



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101500583 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200780029743. X

(22) 申请日 2007. 07. 12

(30) 优先权数据

60/807, 149 2006. 07. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 02. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2007/002604 2007. 07. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02008/007098 EN 2008. 01. 17

(73) 专利权人 控制治疗(苏格兰)有限公司

地址 英国东基尔布赖德

(72) 发明人 J·A·哈里迪 D·A·卡尔

L·伯伊德 M·麦克格瑞格尔

A·索姆 L·凯利

M·A·利维恩斯托恩 L·M·卡瑞

(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 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61K 31/7056(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1200667 A, 1998. 12. 02, 权利要求1和3, 说明书第1页第1段, 第2页倒数第1段.

CN 1200667 A, 1998. 12. 02, 权利要求1和3, 说明书第1页第1段, 第2页倒数第1段.

US 2006/0078616 A1, 2006. 04. 13, 摘要, 说明书第[0052]段, 权利要求1-53.

US 2006/0078616 A1, 2006. 04. 13, 摘要, 说明书第[0052]段, 权利要求1-53.

US 2006/0093675 A1, 2006. 05. 04, 权利要求11和17.

US 2006/0093675 A1, 2006. 05. 04, 权利要求11和17.

刘天晓等. 氯林可霉素药膜治疗急性局限型智齿冠周炎的随机对照研究. 《牙体牙髓牙周病学杂志》. 1996, 第6卷(第4期), 209-211.

审查员 李林

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含克林霉素盐酸盐的药物递送聚合物

(57) 摘要

一个实施方案提供一种插入物, 其包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐, 其中所述插入物适合于哺乳动物阴道内、口内、或直肠内应用。还提供了插入物的使用和制造生产方法。

1. 一种插入物,其包括:
不可降解的水凝胶基质 ;和
与所述基质接触的临床霉素盐酸盐 ;
其中所述水凝胶基质包括聚乙二醇和氨基甲酸乙酯部分的交联的聚氨基甲酸乙酯聚合物 ;
其中所述插入物适合于哺乳动物阴道内、口内、或直肠内应用。
2. 权利要求 1 的插入物,其中所述插入物适合于阴道内应用。
3. 权利要求 1 的插入物,其中所述插入物适合于口内应用。
4. 权利要求 1 的插入物,其中所述插入物适合于直肠内应用。
5. 权利要求 1 的插入物,其中所述临床霉素盐酸盐以 5-75 % w/w 水凝胶基质的量存在。
6. 权利要求 1 的插入物,其中所述临床霉素盐酸盐以 15-30 % w/w 水凝胶基质的量存在。
7. 权利要求 1 的插入物,其中所述临床霉素盐酸盐以 20-25 % w/w 水凝胶基质的量存在。
8. 权利要求 1 的插入物,其中所述插入物包括相当于 100mg 单位剂量临床霉素的量的临床霉素盐酸盐。
9. 权利要求 1 的插入物,其另外包括抗氧化剂。
10. 权利要求 1 的插入物,其另外包括 0.01-0.1 % w/w 水凝胶基质的量的丁羟茴醚。
11. 权利要求 1 的插入物,其另外包括 0.03-0.07 % w/w 水凝胶基质的量的丁羟茴醚。
12. 权利要求 1 的插入物,其另外包括适合于从阴道或直肠收回所述插入物的装置。
13. 权利要求 1 的插入物,另外包括和接触适合于从阴道或直肠收回所述插入物的装置,所述装置选自线、绳索、带状物、模制的条状物、整体的条状物、多孔的网状物、多孔的小袋、编织的管状物、或其组合。
14. 权利要求 1 的插入物,其另外包括适合于将所述插入物插入到阴道或直肠中的装置。
15. 权利要求 1 的插入物,其另外包括和接触选自涂药器、注射器、管状物、棒状物、及其组合的装置。
16. 权利要求 1 的插入物,其适合于人类的阴道内、口内、或直肠内应用。
17. 权利要求 1 的插入物,其另外包括一种或多种共同给药。
18. 权利要求 1 的插入物,其中所述水凝胶基质包括凝胶 :溶胶比例等于或大于 75 : 25 的交联聚合物。
19. 权利要求 1 的插入物,其中所述插入物表现出如图 1 中所示的药物释放特征。
20. 权利要求 1 的插入物制备与哺乳动物的阴道、口腔、或直肠接触的装置的用途。
21. 权利要求 20 的用途,其中所述阴道、口腔、或直肠是人类女性的阴道、口腔、或直肠。
22. 权利要求 20 的用途,其中进行所述接触来治疗或预防人类女性的细菌性阴道病。
23. 权利要求 20 的用途,其中进行所述接触来治疗或预防已知或怀疑患有细菌性阴道病的人类女性的细菌性阴道病。

24. 权利要求 20 的用途,其中进行所述接触来治疗或预防处于患有细菌性阴道病危险中的人类女性的细菌性阴道病。

25. 权利要求 20 的用途,其中所述接触持续 1 小时到 2 天的时间段。

26. 权利要求 20 的用途,其中所述接触每天重复 1 到 4 次。

27. 权利要求 20 的用途,其中所述接触在 1 天到 1 年的时间段内每天重复 1-4 次。

28. 权利要求 20 的用途,其中所述接触足以抑制阴道中的至少一种微生物。

29. 权利要求 28 的用途,其中所述微生物是真菌。

30. 权利要求 28 的用途,其中所述微生物是细菌。

31. 权利要求 28 的用途,其中所述微生物是酵母菌。

32. 权利要求 28 的用途,其中所述微生物是霉菌。

33. 一种生产插入物的方法,包括使克林霉素盐酸盐接触不可降解的水凝胶基质,其中所述基质包括聚乙二醇和氨基甲酸乙酯部分的交联的聚氨基甲酸乙酯聚合物。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述不可降解的水凝胶基质在所述接触过程中溶胀。

35. 权利要求 33 的方法,其中所述克林霉素盐酸盐在所述接触过程中存在于含水溶液或乙醇溶液中。

36. 权利要求 33 的方法,其中所述克林霉素盐酸盐存在于溶液中,克林霉素盐酸盐的浓度范围为 0.1-20M。

37. 权利要求 33 的方法,另外包括使不可降解的水凝胶基质接触至少一种共同给药。

38. 权利要求 33 的方法,另外包括使不可降解的水凝胶基质接触丁羟茴醚。

39. 权利要求 33 的方法,另外包括在所述接触之后干燥所述水凝胶基质。

40. 一种包装,其包括:

权利要求 1 的插入物;和

包围所述插入物的至少一种包装材料。

41. 一种可收回的装置,包括:

权利要求 1 的插入物;和

与所述插入物接触并且适合于从阴道或直肠收回插入物的装置。

42. 权利要求 41 的可收回装置,其中所述装置选自线、绳索、带状物、模制的条状物、整体的条状物、多孔的网状物、多孔的小袋、编织的管状物、或其组合。

43. 权利要求 41 的可收回装置,其另外包括适合于将所述插入物插入到阴道或直肠中的装置。

44. 一种可插入的装置,包括:

权利要求 1 的插入物;和

与所述插入物接触并且适合于将所述插入物插入到阴道或直肠中的装置。

45. 权利要求 44 的可插入装置,其中所述装置选自涂药器、注射器、管状物、棒状物、及其组合。

含克林霉素盐酸盐的药物递送聚合物

附图说明

[0001] 图 1 表示举例说明的实施方案的药物释放和稳定性数据。

发明详述

[0002] 一个实施方案提供了插入物,其包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐,其中所述插入物适合于哺乳动物的阴道内、口内、或直肠内应用。

[0003] 一个实施方案提供了一种方法,其包括接触哺乳动物的阴道、口腔、或直肠的插入物,所述插入物包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐,其中所述插入物适合于哺乳动物的阴道内、口内、或直肠内应用。

[0004] 一个实施方案提供一种方法,其包括使克林霉素盐酸盐与不可降解的水凝胶基质接触。

[0005] 一个实施方案提供一种包装体,其包括一种插入物和至少一种包围所述插入物的包装材料,其中所述插入物包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐,其中所述插入物适合于哺乳动物的阴道内、口内、或直肠内使用。

[0006] 一个实施方案提供一种可收回装置,其包括一种插入物和与所述插入物接触并且适合于从阴道或直肠收回所述插入物的装置,其中所述插入物包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐,其中所述插入物适合于哺乳动物的阴道内、口内、或直肠内使用。

