



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977651 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980110024. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 01. 23

A61M 31/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61F 6/08(2006. 01)

61/023, 716 2008. 01. 25 US

C08G 18/48(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/031877 2009. 01. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02009/094573 EN 2009. 07. 30

(71) 申请人 犹他大学研究基金会

地址 美国犹他州

(72) 发明人 帕特里克·F·基泽

卡维塔·古普塔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 岑晓东

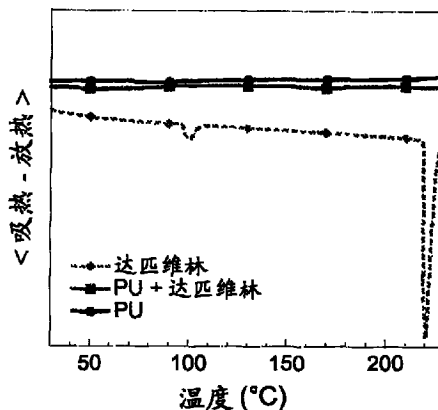
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 8 页

(54) 发明名称

线性级释放聚合物

(57) 摘要

本文提供了阴道内药物递送装置,包括阴道环。所述装置包括聚醚聚氨酯组合物和同质分散于整个聚醚聚氨酯组合物的药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物。装置能够表现出延长的时间段内的药物的大体上零级的释放概况。还公开了制造所述装置的方法和使用所述装置预防或治疗生物病况的方法。



1. 一种阴道内装置,其包括聚醚聚氨酯组合物和同质分散于整个所述聚醚聚氨酯组合物的药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物。

2. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述聚醚聚氨酯组合物包含 Tecoflex<sup>®</sup> 聚氨酯。

3. 如权利要求 2 所述的装置,其中所述 Tecoflex<sup>®</sup> 聚氨酯选自 Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A、Tecoflex<sup>®</sup> EG-85A 或 Tecoflex<sup>®</sup> EG-93A 聚氨酯。

4. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述聚醚聚氨酯组合物包含 Tecophilic<sup>®</sup> 聚氨酯。

5. 如权利要求 4 所述的装置,其中所述 Tecophilic<sup>®</sup> 聚氨酯是 Tecophilic<sup>®</sup> HP-60D-20 聚氨酯。

6. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述聚醚聚氨酯组合物包含由二异氰酸酯、聚合的二醇和短链二醇的反应所形成的聚氨酯。

7. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述聚醚聚氨酯组合物包含由二环己基甲烷二异氰酸酯、具有约 500 和约 10,000 之间的分子量的聚四亚甲基醚聚醇和 1,4 丁二醇的反应形成的聚氨酯。

8. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述药物选自由杀微生物剂、避孕药、激素、雌激素受体调节剂、绝经后的激素、抗病毒剂、抗癌剂以及治疗性肽所组成的组。

9. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述药物是杀微生物剂并且所述杀微生物剂是抗 HIV 或抗 HPV 剂。

10. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述药物是选自由非核苷逆转录酶抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂和 HIV 侵入抑制剂所组成的组的抗 HIV 剂。

11. 如权利要求 10 所述的装置,其中所述非核苷逆转录酶抑制剂是达匹维林并且所述核苷逆转录酶抑制剂是替诺福韦。

12. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述药物选自 1-(环戊-3-烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1-(环戊烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1-(环戊-3-烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1-(4-苯甲酰基-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-2-(3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙烷-1,2-二酮或 19-炔诺酮。

13. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述药物以每克聚醚聚氨酯约 2mg 至约 60mg 药物的量存在。

14. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述药物以约 0.1% w/w 至约 10% w/w 的量存在。

15. 如权利要求 1 所述的装置,其还包括混入所述聚醚聚氨酯基质中的聚乙二醇。

16. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述聚乙二醇以约 5% w/w 至约 15% w/w 的量存在。

17. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述装置在至少一天的时间段内表现出所述药物的大体上零级的释放概况。

18. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述装置表现出每天约 55  $\mu$ g 药物至每天约 550  $\mu$ g 药物的药物释放速度。

19. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述阴道内装置是阴道环。

20. 一种制造阴道内装置的方法,其包括将加载药物的聚醚聚氨酯组合物成型为适合在阴道内药物递送中使用的形状,其中药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物被同质分散于整个所述组合物。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其还包括通过将至少一种聚醚聚氨酯和药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物溶解于溶剂并且除去所述溶剂来制备所述加载药物的聚醚聚氨酯组合物。

22. 如权利要求 20 所述的方法,其还包括通过熔化至少一种聚醚聚氨酯以形成聚醚聚氨酯熔化物并且将药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物混合于所述聚醚聚氨酯熔化物中来制备所述加载药物的聚醚聚氨酯组合物。

23. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述阴道内装置是阴道环并且将所述组合物成型为所述设备的形状包括将所述加载药物的聚醚聚氨酯组合物挤压成棒并且连接所述棒的末端以形成环。

24. 一种方法,其包括从如权利要求 1 所述的阴道内装置释放药物而同时所述装置留在受治疗者的阴道中。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述药物选自由杀微生物剂、避孕药、激素、雌激素受体调节剂、绝经后的激素、抗病毒剂、抗癌剂以及治疗性肽所组成的组。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述药物是杀微生物剂并且所述杀微生物剂是抗 HIV 或抗 HPV 剂。

## 线性级释放聚合物

### 发明领域

[0001] 本发明总体涉及阴道内药物递送装置。更特别地，公开了能够提供所加载的药物在延长的时间段内的零级释放的阴道内装置。还公开了制造和使用所述装置的方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 阴道内药物递送装置，包括阴道环 (IVR)，通常是由生物相容的聚合物形成的并且含有经由穿过聚合物基质的扩散来释放的药物。装置可被插入阴道腔并且药物可被周围的体液吸收穿过阴道组织。在某些 IVR 设计中，药物被同质地分散或溶解在整个聚合物基质中 (整体系统 (monolithic system))。在其他的设计中，药物可被限制于环中的内核 (贮器系统 (reservoir system))。整体系统预期显示出药物的扩散控制的时间的平方根的释放概况<sup>10,24</sup>。贮器系统可表现出所加载的药物的零级释放，但是所述系统通常涉及昂贵的制造方案。

[0004] 迄今为止，聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)或者 EVA(用于例如 NuvaRing<sup>®</sup> 中<sup>8,9</sup>)和聚(二甲基硅氧烷)或者硅酮(用于例如 Estring<sup>30</sup>、Femring<sup>®</sup>和 Population Councils 黄体酮释放环<sup>31</sup>中)是目前仅有的商业开发用于 IVR 的聚合物。与热塑塑料相比，Sn 催化的缩合固化的硅酮受到较低的机械刚度的限制<sup>32</sup>。因此，制造具有较大的横截面直径的硅酮 IVR 以获得保留在阴道腔内所需要的回缩力，其可影响环使用者的接受度。此外，与这些 IVR 相关的制造费用是可观的。

### [0005] 概述

[0006] 本发明提供了包括阴道环的阴道内药物递送装置，制造所述装置的方法和使用所述装置的方法。该装置包括聚醚聚氨酯 (polyether urethane) 组合物和同质分散于整个聚醚聚氨酯组合物的药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物。本发明包含大范围的阴道内装置，包括阴道环。

[0007] 装置可包含多种聚醚聚氨酯或聚醚聚氨酯的组合。在一些实施方案中，聚醚聚氨酯组合物包括 Tecoflex<sup>®</sup> 聚氨酯。在其他的实施方案中，聚醚聚氨酯组合物包括 Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A 聚氨酯。

[0008] 相似地，装置可包含多种可阴道施用的药物或药物的组合。在一些实施方案中，药物选自杀微生物剂、避孕药、激素、雌激素受体调节剂、绝经后的激素、抗病毒剂、抗癌剂以及治疗性肽和蛋白。在一些实施方案中，药物是杀微生物剂并且杀微生物剂是抗 HIV 剂或抗 HPV 剂。在一些实施方案中，抗 HIV 剂选自包括达匹维林 (Dapivirine) 的非核苷逆转录酶抑制剂，包括替诺福韦的核苷逆转录酶抑制剂和 HIV 侵入抑制剂。

[0009] 装置包括药学上有效的量的一种或多种可阴道施用的药物。在一些实施方案中，药物以每克聚醚聚氨酯约 2mg 至约 60mg 的药物的量存在。在其他的实施方案中，药物以约 0.1% w/w 至约 10% w/w 的量存在，其中 w/w 是指药物与聚醚聚氨酯的重量比。

[0010] 本发明的装置还可包括多种另外的成分。在一些实施方案中，装置包括混入聚乙二醇的聚醚聚氨酯基质。在一些实施方案中，聚乙二醇以约 5% w/w 至约 15% w/w 的量存在，其中 w/w 是指聚乙二醇与聚醚聚氨酯的重量比。

[0011] 本文公开的装置能够表现出药物在至少一天的时间段内的大致上零级的释放概况。在一些实施方案中,装置表现出每天约 55  $\mu$ g 药物至每天约 550  $\mu$ g 药物的药物释放速度。

[0012] 本发明还提供了制造本文所公开的阴道内装置的方法。所述方法包括将加载药物的聚醚聚氨酯组合物成型为适合在阴道内药物递送中使用的形状,其中药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物被同质分散于整个组合物。在一些实施方案中,方法还包括通过将至少一种聚醚聚氨酯和至少一种可阴道施用的药物溶解于溶剂并且除去溶剂来制备加载药物的聚醚聚氨酯组合物。在其他的实施方案中,所述方法还包括通过熔化至少一种聚醚聚氨酯以形成聚醚聚氨酯熔化物并且将至少一种可阴道施用的药物混合于聚醚聚氨酯熔化物中来制备加载药物的聚醚聚氨酯组合物。在其中装置是阴道环的实施方案中,将组合物成型为装置的形状包括将加载药物的聚醚聚氨酯组合物挤压成棒并且连接棒的末端以形成环。

[0013] 还提供了使用阴道内装置的方法。所述方法包括从装置释放药物而同时装置留在受治疗者的阴道中。本文所公开的阴道内装置中的任一个可在这种方法中使用。

[0014] 附图简述

[0015] 图 1 集中了达匹维林、PU (Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A) 和加载达匹维林的 PU 的差示扫描量热 (DSC) 谱图。

[0016] 图 2 显示提取检测的结果。与挤压之前的含量相比,挤压后所提取的达匹维林含量没有显著差异。SC 和 MM 分别是指通过溶剂浇铸和熔化混合获得的混入药物的 PU。

[0017] 图 3 显示来自于 25 : 75v/v 的异丙醇 (i-prOH) : 水 (5mL) 释放基质中的各种达匹维林加载的 PU-SC 棒的释放动力学。

[0018] 图 4 显示通过图 3 中显示的曲线的积分获得的累积的释放概况。注意到随时间释放的达匹维林的累积的量的线性和突然释放 (burst release) 的缺少 ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0019] 图 5 显示 37 $^{\circ}$ C 下使用 25 : 75 的 i-prOH : 水作为漏槽 (sink) 条件时来自 PU-SC 棒的达匹维林通量与加载的关系。注意到释放速度与达匹维林加载成正比 ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0020] 图 6 显示 37 $^{\circ}$ C 下使用 25 : 75 的 i-prOH : 水作为漏槽条件,来自装配 4.4 $\pm$ 0.1mm 的横截面直径和 54mm 的 ID 的环 (SC) 原型的与时间成线性关系的达匹维林的累积释放 ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0021] 图 7 显示 37 $^{\circ}$ C 下使用 25 : 75 的 i-prOH : 水作为漏槽条件,来自制备为 4.4 $\pm$ 0.1mm 的横截面直径和 54mm 的 ID 的环 (MM) 原型的与时间成线性关系的达匹维林的累积释放 ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0022] 图 8 表明 37 $^{\circ}$ C 下使用 25 : 75 的 i-prOH : 水作为漏槽条件,与从棒 (SC) 获得的相比,以 20mg/g 和 2.5mg/g 的达匹维林加载持续一个月从环 (SC) 原型获得的平均达匹维林通量分别高 12% 和 18% ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0023] 图 9 显示与 25 : 75 的 i-prOH : 水相比,从挤压的 PU 棒 (PU 中的达匹维林加载 = 5mg/g) 到脂质体分散物 ([脂质体] = 10mg/mL, 用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg) 的达匹维林的累积通量 ( $n = 3$ , 平均值  $\pm$  标准误差)。

