(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월23일
(11) 등록번호 10-1659530
(24) 등록일자 2016년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61F 6/14 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01) *A61K 31/569* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61M 31/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61F 6/14 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7033151(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년07월01일
심사청구일자 2015년12월16일
(85) 번역문제출일자 2015년11월19일
(65) 공개번호 10-2015-0136143
(43) 공개일자 2015년12월04일
(62) 원출원 특허 10-2011-7002766
원출원일자(국제) 2009년07월01일
심사청구일자 2014년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/FI2009/050598
(87) 국제공개번호 WO 2010/000943
국제공개일자 2010년01월07일
(30) 우선권주장
08397516.9 2008년07월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020040036928 A*
US3880991 A
US6440445 B1
EP0024780 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이엘 오와이
핀란드 에프아이-20101 투르쿠 피.오.박스 415
(72) 발명자
두에스테르베르그, 베른드
독일 16727 오베르크라메르 / 오티 바렌클라우 주덴 에이헨 18
아홀라, 만자
핀랜드 에프아이-21500 피이크키오 안데르스마엔티에 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 현승훈

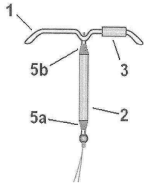
(54) 발명의 명칭 **피임용 자궁내 전달 시스템**

(57) 요 약

본 발명은, 피임에 필요한 치료학적 농도 및 연장된 시간에 걸쳐 조절된 방출을 위한 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙적인 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 1종 이상의 충분한 양의 치료학적 활성 물질을 포함하는 자궁내 전달 시스템을 사용함으로써, 비정상적 및/또는 불규칙적인 출

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도3



혈 및 빠른 무월경을 유도하기 위한 개선된 피암 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/196 (2013.01)
A61K 31/565 (2013.01)
A61K 31/567 (2013.01)
A61K 31/569 (2013.01)
A61K 31/57 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/00 (2013.01)
A61K 9/0039 (2013.01)
A61M 31/00 (2013.01)

(72) 발명자
피흘라야, 지르키
핀랜드 에프아이-21530 파이미오 준톨란티에 341
리티카이넨, 헤이키
핀랜드 에프아이-21100 나안탈리 온키테에 2
주카라이넨, 하리
핀랜드 에프아이-21620 쿠시스토 바델마카투 3
클레몰라, 사투
핀랜드 에프아이-21100 나안탈리 밀리얄혼티에 9
파르카띠, 테로
핀랜드 에프아이-20400 투르쿠 탈벤셀카 18
발로, 투울라
핀랜드 에프아이-20360 투르쿠 리우토얀카투 10 씨
그뢰티케, 이나
독일 10589 베를린 헤르쉘슈트라쎄 10
린덴탈, 베른하르트
독일 13507 베를린 빌케슈트라쎄 19
푸어만, 울리케
독일 10587 베를린 챨로텐부르거 우퍼 4

명 세 서

청구범위

청구항 1

피임에 필요한 농도 및 연장된 기간 동안 레보노르게스트렐을 조절 방출하기 위한 자궁내 전달 시스템으로서, 상기 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물과, 코어 및 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 1개 이상의 저장기를 포함하며, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성물로 구성되고, 상기 자궁내 전달 시스템은 비정상적 또는 불규칙적인 자궁 내막 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 인도메타신을 더 포함하고 레보노르게스트렐과 인도메타신은 별도의 저장기들 내에 있는 것이 특징인 자궁내 전달 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 자궁내 전달 시스템 내의 코어 및 막의 폴리머 조성물은:

- 폴리(디메틸실록산)을 포함하는 폴리머 조성물,

- 실록산 단위의 규소 원자에 부착되는 3,3,3-트리플루오로프로필기를 포함하는 실록산계 폴리머를 포함하는 폴리머 조성물,

- 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하는 폴리머 조성물로서, 상기 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 규소-탄소 결합에 의해 폴리실록산 단위에 연결된 알콕시-말단 그라프트 또는 블록 또는 이들 형태들의 혼합물로서 존재하는 것인 폴리머 조성물, 및

- 상기 폴리머 조성물들 중 2종 이상의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 자궁내 전달 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 실록산계 폴리머 중 실록산 단위의 규소 원자에 부착되는 치환기의 1 내지 50%는 3,3,3-트리플루오로프로필기인 것인 자궁내 전달 시스템.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 폴리(에틸렌 옥사이드)기인 것인 자궁내 전달 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서, 인도메타신의 방출은 1주일 내지 6개월간 지속되는 것인 자궁내 전달 시스템.

청구항 6

피임 및 비정상적 또는 불규칙 자궁내막 출혈의 예방 또는 억제 및 무월경 유도를 위한, 레보노르게스트렐 및 인도메타신을 포함하는 의약 조성물로서, 상기 조성물은 자궁내 전달 시스템에 포함된 것인 의약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물과, 코어 및 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 1개 이상의 저장기를 포함하는 것인 의약 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 피임에 필요한 치료학적 농도로 장시간 동안 조절 방출되는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1종 이상의 치료학적 활성 물질을 포함하는 자궁내 전달 시스템을 사용하여, 비정상적 및/또는 불규칙한 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제하고 신속한 무월경을 유도하기 위한 개선된 피임 방법에 관한 것이다.

[0002] 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물 및 1개 이상의 저장기(reservoir)를 포함하되 상기 저장기는 코어와 선택적으로 이 코어를 감싸는 막을 포함하고, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성물로 구성되며, 상기 1개 이상의 저장기는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1개 이상의 치료학적 활성 물질을 포함하거나, 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제와 상기 치료학적 활성 물질 또는 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내 출혈을 억제할 수 있는 치료학적 활성 물질은 별도의 저장기에 위치한다.

배 경 기 술

[0003] 본 명세서에서는 본 발명의 배경 설명을 위해 제공된 간행물과 기타 자료들, 특히 본 발명의 실시와 관련한 부가적인 상세에 관한 케이스들 모두가 본 발명에 참조 병합된다.

[0004] 출혈성 질환은 가장 빈번한 부인과학 문제 중 하나이다. 출혈성 질환의 원인, 그리고 특히 이들의 빈도는 감염된 여성의 나이에 따라 다양하다. 폐경 전 주기와 폐경이행기에서, 가장 빈번하게는 근종, 자궁선근종, 또는 자궁내막 용종 등과 같은 자궁 내의 유기적 변화뿐 아니라 호르몬 변화가 원인이다. 응고 결손(coagulation defects)은, 기타의 알 수 있는 이유 없이 특히 소녀 및 젊은 여성에게 있어서 증가된 출혈을 야기한다.

[0005] 기능부전성자궁출혈(dysfunctional uterine bleeding)은 외과적 또는 의학적으로 치료될 수 있다. 외과적 치료는 첫 번째로는 자궁내막 절제, 그리고 두 번째로는 자궁 절제를 포함한다. 가능하면 불필요한 수술은 회피하는 의학적 치료는 일반적으로 과도한 출혈을 치료하기 위하여 첫 번째 치료 옵션을 사용하는데 생식 기능을 보존하길 원하는 사람들에게는 그것이 유일한 옵션이다.

[0006] 사용가능한 약물이 상당수 있음에도 불구하고, 가장 적절한 치료법에 관하여는 실제 사용에 있어서 편차가 있고, 변화가 뚜렷하고 불확실성이 지속되어, 효과가 입증된 접근법은 대체로 부족하다. 부작용 및 순응성 문제 또한, 성공적인 약물 치료의 기반을 약화시킨다.

[0007] 치료법에서 사용되는 약제들은 대부분 경구로 투여되고, 항피브리용해성 제제, 비스테로이드성 항염증 약제, 프로스타글란딘 합성 억제제, 프로게스토겐, 에스트로겐-프로게스토겐 복합제 (예컨대, 경구 피임약), 다나졸 또는 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체 등과 같은 월경 출혈을 감소시키는 화합물들로 구성된다.

