



[12] 发明专利申请审定说明书

[21] 申请号 85107921

[51] Int.Cl⁴
A61F 5 / 47

[44] 审定公告日 1989 年 11 月 1 日

[22] 申请日 85.10.11

[30] 优先权

[32] 84.10.12 [33] NL [31] 84.03120

[32] 84.11.29 [33] NL [31] 84.03626

[71] 申请人 阿克佐公司

地 址 荷兰 6824 布姆阿纳姆

[72] 发明人 亨里克·迪·尼斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代
理部

A61M 31 / 00

代理人 顾柏棣 辛敏忠

说明书页数: 0 附图页数: 0

[54] 发明名称 两种或两种以上活性物质的释放系统

[57] 摘要

本发明涉及一种同时释放两种或两种以上活性物质的释放系统, 该系统包括被活性物质可穿透的壁所包围或围绕的各自独立的两个或两个以上的储存器, 然后将包围的储存器组装起来就得到一种释放系统。

权利要求书

1. 一种同时释放两种或两种以上活性物质的释放系统, 该系统包括两个或两个以上储存器, 它们各自独立地含有活性物质并被活性物质可通过的壁所包被或包围, 将包被了的储存器装配到一起从而获得一个释放系统, 其特征在于, 所述的储存器基本上是管状的, 并且这样的管状储存器的至少一端与另一一个管状储存器的一端是通过不允许活性物质以扩散方式或任何其他方式穿透的塞子或旋塞相连接的, 各储存器壁之间相互不接触。

2. 根据权利要求 1 所述的释放系统, 其特征在于, 两个或两个以上的各自有活性物质的储存器, 装配成环状的释放系统, 并可选择性地使用空白储存器。

3. 根据权利要求 2 所述的释放系统, 其特征在于, 将含有促孕物质的储存器与含有雌情物质的储存器装配在一起, 形成可作为阴道环使用的环形体。

4. 根据权利要求 2 所述的释放系统, 其特征在于, 一个储存器中含有促孕物质而另一个储存器中含有雌情物质与抗雌物质的混合物。

本发明涉及一种同时释放两种或两种以上活性物质的释入系统, 该系统包括两个或两个以上的被活性物质可穿透的壁所包围或围绕的各自独立的储存器, 然后将被包围的储存器组装起来, 就得到一种释放系统。

这种的释放系统可见于美国专利说明书第 3995633 和第 3995634 号, 这两个专利中分别优先考虑的是球形的或圆柱形的储存器, 其中含有不同的活性物质, 并组装在一个特殊构造的支持物中。除了从生产技术的角度看这两份专利说明书中所描述的释放系统是不易制造以外, 还有从扩散的角度, 或更一般地讲, 还有将一种或一种以上的活性物质从储存器运输到支持物的问题, 而支持物是优先选用聚硅氧烷制造 (Silastic), 特别是将释放系统保存起来的时候更是如此。结果, 上述的释放型式改进很慢。

特别是当释放两种或两种以上活性物质时这个问题就变得更为突出, 即其现行确定的活性物质的释放比率。

美国专利说明书第 4237885 号中也描述了这样的释放系统, 即聚合材料的管子或螺旋状管子被管子中的众多的“间隔”隔成许多部分, 然后在各部分管子中灌注不同的活性物质, 再同其它的方法将管子的两个末端比连接起来。然而, 在这种释放系统中, 活性物质会通过管子的壁从一个储存器运输(扩散)到另一个储存器, 长期储存更是如此。进而, 将螺旋的管子多次盘绕, 则管子的某些部分就与管子的其他部分相互接触, 这会有助于储存器中的活性物质彼此相互稳定地逐渐扩散。同样, 在这种释放系统中, 现行的活性物质间的释放比率经过一段时间后将会改变。

长期按固定的比率释放两种或两种以上活性物质的释放系统在一些应用领域中是极为有用的。例如, 在避孕方面, 广泛地用于同时给与具促孕作用的药剂和具有雌激素作用的药剂, 以按固定的比率释放为更好。

