

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-523515(P2001-523515A)

【公表日】平成13年11月27日(2001.11.27)

【出願番号】特願2000-521763(P2000-521763)

【国際特許分類】

A 6 1 D	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/30	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/24	(2006.01)
A 6 1 F	6/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 D	7/00	C
A 6 1 K	47/30	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 P	15/00	1 7 1
A 6 1 K	37/38	
A 6 1 F	5/46	

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月23日(2005.8.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】哺乳動物の膣に挿入する装置と製造および使用方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】目標の種の哺乳動物用の膣内装置すなわちインサートであって、膣内に挿入可能、膣内に一定期間保持可能、単純な引き抜きにより膣内から回収可能で、

(i) 前記装置すなわちインサートは成形された塊からなるか、あるいは成形された塊を含有し、該塊は少なくとも主にポリ(-カプロラクトン)および成形可能で生分解性の澱粉状多糖類のいずれかまたは双方のものであり、

(ii) 前記塊は目標の種へ膣を通して投与される作用薬剤を含み、

(iii) 前記塊は前記保持期間中、前記塊を完全には分解せずに膣内へ前記作用薬剤を供給し、回収の際および時間の経過により前記塊を分解し、

(iv) 前記塊の存在に拘らず前記装置すなわちインサートは全体として膣内に保持可能であり、弾性的に変形して挿入を可能とし、その後形状を回復して自然に起こる膣からの排除を最小限にすることを特徴とする膣内装置であるインサート。

【請求項2】目標の種において少なくとも2日間は膣内で保持され得ることを特徴とする、請求項1に記載の装置であるインサート。

【請求項3】前記作用薬剤は黄体ホルモンであることを特徴とする、請求項1に記載の装置であるインサート。

【請求項3】前記作用薬剤が黄体ホルモンであることを特徴とする、請求項1または2項に記載の装置であるインサート。

【請求項4】前記黄体ホルモンが5から70%w/wであること特徴とする、請求

項3に記載の装置であるインサート。

【請求項5】 前記重合体がポリ(-カプロラクトン)からなるか、あるいは該ポリ(-カプロラクトン)を含有していることを特徴とする、請求項1に記載の装置であるインサート。

【請求項6】 前記重合体が澱粉状多糖類からなるか、あるいは該澱粉状多糖類を含有していることを特徴とする、請求項1に記載の装置であるインサート。

【請求項7】 前記塊はシクロデキストリンを含有していることを特徴とする、請求項1から請求項6までのいずれか1項に記載の装置であるインサート。

【請求項8】 前記シクロデキストリンが5から70%のw/wからなることを特徴とする、請求項7に記載の装置であるインサート。

【請求項9】 前記作用薬剤がその表面に微細な粉末あるいは結晶のように見えないことを特徴とする、請求項1から請求項8までのいずれか1項に記載の装置であるインサート。

【請求項10】 前記塊が前記装置であるインサートのほぼ全てを画定する請求項1から9までのいずれか1項に記載の装置であるインサート。

【請求項11】 目標の種の哺乳動物用の腔内装置すなわちインサートであって、少なくとも主としてポリ(-カプロラクトン)および成形可能な生分解性の澱粉状多糖類の一方あるいは双方の腔内の挿入可能で、保持可能で、かつ取り出し可能な塊からなり、前記塊が弾発性を有する形状が可変でそのため腔内に挿入し、保持し、取り出し可能であり、

前記塊が、目標とする種に対して少なくとも5日間2ng/ml以上の黄体ホルモンの血清レベルが腔内に挿入した後持続され、腔内から取り出した後前記塊が生体外で生分解性であるようにするに十分な黄体ホルモンを含有していることを特徴とする腔内装置であるインサート。