[0008] 플라스미노겐 활성인자는 피브린용해 (혈전 용해)를 야기하는 효소들의 그룹이다. 정상적인 월경 출혈량을 갖는 사람들에 비하여 과도한 월경 출혈량을 갖는 여자들의 자궁내막에서 플라스미노겐 활성 인자 농도의 증가가 발견되었다. 플라스미노겐 활성인자 억제제, 즉 항피브린용해성 제제와 특히 트라넥사민산은 따라서, 과도한 월경 출혈량을 치료하고자 사용되었다 (Tauber et al., Am J Obstet Gynecol. 1981 Jun 1;140(3):322-8, Wellington et al., Drugs. 2003;63(13):1417-33, Lethaby et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2000;(4):CD000249, Bongers et al., Maturitas. 2004 Mar 15;47(3):159-74을 참조). 혈전형성 질병 (심부정맥혈전증)의 위험 증가 등과 같은 가능한 부작용으로 인하여 트라넥사민산의 필요한 높은 경구 투여량을 처방하는 것에 대한 저항이 있었다. 항피브린용해성 치료는 과도한 월경 출혈량의 객관적인 측정치를 더 많이 감소시키는 것으로 보이지만, 기타의 의학적 치료 또는 위약과 비교할 때, 부작용의 증가와는 관련이 없다 (NSAIDS, 경구황체기 프로게스타겐 및 에탐시레이트).

[0009] 다나졸은 항에스트로겐 및 항 프로게스토겐 활성, 그리고 약한 안드로겐 특성을 갖는 합성 스테로이드이다. 다나졸은 자궁내막 내에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체를 억제하여 자궁내막 위축 (자궁내벽이 얇아짐)을 야기하고, 월경 출혈량을 감소시키고, 몇몇 여성에게는 무월경을 야기한다. 다나졸은, 여성에게 용인될 수 있는

지 불활실하긴 하지만, 기타의 의학적 치료에 비하여 과도한 월경 손실에 대한 효과적인 치료법인 것 같다 (예를 들면, Robins, Curr Womens Health Rep. 2001 Dec;1(3):196-201, Beaumont et al., Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001017 참조). 다나졸의 경구 사용은, 여성에 대한 허용성과 계속적인 치료를 위한 요구를 위하여 그의 부작용 프로파일에 의하여 제한될 수 있다. 다나졸로의 치료는 NASIDs보다 더 짧은 월경 기간과 더 많은 이상 반응을 야기하지만, 이는 치료의 허용성에 영향을 미치는 것은 아닌 것 같다.

[0010] 비스테로이드 항염증 약제 (NSAIDs)는 월경 과다를 치료하는데 유용한 것으로 증명되었다. NSAIDs는 과도한 월경 출혈량을 갖는 여성에게서 높은 프로스타글란딘 농도를 감소시키고, 또한 생리통과 두통에 유리한 효과를 가질 수 있다 (예를 들면, Lethaby et al., Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD000400을 참조). 더욱이, 이는 월경 기간 동안에만 복용하고, 상대적으로 가격이 저렴하다. 동시에, NSAIDs는 트라넥사민산 또는 다나졸보다 덜 효과적인 것으로 나타났다.

[0011] 이들은 피임효과에 더하여, 결합된 경구 피임 알약은 또한, 출혈량 손실을 상당히 감소시킬 수도 있다. 산아 제한 정제는 배란을 방지하고, 그로 인하여 자궁내막 증가 또는 두께를 감소시키는 에스트로겐과 프로게스테론의 합성 형태를 함유한다. 결과적으로, 대부분의 경구 피임약의 사용자들은 월경 출혈량이 경미해지거나 최소화된다. 몇 년간의 합성 프로게스토겐은 신체에 의해 정상적으로 생성되는 에스트로겐의 효과를 균형잡을 수 있고 자궁내막 성장을 감소시킬 수 있다. 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (Luteinizing hormone releasing hormone; LHRH)과 고나도트로핀-방출 호르몬 (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) 또는 이들의 유사체도 월경 혈액 손실을 감소시킬 수 있는 것 같다 (예를 들면, Higham, Br J Hosp Med. 1991 Jan;45(1):19-21 참조).

[0012] 몇몇 시도들이 국부 투여, 예를 들면 자궁내 임플란트와 자궁내 장치를 사용하여 부인과 출혈 불순을 치료하기 위하여 이루어졌다.

[0013] 유럽 특허 EP 24779와 EP 24781은, 항단백질 분해활성, 항피브린 용해성 및 항잉태 효과를 나타내기 위하여 자궁내 장치와 함께 아미딘 유도체 또는 아미딘의 혼합물을 1일 50 내지 200 ㎍의 비율로 사용하는 것에 관한 것이다.

[0014] 국제 특허 출원 WO 2006028431은 섬유를 형성하여 결과적으로 무월경을 야기하기 위한 자궁내 임플란트 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 특히, 상기 장치는 손쉽게 그리고 지속적으로 비정상적인 자궁내 출혈을 감소시키거나 제거하는 손쉽게 배치되는 자궁내 주입 물질에 관한 것이다. 게다가, 상기 장치는 자궁내막 조직 두께와 잠재적인 변화를 가시화하기 위한 자궁 마커로서 사용될 수도 있다. 이 발명의 방법은 치료적 접근과 추가적으로 피임 작용과 관련이 있다.

[0015] 국제 특허 출원 WO 98/14169는, 혈관신생 성장 인자들 자체를 간섭하거나, 혈관신생 성장 인자에 대한 자궁 상피 세포 또는 기질 세포 내의 수용체를 억제하거나 저지함으로써 혈관 신생 성장 인자에 대한 자궁 기질 세포의 반응을 저지하는 화합물을 사용하여 비정상적인 자궁 출혈을 치료하기 위한 방법 및 화합물에 관한 것이다. 반응 저지 화합물들은 자궁으로 전신적으로 또는 국부적으로 환자의 신체 내로, 예컨대 의학적 자궁내 장치를 통하여 도입된다. 그러나, 상기 출원은 상기 화합물들을 도입하기 위한 이들 자궁내 장치를 사용하는 실제적인 실시예들을 기술하고 있지는 않다.

[0016] 마지막으로, 레보노르게스트렐을 방출하는 자궁내 시스템 (LNG-IUS, 예를 들면 핀란드, 투루쿠, 바이에르 쉐링 파르마 오와이에 의하여 개발된 MIRENA)은 과도한 월경 출혈 손실 등을 치료하는데 있어서 효과적인 것으로 증명되었다 (예를 들면, Luukkainen et al., Contraception. 1995 Nov; 52(5):269-76; Andersson et al., Br J Obstet Gynaecol. 1990 Aug;97(8):690-4; Moller et al., Hum Reprod. 2005 May;20(5):1410-7; Lethaby et al., Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD002126 and Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD002126 참조). 상기 LNG-IUS는 피임과 전신적 가역성에 대한 효과적인 방법을 제공하고, 훌륭한 지속성 기록을 갖는 전신성 호르몬 피임약이다. 상기 시스템에 의하여 방출된 레보노르게스트렐의 낮은 투여량은 처음 몇 달간의 사용 후에는 점차적으로 감소되는, 최소한의 호르몬과 관련된 전신적 부작용을 보장한다. 또한, 이는 사용자들에게 비피임 건강 유익을 제공한다. 자궁내막 강 내에서의 레보노르게스트렐의 국부적 방출은, 자궁 내막이 난소 에스트라디올에 대하여 둔감하게 되어 자궁내막 성장의 강한 억제를 야기한다. 상기 자궁내막 억제는, 월경 출혈 기간과 양을 감소하는 원인이 되며, 월경통을 경감시킨다. 월경 출혈 손실의 감소로 인하여, 상기 LNG-IUS는 체내 철 저장을 증가시키고, 따라서 월경과다를 효과적으로 치료하는데 사용될 수 있다. 많은 자궁출혈 여성에게 있어서, 이들 IUSs의 사용은 자궁절제술 또는 자궁내막 절제 등과 같은 더 많은 외과적 수술 방법을 대체할 수 있다.

[0017] IUS의 초기 몇 달간의 사용 동안, 불규칙적인 질 출혈 패턴은 가장 흔한 임상적 부작용이다. 이러한 불규칙성은 월경 주기에서의 월경 출혈량 감소의 증가, 출혈 기간의 증가 및 월경중 출혈 및 질 출혈의 증가를 포함할 수 있다. IUS 사용자의 출혈 장애의 발병은 다인성이고 서로 다른 원인들은 상이한 종류의 출혈 장애를 제시하였다. 피브린 용해 활성의 국부적 증가는 월경 출혈량 손실의 증가에 대한 가장 일반적인 원인이다. 자궁내막 시스템의 존재로 인한 자궁내막 맥관구조의 뒤틀림은, 가능하게는 불규칙적인 출혈 및/또는 장치의 압력에 의한 뒤틀림이 동반되고, 아마도 자궁내막 조직을 통하여 전달되어 자궁내막의 기능성 영역에서 불안정하고 기능 장애가 있는 혈관을 형성하는 내피의 손상을 야기하는 찰과상과 침식을 야기할 수 있는 표재 혈관에서의 장치의 직접적인 효과에 의하여 설명될 수 있다. 상기 혈관의 상처는 자궁강에 대한 불규칙적인 패턴에서의 혈액 방출을 갖는 틈새 출혈을 야기할 것이다.

