

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102202650 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 28

(21) 申请号 200980143681. 4
 (22) 申请日 2009. 11. 16
 (30) 优先权数据
 20086093 2008. 11. 19 FI
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2011. 05. 04
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/FI2009/050921 2009. 11. 16
 (87) PCT申请的公布数据
 W02010/058070 EN 2010. 05. 27
 (73) 专利权人 拜尔公司
 地址 芬兰图尔库
 (72) 发明人 奥利·哈卡拉
 (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
 11105
 代理人 张文辉
 (51) Int. Cl.
 A61K 9/02 (2006. 01)
 A61M 31/00 (2006. 01)
 A61F 6/06 (2006. 01)
 A61J 3/08 (2006. 01)

(56) 对比文件
 US 4402695 A, 1983. 09. 06, 说明书第 3 栏.
 US 4596576 A, 1986. 06. 24, 说明书第 2 至 3 栏和实施例 1 至 2.
 US 4237885 A, 1980. 12. 09, 说明书第 3 至 7 栏.
 WO 03055424 A1, 2003. 07. 10, 说明书第 2 至 7 页.
 US 5989581 A, 1999. 11. 23, 说明书第 5 栏和实施例 2.

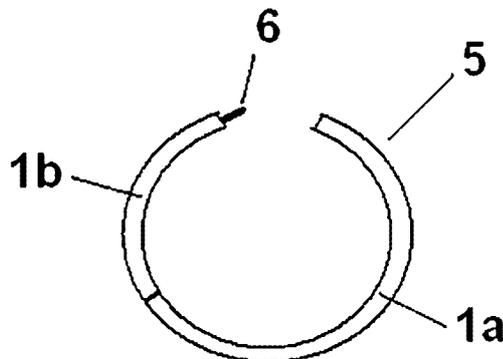
审查员 卢立明

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称
 阴道内投递系统及其制造方法

(57) 摘要

本发明关注阴道内投递系统,所述系统包含至少一个区室,该区室包含核心和封装核心的膜,其中所述核心和所述膜基本上由相同或不同聚合物组合物组成。另外,阴道内投递系统包含偶联部件以形成闭合的连续投递系统。本发明还关注一种用于制造所述阴道内投递系统的方法。优选地,通过注射成型或通过挤压来制备核心和/或膜。



1. 阴道内投递系统 (1), 其包含

- 至少一个区室 (1a, 1b), 其包含具有第一截面直径 (d_2) 的核心 (2) 和封装所述核心 (2) 的膜 (3), 其中所述核心 (2) 和所述膜 (3) 基本上由相同或不同聚合物组合物组成, 形成核心-膜系统 (5), 其具有第一末端和第一截面表面及第二末端和第二截面表面, 和

- 偶联部件 (6), 其具有第二截面直径 (d_6), 而且具有用于连接所述核心-膜系统 (5) 的所述第一末端和所述第二末端的长度 (L),

其特征在于其中基本上在所述核心-膜系统 (5) 的所述第一末端和 / 或所述第二末端中的所述核心 (2) 中间有开口 (4), 所述偶联部件 (6) 位于所述一个或多个开口 (4) 中和其中所述偶联部件 (6) 的所述第二截面直径 (d_6) 基本上比所述核心 (2) 的所述第一截面直径 (d_2) 小, 和其中所述核心 (2) 的截面直径 (d_2) 是 3.0-5.5mm, 而所述偶联部件 (6) 的截面直径 (d_6) 是 1.0-3.0mm, 其中阴道内投递系统由包含聚(环氧烷)基团的弹性体组合物组成, 所述聚(环氧烷)基团作为通过硅-碳键与聚硅氧烷单元连接的以烷氧基为末端的接枝或嵌段存在, 其中包含聚(环氧烷)基团的聚二甲基硅氧烷的量占聚合物总量按重量计 5-80%。

2. 依照权利要求 1 的阴道内投递系统 (1), 其中在所述偶联部件 (6) 上应用粘合剂。

3. 依照权利要求 1 或 2 的阴道内投递系统 (1), 其中在所述核心-膜系统 (5) 的所述第一和 / 或所述第二截面末端表面上应用粘合剂。

4. 依照权利要求 1 的阴道内投递系统 (1), 其中所述偶联部件长度 (L) 的基本上一半位于所述投递系统的所述第一末端内部, 而所述偶联部件的剩余部分位于所述投递系统的所述第二末端内部。

5. 依照权利要求 4 的阴道内投递系统 (1), 其中基本上在所述核心 (2) 中间有开口 (4), 所述开口 (4) 延伸通过所述核心-膜系统 (5) 的整个长度, 且所述偶联部件 (6) 位于所述开口 (4) 中。