【請求項12】 前記目標の種が牛、羊、馬、豚、山羊、野牛、および鹿から選定されることを特徴とする、請求項11に記載の装置であるインサート。

【請求項13】 何ら支持のためのとげ状突起が介在しないことを特徴とする、請求項11または請求項12に記載の装置であるインサート。

【請求項14】 黄体ホルモンの含有量が2日から20日までの時間黄体ホルモンを供給するに十分であることを特徴とする、請求項11から請求項13までのいずれか1項に記載の装置であるインサート。

【請求項15】 前記塊がシクロデキストリンを含有し得ることを特徴とする、請求項11から請求項14までのいずれか1項に記載の装置であるインサート。

【請求項16】 請求項1から請求項15までのいずれか1項に記載の装置であるインサートを使用すること、あるいは使用方法。

【請求項17】 請求項1から請求項10までのいずれか1項に記載の装置であるインサートを提供する腔内装置の製造方法。

【請求項18】 成形可能な生分解性重合体マトリックスにシクロデキストリンおよび腔内で有効な作用薬剤の双方を含入し、その後前記装置すなわちインサートを形成する段階を含むことを特徴とする腔内装置であるインサートを製造する方法。

【請求項19】 請求項1から請求項15までのいずれか1項に記載の装置であるインサートを特に動物群の発情同期性の目的に使用する方法。

【請求項20】 2から20日の期間腔内で使用し、前記装置が(もしも少なくとも約5日間腔内に挿入されているとすれば)少なくとも5日間は2ng/mlの血清レベルを提供する能力を目標の種の哺乳動物において有していることを特徴とする、請求項19に記載の使用方法。

【請求項21】 少なくとも5日間2ng/ml以上の黄体ホルモンの血清レベルを動物(あるいは一群の動物)に対して達成する方法において、請求項1から請求項15までのいずれか1項に記載の装置であるインサートを少なくとも5日間各動物に対して挿入し、かつ保持する段階を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は膣内装置すなわちインサート（即ち、装入物）における改良および（または）膣内装置すなわちインサートに関する改良に関する。

【0002】

本発明者による（WO 97/40776号として発行された）PCT/NZ97/00052号は動物の膣内で保持されるよう形状可変タイプの膣内装置の種々の形態を開示している。そのような装置はこれまで作用薬剤（例えば黄体ホルモン）をマトリックスとして含浸したシリコンゴム成分を使用することであった。CIDR社のCIDRTMという呼称の形状可変タイプの装置において、含浸したマトリックスは主として、例えばナイロンのような弾発性材料のとげ状突起によって支持されており、そのようなとげ状突起の弾発性はそのような突起は通常完全に含浸したマトリックスで覆われているにも拘わらず形状可変保持特性があるため使用されている。

【0003】

生体内分解性を提供する能力を保有する各種の重合体が作用薬剤を投入するために使用されてきた。このような特性を保有し、作用薬の投入に広く使用されているある種の重合体はポリエステルである。これらの重合体の例はポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（-カプロラクトン）および乳酸、グリコール酸および-カプロラクトンの各種の共重合体を含む。

【0004】

これらの重合体を使用している調剤製品は典型的にマイクロスフィア、マイクロカプセル、フィルム、ロッドあるいはブロックとして形成されている。体内の腔内に保持することは多数の方法、すなわち濃密充填剤の添加、注射、あるいは筋肉とか皮下部分への外科移植によって達成してきた。

【0005】

本発明は例えば牛、羊、馬、豚、山羊、野牛あるいは鹿のような動物の膣内に挿入すると長期間（2日から20日）に亘って黄体ホルモンを投与するように構成された装置すなわちインサートに関する。本装置すなわちインサートは（例えばアームや本体の）曲げ易い形状装置によって膣内に保持される。

【0006】

処置が完了すると、前記装置は取り出され、重合体の生分解性を好ましく利用する要領で処理される。

【0007】

本発明の発明者は典型的にはポリ（-カプロラクトン）あるいは澱粉状糖類によって提供される生分解性重合体は、引き出した後、動物から取り出すのに続いて直ちに生分解性となる特定の手順が必要とする膣内での保持時間に亘り活性作用剤のために適当な生体解放特性を提供するよう（例えば濃度が5%から70%w/w）に黄体ホルモンのような膣内で有効な作用薬剤で適当に含浸し得ることを発見した。

