

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

*A61F 6/06 (2006.01)*  
*A61F 13/02 (2006.01)*  
*A61L 15/16 (2006.01)*

专利号 ZL 01812514. X

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1306919C

[22] 申请日 2001.6.25 [21] 申请号 01812514. X

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 11 [33] US [31] 09/613,441

[86] 国际申请 PCT/US2001/041128 2001. 6. 25

[87] 国际公布 WO2002/003896 英 2002. 1. 17

[85] 进入国家阶段日期 2003. 1. 9

[73] 专利权人 UMD 公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 M·A·多居斯蒂纳 J·H·廖

D·C·哈里森

[56] 参考文献

US5741525A 1998. 4. 21

US4542020A 1985. 9. 17

US5002540A 1991. 3. 26

US5985319A 1999. 11. 16

审查员 田蕴青

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 3 页 说明书 24 页 附图 6 页

[54] 发明名称

阴道内或经阴道治疗真菌、细菌、病毒或寄生虫感染的装置和方法

[57] 摘要

通过阴道内或经阴道向阴道或子宫给与治疗性和/或缓解性抗真菌、抗细菌、抗病毒或杀寄生虫药物以治疗阴道真菌、细菌、病毒和寄生虫感染的装置、方法和组合物。

1. 基本由有效量的药剂和药学可接受的无毒赋形剂的结合物组成的组合物在制备用于治疗阴道或子宫真菌、细菌、病毒或寄生虫感染引起的疾病的药物中的用途，其中所述药剂选自抗真菌药、杀寄生虫药、抗菌药、抗病毒药和杀滴虫剂；

所述组合物制成被掺入阴道装置中的阴道栓剂、生物附着性片剂、生物附着性微颗粒、乳膏剂、洗剂、泡沫、软膏剂、糊剂、溶液和凝胶；

其中所述的赋形剂包括亲脂性或亲水性载体，粘膜附着剂和渗透增强剂或促吸收剂。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的抗真菌药选自布康唑、氟康唑、酮康唑、益康唑、芬替康唑、噻康唑、特康唑、制真菌素、克霉唑、咪康唑和伊曲康唑；

其中所述的抗菌药物选自甲硝唑、氯林可霉素、四环素、红霉素、多西环素、路美沙星、氟哌酸、阿弗洛母、环丙沙星、阿红霉素、西弗妥斯美和多西环素；

其中所述选择的杀寄生虫药是甲硝唑和克霉唑；和

其中所述抗病毒药是阿昔洛韦或叠氮胸苷。

3. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的用于递送所述药剂的装置为加药的棉塞装置、加药的阴道环、加药的阴道棉塞样装置、加药的阴道子宫托、加药的阴道海绵和加药的阴道杯，其中所述药物以乳膏剂、洗剂、泡沫、糊剂、软膏剂、溶液或凝胶的形式被掺入所述装置中。

4. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述的药物递送系统是一个控制释放的药物递送系统。

5. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的赋形剂为亲脂性载体或亲水性载体。

6. 如权利要求 3 所述的用途, 其中所述的装置是加药的阴道棉塞或棉塞样装置, 含有权利要求 2 所述的任意一个药剂、或它们的组合。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述的药剂是酮康唑。

8. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述的药剂是制真菌素。

9. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述的药剂是甲硝唑。

10. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述的药剂是氯林可霉素。

11. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述的药剂是阿昔洛韦。

12. 一种药学可接受的组合物, 其用于制备用于阴道内或经阴道递送药剂给人类女性以治疗真菌、病毒、细菌或寄生虫感染的药物:

所述组合物基本上由有效剂量的药剂与无毒的、药学可接受的载体的结合物组合而成, 该药剂选自咪康唑、特康唑、异康唑、芬替康唑、氟康唑、制真菌素、酮康唑、克霉唑、布康唑、益康唑、甲硝唑、氯林可霉素、5-氟尿嘧啶、阿昔洛韦、叠氮胸苷、法莫弗、青霉素、四环素、红霉素或其结合,

所述组合物制成被掺入阴道装置中的阴道栓剂、生物附着性片剂、生物附着性微颗粒、乳膏剂、洗剂、泡沫、软膏剂、糊剂、溶液和凝胶。

13. 如权利要求 12 所述的组合物, 其中所述的组合物含有用于在阴道内递送的亲脂性或亲水性载体和粘膜附着剂, 含有用于经阴道递送的亲脂性或亲水性载体、粘膜附着剂和渗透增强剂或促吸收剂。

14. 如权利要求 13 所述的组合物, 其中所述的亲脂性载体是一个 8—18 个碳原子的饱和脂肪酸的半合成甘油酯, 其中所述的亲水性载体是分子量 400 至 6000 的聚乙二醇, 其中所述的粘膜附着剂是海藻酸盐、果胶或羟丙基甲基纤维素; 和

其中所述的渗透增强剂或促吸收剂是非离子表面活性剂、胆汁盐或乙氧基乙二醇。

15. 如权利要求 14 所述的组合物，其含有大约 0.1 至大约 10% 重量的抗真菌药，大约 60 至大约 90% 重量的聚乙二醇，和大约 5 至大约 20% 的羟丙基甲基纤维素。

16. 如权利要求 12-15 任一项所述的组合物，其被装入一个装置以将所述组合物在阴道内或经阴道递送给女性阴道或子宫。

17. 如权利要求 16 所述的组合物，其中所述装置为棉塞、棉塞样装置、阴道环、阴道托、阴道杯、阴道片、阴道栓、阴道海绵、阴道生物附着性片剂、阴道生物附着性微颗粒，包括制成乳膏剂、洗剂、泡沫、软膏剂、溶液或凝胶的所述组合物。

18. 如权利要求 17 所述的组合物，其中所述的装置是掺有选自下列药物的棉塞或棉塞样装置：咪康唑、特康唑、异康唑、芬替康唑、氟康唑、制真菌素、酮康唑、克霉唑、布康唑、益康唑和甲硝唑。

19. 如权利要求 18 所述的组合物，其中药物被配制成乳膏剂、软膏剂或凝胶。

20. 如权利要求 19 所述的组合物，其中药物为制真菌素、酮康唑或甲硝唑。

21. 如权利要求 20 所述的组合物，其中所述的加药棉塞被构建以在阴道内递送药物到达阴道上皮和粘膜。

阴道内或经阴道治疗真菌、细菌、病毒或寄生虫感染的装置和方法

## 发明背景

### 发明领域

本发明涉及通过阴道内或经阴道向子宫和全身血循环给与治疗性和/或缓解性抗真菌、抗细菌、抗病毒或杀寄生虫药物以治疗阴道真菌、细菌、病毒或寄生虫感染的装置、方法和组合物。特别是本发明涉及采用一个加入药物的阴道内装置向阴道靶向部位递送药物以治疗真菌、病毒、细菌或寄生虫感染。加入药物的装置可使药物递送至阴道内，并提供了与阴道粘膜和上皮细胞的持续接触，从而在阴道黏膜局部和/或经阴道进入子宫或全身循环中发挥其治疗效应。本发明的加入药物的阴道内装置允许给予较全身性治疗所需更低的药物浓度，避免了药物泄漏至阴道外，通过与阴道粘膜保持持续的接触提供了更好和更长的药物生物利用度，并改善了阴道治疗的清洁环境。

### 背景技术和相关公开

阴道炎、阴道病和其他由酵母、细菌、病毒或寄生虫引起的状况是妇女常见的医学问题，伴随着实质性不适，特别是因为大量的病理性排出物，经常伴随着刺激、瘙痒、臭味或尿路症状。几种通常已知的感染如酵母感染、细菌性阴道病、滴虫、衣原体或淋球菌感染是阴道排出物的常见原因。

当前，阴道炎或其他阴道状况可用的治疗方法包括，全身性口服给药治疗或局部阴道内给与阴道内乳膏剂、阴道内栓剂、软膏剂或片剂，它们在阴道内融化或溶解以使药物从这些剂型中释放。在这些过程中释放的药物和其他制剂成分从阴道内泄漏，造成不清洁的状况和不适，且更重要的是导致无法估计药物给与的量。

最近研究之一，描述在 J. Reprod. Med., 44:543 (1999)中，报道当前口服治疗仍然优于阴道内治疗。这毫无疑问是由于阴道内给与药剂所伴随的问题。这些问题包括，在治疗期间从阴道的排出和泄漏，由于这种泄漏导致药物丢失，递送药物量的不确定性和在这种治疗中

发生的不清洁状况的一般感觉。

阴道炎的全身性治疗，目前似乎是优选的，但导致了使用更大的药物剂量，这有潜在的危险性，典型地可导致严重的继发症状和并发症。例如，一种酵母菌感染的阴道念珠菌病的局部治疗，需要使用抗真菌药物，如制霉菌素、克霉唑、咪康唑和这种类似的药物，以乳膏剂经使用涂药器、栓剂、或片剂在就寝时给药。由于这种局部治疗与泄漏相冲突，推荐就寝时间的治疗为一天一次。

一天一次局部用药并不能提供持续的药物水平以治疗阴道疾病，将药物递送至子宫或全身血循环，可能会导致抗药性的形成。

因此，获得这样的治疗应当是有益的，即药物可被持续地和可预计地递送至阴道粘膜和/或经阴道递送至子宫或全身血循环，以避免高剂量用药的必要性以及避免胃肠道对药物的灭活作用。

药物经过一个阴道装置的经阴道递送已经由发明者公开，并表述在已被批准的专利申请第 09/079, 897 和美国专利第 6, 086, 909 中，两者均在此引入作为参考。

因此本发明的一个基本目的是提供一种装置、组合物和方法，通过提供一种阴道内装置来表面地和局部地治疗阴道感染，该装置内含有一个抗真菌、抗细菌、抗病毒、杀滴虫的或杀寄生虫的药物。本发明的方法提供了一种阴道念珠菌病、细菌性阴道病、生殖器疱疹、衣原体病、滴虫病、淋病和人乳头瘤病毒的治疗方法，不需要全身性治疗，可使药物持续地被局部地或表面地递送至阴道粘膜，适当的时候，将药物经阴道递送至子宫和/或全身循环。

在此所引用的所有文献、专利和专利申请均整体作为参考。

## 发明概述

本发明的一个方面是一种装置、方法和一种组合物，可将有效剂量的药剂在阴道内或经阴道递送至阴道、子宫或全身血循环。

本发明的另一个方面是一种加有药物的装置，该装置含有适合治疗外阴阴道念珠菌病、细菌性阴道病、衣原体病、生殖器疱疹、淋病、人乳头瘤病毒或滴虫病的药剂。

仍是本发明的另一个方面，是一种阴道内递送药剂的阴道内装置，

选自阴道内棉塞、棉塞样装置、阴道内环、阴道内子宫托、阴道内海绵、阴道内药片或阴道内栓剂，在所述装置中包含一种被制成乳膏剂、洗剂、泡沫剂、软膏剂、溶液或凝胶的药剂。

仍然是本发明的另一个方面，是一种向阴道粘膜递送有效量药剂的阴道装置，以治疗患有阴道炎、阴道病或其他感染或疾病的女性，其中所述装置是一个具有近端和远端的可吸收的阴道棉塞或棉塞样装置，其中将药剂递送至阴道上皮和/或经阴道粘膜递送至子宫的工具位于棉塞的远端，其中传导阴道排出液体的工具位于棉塞的近端附近，从而防止药剂与液体接触和被稀释。

