

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4713700号  
(P4713700)

(45) 発行日 平成23年6月29日 (2011.6.29)

(24) 登録日 平成23年4月1日 (2011.4.1)

(51) Int.Cl. F 1  
**A 6 1 K 47/30 (2006.01)** A 6 1 K 47/30  
**A 6 1 K 9/00 (2006.01)** A 6 1 K 9/00

請求項の数 23 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平11-187688                  (22) 出願日 平成11年7月1日 (1999.7.1)                  (65) 公開番号 特開2000-44489 (P2000-44489A)                  (43) 公開日 平成12年2月15日 (2000.2.15)                  審査請求日 平成18年5月24日 (2006.5.24)                  (31) 優先権主張番号 09/109760                  (32) 優先日 平成10年7月2日 (1998.7.2)                  (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 599092479                  ザ・ポピュレーション・カウンシル、イン                  コーポレイテッド                  アメリカ合衆国10017ニューヨーク州                  ニューヨーク、ダグ・ハマーショルド・ブ                  ラザ・ワン                  (74) 代理人 100099623                  弁理士 奥山 尚一                  (74) 代理人 100096769                  弁理士 有原 幸一                  (74) 代理人 100107319                  弁理士 松島 鉄男</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シリコンコア長期間アンドロゲン配給植込み体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

シリコンエラストマから形成されたコアに分散された、所定の時間に亘って薬剤有効量のアンドロゲンの日投与量を提供するのに十分な量のアンドロゲンと、エチレン酢酸ビニルコーポリマから形成され前記コアを包み込む膜とを有し、アンドロゲンの皮下または局所投与を行うように構成された第1の植込み体と、前記所定の時間に亘って薬剤有効量の殺精子薬の日投与量を提供するのに十分な量の前記殺精子薬を含み、前記殺精子薬の皮下または局所投与を行うように構成された第2の植込み体とを備えることを特徴とする植込み装置。

【請求項2】

前記第1の植込み体と前記第2の植込み体は、各植込み体が薬剤相補量の前記アンドロゲン及び前記殺精子薬を放出して患者に必要とする処置を提供することができるように構成されていることを特徴とする請求項1に記載の植込み装置。

【請求項3】

前記第1の植込み体の前記エチレン酢酸ビニルコーポリマは、メルトインデックスが10グラム/10分よりも大きくなるような分子量と、20重量%未満の酢酸ビニル含量とを有することを特徴とする請求項1に記載の植込み装置。

【請求項4】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロン、7 - メチル - 19 - ノルテストステロンの酢酸塩誘導体、テストステロン、テストステロンのエステル、メタン

ドロイル、オキシメトロン、メタンジエノン、オキシメステロン、ノンドロロンフェニルプロピオネート及びノルエタンドロロンよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 5】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロンであることを特徴とする請求項 4 に記載の植込み装置。

【請求項 6】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロンの酢酸塩誘導体であることを特徴とする請求項 5 に記載の植込み装置。

【請求項 7】

前記アンドロゲンの前記薬剤有効量は少なくとも 7 日の所定の期間に亘って前記アンドロゲンの薬剤有効量の所要の日投与量を提供するのに十分な量であることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 8】

前記所定の期間は少なくとも 100 日であることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 9】

前記所定の期間は少なくとも 180 日であることを特徴とする請求項 8 に記載の植込み装置。

【請求項 10】

前記アンドロゲンは 1 日あたり 100 乃至 1000 マイクログラムの日投与量を提供するのに十分な量であることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 11】

前記アンドロゲンは 1 日あたり 200 乃至 500 マイクログラムの日投与量を提供するのに十分な量であることを特徴とする請求項 10 に記載の植込み装置。

【請求項 12】

前記第 1 の植込み体の前記コアは 50 乃至 75 % のアンドロゲンと 50 乃至 25 % の前記シリコンエラストマとからなることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 13】

前記第 2 の植込み体は、25 乃至 70 重量パーセントの 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (モノマ A) 単位と 75 乃至 30 重量パーセントのモノマ B 単位とを有するとともに、25 乃至 75 重量パーセントの範囲にある所定の EWC 値を有するコーポリマ A B の生体親和性があり、非生体内分解性、水膨潤性、水不溶性の親水性カートリッジと、生体親和性があり、非生体内分解性、水膨潤性、水不溶性の親水性ポリマのプラグからなり前記カートリッジの開放端部を閉止するシーラントとを含み、前記殺精子薬は前記カートリッジ内に配設される溜めに収容されることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 14】

前記モノマ B はヒドロキシプロピルメタクリレート単位を含むことを特徴とする請求項 13 に記載の植込み装置。

【請求項 15】

前記殺精子薬は 5 mg 乃至 50 mg の量が提供されることを特徴とする請求項 14 に記載の植込み装置。

【請求項 16】

前記殺精子薬は LHRH または LHRH 類似体であることを特徴とする請求項 1 に記載の植込み装置。

【請求項 17】

前記殺精子薬は LHRH または LHRH 類似体であることを特徴とする請求項 13 に記載の植込み装置。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

皮下または局所投与植込み体であって、

(a) シラスティックエラストマ及び所定の期間に亘って薬剤有効量のアンドロゲンの所要の日投与量を提供するのに十分な量のアンドロゲンを含む薬剤 - ポリママトリックスコアと、

(b) 前記薬剤 - ポリママトリックスコア及び前記アンドロゲンを包み、10グラム/10分未満のメルトインデックスをもたらし分子量及び20重量%未満の酢酸ビニル含量を有するエチレン酢酸ビニルを含む膜とを備えることを特徴とする植込み体。

【請求項19】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロン、7 - メチル - 19 - ノルテストステロンの酢酸塩誘導体、テストステロン、テストステロンのエステル、メタンドロイル、オキシメトロン、メタンジエノン、オキシメステロン、ノンドロロンフェニルプロピオネート及びノルエタンドロロンよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項18に記載の植込み装置。

10

【請求項20】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロンであることを特徴とする請求項19に記載の植込み装置。

【請求項21】

前記アンドロゲンは 7 - メチル - 19 - ノルテストステロンの酢酸塩誘導体であることを特徴とする請求項20に記載の植込み装置。

20

【請求項22】

前記アンドロゲンの前記薬剤有効量は少なくとも7日の所定の期間に亘って前記アンドロゲンの薬剤有効量の所要の日投与量を提供するのに十分な量であることを特徴とする請求項19に記載の植込み装置。