【0008】

驚くべきことに、例えばポリ（-カプロラクトン）のような重合体は含浸マトリックスを提供するのみならず、従来技術による装置におけるようにとげ状突起等を無理に存在させなくとも形状可変の装置を提供するために活性剤で含浸されるととはいえ成形可能であることも判明した。同様に、澱粉状糖類も同じ効果を達成するよう形成可能であることが判明した。

【0009】

従って、本発明は第1の局面において、目標の種の哺乳動物用の膣内装置すなわちインサートであって、膣内に挿入可能、膣内に一定期間保持可能、単純な引き抜きにより膣内から回収可能で、

（i）前記装置すなわちインサートは成形された塊からなるか、あるいは成形された塊を含有し、該塊は少なくとも主にポリ（-カプロラクトン）および成形可能で生分解性

の澱粉状多糖類のいずれかまたは双方のものであり、

(i i) 前記塊は目標の種へ腔を通して投与される作用薬剤を含み、

(i i i) 前記塊は前記保持期間中、前記塊を完全には分解せずに腔内へ前記作用薬剤を供給し、回収の際および時間の経過により前記塊を分解し、

(i v) 前記塊の存在に拘らず前記装置すなわちインサートは全体として腔内に保持可能であり、弾性的に変形して挿入を可能とし、その後形状を回復して自然に起こる腔からの排除を最小限にすることを特徴とする腔内装置すなわちインサートから構成される。

【0010】

本装置すなわちインサートは目標とする種において少なくとも2日間は腔内で保持可能であることが好ましい。

前記作用薬剤は黄体ホルモンであることが好ましい。

【0011】

前記作用薬剤は濃度が5から70%w/wの黄体ホルモンであることが好ましい。

【0012】

前記重合体はポリ(-カプロラクトン)からなるか、あるいは含有することが好ましい。

【0013】

代替的に、前記重合体は澱粉状多糖類からなるか、あるいは含有する。

【0014】

前記塊はシクロデクストリンを含有することが好ましい。

【0015】

前記シクロデクストリンは5から70%のw/wからなることが好ましい。

【0016】

前記作用薬剤は前記塊の表面上に粉末または結晶として出現しないことが好ましい。

【0017】

前記装置すなわちインサートは該装置即ちインサートの実質的に全てを画定する前記塊を含有することが好ましい。

【0018】

本発明の別の局面はポリ(-カプロラクトン)および成形可能で、生分解性澱粉状多糖類の一方あるいは双方から主として少なくともなる腔内に挿入可能で、保持可能で、かつ取り出し可能な塊であって、弾発性であるため腔内の挿入、保持および取り出しを可能とする可変形状である塊からなる、あるいは含有する目標とする種の哺乳動物用の腔内装置すなわちインサートであって、前記塊が目標の種に対して少なくとも5日間2ng/ml以上の黄体ホルモンの血清レベルが腔内挿入の後継続し、取り出した後、前記塊が動物から取り出した後生分解性であるようにするに十分な黄体ホルモンを含有している腔内装置すなわちインサートである。

【0019】

前記の目標の種は牛、羊、馬、豚、山羊、野牛および鹿から選択されることが好ましい。

【0020】

前記装置すなわちインサートは(例えば、ナイロンあるいはポリエステルの)支持用とげ状突起を含まないことが好ましい。

【0021】

前記黄体ホルモンの含有量は2日から20日の期間黄体ホルモンを供給するに充分であることが好ましい。

【0022】

前記塊は任意にシクロデクストリンを含有し得る。

【0023】

本発明は別の局面において、前述のような装置および本発明による何れかの装置の使用あるいは使用方法から構成される。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、本発明による何れかの装置を提供する腔内装置の製造方法からも構成される。本発明は別の局面において、成形可能な生分解性重合体マトリックスにシクロデクストリンおよび腔内で有効な作用薬を包含する段階を含む腔内装置の製造方法から構成される。

