

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
A61K 9/52



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00805909.8

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1222279C

[22] 申请日 2000.2.8 [21] 申请号 00805909.8

[30] 优先权

[32] 1999.2.12 [33] US [31] 09/250,123

[86] 国际申请 PCT/US2000/003237 2000.2.8

[87] 国际公布 WO2000/047144 英 2000.8.17

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.30

[71] 专利权人 拜奥维克托技术公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 M·J·杜拉尼

审查员 王海鹏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 19 页

[54] 发明名称 缓释型生物粘附性阴道凝胶剂型

[57] 摘要

本发明涉及一种生物粘附性、缓释的阴道凝胶剂型,它包含由角叉菜聚糖、含丙烯酸的高聚物、琼脂糖和有效剂量治疗剂所组成的增效配方,其中治疗剂最初以第一种比较高的速率由这种组合物中释出以提供治疗剂的负荷剂量,接着以第二种比较低的速率释出以提供恒定的、维持剂量的治疗剂达 24 小时。更具体地,本发明包括组合物,其中的琼脂糖是具有超低胶凝温度的琼脂糖,含丙烯酸的高聚物可以是 carbophil,它是丙烯酸和二乙烯基醇的共聚物、丙烯酸和 C₁₀至 C₃₀烷基丙烯酸的共聚物或聚丙烯酸均聚物。

ISSN 1008-4274

1. 一种缓释的生物粘附性药物组合物, 它含有:
角叉菜聚糖;
至少一种含丙烯酸的高聚物;
5 琼脂糖; 和
治疗有效量的至少一种治疗剂.
2. 权利要求 1 的组合物, 其中的琼脂糖是具有超低胶凝温度的琼脂糖.
3. 权利要求 2 的组合物, 其中琼脂糖存在的量为 0.3-0.7 pph.
- 10 4. 权利要求 2 的组合物, 其中琼脂糖存在的量为 0.05-1.0 pph.
5. 权利要求 1 的组合物, 其中角叉菜聚糖存在的量为 0.05-7.0 pph.
6. 权利要求 5 的组合物, 其中角叉菜聚糖存在的量为 0.1 pph 至 5 pph.
- 15 7. 权利要求 1 的组合物, 其中至少一种含丙烯酸的高聚物是选自丙烯酸的共聚物、polycarbophil、丙烯酸与二乙烯基乙二醇交联的均聚物、聚丙烯酸均聚物、Carbomer、Carbopol 974 P-NF 和 Carbopol 971 P-NF、ETD 树脂和丙烯酸与 C₁₀ 至 C₃₀ 烷基丙烯酸的共聚物.
8. 权利要求 7 的组合物, 其中至少一种含丙烯酸的高聚物存在的
20 量为 0.05-5.0 pph.
9. 权利要求 1 的组合物, 其中至少一种含丙烯酸的高聚物存在的量为 0.075-2.0 pph.
10. 权利要求 1 的组合物, 它进一步包含对羟基苯甲酸甲酯, 其中对羟基苯甲酸甲酯存在的量为 0.05-0.20 pph.
- 25 11. 权利要求 10 的组合物, 其中对羟基苯甲酸甲酯存在的量为 0.075-0.175 pph.
12. 权利要求 1 的组合物, 它进一步包含氯化钠, 其中氯化钠存在的量为 0.05-2.10 pph.
13. 权利要求 12 的组合物, 其中氯化钠存在的量为 0.5-1.50
30 pph.
14. 权利要求 1 的组合物, 其中的治疗剂是选自杀精子剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗霉菌剂、止痒剂、润肤剂、湿润剂、消

炎剂、免疫调节剂、激素类药剂、抗肿瘤剂和止痛剂。

15. 权利要求1的组合物，其中的治疗剂是 nonoxynol-9。

16. 一种制造缓释的生物粘附性药物组合物的方法，它包括以下步骤：

5 (a) 在水中溶解适量可溶性组分，包括氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、醋酸缓冲液以及，供选择地，至少一种治疗剂，以提供第一种混合物；

 (b) 在第一种混合物中分散适量胶凝剂，包括琼脂糖和角叉菜聚糖，以提供第二种混合物，其中第二种混合物应搅拌一小时；

10 (c) 在第二种混合物中分散适量至少一种含丙烯酸的高聚物以提供第三种混合物，其中第三种混合物应搅拌并加热到至少 90℃，并且其中第三种混合物被进一步冷却到 70℃并搅拌；

 (d) 冷却第三种混合物至室温并搅拌第三种混合物直至均匀，并且，供选择地，加入至少一种治疗剂。

15 17. 权利要求16的方法，其中的琼脂糖是超过低胶凝温度的琼脂糖。

 18. 权利要求16的方法，其中至少一种含丙烯酸的高聚物是选自丙烯酸的共聚物、polycarbophil、丙烯酸与用二乙烯基乙二醇交联的均聚物、聚丙烯酸均聚物、Carbomer、Carbopol 974 P-NF、Carbopol
20 971 P-NF、ETD 树脂、以及丙烯酸与 C₁₀ 至 C₃₀ 烷基丙烯酸的共聚物。

 19. 权利要求16的方法，其中的治疗剂是选自杀精子剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗霉菌剂、止痒剂、润肤剂、湿润剂、消炎剂、免疫调节剂、激素类药剂、抗肿瘤剂和止痛剂。

 20. 权利要求16的方法，其中的治疗剂是 nonoxynol-9。

缓释型生物粘附性阴道凝胶剂型

发明的领域

5 本发明涉及能控制治疗剂释出的生物粘附性组合物。本发明也涉及制造这种生物粘附性组合物的工艺和治疗方法，包括含有治疗剂的生物粘附性组合物的阴道内给药。本发明还进一步针对这样一种生物粘附性组合物，它通过最初较高的释出速率以提供最初的负荷剂量，以及借助另外的较低速率的治疗剂释放来提供第二次供维持用的剂
10 量。