[0024] 图 10 显示来自混入 PEG 的 PU (PEG/PU = 5% w/w) 的替诺福韦 (50mg/g) 模式化合物的累积通量。

[0025] 图 11 说明用于如本文所公开的 IVR 的设计。

[0026] 图 12 说明用于如本文所公开的 IVR 的另一个设计。

[0027] 图 13 说明加载于被挤压成实心横截面的棒的 Tecophilic 基质的替诺福韦 ([替诺福韦] = 50mg/g) 的累积通量。

[0028] 图 14 表明来自含有和不含有 PEG 混入 ([PEG] = 5% w/w) 的 TecoflexEG-80A 和 EG-85A 基质的替诺福韦 ([替诺福韦] = 50mg/g) 的累积通量。

[0029] 图 15 表明来自含有和不含有盐例如 NaCl ([NaCl] = 2.5% w/w) 和 CaCl<sub>2</sub> ([CaCl<sub>2</sub>] = 2.5% w/w) 存在的混入 PEG ([PEG] = 5% w/w) 的 Tecoflex EG-93A 基质的替诺福韦 ([替诺福韦] = 50mg/g) 的累积通量。

[0030] 图 16 显示来自 Tecoflex EG-80A、Tecoflex EG-93A 和 Tecophilic HP-60D-20 基质的抗病毒药物 SJ-3991 (1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮) 的累积释放。

[0031] 发明详述

[0032] 本文提供了阴道内药物递送装置,包括阴道环。还提供了制造该装置的方法和使用该装置以预防或治疗生物病况的方法。该装置包括聚醚聚氨酯组合体和同质分散于整个组合体的药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物。本发明人获得了令人惊讶的和意料之外的发现,本发明的整体系统能够在延长的时间段内以零级概况释放药物。因此,装置不需要药物贮器并且提供了提供各种药物包括预防 HIV 传播的药物的持续递送的物有所值、患者适应的方法。

[0033] 本发明的阴道内的装置包括聚醚聚氨酯组合体并且可以是整体的。本发明的装置中使用的聚氨酯通过调节它们的成分和比例提供了对加工温度、机械性能和药物释放的控制。导致软区域和硬区域的微相分离的存在赋予聚合物柔软性和强度。此外,包括通过经由二异氰酸酯的氨酯键 (urethane linkage) 连接的聚合的二醇和短链二醇的聚醚聚氨酯实际上直到三年也是非降解的。

[0034] 可使用多种医学级聚醚聚氨酯。例如,在一些实施方案中,聚醚聚氨酯是聚合的二醇、短链二醇和二异氰酸酯的反应产物。二异氰酸酯包括但不限于对称分子,像亚甲基-二-环己基二异氰酸酯、1,4-环己基二异氰酸酯和二环己基甲烷二异氰酸酯 (HMDI)。短链二醇包括但不限于 1,4-丁二醇或类似的对称的二醇,或不对称的二醇像 1,2-丙二醇)。聚合的二醇包括但不限于选自 500 至 10,000 分子量的聚四亚甲基醚乙二醇 (PTMEG)。在一些实施方案中,聚醚聚氨酯包括二环己基甲烷二异氰酸酯、具有约 500 和约 10,000 之间的分子量的 PTMEG 和 1,4-丁二醇的反应产物。在其他的实施方案中,PTMEG 具有约 1,000 至约 2,000 的分子量。在一些实施方案中,二环己基甲烷二异氰酸酯的摩尔数与 PTMEG 的摩尔数和 1,4-丁二醇的摩尔数的总和相等,并且 1,4-丁二醇与 PTMEG 的摩尔比在约 1 比 1 和约 1.5 比 0.5 之间。在一些实施方案中,聚氨酯具有约 120,000 至约 180,000 的平均分子量和约 285,000 至约 335,000 的重量平均分子量。这些聚氨酯和它们的合成具体描述于美国专利第 4,523,005 号,其通过引用全文并入本文。这些聚氨酯还可作为由 Lubrizol 生产的 Tecoflex<sup>®</sup> 系列的聚氨酯从商业上获得。Tecoflex<sup>®</sup> 是以几种级别生产的一系列以脂肪

族聚醚为基础的聚氨酯,包括 EG-80A、EG-85A、EG-93A、EG-100A、EG-60D、EG-65D、EG-68D 和 EG-72D。EG-80A 和 EG-85A 聚氨酯使用 PTMEG-2000 分子量聚醇成分而 EG-93A、EG-100A、EG-60D、EG-65D、EG-68D 和 EG-72D 聚氨酯使用 PTMEG-1000 分子量聚醇成分。此外,短链二醇与聚合的二醇的比不同以便改变每个等级的聚氨酯的硬度。

[0035] 其他的聚醚聚氨酯包括但不限于由 Lubrizol 生产的 **Tecophilic**<sup>®</sup> 和 **Tecothane**<sup>®</sup> 系列的聚氨酯。**Tecophilic**<sup>®</sup> 是以几个等级生产的包括亲水性聚醚聚氨酯的一系列以脂肪族聚醚为基础的聚氨酯,包括 HP-60D-60、HP-60D-35、HP-60D-20 和 HP-03A-100。**Tecothane**<sup>®</sup> 是以几个等级生产的一系列以芳族聚醚为基础的聚氨酯,包括 TT-1074A、TT-1085A、TT-1095A、TT-1055D、TT-1065D 和 TT-1075D-M。上文描述的聚醚聚氨酯中的任一个可单独或组合使用以形成本文所公开的阴道内装置。

[0036] 本发明的阴道内装置还包括同质分散于整个聚醚聚氨酯组合物的药理学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物。在一些实施方案中,两种药物被同质分散于整个聚醚聚氨酯组合物。可单独或组合使用多种药物,包括但不限于杀微生物剂、避孕药、激素、雌激素受体调节剂、绝经后的激素、抗病毒剂和抗癌剂以及治疗性肽和蛋白。代表性的杀微生物剂、避孕药和绝经后的激素包括但不限于美国专利第 4,292,965、6,126,958、6,476,079、和 6,951,654 号中所公开的那些。代表性的激素包括但不限于促性腺激素 (gonadatropin) 释放激素激动剂和醋酸亮丙立得。避孕药包括但不限于 17a-乙炔基-左旋诺孕酮 (levonorgestrel)-17b-羟基-雌甾-4,9,11-三烯-3-酮、雌二醇、依托黄体酮 (etonogestrel)、alonegestrel、左旋诺孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸烯诺孕酮 (nestorone)、炔诺酮、诺孕烯酮、孕酮、RU-486、依托孕烯 (etonogestril) (3-酮-去氧孕烯)、黄体酮、甲地孕酮、17-乙酰氧-16-亚甲基-19-去甲基黄体酮和醋酸烯诺孕酮。抗病毒剂的非限制性实例在实施例 10 中提供。代表性的雌激素受体调节剂包括但不限于阿非昔芬 (afimoxifene) (4-羟基他莫昔芬)、阿佐昔芬、巴多昔芬、氯米芬、femarelle (DT56a)、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、米非司酮 (RU486)、VA2914、ulipristal、Proellex、Asoprisnil 和 CDB-4124。

[0037] 在一些实施方案中,杀微生物剂是抗 HIV 剂或抗 HPV 剂。抗 HIV 剂包括但不限于 AMD-3100、BMS-806、BMS-793、C31G、角叉菜胶、CD4-IgG2、醋酸纤维素、硫酸纤维素、环糊精、糊精-2-硫酸盐、依法韦仑、依曲韦林 (Etravirine) (TMC-125)、mAb 2G12、mAb b12、Merck 167、壬苯醇醚-9、植物凝集素、聚萘硫酸盐、聚硫代苯乙烯 (poly sulpho-styrene)、PRO2000、PSC-Rantes、利匹韦林 (Rilpivirine) (TMC-278)、SCH-C、SCH-D、T-20、TMC-125、UC-781、UK-427、UK-857 和 维乐命。抗 HPV 剂包括但不限于吡咯聚酰胺和洛匹那韦。杀微生物剂还可以是抗 HSV 剂,包括但不限于阿昔洛韦、更昔洛韦 (gancyclovir)、伐昔洛韦和泛昔洛韦。

[0038] 可以使用其他的抗 HIV 剂。仅通过实例的方式,抑制 HIV-1 逆转录酶 (RT) (易感宿主细胞中病毒复制和感染的建立中的关键参与物质) 的剂可用于减少 HIV-1 传播<sup>14</sup>。具有低系统生物利用率并因此在阴道组织中具有较长保留的小分子量疏水性非核苷 RT 抑制剂 (NNRTI) 是用于通过所公开的装置递送的理想的选择者<sup>6,10,11,18,19</sup>。达匹维林 (从前称为 TMC120,也叫做 4-[[4-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]嘧啶-2-基]氨基]苯基氰) 是 HIV-1

的特异的和强效的抑制剂<sup>6,11,18</sup>。达匹维林是能够适应 HIV-1 逆转录酶中的 NNRTI 结合袋中的结构变化并因此提供于纳摩尔浓度抗多种野生和抗性病毒的效力的二芳基嘧啶 (DAPY) 类似物中的一个<sup>20</sup>。亲脂性 NNRTI 被认为分配到细胞的脂双层中, 其中它们被保留在那并且在病毒-细胞膜融合的过程中侵入病毒的疏水性核<sup>21</sup>。核苷逆转录酶抑制剂是可用的抗 HIV 剂的另一个实例。替诺福韦 (([(2R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基]氧}甲基)磷酸) 是核苷逆转录酶抑制剂的一个非限制性实例。作为另一个非限制实例, HIV 侵入抑制剂可被用作抗 HIV 剂。

[0039] 其他的可阴道施用的药物包括利多卡因, 一种子宫颈麻醉剂; 特布他林, 用于痛经和子宫内膜异位症; 昔多芬 (Sildenafil), 用于在胚胎植入的准备中对子宫增加的血流量; 米索前列醇, 用于引产、子宫颈成熟和妊娠终止; 奥昔布宁, 用于膀胱过动症 (overactive bladder); 吡哌美辛, 用于未足月产的治疗; 溴隐亭, 用于不耐受恶心/呕吐副作用的患者的催乳素瘤的治疗。还有其他的可阴道施用的药物包括治疗细菌性阴道病的剂、抗菌剂和克林霉素。

[0040] 本发明的装置包括药学上有效的量的一种或多种可阴道施用的药物。通过“药学上有效的”来意指足以引起受治疗者中所期望的生理或药理变化的量。这一量将取决于例如特定的药物的效力、所期望的生理或药理影响和计划的治疗的时间跨度的因素而变化。药理学领域的技术人员将能够根据标准程序为任何给定的药物确定药学上有效的量。在一些实施方案中, 药物以每克聚醚聚氨酯约 2mg 至约 60mg 的药物的量存在。这包括其中量为从每克聚醚聚氨酯约 5mg 至约 50mg、约 10mg 至约 40mg 和约 20mg 至约 30mg 的药物的实施方案。在一些实施方案中, 药物是替诺福韦并以每克聚醚聚氨酯约 50mg 的量存在。在其他实施方案中, 药物是达匹维林并以每克 Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A 约 2.5mg 至约 25mg 的量存在。这包括其中量为从每克 Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A 约 3mg 至约 20mg、约 5mg 至约 18mg 和约 10mg 至约 15mg 的实施方案。在其他的实施方案中, 药物以约 0.1% w/w 至约 10% w/w 的量存在, 其中 w/w 是指药物与聚醚聚氨酯的重量比。这包括其中量为从约 0.2% w/w 至约 8% w/w、约 0.5% w/w 至约 6% w/w、约 1% w/w 至约 5% w/w 和约 2% w/w 至约 4% w/w 的实施方案。

