

[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

专利号 ZL 02821565.6

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100404072C

[22] 申请日 2002.10.28 [21] 申请号 02821565.6

[30] 优先权

[32] 2001.10.29 [33] US [31] 60/330,684

[32] 2002.10.24 [33] US [31] 10/278,912

[86] 国际申请 PCT/EP2002/012042 2002.10.28

[87] 国际公布 WO2003/037381 英 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.29

[73] 专利权人 哥伦比亚实验室(百慕大群岛)有限公司

地址 百慕大群岛(英)彭布罗克

[72] 发明人 H·L·勒文 W·J·博罗格纳
D·德奇格勒

[56] 参考文献

WO9507699 1995.3.23

WO9913862A1 1999.3.25

WO0010536A1 2000.3.2

WO9856323A1 1998.12.17

WO9106290A1 1991.5.16

审查员 黄海波

[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

代理人 唐晓峰

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

阴道给药治疗骨盆痛和不孕症的抗节律障碍剂

[57] 摘要

本发明涉及缓解与子宫节律障碍有关的骨盆痛或不孕症的药物组合物。该组合物包括局部给药的抗节律障碍治疗剂和生物粘合性延时释放载体。组合物可以在延时释放制剂中被释放，该制剂包括生物粘合性、水可溶胀性、水不溶性、交联聚羧酸聚合物，例如 polycarbophil。治疗剂可以是局部麻醉剂，例如利多卡因。本发明还涉及治疗或预防骨盆痛或者治疗或改善不孕症的方法，该方法向所要治疗的患者阴道内插入抗节律障碍治疗剂与生物粘合性载体的混合物。

1、利多卡因和药学上可接受的给药后延时释放该治疗剂的生物粘合性载体在阴道给药药物制备中的用途，该药物用于减少或缓解子宫节律障碍，其中所述利多卡因以5重量%至12.5重量%浓度存在。

2、权利要求1的用途，其中该载体包含生物粘合的、水可溶胀的、水不溶的、交联的聚羧酸聚合物。

3、权利要求2的用途，其中该聚合物包含聚卡波非。

4、权利要求1的用途，其中利多卡因存在浓度为5至10重量%。

阴道给药治疗骨盆痛和不孕症的抗节律障碍剂

有关申请的交叉参考

本申请要求保护 2001 年 10 月 29 日提交的美国临时申请 No. 60/330,684 的利益，其内容明确结合在此作为参考。

发明领域

本发明涉及治疗或预防与子宫节律障碍有关的骨盆痛的药物组合物以及治疗或预防这类疼痛的方法。组合物和方法在部分程度上针对治疗剂的局部外用，供吸收进入局部组织，以预防或治疗异常的或不需要的导致疼痛或不适的肌肉收缩，而非仅仅缓解或掩蔽所致疼痛或不适而不影响病因。本发明还涉及治疗或改善与子宫节律障碍有关的不孕症以及治疗或改善这类不孕症的方法。

发明背景

骨盆痛可以是间歇性的或反复性的，或者它可以是恒定的和严重的，但是它经常与子宫节律障碍有关，后者是异常的、紊乱的或混乱的子宫收缩。骨盆痛经常表现在月经期间，即痛性月经或痛经。由于疼痛的严重性，患有与月经有关的慢性骨盆痛的妇女经常每个月要在床上度过一天，并且可能每个月还有另外一天减少活动。骨盆痛也可能由骨盆感染、尿道或肠疾病所致。

不孕症也可能与子宫节律障碍性病征有关，包括痛经。例如参见美国专利申请 Ser. No. 10/089,796。子宫节律障碍可以影响精液的迅速转运，从而影响生育力。生殖道（子宫和输卵管）的收缩性似乎是确保精液从宫颈区迅速转运至输卵管远端的原动力，在那里发生受精。子宫收缩性退化似乎妨碍这种正常的转运机理。

慢性骨盆痛在育龄期妇女中是常见的。它导致伤病和痛苦，导致健康成本加大。总之，妇女在其生命中的一段时间面临患有慢性骨盆痛的危险是 5%。在以前诊断有盆腔炎性疾病的患者中，这种危险增加四倍，