发明的背景

治疗剂的缓释型配方为患者在延长的时间周期内提供更均匀的活性剂浓度。结果，持续地释出配方允许较少次数地服用治疗剂而为患者提供超过另外那些更麻烦的剂量分配的改进的方便性以及增进
15 的依从性。为避免药物在患者体内浓度的大幅波动、尤其是那些只有比较短的半寿期的活性剂，治疗剂的持续性地释出是特别重要的。

活性剂在会被侵蚀的基质中的均匀分散已被用作一种持续释出物料配方的方法。美国专利 No. 5, 817, 343 公开了一种形成含有治疗剂的微型颗粒的方法。这种方法包括把一种高聚物和共溶解或悬浮的
20 药物溶解在一种有机溶剂中。除去溶剂，剩下的固体药物-高聚物基质被冷却到基质的玻璃化转变温度以下，然后破碎而提供不对称的微型颗粒。用于这种方法中的合适的高聚物包括聚乳酸及乳酸-乙醇酸共聚物。持续释出活性剂是由于这些高聚物在活体内水解的结果，水解逐渐侵蚀基质，从而让一种或多种治疗化合物扩散进入体内。

25 可用于形成含有治疗剂的缓释基质中的具有生物相容性的可被侵蚀的高聚物的进一步实例由美国专利 No. 5, 834, 343 提供。该专利公开了形成聚合原酸酯基质组分材料的方法，它是通过在一种合适的溶剂中使单体原酸酯与合适的三元醇进行反应而得到的。用这种方法形成的高聚物被溶解在一种有机溶剂中从而提供一种粘稠的溶液，治
30 疗剂可被混入其中。除去溶剂即得到含活性剂的基质，其形式可被塑造成可被生物侵蚀的植入物。持续地释出药物是由于含有这种基质的高聚物中的原酸酯键对酸的不稳定性造成的。这些键的水解速率可通

过在含有这种原酸酯高聚物的配方中酸性或碱性赋形剂的包涵物来操纵，从而改变从基质中释出活性剂的速率。

在人体内受控地持续释出治疗剂的更为复杂和精致的组合物和体系已被开发出来，并被配制成丸、胶囊和微胶囊。美国专利 No. 5,783,212 公开了一种受控释出的药片，它由至少三层材料所组装，每层含有可溶胀、可被侵蚀的生物相容性高聚物。受控释出是通过配制一种比内部含药物层更容易受侵蚀的外部隔离层而获得的，它允许当隔离层降解时活性剂即可扩散进入局部的环境。当隔离层被侵蚀时，水即扩散进入含药物层并让活性剂扩散通过已溶胀的隔离层。与含药物层比较，从它们的组成和相对厚度两方面来适当配制隔离层，即可提供可在体内以恒定速率释出药物的药片。这样，这种公开的药片显示出“零级”动力学释出治疗剂，即释出药剂的量相对于时间坐标是恒定的。用于该专利公开的片剂中各层配方中的有代表性的可溶胀高聚物包括聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素。

在体内受控释出药物的另一种机理被公开于美国专利 No. 5,069,906 和美国专利 No. 4,983,393。这些专利公开了一种构造成含有治疗剂的半固体凝胶组合物的阴道内装置，它在阴道液体存在时能够溶解或分解。这种含有生物活性材料的固体凝胶基质由含有分散或溶解于其中的胶凝剂水溶液组成。合适的胶凝剂包括琼脂糖或琼脂，葡糖胺基葡聚糖、骨胶原、角叉菜或角叉菜聚糖、刺槐豆胶、血纤维蛋白和甘油。使治疗剂的扩散变得容易的基质的侵蚀，部分是通过在配方中降解酶的包涵物来实现的，这些酶可选自能水解组高聚物的蛋白酶、琼脂酶、骨胶原酶和糖酶，从而导致子宫内装置的受控分解和溶解。

改进的药物输送体系已通过开发和应用生物相容性生物粘附材料而提供，它和缓释配方结合，提供了在延长的时间周期内在身体的特定区域内持续地释出治疗剂的方法。

美国专利 No. 4,226,848 公开了一种治疗方法，它包括服用一种能够粘附在口或鼻粘膜上的治疗组合物。这种组合物包含由纤维素醚和一种丙烯酸高聚物做成的可被水溶胀并能与粘膜粘附的高聚物基质，与分散在这种基质中的治疗剂结合。药物以受控的速率释出并通过口或鼻腔粘膜被吸收。该专利讲授了个别组分最好是以很细的粉末

混合，它能被制成合适的形态。

美国专利 No. 5,714,159 和美国专利 No. 5,700,486 公开了含有治疗剂的生物粘附性的持续释出的生物可降解基质，它是由三种组分做成的组合物形成的。第一种组分含有合成的、带有自溶剂化元素的嵌段共聚链，这使它能在室温以粘稠状物质存在。第二种组分是一种可吸收的微孔性低分子量聚酯，它是高度结晶的，并且实际上不溶于第一种组分中。第三种组分被指明为一种增塑剂，一般是低分子量的化合物，可选自那些，例如，能帮助第二种组分在第一种组分中分散、减小第一种和第二种组分的混合物的总体粘度或增加该混合物的水合速率的物质。活性剂可以是吸附的载体材料或者与形成基质的三种组分混合。本发明的材料提供能形成水凝胶的、自溶剂化的、可吸收的聚酯共聚物，它能在接触到水溶液环境时选择性地、链段缔合进入柔顺的水凝胶中，使夹带的生物活性剂受控释出。