6. 依照权利要求 1 的阴道内投递系统 (1), 其中所述偶联部件 (6) 是生物相容性材料的聚合物棒。

7. 依照权利要求 4 的阴道内投递系统 (1), 其中所述偶联部件 (6) 的长度 (L) 是 5-25mm。

8. 依照权利要求 7 的阴道内投递系统 (1), 其中所述偶联部件 (6) 的长度 (L) 是 10-20mm。

9. 依照权利要求 1 的阴道内投递系统 (1), 其适合于在一段延长的时间里以预定的且受控的释放速率施用各种类型的治疗活性物质。

10. 依照权利要求 9 的阴道内投递系统 (1), 其中所述治疗活性物质是孕激素或具有孕激素性活性的化合物、或雌激素或其组合。

11. 依照权利要求 10 的阴道内投递系统 (1), 其中存在至少一种其它治疗活性或健康促进性物质。

12. 用于制造阴道内投递系统 (1) 的方法, 所述阴道内投递系统 (1) 由至少一个区室 (1a, 1b) 组成, 所述区室 (1a, 1b) 包含核心 (2) 和封装所述核心 (2) 的膜 (3), 其中所述核心 (2) 和所述膜 (3) 基本上由相同或不同聚合物组合物组成, 所述方法包括下列步骤:

- 形成具有第一截面直径 (d_2) 的一个或多个所述核心 (2),

- 通过膜 (3) 封装一个或多个所述核心 (2), 产生具有两个末端的核-膜系统 (5), 并
- 通过具有第二截面直径 (d_6) 的偶联部件 (6) 连接所述核-膜系统 (5) 的末端以形成基本上环形的投递系统 (1),

其特征在于其中基本上在所述核-膜系统 (5) 的所述第一末端和 / 或所述第二末端中的所述核心 (2) 中间有开口 (4), 所述偶联部件 (6) 位于所述一个或多个开口 (4) 中和其中所述偶联部件 (6) 的第二截面直径 (d_6) 基本上比一个或多个所述核心 (2) 的第一截面直径 (d_2) 小, 和其中所述核心 (2) 的截面直径 (d_2) 是 3.0-5.5mm, 而所述偶联部件 (6) 的截面直径 (d_6) 是 1.0-3.0mm, 其中阴道内投递系统由包含聚(环氧烷)基团的弹性体组合物组成, 所述聚(环氧烷)基团作为通过硅-碳键与聚硅氧烷单元连接的以烷氧基为末端的接枝或嵌段存在, 其中包含聚(环氧烷)基团的聚二甲基硅氧烷的量占聚合物总量按重量计 5-80%。

13. 依照权利要求 12 的用于制造阴道内投递系统的方法, 其中通过注射成型或通过挤压来制备所述一个或多个所述核心 (2) 和 / 或所述膜 (3)。

阴道内投递系统及其制造方法

[0001] 本发明的目的是提供阴道内投递系统,所述系统包含至少一个区室,该区室包含核心和封装核心的膜,其中所述核心和所述膜基本上由相同或不同聚合物组合物组成。另外,阴道内投递系统包含偶联部件(coupling means)以形成闭合的连续投递系统。本发明的另一个目的是提供一种用于制造所述阴道内投递系统的方法。优选地,通过注射成型或通过挤压来制备核心和/或膜。

[0002] 发明背景

[0003] 能够在延长的一段时间里彼此以基本上恒定的速率释放一种或多种治疗活性物质的阴道内投递系统对于某些应用(例如避孕和激素替代疗法)是非常有用的。投递系统,特别是阴道环的许多不同构建及用于制造所述系统的方法自文献可知。

[0004] US 专利 3,920,805 描述了作为阴道环形成的固体药学装置的制造,所述阴道环基本上由未加入药物的中心核心和加入药物的涂层的环绕有限厚度组成。制造方法牵涉(1)将硅氧烷和催化剂混合物放入塑模(mould)的两半中以提供所谓的中心化聚合物核心,收紧塑模,并使硅氧烷混合物硬化(cure);(2)将聚合物核心放入其塑模的一半中,用含有催化剂的加入药物的聚合物硅氧烷混合物装满外部塑模的一半,将装满的一半在第一步的核心上放置,并硬化;(3)第二步的塑模硬化后,用经催化的且加入药物的聚合物硅氧烷混合物装满外部塑模的另一半,使这一半与第二步的经硬化的一半结合在一起,并对整体再次硬化。此方法需要数次环操作,因为它是成形的,而且是相对劳动密集型的。通过此方法生成的环要求浇口和边缘修边(trimming),其中连接环的外部部分的两半,因此在环被放入身体中后,边缘可以引起刺激(irritation)。

