

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101448452 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 200780017852. X

US 6652874 B2, 2003. 11. 25, 全文 .

(22) 申请日 2007. 03. 20

US 4094685 A, 1978. 06. 13,

(30) 优先权数据

US 4235236 A, 1980. 11. 25,

60/783, 411 2006. 03. 20 US

CN 1198091 A, 1998. 11. 04,

CN 1263454 A, 2000. 08. 16,

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 李香波

2008. 11. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/006850 2007. 03. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02007/109247 EN 2007. 09. 27

(73) 专利权人 特卫华妇女健康有限公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 S·U·阿迈德 T·A·乔杜里 Y·罗

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A61B 1/303(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1549703 A, 2004. 11. 24,

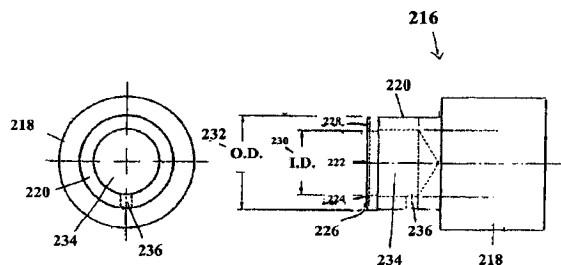
权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 8 页

(54) 发明名称

挠性压缩的阴道内环、其制备和使用方法及其生产设备

(57) 摘要

本发明涉及一种挠性压缩的阴道内环，其制备和使用方法及其生产设备，所述阴道内环由大致均质的经压缩的混合物构成，所述混合物包含聚甲基丙烯酸酯、增塑剂和活性剂。



1. 一种挠性压缩的阴道内环,其包括大致均质的经压缩的混合物,混合物包含聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂,其中,所述增稠剂在挠性压缩的阴道内环中的含量为2-20重量%,所述聚甲基丙烯酸酯的玻璃态转化温度为10-50℃。

2. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯选自:聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸异丙酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸丙酯、聚甲基丙烯酸己酯以及它们的组合。

3. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述增塑剂选自:癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、蓖麻油、三醋精、丙二醇、聚乙二醇、氢化植物油、十六醇、十六十八醇、脂肪酸、甘油酯、聚氧化乙烯二醇、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、乳酸乙酯、乳酸山梨糖醇酯、1,2-丁二醇、嵌段聚合物以及它们的组合。

4. 如权利要求3所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述甘油酯是甘油三酯。

5. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为1:1到9:1。

6. 如权利要求5所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为2:1到7:1。

7. 如权利要求5所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为3:1到6:1。

8. 如权利要求5所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为3:1到5:1。

9. 如权利要求5所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为4:1。

10. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述增稠剂选自:热解二氧化硅、胶体二氧化硅、硅酸钙、胶凝淀粉、微晶纤维素、滑石粉、硬脂酸镁以及它们的组合。

11. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述活性剂选自:前列腺素、尿失禁药物、镇痛药、抗炎药、激素试剂、抗微生物剂、麻醉剂、抗-骨质疏松药物、肽激素、酶以及它们的组合。

12. 如权利要求1所述的挠性压缩的阴道内环,其特征在于,所述阴道内环还包括选自下组的药学上可接受的辅料:稀释剂、粘合剂、润滑剂、抗氧化剂以及它们的组合。

## 挠性压缩的阴道内环、其制备和使用方法及其生产设备

[0001] 发明背景

### 技术领域

[0002] 本发明涉及挠性压缩的阴道内环及其使用方法,所述阴道内环包括大致均质的经压缩的混合物,该混合物包含聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂。本发明还涉及挠性压缩的阴道内环的制备方法以及采用压制加工器具的生产设备。

### 背景技术

[0003] 阴道内药物递送被越来越多地应用于给药。阴道内剂型可实现活性剂良好吸收并且避免肝脏的首过效应。因此,阴道内递送是许多类型的活性剂的有效给药方法。阴道内给予的活性剂可靶向直接扩散通过阴道组织以实现局部作用,或者可通过阴道粘膜吸收后实现全身作用。而且,阴道和/或泌尿生殖道内外存在的许多疾病,如激素功能障碍、炎症、感染、疼痛和失禁,可以通过阴道内给予药物活性剂来进行治疗。

[0004] 本领域已知的一些阴道内给药方法包括:使用阴道内环,子宫内装置和阴道内栓剂(例如参见美国专利 4,823,814;4,607,630;4,553,972;4,286,587;和 4,249,531),阴道内环提供了将活性剂通过阴道内途径递送的通用而舒适的方法。

[0005] 然而,本领域需要能使活性剂在阴道和/或泌尿生殖道中长时间保留的改良的阴道内环,保留时间足以使活性剂在阴道和/或泌尿生殖道的期望部位实现最大且均匀的吸收。

[0006] 本领域还需要用于制造本发明挠性压缩的阴道内环的方法和设备。众所周知,通过模塑或压制来制备环形物品。目前已有用于制造小尺寸的环形片剂的压制加工器具(例如参见美国专利 5,672,313),但需要一种能够制造阴道内环尺寸的挠性压缩环形物品的压制加工器具。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及一种挠性压缩的阴道内环,其包括大致均质的经压缩的混合物,混合物包含聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂,所述增稠剂在挠性压缩的阴道内环中的浓度约为 2-20 重量%。

[0009] 本发明还涉及一种治疗试剂盒,其包括本发明挠性压缩的阴道内环以及将该挠性压缩的阴道内环给予女性对象的使用说明。

[0010] 本发明还涉及为对象提供活性剂的方法,该方法包括将挠性压缩的阴道内环经阴道给予对象,其中所述挠性压缩的阴道内环包括大致均质的经压缩的混合物,混合物包括聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂。

[0011] 本发明还涉及制备挠性压缩的阴道内环的方法,该方法包括:

[0012] 将具有一定玻璃态转化温度的聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂在高于聚甲基丙烯酸酯玻璃态转化温度的温度下进行混合,形成大致均质的混合物;和

[0013] 在低于混合物的玻璃态转化温度的温度下压缩所述大致均质的混合物,形成挠性

压缩的阴道内环。

[0014] 本发明还涉及由本发明方法制备的产品。

[0015] 在一些实施方式中,本发明方法还包括将所述大致均质的混合物冷却至混合物的玻璃态转化温度以下。

[0016] 在一些实施方式中,本发明方法还包括使所述挠性压缩的阴道内环固化。

[0017] 在一些实施方式中,固化包括将所述挠性压缩的阴道内环加热至混合物的玻璃态转化温度以上。

[0018] 在本发明方法中,压缩可包括:

[0019] 提供压制加工器具,其包括冲模、上冲头、下冲头和芯棒;

[0020] 将所述大致均质的混合物卸载到冲模中;

[0021] 将混合物在所述上冲头和下冲头之间压制以形成挠性压缩的阴道内环;

[0022] 压制后使上下冲头分开;和

[0023] 使所述挠性压缩的阴道内环从冲模中弹出。

[0024] 在一些实施方式中,下冲头具有圆柱形通孔,芯棒插入该圆柱形通孔中并调节至期望位置。在一些实施方式中,圆柱形通孔和芯棒具螺纹,用于将芯棒调节至期望的位置。在一些实施方式中,上冲头具有空穴,压制期间,芯棒进入上冲头的空穴中。在一些实施方式中,冲模具有空穴,空穴直径控制所述挠性压缩的阴道内环的外径大小。在一些实施方式中,芯棒具有一定直径,芯棒直径控制挠性压缩的阴道内环的内径大小。

[0025] 在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯的玻璃态转化温度约为 10-50°C。适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯包括但不限于:聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸异丙酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸丙酯、聚甲基丙烯酸己酯以及它们的组合。

[0026] 适用于本发明的增塑剂包括但不限于:癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、蓖麻油、三醋精、丙二醇、聚乙二醇、氢化植物油、十六醇、十六十八醇、脂肪酸、甘油酯和甘油三酯、聚氧化乙烯二醇、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、乳酸乙酯、乳酸山梨糖醇酯、1,2-丁二醇、嵌段聚合物以及它们的组合。

[0027] 在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯和增塑剂以重量比约 1:1 到约 9:1 存在。在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为约 2:1 到约 7:1。在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为约 3:1 到约 6:1。在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为约 3:1 到约 5:1。在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的重量比为约 4:1。

[0028] 适用于本发明的增稠剂包括但不限于:热解二氧化硅、胶体二氧化硅、硅酸钙、胶凝淀粉、微晶纤维素、滑石粉、硬脂酸镁以及它们的组合。

[0029] 适用于本发明的活性剂包括但不限于:前列腺素、尿失禁药物、镇痛药、抗炎药、激素试剂、抗微生物剂、麻醉剂、抗-骨质疏松药物、肽激素、酶以及它们的组合。

[0030] 在一些实施方式中,本发明的挠性压缩的阴道内环还包含选自下组的药学上可接受的辅料:稀释剂、粘合剂、润滑剂、抗氧化剂以及它们的组合。

[0031] 附图简要说明

[0032] 图 1A 和 1B 提供了本发明挠性压缩的阴道内环的视图。图 1A 是顶视图。图 1B 是侧视图。

[0033] 图 2-6 是用于制造本发明挠性压缩的阴道内环的压制加工器具的视图。

[0034] 图 2 是上冲头的视图。

[0035] 图 3 是下冲头的视图。

[0036] 图 4 是芯棒的视图。

[0037] 图 5 是冲模的视图。

[0038] 图 6 是弹出式冲模的示意图。

[0039] 图 7 是压制之前的压制加工器具的截面图。

[0040] 图 8 是压制期间的压制加工器具的截面图。

[0041] 图 9 是本发明挠性压缩的阴道内环的混合、压制和固化过程的流程图。

[0042] 图 10 是压制混合物以形成本发明挠性压缩的阴道内环的流程图。

[0043] 发明详述

[0044] 在本说明书中,除非另有说明,所有百分比、比率、含量等表达都以重量表示。如本文所用,“重量百分比”与“质量百分比”同义,表明本文所定义的比率和百分比是根据重量而不是体积、厚度或一些其他量度确定的。

[0045] 如本文所用,术语“约”与百分比或其他数值联用时,表示该百分比或其他数值的正负 10%。例如,术语“约 80%”包括 80% ± 8%。

[0046] 药物组合物

[0047] 本发明涉及一种挠性压缩的阴道内环,其包括大致均质的经压缩的混合物,混合物包括聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂。

[0048] “阴道内环”旨在包括将活性剂给予或应用于包括女性阴道、宫颈或子宫等在内的阴道和 / 或泌尿生殖道的圆形或环形物体。可将本发明阴道内环压制成适合插入女性阴道、宫颈或子宫内或其周围的任何结构,包括圆环形。

[0049] “均质的”表示各成分基本上均匀分布的组合物如挠性压缩的阴道内环(即本发明挠性压缩的阴道内环不具有组成梯度或多叠层结构)。

[0050] “混合物”表示包含两种或更多种成分的组合物。因此,“均质的混合物”表示两种或更多种成分的组合物,其中各成分基本上均匀分布。例如“聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂的均质混合物”表示聚甲基丙烯酸酯、增塑剂、增稠剂和活性剂在混合物中基本上均匀分布(即混合物的所有区段、区域或部分都不存在任意成分含量出现显著性差异的情况)。

[0051] 在一些实施方式中,大致均质的混合物可包括“复合材料”。如本文所用,“复合材料”表示该材料中的成分没能完全溶解或融合但却能形成大致均质的材料(即该材料无叠层结构和组成梯度),其宏观结构(即比例尺约 1mm 或更大的结构)的比性能最佳(如,可塑性、模量、玻璃态转化温度等)。