达到大约 20%。来自美国的最新流行病学数据显示, 14.7%的妇女在育龄期报道有慢性骨盆痛。这些慢性骨盆痛妇女中总计有 15%报道有病休时间, 45%报道有工作效率下降。在美国, 就诊于妇科的门诊病人中有 10%是因为慢性骨盆痛, 进行腹腔镜检查的有 40%也是因为慢性骨盆痛。

对慢性骨盆痛发病机理的认识还很有限。腹腔镜检查经常可以揭示子宫内膜异位, 轻微的至中度的, 或者可以揭示没有明显的疼痛原因。关于慢性骨盆痛存在若干可能的解释, 包括未检测到的肠易激综合征, 这是一种血管假说, 疼痛被认为在慢性骨盆痛妇女中由血流显著减少的骨盆静脉扩张和刺激物的脊髓与脑处理改变引起。由于慢性骨盆痛的病理生理学尚无充分认识, 它的治疗经常不令人满意, 仅限于症状缓解。目前, 主要治疗方法包括利用药物、手术或可能的心理疗法与劝慰进行疼痛的对症治疗。

关于慢性骨盆痛的有效药理治疗知之甚少, 尽管它是一种非常常见的慢性疼痛综合征。已经采用若干不同类药理学的药物疗法来减轻慢性疼痛综合征患者的症状性疼痛和不适, 而非治疗或预防其病因: 非类固醇性消炎药、抗惊厥剂、局部麻醉剂和类阿片。很少有研究针对病因——子宫运动障碍性收缩——的真正治疗或预防, 目的是治疗或预防慢性骨盆痛。

痛经与通常涉及月经周期的疼痛有关, 可以是原发性的或继发性的。大多数妇女在其生命中的有些时间表现为原发性痛经。疼痛是痉挛性的或急剧性的, 持续月经期的前几天。它可以放射至背部、大腿或深部骨盆。有时发生恶心或呕吐。继发性痛经可能由于子宫内膜异位或宫颈狭窄引起, 或者如果与月经量大有关的话, 由纤维瘤、子宫内膜异位或较大的子宫内膜息肉引起。

为了提供长期的局部或区域性阻滞, 临床医师目前使用局部麻醉剂, 通过导管或注射器给药至所要阻滞疼痛的部位。这需要反复给药, 历经一天以上阻滞疼痛, 给以大丸剂或者通过与输注泵连接的内在导管给药。这些方法的缺点是由于浓度波动和高水平的麻醉剂, 可能对神经或周围组织导致不可逆的损伤。另外, 借助这些方法给药的麻醉剂一般

既不局限于靶区域，也不以线性连续方式释放。在所有情况下，麻醉剂罕有持续超过六至十二小时，更通常为四至六小时。在泵的情况下，输注管线难以定位和固定，累及患者活动受限，若患者是小儿或智障，可能意外地脱离泵。

美国专利 No. 5,700,485 公开了给以掺入在微球体中的局部麻醉剂与生物可降解性聚合物的方法和装置。借助糖皮质激素的给药获得麻醉剂的延长释放。

因为高浓度全身麻醉剂能够导致阴道刺激或灼伤以及其他有害副作用，需要保持麻醉剂的低水平全身循环。因而，需要这样一种制剂，其中局部麻醉剂将优先扩散至宫颈达延长了的时间阶段，以确保足量的麻醉剂治疗由节律障碍性病症引起的骨盆痛，同时保持低水平的全身循环。

类似地，其他抗节律障碍治疗剂的高全身水平可以引起不利的副作用，有些可能是严重的。很多经典抗心律失常剂（和其他抗节律障碍剂）本身具有导致冠脉心律失常的能力。其他有害副作用非限制性地包括恶心、视力模糊或发黄、青光眼沉淀、便秘、癫痫发作、震颤、骨髓发育不全、肺纤维变性、低血压、运动心率下降、腹泻与腹泻诱发的血钙过少、和免疫学反应，例如血小板减少、肝炎或骨髓抑制。因而，使用抗节律障碍剂治疗或预防子宫节律障碍必须谨慎地避免全身水平促进冠脉问题或其他不利的副作用。

因此，需要这样一种制剂，它将局部和优先释放抗节律障碍治疗剂，以治疗或预防由节律障碍引起的骨盆痛，或者治疗或改善与节律障碍有关的不孕症。该制剂应当避免血液治疗剂水平过高以致有害副作用，同时达到充分的治疗剂局部组织水平，以提供所需的治疗性抗节律障碍效果。