[0007] 一个实施方案提供一种可以插入的装置,其包括一种插入物和与所述插入物接触并且适合于将所述插入物插入到阴道或直肠中的装置,其中所述插入物包括不可降解的水凝胶基质和与所述基质接触的克林霉素盐酸盐,其中所述插入物适合于哺乳动物的阴道内、口内、或直肠内使用。

[0008] 一个实施方案提供抑制微生物的方法。所述方法包括使微生物与有效量的组合物接触有效抑制微生物的时间段,所述组合物包括在水凝胶基质中的克林霉素盐酸盐。

[0009] 一个实施方案提供治疗人类患者的细菌性阴道病的方法。所述方法包括对需要这种治疗的患者口服、直肠内、和 / 或阴道内给予有效量的组合物,所述组合物包括在水凝胶基质中的克林霉素盐酸盐。

[0010] 一个实施方案涉及将治疗有效量的在水凝胶基质中的克林霉素盐酸盐的制剂引入到患病的阴道中、或者口服给药、或者直肠内给药的治疗实践。一个实施方案涉及引入在水凝胶基质中的克林霉素盐酸盐用以预防处于细菌性阴道病的危险中或易受其影响的女性患者的细菌性阴道病的预防实践。为此,可以将预防量的包括水凝胶基质和克林霉素盐酸盐的插入物适当地经阴道内、直肠内、或口服长期给药或者在存在有危险性时给药。

[0011] 一个实施方案涉及治疗或预防一种或多种细菌性阴道病、盆腔炎、子宫内膜炎、妇科手术的术后感染、早产、不足月产、尿路感染、复发性尿路感染、上生殖道感染、产后子宫内膜炎、子宫切除术后感染、小产后感染、和流产后感染,其包括使用或给予与水凝胶聚合物接触的克林霉素盐酸盐。

[0012] 一个实施方案涉及改善人工授精 / 生育力治疗的成功率的方法,其包括使用或给予与水凝胶聚合物接触的克林霉素盐酸盐。

[0013] 一个实施方案提供递送克林霉素盐酸盐的最小有效剂量的阴道内、口内、或直肠内插入物。

[0014] 如本说明书和随后的权利要求中使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数的对象,除非上下文明显地限定不是这样。因此,例如,“活性剂”的描述包括单一的活性剂以及组合形式的两种或多种不同的活性剂。

[0015] 术语“有益试剂”和“活性剂”在本文中可互换地使用,是指具有有益的生物学作用的化合物或组合物。有益的生物学作用包括治疗作用(即,治疗病症或其它不希望的生理学病况)和预防作用(即,预防病症或其它不希望的生理学病况)二者。该术语还包括在本文中明确提及的有益试剂的药学可接受的、药理学活性的衍生物,包括但不限于盐、酯、酰胺、前体药物、活性代谢物、异构体、片段、类似物等。在使用术语“有益试剂”或“活性剂”时,或者在明确地指出具体的试剂时,则应该理解,该术语包括所述试剂本身以及药学可接受的、药理学活性的盐、酯、酰胺、前体药物、缀合物、活性代谢物、异构体、片段、类似物等。

[0016] 术语“亲水性的”在本文中以其常规的意义使用,是指具有强烈的吸引、吸附和 / 或吸收水的倾向和 / 或强烈的在水、水溶液或混合物、和 / 或体液的存在下溶胀的倾向。

[0017] 如本文中使用的,术语“治疗”和“处理”是指降低症状的严重程度和 / 或频率、消除症状和 / 或潜在病因、预防症状和 / 或其潜在病因的出现、和对损害的改善或补救。通过给予有益试剂“治疗”患者包括预防特定的病症或不希望的生理学事件以及通过抑制病症或疾病或使其消退来治疗临床上有症状的个体。

[0018] 术语治疗剂的“有效量”是指无毒的但是提供所需作用的充分的有益试剂量。“有效的”有益试剂的量可以在不同受试者之间不同,取决于个体的年龄和一般状况、特定的有益试剂等。因此,并不总是能够指定确切的“有效量”。然而,可以由本领域技术人员使用常规的实验结合本文中的教导来确定在任何单独的情况中的适合的“有效”量。

[0019] 术语“控制释放”是指不是立即从中释放有益试剂的制剂、剂型、或区域,即,给予“控制释放”剂型不会引起有益试剂在吸收池中立即释放。该术语可与在 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa. :Mack Publishing Company, 1995) 中定义的“非立即释放”互换使用,其全部内容被并入本文作为参考。通常,如本文中使用的术语“控制释放”包括持续释放制剂和延迟释放制剂。一个实施方案包括控制释放插入物,其至少包含与水凝胶基质接触的克林霉素盐酸盐,以及任选的控制释放剂例如涂层。

[0020] 术语“持续释放”(与“延迟释放”同义)以其常规的意义使用,是指在延长的时间段内逐渐释放有益试剂的制剂、剂型、或区域,并且优选地,尽管非必然地,产生试剂在延长的时间段内的基本上恒定的血液水平和 / 或局部水平。一个实施方案包括持续释放插入物,其至少包含与水凝胶基质接触的克林霉素盐酸盐。可以存在有一种或多种释放剂,例如共溶质、溶胀剂等。

[0021] 如本文中使用的,术语“单位剂量”或“单位剂型”是指适合于由哺乳动物受试者作为单元剂量使用的这种组合物的物理上离散的单位。每个单位包含与水凝胶基质结合的适于产生期望的治疗和 / 或预防作用的预定量的克林霉素盐酸盐。

[0022] 术语“生物相容的”是指一种材料,其不是生物学上不希望的,即,所述材料可以被并入到给予患者的制剂中,而不会产生显著的不希望的生物学作用。在一个实施方案中,所述插入物和/或水凝胶基质是生物相容的。

[0023] 术语“药学可接受的”在“药学可接受的”载体或赋形剂中时,是指满足毒理学和生产试验的所需标准或者被包括在美国食品和药品管理局制定的 Inactive Ingredient Guide 中的载体或赋形剂。在一个实施方案中,所述插入物和/或水凝胶基质是药学可接受的。

[0024] “药理学活性的”(或简称“活性的”)在用于“药理学活性的”衍生物或类似物中时,是指具有与母体化合物相同类型的药理学活性并且在程度优选但非必然大致上相等的衍生物或类似物。

[0025] 如本文中使用的,术语“聚合物”是指包含多个共价连接的单体单位的分子,包括支链、树枝状、和星形聚合物以及直链聚合物。该术语还包括均聚物和共聚物二者,例如,无规共聚物、嵌段共聚物和接枝共聚物,以及未交联的聚合物和轻微到适度到显著交联的聚合物。

[0026] 如本文中使用的,术语“阴道”或“阴道内”通常是指包括阴道区域在内还包括外阴和子宫颈。此外,如本文中使用的,术语“患病的阴道”是指包括本文中所述的细菌性阴道病(BV)和任何其它适应症。

[0027] 如本文中使用的,术语“直肠”或“直肠内”意在包括从大约降结肠和/或乙状结肠到肛管延伸的大肠的末端部分。

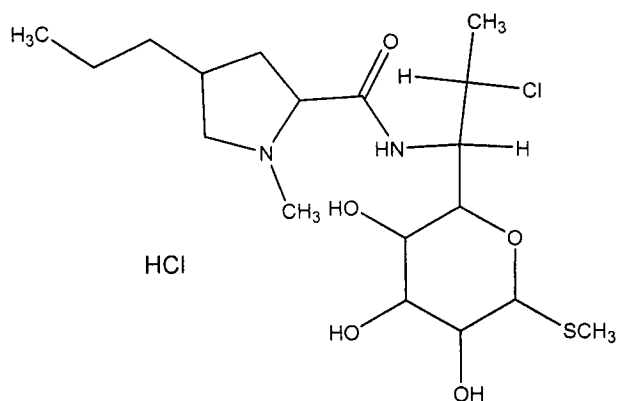
[0028] 如本文中使用的,术语“口服”、“口腔”和“口内”意在包括嘴。

[0029] 术语“体腔”是指单独地或共同地包括阴道、直肠、或口腔的任一种。

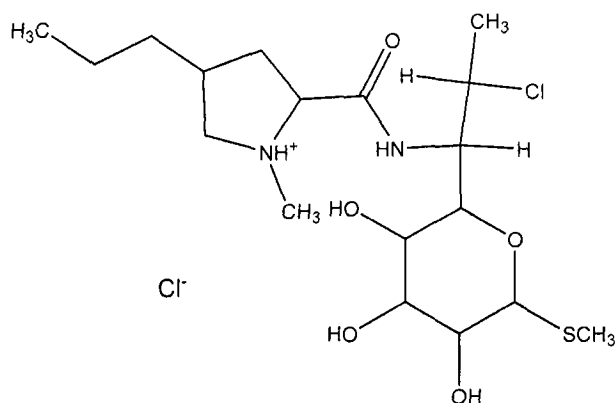
[0030] 术语“不可降解的”在用于“不可降解的”水凝胶基质时,是指在预定或正常应用过程中,例如,在阴道、口腔、或直肠中不降解的水凝胶基质。

