



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105581976 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201510853688. 2

A61K 47/34(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 06. 26

A61K 39/395(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/185(2006. 01)

60/946, 299 2007. 06. 26 US

A61K 45/06(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 31/18(2006. 01)

200880022046. 6 2008. 06. 26

A61M 31/00(2006. 01)

(71) 申请人 沃纳奇尔科特有限责任公司

地址 美国波多黎各

(72) 发明人 A·D·伍尔弗森 K·马尔科姆

(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 11038

代理人 邵华一

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 47/24(2006. 01)

权利要求书1页 说明书31页

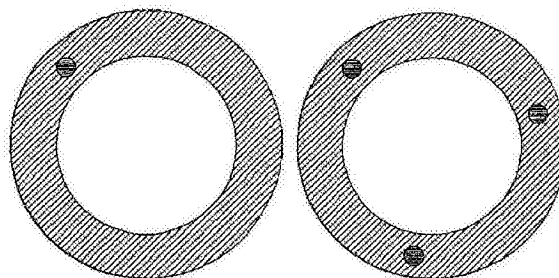
序列表1页 附图4页

(54) 发明名称

用于递送大分子和水溶性药物的阴道内药物
递送装置

(57) 摘要

一种阴道内药物递送装置包括含有疏水载体材料的装置主体,该疏水载体材料具有至少一个通道,该至少一个通道限定至少一个到所述装置主体外部的开口,所述至少一个通道适于接受至少一种包含药物的插入物;至少一种包含药物的插入物置于所述至少一个通道中,所述包含药物的插入物能释放药学有效量的至少一种适于阴道内给药的药物,并包含大约1%到大约70%的至少一种水溶性释放增强剂,药物与水溶性释放增强剂都分散于插入物载体材料中;其中所述的疏水载体材料与所述插入物载体材料可以是相同的或不同的;而且其中当所述阴道内药物递送装置使用时,所述至少一种包含药物的插入物暴露于所述装置主体的所述外部。



1. 一种阴道内药物递送装置,其包括:

(a)一种包括疏水载体材料的装置主体,该装置主体具有至少一个通道,所述至少一个通道限定至少一个到所述装置主体外部的开口,所述至少一个通道适合于接受至少一种包含药物的插入物;和

(b)置于所述至少一个通道中的包含至少一种包含药物的插入物,所述包含药物的插入物能释放药学有效量的至少一种适于阴道内给药的药物,并包含至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物的重量的大约1%到大约70%,所述至少一种药物和所述至少一种水溶性释放增强剂被分散于插入物载体材料中;

其中所述疏水载体材料和所述插入物载体材料可以是相同的或不同的;和

其中当所述阴道内药物递送装置使用时,所述至少一种包含药物的插入物被暴露于所述装置主体的所述外部。

2. 权利要求1的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种药物是大分子药物,而且其中所述至少一种包含药物的插入物含有所述至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物重量的大约1%到大约70%。

3. 权利要求1的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种药物是水溶性药物,而且其中所述至少一种包含药物的插入物含有所述至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物重量的大约15%到大约70%。

4. 权利要求1到3中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种药物选自蛋白质,基于RNA或DNA的分子,疫苗及其组合。

5. 权利要求4的阴道内药物递送装置,其中所述蛋白质选自抗体,抗原,促肾上腺皮质激素,血管紧张素, β -内啡肽,血液因子,蛙皮素,降血钙素,降血钙素基因相关多肽,缩胆囊肽-8,集落刺激因子,去氨加压素,内啡肽,脑啡肽,促红细胞生成素,胃泌激素,胰高血糖素,人心房钠尿多肽,干扰素,胰岛素,生长因子,生长激素,白细胞介素,促黄体生成激素释放激素,单克隆抗体,促黑素细胞激素,胞壁酰基二肽,神经降压素,催产素,甲状旁腺激素,T肽,分泌素,促生长因子,生长激素释放抑制因子,促甲状腺激素,促甲状腺素释放激素,促甲状腺激素刺激激素,血管活性肠多肽,抗利尿激素,以及它们的类似物或衍生物。

6. 权利要求4的阴道内药物递送装置,其中所述的基于RNA或DNA的分子选自寡核苷酸,适体,核酶,DNA酶和小的干扰RNA,用于抵抗性传播的感染的疫苗接种或者抵抗性传播的微生物的杀微生物活性。

7. 权利要求4的阴道内药物递送装置,其中所述的疫苗选自完整病毒颗粒,重组蛋白,亚单位蛋白,DNA疫苗,质粒,细菌疫苗,多糖以及其他的疫苗载体。

8. 权利要求1到7中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种药物以插入物重量的大约0.001%到大约50%的含量应用。

9. 权利要求1到8中任一项的阴道内药物递送装置,包括第一和第二通道,以及分别置于所述的第一和第二通道中的第一和第二包含药物的插入物,其中所述的第一和第二包含药物的插入物包括可以相同或不同的药物。

10. 权利要求1到8中任一项的阴道内药物递送装置,包括第一,第二和第三通道,以及分别置于所述的第一,第二和第三通道中的第一,第二和第三包含药物的插入物,其中所述的第一,第二和第三包含药物的插入物包括可以相同或不同的药物。

用于递送大分子和水溶性药物的阴道内药物递送装置

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及用于施用药学上活性的水溶性药物或大分子试剂给雌性人类或动物的阴道内药物递送装置。

[0003] 相关背景技术

[0004] 用于控制地施用药物质到阴道的环状装置是本领域已知的。几种这种产品已经是市售的,如**Estring[®]**, **Femring[®]**,和**Nuvaring[®]**其中每个都提供了在几天内控制释和持续释放甾类分子(基本上水不溶性药物)。

[0005] 一种阴道环类型是储存器环,其包括一个装载有药物物质的聚合材料核,药物物质完全被非药物外壳包围。因此,从这种环释放药物物质依赖于装载有药物物质的核透过(也即,分子溶出和随后的弥散)外面的外壳。至今,用于制造工业阴道环的聚合材料,局限于疏水有机硅弹性体和聚(乙烯共醋酸乙烯酯)(PEVA)材料。

[0006] 如上所述的阴道环已经发现特别可用于释放甾体,其相对小的分子大小和基本上不溶于水的性质允许有效地透过前面所述的疏水聚合材料,因此可以很容易地在体内获得有疗效的浓度。

[0007] 关于相对水溶性药物出现的问题是,这些药物在阴道内药物递送装置的聚合外壳中不具有足够的溶出度,和/或其分子大小/体积/重量对于快速弥散来说太大而不允许足够的药物递送到装置表面和随后的释放。因此,从前面描述的疏水聚合材料制造的储存器阴道环的一个缺点是,它们不容许大分子和水溶性药物透过,和从而以有疗效的浓度持续释放。

[0008] 为了试图解决持续释放有疗效浓度的水溶性药物或大分子试剂的这个问题,已经建议了两种阴道环策略。第一个策略涉及将用于释放的药物物质以很高的装载量装载到基质环中(>20%w/w)。在基质环中,药物基质被分配到整个装置中。高装载量和环装置表面的药物物质的可利用性的组合,至少在应用后的初期,提供了比较高的释放率。但是,这种方法还存在许多缺点。第一,将有效力的和昂贵的治疗大分子或水溶性药物以这么高的装载量整合到基质环中,常常是花费过高的。第二,由于释放发生自装置的表面,大部分基质环内显著比例的药物物质从未被释放,而是被保留在大部分环自身内。

[0009] 第二种策略涉及将水溶性释放增强剂掺入到基质环中,以便吸收到环中的水/液体促进掺入的水溶性或大分子试剂的释放。但是,需要高装载量的水溶性释放增强剂(一般地,大于总装置重量的15%),以显著增加药物物质的释放率。而且,随后的水/液体通过水溶性释放增强剂吸收到装置内,总是导致装置的过度溶胀和扩展,以致它原来的形状和大小不再保持。这种溶胀和扩展将对阴道壁施于过大的压力,使该装置不适于使用。

[0010] 已经从皮下可植入的装置获得水溶性或大分子试剂的持续释放,该装置中水溶性药物或大分子和水溶性释放增强剂被整合到有机硅弹性体核中,该核用聚合外壳部分包封,以便包含药物物质和释放增强剂的核的末端被暴露于外界环境。参见,例如, M.Kajihara et al., J.Cont.Rel.66(2000)49-61; M.Kajihara et al., J.Cont.Rel.73(2001)279-291; J.M.Kemp et al., Vaccine 20(2002)1089-1098; S.A.Lofthouse et al.,

Vaccine 20(2002)1725-1732;M.Maeda et al.,J.Cont.Rel.84(2002)15-25;H.Maeda et al.,Int'l.J.Pharm.261(2003)9-19;M.Kajihara et al.,Chem.Pharm.Bull.51(2003)15-19;H.Maeda et al.,J.Cont.Rel.90(2003)59-70。以这种方法,通过吸收周围的释放培养基/体液到核中,溶解和除去水溶性释放增强剂,和伴随的溶解和释放药物物质,而获得药物物质的释放。从药物物质阴道给药的远景来看,该装置的一个缺点是由于构建体的大小和形状导致它不可能被保留在阴道内,已经用组织植入特别开发了该装置。

[0011] 美国专利6,436,428公开了一种进一步改进的“插入”环设计,其中存在一个从环表面延伸到环中的内腔,而且存在一种包含奥昔布宁和赋形剂的插入物,该插入物位于内腔中。‘428专利建议随后将内腔的每个自由端盖上,实施例3,4,6和8中举例说明了密封内腔的两端。相应的国际专利公开号W0 01/70154公开了一种改良的“插入”环,其中存在一个从表面延伸到环中的开放内腔,而且装载有奥昔布宁的插入物然后被插入到开放的内腔中,接着开放内腔的末端用盖密封。因此,在这种改进的“插入”环设计中,使用时,核被外面的外壳完全密封,其控制奥昔布宁释放率。相信需要盖以确保插入物被完全包封在装置内,而且被非治疗外壳包围。通过控制透过机理(分子溶解和随后的弥散),这种设计通常是产生零级释放(恒定的每天释放),或接近零级释放所需的。缺乏盖将期待导致核的末端被展现给外部环境,从而发生不断降低的每天释放率($t^{0.5}$ 释放动力学)。这对许多药物疗法是不适当的。

[0012] 美国专利5,972,372和6,126,958公开了带有包括可插入药物的插入物的阴道内环,该发明的目的是基本上避免笛体的初始释放爆发。在实施例中,在进行释放率测定之前不超过24小时将插入物放置到环内,显示基本上没有笛类释放的初始爆发。

[0013] 没有现有技术公开或建议,使用水溶性释放增强剂促进水溶性或大分子药物从阴道内药物递送装置的持续释放,该阴道内药物递送装置包括至少一种含有药物的插入物,其插入到至少一个装置主体。因此,仍然需要新的阴道内药物递送装置,其允许以药学有效量从装置持续释放相对水溶性或大分子药物。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明涉及一种阴道内药物递送装置,其包括:(a)一种包括疏水载体物质的装置主体,该主体具有至少一个通道,所述至少一个通道限定至少一个到所述装置主体外部的开口,所述至少一个通道适合于接受至少一种包含药物的插入物;和(b)置于所述至少一个通道中的至少一种包含药物的插入物,所述包含药物的插入物能释放药学有效量的至少一种适于阴道内给药的药物,并包含至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物的重量的大约1%到大约70%,所述至少一种药物和所述至少一种水溶性释放增强剂被分散于插入载体材料中;其中所述疏水和插入载体材料可以是相同的或不同的;而且其中当使用所述阴道内药物递送装置时,所述至少一种包含药物的插入物被暴露于所述装置主体的所述外部。

[0016] 在本发明的优选实施方案中,阴道内药物递送装置包括第一和第二(或第一,第二和第三)通道,和第一和第二(或第一,第二和第三)包含药物的插入物,其分别置于所述第一和第二(或第一,第二和第三)通道中,其中所述第一和第二(或第一,第二和第三)包含药物的插入物包含相同或不同的药物。

[0017] 在某些实施方案中,每种疏水和插入载体材料是选自以下的聚合材料:聚二甲基

硅氧烷,聚二甲基硅氧烷和甲基乙烯基硅氧烷的共聚物,聚氨酯和聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)。在另外的某些实施方案中,每种疏水和插入物载体材料是选自聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷的共聚物的聚合材料。

[0018] 仍然在另外的优选实施方案中,水溶性释放增强剂选自糖或它们的水溶性盐,糖醇,盐,甘醇,水溶性或水可溶胀的多糖,有机酸,氨基酸,蛋白质,非离子型表面活性剂,胆汁盐,有机溶剂,聚乙二醇,脂肪酸酯,亲水聚合物及其组合。

[0019] 在某些优选的实施方案中,至少一种插入物中的至少一种药物是水溶性药物和/或是选自蛋白质(如作为抗体,抗原,激素或酶的肽和多肽),基于RNA或DNA的分子,疫苗及其组合的高分子药物。

[0020] 在其他的任选实施方案中,装置主体更进一步包括装置主体药物,或药物的组合,该药物不认为是水溶性的或大分子。这种装置主体药物可以选自避孕用品,疼痛和偏头痛剂,用于激素代替治疗的药物,焦虑和忧郁剂,用于治疗经前期综合征的药物,用于治疗生殖泌尿紊乱的药物,用于使子宫颈成熟/引产的药物,抗菌剂,抗真菌剂,抗疟剂,抗原虫剂,抗病毒和抗逆转录病毒剂,用于治疗子宫内膜异位的药物,抗呕吐药物和骨质疏松症药物。

