



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112165935 A

(43) 申请公布日 2021.01.01

(21) 申请号 201980029584.6

(22) 申请日 2019.03.01

(30) 优先权数据

62/637120 2018.03.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/020209 2019.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/169221 EN 2019.09.06

(71) 申请人 诺万公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 H·S·S·夸塔尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称

一氧化氮释放性栓剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明主要涉及释放一氧化氮的栓剂及其使用方法。本文描述,根据本发明的一些实施方案,本文提供了一氧化氮(NO)释放性栓剂(例如,阴道栓剂)。一些实施方案涉及用于治疗 and/或预防感染(例如,病毒感染)的组合物、试剂盒和/或方法。在一些实施方案中,提供了治疗和/或预防有需要的受试者中的病毒感染的方法。

1. 一种阴道栓剂,其包含:
一氧化氮释放性活性药物成分;以及
栓剂基质。
2. 根据权利要求1所述的阴道栓剂,其中所述一氧化氮释放性活性药物成分的存在量为所述阴道栓剂的重量的约0.1%至约10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中,如通过实时体外释放测试测量,所述阴道栓剂释放的一氧化氮的量为所述阴道栓剂的重量的约0.01%至约10%。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述栓剂基质的存在量为所述阴道栓剂的重量的约0.01%至约1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或99.91%,任选地其中所述栓剂基质的存在量为所述阴道栓剂的重量的至少约70%。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述栓剂基质包括可可豆油, C₈-C₂₀脂肪酸的甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯及其混合物,明胶,聚乙二醇(PEG)和/或甘油化甘油,并且
其中所述脂肪酸包括癸酸、辛酸、二十碳烯酸、硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、油酸、棕榈酸、蓖麻油酸及其衍生物。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述栓剂基质是疏水性或亲水性的。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约0.1%至约0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%的量的缓冲剂。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含至少两种缓冲剂,并且
其中所述至少两种缓冲剂中的每一种以所述阴道栓剂的重量的约0.1%至约0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%的量存在。
9. 根据权利要求7和8中任一项所述的阴道栓剂,其中所述缓冲剂包括磷酸二氢钾、磷酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、硼酸、琥珀酸、苹果酸、二水合柠檬酸钠及其任意组合。
10. 根据权利要求7至9中任一项所述的阴道栓剂,其中所述缓冲剂在生理性阴道pH下具有缓冲能力。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约0.1%至约0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2%的量的防腐剂。
12. 根据权利要求11所述的阴道栓剂,其中所述防腐剂包括山梨酸、苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、重氮烷基脲、氯丁醇、三氯生、苜蓿素、对羟基苯甲酸酯、氯己定、二葡糖酸盐、十六烷基三甲基溴化铵、醇、苯扎氯铵、硼酸、溴硝丙二醇、对羟基苯甲酸丁酯、乙酸丁烯钙、氯化钙、乳酸钙、二氧化碳、阳离子剂和膨润土、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、一水合柠檬酸、甲酚、二甲醚、对羟基苯甲酸乙酯、甘油、海克替啶、咪脲、异丙醇、乳酸、一硫代甘油、喷替酸、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸

钾、焦亚硫酸钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、丙二醇、乙酸钠、苯甲酸钠、硼酸钠、乳酸钠、亚硫酸钠、丙酸钠、焦亚硫酸钠、木糖醇、二氧化硫、二氧化碳及其任何组合。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约0.1%至约1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的量的溶剂。

14. 根据权利要求13所述的阴道栓剂,其中所述溶剂包括丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸乙酯、异山梨醇二甲醚、丙二醇、甘油、乙二醇、聚乙二醇、二乙二醇单乙醚、水(例如,纯化水和/或无菌水)及其混合物。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约1%至约2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量的润滑剂。

16. 根据权利要求15所述的阴道栓剂,其中所述润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、氢化植物油、sterotex、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和矿物油或其组合。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约1%至约2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%的量的矿物油。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂还包含为所述阴道栓剂的重量的约1%至约2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%的量的一种或多种硬蜡。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述一氧化氮释放性活性药物成分包含共缩合的二氧化硅网络,所述共缩合的二氧化硅网络包含二醇二氮烯鎓化的甲基氨基丙基三甲氧基硅烷(MAP3)和原硅酸四乙酯(TEOS)。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述一氧化氮释放性活性药物成分包含共缩合的二氧化硅网络,所述共缩合的二氧化硅网络包含二醇二氮烯鎓化的甲基氨基丙基三甲氧基硅烷(MAP3)、乙基氨基异丁基硅氧烷(EAIB3)和原硅酸四乙酯(TEOS)。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂以足以诱导病毒感染的细胞的凋亡的量施用一氧化氮。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂,其中所述阴道栓剂以足以减少或消除病毒复制且具有小于约50%的宿主细胞细胞毒性的量施用一氧化氮。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的阴道栓剂治疗和/或预防有需要的受试者中的感染(例如,病毒感染)的用途。

24. 实质上如本文所示和/或所述的化合物、组合物、制品和/或方法。

一氧化氮释放性栓剂及其使用方法

[0001] 相关申请信息

本申请要求2018年3月1日提交的美国临时专利申请序号62/637,120的权益,该临时专利申请的公开内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明主要涉及栓剂及其使用方法。使用所述栓剂的方法包括治疗和/或预防感染(例如,病毒感染)的方法。

发明内容

[0003] 应注意,关于一个实施方案描述的方面可以并入不同的实施方案中,即使没有关于其进行具体描述。本文描述了NO释放性栓剂(例如,阴道栓剂)。一些实施方案涉及用于治疗和/或预防感染(例如,病毒感染)的组合物、试剂盒和/或方法。在一些实施方案中,提供了治疗和/或预防有需要的受试者中的病毒感染的方法。

[0004] 现在将关于本文描述的其他实施方案更详细地描述本发明的前述和其他方面。应当理解,本发明可以以不同的形式体现,并且不应当被解释为限于本文阐述的实施方案。相反,提供这些实施方案以使得本公开将是深入且全面的,并且将本发明的范围全面地传达给本领域的技术人员。

具体实施方式

[0005] 现在将在下文中更全面地描述本发明。然而,本发明可以以不同的形式体现,并且不应当被解释为限于本文阐述的实施方案。相反,提供这些实施方案以使得本公开将是深入且全面的,并且将本发明的范围全面地传达给本领域的技术人员。

[0006] 本文中在本发明的说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,而不意图限制本发明。如本发明的说明书和所附权利要求书中所用,除非上下文中另有明确表明,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”意图也包括复数形式。

[0007] 除非另有定义,否则本文使用的所有术语(包括技术术语和科学术语)具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。应进一步理解,术语,如常用字典中定义的那些,应当被解释为具有与它们在本申请和相关领域的背景下的含义一致的含义,并且不应以理想化或过于正式的含义进行解释,除非本文中明确如此定义。本文中在本发明的说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,而不意图限制本发明。本文中提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用整体并入本文。如果术语中存在矛盾,则以本说明书为准。

[0008] 同样如本文所用,“和/或”是指、并涵盖相关所列项目中的一个或多个的任何和所有可能的组合,以及当以取舍(“或”)解释时,则缺少组合。

[0009] 除非上下文另外指示,否则明确意指本文所述的本发明的各种特征可以任意组合使用。此外,本发明还考虑,在本发明的一些实施方案中,可以排除或省略本文所述的任何

特征或特征组合。举例而言,如果说明书陈述复合物包含组分A、B和C,则其明确意指可以省略和放弃A、B或C中的任一项或其组合。

[0010] 如本文所用,过渡短语“基本上由……组成”(和语法上的变体)被解释为涵盖要求保护的发明所列举的物质或步骤和“不实质上影响要求保护的发明的基本和新颖的特征的那些”。参见,关于*Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q.461,463 (CCPA 1976) (原件中强调);还参见MPEP § 2111.03。因此,如本文所用的术语“基本上由……组成”不应被解释为等同于“包含”。

[0011] 如本文所用的术语“约”,在提及可测量的值(如量或浓度等)时,是指规定值的最高±20%(比如但不限于规定值的±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%)的变动以及所述规定值。例如,“约X”,在X是可测量的值的情况下,意在包括X以及X的±20%、±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%的变动。本文中提供的可测量值的范围可以包括任何其他范围和/或其中的个别值。