发明概述

本发明涉及阴道用药物组合物，用于治疗或预防与子宫节律障碍有关的骨盆痛，或者用于治疗或改善与子宫节律障碍有关的不孕症，该组合物包含治疗有效量的抗节律障碍治疗剂和药学上可接受的延时释放

的生物粘合性载体。

本发明还涉及治疗或预防骨盆痛或者治疗或改善不孕症的方法，包含将一种组合物阴道给药，该组合物包含治疗有效量的抗节律障碍治疗剂和药学上可接受的生物粘合性载体，该载体在给药后延时释放治疗剂。

发明的详细说明

本发明涉及药物组合物，它包括有效量的治疗剂，打算通过使导致异常的或不需要的收缩的神经脉冲传播和/或神经脉冲或细胞到细胞通讯正常化来减少或缓解子宫节律障碍，以及药学上可接受的生物粘合性载体。这类抗节律障碍治疗剂包括局部麻醉剂、正常情况下用于治疗冠脉节律障碍的经典“抗心律失常剂”、钙通道阻滞剂、和内分泌剂，例如前列腺素与前列腺素阻滞剂、非类固醇性消炎药 (NSAIDS)、COX 抑制剂、凝血噁烷合成酶抑制剂和白三烯抑制剂。

局部麻醉剂一般被定义为可以通过防止传送或报告疼痛感觉的神经脉冲的传播用于提供局部麻木或疼痛缓解的药物。可用于本发明的局部麻醉剂可以包括本领域普通技术人员已知的任意麻醉剂。利多卡因是优选用于本发明的麻醉剂。其他可以使用的局部麻醉剂包括可卡因、氯普鲁卡因、丁卡因、丙胺卡因、甲哌卡因、丁哌卡因、左丁哌卡因、噻吩卡因、罗哌卡因、苯酚、苯佐卡因、丙吗卡因、达克罗宁、依替卡因、普鲁卡因、丙美卡因、二丁卡因和丙吗卡因。

经典抗心律失常剂一般用于治疗或预防冠脉心律失常。这类治疗剂例如包括利多卡因、苯妥英、美西律、妥卡尼、普鲁卡因酰胺、奎尼丁、丙吡胺、乙吗噻嗪、普罗帕酮、氟卡尼、索他洛尔、溴苄胺、胺碘酮、维拉帕米、地尔硫草、地高辛、洋地黄毒苷、腺苷、普萘洛尔、艾司洛尔和 N-乙酰普鲁卡因酰胺。

钙通道阻滞剂用作冠脉抗心律失常剂，因为它们作用于 SA 和 AV 结节。这些药物还趋于减少冠脉血管耐受性，增加冠脉血流。钙通道阻滞剂的实例非限制性地包括阿洛地平、苜普地尔、地尔硫草、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平和维拉帕米。最常见的副作

用趋于由过度血管舒张所致，可以导致头晕、低血压、头痛、数字感觉迟钝和恶心。其他副作用包括便秘、心肌缺血侵害和外周或肺水肿。

前列腺素和有关化合物是所谓的类二十烷，因为它们具有共同的结构来源。类二十烷还包括白三烯和凝血噁烷 A₂。前列腺素经常是有力的血管舒张剂和/或血管收缩剂。某些前列腺素降低全身血压，增加大多数器官的血流，而其他一般增加心输出量。白三烯趋于减少冠脉血流，凝血噁烷 A₂是有力的血管收缩剂。

类二十烷抑制剂或类二十烷合成抑制剂包括前列腺素阻滞剂、凝血噁烷合成酶抑制剂、白三烯抑制剂、NSAIDS (非类固醇性消炎药) 和 COX 抑制剂。阻滞或干扰多种类二十烷或类二十烷前体的生物合成或生物活性还可以增加或减少收缩的次数，而不影响心律。这可能借助一种间接的机理，影响外周或初始的活性或合成。

凝血噁烷合成酶抑制剂例如包括 piroxicam 和吡唑氧苯。

白三烯抑制剂例如包括弃白通。

NSAIDS 例如包括双氯芬酸、依托度酸、非诺洛芬、lurbiprofen、布洛芬、消炎痛、酮洛芬、酮洛酸、甲氯芬那酸、芬那酸、美罗昔康、萘丁美酮、萘普生、奥沙普嗪、吡罗昔康、舒林酸和托美丁。

