

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/02

A61K 31/7056 A61P 31/04



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810203.1

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160056C

[22] 申请日 2000.7.20 [21] 申请号 00810203.1

[30] 优先权

[32] 1999. 8. 6 [33] US [31] 60/147,561

[86] 国际申请 PCT/US2000/019533 2000.7.20

[87] 国际公布 WO2001/010407 英 2001.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.11

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 L·E·佩纳 P·B·鲍曼

R·S·乔 C·V·佩歇克

审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称 克林霉素阴道栓剂组合物

[57] 摘要

本发明公开了阴道给药克林霉素的高储存稳定性的组合物，其用于治疗细菌性阴道病。该组合物为含有分散于硬脂 NF 栓剂基质中的抗微生物有效量的克林霉素的阴道栓。硬脂 NF 栓剂基质能够使克林霉素产品具有长期储存稳定性，并使该产品具有与克林霉素阴道乳膏相当的抗细菌阴道病效果。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 用于阴道给药克林霉素的栓剂组合物，其含有：分散于硬脂栓剂基质中的抗微生物有效量的克林霉素或其可药用盐或酯。

2. 权利要求1的组合物，其中该组合物含有10-800mg克林霉素或其以游离碱计的盐或酯，在所述组合物中，克林霉素或其盐或酯的含量为整个组合物总重量的0.1%—60%重量。

3. 权利要求2的组合物，其中所述硬脂为 $\beta$ -多晶形，流点为30-40℃。

4. 权利要求3的组合物，其中所述组合物含有25-300mg克林霉素或其以游离碱计的盐或酯，在所述组合物中，克林霉素或其盐或酯的含量为整个组合物总重的0.5%重量—30%重量。

5. 权利要求4的组合物，其中硬脂具有 $\beta$ -多晶形，流点为37℃或更低。

6. 权利要求5的组合物，其中硬脂为植物 $C_{12}$ - $C_{18}$ 饱和脂肪酸甘油酯混合物，该混合物中含有50%以上的甘油三酯。

7. 权利要求6的组合物，其中所述组合物含有50-200mg克林霉素或其以游离碱计的盐或酯，其中在所述组合物中，克林霉素或其盐或酯的含量为整个组合物总重的1.5%重量—10%重量。

8. 权利要求7的组合物，其中克林霉素为克林霉素盐或酯。

9. 权利要求8的组合物，其中克林霉素的颗粒大小为10 $\mu$ m或更小。

10. 权利要求9的组合物，其中所述组合物含有50-150mg以游离碱计的克林霉素盐或酯，其中在所述组合物中，克林霉素或其盐或酯的含量为整个组合物总重的1.5%重量-7.5%重量。

11. 权利要求10的组合物，其中克林霉素为克林霉素磷酸盐。

12. 权利要求1的组合物，其中硬脂为硬脂NF级，并具有下述特性：

开管熔点：31.0-33.0℃， $\alpha$ -多晶形

---

固化点：30.0-32.5℃， $\alpha$ -多晶形  
羟基值最高 3mg 氢氧化钾/克  
皂化值 240-250mg 氢氧化钾/克  
甘油二酯最高 15%重量  
甘油单酯最高 1%重量。

## 克林霉素阴道栓剂组合物

### 相关申请的交叉参考

无

### 发明背景

本发明涉及细菌性阴道病(BV)的治疗。BV的确切病因学目前并不清楚,尽管其似乎是由于阴道菌群中生物体过度生长的结果。通常即使在轻微状况下,BV对患者来说也是痛苦的,这是因为阴道有不良气味和分泌物。另外,在流行病学方面其与若干泌尿生殖疾病有关。对BV的标准治疗是每天用药克林霉素阴道霜(CVC)100mg,给药7天。近来发现:用CVC进行3天治疗与7天治疗一样有效。然而,即使进行3天治疗,应用阴道霜也被认为是不方便的。含有克林霉素的阴道栓剂将对患者提供另一种更方便的剂型。因此,开发了一种阴道栓剂,其至少与CVC等效。经此努力开发后的结果表明,硬脂NF栓剂基质显著增加了克林霉素的储存稳定性。

