

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61F 6/06

A61F 13/02

A61K 9/20



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98807142.8

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1199621C

[22] 申请日 1998.6.10 [21] 申请号 98807142.8

[30] 优先权

[32] 1997.6.11 [33] US [31] 60/049,325

[32] 1998.5.15 [33] US [31] 09/079,897

[86] 国际申请 PCT/US1998/010785 1998.6.10

[87] 国际公布 WO1998/056323 英 1998.12.17

[85] 进入国家阶段日期 2000.1.12

[71] 专利权人 UMD 公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 唐纳德·C·哈里森

詹姆士·H·廖

沃尔夫冈·A·里切尔

罗杰·A·斯特恩

审查员 汤利容

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

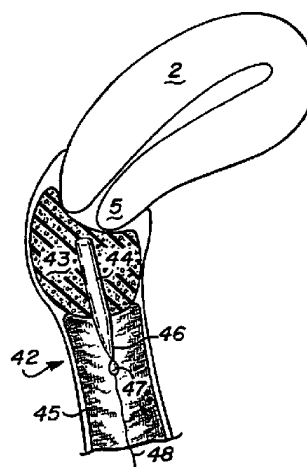
代理人 甘 玲

权利要求书 4 页 说明书 21 页 附图 4 页

[54] 发明名称 治疗痛经的装置和药物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗痛经的方法，装置和组合物，其中包括经阴道药物输送体系，该体系含有混合在可药用载体内的适当药物，通过该体系药物被释放到阴道内并且经阴道粘膜吸收，从而缓解痛经。所述给药体系可以是塞式装置(42)、阴道环、子宫托、阴道片、阴道栓、阴道海绵、生物粘性片、生物粘性微粒、霜剂、乳液、泡沫剂、软膏剂、糊剂、溶液或凝胶。该体系将高浓度的药物输送到子宫肌内，子宫肌是运动障碍性肌肉收缩的原发位置，是痛经的病理生理学诱因。



1. 一种用于阴道内递送治疗痛经的药物的粘膜粘合药物组合物, 所述组合物包含药物和促进该药物透过阴道上皮递送的无毒可药用赋形剂,

其中所述药物对该无毒可药用赋形剂具有低亲和性;

其中所述赋形剂是亲脂性或亲水性载体、粘膜粘合剂、渗透增强剂、吸收促进剂或其组合;

其中该药物选自非甾类抗炎药、抗前列腺素、前列腺素抑制剂、局部麻醉剂、钙通道阻断剂、钾通道阻断剂、 β -肾上腺素能激动剂、白三烯阻断剂、平滑肌抑制剂、血管舒张药以及能够抑制运动障碍肌肉收缩的药物; 并且

其中所述的组合物施用于阴道上皮的量足以将治疗有效剂量的该药物递送至女性的子宫肌肉。

2. 引入阴道装置的权利要求 1 所述的组合物。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述非甾类抗炎药选自阿斯匹林、布洛芬、消炎痛、保泰松、溴芬酸、灭酸盐、舒林酸、那布米酮、酮咯酸和萘普生; 其中所述局部麻醉剂选自利多卡因、甲哌卡因、依替卡因、布比卡因、盐酸 2-氯普鲁卡因、普鲁卡因和盐酸丁卡因; 其中所述钙通道阻断剂选自地尔硫草、伊地拉平、尼莫地平、非洛地平、维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平和苄普地尔; 其中所述钾通道阻断剂选自多非利特、E-4031、阿莫兰特、司美利特、氨巴利特、阿齐利特、替地沙米、RP58866、索他洛尔、吡罗昔康和伊布利特; 其中所述 β -肾上腺素能激动剂选自特布他林、沙丁胺醇、异丙喘宁和利托君; 且其中所述血管舒张药选自硝酸甘油、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇单硝酸酯。

4. 权利要求 3 所述的组合物, 其中所述药物递送装置是阴道棉条、环、子宫托、片、栓、海绵、生物粘合片或生物粘合微粒, 并且其中将所述组合物配方成霜剂、洗剂、泡沫、糊剂、软膏剂、溶液或凝胶。

5. 权利要求 4 所述的组合物, 其中所述药物通过受控缓释而递送。

6. 权利要求 5 所述的组合物, 其中所述赋形剂是对亲水性药物具有低亲和性的亲脂性载体, 或对亲脂性药物具有低亲和性的亲水性载体。

7. 权利要求 6 所述的组合物, 其中所述亲脂性载体是 8~18 个碳原子的饱和脂肪酸的半合成甘油酯。

8. 权利要求 6 所述的组合物, 其中所述亲水性载体选自平均分子量为 6000 的聚乙二醇、平均分子量为 1500 的聚乙二醇、平均分子量为 400 的聚乙二醇, 及其混合物。

9. 权利要求 5 所述的组合物, 其中所述赋形剂是选自藻酸盐、果胶和羟丙基甲基纤维素的粘膜粘合剂。

10. 权利要求 5 所述的组合物, 其中所述赋形剂是选自胆汁酸盐、有机溶剂、乙氧基二甘醇和酯交换石油的渗透增强剂。

11. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述赋形剂包含 60—90 重量的亲脂性载体, 5—25 重量%的粘膜粘合剂, 和 5—20 重量%的渗透增强剂。

12. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述赋形剂包含 60—90 重量%的亲水性载体, 5—25 重量%的粘膜粘合剂, 和 5—20 重量%的渗透增强剂。

13. 权利要求 1 所述的组合物, 其进一步包含甘油、甘油酯、甘

油、神经酰胺、矿物油、矿脂、对羟基苯甲酸酯、香料、聚卡波非、卡波姆 934P、氢化棕榈油、氢氧化钠、山梨酸或纯水。

14. 权利要求 4 所述的组合物，其中所述装置是包含 75%疏水性载体，10%羟丙基甲基纤维素和 15%渗透增强剂的阴道栓。

15. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述药物是维拉帕米。

16. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述药物是消炎痛。

17. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述药物是萘普生。

18. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述药物是硝酸甘油。

19. 权利要求 4 所述的组合物，其被配方成缓释凝胶。

20. 权利要求 4 所述的组合物，其被配方成缓释阴道栓。

21. 一种用于向女性个体阴道内递送药物的阴道装置，所述装置包括包含药物和可药用赋形剂的权利要求 1 所述的粘膜粘合组合物：

其中所述赋形剂是亲脂性或亲水性载体、粘膜粘合剂、渗透增强剂、吸收促进剂或其组合；

其中所述药物选自非甾类抗炎药、抗前列腺素、前列腺素抑制剂、局部麻醉剂、钙通道阻断剂、钾通道阻断剂、 β -肾上腺素能激动剂、白三烯阻断剂、平滑肌抑制剂、血管舒张药以及能够抑制运动障碍肌肉收缩的药物；

其中所述装置是棉条、环、子宫托、片、栓、海绵、生物粘合片或生物粘合微粒，并且

其中将所述组合物配方成霜剂、洗剂、泡沫剂、糊剂、软膏剂、溶液或凝胶。

22. 权利要求 21 所述的装置，其中所述装置是棉条。

23. 权利要求 22 所述的装置，其中所述棉条还包括多孔泡沫杯，该多孔泡沫杯具有在使用中包围子宫颈的边缘。

24. 权利要求 23 所述的装置，其中所述边缘包括延伸至子宫颈周围的穹窿区内的指状物。

25. 权利要求 23 所述的装置，其中所述边缘掺有所述药物。

26. 权利要求 22 的装置，其中所述药物预防或治疗痛经。

27. 权利要求 21 所述的装置，其中所述装置是栓、海绵、子宫托、环、片、生物粘合片或生物粘合微粒。

28. 权利要求 27 的装置，其中将所述组合物以泡沫、糊剂、霜剂、软膏剂、溶液、洗剂或凝胶的形式引入所述装置中。

治疗痛经的装置和药物

发明领域

本发明涉及通过阴道向子宫施用治疗和/或缓解性药物来治疗痛经的装置，方法和组合物。

发明背景

原发性或继发性痛经是月经期间出现的疼痛性子宫痉挛。在继发性痛经中，可见的骨盆损伤可用来解释这样的疼痛，但原发性痛经仅仅由生物化学的失衡引起。原发性痛经影响着百分之五十的青春期后女性，据估计，严重痛经期间造成每年要损失估计约 6 亿个工时或超过 20 亿美元。所以，在月经期的数天内有效、简便和安全地治疗原发性痛经不但可以提高痛经患者的生活质量，还可以产生正面的经济效益。

痛经的疼痛感源自子宫。通常，经口服途径给患者全身施用镇痛药在许多妇女中并不能成功地缓解痛经症状，并且给药常常受到副作用的限制。我们确信这种失败是因无法在子宫肌内获得有效剂量水平的镇痛剂所致。

发明概述

所以，本发明的目的在于提供经阴道向子宫释放有效剂量的用于治疗痛经的药物的装置、方法和组合物，有效量的药物经阴道转运至子宫，即，经阴道粘膜吸收后通过淋巴和静脉管进入到子宫。

