

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01112712.0

A61M 31/00

A61F 6/06

A61K 31/56

A61K 31/565

A61K 31/57

A61K 31/58

A61K 9/00

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210079C

[22] 申请日 2001.4.25 [21] 申请号 01112712.0

[71] 专利权人 上海市计划生育科学研究所

地址 200032 上海市斜土路 2140 号

[72] 发明人 陈海林 邵海浩 陈建兴 陈良康

审查员 谢 岗

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青

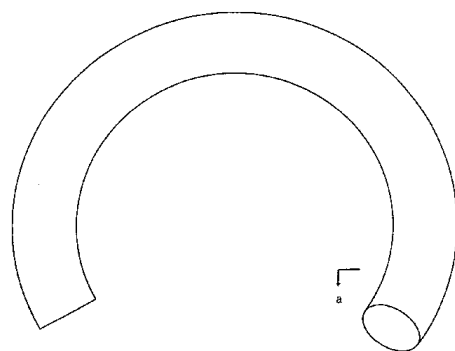
A61P 15/00 A61P 35/00

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

[54] 发明名称 阴道环制剂及其应用

[57] 摘要

本发明涉及一种新颖的阴道环，它包括含药部分和包覆在含药部分上的硅橡胶层；所述的含药部分包含，按含药部分总重量来计，5-70 重量% 药物，0.5-20 重量% 生理学上可接受的表面活性剂和余量的生理学上可接受的分散剂。本发明进一步涉及了所述的阴道环在制备治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症和避孕药物中的应用。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种阴道环，包括含药部分和包覆在含药部分上的硅橡胶层；

5 所述的含药部分包含，按含药部分总重量来计，5-70 重量% 药物，0.5-20 重量% 生理学上可接受的表面活性剂和余量的生理学上可接受的分散剂；

所述的包覆在含药部分上的硅橡胶层厚度为 0.02-1 毫米。

2. 根据权利要求 1 所述的阴道环，其中所述的药物选自米非司酮、达那唑、黄体酮、选择性雌激素拮抗剂中的一种或至少一种，所述的选择性雌激素拮抗剂选自雷诺昔酚、三苯氧胺、萘氧啶；

10 所述的生理学上可接受的表面活性剂选自司盘 20-80、苜泽类 52-76、OP 乳化剂、PEG 400-20000、普朗尼克-124、普朗尼克-188、十二烷基硫酸钠、十四烷基硫酸钠、十二烷基磺酸钠和三乙醇胺中的一种或多种表面活性剂的混合物；

15 所述的生理学上可接受的分散剂选自丙三醇、丙二醇、PEG 400-20000、琥珀酸、胆酸、去氧胆酸、十六醇、十八醇、 β 型环糊精、 γ 型环糊精和硅橡胶中的一种或多种分散剂的混合物。当表面活性剂之一是 PEG 类或普朗尼克类时，所选的分散剂则是不同于表面活性剂的物质；

20 所述的硅橡胶选自 HTV、RTV-2、RTV-1 或 LTV、美国道康宁 silastic-382 医用级硅橡胶、美国道康宁 Q7 医用级硅橡胶系列和美国道康宁植入级 MDX 系列、或是相应系列的医用硅橡胶。

3. 根据权利要求 1 所述的阴道环，其中所述的包覆在含药部分上的硅橡胶层中的硅橡胶选自 HTV、RTV-2、RTV-1 或 LTV、美国道康宁 silastic-382 医用级硅橡胶、美国道康宁 Q7 医用级硅橡胶系列和美国道康宁植入级 MDX 系列、或是相应系列的医用硅橡胶。