[0021] 本发明进一步涉及一种制备本发明的第一个实施方案的阴道内药物递送装置的方法,包括以下步骤:(a)模制所述疏水载体材料,以限定至少一个通道的所述装置主体的形式;和(b)将所述至少一种包含药物的插入物插入到所述的至少一种通道中,以便使包含所述药物的插入物暴露于所述装置主体的所述外部。在一个优选的实施方案中,本方法进一步包括固化装置主体的步骤。

[0022] 本发明更进一步涉及一种阴道内施用药物给雌性的方法,包括将第一个实施方案的阴道内药物递送装置插入到阴道的步骤。

[0023] 附图简述

[0024] 图1用示意图表明了本发明的阴道环,其包含1个或者3个插入物。

[0025] 图2显示了羊毛罂红从本发明的装置的体外平均累积释放分布图,该装置带有水溶性释放增强剂装载物(○)0%PEG,(□)5%PEG,(△)10%PEG(x)20%PEG(▲)30%PEG,(●)40%PEG和(+)50%PEG(分别为剂型1,8,9,10,11,12和13)。

[0026] 图3显示了羊毛罂红从本发明的装置的体外平均累积释放分布图,该装置带有水溶性释放增强剂装载物(○)0%HEC,(□)5%HEC,(△)10%HEC(x)20%HEC(▲)30%HEC,(●)40%HEC和(+)50%HEC(分别为剂型1,20,21,22,23,24和25)。

[0027] 图4显示了羊毛罂红从本发明的装置的体外平均累积释放分布图,该装置带有水溶性释放增强剂(○)没有水溶性释放增强剂(□)50%葡萄糖,(△)50%PEG(x)50%BSA(▲)50%HEC,(●)50%甘氨酸(分别为剂型1,7,13,19和25)。

[0028] 图5显示了BSA从本发明的装置的体外平均累积释放分布图,该装置带有下面的水溶性释放增强剂(○)没有水溶性释放增强剂,(□)30%甘氨酸,(△)40%甘氨酸(x)50%甘氨酸(分别为剂型32,33,34和35)。

[0029] 图6显示了通过2F5从本发明的装置的体外累积释放,2F5装载对释放分布图的影响,该装置带有30%水溶性释放增强剂装载物。

[0030] 图7显示了通过2F5从本发明的装置的体外累积释放,有机硅弹性体型和赋形剂/

弹性体装载比的影响,该装置带有30%水溶性释放增强剂装载物。

[0031] 图8显示了通过2F5从本发明的装置的体外累积释放,固化条件的影响,该装置带有30%水溶性释放增强剂装载物。

[0032] 图9显示了通过2F5从本发明的装置的体外累积释放,包括液体聚二甲基硅氧烷(PDMS)的影响。

[0033] 图10显示了BSA(1%装载量)从本发明的装置的体外累积释放分布图,该装置包含(◆)50%硅,49%甘氨酸,(■)40%硅,49%甘氨酸,10%PDMS;(▲)30%硅,59%甘氨酸,10%PDMS(分别为剂型11,12和13)。

[0034] 图11显示了28天的溶出以后,本发明的羊毛罂红装置,其装载有(1)50%PEG和(2)50%甘氨酸。

[0035] 发明详述

[0036] 本发明涉及用于药物施用的阴道内药物递送装置,该药物是水溶性的和/或大分子,该药物和/或大分子以前很难配制用于从阴道内药物递送装置持续释放。根据本发明的阴道内药物递送装置结构,可以获得水溶性和/或大分子试剂的持续阴道内释放以治疗或预防疾病。

[0037] 如这里使用的,“药学活性剂”,“试剂”,“药物”,“装置主体药物”,“活性剂”,“活性成分”,等等,可以互换使用,而且指能抵御,或治疗人或动物体中的疾病或美容状态的任何药剂(或其前药)。这种药学活性剂通常是有机,但是可以是无机,可以亲水性的或亲脂性的,可以是预防,治疗和/或美容活性的,系统地或局部地。如这里使用的,“预防活性”指药剂在抵御人或动物体,优选人体中的疾病状况中的效力。如这里使用的,“治疗活性”或“药学有效的”指药剂在治疗人或动物体,优选人体中的疾病状况中的效力。如这里使用的,“美容活性”指药剂在抵御或治疗人或动物体,优选人体中的美容疾病中的效力。计划这种药剂通过弥散出阴道内药物递送装置被释放到阴道液体中,而且可以局部或系统地发挥它们的作用。

[0038] 如这里使用的,“释放增强剂”指当与药物联合使用时,与缺乏释放增强剂时药物的累积释放相比较,能增加给定时间内药物的累积释放的任何材料。这里使用的“水溶性释放增强剂”,是37℃任何pH时水溶性大于大约1%w/v,更优选大于大约5%w/v,最优选大于大约20%w/v的任何释放增强剂(如上面所限定的)。如这里使用的,“水溶性药物”指37℃时水溶性大于大约5%w/v,更优选大于大约10%w/v,最优选大于大约20%w/v的任何药物。如这里使用的,“高分子”指分子量大于400道尔顿,更优选大于1000道尔顿,最优选大于2500道尔顿的分子。如这里使用的,“持续释放”指能在相对长的时间期间内释放药物物质,例如,许多天或周,包括1-7天,1-14天或1-28天,或更久,从而减少剂量给药频率。如这里使用的,“药学有效量”指达到想要的预防,治疗或美容效果所需的药物量。

[0039] 本发明的第一个实施方案涉及一种阴道内药物递送装置,其包括:(a)一种包括疏水载体材料的装置主体,该装置主体具有至少一个通道,所述至少一个通道限定至少一个到所述装置主体外部的开口,所述至少一个通道适合于接受至少一种包含药物的插入物;和(b)置于所述至少一个空的内部通道中的至少一种包含药物的插入物,所述包含药物的插入物能释放药学有效量的至少一种适于阴道内给药的药物,并包含至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述包含至少一种药物的插入物的重量的大约1%到大约70%,所述至少

一种药物和所述至少一种水溶性释放增强剂被分散于插入载体材料中。疏水和插入载体材料可以是相同的或不同的,而且当使用该阴道内药物递送装置时,包含至少一种药物的插入物被暴露于装置主体的外部。

[0040] 重要地,第一个实施方案的装置主体具有至少一个通道,其限定至少一个到装置主体外部的开口。每个通道的一个末端是开口的,或者两个末端都是开口的。虽然一般在装置主体中形成通道,以便通道基本上垂直于装置主体的主平面,但是可以相对于装置主体的任何方向形成通道。类似地,虽然通道的内部形状一般是圆筒形的或圆柱形的,但也可以是能接受包含至少一种类似形状或相容形状的药物插入物的任何形状形成通道;通道可以采用的形状的另一个例子包括圆锥形。位于一个或者两个末端的开口不必是圆形的,例如可以是椭圆形的。在某些优选实施方案中,装置主体具有1个,2个或者3个,甚至高达10个通道,用于接受包含一种或多种药物的插入物到通道中,本发明特别包括具有超过3个这种通道的阴道内药物递送装置。图1中显示了具有1个和3个通道的示例性装置。当存在超过1个通道时,每个通道具有相对于装置主体的主平面的相同或不同的方向,相同或不同的总体形状,和相同或不同的总尺寸。

[0041] 另外,每个通道可以接受至少一种包含药物的插入物。当存在超过一个通道时,一个通道中含有的至少一种包含药物的插入物可包括与另一个通道中含有的至少一种包含药物的插入物相同或不同的药物。同样,当给定通道接受不止一种包含药物的插入物时,插入物中的药物可以是相同的或者不同的。

[0042] 本发明的第一个实施方案的阴道内药物递送装置也包括至少一种包含药物的插入物。至少一种插入物以这样的方式位于装置主体的至少一个通道中,以便通过装置主体外部的开口暴露插入物的至少一个末端。每种插入物都包括水溶性释放增强剂,并能释放药学有效量的适于阴道给药的至少一种药物。

[0043] 药物以有效释放药学有效量(上面限定的)的含量存在于插入物中,优选以插入物的大约0.001%到大约50%w/w,更优选大约0.05%到大约30%w/w,最优选大约0.5%w/w到大约25%w/w的含量。

[0044] 适于阴道内药物递送的药物,其可应用于至少一种包含药物的插入物中用于本发明,是认为是水溶性的(上面限定的)和/或大分子(上面限定的)那些药物。那些种类中典型的药物用于阴道防HIV及其他阴道炎,而且可包括阴道抗体或可选择杀微生物的药物。那些种类中典型的药物非限制性地包括,蛋白质(如用作抗体、抗原、激素或酶的肽和多肽),基于RNA或DNA的分子,疫苗及其组合。

[0045] 示例性的蛋白质(如肽和多肽)非限制性地包括,抗体,抗原,促肾上腺皮质激素,血管紧张素, β -内啡肽,血液因子,蛙皮素,降血钙素,降血钙素基因相关多肽,缩胆囊肽-8,集落刺激因子,去氨加压素,内啡肽,脑啡肽,促红细胞生成素,胃泌激素,胰高血糖素,人心房钠尿多肽,干扰素,胰岛素,生长因子,生长激素,白细胞介素,促黄体生成激素释放激素,单克隆抗体,促黑素细胞激素,胞壁酰基二肽,神经降压素,催产素,甲状旁腺激素,T肽,分泌素,促生长因子,生长激素释放抑制因子,促甲状腺激素,促甲状腺素释放激素,促甲状腺激素刺激激素,血管活性肠多肽,抗利尿激素,和它们的类似物或衍生物。示例性的单克隆抗体非限制性地包括,HIV单克隆抗体2F5,rituxumab,英利昔单抗,曲妥珠单抗,阿达木单抗,奥马珠单抗,托昔莫单抗,依法珠单抗和西妥昔单抗。示例性的抗原非限制性地包括,疫

苗候选物如gp140。示例性的促红细胞生成素非限制性地包括,促红细胞生成素 α ,代尔促红细胞生成素 α 和促红细胞生成素 β 。示例性的干扰素非限制性地包括,干扰素 α -2b,peg干扰素 α -2b,干扰素 α -2b+病毒唑,干扰素 α -2a,peg化的干扰素 α -2a,干扰素 β -1a和干扰素 β 。示例性的胰岛素非限制性地包括,普通胰岛素,赖脯胰岛素,门冬胰岛素,赖谷胰岛素,鱼精蛋白锌胰岛素,甘精胰岛素,地特胰岛素和混合的胰岛素。示例性的血液因子非限制性地包括,链激酶/替奈普酶和猕猴因子VIIa。示例性的集落刺激因子非限制性地包括,非格司亭和培非司亭。示例性的生长激素非限制性地包括,sumatropin和r-sumatropin。示例性的白细胞介素非限制性地包括,白细胞介素-2。示例性的生长因子非限制性地包括,血小板衍生的生长因子和碱性纤维原细胞生长因子。

[0046] 示例性的基于RNA或DNA的分子非限制性地包括,寡核苷酸,适体,核酶,DNA酶和小的干扰RNA,用于抗性传播的感染的疫苗接种或抗性传播的微生物的杀微生物活性;这种感染和相关的微生物的例子包括,但不限于,人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染,单纯疱疹病毒(HSV)感染和人乳头状瘤病毒(HPV)感染。

[0047] 示例性的疫苗非限制性地包括,完整病毒颗粒,重组蛋白,亚单位蛋白如gp41, gp120和gp140,DNA疫苗,质粒,细菌疫苗,多糖如胞外荚膜多糖,以及其他的疫苗载体。

[0048] 至少一种包含药物的插入物还包括至少一种水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约1%到大约70%,更优选大约1%到大约60%,最优选大约1%到大约55%。当药物是大分子时,至少一种包含药物的插入物包括至少一种水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约1%到大约70%,更优选大约1%到大约60%,最优选大约5%到大约55%。做为选择,当药物是水溶性的时,至少一种包含药物的插入物包括至少一种水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约15%到大约70%,更优选大约15%到大约60%,最优选大约15%到大约55%。另外做为选择,当药物是水溶性的和大分子时,至少一种包含药物的插入物包括至少一种水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约15%到大约70%,更优选大约15%到大约60%,最优选大约15%到大约55%。

[0049] 水溶性释放增强剂的例子非限制性地包括,糖如单糖或二糖,包括葡萄糖或乳糖,或它们的水溶盐;糖醇如甘露糖醇;盐如氯化钠,谷氨酸钠或柠檬酸钠;甘醇;水溶性的或水可溶胀的多糖,优选纤维素衍生物如交联羧甲基纤维素(交联的羧甲基纤维素)或羟乙基纤维素;有机酸如抗坏血酸;氨基酸如甘氨酸;蛋白质如明胶或白蛋白;非离子型表面活性剂;胆汁盐;有机溶剂,如乙氧基二甘醇;聚乙二醇;脂肪酸酯,优选包含2到20个碳原子,其中豆蔻酸酯是优选的;亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚乙二醇(PEG)及其组合。优选的水溶性释放增强剂的例子非限制性地包括,糖如单糖或二糖,包括葡萄糖或乳糖,或它们的水溶盐;水溶性或水可溶胀的多糖,优选纤维素衍生物如交联羧甲基纤维素(交联的羧甲基纤维素)或羟乙基纤维素;氨基酸如甘氨酸;蛋白质如明胶或白蛋白;亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚乙二醇(PEG)及其组合。甘氨酸是优选的水溶性释放增强剂。白蛋白是优选用于基于蛋白质的药物的释放增强剂,因为它们将用来保护药物免于各种降解过程(经过竞争机制)。大分子或水溶性药剂的释放主要发生自通道的开口端,包含药物的插入物的末端暴露于该端。