仍然，本发明的另一个方面是治疗患有阴道或子宫感染、状况或疾病的女性患者的方法，该方法包括将一种药剂与女性阴道上皮接触，该药剂选自抗真菌药、抗细菌药、杀寄生虫剂、抗病毒药和/或杀滴虫药。

仍然是本发明的另一个方面，一种组合物含有单独一种抗真菌、抗细菌、抗病毒、杀寄生虫或杀滴虫药或与其他治疗药物联合与一种生物相容性的、药学可接受的赋形剂混合，以将所述药剂用于阴道上皮，或经阴道粘膜进行经阴道的药物递送，所述药物在阴道内，或当将含有上述组合物的阴道内装置插入时在子宫内，具有足够的剂量以获得有效治疗量的药物。

仍然，本发明的另一个方面是一个药学可接受的组合物，经本发明的装置以单位药量的形式阴道内或经阴道给与一个女性，所述的组合物包含有效剂量的药物和一种促进组合物与阴道粘膜粘附的成分或促进药物经阴道粘膜向子宫转运的成分的组合。

## 附图简述

图 1 是女性生殖器官的一部分横截面示意图，直立方向，包括子宫和阴道。

图 2 是女性生殖器官的一部分横截面侧面示意图，包括子宫和阴道。

图 3 是图 1 的说明，显示了根据本发明的药物递送系统的阴道装置的放置方法。

图 4 是宫颈附近的阴道区域的横截面侧向示意图，显示了一个环状递送组合物的棉塞装置的放置方法。

图 5 是图 2 的说明，显示了根据本发明的一个棉塞装置的放置方法。

图 6 是图 2 的说明，显示了远端插入多孔泡沫部件的一个棉塞装置的放置方法。

图 7 是图 2 的说明，显示了远端插入多孔泡沫杯的一个棉塞装置的放置方法。图 7A 是图 7 中显示的实施例的横截面观，采用的方向如图 7 中标记为 7A 的箭头所指示。

图 8 是图 7 中所显示的一个装置的可选安置方法，其中药物包含在整个多孔的泡沫杯中。

图 9 是图 2 的说明，显示了远端插入栓剂或凝胶胶囊的一个棉塞装置的放置方法。图 9A 是在图 9 中显示的实施例的横截面观，采用的方向如在图 9 中标记为 9A 的箭头所指示。

图 10 是图 2 的说明，显示了远端插入具有“指状”泡沫杯的一个棉塞装置的放置方法。图 10A 是远端多孔泡沫杯的一个侧面观。

图 11 是图 2 的说明，显示了远端插入一个勺状多孔泡沫部件的一个棉塞装置的放置方法。

图 12 是在图 11 中显示的实施例的侧面观。

图 13 是在图 11 中显示的实施例的前面观。

图 14 是图 2 的说明，显示了远端插入含有浓缩药物的纤维的一个棉塞状装置的放置方法。

图 15 是图 2 的说明，显示了插入远端开放的非吸收性管道的一个棉塞状装置的放置方法。

图 16 是处于脱水和有鞘状态的图 15 棉塞药物递送系统。

图 17 是图 16 的棉塞药物递送系统，显示了棉塞的展开情况。

图 18A 和 18B 显示了裙状和伞状设计的有鞘棉塞的几种构型；有药和无药，在纸板涂药器的里面和外面，并以展开的形式模拟使用后的装置外观。

图 19 显示了现在市面上的不同大小和风格的棉塞插入器，右边的纸板管状插入器是最适合图 18 设计的。



## 定义

如在此所使用的，

“药物”或“药剂”是指适合治疗在此描述的感染、状况或疾病的有治疗效果的化合物。

## 发明详述

本发明涉及阴道内和经阴道治疗真菌、细菌、病毒或寄生虫疾病。这些阴道感染和疾病通常可产生阴道的病理性排出物，使受累的女性患者非常不适。

多种阴道感染如阴道炎、阴道念珠菌病、细菌性阴道病、或其他疾病和状况，如人乳头瘤病毒、淋病、衣原体病、生殖器疱疹或滴虫病的治疗，由于严重的副作用而受到限制，这些副作用是在全身应用这些药物治疗时所观察到的。而且，当全身性治疗时，这些医学状况可能需要应用较必须量更高的药物水平，而当局部阴道内治疗时，这些治疗方法引起药量不确定、从阴道泄漏、不适感和不清洁状态。

本发明涉及一个发现，即这些问题的解决可以通过使用一个阴道内装置集中将治疗药物直接递送至阴道粘膜和上皮细胞，该装置包括一个特殊配制的组合物，含有一个适当的治疗性药物，其成分可促进从装置中释放的药物与阴道上皮的粘附，从而在阴道内递送药物，治疗阴道表面感染，或可以促进药物经阴道粘膜向子宫或全身循环的经阴道递送，从而治疗宫颈或子宫感染和状况。通过将根据本发明置入装置中的药物与阴道粘膜接触，可使适合治疗阴道感染的治疗性药物的浓度获得极大地增加。

药物通过阴道递送至阴道上皮，以治疗局部的阴道状况，如，例如治疗念珠菌病，滴虫病或生殖器疱疹，或通过阴道粘膜至子宫以治疗子宫或宫颈状况，如，例如治疗由衣原体或淋球菌引起的宫颈炎，或至全身循环中治疗一些状况，如尿道，直肠或咽部的淋球菌感染，或治疗潜在性全身疾病，如，例如疱疹病毒或人免疫缺陷型病毒(HIV)。

两种递送途径，即阴道内和经阴道途径，可以将阴道局部和经阴道递送的药物剂型组合在一起，因此药物可以方便的被递送至阴道上皮，同时可以经阴道至子宫，宫颈和/或循环中。另外，在组合物中存

在的药物可以超过一种，允许用一种药物在阴道内治疗阴道上皮，例如阿昔洛韦治疗疱疹，同时经阴道治疗原发疾病，例如 AZT 治疗 AIDS 患者。

药物经阴道递送至子宫的根据是在专利申请中所描述的发现，这些申请是系列号：09/079,897 和 09/249,963(美国专利 6,086,909)，在此引入作为参考，即在阴道和子宫之间存在特殊的循环，当药物采用本发明的装置在阴道内或经阴道给药时，使药物优先地摄取进入子宫。这种装置优选一种加入药物的棉塞、阴道环、加入药物的子宫托、加入药物的宫颈杯、药片、药物栓剂或任何其他的装置，如下面所述，均适合插入阴道内。

### I. 治疗阴道和子宫感染和其他状况

按照本发明治疗阴道炎、阴道病和其他细菌、病毒和寄生虫感染的基础是将治疗性药物与阴道上皮直接接触。这样直接的接触有可能对所治的感染或状况提供立即、持续和有效的治疗，并消除了胃肠道或肝代谢对药物的灭活作用。这样直接的治疗也允许仅使用药物为治疗受累组织所需的治疗剂量，如酵母菌感染(念珠菌病)，单独阴道上皮的真菌感染。对于子宫感染，经阴道的治疗也可有普遍的优越性。通过阴道给药的药物直接从阴道转移到子宫，而不需被消化或处理。药物以治疗剂量转运至靶器官即子宫，其剂量经常仅是口服剂量的一小部分。这种给药方式消除了口服或静脉全身给药相关的继发症状。

#### A. 治疗生殖器念珠菌病

一般认为是酵母菌感染的生殖器念珠菌病，是由白色念珠菌，一种革兰氏阳性微生物引起的生殖道感染。患有酵母菌感染的妇女通常具有外阴刺激、瘙痒和阴道排出物，阴道壁覆盖有白色干酪样物质，阴部发红、肿胀。

目前可用的治疗方法包括口服氟康唑和酮康唑，或局部使用制霉菌素、克霉唑或咪康唑片剂深位插入至阴道内，就寝前应用 7-14 晚，以避免药物在日常活动中从阴道泄漏。

根据本发明，酵母菌感染的治疗包括按需插入加入药物的装置一天 1 次、2 次或数次，优选一个棉塞或棉塞样装置。该装置装有阴道内用的药剂，包括一种抗真菌药物，如布康唑 (butoconazole)，氟康唑

(fluconazole), 酮康唑(ketoconazole), 益康唑(econazole), 芬替康唑(fenticonazole), 噻康唑(tioconazole), 特康唑(terconazole), 制霉菌素(nystatin), 克霉唑(clotrimazole), 咪康唑(miconazole), 伊曲康唑(itraconazole)和其他吡咯衍生物和抗真菌药物, 其抗真菌活性现在已知或将来会了解, 具有广谱的抗真菌感染活性。

抗真菌药物的剂量典型的为一次用药量大约 0.1 至大约 2000mg, 优选大约 1 至大约 100mg, 最优的以 PDR 和/或治疗念珠菌病的药物生产厂商推荐的用药量。抗念珠菌病的剂型制成为阴道内应用的组合物, 主要包含一个粘膜粘附剂。

### B. 治疗滴虫病

滴虫病是由鞭毛状厌氧原生动动物阴道滴虫引起的。滴虫病伴随着大量的、黄绿色、多泡的阴道排出物, 以及阴部和大腿的刺激、瘙痒和疼痛。阴道壁和宫颈表面显示点状红色斑点。

现在对滴虫病的治疗包括口服甲硝唑 2 克/日剂量。在一些病例可能需要重复这种用药剂量 3 至 5 次。可以选择的是, 甲硝唑可以口服 1 天 2 次, 每次 500mg, 使用 7 天。但是, 因为甲硝唑是非常强力的药物, 这样大的剂量已经显示, 可能导致白细胞减少或念珠菌重复感染。另外, 甲硝唑克作为凝胶制剂用于滴虫病的局部治疗, 就寝时使用, 应用 7 天。

根据本发明滴虫病的治疗包括在阴道内插入一种装置 1 天 1 次, 2 次或几次, 优选一种棉塞或棉塞样装置, 优选加入一种局部阴道内和经阴道药剂的结合物, 该药剂含有一种抗原生动物和/或抗真菌和/或抗细菌药物, 单独或以任何组合形式, 如, 例如, 甲硝唑(metronidazole)和/或克霉唑(clotrimazole)和/或氯林可霉素(clindamycin)和任何其他抗原生动物药物, 抗真菌药物和/或抗细菌药物, 其抗滴虫活性现在已知或在未来将被了解。抗原生动物药物的每天用量大约 10 至大约 750mg, 优选大约 50 至 200mg。抗细菌药物每天的用量为大约 5 至 500mg。抗真菌药物每天的用量为大约 10 至 500mg。根据 PDR 的推荐可以使用其他的用药剂量。

典型的组合物基本上包括为阴道内治疗使用的粘膜粘附剂和附加的渗透性增强剂或促吸收剂。

### C. 细菌性阴道病的治疗

细菌阴道病是由厌氧细菌阴道加德纳氏菌或人支原体引起的。细菌性阴道病，也指嗜血杆菌阴道炎、非特异性阴道炎、棒状杆菌阴道炎或厌氧阴道病，典型的可引起腥臭的阴道气味和粘附在阴道壁上薄白的阴道排出物。