[0018] 레노노르게스트렐을 방출하는 자궁내 시스템 (levonorgestrel-releasing intrauterine systems; LNGIUS)의 상당한 수의 사용자들은 피임 뿐 아니라 월경 문제의 저감도 기대한다. LNG-IUS는, 특히 삽입 후 처음 6 내지 7 사이클 동안 바람직하지 않은 출혈이 있다. 완전한 무월경은 심지어 오랜 기간의 사용 후에도 사용자들의 일부에서만 나타나고, 사용자들은 종종 불규칙적이고 예측되지 않는 간헐적인 출혈을 보고한다. 불규칙적인 출혈은 사용자들의 일반적인 초기 불편사항이고, 장기간의 출혈은 종종 상기 시스템의 사용 중단의 이유가 된다. 따라서, 개선되고 안전한 피임 방법과, 비정상적 및/또는 불규칙적인 출혈을 억제하고, 빠른 무월경을 유도할 수 있는 자궁내 전달 시스템에 대한 필요가 여전히 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 발명의 목적과 요약

[0020] 본 발명의 목적은, 피임에 필요한 농도로 장시간에 걸쳐 조절 방출되는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제와, 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1종 이상의 치료학적 활성 물질을 충분한 양으로 포함하는 자궁내 전달 시스템을 사용하여, 비정상적 및/또는 불규칙적인 출혈을 예방 또는 억제하고, 빠른 무월경을 달성하기 위한 개선된 피임 방법을 제공하는 것이다. 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물과, 코어와 선택적으로 코어를 감싸는 막을 포함하는 1종 이상의 저장기를 포함하는데, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성물로 구성되고, 상기 1종 이상의 저장기는 프로게스토겐, 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1종 이상의 치료학적으로 활성 물질을 포함하거나, 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 상기 치료학적 활성 물질 또는 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 물질은 별도의 저장기에 위치한다.

[0021] 본 발명의 목적은, 추가로 임상적으로 관련있는 개선을 갖는 피임 자궁내 시스템과 바람직하지 않고/않거나 비정상적인 자궁내 출혈을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0022] 상기 목적은 특히, 높은 성공률의 믿을만한 안정한 무월경의 빠른 시작을 제공하고, 부작용 또는 관련된 합병증이 최소한도이거나 아예 없는 자궁내 시스템을 제공하는 것이다.

[0023] 일반적으로, 본 발명은 연장된 시간 동안 월경통과 월경전 증상 등과 같은 월경 문제를 감소시킬뿐 아니라 자궁내 전달 시스템의 항생식 활성을 높이고, 질내 출혈 또는 월경과다 등과 같은 비정상적이거나 과도한 출혈의 감소 또는 제거를 제공하기 위한 자궁내 전달 시스템에 관한 것이다. 바람직하지 못한 월경 출혈의 회피는 항상, 월경통과 월경전 증상 등과 같은 월경 출혈과 관련된 증상을 피하는 것도 의미하는 것이다. 제시된 화합물들 중 몇몇은 또한, 폰빌레브란트병 (van Willebrand disease)을 갖는 여성들에게 있어서 출혈 문제를 감소시킬 수도 있다.

[0024] 자궁내 전달 시스템을 사용함으로써, 항단백질가수분해 활성과 자궁내막 및/또는 자궁벽의 근육 내의 프로스타글란딘 활성의 감소에 의하여 배출의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0025] 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 치료학적 활성 물질은 그 자체의 효험을 잃지 않으면서 전신적 치료에 비하여 훨씬 낮은 복용량으로 사용될 수 있다. 프로게스토겐과 이들 추가적인 화합물 간의 상승적 효과는 추정할 수 있기 때문에, 복용량의 감소도 가능하다. 따라서, 바람직하지 않은 전신적 효과의 위험을 극히 낮출 수 있다. 위축성 자궁내막증은 추가로 피임 신뢰도를 증가시킬 수 있다.

[0026] 따라서, 본 발명의 독립항은 하기에 기술된 바와 같은 방법, 전달 시스템 및 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명의 목적은, 피임에 필요한 치료학적 농도로 장시간에 걸쳐 조절 방출되는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1종 이상의 치료학적 활성 물질을 포함하는 자궁내 전달 시스템을 사용함으로써, 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내막의 출혈을 예방하고 신속한 무월경을 유도하기 위한 피임 방법을 제공하는 것이다.

[0028] 본 발명의 일 실시 상태에 따르면, 상기 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물과, 코어와 선택적으로 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 최소한 1개의 저장기를 포함하고, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성물로 구성되는데, 상기 최소한 1개의 저장기는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제와, 비정상적 및/또는 불규칙 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1개 이상의 치료학적 활성 물질을 포함한다. 상기 자궁내 전달 시스템은 디자인이 단순하고, 경제적으로 유리한 제조 공정에 의하여 제조된다.

[0029] 또 다른 실시 상태에 따르면, 상기 자궁내 전달 시스템은 본체 구조물과, 코어와 선택적으로 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 1개의 저장기로 구성되는데, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성으로 구성되며, 상기 저장기는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제와 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내 출혈을 억제할 수 있는 치료학적 활성 물질을 포함한다.

[0030] 추가의 실시 상태에 따르면, 상기 자궁내 전달 시스템은 1개의 본체 구조물과, 1개의 코어와 선택적으로 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 최소한 2개의 저장기로 구성되는데, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 폴리머 조성으로 구성되며, 1개의 저장기는 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제를 포함하며, 상기 기타의 저장기는 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내 출혈을 억제할 수 있는 치료학적 활성 물질을 포함한다.

[0031] 상기 코어는 본질적으로 하나의 폴리머 조성물을 포함하는데, 즉 상기 코어는 폴리머 매트릭스이고 여기서 상기 치료학적 활성 물질 또는 물질들은 분산된다. 상기 폴리머 조성물들은 목적하는 방출속도에 따라 선택된다. 상기 방출속도는 상기 막 또는 코어를 갖는 막에 의하여 조절될 수 있지만, 상기 방출속도는 또한 코어 단독에 의하여 조절될 수도 있다. 따라서, 심지어 막이 없는 경우도 있고, 또는 상기 막은 주로 상기 치료학적 활성 물질의 방출을 조절할 때 손상될 수 있으며, 상기 물질 또는 물질들은 완전히 조절되지 않는 방법으로 방출될 수도 있고, 따라서 환자에게 부작용을 야기한다.

[0032] 상기 코어 및/또는 상기 막의 폴리머 조성물은, 자궁내 시스템이 프로게스토겐 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 화합물, 그리고 비정상적 및/또는 불규칙적인 자궁내 출혈을 억제 및/또는 예방할 수 있는 치료학적 활성 물질 둘 다를 충분히 예측된 양으로 방출하도록 선택할 수 있다. 본 발명에 따른 자궁내 시스템을 사용함으로써, 예를 들면 종래의 자궁내 시스템을 사용함으로써는 가능할 것 같지 않은 트라넥사민산 등과 같은 충분한 일일 권장량의 수용성 물질들을 전달하는 것이 심지어 가능하다.

[0034] *상기 실시 상태에 따르면, 2개 이상의 저장기로 구성되는 상기 전달 시스템에서, 상기 저장기는 상기 자궁내 시스템의 본체와는 별도로 위치될 수도 있다.

[0035] 또한, 하나의 저장기가 다른 것의 내부에 위치하거나 다른 것 위에 위치할 수 있고, 저장기들은 서로 바로 옆에 부착될 수도 있고, 또는 분리막 또는 불활성 위약 세그먼트에 의하여 서로 분리하여 위치할 수 있다.