25 4. 根据权利要求 1 所述的阴道环，其特征在于，含药部分的中心还具有内衬管围成的空心部分。

5. 根据权利要求 1 所述的阴道环，其特征在于，含药部分的中心还具有医用硅橡胶柱。

6. 根据权利要求 1 所述的阴道环在制备治疗子宫肌瘤药物中的应用。

30 7. 根据权利要求 1 所述的阴道环在制备治疗子宫内膜异位症药物中的应用。

8. 根据权利要求 1 所述的阴道环在制备避孕药中的应用。

阴道环制剂及其应用

5 本发明涉及新颖的阴道环，它的制备方法及其应用。

米非司酮是一种受体水平的抗孕激素，且有终止早孕、抗着床、诱导月经及促进宫颈成熟等作用，与孕酮竞争受体而达到拮抗孕酮的作用，其与糖皮质激素受体也有一定的结合力。临床实验证明，米非司酮可竞争性地占据雌激素和孕激素受体，从而明显减少了子宫肌瘤组织中与雌激素和孕激素结合的受体量，故临床上已广泛用于治疗子宫肌瘤和子宫内膜异位症，并可用于避孕。但米非司酮经口服给药，其生物利用度低，为了达到治疗效果，米非司酮的口服剂量较大，每天 10-25 毫克，需连续用药数月数年，且与糖皮质激素有一定的结合力，较大剂量给药后导致许多病人全身乏力，有诸如恶心、呕吐、头晕的胃肠道反应，而治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症必须长
10 15 期用药，所以病人很难坚持用药，在很大程度上限制了该药的有效作用。

达那唑是一种合成的 17- α -乙炔睾丸酮的衍生物，具轻度的睾丸酮效应，通过抑制黄体促性腺激素的分泌来抑制卵巢的功能，使子宫内膜萎缩，能有效地治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤，如合并有子宫肌瘤时，还可以促使其萎缩，但为了达到治疗目的，经口服的达那唑剂量较高，每天 400-800 毫
20 克，需连续用药 6 个月以上，且价格昂贵，副反应较明显，有痤疮多毛、声音低沉及体重增加等男性化表现。同时，因卵巢功能受到抑制，雌激素水平降低，由此引起了潮热、出汗、心悸、烦躁不安等更年期综合症症状，很难为患病妇女长期接受。

黄体酮是一种孕激素，临床上用来治疗先兆性流产与习惯性流产、功能性子宫出血、痛经和子宫内膜异位症、子宫内膜腺癌，口服无效，一般经诸
25 如注射等的非胃肠道给药，这不利于长期给药，难以被患者接受。

选择性雌激素拮抗剂，如雷诺昔酚、三苯氧胺和萘氧啉在治疗子宫内膜异位症等疾病或作为激素替代治疗时同样具有口服剂量大、持续时间长等缺点。

30 为了方便有效地治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症或避孕，人们迫切需要使用方便、副作用小、治疗效果明显、具有缓释作用的剂型。

1970年, Mishell等曾经提出一种醋酸甲地孕酮硅橡胶阴道环, 并试图用于临床, 随后, 相继又有E₂-环、左炔诺孕酮环等试图用于避孕、激素替代和妇科疾病的治疗, 但该类阴道环的释药量不超过150微克/天, 所使用的制备技术不适合于制备到高剂量(如毫克级以上)且恒定零级释放的难溶性药物阴道环制剂。

由此可见, 目前国内外, 正在研制的或已上市的同类型制剂均无法使难溶性主药呈长期、均衡、大剂量地释放。

本发明的一个目的是提供一种持续、恒定、高剂量零级释药体系, 即新颖的阴道环。

10 本发明的再一个目的是提供所述阴道环的应用。

使含难溶性的甾体药物的制剂呈长期、均衡、大剂量释放基于下列过程:

1、将难溶性的甾体药物在分散剂中呈分子状分散, 并借助于某些分散体特殊的立体、环状、中空、筒型、离子等性质, 使药物与释放介质的接触空间大大的增加, 从而增加了药物的溶出量。