[0031] 克林霉素盐酸盐(7(S)-氯-7-脱氧林可霉素盐酸盐;7-氯-7-脱氧林可霉素盐酸盐;L-苏型- α -D-乳糖-八吡喃糖苷,甲基7-氯-6,7,8-三脱氧-6-(((2S,4R)-1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基)羰基)氨基)-1-硫-,单盐酸盐;(2S-反式)-甲基7-氯-6,7,8-三脱氧-6-[[[(1-甲基-4-丙基-2-吡咯烷基)羰基]氨基]-1-硫-L-苏型- α -D-乳糖-八吡喃糖苷盐酸盐一水合物)是已知的化合物。其为克林霉素的盐酸盐。在一个实施方案中,克林霉素盐酸盐是半合成的林肯酰胺类抗生素,其可以通过发酵、随后氯化与与盐酸反应的三步法生产。

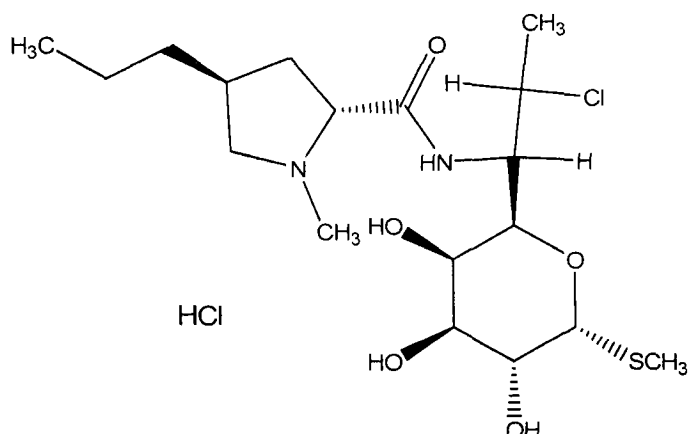
[0032] 在一个实施方案中,克林霉素盐酸盐的结构可以描述如下:



[0033] 在一个实施方案中,克林霉素盐酸盐的结构可以描述如下:



[0034] 在一个实施方案中,克林霉素盐酸盐的结构可以描述如下:



[0035] 在上述结构中,表示了克林霉素盐酸盐的一个立体异构体,但是还可能有其它立体异构体。本文考虑了克林霉素和克林霉素盐酸盐的所有立体异构体。在一个实施方案中,活性剂是克林霉素游离碱。克林霉素作为广谱抗菌素已经应用了数十年,其具有对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性需氧和厌氧菌的活性以及对抗钩端螺旋体属、支原体属和原生动物的活性。克林霉素的抗菌活性依赖于病原体的敏感性,其作为抗生药的最小抑菌浓度 (MIC) 和血清或体液浓度来测量。易感的革兰氏阳性球菌的 MIC 为 0.002-0.8mg/l,并且对于大多数变形细菌的菌株 MIC < 2mg/l。

[0036] 细菌性阴道病 (“BV”) 是产生阴道排泄物的最常见原因之一,并且被认为是由微生物菌群的不平衡引起的。认为微生物、脆弱拟杆菌、阴道加德菌、动弯杆菌属中的一种或多种是引起细菌性阴道病的原因。如果存在以下四个临床标准中的两个或更多个,则可以确定 BV 的临床诊断: (1) 均质的排泄物; (2) pH > 4.7; (3) 在向排泄物加入 10% 的 KOH 时产生“鱼腥味的”胺气味; (4) 占阴道上皮细胞大于或等于 20% 的上皮线索细胞的存在。

[0037] 阴道加德菌感染的阴道炎已经涉及可能的后遗症,例如盆腔炎、子宫内膜炎、和具有附带的显著病态特征的早产。尽管没有直接证据使 BV 与这些病况相关,但是在阴道中的 10,000-100,000 个厌氧生物的过度生长可能引起某些生殖疾病的假设并非没有道理。最近十年来,淋病和滴虫病已经有了减少的趋势,但是同时,所谓的“非特异性生殖疾病”有所增加。在所有阴道炎患者中, BV 可以引起比假丝酵母属或滴虫病所占比重显著更大。

[0038] 克林霉素结合于细菌核糖体的 50S 亚单位,抑制蛋白质合成。其表现出对抗肺炎球菌的活性并且具有对抗金黄色葡萄球菌的许多菌株的活性。克林霉素具有对

抗厌氧菌的活性,特别是脆弱拟杆菌,以及动弯杆菌属 (*Mobiluncus* spp)、加德纳菌属 (*Gardnerella* spp.)、和阿托波菌属 (*Atopobium* spp)。该药物还对非典型生物或寄生虫,例如衣原体属、龚地弓形虫和一些疟原虫的物类和菌株表现出一些活性。

[0039] 已经对口腔和阴道产品进行了大量的研究,其证明了克林霉素对细菌性阴道病的效果。克林霉素是目前用于这种病况的两种标准疗法之一,另一种是甲硝唑。克林霉素的阴道内应用已经被证明在 BV 中的治疗和预防上是临床有效的。

[0040] 在将克林霉素非肠道给药时,其在体内水解为活性的克林霉素。在肌肉注射时,获得峰血浆浓度所需时间在成人中为直到 2 小时和在儿童中为 1 小时。这些值分别为在 300mg 剂量之后的约 $6\mu\text{g/ml}$ 和在 600mg 剂量之后的 $9\mu\text{g/ml}$ (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition (Hardman, J. G. 等人, eds.) McGraw-Hill, New York, 1990)。

[0041] 对于现用的阴道用组合物,阴道给药之后的吸收程度取决于制剂。对于 2% 的阴道用霜剂制剂 (例如 **Dalacin®** 霜剂 2%), 在 100mg 克林霉素的日剂量给药之后的峰血浆水平 (即,每天 5 克的 2% 霜剂) 平均为 20ng/ml (为 $3\text{--}93\text{ng/ml}$)。在患有 BV 的女性中,据报道,使用 **Dalacin®** 霜剂 (2%) 后吸收的克林霉素的量是给予剂量的 4% (Pharmacia Limited SPC for **Dalacin®** SmPC, July 2002)。使用包含 100mg 克林霉素的磷酸克林霉素阴道栓剂 (CLEOCIN™ 阴道栓) 进行的研究表明,基于相对于在相同志愿者中给予的低于治疗用的 100mg 静脉内剂量之后的 AUC 进行比较的 AUC 数据,给药剂量的约 30% ((从 6 到 70%) 被吸收到系统循环中 (Pharmacia and Upjohn Company; SPC for CLEOCIN™ vaginal ovules, January 2003)。

[0042] 制备克林霉素和克林霉素盐酸盐二者的方法是已知的,例如从美国专利 3,487,068 和 4,895,934 已知,其各自的全部内容被并入本文作为参考。

[0043] 所述插入物有效治疗的适应症包括细菌性阴道病、盆腔炎、子宫内膜炎、妇科手术的术后感染、早产、不足月产、改善人工授精 / 生育力治疗的成功率、在阴道的妇科手术之前的预防、尿路感染、复发性尿路感染、上生殖道感染、产后子宫内膜炎、子宫切除术后感染、小产后感染、和流产后感染。

[0044] 水凝胶的一个实施方案是通过化学键、物理的键、或其组合交联的亲水聚合物链的三维网络。在化学水凝胶中,聚合体链通过共价键直接或间接地彼此交联。在物理水凝胶中,聚合体链通过物理的键例如离子键、氢键、范德瓦耳相互作用等直接或间接地彼此交联。组合的水凝胶可以通过化学键和物理键二者的组合交联。