[0005] DOW CORNING SA的US 4,888,074在其一个方面提供了一种生成环的方法,所述环能够在人或动物身体中可控释放治疗剂。方法包括挤压包含治疗剂和弹性体形成硅酮组合物的组合物以提供核心,挤压第二弹性体形成硅酮组合物以提供外鞘(sheath)来封装核心,靠拢(bring together)挤压出的核心和外鞘的末端部分以形成环,并交联核心和外鞘。

[0006] 外鞘可以在后一种已经被挤压后挤压到核心上,但是优选地与核心同时挤压。使用此共挤压(co-extrusion)技术,可以充分控制核心在外鞘内部的定位,使其在整个制造过程中保持一致。优选地,核心和外鞘基本上保持同心。挤压出的核心和外鞘具有足够的粘合强度以保持其形状。可以例如通过在具有环形的塑模中放置一段(piece)来靠拢压出物的末端部分。例如,通过使用可以交联第二,且优选地本方法中使用的第一和第二弹性体形成硅酮组合物的合适的粘合化合物或未硬化弹性体形成组合物层来将各部分固定在一起。

[0007] 如下制造 ALZA CORP 的 US 4,215,691 中所描述的阴道内系统,即将由苯乙烯丁二烯嵌段共聚物制成的管道(tubing)切成合适的长度,使一段像环一样成形,并塑造成环形。接着,用二氯甲烷使具有与管的内部直径相等的外部直径的固体聚合物栓湿润,并将其插入管中,以在其两个末端连接开口管,由此形成闭合系统。然后,通过将类固醇载体混合物注射入贮库中来装满中空的环。最后,用少许二氯甲烷密封针穿刺。

[0008] POPULATION COUNCIL 的 US 4,292,965 描述了用于制造环形阴道内装置的数种方法。所述方法之一由下列步骤组成,即在塑模中形成合适惰性弹性体的环形核心环,将环浸

于含有避孕用类固醇混合物的惰性挥发性溶剂和惰性未硫化弹性体粘合剂的混合物中。然后,容许溶剂蒸发,并将环浸入惰性挥发性溶剂中的惰性未硫化弹性体混合物中,容许所述惰性挥发性溶剂蒸发以形成外层,直至获得想要厚度的外层。生成壳 IVR 的备选方法由下列步骤组成,即在塑模中形成核心,并容许其硬化,将其切成合适的长度,使棒 (rod) 达到恒定的重量,将其拖过 (pull through) 含有弹性体和雌二酮和孕激素混合物的混合物的涂层溶液,并使涂层聚合。通过将一段管道在棒上滑行来形成膜。然后,将医学级粘合剂应用至棒的末端和靠近末端的棒表面。将长度为约 4cm 的第二段溶胀管道放置在棒的两个末端上以形成环,并将棒的末端保持在一起,直至粘合剂硬化。

[0009] 为了控制治疗剂自环的释放速率,期望具有在被未加入药物的材料的外鞘包围的环的核心中的药物。最重要的是控制核心在环中的中心化 (centralization),以确保正确的释放速率。本发明提供了一种环形投递系统,其包含至少一个区室,所述区室包含核心和膜,其中通过偶联部件以如下方式将核心-膜系统的末端连接在一起,使得在连接点处不形成不能渗透的栓。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明关注一种阴道内投递系统,其包含至少一个区室,所述区室包含具有第一截面直径的核心和封装所述核心的膜,其中所述核心和所述膜基本上由相同或不同聚合物组合物组成,形成核心-膜系统,其具有第一末端和第一截面表面及第二末端和第二截面表面;和偶联部件,其具有第二截面直径,而且具有用于连接核心-膜系统的第一末端和第二末端的长度,其中偶联部件的(第二)截面直径基本上比核心的(第一)截面直径小。

[0012] 依照本发明的一个实施方案,在偶联部件上应用粘合剂。

[0013] 依照本发明的又一个实施方案,在核心-膜系统的第一和/或第二截面末端表面上应用粘合剂。也可以在偶联部件上和/或在核心-膜系统的至少一个截面末端表面上应用粘合剂。

[0014] 依照本发明的一个实施方案,偶联部件长度的基本上一半位于核心-膜系统的第一末端内部,而偶联部件的剩余部分位于核心-膜系统的第二末端内部。

[0015] 依照本发明的另一个实施方案,基本上在核心-膜系统的第一末端和/或第二末端中的所述核心中间有开口,所述偶联部件位于一个或多个所述开口中。开口可以延伸通过核心-膜系统的整个长度。