[0052] “压缩”表示混合物在压力下致密化或融合。经压缩的混合物的密度大于压缩前混合物的密度。经压缩的混合物可具有不同于压缩前混合物的形状。在一些实施方式中,经压缩的混合物具有弹性可变形结构。在一些实施方式中,将大致均质的混合物压制形成经压缩的混合物可通过压缩模塑或采用模具压力机来实现。

[0053] 本发明压缩的阴道内环是挠性的。“挠性”表示容易弯曲的能力,或固体承受应力和应变而不发生破裂或断裂的能力。应力是导致变形的每单位截面积施加的力。应力的作

用是变形或应变。应变是固体长度相对于其原始长度的伸长或增加。因此，固体在断裂之前能够伸长的百分率量度预示该固体的挠性。固体伸长百分率越大，固体挠性越大。固体机械性质的量度例如在“聚合物科学 (Polymer Science)”，第 20 章，物理药学 (Physical Pharmacy)，第 4 版，Martin, Alfred, 等编纂，第 575-578 页 (1993) 中描述。

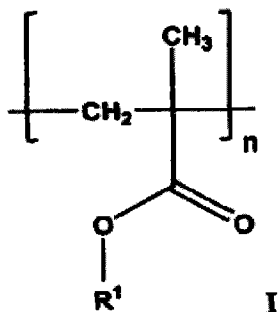
[0054] 可采用例如动态机械分析仪 (DMA)Q 800 (特拉华州新城的 TA 仪器公司 (TA Instruments, New Castle, DE)) 或 Instron 5542 (马塞诸塞州卡顿的威尔逊 / 肖仪器公司 (Wilson/Shore Instruments, Canton, MA)) 来检查挠性压缩的阴道内环的伸长百分率 (应变百分率)。可在单纯低应力和位移时间下获得应变 - 时间曲线和伸长百分率。应力作用是变形或应变。张力应变称为伸长。伸长 (%) =  $[(L-L_0)/L_0] \times 100$ ，其中 L 是给定拉伸应力下的长度， $L_0$  是挠性固体剂型的原始长度。

[0055] 在一些实施方式中，本发明挠性压缩的阴道内环在约 1 毫帕 (mpa) 应力下持续约 1 分钟的伸长百分率可为但不限于，约 10% -200%，约 30% -170%，约 40% -150%，约 50% -125%，或约 100% -120%。本发明挠性压缩的阴道内环在约 0.5mPa 应力下持续约 5 分钟的伸长百分率可为但不限于，约 10% -200%，约 30% -170%，约 40% -150%，约 50% -125%，或约 90% -100%。本发明挠性压缩的阴道内环在约 0.5mPa 应力下持续约 2 分钟的伸长百分率可为但不限于，约 10% -200%，约 30% -170%，约 40% -150%，约 50% -125%，或约 70% -80%。本发明挠性压缩的阴道内环在约 0.75mPa 应力下持续约 1 分钟的伸长百分率可为但不限于，约 10% -200%，约 30% -170%，约 40% -150%，约 50% -125%，或约 70% -80%。本发明挠性压缩的阴道内环在约 0.5mPa 应力下持续约 1 分钟的伸长百分率可为但不限于，约 10% -200%，约 25% -170%，约 30% -150%，约 40% -100%，或约 60% -70%。

[0056] 在一些实施方式中，挠性压缩的阴道内环也是弹性的。例如，本发明挠性压缩的阴道内环可自由变形或弯曲，例如利用手指压力 (如，用手指从环的相对外侧施加压力)，去除压力后恢复至其原始形状。本发明阴道内环的挠性性质尤其重要，可用于在使用阴道内环时提高使用者的舒适性，便于环的施用和去除。

[0057] 本发明涉及包含聚甲基丙烯酸酯的挠性压缩的组合物。“聚甲基丙烯酸酯”是具有以下结构 I 的聚合物：

[0058]



[0059] 其中  $n \geq 2$ ， $R^1$  是烷基取代基。在一些实施方式中， $n$  为 100-3000，200-2500，或 300-200。在一些实施方式中， $n$  为 500-2000，1000-2000，或 1500-2000。适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯包括但不限于： $R^1$  是  $C_2-C_{18}$  直链、支链或环状烷基，或在一些实施方式中， $R^1$  是  $C_2-C_{12}$  直链、支链或环状烷基。在一些实施方式中， $R^1$  是  $C_2-C_6$  直链、支链或环状烷基。

[0060] 本发明中使用的直链和支链聚甲基丙烯酸酯包括但不限于：聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸异丙酯、聚甲基丙烯酸丙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸己酯、聚甲基丙烯酸正己酯、聚甲基丙烯酸正庚酯、聚甲基丙烯酸乙基己酯、聚甲基丙烯酸正癸酯、聚甲基丙烯酸异癸酯、聚甲基丙烯酸十二烷基酯、聚甲基丙烯酸硬脂基酯以及它们的组合。

[0061] 环状聚甲基丙烯酸烷基酯的例子包括但不限于：聚甲基丙烯酸环己酯、聚甲基丙烯酸苜酯、聚甲基丙烯酸异-冰片酯、聚甲基丙烯酸金刚烷基酯、聚甲基丙烯酸二环戊烯氧基乙酯、聚甲基丙烯酸二环戊烯酯、聚丙烯酸二环戊烯酯、甲基丙烯酸 3,3,5-三甲基环己酯、甲基丙烯酸 4-叔丁基环己酯以及它们的组合。

[0062] 在一些实施方式中,可使用交联剂。有用的交联剂包括：二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸 1,4-丁二醇酯、二甲基丙烯酸 1,3-丁二醇酯、二甲基丙烯酸三乙二醇酯、二甲基丙烯酸四乙二醇酯、二甲基丙烯酸聚乙二醇-400 酯、二甲基丙烯酸新戊二醇酯、二甲基丙烯酸双酚 A 酯、乙氧基化二甲基丙烯酸双酚 A 酯、三甲基丙烯酸三羟甲基丙烷酯、丙烯酸三丙二醇酯以及它们的组合。

[0063] 此外,本领域技术人员将理解可在本发明中使用的其他聚甲基丙烯酸酯包括《药用辅料手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press 第 4 版 (2003) 中列出的物质,该参考文献被纳入本文作为参考。虽然不受任何具体理论的限制,在一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯是生物相容的。术语“生物相容的”表示聚甲基丙烯酸酯与活组织共存而不导致损伤的能力。

[0064] 在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环重量约 5% -95% 的聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环的重量约 25% -95%,或可选地约为 50% -90% 的聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环的重量约 60% -85%,或可选地约为 75% 的聚甲基丙烯酸酯。

[0065] “增塑剂”是添加到聚合物或其混合物中以增强其柔软度和 / 或柔韧性的物质。适用于本发明的增塑剂包括但不限于：癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、蓖麻油、三醋精、丙二醇、聚乙二醇、氢化植物油 (如,新泽西州帕特森攀西制药公司 (Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NJ) 的 LUBRITAB<sup>®</sup>)、十六醇、十六十八醇、脂肪酸、甘油酯和甘油三酯、聚氧化乙烯二醇、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、乳酸乙酯、乳酸山梨糖醇酯、1,2-丁二醇、嵌段共聚物以及它们的混合物。

[0066] 在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环的重量约 1% -50% 的增塑剂。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环的重量约 5% -40%,或可选地约为 10% -30% 的增塑剂。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环包含占挠性压缩的阴道内环的重量约 15% -20% 的增塑剂。

[0067] 在本发明的一些实施方式中,聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯的混合物、或聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的混合物可基于聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯的混合物、或聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的混合物的玻璃态转化温度进行选择。“玻璃态转化温度”或“ $T_g$ ”指聚合物,如聚甲基丙烯酸酯,从硬质玻璃样状态转化为柔软橡胶样状态的温度。本发明中可使用具有广泛  $T_g$  温度范围的聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方式中, $T_g$  可以是适用于选择本

发明中使用的聚甲基丙烯酸酯或其混合物的参数。例如,可控制均质混合物的  $T_g$  以影响工艺参数如挠性压缩的阴道环的固化温度,以及挠性压缩的阴道环本身的性质如挠性和柔软度。

[0068] 在一些实施方式中,适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  约为 10-50°C。在一些实施方式中,适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  约为 10-45°C。在一些实施方式中,适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  约为 10-40°C。在一些实施方式中,适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  约为 10-30°C。在一些实施方式中,适用于本发明的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  约为 20-40°C。

[0069] 在一些实施方式中,可利用聚甲基丙烯酸酯或其混合物的  $T_g$  来确定应加入本发明大致均质的混合物中的增塑剂的重量比率。例如,随着本发明中使用的聚甲基丙烯酸酯的  $T_g$  升高,应加入混合物中的增塑剂的重量比率升高,从而使均质混合物的玻璃态转化温度维持在期望的范围内。在一些实施方式中,增塑剂在包含聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的大致均质的混合物中的含量使得该混合物的玻璃态转化温度不超过约 80°C。在一些实施方式中,增塑剂在包含聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的大致均质的混合物中的含量使得该混合物的玻璃态转化温度不超过约 60°C。在一些实施方式中,增塑剂在包含聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的大致均质的混合物中的含量使得该混合物的玻璃态转化温度不超过约 40°C。在一些实施方式中,增塑剂在包含聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的大致均质的混合物中的含量使得该混合物的玻璃态转化温度不超过约 37°C (即,约“体温”)。

[0070] 在一些实施方式中,控制聚甲基丙烯酸酯与增塑剂的重量比。在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环包含重量比为约 1:1 到约 9:1 的聚甲基丙烯酸酯和增塑剂。在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环包含重量比为约 2:1 到约 7:1 的聚甲基丙烯酸酯和增塑剂。在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环包含重量比为约 3:1 到约 6:1 的聚甲基丙烯酸酯和增塑剂。在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环包含重量比为约 3:1 到约 5:1 的聚甲基丙烯酸酯和增塑剂。在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环包含重量比为约 4:1 的聚甲基丙烯酸酯和增塑剂。

[0071] “增稠剂”指添加到聚合物或混合物中以改善其一种或多种工艺性能如粘度的物质。在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂是纤维性物质。在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂是能够吸收水的物质。在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂是具有高表面积-体积比率或者可选地具有高自由体积的材料。例如,在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂总表面积(即,BET 表面积)不少于约 100m<sup>2</sup>/g。在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂总表面积不少于约 120m<sup>2</sup>/g,或者可选地,不少于约 150m<sup>2</sup>/g。在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂的自由体积至少约为 70%,或者可选地,自由体积至少约为 80%。在一些实施方式中,增稠剂可以是触变剂(即,提高静置稳定性的试剂),可用于在从混合到压制的过程中维持混合物的均一性。在一些实施方式中,增稠剂可与增塑剂联用以改变混合物和/或压缩环的热弹性。增稠剂也可用于调节混合物的粘性。例如,可基于混合物的期望  $T_g$  来选择聚甲基丙烯酸酯和增塑剂的二元混合物,但所得混合物可能具有不适合压制的性质,例如粘度低。因此,在一些实施方式中,增稠剂可提高混合物的粘性,使其适合压制。或者,增稠剂可改善挠性压缩的环组合物的一种或多种性质。适用于本发明的增稠剂包括但不限于:热解二氧化硅(如马塞诸塞州波士顿卡伯特公司(CabotCorp., Boston,



MA)的CAB-O-SIL®;或德国法兰克福德固赛公司(Degussa AG, Frankfurt, Germany)的AEROSIL®),胶体二氧化硅,硅酸钙,胶凝淀粉,微晶纤维素,硬脂酸镁以及它们的组合。