[0050] 包含在插入物内的水溶性释放增强剂的一个目的是吸收水性液体(包括水分本身),从而增加治疗剂的释放。不受理论的束缚,认为水溶性释放增强剂在渗透压梯度下吸

引水性液体。使用时,本发明的阴道内药物递送装置被插入到阴道中。阴道壁限定的体积是阴道环境,而且包含阴道液体,其包括水。使用时,阴道液体接触插入物的暴露表面,而且阴道液体溶解插入物的水溶性释放增强剂,其导致在插入物中形成孔。插入物增加的孔隙率导致插入物更大的表面积与阴道液体接触(特别地,例如,阴道液体的水),从而允许大分子和水溶性药物溶解于阴道环境的阴道液体中。

[0051] 在本发明的一个优选的实施方案中,至少一种水溶性释放增强剂,于37℃在洗涤槽条件下,获得1到7天内从本发明的药物递送装置累积的释放,该装置包括一种直径为3.0mm的单个插入物,该累积释放比包括一个装置主体和直径为3.0mm的单个插入物(该插入物含有小于大约1%的至少一种水溶性释放增强剂)的药物递送装置的累积释放高5%。在另外的优选的实施方案中,至少一种水溶性释放增强剂,于37℃在洗涤槽条件下,获得1到7天内从本发明的药物递送装置累积的释放,该累积释放比包括一个装置主体和直径为3.0mm的单个插入物(含有小于大约1%的至少一种水溶性释放增强剂)的药物递送装置的累积释放高至少大约10%,高至少大约20%,高至少大约25%,高至少大约50%,高至少大约75%,或高至少大约100%。

[0052] 插入物载体材料包含药物和水溶性释放增强剂。换句话说,至少一种药物和至少一种水溶性释放增强剂分散于插入物载体材料中。插入物载体材料可以与装置主体的疏水载体材料相同或不同(如下所述);考虑装置主体的疏水载体材料,下面讨论适合用作插入物载体材料的材料。例如,插入物载体材料可以是有机硅弹性体如有机硅,如有机硅弹性体基质MED-6382与适合的交联剂如四丙基原硅酸酯的40:1的混合物,添加催化剂如辛酸锡催化剂(0.5%,w/w)到其中。

[0053] 不受理论束缚,认为亲水性插入物载体材料,如水凝胶,聚乙二醇填料,等等,将不会提供持续的释放,也即多天/周的延长释放。这种亲水性载体材料通常以快得多的速率释放药物,因为水会被药物更快地吸收。疏水插入物载体材料是优选的。在用于本发明的插入物中,如本领域普通技术人员将很容易理解的,通过疏水插入物载体材料与水溶性释放增强剂的比例来控制释放速率。就是这个特性允许获得持续的释放分布图。

[0054] 至少一种包含药物的插入物任选可包括至少一种药学上可接受的非水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约1%到大约25%,更优选大约5%到大约15%,最优选大约10%。如这里使用的,“非水溶性释放增强剂”指37℃任何pH时水溶性小于大约1%w/v的任何释放增强剂。一种适合的非水溶性释放增强剂是硅油,其含量为插入物重量的大约1%到大约25%,更优选大约5%到大约15%,最优选大约10%。

[0055] 至少一种包含药物的插入物可任选包括一种药学上可接受的填充物,以增加插入物的机械强度。该填充物可以是与装置主体中应用的填充物(如下所述)相同的或不同的。用于插入物的填充物的含量取决于插入物想要的特性,一般地,为插入物重量的大约5到大约35份,更优选大约7.5到大约27.5份,按每100份的重量计算。

[0056] 优选地,插入物的截面直径(如果横截面是圆形的)为大约0.5mm到大约8mm,更优选大约1mm到大约5mm,最优选大约2mm到大约4mm;而且插入物的长度优选为大约2mm到大约30mm,任选大约2mm到大约20mm,另外任选大约5到大约15mm。

[0057] 在优选的实施方案中,相对于通道,插入物的直径(如果横截面是圆形的)可以轻微地改变;它可以基本上等于或者稍大于或小于通道直径。在任选的实施方案中,插入物的

直径基本上等于或甚至稍大于通道的直径,以便插入物或形成的插入物进入到通道中后,插入物的外纵断面与通道的表面之间保持表面接触。在某个任选的实施方案中,插入物的尺寸沿各个方向超过通道的尺寸大约1mm。插入物的尺寸最终由这些因子确定,如被递送给个体的药物的含量,药物被递送的时限,药物的渗透特征。

[0058] 在一个优选的实施方案中,至少一种包含药物的插入物是基本上圆柱形的棒。更优选地,插入物限定了直圆柱体,使用时,至少一种包含药物的插入物的至少一端部分或完全暴露于阴道环境。任选地,至少一种包含药物的插入物的横截面基本上是圆形的,而且插入物基本上放射状地,向内或向外地延伸穿过装置,并且在这种情况下,插入物的长度为大约2mm到大约10mm。同时插入物优选采取圆柱形棒的形式,形状可以是任何适于被装置主体的相应形状的通道中接受的形状。

[0059] 将理解,如果不是全部,大部分的药物通过多步过程从插入物释放,包括(i)液体通过暴露的自由端流入到插入物中,(ii)水溶性释放增强剂的溶出和除去,(iii)通道和大部分插入物内孔的随后产生,和(iv)使用时,药物伴随溶出和弥散通过插入物以及离开暴露的自由端到达阴道环境。其中,调节从本发明的阴道内药物递送装置释放的重要因素,是插入物载体材料和/或插入物水溶性释放增强剂在阴道液体中的溶解度,插入物暴露于阴道环境的表面积,和药物必须在插入物内弥散以到达该“暴露的”表面积的距离。

[0060] 用于本发明的插入物可通过任何适合的方法制备如注塑或挤压。插入物也可以如下所述原位形成。对于不耐热的药物,可以在低温制备插入物以保持药物稳定性;对于耐热的药物,可以在高温制备插入物。

[0061] 本发明的阴道内装置一般是阴道内环(IVR),虽然术语“阴道内药物递送装置”试图包含所有的装置设计如,但不限于,其他完全或部分环形的装置,以及卵形和圆柱形的装置。本发明的阴道内环可以具有任何常规设计作为起点,也即,它们可以是基质,壳或储存库设计。参见,例如,T.M.Jackanicz,Vaginal Contraception:New Developments.Harper and Row,Hagerstown,pp.201-212,1979,用于描述不同的阴道内环设计。

[0062] 不考虑设计,本发明的第一个实施方案的阴道内药物递送装置包括装置主体,其采取另外的常规的基质环,储存器环(包括核和外壳)或容器筒节(包括中心构件,核和外壳)的形式。换句话说,本发明的装置主体可包括通常用于常规的阴道内药物递送装置如IVR的任何组件。当存在时,外壳,其是装置主体的最外层,也即,围绕其他的装置主体组件,包含对应于至少一个通道的开口,以确保包含药物的插入物暴露于装置主体外部和使用环境。当存在时,包含药物的核具有这样的形状和装置主体内的位置,以便不阻碍至少一个通道,也即通道与任何核都没有交叉。

[0063] 装置主体(及其任何组件)可以从任何药学上可接受的疏水载体材料制造。但是,使用时,装置主体可以是固体或半固体的,也即能符合可用于装置主体的空间的形状,例如,从选自保持形状的材料,热固性材料或热塑性材料制造的装置主体。例如,装置主体可包括弹性体的或非弹性体的,聚合或非聚合的疏水载体材料。在任何情况下,装置主体必须是生物相容的,也即,适于插入到人或动物体中。

[0064] 适合的聚合疏水载体材料包括,但不限于,有机硅,聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯),苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物,聚氯乙烯,聚醋酸乙烯酯,聚(乙醇醇),聚酯,聚氨酯,聚丙烯腈,聚丙烯,聚甲基戊烯,聚丁二烯及其混合物。例如,疏水载体材料可以是有机硅,如

有机硅弹性体基质MED-6382与适合的交联剂如四丙基原硅酸酯的40:1的混合物,添加催化剂如辛酸锡催化剂(0.5%,w/w)到其中。当存在于装置主体的疏水载体材料中时,由这种聚合疏水载体材料制成的装置主体提供了任何小的基本上不溶于水的药物的快速释放。

[0065] 适合的非聚合疏水载体材料包括,但不限于,药学上可接受的低熔点蜡如饱和脂肪酸(优选C₈到C₁₈的那些脂肪酸)的硬脂醇或半合成甘油酯,或其混合物。例如,药物可以分散于低熔点蜡内,并在低温下模制成与阴道内药物递送装置设计相容的形状。

[0066] 弹性体是优选的聚合疏水载体材料。弹性体定义为高于它们的玻璃态转化温度的无定形的,或主要无定形的高分子聚合物,其可以被快速地展开和缩回,当展开时显示高强度和模数,而且无论何时除去应力就能完全恢复。通常,这些弹性体是交联的以永久地(共价交联的弹性体)或可逆地(热塑性弹性体)抑制总流动性。弹性体一般选自室温硫化类型的有机聚硅氧烷,例如,聚(二甲基硅氧烷)。适合用于这里的另一种有机硅弹性体是聚二甲基硅氧烷和甲乙烯硅氧烷的共聚物。本领域已知的非有机硅弹性体包括,但不限于,聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)(Roumen et al., Contraception, 59(1999)59-62)和苯乙烯-丁二烯苯乙烯嵌段共聚物(Vartiainen et al., Maturitas, 17(1993)129-137)。一种优选的疏水载体材料来源于RTV型(室温硫化)羟基封端的有机聚硅氧烷(如美国专利5,855,906中公开的聚二甲基硅氧烷,以其公开内容引入这里作为参考),其在室温下或较高温度被硬化成弹性体,接着在存在硫化剂时添加交联剂。其他适于疏水载体材料的有机硅弹性体包括添加型,二组分聚(二甲基硅氧烷),其在室温下或高温下进行铂催化,单组分聚(二甲基硅氧烷),和用氟,苯甲基及其他部分功能化的有机硅弹性体。

[0067] 在优选的实施方案中,疏水载体材料和/或插入物载体材料是选自有机硅弹性体如聚二甲基硅氧烷或聚二甲基硅氧烷与甲基乙基硅甲烷的共聚物,聚氨酯,或聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)的聚合材料。优选的疏水载体材料和/或插入物载体材料是商业可获得的如Nusil Med 7.6382,其来自Nusil Technology, Carpinteria, California, USA。

[0068] 如果存在外壳,该外壳包括外壳载体材料。疏水外壳载体材料是优选的。优选的疏水外壳载体材料是有机硅;更优选是弹性体,特别是如果装置主体的其他部分不是弹性体时。在该实施方案中,外壳的弹性体特性提供对复合的阴道内药物递送装置的足够弹性以允许放置于并保留在阴道内。最优选地,外壳包括疏水载体材料,其是来源于羟基封端的有机聚硅氧烷的有机硅弹性体。

[0069] 装置主体任选可包含另外的组分如药物,颗粒填充物材料,和其他的赋形剂如弥散抑制剂,渗透增强剂,水溶性释放增强剂及其组合。

[0070] 适于从装置主体阴道内释放的至少一种药物可应用于本发明。适于包含在装置主体中的药物,是一般适于常规剂型的那些药物,也即,认为不是水溶性的(如上面限定的)或大分子的(如上面限定的)的药物。不认为是水溶性的或大分子的,和这里称为装置主体药物的这些药物,非限制性地包括,避孕用品,疼痛和偏头痛剂,用于激素代替治疗的药物,焦虑和忧郁剂,用于治疗经前期综合征的药物,用于治疗生殖泌尿紊乱的药物,用于使子宫颈成熟/引产的药物,抗菌剂,抗真菌剂,抗疟剂,抗原虫剂,抗病毒和抗逆转录病毒剂,用于治疗子宫内膜异位的药物,抗呕吐药物和骨质疏松症药物。装置主体药物优选以药学有效量存在于装置主体中。一般,用于装置主体中的装置主体药物的含量,为装置主体的大约0.005%到大约65%w/w,更优选大约0.5%到大约50%w/w。在本发明的某些实施方案中,药

物可另外或替代地,以外壳的大约0.001%到大约65%w/w的含量存在于外壳中。

[0071] 适合用于从装置主体,外壳或两者阴道内释放的示例性避孕用品,非限制性地包括,去氧孕烯,双烯雌酚,乙炔雌酚(diethylstilberol),雌二醇,雌三醇,雌二醇-3-醋酸盐,乙炔雌二醇,依托孕烯,孕二烯酮,左炔诺孕酮,6 α -甲-17-羟孕酮,6 α -甲基-17 α -乙炔基孕甾酮,乙炔雌二醇甲酯,诺塞甾酮,诺孕酯,壬苯醇醚-9,诺塞甾酮醋酸盐,黄体酮,睾酮,睾酮醋酸盐,ST-1435(孕酮)和替勃龙。

[0072] 用于激素代替治疗并适于从装置主体,外壳或者两者阴道内释放的示例性药物,非限制性地包括,脱氢异雄甾酮硫酸盐,双烯雌酚,diethylstilberol,雌激素如雌二醇,雌三醇,雌二醇-3-醋酸盐,乙炔雌二醇,孕二烯酮,左炔诺孕酮,促黄体素释放激素,诺塞甾酮,诺塞甾酮醋酸盐,黄体酮,ST-1435,睾酮和睾酮醋酸盐。

