



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106687109 B

(45) 授权公告日 2020.10.23

(21) 申请号 201580051590.3

A61K 47/14 (2006.01)

(22) 申请日 2015.09.25

A61K 47/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106687109 A

A61K 33/40 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.05.17

A61P 13/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/055,001 2014.09.25 US

A61P 29/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.23

A61P 1/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2015/051011 2015.09.25

A61P 31/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/048230 EN 2016.03.31

A61P 15/02 (2006.01)

(73) 专利权人 法尔米瓦股份公司

地址 瑞典隆德

A61P 1/00 (2006.01)

(72) 发明人 A.林达尔

A61P 11/02 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

A61P 15/00 (2006.01)

代理人 张文辉

A61P 27/16 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

泡沫形成组合物和用于将活性剂递送至体腔的方法

(57) 摘要

提供了泡沫形成制剂和治疗体腔中感染的方法。泡沫形成制剂含有过氧化氢、甘油单酯晶体、其以在体腔内提供pH 3-5的量存在的至少一种酸和/或缓冲剂、使泡沫形成组合物发泡并形成泡沫的量的发泡剂、和水。所述泡沫形成组合物在吹制以形成泡沫时适合应用于体腔，并且所述形式在体温下降解以在pH为3至5时将过氧化氢释放到体腔中的组织。还提供了用于递送活性剂的泡沫形成组合物载体。

1. 用于将活性剂递送至体腔的泡沫形成药物组合物, 其包含:

水;

药学有效量的过氧化氢作为活性剂;

甘油单酯的固体脂质晶体, 其在水中悬浮并且具有一个方向上的水和所述固体脂质晶体的重复双层; 其中所述固体脂质晶体具有小于37°C且大于25°C的其晶体状态下的熔点, 其中所述甘油单酯是甘油单月桂酸酯和甘油单肉豆蔻酸酯; 和

用于吹制所述组合物并形成泡沫的推进剂气体,

其中

所述固体脂质晶体以当通过推进剂吹制所述组合物时支撑所述泡沫的量存在, 并且该组合物适于在吹制时应用到所述体腔, 使得当通过所述体腔加热所述泡沫时, 所述泡沫在所述熔点降解, 并且将所述泡沫的内容物释放到所述体腔中的组织。

2. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其中所述固体脂质晶体基于组合物的重量按重量计以至少0.5%且至多28%的量存在。

3. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其包含药学有效量的活性剂。

4. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其中所述推进剂气体包含至少一种选自下组的化合物: 丙烷、丁烷、异丙烷、异丁烷、氧气、氮气、二甲醚、甲基乙基醚和二氧化碳。

5. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其中所述推进剂气体以按所述组合物的重量计1至20%的量存在。

6. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其中所述组合物包装在单室或双室容器中。

7. 根据权利要求1的泡沫形成组合物, 其中所述甘油单酯之间的关系为1:20至20:1。

8. 根据权利要求3的泡沫形成组合物, 其中所述活性剂包含过氧化氢以治疗体腔中的感染。

9. 根据权利要求3的泡沫形成组合物, 其中所述活性剂包括用于治疗体腔中的炎症的抗炎化合物。

10. 适合于治疗体腔中的疾病的泡沫形成组合物, 其包含:

药学有效量的过氧化氢作为活性剂;

形成泡沫的量的甘油单酯晶体, 所述甘油单酯晶体在水中悬浮并且具有一个方向上的水和甘油单酯晶体的重复双层, 其中所述甘油单酯是甘油单月桂酸酯和甘油单肉豆蔻酸酯;

至少一种酸和/或缓冲剂, 其以在所述体腔内提供3至5的pH的量存在;

吹制所述泡沫形成组合物并形成泡沫的量的发泡剂气体; 和

水,

其中

所述泡沫形成组合物适合于在吹制形成泡沫时应用于所述体腔, 并且所述泡沫在体温降解以在3至5的pH将过氧化氢释放到所述体腔中的组织。

11. 根据权利要求10的泡沫形成组合物, 其中所述甘油单酯之间的关系为1:20至20:1。

12. 根据权利要求10的泡沫形成组合物, 其中配制所述泡沫形成组合物以提供具有低于37°C的熔点的泡沫。

13. 根据权利要求10的泡沫形成组合物, 其中所述缓冲剂是乳酸。

14. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中在稀释10倍时,所述pH保持在3至5的范围内。

15. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中所述泡沫形成组合物是储存稳定的。

16. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中所述泡沫形成组合物通过所述发泡剂气体加压。

17. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中所述泡沫形成组合物与关于用于治疗阴道、口腔、肛门、尿道,鼻和耳感染的用途的用法说明包装在一起。

18. 根据权利要求17的泡沫形成组合物,其中所述关于用途的用法说明包括用于局部治疗性传播疾病的用途。

19. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中所述泡沫形成组合物与关于用于局部治疗性传播疾病的用途的用法说明包装在一起。

20. 根据权利要求10的泡沫形成组合物,其中所述泡沫形成组合物含有用于过氧化氢的至少一种稳定剂。

21. 权利要求1-9中任一项的泡沫形成组合物在制备用于治疗体腔中的疾病的组合物中的用途,其中所述组合物用于治疗体腔中的疾病的方法,所述方法包括:吹制泡沫形成组合物以形成泡沫,所述泡沫形成组合物包含水、包含过氧化氢的活性剂和在水中悬浮的甘油单酯的固体脂质晶体,其中所述固体脂质晶体具有小于37°C且大于25°C的其晶体状态下的熔点;

将所述泡沫应用于体腔;并且

允许身体将所述泡沫加热到所述泡沫的分解温度以降解所述泡沫并将所述活性剂释放到所述体腔内的组织。

22. 根据权利要求21的用途,其中所述体腔是阴道腔、尿道腔、肛门腔、口腔、鼻腔或耳腔。

23. 根据权利要求21的用途,其中所述疾病是感染。

24. 权利要求10-12中任一项的泡沫形成组合物在制备用于治疗体腔中的疾病的组合物中的用途,其中所述组合物用于治疗体腔中的疾病的方法,所述方法包括:

吹制泡沫形成组合物以形成泡沫,所述泡沫形成组合物包含水、过氧化氢、甘油单酯晶体和酸和/或缓冲剂;

将所述泡沫应用于体腔;并且

允许身体将所述泡沫加热至所述泡沫的分解温度以使所述泡沫降解,并且在pH为3至5时将所述过氧化氢释放到所述体腔内的组织,其中所述酸和/或缓冲剂以在体腔内提供3至5的pH的量存在。

25. 根据权利要求24的用途,其中所述疾病是感染。

泡沫形成组合物和用于将活性剂递送至体腔的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及泡沫形成组合物和用于将活性剂递送至体腔的方法。本发明还涉及新型泡沫递送系统和递送方法。

[0002] 发明背景

[0003] 存在有与性传播感染(STI)的治疗有关的一些问题。过度使用活性剂(例如抗生素)的系统性治疗已导致抗性的发展和疾病的多样性,这导致需要用不同活性剂的多种治疗,从而增加了治疗的风险。诊断的困难是另一个可以使治疗效率低下的问题。局部治疗迄今为止效率低下。局部治疗无效的原因是缺乏有效的局部药剂。存在许多可用的杀菌剂,但是产生抗菌效果的浓度与毒性浓度大致相同。一个例外是过氧化氢,其是内源的且在低水平时无毒。到目前为止,尝试用过氧化氢治疗阴道感染已经失败,这是由于过氧化物降解酶(例如过氧化氢酶)的影响。还需要一种便宜的短期治疗,因为在资源少,医疗服务提供者少的发展中国家,STI是非常频繁的。新抗生素的开发和制造是昂贵的,而本发明可以以合理的成本局部进行。