[0016] 依照本发明的又一个实施方案,偶联部件是生物相容性材料的聚合物棒。

[0017] 依照本发明的一个实施方案的阴道内投递系统包含具有 5-25mm,优选地 10-20mm 长度的偶联部件。

[0018] 本发明的又一个实施方案的阴道内投递系统包含具有截面直径 2-10mm 的核心和具有截面直径 0.5-4.0mm 的偶联部件。

[0019] 依照本发明的阴道内投递系统适合于在一段延长的时间里以预定的且受控的释放速率施用各种类型的治疗活性物质。例如,治疗活性物质可以是孕激素或具有孕激素活性的化合物、或雌激素或其组合。另外,投递系统可以包含至少一种其它治疗活性或健康促进性物质。

[0020] 本发明还关注用于制造阴道内投递系统的方法,所述阴道内投递系统由至少一个区室组成,所述区室包含核心和封装所述核心的膜,其中所述核心和所述膜基本上由相同

或不同聚合物组合物组成,所述方法包括下列步骤:形成具有第一截面直径的一个或多个所述核心,通过膜封装一个或多个核心,产生具有两个末端的核心-膜系统,并通过具有第二截面直径的偶联部件连接核心-膜系统的末端以形成基本上环形的投递系统,其中所述偶联部件的所述(第二)截面直径基本上比所述核心的所述(第一)截面直径小。

[0021] 依照本发明的一个实施方案,通过注射成型或通过挤压来制备核心和/或膜。

[0022] 附图简述

[0023] 图 1 显示了依照本发明的例示性阴道内投递系统。

[0024] 图 2a 和图 2b 显示了依照本发明的阴道内投递系统的截面。

[0025] 图 3 显示了本发明的阴道内投递系统的制备步骤。

[0026] 发明详述

[0027] 本发明关注一种阴道内投递系统(1),其包含至少一个区室(1a,1b),所述区室(1a,1b)包含具有第一截面直径(d_2)的核心(2)和封装所述核心(2)的膜(3),其中所述核心(2)和所述膜(3)基本上由相同或不同聚合物组合物组成,形成核心-膜系统(5),其具有第一末端和第二末端。依照本发明的阴道内投递系统还包含具有第二截面直径(d_6)的偶联部件(6),用于连接核心-膜系统(5)的第一末端与第二末端以形成基本上环形的投递系统(1),在该系统中,偶联部件(6)的(第二)直径(d_6)基本上比核心(2)的(第一)直径(d_2)小。

[0028] 图 1 中所显示的例示性阴道内投递系统(1)包含两个区室(1a 和 1b),其各包含核心(2)和封装所述核心(2)的膜(3)。

[0029] 在图 2a 中显示了依照本发明的一个实施方案的阴道内投递系统(1)的横断面视图。投递系统(1)包含核心(2)、膜(3)和开口(4),其在此特定的情况中延伸通过核心-膜系统的整个长度。核心(2)的截面直径(d_2)通常是 2 至 10mm,优选地在 3.0 至 5.5mm,且更优选地 4.0 至 5.0mm 之间。

[0030] 图 2b 标示了图 2a 中所显示的阴道内投递系统的直径,即核心(2)的第一截面直径(d_2)、偶联部件(6)的第二截面直径(d_6)和开口(4)的截面直径(d_4)。偶联部件(6)的长度(L)是其末端之间的距离。

[0031] 图 3 显示了打开结构的本发明的阴道内投递系统(1),即核心-膜系统的末端尚未连接。通过已知的方法来制造核心-膜系统(5),并切成合适的长度,所述核心-膜系统(5)包含两个区室(1a 和 1b),其各具有由膜(3)封装的核心(2)。将偶联部件(6)部分导入核心-膜系统(5)一端的开口(4)中。为了形成如图 1 中所显示的闭合的连续投递系统(1),将核心-膜系统(5)的另一端拉过来盖在偶联部件(6)上。具有本质意义的是,连接点中,即核心-膜系统末端之间没有保留缺口。

[0032] 偶联部件(6)的截面直径(d_6)是 0.5 至 4.0mm,通常 1.0 至 3.0mm。偶联部件(6)的长度(L)通常是约 5-25mm,优选地 10-20mm。另一方面,若想要的话并且根据所使用的材料,在开口(4)纵向延伸通过整个核心-膜系统(5)的情况中,偶联部件(6)可以与核心-膜系统一样长。为了确保核心-膜系统末端之间通过偶联部件(6)实现的紧密且永久的连接,图 2b 中所显示的开口(4)具有与偶联部件(6)的截面直径(d_6)相容的截面直径(d_4)。开口(4)通常位于如图 2a 中所显示的核心-膜系统的中间以确保正确的释放速率。偶联部件(6)的截面直径(d_6)与开口(4)的截面直径(d_4)可以是相同的。根据所使用的