本发明的另一个目的在于提供安全和方便的、可有效促进经阴道定位释放痛经治疗药物的装置、方法和组合物。

本发明的又一个目的在于提供可促进经阴道有效给药，从而达到预防

或治疗痛经目的的可药用组合物。

一方面，本发明为患痛经女性提供一种治疗方法，其中包括使女性阴道表皮与药物接触，所述药物选自：非甾类抗炎药，抗前列腺素，前列腺素抑制剂，局部麻醉剂，钙通道阻断剂，钾通道阻断剂， β -肾上腺素激动剂，白三烯阻断剂，平滑肌抑制剂，血管舒张药以及能够抑制运动障碍肌肉收缩的药物。所述药物与适合在阴道表皮施用药物的生物相容性赋形剂相组合。组合物中药物的用量足以在药物组合物经阴道给药后使患者个体子宫肌内的药物达到治疗有效量。在优选的实施方案中，药物经阴道粘膜吸收并通过静脉和淋巴管传递至子宫。

适用于本发明所述方法的非甾类抗炎药的非限制性实例是：阿斯匹林(Aspirin)、布洛芬(Ibuprofen)、消炎痛(Indomethacin)、保泰松(Phenylbutazone)、溴芬酸(Bromfenac)、灭酸盐(Fenamate)、舒林酸(Sulindac)、那布米酮(Nabumetone)、酮咯酸(Ketorolac)和萘普生(Naproxen)。局部麻醉剂的例子包括利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(Mepivacaine)、依替卡因(Etidocaine)、布比卡因(Bupivacaine)、盐酸2-氯普鲁卡因、普鲁卡因(Procaine)和盐酸丁卡因(Tetracaine hydrochloride)。钙通道拮抗剂的例子包括地尔硫革(Diltiazem)、伊地拉平(Isradipine)、尼莫地平(Nimodipine)、非洛地平(Felodipine)、维拉帕米(Verapamil)、硝苯地平(Nifedipine)、尼卡地平(Nicardipine)和苾普地尔(Bepridil)。钾通道阻断剂包括多非利特(Dofetilide)、E-4031、阿莫兰特(Almokalant)、司美利特(Sematilide)、氨巴利特(Ambasilide)、阿齐利特(Azimilide)、替地沙米(Tedisamil)、RP58866、索他洛尔(Sotalol)、吡罗昔康(Piroxicam)和伊布利特(Ibutilide)。 β -肾上腺素激动剂的例子包括特布他林(Terbutaline)、沙丁胺醇(Salbutamol)、异丙喘宁(Metaproterenol)和利托君(Ritodrine)。可减轻子宫肌内肌肉痉挛的血管舒张药包括硝酸甘油、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇单硝酸酯。

另一方面，本发明所述方法包括将药剂与给药体系相结合用于经阴

道给药。给药体系的例子包括塞式装置(tampon device)、阴道环、子宫托、阴道片、阴道栓、阴道海绵、生物粘性片、生物粘性微粒、霜剂、乳液、泡沫剂、软膏剂、溶液和凝胶。

在一个实施方案中，所述给药体系可以是一个控释给药体系。适合于给药的生物相容性赋形剂的非限制性实例包括：亲脂性载体或亲水性载体。适当载体的例子是亲脂性载体，如半合成饱和脂肪酸的甘油酯。亲水性载体的非限定例包括平均分子量为 6000 的聚乙二醇，平均分子量为 1500 的聚乙二醇，平均分子量为 400 的聚乙二醇或其混合物。生物相容性赋形剂还可以包括粘膜粘合剂，如藻酸盐、果胶或纤维素衍生物。生物相容性赋形剂还包括渗透增强剂，如胆汁酸盐(bile salts)、有机溶剂、乙氧基二甘醇或酯交换石油(interesterified stone oil)。

在本发明的一个实施方案中，赋形剂中含有约 60—90%(重量)亲脂性载体，约 5—25%(重量)粘膜粘合剂，和约 5—20%(重量)渗透增强剂。

在本发明的另一个实施方案中，赋形剂中含有约 60—90%(重量)亲水性载体，约 5—25% 粘膜粘合剂，和约 5—20%(重量)渗透增强剂。

在本发明的另一个实施方案中，给药体系含有一种以商标 JERGENS® 乳液出售的标准无香料乳液制剂。

在另一个实施方案中，生物相容性赋形剂可以含有甘油、矿物油、聚碳酸酯玻璃纤维复合材料(polycarbophil)、丙烯酸聚合物(Carbomer) 934P、氢化棕榈油、甘油酯、氢氧化钠、山梨酸和纯水。

在本发明的一个实施方案中，给药体系可以是含有 75% SUPPOCIRE® AS2、10% 羟丙基甲基纤维素和 15% TRANSCUTOL® 的阴道栓。

另一个方面，本发明提供一种向子宫施用有效量药物以治疗女性痛经的装置。该装置是具有远端和近端的吸收性阴道塞式装置。向阴道表皮给药的一种方式远端定位。该装置还包括优先将与近端相邻的子宫的排出液转运至药塞，由此防止液体与药物接触的部分。该装置还具有

取出装置的部分，如在药塞、阴道环和隔膜中使用的细线和带子。

在一个实施方案中，本发明提供一种向子宫输送药剂的塞式装置，该装置包括具有近端和远端的吸收性阴道塞。远端的杯形多孔泡沫部分贴合在子宫颈周围并且含有向子宫颈施用的药物。该装置还可以包括具有远端开口并经过多孔泡沫杯延伸至药塞，以将血流导引到吸收性材料的非吸收性轴向管。塞式装置还包括与该装置相连的取出线或取出带。

在所述塞式装置的另一个实施方案中，远端多孔泡沫杯具有可环绕子宫颈的边缘。该边缘含有高浓度的药物，其位置远离月经期间由子宫颈渗出的直接血流。

在塞式装置的又一个实施方案中，远端多孔泡沫杯具有环绕子宫颈的边缘。该边缘具有延伸至子宫颈周围的穹窿区的指状物，并且指尖含有高浓度的药物并且其位置远离月经的直接血流。

在塞式装置的另一个实施方案中，远端多孔泡沫部分呈勺形，它只部分环绕子宫颈。多孔泡沫勺呈凸形并设计成使其自身楔合在后穹窿内。该多孔泡沫勺被设计为能够将药物沿着多孔泡沫勺的整个长度输送到阴道壁。

在塞式装置的另一个实施方案中，与子宫颈相接触的药塞远端纤维含有可给药至宫颈组织内的高浓度药物。

在塞式装置的一个实施方案中，塞式装置具有带穿孔的外管，该外管与轴向管同轴。该装置还具有远端多孔泡沫部分，该部分在其无水状态下紧密地环绕在外管周围。一个球囊邻近该多孔泡沫并且充有液体药物。球囊与外管相连。药塞覆盖有外鞘。该外鞘具有延伸到球囊的环状颈缩，以使药塞经外鞘远端展开，从而迫使球囊内液体向远端经过带孔外管进入多孔泡沫。

在塞式装置的另一个实施方案中，塞式装置在远端周围含有环形给药组合物。该组合物与阴道表皮相接触以便释放药物。非吸收性轴向管在远端开口并延伸到药塞内，它将血流导引到接近多孔泡沫的吸收性材

料中。环形组合物可以是栓剂、泡沫、糊剂或凝胶。

本发明的实施方案包括标准长度的或比标准药塞更长的塞式装置，这样便于将塞式装置固定在更接近子宫颈或与子宫颈相接的位置。

另一方面，本发明提供用于经阴道对女性施用痛经治疗药物的、剂量单位形式的可药用组合物。该组合物基本由有效量的药物组成，所述药物选自：非甾类抗炎药，抗前列腺素，前列腺素抑制剂，局部麻醉剂，钙通道阻断剂，钾通道阻断剂， β -肾上腺素激动剂，钾通道阻断剂，白三烯阻断剂，平滑肌抑制剂，以及能够抑制运动障碍肌肉收缩的药物。药物可以与非毒性可药用载体合用。可药用组合物可以是阴道栓、生物粘性片剂、生物粘性微粒、霜剂、乳液、泡沫、软膏剂、溶液或凝胶。

适用于本发明所述方法的非甾类抗炎药的非限制性实例是：阿斯匹林、布洛芬、消炎痛、保泰松、溴芬酸、灭酸盐、舒林酸、那布米酮、酮咯酸和萘普生。局部麻醉剂的例子包括利多卡因、甲哌卡因、依替卡因、布比卡因、盐酸2-氯普鲁卡因、普鲁卡因和盐酸丁卡因。钙通道拮抗剂的例子包括地尔硫革、伊地拉平、尼莫地平、非洛地平、维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平、吡罗昔康和苄普地尔。钾通道阻断剂包括多非利特、E-4031、阿莫兰特、司美利特、氨巴利特、阿齐利特(Azimilide)、替地沙米、RP58866、索他洛尔和伊布利特。 β -肾上腺素激动剂的例子包括特布他林、沙丁胺醇、异丙喘宁和利托君。据信可减轻子宫肌肉痉挛的血管舒张药包括硝酸甘油、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇单硝酸酯。

