

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95196932.3

[45]授权公告日 2002 年 2 月 20 日

[11]授权公告号 CN 1079232C

[22]申请日 1995.12.21 [24]颁证日 2002.2.20		FR2371635	1978. 8. 4	A61K9/08
[21]申请号 95196932.3				47/00
[30]优先权		审查员 沈丽玲		
[32]1994.12.22 [33]FR [31]94/15501		[74]专利代理机构 上海专利商标事务所		
[86]国际申请 PCT/FR95/01712 1995.12.21		代理人 陈文青		
[87]国际公布 WO96/19195 法 1996.6.27				
[85]进入国家阶段日期 1997.6.20				
[73]专利权人 伊诺托拉实验室				
地址 法国阿尔克伊				
[72]发明人 C·梅尼昂特				
[56]参考文献				
EP0359402		1990. 3. 21	A61K9/02	
			31/08	
			31/085	
			47/00	
		权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图页数 0 页		

[54]发明名称 阴道用单位盖仑制剂及其制备方法

[57]摘要

本盖仑制剂首先包括含有明胶的外膜,其次包括在其溶液中含有活性成分的非水性液态或半液态内相,其特征在于活性成分由杀精子剂组成,且内相除活性成分之外还含有与阴茎套的胶乳可相容的占大部份的亲脂性物质、占小部分的至少一种水分散物质、至少一种生物粘合剂,以及至少一种会使亲脂物质凝胶化的物质。该阴道用的盖仑制剂具有软胶囊已知的优点,同时具有杀精子、防腐及润滑的性质,此外它可与阴茎套可靠地相容,而无损害其胶乳的任何危险。

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



权 利 要 求 书

1. 作为局部避孕和/或抗性传播疾病和/或抗人类免疫缺陷病毒的阴道用单位盖仑制剂，它包括含有明胶的外膜，和由下列组分构成的非水相的液态或半液态的内相：

苯扎氨铵 50% 溶液	0.265—2.65 重量%
二氧化硅	5—7 重量%
羟丙基纤维素	6—8 重量%
聚氧乙二醇的 7-甘油基椰子酸酯	9—11 重量%
聚氧乙二醇 400	4—6 重量%
硅油	足量至 100 重量%

2. 制备如权利要求 1 所述的单位盖仑制剂的方法，其特征在于包括以下步骤：

- a) 在搅拌下将苯扎氯铵溶液加至硅油中；
- b) 将液态的聚氧乙二醇 400 和聚氧乙二醇 7-甘油基椰子酸酯掺入混合物(a)

10 中；

- c) 将产物(b)混合足够长的时间以达到良好的均化；
- d) 将羟丙基纤维素加至产物(c)中；
- e) 将产物(d)混合；
- f) 掺入二氧化硅；以及

15 g) 搅拌至得到最终产物，并填充到含有明胶的外膜中。

说明书

阴道用单位盖仑制剂及其制备方法

5

本发明涉及软胶囊型单位盖仑(galenical)制剂,它首先包括由明胶组成的外膜,其次包括非水性液态或半液态的内相,在其溶液中含有杀精子剂活性成分。

10 更具体说,本发明涉及作为局部避孕和/或抗性传播疾病和/或抗人类免疫缺陷病毒的这种类型的阴道用的盖仑制剂。

目前存在着阴道栓、霜、浸渍霜或溶液的海绵以及片剂这类剂型的用于局部避孕的多种杀精子物质。所有杀精子剂都是天然表面活性剂。

例如,美国专利申请 4983393 及美国专利申请 5069906 描述了一种在阴道液存在时会溶解的固化的凝胶组合物,欧洲专利申请 0587431 描述了一种在阴道中溶解的阴道栓,它包括一种水溶性的冷冻干燥的泡沫体以及一种杀精子剂,而美国专利申请 4187286 则描述了一种阴道栓,它包括聚乙二醇、杀精子剂、增稠剂、发泡剂和藻酸的混合物。欧洲专利申请 0359402 描述了一种具有长效的避孕阴道栓,它包括杀精子剂、聚合物胶、分散剂,以及作为主要赋形剂的聚氧乙二醇(PEG),它构成组合物的均质的固体盖仑制剂。但不适合作软胶囊的内相,这是
20 考虑到 PEG 高度的亲水性会自发地破坏明胶的外相。

