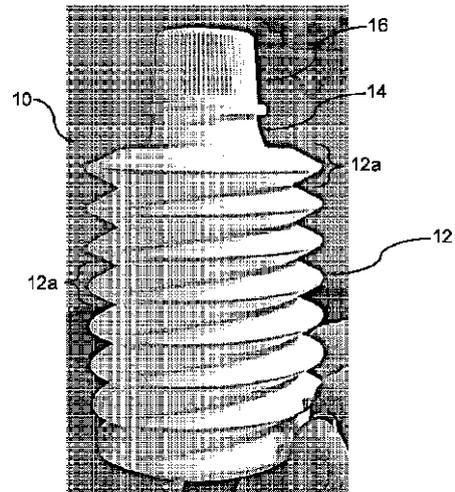


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象の臭気及び膣のかゆみの少なくとも一方を軽減するための水溶液であって、水を含む溶媒中に均一に分布した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含み、前記水溶液は約 2 ~ 約 7 の pH を有し、前記弱酸は前記水溶液中に約 5 mg / mL ~ 約 8 mg / mL の量で含まれる、水溶液。

【請求項 2】

弱酸が、ホウ酸、硫化水素、エタン / 酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の水溶液。

10

【請求項 3】

弱酸がホウ酸である、請求項 1 に記載の水溶液。

【請求項 4】

ホウ酸が約 6 mg / mL ~ 約 7 mg / mL の量で水溶液に含まれる、請求項 3 に記載の水溶液。

【請求項 5】

約 50 mol / L ~ 約 150 mol / L のモル濃度を有する、請求項 1 に記載の水溶液。

【請求項 6】

対象における臭気及び膣のかゆみの少なくとも 1 つを軽減するための方法であって、水を含む溶媒中に均一に分布した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含む有効量の水溶液を前記対象に膣内投与することを含み、前記水溶液は約 2 ~ 約 7 の pH を有し、前記弱酸は前記水溶液中に約 5 mg / mL ~ 約 8 mg / mL の量で含まれる、方法。

20

【請求項 7】

弱酸が、ホウ酸、硫化水素、エタン / 酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

弱酸がホウ酸である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

水溶液が、膣に挿入するように構成された膣用装置の形態で対象に投与される、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 10】

水溶液がペローズボットの形態で対象に投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

水溶液が膣用ダッシュの形態で対象に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

ホウ酸が約 6 mg / mL ~ 約 7 mg / mL の量で水溶液に含まれる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

膣カプセルであって、分散媒中に分散した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含む有効量のスラリーを含み、前記スラリー中に約 250 mg / mL ~ 約 700 mg / mL の量で前記弱酸が含まれる、膣カプセル。

40

【請求項 14】

弱酸が、ホウ酸、硫化水素、エタン / 酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 13 に記載の膣カプセル。

【請求項 15】

弱酸がホウ酸である、請求項 14 に記載の膣カプセル。

50

【請求項 16】

分散媒が、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、ア
ンズ核油、アルガン油、パオバブ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴ
マ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、及びそれらの組み合わ
せからなる群から選択される、請求項 13 に記載の腔カプセル。

【請求項 17】

分散媒がヤシ油である、請求項 16 に記載の腔カプセル。

【請求項 18】

スラリーが、ビタミン E、ビタミン A、ビタミン C、ヒアルロン酸、コラーゲン、グル
コサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせから
なる群から選択される酸化防止剤をさらに含む、請求項 13 に記載の腔カプセル。 10

【請求項 19】

スラリーがビタミン E をさらに含む、請求項 18 に記載の腔カプセル。

【請求項 20】

ゼラチンカプセルである 13 に記載の腔カプセル。

【請求項 21】

1 つ以上の外側の制御放出コーティングを有する、13 に記載の腔カプセル。

【請求項 22】

腔坐剤であって、
有効量の、ヤシ油を含む分散媒に分散されたホウ酸を含むスラリーを含み、前記ホウ酸
が前記スラリー中に約 200 mg/mL ~ 約 800 mg/mL の量で含まれる、腔坐剤。 20

【請求項 23】

スラリーが、ビタミン E、ビタミン A、ビタミン C、ヒアルロン酸、コラーゲン、グル
コサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせから
なる群から選択される酸化防止剤をさらに含む、請求項 22 に記載の腔坐剤。

【請求項 24】

スラリーが、ビタミン E、アスコルビン酸（ビタミン C）、及びそれらの組み合わせを
さらに含む、請求項 23 に記載の腔坐剤。

【請求項 25】

酸化防止剤が、スラリー中に、スラリーの重量の約 5% ~ 約 25% の量で存在する、請
求項 23 に記載の腔坐剤。 30

【請求項 26】

分散媒が、スラリー中に約 1 mL ~ 約 5 mL の量で存在する、請求項 22 に記載の腔坐
剤。

【請求項 27】

1 つ又は複数の外側の制御放出コーティングを有する、請求項 22 に記載の腔坐剤。

【請求項 28】

対象における臭気及び腔のかゆみの少なくとも 1 つを軽減するための方法であって、
分散媒中に分散した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含む有効量のスラリーを対象に腔
内投与することを含み、前記弱酸は、前記スラリー中に約 200 mg/mL ~ 約 800 m
g/mL の量で含まれる、方法。 40

【請求項 29】

弱酸が、ホウ酸、硫化水素、エタン/酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸
、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される
、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

弱酸がホウ酸である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

スラリーを腔カプセルの形態で対象に投与する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

スラリーを腔坐剤の形態で対象に投与する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

分散媒が、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、ア
ンズ核油、アルガン油、パオバ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴ
マ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、及びそれらの組み合わ
せからなる群から選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 34】

スラリーが、ビタミン E、ビタミン A、ビタミン C、ヒアルロン酸、コラーゲン、グル
コサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせから
なる群から選択される酸化防止剤をさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

10

【請求項 35】

分散媒がヤシ油である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

哺乳動物の腔において pH を調整する方法であって、

約 4.5 を超える第 1 の pH を有する哺乳動物の腔に有効量の組成物を投与すること
を含み、前記組成物は、約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含み、前記有効量は、前記第 1 の
pH を約 4.5 以下の第 2 の pH に低下させるのに十分な量である、方法。

【請求項 37】

哺乳動物の腔がヒトの腔である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

組成物が、水を含む溶媒中に均一に分配された弱酸を含む水溶液として配合される、請
求項 36 に記載の方法。

20

【請求項 39】

組成物が、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、ア
ンズ核油、アルガン油、パオバ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴ
マ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、又はそれらの組み合わ
せを含む分散媒に分散した弱酸を含むスラリーとして配合される、請求項 36 に記載の方
法。

【請求項 40】

スラリーを腔カプセル又は腔坐剤の形態で哺乳動物の腔に投与する、請求項 39 に記載
の方法。

30

【請求項 41】

弱酸が粉末形態である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 42】

弱酸を腔カプセル又は腔坐剤の形態で哺乳動物の腔に投与する、請求項 41 に記載の方
法。

【請求項 43】

有効量が、第 1 の pH を、前記第 1 の pH よりも少なくとも約 0.5 低い第 2 の pH に
低下させるのに十分な量である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 44】

有効量が、第 1 の pH を、前記第 1 の pH よりも少なくとも約 1.0 低い第 2 の pH に
低下させるのに十分な量である、請求項 36 に記載の方法。

40

【請求項 45】

哺乳動物の腔において pH を調整する方法であって、

約 4.5 より大きい第 1 の pH を有し、臭気アミンを含む哺乳動物の腔に有効量の組成
物を投与することを含み、前記組成物がホウ酸を含み、前記有効量が、(i) 前記第 1 の
pH を約 4.5 以下の第 2 の pH に低下させ、(i i) 前記臭気アミンのプロトン化を引
き起こすのに十分な量である、方法。

【請求項 46】

哺乳動物の腔がヒトの腔である、請求項 45 に記載の方法。

50

【請求項 47】

組成物が、ヤシ油を含む分散媒に分散したホウ酸を含むスラリーとして配合される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

組成物が、水中に均一に分配されたホウ酸を含む水溶液として配合される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 49】

有効量が、第 1 の pH を約 4.0 の第 2 の pH に低下させるのに十分な量である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 50】

有効量が、第 1 の pH を、前記第 1 の pH よりも少なくとも約 2.0 低い第 2 の pH に低下させるのに十分な量である、請求項 45 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、溶液及びスラリーなどの弱酸の組成物、並びに臭気及びかゆみなどの多数の膣の状態に関連する 1 つ以上の症状を治療又は軽減するためのそれらの使用に関する。本発明はまた、本発明の組成物を投与方法及びそのような投与に使用するための装置に関する。

【背景技術】

【0002】

女性の生涯を通して、膣の生態系は、人間の行動及び / 又は膣用製品及び避妊薬の使用によって引き起こされる不安定性（急性及び慢性）を経験する。膣の生態系がこれらの不安定な期間から自然に回復することができない場合、様々なレベルの不快感（かゆみ、灼熱感、刺激感）が生じ得る。例えば、膣炎は、一般に外陰膣領域の炎症であると記載されており、色、臭気、又は分泌物の量の変化、膣のかゆみ、灼熱感、又は一般的な刺激などの症状を含み得る。この炎症の 3 つの主な原因には、膣カンジダ症、細菌性膣炎及びトリコモナスが含まれる。治療しなければ、膣炎はより深刻な医学的問題につながる可能性がある。