美国专利 NOs. 4,615,697; 4,795,436; 4,983,392; 5,225,196 以及授权给 Robinson 的 5,474,768 公开了一种生物粘附性高聚物，可应用于含有治疗剂的受控释出配方中。这种生物粘附物是可被水溶胀、但不溶于水的纤维状交联的羧基官能团高聚物，其中至少 80% 的单体单元中含有至少一个羧基官能度。这些专利定义生物粘附物为能粘附到生物表面诸如粘液膜和皮肤组织上的材料。这些参考材料中还量化生物粘附为分开两层被一种粘附剂粘合在一起的胃组织所需的力。活性剂可以这样来和受控释出、生物粘附的配方结合，即通过与相应的干燥固体混合，或者在含有这种治疗剂的水溶液介质中溶胀这种生物粘附物，从而使这种治疗剂吸附在生物粘附材料的已溶胀的颗粒上或进入其中。虽然在这些组合物中生物粘附材料可用作控制剂量释出速率的介质，但受控释出的速率一般是由一种医药上惰性的基质提供的。用来形成这种惰性基质的材料的实例包括交联的人类或小牛的血清白蛋白、交联的明胶、聚(甲基丙烯酸 2-羟乙基酯)、烷基纤维素醚、乙烯醋酸乙烯酯共聚物以及乙烯丙二烯共聚物。这些材料通过一种分散机理，使基质逐渐溶解或侵蚀来提供受控释出，从而在有，例如，胃或阴道分泌物存在的条件下由基质提供治疗剂的新鲜来源。

美国专利 No. 5,667,529 公开了一种含有用 nonoxynol-9、一种

已证实对人类免疫缺损病毒有活性的避孕药，以及其它承担着防止性传染病传播的生物试剂所配制的 Robinson 的交联聚羧酸高聚物的组合物，这种公开的组合物的制备包括分别把高聚物水合、混合水溶性的组分和配制油溶性成分。一旦高聚物被水合，即加入活性剂
5 nonoxynol-9，并混合直到获得均匀的制品，其中 nonoxynol-9 与高聚物可逆地缔合着。然后加入油溶性成分并将两相彻底混合，直到获得均匀的组合物。最后，用氢氧化钠把混合物的 pH 值调节到 - pH 4。

美国专利 No. 5, 672, 356 公开了生物粘附性药物组合物，它既可通过颊腔，也可系统地通过粘液膜来控制释出生物活性物质。所描述的
10 的这种组合物含有一种与两种其它化合物结合的活性剂。后两种材料是选自两种分别的类别，第一类含有一种或多种甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物，而第二类则包括一种或多种诸如聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇、藻酸及其衍生物、纤维素及其衍生物、淀粉、树胶、角叉菜酸盐、蛋白质和环糊精。生物粘附是通过药物剂型中一
15 种或多种化合物结合到生物组织表面的功能性化学基团上而建立起来的。所涉及的相互作用的性质可被描述为物理的、机械的或化学的。

美国专利 No. 5, 472, 704 也公开了一种控制释出医药的生物粘附药物组合物。这种组合物的特色是形成许多小尺寸的单元，每个单元与分开的涂布单元的生物粘附高聚物结合，能保证逐渐释出包含于其
20 中的活性成分。这样，这种微型单元包含着含有活性剂的芯，涂布的高聚物膜决定了活性组分的受控释出并且分开的、生物粘附性高聚物涂层把芯子完全包封。用于这种涂层的生物粘附性高聚物的实例包括聚丙烯酸高聚物、纤维素衍生物、天然高聚物以及它们的混合物。

这种控制释出微单元包括储液囊、基质、渗透的和可生物降解的
25 微单元。储液囊单元包括一个惰性的可渗透膜，它具有特别的扩散性质，并能装入活性物质的溶液。如果活性物质的溶液被饱和，即可获得零级动力学的药物释出图形；即，活性剂以恒定的速率释出。如果溶液没有饱和，则获得一级动力学释出图形；即，活性剂随着时间以愈来愈低的速率释出。基质单元包含活性剂，它们均匀地分散或溶解
30 在控制速率的高聚物中。依赖于所埋入的活性物质的量、活性剂在它所置环境中的溶解度、基质材料的性质以及装置的几何形状等因素，

它们会呈现“综合的”释出图形。渗透单元一般涉及含有活性剂的片剂，它用对活性剂来说是半透性的膜所涂布。假定在渗透单元中活性剂的溶液是饱和的，则释出图形将基本是处于恒定速率状态，直到溶液不再是饱和时为止，然后预计会以一级动力学图形，即以愈来愈低的速率释出活性剂。生物可降解基质单元包括分散在一种高聚物基质中的活性剂，其中当高聚物因水解降解而被侵蚀时，活性剂即逐渐释出。

美国专利 No. 5,700,586 公开了一种生物相容性的受控释出药物组合物的颗粒剂型，它包含一种可生物降解的高聚物、一种多糖胶凝物和生物粘附性高聚物、一种两亲的高聚物、一种修饰颗粒表面性质的试剂和一种药物活性物质。在这一公开内容的方法的一种应用中，一种可生物降解的高聚物、一种多糖、一种修饰界面相互作用的试剂，依赖于所用的材料，用溶剂或不用溶剂在一种两亲高聚物中被加溶。然后把药物活性剂溶解或分散于这种高聚物混合物中。溶剂，如果使用过，通过蒸发被除去，颗粒悬浮物被离心或过滤，并把收集的颗粒洗涤。收集的残渣被干燥而得到该发明的生物相容性的受控释出颗粒物。该发明所需的可生物降解高聚物包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚羟基丁酸、聚己内酯、聚原酸酯、聚酐、甲壳质、聚氨基葡萄糖、透明质酸和骨胶原。合适的两亲高聚物包括聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、和聚乙烯醇。合适的胶凝和/或粘附性多糖高聚物包括硬葡聚糖、黄原胶、甲壳质、和聚氨基葡萄糖、纤维素及其衍生物、藻酸盐和透明质酸。能够修饰颗粒界面性质的试剂包括表面活性剂，诸如脱水山梨糖醇羧酸酯、聚乙氧基醚、卵磷脂和其它磷脂、硬脂酸、硬脂酸盐及其衍生物。