在本发明的一个实施方案中，所述组合物含有缓释凝胶。在另一个实施方案中，所述组合物含有缓释栓剂。

附图的简要说明

图1是女性生殖器官一部分，包括垂直取向的子宫和阴道的剖视图。

图 2 是包括子宫和阴道在内的女性生殖器官一部分的侧面剖视图。

图 3 表示本发明所述给药体系的第一个实施方案中的阴道栓在图 1 中所处的位置。

图 4 是一个表示邻近子宫颈的阴道区域的侧面剖视图，图中示出了带有环形给药组合物的塞式给药体系的第一实施方案的位置。

图 5 表示本发明的塞式给药体系的第二实施方案在图 2 中所处的位置。

图 6 表示带有远端多孔泡沫部分的塞式给药体系的第三实施方案在图 2 中所处的位置。

图 7 表示带有远端多孔泡沫杯的塞式给药体系的第四实施方案在图 2 中所处的位置。

图 7A 是图 7 所示实施方案中沿箭头 7A 所示方向所作的剖视图。

图 8 是图 7 所示的另一个实施方案，其中药物被包含在整个多孔泡沫杯中。

图 9 表示带有远端栓塞或凝胶胶囊的塞式给药体系的第五实施方案在图 2 中的位置。

图 9A 是图 9 所示实施方案中沿箭头 9A 所示方向所作的剖视图。

图 10 表示具有带“指状物”远端多孔泡沫杯的塞式给药体系的第六实施方案在图 2 中的位置。

图 10A 是远端多孔泡沫杯的侧视图。

图 11 表示具有勺形远端多孔泡沫部分的塞式给药体系的第七实施方案在图 2 中的位置。

图 12 是图 11 所示实施方案的侧视图。

图 13 是图 11 所示实施方案的正视图。

图 14 表示带有包含浓缩药物的远端纤维的塞式给药体系的第八实施方案在图 2 中的位置。

图 15 表示具有带远端开口的非吸收管的塞式给药体系的第九实施

方案在图 2 中的位置。

图 16 是图 15 所示的处于无水、带外鞘状态的塞式给药体系。

图 17 表示棉塞展开的图 16 所示塞式给药体系。

发明详述

从痛经症状以及药物治疗痛经症状的失败来看，我们认为，这些局限性是由于药物副作用妨碍了试图经标准途径给患者施用高浓度药物以消除痛经症状的努力。我们确信，通过直接经阴道粘膜对子宫集中给药治疗能够克服上述问题，这是由于子宫是该病症的疼痛性痉挛症状的来源。我们假定并且迄今已证实，通过经阴道粘膜的阴道给药可以使适合治疗痛经的治疗性药物达到很高的浓度，而且我们业已通过本发明的给药体系实现在阴道内施用药物。

通常，本发明的装置含有痛经治疗药物，所述药物存在于与适当给药装置或体系相结合的可药用、无毒载体中，其影响着药物经阴道粘膜到达子宫的经阴道给药。

本发明所述的给药体系和方法具有以下优于口服给药的的优点：由于定位给药，提高了到达子宫肌的药物浓度；因避开胃肠道系统而减少了在肝脏内的首过代谢；提供连续的药物贮留，这将在长时间内平稳给药；以及因降低全身性药物浓度而减轻副作用。例如，利用本发明所述的经阴道给药方式不会引起非甾类抗炎药(NSAID 类)所固有的胃肠道副作用。

所述的阴道给药体系应将药物缓释到阴道表皮以治疗痛经。该给药体系可以是固体给药体系，例如阴道环、子宫托、阴道片或阴道栓。此外，也可以是具有足够厚度的、可长时间接触阴道表皮的糊剂或凝胶。或者，可以将含有如生物粘性颗粒的溶液、乳液或悬浮液的液态药物涂布在栓剂壁上或用海绵或其他吸收性材料浸渍。能够有效地将治疗药物传递到阴道表皮的任何形式的给药体系均属于本发明的保护范围。

为了举例说明而非限制本发明，下文将描述一种栓塞式给药体系，应理解的是，所有有效给药体系均属于本发明的保护范围。

适用于本发明的药物是可经阴道粘膜吸收的。所述药物优选自：非甾类抗炎药(NSAIDs)，前列腺素抑制剂，局部麻醉剂，钙通道阻断剂，钾通道阻断剂， β -肾上腺素激动剂，白三烯阻断剂，平滑肌抑制剂，以及能够抑制运动障碍肌肉收缩的药物。

优选的 NSAID 类药物包括：阿斯匹林、布洛芬、消炎痛、保泰松、溴芬酸、舒林酸、那布米酮、酮咯酸和萘普生。优选的局部麻醉剂的例子包括利多卡因、甲哌卡因、依替卡因、布比卡因、盐酸 2-氯普鲁卡因、普鲁卡因和盐酸丁卡因。优选的钙通道拮抗剂的例子包括地尔硫草、伊地拉平、尼莫地平、非洛地平、维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平和苄普地尔。优选的钾通道阻断剂包括多非利特、E-4031、阿莫兰特、司美利特、氨巴利特、阿齐利特(Azimilide)、替地沙米、RP58866、索他洛尔、吡罗昔康和伊布利特。优选的 β -肾上腺素激动剂的例子包括特布他林、沙丁胺醇、异丙喘宁和利托君。据信可减轻子宫肌内肌肉痉挛的血管舒张药包括硝酸甘油、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇单硝酸酯。

为了获得预期的药物释放，应将活性组分混合在具有低药物亲和性的赋形剂(即辅料或载体)中。因此，亲水性药物应与亲脂性载体混合，而亲脂性药物应与亲水性载体混合。

适用于亲水性药物的优选亲脂性载体包括：半合成饱和脂肪酸(尤其是 C8—C18)甘油酯，例如 SUPPOCIRE® (新泽西州威斯特伍得的 Gattefosse)。

用于促进协同给药的优选亲水性载体包括：聚乙二醇或其混合物，例如 PEG 6000/PEG 1500，或 PEG 6000/PEG 1500/PEG 400，或 PEG 6000/PEG 400 (密苏里州圣路易斯的 Sigma/Aldrich)。

本发明的体系还适合含有能够令溶液中的被释药物进入到延长并紧密接触粘膜表面内的粘膜粘合剂。优选的粘膜粘合剂是聚合物，例如藻

酸盐、果胶或纤维衍生物。羟丙基甲基纤维素特别适用于本发明。

本发明的给药体系还可以另外含有渗透增强剂或吸收促进剂，从而提高药物穿过子宫粘膜屏障的渗透能力。优选的吸收增强剂包括非离子表面活性剂、胆汁酸盐、有机溶剂，具体如乙氧基二甘醇(如购自 Gattefosse 的 TRANSCUTOL®)，和酯交换石油(如购自 Gattefosse 的 LABRAFIL® M 1944CS)。

适合于亲水性药物的优选制剂含有约 60—90%(重量)的亲脂性载体，约 5—25%(重量)粘膜粘合剂和约 5—20%吸收促进剂。

在含有亲水性药物的药物制剂的常规制法中，令亲脂性载体在 45—50℃下熔融在热容器内。在搅拌条件下将粘膜粘合剂加入到载体中。将优选的亲水性药物溶解在吸收促进剂中，并将药物/吸收促进剂溶液加入到载体/粘膜粘合剂溶液中。将最后的制剂倾入预定大小和形状的模式中，随后放置在 4—6℃的冰箱内。

适用于亲脂性药物的优选制剂含有约 50—90%亲水性载体，约 5—20%粘膜粘合剂，和约 5—25%吸收促进剂。

在制备含有亲脂性药物的药物制剂的一般方法中，在适合于具体如 PEG 的温度下，令亲水性载体熔融在热容器内。在搅拌条件下将粘膜粘合剂加入到载体中。将优选的亲脂性药物溶解在吸收促进剂中，并将药物/吸收促进剂溶液加入到载体/粘膜粘合剂溶液中。将最后的制剂倾入预定大小和形状的模式中，随后放置在 4—6℃的冰箱内。

控释给药体系必须能够在数小时或更长的时间内调控药物向阴道的释放。在月经周期期间，阴道的 pH 有所改变。本发明还包括含有可促进吸收的缓冲剂的给药体系。该给药体系必须能够在经血存在的条件下起作用，而且应该易于除去，例如连接有细线和带子。

优选采用固相药物载体，这是因为经血可以将溶解或可被稀释的载体夹带出。固体载体的优点包括：1)不增加血污；2)在经血存在的条件下，载体不会促进细菌过度生长；3)载体是可以洗涤的或可再用的(例如

阴道环)。

控释给药体系的形式可以是,例如,塞类装置,阴道环,子宫托,片剂,糊剂,栓剂,阴道海棉,生物粘性片,生物粘性微粒,霜剂,乳液,泡沫剂,糊剂,软膏剂或凝胶。这些体系均在下文作出讨论。

图1是女性生殖器官一部分的剖视图,其中包括垂直取向的子宫和阴道,图2是其侧视图。子宫2是一个肌性器官,包围起子宫4,并且经过子宫道或子宫口6在子宫颈5处开口。阴道8是指从小阴唇12和大阴唇14至子宫颈5处的肌管10。与阴道8侧壁相关的局部脉管与子宫肌管和淋巴系统(未示出)相连。

图3为表示阴道栓16在图1所示阴道8中所处的位置的剖视图,该位置能够将药物通过阴道经阴道血管和淋巴系统(未示出)途径引入子宫2。

现在参见图4—12,它们表示多个适用于按本发明痛经治疗药物给药的塞式装置的实施方案。若采用塞式装置,有许多方法可以将药物掺混在给药装置内。例如,可以将药物混合在位于给药装置顶部的凝胶类生物粘性储库中。此外,药物可以以粉状材料的形式位于药塞的顶部。药物也还可以被吸收在药塞顶部纤维内,例如将药物溶解在可药用载体中并令药塞纤维吸收该药物溶液。也可以将药物溶于涂敷在药塞顶部的涂布材料中。另外,可以将药物掺混在可插入栓剂中,栓剂与药塞顶部相连。