[0072] 在一些实施方式中,适用于本发明的增稠剂是通常在压制片组合中用作助流剂的物质,能够降低压制组合物和机器部件间的摩擦。典型地,压制片组合中助流剂的含量约为0.5-2重量%。但在本发明中增稠剂的含量可以大于2重量%。例如,在一些实施方式中,混合物中增稠剂的含量不少于约2重量%。在一些实施方式中,混合物中增稠剂的含量为约2-20重量%。在一些实施方式中,混合物中增稠剂的含量为约5-20重量%,或者可选地约为5-15重量%,或者可选地约为5-10重量%,或者可选地约为7.5重量%。因此,除了在混合和压制过程期间降低混合物和机器部件间的摩擦(即用作助流剂)以外,增稠剂还可用于控制混合物和所得挠性压缩的环组合物的一种或多种热弹性或热粘性。在一些实施方式中,增稠剂使本发明混合物尤其适应于在适合大规模生产的温度下进行压制,例如大约为室温的压制温度。

[0073] “活性剂”指药物、蛋白质,激素,维生素,营养补充剂,或旨在治疗、缓解、治愈和/或预防疾病或任何其他医学病症的任何其他物质。在一些实施方式中,给予对象活性剂以治疗疾病或其症状。例如,在一些实施方式中,活性剂是给予对象用于治疗一种或多种疾病或其症状的药用化合物组分。

[0074] 本发明挠性压缩的阴道内环可用于递送多种不同类型的活性剂。本发明中使用的活性剂包括:具有局部作用的活性剂,以及在远离阴道或泌尿生殖道的部位发挥作用的全身起效的活性剂。适用于本发明的活性剂包括但不限于:前列腺素、尿失禁药物、镇痛药、抗炎药、激素试剂、抗微生物剂、麻醉剂、抗-骨质疏松药物、肽激素、酶以及它们的组合。激素试剂可包括例如雌激素或黄体酮。

[0075] “雌激素”指刺激女性第二性征的产生以及促进女性生殖系统的生长和维护的任何天然或合成化合物;或者模拟天然雌激素生理学作用的其他任何化合物。适用于本发明的雌激素还包括在子宫环境中可转化为活性雌激素化合物的化合物。例如,在一些实施方式中,结合的雌激素可由本发明挠性压缩的阴道内环给予。如本文所用,术语“结合的”指雌激素的硫酸酯、葡萄糖醛酸酯苷酯、或混合的硫酸酯-葡萄糖醛酸苷酯。适用于本发明的雌激素还包括药学上可接受的雌激素盐形式。在一些实施方式中,盐可以是钠盐、钾盐、或2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇(Tris)盐。在一些实施方式中,适用于本发明的雌激素可用于激素置换治疗(HRT)方案。在一些实施方式中,适用于本发明的雌激素可用于治疗需要的对象的骨质疏松。

[0076] “黄体酮”指孕激素,促孕物质,或通常具有促孕活性的甾体领域中任何药学上可接受的物质,包括具有促孕活性的合成甾体。适用于本发明的黄体酮可以是天然或合成来源。黄体酮通常具有环戊烷化菲核。在一些实施方式中,适用于本发明的黄体酮可用于激素置换治疗(HRT)方案。

[0077] “前列腺素”是从长度为20个碳原子的多不饱和脂肪酸衍生的生物活性化合物。前列腺素根据前列腺素核心化学结构戊环的特定结构进行分类(如,前列腺素A,前列腺素B,前列腺素D,前列腺素E,前列腺素F和前列腺素I)。前列腺素类物质的独特生物学作用部分地是因为其类前列腺素受体的介导作用,以组织特异性方式表达并特异性地识别不同类型的前列腺素。在本发明的一些实施方式中,活性剂是取代的前列腺素,合成前列腺素,

或前列腺素类似物。在一些实施方式中,活性剂是前列腺素,例如,A类、E类或F类前列腺素,这些物质表现为能够产生子宫挛缩。在一些实施方式中,适用于本发明的活性剂包括各种前列腺素的混合物,单独提供或添加激素试剂、催产素、多肽等。

[0078] “尿失禁药物”是给予后能够治疗尿失禁、压力性尿失禁、欲望性尿失禁、充盈性尿失禁、混合型尿失禁、反射性失禁、膀胱代偿失调、逼尿肌不稳定、逼尿肌反射亢进、膀胱活动过度、连续尿失禁、尿道功能障碍、尿道运动过度、或它们的症状的化合物。与尿失禁有关的症状包括但不限于:尿道感染、复发性尿道感染、萎缩性阴道炎、血尿、大体骨盆脱垂、排泄时疼痛以及它们的组合。

[0079] “镇痛药”是用于治疗需要的对象的疼痛的化合物。采用本发明挠性压缩的阴道内环给予的镇痛药可用于缓解需要的对象的局部和/或全身疼痛。

[0080] “抗炎药”指用于治疗炎症的化合物。本发明中使用的抗炎药包括但不限于:对乙酰氨基酚、萘普生(aproxen)、阿司匹林、双氯芬酸、酮咯酸(etorolac)、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、甲芬那酸、美洛昔康、萘普辛(naproxyn)、尼美舒利、吡罗昔康、舒林酸以及它们的组合。

[0081] “激素试剂”指具有环戊烷化菲核结构并能影响代谢和/或电解质排泄的化合物。本发明中使用的激素试剂包括但不限于:泼尼松龙、可的松、氢化可的松、曲安西龙以及它们的组合。

[0082] “抗微生物剂”指具有抗生、抗真菌、抗原虫和/或抗病毒活性的化合物。本发明中使用的抗微生物剂包括但不限于:阿昔洛韦、金刚烷胺、阿莫西林、两性萘麻毒蛋白B、氨苄青霉素、阿托伐醌、阿奇霉素、头孢唑林、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢泊肟、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、头孢氨苄、氯霉素(chloramphenicol)、金霉素、克霉唑、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氨苯砜、双氯西林、多西环素、乳糖醛酸红霉素、氟康唑、膦甲酸、更昔洛韦、加替沙星、亚胺培南、异烟肼、伊曲康唑、酮康唑、甲硝唑、萘夫西林、呋喃妥因、制霉菌素、土霉素、青霉素、喷他脒、哌拉西林、奎奴普汀-达福普汀、利福平、磺酰胺、四环素、替卡西林/克拉维酸钾、甲氧苄啶磺胺甲噁唑、伐昔洛韦、去甲万古霉素以及它们的组合。

[0083] “麻醉剂”是阻断疼痛冲动经神经途径传播至脑并诱导机体的一个或多个区域感觉丧失但不失去关键功能的化合物。本发明中使用的麻醉剂包括但不限于:阿替卡因、奥布卡因(benoxinate)、布比卡因、辛可卡因、利多卡因、吡哌卡因(mepivacaine)、纳依卡因、哌罗卡因、普鲁卡因、丙胺卡因、丁卡因以及它们的组合。

[0084] “抗-骨质疏松剂”指能够在需要的对象中治疗骨质疏松,或者可选地促进骨致密化的化合物。本发明中使用的抗-骨质疏松剂包括但不限于:降钙素、雷洛昔芬、特立帕肽以及它们的组合。

[0085] “肽激素”是具有肽或多肽序列并具有内分泌功能的化合物。

[0086] “酶”是作为生物催化剂起作用的具有多肽结构的化合物。

[0087] 在一些实施方式中,挠性压缩的阴道内环还包含辅料。如本文所用,“辅料”指用于配制药物组合物但其本身通常没有或几乎没有治疗价值的物质。本领域技术人员将理解本发明中使用的各种药学上可接受的辅料包括《药用辅料手册》,Pharmaceutical Press 第4版(2003)和雷明登药物科学与实践(Remington:The Science & Practice of Pharmacy),

Lippincott Williams 和 Wilkins, 第 21 版 (2005) 中列出的物质, 这些参考文献的内容被纳入本文作为参考。如本文所用, 术语“药学上可接受的”指在合理医疗判断范围内, 符合合理的效益 / 风险比的适合与人体和动物组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应或其他可能的并发症的化合物、材料和 / 或组合物。具体说, 本发明中使用的辅料包括但不限于: 稀释剂、粘合剂、润滑剂、抗氧化剂以及它们的组合。

[0088] “稀释剂”指在压制前添加到大致均质的混合物中以增加其体积并使混合物更适合压制成挠性压缩的阴道内环的惰性物质。本发明中使用的稀释剂包括适合与聚甲基丙烯酸酯聚合物或其混合物一起压制的任何惰性物质。适用于本发明的稀释剂包括但不限于: 磷酸氢钙、磷酸钙、碳酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉末化纤维素、高岭土以及它们的组合。

[0089] “粘合剂”指能够改善混合物在压制期间的粘着性的物质。适用于本发明的粘合剂包括但不限于: 聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮 (如聚维酮) 以及它们的组合。

[0090] “润滑剂”指能防止组合物在混合设备、冲模和冲头的表面发生粘附的物质。润滑剂还可降低粉末化混合物内的颗粒间摩擦, 并且便于压制后挠性压缩的混合物从冲模腔的去除 (即弹出)。适用于本发明的润滑剂包括但不限于: 硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、亮氨酸、山萘酸甘油酯、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠以及它们的组合。

[0091] “抗氧化剂”指能防止活性剂、聚合物或阴道内环或本发明混合物中存在的其他成分发生氧化的物质。适用于本发明的抗氧化剂包括但不限于: 己二酸、 $\alpha$  硫辛酸、抗坏血酸棕榈酸盐、生物素、硼、丁基化羟基甲苯 (如 2,6-二叔丁基-对甲酚)、丁基化羟基茴香醚 (如叔丁基-4-羟基茴香醚)、类胡萝卜素、柠檬酸钙、偏硫酸氢钠、生育酚以及它们的组合。

[0092] 图 1A 和图 1B 显示了本发明挠性压缩的阴道内环 100。挠性压缩的阴道内环 100 的形状类似环, 具有内部开口 102。阴道内环 100 具有外径 (O. D.) 104 和内径 (I. D.) 105。在一些实施方式中, 外径 104 约为 2.1 英寸, 内径 105 约为 1.45 英寸。然而, 阴道内环 100 的大小可变, 外径 104 约为 0.75-2.5 英寸, 内径 105 约为 0.5-2.25 英寸。

[0093] 如图 1B 所示, 阴道内环 100 具有顶面 106, 底面 108 和外表面 113。在一些实施方式中, 顶面和底面 106 和 108 分别具有削边 110 和 112, 以及各自的杯面 114, 杯面 114 的两侧具有脊边 115。杯面曲率半径约为 0.0213 英寸, 杯面深度约为 0.06 英寸。脊边长约 0.015 英寸。然而, 顶面和底面 106 和 108 各自可以是钝圆、平面、椭圆或本领域普通技术人员显而易见的任何其他期望的形状。

[0094] 制备方法

[0095] 本发明还涉及制备挠性压缩的阴道内环的方法, 该方法包括:

[0096] 将具有一定玻璃态转化温度的聚甲基丙烯酸酯, 增塑剂, 增稠剂和活性剂在高于聚甲基丙烯酸酯的玻璃态转化温度的温度下进行混合以形成大致均质的混合物; 和

[0097] 将大致均质的混合物在低于混合物的玻璃态转化温度的温度下压制以形成挠性压缩的阴道内环。

[0098] 本发明还涉及由本发明方法制备的产品。

[0099] 本发明中使用的大致均质的混合物可采用许多用于混合各成分的方法进行制备, 包括熟悉各成分混合方法的技术人员所理解的任何方法, 形成适用于压制的大致均质的混合物。这些方法包括但不限于:

[0100] 干粉掺混法: 合并除润滑剂 (如果存在的话) 外的干燥成分并采用合适的低剪切

扩散型混合器或其他混合装置进行混合,混合持续时间足以形成大致均质的干燥混合物。在一些实施方式中,在初始混合阶段后加入润滑剂,再进行混合,至少直到形成第二大致均质的干燥混合物,采用例如压力机将该混合物压制形成本发明挠性压缩的阴道内环。