“软胶囊”盖仑制剂是众所周知的,它具有一个最初是固态的外相,因而容易处理和填充,外相包含明胶,特别可由明胶和甘油构成,它封入含有治疗药的液态或半液态内相。

例如,法国专利申请 2372635 描述了内相主要由表面活性剂组成的软胶囊,但由于粘膜不能耐受,因而不能供阴道使用;欧洲专利申请 0121321 描述了一种软胶囊,它包括溶解或悬浮的活性成分以及防止软胶囊变脆的成分。

此外,近年来性传播疾病(STD)特别是人类免疫缺陷病毒感染的蔓延已导致日益增多地使用阴茎套。

然而已推荐阴茎套的使用与适当的润滑剂的使用相结构,即使用既不降仰卧
30 阴茎套的机械强度性质也不增加胶乳受攻击时的孔隙度的润滑剂。

例如欧洲专利申请 0457127 描述了用于处理阴茎套的胶乳的以硅油为基础的润滑剂,欧洲专利申请 0475664 描述了一种润滑剂组合以及它与阴茎套的合用,而法国专利申请 2666587 则描述了一种由聚二甲基硅氧烷组成的润滑剂。

为增加安全性也推荐合用阴茎套的杀精子剂(当阴茎套用于避孕的目的时)和/
35 或合用阴茎套和预防性传播的感染的药物(当阴茎套用于预防性传播疾病时)。

本发明的一个目的是用一种阴道用的单位制剂提供能满足这些不同要求的盖
仑制剂，它具有软胶囊的已知的优点，同时提供杀精子剂、防腐剂和润滑剂的性
质，而且与阴茎套确实可配伍，没有破坏其胶乳的危险。

5 根据文献研究，有许多阴道药道的制剂(凝胶、阴道栓、软胶囊等)具有损害阴
茎套胶乳的物理特性的特质。

一个主要问题是避孕套的胶乳与许多种阴道给药的制剂接触时令失去其性
能。尤其是它的崩裂(爆破)强度。

此外，盖仑制剂必须能很好耐受、稳定而且作为盖仑制剂可以接受。

它必须满足许多要求，尤其是：

- 10 ○ 它必须具有生物粘附性，尽可能避免流出现象；
 ○ 它必须保证赋形剂与活性成分可配伍；
 ○ 它必须具有某种程度的亲水性以有利于内相与阴道分泌液的均匀混合，同
时保证其亲水性与明胶等外相可配伍而避免使其变性(否则胶囊在使用前会自
融)；以及
15 ○ 选择的组分必须既与外相又与阴茎套的胶乳可配伍。

本发明提供了一种上述类型的单位盖仑制剂，解决了上述所有问题，其特点
是活性成分由杀精子剂制成，同时内相除活性成分之外还包括：与阴茎套的胶乳
可配伍的占大部分的亲脂性物质；占小部分的至少一种水分散性物质；至少一种
生物粘合剂；以及至少一种可使亲脂性物质凝胶化的物质。

20 根据各种附带的优点：

○ 杀精子剂选自苯扎氨铵、苄索氯铵、西吡氯铵、甲苄索氯铵、溴化十四烷
基三甲基铵、苄扎溴铵、monylphenyl ethers、月桂基醚类以及辛苯昔醇类，具
体说杀精子剂是阳离子型的，较好的是苯扎氨铵；

○ 与阴茎套的胶乳可配伍的亲脂性物质是硅油；

25 ○ 水分散物质是非离子性非表面活性化合物，较好的是选自下组的化合物：
多元醇的脂肪酸酯类；月桂醇与聚乙二醇的醚；聚氧乙烯蓖麻油；聚氧乙烯甘油
酯类；聚氧乙二醇类；棕榈油的 sucroglyceride 类以及精馏的乙基二乙二醇；较
好的是聚氧乙二醇和聚氧乙二醇的 7-甘油基椰子酸酯(cocoate)的混合物；

30 ○ 生物粘合剂是生物相容的聚合物，最好选自羧乙烯基酸类；羧甲基纤维素；
羧甲基纤维素钠；甲基纤维素；羧丙基纤维素；羟丙基甲基纤维素；琼脂；硅酸
铝；角叉菜酸盐以及角豆树胶；特别是羟丙基纤维素；