[0045] 在一个实施方案中,所述水凝胶是完全或实质上完全交联的。在一个实施方案中,在水凝胶为完全交联的时,不管其大小如何,其作为一个分子存在。在一个实施方案中,在其中不发生聚合物降解的条件下所述水凝胶在高温下不溶解于所有的溶剂。在一个实施方案中,在其中不发生聚合物降解的条件下所述水凝胶在高温下不溶解于含水溶剂。

[0046] 由于聚合体链的亲水性,水凝胶吸收水,结果是使得水凝胶基质溶胀。在一个实施方案中,水凝胶响应于接触体液而溶胀,所述体液例如阴道流体、唾液、和 / 或直肠流体。

[0047] 适合的水凝胶描述在美国专利 5,017,382、4,931,288、4,894,238、和 6,488,953 中,其各自的全部内容被并入本文作为参考。

[0048] 在一个实施方案中,在未溶胀状态,水凝胶基质是固体或者是实质上不变形的。在

这里,术语固体意在使水凝胶基质区别于具有较低交联度、较低胶凝度、较高的未交联或可溶性聚合物、和/或在未溶胀状态更容易变形的溶胶、溶胶-凝胶、凝胶乳化液、或胶体。

[0049] 在一个实施方案中,水凝胶基质具有等于或大于 75 : 25 的凝胶:溶胶比例(凝胶是不溶性的、交联的聚合物级分,溶胶是可溶的、未交联的聚合物级分)。这个范围包括其间的所有值和子范围,包括例如 75 : 25、80 : 20、85 : 15、90 : 10、91 : 9、92 : 8、93 : 7、94 : 6、95 : 5、96 : 4、97 : 3、98 : 2、99 : 1、99.1 : 0.9、99.2 : 0.8、99.3 : 0.7、99.4 : 0.6、99.5 : 0.5、99.6 : 0.4、99.7 : 0.3、99.8 : 0.2、99.9 : 0.1、和 100 : 0 的凝胶:溶胶比例。

[0050] 水凝胶基质可为热固材料、弹性体、热塑性弹性体、交联的聚氧乙烯、交联的聚乙二醇、氨基甲酸乙酯、其共聚物、及其互穿聚合物网络。

[0051] 在一个实施方案中,水凝胶基质包括用氨基甲酸乙酯交联的聚乙二醇。在一个实施方案中,水凝胶基质包括用 1,2,6-己烷三醇交联的聚乙二醇和作为增链剂的二环己基甲烷 4,4'-二异氰酸酯和作为催化剂的氯化铁。

[0052] 所述水凝胶基质是不可降解的,意思是其在预定或正常的应用中不降解,例如,在阴道、口腔、或直肠中。因而,插入物应该不同于设计用于在正常使用过程中降解的栓、栓剂、或子宫托,即,它们主要通过基质材料的生物降解、侵蚀、溶解、分解、水解或其它降解来释放其内容物。

[0053] 干燥水凝胶基质的尺寸可以适当地为约 10-50mm 的长度,约 1-20mm 的宽度,和约 0.5-10mm 的厚度。这些范围包括其间的所有数值和子范围,适当地包括例如 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、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.75、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、和 50mm、及其任何组合。

[0054] 空白水凝胶基质的重量可以适当地为约 100-1000mg。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、115、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、700、800、900、1000mg、及其任何组合。

[0055] 克林霉素盐酸盐与水凝胶基质接触,是指其被吸收或分散在整个基质水凝胶中或在基质水凝胶的一部分中,悬浮在基质水凝胶的一部分中或在整个基质水凝胶中,涂覆在基质水凝胶的一个或多个表面上,或其组合。在一个实施方案中,在正常使用时,基质通过摄取液体或体液而溶胀,并且从基质释放克林霉素盐酸盐、克林霉素游离碱、或其二者,其中所述流体例如阴道流体、唾液、体液、直肠流体等。

[0056] 作为单一的剂量或单位剂量阴道内、直肠内、或口腔引入的克林霉素盐酸盐的量可以取决于许多变量而广泛地不同,所述变量例如患者的年龄和身体状况、患者的病痛严重程度、患者的病痛的性质、给药的持续时间、给药的频率、对预防的需要、对治疗给药的需要、活性剂的释放速率、等等。

[0057] 单位剂量中的活性剂的量通常为至少约 1 毫克(mg),并且不超过约 500mg。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、500mg、及其任何组合。单位剂量可以以在水凝胶基质中包含的克林霉素盐酸盐的量或递送的克林霉素碱

的量来表示,100mg 克林霉素 = 108.5658mg 克林霉素盐酸盐。例如,100mg 克林霉素单位剂量插入物包含 108.5658mg 克林霉素盐酸盐。在一个实施方案中,一个插入物包含相当于 100mg 克林霉素的量的克林霉素盐酸盐。

[0058] 克林霉素盐酸盐可以以水凝胶基质的约 5-75% w/w 的量存在于水凝胶基质中。在这里,“% w/w 水凝胶基质”是基于克林霉素盐酸盐的重量相对于空白水凝胶基质的重量。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 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、47、49、50、55、60、70、和 75% w/w 水凝胶基质、及其任何组合。

[0059] 根据需要,插入物可以口腔、直肠内、和 / 或阴道内给药一次或多次。如果将其给药超过一次,则插入物可以以规则或不规则的间隔给药。插入物可以以从一天到一年的时间段内给予一到四次的速率给药,任选地根据需要重复给药,并且任选地具有一个或多个不给药的时间间隔。这些范围包括其间的所有数值和子范围,适当地包括例如在 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、和 30 天、和 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和 12 个月的时间段给予 1、2、3、和 4 次,及其任何组合。

[0060] 在一个实施方案中,插入物可以在妊娠或计划的或计划外的妊娠的情况下给药。例如,在一个实施方案中,插入物可以在受孕之前到生产以及生产之后的任何时候给予。与妊娠有关的给药时间的一些实例包括受孕之前的 1、2、或 3 个月,受孕期间、受孕后的 1、2、3、4、5、6、7、8 和 9 个月、妊娠过程中、生产过程中、和产后。

[0061] 总的日剂量可以适当地从约 1mg- 约 1500mg,这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、700、900、1000、1100、1300、和 1500mg、及其任何组合。无论是治疗性给药或是预防性给药,本文中所述的剂量都是适合的。本领域技术人员应该理解,提供前述的剂量水平是说明性质的,可以采用更高和更低的剂量水平而不脱离本发明的精神实质和范围。

[0062] 插入物在体腔中的停留时间可以为 1 小时到 2 天,所述体腔为口内、阴道或直肠。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、36、和 48 小时、及其任何组合。

[0063] 在将相当于 100mg 克林霉素的克林霉素盐酸盐单位剂量阴道给药时,在其后 6、12、24、36、48、或 72 小时中的一个或多个测量的克林霉素的最高平均血浆浓度 C_{max} 可为 1-1000ng/ml。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、200、250、500、750、和 1000ng/ml、及其任何组合。

[0064] 在一个实施方案中,水凝胶基质可以直接模制或浇铸为期望的最终尺寸和形状。在一个实施方案中,可以将水凝胶基质本体聚合,然后切片或以其它方式修整为期望的尺寸和 / 或形状。然后可将如此生产的水凝胶基质储存在适合的保存条件下,直到进一步处理。

[0065] 水凝胶基质,无论是散装的或是最终的形状和尺寸,可以在例如适合的溶剂中纯化,以便从基质提取任何残余或未固化聚合物的全部或一部分,所述溶剂例如水、醇、乙醇、或其组合。在一个实施方案中,将水凝胶基质置于水或溶剂中并且任选地适当地在 10 到 50℃ 的温度范围搅拌 1 小时到 2 天的时间,以便进行提取和 / 或纯化。可以将水或溶剂倾

析掉,并且任选地将水凝胶基质干燥。根据需要,可以在加载克林霉素盐酸盐之前重复这个过程。

[0066] 可以将克林霉素盐酸盐和 / 或任何共同给药或其它添加剂同时或连续地加载在水凝胶基质上。在一个实施方案中,加载溶液可以通过将要加载的化合物分散或溶解在适合的溶剂,例如水、醇、乙醇、或其组合中来制备。可以加入一种或多种适合的共溶质、缓冲剂、分散剂等,来帮助加载。在任选的搅拌下,将空白的水凝胶基质置于加载溶液中,并且维持足以实现加载的时间和温度。