COX 抑制剂例如包括阿司匹林、塞来考昔、罗非考昔和伐地考昔。

生物粘合性载体包括生物粘合性、水可溶胀性、水不溶性、交联聚羧酸聚合物。优选的载体可以是凝胶制剂，含有 polycarbophil 基质，被设计成提供局部麻醉剂向阴道黏膜的控制、延时释放。不同治疗剂用于其他目的的相似给药制剂描述在美国专利 No. 5,543,150 和 6,126,959 中，其内容各自明确结合在此作为参考。

美国专利 No. 5,543,150 公开和要求保护含有孕酮的相似延时释放阴道制剂的用途，用于提供子宫首过效应：孕酮的直接、局部释放，实现子宫内膜的分泌性转化，同时维持非常低的血清孕酮水平。类似地，美国专利 No. 6,126,959 公开和要求保护其他相似延时释放制剂的用途和组合物，用于阴道释放治疗剂，实现局部功效，也不导致有害的血液治疗剂水平。

本发明还涉及治疗或预防骨盆痛的方法，它包括将组合物阴道给药。这类给药证明对治疗或预防于子宫节律障碍有关的骨盆痛具有治疗益处。

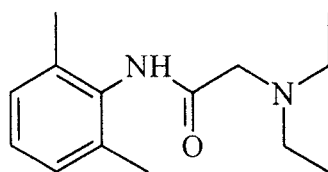
本发明还涉及治疗或改善不孕症的方法，它包括将组合物阴道给药。这类给药证明对治疗或改善与子宫节律障碍有关的不孕症具有治疗益处。

优选地，组合物的给药剂量含有约 1% 至 12.5% 浓度的治疗剂。例如，可以将利多卡因作为治疗剂给药，剂量浓度为 2%、5% 和 10%。

本发明组合物是阴道用药的，可以配制成任意适当的阴道组合物，非限制性地例如凝胶剂或霜剂，或者甚至是用于给药的凝胶化片剂。在给药时，组合物通过阴道黏膜扩散至靶组织。疼痛缓解是由疼痛原因或来源的治疗或预防所提供的，例如收缩性增加或节律障碍。

本组合物中的治疗剂高浓度地扩散至子宫肌层，改变功能障碍性子宫收缩性，控制与之有关的疼痛。治疗剂的全身循环保持在低水平，使治疗能够避免不利的全身副作用。根据治疗剂和制剂，通过调整可以延长或缩短治疗剂的释放持续时间，治疗剂的释放和功效可以轻松持续至少约 48 小时或以上。

优选用于本发明的局部麻醉剂是利多卡因。利多卡因是抗节律障碍剂，如同大多数局部麻醉剂。它的化学式为 2-(二乙氨基)-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺。它的分子量为 234.34。它的结构式为：



在局部释放至作用部位时，利多卡因是极为安全、有效的麻醉剂，不过显著的血清水平也可能导致不利的副作用。它的半衰期为 1.5 至 2 小时，就实际应用于缓释制剂而言是足够长的。

所选择的具体药物释放制剂包括交联聚羧酸聚合物制剂，一般描述在美国专利 No. 4,615,697 (697 专利) 中，其内容明确结合在此作为参考。一般而言，在这样一种制剂中聚合物的至少约 80% 单体应当含有

至少一个羧基官能度。交联剂的含量应当提供足够的生物粘合性，以允许系统保持附着于目标上皮表面达充分时间，以便发生所需的给药。当然，本领域技术人员能够容易地配制更高的剂量，历经更长的时间更缓慢地释放；关键因素是每单位时间给药的治疗剂的量，而制剂的浓度可以与每单位剂量的制剂量成反比，或者与治疗剂的释放持续时间成正比。换句话说，制剂中更高浓度的治疗剂可以被更缓慢地释放，和/或在更小剂量的制剂中被释放，以实现治疗剂的总体释放速率是相等的。

就阴道给药而言，制剂优选地保持附着于上皮表面达约 24 至 48 小时或以上。这类结果可以在临床上历经不同时间阶段加以测量，测试来自阴道的样本由聚合物的持续存在引起的 pH 降低。当交联剂的含量为聚合物的约 0.1 至 6 重量%、优选约 1 至 2 重量%时，一般可以达到这种生物粘合水平。还可以利用商业上用于测量粘合强度的表面张力计测量生物粘合性。