塞类装置可以构造成利于改进给药的方式。例如,按照与后穹窿和耻骨联合区域相吻合的形状制造药塞,从而在张开时具有最大的给药接触表面积。若药物存在于位于装置表面的储库内,该装置的形状应能够使储库保持在面向阴道粘膜方向以使预期的药物释放特性最佳。

所构造的塞式装置还可以具有可变的吸收剖面。例如,为了迫使药物扩散到组织中而不是下降到药塞的吸收部分,塞式装置顶部的药物区可以不同于近端区。此外,在子宫颈第一个厘米左右的周围可以是一个

非吸收通道，目的在于减少月经血流冲掉药物组合物。

塞式装置应定时释放药物，从而在塞式装置的典型使用期，通常为1—8小时中向子宫提供适当浓度的药物。

图4为带有本发明所述塞式给药体系的第一实施方案的在近子宫颈5阴道区的剖视图。塞式装置22具有吸收性圆柱体药塞24，该药塞含有纤维性材料如棉花，并且在其远端26处环绕有环形给药组合物28。塞式装置22将由塞式装置22的远端支撑的环形给药组合物28抵在阴道8和后穹窿20的上表皮18上，从而经过与环形组合物28相接触的阴道表面给药。该环形组合物28可以是由适当给药成分组成的环状栓剂、泡沫、糊剂或凝胶。由于痛经只在月经之前和月经期间出现，所以药塞24吸收子宫排出物并且应防止夹带出治疗组合物。

图5是带有本发明所述塞式给药体系的第二实施方案的近子宫颈5阴道区的剖视图。在此实施方案中，塞式装置32具有一个与子宫颈孔6相连的非多孔管34，其作用是将月经排出物从子宫颈孔运输到含有纤维如棉花的吸收性圆柱体塞36中，以吸收排出物。管34防止排出物与环形给药组合物38相接触。

图6表示带有本发明所述塞式给药体系的第三实施方案的近子宫颈5阴道区的剖视图。在图6中，塞式装置42带有一个远端多孔泡沫部分43，其形状为膨胀状态的杯形。在多孔泡沫部分43的中心是非多孔管44，该管将血流导引至邻近多孔泡沫部分43的吸收性棉塞45处。该多孔泡沫优选是一个柔软、轻质、生理惰性的聚氨酯、聚酯、聚醚的泡沫材料(例如公开在美国专利4309997中的材料)，或其它材料如胶原(例如公开在美国专利5201326中的材料)。轴向管优选从生理学上说是非吸收性惰性的材料，如橡皮或塑料，并且可以用抗凝剂涂层在其内表面。管44的近端46带有塑料环47，用于取出塞式装置42的细线48可以绑在其上。杯形多孔泡沫部分43贴合在子宫2的子宫颈5的周围，同时含有释放到子宫颈组织的药物。

图 7 表示带有本发明所述塞式给药体系的第四实施方案的近子宫颈 5 阴道区的剖视图。在图 7 中，塞式装置 52 具有一个远端多孔泡沫杯 54 和近端吸收塞 56。多孔泡沫杯 54 具有环绕子宫颈 5 的边缘 58，同时还含有高浓度的药物。多孔泡沫杯 54 的边缘 58 区域远离直接血流。塞式装置 52 包括一个除去塞式装置 52 的细线 59。图 7A 是在图 7 所示实施方案中沿箭头 7A 所示方向的剖视图。如图 7A 所示，边缘 58 区域形成一个含有高浓度药物的环。此外，如图 8 所示，整个多孔泡沫杯 55 可以含有药物，但只含在邻近子宫颈 5 的环形顶部区域 59 中。

图 9 为带有本发明所述塞式给药体系的第五实施方案的近子宫颈 5 阴道区的剖视图。在图 9 中，塞式装置 62 带有近端吸收塞 64 和远端部分 66，远端部分 66 包括了一个填充有液体药物的可溶性栓剂或凝胶胶囊 67。药物在溶解或释放液体之前具有“多纳圈”形状以使血液流经药塞 64 的中心。该塞式装置 62 带有与药塞 64 相连的细线 68，以便将塞式装置 62 取出。图 9A 是图 9 所示实施方案中沿箭头 9A 所示方向的剖视图，它显示了药物填充栓剂或凝胶胶囊 67 的多纳圈形状。

图 10 表示带有本发明所述塞式给药体系的第六实施方案的近子宫颈 5 阴道区的剖视图。在图 10 中，塞式装置 72 具有多孔泡沫远端部分 74，该部分是呈带有“指状物”76 的杯形，指状物延伸至环绕子宫颈 5 的穹窿区 20。指状物 76 的顶部含有高浓度药物，药物被释放到远离直接血流的区域，而血液运动至接近杯形多孔泡沫远端部分 74 的吸收性栓塞 78 内。塞式装置 72 包括可将塞式装置 72 取出的细线 79。图 10A 是多孔泡沫杯的侧视图，其表示出指状物 74 延伸到环绕在子宫颈 5 的穹窿区 20(图 10)处。

对于所属领域技术人员来说显而易见的是，环形给药装置的特征只是对位于圆柱体周围并且与近阴道壁表皮相接触的流体或半固体给药装置所形成的形状的大致说明，所有符合阴道表皮和子宫颈外表面的形状均包括在内，并且用术语“环形”表述。此外，用术语“环形”不限制

本发明使用环绕整个子宫颈(即 360 度)的装置。张角小于 360°但足以与阴道表皮相接触以释放足够量药物的装置属于本发明的保护范围。

环形给药组合物 28, 38 可以是吸收性材料, 它可以在液体或体温条件下膨胀开至完全充满药塞 22, 32 和阴道表皮 18 之间的空间。

图 11 所示的给药装置具有未完全环绕整个子宫颈的环形。图 11 示出了具有勺形多孔泡沫部分 85 的塞式给药装置的第七实施方案 80 在图 2 中的位置。图 12 是塞式装置 80 的侧视图, 图 13 是塞式装置 80 的正视图。该勺形多孔泡沫部分 85 是环形, 但未完全环绕整个子宫颈 5。相反, 勺形多孔泡沫部分具有尖形顶部 81, 它被设计为与后穹窿 20 相楔合。勺形多孔泡沫部分 85 被设计成将药物沿勺形多孔泡沫部分 85 的整个长度释放到阴道壁。

图 14 是一个带有本发明所述塞式给药体系的第八实施方案的近子宫颈 5 阴道区的剖视图。在图 14 中, 塞式装置 82 包括一个吸收性药塞 84。药塞 84 中抵靠在子宫颈 5 处的部分 86 含有高浓度药物。由于纤维可以吸收液体, 药塞 84 围绕着子宫颈 5 膨胀开并且将药物释放到组织内。血液将被吸收到药塞 84 的近端部分, 这是因为此区域中的纤维吸收性更强。塞式装置 82 包括一个取出该塞式装置 82 的细线 88。

药塞制造领域的技术人员显然很了解有助于将本发明塞式给药体系插入和储存的合适的圆柱体药筒容器或内插管。例如公开在美国专利 4,3178,447、3,884,233 和 3,902,493 中的实例。

在常规实践中, 在此公开的塞式给药装置被放置在阴道内并且除去内插管。塞式装置与阴道内壁接触, 并且渗透增强剂和粘膜粘合剂发挥着使药物更容易被吸收到局部脉管系统内的作用。其结果是, 较高浓度的药物被释放到子宫肌内, 并且起着最大程度地减轻痛经疼痛的作用。

图 15 是一个带有本发明所述塞式给药体系的第九实施方案的近子宫颈 5 阴道区的剖视图。在图 15 中, 塞式装置 92 包括一个远端多孔泡沫部分 93, 它处于无水、有鞘状态(图 16), 并紧紧地环绕在带孔外管 94

周围。带孔外管 94 与邻近处的球囊 96 相连，其中充有液体药物(未示出)。在带孔外管 94 内的是同轴内管 95，它提供了血液流进吸收性药塞 97 的通道，其邻近于多孔泡沫部分 93。在插入前，塞式装置 92 被包封在鞘 98 内，该鞘在多孔泡沫部分 93 和球囊 96 之间凹有缩颈 99，使得当塞式装置 92 展开时，该鞘 98 脱离球囊 96，使 101 处的药物被迫经带孔外管 94 进入到多孔泡沫部分 93(图 17)。该塞式装置 92 包括取出塞式装置 92 的细线 102。

另一个适用于本发明的控释给药体系是阴道环。阴道环通常是由涂布有另一个包含要被释放的药物的弹性层的弹性惰性环构成。该环易于插入，可在预定时间(如 7 天)内保持在原位，随后可使用者取出。该环可以任选地含有第三个不含有药物的控速弹性外层。对于双重释药环，第三环可以任选地含有第二种药物。药物可以被掺入到聚乙二醇存在的聚硅氧烷弹性体环中，从而起药物储库的作用。