[0004] 过氧化物,特别是过氧化氢在文献中描述为对涉及阴道和尿管感染的厌氧细菌有活性,所述阴道和尿管感染代表但不限于阴道加德纳氏菌(*G. vaginalis*)、淋病奈瑟氏球菌(*N. gonorrhoea*)。活性是快速的,Block, S. Lea & Febiger 1983, p 243声称在7秒中降低21log。但是,这仅对于实验室条件是有效的。在临床情况下,存在着酶,如降解过氧化氢的过氧化氢酶。过氧化氢酶部分地由感染区域中可获得的浆细胞产生,但也由病原体例如阴道加德纳氏菌和淋病奈瑟氏球菌产生。过氧化氢酶在低pH下不起作用,例如pH 4.5下,并且并且在pH 4和5之间具有非常小的活性。健康阴道中的pH为约4.5或更低,并且在感染的阴道中高于pH 5。在男性中,感染位于尿道的粘膜中。这里的pH略高,约为5至8。本发明通过在处理阶段期间提供低于4.5的pH来解决这个问题,允许通过过氧化氢根除病原体。一旦病原体被杀死,乳酸菌(*lactobacteria*)将在该区域建立,并且通过本发明将pH保持得较低。

[0005] 已经尝试开发用于治疗阴道感染的包括过氧化氢的产品。在临床使用中,如在体腔中,活性被降解过氧化氢的酶,如过氧化氢酶迅速破坏。由于过氧化氢酶在pH低于4时不具有活性并且在4至5的pH范围内具有大大降低的活性,已经尝试用于通过包括pH降低性聚丙烯酸开发含有过氧化物源(包括过氧化氢)的产品,以治疗阴道感染(US 5 741525)。然而,这种产品对于过氧化氢可能具有不足的储存稳定性,与有效的自我施用的困难相关,并且在施用后不填满整个腔,留下未经治疗的区域,自此可以扩散感染。此外,如果未稳定的过氧化氢暴露于有机物质,自氧化过程在几秒或几分钟内开始将过氧化氢的含量降解为水和氧气。这将降低过氧化氢的效果和持续时间。本发明通过稳定化和自氧化不太可能发生或以低得多的速度发生来解决这些问题。

[0006] 在美国专利号7 709 026中,Bologna等人描述了与聚合物组合使用“过氧化氢源”来调节过氧化物的释放。对于上述专利,没有关于过氧化氢的稳定化的记录。没有揭示关于抗微生物作用的数据,但它应该较低,因为过氧化氢的释放较低,声称仅26mM,并且当在阴道流体中稀释时,过氧化氢的浓度应该进一步降低。由于即使在低pH下也需要20mM以上来

抑制几种物质,产物不应该是有效的。Attassi F., Servin, A., "Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide..." FEMS Microbiological letter 394 (2010) 29-38。本发明通过在低于5的pH下立即释放高达88mM的过氧化氢来解决这个问题,其中过氧化氢酶是无效的。US 7 709 026的产品也与有效的自我施用的困难相关,并且在施用后不填充整个腔,留下未经治疗的区域,自此可以扩散感染。

[0007] 局部治疗体腔内的疾病如阴道、尿道、耳、肛门和鼻腔通常需要对体腔内的整个区域进行治疗。如果仅处理部分区域,局部感染和炎症可能部分未得到治疗。诸如凝胶、软膏、阴囊/栓剂和片剂等内腔制剂具有的缺点在于,仅处理表面的一小部分。在通过在体腔内施用系统性递送活性化合物的情况下,缺乏表面覆盖意味着仅少量且随时间变化的区域得到暴露。这将导致不可预测的药物摄入以及生物反应和医疗效应的变化以及抗性发展的风险。相比之下,本新型递送系统由于其选定为提供机械稳定性泡沫的组合物中的固体晶体结构而能够处理体腔的整个表面。体腔可以是由伤口或手术产生的天然或人造体腔。

[0008] 使用泡沫来治疗体腔的实用性是公知的,并描述在Arzhavitina A, Steckel H. "Foams for pharmaceutical and cosmetic application". Int J Pharm. 2010 Jul 15; 394 (1-2) :1-17. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.04.028. Epub 2010 Apr 29。含有单酰基甘油酯的泡沫不常见。在US 4 684479中,描述了在泡沫中使用酰基甘油单酯单体和微泡形成。没有关于熔点的信息,并且酰基甘油单酯不是晶体形式。在US 5 554 315中,描述了使用酰基甘油单酯来改善基于表面活性剂,聚氧化烯醚(polyoxyalkylene)的泡沫的物理性质。在US 5 693 258中,描述了酰基甘油单酯聚氧乙烯衍生物用于泡沫的用途。没有提及单独使用酰基甘油单酯或其晶体。在US 7 141 237和US 7 374 747中,描述了使用高级醇(C14 至C22)、低级醇(C1-C6)水和表面活性剂产生温度敏感泡沫。在本发明的呈现中,没有提及酰基甘油单酯,并且制剂含有基于月桂酸甘油单酯(laurinmonoglyceride)的酯的表面活性剂。在US 7 749 488中,在第一项权利要求中描述了由乙醇、水、表面活性剂、pH调节化合物和推进剂组成的泡沫。表面活性剂定义为来自嵌段共聚物、脂肪酸和/或脂肪醇 etoxylates (fatty alcohol etoxylates)、聚山梨酸酯(polysorbates)和甘油酯 etoxylates (glycerol ester etoxylates)的组的化合物。本领域技术人员可以将这些组中的一种或几种表面活性剂添加到本发明的组合物中,以改善物理性能,但本发明是基于晶体脂质的使用及其在37°C以下的温度的熔融,这是该专利没有教导的。在US 8,193,244中已经要求保护与长链二元氨基酸烷基酯盐使用C12单酰基甘油作为协同的抗微生物组合,这与泡沫应用无关。在美国专利8,476,319中已经描述了使用C12酰基甘油单酯治疗耳炎,但是没有教导使用晶体形式的酰基甘油单酯和其熔点。

[0009] 在US 8 512 723中描述了C12酰基甘油单酯的用途。然而,在该专利中,产品必须含有至少50%的疏水性化合物,并且没有教导使用晶体形式的酰基甘油单酯和/或其熔融。在US 8 586 008中,提出了用于局部用途的含有各种医学试剂的泡沫。该专利教导了该泡沫的熔点可以通过乙醇的存在来调节。在本发明的配方中,熔融温度由酰基甘油单酯的混合比例来调节。乙醇的存在增加了酰基甘油单酯的溶解度,并因此抑制了对泡沫的性质重要的晶体的形成。该专利的教导与在制剂中不使用晶体偏离。

[0010] 包含过氧化氢的甘油单酯脂质晶体已知用于外部施用,例如,在皮肤上,以霜的形式。不将过氧化氢配制为在过氧化氢酶的存在下有活性,产品不适于施用到体腔中,例如阴

道,并且制剂不能充分填充体腔。

[0011] 在(Tamarkin) WO2011039637中,此专利申请中的主要权利要求是“基本上不含表面活性剂的可发泡组合物,其包含:a)按重量计约60%至约95%的疏水性溶剂,或按重量计约1%至约80%凡士林油(petrolatum)和按重量计约15%至约94%的疏水性溶剂,其中如果组合,则疏水性溶剂和凡士林油的总量为按重量计至少约60%”。该专利申请没有教导在水基中使用晶体脂质来形成泡沫。