材料,开口(4)的截面直径(d_4)也可以比偶联部件(6)的截面直径(d_6)略大。通常,开口(4)的截面直径(d_4)比偶联部件(6)的截面直径(d_6)略小。在一些情况中,有可能的是,核心-膜系统(5)的任一端中没有开口,即将偶联部件(6)推入核心材料中,优选地进入核心材料的中间以确保正确的释放速率。

[0033] 依照本发明,偶联部件(6)位于核心-膜系统(5)内部,通常进入其中的开口(4)中,而且其自核心-膜系统(5)的末端延伸其中的一段距离,使得将结构支持和连续性两者赋予制造的、闭合的环状投递系统。通常,偶联部件长度(L)的大约一半位于核心-膜系统(5)的第一末端内部,而偶联部件(6)的剩余部分位于核心-膜系统(5)的第二末端内部。如此,有可能的是,图2中所显示的开口(4)仅延伸几毫米,通常距离核心-膜系统(5)的末端5至10mm,即核心-膜系统(5)的每个末端内的开口(4)长度基本上对应于插入所述末端中的偶联部件的长度。另外,任何其它相容的开口(4)-偶联部件(6)结构也是有可能的,而且在本发明的范围内,只要核心-膜系统的末端连接是紧密的,并且在末端之间执行无缝的连接。例如,如图2的描述中所解释的,开口(4)可以纵向延伸通过整个核心-膜系统(5),而具有5-25mm长度(L)的偶联部件的长度(L)的大约一半插入核心-膜系统(5)的第一末端中,而偶联部件(6)的剩余部分插入系统(5)的第二末端中。

[0034] 实际上,对于人类女性,外部环直径通常35至70mm,优选地35至58mm或45至65mm,且更优选地50至58mm。因而,可以确定核心-膜系统的合适长度。

[0035] 依照本发明的阴道内投递系统(1),即核心(2)、膜(3)和偶联部件(6)可以包含各种适合于其意图用途及投递系统意图的制造方法的材料。可应用的材料是生物学相容性的,而且在阴道中占优势的条件中保持不变达足够的一段时间。这些材料是技术人员已知的。合适材料的例子包括但不限于二甲基硅氧烷和甲基乙烯基硅氧烷的共聚物、乙烯/乙酸乙烯共聚物(EVA)、聚烯烃诸如聚乙烯和聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、丙烯酸聚合物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、聚四氟乙烯(PTFE)、聚氨酯(polyurethane)、聚氨酯弹性体、聚丁二烯、聚异戊二烯、聚(甲基丙烯酸酯)、聚二甲基硅氧烷、经修饰的聚硅氧烷,例如诸如包含附接于硅氧烷单元的硅原子的3,3,3-三氟丙基基团或包含聚(环氧烷)基团的聚硅氧烷,所述聚(环氧烷)基团作为通过硅-碳键与聚硅氧烷单元连接的以烷氧基为末端的接枝(graft)或嵌段存在,聚甲基丙烯酸甲酯、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚醚、聚丙烯腈、聚乙二醇、聚甲基戊烯和聚丁二烯、或其至少两种的组合。优选的材料是包含聚(环氧烷)基团的弹性体组合物,所述聚(环氧烷)基团作为通过硅-碳键与聚硅氧烷单元连接的以烷氧基为末端的接枝或嵌段存在,其中包含聚(环氧烷)基团的聚二甲基硅氧烷的量占聚合物总量的5至80wt-%。

[0036] 优选地,偶联部件包含基本上惰性的材料。术语“基本上惰性的”在此背景中意味着活性剂不能以任何实质程度扩散或者以任何其它方式从核心迁移至偶联部件。偶联部件也可以由对于投递系统的治疗活性物质而言一定程度可渗透的材料制成。

[0037] 为了确保核心-膜系统末端之间的紧密连接,并确保连接点中没有保留缺口,另外,可以例如通过使用溶剂粘合、粘合连接、热熔合(heat fusing)、热粘合、压力等来改善或初化偶联。在使用溶剂时,用引起表面感觉发粘的有机溶剂使核心-膜系统的末端湿润,然后在接触放置时表面结合,并且与偶联部件一起粘合在流体紧密联合中。若必要的话,可以改善核心-膜系统末端间的连接,其通过将粘合剂或密封剂应用于系统的至少一个末