子宫托(pessary)、片剂和栓剂是适用于本发明给药体系的其他实例。这些体系已被用于阴道药物和甾类物质的给药，并且已被广泛记载在文献中。

所述给药体系的另一个例子是阴道海绵。可以将所需的药物掺入到聚硅酮基质内，该基质被涂层在圆柱形、无药聚氨酯阴道海绵上，如文献所述。

生物粘性片剂是另一种给药体系。这些生物粘性体系采用了羟丙基纤维素和聚丙烯酸。一旦将它们置于适当的制剂中，其可以在长达 5 天内释放出药物。

生物粘性微粒是另一种适用于本发明的给药体系。该体系是多相液体或半固体制剂，它们区别于多数常规栓剂之处是在于不从阴道内渗出。这些物质附着在阴道壁上并且在约数小时内释放药物。这些体系中的许多被设计用于经鼻给药，但也可以用于阴道(例如美国专利 4,756,907)。这些体系可以含有微球，微球含有活性药物和增强药物吸收的表

面活性剂。所述微粒的直径为 10—100 μm ，并且可以由淀粉、明胶、白蛋白、胶原或糊精制得。

也可以将药物混合在用涂药器涂敷在阴道上的霜剂、乳液、泡沫、糊剂、软膏剂和凝胶中。从文献可以查到霜剂、乳液、泡沫、糊剂、软膏剂和凝胶形式的药物的制备方法。所述体系的适当例子为标准无香料乳液制剂，其中含有甘油、神经酰胺、矿物油、矿脂、对羟基苯甲酸酯类、香料和水，如以商标 JERGENS® (俄亥俄州辛辛那提的 Andrew Jergens Co.)出售的产品。Hargrove 等人(摘要 97.051, 北美绝经学协会, Boston, MA, 1997 年 11 月)利用这种制剂将雌二醇和孕酮经皮给药。适合于本发明组合物的无毒可药用体系是药物制剂领域技术人员所熟知的制剂，其实例公开在 A. R. Gennaro 编辑的 Remington 氏药物科学，第 19 版(1995)中。对适当载体的选择取决于具体所需阴道剂型的精确特性，例如，是否将一种或多种活性组分配制为霜剂、乳液、泡沫、软膏剂、糊剂、溶液或凝胶；以及活性组分的特性。

实际上，本发明的给药体系是在月经之前数小时或刚开始时施用，从而治疗或预防痛经。根据缓解和预防疼痛性月经和如恶心、疲劳、下部背痛和头痛的症状的需要，治疗应连续数小时至 2—3 天。

本发明的其他特征将在下列列举的实施方案的描述过程中变得更明了，但是，对这些实施方案的说明不限定本发明。

所有在此引用的文献全文引入作为参考。

实施例中以过去时描述的方法业已在实验中实施。以现在时描述的方法还未在实验室中进行，并且不构成对本申请提交文本的实践限制。

实施例 1

维拉帕米阴道栓的制备

维拉帕米的剂量(密苏里圣路易斯的 Sigma/Aldrich)是 0.15-0.6mg/kg 体重。将放射性标记的维拉帕米(4-7 μCi)加入到未标记化合物中。在各试

验前 24 小时配制并制备阴道栓。栓剂所用的三种基本组分是：

SUPPOCIRE® AS2(新泽西州威斯特伍德的 Gattefosse)(75%重量)；羟丙基甲基纤维素(例如 METHOCEL® K, HPMC K15M)(密执安州密得兰的道氏化学公司)(10%重量)，一种粘膜粘合剂；和 TRANSCUTOL® (Gattefosse) (15%重量)。为了制造 8 个栓剂，称重 4.5g SUPPOCIRE, 600mg HPMC, 900mg TRANSCUTOL, 计算药物的剂量，及其被标记配对物。将 SUPPOCIRE 融化在一次性使用的 100ml 聚丙烯烧杯内，该烧杯悬浮在 50℃ 的水中。搅拌该溶液直至完全熔融。随后加入 HPMC 和 TRANSCUTL 并混合。最后，将未标记药物和放射性标记药物加入到热溶液中。将热的混合物迅速倾入 TYGON® (购自宾西法尼亚州匹兹堡的 Fisher Scientific) 管型模(长 2 厘米)中，使该管型模竖立在冰冷的玻璃平板上。将栓剂冷冻保存直至使用。在各试验前称重栓剂以测出药物的实际剂量。

实施例 2

消炎痛阴道栓的制备

¹⁴C—消炎痛得自 Amersham Life Science, Arlington Hts., IL。冷冻消炎痛(Sigma/Aldrich)的剂量是 0.2mg/kg 体重。将标记消炎痛(4—7μCi)加入到冷却的化合物中。消炎痛栓剂制备中的其他所有步骤与实施例 1 中的相同，但用消炎痛代替维拉帕米。

实施例 3

维拉帕米的药物动力学试验

³H—维拉帕米得自 Dupont/NEN (马萨诸塞州波士顿)。在静脉注射前，将冷的维拉帕米(Sigma/Aldrich, 密苏里圣路易斯)(0.15-0.6mg/kg 体重, i.v.)溶解在 0.5ml 二甲基亚砷(Syntex, West Des Moines, IA)中。随后在静脉注射之前将标记维拉帕米(4-7μCi)加入冷的化合物中。

从 Myrtle Rabbitry(Thompson Station, TN)得到体重为 2.8-3.5kg 的雌性新西兰白兔。将白兔置于全国卫生研究所(NIH)批准的设备中并且在各试验前适应环境至少 48 小时。

利用静脉内给药和阴道内给药的两种模型对药物进行药物动力学研究。在第一系列的试验中,采用静脉内途径给药以测定测试化合物的初始半衰期。在第二系列的试验中,在同一兔子中对比静脉内途径和阴道内途径的给药。

在 18 小时过夜禁食后,对每只兔子进行氯胺酮(35mg/kg, i.m.)、赛拉嗪(5mg/kg, i.m.)和阿托品(0.5mg, i.m.)的前驱给药。将每个兔子插管并用异氟烷(1—3%)维持麻醉。在整个试验中,用脉冲血氧计监测要害器官的信号。用循环加热垫将兔子体温保持恒定。将 22 规格的 TEFLON 插管置于外耳静脉内以获得静脉内入口。将 22 规格的 TEFLON 插管置于耳部外周动脉处可以获得动脉内入口。用热灯加热耳部以促进外周血流。

将兔子麻醉后,将含有标记和未标记药物的混合物在 10 秒—2 分钟内经耳静脉注射。在注射后 0.1、0.25、0.5、0.75、2、4、6、8、10、12 和 24 小时从动脉管取血样。将血样(1ml)置于含有 EDTA 的聚丙烯管中。令血样在 2000 rpm 下离心 10 分钟并且取 0.5ml 血浆置于闪烁瓶中。

在给药后的 0.2、0.35、0.5、0.75、2、4 和 6 小时从子宫角利用横向剖腹术(laparotomy)取出 0.1—0.2gm 子宫肌活检组织。出于比较的目的,在给药的 1.5 和 6 小时取股薄肌活检组织。在试验结束时用苯巴比妥将兔子安乐死。

将 0.5ml 溶解组织增溶剂(Packard, Meridian, CT)加入到血浆样本中并且将样本涡旋 30 秒。加入 10ml Hionic-Fluor 闪烁混合物(Packard)并且将样品涡旋 1 分钟。

将 1ml 组织增溶剂加入到组织样本中,随后将样本放置在 50℃下摇动中的水浴中保温过夜。加入 10ml 闪烁混合物(Packard)并且将样本涡

旋 1 分钟，随后将所有样本放置在闪烁计数器内。

将兔子麻醉后，按以上所述的经耳静脉将标记药物注射并且在静脉注射后 0.1、0.25、0.5、0.75、2、4 和 6 小时取血样。令兔子恢复并且在阴道给药前 7 天为洗脱期(washout period)。

配制阴道栓并且保存在冰中。用塑料移液管桶(Baxter, McGaw Park, IL)将栓剂导入兔子阴道，并且以结核菌素注射管作为柱塞将栓剂置于阴道内 7—8 厘米深处。在栓剂给药后的 0.1、0.25、0.5、0.75、2、4 和 6 小时取血样。在相同的时间间隔采用上述技术取出子宫肌和股薄肌活检组织。

按照实施例 3 施用维拉帕米。如表 1 所示，血药浓度可以保持很长一段时间，并且集中作用在子宫肌内，若干时间间隔时的子宫肌平均血药浓度是股薄肌的 3.5 倍。表 1 概括了维拉帕米或消炎痛在阴道内给药后的平均浓度之比。

表 1
阴道给药后的平均浓度(mcg/ml)之比

药物	0.5 小时	1.5 小时	6 小时
维拉帕米(n=5)			
血样/子宫	0.72	0.67	1.51
血样/腿	1.52	1.58	1.75
子宫/腿	2.67	3.16	1.40
消炎痛(n=2)			
血样/子宫	2.20	2.30	2.30
血样/腿	10.40	9.10	10.70
子宫/腿	4.75	4.00	4.70

将消炎痛按照上述方法给药但用消炎痛代替维拉帕米。结果(表 1)证明，子宫相对于股薄肌的浓度之比是 4 或 5，这表明经阴道给药后，

子宫组织内的药物浓度比骨骼肌(股薄肌)的高。该结果支持了选择性和定位给药和吸收的概念。

实施例 4

用于阴道内给药的含萘普生溶液的制备

将 120mg 萘普生与 10mg 吐温 80 混合。随后将混合物与足以使溶液总体积达到 50ml 的一定量等渗盐水混合。令溶液通过 0.2 微米的微孔过滤器(Millipore filter)灭菌。