[0067] 在一个实施方案中,加载溶液是浓度为约 0.1-500M 的克林霉素盐酸盐的水溶液。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、11、12、13、14、15、20、40、60、80、100、200、300、400、500M 克林霉素盐酸盐、及其任何组合。在一个实施方案中,加载溶液是克林霉素盐酸盐的过饱和溶液。

[0068] 在一个实施方案中,加载在约 5℃ -60℃ 的加载溶液温度下进行。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、40、50、和 60℃、及其任何组合。

[0069] 在一个实施方案中,加载进行约 1-48 小时的时间,以便允许摄取要加载的化合物。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 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、30、40、48 小时、及其任何组合。然后将如此加载的水凝胶基质干燥。

[0070] 插入物可以任选地涂有一种或多种涂层。涂层的一些非限制性实例包括一种或多种(共)聚合物、可溶性(共)聚合物、聚丙烯酸乙酯、甲基纤维素、聚己基乙基甲基丙烯酸酯、及其组合。任选地可以使用涂层来例如改变或实现插入物的特定的释放特征或其它性质。

[0071] 一个实施方案涉及一种生产的制品,其可以包括包装材料例如封袋或小袋,以及在其中包含的插入物,所述插入物至少包括克林霉素盐酸盐和水凝胶基质。所述包装材料可以包括标记,来指示插入物可以通过给予所述插入物来改善细菌性阴道病或其它疾病的症状。

[0072] 可以使用适合于将插入物插入到体腔中的插入物系统。这种插入物系统可以包括用于将相似的物品例如棉塞、栓剂等引入到人体腔例如阴道或直肠中的一种或多种典型的医学和 / 或商业上可接受的方法。这种插入物系统的实例包括但不限于涂药器、管状物、注射器等。包装可以最初是密封的,并且在使用时打开。如果存在有不止一个剂量,则包装可以通过适合的闭合装置重新密封。

[0073] 插入物可以与回收系统组合使用。可以使用任何适合的医学上和 / 或商业上可接受的回收系统在使用后将插入物从体腔中取出,只要其不会妨碍活性剂的递送。回收系统的一些实例包括连接于插入物的一种或多种的线、绳索、带状物;模制的条状物、从插入物伸出的整体的条状物;多孔的网状物;多孔的小袋;编织的管状物;或其任何组合。适合的回收系统的一个实例公开在美国专利 5,269,321 中,其全部内容被并入本文作为参考。可以在回收系统内包含一个或不止一个插入物。根据需要,所述回收系统可以与插入物组合。

[0074] 根据需要,可以对包装材料、插入物装置、或回收装置中的任一种进行辐射。

[0075] 为了将克林霉素盐酸盐最佳加载在水凝胶基质中,应该考虑到以下的一项或多

项:加载溶液的重量;克林霉素盐酸盐的浓度、批量大小;加载温度;加载时间;和/或加载后的递送系统的干燥特征。在掌握本文的教导和本领域技术人员的情况,可以只通过常规的实验来决定上述这些。

[0076] 除了克林霉素盐酸盐之外,可以任选地将一种或多种另外的活性成分与插入物共同给予。可以选择共同给药来治疗如下的一种或多种:细菌感染,真菌感染,例如中止妊娠、扩张宫颈(dilation)和刮宫(cutrage)的预防性治疗,妇产科检查,和/或早产,阴道炎,阴道念珠菌病,生殖道念珠菌病,滴虫病,衣原体感染,和/或淋病。

[0077] 共同给药可以是适合于阴道、口内、或直肠给药的任何预防性试剂或治疗剂。在一个实施方案中,共同给药实现局部作用而非全身性作用,意思是所述药物以期望的有益方式起作用而不进入血流。一些局部作用可以包括杀精子活性、治疗阴道的病况或病症、预防或治疗性传播疾病、等等。在一个实施方案,共同给药在实现全身性作用之外还实现局部作用。在一个实施方案,共同给药实现全身性作用。适合的共同给药的实例包括但不限于杀精子剂、抗病毒药、消炎药、局部麻醉剂、抗感染药、抗生素、抗真菌药、杀寄生虫剂、酸性物、润滑剂、及其混合物。共同给药的一些实例如下:

[0078] 杀精子剂,包括壬基苯氧基聚乙氧基乙醇(以商品名称“Nonoxynol-9”销售)、对-二异丁基苯氧基聚乙醇(“Octoxynol-9”)、苯扎氯铵、对-甲基苯基聚氧乙烯醚(Menfegol)、氯己定、聚氧化乙烯氧化丙烯硬脂酸酯、蓖麻醇酸、丙三醇蓖麻醇酸酯、甲基苄索氯铵、及其混合物。

[0079] 抗病毒药包括核苷膦酸盐和其它核苷类似物,AICAR(5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷酸)类似物、糖酵解途径抑制剂、阴离子型聚合物等等,更具体地,抗疱疹药,例如阿昔洛韦、泛昔洛韦、膦甲酸(foscarnet)、更昔洛韦、碘苷、索立夫定、曲氟尿苷、伐昔洛韦、和阿糖腺苷;和其它抗病毒药,例如阿巴卡韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、西多福韦、delviridine、2-脱氧葡萄糖、葡聚糖硫酸酯、去羟肌苷、依发韦仑、茚地那韦、干扰素 α 、拉米夫定、奈非那韦、奈维拉平、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、沙奎那韦、角鲨胺、司他夫定、替拉那韦、缙更昔洛韦、扎西他滨、齐多夫定、zintevir、及其混合物。其它抗病毒药是具有抗病毒活性的甘油酯类,特别是单酸甘油酯类。这种药物之一为甘油一月桂酸酯,即月桂酸的单酸甘油酯。

[0080] 消炎药包括皮质类固醇类,例如,较低效力的皮质类固醇,例如氢化可的松、氢化可的松-21-单酯(例如,氢化可的松-21-乙酸酯、氢化可的松-21-丁酸酯、氢化可的松-21-丙酸酯、氢化可的松-21-戊酸盐等)、氢化可的松-17,21-二酯(例如,氢化可的松-17,21-二乙酸酯、氢化可的松-17-乙酸酯-21-丁酸酯、氢化可的松-17,21-二丁酸酯等)、阿氯米松、地塞米松、二氟美松、氢化泼尼松、或甲基氢化泼尼松;或较高效力的皮质类固醇类,例如丙酸氯氟美松、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、二乙酸二氟拉松、醋酸氟轻松、糠酸莫米松、曲安奈德、及其混合物。

[0081] 局部麻醉剂包括醋胺丁香酚、乙酸阿法多龙、阿法沙龙、amucaine、阿莫拉酮、阿米卡因、奥布卡因、氨苯乙酯、贝托卡因、珍尼柳酯、布比卡因、burethamine、布他卡因、butaben、布坦卡因、buthalital、butoxycaine、卡铁卡因、2-氯普鲁卡因、cocaethylene、可卡因、环美卡因、辛可卡因、奎尼卡因、二甲卡因、diperadon、达克罗宁、芽子定、芽子碱、苯佐卡因、氯乙烷、依替卡因、乙苯噻啉、 β -优卡因、尤普罗辛、非那可明、福莫卡因、海索

比妥、海克卡因、羟孕二酮、羟普鲁卡因、羟丁卡因、对氨基苯甲酸异丁酯、氯胺酮、甲磺酸亮氨酸、左布比卡因、左沙屈尔、利多卡因、甲哌卡因、美普卡因、美布卡因、美索比妥、氯代甲烷、咪达唑仑、麦替卡因、纳依卡因、奥他卡因、奥索卡因、奥昔卡因、对乙氧卡因、非那卡因、苯环利定、苯酚、哌罗卡因、匹多卡因、聚桂醇 400、普莫卡因、丙胺卡因、普鲁卡因、丙泮尼地、丙泮卡因、丙美卡因、丙哌卡因、丙泊酚、丙氧卡因、pseudococaine、吡咯卡因、利索卡因、水杨醇、丁卡因、硫烯比妥、thimylal、thiobutabarbital、thiopental、托利卡因、三甲卡因、佐拉敏、苯酚、及其混合物。