### 发明概述

我们开发了用于阴道给药克林霉素的储存稳定性高的组合物,其含有一种阴道栓,该阴道栓含有分散在硬脂栓剂基质中的抗微生物有效量的克林霉素,其中所述硬脂栓剂基质优选为硬脂NF级基质。硬脂基质为高度不饱和脂肪酸甘油酯的混合物。硬脂NF栓剂基质使克林霉素产品比CVC制剂稳定性强,但在抗BV的效果方面两者相当。

### 附图简述

图1显示各种多晶形变换的X-光衍射图形,含有克林霉素的硬脂NF栓剂基质将随时间而变化。

图2为制备本发明栓剂的系统图解。

## 发明详述

本发明涉及阴道内给药克林霉素的组合物，其含有分散于硬脂 NF 基质中的抗微生物有效量的克林霉素。“硬脂”在国家处方集 (National Formulary) 中被定义为“饱和脂肪酸甘油酯的混合物”。令人惊奇地发现：克林霉素在硬脂 NF 基质中储存稳定性非常好。

克林霉素是一种抗生素，也被称为：甲基 7-氯-6,7,8-三脱氧-6-(1-甲基-反-4-丙基-L-2-吡咯烷甲酰胺)-1-硫代-L-苏型- $\alpha$ -D-半乳-八吡喃糖苷 或 甲基 7-氯-6,7,8-三脱氧-6-[[[(1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基)羰基]氨基]-1-硫代-L-苏型- $\alpha$ -D-半乳-八吡喃糖苷。此处所用的术语“克林霉素”包括克林霉素游离碱和其可药用盐和可药用酯。克林霉素可药用盐和酯的例子为克林霉素盐酸盐、克林霉素磷酸盐、克林霉素棕榈酸盐和克林霉素棕榈酸盐盐酸盐。在本发明中优选应用克林霉素的盐或酯，更特别优选克林霉素磷酸盐。

已知克林霉素的合成方法、性质和应用公开于下列出版物中：US 3,969,516, Stoughton, 1976年7月13日公开；US 3,475,407, Bierkenmeyer, 1969年公开；US 3,487,068, 1969年公开；US 3,509,127 和 3,554,551, Kagan 和 Magerlein, 1970年公开；US 3,513,155, Bierkenmeyer 和 Kagan, 1970年公开；Morozowich 和 Sinkula, US 3,508,904, 1971年公开和 3,655,885, 1972年公开；US 3,714,141, 1973年公开；US 4,568,741, 1986年公开；US 4,710,565, 1984年公开(所有这些专利在此引入作为参考)。

本领域关于克林霉素的其它知识可参见 Magerlein 等，抗微生物剂和化学疗法 (Antimicro. Ag. Chemother.) (1966) 727；Birkenmeyer 和 Kagan, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 13, 616(1970)；Oesterling, 药物科学杂志 (J. Pharm Sci.) 59, 63(1970)；McGehee, 等, Am. 医学化学杂志 (J. Med. Sci.) 256, 279(1968)；D.A. Leigh, J. Antimicrob. Chemother. 7(增刊 A). 3(1981)；JE Gray 等. Toxicol. Appl. Pharmacol. 21, 516(1972)

和 LW Brown 和 WF Beyer, 药物分析方法 (Analytical Profiles of Drug Substances), 第 10 卷, K. Florey, 编 (Academic Press, 纽约, 1981) 第 75-91 页。

本发明的组合物在室温下必须是固体, 优选其流点为 30-40°C、更优选 30-37°C。流点是通过目测进行的: 把样品从 25°C 开始以 2°C/分钟的速度加热, 观察样品出现迅速流动时的温度。方便地应用装有具有温度屏幕数字监测的摄像机的显微镜进行测定。

在储存期间, 硬脂 NF 栓剂基质进行多晶形变换。变化阶段被定义为  $\alpha$ 、 $\alpha'$  和  $\beta$ , 其中  $\beta$  为最终的并且最稳定的多晶性。因此, 在制备完成后, 组合物的流点立即缓慢增加直至多晶形变换完成为止。应用常规 X-线衍射技术, 可以从开始制备栓剂时起监测从  $\alpha$  至  $\beta$  的多晶形变换, 直至在一段时间内衍射图形不再发生明显变化。图 1 显示  $\alpha$ 、 $\alpha'$  和  $\beta$  x-线衍射图形的例子。上述流点指多晶型变换结束后的流点。