[0101] 或者,相继合并除润滑剂外的干燥成分并在每种成分相继加入混合物中后混合足够的时间以实现各成分大致均匀混合。各成分相继混合后,采用例如 CARVER<sup>®</sup>实验室压力机(纽约州纽约的 FSC 公司(Fred S. Carver, Inc.))将大致均质的混合物压制形成挠性压缩的阴道内环。在一些实施方式中,相继混合包括几何学稀释。

[0102] 在一些实施方式中,混合各成分以形成大致均质的混合物的过程包括干粉掺混混合方法和几何学稀释的中间步骤。例如,在一些实施方式中,合并活性剂并与除润滑剂外的一种干燥成分混合,混合时间足以形成活性剂与第一种成分的大致均质的混合物。在一些实施方式中,然后相继或一次性加入一些或所有其余成分。因此,活性剂与另一种其他非活性成分在加入其余成分之前预先混合。然后利用例如压力机将包含所有成分的大致均质的混合物压制成固体阴道内环。

[0103] 湿法造粒:将活性剂、膨胀剂和其他成分溶解或悬浮在液体介质中,用高剪切混合设备进行混合直到形成大致均匀的糊剂。然后将大致均匀的糊剂进行干燥、研磨、调节大小以形成大致均匀的干燥颗粒或粉末,然后利用干粉压制领域技术人员已知的方法和设备将其压制形成本发明挠性压缩的阴道内环。

[0104] 在一些实施方式中,将活性剂和增塑剂混合,混合时间适合形成第一大致均质的混合物。在一些实施方式中,第一大致均质的混合包含溶解在增塑剂中的活性剂。然后随着混合的继续加入增稠剂。将全部增稠剂加入混合物之后,将它们混合足以形成第二大致均质的混合物的时间。然后将聚甲基丙烯酸酯加入第二混合物中,混合足以形成第三大致均质的混合物的时间。然后加入润滑剂如硬脂酸镁,然后混合足以形成最终大致均质的混合物的时间。然后将最终大致均质的混合物压制成本发明挠性压缩的阴道内环。

[0105] 在一些实施方式中,混合物在高于聚甲基丙烯酸酯的玻璃态转化温度的温度下进行混合。不受任何具体理论的束缚,以这种方式控制混合期间的温度能使除聚甲基丙烯酸酯以外的混合成分(即增塑剂和增稠剂)与聚甲基丙烯酸酯在分子水平上密切混合,很快形成高度均匀的混合物。

[0106] 在一些实施方式中,本发明方法还包括将大致均质的混合物冷却至低于混合物的玻璃态转化温度的温度。在一些实施方式中,本发明方法还包括将大致均质的混合物冷却至约 25°C。在一些实施方式中,本发明方法还包括将大致均质的混合物冷却至约 20°C,或者可选地将大致均质的混合物冷却至约 15°C,或约 10°C,或约 5°C,或约 0°C,或约 -5°C,或约 -10°C,或约 -15°C,或约 -20°C。

[0107] 冷却可采用适合生产环境的任何方式来实现,例如闪蒸冷却、冰箱冷却、对流冷却、浸没冷却以及它们的组合。在一些实施方式中,冷却可以“批量”模式进行(即,多个单元同时冷却)。

[0108] 压制过程可采用压制加工器具来实现,该器具包括上冲头、下冲头、芯棒和冲模,分别如图 2-5 所示。图 7 和图 8 显示了组装在一起的压制加工器具的所有部件,用于将大致均质的混合物压制形成挠性压缩的阴道内环。下面描述了各个部件。下面给出的压制加工器具的所有各部件的尺寸适用于 CARVER<sup>®</sup>实验室压力机。然而,压制加工器具并不限于与

**CARVER®**实验室压力机联用,本发明还尤其适合与批量加工器具联用,如**STOKES®**单工位压力机(宾夕法尼亚州布里斯托尔的斯托克-麦瑞有限公司(Stokes-Merrill, Inc., Corporation, Bristol, PA))。一种或多种尺寸可根据所采用的生产加工器具而变化。

[0109] 图2所示的上冲头216包括冲压基座218和具有冲压面222的冲头延伸件220。冲压面222具有内缘224和锐利的外缘226,杯面228位于其间。杯面228具有镜面抛光,其形状对应于挠性压缩的阴道内环的期望形状。例如,在一些实施方式中,杯面228为凹面,杯深约0.06英寸,两侧脊边约为0.015英寸。冲压面222的内径(I.D.)230约为2.098英寸,冲压面222的外径(O.D.)232约为1.456英寸。冲头延伸件220具有在压制期间容纳芯棒462(参见图4)的空穴234和延伸到空穴234内的气孔236,气孔236允许空气在压制期间从空穴234逃逸。

[0110] 以下上冲头216的尺寸是一种示例性实施方式而不表示限制性。上冲头216全长约4.0英寸。冲压基座218的直径约为3.0英寸。冲头延伸件220到与冲压基座218交汇处的长度约为1.625英寸,直径约为2.05英寸。在一些实施方式中,冲头延伸件220和冲压基座218接头处的最大曲率半径为0.063英寸。冲压基座218拐角处具有0.015英寸 $\times 45^\circ$ 的倒角。冲压面222长度约为0.25英寸。空穴234可在冲头延伸件220内延伸约1.125英寸直到其逐渐变细。空穴234的直径也可从冲压面222处约1.456英寸扩张至空穴234逐渐变细位点处约1.50英寸。气孔236的中心可离开冲压面约1英寸,直径约为0.25英寸。

[0111] 图3所示的下冲头338包括冲压面340和冲压基座351。冲压面340具有内缘342和锐利的外缘344,杯面346位于其间。杯面346具有镜面抛光,其形状对应于挠性压缩的阴道内环的期望形状。例如,在一些实施方式中,杯面346可为凹面,杯深约0.06英寸,两侧脊边约为0.015英寸。冲压面340的内径(I.D.)348约为2.098英寸,冲压面340的外径(O.D.)350约为1.456英寸。

[0112] 冲压基座351具有肩部352和圆柱形通孔354,冲模576(参见图5)在压制期间位于肩部352上。圆柱形通孔354包括基座外壳356,棒外壳358和螺纹360。圆柱形通孔354被设计成允许芯棒462(参见图4)插入,通过在圆柱形通孔354内旋转芯棒462来调节至期望的高度。

[0113] 下面下冲头338的尺寸是一种示例性实施方式而不表示限制性。下冲头338全长约为2.937英寸。冲压面340和冲压基座351的接头处的最大曲率半径约为0.031英寸。冲压基座351拐角处可具有0.015英寸 $\times 45^\circ$ 的倒角。冲压基座351的直径约为3.0英寸。基座外壳356的直径约为2.75英寸。棒外壳358的长度约为1.0英寸,具有钻孔,按照1.75-5.0螺纹/英寸的UNC(统一粗细)攻有螺纹。冲压面340的长度约为0.25英寸。

[0114] 图4所示的芯棒462包括棒464、螺纹468和基座470。芯棒462被旋入下冲头338的圆柱形通孔354内,使棒464在压制加工器具的运行期间进入上冲头216的空穴234内。基座470具有六角形承窝474,用于旋转和调节芯棒462至期望的位置。

[0115] 调节棒464的直径来控制挠性压缩的阴道内环100的内径105。在一些实施方式中,棒464在螺纹468附近的直径466约为1.454英寸,并逐渐变细至约1.450英寸。棒464和螺纹468的长度约为2.3英寸,购买的长度约为2.5英寸。棒464拐角处具有0.031英寸 $\times 45^\circ$ 的倒角。螺纹长度为0.95英寸,可以是1.75-5.0螺纹/英寸的UNC(统一粗细)

的螺纹。基座 470 的长度约为 1.75 英寸,直径 472 约为 2.625 英寸。

[0116] 图 5 所示的冲模 576 包括空穴 578、基座 582 和凸起的延伸件 586。调节冲模 576 的空穴 578 的大小,以使下冲头 338 的冲压面 340 和上冲头 216 的冲压面 222 匹配到空穴 578 内。调节空穴内径 (I. D.) 580 以控制挠性压缩的阴道内环 100 的外径 104。在一个示例性的实施方式中,冲模 576 的全径 (D) 584 可为约 3.5 英寸,凸起的延伸件 586 的内径 (I. D.) 580 (空穴 578 的直径) 约为 2.1 英寸,凸起的延伸件 586 的外径 (O. D.) 588 约为 3.24 英寸。冲模 576 全长约 1.5 英寸,凸起的延伸件 586 的长度约为 0.125 英寸。

[0117] 压制阴道内环的过程一般地如图 6、7 和 8 所示。将芯棒 462 插入下冲头 338 的圆柱形通孔 354 内并调节至期望的位置。棒 464 延伸超出下冲头 338 的冲压面 340。将下冲头 338 设置到冲模 576 内,以使冲模 576 的基座 582 平落在下冲头 338 的肩部 352 上,下冲头 338 的冲压面 340 位于冲模 576 的空穴 578 内。

[0118] 图 7 显示了压制前组装在一起的压制加工器具 896。该压制加工器具 896 可与例如 CARVER® 实验室压力机或本领域普通技术人员已知的任何市售半自动压力机联用。压制加工器具 896 的各个组件可由钢,例如 S7 钢、308 钢或 440 钢构成。

[0119] 芯棒 462 和下冲头 338 设置就位后,将大致均质的混合物 898 装载到冲模 576 内下冲头 340 的冲压面 340 上。装载可采用本领域已知的任何常规方法来实现,例如手动或采用进料滑槽。

[0120] 下一步,在上下冲头 216 和 338 的冲压面 222 和 340 之间压制混合物 898,如图 8 所示。压制期间,芯棒 462 进入上冲头 216 的空穴 234。挠性压缩的阴道内环的大小和形状分别由冲模 576 的空穴 578 的内径 580,棒 464 的直径 464,以及上下冲压面 222 和 340 的轮廓所确定。一旦压制完成,上下冲头 216 和 338 相互分离。然后,挠性压缩的阴道内环从下冲头 338 弹出。

[0121] 在一个实施方式中,环 100 的弹出可使用弹出模具 690 来实现,如图 6 所示。弹出模具 690 具有空穴 691。弹出模具 690 的长度约为 1.25 英寸,内径 (I. D.) 692 约为 3.25 英寸,外径 (O. D.) 694 约为 3.5 英寸。弹出模具 690 位于冲模 576 的顶部。下冲头 338 将挠性压缩的阴道内环 100 从冲模 576 推送到弹出模具 690 的空穴 691 内。弹出模具 690 通过摩擦容纳挠性压缩的阴道内环 100 直到通过任何常规方式移出。

[0122] 或者,环的弹出可通过使下冲头相对于冲模和芯棒移动来实现,使下冲头的冲压面甚至与冲模上表面平齐,从而将环推送出冲模。然后例如用进料滑槽将挠性压缩的阴道内环从冲模清扫下来。

[0123] 在本发明方法的一些实施方式中,压制在低于大致均质的混合物的玻璃态转化温度的温度下进行。在一些实施方式中,压制在约 5-40°C 的温度下进行。在一些实施方式中,压制在约 5-30°C 的温度下进行。在一些实施方式中,压制在约 5-25°C 的温度下进行,或者在约 5-15°C 的温度下进行。这使得本发明方法尤其适用于批量生产环境。

[0124] 不受任何具体理论的束缚,可根据混合物的塑性和弹性性质来优化本发明方法。混合物的塑性和弹性相互间基本上为逆相关。因此,随着混合物塑性的增加,其弹性降低。压制期间,大致均质的混合物的塑性使混合物得以保持混合物压制形成的形状。通常,混合物的塑性随混合物温度的升高而升高,具体说,超过混合物的  $T_g$  温度,塑性急剧升高。因此,压制领域普通技术人员预期,在超过塑性混合物  $T_g$  的温度下将发生更有效的压制过程。然