15 2、当药物在分散体中呈分子状分散后, 再于硅橡胶或高分子材料机械混合后, 往往限于高分子材料本身的间隙特性, 影响了药物的溶出, 所以加入表面活性剂后: (1) 由于表面活性剂在制剂加工过程中遇热膨胀, 在硅橡胶或高分子材料中形成机械性空隙结构和通道, 使药物易于溶出; (2) 由于表面活性剂的增溶作用, 在增加药物溶出的同时, 也提高了药物在体内的生物利用度。

20 本发明是通过下列构思来实现的: 一种阴道环, 包括含药部分和包覆在含药部分上的硅橡胶层。

所述的含药部分包含, 按含药部分总重量来计, 5-70重量%药物, 0.5-20重量%生理学上可接受的表面活性剂和余量的生理学上可接受的分散剂。所
25 述的包覆在含药部分上的硅橡胶层的厚度为0.02-1毫米。

其中所述的药物选自米非司酮、达那唑、黄体酮、选择性雌激素拮抗剂中的一种或至少一种, 所述的选择性雌激素拮抗剂选自雷诺昔酚(Raloxifene)、三苯氧胺(Tamoxifene)、萘氧啉(Nafoxidine)。

所述的生理学上可接受的表面活性剂优选的是选自司盘 20-80、苜泽类
30 (Brij) 52-76、OP乳化剂、PEG 400-20000、普朗尼克-124(分子量2090-2360)、普朗尼克-188(分子量7680-9510)、十二烷基硫酸钠、十四烷基硫酸钠、十二

烷基磺酸钠和三乙醇胺中的一种或多种表面活性剂的混合物。

所述的生理学上可接受的分散剂选自丙三醇、丙二醇、PEG 400-20000、琥珀酸、胆酸、去氧胆酸、十六醇、十八醇、 β 型环糊精(分子量 1134)、 γ 型环糊精(分子量 1084-2015)和硅橡胶中的一种或多种分散剂的混合物。当表面
5 活性剂之一是 PEG 类或普朗尼克类时,所选的分散剂则是不同于表面活性剂的物质。

所述的硅橡胶可以是 HTV(高温硫化或热硫化,分子量 30-100 万)、RTV-2(双组份室温硫化,分子量 0.74-11 万)、RTV-1(单组份室温硫化,分子量 0.74-11 万)或 LTV(加热硫化,分子量 400-20000)、美国道康宁 silastic-382 医用级
10 硅橡胶、美国道康宁 Q7 医用级硅橡胶系列和美国道康宁植入级 MDX 系列、或是相应系列的医用硅橡胶。

包覆在含药部分上的硅橡胶层选自 HTV(高温硫化或热硫化,分子量 30-100 万)、RTV-2(双组份室温硫化,分子量 0.74-11 万)、RTV-1(单组份室温硫化,分子量 0.74-11 万)或 LTV(加热硫化,分子量 400-20000)、美国道康宁
15 silastic-382 医用级硅橡胶、美国道康宁 Q7 医用级硅橡胶系列和美国道康宁植入级 MDX 系列、或是相应系列的医用硅橡胶。

在本发明一个实施方案中,含药部分位于阴道环的中心,周围为硅橡胶涂层。

在本发明另一个实施方案中,阴道环的中心包括由内衬管围成的空心部分,含药部分位于内衬管和硅橡胶涂层之间。所述的内衬管可由上述医用硅
20 橡胶和其它医用高分子聚合物构成。