[0073] 示例性的骨质疏松症和/或激素代替治疗药物,并适于从装置主体,外壳或者两者阴道内释放的药物,非限制性地包括,选择性雌激素受体调节剂(SERM)如雷洛昔芬。

[0074] 适合的颗粒填充物材料可用于增加装置主体或外壳的机械强度。适合使用的填充物非限制性地包括,精细粉碎的,增强或扩展填充物如高表面积烘制和沉淀的硅石,粘土如高岭土,压碎的石英,硅藻土,碳酸钙,硫酸钡,氧化铁,二氧化钛和碳黑。用于装置主体的填充物(当存在时)的含量取决于完成的装置想要的特性。一般,填充物的含量为装置主体重量的大约5到大约35份,更优选大约7.5到大约27.5份,按每100份的重量比分计算。外壳可包含填充物,其含量为外壳的大约0到大约35份,按每100份的重量比计算。

[0075] 适合的弥散抑制剂可用于装置主体以减少或防止药物经过弥散通过外壳从储存器释放。这种赋形剂常常包含在外壳中,而且常常是与用作填充物相同的材料(如上所述),因此,它们发挥作用以便增加活性剂弥散途径的曲折,也即增加活性剂从所述装置释放之前,必须穿过装置主体的弥散距离。

[0076] 适合的化学渗透增强剂可用于装置主体,以增加药物吸收通过阴道上皮细胞;例如,对上皮细胞脂质如油酸的排列具有可逆作用的表面活性剂,或直接影响上皮细胞之间的紧密连接的药剂可以使用。

[0077] 适合的水溶性释放增强剂可用于装置主体中,用于改变装置主体中所含的药学活性剂的释放特性的目的。除了包括在插入物中的水溶性释放增强剂之外,水溶性释放增强剂也可以包括在装置主体中。在这种情况下,本领域技术人员将理解,必须小心以不使用太高的装载量,否则将引起阴道内药物递送装置过度的溶胀。但是,装置主体中水溶性释放增强剂的使用,将不会提供水溶性药物或大分子的有效释放;相反地,使用与插入物中相同的水溶性释放增强剂,可改变已经从常规装置主体有效释放的那些化合物的释放速率。适合用于包含在装置主体中的水溶性释放增强剂是与上述关于插入物的相同的。当存在于装置主体中时,这种水溶性释放增强剂一般以小于装置主体重量的10%,任选小于装置主体的5%,更任选小于装置主体的1%的含量存在。

[0078] 总的说来,可以通过本领域技术人员已知的方法,根据理论计算,来选择本发明的阴道内药物递送装置的几何形状,以便获得至少一种药物从插入物想要的每天释放,并持续想要的持续时间,例如,1-7天,或1-14天或1-28天或更久。对于阴道内药物递送装置,想要的“几何形状”将包括,例如,装置的长度,宽度和横截面积。对于阴道内环,术语“几何形状”包含下列特征如环的总直径,环的截面直径,如果存在,核的长度,横截面中核(如果存

在)直径与整个装置的直径的比例。优选的几何形状是这样的储存器环,其总直径或外径优选为大约45到大约60mm,更优选大约52到大约60mm;核直径优选为大约1到大约7mm,更优选大约2到大约6.5mm,最优选大约3到大约6mm;截面直径为大约4到大约10mm,更优选大约4.5到大约10mm,最优选大约5.5到大约9.5mm;核长度为大约2到大约200mm。

[0079] 本发明的第二个实施方案涉及一种制备本发明的第一个实施方案的阴道内药物递送装置的方法,该方法包括以下步骤:(a)以限定至少一个通道的装置主体的形式模制疏水载体材料;和(b)将至少一种包含药物的插入物插入到至少一个通道中,以便包含药物的插入物暴露于装置主体的外部。任选地,第二个实施方案的方法还包括固化装置主体的步骤。在一个优选的实施方案中,疏水载体材料是弹性材料,其与至少一个可移动的棒或其他适合的装置一起模制,以产生带有相应的预定数量的通道的连续,环形环主体。在优选的实施方案中,在存在催化剂时进行模制步骤。可通过混合药物与插入物载体材料(任选地,弹性材料),接着模制,然后任选地固化,来制备插入物。在另一个优选的实施方案中,插入物可以在装置主体中原位固化。在这些实施方案中,可通过注射药物,插入物载体材料和合适的催化剂的混合物,将包含药物的插入物有效地引入到装置主体的空的内部通道中,以便原位形成包含药物的插入物。

[0080] 本发明不限于这里描述和例示的实施方案,其可以被修饰和修正而不背离本发明的范围。因此,例如,这里提到的注塑技术可以被将产生相同的终产物的其他制造工艺完全或部分取代,特别是挤压技术,对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0081] 本发明的另一个技术方案涉及根据本发明的第二个实施方案制造的阴道内药物递送装置。

[0082] 本发明的仍然另一个实施方案涉及一种在预定时间期间阴道内施用药物给雌性的方法,包括将本发明的第一个实施方案的阴道内药物递送装置插入到阴道中,以便在预定的时间期间阴道内递送药物给雌性,该预定的时间期间为1-7天,或1-14天,或1-28天或更久,如1-360天,任选1-90天。

[0083] 本发明的特定实施方案现在将参考下面的一般制造方法和实施例来证明。应当理解,这些实施例仅仅是为了举例说明本发明而公开,而不是为了限制本发明的范围。

[0084] 阴道内装置制造的一般方法-实施例1-3

[0085] 有机硅弹性体基质MED-6382与交联剂四丙基原硅酸酯以40:1混合。添加辛酸锡催化剂(0.5%,w/w),混合物注射到特别设计的阴道环模制中。混合物于80℃固化2min,产生含有1个或3个通道的有机硅弹性阴道环,其具有下列尺寸:7.6mm截面直径,43.0mm内径,58.0mm外径和3.0mm的通道插入物直径。

[0086] 通过在DAC 150FVZ-K Speedmixer中,以3000rpm混合想要含量的药物与合适的有机硅弹性体30秒,来制造装载药物的有机硅棒。然后将混合物注射到3mm直径的PVC管中,在室温下固化24小时。将PVC管切割成想要的长度,然后使用解剖刀将PVC外壳从固化的有机硅弹性体棒小心地移走。

[0087] 用于体外释放研究的方案-实施例1-3

[0088] 将单根装载有药物的棒插入到阴道环内的通道中。在洗涤槽条件下,确定本发明的阴道内环装置的全部体外每天释放分布图。这模拟体内状况。术语“洗涤槽条件”指这类体外实验条件,其有效模拟体内发生的活性血液灌注,并导致在任何给定的时间最大的药

物扩散速率,扩散通过含水的界面层。因此,药物的溶解度特征将确定合适的溶出基质的选择。

[0089] 在实验室等级的水中,在洗涤槽条件下,确定本发明的实施例1-3的阴道内环装置的体外每天释放分布图。将本发明的药物递送装置放置到含有20ml水的合适的烧瓶中,并置于37°C轨道(60rpm)振动孵育箱中。用替换的释放培养基每天取样几天,接着此后进行常规取样。通过HPLC定量释放,并收集每天和累积的释放数据。

[0090] 本领域技术人员将很容易理解,下面的实施例中证明的释放速率和释放量不是限制性的,而且可以被操作以通过例如,改变插入物中药物物质的装载量,改变插入物中水溶性释放增强剂的装载量和/或类型,和/或改变插入物的尺寸,或这些参数的一些或全部的混合,来依照要求改变释放速率和/或释放量。

[0091] 实施例1

[0092] 牛血清白蛋白从阴道内药物递送装置的持续释放

[0093] 根据如上所述的一般方法制造包含单个通道的有机硅弹性体阴道环。还根据如上所述的一般方法制造了包含1.0%w/w BSA,20.0%w/w水溶性释放增强剂(甘氨酸,葡萄糖,PVP或PEG 3400)和79.0%w/w LSR-9-9508-30有机硅弹性体(Dow Corning)的有机硅弹性体插入物,其具有7.6mm的想要长度。将单个插入物插入到有机硅弹性体阴道环中形成的通道中。如上所述进行体外释放实验,除了使用BCA™[bicinchoninic acid,一种用于分析蛋白的试剂盒中化合物]蛋白微测定试剂盒(Pierce,US)进行定量外。表1中提供了14天的累积释放数据。

[0094] 表1.牛血清白蛋白(BSA)从包含单个插入物的阴道环的累积释放,该单个插入物从不同的水溶性释放增强剂构建。BSA装载量=1.0%w/w,20.0%w/w的水溶性释放增强剂装载量。

[0095]

累积释放 (μg)					
天	没有水溶性释放增强剂	20% 甘氨酸	20% 葡萄糖	20% PVP	20% PEG
1	20.7	67.9	131.0	29.3	23.0
2	23.0	86.3	172.4	38.0	27.9
3	44.7	107.0	188.8	43.5	45.3
4	59.5	118.6	196.9	83.1	85.0
7	71.7	142.9	238.1	92.7	87.4
8	77.6	158.5	250.3	98.0	95.9
9	82.0	174.4	255.6	103.2	102.0
10	91.2	184.8	274.9	112.0	106.0
11	92.9	202.4	280.6	116.2	106.0
14	92.9	219.2	290.5	117.9	131.6

[0096] 应当理解BSA本身不是药物。这里选择BSA作为分子量为66.43kDa的蛋白,以证实大分子14天的持续释放。

[0097] 实施例2

[0098] 单克隆抗体2F5从阴道内药物递送装置的持续释放

[0099] 根据如上所述的一般方法制造包含单个通道的有机硅弹性体阴道环。如下制备包含2F5的有机硅弹性体插入物。首先通过冷冻干燥与甘氨酸(10%w/w)混合的2F5溶液(10%w/w),从2F5原液(13.01mg/ml)除去水。干燥以后,甘氨酸的剩余部分(30%w/w)与冷冻干燥的2F5-甘氨酸块状物混合。通过在DAC 150FVZ-K Speedmixer中,以3000rpm混合2F5-甘氨酸混合物与有机硅弹性体(LSR-9-9508-30,50%w/w)(Dow Corning)30秒,来制备暴露的有机硅插入物。然后将混合物插入到2ml注射器中,人工注射到直径为3mm的PVC管中,并允许RT固化24小时。该时间以后,将棒切割成9mm的长度,然后使用解剖刀将PVC外壳从固化的有机硅弹性体插入物小心地移走。然后将单个插入物放置到阴道环装置的通道中。表2和3提供了30天的体外每天和累积释放,并显示了28天的持续释放。

[0100] 表2.HIV mAb 2F5从包含单个插入物的阴道环的每天释放。2F5装载量=7.5%,水溶性释放增强剂(甘氨酸)以22.5%w/w的装载量。

[0101]

时间 (天)	2F5 的每天释放 (μg)
1	1.42
2	1.67
3	1.67
4	1.10
7	3.22
11	7.69
14	2.89
18	2.61
21	4.71
25	3.17
28	2.66

[0102] 表3.HIV mAb 2F5从包含单个插入物的阴道环的累积释放。2F5装载量=7.5%，水溶性释放增强剂(甘氨酸)以22.5%w/w的装载量。

[0103]

时间 (天)	2F5 的累积释放 (μg)
1	1.42
2	3.08
3	4.75
4	5.85
7	15.52
11	46.29
14	54.95
18	65.40

[0104]

21	79.54
25	92.22
28	100.19

[0105] 实施例3

[0106] HIV包膜蛋白gp140从阴道内药物递送装置的持续释放

[0107] 根据如上所述的一般方法制造包含单个通道的有机硅弹性体阴道环。如下制备包

含HIV包膜蛋白gp140的有机硅弹性体插入物。通过冷冻干燥gp140/甘氨酸缓冲液制备包含gp140和甘氨酸(重量比为2:98)的固体混合物。通过在DAC 150FVZ-K Speedmixer中,以3000rpm,50:50重量比,混合gp140-甘氨酸混合物与有机硅弹性体(LSR-9-9508-30,50% w/w)(Dow Corning)30秒,来制备暴露的有机硅插入物。最终的插入物包含重量比为1:49:50的gp140,甘氨酸和有机硅弹性体。然后将混合物插入到2ml注射器中,人工注射到直径为3mm的PVC管中,并允许在室温下固化24小时。该时间以后,将插入物切割成9mm的长度,然后使用解剖刀将PVC外壳从固化的有机硅弹性体插入物小心地移走。然后将单个插入物放置到阴道环装置的单个通道中。表4和5提供了28天的体外每天和累积释放数据。

[0108] 表4.gp140从包含单个插入物的阴道环的每天释放数据。gp140装载量=1.0%w/w;水溶性释放增强剂(甘氨酸)以49.0%w/w的装载量。

[0109]	时间(天)	gp140 的每天释放 (μg)
	1	64.50
	2	16.13
	3	12.43
	4	10.50
	7	10.28

[0110]	11	6.71
	14	1.70
	18	1.86
	21	1.28
	25	1.30
	28	1.90

[0111] 表5.gp140从包含单个插入物的阴道环的累积释放数据。gp140=1.0%w/w的装载量;水溶性释放增强剂(甘氨酸)以49%w/w的装载量。

[0112]

时间 (天)	gp140 累积释放 (μg)
1	64.50
2	80.63
3	93.05
4	103.55
7	134.38
11	161.20
14	166.30
18	173.75
21	177.58
25	182.78
28	188.48