而,本发明方法在低于混合物  $T_g$  的温度下压制混合物。虽然以这种方式控制温度使压制较为困难(即可能需要较大的压力),但是本发明发现总体过程变得更加有效。效率的增加在较大程度上是因为混合物容易流入冲头和冲模并且挠性压缩的阴道内环容易从冲头和冲模中移出。例如,通过将混合物维持在其玻璃态转化温度以下的温度能够显著降低压制前混合物流入冲头和冲模所需的时间。而且,在低于混合物  $T_g$  的温度下进行压制能使所得挠性压缩的环在压制后容易从冲头和冲模弹出。而且,维持在混合物  $T_g$  以下的温度能够避免环从冲头和冲模中移出时发生的诸如塑性变形的问题。因此,本发明方法平衡了混合物的塑性和弹性性质,塑性导致压制期间优良的压缩性,而弹性使环在压制后容易从冲头和冲模中移出。而且,挠性压缩环的弹性使其能够弯曲而不丧失其形状,本发明挠性压缩的阴道内环在室温(如,约  $23^{\circ}\text{C}$ )和体温(如,约  $37^{\circ}\text{C}$ )下是柔韧的(即,可弯曲)。

[0125] 还可选择挠性压缩的阴道内环的组分,使其能够采用快速、成本有效的压制方法进行制造。例如,在一些实施方式中,本发明中使用的聚甲基丙烯酸酯在室温下是半粘稠的,在低于混合物  $T_g$  的温度下压制含聚甲基丙烯酸酯的混合物可能需要精心设计的措施,例如将压制工具封装到冷冻室或冷冻盒中,用冷却液管线封套压缩器具,或者生产环境中不希望存在的其他高成本措施。在这些情况下,可向混合物中加入适量增稠剂以调节其热弹性,或者在压制前将混合物冷却至其  $T_g$  以下,使混合物可在大约室温下进行压制。因此,本发明混合物和方法尤其适合在温和条件下低成本地制造挠性压缩环。

[0126] 虽然在高于混合物  $T_g$  的温度下进行压制可能存在其他优点,例如同时压制和固化,但是这种高于混合物  $T_g$  的方法通常需要数分钟一直到 1 小时,以实现可重现的形状,并且使得环的弹出变得困难。因此,与过去的压制方法相比,本发明方法提供了在生产中高度有效的、以有效可重现方式形成挠性压缩环的方法。同时压制和固化在加工时间上的优势也可通过以“批量”模式进行固化来弥补。因此,本发明方法代表了对制备阴道内环的其他制造方法的改良,可以约 10-60 个/小时的速率制造环。例如,在本发明方法中,压制时间约为 0.5-10 秒,或者可选地约为 1-5 秒。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可以至少约 600 个/小时的速率制造。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可以至少约 800 个/小时的速率制造。在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可以至少约 1000 个/小时的速率制造。

[0127] 在一些实施方式中,本发明方法还包括直接在压制后固化挠性压缩的阴道内环。如本文所用,“固化”指用于使本发明大致均质的挠性压缩组合物固化、硬化或交联的过程。固化可包括加热、干燥、结晶、交联、光致固化(如暴露于单色或宽谱带紫外线、可见光或红外线)或其组合。在一些实施方式中,固化包括将挠性压缩的阴道内环加热至混合物的  $T_g$  温度以上。在一些实施方式中,固化包括在挠性压缩的阴道内环(即,包含聚(甲基丙烯酸酯),增塑剂,增稠剂和活性剂的压缩混合物)的  $T_g$  温度以上进行加热。在一些实施方式中,固化包括在约  $20-110^{\circ}\text{C}$  的温度下加热。在一些实施方式中,固化包括在约  $20-100^{\circ}\text{C}$ , 约  $20-90^{\circ}\text{C}$ , 约  $25-100^{\circ}\text{C}$ , 约  $25-90^{\circ}\text{C}$ , 约  $25-80^{\circ}\text{C}$ , 或约  $30-80^{\circ}\text{C}$  的温度下加热。

[0128] 固化持续时间可变化。在一些实施方式中,固化约为 15 分钟-48 小时。在一些实施方式中,固化约为 30 分钟-36 小时,或者可选地约为 1 小时-24 小时。在一些实施方式中,固化约为 2 小时-12 小时。

[0129] 固化条件可控并可变化。在一些实施方式中,固化在空气气氛的环境压力下进行。

在一些实施方式中,固化在受控气氛下进行(例如,在包含约小于 20 体积%的氧气或另一种氧化剂的气氛下)。在一些实施方式中,固化在惰性气氛下进行(例如,在包含一种或多种非反应性气体的气氛下,如氮气、氩气、氦气、氖气、氙气及其混合物)。在一些实施方式中,固化在低压下进行(例如真空下)。在一些实施方式中,固化在还原条件下进行(例如在包含还原气体的气氛下,如一氧化碳、氢气、甲烷或其混合物)。在一些实施方式中,固化在氧化条件下进行(例如包含氧化气体的气氛下,如氧气、一氧化二氮、氟或其混合物)。

#### [0130] 治疗方法

[0131] 本发明还涉及向对象提供活性剂的方法,该方法包括经阴道给予对象挠性压缩的阴道内环,所述挠性压缩的阴道内环包括大致均质的挠性压缩的混合物,该混合物包含聚甲基丙烯酸酯、增稠剂、增塑剂和活性剂。

[0132] 术语“治疗”指治疗性治疗和预防性维护,或预防措施,其目的是防止或减缓(减轻)不期望的生理学病症、紊乱或疾病,或获得有益或期望的临床结果。出于本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于:缓解症状或病征;减轻病症、紊乱或疾病的程度;稳定(即使之不恶化)病症、紊乱或疾病的状态;延迟病症、紊乱或疾病的发生或减缓其进程;改善病症、紊乱或疾病状态,使其缓和(部分或完全),可检测或不可检测;或促进或改善病症、紊乱或疾病。治疗包括引发临床显著反应,而没有过度的副作用。治疗也包括与不接受治疗的预期存活时间相比,延长其存活时间。

[0133] 本发明还涉及将药物位点特异性递送至阴道和/或泌尿生殖道的方法以及治疗活性剂可在阴道和/或泌尿生殖道内吸收的任何疾病。

[0134] 在一些实施方式中,可给予对象本发明挠性压缩的阴道内环来治疗绝经期疾病。如本文所用,“绝经期疾病”指与绝经或月经自然停止阶段相关的疾病。此外,术语“绝经期疾病”可涉及围绝经期、绝经后或卵巢切除妇女,或内源性性激素产生受到化学药物组合物抑制的妇女的疾病,所述化学药物组合物包括 GnRH 激动剂如以商品名 LUPRONE® 销售的醋酸亮丙瑞林(伊利诺伊州森林湖的 TAP 制药有限公司(TAP Pharmaceutical Products, Inc., Lake Forest, IL))或以商品名 ZOLADEX® 销售的醋酸戈舍瑞林(特拉华州威明顿昂斯塔森制药公司(AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE))。

[0135] 可存在多种绝经期疾病。在一些实施方式中,绝经期疾病是潮热。在一些实施方式中,绝经期疾病包括但不限于,阴道干燥、经期疼痛、感染风险增加、排尿不受控制(如,失禁)、泌尿感染频率增加、阴道萎缩、外阴干皱、潮热和/或盗汗、疲劳、情绪变化(如,心境不稳和性欲变化)、睡眠障碍(如,失眠)、皮肤和毛发干燥、面部和体毛生长增加、心脏病风险增加、疼痛和关节疼、头疼、心悸(即,快速不规则的心脏搏动)、阴道搔痒、骨质疏松、骨质减少和全身瘙痒。

[0136] 在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可给予对象来治疗骨质疏松。如本文所用,“骨质疏松”指特征为骨质量和骨密度减小的疾病,导致骨骼变脆。在一些实施方式中,骨质疏松疾病包括骨折,尤其髋部和脊柱骨折的风险增加。

[0137] 在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可给予对象来治疗失禁。如本文所用,“失禁”指排尿不受控制。

[0138] 在一些实施方式中,本发明挠性压缩的阴道内环可给予对象来治疗阴道感染。如本文所用,“阴道感染”指阴道、子宫颈或子宫中或其周围的细菌或病毒感染。阴道感染的症



状包括但不限于：瘙痒、烧灼感、酸痛、经期和 / 或排尿期间的疼痛，可伴随带下。

[0139] 在一些实施方式中，本发明挠性压缩的阴道内环可给予对象来治疗阴道疼痛。如本文所用，“阴道疼痛”指局限在女性生殖道内（如，阴道、子宫颈或子宫以及它们的组合）的疼痛。疼痛可以是医疗状态和 / 或心理学困惑引起的。医疗状态可包括慢性疾病、小病和药物。心理学原因与肉体或性滥交有关。如本文所用，“腹部疼痛”指胃部、小肠、大肠或肠区域内的疼痛。

[0140] 在一些实施方式中，本发明挠性压缩的阴道内环可给予对象来治疗炎症。如本文所用，“炎症”指对损伤或感染的机体天然反应，损伤或感染部位可表现为各种程度的疼痛、肿胀、发热、发红和 / 或功能丧失。

[0141] 治疗试剂盒

[0142] 本发明还涉及一种治疗试剂盒，其包括本发明挠性压缩的阴道内环和用于将挠性压缩的阴道内环给予需要的女性对象的指导说明。

[0143] 给予挠性压缩的阴道内环的“指导说明”可包括印刷品，预先记录的介质、或计划表 (planner)，描述了使用和 / 或适当给予挠性压缩的阴道内环来治疗或预防通过阴道内递送活性剂有所帮助的疾病。

[0144] “印刷品”可以是例如书、小册子、活页印刷品或传单中的一种或多种。印刷品描述了使用本发明挠性压缩的阴道内环来治疗病症或疾病。可能的版式包括但不限于：关键点列表、常见问题 (FAQ) 列表或图表。此外，传达的信息可以非文字形式提供，如采用图片、图形或其他符号。

[0145] “预先记录的介质”可以是例如，视频介质如录像带、DVD (数字视频磁盘)、幻灯片、35mm 电影胶片或任何其他视频介质。或者，预先记录的介质可以是交互式应用软件，如 CD-ROM (紧凑型磁盘只读存储器) 或软盘。或者，预先记录的介质可以是例如，音频介质如录音、盒式录音磁带或音频光盘。或者，预先记录的介质可上传到公众可访问的网站、或用相关人员分配到密码可访问的网站上来发布该信息，其中药物包装上的印刷品可提供访问网站的说明以及网站的统一资源定位服务 (“URL")，即资源在英特网上的地址。预先记录的介质中所包含的信息可描述使用本发明挠性压缩的阴道内环来治疗病症或疾病。

[0146] “计划表”可以是例如，每周、每月、每几个月、每年、每几年的计划表。在一些实施方式中，计划表用作临床或诊断环境的日志，以监测剂量或追踪给药量。或者，可以使用计划表对未来事件作准备，这些事件包括给予或去除挠性压缩的阴道内环发生困难。或者，计划表可以是提供监测何时给予挠性压缩的阴道内环，何时将其取出的日程安排。此外，计划表可给予负责自己给予然后取出阴道环的老年或其他患者群体。本领域技术人员将理解，本发明可使用各种合适的计划工具。

[0147] 治疗试剂盒还包括用于储存或包装试剂盒各组件的容器。合适的容器包括例如袋子、盒子、箔包装、泡囊密封袋、以及适用于本发明的任何其他容器。在一些实施方式中，可将试剂盒设计成能防止夯实或包装可指示是否发生夯实的方式。在一些实施方式中，容器大到足以容纳各个组件和 / 或随附本发明挠性压缩的阴道内环的任何施加装置。在一些实施方式中，可能需要包括较小的容器，方便隐藏在患者的钱袋、公文包或口袋中。