【 0 0 2 5 】

更に別の局面において、本発明は本発明による装置すなわちインサートを特に動物の群に対して発情同期的に使用することから構成される。

【 0 0 2 6 】

前記の使用は特に2から20日間腔内で使用することが好ましく、前記装置は2ng/ml以上の黄体ホルモンの血清レベルを（もしも少なくとも5日間腔内に挿入されるとすれば）少なくとも5日間提供する能力を目標とする種の哺乳動物において有することが好ましい。

【 0 0 2 7 】

（もしも全て成形されることが好ましいとすれば）前記塊の全ての重合体は作用薬剤に対して悪影響を及ぼす条件を使用すること、および（吸収性増大薬剤以外の）いずれかのシクロデクストリンを介在させることなく成形可能であることが好ましい。

【 0 0 2 8 】

本発明は更に別の局面において、少なくとも5日間2ng/ml以上の黄体ホルモンの血清レベルを動物（あるいは動物群）に対して達成する方法であって、各動物に対して本発明による装置すなわちインサートを少なくとも5日間挿入し、かつ保持することを含む方法から構成される。

【 0 0 2 9 】

本発明の発明者は、選定した生分解性重合体は薬剤および任意に吸収性増大剤で効果的に含浸可能で、保持のために可変形状を必要とするある種類の腔内装置すなわちインサートの形態に効果的に成形可能であり、明確な挿入期間に亘って重合体が生体内分解しようとする傾向から悪影響を受けることなく所望の薬理学的効果を提供する適切な道を提供し、取り外されると、薬剤の含有量がはるかに低くなり（WO 97/40776号参照）動物から取り出された後の重合体の生分解性のための長期にわたる処理の問題がなくなることが可能なことを発見した。

【 0 0 3 0 】

本発明の好適形態を添付図面を参照して以下説明する。

【 0 0 3 1 】

生分解性である弾発性で成形可能、すなわち形成可能「重合体」の選定は含浸したマトリックス（但し、低度の残留活性成分を負荷したもの）の劣化が好ましくは2から20日（例えば約7日）腔内に挿入している間にその目的を達成した後動物から取り出された後時間が経過した後で発生するように行われる。挿入している時間の間発生する劣化は（あるとしても）最小である。

【 0 0 3 2 】

図1に示す装置において、本装置はその表面に微細な粉末あるいは結晶として現れる固形の活性作用薬は何ら無くして濃度が5から70%w/wの黄体ホルモンで含浸したポリ（-カプロラクトン）である含浸マトリックスから全体的に作られている。

【 0 0 3 3 】

図1において、ウイング1は本体2に対して弾発性であり、腔内挿入モードにおいては挿入を促進し、その後弾発性によってウイング1を保持に必要な状態に配置させるアプリケータにおいて周知の要領である形状まで変形するか、ある位置をとることができる。その弾発性は後で腔内から本装置を引き出すために使用可能である。

【 0 0 3 4 】

ポリ（-カプロラクトン）の適切な供給源は米国コネクチカット州、ダンベリのユニオンカーバイドスペシャリティアンドプロダクツ社（Union Carbide Specialty Polyme

rs and Products, Danbury, Ct, USA) から市販されている TONE 767TM という製品である。

【 0 0 3 5 】

同様に含浸可能であり、本装置のあるもの、あるいは全てに対して使用可能な澱粉状多糖類はイタリア国、ノバモント社 (Novamont, Italy) から市販されている MTER - Bi^T を含む。

【 0 0 3 6 】

本装置を製造する好適な方法は以下の通りである。ポリ - カプロラクトンである重合体と、澱粉状多糖類あるいはそれら 2 つの混合物は例えば重合体の粒体も表面に活性剤を接着させる界面活性剤のような適切な化合物を使用して、あるいは化合物を押し出し成形した材料を使用して活性剤と共に混合バット (vat) 中で混合される。重合体 / 活性剤の混合物は次いで射出モールド成形機のホッパ中へ装填され、重合体供給業者の文献による技術的助言および射出モールド成形の標準的な方法に対して機械の設定ポイントパラメータによって従来の熱可塑材料と同様に処理される。