【0003】

ホウ酸は、膣内投与された場合、静菌剤及び静真菌剤として作用する。例えば、米国特許第 10,258,567 号明細書は、尿生殖器感染症及び膣炎を含む炎症状態を治療又は予防するために、アプリケーションと共に粉末又は坐剤として投与されるホウ酸、担体、及びプロバイオティクスを含むプロバイオティクスの膣製剤を記載している。さらに、米国特許第 6,420,425 号は、膣及び皮膚感染症の治療及び予防のために患者に投与されるホウ酸及び酢酸の組み合わせを含む組成物を一般的に記載している。ホウ酸は、個人用の吸収性物品の臭気中和剤としても使用されている。例えば、欧州特許第 1,575,628 号明細書は、女性用製品、おむつなどにおけるホウ酸を含む臭気制御剤の使用を記載している。他の衛生物品は、有機亜鉛塩と、タイム又はチモールの精油などの抗菌剤とを含む臭気制御組成物を使用することが記載されている（例えば、米国特許第 10,517,983 号明細書を参照されたい。）。

【0004】

膣の臭気を低減するために膣用ダッシュが提案されている。従来の膣用ダッシュは、膣用ダッシュアプリケーションを介して使用者の膣管内に洗浄液の流れを塗布することを通常含み、通常、プラスチックなどの安価な材料から作製されたアプリケーションを使用し、単回使用後に使い捨てにされることを意図しているが、すべての洗浄液を膣管内に放出することを困難にする。さらに、洗浄液は、一部の膣の臭気を緩和するのに有効ではない傾向があり、又は臭気を一時的にマスクするよう機能するだけであり得る。さらに、洗浄液は、素の pH（約 4.0 から 4.5）を変化させ、及び / 又はさもなければ膣管を刺激する可能性がある。酢水溶液は膣管の通常の pH を厳密に模倣するが、そのような溶液は、臭気に

10

20

30

40

50

対して有効である場合、短時間しか持続しない。米国特許第 7, 276, 056 号明細書は、その称するところでは、水の存在下でのダッシュアップリケータのステンレス鋼外面と腔組織との接触が、臭気結合化学結合の破壊及びそれらの臭気運搬能力の中和をもたらす臭気結合化学結合とのイオン化又は化学反応を引き起こす従来のダッシュの欠点を克服するための装置及び方法を開示している。しかしながら、そのような装置の使用は、適切に使用されなければ、不快であり、及び / 又は無効であり得る。

【0005】

膣炎の症状を緩和及び / 又は排除するために家庭で使用するための組成物を安全、有効、及び容易に投与することが当技術分野で依然として必要とされている。さらに、そのような組成物が膣の障害を正常化及び安定化するならば、有利であろう。さらに、膣カンジダ症、細菌性膣炎及び / 又はトリコモナスを治療する他の薬剤と組み合わせて使用するためのそのような組成物に到達することが有利であろう。本発明は、そのような必要性に対処する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】米国特許第 10, 258, 567 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6, 420, 425 号明細書

【特許文献 3】欧州特許第 1, 575, 628 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 10, 517, 983 号明細書

20

【特許文献 5】米国特許第 7, 276, 056 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

上で説明した問題及び他の問題は、以下の発明によって対処されるが、本明細書に記載の発明のすべての実施形態が上記の各問題に対処するわけではないことを理解されたい。

【0008】

いくつかの実施形態では、対象における臭気及び膣のかゆみの少なくとも 1 つを緩和するための水溶液が提供され、水溶液は、水を含む溶媒中に均一に分布した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含み、水溶液は、約 2 ~ 約 7 の pH を有し、弱酸は、水溶液中に約 5 mg / mL ~ 約 8 mg / mL の量で含まれる。一実施形態では、弱酸は、ホウ酸、硫化水素、エタン / 酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、弱酸はホウ酸である。別の実施形態において、ホウ酸は、約 6 mg / mL ~ 約 7 mg / mL の量で水溶液に含まれる。さらに別の実施形態では、水溶液は、約 50 mol / L ~ 約 150 mol / L のモル濃度を有し得る。

30

【0009】

他の実施形態では、対象における臭気及び膣のかゆみの少なくとも 1 つを軽減するための方法が提供され、この方法は、水を含む溶媒中に均一に分布した約 3 ~ 約 7 の pH を有する弱酸を含む水溶液の有効量を対象に膣内投与することを含み、水溶液は約 2 ~ 約 7 の pH を有し、弱酸は約 5 mg / mL ~ 約 8 mg / mL の量で水溶液に含まれる。一実施形態では、弱酸は、ホウ酸、硫化水素、エタン / 酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、弱酸はホウ酸である。別の実施形態では、水溶液は、膣に挿入するように構成された膣用装置の形態で対象に投与される。例えば、水溶液は、ペローズボトルの形態で対象に投与され得る。さらに別の実施形態では、水溶液を膣用ダッシュの形態で対象に投与することができる。さらに別の実施形態では、ホウ酸は、約 6 mg / mL ~ 約 7 mg / mL の量で水溶液に含まれる。

40

【0010】

さらに他の実施形態では、膣カプセルが提供され、膣カプセルは、分散媒中に分散され

50

た約3～約7のpHを有する弱酸を含む有効量のスラリーを含み、弱酸は、スラリー中に約250mg/mL～約700mg/mLの量で含まれる。この実施形態では、弱酸は、ホウ酸、硫化水素、エタン/酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、弱酸はホウ酸である。別の実施形態では、分散媒は、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アンズ核油、アルガン油、バオバブ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴマ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、分散媒は、ヤシ油である。さらに別の実施形態では、スラリーは、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンC、ヒアルロン酸、コラーゲン、グルコサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される酸化防止剤をさらに含む。例えば、スラリーはビタミンEをさらに含む。さらに別の実施形態では、膣カプセルはゼラチンカプセルである。膣カプセルはまた、1つ以上の外側の制御放出コーティングを有してもよい。

10

【0011】

さらに他の実施形態では、膣坐剤が提供され、膣坐剤は、有効量の、ヤシ油を含む分散媒に分散したホウ酸を含むスラリーを含み、ホウ酸は、スラリー中に約200mg/mL～約800mg/mLの量で含まれる。一実施形態では、スラリーは、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンC、ヒアルロン酸、コラーゲン、グルコサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される酸化防止剤をさらに含む。例えば、スラリーは、ビタミンE、アスコルビン酸(ビタミンC)、及びそれらの組み合わせをさらに含む。別の実施形態では、酸化防止剤は、スラリー中にスラリーの約5%～約25%(重量基準)の量で存在する。さらに別の実施形態では、分散媒は、スラリー中に約1mL～約5mLの量で存在する。膣坐剤は、1つ以上の外側の制御放出コーティングを有し得る。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、対象の臭気及び膣のかゆみの少なくとも一方を軽減する方法であって、分散媒中に分散した約3～約7のpHを有する弱酸を含む有効量のスラリーを対象に膣内投与することを含み、弱酸がスラリー中に約200mg/mL～約800mg/mLの量で含まれる、方法が提供される。この実施形態では、弱酸は、ホウ酸、硫化水素、エタン/酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、弱酸はホウ酸である。別の実施形態では、スラリーは、膣カプセルの形態で対象に投与される。さらに別の実施形態では、スラリーは膣坐剤の形態で対象に投与される。さらに別の実施形態では、分散媒は、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アンズ核油、アルガン油、バオバブ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴマ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、分散媒は、ヤシ油であってもよい。スラリーは、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンC、ヒアルロン酸、コラーゲン、グルコサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される酸化防止剤をさらに含んでもよい。

30

40

【0013】

他の実施形態では、哺乳動物の膣内のpHを調整する方法であって、有効量の組成物を、約4.5を超える第1のpHを有する哺乳動物の膣に投与することを含み、組成物が、約3～約7のpHを有する弱酸を含み、有効量が、第1のpHを約4.5以下の第2のpHに低下させるのに十分である方法が提供される。この実施形態では、哺乳動物の膣はヒトの膣である。別の実施形態では、組成物は、水を含む溶媒中に均一に分布した弱酸を含む水溶液として配合される。さらに別の実施形態では、組成物は、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、ヤシ油、パーム油、パーム核油、アンズ核油、アルガン油、バオバブ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴマ種子油、シアバター、ヒマワリ油

50

、アーモンド油、小麦胚芽油、又はそれらの組み合わせを含む分散媒に分散された弱酸を含むスラリーとして配合される。スラリーは、膣カプセル又は膣坐剤の形態で哺乳動物の膣に投与され得る。さらに別の実施形態では、弱酸は粉末形態であり、膣カプセル又は膣坐剤の形態で哺乳動物の膣に投与される。別の実施形態では、有効量は、第1のpHを、第1のpHより少なくとも約0.5低い、例えば第1のpHより少なくとも約1.0低い第2のpHに低下させるのに十分である。

【0014】

さらに他の実施形態では、哺乳動物の膣内のpHを調整する方法であって、有効量の組成物を、約4.5を超える第1のpHを有し、臭気アミンを含む哺乳動物の膣、例えばヒトの膣に投与することを含み、組成物がホウ酸を含み、有効量が、(i)第1のpHを約4.5以下の第2のpHに低下させ、(ii)臭気アミンのプロトン化を引き起こすのに十分である方法が提供される。一実施形態では、組成物は、ヤシ油を含む分散媒に分散したホウ酸を含むスラリーとして配合される。別の実施形態では、組成物は、水中に均一に分布したホウ酸を含む水溶液として配合される。さらに別の実施形態では、有効量は、第1のpHを約4.0の第2のpHに低下させるのに十分である。さらに別の実施形態では、有効量は、第1のpHを、第1のpHよりも少なくとも約2.0低い第2のpHに低下させるのに十分である。

10

【0015】

本発明のさらなる特徴及び利点は、以下に記載される図面に関連して提供される以下の詳細な説明から確認することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、本発明の一実施形態による膣用液剤を投与するための装置の一部分の正面図である。