[0082] 抗生素药包括林可霉素家族的那些,例如林可霉素、克林霉素、克林霉素盐、克林霉素磷酸盐、克林霉素乙酸盐、其它大环内酯内、氨基糖苷类、和糖肽抗生素例如红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、链霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、新霉素、万古霉素、和替考拉宁;四环素家族的抗生素,包括四环素、金霉素、氧四环素、地美环素、罗利环素、甲烯土霉素和强力霉素;和基于硫的抗生素,例如磺酰胺类,乙酰磺胺、苯酰磺胺、磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺甲基嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、和磺胺甲噁唑;链阳性菌素抗生素例如奎奴普汀和达福普汀;和喹诺酮抗生素例如环丙沙星、萘啶酸、氧氟沙星、及其混合物。

[0083] 抗真菌药包括咪康唑、特康唑、异康唑、伊曲康唑、芬替康唑、氟康唑、酮康唑、克霉唑、布康唑、益康唑、甲硝唑、克林霉素、5-氟尿嘧啶、两性霉素 B、及其混合物。

[0084] 其它抗感染药包括多方面的抗菌剂,例如氯霉素、壮观霉素、多粘菌素 B(粘菌素)、和杆菌肽,抗分枝杆菌例如异烟肼、利福平、利福布汀、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、对氨基水杨酸、和环丝氨酸,和驱蠕虫剂例如阿苯达唑、奥芬达唑、噻菌灵、及其混合物。

[0085] 共同给药可以具有对抗假丝酵母属类(例如对抗白色假丝酵母、热带假丝酵母和/或 *Candida stelloidea*) 的系统性和/或局部有效性,对抗假丝酵母属类有效的多烯抗真菌剂、那他霉素、制霉菌素、有效对抗假丝酵母属类的唑类抗真菌剂、克霉唑、有效对抗假丝酵母属类的嘧啶抗真菌剂、flucytosine、环吡酮胺、萘替芬、特比萘芬、卤普罗近。共同给药的其它实例包括替硝唑、两性霉素、capsosungin、灰黄霉素、semapiomod、itraconazole、酮康唑、andiofungilins、voriconazole、阿昔洛韦、泛昔洛韦、泰诺福韦、齐多夫定、阿奇霉素、及其混合物。

[0086] 其它任选的添加剂包括抗氧化剂,即,抑制氧化并且从而防止制备物通过氧化变质的试剂。适合的抗氧化剂包括例如但不限于抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、连二磷酸、单硫代甘油、抗坏血酸钠、甲酰合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、维生素 E 及其衍生物、培酸丙酯、亚硫酸酯衍生物、和本领域技术人员已知的其它抗氧化剂。还可以使用混合物。

[0087] 其它任选的添加剂包括适合的制菌剂、防腐剂、抑制剂、着色剂等,例如对羟基苯甲酸的甲基酯、乙基酯、丙基酯、和丁基酯、培酸丙酯、山梨酸及其钠和钾盐、丙酸及其钙和钠盐、“Dioxin”(6-乙酰氧基-2,4-二甲基-间二氧杂环己烷)、“Bronopol”(2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇)和水杨酸苯胺类例如双溴水杨酸苯胺、三溴水杨酸苯胺、“Cinaryl”100 和 200 或“Dowicil”100 和 200(1-(3-氯烯丙基-3,5,7-三氮杂-1-氮鎓金刚烷氯化物的顺式异构体)、六氯酚、苯甲酸钠、柠檬酸、乙二胺四乙酸及其碱金属和碱土金属盐、丁羟茴醚、丁基羟基甲苯、酚类化合物例如氯甲酚和溴甲酚和氯二甲酚和溴二甲酚、季铵化合物如苯扎氯铵、芳醇类例如苯乙醇、苯甲醇等、三氯叔丁醇、喹啉衍生物例如氯碘喹啉、等等。还

可以使用组合。

[0088] 任何共同给药都可以以盐、酯、酰胺、前体药物、缀合物、活性代谢物、异构体、片段、类似物等形式给予,条件是所述盐、酯、酰胺、前体药物、缀合物、活性代谢物、异构体、片段、类似物为药学可接受的并且是药理学活性剂或在本发明的情况中释放药理学活性剂。药物的盐、酯、酰胺、前体药物、缀合物、活性代谢物、异构体、片段、和类似物可以使用合成有机化学领域的技术人员已知的标准方法制备,并且由例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th Edition (New York: Wiley-Interscience, 2001) 描述。

[0089] 例如,使用涉及游离碱与酸反应的常规方法从游离碱形式的药物制备酸加成盐。用于制备酸加成盐的适合的酸包括有机酸和无机酸,有机酸例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等,无机酸例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。酸加成盐可以通过用适合的碱处理而再转化为游离碱。相反地,存在于活性剂上的酸性部分的碱盐可以按类似方式使用药学可接受的碱来制备,所述碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三甲胺等。酯的制备涉及通过常规的酯化反应转化羧酸原子团,所述反应包括 RO⁻ 部分对羰基碳的亲核攻击。酯化还可以通过羟基与酯化剂例如酰基氯的反应来进行。如果需要,可以通过使用常规的氢解或水解方法将酯再转化为游离的酸。酰胺可以使用适合的胺试剂从酯制备,或者,可以通过酸酐或酰基氯与氨或低级烷基胺的反应制备。还可以使用本领域技术人员已知或在相关文献中描述的技术制备前体药物和活性代谢物。前体药物典型地通过共价连接一个基团来制备,所述基团使得化合物在被个体的代谢系统修饰之前为治疗上无活性的。

[0090] 共同给药的其它衍生物和类似物可以使用合成有机化学领域的技术人员已知的标准技术制备,或者可以通过参考相关的文献来推导。另外,手性活性剂可以是异构体纯的形式,或者可以作为异构体的外消旋混合物给药。

[0091] 可以在插入物中使用一种或多种共同给药和 / 或添加剂。

[0092] 薄膜中的共同给药的量典型地为约 0.01-15% w/w 水凝胶基质。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 % w/w 水凝胶基质、及其任何组合。

[0093] 在一个实施方案中,插入物包括约 0.01-0.1% w/w 水凝胶基质的量的丁羟茴醚。这个范围包括其间的所有数值和子范围,包括例如 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1% w/w 水凝胶基质、及其任何组合。

[0094] 尽管本发明可以有許多不同形式的实施方案,但是在本文中详细描述本发明的几个实施方案。然而,应该理解,认为本发明的公开和本文中所述的实施方案作为本发明原理的例证,其不是意在以其它方式限制本发明,本发明由本文中的权利要求限定。

具体实施方案

[0095] 提供以下实施例只是用以进一步说明,除非另作说明,其不是限制性的。

[0096] 实施例 1

[0097] 制备一个实施方案的 100mg 克林霉素盐酸盐阴道插入物 (CHVI) 用于治疗细菌性阴道病 (BV)。使用体外微生物学模型, 将 CHVI 的抗菌效果与用于 BV 的两种市售的克林霉素磷酸盐治疗剂 (CLINDESSE™ 和 CLEOCIN™) 的抗菌效果进行比较。选择克林霉素磷酸盐产品是因为目前市场上没有使用克林霉素盐酸盐的阴道用产品。

[0098] 另外, 将加载在水凝胶基质 (CVI) 上的克林霉素磷酸盐的抗菌效果与 100mg 克林霉素盐酸盐阴道插入物 (CHVI) 的抗菌效果进行比较。在这项比较中, 在水凝胶基质上加载克林霉素磷酸盐, 并且将在一个回收系统中一起使用 2x50mg 的克林霉素磷酸盐阴道插入物。

[0099] 材料

[0100] 试验微生物: 脆弱拟杆菌 NCTC 9344

[0101] CLINDESSE™- 阴道用霜剂形式的 100mg 克林霉素磷酸盐单位 - 比较例。

[0102] CLEOCIN™- 熔融 (可降解的) 栓的形式的 100mg 克林霉素磷酸盐单位 - 比较例。

[0103] CHVI- 加载在水凝胶基质上的 100mg 克林霉素盐酸盐单位 - 实施例。

[0104] CVI- 加载在水凝胶基质上的 100mg 克林霉素磷酸盐单位 (在一个回收系统中的 2x50mg 单位) - 比较例。

[0105] 脑心浸液液体培养基 (BHI)