现在对于细菌型阴道病的治疗方法包括口服甲硝唑 500mg 几天，或口服氯林可霉素每天 600mg。甲硝唑和氯林可霉素已经作为乳膏剂或凝胶在阴道内使用，2%的乳膏剂或凝胶中含有 37.5mg 甲硝唑和 100mg 氯林可霉素。

根据本发明治疗细菌阴道病的方法包括每天插入一个装置一次，两次或几次，优选一种棉塞或棉塞样装置，优选加入一种阴道内的药物剂型，包括一种粘膜粘附剂和一种抗细菌药物甲硝唑和/或氯林可霉素。

另外，如果细菌感染也影响了深部组织，治疗方法包括使用经阴道剂型，包括粘膜粘附剂和渗透增强剂和抗细菌药物，如甲硝唑和/或氯林可霉素和任何其他的抗细菌药物，对其抗细菌活性和适合治疗细菌性阴道病的特性，现在已经了解或未来将会了解。抗细菌药物每天使用的用量是大约 5 至大约 1000mg 或以 PDR 推荐的用量。

### D. 治疗衣原体感染

衣原体感染是性传播的非淋球菌感染，是由沙眼衣原体引起的。这些感染包括非淋球菌性尿道炎、粘脓性子宫颈炎和非特异性生殖器感染。一般的，感染的个体发生阴道排出物、排尿困难和伴有黄色、粘脓性分泌物的子宫颈炎。

现在对衣原体感染的治疗方法包括口服广谱抗生素，如四环素(2000mg/天)、多西环素(100mg/天)或红霉素(2000mg/天)，至少 7 天。

根据本发明对于衣原体感染的治疗，任何已知的能有效作用于衣原体感染的抗生素被置于本发明的一种装置内，以阴道内和经阴道的剂型形式，包括每天大约 10 至大约 2000mg 抗生素用量，可通过经阴道的方式被递送至宫颈，通过全身循环到达其他的受累器官。经阴道剂型包括一种渗透增强剂和/或促吸收剂和/或粘膜粘附剂，根据感染的类型和程度可或不用添加局部的阴道内剂型。

抗生素的用量根据抗生素的抗衣原体活性来确定，如无其他说明，一般在 100-2000mg/天的用量，至少 7 天。

#### A. 治疗淋病

淋病是一种性传播的急性淋球菌感染，是由淋病奈瑟球菌引起的。这种感染可影响尿道、子宫颈、直肠、咽和眼的上皮。一般患病的女性发生阴道排出物，排尿困难和伴有脓性或粘脓性排出物的子宫颈炎。

现在对淋病的治疗包括口服抗生素和麻醉剂如普鲁卡因，以及佐剂如丙磺舒。已知还没有局部治疗淋病的方法。

对于根据本发明经阴道治疗淋病的方法，已知的抗生素置于发明的装置中，以经阴道的剂型，由渗透增强剂，促吸收剂，粘膜粘附剂和抗生素组成。抗生素是 lomefloxacin (路美沙星) (400mg)，诺氟沙星 (800mg)，afloxam (阿弗洛母) (400mg)，环丙沙星 (500mg)，阿红霉素 (1000mg)，cefltoxime (西弗妥斯美) (400mg) 和多西环素 (100mg) 一天 2 次/7 天，所需的剂量可缓解症状，有效的从个体机体上消除淋球菌的每天剂量从大约 400mg 至大约 3000mg。另外剂型中可能含有大约 500-1000mg 丙磺舒。

#### B. 治疗人乳头瘤病毒

人乳头瘤病毒可引起生殖器疣，一种痛苦的和令人厌恶的状况。疣是在阴道壁、外阴、子宫颈和会阴上形成的。症状包括疼痛、里急后重、外被血或脓、具有粘脓性分泌物的粘膜炎症或溃疡或病变。

目前的治疗包括 electrocauterization，冷冻探头冷冻。这些治疗经常引起炎症、病变修复、溃疡、疼痛，需要用局部和全身药物进行处理。

根据本发明，治疗方法包括阴道内插入软的阴道装置，如以本发明的一种剂型浸透的泡沫，该剂型中含有任何已知的，或将了解的用于治疗人乳头瘤病毒的药物。

#### C. 治疗生殖器疱疹

生殖器疱疹是由 2 型和 1 型单纯疱疹病毒引起的生殖器部位皮肤和粘膜感染。症状包括原发病变、瘙痒、疼痛、红斑、痛性小泡、溃疡和红晕。

目前的治疗方法包括口服阿昔洛韦 (400mg 3x/天/7-10 天) 和局部使用阿昔洛韦，famciclovir 或 valacyclovir。

根据本发明局部治疗生殖器疱疹的方法包括阴道内和经阴道使用软膏剂，乳膏，凝胶，液体或粉末制剂，优选加入至阴道内装置中。阴道内和经阴道剂型可提供与阴道壁的接触，在此可用一种抗病毒药物，结合如止痒剂，润滑剂和其他安慰剂治疗上皮细胞和粘膜的疱疹病变。为根除单纯疱疹，抗病毒药物，如阿昔洛韦(200-1200mg/天)，泛昔洛韦(100-1200mg/天)或 famciclovir(100-1200mg/天)结合阴道内和经阴道剂型至少使用7天。

## II. 表面治疗感染的方法

本发明方法适于治疗真菌、细菌、病毒和寄生虫感染和状况，包括将一个加有药物的阴道内装置插入阴道内，该装置含有为治疗这些状况制成的药物。药物可能通过直接作用于阴道上皮或粘膜而局部发挥治疗活性，或可能经阴道被转运至子宫、子宫颈，甚至全身循环。

对于这三种治疗的每一个，药物如下所述被做成不同的剂型。简言之，阴道内的活性药物被制成粘附并直接作用于阴道上皮和粘膜的剂型，而不需促进其经阴道壁转运或转移的成分。对于经阴道递送至子宫和/或全身循环者，加入了促进药物经阴道粘膜转运和穿透的添加剂。

阴道内治疗的方法是一个典型的局部治疗方法，包括通过一种装置将药物与阴道上皮长时间直接接触，该装置含有一种该药物与至少一种粘膜粘附剂的组合剂型，以促进药物与阴道壁的粘附。

经阴道治疗的方法是依据阴道上部和子宫有特殊的血流特性的概念，或通过门脉循环或通过静脉和淋巴通道，可能使药剂从阴道转运和递送至子宫和血液中。这样较口服给药可有更高浓度的药剂直接递送和积累在子宫。这种理论已经在兔模型中采用如在此引入作为参考的美国专利 6,086,909 中所述的几种药物所证实。兔是研究经阴道药物递送的典型模型，一般可以接受从其到人体的推断。

经阴道理论的最特异的证明已经在药物酮咯酸中获得，这是一种非甾体、非炎性药物，如在专利 6,086,909 中所描述的，但其他药物，当适当配制时，也可类似地经阴道壁被转运。

一般来说，发明的方法包括在阴道内插入一个加有药物的装置，含有一种包含在一种药学可接受的非毒性载体中的治疗阴道真菌，病

毒，细菌或寄生虫感染的治疗药物，该装置加入到一个可保证与阴道粘膜接触的合适的递送装置中。

应用加有药物的装置，即按需一天插入阴道内 1 次、两次或数次，或根据一种治疗方案。该装置一般以干燥或湿润的形式提供，或在插入前被弄湿。

本发明的方法较口服给药或目前可得到的阴道内乳膏剂或片剂相比有几个优势。

首先，递送至阴道上皮和粘膜、至子宫或血液中的药物浓度是持续的。药物可获得更高的生物利用度。其次，由于避开了胃肠系统，药物在肝脏的首过代谢是降低的。第三，发明的装置可提供药物的一种长效制剂，使药物在很长的时间内持续和不间断的递送至阴道上皮和粘膜。第四，也是非常重要的，是由于避免了高浓度的药物，因此减少了副作用。

### III. 药物递送装置和/或系统

阴道药物递送装置和/或系统可使药物持续的递送至阴道上皮和粘膜，以治疗阴道感染或疾病。递送系统包括一种装置如一种棉塞，棉塞样装置，阴道环，子宫托，杯，阴道环，宫颈杯或阴道海绵，含有一种糊剂，乳膏，软膏剂，微胶囊，溶液，粉末，或凝胶形式的药物，其厚度足以保持与阴道上皮和粘膜长时间的接触。

可以选择的是，药物可加入到棉塞或棉塞样装置、海绵、栓剂或其他充满液体、含药溶液、洗剂或生物粘附微粒悬液的可吸收材料的包衣中，形成棉塞装配装置。发明的装置在下面的第 III. C. 部分中更详细的进行描述。可有效的将药物递送至阴道上皮和粘膜或通过阴道粘膜经阴道转运的任何形式的药物递送系统都包括于本发明的范围中。

为了简化发明的描述，又不进行限制，用于药物递送的棉塞或棉塞样装置，如一种栓剂，将在后面进行描述，可以理解为，所有有效的递送系统都将包括在本发明范围中。

#### A. 药剂

适合阴道内或经阴道递送的药剂是任何可以配置进本发明装置中的药物，该装置适合治疗真菌、病毒、细菌和寄生虫感染。

用于本发明中的药剂在阴道上皮、粘膜或在子宫上皮或宫颈上起作用。药剂优选自抗真菌、抗病毒、抗细菌或抗寄生虫药。适合用在本发明组合物中的抗真菌药物的非限制性实例包括，咪康唑(miconazole)、特康唑(terconazole)、异康唑(isoconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟康唑(fluconazole)、酮康唑(ketoconazole)、克霉唑(clotrimazole)、布康唑(butoconazole)、益康唑(econazole)、甲硝唑(metronidazole)、氯林可霉素(clindamycin)和5-氟尿嘧啶(5-fluoracil)。抗病毒药物包括阿昔洛韦(acyclovir)、AZT、泛昔洛韦(famciclovir)、valacyclovir。适合治疗细菌性阴道病的抗菌药物是甲硝唑(metronidazole)、氯林可霉素(clindamycin)、氨比西林、阿莫西林、四环素、多西环素和其他抗生素。适合治疗由阴道滴虫引起的滴虫病的抗滴虫药物是甲硝唑。

#### B. 药学组合物和制剂

为了达到所需要的药物释放，也就是，为了直接作用于阴道上皮和粘膜或经阴道壁转运至子宫和全身循环，活性成分被加入至一种药学可接受的赋形剂中。任何在本发明制剂中使用的赋形剂必须被批准用于人体，并适合用于阴道。批准口服使用的赋形剂不一定被批准和/或适合在阴道中使用。

基本的赋形剂是媒介物或载体，药物与其的亲水性较低。在此方面，亲水性药物加入至亲脂性载体中，亲脂性药物加入至亲水性载体中。

优选的与亲水性药物共同使用的亲脂性载体包括，任何固体脂肪和/或饱和脂肪酸的半合成甘油酯，特别是那些具有8至18C的碳链者。亲脂性载体的实例是 SUPPOCIRE® AS2，和市面上可购得的相关化合物，例如来自 Gattefosse, Westwood, NJ。

优选的用于促进协同药物递送的亲水性载体，包括聚乙二醇或其混合物，如 PEG 6000/PEG 1500，或 PEG 6000/PEG 1500/PEG 400，或 PEG 6000/PEG 400，市面上可从例如 Sigma/Aldrich, St. Louis, MO. 购得。