【請求項23】

前記所定の期間は少なくとも30日であることを特徴とする請求項22に記載の植込み装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、男性避妊(male contraception)及び前立腺肥大その他のアンドロゲンまたはホルモン治療により処置することができる他の疾病の治療、並びに、その方法及び装置に関する。より特定すると、本発明は、改良された植込み配給装置に関する。

30

【0002】

【従来の技術】

植込みまたは皮下配給装置は、女性における避妊薬の配給に関して知られてきた。実際に、数多くの装置が、広く公となっているノルプラント(NORPLANT) (登録商標)及びノルプラントII(NORPLANT II) (登録商標)をはじめとする女性の皮下避妊系において使用されてきた。これらの系は、例えば、ダウ・コーニング(Dow Corning)から入手することができるシロキサ含有材料であるシラスティック(SILASTIC) (登録商標)のようなシリコーンエラストマからなる植込み体を有している。米国特許第4,957,119号及び第5,088,505号を参照されたい。これらの系の利便性と信頼性により、これらの系が他の形態の化学的及び機械的避妊に対する所望の代替体となっている。

40

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

当然であるが、同様の系が男性に提供することができれば、この系の利便性により、既に性的な活動を行っている人々の大部分は避妊が行い易くなる。しかしながら、皮下男性避妊薬(male contraceptive)には、難点がある。性腺刺激ホルモンの分泌及び精子の生産を阻害する、LHRH及びその類似体のような化合物を、テストステロンの生産を低下させることなく、単に投与することはできない。

これは、雄の性機能を低下させ、この種の系を使用する利点を損なうことになる。従って

50

、アンドロゲンは、雄性皮下避妊政策の重要な役割を負わなければならない。

【0004】

可能性のある答えの1つに、アンドロゲンと殺精子薬(sterilant)の双方を投与する植込み体(implant)装置の製造がある。一の植込み体を患者に投与し、テストステロンまたは7-メチル-19-ノルテストステロン(7-methyl-19-nortestosterone) [メント(MENT)]もしくはその酢酸塩誘導体[メントAc(MENT Ac)]のようなアンドロゲンを配給して、正常な雄性機能をj提供する。同じ植込み体または他の植込み体が殺精子薬を配給する。ノルプラント(NORPLANT) (登録商標)は、かかる植込み体の可能性のあるモデルであると考えられる。しかしながら、これらのシリコーンベースの植込み体について研究を行ったところ、かなり複雑であることがわかった。実際に、シリコーンベースの植込み体を使用した装置は、不満足であることがわかった。Annals of Medicine (1993年)、第25巻、第199-205頁に掲載のサンダラム(Sundaram)等の「7-メチル-19-ノルテストステロン(メント): 男性避妊に最適なアンドロゲン」("7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception")と題する論文に記載のように、メントを含むシリステックベースの植込み体は、アンドロゲンが素早く失われるために3週間の間隔で交換しなければならなかった。かかる知得により、アンドロゲンは、シリコーンエラストマ含有植込み体からは、長期間に亘る、実用的な繰り返し性の高い態様で投与することはできないことがわかった。

10

【0005】

更に、アンドロゲンは、エチル酢酸ビニル(「EVA」)コアとEVA含有速度制限コーティングとを使用した植込み体系の一部として配給される場合には、アンドロゲン治療のためにだけ配給することができることがわかった。米国特許第5,733,565号を参照されたい。当然であるが、かかる知得により、雄性避妊において大きな展開がされたが、アンドロゲン補充治療の一部として単独で、あるいは雄性の性交機能を維持すると同時に避妊効果も提供するように殺精子薬と組み合わせ、アンドロゲンの配給に有効な他の植込み体装置を開発することが依然として所望されている。

20

【0006】

【課題を解決するための手段】

シリステック(登録商標)その他のシリコーンベースのポリマは、アンドロゲンの配給を行う皮下植込み体(subcutaneous implant)を構成するときには、避けるべきであると以前は考えられていたが、シリステックのようなシリコーンエラストマは、雄性(male)避妊植込み体の製造において役割を果たすことができることが判明した。実際に、酢酸エチルビニルその他の適宜の材料が溜めまたはコアを包囲する速度制限膜として使用される場合には、シリコーンエラストマのコアからアンドロゲン含有植込み体を構成するのが有利である。これらの利点には、薬剤の日投与量の持効性のある一定の放出を行うこと及び近ゼロオーダの放出速度プロファイルを有するということが含まれる。これは、シリコーンを専らベースとする植込み体が不満足な放出速度プロファイルを示していたとする当初の説を考えると、特に驚くべきことであった。更に、シリコーンエラストマは特定のアンドロゲン及びその類似体と高い親和性を有するので、シリコーンエラストマをコア形成材料として入手することができることは極めて有利である。シリコーンエラストマはエチル酢酸ビニルモノマとは異なる特性を有するように改質することができるので、一のまたは他の材料を使用することにより、コアの特性に影響を与えることができる。従って、有効なコア原材料の宝庫にシリステックその他のシリコーンエラストマを加えることができるということは、著しく有利である。

30

40

【0007】

本発明の一の観点によれば、アンドロゲンの配給を行う皮下植込み体が提供されている。植込み体は、速度制限EVAコーティングまたは膜に包まれたシリコーンエラストマと薬剤のマトリックスからなるコアを含む。この装置は、ホルモン補充治療に単独で使用することができるとともに、アンドロゲン治療が認められている種々の疾病の治療に使用することができる。

50

## 【0008】

本発明に係る特に好ましい実施の形態においては、このシリコーンエラストマをコアとする植込み体は、LHRH、その類似体または機能的に関連する化合物のような殺精子薬の配給に適した植込み体と組み合わせて使用することができる。この場合、2つの植込み体を使用することにより、例えば、避妊と雄性機能の保持の双方を実現することができる。これらの植込み体の1つ以上を含むキットも提供されている。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

本発明に関して使用されている「アンドロゲン」なる語は、天然産と合成の双方の雄性ホルモンを含むものである。アンドロゲンホルモンは、副腎の皮質においてまたは実験室において睾丸により身体内で生産されるステロイドである。これらには、テストステロン、そのエステル、ブシクレート(buciclate)、シピオネート(cypionate)、プロピオネート、フェニルプロピオネート、シクロペンチルプロピオネート、イソカルボレート(isocarporate)、エナンテート(enanthate)及びデカノエートが含まれる。メント及びメントAcのようなそのエステルのごとき合成アンドロゲンもまた、この語に含まれる。