[0036] 상기 실시 상태에 따르면, 상기 최소한 2종의 치료학적 활성 물질은 동일한 저장기 내에 있고, 상기 물질들은 코어 물질 내에 균질하게 혼합될 수 있다. 상기 코어는 또한, 1개보다 많은 세그먼트 또는 부분, 예를 들면, 동일하거나 상이한 폴리머 조성으로 구성되는 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 세그먼트 또는 부분을 포함할 수 있다. 이들 세그먼트 중 최소한 하나는 프로게스토겐, 또는 프로게스토겐 활성을 갖는 약제, 또는 비정상적 및/또는 불규칙적 자궁내막 출혈을 억제할 수 있는 1종 이상의 치료학적 활성 물질을 포함한다.

[0037] 상기 1개 이상의 세그먼트는 불활성 분리막 또는 임의의 치료학적 활성 물질이 없는 위약 세그먼트일 수 있다.

[0038] 저장기들 또는 코어 세그먼트를 서로 분리하기 위하여 분리막 또는 불활성 위약 세그먼트를 사용하는 한 가지 이점은, 활성 물질들 간에 최소한의 상호 작용만이 있거나 아예 없기 때문에 방출 속도를 더욱 손쉽게 조절할 수 있다는 것이다. 분리막 또는 위약 세그먼트의 물질과 두께는 상기 활성 물질들의 침투를 예방하는 물질의 능력에 따라 좌우된다. 가장 이상적인 분리막 또는 위약 세그먼트는 상기 활성 물질들간의 혼합을 완전히 예방하

는 것으로, 그렇지 않으면 상기 방출 패턴을 방해할 수 있다. 구조의 임의의 조합은 본 발명의 범위 내에서 당연히 가능하다.

[0039] 상기 막은 상기 전체 저장기를 덮거나 상기 시스템의 일부, 예를 들면 상기 코어의 하나의 세그먼트만을 덮을 수도 있는데, 여기서 연장의 정도는 예를 들면 선택된 물질들 및 선택된 활성 물질들 등과 같은 수많은 요인들에 따라 달라질 수 있다. 상기 막에 사용되는 폴리머 조성은 치료 활성 제제를 소정의 일정한 속도로 방출시키게끔 것이다. 상기 막의 두께는 목적하는 방출 프로파일뿐 아니라 사용되는 물질들과 활성 물질들에 따라 좌우되지만, 일반적으로 상기 두께는 상기 코어 멤버의 두께보다 더 얇다.

[0040] 상기 막은 1개 이상의 층으로 구성될 수 있다. 각층은 특정 두께를 가지는데, 상기 층들의 두께는 동일하거나 상이할 수 있다. 두께 또는 재료, 또는 둘 다가 서로 상이한 막층의 조합은 활성 물질들의 방출속도를 조절하기 위한 추가의 가능성을 제공한다.

[0041] 폴리머 조성, 즉 상기 코어, 상기 막, 그리고 가능하면 분리막 또는 불활성 위약 세그먼트의 폴리머 조성은 동일하거나 상이할 수 있고, 1종의 단일 폴리머를 의미할 수 있고, 또는 상기 폴리머 조성은 2종 이상의 폴리머로 제조될 수 있다.

[0042] 원칙적으로 생분해성이건 생분해성이 아니건, 어떠한 폴리머든, 그것이 생체적합성인 한 사용가능하다. 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이, 폴리머계 전달 시스템으로부터의 치료학적 활성 물질의 방출 운동은 치료학적 활성 제제의 분자량, 용해도, 확산성 및 적재량뿐 아니라, 폴리머의 특성, 적재된 치료학적 활성 제제의 백분율, 치료학적 활성 제제가 장치 본체를 통하여 그것의 표면까지 확산되어야만 하는 거리, 및 기질이나 막의 특징에 따라 좌우된다.

[0043] 폴리실록산, 특히 폴리(디메틸 실록산 (PDMS))이 약물의 투과 속도를 조절하는 막 또는 매트릭스로서 사용하기에 매우 적합하다. 폴리실록산은 생리학적으로 불활성이며, 다양한 군의 약물이 폴리실록산 막을 투과할 수 있을 뿐 아니라, 요구되는 강도 특성 역시 갖는다. 약물의 투과 속도는 적절한 방법으로, 예컨대, 재료의 친수성 또는 소수성을 조정함으로써 중합체 재료를 변형시켜 목적하는 수준으로 조정할 수 있다. 예를 들어, 폴리(에틸렌 옥사이드)기 또는 트리플루오로프로필기를 PDMS 중합체에 첨가하면 치료학적 활성 물질의 투과 속도를 변화시킬 수 있다는 것이 문헌에 알려져 있다.

[0044] 적당한 재료의 다른 예에는 디메틸실록산 및 메틸비닐실록산의 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체(EVA), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 아크릴산 중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 폴리우레탄, 열가소성 폴리우레탄과 폴리우레탄 엘라스토머, 폴리부타디엔, 폴리이소프렌, 폴리(메타크릴레이트), 폴리메틸 메타크릴레이트, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 폴리(하이드록시에틸메타크릴레이트) (pHEMA), 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에테르, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리메틸펜텐, 폴리부타디엔, 폴리하이드록시 알카노에이트, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리안하이드라이드, 폴리오르토에스테르, 친수성 하이드로겔 등의 친수성 중합체, 가교결합된 폴리비닐 알콜, 네오프렌 고무, 부틸 고무, 경화 촉매의 존재하에 가교 결합제가 첨가되는 실온에서 엘라스토머로 경화되는 실온 가황 타입의 하이드록실로 마감된 오가노폴리실록산, 승온에서 또는 실온에서 하이드로실릴화에 의하여 경화된 1성분 또는 2성분 디메틸폴리실록산 조성물과, 전술한 것들의 혼합물이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 당업자에게는 적합한 재료가 전술한 호모폴리머의 코폴리머들로 구성될 수 있다는 것 역시 자명한 사실이다.

[0045] 재료의 구조적 견고성은 실리카 또는 규조토 등의 미립자 물질을 첨가함으로써 향상될 수 있다. 또한, 엘라스토머의 친수성 또는 소수성을 조정하기 위하여 엘라스토머를 다른 첨가제와 혼합할 수도 있으며, 이 경우 모든 첨가제들은 환자와 생체적합하여야 함은 물론 환자에게 무해하여야함을 염두에 두어야 한다. 또한, 상기 코어와 막은 허용 가능한 또는 목적하는 수준으로 물질의 초기 버스트를 조정하기 위한 사이클로덱스트린 유도체 등의 복합체 형성 제제를 치료 물질 1가지 또는 여러 가지의 치료 물질의 방출 속도를 추가로 조정하기 위하여 첨가물질을 포함할 수 있다. 텐사이드, 포말 억제제, 용해제 또는 흡수 지연제 등의 부가 물질, 또는 이러한 물질 2가지 이상의 혼합물도 전달 시스템의 바디의 목적하는 물리적 특성을 부여하기 위하여 첨가될 수 있다.

[0046] 실시 상태에 따르면, 상기 코어와 막은 1개 이상의 엘라스토머와 가능하게는 비가교결합된 중합체를 포함하는 실록산계 엘라스토머 조성물로 만들어진다.

[0047] "엘라스토머 조성물"이라는 용어는 장력에 의하여 유발되는 변형은 장력 적용 후 특정한 수준으로 엘라스토머의 형태가 회복될 수 있도록 가역적인 것인, 단일 엘라스토머를 말한다. 엘라스토머 조성물은 서로 배합된 2개 이

상의 엘라스토머로 만들어질 수 있다.

[0048] "실록산계 엘라스토머"라는 용어는 치환기가 주로 저급 알킬, 좋기로는 1내지 6개 탄소 원자의 알킬기, 또는 페닐기이며, 상기 알킬기 또는 페닐기는 치환 또는 미치환형일 수 있는 폴리(2치환된 실록산)으로 만들어진 엘라스토머를 포괄하는 용어로 이해된다. 널리 사용되고 양호한 이러한 종류의 중합체는 폴리(디메틸실록산)(PDMS)이다.

[0049] 엘라스토머 조성물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0050] - 폴리(디메틸실록산) (PDMS)를 포함하는 엘라스토머 조성물과,

[0051] - 실록산 단위의 규소 원자에 부착되는 3,3,3-트리플루오로프로필기를 포함하는 실록산계 폴리머를 포함하는 엘라스토머 조성물과,

[0052] - 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하는 엘라스토머 조성물 (여기서, 상기 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 실리콘-탄소 결합에 의한 폴리실록산에 결합된 알콕시 말단 그래프트 또는 블록으로서, 또는 이들 형태의 혼합물로서 존재한다)과,

[0053] - 상기 기재된 것 2개 이상의 혼합물.