对于阴道内的递送，本发明的制剂优选地包含一种粘膜粘附剂以使释放的药物长时间、紧密地与粘膜表面接触。粘膜粘附剂优选地是



一种聚合物，如一种藻酸盐、果胶、或一种纤维素衍生物。羟丙甲基纤维素(METHOCEL®)特别优选用于本发明中。

对于经阴道的递送，本发明的制剂根据药物的情况，由亲脂性或亲水性的载体(60-90%重量)、粘膜粘附剂(5-25%重量)组成，另外包括大约 5-30%重量的渗透增强剂或促吸收剂以提高药物转运和/或穿透子宫粘膜屏障。优选的促吸收剂和渗透增强剂包括非离子表面活性剂、胆汁盐、有机溶剂，特别是乙氧基二甘醇，市面上可以 TRANSCUTOL® 从 Gattefosse 购得(10-30%重量)，或酯交换石油，例如 LABRAFIL®M 1944CS，可在市面上从 Gattefosse 购得。

优选的亲水性药物制剂由大约 0.1-10%重量的药物，大约 60-90%重量的亲脂性载体，大约 5-25%重量的粘膜粘附剂，和大约 5-20%重量的促吸收剂组成。

在制备包含一种亲水性药物的制剂的一般方法中，亲脂性载体在一个加热的容器在 45-50°C 熔化。粘膜粘附剂加入载体中进行搅拌。优选的亲水性药物溶解在促吸收剂，药物/促吸收剂溶液加入至载体/粘膜粘附剂溶液中。最终的制剂倒入所需大小和形状的模式中或加入至发明的装置中，然后置于 4-6°C 的冰箱中。

优选的亲脂性药物的配方由大约 0.1-10%重量的药物、大约 50-90%重量的亲水性载体、大约 5-20%重量的粘膜粘附剂、和大约 5-25%重量的促吸收剂组成。后者仅加入至经阴道制剂中。

在制备一种含亲脂性药物的制剂的一般方法中，亲水性载体在一个加热的容器中，在生产厂商为所使用的特殊 PEG 推荐的合适温度下熔化。粘膜粘附剂加入至载体中并搅拌。优选的亲脂性药物被溶解在促吸收剂中，药物/促吸收剂溶液加入至载体/粘膜粘附剂溶液中。最终的制剂倒入所需大小和形状的模式中或加入至本发明的一种装置中，然后置入 4-6°C 的冰箱中。

药物可能被制成可控的持续释放型。可控释放的药物递送系统必须是能控制药物在几个小时或更多时间内释放至阴道。这可以通过加入时间释放添加剂而达到，如本领域已知的微胶囊、基质、等等。

在月经周期中，阴道 pH 发生改变。因此，药物递送系统可另外含有缓冲剂以稳定 pH，增强吸收性。由于本发明装置的递送系统必须能

够在经血存在的情况下发挥作用，因此血液应该被容易地清除，例如，通过吸收进一种棉塞、棉塞样装置、装置泡沫的多孔材料中，等等。

溶解的或可被稀释的固相药物载体可以被经血带走。所以，本发明优先地提供一个不溶解或不被稀释的装置或系统。本发明的装置典型地是一个棉塞、棉塞样装置环、子宫托、杯或泡沫，它具有掺入了阴道内或经阴道制剂的固体结构，在一段时间内，制剂以适时的方式释放。此时间段典型地限制于2—24小时，优选4—8小时，这是卫生学上可接受的将装置放在合适位置的时间。

加药阴道内装置的优点包括：1) 不增加麻烦；2) 在有经血存在时，装置不促进细菌过度生长；3) 装置可以是可冲洗或可再利用的，如阴道环或子宫托，4) 持续递送可预知量的药物。

在优选的实施例中，递送系统可以是一个可控释放的药物递送系统。

在本发明另一个优选的实施例中，赋形剂包含大约60—90%之间重量的亲脂性载体，大约5—25%间的粘膜附着剂，和大约5—20%间的渗透增强剂。

在本发明另一个优选的实施例中，赋形剂包含大约60—90%之间重量的亲水性载体，大约5—25%间的粘膜附着剂，和大约5—20%间的渗透增强剂。

又在本发明的另一个优选实施例中，药物递送系统包括一个标准的无香洗涤制剂，以 JERGENS 洗剂商标出售。

还在本发明的另一个优选实施例中，生物相容性赋形剂包括甘油、矿物油、聚卡波非、卡波姆 934P 或 940、氢化棕榈油、甘油酯、氢氧化钠、山梨酸和纯化的水。

在本发明另一个优选的实施例中，药物递送系统是一个包括1—10%亲水药物、亲脂载体、75% SUPPOCIRE AS2、10%羟丙基甲基纤维素、和15% TRANSCUTOL 的阴道栓剂。此栓剂可能是单独装置或并入一个棉塞或棉塞样装置中。

在本发明另一个优选的实施例中，药物递送系统是一个包括1—10%亲水药物、亲脂载体、75% PEG 6000/PEG 1500/PEG 400、10%羟丙基甲基纤维素、和15% TRANSCUTOL 的阴道栓剂。此栓剂可能是单

独装置或并入一个棉塞或棉塞样装置中。

### C. 阴道内药物递送的装置

控制释放药物递送系统可以如下形式，如棉塞、棉塞样装置、阴道环、阴道杯、宫颈杯、子宫托、阴道海绵、生物附着性装置或以微颗粒形式的生物附着性装置。药物以乳膏剂、洗剂、泡沫、溶液、糊剂、软膏剂、或凝胶的形式掺入这些装置中。

在一个实施例中，本发明提供了一个棉塞装置以递送药物到子宫，它由一个具有近端和远端的可吸收阴道棉塞组成。远端一个杯形多孔泡沫部分安装在子宫颈周围并含有药物以递送到宫颈。此装置也可包括一个不吸收的中轴管以引导血流到可吸收材料处，该中轴管具有一个开放并贯穿多孔泡沫杯延伸至棉塞的远末端。可选择地，还包括一个连接到棉塞装置的回收绳或带。可吸收阴道棉塞含有上述任一药物或被药物包被，被用作加药的棉塞以单独或联合递送药物。

在棉塞装置的另一个实施例中，远端多孔泡沫杯具有一个环绕宫颈的边缘。此边缘含有高浓度的药物，它的放置远离月经期从宫颈流出的直接血流。

在棉塞装置的另一个实施例中，远端多孔泡沫杯具有一个环绕宫颈的边缘。此边缘具有延伸进宫颈周围穹隆区的指状物，且指状物顶端含有高浓度的药物，它的放置远离经血的直接血流。

在棉塞装置的另一个实施例中，远端多孔泡沫部分为勺形，仅部分环绕宫颈。此多孔泡沫勺呈嘴样形状，被设计来将其自身楔入阴道后穹隆内。设计多孔泡沫勺以沿多孔泡沫勺的整个长度递送药物到阴道壁。

在另一个实施例中，棉塞装置被包在一个薄而柔软的无孔材料中，如塑料薄膜或包被的纱布像裙子一样围绕在可吸收棉塞材料的周围，当它与阴道环境接触时像伞一样打开。一个药物带，理想地混悬在体温下熔化的蜡样载体中，环绕着被包起来的棉塞。与阴道液体或经血流的接触引起棉塞肿胀，迫使裙子像伞一样打开，紧紧地压迫到阴道壁上，使药物与阴道粘膜接触同时有效地防止药物被吸收进棉塞中。

在棉塞装置的另一个实施例中，与宫颈接触的棉塞远端纤维含有高浓度的药物以递送药物到宫颈组织。

在棉塞装置的另一个实施例中，棉塞装置有一个带孔的外管，外管同心地围绕着中轴管。此装置具有一个远端多孔泡沫部分，当它处于脱水状态时紧紧围绕外管。一个囊状物位于多孔泡沫近端并充以液体药物。此囊状物与外管相连。一个外套覆盖着棉塞。此套在囊状物远端有一个环状狭窄，使得套远端棉塞的展开引起囊状物中的液体被压出带孔外管的远端并进入多孔泡沫中。

在棉塞装置的另一个实施例中，棉塞装置在远端周围有一个环状递送结构。此结构与阴道上皮接触以递送药物。一个不吸收的中轴管远端开放并延伸进棉塞中以引导血流到多孔泡沫近端的可吸收材料。此环状结构可以是栓剂、泡沫、微颗粒、糊剂或凝胶。

本发明的实施例可包括一个标准长度的棉塞装置，或比标准棉塞更长或更短，以促使棉塞装置的放置与阴道壁或宫颈更近或接触。

本发明特殊的装置实施例在图 1—19 中极其详尽地描述。图 1 和 2 显示阴道、子宫和其它器官的解剖布局。图 3—19 显示被插入阴道的各种装置。

图 1 是部分女性生殖器官的横截面示意图，包括直立方向的子宫 2 和阴道 8。

图 2 是其横断侧视示意图。子宫 2 是一个包绕宫腔 4 的肌性器官，经过宫颈管或宫颈口 6 开放于子宫颈 5。阴道 8 被定义为一个从小阴唇 12 和大阴唇 14 通到宫颈 5 的肌性管道 10。

图 3 是图 1 的横截面示意图，显示在阴道 8 内放置一个药物递送系统 16，药物被阴道内导入到阴道壁 10，或经阴道通过阴道的血管和淋巴系统导入到子宫 2。

现在谈到图 4—12，描绘了各种根据本发明的棉塞样装置实施例，它们可以被用来递送药物以治疗阴道感染。如果使用棉塞样装置，有数种方法可以将药物掺入进装置。例如，药物可以被掺入到装置顶端的一个凝胶样生物附着性储存池中。可选择地，药物可以粉状材料的形式被置于棉塞的顶端。药物也可被吸收进棉塞顶端的纤维中，例如通过在药理学可接受的载体中溶解药物并将药物溶液吸收进棉塞纤维中。药物也可被吸收进用于棉塞顶端的包被材料中。这种设计可使装置上部分的药物递送与棉塞或棉塞样装置多孔的下部对排出物和经血

的吸收同时进行。可选择地，药物可以被掺进一个可插入的栓剂中，它与棉塞的顶端一起放置。

可以构建棉塞样装置以改善药物递送。例如，棉塞可以做成适合阴道后穹窿和耻骨联合区域的形状，并被构建以使其展开，为药物递送提供最大的接触表面。如果药物是在装置表面上的储存池内，装置的形状应当是能够保持储存池朝向阴道粘膜方向以达到最好的可预期药物释放特性。

也可以构建棉塞装置使之具有不同的吸收特性。例如，棉塞装置顶端的药物区域可能与更近端的区域不同以迫使药物弥散出来进入组织，而不是进入棉塞的吸收部分。可选择地，在宫颈周围的大约第一个厘米可能有一个不吸收槽，以使经血冲走药物成分最小化。

药物从棉塞装置中的释放应当是定时的，以在应用棉塞装置的典型时间长度期间内，通常是 1—8 小时，提供适当的子宫药物浓度。

图 4 是阴道区域的横截面示意图，邻近宫颈 5 有根据本发明的棉塞药物递送系统的第一个实施例。棉塞装置 22 包括一个能吸收的圆柱棉塞 24，由纤维材料组成如棉花，在其远端 26 周围有一个环行递送结构 28。棉塞装置 22 将其远端 26 周围支撑的环状递送结构 28 对着阴道 8 和阴道后穹窿 20 的上部表皮 18 放置，以透过环状结构 28 所接触的阴道表面递送药物。环状结构 28 可以是由适当的递送成分组成的环状栓剂、泡沫、糊剂、或凝胶。子宫流出物被棉塞 24 吸收并防止带走治疗成分。