端,至其截面表面和 / 或偶联部件的表面上,然后接触末端来进行。

[0038] 若将粘合剂应用于核心-膜系统 (5) 末端之一或两者上,于其截面表面上,则优选地,所使用的粘合剂对于掺入核心中的治疗活性物质而言是可渗透的以确保在连接点中不形成栓。

[0039] 依照本发明的阴道内投递系统特别适合于在一段延长的时间期间里以预定的且受控的释放速率施用各种类型的治疗活性物质。依照本发明的投递系统可以包含孕激素或具有孕激素性活性的化合物或雌激素或其组合作为治疗活性物质。另外,投递系统可以包含至少一种其它治疗活性物质或健康促进性物质,其能够给予和 / 或增强针对细胞和真菌感染的保护,和 / 或增强针对性传播疾病的保护。

[0040] 依照本发明的阴道内投递系统由至少一个区室组成,所述区室包含核心和封装所述核心的膜,其中至少一个核心和 / 或膜或膜的表面包含一种或多种治疗活性或健康促进性物质。如此,投递系统可以例如由一个区室组成,所述区室包含核心和膜,其中所述核心包含一种或多种治疗活性或健康促进性物质。

[0041] 或者,投递系统可以由至少两个区室组成,所述区室各包含核心和封装所述核心的膜,其中至少一个核心包含一种或多种治疗活性或健康促进性物质。投递系统还可以由至少一个区室组成,所述区室包含核心和封装所述核心的膜,其中至少膜或膜表面包含一种或多种治疗活性或健康促进性物质。

[0042] 投递系统的任何合适的设计或任何结构组合当然是有可能的,而且在本发明的范围内。

[0043] 本发明还关注用于制造阴道内投递系统的方法,所述阴道内投递系统由至少一个区室组成,所述区室包含核心和封装所述核心的膜,其中核心和膜基本上由相同或不同聚合物组合物组成,所述方法包括下列步骤:形成具有第一截面直径的一个或多个所述核心,通过膜封装所述一个或多个核心,产生具有两个末端的核心-膜系统,并通过具有第二截面直径的偶联部件连接所述核心-膜系统的末端以形成基本上环形的投递系统,其中所述偶联部件的所述(第二)截面直径基本上比所述核心的所述(第一)截面直径小。

[0044] 依照本发明的一个实施方案,分开制备一个或多个核心(2)和膜(3),然后通过膜(3)封装核心(2)。

[0045] 依照本发明的另一个实施方案,通过使用注射成型或共挤压来同时制备一个或多个核心(2)和 / 或膜(3)。

[0046] 为了制造投递系统,将治疗活性物质在核心或膜的聚合物材料内混合,并通过使用模塑、注射成型、挤压诸如共模塑和 / 或混合挤压或其它合适的方法将混合物加工成想要的形状。可以如下装配膜,即机械伸展或延伸预制的管形膜,例如通过使用加压气体,例如通过空气进行,在合适的溶剂诸如环己烷、二甘醇二甲醚、丙醇、异丙醇或溶剂混合物中溶胀,并将延伸的膜管在核心上滑动,或者通过使用挤压、模塑、喷雾或浸渍来进行。

[0047] 可以通过治疗活性或健康促进性物质的颗粒、晶体、微晶体、粉末或悬浮液封装、包被或撒在膜或膜之一的表面。这可以通过使用已知的方法来进行,例如通过用合适溶剂中的所述物质的悬浮液喷射整个投递系统或其部分或者通过将投递系统浸没在悬浮液中进行。

[0048] 特别适合于制备整个投递系统的方法披露于芬兰专利FI 97947。此专利披露了一

种挤压技术,其中通过外部膜包被含有活性成分的预制棒。将治疗活性剂在核心基质聚合物组合物内混合,并通过使用已知的挤压方法加工成想要的形状和大小。然后,可以如下将膜层应用到预制的核心上,即将核心加进挤压机,接着是另一个核心或没有任何活性成分的核心,即安慰剂区室,或用空气装满的空间,其在挤压过程中会用膜材料装满以形成分开的膜。也可以通过共挤压来同时制备药物加载核心和膜层。

[0049] 可以将如此获得的核心或区室切成需要长度的段,并可以以任何合适的方式装配每个段以形成为放置在阴道中而定形、依尺寸制造(size)和改编的装置。该装置可以具有许多形状,例如各种连续的、弯曲的形状,诸如环状的、环形的、卵形的、螺旋形的、椭圆形的、环型(toroidal)等。装置体的截面可以具有几乎任何平滑的形状,并且它可以是例如圆形的、卵形的、平坦的、椭圆的、星形的等。