[0012] 需要改进治疗体腔中的感染,特别是在经典抗生素可能无效和/或存在抗性发展风险的情况下。需要一种产品,其可以在发现感染时立即施用,而没有产生传染源的抗生素抗性的任何风险,并且具有高概率的有效治疗,而不管传染源(例如细菌、病毒、真菌和鞭毛类(flagellates))的性质如何。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明通过提供用于局部使用的通用杀菌产品过氧化氢(HP)解决了前面提到的问题,其具有低刺激概况(profile)并且具有非常低或充足的抗性发展风险。HP对包括细菌、病毒、真菌和鞭毛类的所有微生物是有效的,并且可以通过单次施用进行治疗。HP对过氧化氢酶的存在敏感,并且那是该活性物没有得到充分利用的原因之一。过氧化氢酶由涉及的病原体和各种来源的内源细胞产生。在本发明中,通过存在酸和/或缓冲系统,使过氧化氢酶失活,保持pH足够低以抑制过氧化氢酶。

[0015] 本发明包括含有晶体甘油单酯(crystalline monoglycerides)的悬浮液或半固体制剂,其在施用时用推进剂(propellant)(发泡剂(blowing agent))加压以形成泡沫。通过以泡沫形式施用产品,可以填充腔的整个体积。泡沫构建成在体温下分解,如熔解,从而将对腔的整个表面进行处理。该产品适用于局部治疗由对过氧化氢敏感的微生物引起的感染。本发明通过使用不利于酶的pH来避免酶降解HP的问题。

[0016] 本发明还涉及一种新颖的泡沫形成递送系统,其包括在体温下分解(熔解)的脂质固体晶体。泡沫在亚分解(熔解)温度下是坚固和稳定的,因此能够覆盖体腔内部体积的甚至最窄部分。一旦体积被泡沫覆盖,身体加热泡沫直到泡沫达到分解温度,晶体熔解,泡沫因体温而破裂。分解的泡沫的熔融残余物(一种低粘性流体)涂覆体腔的组织。这种泡沫可用于将医学活性剂递送至体腔内部,特别是用于经由体腔的系统性递送。

[0017] 脂质晶体具有足以在低于体温(98.6°F或37°C)的温度维持泡沫结构的固体形式。存储包含脂质晶体和至少一种活性剂的泡沫形成组合物,并且使用推进剂吹制泡沫形成组合物并在应用到腔期间形成泡沫。一旦泡沫在空腔内就位,泡沫就被身体加热。当泡沫达到分解温度(分解温度小于或等于体温)时,脂质晶体熔化,并且泡沫破裂,从泡沫中释放捕获的吹气和活性剂,在腔内暴露组织上形成一层活性剂。

[0018] 本发明还涉及向体腔内的组织局部或系统性施用活性剂的方法。如前所述,有与腔内(intracavital)药物施用相关的几个问题。这些问题的解决方案是以在体温下熔解的晶体脂质泡沫的形式递送医学活性剂。泡沫具有下述结构,低于熔解温度,其足够强使得泡沫能够分布到腔的整个体积中,同时能够一旦熔化就粘附到整个表面。

[0019] 本发明还涉及本文公开的泡沫形成组合物,其与能够产生组合物的泡沫的递送装置结合,并且包括适于将泡沫递送到体腔中的泡沫引导导管。

[0020] 本发明的目的可以通过适于治疗体腔内疾病的泡沫形成组合物获得,所述泡沫形

成组合物包括：

- [0021] 药学上有效量的过氧化氢；
- [0022] 形成泡沫的量的甘油单酯晶体；
- [0023] 至少一种酸和/或缓冲剂，其以在所述体腔内提供3至5的pH的量存在；
- [0024] 吹制 (blow) 所述泡沫形成组合物 (foam-forming composition) 并形成泡沫的量的发泡剂；和
- [0025] 水，其中所述泡沫形成组合物适合于在吹制形成泡沫时应用于所述体腔，并且所述泡沫在体温降解以在3至5的pH将过氧化氢释放到所述体腔中的所述组织。
- [0026] 本发明的目的还可以通过用于将活性剂递送至体腔的泡沫形成药物组合物获得，所述泡沫形成药物组合物包括：
- [0027] 水；
- [0028] 在水中悬浮的固体脂质晶体；其中所述固体脂质晶体在其晶体状态具有小于37°C且大于25°C的熔点；和
- [0029] 用于吹制所述组合物并形成泡沫的推进剂，其中所述固体脂质晶体以当通过推进剂吹制所述组合物时支撑所述泡沫的量存在，并且该组合物适于在吹制时应用到所述体腔，使得当通过所述体腔加热所述泡沫时，所述泡沫在所述熔点降解，并且将所述泡沫的内容物释放到所述体腔中的组织。
- [0030] 本发明的目的也可以如下获得：通过改编泡沫的组成，使得在熔解时它接触腔的表面以递送例如过氧化氢，并且接触形式对于通过阴道流体流动的除去是有抗性的。
- [0031] 本发明的目的可以通过用适合于对整个体腔提供递送的泡沫引导导管引导从泡沫形成组合物形成的泡沫递送到体腔获得。

附图说明

- [0032] 图1显示了示例性容器。
- [0033] 图2显示了示例性储存袋。
- [0034] 图3显示了示例性的阀和导管。
- [0035] 发明详述
- [0036] 除非另有说明，所有%均按总组合物的重量计。
- [0037] 过氧化氢的影响
- [0038] 治疗淋病的一个问题是对抗生素的抗性的发展。抗生素在它们的作用中是特异性的，并对细菌细胞膜起作用，并且细胞壁合成中的小改变可导致抗生素的失活。具有较小特异性作用的防腐剂如过氧化物、卤素如氯和碘、酚和醇、以及酚和氮化合物由于其一般杀菌效果而不太可能产生抗性。然而，较低的特异性通常导致较大的毒性风险。在列出的防腐剂中，其中大多数不适于施用于体腔。适合的是过氧化氢 (HP)。
- [0039] 已知过氧化物，特别是HP是有效的防腐化合物，并且大多数微生物对 HP 敏感。我们发现了本发明能够在以治疗有效量存在时根除相关细菌。HP 的优选量包括0.05至1%，更优选为0.05至0.5%，最优选为0.1至0.5%。在本申请中，基于组合物的总重量，成分的含量以重量%计。
- [0040] HP已经施用于人类超过100年，并且限制HP的使用的一个问题是过氧化氢的自氧

化。一旦HP暴露于反应性物质,这种现象就会导致HP的快速降解。快速反应导致沸腾、氧气(HP的降解产物)形成,并且HP在几分钟或几秒内消耗。在晶体酰基甘油单酯,优选C12-C14的存在下,可以调节和优化作用位点处HP的降解速率以获得最大效果。在文献中已经描述了用于在较高浓度HP下对皮肤使用的该程序。然而,该程序未被证明用于体腔,也不用于少量的HP,如0.5%及以下。

[0041] HP可以被酶促降解,例如,通过过氧化氢酶,并且在阴道和尿道感染中存在至少两种过氧化氢酶来源,并且是来自真核生物细胞的天然存在的过氧化氢酶,而另一种是由病原体产生的过氧化氢酶,即淋病奈瑟氏球菌和阴道加德纳氏菌。过氧化氢酶在超过5的pH下是有效的,并且为了避免这种影响,产物有利地含有足以将体腔中的pH保持在3至5之间,优选3.5至4.5的量的 α 羟基酸。可以使用适用于体腔的任何酸或缓冲系统。在阴道的情况下,优选的酸是乳酸,因为乳酸已经存在于阴道中。其它优选的酸化剂是乳酸、乙醇酸和丙烯酸的聚合物和低聚物或其组合。