图 5 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图，有根据本发明的棉塞药物递送系统的第二个实施例。在此实施例中，棉塞装置 32 包括一个无孔管 34 与宫颈口 6 相通，以将经期流出物从宫颈口传送到能吸收的圆柱棉塞 36，该棉塞由纤维例如棉花组成以吸收流出物。管子 34 防止了流出物与环状药物递送结构 38 接触。

图 6 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图，有根据本发明的棉塞药物递送系统的第三个实施例。在图 6 中，棉塞装置 42 包括一个远端多孔的泡沫部分 43，它在伸展状态下呈杯形。在多孔泡沫部分 43 的中央是一个无孔管 44，它会引导血流到多孔泡沫部分 43 近端的能吸收的棉塞 45。多孔泡沫优选地是一个柔软、重量轻、生理学无活性的

泡沫材料,如 U. S. 专利 No. 4, 309, 997 中所描述的聚氨酯、聚酯、聚醚,或其它材料,如 U. S. 专利 No. 5, 201, 326 中所描述的胶原蛋白,它们均以合并引入作为参考文献。中轴管优选地是一个不吸收的生理学无活性的材料,如橡胶或塑料,且在其内表面上可以包被一个抗凝剂。管 44 的近端 46 有一个塑料环 47,线绳 48 可系于其上以移出棉塞装置 42。杯形多孔泡沫部分 43 安置在子宫 2 的宫颈 5 周围并含有可被递送到宫颈组织的药物。

图 7 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图,有根据本发明的棉塞药物递送系统的第四个实施例。在图 7 中,棉塞装置 52 包括一个远端多孔泡沫杯 54 和一个近端能吸收的棉塞 56。多孔泡沫杯 54 具有一个环绕宫颈 5 的边缘 58,它含有高浓度的药物。多孔泡沫杯 54 的边缘 58 区域远离直接的血流。棉塞装置 52 包括一个线绳 59 以移出棉塞装置 52。图 7A 是图 7 中显示的实施例的横断图,以图 7 中标记为 7A 的箭头所指示的方向。如图 7A 所图解的,边缘 58 区域形成了一个含有高浓度药物的环。可选择地,如图 8 所图解的,整个多孔泡沫杯 55 可含有药物,而不仅仅在靠近宫颈 5 的环状顶端区域 59。

图 9 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图,有根据本发明的棉塞药物递送系统的第五个实施例。在图 9 中,棉塞装置 62 包括一个近端能吸收的棉塞 64 和远端部分 66,后者包括一个可溶解的栓剂或充有液体药物的凝胶胶囊 67。药物溶解或液体释放之前呈“圈”状以使血液流过棉塞 64 的中央。棉塞装置 62 包括一个附着在棉塞 64 上的线绳 68 以移出棉塞装置 62。图 9A 是图 9 中显示的实施例的横断图,以图 9 中标记为 9A 的箭头所指示的方向,并图解了充有栓剂或凝胶胶囊 67 的药物的圈形状。

图 10 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图,有根据本发明的棉塞药物递送系统的第六个实施例。在图 10 中,棉塞装置 72 包括一个远端多孔泡沫部分 74,它呈带有“指状物”76 的杯形,指状物延伸进宫颈 5 周围的穹隆区 20。指状物 76 的顶端含有高浓度的药物,可被递送到远离直接血流或流出物的区域,而血液或流出物移进杯形多孔泡沫远端部分 74 近侧的能吸收棉塞 78 中。棉塞装置 72 包括一个线绳 79 以移出棉塞装置 72。图 10A 是多孔泡沫杯 74 的侧面观,图解了延伸进

宫颈 5 周围穹隆区 20 的指状物 76 (图 10)。

本领域的技术人员会容易地明白, 作为具有环状形状的药物递送装置的特性仅仅是对由液体或半固体药物递送装置形成的形状的大概描述, 该装置位于一个圆柱体周围并与邻近的阴道壁上皮接触, 所有与阴道上皮和宫颈外表面一致的形状都要被包括在内并由术语“环状的”表示。然而, 应用术语“环状的”不是限制本发明用于这种环绕整个宫颈(即 360 度)的装置。横跨角度小于 360 度, 但与阴道上皮形成足够的接触以递送足够量药物的装置也包括在本发明的范畴内。

环状药物递送结构(图 4 或 5)可以是能吸收的材料, 它在有液体存在或体热的情况下展开以完全充满棉塞 22、32 和阴道上皮 18 之间的空间。

图 11 图解了这样一种药物递送装置, 它具有环状形状但不完全包绕整个宫颈。图 11 是图 2 的说明, 显示加入勺形多孔泡沫部分 85 的棉塞装置 80 的第 7 个实施例的放置。图 12 是棉塞装置 80 的侧面观, 图 13 是棉塞装置 80 的前面观。勺形多孔泡沫部分 85 是环状形状的, 但不完全环绕宫颈 5。换言之, 勺形多孔泡沫部分有一个嘴形顶端 81, 它被设计来将其自身楔入阴道后穹隆 20 中。勺形多孔泡沫部分 85 被设计来沿着其整个长度向阴道壁递送药物。

图 14 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图, 有根据本发明的棉塞药物递送系统的第八个实施例。在图 14 中, 棉塞装置 82 含有一个能吸收的棉塞 84。棉塞 84 的靠在宫颈 5 上的 86 部分含有高浓度的药物。随着纤维吸收液体, 棉塞 84 在宫颈 5 周围展开并递送药物到组织。血液将被吸收到棉塞 84 的近端部分, 因为在此区域纤维更具吸收性。棉塞装置 82 包括一个线绳 88 以移出棉塞装置 82。

辅助本发明棉塞系统插入和储存的适合的圆柱筒容器或插入管, 对从事棉塞构建的专业技术人员来说是明晰的。实例描述于美国专利 4, 3178, 447; 3, 884, 233; 和 3, 902, 493 中, 在此引入作为参考文献。

在一般的实践中, 如在此描述的药物递送棉塞装置置于阴道中并移走插入管。棉塞装置接触阴道的内表面, 在此粘膜附着剂促进从装置中释出的药物粘附到要发挥治疗效果的阴道壁。对于经阴道递送, 渗透增强剂和粘膜附着剂促进药物粘附到阴道粘膜和/或吸收药物进

入局部血管床。这导致较高浓度的药物被递送到子宫肌，在此发挥作用治疗阴道或子宫感染或子宫状况。

图 15 是邻近宫颈 5 阴道区域的横截面示意图，有根据本发明的棉塞药物递送系统的另一个实施例。在图 15 中，棉塞装置 92 包括一个处于脱水、装鞘状态的远端多孔泡沫部分 93（图 16），紧紧地围绕在打孔的外管 94 周围。打孔的外管 94 与一个位于近端的囊袋 96 相连，该囊袋被充以例如液体药物。在打孔的外管 94 中是一个同心的内管 95，它为血液流进能吸收的棉塞 97 提供了一个通路，棉塞 97 位于多孔泡沫部分 93 的近端。在插入前，棉塞装置 92 被封在鞘 98 中，后者在多孔泡沫部分 93 和囊袋 96 之间的位置 99 处收缩成颈状，这样当棉塞装置 92 展开时鞘 98 让位于囊袋 96，药物如 101 所见被压出，经打孔的外管 94 进入多孔泡沫部分 93（图 17）。棉塞装置 92 包括一个线绳 102 以移出棉塞装置 92。

图 18A 和 18B 显示一个可供选择的裙和伞形设计的棉塞样装置，其中包封备用的棉塞被装在无孔的纱布样材料的鞘中，后者以裙子样式（110）附着在棉塞的近端并有一个条带包绕着装置，所述条带含有在 SUPPOCIRE、PEG 或其它载体构型中制成的药物，且根据需要的药物递送是阴道内还是经阴道而进一步包括粘膜附着剂和/或促吸收剂。具有裙子和药物的棉塞安装进标准的纸板装置（112）中用于插入阴道。当棉塞被插进阴道时，裙子 110 以伞样方式展开。打开的伞将含有药物的条带推到阴道粘膜上，当棉塞吸收了阴道水份、排出物和经期流出物时肿胀，将棉塞的外表面紧紧地支撑到粘膜表面上。裙子通常由塑料膜制成，与用于食品储存的自粘外包装膜或袋相类似，但可以由任何薄而柔软的无孔材料制成，如布或纱布，塑料，或布或纱布的网织材料如软的透明硬纱、薄纱或棉花，包括那些因有包衣而无孔者。其它任何合适的材料可被用作裙子材料。

图 19 显示了一个典型的锥形顶端的塑料插入物设计（左），它可以很容易地用于装鞘的棉塞装置中。右侧的纸板插入物有一个宽的开放顶端，不大可能移动外鞘和药物。纸板涂药器可以各种尺寸应用，使得本棉塞构型的改动很容易实现。

本发明的另一个适合的控制释放药物递送系统的实例是阴道环。



阴道环通常由一个不活动的弹性环组成，它包被了另一层含有要递送药物的弹性体。此环可被容易地插入，在需要的时间段内留在位置上直至 7 天，然后被使用者移出。该环可以是实心或空心的，含有药物，或它可以是多孔材料，药物从孔中释放。环可以任选地包括一个不加药物的第三个、外部、速率可控的弹性体层。任选地，对于双重释放环，第三环可以包含第二个药物。药物可以被掺进贯穿硅树脂弹性环的聚乙二醇中，作为要递送的药物的储存器。

子宫托、宫颈杯、片剂和栓剂是可被用在本发明中的药物递送系统的其它实例。这些系统已经被用于递送阴道避孕药物，并已经在文献中被广泛描述。

递送系统的另一个实例是阴道海绵。需要的药剂可以被掺进硅树脂基质中，它包被在一个不加药物的圆柱形聚氨酯阴道海绵上，如文献中所描述的。

生物附着性片剂是另一个药物递送系统。这些生物附着性系统使用羟丙基纤维素和聚丙烯酸。一旦它们以适合的设计放置，可释放药物直至 5 天。本发明的药片会有栓剂或棉塞形状以使阴道壁和药片表面达到最大接触。

生物附着性微颗粒组成了又一个适合用于本发明的另一个药物递送系统。此系统是一个多相液体或半固体制剂，如目前大多数栓剂制剂那样不从阴道中渗出。此物质依附在阴道壁上并在数小时时间段内释放药物。这些系统中的许多被设计为鼻用药，如美国专利 4,756,907，在此引入作为参考文献，但可以方便地被用在阴道粘膜上。系统可由具有活性药物和增加药物吸收的表面活性剂的微球体组成。微球体直径为 10-100  $\mu\text{m}$ ，可以通过本领域已知的方法用淀粉、白明胶、白蛋白、胶原蛋白或右旋糖苷制成。

药物也可以被掺进乳膏剂、洗剂、泡沫、糊剂、软膏剂、和凝胶剂中，并采用一个涂药器用于阴道。制备乳膏剂、洗剂、泡沫、糊剂、软膏剂、和凝胶形式药剂的方法在上面讨论，且可以在文献中发现。一个适合系统的实例是标准的无香洗涤制剂，含有甘油、N-脂酰基鞘氨醇、矿物油、凡士林、对羟基苯甲酸酯类、香味和水，如以 JERGENS 商标 (Andrew Jergens Co., Cincinnati, OH) 出售的产品。此制剂的