在本发明的再一个实施方案中,阴道环的中心包括医用硅橡胶柱,所述的含药部分包覆在医用橡胶柱上,在含药部分上包覆了硅橡胶层。

在所有的实施方案中,包覆在含药部分上的硅橡胶层厚度为 0.02-1 毫米。

25 图 1 是本发明阴道环的示意图。

图 2a 是本发明一个实施方案中阴道环的剖面图。

图 2b 是本发明另一个实施方案中阴道环的剖面图。

图 2c 是本发明再一个实施方案中阴道环的剖面图。

下面结合附图对本发明进行阐述。

30 图 1 是本发明阴道环的示意图,阴道环的直径可为 1-10 厘米,现沿着 a-a 方向对阴道环截取,作出示意本发明阴道环构成的剖面图 2a 和 2b。

图 2a 中，阴影部分 1 指含药部分，2 指硅橡胶涂层，其中硅橡胶涂层厚度为 0.02-1mm。

图 2b 中，阴影部分 1 指含药部分，2 指硅橡胶涂层，3 指内衬管。内衬管是由医用硅橡胶或其它医用高分子聚合物构成的管，它围成了阴道环中空部分 4，空心部分 4 的直径可为 2.5-6.5 cm，内衬管厚度为 1-6mm，含药层厚度为 0.5-3mm，硅橡胶涂层厚度为 0.02-1 毫米。

图 2c 中，阴影部分 1 指含药部分，2 指硅橡胶涂层，圆点部分 5 指医用硅橡胶柱，所述的医用硅橡胶柱的直径为 3-8 厘米，含药层厚度为 0.5-3 毫米，硅橡胶涂层厚度为 0.02-1 毫米。

10 本发明的阴道环的制备工艺主要采用本技术领域中公知的注射硫化成型、模压硫化成型、挤出硫化成型、浸渍等工艺，具体来说包括下列步骤：

A. 按如上所述的含药部分组成来配制含药部分，将所配制的含药部分放入发泡医用硅橡胶管内，放入成型模具，热压成型；或者

B. (1) 将医用硅橡胶挤压成所需尺寸的实心柱，即医用橡胶柱；

15 (2) 按照本文所述的含药部分组成配制，将该配制物混练后压成薄皮；

(3) 将 (2) 步骤得到的薄皮包覆于 (1) 得到的医用硅橡胶柱上；

(4) 在 (3) 得到的产物上再包覆一层 0.02-1 mm 的医用硅橡胶；或者

C. (1) 选取直径为 1-6 毫米的由医用硅橡胶或其它医用聚合物材料构成的内衬管，围成直径为 2.5-6.5 厘米的空心部分；

20 (2) 按照本文所述的含药部分组成配制，将该配制物混练后压成薄皮；

(3) 将 (2) 步骤得到的薄皮包覆于 (1) 得到的带有空心部分的内衬管上；

(4) 在 (3) 得到的产物上再包覆一层 0.02-1 mm 的医用硅橡胶；或者

D. 将硅橡胶加入适量有机溶剂，如石油醚里，混匀，然后将 B(3) 或 C(3) 得到的产物浸没于该浸渍液中，5 秒后取出晾干。

25 本发明的阴道环制剂可用于制备治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症及其它妇科相关疾病的药物；进一步的是，本发明的阴道环制剂也可用于制备避孕的药物。本发明的阴道环是能持续、恒定、高剂量零级释药的体系，其每日的释放药量达到了 1-10 毫克/天，因此具备了释药恒定、持久，治疗效果明显，副作用小等优点。

30 下面将结合具体实施例对本发明作进一步详细的阐述。

实施例 1

称取 2.1 克孕酮、0.1 克十二烷基硫酸钠、0.1 克司盘-20 和 0.7 克 β -环糊精(分子量 1134, 上海试剂公司出品), 混合均匀后填充入管壁厚度为 1 毫米的 silastic-382 的医用硅橡胶管里, 放入成型模具, 热压成型。

5

实施例 2

称取一定量的 HTV 医用橡胶(分子量 30-100 万, 上海橡胶制品研究所出品)挤出硫化成型为直径 5 厘米的医用橡胶环。称取 0.15 克雷诺昔酚、0.015 克 Brij 52 和 2.835 克 HTV 医用橡胶(分子量 30-100 万, 上海橡胶制品研究所出品), 混练后压成 1 毫米厚的薄皮, 将该薄皮包覆到上述制得的医用橡胶环上。所得的物品上再包覆一层 0.02 毫米的 HTV 医用硅橡胶薄皮, 模压成型。