[0106] 中和溶液 -20g/l 酪蛋白加上 10% 吐温 80

[0107] 细菌学蛋白胨水

[0108] 含 5% 马血的哥伦比亚血琼脂 (Columbia Blood Agar)

[0109] 厌氧试剂盒 -Oxoid AnaeroGen

[0110] 0.45 μm 过滤器 -Pall GN-6

[0111] Gilson 移液管和无菌末端

[0112] 无菌的涂布器

[0113] 37° +/-1°C 培养箱

[0114] 克林霉素盐酸盐阴道插入物 (CHVI) 由遍布分散在水凝胶聚合物基质中的克林霉素盐酸盐组成, 其被包含在回收条内部。水凝胶聚合物插入物的长度为 30mm、宽度为 10mm, 厚度为约 1.5mm。其为具有圆角的矩形形状。CHVI 的组分和定量组成在以下表 1 中给出。

[0115] 表 1: CHVI 的组成

组分	量 (mg/ 单位)	功能
克林霉素盐酸盐	109.0	活性剂
其它成分		
聚乙二醇 8000	405.6	基础聚合物
1,2,6- 己三醇	8.14	交联剂
二环己基甲烷 4,4' - 二异氰酸酯	37.2	增链剂
氯化铁	0.04	催化剂
丁羟茴醚	0.25	抗氧化剂

[0116] 通过使熔融的聚乙二醇 (PEG)、Desmodur W (二环己基甲烷 4,4' - 二异氰酸酯, DMDI) 和己三醇 (HT) 与用作催化剂的痕量氯化铁反应生产水凝胶聚合物。将聚合物倾倒在模具中并且在约 95°C 固化至少 4 小时之后, 使聚合物冷却到室温。将得到的聚合物块切片, 得到所需厚度的空白切片。将聚合物切片在 -20°C 到 25°C 储存, 之后进行纯化。

[0117] 将空白聚合物切片置于纯水中并且在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 搅拌约 6-8 小时,然后将水倾析掉。将溶胀的切片置于纯水中并且在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 搅拌约 16-20 小时,然后将水倾析掉。将水溶胀的聚合物切片置于乙醇-水溶液中并且在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 搅拌约 6-8 小时。或者,纯化可以只在水中进行 24 小时。然后将溶液倾析掉。将单位在涂布盘中干燥约 24 小时。将纯化的聚合物切片在 -20°C 储存,之后进行药物加载。

[0118] 如下制备药物加载溶液:任选地首先在水中分散抗氧化剂、丁羟茴醚 (BHA)。将克林霉素盐酸盐溶解于得到的溶液中。用于 CHVI 的克林霉素盐酸盐是由 Zhejiang Hisoar Pharmaceuticals and Chemicals Co. Ltd, 生产的,地址是 No 100 Waisha Branch Road, Jiaojiang Taizhou Zhejiang, China, PC 318000。将切片和药物加载溶液在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 搅拌约 16-24 小时,以便允许药物的摄取。然后将任何剩余的溶液倾析掉,并将溶胀的聚合物切片在涂布盘中用除湿空气干燥约 24 小时。

[0119] 方法

[0120] 尽管没有体外模型完全模拟 BV 的体内状况,但是开发了本文中的体外模型来尽可能反映体内状况。所述条件为:温度-健康阴道的温度是 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。在整个研究过程中都使用这个温度。营养物-包含试验菌株生长所需的所有营养素的 BHI。培养条件-所述测定在脆弱拟杆菌的最佳回收率的缺氧状态下运行。pH-液体培养基 BHI 的 pH 为 7.0-7.2。这是在报导的患有 BV 的女性的 pH 范围内 (National Guideline for the Management of Bacterial Vaginosis, 2002, Hay PE (www.agum.org.uk/ceg2002), 所述文献被全文并入本文作为参考)。

[0121] 使用标准的 100ml 体积的液体培养基,其远远超过了预期的体内体积。大的体积是重复取样和容纳 CLINDESSE™ 所必需的。CLINDESSE™ 是在混合时立即分解的蜡状产品。较小体积的液体培养基会在过滤过程中引起取样的问题。

[0122] 将试验微生物的几个菌落接种在 10ml BHI 中并且在 37°C 厌氧培养 24 小时。将 1ml 的过夜培养悬浮液加入到 100ml BHI 中并且在涡旋搅拌机上混合。加入试验的产品的一个单元,混合并且立即取出 1ml 并且在细菌学蛋白胨水中顺序稀释。抽出 0.1ml 的适当的稀释液,移液到 CBA 上,并且制备涂板 (0 小时时间点)。

[0123] 另外在第 20、第 40 和第 66 小时取样。为了中和掉携带过来的抗生素,将每个样品过滤并且用中和溶液漂洗。在每个时间点,将样品等分试样加入到 50ml 纯水中并且通过 $0.45 \mu\text{m}$ 过滤器。对于 CHVI、CVI、和 CLEOCIN™,每个样品用 $1 \times 100\text{ml}$ 的中和溶液漂洗,对于 CLINDESSE™,使用 $2 \times 100\text{ml}$ 样品体积。在漂洗之后,将每个过滤器置于 CBA 上。

[0124] 如上平行运行只含试验微生物和液体培养基的对照。

[0125] 所有的板和试验样品在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 厌氧培养 48 小时。

[0126] CHVI 和 CLINDESSE™ 的试验

[0127] 以下表 2 概述了使用 CHVI 和 CLINDESSE™ 对抗脆弱拟杆菌的三个独立的测定。

[0128] 表 2 :cfu/ml 数

时间点	CHVI	CLINDESSE™	液体培养基对照
0 小时			
运行 1	1.69×10^7	1.67×10^7	2.44×10^7
运行 2	1.24×10^7	1.31×10^7	1.64×10^7
运行 3	1.45×10^6	1.70×10^6	1.65×10^6
20 小时			
运行 1	2.18×10^6	3.13×10^6	2.08×10^9
运行 2	1.36×10^5	2.47×10^6	2.57×10^9
运行 3	5.0×10^3	5.45×10^5	6.5×10^7
40 小时			
运行 1	1×10^4	5.5×10^5	4.5×10^9
运行 2	—	2.5×10^5	1.86×10^{10}
运行 3	0	5.05×10^4	2.0×10^8
66 小时			
运行 1	8.77×10^2	2.89×10^4	7.3×10^{10}
运行 2	1.14×10^2	2.5×10^4	5.5×10^{10}
运行 3	0	7.0×10^3	8.5×10^8

[0129] 如表 2 中可见,用 10^7 cfu/ml (运行 1 和 2)) 的最初接种物攻击的 100mg CHVI 单位在 66 小时内实现了 10^5 cfu/ml 的减少。在用 10^6 cfu/ml 的较低的最初接种物攻击时 (运行 3),在 40 小时之后就没有菌落再生了。对于 CLINDESSE™ 产品,对于 10^6 和 10^7 cfu/ml 攻击二者,每个时间点的计数都以 10 的倍数减少,在 66 小时试验时间中产生 10^3 cfu/ml 减少。液体培养基对照表现出在试验期间微生物未受影响。

[0130] 试验 CHVL CLINDESSE™ 和 CLEOCIN™

[0131] CLEOCIN™ 是市售的产品,将其作为 1x100mg 克林霉素磷酸盐栓每天体内应用,持续三天。为了允许 CHVI 和 CLINDESSE™ 之间的直接比较,对于每个试验运行使用一个 100mg CLEOCIN™ 单位。结果表示在表 3 中。

[0132] 表 3 :cfu/ml 数

时间点	CHVI	CLEOCIN™	CLINDESSE™	对照
0 小时				
运行 1	7.85×10^5	4.95×10^5	5.91×10^5	9.35×10^5
运行 2	3.55×10^5	2.15×10^5		2.20×10^5
20 小时				
Run1	1.15×10^5	4.63×10^5	3.47×10^5	3.25×10^7
运行 2	8.15×10^4	$\sim 7.5 \times 10^5$	—	2.35×10^6
40 小时				
运行 1	10	$\sim 7.5 \times 10^4$	$\sim 7.5 \times 10^4$	7.50×10^7
运行 2	0	1.45×10^5	—	1.35×10^6
66 小时				
运行 1	0	1.24×10^4	2.49×10^3	2.56×10^{10}
运行 2	0	9.10×10^4	—	1.55×10^6