[0054] 본 발명의 양호한 실시 상태에 따르면, 실록산계 엘라스토머에서, 실록산 단위의 규소 원자에 결합된 치환기의 1 내지 약 50%는 3,3,3-트리플루오로프로필기이다. 3,3,3-트리플루오로프로필기인 치환기의 백분율은 예컨대, 5~40 %, 10~35 %, 1~29 % 또는 15~49.5 %이다. "약 50%"라는 용어는 3,3,3,-트리플루오로프로필 치환기의 비율이 50%보다 다소 낮다는 것을 의미하는데, 왜냐하면 이 중합체는 비닐 또는 비닐-마감된기 등의 가교 결합된 기의 특정량 (치환기의 약 0.15%)을 함유해야 하기 때문이다.

[0055] 본 발명의 또 다른 양호한 실시 상태에 따르면, 실록산계 엘라스토머는 폴리(알킬렌 옥사이드)기가 폴리실록산 단위의 알콕시 말단 그래프트 또는 블록으로서 상기 엘라스토머 중에 존재할 수 있도록 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하며, 상기 그래프트 또는 블록은 규소-탄소 결합에 의하여 폴리실록산 단위에 연결되어 있다. 좋기로는, 전술한 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 폴리(에틸렌 옥사이드) (PEO)기이다.

[0056] 적당한 폴리머의 제조 방법은 국제 특허 출원 WO 00/00550, WO 00/29464 및 WO 99/10412 [각각 라이라스 오와이 (Leiras Oy)에 양도]에 예시되어 있다.

[0057] 치료학적 활성 제제

[0058] 프로게스토겐(Progestogen)은 피임을 달성하기에 충분한 프로게스토겐 활성 (progestogenic activity)을 가지는 임의의 치료 활성 물질일 수 있다. 추가적 실시 상태에 있어서, 상기 프로게스토겐 화합물 (progestogenic compound)은 스테로이드성 프로게스토겐 활성을 갖는 화합물이다. 적당한 프로게스토겐 화합물의 예에는 프로게스테론 및 이의 유도체, 사이프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate), 데소게스트렐 (desogestrel), 에토노게스트렐 (etonogestrel), 레보노르게스트렐 (levonorgestrel), 리네스트레놀 (lynestrenol), 메드록시프로게스테론 아세테이트 (medroxyprogesterone acetate), 노르에티스테론 (norethisterone), 노르에티스테론 아세테이트 (norethisterone acetate), 노르게스티메이트 (norgestimate), 드로스피레논 (drospirenone) 게스토덴 (gestodene), 19-nor-17-하이드록시 프로게스테론 에스테르, 17α-에티닐테스토스테론 및 이의 유도체, 17α-에틸-19-nor-테스토스테론 및 이의 유도체, 에티노디올 디아세테이트, 디드로게스테론, 노르에틸노드렐, 알릴에스트레놀, 메드로게스톤, 노르게스트리에논, 에티스테론 및 dl-노르게스트렐 등을 포함한다.

[0059] 특정 실시 상태에 있어서, 상기 프로게스토겐 화합물은 레보노르게스트렐 (levonorgestrel)이다. 확고한 혈관신생 억제 특성을 갖는 레보노르게스트렐 이외의 프로게스토겐이 상기 언급한 약제들과 함께 사용될 수 있다.

[0060] 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제하기 위하여, 본 발명과 함께 사용될 수 있는 치료학적 활성 물질은 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서, 포스타글란딘 합성 억제제 예컨대 디클로페낙 나트륨(diclofenac sodium), NSAIDs 예컨대 나프록센(naproxen), 인도메타신(indomethacin), 이부프로펜(ibuprofen), 메페남산(mefenamic acid), 플루비프로펜(flurbiprofen), 류코트리엔의 억제제 예컨대, 자필루카스트(zafirlukast)와 몬테루카스트(montelukast) 및 그의 염들, 옥시토신 길항제, 트라시놀(Trasylol) 등의 췌장 트립신 억제제, COX-억제제, 항피브린용해성 약물 예컨대 트라넥사민산 및 그의 전구체, 아미노카프론산(aminocapronic acid), PAI-1, 데스모프레신(desmopressin), 클로미펜 시트레이트(clomiphene citrate), p-아미노메틸-벤조산, 에스트로겐, 안티에스트로겐, 아로마타제 억제제 (aromatase inhibitor), 사이토킨 억제제, 글루코코르티코이드, 확고한 글루코코

르티코이드 활성을 갖는 프로게스토겐, 다나졸 및 제스트리논(gestrinone)의 군에서 선택될 수 있다.

[0061] 상기 언급한 약제들은 과다월경의 전신적 치료를 위하여 이미 어느 정도 연장하여 사용되었다. 더욱이, 앤지오스타틴(angiostatin), 엔도스타틴(endostatin) 등과 같은 신생혈관형성의 억제제로도 사용하는 것이 가능할 수 있다.

[0062] 프로게스틴의 방출은 좋기로는, 1년에서 최대 10년까지 지속되거나, 1년 내지 5년, 또는 좋기로는 3년 내지 5년 지속되어야 하고, 추가 약제들의 방출은 최소 1주 내지 최대 5년, 또는 1주 내지 1년, 또는 좋기로는 1주 내지 6개월 동안 지속되어야 한다.

[0063] 프로게스토겐과 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 치료 활성 물질 두 가지 모두의 상기 전달 시스템 내에 통합되는 치료 활성 물질의 양은, 특정 치료 활성 제제와 자궁내 시스템의 치료를 제공할 것으로 예상되는 시간에 따라 다양하다. 상기 장치 내로 통합되는 치료 활성 제제의 양의 임계 상한은 없는데, 이는 복용량 투여를 위한 저장기 본체 구조, 크기, 형태 및 수에 따라 좌우되기 때문이다. 하한은 치료 활성 제제의 효능과 예상 방출 시간에 따라 좌우된다.

[0064] 본 발명에 따른 전달 시스템은 피임 및/또는 호르몬 치료에 사용하기 위하여, 그리고 자궁내막 출혈을 억제 또는 예방하기 위하여, 상기 치료 활성 화합물을 충분한 양으로 그리고 방출 속도로 제공한다. 방출을 위한 충분한 양과 속도로, 필요한 방출 기간 동안, 상기 화합물들이 안전하고 충분히 효과적인 양으로 각 지점에서 내내 방출되는 것으로 이해된다. 특히, 상기 프로게스토겐 화합물의 방출 프로파일은 너무 가파르지는 않을 수 있다. 요구되는 평균 방출량은 용도에 좌우된다. 피임에 사용하기 위한 추가 실시 상태에 있어서, 상기 평균 방출은 또한 너무 느리지는 않다. 당해 기술 분야의 숙련된 자들은, 전달 시스템의 각 특정 적용을 위하여 필요한 치료 활성 제제의 양을 손쉽게 측정할 수 있다.

[0065] 월경 출혈을 감소시키는 활성 물질의 치료적 복용량은 그들의 자궁내막에서의 국부적 활성에 따라 조정된다. 자궁내막 시스템에 의하여 방출되는 경우, 전신적 적용에 필요한 것보다 상당히 낮은 복용량으로도 충분하다. 이들 낮은 복용량은 1일 경구 투여되는 총 복용량이 4 내지 6 g인 트라넥사민산에 대하여 약학적으로 등가의 범위 내여야 한다.

[0066] 좋기로는, 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 치료 활성 물질의 양뿐 아니라 프로게스토겐 또는 항체 호르몬 활성을 갖는 물질의 양은, 거의 0 내지 60 wt% 사이에서 다양하며, 코어 기질로 혼입되었을 때, 양호한 양은 5 내지 50 wt%이다. 치료 활성 제제의 가능한 다른 범위는 0.5~60 wt%, 5~55 wt%, 10~50 wt%, 25~60 wt%, 40~50 wt% 및 5~40 wt%이다.