【図2】図2は、本発明の一実施形態による膣用液剤を投与するための装置の一部分の正面図である。

【図3A】図3Aは、本開示の実施形態による非水性スラリーを含有する膣坐剤での治療前に特定の膣pHを有する対象の割合を示すグラフである。

【図3B】図3Bは、本開示の実施形態による非水性スラリーを含有する膣坐剤での治療後に特定の膣pHを有する対象の割合を示すグラフである。

30

【図4A】図4Aは、本開示の別の実施形態による組成物を含有する膣坐剤での治療前に特定の膣pHを有する対象の割合を示すグラフである。

【図4B】図4Bは、本開示の別の実施形態による組成物を含有する膣坐剤での治療後に特定の膣pHを有する対象の割合を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、多数の膣の状態に関連する1つ以上の症状を治療又は軽減するのに有用な弱酸の組成物、例えば水溶液及び非水溶液及びスラリー、並びにそれらを投与するための方法及び装置に関する。より具体的には、本発明の膣用組成物は、膣の臭気、膣の不快感、かゆみ、発赤、及び/又は膣及びその周囲の灼熱感を低減又は排除すると考えられる。さらに、特定の理論に縛られることなく、膣用組成物は、膣の自然なpHバランスの回復を助け、その自然な洗浄システムを促進すると考えられる。実際、使用される弱酸の量は、膣の細菌を死滅させるために特異的に標的化された治療と比較して比較的少ないため、膣の自然なpHバランスを完全に回復させるのに十分ではないかもしれないが、そうするのを助けることができる。最後に、開示された組成物及び投与方法はまた、メトロニダゾール、クリンダマイシン及びチニダゾールなどの抗生物質の使用などの従来の治療と比較した場合、又はそれと組み合わせた場合、標的症状のより迅速な緩和を提供する。

40

【0018】

本開示をより詳細に説明する前に、本明細書で使用される特定の用語の定義を提供することは、その理解に役立つだろう。追加の定義は、本開示を通して記載される。

50

【 0 0 1 9 】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての用語（技術用語及び科学用語を含む）は、本開示の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。一般的に使用される辞書で定義されているものなどの用語は、本明細書の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、本明細書で明示的に定義されない限り、理想化された又は過度に形式的な意味で解釈されるべきではないことがさらに理解されよう。周知の機能又は構成は、簡潔さ又は明確さのために詳細に説明されない場合がある。

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに他のことを示していない限り、複数の言及を含む。例えば、「治療方法」への言及は、当業者に公知の同等の工程及び方法などへの言及を含む。

【 0 0 2 1 】

本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書に別段の指示がない限り、範囲内に含まれる各別個の値を個別に参照する簡略的な方法として役立つことを意図しているにすぎず、各別個の値は、本明細書に個別に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 2 】

「約」という用語の使用は、約 + / - 10% の範囲で、記載された値より上又は下のいずれかの値を説明することを意図している。他の実施形態では、値は、約 + / - 5% の範囲で、記載された値より上又は下の値の範囲であり得る。他の実施形態では、値は、約 + / - 2% の範囲で、記載された値よりも上又は下の値の範囲であり得る。他の実施形態で、値は、約 + / - 1% の範囲で、記載された値より上又は下のいずれかの値の範囲であり得る。前述の範囲は、文脈によって明確になるように意図されており、さらなる限定は示唆されない。本明細書に記載のすべての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行することができる。本明細書で提供されるありとあらゆる例又は例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をよりよく明らかにすることを意図しており、特に主張されていない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書におけるいかなる文言も、いずれかの特許請求されていない要素を本発明の実施に必須であると示すと解釈されるべきではない。

【 0 0 2 3 】

「投与する」又は「投与」という用語は、処方され、分配され、与えられ、又は適用されたものが患者の体外又は体内（又はその両方）で実際に接触するように、物質を処方する、分配する、与える、又は適用するなどの行為を含む。物質を摂取するか、そうでなければ自己投与するための対象又は患者への医療専門家による指示又は処方は、投与行為であると特に考えられる。

【 0 0 2 4 】

「緩和する」又は「緩和」という用語は、1つ又は複数の症状の重症度の軽減を指す。

【 0 0 2 5 】

「Amstelの基準」という用語は、細菌性膣炎（BV）を識別するために使用される診断基準を指す。これらの基準には、膣粘膜を滑らかに被覆する均質な白色の分泌物、糸玉状細胞の存在（膣上皮細胞に付着する細菌、ウェットマウント上の全細胞の20%超）、> 4.5の膣pH、陽性臭気試験（10%水酸化カリウム（KOH）を膣液に添加した魚臭）が含まれる。BVの臨床診断のために、4つのAmstelの基準のうちの3つが存在しなければならない。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という用語は、単独で、又は組成物若しくは溶液の一部として、感染又は状態の任意の症状、態様、又は特徴に対して任意の検出可能な正の効果を有することができる成分又は薬剤の量を指す。このような効果は、有益であるために絶対的である必要はない。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される「治療を必要とする」及び「予防を必要とする」という用語は、患者が治療又は予防を必要とするか、又は治療又は予防から利益を得るという意思決定者による判断を指す。この判断は、意思決定者の専門知識の範囲内であるが、本開示の方法又は組成物によって治療可能な状態の結果として、患者が症状に苦しんでいる、又は症状にかかりやすいという認識を含む様々な要因に基づいて行われる。この点において、意思決定者は、症状を患っているか又は症状にかかりやすい個体（すなわち、患者自身）、又は患者の症状若しくはそれに対する感受性の認識を有する介護者であり得る。

【 0 0 2 8 】

「個体」、「対象」、及び「患者」という用語は、本明細書では互換的に使用され、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。

【 0 0 2 9 】

用語「阻害する (inhibit)」、「減少させる (decrease)」及び/又は「の可能性を低減する (reduce the likelihood of)」（及び同様の用語）は、一般に、自然の状態、予想される状態、若しくは平均と比較して、又は現在の状態と比較して、機能、活性、又は挙動を直接的又は間接的に低減する行為を指す。これは、典型的には、何らかの標準的な値又は期待値に関連しており、言い換えれば、それは相対的であるが、標準的な値又は相対的な値を参照することは必ずしも必要ではないことが理解される。そのような用語は、自然の状態、予想される状態、若しくは平均と比較して、又は現在の状態と比較して、機能、活性、又は挙動の可能性の完全な阻害、完全な減少、又は排除を含み得る。

【 0 0 3 0 】

用語「Nugent Score」は、グラム染色された膣スミアを使用する微生物学的分析から得られる0と10との間の重み付けスコアを指す (Nugent et al., 1991, J. Clin. Microbiol., 29 (2): 297 - 301)。0~3のNugent Scoreは正常と考えられるが、4~6 (中間)のスコアは膣微小環境が破壊されたことを示し、7~10はBVと定義される。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される「予防 (prevention)」、「予防する (prevent)」、「予防すること (preventing)」、「抑制 (suppression)」、「抑制する (suppress)」、及び「抑制すること (suppressing)」という用語は、感染又は状態の臨床症状の発症前に開始され、感染又は状態のそのような臨床症状の可能性又は重症度を低下させる一連の作用を指す。そのような可能性又は重症度の低下は、有用であるために絶対的である必要はない。この用語はまた、疾患の状態又は状態を発生するリスクがある対象における感染又は状態の完全な発症を阻害することを指す。

【 0 0 3 2 】

「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、所望の治療結果を少なくとも部分的に達成することを指す。治療結果は、膣の臭気、かゆみ、又は分泌物の軽減などの膣感染症の1つ又は複数の症状の軽減、減少、又は阻害であり得るか、Amsel基準によるか、又は0~3の正常Nugent Scoreを達成することによって、又は定量的細菌PCRによって、M. ホミニス (M. hominis)、G. バギナリ (G. vaginalis) 及びラクトバチルスの細菌数が標準化された、すなわち、M. ホミニス及びG. バギナリス (G. vaginalis) の細菌数の有意な増加及びラクトバチルスの細菌数の有意な減少を通してBVの存在を検出した元のPCRと比較して判定することによって、定義されるとき、膣pH、糸玉状細胞の存在、又は陽性臭気試験といった膣感染症のための特定の診断基準の減少又は正常化 (又は維持) であり得る (例えば、Zozaya-Hinchliffe M, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of

10

20

30

40

50

bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 2010; 48(5): 1812-1819; Sha BE, Chen HY, Wang QJ, Zariffard MR, Cohen MH, Spear GT. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. J Clin Microbiol. 2005; 43(9): 4607-4612を参照)。

【0033】

「腔用液剤」という用語は、罹患対象、例えばヒトへの送達を意図した本開示の溶液を指す。例えば、本開示の腔用液剤は、必要に応じて政府機関によってレビュー及び承認された、独立型治療、市販(OTC)薬、植物薬、ハーブ医薬品、化粧品、ホメオパシー薬、又は任意の他の形態のヘルスケア製品として配合又は使用され得る。

【0034】

「腔スラリー」という用語は、罹患対象、例えばヒトへの送達を意図した本開示のコロイド又は懸濁液を指す。例えば、本開示の腔スラリーは、必要に応じて政府機関によって審査され承認された、独立型治療、市販(OTC)薬、植物薬、ハーブ医薬品、化粧品、ホメオパシー薬、又は任意の他の形態のヘルスケア製品として配合又は使用され得る。

【0035】

組成物

本発明の組成物は、1つ以上の弱酸を含む。本明細書で使用される場合、「弱酸」という用語は、水溶液又は水中でそのイオンに部分的に解離し、1 mMで7未満のpH値を有する酸を指す。一実施形態において、弱酸は、1 mMで約2～約6.5未満のpHを有する。別の実施形態において、弱酸は、1 mMにおいて約3～約6.3のpHを有する。さらに別の実施形態において、弱酸は、1 mMにおいて約3～約6.2のpHを有する。なおも別の実施形態において、1 mMにおける弱酸のpHは、約3.05～約6.15である。例えば、弱酸の1 mMにおけるpHは、3.5～6.2程度である。一実施形態では、弱酸はまた、約4～約9.5の範囲のpKa値を有し得る。別の実施形態において、弱酸は、約7～約9.5の範囲のpKa値を有する。例えば、弱酸は、1 mMで約4.9～約6.12のpH及び約7～約9.3のpKa値を有し得る。

【0036】

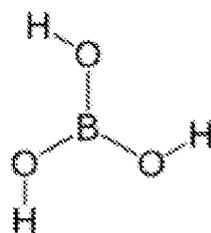
本開示によって企図される適切な弱酸には、ホウ酸、硫化水素、エタン/酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、プロピオン酸、炭酸、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

いくつかの実施形態では、開示される組成物は、弱酸としてホウ酸を含む。ホウ酸水素としても知られるホウ酸は、式(II)の構造を有するホウ素の弱三塩基性ルイス酸である：

【0038】

【化1】



(II).