[0050] 依照本发明,通过使用薄聚合物棒作为偶联部件来将核心-膜系统的末端连接在一起以形成闭合的连续投递系统以确保安全且牢固的结合。偶联部件的外部直径基本上比核心的直径小。因此,它在连接点处不形成不能渗透的栓,但是容许治疗活性物质的扩散或渗透。若想要的话,可以使用生物相容性粘合剂来更好地密封或更好地粘合核心-膜系统的一端与另一端或偶联部件与区室。

[0051] 可以根据需要以任何大小制造依照本发明的投递系统,精确的大小取决于哺乳动物和特定的应用。实际上,对于人类女性,装置(环)的外部直径通常是35至70mm,优选地35至58mm或45至65mm。选择投递系统的核心长度以给予需要的性能。例如,含有药物的区室的长度可以是5mm至160mm,或达投递系统的总长度。

[0052] 可以通过使用已知的方法,例如通过使用加热、环氧乙烷或辐射来使依照本发明生成的阴道内投递系统灭菌。

实施例

[0053] 实施例 1

[0054] 用于制造阴道内投递系统的通用方法

[0055] 将在乙烯基-甲基-硅氧烷中的99.3份商业聚(二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷)、0.4份聚(氢甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷)交联剂、0.05份乙炔基环己醇抑制剂和0.2份Pt催化剂(本反应种类的)在捏和机(kneating mill)中混合。将混合物挤压成管样形式,其具有1.1mm的内部直径和3.9mm的外部直径,并通过于+115°C加热30分钟来固化,并冷却。

[0056] 如下制备膜,即在乙烯基-甲基-硅氧烷中混合50份由72.3份商业的以乙烯基为末端的聚(二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷)、25.5份硅石填充物、0.1份乙炔基环己醇、2份聚(氢甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷)交联剂和0.05份 α -生育酚作为助催化剂组成的混合物和50份由97.5份商业的以乙烯基为末端的聚(二甲基硅氧烷-共-乙烯基甲基硅氧烷)、0.1份乙炔基环己醇、2份聚(氢甲基硅氧烷-共-二甲基硅氧烷)交联剂和0.3份Pt催化剂(本反应种类的)组成的混合物。将混合物分开混合。

[0057] 组合膜材料,并在上文制备的核心上挤压涂层,并冲击硬化(shock cure)以产生具有4.4mm外部直径的管形棒。

[0058] 实施例 2

[0059] 包含屈螺酮 (drospirenone) 和雌二醇的投递系统的制造

[0060] 制备包含屈螺酮和戊酸雌二醇的阴道内投递系统。包含屈螺酮 (30wt-%) 的第一核心由 PEO-b-PDMS (占总聚合物量的 18wt-%) 和 PDMS 组成, 并且核心的长度是 130mm。包含戊酸雌二醇 (15wt-%) 的第二核心由 PEO-b-PDMS (占总聚合物量的 15wt-%) 和 PDMS 组成, 并且长度是 40mm。核心的外部直径是 3.9mm。核心部分封装在膜中, 所述膜由 20 : 80 比率的 PEO-b-PDMS/PDMS 组成。通过使用共挤压来将膜层应用至预制的核心上。在该过程中用膜材料填充含有药物的核心之间留下的 3mm 空间, 如此在核心之间形成分开膜。膜壁厚度是 0.4mm, 而核心-膜系统的外部直径是 4.7mm。使用具有 1.2mm 的外部直径的长 10mm 的聚乙烯棒作为偶联部件。将粘合剂 (Nusil Med 1-4213) 在核心-膜系统的另一末端的截面表面上和偶联部件的另一末端上扩散, 然后将其向核心中推入约 5mm。现在, 通过使用相同的粘合剂来胶合核心-膜系统的另一末端的截面表面, 并在胶合的聚乙烯棒上推动, 使得核心-膜系统的末端彼此相遇。将粘合剂于 100°C 硬化 1 时时。

[0061] 实施例 3

[0062] 包含屈螺酮、乙炔基雌二醇和乳杆菌的投递系统的制造

[0063] 制备包含屈螺酮、乙炔基雌二醇和鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) 的阴道内投递系统。包含屈螺酮 (30wt-%) 的第一核心由 PEO-b-PDMS (占总聚合物量的 45wt-%) 和 PDMS 组成, 并且核心的长度是 140mm。包含乙炔基雌二醇 (10wt-%) 的第二核心由 PEO-b-PDMS (占总聚合物量的 15wt-%) 和 PDMS 组成, 并且核心的长度是 20mm。在含有药物的核心之间添加由 PDMS 组成的 10mm 惰性安慰剂核心以分开它们。通过挤压来制备所有核心以产生具有外部直径 3.8mm 和内部直径 1.1mm 的管样核心。