[0012] 如本文所用,术语“增加”、“增加的”和相似术语指明规定参数升高至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、300%、400%、500%或更高。

[0013] 如本文所用,术语“降低”、“降低的”、“抑制”和相似术语是指规定参数降低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。

[0014] 根据本发明的一些实施方案,本文提供了一氧化氮(NO)释放性栓剂(例如,阴道栓剂)。本发明的阴道栓剂可以是包含固体的剂型,其可以被插入和/或放置到受试者的阴道中,并且可以在插入和/或放置时熔化、软化和/或溶解。在一些实施方案中,阴道栓剂可以用施药器和/或不使用施药器插入阴道。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以数字化施用。在一些实施方案中,阴道栓剂可以用顺应FDA CCS指南和USP的施药器插入阴道。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以由受试者施用至其阴道和/或可以施用至受试者而不需要临床医师(例如,医生)施用。

[0015] 在一些实施方案中,本发明的栓剂通过压缩或模制或本领域技术人员已知的任何其他技术制备。本发明的栓剂可以包含一种或多种(例如,1、2、3、4或更多种)分散和/或溶解在一种或多种(例如,1、2、3、4或更多种)基质(即,栓剂基质)中的活性药物成分,以及任选的一种或多种(例如,1、2、3、4或更多种)赋形剂。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂包含NO释放性活性药物成分(API)和栓剂基质。阴道栓剂还可以包含一种或多种赋形剂,例如缓冲剂、防腐剂、溶剂和/或润滑剂。赋形剂可以是不会不利地改变阴道栓剂在阴道中的停留时间、应用时的耐受性和/或毒理学特征的赋形剂。在一些实施方案中,阴道栓剂具有可以提供和/或被构造成提供从阴道栓剂基本上全部(例如,至少约75%)或完全(即,100%)的NO释放的组成和/或pH。在一些实施方案中,将施用至受试者后自本发明的阴道栓剂的NO释放量与体外NO释放量进行比较,所述体外NO释放量可以任选地通过与同阴道栓剂在体内可能接触的生理液相当的组合物接触进行体外测试。

[0016] 在一些实施方案中,可以选择本发明的阴道栓剂的栓剂基质和/或赋形剂,以使得API能够容易地分散和/或至少部分溶解(例如,API在低温如低于30°C(例如,约30-50°C、35-40°C或45-50°C)下分散和/或溶解)。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂的栓剂基质

和/或赋形剂可在制造和/或储存期间不会促进API的降解和/或不会促进NO的释放。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂的栓剂基质和/或赋形剂可以维持API的无定形形式和/或不促进结晶。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂中的至少一部分API可以结晶形式存在。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂和/或其栓剂基质和/或赋形剂可以不改变阴道微生物组(例如,与施用前的微生物数量、pH等相比,可以使微生物数量、pH等改变不超过±20%)。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂和/或其栓剂基质和/或赋形剂可以促进有益阴道微生物的生长。

[0017] 栓剂基质分为油脂性(即,脂肪)基质和水溶性/水混溶性基质。油脂性(即,脂肪)基质包括但不限于可可豆油(即,可可脂)和C₈-C₂₀脂肪酸的甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯及其混合物。这些脂肪酸的实例包括但不限于癸酸、辛酸、二十碳烯酸、硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、油酸、棕榈酸、蓖麻油酸及其衍生物。在一些实施方案中,脂肪基质可以由其自然来源(例如,椰子油、棕榈油等)制备和/或可以与各种添加剂混合。脂肪基质的商品名的实例包括但不限于Suppocire[®]、Ovucire[®]、Japocire[®]、Witepsol[®]、Massa estarinum[®]、Wecobee[®]、Fattibase[®]、Dehydag[®]、Hydrokote[®]和Novata[®]。

[0018] 水溶性/水混溶性基质包括但不限于明胶(例如,甘油化明胶)、聚乙二醇(PEG)和甘油化甘油。在一些实施方案中,本发明的栓剂基质可以包括脂肪基质和水溶性/水混溶性基质两者。

[0019] 在一些实施方案中,栓剂基质在本发明的阴道栓剂中的存在量为阴道栓剂重量的约0.1%至约99.9%。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约1%、约0.1%至约5%、约0.1%至约10%、约0.1%至约20%、约1%至约10%、约1%至约20%、约20%至约30%、约30%至约40%、约40%至约50%、约50%至约60%、约60%至约70%、约70%至约99.9%、约70%至约95%、约70%至约90%、约70%至约85%、约70%至约80%、约70%至约75%、约80%至约90%或约90%至约99.9%。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量可以不低于阴道栓剂重量的70%、75%、80%、85%、90%或95%。例如,在一些实施方案中,栓剂基质可以阴道栓剂重量的约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的量存在于本发明的阴道栓剂中。

[0020] 在一些实施方案中,本发明的栓剂中的栓剂基质可以是疏水性的(例如,完全疏水性的)。在一些实施方案中,本发明的栓剂中的栓剂基质可以是亲水性的(例如,基于PEG的栓剂基质和/或甘油-明胶)。在一些实施方案中,栓剂基质可以具有低酸值,其可以减少和/或防止一氧化氮的过早释放(例如,在制造和/或储存期间)。例如,栓剂基质可以具有小于约3 mg KOH/g,例如小于约2.5 mg KOH/g,小于约2 mg KOH/g,小于约1.5 mg KOH/g,小于约1 mg KOH/g,小于约0.5 mg KOH/g,或小于约0.2 mg KOH的酸值。在一些实施方案中,栓剂基质可以可溶于水或可分散于水中和/或可以在体温下熔化。

[0021] 在一些实施方案中,缓冲剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约30%。例如,在一些实施方案中,缓冲剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以

为阴道栓剂重量的约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,两种或更多种缓冲剂可以存在于本发明的阴道栓剂中,并且所述两种或更多种缓冲剂中的每一种在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约15% (例如,阴道栓剂重量的约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%)。

[0022] 示例性缓冲剂包括但不限于磷酸二氢钾、磷酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、硼酸、琥珀酸、苹果酸、二水合柠檬酸钠及其任何组合。在一些实施方案中,缓冲剂(例如,乙酸盐缓冲剂)在生理性阴道pH下可以具有强缓冲能力。在一些实施方案中,阴道栓剂和/或阴道栓剂中存在的缓冲剂可以具有约50、100、200或300 $\mu\text{mol/g}$ 至约400、500、600或700 $\mu\text{mol/g}$ 的缓冲能力。在一些实施方案中,阴道栓剂和/或阴道栓剂中存在的缓冲剂具有约50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650或700 $\mu\text{mol/g}$ 的缓冲能力。

[0023] 在一些实施方案中,防腐剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约2%,例如但不限于阴道栓剂重量的约0.1%至约1%或约0.1%至约2%。在一些实施方案中,防腐剂在阴道栓剂中的存在量为阴道栓剂重量的约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2%。

[0024] 可以存在于阴道栓剂中的示例性防腐剂包括但不限于山梨酸、苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮(metholisothiazolinone)、重氮烷基脲、氯丁醇、三氯生、苜蓿素、对羟基苯甲酸酯、氯己定、二葡萄糖酸盐、十六烷基三甲基溴化铵、醇、苯扎氯铵、硼酸、溴硝丙二醇、对羟基苯甲酸丁酯、乙酸丁烯钙、氯化钙、乳酸钙、二氧化碳、阳离子剂(cationic)和膨润土、溴化十六烷基三甲胺(cetrimide)、氯化十六烷基吡啶鎓、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、一水合柠檬酸、甲酚、二甲醚、对羟基苯甲酸乙酯、甘油、海克替啶、咪脲、异丙醇、乳酸、一硫代甘油、喷替酸、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸钾、焦亚硫酸钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、丙二醇、乙酸钠、苯甲酸钠、硼酸钠、乳酸钠、亚硫酸钠、丙酸钠、焦亚硫酸钠、木糖醇、二氧化硫、二氧化碳及其任何组合。