本发明组合物含有抗微生物有效量的用于治疗 BV 的克林霉素。优选地, 该组合物含有 10-800mg 克林霉素或其以游离碱计的盐或酯。更优选地, 其在本发明组合物中的含量为 25-300mg、尤其优选 50-200mg、最优选 50-150mg。

本发明组合物的总重量将根据活性成分的量 and “易于应用” 特性例如所得栓剂大小和形状而变化, 因此其不是严格的。通常来说, 较小体积栓剂可以容纳的活性成分含量也低, 活性成分的较高含量将需要较大体积的栓剂。在加工期间的制备特性 (例如熔融状态基质的克林霉素基质分散粘度) 也将确定分散、模压和包装具有给定量克林霉素的栓剂所需要的栓剂基质最少量。这样的参数对本发明并不是重要的, 可以通过制备方法的常规优化过程来确定。通常地, 栓剂范围是 0.5-10g、优选 1-5g、最优选 2-3g。因此, 组合物将通常含有 0.1-60%、优选 0.5%-30%、更优选 1.5%-10%、最优选 1.5%-7.5% 的克林霉素。

用于本发明的栓剂基质可以是任何可药用硬脂 NF 基质。有用的硬脂 NF 栓剂基质为: Condea Vista, Cranford, (新泽西) 制备的商品 WITEPSOL®、Stepan 公司、Northfield (伊利诺州) 制备的商品

WECOBEE®。还有一些有用的栓剂基质为: Gattefosse Etablissements, Saint Priest (法国) 制备的商品 SUPPOCIRE®。WITEPSOLs 被其生产商描述为“饱和 C12-C18 脂肪酸甘油酯”。WECOBES 被其生产商描述为“植物油甘油三酯”。SUPPOCIREs 被其生产商描述为氢化棕榈仁甘油酯和氢化棕榈甘油酯。

优选的硬脂 NF 栓剂基质为植物 C12-C18 饱和脂肪酸甘油酯。大部分甘油酯优选甘油三酯。植物来源优选椰子或棕榈仁油。最优选的硬脂 NF 基质为: 椰子和棕榈仁油 C12-C18 饱和脂肪酸甘油三酯的混合物, 不含有克林霉素时其具有下列特性:

开管熔点: 31.0-33.0°C ( $\alpha$ -多晶形)

固化点: 30.0-32.5°C ( $\alpha$ -多晶形)

羟基值最高 3mg 氢氧化钾/克

皂化值 240-250mg 氢氧化钾/克

甘油二酯最高 15%重量

甘油单酯最高 1%重量。

所有上述测试按照标准方法例如美国药典或欧洲药典所述的方法进行。

可以通过任意常规方式制备本发明中应用的基质。一种方式为: 混合 C12-C18 饱和脂肪酸(优选来自椰子和棕榈仁油), 用甘油将混合物进行酯化。对混合饱和脂肪酸和酯化条件的常规变化将使制备的栓剂基质具有所需要的特性。满足上述“最优选”条件的市售基质为 WITEPSOL®H-32 (Condea Vista Company, Cranford, 新泽西)。应用 WITEPSO®H-32 的典型栓剂组合物如表 1 所示。

表 1. 阴道栓克林霉素磷酸盐组合物

栓剂含量	成分
100mg <sup>1</sup>	磷酸克林霉素 USP (研磨)
2375mg	Witepsol H-32 (硬脂 NF)

<sup>1</sup> 以克林霉素游离碱表达。所用克林霉素磷酸盐的实际量按照效力

试验计算(例如 USP)。

硬脂 NF 栓剂基质提供了克林霉素的高度储存稳定性。室温下经 60 个月储存后进行试验显示: 本发明栓剂基本上没有出现克林霉素降解。

本发明的栓剂还可以含有添加剂例如稳定剂(如抗氧化剂和其它类型防腐剂)、多晶形转换加速剂(例如三硬脂精)、生物可兼容性聚合物、表面活性剂、分散剂和水吸收剂等。在 US 4, 765, 978 中记载了生物可兼容性聚合物、表面活性剂和水吸收剂的应用, 该文献公开的内容在此引入作为参考。根据具体所用的添加剂和所需要的结果可以对这些添加剂的浓度加以变化。添加剂的应用种类和浓度是本领域技术人员完全能够知道的。