实施例 5

用于阴道内给药的含萘普生凝胶的制备

将 250mL 等渗盐水加热至 80℃并且在搅拌下加入 1.50g Methocel。将所得混合物在室温下放置 2 小时。随后将 120mg 萘普生与 10mg 吐温 80 混合。将萘普生/吐温的混合物和足以使总体积达到 500ml 的一定量等渗盐水加入到凝胶中并且完全混合。

实施例 6

用于阴道内给药的含消炎痛乳液的制备

将消炎痛(I-7378, Sigma/Aldrich, St. Louis, MO)(50mg)加入到 1ml JERGENS® 标准无香料乳液中。

实施例 7

用于阴道内给药的含布洛芬凝胶的制备

将布洛芬(I-4883, Sigma/Aldrich, St. Louis, MO)(200mg)加入到 1ml 含有下列组分的凝胶内: 甘油, 矿物油, 聚碳酸酯玻璃纤维复合材料(polycarbophil)、丙烯酸聚合物(Carbomer) 934P、氢化棕榈油、甘油酯、氢氧化钠、山梨酸和纯水。

实施例 8

阴道栓的制备

以指定剂量将以下各种药物制备成经阴道给药的阴道栓：阿斯匹林(975mg)、吡罗昔康(Piroxicam, 20mg)、消炎痛(50mg)、灭酸盐(500mg)、舒林酸(200mg)、那布米酮(759mg)、酮咯酸(10mg)、布洛芬(200mg)、保泰松(50mg, P-8386, Sigma)、溴芬酸(50mg)、萘普生(550mg)、利多卡因(100mg)、甲哌卡因(0.2mg)、依替卡因(200mg)、布比卡因(100mg)、盐酸2-氯普鲁卡因(100mg)、普鲁卡因(200mg, P-9879, Sigma)、盐酸丁卡因(20mg, T-7508, Sigma)、地尔硫革(60mg)、伊拉地平(10mg)、尼莫地平(30mg)、非洛地平(450mg)、硝苯地平(90mg)、尼卡地平(30mg)、利托君(150mg)、苧普地尔(300mg)、多非利特(1mg)、E-4031(1mg)、阿莫兰特(1mg)、司美利特(1mg)、氨巴利特(1mg)、阿齐利特(Azimilide, 1mg)、RP58866(100mg)、索他洛尔(240mg)、伊布利特(1mg)、特布他林(5mg)、沙丁胺醇(1mg)、吡罗昔康(20mg)、硫酸异丙喘宁(Metaproterenol sulphate, 20mg)、硝酸甘油(3mg)、异山梨醇二硝酸酯(40mg)和异山梨醇单硝酸酯(120mg)。除不使用放射标记化合物并且用指定量的药物代替维拉帕米之外，制备药物栓剂的所有步骤均与实施例 1 中的相同。

显然，可释放预期剂量的阴道剂型的用量取决于组合物中活性组分的浓度。本发明阴道给药组合物的治疗剂量范围将随患者的情况而改变。

实施例 9

其他组合物的制备

以指定量将下列各种药物制备成经阴道给药的组合物：阿斯匹林(975mg)、吡罗昔康(20mg)、消炎痛(50mg)、灭酸盐(500mg)、舒林酸(200mg)、那布米酮(750mg)、酮咯酸(10mg)、布洛芬(200mg)、保泰松(50mg,

P-8386, Sigma)、溴芬酸(50mg)、萘普生(550mg)、利多卡因(100mg)、甲哌卡因(0.2mg)、依替卡因(200mg)、布比卡因(100mg)、盐酸2-氯普鲁卡因(100mg)、普鲁卡因(200mg, P-9879, Sigma)、盐酸丁卡因(20mg, T-7508, Sigma)、地尔硫革(60mg)、伊拉地平(10mg)、尼莫地平(30mg)、非洛地平(450mg)、硝苯地平(90mg)、维拉帕米(120mg)、尼卡地平 (30mg)、利托君(150mg)、苜普地尔(300mg)、多非利特(1mg)、E-4031(1mg)、阿莫兰特(1mg)、司美利特(1mg)、氨巴利特(1mg)、阿齐利特(Azimilide, 1mg)、替地沙米(100mg)、RP58866(100mg)、索他洛尔(240mg)、伊布利特(1mg)、特布他林(5mg)、沙丁胺醇(1mg)、硫酸异丙喘宁(20mg)、硝酸甘油(3mg)、异山梨醇二硝酸酯(40mg)和异山梨醇单硝酸酯(120mg)。除了以上的描述, 本实施例所列的各药物取代实施例 4、5、6 或 7 中的药物, 并且重复制备本发明其他组合物所用的方法。

显然, 可释放预期剂量的阴道剂型的用量取决于组合物中活性组分的浓度。本发明阴道给药组合物的治疗剂量范围将随患者的情况而改变。

虽然本发明已通过不同的优选实施方案进行说明, 但所属领域技术人员可以根据本发明的宗旨进行多种改进、替换、省略和增加。所以, 本发明的保护范围仅由以下的权利要求书限定。