[0025] 在一些实施方案中,溶剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约99.8%,例如但不限于阴道栓剂重量的约0.1%至约1%、约0.1%至约5%、约0.1%至约10%、约0.1%至约20%、约1%至约10%、约1%至约20%、约20%至约30%、约30%至约40%、约40%至约50%、约50%至约60%、约60%至约70%、约70%至约80%、约80%至约90%或约90%至约99.8%。在一些实施方案中,溶剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.8%。

[0026] 示例性溶剂包括但不限于丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸乙酯、异山梨醇二甲醚、丙二醇、甘油、乙二醇、聚乙二醇、二乙二醇单乙醚、水(例如,纯化水和/或无菌水)及

其混合物。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂中的溶剂可以是甘油。

[0027] 在一些实施方案中,润滑剂可以存在于本发明的阴道栓剂中。润滑剂可以在将阴道栓剂施用进入受试者的阴道期间和/或之后帮助减少受试者的阴道表面与阴道栓剂之间的摩擦。在一些实施方案中,润滑剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%至约10%。例如,在一些实施方案中,润滑剂在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

[0028] 示例性的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、氢化植物油、sterotex、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和矿物油(例如,轻质矿物油)或其组合。在一些实施方案中,润滑剂可以增强和/或改善栓剂的制造。

[0029] 在一些实施方案中,矿物油和/或硬蜡可以存在于本发明的阴道栓剂中,并且可以改善制造期间的处理。在一些实施方案中,矿物油在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%至约10%或约1%至约20%。例如,在一些实施方案中,矿物油在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在一些实施方案中,一种或多种(例如,1、2、3、4种)硬蜡在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%至约10%或约1%至约20%。例如,在一些实施方案中,一种或多种硬蜡在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

[0030] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂包含赋形剂、益生元、益生菌和/或共生体,其可以增强耐受性和/或符合FDA对阴道杀微生物剂的指南。在一些实施方案中,赋形剂、益生元、益生菌和/或共生体可以以足以增强耐受性、提供治疗效果和/或增强阴道微生物组健康和/或生长(例如,正常微生物组生长和/或数量)的量存在于本发明的阴道栓剂中。

[0031] 在一些实施方案中,NO释放性API在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约70%。例如,在一些实施方案中,NO释放性API在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%至约10%、约0.1%至约20%、约20%至约30%、约30%至约40%、约40%至约50%、约50%至约60%或约60%至约70%。在一些实施方案中,NO释放性API在本发明的阴道栓剂中的存在量可以为阴道栓剂重量的约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%。

[0032] 如本文所用的“一氧化氮释放性活性药物成分”和“NO释放性API”是指向受试者的皮肤(例如,粘膜)和/或组织提供一氧化氮但不是气态一氧化氮的化合物或其他组合物。在一些实施方案中,NO释放性API也不是酸化的亚硝酸盐。在一些实施方案中,NO释放性API包括一氧化氮释放性化合物,下文称为“NO释放性化合物”。NO释放性化合物包含至少一种NO供体,其是在某些条件下可以释放一氧化氮的官能团。

[0033] 可以使用任何合适的NO释放性化合物。在一些实施方案中,NO释放性化合物包括包含NO供体基团的小分子化合物。如本文所用的“小分子化合物”定义为分子量小于500道尔顿的化合物,并且包括有机和/或无机小分子化合物。在一些实施方案中,NO释放性化合物包括包含NO供体基团的大分子。“大分子”在本文中定义为分子量为500道尔顿或更大的

任何化合物。可以使用任何合适的大分子,包括交联或非交联的聚合物、树枝状大分子、金属化合物、有机金属化合物、基于无机的化合物和其他大分子支架。在一些实施方案中,所述大分子具有范围为约0.1 nm至约100 μm 的标称直径,并且可以包含两个或更多个大分子的聚集体,由此大分子结构进一步用NO供体基团修饰。

[0034] 在一些实施方案中,NO释放性化合物包括二醇二氮烯鎓(diazeniumdiolate)官能团作为NO供体。二醇二氮烯鎓官能团在某些条件下,例如在暴露于水时,可以产生一氧化氮。作为另一个实例,在一些实施方案中,NO释放性化合物包含亚硝基硫醇官能团作为NO供体。NO供体在某些条件下,例如在暴露于光时,可以产生一氧化氮。其他NO供体基团的实例包括亚硝胺、羟基亚硝胺、羟胺和羟基脲。NO供体和/或NO释放性化合物的任何合适的组合也可以用于如本文所述的阴道栓剂中。另外,NO供体可以通过共价和/或非共价相互作用结合到小分子或大分子中或小分子或大分子上。

[0035] NO释放性大分子可以是NO释放性颗粒的形式,例如美国专利号8,282,967、美国专利号8,962,029或美国专利号8,956,658中所述的那些,其公开内容通过引用整体并入本文。NO释放性化合物的其他非限制性实例包括如美国专利公告号2006/0269620或2010/0331968中所述的NO释放性沸石;如美国专利申请公告号2010/0239512或2011/0052650中所述的NO释放性金属有机框架(MOF);如在题为“Tunable Nitric Oxide-Releasing Macromolecules Having Multiple Nitric Oxide Donor Structures”的国际申请号PCT/US2012/052350中所述的NO释放性多供体化合物;如美国公告号2009/0214618中所述的NO释放性树枝状大分子或金属结构;如美国公告号2011/0086234中所述的一氧化氮释放性涂料;和如美国公告号2010/0098733中所述的化合物。本段中的每个参考文献的公开内容通过引用整体并入本文。另外,NO释放性大分子可以如在2012年1月20日提交的题为“Temperature Controlled Sol-Gel Co-Condensation”的国际申请号PCT/US2012/022048中所述制造,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0036] 例如,在本发明的一些实施方案中,一氧化氮释放性活性药物成分可以包括负载NO的沉淀二氧化硅。负载NO的沉淀二氧化硅可以由一氧化氮供体改性的硅烷单体形成共缩合的硅氧烷网络。在本发明的一个实施方案中,一氧化氮供体可以是N-二醇二氮烯鎓。在本发明的一些实施方案中,一氧化氮释放性活性药物成分可以包含含有二醇二氮烯鎓(例如,N-二醇二氮烯鎓)的共缩合的硅氧烷网络,基本上由其组成,或由其组成。

[0037] 在一些实施方案中,一氧化氮供体可以通过预装载方法由氨基烷氧基硅烷形成,并且共缩合的硅氧烷网络可以由包含烷氧基硅烷和氨基烷氧基硅烷的硅烷混合物缩合来合成,以形成一氧化氮供体改性的共缩合的硅氧烷网络。如本文所用,“预装载方法”是指在与烷氧基硅烷共缩合之前,用一氧化氮“预处理”或“预装载”氨基烷氧基硅烷。在一些实施方案中,预装载一氧化氮可以通过化学方法来完成。在另一个实施方案中,“预装载”方法可以用于产生共缩合的硅氧烷网络和用NO供体更密集地官能化的材料。在本发明的一些实施方案中,一氧化氮释放性活性药物成分可以包含由硅烷混合物缩合合成的共缩合的二氧化硅网络,基本上由其组成,或由其组成,所述硅烷混合物包含烷氧基硅烷和至少一种具有被二醇二氮烯鎓(例如,N-二醇二氮烯鎓)取代的胺的氨基烷氧基硅烷。

[0038] 共缩合的硅氧烷网络可以是具有均匀尺寸的二氧化硅颗粒、具有各种尺寸的二氧化硅颗粒的集合、无定形二氧化硅、热解二氧化硅、纳米晶体二氧化硅、陶瓷二氧化硅、胶体

二氧化硅、二氧化硅涂层、二氧化硅膜、有机改性的二氧化硅、中孔二氧化硅、硅胶、生物活性玻璃或任何合适形式或状态的二氧化硅。

[0039] 在一些实施方案中,烷氧基硅烷是具有式 $\text{Si}(\text{OR})_4$ 的四烷氧基硅烷,其中R是烷基。R基团可以相同或不同。在一些实施方案中,四烷氧基硅烷选自原硅酸四甲酯(TMOS)或原硅酸四乙酯(TEOS)。在一些实施方案中,氨基烷氧基硅烷具有下式: $\text{R}''-(\text{NH}-\text{R}')_n-\text{Si}(\text{OR})_3$,其中R是烷基,R'是亚烷基、支化亚烷基或亚芳烷基,n是1或2,并且R''选自烷基、环烷基、芳基和烷基胺。