然而, 将这两种药物同时导入一个储存器中, 只是在纯粹偶然的情况下可致所需的释放比率。事实上, 单位时间的释放仅仅取决于材料中活性物质的可溶性—通常为聚合材料—其构成储存器的壁以及取决于活性物质在壁中的扩散系数。事实上, 在这种释放系统中, 对作为储存器壁的材料的选择早已确定, 储存器中所含活性物质的释放比率, 在《避孕》28 (4), 315, 1983 (见第 317 页的表 1) 中, 已经描述了从一种特殊的储存器中, 每单位时间释放一定数量的雌情物质 (雌 = 醇)。当同时将 Laevonorgestrel 和雌 = 醇导入一个储存器时, 则发现这两种所描述留族化合物的单位时间释放比率约为 3 比 2, 诺塞留酯与雌 = 醇的释放比率约为 5 比 1, 6X-甲基-17X-乙羧基孕酮与雌 = 醇的比率约为 4 比 1, 而乙酸基孕酮与雌 = 醇的比率约为 10 比 1。

虽然在理论上讲, 可在很大范围内选择聚合材料, 但在实际上, 则发现只有少数的聚合物具有作为储存器的壁的功能, 并可让活性物质通过。除了对聚合物有某些很多聚合物由于其本身的硬度不够, 惰性不足而不适合。

在很多情况下, 人们不得不选择一种具有众多

独立储存器的释放系统来作为能够按特定比率释放两种或两种以上活性物质的释放系统。

的确，上述两份专利公开书中描述了具有众多储存器的释放系统，但在所描述的释放系统中没有一个给出了长期的该系统中活性物质间稳定的释放率，假设在使用前已放置或储存了一段时间的话，将活性物质从一个储存器扩散或运输到其他的储存器中和（或）将两种活性物质扩散或运输到作为支持物的聚合物中时，则在很多情况下均显示出对预先所确定为最理想的活性物质之间的比率有着极大的反相的影响。因此，人们就一直在探寻一种便于制造并且克服上述缺点的释放系统。

现在已经发现了在专利说明书的导言部分所述那种类型的释放系统，其特征在于被包围的储存器基本上为管状的，这种管状储存器至少有一端与另外一个管状储存器的一端相连接，所用的连接方法是使用活性物质不能以扩散或其他方法透过的塞子或旋塞，其中所包括的储存器的壁与壁之间并不相接触。

优先选用的形式是，各管状储存器的末端均用一个（或多个）上述的旋塞或塞子按相似的方式彼此相连，这样，该释放系统就成为环型的释放系统。

在本发明的范围内，储存器指的是基本上为管状的储存器，它具有可透过活性物质的壁，而壁所包围的部分则含有活性物质。根据本发明，管状储存器的至少一端（两端则更好）是被制成适于安装旋塞或塞子的。

储存器可装入部分活性物质，也可整个装满。然而，活性物质以含于液体或固体中为好，而该液体或固体能允许活性物质运输到储存器的壁，而且不论在任何情况下，活性物质的运输（不论以扩散的形式还是其它的形式）的速率均不能明显地低于活性物质穿过储存器壁的速率。

特别适于的液体或液状物质，即对大多数活性物质具有良好的穿透性并且能保证风速地将药物运输到储存器壁的这类物质，可举例的有植物油、动物油，聚二醇类如聚乙二醇（400—6000）和聚丙二醇（500—2000），某些缓冲液以及水或水与上述聚二醇类的混合物。

可用于上述目的的适宜的固体举例有聚合物，如聚硅氧烷，充满活性物质的聚合物，或灌满，活

性物质的微孔聚合物并可任选地配以其他的辅助剂，如微孔聚乙烯或微孔聚丙烯。

上述所用的“活性物质”和“活性材料”这些表达术语，一般讲是包括那些一如按有效剂量施用一能产生良好效果的所有物质。活性材料或活性物质的这个定义，包括了诸如农药，除草剂，杀虫剂，抗氧化剂，消毒剂，化品，当然首先是生物学活性物质（或药品）。由于本发明的一个极为有用的应用领域是避孕方面，所以活性物质优先所指（大多数有为留族类化合物）的是影响受精的物质，特别是将雌情物质与促孕物质相结合的物质。

特别的，基本的要点是，促孕物质和雌情物质是长期地彼此按固定的比率同时释放出来的。在本发明范围内可使用的促孕物质举例有：3—Keto—desogestrel, desogestrel, (laevo) —norgestrel, norethindrone, norethynodrel, norgesterone, lynestrenol, norgestrienone, progesterone.