[0042] 组合物中的 α 羟基酸的量、存在的单体和/或低聚物和/或聚合物的组合优选为1至10%,更优选为2至7%,最优选为3至6%。为了在较小的pH范围内起作用,一些酸可以用酸的盐或碱替换以制备缓冲剂。当暴露于1至10份阴道液时,最终pH应优选在3至6之间,更优选在3.5至5之间,最优选在3.5至4.5之间。

[0043] 乳酸

[0044] 本发明的另一重要性质是在施用部位调节pH的能力。健康阴道中的pH为约4,而对于男性,泌尿管的淋病感染的主要部位在8和5之间,具有过氧化氢酶活性的良好机会。本发明包含 α 羟基酸,其目的是将阴道内pH保持足够低以抑制过氧化氢酶。优选地,酸的量足以提供低于5的pH,以便抑制由病原体或侵入性细胞(局部或来自血浆)产生的过氧化氢酶活性。为了提供3至5之间的pH,优选使用至少一种基于 α 羟基酸的缓冲液。优选的缓冲液是乳酸缓冲液。优选的pH为pH 3至5,更优选pH为3.5至4.5。缓冲液优选以能够在阴道或尿道液体中稀释时将pH保持在5以下的量存在。

[0045] 过氧化氢稳定剂

[0046] 本发明含有至少一种,优选至少两种,更优选几种用于HP的稳定剂,以避免自氧化。HP的稳定剂是公知的,并且可以使用任何合适的稳定剂。

[0047] 具有2至6个碳原子的链长度的多元羧酸,优选草酸已经显示对HP的稳定作用。酸可以以盐或酸的形式加入制剂中。这种类型的最优选的酸是草酸。酸优选以0.05至0.5%,更优选为0.1至0.3%的浓度添加。

[0048] 盐形式(作为钠盐或焦磷酸盐)的锡可以以对应于锡量的0.005至0.05%,或优选0.01至0.03%的量存在。

[0049] 水杨酸的添加量可以为0.02至0.5%,优选为0.05至0.2%。水杨酸也可以作为水杨酸的盐加入。优选避免水杨酸的浓度高于0.5%,因为高于该水平,可以预期水杨酸的药理作用。

[0050] 此外,本发明可以含有1至35%量的晶体脂质形式的另外的稳定剂,如甘油单酯。甘油单酯是1-甘油单月桂酸酯(1-Glycerolmonolaurate)、C12和1-甘油单肉豆蔻酸酯(1-Glycerolmonomyristate),C14。可以根据最终产品的所需粘度来改变C12和C14之间的量和比率。对于乳膏产品,C12至C14的比率可以为1至3变化到1至1,对于具有较低粘度的洗剂/

喷雾形式产品,从1至3 变化到至1至0。乳膏中脂质的量可以在15%和35%之间变化,而洗剂和喷雾剂具有优选的1至15%的脂质含量。甘油单酯在最终制剂中呈晶体形式。通过将所有组分(参见实施例)加热至70°C并以0.5至5°C/分钟的固定速率冷却直至在30至39°C开始结晶,来进行甘油单酯晶体分散体的制备。

[0051] 本发明可以相对于HP的稳定性调节至pH。在这种稳定剂组合中,发现储存期间优选的pH为3.5至4.5,考虑到现有技术教导(在背景部分中提到的 Schumb等人和其他作者的教导),这是出乎意料的。如果不缓冲,则本发明中的pH通常在制造后增加,例如,在制造后立即具有pH 4.5的制剂在储存几周后通常将增加至pH 5,并对于剩余的货架期时段保持低于pH 5.3。

[0052] 另外的稳定剂,如焦磷酸盐和隔离剂(sesquestrant),如但不限于EDTA和膦酸以及水杨酸也可以掺入制剂中。可以将物理稳定剂(针对脂质沉降),如 HLB超过20的极性表面活性剂和增稠剂,如聚丙烯酸衍生物添加到制剂,以改善泡沫形成组合物的储存性能。可以以增强与粘液组织和/或皮肤接触的泡沫组合物的湿润性能的量加入传统皮肤病学保湿剂如甘油和丙二醇。

[0053] 泡沫制剂

[0054] 本发明可以是当施用时用吹入气体加压时形成泡沫的形式,有利的是悬浮液或低粘度半固体,并且可以在施用时用吹入气体加压时以形成泡沫。在本制剂中,我们已经发现了,两种甘油单酯C12单月桂酸酯(monolaurine)和 C14单肉豆蔻酸酯(monomyristine)的优选组合可以产生当暴露于高于33°C的温度时将分解的泡沫。该实施方案将描述该泡沫的优选用途。然而,该制剂可以利用当暴露于人体温时会分解的任何泡沫,包括本文所述的新型泡沫递送系统和常规泡沫。因此,可以使用任何合适的泡沫形成组合物,并且本发明不限于本文公开的优选实施例。

[0055] 为了发挥抗微生物效果,制剂必须与受影响的组织物理接触。流体和半固体形式的局部制剂只与粘膜组织的一小部分接触,因此不能发挥其完全作用。在本配方中,泡沫首先填充整个腔,其次泡沫由于腔中甘油单酯的熔解而分解。这样,当泡沫分解时,经处理的体腔的整个内表面被制剂覆盖并用制剂处理。

[0056] 可以通过加入适合人使用的推进剂(发泡剂)(例如但不限于丙烷和/或丁烷)产生(吹制)泡沫。任何期望的合适的发泡剂可以以足以在应用于体腔期间提供泡沫的量使用。推进剂的示例性量为1至20重量%。推进剂的量可以取决于泡沫的期望结构。

[0057] 配方的阴道或其他体腔使用

[0058] 本制剂可以适用于用于体腔以治疗由厌氧细菌引起的感染。合适的体腔的实例是阴道、泌尿管、肛门和口腔。还可以用该制剂治疗鼻和耳中的感染。

[0059] 可用HP治疗的感染的实例

[0060] 活性的HP对大多数微生物有活性。只有微生物降解可以降解HP,通过过氧化氢酶或类似的酶时,抗微生物能力受到损害。由于本制剂避免了这种过氧化氢酶的作用,因此该制剂可以广泛使用。性传播感染STI,如淋病和念珠菌以及细菌性阴道炎和毛滴虫都可以用本发明成功治疗。应当用本发明治疗位于阴道、尿道、肛门。口腔和鼻部区域以及由对过氧化氢敏感的细菌引起的耳中的其它感染。

[0061] 体腔不仅包括与周围环境接触的自然腔,如阴道、口腔和喉部、鼻部区域、耳、尿道

和直肠,还包括人造体腔,如手术干预、透析、引入假体或伤口等期间形成的腔。然而,腔应该能够从外部进入,而不会引起外伤,其排除脑心脏和脊柱以及上消化道通道中的腔。

[0062] 新型泡沫递送系统

[0063] 本文公开的新型HP泡沫形成组合物不限于新颖的泡沫递送系统,并且可以利用本文公开的新型泡沫递送系统以及常规泡沫递送系统。

[0064] 在新颖的泡沫递送系统的一个实施方案中,我们已经发明了制剂,其在推进剂(发泡剂),如微溶于水的气体的情况下在形成液体的压力下能形成包含(固体)脂质晶体。这样的晶体可以包含单一脂质或脂质的混合物。合适的脂质是磷脂、单和二酰基甘油酯。N-乙酰基乙醇酰胺和乳酸和脂肪酸的酯。由于脂质处于其晶体状态,泡沫将在填充体腔时保持其结构。脂质应至少部分为晶体状态,更优选为50%,甚至更优选为70%,最优选至80%,其通过扫描量热法测定。