## 【0010】

本発明の植込み体はまた、アナボリック剤のような機能的に関連する化合物を配給するのに使用することもできる。これらの薬剤は、一般に、強い同化能力と比較的弱いアンドロゲン活性を呈する。これらの化合物には、メタンドリオール(methandriol)、オキシメトロン(oxymetholone)、メタンジエノン(methandienone)、オキシメステロン(oxymesterone)、ノンドロロン(nondrolone)、フェニルプロピオネート及びノルエタンドロロン(norethandrolone)が含まれる。上記した全ての化合物のエステルが好ましい。本発明の目的のためには、これらの化合物もまたアンドロゲンであると考えられることができる。

## 【0011】

本発明に係るアンドロゲン含有皮下植込み体は、性機能不全、前立腺肥大及び筋萎縮症の処置のようなアンドロゲンの投与に関連する治療プロトコールに単独で使用することができる。本発明に係る植込み自在のアンドロゲン配給装置は、植込み体の機能上の有効期間に亘って薬剤有効量のアンドロゲンの所要の日投与両を被験体または患者に提供するように十分なアンドロゲンを含むように構成されている。これは、好ましくは少なくとも7日、より好ましくは30日以上にすべきである。100乃至180日に亘って一様にアンドロゲンを配給することができる植込み体が特に好ましい。更に、好ましくは、アンドロゲンが患者に提供される速度は、比較的一定、即ち、ゼロオーダーまたは擬似ゼロオーダー(pseudo-zero order)の放出プロファイルである。

## 【0012】

これらのアンドロゲン含有植込み体のコアは、シリコーンエラストマ及び薬剤からなる。広範な種類のシリコーンエラストマを使用して、シリコーン-エラストマ薬剤マトリックスを形成することができる。本発明における適宜のシリコーンエラストマには、アメリカ合衆国、カリフォルニア州93013、カービンテリア、シンディー・レーン1040に所在するニュージル・シリコーン・テクノロジー(Nusil Silicone Technology)から入手することができるR-2602RTVシリコーンエラストマ及びシラスティック(登録商標)が含まれる。シリコーンエラストマは、コアの重合及び形成が室温で行われるように触媒を介在させることができる。コアはまた、熱硬化性コア材料により形成することもできる。

## 【0013】

膜またはコーティングは、EVAポリマから形成するのが好ましい。この膜材料のメルトインデックスは、10g/10分未満、好ましくは8g/10分以下である。より好ましくは、メルトインデックスは約5/10分未満、最も好ましくは約4g/10分である。酢酸ビニル(「VA」)含量は、一般に、20重量%未満である。EVAは、例えば、約9-12%のVAポリマ含量の組成を有することができる。

## 【0014】

膜として使用することができる適宜のEVAポリマには、例えば、アトケム(Atochem)によって提供される、501/502(メルトインデックス2、酢酸ビニル含量7.55%)、554/555(4.12.5%)、540(10.18%)及び特に571(8.15%)の表示を有するエバタン(Evatane)(登録商標)、450、460、470、550、560、650、660、670、750、760及び770の表示を有するエルバックス(Elvax)(登録商標)並びにエバタン(登録商標)1080VN5特に1040VN4がある。

#### 【0015】

EVA膜またはコーティングは速度を制限するが、コア材料はまた植込み体の薬剤放出速度プロファイルに影響を及ぼす。図2には、本発明におけるEVAチューブ材料により包囲されているシリコンエラストマ-薬剤マトリックスを含む植込み体からのメントAcのインピット口放出プロファイルが示されている。一方、図3は、EVAチューブ材料により包囲されたEVA-薬剤マトリックスを含む植込み体からのメントAcのインピット口放出プロファイルを示す。

10

#### 【0016】

図2及び3の植込み体は、同様の態様で製造されたものである。いずれも場合も、コア材料は60%メントAc/マトリックス材料をモールドに押し出すことによりつくった。図2のシリコンエラストマコア/EVA膜植込み体は次のようにしてつくった。即ち、1.5gのメントAcをR-2602RTVシリコンエラストマ(カリフォルニア州93013、カーピンテリア、シンディーレーン1040に所在するニュージル・シリコン・テクノロジー)1gと混合した。オクタン酸第1錫2-3滴を加え、十分に混合した。混合されたペーストを金属製のシリンジに装填し、適宜の、例えば、2.38mmの直径を有するルーメンを有する黄銅のモールドに射出した。ペースト混合物は、ある直径を有するノズルを介して直接(開放空気中に)押し出すことができるが、モールドへの射出により得られるコアロッドの直径を均一にすることができる。薬剤混合物を室温で重合化に供し、80で10分間硬化後モールドを開けた。得られたロッドを4cmの片に切断した。

20

#### 【0017】

EVAチューブ材料(VA含量9%、直径約2.55mm)を5cmの長さに切った。チューブ材料の肉厚は、約0.14mm乃至約0.17mmであった。チューブ材料を塩化メチレンに約1分間浸漬した。

30

#### 【0018】

4cmの各ロッドを浸漬処理したEVAチューブ材料の各5cm片に導入し、両側に約0.5cmの未充填部分を残した。充填したチューブ材料を室温で一晩放置し、塩化メチレンを蒸発させた。次に、チューブ材料の両端部を、溶融したEVA(VA含量25%)を充填することにより封止した。

#### 【0019】

封止した植込み体を70で5-10分加熱し、封止性を高めるとともに、外側のEVAチューブ材料と端部シールとの密着性を確保した。充填したチューブ材料の両端部をトリムし、封止チップ(tip)として約2.5mmを残した。得られた植込み体を適宜殺菌し、包装することができた。実際に、これらの植込み体を下記の実施例1に記載のようにつくった。

40

#### 【0020】

図3に示すEVAコア/EVA膜植込み体は、コア材料を次のようにして構成した点を除き、図2の植込み体と同じ態様でつくった。即ち、VA含量が25%のEVAペレット1g[アメリカ合衆国、ウイスコンシン州53233、ミルウォーキー、クラフツメン・イン・ケミストリーに所在するアルドリッチ・ケミカル・カンパニー・インコーポレイテッド(Aldrich Chemical Company Inc.)]を、12mlの塩化メチレン[フィッシャー・サイエンティフィック(Fisher Scientific)]に浸漬した。得られた溶液を、メントAc1.5gの添加の前後に渦動処理に供した。塩化メチレンを(室温)真空下で2時間蒸発に