【 0 0 3 7 】

ポリ - カプロラクトンに対する主要な設定ポイントは、射出圧力が 1600 バールでバールの温度範囲が 80 - 120 の範囲であること、全体のサイクル時間が長い冷却相 (phase) が必要なため約 55 秒である。製品はダイから取り出され、包装前に均衡温度まで冷却される。

【 0 0 3 8 】

挿入されている間の本装置の性能、および引き出されたときの作用は概ね WO 97 / 40776 号に記載のものと同じであるが、ただし本装置は (i) 動物から取り出された後の生分解性および (ii) 弹発性材料のとげ状突起を省略したことの好適さという利点を有している。

【 0 0 3 9 】

好適な生分解性重合体 (典型的にはポリ (- カプロラクトン) あるいは澱粉状糖類) は (例えば濃度が 5 から 70 % w / w) である黄体ホルモンのような腔内で有効な活性作用薬および (例えば濃度が 5 から 70 % w / w の) ヒドロキシプロピル - シクロデクストリンのような吸収性増大剤を適切に含浸可能で腔内に保持されている期間に亘って活性作用剤に対する適切な解放特性を提供することが出来る。

【 0 0 4 0 】

好適な装置は濃度が 5 から 70 % w / w であるヒドロキシプロピル - シクロデクストリンで含浸したポリ (- カプロラクトン) である含浸マトリックスから全体的に作られている。

【 0 0 4 1 】

ヒドロキシプロピル - シクロデクストリンの適切な供給源はオーストラリア、ビクトリアのワッカケミカルズオーストラリア社 (Wacker Chemicals Australia, Victoria, Australia) から市販されている BETA W 7 HP という製品である。

【 0 0 4 2 】

本装置の好適な製造方法は以下の通りである。重合体 (ポリ (- カプロラクトン)、澱粉状多糖類、あるいはそれらの混合物が活性剤および吸収剤と共に混合バット中へ混合される。次いで、重合体 / 活性剤 / 吸収剤の混合物は射出モールド成形機のホッパ中へ装填され、重合体の供給業者の文献による技術的助言および射出モールド成形の標準的な方法に従って機械設定ポイントパラメータによって従来の熱可塑材と同様に処理される。主要な処理ポイントは 1600 バールの射出圧力で 60 から 250 のバール温度であり、全体のサイクル時間が当然与えられ (Total cycle time due) て、包装前に均衡温度まで冷却される。

【 0 0 4 3 】

図 1 は形状可変の装置 (形状は WO 97 / 40776 号に記載のように可変である) を示すが、(希望に応じて任意に介在させてもよいが) 異種材料のとげ状突起の必要性はな

い。

【 0 0 4 4 】

ポリ(- カプロラクトン)から作られた図1に示すタイプのインサートが黄体ホルモンの解放を評価するために体内分解手順が実行されると、図2に示すようにシリコンC I D R - BTMインサートと同様の解放特性を示す。

【 0 0 4 5 】

図2は時間の平方根に対する体外での累積黄体ホルモン解放状態を示す。ポリ(- カプロラクトン)から作ったインサート(細い線)あるいはシリコンから作ったインサート(太い線)を示す。

【 0 0 4 6 】

シリコンC I D R - BTMのインサートより表面積の小さいポリ(- カプロラクトン)から作った図1に示すタイプのインサートが牛に投与され、プラズマ黄体ホルモンの濃度を分析するために収集されたプラズマ標本では、図3に示すように僅かにより下位のレベルが観察された。