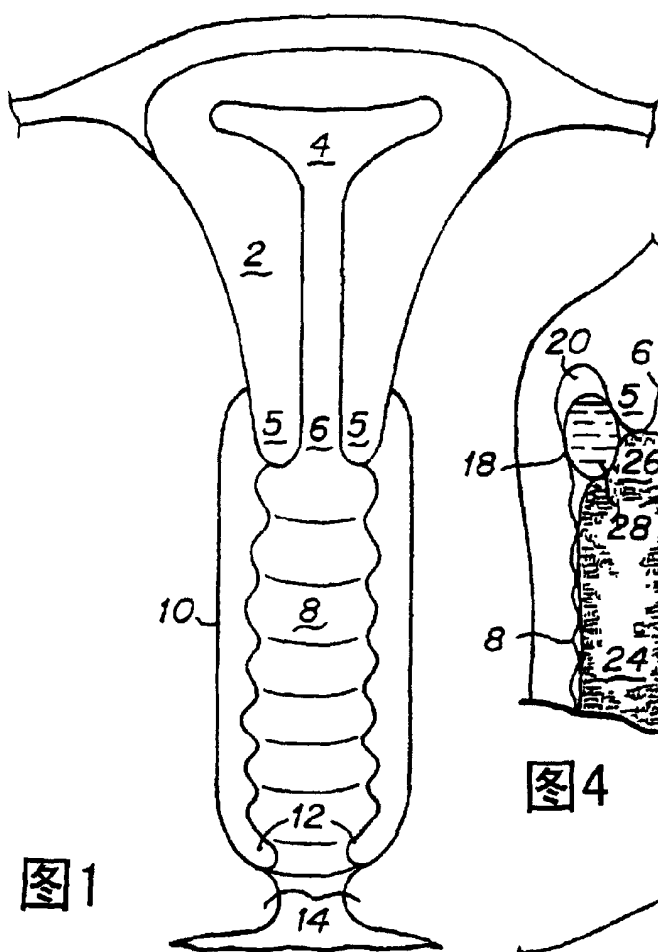


图1

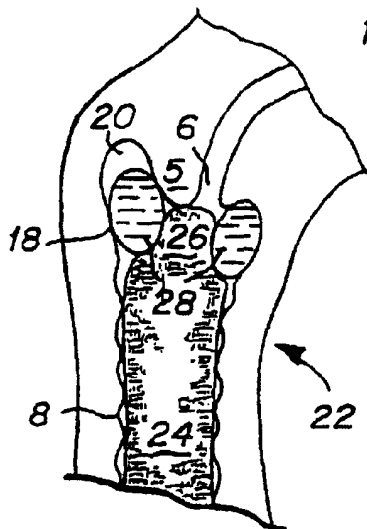


图4

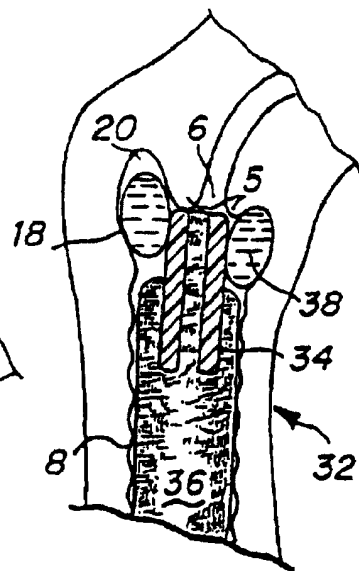


图5

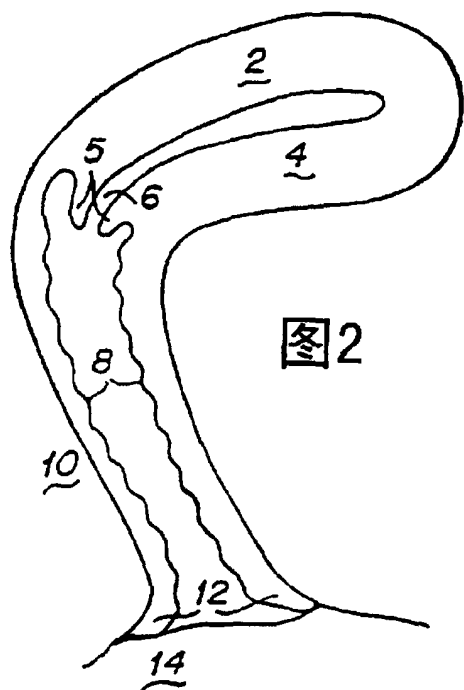


图2

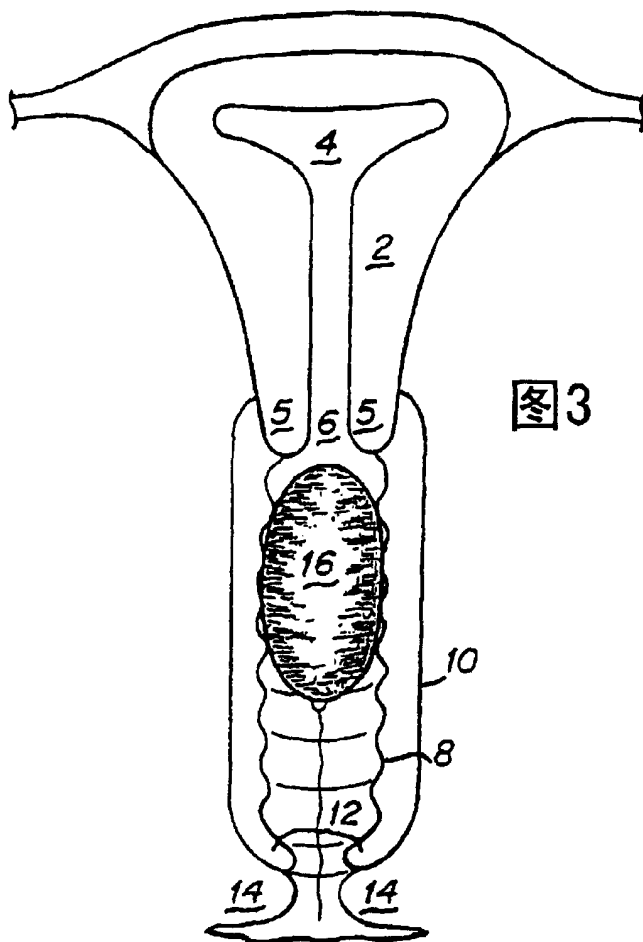


图3

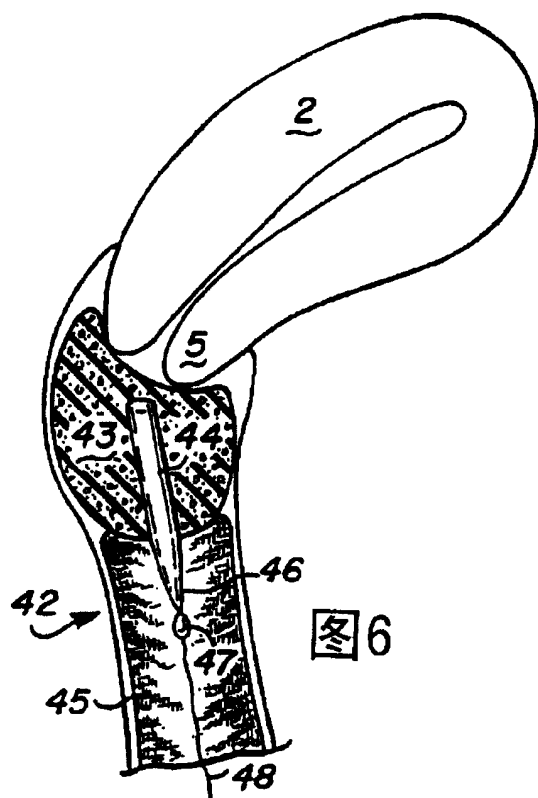


图6

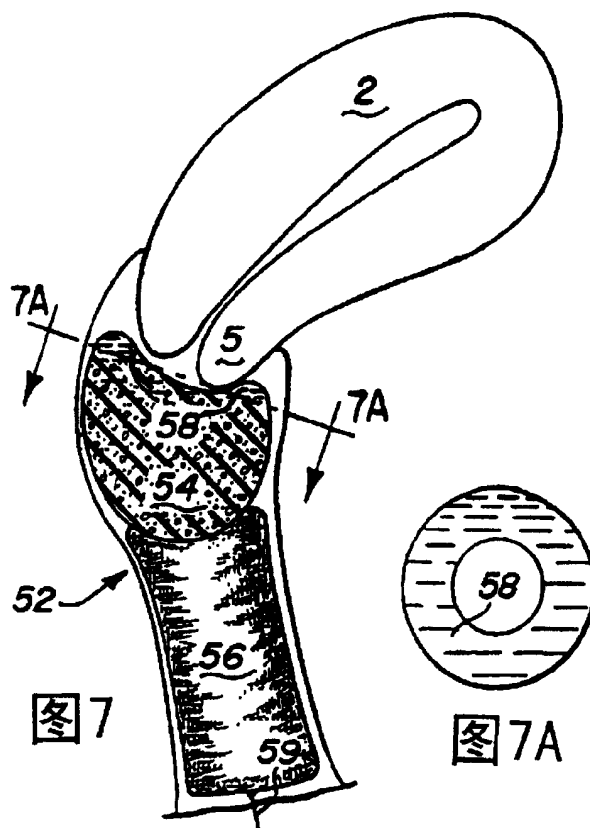


图7

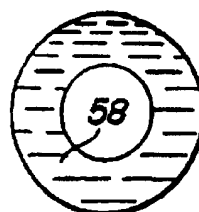


图7A

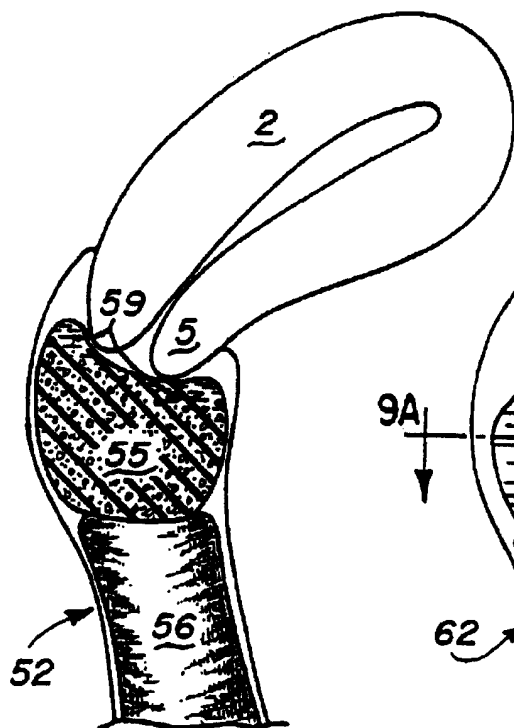


图8

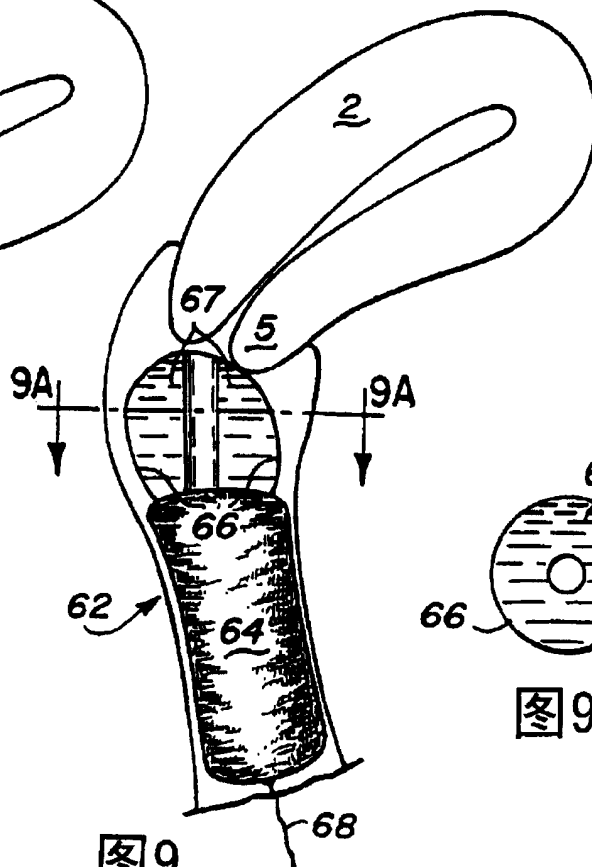


图9