上面引证的参考材料公开了治疗剂受控释出配方的日益增加的进展。最初的实施方案包括把彻底分散在高聚物基质中的活性剂因基质的逐渐液侵蚀而释出治疗化合物。基质的这种降解可通过，例如，把对酸不稳定的键并入组分高聚物中或把特定的能降解含有治疗剂的装置或结构的水解包含进去来操纵。活性剂从这些组合物中释出的速率预期应主要依赖于暴露于被治疗的生物体系的表面积。这样，可以预言会有一级动力学的图形，即在其中活性剂的释出速率将随着时间而降低。

为提供恒定的治疗剂释出速率，组合物被开发为片剂，例如，配制一层比内部含药层更容易被侵蚀的外部隔离层。外层的侵蚀使得药物从内层愈来愈快地扩散。基于这些原理和材料，配制的片剂可在片剂逐渐减小的表面积和逐渐增加的扩散速率之间提供一种补偿平衡，从而得到活性剂释出的恒定速率。

5 与此同时，生物粘附性材料被开发并应用于受控释出配方。交联的聚羧酸高聚物已被用于形成治疗剂在其中分散的基质，从而提供受控释出配方，它可粘附在它所施用的生物表面上。这样，这些组合物可在施药位置提供缓释的活性材料，从而给出比缺乏这种被公开的生物粘附性组分的类似组合物更多治疗方面的益处。

10 生物粘附材料的一种应用是把它们的配方作为独立的组分，用来涂布芯子颗粒，后者是由分散在受控释出的非生物粘附性高聚物中的活性剂所组成的。在这一实施方案中，生物粘附物和受控释出组分从物理上说在提供药物活性化合物的延长给药的“微型单元”配方中是独立的。在另外一种应用中，可生物降解的高聚物与显示胶凝和/或生物粘附性的多糖结合，一种两亲高聚物和一种表面活性剂用来使通过这种方法形成的颗粒的乳化过程变得容易。然后把悬浮的颗粒分开、洗涤并干燥而获得另一种具有生物粘附性质的受控释出配方。

20 总之，在治疗剂受控释出配方的开发方面已经取得了很大的进展，它们与生物粘附性材料结合可使活性剂在局部持续性地释出。然而，上面公开的这些组合物所提供的或者是恒定的（零级动力学），或者是逐渐降低的（一级动力学）分散或溶解在受控释出配方中的治疗剂的释出速率。因此，仍然保留着对这样一种组合物的需要，即它呈现出既能以最初较快的活性剂释出速率以提供负荷剂量的治疗剂，接着又能以第二种较慢的释出速率来提供恒定、持续的药物活性剂的释出速率。

本发明的概要

30 本发明涉及一种生物粘附性、缓释药物组合物，它含有由角叉菜聚糖、含丙烯酸的高聚物、琼脂糖和有效剂量治疗剂所组成的增效配方。该治疗剂最初以第一种比较高的速率释出以提供负荷剂量的治疗剂，接着以第二种较低的释出速率提供治疗活性剂的恒定的、维持剂量直达 24 小时。

在本发明的一个实施方案中，琼脂糖是超低胶凝温度的琼脂糖（由PA. 匹茨堡的Fisher Scientific公司提供）。在本发明的另一个实施方案中，含丙烯酸的高聚物可以是polycarbophil，它是丙烯酸和二乙烯基乙二醇的均聚物、或一种由丙烯酸和C₁₀至C₃₀丙烯酸烷基酯形成的共聚物 Pemulen™、TR1、TR2、Carbopol® 1342 或 1382 树脂。

在另一个实施方案中，一种或多种治疗剂被分散或溶解在本发明的生物粘附性缓释药物组合物中，这些治疗剂可选自杀精子剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗霉菌剂、止氧剂、润肤剂、湿润剂、消炎剂、免疫调节剂、激素类药剂、抗肿瘤剂和止痛剂。

本发明一个进一步的实施方案是针对一种服用治疗剂的方法，它包括提供一种含有角叉菜聚糖、含丙烯酸的高聚物、琼脂糖和有效剂量治疗剂的生物粘附性、缓释药物组合物，并将这种组合物施用于患者的阴道粘膜上。这一实施方案进一步期望这种治疗剂或这些治疗剂最初以第一种较高的速率释出，以提供负荷剂量的治疗剂，接着以第二种较低的释出速率来提供直达 24 小时的治疗剂的恒定、维持剂量。

本发明的更进一步的实施方案是针对一种制造生物粘附性缓释药物组合物的方法。这一实施方案打算先溶解可溶性组分，包括，但不限于氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、醋酸盐缓冲剂以及，供选择地，一种治疗剂于适量净化的水中。这种治疗剂依赖能是否需要加热来溶解这种材料以及所用的特定治疗剂的热稳定性，可以在本工艺的第一步或最后一步被加入。胶凝剂、低熔点琼脂糖和角叉菜聚糖在搅拌下逐渐加入这第一种溶液中直到获得均匀分散体。含丙烯酸的高聚物，可选自 polycarbophil，它是一种用二乙烯基乙二醇交联的丙烯酸的均聚物、聚丙烯酸均聚物（如 Carbopol 974 P-NF 和 Carbopol 971 P-NF 和其它聚丙烯酸商品），以及别的丙烯酸的共聚物、ETD（容易分散，easy-to-dispers）树脂以及丙烯酸和C₁₀至C₃₀烷基丙烯酸的共聚物等，在搅拌下慢慢加入直到分散完全。这一混合物在搅拌下被加热到 90℃ 保持短时间，然后冷却到 70℃ 第二次保持短时间。把混合物冷却直到室温，同时继续搅拌使混合物均匀。如果无需加热溶解治疗剂，或者治疗剂对热是不稳定的，可在室温下通过搅拌使之进