[0068] 자궁내 전달 시스템의 제작

[0069] 본 발명에서 기술된 전달 시스템의 형태 및 크기는 자궁강의 크기 내에서 당해 기술 분야에서 숙련된 자에 의하여 선택될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 상기 시스템은 포유 동물뿐 아니라 인간에게 적용하기 위하여 고안될 수 있음이 분명하다.

[0070] 자궁내 전달 시스템은 좋기로는, 시스템의 프레임을 형성하는 본체와 상기 본체에 부착된 치료학적으로 활성 물질을 함유하는 저장기 또는 저장기들을 포함한다. 자궁내 시스템에 일반적으로 사용되는 것은 임의의 생체 적합성 물질로 제작되고 2개의 암을 포함하는 한 측면이 횡단 멤버를 갖는 신장된 멤버로 구성된 T형 물체이고, 상기 신장된 멤버와 횡단 멤버는 상기 시스템이 자궁 내에 위치할 때 실질적으로 T형 부분을 형성한다. 상기 약제가 든 저장기 또는 저장기들은 상기 신장된 멤버, 횡단 멤버 또는 멤버들 또는 상기 신장된 멤버와 횡단 멤버(들)에 부착될 수 있다. 상기 자궁내 시스템의 본체는, 이들의 형태와 크기가 자궁강의 크기와 기하학적 구조에 맞는 한, 예를 들면 원 등의 연속적인 곡선 형태, 각형, 타원형, 방패 형상 또는 다각형 형상 등의 당연히 다양한 형태일 수 있다.

[0071] 당해 기술분야에서 이미 잘 알려져 있지만, 이들 시스템의 제조는 아래에서 기술한다.

[0072] 본체와 저장기(들)은 동시에 또는 별도로 조립하여 제조할 수 있다. 상기 본체는 좋기로는 사출 몰딩 또는 압축 몰딩에 의하여 제조될 수 있다. 약제를 함유하는 코어는 치료학적 활성 물질 또는 물질들을, 코어 매트릭스 재료 예컨대 폴리디메틸실록산(PDMS) 또는 상기 정의한 바와 같은 폴리머 조성물을 형성하는 성분들과 혼합한 다음 이를, 몰딩, 캐스팅, 압출 또는 당해 기술 분야에서 알려진 임의의 기타 적절한 방법에 의하여 목적한 형상으로 가공함으로써 제조할 수 있다.

[0073] 만약 막 층이 있다면, 이는 압출 또는 사출 몰딩 방법, 스프레잉 또는 담금을 사용하는 등의 알려진 방법에 따

라 코어 위에 적용할 수 있다. 별법으로, 조립식 막 튜브를, 예를 들면 적절한 장치에 의하거나 예를 들면 공기 등의 가압 기체를 사용함으로써 기계적으로 확장시킬 수 있고, 또는 상기 튜브를 예컨대 시클로헥산, 디글라임, 이소프로판올, 또는 용매의 혼합물 등과 같은 적절한 용매 내에서 팽윤시킴으로써 확장시키고, 상기 부풀어오른 막 튜브는 상기 코어 위에 설치된다. 용매가 증발하면, 막은 코어에 밀착된다.

[0074] 저장기는 다른 방법으로 프레임에 고정될 수도 있다. 프레임은 좋기로는 먼저 저장기 튜브의 직경을 가압 또는 용매 팽창을 이용하여 어느 정도 확장시킨 다음 저장기를 간단히 확장부 상에 슬라이딩시키거나 또는 확장부를 중공 저장기 내로 삽입시킴으로써, 예컨대 중공 튜브형 저장기가 조립되는 적절한 지점에서 금속이나 폴리머 샤프트, 코어, 막대 또는 핀 등의 형태를 갖는 확장부를 가질 수 있다. 또한, 먼저 상기 중공의 튜브형 코어를 본체 위에 조립하고 그 후, 상기 막을 상기 코어에 조립하는 것도 가능하다. 상기 저장기를 상기 프레임에 부착하기 위한 다른 방법들은 예를 들면, 용접, 접착제의 사용, 특별한 금속 또는 폴리머 삽입물의 사용, 클립, 커넥터 어댑터, 빨래집게형 수단 또는 클램프 등의 기술을 포함한다.

[0075] 필요한 경우, 상기 얻어진 저장기들의 한쪽 말단 또는 각 말단들을 알려진 기술을 사용하여, 예를 들면, 점착 또는 실리콘 글루를 도포함으로써 밀봉할 수 있다.

[0076] 또한, 상기 전달 시스템은 예를 들면, 디핑, 스프레잉, 사출 몰딩 등과 같은기술 분야에서 알려진 방법을 사용하여, 약제 함유 코어 물질로 상기 본체를 코팅함으로써 제조할 수 있다. 저장기들이 상호 내부에 위치하는 일 구체예에서는, 먼저 본체를 프로게스토겐 함유 폴리머층으로 코팅하고, 이어서 임의로 막 층으로 코팅한 다음 시스템을 자궁내막 출혈을 예방 또는 억제할 수 있는 치료학적 활성 물질을 포함하는 폴리머층으로 코팅하되, 이어서 필요에 따라 외부 막 층으로 코팅함으로써 전달 시스템을 제작할 수 있다.

[0077] 수개의 부분들 또는 세그먼트들로 구성되는 상기 저장기들, 상기 코어는 핀란드 특허 FI 97947호에 기재되어 있는 공압출 방법을 사용하여 제조할 수도 있다. 치료학적 활성 물질을 코어 매트릭스 폴리머 조성물에서 혼합한 다음, 공지의 압출 방법을 사용하여 목적하는 형태와 크기로 가공한다. 이어서, 각 코어 세그먼트를 압출기에 도입한 후, 활성 성분이 없는 다른 세그먼트를 압출기에 도입하거나 또는 세그먼트들 사이가 공기로 채워진 빈 공간을 남겨둠으로써, 조립된 코어 상에 막 층을 적용할 수 있는데, 상기 빈 공간은 압출 과정 동안 막 재료로 충전되어 분리 막을 형성하게된다.

[0078] 상기 시스템의 본체는 주입 단계 동안, 장치를 사용하는 동안 또는 장치를 제거하는 동안, 코어 또는 저장기가 제자리에 유지될 수 있도록 특정 체결 수단을 더 포함할 수 있다. 예를 들면, X-ray 또는 초음파 검사와 같은 자궁내 시스템에서의 시각화와 탐지를 개선하기 위하여, 시스템은 본체 또는 저장기 상에 불활성 금속 클립, 링 또는 슬리브를 포함하거나 또는 본체의 적어도 일부에 불활성 금속 코팅을 포함하거나, 또는 배합 단계 동안 상기 본체, 코어 매트릭스 또는 상기 시스템의 막의 원료 물질과 함께 금속 분말, 금속 입자 또는 X-ray 조영제가 혼합되거나 또는 IUS의 상기 본체에 금속 루프를 고정시킬 수 있다.

[0079] 본 발명에 따른 전달 시스템은 필요한 임의의 크기로 제조될 수 있으며, 정확한 크기는 포유 동물과 특정 적용에 따라 좌우된다. 실제는, 상기 전달 시스템의 크기는 자궁강의 크기에 근접해야 한다. 인간 여성의 경우, 상기 IUS 본체의 길이는 일반적으로는 대략 20 내지 40 ㎜이다. 직경은, 좋기로는 25 내지 38 ㎜이고, 상기 본체의 폭은 대략 20 내지 32 ㎜으로, 일반적으로 자궁강의 기저 부분의 폭에 상응한다. 상기 본체 수단의 횡단면 직경은 대략 1 내지 4 ㎜ 이고, 좋기로는 1.5 내지 3㎜이다.

[0080] 상기 약물 전달 시스템의 코어의 길이는 필요한 성능을 제공하도록 선택된다. 코어 길이의 비율은, 전달되는 각 약제의 목적 비율과 투여량을 포함하는 특정 치료 적용에 따라 좌우될 것이다. 상기 저장기의 직경뿐 아니라 코어 세그먼트의 직경은 예를 들면, 1 내지 35 ㎜일 수 있다. 저장기 또는 코어 세그먼트를 분리하는 위약 세그먼트의 길이는 일반적으로 1 내지 5㎜로 다양할 수 있으며, 활성 재료의 특성과 투과를 방지하는 능력에 따라 좌우된다.