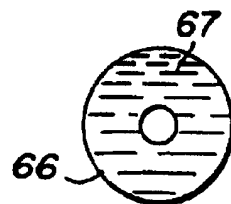


图9A

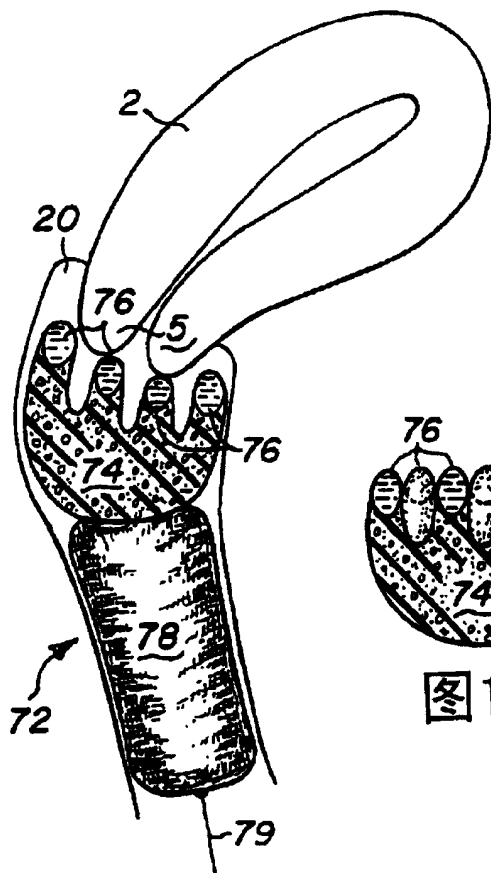


图10

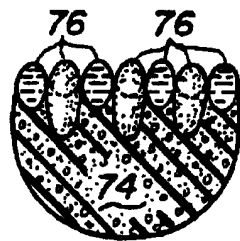


图10A

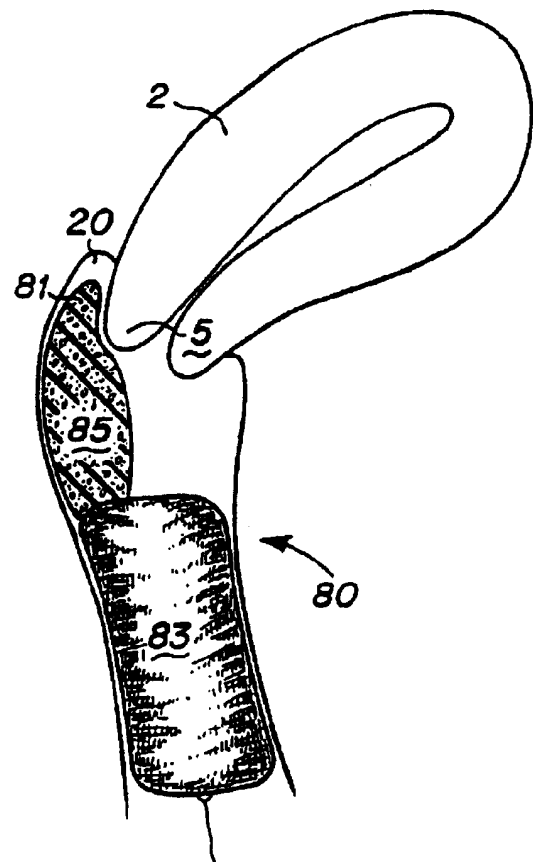


图11

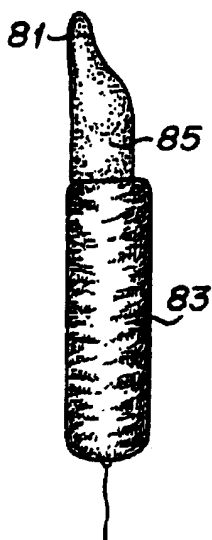


图12

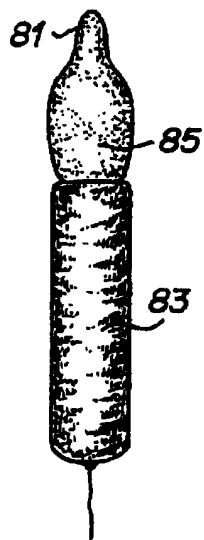


图13

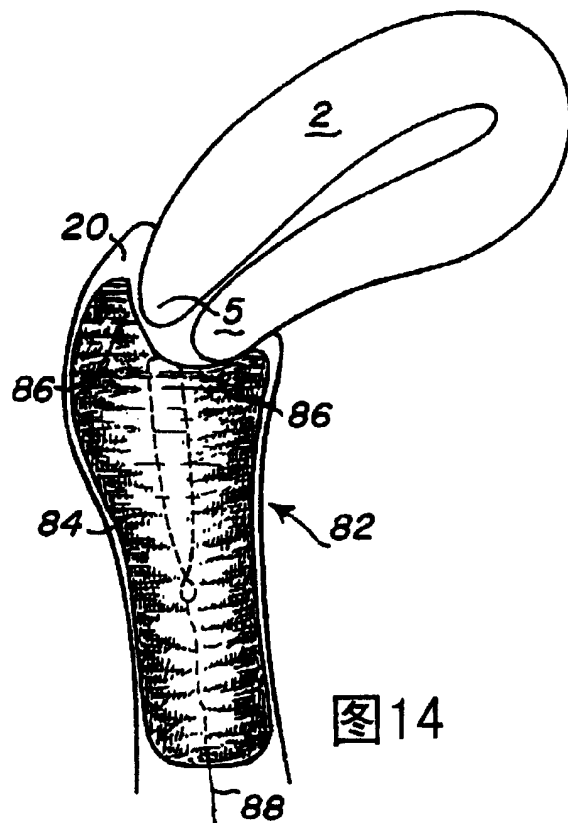


图14

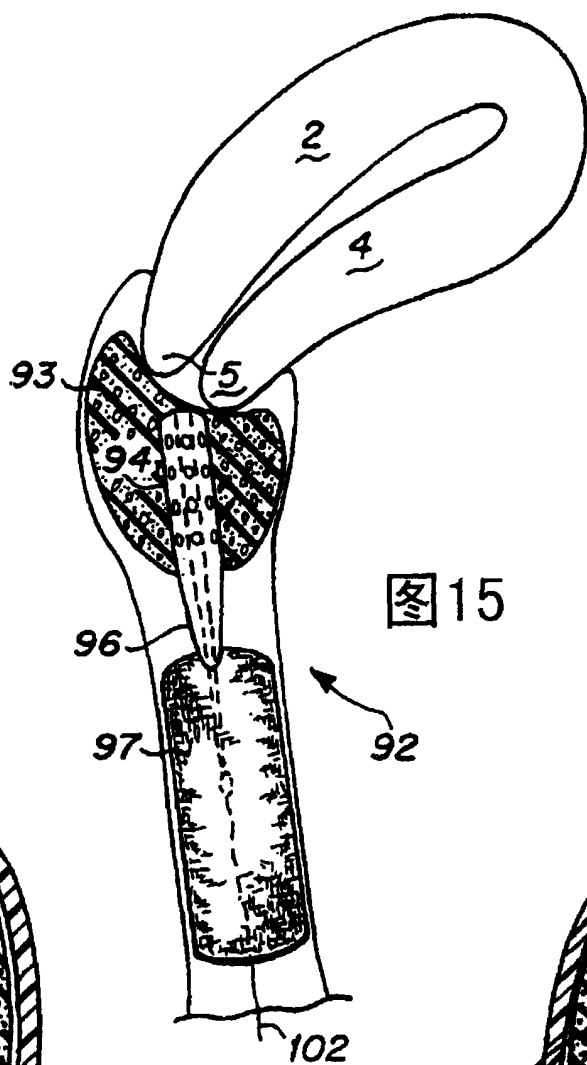


图15

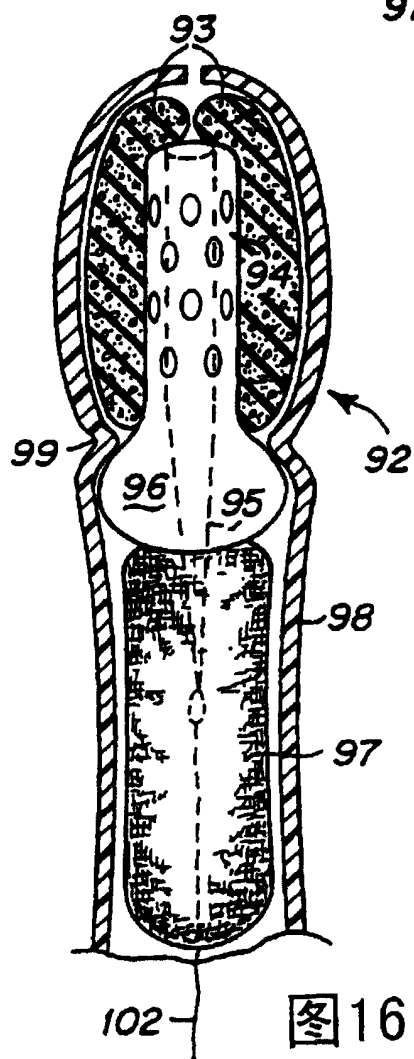


图16

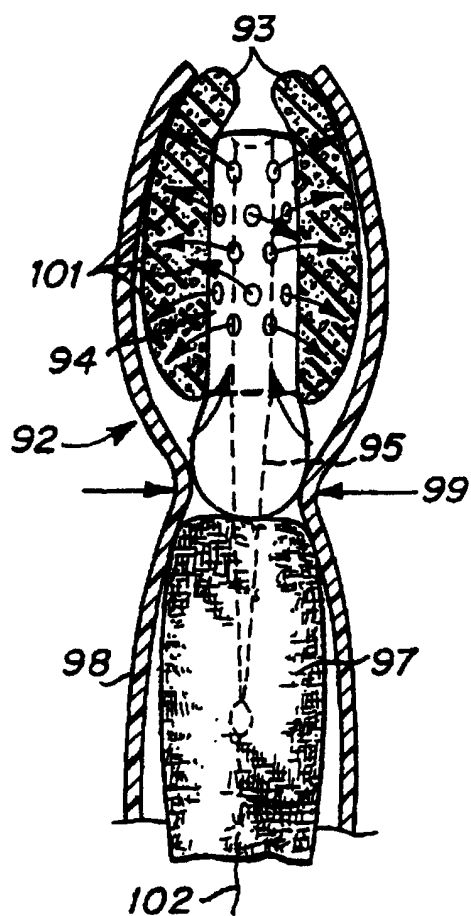


图17