【 0 0 4 7 】

図3は双方共10%w / wの黄体ホルモンを含有している、表面積が134cm²のシリコンインサートあるいは表面積が105cm²のポリ(- カプロラクトン)のインサートによって腔内処理を2周り行なった後の時間に対する平均的なプラズマの黄体ホルモンの濃度を示す。誤差範囲表示棒(Error bars)は標準的な誤差平均である(シリコンインサートに対してはn = 12, ポリ(- カプロラクトン)インサートに対してはn = 9)。

【 0 0 4 8 】

10%w / wの黄体ホルモンを含有しているポリ(- カプロラクトン)から作られた図1に示すタイプのインサートが6ヶ月間コンポストに貯えられた場合あるいは、黄体ホルモンが何らコンポストに貯えられなかった場合、その後の塊の喪失について図4に示されるように観察された。

【 0 0 4 9 】

図4はコンポストに貯えられた薬剤負荷したインサート()、およびブランクの()ポリ(- カプロラクトン)インサートに対する初期塊の喪失パーセントを時間の経過に対して示している。実線はポリ(- カプロラクトン)製造業者によって供給された販売促進文献によって教示された塊の喪失を示す。誤差範囲表示棒は(n = 2)範囲である。

【 0 0 5 0 】

10%w / wの黄体ホルモンを含有するポリ(- カプロラクトン)から製造した図1に示すタイプのインサートが6ヶ月の期間コンポストに貯蔵された場合、あるいは黄体ホルモンがコンポストにおいて全く貯蔵されない場合の、その後引張り性能の喪失が図5に示されるように観察された。

【 0 0 5 1 】

図5はコンポストに埋没させた薬剤負荷のインサート()およびブランク()のポリ(- カプロラクトン)インサートに対する引張り喪失のパーセントを時間に経過に対して示している。実線は製造業者によって供給された販売促進文献によって教示された引張り性能を示す。誤差範囲表示棒は(n = 2)範囲である。

【 0 0 5 2 】

(前述のWO97/40776号に開示された)シリコンC I D R - BTMインサートに類似の表面積を有するポリ(- カプロラクトン)から作られた図1に示すタイプのインサートが牛に投与され、プラズマの黄体ホルモン濃度を分析するためにプラズマの標本が収集されたところ、類似のレベルが図6に示されるように観察されている。

【 0 0 5 3 】

図6は表面積134cm²()のシリコンインサート、表面積115cm²()のポリ(- カプロラクトン)のインサート、あるいは表面積115cm²()の乳糖のイン

サートを使用して7日間臍内で処理した後のプラズマ黄体ホルモンの濃度を時間の経過に對して示している。最終のプラズマ標本は7日目の取り出し後6時間後に収集した。誤差範囲表示棒は標準的な誤差平均($n = 3$)である。

【0054】

各種の賦形剤を含有するポリ(-カプロラクトン)から作られた図1に示すタイプのインサートがコンポストにおいて6ヶ月に亘って貯蔵された場合、図7に示す塊の喪失が観察された。

【0055】

図7はコンポストに貯蔵された各種のポリ(-カプロラクトン)形成物の初期塊の喪失のパーセントを時間の経過に對して示している。ポリ(-カプロラクトン)(○)、10%w/wの黄体ホルモンを備えたポリ(-カプロラクトン)(△)、12.1%w/w乳糖および10.4%w/wの黄体ホルモンを備えたポリ(-カプロラクトン)(×)、37.2%w/w -シクロデクストリンおよび10.3%w/w黄体ホルモンを備えたポリ(-カプロラクトン)(×)、43.8%w/wヒドロキシプロピル -シクロデクストリンおよび10%w/w黄体ホルモンを備えたポリ(-カプロラクトン)(*)あるいは39.9%w/w -シクロデクトリンおよび9.7%w/w黄体ホルモンを備えたポリ(-カプロラクトン)(○)である。誤差範囲表示棒は($n = 2$)範囲である。

【0056】

多糖類を使用して作られた図1に示すタイプのインサートが牛に投与され、プラズマ黄体ホルモンの濃度分析のためにプラズマ標本が収集された場合、図8に示すレベルが観察された。