50

供した。得られた固体分散体を金属製のシリンジに装填し、5分間110度に加熱し、次いで、金属シリンジの約2.5mm(0.1インチ)のノズルを介して適宜のモールドに押し出した。得られたロッドを冷却し、4cmの片に切り落とした。

#### 【0021】

次に、4cmの各ロッドを、浸漬処理したEVAチューブ材料の5cmの各片のルーメンに導入し、両側に約0.5cmの未充填部分を残した。充填したチューブ材料を室温で一晩放置し、塩化メチレンを蒸発させた。次いで、チューブ材料の両端部を、溶融したEVA(VA含量25%)を充填することにより封止した。

#### 【0022】

封止した植込み体を70で5-10分間加熱し、封止性を高めるとともに、外側のEVAチューブ材料と端部シールとの密着性を確保した。充填したチューブ材料の両端部をトリムし、封止チップとして約2.5mmを残した。得られた植込み体を適宜殺菌し、包装することができた。

#### 【0023】

図2及び3のメントAc植込み体のインビトロ拡散の測定を、(a)医学等級の接着剤を使用して個々のガラスバイアル(約25ml容量)の底部の上方に各植込み体を接着させ、(b)ウインスローブ・ラブズ(Winthrope Labs)のスターリング(Sterling)ディビジョンから入手することができる1:750のゼフィラン(ZEPHIRAN)(登録商標)(17%水溶液として供給される塩化ベンズアルコニウム溶液)20mlを定量して各バイアルに入れ、(c)バイアルにねじ蓋をし、これを水浴に入れた適宜のラックに水平状態に載置し、(d)温度を $37 \pm 1$ に調整するとともに振とう速度を $100 \pm 2$ ストローク/分に調整し、(e)溶液を毎日換えるとともに培養を継続し、更に(f)適宜の波長(243nm)のUV分光光度計を使用してサンプルを毎日検定することにより行った。ゼフィラン溶液を対象標準として使用する。

#### 【0024】

図2に示すように、薬剤の初期バースト(burst)の後に、シリコーンエラストマ薬剤マトリックス植込み体は、100日間の全体に亘って擬似ゼロオーダーの放出速度プロファイルを示した。これに対して、EVAベースの植込み体の放出速度プロファイルは、100日の期間に亘って均一性が低かった(図3)。この比較は、シリコーンエラストマ-薬剤マトリックス植込み体とEVA-薬剤マトリックス植込み体の放出速度プロファイルを並行して比較する図4にも示されている。

#### 【0025】

限定されるものではないが、シリコーンエラストマ-薬剤マトリックスを含む植込み体をEVAコーポリマ薬剤マトリックスと比較した場合の一層良好な放出速度のプロファイルは、薬剤マトリックス中のステロイドの溶解度特性に基づくものとして行うことができる。EVAコーポリマ薬剤マトリックス植込み体の場合には、マトリックスはポリエチレン及びEVAポリマからつくられる。ステロイドは、EVAポリマの酢酸ビニル成分に可溶なだけである。EVA薬剤マトリックスは、ステロイドが拡散することができない結晶性のある領域と、ステロイドが拡散することができる非晶質の領域とを含む。これに対して、シリコーンエラストママトリックスを含む植込み体の場合には、ステロイドはマトリックス全体に可溶であるので、EVA速度制限外側チューブ材料に一層均一に到達する。これは、EVAコア/EVA被覆植込み体が女性の避妊において使用されるシリコーンコア/シリコーン被覆植込み体からは得られない作用効果を奏するということからして、特に驚異的である。米国特許第5,733,565号を参照されたい。

#### 【0026】

図1には、外面12と両端部13及び14とを有する、軸線方向に延びる中心コア11を有する一部修正された植込み体10が長手方向の横断面図として示されている。中心コア11は、マトリックスを形成するようにシリコーンエラストマベース16に実質上均一分散させた薬剤有効量の皮下投与性アンドロゲン15のマトリックスである。膜17は、コア11を覆っている。膜17は、EVAポリマから形成される。膜17は、中心コアの

10

20

30

40

50

それぞれの端部 1 3 及び 1 4 を越えて軸線方向に延びて、キャビティ 2 0 及び 2 1 をそれぞれ画成する両端部 1 8 及び 1 9 を有している。装置が集成されると、キャビティ 2 0 及び 2 1 は、酢酸ビニル含量が 2 5 % のエチレン酢酸ビニルコーポリマ ( E V A ) で実質上充填され、シール 2 2 及び 2 3 を形成する。キャビティ 2 0 及び 2 1 にそれぞれ配置されたシール 2 2 及び 2 3 は、膜 1 7 の端部 1 8 及び 1 9 とそれぞれ協働して、中心コア 1 1 を完全に封入する。シール 2 2 及び 2 3 は、植込み体のキャビティ及び膜を形成する同じ E V A 材料から形成することができる。シールの E V A コーポリマは、例えば、V A ポリマ含量が約 9 % - 2 5 % の組成を有することができる。好ましくは、シールの V A 含量は 9 % である。このシラントにより、軸線方向、即ち、装置の端部からの薬剤の拡散を最小にすることができる。薬剤の望ましくない軸線方向の拡散の可能性は、植込み体の長さ  
10  
が、例えば約 3 . 0 c m 以下に減少すると大きくなる。シール 2 2 及び 2 3 はまた、装置を一体に一層堅固に保持し、例えば、装置の構造一体性を保持するとともに、生体組織が装置の開放端部へ侵入するのを阻止する作用も行う。

#### 【 0 0 2 7 】

アンドロゲン含有植込み体は、最大外径が約 3 . 0 m m で最大長さが約 5 . 0 c m の円筒形であるのが好ましい。より好ましくは、植込み体は、外径が約 2 . 4 乃至約 2 . 7 m m で、長さが約 4 . 4 乃至約 5 . 0 c m の範囲にある。この場合、ロッド形状のコアは、長さが約 4 . 0 乃至約 4 . 5 c m の範囲にある。このロッドの直径は、チューブ材料内に嵌合するのに十分であることは明らかである。当然にして、状況により、装置の長さまたは直径を大きくし、または装置を円筒形から異なる幾何学形状に変えることが必要となり、  
20  
あるいは所望される場合がある。この場合、例えば、リング、ループ及びディスクをはじめとする他の幾何学形状も、本発明に含まれる。しかしながら、使用者に抵抗感を与えあるいは不快さを感じさせないように装置を製造することが必要であるので、装置をできるだけ小さくかつ控えめにするのが好ましい。