[0113] 用于体外释放研究的方案-实施例4-6

[0114] 将药物递送装置放置于带有10ml无菌水的样品小瓶中;盖上小瓶并放置于37℃轨道(60rpm)振动孵育箱(Unitron HT Infors)中。用完全更换的释放培养基(无菌水)进行每天取样14天,接着每周两次取样/更换另外的2周。其中带有单个包含药物的插入物的棒状药物递送装置用于实施例4-6中进行的溶出研究。如果装载有羊毛罂红,BSA或2F5的棒状插入物原位处于环状装置主体中,这种药物递送装置是可以预期的释放分布图的精确代表,也即,药物将仅仅从药物递送装置的两个开口端释放。

[0115] 实施例4

[0116] 水溶性释放增强剂的类型和浓度对羊毛罂红释放的影响。

[0117] 有机硅弹性体LSR9-9508-30由NuSil Technology LLC(Carpinteria,USA)提供。这是一种由两部分组成的铂催化的有机硅弹性体,其中铂催化剂包含在B部分中。羊毛罂红购自Sigma-Aldrich(Gillingham,UK)。使用Elga Purelab Maxima系统获得超纯水。内径为3.35mm,外径为4.64mm的医学级有机硅管购自BDH(Belfast,UK)。pH 5时羊毛罂红的水溶性大于20%w/w,分子量为793Da。

[0118] 如下面的表6中所述的制备包含羊毛罂红的插入物制剂。分别使用总共2g质量的羊毛罂红/水溶性释放增强剂/有机硅制剂。在DAC150FVZ-K Speedmixer中,以3000rpm,首先通过混合想要浓度的合适组分(也即,羊毛罂红,A和B部分有机硅弹性体和水溶性释放增强剂)30秒,来制造棒状药物递送装置。然后将该混合物吸收到注射器中,并注射到上述的有机硅管(长度为100mm,内径为3.35mm)中。然后使管在室温下固化24小时,该时间以后,将管切割成长度为15mm的部分,每个长度都为一个棒状的药物递送装置。

[0119] 使用Biotek Powerwave微量培养板读数器,以检测波长630nm,利用KC junior软件,对释放的羊毛罂红浓度进行定量。获得100ng/ml-100 μg /ml范围内羊毛罂红的线性校正

曲线($R^2=0.997$)。

[0120] 羊毛罌红从覆盖的有机硅棒制剂连续释放4周,该制剂具有各种不同的水溶性释放增强剂,以一种水溶性释放增强剂装载量(表6)范围。根据它们的低毒性和它们的物理化学差异选择水溶性释放增强剂;单糖(葡萄糖),简单氨基酸(甘氨酸),相当高分子量蛋白(牛血清白蛋白,BSA)和不同分子量的两种聚合物聚乙二醇(MW:3,500,这里称为PEG)和羟乙基纤维素(MW:90,000,这里称为HEC)。图2和3举例说明了羊毛罌红从棒状药物递送装置的典型释放分布图,该装置带有单个包含羊毛罌红的插入物,该插入物中含有0,5,10,20,30,40和50%装载量的PEG和HEC作为插入物中的水溶性释放增强剂。图2和3的数据表明,相较于没有水溶性释放增强剂的棒(0%),当制剂中包含的低浓度的水溶性释放增强剂(5-10%)时,仅仅为羊毛罌红的每天释放提供小的改善或没有改善。只有当水溶性释放增强剂的浓度增加到20%或高于时,观察到增加的每天释放。羊毛罌红从不同的制剂的释放速率在4周的研究中是线性的。

[0121] 图4显示了羊毛罌红从带有单个包含羊毛罌红的插入物的棒状药物递送装置的累积释放,该插入物中包含50%装载量的5种不同的水溶性释放增强剂。很明显相较于其他的水溶性释放增强剂,甘氨酸提供了最高的释放增加特性。相较于次好的水溶性释放增强剂HEC,28天以后,甘氨酸提供了两倍的BSA累积释放。甘氨酸是优选的水溶性释放增强剂。

[0122] 表6.羊毛罌红制剂。

[0123]

N 序号	活性名称	药物装 载 量 (%w/w)	长度尺寸/内 部 CSD* (mm)	水溶性释放增 强 剂 (名 称, %w/w)	外部尺寸 CSD* (mm)
1	羊毛罌红	1	15 / 3.35	-	4.64
2	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 5	4.64
3	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 10	4.64
4	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 20	4.64
5	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 30	4.64
6	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 40	4.64
7	羊毛罌红	1	15 / 3.35	D-葡萄糖, 50	4.64
8	羊毛罌红	1	15 / 3.35	PEG, 5	4.64
9	羊毛罌红	1	15 / 3.35	PEG, 10	4.64

[0124]

10	羊毛甬红	1	15 / 3.35	PEG, 20	4.64
11	羊毛甬红	1	15 / 3.35	PEG, 30	4.64
12	羊毛甬红	1	15 / 3.35	PEG, 40	4.64
13	羊毛甬红	1	15 / 3.35	PEG, 50	4.64
14	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 5	4.64
15	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 10	4.64
16	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 20	4.64
17	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 30	4.64
18	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 40	4.64
19	羊毛甬红	1	15 / 3.35	BSA, 50	4.64
20	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 5	4.64
21	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 10	4.64
22	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 20	4.64
23	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 30	4.64
24	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 40	4.64
25	羊毛甬红	1	15 / 3.35	HEC, 50	4.64
26	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 5	4.64
27	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 10	4.64
28	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 20	4.64
29	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 30	4.64
30	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 40	4.64
31	羊毛甬红	1	15 / 3.35	甘氨酸, 50	4.64

[0125] *CSD是截面的直径。

[0126] 表6a. 利用BSA,羊毛甬红的体外累积释放数据。

[0127]

时 间	30%						
(天)	0% BSA	5% BSA	10% BSA	20% BSA	BSA	40% BSA	50% BSA
1	11.80	18.70	22.93	25.11	22.16	60.47	92.09
2	13.12	20.38	24.66	27.76	26.70	78.64	126.07
3	13.51	21.21	25.41	28.96	30.03	91.01	149.05

[0128]

4	13.94	21.97	26.00	30.32	32.40	100.15	163.75
7	15.58	22.80	27.68	32.56	37.67	119.10	190.72
8	15.77	23.03	28.03	33.31	38.83	124.29	197.61
9	15.77	23.46	28.18	33.70	40.55	129.27	204.08
10	16.36	23.61	28.25	34.50	41.78	133.45	209.23
11	16.51	23.84	28.84	35.09	42.86	137.55	214.79
14	16.90	24.31	29.35	36.33	45.87	148.23	229.05
18	17.69	24.50	29.78	37.68	49.69	160.36	245.33
21	17.88	25.01	34.28	39.45	52.06	168.37	256.93
25	17.95	25.48	35.04	40.68	54.75	178.07	270.75
28	18.22	25.87	35.55	42.08	56.83	185.52	280.90

[0129] 表6b.利用葡萄糖,羊毛罂红的体外累积释放数据。

[0130]

时 间	0%	5%	10%	20%	30%	40%	50%
(天)	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖	葡萄糖
1	11.80	14.42	16.44	18.70	23.37	32.72	59.26
2	13.12	15.50	17.72	20.74	28.96	40.01	75.58
3	13.51	16.05	19.04	23.03	33.26	47.38	90.57
4	13.94	16.68	19.63	24.99	37.12	54.78	105.15
7	15.58	17.40	20.78	30.54	47.07	71.43	184.91
8	15.77	17.71	21.38	32.23	51.09	78.99	221.32
9	15.77	17.81	21.93	33.38	53.65	88.10	249.98
10	16.36	18.00	22.16	34.78	57.43	99.21	275.33
11	16.51	18.11	22.31	36.10	61.09	110.05	297.06
14	16.90	18.46	23.22	39.88	69.79	127.18	340.28
18	17.69	18.73	23.69	45.71	84.53	148.34	376.56
21	17.88	19.32	24.56	51.06	99.48	165.26	399.54
25	17.95	19.87	25.32	58.31	112.17	184.37	422.23
28	18.22	20.59	25.83	62.45	121.28	199.88	441.37

[0131] 表6c.利用甘氨酸,羊毛罌红的体外累积释放数据。

[0132]

时 间	0%	5%	10%	20%	30%	40%	50%
(天)	甘氨酸	甘氨酸	甘氨酸	甘氨酸	甘氨酸	甘氨酸	甘氨酸
1	11.80	17.49	12.69	7.49	44.18	81.68	152.66
2	13.12	18.16	13.97	13.69	60.33	110.99	210.24
3	13.51	18.55	14.80	18.83	75.65	135.94	249.35
4	13.94	18.90	15.43	24.19	86.93	156.62	280.47
7	15.58	19.57	17.11	42.93	110.34	212.06	367.08
8	15.77	19.80	18.07	48.03	126.18	227.33	396.15
9	15.77	20.11	18.62	53.22	128.83	239.94	424.41
10	16.36	20.46	18.89	58.25	131.72	249.52	449.64
11	16.51	20.85	19.32	63.72	135.62	261.13	488.18
14	16.90	21.81	21.04	77.66	151.46	293.46	595.00
18	17.69	22.68	23.65	97.53	171.85	330.95	703.88
21	17.88	23.84	26.14	112.36	190.23	358.89	770.53
25	17.95	24.43	29.11	133.68	218.97	398.11	845.17
28	18.22	25.10	31.19	145.61	242.23	426.86	899.00

[0133] 表6d.利用HEC,羊毛罂红的体外累积释放数据。

[0134]

时 间							
(天)	0% HEC	5% HEC	10% HEC	20% HEC	30% HEC	40% HEC	50% HEC
1	11.80	14.10	17.01	22.37	24.09	60.87	95.07
2	13.12	15.74	19.49	25.02	26.50	72.88	126.19
3	13.51	16.25	20.81	27.30	29.07	82.46	149.89
4	13.94	16.93	21.48	28.62	31.79	90.84	168.96
7	15.58	17.92	22.68	30.91	39.44	111.51	214.92
8	15.77	18.07	23.11	32.23	41.17	117.27	227.21
9	15.77	18.34	23.46	33.66	43.53	123.18	239.70
10	16.36	18.69	24.13	34.90	44.93	128.29	249.64

[0135]

11	16.51	18.76	24.32	35.45	46.49	133.68	260.36
14	16.90	19.03	24.75	36.73	52.32	147.95	292.25
18	17.69	19.58	25.46	38.73	60.18	165.36	335.39
21	17.88	20.13	25.85	41.38	64.72	178.05	369.05
25	17.95	20.36	26.81	42.90	71.52	193.24	414.53
28	18.22	20.59	27.16	43.90	75.26	205.49	452.51

[0136] 表6e.利用PEG,羊毛罂红的体外累积释放数据。

[0137]

时 间							
(天)	0% PEG	5% PEG	10% PEG	20% PEG	30% PEG	40% PEG	50% PEG
1	11.80	11.44	16.44	21.20	32.40	36.84	42.80
2	13.12	12.19	17.60	23.45	37.59	45.17	52.79
3	13.51	12.54	18.55	24.24	41.04	53.34	63.43
4	13.94	12.85	19.06	25.07	43.77	59.30	71.80
7	15.58	13.81	20.87	27.96	52.23	74.85	90.78
8	15.77	14.04	21.46	28.60	55.08	80.57	97.14
9	15.77	14.35	21.65	29.55	57.97	85.68	103.02
10	16.36	14.49	22.36	30.06	60.17	90.70	112.08
11	16.51	14.60	22.71	31.22	62.22	96.06	120.45
14	16.90	14.83	23.10	34.03	70.23	112.13	142.38
18	17.69	15.06	23.41	35.67	81.23	130.91	171.41
21	17.88	15.17	23.64	36.78	88.39	144.49	190.02
25	17.95	15.40	23.83	38.02	97.17	162.10	212.76
28	18.22	15.67	24.05	39.18	104.22	176.65	229.84

[0138] 涉及羊毛罂红的溶出研究(图2,3和4)显示了亲水性、大分子药物从疏水插入物载体材料释放受影响的程度。如上所述,羊毛罂红是水溶性的,也即,在水中的溶解度大于5% w/w,而且是大分子。从这些数据清楚看出,没有分散在整个插入物载体材料中的水溶性释放增强剂的帮助,羊毛罂红不能弥散通过有机硅插入物载体材料。水溶性释放增强剂从插入物载体材料的制剂排除时(也即,0%装载量),开始的很少几天只有低的表面羊毛罂红释放,该时间以后,羊毛罂红浓度是极其低的。

[0139] 认为羊毛罂红较差的弥散/渗透,是由于羊毛罂红相对低的溶出度和相对高的分子量(相对于一般弥散通过有机硅插入物载体材料的分子>400Daltons),从而抑制它弥散通过例示的有机硅插入物载体材料的能力,该有机硅插入物载体材料是疏水的。

[0140] 同样明显地,少量添加(5和10%)水溶性释放增强剂到包含药物的插入物中,对增加羊毛罂红的释放具有很少的影响。仅仅当水溶性释放增强剂的浓度达到15或20%和以上时,释放速率被显著增加。以20,30,40和50%的PEG装载量,到28天的研究结束时,羊毛罂红的累积释放分别增加2,6,10和13倍。至于HEC,到28天的研究结束时,羊毛罂红的累积释放分别增加2,4,11和25倍。因此,尽可能保持最高的水溶性释放增强剂装载量(如,例如50%)是有益的。羊毛罂红提高的释放认为是由于水溶性释放增强剂的存在,增加水吸收到插入物载体材料的疏水基质中而引起的。认为产生一系列互连通道和孔,溶解基质和羊毛罂红可移动通过这些通道和孔,并从本发明的药物递送装置弥散。