[0081] 분리막의 두께는 약 0.2 내지 5 ㎜일 수 있다. 상기 두께, 즉 코어 또는 코어 세그먼트의 외부 직경은 0.1 내지 5.0 ㎜일 수 있고, 좋기로는 0.2 내지 3.5 ㎜일 수 있다. 상기 코어 또는 코어 부분을 감싸는 막의 두께는 0.1 내지 1.0 ㎜이고, 좋기로는 0.2 내지 0.6 ㎜이다.

도면의 간단한 설명

[0082] 본 발명은, 본 발명에 따른 자궁내 시스템과 다양한 저장기 구조의 하나의 실시예로서 일반적인 T형 프레임을 기술하는 하기의 도면에 의하여 더욱 설명된다.

도 1은 본체 (1)와, 치료학적 활성 제제(들)을 함유하는 저장기 (2)를 포함하는 자궁내 시스템을 나타낸다.

도 2는 본체 (1)와, 하나의 저장기가 다른 저장기 위에 위치하되 분리막 또는 금속 링 (4)에 의하여 분리되어 있는 2개의 저장기 (2 및 3)를 포함하는 자궁내 시스템을 나타낸다.

도 3은 본체 (1)와, 본체의 서로 다른 부위에 부착된 2개의 저장기 (2 및 3)를 포함하는 자궁내 시스템을 나타낸다. 저장기 (2)는 체결 수단 (5a 및 5b)에 의하여 정확한 위치에 유지된다.

도 4는 치료학적 활성 물질 또는 물질들을 포함하는 코어(6)를 포함하고 막(7)에 의하여 둘러싸인 자궁내 시스템 (2)의 저장기를 나타낸다.

도 5는 각각 동일하거나 상이한 치료학적 활성 물질 또는 물질들을 함유하고 막 (7)으로 둘러싸인, 서로 다른 면에 부착된 2개의 코어 세그먼트들 (6a 및 6b)을 포함하는 자궁내 시스템 (2)의 저장기를 나타낸다.

도 6은 각각 동일하거나 상이한 치료학적 활성 물질 또는 물질들을 함유하고 막 (7)으로 둘러싸인, 2개의 코어 세그먼트들 (6a 및 6b)을 포함하는 자궁내 시스템의 저장기를 나타낸다. 상기 세그먼트들은 분리막 (4)에 의하여 서로 분리된다.

도 7은 각각 동일하거나 상이한 치료학적 활성 물질 또는 물질들을 함유하고 막 (7)으로 둘러싸인, 2개의 코어 세그먼트들 (6a 및 6b)을 포함하는 자궁내 시스템의 저장기를 나타낸다. 상기 세그먼트들은 비활성 위약 세그먼트 (8)에 의하여 서로 분리된다.

도 8은 2개의 저장기 (2 및 3)가 하나는 다른 것의 안에 위치하는 구조체의 횡단면을 나타내는데, 상기 구조체는 막 (7)에 의하여 둘러싸이는 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] 실시예

[0084] 본 발명은 하기 실시예에 의하여 추가로 설명되지만, 실시예로 제한되지 않는다.

[0085] 실시예 1

[0086] 코어 제조

[0087] 45 중량부의 레보노르게스트렐, 10 중량부의 트라넥사민산과 50 중량부의 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산)과 1.2 중량부의 디클로로벤조일퍼옥사이드-폴리디메틸실록산 페이스트 (50% 디클로로벤조일페록사이드)를 2-롤 밀과 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 압출하여 벽 두께가 0.8 ㎜이고, 외경이 2.8 ㎜인 튜브형을 형성하고, 가교가 일어나는 동안, +150℃에서 15분 동안 경화시켰다. 가교된 코어는 24 ㎜ 길이로 절단하였다.

[0089] 전달 시스템의 제조

[0090] 상기 코어를 시클로헥산 내에서 팽윤시키고, 상기 IUS 본체 위로 당겼다. 시클로헥산은 증발시켰다.

[0092] 실시예 2

[0094] *코어 제조

[0095] 50 중량부의 레보노르게스트렐, 50 중량부의 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산)과 1.2 중량부의 디클로로벤조일페록사이드-폴리디메틸실록산 페이스트 (50% 디클로로벤조일페록사이드)를 2-롤 밀과 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 압출하여 벽 두께가 0.8 ㎜이고, 외경이 2.8 ㎜인 튜브형을 형성하고, 가교가 일어나는 동안, +150℃에서 15분 동안 경화시켰다. 가교된 코어는 15 ㎜ 길이로 절단하였다.

[0097] 두 번째 코어는 레보노르게스트렐 내에 놓인 10 중량부의 다나졸을 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. 가교된 코어는 8 ㎜ 길이로 절단하였다.

[0099] 막 제조

[0100] 99부의 실리카로 채워진 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 10 ppm의 Pt-촉매 (반응물 대비), 0.03부의 억제제 (에티닐 시클로헥산올) 및 대략 0.6부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제를 2-롤 밀 내에서 혼합하였다. FI 97947에 기술된 방법에 기초하여, 금형 내의 내부 노즐을 통하여 상기 제조된 2개의 코

어를 동시에 주입하고, 동시에 막 재료에 의하여 채워질 코어들 사이의 빈 공간을 남겨둠으로써 상기 막 재료를 튜브형으로 압출 성형하였다. 상기 막의 벽 두께는 0.23 ㎜였다. 상기 코어들 간에 형성된 분리막의 두께는 1.8 ㎜였다.

[0102] 실시예 3

[0103] 코어 제조

[0104] 54부의 시판되는 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 45.5 중량부의 레보노르게스트렐, 0.4부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제, 0.02부의 에티닐 시클로헥산올 억제제와 비닐-메틸-실록산 내의 10 ppm의 Pt-촉매제 (반응물 대비)를 니팅 밀 (kneating mill) 내에서 혼합하였다. 상기 혼합물을 추출하여 0.7 ㎜ 두께의 벽을 갖는 튜브형으로 압출 성형하고, 이를 30분 동안 +115℃에서 열로 경화시키고, 냉각시켰다.

[0105] 두 번째 코어는, 79.5부의 시판되는 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산)을 사용하고, 레보노르게스트렐 대신 20 중량부의 메페남산을 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다.

[0107] 막 제조

[0108] 9부의 α,ω-디비닐에테르 말단 폴리(에틸렌 산화물)-b-폴리(디메틸실록산) 멀티블럭 공중합체 (PEO-b-PDMS), 89부의 실리카로 채워진 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 10 ppm의 Pt-촉매제 (반응물 대비), 0.03 부의 억제제 (에티닐 시클로헥산올) 및 대략 2부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제를 2개의 롤 밀 내에서 혼합하였다. 상기 혼합물을 벽 두께가 0.2 ㎜인 튜브형으로 압출 성형하고 열로 경화시켰다.

[0110] 전달 시스템의 제조

[0111] 상기 막을 이소프로판올에서 팽윤시키고 양 코어 위에 씌웠다. 이소프로판올은 증발시켰다. 레보노르게스트렐을 함유하는 저장기를 22 ㎜의 길이로 절단하고, 메페남산을 함유하는 저장기를 4 ㎜ 길이로 절단하였다. 그 후, 튜브형 저장기를 시클로헥산 내에서 팽윤시키고, 근본적으로 수직 스템 (stem)의 내경과 외경이 상기 저장기의 외경보다 약간 작은 은 고리로 서로 저장기를 분리시킴으로써 T 형 본체의 수직 스템에 저장기를 조립하였다. 시클로헥산은 다시 증발시켰다.

[0113] 실시예 4

[0114] 코어 제조

[0115] 29부의 PEO-b-PDMS, 29부의 폴리(디메틸실록산-코비닐메틸실록산), 10 ppm의 Pt-촉매제 (반응물 대비), 0.02 부의 억제제 (에티닐 시클로헥산올) 및 대략 2.4부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제를 2개의 롤 밀 내에서 혼합하고, 39부의 레보노르게스트렐을 첨가하였다. 상기 혼합물을 압출 성형하여, 벽 두께가 0.8 ㎜이고 외경이 2.8 ㎜인 튜브형으로 압출하였고, 가교가 일어나는 동안, +150℃에서 15분 동안 경화하였다. 상기 가교된 코어는 12 ㎜ 길이로 절단하였다.