[0041] 本发明的阴道内装置还可包括另外的成分, 包括但不限于其他的聚合物或药学上相容的剂。在一些实施方案中, 装置还包括聚乙二醇 (PEG)。在这样的实施方案中, PEG 可以变化的量存在, 包括但不限于约 5% w/w 至约 15% w/w 的量, 其中 w/w 是指 PEG 与聚醚聚氨酯的重量比。这包括其中量为从 7% w/w 至约 13% w/w 和约 9% w/w 至约 11% w/w 的实施方案。在一些实施方案中, 聚醚聚氨酯是 Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A。可使用多种药学上相容的剂, 包括但不限于美国专利第 6,951,654 号中所公开的那些。

[0042] 本发明的阴道内装置能够以大体上零级的释放概况提供一种或多种可阴道施用的药物的持续递送。通过大体上零级的意指在给定的时间段内大体上恒定的量的药物被释放。因为整体系统 (即其中药物均匀并同质地存在于整个装置的装置) 预期显示出扩散控制的时间的平方根的释放概况<sup>10,24</sup>, 由本发明的装置表现出的零级释放概况是令人惊奇并且出人意料的。在一些实施方案中, 装置表现出药物在至少一天内的大体上零级的释放概况。在其他的实施方案中, 装置表现出在几天内、一个月内或不止一个月内的的大体上零级的释放概况。来自本发明的装置的药物的释放速度可通过改变使用药物的聚醚聚氨酯基质的初始加载或通过修改聚醚聚氨酯的成分或组成来改变以使得聚合物更疏水或更不疏水。在

一些实施方案中,装置表现出从每天约 55  $\mu$ g 的药物至每天约 550  $\mu$ g 的药物的释放速度。这一释放速度预期足以在阴道内获得期望的治疗浓度的抗 HIV 剂,包括达匹维林,以预防 HIV 的性传播<sup>11,18</sup>。例如,当在临床试验中测试时,表现出在 50 : 50v/v i-prOH : 水中每天 50  $\mu$ g 达匹维林的释放速度的硅酮阴道环在阴道组织内维持比所需要的抑制浓度高 4-6 个量级的浓度<sup>22,23</sup>。在其他的实施方案中,装置表现出每天 60  $\mu$ g 药物至每天 500  $\mu$ g 药物、每天 70  $\mu$ g 药物至每天 400  $\mu$ g 药物、每天 80  $\mu$ g 药物至每天 200  $\mu$ g 药物和每天 90  $\mu$ g 药物至每天 150  $\mu$ g 药物的释放速度。

[0043] 如果本发明的阴道内装置与对受治疗者的阴道施用和由药物递送动力学所强加的需求相容,那么装置可包括不同的形状和尺寸。在一些实施方案中,装置是阴道环 (IVR) 的形式。IVR 的尺寸可取决于受治疗者的解剖学 (anatomy)、有待被递送至患者的药物的量、药物有待被递送的时间、药物的扩散特性和其他的制造考虑而变化。IVR 应该是足够柔软以能够弯曲并插入阴道腔的内部并且足够刚硬以承受阴道组织肌肉的排出力<sup>26,27</sup>而不导致阴道上皮细胞的擦伤<sup>28,29</sup>。在一些实施方案中,IVR 的内径可从例如约 45mm 至约 65mm 变化。IVR 的横截面直径可从例如约 4mm 至约 10mm。其他的 IVR 设计描述于实施例 6 中。如美国专利第 6,951,654 号中所公开的,其他的阴道内装置包括片 (tablet)、子宫托、棒和薄膜以便粘附于粘膜上皮细胞。

[0044] 本发明还提供了制造本文所公开的阴道内装置的方法。方法包括将加载药物的聚醚聚氨酯组合物成型为适于在阴道内药物递送中使用的形状,其中药学上有效的量的至少一种可阴道施用的药物被同质地分散于整个组合物。不需要并且通常从本发明的装置中排除药物贮器。在一些实施方案中,所述方法还包括通过将至少一种聚醚聚氨酯和至少一种可阴道施用的药物溶解于一种或多种溶剂并且除去溶剂来制备加载药物的聚醚聚氨酯组合物。可使用不同的溶剂或溶剂的组合,包括但不限于二氯甲烷 (dichloromethane)、四氢呋喃、二甲乙酰胺和二氯甲烷 (methylene chloride)。溶剂可以通过蒸发来去除。在其他的实施方案中,所述方法还包括通过熔化至少一种聚醚聚氨酯以形成聚醚聚氨酯熔化物并且将至少一种可阴道施用的药物混合于聚醚聚氨酯熔化物中来制备加载药物的聚醚聚氨酯组合物。这些步骤中的每一步可在不同的条件下进行,包括但不限于实施例 1 中所描述的那些。

[0045] 在其中装置是阴道环的一些实施方案中,将加载药物的聚醚聚氨酯组合物成型为装置的形状的步骤包括将加载药物的聚醚聚氨酯组合物挤压为棒并且连接所挤压的棒的末端以形成环。环的末端可通过多种生物相容的粘合剂连接在一起,所述粘合剂包括但不限于熔化的无药物的或加载药物的聚醚聚氨酯。这些步骤中的每一步可在不同的条件下进行,包括但不限于实施例 1 中所描述的那些。

[0046] 本发明公开的方法可按照需要调整以形成图 11 和 12 中所示的 IVR。例如,如图 11 中所示,可将两种或更多种加载药物的聚醚聚氨酯组合物挤压为两个或更多个棒。一个棒的药物和聚醚聚氨酯可以与另一个棒的药物和聚醚聚氨酯相同或者不同。棒的末端可被连接在一起形成单一的环。可选择地,棒可被分为节,节的末端可被连接在一起形成单一的环。大体上无药物的棒或棒节也可包括在环中。在图 12 所示的另一个实例中,大体上无药物的聚醚聚氨酯组合物形成内环。一种或多种加载药物的聚醚聚氨酯组合物可被制备并用于形成环绕内环设置的层。内环的聚醚聚氨酯可与用来形成外层的聚醚聚氨酯相同或不

同。然而,对本领域技术人员来说清楚的是本文公开的阴道内装置,例如所公开的 IVR,不需要第二层的聚合物提供来自第一层的药物的零级释放。

[0047] 本发明还提供了使用本文所公开的阴道内装置的方法。所述方法包括从本文所公开的阴道内装置中的任一个释放药物而装置保留在受治疗者的阴道中。装置可被用于治疗或预防多种生物病况,包括但不限于性传播的疾病、妊娠和绝经后的病况。装置可被用于预防或治疗其他的生物病况例如美国专利第 6,591,654 号所公开的细菌的、真菌的、病毒的和/或原生动物的感染。在一些实施方案中,生物病况是性传播的疾病,包括但不限于 HIV。在一些实施方案中,所述方法还包括可保留地将阴道内装置放置在受治疗者的阴道中。在另外的实施方案中,所述方法包括将阴道内装置在适当的位置保留一段时间,包括但不限于约一天、约几天、约一个月或不止一个月。

## 实施例

[0048] 本发明进一步通过下列实施例来说明,其不应当被认为是以任何方式限制的。

### [0049] 材料和方法

[0050] 医学级聚醚聚氨酯, **Tecoflex**<sup>®</sup> EG-80A, 由 Noveon Inc., Thermedics Polymer Products(Wilmington, MA) 提供。 **Tecoflex**<sup>®</sup> EG-80 在下文被称为 PU。达匹维林由杀微生物剂国际合作组织 (the International Partnership for Microbicides) 提供。卵磷脂胆碱 (卵 PC) 从 Acros (Morris Plains, NJ) 购买。环氧树脂石蜡膜可涂模具释放剂 (Epoxy parafilm paintable mold releasing agent) 从 Price-Driscoll Corporate (Waterford, CT) 购买。所有其他的化学品是分析级或 HPLC 级的, 从 Acros (Morris Plains, NJ 或 Aldrich (Milwaukee, WI) 购买。

[0051] 达匹维林的 HPLC 定量如下进行。HPLC 系统 (Agilent 1050) 由溶剂单元、四元泵单元和可变波长的 UV 检测器组成。对于释放和溶解度分析研究样品, 以 1mL/min 流速 4 分钟内 50 : 50 的乙腈和水至 100% 的乙腈 (都含有 0.1% v/v 的三氟乙酸, TFA) 的梯度使用烷基酰胺柱 (Supelcosil<sup>™</sup> ABZ±Plus 3 μm, 3.3cm x 4.6mm ID, Supelco, Bellefonte, PA)。达匹维林的停留时间是 1.1 分钟。于 286nm 的检测波长在 1-100ng/注射 ( $r^2 > 0.99$ ) 的范围内获得达匹维林的线性校准曲线。HPLC 对达匹维林的定量限量是 0.65ng/注射 (相应于 2 μl 的 1 μM 溶液), 具有大于 10 的信噪比。为稳定性研究开发了较长的方法; 以 1mL/min 流速以都含有 0.1% v/v TFA 的乙腈 (A) 和水 (B) 作为洗脱液使用 C-18 柱 (Hypersil BDS-C18, 10cm x 4.0mm ID, 3 μM, Thermo Electron Corporation, Waltham, MA)。在 7 分钟内应用 30 : 70 A : B 至 70 : 30 A : B 的梯度, 达匹维林的停留时间是 5.7 分钟。调整 HPLC 方法用于 LC/MS 分析: 流速被减少至 0.5mL/min; 14 分钟内的 30 : 70 A : B 至 70 : 30 A : B 的梯度; 洗脱液中的 TFA 浓度是 0.05% v/v 并且达匹维林的停留时间是 10.5 分钟。

[0052] 实施例 1 : 混入药物的 PU 棒和环的成型。

[0053] PU 基质中达匹维林的混入: 通过两种不同的方法获得达匹维林在 PU 基质中的同质分布。在第一种方法中, PU 和达匹维林 (达匹维林 / PU = 20mg/g、10mg/g、5mg/g、2.5mg/g) 被溶于二氯甲烷和四氢呋喃的 75 : 25 的混合物中。约 75% 的溶剂在减压下被除去并且 PU 和达匹维林的黏性溶液被倒入硅烷化的结晶瓶中, 其在流速为 4L/分的空气

步干燥 2-3 天。将由此获得的混入达匹维林的 PU 薄膜切成小片并且在高真空下进一步干燥直到获得恒定的重量。为了使药物混入工艺对于大规模生产来说简单并且经济上可行,第二种方法是用将达匹维林晶体混合至熔化的 PU 中。这一方法主要涉及可能被用于由 PU 热塑料的制造的环的大规模生产的在线螺杆配混 (in-line screw compounding) 的物理过程。在加热至 150°C 的容器内将 PU 球熔化,加入达匹维林晶体 (达匹维林 /PU = 20mg/g 和 2.5mg/g) 并使用架空的搅拌器以 20-30rpm 的速度混合 10 分钟,之后冷却至室温并且通过手工切成小片来加工成球。通过溶液浇铸和熔化混合获得的掺入药物的 PU 在下文分别称为 SC 和 MM。掺入达匹维林的聚合物球 (SC 和 MM 两种) 光学上是透明的,表明达匹维林溶解在聚合物基质中。