#### 【 0 0 2 8 】

本発明に係る皮下植込みアンドロゲン配給装置は概ね、標準的な技術に従って形成することができる。選定されたアンドロゲンをシリコンエラストマと混合して、均質なマトリックスを形成する。混合は、実質上均一な分散体が得られるまで継続される。次に、この材料を、成形、注型、押し出しその他の適宜の処理により適宜の形状に形成する。次に、  
30  
外層を機械的な伸張、膨潤または浸漬などの種々の方法で中心コアに被着することができる。例えば、米国特許第 3 , 8 3 2 , 2 5 2 号、同第 3 , 8 5 4 , 4 8 0 号及び同第 4 , 9 5 7 , 1 1 9 号を参照されたい。本明細書においては、これらの特許を引用してその説明に代える。更に、米国特許第 5 , 7 3 3 , 5 6 5 号を参照されたい。本明細書においては、この特許を引用してその説明に代える。

#### 【 0 0 2 9 】

好ましい方法においては、アンドロゲンは、シリコンエラストマと均一に混合して、ペーストを得る。例えば、オクタン酸第 1 錫のような触媒の適量を加え、材料全体を素早くかつ完全に混合する。混合物を金属シリンジまたは押出機に装填し、適宜のモールドに射出する。押し出したコア材料を室温で放置して硬化させ、あるいは 8 0 - 9 0 のような  
40  
中温の炉において硬化させることができる。次に、個々のコアまたはロッドを押し出し材料から所望の長さに切断することができる。各ロッドまたはコアの寸法は、少なくとも一部が植込み方法及び位置、目的とする有効期間、シラスティック ( 登録商標 ) 材料の組成、アンドロゲンの量及び有効性などに基づいて定められる。

#### 【 0 0 3 0 】

次に、コアを E V A ポリマの速度制限膜で覆う。上記したように、これは、例えば、噴霧またはコーティング材料へのコアの浸漬をはじめとする数多くの処理により行うことができる。しかしながら、これを行うより好都合の方法の 1 つとして、所望の速度制限材料からなり十分な内径と外径とを有する E V A チューブ材料の片を提供する方法がある。このチューブ材料を、ロッドまたはコアの長さよりもわずかに長い片に切断する。次に、このチューブ材料を、( 6 0 秒程度の ) 短時間、塩化メチレンのような有機溶媒に浸漬する。  
50

次いで、コアをEVAチューブ材料のルーメンに導入し、両端部に約0.5cmの未充填のチューブ材料部分を残す。チューブ材料は、外径が2.39乃至2.55mmで、内径即ちルーメンが2.13乃至2.36mmであるのが好ましい。次に、充填されたチューブ材料の乾燥を行う。次いで、チューブ材料の両端部に熔融したEVAを装填して、両端部をシールする。次に、シールされた植込み体を短時間加熱し、EVAチューブ材料と端部シールとの封止及び接着性を高めることができる。これにより、存在する場合には、微量の有機溶媒を蒸発させることができる。植込み体の両端部をトリム処理し、封止チップとして約2.5mmを残す。装置のかかる端部はまた、本技術分野において公知の技術に従って種々の他の方法によりシールすることができる。例えば、高周波数を使用することができる。かくして得られた植込み体は、次に、例えば、酸化エチレンを使用して殺菌し、用途に応じて包装することができる。この装置はまた、本技術分野において周知であるように、同軸押出によりつくることもできる。

10

#### 【0031】

本発明の植込み体は、所望の期間に亘って薬剤有効量のアンドロゲンの所要の日投与量を提供するのに十分な量のアンドロゲンを含むべきである。これは、アンドロゲンの適宜の日投与量が5マイクログラム/日である場合には、植込み体は、植込み体が使用されている期間の毎日5マイクログラムの投与を行うことができるのに十分なアンドロゲンを含むべきであることを意味する。好ましくは、植込み体は、少なくとも7日の有効寿命を有する。最も好ましくは、皮下植込み体は、少なくとも30日の期間に亘って適度に一定量のアンドロゲンを配給する。10乃至180日以上に亘って安定した日量のアンドロゲンを配給することができる植込み体が好ましい。上記したように、植込み体は、有効寿命に亘ってできるだけゼロオーダに近いアンドロゲン放出プロファイルを確保するように構成すべきである。初期バースト後の擬似ゼロオーダ放出プロファイルが図2に示されている。アンドロゲンの「薬剤有効」("pharmaceutically effective")量とは、植込み体の所定の期間、例えば、有効寿命において(雄性不妊症植込み体、ワクチンその他のテストステロンの抑圧を引き起こす薬剤と組み合わせて使用するとき)性的機能を保持するのに十分な量である。中心コアにおけるシリコンエラストマをベースとする材料とアンドロゲンとの重量比は、概ね、約1:1乃至約1:1.5の範囲にある。本発明の植込み体は、植込み体の有効寿命に亘って各日あたり約100乃至約1,000マイクログラムのアンドロゲン、より好ましくは約200乃至約500マイクログラムのアンドロゲンの日投与量の略一定した放出を提供するように十分な量のアンドロゲンを含むべきである。好ましくは、コアは、約50乃至約70重量%のアンドロゲン及び約50乃至約30重量%のシリコンエラストマからなる。

20

30

#### 【0032】

殺精子薬(sterilant)は、精子を殺し、精子の生産を阻止し、精子の生産を抑制しあるいは精子を卵子と受精することができないようにする薬剤である。これらの殺精子薬の影響は、一般に可逆的である。即ち、殺精子剤が除去されると、精子の生産及び/または生存能力が戻る。本発明において使用される好ましいサブクラス(subclass)の殺精子薬は、LHRH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)ペプチド並びにこれらの類似体及び機能的に同様の化合物である。これらの化合物は、生殖器官の活動に影響を及ぼすホルモンの放出に影響を与えるように下垂体前葉腺に作用する活性ポリペプチドである。天然に産するLHRHペプチドは、脳の視床下部において生産され、ステロイドホルモンの合成を刺激しかつ配偶子の成熟を刺激するように性腺に作用する卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンの放出に影響を与えるように作用することにより哺乳動物の生殖サイクルを制御する。LHRHは、性機能不全及び勃起不全に使用することができるとともに、精子形成及び雄性のアンドロゲン生産を刺激するのに使用することができる。LHRHの著しく効能がありかつ長く持続する類似体の多量投与は、反対の作用を及ぼし、男性の精子形成を抑制する。かくして、この物質は、化学的な殺精子薬として作用することができる。米国特許第4,234,571号および第5,266,325号を参照されたい。低投与レベルで化学的殺精子薬活性を雄性(male)に提供する他のLHRH類似体も公知である。