雌情化合物举有：X—雌=醇及其酯类，雌留酮，乙炔基雌=醇，17—乙炔基雌=醇—3—甲基—醚。

管状储存器的壁，优先选用的是对系统所应用于其中的介解无害目没有相反作用的聚合材料。对于释放生物学活性材料和特别是用于上述的避孕方面，则所用的聚合物就必须适用于人类或动物。

可用于这些目的的聚合物一般都是已知的，因此，这方面的情况事实上可参考有关文献。适用的聚合物举例有：聚硅氧烷，聚氨基甲酸乙酯，聚乙烯，乙烯/乙烯乙酸酯共聚物，纤维素，聚苯乙烯共聚物，聚丙烯酸酯以及各种类型的聚酰胺和聚酯。上述的聚合物也还可以使用它们的多孔或微孔的形式。在上述最后一组化合物中，对活性化合物的运输主要是通过聚合物的孔，而不是或者说在很小的程度上是通过扩散而完成的。

根据本发明，连接两个储存器的旋塞或塞子是由不会以任何方式运输活性物质的惰性材料制成的。这些不可穿透的物质举例有：金属，如金，银或银合金，玻璃或陶瓷材料，以及必须包于金属或玻璃包被层之内的高弹体。

根据本发明的塞子或旋塞定全封密管状储存器，使得活性物质不会由塞子或旋塞与储存器连接不好之处渗漏出来。有必要时，可使用粘合剂将塞子更好地粘合或封闭在储存器上。当用于医疗方面

时, 粘合剂要适宜于这方面的应用。

根据本发明的塞子或旋塞可以有各种所需要的形式, 即在所用的两个储存器之间造成完全气密封闭, 并且由于使用了旋塞或塞子, 使这些储存器之间不会以任何方式彼此相接触。

图 1 所示的是根据本发明的塞子 (1), 它将储存器 A 和 B 连接起来。该塞子有一个突出部分 (4), 该突出部分防止储存器 A 和 B 的壁 (即 (2) 和 (3)) 相互接触。突出部分 (4) 的“长度”最好是与储存器的厚度大致相等。

图 2 所示的是由两个储存器组成的环, 其中的储存器 A 和 B 是通过两个塞子 (1) 相互连接的。

图 3 所示的是包括四个不同的储存器所组成的椭圆形释放系统。

图 4 所示的是塞子或旋塞的另外的实例。

正如早已述及的那样, 可用于避孕目的的药品释放系统, 是将两个或更多个管状储存器通过使用本发明的旋塞或塞子连接起来以得到环形的释放系统而获得的。这个环, 在其硬度和大小方面都必须适于作为阴道环。当需要时, 可以插入一个空白的储存器以获得特定直径的环。当然这个空白储存器不会有任何物质, 从而也不会有任何活性物质从这个储存器中释放出来。

一种被认为是属于本发明基本性质范畴的变型, 包括这样一个环状的释放系统, 其中一个灌注有活性物质的管状储存器是用两个本发明的塞子与一个管状空白储存器相连接的。

进而言之, 不言而喻的是上述的储存器中不一定只含有一种活性物质。当需要时, 在一个储存器中可以存在有一种以上的活性物质而又不影响本发明的实质。

正如早已指出的那样, 用于以避孕为目的优先选用的药物释放系统是根据本发明的阴道环, 其中的药物储存器中分别含有促孕物质和雌情物质。

一般而言, 将阴道组织过长时间地暴露于雌情物质的局部活性之下被认为是不理想的。因此, 优先选用的是在同一储存器中加入一种抗雌情物质, 该储存器中含有雌情物质, 从而中和雌情物质的局部效应。

抗雌情物质一般是已知的, 优先选用的抗雌情物质具有系统性的促孕效应。

换句话说, 一种更好的药物释放系统是这样一

种根据本发明的阴道环, 其中的一个储存器中含有促孕物质, 而另一个 (或另外的储存器中的一个) 储存器同时含有雌情物质和抗雌情物质。

在根据本发明的释放系统中, 两种活性物质的释放比率可根据以下因素而改变:

制作储存器壁的材料不同,

制作储存器壁的材料虽然相同, 但壁的厚度不同, 制作储存器壁的材料相同 (包括壁的厚度也相同), 但储存器的长度不同。

实施例 1

在含有以重量计为 97.7% 级聚硅氧烷 Silastic382 型, 0.1% 二氧化钛, 0.2% 乙炔基雌二醇和 2% 3-Keto-desogestrel 的混合物中, 加入按重量计为 0.5% 的 DowCorning 催化剂 M。