[0040] 在一些实施方案中,氨基烷氧基硅烷可以选自N-(6-氨基己基)氨基丙基三甲氧基硅烷(AHAP3);N-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基三甲氧基硅烷(AEAP3);(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)二亚乙基三胺(DET3);(氨基乙基氨基甲基)苯乙基三甲氧基硅烷(AEMP3);[3-(甲基氨基)丙基]三甲氧基硅烷(MAP3);N-丁基氨基-丙基三甲氧基硅烷(n-BAP3);叔丁基氨基-丙基三甲氧基硅烷(t-BAP3);N-乙基氨基异丁基三甲氧基硅烷(EAiB3);N-苯基氨基-丙基三甲氧基硅烷(PAP3);和N-环己基氨基丙基三甲氧基硅烷(cHAP3)。

[0041] 在一些实施方案中,氨基烷氧基硅烷具有下式: $\text{NH}[\text{R}'-\text{Si}(\text{OR})_3]_2$,其中R是烷基,并且R'是亚烷基。在一些实施方案中,氨基烷氧基硅烷可以选自双(3-三乙氧基甲硅烷基丙基)胺、双-[3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基]胺和双-[3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基]乙二胺。

[0042] 在一些实施方案中,如上所述,预先装载氨基烷氧基硅烷用于NO-释放,并且氨基被二醇二氮烯鎓取代。因此,在一些实施方案中,氨基烷氧基硅烷具有下式: $\text{R}''-\text{N}(\text{NONO}-\text{X}^+)-\text{R}'-\text{Si}(\text{OR})_3$,其中R是烷基,R'是亚烷基或亚芳烷基,R''是烷基或烷基胺,并且X⁺是选自Na⁺、K⁺和Li⁺的阳离子。

[0043] 硅氧烷网络的组成(例如,氨基烷氧基硅烷的量或化学组成)和一氧化氮装载条件(例如,溶剂和碱)可以变化,以优化一氧化氮释放的量和持续时间。因此,在一些实施方案中,可以修改二氧化硅颗粒的组成以调节从二氧化硅颗粒释放NO的半衰期。

[0044] 在另一个实施方案中,氨基烷氧基硅烷的氨基被二醇二氮烯鎓取代,并且氨基烷氧基硅烷具有式 $\text{R}''-\text{N}(\text{NONO}-\text{X}^+)-\text{R}'-\text{Si}(\text{OR})_3$,其中:R是烷基,R'是亚烷基或亚芳烷基,R''是烷基或烷基胺,并且X⁺是选自Na⁺和K⁺的阳离子。

[0045] 在一些实施方案中,NO释放性API可以包括包含二醇二氮烯鎓化的氨基乙基氨基丙基三甲氧基硅烷(AEAP3)和原硅酸四甲酯(TMOS)的共缩合的二氧化硅网络和/或包含二醇二氮烯鎓化的氨基乙基氨基丙基三甲氧基硅烷(AEAP3)和原硅酸四乙酯(TEOS)的共缩合的二氧化硅网络。在一些实施方案中,NO释放性API可以包括包含二醇二氮烯鎓化的甲基氨基丙基三甲氧基硅烷(MAP3)和原硅酸四甲酯(TMOS)的共缩合的二氧化硅网络和/或包含二醇二氮烯鎓化的甲基氨基丙基三甲氧基硅烷(MAP3)和原硅酸四乙酯(TEOS)的共缩合的二氧化硅网络。在一些实施方案中,NO释放性API可以包括包含二醇二氮烯鎓化的甲基氨基丙基三甲氧基硅烷(MAP3)、乙基氨基异丁基硅氧烷(EAiB3)和原硅酸四乙酯(TEOS)的共缩合的二氧化硅网络。在一些实施方案中,NO释放性API可以是乙基氨基异丁基硅氧烷/甲基氨基丙基硅氧烷-共聚-聚硅氧烷(EAiB3:MAP3-NONOate/TEOS)。在一些实施方案中,NO释放性API可以包含无定形聚合物。

[0046] 在本发明的一些实施方案中,NO释放性API的粒度可以在约20 nm至约20 μm的范围内或其中的任何范围内,例如但不限于约100 nm至约20 μm或约1 μm至约20 μm。可以调

整粒度以最小化或防止毒性和/或通过表皮(或受损的真皮)渗透并进入血管中。在特定的实施方案中,粒度分布在小于20 μm 的平均粒度周围,或其中的任何范围,并且所述粒度可以允许颗粒进入毛囊。在一些实施方案中,NO释放性API可以具有分布在约20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1 μm 的平均粒度周围的粒度。在进一步的实施方案中,NO释放性API可以具有分布在小于10 μm 的平均粒度周围或其中的任何范围内的粒度,例如但不限于约2 μm 至约10 μm 或约4 μm 至约8 μm 。在其他实施方案中,粒度可以分布在大于20 μm 的平均粒度周围,或其中的任何范围,并且该大小可以防止颗粒进入毛囊。在另外的实施方案中,可以提供平均粒度分布在两个或更多个平均粒度周围的颗粒的混合物。NO释放性API可以是微粉化的(例如,球磨和/或喷射研磨的)。提供所需粒度和/或微粉化的方法包括但不限于美国专利申请公告号2013/0310533中描述的那些,其通过引用整体并入本文。

[0047] 在一些实施方案中,NO释放性API可以具有低电荷。在一些实施方案中,NO释放性API上的电荷可以被控制和/或调节。

[0048] 本发明的阴道栓剂可以包含NO释放性API,并且可以储存和/或释放阴道栓剂重量的约0.01%至约10%的量的一氧化氮,例如但不限于阴道栓剂重量的约0.15%至约2%、约0.15%至约1%、约0.3%至约1.2%、约0.15%至约6%、约1%至约10%、约3%至约6%或约1%至约5%的量的一氧化氮。在某些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以包含一氧化氮释放性活性药物,并且可以储存和/或释放阴道栓剂重量的约0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.3%、0.6%、0.9%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%或10%的量的一氧化氮。释放的一氧化氮的量可以使用实时体外释放测试来确定。在一些实施方案中,一氧化氮释放可以使用化学发光一氧化氮分析仪来测定。

[0049] 本发明的阴道栓剂可以在酸性环境中释放一氧化氮。在向受试者施用(例如,插入和/或放置)本发明的阴道栓剂后,受试者阴道的pH可以维持低于7。在一些实施方案中,在向受试者施用本发明的阴道栓剂后,受试者阴道的pH可以维持在约低于约6、5、4或3。在一些实施方案中,在向受试者施用本发明的阴道栓剂后,受试者阴道的pH可以在约3.5至约4.8的范围内。在一些实施方案中,向受试者施用本发明的阴道栓剂可以不使受试者阴道的pH改变超过2个pH单位。例如,向受试者施用本发明的阴道栓剂可以将受试者阴道的pH改变2个pH单位或更少,例如约1.5、1、0.5或0个pH单位。

[0050] 在一些实施方案中,在向受试者施用本发明的阴道栓剂后,受试者的阴道可以具有在生理可耐受范围内和/或等于不存在本发明的阴道栓剂时的生理净碱度的净碱度。

[0051] 本发明的阴道栓剂的副作用和/或毒性可以没有或降低。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂没有和/或不提供生殖毒性,不超过轻微的阴道刺激,和/或没有染色体畸变。

[0052] 如本文所用,术语“储存期限”是指本发明的阴道栓剂在推荐的储存条件下储存的未打开包装中维持释放治疗有效量的治疗剂(例如但不限于一氧化氮)的能力的时间长度。例如,储存期限可以通过阴道栓剂的“使用”或“最佳使用”日期、阴道栓剂的制造商的有效期和/或在指定时间段之后的实际阴道栓剂特性来证明。因此,除非另有说明,否则如本文所用的术语“储存期限”应被解释为包括阴道栓剂的“实际”储存期限和阴道栓剂的“预测”