[0141] 这里检验的所有水溶性释放增强剂显示以浓度依赖的方式影响羊毛罂红的释放。不同的水溶性释放增强剂之间的唯一差异是它们增加羊毛罂红释放的幅度。图4举例说明了羊毛罂红从带有单个包含羊毛罂红的插入物的棒状药物递送装置的释放,该插入物中包含50%装载量的一系列水溶性释放增强剂。很明显甘氨酸,D-葡萄糖和HEC提供了羊毛罂红释放的最大改善,其中甘氨酸提供了羊毛罂红释放的最大改善。如图11A和11B所示,利用甘氨酸的改善的释放最可能与带有这种水溶性释放增强剂的棒状药物递送装置增加的溶胀相关。50%PEG棒的这种图像(图11A)代表了28天的溶出以后,所有的水溶性释放增强剂,除了甘氨酸之外(图11B,其中可见到棒状药物递送装置0到最小的溶胀)。至于甘氨酸,棒状药物递送装置另外的溶胀导致了进一步的聚合物网扩展,从而产生增加数量的孔和空隙,溶出介质和羊毛罂红可以移动通过这些孔和空隙。

[0142] 涉及羊毛罂红的研究举例说明了,大分子但是中度低分子量的亲水性药物,如何通过水溶性释放增强剂的包含物,以高浓度从有机硅插入物递送。这些研究被扩展(参见下面的实施例5)到检验模型蛋白BSA从类似的棒状药物递送装置的释放。

[0143] 实施例5

[0144] 赋形剂浓度对BSA释放分布图的影响

[0145] 有机硅弹性体LSR9-9508-30由NuSil Technology LLC(Carpinteria,USA)提供。BSA购自Sigma-Aldrich(Gillingham,UK)。使用Elga Purelab Maxima系统获得超纯水。内径为3.35mm,外径为4.64mm的医学级有机硅管购自BDH(Belfast,UK)。

[0146] 如下面的表7中所述的制备包含BSA的插入物制剂。分别使用总共2g质量的BSA/水溶性释放增强剂/有机硅制剂。在DAC 150FVZ-K Speedmixer中,以3000rpm,首先通过混合想要浓度的合适组分(也即,BSA,A和B部分有机硅弹性体和水溶性释放增强剂)30秒,来制造棒状药物递送装置。然后将该混合物吸收到注射器中,并注射到有机硅管(长度为100mm,内径为3.35mm)中。然后使管在室温下固化24小时,该时间以后,将管切割成长度为15mm的部分,每个长度都为一个棒状的药物递送装置。

[0147] 表7.BSA制剂。

N 序 号	活性名称	药 物 装	长度尺寸/内 部 CSD (mm)	甘 氨 酸 (%w/w)	外部 CSD 尺 寸 (mm)
		载 量 (%w/w)			
[0148]					
32	BSA	1	15 / 3.35	—	4.64
33	BSA	1	15 / 3.35	30	4.64
34	BSA	1	15 / 3.35	40	4.64
[0149]					
35	BSA	1	15 / 3.35	50	4.64

[0150] 使用大小排阻高效液相色谱法,利用紫外线探测(Waters Breeze HPLC系统;Phenomenex Biosep SECS 3000column 7.8mm i.d×300mm;安全保护柱GFC 30004x3.0mm;工作温度25℃;等度模式;流动相乙酸铵/0.01M pH 6.8;流速1.0ml/min;检测波长280nm;注射体积100μl;BSA停留时间7.6min),对从其中含有单个包含BSA插入物的棒状药物递送装置释放的BSA进行定量。获得0.5–100μg/ml范围内BSA的线性校正曲线($R^2=0.98$)。

[0151] BSA从带有单个包含BSA的插入物的棒状药物递送装置的连续释放,该插入物中含有0,30,40和50%的甘氨酸装载量。图5证明了不掺入甘氨酸到制剂中BSA较差地从棒状药物递送装置弥散,在开始的几天内,BSA仅仅以低浓度从棒状药物递送装置的表面释放。甘氨酸以30,40和50%包含在插入物制剂中,4周时间内提供了增加9,10和12倍的BSA累积释放。

[0152] 至于BSA,仅仅使用甘氨酸作为水溶性释放增强剂,而且装载量保持高于30%,进行溶出研究。获得的数据(图5)表明,尽管相较于羊毛罂红,BSA的分子量显著增加,但是在延长的时间内从棒状药物递送装置释放相当高浓度的BSA。以50%装载量的甘氨酸,单个棒状药物递送装置28天时间内将提供高达480μg的BSA。

[0153] 为了这个目的,这种改良的有机硅棒状药物递送装置能递送高局部浓度的阴道抗体延长的时间,其能提供阴道抗HIV。因此,由于生产模型棒状药物递送装置用于从棒状插入物阴道环有效延长递送单克隆抗体如2F5的目标,进行了这些实验(参见下面的实施例6)。

[0154] 实施例6

[0155] 赋形剂浓度,2F5浓度以及制造和加工参数对2F5释放的影响

[0156] 2F5由Polymun Scientific(Vienna,Austria)惠赠。有机硅弹性体LSR9-9508-30由NuSil Technology LLC(Carpinteria,USA)提供。使用Elga Purelab Maxima系统获得超纯水。内径为3.35mm,外径为4.64mm的医学级有机硅管购自BDH(Belfast,UK)。

[0157] 如表8中描述的制备制剂。分别使用总共1g质量的2F5/有机硅/水溶性释放增强剂制剂。

[0158] 表8.装载有30%药物加水溶性释放增强剂的2F5制剂。

[0159]

序列	有机硅弹性体 (类型, 含量% w/w)	药 物 2F5 (Prep., 装载 量 % w/w)	甘氨酸装 载 量 % (w/w)	固化条件(温度, 持 续时间)
2F5 装载量的影响				
1	铂 A, 70	冷冻干燥 A, 1.5	28.5	环境温度, 过夜
2	铂 A, 70 A, 70	冷冻干燥 A, 3.75	26.25	环境温度, 过夜
3	铂 A, 70	冷冻干燥 A, 7.5	22.5	环境温度, 过夜
4	铂 A, 70 A, 70	冷冻干燥 A, 15.0	15.0	环境温度, 过夜
5	铂 A, 70 A, 70	冷冻干燥 A, 22.5	7.5	环境温度, 过夜
赋形剂装载量的影响				
6	铂 A, 80	冷冻干燥 A, 7.5	12.5	环境温度, 过夜
有机硅弹性体的影响				
7	铂 B, 70	冷冻干燥 A, 7.5	22.5	环境温度, 过夜
有机硅弹性体固化条件的影响				
8	铂 A, 70	冷冻干燥 A, 7.5	22.5	40°C, 8 小时
9	铂 A, 70	冷冻干燥 A, 7.5	22.5	70°C, 4 小时
10	铂 A, 70	冷冻干燥 A, 7.5	22.5	100°C, 1 小时
对照				
11	铂 A, 70	-	30	周围环境, 过夜
12	铂 A, 100	-	-	周围环境, 过夜

[0160] 使用两种不同的铂催化的不同粘性的有机硅系统(A和B型)。有机硅弹性体系统所称的铂A为Nusil's LSR9-9508-30, 一种由两部分组成的添加-固化液体有机硅弹性体, 每个部分都具有比较高的粘性(45,000和60,000cp)。有机硅弹性体系统所称的铂B为Nusil's MED-4220, 一种由两部分组成的添加-固化液体有机硅弹性体, 每个部分都具有比较低的粘性(20,000和15,000cp)。

[0161] 制剂1-12: 2F5的水溶液(13.54mg/ml)与将包含于最终的1g制剂中的全部含量的甘氨酸混合。当液体的总体积小于15ml时, 添加额外的水分来补足该体积, 以确保甘氨酸的完全溶解。使用实验室冷冻干燥器(VirTis adVantage)对这些溶液进行冷冻干燥。在室温下将样品装载到架子上。架子温度倾斜下降到-60°C, 并保持2小时。-30°C进行最初的干燥15小时。架子温度然后在60分钟内上升到20°C, 并在这个温度保持10小时。整个干燥周期控制容器压力在100微米汞柱。冻干以后, 干燥的材料与合适含量的有机硅在DAC 150FVZ-K Speedmixer中以3000rpm混合30秒。然后将该混合物吸收到注射器(2ml)中, 并注射到上述的有机硅管(长度为100mm, 内径为3.35mm)中。然后使管在室温下固化24小时, 该时间以后, 将管切割成长度为15mm的部分。制剂11和12(对照)排除2F5, 制剂12还排除了甘氨酸。

[0162] 表8详述了一系列2F5制剂, 其评估了一套制造和加工参数对2F5从有机硅棒插入物释放的影响。对于全部的制剂1-12, 插入物药物和水溶性释放增强剂(2F5+甘氨酸)的总装载量保持相同(30%w/w), 除了制剂6以外, 其中应用20%装载量的插入物药物和水溶性

释放增强剂。

[0163] 通过ELISA分析进行2F5释放的定量:使用2F5抗体和肽aa:GGGLELDKWASL(SEQ ID 1)作为捕捉抗原,通过双三明治ELISA,定量2F5的水平。标准溶液稀释到浓度为200ng/ml用于检测血浆Ab。利用与辣根过氧化酶缀合的山羊抗人(GAH)IgG(γ -链特异性的)抗体检测结合的2F5。添加TMBE作为基质,并于450nm获得形成的蓝色产物的光密度值。

[0164] 提供的数据(图6-8)显示了,从旨在检验加工和生产变量对2F5释放的影响的一组实验(表8),2F5从棒状药物递送装置的释放,该装置中具有单个包含2F5的插入物。2F5从所有的制剂连续释放28天。两个对照,制剂11和12,没有对2F5ELISA分析产生任何干扰。

[0165] 制剂1-5检验了增加的2F5浓度对释放分布图的影响(参见图6)。由于2F5从棒状药物递送装置的释放是仅仅从棒的两个未覆盖端(2F5不会弥散通过包含有机硅作为疏水载体材料的装置主体),人们预期,随着2F5的装载量从1.5%增加到高达22.5%,2F5的释放将增加(Kajhara et al.2001)。实际上,虽然难以正确模拟2F5从这些系统的释放,因为释放受弥散出棒状药物递送装置与吸收水到系统中二者的影响,以及受系统中2F5与甘氨酸浓度的影响,但是人们预期,随着2F5浓度的增加,每天的释放将以线性方式增加。然而,结果表明,随着2F5装载量的增加,每天的释放以超过直接成比例的方式显著增加。制剂6与制剂3具有相同的2F5装载量,但是制剂的相对甘氨酸装载量较低。因此,添加相应的插入物载体材料装载量来进行补偿(参见图7)。在制剂6的情况中,总的赋形剂浓度降低到20%,然而其释放分布图与制剂3的相似,制剂3中2F5的浓度是相同的,但是甘氨酸装载量高10%。相较于测试的所有其他的制剂,制剂7涉及使用不同的插入物载体材料(有机硅弹性体(MED 4220,Nusil))。在28天的研究中,该制剂提供了最高的2F5的累积释放。但是,这些数据没有真正代表MED 4220,因为该聚合物没有与弹性体混合物中包含的2F5和甘氨酸一起完全固化(参见图7)。实验7中,其中不同的聚合物应用于棒状药物递送装置(MED 4220,Nusil),当与具有有机硅A(LSR9-9508-30)的类似制剂(制剂3)相比较时,可以观察到28天时间内2F5的累积释放显著增加5倍。但是,存在高装载量的冷冻干燥的甘氨酸粉末时,有机硅B(MED 4220)没有固化,因此,当水溶性释放增强剂是甘氨酸时,这种有机硅不能用作可行的插入物载体材料。尽管如此,这种由低密度的未固化有机硅网导致的2F5释放的相当大的增加(该网提供了用于2F5弥散的更直接的通道),表明通过降低所用的有机硅的密度,可以增加2F5释放。为了这个原因,对其中包括单个包含2F5的插入物的类似棒状药物递送装置进行了检验,其中通过在制剂中包含液体聚二甲氧基硅烷降低了聚合物网密度-参见下面的实施例7和8。

[0166] 制剂8-10(表8)检验了插入物载体材料(例如,有机硅弹性体制剂)的固化温度对2F5的释放的影响(参见图8)。释放数据表明,增加固化温度到40℃达8小时(制剂8),对2F5的释放没有显著影响,也即,与可比较的制剂3相似的释放分布图,制剂3在室温下固化。当固化温度增加到70℃达4小时时(制剂9),28天的研究时间以后,2F5的释放比室温下和40℃固化的类似制剂(分别为制剂3和8)的低大约35%。当固化温度增加到100℃达1小时时(制剂10),在研究开始的很少几天仅仅检测到极其低水平的2F5。

[0167] 实验8-10检验了固化温度对2F5的释放的影响,其最终提供了这些温度时2F5稳定性的一些指示。一般地,许多有机硅插入物载体材料如这里使用的那些材料的固化,在升高的温度进行短时间-一般在高于100℃时进行几分钟。但是当使用这种高温时,显然涉及抗

体的稳定性。因此,大多数包含药物的插入物在室温下固化,其延长固化时间到几个小时。然而发现用于这种系统的最佳固化条件是更实际的,该固化条件保持药物的稳定性,同时允许插入物载体材料在尽可能短的时间内固化。