[0054] 加载达匹维林的实心横截面的 PU 棒的挤压和 PU 环的成型:使用实验室规模的挤压器 (CSI Max 混合挤压器 CS-194A, Custom Scientific Instrument Inc., Easton, PA) 在 165-175°C 进行 SC 和 MM PU 的挤压,成为实心横截面的管。从挤压器输出的挤压并且熔化的聚合物被立即填料至维持在 120°C 的铝制模具 (4.3mm 直径, 25cm 长, 事先用模具释放剂喷雾涂层)。将模具冷却至低于 80°C 并且小心地打开模具而不拉伸 PU 棒。将挤压成的 PU 棒进一步冷却并用 DI 水清洗。SC 和 MM 球的挤压产生带有随达匹维林浓度而增加的微黄色颜色的光学上透明的棒,而来自不含有达匹维林的 PU 的挤压的棒是透明并且无色的。整个挤压的棒具有  $4.4 \pm 0.2\text{mm}$  ( $n = 12$ ) 的一致直径并且重  $162 \pm 5\text{mg/cm}$  ( $n = 24$ )。通过使用熔化的 PU 将 17cm 长的挤压的棒的末端连接来制作环,由此提供 ID 54mm 并且重  $2.8 \pm 0.1\text{g}$  ( $n = 12$ ) 的环。

[0055] 实施例 2:挤压条件下达匹维林的稳定性。

[0056] 进行了一系列的实验来证实在挤压工艺中达匹维林在 PU 基质中是稳定的。首先为达匹维林的非降解性如下检验并分析了挤压温度下达匹维林的热稳定性:将达匹维林在空气气氛下等温地加热至 185°C 并且记录加热的和未加热的达匹维林的  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱 (Mercury 400MHz spectrometer, Varian)。此外,在加热的样品上进行 LC/MS 分析并与未加热的对照比较。MS 仪器由 Micromass Quattro II 三重四级质谱仪, Waters, Milford, MA 组成。当与未加热的样品比较时,在加热的样品的 LC/MS 和 NMR 谱中没有观察到变化,表明没有可检测的达匹维林的降解。

[0057] 其次,在具有 40mL/min 流速的空气气氛下以 10°C /min 的加热速度获得对达匹维林的从 25°C 至 230°C 的差示扫描量热 (DSC) 扫描 (ModelDSC821e, Mettler Toledo, Columbus, OH)。为了进一步证实在挤压条件下 PU 存在时达匹维林的稳定性,对 PU、达匹维林和用达匹维林以 200mg/g 的浓度加载的 PU 薄膜进行 DSC 分析。选择高浓度的达匹维林以使可能的放热降解的峰能够被检测。以 10°C /min 的加热速度的从 25°C 至 230°C 以及在等温条件 (175°C 10 分钟) 收集 DSC 谱。

[0058] DSC 实验的结果显示于图 1 中。25°C 至 230°C 的达匹维林的 DSC 温谱图显示没有可检测的降解。通过 220°C 的吸热观察达匹维林的熔化温度 (100°C 的吸热峰相应于湿度减少)。相似地, PU 和加载达匹维林的 PU 薄膜的 DSC 温谱图显示没有可检测的降解。特别地,在 25°C 至 230°C 的温度攀升 (ramp) 和 175°C 的等温步骤中没有观察到放热峰 (数据未显示),表明在挤压条件 (165°C 至 175°C) 下没有达匹维林的可检测的降解。而且,加载达匹维林的 PU 样品的 DSC 谱中缺少相应于达匹维林的熔点的 220°C 下的放热峰表明了达匹维

林在 PU 基质中的高溶解度 ( $> 200\text{mg/g}$ )。

[0059] 最后,从挤压的棒和挤压前的 PU 球 (SC 和 MM 两者) 中提取并定量达匹维林。一式三份在 50mL 离心管中将测试样品 (100mg 的环的节或球) 溶解在 2mL 的氯仿中,之后通过使用容量瓶加入 25mL 的甲醇沉淀 PU。通过离心 (1600RCF, 5min) 分离聚合物并且通过 HPLC 定量上清液的达匹维林含量。在过程中将离心管的帽紧密闭合并且用 Teflon 带包裹以将蒸发最小化。通过定量从已知所加入的达匹维林的量的空白 PU 球 (100mg) 的对照提取的达匹维林来确定使用这一方法从 PU 基质提取达匹维林的效率。一式三份使用的三个对照是 1) 含有 2mg 达匹维林的 100mg 的 PU 球 2) 含有 1mg 达匹维林的 100mg 的 PU 球 3) 含有 0.25mg 达匹维林的 100mg 的 PU 球。之后将 PU 球和达匹维林的混合物经历如上文的相同的沉淀过程和达匹维林定量。从溶于异丙醇 (i-prOH) 的达匹维林标准物获得的线性校准曲线被用于来自所提取的样品的达匹维林含量的定量。

[0060] 提取的结果显示于图 2。如通过加入已知量的达匹维林的空白 PU 球的对照测定的,提取方法的效力是  $100.1 \pm 4.6\%$  (3 个单独的实验,每个如方法章节中规定的  $n = 3$ )。从挤压的棒回收的达匹维林含量与从挤压前的 SC 或 MM 球提取的那些没有显著差异 (使用非成对的学生 t 检验  $p$  值  $> 0.05$ )。

[0061] 实施例 3 :达匹维林的溶解度研究。

[0062] 进行达匹维林的溶解度研究以确定用于体外释放研究的适合的漏槽条件。达匹维林是疏水性分子,因此需要可在达匹维林释放研究中提供漏槽条件的共溶剂系统 (溶解度大于在释放介质中获得的最大浓度的 3 倍)。由于由 50 : 50v/v 的 i-prOH : 水组成的共溶剂系统之前已经被用于来自硅酮环的达匹维林的长期释放研究<sup>11,18</sup>,在 50 : 50 和 25 : 75v/v 的 i-prOH : 水的溶液中测定达匹维林的溶解度。此外,评估在脂质体分散物中的达匹维林的溶解度以图利用它们作为生物相关的漏槽条件<sup>14,21</sup>。使用溶于 25mM pH 4.2 的醋酸盐缓冲液 (用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg) 和 25mM pH 7.6 的磷酸盐缓冲液 (用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg) 的 10mg/mL 的脂质体分散物 (参见实施例 4 中体外释放研究的脂质体分散物的制备)。将达匹维林 (10mg) 分散在测试溶液 (2mL) 中并且在 37°C 于 200rpm 振荡。在 24h、48h 和 72h 取出 200  $\mu$  L 的等份。在每个时间点,立即于 16000g 离心等份 2 分钟,将 100  $\mu$  L 的上清液用 100% 的异丙醇 1 : 10 稀释并通过 HPLC 定量。通过由溶于 i-prOH 的已知浓度的达匹维林获得的标准曲线确定溶解度。

[0063] 溶解度数据显示于表 1 中。根据溶解度数据,具有 93  $\mu$  M/L 的达匹维林溶解度的 25 : 75v/v 的 i-prOH : 水的溶液被用作药物释放研究中的漏槽条件。尽管由 50 : 50v/v 的 i-prOH : 水的溶液构成的共溶剂系统之前已经被用于来自硅酮环的达匹维林的长期释放研究<sup>11,18</sup>,但此系统展现一周内 PU 基质高达 60% 的膨胀。这种膨胀将大大影响达匹维林从 PU 基质的释放动力学。因此,共溶剂系统中的 i-prOH 比例被降至 25% v/v。在 37°C 于 25 : 75v/v 的 i-prOH : 水共溶剂系统中测量的达匹维林溶解度高于在最大加载 (20mg/g) 时观察到的最大达匹维林浓度 3 倍,由此满足释放研究中的漏槽条件。

[0064] 表 1 :达匹维林的溶解度

[0065]

溶剂	37°C时达匹维林溶解度 ( $\mu\text{M}$ )	达到饱和的时间
25:75 i-prOH:水	93 $\mu\text{M}$	48h
50:50 i-prOH:水	3306 $\mu\text{M}$	24h
10 mg/mL pH 4.2 的脂质体分散物	844 $\mu\text{M}$	48h
10 mg/mL pH 7.6 的脂质体分散物	165 $\mu\text{M}$	48h

[0066] 实施例 4 :加载达匹维林的 PU 棒和环的体外释放研究

[0067] 测量达匹维林从 PU-SC 棒的释放概况一个月,之后评估从环的释放动力学两周以测定从棒的药物释放速度与从环的药物释放速度的相关性。这可以使得能够使用棒取代环用于释放动力学评估,由此将整体 IVR 实例中的释放研究所需要的材料例如环材料的规模、药物的量和漏槽溶液的体积最小化。从实心横截面的加载达匹维林的 PU SC 棒切下约 2cm 长的节。记录每一节的尺寸(长度和直径)和重量。于 37°C 在设置于  $64 \pm 2\text{rpm}$  的水浴振荡器中的 20mL 覆盖隔膜的小瓶中用作为漏槽条件的 5mL 的 25 : 75v/v 的 i-prOH : 水孵育节。每  $24 \pm 0.5\text{h}$  用新鲜的共溶剂替换漏槽持续 30 天。每 2 至 5 天进行 HPLC 分析,通过使用 Kaleidagraph 软件 (Synergy Software, Reading, PA) 积分曲线下面积估算累积释放。以一式三份的样品进行每个加载的释放研究。在 30 天的末尾,将节擦干并且记录节的质量和尺寸。相似地,在具有橡胶隔膜的 125mL Erlenmeyer 瓶中从用作为漏槽条件的 50mL 的 25 : 75v/v 的 i-prOH : 水混合物孵育的环测量达匹维林释放动力学一个月。

[0068] 在每个释放研究结束时,通过使用下列公式计算膨胀率

$$[0069] \quad Q = \frac{(M_f - M_i)}{M_i}$$

[0070] 其中

[0071]  $Q$  = 膨胀率

[0072]  $M_i$  = 释放研究之前环或棒节的质量

[0073]  $M_f$  = 释放研究之后环或棒节的质量

[0074] 棒的研究的结果显示于图 3-5 中。如图 3 中所示,在 25 : 75i-prOH : 水的条件下从所有所检测的药物加载观察到达匹维林的持续释放。如图 4 中所示,与时间相关的累积通量显示对于所有加载的具有大于 0.99 的  $r^2$  值的线性关系以及由此一个月的零级释放动力学。在 30 天的末尾,约 20% 的加载的达匹维林被释放并且与加载无关在棒中都观察到有  $15 \pm 3.7\%$  ( $n = 12$ ) 的膨胀。如图 5 中所示,所获得的达匹维林通量表明与达匹维林加载浓度成正比。

[0075] 环的研究的结果显示于图 6-7 中。如这些图中所示,所获得的累积的达匹维林释放与时间成线性,证实了零级释放速度。从通过两种加工方法制成的环 (SC 和 MM) 获得的释放动力学之间没有显著的差异 ( $p > 0.05$ , 未成对的学生双尾 t 检验)。两周期间中从 2.5mg/g 和 20mg/g 的达匹维林加载的平均释放速度分别是  $64 \pm 1 \mu\text{g}/\text{天}$  和  $473 \pm 36 \mu\text{g}/\text{天}$ 。如图 8 中所示,在 20mg/g SC 和 2.5mg/g SC 的环中获得的平均通量分别比在棒中获

得的高 12% 和 18%。这可能是由于具有开放末端的实心圆柱体与环的圆环形状的几何学上的差异和 / 或由于所用的漏槽的体积与加载达匹维林的节的长度略微较高的比造成的。与从棒节的释放研究中的相比, 每单位 cm 长度的加载达匹维林的 PU 节所用的 25 : 75v/v i-prOH : 水的体积的比高 17.5%。