应用被描述于摘要 No. 97.051, 北美更年期协会 (North American Menopause Society), Boston, MA, Sept. (1997), 在此引入作为参考文献, 用于经皮递送雌二醇和黄体酮。

对于那些药制剂领域的技术人员来说, 用于本发明组合中适合的、无毒、药学可接受的赋形剂是显而易见的, 实例被描述于 REMINGTON'S Pharmaceutical Sciences, 第 19 版, A. R. Gennaro 主编, (1995)。适合载体的选择将依赖于所需要的特定阴道剂型的实际性质, 如活性成分是否要被制成乳膏剂、洗剂、泡沫、软膏剂、糊剂、溶液剂、或凝胶剂, 以及活性成分的同源性。

尽管上面描述的组合物通常仅含有一个药学活性药物以治疗真菌、病毒、细菌或寄生虫感染, 但这种组合物可另外含有其它药学成分或它们的联合, 例如止痛药、止痒剂、皮质激素和其它增强主药疗效的药剂。

实际上, 本发明的药物递送系统用于存在阴道或子宫感染症状出现时。通常, 治疗持续数小时至 14 天, 或按需, 以缓解和防止阴道和子宫的疼痛性感染。

本发明的其它特点将在下面典型实施例的描述过程中显现, 这些实施例为举例说明本发明而给出, 并不想限制于此。

### 实施例 1

#### 制备含阴道棉塞样装置的药物以经阴道递送

此实施例描述了一个制备经阴道递送阿莫西林的棉塞的步骤。

从 Sigma/Aldrich, St. Louis, MO 获得的阿莫西林 (250 mg) 与放射标记的  $^3\text{H}$  阿莫西林 ( $4-7 \mu\text{Ci}$ ) 混合。在每次使用前 24 小时组合和制备阴道栓剂。

阿莫西林制剂的三个基本成分是, 从 Gattefosse, Westwood, NJ 获得的亲脂性载体 SUPPOCIRE AS2 (75%/wt); 从 Dow Chemical, Midland, MI, 获得的粘膜附着剂羟丙基甲基纤维素 (如 METHOCEL K, HPMC K15M) (10%/wt); 和从 Gattefosse 获得的渗透增强剂 TRANSCUTOL (15%/wt)。这些成分按所示的百分量混合。为制作 8 个栓剂, 称出 4.5 克 SUPPOCIRE、600mg HPMC、900mg TRANSCUTOL、计算出剂量的药物 (250mg/栓剂) 和其标记的对应物。SUPPOCIRE 在一

个悬浮在水中的一次性 100 mL 聚丙烯烧杯内 50°C 熔化。搅拌溶液直至完全熔化。然后添加 HPMC 和 TRANSCUTOL 并混合。最后，未标记的药物和放射标记的药物被加入热溶液中。热的混合物迅速倒进 TYGON 管形（可从 Fisher Scientific, Pittsburgh, PA 获得）模子（2×0.5 cm 大小）中，管形在冰冷却的玻璃板上保持直立。栓剂保持冷冻直至使用。栓剂在每次试验前被称重以确定准确的药物剂量。

然后按照本发明的方法将制备的栓剂加入阴道棉塞中，使得药物以持续的时间一释放方式从栓剂顶端释放。

在一个可选择的方法中，棉塞被浸泡在含 250mg 阿莫西林的配方中、干燥并用纸板插入物保护直至使用。

## 实施例 2

### 制备含甲硝唑的凝胶以阴道内应用

此实施例描述了阴道内制剂的制备，用于治疗阴道滴虫病。

250 mL 等渗盐水被加热至 80°C 并加入 1.5 克 METHOCEL，同时搅拌。得到的混合物于室温下静置 2 小时。然后 150 mg 甲硝唑与 250 mg 氯林可霉素混合，并加入 10 mg Tween 80。搅拌混合物，将足以使总容积达到 500 mL 的大量等渗盐水加入到凝胶中。所有的成分被彻底混合并让其静置直至凝胶形成。

凝胶掺入有孔的阴道海绵中以在与阴道壁接触时经孔释放。

## 实施例 3

### 制备含阿昔洛韦的洗剂以阴道内应用

从 Sigma/Aldrich, St. Louis, MO., 获得的阿昔洛韦 (50mg/1ml) 被加进 1 毫升 JERGENS 标准无香洗剂中。洗剂被掺入棉塞中以阴道内递送。

## 实施例 4

### 制备含凝胶的甲硝唑以阴道内应用

从 Sigma/Aldrich, St. Louis, MO., 获得的甲硝唑 (7.5 mg/g 凝胶) 被加进 1 克由下列成分组成的凝胶中：甘油、甲基和丙基对羟基苯甲酸酯类、矿物油、聚卡波非、卡波姆 940 934P、丙二醇、氢化棕榈油、甘油酯、氢氧化钠、山梨酸、edelate disodium 和纯化的水。凝胶被掺进阴道棉塞。

## 实施例 5

### 制备阴道栓剂

制备阴道栓剂按指定的剂量在阴道内给予下列每一个药物：咪康唑（100 mg）、特康唑（80 mg）、异康唑（80 mg）、芬替康唑（100 mg）、氟康唑（150 mg）、酮康唑（200 mg）、克霉唑（100-500 mg）、布康唑（2%）、益康唑、甲硝唑（150 μg）、氟林可霉素（100 mg）、5-氟尿嘧啶（50 mg）、阿昔洛韦（400 mg）、AZT（azidothymidine 或 Zidovudine 的缩写，叠氮胸苷）或 famovir（法莫弗）（250 mg）。

制备药物栓剂的所有步骤与实施例 1 中的步骤一致，除了不使用放射标记的化合物且使用指定剂量的药物代替阿莫西林。

为递送所需剂量而需要的阴道剂型的量当然要依赖于组合物中活性成分的浓度。阴道给予本发明组合物的治疗剂量范围将依患者体积、症状严重程度和医生处方的状况而异。

## 实施例 6

### 制备阴道加药的棉塞以治疗念珠菌病

通过掺入一个阴道内制剂制备棉塞或其它阴道装置，该制剂包括：羟甲基纤维素、亲脂性载体，如果需要也可以包括一个促吸收剂。制剂包括下列抗真菌药：布康唑、氟康唑、酮康唑、益康唑、芬替康唑、噻康唑、特康唑、制真菌素、伊曲康唑、克霉唑、或咪康唑，配制成乳膏剂、软膏剂、粉剂、溶液、悬液、凝胶、泡沫或乳剂，并在棉塞制作前或在预制的棉塞浸入溶液、悬液、乳剂或其它液体制剂时加到材料中。

药物的量在 0.1 至 2000 mg 之间，使得保证通过阴道棉塞给予的剂量至少与 PDR 中指定的 Monistat（咪康唑）的剂量一样高（600 mg），并以剂量线性方式向阴道粘膜递送。

虽然已经就各种优选的实施例描述了本发明，但熟练的技术人员会理解，各种修饰、取代、删节和添加可在不背离其精神的情况下进行。因此，本发明的范围仅仅被下面权利要求书的范围所限制。