储存期限两者。如本领域技术人员将认识到的,在包装和/或储存条件下阴道栓剂中一氧化氮的释放速率可以不同于(即,更快或更慢于)阴道栓剂在使用(例如,施用至受试者)时一氧化氮的释放速率。在某些实施方案中,与包装和/或储存包含API的阴道栓剂时一氧化氮的释放速率相比,当阴道栓剂在使用时,一氧化氮从本发明的阴道栓剂的释放速率可以更快。

[0053] 在一些实施方案中,储存期限可以通过在加速温度下外推数据来确定,例如通过使用Arrhenius方程来确定。在一些实施方案中,储存期限可以使用线性回归分析来确定,例如,当API降解的动力学不是温度依赖性的时。在一些实施方案中,储存期限可以通过测量API(例如,NO释放性API),例如使用高压液相色谱法,来评估和/或确定。

[0054] 在一些实施方案中,阴道栓剂的储存期限是阴道栓剂维持释放阴道栓剂在包装时可释放的一氧化氮初始量的至少50%的能力的时间。在一些实施方案中,阴道栓剂的储存期限是阴道栓剂维持释放阴道栓剂在包装时可释放的一氧化氮初始量的约60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少98%的能力的时间。在一些实施方案中,阴道栓剂的储存期限是阴道栓剂在所需的时间段内维持释放治疗有效量的一氧化氮的能力的时间。在一些实施方案中,推荐的储存条件是室温。在一些实施方案中,推荐的储存条件是冷藏储存条件。在特定的实施方案中,冷藏储存条件为约1°C至约12°C或约2°C至约8°C。在一些实施方案中,包装的阴道栓剂可以具有至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月或更长,或其中的任何范围和/或个别值的储存期限。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂在25°C/60%相对湿度(RH)下储存时可以具有至少约2年的储存期限和/或在40°C/75% RH下储存时可以具有至少约6个月的储存期限。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂在约2°C至约8°C的温度下储存时可以具有至少约2年的储存期限和/或在25°C/60% RH下储存时可以具有至少约6个月的储存期限。

[0055] 一些实施方案可以提供本发明的包装的阴道栓剂,其在打开阴道栓剂后具有至少约7天的使用寿命。在一些实施方案中,使用寿命为至少约30天、至少约60天、至少约90天或至少约1、2、3、4、5、6、8或9个月。在更进一步的实施方案中,包装的阴道栓剂可以具有至少约60天至至少约730天的使用寿命。如本文所用,术语“使用寿命”是指当按照推荐应用和当在推荐储存条件下储存时,阴道栓剂维持从打开的包装中释放治疗有效量的一氧化氮的能力的时间长度。使用寿命可以例如通过制造商在打开后处置阴道栓剂的推荐时间或在打开后测量阴道栓剂特性来证明。

[0056] 因此,除非另有说明,否则如本文所用的术语“使用寿命”应被解释为包括阴道栓剂的“实际”使用寿命或阴道栓剂的“预测”使用寿命。在一些实施方案中,阴道栓剂的使用寿命是阴道栓剂维持释放在阴道栓剂打开时阴道栓剂可释放的一氧化碳初始量的至少50%的能力的时间。在进一步的实施方案中,阴道栓剂的使用寿命是阴道栓剂维持释放在阴道栓剂打开时阴道栓剂可释放的一氧化碳初始量的至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少98%的能力的时间。在一些实施方案中,打开后的推荐储存条件为室温。在特定的实施方案中,打开后的推荐储存条件是冷藏条件。

[0057] 本发明的阴道栓剂的一氧化氮释放速率可以通过质子在周围环境中的可及性来控制 and/或调节。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有如PCT/US2015/039908和/或PCT/US2016/012668中所述的NO释放速率、模式和/或量,其各自的内容通过引用整体并

入本文。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以以适于在施用后允许和/或提供NO渗透到阴道组织中和/或渗透到阴道组织上、并且可以是生理上耐受的释放速率释放一氧化氮。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以以适于在将阴道栓剂施用至受试者的阴道后允许和/或提供NO渗透到受试者的宫颈组织中和/或渗透到受试者的宫颈组织上的释放速率释放一氧化氮。

[0058] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以是单相体系(即,单一单位剂型)。单相体系可以具有单层或者可以具有存在于单一单位剂型中的多层(例如,外层中的缓冲剂和内层和/或核中的API)。使用单相体系,本发明的阴道栓剂在与生理性阴道pH相互作用和/或接触时可以释放一氧化氮。在一些实施方案中,API和质子源可以包装在本发明的单相体系中,使得它们仅在将阴道栓剂施用至受试者的阴道后才相互作用。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以是双相体系。使用双相体系,与本发明的阴道栓剂分开的活化剂(例如,基于水或水凝胶的活化剂)可以用于引发从阴道栓剂释放一氧化氮。

[0059] 在一些实施方案中,在向受试者施用本发明的阴道栓剂后,阴道栓剂可以熔化和/或可以在受试者的阴道表面上形成膜或涂层。在一些实施方案中,阴道栓剂在至少约25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、90%、95%或100%的阴道表面上为受试者提供膜或涂层。在一些实施方案中,阴道栓剂在阴道表面上的部分(例如,25%、50%、75%)或全部(即,100%)疾病区域上为受试者提供膜或涂层。在一些实施方案中,在向受试者施用本发明的阴道栓剂后,阴道栓剂在至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、90%、95%或100%的宫颈组织上为受试者提供膜或涂层。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有合适的渗透压。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有约10 mOsm/kg至约8000 mOsm/kg或约250 mOsm/kg至约400 mOsm/kg的渗透压。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有约10 mOsm/kg至约100 mOsm/kg、约100 mOsm/kg至约200 mOsm/kg、约200 mOsm/kg至约300 mOsm/kg、约300 mOsm/kg至约400 mOsm/kg、约400 mOsm/kg至约500 mOsm/kg、约500 mOsm/kg至约600 mOsm/kg、约600 mOsm/kg至约700 mOsm/kg、约700 mOsm/kg至约800 mOsm/kg、约800 mOsm/kg至约900 mOsm/kg、约900 mOsm/kg至约1000 mOsm/kg、约1000 mOsm/kg至约2000 mOsm/kg、约2000 mOsm/kg至约3000 mOsm/kg、约3000 mOsm/kg至约4000 mOsm/kg、约4000 mOsm/kg至约5000 mOsm/kg、约5000 mOsm/kg至约6000 mOsm/kg、约6000 mOsm/kg至约7000 mOsm/kg或约7000 mOsm/kg至约8000 mOsm/kg的渗透压。例如,本发明的阴道栓剂可以具有约10、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000或8000 mOsm/kg的渗透压。

[0060] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有在约0.5 mL至约5 mL范围内的体积。例如,本发明的阴道栓剂可以具有约0.5 mL、1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL、3 mL、3.5 mL、4 mL、4.5 mL或5 mL的体积。

[0061] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以粘附和/或粘膜粘附至阴道的表面。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有适于活性、治疗和/或给药方案的平均停留时间。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有适于为受试者提供治疗效果的平均停留时间。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有是向受试者施用治疗有效量的API和/或NO的持续时间的平均停留时间。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以具有持续

时间至少等于阴道栓剂释放NO的持续时间的平均停留时间。

[0062] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以是无水阴道栓剂。如本文所用的“无水”是指在制备阴道栓剂时,不向其中直接添加水。然而,本领域技术人员将认识到,在阴道栓剂的制备、储存和/或使用期间的任何时间,水可以被阴道栓剂和/或阴道栓剂中的一种或多种成分物理和/或化学吸收(即,将水间接添加到阴道栓剂)。在一些实施方案中,术语“无水的”是指阴道栓剂具有小于阴道栓剂的5重量%或其中的任何范围和/或个别值的水含量。阴道栓剂可以具有小于阴道栓剂重量的5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%或0.5%或其中的任何范围的水含量。水含量可以通过本领域技术人员已知的方法(如但不限于Karl Fischer滴定)测量。