入混合物中。因此，该方法包括以下步骤：

(a) 在水中溶解适量可溶性组分，包括氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、醋酸缓冲液以及，供选择地，至少一种治疗剂，以提供第一种混合物；

- 5 (b) 在第一种混合物中分散适量胶凝剂，包括琼脂糖和角叉菜聚糖，以提供第二种混合物，其中第二种混合物应搅拌一小时；

(c) 在第二种混合物中分散适量至少一种含丙烯酸的高聚物以提供第三种混合物，其中第三种混合物应搅拌并加热到至少 90℃，并且其中第三种混合物被进一步冷却到 70℃ 并搅拌；

- 10 (d) 冷却第三种混合物至室温并搅拌第三种混合物直至均匀，并且，供选择地，加入至少一种治疗剂。

在本发明的制造生物粘附性缓释药物组合物的这种方法的另一种实施方案中，治疗剂是选自杀精子剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗霉菌剂、止痒剂、润肤剂、湿润剂、消炎剂、免疫调节剂、激素类
15 药剂、抗肿瘤剂和止痛剂。

本发明的详尽描述

- 本发明包括一种生物粘附性缓释阴道凝胶剂型，其被设计用以并入一种治疗剂，当在阴道内给药时可起到局部或全身的作用。它被指定供阴道给药，并设计最初以较快的速率释出以提供治疗剂的“负荷”
20 剂量，然后依赖于精确配方，提供直达 24 小时的并入的治疗剂的缓释。这种凝胶含有两种天然的胶凝剂（角叉菜聚糖和琼脂糖衍生物）和第三种试剂（carbophil 或含有丙烯酸 C₁₀-C₃₀ 烷基丙烯酸酯基团的聚丙烯酸的共聚物），后者被并入这种配方中是为了使胶体的凝缩作用减至最小，或者“挤出”在凝胶基质中的分散介质。可以制备出产生的
25 各种浓度。这种生物粘附性缓释阴道凝胶剂型被设计包装在易处理的管中或用于专一性使用目的的阴道冲洗器中。

- 本发明的这种生物粘附性、受控释出的药物输送系统是基于角叉菜聚糖、polycarbophil/聚丙烯酸聚合物以及琼脂糖高聚物的协同增效作用，它们产生复杂的网络结构，不仅能促进生物粘附性，也形成
30 一种对药物迁移的扩散膜，从而增加了药物作用的持续时间。

用这里公开的方法配制的缓释型生物粘附性阴道凝胶剂型可提供直达 24 小时的治疗剂的给药。虽然目前还有其它的阴道药物给药的方

法，但仍然需要一种药物输送系统，它能容易地给药、能提供活性剂的延长给药，并提供一种能粘附到阴道壁上并且不会脱落、漏出或引起刺激的给药剂型。能被配制在这里公开的缓释型生物粘附性阴道凝胶剂型中的治疗剂的实例包括、但不限于，避孕用的杀精子剂、治疗5 阴道炎的抗生素、治疗阴道瘙痒的止痒剂、治疗阴道干燥的致湿剂和润肤剂、治疗炎症的皮质甾类、治疗真菌感染的抗真菌剂、治疗霉菌和酵母菌感染的抗霉剂、抗痛剂、抗病毒剂和治疗月经前期综合症（PMS）的激素和激素替代物疗法（HRT）。

这里公开的缓释型生物粘附性阴道凝胶剂型对于输送治疗所需浓10 度的杀精子剂特别有效。虽然有许多避孕方法可供选用，包括口服

避孕药、隔离器（避孕套、阴道隔膜）、子宫内装置、杀精子剂以及其它等等，但这些方法有一些缺点和/或副作用。它们用起来不方便、包含刺激性试剂、或者昂贵。存在着对容易给药、安全、无刺激性、快速有效的含有杀精子剂的缓释型凝胶剂型的需求。这里描述的制品是由天然衍生的胶凝剂（角叉菜聚糖、超低胶凝温度（ULGT）琼脂糖）组成的，配制的剂型可以缓释出并入的一种杀精子剂（nonoxynol-9）和一种防止胶体脱水收缩作用的试剂（polycarbophil）。

这里公开的凝胶剂型可以容易配制成在约 3 毫升基质的总体积内含有 2 pph（百分之一）至 10 pph 之间的 nonoxynol-9 的剂型，它提供的剂量范围为约 60 毫克至约 300 毫克 nonoxynol-9，落在通过下述商业产品利用的范围内。活体外的研究表明约 25% 的 nonoxynol-9 是在开始 1-2 小时内由凝胶基质中释出的，另外 25% 是 6 小时后释出的，其余的在用药后直达 24 小时内连续释出。这样，所公开的配方提供了较快速的治疗剂的初始释出，接着是较慢的、在其余 24 小时内的线性释出速率，产生双相的零级动力学释出图形。