[0076] 据信阴道递送的亲脂性 NNRTF 分配到阴道上皮细胞的脂双层中<sup>14,21</sup>。因此, 在作为生物相关的漏槽条件的 pH 4.2 和 pH 7.6 缓冲液中使用 100nm 脂质体分散物进行另外的释放研究 1 周。这些 pH 条件覆盖了阴道所观察的 pH 范围。通过将卵 PC 溶解于 CHCl<sub>3</sub> 中之后在真空下除去溶剂来合成脂质体分散物。将干燥的卵 PC 饼分散在 pH4.2 (含有 0.02% 叠氮钠并且用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg 的 25mM 醋酸盐缓冲液) 或 pH7.6 (含有 0.02% 叠氮钠并且用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg 的 25mM 磷酸盐缓冲液) 中之后挤压通过 100nm 的膜 (LiposoFast™, Avestin, Ottawa, Canada)。脂质体的浓度是 10mg/mL。在进行释放研究之前, 在 Zetasizer (纳米 ZS90, Malvern Instruments, Malvern Worcestershire, UK) 中对脂质体分散物的颗粒尺寸和电动电势进行表征。用于比较的第三漏槽条件是 25 : 75v/v i-prOH : 水。用 0.5mL 的漏槽溶液在于 64±2rpm 振荡的 37°C 水浴中孵育大约 0.5mm 长的加载达匹维林 (5mg/g) 的 PU 棒的节。所使用的对照是用无脂质体的 pH 4.2 和 pH 7.6 缓冲液悬浮的加载达匹维林的 PU 棒和在 pH4.2 和 pH 7.6 缓冲液中的脂质体分散物中的空白 PU (无达匹维林) 节。在通常的时间点将漏槽更换并定量达匹维林含量。脂质体分散物的漏槽样品中释放的 HPLC 定量在用 i-prOH1 : 1 稀释以分解分散物后进行。

[0077] pH 7.6 缓冲液中的脂质体分散物表明 135nm 的颗粒尺寸具有 0.118 的多分散性和 -25.1 的电势。pH 4.2 缓冲液中的脂质体分散物表明 279nm 的颗粒尺寸具有 0.223 的多分散性和 -20.2 的电动电势。如图 9 中所示, 脂质体分散物中达匹维林的随时间的累积释放的图显示所测试的一周的时间段内随时间的线性关系。在没有脂质体的缓冲液对照中的达匹维林释放低于方法的检测限量。如通过比较线性曲线拟合的斜率所估算的, pH 4.2 和 pH 7.6 脂质体分散物中来自相似状态下相同药物加载 (5mg/g) 的释放动力学分别是在 25 : 75 i-prOH : 水的漏槽条件中观察到的那些的 22 倍和 1.5 倍。脂质体分散物中加载达匹维林的 PU 棒 (5mg/g) 的膨胀是 2.6±0.7% (n = 6)。在酸性脂质体分散物中增加的释放速度表明疏水性的达匹维林可能容易分配到阴道上皮细胞的脂双层中。假定 pH 4.2 脂质体的较低电荷密度<sup>42</sup> 增加了疏水性达匹维林分子向脂质体中的分配。

[0078] 实施例 5 : 用于替诺福韦的模式化合物腺苷一磷酸从含有 Mn 2000 的聚乙二醇 (PEG2000) 的 PU 环的体外释放研究 (Mn = 数均分子量)

[0079] (在下文所有实施例中使用的替诺福韦是由杀微生物剂国际合作组织提供的, 下文所有实施例中使用的 PEG2000 是从 Aldrich 获得的)

[0080] PU 基质中 AMP 的混入 : 通过溶剂浇铸获得 AMP 和 PEG2000 在 PU 基质中的同质分布。将 AMP (500mg)、PEG2000 (500mg (5% w/w)、1000mg (10% w/w) 和 1500mg (15% w/w)) 和 PU (所加入的使得 PEG+AMP+PU 的总重量达 10g) 溶解于二氯甲烷和四氢呋喃的 75 : 25 的混合物中。在减压下除去约 75% 的溶剂并且将黏性的 PU、AMP 和 PEG2000 的溶液倒入硅烷化的结晶瓶中, 之后将其在 4L/min 的流速的空气下进一步干燥 2-3 天。将由此获得的混入替诺福韦的 PU 薄膜切成小片并且在高真空下进一步干燥直到获得恒定的重量。

[0081] 加载 PEG2000 和 AMP 的实心横截面的 PU 的挤压:使用实验室规模的挤压器 (CSI Max 混合挤压器 CS-194A, Custom Scientific Instrument Inc., Easton, PA) 在 165-175°C 进行挤压,成为实心横截面的棒。从挤压器输出的挤压并且熔化的聚合物被立即填料至维持在 120°C 的铝制模具 (4.3mm 直径, 25cm 长, 事先用模具释放剂喷雾涂层)。将模具冷却至低于 80°C 并且小心地打开模具而不拉伸 PU 棒。于 37°C 和 60rpm 用 pH4.2 的 25mM 醋酸盐缓冲液 (用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg, 0.02% 叠氮钠) 测量 AMP 从 PU 棒的释放概况。从实心横截面的加载 AMP 的 PU 棒切下约 2cm 长的节。记录每一节的尺寸 (长度和直径) 和重量。每 24±0.5h 用新鲜的缓冲液替换漏槽持续 10 天。进行 HPLC 分析并且通过使用 Kaleidagraph 软件 (Synergy Software, Reading, PA) 积分曲线下面积估算累积释放。以一式三份的样品进行每个加载的释放研究。释放概况,如图 10 中所示,表明 PEG 混入改变了释放动力学并且增加了每天释放的药物的总量。在所有的 PEG-PU 组合中都获得与 PEG 浓度成比例的突然释放。释放概况在含有 10% 和 15% w/w PEG 的环中是扩散限制的,而在含有 5% w/w PEG 的环中是零级释放。

[0082] 实施例 6:IVR 的设计。

[0083] 用于 IVR 的一个设计示于图 11 中。加载药物的 PU 的不同间隔通过分别挤压加载不同药物的 PU 并使用生物相容的粘合剂例如熔化的 PU 本身将来自分别挤压的加载药物的 PU 连接起来制成。也可通过使用无药物的 PU 的安慰剂间隔将两个间隔隔开。

[0084] 用于 IVR 的另一个设计示于图 12 中。环包括一种 PU (PU1) 的内部的无药的核,由不同的有药的 PU (PU2) 的外层环绕。PU2 的组成物可通过调整 PU 的硬节 / 软节的比来优化,由此控制并调整所混入的药物的释放动力学。无药并且硬的内部的 PU1 核起到支撑的作用。可选择地,可用一种或多种加载不同药物的软的 PU2 将内核涂层。

[0085] 实施例 7:加载替诺福韦的 Tecophilic 基质的制造和替诺福韦从 Tecophilic 基质的释放概况。

[0086] 样品制备:用 508mg 的替诺福韦混合 10.6g 的 Tecophilic HP-60D-20 球,直到通过定性观察聚合物球被替诺福韦粉末均匀地涂层。之后不使用任何模具将混合物于 165°C -175°C 挤压。挤压的棒在颜色上是发白并且浑浊的 (挤压的无替诺福韦的 Tecophilic 是无色并且透明的)。棒中实际的替诺福韦含量还没有测定。具有 3.72±0.16 的平均直径和约 2cm 的长度的棒被用于进行释放研究。于 37°C 和 60rpm 用 25mM pH4.2 的醋酸盐缓冲液 (用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg, 0.02% 叠氮钠) 孵育棒。每 24±0.5 小时更换释放介质。以一式三份样品进行释放研究。结果示于图 13 中。

[0087] 实施例 8:来自含有和不含有 PEG 2000 的 Tecoflex EG-80A 和 TecoflexEG-85A 基质的替诺福韦的制备和释放研究。

[0088] Tecoflex EG-80A 和 EG-85A 基质中替诺福韦和 PEG2000 的混入:通过溶剂浇铸获得替诺福韦和 PEG2000 在 Tecoflex EG-80A 和 EG-85A 基质中的同质分布。将含有和不含有 PEG2000 (500mg) 的替诺福韦 (500mg) 溶解于二氯甲烷和四氢呋喃的 75 : 25 的混合物中。在减压下除去约 75% 的溶剂并且将黏性的溶液倒入硅烷化的结晶瓶中,之后将其在 4L/min 的流速的空气下进一步干燥 2-3 天。将由此获得的混入替诺福韦的聚合物薄膜切成小片并且在高真空下进一步干燥直到获得恒定的重量。

[0089] 使用实验室规模的挤压器 (CSI Max 混合挤压器 CS-194A, Custom Scientific

Instrument Inc., Easton, PA) 在 155-165°C 挤压上文步骤中获得的聚合物薄膜来获得实心横截面的棒。通过将长度约 6cm 的棒的末端连接来制得小环。于 37°C 和 60rpm 用 pH4.2 的 25mM 醋酸盐缓冲液 (用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg, 0.02% 叠氮钠) 测量替诺福韦从加载替诺福韦的小环的释放概况。从实心横截面的加载 AMP 的 PU SC 棒切下约 2cm 长的节。记录每一节的尺寸 (长度和直径) 和重量。每 24±0.5h 用新鲜的缓冲液替换漏槽持续 15 天。进行 HPLC 分析并且通过使用 Kaleidagraph 软件 (Synergy Software, Reading, PA) 积分曲线下面积估算累积释放。以一式三份的样品进行每个加载的释放研究。释放概况, 如图 14 中所示, 表明 PEG 的混入改变了释放动力学并且增加了每天从 Tecoflex EG-80A 和 Tecoflex EG-85A 基质两者释放的药物的总量。

[0090] 实施例 9: 来自含有和不含有盐存在的含有 PEG 2000 的 TecoflexEG-93A 基质的替诺福韦的制备和释放研究。

[0091] EG-93A 基质中替诺福韦和 PEG2000 和盐的混入: 通过溶剂浇铸获得含有和不含有盐的替诺福韦、PEG2000 在 Tecoflex EG-93A 基质中的同质分布。将替诺福韦 (250mg)、PEG2000 (250mg (5% w/w)) 和盐 (NaCl = 50mg (1% w/w) 或 125mg (2.5% w/w) 或 CaCl<sub>2</sub> = 125mg (2.5% w/w)) 溶解于二氯甲烷和四氢呋喃的 75 : 25 的混合物中之后超声 30 分钟。在减压下除去约 75% 的溶剂并且将黏性的溶液倒入硅烷化的结晶瓶中, 之后将其在 4L/min 的流速的空气下进一步干燥 2-3 天。将由此获得的混入替诺福韦的聚合物薄膜切成小片并且在高真空下进一步干燥直到获得恒定的重量。将约 1.2g 的聚合物薄膜放入 20mL 的闪烁瓶, 将其在 210°C 孵育 5-6 分钟以允许聚合物片熔化并且融合以在瓶的底部形成连续的薄膜。之后加入 5mL 的漏槽 (25mM pH4.2 的缓冲液, 用 NaCl 将渗透浓度调节至 310mOsm/kg, 以及 0.02% 叠氮钠)。每 24±0.5h 用新鲜的缓冲液替换漏槽持续 15 天。进行 HPLC 分析并且通过使用 Kaleidagraph 软件 (Synergy Software, Reading, PA) 积分曲线下面积估算累积释放。以一式三份的样品进行每个加载的释放研究。释放概况, 如图 15 中所示, 表明盐的混入改变了替诺福韦从 TecoflexEG-93A 基质的释放动力学。2.5% w/w 的 NaCl 或 CaCl<sub>2</sub> 的混入产生了替诺福韦从 Tecoflex EG-93A 基质的几乎零级的释放。

[0092] 实施例 10: 来自 Tecoflex EG-80A、Tecoflex EG-93A 基质和 TecophilicHP-60D-20 的不同药物的制备和释放研究。

[0093] 抗病毒药物 SJ-3366 (1-(环戊-3-烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)、SJ-4010 (1-(环戊烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)、SJ-3339 (1-(环戊-3-烯基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)、SJ-3991 (1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)、BMS 793 (1-(4-苯甲酰基-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-2-(3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙烷-1,2-二酮) 和避孕类固醇 19-炔诺酮被用于这一实施例中。将 1g 的 TecoflexEG-80A、Tecoflex EG-93A 或 Tecophilic HP-60D-20 溶于 10mL 的 THF (四氢呋喃) 中并且放置在涂了焦油的 20mL 的闪烁瓶中并且于 25°C 或 60°C 以 250rpm 振荡。从溶于 THF 的药物的浓缩贮液, 向含有溶解的聚合物的每个闪烁瓶加入 5mg 的药物物质。一式三份制备所有的样品。使得药物/聚合物制剂于 25°C 振荡 2 小时以便充分混合并且在真空下蒸发溶剂直到样品获得恒定的质量。从边缘切下过量的薄膜以使薄膜为圆盘形。闪烁瓶中样品的最终质量是 ~ 0.5g。将 2% 的 Labrasol 溶