当用克林霉素制备本发明的栓剂时, 优选药物颗粒具有的体积中值粒径(“颗粒大小”)不高于  $10\mu\text{m}$ 。最小颗粒大小不是关键因素, 但不能太小从而在栓剂制备过程中出现问题。低至  $0.5\mu\text{m}$  的颗粒大小已经足够了。在切除卵巢的大鼠模型中, 即使应用克林霉素的水溶性盐或酯例如磷酸酯, 与栓剂中非研磨的药物相比, 应用降低颗粒大小的药物对阴道刺激更小些。这种刺激降低是令人惊奇的, 这说明: 对于较大的颗粒来说, 将希望克林霉素的水溶性盐和酯在阴道液体中快速溶解而不会产生刺激。因此, 含颗粒大小为  $10\mu\text{m}$  或更低的克林霉素的阴道栓剂是本发明的另一方面。

如果整个药物的颗粒大小大于  $10\mu\text{m}$ , 可以通过任意常规方式降低颗粒大小, 但优选应用旋转磨粉机或空气喷射极细研磨机进行研磨。除颗粒大小外, 所研磨药物的理化特性与未研磨药物相同。

可以按照足以治疗患者 BV 的剂量和延续时间来给药本发明的阴道栓剂。优选地, 通过每天给药含有 10-800mg 克林霉素的一个栓剂共给药 1-14 天来进行治疗, 如果给药时间选择上述范围的较长时间, 则给药剂量选择上述范围的较少剂量; 反之亦然。更优选地, 通过每天给药含 50-150mg、特别优选约 100mg 克林霉素的一个栓剂连续给药 7 天进行治疗。

通过任意常规方式制备本发明的栓剂, 例如通过手工操作或通过

应用自动“form-fill-seal”（成形-填充-密封）栓剂机器进行制备。通常来说，栓剂制备如下：选择合适的温度熔融基质，混合的同时加入药物，然后将其混合均匀。如果需要，在混入药物前过滤熔融基质，然后在填充前对药物/基质混合物进行均匀化。在上述选择的填充温度维持熔融分散。如果进行手工填充，则把熔融基质定量填充到铸模中，让其在室温下固化。然后把完成的栓剂各自包装至预先成形的箔囊中或进行包裹。或者，可以应用 form-fill-seal 机器自动制备栓剂。通过此方法，用机器制备开口箔壳，把熔融栓剂基质定量填充至壳中。然后把箔密封，把填充好的壳转移至冷却台或其它类似固化设备。图 2 显示本发明栓剂的制备方案。

根据上述描述，本发明的优选实施方案是含有克林霉素的阴道栓，其颗粒大小为  $10\mu\text{m}$  或更小，其中克林霉素被分散于硬脂 NF 栓剂基质中。该栓剂在室温下为固体，达到 $\beta$ -多晶形后，流点为  $37^\circ\text{C}$  或更低。在更优选的实施方案中，硬脂 NF 为植物  $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$  饱和脂肪酸甘油酯混合物，它们大多数为甘油三酯。在最优选的实施方案中，硬脂 NF 满足上述说明。

### 定义

硬脂指甘油三酯、甘油二酯和甘油单酯的混合物，其可以通过用甘油对天然脂肪酸进行酯化得到或者通过天然脂肪转酯化反应得到。各种硬脂以其熔点、其羟基值或其皂化值为特征。

### 实施例

#### 实施例 1 栓剂的制备

应用下列方法制备一批 11,200 个栓剂。

1、在制备罐中 29kg WITEPSOL H-32 硬脂 NF 基质被加热至  $40\pm 2^\circ\text{C}$  熔化。在整个制备过程中，熔化栓剂基质的温度维持在  $40\pm 2^\circ\text{C}$ 。

2、应用预热滤器，把 26.614kg 熔融基质转移至装有均化混合器的第二个制备容器中。

3、把相当于 1.12kg 克林霉素游离碱的 1.386g 磷酸克林霉素加入到上述罐中，将其混合并均相化得到均匀的分散体。

4、把药物分散体转移至夹套罐中，并将其运输至成形/填充/密封栓剂机器中。

5、维持混合并把温度维持在  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，应用自动成形/填充/密封机器把药物分散体成形为 2.5g 栓剂。