[0148] 在一些实施方式中，本发明治疗试剂盒可包含一个或多个本发明挠性压缩的阴道内环以及第二种药物组合物或剂量装置。

[0149] 在一些实施方式中,本发明治疗试剂盒包含标签、注意事项或印刷说明。这些印刷说明可以是政府部门对药品或生物制品的制造、使用或销售的规定,这些内容表明政府批准挠性压缩的阴道内环的制造、使用或销售,给予女性来治疗适合通过阴道内递送活性剂进行治疗的疾病。

[0150] 在一些实施方式中,本发明提供了将本发明挠性压缩的阴道内环递送至需要的患者的方法,该方法包括:

- [0151] • 在计算机可读储存介质中注册能够处方挠性压缩的阴道内环的医师的身份;
- [0152] • 向患者提供关于给予挠性压缩的阴道内环伴随的风险的咨询信息;
- [0153] • 获取患者的知情同意,虽然存在风险仍接受挠性压缩的阴道内环;
- [0154] • 获取知情同意后,在计算机可读介质中注册患者的身份;和
- [0155] • 允许患者获取挠性压缩的阴道内环。

[0156] 在该方法的一些实施方式中,获取挠性压缩的阴道内环的途径是处方。

[0157] 本发明还涉及将本发明挠性压缩的阴道内环的有关信息告知消费者的方法,该方法包括将挠性压缩的阴道内环分发给消费者,在销售端告知有关信息。

[0158] 在一些实施方式中,消费者信息通过以下形式呈现,包括:英文、外文、可见图像、图表、电话录音、网站和消费服务代表的现场访问等。在一些实施方式中,消费者信息是使用指导、适当的应用年龄、适应症、禁忌症、合适的剂量、警告、电话号码或网站地址。

[0159] 在一些实施方式中,告知消费者的方法还包括向回答消费者问题的相关人员提供关于本发明挠性压缩的阴道内环,或关于其使用以治疗疾病的专业信息。相关人员可以是医师、医师助手、护士、药剂师、药代动力学家或消费者服务代表。

[0160] 在一些实施方式中,经销商处配备药剂师或卫生保健人员。

[0161] 所有这里描述的各种实施方案和选择可以任何和所有变化组合。

[0162] 一般地描述了本发明之后,通过参考这里提供的实施例来进一步理解本发明。这些实施例仅仅是阐述性的,它们并不用于限定本发明的范围。

[0163] 实施例

[0164] 实施例 1

[0165] 通过本发明方法制备安慰剂阴道内环(不含活性剂的环)。各成分及其含量见表 1。

[0166] 表 1:

[0167]

成分	功能	毫克/阴道环
聚甲基丙烯酸正丁酯	聚合物	4500
癸二酸二丁酯	增塑剂	1000
CAB-O-SIL®	增稠剂	450
硬脂酸镁	润滑剂	50
活性剂	n/a	n/a
总重量(mg)		6000

[0168] 制备挠性压缩的阴道内环的方法一般地如图 9 和 10 所示。室温(约 23°C)下将增稠剂(CAB-O-SIL®)和增塑剂(癸二酸二丁酯)混合 5 分钟以形成第一混合物。向第一

混合物中加入聚合物 ( $T_g$  为  $20^{\circ}\text{C}$  的聚甲基丙烯酸正丁酯), 然后是硬脂酸镁, 每次加入后将所得混合物混合 5 分钟以形成均质的混合物。然后将均质混合物冷却至  $4^{\circ}\text{C}$ 。将冷却的均质混合物置于下冲头中, 下冲头如图 3 所示, 位于 **CARVER®** 实验室压力机中。采用分别如图 2 和图 4-6 所示的上冲头、芯棒、冲模和弹出模具来压制均质混合物, 以形成挠性压缩的阴道内环。压制过程期间向混合物施加约 3000 磅压力, 持续时间约 5 秒。然后所得挠性压缩的阴道内环在  $35^{\circ}\text{C}$  下固化 12 小时。

[0169] 本实施例显示了本发明可能的实施方式。虽然参考本发明的一些实施方式具体显示和描述了本发明, 本领域技术人员应理解这些实施方式仅仅是示例性而非限制性的, 可进行各种形式上和细节上的改变而不背离本发明的精神和范围。因此, 本发明的范围不应由上述示例性的实施方式来限定, 而应仅仅根据权利要求书及其等同项来限定。

[0170] 本文引用的所有文献, 包括杂志文章或摘要, 公开的或对应的美国或外国专利申请、授权的或外国专利、或任何其他文献各自的内容全部纳入本文, 包括引用文献中的所有数据、表格、图片和文字。