[0168] 提供的释放数据是高温时2F5的稳定性的指示,虽然不是决定性的。数据显示40℃固化8小时(制剂8)对从棒状药物递送装置释放的2F5的浓度不具有显著影响,其意味着在该温度时2F5在有机硅插入物载体材料内是稳定的。当固化温度增加到70℃达4小时时(制剂9),28天的研究时间以后,2F5的释放比室温下和40℃固化的类似制剂(分别为制剂3和8)的低大约35%。当固化温度增加到100℃达1小时时,在研究开始的很少几天仅仅检测到极其低水平的2F5(制剂10)。令人吃惊地,因此,2F5在接近70℃的高温时仍然是相对稳定的。利用另外的稳定性测验,可以获得最佳温度固化和时间,同时仍然保持100%的2F5稳定性。

[0169] 实施例7

[0170] 液体聚二甲基硅氧烷对2F5的释放的影响

[0171] 表9. 2F5制剂-比较包括液体聚二甲基硅氧烷(PDMS)的影响。

[0172]

序 号	有机硅弹性 体	2F5 (Prep., 装载	甘氨酸 (装载	硅油 (装载	固化条件 (温度, 持续
--------	------------	-------------------	------------	-----------	-----------------

[0173]

(类型, 含量 % w/w)		量 % w/w)	量 % w/w)	量 % w/w)	时间)
1N	铂 A, 50	冷冻干燥 A, 10	40	0	40°C, 8 小时
2N	铂 A, 40	冷冻干燥 A, 10	40,	10%	40°C, 8 小时

[0174] 2F5从每个棒状药物递送装置连续释放28天。液体PDMS掺入到制剂中,以减少聚合物网的密度,其将导致2F5从棒状药物递送装置增加的释放。由于制剂之间的赋形剂装载量的差异,这些制剂是不能与表8中的那些直接可比较的。

[0175] 图9证明了当与没有液体PDMS的类似制剂相比较时(制剂1N),制剂中包含液体PDMS(制剂2N)在28天内显著增加2F5的累积释放。对于不含液体PDMS的那些制剂,第28天时累积浓度为254μg,对于那些包含PDMS的制剂累积浓度为414μg,增加超过60%。

[0176] 添加液体有机硅到这些制剂中,具有允许比较容易的混合固体甘氨酸水溶性释放增强剂成降低粘性的弹性体混合物的额外益处。而且,降低弹性体基质的密度,允许较高的甘氨酸装载量,其进一步增加了活性物的释放。因此存在明确的策略,其可用于增加活性物从本发明的药物递送装置的释放。

[0177] 实施例8

[0178] 液体聚二甲基硅氧烷对BSA的释放的影响

[0179] 降低有机硅聚合物网的密度可提高分子弥散通过弹性体。一种降低聚合物网密度的方法,除了使用不同的聚合物以外,是添加液体有机硅(聚二甲基硅氧烷-PDMS)到弹性体中。有机硅弹性体的这种稀释还容许包含较高部分的固体水溶性释放增强剂到有机硅混合物中,其也用来增加释放。

[0180] 棒制剂和棒制造:通过在DAC 150Speedmixer中,以3000rpm,混合如表10中所示的合适的组分(也即,BSA,A和B部分有机硅弹性体,甘氨酸和PDMS,当合适时)30秒,制造其中带有单个包含BSA的插入物的棒状药物递送装置。然后将该混合物吸收到注射器中,并注射到有机硅管(长度为100mm,内径为3.35mm)中。然后使管在室温下固化24小时,该时间以后,将管切割成长度为15mm的部分,每个长度都为一个棒状药物递送装置。

[0181] 表10.BSA制剂-比较包括液体聚二甲基硅氧烷(PDMS)的影响。

[0182]

制剂序号	药 物 名 称	药物装载量 (% w/w)	有机硅弹性体 装载量(% w/w)	甘氨酸 (%w/w)	PDMS (%w/w)	棒内径 (mm)	棒序号
1	BSA	1 %	50	49	0	3.35	1
2	BSA	1 %	40	49	10	3.35	1
3	BSA	1 %	30	59	10	3.35	1

[0183] 体外释放研究:将每个棒状药物递送装置放置于带有10ml水的样品小瓶中;盖上小瓶并放置于37℃轨道(60rpm)振动孵育箱中。每天将棒置于新的10ml体积的水中持续2周,接着每周两次持续另外的2周。

[0184] 通过高效液相色谱法定量BSA的释放:使用大小排阻高效液相色谱法,利用紫外线探测(Waters Breeze HPLC系统;Phenomenex Biosep SECS 3000column 7.8mm i.d×300mm;用安全保护柱GFC3000 4x 3.0mm;工作温度25℃;等度模式;流动相乙酸铵/0.01M pH 6.8;流速1.0ml/min;检测波长280nm;注射体积100μl;BSA停留时间7.6min),对从棒状药物递送装置释放的BSA进行定量。在0.5-100μg/ml范围内获得BSA的线性校正曲线($R^2=0.98$)。

[0185] 表11.BSA的体外累积释放数据(1%装载量)(分别为制剂11,12和13)。

时间 (天)	50% 有机硅, 49% 甘氨酸 制剂 1 (μg)			40% 有机硅, 49% 甘氨酸, 10% PDMS 制剂 2 (μg)		30% 有机硅, 59% 甘氨酸, 10% PDMS 制剂 3 (μg)	
1	101.26			101.05		221.38	
2	131.24			134.45		279.16	

	3	158.87	160.13	377.54
	4	187.13	190.03	427.94
	7	241.13	225.17	520.58
	8	258.43	237.37	559.47
	9	271.50	246.03	594.82
[0187]	11	286.66	259.97	656.04
	14	305.78	277.49	726.16
	18	335.67	309.88	798.44
	21	364.88	357.84	898.08
	25	381.03	392.31	958.88
	28	393.33	441.18	1030.96

[0188] 数据显示添加PDMS对BSA从棒状药物递送装置的释放分布图具有一些影响,但是该释放分布图主要由制剂中作为水溶性释放增强剂的甘氨酸的含量确定,参见图10。那些包含49%甘氨酸和PDMS的棒状药物递送装置,在28天内释放比只包含49%甘氨酸的那些装置多大约12%的BSA的事实证实了这个。而且,PDMS具有稀释弹性体的增加的影响,其足以允许甚至更高装载量的水溶性释放增强剂。因此,可能很容易包括59%甘氨酸装载物到棒状药物递送装置内的插入物中,该装置带有任何30%有机硅弹性体,其导致明显增加的BSA释放。

[0189] 认为包含药物的插入物中含有水溶性释放增强剂增加药物释放,通过允许:(i)水性液体流入到包含药物的插入物,(ii)药物的水增溶作用,和(iii)药物沿着由于水的吸收而形成的水通道和孔弥散。

[0190] 任选在包含药物的插入物中含有硅油用来稀释插入物载体材料的交联密度,因为硅油分子不能被交联成插入物载体材料的结构。从实用性展望,我们可以看作硅油分子渗透插入物载体材料的常规交联网的那些结构。因为硅油组分的装载量增加(和常规插入物载体材料的装载量随后降低,前者用作后者的替代),分子弥散到插入物载体材料中或弥散出插入物载体材料中的速率将增加。因此,水性液体吸收的速率增加(由于更多的开口网络结构),药物弥散出插入物载体材料也增加。换句话说,认为这些可能是两种机制一起工作,其促使增加药物从本发明的硅油修饰的阴道内药物递送装置的释放。

[0191] 我们已经证明,本发明的阴道内药物递送装置可能作为有效的阴道药物递送系统。相较于可选择的阴道制剂,常规的阴道内药物递送装置具有许多有利的特性,包括延长和控制的药物递送以及对患者依从性的相当大的改善。除了保持常规阴道内药物递送装置的益处外,本发明的阴道内药物递送装置,具有允许递送更多不同范围的药物的增加的优点。而且,它们需要显著较低的药物装载量,当使用昂贵的药物时,其是有利的。本发明的阴道内药物递送装置,其具有重量为大约1到大约70%的水溶性释放增强剂修饰的插入物,提供了一种递送可能的任何药物包括水溶性药物和大分子药物到阴道的有效方法。

[0192] 我们已经证明,通过获得阴道抗体2F5从棒状药物递送装置的延长递送,本发明的阴道内药物递送装置实际用作可行的基质用于防止HIV,该装置中带有单个包含2F5的插入物。已经确定,带有22.5%装载量的2F5的单个插入物,棒状药物递送装置,将在28天时间内递送高达480 μ g的2F5(平均27 μ g2F5/天)。通过将两种或多种包含药物的插入物置于单个阴道内药物递送装置中,和/或通过增加每个棒状插入物的直径,可以获得显著较高浓度的2F5。

[0193] 因此,本发明的阴道内药物递送装置,具有成为一种用于阴道防HIV的主要药物递送装置的潜能。它能为女性提供保护她们自身的方法,而不会让她们的伴侣知道,因为阴道环在性交期间可能不引人注意。本发明的药物递送装置的性质是这样的,以便多种阴道抗体或可选择杀微生物药物,可以从本发明的单个阴道内药物递送装置递送,该装置带有用于每种药物的最佳棒状插入物制剂,以提供有效和广范围的保护。

[0194] 虽然上面已经参考本发明的特定实施方案对本发明进行了描述,但是很明显可以进行很多改变,修饰和变异,而不背离这里公开的发明构思。因此,本发明意图包含落入附加的权利要求的精神和广范围内的所有这些改变,修饰和变异。

[0195] 11. 权利要求1到10中任一项的阴道内药物递送装置,其中装置主体是部分或完全环形的。

[0196] 12. 权利要求1到11中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述疏水载体材料是选自聚二甲基硅氧烷,聚二甲基硅氧烷与甲基乙烯基硅氧烷的共聚物,聚氨酯和聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)的聚合材料。

[0197] 13. 权利要求1到12中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种水溶性释放增强剂选自糖或它们的水溶盐;糖醇;盐;甘油;水溶性或水可溶胀的多糖;有机酸;氨基酸;蛋白质;非离子型表面活性剂;胆汁盐;有机溶剂;聚乙二醇;脂肪酸酯;亲水聚合物及其组合。

[0198] 14. 权利要求1到13中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物包含所述至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物重量的大约1%到大约60%。

[0199] 15. 权利要求14的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物包含所述至少一种水溶性释放增强剂,其含量为所述至少一种包含药物的插入物重量的大约1%到大约55%。

[0200] 16. 权利要求1到15中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述插入物载体材料是选自聚二甲基硅氧烷,聚二甲基硅氧烷与甲基乙烯基硅氧烷的共聚物,聚氨酯和聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)的聚合材料。

[0201] 17. 权利要求1到16中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述疏水载体材料,所述插入物载体材料,或者所述疏水与所述插入物载体材料二者都包括有机硅弹性体。

[0202] 18. 权利要求1到17中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物实质上是圆柱形的棒。

[0203] 19. 权利要求18的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物限定了一个直圆柱体,而且使用时,至少一种包含药物的插入物的至少一端部分或完全暴露于阴道环境。

[0204] 20. 权利要求18的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物的横截面实质上是圆形的,而且实质上放射状地,向内或向外延伸穿过装置主体。

[0205] 21. 权利要求1到20中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物的截面直径为大约0.5mm到大约8mm。

[0206] 22. 权利要求1到21中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物的长度为大约2mm到大约30mm。

[0207] 23. 权利要求1到22中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物被放置于所述装置主体中,以便所述至少一种包含药物的插入物的截面直径在各个方向上超过所述通道的截面直径平均大约1mm。

[0208] 24. 权利要求1到23中任一项的阴道内药物递送装置,其中所述的至少一种包含药物的插入物另外包括至少一种药学上可接受的非水溶性释放增强剂,其含量为插入物重量的大约1%到大约25%。

[0209] 25. 权利要求1到24中任一项的阴道内药物递送装置,其中装置主体另外包括至少一种药物,粒状的填充材料,弥散抑制剂,化学渗透增强剂,水溶性释放增强剂或其组合。

[0210] 26. 权利要求25的阴道内药物递送装置,其中装置主体中的至少一种药物选自避孕用品,疼痛与偏头痛药剂,用于激素代替治疗的药物,焦虑与忧郁药剂,用于治疗经前期综合症的药物,用于治疗生殖泌尿紊乱的药物,用于使子宫颈成熟/引产术的药物,抗菌药物,抗真菌药,抗疟药剂,抗原虫药,抗病毒药与抗逆转录病毒药剂,用于治疗子宫内膜异位的药物,抗呕吐药物与骨质疏松症药物。

[0211] 27. 权利要求25或26的阴道内药物递送装置,其中至少一种药物以装置主体重量的大约0.005%到大约65%的含量存在于装置主体中。

[0212] 28. 权利要求25中任一项的阴道内药物递送装置,其中装置主体中水溶性释放增强剂选自糖或它们的水溶盐;糖醇;盐;甘醇;水溶性或水可溶胀的多糖;有机酸;氨基酸;蛋白质;非离子型表面活性剂;胆汁盐;有机溶剂;聚乙二醇;脂肪酸酯;和亲水聚合物及其组合。

[0213] 29. 权利要求25或28的阴道内药物递送装置,其中所述装置主体包含低于所述装置主体重量的大约10%的所述水溶性释放增强剂。

[0214] 30. 权利要求1到29中任一项的阴道内药物递送装置,其中装置主体另外包括一个外壳,条件是所述的至少一种包含药物的插入物被暴露于所述装置主体的所述外部。