【 0 0 3 9 】

ホウ酸は、当業者に公知の任意の適切な方法によって製造することができる。一実施形態では、ホウ酸は、以下に従ってホウ砂を硝酸で処理することによって調製される：

【 0 0 4 0 】

【 化 2 】



【 0 0 4 1 】

例えば、ホウ砂 ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) を沸騰している蒸留水に溶解し、濾過することができる。次いで、過剰の硝酸を熱い濾液に添加する。ホウ酸形態の結晶の後、それらを濾過によって回収し、冷蒸留水で洗浄する。次いで、洗浄した結晶を沸騰している蒸留水に再溶解することによって、ホウ酸を精製することができる。別の実施形態では、ホウ酸は、ホウ砂を塩酸で処理することによって調製される。

10

【 0 0 4 2 】

他の実施形態では、本発明の組成物は、弱酸としてプロピオン酸を含む。プロピオン酸は、当業者に公知の任意の適切な方法によって製造することができる。例えば、プロピオン酸は、触媒としてニッケルカルボニルを使用するエチレンのヒドロカルボキシル化又はプロピオンアルデヒドの好氣的酸化によって、調製され得る。さらに他の実施形態では、本発明の組成物は、当業者に公知の任意の適切な方法によって製造され得る炭酸を含む。例えば、炭酸は、炭酸カルシウムと塩酸とを水の存在下で反応させることによって調製され得る。

20

【 0 0 4 3 】

本発明の組成物は、2つ以上の弱酸を含み得る。例えば、この態様では、溶液は、ホウ酸及び第2の弱酸、例えばクエン酸を含み得る。さらに別の実施形態では、溶液は3つ以上の弱酸を含む。

【 0 0 4 4 】

水溶液

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、溶媒中に均一に分布した1つ以上の弱酸を有する膾水溶液の形態である。一実施形態では、溶媒は水である。他の実施形態では、溶媒は、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (400及び1600)、ソルビトール、マンニトール、ピリジン、及びグリセリンを含む水溶液であってもよい。水溶液はまた、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、飽和脂肪酸のグリセリド及び/又はトリグリセリド、例えばヤシ油、パーム油及びパーム核油を含み得る。

30

【 0 0 4 5 】

水溶液は、約 1 mg/mL ~ 約 12 mg/mL の弱酸を含有し得る。一実施形態において、弱酸は、約 2 mg/mL ~ 約 11.4 mg/mL の量で含まれる。別の実施形態において、弱酸は、約 4 mg/mL ~ 約 9 mg/mL の量で水溶液に含まれる。さらに別の実施形態において、水溶液は、約 5 mg/mL ~ 約 8 mg/mL の弱酸を含む。さらに別の実施形態では、弱酸は、約 6 mg/mL ~ 約 7 mg/mL の量で水溶液に含まれる。例えば、水溶液は、約 6 mg/mL ~ 約 7 mg/mL のホウ酸を含有し得る。

40

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、得られた水溶液は、約 50 mol/L ~ 約 150 mol/L のモル濃度を有する。一実施形態において、得られた水溶液は、約 75 mol/L ~ 約 120 mol/L のモル濃度を有する。別の実施形態において、得られた水溶液は、約 80 mol/L ~ 約 110 mol/L のモル濃度を有する。

【 0 0 4 7 】

得られる水溶液の pH は、約 2.0 で約 7 以下であってもよい。別の実施形態において

50

、得られた水溶液は、約 2.0 で約 2 ~ 約 7 の pH を有し得る。さらに別の実施形態において、得られた水溶液の pH は約 2 ~ 約 6.5 である。さらに別の実施形態において、得られた水溶液の pH は、約 2.5 ~ 約 7 である。例えば、得られた水溶液は、約 2.5 ~ 約 6.5 の pH を有し得る。さらに別の実施形態において、得られた水溶液の pH は、約 4.5 ~ 約 7 である。さらに別の実施形態において、得られた水溶液の pH は、約 5.0 ~ 約 6 である。

【0048】

本発明の水溶液は、防腐剤を含んでいてもよい。適切な防腐剤には、過酸化水素、ポリマー第四級アンモニウム化合物、塩化ベンザルコニウムなどの塩素含有防腐剤、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、本発明の溶液は、いずれの塩素含有防腐剤を実質的に含まず、特に塩化ベンザルコニウムを実質的に含まない。

10

【0049】**非水溶液及びスラリー**

他の実施形態では、本発明の組成物は、分散媒中に均一に分布した 1 つ以上の弱酸を有する膾非水溶液の形態である。別の実施形態では、組成物は、1 つ以上の弱酸が分散媒中に分散した膾スラリーの形態である。

【0050】

分散媒は、担体分散媒であってもよい。本発明によって企図される適切な分散媒としては、限定されないが、ココアバター、綿実油、脂質ナノ粒子、飽和脂肪酸のグリセリド及び/又はトリグリセリド、例えばヤシ油、パーム油及びパーム核油、アンズ核油、アルガン油、バオバブ種子油、カレンデュラ油、ブドウ種子油、ホホバ油、ゴマ種子油、シアバター、ヒマワリ油、アーモンド油、小麦胚芽油、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、分散媒はヤシ油である。ヤシ油は、皮膚の水分を捕捉することによって皮膚を保湿し、保護するのに役立つ保湿剤である。ヤシ油の保湿特性は、膾を湿った状態に保ち、膾の乾燥を防ぐのに有利である。一実施形態において、分散媒は精製ヤシ油である。別の実施形態において、分散媒は、分留ヤシ油である。特に、分留ヤシ油（又は中鎖トリグリセリド（MCT）油）は、-20 °F までの温度で液体のままであり、貯蔵寿命が不定で非常に安定的であるため、本発明で使用するのに適した分散媒である。この態様では、MCT 油はカプリン酸及びカプリル酸を含むが、長鎖トリグリセリドは除去されている。

30

【0052】

別の実施形態において、分散媒は、上記の担体分散媒の少なくとも 2 つのブレンドである。例えば、分散媒は、アルガン油とカレンデュラ油とのブレンド、ブドウ種子油とアーモンド油とのブレンド、ヤシ油とブドウ種子油とのブレンド、及び上述の担体分散媒からの他の有益なブレンドを含み得る。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、2 つ以上の担体分散媒をブレンドすることは、本発明の溶液の抗炎症、抗菌及び抗酸化特性を向上させるであろう。さらに別の実施形態では、分散媒は、分留ヤシ油、ゴマ種子油、ブドウ種子油、アーモンド油、ヒマワリ油及び小麦胚芽油のブレンドである。

40

【0053】

別の実施形態において、分散媒は、硬化ヒマシ油である。別の実施形態では、分散媒は、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（400 及び 1600）、ソルビトール、マンニトール、ピリジン、グリセリン、又はそれらの組み合わせを含む。さらに別の実施形態では、分散媒は、レシチン、ステアリン酸アルミニウム、スクロースなどの油不溶性賦形剤、又はそれらの組み合わせを含む。

【0054】

分散媒は、トウモロコシなどの農作物由来の分散媒を含むがこれに限定されない生物由来の分散媒であってもよい。一実施形態において、分散媒は乳酸エチルである。

50

【0055】

本発明の非水溶液及びスラリーはまた、1つ以上の酸化防止剤を含んでもよい。適切な酸化防止剤には、ビタミンE、ビタミンA、ヒアルロン酸、コラーゲン、グルコサミン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、アルファ-リポ酸、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーはビタミンEを含む。この実施形態では、ビタミンEはDL-アルファ-トコフェリルアセテートとして含まれてもよく、任意選択に、マイクロカプセル化された形態であってもよい。本発明の非水溶液及びスラリーは、約5%~約25%(重量基準)の酸化防止剤、例えばビタミンEを含み得る。一実施形態では、酸化防止剤、例えばビタミンEは、非水溶液及びスラリー中に、溶液の約8%~約20%(重量基準)の量で存在し得る。

10

【0056】

本発明の非水溶液及びスラリーはまた、防腐剤を含んでもよい。適切な防腐剤には、過酸化水素、ポリマー第四級アンモニウム化合物、塩化ベンザルコニウムなどの塩素含有防腐剤、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーは、いずれの塩素含有防腐剤を実質的に含まず、特に、塩化ベンザルコニウムを実質的に含まない。