通过改变聚合物中的交联剂含量，可以调节聚合物制剂，以控制过氧化物的释放速率。适合的交联剂包括二乙二醇、二乙烯苯、N,N-二烯丙基丙烯酰胺、3,4-二羟基-1,5-己二烯、2,5-二甲基-1,5-己二烯和相似的试剂。

优选用在这样一种制剂中的聚合物是 polycarbophil, U.S.P., 它在商业上可以从 Noveon, Inc., Cleveland, Ohio 获得，商品名为 NOVEON®-AA1。polycarbophil 是一种与二乙二醇交联的聚羧酸。

在 697 专利中提到了其他可以用在这样一种药物释放系统制剂中的生物粘合性聚合物。例如，它们包括与 3,4-二羟基-1,5-己二烯交联的聚丙烯酸聚合物和与二乙烯苯交联的聚异丁烯酸聚合物。

通常，这些聚合物将不采用它们的盐形式，因为这将显著降低它们的生物粘合能力。二价盐降低生物粘合性的程度最大，例如钙盐。一价盐不会趋于如此大程度地减少生物粘合性，例如钠盐。

这类生物粘合性聚合物可以借助常规的自由基聚合技术加以制备，引发剂例如过氧化苯甲酰、偶氮双异丁腈等。在 697 专利中提供了有用的生物粘合剂的示范性制备。

生物粘合性制剂可以是凝胶剂、霜剂、片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、膜剂的形式或者任何其他药学上可接受的形式，它粘附于黏膜，不容易洗去。本发明优选的制剂是凝胶剂的形式。

另外，可以将诸如 697 专利所教导的添加剂与制剂中的交联聚合物混合，以最大化释放系统的所需功效或者令患者舒适。这类添加剂例如非限制性地包括润滑剂、增塑剂、防腐剂、凝胶形成剂、片剂形成剂、烷基形成剂、栓剂形成剂、膜剂形成剂、霜剂形成剂、崩解剂、包衣剂、粘合剂、载体、着色剂、味道和/或气味控制剂、湿润剂、粘度控制剂、pH 调节剂和相似的常用试剂。

本发明组合物可以以本领域已知的多种方式释放至阴道，例如（非限制性）活塞、冲洗器和手工。一种释放方法是使用类似于美国设计专利 No. D345, 211 和 D375, 352 所述的装置。这些装置是长圆形的中空管状容器，一端能够打开，另一端在密封容器内含有所要释放的大多数组合物，患者使用起来相当容易。容器还能维持制剂和治疗剂在密封、无菌的环境中直至使用。一旦使用，打开这样一种容器，将开口端插入阴道，挤压另一端，将容器的内容物释放至阴道内。

本发明因而可以用于治疗疼痛的原因，释放足量治疗剂至患病组织达延长了的时间阶段。释放系统提供恒定的药物来源，所达到的浓度影响组织的收缩性，同时保持足够低的全身浓度，以避免不利效果。

局部麻醉剂一般将采用它的碱性或未质子化形式。这种形式的麻醉剂仅可微溶于水。在另一种形式中，麻醉剂可以采用水溶性盐，例如盐酸盐。麻醉剂的未质子化形式是通过细胞膜扩散到达作用部位所必要的。阳离子属优先作用于 Na^+ 通道。在优选的实施方式中，麻醉剂采用碱性形式，并且悬浮在凝胶剂或凝胶化片剂中供释放。

局部麻醉剂、例如利多卡因，作用于子宫肌肉充当抗心律失常剂，逆转子宫运动障碍，作为预防与运动障碍而非收缩频率有关的子宫痛性痉挛的手段。麻醉剂还通过限制由节律障碍性收缩所致退行性月经来预防子宫内膜异位，还可以在伴有与痛经有关的轻微子宫内膜异位的不孕症妇女中帮助精液转运。

麻醉剂的典型口服或注射形式将需要达到较高血液水平，目的是达到足以证明抗节律障碍功效的子宫组织水平。进而，所谓的“触发点”注射将趋于导致更高的血液水平，与本发明制剂相比，在给药的适宜性和舒适性方面表现明显的缺点。