液 (pH 4.2 醋酸盐缓冲液) 放入小瓶中并且于 37°C 以 80rpm 振荡。每天在相同的时间取出样品并且加入新鲜的 pH 4.2 的 2% 的 Labrasol。在第 1、2、3、5、10 和 15 天将溶剂收集在 HPLC 小瓶中并贮藏于 -80°C。通过在配备有 ChemStation 32 软件的 Agilent 1200Series HPLC 上进行的 HPLC 估算样品的药物浓度。以 25°C 的柱温于 267nm 和 280nm 在 Supelcosil™ ABZpPlus 3mm, 3.3cm\_4.6mm ID, Supelco 上分析样品。流动相 A 是 HPLC 级的乙腈 (0.1% v/v 三氟乙酸) 而流动相 B 是 18mΩ 水 (0.1% v/v 三氟乙酸)。流速是 0.5mL/min, 具有 17 分钟内 0% A 至 100% B 的梯度。所有样品显示从聚氨酯组合物的零级释放。图 16 显示抗病毒药物 SJ-3991 的结果。

[0094] 本文说明性地描述的本发明可在缺少本文未特别公开的任何一种或多种元件, 一种或多种限制的情况下被适当地实行。因此, 例如, 术语“包含”、“包括”、“含有”等应当被扩展地并且无限制的解读。另外, 本文所用的术语和表达已经被用作说明性的术语而非限制性的, 而且在这些术语和表达的使用中没有排除所显示或描述的特征或其部分的任何等价的意图, 但是认为在本发明所要求的范围内不同的修饰是可能的。

[0095] 因此, 应当理解的是尽管本发明已经通过优选的实施方案和任选的特征而被特别地公开, 但本文公开的本发明的修饰、改进和变化可被本领域中的技术人员采用, 并且这些修饰、改进和变化被认为是在本发明的范围内。本文提供的材料、方法和实施例是优选的实施方案的代表, 是示例性的并且不意图作为本发明的范围的限制。

[0096] 为了本公开的目的并且除了以其他方式特别说明, “一 (a)” 或 “一 (an)” 意指 “一个或多个”。本文引用的所有专利、申请、参考文献和出版物通过引用全文并入本文, 其引用程度就如同它们被各自通过引用并入。

[0097] 如本领域技术人员应当理解的, 对于任何和所有目的, 尤其是就提供书面的说明书而言, 本文公开的所有范围也包含任何和所有可能的子范围和其子范围的组合。任何列出的范围可被容易地认为是充分描述的并且能够使相同的范围被分为至少相同的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等等。作为非限制性的实例, 本文讨论的每个范围可被容易地分为较低的三分之一、中间的三分之一和较高的三分之一等等。如本领域技术人员应当理解的, 所有的表达例如 “高达”、“至少”、“高于”、“少于” 以及类似表达包括所述的数目并且是指可被随后分为如上文所讨论的子范围的范围。最后, 如本领域技术人员应当理解的, 范围包括每个单独的成员。

[0098] 参考文献

[0099] 1. UNAIDS/WHO. 2006. AIDS Epidemic Update. ed. :UNAIDS.

[0100] 2. Glynn JR, Carael M, Auvert B, Kahindo M, Chege J, Musonda R, Kaona F, Buve A 2001. Why do young women have a much higher prevalence of HIV than young men? A study in Kisumu, Kenya and Ndola, Zambia. *Aids* 15 Suppl 4 :S51-60.

[0101] 3. Stone A 2002. Microbicides :a new approach to preventing HIV and other sexually transmitted infections. *Nat Rev Drug Discov* 1(12) :977-985.

[0102] 4. Watts C, Vickerman P 2001. The impact of microbicides on HIV and STD transmission :model projections. *Aids* 15 :S43-S44.

[0103] 5. Peterson L, Toxler A, Belai G. *Microbicides* 2006, Cape Town, South Africa, 2006, pp 0D13.

- [0104] 6. Woolfson AD, Malcolm RK, Toner CF, Morrow RJ, Lowry D, Jamil A, McCullagh SD 2006. Potential use of vaginal rings for prevention of heterosexual transmission of HIV :a controlled-release strategy for HIV microbicides. *American Journal of Drug Delivery* 4(1) :7-20.
- [0105] 7. Faundes A, Brache V, Alvarez F 2004. Pros and cons of vaginal rings for contraceptive hormone delivery. *American Journal of Drug Delivery* 2(4) :241-250.
- [0106] 8. Roumen F 2002. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 7Suppl 2 :19-24 ;discussion 37-19.
- [0107] 9. Sarkar NN 2005. The combined contraceptive vaginal device(NuvaRing) : A comprehensive review. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 10(2) :73-78.
- [0108] 10. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C 2003. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *Journal of Controlled Release* 91(3) :355-364.
- [0109] 11. Malcolm RK, Woolfson AD, Toner CF, Morrow RJ, McCullagh SD 2005. Long-term, controlled release of the HIV microbicide TMC120 from silicone elastomer vaginal rings. *J Antimicrob Chemother* 56(5) :954-956.
- [0110] 12. Han YA, Singh M, Saxena BB 2007. Development of vaginal rings for sustained release of nonhormonal contraceptives and anti-HIV agents. *Contraception* 76(2) :132-138.
- [0111] 13. Woolfson AD, Malcolm RK, Morrow RJ, Toner CF, McCullagh SD 2006. Intravaginal Ring Delivery of the Reverse Transcriptase Inhibitor TMC 120 as an HIV Microbicide. *International Journal of Pharmaceutics* 325(1-2) :82-89.
- [0112] 14. D' Cruz OJ, Uckun FM 2006. Dawn of non-nucleoside inhibitor-based anti-HIV microbicides. *J Antimicrob Chemother* 57(3) :411-423.
- [0113] 15. Dezarnaulds G, Fraser IS 2003. Vaginal ring delivery of hormone replacement therapy--a review. *Expert Opin Pharmacother* 4(2) :201-212.
- [0114] 16. Ballagh SA 2001. Vaginal ring hormone delivery systems in contraception and menopause. *Clin Obstet Gynecol* 44(1) :106-113.
- [0115] 17. Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, de Melo NR, Benedetto C, Verhoeven CH, Dieben TO 2005. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel :a randomized trial. *Hum Reprod* 20(2) :557-562.
- [0116] 18. Woolfson AD, Malcolm RK, Morrow RJ, Toner CF, McCullagh SD Intravaginal Ring Delivery of the Reverse Transcriptase Inhibitor TMC 120 as an HIV Microbicide. *International Journal of Pharmaceutics* 325(1-2) :82-89.
- [0117] 19. Frenkel YV, Clark AD, Jr. , Das K, Wang YH, Lewi PJ, Janssen PA, Arnold E 2005. Concentration and pH dependent aggregation of hydrophobic drug molecules

and relevance to oral bioavailability. *J Med Chem* 48(6) :1974-1983.

[0118] 20. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, Heeres J, De Jonge MR, Koymans LM, Vinkers HM, Daeyaert F, Ludovici DW, Kukla MJ, De Corte B, Kavash RW, Ho CY, Ye H, Lichtenstein MA, Andries K, Pauwels R, De Bethune MP, Boyer PL, Clark P, Hughes SH, Janssen PA, Arnold E 2004. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335(etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 47(10) :2550-2560.

[0119] 21. Motakis D, Parniak MA 2002. A tight-binding mode of inhibition is essential for anti-human immunodeficiency virus type 1 virucidal activity of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 46(6) :1851-1856.

[0120] 22. Romano J, Coplan P, Mitchnick M, Douville K, Malcolm K, Van Roey J, Temmerman M, Van Bortel L, Weyers S, Rosenberg Z. AIDS 2006-XVI International AIDS Conference, Toronto, 2006, pp Abstract no. WEA0503.

[0121] 23. Romano J, Variano B, Coplan P, Roey JV, douville K, Rosenberg Z, Temmerman M, Van Bortel L, Weyers S, Mitchnick M. 2007. Sustained Delivery of the Microbicide Dapivirine Using Intra-vaginal Rings: Independent Clinical Assessments of Drug Delivery and Safety in Women. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections ed., Los Angeles, USA.

[0122] 24. Higuchi T 1963. Mechanism Of Sustained-Action Medication. Theoretical Analysis Of Rate Of Release Of Solid Drugs Dispersed In Solid Matrices. *J Pharm Sci* 52 :1145-1149.

[0123] 25. Weisberg E, Fraser IS, Baker J, Archer D, Landgren BM, Killick S, Soutter P, Krause T, d' Arcangues C 2000. A randomized comparison of the effects on vaginal and cervical epithelium of a placebo vaginal ring with non-use of a ring. *Contraception* 62(2) :83-89.

[0124] 26. Demetrio CG, Ridout MS 1994. Coping with extra poisson variability in the analysis of factors influencing vaginal ring expulsions. *Stat Med* 13(8) : 873-876.

[0125] 27. Campbell MJ, Machin D, D' Arcangues C 1991. Coping with extra Poisson variability in the analysis of factors influencing vaginal ring expulsions. *Stat Med* 10(2) :241-254.

[0126] 28. Mishell DR, Jr., Colodny SZ, Swanson LA 1969. The effect of an oral contraceptive on tests of thyroid function. *Fertil Steril* 20(2) :335-339.

[0127] 29. Bounds W, Szarewski A, Lowe D, Guillebaud J 1993. Preliminary report of unexpected local reactions to a progestogen-releasing contraceptive vaginal ring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 48(2) :123-125.

[0128] 30. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I 1996.

A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring(Estring)in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 174(1 Pt 1) :85-92.

[0129] 31. Johansson EDB, Sitruk-Ware R 2004. New delivery systems in contraception :vaginal rings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190(4, Suppl.) :S54-S59.

[0130] 32. Szycher M 1988. Biostability of polyurethane elastomers :a critical review. *Journal of Biomaterials Applications* 3(2) :297-402.

[0131] 33. Tang L, Khan SU, Muhammad NA 2001. Evaluation and selection of bio-relevant dissolution media for a poorly water-soluble new chemical entity. *Pharmaceutical development and technology* 6(4) :531-540.

[0132] 34. Kitano H 1988. Polymer liposome. Cell membrane model. *Hyomen*26(10) : 686-694.

[0133] 35. MacDonald RC, MacDonald RI, Menco BP, Takeshita K, Subbarao NK, Hu LR 1991. Small-volume extrusion apparatus for preparation of large, unilamellar vesicles. *Biochimica et biophysica acta* 1061(2) :297-303.

[0134] 36. van Laarhoven JA, Kruft MA, Vromans H 2002. In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. *Int J Pharm* 232(1-2) :163-173.

[0135] 37. Markarian J 2004. Processing and recycling advantages drive growth in thermoplastic elastomers. *Plastics, Additives and Compounding* 6(6) :22-25.

[0136] 38. Yui N, Kataoka K, Sakurai y, Katono H, Sanui K, Ogata N 1988. Novel design of microreservoir-dispersed matrixes for drug delivery formulations : drug release from polybutadiene-and poly(ethylene oxide)-based segmented polyurethanes in relation to their microdomain structures. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 3(2) :106-125.

[0137] 39. Yui N, Kataoka K, Yamada A, Sakurai Y 1987. Novel design of microreservoir-dispersed matrixes for drug delivery formulations :regulative drug release from poly(ethylene oxide)-and poly(tetramethylene oxide)-based segmented polyurethanes. *Journal of Controlled Release* 6 :329-342.