### 实施例 2X-线衍射检测

应用 Siemens D-5000 x-线衍射仪测定栓剂的多晶形变换状态。把足够量用于填充衍射仪样品盘的物质从栓剂中刮出，然后小心地将其填充至盘中以确保平表面。在波长  $1.5406\text{\AA}$  处用镍过滤器通过铜 K-L<sub>3</sub> 射线操作仪器。仪器参数如下：45KV 电压，40mA 电流，0.2mm 检测器小孔。在  $3-40^{\circ} 2\theta$  角范围以  $2^{\circ} 2\theta/\text{分钟}$  扫描样品。图 1 显示从  $\alpha$  至  $\alpha'$  至  $\beta$  多晶形相转换样品的典型衍射图形。

### 实施例 3 流点测定

以下列方式测定栓剂流点：把装有 20 × pol 长工作距离物镜的偏光显微镜和 Mettler FP82 热台联合使用。应用剃刀片获得小量栓剂，将其置于预先清洁的载玻片上，用盖玻片将其覆盖。使用轻压盖上盖玻片使样品扩展均匀，把载玻片置于热台炉中。然后以  $2^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$  的速度在  $25-40^{\circ}\text{C}$  范围加热样品。应用摄像机观察加热过程，并用同步荧屏数字温度显示记录。把流点定义为样品发生快速流动时的温度。

### 实施例 4 治疗 BV 栓剂的效果

应用改进的 Amsel's 标准进行三组研究(只限于胺味和 clue 细胞)。进行预期的、随机的、双盲多中心研究，参加试验者共 581 位，发现 CVC 3-天治疗与 CVC 7-天治疗一样有效。治疗后访问结果表明：3-天组的治愈率为 90.1%，7-天组的治愈率为 92.8% ( $p=0.23$ )。

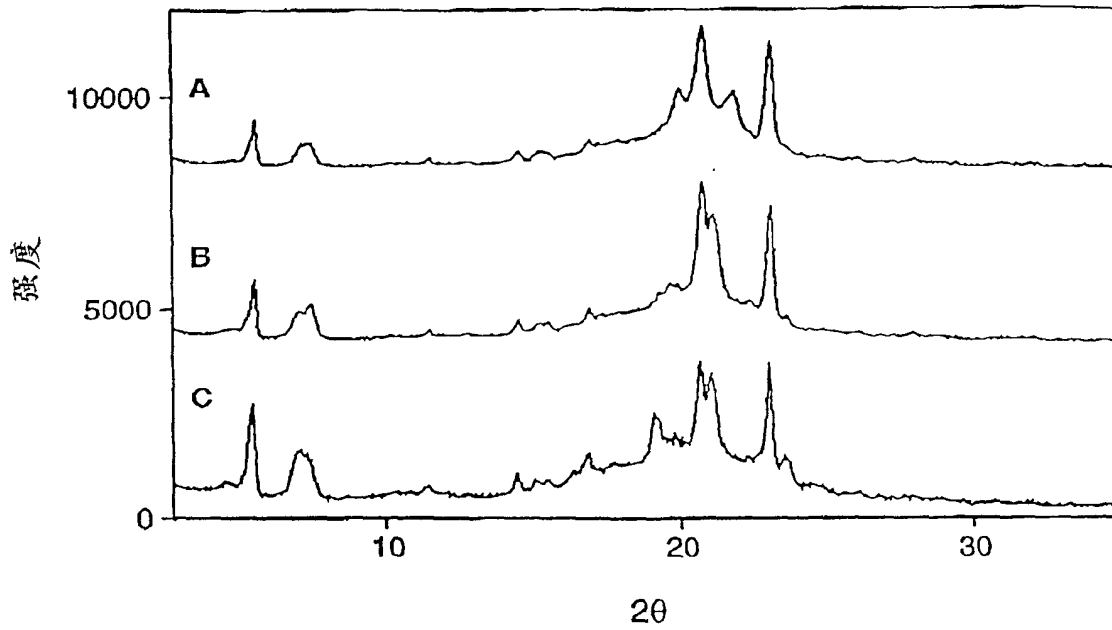
比较 CVO 3-天和 CVC 7-天预期随机观察者盲的多中心研究(共 662 名受试者)表明：治疗后访问的治愈率相当(81.3%、72.6%； $p=0.02$ )。