[0065] 晶体脂质由三维的连续重复结构限定,但是重复的性质可能在所有方向上不相同。晶体可以包含水和脂质的双层,产生在一个方向上的水和脂质层以及在两个方向上的脂质晶体的重复结构。检测晶体度的简单方法是研究显微镜中的双折射。例如,脂质层状晶体的定义是具有三维连续性的固体晶体,其在二维中具有相同重复的晶胞,但在第三维中具有不同的晶胞,来自 Small, The lipid handbook, 其可以通过广角X-射线建立。组合物中甘油单酯的晶体度可通过差示扫描量热法DSC测定。从固体液晶的转移是放热的,并且引起能量的释放。这可以通过扫描量热计来确定。

[0066] 存在有与(固体)脂质晶体的使用有关的几个优点。由于晶体状态通常是最能量状态,所以在储存期间结构发生将非常少。与通过晶体、沉降或聚结(coalescence)随时间变化的乳液和液晶相反,固体脂质晶体结构在药物方面不随时间而变化。稳定的成分被认为是医药产品发展的一大优势。

[0067] 本发明的另一重要实施方案是泡沫在体温或体腔中分解(熔解)的能力。当脂质晶体熔解时,气体将被释放,并且泡沫将分解形成溶液,其可以涂覆体腔中的组织。泡沫、活性剂、pH调节剂等的含量将被释放到组织中,并且产品可发挥其作用。此类泡沫应当优选在25至37℃,更优选30至37℃,最优选在32至37℃的温度下熔解。

[0068] 本发明的另一个实施方案是一旦熔化便填充体腔的内部体积并且覆盖表面以使得要在制剂中的医学活性剂能够在施用部位与粘膜良好接触的能力。

[0069] 根据本发明的泡沫递送制剂可以包含溶剂或分散介质,有利的是水。水可以补足组合物的平衡。固体脂质晶体以适于形成泡沫的量存在,例如0.5 和25%。组合物还可以包括pH和张力调节化合物和药物活性剂。制剂还可以含有用于改善泡沫性质的药剂,并且非限制性实例为高HLB的非离子表面活性剂。这种表面活性剂的实例是脂肪酸和醇的酯和极性性质的糖类。

[0070] 在典型但非限制性的程序中,通过将水中的脂质加热至70至75℃以熔化脂质,然后冷却至室温以固化层状晶体,制备固体脂质晶体。医用活性剂可以在加热之前,期间或之后和甚至在冷却之后加入。然后如果需要,可以将冷却的晶体分散体稀释,并与其它药剂混合,之后在加压容器中包装。这些药剂的非限制性实例是pH调节剂、溶剂、粘度增强剂,化学和物理稳定剂和防腐剂。

[0071] 在本发明的另一个实施方案中,产品可以呈现于含有合适的推进剂(发泡剂)的加

压容器中。合适的推进剂的非限制性实例是丙烷、正丁烷、异丁烷和丙烷。其它合适的推进剂包括二甲醚、甲基乙基醚、氧气、氮气一氧化氮和二氧化碳。推进剂的量足以形成泡沫。

[0072] 在图1-3中显示根据本发明的加压容器的非限制性实例，其显示了具有开口6的容器2。容器2可以填充有期望量的推进剂。袋4包括附接到盖8的层叠袋10，例如铝和聚合物组合，所述盖8装配在容器2的开口6内部。在将盖8插入到罐2中之后，袋可以填充有泡沫形成组合物和期望量的推进剂。盖8可以卷曲到容器2，并且可以附接包括阀14和导管16的喷雾顶部12。填充操作可以在压力下进行。可以对导管16确定尺寸并改编以实现最初对最远离入口的体腔部分施用，例如，有足够的长度L，并且此后对外部部分施用，例如在以受控和预定的方式将导管16从体腔中抽出时。用于阴道施用的导管的合适尺寸为3mm至30mm，优选5mm至20mm (直径D) 乘以20mm至200mm，优选30mm至150mm (长L)。用于阴道施用的导管的合适尺寸的非限制性优选实例是6.5mm (直径D) 乘以121mm (长L)，如图3所示。

[0073] 在另外的实施方案中，泡沫递送系统可以以加压包装形式呈现。这可以是开放的内部，其中所有推进剂与产品混合或为阀容器上的袋的形式，其中产品包含在容器内部的小聚合物/三明治式膜袋中，并且因此与推进剂体积分开，如图1和2所示。此袋内部和外部可使用不同的推进剂，以优化泡沫性能和产品稳定性。

[0074] 在优选实施方案中，泡沫递送系统呈现在加压容器、包装等中，包括泡沫引导导管，其适于向待治疗的体腔的所有区域提供足够的递送。基于本公开的教导，本领域技术人员可以进行导管的选择。加压容器的优选示例在非限制性的图1-3中显示。

[0075] 通常，泡沫引导导管适于导致内腔表面的覆盖大于在不存在导管的情况下可实现的覆盖，有利地是完全覆盖。在备选的实施方案中，覆盖可以选自超过下列任一项：体腔内暴露组织的50%、60%、70%、80%或90%。

[0076] 用于治疗和/或预防体腔中的状况、疾病、感染或其它的任何期望的医学活性剂可以以其药学有效量用于本发明中。医药活性剂包括本文所述的那些，例如HP、抗生素、抗真菌剂、抗炎剂、类固醇、抗胆碱能药物和任何其它期望的医药活性剂。

[0077] 在另一个实施方案中，泡沫可以用于治疗局部疾病，如由细菌、真菌、病毒、寄生物或其他微生物的感染。这种感染的非限制性实例是细菌或真菌性阴道炎和性传播感染，如淋病、梅毒和衣原体。其他例子是耳炎和鼻感染以及针对手术后感染或炎症的预防性治疗。

[0078] 适用于通过本发明产品治疗的其它医学适应症是局部炎性过程，例如但不限于外阴道炎。合适的化合物是类固醇和非类固醇抗炎剂。

[0079] 其他医学适应症是准备用于治疗溃疡或减少通过手术或其他原因产生的溃疡后的瘢痕形成。合适的化合物的非限制性实例选自下组：生长因子或对生长因子有影响的化合物。

[0080] 可用本发明制剂治疗的另一种医学病症是尿失禁。合适物质的非限制性实例是抗胆碱化合物，如奥昔布宁(Oxybutynin)、托特罗定(Tolterodine)、达拉菌素(Darifenacin)、索非那新(Solifenacin)、曲司氯胺(Trospium)、非索特罗定(Fesoterodine)，以及膀胱松弛化合物(bladder relaxing compound)，诸如Myrbetriq。

[0081] 向体腔施用泡沫可以用于治疗系统性疾病。将泡沫应用于体腔可以产生大的应用面积和渗透到粘膜或渗透入粘膜中的有利条件。

[0082] 在本发明的其它实施方案中，我们发现了表面活性剂可用于组合物中。这些试剂

可以改善泡沫性质,但也增加蜡质表面(如在耳朵中)和产品之间的接触。

[0083] 本发明还涉及治疗体腔内的状况的方法,包括通过用以吹制泡沫组合物并形成泡沫的量用发泡剂吹制泡沫从泡沫形成组合物形成泡沫,所述泡沫形成组合物包含HP、过氧化氢、形成泡沫的量的甘油单酯晶体、以在体积腔内提供pH为3至5的量存在的至少一种酸和/或缓冲液、和水。所述方法包括将泡沫应用于体腔以用具有发泡剂的泡沫组合物涂覆体腔内的组织,并让身体加热泡沫至泡沫的分解温度,其中泡沫在pH 3至5时降解并将HP释放至体腔中的组织。泡沫可由泡沫导管导管引导。