[0116] 두 번째 코어는 레보노르게스트렐 대신 20 중량부의 메페남산을 사용하여, 유사한 방법으로 제조하였다. 가교된 코어는 10 ㎜ 직경으로 절단하였다. 세 번째 코어, 위약 세그먼트는 임의의 활성 물질을 첨가하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로 제조하였다. 가교된 코어는 3 ㎜ 직경으로 절단하였다.

[0118] 막 제조

[0119] 9부의 PEO-b-PDMS, 89부의 실리카로 채워진 폴리(디메틸실록산-코비닐메틸실록산), 10 ppm의 Pt-촉매제 (반응물 대비), 0.03부의 억제제 (에티닐 시클로헥산올) 및 대략 2부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제를 2개의 롤 밀 내에서 혼합하였다. 상기 막 물질은 내부 노즐 (레보노르게스트렐 코어, 위약 코어, 메페남산 코어의 순서대로)을 통하여 금형 내에 성공적으로 삽입시킴으로써 상기 제조된 3개의 코어 위에 코팅 압출시켰다. 형성된 막의 벽 두께는 0.22 ㎜이다.

[0121] 실시예 5

[0122] 코어 제조

[0123] 24부의 PEO-b-PDMS, 24부의 폴리(디메틸실록산-코비닐메틸실록산), 10 ppm의 Pt-촉매제 (반응물 대비), 0.02부의 억제제 (에티닐 시클로헥산올) 및 대략 2.4부의 폴리(하이드로겐메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제를 2개의 롤 밀 내에서 혼합하고, 35부의 레보노르게스트렐과 14.5부의 메페남산을 첨가하였다. 상기 혼합물을 압출 성형하여 벽 두께가 0.8 ㎜이고, 외경이 2.8 ㎜인 막대를 형성하고, 가교가 일어나는 동안, +150℃에서 15분 동

안 열로 경화시켰다. 상기 가교된 코어는 24 ㎜ 길이로 절단하였다.

[0125] 막 제조

[0126] 트리플루오로프로필-메틸실록산 유닛의 양이 99 몰-%; 즉, 트리플루오로프로필의 치환도가 49.5%인, 실리카 충전된 폴리(트리플루오로프로필메타실록산-코-비닐메틸실록산) 100 중량부 및 디클로로벤조일페록사이드-폴리디메틸실록산 페이스트 (50% 디클로로벤조일페록사이드) 1.2 중량부를 2-롤 밀을 이용하여 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 0.22 ㎜ 두께의 튜브형으로 압출하고 열로 경화시켰다.

[0128] 전달 시스템의 제조

[0129] 상기 막을 이소프로판올 내에서 팽윤시키고, 상기 코어 위에 씌웠다. 용매는 증발시켰다. 그 후, 튜브형 저장기를 시클로헥산으로 팽윤시키고, T형 IUS 본체로 조립하였다. 다시, 시클로헥산을 증발시켰다. 상기 저장기의 말단은 실리콘 글루를 사용하여 밀봉하였다.

[0131] 전달 시스템의 제조, 실시예 2 및 실시예 4

[0132] 코어-막 저장기를 시클로헥산 내에서 팽윤시키고, 상기 본체의 스템을 속이 빈 저장기 내로 삽입하였다. 시클로헥산은 다시 증발시켰다.

[0134] 약 방출 테스트

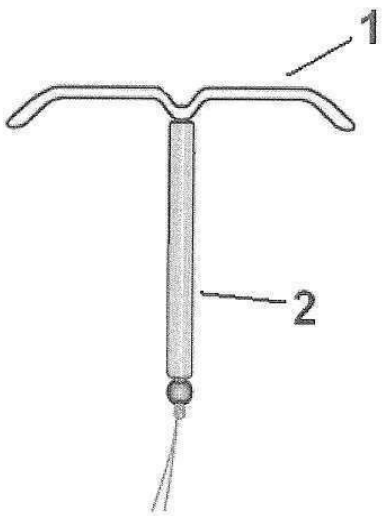
[0135] 상기 삽입물로부터의 약의 방출속도를 아래와 같이 시험관 내에서 측정하였다:

[0136] 자궁내 전달 시스템을 수직 위치로 스테인레스 스틸 홀더에 부착시키고, 상기 장치들을 갖는 상기 홀더들을 250 ml의 용해 매체(dissolution medium)을 함유하는 유리병 내에 두었다. 상기 유리병을 100 rpm으로 교반되는 항온조 내에서, 37℃에서 교반하였다. 상기 용해 매체를 제거하고, 신선한 용해 매체로 예정된 시간 간격으로 교체하고, 방출된 약제의 양을 표준 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 싱크 조건을 상기 테스트 동안 유지하기 위하여, 상기 용해 매체의 농도와 매체의 변화 모멘트 (제거 및 교체)를 선택하였다.

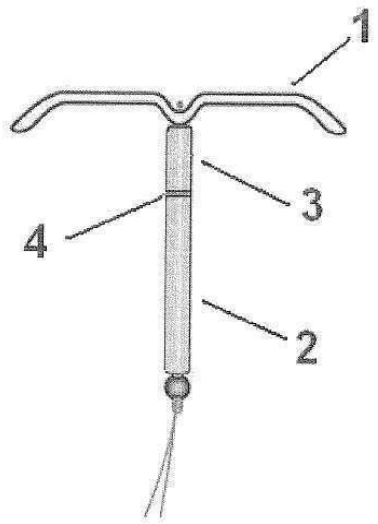
[0137] 비록, 본 발명은 특정 실시 상태와 적용의 면에서 기술하였지만, 이 기술 분야의 전문가에게는 본 발명의 청구된 발명의 범위를 벗어나거나 정신을 벗어나지 않는 한 추가 실시예와 변경이 가능하다는 것이 명백하다. 따라서, 본 명세서에서 도면 및 기술은 본 발명의 이해를 가능하게 하기 위하여 제공되는 것이며, 범위를 한정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

도면

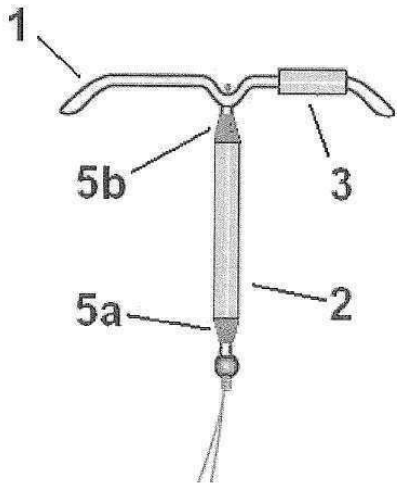
도면1



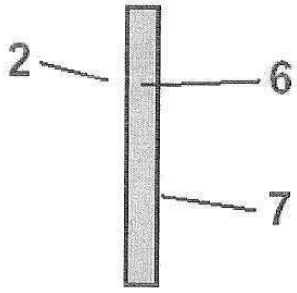
도면2



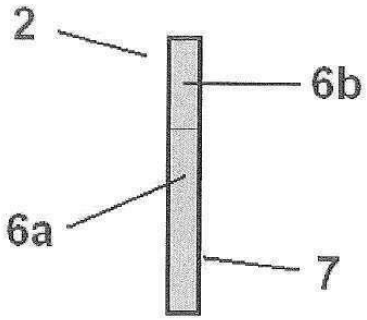
도면3



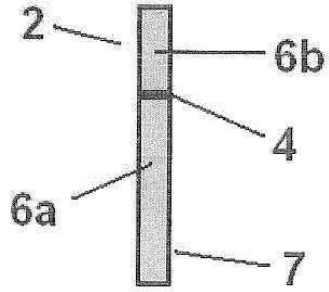
도면4



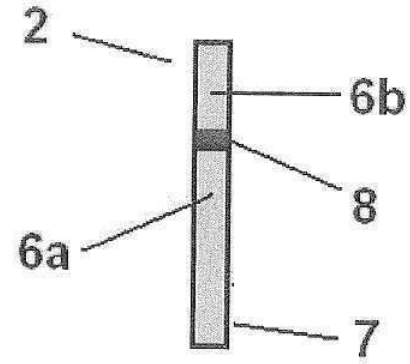
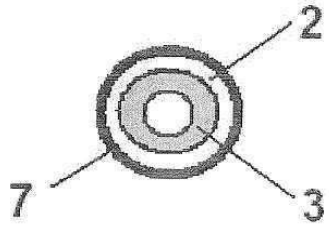
도면5



도면6



도면7



도면8