[0215] 31. 一种制备权利要求1到30中任一项的阴道内药物递送装置的方法,包括以下步骤:

[0216] (a)以所述限定至少一个通道的装置主体形式模制所述疏水载体材料;和

[0217] (b)将所述至少一种包含药物的插入物插入到所述至少一个空的内部通道中,以便所述包含药物的插入物暴露于所述装置主体的所述外部。

[0218] 32. 权利要求31的方法,另外包括固化装置主体的步骤。

[0219] 33. 一种阴道内施用药物给雌性的方法,包括插入权利要求1到30中任一项的阴道内药物递送装置到阴道中的步骤。

序列表

[0001] <110> WOOLFSON, DAVID
MALCOLM, KARL
<120> 用于递送大分子和水溶性药物的阴道内药物递送装置
<130> 02911.009620.PC
<150> US 60/946,299
<151> 2007-06-26
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 与HIV-1同源的
<220>
<221> DOMAIN
<222> (4)..(12)
<223> 位于HIV-1的gp41上的高度保守的序列
<400> 1
Gly Gly Gly Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
1 5 10

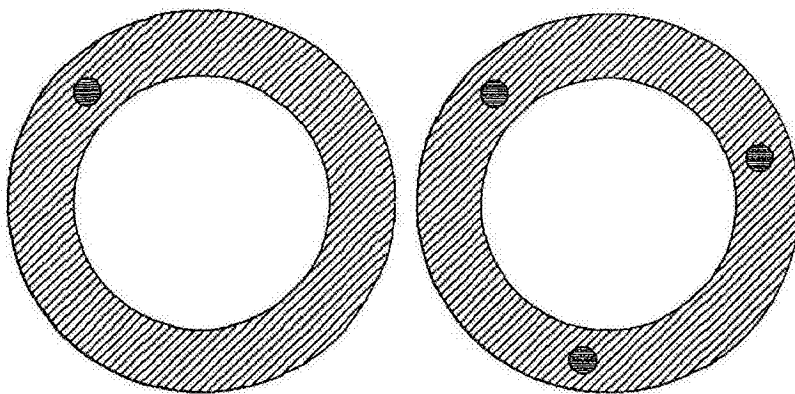


图1

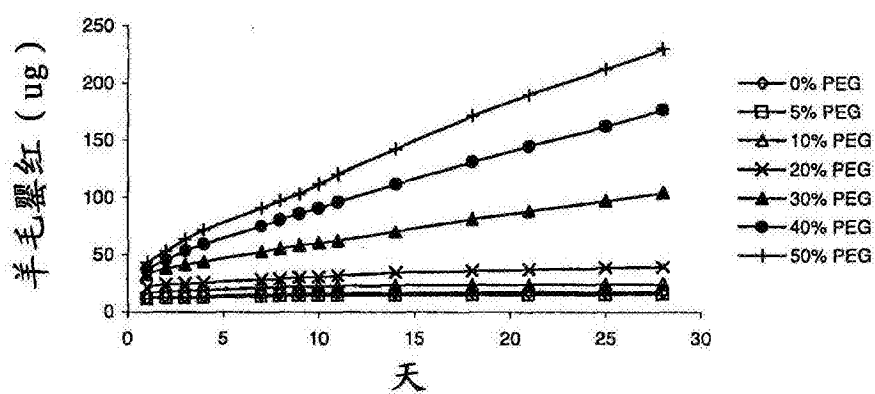


图2

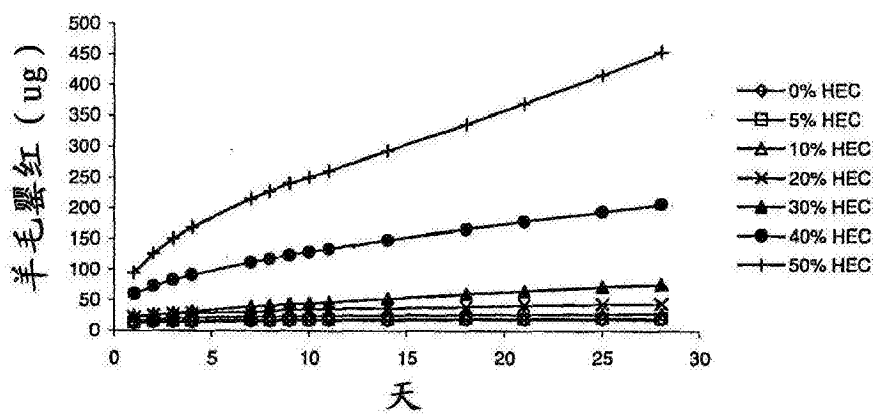


图3

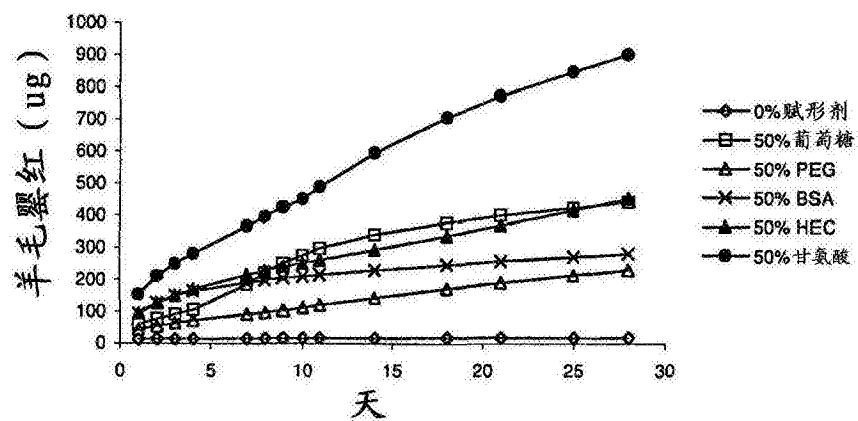


图4

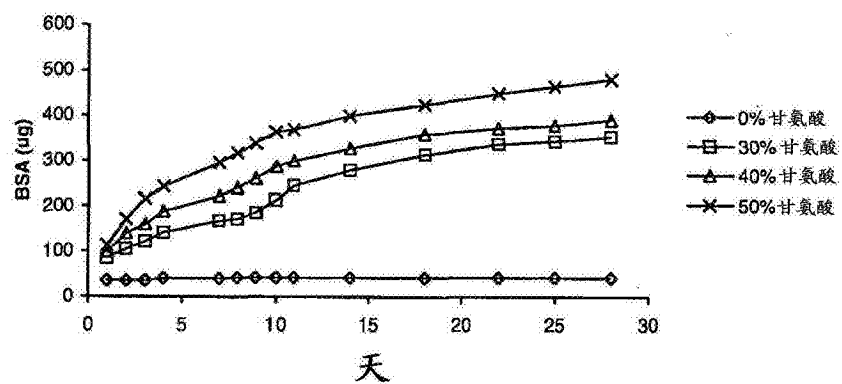


图5

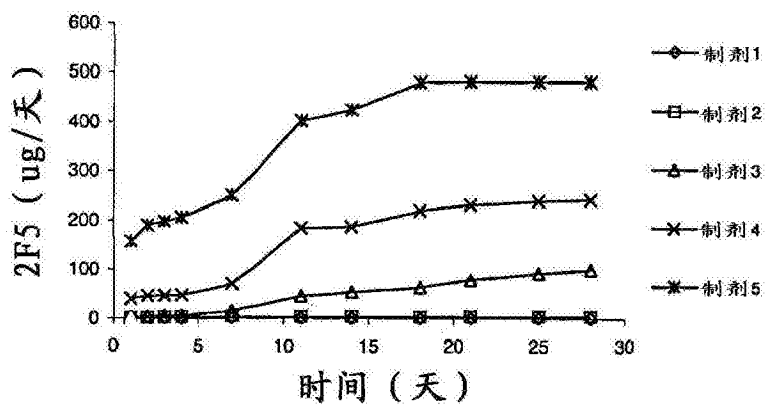


图6

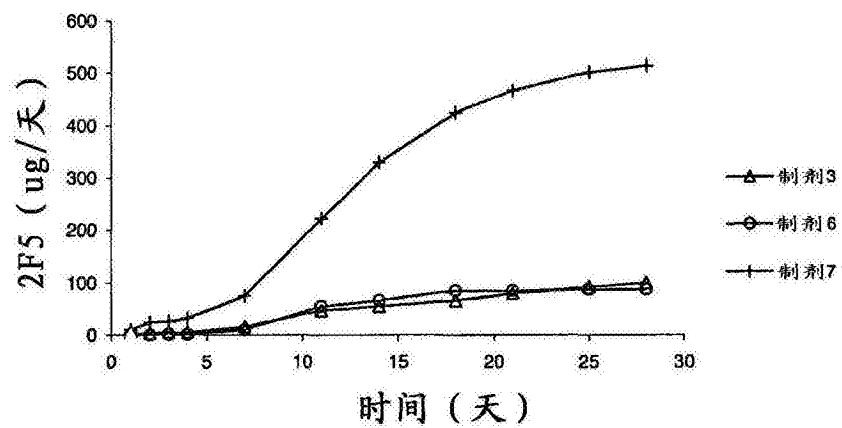


图7

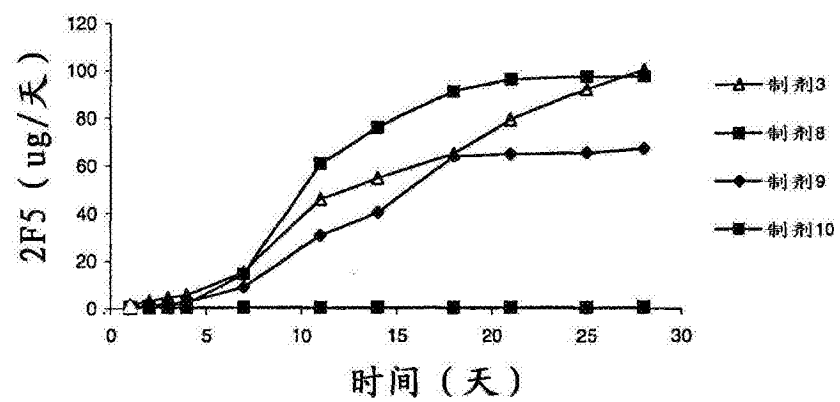


图8

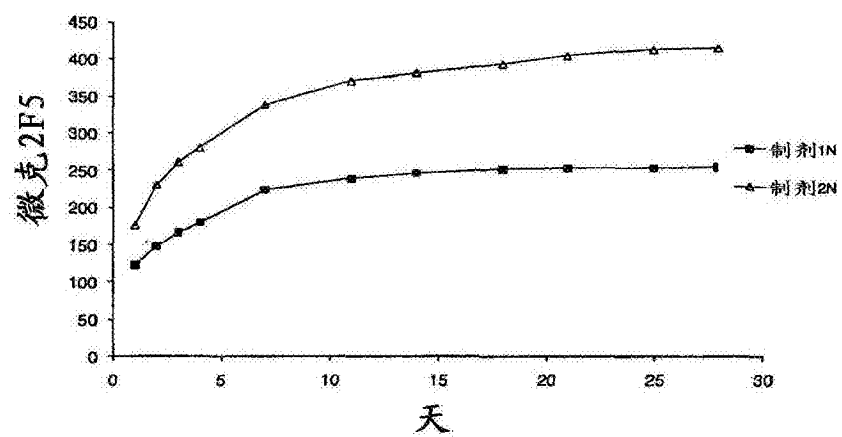


图9

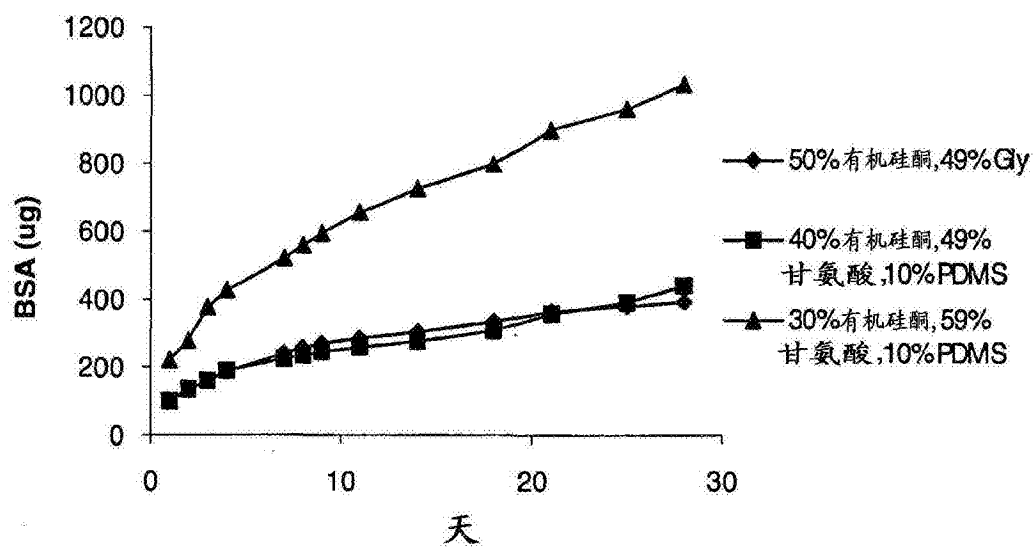


图10

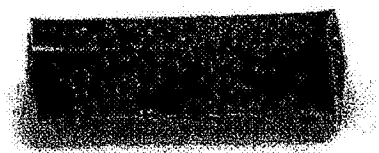


图11A



图11B