10

实施例 3

通过挤出硫化成型得到管直径为 4 毫米的 RTV-1(分子量 0.74-11 万, 上海橡胶制品研究所)的医用硅橡胶内衬管, 弯曲所述的内衬管来围成直径为 5 厘米的空心圆。

15

称 0.3 克米非司酮、0.6 克十四烷基硫酸钠、0.3 克司盘-80 和 1.8 克 PEG 1200, 混合后压成薄皮包覆在内衬管上, 再将 RTV-1 医用硅橡胶压制成 0.02 毫米厚度的薄皮, 包覆在药物薄皮上, 热压硫化成型得到所需的产品。

20

实施例 4

称取 1 克 LTV(上海橡胶制品研究所), 将其加入 20 毫升石油醚中, 混匀, 得到浸渍液备用。

称取一定量的 HTV 医用橡胶(分子量 30-100 万, 上海橡胶制品研究所出品)挤出硫化成型为直径 5 厘米的医用橡胶环。称取 1.5 克达那唑、0.03 克十二烷基磺酸钠和 1.47 克 PEG 20000, 混合后压成薄皮包覆在所得的医用橡胶环, 将所得的环浸没于上述得到的浸渍液里, 5 秒后取出晾干。

25

对比实施例:

30 释药试验:

仪器：1、HPLC 岛津 LC-10AT
2、水浴恒温振荡仪 HZS-H

过程：

1. 取尼龙细丝一根将被试验的环垂吊于 125 毫升的白色大口瓶中，放置
5 100 毫升蒸馏水为介质，设定温度为 37℃，振荡速率为 60 次/分钟，连续振
荡 24 小时后，取出环。

2. 标准品米非司酮由上海计划生育研究所药物室提供

3. 用 C-18-250nm 分析柱(岛津)

10 设定 HPLC，检测条件为：波长 310nm，灵敏度 0.1AUFS，速度 3，Atten. 5，
流动相为甲醇：水 70：30，其流速 1ml/分钟，

进样量：10 微升，峰值时间 5.48 分钟

取标准品 23 微升/毫升，进样 10 微升，得到峰面积 656504-656800

编 ID 表，为 100 毫升中的含量。

结果：

15 本发明实施例 3 产品的释药量：1-2mg/天

临床试验 1

一女性，47 岁，近二年来，经期一直处于紊乱状态，经量较多，经期不
规则，来经时有较剧烈的疼痛，并有下坠感。2000 年 8 月经专科医院查明是
子宫肌瘤，2000 年 11 月再次检查发现子宫肌瘤明显增大。

20 2000 年 11 月 13 日开始放置本发明实施例 3 的阴道环 1 只，2001 年 3 月
20 日才来月经，使用期间一直处于闭经状态，这说明该阴道环一直处于有效
剂量中。来月经时无疼痛，无下坠感，且无任何不适感觉。2001 年 3 月底阴
超显示，宫体和肌瘤均有明显缩小。

临床试验 2：

25 一子宫内膜异位症、子宫肌瘤症患者，48 岁，求诊于多家医院，服用过
多种药物，都未见明显疗效，且来经前后或劳累时均有剧烈疼痛，常服止痛
药以减轻疼痛。2000 年 7 月开始放置本发明实施例 3 的阴道环，使用 10 天后
疼痛完全消失。2000 年 10 月来月经，再换上一个阴道环。