【0057】

また、弱酸として含まない場合には、アスコルビン酸を酸化防止剤や防腐剤として用いてもよい。この態様では、アスコルビン酸は、溶液の約5%~約25%(重量基準)の量で存在してもよい。一実施形態において、アスコルビン酸は、溶液の約8%~約20%(重量基準)の量で存在する。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーは、分散媒としてホウ酸及びヤシ油を含むように配合されてもよい。別の実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーは、ホウ酸、分散媒としてのヤシ油、及び酸化防止剤としてのビタミンEを含むように配合されてもよい。さらに別の実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーは、ホウ酸、分散媒としてのヤシ油、並びに酸化防止剤及び/又は防腐剤としてのアスコルビン酸(ビタミンC)を含むように配合されてもよい。別の実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーは、ホウ酸、分散媒としてのヤシ油、酸化防止剤としてのビタミンE、及び酸化防止剤及び/又は防腐剤としてのアスコルビン酸(ビタミンC)を含むように配合されてもよい。

30

【0059】

本発明の非水溶液及びスラリーは、約100mg/mL~約1000mg/mLの弱酸を含有し得る。一実施形態において、弱酸は、約150mg/mL~約900mg/mLの量で含まれる。別の実施形態では、弱酸は、約175mg/mL~約800mg/mLの量で非水溶液及びスラリーに含まれる。さらに別の実施形態では、非水溶液及びスラリーは、約200mg/mL~約700mg/mLの弱酸を含む。さらに別の実施形態では、弱酸は、約250mg/mL~約600mg/mLの量で非水溶液及びスラリーに含まれる。例えば、非水溶液及びスラリーは、約275~約500mg/mLのホウ酸を含有し得る。

40

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーの分散媒は、約1mL~約5mLの量で使用され得る。別の実施形態において、分散媒は、約1.5mL~約4.5mLの量で使用される。さらに別の実施形態において、分散媒は、約1.75mL~約4mLの量で使用される。さらに別の実施形態において、分散媒は、約1.9mL~約3.5mLの量で使用される。さらに別の実施形態において、分散媒は、約1.95mL~約3.0mLの量で使用される。例えば、一実施形態では、本発明の非水溶液及びスラリーの分散媒は、約2mLの量で使用され得る。

【0061】

得られた非水溶液及びスラリーのpHは、約20で約7以下であり得る。別の実施形

50

態では、得られた非水溶液及びスラリーは、約 20 で約 2 ~ 約 7 の pH を有し得る。さらに別の実施形態では、得られた非水溶液及びスラリーの pH は、約 2 ~ 約 6.5 である。さらに別の実施形態では、得られた非水溶液及びスラリーの pH は、約 2.5 ~ 約 7 である。例えば、得られた非水溶液及びスラリーは、約 2.5 ~ 約 6.5 の pH を有し得る。さらに別の実施形態では、得られた非水溶液及びスラリーの pH は、約 4.5 ~ 約 7 である。さらに別の実施形態において、得られた非水溶液及びスラリーの pH は、約 5.0 ~ 約 6 である。

【0062】

粉末形態

さらに他の実施形態では、本発明の組成物は粉末形態で使用され得る。例えば、1つ以上の弱酸は、溶解性粉末の形態で使用され得る。一実施形態では、本発明の組成物は、粉末形態のホウ酸を含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、粉末形態のプロピオン酸を含む。さらに別の実施形態では、本発明の組成物は、粉末形態の炭酸を含む。

10

【0063】

使用方法

本発明の腔用組成物は、治療を必要とする対象又は予防を必要とする対象に投与される。対象が受ける1以上の弱酸の有効量は、腔用組成物に使用される特定の弱酸、症状の重症度、又はそれらの組み合わせに応じて変化し得る。一実施形態において、組成物の1つ以上の弱酸の有効量は、約 100 mg ~ 約 1000 mg / 日である。別の実施形態において、組成物の1つ以上の弱酸の有効量は、約 300 mg ~ 約 900 mg / 日である。さらに別の実施形態において、組成物の1つ以上の弱酸の有効量は、約 500 mg ~ 約 700 mg / 日である。例えば、組成物の1以上の弱酸の有効量は、1日当たり約 600 mg である。他の実施形態では、組成物の1つ以上の弱酸の有効量は、1日当たり約 300 mg である。

20

【0064】

開示される組成物は、組成物を腔及び/又は陰唇領域に挿入/適用することを可能にする任意の適切な装置を用いて、対象に、又は対象によって投与され得る。例えば、水溶液などの本明細書に記載の組成物は、溶液が腔腔に流れることを可能にするペローズボトルなどの装置を介して腔腔に直接挿入することができる。この態様では、対象は、座っている間又は立っている間に装置を約 2 ~ 4 インチ腔内に挿入することができる。一実施形態では、腔用装置は、溶液の少なくとも 80% が腔腔に流れることを可能にする。別の実施形態では、腔用装置は、溶液の少なくとも 85% が腔腔に流れることを可能にする。さらに別の実施形態では、腔用装置は、溶液の少なくとも 90% が腔腔に流れることを可能にする。さらに別の実施形態では、腔用装置は、溶液の少なくとも 95% が腔腔に流れることを可能にする。

30

【0065】

図 1 は、本発明の例示的な腔用装置 10 を示す。図 1 に示すように、装置 10 は、図 2 に示すように、複数の蛇腹状の折り畳み可能なペローズ 12a、ネック 14、及び収納キャップ 16、又はノズル 20 を受け入れるためのねじ付きカラー（図示せず）を含む貯蔵部 12 を有する。図示の実施形態では、貯蔵部 12 は、7つの折り畳み式ペローズ 12a を含む。しかしながら、貯蔵部 12 は、6つ~9つのペローズなど、任意の数のペローズを含むことができる。貯蔵部 12 は可撓性であってもよく、約 50 mL ~ 約 150 mL の水溶液を貯蔵することができるように構成されてもよい。一実施形態では、貯蔵部 12 は、約 75 mL ~ 約 100 mL の体積の溶液を受け入れることができる。別の実施形態では、貯蔵部 12 は、約 80 mL ~ 約 90 mL の体積の溶液を受け入れることができる。

40

【0066】

ノズル 20 は、下部 22 の内側のねじ山を介して装置 10 の貯蔵部 12 に取り外し可能に取り付けられてもよい。ノズル 20 はまた、第 1 の直径 d1 を有する中間部分 24a と、第 2 の直径 d2 及び投与中に腔用液剤を発現させることを可能にする少なくとも 1 つの開口を有する丸みを帯びた端部を有する頂部 24b とを含む挿入部分 24 を含むことがで

50

きる。一実施形態では、第1の直径d1は、第2の直径d2よりも少なくとも約10%小さい。別の実施形態では、第1の直径d1は、第2の直径d2よりも少なくとも約20%小さい。

【0067】

他の実施形態では、開示される組成物は、経粘膜投与のために配合され得る。経粘膜投与とは、組成物が粘膜を通して拡散する投与経路を指す。例えば、開示される組成物は、腔経粘膜投与のために配合され得る。この実施形態では、本発明の組成物は、例えば、カプセル、錠剤、坐剤、ダッシュ、潤滑剤、タンポン、又は腔リングに組み込むことができる。

【0068】

一実施形態では、本発明の組成物、例えば非水溶液及びスラリー並びに粉末形態は、腔カプセルの形態で投与され得る。腔カプセルは、限定はしないが、ハードゼラチン（酸処理原材料又はアルカリ処理原材料に由来する）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、プルラン、セルロースエーテル、例えばデンプン（例えば、ワックス状トウモロコシデンプン、タピオカデキストリン、トウモロコシ、ジャガイモ及びそれらの誘導体）、カラギーナン、並びに（メタ）アクリル酸及びその誘導体のポリマー又はコポリマーを含む多くの適切な材料から作製され得る。一実施形態では、カプセルはゼラチンカプセルである。別の実施形態では、カプセルはプルランから作製される。

【0069】

カプセルは、保存中の安定性及び腔に投与されたときの迅速な崩壊を可能にするように配合されるべきである。一実施形態では、カプセルは、約2分～約15分以内に腔に溶解することを可能にする材料で作られる。別の実施形態では、カプセルは、約4分～約12分以内に腔に溶解することを可能にする材料で作られる。さらに別の実施形態では、カプセルは、約5分～約10分以内に腔に溶解することを可能にする材料で作られる。

【0070】

他の実施形態では、本発明の組成物、例えば非水溶液及びスラリー並びに粉末形態は、腔坐剤の形態で投与され得る。この態様では、坐剤は、魚雷又は弾丸の形、円形、細長い楕円形、涙滴形、又は円錐形であり得る。腔坐剤は、親油性又は親水性ベースであり得る。これに関して、本発明で使用するための腔坐剤は、ココアバター、ヤシ油、グリセリンゼラチン、水素化植物油及び硬質脂肪、ポリエチレングリコール（PEG）、PEGの脂肪酸エステル、及びそれらの組み合わせで作製され得る。親油性脂肪ベースの坐剤などの一実施形態では、腔坐剤は体温で融解して、本発明の組成物を身体に放出する。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、親油性脂肪ベースの坐剤は、腔の乾燥が問題である場合、本発明の組成物の送達に関連して最も有用であり得る。対照的に、親水性水性坐剤は体温の影響を受けず、体液を使用して坐剤を溶解して組成物を身体に放出するので、このような坐剤は、腔の乾燥が問題にならない場合に最も有用であり得る。さらに別の実施形態では、本発明の組成物、例えば非水溶液及びスラリー並びに粉末形態は、腔錠剤の形態で投与され得る。

【0071】

制御放出製剤、例えば遅延放出製剤又は持続放出製剤がまた、望ましい場合がある。例えば、開示された組成物、例えば非水溶液及びスラリー並びに粉末形態は、完成した剤形に組み込む前に、1つ又は複数の制御放出コーティング（例えば、遅延放出又は持続放出コーティング）でコーティングすることができる。他の実施形態では、開示される組成物、例えば非水溶液及びスラリー並びに粉末形態は、例えば、1つ又は複数の制御放出コーティング（例えば、遅延放出又は持続放出コーティング）でコーティングされたカプセル、錠剤、坐剤、ダッシュ、潤滑剤、タンポン、又は腔リングに組み込むことができる。