在预期随机双盲多中心研究(共 399 名受试者)中，CVO 3-天和甲

硝唑(MET), 7-天相当。在治疗后访问中, CVO 组治愈率为 86.7%, 与治愈率为 85.7%的 MET 组相当 ( $p=0.97$ )。

在上述各个研究中, 长期跟踪访问显示: 比较者之间的治愈率相当, 尽管总治愈率可能稍低。应用 Amstel's 标准的三组研究显示比较者之间的效果图形相似。MET 引起的药物相关性副作用比 CVO 高 6%。CVO 和 CVC 之间没有发现临床显著安全差异。在所有治疗组中最经常报道泌尿生殖系统相关性的副作用。这些被认为与治疗相关的副作用对参加试验者不具有实质性危险, 因此不可能妨碍其临床应用。无论是阴道栓还是乳膏, 缩短的 3-天治疗显示与 7-天标准治疗具有相当的效果, 患者对其的耐受性比甲硝唑更强些。

图 1



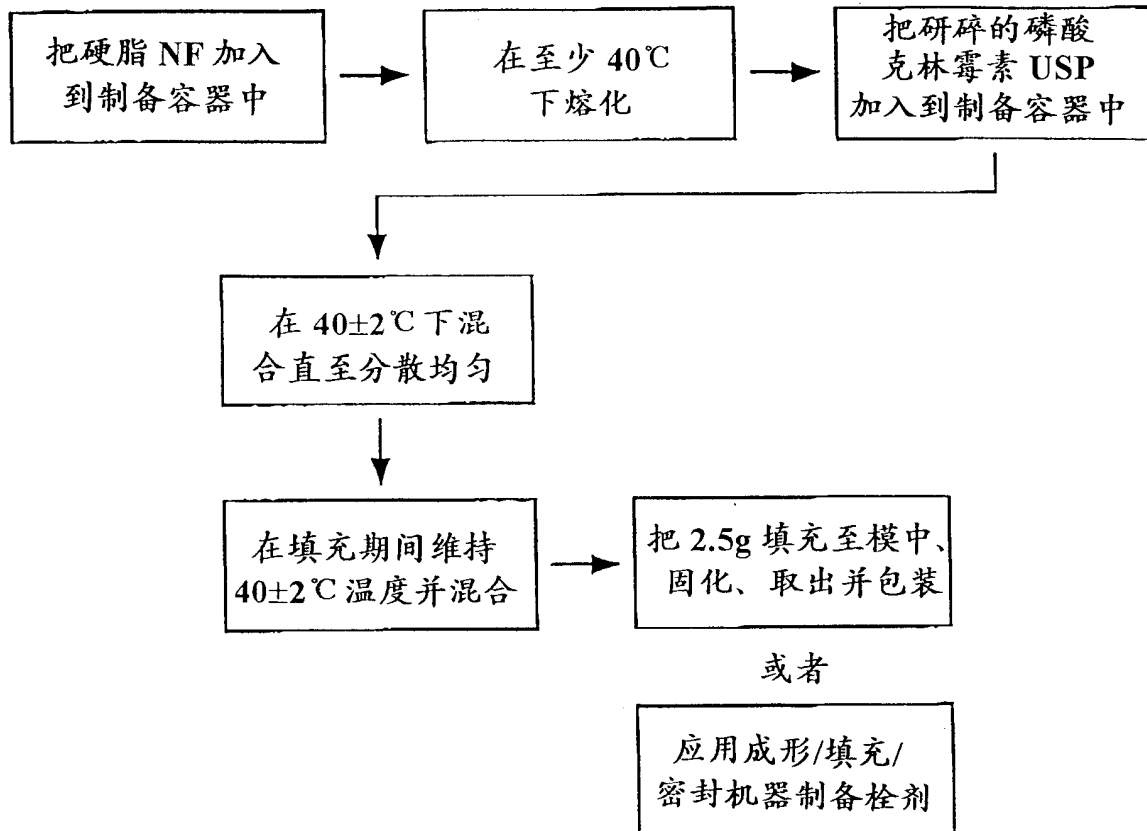
多晶形变换期间栓剂各种晶形的 X-线衍射图形。  
15-25℃ $2\theta$ 处的峰代表与基质多晶形变换有关的峰。

A.=  $\alpha$

B.=  $\alpha'$

C.=  $\beta$

图 2



克林霉素阴道栓的制备流程图