2001 年 1 月复查发现小肌瘤已消失，病人感觉良好。

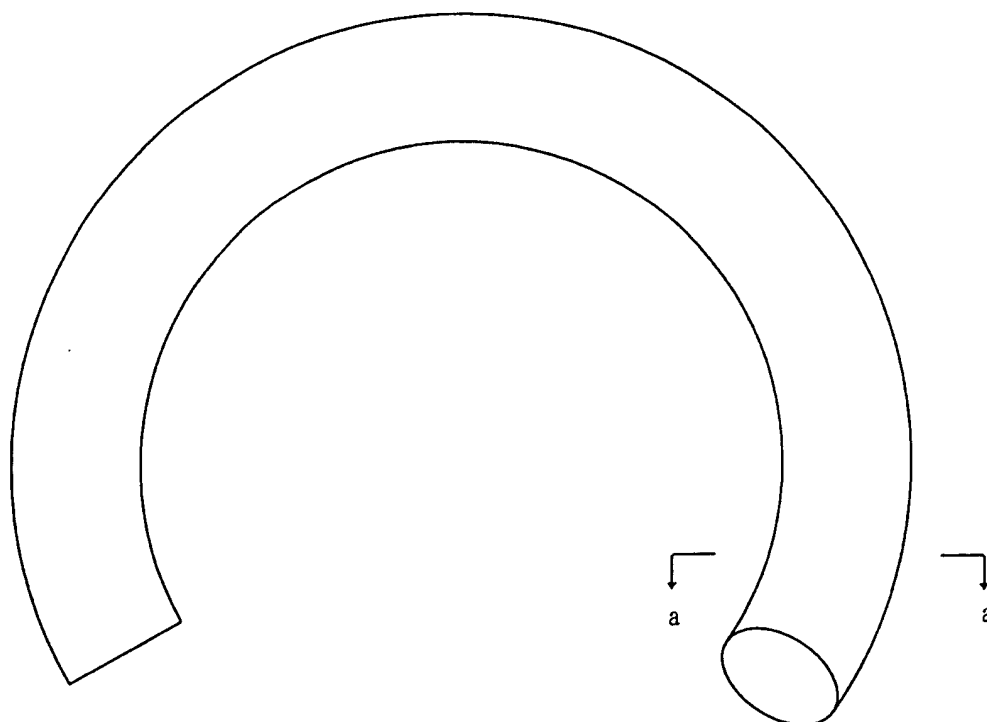


图 1

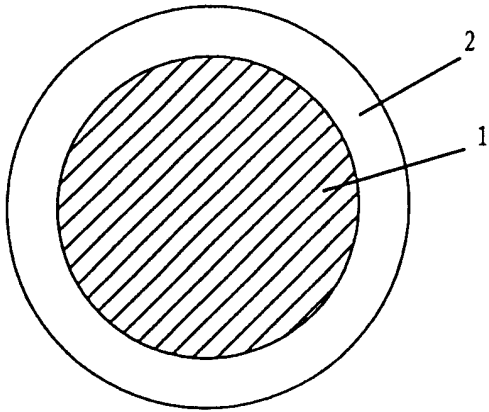


图 2a

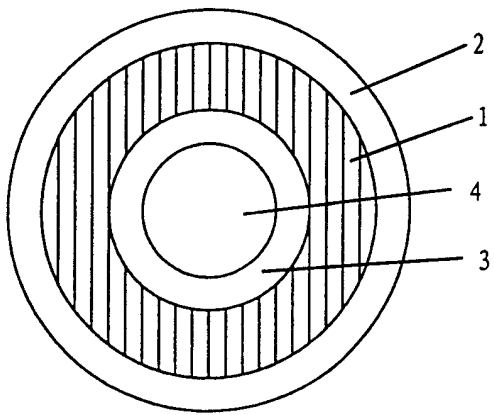


图 2b

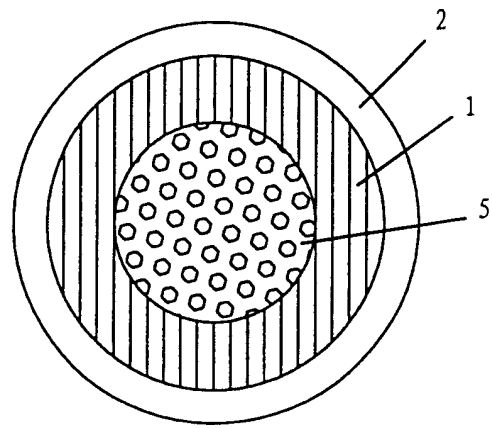


图 2c