40

50

## 【 0 0 3 3 】

本発明によれば、これらの殺精子薬化合物は、第1のアンドロゲン配給植込み体と比較すると、構造及び組成が有意に異なる第2の植込み体を介して投与することができる。本発明における第2の植込み体として有用な一のグループの配給植込み体は、ヒドロゲル植込み体である。LHRH及びその類似体のヒドロゲルをベースとする配給系は公知であり、米国特許第5,266,325号及び第5,292,515号に記載されており、本明細書においては、これらの特許の明細書及び図面を引用してその説明に代える。

## 【 0 0 3 4 】

一の実施の形態においては、第2の植込み体は、所定の平衡含水値即ち「EWC」値を有する均質な親水性コーポリマから形成される。この材料は、エチレン不飽和の親水性モノマA及び該モノマと共重合可能なエチレン不飽和の親水性モノマBとを含む混合物の付加重合により得ることができる。このコーポリマは、水性または非水性媒体において所定の速度で所定の活性化合物（殺精子薬）が拡散するヒドロゲル膜として有用である。

## 【 0 0 3 5 】

第2の植込み体は、所定の平衡含水値を有する同心コアを含む、均一かつ均質で、水不溶性で、水膨潤性の共重合円筒体であるのが好ましい。この植込み体は、エチレン不飽和の親水性モノマAと、該モノマと共重合性のあるエチレン不飽和モノマBとを含む混合物の付加重合により形成される。これは、活性薬剤を患者に持続性のある放出を行うのに有用な植込み自在の装置を提供することができる。この実施の形態においては、(a)所定の平衡含水値を有する均質なコーポリマABを提供するのに十分な量のモノマAとモノマBとを含む重合性液体混合物を形成し、(b)所定量の上記重合性液体混合物を重合カラムの開放端部に導入し、(c)上記重合カラムを地面と略平行に保持された長手方向の軸線を中心に上記カラム内の液体を所定の中空円筒形状に形成するように上記重合性液体混合物を半径方向外方に変位させるのに十分な速度で回転させ、(d)所定の液体形状の上記重合性混合物を所定の固体円筒形状に変える重合条件下に重合カラムを保持し、(e)所定の平衡含水値を有するとともに、円筒状のコア即ち溜めと双方間に均一な距離即ち厚さを画成する円滑な円筒状の内面及び外面とを特徴とする共重合円筒体を回収する操作が行われる。好ましい実施の形態においては、2-ヒドロキシエチルメタクリレート（「HEMA」）とヒドロキシプロピルメタクリレート（「HPMA」）との均質な親水性コーポリマが製造され、使用される。

## 【 0 0 3 6 】

一の実施の形態においては、第2の植込み体は、所定のEWC値を有することに特徴がある均一な円筒状の共重合カートリッジであり、これは、カートリッジ全体に均一かつ均質に分散された細孔形成剤(pore forming agent)を使用して円筒外面と内面との間の距離を実質上均一にして形成される。本発明のこの観点においては、モノマAと、モノマBと、細孔形成剤との均一または均質な重合性液体混合物は、目的とするEWC値を有する均質なコーポリマを得るのに十分な量を使用してつくられる。

## 【 0 0 3 7 】

別の実施の形態においては、第2の植込み体は、活性剤、例えば、薬剤の遅延/持続放出を行う配給装置の製造に関するものであり、この製造は、(a)上記した円筒状の共重合体のコア（溜め）の中へ活性剤及び所望の場合には薬学的に許容することができるキャリアを、配給環境への上記活性剤の長期に亘る持続した放出を行わせるのに十分な量だけ導入する工程と、(b)上記コアに、重合された状態で円筒体の平衡含水値を越える平衡含水値を有する重合性液体材料を、活性剤を覆いまたはコアを円筒体の頂部に完全に充填するのに十分な量だけ導入する工程と、(c)前記重合性材料を重合し、コアの開口を水膨潤性で水不溶性のポリマのプラグ（層）で有効にシールする工程とを有する。

## 【 0 0 3 8 】

遅延/持続放出植込み体は、キセロゲルまたはヒドロゲル（本明細書においては、集約して「ヒドロゲル」と云う）の親水性共重合カートリッジを備えている。植込み体はまた、カートリッジの開放端部をシールすることにより封止されたコアを画成する親水性シール

10

20

30

40

50

手段と、殺精子薬と、所望の場合に、長期間に亘って連続して放出されるのに十分な量のコアに含まれる薬学的に許容することができるキャリアとを有する。このカートリッジは、水膨潤性であり、水不溶性であり、滑らかで、筋のない(unscored)円筒状内外面を有するとともに、所定のEWC値を有することに特徴がある。親水性のシール手段は、水膨潤性と水不溶性を呈するとともに、カートリッジの平衡含水値よりも大きい平衡含水値を有する。

#### 【0039】

図5は、本発明の、一の形態をなす第2の植込み体30を示す。コアにLHRH類似体34のような薬剤が装填された長円形状のベース33(トリム及び研磨後)を有するカートリッジ31が図示されている。カートリッジ30の円筒状内外面は、円滑であり、筋が形成されていない。テフロンカバー36により、薬剤34を、液体材料から現場形成されかつ中実の親水性プラグ37に重合される親水性プラグ37から分離している。プラグ37の平衡含水量、従って、膨潤性は、カートリッジ31のEWCよりも大きい。かくして、気密シールが水和の際に形成される。隣接するカートリッジの壁39の部分を含むプラグ37の外面38は、トリム及び研磨により長円形に形成されている。

10

#### 【0040】

LHRHまたはその類似体の量は、多くの因子の影響を受ける。しかしながら、原則的には、この量は、放出の速度及び程度、植込み体の有効寿命、患者の身体の大きさ及び要求、植込み体が処方される治療のタイプ及び、当然のことであるが、上記した第1の植込み体からのアンドロゲンの投与を補足する必要性による。合成LHRHペプチドを用いた不妊症の治療は、低レベルの薬剤を必要とするが、受精率の低下及び関連する作用には天然産のLHRHの活性と比較して多量の投与が必要となる。LHRHアゴニスト受精率調節の場合には、患者が1日あたり体重1キログラムにつき0.05乃至約100マイクログラム、好ましくは1日あたり体重1キログラムにつき0.1乃至0.5マイクログラムを受けるような速度で薬剤を放出するのが望ましい。