【0057】

図8は表面積が 5.8 cm^2 のMater-Biインサートであって20%w/wNaClを添加した場合(○)と添加しない場合(△)とで7日間の臍内処理に続いたプラズマの黄体ホルモン濃度を経過時間に對して示している。エラーバーは($n = 2$)範囲である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

(形状がWO97/40776号に記載のように可変である)形状可変であるが、(希望に応じて任意に介在可能ではあるが)異質材料のとげ状突起の必要性のない装置を示す図である。

【図2】

ポリ(-カプロラクトン)から作られたインサート(細い線)あるいはシリコンから作られたインサート(太い線)の平方根で示す時間に對する体外累積黄体ホルモンの解放を示す図である。

【図3】

双方とも10%w/wの黄体ホルモンを含有する(エラーバーは標準的にエラー平均(シリコンインサートに對しては $n = 12$, ポリ(-カプロラクトン)インサートに對しては $n = 9$ である)表面積 14.3 cm^2 のシリコンインサート(○)あるいは表面積 10.5 cm^2 のポリ(-カプロラクトン)インサート(△)で臍内処理を2周り行なったのに續く平均プラズマ黄体ホルモンの濃度を経過時間に對して示す図である。

【図4】

コンポストに貯蔵した薬剤負荷したもの(○)とブランクのもの(△)のポリ(-カプロラクトン)インサートの初期塊の喪失のパーセントを経過時間に對して示す図である(実線はポリ(-カプロラクトン)のメーカーによって提供された販売促進用文献によって教示されている塊の喪失を示す(エラーバーは($n = 2$)範囲である)図である。

【図5】

コンポストに埋設した薬剤負荷したもの(○)およびブランクのもの(△)のポリ(-カプロラクトン)インサートの引張り性能の喪失のパーセントを経過時間に對して示す図である(実線はメーカーによって提供された販売促進用文献で教示された引張り性能の喪

失を示す) (エラーバーは($n = 2$)範囲である。

【図6】

表面積が 134 cm^2 のシリコンインサート()、表面積 115 cm^2 のポリ(- カプロラクトン)のインサート()、あるいは表面積 115 cm^2 の乳糖のインサート()によって7日間腔内処理の後のプラズマの黄体ホルモンの濃度を時間経過に対して示す図である(最終のプラズマ標本は7日目に取り出した後6時間後に収集された。エラーバーは標準的エラー平均である($n = 3$))。

【図7】

コンポストにおいて貯蔵した各種のポリ(- カプロラクトン)の形成物に対する喪失した初期塊のパーセントを経過時間に対して示す図である(ポリ(- カプロラクトン)()、 $10\% \text{ w/w}$ 黄体ホルモンを備えたポリ(- カプロラクトン)()、 $12.1\% \text{ w/w}$ の乳糖と $10.4\% \text{ w/w}$ の黄体ホルモンとを備えたポリ(- カプロラクトン)()、 $37.2\% \text{ w/w}$ の - シクロデクストリンと $10.3\% \text{ w/w}$ 黄体ホルモンを備えたポリ(- カプロラクトン)(x)、 $43.8\% \text{ w/w}$ のヒドロキシプロピル - シクロデクストリンおよび $10\% \text{ w/w}$ 黄体ホルモンを備えたポリ(- カプロラクトン)(*)あるいは $39.9\% \text{ w/w}$ - シクロデクストリンおよび $9.7\% \text{ w/w}$ 黄体ホルモンを備えたポリ(- カプロラクトン)()。エラーバーは($n = 2$)範囲である。)

【図8】

表面積 58 cm^2 のMater - Biインサートに $20\% \text{ w/w}$ NaClを添加したも()あるいは添加しないもの()で7日間腔内で処理したのに続くプラズマの黄体ホルモン濃度を経過時間に対して示す図である(エラーバーは($n = 2$)範囲である)。