然后将粘性的混合物导入外径为 4.8 毫米; 内径为 2.6 毫米的 (医药级) 聚硅氧烷 Silastic 管中。

该混合物在催化剂的作用下很快就变硬。将 16 厘米长装满的管子弯成环状, 用医药级聚硅氧烷 A 型粘合剂将其两端彼此粘合在一起。

这个单一储存器系统的释放促孕物质和雌情物质的特点见于图 5。

实施例 2

按与实施例 1 相同的方式, 将一根聚硅氧烷的管子灌满含有 98.4% 聚硅氧烷 382 型, 0.1% 二氧化钛和 1.5% 3-Keto-desogestrel 的混合物, 另一根管子中灌满相类似的混合物, 只是其中的 1.5% 3-Keto-desogestrel 被 1.5 乙炔基雌二醇所取代。

用 2 个小的聚合物 (聚硅氧烷) 塞子, 将 15 厘米长装有 3-Keto-desogestrel 的管子和 1.5 厘米长装有乙炔基雌二醇的管子装配起来, 从而形成一个环。

在室温下储存 3 个月后, 发现其雌激素的释放形式与图 5 中所示的雌激素释放形式基本上是相同的。

实施例 3

按与实施例 2 所述相同的方式制备两根管子, 一根管子中灌满 3-Keto-desogestrel, 另一根管子中灌满乙炔基雌二醇。用两个 (如图 1 所示类型的) 玻璃塞子和 A 型聚硅氧烷医药级粘合剂, 按图 1 所示的方式将两根管子结合成一个环。

在室温下保存 3 个月后, 该环的释放形式如图 6 所示。

根据本发明的系统, 甚至在储存几个月之后, 仍表现出 3-Keto-desogestrel 与乙炔基雌二醇按基本上 8: 1 的比率的线性释放关系。

实施例 4

按实施例 3 所述制备相同的“两个储存器”的环状系统, 区别在于用 1.0 厘米长的管子代替 1.5 厘米长含有乙炔基雌二醇的管子。

这个环的释放形式与图 6 所示形式相同, 区别在于其释放乙炔基雌二醇的水平为每日 11 微克而不是每日 20 微克。

因此, 用这个阴道环可以获得 14~15: 1 的释放比率。

实施例 5

按实施例 3 中所述的方式制备一种“三个储存器”的环状系统, 该系统包括一根 7.5 厘米长的含有乙炔基雌二醇的管子和一根 7.5 厘米长的空白管子 (空白管子中除了不含活性物质以外, 其他成份与另外管子中的成份相同)。

在这个系统中, 空白管子是用来使环的直径成为为用大小。这个环的释放形式与图 6 中所示的释放形式相同, 只是 3-Keto-desogestrel 的释放量为 80 微克。

因此, 促孕物质对雌情物质的释放比率常数为 4: 1。

实施例 6

按与实施例 2 所述相同的方式制备两管子:

1 号管子中含有 98.4% 聚硅氧烷 Silastic382, 0.1% 二氧化钛和 1.5% 3-Ketodesogestrel, 2 号管子中含有 36.9% 聚硅氧烷 Silastic382, 0.1% 二氧化钛, 1.5% 乙炔基雌二醇和 1.5% 抗雌情性 3-Ketodesogestrel 物质。

用两个如图 1 所示形式的玻璃塞子和医药级 A 型聚硅氧烷粘合剂, 将 15 厘米长的 1 号管子和 1.5 厘米长的 2 号管子结合成阴道内环状药物释放系统。

该系统的 3-Keto-desogestrel 对乙炔基雌二醇的释放比率基本上稳定在 7: 1 的线性关系上。

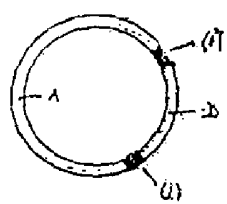
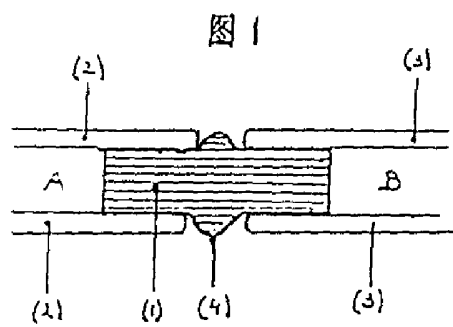


图 2

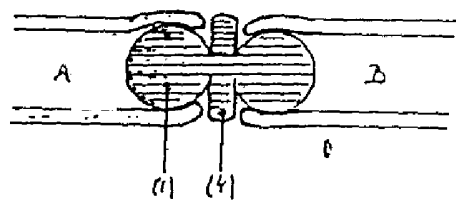


图 4

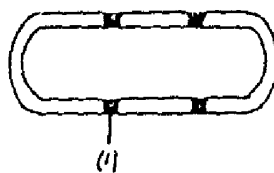


图 3