[0064] 将核心部分封装在膜中, 所述膜由 20 : 80 比率的 PEO-b-PDMS/PDMS 组成。膜壁的厚度是 0.3mm, 管的内部直径是 3.7-3.75mm, 而外部直径是 4.3-4.35mm。通过使用长 10mm 的具有外部直径 1.2mm 的聚乙烯棒作为偶联部件来将投递系统的末端连接成闭合系统。将粘合剂 (Nusil Med 1-4213) 在偶联部件的另一端上扩散, 并将聚乙烯棒向核心中推入约 5mm。用粘合剂涂核心-膜管的截面表面和偶联部件的另一端, 并将核心-膜系统的另一端在聚乙烯棒上推动, 使得核心-膜系统的末端彼此相遇。于 100°C 使粘合剂硬化 1 时时。最后, 将投递系统浸于硬脂(Witepsol®)中的鼠李糖乳杆菌悬浮液中以给出薄的涂层。

[0065] 实施例 4

[0066] 包含屈螺酮的投递系统的制造

[0067] 制备包含屈螺酮的阴道内投递系统。包含屈螺酮 (30wt-%) 的核心由 PEO-b-PDMS (占总聚合物量的 45wt-%) 和 PDMS 组成, 并且核心的长度是 167mm。通过挤压来制备核心以产生具有外部直径 4.1mm 和内部直径 1.1mm 的管样核心。

[0068] 将核心封装在膜中, 所述膜由 20 : 80 比率的 PEO-b-PDMS/PDMS 组成。膜壁的厚度是 0.4mm, 管的内部直径是 4.05mm, 而外部直径是 4.85mm。通过使用长 12mm 的具有外部直径 1.1mm 的聚乙烯棒作为偶联部件来将投递系统的末端连接成闭合系统。将粘合剂 (Nusil Med 1-4213) 在偶联部件的另一端上扩散, 并将聚乙烯棒向核心中推入约 6mm。用相同的粘合剂涂核心-膜管的截面表面和偶联部件的另一端, 并将核心-膜系统的另一端在聚乙烯棒上推动, 使得核心-膜系统的末端彼此相遇。于 100°C 使粘合剂硬化 (cure) 1 小时。

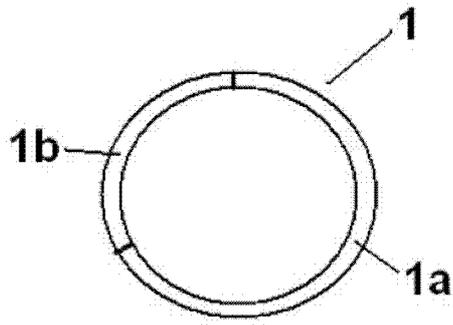


图 1

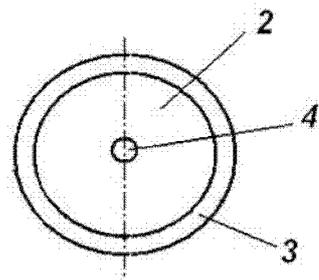


图 2a

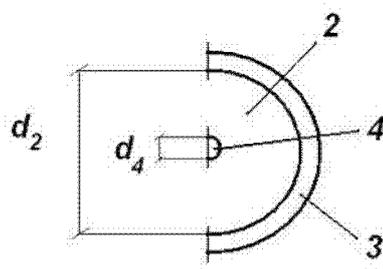
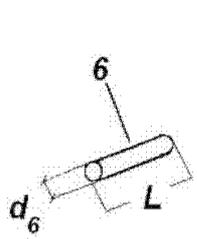


图 2b

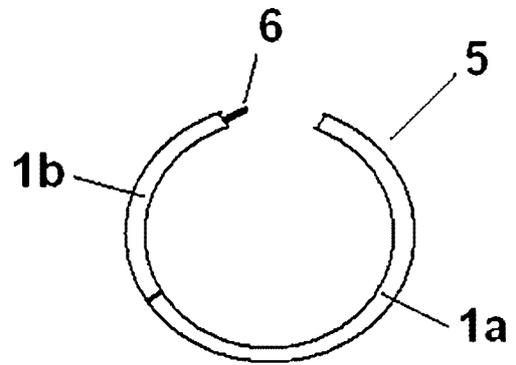


图 3