[0063] 根据本发明的一些实施方案,本文提供了用于治疗 and/或预防受试者中和/或受试者上的病毒、细菌、原生动物和/或真菌感染的方法。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂和/或方法可以治疗和/或预防受试者中和/或受试者上的病毒、细菌、原生动物和/或真菌感染。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以是抗微生物的(例如,抗病毒、抗细菌和/或抗真菌的)。

[0064] 根据本发明的一些实施方案,本文提供了治疗和/或预防感染(例如,病毒感染)的方法。治疗和/或预防感染(例如,病毒感染)的方法可以包括向受试者的阴道施用本发明的阴道栓剂,从而治疗和/或预防受试者中的感染。在一些实施方案中,阴道栓剂可以通过将阴道栓剂插入、放置和/或以类似方式进入受试者的阴道来施用。在一些实施方案中,本发明的方法可以遏制和/或抑制病毒的病毒复制和/或增强受试者的局部免疫应答。在一些实施方案中,阴道栓剂的施用可以提供一氧化氮(NO)向受试者的局部和/或透皮递送。在一些实施方案中,本发明的方法可以提供NO向受试者的阴道或其部分的靶向递送,和/或可以提供NO向受试者的周围组织和/或器官的局部、全身递送。在一些实施方案中,施用本发明的阴道栓剂的方法可以将NO施用到受试者的组织和/或通过所述组织施用到局部区域。

[0065] 示例性病毒感染包括但不限于由巨细胞病毒(CMV)、埃-巴二氏病毒、单纯疱疹病毒(HSV 1+2)、带状疱疹、人疱疹病毒6(HHV-6)、人疱疹病毒8(HHV-8)、乳头瘤病毒和/或传染性软疣引起的病毒感染。在一些实施方案中,病毒感染可以由乳头瘤病毒(如人乳头瘤病毒)引起。人乳头瘤病毒(HPV)可以是1、2、3、4、6、10、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和/或59型HPV。在一些实施方案中,病毒感染可以由单纯疱疹病毒(如单纯疱疹1型和/或单纯疱疹2型)引起。在一些实施方案中,病毒感染可以感染受试者的阴道组织和/或宫颈组织。在某些实施方案中,病毒可以是人病毒。

[0066] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂可以用于治疗和/或预防高风险HPV介导的宫颈上皮内瘤样病变(CIN)。在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂和/或方法在施用阴道栓剂和/或用阴道栓剂治疗之后使用宫颈刷产生和/或提供HPV的PCR阴性结果。

[0067] 如本文所用的“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treatment of)”(及其语法上的变体)是指赋予受试者益处的任何类型的治疗,并且可以指受试者的病况的严重程度降低、至少部分地改善或缓解和/或实现与病况(例如,病毒感染)相关的至少一种临床症状的某种减轻、缓和或降低和/或延缓病况的进展。在一些实施方案中,与不存在本发明方法的情况下的病况的严重程度相比,可以降低受试者中的病况如病毒感染(例如由人乳头瘤病毒引起的病毒感染)的严重程度。在某些实施方案中,本发明的方法治疗受试者的

病毒感染,例如已经影响受试者阴道的病毒感染。在一些实施方案中,本发明的方法可以通过消除和/或减少与病毒感染相关的至少一种临床症状(例如,良性病变)的大小和/或外观来治疗病毒感染。在一些实施方案中,本发明的方法可以通过消除与病毒感染相关的至少一种临床症状(例如,良性病变)给定时间段(例如,1、2、3、4、5或6天,或1、2、3、4或更多周等)来治疗病毒感染。

[0068] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂以治疗有效量施用。“治疗有效量(treatment effective amount)”和“治疗有效量(therapeutically effective amount)”在本文中可互换使用,并且是指足以治疗(如本文所定义)受试者的量。本领域技术人员将理解,治疗效果不需要是完全的或治愈性的,只要向受试者提供一些益处即可。在一些实施方案中,可以施用治疗有效量的本发明的阴道栓剂,并且其可以包括施用治疗有效量的一氧化氮释放性活性药物成分。在一些实施方案中,治疗有效量的一氧化氮可以在本发明的方法中施用和/或应用。在一些实施方案中,本发明的方法以某一方式进行,以致于例如在以治疗有效量施用阴道栓剂、NO释放性API和/或NO时,包含一氧化氮(NO)释放性活性药物成分(API)的阴道栓剂的施用不会由于一氧化氮的施用而产生全身性作用(例如,不利的全身性作用)。在一些实施方案中,本发明的方法以某一方式进行,以致于例如在以治疗有效量施用阴道栓剂、NO释放性API和/或NO时,包含一氧化氮释放性活性药物成分的阴道栓剂的施用由于一氧化氮的施用而产生局部、全身性作用。

[0069] 术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”(及其语法上的变体)是指相对于在不存在本发明的方法的情况下将发生的情况,避免、减少和/或延迟受试者中的病况(例如,病毒感染)和/或与其相关的临床症状的发作和/或降低病况和/或与其相关的临床症状的发作的严重程度。预防可以是完全的,例如,完全不存在病况和/或临床症状。预防也可以是部分的,使得受试者中病况和/或临床症状的发生和/或发作的严重程度小于在不存在本发明的方法的情况下将发生的。在某些实施方案中,本发明的方法预防受试者中的病毒感染,例如可以影响受试者阴道的病毒感染。

[0070] 在一些实施方案中,本发明的阴道栓剂以预防有效量施用。如本文所用的“预防有效”量是足以预防(如本文所定义)受试者中的病况(例如,病毒感染)和/或临床症状的量。本领域技术人员将了解,预防水平不需要是完全的,只要向受试者提供一些益处即可。在一些实施方案中,预防有效量的本发明的阴道栓剂可以施用,并且可以包括施用预防有效量的一氧化氮释放性活性药物成分。在一些实施方案中,预防有效量的一氧化氮可以在本发明的方法中施用和/或应用。在一些实施方案中,本发明的方法以某一方式进行,以致于例如在以预防有效量施用阴道栓剂、NO释放性API和/或NO时,包含NO释放性API的阴道栓剂的施用不会由于一氧化氮的施用而产生全身性作用(例如,不利的全身性作用)。在一些实施方案中,本发明的方法以某一方式进行,以致于例如在以预防有效量施用阴道栓剂、NO释放性API和/或NO时,包含一氧化氮释放性活性药物成分的阴道栓剂的施用由于一氧化氮的施用而产生局部、全身性作用。

[0071] 本发明的阴道栓剂可以使用本领域技术人员已知的任何方法施用至受试者。在一些实施方案中,阴道栓剂可以每天至少1、2、3或更多次施用至受试者。在一些实施方案中,阴道栓剂可以每周和/或每月至少1、2、3、4、5、6、7、8或更多次施用至受试者。在某些实施方案中,阴道栓剂可以每天一次、每天两次、每隔一天、每三天、每周一次或每周两次施用至受

试者。在一些实施方案中,阴道栓剂可以每天至少施用一次,持续延长的时间段(例如,一周、一个月、2个月等)和/或直到病况(例如,病毒感染)和/或与其相关的临床症状已经被治疗和/或预防。在一些实施方案中,阴道栓剂可以根据需要应用。

[0072] 本发明在兽医应用和医学应用两者中都得到应用。本发明的合适受试者包括但不限于禽类和哺乳动物。如本文所用的术语“禽类”包括但不限于鸡、鸭、鹅、鹌鹑、火鸡、雉鸡、鸚鵡、长尾鸚鵡、金刚鸚鵡、鸡尾鸚鵡、金丝雀和雀。如本文所用的术语“哺乳动物”包括但不限于灵长类(例如,猿和人)、非人灵长类(例如,猴、狒狒、黑猩猩、大猩猩)、牛科动物、绵羊、山羊、有蹄类动物、猪、马科动物、猫科动物、犬科动物、兔类动物、鳍足动物、啮齿类动物(例如,大鼠、仓鼠和小鼠)等。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,并且在某些实施方案中,受试者是人。人受试者包括男性和女性以及所有年龄的受试者,包括胎儿、新生儿、婴儿、少年、青少年、成人和老年受试者。