○ 使亲脂物质凝胶化的物质是选自如下组的物质：二氧化硅；单硬脂酸铝；
三硬脂酸铝以及十六烷醇；特别是二氧化硅；以及

35 ○ 其与阴茎套的胶乳可配伍的内相满足下列一般配方：苯扎氯铵 50%溶液 -
0.265 至 2.65g；二氧化硅 - 5 至 7g；羟丙基纤维素 - 6 至 8g；聚氧乙二醇的 7-
甘油基椰子酸酯 - 9 至 11g；聚氧乙二醇 400 - 4 至 6g；硅油-足量，总量 100g。

- 5 本发明也提供了得到单位盖仑制剂的方法，该方法的特点是它包括：a)在搅拌下将苯扎氯铵溶液加至硅油中；b)将液态的聚氧乙二醇 400 与聚氧乙二醇 7-甘油基椰子酸酯掺入混合物(a)；c) 将产物(b)混合足够时间以达到良好的均化；d)在产物(c)中加入羟丙基纤维素；e)将产物(d)混合；f)掺入二氧化硅，以及 g)搅拌至得到最终产物，并将其装入由明胶构成的胶囊膜中。

下列实施例说明了本发明的各种优点和特点。

在本发明的所有实施例中提到内相的成分时，应理解该内相被插入含有明胶的外膜里，尤其是由明胶/甘油组成的称为“软胶囊”的外膜里。

除非另有说明，给出的实施例均为 100g 的数量。

10

实施例 1

苯扎氯铵 50% 溶液	2.65g
三硬脂酸铝	2g
甲基纤维素	10g
聚氧乙烯甘油酯(Labrafil CS 1944®)	10g
硅油	足量至 100g
(即 75.35% 油及 10% 水分散剂)	

实施例 2

壬苯醇醚 9	8g
十六烷醇	5g
羧乙烯基酸(Carbopol 944 P®)	2g
羟丙基甲基纤维素	5g
聚氧乙二醇 400	7g
硅油	足量至 100g
(即 73% 油和 7% 水分散剂)	

15

实施例 3

月桂基醚(Laureth 9)	7g
二氧化硅	5g
羧乙烯基酸(Carbopol 944 P®)	2g
聚氧乙二醇 400 的单月桂酸酯	4g
聚氧乙烯甘油酯(Labrafil CS 1944®)	8g
硅油	足量至 100g
(即 74% 油和 12% 水分散剂)	

实施例 4

苯扎氯铵 50 % 溶液	2g
二氧化硅	5g
甲基纤维素	8g
聚氧乙烯蓖麻油	5g
聚氧乙二醇的 7-甘油基椰子酸酯(Cetiol HE®)	8g
硅油	足量至 100g
(即 72 % 油和 13 % 水分散剂)	

实施例 5

苯扎氯铵	1g
单硬脂酸铝	2g
羟丙基甲基纤维素	7g
聚氧乙二醇的 7-甘油基椰子酸酯(Cetiol HE®)	9g
聚氧乙二醇 400	6g
硅油	足量至 100g
(即 75 % 油和 15 % 水分散剂)	

5

实施例 6

辛苯昔醇 9	6g
十六烷醇	5g
羧乙烯基酸(Carbopol EX 55®)	3g
聚氧乙烯甘油酯(Labrafil CS 1944®)	7g
硅油	足量至 100g
(即 79 % 油和 7 % 水分散剂)	

实施例 7

甲苄索氯铵	1.5g
二氧化硅	6g
羧甲基纤维素	7g
聚氧乙二醇 400 的单月桂酸酯	4g
精馏的乙基二乙二醇(Transcutol®)	2g
硅油	足量至 100g
(即 79.5 % 油和 6 % 水分散剂)	

实施例 8

苯扎氯铵 50 % 溶液	2.52g
三硬脂酸铝	1.5g
甲基纤维素	5g
聚氧乙烯甘油酯(Labrafil CS 1944®)	8g
聚氧乙二醇 200	4g
硅油	足量至 100g
(即 78.98 % 油和 12 % 水分散剂)	

实施例 9

苯扎氯铵 50 % 溶液	2.52g
二氧化硅	6g
羟丙基纤维素	7g
聚氧乙二醇的 7-甘油基椰子酸酯(Cetiol HE®)	10g
聚氧乙二醇 400	5g
硅油	足量至 100g
(即 69.48 % 油和 15 % 水分散剂)	

5 由上述实施例所描述的本发明的单位盖仑制剂具有下述优点：既同时具润滑及杀精子作用，也具有有效地抗性传播疾病和人类免疫缺陷病毒的性质，又保持与阴茎套的胶乳可完全相容。