【0072】

開示される組成物は、適切なアプリケータを用いて又は用いずに投与することができる。この態様では、カプセル剤、錠剤又は坐剤は、手で腔に挿入され得る。又は、カプセル、錠剤、又は坐剤は、アプリケータを含むキットの構成要素として供給されてもよい。

10

20

30

40

50

特に、カプセル、錠剤、又は坐剤は、アプリケーション内に予め包装されるか、又はキットの別個の構成要素として供給されてもよい。

【0073】

開示される組成物は、症状が緩和されるまで毎日対象に投与され得る。例えば、開示される組成物は、少なくとも3～4日間にわたって1日1回対象に投与され得る。別の実施形態では、開示される組成物は、少なくとも週に1回対象に投与される。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、少なくとも7日間連続して1日1回投与される。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、1週間に3～4回、例えば1日おきに投与される。

【0074】

正常な膣のpHは酸性範囲(約3.8～約4.5)であるが、月経(pH範囲は約7～7.5を形成する)、閉経(約5.3のpH)、性的活動(pH約7～8)、さらには汗を誘発する運動によっても変化し得る。したがって、本発明の解決策は、必要に応じて又は定期的に(特定の事象又は状態に応じて)これらのpH変件事象又は状態のいずれかを経験している対象において使用され得る。実際、本発明の組成物が、投与後のpHが低下するように高い膣pHを変化させることができることは驚くべきことであり、予想外である。実際、当業者には理解されるように、高いpH(例えば、4.5より大きい)を有する膣への高いpKa値を有する弱酸の導入は、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式($pH = pKa + \log([A^-] / [HA])$) (式中、 A^- は緩衝液の濃度であり、 HA は酸の濃度である)及びソレンセンの式($pH = -\log[H_3O^+]$)のような標準のpHの式に基づいて、膣のpHを低下させるとは予想されない。例えば、ホウ酸のpKa値が9.14(25)の範囲内であり、pHが5.1の範囲内であるとすると、pHが5以上の膣へのホウ酸の導入は、膣のpHを5未満に低下させるとは予想されない。むしろ、ホウ酸単独(共役塩なし)は、(ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に基づいて)膣のpHを約8～10の範囲に調整すると予想される。しかしながら、実施例において後に示されるように、本発明の組成物の投与後、以前に上昇した膣pHは低下する。

【0075】

いくつかの実施形態では、投与は、性交などの性行動に近接して行われる。この態様では、溶液は、性交の前又は後の24時間以内に投与され得る。一実施形態において、溶液は、性交の前又は後の12時間以内に投与される。別の実施形態では、溶液は、性交前又は性交後3～4時間以内に投与される。他の実施形態では、投与は、月経前、月経中又は月経後に行われる。この態様では、月経終了後24時間以内に投与してもよい。1つの実施形態では、溶液は、月経終了後1～5日間投与される。さらに別の実施形態では、溶液は閉経中に投与され得る。

【0076】

一実施形態は、対象における膣の臭気の治療及び/又は低減の方法を提供する。この方法は、治療を必要とする又は予防を必要とする対象に、有効量の開示される組成物を投与することを含み得る。この態様では、開示された組成物は、細菌活性の結果として膣で産生されるアミンなどの膣内の臭気性化合物を中和するのに有効である。プロトン化されていない揮発性アミンが塩基性条件で存在するため、アミンの臭気はより高いpHで増加することが知られている。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、開示される組成物で利用される弱酸によって生成される酸性環境は、臭気生成アミンをプロトン化させ、それによって非臭気性アミド形態で安定化させ、又は少なくともそれらの放出を妨げ、膣の臭気をさらに排除し、それらの臭気運搬能力を中和することが企図される。さらに、溶液は、膣を5未満、好ましくは4.7未満、より好ましくは4.5未満、さらにより好ましくは本来の膣pH(約4)に回復させ、これにより、以前に異常であったpHに関連する臭気が低減される。

【0077】

別の実施形態では、本発明は、対象の膣のpHを調整する、例えば、哺乳動物又はヒトの膣のpHを調整する方法を提供する。本発明の方法は、予想外にも、異常なく上昇した

10

20

30

40

50

）腔 pH 値を正常レベルに低下させる。例えば、標準的なヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に基づいて、本発明の弱酸が高い pKa 値を有することを考えると、ホウ酸などの弱酸の腔への投与は、異常に上昇した腔 pH をさらに高い pH レベル（例えば、約 8 から 10 の範囲の pH まで）まで上昇させることが予想される。しかしながら、驚くべきことに、本発明の組成物の投与は、上昇した腔 pH を本来の腔 pH（例えば、5.0 未満）に低下させることができる。

【0078】

この実施形態では、対象は、異常な腔 pH の低下を必要とする。この方法は、有効量の任意の開示された組成物を対象の腔に投与することを含み得る。例えば、開示される組成物は、開示される組成物が腔上皮細胞の表面と接触するように、対象の腔に投与され得る。開示される組成物は、異常な腔 pH を正常な腔 pH に低下させるのに予想外に有効である。例えば、一実施形態では、開示される組成物は、異常な腔の pH を約 5.0 以下の自然 pH に低下させるのに有効である。別の実施形態では、開示される組成物は、異常な腔の pH を約 4.7 以下の自然 pH に低下させるのに有効である。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、異常な腔の pH を約 4.5 以下の自然 pH に低下させるのに有効である。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、異常な腔の pH を約 4.0 の自然 pH に低下させるのに有効である。

10

【0079】

さらに他の実施形態では、開示される組成物は、対象の腔 pH を約 0.5 低下させるのに有効である。別の実施形態において、開示される組成物は、対象の腔 pH を約 1.0 低下させるのに有効である。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、対象の腔 pH を約 1.5 低下させるのに有効である。さらに別の実施形態では、開示される組成物は、対象の腔 pH を約 2.0 低下させるのに有効である。

20

【0080】

対象の腔の pH の低下は、腔の異常に高い pH に関連する臭気を有利に低下させる。上述のように、開示された組成物は、対象の腔内で臭気アミンのプロトン化を引き起こし、それによって腔の臭気を排除又は低減するのに有効であると考えられる。いくつかの実施形態では、開示された組成物の投与後、対象は、約 24 時間以内に陰性臭気試験を経験し得る。本明細書で使用される「陰性臭気試験」は、アミン臭の評価のために水酸化カリウムを腔液に添加する臭気試験の実施後に得られる陰性結果を指す。別の実施形態では、開示された組成物の投与後、対象は、約 12 時間以内に陰性臭気試験を経験し得る。さらに別の実施形態では、開示された組成物の投与後、対象は、約 8 時間以内に陰性臭気試験を経験し得る。さらに別の実施形態では、開示された組成物の投与後、対象は、約 4 時間以内に陰性臭気試験を経験し得る。

30

【0081】

別の実施形態では、組成物は、腔内及び / 又は腔周囲のかゆみ又は刺激を経験している対象に投与される。この態様では、方法は、治療を必要とする又は予防を必要とする対象に、症状が約 12 時間以内に緩和されるように、有効量の開示された組成物を投与することを含み得る。別の実施形態では、症状は約 8 時間以内に緩和される。さらに別の実施形態では、症状は約 4 時間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、本方法は、腔及び / 又は腔周囲のかゆみ又は刺激を経験している対象に、ヤシ油又はビタミン E などの保湿剤を含む開示された組成物を投与することを含む。

40

【0082】

一実施形態では、腔用組成物の投与は、腔感染症、状態又は障害の少なくとも 1 つの症状を治療又は予防する。例えば、組成物の投与は、腔カンジダ症、細菌性腔炎（BV）、及び / 又はトリコモナスの 1 つ以上の症状、例えば腔分泌物、腔 pH、悪臭、陽性臭気試験、又は糸玉状細胞の存在を緩和する。別の実施形態では、2 つ以上のそのような症状が緩和される。さらに別の実施形態では、3 つ以上のそのような症状が緩和される。例えば、組成物の投与は、BV の診断に使用される 4 つの Amstel の基準のうちの少なくとも 3 つを緩和する。他の実施形態において、本発明の腔用組成物の投与は、対象の Nugent

50

n t スコアを低下させる。例えば、投与前に 4 から 10 の N u g e n t スコアを有する対象を本発明の組成物で治療して、対象の N u g e n t スコアを正常レベル、すなわち 3 以下に低下させることができる。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、対象に対する溶液の効果を対照と比較する。例えば、特定の症状に対する溶液の効果を、未治療の対象又は治療前の対象の状態と比較することができる。いくつかの実施形態では、症状は、治療前、及び投与後に再び 1 回又は複数回、対象において記録又は測定される。いくつかの実施形態では、治療の効果は、当技術分野で公知の従来の治療と比較される。

【 0 0 8 4 】

さらに別の実施形態では、開示された溶液は、メトロニダゾール、クリンダマイシン、及びチニダゾールなどの従来医薬との併用治療として、開示された装置で膣炎を有する対象に投与される。例えば、一実施形態では、膣のかゆみ、膣の刺激及び膣の臭気などの膣感染症の 1 つ又は複数の症状は、開示された溶液の投与後約 2 4 時間以内に緩和される。別の実施形態では、膣感染症の 1 つ以上の症状は、投与後約 1 2 時間以内に緩和される。さらに別の実施形態では、膣感染症の 1 つ以上の症状は、投与後約 8 時間以内に緩和される。さらに別の実施形態では、膣感染症の 1 つ以上の症状は、投与後約 4 時間以内に緩和される。