[0084] 本发明还涉及将活性剂递送到体腔中的组织的方法,包括通过用发泡剂吹制泡沫形成组合物从用于将活性物递送至体腔的泡沫形成药物组合物形成泡沫,所述泡沫形成药物组合物包含水、活性剂和在水中悬浮的固体脂质晶体,所述固体脂质晶体在其晶体状态具有低于37°C且大于25°C的熔点。将泡沫应用于体腔以用具有发泡剂的泡沫形成组合物涂覆体腔中的组织。允许身体将泡沫加热到泡沫的分解温度,其中泡沫将活性剂降解并释放到体腔中的组织。泡沫可以由泡沫引导导管引导。

实施例

[0085] 实施例1:HP/甘油单酯/乳酸的稳定制剂变化

[0086] 制备表1中的制剂,并通过高锰酸盐滴定方法(USP,HP测定法)测试HP 的含量。根据以下程序进行制造。将EDTA、锡酸钠、焦磷酸钠和草酸钠溶于水中。如果适用的话,此时还包括增稠剂。加入乳酸和氢氧化钠并调节pH。加入甘油单酯,并且将混合物加热至70–75°C并在搅拌下保持15分钟。在15 分钟缓慢冷却后,将每分钟小于5°C应用到约35,此时发生结晶,随后温度升高。在结晶完成后,加入过氧化氢。将产物包装在玻璃安瓿中并在30、50 和70°C下储存。对于70°C储存的产品在2、4和7天时取样,并且对于在50°C储存的样品在7、14 和30天取样,以及在30°C储存的产品在30和90天取样。通过滴定方法分析HP的含量,包括将组合物溶解在乙酸中并通过高锰酸钾滴定至颜色偏移。

[0087] 表1.稳定性测试的制剂(%w/w)

	A	B	C	D	E	F
[0088]	EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	焦磷酸钠	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
	锡酸钠	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	草酸钠	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
	乳酸(90 %)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	甘油单月桂酸酯	0.625	0.625	0.625	2.5	0.625
	甘油单肉豆蔻酸酯	1.875	1.875	1.875	7.5	1.875
	H2O2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5
	10M NaOH	3.00	3.00	4.00	3.00	3.00
	黄原胶		0.5			
[0089]	HPLC水	到100	到100	到100	到100	到100
	pH	3.5	3.5	4.5	3.5	3.5
稳定性*						
[0090]	初始	3.20	3.20	3.19	3.31	1.24
	70 C 4天	2.42	2.37	2.55	2.32	0.85
	50 C 14天	2.29	1.89	2.41	2.25	0.70
	30 C 30天	2.74	2.65	2.74	2.77	0.87
[0091] *剩余量的过氧化氢 (mg/g)						
[0092] 实施例2: 泡沫形成						
[0093] 我们已经研究了脂质量对形成泡沫的能力和HP的稳定性的影响。根据实施例1制备制剂,并且通过在压力下将8%的50/50的药用级丙烷和丁烷的混合物加入气溶胶容器中来制备气雾剂,所述气溶胶容器具有保护产品抵抗容器中的金属材料的聚合物的内部容器。						
[0094] 表2.发泡与甘油单酯的量(%)						

成分	1	2	3
过氧化氢	0.3	0.3	0.3
1-甘油基-单月桂酸酯	2.5	5	1.25
1-甘油基-单肉豆蔻酸酯	7.5	15	3.75
Myrj 59	0.1	0.1	0.1
锡酸钠	0.04	0.04	0.04
焦磷酸钠	0.025	0.025	0.025
[0094] 硫酸	0.038	0.038	0.038
EDTA	0.05	0.05	0.05
草酸	0.14	0.14	0.14
乳酸	5.0	5.0	5.0
氢氧化钠	0	0	0
纯化的水到	100	100	100
pH	4	4	4
丁烷气体	8	8	8

[0095] 当用肉眼观察时,从罐中释放出来时,所有三批产生白色固体泡沫。

[0096] 实施例3:在气溶胶中使用稳定剂的效果

[0097] 根据实施例1制造三批,并使用实施例1的方法测试HP的稳定性。如下产生气溶胶:首先根据表2制备制剂1、2和3,然后在加压下将8%的药物级丙烷和丁烷的50/50混合物加入气溶胶压力容器,其具有针对容器内的金属材料保护产品的聚合物的内部容器。对于加压容器和在大气压下储存在聚乙烯容器中的产品测试稳定性。

[0098] 表3.以% (w/w) 计的组合物

成分	ISM14123	ISM14124	ISM14125
单月桂酸酯	2.5	2.5	2.5
单肉豆蔻酸酯	7.5	7.5	7.5
EDTA	-	0.05	0.05
焦磷酸钠	-	0.025	0.025
锡酸钠	-	0.04	0.04
草酸钠	-	0.14	0.14
过氧化氢	0.3	0.3	0.3
乳酸	5	5	5
10M NaOH	To pH 3.5	To pH 3.5	To pH 3.5
Tween 80	-	-	3
Span 40	-	-	1
水至	100	100	100
丙烷/丁烷50/50	8	8	8
在30 C (%)在气体情况下6个月后的剩余。	0.082	0.174	0.183
在25 C (%)在气体情况下6个月后的剩余。	0.136	0.204	0.204
在30 C (%)在没有气体情况下6个月后的剩余。	0.050	0.194	0.191
在25 C (%)在没有气体情况下6个月后的剩余。	0.093	0.221	0.222

[0099]

[0100] 该实施例推断,盐的引入提高了HP的稳定性,并且表面活性剂的引入不影响稳定性。

[0101] 实施例4:本发明制剂中2至8℃的HP的稳定性

[0102] 表4.在加压容器中的本组合物中的HP稳定性

组成(%)	D
EDTA	0.05
焦磷酸钠	0.025
锡酸钠	0.04
草酸钠	0.14

[0103]

[0104]	乳酸 (90 %)	5.00
	甘油单月桂酸酯	2.5
	甘油单肉豆蔻酸酯	7.5
	H ₂ O ₂	0.3
	10M NaOH	3.00
	HPLC水	To 100
	推进剂, 丁烷	8
	pH	4.2
	稳定性*	
	初始	3.33
	25°C 3个月	2.8
	2-8°C 3个月	3.32

[0105] *剩余量HP (mg/g)

[0106] 根据实施例1进行制造,并将组合物包装在装有由铝/聚合物层压材料制成的内袋的铝容器中。表4中指出的推进剂(发泡剂)量是指与组合物接触的推进剂的量。产品表明在25°C的轻微降解,但在2至8°C稳定。

[0107] 实施例5:对淋病奈瑟氏球菌的作用

[0108] 在含有来自绵羊血液和来自病原体本身的产生过氧化氢酶的细胞的培养基中测试根据表5的产品对淋病奈瑟氏球菌的作用。根据实施例1制备产物。

[0109] 表5.