10 已按 1993 年 5 月的标准 AFNOR NF S 97-031 进行了本发明的单位盖仑制剂与阴茎套的胶乳的相容试验，且已证明阴茎套的性质特别是它们的崩裂强度并无明显下降。

在国立试验所已对提供的样品，即相当于上述实施例 9 的制剂的 50 号软胶囊进行了试验。

试验方法如下：按 1993 年 5 月的标准 NF S 97 - 031，5.2 规定，在下列条件下对男用阴茎套的每种参比品取 20 个进行崩裂试验(测量崩裂压力和容积)：

- 15 ○ 备用的男用阴茎套(经润滑和分别包装的)；以及
- 上述相同条件的男用阴茎套，用上述参比产品 500±30mg 以刷子于其上涂覆 30 分钟。

用于试验的男用阴茎套的 3 种参比产品为：

- 20 ○ Prophyltex “SN special”，光滑表面，批号 231005，厚 60μm；
- Prophyltex “stymuleve”，网纹表面，批号 341201，厚 60μm；以及
- Manix “Contact”，光滑表面，批号 LD103 F12，厚 50μm。

所得结果如下：

阴茎套参比产品	崩裂容积(dm ³)		崩裂压力(kPa)	
	未涂覆	经涂覆	未涂覆	经涂覆
Prphyltex “ SN Special ”				
平均值	30.2	40.2	1.87	1.92
标准差	4.6	1.9	0.18	0.08
Prphyltex “ Stymuleve ”				
平均值	37.9	32.2	1.65	1.60
标准差	5.2	8.2	0.09	0.10
Manix “ Contact ”				
平均值	37.9	40.4	1.56	1.46
标准差	5.2	5.1	0.08	0.12

由三个试验可得出如下结论，即在涂敷大量的本发明的物质之前和之后，崩裂压力或容积未见显著变化。

5 为达到本发明的盖仑制剂生物粘附的设计思想要求并尽可能避免流出现象，本发明的实施例中内相包含具有可吸收极大量水分的性质的生物相容的生物粘合聚合物以增加本发明的单位盖仑制剂的粘度，从而延长该制剂在原位的保留时间。

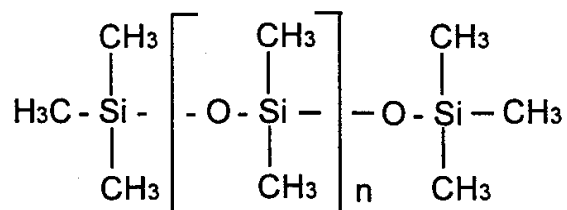
使用非离子性赋形剂来达到赋形剂与组成活性成分的阳离子表面活性剂的配伍。

10 为达到生物粘附的要求，包括有与内相可配伍的非离子性聚合物，所述的非离子性聚合物较好的是纤维素衍生物。

通过使用使亲脂物质凝胶化的物质，使非水性内相凝胶化，来尽可能避免流出现象。

15 在本发明中，内相中至少有一个成分，通过保证单位盖仑制剂的性质带一些亲水性，以利于得到阴道分泌物与作为油相主要成分的亲脂性衍生物形成均匀的混合物。然而，这种亲水性必须仍与外相可配伍，因为不是这样的话，外相的明胶结构在亲水性太强的内相的影响下会被破坏。

20 本发明的亲脂性成分与表面活性剂、与包含明胶的外膜、尤其与避孕套的胶乳是可配伍的。在本发明中，所用的亲脂性成分是硅油，尤其是具有下列结构式的聚二甲基硅氧烷：



其中 n 为 400 ~ 1200 .

它是具有不同粘度的澄清、无色、无臭的液体，实际上不溶于水及甲醇，能与乙酸乙酯、氯仿、乙醚、甲基·乙基酮(methylethylcetone)、四氯化碳和甲苯混溶，而极难溶于水。

- 5 所用的硅油是 Dimeticone 1000[®] 型号的二甲基聚硅氧烷，符合法国药典第 10 版和欧洲药典第 2 版。其粘度为 $950 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ 至 $1050 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (950 厘沱至 1050 厘沱)。

10 总之，本发明涉及软胶囊剂型的阴道用的单位盖仑制剂，特别适合于与避孕套胶乳合用，它具有避孕作用以及有效的抗性传播疾病及人类免疫缺陷病毒的性质。