并入这里公开的凝胶配方中的抗生素药剂应能允许这些化合物方便地每日用药一次的要求。例如，如果在傍晚使用这种配方，则整个晚上和下一天所缓释出来的药物应能提供恒定的、比别的给药方式更高的在阴道内的药物浓度，这些别的给药方式包括通常的阴道嵌入物、片剂、栓剂或冲洗剂。能被配入这里公开的凝胶剂型中的抗生素可包括，但不限于，杆菌肽、氯林可霉素、甲磺酸粘菌素、粘菌素、林可霉素、灭滴灵、新生霉素、多粘菌素 B、壮观霉素、万古霉素、丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、乙基紫苏霉素、链霉素和妥布霉素。类似地，可配入这里公开的凝胶剂型中的抗真菌剂包括、但不限于，两性霉素 B、氟康唑、5-氟胞嘧啶、灰黄霉素、依曲康唑、酮康唑、制霉菌素和氯化乙酰胆碱。能配入这里公开的凝胶剂型中的抗肿瘤药剂包括、但不限于，5-氟尿嘧啶、顺铂和紫杉酚。能配入这里公开的凝胶剂型中的抗病毒药剂包括、但不限于，抗 HIV 和抗 Herpes 的药剂。

本发明的缓释型生物粘附性阴道剂型提供一种由角叉菜聚糖、超低胶凝温度的琼脂糖、Carbophil 或聚丙烯酸的高聚物、氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、醋酸钠、醋酸在净化水中所组成的凝胶，以及一种

活性药剂组成的凝胶。Polycarbophil 可用含有 $C_{10} - C_{30}$ 丙烯酸烷基酯基团的聚丙烯酸共聚物来代替。这种凝胶是软的、清亮至透明的并且容易处理。按此，这种阴道凝胶配方可以方便和容易地通过一种阴道冲洗器或合适的施用器来给药。本发明组合物的个别组分的更详尽的描述被陈述如下。

角叉菜聚糖 (CAS 9000-07-1; Chondrus, Carrageen, Irish moss, G-379) 是一种硫酸化的多糖。它是由红海藻红藻纲的杉藻科或红翎菜科中各种成员中获得的一种水胶体。它是由半乳糖和 3,6-脱水半乳糖共聚物的硫酸酯所组成。是没有气味和味道的黄色至白色的粉末。可溶于热水和热的浓氯化钠溶液中。不溶于油类和有机溶剂中。它被用作乳化剂、粘合剂、填充剂、稳定剂、增稠剂、胶凝剂、悬浮剂、松散轻泻剂并且用于口服和局部药品；它可润滑皮肤。它通常以 1-5% 的浓度使用。它既以药物、也以粮食产品被制造和销售。其商品名称的实例包括 Aguagel SP 339; C1-10, CM-80, Carcked Bleached Irish Moss, Genu Carrageenan, Genugel 系列, Genuvisco, Soageena, Soageena LX7, Soageena LX26, Soageena WX87, Stamere CK0S, Stamere-325, Stamere-350, Stamere-350S, Stamere NI。角叉菜聚糖在 80℃ 可溶于 30 份水中并形成粘稠清亮或稍带乳色的溶液。当用乙醇、甘油或糖浆制成最初的混合物后，则更容易达到分散完全。角叉菜聚糖在 pH 值为 4 至 10 之间时获得最大的稳定性。

超低胶凝温度琼脂糖是琼脂的中性凝胶部分，通常以白色至稍带灰白色的干粉末提供，它是非吸湿性的，并容易做成凝胶。它形成大孔基质，可允许高分子量的大分子快速扩散而不会明显被凝胶的限制。这些凝胶具有高胶凝强度、无毒性，并且不像聚丙烯酰胺那样，它不含具有潜在危害性的聚合副产物。在琼脂糖的凝胶化过程中并不涉及自由基聚合反应。琼脂糖凝胶是热可逆性的，能被空气干燥成透明的膜。琼脂糖是具有“软琼脂糖”特性的产物，它具有超低胶凝温度和熔点的性质。它产生清亮的凝胶，后者经消毒后可以几乎是无限期地储存。这种凝胶可在 40-50℃ 熔化并能在室温储存。其近似的分子量范围为 50,000 至 600,000 道尔顿。这种粉末中含有不到 10% 的水分，低于 0.10% 的硫酸盐，胶凝强度为约 75 克/厘米² (2% 的

凝胶)。ULGT 即超低胶凝温度的琼脂糖是通过控制性地引入羟乙基到琼脂糖分子中而制备的。以用羟乙基残余烷基化的形式进行化学修饰是为了得到超低胶凝温度(在 40℃附近)。加入能改进水的表面张力的离液序列高的或别的试剂(例如 nonoxynol-9)可进一步改变
5 (降低)多糖的胶凝温度和熔点。例如, nonoxynol-9 与琼脂糖结合后在 37℃至 40℃范围内慢慢熔化。胶凝温度从天然琼脂糖的约 36℃降低是羟乙基化程度的函数。琼脂糖羟乙基化的两种结果是降低了胶凝强度和增加了凝胶的透明性。胶凝温度、熔融温度和凝胶强度的变化依赖于凝胶中琼脂糖的浓度。

10 Polycarbophil (即 Noveon AA-1, 用二乙烯基醇交联的丙烯酸)均聚物是以白色至乳白色颗粒状材料存在, 具有轻微、特征性、像酯般的气味并含有最多 1.5% 的水分。它在水接触时发生溶胀但不溶于水, 也不溶于大多数有机溶剂。它是一种药理学惰性的物质, 具有键合游离水分的能力, 因此用于腹泻症以减少流体或上厕所的次
15 数。它也是治疗阴道干燥的商品“Replens”(columbia 生产)和治疗便秘的商品“Fiberall”(Ciba Consumer 生产)中的组分。