[0138] 40. Chien YW, Lambert HJ, Lin TK 1975. Solution-solubility dependency of controlled release of drug from polymer matrix :mathematical analysis. *J Pharm Sci.* 64(10) :1643-1647.

[0139] 41. Hussain A, Ahsan F 2005. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 103(2) :301-313.

[0140] 42. Sueyoshi Y, Kawai K 1932. Studies on the physicochemical properties of lecithin. *Journal of Biochemistry(Tokyo, Japan)* 15 :277-283.

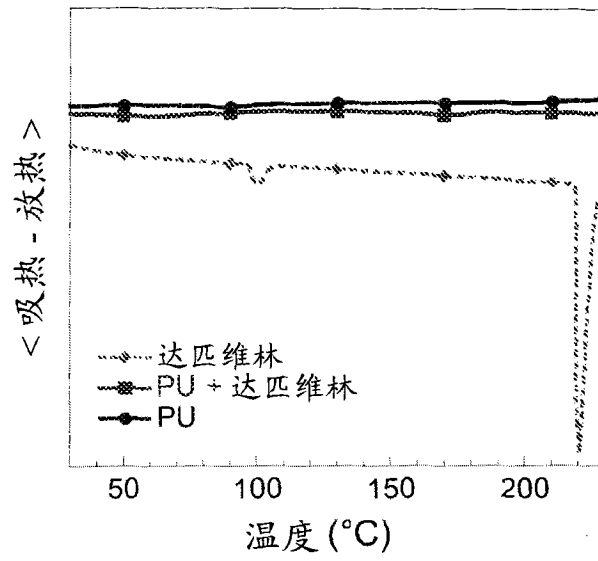


图 1

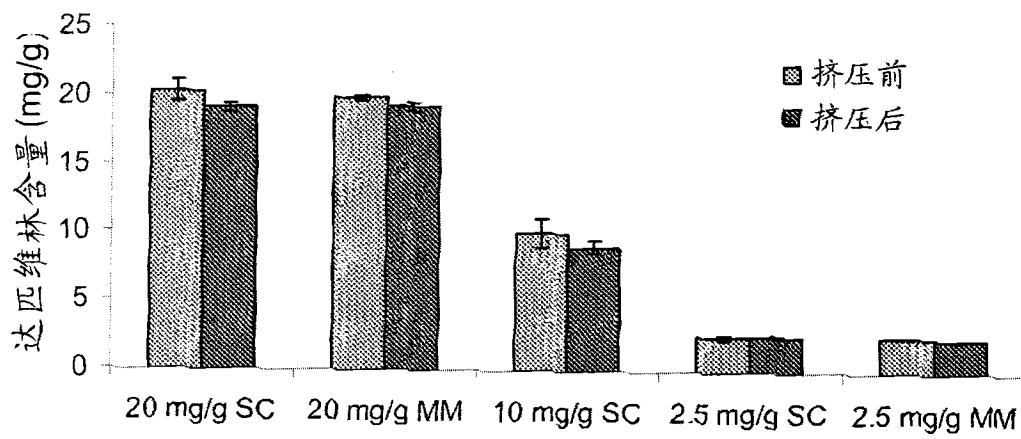


图 2

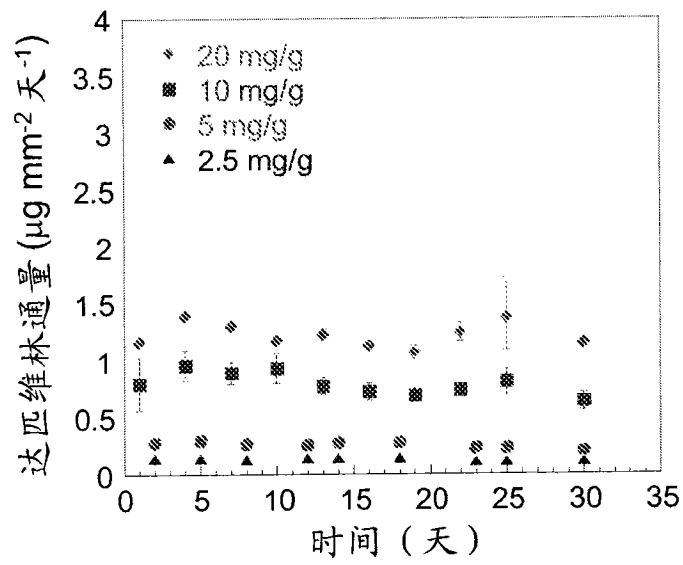


图 3