【 0 0 8 5 】

開示された溶液は、それを必要とする対象に、他の治療及び治療剤と組み合わせる又は交互に投与することができる。いくつかの実施形態では、開示される溶液及びさらなる治療薬は、別々に、しかし同時に、又は交互に投与される。開示される溶液及びさらなる治療薬は、同じ組成物の一部として投与することもできる。他の実施形態では、開示される溶液及びさらなる治療薬は、別々に異なる時間に投与されるが、同じ治療計画の一部として投与される。本発明のこの態様での使用が企図される適切な治療剤には、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗ウイルス剤（特に、H I V 又は B 型若しくは C 型肝炎の治療のために単独で又はヌクレオシドと組み合わせたプロテアーゼ阻害剤）、抗寄生虫剤（蠕虫、原生動物）、ホルモン、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【 実施例 】

【 0 0 8 6 】

以下の非限定的な例は、本発明の好ましい実施形態の単なる例示であり、本発明を限定するものと解釈されるべきでなく、その範囲は添付の特許請求の範囲によって定義される。

【 0 0 8 7 】

[実施例 1] : 非水性ホウ酸スラリーの膣坐剤による治療は、膣の臭気を除去し、膣 p H を低下させた

本発明の非水性スラリーを膣坐剤として調製した。非水性スラリーを以下のように調製した：

6 7 m g のビタミン E

2 5 m g のビタミン C

ホウ酸 6 0 0 m g

ヤシ油 2 m L

膣の臭気を呈する合計 1 0 人の対象が特定された。非水性スラリーを含有する膣坐剤で対象を治療した。膣坐剤での治療後に、各対象を有害反応及び症状発現、例えば膣の臭気の発現について評価した。

【 0 0 8 8 】

評価後、対象の 1 0 0 % が治療後に不快感又は有害反応を経験しなかったことが決定された。また、対象の膣の臭気の問題の 8 7 . 5 % が坐剤での治療後に解決されたことも決定された。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

さらに、膣坐剤での治療は、膣 pH の低下をもたらした。図 3 A 及び図 3 B は、それぞれ膣坐剤による治療前及び膣坐剤による治療後の特定の膣 pH を有する対象の割合を示す。図 3 A 及び図 3 B に示すように、ホウ酸膣坐剤の使用後、データは左に傾き、その使用後の全体的により酸性の膣雰囲気を示す。膣坐剤の投与後の対象の膣 pH の低下は驚くべきことであり、予想外である。実際、高い p K a を有する弱酸の予想される pH 動態に基づいて、投与後の膣の実際の pH は、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に基づいて予想されなかった。

【 0 0 9 0 】

[実施例 2] : ホウ酸の膣坐剤による治療は、膣 pH を低下させた

本発明による組成物を膣ゼラチン坐剤として調製した。組成物を以下のように調製した

10

ホウ酸 6 0 0 m g

組成物を含有する膣坐剤で合計 1 0 人の対象を治療した。対象に、p H ストリップを使用して膣 pH を確認し、値を記録するように指示した。次いで、対象は、就寝前に単一の膣坐剤を挿入した。対象は、坐剤の挿入後 6 ~ 8 時間で膣 pH を確認した。

【 0 0 9 1 】

以下の表 1 は、各対象に対する膣坐剤の挿入前後の膣 pH を示す。図 4 A 及び図 4 B は、それぞれ膣坐剤による治療前及び膣坐剤による治療後の特定の膣 pH を有する対象の割合を示す。

【 0 0 9 2 】

表 1 : 膣坐剤の挿入前後の対象の膣 pH

20

【 0 0 9 3 】

【 表 1 】

対象	坐剤使用前の膣pH	坐剤使用後の膣pH
1	4.0	4.0
2	4.5	4.0
3	5.5	4.5
4	5.0	4.0
5	5.0	4.0
6	5.0	4.5
7	6.0	4.5
8	5.5	4.0
9	6.0	4.0
10	6.0	4.0

30

【 0 0 9 4 】

表 1 並びに図 4 A 及び 4 B から分かるように、膣坐剤による治療は、対象の 9 0 % において膣 pH の低下をもたらした。膣坐剤の投与後の対象の膣 pH の低下は驚くべきことであり、予想外である。実際、高い p K a を有する弱酸の予想される pH 動態に基づいて、投与後の膣の実際の pH は、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に基づいて予想されなかった。

40

【 0 0 9 5 】

[予測例 3] : ホウ酸水溶液の膣用ダッシュ

膣の刺激及び臭気の治療のための本発明による溶液のための適切な配合は、以下の通りであり得、パーセンテージは、組成物の総重量に基づく重量パーセントとして与えられ、1 ~ 5 パーセントのホウ酸、9 9 ~ 9 5 パーセントの水である。

【 0 0 9 6 】

他の成分を添加してもよく、他の抗菌剤、麻酔薬、又は抗搔痒薬 (フェノール又はメン

50

ツールなど)、収斂剤及び界面活性剤などの腔用ダッシュに典型的に見られるものが挙げられる。溶液は、最初に濃縮された液体、溶解性粉末又は錠剤として形成され得る。使用が望まれる場合、水を添加して、好ましくは温度を温めて、所望の濃度の溶液を生成してもよい。

【0097】

[予測例 4] : ホウ酸水溶液の腔用ダッシュによる治療は、腔のかゆみ及び腔の臭気を軽減する

腔の臭気及びかゆみ症状を呈する対象を同定する。予測例 1 では、対象を腔用ダッシュを用いて治療する。合計 60 人の対象が研究に参加する：予測例 1 では 30 人の対象を腔用ダッシュで治療し (群 1)、30 人の対象を酢と水のダッシュで治療する (群 2)。各対象を pH 試験で評価し、治療の 1 日後、治療の 3 日後、治療の 5 日後及び治療の 7 日後に症状の発現について評価する。

【0098】

腔用ダッシュの投与後約 12 時間 ~ 24 時間以内に、群 1 の対象のそれぞれは、腔のかゆみ、腔の臭気、又はその両方の緩和を経験する。

【0099】

[予測例 5] : 非ホウ酸水溶液の腔カプセル

腔の刺激及び臭気の治療のための本発明による溶液に適した配合は、以下の通りであり得、パーセンテージは、組成物の総重量に基づく重量パーセントとして与えられ、100 ~ 600 mg のホウ酸、25 ~ 400 mg のビタミン E (100 ~ 200 IU)、及び 0 . 25 ~ 2 ml のヤシ油である。

【0100】

溶液はゼラチンカプセルに含まれていてもよい。使用が望まれる場合、水を添加して、好ましくは温度を温めて、所望の濃度の溶液を生成してもよい。

【0101】

[予測例 6] : 非水性ホウ酸溶液の腔カプセルによる治療は、腔のかゆみ及び腔の臭気を軽減する

腔の臭気及びかゆみ症状を呈する対象を同定する。予測例 1 では、対象はカプセルを使用して治療される。合計 10 人の対象が試験に参加する：予測例 1 では 5 人の対象をカプセルで治療し (群 1)、5 人の対象を酢及び水を含む腔用ダッシュで治療する (群 2)。各対象を pH 試験で評価し、治療の 1 日後、治療の 3 日後、治療の 5 日後及び治療の 7 日後に症状の発現について評価する。

【0102】

カプセルの投与後約 12 時間 ~ 24 時間以内に、群 1 の対象のそれぞれは、腔のかゆみ、腔の臭気、又はその両方の緩和を経験する。

【0103】

本発明の開示された実施形態の任意の所与の要素は、単一の構造、単一のステップ、単一の物質などで具体化され得ることを理解されたい。同様に、開示された実施形態の所与の要素は、複数の構造、ステップ、物質などで具体化されてもよい。

【0104】

上記の説明は、本開示の工程、機械、製造物、組成物、及び他の教示を例示及び説明する。さらに、本開示は、開示された工程、機械、製造物、組成物、及び他の教示の特定の実施形態のみを示し説明するが、上述したように、本開示の教示は、様々な他の組み合わせ、修正、及び環境で使用することができ、当業者の技術及び / 又は知識に見合った、本明細書に表される教示の範囲内で変更又は修正することができることを理解されたい。上記の実施形態は、本開示の工程、機械、製造物、組成物、及び他の教示を実施する既知の特定の最良の形態を説明し、当業者がそのような、又は他の実施形態において、及び特定の用途又は使用によって必要とされる様々な修正を伴って、本開示の教示を利用することを可能にすることをさらに意図している。したがって、本開示の工程、機械、製造物、組成物、及び他の教示は、本明細書に開示される正確な実施形態及び例を限定することを意

10

20

30

40

50

図しない。本明細書のセクションの見出しは、37 C.F.R. § 1.77の提案との整合性のためにのみ、又は組織的なキューを与えるためにのみ提示される。これらの見出しは、本明細書に記載の発明を限定又は特徴付けるものではない。