聚丙烯酸高聚物 (Pemulen TR1, TR2; B.F. Goodrich, Brecksville, OH 生产) 和其它类似物, 具有优良的稳定性、高效、在低浓度使用时只有低刺激性。它们可与范围宽广的非离子性或轻微
20 离子性的水溶性材料相容。它们通常是弱酸性的高聚物并在溶液中形成氢键, 使体系的粘度增加。

氯化钠可以白色结晶状粉末或无色晶体买到。它有盐水的味道并被用于各种不经肠道或经肠道的药物配方中。在不经肠道的、眼科的和鼻科制剂中, 它被用来制备等渗溶液。它也被用作胶囊稀释剂、润
25 滑剂, 以控制药物从某些微胶囊中的释放、控制胶束大小以及通过改变配方的离子特性来调节某些高聚物分散体的粘度。它的饱和溶液的 pH 值在 6.7 至 7.3 范围内并且可溶于水(1 克溶于 2.8 毫升)、甘油(1 克溶于 10 毫升)、95% 乙醇(1 克溶于 250 毫升)中。它的 0.9% W/V 水溶液与血清是等渗的并且它的溶液是稳定的。它也可降低
30 对羟基苯甲酸甲酯的水溶液中的溶解度。0.9% 氯化钠溶液在用于注射的水中应含有不少于 95.0% 和不多于 105.0% 的标记数量的氯化钠。作为等渗溶液, 在每 100 毫升溶液中应包含 0.9 克氯化钠。它的

pH 值在 4.5 和 7.0 之间, 并且不含外加的抗菌剂。氯化钠溶液在化学和物理上是稳定的。它们可通过过滤或高压灭菌来消毒。氯化钠会降低某些有机化合物的溶解度; 对羟基苯甲酸甲酯在氯化钠溶液中溶解得不像它在水中那样好。

- 5 Methylparaben (羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸甲酯, $C_8H_8O_3$) 可以无色晶体或白色结晶粉末的形式买到, 它是无气味或几乎无气味的, 并稍有烧焦味。它是一种抗菌性防腐剂, 用于注射液(0.065-0.25 % 浓度)、眼科制剂(0.015-0.05 % 浓度)、口服溶液和悬浮液
10 (0.015-0.2 % 浓度)、局部制剂(0.02-0.3 % 浓度)和阴道制剂(0.1-0.18 % 浓度)中。对羟基苯甲酸甲酯在 pH 值为 4-8 之间时最有效, 并且其效率随着 pH 值进一步增高而降低。对羟基苯甲酸甲酯的熔点为 125-128℃, pK 值为 8.4。1 克可溶于 400 毫升水或 3 毫升 95 % 乙醇、或 60 毫升甘油或 200 毫升花生油或 5 毫升丙二醇中, 它实际上不溶于矿物油中。在水溶液中它可被加压灭菌并且在 3-6 pH
15 范围内、在室温下其水溶液可稳定保持四年之久。

- 醋酸含有 36-37 % 的 $C_2H_4O_2$ 。它的比重约为 1.045 并且可以和水、醇及甘油相混溶。它被用作溶剂并在醋酸钠: 醋酸缓冲体系中作为一种缓冲组分。醋酸钠三水合物以无色、透明的晶体或颗粒状结晶粉末的形式存在。它或者是无气味的, 或者具有微弱的、像醋似的气味。
20 这种三水合物在温暖、干燥的空气中会风化, 其熔点约 60℃。它可溶于水(1 克在 0.8 毫升中)和醇(1 克在 19 毫升中)中。它常常在醋酸钠: 醋酸缓冲液中用作组分之一。

- 作为一种示例性的试剂, nonoxynol-9 可以作为一种杀精子剂被并入。nonoxynol-9 {即 N-9; 学名 α -(4-壬基苯基)- ω -羟基九(氧亚乙基); $C_{33}H_{60}O_{10}$ } 以无色至淡黄色清亮粘稠的液体形式存在,
25 分子量约为 616.8。它可溶于水、醇和玉米油中。它应被储存于密封的容器中。N-9 被用作阴道杀精子剂并具有表面活性的性质。它对一些性传染病也呈现出防护效果。除它的杀精子活性以外, N-9 也具有细菌活性并已证实也可在性交过程中对 HIV 的传染提供某些防
30 护。它可以一些商品的形式买到, 诸如 Advantage 24 凝胶 (Lake consumer 生产, 3.5 %)、Conceptrol 凝胶 (Advanced Care, 4 %)、Delfen 泡沫 (Advanced Care, 12.5 %)、Emko 泡沫

(Schering-plough Healthcare, 12%)、Encare 栓剂 (Thompson Medical 生产, 100 毫克)、Gynol 胶冻 (Advanced Care, 2%)、Gynol II ES 胶冻 (Advanced Care, 3%)、Koromex 泡沫 (Quality Health, 12.5%)、Koromex 胶冻 (Quality Health, 3%)、Koromex 晶体透明凝胶 (Quality Health, 3%)、Koromex 插入栓剂 (Quality Heal, 125 毫克)、原乳脂膏 (Advanced Care, 2%)、Ortho-Gynol 胶冻 (Advanced Care, 1%)、Ramses personal Spermicidal 润滑剂凝胶 (London Int'l U.S. Holdings, 3%)、Semicid 插入栓剂 (Whitehall-Robins Healthcare, 100 毫克)、Shur-Seal 胶冻 (Milex Products, 2%)、VCF 凝胶 (Apothecus Pharmaceutical, 3%)、VCF Vaginal Contraceptive Film square (Apothecus Pharmaceutical, 28%)、用 nonoxynol-9 作为阴道杀精子剂的评论也已出版。

这样, 本发明所希望的有代表性的、但不是限制性的治疗剂类别的实例可选自杀精子剂、抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂、抗霉菌剂、止痒剂、润肤剂、湿润剂、消炎剂、免疫调节剂、激素类药剂、抗肿瘤药剂和止痛剂。