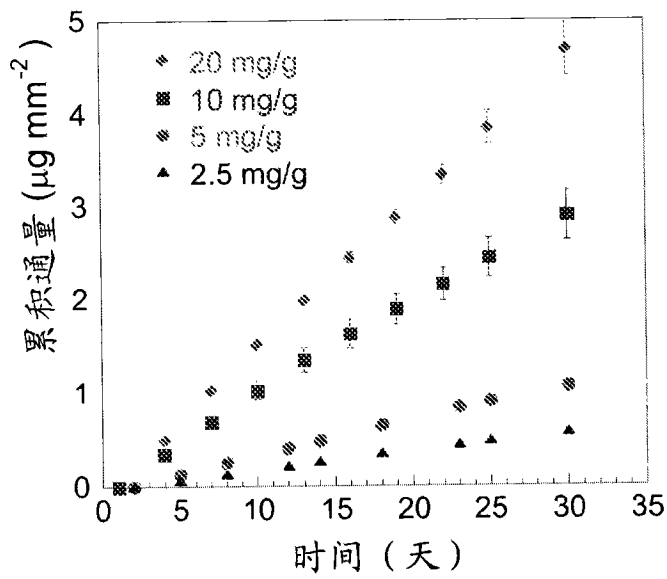


图 4

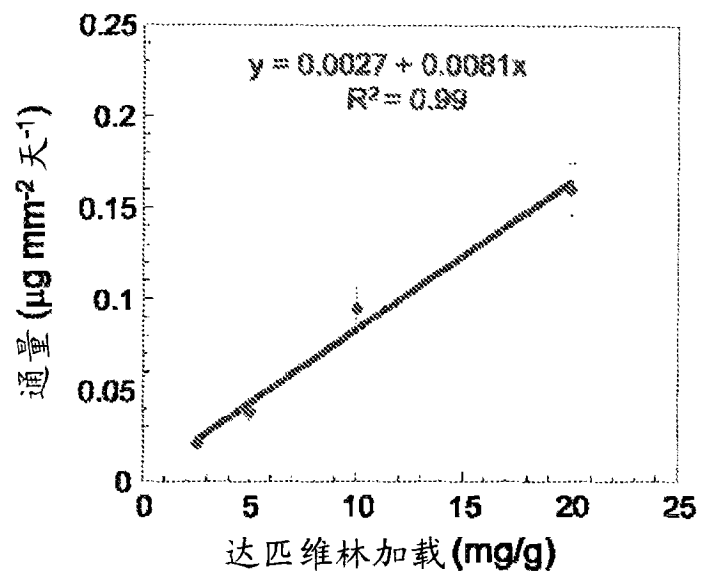


图 5

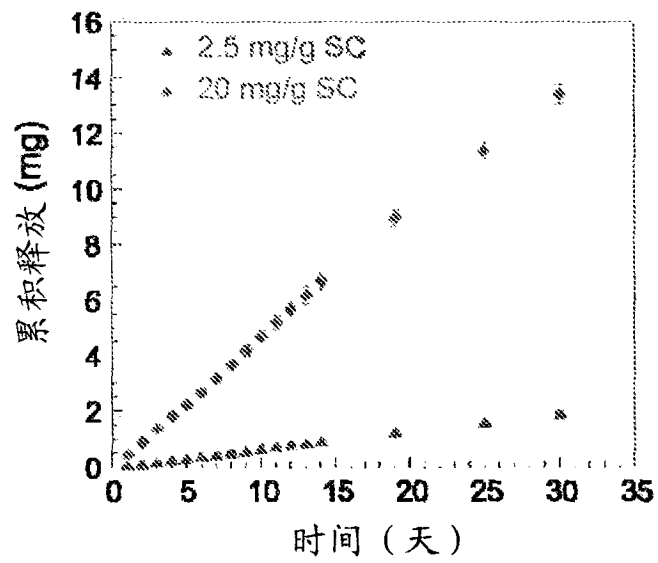


图 6

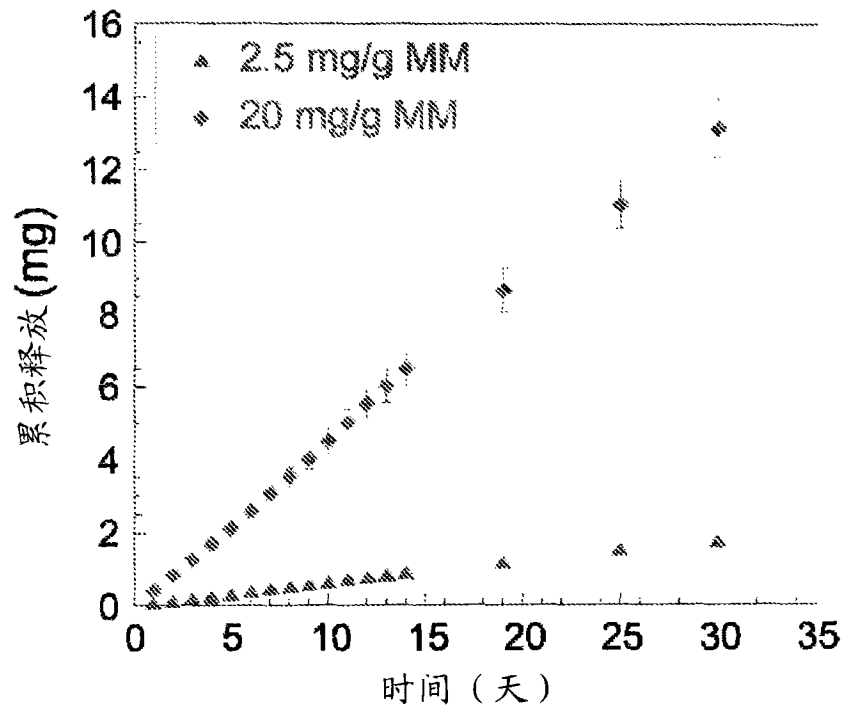


图 7

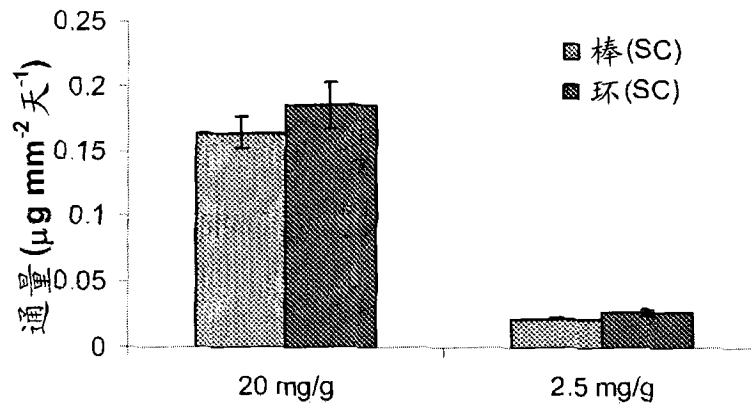


图 8

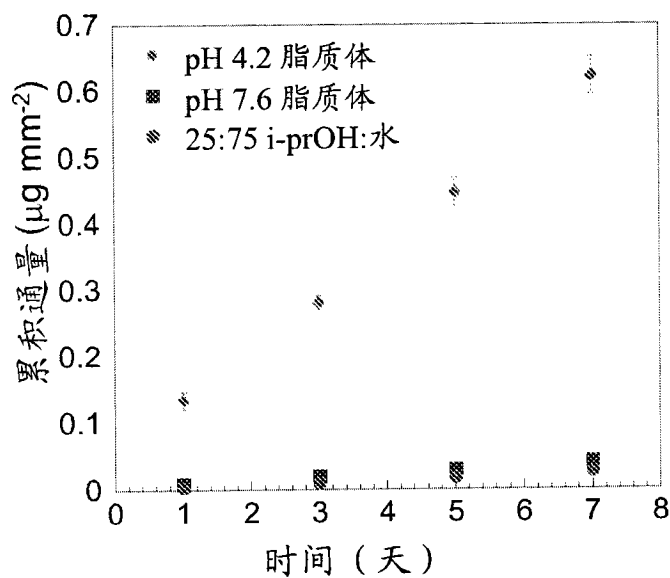


图 9

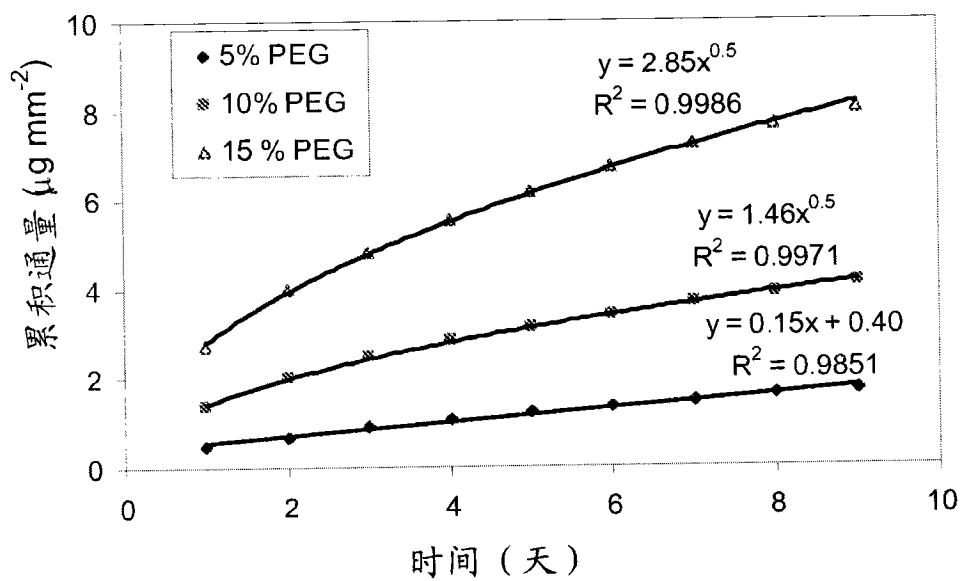


图 10

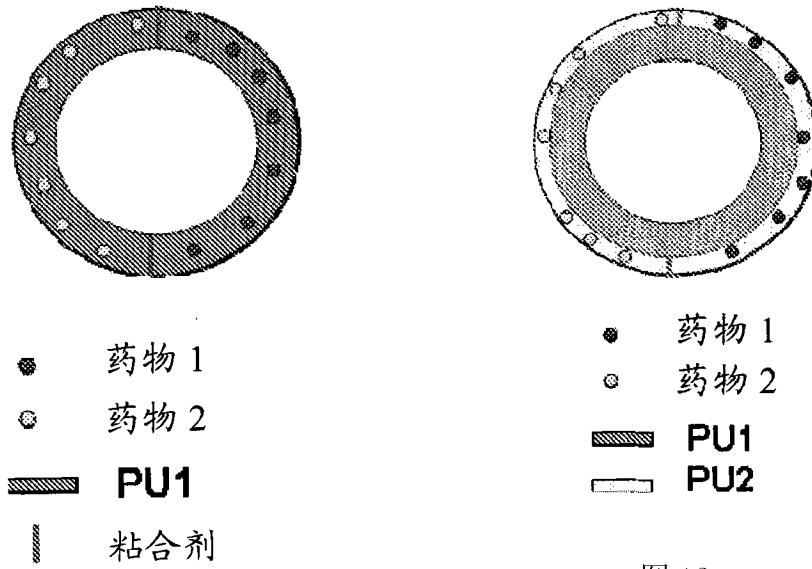


图 12

图 11

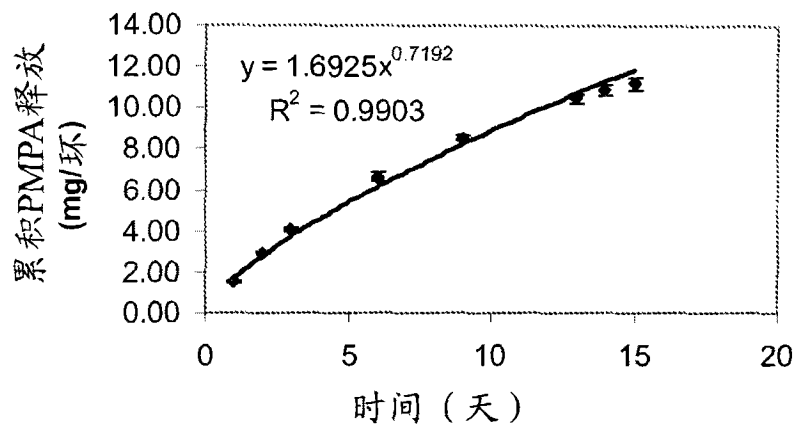


图 13

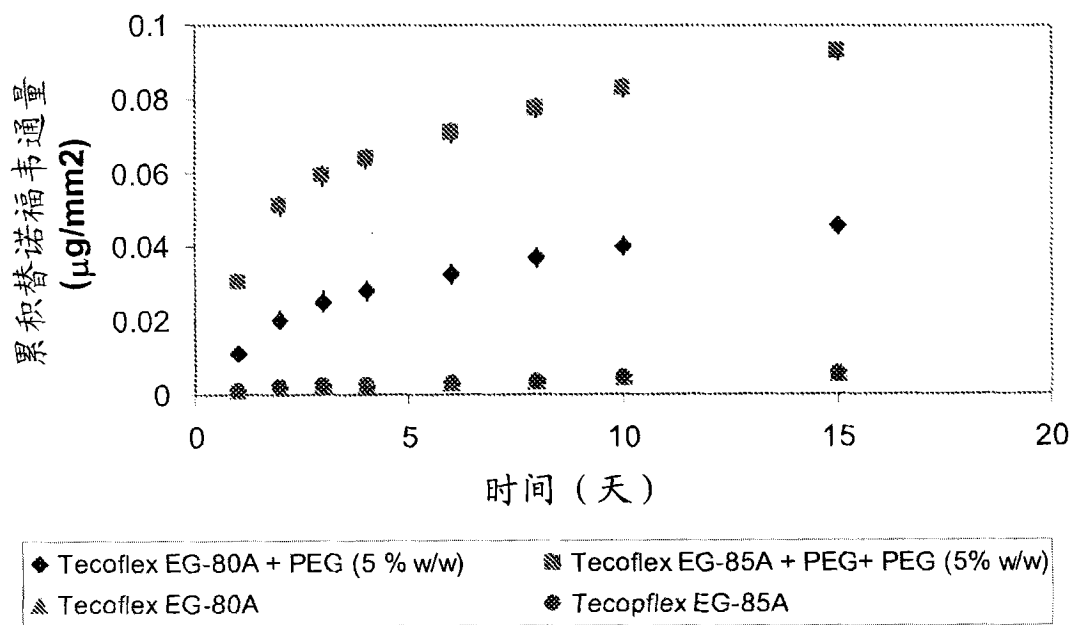


图 14

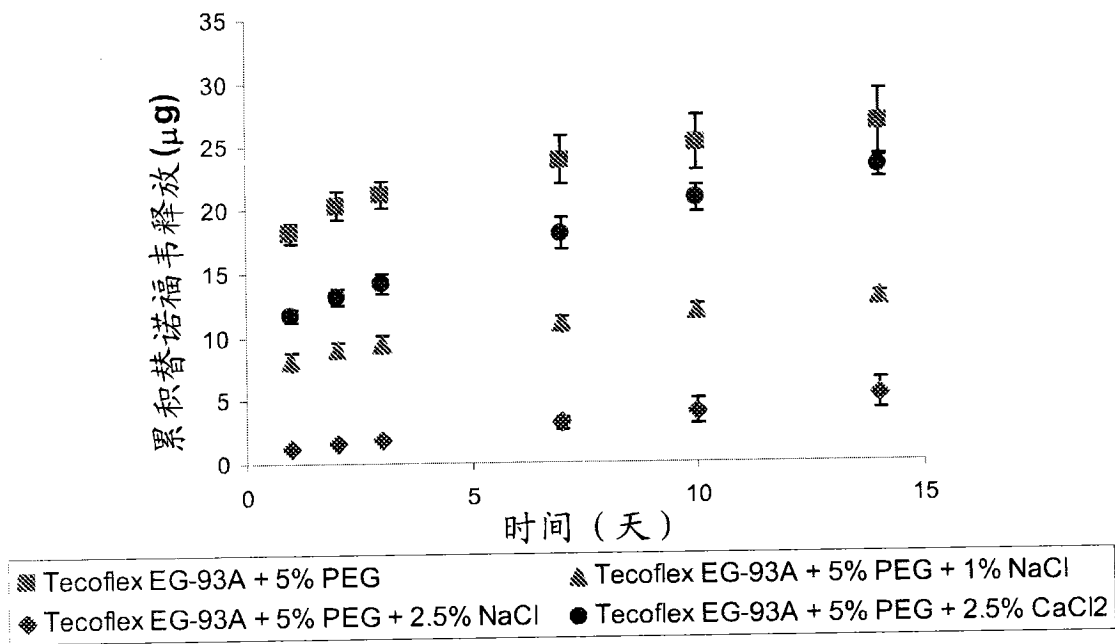


图 15

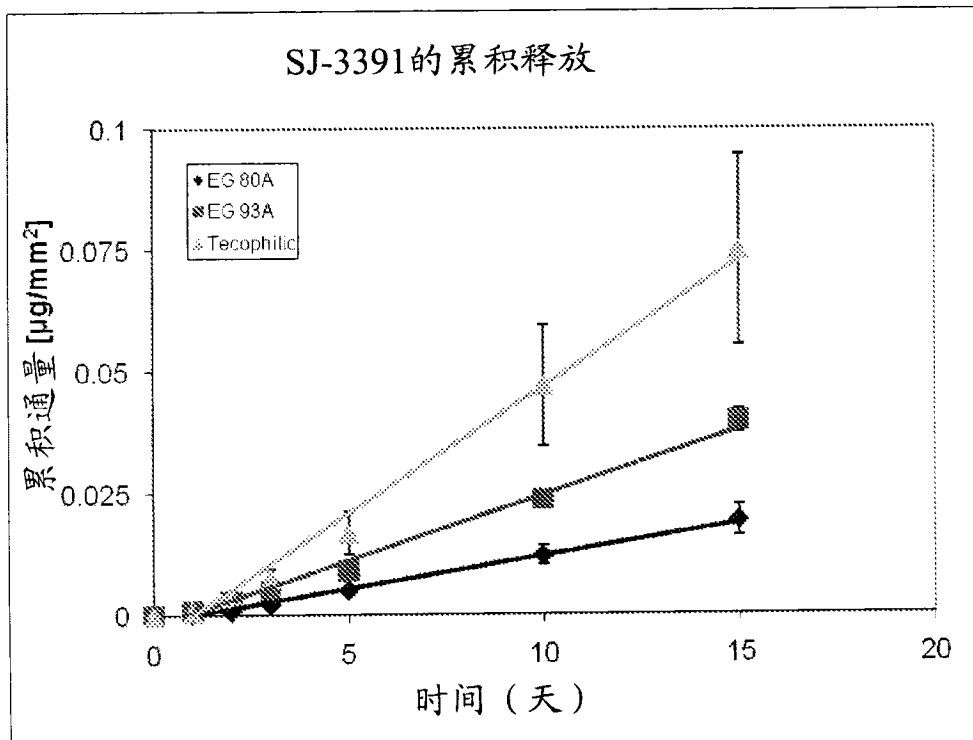


图 16