[0133] 如表 3 中可见,对于 40 小时的运行 1, CHVI 的微生物计数从 10^5 cfu/ml 减少到 10^1 cfu/ml,对于 40 小时的运行 2 微生物计数减少到 0cfu/ml,并且在 66 小时时运行 1 和 2 都没有菌落再生。对于 CLINDESSE™,在 66 小时内计数减少 10^2 。对于 CLEOCIN™,没有观察到显著的减少。在 66 小时内,只观察到 10^1 cfu/ml 的减少。

[0134] 试验 CVI

[0135] 水凝胶聚合物单位加载有克林霉素磷酸盐 (CVI)。使用 10^5 和 10^6 cfu/ml 的不同的最初接种物进行两个运行。结果报告在以下表 4 中。

[0136] 表 4 :cfu/ml 数

时间点	CVI	对照
0 小时		
运行 1	1.15×10^6	1.46×10^6
运行 2	2.35×10^5	1.75×10^5
20 小时		
运行 1	2.96×10^5	2.45×10^6
运行 2	6.2×10^4	4.84×10^8
40 小时		
运行 1	$\sim 1.0 \times 10^5$	5.2×10^9
运行 2	6.2×10^3	2.95×10^9
66 小时		
运行 1	2.87×10^4	4.9×10^9
运行 2	1.87×10^2	7.7×10^9

[0137] 如表 4 中可见,用 10^6 cfu/ml 攻击的 CVI (运行 1) 在 66 小时内实现了计数的 10^2 cfu/ml 减少。在对于 10^5 cfu/ml 的最初接种物的试验中,每个时间点计数都有十倍的减少,在 66 小时内产生 10^3 cfu/ml 的减少。CVI 的杀伤率与用 CLINDESSE™ 观察到的结果相似,但是与 CLINDESSE™ 一样,仍低于 CHVI 的杀伤率。

[0138] 表 1-4 中所示的结果证明,CHVI 优于市售产品 CLINDESSE™ 和 CLEOCIN™、以及优于加载在水凝胶基质 (CVI) 上的克林霉素磷酸盐。与 CHVI 形成对比,即使在 66 小时之后,CLINDESSE™、CLEOCIN™ 或 CVI 都没有实现杀灭。这表明 CHVI 在体外模型中更有效地释放,和 / 或克林霉素盐酸盐比克林霉素磷酸盐更有效。

[0139] 尽管 CVI 释放的抗生素水平可能也超过 MIC 水平,但是 CVI 在缓冲的培养基 BHI 中的释放特征是未知的。然而,显而易见,与机制无关,在模型中, CVI 不如 CHVI,如观察的杀伤率所证明的。

[0140] 上述结果证明了 CHVI 具有优于 CVI、CLINDESSE™、和 CLEOCIN™ 的微生物学优点和优异的抗菌效果。在用 $\sim 10^6$ cfu/ml 的脆弱拟杆菌的最初接种物攻击时,CHVI 在 40-66 小时内实现杀灭。相比之下,CLINDESSE™ 在 66 小时只实现了 10^3 cfu/ml 的减少。在用 $\sim 10^5$ cfu/ml 的较低最初接种物攻击时, CLEOCIN™ 在 66 小时的实验时间内实现微生物计数的十倍减少。

[0141] 尽管在使体外数据与体内数据相关方面的任何困难,如果 CHVI 在体内如所期望

的那样与在体外模型中一样起作用,则 CHVI 可以作为目前市场上克林霉素磷酸盐阴道产品的更好和更有效的替代方案。

[0142] 测定加载在聚合物 (CVI) 中的克林霉素磷酸盐单位允许将加载在相同聚合物中的两种药物 (克林霉素磷酸盐和克林霉素盐酸盐) 进行直接比较。结果表明, CVI 在体外模型中不如 CHVI 那样有效。对于 CVI, 在 66 小时内计数只减少 10^2 - 10^3 cfu/ml, 而 CHVI 在 40-66 小时内产生杀灭。CVI 的结果与对于 CLINDESSE™ 观察的结果相似。

[0143] 在 BHI 培养基中对 CHVI 进行了体外静态药物释放实验。其表明, ~80% 的药物在 18 小时内释放。由于药物保留在模型中而没有损失, 其水平已经远远超过报道的克林霉素敏感性脆弱拟杆菌的 $2\mu\text{g/ml}$ 的 MIC (Lorian V. " Antibiotics in Laboratory Medicine", 4th Edition Williams&Wilkins, 1996, 其全部内容被并入本文作为参考)。因而, 预期对于体外 CHVI 观察到的优异结果会延伸到体内应用中。

[0144] 实施例 2

[0145] 药物释放和稳定性

[0146] 制备 CHVI 的一个批次并且对其进行稳定性的试验。表 5 提供 CHVI 在 25°C 和 40°C 的储存条件下的 12- 月稳定性数据。

[0147] 图 1 提供了在 25°C 储存的 CHVI 的最初和在 12 个月之后的药物释放特征。

[0148] 表 5 :CHVI 100mg LS, 在 25°C 和 40°C 下 3、6 和 12 个月的稳定性数据

试验	最初	3 个月		6 个月		12 个月	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40 克
林霉素效力% Ls*	100.03	101.4	101.8	102.6	101.6	101.0	未检测
	通过	通过	通过	通过	通过	通过	
药物释放 (% LS 释放)							
0.25 小时	35.8%	34.2%	33.4%	35.2%	34.6%	33.1%	
0.5 小时	48.2%	46.2%	45.6%	47.3%	46.8%	44.8%	
1 小时	69.5%	66.4%	66.7%	68.1%	67.8%	64.8%	未检测
2 小时	96.4%	92.1%	94.0%	93.9%	93.8%	90.6%	
4 小时	110.2%	104.4%	108.5%	106.8%	106.3%	103.5%	
	通过	通过	通过	通过	通过	通过	
干燥失重 (% w/w)	0.60%	0.61%	0.65%	0.61%	0.65%	0.53%	未检测
	通过	通过	通过	通过	通过	通过	
丁羟苄醚 (% w/w)	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	未检测
	通过	通过	通过	通过	通过	通过	

*LS = 标记强度

[0149] 实时的稳定性数据证明, CHVI 在 25°C 和 40°C 储存直到 12 个月的情况下还是稳定的。药物释放特征不发生改变。BHA 含量没有变化。

[0150] 还对 CVI、在含 BHA (丁羟苄醚) 和柠檬酸 (分别作为抗氧化剂和加载的共溶质存在) 的水凝胶上的克林霉素磷酸盐进行了稳定性研究。发现 CVI 在 25°C 或 40°C 维持 1 个月时不稳定 (数据未显示)。

[0151] 因此, CHVI 比 CVI 更稳定。

在初始以及25℃下储存12个月后
CHVI (批号CL05002A) 的药物释放曲线

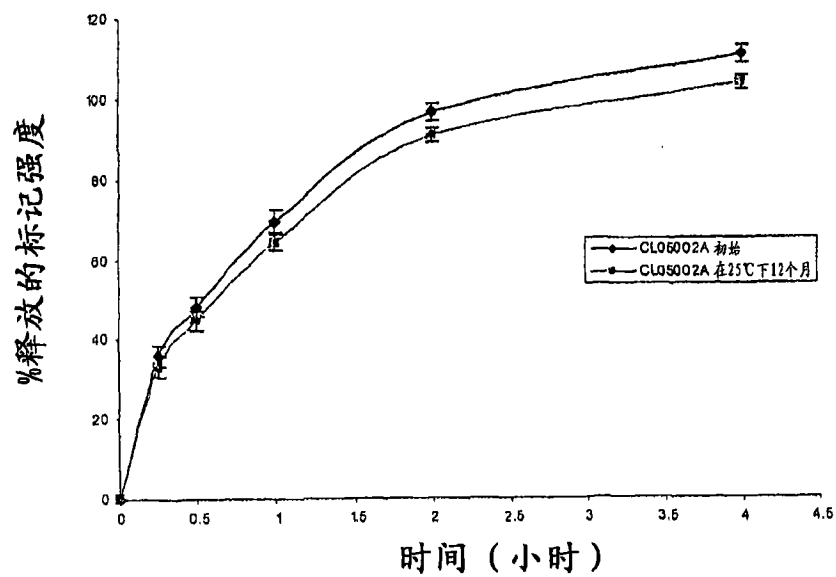


图 1