以下实施例是用来说明本发明的, 不应被认为是以任何方式对本发明的限制。

20

实施例

这些公开的实施例提供了含有不同治疗剂的生物粘附性缓释药物组合物的供说明性组合物的配方。配方中的个别组分如以下实施例中所述的那样被结合。一般, 产物是通过先溶解易溶的组分诸如氯化钠、缓冲剂和防腐剂来制备的; 这是在加入能增加体系粘度的试剂之前进行的。然后加入胶凝剂, 接着加入 polycarbophil 或其它聚丙烯酸高聚物。加热是用以增加组分的水合速率, 接着是进行冷却并把混合物调节到最终的体积。治疗剂可在工艺的第一步或最后一步加入, 这依赖于把所包括的具体治疗剂有效地溶解或分散时是否需要加热, 或依赖于该物质的热敏感性。所有试剂的浓度以百分之一 (pph) 报道, 即每 100 毫升溶液中试剂的克数。在以下陈述的所有实施例中, 加入的净化水的量应正好能够把混合物的最终体积达到 100 毫升。进一步, 每种混合物含有 20mM 醋酸盐缓冲液, pH 4.5。

实施例 1

- 为制备 100 克材料：精确称量每种成分。在室温用搅拌体系往大约 40 毫升净化水中加入氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯和醋酸缓冲液[以提供最终浓度为 200mM 醋酸缓冲液，pH 4.5]。在室温和连续搅拌的条件下慢慢加入超低胶凝温度的琼脂糖直到分散完全。慢慢加入角叉菜聚糖直到分散完全，并继续搅拌约一小时。加入 polycarbophil 直到分散完全并在约 5 分钟的时间内加热到约 90℃，再继续搅拌另外 5 分钟冷却到 70℃。进一步冷却到室温以后调节最终体积为 100 毫升。搅拌直到获得均匀的混合物。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
角叉菜聚糖	1.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.25
Polycarbophil/聚丙烯酸高聚物	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

10

实施例 2

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下成分是以所述的量相结合。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
角叉菜聚糖	1.5
超低胶凝温度的琼脂糖	0.20
Polycarbophil	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 3

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下成分是以所述的量相结合。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
角叉菜聚糖	2.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.15

Polycarbophil	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 4

为制备 100 克材料：在室温用一种搅拌体系把氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯、醋酸缓冲液[为提供最终浓度为 20mM 醋酸缓冲液, pH 4.5]加到大约 40 毫升净化水中。在室温和连续搅拌的条件下慢慢加入超低胶凝温度的琼脂糖，直到分散完全；慢慢加入角叉菜聚糖直到分散完全并让它在室温继续搅拌约一小时。加入 polycarbophil，直至分散完全，并在约 5 分钟内加热到约 90℃，然后在连续搅拌下在另外的 5 分钟内冷却到 70℃。加入 nonoxynol-9 并混合好。进一步冷却到室温后把最终体积调节到 100 毫升。搅拌直到获得均匀的混合物。

试剂	每 100 毫升溶液中的克数
Nonoxynol-9	6.67
角叉菜聚糖	1.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.25
Polycarbophil	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 5

为制备 100 克材料：在室温用搅拌体系把氯化钠、对羟基苯甲酸甲酯和醋酸缓冲液[为提供最终浓度为 20mM 醋酸缓冲液, pH 4.5]加到约 40 毫升净化水中。在室温和连续搅拌的条件下慢慢地加入超低胶凝温度的琼脂糖直到分散完全；慢慢加入角叉菜聚糖直到分散完全并在室温继续搅拌约一小时。加入聚丙烯酸聚合物直到分散完全，并在约 5 分钟内加热到约 90℃，然后在连续搅拌下在另外的 5 分钟内冷却到 70℃。加入 nonoxynol-9 并混合好。进一步冷却到室温之后把最终体积调节到 100 毫升。搅拌直到获得均匀的混合物。

试剂	每 100 毫升溶液中的克数
Nonoxynol-9	6.67

角叉菜聚糖	1.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.25
聚丙烯酸聚合物 (Pemulen)	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 6

实验程序与实施例 1 中的相同, 只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
角叉菜聚糖	2.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.15
聚丙烯酸聚合物	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

5

实施例 7

实验程序与实施例 1 中的相同, 只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
角叉菜聚糖	1.5
超低胶凝温度的琼脂糖	0.20
聚丙烯酸聚合物	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

10 **实施例 8**

实验程序与实施例 1 中的相同, 只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
Nonoxynol-9	6.67
角叉菜聚糖	1.5

超低胶凝温度的琼脂糖	0.20
Polycarbophil	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 9

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
Nonoxynol-9	6.67
角叉菜聚糖	1.5
超低胶凝温度的琼脂糖	0.20
聚丙烯酸聚合物 (Pemulen)	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

5

实施例 10

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
Nonoxynol-9	6.67
角叉菜聚糖	2.0
超低胶凝温度的琼脂糖	0.20
聚丙烯酸聚合物 (Pemulen)	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

10 **实施例 11**

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
Nonoxynol-9	6.67

角叉菜聚糖	2.25
超低胶凝温度的琼脂糖	0.35
Polycarbophil	0.25
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90

实施例 12

实验程序与实施例 1 中的相同，只是以下组分是按所述的量相结合的。

<u>试剂</u>	<u>每 100 毫升溶液中的克数</u>
Nonoxynol-9	6.67
角叉菜聚糖	2.25
超低胶凝温度的琼脂糖	0.35
聚丙烯酸聚合物 (Pemulen)	0.25
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
氯化钠	0.90