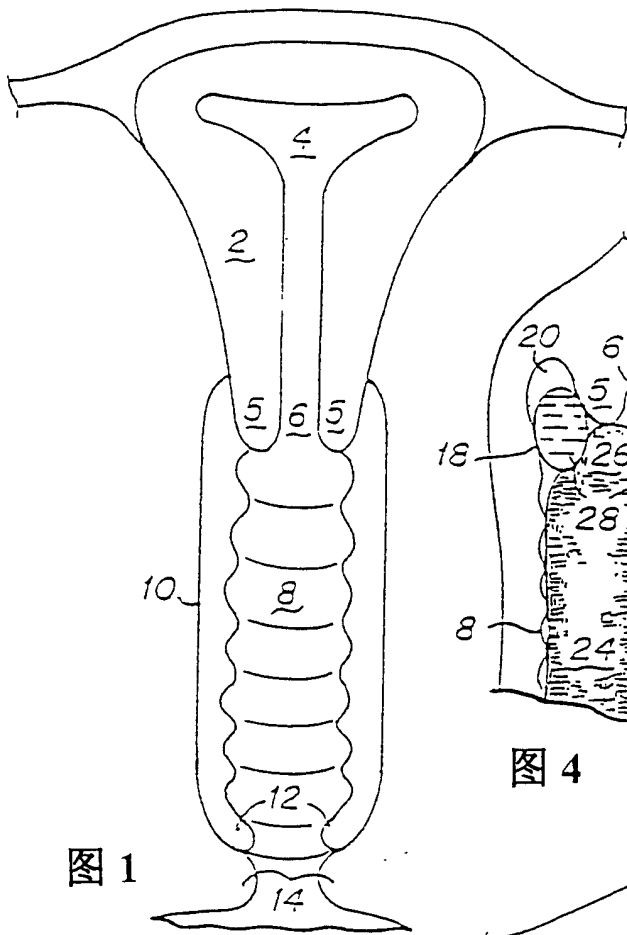


图 1

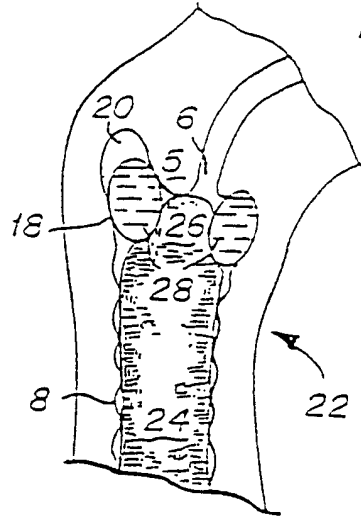


图 4

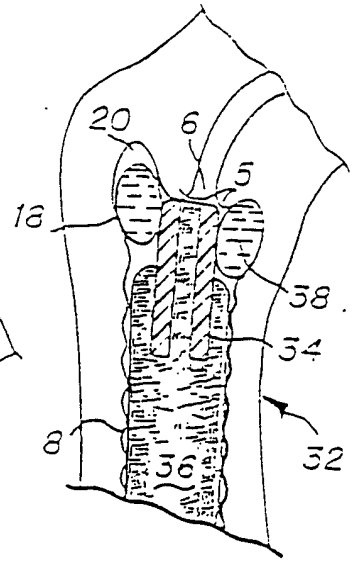


图 5

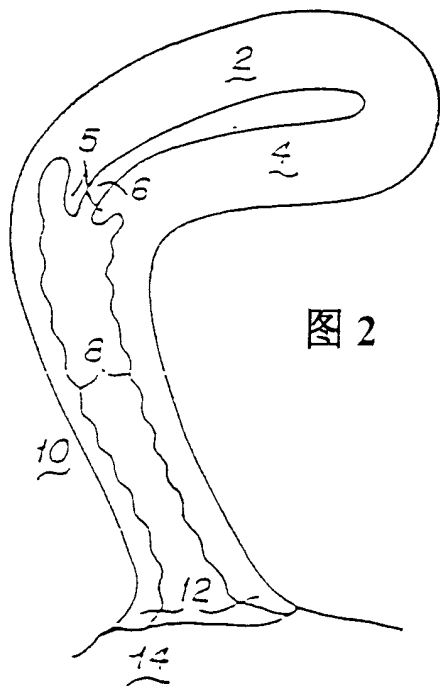


图 2

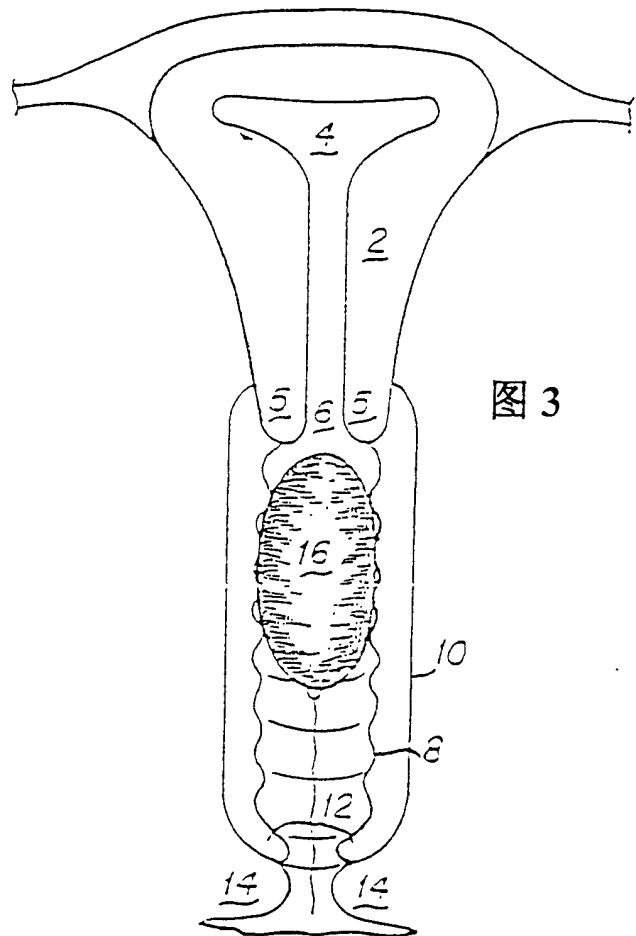
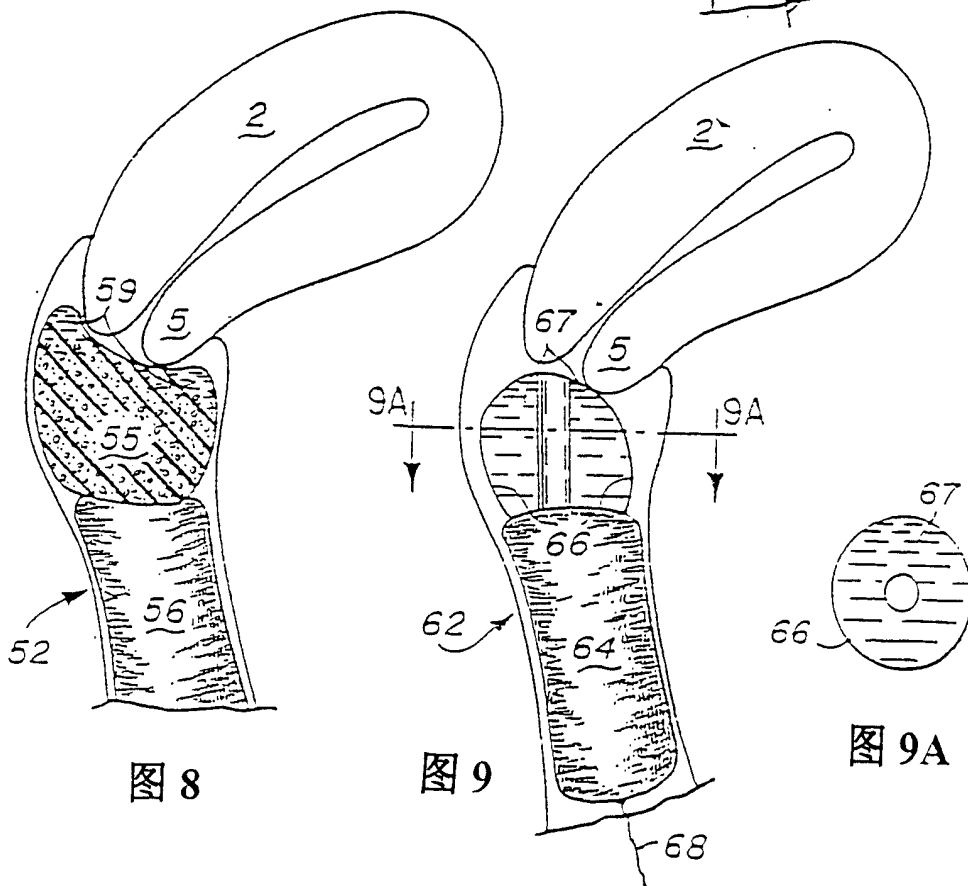
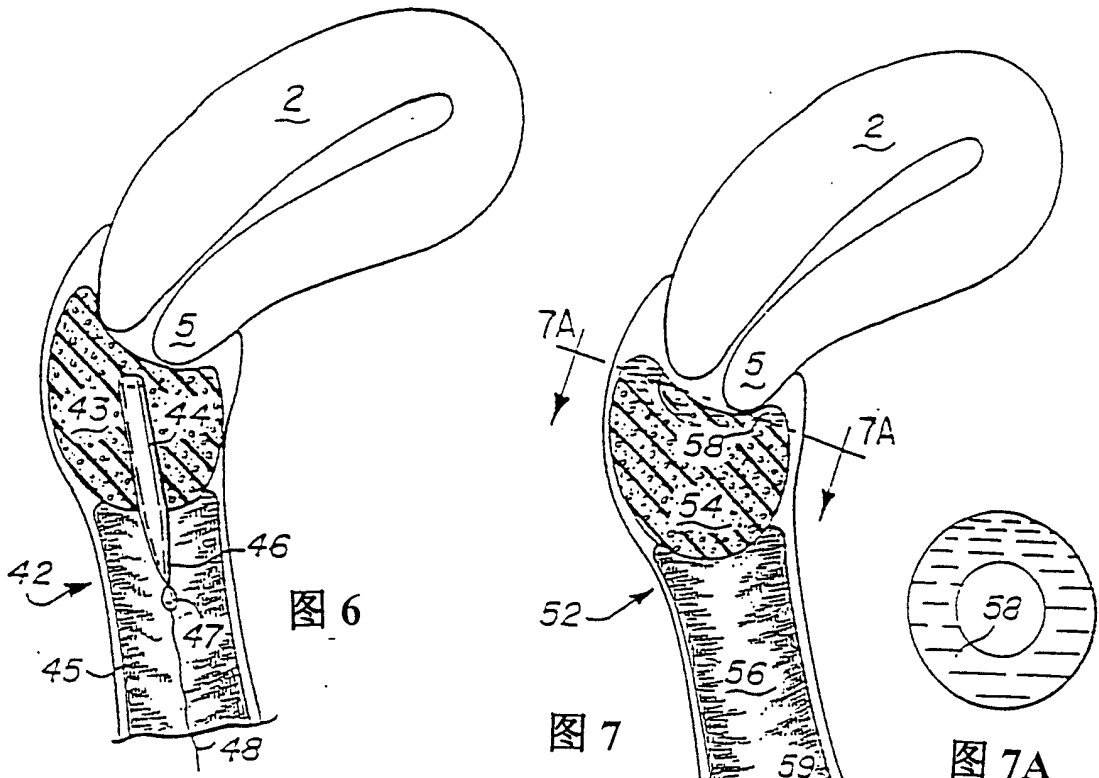