[0073] 本发明的方法还可以在动物受试者,特别是哺乳动物受试者(例如小鼠、大鼠、犬、猫、家畜和马)上,出于兽医目的和/或药物筛选和药物开发目的进行。

[0074] 在一些实施方案中,受试者“需要”或“有需要”本发明的方法,例如,受试者处于风险群体中(例如,受试者可能处于病毒感染的风险中或对病毒感染更敏感),受试者具有通常与病毒感染相关的发现,和/或受试者被怀疑或已经暴露于病毒。在一些实施方案中,有需要的受试者具有可以用本发明的方法治疗的病毒感染和/或与其相关的临床体征或症状。本发明可以特别适用于儿童、青少年、成人和/或老年受试者。

[0075] 在一些实施方案中,本发明的方法可以预防和/或减小良性病变的外观和/或大小。示例性的良性病变包括但不限于疣(例如,生殖器疣等)、乳头状瘤、传染性软疣和/或疱疹病变。在一些实施方案中,良性病变可以由乳头瘤病毒(如人乳头瘤病毒)诱导和/或引起。

[0076] 与施用本发明的阴道栓剂之前良性病变的外观和/或大小相比,本发明的方法可以将良性病变的外观和/或大小减小至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。良性病变的外观可以例如但不限于由受试者和/或医师视觉评估。良性病变的大小可以使用本领域技术人员已知的方法来确定。在一些实施方案中,本发明的方法可以预防和/或减小疣的外观和/或大小。

[0077] 在某些实施方案中,受试者可以在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或更多天和/或周内看到良性病变的大小和/或外观的减小。在一些实施方案中,所述方法可以在12周或更少内,在一些实施方案中,在8周或更少内,并且在另外的实施方案中,在4周或更少内,减小受试者的皮肤和/或组织中的良性病变的大小和/或外观。

[0078] 与施用本发明的阴道栓剂之前良性病变的数量相比,本发明的方法可以将良性病变的数量减少至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。良性病变的数量可以例如但不限于由受试者和/或医师视觉评估。良性病变的数量可以使用本领域技术人员已知的方法来确定。在一些实施方案中,本发明的方法可以预防和/或减少疣的数量。

[0079] 与不施用本发明的阴道栓剂的情况下相同类型的良性病变的复发率相比,本发明的方法可以将受试者中良性病变的复发率降低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。复发率可以使用本领域技

术人员已知的方法来确定。例如,在治疗和/或去除良性病变之后,可以在给定时间段之后视觉地确定良性病变的数量以确定复发率。在一些实施方案中,本发明的方法可以降低受试者中疣的复发率。

[0080] 在某些实施方案中,本发明的方法可以预防和/或减小癌前病变和/或恶性病变(例如,肿瘤)的外观和/或大小。癌前病变和/或恶性病变可以由病毒感染引起和/或诱导。在一些实施方案中,癌前病变和/或恶性病变可以是癌前和/或恶性皮肤病变。在一些实施方案中,癌前病变和/或恶性病变可以是由子宫颈癌和/或由子宫颈癌引起的。在一些实施方案中,癌前病变和/或恶性病变可以由乳头瘤病毒(如人乳头瘤病毒)诱导和/或引起。在一些实施方案中,本发明的方法可以预防和/或减少宫颈上皮内瘤形成的外观和/或大小。

[0081] 与施用本发明的阴道栓剂之前的癌前病变和/或恶性病变的外观和/或大小相比,本发明的方法可以将癌前病变和/或恶性病变的外观和/或大小减小至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或更多。癌前病变和/或恶性病变的外观可以由例如但不限于受试者和/或医师视觉评估。癌前病变和/或恶性病变的大小可以使用本领域技术人员已知的方法来确定。

[0082] 与施用本发明的阴道栓剂之前的癌前病变和/或恶性病变的数量相比,本发明的方法可以将癌前病变和/或恶性病变的数量减少至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。癌前病变和/或恶性病变的数量可以由例如但不限于受试者和/或医师视觉评估。癌前病变和/或恶性病变的数量可以使用本领域技术人员已知的方法来确定。

[0083] 与不施用本发明的阴道栓剂的情况下相同类型的癌前病变和/或恶性病变的复发率相比,本发明的方法可以使受试者的癌前病变和/或恶性病变的复发率降低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或100%。复发率可以使用本领域技术人员已知的方法来确定。例如,在治疗和/或去除癌前病变和/或恶性病变之后,在给定的时间段之后可以视觉地确定癌前病变和/或恶性病变的数量,以确定复发率。

[0084] 在一些实施方案中,本发明的方法可以将一氧化氮施用至受试者的上皮的基底层。本发明的方法可以将治疗有效量和/或预防有效量的一氧化氮施用至受试者的上皮的基底层。在一些实施方案中,可以将一氧化氮施用至受试者的上皮的基底膜。

[0085] 在一些实施方案中,本发明的方法可以施用足以在病毒感染的细胞中诱导凋亡或其他细胞损伤的量的一氧化氮。在一些实施方案中,本发明的方法可以施用足以抑制和/或预防病毒感染的细胞中的病毒复制的量的一氧化氮。与本发明方法之前的复制速率相比,本发明的方法可以使病毒复制减少至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%。

[0086] 在一些实施方案中,本发明的方法可以治疗和/或预防受试者中的病毒感染,而对宿主细胞没有细胞毒性或对宿主细胞具有降低的细胞毒性。与治疗病毒感染的不同方法,例如不向受试者的皮肤和/或组织施用一氧化氮的方法或使用酸化的亚硝酸盐的方法相比,所述方法可以以降低的宿主细胞细胞毒性治疗和/或预防受试者的病毒感染。在一些实施方案中,与治疗病毒感染的不同方法相比,本发明的方法可以将宿主细胞细胞毒性降低

至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%。本发明的方法可以减少和/或消除病毒复制,而没有宿主细胞细胞毒性或具有最小的宿主细胞细胞毒性。例如,所述方法可以提供约50%或更低(例如,约40%、30%、20%、10%、5%或更低)的宿主细胞细胞毒性。细胞毒性可以使用本领域技术人员已知的方法来测定,所述方法例如为苏木精和伊红(H & E)载玻片的定性读数、乳酸脱氢酶(LDH)分析和/或3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎓溴化物(MTT)分析。在一些实施方案中,本发明的方法可能不引起细胞凋亡。例如,所述方法可能不引起皮肤和/或组织的角质形成细胞层中的细胞凋亡。

[0087] 在一些实施方案中,本发明的方法可以使皮肤和/或组织中的细胞正常化。所述细胞可以是接受本发明方法的治疗和/或预防效果的细胞。例如,所述细胞可以是根据本发明的方法施用一氧化氮的那些细胞。细胞可以通过例如恢复到正常生长速率和/或可以完成分化而正常化。在一些实施方案中,本发明的方法可以减少整个皮肤和/或组织中活跃分裂的细胞的数量,并且可以导致细胞分裂被限制到皮肤和/或组织的基底层,如为正常生理状态。在一些实施方案中,本发明的方法可以使皮肤和/或组织中的细胞恢复到不引起细胞、皮肤和/或组织显示过度增殖、增生(例如,良性增生)和/或发育异常的生长速率。

[0088] 在一些实施方案中,病毒可以引起皮肤区域(例如,病毒可以导致皮肤上的疣)和/或组织的增厚,并且本发明的方法可以减少这个区域中皮肤和/或组织的厚度,例如减少至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多,和/或可以使这个区域中皮肤和/或组织的厚度恢复到正常厚度。在一些实施方案中,所述方法可以减小皮肤和/或组织的增厚区域的厚度和/或使增厚区域的皮肤和/或组织的厚度恢复到比皮肤和/或组织的正常厚度超过约20%或更小的厚度。例如,正常皮肤区域的厚度可以为2 mm,并且本发明的方法可以将这个区域中增厚皮肤的厚度减小到在约2.4 mm至约2 mm范围内的厚度。