20

#### 【0041】

得られるものは、ABコーポリマの生体親和性があり、非生体内分解性であり、水膨潤性があり、水不溶性の親水性カートリッジと、カートリッジの平衡含水値よりも大きい平衡含水量を有する生体親和性があり、非生体内分解性であり、水膨潤性であり、水不溶性の親水性ポリマのプラグを有するカートリッジの開放端部閉止シラントとを有する、この殺精子薬のような活性剤の持続放出を行う第2の植込み体である。殺精子薬単独をまたは他のキャリア、希釈剤または活性成分と組み合わせたこの殺精子薬を、植込み体の有効寿命に亘って所定の持続放出を提供するのに十分な量だけカートリッジの溜めに内蔵する。最も好ましくは、コーポリマABは、約25乃至70重量パーセントの2-ヒドロキシエチルメタクリレート(モノマA)単位と、75乃至30重量パーセントのモノマB単位とからなる。B単位は、25乃至約75重量パーセントの範囲の所定のEWC値を有する。モノマBは、ヒドロキシプロピルメタクリレート単位とすることができる。

30

#### 【0042】

実施の形態においては、2つの植込み体は、処置を行う医師に、使用を容易にする単一のキットとして提供することができる。このキットは、1つがアンドロゲンの配給を行い、1つが殺精子薬の配給を行う2つの植込み体を含むことができる。好ましくは、植込み体の少なくとも1つは、患者に直接植込み体を投与することができる装置として前もって装填される。例えば、各植込み体は、シリンジまたは套管針に別々に装填して皮下投与することができる。最も好ましくは、第2の植込み体は、生理的食塩水で水和させ、高張生理的食塩水において保存される。

40

#### 【0043】

キットはまた、ガーゼ、套管針、外科用メスなどを含むことができ、いずれも殺菌した容器に入れることができる。第1の植込み体は、酸化エチレンを使用して殺菌することができる。しかしながら、第2の植込み体は、蒸気で殺菌するのが好ましい。

50

## 【0044】

しかしながら、第1と第2の植込み体を異なる時間に投与するのがしばしば有利となる。例えば、第2の植込み体を先づ植込み、アンドロゲンを含む第1の植込み体を、テストステロンのレベルが(去勢レベル付近に)有意に低下したときに植え込むことができる。これは、数週間後に起こる可能性がある。当然のことであるが、双方の植込み体は、1つのキットとして依然として提供することができる。しかしながら、混合して合わせるように構成された個々のキットを各植込み体に提供することができる。

## 【0045】

当然のことであるが、本発明は、第2の植込み体として上記したようなヒドロゲル植込み体を使用する系に限定されるものではない。上記した第1の植込み体と相補する態様で1つ以上の殺精子薬を配給することができる植込み体を使用することができる。

10

## 【0046】

アンドロゲンの投与を行うように構成された第1の植込み体と、殺精子薬を投与するように構成された第2の植込み体とを備えた植込み自在の系の一部として提供される場合には、第1と第2の植込み体は協働することができるようなサイズと形状に形成するのが好ましく、しかも各植込み体が薬学的に対応する量のアンドロゲンと殺精子薬をそれぞれ放出することができるように構成される。これは、2つの植込み体が互いに近接して投与することができることを意味する。従って、これらの植込み体は、互いに干渉しあったり、あるいは患者に不快感を与えることがないようなサイズに形成すべきである。更に、2つの植込み体は、患者に毎日提供されるアンドロゲンの量と殺精子薬の量が避妊と性的機能の保持の観点からいずれも有効となるように構成すべきである。殺精子薬(LHRHアゴニスト)は、約50 - 120 mg/日の量が提供される。アンドロゲン(メントAc)は、約100 - 1000 mg/日の量、より好ましくは約200 - 800 mg/日の量が提供される。更に好ましくは、アンドロゲンは、300 - 700 mg/日、最も好ましくは400 - 600 mg/日の量が提供される。

20

## 【0047】

第1の植込み体からのアンドロゲンのインビトロ拡散または第2の植込み体からの殺精子薬の拡散は、植込み体のインビボ拡散特性を示すものである。第1の植込み体または第2の植込み体からの薬剤のインビトロ拡散は、例えば、J. Pharm. Sci.、第63巻、第365頁(1974年)に掲載のシーン(Chien)等の論文に記載の方法または米国特許第3,710,795号に記載の方法により測定することができる。インビボ拡散は、例えば、Annals of Medicine(1993年)、第25巻、第199-205頁に掲載のサンダラム(Sundaram)等の「7 - メチル - 19 - ノルテストステロン(メント): 男性避妊に最適なアンドロゲン」と題する論文に記載の方法により測定することができる。

30

## 【0048】

本発明の装置は、標準的な手順に従って被験体に植え込むことができる。「被験体」とは、哺乳動物、例えば、人間、有用な家畜、突然変異種(sport)または農場動物、実験動物を意味する。これらの植込み体の場合には、例えば、この処置は套管針を用いて有利に行うことができ、装置は患者の上腕部の皮下に植え込むのが好ましい。Am. J. Obstet. Gynecol.、第160巻、第1286 - 96頁(1989年)に掲載のシャウプ(Shoupe)等の論文及びJ. Reprod. Med.、第31巻、第898 - 905頁(1986年)に掲載のティッカネン(Tikkanen)等の論文を参照されたい。

40

## 【0049】

## 【発明の効果】

本発明の植込み体は、以上のように、速度制限EVAコーティングまたは膜に包まれたシリコーンエラストマと薬剤のマトリックスからなるコアを有するので、ホルモン補充治療に単独で使用することができるとともに、アンドロゲン治療が認められている種々の疾病の治療に使用することができる。特に、このシリコーンエラストマをコアとする植込み体は、LHRH、その類似体または機能的に関連する化合物のような殺精子薬の配給に適した植込み体と組み合わせて使用する場合には、2つの植込み体を使用することにより、例