图 3



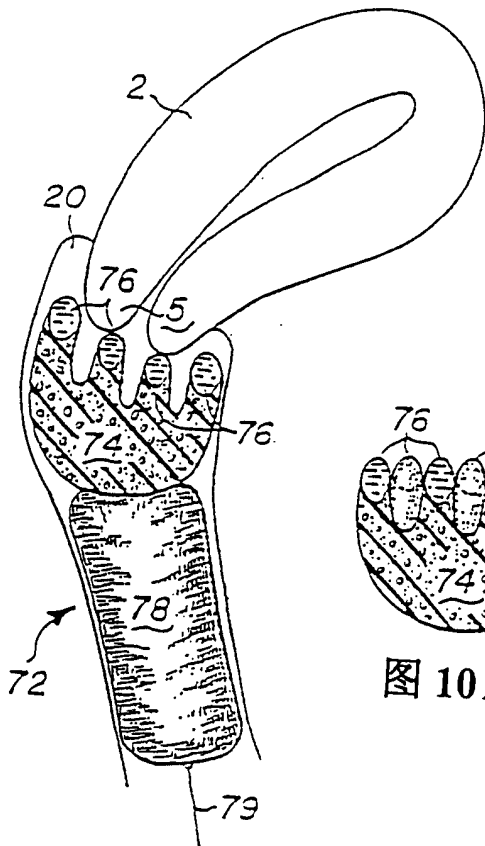


图 10

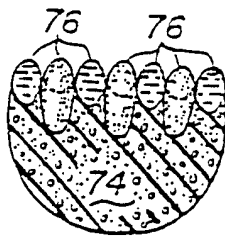


图 10A

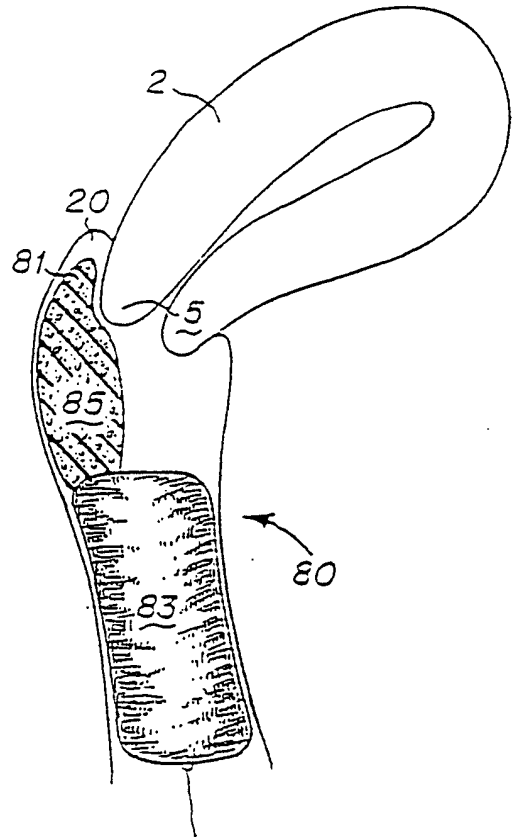


图 11

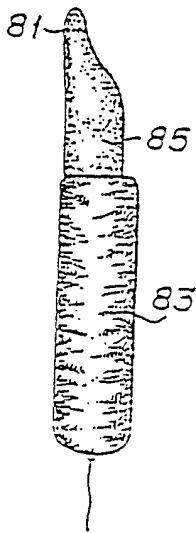


图 12

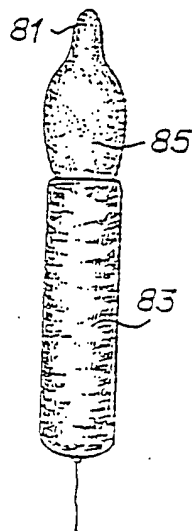


图 13

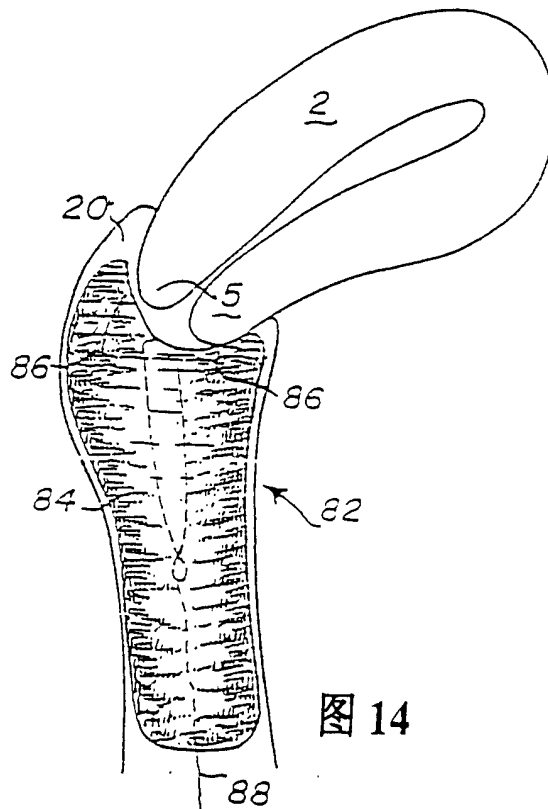
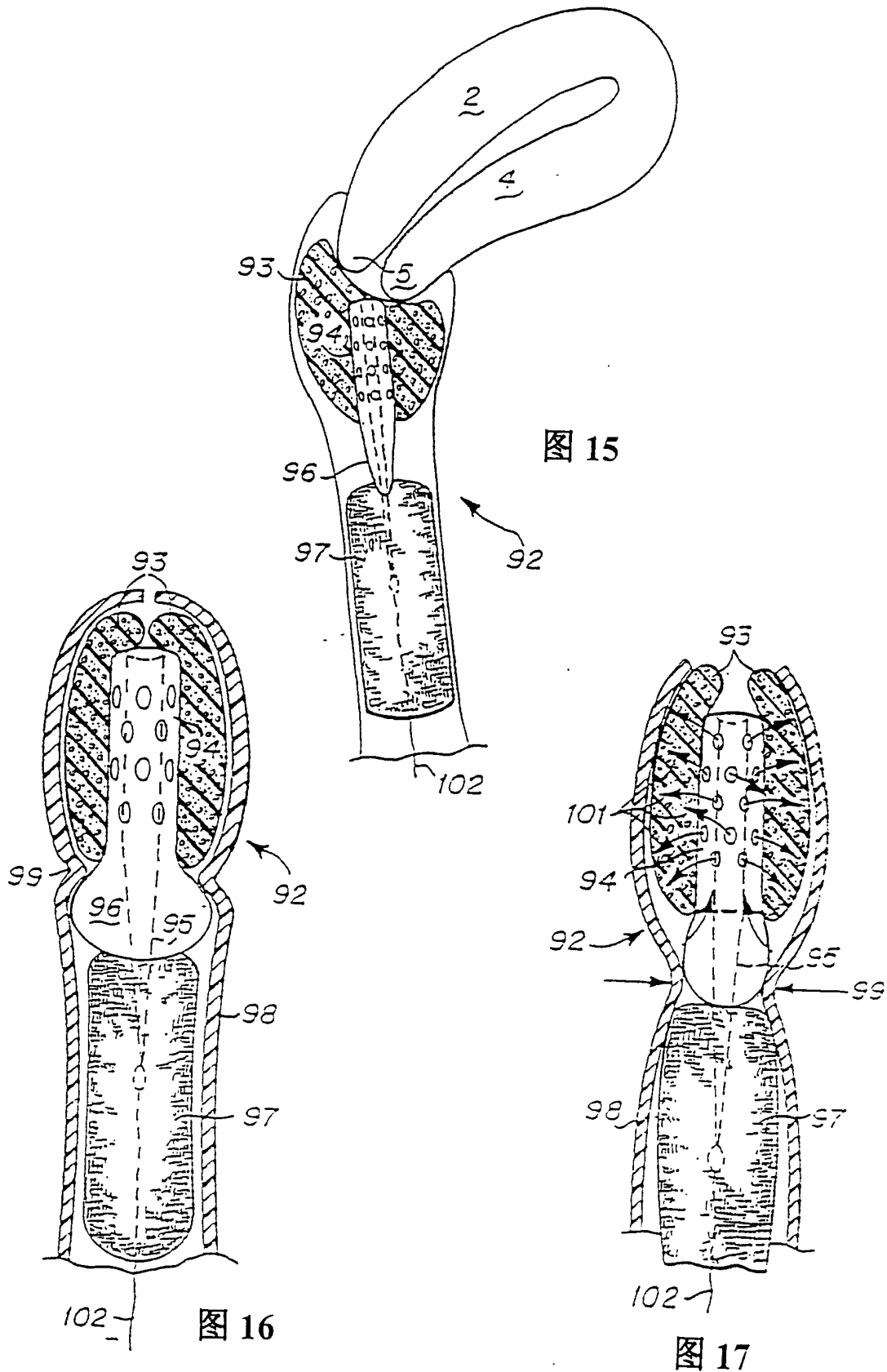


图 14





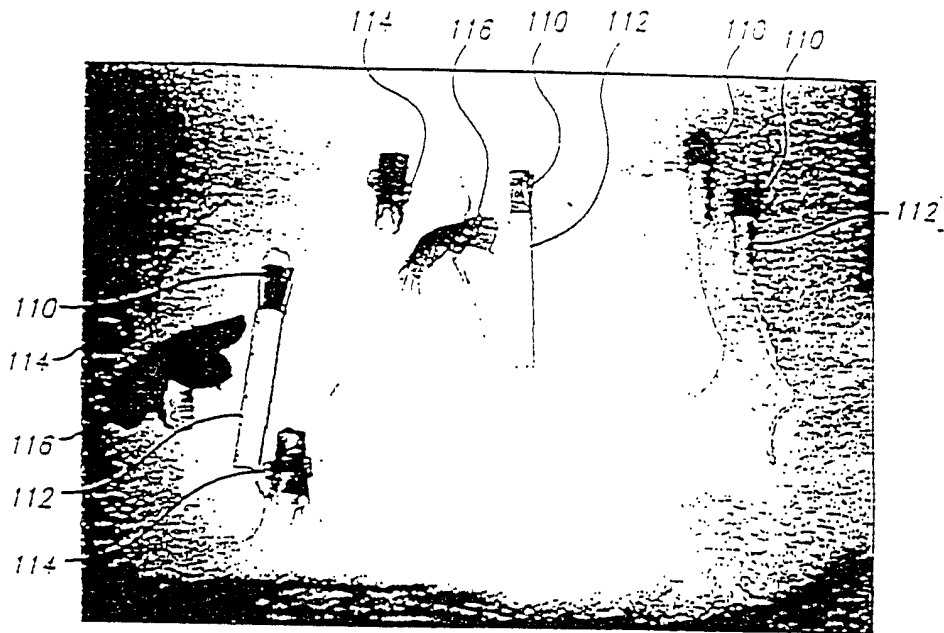


图 18A

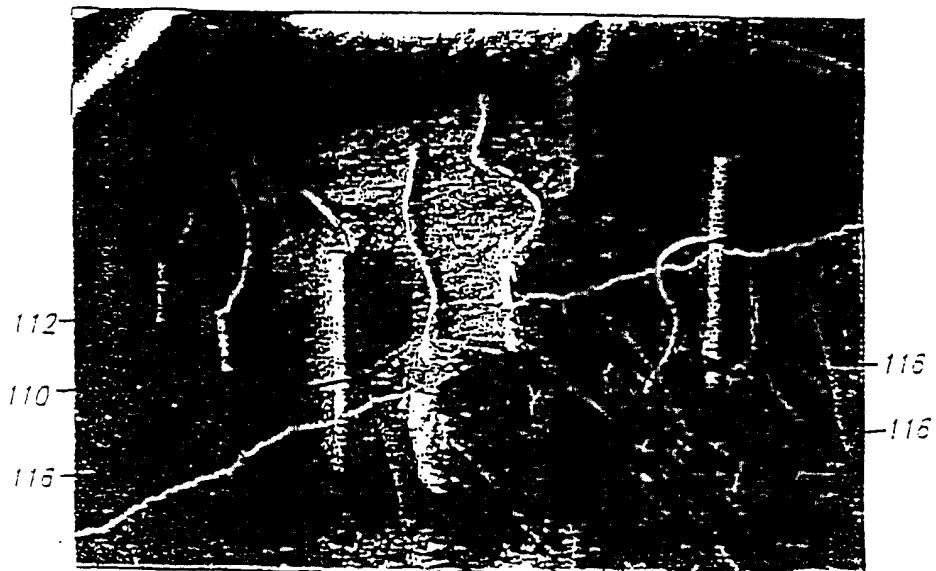


图 18B

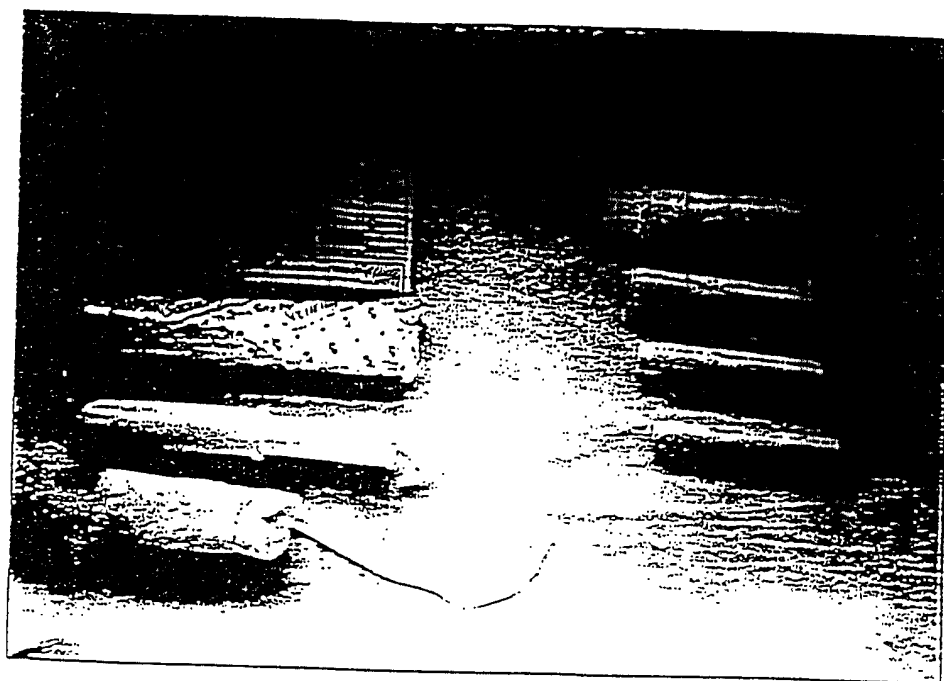


图 19