[0089] 在一些实施方案中,本发明的方法可以使皮肤和/或组织中的细胞恢复到正常G2和/或S期。例如,病毒可以使细胞在S期再进入后具有延长的G2期。在一些实施方案中,本发明的方法可以破坏和/或干扰病毒复制中涉及的蛋白质。例如,本发明的方法可以破坏和/或干扰E7和/或E6蛋白和/或其相互作用和/或信号传导。在一些实施方案中,本发明的方法可以降低E6和/或E7病毒蛋白的量和/或活化。在一些实施方案中,本发明的方法可以激活和/或增加阻止和/或减少病毒复制的细胞过程。

[0090] 在一些实施方案中,本发明的方法可以减少病毒感染的细胞和/或受试者阴道中病毒DNA的量。例如,与本发明的方法之前存在的病毒DNA的量相比,本发明的方法可以使病毒DNA的量减少至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%。

[0091] 在以下非限制性实施例中更详细地解释本发明。

实施例

[0092] 实施例1

成分	%w/w	功能性
NVN3100 (NO释放性化合物)	0.1-10	API
Ovucire [®] /Suppocire [®] /Japocire [®]	0.1-99.9 (或至100的足够量(QS))	栓剂基质

Ovucire[®]/Suppocire[®]/Japocire[®]是用于分散活性成分 (NVN3100) 的基于硬脂肪的栓剂基质。这些栓剂基质可以在阴道腔内融化并释放悬浮在基质中的药物。

[0093] 所选择的栓剂基质是疏水性的,因为水分的存在可以从NVN3100释放一氧化氮。所选择的栓剂基质具有低酸值,以使制造中和/或储存期间一氧化氮的释放最小化。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的90%。

[0094] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地物栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为以栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0095] 实施例2

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
明胶	0.1-20	栓剂基质
甘油	0.1-99.8 (或至100的QS)	溶剂

栓剂的融化范围可以使用甘油明胶栓剂来调节。甘油可以帮助分散和/或溶解API。选择明胶与甘油的比率,以使水分最少。应小心使栓剂中夹带的水分最少。在一些实施方案中,API可以被包衣以使得能够使用甘油-明胶栓剂基质。例如,在一些实施方案中,微囊化可以用于使API的降解和/或NO从API的过早释放最少化。在一些实施方案中,甘油的存在量不小于栓剂重量的70%。

[0096] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的的一种或多种另外的溶剂(例如,纯化水)。

[0097] 实施例3

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
可可脂或其他蜡基质	0.1-99.9 (或至100的QS)	栓剂基质

可可脂(可可豆油)是由脂肪酸的甘油三酯构成的蜡基质,并且具有在约31°C至约34°C范围内的熔点。在一些实施方案中,蜡基质(例如,可可脂)的存在量不小于栓剂重量的90%。

[0098] 由于所述基质具有转化成具有不同物理化学特性的多晶型物的倾向,因此在制造期间小心地使基质的过热最小化。鉴定具有较低游离脂肪酸的来源可以增强分散在基质中的API的稳定性。

[0099] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0100] 实施例4

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
Ovucire [®] /Suppocire [®] /Japocire [®]	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
二水合柠檬酸钠	0.1-12	缓冲剂

柠檬酸	0.1-12	缓冲剂
苯甲醇或另一类防腐剂的防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的60%。

[0101] 选择基于硬脂肪的栓剂基质,使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。

[0102] 或者,栓剂可以被设计和制造成多层单相体系,其中API被储存在核中,并且缓冲剂在围绕核的外层中。在插入阴道腔时,基质熔化释放缓冲剂,缓冲剂提供从分散在核中的API释放一氧化氮所需的质子。

[0103] 可以包含在阴道栓剂中的另外赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0104] 实施例5

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
甘油明胶基质	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
二水合柠檬酸钠	0.1-12	缓冲剂
柠檬酸	0.1-12	缓冲剂
苯甲醇或其他相关防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的60%。

[0105] 甘油明胶基质将被制造在栓剂中,以使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。

[0106] 栓剂可以是多层单相体系,其中API被储存在核中,并且一种或多种缓冲剂在外层中,所述外层可以快速分散和/或熔化。在插入阴道腔时,栓剂基质可以熔化和/或分散,从而释放缓冲剂,缓冲剂可以提供可以用于从分散在核中的API释放NO的质子。

[0107] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0108] 实施例6

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
可可脂或蜡基质	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
二水合柠檬酸钠	0.1-12	缓冲剂
柠檬酸	0.1-12	缓冲剂
苯甲醇或其他类似的防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的60%。

[0109] 可可脂基质将被制造在栓剂中,以使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。

缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。

[0110] 栓剂可以是多层单相体系,其中API被储存在核中,并且一种或多种缓冲剂在外层中,所述外层可以快速分散和/或熔化。在插入阴道腔时,栓剂基质可以熔化和/或分散,从而释放缓冲剂,缓冲剂可以提供可以用于从分散在核中的API释放NO的质子。

[0111] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0112] 实施例7

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
Ovucire®/Suppocire®/Japocire®	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
磷酸二氢钾	0.1-12	缓冲剂
柠檬酸	0.0-4	缓冲剂
苯甲醇或另一类似的防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的70%。

[0113] 选择基于硬脂肪的栓剂基质,使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。在一些实施方案中,栓剂中不存在柠檬酸,因此缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,柠檬酸和磷酸二氢钾两者都存在于栓剂中。

[0114] 或者,栓剂可以被设计和制造成多层单相体系,其中API被储存在核中,并且缓冲剂在围绕核的外层中。在插入阴道腔时,基质熔化释放缓冲剂,其提供从分散在核中的API释放一氧化氮所需的质子。

[0115] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0116] 实施例8

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
甘油明胶基质	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
磷酸二氢钾	0.1-12	缓冲剂
柠檬酸	0.0-4	缓冲剂
苯甲醇或其他相关防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的70%。

[0117] 甘油明胶基质将被制造在栓剂中,以使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。在一些实施方案中,栓剂中不存在柠檬酸,因此缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,柠檬酸和磷酸二氢钾两者都存在于栓剂中。

[0118] 栓剂可以是多层单相体系,其中API被储存在核中,并且一种或多种缓冲剂在外层中,所述外层可以快速分散和/或熔化。在插入阴道腔时,栓剂基质可以熔化和/或分散,从而释放缓冲剂,缓冲剂可以提供可以用于从分散在核中的API释放NO的质子。

[0119] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0120] 实施例9

成分	%w/w	功能性
NVN3100	0.1-10	API
可可脂或蜡基质	0.1-99.6 (或至100的QS)	栓剂基质
磷酸二氢钾	0.1-12	缓冲剂
柠檬酸	0.0-4	缓冲剂
苯甲醇或其他类似的防腐剂	0.1-2	防腐剂

这种栓剂可以是单相单位剂量栓剂,其可以共同递送API和质子源,这可以提供容易的和/或增加的患者顺应性。在一些实施方案中,栓剂基质的存在量不小于栓剂重量的70%。

[0121] 可可脂基质将被制造在栓剂中,以使API和一种或多种缓冲剂的相互作用最小化。缓冲剂可被选择为在生理性阴道pH下具有强缓冲能力并且是生理上可耐受的缓冲剂。在一些实施方案中,栓剂中不存在柠檬酸,因此缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂。在一些实施方案中,柠檬酸和磷酸二氢钾两者都存在于栓剂中。

[0122] 栓剂可以是多层单相体系,其中API被储存在核中,并且一种或多种缓冲剂在外层中,所述外层可以快速分散和/或熔化。在插入阴道腔时,栓剂基质可以熔化和/或分散,从而释放缓冲剂,缓冲剂可以提供可以用于从分散在核中的API释放NO的质子。

[0123] 可以包含在阴道栓剂中的另外的赋形剂包括任选地为栓剂重量的约0.01%至约1.0%的量的防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯类)、任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的润滑剂(例如,矿物油)和/或任选地为栓剂重量的约1%至约10%的量的硬蜡。

[0124] 以上是本发明的说明,并且不应被解释为对本发明的限制。本发明由所附权利要求限定,权利要求的等同物包括在其中。本文引用的所有出版物、专利申请、专利、专利公布和其他参考文献都通过引用整体并入,用于与其中呈现该参考文献的句子和/或段落相关的教导。