成分	% (w/w)
EDTA	0.050
焦磷酸钠	0.025
锡酸钠	0.040
草酸钠	0.14
乳酸	5.00
氢氧化钠	1.00
甘油单月桂酸酯	2.50
甘油单肉豆蔻酸酯	7.50
过氧化氢 30 wt %	1.00 (0.3 % H ₂ O ₂)
HPLC水	82.745

[0111] 在具有和没有绵羊血液的情况下将产品以下述比例与Muller Hinton琼脂稀释:1:1、1:10和1:15,并用新鲜制备的淋病奈瑟氏球菌悬浮液接种到培养皿上。

[0112] 结果

[0113] 在所有稀释液中,根除了1:1、1:10和1:15淋病奈瑟氏球菌。包括安慰剂,并且在该

皿上似乎强烈的生长。也将制剂以1:1000稀释，并且在这些皿上检测到强烈生长。

[0114] 尽管存在过氧化氢酶，该实施例证实了强烈的抗微生物作用。

[0115] 实施例6:对阴道加德纳菌的作用

[0116] 在该实施例中，我们包括含有活性甘油单酯和乳酸的制剂。根据实施例 1制备制剂。我们通过向含有病原体的肉汤中加入减少量的活性物来测试最小抑制浓度。

[0117] 表6.制剂(%)

成分	ISM13183	ISM13184	ISM13185	ISM13186	ISM13187
[0118]	乳酸	5	5	5	5
	单月桂酸酯	5	0	0	5
	单肉豆蔻酸酯	15	0	0	15
	过氧化氢	0.3	0.3	0	0.1
	纯化水	74.7	94.7	95	75

[0119] 表7.抑制测试的结果

成分	ISM13183	ISM13184	ISM13185	ISM13186	ISM13187
[0120]	乳酸	5	5	5	5
	单月桂酸酯	5	0	0	5
	单肉豆蔻酸酯	15	0	0	15
	过氧化氢	0.3	0.3	0	0.1
	水	74.7	94.7	95	75
区抑制浓度					
(%)*					
50		I	I	I	I
40			I		
30			I		
20			I		
15			N		
10			N	I	I
7.5					
5		I			
3		I			
2.5	I	I			
2	I	N			
1	I	N	N	I	I

[0122] *肉汤和产品的混合物中的产品%。

[0123] I=抑制

[0124] N=无抑制

[0125] 结果指示在存在晶体甘油单酯时过氧化氢的强烈效果,而与乳酸组合的过氧化氢不太有效(less effective),并且乳酸自身在稀释约5倍后是无效的。

[0126] 实施例7:泡沫特性

[0127] 测定了泡沫的熔点。

[0128] 根据实施例1制备根据表8的制剂。

[0129] 表8. 用于熔点测试的制剂

成分	G	H	I
1-甘油单肉豆蔻酸酯	6	9	[0130]
1-甘油单月桂酸酯	3		
乳酸	3.6	3.6	
过氧化氢	0.27	0.27	
氢氧化钠	0.9	0.9	
水	77.23	77.23	77.23
熔点(°C)	34	41	39

[0131] 方法和结果:通过差示扫描量热法DSC测试制剂的熔解。使用DSC 7,并且称量约5mg的每种制剂并放入铝容器中。通过首先冷却至约0°C,然后以每分钟5°C的速率加热至50°C来测定制剂的熔解峰。

[0132] 结果显示,两种甘油单酯的组合使得组合物在加热至体温时熔解,并且提供活性物至体腔中受影响的组织的均匀应用。

[0133] 实施例8:制剂的配制和脂质的含量

[0134] 表10. 组成(g)

[0135]	发明的组合物	1A	1B
EDTA	0.050	0.050	
焦磷酸钠	0.025	0.025	
锡酸钠	0.040	0.040	
草酸钠	0.14	0.14	
乳酸	3.00	3.00	
甘油单月桂酸酯	0.2	7	
甘油单肉豆蔻酸酯	0.4	21	
NaOH	0.70	0.70	
过氧化氢30w%	1.00	1.00	
推进剂	10	10	
HPLC水	94.445	67.045	

[0136] 制剂通过将水加热至75°C,将盐和乳酸溶解在所述水中,成分列表中的前5项以及

甘油单酯的添加来制备。在75°C持续15分钟后,将甘油单酯熔解,并且将混合物缓慢冷却至约30°C,得到结晶,并且停止冷却。结晶后,作为来自组合物的光反射增加可见,采用冷却至环境温度<25°C。用氢氧化钠调节pH,并且加入过氧化氢。将制成的组合物包装在散装容器中。

[0137] 将产品,根据实施例1制造的水中的晶体脂质悬浮液和根据表10的组合物在压力下包装在两种类型的压力容器,作为双室包装和单室包装装置的袋阀 (bag on valve)。在袋阀BOV中包装,通过使用手动填充设备制备压力包。首先填充组合物,然后将气体填充在囊阀外部,最后在囊阀内填充气体(与组合物接触)。与组合物接触使用的气体是单独的丁烷,而袋外的气体是丁烷和丙烷的混合物。

[0138] 表11.组成,单区室压力容器

	类型	量
[0139]	产品	1A
[0140]	气体(推进剂)	丁烷

[0141] 表12.组成,袋阀

	类型	量
[0142]	产品	1A
	袋中的气体(推进剂)	丁烷
	压力容器中的气体(推进剂)	丁烷/丙烷

[0143] 从气溶胶填充的观点来看,可以使用这两种类型的包装,因为产生在约 35°C熔解的固体白色泡沫。

[0144] 实施例9:泡沫稳定性

[0145] 制备两种泡沫产品(一种是商业的而一种是根据本发明的),并且压力包装,并且通过用于测试泡沫稳定性的EP方法的修饰来测试泡沫稳定性。

[0146] 表13.发明的泡沫的组成(g)

本发明	
EDTA	0.050
焦磷酸钠	0.025
锡酸钠	0.040
草酸钠	0.14
乳酸	3.00
[0147] 甘油单月桂酸酯	2.50
甘油单肉豆蔻酸酯	7.50
NaOH	0.70
过氧化氢 30 w%	1.00
HPLC水	85.045
袋内部的丁烷	4
袋外部的丁烷/丙烷(在压	10

[0148] 力容器中)	
--------------	--

[0149] 表14. 商业泡沫

来自US 7,749,448的组合物	
无水乙醇(乙醇), USP	58.98
鲸蜡醇, NP	1.16
硬脂醇, NP	0.53
Polysorbate 60, NP	0.42
[0150] 丙二醇, USP	2.11
纯化水, USP	36.69
氢氧化钾, USP, 10% W/W soln.	0.11
袋内部的丁烷	4
袋外部的丁烷+ 丙烷(在压力容 器中)	10

[0151] 泡沫稳定性和粘附性测试。

[0152] 将直径为26mm的体积为60ml的玻璃管在水浴中加热至37℃。取出玻璃管并将其倒置。通过泡沫引导导管将泡沫施用到管中, 直到其通过受控程序充满, 所述受控程序包括最

初填充最远离开口的腔体积,然后取出导管以优化泡沫递送。然后将管返回到水浴。研究了对管表面的铺展性 (spreadability)、熔解和粘附性。

[0153] 结果:

[0154] 本发明的泡沫完全且快速地填充玻璃管的体积。在水浴中约30秒后,它开始熔解并粘附到表面。如用肉眼观察,以熔解的泡沫覆盖玻璃管的整个内表面。现有技术的泡沫与表面接触时破裂并且不填充体积,并且仅管的内表面的一部分被现有技术的泡沫覆盖。

[0155] 实施例10:意图用于局部治疗阴道感染的制剂

[0156] 表15.3mg/g过氧化氢阴道泡沫的组成的实例

成分	量% (w/w)
过氧化氢	0.3
EDTA	0.05

[0157]	焦磷酸钠	0.025
	锡酸钠	0.04
	草酸钠	0.14
	甘油单月桂酸酯	2.5
	甘油单肉豆蔻酸酯	7.5
	乳酸 (90%)	3.0
	氢氧化钠	3.0
	去矿质水	83.745
	总计	100.00
	丁烷	10

[0159] 表8中呈现了可用于治疗阴道感染的制剂。该制剂可用于治疗由对过氧化氢敏感的微生物引起的感染。这些细菌的非限制性实例与细菌性阴道炎、真菌感染、淋病、梅毒和衣原体有关。它也是局部有效针对病毒的。