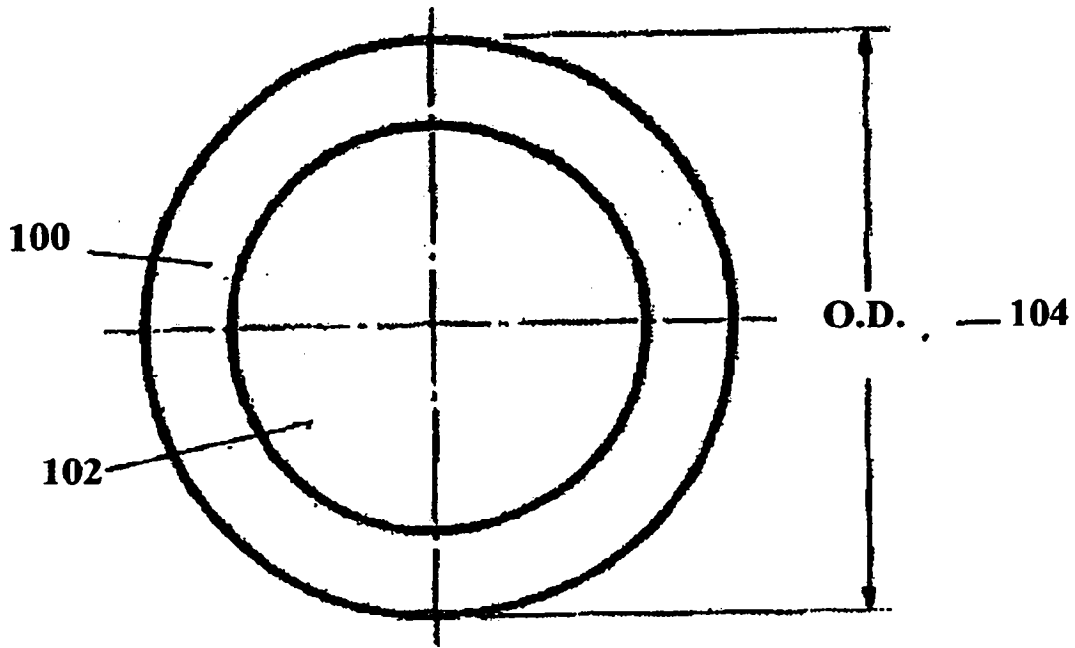


图 1A

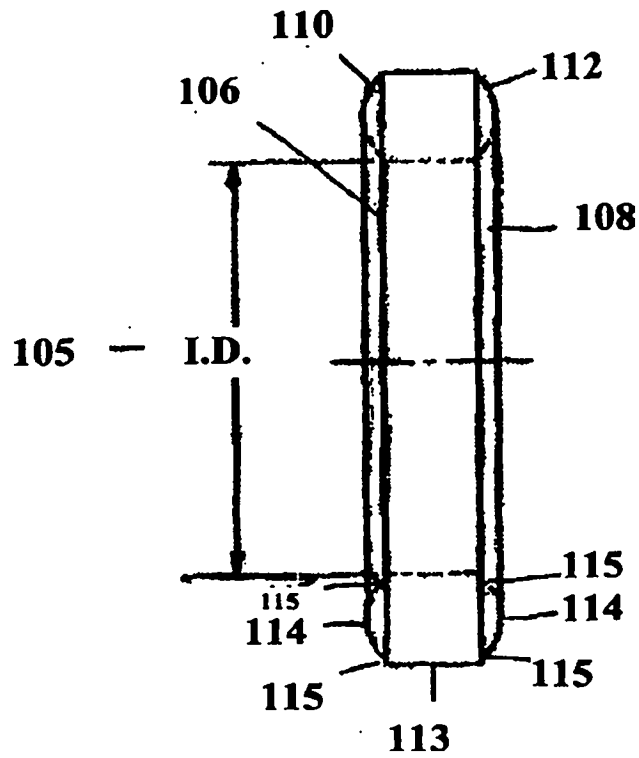


图 1B

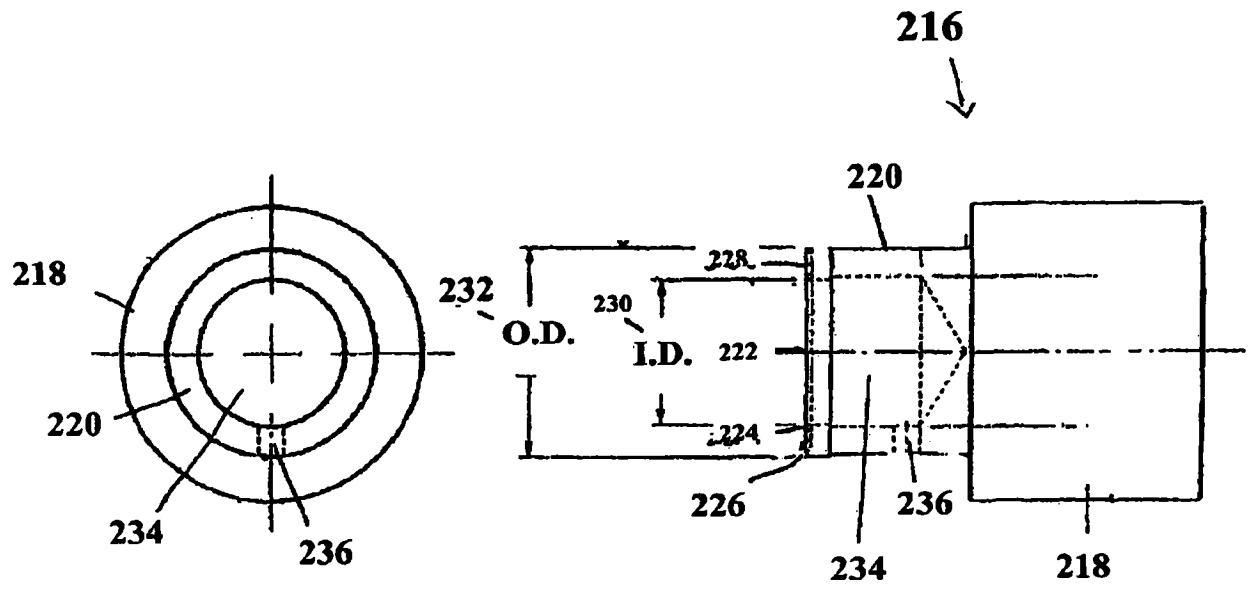


图 2

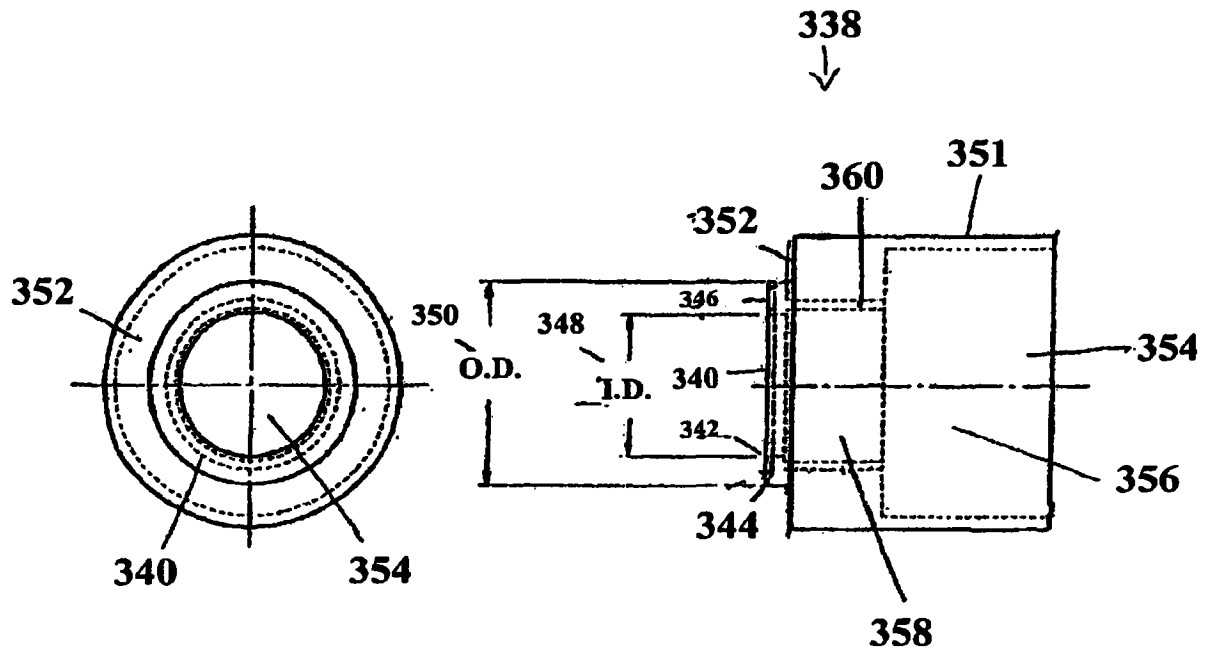


图 3

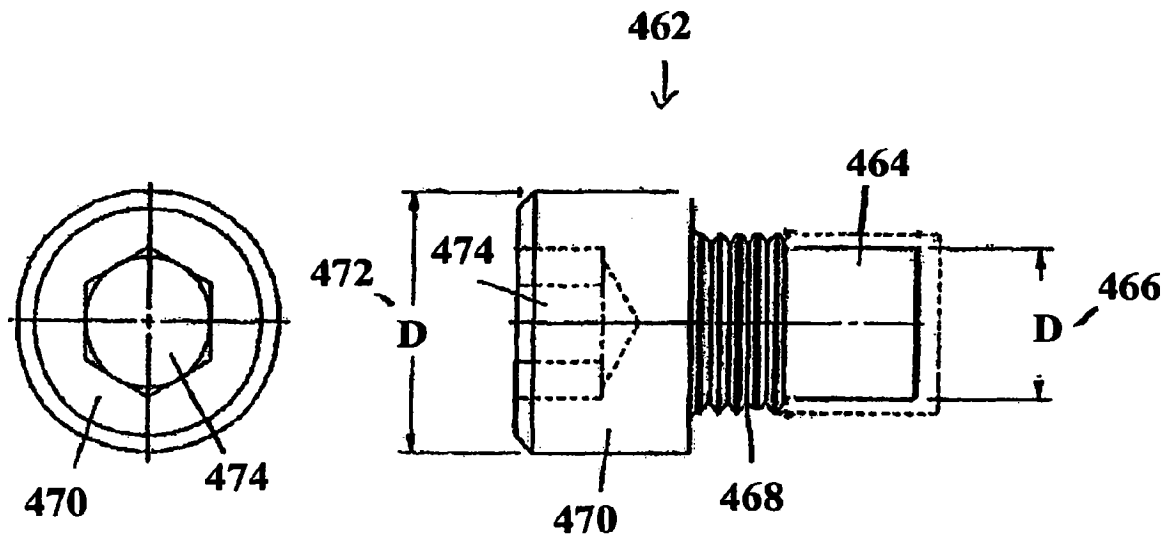


图 4

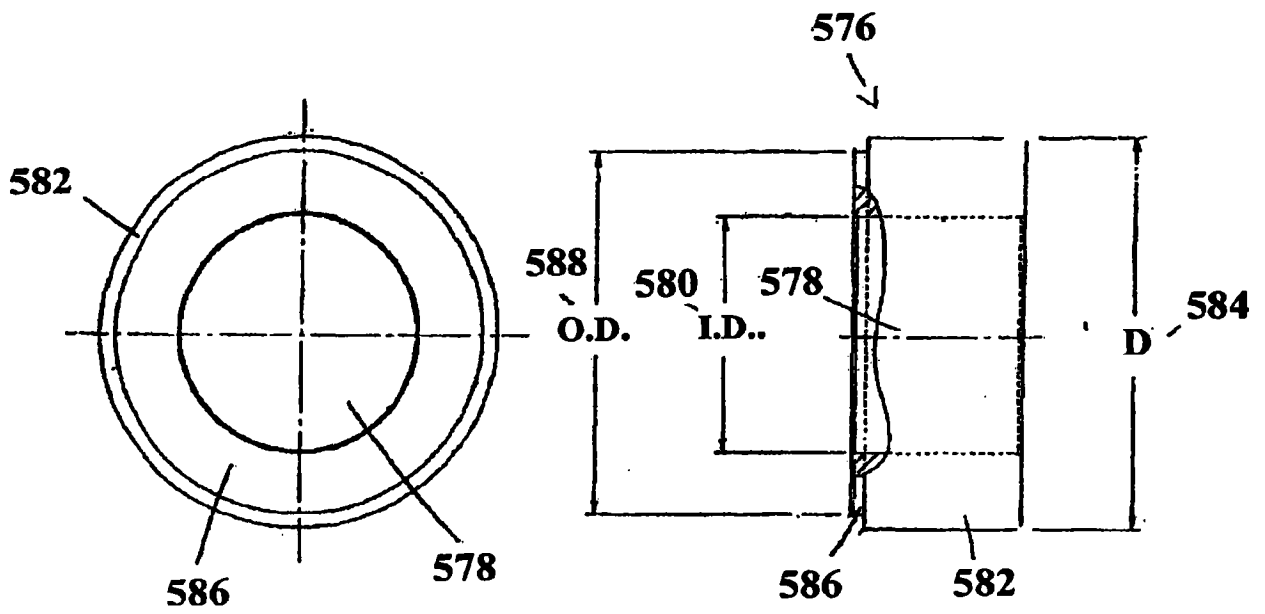