50

えば、避妊と雄性機能の保持の双方を実現することができる。

【0050】

以下、本発明を、実施例により更に説明する。

【0051】

実施例 I

メントAc / シリコンエラストマ植込み体

【0052】

A . 60重量 / 重量%のメントAcを含むコアロッドの製造

メントAc 1.5gを1gのR-2602RTVシリコンエラストマ(カリフォルニア州93013、カーピンテリア、シンディーレーン1040に所在するニュージル・シリコン・テクノロジー)と混合した。オクタン酸第1錫を2-3滴加えて十分に混合した。混合して得たペーストを金属のシリンジに装填し、適宜の、例えば、2.38mmの直径を有するルーメンを有する黄銅のモールドに射出した。ペースト混合物を直接(開放空気中で)、所定の直径を有するノズルを介して押し出すことができたが、モールドへの射出は得られるコアロッドの直径を均一にすることができる。モールドを、80で10分間硬化させてから開放した。ロッドを4cmの片に切断するか、所要の直径と4cmの長さとを有するモールドへ直接射出した。

10

【0053】

B . EVAチューブ材料を有するロッドの包み込み

EVAチューブ材料(VA含量9%、直径約2.55mm)を5cmの長さに切断した。チューブ材料の肉厚は、約0.14mm乃至約0.17mmであった。チューブ材料を、塩化メチレンに約1分間浸漬した。

20

【0054】

4cmの各ロッドを浸漬処理したEVAチューブ材料の5cmの各片のルーメンに導入した。充填したチューブ材料を室温で一晩放置し、塩化メチレンを蒸発させた。次いで、チューブ材料の両端部を溶融したEVA(VA含量25%)を装填することによりシールした。

【0055】

シールした植込み体を70で5-10分加熱し、シール性を高めるとともに、外側のEVAチューブ材料と端部シールとの接着性を確保した。充填したチューブ材料の両端部をトリム処理し、シールチップとして約2.5mmを残した。得られた植込み体は、適宜殺菌し包装することができた。図2及び4に示す植込み体を本実施例に従って得ることができた。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の植込み体の横断面図である。

【図2】図1に示すEVAチューブ材料でカバーした60%メントAc-シリコンエラストママトリックスコアからのメントAcのインピット口放出プロファイルを示すグラフ図である。

【図3】EVAチューブ材料を有する60%メントAc-EVAマトリックスコアからのメントAcのインピット口放出速度プロファイルを示すグラフ図である。

40

【図4】シラスティック-メントAcマトリックスコアを有する植込み体及びEVAコアを有する植込み体からのメントAcの放出速度の比較を示すグラフ図である。

【図5】LHRHの投与を行うように構成された植込み体の横断面図である。

【符号の説明】

10 植込み体

11 中心コア

12 外面

13 端部

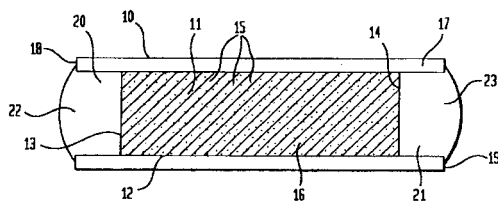
14 端部

15 皮下投与アンドロゲン

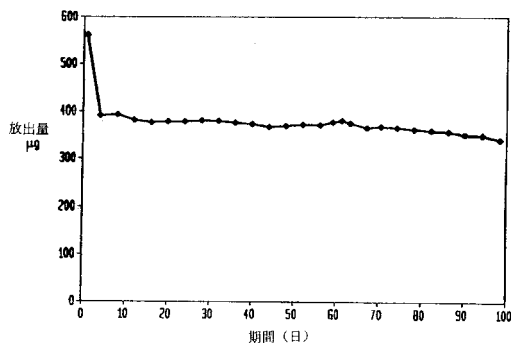
50

- 16 シリコンエラストマベース
- 17 膜
- 18 端部
- 19 端部
- 20 キャビティ
- 21 キャビティ
- 22 シール
- 23 シール
- 30 第2の植込み体
- 31 カートリッジ
- 33 長円形ベース
- 34 LHRH類似体
- 36 テフロンカバー
- 37 プラグ
- 38 外面
- 39 カートリッジ壁

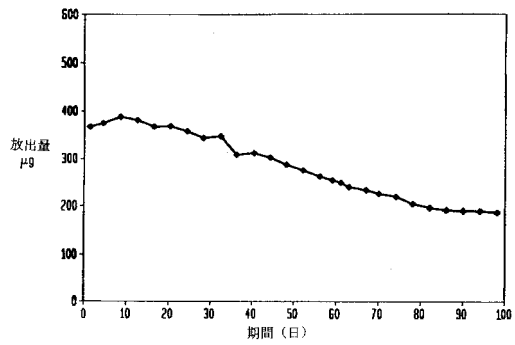
【図1】



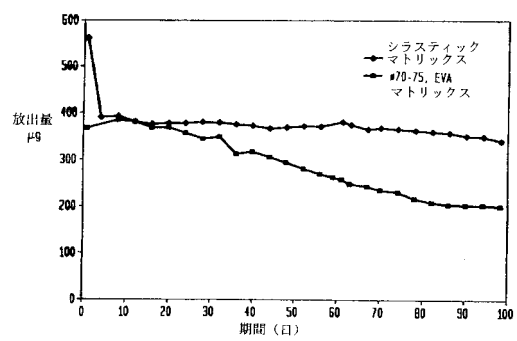
【図2】



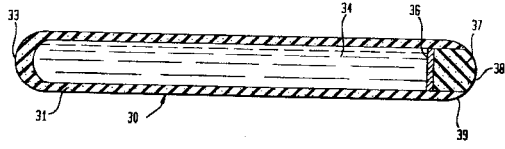
【図3】



【図4】



【 図 5 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 アルフレッド・ジェイ・ムー・ヤン  
アメリカ合衆国10706ニューヨーク州ヘイスティングス - オン - ハドソン, セダー・ストリート・29
- (72)発明者 サレー・アイ・サレー  
エジプト国アシュート, イン・フロント・オヴ・ヴィラ・ジョージ, エル・モハファザ・ストリート, サイエド・トウフィグ・ビルディング

審査官 守安 智

- (56)参考文献 特表平08-506318(JP,A)  
国際公開第97/030656(WO,A1)  
特開平05-238929(JP,A)  
国際公開第91/000095(WO,A1)  
特開平02-004718(JP,A)  
特開昭62-174031(JP,A)  
特開昭55-045694(JP,A)  
特開昭62-148421(JP,A)  
特開平02-237924(JP,A)  
Contraception,(1978),18(4),p.367-94, 1978年10月 1日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/

A61K 9/