【図面】

【図1】

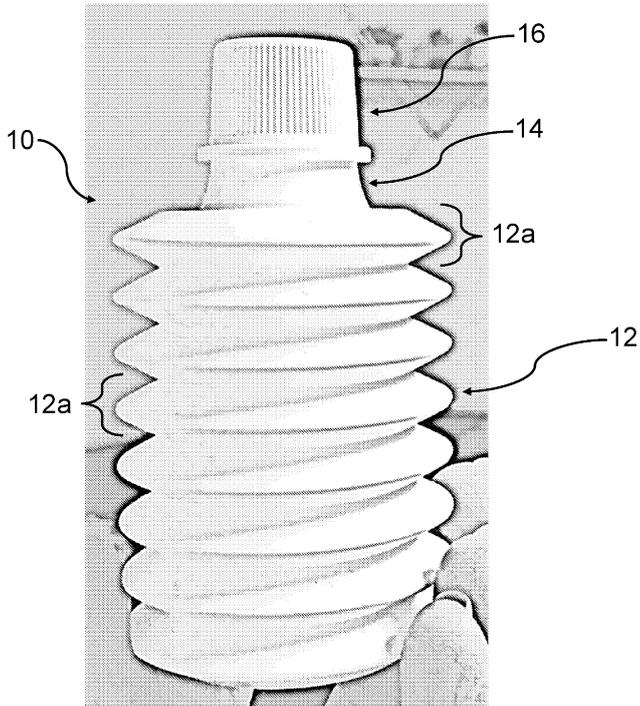


FIG. 1

【図2】

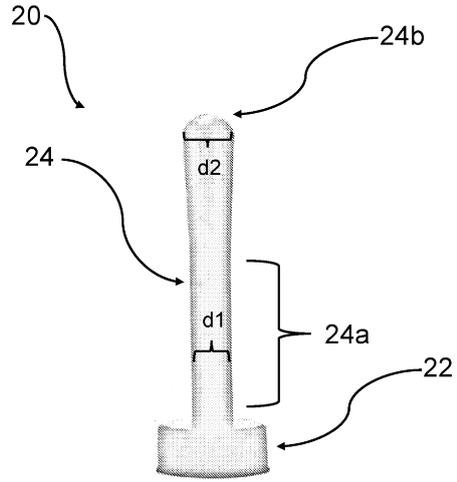


FIG. 2

10

20

【図3A】

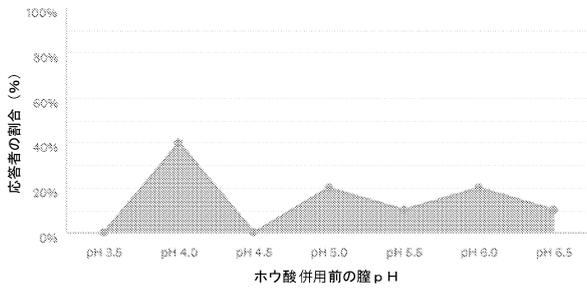


FIG. 3A

【図3B】

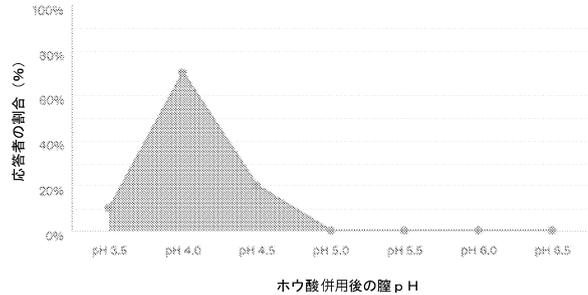


FIG. 3B

30

40

50

【 図 4 A 】

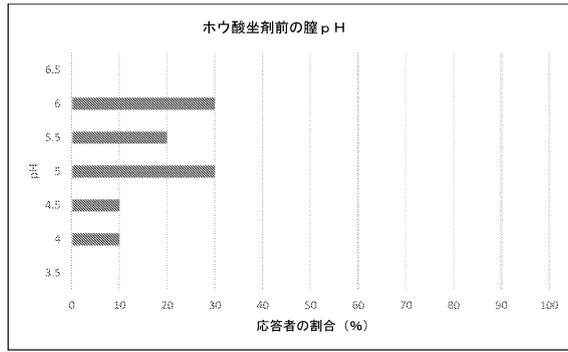


FIG. 4A

【 図 4 B 】

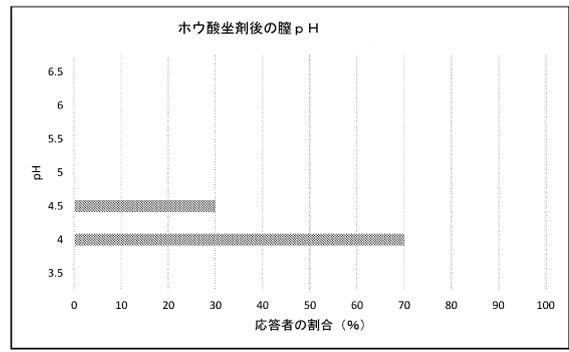


FIG. 4B

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/039934

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5 40

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/039934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/08; A61K 31/69; A61K 33/22; A61P 31/04; C07F 5/02 (2021.01)
CPC - A61K 9/0034; A61K 9/08; A61K 31/69; A61K 33/22; A61P 31/04; C07F 5/025 (2021.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0303183 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO LTD) 09 October 2014 (09.10.2014) entire document	1, 2
X	US 2009/0181106 A1 (GORDON et al) 16 July 2009 (16.07.2009) entire document	1-5
A	US 2018/0235987 A1 (KALEIDO BIOSCIENCES INC) 23 August 2018 (23.08.2018) entire document	1-5
A	YILMAZ, Minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations of boron compounds against several bacterial strains, Turkish Journal of Medical Sciences, Vol. 42, 2012, Pgs. 1423-1429	1-5

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. 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	"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
"D" document cited by the applicant in the international application	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

40

Date of the actual completion of the international search 08 November 2021	Date of mailing of the international search report DEC 08 2021
---	--

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	---

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/039934

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I: Claims 1-5 are drawn to aqueous solutions.

Group II: Claims 6-12 and 28-35 are drawn to methods for alleviating at least one of odor and vaginal itch in a subject.

Group III: Claims 13-27 are drawn to vaginal capsules including a slurry, and vaginal suppositories including a slurry.

Group IV: Claims 36-50 are drawn to methods of adjusting pH in a mammalian vagina.

The inventions listed in Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I, aqueous solutions, are not present in Groups II-IV; the special technical features of Group II, methods for alleviating at least one of odor and vaginal itch in a subject, are not present in Groups I, III, and IV; the special technical features of Group III, vaginal capsules including a slurry, and vaginal suppositories including a slurry, are not present in Groups I, II, and IV; and the special technical features of Group IV, methods of adjusting pH in a mammalian vagina, are not present in Groups I-III.

Additionally, even if Groups I-IV were considered to share the technical features of an aqueous solution for alleviating at least one of odor and vaginal itch in a subject, comprising: a weak acid having a pH of about 3 to about 7 uniformly distributed in a solvent comprising water, wherein the aqueous solution has a pH of about 2 to about 7, and wherein the weak acid is included in the aqueous solution in an amount of about 5 mg/mL to about 8 mg/mL; a slurry; dispersed in a dispersing medium; boric acid; and vaginally administering to the subject an effective amount, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2014/0303183 A1 to Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. and US 2018/0235987 A1 to Kaleido Biosciences, Inc.

US 2014/0303183 A1 to Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. teach an aqueous solution for alleviating at least one of odor and vaginal itch in a subject (Para. [0009], aqueous solution; in regards to for alleviating at least one of odor and vaginal itch in a subject, a recitation of the intended use of the claimed invention must result in a structural difference between the claimed invention and the prior art in order to patentably distinguish the claimed invention from the prior art. If the prior art is capable of performing the intended use, it meets the claim), comprising: a weak acid having a pH of about 3 to about 7 uniformly distributed in a solvent comprising water (Para. [0053], solution (a) obtained by mixing and dissolving a solubilizing agent (e.g., glycerin, polyethylene glycol, propylene glycol) which is optionally added, at least one compound selected from the group consisting of lactic acid, phosphoric acid, glycolic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid and acetic acid, and compound (I) or a salt thereof in water; citric acid is inherently a weak acid having a pH of about 3-6), wherein the aqueous solution has a pH of about 2 to about 7 (Para. [0008], solution ... having pH 2.5-4.5), and wherein the weak acid is included in the aqueous solution in an amount of about 5 mg/mL to about 8 mg/mL (Para. [0016]. In the solution for oral administration of the present invention, the content of "at least one compound selected from the group consisting of lactic acid, phosphoric acid, glycolic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid and acetic acid is generally about 0.5-about 200 mg/mL, preferably about 1-about 50 mg/mL, more preferably about 5-about 20 mg/mL).

US 2018/0235987 A1 to Kaleido Biosciences, Inc. teach a slurry (Para. [0181], dry solids content refers to the total solids of a slurry as a percentage on a dry weight basis. In some embodiments, the dry solids content of the glycan unit is between about 5 wt % to about 95 wt %); dispersed in a dispersing medium (Para. [0425], an effective amount of a glycan preparation is dispersed within a candy matrix); boric acid (Para. [0055], the formulation further comprises ... an acid (e.g., acetic acid, boric acid)); and vaginally administering to the subject an effective amount (Para. [0297]. The methods comprise locally (e.g. directly) administering to the vagina a glycan preparation described herein in an amount and for a time effective to modulate the bacterial taxa).

The inventions listed in Groups I-IV therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/01 (2006.01)	A 6 1 K	31/01	
A 6 1 K	31/375 (2006.01)	A 6 1 K	31/375	
A 6 1 P	15/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	1 7 1
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52	
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 K	31/194 (2006.01)	A 6 1 K	31/194	

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

F ターム (参考)

- 4C076 AA01 AA12 AA53 AA60 AA94 BB30 BB36 CC17 CC31 EE30
EE37 EE43 EE53 FF31 FF51 FF52 FF68
- 4C084 AA17 MA17 MA31 MA37 MA55 MA56 NA05 NA09 NA10 ZA811
ZA812
- 4C086 AA01 AA02 BA18 MA01 MA04 MA17 MA31 MA37 MA55 MA56
NA05 NA09 NA10 NA12 ZA81 ZB33 ZB35
- 4C206 AA01 AA02 BA01 DA02 DA07 DA35 MA01 MA04 MA37 MA51
MA57 MA75 MA76 NA05 NA09 NA10 NA12 ZA81 ZB33 ZB35