图 5

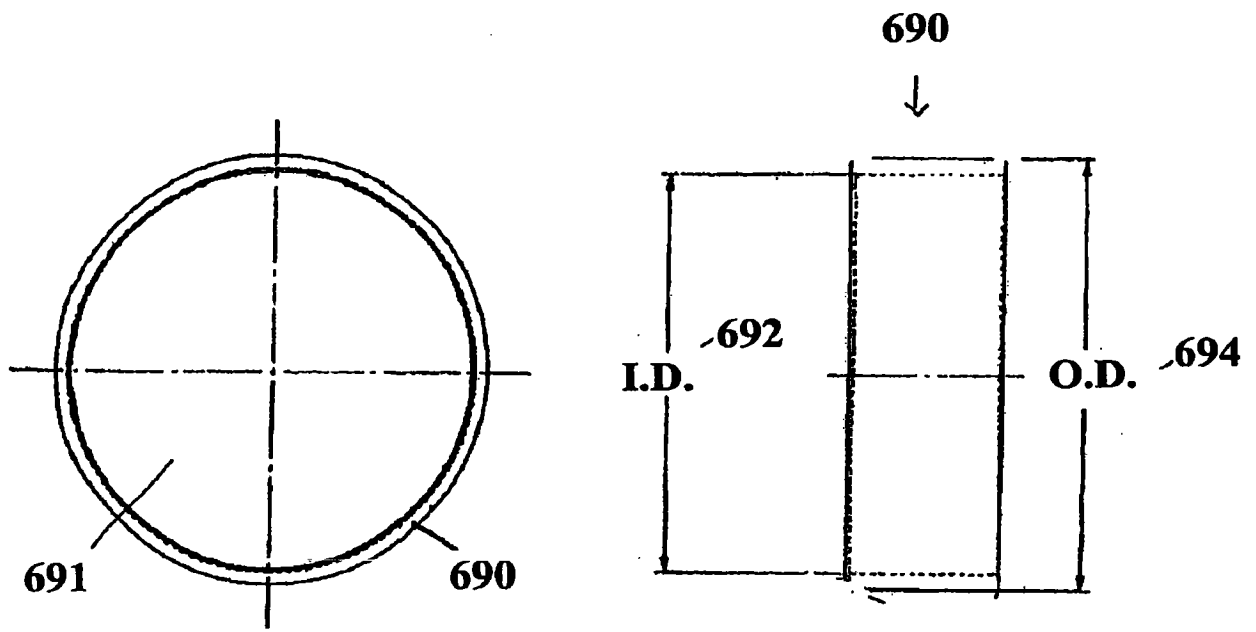


图 6

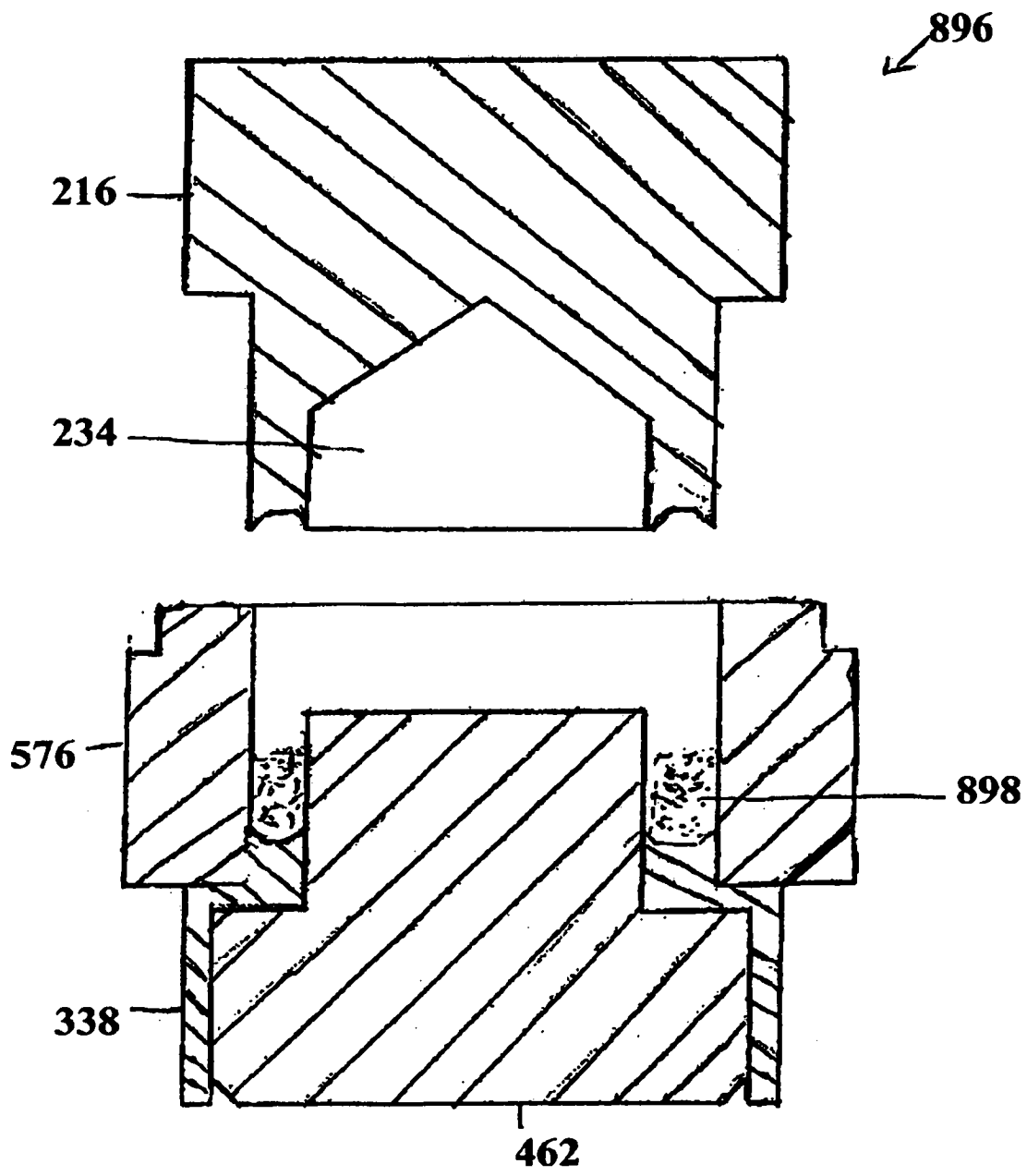


图 7



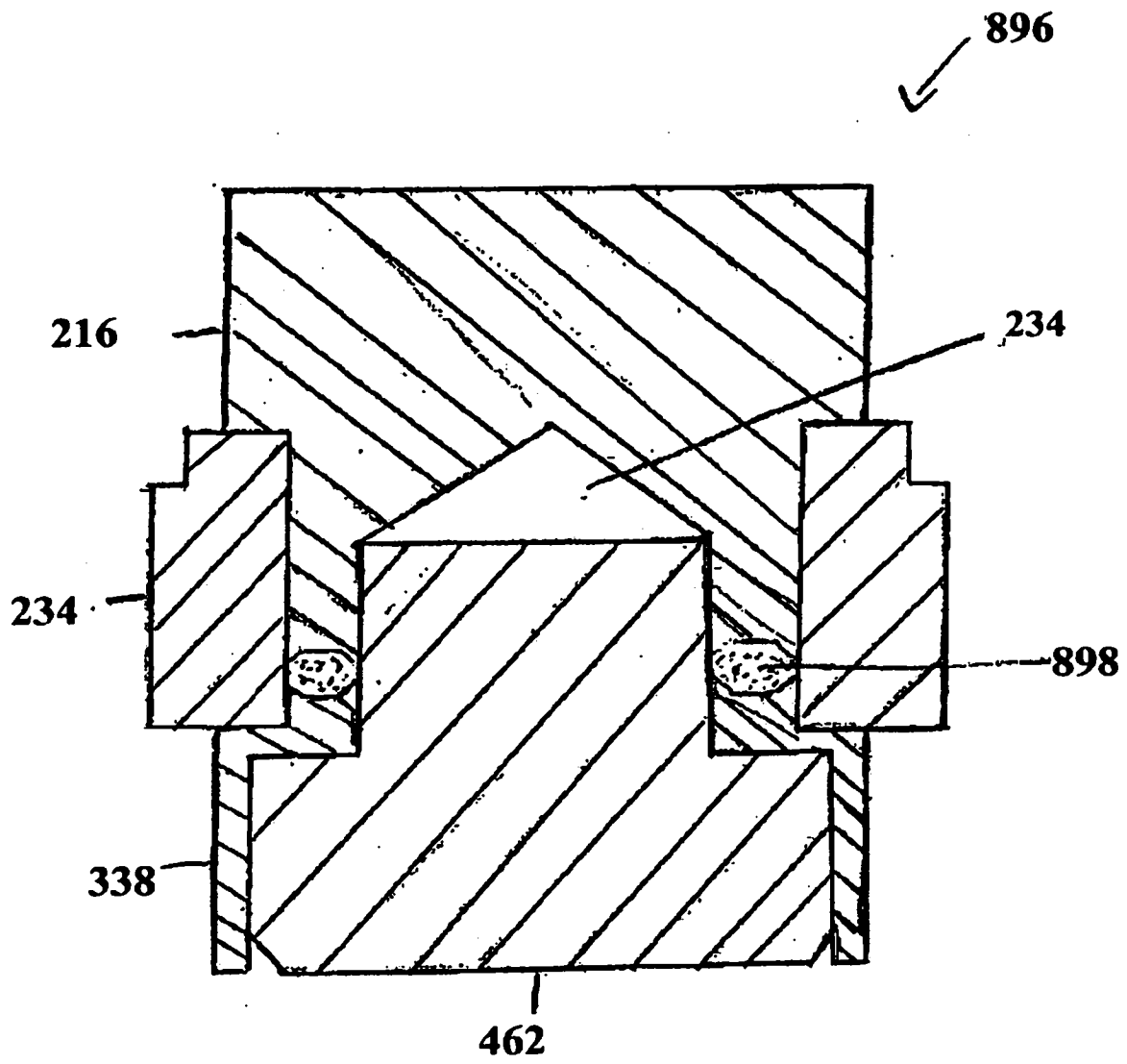


图 8

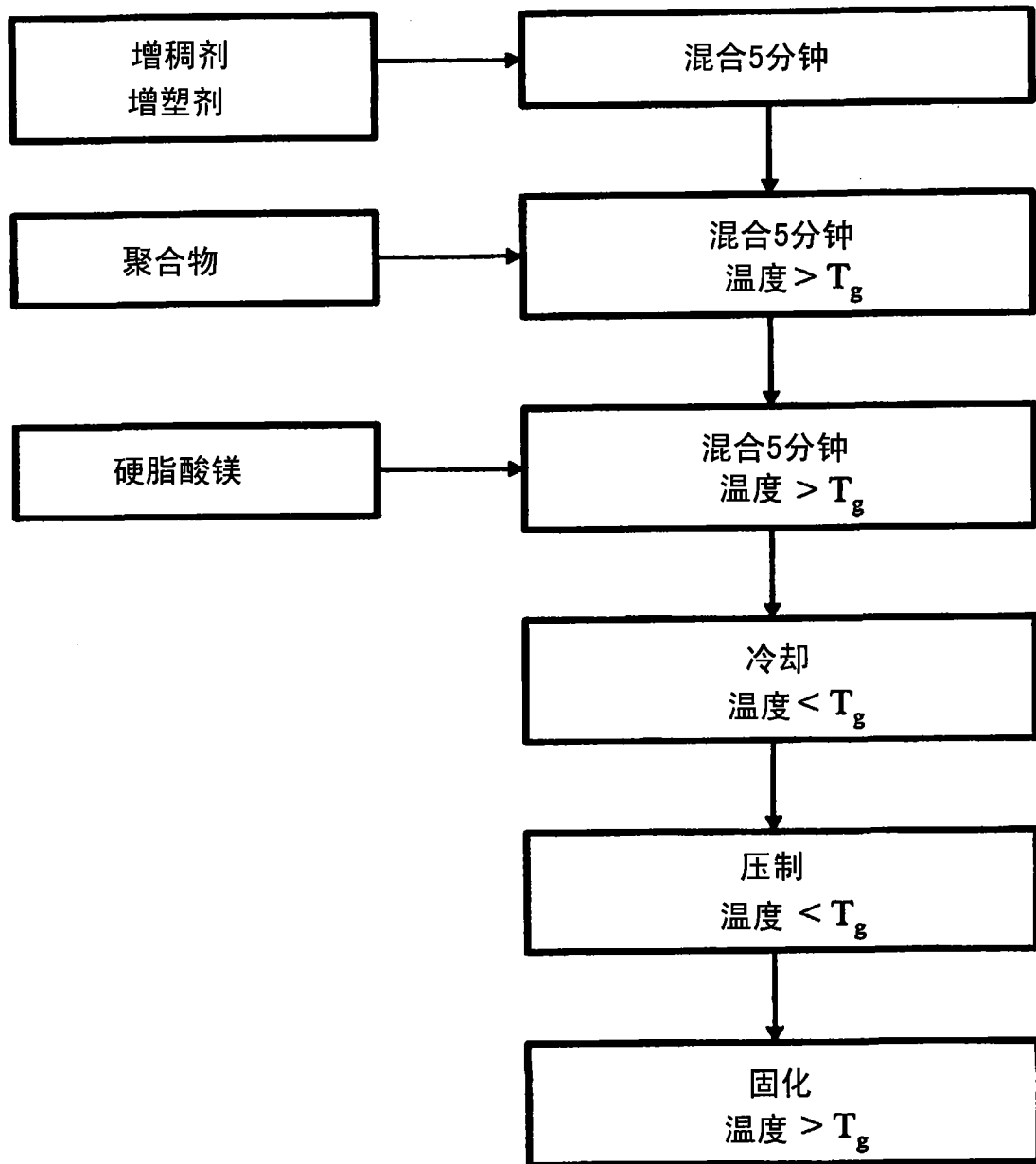


图 9

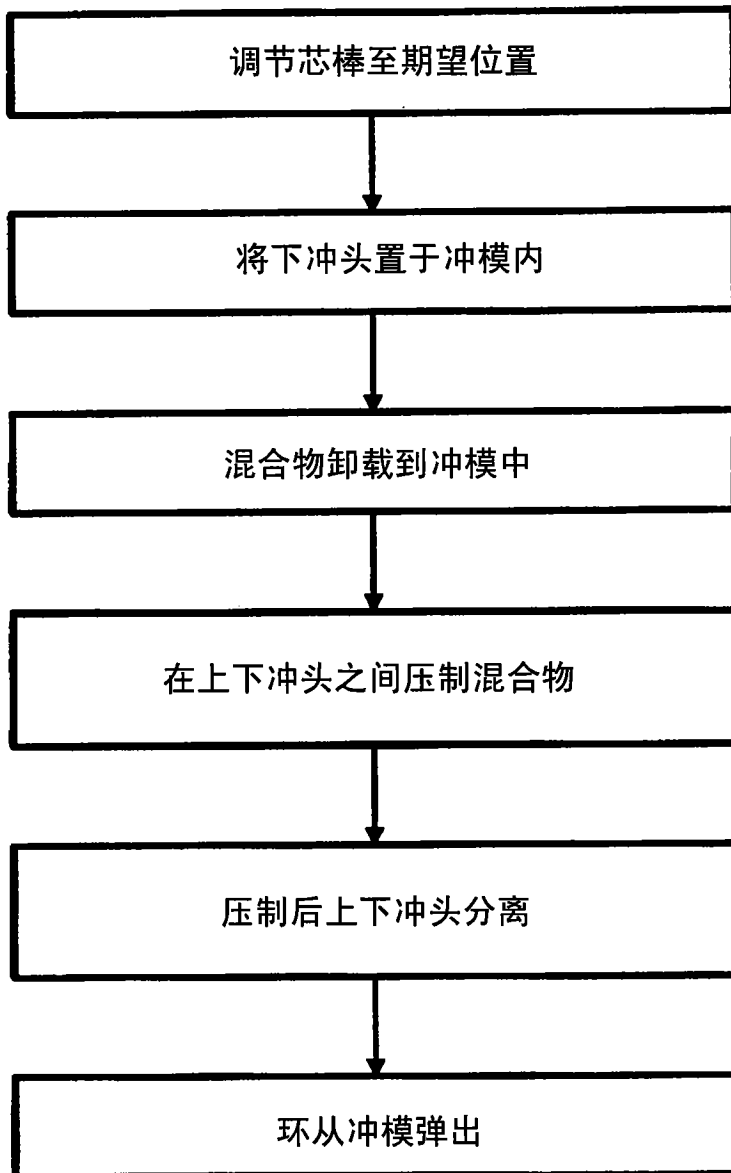


图 10