实施例

按照本发明可以制备下列示范性制剂。所有成分均以重量百分比列出。

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
盐酸利多卡因 USP	6.15	6.15	6.15	6.15	6.15	6.15
Polycarbophil USP	1.00	0.75	1.25	1.50	1.00	0.75
Natrosol® 250HHX	2.00	2.25	1.50	1.50	2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	15.00	12.90
山梨酸 NF/EP	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/EP	77.69	77.69	77.94	77.69	75.59	77.94

	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
盐酸利多卡因 USP	12.30	12.30	12.30	2.46	2.46
Polycarbophil USP	1.00	1.00	1.00	1.00	0.75
Carbopol 974P NF		1.00	1.50		
Natrosol® 250HHX	2.00	1.00		2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	12.90
山梨酸 NF/EP	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/EP	70.82	70.82	71.32	80.66	80.91

	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17
布洛芬	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Polycarbophil USP	1.00	0.75	1.25	1.50	1.00	0.75
Natrosol® 250HHX	2.00	2.25	1.50	1.50	2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	15.00	12.90
山梨酸 NF/EP	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/EP	81.34	81.34	81.59	81.34	79.24	81.59

	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22
布洛芬	5.00	5.00	5.00	1.25	1.25
Polycarbophil USP	1.00	1.00	1.00	1.00	0.75
Carbopol 974P NF		1.00	1.50		
Natrosol® 250HHX	2.00	1.00		2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	12.90
山梨酸 NF/EP	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/EP	78.12	78.12	78.62	81.87	82.12

	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
地尔硫革	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Polycarbophil USP	1.00	0.75	1.25	1.50	1.00	0.75
Natrosol® 250HHX	2.00	2.25	1.50	1.50	2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	15.00	12.90
山梨酸 NF/EP	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/EP	81.34	81.34	81.59	81.34	79.24	81.59

	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32	实施例 33
地尔硫革	3.50	3.50	3.50	1.25	1.25
Polycarbophil USP	1.00	1.00	1.00	1.00	0.75
Carbopol 974P NF		1.00	1.50		
Natrosol® 250HHX	2.00	1.00		2.00	2.00
甘油 USP/BP	12.90	12.90	12.90	12.90	12.90
山梨酸 NF/EP	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
羟基苯甲酸甲酯 NF, EP	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
纯化水 USP/BP	79.62	79.62	80.12	81.87	82.12

适合于抗节律障碍剂阴道释放的制剂的非限制性实例包含 polycarbophil、carbopol、Natrosol®、甘油、山梨酸、羟基苯甲酸甲酯和纯化水，混合有抗节律障碍剂，优选利多卡因或布洛芬。

山梨酸和羟基苯甲酸甲酯是防腐剂，它们可以用其他已知的防腐剂代替，例如苯甲酸、对羟基苯甲酸丙酯或丙酸。

carbopol 是凝胶形成剂，优选 Carbopol 974P，但是可以用其他凝胶形成剂代替，包括但不限于 Carbopol 934P、Carbopol 980、甲基纤维素或丙基纤维素。

Natrosol® 250HHX 是粘度增强剂，但是可以用其他已知的粘度增强剂代替，例如甲基纤维素或丙基纤维素。

甘油是湿润剂；可供替代的湿润剂例如包括丙二醇和一缩二丙二醇。

正如将为本领域技术人员所显而易见的，可以改变组合物以影响某些性质。例如，可以调节生物粘合性聚合物的浓度，以提供更大或更小的生物粘合性。通过改变 pH 或者改变聚合物或凝胶形成剂的浓度，可以改变粘度。还可以酌情改变 pH，以影响制剂的释放速率或生物粘合性。所有成分都是熟知的，容易在工业上从已知的供应商获得。

因而，本发明提供抗节律障碍剂阴道给药用途和组合物，用于治

疗与节律障碍有关的骨盆痛。延时释放制剂使有效的局部治疗成为可能，也不会导致血液水平足以诱发不利的副作用。

本说明书提到的任意所有出版物和专利申请是本发明所属技术领域技术人员技术水平的例证。所有出版物和专利申请都结合在此作为参考，其程度仿佛每一出版物或专利申请被单独具体结合在此作为参考。

不言而喻，本发明并不限于本文所阐述的确切形态。因此，本领域普通技术人员从本文公开内容或者借助常规实验方法所容易达到的所有适宜修改都被视为属于随附权利要求书所限定的发明精神与范围。