[0160] 实施例11:意图用于局部治疗耳或鼻腔中的感染的制剂

[0161] 表16.5mg/g过氧化氢泡沫的组成的实例

成分	量% (w/w)
过氧化氢	0.5
EDTA	0.05
焦磷酸钠	0.025
锡酸钠	0.04
草酸钠	0.14
甘油单月桂酸酯	2.5
甘油单肉豆蔻酸酯	7.5
乳酸 (90%)	3.0

氢氧化钠	3.0
表面活性剂, Tween 20.	1.0
去矿质水	82.24
总计	100.00
丁烷	10

[0162] 实施例12:意图用于局部治疗体腔中的炎性过程的制剂

[0163] 合适的化合物包括非类固醇抗炎药和/或皮质类固醇。在表17中描述了泡沫类固醇制剂的实例。将类固醇溶解在推进剂中并且均匀地分布在产品中。

[0164] 表17.5mg/g莫米松 (Mometasone) 阴道泡沫的组成的实例。

成分	量% (w/w)
莫米松	0.5
甘油单月桂酸酯	2.5
甘油单肉豆蔻酸酯	7.5
乳酸(90%)	3.0
氢氧化钠	3.0
去矿质水	83.24
总计	100.00
丁烷	10

[0165] 实施例13:用于对阴道施用以系统性治疗尿失禁的制剂

[0166] 合适的物质的实例是抗胆碱化合物,例如奥昔布宁、托特罗定、达拉菌素、索非那

新、曲司氯胺、非索特罗定,以及膀胱松弛化合物,诸如Myrbetriq。

[0170] 表18.1mg/g托特罗定阴道泡沫的组合物的实施例

[0171]	成分	Quantity % (w/w)
	酒 石 酸 托 特 罗 定	0.1
[0172]	(Tolterodine tartrate)	
	甘油单月桂酸酯	2.5
	甘油单肉豆蔻酸酯	7.5
	乳酸 (90%)	3.0
	氢氧化钠	3.0
	去矿质水	83.24
	总计	100.00
	丁烷	10

[0173] 实施例14:粘附性测试

[0174] 为了研究本泡沫粘附到表面的能力,进行了以下实验。将约0.4g根据实施例9,表13的产物填充入4ml的聚丙烯试管中。将管在水浴中加热至37°C,并将泡沫溶解并通过将其倒置从试管中倒出。然后,用0.5ml pH为7.2的人造阴道液反复洗涤试管。使用能够检测>25mg/1并且定量在25和0.5mg/1之间的过氧化物测试(MQvant)测试洗涤流体的过氧化氢的存在。人造阴道液的组成如表MM所示,取自“Effect of medium simulating…” in Communication current research and educational topics and trends in applied microbiology, pp.732-739, 2007的文章。

[0175] 表18.阴道液的组成

[0176]

成分	浓度g/L
PPT	10.0
糖原	10.0
乳酸	2.0
乙酸	1.0
清蛋白	2.0
尿素	0.5
氯化钠	3.5
氯化钾	1.5
Tween 80	1.064

[0177]

Cystein HCl	0.5
粘蛋白	0.25
pH	2.6

[0178] 用磷酸二氢钾、磷酸氢二钾和氢氧化钾调节人工阴道液至pH7.2。结果表明,过氧化氢保留在表面上,尽管用洗涤流体稀释,表明产物粘附于试管。

[0179] 表19. 反复洗涤后剩余的过氧化氢

[0180]

用人工阴道液稀释	通过MQvant测试得到的H ₂ O ₂ 含量
0.5ml	>25mg/1
0.5ml	>25mg/1
0.5ml	10-25mg/1
0.5ml	5mg/1
0.5ml	2mg/1

[0181] 令人惊讶地,本文所述的实验结果表明,甘油单酯稳定加压的泡沫形成制剂中的过氧化氢,而其它泡沫形成制剂不使过氧化氢稳定。不受任何理论的束缚,认为甘油单酯抑制泡沫形成制剂中过氧化氢的自氧化。

[0182] 虽然已经显示和描述了本发明的特定实施方案,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种其它改变和修改。因此,在所附权利要求书中旨在涵盖在本发明的范围内的所有这些改变和修改。

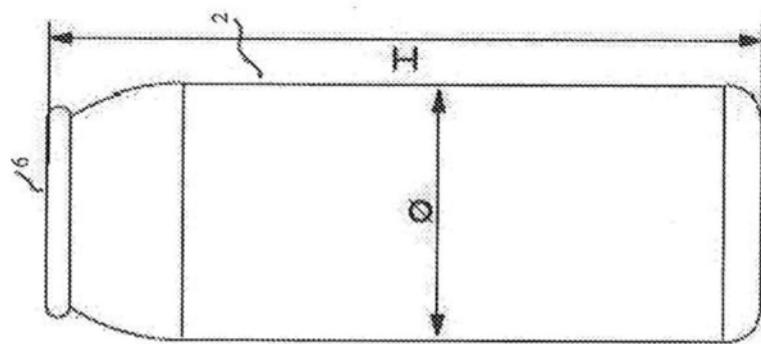


图1

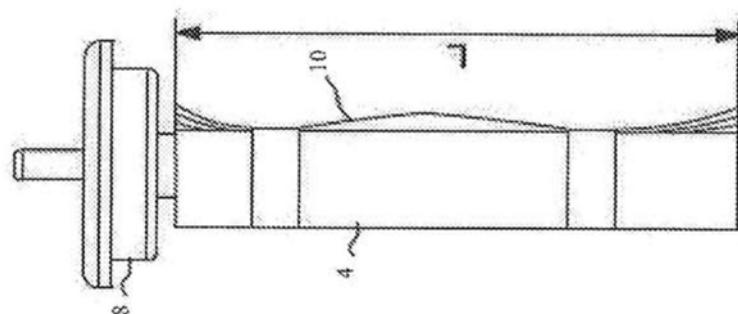


图2

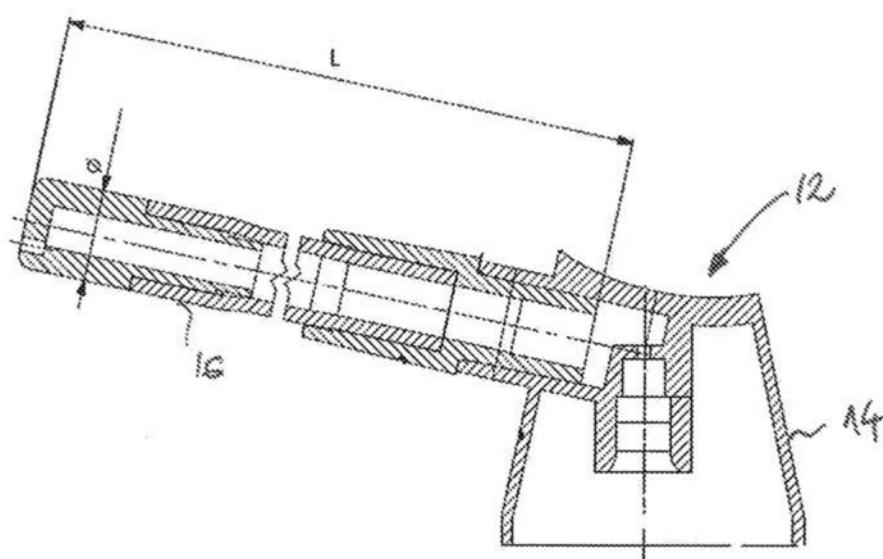


图3